การศึกษาคุณลักษณะของ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย ในสภาวะของแข็ง

นางสาวพัชรินทร์ ศิริอรุณรัตน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-03-0038-3

SOLID STATE CHARACTERIZATION OF N (2-PROPYLPENTANOYL) UREA

Miss Pasharin Siriaroonrat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-03-0038-3

Thesis Title	Solid State Characterization of N (2-Propylpentanoyl) Urea
By	Miss Pasharin Siriaroonrat
Field of Study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree

..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman

(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

.....Member

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Member

(Boonsri Ongpipattanakul, Ph.D.)

พัชรินทร์ ศิริอรุณรัตน์ : การศึกษาคุณลักษณะของ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย ในสภาวะของแข็ง. (SOLID STATE CHARACTERIZATION OF N (2-PROPYLPENTANOYL) UREA) อ. ที่ปรึกษา : อ. ดร. นฤพร สุตัณฑวิบูลย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร. ชำนาญ ภัตรพานิช, 105 หน้า. ISBN 974-03-0038-3

การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีในสภาวะของแข็งของ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย (VPU) ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านอาการชัก ประกอบด้วย การศึกษารูปแบบของ VPU ในสภาวะของแข็ง ความคงตัวในสภาวะของแข็งของ VPU และ ความสามารถในการละลายของ VPU

การศึกษารูปแบบของ VPU ในสภาวะของแข็ง โดยการนำ VPU มาตกผลึกใหม่ในตัวทำละลายต่างๆ การตกผลึกจากการระเหย การทำให้ VPU หลอมเหลวกลับเป็นของแข็งทันที และ การทำให้เปลี่ยนรูปโดยการใช้ความร้อน จากนั้น นำสารที่ได้มาทดสอบเอกลักษณ์ทางเคมีด้วยวิธี thin layer chromatography (TLC) และ fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) และทดสอบรูปแบบของแข็งของสารโดยวิธี x-ray powder diffraction (XRPD) จากนั้นเลือกบางตัวอย่างมาทดสอบโดยวิธี differential scanning calorimetry (DSC) thermogravimetry (TGA) และ scanning electron microscopy (SEM) ไม่พบความแตกต่างของ รูปแบบ XRPD ระหว่างสารที่นำมาทดสอบ ยกเว้น ตัวอย่างที่ได้จากการตกผลึกใน hexane และ heptane โดยการระเหยตัวทำละลายออกอย่างรวดเร็ว (วิธีที่ 1) และไม่พบความแตกต่างของรูปแบบ DSC และ TGA ในตัวอย่างที่นำมาทดสอบ ไม่พบหลักฐานที่สนับสนุนว่าเกิดรูปแบบ polymorph solvate หรือ hydrate ของ VPU วิธีที่นำมาใช้ในการศึกษาไม่สามารถทำให้เกิดรูปแบบอสัณฐานที่สมบูรณ์ของ VPU

การศึกษาความคงตัวในสภาวะของแข็งของ VPU ที่อุณหภูมิ 50-80 ^{o}C ในช่วงเวลาต่างๆ โดยนำตัวอย่างที่ได้มาวิเคราะห์โดยวิธี quantitative XRPD analysis โดยใช้โซเดียมคลอไรด์เป็นสารมาตรฐานภายใน พบว่ากลไกการเปลี่ยนแปลงของ VPU จากรูปแบบผลึกไปเป็นรูปแบบอสัณฐานไม่สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกเดียว แต่จำเป็นต้องคำนวณหาค่า activation energy ของกลไกที่เกิดขึ้น จากสมการของ Arrhenius พบว่า activation energy ที่ได้จากแต่ละสมการที่ใช้ในการศึกษาไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงไม่สามารถตัดสินได้ว่ากลไกใดเป็นกลไกหลักที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม สรุปได้ว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของ VPU จะสูงขึ้นเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น

การศึกษาความสามารถในการละลายของ VPU พบว่า ตัวอย่างจากการศึกษาความคงตัวที่ 80 ^{o}C เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งมีความเป็นอสัณฐานสูงที่สุดจะมีความสามารถในการละลาย สูงกว่า VPU มาตรฐาน 1.4 เท่า

ภาควิชา	เภสัชอุตสาหกรรม	ลายมือชื่อนิสิต	พัชรินทร์ ศิริอรุณรัตน์
สาขาวิชา	เภสัชอุตสาหกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา	
ปีการศึกษา	2543	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	

4176571833 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEYWORD: N (2-PROPYLPENTANOYL) UREA/SOLID STATE/SOLID PHASE TRANSFORMATION/ AMORPHOUS/X-RAY POWDER DIFFRACTOMETRY

PASHARIN SIRIAROONRAT : SOLID STATE CHARACTERIZATION OF N (2-PROPYLPENTANOYL) UREA. THESIS ADVISOR : NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., THESIS COADVISOR : ASSIST. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D., 105 pp. ISBN 974-03-0038-3

Solid state chemical properties of N (2-propylpentanoyl) urea (VPU), a newly synthesized anticonvulsant compound, were investigated. Solid state characterization of VPU includes solid phase identification, solid state stability and solubility measurement.

Solid phase screening was investigated by treating reference VPU by various methods including recrystallization in several solvents, evaporation crystallization, immediate solidification from melt and thermal treatment. The products obtained were identified for their chemical integrity and purity using thin layer chromatography (TLC) and fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and phase characterization was done by x-ray powder diffraction (XRPD). Selected products were further determined by differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TGA) and scanning electron microscopy (SEM). There were no differences in the XRPD patterns among the samples, except the product recrystallized from hexane and heptane by rapid solvent evaporation method (method I). DSC and TGA patterns among samples are also similar. As for the methods used to produce various solid phase, no evidence was found to support the existance of polymorph, solvate or hydrate form of VPU. The pure amorphous form cannot be achievable by any methods used in this study.

Solid state stability of VPU was studied over a temperature range of 50-80°C as a function of time. The samples obtained were determined by quantitative XRPD analysis with sodium chloride used as internal standard. It was found that the mechanism of the transformation from crystal form to amorphous form of VPU cannot be described by any particular model but the models were needed to calculate the activation energy. Using Arrhenius equation, activation energies obtained from all equations used were not significantly different. Therefore, the major transformation mechanism occurred was not observable. However, it could be summarized that the higher the temperature, the greater rate of transformation.

Solubility of VPU was determined. Solubility of the sample which exhibited maximum partialy amorphous phase when collected after 4 weeks at 80°C, was 1.4 times greater than the reference VPU.

Department	Manufacturing Pharmacy	Student's signature	Pasharin Siriaroonrat.
Field of study	Industrial Pharmacy	Advisor's signature	N. Sutanthavibul
Academic year	2000	Co-advisor's signature	Chamnan P.

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitute to my thesis advisor, Dr. Narueporn Sutanthavibul as well as Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich for their valuable advice, guidance, kindness and encouragement thorough my graduate study.

I would like to thank the Department of Manufacturing Pharmacy and the Department of Pharmaceutical Chemistry, Chulalongkorn University for valuable helps and supporting the research facilities.

My thankfulness is also extended to the National Metal and Materials Technology Center, National Science and Technology Development Agency and the Metal and Materials Technology Center, Chulalongkorn University for kindly providing x-ray powder diffractometry analysis.

To all members of thesis committee, I would like to thank for their valuable suggestions and discussions.

To my friends and my colleagues, thanks for your understanding, encouragement and helpfulness. Special thanks go to Miss Lueluk Lomlim for her guidance on the synthesis method.

A special appreciation is given to Chaopraya Yomaraj Hospital, Suphanburi for an opportunity to enter the program.

Deep gratitude is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support.

Finally, I would like to express my infinite thanks to my parents and my aunts for their endless love, support, encouragement and everything you've done for your girl. Also, to my brother and sister, thank for your understanding and standing by me at all times

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (Continued)

LIST OF FIGURES (Continued)

LIST OF FIGURES (Continued)

LIST OF FIGURES (Continued)

LIST OF ABBREVIATIONS

cm	centimeter (s)
DSC	differential scanning calorimetry
°2θ	degree 2 theta
°C	degree celcius (centrigrade)
FTIR	fourier transform infrared spectroscopy
g	gram (s)
hr	hour (s)
KV	kilovolt
mA	milliampere (s)
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
nm	nanometer (s)
r^2	correlation of determination
RH	relative humidity
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
T	absolute temperature
TGA	thermogravimetric analysis
TLC	thin layer chromatography
VPA	2-propylpentanoic acid (Valproic acid)
VPU	N-(2-propylpentanoyl) urea (Valproyl urea)
w/w	weight by weight
XRPD	x-ray powder diffraction