

# 毛细管 X 光透镜共聚焦微束 X 射线荧光技术在胶囊类药品分析中的应用

孙天希<sup>1,2,3</sup> 刘鹤贺<sup>1,2,3</sup> 刘志国<sup>1,2,3</sup> 彭松<sup>1,2,3</sup> 孙蔚渊<sup>1,2,3</sup>  
赵为刚<sup>1,2,3</sup> 赵广翠<sup>1,2,3</sup> 何佳霖<sup>1,2,3</sup> 丁训良<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup> 北京师范大学射线束技术与材料改性教育部重点实验室, 北京 100875  
<sup>2</sup> 北京师范大学核科学与技术学院, 北京 100875; <sup>3</sup> 北京市辐射中心, 北京 100875)

**摘要** 为了对胶囊类药品进行无损分析鉴别, 利用两个多毛细管 X 光透镜搭建了共聚焦微束 X 射线荧光谱仪, 两个处在共聚焦状态的透镜形成共聚焦微元, 探测器只能探测到来自该共聚焦微元中的 X 射线信号, 这有利于分别对胶囊壳和其内部药物进行原位无损元素分析, 从而辨别它们的种类。分析了 4 种胶囊类药品对应的 X 射线荧光谱特征, 从荧光谱图上可以看出不同胶囊类药品有不同的 X 射线荧光谱, 对应不同的元素组成, 所以可以利用胶囊内部药物对应的 X 射线荧光谱鉴别胶囊类药品的种类。实验证明, 利用共聚焦微束 X 射线荧光技术可以在不破坏胶囊壳的情况下对胶囊类样品进行无损原位分析, 该技术在胶囊类药品种类和真伪鉴别中具有潜在应用价值。

**关键词** X 射线光学; 毛细管 X 光透镜; 共聚焦微束 X 射线荧光; 胶囊类药品; 无损原位分析

**中图分类号** O434.1 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/AOS201434.0134001

## Application of Confocal Micro X-Ray Fluorescence Technique Based on Polycapillary X-Ray Lens in Analyzing Medicine with Capsule

Sun Tianxi<sup>1,2,3</sup> Liu Hehe<sup>1,2,3</sup> Liu Zhiguo<sup>1,2,3</sup> Peng Song<sup>1,2,3</sup> Sun Weiyuan<sup>1,2,3</sup>  
Zhao Weigang<sup>1,2,3</sup> Zhao Guangcui<sup>1,2,3</sup> He Jialin<sup>1,2,3</sup> Ding Xunliang<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Key Laboratory of Beam Technology and Material Modification of Ministry of Education, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

<sup>2</sup> College of Nuclear Science and Technology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

<sup>3</sup> Beijing Radiation Center, Beijing 100875, China

**Abstract** The confocal micro X-ray fluorescence technology based on two polycapillary X-ray lenses is used to analyze the elements in the medicines with capsule non-destructively. In this technology, two confocal lenses form confocal volume, and only the X-rays from the confocal volume can be detected by the detector, which ensures non-destructive and *in-situ* analysis of elements in the capsule shell and the medicine inside to identify their species. X-ray fluorescence spectral characteristics of four types of medicines with capsule are analyzed. The experimental results show that different medicines have different X-ray fluorescence spectra, and different spectra correspond to different elemental compositions, which could be used to identify medicines. The confocal micro X-ray fluorescence technology can be used in the non-destructive and *in-situ* analysis of the samples with capsule, and has potential applications in identifying the types and the authenticity of medicines with capsule.

**Key words** X-ray optics; polycapillary X-ray lens; confocal micro X-ray fluorescence; medicine with capsule; non-destructive and *in-situ* analysis

**OCIS codes** 340.7480; 180.1790; 300.6560; 180.2520; 180.6900

收稿日期: 2013-07-01; 收到修改稿日期: 2013-08-27

基金项目: 国家自然科学基金(11075017, 11375027)、中央高校基本科研业务费专项资金(2012LZD07)、北京市优秀人才培养资助计划(2010C009012000005)

作者简介: 孙天希(1969—), 男, 博士, 副研究员, 主要从事 X 射线光学方面的研究。E-mail: stx@bnu.edu.cn

# 1 引 言

药品和人类生命健康息息相关,药品安全检测鉴别技术是开展药品安全监测、加强药品安全管理和进行市场监管的重要手段,它在维护药品安全和保障人体生命健康等方面发挥着重要作用。随着科学技术的进步,药品安全检测鉴别技术从简单的形态和目视比色鉴别发展到原子吸收、气相色谱、液相色谱、荧光分光光度计、紫外分光光度计、质谱、红外、毛细管电泳仪和分子生物等现代分析技术<sup>[1-8]</sup>。近年来,指纹图谱技术已成为检测鉴别药品质量的有效手段之一,该技术是指样品经适当处理后,采用一定的分析手段(如光谱或色谱)得到能够标示该样品特性的谱图或图像,目前,该指纹图谱技术已涉及众多方法:薄层色谱扫描、高效液相色谱、气相色谱、高效毛细管电泳、紫外光谱、红外光谱、质谱、核磁共振、X射线衍射和X射线荧光等<sup>[4-14]</sup>。胶囊类药品是大家比较常用的药品,如何能够在不破坏胶囊壳的情况下对胶囊中所含药物进行无损原位快速检测是科研工作者比较关心的问题,也是一种技术上的挑战。上述各种分析技术中有很多是有损分析,并且分析前对样品的预处理过程较复杂,所以这些有损分析技术是不能在不破坏胶囊壳的情况对胶囊中所含药物进行无损原位快速检测的。众所周知,上述技术中,普通X射线荧光和X射线衍射可以对样品进行无损分析,但在不破坏胶囊的情况下分析胶囊内部的药品时会受到胶囊壳的影响。本文提出利用基于两个毛细管X光透镜的共聚焦微束X射线荧光谱仪对胶囊类药品进行分析。与前面的方法相比,本文所用的共聚焦微束X射线荧光技术可以在不破坏胶囊的情况下对胶囊内部药品进行无损原位检测。搭建共聚焦微束X射线荧光谱仪所利用的多毛细管X光透镜是利用X射线全反射原理制作的光学器件,一般是由 $2 \times 10^5 \sim 6 \times 10^5$ 根孔径大小为几微米的玻璃毛细管构成,透镜具有会聚X射线的作用<sup>[15-16]</sup>,提高了照射在样品上的光通量,从而缩短了测量时间;两个毛细管X光透镜处在共聚焦状态,这可以保证能够利用该技术对样品进行三维无损分析<sup>[17-18]</sup>。胶囊类药品由两部分组成,外面一层是比较薄的胶囊壳,胶囊内包裹着治疗疾病的药物,通过共聚焦微束X射线荧光谱仪,可以在不破坏胶囊药品的条件下,对胶囊壳以及胶囊内包裹的药物分别进行原位检测,若有胶囊药品不合格,可以判别是胶囊壳引起的,还是胶囊内所含的药物引起的,然后可以分别追查不合格部分的来源。本文研

究了利用多毛细管X光透镜共聚焦微束X射线荧光技术分析胶囊类药品时的特点,并且分析了几种药品对应的X射线荧光谱的特征。

## 2 实 验

### 2.1 实验仪器

共聚焦微束X射线荧光谱仪是由多毛细管X光会聚透镜和多毛细管X光平行束透镜组成的(图1)。该谱仪原理为:多毛细管X光会聚透镜把普通实验室X光源发出的X射线会聚成一个比较小的出口焦斑,在探测器前面放置一个平行束透镜,通过调节多毛细管X光平行束透镜,使多毛细管X光平行束透镜的入口焦斑与多毛细管X光会聚透镜的出口焦斑重合形成共聚焦微元,此时,探测器只能探测到来自该共聚焦微元的X射线信号。该毛细管X光透镜共聚焦微束X射线荧光技术不同于仅基于多毛细管X光会聚透镜的微束X射线荧光技术<sup>[15]</sup>,它可以通过调支架移动样品,使共聚焦微元在样品内移动,从而可以实现对样品点对点的三维无损分析。

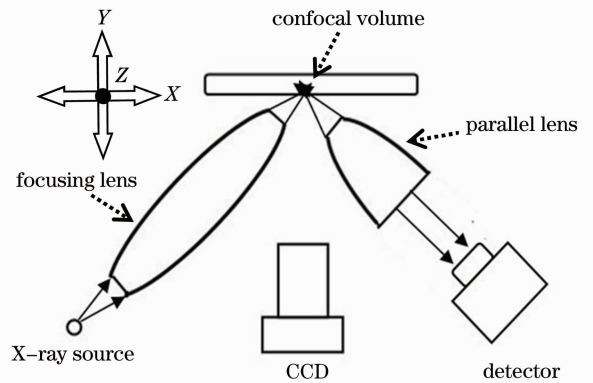


图1 共聚焦微束X射线荧光谱仪

Fig. 1 Confocal micro X-ray fluorescence spectrometer

在该荧光谱仪中,所采用光源是普通实验室X射线钨靶光源,探测器为硅漂移探测器,在5.9 keV处的分辨率约为192 eV。多毛细管X光会聚透镜的长度为39.6 mm,多毛细管X光平行束透镜长度为11.8 mm;在17.4 keV处,多毛细管X光会聚透镜入口焦距为46 mm,出口焦距为15.6 mm,该会聚透镜的放大倍数为1750,多毛细管X光会聚透镜的入口焦距为10.7 mm,共聚焦微元的X、Y和Z方向(图1)的大小分别为49.2、47.6、32.2  $\mu\text{m}$ 。用该谱仪对胶囊进行检测时,采用的电压和电流分别为30 kV和500  $\mu\text{A}$ ,每次检测计时40 s。

## 2.2 共聚焦微束 X 射线荧光谱仪的探测极限

如表 1 所示,采用薄膜样品(Micromatter)测量了共聚焦微束 X 射线荧光谱仪的最小探测极限  $m_{MDL}$ ,最小探测极限为

$$m_{MDL} = 3 \cdot m_a \cdot \frac{\sqrt{N_{a,B}}}{N_{a,N}}, \quad (1)$$

式中  $m_a$  是共聚焦微元中 a 元素的质量,  $N_{a,B}$  是元素 a 特征峰对应的本底计数,  $N_{a,N}$  是元素 a 特征峰的纯峰计数。

表 1 共聚焦微束 X 射线荧光谱仪的探测极限(35 kV, 600  $\mu$ A)

Table 1 Detection limits of confocal micro X-ray fluorescence spectrometer (35 kV, 600  $\mu$ A)

Element	$m_{MDL}/(\text{ng} \cdot \text{cm}^{-2})$
K	179
Ti	142
Fe	68

## 2.3 利用共聚焦微束 X 射线荧光谱仪对胶囊进行检测

本文分析了 4 种胶囊药品,分别记为 A、B、C、D。图 2 是其中一种胶囊药品被直接固定在样品台上进行分析的实物图。图 3 是确定扫描点位置的电脑界面截图,界面中的“+”字叉丝交点指向共聚焦谱仪的共聚焦微元位置,把样品固定到样品台后,移动样品台,使“+”字叉丝交点指示着待测样品,然后通过控制样品台的移动就可以对样品进行三维扫描分析。图 4 是共聚焦微元在胶囊壳中对应的 X 射线荧光谱,图 5 是共聚焦微元同时照射到胶囊壳及其内部药物时对应的 X 射线荧光谱,图 6 是共聚焦微元透过胶囊壳进入到药物中对应的荧光谱。图 4 中仅仅含有 Ti,图 5 中含有 Ti、Fe、Ca 和 K 荧光峰,图 6 中含有 Fe、Ca 和 K 荧光峰。图 5 中所示的胶囊药品含有的元素种类数目正好等于图 4 和图 6 中的胶囊壳及其内部药物所含元素种类之和,从这三个谱图可以看出随着共聚焦微元向胶囊内部的深入,Ti 荧光峰在谱图上消失,而出现 Fe、Ca 和 K 荧光峰,这是由于共聚焦微元穿过胶囊壳完全进入到胶囊内的药物中,药物中不含 Ti,而含有 Fe、Ca 和 K,所以由图 4~6 可以得知,该种胶囊药品的胶囊壳中含有 Ti,胶囊内的药物中含有 Fe、Ca 和 K。从上述对药品的深度扫描分析过程可以看出,可以利用毛细管 X 光透镜共聚焦微束 X 射线荧光技术在破坏胶囊壳的情况下分别对胶囊类药品的胶囊壳

和胶囊内部药物进行无损原位分析。

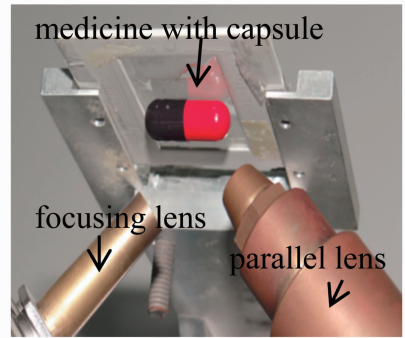


图 2 测试胶囊药品的实物图

Fig. 2 Picture of testing medicine with capsule

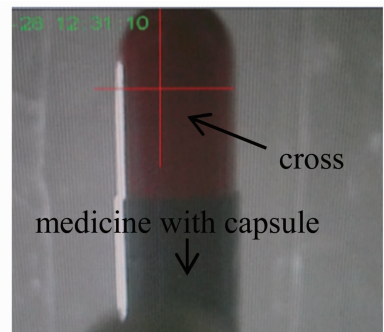


图 3 胶囊药品位置实物图

Fig. 3 Picture of marking medicine with capsule

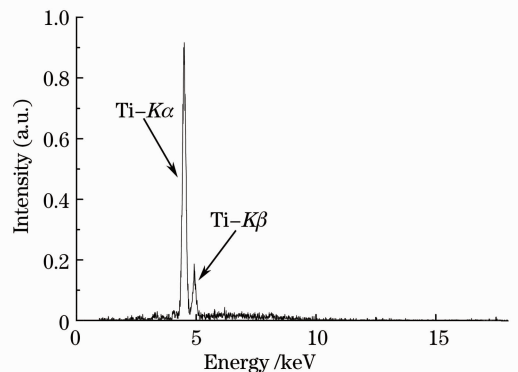


图 4 药品胶囊壳的 X 射线荧光谱

Fig. 4 X-ray fluorescence spectrum of capsule shell

图 6~9 是用共聚焦微束 X 射线荧光谱仪对不同种类的胶囊类药品 A、B、C、D 内部所含药物进行 X 射线荧光检测所得到的谱图。可以看出,不同胶囊药品中药物所含的元素种类不完全相同,所以,可以通过药品对应的 X 射线荧光谱鉴别药品的种类。

## 3 结 论

在毛细管 X 光透镜共聚焦微束 X 射线荧光技

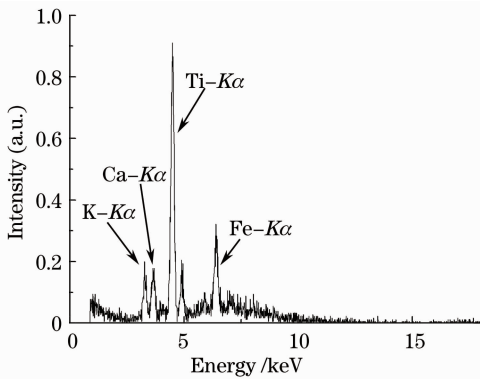


图 5 药粉和胶囊壳的 X 射线荧光光谱  
Fig. 5 X-ray fluorescence spectrum of medicinal powder and capsule shell

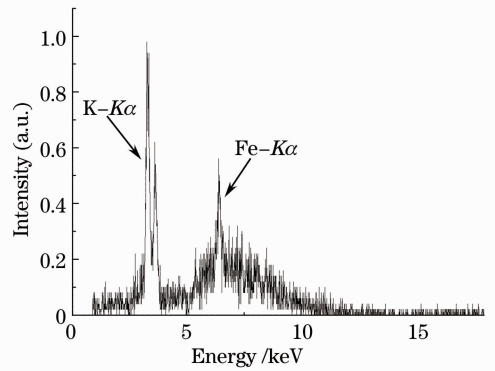


图 8 药粉 C 的荧光光谱图  
Fig. 8 X-ray fluorescence spectrum of medicinal powder C

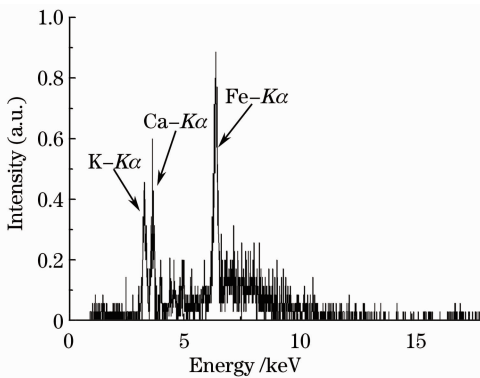


图 6 药粉 A 的荧光光谱图  
Fig. 6 X-ray fluorescence spectrum of medicinal powder A

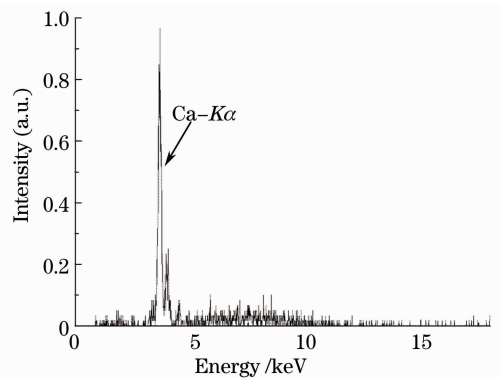


图 9 药粉 D 的荧光光谱图  
Fig. 9 X-ray fluorescence spectrum of medicinal powder D

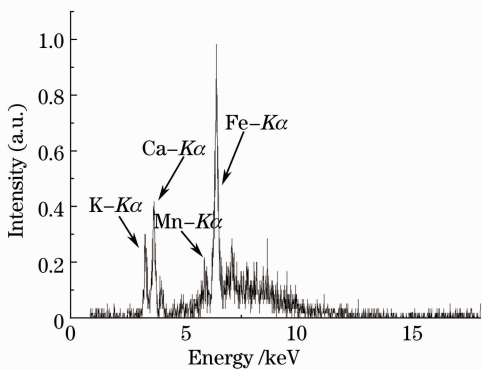


图 7 药粉 B 的荧光光谱图  
Fig. 7 X-ray fluorescence spectrum of medicinal powder B

### 参 考 文 献

- 1 H Salem. Selective spectrophotometric determination of phenolic  $\beta$ -lactam antibiotics in pure forms and in their pharmaceutical formulations [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 515(2): 333–341.
- 2 Azza M M Ali. Cathodic adsorptive stripping voltammetric determination of the anti-inflammatory drug indomethacin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 18(6): 1005–1012.
- 3 B M Patterson, G J Havrilla. Integrating X-ray fluorescence and infrared imaging microspectroscopies for comprehensive characterization of an acetaminophen model pharmaceutical [J]. *Appl Spectrosc*, 2006, 60(5): 471–478.
- 4 Zhang Zhuqing, Wang Qiang, Hua Guoran, *et al.*. Influence of YAG laser frequency on a: H-Si thin films micro-crystallization [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2013, 50(2): 021406. 张竹青, 王 强, 花国然, 等. YAG 激光频率对 a: H-Si 薄膜微晶化的影响 [J]. *激光与光电子学进展*, 2013, 50(2): 021406.
- 5 Guo Peiyuan, Lin Yan, Fu Yan, *et al.*. Research on freshness level of meat based on near-infrared spectroscopic technique [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2013, 50(3): 033002. 郭培源, 林 岩, 付 妍, 等. 基于近红外光谱技术的猪肉新鲜度等级研究 [J]. *激光与光电子学进展*, 2013, 50(3): 033002.
- 6 S M A Azeem, S M M Attaf, M F El-Shahat, *et al.*. Acetylacetone phenylhydrazine functionalized polyurethane foam: determination of copper, zinc and manganese in environmental samples and pharmaceuticals using flame atomic absorption spectrometry [J]. *React Funct Polym*, 2013, 73(1): 182–191.

术中,两个透镜处在共聚焦状态而形成共聚焦微元,这保证了探测器只能探测到来自共聚焦微元中的 X 射线信号。利用共聚焦微束 X 射线荧光技术可以在不破坏胶囊壳的情况下对胶囊类药物的胶囊壳及其内部药物分别进行无损原位分析,该技术在药物种类鉴别中具有潜在应用价值。

- 7 F J Antosz, Y Q Xiang, A R Diaz, *et al.*. The use of total reflectance X-ray fluorescence (TXRF) for the determination of metals in the pharmaceutical industry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62: 17–22.
- 8 Wang Jian, Xie Zili, Zhang Yun, *et al.*. Rapid thermal annealing characteristics of Mg-doped InN by X-ray diffraction [J]. *Chinese J Lasers*, 2013, 40(1): 0106003.  
王健, 谢自力, 张韵, 等. 利用 X 射线衍射研究 Mg 掺杂的 InN 的快速退火特性 [J]. *中国激光*, 2013, 40(1): 0106003.
- 9 B J Shaw, D J Semin, M E Rider, *et al.*. Applicability of total reflection X-ray fluorescence (TXRF) as a screening platform for pharmaceutical inorganic impurity analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 63: 151–159.
- 10 H E Lee, M J Lee, W S Kim, *et al.*. In-line monitoring and interpretation of an indomethacin anti-solvent crystallization process by near-infrared spectroscopy (NIRS) [J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(2): 274–281.
- 11 N Lewen. The use of atomic spectroscopy in the pharmaceutical industry for the determination of trace elements in pharmaceuticals [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(4): 653–661.
- 12 Xu Lei, Xia Haiping, Hu Minjie, *et al.*. Nano-copper sulfide for absorbing near infrared light [J]. *Acta Optica Sinica*, 2013, 33(1): 0116001.  
徐磊, 夏海平, 胡敏杰, 等. 纳米硫化铜近红外吸收材料 [J]. *光学学报*, 2013, 33(1): 0116001.
- 13 Hu Wenjie, Jia Hongbao, Sun Jinghua, *et al.*. Magnesium fluoride anti-reflective films for fluorophosphate glass prepared by sol-gel method [J]. *Acta Optica Sinica*, 2013, 33(5): 0531001.  
胡文杰, 贾红宝, 孙菁华, 等. 溶胶-凝胶法制备用于氟磷酸盐玻璃的氟化镁减反射膜 [J]. *光学学报*, 2013, 33(5): 0531001.
- 14 Jiang Laixin, Lu Xinmiao, Wang Yang, *et al.*. Optical constants of antimony-bismuth alloy films [J]. *Chinese J Lasers*, 2012, 39(9): 0907001.  
姜来新, 逯鑫淼, 王阳, 等. 锑铋合金薄膜的光学常数 [J]. *中国激光*, 2012, 39(9): 0907001.
- 15 Sun Tianxi, Liu Zhiguo, Li Yude, *et al.*. Application of capillary focusing X-ray lens in obtaining latent fingerprint [J]. *Acta Optica Sinica*, 2011, 31(4): 0434001.  
孙天希, 刘志国, 李玉德, 等. 毛细管 X 光会聚透镜在潜指纹提取中的应用 [J]. *光学学报*, 2011, 31(4): 0434001.
- 16 Tianxi Sun, Xunliang Ding. Measurements of energy dependence of properties of polycapillary X-ray lens by using organic glass as a scatterer [J]. *J Appl Phys*, 2005, 97(12): 124904.
- 17 Tianxi Sun, Meirong Zhang, Xunliang Ding, *et al.*. Characterization of polycapillary X-ray lens for application in confocal three-dimensional energy dispersive micro X-ray diffraction experiments [J]. *J Appl Crystallogr*, 2007, 40(6): 1169–1173.
- 18 Tianxi Sun, Zhiguo Liu, Yude Li, *et al.*. Size-resolved source apportionment of aerosol particles with a confocal micro X-ray fluorescence spectrometer [J]. *Appl Spectrosc*, 2011, 65(12): 1398–1402.

栏目编辑: 史敏