

医薬品原薬レボフロキサシンの有機塩結晶作成と結晶構造

(東工大理) ○江田 千秋・関根 あき子・植草 秀裕

Preparation of Organic Salt Crystals and Crystal Structure of the Active Pharmaceutical Ingredient Levofloxacin (Department of Chemistry, School of Science, Tokyo Institute of Technology) ○Chiaki Eda, Akiko Sekine, Hidehiro Uekusa

Salt crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs) changes the crystal structure, altering physical properties such as dissolution rate. Levofloxacin, a new quinolone antibacterial agent with strong antibacterial activity, has been reported to crystallize with carboxylic acid molecules, but there are few reports on its physical properties such as dissolution rate. In this study, we prepared organic salt crystals of levofloxacin, analyzed the crystal structure, measured the initial dissolution rate, and investigated the correlation between the crystal structure and physical properties. The salt formation with 2,6-dihydroxy benzoic acid suppressed the initial dissolution rate by ca. 0.27 times due to stronger Coulombic interaction. Salt crystals with 2,3-dihydroxybenzoic acid showed a 1.6-fold improvement.

Keywords : levofloxacin; multi-component crystal; X-ray crystal structure analysis

医薬品原薬の塩結晶化による結晶構造変化を利用する事で溶出速度などの物性変化が期待される。本研究では抗菌薬レボフロキサシン(図 1)の塩結晶化に注目し安息香酸誘導体塩の結晶構造と初期溶出速度の相関を調べた。二置換安息香酸誘導体 6 種類 (2,3-ジヒドロキシ安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、2,6-ジヒドロキシ安息香酸、3,5-ジヒドロキシ安息香酸、3-アミノ 4-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ 3-ヒドロキシ安息香酸) との塩結晶作成に成功し、塩形成によりカルボン酸から 4-メチルピペラジニル基の末端の窒素原子へのプロトン移動を確認した。原料であるレボフロキサシン半水和物と比べ、作成した有機塩の初期溶出速度は 2,3-ジヒドロキシ安息香酸との塩では約 1.6 倍、2,6-ジヒドロキシ安息香酸との塩では約 0.27 倍であり溶出の制御に成功した。2,6-ジヒドロキシ安息香酸塩には特徴的な静電相互部位が見られた一方、2,3-ジヒドロキシ安息香酸塩では成分

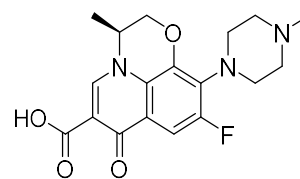


図 1. レボフロキサシン

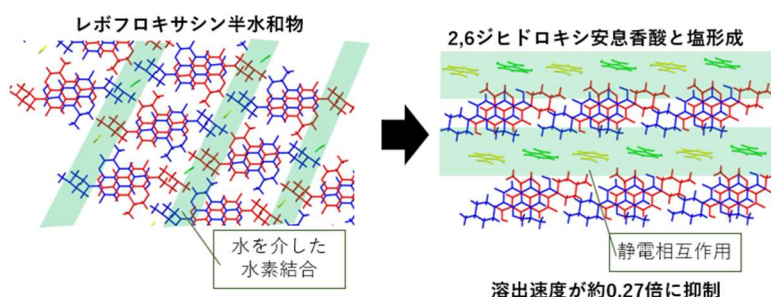


図 2. レボフロキサシ 半水和物と塩の構造

分子間で CH- π 相互作用を形成していた。(図 2) 初期溶出速度が近い塩では類似の相互作用部位がみられた。これらの分子間相互作用の違いにより溶出が変化したと考えている。