

XPS-FTIR-SPM 技术用于注射液过滤膜及表面异物分析

XPS-SPM-005

摘要：微孔滤膜是一种比较新型的过滤介质材料，具有一定的孔径分布及孔隙率，能有效除去细菌、微粒，且不会造成二次污染。本文采用 XPS（X 射线光电子能谱）、FTIR（傅立叶变换红外光谱仪）及 SPM（扫描探针显微镜）技术，分别对滤膜结构组成、正反面孔结构以及表面异物进行全面分析，对制药过程的生产工艺及质量控制可以起到一定指导作用。

关键词：平行成像 孔结构 定性分析 异物

输液所用药液中存在的微粒通过静脉进入人体后可能会存在潜在危险，危害人体健康，因此如何避免以及减少微粒对人体的伤害具有十分重要的研究意义。微孔滤膜是一种比较新型的过滤介质材料，具有一定的孔径分布，能有效除去细菌、微粒且不存在脱屑，不会造成滤液的污染，因此在药液过滤中起到突出作用。

过滤药液后，如若滤膜表面有异物残留，说明工艺设备或反应过程待进一步排查优化。寻找异物源头并进行排除是改善配方体系、改善产品质量的关键。本文采用 XPS 与 FTIR 分析技术相结合，对滤膜表面黑色异物进行分析，同时采用 SPM 对滤膜正反面表面形貌进行观测。

■ 实验部分

1.1 仪器



图 1 岛津 Axis Supra+ 仪器



图 2 岛津红外显微镜 (AIM-9000)



图 3 岛津扫描探针显微镜 SPM-9700HT（带环境控制舱）

1.2 分析条件

XPS 测试条件:

激发源: 单色 Al 靶 (Al K α , 1486.6 eV)

X 射线高压: 15 kV

通能: 全谱 160 eV, 精细谱 40 eV

分析区域: slot 及 110 μm 模式

红外主机及显微镜测试条件:

波数范围: 4000~700 cm^{-1}

检测器: DLATGS (主机) /MCT (显微镜)

分辨率: 4 cm^{-1}

扫描次数: 50

切趾函数: Happ-Genzel

SPM 测试条件:

功能模式: 动态模式

扫描器: 125 μm x 125 μm x 13 μm (扫描范围、深度)

探针: 弹性系数 2 N/m

像素: 512 x 512

1.3 样品

白色膜状样品, 上面有黑色异物, 图 4 为 XPS 仪器光学显微镜下图片。

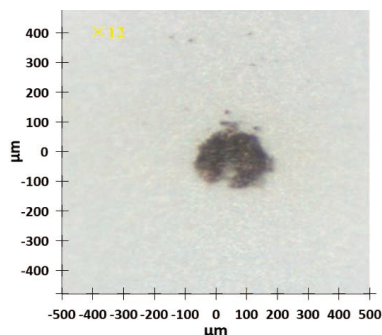


图 4 滤膜样品及异物区域

1.4 样品前处理

XPS: 直接将样品用绝缘胶带贴于样品台上即可;

FTIR: 由于异物比较小, 取下可能会把基材也一并取出, 所以使用无需样品前处理的显微 ATR 直接对异物样品进行了测试, 无异物的基膜直接主机和 ATR 附件测试;

SPM: 剪取两小片滤膜, 分别用双面胶固定到样品台上, 其中正面 (光滑面) 和背面分别朝上。

■ 结果与讨论

2.1 无异物区域红外测试结果

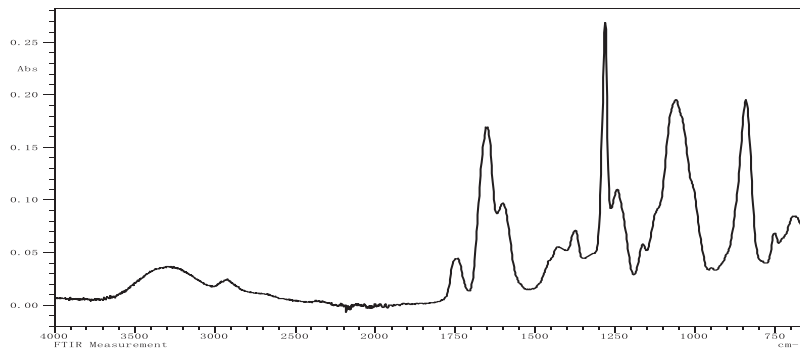


图 5 无异物区域 (基膜) 红外光谱图

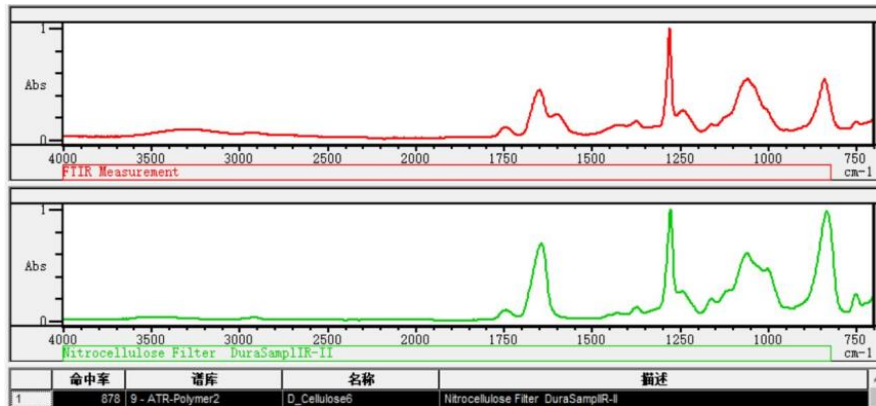


图6 谱图检索结果

谱图检索结果表明，无异物区域的主要成分可能是硝基纤维素。

2.2 无异物区域 SPM 测试结果

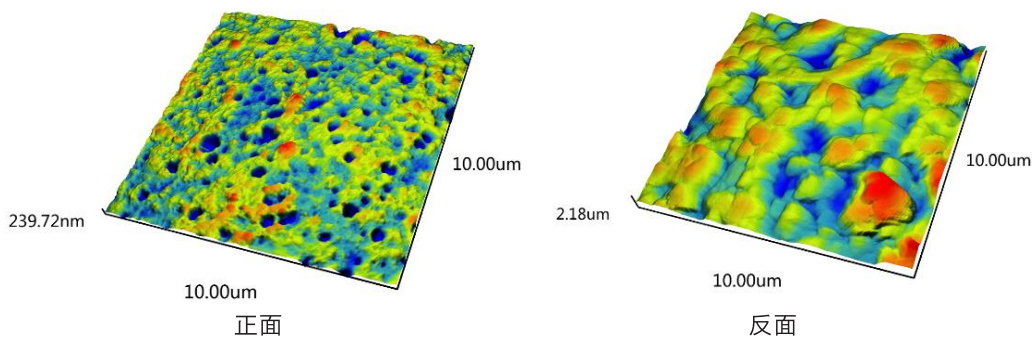


图7 滤膜正、反面的表面 3D 形貌图

分别对滤膜样品正面和反面随机选区进行测试，获得了 $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ 范围内样品的表面形貌图。如上图 7 所示，滤膜正面为多孔状结构，其孔径大小不一；滤膜反面为颗粒状结构，颗粒分布比较均一。使用仪器配套的粒度分析软件对滤膜正面的孔径、孔面积及孔隙率进行统计，如表 1 所示，从中可以得到孔的平均半径、平均面积及孔隙率分别为 $0.098\ \mu\text{m}$ 、 $0.049\ \mu\text{m}^2$ 、8.5%。将平均半径区域分为 $0 - 0.1\ \mu\text{m}$ （红色）、 $0.1\ \mu\text{m} - 0.2\ \mu\text{m}$ （黄色）和 $0.2\ \mu\text{m} - 0.4\ \mu\text{m}$ 三个区间，从图 8 中可以获得三个区间的分布情况，从统计图中可以得到孔的平均半径主要分布在 $0 \sim 0.1\ \mu\text{m}$ 区间。

表 1 孔的统计数据表

Statistics Value	Mean Radius [μm]	Area including Hole [μm^2]	Particle Area / All Area [%]
Average	0.098	0.049	0.000494
Standard Deviation	0.072	0.066	0.000659
Line Average	0.150	0.137	0.001
Square Average	0.194	0.217	0.002
Cubic Average	0.228	0.274	0.003
Sum	16.88	8.499	0.085
Maximum	0.344	0.392	0.004
Minimum	0.010	0.000763	7.63e-006
Maximum Label	52	39	39
Minimum Label	64	64	64
Range	0.334	0.391	0.004
Samples	172	172	172
Samples "Class1"	104	104	104
Samples "Class2"	46	46	46
Samples "Class3"	22	22	22

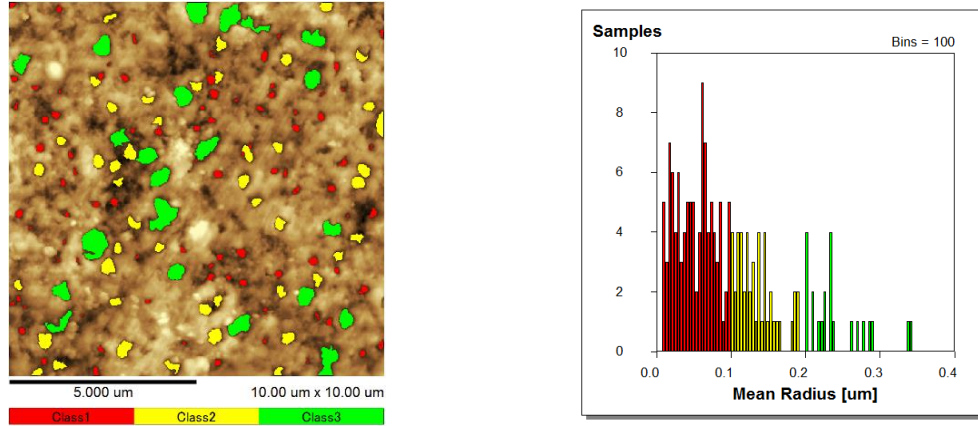


图 8 孔径的分布图和统计图

2.3 异物区域 XPS&FTIR-AIM 测试结果

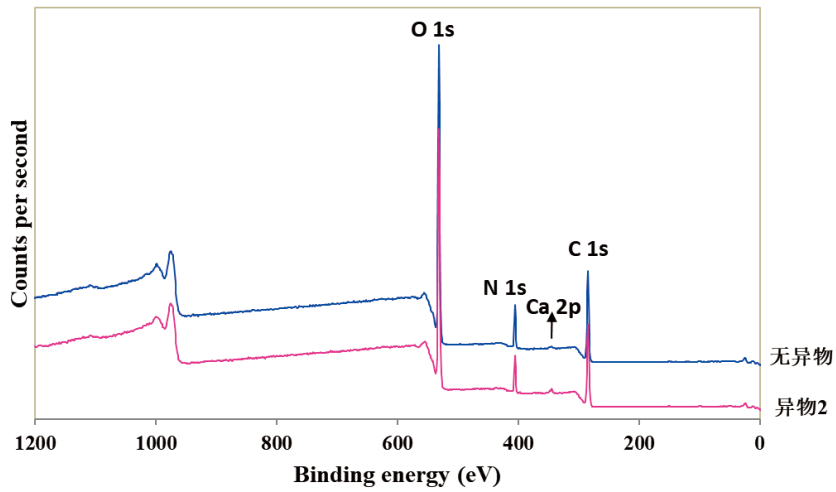
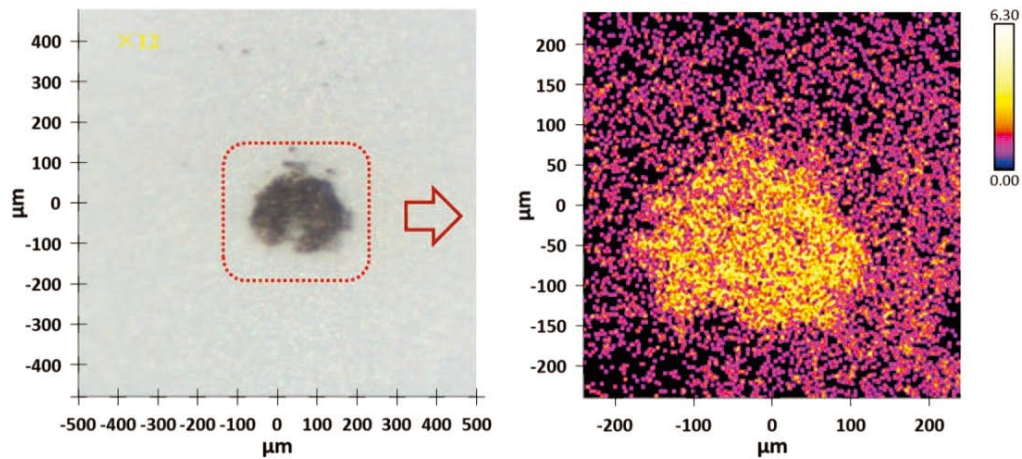


图 9 异物及无异物区域全谱扫描结果对比

首先采用常规大束斑 slot 模式 (700*300 μm) 采集全谱, 结果见图 9, 表明三个区域表面均存在 C、N、O 和 Ca 元素, 无显著差异。



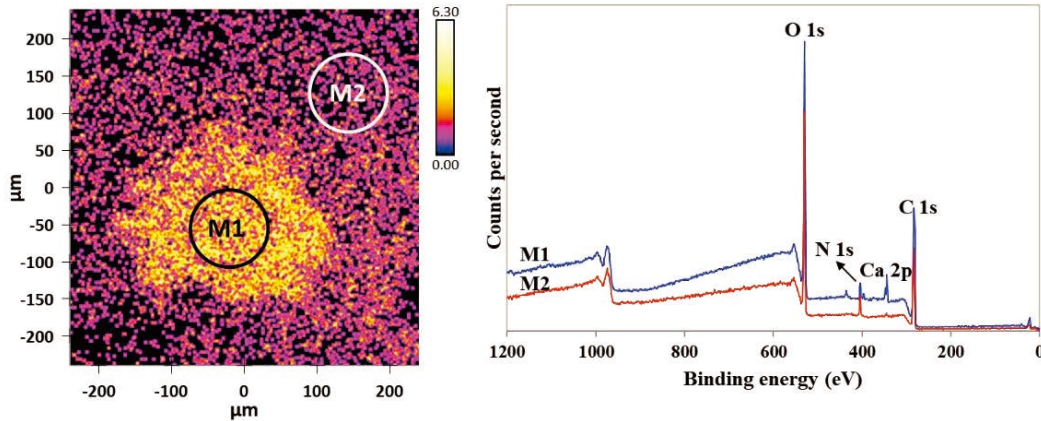


图 10 异物区域 C-C 键平行成像及 110 μm 选区分析结果

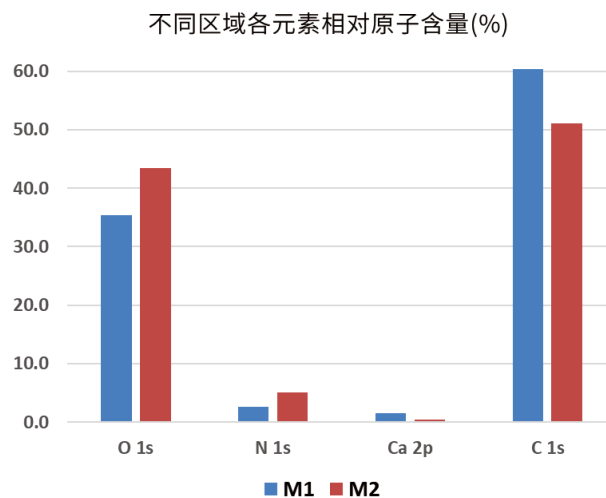
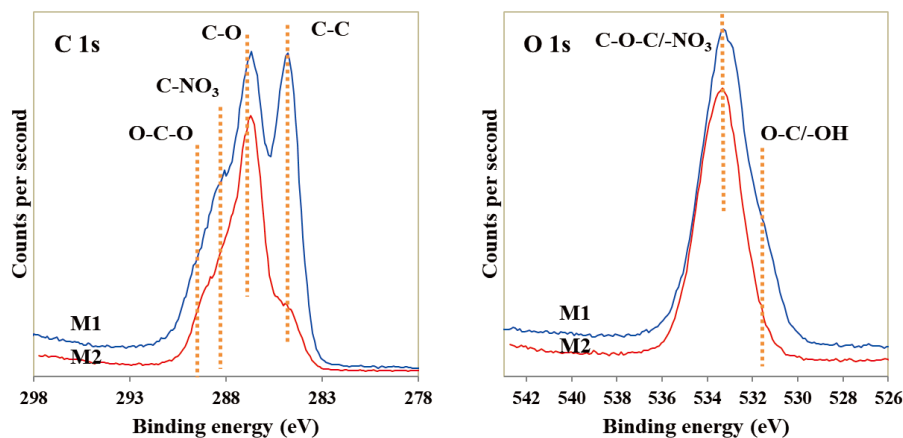


图 11 各元素相对含量结果

对碳碳键进行平行成像，可观察到显著的异物区域，进一步采用 110 μm 束斑精确选区分析，由图 10 的给出全谱结果可知，表面存在元素类别无差异，M1 较 M2 位置表面有更强的 Ca 2p 峰。进一步通过对 C、N、O 和 Ca 元素的精细谱扫描及归一化含量计算可知（图 11），M1 异物区域 Ca、C 元素相对含量较高，O、N 元素相对含量较低。



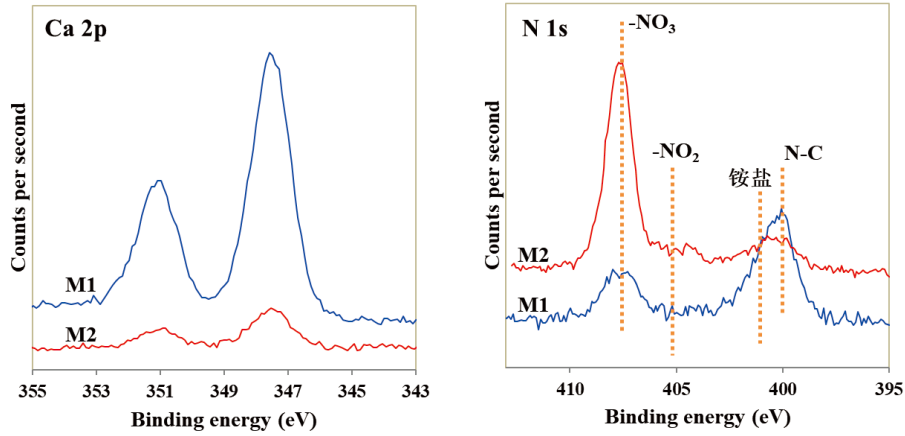


图 12 各元素精细谱扫描结果

对异物及无异物区各元素的精细谱进行对比分析，结果见图 12，M1 异物区域 C-C 物种较多，M1 比 M2 位置表面有更多的 O-C/-OH、C-C 物种，推测异物区域呈现出来的黑色主要与增多的碳物种有关；此外，M1 异物区域 Ca 元素相对含量较高，且存在更多的低价态氮物。

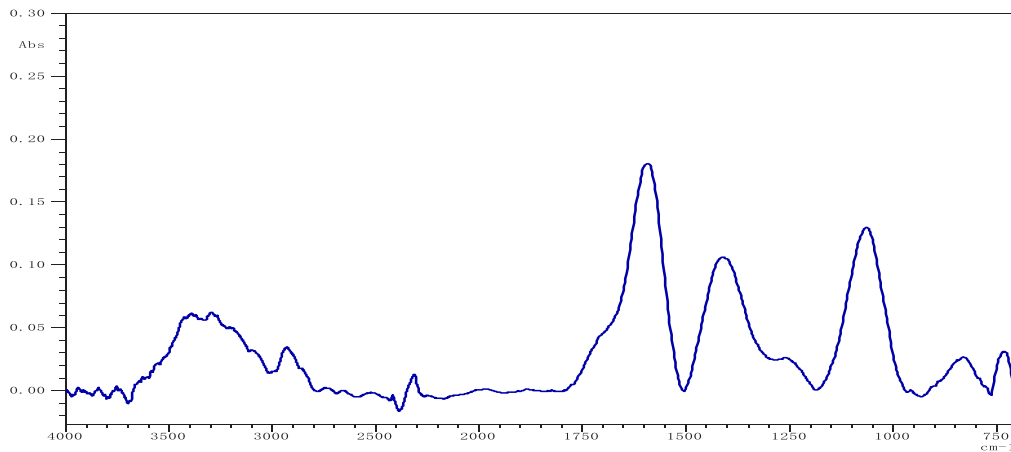


图 13 异物红外光谱图

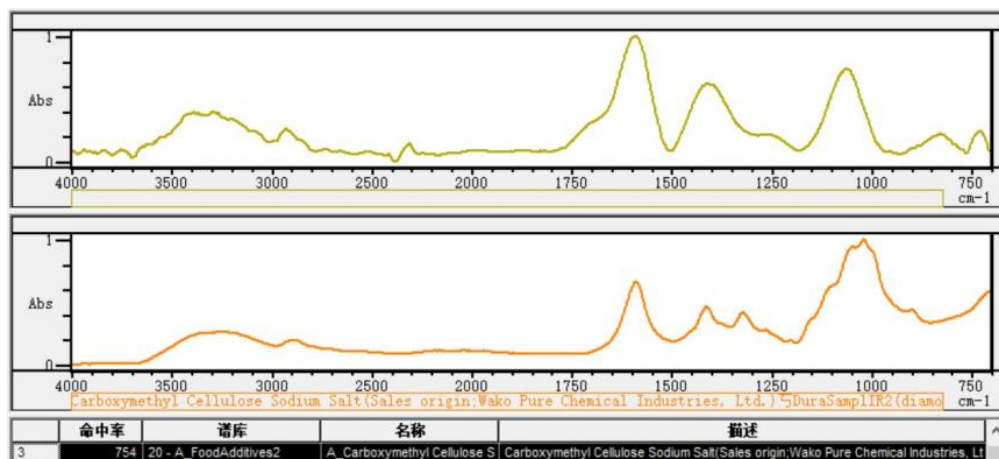


图 14 谱图搜索结果

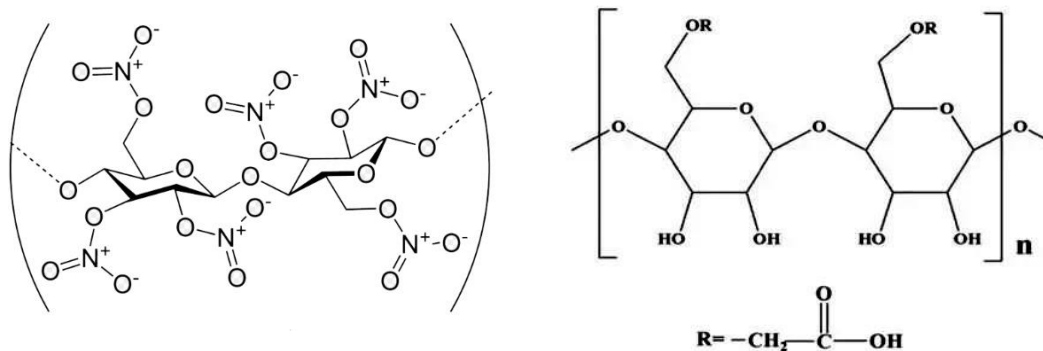


图 15 硝基纤维素（左）及羧甲基纤维素（右）结构式

进一步对异物区域进行红外测试，通过图 13-14 结果得知，异物的主要有机成分可能为羧甲基纤维素。对比图 15 给出的基膜（硝基纤维素）与可能羧甲基纤维素异物结构式可知，与 XPS 精细谱分析结果“异物区域 O、N 元素含量相对较低，O 物种中 C-O/-OH 相对占比较高”相一致。

■ 结论

采用岛津 XPS、FTIR 及 SPM-9700 对无异物区域滤膜材质、孔结构进行了定性分析，证实该膜材为硝基纤维素膜，其正面存在大小并不均一的孔结构，平均孔半径为 0.098 μm ，孔隙率为 8.5%，反面为颗粒结构。进一步采用 XPS 及 FTIR 对异物区域进行分析，推测黑色异物主要由碳物种及羧甲基纤维素组成。岛津具有丰富的定性定量分析产品线，能够为注射液过滤膜的结构组成、正反面孔结构以及表面异物分析等提供全面的研究，对制药过程的生产工艺及质量控制可以起到一定指导作用。

岛津应用云

