

Polarization Terahertz Spectroscopy Application to Theophylline Anhydrous Single Crystal for Vibrational Mode Assignment

Purpose

Supply a system (hardware and software)

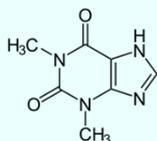
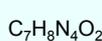
- ◆ for THz vibrational mode assignment
- ◆ to obtain basic data to apply THz spectra to pharmaceutical Product Quality Control

Experiment

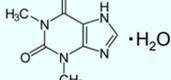
- Single crystal growth of Theophylline anhydrous
- Polarization THz spectroscopy of Theophylline anhydrous crystal at low temperature
- Comparison absorption frequencies and intensities between measurements and calculations

Theophylline anhydrous

drug for respiratory diseases



Theophylline monohydrate



Summary

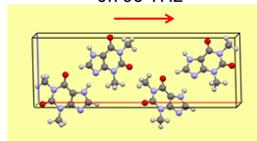
- A single crystal of theophylline anhydrite, large and thin enough for wide range THz transmittance spectroscopy could be successfully fabricated by Temperature Difference Method (TDM) in aqueous solution.
- Wide range polarization spectroscopy at low temperature was shown to be useful to assign vibration modes with the aid of DFT calculation.

Polarization dependent spectra for anhydrous single crystal at low temperature

Direct comparison

DFT calculation

0.796 THz



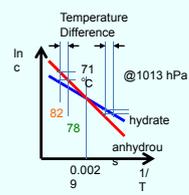
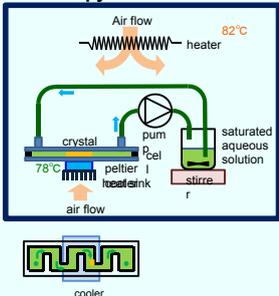
Please find each vibration mode in PC (animation file)

Sample preparation

Single crystal growth of Theophylline anhydrous for THz transmittance spectroscopy

Crystal growth from aqueous solution

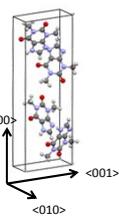
- low temperature → hydrous
- high temperature → anhydrous



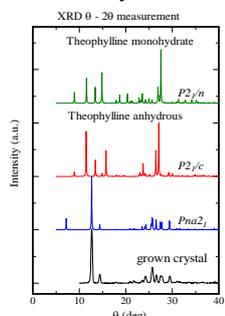
Grown single crystal



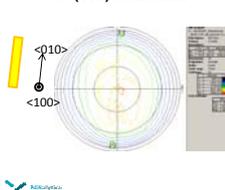
Orthorhombic $Pna2_1$
 $a = 24.612 \text{ \AA}$,
 $b = 3.8302 \text{ \AA}$,
 $c = 8.5010 \text{ \AA}$



Powder XRD measurement of crushed crystal



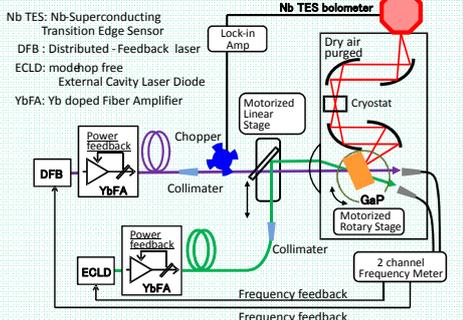
Pole Figure measurement to (110) reflection



Results and discussion

CW GaP THz Spectrometer

Advantage



- Frequency range 0.5 ~ 6.0 THz
- Frequency accuracy & resolution <10MHz
- Power stability <0.3%
- Easy operation
- maintenance free
- Small size, Mobile

Calculation

DFT (Density Functional Theory) calculation with periodic boundary condition

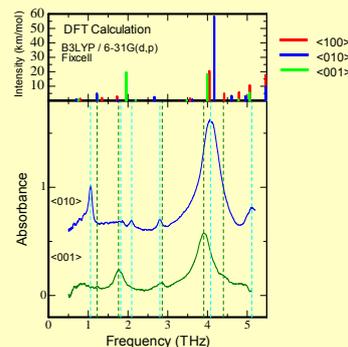
Software package CRYSTAL09

B3LYP/6-31G(d,p) level

Fixed cell parameter

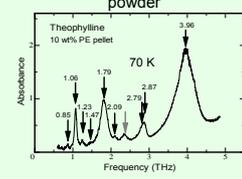
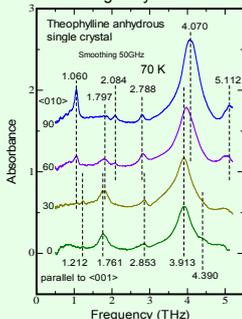
Geometry optimization start from crystal structure defined by X-ray diffraction at room temperature

Y. Ebuzaki, P. Boyle and J. Smith, Acta Cryst. (1997), C53, 777-779.



Measurement

single crystal

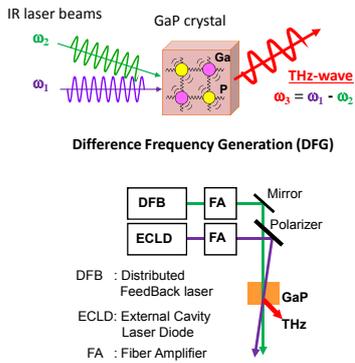


Frequency (THz)	Absorption (a.u.)	Direction	Frequency (THz)	Intensity (km/mol)	Direction
0.85	—	<100>	0.696	0.80	<010>
1.06	0.348	<010>	0.737	0.99	<001>
1.21	0.026	<001>	0.796	1.18	<100>
1.47	—	<100>	1.212	4.74	<010>
1.761	0.179	<001>	1.235	3.65	<001>
1.797	—	<010>	1.344	1.80	<100>
2.084	0.056	<010>	1.723	2.84	<100>
2.788	0.099	<010>	1.726	0.14	<010>
2.853	0.042	<001>	1.955	19.64	<001>
3.913	0.496	<001>	2.160	0.04	<010>
4.070	0.971	<010>	2.190	0.14	<001>
4.390	—	<001>	2.663	2.50	<010>
5.112	0.162	<010>	3.477	0.10	<001>
			3.562	1.34	<100>
			3.616	0.68	<010>
			3.993	18.13	<001>
			4.049	20.46	<100>
			4.170	58.02	<100>
			4.419	4.83	<010>
			4.604	3.23	<010>
			4.777	1.02	<001>
			4.793	5.71	<100>
			4.958	3.04	<010>
			5.058	5.55	<001>
			5.063	10.55	<100>
			5.462	17.39	<100>
			5.466	9.37	<010>
			5.469	0.59	<001>

Wide range and high resolution CW THz spectrometer combined with GaP THz signal generator and mechanically cooled bolometer

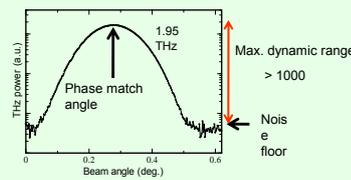
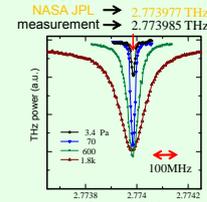
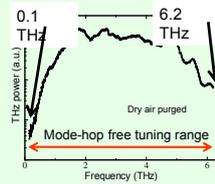
Motivation

CW GaP THz Signal Generator



Advantage

- **Frequency range**
 - Signal generator 0.1 ~ 7.5 THz
 - Spectrometer 0.5 ~ 6.0 THz
- **Frequency resolution** <10MHz
- Feedback control of pump beams at seed laser
- **Power stability** < 0.3%
- Feedback control of pump beams at fiber amplifier
- **Easy operation, Maintenance-free**
- Parts for optical communication
- **Small size, Portable**
- Optical fiber coupling



Disadvantage

- **Low peak power**
- **requires sensitive detector**
- **Low speed**

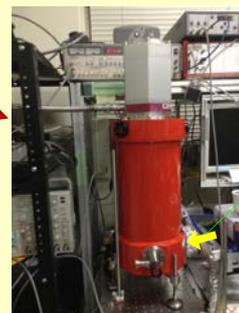
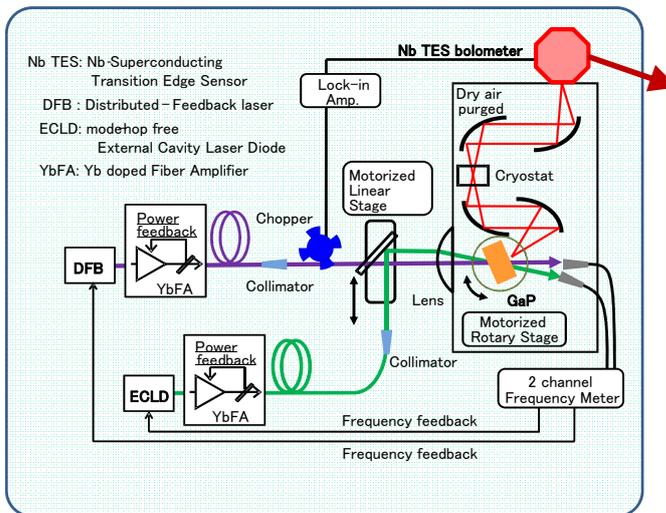
Using a cryostat with a tank storing liquid helium

Problem

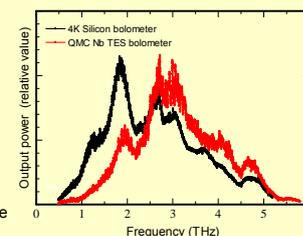
- Requires Liquid Helium
- Global helium shortage
- Price rise
- Refill Liq. He every 30 hours

Improvement of CW GaP THz Spectrometer

CW GaP THz Spectrometer

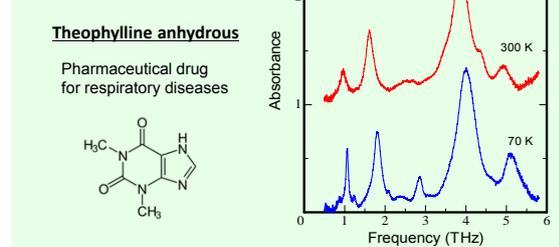


- Nb TES bolometer
 QMC instruments QNbB/PTC
- ◆ System optical responsivity 168 kV/W
 - ◆ System RMS output noise at 80 Hz 430nV/√Hz
 - ◆ System optical NEP at 80 Hz 2.6 pW/√Hz

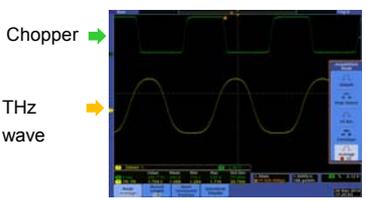
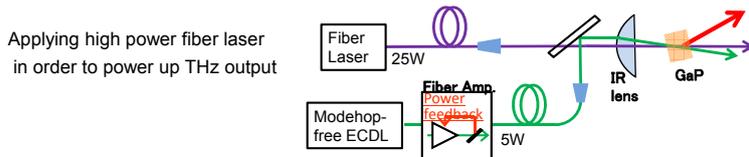


THz power spectra of CW GaP THz SG measured by QMC Nb TES bolometer and 4 K silicon bolometer

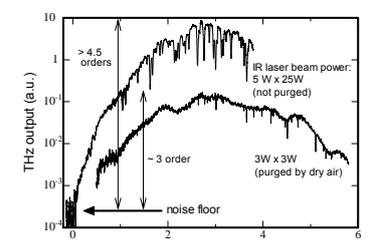
An example of THz absorption measurement



Next Step



Observation of THz wave output by an oscilloscope



THz wave output with high power fiber laser

Summary

CW GaP THz Spectrometer combining with a CW THz SG as a light source and a bolometer detector cooled by a mechanical cooler

The spectrometer is now working as **non-stop system**

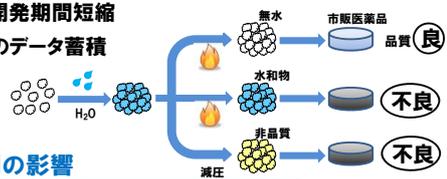
- ◆ High accuracy
- ◆ High resolution
- ◆ Wide dynamic range
- ◆ High stability
- ◆ Long lifetime (durability)
- ◆ Easy maintenance
- ◆ Low equipment cost
- ◆ Low running cost

Next target develop practical industrial applications

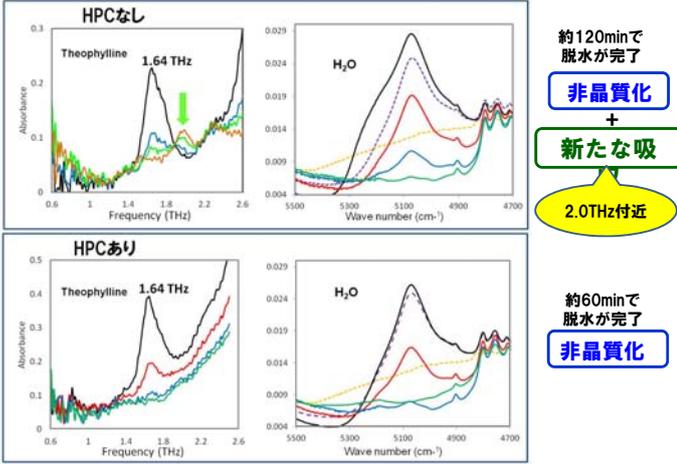
セルロース誘導体の糊化作用が水和キサンチン化合物の脱水に与える影響及び脱水・非晶質化メカニズムの分子振動解析

背景と目的

- 気管支喘息治療薬テオフィリンの品質不良の検知
- 非晶質化・脱水メカニズムの分子科学的説明
- 製剤物性・品質の予測による開発期間短縮
- 品質トラブル時の原因説明へのデータ蓄積
- テラヘルツ吸収の理解

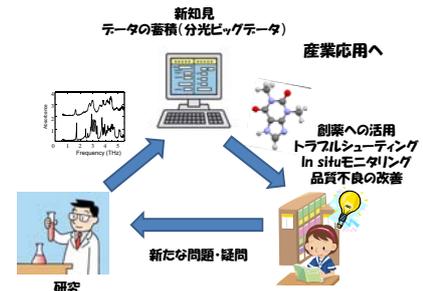


明瞭に現れた結合剤の影響

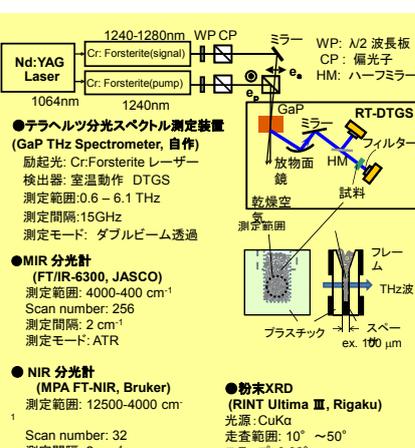
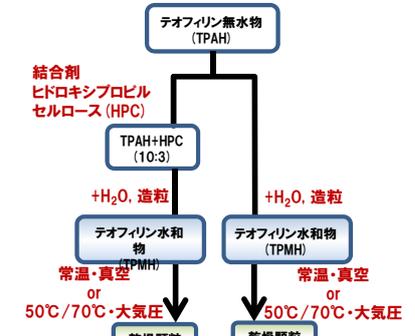


まとめと展望

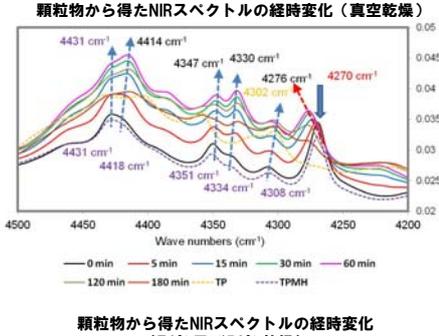
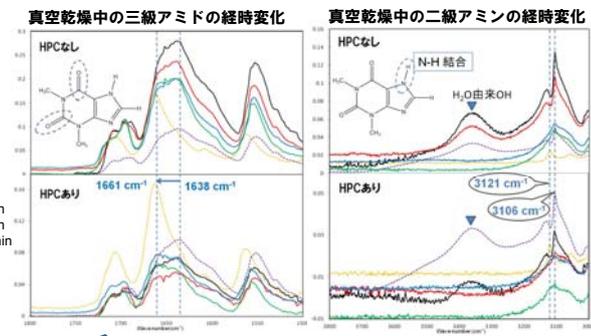
- テラヘルツ分光スペクトル測定を用いて、薬剤テオフィリンの糊化・乾燥工程における結合剤の作用を検知した。
- 近赤外分光、中赤外分光、粉末X線回折を用いた解析から、水和物の会合の一部は結合剤により脱水後に切断され、非晶質化が進行することが示唆された。
- 結合剤は水和物で会合に寄与しない三級アミドと分子間相互作用を形成していることが示唆された。
- ◆ テラヘルツ分光スペクトルのプロセスモニタリング・評価への in situ導入
- ◆ 近赤外～テラヘルツの複合的分子振動情報の活用による製剤物性・品質の予測と品質トラブル原因究明
- ◆ 分光ビッグデータの創薬への活用



実験

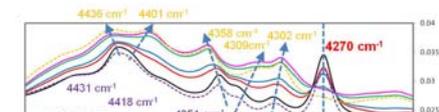


結果と考察



HPCの存在下で高波数側にピークシフト
↓
水素結合が一部外れた可能性

HPCの存在下でピークシフトはほとんど観察されず
↓
脱水の完了後に非晶質化が進行



局所振動解析結果に基づく考察

- 脱水と同時に高波数側にシフト
- ① 脱水完了と同時に非晶質化
- ② 三級アミドの分子間結合が切断
- 脱水完了後も三級アミド吸収のシフトなし
- ③ 脱水完了後も分子構造を維持
- 二級アミン吸収は脱水後にブロード化
- ④ 二級アミンの分子間結合は切断されない
- CH₃由来のC-H結合音が非晶質化に基づきシフト
- ⑤ 隣接C-N伸縮振動の影響によりシフト

テオフィリン水和物とHPCの分子間相互作用

局所振動解析から推察される非晶質化におけるテオフィリン2分子の位置関係

2887 cm⁻¹ C-H伸縮振動 (-CH₃)
1383 cm⁻¹ C-H面内変角はさみ振動 (-CH₃)
テオフィリン化学構造中の [N-CH₃] に由来する吸収
4270 cm⁻¹ 付近のC-H結合音を形成する基準振動 (ν_(CH) + δ_(CH))

テオフィリンの分子構造においての官能基が非晶質化に関与しているのか？

1. 三級アミドの基準振動
2. 二級アミンの基準振動
3. 三級アミドの周囲の分子(CH₃)結合音の変化に着目

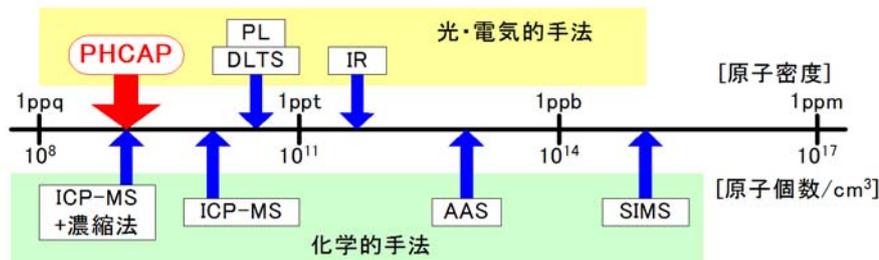
フォトキャパシタンス測定装置

製造: 自作

設置場所: 2階211号室: 光波実験室

フォトキャパシタンス測定とは

微細化・高集積化が進むVLSIやULSI製作では、極微量の混入不純物が半導体製品の歩留りや信頼性等に深刻な影響を与えます。フォトキャパシタンス測定(PHCAP)は、このような極微量の汚染不純物を高感度かつ定量的に検出することができます。



上の図は従来用いられている微量不純物検出法の感度比較です。化学的手法で最も高感度なものでは検出感度が1ppt(10^{-12})以下になりますが、固体半導体を測定対象とする場合は複雑で面倒な前処理が必要となり、たいへん面倒です。一方、光・電気的手法は不純物が形成する欠陥準位を検出するので、非破壊測定である上に、容易に高感度が得られます。その中でもフォトキャパシタンス測定は、他の測定法に比べて感度や定量性の面で優れています。

フォトキャパシタンス測定の原理

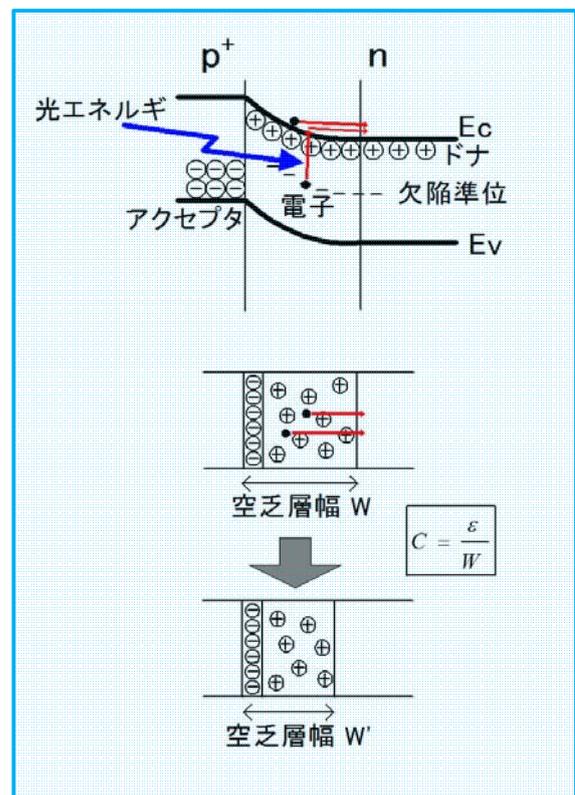
pn接合の空乏層中では、アクセプタイオン(-)とドナイオン(+)および、欠陥準位に捕獲された電子(あるいはホール)の電荷がつりあっています(右図)。欠陥に捕獲された電子は、照射される単色光(単一エネルギー)からエネルギーをもらって、空乏層の外へ出て行きます。すると、空乏層中では新たな電荷のつりあいが必要となり、結果的に空乏層幅が変化します。

空乏層幅は

$C = \epsilon / W$ (C: pn接合容量値、 ϵ : 半導体の誘電率、W: 空乏層幅)

で示されるように、接合容量値の関数です。

つまり、照射光エネルギーに対する接合容量値の変化から、欠陥準位のエネルギーと密度を知ることができます。



フォトキャパシタンス測定装置

製造: 自作

設置場所: 2階 411 室

目的

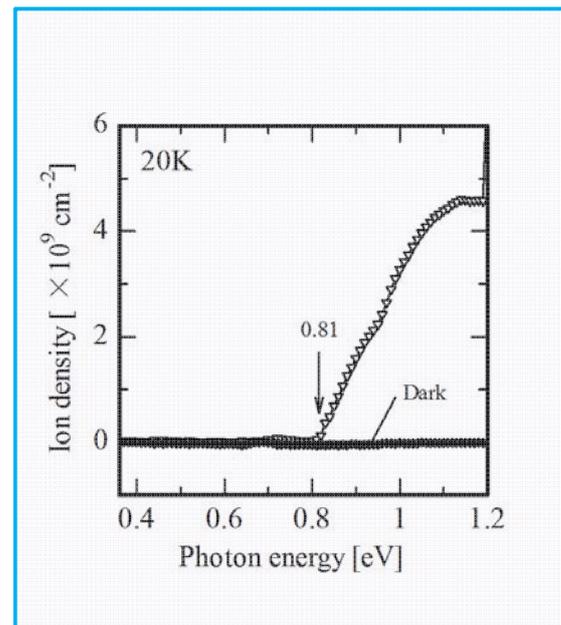
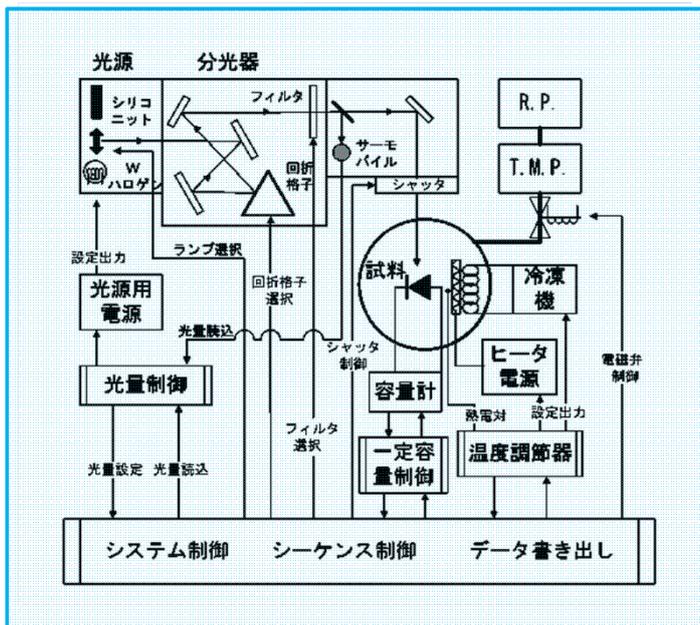
半導体結晶中の欠陥(= 深い準位)の測定

- 接合を作り、空乏層中のキャリアの励起を用いる方法
 - フォトキャパシタンス法 (PHCAP)
 - Deep Level Transient Spectroscopy (DLTS)
 - Isothermal Capacitance Transient Spectroscopy (ICTS)
 - その他
- 接合を必要としない方法
 - フォトルミネッセンス法 (PL)
 - 光吸収法
 - その他

PHCAP測定の特徴

- 深い準位の濃度を正確に求めることができる
- 照射する単色光の分解能に依存する高いエネルギー分解能
- 熱励起できないほどの深い準位も光により励起できる
- 深い準位の伝導帯、価電子帯それぞれとの関係を求められる

装置の概要



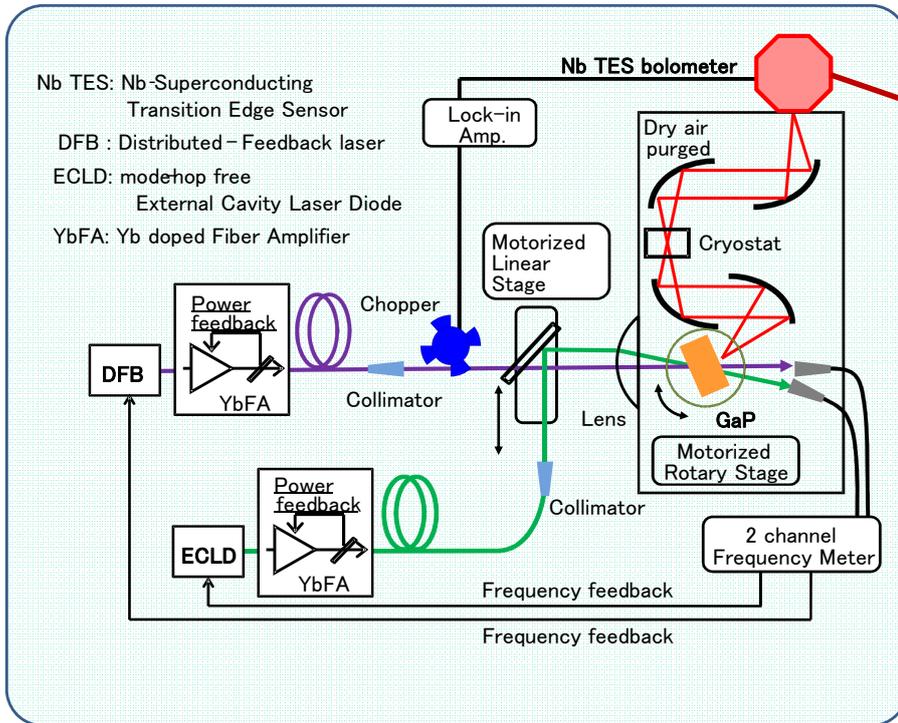
遠赤外・THz波長域用検出器

製造: QMC Instruments Ltd.

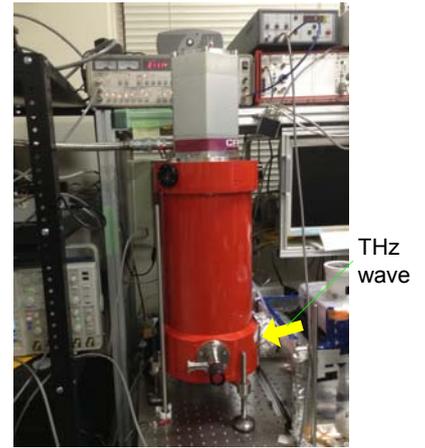
型番: QNbB/Dry

機器外観・用途

CW GaP THz Spectrometer



連続波テラヘルツ分光スペクトル測定装置



Nb TES bolometer
 QMC instruments QNbB/PTC

- ◆ System optical responsivity
168 kV/W
- ◆ System RMS output noise at 80 Hz
 $430nV/\sqrt{Hz}$
- ◆ System optical NEP at 80 Hz
 $2.6 pW/\sqrt{Hz}$

外観と装置性能

連続波テラヘルツ分光スペクトル測定装置の特徴

GaPのメリット	・赤外励起光に対して高い透過率 ・THz波に対して高い透過率 ・高い損傷閾値	➡	広帯域 高出力
DFGのメリット	・励起光に依存する周波数純度 ・THz波の周波数絶対精度は励起光の相対精度に依存	➡	狭線幅 高精度
CWのメリット	・高い周波数安定性 ・高い出力安定性	➡	高S/N比

パルスと比較したデメリット ... 低いピークパワー ➡ 本装置で解消

○高い周波数精度
1.000000 THz オーダーの精度
単精度実数では桁が足りない

○広い帯域幅
0.1 ~ 7.5 THz
(2桁に迫る!)

高精度テラヘルツ分光スペクトル測定装置

- ・高い操作性、メンテナンスフリー + 高い耐久性
ターンオンキー ➡ ノーターンオフキー
- ・可搬性、設置容易
光ファイバー結合、除振台不要

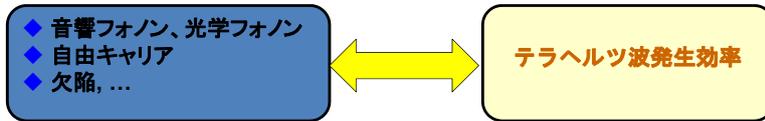
蒸気圧制御温度差法による液相結晶成長装置

製造: 自作

設置場所: 2階 結晶評価室

目的

GaP 結晶成長

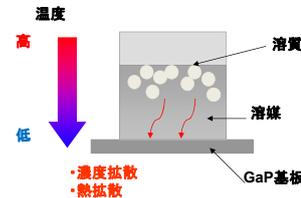
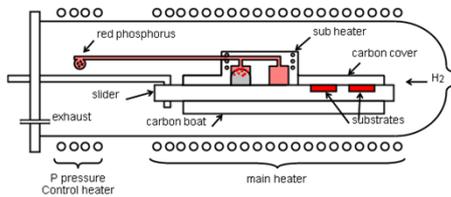


強い相関関係

装置の概要

完全結晶

蒸気圧制御温度差法による液相成長 → ストイキオメトリ制御



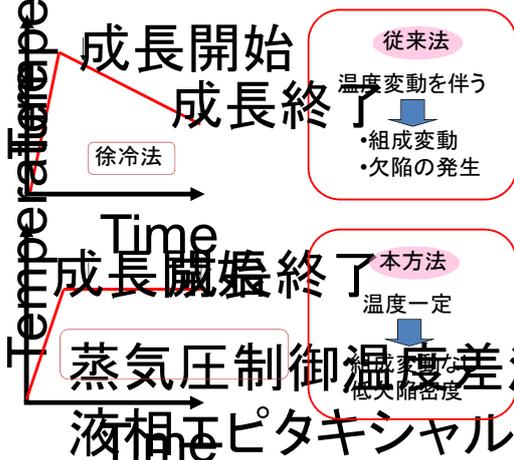
$$P_G = P_P \sqrt{\frac{T_G}{T_P}}$$

T_G : 基板温度
 T_P : リン温度
 P_G : 基板圧力
 P_P : リン圧力

- 基板温度一定下の成長
- 低欠陥密度
 - 組成揺らぎがない
 - 連続的な低温成長が可能

$$P_{\text{vap}}/\text{Torr} = 4.67 \times 10^6 \exp\left(-\frac{1.01}{k_B T/\text{eV}}\right)$$

液相エピタキシャル成長の比較



J. Nishizawa, Y. Okuno, K. Suto, T. Sato, and S. Yamakoshi 1974 Solid State Commun. 14 889.

J. Nishizawa, Y. Okuno 1975 IEEE Trans. Electron Devices ED-22 716.