

УДК 535.2; 533.9; 543.423.1

**ИЗМЕРЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ПОКРЫТИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ТАБЛЕТОК СОВМЕСТНО
СПЕКТРОМЕТРИЕЙ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ
СВЕТА И СПЕКТРОМЕТРИЕЙ
ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ**

В. Н. Леднев^{1,2}, П. А. Сдвиженский^{1,2}, С. М. Першин¹

Впервые проведено измерение толщины покрытия фармацевтических таблеток совместно спектрометрией комбинационного рассеяния света (КР) и спектрометрией лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП). Измерение двумя методами (КР и СЛИП) проводили в течение длительности одной вспышки лампы-накачки при двухимпульсном режиме генерации импульсного Nd:АИГ лазера. Данный подход, сочетающий зондирующий лазерный импульс (КР), за которым следует аблирующий импульс СЛИП, позволяет проводить послойный анализ вещества. Дополнительным преимуществом является возможность сопоставить результаты измерений молекулярного и элементного состава в течение одного измерения и из одной точки. Показано, что ранее предложенный в литературе способ измерения толщины покрытия методом СЛИП при послойном анализе приводит к систематической ошибке измерения толщины покрытия. Предложен подход для повышения точности измерений толщины покрытия при сопоставлении данных КР и СЛИП.

Ключевые слова: спектрометрия комбинационного рассеяния света, спектрометрия лазерно-индуцированной плазмы, измерения толщины покрытия таблетки.

¹ ИОФ РАН, 119991 Россия, Москва, ул. Вавилова, 38; e-mail: lednev@kapella.gpi.ru.

² НИТУ "МИСиС", 119049 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 4.

1. *Введение.* Измерение толщин покрытий фармакологических таблеток имеет большое значение для контроля качества медицинских препаратов, так как более чем 60% лекарственных средств потребляют в виде таблеток и капсул. Как правило, таблетки покрывают внешней оболочкой по нескольким причинам: “убрать” неприятный вкус таблетки, улучшить внешний вид таблетки, продлить срок годности. Для предотвращения губительного действия кислотной среды желудка на некоторые вещества таблетки покрывают функциональными покрытиями, с тем, чтобы лекарственный компонент растворялся в слабощелочной среде тонкого кишечника. Важно, чтобы все производимые таблетки были покрыты защитным слоем заданной величины, так как это позволит с высокой степенью надежности доставлять лекарственный препарат в нужный отдел кишечно-желудочного тракта. Также важно, чтобы покрытие таблеток было равномерным, так как общая эффективность защитного покрытия таблетки определяется наиболее тонким слоем. В настоящее время существует несколько подходов для контроля толщины и равномерности нанесения защитного покрытия таблеток: оптическая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия. Однако все вышеуказанные техники являются лабораторными и требуют значительного (10–30 минут) времени измерений на один образец. Существующие методы спектроскопии комбинационного рассеяния света [1] и инфракрасной спектроскопии [2] позволяют определять толщину покрытия в он-лайн режиме, но не обеспечивают необходимую точность измерений. В литературе были представлены работы по применению спектроскопии комбинационного рассеяния света (КР) с импульсной накачкой и регистрацией, однако точность подобных измерений не отвечает необходимым требованиям. Ранее было продемонстрировано, что спектроскопия лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП) является эффективным методом экспрессного измерения толщины покрытия [3]. Подход основан на различиях в элементном составе ядра таблетки и ее покрытия, а при послойной абляции можно провести измерения толщины покрытия за несколько импульсов. Основными преимуществами СЛИП измерений является отсутствие предварительной пробоподготовки и экспрессность измерений, что позволяет определить толщину покрытия в одной точке в течение 10–30 секунд [3–7].

Ранее нами был предложен подход и разработан прибор, позволяющий проводить измерения спектроскопии комбинационного рассеяния света и лазерно-индуцированной плазмы в течение одной вспышки лампы-накачки Nd:АИГ лазера [8]. Предложенный подход имеет преимущества перед ранее опубликованными методиками, так как позволяет избежать термической модификации вещества во время измерения спектра КР, а

регистрация КР и СЛИП сигналов происходит в оптимальные моменты времени, обеспечивая высокое соотношение сигнал-шум в полученных спектрах. Сочетание зондирующего лазерного импульса (КР) и затем аблирующего импульса (СЛИП) позволяет проводить послойный анализ вещества, при котором возможно сопоставить результаты измерений молекулярного и элементного состава в течение одного измерения. Подобные измерения (сочетания КР и СЛИП) являются перспективными для контроля толщины покрытия таблеток, так как КР обеспечивает надежную идентификацию молекулярной структуры, а аблирующий импульс (СЛИП) – возможность послойного элементного анализа.

В настоящей работе мы показываем преимущество сочетания методов КР и СЛИП для повышения точности измерения толщины покрытия при послойном анализе.

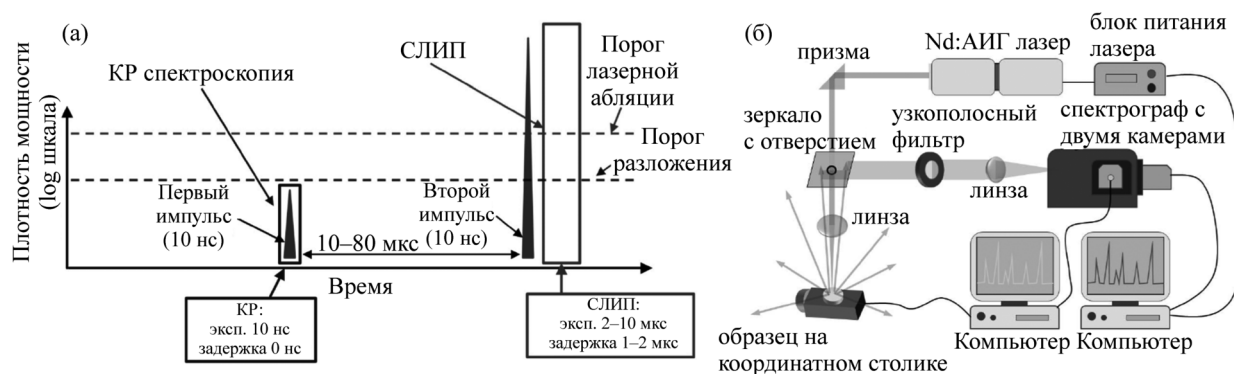


Рис. 1: (а) двухимпульсный режим работы лазера для спектрометрии комбинационного рассеяния света (первый импульс) и спектрометрии лазерно-индуцированной плазмы (второй импульс), (б) схема экспериментальной установки по совместной спектрометрии комбинационного рассеяния света (КР) и лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП).

2. *Эксперимент.* Экспериментальная установка по совместной спектрометрии комбинационного рассеяния света и лазерно-индуцированной плазмы подробно представлена в работе [8] и здесь будет описана кратко. Двухимпульсный режим работы лазера был реализован при последовательном двукратном открытии оптического затвора Поккельса (задержка 60 мкс), при этом получали два наносекундных лазерных импульса длительностью 10 нс. Управляя уровнем энергии лампы накачки, моментом первого открытия затвора и задержкой второго открытия, задавали энергию каждого из импульсов. Излучение основной гармоники преобразовывали во вторую гармонику (532 нм), так как необходимо было проводить КР измерения, а спектральное окно чувствитель-

ности детектора было в диапазоне 200–850 нм. Был выбран такой режим работы лазера, при котором в первом импульсе было 60 мкДж/имп и 50 мДж/имп во втором импульсе, что соответствовало плотности мощности 1.3 МВт/см² и 1 ГВт/см² в фокальном пятне на поверхности мишени. Для доставки лазерного излучения к образцу и сбора рассеянного излучения была выбрана оптическая схема обратного рассеяния. Рассеянное излучение (КР) и излучение лазерной плазмы (СЛИП) проектировали на входную щель спектрографа (Shamrock 303i), оборудованного двумя камерами с усилителями яркости [9]. Данные камеры были синхронизованы с лазером с помощью генератора импульсов Г5-56. Спектр КР регистрировали в течение длительности воздействия первого лазерного импульса (экспозиция 10 нс), а спектр СЛИП измеряли в течение 5 мкс с задержкой 1 мкс после второго лазерного импульса (см. рис. 1(а)). Схема экспериментальной установки представлена на рис. 1(б). Общее управление работой системы проводили с персонального компьютера (ПК).

В качестве тестовых образцов были выбраны таблетки кардиоаспирина (Bayer), покрытые оболочкой. Согласно сертификату производителя в ядре таблетки используется 99% ацетилсалициловая кислота, а оболочка состоит из смеси ряда полимеров, натриевых солей органических кислот и талька ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$).

3. Результаты и обсуждение. На рис. 2(а) представлены оптические фотографии таблетки и ее поперечного шлифа. Примеры спектров КР и СЛИП для покрытия таблетки и ее ядра представлены на рис. 2(б) и (в). Для покрытия регистрировали только спектр флуоресценции без каких-либо выраженных молекулярных полос КР, в то время как для ядра таблетки (ацетилсалициловая кислота) получили спектр КР с хорошим соотношением сигнал-шум. В спектре присутствовали полосы колебаний С-С (551, 660 см⁻¹), С-Н (705, 751, 785, 1153, 1258, 1428 см⁻¹), колебаний бензольного кольца С-С (1043, 1293, 1605 см⁻¹), а также карбоксильной группы -С-СО-ОН (1191, 1630, 1752 см⁻¹). Для измерения толщины покрытия сигнал КР определили как интеграл полосы 1605 см⁻¹ с учетом коррекции фона. СЛИП спектр покрытия содержал значительно большее количество атомных и ионных линий, что связано с присутствием магния в качестве основного компонента покрытия. Для измерения толщины покрытия по спектру СЛИП была выбрана атомная линия Mg I 383.83, интеграл которой определили как сигнал СЛИП.

Для измерения толщины покрытия необходимо определить, какой глубине лазерного кратера соответствует заданное количество аблирующих лазерных импульсов. Для этого был получен набор лазерных кратеров при абляции различным количеством им-

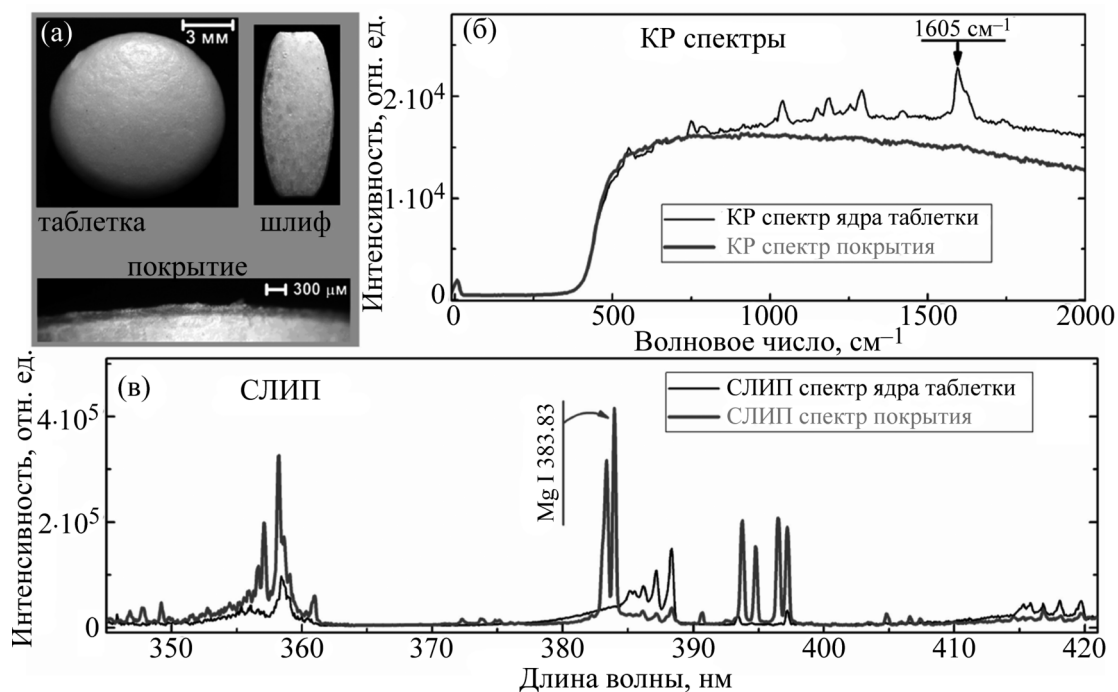


Рис. 2: (а) оптические фотографии таблетки аспирина с покрытием и ее поперечного шлифа; (б) спектр комбинационного рассеяния света (КР) для ядра таблетки (черный цвет) и покрытия (серый цвет); (в) спектр лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП) для ядра таблетки (черный цвет) и ее покрытия (серый цвет).

пульсов, при этом спектры КР и СЛИП для последнего измерения сохраняли в памяти ПК. Затем были измерены профили лазерных кратеров с помощью конфокального оптического микроскопа и вертикального столика с точной механической подачей (погрешность < 5 мкм). Результаты профилирования лазерных кратеров, а также соответствующие им спектры КР и СЛИП представлены на рис. 3.

Полученные зависимости глубины кратера от количества аблирующих лазерных импульсов были применены для калибровки измерений при послойном анализе. Результаты послойного анализа и измерения толщины покрытия методами КР и СЛИП представлены на рис. 4. Измерения толщины покрытия проводили в пяти различных точках таблетки (центр таблетки и 4 точки по окружности на расстоянии 2 мм от центра): погрешности на рис. 4 рассчитаны как стандартное отклонение по 5 измерениям.

Так как при измерении КР для покрытия регистрировали только флуоресценцию, а для ядра таблетки получили спектр КР с сильными линиями, то для оценки толщины покрытия таблетки по сигналу КР выбрали такое расстояние, при котором сигнал по-

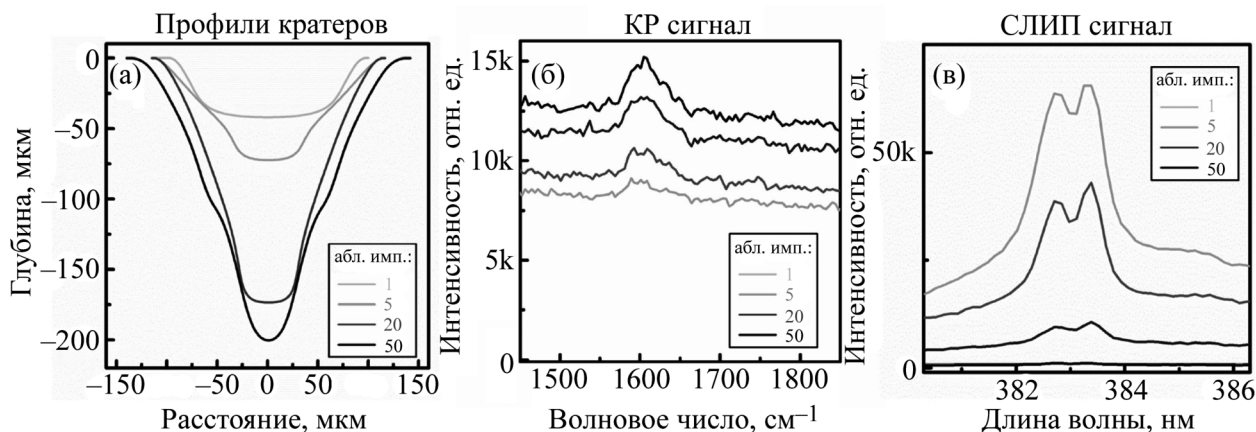


Рис. 3: (а) профили лазерных кратеров для различного числа аблирующих импульсов; (б) спектры комбинационного рассеяния света (КР) в диапазоне $1450\text{--}1850\text{ см}^{-1}$ после различного числа аблирующих импульсов (для лазерных кратеров разной глубины); (в) спектры лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП) в диапазоне $381\text{--}387\text{ нм}$ после различного числа аблирующих импульсов (для лазерных кратеров разной глубины).

лосы 1605 см^{-1} (ацетилсалициловая кислота) достигает стационарного значения. Для спектроскопии лазерно-индуцированной плазмы выбор критерия толщины покрытия не был однозначным. Ранее в литературе для определения толщины покрытия методом СЛИП было предложено использовать точку перегиба сигнала (абсциссу, при которой ордината изменяется на 50%) [3]. Однако при сопоставлении измерений КР и СЛИП в наших экспериментах видно, что два метода дают разные значения. Если следовать рекомендациям из литературы по СЛИП, то измеренная толщина покрытия оказывается систематически больше, чем по данным КР. Это обусловлено тем, что порог абляции для покрытия ниже, чем для ядра таблетки, и происходит абляция как в центре кратера (ядро таблетки), так и на его стенках (покрытие таблетки), поэтому в спектре СЛИП линии магния можно наблюдать значительно дольше. Таким образом, согласно проведенным одновременным измерениям КР и СЛИП можно рекомендовать в качестве границы покрытия, измеряемой методом СЛИП, фиксировать статистически значимое (изменение в три раза больше чем воспроизводимость измерений) начало изменения (уменьшения/увеличения) сигнала.

4. *Выводы.* Впервые проведено экспрессное измерение толщины покрытия фармакологической таблетки одновременно двумя методами: спектрометрии комбинационного рассеяния света (КР) и спектрометрии лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП). Дан-

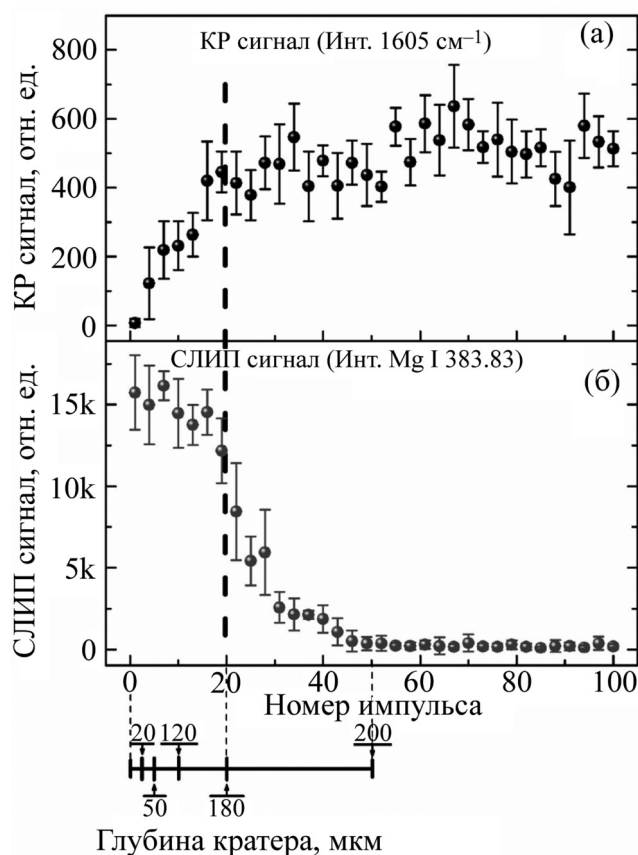


Рис. 4: Измерение толщины покрытия таблетки по сигналу спектроскопии комбинационного рассеяния света (КР, полоса 1605 см^{-1} , черный цвет) (а) и спектроскопии лазерно-индуцированной плазмы (СЛИП, линия $\text{Mg I } 383.83\text{ нм}$, серый цвет) (б) при послойном анализе. Представленные результаты усреднены по пяти параллельным измерениям.

ный подход был реализован при применении двухимпульсного режима работы импульсного Nd:АИГ лазера, при этом в течение первого лазерного импульса малой энергии проводили измерение КР, а второй лазерный импульс с большой энергией применяли для СЛИП измерений, а также для абляции вещества с целью послойного анализа. В результате сопоставления данных послойных измерений толщины покрытия методами КР и СЛИП было обнаружено, что ранее принятый в СЛИП литературе подход (маркер толщины покрытия – точка перегиба СЛИП сигнала) может приводить к систематической погрешности. Для повышения точности измерений толщины покрытия методом СЛИП необходимо определять статистически значимое начало изменения (уменьшения/увеличения) сигнала СЛИП.

В предложенном подходе (совместный КР и СЛИП) возможно управлять временем измерения, задавая энергию второго импульса. Однако при сокращении времени одного измерения точность будет снижаться. В нашем случае частота следования лазерных импульсов составляла 5 Гц, что позволяло измерить толщину покрытия в течение нескольких секунд, а в случае автоматизации измерений это можно делать в течение доли секунды для импульсных лазеров с частотой работы порядка кГц.

Отметим, что подход, предложенный в работе для измерения толщины покрытия таблеток, может быть использован для анализа самых разных слоистых систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках государственного задания № 11.7172.2017/8.9.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] J. F. Kauffman, M. Dellibovi, and C. R. Cunningham, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **43**, 39 (2007); doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.06.017>.
- [2] J. J. Moes, M. M. Ruijken, E. Gout, et al., *Int. J. Pharm.* **357**, 108 (2008); doi: [10.1016/j.ijpharm.2008.01.062](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.01.062).
- [3] M. D. Mowery, R. Sing, J. Kirsch, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **28**, 935 (2002); doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00705-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00705-1).
- [4] A. Dubey, G. Keyvan, R. Hsia, et al., *J. Pharm. Innov.* **6**, 77 (2011); doi: [10.1007/s12247-011-9103-9](https://doi.org/10.1007/s12247-011-9103-9).
- [5] L. St-Onge, E. Kwong, M. Sabsabi, and E. B. Vadas, *Spectrochim. Acta Part B At. Spectrosc.* **57**, 1131 (2002); doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0584-8547\(02\)00062-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0584-8547(02)00062-9).
- [6] N. M. Bulgakova, A. B. Evtushenko, Y. G. Shukhov, et al., *Appl. Surf. Sci.* **257**, 10876 (2011); doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2011.07.126>.
- [7] S. Paul, S. I. Kudryashov, K. Lyon, and S. D. Allen, *J. Appl. Phys.* **101**, 43106 (2007); doi: [10.1063/1.2434829](https://doi.org/10.1063/1.2434829).
- [8] V. N. Lednev, S. M. Pershin, P. A. Sdvizhenskii, et al., *Anal. Bioanal. Chem.* **410**, 277 (2018); doi: [10.1007/s00216-017-0719-6](https://doi.org/10.1007/s00216-017-0719-6).
- [9] V. N. Lednev, P. A. Sdvizhenskii, R. D. Asyutin, et al., *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **45**, 399 (2018); doi: [10.3103/S1068335618120084](https://doi.org/10.3103/S1068335618120084).

Поступила в редакцию 30 октября 2019 г.

После доработки 4 февраля 2020 г.

Принята к публикации 5 февраля 2020 г.