图像分析技术用于微丸包衣膜厚度的在线测量

赵洪波[1]，何高法[1*]，梁学辉[1]，任建兵[1,2]，陈嘉乐[1]
（1. 重庆科技学院，重庆 401331；2. 重庆力为康智能装备有限公司，重庆 401331）

摘要：微丸包衣厚度是包衣质量评价的重要指标之一。为准确测量包衣厚度、提高包衣质量，开发了一种基于图像分析技术的微丸包衣厚度在线测量方法，即通过布置在流化床包衣腔周边的图像获取单元阵列拍摄包衣过程中微丸的实时图像，经图像处理后获得微丸的当前统计学平均直径，最后通过各时间点微丸直径计算适时的平均包衣厚度；针对因微丸粘连而在图像处理中出现伪轮廓的问题，提出了一种“比较坐标法”进行轮廓识别，可准确区别伪轮廓与目标轮廓；与传统的轮廓分离算法相比，“比较坐标法”能最大程度地保留原始轮廓区域的大小。分别使用直径 0.6、1.0 和 1.4 mm 的丸芯在流化床中进行包衣试验，然后测量经历不同包衣时长后颗粒的实时直径和包衣厚度，最后使用显微测量法进行了对比验证。结果表明，该方法能对流化床包衣过程中微丸的包衣厚度进行准确测量。

关键词：图像分析；在线检测；包衣薄膜；图像处理；轮廓识别
中图分类号：R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1347-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.018

Online Measurement of Thickness of Coating Film of Pellets by Image Analysis Technology

ZHAO Hongbo[1], HE Gaofa[1*], LIANG Xuehui[1], REN Jianbing[1,2], CHEN Jiale[1]
(*1. Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331;*
2. Chongqing Li Wei Kang Intelligent Equipment Co., Ltd., Chongqing 401331)

ABSTRACT: Thickness of coating film of pellets is one of the important indicators of quality evaluation. A method for online measurement of coating film thickness based on the image analysis approach was developed in order to accurately assess coating thickness and enhance coating quality. The timely images of the pellets during the coating process were taken by the industrial camera array that was arranged around the cavity of the fluidized bed. The current statistical average diameter of the pellets was obtained by image processing, and then the average thickness of the coating film was calculated. In order to solve the problem of false contours caused by pellet adhesion in image processing, “the comparative coordinate method” was proposed for identifying contours that can accurately distinguish false contours from target contours. Compared with the traditional contour separation algorithm, “the comparative coordinate method” could preserve the size of the original contour region to the greatest extent. Pellet cores with diameters of 0.6, 1.0 and 1.4 mm were used for coating experiments in a fluidized bed. Then, the real time diameter and coating thickness of the particles after different coating time were measured. Finally, the microscopic measurement method was used for comparison and verification. The experimental results showed that the method proposed in this paper could accurately measure the thickness of coating film in a fluidized bed process.

Key Words: image analysis; online inspection; coating film; image processing; contour recognition

收稿日期：2022-01-20
作者简介：赵洪波(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：智能制造及再制造。
通信作者：何高法(1972—)，男，教授，从事精密测量、微机械传感器、制药装备等研究。
E-mail：hegaofa@cqust.edu.cn

对于固体药品制剂而言，包衣质量是衡量药品质量的重要指标之一。药品包衣可起到保护药物避免光、空气的影响，提高生产、包装和运输过程中制剂的物理稳定性，保护药物免受消化液影响，控

制药物释放速度，减小药物不良反应，使药品具有更好的识别性，提高用药安全性等作用[1—2]。包衣质量检测和控制技术是过程质量技术中的重要一环，是实现药品连续生产的关键。在线实时测量包衣薄膜过程可控制包衣速度、提高包衣质量、降低包衣成本、改进加工工艺。

目前，运用于包衣薄膜厚度测量的方法主要有增重法、显微测量法、光谱分析法、图像分析法等。其中，增重法是当前工业生产采用的主流方法，但测量误差较大、精度不高[3]。显微测量法通过对片剂横截面切片进行显微图像处理来获得包衣厚度数据[4]，该方法检测过程烦琐，且为事后测量，不能用于在线分析。光谱分析法主要分为近红外光谱分析法与拉曼光谱分析法。夏春燕等探索了光谱分析法在片剂和颗粒剂上的应用，对包衣厚度在数十到数百微米范围内的样品进行测量[5]。应用光谱分析法检测时需要定标建模，采集大量样本的光谱，获取样本测量参比值，准备工作较为烦琐，多用于物质含量的检测与真伪检测[6]。 图像分析法建立在计算机视觉技术基础之上，通过图像处理算法与机器视觉的结合，获取目标图像中的各种参数。图像分析法具有快速、正确、无损样品等优点，是当下各领域检测研究中的热点方法之一。陈玉洁利用计算机视觉技术与三维重建技术对颗粒外薄膜厚度进行了测量，但仍是离线测量[7]。MARKL 等利用图像分析法完成了对流化床内微丸包衣薄膜厚度的在线测量[8]。但该试验中存在如下问题：①图像采集的视窗易被包衣液滴污染，影响成像效果；②三维空间内微丸之间相互堆叠，增加了图像处理的难度。

除上述方法外，测量包衣薄膜厚度的方法还有太赫兹脉冲成像法、光学相干层析成像法等[9—10]，这些方法在测量包衣薄膜的应用上还处于研究阶段。

本研究提出了一种基于图像处理法的微丸包衣厚度在线测量方法，采用安装在流化床包衣腔上的机械装置拍摄样品颗粒状态，将运动状态的颗粒转换为静止图像，再通过图像处理技术与机械装置的相互协作，来降低图像处理的难度、提高检测精度；同时不影响流化床正常的包衣过程，解决了动态测量中视窗污染与微丸重叠问题。该方法适合用于微丸类（粒径从数百微米至数毫米）固体制剂，分辨率较高，可达到微米级，且能实现对包衣过程中的微丸薄膜厚度进行实时测量。

1　仪器与试药

MV-HS130GM 型工业相机及 BT-118C5028MP5 型镜头（维视数字图像技术有限公司，分辨率为 1 280×1 024，像素尺寸为 4 μm×4 μm，靶面积为 5.37 mm×4.04 mm；镜头焦距为 50 mm）；DPL- Ⅱ型流化床（重庆力耘喷嘴有限公司）；E-1010 型喷金机和 S-3700N 型扫描电镜（日本日立公司）。

粒径分别为 0.6 和 1.0、1.4 mm 的空白丸芯，由微晶纤维素（山东嘉珂生物科技有限公司，型号 PH-101）和普通玉米淀粉（山东恒仁工贸有限公司）混合制成；包衣液为 1% 羟丙甲纤维素（HPMC，安徽山河药用辅料股份有限公司，型号为 SHE5）水溶液。

2　方法与结果

2.1　降噪处理

工业相机获取图像时噪声来源主要包括 2 个方面：①传感器数据传输时产生的噪声；②光照下底板上产生的阴影与反光点。测量时，首先要进行降噪处理，目前数字图像的降噪处理算法主要有均值滤波、中值滤波和高斯滤波[11—12]。

均值滤波通过构建均值卷积核（mean kernel）对图像做卷积运算，见式①。

$$\text{mean kernel}=\frac{1}{H\times W}[1]_{H\times W} \qquad ①$$

式中，H、W 分别表示卷积核的行和列，$[1]_{M\times N}$ 表示 H 行和 W 列全为 1 的矩阵。

中值滤波则是将 $M\times N$（表示 M 行 $\times N$ 列）领域范围内的像素值进行大小排列，将中位数作为中心点的像素值。

高斯滤波通过构建高斯卷积算子进行滤波，首先是构建高斯矩阵，见式②和③。

$$\text{Gauss matrix}=[\text{Gauss}(r,c,\sigma)] \qquad ②$$

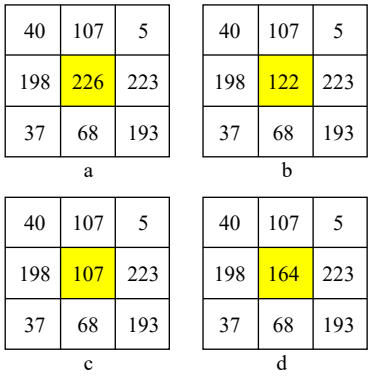
$$\text{Gauss}(r,c,\sigma)=\frac{1}{2\pi\sigma^2}e^{-\frac{(r-\frac{H-1}{2})^2+(c-\frac{H-1}{2})^2}{2\sigma^2}} \qquad ③$$

式中，Gauss matrix 表示由高斯函数构成的高斯矩

阵；Gauss（r,c,σ）表示高斯函数，r、c 代表索引位置，其中 $0 \leqslant c \leqslant W-1$，$0 \leqslant r \leqslant H-1$，且 r、c 为整数，σ 表示标准差，H、W 分别代表行、列，为奇数。然后归一化得到高斯卷积核（Gauss kernel），见式④。

$$\text{Gauss kernel}=\text{Gauss matrix}/\text{SUM}(\text{Gauss matrix}) \quad ④$$

在上述滤波方式中，中值滤波、均值滤波处理方式较为简单，运算速度较快，但精准度较低；高斯滤波根据周围像素点与目标像素点之间的距离进行权重分配，所得图像更加平滑。如图 1 所示：假设某原始图像中心点的像素值为 226（如图 1a 所示），分别对中心点像素进行均值滤波、中值滤波、以及高斯滤波，其中心像素值从 226 分别变为 122、107、164，可见高斯滤波所得的像素值更接近原始像素值，因此优选高斯滤波对图像进行降噪处理。



a：原始图像的像素值，b：均值滤波处理结果，c：中值滤波处理结果，d：高斯滤波处理结果

图 1　滤波方法比较图

Fig.1　Comparison of Filtering Methods

2.2　图像二值化及边缘检测

首先通过灰度阈值（G）分割，对图像进行二值化处理。经二值化处理后的图像会去除微丸本身光泽对像素值的影响，提高边缘检测的效率，减少微丸表面出现伪边缘的情况。G 的表达式见式⑤。

$$G=\frac{I_{back}+I_{max}}{2} \quad ⑤$$

式中，I_{back} 为背景灰度值，I_{max} 为目标最大灰度值。背景灰度值为 0，目标灰度值由中间向边缘处递减，利用 G 结果进行分割会出现目标边缘缩小的问题；对已知尺寸的标定物在设定 G 下进行二值化分割，再通过比较获得理论值与测量值的差值 Δδ，将 Δδ 与理论值的比值作为设定 G 的补偿系数。通过相机镜头的焦距（f）、工作距离（W_d）及相机靶面积尺寸，照式⑥计算出视场范围（FOV）。

$$\text{FOV}=\frac{W_d\times(H)\text{ 或 }(V)}{f} \quad ⑥$$

式中，H 和 V 分别为相机靶面积的水平长度与垂直长度，f 为镜头焦距。取 H=5.37 mm、W_d=110 mm 和 f=50 mm，计算得 FOV=11.814 mm，理论光学放大倍率为 H/FOV=0.455；利用直径为 1 mm 的球形标定物进行测试，测得实际放大倍率为 0.566，补偿系数 Δδ=0.24。

然后，利用 Canny 边缘检测算子对经二值化处理后的图像进行边缘检测。在边缘检测过程中，进行了高斯降噪与非极大值抑制，后者能有效去除伪边缘，但存在丢失边缘的情况[13]。根据 Canny 算子中的非极大值抑制方法，在沿某一像素梯度方向上，当一像素点在领域内的幅值大于它前一像素点和后一像素点的幅值时，则该像素点为边缘点。假设在某一像素梯度方向上存在 3 个像素点（如图 2 所示的 A、B、C），其像素强度分别为 E_A、E_B 和 E_C，当 $E_B>E_A$ 且 $E_B>E_C$ 时，B 点为领域内的极大值点，被视为边缘点保留下来，但当 $E_B=E_A$ 而 $E_B>E_C$ 或 $E_B>E_A$ 而 $E_B=E_C$ 时，B 为领域内极大值点，也应被视为边缘点但却未被保留，从而导致部分边缘点缺失。

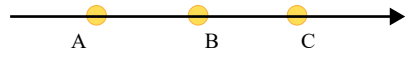


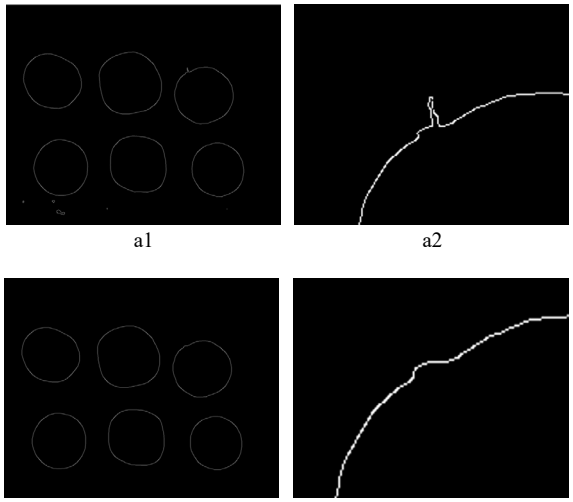
图 2　像素梯度方向示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Pixel Gradient Direction

在检测过程中，拍摄环境中的污点、灰尘、毛刺等会形成噪声轮廓，干扰目标对象的获取，影响测量精度，同时 Canny 算子自身的缺陷会导致边缘轮廓出现像素点缺失的现象。这种现象导致进行轮廓面积计算时，轮廓边缘会被判定成一条线，而不是一个封闭区域，得到的轮廓面积为 0。为解决这

个问题，本研究在边缘轮廓提取之前添加了形态学开运算；开运算的实质是先以 $M\times N$ 的矩阵核对目标对象进行腐蚀运算，再以相同的矩阵核对目标对象进行膨胀运算，开运算能达到去噪以及平滑目标图像边界的作用[14]。

通过开运算处理后的图像，污渍、灰尘等噪声均被过滤掉；由毛刺、Canny 算法缺陷导致的边缘轮廓畸形以及间断问题均得到优化，对比结果如图 3 所示。



a1　　a2

b1　　b2

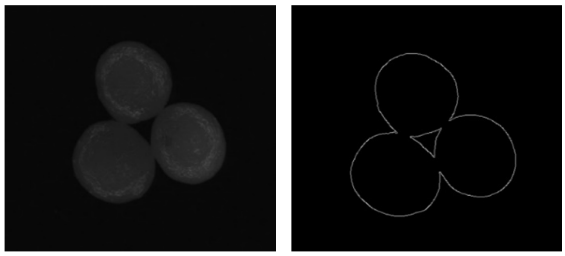
a：未经开运算处理图像的整体图（a1）和局部轮廓图（a2），b：经开运算处理图像的整体图（b1）和局部轮廓图（b2）

图 3　对比图

Fig.3　Contrast Figures

2.3　微丸颗粒黏接处理算法

在实际生产检测时，检测的微丸数量较多，常拍摄到相互黏接的微丸的图像（如图 4 所示）。相互黏接的微丸间会形成封闭的黏接轮廓，使用常用算子对这类问题进行边缘检测时，会出现以下 2 种情况。①若提取所有轮廓，黏接轮廓与微丸外部轮廓均会被检测出，但无法将外部轮廓与黏接轮廓进行分离，也无法判定是黏接轮廓还是微丸外部轮廓。②若只提取外部轮廓，则会导致微丸的真实面积偏大，这是由于外部轮廓范围内包括不属于微丸本身的黏接轮廓面积。



a　　b

a：拍摄实物图，b：边缘检测图像

图 4　微丸黏接图

Fig.4　Diagrams of Pellet Adhesion

微丸的真实面积应为微丸外部轮廓与黏接轮廓的差值，上述 2 种情况均会导致微丸面积的计算结果不准确。常用的方法是通过图像分割技术对黏接微丸进行轮廓分割，使图像中不出现内部轮廓；但在进行轮廓分割的同时，会导致微丸轮廓的真实面积减小。为保证测量的准确性，在计算微丸面积时需要检测所有的轮廓，并将微丸外部轮廓与内部黏接轮廓进行准确区分。

为解决识别内外轮廓的问题，本研究提出了“比较坐标法”。该算法主要原理为：利用轮廓检测算法将所检测到的边缘划分成独立的轮廓，在数字图像中，每个轮廓由一组二维数组表示，这些二维数组代表着该轮廓上每个边缘点的坐标［x，y］。如图 5 所示的 2 个轮廓，若轮廓 A 被轮廓 B 完全包围，则必存在下列关系（式⑦）。

$$\begin{aligned} &MAX(B_x) > MAX(A_x)\\ &MAX(B_y) > MAX(A_y)\\ &MIN(B_x) > MIN(A_x)\\ &MIN(B_y) > MIN(A_y) \end{aligned} \qquad ⑦$$

式中，(A_x)、(B_x) 分别表示轮廓 A、B 在 X 轴上的坐标值，(A_y)、(B_y) 分别为轮廓 A、B 在 Y 轴上的坐标值；$MAX(B_x)$ 为轮廓 B 在 X 轴上的最大值，$MAX(B_y)$ 为轮廓 B 在 Y 轴上的最大值；$MIN(B_y)$ 为轮廓 B 在 Y 轴上的最小值，$MIN(B_x)$ 为轮廓 B 在 X 轴上的最小值。轮廓 A 的描述同上。

利用冒泡排序法提取每个轮廓在 X 和 Y 轴方向上的最大值（X_{max}、Y_{max}）与最小值（X_{min}、Y_{min}），组成 4 个一维数组 A、B、C、D，见式⑧。

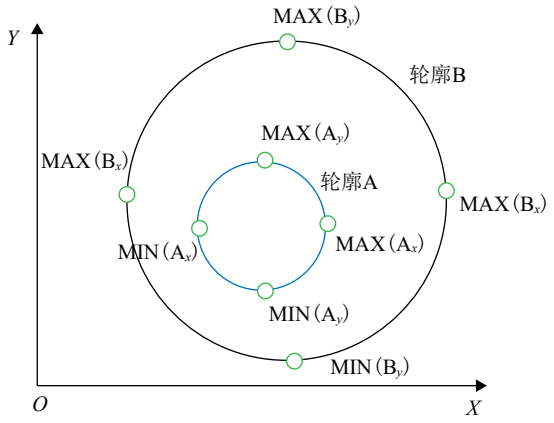
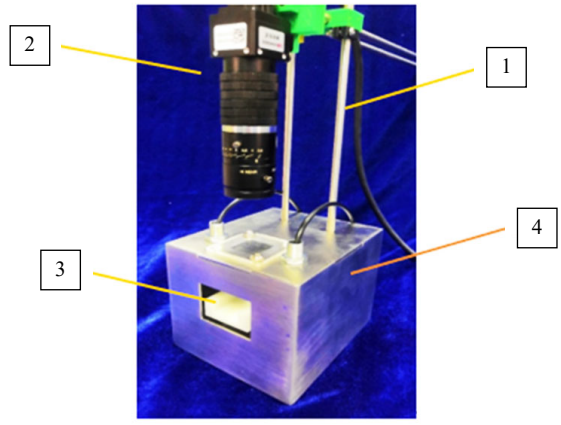


图 5 包围轮廓示意图

Fig.5 Diagram of Enveloped Outline



1－相机支架；2－工业相机；3－样品承载板；4－外壳

图 6 检测装置

Fig.6 Diagram of Detection Device

$$A=[X_{max1}, X_{max2}, X_{max3}\cdots]$$
$$B=[Y_{max1}, Y_{max2}, Y_{max3}\cdots]$$
$$C=[X_{min1}, X_{min2}, X_{min3}\cdots]$$
$$D=[Y_{min1}, Y_{min2}, Y_{min3}\cdots] \quad ⑧$$

式⑧中，A、B、C、D 这 4 个数组中的下标 1、2、3……分别表示图像中各个轮廓的标号，通过依次遍历 4 个数组中各个轮廓的最值，循环比较不同轮廓之间的 X、Y 轴的最大值与最小值，若同时满足式⑦中的 4 种比较关系，则可证明存在内部轮廓；计算内部轮廓与外部轮廓面积的差值，可得到真实的微丸轮廓面积。

对图 5 所示颗粒图像进行分析，可以得到其外部轮廓坐标中 MAX（X_1）为 1 140，MAX（Y_1）为 784，MIN（X_1）为 827，MIN（Y_1）为 470；内部轮廓坐标中 MAX（X_2）为 997，MAX（Y_2）为 670，MIN（X_2）为 935，MIN（Y_2）为 616。满足式⑦所述关系，并分别提取出外部轮廓面积为 60 532 个像素点，内部轮廓面积为 1 295 个像素点。

2.4 试验及数据处理

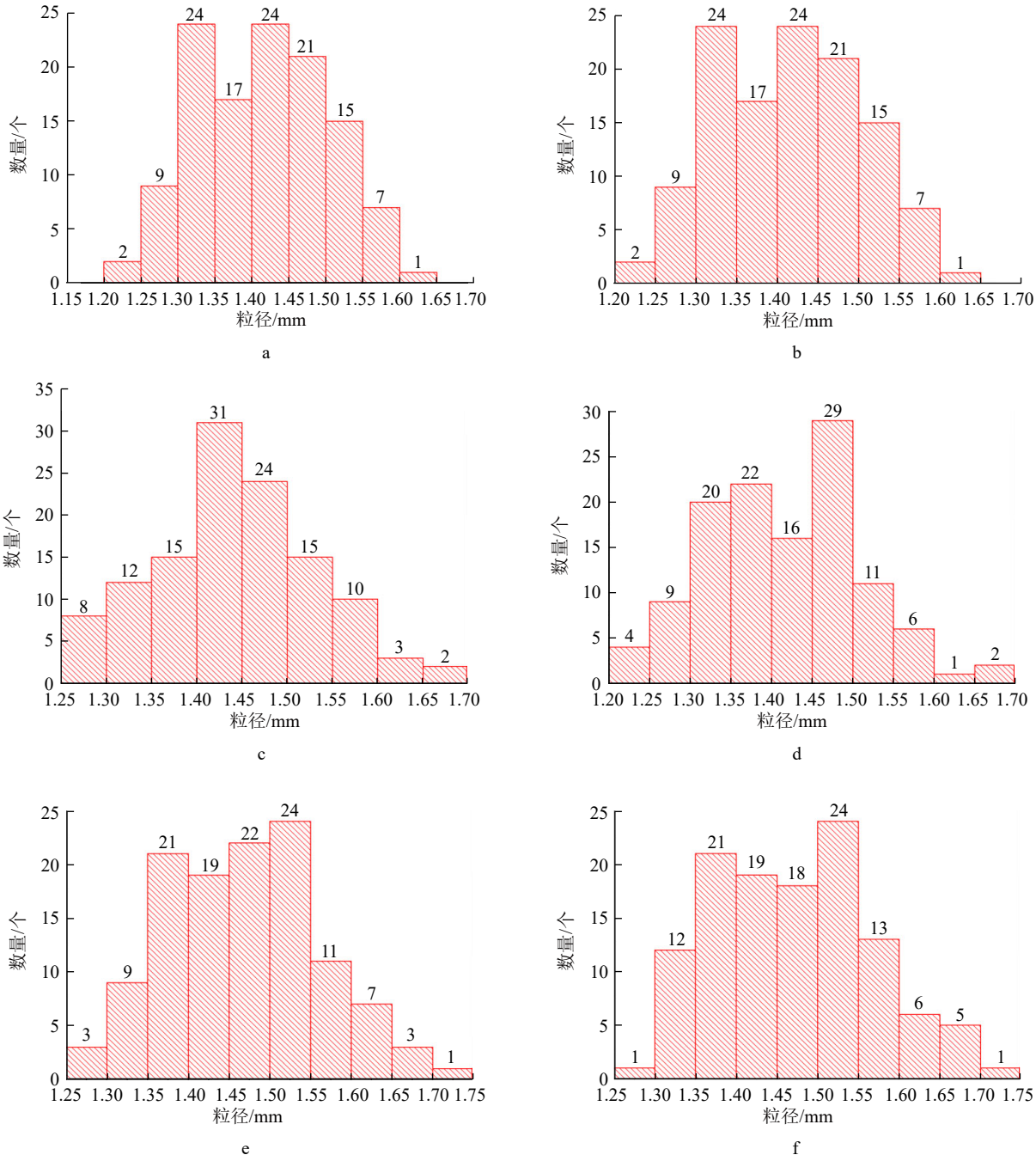
首先制作了图像采集装置（如图 6 所示），该装置包含相机支架、工业相机、样品承载板、外壳，以及气动缸、光源（图 6 中未标识）。相机通过支架放置于样品上方，镜头距离样品 110 mm。

为了验证该测量方法的有效性，使用平均粒径为 1.4 mm 的空白丸芯颗粒，在流化床中进行包衣试验（采用 HPMC 溶液包衣）。用温水 400 ml 制备 1%的 HPMC 溶液，将丸芯置包衣腔内，在进风温度 60 ℃、雾化压力 0.02 MPa 下喷入 HPMC 溶液进行包衣，每隔 30 min 进行一次随机取样，共取 7 组样品，每次取样的样本容量 n 由式⑨计算得到。

$$n=\frac{Z_{\frac{\alpha}{2}}^2\sigma^2N}{\Delta_x^2N+Z_{\frac{\alpha}{2}}^2\sigma^2N} \quad ⑨$$

式中，设定置信度为 95%，则 α=0.05，分位数$Z_{\frac{\alpha}{2}}$=1.96；样本方差 σ^2=0.008 1，由初次试验测量得到；允许误差 Δx=0.02；样本总量 N 未知，但由于 Δ_x^2N 远大于$Z_{\frac{\alpha}{2}}^2\sigma^2N$，因此分母近似为 Δ_x^2N，求得 n=78，因此样本容量至少为 78，为保证试验的准确性，取样本容量 n=120。

试验测得的样品总体粒度分布规律如图 7 所示。由图 7 可以看出，所有时间点取样颗粒的粒径均基本成正态分布。颗粒平均粒径的变化量即为薄膜厚度的增长量。各取样时间点颗粒直径及其包衣参数如表 1 所示。另外使用粒径为 0.6 和 1 mm 的丸芯做了相同试验。结果显示，粒径 0.6 mm 的丸芯包衣 30、60、90、120、150 和 180 min 时，平均粒径分别为 0.631、0.640、0.616、0.651、0.653、0.655 mm；粒径 1 mm 的丸芯在上述包衣时间的平均粒径分别为 1.018、1.027、1.032、1.047、1.053、1.055 mm。以包衣 30 min 时微丸的粒径为基准，粒径 0.6 mm



a ～ f：包衣 30、60、90、120、150 和 180 min 时的粒度分布图

图 7　1.4 mm 丸芯包衣不同时间所得微丸的粒度分布图

Fig.7　Particle Size Distribution Diagrams of Pellets with 1.4 mm of Pellet Cores Coating for Different Time

的丸芯在包衣 60、90、120、150 和 180 min 后包衣薄膜的厚度分别为 4.2、7.5、10.0、11.0 和 12.0 μm，粒径 1 mm 的丸芯在同样时间点的包衣薄膜厚度分别为 4.5、7.0、14.5、17.5 和 18.5 μm。

上述试验结果表明：粒径 1.4 mm 的空白丸芯在经过不同时间包衣后，其粒度分布在 α=0.05 的水平下均显著呈正态分布，说明以统计平均粒径的增长量作为包衣薄膜的增长量，具有可行性；同时，

本方法能对采用粒径 0.6 ～ 1.4 mm 丸芯的微丸的包衣厚度进行测量。由于用于制粒机生产的丸芯粒径范围有限，故本研究未对更大或更小尺寸的丸芯颗粒的包衣厚度进行测量。

上述试验已经检验了本研究提出的测量方法的可行性与适用性，为进一步确保本方法的准确性，利用扫描电镜测量微丸直径，并进行了对比分析。由于样品体积过小会导致制作扫描样品的难度增大，因此选用 1.4 mm 丸芯制备的包衣微丸（包衣 60 min）作为扫描样品。利用刻刀去除样品表面的部分包衣层，暴露出部分丸芯基体，使其与包衣表层形成“阶梯”状。将制成的样品进行喷金处理，然后在扫描电镜下观察，其结果见图 8。

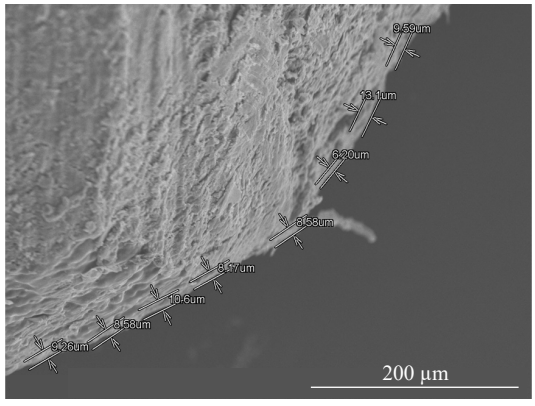


图 8 扫描电镜下的包衣层厚度测定结果（×250）
Fig.8 Thickness Determination Results of Coating Layer under Scanning Electron Microscope（×250）

在“阶梯”上分别取 8 个不同位置直接测量包衣层的厚度，结果分别为 9.6、13.1、6.2、8.6、8.2、10.6、8.6 和 9.3 μm，计算得平均包衣厚度为 9.3 μm。之前利用图像分析法测得的平均包衣厚度为 11.0 μm（见表 1），两者相差 1.7 μm，误差为 15.4%，证明图像分析具有较高的测量准确性。

3 讨论

本研究提出了一种基于图像分析法的微丸包衣薄膜厚度在线测量方法，通过测量微丸的统计平均粒径的增长量作为整体包衣薄膜厚度的增长量；并且针对微丸黏接问题，本研究提出了一种轮廓识别算法，该算法与现有轮廓分割算法的区别在于：现有轮廓分割算法主要通过形态学变换对边缘轮廓进行分割，以达到每个轮廓独立的目的；本方法主要用于轮廓的分类，将轮廓分为目标轮廓与多余轮廓，再进行相应的计算，分类过程中并不会改变原有轮廓的大小。微丸的包衣厚度本身较薄，若采用传统的图像分割算法，会导致目标的轮廓缩小，进而导致测量出的尺寸较原始尺寸偏小；而采用本研究所提出的“比较坐标法”对轮廓进行先分类再计算，不会改变图像中目标轮廓的大小，从而能避免伪轮廓问题，获得更准确的微丸面积值。

表 1 1.4 mm 丸芯包衣不同时间所得微丸的参数表
Tab.1 Parameter Table of Pellets with 1.4 mm of Pellet Cores Coating for Different Time

包衣时间/min	平均粒径/mm	σ^2	平均包衣厚度/μm
0	1.407	0.008 1	–
30	1.414	0.007 8	3.5
60	1.429	0.008 9	11.0
90	1.442	0.007 8	17.5
120	1.463	0.008 7	28.0
150	1.470	0.008 5	31.5
180	1.474	0.009 3	33.5

参考文献：

[1] SANDOVAL P, FERRIZZI D, TECKOE J, 等. 应用防潮型薄膜包衣增强片剂使用期间的稳定性[EB/OL]. https://www. colorcon. com/cn/markets/pharmaceuticals/46-opadry-amb-ii/2256-aaps-2016-utilization-of-a-moisture-barrier-film-coating-to-enhance-in-use-tablet-stability.

[2] 袁春平, 区淑蕴, 侯惠民. 膜控释药片剂的包衣技术研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(2): 139-147.

[3] PIETSCH S, PETER A, WAHL P, *et al*. Measurement of granule layer thickness in a spouted bed coating process via optical coherence tomography [J]. *Powder Technol*, 2019, **356**: 139-147.

[4] 陆庆华, 陈玉洁, 严盈富. 薄膜包衣厚度测量方法分析[J]. 南昌航空大学学报: 自然科学版, 2014, **28**(4): 76-82.

[5] 夏春燕, 徐芳芳, 张 欣, 等. 近红外光谱分析技术快速测定天舒片的包衣薄膜厚度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, **26**(1): 118-124.

[6] CHEN H, LIN Z, TAN C. Fast quantitative detection of

sesame oil adulteration by near-infrared spectroscopy and chemometric models [J]. *Vib Spectrosc*, 2018, **99**: 178-183.

[7] 陈玉洁. 基于计算机视觉的外膜厚度测量方法的研究[D]. 南昌: 南昌航空大学硕士学位论文, 2015.

[8] MARKL D, WAHL P, PICHLER H, *et al*. Characterization of the coating and tablet core roughness by means of 3D optical coherence tomography [J]. *Int J Pharm*, 2018, **536**(1): 459-466.

[9] PEI C, LIN H, MARKL D, *et al*. A quantitative comparison of in-line coating thickness distributions obtained from a pharmaceutical tablet mixing process using discrete element method and terahertz pulsed imaging [J]. *Chem Eng Sci*, 2018, **192**: 34-45.

[10] WOLFGANG M, PETER A, WAHL P, *et al*. At-line validation of optical coherence tomography as in-line/at-line coating thickness measurement method [J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**: 118766.

[11] 吴建华, 李迟生, 周卫星. 中值滤波与均值滤波的去噪性能比较[J]. 南昌大学学报: 工科版, 1998, **20**(1): 32-35.

[12] 谢勤岚. 图像降噪的自适应高斯平滑滤波器[J]. 计算机工程与应用, 2009, **45**(16): 182-184.

[13] 凌凤彩, 康　牧, 林　晓. 改进的Canny边缘检测算法[J]. 计算机科学, 2016, **43**(8): 309-312.

[14] 杨　琨, 曾立波, 王殿成. 数学形态学腐蚀膨胀运算的快速算法[J]. 计算机工程与应用, 2005, **41**(34): 54-56.

(上接第1338页)

[12] VENKATARAMAN S, REDDY P P, SATYANARAYANA B, *et al*. Process for preparing aripiprazole hydrate: US, 20050277650 [P]. 2005-04-19.

[13] ETTEMA G J, WESTHEIM R, KALMOUA F. Crytalline aripiprazolesolvates: US, 2006142299 [P]. 2006-05-26.

[14] TAKUJI B, SATOSHI A, JUNICHI K, *et al*. Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof: US, 9359302 [P]. 2016-06-07.