

การหาปริมาณไซเมกิติน โพลีเมอร์พี โดยวิธีอินฟรา แรดส์ เปกโทร โฟโตมิเตอร์



นางสาวสันทนา อังคฤโกมฤตกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาสัชค่าลัทธิมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2529

ISBN 974-566-805-2

013286

QUANTITATIVE DETERMINATION OF CIMETIDINE POLYMORPH B BY INFRARED
SPECTROPHOTOMETRY



Miss Chantana Ungsukomutkul

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

Thesis Title Quantitative Determination of Cimetidine
Polymorph B by Infrared Spectrophotometry
By Miss Chantana Ungsukomutkul
Department Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor Miss Yupadee Payakkapan
Associate Professor Suwana Laungchonlatan



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....*S. Bhisal*.....

Associate Professor Sorachai Bhisalbutra.Ph.D
Acting Associate Dean for Academic Affairs
for
Acting Dean of the Graduate School

Thesis Committee

.....*Sunibhond Pummangura*..... Chairman
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

.....*Yupadee Payakkapan*..... Member
(Miss Yupadee Payakkapan)

.....*Suwanna Laungchonlatan*..... Member
(Associate Professor Suwana Laungchonlatan)

.....*Chamnan Patarapanich*..... Member
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การหาปริมาณไฮเมกิตินโพลีเมอร์พี โดยวิธีอินฟราเรดส์ เปกโทรโฟโตมิเตอร์
ชื่อนิสิต	นางสาวฉันทนา อังคกุลโกมุทกุล
อาจารย์ที่ปรึกษา	นางสาวยุพดี พยัคฆพันธ์ รศ.สุวรรณา เหลืองชลธาร
ภาควิชา	เกสซ์เคมี
ปีการศึกษา	2528



บทคัดย่อ

ไฮเมกิตินโพลีเมอร์พีเอและปีบริลลูทรี ตกตะกอนได้จากอะซีโตไนโตรลและน้ำ ผลิตหลอมเหลวอยู่ระหว่าง $139-142^{\circ}\text{C}$ และ $142-145^{\circ}\text{C}$ ตามลำดับ ปริมาณไฮเมกิตินโพลีเมอร์พีในลว่นผสมของโพลีเมอร์พีเอและปี สามารถวิเคราะห์ได้สะดวกเร็วโดยวิธีอินฟราเรดส์ เปกโทรโฟโตมิเตอร์ เตรียมตัวอย่างโดยนุจลอสมัลเทคนิค และบันทึกการดูดกลืนรังสีในช่วงเลขคลื่น $1300-1000\text{ cm}^{-1}$ ลากเส้น "เบสไลน์" ระหว่างจุดดูดกลืนรังสีต่ำสุดที่เลขคลื่น 1260 cm^{-1} และ 1090 cm^{-1} คำนวณอัตราส่วนค่าการดูดกลืนรังสีที่ 1205 cm^{-1} ต่อ 1180 cm^{-1} และอ่านปริมาณของโพลีเมอร์พีที่ปนอยู่ในโพลีเมอร์พีเอ จากกราฟมาตรฐาน ผลการวิเคราะห์หาปริมาณในตัวอย่างซึ่งมีโพลีเมอร์พี ผสมอยู่ 5.00, 10.0 และ 15.0% ในโพลีเมอร์พีเอ ได้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ 17.6, 7.47 และ 5.34% และค่าความผิดพลาดสัมพัทธ์ -9.00, -5.00 และ -2.67% ตามลำดับ เมื่อคำนวณจากกราฟเส้นโค้ง และถ้าคำนวณจากกราฟเส้นตรงได้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ 17.2, 6.43 และ 4.53% และค่าความผิดพลาดสัมพัทธ์ -13.0, -2.00 และ -1.33% ตามลำดับ เมื่อใช้วิธีดังกล่าวในการหาปริมาณโพลีเมอร์พีในยาเม็ดต้องสร้างกราฟมาตรฐานขึ้นมาใหม่สำหรับสูตรยาเม็ด

โดยเฉพาะ และคำนวณอัตราส่วนค่าการดูดกลืนรังสีที่จุดเลขคลื่น 1205 cm^{-1} และ 1180 cm^{-1} ลากเส้นเบสไลน์ระหว่างจุดเลขคลื่น 1210 cm^{-1} และ 1100 cm^{-1} ผลการวิเคราะห์หาปริมาณโพสิเมอร์พีในตัวอย่างสุ่มยาเม็ดที่เตรียมขึ้นจากไซเมทิดีน ซึ่งมีโพสิเมอร์พีผสมอยู่ 5.00, 10.0 และ 15.0% ในโพสิเมอร์พีเอ ได้ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ 19.1, 6.70 และ 4.68% และค่าความผิดพลาดสัมพัทธ์ -12.0, 0.00 และ -6.27% ตามลำดับ เมื่อคำนวณจากกราฟเส้นโค้ง และถ้าวัดจากกราฟเส้นตรงได้ ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานสัมพัทธ์ 13.4, 4.70 และ 3.08% และค่าความผิดพลาดสัมพัทธ์ -6.00, -2.00 และ -8.66 ตามลำดับ การวิเคราะห์หาปริมาณโพสิเมอร์พีในตัวอย่างวัตถุดิบและยาเม็ดที่ผลิตจากวัตถุดิบนั้นจากผู้ผลิตรวม 10 บริษัท พบว่ามีเพียง 1 ตัวอย่างที่ตรวจพบโพสิเมอร์พีประมาณ 12% ทั้งในวัตถุดิบและในยาเม็ด นอกนั้นตรวจไม่พบโพสิเมอร์พี แสดงว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงโพสิเมอร์พีในระหว่างกระบวนการผลิตยาเม็ดของทั้ง 10 บริษัทนั้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

and -9.00, -5.00, -2.67 % respectively when using the nonlinear curve, and 17.2, 6.43, 4.53 % and -13.0, -2.00, -1.33 % respectively when using the linear curve. For the determination of polymorph B in cimetidine tablets, a new standard curve was constructed. The base lines were drawn between the two minima at 1210 cm^{-1} and 1100 cm^{-1} ; the absorbance ratios at 1205 cm^{-1} and 1180 cm^{-1} were determined and the contents of polymorph B were read from standard curve II. The relative standard deviations and the relative errors of the results, obtained from the analysis of the formulated tablets of the mixtures containing 5.00, 10.0 and 15.0 % of polymorph B in polymorph A, were 19.1, 6.70, 4.68 % and -12.0, 0.00, -6.27 % respectively when using the nonlinear curve, and 13.4, 4.70, 3.08 % and -6.00, -2.00, -8.66 % respectively when using the linear curve. The contents of cimetidine polymorph B in raw materials and their respective tablet formulations from 10 manufacturers were determined. Only one sample of raw material and its formulated tablet showed the presence of about 12 % of polymorph B, whereas the others showed no presence of polymorph B. This observation indicated that there was no polymorph alteration occurred during the manufacturing processes.



Acknowledgements

The author is deeply indebted and grateful to her advisor, Miss Yupadee Payakkapan of Drug Analysis Division, Department of Medical Sciences, Ministry of public Health, to her co-advisor, Associate professor Suwanna Laungchonlatan, and to all the staff members of the department of pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their helpful guidance , suggestions, criticisms and encouragement throughout the course of this thesis.

Finally, the author's grateful thanks are due to Chulalongkorn University for granting his partial financial support to this project, and to the Department of Medical Sciences for granting the one-year study leave.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
Thai abstract	IV
English abstract	VI
Acknowledgements	VIII
List of tables	XI
List of figures	XII
Chapter	
I Introduction	1
II Background	
- Chemistry	3
- Polymorphism	5
III Materials and Methods	
- Preparation of cimetidine polymorphs A and B	18
- Identification of cimetidine polymorphs A and B	19
- Effect of grinding on the polymorph alteration in potassium bromide disc technique.....	20
- Quantitative determination of cimetidine polymorphs A and B.....	21
- Statistical evaluation of the results.....	26
IV Results and Discussion	27

Chapter	
V Summary	34
References	35
Appendix	38
Vitae	66



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

No.		Page
1	Intramolecular distances (Å) between the N(2) atom of the imidazole ring and the nitrogen atom of the cyanoguanidine group of cimetidine.....	11
2	The solubilities and the dissolution rate constants of the four crystalline forms of cimetidine.....	12
3	Crystal forms obtained by crystallization of cimetidine by different procedures.....	39
4	Relationship between content of cimetidine polymorph B and absorbance ratio at 1205/1180 in the standard mixtures.....	40
5	Relationship between content of cimetidine polymorph B and absorbance ratio at 1205/1180 in formula I.....	41
6	Precision and accuracy of infrared determination of cimetidine polymorph B in the standard mixtures.....	42
7	Precision and accuracy of infrared determination of cimetidine polymorph B in formula I.....	43
8	Infrared determination of cimetidine polymorph B content in the commercial raw materials and their respective tablet formulations.....	44
9	Infrared determination of cimetidine polymorph B content in the experimentally formulated tablets.....	45

List of figures

No.		Page
1	The Molecular conformation of histamine H ₂ -receptor.....	6
2	The Molecular conformation of cimetidine polymorph A.....	7
3	The Molecular conformation of cimetidine polymorph C....	9
4	The Molecular conformation of cimetidine polymorph D....	10
5	Dissolution profiles of the four crystalline forms of cimetidine in particle systems and those of the three crystalline forms in disk systems.....	13
6	The IR spectra of crystalline polymorph A.....	46
7	The IR spectra of crystalline polymorph B.....	48
8	The IR spectra of cimetidine polymorphs A and B in the range of 1300 to 1000 cm ⁻¹ , in nujol.....	50
9	Differential thermal analysis (DTA) curves of forms A and B.....	51
10	The IR spectra of polymorph A during the manual grinding in an agate mortar.....	52
11	The IR spectra of polymorph B during the manual grinding in an agate mortar.....	53
12	The IR spectra of polymorph A during grinding in vibration grinder.....	54
13	The IR spectra of polymorph B during grinding in vibration grinder.....	55
14	The IR spectra of cimetidine polymorphs A and B and the mixtures in the range of 1300-1000 cm ⁻¹ , in nujol...	56

No.		Page
15	Absorbance ratios of cimetidine polymorph A to polymorph B versus the contents of polymorph B in the mixtures	59
16	The natural logarithm of the absorbance ratios of cimetidine polymorph A to polymorph B versus the contents of polymorph B in the mixtures	60
17	The IR spectra of lactose, corn starch, magnesium stearate, base of formula I, raw material of sample 5, and sample 5 in the range of $1300-1000\text{ cm}^{-1}$, in nujol..	61
18	The IR spectra of a series of mixtures containing various proportions of polymorphs A and B in tablet formula I in the range of $1300-1000\text{ cm}^{-1}$	62
19	Absorbance ratios of cimetidine polymorph A to polymorph B versus the contents of polymorph B in formula I.....	64
20	The natural logarithm of the absorbance ratios of cimetidine polymorph A to polymorph B versus the contents of polymorph B in formula I.....	65