

## 磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林的太赫兹指纹谱

朱思原, 张 曼, 沈京玲

(首都师范大学 物理系 北京市太赫兹波谱与成像重点实验室  
太赫兹光电子学教育部重点实验室, 北京 100048)

**摘 要:** 以一类常用的抗生素-青霉素类抗生素作为研究对象, 选取 4 种具有代表性的药品磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林, 基于太赫兹时域光谱(THz-TDS)技术, 进行实验研究。通过光谱实验及理论分析, 获取药品的太赫兹时域光谱, 结合傅里叶变换, 获得频域光谱及太赫兹吸收系数曲线。结果表明, 4 种药品在 0.40~1.60 THz 波段存在明显不同的吸收特征。因此, 太赫兹光谱技术十分适合检测抗生素这种化学结构有微小不同的药品, 并且可以清晰通过吸收峰的位置分辨出抗生素药类的种类。为国家食品药品监督管理局提供一种新的可靠的检测技术, 且可以以数据库的形式为药品的鉴定提供标准。

**关键词:** 太赫兹波; 太赫兹时域光谱技术; 抗生素; 青霉素类

**中图分类号:** O433.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2276(2013)03-0626-05

## Terahertz fingerprint spectra of sulbenicillin, sultamicillin, mezlocillin, and ticarcillin

Zhu Siyuan, Zhang Man, Shen Jingling

(Beijing Key Laboratory for Terahertz Spectroscopy and Imaging, Key Laboratory of Terahertz Optoelectronics, Ministry of Education, Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

**Abstract:** Terahertz time-domain spectroscopy (THz-TDS) technique is a new technology that can be used for non-destructive testing (NDT), research of molecular dynamics, the nature of crystal, structure and conformation of biological molecules etc. In this work, based on THz-TDS technique, antibiotics of four representative penicillin antibiotic drugs (sulbenicillin sultamicillin, mezlocillin, ticarcillin) were investigated. THz spectral features of antibiotics were studied with the method of both experimental measurement and theoretical analysis. This material was identified through testing the absorption and index of refractive. The experimental results show that the absorption spectra of the four antibiotics between 0.40-1.60 THz are obviously different, which are therefore the fingerprints of them. The research indicates that THz-TDS technique is very suitable for the detection of antibiotics which have slight difference in chemical structure, and the antibiotic medicine can be distinguished clearly by their THz fingerprint spectra.

**Key words:** terahertz wave; THz-TDS technique; antibiotics; penicillin antibiotics

收稿日期: 2012-07-05; 修订日期: 2012-08-03

基金项目: 北京市自然科学基金(4102016); 北京市大学生科学研究和创业行动计划项目;  
国家 973 项目(2007CB310408、2006CB302901)

作者简介: 朱思原(1989-), 男, 本科, 主要从事光电信息方面的研究。Email: zhusiyu5160@sina.com

导师简介: 沈京玲(1957-), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事太赫兹波谱与成像方面的研究。Email: jinglingshen@gmail.com

## 0 引言

常用于抗生素鉴别的方法有分光光度法, HPLC法, 红外光谱鉴别法等。但是这些探测技术和相应的设备仍不能很好地满足实际需要, 存在探测的种类不多、灵敏度不高、深测时间长等缺点<sup>[1-5]</sup>。而太赫兹(THz, 1 THz=10<sup>12</sup> Hz)波在电磁波谱上位于微波和红外之间, 属于远红外波段, 通常指的是频率范围在 0.1~10 THz(波长在 3 mm~30 μm)内的电磁辐射(1 THz=1 012 Hz)。它是一种近年来备受关注的电磁辐射, 具有多种特性, 这些特性已使得其对通信(宽带通信)、雷达、电子对抗、电磁武器、天文学、医学成像(无标记的基因检查、细胞水平的成像)、无损检测、安全检查(生化物的检查)等领域带来了深远的影响。首先, 物质的 THz 光谱包含丰富的物理和化学信息, 大量有机分子转动和振动跃迁、半导体的子带和微带能量在太赫兹范围内。因此, 研究物质在这一波段的光谱对于物质结构的探索具有重要的意义<sup>[6-9]</sup>。其次, 太赫兹辐射对于很多介电材料和非极性液体有良好的穿透性, 因此太赫兹波可以对不透明的物体进行透视成像。不仅如此, 太赫兹波的单光子能量很低, 频率为 1 THz 的电磁波的光子能量大约只有 4 meV(约为 X 射线能量的 1/106), 因此不会对生物组织产生有害的电离, 使得 THz 检测不会破坏物质成分, 可以用于无损检测。所以 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<sup>[10-11]</sup>。使用太赫兹波对抗生素进行检测, 既可以保留药品的完整性也不破坏药品的包装, 使得该药品可以作为证据进行出示, 还可以对药品进行全方位的分析, 使得检测更具有全面性。同时, THz 时域光谱(THz-TDS)技术的光谱识别功能已经被应用到毒品炸药等违禁物品的检测中<sup>[12-14]</sup>, 已经发展成为一种全新的检测方法。这些都使得应用 THz 检测抗生素前景甚好且意义非凡<sup>[15]</sup>。

药品是人们生活中不可缺少的必需品, 而抗生素是应用范围最广并且种类最多的, 其中青霉素类药物在临床上的应用最为广泛, 因此对于这类药物的真伪鉴定以及对其生产过程中的质量监控等方面显得尤为重要。磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡

西林均为抗生素类药物, 并且也都是我们生活中常见的药品。在 THz 研究方面, 沈京玲等人对阿莫西林的太赫兹光谱进行过研究<sup>[16]</sup>。不仅如此, 沈京玲等人还曾报道过青霉素钠、青霉素 V 钾片的太赫兹吸收谱并通过支持向量机对其识别<sup>[17]</sup>。但是目前尚没有见到对于磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林或大量青霉素类药物的 THz 波段性质的研究报道。文中采用 THz-TDS 方法研究了磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林四种纯品药物, 对 THz 波在药品检测上的潜在应用进行了讨论。

## 1 实验部分

### 1.1 实验样品及制备

样品 1 为磺苄西林; 样品 2 为舒他西林; 样品 3 为美洛西林; 样品 4 为替卡西林。其中样品均为中国食品药品检定研究院提供的检测标准品, 纯度超过 90%。磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林的分子式分别为 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>、C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>、C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>、C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 分子量分别为 414.45、594.66、539.58、384.43。样品未经过任何处理, 直接采用压片的方式, 由此制得直径为 10 mm 的薄片, 压力为 8 吨。四种样品薄片的厚度分别为: 0.90 mm、0.90 mm、0.62 mm、0.70 mm。

### 1.2 实验装置

产生 THz 波的方法有很多<sup>[18]</sup>, 该实验采用飞秒激光泵浦、光导天线产生 THz 波的方法。

实验采用透射式太赫兹时域光谱系统, 如图 1 所示。

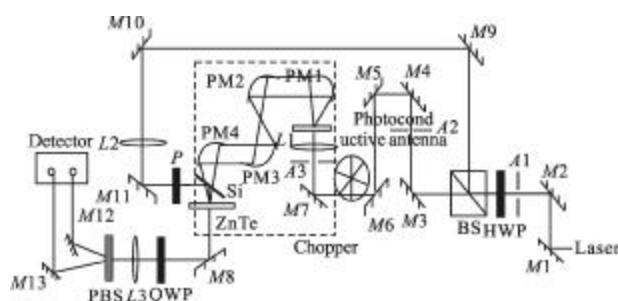


图 1 THz-TDS 实验系统

Fig.1 Schematic setup of the THz-TDS

实验系统采用美国 IMRA 公司生产的光纤飞秒激光器作为实验系统的泵浦和探测光源, 激光中心

波长为 800 nm,脉宽为 120 fs,重复频率为 82 MHz,激光输出功率为 120 mW。系统采用低温生长 GaAs 光导天线产生 THz,用 ZnTe 光整流方法探测信号。实验时样品置于 PM2 与 PM3 之间的样品架上,当 THz 通过样品时便会携带样品的信息,再通过数据处理就可以将样品的相关信息提取出来。目前该系统所获得的 THz 信号的有效频率范围为 0.2~2.6 THz (波数范围为 6.7~86.7 cm<sup>-1</sup>)。

实验中,为了避免空气中的水蒸气对实验结果造成影响,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。实验时样品附近的气体湿度在 3.7%左右,实验温度为 294 K。系统的动态范围是 1500:1,频谱分辨率约为 50 GHz。

### 1.3 数据处理

对于 THz-TDS 中的数据处理,采用 Dorney 和 Duvillaret 等人提出的 THz 时域光谱技术提取材料光学参数的模型<sup>[19-20]</sup>。在时域中可测得含有样品信息的太赫兹脉冲  $E_{\text{sam}}(t)$  和不含样品信息的太赫兹脉冲  $E_{\text{ref}}(t)$ ,对其进行傅里叶变换,可得到在频域中的复值  $\tilde{E}_{\text{sam}}(\omega)$  和  $\tilde{E}_{\text{ref}}(\omega)$ ,比值为:

$$\frac{\tilde{E}_{\text{sam}}(\omega)}{\tilde{E}_{\text{ref}}(\omega)} \left| \sqrt{T(\omega)} \right| \exp \left\{ -i \left[ \Delta\phi(\omega) - \frac{\omega}{c} d \right] \right\} = \frac{4\tilde{n}(\omega)}{[\tilde{n}(\omega)+1]^2} \frac{\exp \left\{ -i[\tilde{n}(\omega)-1] \frac{\omega}{c} d \right\}}{1 - \frac{[\tilde{n}(\omega)-1]^2}{[\tilde{n}(\omega)+1]^2} \exp \left[ -i2\tilde{n}(\omega) \frac{\omega}{c} d \right]} \quad (1)$$

式中: $\tilde{n}(\omega)=n(\omega)-ik(\omega)$ 为复折射率( $\tilde{n}(\omega)$ 描述样品的宏观光学性质; $n(\omega)$ 为实际折射率,描述样品的色散情况); $T(\omega)$ 为所测的透射率; $\Delta\phi(\omega)$ 表示固有的相移; $d$ 和  $c$  分别表示被测样品的厚度和真空中的光速。

又有样品的折射率系数  $n$ 、吸收系数  $\alpha$  和消光系数  $k$  的算式为:

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

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

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

通过实验及公式 (1) 可以计算出  $\sqrt{T(\omega)}$  (即  $T(\omega)$ ) 和  $\Delta\phi(\omega)$ ,将其带入公式(2)、(3)和(4)便可计算出样品

在 THz 波段中的吸收系数和折射率。其中  $d$  是样品厚度。

## 2 结果和讨论

通过实验探测,取得了透过 4 种样品(磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林)的 THz 时域波形。对其进行了快速傅里叶变换,获得了参考和样品的频谱。同时,利用公式(2)~(4)即可得到四种样品的吸收系数曲线(进行去基线处理),如图 2 所示。由图 2

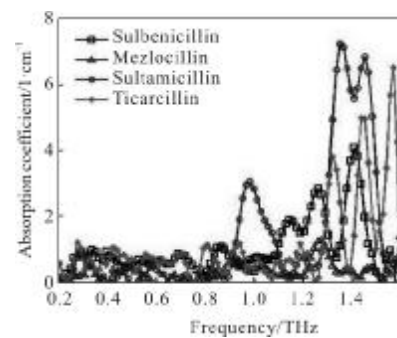


图 2 四种样品的吸收系数曲线

Fig.2 Absorption coefficient of the four samples

可以看出 4 种样品的吸收曲线存在着明显的不同,并且存在明显的吸收峰。4 种药品的化学结构基本相同,具有相同的结构通式,如表 1 中结构通式所示。磺苄西林的  $R_1$  为磺苄基, $R_2$  为 H 原子,在整个波段中存在 3 个明显的吸收峰,分别在 1.143、1.260 和 1.406 THz 附近存在;舒他西林的  $R_1$  为氨苄基, $R_2$  为青霉素磺酸甲酯基(如表 1),在 0.981、1.348、1.450 THz 附近存在 3 个明显的吸收峰;美洛西林的  $R_1$  为 1-(3-甲磺酰-2-氧代-1-咪唑烷甲酰氨基)-1-苯甲基, $R_2$  为 H 原子(如表 1),在 1.274 THz 附近存在一个明显的吸收峰;替卡西林的  $R_1$  为羧噻吩甲基, $R_2$  为 H 原子,在 1.318、1.436、1.567 THz 附近存在 3 个明显的吸收峰。虽然青霉素类药物的化学结构基本相似,但结构上差异不大的 4 种样品的吸收曲线存在如此大的差异,说明 4 种药品的成分不相同,即  $R_1$  和  $R_2$  不同,不同官能团的大分子物质与 THz 波相互作用,使得物质分子内及分子间的震动模式具有差异。此外,吸收谱中 0.4 THz 以下的振荡是由于系统噪声引起的,故不考虑。4 种样品的吸收峰位置对比列于表 2。

表1 广谱及长效青霉素的四种样品分子结构

Tab.1 Molecular structure of the four samples of broad spectrum and long-acting penicillin

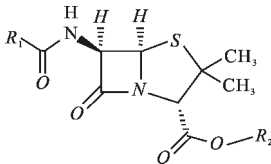


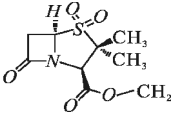
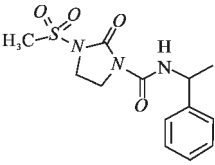
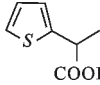
Broad spectrum and long-acting penicillin	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sample
		-H	Sulbenicillin
			Sultamicillin
		-H	Mezlocillin
		-H	Ticarcillin

表2 青霉素类纯品在 THz 波段的特征吸收峰位

Tab.2 Absorption features of pure penicillin antibiotic in THz range

Antibiotic	Sulbenicillin	Sultamicillin	Mezlocillin	Ticarcillin
Absorption peak/THz	1.143	0.981	1.274	1.318
	1.260	1.348	-	1.436
	1.406	1.450	-	1.567

### 3 结论

4种来自中国食品药品检定研究院的纯净抗生素-磺苄西林、舒他西林、美洛西林、替卡西林,在0.40~1.60 THz存在明显的吸收特征,吸收特征都具有唯一性及差异性。因此,根据太赫兹吸收谱可以区分出样品微小的结构差异。根据目前的结果,虽不能断言青霉素类药物全部在THz波段具有明显特征吸收,但却可以确定这4种青霉素类药物在THz波段上的特征,并且可利用这个被记录的特征对其相应市面上的商品药进行检测。不过,对青霉素类药物及其相应成品药的添加剂的THz研究还有大量的工作要做。文中通过比较THz吸收谱线的差异来检测药品,这种方法有别于传统的药品检测技术,不但可以即时将不同药品区分出来,还可长期为药品监察部门打击假冒药品提供光谱依据,随着太赫兹时域光谱系统小型化,可使得检查药品变得更为方便。文中的研究结果说明,太赫兹光谱技术在药品的区

分以及质量检查方面具有广阔的应用前景。

### 参考文献:

- [1] Chen Yue, Yu Xinlu, Jiang Xiaoli. Content determination of azithromycin soft capsules by RP-HPLC [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2007, 32(7): 294.
- [2] Cai Zhuo, Gan Binbin, Li Siguang, et al. Application of ultraviolet-visible spectrophotometry in analysis of antibiotics [J]. Technology & Development of Chemical Industry, 2007, 36(12): 12-27.
- [3] Pan Ying, Shen Yi, Xiang Jingzuo, et al. Identification of ceftazidime for injection by NIR diffuse reflectance spectroscopy[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2005, 30(2): 76-78.
- [4] Xiong Heyu, Wang Jingwu. Progress of methods for the determination of cephalosporin[J]. Jiangxi Chemical Industry, 2003, 3: 16-21.
- [5] Ch.P(2005)Vol II, Chinese Pharmacopoeia[S]. (in Chinese)
- [6] Fischer B M, Walther M, Jepsen Uhd P. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time-domain spectroscopy [J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3807-3814.
- [7] Brucherseifer M, Nagel M, Bolivar Haring P, et al. Label-free probing of the binding state of DNA by time-domain terahertz sensing [J]. Appl Phys Lett, 2000, 77: 4049-4051.
- [8] Andrea Markelz, Scott Whitmire, Jay Hillebrecht, et al. THz time domain spectroscopy of biomolecular conformational modes[J]. Phys Med Biol, 2002, 47: 3797-3805.

- [9] Walther M, Plochocka P, Fischer B, et al. Collective vibrational nodes in biological molecules investigated by terahertz time-domain spectroscopy [J]. *Biopolymers*, 2002, 67: 310-313.
- [10] Zhang Cunlin. Terahertz Sensing and Imaging [M]. Beijing: National Defense Industrial Press, 2008.
- [11] Mittleman D M, Hunsche S, Boivin L, et al. T-ray tomography[J]. *Opt Lett*, 1997, 22: 904-906.
- [12] Lu Meihong, Shen Jingling, Li Ning, et al. Detection and identification of illicit drugs using terahertz imaging [J]. *Journal of Applied Physics*, 2006, 100: 103104.
- [13] Liang Meiyang, Shen Jingling, Wang Guangqin. Identification of illicit drugs by using SOM neural networks[J]. *J Phys D: Appl Phys*, 2008, 41: 135306.
- [14] Shen Jingling, Wang Guangqin, Jiang Dejun, et al. Terahertz spectroscopic investigations of caffeine and 3-acetylmorphine [J]. *Journal of Applied Physics*, 2010, 121: 1712-1716.
- [15] 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.
- [16] Zhao Shusen, Liang Meiyang, Shen Jingling. Identification of terahertz absorption spectra of medicines using support vector machines [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2009, 36(9): 283-285.
- [17] Li Ning, Shen Jingling, Jia 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.
- [18] Lin Xuling, Zhou Feng, Zhang Jianbing, et al. High power wideband terahertz sources based on femtosecond facility[J]. *Infrared and Laser Engineering*, 2012, 41(1): 116-118.
- [19] Dorney Timothy D, Baraniuk Richard G, Mittleman Daniel M. Material parameter estimation with terahertz time-domain spectroscopy [J]. *J Opt Soc Am A*, 2001, 18: 1562-1571.
- [20] DuVillaret L, Garet F, Coutaz J L. Highly precise determination of optical constants and sample thickness in terahertz time-domain spectroscopy[J]. *Applied Optics*, 1999, 38: 409-415.

## 下期预览

# 激光制导武器半实物仿真的误差分析与校正

范世鹏<sup>1</sup>, 林德福<sup>1</sup>, 王靳然<sup>2</sup>, 王伟<sup>1</sup>

(1. 北京理工大学 宇航学院, 北京 100081; 2. 北京理工大学 设计学院, 北京 100081)

**摘要:** 根据激光半主动制导武器的特点,建立了该类武器制导与控制系统半实物仿真模型。通过分析误差对半实物仿真的影响,指出几何误差的影响较大,并建立了误差数学模型。通过数学仿真,在脱靶量的允许范围内,给出了最大允许角误差。为消除误差,设计了导引头闭环跟踪半实物仿真实验。利用仿真结果,建立了误差参数超定非线性方程组,并使用牛顿迭代法和加权最小二乘法的组合算法来解算。这项研究工作有效地提高了仿真精度,同时也提高了基于该类平台半实物仿真实验的置信度。