

浙江省大型科研仪器开放共享平台-电子显微镜专栏 (260 ~ 266)

# 扫描电子显微镜-能谱联用在鉴别药包材上的应用

蔡志威, 梁键谋, 陈超

(浙江省食品药品检验研究院, 浙江省药品接触材料质量控制研究重点实验室, 浙江 杭州 310052)

**摘要:** 开发了一种以扫描电子显微镜-能谱联用为主的药用包装材料鉴别手段。通过扫描电子显微镜-能谱联用, 联合红外分光光度计和差示扫描量热仪, 对未知成分的胶塞和复合膜进行了分析鉴别, 并对厚度进行了测定。通过分析鉴别, 胶塞为覆有乙烯-四氟乙烯共聚物膜的溴化丁基胶塞, 覆膜厚度约为 24  $\mu\text{m}$ , 复合膜为聚对苯二甲酸乙二醇酯/低密度聚乙烯/铝/低密度聚乙烯复合膜, 厚度分别约为 38、19、13、14  $\mu\text{m}$ 。扫描电子显微镜-能谱联用技术可以确定未知化合物的元素组成和比例, 可以解决传统鉴别手段在鉴别未知物时所遇到的瓶颈, 极大地提高了鉴别效率和准确度, 为鉴别药用包装材料提供了一种全新的思路。

**关键词:** 扫描电子显微镜; 能谱; 药包材; 胶塞; 复合膜

中图分类号: O657

文献标志码: B

文章编号: 1006-3757(2022)03-0260-07

DOI: 10.16495/j.1006-3757.2022.03.005

## Application of Scanning Electron Microscopy-Energy Dispersive Spectroscopy in Identification of Pharmaceutical Packaging Materials

CAI Zhi-wei, LIANG Jian-mou, CHEN Chao

(Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory of Drug Contacting Materials Quality Control of Zhejiang Province, Hangzhou 310052, China)

**Abstract:** A new identification method for pharmaceutical packaging materials has been developed based on the scanning electron microscope-energy dispersive spectroscopy (SEM-EDS). SEM-EDS combined with infrared spectrophotometer and differential scanning calorimeter to analyze and identify the rubber stopper and laminated film of unknown composition, and the thickness was measured. The rubber stopper was a brominated butyl rubber stopper covered by ethylene-tetra-fluoro-ethylene with a thickness of about 24  $\mu\text{m}$ , and the laminated film was a polyethylene terephthalate/low density polyethylene/aluminum/low density polyethylene laminated film with a thickness of about 38, 19, 13 and 14  $\mu\text{m}$ , respectively. The SEM-EDS identification method for pharmaceutical packaging materials can determine the elemental composition and proportion of unknown compounds, thus solves the bottleneck encountered by the traditional identification, improves the efficiency and accuracy of identification greatly, and provides new ways for identifying pharmaceutical packaging materials.

**Key words:** SEM; EDS; pharmaceutical packaging materials; rubber stopper; laminated film

药品包装材料是指用于制造包装容器、包装装潢、包装印刷、包装运输等满足产品包装要求所使

用的材料, 它既包括金属、塑料、玻璃、陶瓷、纸、竹本、野生蘑类、天然纤维、化学纤维、复合材料等

收稿日期: 2022-08-10; 修订日期: 2022-08-24.

基金项目: 2021 年度国家药品标准制修订研究课题 (2021Y05) [2021 Drug Standards Revision Research Topics (2021Y05)]

作者简介: 蔡志威(1990-), 男, 硕士, 主要从事药用辅料和包装材料检验研究, E-mail: caizhiwei@zjyj.org.cn

通信作者: 陈超(1977-), 男, 高级工程师, 主要从事药用辅料和包装材料检验研究, E-mail: chenchaoy@zjyj.org.cn

主要包装材料,又包括涂料、粘合剂、捆扎带、装潢、印刷材料等辅助材料<sup>[1-4]</sup>。由于药品包装材料种类繁多,因此对于未知药品包装材料的鉴别,也成为了一大难题。传统的红外鉴别手段需要将未知物的红外图谱与已知物质的红外图谱进行对比<sup>[5-9]</sup>,在测定未知化合物时,需要逐一排查,工作量极大。而扫描电子显微镜-能谱联用技术可以确定未知化合物的元素组成和比例,极大程度上缩减了排查匹配的工作量,提高了效率<sup>[10-14]</sup>。

本研究开发了一种以扫描电子显微镜-能谱联用为主,联合红外分光光度计和差示扫描量热仪分析鉴别药用包装材料的方法。成功对未知成分的胶塞和复合膜进行了分析鉴别,并且准确测定了胶塞覆膜和复合膜每一层的厚度信息。

扫描电子显微镜-能谱联用技术可以确定未知化合物的元素组成和比例,可以解决传统鉴别手段在鉴别未知物时所遇到的瓶颈,极大地提高了鉴别的效率和准确度,为鉴别药用包装材料提供了一种全新的思路<sup>[15-19]</sup>。

## 1 试验部分

### 1.1 仪器与试剂

XL-SE-EDS 台式扫描电子显微镜能谱一体仪[复纳科学仪器(上海)有限公司],SBC-12 离子溅射仪(北京中科科仪股份有限公司),DSC214 差示扫描量热仪(德国耐驰),Nicolet In10 傅里叶变换显微红外光谱仪(美国赛默飞世尔),XPE205 电子天平(瑞士梅特勒),UF55plus 电热恒温干燥箱(德国美墨尔特),SXL-1 208 箱式电阻炉(上海精宏实验设备有限公司),硝酸(AR级,默克),硝酸银、碳酸氢钠、乙酸乙酯(AR级,国药集团),导电胶(导电物质为碳粉,日本日新)。本研究所测试胶塞为西林瓶用胶塞,复合膜为颗粒剂用复合膜。

### 1.2 试验方法

使用刀片小心切开胶塞和复合膜,保持刀口整齐。采用导电胶将胶塞和复合膜粘在样品台上,10 mA 溅射电流喷金处理 60 s,以确保其导电性,最后置于扫描电子显微镜下,结合能量色散 X 射线光谱仪分析观察。为进一步确认胶塞和复合膜的材质,本研究同时联用了红外分光光度计、差示扫描量热仪和化学鉴别手段。

#### 1.2.1 红外分光光度计

乙酸乙酯浸泡复合膜 4 h,小心剥离复合膜每一层,分别为最外层、次外层、次内层和内层。自然烘干,然后将复合膜的每一层分别置于红外分光光度计下观察其红外图谱。胶塞可直接置于红外分光光度计下观察其各个部位的红外图谱。

#### 1.2.2 差示扫描量热仪

精密称定 3 mg 复合膜的各层材料,铝坩埚制样,并置于差示扫描量热仪下进行分析测试。

#### 1.2.3 化学鉴别

精密称定 2 g 胶塞,切成小颗粒,置于坩埚中,加碳酸氢钠 2.0 g,均匀覆盖胶塞,在电炉上缓慢加热至碳化,放冷。在箱式电阻炉中 300 °C 加热至完全灰化,取出后,冷却至室温,加水 10 mL 使其溶解,过滤,取续滤液 1.5 mL,置于试管中,加硝酸酸化,加入硝酸银试液 1 滴,观察沉淀颜色。取沉淀物置于电热恒温干燥箱中,于 100 °C 干燥 2 h,取出冷却至室温。使用导电胶将沉淀物粘在样品台上,采用 10 mA 溅射电流喷金处理 60 s,以确保其导电性,对沉淀物进行能量色散 X 射线扫描。

## 2 结果与讨论

### 2.1 扫描电子显微镜(SEM)分析

对胶塞和复合膜的横截面进行 SEM 分析,结果如图 1 所示。由图 1(A)可知,该胶塞为覆膜胶塞,覆膜厚度约为 24 μm。由图 1(B)可知,该复合膜共 4 层,外层(a 层)厚度约为 38 μm,次外层(b 层)厚度约为 19 μm,次内层(c 层)厚度约为 13 μm,内层(d 层)厚度约为 14 μm。

### 2.2 能量色散 X 射线光谱仪(EDS)分析

考虑到胶塞层及其覆膜层和复合膜各层的材质和元素组成可能差异较大,因此对胶塞层及覆膜层和复合膜各层进行 EDS 扫描,加速电压 15 kV,得到各元素含量如表 1、2 所列,其元素组成如图 2、3 所示。除了喷金处理引入的金元素以外,胶塞覆膜层元素以碳元素和氟元素为主,推测胶塞层为含氟化合物,胶塞层元素主要为碳,伴随一定量的氧元素,少量的硅、溴等元素。复合膜 a 层主要成分为碳和氧元素,复合膜 b 层和 d 层仅检测到碳元素,推测复合膜 b 层和 d 层主要成分为聚烯烃,复合膜 c 层主要为铝元素,推测复合膜 c 层为铝层。

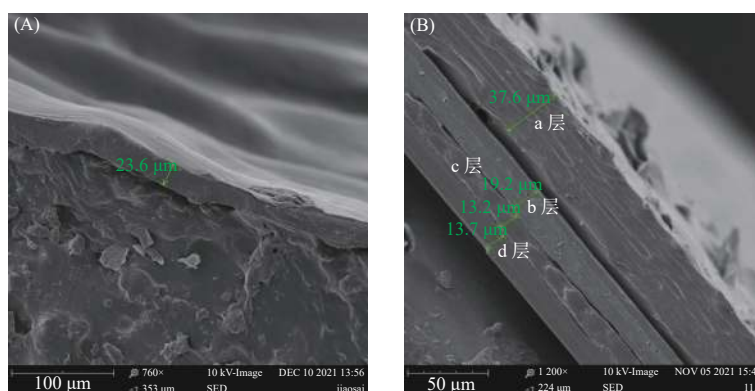


图 1 (A) 胶塞的 SEM 图, (B) 复合膜的 SEM 图

Fig. 1 (A) SEM diagram of rubber stopper, (B) SEM diagram of laminated film

表 1 胶塞层及覆膜层原子百分比

Table 1 Atomic concentrations of rubber stopper and laminating layer

物质	元素	原子百分比/%
胶塞覆膜层	Au	74.11
	C	13.64
	F	12.25
胶塞层	C	92.10
	O	6.94
	Si	0.59
	Br	0.24
	F	0.10
	Cl	0.04

### 2.3 其他辅助分析手段

为了准确分析药用包装材料的类型, 还需要使用到一些其他辅助手段, 联合 SEM 共同分析.

表 2 复合膜各层原子百分比

Table 2 Atomic concentrations of each layer of laminated film

物质	元素	原子百分比/%
复合膜a层	C	46.46
	Au	44.88
	O	8.66
复合膜b层	C	78.33
	Au	21.67
复合膜c层	Au	62.24
	Al	37.76
复合膜d层	C	85.47
	Au	14.53

### 2.3.1 红外分光光度计

将复合膜的每一层分别置于红外分光光度计下观察其红外图谱, 结果如图 4 所示. 由图 4 可知, 复合膜 b 层和 d 层仅在  $2915$ 、 $2848$ 、 $1463$ 、 $718\text{ cm}^{-1}$  处出现 4 个峰, 是亚甲基 ( $-\text{CH}_2-$ ) 的出峰, 表明复合膜 b 层和 d 层仅含有亚甲基, 为聚乙烯材质. 复合膜 a 层在  $1717\text{ cm}^{-1}$  吸收峰为共轭苯环上的羰基伸缩振动峰,  $1095\text{ cm}^{-1}$  吸收峰为  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  的不对称伸缩吸收峰, 在  $723\text{ cm}^{-1}$  吸收峰为苯环上 C-H 摇摆振动吸收峰. 通过比对聚对苯二甲酸乙二醇酯红

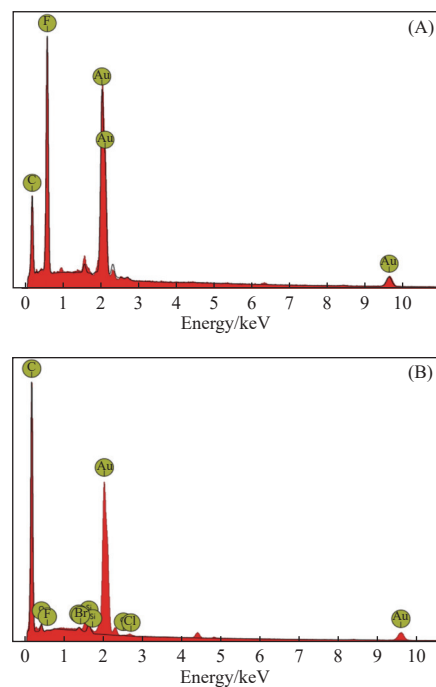


图 2 (A) 胶塞覆膜层 EDS 图, (B) 胶塞层 EDS 图

Fig. 2 (A) EDS diagram of laminating layer of rubber stopper, (B) EDS diagram of rubber stopper

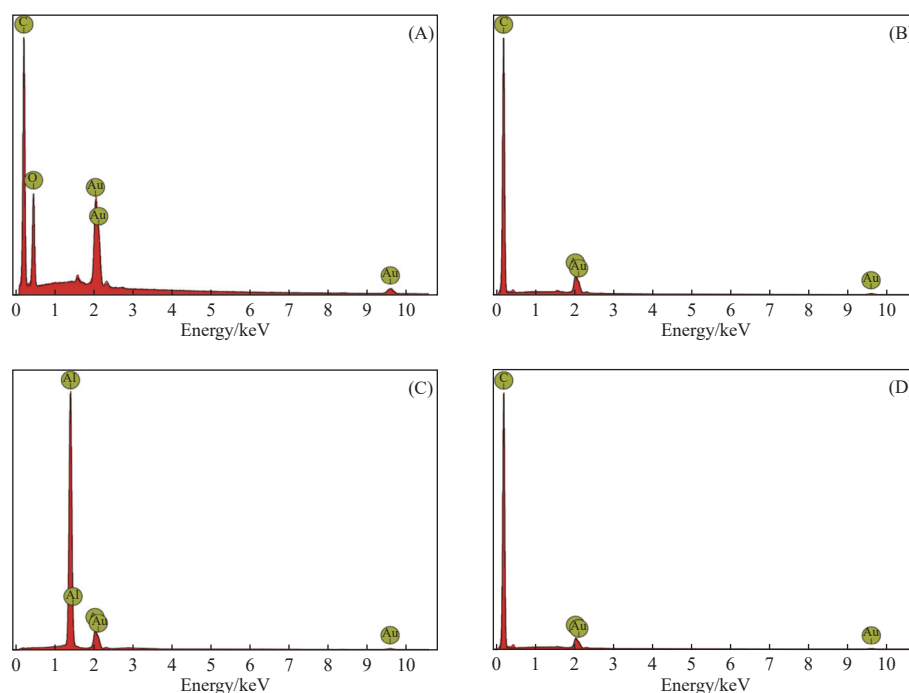


图3 (A)复合膜a层EDS图,(B)复合膜b层EDS图,(C)复合膜c层EDS图,(D)复合膜d层EDS图

Fig. 3 (A) EDS diagram of a-layer of laminated film, (B) EDS diagram of b-layer of laminated film, (C) EDS diagram of c-layer of laminated film, (D) EDS diagram of d-layer of laminated film

外图谱,表明复合膜a层为聚对苯二甲酸乙二醇酯.复合膜c层为银色软质层,无明显红外特征吸收峰.胶塞层在 $2950$ 和 $2892\text{ cm}^{-1}$ 为甲基伸缩振动峰,在 $1472\text{ cm}^{-1}$ 为甲基/亚甲基扭曲变形振动吸收峰,在 $1389$ 和 $1365\text{ cm}^{-1}$ 为叔丁基扭曲变形振动吸收峰,在 $1230\text{ cm}^{-1}$ 为甲基摇摆振动吸收峰.通过比对卤化丁基胶塞红外光谱,表明胶塞层为卤化丁基胶塞.胶塞覆膜层在 $1454$ 、 $719\text{ cm}^{-1}$ 是亚甲基扭曲变形振动吸收峰,在 $1220$ 、 $1146\text{ cm}^{-1}$ 为 $\text{CF}_2$ 伸缩振动峰.通过比对乙烯-四氟乙烯共聚物红外光谱,表明胶塞覆膜层为乙烯-四氟乙烯共聚物.

### 2.3.2 差示扫描量热仪(DSC)

在确定复合膜b层和d层为聚乙烯材质之后,为了进一步区分复合膜b层和d层为高密度聚乙烯还是低密度聚乙烯,可通过DSC加以鉴别,如图5所示.由图5可知,复合膜b层熔点为 $105.51\text{ }^\circ\text{C}$ ,复合膜d层熔点为 $109.68\text{ }^\circ\text{C}$ ,通过测试低密度聚乙烯和高密度聚乙烯的标准品,低密度聚乙烯标准品熔点为 $110.38\text{ }^\circ\text{C}$ ,而高密度聚乙烯标准品熔点为 $136.20\text{ }^\circ\text{C}$ .美国药典规定,低密度聚乙烯与标准品相比,不得有 $8\text{ }^\circ\text{C}$ 的差异,高密度聚乙烯与标准品相比,不得有 $6\text{ }^\circ\text{C}$ 的差异.因此可判断复合膜b层

和d层均为低密度聚乙烯.

### 2.4 EDS再分析

红外分光光度计不能推断胶塞属于溴化胶塞还是氯化胶塞,因此需要进一步通过EDS分析.经过化学处理的胶塞其元素组成如图6所示,各元素含量如表3所列.除了喷金处理引入的金元素以外,胶塞的主要成分为银元素和溴元素,其比例接近 $1:1$ ,推测沉淀物为溴化银沉淀,即胶塞为溴化胶塞.

## 3 结论

本研究开发了一种以扫描电子显微镜-能谱联用为主,联合红外分光光度计和差示扫描量热仪分析鉴别药用包装材料的方法.

为分析未知成分的胶塞,本研究通过SEM确定胶塞为覆膜胶塞,覆膜厚度约为 $24\text{ }\mu\text{m}$ .利用扫描电子显微镜-能谱联用,测得胶塞覆膜元素以碳元素和氟元素为主.通过红外分光光度计,测得胶塞覆膜材质为乙烯-四氟乙烯共聚物,胶塞为卤化丁基胶塞.通过化学反应的手段结合扫描电子显微镜-能谱联用,测得胶塞中卤素为溴元素,因此该胶塞为覆有乙烯-四氟乙烯共聚物膜的溴化丁基胶塞,覆膜厚度约为 $24\text{ }\mu\text{m}$ .

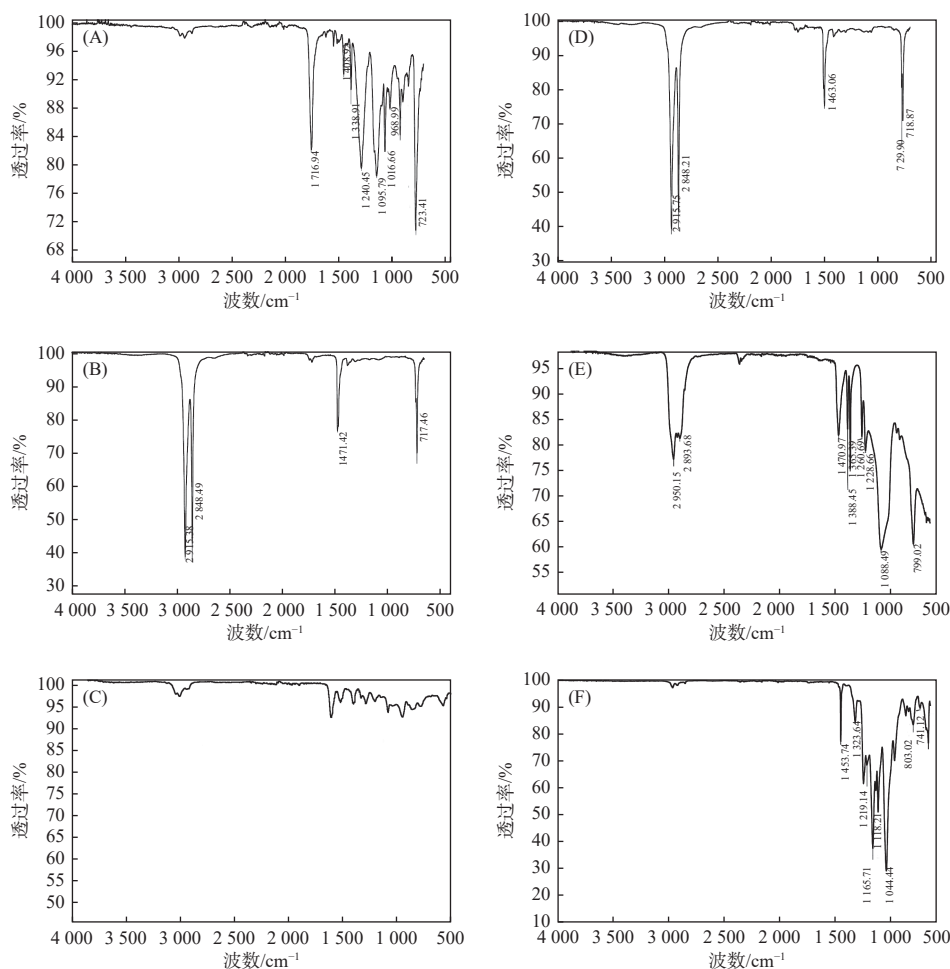


图 4 (A) 复合膜 a 层, (B) 复合膜 b 层, (C) 复合膜 c 层, (D) 复合膜 d 层, (E) 胶塞层和 (F) 胶塞覆膜层的红外光谱图  
 Fig. 4 IR spectra of (A) a-layer of laminated film, (B) b-layer of laminated film, (C) c-layer of laminated film, (D) d-layer of laminated film, (E) rubber stopper, and (F) laminating layer of rubber stopper

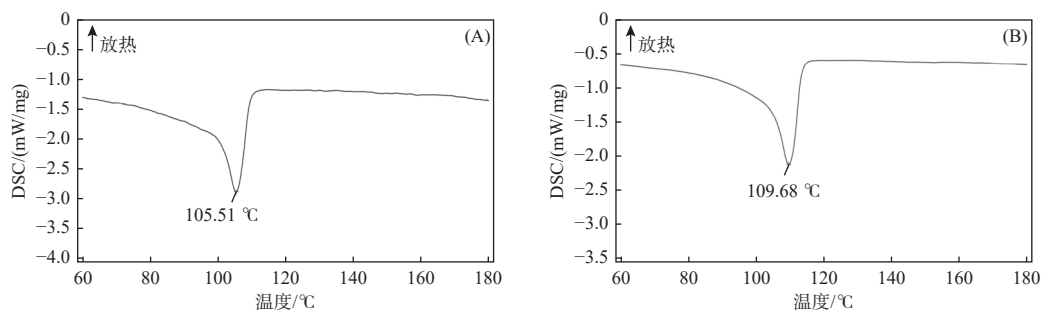


图 5 (A) 复合膜 b 层和 (B) 复合膜 d 层的 DSC 图  
 Fig. 5 DSC of (A) b-layer of laminated film and (B) d-layer of laminated film

为分析未知成分的复合膜,本研究通过 SEM 确定复合膜为 4 层材料复合膜,外层厚度约为 38  $\mu\text{m}$ ,次外层厚度约为 19  $\mu\text{m}$ ,次内层厚度约为 13  $\mu\text{m}$ ,内层厚度约为 14  $\mu\text{m}$ .通过红外鉴别手段,测得外层为聚对苯二甲酸乙二醇酯,次外层和内层为

聚乙烯.通过扫描电子显微镜-能谱联用测得次内层材质层主要元素为铝.配合差示扫描量热仪,根据熔点判断次外层和内层的聚乙烯为低密度聚乙烯,因此该复合膜为聚对苯二甲酸乙二醇酯/低密度聚乙烯/铝/低密度聚乙烯复合膜,厚度分别约为 38、

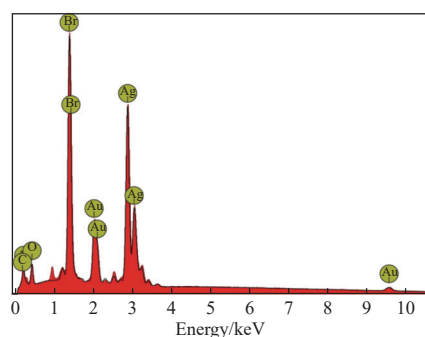


图6 胶塞沉淀物 EDS 图

Fig. 6 EDS diagram of sediment of rubber stopper

表3 复合膜c层及胶塞沉淀物原子百分比

Table 3 Atomic concentrations of c-layer of laminated film and sediment of rubber stopper

物质	元素	原子百分比/%
胶塞	Au	71.56
	Ag	9.98
	Br	8.15
	C	5.71
	O	4.61

19、13、14  $\mu\text{m}$ 。

扫描电子显微镜-能谱联用技术可以用于分析未知化合物的元素组成和比例,提高了鉴别的效率和准确度,也为一些难以用常规手段分辨的药用包装材料鉴别提供了一种全新的思路。

#### 参考文献:

- [1] 朱则刚. 药品包装材料及其市场观察[J]. *湖南包装*, 2014(3): 8-14.
- [2] 黄妍琪, 雷雪萍, 黄建梅, 刘慧慧, 方东亚. 我国食品包装材料的安全现状及发展趋势[J]. *食品安全导刊*, 2015(12): 37.
- [3] 万达, 岳淑丽. 高阻隔性功能塑料包装材料的研究[J]. *食品与机械*, 2014, 30(2): 122-125. [WAN Da, YUE Shu-li. Synthesis and research on plastics packaging films with high barrier properties[J]. *Food & Machinery*, 2014, 30(2): 122-125.]
- [4] 张怡. 食品复合塑料包装材料中污染物萃取条件的优化[J]. *包装工程*, 2017, 38(1): 108-113. [ZHANG Yi. Optimization of extraction conditions of pollutants in food composite plastic packaging materials[J]. *Packaging Engineering*, 2017, 38(1): 108-113.]
- [5] 王海水, 汪冬梅, 席时权. 近红外光谱在品质分析和定量分析中的应用[J]. *分析测试技术与仪器*, 2002, 8(3): 136-138. [WANG Hai-shui, WANG Dong-mei, XI Shi-quan. The application of near infrared spectroscopy for qualitative and quantitative analysis[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2002, 8(3): 136-138.]
- [6] 刘发龙, 马新刚, 程福银, 何峻荣. 近红外光谱分析技术在快速分析上的应用[J]. *分析测试技术与仪器*, 2008, 14(4): 241-247. [LIU Fa-long, MA Xin-gang, CHENG Fu-yin, HE Jun-rong. Application of near-infrared spectroscopy analytical technique in rapid analysis[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2008, 14(4): 241-247.]
- [7] 李克忠, 殷宗玲. 用近红外光谱仪快速测定调和汽油中芳烃、烯烃的含量[J]. *分析测试技术与仪器*, 2002, 8(1): 48-52. [LI Ke-zhong, YIN Zong-ling. Fast determination of aromatic hydrocarbon content and olefinic hydrocarbon content in blended gasoline by NIR spectrometer[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2002, 8(1): 48-52.]
- [8] 龙亚平, 田伟鹏. 近红外快速水份检测技术的应用[J]. *分析测试技术与仪器*, 2006, 12(4): 232-234. [LONG Ya-ping, TIAN Wei-peng. Principle and application of near infrared test technology[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2006, 12(4): 232-234.]
- [9] 杨艳明, 李美玉, 赵毅华. 高频燃烧-红外吸收法测定石墨中的固定碳含量[J]. *分析测试技术与仪器*, 2018, 24(1): 52-56. [YANG Yan-ming, LI Mei-yu, ZHAO Yi-hua. Determination of fixed carbon content in graphite by high frequency combustion-infrared absorption method[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2018, 24(1): 52-56.]
- [10] 李剑平, 杨咏东. JSM-5610LV扫描电子显微镜的日常维护及常见故障排除[J]. *分析测试技术与仪器*, 2008, 14(2): 125-126. [LI Jian-ping, YANG Yong-dong. Daily maintenance and familiar faults clearance of JSM-5610LV[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2008, 14(2): 125-126.]
- [11] 冯善娥, 高伟建. 扫描电子显微镜附EDS能谱仪的使用与维护[J]. *分析测试技术与仪器*, 2014, 20(2): 115-117. [FENG Sha-ne, GAO Wei-jian. Operation and maintenance of SEM & EDS[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2014, 20(2): 115-117.]
- [12] 王书运, 孙振翠, 曹文田, 薛成山. 扩镓硅基GaN晶体膜质量的电镜分析[J]. *分析测试技术与仪器*, 2004,

- 10(2): 75-79. [WANG Shu-yun, SUN Zhen-cui, CAO Wen-tian, XUE Cheng-shan. Electron microscope analysis of the quality of GaN films deposited on Ga-diffused Si (1 1 1) substrates[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2004, 10 (2): 75-79.]
- [ 13 ] 杨静, 周则刚, 张敏, 徐柏森. 电镜-能谱仪在柳树叶重金属污染研究中的应用[J]. *分析测试技术与仪器*, 2014, 20(2): 79-82. [YANG Jing, ZHOU Ze-gang, ZHANG Min, XU Bai-sen. Application of EM-EDS in research on willow leaves absorbing heavy metal pollution[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2014, 20 (2): 79-82.]
- [ 14 ] 冯善娥, 高伟建. 扫描电子显微镜中背散射电子成像功能的应用[J]. *分析测试技术与仪器*, 2015, 21(1): 54-57. [FENG Sha-ne, GAO Wei-jian. Application of back scattered electron imaging function in scanning electron microscopy[J]. *Analysis and Testing Technology and Instruments*, 2015, 21 (1): 54-57.]
- [ 15 ] Mohanty F, Swain S K. Bionanocomposites for food packaging applications[M]//*Nanotechnology Applications in Food*. Amsterdam: Elsevier, 2017: 363-379.
- [ 16 ] Mohamed S A A, El-Sakhawy M, Nashy E S H A, Othman A M. Novel natural composite films as packaging materials with enhanced properties[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 136: 774-784.
- [ 17 ] Furuviik N C I S, Wang L, Jaiswal R, Thapa R, Eike-land M S, Moldestad B M E. Experimental study and SEM-EDS analysis of agglomerates from gasification of biomass in fluidized beds[J]. *Energy*, 2022, 252: 124034.
- [ 18 ] Moro D, Ulian G, Valdrè G. SEM-EDS nanoanalysis of mineral composite materials: a Monte Carlo approach[J]. *Composite Structures*, 2021, 259: 113227.
- [ 19 ] Georget F, Wilson W, Scrivener K L. Simple automation of SEM-EDS spectral maps analysis with Python and the edxia framework[J]. *Journal of Microscopy*, 2022, 286 (2): 185-190.