

การคาดคะเนการละลายของพินบารบิทัลและซัลฟาโดอะซีน

โดยใช้เทคนิคทางสถิติ



นาง สุกัญญา คงนารัตน์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2529

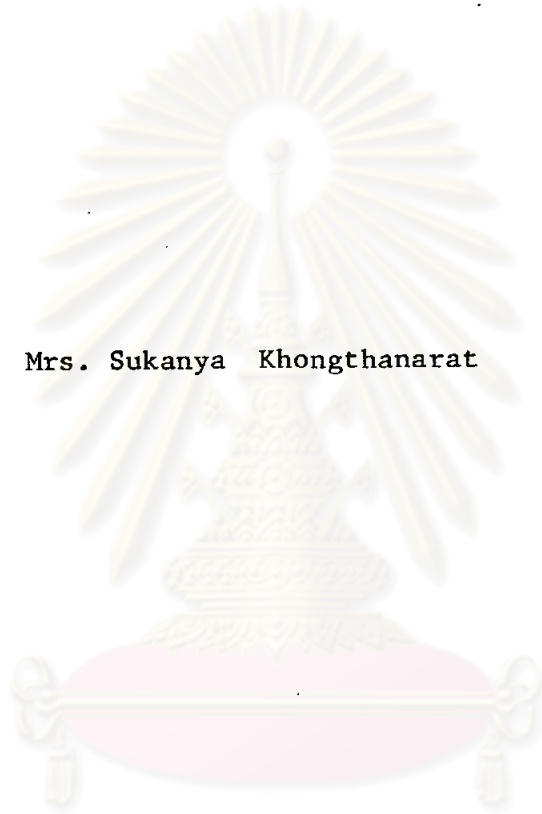
ISBN 974-566-843-5

013416

i 1792621x

Prediction of Phenobarbital and Sulfadiazine
Solubilities Using Statistical Techniques

Mrs. Sukanya Khongthanasat



ศูนย์วิทยทรัพยากร

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

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

Thesis Title Prediction of Phenobarbital and Sulfadiazine
Solubilities Using Statistical Techniques
Name Mrs. Sukanya Khongthanasat
Department Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.



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

.....*P. Pothiyant*..... Chairman

(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm.)

.....*Sumalee S.L.*..... Member

(Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S.)

.....*Garnpimol Chongsathien*..... Member

(Garnpimol Chongsathien, Ph.D.)

.....*Uthai Suvanakoot*..... Member

(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การคาดคะเนการละลายของฟีนobarบิทัลและซัลฟาไดอะซีน โดยใช้เทคนิคทางสถิติ
ชื่อผลิต	นางสุกัญญา คงนารัตน์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยคําสตราจารย์ ดร. จุฑัย สุวรรณภูมิ
ภาควิชา	เภสัชกรรม
ปีการศึกษา	2528



บทคัดย่อ

การศึกษาการคาดคะเนการละลายของตัวยาฟีนobarบิทัลและซัลฟาไดอะซีนในตัวยาละลายเดี่ยวชนิดต่าง ๆ ในรูปสารละลายอิ่มตัวที่อุณหภูมิ 30 ± 1 องศาเซลเซียส ค่าการละลายของตัวยา ทั้งสองในตัวยาละลายเดี่ยวที่เลือกใช้นี้จะนำมาคาดคะเนโดยวิธีการ 3 วิธี ได้แก่ Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation), Extended Hildebrand Solubility Approach (EHS) และ Extended Hansen Solubility Approach แล้วเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทดลอง นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบกันเองในระหว่างวิธีการทั้งสามด้วย การทดลองพบว่าวิธี Regular Solution Theory นั้นได้ผลไม่ดีในการคำนวณย้อนกลับหาค่าคาดคะเนการละลายของตัวยาทั้งสองในตัวยาละลายเดี่ยว เป็นเพราะโมเลกุลของตัวยาทั้งสองมีกลุ่มของธาตุหรือสารประกอบเกาะอยู่กับวงแหวนเบนซีน ทำให้การละลายของตัวยาไม่เป็นไปตามปกติทั้งในตัวยาละลายเดี่ยวและตัวยาละลายผสม วิธี Extended Hildebrand Solubility Approach นั้นจัดว่าเป็นวิธีการที่อันดับสอง เนื่องจากค่าความผิดพลาดนั้นมีมากกว่าของวิธี Extended Hansen Solubility Approach ซึ่งนับได้ว่าเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการศึกษาครั้งนี้ ดังพิจารณาได้จากการที่ 61.11 % ของฟีนobarบิทัล และ 21.05 % ของซัลฟาไดอะซีนให้ค่าความผิดพลาดน้อยกว่า 5 % และมีเพียง 11.11 % ของฟีนobarบิทัล และ 21.05 % ของซัลฟาไดอะซีนที่ให้ค่าความผิดพลาดมากกว่า 30 % โดยถือว่าค่าความผิดพลาด 30 % จากค่าที่ได้จากการทดลองเป็นค่าสูงที่สุดที่ยอมรับได้

Thesis Title Prediction of Phenobarbital and Sulfadiazine
Solubilities Using Statistical Techniques
Name Mrs. Sukanya Khongthanasat
Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.
Department Pharmacy
Academic Year 1985



ABSTRACT

Phenobarbital and Sulfadiazine were solubilized in individual pure solvents at $30 \pm 1^\circ\text{C}$ to produce saturated clear solutions. The solubilities of two drugs over the entire range of selected individual pure solvents studied were predicted using three approaches based on the Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation), the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHS), and the Extended Hansen Solubility Approach. Predicted solubilities were compared to observed values and among each others. Results demonstrated the Regular Solution Theory was unsatisfactory in back-calculating solubilities of both drugs in these pure solvents since both drug molecules having side chains and functional groups attached to the aromatic ring, therefore, the regular behavior of their solubilities expected not to be found with single or binary solvents. The Extended Hildebrand Solubility Approach, meanwhile, was the method of second choice in this study because the error produced was considerably greater than that of the Extended Hansen Solubility Approach. The latter procedure might be accepted as the best method in these findings as seen only 61.11 % for phenobarbital and 21.05 % for sulfadiazine exhibited errors of $< 5\%$, and only 11.11 % for phenobarbital and 21.05 % for sulfadiazine exhibited errors of

> 30 %, where thirty percent error was taken to account in this work as a criterion of maximum allowable deviation from observed solubility.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes to express a very sincere appreciation to her advisor, Assistant Professor Dr. Uthai Suvanakoot, his assistance is highly valuable.

Gratitude is extended to Dr. Supol Durongwatana, Faculty of Commerce and Accountancy, Chulalongkorn University, and Mr. Taweesak Urcherdkul, S.A. Siamwalla (Thailand) Ltd., for their assistance in statistical analysis.

The helpful cooperation of the staff members of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, and the other unmentioned names are also appreciated.

A special thanks is given to the Graduate School, Chulalongkorn University, for providing partially financial support.

The author is deeply grateful to her parents for their never ending love and encouragement.

Finally, the patience, encouragement, and financial support of her husband, Mr. Pricha Khongthanasat, is greatly acknowledged.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
ABSTRACT (Thai)	IV
ABSTRACT (English)	V
ACKNOWLEDGEMENTS	VII
CONTENTS	VIII
LIST OF TABLES	IX
LIST OF FIGURES	XII
LIST OF ABBREVIATIONS	XIII
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II REVIEW OF LITERATURE	4
III MATERIALS AND METHODS	14
IV RESULTS AND DISCUSSION	20
REFERENCES	51
APPENDIX	56
VITA	75

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
I	Typical Standard Curve Data for Phenobarbital Concentration in N-Butyl Alcohol Estimated Using Simple Linear Regression 21
II	Standard Curve Data for Phenobarbital Concentration in Individual Pure Solvents at 30°C Estimated Using Simple Linear Regression 23
III	Typical Standard Curve Data for Sulfadiazine Concentration in N-Butyl Alcohol Estimated Using Simple Linear Regression 24
IV	Standard Curve Data for Sulfadiazine Concentration in Individual Pure Solvents at 30°C Estimated Using Simple Linear Regression 26
V	Some Physical Properties of Phenobarbital and Indium 27
VI	Molar Volume and Solubility Parameters of Phenobarbital, Sulfadiazine, and Individual Pure Solvents 28
VII	Observed Solubilities of Phenobarbital in Individual Pure Solvents at 30°C 29
VIII	Observed Solubilities of Sulfadiazine in Individual Pure Solvents at 30°C 30
IX	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Phenobarbital ($\delta_2 = 12.60$) in Individual Pure Solvents at 30°C Using Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation) 32

LIST OF TABLES

Table	Page
X	Iteration Procedure for Calculating the Predicted Mole Fraction Solubility of Phenobarbital in N-Butyl Alcohol at 30°C Using Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation) 33
XI	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Sulfadiazine ($\delta_2 = 12.50$) in Individual Pure Solvents at 30°C Using Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation) 34
XII	Iteration Procedure for Calculating the Predicted Mole Fraction Solubility of Sulfadiazine in N-Butyl Alcohol at 30°C Using Regular Solution Theory (Scatchard-Hildebrand Equation) 35
XIII	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Phenobarbital ($\delta_2 = 12.60$) in Individual Pure Solvents at 30°C Using the Extended Hildebrand Solubility Approach 37
XIV	Iteration Procedure for Calculating the Mole Fraction Solubility of Phenobarbital in N-Butyl Alcohol at 30°C Using the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHS).. 38
XV	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Sulfadiazine ($\delta_2 = 12.50$) in Individual Pure Solvents at 30°C Using the Extended Hildebrand Solubility Approach 39

LIST OF TABLES

Table	Page
XVI	Iteration Procedure for Calculating the Predicted Mole Fraction Solubility of Sulfadiazine in N-Butyl Alcohol at 30°C Using the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHS) 40
XVII	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Phenobarbital in Individual Solvents at 30°C Using the Extended Hansen Solubility Approach ... 42
XVIII	Iteration Procedure for Calculating the Predicted Mole Fraction Solubility of Phenobarbital in N-Butyl Alcohol at 30°C Using the Extended Hansen Solubility Approach 43
XIX	Comparison of Observed and Predicted Mole Fraction Solubilities of Sulfadiazine in Individual Solvents at 30°C Using the Extended Hansen Solubility Approach ... 44
XX	Iteration Procedure for Calculating the Predicted Mole Fraction Solubility of Sulfadiazine in N-Butyl Alcohol at 30°C Using the Extended Hansen Solubility Approach 45
XXI	Comparison of Three Methods of Solubility Analysis for Phenobarbital in Individual Pure Solvents at 30°C 49
XXII	Comparison of Three Methods of Solubility Analysis for Sulfadiazine in Individual Pure Solvents at 30°C 50



LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Typical standard curve for phenobarbital concentration vs absorbance estimated using simple linear regression...	22
2	Typical standard curve for sulfadiazine concentration vs absorbance estimated using simple linear regression...	25
3	Thermogram of phenobarbital obtained using DSC, sensitivity 1.00 m cal/sec.....	73
4	Thermogram of indium obtained using DSC, sensitivity 1.00 m cal/sec.....	74

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



LIST OF ABBREVIATIONS

a	=	activity
x	=	mole fraction solubility
α	=	activity coefficient
Subscript 1	=	refer to solvent
Subscript 2	=	refer to solute
ΔH_f	=	molar heat of fusion
T_m	=	melting point in absolute degree
T	=	absolute temperature of the solution
R	=	molar gas constant
W_{22}	=	potential energy of interaction between solute molecules
W_{11}	=	potential energy of interaction between solvent molecules
W_{12}	=	potential energy of interaction between solvent and solute molecules
W	=	interaction energy between solute and solvent in an irregular solution
V_1	=	molar volume of the solvent
V_2	=	molar volume of the solute
ϕ_1	=	volume fraction of the solvent
δ_1	=	total solubility parameter of the solvent
δ_2	=	total solubility parameter of the solute
δ_D	=	dispersion component of the total solubility parameter

δ_{1D}	= dispersion component of the total solubility parameter of the solvent
δ_{2D}	= dispersion component of the total solubility parameter of the solute
δ_P	= polar component of the total solubility parameter
δ_{1P}	= polar component of the total solubility parameter of the solvent
δ_{2P}	= polar component of the total solubility parameter of the solute
δ_H	= hydrogen-bonding component of the total solubility parameter
δ_{1H}	= hydrogen-bonding component of the total solubility parameter of the solvent
δ_{2H}	= hydrogen-bonding component of the total solubility parameter of the solute
ΔE_V	= molar energy of vaporization
ΔH_V	= molar heat of vaporization
ΔE	= cohesive energy
ΔE_D	= dispersion interactions component of cohesive energy
ΔE_P	= permanent dipole-permanent dipole interactions component of cohesive energy
ΔE_H	= hydrogen-bonding component of cohesive energy
nm	= nanometer
$^{\circ}K$	= degree Kelvin
cal	= calory
calc	= calculated value

obs	=	observed value
m	=	milli
mole	=	gram-mole
cm	=	centimeter
L	=	liter
ml	=	milliliter
µg	=	microgram
S.D.	=	standard deviation
C.V.	=	coefficient of variation
r	=	correlation coefficient
R^2 (r^2)	=	coefficient of determination
ANOVA	=	analysis of variance
SSR	=	regression sum of squares
SSE	=	error sum of squares
SSTO	=	total sum of squares
MSR	=	regression mean squares
MSE	=	error mean squares
df	=	degree of freedom
DSC	=	differential scanning calorimeter
Mp	=	melting point in degree Celcius
°C	=	degree Celcius
Eq.	=	Equation