(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0019951**

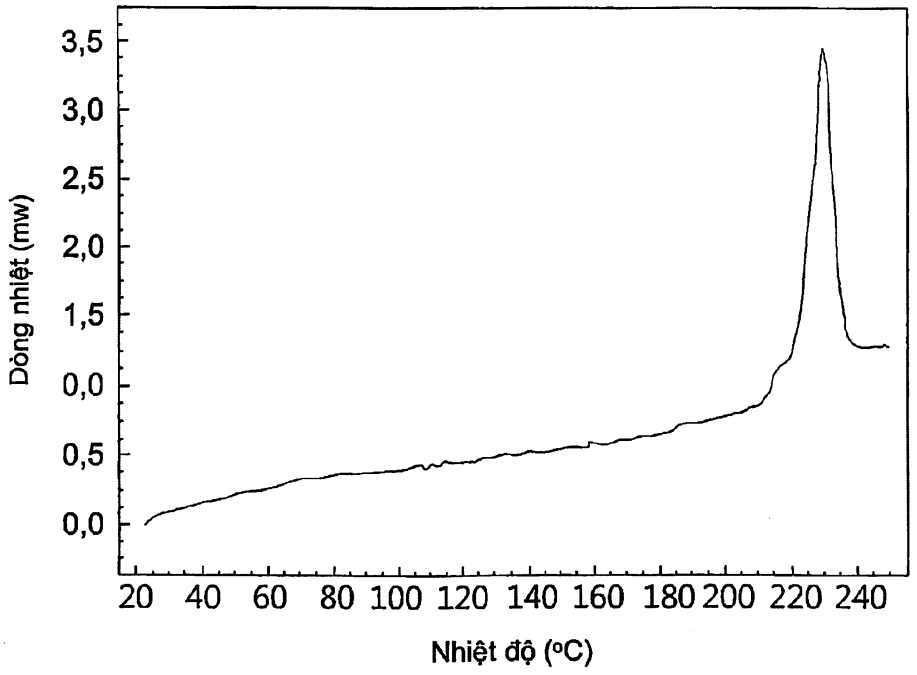
(51)[7] **C07D 477/20**, 477/10, 477/12

(13) **B**

(21) 1-2016-04160
(22) 15.04.2015
(86) PCT/KR2015/003760 15.04.2015
(87) WO2015/167148A1 05.11.2015
(30) 10-2014-0050698 28.04.2014 KR
(45) 25.10.2018 367
(43) 25.01.2017 346
(73) JW PHARMACEUTICAL CORPORATION (KR)
2477, Nambusunhwan-ro, Seocho-gu, Seoul 137-864, Republic of Korea
(72) PYUN, Do-Kyu (KR), O, Kyoung-Jin (KR), LEE, Sang-A (KR), JUNG, Ji-Hyun (KR)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) HỢP CHẤT DORIPENEM DẠNG TINH THỂ, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ SOLVAT CỦA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất doripenem dạng tinh thể, phương pháp điều chế và solvat của hợp chất này, cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, phương pháp điều chế hợp chất này bằng cách sử dụng các dung môi khác nhau, và solvat của hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

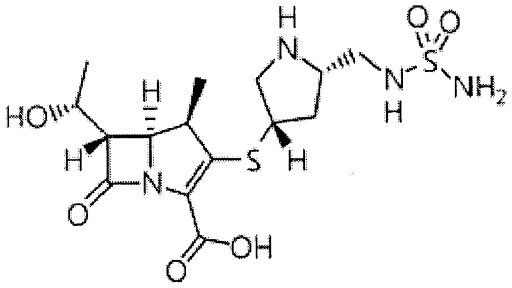
Sáng chế đề cập đến hợp chất doripenem dạng tinh thể, phương pháp điều chế và solvat của hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, solvat của hợp chất này, và phương pháp điều chế hợp chất doripenem dạng tinh thể bằng cách sử dụng các dung môi khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng các thuốc kháng sinh để điều trị bệnh nhiễm khuẩn trên thế giới đã gia tăng đáng kể trong 40 năm qua. Chỉ riêng ở Mỹ đã có hai triệu pao thuốc kháng sinh được sản xuất trong năm 1954, và lượng thuốc này được sản xuất hiện nay là trên 50 triệu pao, từ đó có thể ước tính được mức độ sử dụng thuốc kháng sinh gia tăng. Ngoài ra, theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (Center for Disease Control and Prevention - CDC), mỗi năm có 235 triệu liều thuốc kháng sinh được con người sử dụng.

Doripenem là chất kháng sinh carbapenem có tác dụng đối với phổ rộng vi khuẩn gram-âm và gram-dương, và chất này có tên hóa học là axit ((4R,6S)-6-((R)-1-hydroxyetyl)-4-metyl-7-oxo-3-(((3S,5S)-5-((sulfamoylamino)-metyl)pyrolidin-3-yl)thio)-1-azabixyclo[3.2.0]hep-2-en-2-carboxylic và công thức hóa học 1 dưới đây.

Công thức hóa học 1



Mặc dù doripenem đã được biết ở dạng tinh thể hydrat từ loại I đến V, doripenem hydrat dạng tinh thể loại IV, có bán trên thị trường hiện nay, có độ tan thấp và do đó hỗn dịch của nó cần được pha loãng trước khi sử dụng, điều này là một hạn chế.

Ngoài ra, cần thực hiện quá trình tái kết tinh để làm gia tăng chất lượng của doripenem trong khi điều chế nó. Vì thế, nước được sử dụng làm dung môi để hòa tan doripenem. Khi tính đến hiệu suất, có thể cho thêm một lượng nhỏ nước và điều chỉnh độ

pH hoặc tăng nhiệt độ để hòa tan hoàn toàn doripenem, tuy nhiên quá trình này có thể làm cho độ tinh khiết của doripenem bị giảm đi.

Trong khi đó, patent Hàn Quốc số 10-0472848 bộc lộ phương pháp điều chế doripenem hydrat loại III và IV, và patent Hàn Quốc số 10-0314558 bộc lộ doripenem hydrat loại I và II, trong đó yêu cầu làm tăng độ ổn định được đề cập nhưng các vấn đề liên quan đến việc làm tăng độ tan của doripenem hoặc đơn giản hóa phương pháp điều chế chúng vẫn chưa được giải quyết.

Do đó, cần điều chế doripenem với quy trình đơn giản và hợp chất này cần có độ tan cao và độ ổn định tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các vấn đề nêu trên, mục dích đầu tiên của sáng chế là đề xuất hợp chất doripenem anhydrit, trong đó hợp chất này ở dạng tinh thể anhydrit để làm tăng độ tan và độ ổn định, thay cho hợp chất doripenem hydrat thông thường.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, mà có thể điều chế hợp chất này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ngắn.

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất solvat của hợp chất doripenem.

Để đạt được mục đích trên đây, sáng chế đề xuất hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, bao gồm các bước:

i) hòa tan doripenem trong etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit;

ii) cho dung dịch thu được từ bước i) vào hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra chất kết tủa, cho thêm nước với thể tích nhỏ hơn 15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của metanol hoặc etanol trong hỗn hợp; và

iii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước ii).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, bao gồm các bước:

ii) cho doripenem hydrat loại III hoặc doripenem hydrat loại IV vào dung môi bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, hỗn hợp chứa metanol và nước, và hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra chất kết tủa, cho thêm nước với thể tích nhỏ hơn 15%

nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc hỗn hợp chứa etanol và nước; và

ii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước i).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, bao gồm các bước:

i) cho doripenem dạng vô định hình vào metanol hoặc etanol để tạo ra chất kết tủa; và

ii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước i).

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, bao gồm các bước:

i) hòa tan doripenem trong ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl-2-pyrolidon (NMP), dimetylformamit (DMF) và dimetylaxetamit (DMAC);

ii) cho dung dịch thu được từ bước i) vào hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ để tạo ra chất kết tủa; và

iii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước ii).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất solvat của hợp chất doripenem, khác biệt ở chỗ, dung môi được sử dụng để hòa tan là etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện đồ thị nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction - XRD) của dimetyl sulfoxit solvat của doripenem của ví dụ 1 theo sáng chế;

Fig.2 thể hiện đồ thị XRD của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế;

Fig.3 thể hiện đồ thị XRD của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI thu được từ ví dụ 3 theo sáng chế và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9;

Fig.4 thể hiện đồ thị XRD của doripenem từ loại I đến loại V của các Ví dụ so sánh từ 6 đến 10;

Fig.5 thể hiện nhiệt đồ phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế;

Fig.6 thể hiện nhiệt đồ DSC của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9;

Fig.7 thể hiện đồ thị phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế;

Fig.8 thể hiện đồ thị TGA của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9;

Fig.9 là ảnh chụp thể hiện độ tan của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9;

Fig.10 thể hiện đồ thị XRD của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 theo sáng chế; và

Fig.11 thể hiện đồ thị DSC của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề xuất hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI và doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII. Các tác giả sáng chế đã điều chế được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể có độ tan tăng lên đáng kể so với các dạng tinh thể thông thường.

Hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI là tinh thể có các đỉnh quan trọng ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng 11,00±0,2, 12,55±0,2, 15,05±0,2, 16,18±0,2, 17,81±0,2, 18,83±0,2, 19,35±0,2, 21,56±0,2, 25,02±0,2 và 30,35±0,2° trên đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRD) và có các giá trị XRD được thể hiện trên Fig.2.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII là tinh thể có các đỉnh quan trọng ở góc nhiễu xạ (2θ) bằng 9,7±0,2, 12,7±0,2, 14,7±0,2, 15,4±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 20,1±0,2, 21,3±0,2, 23,0±0,2, 24,3±0,2, 27,5±0,2, 30,5±0,2, 31,1±0,2 và 36,8±0,2° trên đồ thị nhiễu xạ bột tia X và khác biệt ở các giá trị XRD được thể hiện trên Fig.10.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI có giá trị đỉnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200 đến 220°C trên đồ thị DSC và khác biệt ở các giá trị DSC được thể hiện trên Fig.5.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII có giá trị đỉnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200 đến 220°C trên đồ thị DSC và khác biệt ở các giá trị DSC được thể hiện trên Fig.11.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI có hàm lượng nước

nhỏ hơn 2% và khác biệt ở độ tan nằm trong khoảng từ 55 đến 65 mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII có hàm lượng nước nhỏ hơn 2% và khác biệt ở độ tan nằm trong khoảng từ 30 đến 35 mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

Tốt hơn, nếu hàm lượng nước của doripenem anhydrit dạng tinh thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1%.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI và phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII, có thể điều chế hợp chất này ở nhiệt độ trong phòng, tạo thuận lợi cho việc điều chế chúng, và có thể điều chế chúng trong thời gian ngắn do sử dụng nhiều loại dung môi. Loại dung môi được sử dụng có thể thay đổi tùy theo chất ban đầu của doripenem anhydrit dạng tinh thể, và phương pháp điều chế nó được điều chỉnh thích hợp theo sáng chế.

Phần dưới đây mô tả phương pháp điều chế hợp chất doripenem loại VI bằng cách sử dụng phương pháp theo ba phương án của sáng chế.

Trong phương pháp điều chế theo phương án thứ nhất, không có giới hạn cụ thể về hợp chất doripenem được sử dụng làm chất ban đầu material, nhưng tốt hơn nếu là hợp chất doripenem dạng vô định hình hoặc dimetyl sulfoxit solvat của doripenem, và phương pháp điều chế nó bao gồm các bước sau:

i) hòa tan doripenem trong etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit;

ii) cho dung dịch thu được từ bước i) vào hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra chất kết tủa, cho thêm nước với thể tích nhỏ hơn 15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của metanol hoặc etanol trong hỗn hợp; và

iii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước ii) để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Trong phương pháp này, doripenem dùng làm chất ban đầu được hòa tan trong etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit, và cho hỗn hợp tạo thành vào dung dịch hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc dung dịch hỗn hợp chứa etanol và nước, nhờ đó tạo ra chất kết tủa, sau đó chất này được để yên để thu được doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Ngoài ra, nước trong bước ii) không được dùng làm dung môi và có tác dụng tạo ra tinh thể của doripenem đã hòa tan. Nước cần được thêm vào với thể tích nhỏ hơn 15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của metanol hoặc etanol trong dung dịch hỗn hợp.

Nếu thể tích nước bằng 15% hoặc cao hơn, doripenem anhydrit dạng tinh thể không được tạo ra mà có thể tạo ra doripenem loại III .

Trong bước ii), chất kết tủa tạo thành được để yên và thời gian để yên nằm trong khoảng từ 2 đến 4 giờ.

Trong bước iii), chất kết tủa đã để yên được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C để tạo ra hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Phương pháp điều chế theo phương án thứ hai sử dụng doripenem loại III hoặc doripenem loại IV làm chất ban đầu, và phương pháp điều chế nó bao gồm các bước sau:

i) cho doripenem hydrat loại III hoặc doripenem hydrat loại IV vào dung môi bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, hỗn hợp chứa metanol và nước, và hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra chất kết tủa, nước được thêm vào với thể tích nhỏ hơn 15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc hỗn hợp chứa etanol và nước; và

ii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước i) để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Khi doripenem hydrat loại III hoặc doripenem hydrat loại IV được dùng làm chất ban đầu, dung môi có thể bao gồm dung dịch bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, hỗn hợp chứa metanol và nước, và hỗn hợp chứa etanol và nước. Khi hỗn hợp trên đây được dùng làm dung môi, nước được thêm vào với thể tích nhỏ hơn 15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của hỗn hợp này. Nếu thể tích nước thêm vào bằng 15% hoặc cao hơn, doripenem III hoặc IV có thể vẫn còn.

Trong bước i), thời gian khuấy được điều chỉnh đến 2 giờ hoặc lâu hơn. Sau khi kết thúc quá trình khuấy, bước ii) được thực hiện theo cách trong đó chất kết tủa được lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, và được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Phương pháp điều chế theo phương án thứ ba sử dụng doripenem dạng vô định hình làm chất ban đầu, và bao gồm các bước sau:

i) cho doripenem dạng vô định hình vào metanol hoặc etanol để tạo ra chất kết tủa; và

ii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước i) để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Khi doripenem dạng vô định hình được dùng làm chất ban đầu, metanol hoặc

etanol có thể được dùng làm dung môi.

Trong bước i), thời gian khuấy được điều chỉnh đến 2 giờ hoặc lâu hơn. Sau khi kết thúc quá trình khuấy, bước ii) được thực hiện theo cách trong đó chất kết tủa được lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Ngoài ra, phương pháp điều chế doripenem loại VII được mô tả dưới đây.

Trong phương pháp này, không có giới hạn cụ thể về dạng doripenem được dùng làm chất ban đầu, nhưng doripenem dạng vô định hình hoặc dimetyl sulfoxit solvat của doripenem có thể được ưu tiên sử dụng, và phương pháp điều chế nó bao gồm các bước sau:

i) hòa tan doripenem trong ít nhất một dung môi trong số N-metyl-2-pyrolidon (NMP), dimetylformamit (DMF) và dimetylaxetamit (DMAC);

ii) cho dung dịch thu được từ bước i) vào hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ để tạo ra chất kết tủa; và

iii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước ii) để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Trong phương pháp này, doripenem dùng làm chất ban đầu được hòa tan trong ít nhất một dung môi trong số N-metyl-2-pyrolidon (NMP), dimetylformamit (DMF) và dimetylaxetamit (DMAC), và được cho thêm dung dịch hỗn hợp chứa nước và dung môi hữu cơ để tạo ra chất kết tủa, sau đó chất kết tủa này được để yên để thu được hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Ngoài ra, nước trong bước ii) không phải là dung môi và có tác dụng tạo ra tinh thể của doripenem đã hòa tan.

Trong bước ii), chất kết tủa tạo thành được để yên, và thời gian để yên nằm trong khoảng từ 2 đến 4 giờ.

Trong bước iii), chất kết tủa đã để yên được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 50°C để tạo ra hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể.

Tất cả bốn phương pháp nêu trên đây có thể được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng, và hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể (loại VI) điều chế được có độ tan nằm trong khoảng từ 55 đến 65 mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, và hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể (loại VII) điều chế được có độ tan nằm trong khoảng từ 30 đến 35 mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

Doripenem hydrat loại IV thông thường được sử dụng theo cách trong đó 10ml nước muối được cho vào lọ nhỏ chứa doripenem loại IV để tạo ra hỗn dịch, sau đó hỗn dịch này được hòa tan hoàn toàn trong 100ml nước muối bằng cách sử dụng bơm tiêm. Doripenem hydrat loại IV thông thường có độ tan thấp, và do đó doripenem không hòa tan vẫn còn lại trong lọ. Do đó, khi doripenem này được sử dụng cho bệnh nhân, không thể sử dụng liều cố định của nó.

Tuy nhiên, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI và VII theo sáng chế có độ tan cao và được hòa tan hoàn tan trong dung dịch mà không còn lại lượng bất kỳ, và do đó vấn đề nêu trên có thể được khắc phục.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất solvat của doripenem, khác biệt ở chỗ, dung môi được sử dụng để hòa tan là etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit.

Solvat của doripenem có thể được điều chế theo cách trong đó doripenem được hòa tan trong etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit, cho thêm lượng nước nhỏ vào, làm lạnh, khuấy, rửa và làm khô. Không có giới hạn cụ thể về chất ban đầu của doripenem được dùng để điều chế solvat của doripenem.

Ngoài ra, dimetyl sulfoxit solvat của doripenem có các đỉnh quan trọng ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng 5,5, 11,0, 11,7, 15,1, 15,6, 18,4, 21,4, 22,2, 23,8, 24,6, 29,8, 30,6, 31,6, 32,4, 35,0, và 35,3 trên đồ thị nhiễu xạ bột XRD (Fig.1).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau đây, mà được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế, và rõ ràng là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện được các cải biến và thay đổi tương đương đối với các ví dụ này.

Điều chế solvat của hợp chất doripenem

Ví dụ 1

Hòa tan 1g hợp chất doripenem trong 5ml dimetyl sulfoxit. Cho thêm 4ml nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C vào. Sau đó, làm lạnh dung dịch tạo thành đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, khuấy trong thời gian từ 2 đến 3 giờ, lọc, rửa bằng axeton, và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời gian 15 giờ để thu được 850mg dimetyl sulfoxit solvat của doripenem. Solvat này được đo nhờ đồ thị nhiễu xạ tia X (XRD) để quan sát các tinh thể, và các đỉnh chính (ở góc 2θ) bằng

5,5, 11,0, 11,7, 15,1, 15,6, 18,4, 21,4, 22,2, 23,8, 24,6, 29,8, 30,6, 31,6, 32,4, 35,0 và 35,3 (Fig.1).

Phương pháp điều chế 1. Điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể

Ví dụ 2

Hòa tan 200mg hợp chất doripenem dạng vô định hình trong 1ml dimetyl sulfoxit, cho thêm 0,6ml nước và 6ml etanol vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa. Lọc chất kết tủa tạo thành và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 170mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 3

Hòa tan 200mg hợp chất doripenem dạng vô định hình trong 1ml dimetyl sulfoxit, cho thêm 0,3ml nước và 6ml etanol vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa. Lọc chất kết tủa tạo thành và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 140mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 4

Hòa tan 200mg hợp chất doripenem dạng vô định hình trong 1ml dimetyl sulfoxit, cho thêm 0,06ml nước và 6ml etanol vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa. Lọc chất kết tủa tạo thành và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 100mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 5

Hòa tan 1g solvat thu được trong ví dụ 1 trong 3ml NMP, cho thêm nhỏ giọt dung dịch nước axeton (4,2ml H_2O và 12ml axeton) vào, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ, lọc, rửa bằng axeton và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời gian 2 giờ để thu được 698mg hợp chất doripenem anhydrit loại VII.

Ví dụ 6

Hòa tan 1g solvat thu được trong ví dụ 1 trong 3ml DMF, cho thêm nhỏ giọt dung dịch nước axeton (4,2ml H_2O và 12ml axeton) vào, khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ, lọc, rửa bằng axeton, và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời

gian 2 giờ để thu được 690mg hợp chất doripenem anhydrit loại VII.

Ví dụ 7

Hòa tan 1g solvat thu được trong ví dụ 1 trong 3ml DMAC, cho thêm nhỏ giọt dung dịch nước axeton (4,2ml H_2O và 12ml axeton) vào và khuấy hỗn hợp trong thời gian 1 giờ, lọc, rửa bằng axeton, và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong 2 giờ để thu được 690mg hợp chất doripenem anhydrit loại VII.

Ví dụ so sánh 1

Hòa tan hợp chất 200mg doripenem dạng vô định hình trong 1ml dimetyl sulfoxit, cho thêm 1,2ml nước và 6ml etanol vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa. Lọc chất kết tủa tạo thành và làm khô ở nhiệt độ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 140mg hợp chất doripenem loại III.

Ví dụ so sánh 2

Hòa tan 200mg hợp chất doripenem dạng vô định hình trong 1ml dimetyl sulfoxit, cho thêm 0,9ml nước và 6ml etanol vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa. Lọc chất kết tủa tạo thành và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 120mg hợp chất doripenem loại IV.

Phương pháp điều chế 2. Điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể bằng cách sử dụng doripenem hydrat loại IV

Ví dụ 8

Thêm 1g doripenem loại IV vào 28,5ml metanol và 1,5ml nước và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 833mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 9

Thêm 1g hợp chất doripenem loại IV vào 27ml metanol và 1,5ml nước và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 843mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 10

Thêm 1g hợp chất doripenem loại IV vào 30ml metanol và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C trong thời gian 15 giờ để thu được 875mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ so sánh 3

Thêm 1g hợp chất doripenem loại IV vào 25,5ml metanol và 4,5ml nước và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 850mg hợp chất doripenem loại IV.

Phương pháp điều chế 3. Điều chế doripenem anhydrit dạng tinh thể bằng cách sử dụng doripenem dạng vô định hình

Ví dụ 11

Thêm 1g hợp chất doripenem dạng vô định hình vào 30ml metanol và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C trong thời gian 15 giờ để thu được 847mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 12

Thêm 1g hợp chất doripenem dạng vô định hình vào 30ml etanol và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 35°C trong thời gian 15 giờ để thu được 850mg hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ 13

Trong số 50g hợp chất doripenem dạng vô định hình, hòa tan 5g hợp chất này trong 25ml dimetyl sulfoxit (DMSO), cho thêm nhỏ giọt dung dịch này vào 1 lít etanol 96% và khuấy trong thời gian 3 giờ, hòa tan 45g còn lại của hợp chất này trong 225ml dimetyl sulfoxit (DMSO), cho tiếp tục thêm nhỏ giọt dung dịch này vào etanol, khuấy trong 1 giờ, lọc, rửa bằng axeton, và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 3 giờ để thu được 40g doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI.

Ví dụ so sánh 4

Thêm 0,3g hợp chất doripenem dạng vô định hình vào 6ml rượu isopropylic và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 223mg hợp chất doripenem dạng vô định hình.

Ví dụ so sánh 5

Thêm 0,3g hợp chất doripenem dạng vô định hình vào 6ml propanol và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ để tạo ra chất kết tủa, sau đó lọc chất kết tủa và rửa bằng axeton. Làm khô chất kết tủa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C trong thời gian 15 giờ để thu được 274mg hợp chất doripenem dạng vô định hình.

Ví dụ so sánh 6. hợp chất doripenem loại I

Hợp chất doripenem loại I như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO1995-029913 được sử dụng.

Ví dụ so sánh 7. hợp chất doripenem loại II

Hợp chất doripenem loại II như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO1995-029913 được sử dụng.

Ví dụ so sánh 8. hợp chất doripenem loại III

Hợp chất doripenem loại III như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2001-072750 được sử dụng.

Ví dụ so sánh 9. hợp chất doripenem loại IV

Hợp chất doripenem loại IV như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2001-072750 được sử dụng.

Ví dụ so sánh 10. hợp chất doripenem loại V

Hợp chất doripenem loại V như được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2008-006298 được sử dụng.

Ví dụ thử nghiệm 1. phân tích hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể

1-1. Nhiễu xạ tia X (XRD)

Để phân tích solvat và các hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI và

VII theo sáng chế, tiến hành phương pháp XRD. Bảng 1 dưới đây thể hiện các đỉnh của anhydrit solvat dạng tinh thể thu được trong ví dụ 1 (Fig.1), các đỉnh của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI thu được trong ví dụ 3 (Fig.2), các đỉnh của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII thu được trong ví dụ 7 (Fig.10) và các đỉnh của doripenem hydrat từ loại I đến loại V nêu trong các ví dụ so sánh từ 6 đến 10 (Fig.4).

Bảng 1

Dạng tinh thể	2θ
Ví dụ so sánh 6 (Loại I)	7,32, 14,72, 18,62, 20,42, 21,1, 22,18, 23,88, 29,76
Ví dụ so sánh 7 (Loại II)	6,06, 12,2, 14,56, 17,0, 18,38, 20,68, 24,38, 24,60, 25,88, 30,12
Ví dụ so sánh 8 (Loại III)	6,78, 6,96, 15,74, 17,92, 21,16, 23,56, 25,80
Ví dụ so sánh 9 (Loại IV)	10,95, 13,12, 15,03, 15,95, 16,64, 18,14, 18,99, 19,71, 20,66, 21,12, 22,22, 23,40, 23,96, 26,13, 27,05, 27,51, 28,29, 29,02, 31,73, 33,45
Ví dụ so sánh 10 (Loại V)	6,46, 15,27, 16,41, 17,49, 20,72, 23,05, 25,38
Ví dụ 3 (Loại VI)	11,00, 12,55, 15,05, 16,18, 17,81, 18,83, 19,35, 21,56, 25,02, 30,35
Ví dụ 7 (Loại VII)	9,7, 12,7, 14,7, 15,4, 16,7, 17,8, 20,1, 21,3, 23,0, 24,3, 27,5, 30,5, 31,1, 36,8

Khi so sánh kết quả trên đồ thị XRD của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 và doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3, đã phát hiện được rằng giá trị góc 2θ và cường độ của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3, khi được xác định, khác biệt đáng kể với giá trị góc 2θ và cường độ của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9, từ đó có thể khẳng định kết quả của hợp chất doripenem dạng tinh thể (Fig.3).

Ngoài ra, dựa trên kết quả XRD của doripenem anhydrit dạng tinh thể (loại VII) của ví dụ 7, đã phát hiện được rằng giá trị góc 2θ và cường độ của doripenem anhydrit dạng tinh thể (loại VII) của ví dụ 7, khi được xác định, khác biệt đáng kể với giá trị góc 2θ và cường độ của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9, từ đó có thể khẳng định kết quả của hợp chất doripenem dạng tinh thể.

1-2. Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC)

Khi phân tích doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế và doripenem loại IV thông thường bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry: DSC), nhiệt độ phân hủy của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI cao hơn nhiệt độ phân hủy của doripenem loại IV (Fig.6). Do đó, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI theo sáng chế có độ ổn định ở nhiệt độ cao tốt hơn so với doripenem hydrat loại IV.

Ngoài ra, nhiệt độ phân hủy của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 theo sáng chế cao hơn nhiệt độ phân hủy của doripenem hydrat loại IV (Fig.11). Do đó, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII theo sáng chế có độ ổn định ở nhiệt độ cao tốt hơn so với doripenem hydrat loại IV.

1-3. Xác định hàm lượng nước

Xác định hàm lượng nước của các hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể của ví dụ 3 và 7 theo sáng chế và doripenem hydrat loại IV của ví dụ so sánh 9. Các kết quả được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Dạng tinh thể	Hàm lượng nước
Ví dụ 3 (loại VI)	0 đến 2%
Ví dụ 7 (loại VII)	0 đến 2%
Ví dụ so sánh 9 (loại IV)	4 đến 5%

Dựa trên kết quả của TGA, tỷ lệ tổn hao của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 là khoảng 4,8% (Fig.8) và tỷ lệ tổn hao của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế là khoảng 0,46% (Fig.7). Điều này có nghĩa là hợp chất doripenem dạng tinh thể điều chế được theo phương pháp của sáng chế là anhydrit. Ngoài ra, xác định hàm lượng nước của doripenem anhydrit dạng tinh thể theo sáng chế và giá trị thu được là nhỏ hơn khoảng 2%.

Ví dụ thử nghiệm 2. xác định độ tan và độ ổn định của doripenem anhydrit dạng tinh thể

Độ tan của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế được xác định và so sánh với độ tan của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9.

Cho 50mg của mỗi hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 vào nước cho đến khi doripenem được hòa tan

hoàn toàn và xác định độ tan của chúng. Trong khi đó, cho 10ml nước vào hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 cho đến khi doripenem được hòa tan hoàn toàn, và xác định độ tan của chúng. Theo đó, xác định độ tan của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 và giá trị thu được nằm trong khoảng từ 55 đến 65 mg/ml ở nhiệt độ 22°C và xác định độ tan của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 và giá trị thu được bằng 20 mg/ml ở nhiệt độ 22°C.

Do đó, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI theo sáng chế được khẳng định là có độ tan cao đáng kể so với độ tan của doripenem loại IV thông thường.

Ngoài ra, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI theo sáng chế và doripenem loại IV được để yên ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 tuần, và độ tinh khiết của chúng được xác định để đánh giá độ ổn định. Các kết quả được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Khoảng thời gian	Ví dụ 3 (Doripenem anhydrit dạng tinh thể)	Ví dụ so sánh 9 (doripenem loại IV)
	Độ tinh khiết (%)	Độ tinh khiết (%)
Ban đầu	99,6	99,8
1 tuần	99,4	99,0
2 tuần	98,8	98,2
3 tuần	98,7	97,3

Theo thời gian, độ tinh khiết của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VI của ví dụ 3 theo sáng chế chỉ giảm ít hơn 1% trong khi độ tinh khiết của doripenem loại IV giảm đi 2,56%.

Qua các thử nghiệm trên đây, doripenem anhydrit loại VI theo sáng chế được phát hiện là có độ ổn định tốt hơn so với doripenem thông thường.

Độ tan của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 được xác định theo cách tương tự như cách trên đây và giá trị độ tan thu được nằm trong khoảng từ 30 đến 35 mg/ml.

Ngoài ra, doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 theo sáng chế và doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 được để yên ở nhiệt độ 60±5°C trong 3 tuần, và độ tinh khiết của chúng được xác định để đánh giá độ ổn định. Các kết quả được thể hiện

trong bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

Khoảng thời gian	Ví dụ 7 (anhydrit loại VII)	Ví dụ so sánh 9 (hydrat loại IV)
	Lượng tạp chất tối đa (%)	Lượng tạp chất tối đa (%)
Ban đầu	0,06	0,06
1 tuần	0,08	0,08
2 tuần	0,08	0,23
3 tuần	0,08	0,28

Theo thời gian, lượng tạp chất tối đa của doripenem anhydrit dạng tinh thể loại VII của ví dụ 7 theo sáng chế tăng lên chỉ 0,02%, trong khi lượng này của doripenem loại IV của ví dụ so sánh 9 tăng lên 0,22%.

Qua thử nghiệm trên đây, doripenem anhydrit loại VII theo sáng chế được phát hiện là có độ ổn định tốt hơn so với doripenem thông thường.

Như thấy rõ từ các ví dụ thử nghiệm trên đây, hợp chất doripenem dạng tinh thể theo sáng chế được khẳng định là ở dạng anhydrit và được phát hiện là có độ tan cao và độ ổn định rất tốt.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, phương pháp điều chế hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể cho phép điều chế hợp chất này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian ngắn mà không cần lọc ở nhiệt độ cao hoặc thay đổi mạnh độ pH.

Ngoài ra, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể, được đề xuất lần đầu tiên theo sáng chế, có độ tan cao. Do đó, khi hợp chất doripenem được sử dụng *in vivo*, doripenem anhydrit dạng tinh thể theo sáng chế có thể được hòa tan hoàn toàn, và do đó có thể sử dụng liều cố định của nó, không giống với các phương pháp thông thường trong đó doripenem hydrat dạng tinh thể được pha loãng và được sử dụng ở dạng hỗn dịch.

Ngoài ra, theo sáng chế, hợp chất doripenem anhydrit dạng tinh thể có thể có độ ổn định cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất doripenem dạng tinh thể, đặc trưng ở chỗ, có các trị số đỉnh ở góc nhiễu xạ bằng 11,00±0,2, 12,55±0,2, 15,05±0,2, 16,18±0,2, 17,81±0,2, 18,83±0,2, 19,35±0,2, 21,56±0,2, 25,02±0,2 và 30,35±0,2° trên đồ thị nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction - XRD).

2. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số XRD được thể hiện trên Fig.2.

3. Hợp chất doripenem dạng tinh thể, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có các trị số đỉnh ở góc nhiễu xạ bằng 9,7±0,2, 12,7±0,2, 14,7±0,2, 15,4±0,2, 16,7±0,2, 17,8±0,2, 20,1±0,2, 21,3±0,2, 23,0±0,2, 24,3±0,2, 27,5±0,2, 30,5±0,2, 31,1±0,2, và 36,8±0,2° trên đồ thị XRD.

4. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 3, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số XRD được thể hiện trên Fig.10.

5. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số đỉnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200 đến 240°C trên đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC).

6. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 5, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số DSC được thể hiện trên Fig.5.

7. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 3, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số đỉnh ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 200 đến 240°C trên đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC).

8. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có hàm lượng nước nhỏ hơn 2%.

9. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có độ tan nằm trong khoảng từ 55 đến 65mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

10. Phương pháp điều chế hợp chất doripenem dạng tinh thể, bao gồm các bước:

i) hòa tan doripenem trong etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit;

ii) cho dung dịch thu được từ bước i) vào hỗn hợp chứa metanol và nước hoặc hỗn hợp chứa etanol và nước để tạo ra chất kết tủa, cho thêm nước với thể tích nhỏ hơn

15% nhưng lớn hơn 0% so với tổng thể tích của metanol hoặc etanol trong hỗn hợp; và

iii) lọc và làm khô chất kết tủa tạo thành trong bước ii).

11. Etylen glycol hoặc dimetyl sulfoxit solvat của doripenem.

12. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 7, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có trị số DSC được thể hiện trên Fig.11.

13. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 3, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có hàm lượng nước nhỏ hơn 2%.

14. Hợp chất doripenem dạng tinh thể theo điểm 3, trong đó hợp chất này, đặc trưng ở chỗ, có độ tan nằm trong khoảng từ 30 đến 35 mg/ml ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C.

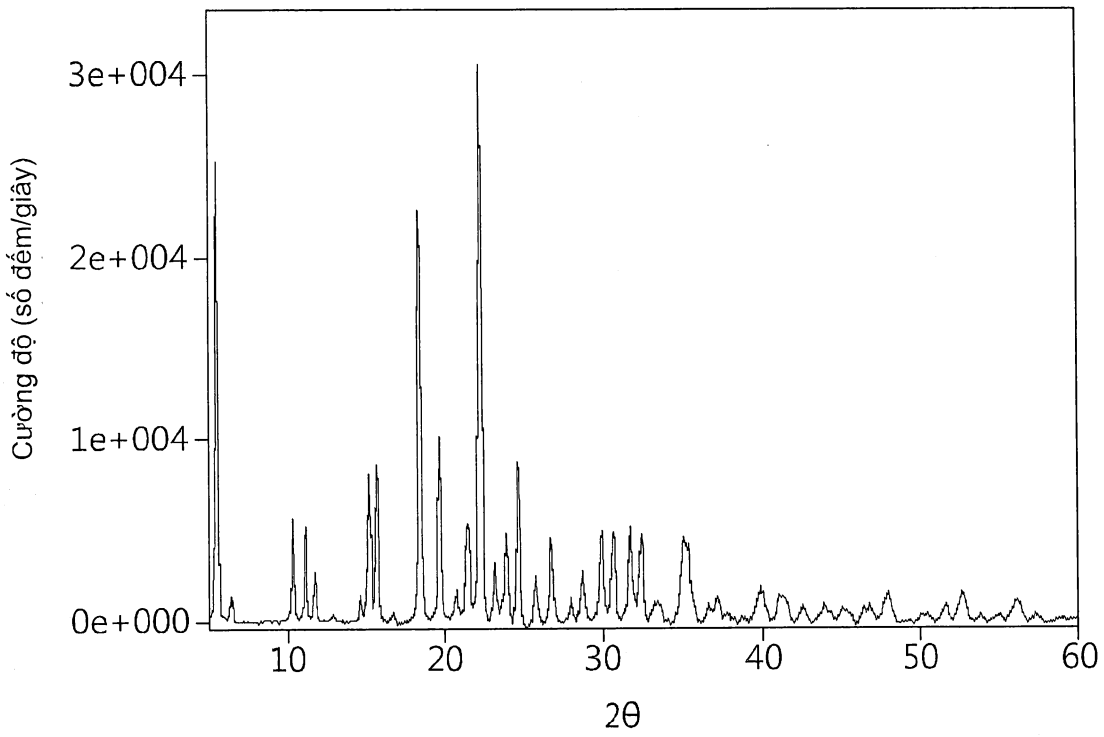

3e+004
2e+004
1e+004
0e+000
Cường độ (số đếm/giây)
10
20
30
40
50
60
2θ

FIG. 1

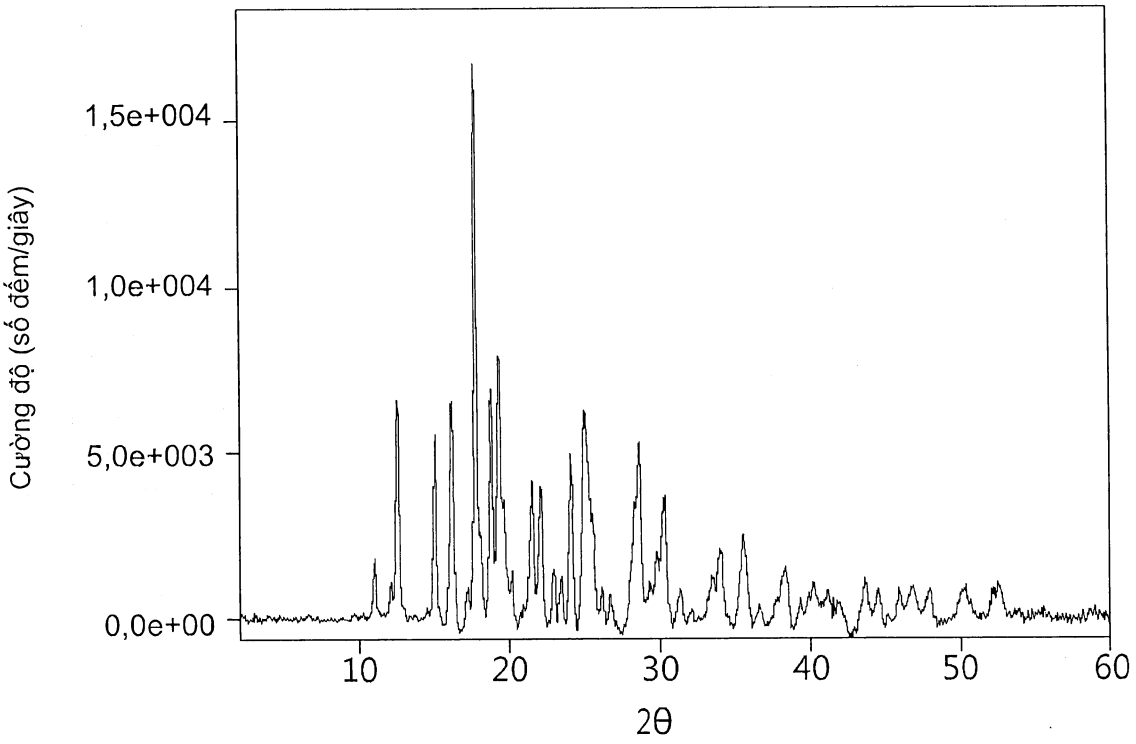

1,5e+004
1,0e+004
5,0e+003
0,0e+00
Cường độ (số đếm/giây)
10
20
30
40
50
60
2θ

FIG. 2

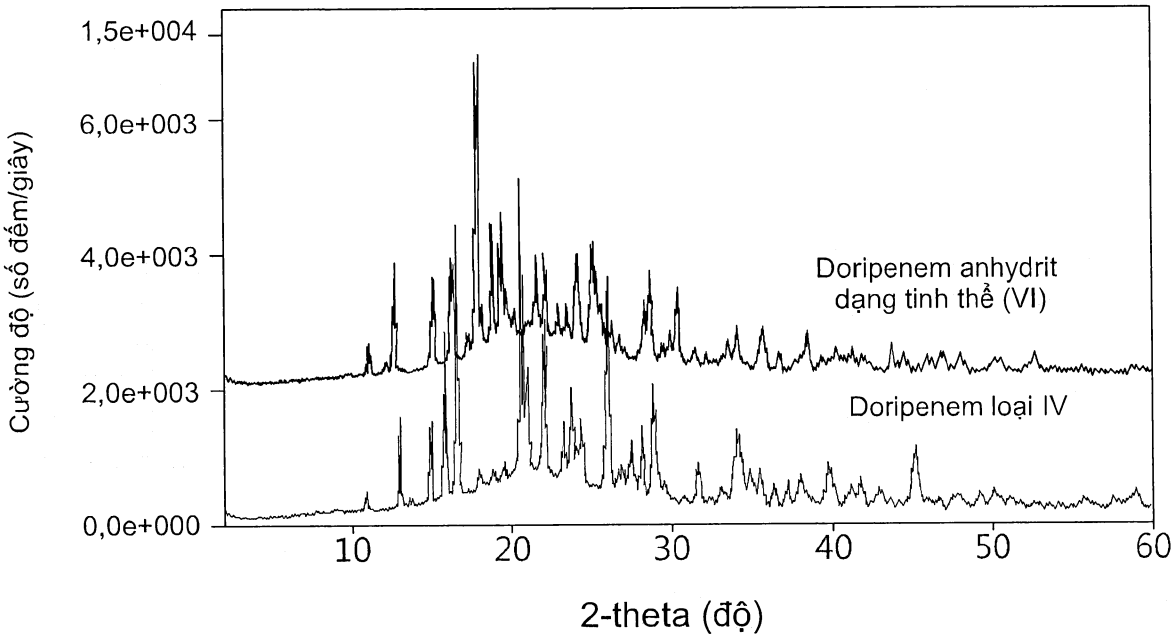

1,5e+004
6,0e+003
4,0e+003
2,0e+003
0,0e+000
Cường độ (số đếm/giây)
10
20
30
40
50
60
2-theta (độ)
Doripenem anhydrit
dạng tinh thể (VI)
Doripenem loại IV

FIG. 3

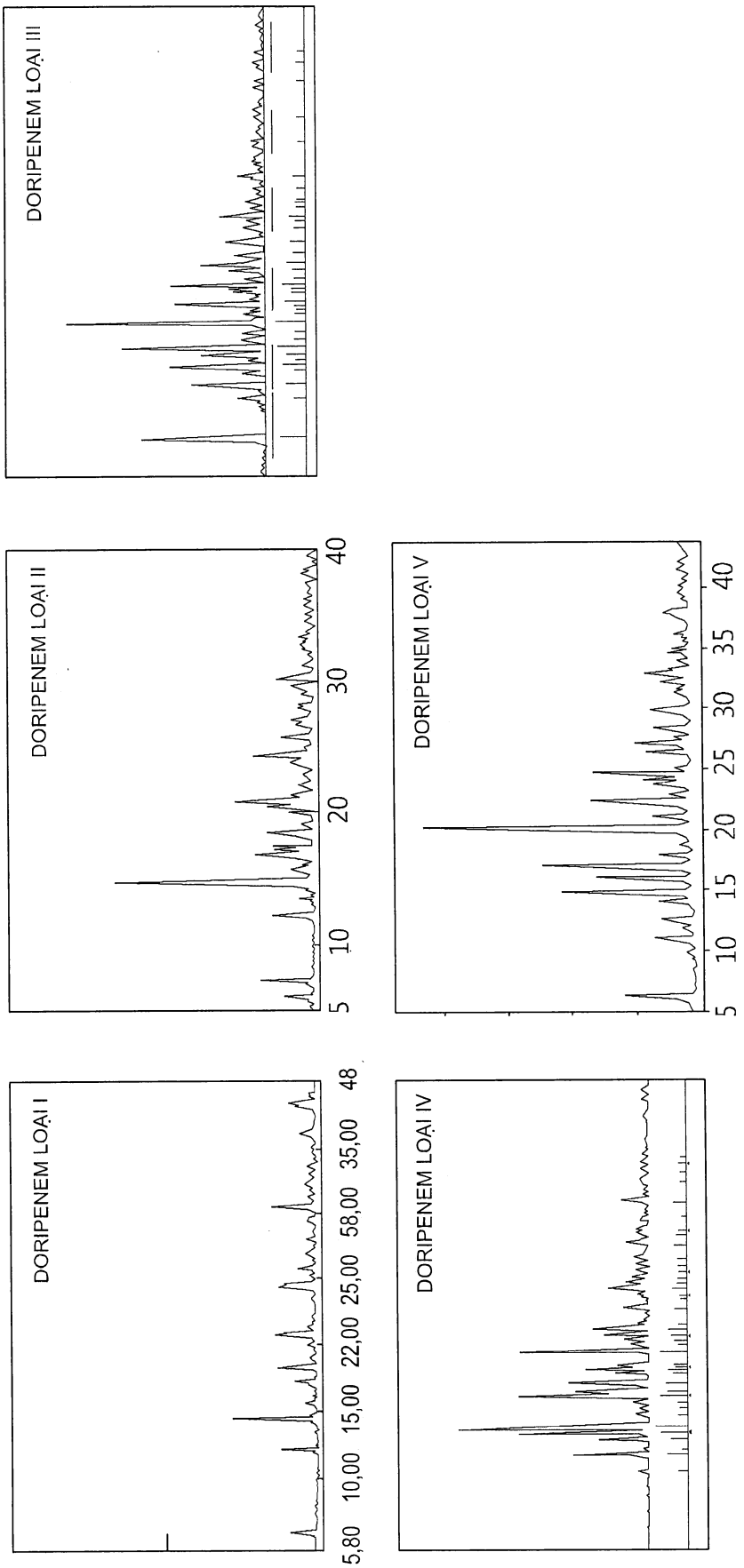

DORIPENEM LOAI I
5,80 10,00 15,00 22,00 25,00 58,00 35,00 48
DORIPENEM LOAI II
5 10 20 30 40
DORIPENEM LOAI III
DORIPENEM LOAI IV
DORIPENEM LOAI V
5 10 15 20 25 30 35 40

FIG. 4

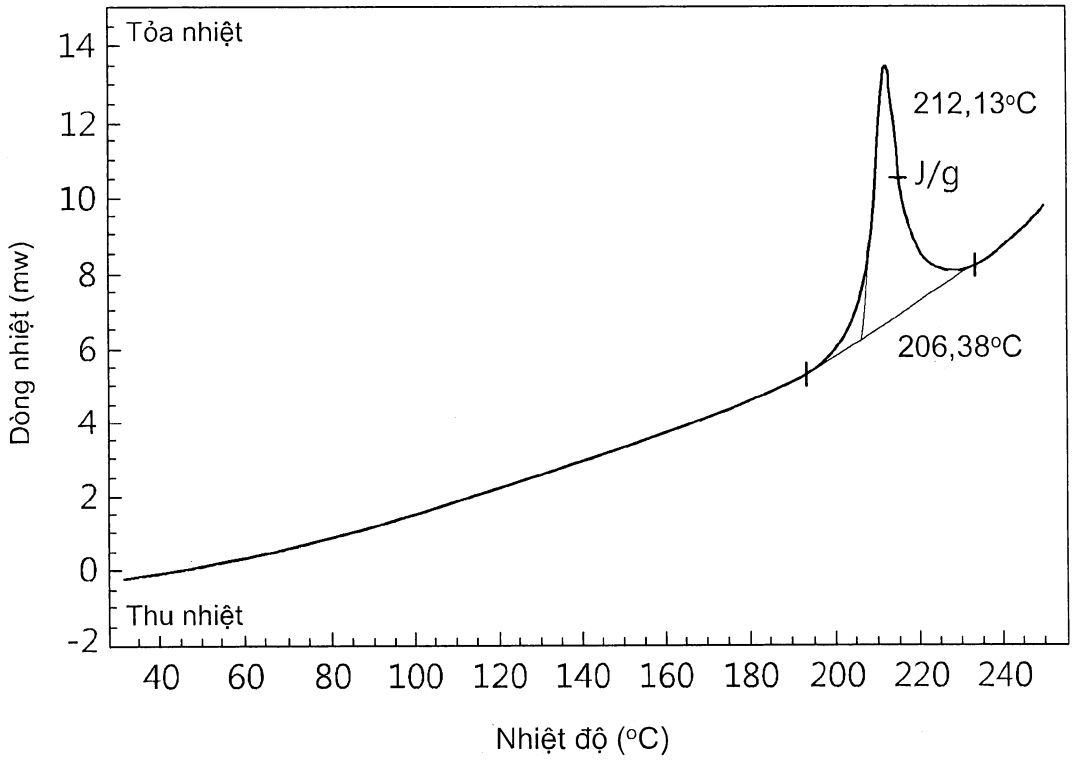

Tỏa nhiệt
212,13°C
J/g
206,38°C
Thu nhiệt
Dòng nhiệt (mw)
Nhiệt độ (°C)
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240

FIG. 5

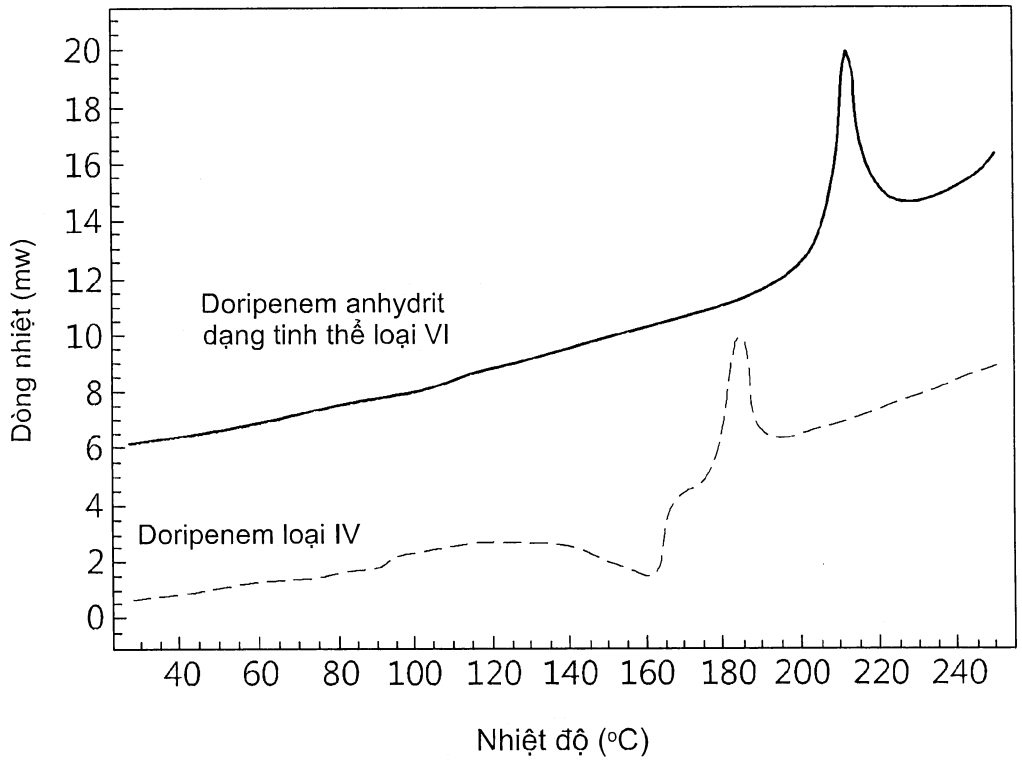

Doripenem anhydrit
dạng tinh thể loại VI
Doripenem loại IV
Dòng nhiệt (mw)
Nhiệt độ (°C)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240

FIG. 6

[도7]

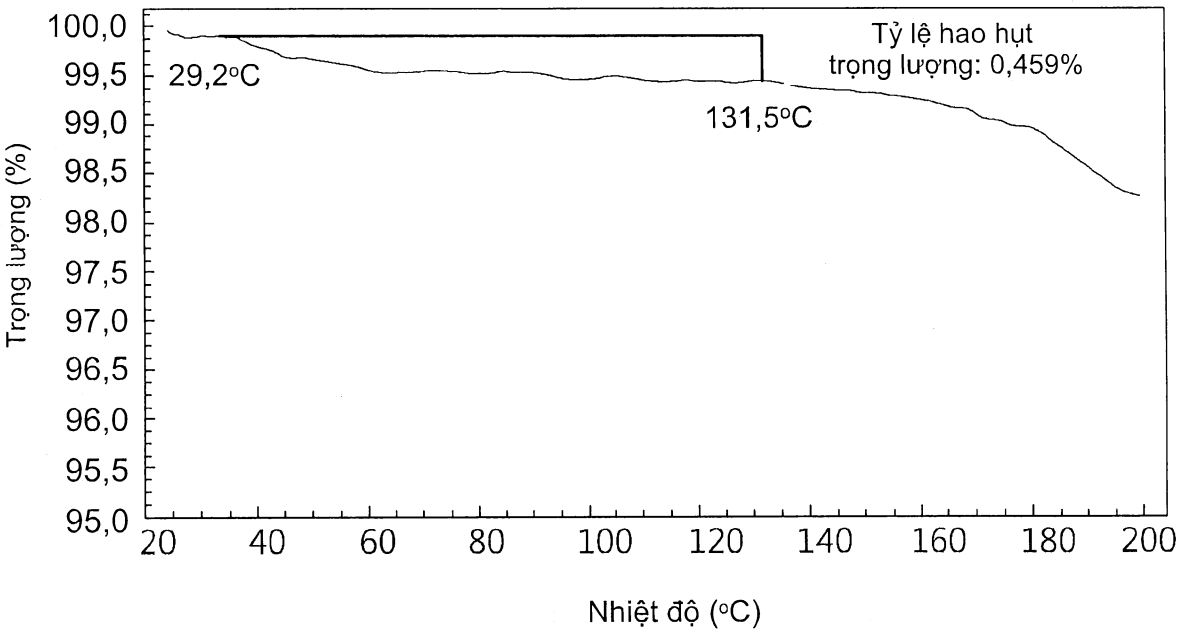

100,0
99,5
99,0
98,5
98,0
97,5
97,0
96,5
96,0
95,5
95,0
Trọng lượng (%)
29,2°C
131,5°C
Tỷ lệ hao hụt
trọng lượng: 0,459%
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)

FIG. 7

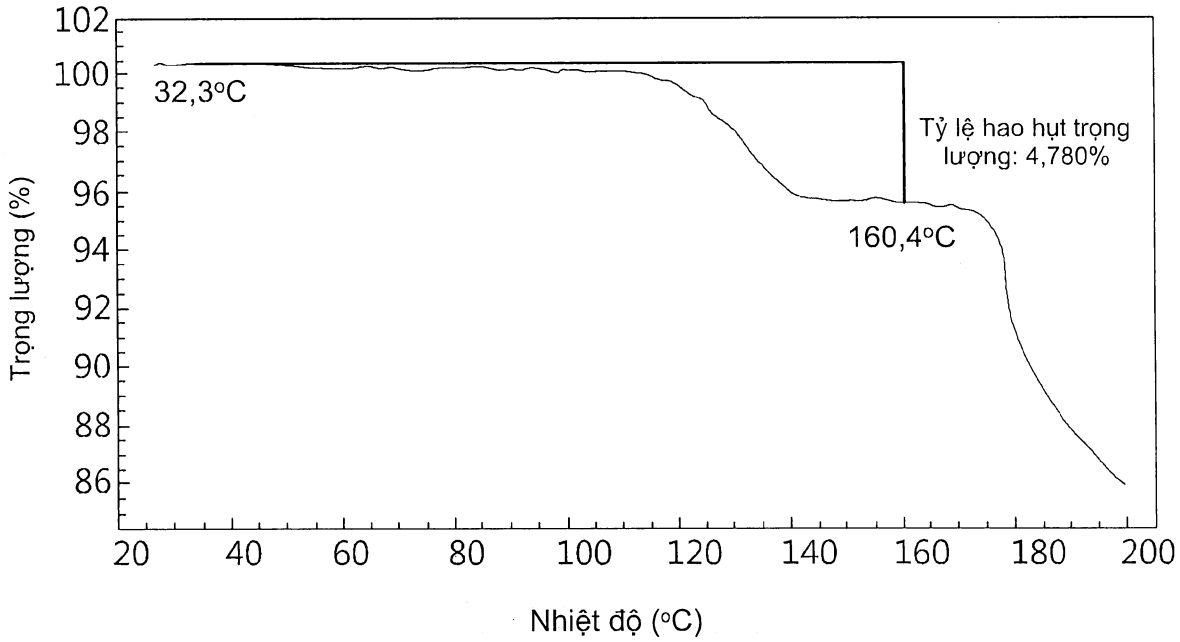

102
100
98
96
94
92
90
88
86
Trọng lượng (%)
32,3°C
160,4°C
Tỷ lệ hao hụt trọng
lượng: 4,780%
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)

FIG. 8

Doripenem anhydrit dạng tinh thể
Doripenem loại IV

FIG. 9

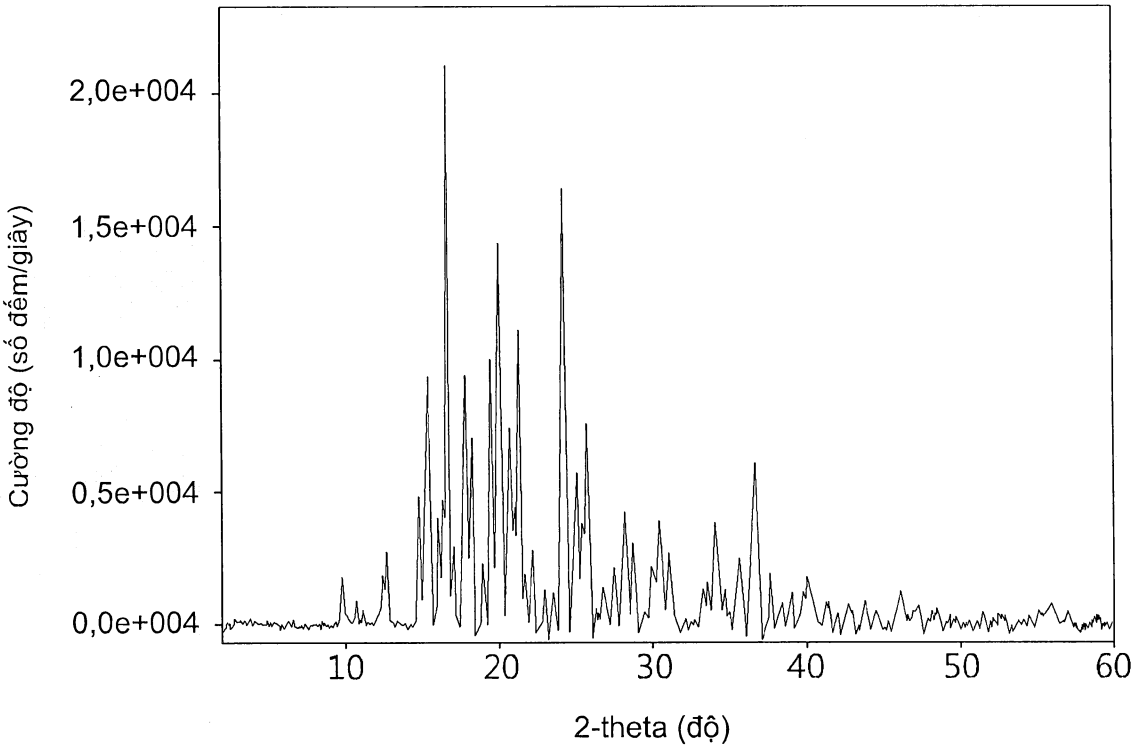

2,0e+004
1,5e+004
1,0e+004
0,5e+004
0,0e+004
Cường độ (số đếm/giây)
10
20
30
40
50
60
2-theta (độ)

FIG. 10

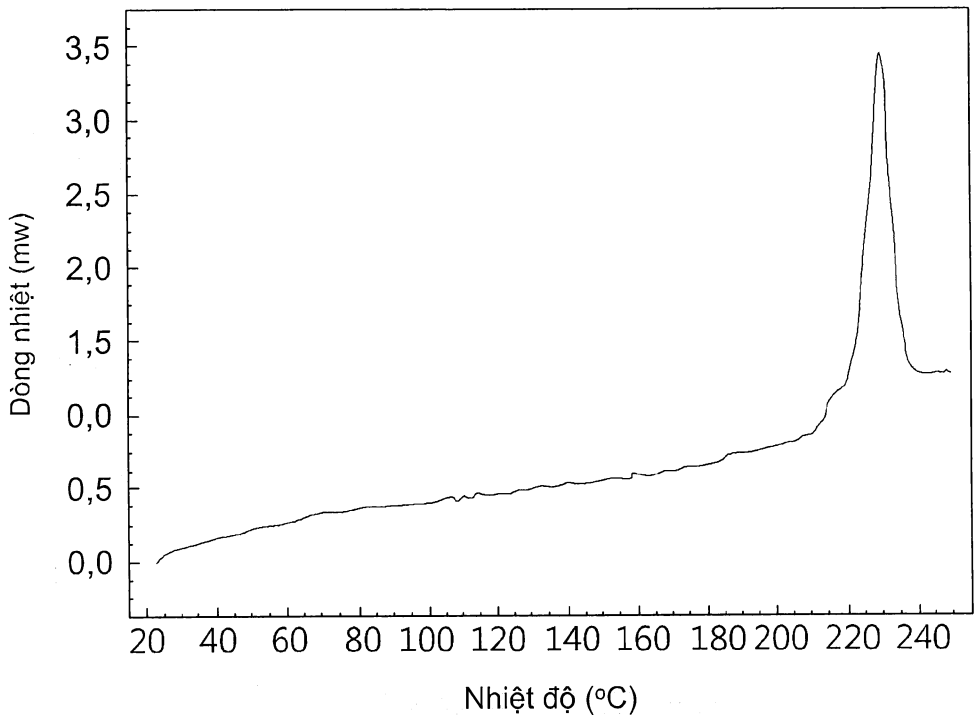

3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
0,0
0,5
0,0
Dòng nhiệt (mw)
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240
Nhiệt độ (°C)

FIG.11