



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111978435 B

(45) 授权公告日 2021.05.25

(21) 申请号 201910426525.4

(22) 申请日 2019.05.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111978435 A

(43) 申请公布日 2020.11.24

(73) 专利权人 合肥博思科创医药科技有限公司
地址 230088 安徽省合肥市高新区习友路
1689号深港数字化产业基地1号楼C单
元四层

(72) 发明人 郭辉 吴友灵 潘攀 李明明
沈剑飞

(74) 专利代理机构 南京众联专利代理有限公司
32206

代理人 李雪萍

(51) Int. Cl.

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107778383 A, 2018.03.09

CN 105193863 A, 2015.12.30

审查员 刘璐

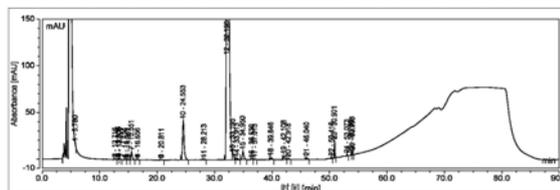
权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法

(57) 摘要

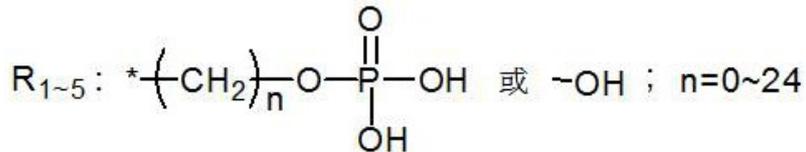
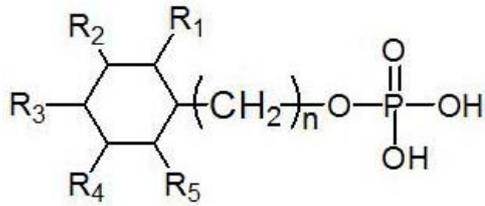
本发明公开了一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,应用磷酸肌醇酯及其衍生物制备,具体工艺为:向舒更葡糖钠粗品中加入特定类别的保护剂,在惰性气体保护下,通过重结晶得到舒更葡糖钠纯品。其中,所述的保护剂选自磷酸肌醇酯及其衍生物,如:六磷酸肌醇酯及其盐或酯;六磷酸肌醇酯的部分降解产物如五磷酸肌醇、四磷酸肌醇、三磷酸肌醇、二磷酸肌醇、一磷酸肌醇前述物质及其盐或酯中一种或两种以上任意比例的混合物。该方法操作简便,产品纯度高,安全性好,过敏反应少,具有良好的经济性,更适合工业化生产。



序号	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	峰宽 %	不对称度 (EP)	分离度 (EP)	塔板数 (EP)
1	5.780	0.2169	2.37	0.08	1.49	28.72	25064
2	12.716	0.1746	0.82	0.06	1.07	n.a.	22613
3	13.305	0.3274	1.49	0.11	n.a.	n.a.	n.a.
4	13.508	0.2268	1.03	0.08	n.a.	n.a.	n.a.
5	14.526	0.1183	0.50	0.04	n.a.	1.14	24825
6	14.961	0.2284	0.94	0.08	n.a.	1.57	22813
7	15.551	2.2051	8.97	0.75	1.43	2.73	30447
8	16.656	0.1693	0.81	0.06	1.03	9.07	21527
9	20.811	0.1662	0.56	0.06	1.08	8.06	32062
10	24.553	13.3800	42.36	4.62	1.34	8.04	44446
11	28.213	0.2076	0.75	0.07	0.98	7.74	63886
12	32.196	281.6103	682.69	90.24	1.91	n.a.	48352
13	33.195	1.5073	6.57	0.86	n.a.	n.a.	n.a.
14	33.913	0.5753	1.73	0.20	n.a.	2.22	81806
15	34.950	2.8130	9.19	0.97	1.23	3.85	90862
16	36.530	0.1059	0.44	0.04	n.a.	1.14	130086
17	37.013	0.1784	0.64	0.06	1.13	6.42	111046
18	39.846	0.6971	2.46	0.24	1.18	5.04	130977
19	42.108	1.2794	4.32	0.44	1.17	1.84	134964
20	42.818	0.2271	0.86	0.08	1.13	7.20	194777
21	46.040	0.6452	2.24	0.22	1.17	15.00	170104
22	50.416	0.1073	1.23	0.04	1.15	3.36	2114530
23	50.901	1.8466	18.41	0.64	1.33	15.42	1821447
24	53.073	0.1234	1.43	0.04	1.27	6.78	2607734
25	53.786	0.0435	0.52	0.01	n.a.	n.a.	n.a.
26	53.998	0.3055	3.19	0.11	1.43	n.a.	2315131
总计:		289.968	796.33	100.89			

1. 一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:制备过程包括以下工艺步骤:

向舒更葡糖钠粗品中加入保护剂,在氮气、氩气、氦气、二氧化碳中一种气体的保护下,通过重结晶得到舒更葡糖钠纯品,其中所述的保护剂选自如下通式所示的磷酸肌醇酯及其衍生物;通式如下:



所加入的保护剂与舒更葡糖钠粗品的质量比为0.1%-1%。

2. 如权利要求1所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:磷酸肌醇酯及其衍生物为:六磷酸肌醇酯及其盐或酯;六磷酸肌醇酯的降解产物五磷酸肌醇、四磷酸肌醇、三磷酸肌醇、二磷酸肌醇、一磷酸肌醇前述物质及其盐或酯中一种或两种以上任意比例的混合物。

3. 如权利要求1所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:重结晶的溶剂选自水与舒更葡糖钠的不良溶剂的组合。

4. 如权利要求1-3任意一项所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:所述重结晶的溶剂选自水与舒更葡糖钠的不良溶剂的组合,所述的舒更葡糖钠的不良溶剂为甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺中一种或多种的混合。

5. 如权利要求4所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:制备过程的具体工艺步骤为:将舒更葡糖钠粗品溶于水中,加入保护剂,惰性气体保护下,升温,然后加入舒更葡糖钠的不良溶剂,加毕,搅拌降温至 $-20\sim 30^\circ\text{C}$,过滤,得到舒更葡糖钠纯品。

一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法

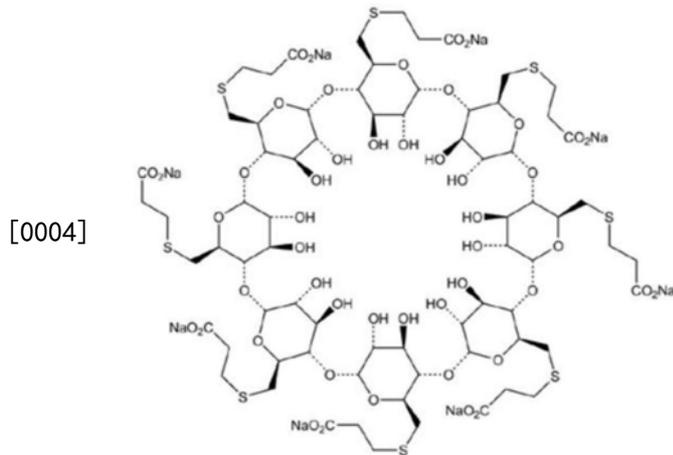
技术领域

[0001] 本发明涉及医药生产技术领域,具体为一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法。

背景技术

[0002] 舒更葡糖钠化学名为6A,6B,6C,6D,6E,7F,6G,6H-八-S-(2-羧乙基)-6A,6B,6C,6D,6E,7F,6G,6H-八硫代- γ -环糊精,八钠盐,

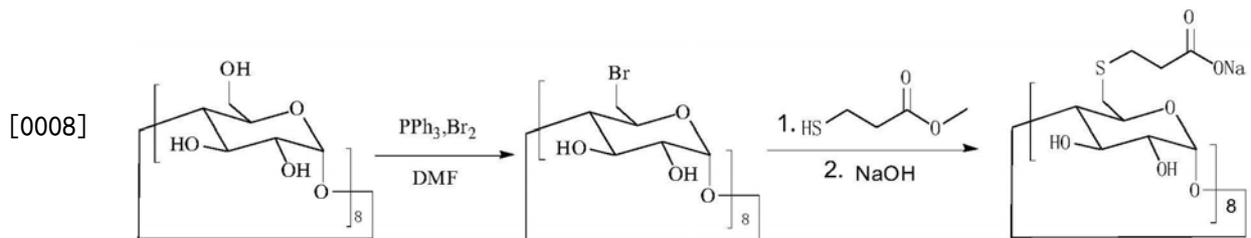
[0003] 结构式为:



[0005] 舒更葡糖钠是由荷兰Organon公司研发的一种新型肌松药逆转剂,在临床上作为逆转罗库溴胺或维库溴胺的神经肌肉阻滞作用。自2008年7月欧盟批准其上市以来,已在日本、韩国、美国等国上市,并于2018年4月在中国上市。

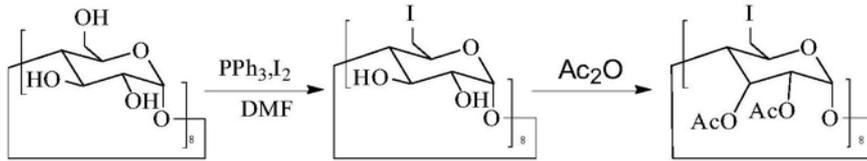
[0006] 舒更葡糖钠为 γ -环糊精分子上的6-位羟基经结构修饰后得到的超分子环状化合物,其结构复杂。由于分子中活性位点较多,且有八条取代反应形成的支链,因此在舒更葡糖钠的制备过程,极易产生大量复杂的副产物。舒更葡糖钠分子中的硫醚键易被氧化和分解,生成亚砷、硫醚类物质,该类物质又进一步与其他杂质聚合,杂质与舒更葡糖钠结构近似,极性差异小,分子量差异小,很难用常规手段除去导致其生产过程中产生的杂质极难被控制。

[0007] J. Med. Chem. 2002, 45, 1806-1816PP提出在N,N-二甲基甲酰胺体系中,三苯基磷催化下,溴素与 γ -环糊精反应得到6-脱氧-6-全溴代- γ -环糊精。该产物与3-巯基丙酸甲酯在无水碳酸铯的催化下,反应得到产物舒更葡糖甲酯,再经氢氧化钠水解,得到舒更葡糖钠。收率60%。依此方法得到舒更葡糖钠粗品,纯度较低,未有进一步精制纯化的报道。

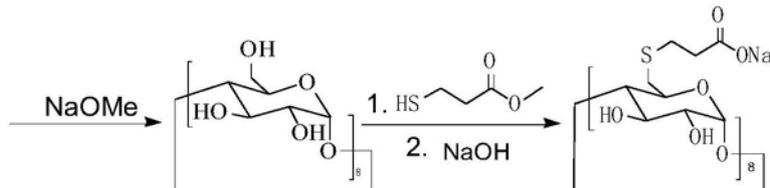


[0009] Chem. Asian J. 2011, 6, 2390-2399先将 γ -环糊精碘代得到6-脱氧-6-全碘代 γ -

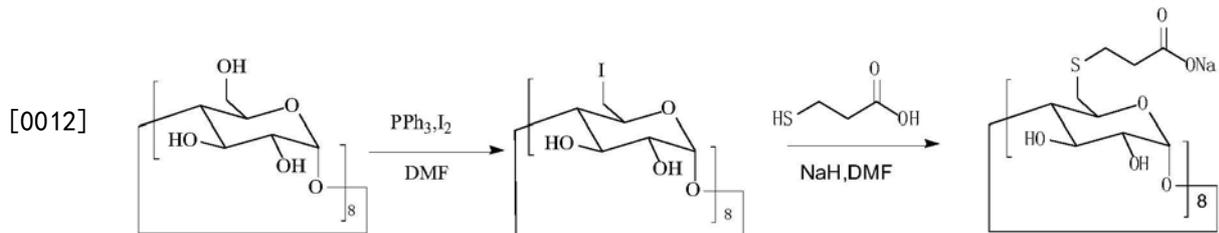
环糊精粗品,该粗品与乙酸酐反应成酯,经硅胶柱层析纯化,再甲醇钠水解,得到纯度较高的6-脱氧-6-全碘代- γ -环糊精精制品。最后于3-巯基丙酸成醚得到目标产物。该反应中间体纯度高,杂质少,产品的后处理纯化较为简单。但采用柱层析工艺制备碘代 γ -环糊精,增加了反应步骤,耗时较长。且采用该方法制得的碘代 γ -环糊精作为原料制备舒更葡糖钠时,并不能直接得到合格的产品,仍会面临舒更葡糖钠产品的纯化困难问题。



[0010]



[0011] W00140316PP用碘作为卤化试剂在三苯基磷催化下与 γ -环糊精反应,生成6-脱氧-6-全碘代- γ -环糊精。该中间体再与3-巯基丙酸成硫醚,经膜透析纯化后得到目标产物。该方法路线简单可靠,反应活性较高,但产品的纯化仅采用膜透析纯化,要得到高纯度舒更葡糖钠的难度较高。



[0013] CN105348412公布了一种舒更葡糖钠粗品的纯化方法,将舒更葡糖钠粗品在酸性条件下水解,得到游离酸固体,游离酸固体水打浆洗涤纯化;再将游离酸与有机胺反应,制备舒更葡糖铵盐,得到的铵盐重结晶纯化;再于酸性条件下游离得游离酸,游离酸固体水打浆洗涤纯化,得到的游离酸与氢氧化钠反应,制备舒更葡糖钠纯品。该方法未使用柱层析,透析等方法,但步骤繁琐,需要在游离酸和盐之间多次转换,操作不便。另外,由于舒更葡糖自身结构的不稳定性,其在酸性条件下的游离过程中,自身结构有解离的风险,形成酸性破坏杂质,加大了提纯产品的难度。该方法也未考虑惰性气体氛围保护,未见抑制舒更葡糖氧化杂质增加的条件。

[0014] CN107892727公布了一种舒更葡糖钠粗品的纯化方法,该方法使用预处理后的特定种类活性炭,在舒更葡糖钠水溶液中,通过吸附,除去杂质,达到纯化产品的目的。该方法成本较低,但操作较为繁琐,而且,对活性炭的质量稳定性要求较高,如果供应商改变活性炭生产工艺或停产,则该工艺无法使用,这一点限制了该方法在药品生产中的应用。

[0015] CN107778383公布了一种舒更葡糖钠重结晶精制方法,向舒更葡糖钠中加入巯基化合物或三取代基有机磷化合物等,通过重结晶纯化舒更葡糖钠粗品。该方法操作简单,除杂效果好,但不能有效去除蛋白质残留。使用的巯基化合物气味浓烈,三取代基有机磷类化合物需控制产品中的残留量,增加了该方法的应用难度。

[0016] CN106565858公开了一种舒更葡糖钠的精制方法,将舒更葡糖钠利用预先处理的离子交换树脂转化为水溶性差的舒更葡糖盐,再通过水打浆等方式,进一步纯化舒更葡糖钠粗品。再由离子树脂进行离子交换,转化为舒更葡糖钠。该方法除杂效果较好,但同时有将其他金属离子引入至舒更葡糖钠成品中的风险。

[0017] 现有技术中的纯化方法存在诸多劣势,因此,急需一种新的高纯度舒更葡糖钠的制备方法,来实现有效的纯化得到舒更葡糖钠纯品。

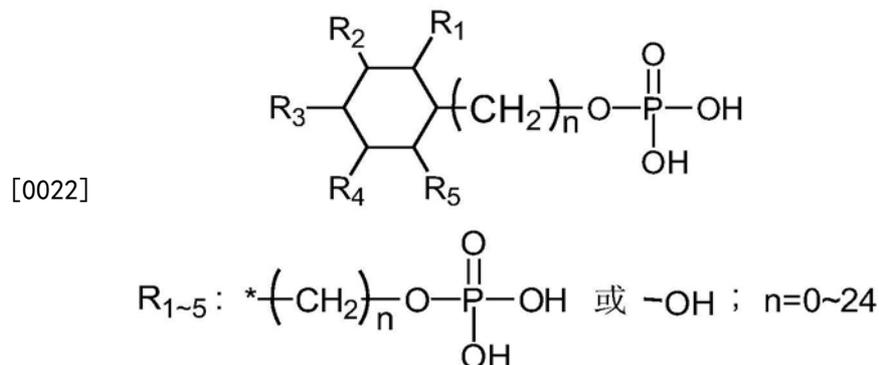
发明内容

[0018] 为解决上述问题,本发明公开了一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,克服现有技术中存在的不足之处,提供一种产品纯度高,安全性好,过敏反应少,稳定性高的舒更葡糖钠的重结晶纯化方法。

[0019] 为了达到以上目的,本发明提供如下技术方案:

[0020] 一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,制备过程包括以下工艺步骤:

[0021] 向舒更葡糖钠粗品中加入保护剂,在惰性气体保护下,通过重结晶得到舒更葡糖钠纯品,其中所述的保护剂选自如下通式所示的磷酸肌醇酯及其衍生物,如:六磷酸肌醇酯及其盐或酯;六磷酸肌醇酯的部分降解产物如五磷酸肌醇、四磷酸肌醇、三磷酸肌醇、二磷酸肌醇、一磷酸肌醇等前述物质及其盐或酯中一种或两种以上任意比例的混合物。通式如下:



[0023] 上述的高纯度舒更葡糖钠的制备方法,优选的,所加入的保护剂与舒更葡糖钠粗品的质量比为0.001%以上,进一步优选为0.1%-1%。

[0024] 上述的高纯度舒更葡糖钠的制备方法,优选的,重结晶的溶剂选自水与舒更葡糖钠的不良溶剂的组合。所述的舒更葡糖钠的不良溶剂为甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺中一种或多种的混合。

[0025] 上述的高纯度舒更葡糖钠的制备方法,优选的,所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:制备过程的具体工艺步骤为:将舒更葡糖钠粗品溶于水中,加入保护剂,惰性气体保护下,升温,然后加入舒更葡糖钠的不良溶剂,加毕,搅拌降温至-20~30℃,过滤,重结晶得到舒更葡糖钠纯品。

[0026] 上述的高纯度舒更葡糖钠的制备方法,优选的,所述的一种高纯度舒更葡糖钠的制备方法,其特征在于:所述惰性气体选自氮气、氩气、氦气、二氧化碳中一种。

[0027] 天然化合物中,磷脂酸肌醇及其衍生物作为一种常见的生物产物,受到本发明人的关注。

[0028] 一方面,相比于其他种类的抗氧化剂,磷脂酸肌醇及其衍生物可清除自由基,阻断氧化反应的进行,同时又是一种高效的金属离子螯合剂,运用于本发明中,可极大减弱舒更葡糖钠氧化反应的进行,抑制氧化杂质的产生。

[0029] 另一方面,合成舒更葡糖钠所用的起始原料 γ -环糊精是淀粉经环糊精葡萄糖基转移酶发酵生产所得,其中的蛋白质残留有引入到注射液中的风险,而异源性蛋白质是引起舒更葡糖钠注射液过敏反应的重要原因。

[0030] 磷脂酸肌醇及其衍生物能与舒更葡糖钠中残留的蛋白质结合使其变性形成不溶物,在溶液中可以过滤除去,这一有益效果大大提高了舒更葡糖钠制剂应用的安全性。

[0031] 再一方面,现有研究表明,舒更葡糖钠注射液生产的灭菌环节中,注射液的颜色会因金属离子特别是铁离子的影响而由无色变为黄色并逐渐加深,影响最终药品的质量和稳定性。而通过使用磷脂酸肌醇及其衍生物类化合物参与舒更葡糖钠原料药的制备,可以同时降低金属离子的残留风险,提高药品质量和稳定性。

[0032] 与目前现有的技术相比,本方法无论是纯化效果还是产品质量、产品安全性都具有优势。因此,将该类物质应用于舒更葡糖钠的纯化过程,具有极其重要的意义。

[0033] 本发明具有如下有益效果:

[0034] 1、本发明利用重结晶精制舒更葡糖钠过程中,通过保护剂的作用,抑制自由基的生成,同时螯合反应体系中的金属离子,协同降低舒更葡糖钠被氧化的风险,从而抑制杂质的产生,提高了舒更葡糖钠产品的纯度。

[0035] 2、采用本发明的方法对舒更葡糖钠粗品进行精制,可有效地抑制杂质增大并去除杂质,产品纯度99.0%以上,单一杂质不大于0.1%,产品质量可以满足注射剂药用原料的质量要求,为舒更葡糖钠注射剂生产提供了质量合格的原料。

[0036] 3、本发明所使用的保护剂,选自具有良好自由基抑制效果的天然化合物及其衍生物,其来源广泛,安全可靠,无基因毒性等风险,更适合药品生产的要求。

[0037] 4、本发明所使用的保护剂,选自具有与蛋白质结合能力强的天然产物及其衍生物,对除去舒更葡糖钠中可能存在的蛋白质残留,特别是环糊精葡萄糖基转移酶具有极好的效果,可显著降低异源性蛋白质引起舒更葡糖钠制剂过敏反应的风险,具有极高的临床应用价值。

[0038] 5、本发明所使用的保护剂,选自具有良好金属离子螯合作用的天然产物及其衍生物。对减少舒更葡糖钠原料药中金属离子残留,特别是铁离子残留具有极好的效果,可显著降低原料药中的金属离子,进而减少在舒更葡糖钠制剂灭菌过程中由于金属离子导致的注射液颜色加深现象,对提高注射液的质量和稳定性具有非常重要的意义。

[0039] 6、本发明的精制方法工艺过程简单,成本低,工艺易于操作,具有良好的经济性,更适合工业化生产;采用该原料药制成的制剂,纯度高,安全性好,过敏反应少,为患者带来最大益处。

附图说明

[0040] 图1为本发明的舒更葡糖钠粗品HPLC图;

[0041] 图2为本发明方法制备得到的舒更葡糖钠纯品的HPLC图;

[0042] 图3为市售舒更葡糖钠注射液的HPLC图。

具体实施方式

[0043] 下文对本发明方法的优选实施方案进行更详细的描述。应该正确理解的是：本发明的是实施例中的方法仅仅用于进一步说明本发明，而不是对发明的限制，所以，在本发明的方法前提下对本发明的简单改进均属本发明要求保护的范畴。

[0044] 在本发明中除非有特殊声明，所用试剂、仪器、设备均为市售商品。

[0045] 舒更葡糖钠粗品参照专利US6670340公开的方法生产。

[0046] 参考实施例：

[0047] 舒更葡糖钠粗品的制备

[0048] 反应瓶中投入3-巯基丙酸(12.2mL,140mol)，加入450mL的N,N-二甲基甲酰胺，在室温下，氮气保护下分三批加入氢化钠(12.3g,308mol,60%)，加完后在室温下搅拌30分钟，滴加 γ -碘代环糊精(31.2g,14mmol，溶于450mL的N,N-二甲基甲酰胺中)，滴加完毕，升温至70度，反应12h。反应完毕，冷至室温，加入100mL水，搅拌，减压蒸馏至溶剂剩余400mL，加入2L乙醇，过滤，收集固体，真空干燥得类白色固体45g，纯度为91.92%，舒更葡糖钠粗品的检测结果见图1。

[0049] 舒更葡糖钠注射液灭菌颜色考察实验：

[0050] 取舒更葡糖钠样品1g，充氮保护下，溶解至8ml注射用水中，加热溶解，调pH值，加注射用水定容至10ml。上述液体过0.22 μ m滤膜后灌装至西林瓶中，加胶塞压盖，置入灭菌锅中121 $^{\circ}$ C灭菌30min。检测其颜色有无变化。

[0051] 舒更葡糖钠蛋白残留检测实验(考马斯亮蓝G-250法)：

[0052] 在试管中分别加标准蛋白质溶液0,6,12,24,36,48,60 μ l，加3ml考马斯亮蓝G-250染色液，混匀后室温保温15min，在595nm波长处进行比色测定，作标准曲线。

[0053] 取舒更葡糖钠待测样品1g，溶解至8ml注射用水中，加热溶解，调pH值，加注射用水定容至10ml，上述液体过0.22 μ m滤膜后，配制成待测样品溶液。取60 μ l该溶液，同上测定，即得其浓度。

[0054] 实施例1：舒更葡糖钠的精制

[0055] 取舒更葡糖钠粗品100.0g，用0.3L水溶解至清，搅拌下加入六磷酸肌醇酯(50%水溶液)2.0g，氮气保护下，升温至80 $^{\circ}$ C，向溶液中加入0.8L的N,N-二甲基甲酰胺，加毕，搅拌降温至室温，有大量白色固体析出，抽滤，得舒更葡糖钠纯品39.8g，纯度99.8%，见图2。

[0056] 当然，搅拌降温也可至-20-30摄氏度。

[0057] 实施例2：舒更葡糖钠的精制

[0058] 取舒更葡糖钠粗品100g，用1L水溶解至清，搅拌下加入二磷酸肌醇1g，氮气保护下，升温至70 $^{\circ}$ C，向溶液中加入6L的乙腈。加毕，搅拌降温至室温，有大量白色固体析出，抽滤，得舒更葡糖钠纯品32.3g，纯度99.5%。

[0059] 保护气也可选自氮气、氩气、氦气、二氧化碳中一种。

[0060] 实施例3：舒更葡糖钠的精制

[0061] 取舒更葡糖钠粗品100g，用0.5L水溶解至清，搅拌下加入一磷酸肌醇3g，氮气保护下，升温至回流，向溶液中加入2L的乙醇。加毕，搅拌降温至室温，有大量白色固体析出，抽滤，得舒更葡糖钠纯品29.9g，纯度99.6%。

[0062] 实施例4：舒更葡糖钠的精制

[0063] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入三磷酸肌醇0.5g,氮气保护下,升温至60℃,向溶液中加入2L的丙酮。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品32.1g,纯度99.7%。

[0064] 实施例5:舒更葡萄糖钠的精制

[0065] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入四磷酸肌醇0.8g,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入1L的N,N-二甲基甲酰胺。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品37.2g,纯度99.7%。

[0066] 实施例6:舒更葡萄糖钠的精制

[0067] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用3L水溶解至清,搅拌下加入五磷酸肌醇0.2g,氮气保护下,升温至70℃,向溶液中加入8L的乙腈。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品34.7g,纯度99.6%。

[0068] 实施例7:舒更葡萄糖钠的精制

[0069] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入CPPM(CAS No.2271351-38-1,1,2,3,4,5-Cyclohexanepentol,6-[(phosphonoxy)methyl])0.8g,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入1L的N,N-二甲基甲酰胺。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品36.1g,纯度99.7%。

[0070] 实施例8:舒更葡萄糖钠的精制

[0071] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入L-CIPM(CAS No.1313195-32-2,L-chiro-Inositol,2,3-dideoxy-3-[(phosphonoxy)methyl])0.9g,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入1L的N,N-二甲基甲酰胺。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品37.5g,纯度99.6%。

[0072] 实施例9:舒更葡萄糖钠的精制

[0073] 取舒更葡萄糖钠粗品100g,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入CDPM(CAS No.127233-15-2,1,2-Cyclohexanediol,4-[(phosphonoxy)methyl],bis(dihydrogen phosphate))0.8g,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入1L的N,N-二甲基甲酰胺。加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品38.3g,纯度99.8%。

[0074] 实施例10:舒更葡萄糖钠注射液灭菌颜色考察

[0075] 取上述实施例1-9制备得到的舒更葡萄糖钠产品各1g,充氮保护下,溶解至8mL注射用水中,加热溶解,调pH值,加注射用水定容至10ml。上述液体过0.22μm滤膜后,灌装至西林瓶中,加胶塞压盖。置入灭菌锅中,121℃灭菌30min。测得样品无色透明,与未灭菌前样品相比,颜色未加深;与上市注射液比较,颜色明显浅于上市注射液。

[0076] 实施例11:取舒更葡萄糖钠粗品100.0g,向其中加入0.1%的环糊精葡萄糖基转移酶,用0.3L水溶解至清,搅拌下加入六磷酸肌醇酯(50%水溶液)2.0g,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入0.8L的N,N-二甲基甲酰胺,加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,抽滤,得舒更葡萄糖钠纯品39.3g。该样品用前述蛋白残留检测法(考马斯亮蓝G-250法)检测,未检出蛋白质残留。

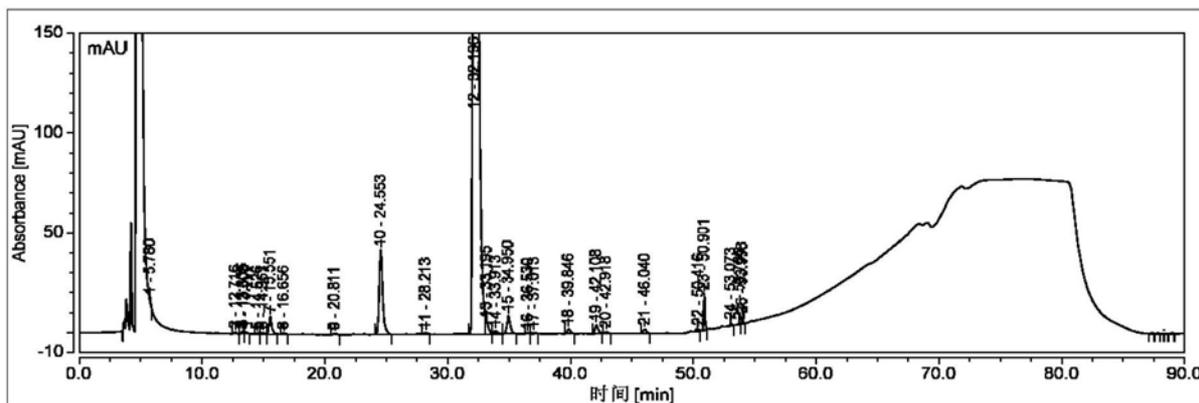
[0077] 对比例1:市售原研厂家生产的舒更葡萄糖钠注射液检测结果纯度为98.56%(图3)。

[0078] 将对比例1与实施例1-9比较可知,本发明得到的舒更葡萄糖钠纯品比市售产品纯度更高,杂质个数远远少于上市制剂。

[0079] 对比例2:保护剂的除残留蛋白能力对比

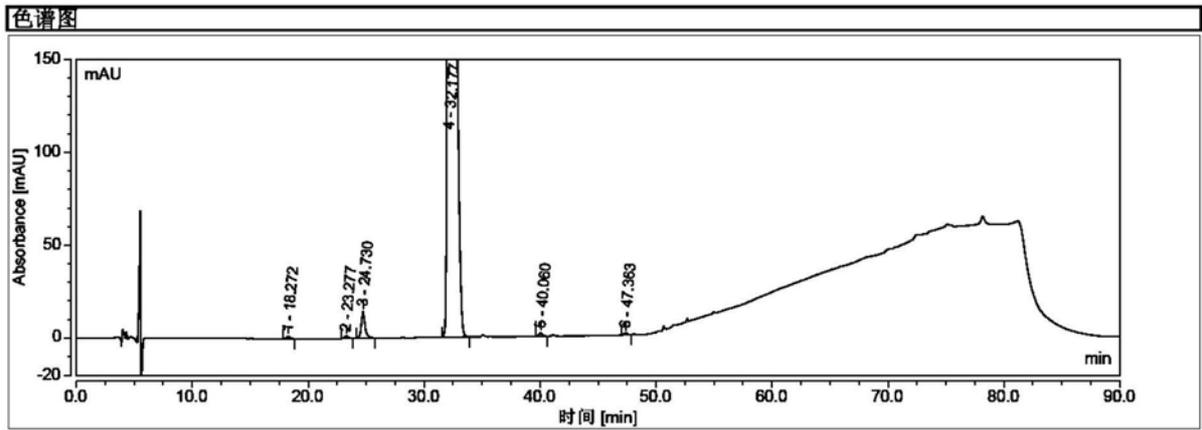
[0080] 取舒更葡糖钠粗品100g,向其中加入0.1%的环糊精葡萄糖基转移酶,用0.3L水溶解,氮气保护下,升温至80℃,向溶液中加入0.8L的N,N-二甲基甲酰胺,加毕,搅拌降温至室温,有大量白色固体析出,过滤,得舒更葡糖钠纯品37.1g。该样品用前述蛋白残留检测法(考马斯亮蓝G-250法)检测,蛋白质含量为0.06μg/ml。

[0081] 本发明方案所公开的技术手段不仅限于上述实施方式所公开的技术手段,还包括由以上技术特征任意组合所组成的技术方案。应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也视为本发明的保护范围。



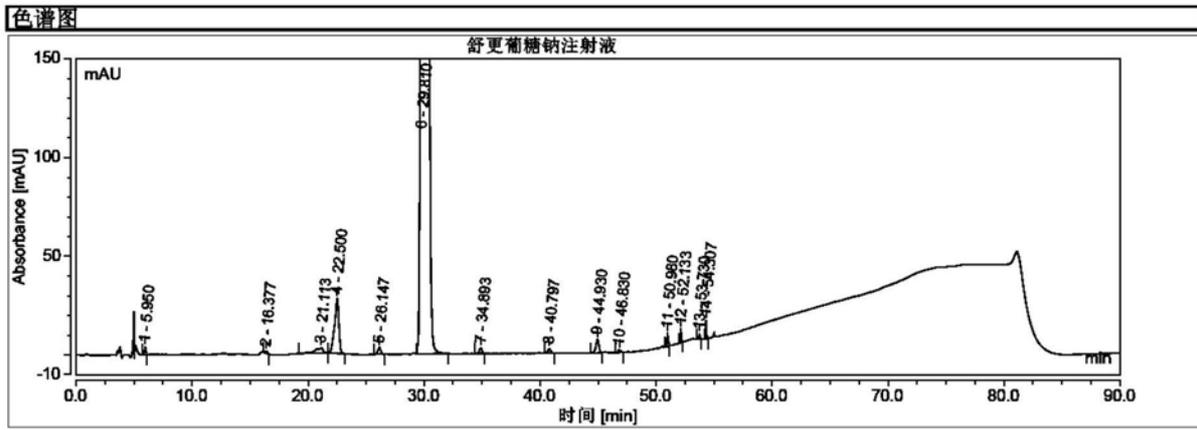
积分结果							
序号	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	相对峰面积 %	不对称度 (EP)	分离度 (EP)	塔板数 (EP)
1	5.780	0.2199	2.37	0.08	1.49	28.72	25064
2	12.716	0.1746	0.82	0.06	1.07	n.a.	22613
3	13.305	0.3274	1.49	0.11	n.a.	n.a.	n.a.
4	13.508	0.2299	1.03	0.08	n.a.	n.a.	n.a.
5	14.526	0.1183	0.50	0.04	n.a.	1.14	24825
6	14.961	0.2384	0.94	0.08	n.a.	1.57	22813
7	15.551	2.2051	8.97	0.76	1.43	2.73	30447
8	16.656	0.1693	0.61	0.06	1.03	9.07	21527
9	20.811	0.1662	0.56	0.06	1.08	8.06	32062
10	24.553	13.3860	42.36	4.62	1.34	8.04	44446
11	28.213	0.2076	0.75	0.07	0.98	7.74	63886
12	32.196	261.6103	682.69	90.24	1.91	n.a.	48352
13	33.195	1.9073	6.57	0.66	n.a.	n.a.	n.a.
14	33.913	0.5753	1.73	0.20	n.a.	2.22	81806
15	34.950	2.8130	9.19	0.97	1.23	3.65	90862
16	36.530	0.1059	0.44	0.04	n.a.	1.14	130086
17	37.013	0.1784	0.64	0.06	1.13	6.42	111048
18	39.846	0.6971	2.46	0.24	1.18	5.04	130977
19	42.108	1.2784	4.32	0.44	1.17	1.84	134564
20	42.918	0.2271	0.86	0.08	1.13	7.20	164777
21	46.040	0.6452	2.24	0.22	1.17	15.00	170104
22	50.416	0.1073	1.23	0.04	1.15	3.36	2114530
23	50.901	1.8466	18.41	0.64	1.33	15.42	1821147
24	53.073	0.1234	1.43	0.04	1.27	6.78	2607734
25	53.786	0.0435	0.52	0.01	n.a.	n.a.	n.a.
26	53.998	0.3065	3.19	0.11	1.43	n.a.	2315131
总和:		289.908	796.33	100.00			

图1



积分结果							
序号	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	相对峰面积 %	不对称度 (EP)	分离度 (EP)	塔板数 (EP)
1	18.272	0.4722	1.31	0.07	1.26	9.18	17662
2	23.277	0.4878	1.36	0.08	1.25	2.76	29378
3	24.730	5.1927	14.61	0.81	1.35	10.94	37125
4	32.177	633.0560	1152.95	98.90	2.25	11.95	22844
5	40.060	0.5797	1.85	0.09	1.16	15.53	115775
6	47.363	0.3338	1.10	0.05	1.16	n.a.	160828
总和:		640.1221	1173.17	100.00			

图2



积分结果							
序号	保留时间 min	峰面积 mAU*min	峰高 mAU	相对峰面积 %	不对称度 (EP)	分离度 (EP)	塔板数 (EP)
1	5.950	0.4570	3.93	0.07	0.83	40.40	21699
2	16.377	0.2479	1.14	0.04	1.10	6.23	33863
3	21.113	2.1379	2.73	0.31	0.62	1.54	5232
4	22.500	11.7222	27.92	1.71	0.81	6.77	19918
5	26.147	1.0462	3.71	0.15	0.95	6.17	55914
6	29.810	665.6298	1432.33	96.86	2.43	8.94	25416
7	34.893	0.8004	3.19	0.12	0.91	14.30	126817
8	40.797	0.6944	2.44	0.10	0.98	9.45	139986
9	44.930	1.9639	6.89	0.29	0.94	4.52	166058
10	46.830	0.3574	1.41	0.05	0.98	15.57	216606
11	50.980	0.5830	6.79	0.08	1.02	8.59	2379889
12	52.133	0.6132	6.88	0.09	0.94	12.22	2319600
13	53.730	0.2278	2.62	0.03	0.83	4.72	2948368
14	54.307	0.7210	9.29	0.10	1.00	n.a.	3273492
总和:		687.2021	1511.28	100.00			

图3