



(10) 授权公告号 CN 115348974 B

(45) 授权公告日 2024.03.08

(21) 申请号 202180017097.5

(22) 申请日 2021.01.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115348974 A

(43) 申请公布日 2022.11.15

(30) 优先权数据  
20382142.6 2020.02.28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2021/050520 2021.01.13

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/170304 EN 2021.09.02

(73) 专利权人 摩迪康公司  
地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 J·帕格塞拉诺 E·杜兰洛佩兹  
J·马卡兰巴塔  
J·R·费雷拉达科斯塔

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245  
专利代理师 张全信

(51) Int.Cl.  
C08B 37/16 (2006.01)  
A61K 31/724 (2006.01)  
C08L 5/16 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 106749771 A, 2017.05.31  
CN 110615860 A, 2019.12.27  
WO 2020028448 A1, 2020.02.06

审查员 杨涵

权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

用于干燥舒更葡糖的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备具有低有机溶剂(优选地水混溶性有机溶剂,更优选地乙醇、异丙醇和/或丙酮)含量的舒更葡糖或其盐(优选地舒更葡糖钠)的方法。该方法包括将舒更葡糖或其盐(优选地舒更葡糖钠)暴露于具有高相对湿度的介质。

1. 一种用于从舒更葡萄糖钠中除去水混溶性有机溶剂的方法,其包括将舒更葡萄糖钠暴露于70%或更高的相对湿度,其中要除去的所述水混溶性有机溶剂中的至少一种选自乙酸、丙酮、乙腈、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃并且其中在所述方法期间搅拌舒更葡萄糖钠。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述相对湿度为80%或更高。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述相对湿度为90%或更高。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述相对湿度为从95%至100%。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法在从0°C至100°C的温度下执行。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述方法在从20°C至60°C的温度下执行。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中所述方法在从20°C至30°C的温度下执行。

8. 根据权利要求5所述的方法,其中所述方法在25°C的温度下执行。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中要除去的所述至少一种水混溶性有机溶剂选自丙酮、乙醇和异丙醇。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中要除去的所述至少一种水混溶性有机溶剂是乙醇。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中舒更葡萄糖钠暴露于70%或更高的相对湿度,直到舒更葡萄糖钠具有不小于10%w/w的水含量。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中舒更葡萄糖钠暴露于80%或更高的相对湿度,直到舒更葡萄糖钠具有不小于10%w/w的水含量。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中舒更葡萄糖钠暴露于90%或更高的相对湿度,直到舒更葡萄糖钠具有不小于10%w/w的水含量。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中舒更葡萄糖钠暴露于从95%至100%的相对湿度,直到舒更葡萄糖钠具有不小于10%w/w的水含量。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中舒更葡萄糖钠暴露于从95%至100%的相对湿度,直到舒更葡萄糖钠具有不小于15%w/w的含水量。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括将舒更葡萄糖钠暴露于70%或更高的相对湿度的一个或多个步骤与在20°C至100°C下执行的真空干燥舒更葡萄糖钠的一个或多个步骤结合。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括将舒更葡萄糖钠暴露于80%或更高的相对湿度的一个或多个步骤与在20°C至100°C下执行的真空干燥舒更葡萄糖钠的一个或多个步骤结合。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括将舒更葡萄糖钠暴露于90%或更高的相对湿度的一个或多个步骤与在20°C至100°C下执行的真空干燥舒更葡萄糖钠的一个或多个步骤结合。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括将舒更葡萄糖钠暴露于从95%至100%的相对湿度的一个或多个步骤与在20°C至100°C下执行的真空干燥舒更葡萄糖钠的一个或多个步骤结合。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括将舒更葡萄糖钠暴露于70%或更高的相对湿度的一个或多个步骤与在20°C至100°C下执行的真空干燥舒更葡萄糖钠的一个或多个

步骤结合,并且其中执行所述真空干燥步骤直到舒更葡萄糖钠具有不超过5%w/w的含水量。

21.根据权利要求20所述的方法,其中执行所述真空干燥步骤直到舒更葡萄糖钠具有不超过3%w/w的含水量。

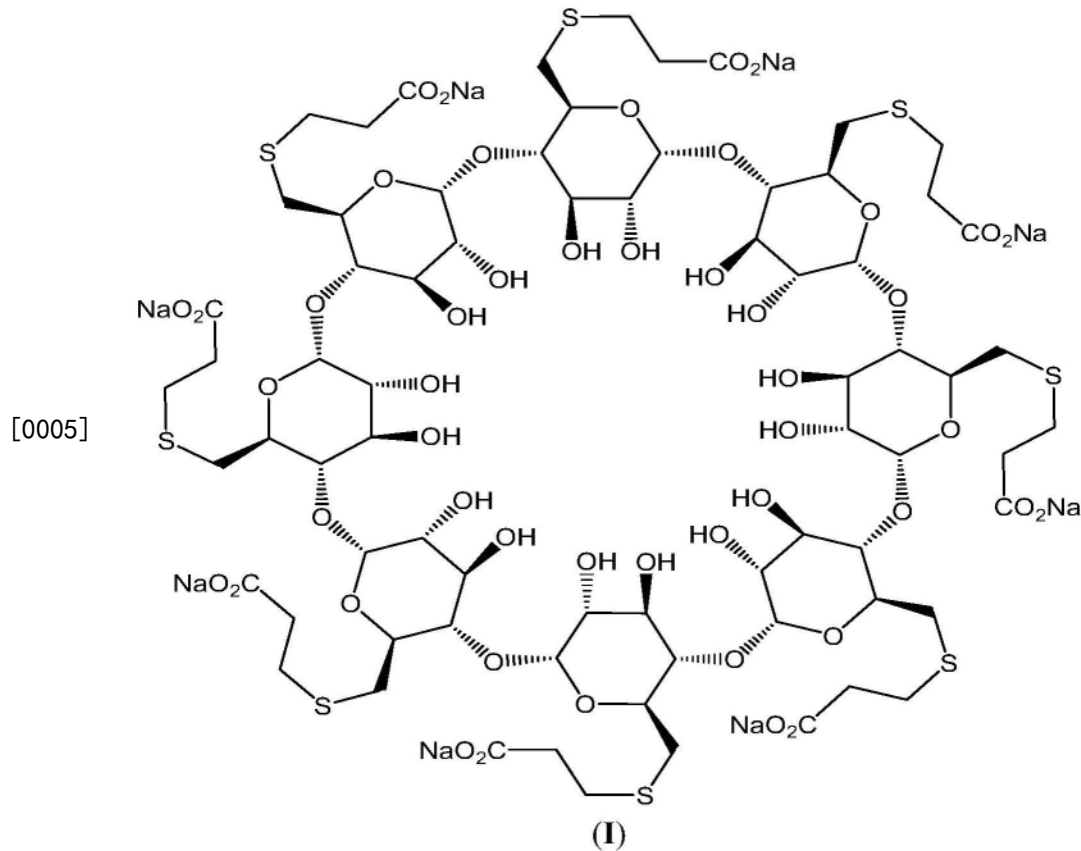
## 用于干燥舒更葡糖的方法

[0001] 本发明涉及制备具有低有机溶剂含量的6-过-脱氧-6-过-(2-羧乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精或其盐的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 舒更葡糖是6-过-脱氧-6-过-(2-羧乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精的国际公认的非专有名称(INN),并且具有 $C_{72}H_{112}O_{48}S_8$ 的经验式和2002.18g/mol的分子量。

[0004] 舒更葡糖的八钠盐(化合物I),在下文中被称为舒更葡糖钠,已知在由罗库溴铵或维库溴铵引起的神经肌肉阻滞的逆转中有治疗作用。在欧洲和美国,舒更葡糖钠以Bridion<sup>TM</sup>的名称销售。



[0006] 舒更葡糖在美国专利RE44,733中有所描述。具体而言,这个专利的实施例4公开了舒更葡糖钠的制备,所述舒更葡糖钠通过过滤从水和乙醇的混合物中分离,然后在没有指定干燥条件的情况下干燥。未提供残留有机溶剂(在这种情况下为乙醇)的量。

[0007] 文献中公开了用于制备舒更葡糖钠的几种方法,例如W02020058987A1、W02020201930A1、W02020028448A1、W02019193198A1、W02019002610A1、W02019159191A1、W02019102009A1、W02018185784A1、W02017163165A1、W02017084401A1、W02017144734A2、US2018251575A1、W02016194001A1、W02014125501A1和W02012025937A1。在这些参考文献中,舒更葡糖钠是使用标准干燥条件干燥的,诸如在不同温度下干燥或在真空下在不同温度下干燥。这些参考文献中没有给出干燥的舒更葡糖钠的残留有机溶剂的量。

[0008] W02019184773A1公开了用于除去舒更葡糖钠中的气相杂质(即残留有机溶剂)的

方法。该公开的方法包括几个步骤：(1) 将粗制舒更葡萄糖钠溶解在水中；(2) 在常压或减压下蒸馏；和 (3)：将步骤 (2) 得到的水溶液冷冻干燥或喷雾干燥。因此，为了相当多地减少舒更葡萄糖钠中有机溶剂的存在，公开的方法需要几个步骤以及一些复杂且昂贵的非标准蒸发技术，诸如冷冻干燥或喷雾干燥。

[0009] 在现有技术中的其他参考文献中，例如US2019062459A1和US2019062460A1，舒更葡萄糖钠是使用喷雾干燥进行干燥的。

[0010] CN110615860公开了纯化的方法，其包含以下步骤：将含有残留溶剂的舒更葡萄糖钠溶解在水中，浓缩，然后在标准条件下（例如在减压条件下）干燥。浓缩的步骤涉及在40°C至70°C的温度和-0.080至-0.098MPa的相对真空度下工作。这个方法难以工业化应用，因为难以确定在浓缩步骤中必须除去多少水分含量以确保技术上可行地舒更葡萄糖钠的分离，例如通过过滤，同时鉴于舒更葡萄糖钠在水中的高溶解度而不会损失很多产量。

[0011] 现有技术中的参考文献均未规定干燥方法期间的湿度条件。

[0012] 残留在药物中的有机溶剂的毒性或致癌性引起了越来越多的关注，并且药物管理部门要求对有机溶剂残留量施加限制。因此，为了确保药物产品的质量和安全，加强对药物中有机溶剂残留的控制是很重要的。

[0013] 关于药物中有机溶剂的含量的限制值，指导显示在ICH指南Q3C (R6) 中。这个指南的目的是为患者的安全推荐药物中残留溶剂的可接受量。当然，期望的是在这个范围具有更少的量。

[0014] 本发明的发明人已经发现舒更葡萄糖或其盐（特别是舒更葡萄糖钠）对有机溶剂（特别是对水混溶性有机溶剂）表现出高亲和力，因此已经观察到通过使用工业制造工厂中使用的标准干燥方法（诸如真空干燥），不可能满足上述关于舒更葡萄糖及其盐类（特别是舒更葡萄糖钠）的指南的限制值。

[0015] 另一方面，现有技术中公开的提供具有低有机溶剂含量（即具有根据ICH指南Q3C (R6) 的有机溶剂含量）的舒更葡萄糖或其盐（特别是舒更葡萄糖钠）的方法是复杂的方法，该方法涉及多个步骤和/或就成本和时间而言更费力的技术，诸如冻干、喷雾干燥、冷冻干燥等。

[0016] 因此，存在提供更简单并且同时工业上可应用的从舒更葡萄糖或其盐（特别是舒更葡萄糖钠）除去有机溶剂的方法的需要，所述有机溶剂优选地水混溶性有机溶剂，更优选地选自以下的溶剂：乙酸、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃，以获得具有根据ICH指南Q3C (R6) 的有机溶剂（特别是水混溶性有机溶剂）含量的舒更葡萄糖或其盐（特别是舒更葡萄糖钠）。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明的目的是提供用于以大的商业规模从舒更葡萄糖或其盐（优选地舒更葡萄糖钠）除去选自以下的水混溶性有机溶剂的方法：乙酸、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃，该方法允许获得具有低含量所述水混溶性有机溶剂的舒更葡萄糖或其盐（优选地舒更葡萄糖钠）。

[0019] 本发明的方法是简单且工业规模化的方法，其特征在于其是在温和条件下进行的。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明提供了用于从舒更葡萄糖或其盐（优选地来自舒更葡萄糖钠）除去水混溶性有

机溶剂的方法,该方法包括将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于70%或更高的相对湿度。

[0022] 本发明的发明人惊奇地发现,通过将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于高相对湿度,甚至在温和的温度条件如室温下,舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)中有机溶剂的量(特别是水混溶性有机溶剂的量)不断地降低至根据ICH指南Q3C(R6)的可接受的限度。

[0023] 术语“从舒更葡萄糖或其盐(优选地来自舒更葡萄糖钠)除去水混溶性有机溶剂”应理解为意味着使舒更葡萄糖或其盐中(优选地舒更葡萄糖钠中)的至少一种水混溶性有机溶剂的含量大幅度降低,优选地降至根据ICH指南Q3C(R6)的值的值的过程。

[0024] 根据本发明的水混溶性有机溶剂的实例是乙酸、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃。ICH指南Q3C(R6)为所述溶剂规定了以下限度:

溶剂	限度(ppm)
乙酸	5000
丙酮	5000
乙腈	410
N,N-二甲基甲酰胺	880
二甲亚砜	5000
1,4-二噁烷	380
乙醇	5000
甲醇	3000
正丙醇	5000
异丙醇	5000
四氢呋喃	720

[0026] 应用本发明的方法的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)包括固体舒更葡萄糖或其盐(优选地固体舒更葡萄糖钠),其含有有机溶剂,特别是水混溶性有机溶剂,更特别地乙醇、异丙醇或丙酮,通过工业制造工厂中使用的标准分离方法(诸如过滤)进行分离。

[0027] 在具体的实施方式中,应用本发明方法的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有至少一种水混溶性有机溶剂(例如乙醇、异丙醇或丙酮)的含量低于100,000ppm、优选地低于50,000ppm、更优选地低于30,000ppm、更优选地低于25,000ppm、更加优选地低于20,000ppm。更优选地,应用本发明的方法的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有乙醇的含量低于100,000ppm、优选地低于50,000ppm、更优选地低于30,000ppm、更优选地低于25,000ppm、更加优选地低于20,000ppm。

[0028] 当期望将本发明的方法与具有非常高含量的至少一种水混溶性有机溶剂(优选地例如超过100,000ppm的乙醇、异丙醇或丙酮)的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)一起使用时,至少一种水混溶性有机溶剂(优选地乙醇、异丙醇或丙酮)的这种初始含量可以通过本领域技术人员已知的常规方法(诸如在真空下干燥)来降低。

[0029] 本发明的方法优选地为干燥方法。

[0030] 通过本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有的至少一种

水混溶性有机溶剂的含量低于将要应用本发明的的方法的产品的的水混溶性有机溶剂。

[0031] 在另一个具体实施方式中,通过本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有的乙醇含量低于将要应用本发明的的方法的产品的乙醇含量。

[0032] 在另一个具体实施方式中,通过本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有的异丙醇含量低于将要应用本发明的的方法的产品的异丙醇含量。

[0033] 在另一个具体实施方式中,通过本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有的丙酮含量低于将要应用本发明方法的产品的丙酮含量。

[0034] 可以根据现有技术中公开的任何方法,优选地根据W02019102009A1中公开的方法获得和分离被提交给本发明的用于除去有机溶剂的方法的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)。例如,含有乙醇作为残留有机溶剂的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)可以通过W02019102009A1中公开的方法获得。

[0035] 含有残留有机溶剂(优选地水混溶性有机溶剂)的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)可以通过在有机溶剂(优选地水混溶性有机溶剂)中或者可选地在水和有机溶剂(优选地水混溶性有机溶剂)的混合物中舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)的重结晶或淤浆获得。

[0036] 如本发明中使用的术语“将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于特定的相对湿度或更高”包括将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)完全地或部分地与具有这种特定相对湿度或更高的气体介质接触。

[0037] 例如,如本发明中使用的术语“将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于60%或更高的相对湿度”包括将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)完全地或部分地与具有60%或更高的相对湿度的气体介质接触。

[0038] 例如,如本发明中使用的术语“将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于70%或更高的相对湿度”包括将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)完全地或部分地与具有70%或更高的相对湿度气体介质接触。

[0039] 在本发明的优选实施方式中,舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)被暴露于80%或更高的相对湿度。

[0040] 在本发明的优选实施方式中,舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)被暴露于90%或更高的相对湿度。

[0041] 在本发明的优选实施方式中,舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)被暴露于从95%至100%的相对湿度。

[0042] 如在本发明中使用的术语“相对湿度”被理解为意味着在给定温度下水蒸气的分压与水的平衡蒸气压的比率。相对湿度通常以百分比表示,其不能超过100%。相对湿度是用湿度计测量的。这些湿度测量仪器通常依赖于当水分被吸收时一些其他量的测量,诸如温度、压力、质量、物质中的机械或电荷,并且通过校准和计算,这些测量的量引起相对湿度的测量。

[0043] 本发明的方法可以在从0°C至100°C、优选地从20°C至60°C、更优选地从20°C至30°C、更加优选地大约25°C的温度下进行。

[0044] 在本发明的优选实施方式中,通过本发明的方法要除去的有机溶剂至少包括水混溶性有机溶剂。在更具体的实施方式中,通过本发明的方法要除去的有机溶剂由一种或多

种水混溶性有机溶剂组成。

[0045] 如本文中使用的术语“水混溶性有机溶剂”意味着在室温下是液体并且在室温下与水完全混溶的有机溶剂,即与水以任何比例混溶的有机溶剂。

[0046] 在优选实施方式中,通过本发明的方法要除去的水混溶性有机溶剂选自乙酸、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃。

[0047] 在本发明的优选实施方式中,要除去的水混溶性有机溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇及其混合物。

[0048] 在本发明的优选实施方式中,要除去的水混溶性有机溶剂选自丙酮、乙醇和异丙醇及其混合物,更优选地乙醇。

[0049] 在优选实施方式中,当舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)包括多于一种选自乙酸、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜和四氢呋喃的水混溶性有机溶剂时,本发明的方法提供具有根据ICH指南Q3C(R6)的每种所述水混溶性有机溶剂期望含量的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)。

[0050] 在本发明的一个具体实施方式中,在该方法期间搅拌舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠),以有利于固体材料与在高相对湿度下的气体介质接触,以便加速该过程,并且取得更同质的产品。

[0051] 在这个具体的实施方式中,本发明的方法可以在桨式干燥机、旋转锥式干燥机、滚筒式干燥机、转鼓式干燥机、管束干燥机、搅拌釜反应器、吸滤器、离心机、流化床、高剪切混合器或板式干燥机中进行。

[0052] 在本发明的优选实施方式中,在应用本发明的方法之前将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)研磨或微粉化,以有利于固体材料与在高相对湿度下的气体介质接触,以便加速该过程,并且取得更同质的产品。

[0053] 在本发明的优选实施方式中,将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于70%或更高的相对湿度、优选地暴露于80%或更高的相对湿度、优选地暴露于90%或更高的相对湿度、优选的暴露于从95%至100%的相对湿度,直到舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有不小于7%w/w的含水量、优选地不小于10%w/w的水含量、更优选地不小于15%w/w的含水量。

[0054] 可以通过本领域已知的方法中任一种提供特定的相对湿度。

[0055] 例如,在实验室规模下,通过使用不同盐的饱和溶液可以提供特定的相对湿度,已知这些溶液可以在密封容器内保持特定的相对湿度值。通过使用含有去离子水的开放式容器可以提供大约100%的相对湿度。

[0056] 在更大的规模中,例如工业规模,通过在容器(诸如干燥机)中使用具有控制温度和湿度的气体(例如空气或氮气)可以提供特定的相对湿度。因此,气体(例如空气或氮气)可以被鼓泡进入水中,以便其具有特定的湿度。然后这种气体(例如空气或氮气)优选地在进入干燥机之前通过筒式过滤器被过滤,舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)预先装入所述干燥机中。可选地,例如,可以通过用电阻加热液态水产生一些水蒸气来增加湿度。结合任何以小间隔激活冷却或加热液态水的控制的装置,可以实现期望的湿度。在具体的实施方式中,本发明的方法进一步包括至少一个附加步骤,该步骤包括真空干燥步骤或者将舒



更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于具有低相对湿度的(例如20%或更低的相对湿度)气体介质(例如氮气)的步骤。

[0057] 在具体的实施方式中,本发明的方法包括使将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)暴露于60%或更高的相对湿度、优选地暴露于70%或更高的相对湿度、优选地暴露于80%或更高的相对湿度、优选地暴露于90%或更高的相对湿度、优选地暴露于从95%至100%的相对湿度的一个或多个步骤与真空干燥舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)的一个或多个步骤结合。

[0058] 在具体的实施方式中,本发明的方法的真空干燥的一个或多个步骤在从20℃至100℃、优选地从40℃至80℃、更优选地从大约70℃的温度下执行。

[0059] 如本文中使用的术语真空干燥意味着在减压下干燥,即压力低于760mmHg。

[0060] 在本发明的优选实施方式中,执行真空干燥的一个或多个步骤直到舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有不超过5%w/w的含水量,优选地不超过3%w/w的含水量。

[0061] 舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)的以%w/w计的含水量优选地是通过卡尔费歇尔滴定法测量的。

[0062] 根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有不超过5000ppm的乙醇含量。在另一个实施方式中,根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)仅含有不超过5000ppm的量的乙醇作为有机溶剂。

[0063] 根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)优选地具有不超过5000ppm的异丙醇含量。在另一个实施方式中,根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)仅含有不超过5000ppm的量的异丙醇作为有机溶剂。

[0064] 根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)优选地具有不超过5000ppm的丙酮含量。在另一个实施方式中,根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)仅含有不超过5000ppm的量的丙酮作为有机溶剂。

[0065] 在本发明的其中根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)含有多于一种选自丙酮、甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇的水混溶性有机溶剂的实施方式中,根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有丙酮、乙醇、正丙醇和异丙醇中每一种不超过5000ppm的残留含量,以及不超过3000ppm的甲醇含量。

[0066] 在本发明的其中根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)含有多于一种选自丙酮、乙醇或异丙醇的水混溶性有机溶剂的实施方式中,根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)具有丙酮、乙醇和异丙醇中每一种优选地不超过5000ppm的残留含量。

[0067] 根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)用于制备用于药物诱导的神经肌肉阻滞的逆转的药剂。

[0068] 根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)优选地是肠胃外施用。注射途径可以是静脉、皮下、皮内、肌肉内或动脉内。静脉途径是首选。要使用的准确剂量将必然取决于药剂被施用至的个体受试者的需要、要恢复的肌肉活动程度以及麻醉师/重症监护专家的判断。

[0069] 本发明的另一方面涉及药物组合物,其包括根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)。优选地,根据本发明的药物组合物可以以溶液的形式应用,例如

用作注射制剂。

[0070] 优选地,根据本发明的药物组合物(优选地用作注射制剂的药物组合物)是通过将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)与注射用水混合制备的。优选地,注射用水含有少于100ppm的氧气、优选地少于10ppm的氧气、更优选地少于1ppm的氧气。含有少于100ppm的氧气、优选地少于10ppm的氧气、更优选地少于1ppm的氧气的注射用水可以通过用惰性气体使水冒泡来制备。惰性气体可以是氮气或氩气,优选地氮气。

[0071] 在将舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)与具有少于100ppm的氧气、优选地少于10ppm的氧气、更优选地少于1ppm的氧气的注射用水混合的方法期间形成的溶液优选地用惰性气体(优选地氮气)鼓泡。然后优选地将获得的溶液过滤并填充至小瓶。最后,小瓶可以在高压釜中加热后通过蒸汽灭菌进行灭菌,优选地在大约121°C的温度下持续15分钟,尽管也可以使用其他温度和时间条件。

[0072] 根据本发明的药物组合物通过将根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)与药学上合适的液体以及任选地还与药物合适的助剂混合来制备。例如,如标准参考文献中所述,Gennaro et al.,Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,Mack Publishing Company,1990,第8部分:药物制剂及其制造;特别参见第84章“肠胃外制剂”,第1545-1569页;和第85章“静脉内掺剂”,第1570-1580页)。优选地,根据本发明的药物组合物通过将根据本发明的方法获得的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)与注射用水混合来制备。

[0073] 可选地,本发明的药物组合物可以存在于单一剂量或多剂量容器中,例如密封的小瓶和安瓶,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,使用前仅需要添加无菌液体载体,例如注射用水。

[0074] 在另一方面,本发明涉及用于提供神经肌肉阻滞及其逆转的试剂盒,其包含(a)神经肌肉阻滞剂,和(b)根据本发明的方法制备的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠)。

[0075] 根据本发明的优选试剂盒含有根据本发明的方法制备的舒更葡萄糖或其盐(优选地舒更葡萄糖钠),以及选自罗库溴铵、维库溴铵、泮库溴铵、雷帕库溴铵、米库溴胺、阿曲库铵、(顺式)阿曲库铵、筒箭毒碱(tubocurarine)和琥珀酰胆碱(suxamethonium)的神经肌肉阻滞剂。

[0076] 当术语“大约”在本发明中在数字之前使用并指代它时,是意味着指位于由其值的数字 $\pm 10\%$ 所限定的范围内的任何值,优选地由数字 $\pm 5\%$ 限定的范围、更优选地由数字 $\pm 2\%$ 限定的范围、还更优选地由数字 $\pm 1\%$ 限定的范围。例如,“大约10”应被解释为在9至11的范围之内的含义,优选地在9.5至10.5的范围之内、更优选地在9.8至10.2的范围之内、还更优选地在9.9至10.1的范围之内。

[0077] 本文中引用的所有参考文献,包含出版物、专利申请和专利,在此均通过引用以与仿佛每个参考文献单独地并特别地表明通过引用并入相同的程度并入并且在本文中以其全部阐述。

[0078] 术语“一个”和“一种”和“该”和“至少一个”及类似指代物在描述发明的上下文中(特别是在所附权利要求的上下文中)的使用要被解释为包括单数和复数,除非本文另有说明或明显与上下文矛盾。术语“至少一个”后面接一个或多个项目的列表(例如,“A和B中的至少一个”)的使用要被解释为意味着选自所列出的项目中的一个项目(A或B)或者两个或

多个所列出的项目的任何组合(A和B),除非本文另有说明或明显与上下文矛盾。除非另外注明,否则术语“包括”、“具有”、“包含”和“含有”要被解释为开放式术语(即,意味着“包含但不限于”)。除非在本文中另有说明,否则本文中数值范围的陈述仅旨在充当单独引用落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值被并入说明书中,仿佛它在本文中单独陈述一样。除非本文另有说明或在其他方面明显与上下文矛盾,否则本文中描述的所有方法都可以以任何合适的顺序执行。本文中提供的任何和所有实例或例证性语言(例如,“诸如”)的使用仅仅旨在更好地阐明本发明并且不对本发明的范围构成限制,除非另有要求保护。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何未要求保护的要素对于本发明的实践是必不可少的。

[0079] 本文中描述了本发明的优选实施方式,包含发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。那些优选实施方式的变体对于那些在阅读上述描述后的本领域普通技术人员可能变得显而易见。发明人预期熟练的技术人员酌情使用此类变体,并且发明人旨在以不同于本文中具体描述的方式实践本发明。因此,本发明包含适用法律所允许的在本文的所附权利要求中列举的主题的所有修改和等价物。此外,除非本文另有说明或在其他方面明显与上下文矛盾,否则上述要素在其所有可能的变体中的任何组合都包含在本发明中。

[0080] 下列实施例进一步说明本发明,但是当然不应被解释为以任何方式限制其范围。

## 实施例

[0081] 一般实验条件:

[0082] 用于测定乙醇含量的GC方法

[0083] 设备:使用配备有DB-624毛细管柱(Agilent,75m.x 0.53mm.i.d.,3 $\mu$ m膜厚度)或等效物的气相色谱仪。色谱仪配备有FID检测器和顶空注射装置。使用具有顶空Agilent G1888的Agilent 7890A色谱仪。

[0084] 色谱条件:烘箱温度设置为40 $^{\circ}$ C持续大约10分钟,然后用每分钟2 $^{\circ}$ C的斜率(ramp)升温至75 $^{\circ}$ C,并在75 $^{\circ}$ C下保持10分钟,然后再次用每分钟30 $^{\circ}$ C的斜率升温至240 $^{\circ}$ C,并在240 $^{\circ}$ C下保持5分钟。注射器温度设置为220 $^{\circ}$ C,并且检测器温度设置为250 $^{\circ}$ C。氦气在8psi的压力下并且用2:1的分流比用作载气。

[0085] 顶空条件:环路和传输线的温度设置为100 $^{\circ}$ C。每个样品在85 $^{\circ}$ C下加热30分钟。在加热之后,用氦气在18psi下对小瓶加压0.3分钟。样品环填充0.15分钟(环体积=1mL),平衡0.05分钟,然后注射0.5分钟。

[0086] 溶液的配制

[0087] 乙醇的储备溶液:通过在100.0mL容量瓶中定量溶解127.0 $\mu$ L乙醇并用水稀释至体积来制备在水中含有1003.30 $\mu$ g/mL乙醇的溶液。

[0088] 乙醇的标准溶液:将25.0mL乙醇的储备溶液定量稀释至50.0mL水。这个溶液含有501.65 $\mu$ g/mL乙醇,对应于试样中25083ppm的乙醇。

[0089] 试验溶液:一式三份制备大约100mg的舒更葡萄糖钠在5.0mL水中的溶液。

[0090] 程序:准备适合顶空注射的20mL容量的小瓶。将5.0mL水引入三个小瓶中的每一个,将5.0mL乙醇的标准溶液引入六个小瓶中的每一个,并将5.0mL试验溶液引入三个小瓶中的每一个。

[0091] 用合适的卷曲盖密封小瓶,并使用所描述的条件通过顶空分析。

[0092] 在上述条件中乙醇的保留时间为大约8.7分钟。

[0093] 系统适用性

[0094] 要满足下列要求:

[0095] -乙醇的标准溶液的6次重复注射的最大允许相对标准偏差不超过15.0%。

[0096] -标准溶液中乙醇峰的对称因子(或拖尾因子)在0.8和2.5之间。

[0097] 计算

[0098] 试验溶液中乙醇的量(ppm)通过使用下列公式计算:

$$[0099] \text{乙醇的含量(ppm)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{5 \times C_S}{W}$$

[0100] 其中:

[0101]  $A_T$ : 试验溶液中乙醇峰的面积响应。

[0102]  $A_S$ : 在合适的乙醇的标准溶液中乙醇峰的面积响应。

[0103]  $C_S$ : 在合适的乙醇的标准溶液中乙醇的浓度,单位为 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0104]  $W$ : 用于制备试验溶液的舒更葡萄糖钠的重量(g)。

[0105]  $5$ : 用于溶解试验溶液的体积(mL)。

[0106] 乙醇的含量(ppm)的最终值计算为三次重复各自获得的三个结果的平均值。

[0107] 用于测定异丙醇含量的GC方法

[0108] 设备:使用配备有DB-624毛细管柱(Agilent, 75m.x 0.53mm.i.d., 3 $\mu\text{m}$ 膜厚度)或等效物的气相色谱仪。色谱仪配备有FID检测器和顶空注射装置。使用具有顶空Agilent G1888的Agilent 7890A色谱仪。

[0109] 色谱条件:烘箱温度设置为40 $^{\circ}\text{C}$ 持续大约10分钟,然后用每分钟2 $^{\circ}\text{C}$ 的斜率升温至75 $^{\circ}\text{C}$ ,并在75 $^{\circ}\text{C}$ 下保持10分钟,然后再次用每分钟30 $^{\circ}\text{C}$ 的斜率升温至240 $^{\circ}\text{C}$ ,并在240 $^{\circ}\text{C}$ 下保持5分钟。注射器温度设置为220 $^{\circ}\text{C}$ ,并且检测器温度设置为250 $^{\circ}\text{C}$ 。氦气在8psi的压力下并且用2:1的分流比用作载气。

[0110] 顶空条件:环路和传输线的温度设置为100 $^{\circ}\text{C}$ 。每个样品在85 $^{\circ}\text{C}$ 下加热30分钟。在加热之后,用氦气在18psi下对小瓶加压0.3分钟。样品环填充0.15分钟(环体积=1mL),平衡0.05分钟,然后注射0.5分钟。

[0111] 溶液的配制

[0112] 异丙醇的储备溶液:通过在25.0mL容量瓶中定量溶解64.0 $\mu\text{L}$ 异丙醇并用水稀释至体积来制备在水中含有2009.60 $\mu\text{g/mL}$ 异丙醇的溶液。

[0113] 异丙醇的中间标准溶液:将5.0mL异丙醇的储备溶液定量稀释至50.0mL水。这个溶液含有200.96 $\mu\text{g/mL}$ 异丙醇,对应于试样中10048ppm的异丙醇。

[0114] 异丙醇的标准溶液:将2.0mL异丙醇的中间溶液定量稀释至200.0mL水。这个溶液含有2.01 $\mu\text{g/mL}$ 异丙醇,对应于试样中101ppm的异丙醇。

[0115] 试验溶液:一式三份制备大约100mg的舒更葡萄糖钠在5.0mL水中的溶液。

[0116] 程序:准备适合顶空注射的20mL容量的小瓶。将5.0mL水引入三个小瓶中的每一个,将5.0mL异丙醇的标准溶液引入六个小瓶中的每一个,并将5.0mL试验溶液引入三个小瓶中的每一个。

[0117] 用合适的卷曲盖密封小瓶,并使用描述的条件通过顶空分析。

[0118] 在上述条件中异丙醇的保留时间为大约10.4分钟。

[0119] 系统适用性

[0120] 要满足下列要求:

[0121] -异丙醇的标准溶液的6次重复注射的最大允许相对标准偏差不超过15.0%。

[0122] -标准溶液中异丙醇峰的对称因子(或拖尾因子)在0.8和2.5之间。

[0123] 计算

[0124] 试验溶液中异丙醇的量(ppm)通过使用下列公式计算:

$$[0125] \text{ 异丙醇的含量(ppm)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{5 \times C_S}{W}$$

[0126] 其中:

[0127]  $A_T$ : 试验溶液中异丙醇峰的面积响应。

[0128]  $A_S$ : 在异丙醇的标准溶液中异丙醇峰的面积响应。

[0129]  $C_S$ : 在异丙醇的标准溶液中异丙醇的浓度,单位为 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0130]  $W$ : 用于制备试验溶液的舒更葡萄糖钠的重量(g)。

[0131] 5: 用于溶解试验溶液的体积(mL)。

[0132] 异丙醇的含量(ppm)的最终值计算为三次重复各自获得的三个结果的平均值。

[0133] 用于测定丙酮含量的GC方法

[0134] 设备: 使用配备有DB-624毛细管柱(Agilent, 75m. x 0.53mm. i.d., 3 $\mu\text{m}$ 膜厚度)或等效物的气相色谱仪。色谱仪配备有FID检测器和顶空注射装置。使用具有顶空Agilent G1888的Agilent 7890A色谱仪。

[0135] 色谱条件: 烘箱温度设置为40 $^{\circ}\text{C}$ 持续大约10分钟,然后用每分钟2 $^{\circ}\text{C}$ 的斜率升温至75 $^{\circ}\text{C}$ ,并在75 $^{\circ}\text{C}$ 下保持10分钟,然后再次用每分钟30 $^{\circ}\text{C}$ 的斜率升温至240 $^{\circ}\text{C}$ ,并在240 $^{\circ}\text{C}$ 下保持5分钟。注射器温度设置为220 $^{\circ}\text{C}$ ,并且检测器温度设置为250 $^{\circ}\text{C}$ 。氦气在8psi的压力下并且用2:1的分流比用作载气。

[0136] 顶空条件: 环路和传输线的温度设置为100 $^{\circ}\text{C}$ 。每个样品在85 $^{\circ}\text{C}$ 下加热30分钟。在加热之后,用氦气在18psi下对小瓶加压0.3分钟。样品环填充0.15分钟(环体积=1mL),平衡0.05分钟,然后注射0.5分钟。

[0137] 溶液的配制

[0138] 丙酮的储备溶液: 通过在100.0mL容量瓶中定量溶解13.0 $\mu\text{L}$ 丙酮并用水稀释至体积来制备在水中含有102.57 $\mu\text{g/mL}$ 丙酮的溶液。

[0139] 丙酮的中间标准溶液: 将10.0mL丙酮的储备溶液定量稀释至50.0mL水。这个溶液含有20.51 $\mu\text{g/mL}$ 丙酮,对应于试样中1026ppm的丙酮。

[0140] 丙酮的标准溶液: 将10.0mL丙酮的中间标准溶液定量稀释至100.0mL水。这个溶液含有2.05 $\mu\text{g/mL}$ 丙酮,对应于试样中103ppm的丙酮。

[0141] 试验溶液: 一式三份制备大约100mg的舒更葡萄糖钠在5.0mL水中的溶液。

[0142] 程序: 准备适合顶空注射的20mL容量的小瓶。将5.0mL水引入三个小瓶中的每一个,将5.0mL丙酮的标准溶液引入六个小瓶中的每一个,并将5.0mL试验溶液引入三个小瓶中的每一个。

- [0143] 用合适的卷曲盖密封小瓶,并使用描述的条件通过顶空分析。
- [0144] 在上述条件中丙酮的保留时间为大约10.1分钟。
- [0145] 系统适用性
- [0146] 要满足下列要求:
- [0147] -丙酮的标准溶液的6次重复注射的最大允许相对标准偏差不超过15.0%。
- [0148] -标准溶液中丙酮峰的对称因子(或拖尾因子)在0.8和2.5之间。
- [0149] 计算
- [0150] 试验溶液中丙酮的量(ppm)通过使用下列公式计算:

$$[0151] \quad \text{丙酮的含量(ppm)} = \frac{A_T}{A_S} \times \frac{5 \times C_S}{W}$$

[0152] 其中:

[0153]  $A_T$ : 试验溶液中丙酮峰的面积响应。

[0154]  $A_S$ : 在丙酮的标准溶液中丙酮峰的面积响应。

[0155]  $C_S$ : 在丙酮的标准溶液中丙酮的浓度,单位为 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0156]  $W$ : 用于制备试验溶液的舒更葡萄糖钠的重量(g)。

[0157] 5: 用于溶解试验溶液的体积(mL)。

[0158] 丙酮的含量(ppm)的最终值计算为三次重复各自获得的三个结果的平均值。

[0159] 参考实施例1:

[0160] 将大约6g具有乙醇的残留量为16844ppm的舒更葡萄糖钠放置在实验室培养皿中,并且在真空下引入封闭的实验室板式干燥机中。将样品暴露于五个连续的循环中,其中温度设置为70°C持续8小时以及25°C持续16小时。

[0161] 在25°C下开始该步骤之前,每天将样品同质化,并取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。结果如下表1所示:

[0162]	乙醇, ppm
初始样品	16844
1天后	16997
2天后	16093
3天后	16369
4天后	16255
5天后	16209

[0163] 表1

[0164] 如上表1所示,使舒更葡萄糖钠在真空下在8小时期间70°C和16小时期间25°C的交替温度下保持5天之后,乙醇的量没有大幅度减少。结果表明乙醇的含量下降非常少(大约600ppm)。

[0165] 参考实施例2:

[0166] 在25-30°C下将10g舒更葡萄糖钠溶解在61.5mL水中。用1.5M NaOH水溶液将pH值调节在9.0-9.95的范围之内,并加入12.3mL异丙醇。然后在20-25°C下将所得溶液加入61.26mL的异丙醇上方。加入额外的122.5mL异丙醇。将所得悬浮液搅拌1小时并通过过滤收

集所得的固体,用24.5mL异丙醇洗涤,并在真空烘箱中在70-75℃下干燥15小时。干燥之后,残留的异丙醇量为26815ppm。

[0167] 因此,将从异丙醇和水中获得的舒更葡萄糖钠在真空下在70-75℃下干燥15小时之后,残留的异丙醇量仍然为26815ppm,表明标准干燥条件到目前为止不允许将残留的异丙醇含量降低至根据ICH指南Q3C(R6)的值。

[0168] 参考实施例3:

[0169] 在25-30℃下将10g舒更葡萄糖钠溶解在61.5mL水中。用1.5M NaOH水溶液将pH值调节在9.0-9.95的范围之内,并加入12.3mL丙酮。然后在20-25℃下将所得的溶液加入61.26mL的丙酮上方。加入额外的122.5mL丙酮。将所得的悬浮液搅拌1小时并通过过滤收集所得的固体,用24.5mL丙酮洗涤,并在真空烘箱中在70-75℃下干燥15小时。干燥之后,残留的丙酮量为21107ppm。

[0170] 因此,将从丙酮和水中获得的舒更葡萄糖钠在真空下在70-75℃下干燥15小时之后,残留的丙酮量仍然为21107ppm,表明标准干燥条件到目前为止不允许将残留的丙酮含量降低至根据ICH指南Q3C(R6)的值。

[0171] 实施例1:通过将舒更葡萄糖钠暴露于84%的相对湿度下来干燥用乙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0172] 在25℃并且在大气压下,将大约6g具有乙醇的残留量为19249ppm的舒更葡萄糖钠与容纳饱和氯化钾水溶液的开放式容器一起放置于封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度保持恒定在84%的值。

[0173] 将样品均质化并在4天期间每天取一小份等分试样。分析这些等分试样的残留乙醇含量。结果如下表2所示:

[0174]	乙醇, ppm
初始样品	19249
1天后	17478
2天后	13379
3天后	9899
4天后	6915

[0175] 表2

[0176] 如上表2所示,将舒更葡萄糖钠暴露在25℃和84%的相对湿度下四天之后,乙醇的量大幅度减少。

[0177] 实施例2:结合真空干燥步骤和将舒更葡萄糖钠暴露于100%的相对湿度的步骤来干燥用乙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0178] 在25℃并且在大气压下,将具有乙醇的残留量为14149ppm的舒更葡萄糖钠样品与容纳去离子水的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在随后的16小时内保持恒定在100%的值。此后,取出容纳去离子水的容器,施加真空,并将温度设置为70℃持续接下来的8小时。然后,将温度冷却至25℃,将样品均质化,并取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。

[0179] 使所得的样品经受上述相同的循环,即:在25℃在大气压下暴露于100%的相对湿度持续16小时,然后在70℃在真空下加热8小时,总共3天。每天取出等分试样用于残留乙醇

含量的分析。结果如下表3所示：

[0180]	乙醇, ppm
初始样品	14149
1天后	13062
2天后	7802
3天后	2963

[0181] 表3

[0182] 如上表3所示,在暴露于在25℃下100%的相对湿度和在70℃下真空干燥持续三天的执行周期之后,乙醇的量大幅度减少。

[0183] 实施例3:结合真空干燥步骤和将舒更葡萄糖钠暴露于94%的相对湿度的步骤来干燥用乙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0184] 在25℃并且在大气压下,将具有乙醇的残留含量为20483ppm的舒更葡萄糖钠的样品与容纳饱和硝酸钾水溶液的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在随后的16小时内保持恒定在94%的值。此后,取出容纳饱和硝酸钾水溶液的容器,施加真空,并且将温度设置为70℃持续接下来的8小时。然后,将温度冷却至25℃,将样品均质化,并且取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。

[0185] 使所得的样品经受上述相同的循环,即:在25℃在大气压下暴露于94%的相对湿度持续16小时,然后在70℃在真空条件下加热8小时,总共4天。每天取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。结果如下表4所示:

[0186]	乙醇, ppm
初始样品	20483
1天后	16905
2天后	10752
3天后	5313
4天后	1259

[0187] 表4

[0188] 如上表4所示,在暴露于在25℃下94%的相对湿度和在70℃下真空干燥持续四天的执行周期之后,乙醇的量大幅度减少。

[0189] 实施例4:结合真空干燥步骤和将舒更葡萄糖钠暴露于75%的相对湿度的步骤来干燥用乙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0190] 在25℃并且在大气压下,将具有乙醇的残留含量为20647ppm的舒更葡萄糖钠的样品与容纳饱和氯化钠水溶液的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在随后的16小时内保持恒定在75%的值。此后,取出容纳饱和氯化钠水溶液的容器,施加真空,并且将温度设置为70℃持续接下来的8小时。然后,将温度冷却至25℃,将样品均质化,并且取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。

[0191] 使所得的样品经受上述相同的循环,即:在25℃在大气压下暴露于75%的相对湿度持续16小时,然后在70℃在真空下加热8小时,总共4天。每天取出等分试样用于残留乙醇含量的分析。结果如下表5所示:



[0192]		乙醇, ppm
	初始样品	20647
	1天后	18911
	2天后	16174
	3天后	13074
	4天后	9507

[0193] 表5

[0194] 如上表5所示,在暴露于在25℃下75%的相对湿度和在70℃下真空干燥持续四天的执行周期之后,乙醇的量减少。

[0195] 实施例5:结合真空干燥步骤和在搅拌下将舒更葡萄糖钠暴露于100%的相对湿度的步骤来干燥用乙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0196] 在25℃并且在大气压下,将具有乙醇的残留含量为19414ppm的舒更葡萄糖钠的样品与容纳去离子水的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在22小时内保持恒定在100%的值。将样品周期性地,即在最初的八小时期间,每小时都对样品进行搅拌和均质化。

[0197] 在这22小时之后,取出样品用于KF分析,表明含水量为15.41%,其余样品在75℃在真空下干燥8小时,产生具有乙醇4146ppm的量以及含水量为2.15%的舒更葡萄糖钠。

[0198] 实施例6:结合真空干燥步骤和将舒更葡萄糖钠暴露于94%的相对湿度的步骤来干燥用异丙醇润湿的舒更葡萄糖钠。

[0199] 在25℃并且在大气压下,将具有异丙醇的残留含量为35007ppm的舒更葡萄糖钠的样品与容纳饱和硝酸钾水溶液的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在随后的16小时内保持恒定在94%的值。此后,取出容纳饱和硝酸钾水溶液的容器,施加真空,并且将温度设置为70℃持续接下来的8小时。然后,将温度冷却至25℃,将样品均质化,并且取出等分试样用于残留异丙醇含量的分析。

[0200] 使所得的样品经受上述相同的循环,即:在25℃在大气压下暴露于94%的相对湿度持续16小时,然后在70℃在真空条件下加热8小时,总共4天。每天取出等分试样用于残留异丙醇含量的分析。结果如下表6所示:

[0201]		异丙醇, ppm
	初始样品	35007
	1天后	29416
	2天后	23127
	3天后	18960
	4天后	11559

[0202] 表6

[0203] 如上表6所示,在暴露于在25℃下94%的相对湿度和在70℃下真空干燥持续四天的执行周期之后,异丙醇的量减少。

[0204] 实施例7:结合真空干燥步骤和将舒更葡萄糖钠暴露于94%的相对湿度的步骤来干燥用丙酮润湿的舒更葡萄糖钠。

[0205] 在25℃并且在大气压下,将具有丙酮的残留含量为27070ppm的舒更葡萄糖钠的样品

与容纳饱和硝酸钾水溶液的开放式容器一起放入封闭的实验室板式干燥机中,以便相对湿度在随后的16小时内保持恒定在94%的值。此后,取出容纳饱和硝酸钾水溶液的容器,施加真空,并且将温度设置为70℃持续接下来的8小时。然后,将温度冷却至25℃,将样品均质化,并且取出等分试样用于残留丙酮含量的分析。

[0206] 使所得的样品经受上述相同的循环,即:在25℃在大气压下暴露于94%的相对湿度持续16小时,然后在70℃在真空下加热8小时,总共4天。每天取出等分试样用于残留丙酮含量的分析。结果如下表7所示:

[0207]

	丙酮, ppm
初始样品	27070
1天后	19242
2天后	17207
3天后	11061
4天后	5723

[0208] 表7

[0209] 如上表7所示,在暴露于在25℃下94%的相对湿度和在70℃下真空干燥持续四天的执行周期之后,丙酮的量大幅度减少。