# 拉曼光谱成像技术测定阿司匹林肠溶片的包衣厚度

刘　伟[1,2]，张馨月[2,3]，邹文博[2]，许　卉[1]，宁保明[2*]

（1. 烟台大学药学院，山东烟台 264005；2. 中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室，北京 102629；3. 中国药科大学药学院，江苏南京 211198）

**摘要**：肠溶片的包衣厚度是关键质量属性，而拉曼光谱法在分析药物制剂微观结构方面具有独特的优势。该研究采用拉曼光谱成像技术测定了不同来源、7 个批次的阿司匹林肠溶片的包衣厚度和包衣均匀性，并运用 Micro-CT 三维成像技术验证阿司匹林肠溶片的包衣均匀性差异。结果显示，包衣厚度依序为：厂家 A 样品 > 厂家 B 样品 > 参比制剂 > 厂家 C 样品 > 自制片 E> 厂家 D 样品；厂家 A 样品、厂家 B 样品、厂家 D 样品和自制片 E 的包衣层都较为均匀，参比制剂和厂家 C 样品的包衣均匀性较差，表明拉曼光谱法可以用于测定片剂的包衣层厚度及包衣工艺评价。

**关键词**：阿司匹林肠溶片；拉曼光谱成像；包衣层厚度；包衣均匀性；质量评价

**中图分类号**：O657.37；R944.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)01-0080-09

**引用**：刘　伟 , 张馨月 , 邹文博 , 等. 拉曼光谱成像技术测定阿司匹林肠溶片的包衣厚度 [J]. 中国医药工业杂志 , 2025, 56(1): 80-88. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.009

# Coating Thickness Characterization of Aspirin Enteric-coated Tablets by Raman Mapping

LIU Wei[1,2], ZHANG Xinyue[2,3], ZOU Wenbo[2], XU Hui[1], NING Baoming[2*]

(*1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005; 2 Key Lab. of Chemical Drug Quality Research and Evaluation, National Medical Products Administration, China National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629; 3. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

**ABSTRACT**: Coating thickness of enteric-coated tablets is a critical quality attribute. Raman mapping has unique advantages in analysis of the microstructure of pharmaceutical preparations. In this paper, Raman mapping was used to determine the coating thickness and coating uniformity of 7 batches of aspirin enteric-coated tablets from different sources, and Micro-CT three-dimensional imaging technology was used to verify the difference in coating uniformity of aspirin enteric-coated tablets. The results showed that the coating thickness was in sequence as follows: products from manufacturer A>products from manufacturer B>reference preparation>products from manufacturer C>self-made tablets E>products from manufacturer D. The coating layers of the products from manufacturer A, manufacturer B, manufacturer D and self-made tablets E were relatively uniform, and the coating uniformity of the reference preparations and the products from manufacturer C were poor, indicating that Raman spectroscopy could be used to determine the thickness of tablet coating layers and the evaluation of coating process.

**Key Words**: aspirin enteric-coated tablet; Raman mapping; coating thickness; coating uniformity; quality evaluation

肠溶片是一种临床常用的延迟释放制剂，通过在片芯外包裹聚合物材料制成的包衣，使片剂在胃中酸性环境下不崩解，到达小肠后在 pH 6.0 ～ 7.4 的生理环境中崩解并释放药物。包衣既能避免药物在胃酸中降解，又能保护胃黏膜不受药物刺激。肠

**收稿日期**：2024-08-10

**作者简介**：刘　伟 (1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物制剂质量研究。

**通信作者**：宁保明 (1968—)，男，博士，研究员，从事化学药品质量评价与控制。

E-mail：ningbm@nifdc.org.cn

溶片在体内的溶出和释放受包衣材料和厚度的影响[1]，包衣层的厚度及均匀性（片间差和片内差）是包衣片的关键质量属性[2]。传统分析方法通过称量片剂在包衣过程的增重来计算包衣厚度[3]，是一种间接测量方法。近年来，已有多种直接测量技术应用于包衣厚度检测，如显微图像测量法、近红外光谱技术[4—5]、X 射线荧光光谱法[6]、太赫兹脉冲成像技术[7—8]，以及光学相干断层扫描技术[9]等。

光谱成像是将光谱学与光学成像技术结合起来的一门分析技术；其中，拉曼光谱成像近年来被广泛用于药物分析领域。固体、液体、气体都有特定的拉曼信号，因此拉曼光谱成像常被用于药物的定性和定量研究[10]。拉曼光谱成像还可以用于分析药物制剂中组分的分布均匀度[11]、粒径[12]、晶型[13]等。拉曼光谱成像仪可以通过点扫描的方式采集拉曼光谱，运用化学计量学方法将采集到的拉曼光谱进行处理，从而获得直观的扫描区域成像图，再采用软件测量工具对成像图中的包衣层厚度进行测量，最终获得的结果可精确到 0.1 μm。

阿司匹林（aspirin，**1**）在临床上用于解热镇痛抗炎和治疗心血管系统疾病，是弱酸性药物，在胃液作用下可分解成水杨酸，而水杨酸可造成胃黏膜损伤，因此 **1** 常被制成肠溶片使用。目前，有关 **1** 肠溶片包衣的研究大都以片剂包衣作为一个整体进行分析[14]，较少直接测定肠溶片不同面包衣的厚度和均匀性。本研究采用显微拉曼光谱成像法测定国内市场上 5 个厂家生产的 **1** 肠溶片包衣，通过分析包衣厚度以及厚度的变异来评价不同厂家的包衣工艺，以期为肠溶片包衣工艺的研究提供参考。

## 1 仪器与试药

DXR2xi 型显微拉曼成像光谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；MS4002TS 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；HiScan XM 型 Micro-CT 扫描系统（海斯菲德信息科技有限公司）。

市售 **1** 肠溶片（来自 5 个厂家，共 6 批次，其中 2 批来自拜尔公司，作为参比制剂，4 批来自国内 4 个不同的厂家 A、B、C、D）及自制片 E（照文献[15]方法制备），规格均为 100 mg；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.8%，批号 100113-201706）。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品制备

#### 2.1.1 原料制样

称取 **1** 对照品粉末 10 mg，放置在载玻片上，用盖玻片铺平。

#### 2.1.2 肠溶片制样

用切片器将各批次 **1** 肠溶片纵切（如图 1 所示），分成 2 半。切面平整后再测定横截面的拉曼光谱。如图 2 所示，将肠溶片横截面包衣层的上下两面命名为 S1、S2（正面），左右两面命名为 S3、S4（侧面）；将样品正面作为 2 个测量位点，侧面作为 2 个测量位点，总共 4 个测量位点，分别测定片剂 4 个面的包衣厚度。每个面平均取 5 个测量位置，即每个面测定 5 次，计算平均值，作为此面的包衣厚度。

### 2.2 拉曼光谱成像法测定包衣厚度的成像条件

化学药物分析时常用 785 和 532 nm 2 个波长的激光；短波波长能得到更强的拉曼信号，同时具有较高的空间分辨率，长波则可以避免荧光干扰。预试验表明本品不存在荧光效应；并且，**1** 对照品在 532 nm 激光波长下的信号强度比 785 nm 激光波长下的强（图 3）。为采集到信号更强的光谱，采用

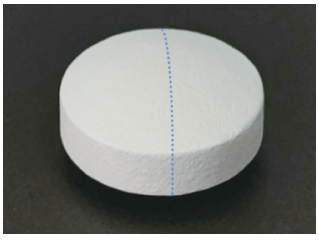


**图 1 肠溶片外观示意图**（沿蓝色线条切开）

Fig.1 Exterior View of an Enteric-coated Tablet (Cut along the blue line.)

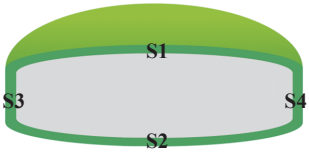



**图 2 肠溶片截面示意图**

Fig.2 Schematic Cross-section of an Enteric-coated Tablet

532 nm 的激光器以及与其相匹配的滤光片。

激光功率越大，得到的拉曼信号越强。532 nm 激光器的最大激光功率为 10 mW，但此条件易对样品造成热损伤。当激光功率为 8、9 和 10 mW 时，**1** 光谱的信噪比分别为 199.8、281.3 和 304.9，可见激光功率为 8 mW 时的信噪比较低，9 和 10 mW 时的信噪比接近。基于平衡光源损耗及保护样品的考虑，选择 9.0 mW 的激光功率进行测定。

光谱仪在外光路系统的样品池前安装了光学显微镜，通过该显微镜，激光能够聚于样品表面、直径仅为 1 μm 的光斑内。开展拉曼光谱试验时可通过该显微镜选择待测定的样品表面，将激光束定位于某一点，从而获得该点的拉曼光谱。光学镜头的数值孔径（numerical aperture，NA）越大（即倍数越高），视野范围越精细，采集到的拉曼信号越强。但因为片剂放置在载玻片后且有一定厚度，在 50 倍和 100 倍物镜下的工作距离有限，难以聚焦，而且样品容易剐蹭或触碰到物镜。为了获得良好的聚焦效果、防止样品触碰镜头，选择较短的 50 倍长焦物镜。

实现共聚焦功能的关键部件是狭缝和针孔，激光打在共焦点及共焦面范围内的样品上时，散射出的信号正好能透过狭缝或针孔，将信号传到检测器。针孔与狭缝在同一共轭面，针孔是高共聚焦模式，狭缝是高通量模式。仪器配有 25 和 50 μm 狭缝、25 和 50 μm 针孔，在选择狭缝采集样品单点光谱时，拉曼光谱信号出现过饱和状态，因而改用针孔。选用 50 和 25 μm 针孔时的信噪比为 299.8 和 165.3，可见 50 μm针孔传导的信号比25 μm针孔的更强，因此选用。

步长是 2 个扫描点之间的距离，步长越小，即在同样大小的扫描面积上扫描的单点数量越多，对成分的划分更细致，能使 2 种组分的分界线更清晰，减小后续测量误差，但成像时间会相应变长。预试验表明，本品包衣厚度为 50 ～ 100 μm。综合考虑，采用 3 μm 的步长对包衣处进行成像扫描。

曝光时间延长以及扫描次数增多，都会造成信号信噪比增大、成像时间延长。基于平衡成像数量和成像质量的考虑，确定曝光时间为 0.125 s，扫描次数为 20 次。

综上所述，最终确定的拉曼成像条件为：采用 532 nm 激光器，标准分辨率光栅，9 mW 激光强度，50 倍长焦物镜，50 μm 针孔，步长 3 μm，曝光时间 0.125 s，扫描次数 20 次，采集光谱范围 100 ～ 3 400 $cm^{-1}$。此条件下，扫描片剂横截面边缘处包衣层和片芯交界位置 300 μm×200 μm 的区域并成像。此过程大约需要 45 min。

### 2.3　拉曼光谱成像结果

#### 2.3.1　各厂家肠溶片的拉曼成像图

按“**2.2**”项下条件采集框选范围内的拉曼光

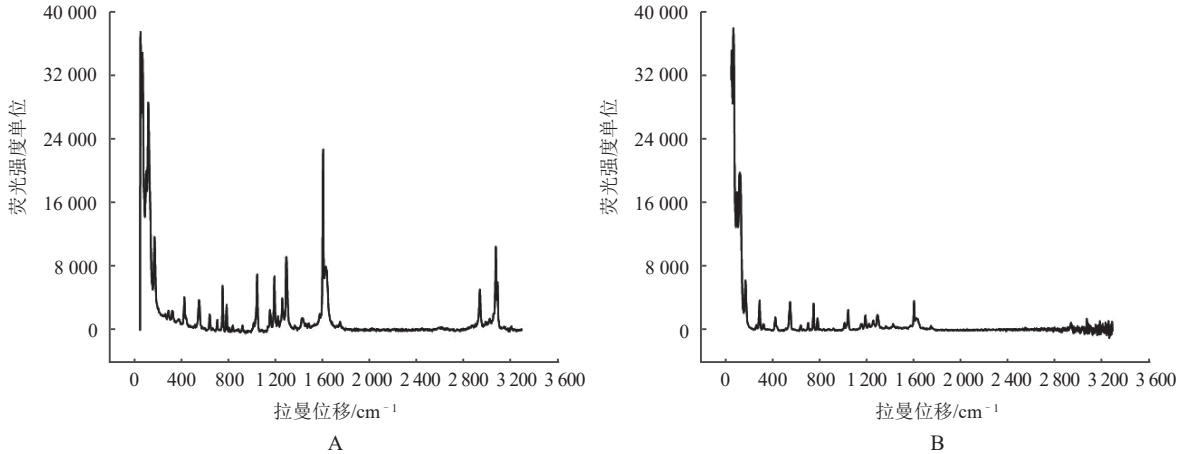



**图 3　532 nm 激光器（A）和 785 nm 激光器（B）下 1 的拉曼光谱图**

Fig.3　Raman Spectra of **1** at 532 nm Laser（A）and 785 nm Laser（B）

谱信号，对光谱进行基线校正后采用多元曲线分辨（multivariate curve resolution，MCR）法进行成像分析。MCR 会将具有相同光谱信号的组分标为同一颜色，以此确定包衣层与片芯的位置。如图 4 所示，长方形区域内红色部分表示包衣层，蓝色部分表示片芯。包衣层和片芯的拉曼光谱图如图 5 和 6 所示。

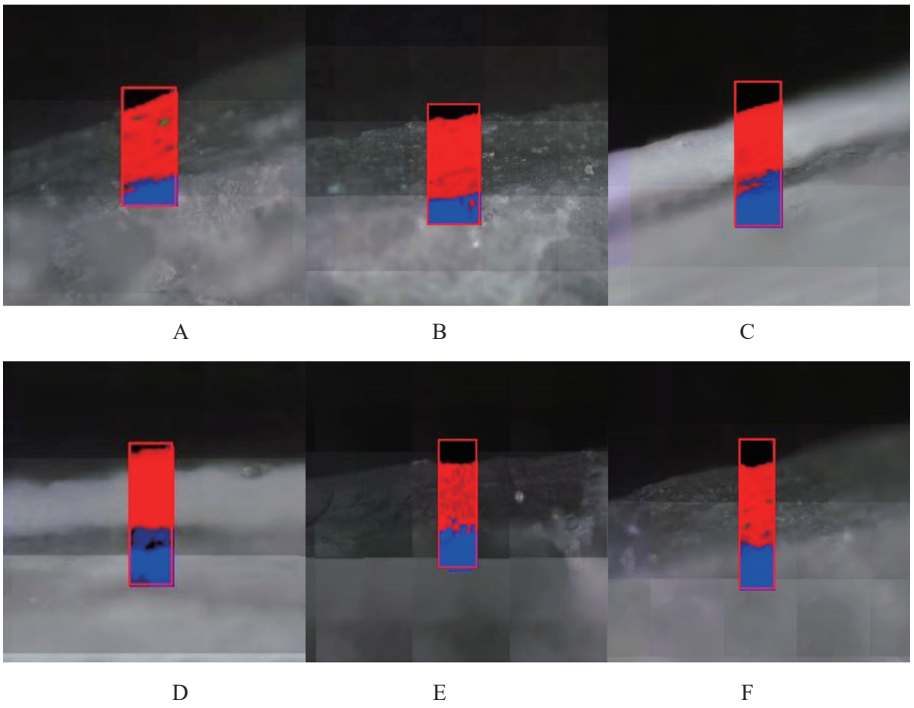
**2.3.2** 各厂家样品包衣层的成分分析

对比各厂家样品包衣层的拉曼光谱（图 5），可见参比制剂、厂家 A 样品和自制片 E 的包衣层特征峰的拉曼位移均在 678.6、756.8、860.1、1 117.8、1 455.2 和 1 733.0 $cm^{-1}$ 附近，说明厂家 A 样品、自制片 E 与参比制剂包衣层处方相似；厂家 B 样品和厂家 C 样品包衣层特征峰的拉曼位移在 396.9、516.2 和 639.3 $cm^{-1}$ 处，与参比制剂包衣层的拉曼信号存在显著差别，提示包衣材料有差异；厂家 D 样品包衣层的拉曼位移主要在 1 043.9、1 296.9、1 449.3、1 606.6、1 654.7 和 1 729.7 $cm^{-1}$ 处，也与参比制剂包衣层的拉曼信号存在显著差别，亦提示包衣材料不同。通过采集各厂家样品包衣层的拉曼光谱，证明厂家 A 样品、自制片 E 与参比制剂的包衣层处方组成相近，而其他厂家样品的包衣层处方均与参比制剂有显著差异。

**2.3.3** 拉曼光谱成像法测定包衣厚度和均匀性

采集 7 个批次、每批 6 片的 **1** 肠溶片包衣层拉曼成像图，用软件测量工具（OMNICxi，版本 1.6.0.26）对各成像图中的包衣厚度进行测量。由于样品的 S1 和 S2、S3 和 S4 具有对称性，故采用对称面共同计算包衣平均厚度和均匀性，统计得各样品正面（S1、S2）和侧面（S3、S4）的平均包衣厚度、包衣均匀度及各批样品 4 个面的包衣厚度，如表 1、2 所示。以 S1、S2、S3、S4 测定结果的标准偏差（SD）表示每批样品的片内均匀度。

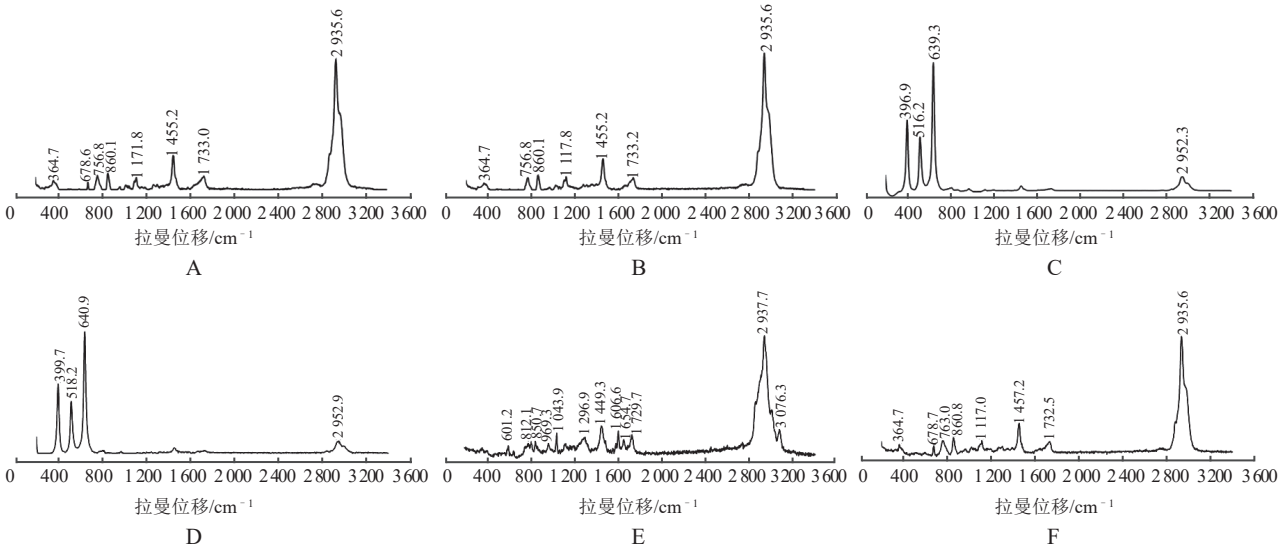
如表 1、2 所示，参比制剂正面（S1、S2）包衣厚度为（97.0±13.2）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（97.1±14.7）μm，参比制剂正面和侧面的包衣厚度相近，但各个面的包衣厚度较不均匀，其中侧面的差




A—参比制剂；B—厂家 A 样品；C—厂家 B 样品；D—厂家 C 样品；E—厂家 D 样品；F—自制片 E。

**图 4　不同来源 1 肠溶片的拉曼光谱成像图**

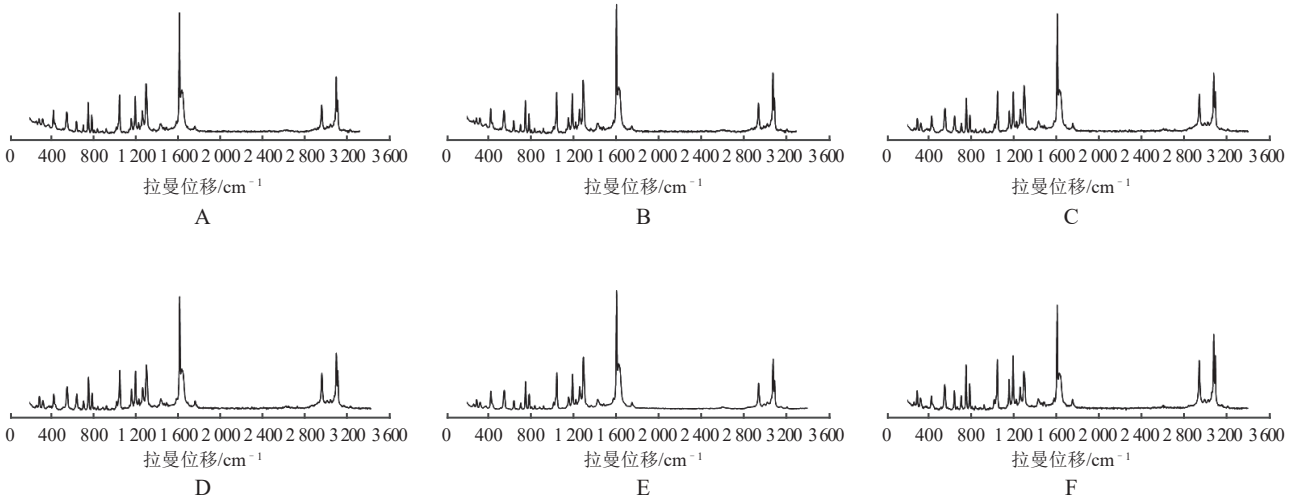
Fig.4　Raman Spectral Images of **1** Enteric-coated Tablets from Different Sources




A—参比制剂；B—厂家 A 样品；C—厂家 B 样品；D—厂家 C 样品；E—厂家 D 样品；F—自制片 E。

**图 5　不同来源 1 肠溶片包衣层的拉曼光谱**

Fig.5　Raman Spectra of the Coating Layers of **1** Enteric-coated Tablets from Different Sources




A—参比制剂；B—厂家 A 样品；C—厂家 B 样品；D—厂家 C 样品；E—厂家 D 样品；F—自制片 E。

**图 6　不同来源 1 肠溶片片芯的拉曼光谱**

Fig.6　Raman Spectra of the Tablet Cores of **1** Enteric-coated Tablets from Different Sources

异较大；参比制剂 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（97.1±5.7）μm。

厂家 A 样品正面（S1、S2）包衣厚度为（109.6±9.9）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（106.2±8.2）μm，正面和侧面的包衣厚度相近，且各个面的包衣厚度较为均匀；厂家 A 样品 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（107.9±4.3）μm。

厂家 B 样品正面（S1、S2）包衣厚度为（105.2±7.0）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（101.2±7.9）μm，正面和侧面的包衣厚度相近，且各个面的包衣厚度较均匀；厂家 B 样品 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（103.2±3.8）μm。

**表 1 1 肠溶片的平均包衣厚度和厚度标准偏差（SD）/μm**

Tab.1 Mean Coating Thickness and Standard Deviation（SD）of Thickness of **1** Enteric-coated Tablets/μm

| 样品 | 正面（S1、S2）厚度 | 侧面（S3、S4）厚度 | S1、S2 标准偏差 | S3、S4 标准偏差 |
|---|---|---|---|---|
| 参比制剂 | 97.03 | 97.08 | 13.22 | 14.72 |
| 厂家 A 样品 | 109.6 | 106.18 | 9.88 | 8.17 |
| 厂家 B 样品 | 105.22 | 101.18 | 7.03 | 7.90 |
| 厂家 C 样品 | 96.07 | 93.08 | 17.48 | 19.7 |
| 厂家 D 样品 | 61.97 | 59.05 | 6.31 | 5.56 |
| 自制片 E | 91.68 | 88.12 | 8.49 | 8.59 |

**表 2 7 批样品 4 个面的包衣厚度 /μm（$\bar{x}\pm s$，$n$=6）**

Tab.2 Coating Thickness on Four Sides of Seven Batches of Samples/μm（$\bar{x}\pm s$, $n$=6）

| 样品 | S1 | S2 | S3 | S4 | 样品 | S1 | S2 | S3 | S4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参比 1-1 | 98.0±16.6 | 101.0±13.4 | 90.4±8.7 | 89.0±8.5 | 厂家 B-4 | 106.4±7.7 | 98.8±4.7 | 103.8±5.8 | 99.4±6.2 |
| 参比 1-2 | 83.4±8.8 | 86.2±8.7 | 98.8±11.0 | 106.2±10.6 | 厂家 B-5 | 104.0±5.1 | 108.8±9.1 | 105.0±4.4 | 102.4±8.8 |
| 参比 1-3 | 108.0±10.9 | 106.8±15.2 | 110.4±15.2 | 95.2±13.5 | 厂家 B-6 | 106.6±6.8 | 102.2±4.1 | 101.6±5.3 | 102.4±8.9 |
| 参比 1-4 | 114.0±8.6 | 112.0±14.1 | 123.0±12.5 | 115.4±18.1 | 厂家 C-1 | 88.8±7.5 | 73.6±8.9 | 61.4±3.4 | 70.4±5.0 |
| 参比 1-5 | 97.2±8.4 | 102.0±3.9 | 103.0±8.9 | 84.6±15.1 | 厂家 C-2 | 81.0±6.2 | 80.6±4.5 | 85.2±11.1 | 88.8±12.2 |
| 参比 1-6 | 106.0±16.4 | 93.2±8.3 | 85.8±10.1 | 85.4±4.2 | 厂家 C-3 | 108.0±109.0 | 106.8±15.2 | 110.4±15.2 | 97.2±10.1 |
| 参比 2-1 | 86.6±7.5 | 90.4±7.0 | 99.6±5.5 | 93.2±9.5 | 厂家 C-4 | 114.0±8.6 | 111.8±13.9 | 121.0±9.8 | 115.4±18.0 |
| 参比 2-2 | 98.6±8.2 | 89.8±6.6 | 97.8±6.0 | 90.8±5.8 | 厂家 C-5 | 99.2±6.7 | 102.0±3.8 | 103.0±8.9 | 90.6±4.0 |
| 参比 2-3 | 109.6±5.9 | 105.0±9.0 | 110.6±16.1 | 116.8±6.5 | 厂家 C-6 | 105.0±23.9 | 82.0±6.7 | 85.8±10.0 | 87.8±2.3 |
| 参比 2-4 | 86.0±8.4 | 88.0±6.5 | 83.4±9.3 | 87.8±5.6 | 厂家 D-1 | 57.8±5.4 | 62.2±7.7 | 58.8±4.9 | 63.4±4.7 |
| 参比 2-5 | 84.0±8.0 | 86.4±7.2 | 89.4±4.6 | 86.0±6.1 | 厂家 D-2 | 56.0±4.6 | 65.8±4.5 | 53.4±3.6 | 58.8±1.6 |
| 参比 2-6 | 97.8±6.2 | 98.8±6.3 | 95.2±4.5 | 92.2±5.1 | 厂家 D-3 | 65.6±3.7 | 58.0±3.8 | 57.4±7.0 | 55.4±3.8 |
| 厂家 A-1 | 86.6±7.5 | 90.4±7.0 | 99.6±5.5 | 93.2±9.5 | 厂家 D-4 | 55.6±5.9 | 62.0±5.4 | 59.4±3.2 | 52.0±3.5 |
| 厂家 A-2 | 98.6±8.2 | 89.8±6.6 | 97.8±6.0 | 90.8±5.8 | 厂家 D-5 | 68.4±2.4 | 65.8±5.0 | 65.6±1.8 | 63.0±3.4 |
| 厂家 A-3 | 109.6±5.9 | 105.0±9.0 | 110.6±16.1 | 116.8±6.5 | 厂家 D-6 | 62.2±3.3 | 64.2±3.4 | 59.4±3.0 | 62.0±3.6 |
| 厂家 A-4 | 86.0±8.4 | 88.0±6.5 | 83.4±9.3 | 87.8±5.6 | 自制 E-1 | 95.6±4.2 | 90.8±10.1 | 93.4±4.5 | 87.6±8.2 |
| 厂家 A-5 | 84.0±8.0 | 86.4±7.2 | 89.4±4.6 | 86.0±6.1 | 自制 E-2 | 93.6±5.7 | 95.2±4.8 | 96.6±7.0 | 90.4±4.3 |
| 厂家 A-6 | 97.8±6.2 | 98.8±6.3 | 95.2±4.5 | 92.2±5.1 | 自制 E-3 | 91.6±9.1 | 80.2±4.5 | 85.4±10.8 | 81.2±6.2 |
| 厂家 B-1 | 114.0±9.1 | 116.2±7.9 | 104.6±3.1 | 113.2±8.6 | 自制 E-4 | 84.2±5.2 | 97.6±7.7 | 83.8±6.0 | 91.0±5.8 |
| 厂家 B-2 | 105.8±5.0 | 123.6±10.5 | 104.8±5.2 | 115.0±7.1 | 自制 E-5 | 96.8±7.1 | 90.2±7.0 | 84.6±6.8 | 98.0±4.7 |
| 厂家 B-3 | 111.4±6.4 | 117.4±5.4 | 110.6±5.0 | 111.4±7.0 | 自制 E-6 | 93.4±7.6 | 91.0±7.1 | 81.4±7.2 | 84.0±4.6 |

厂家 C 样品正面（S1、S2）包衣厚度为（96.1±17.5）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（93.1±19.7）μm，正面和侧面的包衣厚度相近，但各个面的包衣厚度不均匀，其中侧面的差异更大；厂家 C 样品 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（94.6±6.8）μm。

厂家 D 样品正面（S1、S2）包衣厚度为（62.0±6.3）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（59.1±5.6）μm，正面和侧面的包衣厚度相近，且各个面的包衣厚度较均匀；厂家 D 样品 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（57.3±3.5）μm。

自制片 E 正面（S1、S2）包衣厚度为（91.7±8.5）μm，侧面（S3、S4）包衣厚度为（88.1±8.6）μm，正面和侧面的包衣厚度相近，且各个面的包衣厚度较为均匀；自制片 E 4 个面（S1、S2、S3、S4）的厚度均值为（89.9±5.0）μm。

整理对比可得，关于正面（S1、S2）包衣厚度和侧面（S3、S4）包衣厚度，厂家 A 样品 > 厂家 B 样品 > 参比制剂 > 厂家 C 样品 > 自制片 E> 厂家 D 样品。除参比制剂以外，不同处方样品均呈现为正面包衣比侧面包衣略厚的情况。

将厂家 A ～ D 样品及自制片 E 的正面（S1、S2）与侧面（S3、S4）包衣厚度分别与参比制剂的正面（S1、S2）与侧面（S3、S4）包衣厚度进行独立样本 $t$ 检验，比较是否具有显著差异，结果如表 3 所示。对正面（S1、S2）与侧面（S3、S4）包衣厚度的比较

结果显示，厂家 B 样品的正面，以及厂家 A 和厂家 D 样品，与参比制剂在包衣厚度方面具有显著差异（$P$<0.05）；此外，自制片 E 侧面（S3、S4）的包衣厚度也与参比制剂具有显著差异。

**表 3　独立样本 $t$ 检验的 $P$ 值**

Tab.3　$P$ Values of the Independent-samples $t$ Test

| 包衣位置 | 厂家 A 样品 | 厂家 B 样品 | 厂家 C 样品 | 厂家 D 样品 | 自制片 E |
|---|---|---|---|---|---|
| 正面（S1、S2） | 0.005 | 0.022 | 0.874 | <0.001 | 0.095 |
| 侧面（S3、S4） | 0.025 | 0.254 | 0.608 | <0.001 | 0.025 |

以各厂家样品正面和侧面各个测量位置的包衣厚度标准偏差，来代表各处方样品的包衣均匀度，可见厂家 A 样品、厂家 B 样品、厂家 D 样品和自制片 E 包衣厚度都较为均匀，相比之下，参比制剂和厂家 C 样品的包衣均匀性较差。

以各样品 4 个面包衣厚度的 SD 值代表样品的片内均匀性，可见参比制剂和厂家 C 样品的片内均匀性较差。

### 2.4　采用 X 射线计算机断层扫描分析包衣均匀性

微计算机断层扫描（micro-computed tomography，Micro-CT）利用 X 射线的强穿透能力对样品进行扫描，也是一种无损检测方法。探测器采集到的信号经计算机相关软件分析处理，可达到定量表征样品内部三维结构的目的。该技术分辨率高、无需复杂的样品制备过程、不破坏样品、所需样品用量少，是研究固体物质微观结构的重要工具。

#### 2.4.1　试验操作和成像条件

设备启动后预热，待仪器稳定后，将 **1** 肠溶片固定在样品托上，再将样品托固定在旋转样品台上，保持片剂中心和样品台中心一致。

根据片剂大小选择适合该片剂的滤光片，电压和电流随着滤光片的变化而改变。调整样品到光源的距离、探测器到光源的距离，确保分析部位全部处于扫描区域内，并确保整个图像中不同部位的对比度清晰。将样品移出视野，禁用平场校正，更新明场和暗场数据，再启动平场校正，完成对图像质量的评估。设置扫描角度间隔、图像分辨率和单次曝光时间后开始对固体药物制剂进行扫描。伴随扫描角度的变化能够采集到各角度的二维投射投影图像，借助三维重建软件对所得二维图像进行降噪、优化、分割、提取等处理后，将各截面图像整合成数字化立体图形。

本试验所用 HiScan XM Micro-CT 的成像条件为：X 射线源 60 kV、134 μA，样品到光源距离 45 mm，探测器到光源距离 220 mm，扫描角度间隔 0.5°，180° 扫描，单次曝光时间 500 ms，扫描分辨率 10 μm。重建软件是 HiScan Reconstruct software（3.0 版本），分析软件是 HiScan Analyzer software（3.0 版本）。

#### 2.4.2　成像结果

通过重建软件和分析软件得到了 6 种样品的三维成像结构图。各处方样品的二维截面图和三维透视图如图 7 和 8 所示。

#### 2.4.3　结果分析

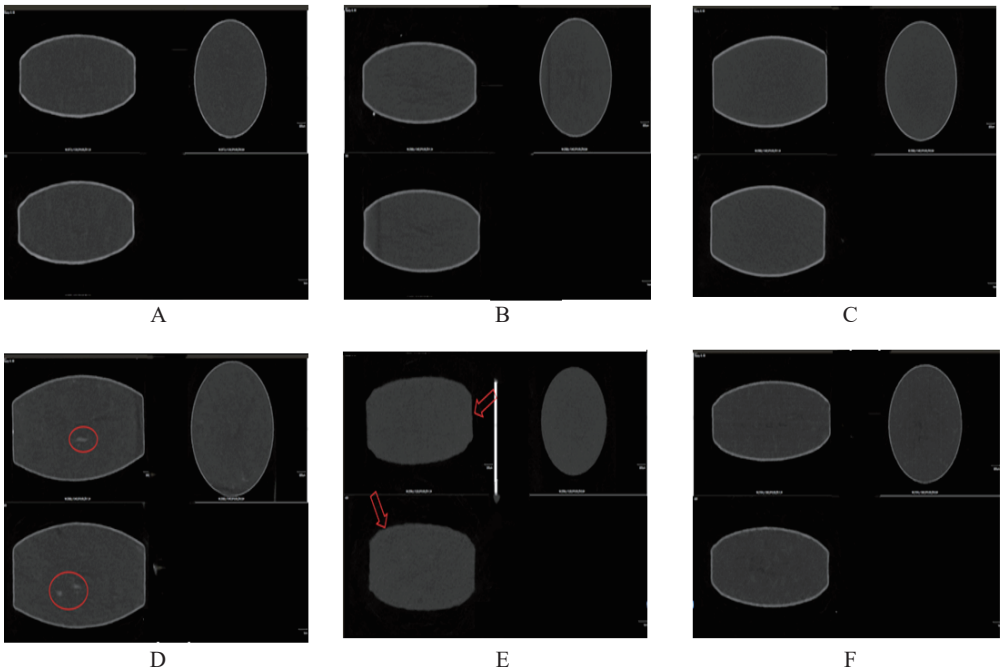
通过 Micro-CT 三维成像技术能更全面地考察肠溶片的立体结构，同时也能从侧面验证二维成像统计结果的可靠性。材料的 CT 值即图像亮度能反映出材料的异同，因此可通过三维成像结构图切割得到的截面图粗略观察包衣层情况，评价片芯成分的混合是否均匀；通过调整三维成像结构图的透明度得到的透视图，可以评价包衣层厚度是否均匀。评价结果如表 4 所示。

Micro-CT 成像图中可显示除厂家 D 样品以外的各厂家肠溶片的包衣层，提示厂家 D 样品的包衣层密度和片芯密度可能较为相近，无法区分。Micro-CT 对包衣层均匀性的评价结果与拉曼成像的统计结果一致，再次证明了参比制剂和厂家 C 样品的包衣层相比其他厂家样品的包衣层是较不均匀的，验证了拉曼光谱成像所得结论的可靠性。此外，还根据 Micro-CT 成像结果评价了片芯原辅料的混合均匀性。

**表 4　Micro-CT 对不同来源样品微观结构的评价结果**

Tab.4　Results of Micro-CT Evaluation of the Microstructure of Samples from Various Sources

| 观察项目 | 参比制剂 | 厂家 A 样品 | 厂家 B 样品 | 厂家 C 样品 | 厂家 D 样品 | 自制片 E |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 包衣层均匀性 | 较不均匀 | 均匀 | 较均匀 | 不均匀 | 未显示出包衣层 | 均匀 |
| 片芯均匀性 | 均匀 | 均匀 | 均匀 | 有不均匀物质 | 均匀 | 均匀 |

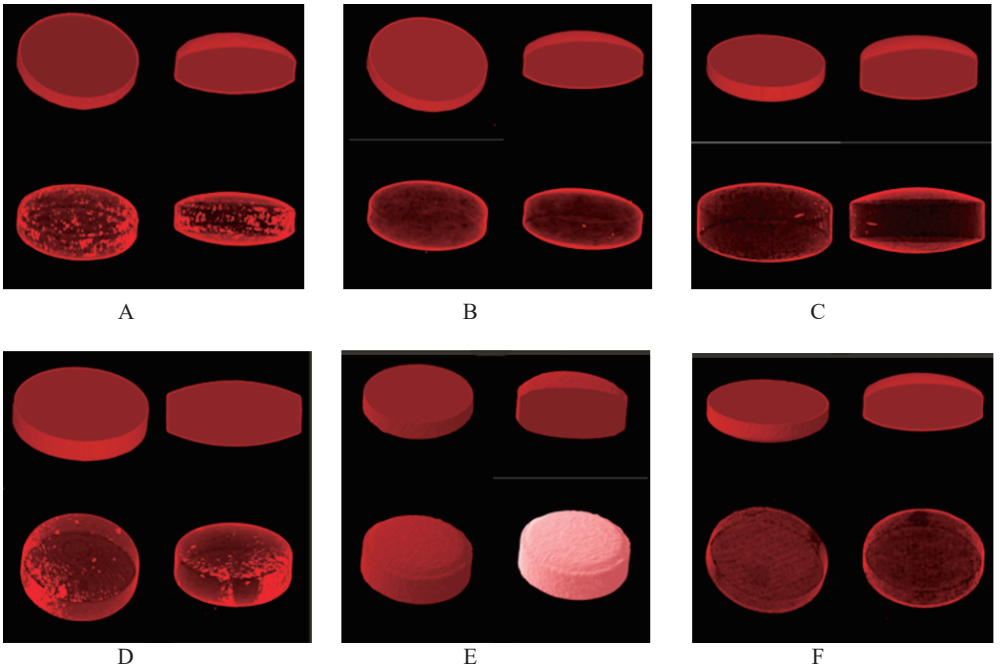



注：以图像亮度差异反映材料异同；D 图中红色圆圈提示存在不均匀物质；E 图中红色箭头提示包衣层与片芯图像亮度无明显差异，难以区分。

A—参比制剂；B—厂家 A 样品；C—厂家 B 样品；D—厂家 C 样品；E—厂家 D 样品；F—自制片 E。

**图 7 不同来源样品的二维截面图**

Fig.7 Two-dimensional Cross-sections of Samples from Various Sources




注：以图像亮度差异判断包衣层是否均匀；E 图所示提示样品无包衣层存在。

A—参比制剂；B—厂家 A 样品；C—厂家 B 样品；D—厂家 C 样品；E—厂家 D 样品；F—自制片 E。

**图 8 不同来源样品的三维透视图**

Fig.8 Three-dimensional Perspective Views of Samples from Various Sources

前期对各厂家肠溶片的质量研究表明，厂家 C 样品的水分含量较高且同规格下平均片重最大，推测辅料中淀粉的比例相比其他厂家样品高，而水分会影响淀粉的分散性，这能够解释 Micro-CT 二维截面图中厂家 C 样品片芯中存在不均匀物质的原因。

## 3 讨论

包衣层厚度是评价包衣工艺的重要指标，直接影响制剂的体外溶出和体内释放。本研究以 **1** 肠溶片为模型药物，使用拉曼光谱成像技术研究不同厂家样品的包衣材料差异并测定其包衣层厚度，采用统计学方法分析了各厂家样品包衣层的厚度及均匀性差异；然后，结合 Micro-CT 所得的三维成像结构图分析，证明了拉曼光谱成像技术在测定片剂包衣层厚度方面的可行性。拉曼光谱成像作为可快速检测包衣工艺的方法，有助于提高仿制药的包衣工艺控制水平，指导处方筛选和工艺优化。**1** 肠溶片作为临床使用百余年的药品，仿制药企业众多，大多数仿制药厂家往往只关注包衣层辅料的用量及比例，较少研究包衣层的结构。而以包衣层结构为重点，研究包衣工艺和处方的差异是提高药品质量的一个较好的切入点。包衣层的处方及厚度是影响肠溶片体外溶出行为的重要因素，对包衣层处方及厚度进行控制可保证仿制药与参比制剂释放曲线的一致性。

## 参考文献：


[1] WOLFGANG M, STRANZINGER S, KHINAST J G. Ascertain a minimum coating thickness for acid protection of enteric coatings by means of optical coherence tomography [J]. *Int J Pharm*, 2022, **618**: 121680.

[2] MARKL D, WARMAN M, DUMAREY M, *et al*. Review of real-time release testing of pharmaceutical tablets: state-of-the art, challenges and future perspective [J]. *Int J Pharm*, 2020, **582**: 119353.

[3] PÉREZ-RAMOS J D, FINDLAY W P, PECK G, *et al*. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, **6**(1): E127-E136.

[4] 吴建程 , 罗晓健 , 刘旭海 , 等. 近红外光谱快速测定健胃消食片薄膜包衣衣膜厚度研究 [J]. 江西中医药 , 2018, **49**(4): 63-67.

[5] WAHL P R, PETER A, WOLFGANG M, *et al*. How to measure coating thickness of tablets: method comparison of optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and weight-, height- and diameter gain [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, **142**: 344-352.

[6] ARIYASU A, HATTORI Y, OTSUKA M. Non-destructive prediction of enteric coating layer thickness and drug dissolution rate by near-infrared spectroscopy and X-ray computed tomography [J]. *Int J Pharm*, 2017, **525**(1): 282-290.

[7] 李羿璋 , 常天英 , 刘陵玉 , 等. 一种基于太赫兹光谱的药物辨识方法 : 中国 , 112378881A [P]. 2020-10-21.

[8] LIN H, DONG Y, MARKL D, *et al*. Measurement of the intertablet coating uniformity of a pharmaceutical pan coating process with combined terahertz and optical coherence tomography in-line sensing [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(4): 1075-1084.

[9] 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.

[10] REN J, MAO S, LIN J, *et al*. Research progress of raman spectroscopy and raman imaging in pharmaceutical analysis [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, **28**(18): 1445-1456.

[11] MA L, ZHOU C H, YANG B, *et al*. Spatial distribution and content detection of gefitinib in tablets using confocal micro-raman spectroscopy mapping [J]. *Mater Express*, 2020, **10**(9): 1444-1451.

[12] FERTAKI S, BAGOURAKIS G, ORKOULA M, *et al*. Measuring bismuth oxide particle size and morphology in film-coated tablets [J]. *Molecules*, 2022, **27**(8): 2602.

[13] MAZIVILA S J, NOGUEIRA H I S, PÁSCOA R, *et al*. Portable and benchtop Raman spectrometers coupled to cluster analysis to identify quinine sulfate polymorphs in solid dosage forms and antimalarial drug quantification in solution by AuNPs-SERS with MCR-ALS [J]. *Anal Methods*, 2020, **12**(18): 2407-2421.

[14] KLUKKERT M, WU J X, RANTANEN J, *et al*. Rapid assessment of tablet film coating quality by multispectral UV imaging [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, **17**(4): 958-967.

[15] 黄京山 , 李　伟 , 邵　伟 . 阿司匹林肠溶片的制备及其稳定性考察 [J]. 山东化工 , 2022, **51**(24): 19-21.