

# (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  
2012年11月1日 (01.11.2012)



(10) 国际公布号  
**WO 2012/145888 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07J 43/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/073256
- (22) 国际申请日: 2011年4月25日 (25.04.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **浙江华海药业股份有限公司 (ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): **曾智文 (ZENG, Zhiwen)** [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 **王鹏 (WANG, Peng)** [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 **张文灵 (ZHANG, Wenling)** [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。 **张席妮 (ZHANG, Xini)** [CN/CN]; 中国浙江省临海市汛桥, Zhejiang 317024 (CN)。
- (74) 代理人: **北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW)**; 中国北京市朝
- (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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))。



WO 2012/145888 A1

(54) Title: METHOD FOR PURIFYING ROCURONIUM BROMIDE

(54) 发明名称: 一种罗库溴铵的纯化方法

(57) Abstract: Provided is a method for purifying rocuronium bromide, which comprises: formulating crude rocuronium bromide to be purified into an aqueous solution, distilling off excess residue solvents at reduced pressure, absorbing by adding active carbon or silica gel, then filtrating, quick freezing the filtrate into ice, and then lyophilizing to obtain rocuronium bromide.

(57) 摘要:

提供一种罗库溴铵的纯化方法, 所述方法包括: 将待纯化的罗库溴铵粗品配制成水溶液, 减压蒸馏出过量的残留溶剂, 加入活性炭或者硅胶吸附, 然后过滤, 滤液快速冻结成冰, 再冻干得到罗库溴铵。

## 一种罗库溴铵的纯化方法

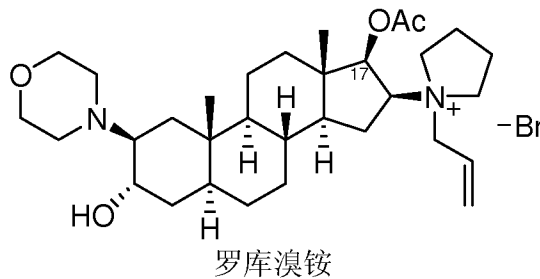
### 技术领域

本发明涉及医药领域，具体涉及药物罗库溴铵的纯化方法。

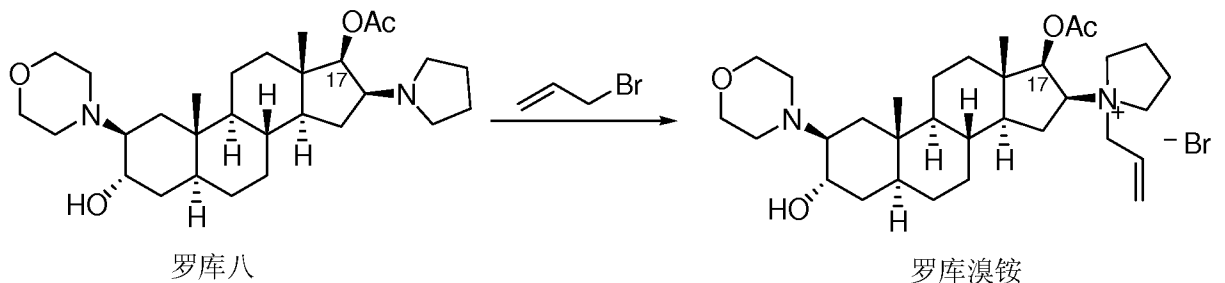
### 背景技术

罗库溴铵 (Rocuronium Bromide) 是荷兰 Organon 公司开发的甾体类非去极化肌肉松弛药，1994 年在美国首次上市，该药是目前国际上应用最广泛的肌松药，在北美及大多数欧洲国家用量居于肌松药的第一位。罗库溴铵是新型单季铵类肌松药，作为麻醉辅助用药，用于麻醉时的气管插管和手术中的肌肉松弛，是临床上使用的起效最快的非去极化肌松药。其特点为起效快，恢复迅速，对心血管系统抑制作用弱，无组胺释放作用。

罗库溴铵化学结构式为：

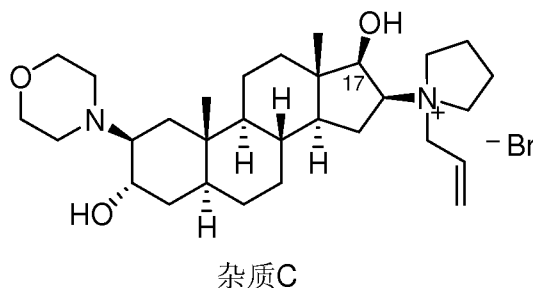


欧洲专利 EP0287150 首先公开了罗库溴铵的制备方法，2 $\beta$ -(4-吗啉基)-16 $\beta$ -(1-吡咯烷基)-5 $\alpha$ -雄甾-3 $\alpha$ -醇，17 $\beta$ -乙酸酯（以下简称罗库八）与 3-溴丙烯经季铵化制得，其反应方程式如下：

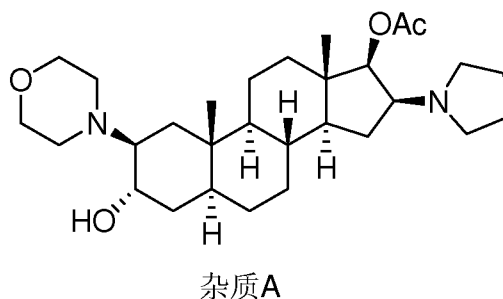


反应完成后蒸干反应液,再用二氯甲烷溶解产品滴加到乙醚中收集得到罗库溴铵。此方法得到的罗库溴铵残留溶剂很高,经过实验发现其中残留溶剂量可高达 16%, 3-溴丙烯残留达 400ppm 左右。

另外, 罗库溴铵结构中 17 位的酯基会水解, 形成水解杂质 (USP 药典中的杂质 C), 该杂质是原料罗库八上一步未反应完全的原料引入与 3-溴丙烯反应得到, 同时罗库溴铵后处理过程或者与本身含有的水分反应水解产生的, 是制剂产品中需要控制的主要杂质。其化学结构式为:



而未反应完全的罗库八及罗库溴铵后处理及存储过程中分解生成的原料杂质 (USP 药典中的杂质 A), 也是制剂产品中需要控制的主要杂质。其化学结构式为:



另外, 有研究报道低级卤代烃有基因毒性, 一般来说它们的毒性按溴代烃、氯代烃、氟代烃依次降低。因此合成罗库溴铵中使用的原料 3-溴丙烯, 也是潜在的基因毒性物质。

美国专利 US2006058275 公开了一种罗库溴铵的冷冻干燥方法, 在冷冻干燥的过程中, 加入了乙酸和乙酸钠的缓冲溶液。由于在冻干的过程中, 缓冲体系中的水分和乙酸随着冻干的进行会逐渐减少, 冻干过程中 PH 值

变化不稳定，最后得到产品分解严重，而且得到的不是单一纯的罗库溴铵产品。英国专利 GB2445746 中提及了一种罗库溴铵水溶液冻干的方法：将罗库溴铵溶于 PH 低于 4~5 的水溶液中（用二氧化碳调节 PH 值），然后再用二氧化碳调节 PH 至 8 以下，然后浓缩，检测残留溶剂的量，再进行冻干。该工艺操作繁琐，而且得到产品的 3-溴丙烯残留量超过 100ppm。因此开发一种高纯度罗库溴铵的制备方法具有重要意义。

## **发明内容**

本发明的目的是提供一种高纯度罗库溴铵的制备方法。

罗库溴铵是一种水溶性药物，该药物极易发生水解，其稳定性极差，受热易产生未知杂质，又容易与许多溶剂形成溶剂化物使得残留溶剂很难除去。因为罗库溴铵溶于水后，键和的有机溶剂便游离出来，这时就便于除去，罗库溴铵在低温时又比较稳定。鉴于此，使用冷冻干燥的方法对于纯化该产品是非常适合的。但是在正常的冷冻干燥处理工艺中，产品中的残留溶剂依然不能得到良好的控制。

本发明人通过研究发现：

首先，罗库溴铵与水配成质量百分比 5%~40% 水溶液，其 PH 值范围在 8~9.5 之间，且罗库溴铵浓度越大溶液的 PH 值越低。罗库溴铵水溶液在低温、PH 值为 8~9.5、良好的氮气保护中，水解速度减慢。

其次，使用活性炭或者硅胶对罗库溴铵去除杂质效果非常明显，尤其是对 3-溴丙烯的吸附。本发明人经过研究发现使用同样的工艺，不加入活性炭或硅胶处理得到的罗库溴铵中 3-溴丙烯的残留量超过 100ppm，而加入后可以控制在 10ppm 以下。

更欣喜的是发明人发现，用本发明所述方法处理后的产品，稳定性也大大提高。发明人通过研究发现当罗库溴铵中水分在 4% 以上时，室温下

放置十天左右水解杂质即超标并出现大量未知杂质;当经本发明所述方法纯化后,水分控制在4%以下优选为0.5%以下时,室温下放置一个月杂质基本无变化。

本发明提供的纯化罗库溴铵粗品的方法,采用如下方案:

待纯化的罗库溴铵粗品配成质量百分比为5~40%的水溶液在 $20 \pm 5$  mbar减压蒸馏后,加入质量为罗库溴铵粗品1~5%的活性炭或者硅胶吸附,过滤后取滤液快速冻结成冰,再经过冷冻干燥得到罗库溴铵。

作为优选,罗库溴铵的水溶液质量百分比含量为15~35%。

更优选地,所述减压蒸馏在氮气保护下进行。

更优选地,所述减压蒸馏的温度为 $0 \sim 15^{\circ}\text{C}$ ,蒸馏时间不超过5小时,优选为2~5小时。

作为优选,所述快速冻结成冰物料温度为 $-80 \sim -20^{\circ}\text{C}$ ,优选的是 $-40 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 。

作为优选,所述冷冻干燥开始时一次干燥物料温度在 $-80 \sim -10^{\circ}\text{C}$ ,优选的是 $-40 \sim -10^{\circ}\text{C}$ ,

作为优选,所述一次干燥耗时0~30小时,更优选为15小时以内。

作为优选,所述冷冻干燥的解析干燥温度为 $15 \sim 40^{\circ}\text{C}$ ,优选的是 $25 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。

作为优选,所述解析干燥时间0~20小时,优选的是3~15小时。

与现有技术相比,本发明所述方法纯化能有效的控制3-溴丙烯残留量和水解杂质C增长,并使得水分及残留溶剂均符合美国药典USP33标准,其工艺简洁,操作简便,易于控制,产品质量好。所得罗库溴铵的HPLC纯度可达99%以上,杂质C的HPLC面积小于0.20%,3-溴丙烯残

留量小于 10ppm，水分小于 4.0%，残留溶剂符合药典要求。实现了对现有技术的改进和优化，非常利于工业生产，有很强的市场竞争力。

## **附图说明**

图 1 为冻干的罗库溴铵粉末的 X 射线衍射图谱。

## **具体实施方式**

为了进一步了解本发明，下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述，但是应当理解，这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点，而不是对本发明权利要求的限制。

本发明提供的纯化罗库溴铵的方法，具体实施方法为：

步骤 1: 将待纯化的罗库溴铵粗品配成质量百分比为 5~40%的水溶液在  $20 \pm 5$  mbar 减压蒸馏后，加入质量为罗库溴铵粗品 1~5%的活性炭或硅胶吸附。

其中罗库溴铵水溶液优选质量浓度为 15~35%。减压蒸馏的温度范围为 0~15℃，优选的是 0~10℃。蒸馏时间为 0~5 小时，优选为 2~5 小时。

作为优选，所述减压蒸馏在氮气保护下进行。

步骤 2: 将罗库溴铵水溶液过滤，取滤液进行冻干。

经过活性炭或者硅胶处理的水溶液过滤，滤液分装在冷冻干燥机的冻干托盘中。为保证冻干效果，料液厚度不宜太厚。

步骤 3: 将滤液快速冷冻，然后开始冻干。

其中快速冷冻至物料温度为 -80~-20℃，优选的是 -40~-30℃。冷冻干燥一次干燥设置温度范围在 -40~-10℃，优选的是 -25~-10℃。耗时 0~30 小时，更为优选的是 15 小时以内。解析干燥设置温度范围在 15~40

℃，优选的是 25~40℃。耗时 0~20 小时，更为优选的是 3~15 小时。得到罗库溴铵晶状粉末的 X 射线衍射图谱见图 1，从中可以看出得到的粉末为无定形。

本发明所述纯化方法能有效的控制 3-溴丙烯残留量和水解杂质 C 增长，并使得水分及残留溶剂均符合美国药典 USP33 标准，其工艺简洁，操作简便，易于控制，产品质量好。所得罗库溴铵的 HPLC 纯度可达 99% 以上，杂质 C 的 HPLC 面积小于 0.20%，3-溴丙烯残留量小于 10ppm，水分小于 4.0%，残留溶剂总量符合药典要求。

以下以具体实施例说明本发明的效果，但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

#### 实施例 1： 本发明所述方法纯化罗库溴铵粗品

参考 EP0287150 方法，制备罗库溴铵粗品。经检测，粗品中残留溶剂：3-溴丙烯 379ppm、二氯甲烷 3000ppm、乙醚 15%。杂质 A 的 HPLC 为 0.08%，未检出杂质 C。

取以上罗库溴铵粗品 10.0g 溶于 30.0g 的去离子水中，冷却至 5℃，先用氮气进行置换后进行减压蒸馏。蒸馏压力控制在正压  $20 \pm 5$  mbar 左右，处理 3.5 小时后，加入硅胶 0.4g，保温搅拌 30 分钟。过滤，滤液收集在托盘中，-40℃ 下快速冻结成冰。控制真空度 0~5Pa 下进行冷冻干燥。最后升温至 35℃ 保温真空干燥 10 小时，得到罗库溴铵 8.2g。

冻干后罗库溴铵中的残留溶剂为 3-溴丙烯：6.0ppm、乙醚：200ppm。水分为 0.50%，杂质 A 的 HPLC 面积为 0.02%，杂质 C 的 HPLC 面积为 0.09%。

#### 实施例 2： 本发明所述方法与常规纯化方法比较

罗库溴铵粗品的制备: 将 200.0 克  $2\beta$ -(4-吗啉基)- $16\beta$ -(1-吡咯烷基)- $5\alpha$ -雄甾- $3\alpha$ -醇,  $17\beta$ -乙酸酯与 140 毫升 3-溴丙烯于 1000mL 瓶中氮气保护恒温  $25^{\circ}\text{C}$  机械搅拌, 反应 1.25 小时结束。加入 500ml 乙腈搅拌溶解, 抽滤, 滤液旋干。再用 800ml 二氯甲烷溶解缓慢滴加到剧烈搅拌的 48L 冰甲基叔丁基醚中。滴加完毕后冰浴搅拌 1 小时。过滤收集滤饼, 真空室干燥 2 天得到罗库溴铵粗品 260.5 克。

对以上罗库溴铵粗品进行检测, 残留溶剂: 3-溴丙烯残留为 550ppm、甲基叔丁基醚为 9.0%、乙腈为 2000ppm、二氯甲烷 0.5%。罗库溴铵 HPLC 面积大于 99.5%, 杂质 A 的 HPLC 面积为 0.02%, 未检出杂质 C。

对该罗库溴铵粗品分别用三种方法进行纯化, 详述如下:

#### 方法 1、常规真空干燥

取上述罗库溴铵粗品 10.0g 研磨成细粉, 在真空干燥箱中  $40^{\circ}\text{C}$  真空干燥一天, 得到罗库溴铵 8.8g。

对真空干燥得到的罗库溴铵进行检测, 结果如下: 残留溶剂 3-溴丙烯残留 60ppm、甲基叔丁基醚 400ppm、乙腈 150ppm、二氯甲烷 60ppm; 水分为 3.50%; 杂质 C 的 HPLC 面积为 0.11%、杂质 A 的 HPLC 面积为 0.26%、并出现两个未知杂质, 分别在主峰时间 1.1 和 1.3 倍, HPLC 面积均为 0.05%。

#### 方法 2、本发明所述方法不加活性炭和硅胶纯化罗库溴铵粗品

取上述罗库溴铵粗品 10.0g 溶于 50.0g 的去离子水中, 冷却至  $10^{\circ}\text{C}$ , 先用氮气进行置换后进行减压蒸馏。蒸馏压力控制在正压  $20 \pm 5$  mbar 左右, 处理 3.5 小时后, 将原料液收集在托盘中,  $-40^{\circ}\text{C}$  下快速冻结成冰。控制真空度  $0 \sim 5\text{Pa}$  下进行冷冻干燥。最后升温至  $35^{\circ}\text{C}$  保温真空干燥 3 小时, 得到罗库溴铵 8.9g。



冻干后罗库溴铵中的残留溶剂为 3-溴丙烯: 17.9ppm、甲基叔丁基醚: N.D、乙腈: 78ppm。水分为 2.60%，杂质 A 的 HPLC 面积为 0.10%，杂质 C 的 HPLC 面积为 0.30%。

### 方法 3、本发明所述方法纯化罗库溴铵粗品

取上述罗库溴铵粗品 10.0g 溶于 50.0g 的去离子水中，冷却至 10℃，先用氮气进行置换后进行减压蒸馏。蒸馏压力控制在正压  $20 \pm 5$  mbar 左右，处理 3.5 小时后，加入活性炭 0.4g，保温搅拌 30 分钟。过滤，滤液收集在托盘中，-40℃ 下快速冻结成冰。控制真空度 0~5Pa 下进行冷冻干燥。最后升温至 35℃ 保温真空干燥 6 小时，得到罗库溴铵 8.7g。

冻干后罗库溴铵中的残留溶剂为 3-溴丙烯: 3.0ppm、甲基叔丁基醚: N.D、乙腈: 78ppm。水分为 2.60%，杂质 A 的 HPLC 面积为 0.02%，杂质 C 的 HPLC 面积为 0.10%。

详见表 1。

表 1. 本发明所述纯化罗库溴铵粗品方法与常规方法比较

	3-溴丙 烯	甲基叔 丁基醚	乙腈	水分	杂质 A	杂质 C	未知杂质
方法 1	60ppm	400ppm	150ppm	3.5%	0.26%	0.11%	2 个, 0.05%
方法 2	17.9ppm	N.D	78ppm	2.6%	0.10%	0.30%	N.D
方法 3	3.0ppm	N.D	78ppm	1.7%	0.02%	0.10%	N.D

### 实施例 3: 罗库溴铵粗品的水分含量与稳定性试验

对于罗库溴铵本身稳定性而言，残留的水分越少，产品越稳定。发明人通过研究发现当罗库溴铵中水分在4%以上时，室温下放置十天左右水解杂质即超过 USP33 的标准，并出现大量未知杂质，数据见表 2；当水分控制在 0.5%左右时，室温下放置一个月杂质基本无变化，数据见表 3。

表 2 水分 4.5%的罗库溴铵样品室温存放稳定性

	有关物质 (HPLC)			
	杂质 A	杂质 C	单个未知杂质	总杂质
0 天	0.02%	0.06%	N.D	0.08%
10 天	0.25%	0.36%	0.12%	0.73%
20 天	0.30%	0.40%	0.20%	0.90%
30 天	0.35%	0.50%	0.20%	1.05%

表 3 水分 0.5%的罗库溴铵样品室温存放稳定性

	有关物质 (HPLC)			
	杂质 A	杂质 C	单个未知杂质	总杂质
0 天	0.02%	0.06%	N.D	0.08%
10 天	0.02%	0.06%	N.D	0.08%
20 天	0.03%	0.06%	N.D	0.09%
30 天	0.03%	0.06%	N.D	0.09%

本发明提出的一种纯化罗库溴铵的方法已通过实施例进行了描述，相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的纯化罗库溴铵的方法进行改动或适当变更与组合，来实现本发明技术。特别需要指出的是，所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明的精神、范围和内容中。

## 权 利 要 求

1、一种纯化罗库溴铵粗品的方法，其特征在于，将待纯化的罗库溴铵粗品配成质量百分比为 5~40%的水溶液在减压蒸馏后，加入质量为罗库溴铵粗品 1~5%的活性炭或者硅胶吸附，过滤后取滤液快速冻结成冰，再经过冷冻干燥得到罗库溴铵。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，罗库溴铵的水溶液质量百分比含量为 15~35%。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述减压蒸馏在氮气保护下进行。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述减压蒸馏的温度为 0~15℃。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述减压蒸馏时间不超过 5 小时，优选为 2-5 小时。

6、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述快速冻结成冰物料温度为-80~-20℃。

7、根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，所述快速冻结成冰物料温度是-40~-20℃。

8、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述冷冻干燥开始时一次干燥物料温度在-80~-10℃。

9、根据权利要求 8 所述的方法，其特征在于，所述冷冻干燥开始时一次干燥物料温度是-40~-10℃。

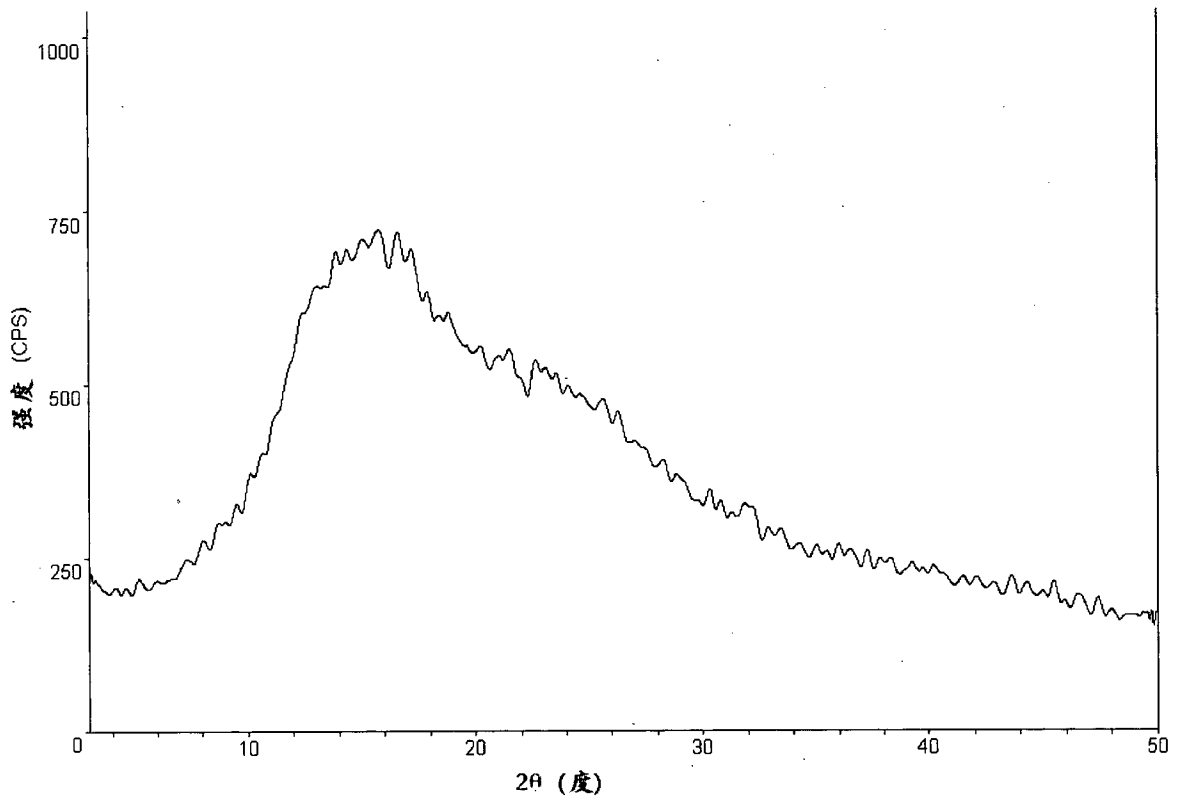


图 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CN2011/073256

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07J43/00 (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)

**IPC: C07J43/-**

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)

**WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, rocuronium bromide, purif+, distill+, active carbon, silica gel, freez+, lyophiliz+, CAS RN: 119302-91-9**

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US20060058275A1 (Oded Friedman et al.), 16 Mar. 2006 (16.03.2006), see examples 5-8	1-9
A	GB2445746A (TEXCONTOR ETAB), 23 Jul. 2008 (23.07.2008) See example 2 and claims	1-9
A	CN101993470A (JINAN NOVATECH BIOPHARMACEUTICAL CO LTD), 30 Mar. 2011 (30.03.2011), see the whole document	1-9

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 <b>06 Jan. 2012 (06.01.2012)</b>	Date of mailing of the international search report <b>09 Feb. 2012 (09.02.2012)</b>
---	--

Name and mailing address of the ISA/CN  
The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer  
**YANG Yi**  
Telephone No. (86-10)62086352

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

International application No.  
PCT/CN2011/073256

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US20060058275A1	16.03.2006	US2006058276A	16.03.2006
GB2445746A	23.07.2008	WO2008087383A	24.07.2008
		EP2118096A	18.11.2009
		US2010105892A	29.04.2010
		JP2010516664A	20.05.2010
CN101993470A	30.03.2011	NONE	

<b>A. 主题的分类</b>  <p style="text-align: center;">C07J43/00 (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>		
<b>B. 检索领域</b>  检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) <p style="text-align: center;">IPC: C07J43/-</p> 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献  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 style="text-align: center;">WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, 罗库溴铵、活性炭、活性碳、硅胶、蒸馏、冻干, rocuronium bromide, purif+, distill+, active carbon, silica gel, freez+, lyophiliz+, CAS RN: 119302-91-9</p>		
<b>C. 相关文件</b>		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US20060058275A1 (Oded Friedman 等), 16.3 月 2006 (16.03.2006), 参见实施例 5-8	1-9
A	GB2445746A (TEXCONTOR ETAB), 23.7 月 2008 (23.07.2008), 参见实施例 2 和权利要求书	1-9
A	CN101993470A (济南诺和诺泰生物制药有限公司), 30.3 月 2011 (30.03.2011), 参见全文	1-9
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <span style="margin-left: 200px;"><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</span>		
* 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 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 <p style="text-align: center;">06. 1 月 2012 (06.01.2012)</p>	国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">09.2 月 2012 (09.02.2012)</p>	
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  <p style="text-align: center;">杨轶</p> 电话号码: (86-10) 62086352	

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2011/073256**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US20060058275A1	16.03.2006	US2006058276A	16.03.2006
GB2445746A	23.07.2008	WO2008087383A	24.07.2008
		EP2118096A	18.11.2009
		US2010105892A	29.04.2010
		JP2010516664A	20.05.2010
CN101993470A	30.03.2011	无	