

Keywords NIR; Non-destructive detection; Model; Grape; Quality

* Corresponding author

(Received Oct. 31, 2020; accepted Jan. 12, 2021)

《光谱学与光谱分析》投稿简则

《光谱学与光谱分析》是由中国科协主管,中国光学学会主办,钢铁研究总院、中国科学院物理研究所、北京大学、清华大学共同承办的专业学术期刊。国内外公开发行人,从 2004 年起为月刊,大 16 开本,每期 332 页。《光谱学与光谱分析》主要报道我国光谱学与光谱分析领域内具有创新性科研成果,及时反映国内外光谱学与光谱分析的进展和动态;发现并培育人才;推动和促进光谱学与光谱分析的发展。为科教兴国服务。读者对象为从事光谱学与光谱分析的科研人员、教学人员、分析测试人员和科研管理干部。

栏目设置和要求

1. 研究报告 要求具有创新性的研究成果,一般文章以 8000 字(包括图表、参考文献、作者姓名、单位和中文、英文摘要,下同)为宜。
2. 研究简报 要求在前人研究的基础上有重大改进或阶段性研究成果,一般不超过 5000 字。
3. 评述与进展 要求评述国内外本专业的发展前沿和进展动态,一般不超过 10000 字。
4. 新仪器装置 要求介绍新型光谱仪器的研制、开发、使用性能和应用,一般不超过 5000 字。
5. 来稿摘登 要求测试手段及方法有改进并有应用交流价值,一般以 3000~4000 字为宜。

稿件要求

1. 投稿者请经本刊编委(或历届编委)一人或本专业知名专家推荐,并附单位保密审查意见及作者署名顺序,主要作者介绍。文章有重大经济效益或有创新者,请说明,同时注明受国家级基金或国家自然科学基金资助情况。
2. 来稿要观点明确、数据真实可靠、层次分明、言简意明、重点突出。来稿必须是网上在线投稿(含各种符号和外文字母大写、小写、正体、斜体;希腊字母、拉丁字母;上角、下角标位置应标清楚)。中文摘要以 800 字为宜,英文摘要(建议经专业英语翻译机构润色)与中文摘要要对照;另附关键词。要求来稿应达到“齐、清、定”,中文、英文文字通顺,方可接受送审。
3. 为了进一步统一和完善投稿方式、缩短论文发表周期,本刊只接收网上在线投稿,不接收以邮寄方式或 e-mail 方式的投稿,严禁“一稿多投”,对侵权、抄袭、剽窃等学术不端行为,一经发现,取消三年投稿资格。
4. 文中插图要求完整,图中坐标、线条、单位、符号、图注等应标注准确、完整。如作者特殊要求需出彩色插图者,必须在投稿时事先加以说明,并承担另加的彩印费用。图幅大小:单栏图 7.5cm(宽)×6cm(高);双栏图:14cm(宽)×6cm(高);图中数字、图题、表题全部用中文、英文对照,图中数字、中文、英文全用 6 号字。电子文档中除实物图外,曲线图要用 Matlab, Excel, Visio 或 Origin 等软件制作,稿件中图片的原图并转成相应(可编辑)的文件格式(.fig, .xls, .vsd, .opj),非“.jpg”格式的文档,随电子版修改稿一同发送到本刊的修改稿专用邮箱。
5. 文中出现的单位必须按“中华人民共和国计量标准”及有关 GB 标准规定缮写。物理量符号一律用斜体,单位符号和词头用正体字母。
6. 名词术语,请参照全国科学技术名词规定缮写。
7. 参考文献,采用顺序编码制,只列主要文献;以 15~20 条为宜。内部资料、私人通讯、未经公开发表的一律不能引用。日文、俄文等非英文文献,请用英文表述;中文文献和中文图书采用中、英文对照表述,文献缮写格式请参照本刊。
8. 请在投稿第一页左下角写明投稿联系人的电话和两个 e-mail,以便及时联系。

稿件处理

1. 自收到稿件之日起,一个月内作者会收到编辑部的稿件处理意见。请根据录用通知中所提出的要求认真修改,希望修改稿在 30 天内寄回编辑部,并作为作者最终定稿(当作者接到校样时,以此修改稿为准进行校对,请勿再做大的改动),若二个月内编辑部没收到修改稿,将视为自行撤稿处理。
2. 有重大创新并有基金资助者可优先发表;不录用的稿件,编辑部将尽快通知作者,底稿一律不退,请自留底稿。
3. 来稿一经发表将酌致稿酬并送样刊 2 册。
4. 遵照《中华人民共和国著作权法》,投稿作者须明确表示,该文版权(含各种媒体的版权)授权给《光谱学与光谱分析》期刊社。国内外各大文献检索系统摘录本刊刊出的论文;凡不同意被检索刊物无稿酬摘引者,请在投稿时事先声明,否则,本刊一律认为已获作者授权认可。
5. 修改稿请寄:100081 北京市海淀区学院南路 76 号(南院南门),《光谱学与光谱分析》期刊社(收)
电话:010-62182998 或 62181070 传真:010-62181070
e-mail: chngpxygpfx@vip.sina.com; 修改稿专用邮箱: gp2008@vip.sina.com 网址: http://www.gpxygpfx.com

对乙酰氨基酚的太赫兹时域光谱研究

郑转平, 李爱东, 李春艳, 董 军

西安邮电大学电子工程学院, 陕西 西安 710121

摘 要 太赫兹波由于其特有的透视性、安全性及光谱分辨本领高等特点, 为太赫兹时域光谱技术(Terahertz time-domain spectroscopy, THz-TDS)在物质检测、物质结构辨别、物质定性及定量分析等方面的应用奠定了基础。药品, 作为预防和治疗疾病并规定有适应症或者主治功能的物质, 一直跟人们的生活息息相关。但是, 近年来药品由于质量问题从而危害人们身体健康的新闻屡见不鲜, 迫切需要行之有效的药品检测方法的呼声越来越多。而太赫兹时域光谱技术作为一种新型的无损检测的光谱技术, 逐步开始被应用到药品检测中。基于此, 采用太赫兹时域光谱技术研究了对乙酰氨基酚的太赫兹特征谱。首先, 采用太赫兹时域光谱技术测试了对乙酰氨基酚在 0.3~4.5 THz 范围的太赫兹光谱, 实验获取了六个特征吸收主峰和一个肩峰, 分别位于 1.46, 1.88, 2.11, 2.52, 2.95, 3.48 和 4.27 THz; 接着, 采用密度泛函理论对光谱进行解析, 基于气态理论的计算结果, 发现实验吸收峰有分子内作用力的贡献, 但由于其未能考虑分子间作用力, 无法全面对实验吸收峰进行解析; 进一步, 采用固态密度泛函理论模拟, 经过实验和理论结果对比, 发现 1.46 和 2.11 THz 的吸收峰既有分子间作用力也有分子内作用力, 1.88, 2.52 和 2.95 THz 处的吸收峰主要来源于分子间作用力, 3.48 和 4.27 THz 处的吸收峰主要来源于分子内作用力; 最后, 对商用品牌中美史克牌的对乙酰氨基酚片做了变质处理, 测试其在变质前后 0.3~2.75 THz 范围内的太赫兹特征峰, 通过比较发现, 商用药品与对乙酰氨基酚样品的吸收峰完全匹配, 说明可以借助 THz 特征峰对药品进行标定; 通过对比对乙酰氨基酚片变质前后的 THz 吸收谱, 发现变质后的药片原有的 THz 特征峰基本消失, 这一方面说明位于 0.3~2.75 THz 范围内的 THz 特征峰 1.46 和 1.88 THz 虽有分子内作用的贡献, 但是主要源于分子间作用力, 另一方面也说明随着药品化学特性变化, 其对应的 THz 指纹吸收峰也会发生改变; 变质后的药片产生了位于 0.69 THz 的新特征吸收峰, 说明药片在变质后已经形成新的分子间作用力, 药品的化学性质已经发生了变化, 产生了新的物化功能。

关键词 太赫兹时域光谱; 密度泛函; 对乙酰氨基酚; 药品检测

中图分类号: O433.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3964/j.issn.1000-0593(2021)12-3660-05

引 言

太赫兹(Terahertz, THz)波(0.3~10 THz)处于微波和红外波之间, 属于远红外波段。它是电子学向光子学的过渡区, 一直被称为 THz 空隙。近年来, 由于超快光学技术、半绝缘半导体生产及其微加工技术的发展, 稳定可靠的 THz 辐射源成为了一种常规技术, 使得基于 THz 波的各种技术开始突飞猛进的发展^[1-2]。现阶段, THz 领域的研究及应用越来越广泛, 其中最突出的就是 THz 时域光谱技术^[3-4]。它是基于飞秒超快激光技术获得物质在 THz 波段的特征指纹谱, 继而可以有效地研究物质在低频下的作用模式。据调

研, 很多生物大分子的低频振动模式大多是由于分子间的集体振动、分子间氢键的摆动及大官能团扭动引起的^[5]。而 THz 波恰好处于远红外波段, 对分子间相互作用及周围环境极其敏感, 并且其具有良好的穿透性和特殊的光谱特质, 可以运用在物质的无接触式鉴别^[6]。因此, 利用 THz 时域光谱技术可以对药品成分、药品质量以及药品含量进行快速检测。

近年来, 因为药品的滥用造成的危害事件的报道越来越多, 药品的质量安全问题不断引发各界人士的关注。因为, 药品一旦变质, 其有效成分就会大打折扣。变质的药品会伴随着其化学性质的改变而毒性增强。服用了变质药品的患者, 极有可能会产生身体损伤并且诱发其他并发症, 从而危

收稿日期: 2020-11-13, 修订日期: 2021-02-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(11604263), 陕西省教育厅项目(16JK1698)资助

作者简介: 郑转平, 女, 1984年生, 西安邮电大学电子工程学院讲师 e-mail: zhengzhuangp@xupt.edu.cn

害到生命健康。因此,对于药品的快速有效检测及其功能的揭示变得极其重要。

对乙酰氨基酚(Paracetamol, APAP, N-乙酰-P 氨基苯酚),又名扑热息痛、必理通等,是一种解热镇痛消炎类药,广泛被用于治疗疼痛和发烧,也可用于对阿司匹林过敏或不耐受的患者,具有安全、副作用小等特点。目前被广泛应用于医学临床的治疗^[7]。阮健等测定了不同浓度的对乙酰氨基酚注射液的拉曼光谱^[8];李锐测定研究了对乙酰氨基酚的红外吸收光谱^[9]。而针对对乙酰氨基酚的宽带 THz 吸收谱及其吸收谱来源解析的文章,并未发现有相关报道。然而,研究药物分子的 THz 时域光谱,不仅可以对其进行有效标定,而且其吸收峰揭示的分子间作用模式对于药品的生化功能研究有重大意义。

基于此,采用 THz 时域光谱技术,实验测试了对乙酰氨基酚在 0.3~4.5 THz 范围内的 THz 光谱;接着,采用密度泛函理论对实验所得指纹吸收峰进行了模拟;通过实验和理论对比,对吸收峰的来源进行了讨论和归纳;最后,对比了对乙酰氨基酚样品与商用品牌药片的 THz 吸收谱,发现变质前后的对乙酰氨基酚药片的 THz 吸收谱存在明显差异。

1 实验部分

1.1 样品制备

乙酰氨基酚样品购于西安优博生物科技有限公司,纯度大于 99%,使用之前均未曾经过进一步纯化处理。中美史克品牌的对乙酰氨基酚片购买于中美天津史克制药有限公司。实验中,对乙酰氨基酚和分散剂(聚四氟乙烯)比例分别为 1:2 和 1:4,其余药品都选用的是纯样品。所有样品重量均为 120 mg,经过研钵研磨 7 min,使样品呈均匀粉末状,然后在压片机 10 MPa 的压力下保持 5 min,制成直径为 13 mm,厚度为 0.7~1.1 mm,表面平滑且无裂痕的样本。

对乙酰氨基酚的药品熔点为 168~172 °C,因此中美史克品牌的对乙酰氨基酚药品选择了两组温度(170 和 190 °C)分别为熔点范围内和超过熔点范围,用烘箱对药品分别进行两组温度下时长均为 1 h 的烘烤,获取其变质药品。表 1 为所测几种样品的编号和厚度。

表 1 样品编号和厚度

Table 1 Sample number and thickness

| 样品 | 编号 | 厚度/mm |
|-------------|-----|-------|
| 纯中美史克 | CZR | 0.815 |
| 中美史克 170 °C | CER | 0.850 |
| 中美史克 190 °C | CNR | 0.690 |

1.2 仪器及参数

XRD 实验采用的是 D/Max2550VB+/PC 型 X 射线衍射仪。其中, X 射线源为铜靶(电压 40 kV, 电流 40 mA), 数据采集范围是 5~50°。

THz 光谱测试使用的是莱仪特太赫兹(天津)科技有限公司的(Advantest, TAS7500SU)光谱仪。采用透射式测试

系统,飞秒激光器产生超短激光脉冲,THz 脉冲产生方式为光电导天线,光谱范围为 0.5~7 THz,动态范围为 50 dB,频谱分辨率为 7.6 GHz,实验都是在室温中进行。

1.3 计算方法

运用原子线性轨道的密度泛函理论进行单分子理论计算,计算方法选用 B3LYP^[10-11], 基组采用 6-311G(d, p), 对单个对乙酰氨基酚分子进行结构优化和振动模式分析,收敛程度为“tight”。晶胞模拟计算中,运用平面波赝势密度泛函理论,采用局域密度泛函 PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof)方法,常规保守赝势^[12-14]。平面波的截断能为 1 000 eV。具体的,能量偏差为 $5.0 \times 10^{-8} \text{ eV} \cdot \text{atom}^{-1}$, 最大力偏差为 $1.0 \times 10^{-5} \text{ eV} \cdot \text{\AA}^{-1}$, 最大应力偏差为 0.02 GPa, 最大位移偏差为 $1.0 \times 10^{-5} \text{ \AA}$ 。图 1 为对乙酰氨基酚单个分子(a)及晶胞结构(b)。红色虚线代表晶胞中分子间的氢键,每个晶胞都有 4 个分子。对乙酰氨基酚的晶胞参数如下^[15]:空间群 $P21/a$ ($Z=4$), $a=12.930 \text{ \AA}$, $b=9.400 \text{ \AA}$, $c=7.100 \text{ \AA}$, $\alpha, \gamma=90.00^\circ$, $\beta=115.90^\circ$, 晶胞体积为 $V=776.272 \text{ \AA}^3$ 。

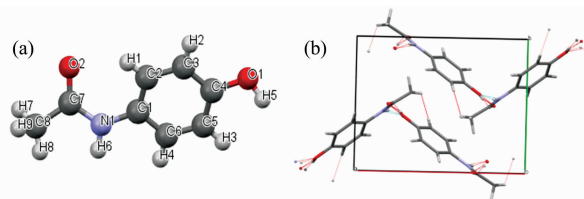


图 1 对乙酰氨基酚分子结构(a)及晶胞结构(b)

Fig. 1 The molecular structure (a) and crystal cell (b) of paracetamol

2 结果与讨论

图 2 是对乙酰氨基酚的 X 衍射谱。在测试 THz 特征谱之前,为验证对乙酰氨基酚的纯度,先测试了其 X 衍射谱,并与已存库数据进行了比较。其中,图 2(a)是本次 X 实验结果,图 2(b)为晶体库已保存的数据^[15]。由比较发现,对乙酰氨基酚为单斜晶体及 $P21/a$ 对称性。从图 2 可以看出,测试结果与模拟所用结构的数据匹配良好,这也为 THz 吸收谱的准确解析奠定基础。

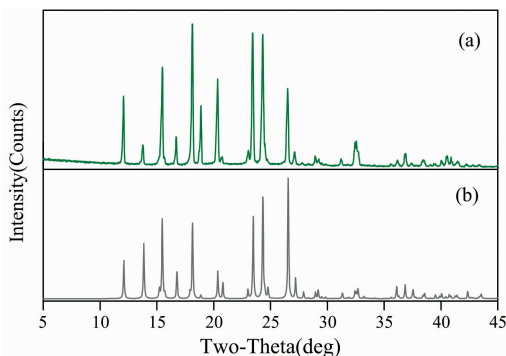


图 2 对乙酰氨基酚的 X 衍射实验谱(a)及参考文献数据(b) Fig. 2 The Powder XRD pattern (a) and the data previously published (b)^[15] of paracetamol

图 3 是对乙酰氨基酚的 THz 实验谱。由图可见, 纯样品的对乙酰氨基酚(图 3a) 在 2.4 THz 以内可以清晰的观察到三个吸收峰, 但高频部分由于吸收太过强烈, 基本无法标定 THz 特征吸收峰。为了测试对乙酰氨基酚的宽带 THz 吸收谱, 测试样品中加入了聚四氟乙烯分散剂。其中, 对乙酰氨基酚与分散剂 PTFE 比例分别为 1 : 2(图 3b) 和 1 : 4(图 3c)。通过比较, 发现在 0.3~4.5 THz 测试范围中, 随着分散剂的比例加大, 对乙酰氨基酚高频的 THz 吸收峰愈加清晰。在混合比为 1 : 4(图 3c) 的谱图中, 对乙酰氨基酚共获得了六个指纹特征吸收峰, 分别位于 1.46, 1.88, 2.11, 2.95, 3.48 和 4.27 THz。另外, 还可以观察到一个位于 2.52 THz 的肩峰。

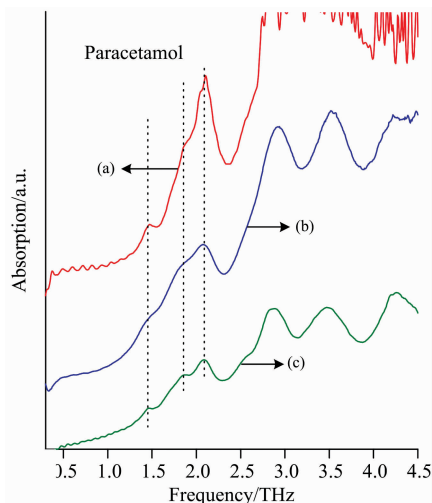


图 3 对乙酰氨基酚的 THz 实验谱

a: 纯样品; b: 1 : 2 混合样品; c: 1 : 4 混合样品

Fig. 3 The experimental THz spectra of paracetamol

a: The pure sample; b: The mixed samples with the ratio of 1 : 2;
c: The ratio of 1 : 4

由对乙酰氨基酚的结构数据得知, 它的晶胞共含有 4 个分子, 其空间群为 $P_{21/a}$, 对称性为 C_{2h} 。由于每个分子含有 20 原子, 则对乙酰氨基酚共有 240 个光学模式, 其中包含 21 个分子间振动模式: $4A_u + 5B_u + 6B_g + 6A_g$, 但由于对乙酰氨基酚对称性为 C_{2h} , 而对称性为 B_g 和 A_g 的模式并不显示红外活性, 所以实际只有 9 个分子间光学模式。

为解析吸收峰的来源, 本文首先采用气态理论的密度泛函 B3LYP 对对乙酰氨基酚的单个分子进行模拟。在 0.3~4.5 THz 范围内共获得 4 个光学模式, 分别位于 1.27, 1.50, 2.41 及 4.69 THz。其中, 1.27 THz 来源于苯环和 CH_3 官能团的反向面外扭转; 1.50 THz 主要源于 CH_3 官能团的面外摆动; 2.41 THz 主要来源于苯环和侧链的面外摆动; 4.69 THz 来源于苯环和 CH_3 基团的剪式面内振动。通过对实验和理论结果比对, 发现位于 1.46, 2.11 和 4.27 THz 的吸收峰有可能存在分子内作用模式的贡献。但由于气态方法只考虑分子内作用力, 无法对实验吸收峰进行全面解析, 所以在进一步的实验谱解析中, 以晶胞为模型的固态密度泛函成为主要光谱解析手段。

图 4 是对乙酰氨基酚固态模拟结果和实验谱。理论计算采用基于固态理论的 PBE 泛函, 谱图展宽采用半高宽为 0.15 THz 的洛伦兹函数。由图可见, 模拟结果能较好地实验谱进行重构。相较于单个分子的计算, 固态理论计算在 0.3~4.5 THz 范围内, 共得到了 13 个具有红外活性的光学模式(6a+7b)。表 2 给出了实验所测 THz 吸收峰和理论计算的光学模式。

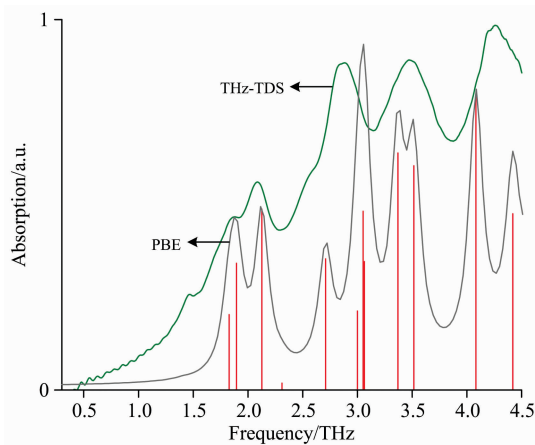


图 4 对乙酰氨基酚实验和固态模拟谱图

Fig. 4 The experimental and solid-state calculated spectra of paracetamol

表 2 对乙酰氨基酚实验和理论计算结果

Table 2 The experimental and theoretical results of paracetamol

| 实验 | | 计算 | |
|---------|-------------------------|----|----------------|
| THz-TDS | PBE | | 描述 |
| 1.46 | 1.41(0.04) ^a | | 绕晶胞 c 轴转动 |
| 1.88 | 1.83(2.56) | | 绕晶胞 b 轴转动 |
| | 1.90(4.30) | | 绕晶胞 c 轴转动 |
| 2.11 | 2.13(6.13) | | 绕晶胞 c 轴转动 |
| | 2.31(0.23) | | 绕晶胞 b 轴转动 |
| 2.52 | 2.71(4.45) | | 绕晶胞 b 轴转动 |
| 2.95 | 2.30(2.68) | | 绕晶胞 c 轴平动 |
| | 3.05(6.06) | | 绕晶胞 c 轴平动 |
| | 3.06(4.36) | | - CH_3 官能团摆动 |
| 3.48 | 3.37(8.04) | | - CH_3 官能团摆动 |
| | 3.52(7.60) | | - CH_3 官能团摆动 |
| 4.27 | 4.08(9.96) | | - CH_3 官能团摆动 |
| | 4.42(5.98) | | - CH_3 官能团摆动 |

注: a 括号里面指的是红外强度($KM \cdot mol^{-1}$)

通过实验和理论匹配, 发现大于 3.06 THz 的光学模式, 主要来源于分子内的振动。图 5 是大于 3.06 THz 的四种光学模式。由图可见, 这四种光学模式均主要来源于 CH_3 官能团的摆动及扭动。综合气态和固态密度泛函理论的计算结果, 对乙酰氨基酚的 THz 吸收峰的来源情况归纳如下: 1.46 和 2.11 THz 的吸收峰既有分子间作用力也有分子内作用力, 1.88, 2.52 和 2.95 THz 的吸收峰主要源于分子间相互作用模式, 而 3.48 和 4.27 THz 的吸收峰主要来源于分子内

作用模式。

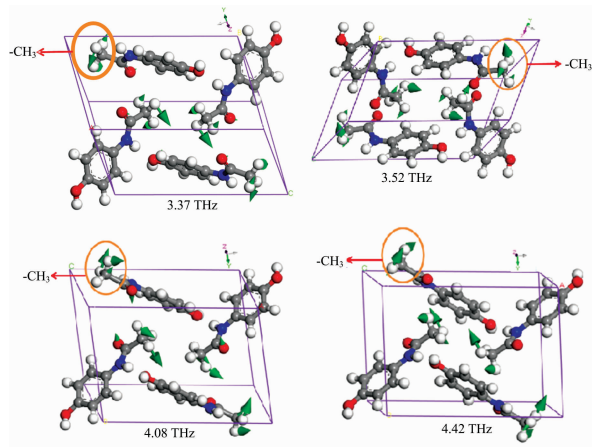


图 5 对乙酰氨基酚的四种分子振动模式

Fig. 5 The four vibrational modes of paracetamol

图 6 为中美史克品牌的对乙酰氨基酚片在未变质和变质后的 THz 谱测试结果。由于测试中药片均为纯药片压制，所以只能在 0.3~2.75 THz 的测试范围内观察到清晰的吸收峰。由图 6 可见，未变质前的药片图 6(b)(CZR)与对乙酰氨基酚样品图 6(a)的 THz 吸收峰峰位一致。说明可以用对乙酰氨基酚的 THz 特征吸收峰对其商用药品进行标定。

图 6(b)(CER)和(CNR)分别是药片经过 170 和 190 °C 烘烤变质的药片所测试的 THz 吸收谱。其中，对乙酰氨基酚的熔点为 168~172 °C。由图可见，CER 的测试结果并未有明显的变化，说明 170 °C 的环境温度并未对乙酰氨基酚的分子三维结构造成破坏，也说明在熔点范围内，中美史克的对乙酰氨基酚能较好的保持性状。CNR 是药片在超出熔点(190 °C)情况下重制压片测试的 THz 谱。由图可见，能标定对乙酰氨基酚的三个特征吸收峰完全消失，说明分子间的三维结构已经完全被破坏，药品的物化性质已经发生了转变；另一方面也说明位于 1.46 和 2.11 THz 处的吸收峰虽然有分子内作用力，但是贡献量较小，其主要来源仍然是分子间

作用力。此外，CNR 在 0.69 THz 处发现了一个新的吸收峰，说明分子间已经形成了新的三维结构，药片也开始产生了新的物化功能。此研究结果表明运用 THz 光谱仪完全可以对商用药品进行监测和检测。

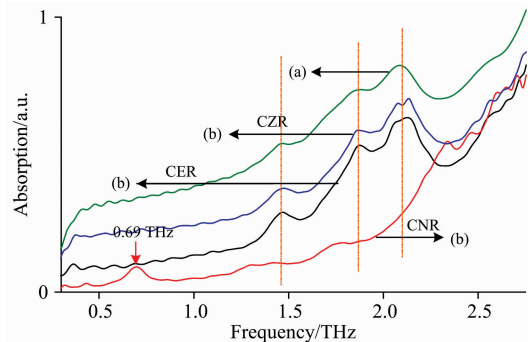


图 6 对乙酰氨基酚样品 (a) 和中美史克对乙酰氨基酚片 (b) 的 THz 吸收谱

Fig. 6 The THz spectra of paracetamol sample (a) and its commercial tablets (b)

3 结论

测试了室温条件下对乙酰氨基酚在 0.3~4.5 THz 范围的 THz 光谱，结合密度泛函理论模拟计算，对测试到的七个特征吸收峰的来源进行了分析并归纳。研究发现，对乙酰氨基酚的 THz 特征吸收峰既有分子间相互作用，也有分子内作用力的贡献。通过对中美史克对乙酰氨基酚片变质前后的 THz 时域光谱的测试与分析，发现未变质的药片与对乙酰氨基酚样品的 THz 吸收峰完全一致；当药片变质后，其 THz 特征吸收峰完全消失，说明通过其 THz 特征吸收峰完全可以辨别药品有无变质；变质后的对乙酰氨基酚片出现新的特征吸收峰，说明其分子间新的相互作用力已经形成，开始产生了新的生化功能。本文的研究有望对药品的检测和监测、药物生化功能的揭示起到促进作用。

References

- [1] Dragoman D, Dragoman M. Progress in Quantum Electronics, 2004, 28(1): 1.
- [2] Hui Z, Xu W, Li X, et al. Nanoscale, 2019, 11(13): 6045.
- [3] Zhang B, Li S, Wang C, Zou T, et al. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2018, 190: 40.
- [4] Neu J, Nikonov H, Schmuttenmaer C A. The Journal of Physical Chemistry A, 2018, 122(28): 5978.
- [5] Nestle W. Reviews in Analytical Chemistry, 2018, 37(3): 341.
- [6] WANG Pu, HE Ming-xia, LI Meng, et al(王璞, 何明霞, 李萌, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2020, 40(9): 2696.
- [7] LIU Ying-jie(刘英杰). Journal of General Stomatology • Electronic Edition(全科口腔医学杂志 • 电子版), 2019, 6(27): 167.
- [8] RUAN Jian, YU Hai-zhou(阮健, 于海洲). Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis(药物分析杂志), 2014, 34(5): 943.
- [9] LI Rui(李锐). Chinese Pharmaceutical Affairs(中国药事), 2007, 21(4): 258.
- [10] Qu F, Lin L, He Y, et al. Molecules, 2018, 23(7): 1607.
- [11] Esme A, Sagdinc S G. Acta Physica Polonica A, 2016, 130(6): 1273.
- [12] Zhang R, McEwen J S, Kollár M, et al. ACS Catalysis, 2014, 4(11): 4093.
- [13] Fug F, Rohe K, Vargas J, et al. Polymer, 2016, 99: 671.

- [14] Cortez-Valadez M, Fierro C, Farias-Mancilla J R, et al. *Chemical Physics*, 2016, 472: 81.
- [15] Haisa M, Kashino S, Kawai R, et al. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 1976, 32(4): 1283.

Terahertz Time-Domain Spectral Study of Paracetamol

ZHENG Zhuan-ping, LI Ai-dong, LI Chun-yan, DONG Jun

School of Electronic Engineering, Xi'an University of Posts and Telecommunications, Xi'an 710121, China

Abstract Terahertz (THz) has laid a foundation for applying terahertz time-domain spectroscopy (THz TDS) in material detection, structure resolution, qualitative and quantitative analysis due to its unique characteristics of perspective, security and high spectral resolution. As the prevention or treatment of human diseases, drugs have always been closely related to people's lives. However, recently the news of drugs endangering people's health is often seen due to their quality problems. There are more and more calls for effective drug detection methods. THz-TDS, as a new non-destructive detection technology, has been gradually applied to drug detection. Thus, in this paper, we studied the THz absorption spectra of paracetamol using THz-TDS. Firstly, the THz spectra of paracetamol were measured in the range of 0.3~4.5 THz. Six characteristic absorption peaks and one shoulder peak were obtained. Specifically, these peaks are located at 1.46, 1.88, 2.11, 2.52, 2.95, 3.48 and 4.27 THz. Then, the simulation calculation based on isolated-molecule density functional theory was carried out. It was found that the intramolecular vibrations contributed to the experimental peaks. However, the -isolated-molecule simulation cannot interpret the measured peaks completely because intermolecular forces are not taken into account. Then the solid-state simulation was performed to interpret the measured peaks. Depending on the comparison between experimental and theoretical results, it was found that the absorption peaks of 1.46 and 2.11 THz are caused by the combination of intermolecular and intramolecular forces, the absorption peaks of 1.88, 2.52 and 2.95 THz mainly come from the intermolecular forces, and the absorption peaks of 3.48 and 4.27 THz primarily originate from the intramolecular forces. Finally, the THz absorption peaks of commercial paracetamol tablets in the range of 0.3~2.75 THz before and after the deterioration were measured. According to the comparison, it was found that the absorption peaks of commercial tablets and paracetamol samples were completely matched, indicating that the drug can be calibrated by the THz characteristic peak. Besides, the THz characteristic peaks in CNR measurement are all disappeared, implying that intermolecular forces mainly contribute the THz peaks of 1.46 and 2.11 THz. On the other hand, it also suggested that the corresponding THz absorption peaks of drugs would be changed with chemical properties. A new characteristic absorption peak at 0.69 THz emerged in the CNR measurement, indicating that the new intermolecular forces have been formed and the new physicochemical functions are produced after deterioration.

Keywords Terahertz time-domain spectroscopy; Density functional theory; Paracetamol; Drug detection

(Received Nov. 13, 2020; accepted Feb. 10, 2021)