

## 基于可调谐半导体激光吸收光谱技术的西林瓶检漏方法

王明明<sup>1</sup>, 戴伟国<sup>2</sup>, 杨荟楠<sup>1</sup>, 陈军<sup>1</sup>, 苏明旭<sup>1</sup>, 蔡小舒<sup>1</sup><sup>1</sup>上海理工大学能源与动力工程学院, 上海 200093;<sup>2</sup>上海笙港光学科技有限公司, 上海 200093

**摘要** 冻干制品灌装过程极易使西林瓶出现裂纹, 裂纹及塞子与瓶口装配不紧等都会导致空气进入西林瓶内, 使瓶内的药品变质或变性。基于可调谐半导体激光吸收光谱(TDLAS)技术建立了西林瓶检漏测量系统, 该系统可对西林瓶的密封性实现快速无干扰检测。通过分析参考光路与探测光路中水蒸气的物质的量分数差  $\Delta x$  与参考光路中水蒸气的物质的量分数  $x_r$  之间的关系, 得到了不同湿度环境下的检测阈值。首先对该系统的测量精度进行了验证, 结果表明测量标准误差小于 0.007%; 然后在  $x_r$  分别为 1.29%、1.33%、1.89%、2.20% 时, 对 10 个西林瓶进行检测, 4 号和 8 号西林瓶在不同  $x_r$  下的  $\Delta x$  均大于对应的阈值, 判定为泄漏瓶, 与实际泄漏情况相吻合。

**关键词** 光谱学; 可调谐半导体激光吸收光谱; 水蒸气; 浓度; 西林瓶; 检漏

**中图分类号** TK31      **文献标识码** A

**doi:** 10.3788/LOP54.083004

## Leakage Detection of Vial Based on Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy

Wang Mingming<sup>1</sup>, Dai Weiguo<sup>2</sup>, Yang Huinan<sup>1</sup>, Chen Jun<sup>1</sup>, Su Mingxu<sup>1</sup>, Cai Xiaoshu<sup>1</sup><sup>1</sup> School of Energy and Power Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;<sup>2</sup> Shenggang Optics Technology Co., Ltd., Shanghai 200093, China

**Abstract** The vials easily crack in the filling process of freeze-dried products. Cracks and loose assembly of the vial plugs causes air to enter the vials, and thus leads to the metamorphism or degeneration of the freeze-dried products. A measurement system based on tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) was developed for fast and non-invasive leakage detection of vials. By analyzing the mole fraction difference of water vapor between the detection light path and the reference light path ( $\Delta x$ ) and mole fraction of water vapor ( $x_r$ ) of the reference light path, the threshold at different conditions is obtained. The measurement accuracy of the system is validated firstly, and it reveals that the standard deviation of the system is less than 0.007%. Then, ten vials are detected when  $x_r$  is 1.29%, 1.33%, 1.89%, 2.20%, respectively. Vials No.4 and No.8 are considered as leaked vials, since  $\Delta x$  is larger than the corresponding threshold at various mole fractions of water vapor  $x_r$ , and the results are in good agreement with the real situation.

**Key words** spectroscopy; tunable diode laser absorption spectroscopy; water vapor; concentration; vial; leakage detection

**OCIS codes** 300.6360; 140.3600; 260.3060

## 1 引言

随着冻干技术的不断发展, 国内生产的冻干机在配置、性能及质量等方面已与欧美相差不远, 且其价格

**收稿日期:** 2017-02-28; **收到修改稿日期:** 2017-04-14

**基金项目:** 国家自然科学基金(51676130, 51306123)、博士点基金联合资助课题新教师类(20133120120008)、上海市科委科研计划(13DZ2260900)

**作者简介:** 王明明(1991—), 男, 硕士研究生, 主要从事 TDLAS 技术测量方面的研究。E-mail: 18116473146@163.com

**导师简介:** 杨荟楠(1983—), 女, 博士, 副教授, 主要从事激光光谱测量方面的研究。

E-mail: yanghuinan@usst.edu.cn(通信联系人)

相对低廉,具有较强的竞争力<sup>[1]</sup>。目前,许多企业和科研单位正积极开展冻干机联动线与西林瓶联动线相结合方面的工作,以便使药品的灌装过程达到现行 2010 版《药品生产质量管理规范》中规定的人物隔离的要求<sup>[2]</sup>。目前,越来越多的药品采用冻干技术进行封装,因此西林瓶被广泛使用<sup>[3-4]</sup>。在西林瓶生产过程中,由于工艺缺陷和质量控制不严格,易造成瓶壁厚度不均匀,致使瓶壁、瓶颈及瓶底在灌装药品过程中因加塞、压塞、锁盖等操作而出现裂纹。此外,西林瓶在保存和运输过程中也可能因为相互碰撞而发生破裂<sup>[5-6]</sup>。裂纹以及塞子与瓶口装配不紧都会使空气进入西林瓶中,并与冻干药品发生一系列的化学反应,致使药品变质或变性。如果不能及时检测这些药品,将会给患者带来严重后果<sup>[7-8]</sup>。为此,国内外研究人员针对泄漏检测进行了大量研究,Vertucci 等<sup>[9]</sup>采用色水(亚甲基蓝溶液)检漏法评估了采用不同充装工艺时牙齿根部的渗漏程度;Sivaramakrishna 等<sup>[10]</sup>采用放电式微孔检漏法通过测量电阻值的变化对装有水的聚对苯二甲酸类塑料(PET)瓶进行检漏;樊玥<sup>[11]</sup>采用微生物侵入的挑战性试验对西林瓶的密封性进行了检测。色水检漏法通过肉眼观察颜色的变化来判断是否发生了泄漏,这种方法极易误判,而且会污染药品。放电式微孔检漏法只能对具有导电性的液体进行检漏,存在较大的局限性。微生物检漏法无法实现快速在线检测,且容易使微生物侵入药品,造成二次污染。可调谐半导体激光吸收光谱(TDLAS)技术具有无干扰、成本低、响应快、精度高、灵敏度高,以及不需要添加试剂等优点,广泛应用于汽车、航天和医药等领域<sup>[12-17]</sup>,可以对西林瓶进行无干扰的快速检测。

本课题组基于 TDLAS 技术<sup>[18-23]</sup>建立了西林瓶检漏测量系统,该系统由一路参考光路与两路探测光路组成,通过在不同测量环境下选取合适的阈值,将参考光路与探测光路上水蒸气物质的量分数的差值与对应的阈值进行比较,从而对西林瓶的泄漏情况进行判断。基于该系统,在不同时刻(参考光路中水蒸气的物质的量分数分别为 1.29%、1.33%、1.89%、2.20%)对编号为 1~10 号的西林瓶进行检测,并与肉眼观察的泄漏情况进行比较。

## 2 基本原理

当一束频率为  $\nu$  的激光通过光程长度为  $L$  的待测气体后,其透射光强  $I_t$  和入射光强  $I_0$  满足 Beer-Lambert 定律:

$$I_t/I_0 = \exp(-k_\nu L) = \exp[-S(T)\varphi(\nu - \nu_0) p x L], \quad (1)$$

气体对光的吸收强弱通常用吸光度  $\ln(I_0/I_t)_\nu$  表示:

$$\ln(I_0/I_t)_\nu = S(T)\varphi(\nu - \nu_0, T) p x L, \quad (2)$$

式中  $k_\nu$  为光谱吸收系数; $\nu_0$  为气体吸收谱线的中心频率; $S$  为吸收线强; $T$  为温度; $\varphi$  为归一化的吸收线型函数,满足  $\int_{-\infty}^{+\infty} \varphi d\nu = 1$ ;  $x$  为目标气体的物质的量分数,  $p$  为压力。

对(2)式进行全频域积分,  $\int_{-\infty}^{+\infty} \ln(I_0/I_t)_\nu d\nu$  为吸收谱线的积分面积,即积分吸光度  $A$ ,则气体的物质的量分数可表示为

$$x = \frac{A}{S(T)pL}. \quad (3)$$

西林瓶及瓶壁上附着的微小的药品颗粒会使光线发生折射和散射,导致光强衰减,而且西林瓶本身在所选测量波段内也可能存在吸收(约为 90%)。为了消除这些因素对测量结果的影响,本文基于 TDLAS 技术,采用二次多项式拟合背景基线(图 1),将所测得的原始信号扣除背景基线后获取吸收峰(图 2),再对吸收峰信号进行 Voigt 拟合,求得水蒸气吸收峰的积分面积,然后基于(3)式反演出水蒸气的物质的量分数。

## 3 实验系统设计

基于 TDLAS 技术的西林瓶检漏系统主要由光源、激光控制器、数据采集处理系统及光路部分组成,如图 3 所示。将激发波长为 1392 nm 的分布反馈式半导体激光器作为光源,由激光控制器调谐其温度与电流,从而实现波长扫描。激光器发出的激光束经过耦合比为 10:90 的宽带光纤耦合器,光强份额 10% 的光

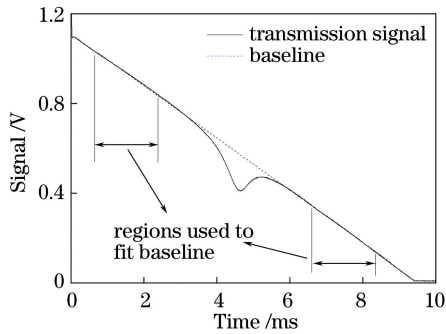


图1 背景基线拟合

Fig. 1 Baseline fitting of background

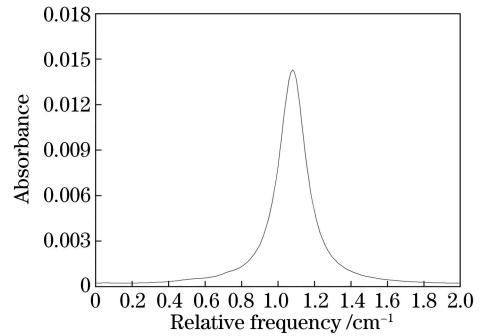


图2 水蒸气的吸收峰

Fig. 2 Absorption peak of water vapor

束作为参考光路的入射光源,而光强份额 90% 的光束则经过耦合比 50:50 的宽带光纤耦合器,将入射激光分为光强份额均为 50% 的两束激光,这两束激光分别作为两个探测光路的入射光源。三束激光经过准直器 (Thorlabs, F280APC-C) 准直后分别穿过样品座上放置的参考西林瓶和待测西林瓶 (均为无色透明,直径为 2.6 cm),由三个探测器 (Thorlabs, PDA10CS) 接收光强信号。两路探测光线分别以一定的夹角穿过待测西林瓶,以避免西林瓶接缝引起光线折射和散射,进而对测量结果造成影响。若其中的一路探测光线正好穿过接缝,则该路探测光的光强信号将作为有干扰信号而被剔除。若两路探测光线均未穿过西林瓶接缝,则取两路探测光线上水蒸气物质的量分数的平均值作为探测光路上水蒸气的物质的量分数。测量系统中参考光路与探测光路的光程一致,均为 26 cm,此时西林瓶内外的光程比为 1:9。准直器、探测器和样品座的位置保持固定,以确保瓶内的有效光程不变。探测器将接收到的光信号转化为电信号,通过多功能采集卡 (NI, USB6361) 将数据传输到计算机,由 LabVIEW 程序进行数据后处理。

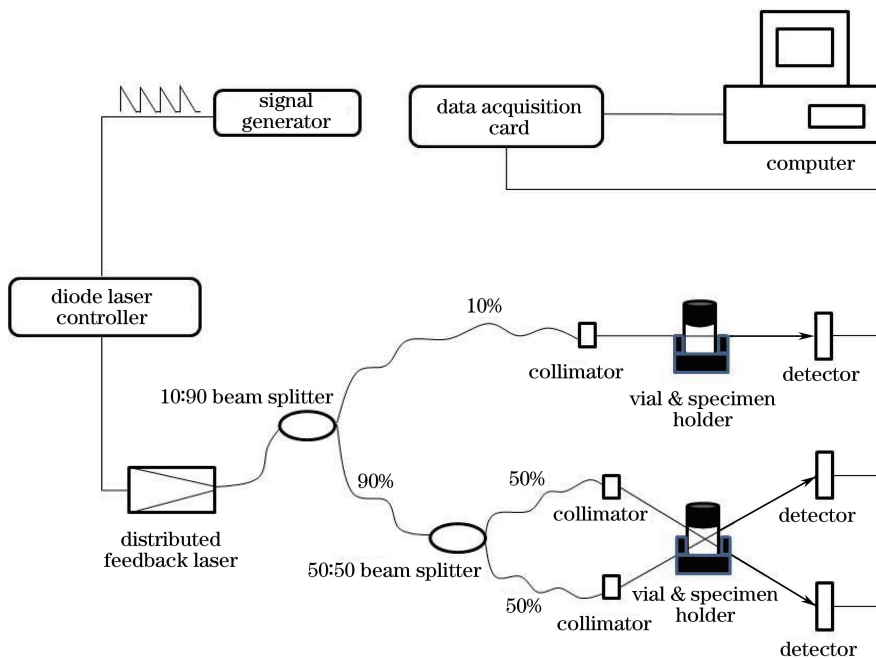


图3 基于 TDLAS 技术的西林瓶检测装置示意图

Fig. 3 Schematic drawing of leakage detection device for vial based on TDLAS technology

## 4 实验及结果分析

### 4.1 系统的测量精度

为了分析系统的测量精度,将编号为 1~10 号的 10 个西林瓶依次放置于参考光路的样品座上,对每个西林瓶分别测量 300 次,测量结果的平均值及标准偏差如图 4 所示。可见,该系统测量的标准偏差小于 0.007%。

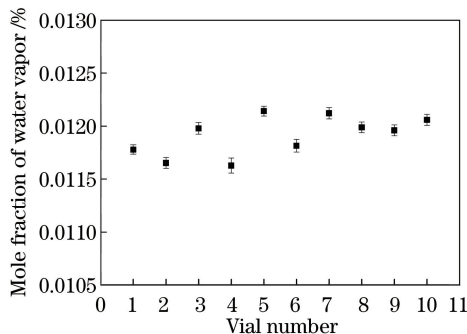


图4 参考光路中水蒸气物质的量分数的均值和标准偏差(测量300次)

Fig. 4 Mean and standard deviation of mole fraction of water vapor in reference light path (measurement for 300 times)

## 4.2 阈值选取

为了避免环境湿度对测量结果的影响,通过选取阈值对西林瓶的泄漏情况进行判定。首先将1个完全密封的西林瓶与1个完全开口(即完全泄漏)的西林瓶分别放置于参考光路和探测光路的样品座上,在恒定温度(25℃)和不同湿度环境下进行测量,得到多组参考光路中水蒸气的物质的量分数 $x_r$ 和探测光路中水蒸气的物质的量分数 $x_d$ ,计算出参考光路与探测光路中水蒸气物质的量分数的差值 $\Delta x$ ,并对其进行一次线性拟合,求得 $\Delta x$ 关于 $x_r$ 的拟合函数(图5):

$$\Delta x = 8.573 \times 10^{-2} x_r + 2.8018 \times 10^{-2}. \quad (4)$$

用常数 $k$ 表征西林瓶的泄漏程度,将 $T_h$ 定义为任意时刻参考光路中水蒸气的物质的量分数为 $x_r$ 时的阈值:

$$T_h = k \Delta x. \quad (5)$$

文中将 $k$ 设为50%。若瓶内外的光程比发生改变时,需重新分析 $\Delta x$ 与 $x_r$ 的关系,并再次进行阈值的选取。

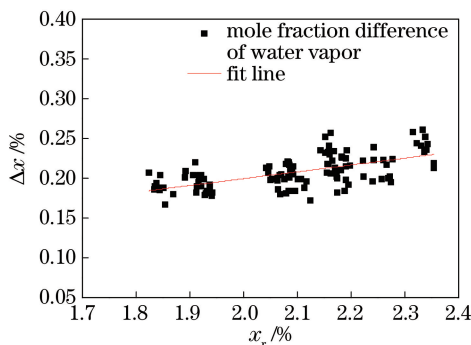


图5  $\Delta x$ 与 $x_r$ 的拟合结果

Fig. 5 Fitting result between  $\Delta x$  and  $x_r$

## 4.3 西林瓶检漏

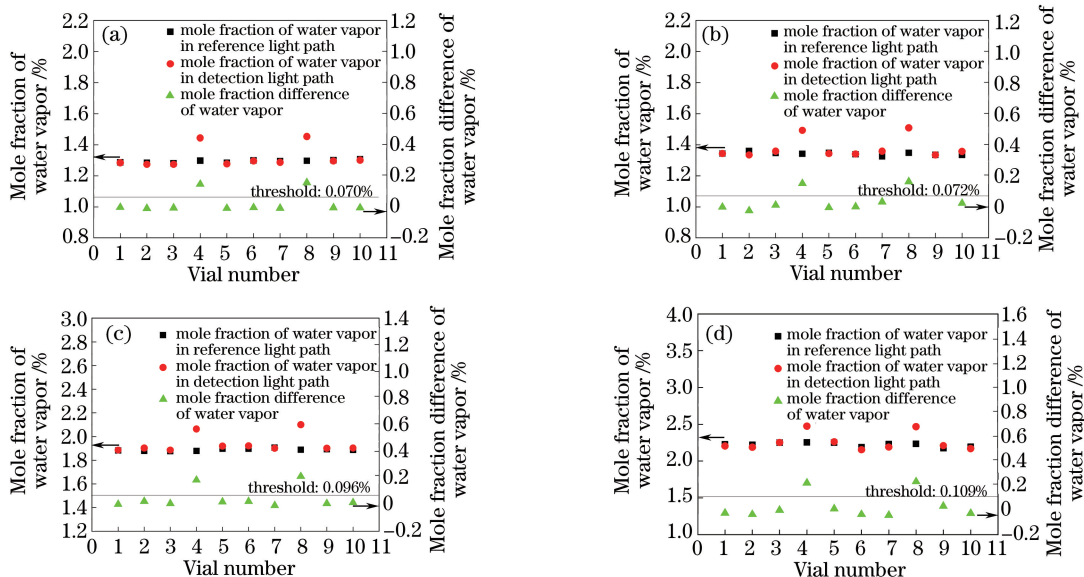
在4个不同时刻( $x_r$ 分别为1.29%、1.33%、1.89%、2.20%,温度为25℃)对编号为1~10号的西林瓶进行了检测,根据(4)~(5)式计算4个时刻对应的阈值,结果如表1所示。其中,4号瓶和8号瓶上出现了肉眼可见的裂纹,认定为泄漏的西林瓶。在测量时刻1时,即 $x_r$ 为1.29%时,1~3号、5~7号及9~10号西林瓶的 $\Delta x$ 均未超过设定的阈值(0.070%),判定为未泄漏的西林瓶;而4号和8号西林瓶的 $\Delta x$ 分别为0.146%和0.156%,均高于设定的阈值,判定为泄漏的西林瓶,如图6(a)所示。在测量时刻2时,即 $x_r$ 为1.33%时,1~3号、5~7号及9~10号西林瓶的 $\Delta x$ 均未超过设定的阈值(0.072%),判定为未泄漏的西林瓶,而4号和8号西林瓶的 $\Delta x$ 分别为0.151%和0.181%,均高于设定的阈值,判定为泄漏的西林瓶,如图6(b)所示。在测量时刻3时,即 $x_r$ 为1.89%时,1~3号、5~7号及9~10号西林瓶的 $\Delta x$ 均未超过设定的阈值(0.096%),判定为未泄漏的西林瓶,而4号及8号西林瓶的 $\Delta x$ 分别为0.180%和0.172%,均高于设定的阈值,判定为泄漏的西林瓶,如图6(c)所示。在测量时刻4时,即 $x_r$ 为2.20%时,1~3号、5~7号及9~10号西林瓶的 $\Delta x$ 均未超过设定的阈值(0.109%),判定为未泄漏的西林瓶,而4号及8号西林瓶的 $\Delta x$ 分别为0.222%和0.233%,均高于设定的阈值,判定为泄漏西林瓶,如图6(d)所示。

表 1 参考光路中水蒸气的物质的量分数  $x_r$  对应的阈值

Table 1 Corresponding threshold of mole fraction of water vapor in reference light path

%

$x_r$	$T_h$
1.29	0.070
1.33	0.072
1.89	0.096
2.20	0.109

图 6 不同  $x_r$  下西林瓶密封性的检测结果。(a) 1.29%; (b) 1.33%; (c) 1.89%; (d) 2.20%Fig. 6 Measurement results of the vial leakage at different  $x_r$ . (a) 1.29%; (b) 1.33%; (c) 1.89%; (d) 2.20%

## 5 结 论

建立了基于可调谐半导体激光吸收光谱技术的西林瓶检漏测量系统,该系统的最大测量误差为 0.007%。同时测量参考光路和探测光路中水蒸气的物质的量分数,根据测量环境中水蒸气的物质的量分数选定合理的阈值,比较探测光路与参考光路中水蒸气的物质的量分数差与相应的阈值,若前者大于后者,则判定为西林瓶泄漏,从而实现对西林瓶高灵敏度、无干扰的快速检漏。在 4 种不同测量环境下对 10 个西林瓶进行检测后发现,4 号和 8 号西林瓶为泄漏西林瓶,与肉眼观察结果一致。接下来本课题组将选取更优的波长,以提高系统的测量精度,对泄漏程度小于 50% 的西林瓶进行高精度检测。该方法可以广泛应用于各大医院及制药行业。

## 参 考 文 献

- [1] Shi Weiqin, Lou Wei. The domestic medical lyophilizer development nearly fifteen years and trend expectation[J]. Drying Technology & Equipment, 2011, 9(1): 3-8.  
史伟勤, 楼 唯. 国产真空冷冻干燥机近十五年的进展与趋势展望[J]. 干燥技术与设备, 2011, 9(1): 3-8.
- [2] Liu Ping. Systems of vials automatic loading and unloading from freeze-dryer[J]. Technological Development of Enterprise, 2011, 30(9): 5-7.  
刘 平. 西林瓶自动进出冻干机系统[J]. 企业技术开发, 2011, 30(9): 5-7.
- [3] Miao Xianhua. Study of schering bottles measurement technology[J]. Modern Manufacturing Technology and Equipment, 2015(5): 49-51.  
苗现华. 西林瓶的测量工艺研究[J]. 现代制造技术与装备, 2015(5): 49-51.
- [4] Barresi A A, Pisano R, Fissore D, *et al.* Monitoring of the primary drying of a lyophilization process in vials[J].



- Chemical Engineering & Processing, 2009, 48: 408-423.
- [5] Yang Zongfang, Bai Jianyu. Vial size detection based on machine vision[J]. Computer Measurement & Control, 2016, 24(8): 63-66.  
杨宗芳, 白剑宇. 基于机器视觉的西林瓶尺寸检测[J]. 计算机测量与控制, 2016, 24(8): 63-66.
- [6] Zhang Hanle, Mao Jianxu, Zhang Xiaolin. Research on automatic visual inspection method and system for defects of vials[J]. Computer Engineering and Applications, 2014, 50(19): 147-151.  
张寒乐, 毛建旭, 张晓琳. 西林瓶缺陷自动视觉检测方法系统与系统研究[J]. 计算机工程与应用, 2014, 50(19): 147-151.
- [7] Yu Peiming, Huang Taikang. Discussion on treatment of deteriorated and contaminated drugs [J]. Chinese Pharmaceutical Affairs, 2007, 21(3): 160-161.  
于培明, 黄泰康. 变质或被污染药品的法律处理探讨[J]. 中国药事, 2007, 21(3): 160-161.
- [8] Dolan S A, Felizardo G, Barnes S, *et al.* APIC position paper: safe injection, infusion, and medication vial practices in health care[J]. American Journal of Infection Control, 2016, 44: 750-757.
- [9] Vertucci F J, Beatty R G. Apical leakage associated with retrofilling techniques: a dye study [J]. Journal of Endodontics, 1986, 12(8): 331-336.
- [10] Sivaramakrishna V, Raspante F, Palaniappan S, *et al.* PET bottles seal quality testing using an on-line pressure differential detector[J]. Journal of Food Engineering, 2007, 80: 645-654.
- [11] Fan Yue. Inspection for leakage of vials[J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2014, 27(3): 593-595.  
樊 玥. 西林瓶容器气密性检查[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(3): 593-595.
- [12] Yang H, Greszik D, Dreier T, *et al.* Simultaneous measurement of liquid water film thickness and vapor temperature using near-infrared tunable diode laser spectroscopy[J]. Applied Physics B, 2010, 99: 385-390.
- [13] Barbu T L, Vinogradov I, Durry G, *et al.* TDLAS a laser diode sensor for the in situ monitoring of H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, and their isotopes in the Martian atmosphere[J]. Advances in Space Research, 2006, 38: 718-725.
- [14] Chen Jiuying, Liu Jianguo, He Junfeng, *et al.* Study of high temperature water vapor concentration measurement method based on absorption spectroscopy[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2014, 34(12): 3174-3177.  
陈玖英, 刘建国, 何俊峰, 等. 基于吸收光谱原理的高温水汽浓度测量方法研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(12): 3174-3177.
- [15] Jia Liangquan, Liu Wenqing, Kan Ruifeng, *et al.* Study on oxygen velocity measurement in wind tunnel by wavelength modulation-TDLAS technology[J]. Chinese J Lasers, 2015, 42(7): 0715001.  
贾良权, 刘文清, 阚瑞峰, 等. 波长调制-TDLAS 技术测量风洞中氧气流速方法研究[J]. 中国激光, 2015, 42(7): 0715001.
- [16] Wang Yan, Zhang Rui. Photo detector characteristics effect on TDLAS gas detection[J]. Acta Optica Sinica, 2016, 36(2): 0230002.  
王 燕, 张 锐. 光电探测器特性在 TDLAS 气体检测中的影响[J]. 光学学报, 2016, 36(2): 0230002.
- [17] Yang Huinan, Guo Xiaolong, Su Mingxu, *et al.* Liquid-water film-thickness online measurement in a flow channel by TDLAS[J]. Chinese J Lasers, 2014, 41(12): 1208010.  
杨荟楠, 郭晓龙, 苏明旭, 等. 基于 TDLAS 技术在线测量气流道内液膜动态厚度[J]. 中国激光, 2014, 41(12): 1208010.
- [18] Xia Hui, Liu Wenqing, Zhang Yujun, *et al.* Experimental design of H<sub>2</sub>O concentration measurement with tunable diode laser spectroscopy in combustion environment[J]. Journal of Atmospheric and Environmental Optics, 2007, 2(3): 214-217.  
夏 慧, 刘文清, 张玉钧, 等. 可调谐二极管激光光谱技术测量燃烧环境下 H<sub>2</sub>O 浓度的实验设计[J]. 大气与环境光学学报, 2007, 2(3): 214-217.
- [19] Li Fei, Yu Xilong, Chen Lihong, *et al.* Temperature and water vapour concentration measurements of CH<sub>4</sub>/air premixed flat flame based on TDLAS[J]. Journal of Experiments in Fluid Mechanics, 2009, 23(2): 40-44.  
李 飞, 余西龙, 陈立红, 等. TDLAS 测量甲烷/空气预混平面火焰温度和 H<sub>2</sub>O 浓度[J]. 实验流体力学, 2009, 23(2): 40-44.
- [20] He Ying, Zhang Yujun, Wang Liming, *et al.* Study on large-scale regional laser detection methods for water vapor

concentration[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2013, 33(3): 608-612.

何莹, 张玉钧, 王立明, 等. 大尺度区域水汽浓度激光检测方法的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2013, 33(3): 608-612.

[21] Yang H, Guo X, Su M, *et al.* Novel method for simultaneous measurement of film thickness and mass fraction of urea-water solution[J]. Chinese Optics Letters, 2014, 12(12): 123102.

[22] Yang H, Guo X, Zhou W, *et al.* Investigation on liquid film of urea-water solutions with diode laser absorption spectroscopy[J]. Experiments in Fluids, 2015, 56: 73.

[23] Mo Xiaobao, Xiang Liu, Huang Zhi, *et al.* Study on evaporation from a free water surface using laser absorption spectroscopy[J]. Chinese J Lasers, 2015, 42(10): 1015003.

莫小宝, 向柳, 黄志, 等. 基于激光吸收光谱法的自由水面蒸发研究[J]. 中国激光, 2015, 42(10): 1015003.