

ความสัมพันธ์ระหว่างพลังงานดีไฮเดรชันและพลังงานลดขนาดอนุภาคโดย  
วิธีดีไฮเดรชันของ เบโคลเมธาโซน ไดโพรไพโอเนต และ นอร์ฟลอกซาซิน

นายวันชัย จงเจริญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรม  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2549  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN DEHYDRATION ENERGY AND PARTICLE SIZE  
REDUCTION ENERGY DURING DEHYDRATION OF BECLOMETHASONE  
DIPROPIONATE AND NORFLOXACIN

Mr. Wanchai Chongcharoen

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Pharmaceutics

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

492099

Thesis Title           RELATIONSHIP BETWEEN DEHYDRATION ENERGY  
AND PARTICLE SIZE REDUCTION ENERGY DURING  
DEHYDRATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE  
AND NORFLOXACIN

By                        Mr. Wanchai Chongcharoen

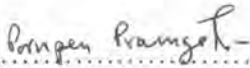
Field of study         Pharmaceutics

Thesis Advisor        Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.

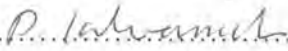
Thesis Co-advisor    Stephen R. Byrn, Ph.D.


---

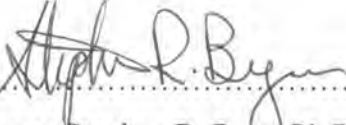
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

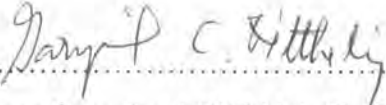
..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

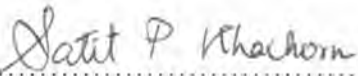
#### THESIS COMMITTEE

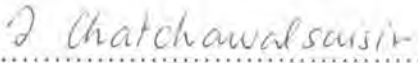
..... Chairman  
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Thesis Advisor  
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor  
(Professor Stephen R. Byrn, Ph.D.)

..... Member  
(Professor Garnpimol Ritthidej, Ph.D.)

..... Member  
(Associate Professor Satit Puttipipatkachorn, Ph.D.)

..... Member  
(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

วันชัย จงเจริญ : ความสัมพันธ์ระหว่างพลังงานดีไฮเดรชันและพลังงานลดขนาดอนุภาคโดยวิธีดีไฮเดรชันของ เบโคลเมธาโซน ไดโพรไพโอเนต และ นอร์ฟลอกซาซิน. (RELATIONSHIP BETWEEN DEHYDRATION ENERGY AND PARTICLE SIZE REDUCTION ENERGY DURING DEHYDRATION OF BECLMETHASONE DIPROPIONATE AND NORFLOXACIN)
อ.ที่ปรึกษา: อาจารย์ ดร. นฤพร สุทัศน์วิบูลย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: Prof. Stephen R. Byrn, PhD., 143หน้า

กระบวนการดีไฮเดรชัน(การสูญเสียน้ำออกจากโครงสร้างผลึก)ของเบโคลเมธาโซน ไดโพรไพโอเนต โมโนไฮเดรท (บีดีเอ็ม) ด้วยดีฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่ง แคลอริเมทรีแบบอุณหภูมิคงที่ทำให้เกิดการลดขนาดอนุภาคของ บีดีเอ็มจาก 328 ไมครอนไปสู่ 30 ถึง 60 ไมครอน ปริมาณพลังงานปรากฏที่ใช้ในการลดขนาดอนุภาคของบีดีเอ็มมีค่า ระหว่าง 17.83 ถึง 29.23 จูลต่อกรัมในช่วงอุณหภูมิ 65 ถึง 50 องศาเซลเซียส แต่อย่างไรก็ตามปริมาณพลังงานที่เท่ากันนี้ กลับไม่สามารถลดขนาดอนุภาคได้ ณ อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสซึ่งจะต้องใช้ถึง 48.75 จูลต่อกรัม พลังงานที่ใช้เพื่อการ ดีไฮเดรชันของบีดีเอ็มนั้นไม่ขึ้นกับระดับอุณหภูมิของการดีไฮเดรชัน การสูญเสียน้ำผลึกจากโครงสร้างของบีดีเอ็มเกิดขึ้น อย่างต่อเนื่องในช่วงอุณหภูมิที่ใช้แต่กลับพบการชะลอตัวของการสูญเสียน้ำผลึกในช่วงต้นของการดีไฮเดรชัน ณ อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียส พลังงานที่เกี่ยวข้องในช่วงต้นของการดีไฮเดรชันมีผลโดยตรงต่อการลดขนาดอนุภาคในขณะที่ยังมีน้ำ ผลึกในโครงสร้าง พลังงานที่อนุภาคได้รับเพิ่มมีผลกระทบต่อการสูญเสียน้ำผลึกพร้อมกับการเปลี่ยนแปลงทางภาวะ ของแข็งจากบีดีเอ็มเป็นเบโคลเมธาโซน ไดโพรไพโอเนต(บีดี) โดยไม่เกิดการลดขนาดอีกต่อไป พบว่าพันธะไฮโดรเจน ระหว่างโมเลกุลของบีดีกับโมเลกุลน้ำเป็นชนิดที่ไม่แข็งแรงและสัมประสิทธิ์การจัดเรียงตัวของน้ำในช่องว่างของ โครงสร้างผลึกที่ต่ำเป็นการสนับสนุนให้เกิดการลดขนาดอนุภาคระหว่างทำการดีไฮเดรชันแบบอุณหภูมิคงที่

นอร์ฟลอกซาซินเกิดการจัดเรียงตัวในรูปไฮเดรท 4 แบบ (ไดไฮเดรท เสมิเพนทะไฮเดรท ไครไฮเดรท เพนทะ ไฮเดรท)และของแข็งอีกหนึ่งชนิดที่มีการจัดเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบ ไฮเดรททั้งหมดแสดงความเป็นผลึกเมื่อ ตรวจสอบด้วยวิธีการกระเจิงรังสีเอ็กซ์ นอร์ฟลอกซาซินไฮเดรทสามารถเกิดการเปลี่ยนรูปเป็นนอร์ฟลอกซาซินชนิด ปราศจากน้ำรูปเอได้ภายใต้อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 48 ชั่วโมงยกเว้นนอร์ฟลอกซาซินไดไฮเดรทและ นอร์ฟลอกซาซินไครไฮเดรทที่พบโครงสร้างแบบผสม การลดความชื้นสัมพัทธ์เป็นศูนย์ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนรูปของ นอร์ฟลอกซาซินชนิดปราศจากน้ำรูปเอได้อย่างสมบูรณ์ ผลของความร้อนทำให้นอร์ฟลอกซาซินไฮเดรทเปลี่ยนรูปแบบ ไม่สมบูรณ์ไปสู่ทรานสิชันนอลไฮเดรท ในขณะที่การลดความชื้นสัมพัทธ์ของนอร์ฟลอกซาซินเพนทะไฮเดรททำให้เกิด การเปลี่ยนรูปไปสู่ของแข็งที่มีการจัดเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบ ในสภาวะความชื้นสูงนอร์ฟลอกซาซินชนิดปราศจากน้ำ รูปเอและชนิดไฮเดรท(ยกเว้นไดไฮเดรท)เกิดการเปลี่ยนรูปเป็นนอร์ฟลอกซาซินเพนทะไฮเดรท โดยสรุปปัจจัยของความ ร้อน ความชื้นและเวลาที่สัมพัทธ์มีผลต่อการเปลี่ยนรูปของนอร์ฟลอกซาซินชนิดปราศจากน้ำรูปเอและนอร์ฟลอกซาซิน ไฮเดรท

การดีไฮเดรชันไม่สามารถลดขนาดอนุภาคของนอร์ฟลอกซาซินไฮเดรทได้อย่างมีนัยสำคัญซึ่งต่างจากบีดีเอ็ม ทั้งนี้เนื่องมาจาก โครงสร้างผลึกที่หนาแน่นและมีค่าสัมประสิทธิ์การจัดเรียงตัวของน้ำสูงทำให้อนุภาคมีความคงตัวทาง กายภาพสูงและมีโอกาสไม่มากที่โครงสร้างผลึกจะสลายตัวภายหลังการกำจัดโมเลกุลน้ำ พลังงานดีไฮเดรชันของนอร์ฟลอก ซาซินเสมิเพนทะไฮเดรทมีค่าต่ำกว่าพลังงานดีไฮเดรชันของนอร์ฟลอกซาซินไครไฮเดรทและนอร์ฟลอกซาซินเพนทะไฮ เดรทเป็นผลอันเนื่องมาจากจำนวน ตำแหน่งและความแข็งแรงของพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของ นอร์ฟลอกซาซินกับโมเลกุลของน้ำในโครงสร้างผลึก ปริมาณพลังงานทั้งหมดในการดีไฮเดรชันของนอร์ฟลอกซาซิน ไฮเดรททั้งสามชนิด (เสมิเพนทะไฮเดรท ไครไฮเดรท และเพนทะไฮเดรท)ไม่ขึ้นกับอุณหภูมิไม่ว่าใช้วิธีการใดในการ คำนวณและมีค่ามากกว่าปริมาณพลังงานที่ใช้กับบีดีเอ็ม สัมประสิทธิ์การจัดเรียงตัวของน้ำในโครงสร้างผลึคนอร์ฟลอก ซาซินไดไฮเดรทมีค่ามากกว่าบีดีเอ็ม แสดงให้เห็นว่าโมเลกุลของน้ำมีความพอกับช่องว่างในโครงสร้างผลึคนอร์ฟลอก ซาซินไดไฮเดรทส่งผลให้มีช่องว่างอิสระในโครงสร้างผลึกลดลงน้อยกว่าบีดีเอ็ม รวมถึงโครงสร้างผลึคนอร์ฟลอกซาซินที่ยังคง ความสมบูรณ์ภายหลังจากการกำจัดโมเลกุลน้ำออก

ลายมือชื่อนิสิต..... Wanchai Chydaroon
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4576967033 : MAJOR PHARMACEUTICS

KEYWORD: DEHYDRATION/ BECLOMETHASONE DIPROPIONATE/  
NORFLOXACIN/ HYDRATE/ PARTICLE SIZE REDUCTION

WANCHAI CHONGCHAROEN: RELATIONSHIP BETWEEN DEHYDRATION ENERGY AND PARTICLE SIZE REDUCTION ENERGY DURING DEHYDRATION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AND NORFLOXACIN. THESIS ADVISOR: NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: PROF. STEPHEN R. BYRN, Ph.D., 143 pp.

Dehydration of beclomethasone dipropionate monohydrate (BDM) with isothermal differential scanning calorimetry (IDSC) was performed and the particle size of BDM was markedly decreased from 328 to a range of 30 to 60 micron. At the temperatures of 65, 60 and 55 °C, the apparent particle size reduction energy of 17.83 to 29.23 J/g was appropriate. This range of energy, however, was not suitable to reduce the particle size at 70 °C which needed up to 48.57 J/g. IDSC of BDM showed similar dehydration energy at 55, 60, 65 and 70 °C. Thus, the energy consumption for complete dehydration was independent of the temperature range used. Crystalline water of BDM was linearly decreased with dehydration time whereas at 70 °C, the dehydration pattern showed initial delay in water loss and immediately followed by rapid dehydration. Dehydration energy and particle size determination revealed that the particle size of BDM was reduced to minimum while crystalline water was still present. Thus, more energy was needed to completely remove the remaining water from their crystal lattice. The initial stage of isothermal dehydration affected the final particle size of BDM while the later stage dealt with the solid state transformation of remaining BDM to BD without any change in particle size. The hydrogen bonds of BDM found to be a weak type hydrogen bond and the low value of the coefficients of packing ( $K_{chan}$ ) supported an ease of size reduction during isothermal dehydration.

Four stoichiometric norfloxacin (NF) hydrates (dihydrate, hemipentahydrate, trihydrate, pentahydrate) and one disordered NF state, were generated by various methods and characterized. X-ray powder diffraction (XRPD) patterns of all NF hydrates exhibited crystalline structures. NF hydrates transformed to anhydrous NF Form A after gentle heating at 60 °C for 48 hours except dihydrate and trihydrate where mixture in XRPD patterns between anhydrous NF Form A and former structures existed. Desiccation of NF hydrates at 0% RH for 7 days resulted in only partial removal of water molecules from the hydrated structures. The hydrated transitional phase and the disordered NF state were obtained from the incomplete dehydration of NF hydrates after thermal treatment and desiccation of pentahydrate NF, respectively. Anhydrous NF Form A and NF hydrates transformed to pentahydrate NF when exposed to high moisture environment except dihydrate. In conclusion, surrounding moisture levels, temperatures and the duration of exposure strongly influenced the interconversion pathways and stoichiometry of anhydrous NF and its hydrates.

Unlike BDM, NF hydrates did not show significant particle size reduction after dehydration due to the very compact structures and by high  $K_{chan}$  value obtained for dihydrate NF. Thus, NF hydrates were physically very stable and less likely to collapse after dehydration. Dehydration energy of lower stoichiometric hydrate (hemipentahydrate NF) was lower than higher hydrates (trihydrate NF and pentahydrate NF) due to the number, position and strength of hydrogen bonding between crystalline water and NF moiety in crystal lattice structure. The total dehydration energy for every NF hydrates were temperature independent and found to be much higher than the value obtained for BDM despite the calculation methods used.

Student's Signature... *Wanchai Chongcharoen*

Field of Study.....Pharmaceutics.....Advisor's Signature... *Narueporn Sutanthavibul*

Academic Year.....2006.....Co-advisor's Signature... *Stephen R. Byrn*

## ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, a story of current work can not be accomplished without the cooperation from several people in a wide variety of excellent research expertise. The most important key of this research is goes to Narueporn Sutanthavibul Ph. D., my thesis advisor. Her creativity, valuable guidance, encouragement, heartens and understandings are usually passing to me during research time period. I would like thus to express my deeply appreciation and faithful thanks to her. Furthermore, an outstanding suggestion and comment of solid state characterization of norfloxacin hydrates are initiated by Professor Stephen R Byrn., a world leader solid state chemistry man, including his staff in the department of IPPH, Purdue University. Graduate students and research assistance of Dr. Byrn research group (Mr. Faraj Atassi, Mrs. Eun Hee Lee, Mr. Chen Mao, Mr. Yurong Hu, Mr. Niraj Trasi and Mr. Nicolay V. Poendeav) are also very important on my performance during research work. Several assistanceship from other staffs in the school of pharmacy, Purdue University are also impressed. Hence, I will honestly give many thanks to all of them.

The other important are the members of thesis committee who spend their invaluable time for discussion and suggestion and make this work completely. I also wish to express my sincere gratitude to them.

This work was going on well with the financial support from Thailand National Research Fund including the grant from Graduate School of Chulalongkorn University. Special thanks are given as well.

In addition, the entire supporting from our staffs, friends and senior scientists in manufacturing pharmacy department of Chulalongkorn University are one of the most pivotal to provide a work reality. At the end of this statement, the people who have a strong influence on my work life are everyone in my family. They frequently provide me a confidence and logical thinking to solve all problems. The sincere gratitude is eventually expressed without any doubt.



# CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xi
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xvi
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	3
Pharmaceutical solid.....	3
Classification of pharmaceutical solid.....	3
Polymorphism and pseudopolymorphism.....	5
Pharmaceutical application of polymorphism and pseudopolymorphism	6
Particle size reduction: importance and method of preparation.....	6
Desolvation induced particle size reduction.....	7
Factor affecting the particle size reduction during desolvation.....	10
Solid state reaction kinetic.....	12
CHAPTER III The Particle Size Reduction of Beclomethasone Dipropionate Monohydrate by Thermal Dehydration: Dehydration Energy, Particle Size Reduction Energy and Controlled Mechanism.....	17
INTRODUCTION.....	17
EXPERIMENTAL.....	18
CHEMICALS.....	18
INSTRUMENTS.....	18
METHODS.....	19
RESULTS & DISCUSSION.....	23
CONCLUSIONS.....	48
CHAPTER IV Solid State Characterization and Interconversion of Norfloxacin Hydrates.....	49
INTRODUCTION.....	49
EXPERIMENTAL.....	51

	Page
CHEMICALS.....	51
INSTRUMENTS.....	51
METHODS.....	52
RESULTS & DISCUSSION.....	56
CONCLUSIONS.....	81
CHAPTER V Investigation on Particle Size Reduction of Norfloxacin	
Hydrates via Thermal Dehydration.....	82
INTRODUCTION.....	82
EXPERIMENTAL.....	83
CHEMICALS.....	83
INSTRUMENTS.....	83
METHODS.....	84
RESULTS & DISCUSSION.....	87
CONCLUSIONS.....	125
CHAPTER VI CONCLUSIONS.....	127
REFERENCES.....	130
APPENDICES.....	137
APPENDIX A SI-HPLC.....	138
APPENDIX B The Rate Law.....	139
APPENDIX C Solid State Kinetic Equation.....	141
APPENDIX D List of Peaks Used For Indexing.....	142
VITA.....	143



## LIST OF TABLES

TABLE	Page
2.1 Desolvation/dehydration induced particle size reduction of certain solvate/hydrate compounds.....	9
3.1 The apparent particle size reduction energy and the total dehydration energy used for complete dehydration of BDM at different $T_{iso}$ .....	27
3.2 The $E_a$ of isothermal dehydration of BDM with various solid state kinetic models.....	37
3.3 Crystallographic data of BD and BDM from single crystal X-ray diffraction (SC-XRD).....	39
3.4 The properties of strong, moderate, and weak hydrogen bonds.....	41
3.5 The hydrogen bond positions and molecular property of BDM crystal structure from crystallographic data.....	42
4.1 Water content (KF), percent weight loss (TGA) and stoichiometry between NF and water molecules.....	58
5.1 The hydrogen bonds position and molecular property in dihydrate NF crystal structure from crystallographic data.....	93
5.2 Crystal data of dihydrate NF.....	96
5.3 Crystallographic data of anhydrous NF Form A obtained from Powder Indexing program of MATERIAL STUDIO® software simulated with XRPD data.....	98
5.4 Dehydration energy, residual water content and particle size of dehydrated hemipentahydrate NF after complete dehydration at different $T_{iso}$ .....	100
5.5 The activation energy of isothermal dehydration of hemipentahydrate NF with various solid state kinetic models.....	104
5.6 Dehydration energy, residual water content and particle size of dehydrated trihydrate NF after dehydration at different $T_{iso}$ .....	107
5.7 Dehydration energy, residual water content and particle size of dehydrated pentahydrate NF after dehydration at different $T_{iso}$ .....	108
5.8 The activation energy of isothermal dehydration of trihydrate NF with various solid state kinetic models.....	120

TABLE

x  
Page

5.9	The activation energy of isothermal dehydration of pentahydrate NF with various solid state kinetic models.....	120
-----	---	-----

## LIST OF FIGURES

FIGURE	Page
2.1 Classification of solid state material compounds.....	4
2.2 Typical $\alpha$ -t curves of solid state reactions .....	13
3.1 Thermograms of BDM according to (A) DSC and (B) TGA, at a scanning rate of 10 °C/min.....	23
3.2 Scanning electron photomicrographs of BDM crystals.....	24
3.3 Photomicrographs of BDM immersed in mineral oil during heating under hot stage microscope at the rate of 10 °C/min.....	25
3.4 Isothermal DSC thermograms of BDM with respect to various $T_{iso}$ .....	26
3.5 The relationship between mean particle size diameter $d[v,0.5]$ and the dehydration energy when BDM was isothermally heated.....	28
3.6 The relationship between remaining water content and the dehydration energy when BDM was isothermally heated.....	29
3.7 XRPD diffractograms of BDM after isothermally heated at 55 °C at different $t_{iso}$ .....	31
3.8 SEM photomicrographs of isothermally heated BDM at 55 °C with different $t_{iso}$ .....	32
3.9 The particle size and size distribution of isothermally heated BDM at 55 °C with different $t_{iso}$ .....	33
3.10 The particle size and size distribution of isothermally heated BDM at 60 °C with different $t_{iso}$ .....	33
3.11 The particle size and size distribution of isothermally heated BDM at 65 °C with different $t_{iso}$ .....	34
3.12 The particle size and size distribution of isothermally heated BDM at 70 °C with different $t_{iso}$ .....	34
3.13 The $\alpha$ -t curves of BDM dehydration at different isothermal dehydration temperatures obtained by IDSC experiments.....	36
3.14 The relationship between $\ln$ of rate constant ( $\ln k$ ) and the reciprocal of absolute temperature ( $1/T$ ) of model dependent approach of dehydration kinetic of BDM.....	36

FIGURE		
3.15	The $E_a$ - $\alpha$ curve of model independent approach for isothermal dehydration of BDM .....	38
3.16	The crystal packing of BDM (free red dots are represent water molecules) as obtained by Mercury® from the Cambridge Structural Database (CSD) code: BCLMSN.....	43
3.17	The atomic positions of BDM in three dimensional.....	44
3.18	The hydrogen bonding between water molecule and BD moiety in BDM....	45
3.19	The crystal packing of BDM along different axis.....	46
4.1	DSC and TGA thermograms of anhydrous NF Form A, disordered NF state, dihydrate NF, hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF.....	57
4.2	Comparative HPLC chromatograms of various hydrates NF with standard NF in conjunction with the use of methyl paraben (MP) as internal standard.....	59
4.3	XRPD patterns of anhydrous NF Form A, disordered NF state, dihydrate NF, hemipentahydrate NF, trihydrate NF and pentahydrate NF.....	60
4.4	HSM photomicrographs of NF hydrates immerse in mineral oil upon heating.....	61
4.5	Scanning electron photomicrographs of anhydrous NF Form A, pentahydrate NF obtained from 100%RH vapor exposure and pentahydrate NF from directly dispersed in water.....	63
4.6	The photomicrographs of anhydrous NF Form A after dispersed in water at various contact time at the magnification of 400.....	64
4.7	DSC thermograms of disordered NF with respect to different heating temperature programs.....	65
4.8	XRPD patterns of disordered NF state, after D-I, after D-II and anhydrous NF Form A.....	67
4.9	XRPD patterns of disordered NF state exposed to different relative humidities for 7 days.....	68
4.10	FT-IR spectra of anhydrous NF Form A, disordered NF state and other stoichiometric hydrates of NF.....	69

FIGURE		
4.11	Dynamic water vapor moisture sorption and desorption isotherms of anhydrous NF anhydrous Form A at 25°C.....	71
4.12	XRPD patterns of anhydrous NF Form A under different relative humidities for 7 days.....	72
4.13	XRPD patterns of dihydrate NF under 100% RH for 7 days.....	73
4.14	XRPD patterns of hemipentahydrate NF under desiccant (0% RH) as a function of exposure time.....	74
4.15	XRPD patterns of trihydrate NF under desiccant (0% RH) as a function of exposure time.....	75
4.16	XRPD patterns of anhydrous NF Form A (A), disordered state NF (B), hemipentahydrate NF (C) and pentahydrate NF (D) after heated at 60°C for 48 hours.....	77
4.17	XRPD patterns of dihydrate NF after heated at 60°C for various time period.....	78
4.18	XRPD patterns of trihydrate NF after heated at 60°C for various time period.....	79
4.19	Summary of the solid state interconversion of anhydrous NF Form A and its hydrates.....	80
5.1	Model of IDSC thermogram of NF hydrate during isothermal dehydration.....	86
5.2	Photomicrographs of dihydrate NF during isothermal dehydration at various $T_{iso}$ as a function of heating time.....	88
5.3	SEM photomicrographs of dihydrate NF after 360 mins of isothermal dehydration with respect to different $T_{iso}$ .....	89
5.4	The atomic positions of NF moiety and water of crystallization molecules of dihydrate NF.....	92
5.5	The hydrogen bonding in crystal lattice of dihydrate NF structure.....	92
5.6	The crystallographic arrangement of water channel in dihydrate NF structure along different unit cell axis.....	94
5.7	IDSC thermograms of hemipentahydrate NF during isothermal dehydration at various $T_{iso}$ .....	99

## FIGURE

5.8	XRPD diffractograms of dehydrated hemipentahydrate NF after isothermal dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	100
5.9	$\alpha$ -t curves of dehydration of hemipentahydrate NF at different $T_{iso}$ .....	102
5.10	SEM photomicrographs of hemipentahydrate NF after complete dehydration at various $T_{iso}$ .....	103
5.11	Comparative activation energy of dehydration derived from model independent solid state kinetic of different stoichiometric NF hydrates.....	104
5.12	IDSC thermograms of trihydrate NF during isothermal dehydration at various $T_{iso}$ .....	105
5.13	IDSC thermograms of trihydrate NF during isothermal dehydration at various $T_{iso}$ .....	106
5.14	XRPD diffractograms of dehydrated trihydrate NF after first step of isothermal dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	109
5.15	XRPD diffractograms of dehydrated pentahydrate NF after first step of isothermal dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	110
5.16	XRPD diffractograms of dehydrated trihydrate NF after complete dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	111
5.17	XRPD diffractograms of dehydrated trihydrate NF after complete dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	112
5.18	SEM photomicrographs of dehydrated trihydrate NF during isothermal dehydration after the first dehydration step with respect to $T_{iso}$ .....	115
5.19	SEM photomicrographs of dehydrated pentahydrate NF during isothermal dehydration after the first dehydration step with respect to $T_{iso}$ .....	116
5.20	SEM photomicrographs of dehydrated trihydrate NF during isothermal dehydration after the complete dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	117
5.21	SEM photomicrographs of dehydrated pentahydrate NF during isothermal dehydration after the complete dehydration with respect to $T_{iso}$ .....	118
5.22	$\alpha$ -t curves during dehydration of trihydrate NF at different $T_{iso}$ .....	119
5.23	$\alpha$ -t curves during dehydration of pentahydrate NF at different $T_{iso}$ .....	119
5.24	The regular non isothermal DSC (NIDSC) thermograms of some NF hydrates at the heating rate of 10 °C /min.....	122



FIGURE

5.25	Model of NIDSC thermogram (X to A) before IDSC thermogram (A to C) of NF hydrate during isothermal dehydration.....	122
5.26	The relationship between stoichiometry and dehydration energy of NF hydrates obtained by different calculation methods.....	124

**LIST OF ABBREVIATIONS**

A	pre exponential or frequency factor
AUC	area under the curve
cm <sup>-1</sup>	the reciprocal of centrimetre
et al.	et alli, and others
E <sub>a</sub>	activation energy
g	gram
HPLC	high performance liquid chromatography
J	joule
k	rate constant
K <sub>chan</sub>	the coefficient of packing
kJ	Kilo joule
kV	Kilo voltage
ln	natural logarithm
α	reacted fraction
mA	milli ampere
mg	milligram
ml	milliliter
min	minute
mol	mole
r <sup>2</sup>	correlation of determination
s	second
T	absolute temperature
UV	ultra violet
W	watt
°C	degree centigrade
°2θ	degree of two theta
μl	microlitre
%RH	percentage relative humidity
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight
%T	percentage transmission
v	wave number