

阿莫西林的太赫兹光谱研究

李 宁, 沈京玲*, 贾 燕, 张存林

首都师范大学物理系, 北京 100037

摘 要 阿莫西林是一种青霉素类抗生素, 由于其独特的药效, 在临床和人们的日常生活中应用比较广泛。对于这类药物的真伪检测不仅关系到患者的身心健康, 而且对于保护合法生产厂商利益打击假冒伪劣药品都极为重要。太赫兹 (THz) 波是一种新开发的电磁辐射, 具有许多独特性质。利用基于太赫兹波的太赫兹时域光谱技术对 3 个不同厂家生产的阿莫西林胶囊进行了测试分析, 得到了三种样品的太赫兹时域光谱, 通过傅里叶变换, 得到了它们的频域光谱, 同时获得了它们的太赫兹吸收系数曲线和折射率曲线。测试结果表明三种样品在太赫兹波段存在明显的吸收峰, 在 0.20 ~ 1.60 THz 之间, 吸收峰的位置基本上是重合的, 三种样品的折射率存在一定的差别。对阿莫西林太赫兹时域光谱的研究表明: 太赫兹波在青霉素类药品的质量检查、药品生产过程中的质量控制以及假冒伪劣药品的打击方面有广阔的应用前景。

关键词 太赫兹波; 药品检查; 青霉素; 阿莫西林

中图分类号: O433.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-0593(2007)09-1692-04

引 言

太赫兹 (英文缩写为 THz, $1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$) 波在电磁波谱上位于微波和红外之间, 属于远红外波段, 相应的波数范围在 $3.3 \sim 330 \text{ cm}^{-1}$ 之间。它是一种近年来备受关注的电磁辐射, 具有许多独特的性质。THz 波的穿透性特别强, 可以穿过各种非极性物质如塑料和纸箱等, 同时各种有机分子的弱相互作用以及大分子的骨架振动, 偶极子的转动和振动跃迁以及晶体中晶格的低频振动所对应的吸收频率都位于 THz 波段, 另外由于 THz 波的单光子能量特别低, 1 THz 对应的能量只有 4.1 meV (通常的 X 射线的能量在 keV 量级), 所以用 THz 检测物质时不会破坏被检测物质的成分, 可以做到无损检测, 因此 THz 在研究生物分子的构型和构象, 分子动力学以及晶体的性质等方面具有诱人的前景^[1-4]。基于 THz 时域光谱技术 (THz-TDS, time domain spectroscopy) 的光谱识别技术已被应用到毒品和炸药等违禁物品的检测中^[5-12], 现在已经发展成为一种全新的检测方法。

青霉素类药物在临床上应用广泛, 所以对于这类药物的真伪鉴别以及药品生产过程中的质量控制等方面显得尤为重要。阿莫西林是青霉素类药物中的一种, 也是常用的一种药品。在光谱研究方面, 钱晓凡等人对阿莫西林的拉曼散射光

谱进行过研究^[13], 而刘凤萍等曾报道过利用红外光谱对阿莫西林的鉴别^[14], 但是目前尚没见到关于阿莫西林的 THz 波段性质的研究报道。本文采用 THz-TDS 方法研究了 3 个不同厂家生产的阿莫西林胶囊, 对 THz 波在药品检查上的潜在应用进行了探讨。

1 实验部分

1.1 实验样品及制备

样品 1 为昆明贝克诺顿制药有限公司生产的阿莫西林胶囊 (批号 041111); 样品 2 为北京优你特药业有限公司生产的阿莫西林胶囊 (批号 050103); 样品 3 为珠海联邦制药有限公司中山分公司生产的阿莫西林胶囊 (批号 05015005)。阿莫西林的分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 分子量为 419.46。样品没有经过进一步提纯, 制备采用压片的方法, 将其压成直径为 13.0 mm 的薄片, 压力为 4 吨。三种样品薄片的厚度分别为: 1.501, 1.512 和 0.880 mm。

1.2 实验装置

实验采用反射式产生 THz 的装置, 如图 1 所示。图 1 中 BS 为分束器, HWP 为半波片, QWP 为四分之一波片, M1 ~ M13 是反射镜, PM1 ~ PM4 为离轴抛物面镜, L1 ~ L3 为聚焦透镜, P 为检偏器, D1, D2, D3 和 D4 为光阑, PBS

收稿日期: 2006-05-28, 修订日期: 2006-09-06

基金项目: 国家自然科学基金重大项目 (10390160), 北京市自然科学基金项目 (6032006) 和北京市教育委员会科技发展计划重点项目 (KZ200610028016) 资助

作者简介: 沈京玲, 女, 1957 年生, 首都师范大学物理系教授

* 通讯联系人

e-mail: sjl-phy@mail.cnu.edu.cn

为沃拉斯顿棱镜。

实验采用光谱物理公司生产的 Maitai 激光器作为泵浦和探测光源, 它的中心波长为 810 nm, 脉宽为 100 fs, 重复频率为 82 MHz。Maitai 激光器产生的飞秒激光经过 BS 分成两束光: 透射的一束光较强作为泵浦光, 它入射到发射极 (InAs) 上产生 THz, THz 经过 PM1 ~ PM4, 被 PM4 聚焦到探测晶体 (ZnTe) 上; 反射的一束光作为探测光, 它经过一系列反射镜 M6 ~ M11, 经过检偏器 P 由硅片 (Si) 反射到探测晶体上 THz 波的聚焦点, 通过电光取样的方法进行探测, 最后通过 QWP, 由 PBS 分成偏振方向相互垂直的两束光, 通过一个光电探头 (Detector) 接锁相放大器, 通过计算机进行数据采集。实验时样品置于 PM2 焦点处的样品架上, 当 THz 通过样品时便会携带上样品的信息, 通过数据处理就可以将样品的相关信息提取出来。目前我们实验室所获得的 THz 信号的有效频率范围为 0.2 ~ 2.6 THz (波数范围为 6.6 ~ 85.8 cm⁻¹)。

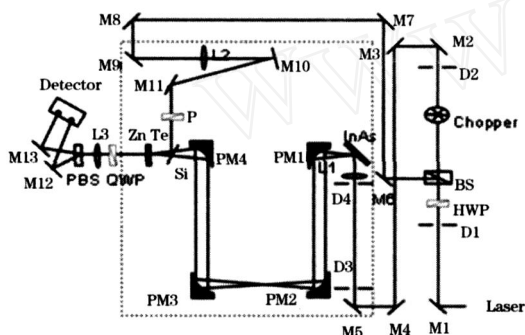


Fig 1 The schematic setup of the THz-TDS

为了消除空气中水蒸汽的影响, 将实验装置中的虚线部分所示的光路置于充有氮气的密封罩中。实验时样品附近的空气湿度小于 4%, 温度为 20℃。系统信噪比在 800 以上, 光谱分辨率好于 50 GHz。

1.3 数据处理

采用 Dorney 和 DuVillaret 等提出的 THz 时域光谱技术提取材料光学常数的模型^[15,16]。复折射率 $\tilde{n} = n - j$ 描述样品的宏观光学性质, 其中 n 为实折射率, 描述样品的色散情况; k 为消光系数, 描述样品的吸收特性。消光系数与吸收系数之间有如下关系

$$k = 2\pi / c \quad (1)$$

对实验测得的参考信号时间波形和通过样品的时间波形分别进行傅里叶变换, 得到它们的频率谱 $R(\omega)$ 和 $S(\omega)$ 由

$$\frac{S(\omega)}{R(\omega)} = \tilde{n}(\omega) \cdot e^{-j\phi(\omega)}$$

可以得到 $\tilde{n}(\omega)$ 和 $\phi(\omega)$

根据公式

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

$$\phi(\omega) = \frac{2\pi}{d} \cdot \ln \left(\frac{4n(\omega)}{(\tilde{n}(\omega) + 1)^2} \right) \quad (3)$$

可以计算出样品在 THz 波段的折射率和吸收系数。其中

$\phi(\omega)$ 为样品光与参考光的位相差, $\tilde{n}(\omega)$ 为样品光与参考光的振幅比, c 为光速, ω 为角频率, d 为样品的厚度。

2 结果和讨论

图 2 是没有通过样品的参考 (Ref) 和透过三种样品 (1, 2, 3) 的 THz 时域波形。可以看出透过样品的 THz 时域波形相对于参考波形振幅出现了一定程度的衰减, 这是由于样品表面的反射、色散和吸收造成的。样品波形相对于参考波形出现一定的时间延迟, 这是由于样品的折射率大于空气中的折射率以及样品的厚度不同引起的。通过快速傅里叶变换, 可以得到参考和样品的频域谱, 如图 3 所示。

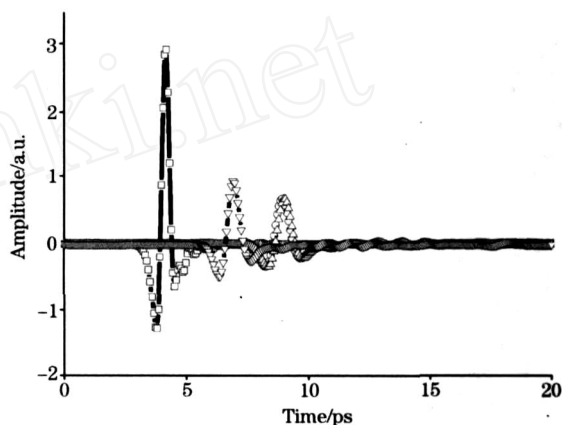


Fig 2 The time-domain spectra of reference and three samples

: Ref; : 1; : 2; ▽: 3

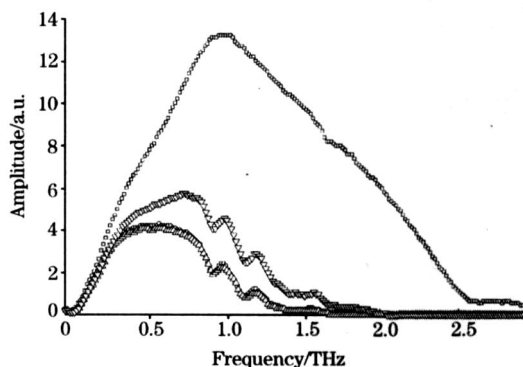


Fig 3 The frequency-domain spectra of reference and three samples

: Ref; : 1; : 2; ▽: 3

利用 (1 ~ 3) 式可以得到三种样品的吸收系数曲线 (图 4) 和折射率曲线 (图 5)。由吸收系数曲线 (图 4) 可以看出三种样品的吸收曲线基本上是重合的, 并且在 0.94 和 1.14 THz 附近均存在两个明显的吸收峰, 在 1.32, 1.42 和 1.52 THz 附近存在三个弱的吸收峰。三种样品在 THz 波段在 5 个相同峰位上出现吸收, 说明在三种样品中含有相同的药物成分, 药物大分子的振动或者转动能级差与入射的 THz 波发生共振。

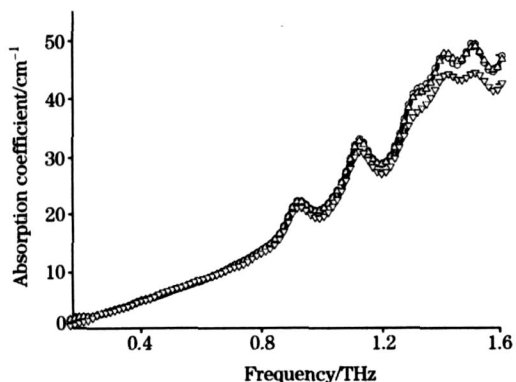


Fig 4 The absorption coefficient of the three samples 1, 2, 3
: 1; : 2; ▽: 3

由折射率曲线(图 5)可以看出三种样品的折射率存在较大差异。应该指出, 折射率的这种差异不是由于样品厚度测

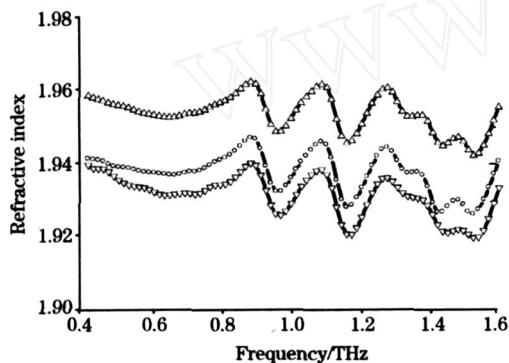


Fig 5 The refractive index of the three sample 1, 2, 3
: 1; : 2; ▽: 3

量的误差引起的, 也就是说, 三种样品折射率的差异已经超出由于样品厚度测量的误差所能够引起的折射率差异。因此, 这种差异可能是样品中非药物成分的添加物不同所造成的, 在药品检查中可以作为一个参考信息。另外, 比较图 4 和图 5 可以发现折射率曲线在吸收峰的频率位置出现了反常色散现象。

因为青霉素类药物在结构上存在较大的相似性同时又存在一些差异, 而 THz 波对分子结构的微弱变化非常敏感, 所以青霉素类药物在 THz 波段都可能存在特征吸收峰。通过识别特征吸收峰, 可以将不同青霉素药物区分开来并可以进行纯度和真伪的鉴别, 充分说明 THz 波在青霉素类药物的质量检查领域具有很大的应用潜力, 将来有可能应用到西药的质量检查中。THz 是最近才发展起来的热点课题。本文研究了药物的 THz 光谱, 有一定的实际意义。近来, 国内也开始有 THz 光谱的报道, 例如文献[17]。

3 结 论

来自不同厂家生产的三种阿莫西林样品在 0.20 ~ 1.60 THz 存在明显的吸收峰, 吸收峰的位置基本上是重合的, 它们的折射率存在较大差异。根据目前的结果, 虽然我们尚不能对不同厂家所生产的产品质量进行评价, 在这方面还有大量的工作要做。然而, 本文探讨了一种药品检查的新方法即通过比较 THz 吸收谱线和折射率曲线的差异, 不但可以将不同厂家生产的药品区分开来, 而且还能为药品的合法生产厂家在打击假冒药品方面提供光谱依据, 为药品质量检查部门在药品检查方面提供参考。本文的实验结果充分说明太赫兹波在药品的质量检查和打击假冒伪劣药品方面有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Fischer B M, Walther M, Jepsen Uhd P. Phys. Med. Biol., 2002, 47: 3807.
- [2] Brucherseifer M, Nagel M, Bolivar Haring P, et al. Kurz. Appl. Phys. Lett., 2000, 77: 4049.
- [3] Markelz Andrea, Whitmire Scott, Hillebrecht Jay, et al. Phys. Med. Biol., 2002, 47: 3797.
- [4] Walther M, Plochocka P, Fischer B, et al. Biopolymers, 2002, 67: 310.
- [5] Chen Yunqing, Liu Haibo, Deng Yanqing, et al. Chemical Physics Letters, 2004, 400: 357.
- [6] Federici John F, Schulkin Brian, Huang Feng, et al. Semicond. Sci. Technol., 2005, 20: S266.
- [7] Fischer B, Hoffmann M, Helm H, et al. Semicond. Sci. Technol., 2005, 20: S246.
- [8] Li Ning, Shen Jingling, Sun Jinhai, et al. Optics Express., 2005, 13: 6750.
- [9] Sun Jinhai, Shen Jingling, Liang Laishun, et al. Chinese Physics Letter, 2005, 22: 3176.
- [10] JIA Yan, LI Ning, SHEN Jing-ling, et al(贾燕, 李 宁, 沈京玲, 等). Modern Scientific Instruments(现代科学仪器), 2006, (2): 41.
- [11] JIA Yan, CHEN Si-jia, LI Ning, et al(贾燕, 陈思嘉, 李 宁, 等). Chinese Journal of Lasers(中国激光), 2006, 34(5): 719.
- [12] Lu Meihong, Shen Jingling, Zhang Yan, et al. Journal of Applied Physic, 2006, 100(10): 103104.
- [13] QIAN Xiao-fan, SHI Ying, ZHAO Jin-tao, et al(钱晓凡, 施 英, 赵金涛, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2002, 22(1): 51.
- [14] LIU Feng-ping, WU Xiang-jiang, WU Ting(刘凤萍, 吴湘江, 吴 婷). Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory(光谱实验室), 2004, 21: 131.
- [15] Dorney T D, Baraniuk R G, Mittleman D M. Journal of the Optical Society of America A, 2001, 18: 1562.
- [16] Duvillaret L, Garet F, Coutaz J L. Applied Optics, 1999, 38: 409.
- [17] WANG Xiao-hong, ZHANG Liang-liang, HU Ying, et al(王晓红, 张亮亮, 胡 颖, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2006, 26(3): 385.

The Inspection of Amoxicillin Medicines Studied by the Terahertz Time-Domain Spectroscopy Technique

LI Ning, SHEN Jing-ling*, JIA Yan, ZHANG Cun-lin

Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100037, China

Abstract The amoxicillin medicines are widely used in the clinical medicine and ordinary life. The inspection of them is vitally important to the health of the patients and the protection of the legal manufactures. Terahertz is a newly developed electromagnetic radiation with many characteristic properties. In the present paper, three amoxicillin capsules produced by three different companies were studied by the terahertz time-domain spectroscopy technique. The time-domain spectra and the frequency-domain spectra were obtained, and consequently both the absorption coefficient and the refraction index were calculated. The results indicated that the absorption coefficient of the three samples were almost the same, while the refractive indexes of them were different to some extent. It is suggested that the terahertz time-domain spectroscopy is a powerful candidate technique in the quality inspection of penicillin medicines and the crackdown on the fake drugs.

Keywords Terahertz wave; Medicine inspection; Penicillin; Amoxicillin

(Received May 28, 2006; accepted Sep. 6, 2006)

* Corresponding author