

文章编号: 1672-2892(2011)03-0283-04

太赫兹时域光谱技术用于药品检测

刘 乔, 李泽仁, 孟 坤

(中国工程物理研究院 流体物理研究所, 四川 绵阳 621900)

摘 要: 为研究太赫兹光谱技术用于药品检测的可行性, 利用自行搭建的时间扫描太赫兹时域光谱系统对 3 种不同厂家生产的阿莫西林胶囊进行了测试。测试结果表明, 尽管与文献上在氮气环境中获得的结果存在一定差异, 但 3 种样品在太赫兹波段仍然显示出了明显的特征吸收, 且不同厂家的药品在吸收峰位置、强度以及折射率谱等方面均有所差别。研究结果证实了太赫兹光谱技术在青霉素类药品的质量监控及在线检测等方面具有广阔的应用前景。

关键词: 药物检测; 光谱测量; 太赫兹波; 阿莫西林

中图分类号: TN29

文献标识码: A

Medicine inspection by the terahertz time-domain spectroscopy technique

LIU Qiao, LI Ze-ren, MENG Kun

(Institute of Fluid Physics, China Academy of Engineering Physics, Mianyang Sichuan 621900, China)

Abstract: In order to explore the feasibility of medicine inspection by terahertz time-domain spectroscopy technique, 3 amoxicillin capsules from 3 different companies were studied by a terahertz time-domain spectroscopy system built by the authors. In spite of certain differences compared with the results from literatures in nitrogen condition, all 3 amoxicillin samples here presented obvious characteristic absorptions. The positions and the amplitudes of the absorption peaks and the refraction indexes of 3 samples were different to one another to some extent. The experiment results confirmed the application prospects of on-line inspection and quality control of penicillin medicines by the terahertz time-domain spectroscopy technique.

Key words: medicine inspection; spectra measurement; terahertz wave; amoxicillin

太赫兹(Terahertz, THz)辐射是指一个特定波段的电磁辐射, 在电磁波谱上位于微波和红外辐射之间。在电子学领域, 这一频段的电磁波又被称作毫米波或亚毫米波; 在光谱学领域, 它也被称为远红外射线。通常所指的THz辐射其频率范围为0.1 THz~10 THz(对应波长3 mm~30 μm)。THz辐射具有非常重要的科学价值, 目前已成为世界性的研究热点, 是21世纪科学研究最前沿的领域之一。

由于太赫兹辐射具有光谱识别性、透视性以及低能性等独特优点, 太赫兹技术在安全检查、生物医学、无损检测等许多方面具有诱人的应用前景。在药物检测方面, 人们已对多种不同种类的中药、中成药以及常用西药进行了太赫兹光谱研究^[1-3]。阿莫西林是青霉素类药物中的一种, 也是一种常用药品, 对这类药物进行真伪鉴别、质量控制具有非常重要的意义。在光谱检测方面, 阿莫西林的拉曼光谱^[4]、红外光谱^[5]等均有报道, 关于阿莫西林的太赫兹光谱研究则开展较少^[6]。在已开展的阿莫西林太赫兹光谱检测中, 实验均是在充氮气的干燥环境下(相对湿度小于5%)进行, 而这与实际应用环境有较大差距。为探讨太赫兹光谱技术在药品检测方面的实用性, 本文利用自行搭建的时间扫描THz-TDS系统, 对3种不同厂家生产的阿莫西林药品在大气环境下(相对湿度约22%)的太赫兹光谱特性进行检测, 进一步验证太赫兹技术用于药品检测的可行性。

1 实验布局

1.1 实验装置

自行搭建的时间扫描THz-TDS系统光路结构如图1所示, 图2为系统实物图。试验中飞秒激光器采用西南科技

大学激光中心的飞秒激光振荡器,输出激光中心波长800 nm,脉宽35 fs,重复频率74 MHz,输出功率大于250 mW。飞秒激光首先通过1/2波片和偏振棱镜进行光束能量分配。其中反射的一路作为泵浦光,经光学延迟线后直接照射到大孔径GaAs光电导天线上产生THz辐射,利用4块90°离轴抛物面镜收集和准直THz波,最后透射过硅片将其聚焦到(110)ZnTe晶体上。从偏振棱镜透射的一路作为探针光,经聚焦透镜汇聚并经硅片反射后与产生的THz波共线照射到ZnTe晶体上,利用电光采样法对太赫兹波进行探测。1/4波片和沃拉斯顿棱镜将对被THz波调制的探针光进行偏振分束,以便进行平衡探测。平衡光电探测器输出的电压信号由锁相放大器进行消噪和放大处理,最后用自行编制的数据采集软件进行采样,再经过适当的数据处理即可获得太赫兹脉冲的时域电场波形。实验中样品位于离轴抛物面镜的焦点上,为便于调节将样品夹具安装在了一个具有升降和平移功能的调节台上。实验中环境温度为19℃,相对湿度为22%。

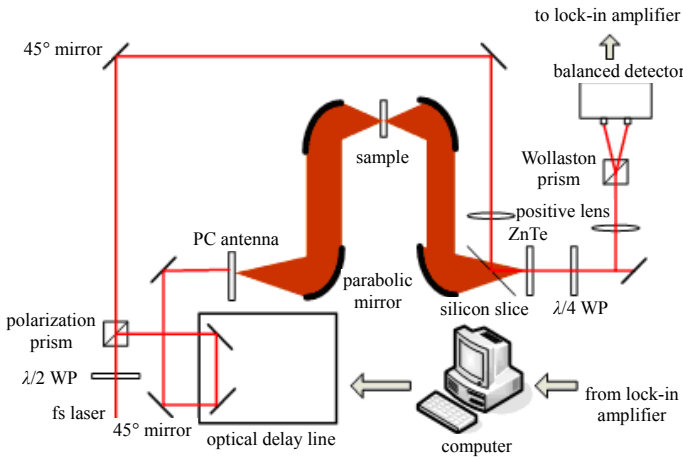


Fig.1 Setup of time scanning THz-TDS
图1 时间扫描 THz-TDS 光路布局

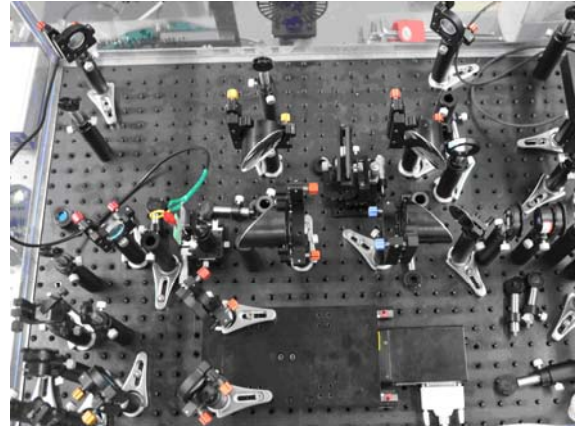


Fig.2 Picture of time scanning THz-TDS
图2 时间扫描 THz-TDS 系统照片

1.2 数据处理

实验数据处理采用文献[7]提出的太赫兹时域光谱测量材料光学参数提取的模型。令材料复数折射率 $\tilde{n}(\omega) = n(\omega) - i\kappa(\omega)$, 其中 $n(\omega)$ 为实数折射率, $\kappa(\omega)$ 为消光系数。设样品信号为 $E_{\text{sample}}(t)$, 参考信号为 $E_{\text{ref}}(t)$, 相应的复数频谱分别为 $E_{\text{sample}}(\omega)$ 和 $E_{\text{ref}}(\omega)$, 则样品光谱响应函数 $H(\omega)$ 为:

$$H(\omega) = \frac{E_{\text{sample}}(\omega)}{E_{\text{ref}}(\omega)} = \rho(\omega) \exp[-i\Phi(\omega)] \quad (1)$$

式中: $\rho(\omega)$ 为样品信号与参考信号振幅比; $\Phi(\omega)$ 为样品信号与参考信号的相位差。由此可得样品折射率 $n(\omega)$ 为:

$$n(\omega) = \frac{\Phi(\omega)c}{\omega d} + 1 \quad (2)$$

消光系数 $\kappa(\omega)$ 为:

$$\kappa(\omega) = \ln \left\{ \frac{4n(\omega)}{\rho(\omega)[n(\omega)+1]^2} \right\} \frac{c}{\omega d} \quad (3)$$

吸收系数 $\alpha(\omega)$ 为:

$$\alpha(\omega) = \frac{2\kappa(\omega)\omega}{c} = \frac{2}{d} \ln \left\{ \frac{4n(\omega)}{\rho(\omega)[n(\omega)+1]^2} \right\} \quad (4)$$

式(2)~式(4)中: c 为真空中光速; d 为样品厚度。

实验测得参考信号和样品信号的时域波形并通过快速傅里叶变换得到其相应的频谱后,利用式(1)~式(2)和式(4)即可得到被测样品的折射率和吸收系数谱。

1.3 样品及制备

实验中阿莫西林胶囊购自普通药店,生产厂家分别为珠海联邦制药(TUL)、哈药集团(HGPF)和香港澳美制药(BF)。阿莫西林分子式为 $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$, 分子量为419.46。样品未经进一步提纯,也未与聚乙烯等添加剂混

合, 直接在玛瑙研钵中研磨至颗粒直径约 $50\text{ }\mu\text{m}\sim 80\text{ }\mu\text{m}$, 再用专业压片机, 在约 470 Mpa 下压制成直径 $\Phi 13\text{ mm}$ 的圆片, 样品厚度分别为联邦 0.98 mm , 哈药 1 mm , 澳美 1.48 mm 。图3为安装在夹具上的阿莫西林样品照片。

2 结果及讨论

图4为3种阿莫西林药品的太赫兹时域波形与参考波形的比较。从图中可明显看出, 由于样品吸收导致的太赫兹波衰减以及由于样品折射率大于空气折射率产生的相位延迟, 根据延迟时间, 可估算出3种阿莫西林样品的平均折射率在 $1.889\sim 1.928$ 之间。



Fig.3 Picture of amoxicillin sample
图3 阿莫西林样品照片

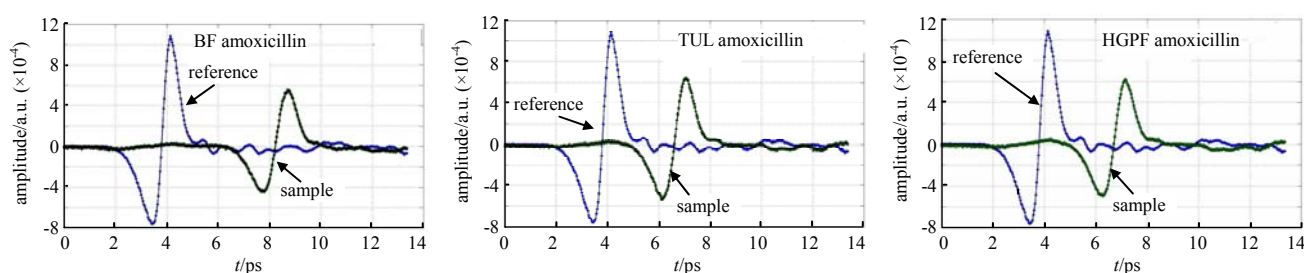


Fig.4 Time-domain waveforms of reference and amoxicillin samples
图4 参考信号及阿莫西林样品太赫兹时域波形

图5为3种阿莫西林药品的太赫兹频谱与参考信号频谱的比较。从图中可看出, 经过样品吸收后有效频谱范围明显变窄, 另外, 由于实验在大气环境湿度中进行, 从参考信号频谱上也可明显看出水蒸气吸收的影响。

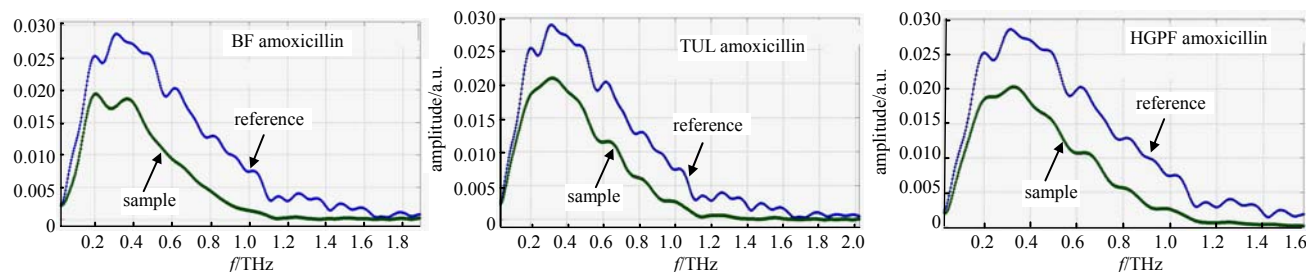


Fig.5 Frequency-domain waveforms of reference and amoxicillin samples
图5 参考信号及阿莫西林样品太赫兹频谱

图6为3种阿莫西林药品的太赫兹折射率谱比较。仔细观察可见几种样品折射率曲线中的“峰值”位置非常类似, 但幅度数值差别较大, 这主要是由于不同厂家的样品中非药物添加剂成份不同造成的。进一步与图7的吸收谱曲线比较可见, 折射率曲线中反常色散区与吸收谱中的吸收峰值呈一一对应关系, 这表明折射率谱也可作为吸收谱的补充为样品的鉴别提供参考。

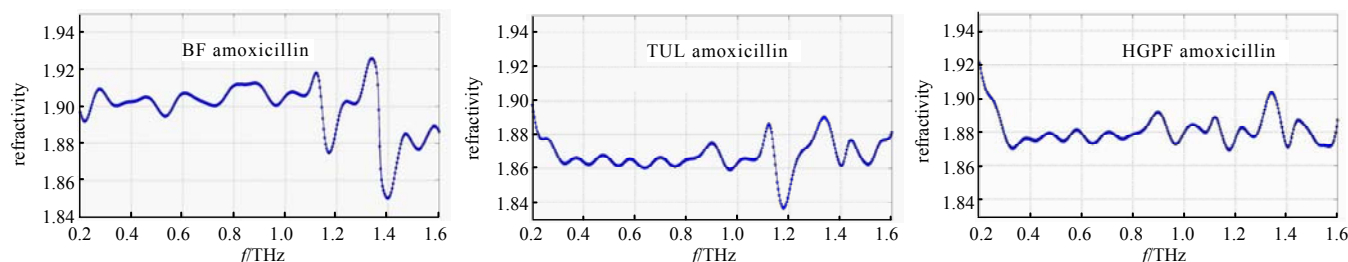


Fig.6 Refractive index of amoxicillin samples
图6 阿莫西林样品太赫兹折射率谱

图7为3种阿莫西林药品的太赫兹吸收系数谱比较, 可看出几种样品在大气环境下仍可观察到明显的特征吸收, 但不同厂家的药品其吸收峰位置和吸收峰强度均有所差别。

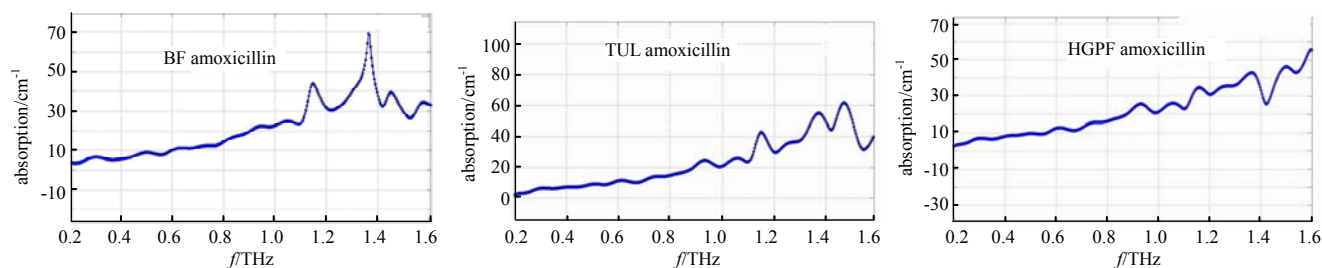


Fig.7 Absorption coefficients of amoxicillin samples

图7 阿莫西林样品太赫兹吸收系数谱

根据文献[7]结果,阿莫西林在0.94 THz,1.14 THz,1.32 THz,1.42 THz和1.52 THz附近均有吸收峰。实验测得的与之对应的样品吸收峰位置见表1。从表中可见,本实验测得的阿莫西林样品吸收峰除0.94 THz附近外,与文献给出结果都略有差别。造成这种情况的原因:一是大气中水蒸气吸收的影响,因为1.322 THz和1.414 THz刚好是水蒸气的吸收峰,很可能对这些位置附近的样品吸收峰造成影响;二是本实验中选用的药品厂家与文献上的不同,因此可能会由于药品中添加剂成份的不同使吸收峰位置发生变化;三是样品制备过程中研磨、压片等的不同带来的影响。尽管吸收峰位置有所变动,但样品的特征吸收依然非常明显,完全可作为药品种类和成份鉴别的依据。

表1 阿莫西林吸收峰位置

Table1 Absorption peaks of amoxicillin samples

	f/THz				
reference[7]	0.940	1.14	1.320	1.420	1.52
BF	0.940	1.11	1.320	1.405	1.51
TUL	0.935	1.15	1.370		1.47
HGPF	0.930	1.16	1.365		1.50

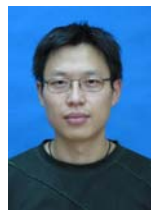
3 结论

利用自行搭建的时间扫描太赫兹时域光谱系统,对3种不同厂家生产的阿莫西林样品在大气环境中进行了太赫兹光谱测量。尽管与文献在干燥氮气环境下测得的结果存在一定差异,但在0.2 THz~1.6 THz范围内几种样品均显示出了明显的特征吸收,且不同样品的吸收峰位置和强度略有差别,折射率谱则在反常色散区位置方面较为类似,但幅度差别较大。实验结果表明,利用THz时域光谱技术完全可在普通大气环境下,将不同种类、包含不同添加剂的药品区分开来,充分证实了太赫兹光谱技术在药品质量在线检测和控制等方面具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] JI Te,ZHAO Hongwei,ZHANG Zengyan,et al. Terahertz time-domain spectroscopy of D-,L-,and DL-Penicillamines[J]. Acta Physico-Chimica Sinica, 2006,22(9):1159-1162.
- [2] YAN Zhigang,HOU Dibo,CAO Binghua,et al. Terahertz spectroscopic investigation of riboflavin and nicotinic acid[J]. Journal of Infrared and Millimeter Waves, 2008,27(5):326-329.
- [3] ZHOU Binqun,FANG Jiancheng,WU Fengping. Study on the terahertz spectrum of Haojiami[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2009,29(9):2338-2341.
- [4] QIAN Xiaofan,SHI Ying,ZHAO Jintao,et al. Studies of penicillins by micro Raman spectroscopy[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2002,22(1):51-53.
- [5] LIU Fengping,WU Xiangjiang,WU Ting. Analysis of Penicillin by FTIR Spectroscopy[J]. Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory, 2004,21(1):131-134.
- [6] LI Ning,SHEN Jingling,IA Yan,et al. The inspection of amoxicillin medicines studied by the terahertz time-domain spectroscopy technique[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2007,27(9):1692-1695.
- [7] Dorney T D,Baraniuk R G,Mittleman D M. Material parameter estimation with terahertz time-domain spectroscopy[J]. Journal of the Optical Society of America A, 2001,18(7):1562-1571.

作者简介:



刘 乔(1973-),男,四川省泸州市人,助理研究员,在读博士研究生,主要从事用于冲击波物理的光电测试技术以及太赫兹光谱和成像技术研究.email:crystal_palace@163.com.

李泽仁(1961-),男,四川省三台县人,研究员,博士生导师,主要研究方向为光电测试技术和物理光学。

孟 坤(1984-),男,山东省青岛市人,在读硕士研究生,主要从事太赫兹光谱和成像技术研究。