

基于石英晶体微天平的包衣厚度测量方法研究

孙文 魏铠 陈嘉乐 黄岱
(重庆科技学院 机械与动力工程学院, 重庆 401331)

摘要: 随着我国技术的发展, 药品包衣作用越来越多, 不仅可以控制药物释放速度, 提高用药安全, 也能提高药品的物理稳定性等。所以, 对药品的薄膜包衣厚度的准确检测是针对药品质量检测十分重要的一步, 对微丸薄膜包衣的过程进行在线实时测量也是提高包衣质量的有效方法。微丸薄膜包衣厚度目前有很多测量方法, 测量精度不一, 提出基于石英晶体微天平的包衣厚度测量方法, 是结合石英晶体微天平的质量测量原理, 利用石英晶体压电特性将包衣后的颗粒质量问题转变为频率问题, 针对石英晶体微天平中石英晶片上薄膜的质量变化量和频率关系曲线进行分析, 以获得薄膜厚度监测数据, 达到提高包衣质量、节约包衣成本的结果。

关键词: 石英晶体微天平, 包衣, 厚度

Study on coating thickness measurement method based on quartz crystal microbalance

Sun Wen, Wei Kai, Chen Jiale, Huang Dai
(School of Mechanical and Power Engineering, Chongqing University of Science and Technology, Chongqing 401331)

Abstract: With the development of technology in China, drug coating plays more and more roles, which can not only control the drug release rate, improve drug safety, but also improve the physical stability of drugs. Therefore, the accurate detection of the film coating thickness of drugs is a very important step for drug quality detection, and online real-time measurement of the film coating process of pellets is also an effective method to improve the coating quality. At present, there are many methods to measure the coating thickness of pellets, and the measurement accuracy is different. A coating thickness measurement method based on Shi Ying crystal microbalance is proposed, which combines the quality measurement principle of Shi Ying crystal microbalance, and uses the piezoelectric characteristics of Shi Ying crystal to turn the quality problem of coated pellets into the frequency problem. The relationship curve between the quality change and the frequency of the film on Shi Ying wafer in Shi Ying crystal microbalance is analyzed, so as to obtain the film thickness monitoring data, improve the coating quality and save the coating cost.

Key words: quartz crystal microbalance, coating, thickness.

引言

微丸包衣是现代制药过程中最重要, 也是最前沿的工艺之一, 包衣厚度是判别包衣终点的重要依据, 微丸包衣的厚度检测是对药品质量检测是至关重要的一步, 因此对包衣厚度进行实时准确测量^[1]是提高包衣质量、控制包衣速度以及降低包衣成本的有效方法。从薄膜包衣工艺出发, 研究微丸在成膜过程中的测量方法, 不同测量方法的测量精度不同, 利用石英晶体微天平^[2]来进行包衣质量的监测, 包衣的成分不同, 则溶液的配置方法不同, 通过配制溶液的浓度不同, 薄膜的质量变化可以转化为石英晶片频率的变化, 滴取在晶片上的溶液水分蒸发, 变为固体薄膜, 根据公式计算得出薄膜中的溶质和溶剂的比例, 并可通过实验进行验证。

石英晶体微天平(英文简写: QCM)是一种压电器件, 具有灵敏度高、免标记、可实时在线检测等优点,

可以非常灵敏地测量石英晶片电极表面待测样品的质量变化, 测量精度非常高, 能感受到纳克级^[2]质量的变化, 目前石英晶体微天平在各个研究领域都有着良好的优势和远大的前景, 在各行各业都有广泛的应用, 常应用于生物、医药、化学以及环境监测等方面。利用石英晶体的压电特性^[3]检测微丸包衣的厚度, 有效控制成膜质量^[4], 达到包衣厚度的高精度测量。

一、国内外研究现状

目前国内外对石英晶体微天平的应用十分广泛, 涉及到化学、医药、生物、物理^[5]等诸多方面。石英晶体微天平已经被应用于印度红茶的品种的检测、毒气的检测、微细胶粘物沉积检测、航天器杂质检测^[6]、凝血因子检测、细胞检测、环境检测等各个领域的不同方面, 有着良好的发展前景, 可以与其他研究方向结合, 探索出更多的应用场景。石英晶体微天平可以对固态、气态、

液态。的物质进行分析，尤其在生物与医药方向，取得了很多的进展与突破。

国内外对微丸薄膜厚度的测量方法可以根据其测量原理分为：光学原理的测量方法和非光学原理的测量方法，或者根据方式的不同，分为直接法和间接法^[7]。重量法（增重法）是目前国内外的最早、最直接的厚度计算方法，根据检测到的需要检测样品的直径大小或包衣样品的质量增加量计算，但是这种方法的缺点是测量精确度较低；探针法也是比较常见的，它通过探针在微丸表面上进行运动来感知表面轮廓的变化，但是如果需要测量薄膜厚度，就必须要把微丸的最初包衣前的表层暴露，作为测量的初始台阶，并且随着探头在样品表层的移动，样品已经包衣过的薄膜会被尖锐的探头损伤，因此，利用这种方法测量包衣厚度的话，往往需要在测量之后继续对样品再次进行包衣操作。后续又研究出了多种测量方法，包衣厚度的测量方法目前主要有机械测量法、石英晶体振荡法、显微测量法^[8]、拉曼光谱法^[8]、太赫兹脉冲成像法、光学相干层析成像法、近红外光谱法^[9]、图像分析法等。

二、研究内容

石英晶体微天平的测量原理是石英晶片频率的变化，并且能感受到纳克级的质量变化。石英晶体微天平的测量原理是通过石英晶片产生频率的变化，来对比微丸包衣前后的质量变化。再通过附加的电路测量出放置样品包衣前后频率的变化，就能得到敏感石英晶体表面的包衣质量。然后再根据测量物质的密度、质量等参数，推算出包衣的厚度。石英晶体的频率稳定度较差，影响因素有很多，如晶体的切角、实验的环境温度等，如晶体本身存在缺陷或者损伤，频率也会受到影响。

其中，该石英晶片的固有频率是 5MHz，直径是 25.42mm，正、反两面的电极通过弓形电极连接在一起，正面是一个大电极圈，反面是两个小电极圈，如下图所示：



图 2.1 5MHz 石英晶体微天平电化学晶片

刚性薄膜对应石英晶体共振频率与吸附质量之间的关系公式^[11]如下：

$$\Delta f_s = -2f_0^2 \frac{r^2 \rho_f}{\sqrt{r_q c_q}} \quad (1)$$

或：

$$\Delta f_s = -2f_0^2 \frac{1}{\sqrt{r_q c_q}} \frac{\Delta m}{A} \quad (2)$$

其中

$$\Delta f_s = f_R - f_0 \quad (3)$$

其中， Δf_s 为石英晶体谐振频率变化； f_0 是无质量载荷时石英晶片的固有频率，该晶片对应的固有频率值为 5MHz； f_R 为有质量载荷时石英晶片的谐振频率； ρ_f 为表面薄膜的密度； r 为表面薄膜的厚度； c_q 为石英晶体的密度； r_q 为切割石英晶体的剪切模量； Δm 为石英晶片的质量变化量； A 为石英晶片表面薄膜的表面积。

三、实验结果

对石英晶体微天平所测得频率数据进行收集与处理，因此将该仪器外接了数据采集板卡，再将数据采集板卡连接电脑，配合 LABVIEW 软件使用，以此来收集频率信号，获得的数据图像可再通过 Origin 函数绘图软件进行处理分析，获得 LABVIEW 图形如下：

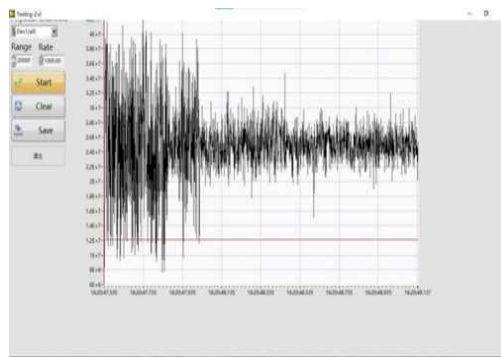


图 3.1 石英晶片空载与负载频率对比

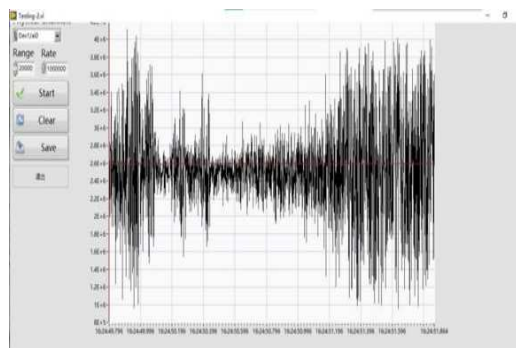


图 3.2 石英晶片频率受水蒸气影响

设溶液浓度配制浓度为 10%，则溶质与溶剂的比为 1:9，该溶剂为羟丙基甲基纤维素（HPMC），是一种白色粉末，视密度为 0.25-0.70（通常在 0.5 左右），此处取 0.5，可通过称重法测得溶质的质量，以及溶剂质量，混合后充分搅拌，理论值，实际测量值为，误差为。

充分混合后的溶液，取少量滴取到石英晶片上，可通过直接称重法，得出溶液质量，根据溶质溶剂的比例可得出：此时溶液中水分质量为，HPMC 粉末的质量为，静置一段时间后，由于水分的蒸发，溶液干燥后质量会

有所减少,溶液变为固体薄膜,可再称重得出蒸发的水分质量,薄膜中所含水分质量为,可得出实际薄膜中溶质与溶剂的比为。

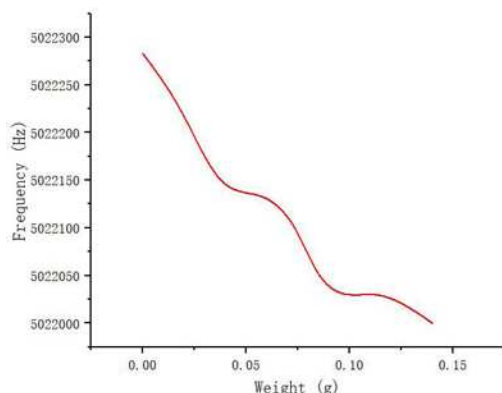


图 3.3 石英晶片的频率与薄膜质量的关系

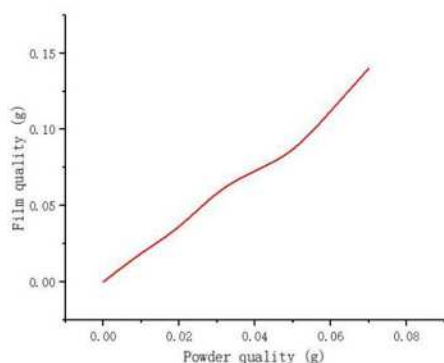


图 3.4 溶质质量与薄膜质量,呈线性关系。

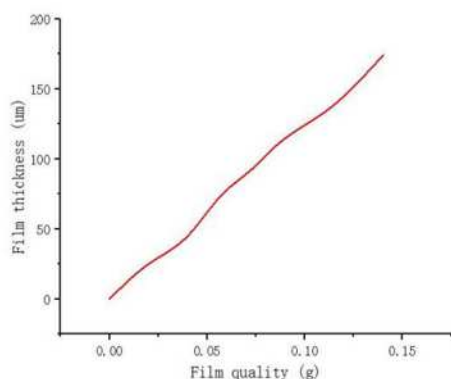


图 3.5 薄膜质量与薄膜厚度关系

此次实验曲线结果表明,当溶液的配制浓度一定、石英晶片大小不变的情况下,溶质质量与薄膜质量、薄膜质量与薄膜厚度、石英晶片的频率变化与薄膜质量均呈线性关系,随着负载薄膜质量的增加,晶片的频率逐步降低,但频率变化会受到噪声以及外界环境、温度等因素的影响。

总结

利用石英晶体微天平检测微丸包衣的厚度,不仅可以有效控制成膜质量而且能达到对包衣厚度进行高精度

测量的目的,同时,将 QCM 与医学制药技术相结合,能够推进医药生产过程智能化,推动药品包衣厚度的测量技术发展。通过不断的探索与研究,也将越来越多的包衣厚度测量方法引进到包衣检测的制药工序中来,尽可能的实现对包衣样品实现高精度测量的同时,又能实时在线检测。未来石英晶体微天平的应用仍需要与其他交叉学科的各项技术相结合,经过不断的研究与优化,一定能应用到更多的领域,帮助人们解决更多的问题。

参考文献

- [1] 何高法,周传德,任建兵,马霞.药品包衣厚度测量系统晶振频率分析及实验研究[J].中国测试,2016,42(05):28-32.
- [2] 孟兰,颜炜钰,张浩,张冬至.基于石英晶体微天平的质量型湿敏传感器研究进展[J].电子元件与材料,2022,41(08):794-801+809.
- [3] 范潇.基于石英晶体微天平和功能高分子薄膜的在线检测技术[D].浙江大学,2012.
- 甘良春,胡海燕,杨得坡.薄膜包衣的成型工艺及其在中药微丸上的应用[J].时珍国医国药,2004(03):177-178.
- 陈超杰,蒋海峰.石英晶体微天平的研究进展综述[J].传感器与微系统,2014,33(05):5-8+11.
- 韩大炜.航天器表面环境污染研究及石英晶体微天平的校测[D].中国科学院研究生院(空间科学与应用研究中心),2007.
- 何高法,周传德,任建兵,马霞.药品包衣厚度测量系统晶振频率分析及实验研究[J].中国测试,2016,42(05):28-32.
- 陆庆华,陈玉洁,严盈富.薄膜包衣厚度测量方法分析[J].南昌航空大学学报(自然科学版),2014,28(04):76-82.
- 吴建程,罗晓健,刘旭海,汪健,乐渝宁,林剑鸣,杨洋,何雁.近红外光谱快速测定健胃消食片薄膜包衣膜厚度研究[J].江西中医药,2018,49(04):63-67.
- [10] 李英,王传柱.采用显微图像测量薄膜包衣厚度[J].中国医药工业杂志,2005(05):283-285.
- [11] 缙新科,苏国英.石英晶体微天平驱动电路设计[J].电子设计工程,2013,21(18):30-32.
- 作者简介:孙文(1996—),女,汉族,河南鹿邑人,硕士研究生在读,研究方向:智能装备制造工程。
- 【基金项目】重庆科技学院科技创新项目(项目编号:YKJCX2120323)