

**DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN
IN DRUG FORMULATION BY COMPLEXATION
WITH METAL ION**

SUNUNTA LOJANAPIWAT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2003**

**ISBN 974-04-3399-5
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การวิเคราะห์ซีโปรฟลอกซาซินในตำรับยาโดยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนโลหะ
(DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN IN DRUG FORMULATION BY COMPLEXATION
WITH METAL ION)

สุนันทา โลจนากิจวัฒน์ 4137814 PYP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : พิสมัย กุลกาญจนาร Ph.D., พรทิพย์ สุภัทรวณิชย์ M.S.

บทคัดย่อ

ซีโปรฟลอกซาซินเป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้กันอย่างกว้างขวางชนิดหนึ่ง มีฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมลบและแกรมบวก ได้ทำการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินและไอออนโลหะ (Al^{3+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} และ Fe^{3+}) ซึ่งได้แก่ค่าพีเอชและอัตราส่วนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับไอออนโลหะ รวมถึงการศึกษาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (stability constants) ผลของไอออนโลหะที่มีต่อการดูดกลืนแสงยูวี-วิสิเบิลและความเข้มข้นในการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์และนำไปพัฒนาวิธีการวิเคราะห์ซีโปรฟลอกซาซินในตำรับยา ความยาวคลื่นที่สูงสุดในการวัดค่าการดูดกลืนแสงยูวี-วิสิเบิลของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Al^{3+} และ Ca^{2+} คือ 277 นาโนเมตร Fe^{2+} และ Fe^{3+} คือ 435 นาโนเมตร Cu^{2+} คือ 686 นาโนเมตร และความยาวคลื่นที่สูงสุดในการกระตุ้นและเปล่งแสงสำหรับการวัดความเข้มข้นในการเรืองแสงคือ 277 และ 446 นาโนเมตรตามลำดับ จากการศึกษาพบว่า ค่าพีเอชที่เหมาะสมในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินและไอออนโลหะทั้ง 4 ชนิด (ยกเว้น Ca^{2+}) อยู่ในช่วงระหว่างค่าพีเอช 4-6 ซึ่งเป็นช่วงที่ซีโปรฟลอกซาซินอยู่ในรูปแคทไอออนิก ส่วนในกรณีการหาค่าพีเอชที่เหมาะสมของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Ca^{2+} ผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่าไม่มีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Ca^{2+} ขณะที่อัตราส่วนของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Al^{3+} เท่ากับ 1:1 สำหรับ Cu^{2+} เท่ากับ 2:1 และสำหรับ Fe^{2+} และ Fe^{3+} เท่ากับ 3:1 นอกจากนี้ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับไอออนโลหะมีแนวโน้มดังนี้ $Fe^{3+} > Al^{3+} > Cu^{2+} > Fe^{2+}$ และจากการศึกษาผลกระทบของไอออนโลหะที่มีต่อการดูดกลืนแสงยูวี-วิสิเบิลและความเข้มข้นในการเรืองแสง พบว่า Fe^{3+} มีผลทำให้ค่าการดูดกลืนแสงวิสิเบิลของซีโปรฟลอกซาซินเพิ่มขึ้นสูงที่สุด Al^{3+} และ Cu^{2+} มีผลทำให้ค่าการดูดกลืนแสงยูวีและความเข้มข้นในการเรืองแสงเพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้ามค่าการดูดกลืนแสงยูวีและความเข้มข้นในการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์จะลดลง เมื่อซีโปรฟลอกซาซินเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ Fe^{2+} และ Fe^{3+}

การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ซีโปรฟลอกซาซินในตำรับยาโดยวิธีสเปกโตรโฟโตเมตรี ทำโดยอาศัยหลักการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Al^{3+} และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างซีโปรฟลอกซาซินกับ Fe^{3+} ซึ่งพบว่าวิธีแรกมีความสัมพันธ์ระหว่างค่าการดูดกลืนแสงยูวีกับความเข้มข้นในช่วง 1-20 $\mu g/ml$ มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงที่ดี ($r^2 = 0.9998$) ในขณะที่วิธีที่สองอยู่ในช่วง 30-400 $\mu g/ml$ มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงที่ดีเช่นกัน ($r^2 = 0.9999$) วิธีทั้งสองมีความถูกต้อง แม่นยำที่ดี สามารถนำไปใช้ในการวิเคราะห์หาปริมาณซีโปรฟลอกซาซินในตำรับยาได้ และพบว่าวิธีทั้งสองมีค่าการวิเคราะห์ปริมาณซีโปรฟลอกซาซินในยาสำเร็จรูปที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.05$)

DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN IN DRUG FORMULATION BY COMPLEXATION WITH METAL ION.

SUNUNTA LOJANAPIWAT 4137814 PYPP/M

M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISOR : PISAMAI KULKANJANATORN, Ph.D.
(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND NATURAL PRODUCTS),
PORNTIP SUPATARAWANICH, M.S. (PHARMACY).**ABSTRACT**

Ciprofloxacin is an antimicrobial agent with a broad spectrum of activity against a variety of gram-positive and gram-negative bacteria. The complexation of ciprofloxacin with metal ions (Al^{3+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} and Fe^{3+}) were investigated for optimization conditions (pH and ratio), stability constants, effect of metal ions on UV-VIS absorption and fluorescence intensity and development of analytical method for the determination of ciprofloxacin in drug formulations. The maximum absorption wavelengths used in these studies were 277 nm for Al^{3+} and Ca^{2+} , 435 nm for Fe^{2+} and Fe^{3+} and 686 nm for Cu^{2+} . The excitation and emission wavelength for all five metal ions were 277 and 446 nm, respectively. The optimum pH range of ciprofloxacin-metal complexes were 4-6, indicating that ciprofloxacin mainly exists in cationic form. In the case of Ca^{2+} complex, it was concluded that there was no complexation between ciprofloxacin and Ca^{2+} . The stoichiometry of these complexes were 1:1 for Al^{3+} complex, 2:1 for Cu^{2+} complex and 3:1 for Fe^{2+} and Fe^{3+} complexes. The order of the stability constant ($\log K_1$) of ciprofloxacin-metal complexes was $\text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{2+}$. The Fe^{3+} ion had the greatest effect on VIS absorption of ciprofloxacin. The Al^{3+} and Cu^{2+} ions enhanced UV absorption and fluorescence intensity of ciprofloxacin. On the other hand, the UV absorption and fluorescence intensity of ciprofloxacin- Fe^{3+} and Fe^{2+} complexes decreased.

Two simple, inexpensive, precise and accurate spectrophotometric methods for the determination of ciprofloxacin in drug formulations were developed by the complexation with Al^{3+} and Fe^{3+} . The ciprofloxacin- Al^{3+} and Fe^{3+} complex methods obeyed Beer's law over the concentration range of 1-20 and 30-400 $\mu\text{g/ml}$ with correlation coefficient of 0.9998 and 0.9999, respectively. These methods were applied for the determine the presence of ciprofloxacin in tablets and infusions. It was found that there were no statistically significant differences between the ciprofloxacin amounts indicated by both spectrophotometric methods. ($P = 0.05$)

**KEY WORD : CIPROFLOXACIN/ METAL ION/ COMPLEXATION/
SPECTROPHOTOMETRY/ FLUORESCENCE /
STABILITY CONSTANT**

94 P. ISBN 974-04-3399-5