

## 几种碳青霉烯化合物及其 中间体化学性质浅释

合亚医药科技公司 张恒利

## 一、化学工艺研究的重要性

- 1、实验室小试非常顺利，到工厂生产时砸锅了；
- 2、实验室小试非常顺利，到工厂生产时产品质量不达标；
- 原因---放大效应：热效应（放热及吸热反应）、反应及处理的时间、搅拌混合程度、反应物料所处的环境氛围及反应容器的洁净程度等

2

## 二、化学工艺研究的方法学

- 1、温度梯度和浓度梯度有差异；
- 2、传热面积 影响；
- 3、不流动和积存物料的死区；
- 4、温度计所显示温度比实际指示滞后；

3

## 工厂生产前评价设备的可用性

第一，混合状态是否满足工艺要求？对强放热反应，对非均相反应来说，剧烈的搅拌尤其必要。

第二，反应设备的最小投料容积是多少？这最小投料容积指的是既能满足搅拌状态又能满足温度测试所至少加入的容积，而实际加入容积必须大于这个容积。

第三，加热介质是否有温度指示且可控制在工艺要求的范围内？这对吸热反应尤其重要，是避免壁温过热的关键环节。

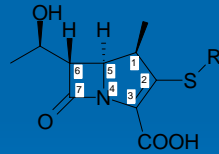
第四，滴液点的温度是否可控制？其中包括滴液是否达到足够的低温？滴液是否足够稀释？滴液位置是否处于搅拌最大处？滴液的分布是否满足工艺要求等。这是强放热反应控制的关键环节。

第五，反应设备是否做到了工艺要求的清洗和干燥程度？这对杂质要求严格的反应至关重要。

第六，反应设备是否达到了工艺要求的密封程度？并应评价在此密封程度的安全性。

4

### 三、碳青霉烯化合物共性



5

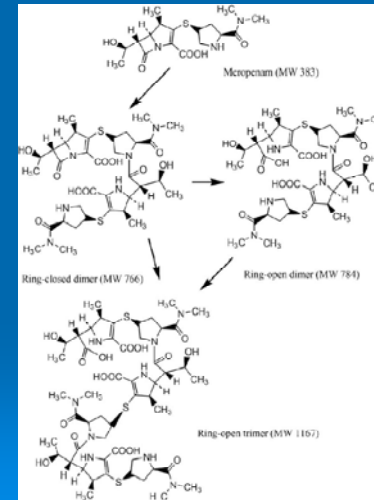
- 1、有一个张力很大的内酰胺环，这样在许多情况下容易开环分解。
- 2、具有一个或以上的共价硫，容易发生氧化反应。
- 3、多少具有羧基和胺基，容易发生聚合反应。
- 4、羧基和胺基与内酰胺环发生开环并聚合。
- 5、多官能团并存。

6

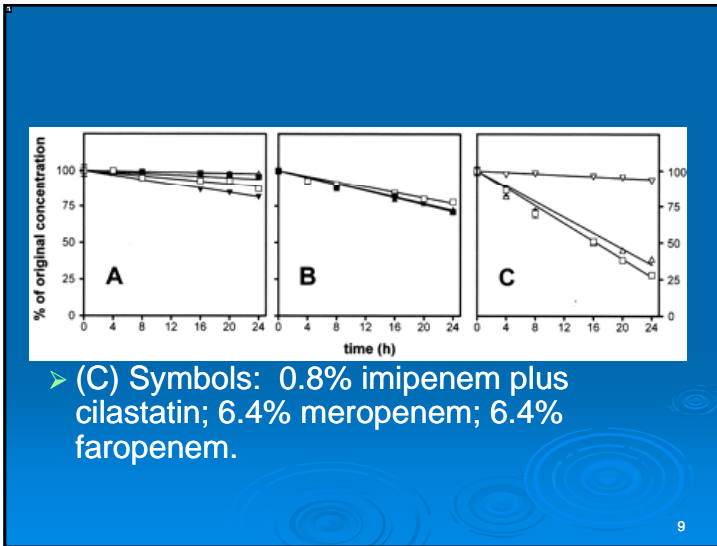
### 生产中必须考虑：

- 1、pH值的调节，像氨基酸一样有一个pH等电点，在此电范围内，不易分解、聚合及氧化等，并且易于结晶形成。
- 2、温度尽可能保持低温。
- 3、尽可能处理到较高的纯度，微量的有机胺、有机磷化物及铁、镍、铜等金属离子将会起到催化作用，降低产品的稳定性。
- 4、保持在惰性气氛中，防止氧化。
- 5、保持在一定湿度范围，防止潮解或脱水。

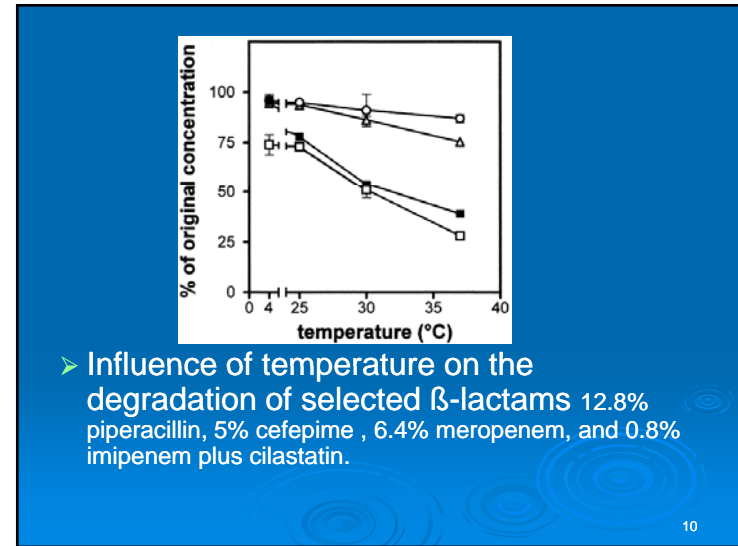
7



8



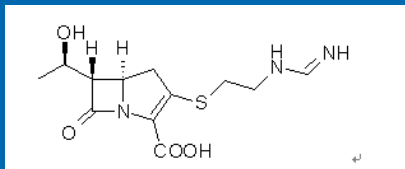
9



10

#### 四、几种碳青霉烯化合物化学性质及特点

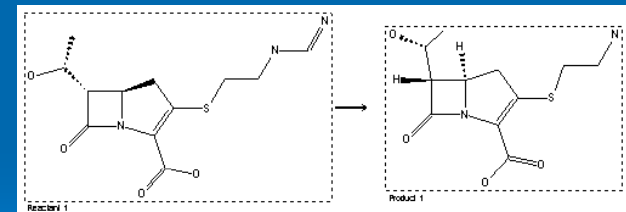
##### ➤ 1、亚胺培南:



➤ 亚胺培南基于结构是很不稳定的化合物，只有成为一水合物结晶稳定，并且，水溶性较其他培南差。

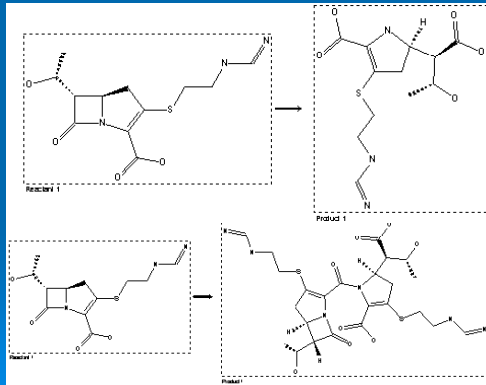
11

#### (1) 遇高的pH发生脱亚胺基水解:



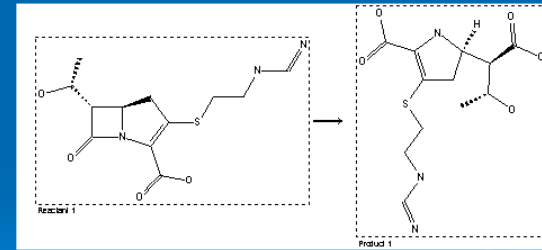
12

### (2) 遇酸开环



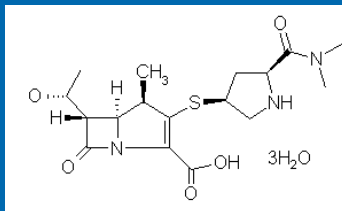
13

### (3) 遇痕量的金属离子 (Fe<sup>3+</sup>、Zn<sup>2+</sup>、Ni<sup>2+</sup>等) 开环



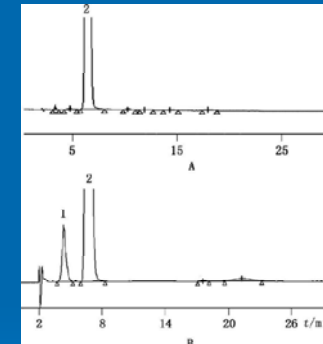
14

## 2、美罗培南



- 结晶三水合物稳定，偏碱性水中易于溶解，在水溶液中不稳定，易开环及形成二聚体，特别是对温度和酸碱敏感

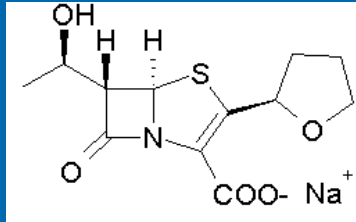
15



- 美罗培南60℃ 密闭放置不同时间的色谱图
- A. 0 时 (at zero time) B. 放置15天 (laid for fifteen days)
- 1. 开环杂质 (impurity) 2. 美罗培南 (meropenem)

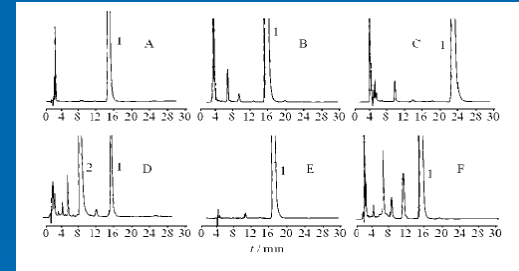
16

### 3、法罗培南



- 为青霉烯化合物，在热稳定性和水溶液的稳定性方面较大多数碳青霉烯化合物要好。

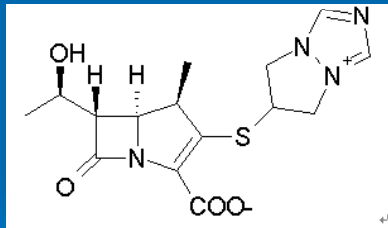
17



- 法罗培南钠在不同破坏条件下的色谱图
- A - 酸破坏样品的色谱图; B - 碱破坏样品的色谱图; C - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>破坏样品的色谱图; D - 高温降解样品的色谱图; E - 光照样品色谱图; F - 水解样品的色谱图。

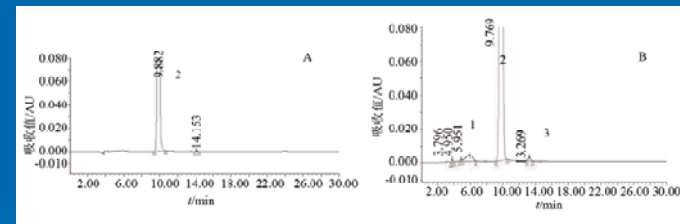
18

### 4、比阿培南



- 稳定性与美罗培南相当，但易潮解，易溶于水。

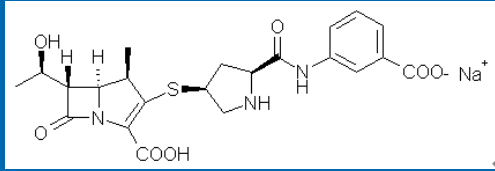
19



- A: 0时; B: 放置15d; 1: 杂质1; 2: 比阿培南; 3: 杂质2
- 比阿培南60℃密闭放置不同时间的色谱图

20

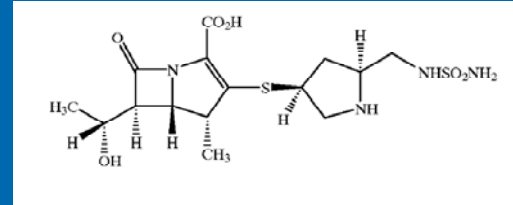
## 5、厄他培南



- 微晶型白色粉末，易潮解，稍微偏碱性稳定，与其他培南一样水中易开环分解。

21

## 6、多尼培南



- 目前有 5 种晶型（分别进行了专利保护）

22