

ニューキノロン系抗菌薬と NSAIDs による drug-drug 塩・共結晶の合成と物性評価

(東工大) ○堀貴昭・関根あき子・植草秀裕

Synthesis and characterization of drug-drug salts and co-crystals with new quinolones and NSAIDs
(Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology) ○ Takaaki Hori, Akiko Sekine, Hidehiro Uekusa

Drug-Drug multicomponent crystals, which are co-crystals or salt crystals containing multiple drug components, are expected to have controlled dissolution characteristics due to differences in crystal structure to mother crystals. In this research, multi-component crystals of diclofenac (DIC), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), and series of new quinolone antibacterial drugs (NQs) were synthesized. X-ray crystal structure determination revealed that DIC and NQs formed a unique layered structure, which was accompanied by π - π interactions and hydrogen bonds in all multi-component crystals. We also examined the relationship between the crystal structures and solubility.

Keywords: new quinolone antibacterial agent; Diclofenac; Drug-Drug Multicomponent crystal; X-ray crystal structure analysis

複数の医薬品成分を含む共結晶・塩結晶である「Drug-Drug 多成分結晶」は、母体結晶との結晶構造の違いにより、溶解特性などの物理的特性制御や効能の相乗効果が期待される。本研究では非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であるジクロフェナク(図1)とニューキノロン系抗菌薬との多成分結晶を作成し、結晶構造と溶解性の理解を目的とした。

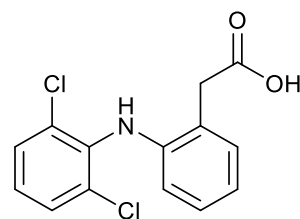


図 1. ジクロフェナク

LAG 法によるスクリーニングの結果、ジクロフェナクは多種

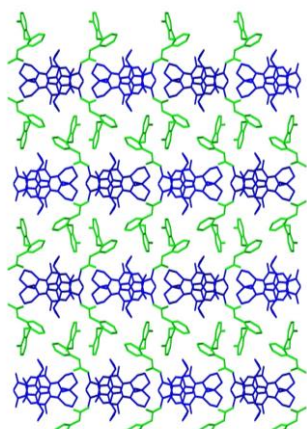


図 2. シプロフロキサシン-ジクロフェナク共結晶のパッキング

のニューキノロン系抗菌薬と多成分結晶を形成した。結晶構造解析の結果、ほとんどの多成分結晶はジクロフェナクのカルボン酸部位を陰イオン、ニューキノロン系抗菌薬のピペラジン末端 N を陽イオンとする塩結晶を形成した。一方、ジクロフェナクとシプロフロキサシンの多成分結晶は(図2)、シプロフロキサシンが双性イオンである共結晶を形成し、層状構造が見られた。シプロフロキサシンの層は $\text{NH}^+\cdots\text{O}^-$ の電荷支持型の強い水素結合によるシート構造を持ち、芳香環構造部分は約 3.5 Å の距離で π - π スタッキングしていた。層間ではジクロフェナクの COOH とシプロフロキサシンの COO^- , $\text{O}=\text{C}$ の間で水素結合が見られた。同様な層状構造はすべてのジクロフェナク-ニューキノロン系抗菌薬多成分結晶で見られ、この構造の特徴が結晶の溶解特性に及ぼす影響について検討した。