I582408

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I582408 B

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：101131282 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 08 月 28 日

(51)Int. Cl.： *G01N21/84 (2006.01)*

(30)優先權：2011/08/29 美國 61/528,589

2011/09/30 美國 61/542,058

2012/08/20 美國 61/691,211

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：米爾內 葛萊漢F MILNE, GRAHAM F. (GB)；福瑞恩德 爾維 FREUND, ERWIN (DE)；史密斯 萊恩L SMITH, RYAN L. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6082205 US 2005/0248765A1

審查人員：林永昌

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：45 共 147 頁

(54)名稱

用於非破壞性檢測－流體中未溶解粒子之方法及裝置

METHODS AND APPARATI FOR NONDESTRUCTIVE DETECTION OF UNDISSOLVED PARTICLES IN A FLUID

(57)摘要

本文中揭示之裝置、方法及電腦程式產品可用以非破壞性檢測一器皿中之一流體中的諸如玻璃碎片及/或蛋白質聚集體之未溶解粒子，該流體諸如但不限於含有一藥物之一流體。

The apparati, methods, and computer program products disclosed herein can be used to nondestructively detect undissolved particles, such as glass flakes and/or protein aggregates, in a fluid in a vessel, such as, but not limited to, a fluid that contains a drug.

指定代表圖：

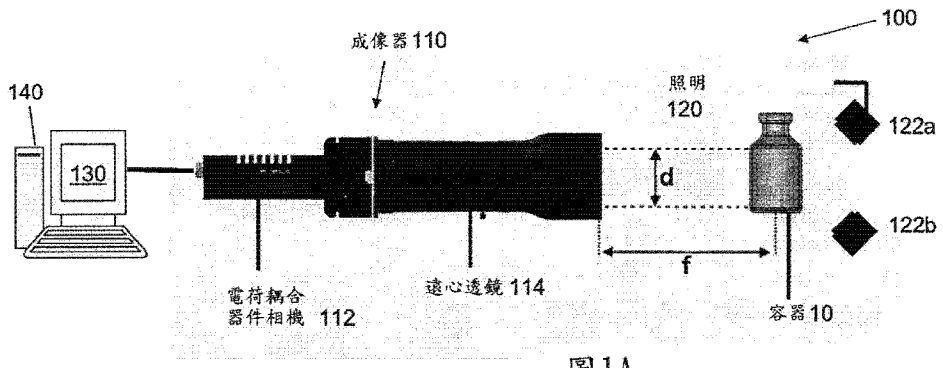


圖1A

符號簡單說明：

10・・・透明容器

100・・・視覺檢查單元

110・・・成像器

112・・・電荷耦合器件(CCD)/感測器

114・・・遠心透鏡

120・・・照明系統

122a・・・光源

122b・・・光源

130・・・處理器

140・・・記憶體

發明專利說明書

公告本

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：101131282

※ 申請日：101.8.28　　※IPC 分類：G01N 21/84 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

用於非破壞性檢測-流體中未溶解粒子之方法及裝置

METHODS AND APPARATI FOR NONDESTRUCTIVE DETECTION OF UNDISSOLVED PARTICLES IN A FLUID

二、中文發明摘要：

本文中揭示之裝置、方法及電腦程式產品可用以非破壞性檢測一器皿中之一流體中的諸如玻璃碎片及/或蛋白質聚集體之未溶解粒子，該流體諸如但不限於含有一藥物之一流體。

三、英文發明摘要：

The apparati, methods, and computer program products disclosed herein can be used to nondestructively detect undissolved particles, such as glass flakes and/or protein aggregates, in a fluid in a vessel, such as, but not limited to, a fluid that contains a drug.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（1A）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10	透明容器
100	視覺檢查單元
110	成像器
112	電荷耦合器件(CCD)/感測器
114	遠心透鏡
120	照明系統
122a	光源
122b	光源
130	處理器
140	記憶體

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）

六、發明說明：

【先前技術】

為了特性化藥物產品之給定配方的品質，各種類型之粒子之間的差異為重要的。舉例而言，差異之低特異性可能將諸如玻璃薄片之物件混淆為蛋白質微粒物質。需要差異系統之高特異性以便在決定配方時提供準確決定。在無關於特定藥物產品中之粒子的類型之資訊的情況下，可能難以恰當地配製藥物產品。

不幸地，習知粒子檢測技術不適合用於檢測蛋白質聚集體及其他小的及/或精細粒子。人類檢查員通常不能檢測小於約100微米之粒子。自動檢查技術通常為破壞性的；亦即，其涉及自其容器移除經檢查之流體，此通常使流體不適合用於治療使用。另外，習知非破壞性檢查系統僅使用容器之單一快照以判定粒子是否存在，此經常導致不精確粒子大小量測及/或粒子計數。習知檢查技術亦可涉及破壞較精細粒子(諸如蛋白質聚集體)。舉例而言，使瓶裝流體以高速(例如，2000 rpm或更多歷時若干秒)自旋可撕開流體中之蛋白質聚集體。

【發明內容】

本文中所揭示之技術的一個實施例係關於一種用於非破壞性檢測至少部分以流體(諸如含水流體、乳液、油、有機溶劑)填充之器皿中之粒子(亦即，未溶解粒子)的裝置。如本文中所使用，術語「檢測」理解為包括檢測、特性化、區分、區別或識別粒子之存在、數目、位置、識別

碼、大小、形狀(例如，伸長率或圓度)、顏色、螢光、對比度、吸收性、反射率或其他特性，或此等特性中之二個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個或更多之組合。在說明性實施例中，裝置包括獲取表示流體中之粒子之軌跡的時間序列資料之一成像器。可操作地耦接至成像器之記憶體儲存時間序列資料，且可操作地耦接至記憶體之處理器檢測及/或識別粒子。更具體而言，處理器反轉時間序列資料之時間次序以形成反轉時間序列資料；自反轉時間序列資料估計粒子之軌跡；及基於軌跡判定粒子之存在或類型。如本文中所定義，反轉時間序列資料包括以相反時間次序配置之時間序列資料的圖框，使得最後發生之事件首先出現(且反之亦然)。

其他實施例包括一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的方法及對應電腦程式產品。實施該方法涉及(例如)藉由處理器反轉表示流體中之粒子之軌跡的時間序列資料之時間次序以形成反轉時間序列資料，該處理器執行編碼於電腦程式產品之非揮發性記憶體中的指令。該方法進一步包括自反轉時間序列資料估計粒子之軌跡，接著基於軌跡檢測及/或識別粒子。

另一實施例為一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的裝置，該裝置涉及：

(a) 至少兩個成像器，其經定位以自不同視角使該粒子成像，每一成像器經組態以獲取該流體中之該粒子

的一或多個二維影像；

(b) 一記憶體，其可操作地耦接至該成像器且經組態以儲存該時間序列；及

(c) 一處理器，其可操作地耦接至該記憶體且經組態以藉由以下操作來檢測該粒子：

(i) 組合來自該至少三個成像器之該等二維影像以判定指示該器皿中之該粒子的位置之三維資料；及

(ii) 至少部分基於該三維資料檢測該粒子。

亦涵蓋一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的方法，該方法包含：

(a) 使用至少兩個成像器以自不同視角使該粒子成像以各自獲取該流體中之該粒子的各別一或多個二維影像；

(b) 組合來自該至少兩個成像器之該等二維影像以判定指示該器皿中之該粒子的位置之三維資料；及

(c) 至少部分基於該三維資料檢測該粒子。

本發明之其他實施例包括一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之(一或多個)透明或反射性物件(例如，玻璃薄片)的裝置、方法及電腦程式產品。成像器獲取表示隨時間而變之自該器皿中的複數個空間位置反射之光的資料，且將資料儲存於可操作地耦接至成像器之記憶體中。可操作地耦接至記憶體之處理器可能回應於編碼於電腦程式產品中之指令而基於該資料藉由識別用於由該資

料表示的複數個位置中之每一位置之反射光的各別最大量來檢測物件(例如，玻璃薄片)。處理器接著基於反射光之各別最大量超過預定值之空間位置的數目來判定器皿中之物件(例如，玻璃薄片)的存在或缺乏。

本發明之另一實施例為一種對至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子進行非破壞性計數及定大小的方法。該方法涉及：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之器皿中之粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊；

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i) 該表觀粒子大小群體資訊及

(ii) 指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈之校準群體資訊。

本發明之另一實施例為一種用於對至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子計數及定大小的裝置，該裝置包括經組態以執行以下操作之至少一處理器：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之該器皿中之該等粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊；

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i) 該表觀粒子大小群體資訊及

(ii) 指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈之校準群體資訊。

本發明之進一步實施例為一種用於對至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子進行非破壞性計數及定大小的電腦程式產品，該電腦程式產品包含非揮發性機器可讀指令，該等指令在由處理器執行時使該處理器執行以下操作：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之該器皿中之該等粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊；

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i) 該表觀粒子大小群體資訊及

(ii) 指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈之校準群體資訊。

本發明之進一步實施例為一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的方法，該方法包括：

(a) 使用至少一成像器以使該粒子成像；

(b) 處理該影像以判定指示該器皿中之該粒子之位置的位置資料；

(c) 至少部分基於該位置資料檢測該粒子，其中至少部分基於位置資料檢測該粒子包括識別該器皿之一子區中的該粒子之存在；

(d) 當該粒子定位於該器皿之該子區中時使用一感測器以判定該粒子之一特性；

(e) 產生指示該所判定特性之粒子特性資料；及

(f) 使該粒子特性資料與識別該粒子之資料相關聯。

本發明之進一步實施例為一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的裝置，該裝置包括：

(a) 至少一成像器，其經定位以使該粒子成像；

(b) 至少一感測器，其經組態以當該粒子定位於該器皿之子區中時判定該粒子之一特性；

(b) 至少一處理器，其可操作地耦接至該至少一成像器及該感測器且經組態以：

處理該影像以判定指示該器皿中之該粒子之位置的位置資料；

至少部分基於該位置資料檢測該粒子且識別該器皿之一子區中之該粒子的存在；

當該粒子定位於該器皿之該子區中時使用來自該感測器之一信號以判定該粒子之一特性，

產生指示該所判定特性之粒子特性資料；及

使該粒子特性資料與識別該粒子之資料相關聯。

本發明之另一實施例為一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的裝置，其中該器皿包括繞著一縱向軸線安置之一透明管狀器皿壁，該裝置包括：一成像器，其經組態以獲取該流體中之粒子的一或多個影像，該成像器包括經定位以使該粒子成像至感測器上之至少一成像光學元件；一照明源，其至少部分定位於穿過該器皿且實質上與該器皿之該縱向軸線垂直的一平面內，該照明源經配置以實質上消除自該源發射之光線的存在，該等光線自該器皿壁之一表面反射或折射且由該至少一光學元件成像至該感測器上。

本發明之另一實施例為一種用於非破壞性檢測至少部分以流體填充之器皿中之未溶解粒子的方法，其中該器皿包含繞著一縱向軸線安置之一透明管狀器皿壁，該方法包含：使用成像器獲取該流體中之粒子的一或多個影像，該成像器包含經定位以使該粒子成像至感測器上之至少一成像光學元件；及以照明源照明該器皿，該照明源至少部分

定位於穿過該器皿且實質上與該器皿之該縱向軸線垂直的一平面內，該照明源經配置以實質上消除自該源發射之光線的存在，該等光線自該器皿壁之一表面反射或折射且由該至少一光學元件成像至該感測器上。

與其他粒子檢測系統及技術不同，本發明系統及技術非破壞性地操作-不需要自器皿移除流體來檢測、計數及識別器皿中之粒子。因此，本發明系統及技術可用以研究在長時間跨度(例如，幾分鐘、幾小時、幾天、幾個月或幾年)內粒子、流體及器皿之改變及互動。另外，本發明系統及技術不必涉及或導致器皿中之甚至較精細粒子(諸如小蛋白質聚集體)的破壞。其亦俘獲時間序列資料，亦即，表示移動流體中之粒子之軌跡的資料。因為本發明系統使用器皿之時間序列資料以代替單一圖框快照，所以其可較精確地估計器皿中之粒子的數目及粒子大小。其亦可自粒子之運動導出關於每一粒子之更多資訊，諸如粒子形態及粒子組成。舉例而言，降落粒子傾向於比上升粒子緻密。

上述概述僅為說明性的，且不意欲以任何方式限制。除上文所描述之說明性態樣、實施例及特徵之外，其他態樣、實施例及特徵將參考以下圖式及詳細描述而變得顯而易見。

【實施方式】

併入本說明書中且構成本說明書之一部分的隨附圖式說明所揭示技術之實施例且連同描述用以解釋所揭示技術之

原理。

圖1A展示經組態以非破壞性地檢測及/或識別至少部分以流體填充之透明容器10中之粒子的例示性自動視覺檢查單元100，該流體諸如由美國食品及藥物管理局規定之含有蛋白質之醫藥組合物、藥物、生物技術產品、飲料及其他半透明流體。

儘管在典型實施例中，粒子之存在或缺乏的檢測可藉由觀看外部非均一之容器的部分(例如，跟座)來實現以用於粒子特性化量測(諸如計數及定大小)，但可能有必要經由容器之實質上均一垂直壁來看粒子以便減輕失真。此對最小填充容積具有暗示，因為對單元100可見之容器10中的流體之顯而易見的二維橫截面必須具有適當面積以提供可使用統計。所需填充容積取決於容器之圓直徑(容器愈小，所需填充容積愈少)。在各種實施例中，容器之內部容積可為至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%以流體填充。

在各種實施例中，本文中所描述之粒子檢測技術本質上為光學的。因此，在一些實施例中，容器10之壁在照明波長處足夠透明以允許其中含有之液體的視覺化。舉例而言，在一些實施例中，容器10可自透明硼矽酸玻璃製成，但可使用其他合適材料。器皿內含有之流體的渾濁度亦為重要的，且應足夠低以允許所要視覺化程度。在一些實施例中，實施例，流體具有在0至100 NTU(濁度單位

(Nephelometric Turbidity Unit))，較佳0至20 NTU，且更佳0至10 NTU之範圍中的渾濁度。可發現用於渾濁度量測之標準實踐，例如，EPA Guidance Manual, Turbity Provisions第3章(1999年4月)。

說明性系統可檢測及識別折射及/或散射光之透明及/或半透明粒子(例如，蛋白質聚集體、玻璃碎片或薄片及油斑)、反射光之粒子(例如，金屬碎片)及/或基於其不同光學特性而吸收光之粒子(例如，黑碳及塑膠粒子)。一些本發明視覺檢查單元100可藉由使用照明序列(諸如下文描述之照明序列)來檢測所有三類粒子。本發明視覺檢查單元100亦可經特定地組態以檢測、識別及/或追蹤蛋白質，蛋白質可呈現為緻密結合之聚集體、具有高水含量之鬆散結合之棉絨物質、(反射性)晶體、膠質物質，及/或非晶形聚集體。

可與術語「多肽」互換地使用之術語「蛋白質」在其最寬廣意義上指代兩種或兩種以上次單元胺基酸、胺基酸類似物或肽模擬物之化合物。次單元可由肽鍵連結。在另一實施例中，次單元可由其他鍵(例如，酯、醚等)連結。如本文中所使用，術語「胺基酸」指代天然及/或非天然或合成胺基酸，包括甘胺酸以及D及L光學異構體兩者、胺基酸類似物及肽模擬物。若肽鏈為短的，則三種或三種以上胺基酸之肽通常稱作寡肽。若肽鏈為長的，則肽通常稱作多肽或蛋白質。如本文中所使用，術語「肽片段」亦稱作肽鏈。

容器10可為由玻璃或塑膠製成之矩形或圓柱形器皿(例如，光析管、小瓶、安瓿、濾筒、試管或注射器)；其亦可具有另一形狀及/或由不同材料製成，只要其在成像波長處提供容器內含物的視覺化。儘管特定實施例提供容器內含物之清楚及未擾動視覺化，但其他實施例可對影像獲取計時以與容器未經擾動時之時段一致及/或使用後處理來補償所記錄資料之失真。

單元100包括具有將容器內含物之影像投影至感測器上之收集光學器件的成像器110。在此狀況下，收集光學器件包括遠心透鏡114，且感測器為電荷耦合器件(CCD)112。耦接至CCD 112之記憶體140記錄及儲存表示容器內含物之影像的串流，且耦接至記憶體140之處理器130如下文所描述分析所記錄影像序列以檢測及識別容器10中之粒子。如熟習此項技術者所理解，處理器130可與合適地組態之通用電腦(例如，使用Intel® Core™ i5或先進微型器件Athlon™處理器之電腦)、場可程式化閘陣列(例如，Altera® Stratix®或Xilinx® Spartan®-6 FPGA)或特殊應用積體電路一起實施。記憶體140可實施於固態記憶體(例如，快閃記憶體)、光碟(例如，CD或DVD)或磁性媒體中，且可經選擇為任何適當大小(例如，1 GB、10 GB、100 GB或更大)。

包括安置於容器10周圍之一或多個光源122a及122b的照明系統120在影像獲取期間照明容器10及其內含物。視覺檢查單元100可整合至檢查模組160中，檢查模組160亦包

括主軸150、震動器、超音波振動器或在成像之前使容器內含物自旋、震動或以其他方式攪動容器內含物且在成像期間固持容器10之其他攪動器，如圖1(b)中。

圖1(c)展示中等至高輸送量視覺檢查平台170，視覺檢查平台170包括一或多個檢查模組160-1至160-5(總體上，檢查模組160)、機器人180及小瓶盤172，小瓶盤172將未檢查及/或已檢查容器10固持於個別容器井中。在來自使用者或自動控制器(未圖示)之指令後，機器人180即刻將容器10自小瓶盤172移動至檢查模組160，檢查模組160俘獲及記錄在容器10中移動之粒子的時間序列資料。機器人180接著將容器10返回至小瓶盤172。

在一些實例中，小瓶盤172之頂層及/或容器井之輪緣由Delrin®縮醛樹脂或另一類似材料製成，且容器井之內邊緣成斜面以防止容器10在插入至容器井及自容器井移除時變得刮傷。小瓶盤172可包括由鋁或不易於翹曲或破裂之另一類似材料製成之基底層。容器井之壁通常為厚的以在盤172經攜載(例如，藉由人)至視覺檢查平台170及自視覺檢查平台170攜載時緊密地固持小瓶。取決於其構造，小瓶盤170可在微米級容限內將容器10固持於預定義位置以促進藉由機器人180之容器擷取及插入，機器人180可以微米級精度操作。

機器人180為「取放型」系統，其自盤172拔取小瓶，沿著自盤172上方延伸至主軸160上方之軌道182移動每一容器10，且將容器10置放於特定主軸160上。一些機器人亦

可經組態以在置放容器10之前使容器10自旋，從而消除對主軸160之需要。或者，機器人180可包括可使容器10自旋、振動及/或震動(例如，執行下文描述之「往返」針震動)之六軸機器人臂，此亦消除對主軸160之需要。熟習此項技術者將易於瞭解其他裝載及攪動機構及序列可與本發明視覺檢查系統及程序一起使用。

視覺檢查平台170如圖2(a)中所展示而操作。在步驟202中，清潔待檢查之容器10(例如，藉由手使用適當溶劑)，接著在步驟204中將容器10裝載至盤172中。機器人180自盤172抽出容器10且將容器10置放於主軸160上。接下來，在步驟206中，處理器130自成像器110所獲取之靜態容器10的影像判定彎液面及/或關注區(ROI)(例如，以流體填充之容器10的部分)之大小及位置。或者，若以足夠確定性知道填充容積及容器形狀及容積，使用者可指定彎液面及/或關注區之位置。一旦處理器130已定位ROI，在步驟208中主軸160便使容器10自旋及停止，此使流體移動且使容器10中之粒子變得懸浮於移動流體中。在步驟210中，成像器110將時間序列資料以靜態影像(稱作「圖框」)之序列的形式記錄於記憶體140中，該等靜態影像表示按規則間隔之時間間隔取得之ROI之快照。

在成像器110已獲取足夠時間序列資料之後，處理器130減去可表示容器之表面中之一或多者上的灰塵及/或刮痕之背景資料。處理器130亦可自時間序列資料對雜訊濾波，如由熟習此項技術者所理解，且如下文所描述而執行

強度定限。處理器130亦反轉時間序列資料之次序。亦即，若時間序列資料中之每一圖框具有指示其經獲取之次序的索引1, 2, ..., *n*-1, *n*，則反轉時間序列資料中之圖框以按*n*, *n*-1, ..., 2, 1排序之索引配置。若必要，則處理器130亦如下文所描述而選擇待分析之資料的開始及結束點。(熟習此項技術者將易於瞭解處理器130可以任何次序執行背景相減、雜訊濾波、強度定限、時間序列資料反轉，及開始/結束點判定。)處理器130在步驟212中追蹤在流體中或隨流體移動之粒子，接著在步驟214中基於粒子軌跡對粒子定大小、計數及/或以其他方式特性化粒子。

每一檢查模組160可執行同一類型之檢查，從而允許容器10之並行處理；可取決於所要輸送量而調整模組160之數目。在其他實施例中，每一模組160可經組態以執行不同類型之檢查。舉例而言，每一模組160可以不同照明波長檢查粒子：模組160-1可尋找回應可見光(亦即，在約390 nm至約760 nm之波長處輻射)之粒子，模組160-2可使用近紅外線照明(760 nm至1400 nm)檢查容器，模組160-2可使用短波長紅外線照明(1.4 μm至3.0 μm)檢查容器，模組160-4可以紫外線波長(10 nm至390 nm)檢查粒子，且模組160-5可以X射線波長(10 nm以下)檢查粒子。或者，一或多個模組160可尋找偏光效應及/或粒子螢光。

在具有不同類型之模組160的實施例中，第一模組160-1可執行初步檢查，隨初步檢查之結果而定執行後續檢查。舉例而言，第一模組160-1可執行可見光檢查，可見光檢

查表明特定容器含有偏光敏感粒子。處理器130接著可指示模組160-2檢查容器以便確認(或反駁)偏光敏感粒子之存在，模組160-2經組態以執行基於偏光之量測。由模組160-1獲取之可見光時間序列資料可指示若干粒子在特定容器10中之存在，但並非該粒子類型，此可導致處理器130命令(例如)模組160-3處之紅外線檢查。

誘發粒子移動之容器攪動

如上文所描述，以機械方式攪動容器10使容器10之底部處或容器之內壁的側面上之粒子變得懸浮於容器內之流體中。在特定實施例中，使用者及/或視覺檢查系統選擇並執行使容器中之流體進入層流型態的攪動序列，層流型態為流體以平行層流動而各層之間無渦流、漩渦或破壞之型態。在流體動力學中，層流為由高動量擴散及低動量對流特性化之流動型態-換言之，層流為激擾流之對立物。攪動亦使粒子變得懸浮於移動流體中。最終，摩擦使流體停止移動，此時粒子可黏附至容器之壁或沈澱至容器之底部。

與擾流相比，層流產生較平滑粒子運動，此使得較易於估計粒子軌跡。(當然，處理器亦可經組態以亦估計某些擾流型態中之粒子軌跡，其條件為感測器圖框速率足夠快以俘獲粒子軌跡之「平滑」區段。)若需要，可以產生實質上層流之方式攪動容器。舉例而言，主軸可以特定速度(或速度設定檔)旋轉容器歷時特定時間，該特定時間如自針對不同容器大小及形狀及/或不同液位及黏度之流體行

為的量測而判定。

在一個特定實施例中，伺服馬達或步進馬達驅動固持圓柱形容器之主軸，從而使容器繞著其中心軸線自旋，如圖3(a)中所展示。使容器10以足夠速度自旋使甚至重粒子(諸如金屬碎片)自容器10之底部上升至流體中。對於許多流體及粒子，馬達以300 rpm驅動固持容器10之主軸歷時約3秒。(可需要較高自旋速度以激發重粒子。)在自旋3秒之後，馬達突然停止，且允許流體在現在靜止之容器中自由地流動。此時，成像器110開始俘獲旋轉流體之視訊。記憶體140記錄視訊歷時長達約7至15秒，此取決於處於檢視下之容器的大小(記憶體140記錄較小容器中之流體的較少視訊，此係因為在較小容器中流體歸因於壁阻力之增加的影響而較迅速地減速)。

在另一實施例中，主軸以兩階段攪動/成像序列旋轉容器10。在第一階段，主軸使容器10以300 rpm自旋歷時3秒，從而使較不緻密(及較精細)粒子(諸如蛋白質)變得懸浮於移動流體中。成像器110接著俘獲移動流體中之蛋白質的視訊。一旦成像器110已收集足夠時間序列資料，第二階段便開始：主軸以約1600 rpm至1800 rpm旋轉容器10歷時1至3秒，從而使較緻密粒子(諸如金屬碎片)變得懸浮於移動流體中，且成像器110俘獲表示在容器10中移動之較緻密粒子的時間序列資料。第二階段中之高速旋轉可足夠強以暫時溶解蛋白質聚集體或使蛋白質聚集體變性，蛋白質聚集體可在流體減慢或停止移動之後重組。兩階段操

作使得有可能檢測可能未由低速旋轉激發之緻密粒子及可由高速旋轉變性之蛋白質兩者。

本發明系統亦可使用其他旋轉序列，此取決於(但不限於)以下參數中之任一者：流體黏度、流體填充位、流體類型、表面張力、容器形狀、容器大小、容器材料、容器紋理、粒子大小、粒子形狀、粒子類型及粒子密度。舉例而言，本發明系統可在使容器內含物成像之前使較大容器自旋歷時較長時段。可藉由常規實驗來計算、特性化及/或判定用於給定流體/容器組合之確切攪動曲線。

若視覺檢查模組針對良好特性化之容器/流體組合使用預定攪動序列，則其可僅在流體(及懸浮粒子)處於層流型態時觸發資料獲取。或者，其可獲取額外時間序列資料，且處理器可基於容器/流體組合及/或攪動序列而自動選擇開始及結束圖框。

上文描述之視覺檢查系統中之任一者亦可用以檢測及/或識別注射器12中的原生及外來粒子，注射器12至少部分以藥物產品32或其他流體填充，如圖3B中所展示。注射器12經常為針朝下貯存的。因而，微粒可沈澱於注射器之針34中。為了使此等粒子視覺化，機器人或人顛倒注射器12—亦即，機器人或人使注射器12繞著與其縱向軸線垂直之軸線旋轉180°使得針34指向上。已沈澱於針34中之微粒垂直地降落，從而藉由成像器110實現視覺化。機器人或人亦可在翻轉期間使注射器自旋以完全移動流體。

許多注射器12具有具相對小內徑(例如，約5 mm)之筒，

此顯著增加壁阻力之效應。對於許多藥物產品32，壁阻力使所有旋轉流體運動在約1秒內停止。對於實際粒子分析，此為極其短之時間窗。幸運地，繞著與其縱向軸線垂直之軸線輕微地搖動注射器12(如圖3(c)中所展示)產生持續長於1秒之粒子運動。可藉由機器人或藉由手進行之橫向搖動經由注射器12之運動及在注射器12之筒內振盪的任何氣泡30之運動而攪動粒子。上文描述之視覺檢查模組、單元及平台經設計以為可重組態的，且可適應此替代攪動方法。

一旦完成攪動，視覺檢查系統應在視訊記錄階段保持靜止。由於通常使用之影像的高解析度，因此影像之空間解析度極其精密(例如，約10微米或更小)且可至少如繞射極限一樣精密。對於某些組態，樣本之小(例如，10微米)移動等同於所檢測影像中之全像素移動。此運動危害靜態特徵移除(背景相減)之有效性，此又使分析工具之效能及輸出資料之完整性降級。

記住此，振動隔離為關鍵設計考量。在特定實施例中，說明性視覺檢查系統之基底(例如)使用振動阻尼衝擊、浮體及/或墊片而與實驗環境機械地隔離。另外，在單元內部，諸如電腦及機器人控制器之振動源可與系統之其餘者機械地隔離。或者，資料獲取可與容器相對於成像器之殘餘運動同步化，或藉由執行像素移位或某一其他運動補償行為之相機執行。此殘餘運動亦可經記錄以用於後處理以移除影像運動之不利效應。

成像器組態

說明性視覺檢查系統可使用具有任何合適感測器之標準現成成像器；該感測器包括但不限於電荷耦合器件(CCD)或互補金屬氧化物半導體(CMOS)陣列。感測器之選擇為靈活的且稍微取決於特定應用之要求。舉例而言，具有高圖框速率之感測器使得能夠準確地映射快速移動之粒子(例如，在低黏度流體中)的軌跡。敏感性及雜訊效能亦為重要的，此係因為許多蛋白質粒子在溶液中為透明的且較弱地散射光，從而產生模糊影像。為了改良雜訊效能，可冷卻感測器，如技術中所理解。對於大多數應用，單色感測器提供最佳效能，此歸因於其相比於彩色相機之稍微較高解析度以及擁有較高敏感性。然而，對於應用之小子集，彩色感測器可為較佳的，此係因為其俘獲粒子之顏色，此在確定其來源(例如，衣服纖維)時可極其重要。舉例而言，在產品品質調查(亦稱作辯論學)方面，彩色感測器可用於在可污染藥物產品之製造設施的不同類型之材料(例如，纖維)之間進行區別。

為了完成容器檢查，成像器之視野應涵蓋整個流體容積。同時，成像器應能夠解析小粒子。視覺檢查系統藉由大格式高解析度感測器(諸如具有3296×2472像素之Allied Vision Technologies (AVT) Prosilica GX3300八百萬像素CCD感測器)來達成大視野及精密解析度。其他合適感測器包括ACT Pike F505-B及Basler Pilot piA2400-17gm五百萬像素相機。當成像光學器件經選擇以完全使1 ml BD

Hypak注射器之承載流體的主體成像時，AVT Prosilica GX3300 CCD感測器在兩個橫向尺寸上以每像素約10微米之空間解析度俘獲時間序列資料。高速度及高解析度之組合暗示記錄時間序列資料可涉及大資料傳送速率及大檔案大小。作為推論，下文描述之視訊壓縮技術經特別設計以減少資料儲存要求，同時保留影像中俘獲之粒子之細微細節的完整性。

應選擇使關注區成像至感測器上之收集光學器件以提供整個容積之清晰影像，該等影像具有等於或小於感測器之像素大小的最小點大小以確保系統以最精密可能解析度操作。另外，收集光學器件較佳具有足夠大以配合整個樣本容積之視野深度。

遠心透鏡(諸如圖4中所展示之透鏡114)特別適合於流體容積之視覺檢查，此係因為其經特定地設計以對視野深度不敏感。如由熟習此項技術者所理解，遠心透鏡為多元件透鏡，其中主光線經準直且平行於影像及/或物件空間中的光軸，此導致恆定放大率而不管影像及/或物件位置如何。換言之，對於在離具有遠心透鏡之成像器某一距離範圍內之物件，由成像器俘獲之物件的影像為清晰的且具有恆定放大率而不管物件離成像器之距離如何。此使得有可能俘獲在容器10之「後部」處的粒子呈現為類似於容器10之「前部」處的粒子之影像。使用遠心透鏡亦減少環境光之檢測，只要使用均一黑暗底板。合適遠心透鏡114包括Edmund Optics NT62-901大格式遠心透鏡及Edmund Optics

NT56-675 TECHSPEC Silver系列0.16×遠心透鏡。

容器特定盲點

幾乎任何視覺檢查系統之一個目標為提供100%容器容積檢查。然而，實際上，可存在不能檢測粒子之固定區帶，如圖5A中所展示。首先，彎液面周圍之液體可難以併入分析中，此係因為彎液面本身以可能使彼位置處之檢測器飽和的方式散射光，從而混淆任何粒子或其他關注特徵。第二，對於小瓶，容器之基底通常在拐角處彎曲，其一般稱作「跟座」。彎曲跟座具有使冒險足夠接近小瓶之底部的任何粒子失真且最終混淆該等粒子之效應。第三，對於注射器而言，橡皮塞以稍微內突至容器容積中之中心圓錐為特徵。此圓錐之尖端可能隱藏粒子，儘管該尖端為小的。最微細盲點歸因於小瓶之曲率而出現。

圓柱形容器亦可引起透鏡化效應，如圖5B中所展示，(由彎曲光線指示18)其用以破壞遠心透鏡之效能。容器之彎曲壁亦產生盲點14。

圖5E展示由圓柱形容器10引起之透鏡化效應的實例。相機/觀測器處於圖之底部。如上文所描述，當使容器10中之粒子成像時可使用遠心透鏡以確保粒子在影像中具有一致外觀，該外觀不取決於粒子在容器中之位置，亦即其離相機之距離。為了實現此，在一些實施例中，遠心透鏡之焦點深度經選擇為大於流體容積之直徑。在一些實施例中，在缺乏校正光學元件的情況下，容器曲率破壞此原理。

如所展示，容器10中之成像粒子的形狀及放大率將取決於粒子在容器中之位置。在容器之正面中心的粒子501完全不失真(頂部插圖)。在後側的相同粒子502失真最多(底部插圖)。注意，對於圓柱形容器而言，失真僅沿著水平軸線發生(如在底部插圖中為明顯的)。

為了減輕此等效應，可選校正光學器件(諸如校正透鏡116)置於遠心透鏡114與容器10之間，如圖5C中所展示。額外空間校正光學器件118可提供用於由容器之形狀引起的失真之額外補償，如圖5D中所展示。在各種實施例中，(例如)基於容器10之曲率及/或流體之折射率定製之任何合適校正光學元件可用於添加至或替代於校正透鏡116及光學器件118。

舉例而言，在一些實施例中，可開發由圓柱形容器10引起之透鏡化效應的模型。該模型可基於特性化光學失真之參數的合適集合，該等參數包括(例如)容器外徑、容器內徑、容器折射率、液體折射率及照明光之波長。可使用此項技術中已知之任何合適技術來開發模型，該等技術包括(例如)光線追蹤技術。圖5F展示用於容器參數之兩個不同集合之透鏡化效應的理論模型(左上、左下)，以及用於對應實體情形之實驗資料(右上、右下)的實例。如所展示，理論模型與實驗資料極其一致。

參看圖5G及圖5H，校正光學元件503(如展示為透鏡)用以校正上文描述之透鏡化效應。校正光學元件之設計可基於容器之理論光學模型、指示容器之光學屬性的實驗資

料，或其組合。如所展示，校正光學元件503由具有圓柱形前表面及後表面之折射材料製成。在一些實施例中，可使用自由參數判定透鏡之設計，自由參數包括前表面及後表面之半徑、透鏡之厚度、透鏡之折射率，及透鏡相對於容器之位置。

在一些實施例中，其他形狀可用於透鏡之前表面及後表面(例如，拋物線或任意定製形狀)。在一些實施例中，放寬表面為圓柱形之要求將增加校正光學元件503之設計參數空間的大小，藉此允許改良校正。

在一些實施例中，校正光學元件503可包括多個元件，藉此進一步增加設計參數空間。在一些實施例中，校正光學元件503可校正其他類型之光學失真、像差或其他效應。舉例而言，在使用多個波長處之照明的狀況下，校正光學元件503可用以校正色像差。

在一些實施例中，校正光學元件503可經設計以校正由特定容器及/或流體類型引起之失真。因為單一自動化視覺檢查單元100可與多個容器類型一起使用，所以在一些實施例中，可能需要允許校正光學元件503可選擇性地改變以匹配處於檢查下之特定容器10。舉例而言，圖5I展示固持多個校正光學元件503之支架504。可移動(手動或自動)支架以將元件中之選定者置放至用於成像器110之光學鏈中。注意，儘管展示支架，但在各種實施例中，可使用用於自多個光學元件之集合中選出一個光學元件之任何其他合適機構。

替代視覺檢查系統可包括補償歸因於容器之曲率之失真的適應性光學器件。舉例而言，遠心透鏡114可經組態以俘獲自可變形鏡(諸如微機電系統(MEMS)鏡)反射之容器10的影像。感測器112使用背景資料以導出自容器10中之表面曲率、表面缺陷及其他瑕疵產生之像差的性質及量值。感測器112將此資訊反饋至可變形鏡，可變形鏡藉由調整其表面以補償像差來回應。舉例而言，可變形鏡可在一個方向上彎曲或變曲以補償容器曲率。因為可變形鏡動態地回應，所以其可用以補償對每一個別容器10特定之像差。

另外，可調諧粒子追蹤以結合此等盲點之已知位置來檢測粒子消失，從而允許程式預測相同粒子稍後是否可重新出現於視訊序列中及相同粒子稍後可重新出現於視訊序列中何處，如下文所描述。

下文描述用於處理與盲點有關之問題的額外技術(例如，使用多個成像器)。

相機圖框速率

下文描述之使用最近匹配(貪心)演算法的有效粒子追蹤可視為隨三個主要因素而變：相機俘獲速率(圖框速率)、粒子密度(在二維影像中)及典型粒子速度。對於使用最近匹配演算法之真正有效的追蹤，相機較佳應足夠快以滿足以下準則：

$$\text{相機速率} > \frac{\text{最大粒子速度}}{\text{最小粒子間分離距離}}。$$

實際上，當將三維容積投影至二維影像上時，當粒子實

際上在容器中間隔適宜時，使粒子呈現為彼此極其靠近(甚至彼此遮蔽)係有可能的。當考慮此時，考慮平均最近相鄰距離相比於考慮顯而易見之最小粒子間分離距離較有意義。此處注意，最近相鄰距離為時間序列資料之給定圖框中之鄰近粒子之間的距離，而最近匹配距離指代針對時間序列資料之連續圖框中的單一粒子觀察之位置差異之間的距離。按照最近匹配距離重寫用於攝影速度之準則給出：

$$\text{攝影速率} > \frac{\text{最大粒子速度}}{\text{最小粒子間分離距離}}。$$

替代視覺檢查系統可使用預測性追蹤技術以代替最近匹配(貪心)粒子追蹤技術。預測性技術使用粒子之已知軌跡之知識，結合容器之空間約束及預期流體行為之知識來估計粒子在後續圖框中之最可能位置。當恰當地實施時，此方法可較準確地追蹤高速移動通過緻密填入之影像的粒子。

當試圖檢測及量測相對大容器中之極其小的粒子時，最大化影像感測器之空間解析度為有利的。一般而言，此具有降低感測器之最大可達成圖框速率的直接效應。

藉由多個成像器之視覺檢查

使用單一相機可受已知盲點之存在所危害。另外，將三維粒子分佈映射至二維影像上可歸因於遮蔽(例如，如圖5E中所展示，其中在容器之背部中心的粒子被前部中心的粒子遮蔽)而導致模糊性。原則上，替代視覺檢查系統(例

如，如圖6中所見)可藉由使來自兩個或兩個以上成像系統之結果相關來解決此問題。藉由使來自兩個或兩個以上相機之位置軌跡資訊相關，有可能建構詳細三維軌跡映射，三維軌跡映射相比於二維軌跡映射可較穩健且較不易於出現由遮蔽(下文所論述)引起之錯誤。

增加成像器之空間解析度亦針對給定粒子濃度及粒子速度而限制資料獲取速率(圖框速率)。當檢查未知容器時，可不保證粒子濃度將為適度地低的。同時，為了使諸如玻璃或金屬之重粒子懸浮於流體中，容器之旋轉速率可需要相當高，從而導致所俘獲視訊串流中之高粒子速度。解決此衝突之一種方式為使用下文描述之新穎成像硬體組態。假定已使用最佳市售感測器，且容器中之粒子散射大量光，仍可能藉由以來自專用觸發源之恆定可靠觸發而多工兩個或兩個以上感測器來增加資料獲取速率。

另外，例示性視覺檢查系統可經組態以藉由放寬對全容器檢查之要求，且替代地僅考慮容積之子集來提供比10微米更精密之空間解析度。一般而言，對於在顯微鏡下才可見的(sub-visible)粒子，尤其為蛋白質聚集體，此為可接受的，此係因為較小粒子傾向於以較高數目出現且較均勻地分佈遍及容積。或者，例示性視覺檢查系統可藉由使用具有不同放大率之多個成像器以並列地獲取廣泛區域及精密解析度時間序列資料來提供全容器檢查及精密空間解析度。

可同時使用替代放大率(例如，如在圖6A中)，其中一成

像器1102查看全容器，且具有較高放大率(例如，長工作距離顯微鏡物鏡)之第二成像器1104移向於較小子容積上且檢查(例如)極其小之粒子(例如，具有約10微米、5微米、1微米或更小之直徑的粒子)。其他視覺檢查系統可包括安置於容器10周圍之多個成像器1102、1104及1106，容器10由安裝於容器10上方及下方之發光二極體(LED) 1120的一或多個環照明，如圖6B中所展示。安裝於不同位置之相同成像器1102提供雙目視覺。具有長工作距離顯微鏡物鏡之成像器1104提供用於容器10之子容積的精密解析度，且具有替代感測器(例如，紅外線感測器、輻射熱計等)之成像器1106提供額外時間序列資料。

圖6C及圖6D展示利用遠心成像之屬性的替代成像組態。在遠心透鏡之背部孔隙處，50/50光束分裂方塊1202將投影影像分裂為兩個單獨成像臂。每一成像臂可包括高解析度低速度感測器1222，其與另一臂中之感測器1222(如圖6C中所展示)以交錯方式操作以加倍圖框速率。亦即，以半循環相對相位偏移同時運轉兩個感測器1222改良時間解析度達兩倍。接著可組合影像串流以按標稱感測器圖框速率之兩倍提供單一影片。

或者，每一臂可包括如圖6D中所展示之不同感測器(例如)以補償成像感測器陣列之取捨：相機解析度愈精密，相機之最大可能圖框速率愈慢(例如，在全解析度下每秒10至50或15至25個圖框，在低解析度下每秒50至200個圖框，等)。對於準確粒子追蹤而言，主要感測器效能參數

為高時間解析度(高圖框速率)。然而，對於準確粒子定大小而言，主要感測器效能參數為精密空間解析度(影像中儘可能多之像素)。目前，對空間解析度及資料傳送速率之主要限制因素為資料傳送匯流排。對於標準個人電腦匯流排(例如，雙GigE或CameraLink匯流排)而言，可用成像器可藉由每像素約10微米之空間解析度及每秒約25個圖框之資料傳送速率來獲取四公分高容器之時間序列資料。

圖6D說明達成快速圖框速率及精密解析度之一方式：藉由高解析度低速度感測器1222及具有較中等空間解析度但具有較高圖框速率之感測器1224兩者使流體成像。外部觸發可確保兩個相機以同等方式同步化。因為相機觀看相同影像之副本，所以其資料可直接相關以產生改良粒子分析。

圖7A及圖7B說明照明源120及多個相機之時序及控制。在圖7A及圖7B兩者中，觸發控制器702發射藉由抽取主脈衝信號而導出之兩個觸發信號(在圖7A及圖7B中標記為ARM 1及ARM 2)。ARM 1觸發信號驅動第一相機(圖7A中之1102a、圖7B中之1222a)，且ARM 2觸發信號以交錯方式驅動第二相機(圖7A中之1102b、圖7B中之1222b)。亦即，觸發信號使第一相機及第二相機獲取交替之圖框序列。觸發控制器702亦可藉由照明信號驅動照明源120，照明信號在每次第一相機或第二相機獲取影像時使照明源120照明容器。其他觸發序列亦為可能的；舉例而言，觸發控制器702可驅動額外相機及/或以不同圖框速率獲取影

像之高解析度與低解析度相機的組合。

其他配置為可能的，如對於熟習此項技術者為明顯的。舉例而言，每一臂上之影像感測器可彼此等效，但收集光學器件可不同。一個臂可包括額外影像放大光學器件，其對影像之特定子集「放大」，從而提供同時廣視野及放大視圖。

照明組態

本發明視覺檢查系統利用各種粒子與光互動之方式以檢測及識別承載流體之容器中的粒子。粒子與光之互動為眾多因素之複合函數，該等因素包括粒子之大小、形狀、折射率、反射率及不透明性。蛋白質粒子可主要經由折射來散射光，而層狀玻璃粒子可主要反射光。一些粒子(例如膠原纖維)可修改光之固有物理屬性，諸如偏光之旋轉。定製檢測器、粒子及光幾何形狀以最大化各種粒子類型之間的對比度可導致高度準確的檢測及差異。

圖8至圖12展示經定製或可在特定類型之粒子、容器及/或流體之不同照明模式當中切換/致動的各種照明組態。舉例而言，光源可以一方式照明粒子以致最大化其朝向檢測器反射或折射之光的量，同時將背景保持為黑暗的以最大化粒子與背景之影像之間的對比度。另外，源可發射處於任何合適波長或波長範圍處之輻射。舉例而言，其可發射寬頻白光(390 nm至760 nm)、窄頻光束(例如，632nm處)或甚至紫外線或X射線輻射。合適範圍包括10 nm至3000 nm、100 nm至390 nm (紫外線)、390 nm至760 nm (可

見)、760 nm至1400 nm (近紅外線)及1400 nm至3000 nm(中波長紅外線)。X射線發射(<10 nm)亦為可能的。當視為完整之整體時，本文中所揭示之光照選項的陣列允許本發明視覺檢查系統檢測及識別可能在藥物產品中出現之粒子的全範圍。

因為一些粒子僅極其弱地散射，所以藉由儘可能多之光輻照樣本經常為有益的。樣本輻照之上限主要由處於檢驗下之產品的光敏性驅動。波長之明智選擇亦可為必要的，特別對於生物產品；確切選擇取決於經照明之產品。以630 nm為中心之單色紅光表示「快樂介質」且在可負擔光源方面為易於獲得之波長。

LED陣列(諸如來自CCS光照之LDL2系列LED陣列)對於照明在醫藥產品中見到之粒子為有效的；然而，亦可使用準直雷射光束。在一些狀況下，照明光學器件可圖案化或塑形待在流體容積內(與容器外部形成對比)準直之照明光束。對於替代光源，若擔憂來自光源之加熱，則可經由使用光學波導或光學纖維124將光遞送至檢查區域，如圖8中所展示。

可基於經分析之流體及/或粒子的吸收及/或反射性來選擇照明波長；此對於光敏醫藥產品尤其重要。紅光(630 nm)在蛋白質之低吸收與水之低吸收之間提供優良平衡。與時間序列資料獲取同步地選通照明藉由最小化產品對入射光之曝露來進一步保護光敏醫藥產品之完整性。選通具有兩個其他優點：LED以此方式運轉時更有效地操作，且

選通減少運動模糊之效應，運動模糊造成未被注意的危害粒子大小量測，如下文所描述。

圖8展示包括若干光源122a至122f(統稱為光源122)之例示性重組態照明系統120，該等光源可為LED、雷射、螢光或白熾燈泡、閃光燈，或任何其他合適光源或合適光源之組合。光源122可發射可見光、紅外線及/或紫外線輻射。其按需要可為窄頻或寬頻，且可使用適當光學濾波器或偏光器來濾波。舉例而言，在圖8中，偏光器126偏光由背面光照容器之光源122f發射的光。除了背光122f之外，照明系統120包括在容器10周圍之矩形稜鏡之拐角處的四個光源122a至122d。另一光源122e經由耦接至指向容器10之底部的準直器126之光學纖維124而自底部照明容器10。在一些狀況下，纖維124及準直器126可容納於用以旋轉器皿之主軸的中空軸128內部。

圖8中所展示之多個光源122可用以基於給定粒子與光之互動來判定給定粒子之光學屬性以獲得差異。如熟習此項技術者所理解，不同粒子以變化之方式與光互動。一般互動模式包括散射、反射、遮蔽或旋轉光之偏光，如表1中所展示，其中「X」指示此類型之粒子將使用給定光照技術出現，如圖9A至圖9D及圖11中例證(下文所描述)。「M」指示此類型之粒子可使用給定技術出現，但仍可使用後處理影像分段及特徵識別技術而經檢測/區分。

表1：用於各種粒子類型之光互動

	粒子類型				
	蛋白質	薄片	不透明	纖維素	空氣
	主要互動				
光照技術	散射	反射	遮蔽	偏光改變	散射
後方角度	X	X	X	X	X
底部		X	M		
背光			X		
偏光		M	M	X	M

圖9A至圖9C說明可藉由圖8之照明系統120(出於清晰起見省略一些光源122)實施以基於光互動區分粒子類型之不同照明型樣。在圖9A中，光源122a及122b提供後方成角度光照，其用於展示蛋白質，以及散射光之大多數粒子類型。在圖9B中，光源122e提供底部光，其用於展示朝向成像器110反射光之反射性粒子(諸如玻璃薄片)(水平箭頭)；散射但不反射光之粒子(例如，蛋白質)可不出現於感測器上(對角線箭頭)。在圖9C中，光源122f提供均一背光，其用於展示遮蔽光之粒子，諸如金屬、深色塑膠及纖維。熟習此項技術者將易於瞭解，其他光源及/或照明型樣及序列亦為可能的。

圖9D展示圖9A至圖9C之光照技術可依序應用以俘獲散射、反射及/或遮蔽粒子的時間序列資料的方式。在此狀況下，含有均一背光、後方成角度光、底部光及單一相機之系統在每一圖框交替光照，使得一次僅一個特定光源122(或光源122之組合)在作用中。對於單一成像器(未圖示)，時間序列資料之每一獲取圖框僅使用一組光。重複

此序列提供用於每一光照組態之視訊。

依序使用上述光照技術獲取視訊序列為每一光源122提供一近同時視訊。完成時，此提供三個交錯視訊，每一光照技術一個視訊。對於每一視訊，給定圖框中之粒子可使用交替光照技術而與其他兩個視訊中之相同粒子相關(忽略圖框之間的小時間差)。使用自給定粒子與各種光照技術互動之方式含有的相互資訊，可作出關於粒子之材料組成的結論。

此技術可與其他影像特徵提取資訊組合以便增加特異性。舉例而言，視訊可自動分段以判定每一圖框中之特徵。對於每一光照技術，可自動判定用於每一特徵之資訊，諸如大小、形狀、亮度、平滑度等。此可有助於區分在對不同光照技術中之每一者的可見性方面具有類似符號之不同粒子類型。

圖10A至圖10C說明減少由來自容器10外部之光源122之光的不想要之反射/折射引起的眩光之方式。照明容器10使不想要之眩光呈現於由成像器110俘獲之影像中，成像器110之光軸與來自光源122之反射離開容器表面之光的傳播方向對準。眩光可混淆本將可檢測之粒子與感測器之飽和區域。定位成像器110或光源122使得成像器之光軸與由光源122發射之反射離開容器表面的光線不重合或平行減少或消除由感測器檢測到之眩光。舉例而言，將光源122置放於藉由繞著容器10之縱向軸線轉動成像器所界定之排除區帶外部減少由成像器俘獲之不想要的反射及/或折射

光之量。或者，區帶100可界定為與圓柱形容器之中心軸線垂直的平面，其具有等於容器之垂直壁之高度的厚度。如此項技術中所理解，具有較複雜形狀(諸如凹形側壁)之容器可具有不同排除區帶及不同校正光學器件。

自區帶1000上方或下方傾斜地或自容器基底下方直地照明容器側壁亦減少由成像器110檢測到之眩光。自下方(例如，藉由光源122e(圖8))照明容器10亦在反射光之粒子(例如，玻璃薄片)與散射光之粒子(例如，蛋白質)之間提供極佳對比度。

圖10D至圖10E說明用於減少或消除來自容器10之眩光的替代照明方案，其中一或多個光源源122置於上文描述之排除區帶中(例如，在容器10之水平平面中)。

圖10D至圖10E展示光線自成像器110之感測器向外，穿過成像器之成像光學器件(如所展示，包括遠心透鏡)，且反向穿過容器10之傳播的光線光學模型。沿著自感測器反向傳播之光線的任一者置放之光源將會將光折射或反射至感測器上，藉此可能混淆容器10及其內含物。然而，注意，兩個區1001定位於容器10之水平平面中且靠近容器10之外壁。如圖10E中所展示，若一或多個光源122置於區1001中，則可減少或實質上消除來自光源之眩光。

注意，因為遠心透鏡用於所展示之實例中，所以在光線光學模型中僅需要考慮與感測器垂直地入射之光線。然而，類似方法可應用於其他類型之成像光學器件，從而考慮額外光線。舉例而言，在一些實施例中，可自感測器反

向傳播代表性光線組(例如，包括成像系統之主光線)以識別無或實質上無反向傳播之光線的區。照明光源可置於識別區中同時避免眩光。

圖11展示用於藉由偏光來區別細長蛋白質聚集體與纖維素及/或纖維(天然或合成)之裝備。照明系統120朝向容器10發射光，容器10夾於提供缺乏粒子之黑色影像的交叉偏光器900之間。修改(例如，旋轉)入射光之偏光的粒子在由成像器110檢測之時間序列資料中呈現為白色。

若已知關注粒子發螢光，則可使用螢光成像以用於粒子識別，如圖12中所展示。在此狀況下，照明源920發射激勵關注粒子之藍光。置於成像器110前方之窄頻(例如，綠色)濾波器922確保僅來自受激勵粒子之螢光將到達檢測器。可選擇此等照明及濾波器波長以適合特定關注波長。

最後，檢測(及識別)不散射(折射)亦不反射光之粒子(諸如小塊黑色不透明材料)為可能的。對於此等不透明粒子，應直接自後方背面光照樣本。接著粒子可識別為明亮背景上之黑暗特徵。若需要，可顛倒不透明粒子之影像以將藉由相同極性按比例調整之影像形成為散射及反射粒子之影像(亦即，因此粒子呈現為黑暗背景上之亮點而非亮背景上之黑暗點)。

薄片特定視覺檢查平台

如由熟習此項技術者所理解，玻璃薄片為由涉及玻璃容器之內表面的化學反應形成之薄的可撓性玻璃塊或碎片。本發明系統及技術可用以及/或適合於檢測、識別及計數

玻璃薄片以最小化施用含有玻璃薄片之藥物的可能性，以便防止含有(過量)玻璃薄片之藥物的施用。本發明系統及技術亦可用以及/或適合於研究玻璃薄片形成，玻璃薄片形成取決於給定配方之構成且與蛋白質及其他類型之微粒物質不同，因為其反射及折射光。在不限於任何特定理論的情況下，某些條件看起來比其他條件更可能促進或妨礙玻璃薄片形成。舉例而言，藉由管製程及/或在較高熱下製造之玻璃小瓶相比於模製玻璃小瓶傾向於較不抵抗薄片形成。在高pH(鹼性)下配製且具有某些緩衝液(諸如檸檬酸鹽及酒石酸鹽)之藥物溶液亦與薄片相關聯。藥物產品保持曝露於容器之內表面的時間長度，及藥物產品溫度亦影響玻璃薄片將形成之機會。為了獲得更多，見(例如)美國食品及藥物管理局，Advisory to Drug Manufacturers: Formation of Glass Lamellae in Certain Injectable Drugs (2011年3月25日)(www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm248490.htm)，其全文以引用的方式併入本文中。

為了基於此原理建立用於區分之系統，成像器可以典型方式與小瓶對準且定向成入射光穿過容器之底部進行光照(與攝影軸線垂直)。此產生來自散射之粒子(例如，蛋白質)的極小信號，及來自反射之粒子(例如，玻璃薄片)的大信號。換言之，當薄片浮動通過器皿時，其看起來間歇地閃光。此技術展示為在區分薄片粒子與蛋白質聚集體方面為高度特定的。另外，使用此成像技術獲得之信號與小瓶內之薄片的濃度相關。因此，此技術可不僅用於非破壞性

地檢測商業產品中之薄片，亦用作用於判定哪些配方組成物導致增加/減少之薄片存在的工具。

圖13A及圖13B展示藉由說明性視覺檢查系統獲取之玻璃薄片(圖13A)及蛋白質(圖13B)的最大強度投影(MIP)影像。習知MIP影像用於電腦化斷層攝影以視覺化沿著一個空間軸線(例如，z軸)觀看之三維空間。典型習知MIP影像表示沿著與視覺化軸線平行之光線取得之資料的最大值。然而，在此狀況下，圖13A及圖13B中所展示之MIP影像為表示二維影像之時間演變的資料之視覺化-其為沿著時間軸線而非空間軸線之投影。

為了產生圖13A及圖13B中所展示之MIP影像，處理器選擇時間序列資料中之像素之至少一些的最大值，其中每一像素表示自器皿中之各別空間位置反射(及/或透射)之光的量。將所得值繪圖產生表示像素之最亮歷史值之MIP影像，諸如圖13A及圖13B中所展示之MIP影像。處理器藉由對MIP影像中之值超過預定臨限值的像素之數目計數來對MIP影像計分。若得分超過表示類似器皿中之薄片之數目的歷史值，則處理器判定器皿按統計可能含有玻璃薄片。處理器亦可藉由自MIP影像估計玻璃薄片之數目、平均大小及/或大小分佈來判定薄片污染之嚴重性。

本發明系統亦可用以(例如)基於隨時間而變之由粒子反射之光的量之差異及/或基於由粒子透射之光的量之差異來區別玻璃薄片與器皿中之其他粒子。一些非薄片粒子可將來自自下方照明器皿之光源(例如，圖8中之光源122e)的

光反射至檢測器。(例如)玻璃大塊、金屬大塊及外來纖維可使用底部光照組態而連續地出現。此等類型之粒子在移動通過容器時將一貫地被檢測到，與取決於定向且每次其對準自身以朝向成像器反射光時僅在幾個圖框可見的薄片形成對比。可對底部光時間序列影像使用粒子追蹤以追蹤一貫可見但仍在移動中之微粒物質。接著可自用於薄片計分之MIP計算消除此等追蹤，或者此等追蹤可包括於相互光資訊技術中以判定給定粒子與其他光照定向互動之方式。舉例而言，可在底部光照組態上追蹤反射光之金屬粒子。彼相同粒子在以背光(例如，圖8中之光源122f)照明時遮蔽光。使用此等量度兩者使得有可能區分金屬粒子與玻璃大塊，玻璃大塊反射底部光照但不遮蔽後部光照。

粒子檢測、追蹤及特性化

如上文所描述，圖1中所展示之視覺檢查單元100可記錄相對於黑暗背景成像之明亮粒子之影像(時間序列資料)的高品質高解析度單色串流。(或者，粒子可顯示為白色背景上之黑暗點。)因為藥物產品可含有根本上不同之粒子的廣泛分類，所以可使用眾多不同方法分析時間序列資料以區分影像上之特徵與背景。經常，單一影像(時間序列資料之圖框)上之粒子的外觀不足以作出關鍵目標之真正準確的數量估計(例如，計數/大小)。舉例而言，在時間序列資料之一個圖框中呈現為單一粒子之物實際上可能為彼此碰撞或經過彼此之兩個或兩個以上粒子，此可導致準確粒子計數及/或粒子大小之估計。

視訊序列中之圖框之間的影像特徵之時間相關性改良粒子計數及大小量測之精度。將連續圖框中之影像特徵連結於一起以形成用於每一粒子之與時間有關的軌跡之程序稱作粒子追蹤、註冊或指派。粒子追蹤技術用於其他應用(顯著地在流體力學之實驗研究中)。然而，此等應用通常使用良好定義之球形示蹤物粒子。將該原理應用於藥物產品及其他流體需要顯著較複雜之解決方案。另外，對於一些粒子種類，時間(追蹤)分析並不始終為實際的。在此等狀況下，可使用統計方法作為替代方案來產生特性量測。

圖14提供高階粒子檢測及識別1300之概述，其藉由時間序列資料之獲取1310開始。預處理時間序列資料(及/或反轉時間序列資料)1320，且經預處理之反轉時間序列資料用於二維粒子識別及量測1330，二維粒子識別及量測1330可包括反轉時間序列資料之統計分析1340及/或粒子追蹤1350。如上文所解釋，反轉時間序列資料為圖框以相反時間次序重新排序之時間序列資料。粒子報告產生1360在粒子識別及量測1330完成時發生。

時間序列資料預處理

預處理1320包括靜態特徵移除(背景相減)1321、影像雜訊抑制/濾波1322及強度定限1323。靜態特徵移除1321利用使容器自旋激發流體及流體內含有之粒子的事實。流體及粒子之動態運動允許其與其他成像特徵區別。由於影像俘獲在容器停止自旋之後開始，因此假定正在移動之每一事物為潛在粒子。靜態特徵隨後為不相關的且可自影像移

除以改良清晰性。

在一個實施例中，最小強度投影建立用於影像中之靜態的特徵之近似模板。此包括(例如)可存在於容器壁上之刮痕、灰塵及缺陷。隨後可自整個視訊序列減去此「靜態特徵影像」以產生僅含有相對於黑色背景之移動特徵的新視訊序列。舉例而言，圖15A及圖15B展示在靜態特徵移除之前及之後的時間序列資料之單一圖框。眩光、刮痕及其他靜態特徵混淆圖15A中之容器的部分。背景相減移除靜態特徵中之許多者，從而留下具有較清楚可見之移動粒子的影像(圖15B)。

此方法之警告為大多數玻璃缺陷(諸如表面刮痕)散射相對大量光，從而當檢測器像素飽和時在俘獲影像中顯現為明亮白色。減去此等特徵可導致影像中之「死」區。當粒子移動至此等照明缺陷之後面或前面時，其可被部分遮蔽或甚至完全消失。為了解決此問題，「靜態特徵影像」可經保持、分析且用以使缺陷位置與粒子位置相關以最小化表面缺陷對粒子大小及計數資料的影響。(作為邊註，建議在操作系統之前應用清潔協定以確保儘可能多地移除表面缺陷。)資料亦可經濾波1322(例如)以移除高頻及/或低頻雜訊。舉例而言，將空間帶通濾波器應用於(反轉)時間序列資料移除及/或抑制在第一空間頻率或第二空間頻率上方變化之資料。

一旦已移除背景特徵，便藉由對影像中之每一像素的強度值修整來將時間序列資料定限1323為預定數目個值中之

一者。考慮圖16A及圖16C中所展示之灰度影像，其係根據左側所展示之八位元尺度(其他可能尺度包括16位元及32位元)而按比例調整。每一像素具有自0至255之強度值，其中0表示無檢測到之光且255表示檢測到之光的最高量。對127或127以下至0之彼等強度值以及128及128以上至255之彼等強度值修整產生圖16B及圖16D中所展示之黑白影像。熟習此項技術者將易於瞭解，其他臨限值(及多個臨限值)亦為可能的。

粒子檢測

影像中之有效粒子檢測依賴於多種影像處理及分段技術。分段指代影像中之關注特徵藉以簡化為離散可管理物件之計算程序。用於自影像提取特徵之分段方法廣泛用於(例如)醫學成像領域，且此等技術已用於粒子識別。簡而言之，使用定限、背景(靜態特徵)相減、濾波(例如，帶通濾波)及/或最大化對比度之其他技術來預處理自相機獲取之影像。在完成時，處理器130將影像分段，接著選擇影像之某些區域作為表示粒子且相應地對彼等區域分類。合適分段方法包括(但不限於)信賴連接(confidence-connected)、分水界、水平集(level-set)、圖形分割、基於壓縮、群集、區生長、多尺度、邊緣檢測及基於直方圖之方法。在獲取影像之後，分段可產生額外資訊以使所獲取影像上之給定特徵與粒子類型相關。舉例而言，關於給定分段特徵之資訊(諸如區域、周長、強度、銳度及其他特性)可接著用以判定粒子之類型。

粒子追蹤及時間反轉

關鍵地，先前可用之粒子識別工具未十分詳細地考慮粒子在小瓶周圍移動時粒子的時間行為。若僅自單一「快照」量測，則粒子之計數及定大小可能不準確。然而，時間序列資料提供可使用粒子追蹤1340解析之粒子行為的較完整圖像，粒子追蹤使得能夠產生用於每一個別粒子之與時間有關的試算表，從而能夠更穩健及準確地量測其基本屬性。粒子追蹤為廣泛地用於視訊顯微術以及流體動力學工程中之技術(其中其通常稱作粒子追蹤測速法，或PTV)。

儘管PTV為已知的，但大部分粒子追蹤解決方案假定連續視訊圖框之間的粒子之移動為輕微的，且小於給定影像中之粒子之間的典型分離距離。在此等狀況下，藉由識別最近匹配相鄰者來連結粒子位置為足夠的。然而，在許多應用中，此並非適當模型。歸因於自旋速度(例如，約300 rpm、1600 rpm及/或1800 rpm)及可能高粒子濃度，可預期粒子在連續圖框之間比典型粒子間分離距離移動得遠。此可藉由使用預測性追蹤之形式來解決，預測性追蹤涉及在由粒子之先前運動預測之區中搜尋粒子。預測性追蹤包括評估物理方程式以按數學方式預測粒子在後續圖框中之近似未來位置，如圖17中所展示。為了獲得改良效能，預測性追蹤之此階段可與局部流體行為(若已知)之知識耦合，例如，如關於圖21C所描述。

形成用於給定軌跡之準確預測可需要軌跡所基於之一些

先前資料點。此呈現難題-在影像序列開始時，當粒子移動最快時，可存在極少至無位置預測所基於之先前資料。然而，隨著時間過去，容器中之壁阻力使旋轉流體減慢且最終停止。記錄時間序列資料足夠久產生粒子顯著減慢且甚至停止之圖框。

反轉視訊之時間線1331，因此粒子最初呈現為靜態的，且在視訊進展時緩慢地加速提供用於判定軌跡之「先前」資料點。在視訊開始時，其中粒子現在幾乎不移動，最近匹配原理可用以建立每一軌跡之初始階段。在適當時間，系統接著可切換至預測性模式。以此方式反轉所獲取資料之時間線動態地改良效能。

圖17展示藉由時間反轉之預測性追蹤之概述。粒子追蹤之目標為追蹤連結粒子在圖框i中之位置a_i至其在圖框$i+1$中之位置a_{i+1}，如圖17(a)中所展示。若圖框之間的粒子之移動小於至其最近相鄰者(粒子b)之距離d，則此為直接的。若粒子之移動方向為未知或隨機的，則最簡單方法為具有搜尋區帶(通常為半徑為r_s之圓)，其中r_s經選擇以便比粒子移動之預期範圍長，但小於典型粒子間分離距離d，如圖17(b)中所展示。在反轉影片時間線之後，如圖17(c)中，粒子呈現為開始緩慢地移動。然而，一會兒之後，粒子呈現為加速，且最近匹配搜尋方法可開始失效。反轉時間序列資料之前幾個圖框部分地建立軌跡，從而產生粒子之速度及加速度之一些知識。此資訊可輸入至適當方程式中以預測粒子在圖框$i+1$中之近似位置，如圖17(d)中。此

預測性追蹤方法顯著比簡單最近匹配追蹤更有效，尤其在緻密及/或快速移動之樣本中。

質量中心檢測

圖18A及圖18B說明在定限之後用於(反轉)時間序列資料中之粒子的質量中心檢測。首先，處理器130將灰度影像(圖18A)轉變為定限影像(圖18B)。每一粒子呈現為二維投影，其形狀及大小取決於圖框經記錄時粒子之形狀、大小及定向。接下來，處理器使用任何合適方法(例如，鉛垂線方法，藉由幾何分解等)計算每一二維投影之幾何中心或質心(例如，如由座標x_i及y_i指示)。處理器130可逐圖框地比較特定粒子之質心的位置以判定粒子之軌跡。

粒子遮蔽

本文中所揭示之視覺檢查系統的每一者將三維容積(容器及其內含物)投影至影像感測器之二維表面上。對於給定二維感測器，三維容積中之粒子有可能呈現為交叉路徑。當此發生時，一個粒子可部分或完全遮蔽另一粒子，如圖19中所展示。在圖19(1)中，在影像序列中識別到新粒子；追蹤通過影像序列之粒子產生一系列依序步驟，如圖19(2)中所展示。使用搜尋區帶以在連續圖框中尋找可能匹配，如圖19(3)中所展示。有時，一個以上候選粒子將佔據搜尋區帶，如圖19(4)中所展示，在此狀況下，系統選擇最佳匹配。如熟習此項技術者易於瞭解，可使用不同方法之組合中的任一者來決定最佳匹配。舉例而言，表示一個圖框中之候選粒子的資料可與表示先前圖框中之粒子的資料

比較及/或相關。包括(但不限於)大小、形狀、亮度及/或外觀改變之比較及/或相關參數導致候選粒子之匹配。說明性視覺檢查系統可對付碰撞、遮蔽及暫時粒子消失，諸如圖19(5)中所展示之遮蔽。當粒子恢復時，如圖19(6)中，可重建構徑跡。說明性系統亦可解決當兩個徑跡(及其搜尋區帶)碰撞時引起的衝突，從而確保形成正確軌跡，如圖19(7)中。

圖20說明二維影像中之粒子遮蔽的另一狀況：(a)懸浮之粒子的典型影像。圖20(b)至圖20(e)展示圖20(a)中之框中區的近視圖，其中兩個粒子自相反方向接近彼此。(反轉)時間序列資料中之接下來的圖框展示遮蔽使兩個粒子呈現為單一假大粒子。若遮蔽為部分的(圖20(c))，則此可導致出現單一假大粒子。若遮蔽為完全的(圖20(d))，則較小粒子可自視野完全失去且粒子計數可減少1。此在檢查藥物產品時可十分重要，此係因為當實際上處於檢視下之產品僅含有可接受在顯微鏡下才可見之粒子時，假增加之大小量測可能足以超過法規臨限。在圖20(e)，粒子已移動超過彼此且獨立追蹤可繼續。藉由分析粒子軌跡及隨後之與時間有關的大小分佈，視覺檢查系統可自動校正歸因於遮蔽之錯誤，從而導致較低錯誤拒絕率。

考慮丟失粒子

如所論述，粒子可出於眾多理由而自給定視訊序列之一部分消失。其可橫穿「盲點」及/或「死」區，此歸因於如上文論述之靜態特徵移除。最後，一些類型之粒子可展

現光學行為，其中該等粒子相對於成像光學器件而出現及消失(閃爍)。在此等狀況下，處理器可如下預測此等「丟失粒子」之移動。若粒子重新出現於某一時間圖框內之預期位置處，則處理器可連結軌跡且內插用於臨時圖框之虛擬粒子資料。注意，自法規立場，清楚虛擬粒子資料經適當地貼標籤使得其可與真正量測之粒子資料加以區別為重要的。

圖21A至圖21C說明用於追蹤及恢復丟失粒子(亦即，在視訊序列之過程中暫時自視野消失之粒子)的一種技術。消失可歸因於遮蔽於另一(較大)粒子後面、遮蔽於表面缺陷後面、過渡穿過已知盲點或僅粒子之光學幾何屬性(舉例而言，一些類型之粒子可僅在特定定向處可見)。找到或恢復自視野消失之粒子改良粒子可被檢測及識別之精度。

圖21A說明找到由容器表面上之缺陷遮蔽的粒子之預測性追蹤。表面缺陷散射大量光，從而使影像之對應區飽和。在使用靜態特徵移除之後，此導致影像中之「死區帶」。橫穿此區帶之任何粒子暫時消失。處理器130可藉由在有限數目個步驟內產生虛擬粒子來恢復「丟失」粒子。若粒子重新出現且被檢測到，則徑跡經聯合。

更具體而言，處理器130使用預測性追蹤以在粒子消失之前判定粒子之速度。其亦可使用預測性追蹤及粒子之速度來外推預期粒子位置。若粒子再次出現於預期位置，則可連結虛擬位置以形成完整軌跡。若粒子於預定義時間窗

內未重新出現，則可發信號將其作為永久丟失，且不再追蹤該粒子。

圖21B展示追蹤當不被看見時經歷顯著加速或方向改變之粒子的方式。並非預測粒子軌跡，處理器130使用流體之局部行為的性質追溯地連結片段軌跡。在此狀況下，處理器130藉由按此速度及尺度考慮流體之層流特性來聯合軌跡。

圖21C說明當粒子橫穿已知盲點時粒子消失及重新出現之方式。在此實例中，粒子橫穿在容器之極限邊緣處的已知盲點。藉由關於盲點相對於容器影像之位置的資訊程式化處理器130使得處理器130能夠重建構軌跡。

粒子形狀不規則性

一些粒子並非球形的或足夠小以視為點狀，如由大多數粒子追蹤技術假定。實際上，許多粒子為不規則形狀且在移動通過流體時可相對於相機滾轉及旋轉，如圖22A至圖22C所展示。在一些狀況下，不規則形狀粒子可呈現為兩個單獨粒子，每一粒子具有其自己的軌跡，如圖22B中所展示。二維物件之所量測質量中心之此不可預測移動可混淆粒子之真實移動。此行為嚴重地使預測性追蹤之程序變複雜。本文中描述之視覺檢查系統可含有(例如)藉由計算用於不規則形狀粒子之平均軌跡(如圖22A及圖22C中所展示)來對付不規則形狀粒子之顯而易見地擾動運動的功能性。

容器/產品-特定流體動力學

自旋後容器中之粒子的運動為流體之運動與重力之效應的組合之結果。流體之運動隨流體之黏度、填充容積、容器形狀及大小，及初始自旋速度而變。可藉由將流體系統之物理限制知識併入至軌跡構建中來顯著改良粒子追蹤效能。

在習知容器中自旋之液體的流體動力學在某些環境下可驚人地複雜。將流體動力學知識併入(因為其係關於通常用於藥物產業之容器)至軌跡構建中構成優於先前技術之顯著新穎性及開發區域。

圖23展示典型容器中之流體行為的一些實例，其中來自計算模型之結果與由視覺檢查平台產生之真實世界粒子軌跡比較。研究發現非預期微妙之處：作為實例，在圖23(d)中可看見在小瓶中心沿著窄垂直柱之粒子移動，此歸因於自旋階段期間產生之漩渦的釋放(圖23(a))。當此中心柱中之流體垂直向上移動時，其可向上拂掠通常可預期下沈之重粒子。此可(例如)引起預期將上升之識別氣泡與歸因於容器特定流體運動而上升之外來粒子之間的混淆。

說明性視覺檢查系統可利用藥物產品之預期流體動力學的先前知識來產生比本將可能之結果顯著更準確的結果。以此方式組合實體模型(諸如圖23中說明之模型)與粒子追蹤表示優於現有技術之顯著改良。

錯誤校正

儘管本文中所揭示之視覺檢查系統在大多數實驗條件下為穩健的，但追蹤在小的三維容積中移動之大量粒子的挑

戰之複雜性意謂始終存在引入一些錯誤之風險，該等錯誤主要呈當粒子「碰撞」時在連續圖框之間形成的不正確軌跡之形式。此現象在圖24A中加以說明。

可有利地使用視覺檢查系統之物理限制的理解。廣泛而言，局部地在每一粒子周圍之流體的主要移動為層狀的(而非擾動或隨機的)。此基本上意謂：在足夠快之相機的情況下，此系統中之自然粒子軌跡應平滑地變化，而無突然急劇的方向改變，特別當在影像中粒子橫穿容器中心時。一旦初始軌跡連結完成，系統便可追溯地分析軌跡是否有此等錯誤。若檢測到錯誤，則系統可比較附近軌跡以確定是否可發現物理上較一致之溶液。此展示於圖24B中。

準確粒子計數

可藉由在粒子檢測之後對在單一時間點取得之快照影像中的粒子數目計數(例如，如圖24A中所展示)來推斷粒子計數，其中每一粒子標記有計數編號。此方法為直接的，但具有出於多種理由而在系統上少計數容積中之粒子數目的傾向。舉例而言，一或多個粒子可由另一粒子或表面缺陷遮蔽。粒子可在已知(或未知)盲點中。另外，當粒子移動跨越量測臨限時，極端小或模糊粒子可自視圖間隙地出現及消失。

本文中所論述之粒子追蹤的一個優點為其可考慮所有此等問題。因此，對於穩健粒子追蹤，可藉由計數個別粒子徑跡之數目(如圖24B中)，而非單一影像中之粒子的數目

或若干影像之統計分析來改良粒子計數。計數粒子軌跡之數目而非單一圖框(或圖框之整體)中之粒子的數目表示優於習知粒子追蹤技術之顯著改良。改良之大小隨存在之粒子的數目及大小而變化。粗略而言，當粒子數目增加時，遮蔽之機會增加且因此歸因於本發明粒子追蹤之時間能力的改良而成比例地增加。

準確粒子定大小

習知粒子量測系統量測來自靜態影像之粒子大小。最通常，此係藉由根據法規及/或工業標準量測粒子之最長顯而易見之軸線的長度或斐瑞特(Feret)直徑來進行，如圖25中所展示，斐瑞特直徑可將粒子大小定義為粒子之最長單一尺寸。在此定義下，1 mm頭髮被分類為與具有1 mm直徑之球形粒子相同。記住此，根據二維影像，最大斐瑞特直徑為將使用之合理量測。然而，來自靜態影像之粒子大小的量測遭遇若干關鍵問題。

首先，在三維容積之二維投影中，多個粒子易於可能重疊，從而產生呈現為單一大得多之粒子。在法規對可允許粒子大小設定極其嚴格之上限的產業中，此為關鍵問題，特別對於製造應用，其中其可導致錯誤拒絕，特別對於緻密填入之樣本。

第二，不規則形狀粒子在容器周圍流動時可不可預測地(相對於相機)滾轉。藉由單一二維快照，可能不可能保證給定粒子之最長尺寸垂直於相機之觀看軸線。因此系統可能在系統上將粒子大小定得過小，此在嚴重規定之產業中

可具有可怕結果。當粒子在容器周圍流動時經由粒子追蹤檢驗粒子之與時間有關的最大斐瑞特直徑提供粒子之最大尺寸的準確得多之量測。

第三，當粒子在圓柱形容器周圍移動時，其大體上將其長軸線與周圍流體流動之方向對準，如圖25A及圖25B中所展示。一般而言，對於圓柱形容器，此意謂細長粒子在影像之中心可比在極限橫向邊緣呈現得大。通常，當粒子相對於影像感測器之光軸垂直行進時，成像器檢測到最大顯而易見之粒子大小(斐瑞特直徑)。若在單一粒子在容器周圍流動時追蹤單一粒子，則可準確地量測其正確最大伸長率-靜態量測程序難以達成之某物。

最後，儘管努力藉由選通照明來最小化運動模糊之效應(如上文所論述)，但某一運動模糊程度仍可能在影像俘獲序列開始時當流體及粒子移動最快時發生。藉由使用粒子大小之與時間有關的分析，可識別及抑制資料中歸因於運動模糊之假影(其傾向於增加所量測粒子大小)。

圖25C至圖25E說明使用時間序列資料來追蹤粒子軌跡以獲得較精確粒子大小量測。圖25C展示在自旋之後在小瓶周圍移動之100微米聚合物微球體之典型徑跡。當粒子呈現為跨越容器之中心，當其速度與觀看方向垂直時，如圖25D中所展示，粒子相對於相機移動最快。舉例而言，若初始自旋速度為300 rpm，且粒子之徑向位置r_p為5 mm，則粒子速度v_p為約9.4 m/s。按此速度，僅10 μs之相機曝光時間歸因於運動模糊而使顯而易見之粒子大小加

倍。圖25E展示運動模糊可影響影像之不良程度：在左側，粒子正快速移動(約300 rpm)且伸直；在右側，相同粒子靜止且呈現為較圓。

圖25F為用於圖25C中所展示之粒子的與時間有關之斐瑞特直徑之圖。歸因於圓柱形容器之透鏡化效應，粒子之顯而易見的大小在容器之邊緣附近減小(右側軸線註記D)。最大粒子大小之最佳估計在粒子以中等速度橫穿容器之中心時發生(右側軸線註記B)。若速度過高(其通常在容器自旋之後的前幾秒期間發生)，則運動模糊放大粒子大小(右側軸線註記A)。最終，歸因於流體阻力，粒子將停止一起移動(右側軸線註記C)。在此狀況下，中間範圍峰值(右側軸線註記B)為最大粒子大小之最準確讀數。

粒子特性化

圖26A展示具有粒子及其軌跡兩者之時間序列資料的連續圖框。粗略平面徑跡表示模擬蛋白質聚集體之100微米聚合物微球體的軌跡。始終為平衡浮力之此等粒子隨流體移動且不會顯著下沈或上升。垂直下降之徑跡表示100微米玻璃珠之軌跡，玻璃珠最初隨流體旋轉但隨著序列進展而下沈。上升徑跡表示氣泡及具有正浮力之粒子的軌跡。

粒子追蹤使得能夠量測可關於處於檢驗下之粒子的性質給出重要線索之眾多與時間有關之屬性。舉例而言，自法規立場一般可視為良性之氣泡可使當前基於光學之檢查機器混亂，從而導致錯誤肯定及不必要之拒絕。在此狀況下，粒子之與時間有關的運動(當流體開始減慢時氣泡傾

向於垂直地上升)導致可易於自粒子追蹤所產生之軌跡識別的極其明顯之特性。類似地，平衡浮力粒子可不上升或降落許多，而緻密粒子下沈至容器之底部。較輕粒子可在由自旋流體形成之漩渦中拂掠掉，且重粒子可具有直線軌跡。

更寬廣而言，粒子追蹤程序產生含有所有相關參數之細節的與時間有關之試算表(諸如圖26B中展示之試算表)，該等相關參數包括位置、移動速度、移動方向、加速度、大小(例如，二維面積)、大小(最大斐瑞特直徑)、伸長率、球度、對比度及亮度。此等參數提供可用以將粒子分類為特定種類之符號。經由粒子追蹤解決方案可達成之此方法針對大多數關注粒子工作良好。基於與時間有關之量測的此陣列逐粒子地對粒子分類之能力為本發明之特定益處。

視訊壓縮

視覺化比較大容器中之極其小的粒子受益於極其高解析度影像感測器之使用。亦需要最大化影像俘獲速率以確保準確軌跡構建。此等要求之組合導致極端大之視訊檔案，例如，1 GB、2 GB、5 GB、10 GB或更大。對於一些應用，除了封存分析資料之外，可有必要封存原始視訊。對於甚至中等大小之樣本集合，所涉及之大檔案大小可能使資料儲存成本超限。

(反轉)時間序列資料之視訊壓縮可用以減少(反轉)時間序列資料檔案之大小。保護粒子資料完整性可需要使用無

損視訊壓縮。研究表明較常使用(及更有效)之有損壓縮技術(例如，MPEG)可嚴重地使影像失真及擾動影像，從而引入眾多不想要之視覺假影。

儘管一般而言，與有損壓縮相比無損壓縮比較低效，但存在可改良其效率之眾多步驟。時間序列資料之大多數圖框展示相對於黑暗背景之少數小的明亮物件集合。黑暗背景不含有有用資訊。其並非真正黑色，實情為，其係由極其模糊之隨機雜訊組成。以純黑色背景替換此背景極大地簡化影像，且使標準無損壓縮技術(例如，zip、Huffyuv)操作有效得多。

已在文獻中其他地方報告此程序。然而，此處新穎之處為實際上構成給定圖框中之背景之物的特定決策。其他壓縮程序設定臨限強度位準且假定影像中低於此位準之所有像素為背景之部分。此為廣泛有效之策略但可導致所保持粒子之大小的輕微減小，且可完全移除其亮度與固有隨機背景「雜訊」之上限為相同階的極其模糊之粒子。

儘管此等習知技術與(反轉)時間序列資料一起工作，但說明性實施例中所使用之壓縮使用在使用破壞性定限之前分析背景是否有模糊粒子之獨立階段。此確保保持粒子完整性同時最大化粒子儲存要求之減小的最佳平衡。

填充容積/彎液面檢測

視覺檢查平台之自動實施例準確地檢測樣本之填充容積，此在研究應用中為重要的，其中不保證填充容積跨越特定行程將一致。此在處理極其大之資料檔案(諸如由高

解析度影像感測器產生之資料檔案)時尤其有用，從而對資料傳送及儲存產生壓力。出於此理由，可需要限制記錄影像以涵蓋不超過流體容積，此係因為任何進一步資訊為不相關的。

說明性系統可使用(例如)自動邊緣檢測或特徵辨識演算法以檢測如圖27至圖29中所展示及下文描述之影像中之容器的邊界。因為彎液面及小瓶基底兩者為單一獨特特徵，所以可使用眾多可能光照組態及/或影像處理技術來準確地識別其在影像中之位置。量測填充容積及判定影像之由流體佔用的區產生關注區。具體而言，根據圖8，使用光源122f(背光)、122e(底部光)及122a與122b之組合(後方成角度光照)之組態可均用以檢測填充容積，如下文所描述。

圖27A至圖27F說明使用圖8中之後方成角度光照122a及122b自動檢測容器內之關注區。圖27A展示容器之靜態影像，其中器皿之基底及彎液面清晰地可見為相異明亮物件。作為實例，處理器可使用邊緣檢測以識別容器之垂直壁及關注區之寬度w，如圖27B中所展示。對於彎液面及小瓶基底(其外觀可能較不可預測)之檢測，處理器可(例如)使用強度定限及分段以提供關注區之簡化影像(圖27C中所展示)。在此階段，處理器可自動識別可能不適合用於粒子分析之容器，例如表面經刮傷及/或覆蓋於灰塵中之容器。系統之有效性可受過量渾濁度、容器表面缺陷或過高粒子濃度危害(藉此個別粒子可不再離散化於影像

中)。若處理器判定容器為令人滿意的，則可接著隔離及簡化對應於彎液面及小瓶基底之物件，如圖27D中所展示。處理器將關注區之垂直高度*h*定義為彎液面之下邊緣與小瓶基底之上邊緣之間的距離，如圖27E中所展示。最後，處理器可使用關注區之寬度及高度尺寸來剪裁原始影像串流，使得僅記錄影像之由可見流體佔用的區域，如圖27F中所展示。

圖28A至圖28C說明藉由使用背光組態(例如，圖8中之光源122f)獲取之資料執行的類似彎液面檢測程序。圖28A展示表示藉由背光成像之典型容器的時間序列資料之圖框。彎液面、壁及基底清晰地可區別，且可使用如圖28B中之邊緣檢測自動識別。然而，諸如大刮痕之缺陷可能危害彎液面位置之準確檢測，無論使用背光(圖28B)抑或後方成角度光(例如，如圖29C中，下文所描述)。在一個實施中，使用影像之強度定限來識別彎液面及小瓶基底。由於此等為相對大物件，且歸因於其形狀朝向檢測器散射相對大量光，因此其可清晰地被識別，與可能存在之任何其他特徵不同。

圖29A至圖29D說明具有粗略平面底部之圓柱形器皿中之彎液面的檢測。自動填充容積檢測以定限(圖29A)開始以檢測彎液面，其接著設定關注區且亦為填充容積之量測。接下來，在圖29B中，傾斜光照反白顯示諸如刮痕(圖示)、灰塵、指紋、玻璃缺陷或凝聚之表面缺陷可使邊緣檢測為困難的。自下方(例如，使用如圖8中之光源122e)光

照小瓶(如圖29C中)以對表面缺陷(相對)不敏感之方式照明彎液面-此處，彎液面可見，儘管表面被嚴重刮傷。來自下方之光照亦使得可能難以在空小瓶與滿小瓶(如圖29D中所展示)之間進行區分，及準確地檢測彼等極限之間的所有填充位處之彎液面高度。自下方照明小瓶增加彎液面檢測之有效性，此係因為其減輕歸因於刮痕及其他表面缺陷(圖27C)之錯誤。設定光源122e以按小角度照明器皿進一步減少對表面缺陷之敏感性。對於可歸因於缺乏透明容器基底而難以自下方照明之注射器，可藉由按窄角度傾斜地照明來達成類似效應。

類似於上文描述之彎液面檢測的檢查技術亦可用以篩選將破壞識別及分析懸浮於流體中之粒子的任何後續嘗試之特徵。此可包括識別過度擾動液體、嚴重損壞之容器(包括過量刮傷或表面碎屑)及其中粒子濃度過高而使得粒子可不再離散化之流體。

處理器及記憶體

熟習此項技術者將易於瞭解，本文中所揭示之處理器可包含提供執行應用程式及其類似者之處理、儲存及輸入/輸出器件的任何合適器件。例示性處理器可實施於積體電路、場可程式化閘陣列，及/或任何其他合適架構中。說明性處理器亦經由通信網路連結至其他計算器件，包括其他處理器及/或伺服器電腦。通信網路可為遠端存取網路、全球網路(例如，網際網路)、全球電腦集合、區域網路或廣域網路及當前使用各別協定(例如，TCP/IP、藍芽

等)之閘道的部分以與彼此進行通信。其他電子器件/電腦網路架構亦為合適的。

圖30為說明性處理器50之內部結構的圖。處理器50含有系統匯流排79，其中匯流排為用於電腦或處理系統之組件當中的資料傳送之硬體線集合。匯流排79實質上為連接電腦系統之不同元件(例如，處理器、磁碟儲存器、記憶體、輸入/輸出埠、網路埠等)的共用管道，該共用管道實現元件之間的資訊之傳送。用於將各種輸入及輸出器件(例如，鍵盤、滑鼠、顯示器、印表機、揚聲器等)連接至處理器50之I/O器件介面82附接至系統匯流排79。網路介面86允許電腦連接至附接至網路之各種其他器件。記憶體90向用以實施說明性視覺檢查系統及技術之實施例的電腦軟體指令92及資料94提供揮發性及/或非揮發性儲存。磁碟儲存器95向用以實施說明性視覺檢查之實施例的電腦軟體指令92及資料94提供(額外)非揮發性儲存。中央處理器單元84亦附接至系統匯流排79且準備電腦指令之執行。

在一個實施例中，處理器常式92及資料94為電腦程式產品(一般參考92)，其包括提供用於說明性視覺檢查系統之軟體指令之至少一部分的電腦可讀媒體(例如，可卸除儲存媒體，諸如一或多個DVD-ROM、CD-ROM、磁片、磁帶等)。電腦程式產品92可藉由任何合適軟體安裝程序安裝，如此項技術中所熟知。在另一實施例中，亦可經由纜線、通信及/或無線連接下載軟體指令之至少一部分。在其他實施例中，例示性程式為體現於傳播媒體上之經傳播

信號(例如，無線電波、紅外線波、雷射波、聲波，或經由諸如網際網路之全球網路或其他網路傳播的電子波)上的電腦程式傳播信號產品107。此等載波媒體或信號提供用於說明性常式/程式92之軟體指令之至少一部分。

在替代實施例中，傳播信號為攜載於傳播媒體上之類比載波或數位信號。舉例而言，傳播信號可為經由全球網路(例如，網際網路)、電信網路或其他網路傳播之數位化信號。在一個實施例中，傳播信號為經由傳播媒體在一時段內傳輸之信號，諸如經由網路在幾毫秒、幾秒、幾分鐘或更久之時段內在封包中發送之軟體應用程式的指令。在另一實施例中，電腦程式產品92之電腦可讀媒體為處理器50可(諸如)藉由接收傳播媒體及識別如上文描述之用於電腦程式傳播信號產品的傳播媒體中體現之傳播信號而接收及讀取之傳播媒體。

一般而言，術語「載波媒體」或暫時載波涵蓋上述暫時信號、傳播信號、傳播媒體、儲存媒體及其類似者。

感測器冷卻

在上述實施例中，電子感測器用以俘獲粒子之影像。諸如CCD之電子感測器經受若干類型之隨機雜訊，該等雜訊用以危害量測信號(尤其處於低信號強度)之完整性。在一些實施例中，可冷卻感測器以降低雜訊。可使用任何合適技術實現冷卻，包括(例如)使用熱電冷卻器、熱交換器(例如，低溫冷卻器)、液氮冷卻，及其組合。

在各種實施例中，雜訊降低在粒子檢測方面具有優點，

尤其與蛋白質聚集體之檢測有關。在典型應用中，蛋白質聚集體可相對大(例如，直徑多達幾百微米)，然而此等聚集體粒子之實體結構經常極其鬆散，相比於周圍介質具有低密度(大部分粒子可為多孔的且以周圍介質填充)及低折射率。歸因於此等實體屬性，與其他粒子(諸如玻璃片段或纖維)相比，蛋白質聚集體可散射相對小量光。

影響當代電子影像感測器之雜訊的大多數本質上為熱。此雜訊主要影響感測器之動態範圍的下端。舉例而言，在一些實施例中，動態範圍之下部X%(例如，10%)由雜訊佔用且必須在影像定限程序(例如，如上文所描述)期間移除。用於粒子檢測之臨限值最小必須高於~X%之此值，藉此自信號移除低強度資料。此可防止諸如蛋白質聚集體之模糊粒子的準確檢測。藉由降低雜訊(例如，藉由冷卻感測器)，可使用下部臨限值，從而允許低強度信號之改良檢測。

圖31說明上文描述之定限問題。圖31之面板A展示來自使用本文中描述之器件及技術獲取之典型影像序列的剪裁片段。如所展示，影像為8位元灰度影像，亦即，每一像素可具有自0(黑色)線性地變動至255(白色)之強度值。影像含有兩個粒子，一個粒子相對明亮且一個粒子極其模糊。圖31之面板B展示強度直方圖，其展示對應於不含有任何粒子之影像中的框之「背景」之強度值。

感測器在強度直方圖之低端處展現高斯背景雜訊曲線，此至少部分歸因於熱效應。此曲線之寬度判定用於粒子檢

測之臨限值。簡而言之，粒子需要顯著比背景雜訊亮以經歷定限後仍然存在(survive)。

圖31之面板C展示用於亮粒子之強度直方圖。粒子影像具有在直方圖中臨限值右側之大量像素且因此可在定限之後將易於檢測到。

相比之下，如圖31之面板D中所展示，較模糊粒子具有在臨限值以上之相對少量像素-其將可能在定限/分段程序期間經掃除。然而，若應用冷卻或其他技術以降低雜訊底限，藉此將臨限值移位至左側，則可能可檢測到較模糊粒子。

基於光之列舉及非破壞性定大小(LENS)

在一些實施例中，當對容器內之粒子執行非破壞性定大小及計數時，存在由容器本身產生之可觀假影。液體界面折射穿過小瓶之光，此引起用於定大小及計數程序之粒子之一或多個影像的可觀失真。因此，給定大小之粒子在影像中呈現為高達(例如)四倍，此取決於粒子在小瓶內之空間位置。注意，對於圓柱形容器，粒子影像通常僅沿著小瓶之橫軸線而不沿著垂直軸線伸展。(對於此等效應之說明見圖5E)。

如上文所指出，在一些實施例中，可使用校正光學技術校正(例如，減輕或甚至消除)此等失真效應。然而，在一些實施例中，此光學校正可不完全或不可用。在此等狀況下，不能執行粒子之大小與檢測器上之對應影像的直接相關。

舉例而言，圖32展示使用系統獲取的流體中之標準大小(如所展示100 μm直徑)粒子(聚合物微球體)群體之所檢測影像大小的直方圖，其中來自容器之失真尚未校正(對應於圖5E中所展示之情形)。清晰地展示歸因於容器失真效應之表觀影像大小的顯著變化。

此變化使在不同大小之粒子群體之間進行區分為困難的，因為來自每一大小群體之檢測器上的表觀區域可存在實質上重疊。舉例而言，圖33展示用於流體中之兩個標準大小(如所展示100 μm及140 μm直徑)粒子群體之所檢測影像大小的直方圖。清晰地展示兩個大小群體之直方圖之間的顯著重疊。

在一些實施例中，可應用處理技術以恢復準確大小資訊，甚至在存在上文描述之失真效應的情況下亦如此。使用資料校準處理，該資料使用已知大小標準而獲得。舉例而言，圖34展示以實驗方式獲取之四個不同標準大小粒子(聚合物微球體)群體的表觀大小直方圖。儘管展示四個校準曲線，但在各種實施例中，可使用任何合適數目。在一些實施例中，可使用至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個或至少六個曲線。在一些實施例中，曲線之數目在2至100之範圍，或其任何子範圍(諸如4至6)中。在一些實施例中，實驗校準曲線之集合可經內插以產生額外曲線(例如，對應於按實驗方式量測之值之間的大小值)。

在一些實施例中，校準曲線可對應於具有相差任何合適量(例如，至少1 μm、至少5 μm、至少10 μm、至少20

μm，或更多，例如在1 μm至1000 μm之範圍或其任何子範圍中)之實際大小的粒子群體。

一旦已判定校準曲線，便可獲得(例如，自一或多個靜態影像，或任何其他合適技術)具有未知大小粒子之樣本的表觀大小分佈曲線。可在相同或類似實驗條件(例如，相同或類似容器大小及形狀、流體屬性、照明條件、成像條件等)下獲得樣本曲線。將此樣本曲線與校準曲線作比較以判定指示樣本中之粒子之大小的資訊。

舉例而言，在一些實施例中，將校準曲線之加權疊加與樣本曲線作比較。改變疊加之加權以(例如)使用此項技術中已知之任何合適配合技術使疊加與樣本曲線配合。與樣本曲線之最佳配合的加權接著提供關於樣本中之粒子的實際大小之資訊。舉例而言，在一些實施例中，每一校準曲線在最佳配合疊加中出現之次數對應於樣本內之大小種類的計數。

圖35說明校準曲線之疊加與實驗樣本曲線之配合。在此狀況下，準備樣本以使得已知粒子直徑在75 μm至125 μm之範圍內。圖36展示來自配合之所得大小計數，與僅藉由對來自對應影像之原始表觀大小方格化獲得之大小計數相比較。對於原始資料，在實際75 μm至125 μm大小範圍之外存在大量虛計數。相比之下，自校準曲線之配合獲得之結果展示極大減少數目的虛計數。

注意，儘管已描述比較樣本資料與校準資料之一個可能方法，但可使用其他合適技術。舉例而言，在一些實施例

中，可使用校正曲線作為基函數來分解樣本曲線，與使用正弦基函數之波形的傅立葉分解類似。一般而言，可使用任何合適卷積、反卷積、分解或其他技術。

在一些實施例中，基於光之列舉及非破壞性(「LENS」)定大小技術可用於與先前描述之粒子追蹤技術組合。舉例而言，LENS技術將傾向於在粒子之形狀接近用以產生校準資料之大小標準之粒子的形狀時操作得較佳。另外，該等技術傾向於在粒子之數目高(例如，大於10、大於50、大於100或更多)從而提供較大資料集合以供演算法處理時執行良好。

然而，在一些應用中，存在之粒子的數目可為低的。在一些應用中，焦點可在樣本中之較大粒子上。另外，在一些應用中，樣本可包括具有與大小標準粒子之形狀不同之形狀的粒子。舉例而言，纖維將為伸長的而非許多標準中使用之球形。在此等條件下，LENS技術可能不有效地工作。

一般而言，可使用上文描述之技術來計數任何數目之粒子。在一些實施例中，可計數之粒子之數目的上限由樣本中之粒子/粒子重疊判定。一般而言，容器中存在之粒子愈多，兩個粒子將愈可能向單一2D檢測器呈現為接合的。此隨每容積之粒子及粒子之大小而變。通常，大粒子在檢測器上佔據較多面積(因此與較小粒子相比對於給定計數/ml重疊較多)。舉例而言，在某些條件下，在以8 ml之流體填充的10 cc小瓶中，在歸因於粒子重疊之少計數及大小

定過大之效應變得顯而易見之前，可計數多達約500個具有50 μm之直徑的粒子。

然而，上文呈現之粒子追蹤技術可有效地對相對大粒子計數及定大小。因此，在一些實施例中，可使用兩種方法之混合。圖37展示此混合程序之例示性實施例。在步驟3701中，(例如)使用本文中描述之技術中之任一者記錄影像序列。在步驟3702中，處理(例如，濾波、定限、分段等)影像序列。在步驟3703中，可預篩選在步驟3702中產生之粒子資料以獲得在臨限大小以上之粒子。此等大粒子可自資料集合移除且在步驟3704中使用追蹤技術處理。此可提供大粒子之品質、與時間有關的大小量測。若存在較小粒子之背景(在大小臨限值以下)，則此可在步驟3705中使用LENS技術處理。由兩種不同技術產生之資料接著可在步驟3706中組合以產生用於檢視下之容器的單一粒子報告。

在各種實施例中，用以判定應用哪一技術之大小臨限值可設定為任何合適臨限值或約1 μm或更大(例如，約在粒子之寬度或直徑之1 μm至400 μm之範圍或其任何子範圍中，例如，約1 μm至約50 μm、約50 μm至約250 μm，或約75 μm至約100 μm)之最小值。在一些實施例中，可使用除了大小之外的準則(例如，與粒子之形狀有關的資訊)來選擇發送至每一技術之粒子資料。一般而言，可使用準則之任何合適組合。

三維成像及粒子檢測技術

如上文所指出，在一些實施例中，自動視覺檢查單元100可包括兩個或兩個以上成像器110，從而允許容器10之內含物的三維成像。

舉例而言，圖38A至圖38C說明以三個成像器110為特徵之單元100。如所展示，成像器110以120度間隔定位於容器10周圍之圓中，然而在各種實施例中，可使用更多或更少感測器。鄰近成像感測器之間的角度不需要彼此相等，然而，在一些實施例中，等角度配置簡化下文描述之影像處理技術。

在一些實施例中，每一成像器110實質上相同。可對準成像器110使得其相對於容器10均在相同實體高度，其中容器10位於每一成像器之視野的中心。

在一些實施例中，甚至當注意最佳化此實體對準時，可能發生置放之小錯誤。為了考慮此，可藉由使已知校準夾具成像來校準成像器110。接著可藉由相應地對所俘獲影像重新取樣及移位來考慮任何足夠小之橫向或垂直對準偏差。在一些實施例中，可處理影像以校正用於成像器110中之不同感測器之間的敏感性之變化或其他效能特性差異。

圖38C展示用於單元100之單一成像臂。如上文詳細描述，藉由使用遠心成像配置，保證僅實質上平行於成像軸線之光線到達成像器110之感測器表面。如圖39中所展示，使用幾何光線光學技術(或其他合適技術)，可建立容器10內之傳播穿過容器壁且到達感測器表面之光線的模

型。

在已知光線向量的情況下，可自二維影像上採取一點或區，且將彼強度向後傳播至容器10中。一次自二維採取一個水平列，可在容器容積內繪製二維水平柵格。與三個成像器110中之每一者相關聯的水平柵格可經疊加以產生單一圖。藉由重複用於額外水平感測器列之程序，可建立二維柵格之垂直堆疊以形成(例如)對應於容器10之所有或部分容積的三維(3D)結構。

可在所得3D結構內使用強度定限以與上文描述之類似的方式識別粒子候選者。可對來自成像器110之原始二維影像進行定限，或可對疊加之後的3D結構內之水平圖實行定限。

使用經定限3D結構，可識別候選粒子，藉此獲得粒子在容器10之流體容積內之3D位置的直接量測。在典型應用中，3D位置量測對於流體容積之大多數為準確的，然而，在一些狀況下(例如，當成像器110包括遠心透鏡時)，可歸因於容器曲率及相關聯之透鏡化效應而經歷盲點(例如，如圖39中所展示，右側面板)。

當使用處於120度之角度的三個成像臂時，盲點成對緊密相關(見圖39，右側面板)。可排除三個盲點區3901內之準確3D定位。然而，在彼等區中，可藉由檢驗來自最近成像臂之二維資料來建立位置資料。

在各種實施例中，可藉由增加感測器臂之數目以確保重疊成像來減輕或消除盲點問題。

儘管已描述使用多個成像器110來判定關於容器10之內含物之3D資訊的一個實例，但應理解可使用其他技術。舉例而言，在實施例中，使用兩個成像器可應用立體成像技術來判定3D資訊。

在一些實施例(例如，以靜態或緩慢移動樣本為特徵之實施例)中，可使用旋轉成像臂以與醫學計算斷層攝影機器類似之方式獲得3D資訊。旋轉臂將自各種視角獲取2D影像之時間序列，2D影像可用以(例如)使用任何合適技術(諸如自醫學成像已知之技術)建構3D資訊。若以相對於樣本之動力學為快的速度獲取影像，則3D影像可提供準確3D資訊以用於粒子檢測。

在一些實施例中，使用上文描述之技術產生的3D資訊可適合用於檢測候選粒子位置，但對於確定粒子之其他特性(例如，粒子大小或形狀)並不理想。因此，在一些實施例中，可使用混合方法。舉例而言，在一些實施例中，基於3D資訊(例如，如上文描述所產生之3D結構)確定粒子之3D位置。一旦已確定粒子之三維定位，則可將自來自成像器110之一些或全部的二維影像獲得之大小及形狀量測與此等位置相關聯。

在一些實施例中，可(例如)使用與上文描述之二維技術類似的3D追蹤技術來對3D位置資料實行粒子追蹤。

在一些實施例中，3D追蹤提供優點，特別在與自每一成像器110獲得之二維影像組合使用時。

在3D追蹤中，減少或消除粒子-粒子遮蔽(例如，如圖5E

中所展示)。在一些實施例中，可能遮蔽可(例如)針對真實3D定位失效之盲點中的密集樣本而發生。

如在上文描述之二維狀況下，在一些實例中，預測性追蹤技術可用於利用與容器10內之流體動力學有關的資訊之3D情境中。

在一些實施例中，一旦已追蹤到3D粒子位置，關於粒子之特性(例如，大小及形狀)的資訊可自來自多個成像器110之二維資料聚集至用於每一粒子之多個與時間有關的資料集合中。在一些實施例中，此可允許個別粒子特性(例如，大小及形狀)之量測比藉由單一成像感測器可能之量測更準確。舉例而言，在一些實施例中，此技術允許伸長粒子之較清楚檢測及大小量測，此係因為粒子之外觀不再嚴格地取決於其相對於單一成像器110之定向。

在一些實施例中，此方法可用以減輕由容器10之曲率引起的透鏡化效應。使用粒子之3D位置，可藉由校正透鏡化效應(例如，藉由以透鏡化效應比例因子來修改大小量測之橫向(水平)分量)來調整由成像器110中之每一者獲取的二維影像上之所量測粒子大小。可基於光穿過容器10至成像器110中之每一者的傳播之光學模型(如上文詳細描述)來判定此比例因子。

光譜檢測

圖45展示可與本文中描述之類型的視覺檢查單元100一起使用之感測器4500(如所展示，光柵光譜儀)。舉例而言，感測器4500可形成與圖38A中所展示之單元100的實施

例一起使用之第四成像臂。

感測器4500可用以檢測容器10中之一或多個粒子的特性(例如，光譜特性)。舉例而言，如所展示，藉由寬頻光源122照明容器122。感測器4500經由失真校正光學器件4501(例如，上文描述之類型之任一者)及遠心透鏡4501自容器10接收光。來自透鏡4501之光導引至繞射光柵4503上，繞射光柵4503分離接著成像於成像感測器4504上之光的光譜分量。在一些實施例中，繞射光柵4503操作而使得沿著感測器4504之一個尺寸(例如，垂直尺寸)的入射光之位置對應於光之波長。成像感測器4504上之其他尺寸對應於容器10內之不同空間位置。亦即，感測器4500(例如)以展示子區為容器10之水平「切片」的組態而提供用於容器之子區的光譜資訊。

當粒子穿過此中心水平平面時，可記錄其光譜符號。同時，如上文詳細描述，單元100之習知成像臂可用以追蹤容器內之粒子的位置(例如，以三維)。此資訊可用以判定給定粒子何時進入由感測器4500涵蓋之檢測子區。當粒子進入子區時，感測器4500將感測粒子之特性(例如，光譜符號)。單元100可產生與此特性有關之資料，且使此資料與追蹤資料中之指示粒子的識別碼之資料相關聯。

在各種實施例中，特性資料可用於任何合適目的(例如，識別粒子類型)。舉例而言，關於給定粒子之光譜資訊可與關於粒子之大小、形狀、移動或其他資訊組合以便判定粒子之類型。

在一些實施例中，可修改感測器4500及照明光源122以檢測粒子螢光性或任何其他合適特性。一般而言，可檢測粒子之任何光譜特性，包括顏色、吸收光譜、發射光譜，或透射光譜或此等中之任一者的組合。

儘管在上文描述之實例中，感測器4500包括於以三個影像臂為特徵之單元100中，但在其他實施例中，可使用任何其他合適數目個成像臂(例如，一個、兩個、四個、五個或更多)。在一些實施例中，其中使用單一成像臂，感測器4500可(例如)藉由使用分裂來自容器10之光束的光束分裂器(未圖示)而與成像臂對準，且將分量導引至單一成像臂及感測器4500。在其他實施例(例如，其中使用多個成像臂)中，感測器4500可相對於成像器以任何合適角度定向。

實例

以下提供用於本文中描述之類型的自動視覺檢查單元100之實施例的例示性效能特性。

參看圖40，單元100呈現有容器10，每一容器10僅包括已知大小之單一聚合物球體。對每一容器執行多個檢測行程(n=80)，且量測檢測百分比(圖中標記為「APT」之資料條)。如所展示，對於直徑自15 μm至200 μm變動之粒子大小，系統之檢測百分比大於90%。呈現由受訓練之人以視覺執行之相同任務的檢測百分比以用於比較(標記為「人」之資料條)。注意，對於大小在200 μm以下之粒子，人檢測能力迅速下降。

參看圖41，在另一測試中，單元100呈現有容納直徑在125 μm之可見截止以上及以下之粒子的容器。單元100檢測粒子且亦基於大小在125 μm之可見截止以上抑或以下來分類粒子。如所展示，對於直徑自15 μm至200 μm變動之粒子大小，系統之檢測百分比大於90%。單元100亦以極其高之準確度正確地對所檢測粒子分類。

參看圖42，產生用於多個大小標準之稀釋序列，每一序列由容納給定濃度之粒子的容器構成。所得容器由單元100分析以提供粒子計數，且回歸用以判定用於計數與反稀釋因子之線性的R平方「R^2」值。如所展示，對於自15 μm至200 μm變動之粒子大小，「R^2」值在0.95以上，從而指示極佳線性。

參看圖43，含有蛋白質粒子之受力樣本由單元100分析以判定由粒子大小方格化之粒子計數。展示用於採用10次行程以上之每一方格之粒子計數的精度。蛋白質粒子大小未知，此使得絕對大小準確性比較為不可能的，然而，如所展示，用於對蛋白質計數及定大小之系統的精度為高的。量測之歸一化錯誤為3%，此指示極佳精度。

參看圖44，單元100之特性亦為檢測空白與含有蛋白質粒子之小瓶。單元100之效能與觀察小瓶之相同集合的受認證視覺檢查員之效能比較。單元100(圖中標記為「APT」)以三倍行程正確地檢測到所有40個蛋白質小瓶及80個空白。分類可見粒子及在顯微鏡下才可見之粒子的自評為100%。人在兩種分類中得分僅約85%。

結論

一般熟習此項技術者瞭解，用於非破壞性粒子檢測及識別(處理經由視覺檢查獲取之時間序列資料)之自動系統及方法中涉及的程序可體現於包括電腦可使用媒體之製造物品中。舉例而言，此電腦可使用媒體可包括其上儲存有電腦可讀程式碼片段之可讀記憶體器件，諸如硬碟機器件、CD-ROM、DVD-ROM、電腦磁片或固態記憶體組件(ROM、RAM)。電腦可讀媒體亦可包括其上攜載有程式碼片段以作為數位或類比資料信號之通信或傳輸媒體，諸如匯流排或通信鏈路(光學、有線或無線)。

本文中使用流程圖。使用流程圖不意謂關於所執行之操作的次序而受限制。本文中描述之標的物有時說明不同其他組件內含有或與不同其他組件連接之不同組件。應理解，此等所描繪架構僅為例示性的，且實際上可實施達成相同功能性之許多其他架構。在概念意義上，達成相同功能性之組件的任何配置有效地「相關聯」使得達成所要功能性。因此，可將本文中經組合以達成特定功能性之任何兩個組件視為彼此「相關聯」使得達成所要功能性，而不管架構或中間組件。同樣，如此相關聯之任何兩個組件亦可視為「可操作地連接」或「可操作地耦接」至彼此以達成所要功能性，且能夠如此相關聯之任何兩個組件亦可視為「可操作地可耦接」至彼此以達成所要功能性。可操作地可耦接之特定實例包括但不限於實體可配合及/或實體互動組件及/或以無線方式可互動及/或以無線方式互動組

件及/或邏輯互動及/或邏輯可互動組件。

關於本文中使用實質上任何複數及/或單數術語，熟習此項技術者可自複數闡釋成單數及/或自單數闡釋成複數，視上下文及/或應用之需要而定。為清晰起見，在本文中可能明確闡述各種單數/複數交換。

熟習此項技術者將理解，一般而言，本文中且尤其在所附申請專利範圍(例如，所附申請專利範圍之主體)中使用之術語一般意欲為「開放」術語(例如，術語「包括」應解釋為「包括但不限於」，術語「具有」應解釋為「至少具有」等)。熟習此項技術者將進一步理解，若想要引入請求項敘述之特定編號，則此意圖將在請求項中明確地敘述，且在無此敘述的情況下不存在此意圖。舉例而言，作為對理解之輔助，以下所附申請專利範圍可含有引入請求項敘述之引入片語「至少一」及「一或多個」之使用。

然而，使用此等片語不應解釋為暗示藉由不定冠詞「一」之請求項敘述的引入將含有此引入之請求項敘述的任何特定請求項限於含有僅一個此敘述之標的物，甚至當相同請求項包括引入片語「一或多個」或「至少一」及諸如「一」之不定冠詞時亦如此(例如，「一」通常應理解為意謂「至少一」或「一或多個」)；用以引入請求項敘述之定冠詞的使用情況亦如此。另外，即使明確地敘述了引入之請求項敘述之特定編號，但熟習此項技術者將瞭解，此敘述通常應理解為意謂至少該敘述編號(例如，「兩個敘述」之裸敘述而無其他修飾詞通常意謂至少兩個敘述，或

兩個或兩個以上敘述)。

此外，在使用類似於「A、B及C等中之至少一者」之慣例的彼等情況下，一般而言，此建構意欲在熟習此項技術者將理解慣例之意義上(例如，「具有A、B及C中之至少一者的系統」將包括但不限於僅具有A、僅具有B、僅具有C、同時具有A及B、同時具有A及C、同時具有B及C，及/或同時具有A、B及C等之系統)。在使用類似於「A、B或C等中之至少一者」之慣例的彼等情況下，一般而言，此建構意欲在熟習此項技術者將理解慣例之意義上(例如，「具有A、B或C中之至少一者的系統」將包括但不限於僅具有A、僅具有B、僅具有C、同時具有A及B、同時具有A及C、同時具有B及C，及/或同時具有A、B及C等之系統)。

熟習此項技術者將進一步理解，實際上呈現兩個或兩個以上替代術語之任何分離詞語及/或片語(無論在描述、申請專利範圍抑或圖式中)應理解為涵蓋包括術語中之一者、術語中之任一者或兩個術語的可能性。舉例而言，片語「A或B」將理解為包括「A」或「B」或「A及B」之可能性。

如本文中所使用，術語光學元件可指代呈任何合適組合之一或多個折射、反射、繞射、全像、偏光或濾波元件。如本文中所使用，諸如「光」、「光學」或其他相關術語之術語應理解為不僅指代對人眼可見之光，亦可包括(例如)電磁光譜之紫外線、可見光及紅外線部分中的光。

出於說明及描述之目的已呈現說明性實施例之上述描述。相對於所揭示之精確形式，其並不意欲具有詳盡性或限制性，且修改及變化鑒於以上教示係可能的或可自所揭示之實施例的實踐獲取。本發明之範疇意欲由附加於此之申請專利範圍及其等效物界定。

【圖式簡單說明】

圖1A至圖1C分別展示視覺檢查單元、視覺檢查成像模組及視覺檢查平台，其可各自用以檢測及識別至少部分以流體填充之容器中的粒子。

圖2A說明圖1A至圖1C中所展示之視覺檢查系統的樣本準備、裝載及操作。

圖2B展示藉由說明性視覺檢查系統俘獲之器皿中的移動流體中之粒子及其軌跡的經處理影像。

圖3A至圖3C說明含有自粒子檢測及識別準備之流體及一或多個粒子的三種類型之器皿攪動：圓柱形器皿之旋轉(圖3A)，注射器之倒轉及旋轉(圖3B)，及注射器之搖動(圖3C)。

圖4為用以使圓柱形器皿成像之遠心透鏡的光線光學圖。

圖5A展示含有流體之圓柱形器皿中的流體彎液面及記錄容積。

圖5B說明由容器之形狀產生的圓柱形容器之失真及盲點。

圖5C及圖5D說明在使圓柱形器皿成像時補償失真及盲

點的技術。

圖5E說明針對容器中之各位置處的粒子之由容器之形狀產生的圓柱形容器之失真及盲點。

圖5F說明由圓柱形容器引起之失真的理論模型，每一模型對應於相同容器但以具有不同折射率之流體填充。該圖亦展示確認理論模型之對應實驗量測。

圖5G說明校正由容器之形狀產生的圓柱形容器之失真的校正光學元件之使用。

圖5H為圖5G之校正光學元件的細節圖。

圖5I說明用於選擇若干校正光學元件中之一者的器件。

圖6A至圖6D展示具有多個成像器之粒子追蹤系統，該等成像器自許多角度(圖6A及圖6B)、自同一角度以較高圖框速率(圖6C)及自同一角度以不同空間解析度(圖6D)俘獲移動粒子之時間序列資料。

圖7A及圖7B說明用於藉由雙重感測器成像器使粒子成像的影像獲取及照明之觸發。

圖8為包括定位於經檢查之器皿前面、後面及下面之光源的可撓性多目的照明組態之示意圖。

圖9A至圖9C說明使用圖8中所展示之光源的用於在不同粒子種類之間進行區別之來自不同角度之照明。

圖9D展示用於使用圖9A至圖9C之組態以在不同各種粒子種類之間進行區別的照明序列及時序圖。

圖10A至圖10C說明來自部分以流體填充之器皿的眩光(圖10A)及將光源定位於藉由繞著器皿之縱向軸線轉動成

像器所界定之區帶外部(圖10B及圖10C)。

圖10D至圖10E說明用於減少或消除來自器皿之眩光的替代照明方案。

圖11為適合用於使偏光(例如，對掌性)粒子成像之成像組態的示意圖。

圖12為適合用於激勵螢光粒子及使螢光粒子成像之成像組態的示意圖。

圖13A及圖13B展示藉由說明性視覺檢查系統獲取之玻璃薄片(圖13A)及蛋白質(圖13B)的最大強度投影影像。

圖14包括說明不同之整體粒子檢測及識別程序以及影像預處理、粒子追蹤及統計分析子程序之流程圖。

圖15A及圖15B展示在背景相減之前(圖15A)及之後(圖15B)的時間序列資料之圖框。

圖16A為按八位元灰度展示之粒子的時間序列資料圖框(展示於左側)。

圖16B為圖16B中所展示之時間序列資料圖框的近視圖。

圖16C及圖16D分別為圖16A及圖16B中所展示之時間序列資料圖框的定限版本。

圖17A至圖17D說明一對連續時間序列資料圖框(圖17A)可用以執行預測性追蹤(圖17B至圖17D)之方式。

圖18A展示灰度時間序列資料圖框，其展示若干粒子。

圖18B展示用以定位粒子之幾何中心的圖18A之定限版本。

圖19展示說明粒子碰撞/遮蔽之連續時間序列資料圖框。

圖20A展示在反白顯示區內部具有一對彼此靠近之粒子的時間序列資料之圖框。

圖20B至圖20E為展示當圖20A之反白顯示區中的粒子傳播經過彼此時顯而易見之粒子遮蔽的連續時間序列資料圖框。

圖21A至圖21C說明針對筆直軌跡(圖21A)、彎曲軌跡(圖21B)及拋物線軌跡(圖21C)之由器皿之壁上的假影(諸如刮痕或一塊灰塵)之背景相減引起的移動粒子之顯而易見的遮蔽。

圖22A至圖22C說明使用反轉時間序列資料定位不規則形狀粒子的質量中心(圖22B及圖22C)及使用質量中心位置來判定粒子軌跡(圖22A)。

圖23A至圖23D說明圓柱形器皿中觀察及模型化之流體動力學。圖23A展示彎液面之形狀的改變。圖23B及圖23C說明流體填充之器皿中的漩渦形成，且圖23D展示說明性漩渦中之粒子軌跡。

圖24A及圖24B展示尚未正確解析粒子碰撞之反轉時間序列資料之連續圖框的近視圖(圖24A)及錯誤校正之後的相同曲線(圖24B)。

圖25A至圖25E說明歸因於粒子移動之粒子大小量測的時間相依性。

圖25F為用於圖25C中所展示之粒子的與時間有關之斐瑞

特直徑之圖。

圖26A展示不同間隔處之已處理時間序列資料之圖框，其中跡線指示不同粒子軌跡。

圖26B展示來自圖26A中之粒子軌跡的眾多與時間有關之粒子屬性的說明性量測。

圖27A至圖27F說明使用後方成角度照明檢測關注區。圖27A展示經受邊緣檢測(圖27B)、灰度定限(圖27C)、彎液面及小瓶基底之識別(圖27D)、關注區之判定(由圖27E中之虛線定界)及剪裁(圖27F)以產生容器中可見之流體的影像之原始影像(時間序列資料之圖框)。

圖28A至圖28C說明背面光照小瓶之填充容積檢測。圖28A展示小瓶之原始影像。圖28B展示使用定限及邊緣檢測判定之關注區(由虛線定界)。小瓶之表面上的缺陷(圖28C中所展示)可妨礙填充容積檢測。

圖29A至圖29D說明自下方照明之小瓶的填充容積檢測。圖29A及圖29B為部分滿之器皿(圖29A)及空器皿(圖29B)的假色影像。圖29C及圖29D說明部分滿、空的及部分填充器皿之自動彎液面檢測。

圖30展示適合用於處理時間序列資料之處理器。

圖31說明包括亮粒子及模糊粒子之影像的灰度定限之實例。

圖32展示用於具有標準大小之粒子群體的表觀粒子大小之直方圖。

圖33展示用於兩個粒子群體之表觀粒子大小計數曲線，

每一群體具有標準大小。

圖34展示用於四個粒子群體之表觀粒子大小計數校準曲線，每一群體具有標準大小。

圖35說明使校準曲線之疊加與樣本表觀粒子大小計數曲線配合。

圖36比較對粒子計數及定大小之兩種技術(原始方格化及LENS)的結果。

圖37說明以針對在臨限大小以下及以上之粒子的不同定大小技術為特徵之對粒子計數及定大小之程序。

圖38A至圖38C說明具有自多個角度俘獲移動粒子之時間序列資料之多個成像器的粒子追蹤系統。

圖39說明光線傳播穿過容器，光線由圖38A至圖38C之粒子追蹤系統的兩個成像器中之每一者(左側面板)及三個成像器中之每一者(右側面板)接收。

圖40展示用於自動粒子檢測系統(指示為「APT」)之粒子檢測結果與藉由視覺檢查之人結果作比較。

圖41展示用於自動粒子檢測系統之粒子檢測及分類結果。

圖42展示概述粒子計數隨自動粒子檢測系統之樣本稀釋而變之線性的圖。

圖43展示用以檢測及計數蛋白質聚集體粒子之自動粒子檢測系統的精度。

圖44展示用於自動粒子檢測系統(指示為「APT」)之蛋白質聚集體粒子檢測結果與藉由視覺檢查之人結果作比

較。

圖45展示用於與視覺檢查單元一起使用之光譜儀。

【主要元件符號說明】

10	透明容器
12	注射器
14	盲點
18	透鏡化效應
30	氣泡
32	藥物產品
34	針
50	處理器
79	系統匯流排
82	I/O器件介面
84	中央處理器單元
86	網路介面
90	記憶體
92	電腦軟體指令/處理器常式/電腦程式產品
94	資料
95	磁碟儲存器
100	視覺檢查單元
110	成像器
112	電荷耦合器件(CCD)/感測器
114	遠心透鏡
116	校正透鏡

118	空間校正光學器件
120	照明系統/照明源
122	寬頻光源
122a	光源
122b	光源
122c	光源
122d	光源
122e	光源
122f	光源
124	光學纖維
126	偏光器/準直器
128	中空軸
130	處理器
140	記憶體
150	主軸
160	檢查模組
160-1	檢查模組
160-2	檢查模組
160-3	檢查模組
160-4	檢查模組
160-5	檢查模組
170	視覺檢查平台
172	小瓶盤
180	機器人

182	軌道
501	粒子
502	粒子
503	校正光學元件
504	支架
702	觸發控制器
900	交叉偏光器
920	照明源
922	窄頻濾波器
1000	區帶
1001	區
1102	成像器
1102a	第一相機
1102b	第二相機
1104	成像器
1106	成像器
1120	發光二極體(LED)
1202	光束分裂方塊
1222	感測器
1222a	第一相機
1222b	第二相機
1224	感測器
4500	感測器
4501	失真校正光學器件/遠心透鏡

4503	繞射光柵
4504	成像感測器
ARM 1	觸發信號
ARM 2	觸發信號

七、申請專利範圍：

1. 一種對至少部分以一流體填充之一器皿中之未溶解粒子進行非破壞性計數及定大小的方法，該方法包含：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之該器皿中之該等粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊；

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i)該表觀粒子大小群體資訊及

(ii)指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈的校準群體資訊。

2. 如請求項1之方法，其中步驟(d)包含：

將用於標準大小粒子之複數個該等集合之表觀大小分佈的一疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體配合。

3. 如請求項2之方法，其中標準大小粒子之該複數個集合包含至少四個集合，每一集合具有一不同各別標準大小。

4. 如請求項3之方法，其中標準大小粒子之該至少四個集合中之每一集合的該各別大小與標準大小粒子之該至少

四個集合中之該等其他集合中之每一者的該各別大小相差至少1 μm。

5. 如請求項2之方法，其中將用於標準大小粒子之該複數個集合之表觀大小分佈的該疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體配合之該步驟包含：

藉由調整用於標準大小粒子之該複數個集合之該等表觀大小分佈的加權來最小化該疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體之間的一差異。

6. 如請求項1之方法，其包含在(c)及(d)之前，預處理該至少一影像以選擇粒子之一第一集合以用於基於該等粒子之該表觀大小計數，其中(c)及(d)僅應用於粒子之該第一集合。

7. 如請求項6之方法，其中基於一表觀大小臨限值選擇粒子之該第一集合中的該等粒子。

8. 如請求項7之方法，其中該至少一影像包含影像之一時間序列，且包含：

藉由基於影像之該時間序列判定與該第一集合不同之粒子之一第二集合的軌跡來檢測或計數粒子之該第二集合的粒子。

9. 一種用於對至少部分以一流體填充之一器皿中之未溶解粒子計數及定大小的裝置，該裝置包含經組態以執行以下操作之至少一處理器：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之該器皿中之該等粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊；

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i)該表觀粒子大小群體資訊及

(ii)指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈之校準群體資訊。

10. 如請求項9之裝置，其中該處理器經組態以：

將用於成像之標準大小粒子之複數個集合之表觀大小分佈的一疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體配合。

11. 如請求項10之裝置，其中標準大小粒子之該複數個集合包含至少四個集合，每一集合具有一不同各別標準大小。

12. 如請求項11之裝置，其中標準大小粒子之該至少四個集合中之每一集合的該各別大小與標準大小粒子之該至少四個集合中之該等其他集合中之每一者的該各別大小相差至少1 μm。

13. 如請求項9之裝置，其中該處理器經組態以藉由以下操作將用於標準大小粒子之該複數個集合之表觀大小分佈的該疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體配

合：

藉由調整用於標準大小粒子之該複數個集合之該等表觀大小分佈的加權來最小化該疊加與該等所檢測粒子之該表觀粒子大小群體之間的一差異。

14. 如請求項9之裝置，該處理器經組態以預處理該至少一影像以選擇粒子之一第一集合以用於基於該等粒子之該表觀大小計數，其中(c)及(d)僅應用於粒子之該第一集合。

15. 如請求項14之裝置，其中基於一表觀大小臨限值選擇粒子之該第一集合中的該等粒子。

16. 如請求項15之裝置，其中該至少一影像包含影像之一時間序列，且其中該處理器經組態以藉由基於影像之該時間序列判定與該第一集合不同之粒子之一第二集合的軌跡來檢測或計數粒子之該第二集合的粒子。

17. 一種用於對至少部分以一流體填充之一器皿中之未溶解粒子進行非破壞性計數及定大小的電腦程式產品，該電腦程式產品包含非揮發性機器可讀指令，該等指令在由一處理器執行時使該處理器執行以下操作：

(a) 接收在特定成像條件下獲得之該器皿中之該等粒子的至少一影像；

(b) 基於該至少一影像，檢測該等粒子且判定指示該影像中之該等所檢測粒子之表觀大小的資訊

(c) 判定指示該等所檢測粒子之一表觀粒子大小分佈的表觀粒子大小群體資訊；及

(d) 基於以下各者判定指示該等所檢測粒子之實際粒子大小分佈的實際粒子大小群體資訊

(i)該表觀粒子大小群體資訊及

(ii)指示在對應於該等特定成像條件之條件下成像的標準大小粒子之一或多個集合的該表觀大小分佈的校準群體資訊。