

(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
2018 年 7 月 26 日 (26.07.2018)

(10) 国际公布号
WO 2018/133838 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4709 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/073386

(22) 国际申请日: 2018 年 1 月 19 日 (19.01.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710052960.6 2017 年 1 月 22 日 (22.01.2017) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 邹建军 (ZOU, Jianjun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。曹国庆 (CAO, Guoqing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。朱晓宇 (ZHU, Xiaoyu); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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))。

(54) Title: USES OF EGFR/HER2 INHIBITOR COMBINED WITH PYRIMIDINE-TYPE ANTI-METABOLIC DRUG

(54) 发明名称: EGFR/HER2 抑制剂联合嘧啶类抗代谢药物的用途

(57) Abstract: The present invention relates to uses of an EGFR/HER2 inhibitor combined with a pyrimidine-type anti-metabolic drug, and specifically, to uses of an EGFR/HER2 receptor tyrosine kinase inhibitor combined with pyrimidine-type anti-metabolic drug in the preparation of drugs for treating cancers.

(57) 摘要: EGFR/HER2 抑制剂联合嘧啶类抗代谢药物的用途, 具体涉及一种 EGFR/HER2 受体酪氨酸激酶抑制剂联合嘧啶类抗代谢药物在制备治疗癌症的药物中的用途。



WO 2018/133838 A1

EGFR/HER2 抑制剂联合嘧啶类抗代谢药物的用途

技术领域

- 5 本发明涉及一种 EGFR/HER2 受体酪氨酸激酶抑制剂联合嘧啶类抗代谢药物在制备治疗癌症的药物中的用途。

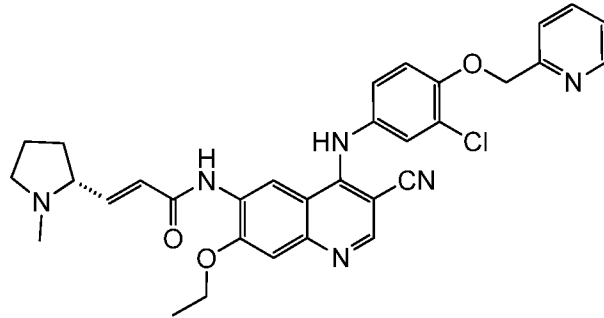
背景技术

- 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 是一类参与生长因子信号转导的跨膜蛋白, 包括含有配体结合位点的细胞外结构域、单次跨膜的疏水 α 螺旋区、含有酪氨酸蛋白激酶 (RTK) 活性的细胞内结构域。许多肿瘤的发生、发展都与酪氨酸激酶的异常表达有着极其密切的关系。现有的资料表明, 超过 50% 的原癌基因和癌基因产物都具有酪氨酸激酶活性, 它们的异常表达将导致细胞增殖调节发生紊乱, 进而导致肿瘤发生, 与肿瘤的侵袭、转移、化疗抵抗等密切相关。
- 15 受体酪氨酸激酶包括表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 受体、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体等。

- 其中 EGFR 家族包括 4 个成员, 分别是 EGFR/HER1/erbB-1、HER2/erbB-2、HER3/erbB-3 和 HER4/erbB-4。上世纪 80 年代, 科学家发现 HER2 的扩增和过表达与侵袭性更高的肿瘤表型有关。到目前为止, 未发现有配体与 HER2 受体结合, HER2 分子主要通过与其他受体形成异二聚体, 进一步激活 MAPK、JAK、PI3K、STAT3 等通路, 促进肿瘤疾病的发生和进展。HER2 基因在正常上皮细胞中表达较低, 在 30% 以上的人类肿瘤中有扩增/过表达, 包括乳腺癌、胃癌、肺癌等等。HER2 作为药物作用的靶点被广泛关注, 随着 HER2 扩增检测的标准化,
- 25 HER2 阳性患者的靶向治疗成为基础与临床研究的热点 (Freudenber JA, Wang Q, Katsumata M, et al. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies. Exp Mol Pathol. 2009 Aug;87(1):1-11.)。目前在全球范围内已有多个以 HER2 为靶点的药物已上市, 如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1、拉帕替尼, 其中拉帕替尼被批准用于曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、紫杉类 (Taxane) 或二者联用之后与卡培他滨 (Capecitabine) 联用于 HER2+ 转移性乳腺癌 (Lapatinib. Drugs@FDA, 2014)。
- 30

- 曲妥珠单抗联合化疗目前是中国乳腺癌诊疗中复发/转移治疗的一线标准方案, 拉帕替尼联合卡培他滨为二线标准方案之一 (Capecitabine, Xeloda®, 希罗达®, 艾宾®) 对于可以使用上述标准治疗的患者, 近期的疾病控制和远期的生存获益得到一定保障, 但疾病进展、耐药以及不良反应依然不可避免地需要停药和换药
- 35 (Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):e279-89)。

CN102471312A 公开了如下式 A 所示的化合物（化学名(*E*)-N-[4-[[3-氯-4-(2-吡啶基甲氧基)苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-3-[(2*R*)-1-甲基吡咯烷-2-基]丙-2-烯酰胺），并公开了其具有很强的 EGFR 和 HER2 的抑制作用，并预期其可能用于治疗 EGFR 和 HER2 过度表达的癌症。



(A)。

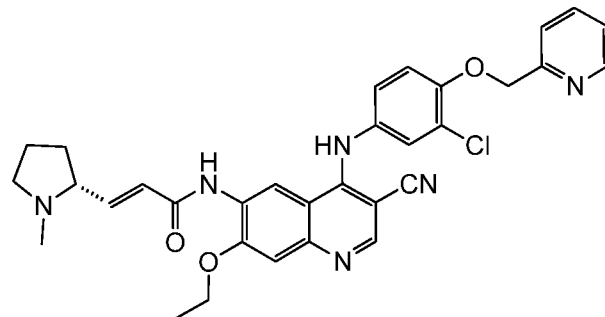
CN102933574A 公开了化合物 A 的一系列可药用盐。CN103974949A 公开了化合物 A 的二马来酸盐的晶型。

在中国开展的 I 期临床研究显示化合物 A 对 HER2 + 转移性乳腺癌患者具有一定疗效(A phase I study for tolerability, safety, and pharmacokinetics of pyrotinib, a novel irreversible HER2 and EGFR inhibitor, in Chinese patients with HER2+ metastatic breast cancer. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr e11596), NCT01937689)

然而上述文献没有公开化合物 A 联合卡培他滨用于治疗乳腺癌的用途，更不知晓其能够取得什么样的效果。

发明内容

本发明惊奇地发现，化合物 A 或其可药用盐联合联合嘧啶类抗代谢药物在治疗 HER2+ 的转移性乳腺癌方面有着惊人的效果，从而完成了本发明。



(A)

本发明一方面涉及如上式 A 所示化合物或其可药用盐联合嘧啶类抗代谢药物在制备治疗癌症的药物中的用途。在本发明优选的实施方案中，所述癌症为 HER2 过度表达的癌症，特别是 HER2 过度表达的乳腺癌，例如 HER2 过度表达的复发/转移性乳腺癌。在本发明中，HER2 过度表达与 HER2+、HER2 阳性、HER2 表达阳性具有相同的含义。

本发明中，所述的嘧啶类抗代谢药物可以选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟脲嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨，特别优选卡培他滨。

所述化合物 A 可使用其可药用盐形式, 例如马来酸盐, 优选二马来酸盐。

在实际给药时, 所述化合物 A 或其可药用盐以化合物 A 计, 其每日用量可以

为 100mg 至 1000mg, 可以为 100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、

130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、

5 180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、

230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、

280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、

330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、

380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、

10 430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、

480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、

530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、

580mg、585mg、590mg、595mg、600mg、605mg、610mg、615mg、620mg、625mg、

630mg、635mg、640mg、645mg、650mg、655mg、660mg、665mg、670mg、675mg、

15 680mg、685mg、690mg、695mg、700mg、705mg、710mg、715mg、720mg、725mg、

730mg、735mg、740mg、745mg、750mg、755mg、760mg、765mg、770mg、775mg、

780mg、785mg、790mg、795mg、800mg、805mg、810mg、815mg、820mg、825mg、

830mg、835mg、840mg、845mg、850mg、855mg、860mg、865mg、870mg、875mg、

880mg、885mg、890mg、895mg、900mg、905mg、910mg、915mg、920mg、925mg、

20 930mg、935mg、940mg、945mg、950mg、955mg、960mg、965mg、970mg、975mg、

980mg、985mg、990mg、995mg、1000mg, 优选 240 至 560mg, 更优选 320 至 480mg。

对于亚洲人, 每日用量范围还可在 240 至 400mg 之间, 特别是优选 400mg。所述

化合物 A 或其可药用盐可以每日使用一次。优选地, 本发明的化合物 A 或其可药

用盐为餐后服药, 即餐后 30 分钟内服用, 更优选地, 为早餐后 30 分钟内服用。

25 最优的实施方式为每日早餐后口服 400mg 化合物 A 或其可药用盐的药物组合物。

对于嘧啶类抗代谢药物, 可以使用其常规用量, 也可以相对于其常规用量适

当减少用量。例如对于卡培他滨, 可以使用 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, bid 的用量。

特别地, 所述癌症患者可以是经过治疗失败的, 例如经紫杉类和/或蒽环类药

物治疗失败的患者。所述蒽环类药物选自阿霉素、表阿霉素等; 所述紫杉类药物

30 选自紫杉醇、多西他赛等。

当然, 所述的癌症患者也可以是经过 HER2 靶向治疗的, 其中所述治疗使用
药物选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或 T-DM1。

进一步地, 在可选实施方案中, 所述癌症患者的靶病灶直径相对增加了至少
20%或出现一个或多个新病灶。

35 在可选实施方案中, 所述癌症患者的靶病灶直径相对减少了至少 30%。

在可选实施方案中, 所述肿瘤患者的靶病灶直径相对增加了至多 20%或靶向

病灶直径相对减少了至多 30%。

优选的，所述癌症患者为治疗失败的。

本发明还提供了一种药物组合物，含有式 A 所示化合物或其可药用盐和嘧啶类抗代谢药物，优选嘧啶类抗代谢药物选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨，更优选嘧啶类抗代谢药物为卡培他滨。

本发明另一方面提供了一种治疗癌症的方法，包括对于需要治疗的患者给药式 A 所示化合物以及嘧啶类抗代谢药物。在本发明优选的实施方案中，所述癌症为 HER2 过度表达的癌症，特别是 HER2 过度表达的乳腺癌，例如 HER2 过度表达的转移性乳腺癌。在本发明中，HER2 过度表达与 HER2+、HER2 表达阳性具有相同的含义。其中嘧啶类抗代谢药物选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨，优选卡培他滨。优选地，HER2 表达阳性指不少于 10% 的肿瘤细胞免疫组化染色强度为 2+ 且经荧光原位杂交技术 [FISH] 确认阳性者，或免疫组化染色强度为 3+ [染色强度范围 0~3]。

经过本发明的化合物 A 联合嘧啶类抗代谢药物治疗的患者群体的中位 PFS 是拉帕替尼联合卡培他滨治疗的患者群体中位 PFS 的 2 倍以上，甚至于 2.5 倍以上。前者的 ORR 相较于后者可提高大于 10%，甚至 20% 以上。同样地，前者的中位 TTP 也可达到后者的 2 倍以上，甚至于 2.5 倍以上。前者的中位 DoR 可达到后者的 1.5 倍以上，甚至于接近 2 倍。

经过本发明的化合物 A 联合嘧啶类抗代谢药物治疗的患者群体的中位 PFS 可达 3 个月以上，优选 9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个月以上。经过该治疗的患者群体的中位 TPP 可达 8 个月以上，优选 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 或 19 个月以上。经过该治疗的患者群体的中位 DoR 可达 9 个月以上，优选 11、12、13、14、15 或 16 个月以上。本发明还涉及式 A 所示化合物或其可药用盐联合嘧啶类抗代谢药物作为治疗癌症的药物。

在实际使用时，化合物 A 或其可药用盐可以与药学上可接受的载体一起制成本领域熟知的组合物形式，如片剂、胶囊、颗粒剂、注射剂等。本发明还涉及使用含有化合物 A 的药物组合物用于如前所述的用途或治疗方法。

本发明中，式 A 所示化合物或其盐以联合嘧啶类抗代谢药物中，所述联合包括两类药物先后，或同时给药的各种情况，此处所谓“同时”是指在同一给药周期给予式 A 所示化合物或其盐以联合嘧啶类抗代谢药物，例如在 2 天内，或 1 天内给予两种药物。所谓“先后”给药，则包括在不同给药周期内分别给予式 A 所示化合物或其盐以联合嘧啶类抗代谢药物的情况。这些给药方式，均属于本发明所述的联合。优选地，本发明的联合为二者同时给药，即在一个给药周期内给药式 A 所示化合物或其盐也给药嘧啶类抗代谢药物，其中不排除嘧啶类抗代谢药物在一个给药周期内可以给药一段时间后停药一段时间，例如给药两周后停药一

周。

本发明所述“治疗失败”是指受试者在基线时伴有可测量的癌症病灶，根据 RECIST 1.1 疗效评定标准为疾病进展（PD）或不能耐受的。

本发明所述“不能耐受的”是指因药物引起的不良反应不能继续接受治疗。

5

附图说明

图 1 显示截止 2016 年 12 月 28 日的时间-事件 PFS 汇总。

具体实施方式

10 **实施例 1:** 一项化合物 A 联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2 表达阳性转移性乳腺癌的随机、开放、平行对照、多中心 I/II 期临床研究（NCT02422199）

1 研究目的及终点指标

1.1 研究目的

15 比较化合物 A 联合卡培他滨方案及拉帕替尼联合卡培他滨方案治疗 HER2 表达阳性转移性乳腺癌的安全性和有效性。

1.2 终点指标

1. 主要终点指标

20 安全性指标：ECOG 评分，生命体征，体格检查，实验室检查指标（血常规，血生化，妊娠试验及病毒学筛查），ECG，超声心动图，不良事件（AE），根据 NCI-CTC AE 4.0 标准。

有效性指标：接受本研究治疗方案 12 周期内的客观缓解率（ORR），影像学评价由各中心研究医生进行，依据 RECIST 1.1 标准。

2. 次要终点指标

25 有效性指标：无进展生存期（PFS），疾病进展时间（TTP）以及疗效的持续时间（DoR），依据 RECIST 1.1 标准；

2 研究设计

2.1 总体设计

30 本研究采用多中心、随机、开放、双臂、阳性药平行对照设计，128 例经蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过 2 线的乳腺癌患者，根据既往有无使用靶向 HER2 的大分子抗体进行分层后，按 1:1 比例随机分配至化合物 A 联合卡培他滨治疗组（试验组）或拉帕替尼联合卡培他滨治疗组（对照组）。

受试者入组后即开始连续给药，每 21 天为 1 周期，直至疾病进展，毒性不可耐受，撤回知情同意或研究者判断必须终止用药。研究期间，所有受试者需接受 35 PK-PD 研究采血；提供肿瘤组织切片的受试者，可收集 1 次受试者肿瘤组织的蜡块/切片（10 张左右）进行分子标志物研究。受试者结束治疗后，需继续接受安全

性随访至末次给药后 28 天，所有不良事件恢复至 I 级以内，或所有不良事件临床稳定（以后达到者为准）；非 PD 非死亡原因出组的受试者需接受疗效随访直至 PD、开始接受其他抗肿瘤药物治疗或死亡（以先达到者为准）；所有受试者需接受生存随访（OS 数据收集）直至受试者死亡、受试者失访或 OS 数据收集结束。本研究采用 EDC 系统收集临床数据，不设中期分析。基于 FAS 集，当最后 1 例受试者完成 12 周期末疗效评价或至少 96 例（75%）受试者达到 PFS（以后达到者为准），对此之前的安全性和有效性数据进行分析总结。当 106 例（83%）受试者发生死亡或脱落失访则生存随访（OS 数据收集）结束。

2.2 试验随机分组及分层因素

本研究根据患者既往是否使用靶向 HER2 大分子抗体治疗作为分层因素，按照 1:1 的比例将受试者随机分配至化合物 A 联合卡培他滨组（试验组）或拉帕替尼联合卡培他滨组（对照组）。

既往接受过靶向 HER2 的大分子抗体治疗：如患者既往接受过曲妥珠单抗（Trastuzumab）治疗，要求在新辅助/辅助治疗阶段使用应 $\geq$ 助个月（以自然月计），或在复发/转移后阶段使用应 $\geq$ 移周期（如：21 天/周期）；如果患者同时或先后使用其他靶向 HER2 的大分子抗体药物或抗体偶联药物，如帕妥珠单抗（Pertuzumab），T-DM1 等不影响患者入组。

2.3 给药方案

试验组：早餐后 30 分钟内口服化合物 A 400 mg 及卡培他滨 1000mg/m²，12 小时后口服卡培他滨 1000mg/m²。

对照组：早餐前口服拉帕替尼 1250mg，早餐后口服卡培他滨 1000mg/m²，12 小时后口服卡培他滨 1000mg/m²。

所有药物均为口服，由于进食对上述三种药物有不同程度的影响，因此需格外注意每种药物每次服药与进食的关系。受试者经筛选入组后即开始连续给药，直至疾病进展，毒性不可耐受，撤回知情同意或研究者判断必须终止用药。

2.4 肿瘤影像学评价

给药期间的肿瘤影像学评价由各中心研究医生进行，依据 RECIST 1.1 标准；检查时间点自研究治疗开始后即确定，不考虑在此期间因毒性反应而暂停给药的时间，肿瘤影像学检查允许的时间窗为 $\pm$ 疗天。给药第 2 周期第 21 天进行首次评估，此后至第 36 周期以内每 2 周期末评估 1 次，37 周期后每 4 个周期评估 1 次。肿瘤影像学评价包括颈部、胸部、腹部检查，基线期需进行颅脑检查以排除脑转移，如有需要可增加盆腔检查、骨扫描等；可采用 CT、螺旋 CT、PET-CT 或 MRI 等方式检查。同一患者前后评价所采用的影像检测技术应相同，并且保留所有的影像学资料。疗效首次达 CR 或 PR 的受试者需在评价 4 周后复查确认。

若出现影像学证实的 PD，受试者则终止试验，进入随访期。在出现 PD 前，不能进行其它抗肿瘤治疗。

对于因毒性反应不可耐受等非 PD 非死亡原因出组的患者，出组前 4 周内如未进行疗效评价，则应在出组时进行一次疗效评价，之后按照相同频率进行影像学检查直至疾病进展（PD）、采用其他抗肿瘤治疗或死亡（以先出现者为准）。

所有疗效评价相关的影像学检查数据均需刻录光盘存档，由申办方根据研究情况，综合考虑后决定是否进行第三方评估。

3 受试者的选择和退出

本研究计划入组 128 例 HER2 表达阳性（ICH 和/或 FISH）转移性乳腺癌（IV 期）患者，应为接受过蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过 2 线的患者，既往可以用过或未用过靶向 HER2 的大分子抗体。

3.1 入组标准

受试者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验：

- 1) 年龄为 18~70 岁（包括 18 岁和 70 岁）；
- 2) ECOG 全身状态 0~1 级；
- 3) 预计生存期不少于 12 周；
- 4) 患者至少有一个可测量病灶存在（RECIST 1.1）；
- 5) 组织学或细胞学检查证实的 HER2 表达阳性晚期乳腺癌患者（HER2 表达阳性指不少于 10% 的肿瘤细胞免疫组化染色强度为 2+ 且经荧光原位杂交技术 [FISH] 确认阳性者，或免疫组化染色强度为 3+ [染色强度范围 0~3]）；
- 6) 接受过蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过 2 线的患者，既往可以用过或未用过靶向 HER2 的大分子抗体；
- 7) 器官的功能水平必须符合下列要求：
 - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ；
 - PLT $\geq 10 \times 10^9/L$ ；
 - Hb $\geq 90 g/L$ ；
 - TBIL $\leq 1.5 \text{ LULN}$ ；
 - ALT 和 AST $\leq 1.5 \text{ LULN}$ ；对于有肝转移灶者，ALT 和 AST $\leq 5 \text{ ST 有肝}$ ；
 - BUN 和 Cr $\leq 1 \text{ rN 有肝}$ 且肌酐清除率 $\geq 50 \text{ mL/min}$ （Cockcroft-Gault 公式）。
 - LVEF_{trof}；
 - Fridericia 法校正的 QT 间期（QTcF）男性 $< 450 \text{ ms}$ 、女性 $< 470 \text{ ms}$ 。
- 8) 自愿加入本研究，签署知情同意，有良好的依从性并愿意配合随访。

既往接受蒽环类药物治疗失败：包括在新辅助/辅助以及复发/转移后等各治疗阶段应用后疾病复发/进展。如含蒽环类方案应用时期包括新辅助/辅助治疗阶段，则阿霉素（Doxorubicin）累计用量至少相当于以 50 mg/m^2 给药 3 周期总量，但累计不应超过 400 mg/m^2 ；表阿霉素（Epirubicin）累计用量至少相当于以 90 mg/m^2 给药 3 周期总量，但累计不应超过 800 mg/m^2 ；如采用其他蒽环类药物，则以此量折算。如含蒽环类药物的治疗方案在治疗中疾病进展，则不要求既往用量必须达

到以上标准。

既往接受紫杉类治疗失败：包括在新辅助/辅助以及复发/转移后等各治疗阶段应用后疾病复发/进展，既往应用含紫杉类药物的治疗时间应 $\geq$ 展周期（如：21 天/周期）。

5 3.2 排除标准

凡有下列情况之一，不入选为受试者：

- 1) 存在无法通过引流或其他方法控制的第三间隙积液（如大量胸水和腹水）；
- 2) 无法吞咽、慢性腹泻和肠梗阻，存在影响药物服用和吸收的多种因素；
- 3) 入组前 4 周内接受过放疗、化疗、激素治疗、手术或分子靶向治疗者；入
- 10 组前 6 周内接受过亚硝基脲或丝裂霉素化疗；
- 4) 入组前 4 周内参加过其它药物临床试验；
- 5) 入组前 6 个月内使用过卡培他滨；对卡培他滨既往无效（包括卡培他滨治
- 疗中进展，或治疗后临床疗效维持时间 <3 个月）或不能耐受卡培他滨者；
- 6) 经颅脑 CT 或 MRI 检查确诊，存在脑部肿瘤病灶者；仅有骨或皮肤作为唯一
- 15 靶病灶的患者；
- 7) 既往使用或正在使用以 HER2 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂（包括拉帕替尼，来
- 那替尼及化合物 A 等）；
- 8) 既往 5 年内患有其他恶性肿瘤，不包括已治愈的宫颈原位癌、皮肤基底细胞癌
- 或皮肤鳞状细胞癌；
- 20 9) 同时接受其他任何抗肿瘤治疗；
- 10) 过敏体质者，或已知对本方案药物组分有过敏史者；
- 11) 已知二氢嘧啶脱氢酶（DPD）缺陷的患者；
- 12) 有免疫缺陷病史，包括 HIV 检测阳性，或患有其他获得性、先天性免疫缺
- 陷疾病，或有器官移植史；
- 25 13) 曾患有任何心脏疾病，包括：（1）心绞痛；（2）需药物治疗的或有临床意
- 义的心律失常；（3）心肌梗死；（4）心力衰竭；（5）任何被研究者判断为不适于
- 参加本试验的其他心脏疾病等；
- 14) 妊娠期、哺乳期女性患者，有生育能力且基线妊娠试验检测阳性的女性患
- 者或在整个试验期间不愿意采取有效避孕措施的育龄女性患者；
- 30 15) 根据研究者的判断，有严重的危害患者安全、或影响患者完成研究的伴随
- 疾病（包括但不限于高血压、严重的糖尿病、活动性感染、甲状腺疾病等）；
- 16) 有酗酒、吸烟等不良嗜好（研究者判断）；
- 17) 既往有明确的神经或精神障碍史，包括癫痫或痴呆；
- 18) 研究者根据影像学（RECIST1.1 标准）判断，入组前接受末次抗肿瘤方案
- 35 治疗后或治疗中未发生疾病进展的患者。

不耐受，定义为在治疗过程中出现 $\geq$ IV级的血液学毒性或 $\geq$ III级的非血液学

毒性或 $\geq$ II 级的心、肝、肾等主要脏器的损害。

3.3 退出标准

受试者可在任意时间撤回知情同意并退出试验。

研究者可在以下情况下决定受试者退出本研究：

- 5 1) 出现任何临床不良事件、实验室检查异常或其他医疗状况，导致继续用药受试者可能不再获益；
- 2) 受试者符合了任一条排除标准，无法进一步参与试验（包括试验过程中新发展出的临床指征或一直具备未能及时发现的陈旧问题。
- 3) 从医学伦理学角度考虑认为有必要停止试验；
- 10 4) 受试者依从性差，在未完成全部试验之前不再接受用药或检测，或在试验完成之前同时接受其他抗肿瘤治疗，不能坚持按计划完成试验者；

3.4 剔除标准

- 1) 未能依据本方案完成至少 1 个周期的临床试验，无法进行有效性评价；
- 2) 严重违反本研究方案，未按照规定的剂量、方法和疗程服药。

15 3.5 终止标准

本研究在有充分理由的情况下可能会提前终止或暂停。阐述提前终止或暂停理由的书面通知将由作出决定方提供，递交给研究者，申办者，国家食品药品监督管理局以及相关部门。如果本研究被提前终止或暂停，主要研究者必须立即报告伦理委员会并提供相应理由。

20 本研究终止理由包括但不限于以下：

- 1) 在试验中发现临床试验方案有重大失误，难以评价药物；
- 2) 申办者要求终止（如经费原因、管理原因等）；
- 3) 国家食品药品监督管理局或伦理委员会因某种原因勒令终止试验。

4 研究药物

25 4.1 研究药物概述

4.1.1 名称和来源

化合物 A 的二马来酸盐，制成片剂，由江苏恒瑞医药股份有限公司生产并提供。

卡培他滨片，为江苏恒瑞医药股份有限公司生产的已上市仿制药艾滨[®]。

30 甲磺酸拉帕替尼片，为葛兰素史克公司生产的上市药物泰立沙[®]。

4.1.2 药品剂型和规格

1) 剂型：化合物 A 的二马来酸盐，片剂，剂量以化合物 A 计。

规格：40 mg、60 mg、200 mg。

包装：400 mg 剂量组：每袋 200 mg 2 片；

35 320 mg 剂量组：每袋 200 mg 1 片、60 mg 2 片；

240 mg 剂量组：每袋 200 mg 1 片、40 mg 1 片。

2) 剂型: 拉帕替尼片

规格: 250 mg/片

包装: 70 片/盒

3) 剂型: 卡培他滨片

5 规格: 0.15 g/片、0.5 g/片。

包装: 12 片/盒。

4.1.3 保存条件

保存条件: 均为密封, 在 25℃ 以下干燥处保存。

有效期: 均为 24 个月。

10 4.2 使用方法

试验组:

化合物 A 的二马来酸盐: 每天给药 1 次 400 mg, 早餐后 30 分钟内口服给药, 连续给药 21 天为 1 个周期。

15 卡培他滨: 1000 mg/m², 每日 2 次, 餐后 30 分钟内口服 (早晚各 1 次, 间隔 12 小时, 等于每日剂量 2000 mg/m², 其中早上 1 次与化合物 A 同服), 第 1-14 天连续给药, 21 天为一个周期。

对照组:

拉帕替尼: 每天给药 1 次 1250 mg, 早餐前 1 小时或餐后 2 小时口服给药, 连续 21 天为 1 个周期。

20 卡培他滨: 1000 mg/m², 每日 2 次, 餐后 30 分钟内口服 (早晚各 1 次, 间隔 12 小时, 等于每日剂量 2000 mg/m²), 第 1-14 天连续给药, 21 天为一个周期。

以上用药可按照方案依据受试者的不良反应情况进行剂量调整。受试者持续用药直至疾病进展、毒性不可耐受、撤回知情或研究者判断必须终止用药。如出现药物漏服, 需详细记录漏服药物原本应服用的时间以及漏服原因, 并在之后继续按照方案周期服药, 不进行补服或周期调整。

5 研究步骤

研究分为筛选期、试验期和随访期三部分。受试者在签署知情同意后, 即进入筛选期, 全面收集基线资料, 包括人口学特征, 既往史, 合并用药, 生命体征, 体格检查, 心电图, 血尿常规等实验室检查等; 核实符合入排标准后发放随机药物编号, 入组进入试验期, 试验组接受化合物 A 和卡培他滨治疗, 对照组接受拉帕替尼和卡培他滨治疗, 按照方案规定的给药方式服药, 期间严密观察不良事件并定期进行疗效评价, 直至疾病进展, 毒性不可耐受, 撤回知情同意或研究者判断必须终止用药, 受试者出组; 受试者出组后即进入随访期, 安全性随访至末次给药后 28 天, 所有不良事件恢复至 I 级以内, 或所有不良事件临床稳定 (以后达到者为准); 非 PD 非死亡原因出组的受试者需接受疗效随访, 自研究期间末次肿瘤影像学评估开始, 继续按照方案中规定的时间点进行肿瘤影像学评估, 直

至受试者 PD、开始使用其他抗肿瘤药物或死亡（以先达到者为准）。所有受试者接受生存随访（OS 数据收集）直至受试者死亡、受试者失访或 OS 数据收集结束（以先出现者为准）。

6 有效性评价

5 6.1 主要终点指标

接受本研究治疗方案 12 周期内的客观缓解率（ORR）：指受试者自开始接受本研究治疗方案，至第 12 周期末疗效评价当天或受试者疾病进展出组（以先出现者为准），肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例，包含了 CR 和 PR 的病例。采用实体瘤缓解评估标准（RECIST 1.1 标准）来评定肿瘤客观缓解。受试者在基线时必须伴有可测量的肿瘤病灶，疗效评定标准根据 RECIST 1.1 标准分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD），首次被评估为 CR、PR 的受试者需在 4 周后进行确认。

6.2 次要终点指标

无进展生存期（PFS）：指自随机当天开始直至第一次影像学评估疾病进展（PD）或任何原因导致死亡的时间。如受试者在研究截止日期未出现 PD 或死亡，或已接受其他抗肿瘤治疗，则以截止日期或其他抗肿瘤治疗开始日期（以先出现者为准）前最后一次疗效评估结果作为截尾时间。

疾病进展时间（TTP）：指自随机当天开始直至第一次影像学评估疾病进展（PD）的时间。如受试者在研究截止日期未出现 PD，或已接受其他抗肿瘤治疗，则以截止日期或其他抗肿瘤治疗开始日期（以先出现者为准）前最后一次疗效评估结果作为截尾时间。疗效持续时间（DoR）：总体疗效持续时间是指自首次被评价为 CR/PR（以先出现者为准）至复发或 PD 的时间阶段；SD 持续时间是指自受试者入组本研究（随机当天）至 PD 的时间阶段。

以上指标均根据 RECIST 1.1 标准进行评估，本指标的分析包括研究治疗和随访期内的肿瘤评价结果。若患者有几项指标均可判定为 PD，则进行 TTP 分析时用最先出现的指标；复发、出现新病灶或死亡均认为是已达到研究终点，患者又采用其他全身或针对观察靶病灶抗肿瘤治疗也视为肿瘤进展。

7 安全性评价

根据研究方案规定进行不良事件和严重不良事件的报告。试验期通过不良事件记录、实验室检查、生命体征、体格检查以及心电图记录对本化合物的安全性进行评价。试验期间应密切观察受试者用药后的症状、体征等情况。应及时有效处理发生的不良事件/反应，以保障受试者的安全和利益。发生的药物不良事件/反应经及时有效处理后，应记录其种类、症状、发生时间、程度（或等级）、对症处理方法和转归等，然后对不良事件进行分析、评定、统计，以作为试验继续开展的依据。

各组受试者在试验期间进行全面体格检查和实验室检查，包括测量体温、心

率、呼吸频率、血压、血常规、尿常规、大便常规、血生化、12 导联心电图、心脏彩超等检查。所有不良事件的发生、临床控制情况及转归研究者均应随访至末次给药后 28 天，所有不良事件恢复至 I 级以内，或所有不良事件临床稳定（以后达到者为准），并且在原始病历及 CRF 表中详细记录。

5 8 数据分析与统计方法

本研究的分析人群包括全分析集（FAS）、符合方案集（PPS）、安全集（SS）和 PK 集。全分析集是本研究有效性分析的主要分析集。

本研究中，如果不作特别说明，数据将按照以下一般原则采用描述性统计量进行汇总。

10 计量数据采用均数、标准差、中位数、最大值、最小值进行汇总；

计数数据采用频数、百分比进行汇总；时间-事件数据采用 Kaplan-Meier 估计生存率并绘制生存曲线；血药浓度数据采用均数、标准差、变异系数、中位数、最大值、最小值进行汇总；PK 参数采用均数、标准差、变异系数，几何均数，几何标准差，中位数、最大值、最小值进行汇总。

15 采用频数及百分比描述接受治疗 12 周期内的 ORR 并计算 95%可信区间。计算试验组与对照组间客观缓解率的差异及其 95%可信区间。采用考虑中心效应的 CMH 统计量对两组间 ORR 的差异进行假设检验。

无进展生存时间（PFS）的分析：采用 Kaplan-Meier 法计算中位生存时间，并绘制生存曲线图，组间比较采用 Log-Rank 检验。采用 Cox 比例风险模型，估计试验组相对于对照组的风险比 HR 及其 95%可信区间。疾病进展时间（TTP）、疗效持续时间（DoR）及分析同 PFS。

按恒瑞现有标准做如下安全性分析：

分组计算不良反应发生率；

分系统列出不良反应发生的频率和频数，计算百分比；

25 各种不良事件病例的详细列表；

各种不良反应病例的详细列表；

实验室指标、心电图、体检在试验后“正常转异常”或“异常加剧”的例数和转异率；

实验室指标、心电图、体检异常病例和临床解释列表。

30 基于上述研究方案，全国 11 家研究中心在入组阶段（2015 年 6 月 8 日~2016 年 3 月 24 日）完成总共 128 例受试者的入组。截止 2016 年 12 月 28 日，128 例受试者中，76 例（59%）受试者因各种原因出组，主要的出组原因为影像学疾病进展（化合物 A+卡培他滨 32.3% vs 拉帕替尼+卡培他滨 68.3%）。化合物 A 联合卡培他滨组的 ORR 为 79.7%，卡帕替尼联合卡培他滨组的 ORR 为 56.5%。对照组的中位 PFS 为 216 天，试验组的 PFS 仍在随访中。化合物 A 联合卡培他滨组最常见与药物相关不良事件（>10%）有：腹泻、手足综合征、呕吐、恶心、食欲下降

35

和乏力；最常见的实验室检查相关不良事件包括：白细胞计数降低、嗜中性粒细胞计数降低、ALT 升高、总胆红素升高等。化合物 A 联合卡培他滨在 HER2+晚期乳腺癌中抗肿瘤效应快速、高效且可持续，安全性可耐受。得到的具体数据如下表 1、2、3 所示：

5

表 1：研究结果概况

	化合物 A+卡培他滨(n=65)	拉帕替尼+卡培他滨 (n=63)
治疗持续情况（天）		
中位治疗时间	396 天	214 天
治疗时间范围（最小值-最大值）	64 - 564	42 - 520
出组/中止试验情况 n(%)		
临床进展	1 (1.5%)	3 (4.8%)
影像学进展	21 (32.3%)	43 (68.3%)
不良事件 ^a	4 (6.2%)	2 (3.2%)
开始其它抗肿瘤治疗	0	0
撤回知情同意	0	1 (1.6%)
违反试验方案	0	0
失访	0	0
死亡	0	0
其它 ^b	1 (1.5%)	0

- EDC 数据共计出组 76 例（27 vs 49）

表 2：与研究药物相关（肯定有关、可能有关、无法判定）且发生率 $\geq$ 与研究
的不良事件

系统器官分类 标准术语	化合物 A+卡培他滨 (n=65)		拉帕替尼+卡培他滨 (n=63)	
	所有等级	$\geq$ III级	所有等级	$\geq$ III级
胃肠系统疾病				
腹泻	60(92.3%)	8(12.3%)	25(39.7%)	1(1.6%)
呕吐	26(40.0%)	2(3.1%)	12(19.0%)	1(1.6%)
恶心	19(29.2%)	0	13(20.6%)	0
口腔溃疡	10(15.4%)	0	8(12.7%)	0
腹痛	8(12.3%)	0	5(7.9%)	0
口腔黏膜炎	5(7.7%)	0	10(15.9%)	1(1.6%)

腹胀	1(1.5%)	0	5(7.9%)	0
皮肤及皮下组织类疾病				
掌跖红肿疼痛综合征	42(64.6%)	10(15.4%)	43(68.3%)	10(15.9%)
色素异常	9(13.8%)	0	3(4.8%)	0
皮疹	2(3.1%)	0	13(20.6%)	1(1.6%)
代谢及营养类疾病				
食欲下降	14(21.5%)	0	2(3.2%)	0
低钙血症	6(9.2%)	0	1(1.6%)	0
低钾血症	6(9.2%)	0	1(1.6%)	1(1.6%)
高甘油三酯血症	6(9.2%)	2(3.1%)	3(4.8%)	1(1.6%)
高血糖症	4(6.2%)	0	1(1.6%)	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力	11(16.9%)	1(1.5%)	10(15.9%)	0
发热	4(6.2%)	0	5(7.9%)	1(1.6%)
感染及侵染类疾病				
上呼吸道感染	9(13.8%)	1(1.5%)	8(12.7%)	0
鼻咽炎	5(7.7%)	0	7(11.1%)	0
血液及淋巴系统疾病				
贫血	11(16.9%)	1(1.5%)	3(4.8%)	0
各类神经系统疾病				
头晕	6(9.2%)	0	6(9.5%)	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	4(6.2%)	0	6(9.5%)	0
各类检查				
白细胞计数降低	23(35.4%)	1(1.5%)	14(22.2%)	2(3.2%)
嗜中性粒细胞计数降低	21(32.3%)	2(3.1%)	13(20.6%)	1(1.6%)
丙氨酸氨基转移酶升高	17(26.2%)	1(1.5%)	12(19.0%)	1(1.6%)
血胆红素升高	12(18.5%)	0	22(34.9%)	3(4.8%)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	11(16.9%)	2(3.1%)	12(19.0%)	1(1.6%)
结合胆红素升高	7(10.8%)	0	17(27.0%)	2(3.2%)

血甘油三酯升高	5(7.7%)	0	6(9.5%)	1(1.6%)
血非结合胆红素升高	5(7.7%)	0	15(23.8%)	2(3.2%)
血小板计数降低	4(6.2%)	1(1.5%)	1(1.6%)	0
淋巴细胞计数降低	4(6.2%)	0	1(1.6%)	0

表 3：最佳疗效评价

最佳疗效评价	化合物 A+卡培他滨 (n=64)	拉帕替尼+卡培他滨 (n=62)
完全缓解(CR)	3 (4.7%)	1 (1.6%)
部分缓解(PR)	48 (75.0%)	34 (54.8%)
疾病稳定(SD)	13 (20.3%)	22 (35.5%)
疾病进展(PD)	0	5 (8.1%)
客观缓解率(ORR)	51 (79.7%)	35 (56.5%)

本实施例 I/II 期临床试验于 2017 年 6 月完成临床试验报告。研究中合计有 128 例受试者完成了随机分组，其中，分配至化合物 A 组 65 例，分配至拉帕替尼组 63 例。截止至 2017 年 3 月 15 日，化合物 A 组和拉帕替尼组分别有 34 例（52.3%）和 55 例（87.3%）受试者已终止研究。

有效性结果：

根据研究者判断的肿瘤评估数据（截止至 2017 年 3 月 15 日，RECIST v1.1 标准），获得了 12 周期内的 ORR、PFS、TTP 和 DoR 结果。

12周期内ORR（主要终点）：

化合物 A 组的 ORR 为 78.5%（95%CI： 68.5%， 88.5%），拉帕替尼组的 ORR 为 57.1%（95%CI： 44.9%， 69.4%）。化合物 A 组与拉帕替尼组相比，ORR 提升了 21.3%（95% CI： 4.0%， 38.7%），差值有统计学意义（P=0.01），表明化合物 A 组 15 优效。

PFS：

与拉帕替尼组相比，化合物 A 组的中位 PFS 显著延长，（化合物 A 组中位 PFS 为 18.1 个月 [95%CI： 13.88 月， 未及]，拉帕替尼组中位 PFS 为 7.0 个月[95%CI： 5.62 月， 9.75 月]，P<0.0001）。类似的，相对于拉帕替尼组，化合物 A 组的疾病进展或死亡风险降低了 63.7%（HR=0.363, 95%CI： 0.228, 0.579）。 20

TTP：

与拉帕替尼组相比，化合物 A 组的中位 TTP 显著延长，（化合物 A 组中位 TTP

为 19.5 个月[95% CI: 13.88 月, 未及], 拉帕替尼组中位 TTP 为 7.0 个月[95% CI: 5.62 月, 9.75], $P<0.0001$ 。

DoR:

与拉帕替尼组相比, 化合物 A 组的 DoR 显著延长, 中位 DoR 为: 化合物 A 组中位 DoR 为 16.7 个月 (95% CI: 12.50 月, 未及), 拉帕替尼组中位 DoR 为 8.4 个月 (95% CI: 4.73 月, 13.82 月)。

安全性结果:

总体上看, 拉帕替尼组和化合物 A 组的耐受性良好。按照系统器官分类, 两组中最常见的不良事件为胃肠道系统疾病、各类检查和皮肤及皮下组织类疾病。

10 本研究未发现前期临床研究安全性报告以外的安全性事件。

- 两组中几乎所有患者均至少发生1次全因不良事件 (化合物A组为100%, 拉帕替尼组为98.4%), 其中, 发生与药物相关的不良事件的受试者分别占100%和95.2%。
- 化合物A组最常见的药物相关不良事件为腹泻 (96.9% vs 44.4%)、掌跖红肿疼痛综合征 (PPE): (78.5%vs 82.5%)、呕吐 (47.7%vs 20.6%)、白细胞计数降低 (46.2%vs 34.9%)、恶心 (40.0%vs 23.8%)、血胆红素升高 (30.8%vs 49.2%) 等。
- 治疗期间 $\geq$ III级不良事件的发生率化合物A组高于拉帕替尼组 (63% vs 48%), 其中, 化合物A组和拉帕替尼组中发生 $\geq$ 中发生级不良事件的受试者数和占比按首选语由高到低排列分别为: 腹泻10例 (15.4%) 和3例 (4.8%), 嗜中性粒细胞计数降低6例 (9.2%) 和2例 (3.2%), 白细胞降低5例 (7.7%) 和1例 (1.6%), 呕吐3例 (4.6%) 和1例 (1.6%)。造成这一差异的可能原因为化合物A组药物暴露时间明显长于拉帕替尼组 (2倍) (中位或平均暴露时间结果)。另外, $\geq$ III级的血胆红素升高、结合胆红素升高和血甘油三酯升高仅发生在拉帕替尼组。
- 25 • 两组严重不良事件的发生率相当 (化合物A组5/65, 7.7%; 拉帕替尼组4/63, 6.3%)。
- 两组因不良事件导致死亡的比例相当, 分别为2例 (3.1%) 和1例 (1.6%)。
- 两组因不良事件提前退出试验的比例相当, 分别为4例 (6.2%) 和3例 (4.8%)。
- 本研究特别关注不良事件绝大多数为1/2级, 且临床可控。腹泻为最常见不良事件, III级腹泻发生率在化合物A组和拉帕替尼组分别为15.4%和4.8%。两组均未出现IV级腹泻, 两组均未出现因腹泻导致退出试验或死亡的病例。化合物A组中, 88%的受试者能够耐受, 拉帕替尼组中, 41%的受试者能够耐受, 无需暂停或下调化合物A的剂量。
- 30

结论:

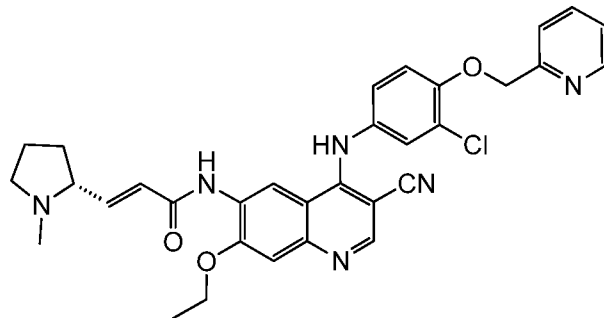
35 本研究为化合物 A 联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的随机、开发、阳性对照、多中心 II 期临床研究, 研究结果表明:

- 5
- 相比拉帕替尼联合卡培他滨，化合物 A 联合卡培他滨治疗经蒽环类和紫杉类药物治疗失败，且复发/转移后化疗不超过 2 线的乳腺癌患者，患者治疗获益明显。化合物 A 联合卡培他滨治疗提高了患者的客观缓解率（ORR），延长了患者的无进展生存期（PFS）和疾病进展时间（TTP），改善了缓解持续时间（DoR）。
 - 患者疗效改善的同时，耐受性良好。化合物 A 组的胃肠道、皮肤反应和血液学毒性的发生率较高，但通过暂停给药、剂量下调及对症治疗均可得到控制。

10

权利要求书:

1. 式 A 所示化合物或其可药用盐联合嘧啶类抗代谢药物在制备治疗癌症的药物中的用途,



(A)。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的癌症为 HER2 过度表达的癌症。

3. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述的癌症为乳腺癌。

4. 根据权利要求 2 所述的用途, 其中所述的癌症是复发/转移性乳腺癌。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的嘧啶类抗代谢药物选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨, 优选卡培他滨。

6. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物 A 的可药用盐为马来酸盐, 优选二马来酸盐。

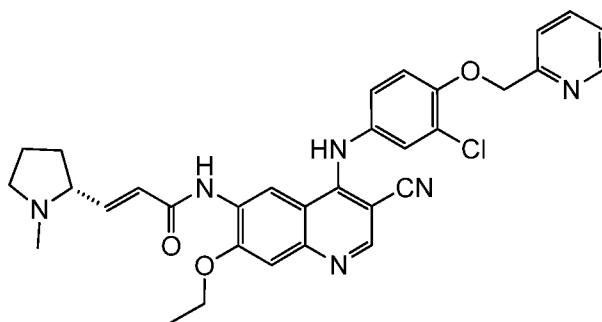
7. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述化合物 A 或其可药用盐以化合物 A 计, 其每日用量为 100mg 至 1000mg, 优选 240 至 560mg, 更优选 320 至 480mg。

8. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的癌症患者为经紫杉类和/或蒽环类药物药物治疗失败的患者。

9. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述的癌症患者经过 HER2 靶向治疗, 其中所述治疗使用药物选自曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或 T-DM1。

10. 一种药物组合物, 含有权利要求 1 所述的式 A 所示化合物或其可药用盐和嘧啶类抗代谢药物, 优选嘧啶类抗代谢药物选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨, 更优选嘧啶类抗代谢药物为卡培他滨。

11. 一种治疗癌症的方法，包括对于需要治疗的患者给药式 A 所示化合物以及嘧啶类抗代谢药物，



(A)。

5

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述的癌症为 HER2 过度表达的癌症。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述的癌症为乳腺癌。

10

14. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述的癌症是复发/转移性乳腺癌。

15. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述的嘧啶类抗代谢药物选自阿扎胞苷、地西他滨、氟尿苷、5-氟脲嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、替加氟、卡培他滨，优选卡培他滨。

15

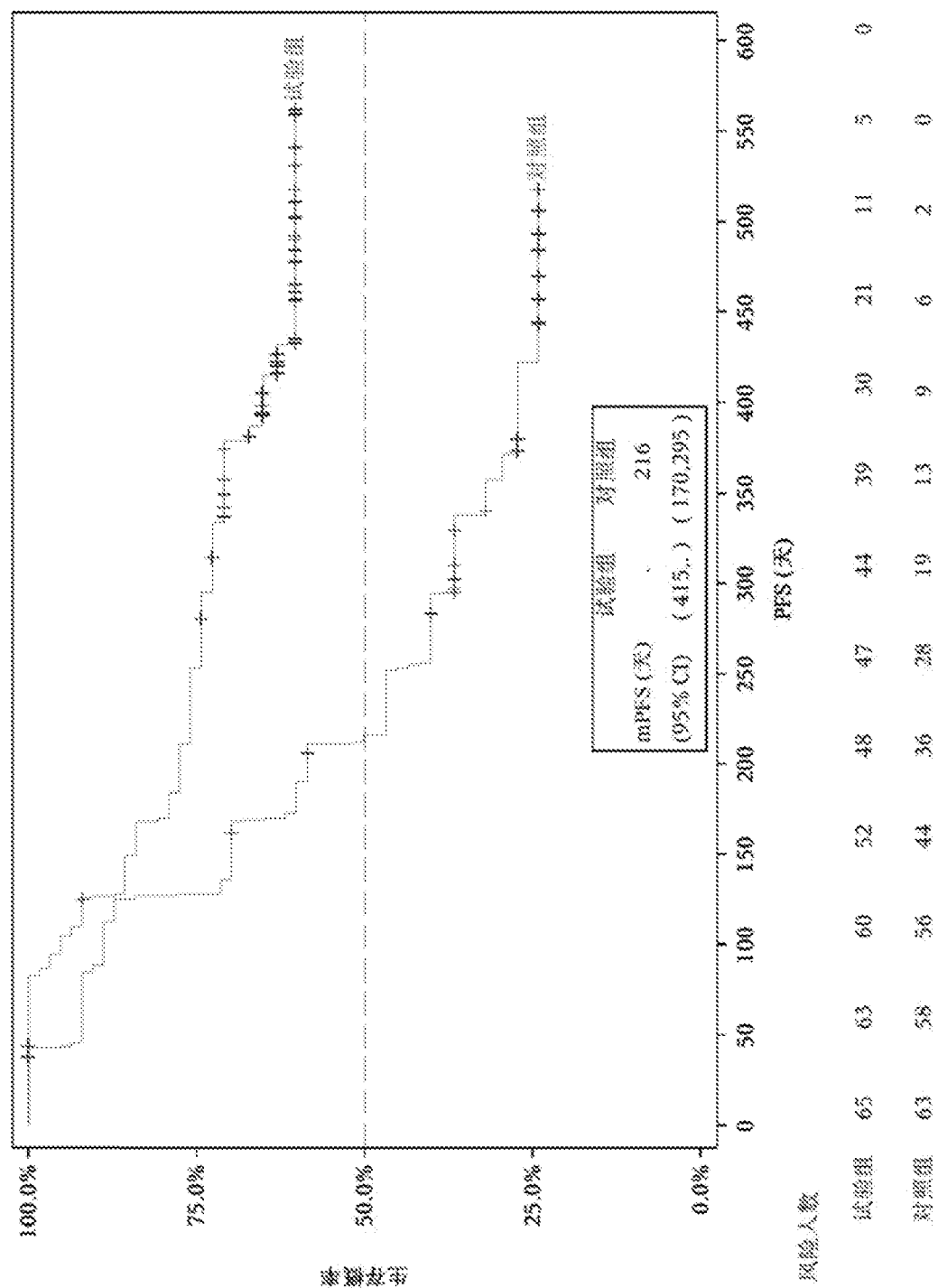


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/073386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4709 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

A61K 31/-, A61P 35/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN; 氟基喹琳, 卡培他滨, 乳腺癌, 抗代谢, 嘧啶, +cyanoquinoline+, capecitabine, breast cancer, antimetabolic, pyrimidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 102202667 A (WYETH CORP.) 28 September 2011 (28.09.2011), embodiment 2, and description, paragraphs [0078], [0079] and [0137]	1-15
Y	CN 102020639 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 20 April 2011 (20.04.2011), description, paragraphs [0027]-[0029], [0033]-[0056] and [0233]-[0245]	1-15
Y	CN 102675287 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 19 September 2012 (19.09.2012), claims 1-15	1-15
A	US 2007104721 A1 (WYETH) 10 May 2007 (10.05.2007), description, paragraphs [0001]-[0098]	1-15
A	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO., LTD. et al.)	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 03 April 2018	Date of mailing of the international search report 16 April 2018
Name and mailing address of the ISA 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 LI, Min Telephone No. (86-10) 53962148

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/073386

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3058941 A1 (BOSTON BIOMEDICAL INC.) 24 August 2016 (24.08.2016), description, paragraphs [0001] to [0148]	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/073386

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 11-15
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 11 to 15 relate to methods of treatment of diseases, this search is made based on the pharmaceutical use of the claimed pharmaceutical compositions of the present application.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102202667 A	28 September 2011	CY 1118602 T1	12 July 2017
		PL 2326329 T3	31 July 2017
		AU 2009279771 A1	11 February 2010
		EP 3175853 A1	07 June 2017
		SI EP2326329 T1	30 June 2017
		KR 20110036604 A	07 April 2011
		SG 10201702382R A	30 May 2017
		HK 1218262 A1	10 February 2017
		US 9265784 B2	23 February 2016
		US 8669273 B2	11 March 2014
		EP 2326329 A1	01 June 2011
		HU E032958 t2	28 November 2017
		KR 20170069340 A	09 June 2014
		LT 2326329 T	25 May 2017
		NZ 590464 A	26 October 2012
		US 2014171384 A1	19 June 2017
		AU 2009279771 B2	14 May 2015
		IL 210616 A	29 October 2015
		CN 105963313 A	28 September 2016
		MX 2011001318 A	04 March 2011
		RU 2011102797 A	10 September 2012
		EP 2326329 B1	11 Janurayr 2017
		PT 2326329 T	14 February 2017
		CA 2730715 A1	11 February 2010
		SI 2326329 T1	30 June 2017
		ES 2614912 T3	02 June 2017
		HR P20170074 T1	24 March 2017
		SM T201700084 B	08 March 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102020639 A	20 April 2011	CA 2730715 C	01 October 2013
		WO 2010017163 A1	11 February 2010
		BR PI0916694 A2	17 November 2015
		DK 2326329 T3	20 February 2017
		IL 210616 D0	31 March 2011
		KR 101434009 B1	25 August 2014
		ZA 201101662 B	30 November 2011
		JP 2011529968 A	15 December 2011
		RU 2498804 C2	20 November 2013
		CN 105147713 A	16 December 2015
		JP 5681108 B2	04 March 2015
		US 2010113474 A1	06 May 2010
		WO 2011029265 A1	17 March 2011
		CA 2774099 C	04 July 2017
		US 2015126550 A1	07 May 2015
		PT 2479174 T	20 November 2017
		EP 2479174 B1	18 October 2017
		KR 101738191 B1	19 May 2017
		CN 102471312 A	23 May 2012
		US 2012165352 A1	28 June 2012
		AU 2010292790 A1	10 May 2012
		JP 2013504521 A	07 February 2013
		CN 102471312 B	18 June 2014
		ES 2647829 T3	26 December 2017
		HR P20171748 T1	29 December 2017
		RU 2536102 C2	20 December 2014
		LT 2479174 T	27 November 2017
		PL 2479174 T3	28 February 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102675287 A	19 September 2012	JP 5684811 B2	18 March 2015
		EP 2479174 A1	25 July 2012
		BR 112012005760 A2	16 February 2016
		US 9358227 B2	07 June 2016
		AU 2010292790 B2	26 March 2015
		CA 2774099 A1	17 March 2011
		KR 20120081142 A	18 July 2012
		HK 1163081 A1	06 February 2015
		US 8901140 B2	02 December 2014
		DK 2479174 T3	27 November 2017
		EP 2479174 A4	17 April 2013
		SI 2479174 T1	29 December 2017
		RU 2012110882 A	10 November 2013
		MX 2012002875 A	20 April 2012
		PT 2684877 T	18 January 2017
		EP 2684877 B1	19 October 2016
		TW I530288 B	21 April 2016
		CN 102933574 A	13 February 2013
		TW 201236684 A	16 September 2012
		CN 102933574 B	01 October 2014
		RU 2013143381 A	20 April 2015
		HK 1177461 A1	14 August 2015
		JP 6192544 B2	06 September 2017
		EP 2684877 A2	15 January 2014
		EP 2684877 A4	06 August 2014
		KR 20140009418 A	22 January 2014
		PL 2684877 T3	31 May 2017
		JP 2014507448 A	27 March 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2007104721 A1	10 May 2007	WO 2012122865 A2	20 September 2012
		US 2013338190 A1	19 December 2013
		ES 2605564 T3	15 March 2017
		RU 2583056 C2	10 May 2016
		WO 2012122865 A3	08 November 2012
		JP 6232463 B2	15 November 2017
		US 2012308560 A1	06 December 2012
		KR 101354828 B1	18 February 2014
		KR 20080064156 A	08 July 2008
		RU 2008115454 A	10 December 2009
		PE 07632007 A1	08 August 2007
		AR 057854 A1	19 December 2007
		JP 2012214521 A	08 November 2012
		IL 190805 A	31 August 2011
		CN 103110948 A	22 May 2013
		CA 2626326 A1	18 May 2007
		EC SP088423A	30 June 2008
		EP 1942937 A1	16 July 2008
		WO 2007056118 A1	18 May 2007
		IL 190805 D0	03 November 2008
		JP 2014098040 A	29 May 2014
		RU 2632104 C2	02 October 2017
		JP 6040303 B2	07 December 2016
		US 2009297519 A1	03 December 2009
		JP 5952679 B2	13 July 2016
		NO 20081837 A	30 July 2008
		JP 2016128524 A	14 July 2016
		TW 200803892 A	16 November 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013131424 A1	12 September 2013	RU 2451524 C2	27 May 2012
		CR 9901 A	29 July 2008
		BR PI0618042 A2	16 August 2011
		AU 2006311877 A1	18 May 2007
		JP 2017171693 A	28 September 2017
		US 2014050721 A1	20 February 2014
		JP 2016041767 A	31 March 2016
		RU 2012100913 A	20 July 2013
		JP 2009514870 A	09 April 2009
		CN 103987700 B	31 August 2016
EP 3058941 A1	24 August 2016	TW 1586659 B	11 June 2017
		CN 103987700 A	13 August 2014
		TW 201336835 A	16 September 2013
		HR P20160949 T1	07 October 2016
		HK 1148906 A1	05 February 2016
		HK 1148942 A1	13 January 2017
		EP 2194987 A2	16 June 2010
		JP 5938072 B2	22 June 2016
		JP 6106149 B2	29 March 2017
		EP 2200431 A1	30 June 2010
		EP 2190429 A4	14 December 2011
		CA 2736563 C	26 January 2016
		EP 3067054 A1	14 September 2016
		SI EP2200431 T1	28 October 2016
		SI EP2194987 T1	28 October 2016
WO 2009036101 A1		WO 2009036101 A1	19 March 2009
		EP 2194987 A4	30 November 2011
		PT 2200431 T	03 August 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 104586832 A	06 May 2015
		SI EP2190429 T1	28 October 2016
		JP 2015034179 A	19 February 2015
		PL 2200431 T3	31 January 2017
		CN 104586832 B	16 February 2018
		US 2015018410 A1	15 January 2015
		JP 2014221843 A	27 November 2014
		JP 5925849 B2	25 May 2016
		CN 101854802 B	03 December 2014
		WO 2009036099 A1	19 March 2009
		CY 1117604 T1	26 April 2017
		CN 101854802 A	06 October 2010
		DK 2190429 T3	30 May 2016
		ES 2584904 T3	30 September 2016
		JP 2014231522 A	11 December 2014
		EP 2190429 B1	20 April 2016
		US 2010310503 A1	09 December 2010
		US 9745278 B2	29 August 2017
		JP 2010539098 A	16 December 2010
		US 2012252763 A1	04 October 2012
		EP 2200431 B1	20 July 2016
		DK 2200431 T3	15 August 2016
		EP 2194987 B1	18 May 2016
		WO 2009036059 A3	02 July 2009
		DK 2194987 T3	15 August 2016
		ES 2583010 T3	16 September 2016
		JP 2016034976 A	17 March 2016
		SI 2194987 T1	28 October 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073386

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CY 1117833 T1	17 May 2017
		WO 2009036059 A2	19 March 2009
		JP 5688840 B2	25 March 2015
		CN 101854937 B	27 March 2013
		US 2011112180 A1	12 May 2011
		JP 2016094465 A	26 May 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/073386

A. 主题的分类 A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 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																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K31/-, A61P35/- 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)) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN; 氰基喹啉, 卡培他滨, 乳腺癌, 抗代谢, 嘧啶, +cyanoquinoline+, capecitabine, breast cancer, antimetabolic, pyrimidine																							
C. 相关文件 <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 102202667 A (惠氏有限责任公司) 2011年 9月 28日 (2011 - 09 - 28) 实施例2, 说明书第78-79段, 137段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102020639 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2011年 4月 20日 (2011 - 04 - 20) 说明书第27-29段, 33-56段, 233-245段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102675287 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 权利要求1-15</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2007104721 A1 (WYETH) 2007年 5月 10日 (2007 - 05 - 10) 说明书第1-98段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2013年 9月 12日 (2013 - 09 - 12) 说明书第7页</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 3058941 A1 (BOSTON BIOMEDICAL INC) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第1-148段</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 102202667 A (惠氏有限责任公司) 2011年 9月 28日 (2011 - 09 - 28) 实施例2, 说明书第78-79段, 137段	1-15	Y	CN 102020639 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2011年 4月 20日 (2011 - 04 - 20) 说明书第27-29段, 33-56段, 233-245段	1-15	Y	CN 102675287 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 权利要求1-15	1-15	A	US 2007104721 A1 (WYETH) 2007年 5月 10日 (2007 - 05 - 10) 说明书第1-98段	1-15	A	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2013年 9月 12日 (2013 - 09 - 12) 说明书第7页	1-15	A	EP 3058941 A1 (BOSTON BIOMEDICAL INC) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第1-148段	1-15
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	CN 102202667 A (惠氏有限责任公司) 2011年 9月 28日 (2011 - 09 - 28) 实施例2, 说明书第78-79段, 137段	1-15																					
Y	CN 102020639 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2011年 4月 20日 (2011 - 04 - 20) 说明书第27-29段, 33-56段, 233-245段	1-15																					
Y	CN 102675287 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2012年 9月 19日 (2012 - 09 - 19) 权利要求1-15	1-15																					
A	US 2007104721 A1 (WYETH) 2007年 5月 10日 (2007 - 05 - 10) 说明书第1-98段	1-15																					
A	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM CO LTD等) 2013年 9月 12日 (2013 - 09 - 12) 说明书第7页	1-15																					
A	EP 3058941 A1 (BOSTON BIOMEDICAL INC) 2016年 8月 24日 (2016 - 08 - 24) 说明书第1-148段	1-15																					
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 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 2018年 4月 3日		国际检索报告邮寄日期 2018年 4月 16日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451		受权官员 李敏 电话号码 (86-10)53962148																					

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求： 11-15
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
[1] 权利要求11-15涉及疾病的治疗方法，本检索基于本申请所要求保护药物组合物的制药用途做出。
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/073386

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	102202667	A	2011年 9月 28日	CY	1118602	T1	2017年 7月 12日
				PL	2326329	T3	2017年 7月 31日
				AU	2009279771	A1	2010年 2月 11日
				EP	3175853	A1	2017年 6月 7日
				SI	EP2326329	T1	2017年 6月 30日
				KR	20110036604	A	2011年 4月 7日
				SG	10201702382R	A	2017年 5月 30日
				HK	1218262	A1	2017年 2月 10日
				US	9265784	B2	2016年 2月 23日
				US	8669273	B2	2014年 3月 11日
				EP	2326329	A1	2011年 6月 1日
				HU	E032958	T2	2017年 11月 28日
				KR	20140069340	A	2014年 6月 9日
				LT	2326329	T	2017年 5月 25日
				NZ	590464	A	2012年 10月 26日
				US	2014171384	A1	2014年 6月 19日
				AU	2009279771	B2	2015年 5月 14日
				IL	210616	A	2015年 10月 29日
				CN	105963313	A	2016年 9月 28日
				MX	2011001318	A	2011年 3月 4日
				RU	2011102797	A	2012年 9月 10日
				EP	2326329	B1	2017年 1月 11日
				PT	2326329	T	2017年 2月 14日
				CA	2730715	A1	2010年 2月 11日
				SI	2326329	T1	2017年 6月 30日
				ES	2614912	T3	2017年 6月 2日
				HR	P20170074	T1	2017年 3月 24日
				SM	T201700084	B	2017年 3月 8日
				CA	2730715	C	2013年 10月 1日
				WO	2010017163	A1	2010年 2月 11日
				BR	PI0916694	A2	2015年 11月 17日
				DK	2326329	T3	2017年 2月 20日
				IL	210616	D0	2011年 3月 31日
				KR	101434009	B1	2014年 8月 25日
				ZA	201101662	B	2011年 11月 30日
				JP	2011529968	A	2011年 12月 15日
				RU	2498804	C2	2013年 11月 20日
				CN	105147713	A	2015年 12月 16日
				JP	5681108	B2	2015年 3月 4日
				US	2010113474	A1	2010年 5月 6日
CN	102020639	A	2011年 4月 20日	WO	2011029265	A1	2011年 3月 17日
				CA	2774099	C	2017年 7月 4日
				US	2015126550	A1	2015年 5月 7日
				PT	2479174	T	2017年 11月 20日
				EP	2479174	B1	2017年 10月 18日
				KR	101738191	B1	2017年 5月 19日
				CN	102471312	A	2012年 5月 23日
				US	2012165352	A1	2012年 6月 28日
				AU	2010292790	A1	2012年 5月 10日
				JP	2013504521	A	2013年 2月 7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/CN2018/073386

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	102471312	B	2014年 6月 18日		
				ES	2647829	T3	2017年 12月 26日		
				HR	P20171748	T1	2017年 12月 29日		
				RU	2536102	C2	2014年 12月 20日		
				LT	2479174	T	2017年 11月 27日		
				PL	2479174	T3	2018年 2月 28日		
				JP	5684811	B2	2015年 3月 18日		
				EP	2479174	A1	2012年 7月 25日		
				BR	112012005760	A2	2016年 2月 16日		
				US	9358227	B2	2016年 6月 7日		
				AU	2010292790	B2	2015年 3月 26日		
				CA	2774099	A1	2011年 3月 17日		
				KR	20120081142	A	2012年 7月 18日		
				HK	1163081	A1	2015年 2月 6日		
				US	8901140	B2	2014年 12月 2日		
				DK	2479174	T3	2017年 11月 27日		
				EP	2479174	A4	2013年 4月 17日		
				SI	2479174	T1	2017年 12月 29日		
				RU	2012110882	A	2013年 11月 10日		
				MX	2012002875	A	2012年 4月 20日		
CN	102675287	A	2012年 9月 19日	PT	2684877	T	2017年 1月 18日		
				EP	2684877	B1	2016年 10月 19日		
				TW	I530288	B	2016年 4月 21日		
				CN	102933574	A	2013年 2月 13日		
				TW	201236684	A	2012年 9月 16日		
				CN	102933574	B	2014年 10月 1日		
				RU	2013143381	A	2015年 4月 20日		
				HK	1177461	A1	2015年 8月 14日		
				JP	6192544	B2	2017年 9月 6日		
				EP	2684877	A2	2014年 1月 15日		
				EP	2684877	A4	2014年 8月 6日		
				KR	20140009418	A	2014年 1月 22日		
				PL	2684877	T3	2017年 5月 31日		
				JP	2014507448	A	2014年 3月 27日		
				WO	2012122865	A2	2012年 9月 20日		
				US	2013338190	A1	2013年 12月 19日		
				ES	2605564	T3	2017年 3月 15日		
				RU	2583056	C2	2016年 5月 10日		
				WO	2012122865	A3	2012年 11月 8日		
US	2007104721	A1	2007年 5月 10日	JP	6232463	B2	2017年 11月 15日		
				US	2012308560	A1	2012年 12月 6日		
				KR	101354828	B1	2014年 2月 18日		
				KR	20080064156	A	2008年 7月 8日		
				RU	2008115454	A	2009年 12月 10日		
				PE	07632007	A1	2007年 8月 8日		
				AR	057854	A1	2007年 12月 19日		
				JP	2012214521	A	2012年 11月 8日		
				IL	190805	A	2011年 8月 31日		
				CN	103110948	A	2013年 5月 22日		
				CA	2626326	A1	2007年 5月 18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/CN2018/073386

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)
				EC	SP088423	A	2008年 6月 30日
				EP	1942937	A1	2008年 7月 16日
				WO	2007056118	A1	2007年 5月 18日
				IL	190805	D0	2008年 11月 3日
				JP	2014098040	A	2014年 5月 29日
				RU	2632104	C2	2017年 10月 2日
				JP	6040303	B2	2016年 12月 7日
				US	2009297519	A1	2009年 12月 3日
				JP	5952679	B2	2016年 7月 13日
				NO	20081837	A	2008年 7月 30日
				JP	2016128524	A	2016年 7月 14日
				TW	200803892	A	2008年 1月 16日
				RU	2451524	C2	2012年 5月 27日
				CR	9901	A	2008年 7月 29日
				BR	PI0618042	A2	2011年 8月 16日
				AU	2006311877	A1	2007年 5月 18日
				JP	2017171693	A	2017年 9月 28日
				US	2014050721	A1	2014年 2月 20日
				JP	2016041767	A	2016年 3月 31日
				RU	2012100913	A	2013年 7月 20日
				JP	2009514870	A	2009年 4月 9日
WO	2013131424	A1	2013年 9月 12日	CN	103987700	B	2016年 8月 31日
				TW	1586659	B	2017年 6月 11日
				CN	103987700	A	2014年 8月 13日
				TW	201336835	A	2013年 9月 16日
EP	3058941	A1	2016年 8月 24日	HR	P20160949	T1	2016年 10月 7日
				HK	1148906	A1	2016年 2月 5日
				HK	1148942	A1	2017年 1月 13日
				EP	2194987	A2	2010年 6月 16日
				JP	5938072	B2	2016年 6月 22日
				JP	6106149	B2	2017年 3月 29日
				EP	2200431	A1	2010年 6月 30日
				EP	2190429	A4	2011年 12月 14日
				CA	2736563	C	2016年 1月 26日
				EP	3067054	A1	2016年 9月 14日
				SI	EP2200431	T1	2016年 10月 28日
				SI	EP2194987	T1	2016年 10月 28日
				WO	2009036101	A1	2009年 3月 19日
				EP	2194987	A4	2011年 11月 30日
				PT	2200431	T	2016年 8月 3日
				CN	104586832	A	2015年 5月 6日
				SI	EP2190429	T1	2016年 10月 28日
				JP	2015034179	A	2015年 2月 19日
				PL	2200431	T3	2017年 1月 31日
				CN	104586832	B	2018年 2月 16日
				US	2015018410	A1	2015年 1月 15日
				JP	2014221843	A	2014年 11月 27日
				JP	5925849	B2	2016年 5月 25日
				CN	101854802	B	2014年 12月 3日
				WO	2009036099	A1	2009年 3月 19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/CN2018/073386

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)
		CY 1117604 T1	2017年 4月 26日
		CN 101854802 A	2010年 10月 6日
		DK 2190429 T3	2016年 5月 30日
		ES 2584904 T3	2016年 9月 30日
		JP 2014231522 A	2014年 12月 11日
		EP 2190429 B1	2016年 4月 20日
		US 2010310503 A1	2010年 12月 9日
		US 9745278 B2	2017年 8月 29日
		JP 2010539098 A	2010年 12月 16日
		US 2012252763 A1	2012年 10月 4日
		EP 2200431 B1	2016年 7月 20日
		DK 2200431 T3	2016年 8月 15日
		EP 2194987 B1	2016年 5月 18日
		WO 2009036059 A3	2009年 7月 2日
		DK 2194987 T3	2016年 8月 15日
		ES 2583010 T3	2016年 9月 16日
		JP 2016034976 A	2016年 3月 17日
		SI 2194987 T1	2016年 10月 28日
		CY 1117833 T1	2017年 5月 17日
		WO 2009036059 A2	2009年 3月 19日
		JP 5688840 B2	2015年 3月 25日
		CN 101854937 B	2013年 3月 27日
		US 2011112180 A1	2011年 5月 12日
		JP 2016094465 A	2016年 5月 26日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)