

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017年5月26日 (26.05.2017)



(10) 国际公布号  
WO 2017/084401 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C08B 37/16 (2006.01) A61K 31/724 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/095985
- (22) 国际申请日: 2016年8月19日 (19.08.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201610498672.9 2016年6月29日 (29.06.2016) CN
- (71) 申请人: 北京睿创康泰医药研究院有限公司 (BEIJING CREATRON INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼11层, Beijing 102200 (CN)。
- (72) 发明人: 贾慧娟 (JIA, Huijuan); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼11层, Beijing 102200 (CN)。 陈岩 (CHEN, Yan); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼11层, Beijing 102200 (CN)。 刘祥伟 (LIU, Xiangwei); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼11层, Beijing 102200 (CN)。
- (74) 代理人: 中科专利商标代理有限责任公司 (CHINA SCIENCE PATENT & TRADEMARK AGENT LTD.); 中国北京市海淀区西三环北路87号4-1105室, Beijing 100089 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

### 本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。
- 根据申请人的请求, 在条约第21条(2)(a)所规定的期限届满之前进行。

(54) Title: SUGAMMADEX PREPARATION AND PURIFICATION METHOD

(54) 发明名称: 舒更葡糖钠的制备及纯化方法

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a 6-perdeoxy-6-per(2-carboxyethyl)thio- $\gamma$ -cyclodextrin sodium salt, said method comprising: reacting  $\gamma$ -cyclodextrin (SM1) with iodine and triphenylphosphine in an organic solvent, and obtaining an intermediate 6-perdeoxy-6-periodo- $\gamma$ -cyclodextrin (SGMD-1); adding a sodium methoxide methanol solution to the reaction solution, directly adding acetone without performing reduced-pressure distillation, precipitating a solid, performing filtration, and obtaining a SGMD-1 crude product; performing recrystallisation on the SGMD-1 crude product; reacting an obtained recrystallisation intermediate (SGMD-1) with 3-mercaptopropionic acid (SM2) under alkaline conditions (such as sodium hydride), and obtaining a 6-perdeoxy-6-per(2-carboxyethyl)thio- $\gamma$ -cyclodextrin sodium salt crude product (SGMD crude product); performing adsorption on the SGMD crude product via an adsorbent, and performing recrystallisation.

(57) 摘要: 涉及制备 6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的方法, 包括: 将  $\gamma$ -环糊精(SM1)与碘和三苯基膦在有机溶剂中反应, 得到中间体 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精(SGMD-1); 向反应液中加入甲醇钠的甲醇溶液, 不经过减压蒸馏, 直接加入丙酮, 析出固体, 过滤, 得到 SGMD-1 粗品; 将所述 SGMD-1 粗品进行重结晶; 将获得的重结晶中间体(SGMD-1)与 3-巯基丙酸(SM2)在碱性条件(例如氢氧化钠)下反应, 得到 6-全脱氧-6-全(2-羧基乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品(SGMD 粗品); 将所述 SGMD 粗品经吸附剂吸附, 然后重结晶。



WO 2017/084401 A1

## 舒更葡糖钠的制备及纯化方法

### 技术领域

本发明属于药物合成领域，涉及原料药与中间体的制备，特别涉及一种舒更葡糖钠原料药及中间体的制备及纯化方法。

### 背景技术

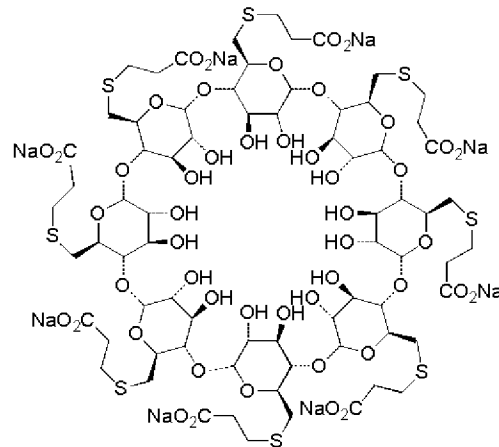
舒更葡糖钠（英文名：Sugammadex，在本文中缩写为 SGMD）最早由 Organon Biosciences 公司发现，2007 年 Organon 公司被先灵葆雅公司（Schering-Plough）收购，2009 年先灵葆雅与默克（Merck）合并，默克公司最终拥有舒更葡糖钠。舒更葡糖钠及注射液于 2009 年底在欧洲获批上市，商品名为布瑞亭（Bridion）；2010 年被日本 PMDA 批准上市；2015 年 12 月被美国 FDA 批准上市。目前，舒更葡糖钠注射液已经在全球 50 多个国家上市。荷兰欧加农的舒更葡糖钠注射液已于 2015 年获得中国 CFDA 批准在中国进行临床试验。

舒更葡糖钠是全球首个和唯一的选择性松弛结合剂（selective relaxant binding agent, SRBA），是 20 年来麻醉药领域第一个重大药物进展。舒更葡糖钠的作用机理在于：舒更葡糖钠在血浆中螯合游离型罗库溴铵分子，使血浆游离型罗库溴铵浓度急剧下降，在效应室(神经肌肉接头处)和中央室(血浆)之间形成一个浓度梯度，从而使处于效应室的罗库溴铵分子顺着浓度差迅速转运到中央室，这使得效应室的罗库溴铵浓度迅速下降，与神经肌肉接头处的烟碱样乙酰胆碱受体结合的罗库溴铵迅速游离出来，因而逆转了罗库溴铵的肌松作用。

舒更葡糖钠对肌松药的拮抗是具有高度选择性的。由于其内腔同罗库溴铵分子具有互补性，因此选择性的拮抗甾体类肌松药罗库溴铵，对同类药物维库溴铵也有良好的拮抗作用，而对苯异喹啉类非去极化肌松药（如阿曲库铵等）及去极化肌松药（琥珀胆碱）无拮抗作用。

舒更葡糖钠是一种  $\gamma$ -环糊精衍生物，具有由 8 个吡喃葡萄糖构成的

环状结构，其外缘亲水而内腔疏水。舒更葡糖钠的化学名称为：6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐，结构式如下：



由于舒更葡糖钠本身的超分子结构，分子极性大，水溶性很好，制备过程产生的杂质也和舒更葡糖钠分子具有相似的极性和溶解性，这给后续的精制工艺带来非常大的难度。目前，现有技术关于舒更葡糖钠的制备及纯化工艺如下：

#### 1. 专利 CN1188428C（为 EP1259550B1 的同族专利）

这是原研公司的专利。

该专利报道的制备路线为：从  $\gamma$ -环糊精出发，经过与碘、三苯基膦的取代得到中间体 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精，该中间体与 3-巯基丙酸通过亲核取代反应得到舒更葡糖钠粗品，再经过大孔树脂除去杂质及渗析得到最终合格的舒更葡糖钠成品。该专利在获得中间体过程中，涉及冷却混合物，向混合物中加入甲醇钠，在倾入甲醇中并蒸发至干燥之前搅拌混合物。

#### 2. 专利 WO2012025937 与 WO2014125501：

与专利 CN1188428C 报道的路线相比，该路线（WO2014125501）在制备舒更葡糖钠中间体 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精（SGMD-1）时采用五氯化磷（五溴化磷）替代三苯基膦和碘，最终生成的中间体为 6-全脱氧-6-全氯（溴）代- $\gamma$ -环糊精，该中间体与 3-巯基丙酸通过亲核取代反应得到舒更葡糖钠粗品，再经过精制得到舒更葡糖钠成品。

WO2012025937 中的制备工艺与 WO2014125501 的相同，均采用了卤代化磷来替换 CN1188428C 专利中的三苯基膦，同时在中间体-1 反应结束

后需要蒸除高沸点的溶剂 DMF。在第二步制备舒更葡糖钠 (SGMD) 粗品时, WO2012025937 采用向反应液中加乙醇, 使舒更葡糖钠析出 (未反应的 SGMD-1 也会析出), 过滤, 固体再通过硅胶柱层析、葡聚糖凝胶柱 G-25 进行纯化。WO2014125501 的第二步采用的甲醇、乙醇、乙腈和水进行重结晶, 在进行重结晶前, 提到先加活性炭脱色。

## 发明内容

本发明涉及适用于工业化生产的、成本低廉制备及纯化舒更葡糖钠的方法。

在本发明的实施方案中, 所述方法包括将  $\gamma$ -环糊精(SM1)与碘和三苯基膦在有机溶剂中反应, 得到中间体-1 (简称为: SGMD-1), 即 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精, 该中间体经过重结晶后与 3-巯基丙酸 (SM2) 在碱性条件下在有机溶剂中反应得到 6-全脱氧-6-全 (2-羧基乙基) 硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐 (SGMD 粗品), SGMD 粗品经吸附剂吸附、重结晶得到舒更葡糖钠成品。

在本发明的实施方案中, 提供制备 6-全脱氧-6-全 (2-羧酸乙基) 硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的方法, 包括:

将  $\gamma$ -环糊精(SM1)与碘和三苯基膦在有机溶剂中反应, 得到中间体 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精 (SGMD-1);

向反应液中加入甲醇钠的甲醇溶液, 不经过减压蒸馏, 直接加入丙酮, 析出固体, 过滤, 得到 SGMD-1 粗品;

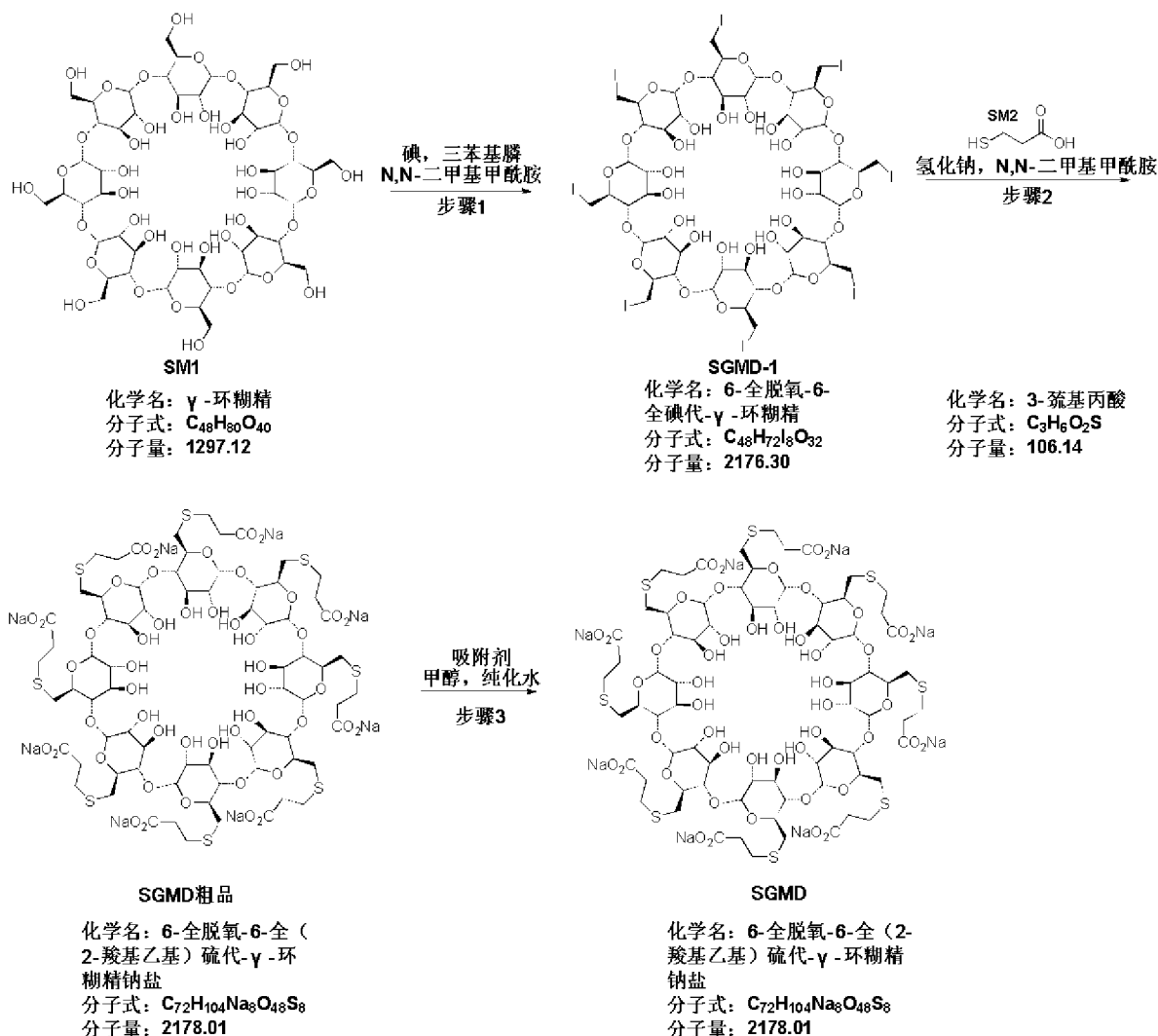
将所述 SGMD-1 粗品进行重结晶;

将获得的重结晶中间体 (SGMD-1) 与 3-巯基丙酸 (SM2) 在碱性条件 (例如氢化钠) 下反应, 得到 6-全脱氧-6-全 (2-羧基乙基) 硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品 (SGMD 粗品);

将所述 SGMD 粗品经吸附剂吸附, 然后重结晶。

在本发明的实施方案中, 所述有机溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。

在本发明的实施方案中, 制备的工艺路线如下:



在本发明的实施方案中，丙酮与 SM1 投料量投料比 (V/W) 为 30:1~150:1，优选 35:1~140:1，40:1~130:1，45:1~120:1，50:1~110:1，50:1~100:1 最优选 60:1~100:1。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：在制备 SGMD 粗品之前，将获得的 SGMD-1 直接加丙酮析出，然后进行重结晶，其中重结晶的溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、甲醇，乙醇，异丙醇或丙酮或这其中两种溶剂的混合溶剂，优选为丙酮/DMF 混合溶剂、丙酮/ DMSO 混合溶剂、或甲醇/DMF 及乙醇/DMF 的混合溶剂，最优选的混合溶剂为丙酮/DMF 的混合溶剂，混合溶剂比例 (V/V) 为 1:0.3~1:2.5，优选比例为 1:0.4~1:2.4，1:0.5~1:2.3，1:0.6~1:2.2，1:0.7~1:2.1，最优选的比例为 1:0.8~1:2.0。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：中间体-1（SGMD-1）与巯基丙酸（SM2）的投料摩尔比为 1:8~1:25，优选 1:9~1:24，1:10~1:22，1:11~1:21，最优的投料摩尔比为 1:12~1:20。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：中间体-1（SGMD-1）与氢氧化钠的投料摩尔比为 1:10~1:50，优选 1:12~1:48，1:15~1:45，1:17~1:42，1:18~1:40，最优的摩尔投料比为 1:22~1:40。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：用于 SGMD 重结晶的试剂为：乙醇，水，甲醇及异丙醇，或甲醇、乙醇与水的混合物，优选甲醇/水的混合溶剂或乙醇/水的混合溶剂。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：所述吸附剂选自活性炭、硅胶、大孔树脂、氧化铝（碱性氧化铝或中性氧化铝），分子筛、沸石，或上述 2~3 种吸附剂的混合物组成的组。优选的吸附剂为氧化铝及活性炭，氧化铝和活性炭可以单独使用，也可以混合使用。

在本发明的实施方案中，所述方法的特征在于：SGMD 粗品与吸附剂的质量比为 1:0.1~1:2.5，优选 1:0.1~1:2.3，1:0.1~1:2.1，1:0.2~1:2.0，1:0.2~1:1.8，最优 1:0.2~1:1.5。

本发明相对于现有技术而言，通过对制备的 SGMD-1 进行重结晶，去除了现有技术中  $\gamma$ -环糊精与碘和三苯基磷反应所大量产生的副产物三苯基氧磷对后续反应的影响，同时也避免了蒸除大量高沸点溶剂 DMF，简化了工艺，提高了 SGMD-1 的质量，而且使用吸附剂对 SGMD 粗品中的杂质进行吸附、去除及重结晶，用简单、经济、可控的工艺制备出符合药用需求的舒更葡萄糖钠原料药，不引入新的毒理、安全性未知的杂质，质量更可控，并且所制备的原料药在质量上不低于目前上市品的质量。

## 附图说明

附图 1：中间体-1：6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精的  $^1\text{H-NMR}$ ；

附图 2：中间体-1：6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精高分辨质谱；

附图 3：舒更葡萄糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的  $^1\text{H-NMR}$ ；

附图 4：舒更葡萄糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的

高分辨质谱；

附图 5：使用本发明的方法制备得到的舒更葡糖钠成品有关物质分析谱图；

附图 6：上市品 Bridon 5ml（批号：R501G）注射液有关物质分析谱图；

附图 7：上市品 Bridon 2ml（批号：S217P）注射液有关物质分析谱图；

附图 8：上市品 Bridon 5ml（批号：S502P）注射液有关物质分析谱图。

## 具体实施方式

为了进一步对本发明进行说明，下面将通过具体实施例进行说明，但是以下的实施例对本发明的保护范围不构成任何限制。

### 实施例 1：中间体-1（SGMD-1）：6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精的合成

氮气保护下，向 1 L 的三口瓶中加入 170 g N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，搅拌的同时加入 36.16 g 三苯基膦，室温搅拌溶解。向上述反应体系中滴加 N,N-二甲基甲酰胺碘溶液(将 36.63 g 碘溶于 45 g 的 N,N-二甲基甲酰胺中)，控温 20~30 °C，保温反应约 30 分钟，加入  $\gamma$ -环糊精 12 g。反应体系开始升温至 70°C，保温反应（约 24 小时）至原料反应完全（HPLC 监控）。

反应体系降温至 20°C，控温 20~30 °C 条件下，向上述反应体系中滴加甲醇钠的甲醇溶液（将 8.74 g 甲醇钠加入到 48 g 甲醇中形成悬浊液）。滴加完成后，控温 20~30 °C，保温搅拌约 2 小时。向上述反应液中加入 995 g 丙酮，溶液中有大量固体析出，控温 20~30 °C 条件下，搅拌 2 小时，减压抽滤，滤饼用丙酮 20 g 淋洗，45~50 °C 鼓风干燥 8~13 小时。

将所得固体控温 50 °C 条件下溶于 170g DMF 和丙酮的混合溶液（丙酮/DMF=1: 0.8, V/V）中，保温搅拌约 60 分钟，将体系降温至 20~30°C，继续搅拌、析晶、过滤，丙酮 32 g 淋洗。45~50 °C(真空/鼓风)干燥 8~13 小时。得到类白色粉末 14.09 g，收率范围：69.5%。

### 实施例 2：中间体-1（SGMD-1）：6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精的合成

氮气保护，向 5 L 的三口瓶中加入 227 g N,N-二甲基甲酰胺（DMF），搅拌下加入 36.16 g 三苯基膦，室温搅拌溶解。向上述反应体系中滴加碘的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（将 36.63 g 碘溶于 45 g 的 N,N-二甲基甲酰胺中），控温 20~30 °C，保温反应约 30 分钟，加入  $\gamma$ -环糊精 12 g。反应体系

开始升温至 70℃，保温反应（约 24 小时）至原料反应完全（HPLC 监控）。

反应体系降温至 20℃，控温 20~30℃条件下，向上述反应体系中滴加甲醇钠的甲醇溶液（将 8.74 g 甲醇钠加入到 48 g 甲醇中形成悬浊液）。滴加完成后，控温 20~30℃，保温搅拌约 2 小时。将 948 g 丙酮加入反应液中溶液中形成固体，控温 20~30℃条件下，搅拌 2 小时，减压抽滤，滤饼用丙酮 20 g 淋洗，45~50℃鼓风干燥 8~13 小时。

将所得固体控温 50℃条件下溶于 270g DMF 和丙酮的混合溶液（丙酮-DMF=1: 1.5, V/V）中，保温搅拌约 60 分钟，降至 20~30℃，过滤，丙酮 32 g 淋洗。45~50℃（真空/鼓风）干燥 8~13 小时。得到类白色粉末 18.72 g，收率范围：93.0%。<sup>1</sup>H-NMR (400 Mz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 5.990~5.972 (m, 16H), 5.042~5.034 (d, *J* = 3.2 Hz, 8H), 3.841~3.818 (m, 8H), 3.619 (m, 16H), 3.448~3.423 (m, 8H), 3.340~3.292 (m, 8H) (详见附图 1); ESI-HRMS 谱图显示 SGMD-1 分子离子峰  $m/z = 2176.6386[M+H]^+$ , 其加合峰  $m/z = 2198.6249[M+Na+H]^+$ , 所对应的分子量与提供的结构式理论计算值 (2175.6354) 相符。绝对误差为 0.48 ppm, 在高分辨质谱误差范围之内, (详见附图 2)。

### 实施例 3: 中间体-1 (SGMD-1): 6-全脱氧-6-全碘代-γ-环糊精的合成

氮气保护，向 1 L 的三口瓶中加入 159 g N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)，搅拌下加入 36.16 g 三苯基膦，室温搅拌溶解。向上述反应体系中滴加碘的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（将 36.63 g 碘溶于 45 g 的 N,N-二甲基甲酰胺中），控温 20~30℃，保温反应约 30 分钟，加入 γ-环糊精 12 g。反应体系开始升温至 70℃，保温反应（约 24 小时）至原料反应完全（HPLC 监控）。

反应体系降温至 20℃，控温 20~30℃条件下，向上述反应体系中滴加甲醇钠的甲醇溶液（将 8.74 g 甲醇钠加入到 48 g 甲醇中形成悬浊液）。滴加完成后，控温 20~30℃，保温搅拌约 2 小时。到 398 g 丙酮加入反应液中溶液中形成固体，控温 20~30℃条件下，搅拌 2 小时，减压抽滤，滤饼用丙酮 20 g 淋洗，45~50℃（真空/鼓风）干燥 8~13 小时。

将所得固体控温 50℃条件下溶于 270g DMF 和丙酮的混合溶液（丙酮-DMF=1.0: 2.0, V/V）中，保温搅拌约 60 分钟，降至 20~30℃，析晶，过滤，丙酮 32 g 淋洗。45~50℃鼓风干燥 8~13 小时。得到类白色粉末 17.51

g, 收率范围: 87.0%。

#### 实施例 4: 中间体-1 (SGMD-1): 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精的合成

氮气保护, 向 50L 的反应釜中加入 13.2kg N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 搅拌下加入 3.6kg 三苯基膦, 室温搅拌溶解。向上述反应体系中滴加碘的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(将 3.67kg 碘溶于 4.5 kg 的 N,N-二甲基甲酰胺中), 控温 20~30 °C, 保温反应约 30 分钟, 加入  $\gamma$ -环糊精 1.2 kg。反应体系开始升温至 70°C, 保温反应(约 24 小时)至原料反应完全(HPLC 监控)。

反应体系降温至 20°C, 控温 20~30 °C 条件下, 向上述反应体系中滴加甲醇钠的甲醇溶液(将 874 g 甲醇钠加入到 4.8 kg 甲醇中形成悬浊液)。滴加完成后, 控温 20~30 °C, 保温搅拌约 2 小时。到 49.9kg 丙酮加入反应液中溶液中形成固体, 控温 20~30 °C 条件下, 搅拌 2 小时, 减压抽滤, 滤饼用丙酮 2.0kg 淋洗, 45~50 °C 鼓风干燥 8~13 小时。

将所得固体控温 50 °C 条件下溶于 2.6 kg DMF 和丙酮的混合溶液(丙酮-DMF=1.0: 0.8, V/V) 中, 保温搅拌约 60 分钟, 降至 20~30°C, 析晶, 过滤, 丙酮 3.2kg 淋洗。45~50 °C (真空/鼓风) 干燥 8~13 小时。得到类白色粉末 1.77kg, 收率范围: 87.9%。

#### 实施例 5: 舒更葡糖钠粗品: 6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品的合成

氮气保护下, 向 1 L 的三口瓶中依次加入 200 g N,N-二甲基甲酰胺, 5.76 g 巯基丙酸(SM2)。反应体系降温至 0~5°C, 加入氢化钠 7.38g, 充分搅拌 30 分钟, 向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(将 10 g SGMD-1 溶于 66.2g 的 N,N-二甲基甲酰胺), 滴加时间: 20~40 分钟。滴加完成后, 反应体系升温至 70°C~75°C, 保温反应(约 12 小时)至原料反应完全。

控温 20~30°C, 向反应体系加入 96 g 纯化水, 搅拌 30 分钟, 过滤, 以 20 g 丙酮淋洗, 控温 45±2 °C, 鼓风干燥 12~15 小时, 得粗品: 8.81 g。收率: 88.1%。

#### 实施例 6: 舒更葡糖钠粗品: 6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精

### 钠盐粗品的合成

氮气保护，向 1 L 的三口瓶中依次加入 200 g N,N-二甲基甲酰胺，9.64 g 巯基丙酸 (SM2)。反应体系降温至 0~5℃，加入氢氧化钠 7.38 g，充分搅拌 30 分钟，向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(将 10 g SGMD-1 溶于 66.2g 的 N,N-二甲基甲酰胺)，滴加时间：20~40 分钟。滴加完成后，反应体系升温至 70℃~75℃，保温反应(约 12 小时)至原料反应完全。

控温 20~30℃，向反应体系加入 96 g 纯化水，搅拌 30 分钟，过滤，以 20 g 丙酮淋洗，控温 45±2℃，鼓风干燥 12~15 小时，得粗品：8.91 g。收率：84.1%。

### 实施例 7：舒更葡糖钠粗品：6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代-γ-环糊精钠盐粗品的合成

氮气保护，向 1 L 的三口瓶中依次加入 200 g N,N-二甲基甲酰胺，8.64g 巯基丙酸 (SM2)。反应体系降温至 0~5℃，加入氢氧化钠 6.42 g，充分搅拌 30 分钟，向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(将 10 g SGMD-1 溶于 66.2 的 N,N-二甲基甲酰胺)，滴加时间：20~40 分钟。滴加完成后，反应体系升温至 70℃~75℃，保温反应(约 12 小时)至原料反应完全。

控温 20~30℃，向反应体系加入 96 g 纯化水，搅拌 30 分钟，过滤，以 20 g 丙酮淋洗，控温 45±2℃，鼓风干燥 12~15 小时，得粗品：9.02 g。收率：90.2%。

### 实施例 8：舒更葡糖钠粗品：6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代-γ-环糊精钠盐粗品的合成

氮气保护，向 1 L 的三口瓶中依次加入 200 g N,N-二甲基甲酰胺，8.64g 巯基丙酸 (SM2)。反应体系降温至 0~5℃，加入氢氧化钠 4.41 g，充分搅拌 30 分钟，向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(将 10 g SGMD-1 溶于 66.2g 的 N,N-二甲基甲酰胺)，滴加时间：20~40 分钟。滴加完成后，反应体系升温至 70℃~75℃，保温反应(约 12 小时)至原料

反应完全。

控温 20~30℃，向反应体系加入 96 g 纯化水，搅拌 30 分钟，过滤，以 20 g 丙酮淋洗，控温 45±2℃，鼓风干燥 12~15 小时，得粗品：9.34 g。收率：93.4%。

#### 实施例 9：舒更葡糖钠粗品：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品的合成

氮气保护，向 50L 的反应釜中依次加入 15.88kg N,N-二甲基甲酰胺，1.05 kg 巯基丙酸(SGMD-SM2)。反应体系降温至 0~5℃，加入氢化钠 7.38 g，充分搅拌 30 分钟，向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（将 1.2kg SGMD-1 溶于 7.94kg 的 N,N-二甲基甲酰胺），滴加时间：20~40 分钟。滴加完成后，反应体系升温至 70℃~75℃，保温反应（约 12 小时）至原料反应完全。

控温 20~30℃，向反应体系加入 3.84kg 纯化水，搅拌 30 分钟，过滤，以 7.8kg 丙酮淋洗，控温 45±2℃，鼓风干燥 12~15 小时，得粗品：1.1kg。收率：91.7%。

#### 实施例 10：舒更葡糖钠粗品：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品的合成

氮气保护，向 1 L 的三口瓶中依次加入 200 g N,N-二甲基甲酰胺，5.76g 巯基丙酸（SM2）。反应体系降温至 0~5℃，加入氢化钠 4.06 g，充分搅拌 30 分钟，向上述反应体系中滴加 SGMD-1 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（将 10 g SGMD-1 溶于 66.2 g 的 N,N-二甲基甲酰胺），滴加时间：20~40 分钟。滴加完成后，反应体系升温至 70℃~75℃，保温反应（约 12 小时）至原料反应完全。

控温 20~30℃，向反应体系加入 96 g 纯化水，搅拌 30 分钟，过滤，以 20 g 丙酮淋洗，控温 45±2℃，鼓风干燥 12~15 小时，得粗品：8.91 g。收率：89.1%。

#### 实施例 11：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐

### 的精制

将上述制备的舒更葡萄糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中, 50 °C 条件下, 加入活性炭 75 g 搅拌 30 分钟, 过滤, 纯化水 50 g 洗涤滤饼, 氮气保护下滤液控温 50~55 °C, 滴加甲醇 200 g, 滴加完毕, 缓慢降温, 控制温度 25~30 °C (析晶温度), 搅拌析晶 0.5 小时 (析晶时间), 过滤, 滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次, 所得固体于 60~65 °C, 鼓风干燥 24 小时, 得 30.5 g 白色粉末状固体。收率: 61.0 %。<sup>1</sup>H-NMR (400 Mz, D<sub>2</sub>O) δ: 5.123~5.133 (d, *J* = 4 Hz, 8H), 3.982~4.006 (m, 8H), 3.864~3.911 (m, 8H), 3.555~3.615 (m, 16H), 3.052~3.087 (m, 8H), 2.921~2.956 (m, 8H), 2.778~2.815 (m, 16H), 2.408~2.451 (m, 16H) (详见附图 3); ESI-HRMS 谱图显示分子离子峰: 1999.41432 [M-H]<sup>-</sup>, 舒更葡萄糖钠分子离子峰的理论计算值为: 1999.40159[M-H]<sup>-</sup>, 绝对误差为 6.36 ppm, 符合高分辨质谱误差范围, 实测值与理论值相符, (详见附图 4)。按照该实施例制备的舒更葡萄糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG11 行对应的数据, 其主成分归一化含量为: 98.842%, 检出的杂质个数低于上市制剂允许控制的最大限度, 检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。数据见附表 1。

### 实施例 12: 舒更葡萄糖钠: 6-全脱氧-6-全 (2-羧酸乙基) 硫代-γ-环糊精钠盐的精制

将舒更葡萄糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与乙醇 150 g 的混合溶液中, 50 °C 条件下, 加入活性炭 10 g 和碱性氧化铝 50g 搅拌 30 分钟, 过滤, 纯化水 50 g 洗涤滤饼, 氮气保护下滤液控温 50~55 °C, 滴加乙醇 200 g, 滴加完毕, 缓慢降温, 控制温度 25~30 °C (析晶温度), 搅拌析晶 0.5 小时 (析晶时间), 过滤, 滤饼用 150 g 乙醇淋洗一次, 所得固体于 60~65 °C, 鼓风干燥 24 小时, 得 27.8 g 白色粉末状固体。收率范围: 55.6 %。按照该实施例制备的舒更葡萄糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG12 行对应的数据, 其主成分归一化含量为: 98.488%。检出的杂质个数低于上市制剂, 检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 13: 舒更葡萄糖钠: 6-全脱氧-6-全 (2-羧酸乙基) 硫代-γ-环糊精钠

### 盐的精制

将舒更葡萄糖钠粗品 50 g 加入到 150 g 纯化水和 150g 乙醇中，50 °C 条件下，加入碱性氧化铝 75 g 搅拌 30 分钟，过滤，乙醇 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加乙醇 400 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 150 g 乙醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 23.6 g 白色粉末状固体。收率范围：47.2 %。按照该实施例制备的舒更葡萄糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG13 行对应的数据，其主成分归一化含量为：98.734%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 14：舒更葡萄糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制

将舒更葡萄糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入碱性氧化铝 60 g 搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 35.1 g 白色粉末状固体。收率范围：70.2 %。按照该实施例制备的舒更葡萄糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG14 行对应的数据，其主成分归一化含量为：98.790%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 15：舒更葡萄糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制。

将舒更葡萄糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入活性炭 40 g 搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24

小时，得 31.6g 白色粉末状固体。收率范围：63.2%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG15 行对应的数据，其主要成分归一化含量为：98.884%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

**实施例 16：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制。**

将舒更葡糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入 10g 活性炭和 65g 中性氧化铝，搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 34.5 g 白色粉末状固体。收率范围：69.0%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG16 行对应的数据，其主要成分归一化含量为：98.833%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

**实施例 17：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制**

将舒更葡糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入活性炭 10g，搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 36.2 g 白色粉末状固体。收率范围：72.4%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG17 行对应的数据，其主要成分归一化含量为：98.878%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

**实施例 18：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐**

### 的精制

将舒更葡糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与甲醇 100 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入 20g 活性炭和 40g 中性氧化铝，搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30 °C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 100 g 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 33.4 g 白色粉末状固体。收率范围：66.8%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG18 行对应的数据，其主成分归一化含量为：98.783%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 19：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制

将舒更葡糖钠粗品 50 g 加入到纯化水 150 g 与乙醇 150 g 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入中性氧化铝 25 g 搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 50 g 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加乙醇 200 g，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30 °C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 150 g 乙醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 43.3 g 白色粉末状固体。收率范围：86.6%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG19 行对应的数据，其主成分归一化含量为：99.269%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 20：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制

将舒更葡糖钠粗品 1.5kg 加入到纯化水 4.5kg 与甲醇 3kg 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入活性炭 300 g 和 750g 中性氧化铝，搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 1.5kg 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加甲醇 6kg，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30 °C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 3kg 甲醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，

鼓风干燥 24 小时，得 0.95kg 白色粉末状固体。收率范围：63.3%，杂质检测谱图见附图 5（其检测参见“舒更葡糖钠及上市制剂（Bridion）杂质分析”部分）。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG20 行对应的数据，其主成分归一化含量为：98.796%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 实施例 21：舒更葡糖钠：6-全脱氧-6-全（2-羧酸乙基）硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的精制

将舒更葡糖钠粗品 1.5kg 加入到纯化水 4.5kg 与乙醇 4.5kg 的混合溶液中，50 °C 条件下，加入活性炭 150 g 和中性氧化铝 2.25kg，搅拌 30 分钟，过滤，纯化水 1.5kg 洗涤滤饼，氮气保护下滤液控温 50~55 °C，滴加乙醇 9kg，滴加完毕，缓慢降温，控制温度 25~30°C（析晶温度），搅拌析晶 0.5 小时（析晶时间），过滤，滤饼用 3kg 乙醇淋洗一次，所得固体于 60~65 °C，鼓风干燥 24 小时，得 1.08kg 白色粉末状固体。收率范围：72.0%。按照该实施例制备的舒更葡糖钠杂质检测结果见附表 1 中 SG21 行对应的数据，其主成分归一化含量为：98.916%。检出的杂质个数低于上市制剂，检出的各杂质含量均低于上市制剂中对应杂质控制的限度。

### 舒更葡糖钠及上市制剂（Bridion）杂质分析

舒更葡糖钠制备过程中产生的杂质与舒更葡糖钠具有相似化学结构和相似的极性，这些杂质的紫外吸收情况与目标活性成分基本相同或相近，因此，工艺优化早期，在杂质对照品不能获得的情况下，参考 2015 年版中国药典，采用面积归一化法计算上市制剂和实施例 11~21 制备的舒更葡糖钠成品的杂质含量。

### 样品配制：

#### 供试品溶液的制备

（1）制备舒更葡糖钠供试品溶液：取上述实施例 11~21 制备的舒更葡糖钠原料药适量，精密称定，置 10ml 容量瓶中，加适量纯化水定量稀释制成每 1ml 约含舒更葡糖钠 2.0mg 的溶液，摇匀，作为舒更葡糖钠供试品溶

液(分别简称为 SG11、SG12、SG13、SG14、SG15、SG16、SG17、SG18、SG19、SG20 和 SG21)。

(2) 上市制剂 (Bridion) 供试品溶液的制备: 精密量取上市制剂 (Bridion 购自日本 MSD 株式会社, 批号分别为: S217P、S502P 和 R501G, 浓度: 100mg/ml) 约 1.0ml, 置 50ml 容量瓶中, 加纯化水定量稀释制成每 1ml 约含 2.0mg 的溶液, 作为上市制剂供试品溶液。

#### 样品分析:

采用 Agilent1260 高效液相色谱仪 (购自安捷仑科技, 紫外检测器、配柱温箱和自动进样器), 采用反相色谱体系进行梯度洗脱 (照高效液相色谱法 (中国药典 2015 年版四部 通则 0512) 试验, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以 25mM 磷酸二氢钠溶液 (磷酸调节 pH 至 3.0)-乙腈 (83: 20, V/V) 为流动相 A, 以乙腈为流动相 B, 按下表进行梯度洗脱; 检测波长为 200nm; 流速为 0.5ml/min; 柱温为 40℃。梯度洗脱表如下:

T(min)	0	5	15	22	27	32	37	42	42.01	52
B(%)	0	0	2	8	25	50	70	70	0	0
A(%)	100	100	98	92	75	50	30	30	100	100

用相对保留时间进行杂质和主成分的定位。在本发明制备的舒更葡糖钠供试品溶液和上市制剂 (Bridion) 供试品溶液的液相色谱图中, 相对保留时间为 0.88 和 1.00 的峰分别为 Org48302 和舒更葡糖钠主成分峰, 其中 48302 也为其中的一个主成分。上述分析结果见下表。三批上市制剂中两主成分归一化含量约为 97.0%, 且检出的杂质个数多于本发明制备的舒更葡糖钠成品中检出的杂质个数, 三个批次的上市制剂有关物质检测谱图分别见附图 6~附图 8。

需要说明的是在本发明中提及的所有文献在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 以上所述的是本发明的具体实施例及所运用的技术原理, 在阅读了本发明的内容后, 本领域技术人员可以对本发明做各种改动或修改而不背离本发明的精神与范围, 这些等价形式同样落在本发明的范围内。

表 1 不同制备工艺制备的舒更葡萄糖钠杂质谱对比分析

样品名称	杂质及主成分的归一化含量 (%)																			
	0.17	0.21	0.66	0.76	0.84	0.88	0.94	0.98	1.00	1.03	1.05	1.11	1.19	1.72	1.53	1.65	1.75			
S217P	--	0.304	0.085	0.326	0.362	<b>3.544</b>	0.468	0.048	<b>93.424</b>	0.046	0.301	0.066	0.221	0.069	--	0.208	0.070			
R501G	0.108	0.315	0.010	0.478	0.546	<b>3.184</b>	0.264	0.022	<b>93.777</b>	0.195	0.030	0.153	0.059	0.058	--	0.047	0.060			
S502P	0.168	0.311	0.077	0.260	0.293	<b>2.706</b>	0.351	0.046	<b>94.341</b>	0.215	0.039	0.198	--	0.181	0.551	0.105	0.114			
SG 11	--	--	--	0.367	0.238	<b>4.365</b>	--	0.012	<b>94.477</b>	0.028	--	0.078	0.047	--	--	--	--			
SG 12	--	--	0.024	0.377	0.506	<b>3.608</b>	--	0.047	<b>94.840</b>	0.022	0.029	--	0.063	0.046	0.068	0.065	--			
SG 13	--	--	0.014	0.369	0.239	<b>4.389</b>	--	0.035	<b>94.345</b>	0.018	0.010	--	0.080	--	0.048	0.024	0.064			
SG 14	--	--	--	0.367	0.237	<b>4.389</b>	--	0.032	<b>94.401</b>	0.012	0.013	0.080	0.046	0.047	--	--	--			
SG 15	--	--	0.012	0.369	0.240	<b>4.321</b>	--	0.026	<b>94.563</b>	0.022	0.015	0.082	0.049	0.054	--	--	--			
SG 16	--	--	--	0.367	0.245	<b>4.323</b>	--	0.025	<b>94.510</b>	0.018	0.033	0.084	0.053	0.049	--	--	--			
SG 17	--	--	--	0.366	0.243	<b>4.312</b>	--	0.020	<b>94.566</b>	0.024	0.014	0.080	0.053	0.047	--	--	--			
SG 18	--	--	--	0.368	0.239	<b>4.394</b>	--	0.027	<b>94.389</b>	0.019	0.013	0.079	0.047	0.055	--	--	--			
SG 19	--	--	0.014	0.356	0.234	<b>4.395</b>	--	0.031	<b>94.874</b>	0.036	0.012	0.087	0.070	0.054	--	--	--			
SG 20	--	0.012	0.013	0.377	0.232	<b>4.759</b>	--	--	<b>94.037</b>	0.015	0.019	0.077	0.032	0.073	--	--	--			
SG 21	--	--	--	0.353	0.210	<b>4.473</b>	--	--	<b>94.443</b>	0.017	0.020	0.068	0.021	0.086	0.055	--	--			

注：未知杂质归一化含量低于 0.05% 的杂质忽略不计。

## 权 利 要 求

1. 制备 6-全脱氧-6-全(2-羧酸乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐的方法, 包括:

将  $\gamma$ -环糊精(SM1)与碘和三苯基膦在有机溶剂中反应, 得到中间体 6-全脱氧-6-全碘代- $\gamma$ -环糊精 (SGMD-1);

向反应液中加入甲醇钠的甲醇溶液, 不经过减压蒸馏, 直接加入丙酮, 析出固体, 过滤, 得到 SGMD-1 粗品;

将所述 SGMD-1 粗品进行重结晶;

将获得的重结晶中间体 (SGMD-1) 与 3-巯基丙酸 (SM2) 在碱性条件 (例如氢氧化钠) 下反应, 得到 6-全脱氧-6-全(2-羧基乙基)硫代- $\gamma$ -环糊精钠盐粗品 (SGMD 粗品);

将所述 SGMD 粗品经吸附剂吸附, 然后重结晶。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 所述有机溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于, 丙酮与 SM1 投料量投料比(V/W) 为 30:1~150:1, 优选 35:1~140:1, 40:1~130:1, 45:1~120:1, 50:1~110:1, 50:1~100:1 最优选 60:1~100:1。

4. 权利要求 1-2 任一项的方法, 其特征在于, 用于将 SGMD-1 粗品进行重结晶的溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷(DMSO)、甲醇, 乙醇, 异丙醇或丙酮或这其中两种溶剂的混合溶剂, 优选为丙酮/N, N-二甲基甲酰胺混合溶剂、丙酮/ DMSO 混合溶剂、或甲醇/N, N-二甲基甲酰胺及乙醇/N, N-二甲基甲酰胺的混合溶剂, 最优选的混合溶剂为丙酮/N, N-二甲基甲酰胺的混合溶剂。

5. 权利要求 4 的方法, 其特征在于, 丙酮/N, N-二甲基甲酰胺的混合溶剂比例(V/V)为 1:0.3~1:2.5, 优选比例为 1:0.4~1:2.4, 1:0.5~1:2.3, 1:0.6~1:2.2,

1:0.7~1:2.1, 最优选的比例为 1:0.8~1:2.0。

6. 权利要求 1-5 任一项的方法, 其特征在于, SGMD-1 与巯基丙酸 (SM2) 的投料摩尔比为 1:8~1:25, 优选 1:9~1:24, 1:10~1:22, 1:11~1:21, 最优选的投料摩尔比为 1:12~1:20。

7. 权利要求 1-6 任一项的方法, 其特征在于: SGMD-1 与氢化钠的投料摩尔比为 1:10~1:50, 优选 1:12~1:48, 1:15~1:45, 1:17~1:42 及 1:18~1:40, 最优选的投料摩尔比为 1:20~1:40。

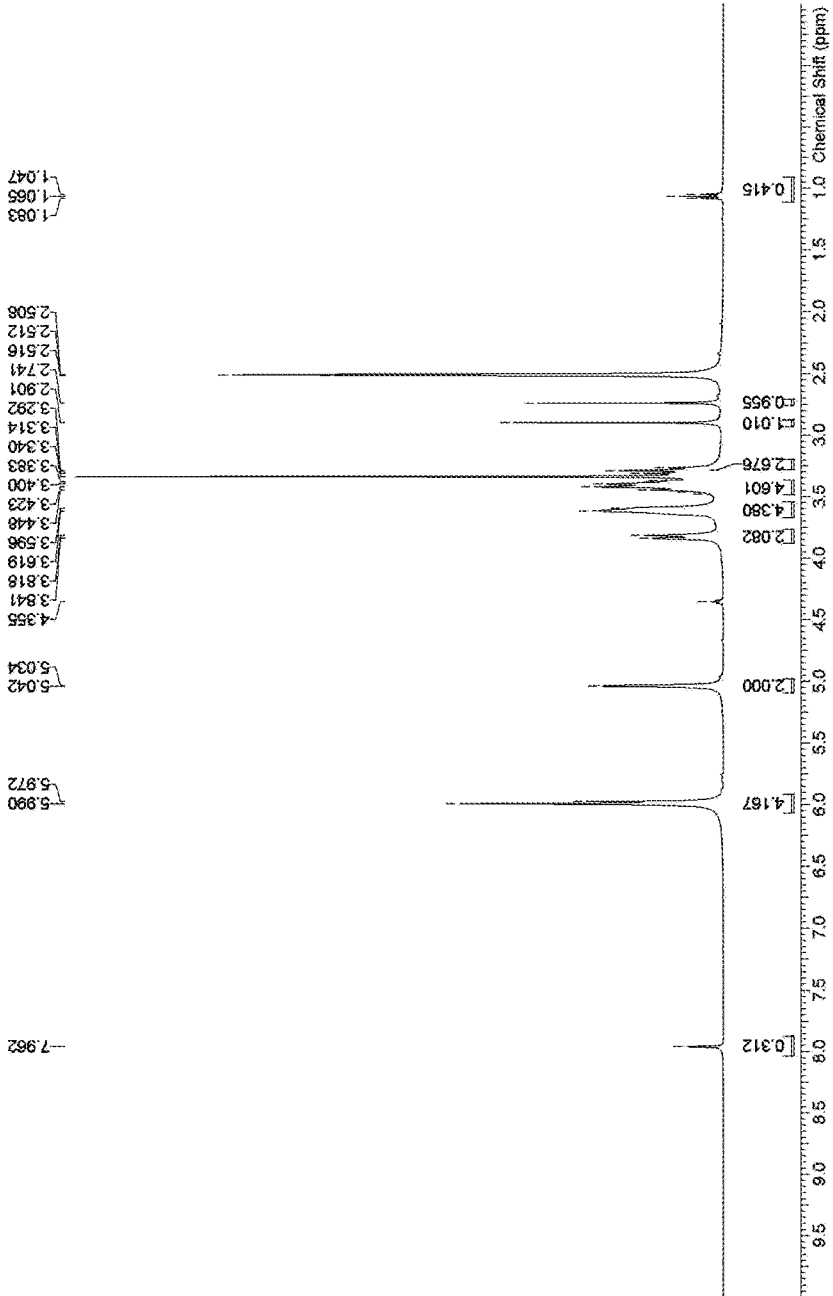
8. 权利要求 1-7 任一项的方法, 其特征在于: 用于 SGMD 粗品重结晶的试剂为: 乙醇, 水, 甲醇或异丙醇, 或这些溶剂与水的混合溶剂, 优选甲醇/水或乙醇/水的混合溶剂。

9. 权利要求 1-8 任一项的方法, 其特征在于: 吸附剂选自有活性炭、硅胶、大孔树脂、氧化铝、分子筛和沸石组成的组, 优选选自由氧化铝和活性炭或其组合组成的组, 优选地, 所述氧化铝是碱性氧化铝或中性氧化铝。

10. 权利要求 1-9 任一项的方法, 其特征在于: SGMD 粗品与吸附剂的质量比为 1:0.1~1:2.5, 优选 1:0.1~1:2.3, 1:0.1~1:2.1, 1:0.2~1:2.0 及 1:0.2~1:1.8, 最优选 1:0.2~1:1.5。

SGMD-1 DMSO Bruker\_B\_400MHz

Acquisition Time (sec) 1.9923  
Comment SGMD-1  
DMSO  
Bruker\_B\_400MHz  
Date 22 Jun 2016  
18:19:19  
Frequency (MHz) 400.1300  
Nucleus 1H  
Number of Transients 4  
Spect  
Origin 16384  
Owner nmr  
Points Count 65536  
Pulse Sequence zg30  
Receiver Gain 77.89  
SW(cyclical) (Hz) 8223.68  
Solvent DMSO-d6  
Spectrum Offset (Hz) 2470.9683  
Spectrum Type standard  
Sweep Width (Hz) 8223.56  
Temperature (degree C) 24.848



1

Qualitative Compound Report

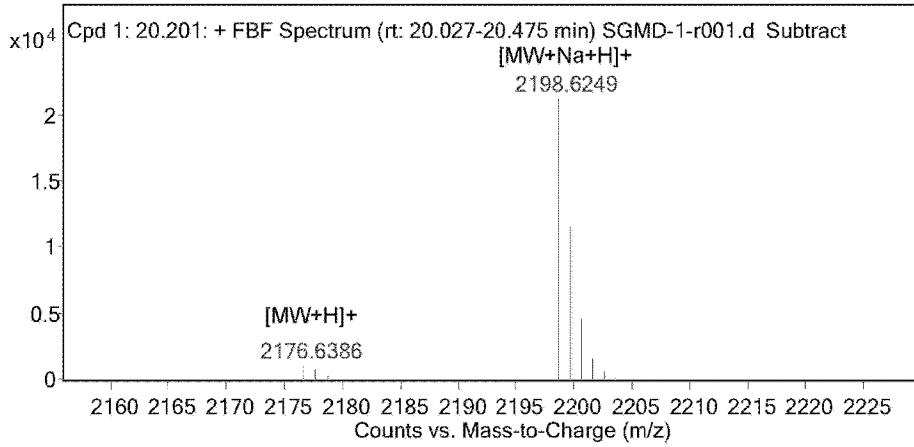
Data File	SGMD-1-r001.d	Sample Name	SGMD-1
Sample Type	Sample	Position	Vial 2
Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Acq Method	20150528_medicine_screening.m	Acquired Time	5/28/2015 12:57:45 PM
IRM Calibration Status	SUCCESS	DA Method	Default.m
Comment		Info.	
Sample Group		Acquisition SW Version	6200 series TOF/6500 series Q-TOF B.06.01 (B6157)
Stream Name	LC 1		

Compound Table

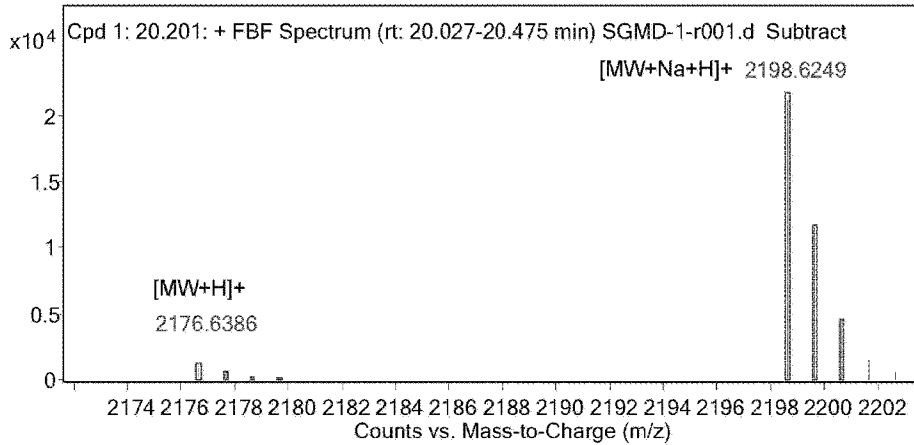
Compound Label	RT	Mass	Abund	Formula	Tgt Mass	Diff (ppm)
Cpd 1: 20.201	20.201	2175.6354	21284	C48 H72 B 032	2175.6364	-0.48

Compound Label	m/z	RT	Algorithm	Mass
Cpd 1: 20.201	2198.6249	20.201	Find By Formula	2175.6354

MS Spectrum



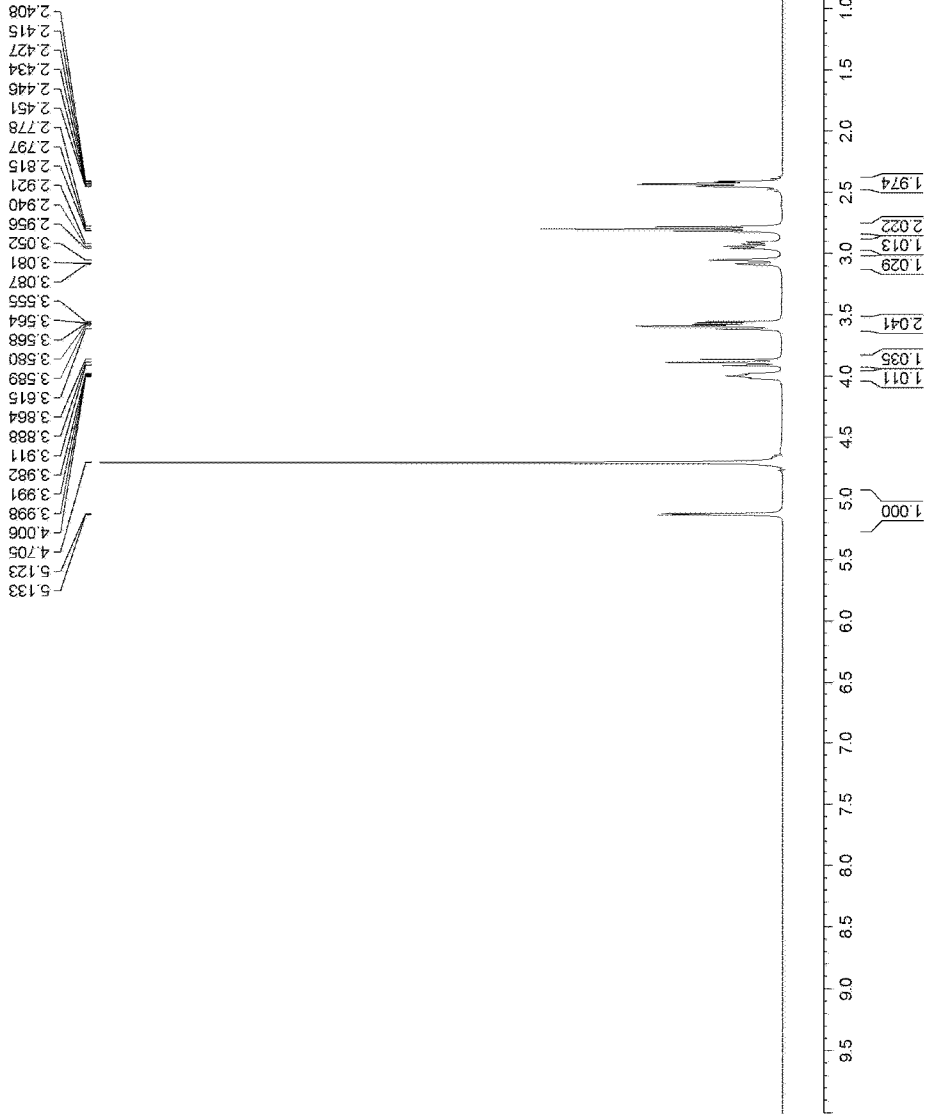
MS Zoomed Spectrum



--- End Of Report ---

图2

SGMD D2O Bruker\_400MHz



Current Data Parameters  
NAME SGMD  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160413  
Time 14.19  
INSTRUM Spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB-  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT D2O  
NS 4  
DS 0  
SWH 8223.685 Hz  
FIDRES 0.250967 Hz  
AQ 1.9923444 sec  
RG 129.2  
DW 60.800 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.3 K  
D1 1.06000000 sec  
TD0 1

CHANNEL f1  
NUC1 1H  
P1 14.50 usec

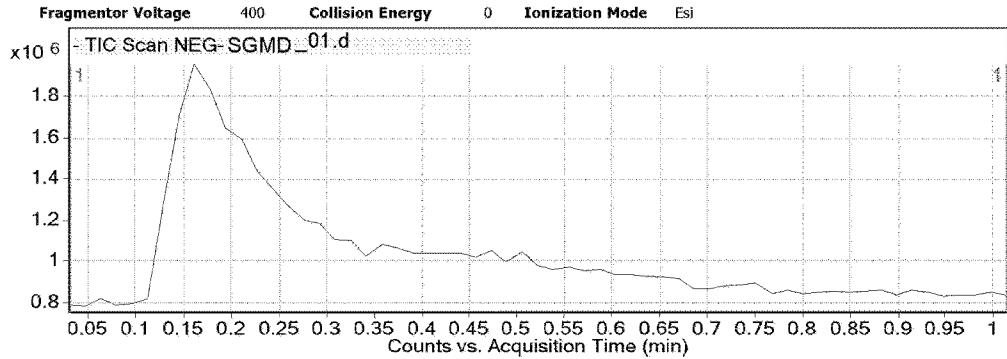
F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 400.1300000 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

3

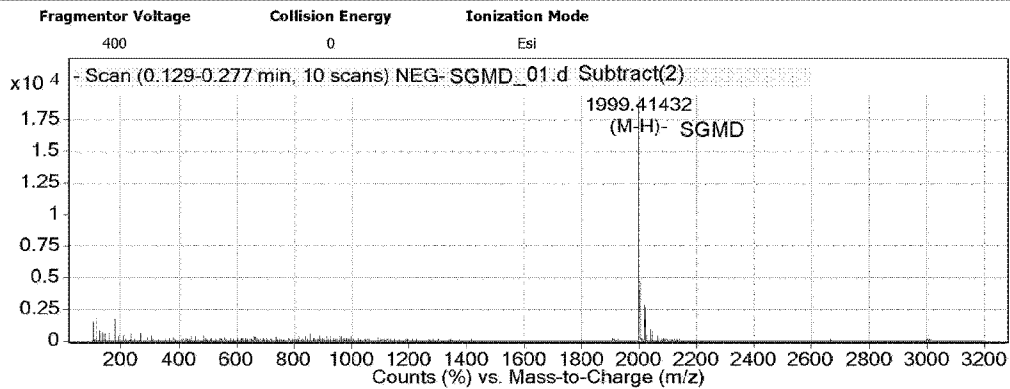
### Qualitative Analysis Report

<b>Data Filename</b>	SGMD	<b>Sample Name</b>	SGMD
<b>Sample Type</b>	Sample	<b>Position</b>	P1-A2
<b>Instrument Name</b>	Instrument 1	<b>User Name</b>	
<b>Acq Method</b>	NEG_TOF-1min.m	<b>IRM Calibration Status</b>	Success
<b>DA Method</b>	QualDAMethod.m	<b>AcquiredTime</b>	4/12/2016 5:09:03 PM

**User Chromatograms**



**User Spectra**



Peak List

m/z	z	Abund.	Formula	Ion	Difference(ppm)	Abs Diff(ppm)
117.00161		1853				
1999.41432	1	19055	C72H111O48S8	(M-H)-	-6.36	6.36
2000.41805	1	16730	C72H111O48S8	(M-H)-		
2001.4162	1	16164	C72H111O48S8	(M-H)-		
2002.41518	1	9237	C72H111O48S8	(M-H)-		
2003.41534	1	4838	C72H111O48S8	(M-H)-		

图4

### Qualitative Analysis Report

---

2004.41471	1	2198	C72H111O48S8	(M-H)-		
2021.39545	1	2991				
2022.39734	1	2641				
2023.39918	1	2504				

--- End Of Report ---

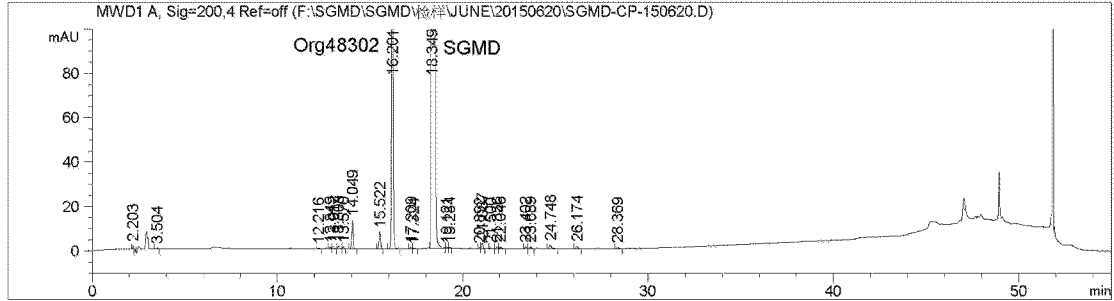
图4 (续)

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\JUNE\20150620\SGMD-CP-150620.D  
 Sample Name:

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260-002                    Location  : Vial 52
Injection Date  : 6/20/2015 18:04:12         Inj       :    1
                                                Inj Volume: 15.000 µl

Acq. Method    : F:\SGMD\SGMD\检样\JUNE\20150620\FF.M
Last changed   : 6/20/2015 16:01:08 by SYSTEM
Analysis Method: F:\SGMD\SGMD\检样\JUNE\20150620\FF-FX.M
Last changed   : 6/20/2015 18:59:44 by SYSTEM
    
```



Area Percent Report

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: MWD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.203	BV	0.0574	4.44557	1.25289	0.0236
2	3.504	BB	0.0825	2.27795	3.87735e-1	0.0121
3	12.216	VB	0.0906	2.42004	3.78307e-1	0.0129
4	12.849	BV	0.0849	5.34483	9.90948e-1	0.0284
5	13.012	VB	0.0864	7.75260	1.36191	0.0412
6	13.308	BV	0.0920	7.85308	1.27320	0.0417
7	13.570	VB	0.0836	4.14515	7.85528e-1	0.0220
8	14.049	BB	0.0858	70.87528	12.95272	0.3765
9	15.522	BB	0.0892	43.59873	7.56791	0.2316
10	16.201	BV	0.0866	895.89325	161.89049	4.7592
11	17.209	VV	0.0836	4.71547	8.38175e-1	0.0250
12	17.324	VB	0.0922	1.96209	2.71854e-1	0.0104
13	18.349	BV	0.1267	1.77018e4	2227.27832	94.0368
14	19.121	VV	0.1085	2.83753	3.57770e-1	0.0151
15	19.284	VB	0.0995	2.24670	3.56701e-1	0.0119
16	20.892	BV	0.0770	2.38857	4.56620e-1	0.0127
17	21.037	VV	0.0928	14.45535	2.45006	0.0768
18	21.500	BB	0.0985	2.96534	4.64415e-1	0.0158
19	21.856	BV	0.1112	5.34324	7.49215e-1	0.0284
20	22.046	VB	0.1152	6.04571	7.56979e-1	0.0321

图5

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\JUNE\20150620\SGMD-CP-150620.D  
Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	23.402	BB	0.0828	4.93259	9.16489e-1	0.0262
22	23.689	BB	0.0891	4.59034	7.98360e-1	0.0244
23	24.748	VV	0.1178	13.76730	1.64307	0.0731
24	26.174	BV	0.0934	7.46356	1.18703	0.0396
25	28.369	BB	0.1201	4.20189	5.10120e-1	0.0223

Totals : 1.88243e4 2427.87679

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

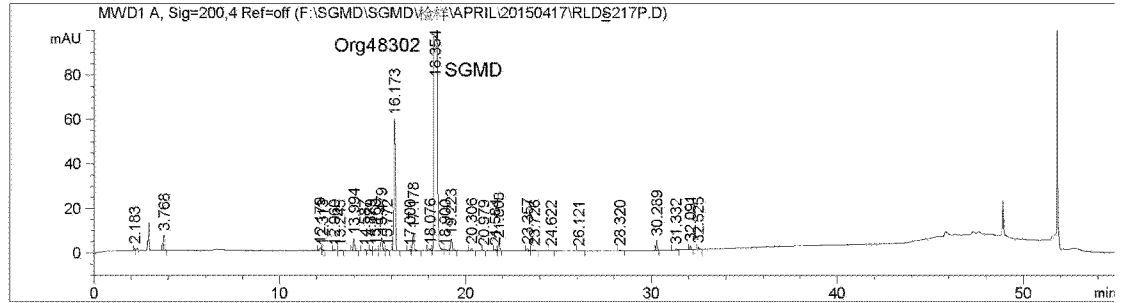
图5 (续)

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\RLD-S217P.D  
 Sample Name:

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260-002                    Location  : Vial 33
Injection Date  : 4/17/2015 11:18:09         Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method     : F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\FF.M
Last changed    : 4/17/2015 09:20:49 by SYSTEM
Analysis Method : F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\FF-FX.M
Last changed    : 4/17/2015 14:59:39 by SYSTEM
    
```



Area Percent Report

```

Sorted By      : Signal
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: MWD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.183	BB	0.0526	3.01733	9.12255e-1	0.0324
2	3.768	VB	0.0646	28.22783	6.78080	0.3035
3	12.179	BV	0.0982	7.94321	1.21633	0.0854
4	12.313	VB	0.0930	1.97615	3.15987e-1	0.0212
5	12.960	BB	0.1072	2.47090	3.64164e-1	0.0266
6	13.245	BV	0.1227	1.68854	1.99568e-1	0.0182
7	13.994	BB	0.0878	30.30825	5.37296	0.3259
8	14.587	BV	0.0943	3.16750	5.10845e-1	0.0341
9	14.879	VB	0.0816	1.81964	3.33796e-1	0.0196
10	15.160	BB	0.0843	3.19482	5.79995e-1	0.0344
11	15.479	BB	0.0908	33.64925	5.70450	0.3618
12	15.772	BV	0.0813	2.47334	4.86950e-1	0.0266
13	16.173	VB	0.0870	329.63629	59.19881	3.5444
14	17.000	BV	0.0799	2.57946	5.02758e-1	0.0277
15	17.178	VB	0.0814	43.49159	8.25756	0.4676
16	18.076	VB	0.0930	4.48286	7.16752e-1	0.0482
17	18.354	BV	0.0988	8688.51855	1355.14392	93.4238
18	18.900	VV	0.1520	4.23852	3.58430e-1	0.0456
19	19.223	VB	0.0838	27.99390	5.11918	0.3010
20	20.306	BB	0.0938	6.12545	9.94927e-1	0.0659

图6

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\RLD.D

Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	20.979	BV	0.0851	1.60992	2.88344e-1	0.0173
22	21.584	VV	0.0914	3.46908	5.83127e-1	0.0373
23	21.808	VB	0.0889	20.52491	3.58051	0.2207
24	23.357	BB	0.0932	6.41659	1.08189	0.0690
25	23.726	BB	0.1545	3.78799	3.19187e-1	0.0407
26	24.622	BB	0.1353	1.68931	1.94622e-1	0.0182
27	26.121	BB	0.1536	2.01578	1.84251e-1	0.0217
28	28.320	BB	0.1040	1.83208	2.54504e-1	0.0197
29	30.289	BB	0.0666	19.36626	4.46841	0.2082
30	31.332	BB	0.0659	2.42329	5.44697e-1	0.0261
31	32.091	BB	0.0564	6.50845	1.79284	0.0700
32	32.525	BB	0.0590	3.46547	8.98345e-1	0.0373

Totals : 9300.11252 1467.26121

=====  
\*\*\* End of Report \*\*\*

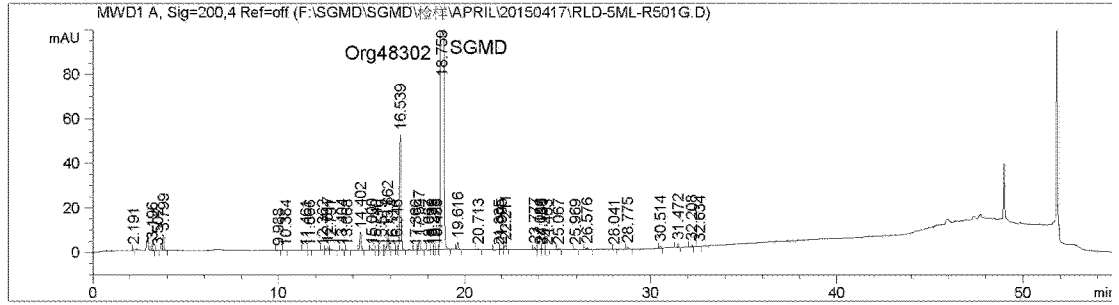
图6 (续)

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\RLD-5ML-R501G.D  
 Sample Name:

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260-002                             Location  : Vial 35
Injection Date  : 4/17/2015 13:17:18                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\FF.M
Last changed   : 4/17/2015 09:20:49 by SYSTEM
Analysis Method: F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\FF-FX1.M
Last changed   : 4/17/2015 17:33:30 by SYSTEM
    
```



Area Percent Report

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: MWD1 A, Sig=200,4 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.191	BBA	0.0518	2.09477	6.45840e-1	0.0227
2	3.196	BB	0.0561	9.95216	2.75900	0.1079
3	3.502	BB	0.0800	9.33048e-1	1.75597e-1	0.0101
4	3.799	BB	0.0653	29.00229	6.86703	0.3145
5	9.988	BB	0.0761	9.06019e-1	1.64878e-1	9.826e-3
6	10.384	BV	0.1036	1.06501	1.48582e-1	0.0116
7	11.461	BB	0.1175	1.47190	1.62693e-1	0.0160
8	11.666	BB	0.0845	9.40859e-1	1.70051e-1	0.0102
9	12.362	BB	0.0955	9.25975e-1	1.55519e-1	0.0100
10	12.617	BV	0.0941	9.97146	1.57080	0.1081
11	12.791	VB	0.1239	3.83090	4.47177e-1	0.0415
12	13.404	BB	0.1056	2.82164	4.13426e-1	0.0306
13	13.668	BV	0.1224	1.57171	1.69163e-1	0.0170
14	14.402	BB	0.0870	44.06052	7.90384	0.4778
15	15.000	BV	0.1051	3.81151	5.34845e-1	0.0413
16	15.240	VB	0.0924	1.02247	1.64708e-1	0.0111
17	15.519	BB	0.1000	1.46358	2.30723e-1	0.0159
18	15.862	BV	0.0898	50.33568	8.66470	0.5459
19	16.114	VV	0.1140	1.79861	2.28085e-1	0.0195
20	16.346	VV	0.0903	1.26326	2.22211e-1	0.0137

图7

Data File F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\RLD-5ML-R501G.D  
 Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	16.539	VB	0.0898	293.62354	52.04633	3.1844
22	17.366	BV	0.0761	1.11490	2.16605e-1	0.0121
23	17.547	VV	0.0841	24.36884	4.43740	0.2643
24	18.067	BV	0.0925	1.43937	2.31541e-1	0.0156
25	18.239	VV	0.0851	1.37641	2.25795e-1	0.0149
26	18.373	VV	0.0746	1.18236	2.27548e-1	0.0128
27	18.485	VB	0.0921	2.00103	3.42864e-1	0.0217
28	18.759	BB	0.1008	8646.90820	1349.51123	93.7770
29	19.616	BB	0.0852	18.00414	3.32123	0.1953
30	20.713	BB	0.0866	2.41889	3.99761e-1	0.0262
31	21.835	BV	0.1295	1.62697	1.83322e-1	0.0176
32	21.995	VV	0.0897	3.28981	5.20897e-1	0.0357
33	22.211	VB	0.0926	14.14153	2.40389	0.1534
34	23.777	VB	0.0911	5.45434	9.47808e-1	0.0592
35	24.086	BV	0.0806	1.91003	3.34421e-1	0.0207
36	24.186	VV	0.1142	2.61467	3.53949e-1	0.0284
37	24.463	VB	0.1098	9.62781e-1	1.17252e-1	0.0104
38	25.067	BV	0.1170	2.26360	2.90279e-1	0.0245
39	25.969	BB	0.0792	1.14332	2.04668e-1	0.0124
40	26.576	BB	0.1022	5.33062	7.94894e-1	0.0578
41	28.041	BB	0.0855	1.02865	1.67823e-1	0.0112
42	28.775	BB	0.0971	5.53649	8.60159e-1	0.0600
43	30.514	BB	0.0677	4.33555	1.01770	0.0470
44	31.472	BB	0.0589	5.48569	1.49012	0.0595
45	32.208	BB	0.0572	2.97788	8.03816e-1	0.0323
46	32.634	BB	0.0633	9.25278e-1	2.18804e-1	0.0100

Totals : 9220.70828 1453.46898

=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

图7 (续)



Data File F:\SGMD\SGMD\检样\APRIL\20150417\RLD-SML-S502P.D  
 Sample Name:

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
21	18.486	VB	0.1179	4.35459	5.29987e-1	0.0461
22	18.762	BB	0.1018	8920.83984	1372.98657	94.3406
23	19.641	BB	0.0824	20.31250	3.79780	0.2148
24	20.471	BV	0.1416	1.14836	1.05002e-1	0.0121
25	20.726	VB	0.0999	3.82448	6.03809e-1	0.0404
26	21.415	BV	0.1313	2.64999	2.63468e-1	0.0280
27	21.624	VB	0.0836	9.55092e-1	1.55722e-1	0.0101
28	22.015	BV	0.1068	3.65956	5.15944e-1	0.0387
29	22.234	VB	0.0910	18.72841	3.26282	0.1981
30	23.804	BV	0.0937	17.15048	2.86950	0.1814
31	24.187	VB	0.1394	3.57525	3.32631e-1	0.0378
32	25.065	BB	0.1202	1.76926	2.06093e-1	0.0187
33	25.969	BB	0.1127	1.65095	2.12446e-1	0.0175
34	26.582	BB	0.0897	4.01367	6.71963e-1	0.0424
35	28.793	BB	0.1172	4.84583	6.34067e-1	0.0512
36	30.526	BB	0.0649	9.90162	2.36026	0.1047
37	31.485	BB	0.0773	3.31156	6.10345e-1	0.0350
38	32.219	BB	0.0586	10.76851	2.81983	0.1139
39	32.645	BB	0.0567	3.46358	9.46123e-1	0.0366
40	34.897	BB	0.1093	1.24504	1.40611e-1	0.0132

Totals : 9455.99461 1470.55300

=====  
 \*\*\* End of Report \*\*\*

图8 (续)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/095985**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 37/16 (2006.01) i; A61K 31/724 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08B, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS, WPI, EPODOC, CNKI, WANFANG: BEIJING CREATRON INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL, sugammadex sodium, sulphur 10d carboxyl? ethyl 10d cyclodextrin, mercapto 10d carboxyl? ethyl 10d cyclodextrin, SGMD, surdex, bridion, sugammadex, cyclodextrin?, crystal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1402737 A (AKZO NOBEL N.V.), 12 March 2003 (12.03.2003), description, embodiments 3-4	1-10
Y	WO 2014125501 A1 (NEULAND LAB.LTD. et al.), 21 August 2014 (21.08.2014), description, embodiments 1-2	1-10
A	WO 2012025937 A1 (DAVULURI, R.R.), 01 March 2012 (01.03.2012), description, embodiments 1-2	1-10
A	CN 104628891 A (CHINA OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 May 2015 (20.05.2015), claims 1-6	1-10
A	CN 104844732 A (SHANDONG BINZHOU ZHIYUAN BIOTECHNOLOGY CO., LTD.), 19 August 2015 (19.08.2015), claims 1-10	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search  
08 March 2017 (08.03.2017)

Date of mailing of the international search report  
**10 April 2017 (10.04.2017)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**JIANG, Xue**  
Telephone No.: (86-10) **010-82246719**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/095985**

CN	1402737	A	2003年 3月 12日	RU	2260013	C2	10.09.2005
				SK	286282	B6	06.06.2008
				JP	4563972	B2	20.10.2010
				CN	1188428	C	02.09.2005
				TW	I242015	B	21.10.2005
				NO	20022522	D0	28.05.2002
				ZA	200203538	A	04.08.2003
				US	6670340	B1	30.12.2003
				ZA	200203538	B	04.08.2003
				ES	2237496	T3	01.08.2005
				DE	122008000068	I1	23.04.2009
				PT	1259550	E	31.05.2005
				CZ	20021814	A3	14.08.2002
				EP	1259550	B1	02.02.2005
				DK	1259550	T3	25.04.2005
				HU	227451	B1	28.06.2011
				NZ	518752	A	28.03.2003
				DE	122008000068	I2	16.06.2011
				NL	300356	I1	01.10.2008
				US	6949527	B2	27.09.2005
				JP	2003515623	A	07.05.2003
				NL	300356	I2	01.04.2009
				AT	288450	T	15.02.2005
				PL	203012	B1	01.03.2009
				NO	20022522	A	28.05.2002
				HU	0203755	A2	28.04.2003
				PL	356097	A1	14.06.2004
				MX	PA02004940	A	23.05.2003
				CZ	298206	B6	18.07.2007
				JP	2006348301	A	28.12.2006
				IL	149423	D0	10.11.2002
				CO	5251450	A1	28.02.2003
				DE	60017947	D1	10.03.2005
				NO	328790	B1	18.05.2010
				HU	0203755	A3	28.10.2003
				AU	5438001	A	12.06.2001
				CA	2390463	C	03.02.2009
				AR	026605	A1	19.02.2003
				EP	1259550	A1	27.11.2002
				NO	2010019	I2	27.08.2012
				WO	0140316	A1	07.06.2001
				PE	09022001	A1	06.09.2001
				CA	2390463	A1	07.06.2001
				SK	7262002	A3	16.01.2002
				BR	0015947	A	20.08.2002
				JP	3880041	B2	14.02.2007
				LU	91501	I2	26.01.2009
				AU	776536	B2	16.09.2004
				NO	2010019	I1	22.11.2010
WO	2014125501	A1	2014年 8 21	EP	2956486	A1	23.12.2015

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/095985**

				US	2016009827	A1	14.01.2016
WO	2012025937	A1	01.03.2012	EP	2609120	A1	03.07.2013
				US	9120876	B2	01.09.2015
				ES	2551585	T3	20.11.2015
				EP	2609120	B1	29.07.2015
				EP	2609120	A4	02.10.2013
				US	2014221641	A1	07.08.2014
CN	104628891	A	20.05.2015		None		
CN	104844732	A	19.08.2015		None		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/095985

<p>A. 主题的分类</p> <p>C08B 37/16(2006.01)i; A61K 31/724(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C08B, A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CPRS, WPI, EPODOC, CNKI, 万方, 北京睿创康泰医药, 舒更葡糖钠, 环糊精, 硫10d 羧?乙基 10d 环糊精, 硫10d 羧?乙基 10d 环糊精, SCMD, 结晶, surdex, bridion, sugammadex, cyclodextrin?, crystal</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 1402737 A (阿克佐诺贝尔公司) 2003年 3月 12日 (2003 - 03 - 12) 说明书实施例3-4</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014125501 A1 (NEULAND LAB. LTD. 等) 2014年 8月 21日 (2014 - 08 - 21) 说明书实施例1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2012025937 A1 (DAVULURI, RAMAMOCHAN RAO) 2012年 3月 1日 (2012 - 03 - 01) 说明书实施例1-2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104628891 A (中国大冢制药有限公司) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 权利要求1-6</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104844732 A (山东滨州智源生物科技有限公司) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 1402737 A (阿克佐诺贝尔公司) 2003年 3月 12日 (2003 - 03 - 12) 说明书实施例3-4	1-10	Y	WO 2014125501 A1 (NEULAND LAB. LTD. 等) 2014年 8月 21日 (2014 - 08 - 21) 说明书实施例1-2	1-10	A	WO 2012025937 A1 (DAVULURI, RAMAMOCHAN RAO) 2012年 3月 1日 (2012 - 03 - 01) 说明书实施例1-2	1-10	A	CN 104628891 A (中国大冢制药有限公司) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 权利要求1-6	1-10	A	CN 104844732 A (山东滨州智源生物科技有限公司) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 权利要求1-10	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 1402737 A (阿克佐诺贝尔公司) 2003年 3月 12日 (2003 - 03 - 12) 说明书实施例3-4	1-10																		
Y	WO 2014125501 A1 (NEULAND LAB. LTD. 等) 2014年 8月 21日 (2014 - 08 - 21) 说明书实施例1-2	1-10																		
A	WO 2012025937 A1 (DAVULURI, RAMAMOCHAN RAO) 2012年 3月 1日 (2012 - 03 - 01) 说明书实施例1-2	1-10																		
A	CN 104628891 A (中国大冢制药有限公司) 2015年 5月 20日 (2015 - 05 - 20) 权利要求1-6	1-10																		
A	CN 104844732 A (山东滨州智源生物科技有限公司) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 权利要求1-10	1-10																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2017年 3月 8日	2017年 4月 10日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	姜雪																			
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)010-82246719																			

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095985

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1402737	A	2003年 3月 12日	RU	2260013	C2	2005年 9月 10日
				SK	286282	B6	2008年 6月 6日
				JP	4563972	B2	2010年 10月 20日
				CN	1188428	C	2005年 2月 9日
				TW	I242015	B	2005年 10月 21日
				NO	20022522	D0	2002年 5月 28日
				ZA	200203538	A	2003年 8月 4日
				US	6670340	B1	2003年 12月 30日
				ZA	200203538	B	2003年 8月 4日
				ES	2237496	T3	2005年 8月 1日
				DE	122008000068	I1	2009年 4月 23日
				PT	1259550	E	2005年 5月 31日
				CZ	20021814	A3	2002年 8月 14日
				EP	1259550	B1	2005年 2月 2日
				DK	1259550	T3	2005年 4月 25日
				HU	227451	B1	2011年 6月 28日
				NZ	518752	A	2003年 3月 28日
				DE	122008000068	I2	2011年 6月 16日
				NL	300356	I1	2008年 10月 1日
				US	6949527	B2	2005年 9月 27日
				JP	2003515623	A	2003年 5月 7日
				NL	300356	I2	2009年 4月 1日
				AT	288450	T	2005年 2月 15日
				PL	203012	B1	2009年 8月 31日
				NO	20022522	A	2002年 5月 28日
				HU	0203755	A2	2003年 4月 28日
				PL	356097	A1	2004年 6月 14日
				MX	PA02004940	A	2003年 5月 23日
				CZ	298206	B6	2007年 7月 18日
				JP	2006348301	A	2006年 12月 28日
				IL	149423	D0	2002年 11月 10日
				CO	5251450	A1	2003年 2月 28日
				DE	60017947	D1	2005年 3月 10日
				NO	328790	B1	2010年 5月 18日
				HU	0203755	A3	2003年 10月 28日
				AU	5438001	A	2001年 6月 12日
				CA	2390463	C	2009年 2月 3日
				AR	026605	A1	2003年 2月 19日
				EP	1259550	A1	2002年 11月 27日
				NO	2010019	I2	2012年 8月 27日
				WO	0140316	A1	2001年 6月 7日
				PE	09022001	A1	2001年 9月 6日
				CA	2390463	A1	2001年 6月 7日
				SK	7262002	A3	2002年 11月 6日
				BR	0015947	A	2002年 8月 20日
				JP	3880041	B2	2007年 2月 14日
				LU	91501	I2	2009年 1月 26日
				AU	776536	B2	2004年 9月 16日
				NO	2010019	I1	2010年 11月 22日
WO	2014125501	A1	2014年 8月 21日	EP	2956486	A1	2015年 12月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/095985

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2012025937	A1	2012年 3月 1日	US	2016009827	A1	2016年 1月 14日
				EP	2609120	A1	2013年 7月 3日
				US	9120876	B2	2015年 9月 1日
				ES	2551585	T3	2015年 11月 20日
				EP	2609120	B1	2015年 7月 29日
				EP	2609120	A4	2013年 10月 2日
				US	2014221641	A1	2014年 8月 7日
CN	104628891	A	2015年 5月 20日	无			
CN	104844732	A	2015年 8月 19日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)