

(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8月24日 (24.08.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/140253 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4166 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/073868
- (22) 国际申请日: 2017年2月17日 (17.02.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610093969.7 2016年2月19日 (19.02.2016) 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: 卢韵 (LU, Yun); 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)。 张新华 (ZHANG, Xinhua); 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)。 张代美 (ZHANG, Daimei); 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层程伟, 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, 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: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING IMIDAZOLINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种含有咪唑啉类衍生物的药物组合物

(57) Abstract: Provided in the present invention is a pharmaceutical composition containing an imidazoline derivative. In particular, the pharmaceutical composition provided in the present invention contains (S)-4-(3-(4-(2,3-dihydroxypropoxy) phenyl)-4,4-dimethyl-5-carbonyl-2-thioxoimidazolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl) benzonitrile and cellulose ether; the composition has good stability, dissolution rate and bioavailability.

(57) 摘要: 本发明提供了一种含有咪唑啉类衍生物的药物组合物。具体而言, 本发明提供的药物组合物包含(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈和纤维素醚, 该组合物具有良好的稳定性、溶出度和生物利用度。



WO 2017/140253 A1

一种含有咪唑啉类衍生物的药物组合物

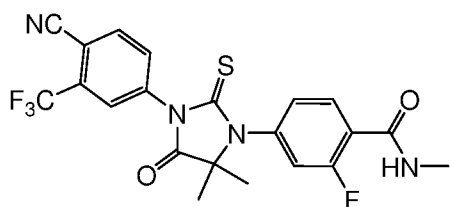
技术领域

- 5 本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种含有(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈的药物组合物。

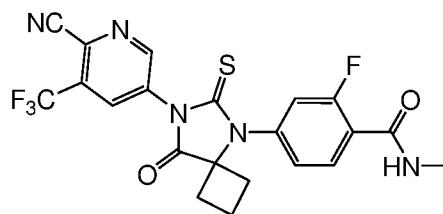
背景技术

- 10 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是发生于男性前列腺组织中的恶性肿瘤，是前列腺腺泡细胞异常无序生长的结果。正常前列腺上皮细胞的分化与生长以及前列腺癌的发展依赖于雄性激素，雄性激素主要在睾丸中被合成，大约占 80~90%。合成的雄性激素进入细胞后结合雄性激素受体 (Androgen receptor, AR)，引起热休克蛋白 (HSP) 从 AR 上解离并使 AR 进入细胞核，激活多个下游基因，包括前列腺特异抗原 (PSA)。早期的前列腺癌对雄性激素敏感，施行睾丸切除术 (去势)
- 15 能够明显抑制前列腺癌的发展。但是去势手术具有一定的时效性，许多患者经过去势后一段时间经历了从雄性激素依赖性到雄性激素非依赖性的转变，对于抗雄性激素治疗不再有效，发展为雄激素非依赖性前列腺癌 (androgen independent prostate cancer, AIPC)，而 AIPC 的发生仍与 PCa 细胞内 AR 信号通路的活化有重要关系。

- 20 以抑制 AR 活性为目的的第一代药物有比卡鲁胺 (Bicalutamide 或 Casodex) 和氟他胺 (Flutamide)。针对 AIPC 治疗的第二代 AR 拮抗剂药物有 MDV3100 和 ARN-509。MDV3100 是世界上首个第二代非固醇类 AR 拮抗剂药物，已于 2012 年 8 月底被美国 FDA 批准上市。MDV-3100 对 AR 的亲和力比比卡鲁胺高 5~8 倍，能够通过抑制 AR 活性从而抑制 AIPC 小鼠和人肿瘤的生长，并且不具有促进肿瘤
- 25 细胞生长的作用。



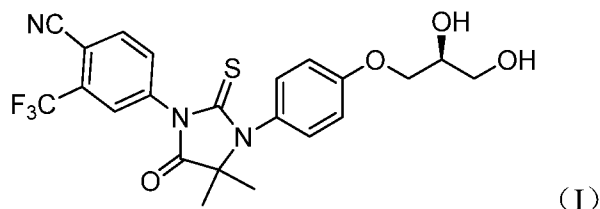
MDV-3100



ARN-509

- WO2014036897A1 公开了一类新的 AR 拮抗剂，其中包括式 (I) 所示化合物，其化学名为(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈，该化合物体外活性略优于 MDV-3100，hERG 抑制率进一步改善 (IC₅₀: 24.83uM)，对 CYP450 五个主要亚型的抑制半衰期均大于 50uM，同剂量，同溶媒下大鼠药代体内暴露量与 MDV-3100 相当，犬药代体内暴露量达 MDV-3100 的六倍以上。式 (I) 化合物仅有一个手性中心，其手性原料简单易得，
- 30

合成难度大大降低。另外，式 (I) 化合物在 3 μ M 和 10 μ M 均没有 AR 激动活性，且在小鼠脑组织中药物浓度与血药浓度比值远低于 MDV-3100 化合物，出现癫痫副作用的可能性更小，因此式 (I) 化合物具有广阔的临床前景。



5 然而上述文献均没有公开如何获得稳定，且溶出满足要求的含有上述化合物的药物组合物，研究发现，上述化合物稳定性较差，一些常规处方无法保证组合物的稳定性；同时，在多种常规辅制成的组合物中溶出不佳。因此，需要深入研究，发现其稳定的组合物，并且溶出良好。

10 发明内容

本发明的目的在于提供一种稳定性良好同时溶出迅速的药物组合物，并且该药物组合物制备工艺简单，更适合工艺化大生产。

15 本发明提供的药物组合物包括活性药物成分和纤维素醚，活性药物成分为 (S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈。所述活性药物成分的含量基于药物组合物的总重量计为 5%-50%，可优选为 10%-25%。

其中所述的纤维素醚可以选自烷基纤维素、羟烷基纤维素和羟烷基烷基纤维素中的一种或多种，优选羟烷基纤维素。羟烷基纤维素选自羟乙基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或几种，优选为羟丙基纤维素，更优选羟丙基纤维素 SSL 和 SL。

20 羟烷基烷基纤维素选自羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素中的一种或几种。

纤维素醚的含量没有特别限制，在优选的实施方案中，基于药物组合物的总重量计为 0.5%-50%，优选为 0.5%-15%，最优为 0.5%-10%。

在特别优选的实施方案中，本发明的药物组合物中含有羟丙基纤维素，可以显著改善与活性药物成分的相容性，同时提高药物的溶出度和生物利用度。

25 本发明提供的药物组合物中可以含有填充剂，填充剂可以选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素及预胶化淀粉中的一种或几种。基于药物组合物的总重量计，所述填充剂的含量为 30%-95%。在本发明的一个实施例中，所用填充剂为乳糖和微晶纤维素，二者合计用量为 40-80%，优选 60-75%。

30 本发明提供的药物组合物中可以含有填充剂，所述的崩解剂可以选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素及交联聚维酮中的一种或多种。基于药物组合物的总重量计所述崩解剂的含量为 3%-20%。

本发明提供的药物组合物中的可以含有填充剂，所述润滑剂可以选自硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。基于药物组合物的总重量计，所述

润滑剂的含量为 0.1-2%。

在最为优选的实施方案中，本发明提供了一种药物组合物，含有以重量计的如下成分：

- 1) 5%-50%的(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈；
- 2) 0.5%-10%的羟丙基纤维素；
- 3) 40-80%的填充剂，所述填充剂为乳糖和微晶纤维素的混合物；
- 4) 3%-20%的崩解剂，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或几种；
- 5) 0.1-2%的润滑剂，所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。

本发明的药物组合物可以采用本领域常见的方法制备，例如高剪切湿法制粒、干法制粒、一步制粒等方法制备药物组合物颗粒，然后压制成片剂或者灌装胶囊。

本发明提供的药物组合物由于含有纤维素醚，如羟丙基纤维素，提高了其稳定性。经过测试，本发明的组合物置于 60℃ 闭口条件下 4 周有关物质增加不超过 0.3%，优选不超过 0.2%，更优选不超过 0.1，最优选不超过 0.05%。

另一方面，本发明的组合物溶出十分完全，根据中国药典 2015 版二部附录溶出度测定第二法（浆法），以 0.5% 的十二烷基硫酸钠（SDS）水溶液，优选 1000ml 为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 50rpm 的浆速对本发明组合物进行溶出试验，在 45 分钟或 60 分钟溶出度大于等于 95%。

具体实施方式

通过以下实施例和实验例进一步详细说明本发明。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，而并不用于限制本发明的范围。

实施例 1 至 4

将(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈（以下简称化合物 A）、乳糖或甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、按照表 1 中的比例，采用高速剪切制粒机进行湿法制粒，以聚乙烯吡咯烷酮 K30 配制成的 5% 的水溶液为粘合剂，对湿软材进行湿整粒及干燥处理，然后将干颗粒（水分小于 3%）进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 1

成分	实施例 (mg/片)			
	1	2	3	4
化合物 A	100	100	100	100
乳糖	—	270.0	310.0	230.0

甘露醇	270.0	—	—	—
微晶纤维素	85.0	85.0	45.0	125.0
交联羧甲基纤维素钠	25.0	25.0	25.0	25.0
聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.8	11.7	9.7	13.1
硬脂酸镁	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	498	497	495	498

实验例 1: 溶出实验

根据中国药典 2015 版四部附录溶出度测定第二法（浆法），对实施例 1~4 的片剂进行溶出度测定。以 0.5% 的十二烷基硫酸钠（SDS）水溶液 1000ml 为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 50rpm 的浆速进行溶出试验。结果表明，实施例 1~4 中，化合物 A 溶出完全。溶出结果见表 2。

表 2

时间 (min)	溶出度 (%)			
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
5	38.0	35.1	36.2	38.4
15	78.9	79.0	77.8	81.0
30	92.1	93.1	92.0	93.2
45	96.9	98.9	97.8	99.0
60	97.2	98.9	98.7	98.6

实施例 5 至 6

10 将(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈（以下简称化合物 A）、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、按照表 3 中的比例，采用高速剪切制粒机进行湿法制粒，分别以聚乙烯吡咯烷酮 K30 配制成水溶液、预胶化淀粉配制成的水溶液以及羟丙基纤维素 SSL 配制成的水溶液作为粘合剂，对湿软材进行湿整粒及干燥处理，然后将干颗粒（水分小于 3%）进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 3

成分	实施例 (mg/片)		
	2	5	6
化合物 A	100	100	100
乳糖	270.0	255.0	270.0
微晶纤维素	85.0	85.0	85.0
交联羧甲基纤维素钠	25.0	25.0	25.0

聚乙烯吡咯烷酮 K30 (5%)	11.7	—	—
预胶化淀粉 (10%)	—	28.4	—
羟丙基纤维素 SSL (5%)	—	—	10.2
硬脂酸镁	5.0	5.0	5.0
总计	497	498	495

实验例 2: 溶出实验

根据中国药典 2015 版四部附录溶出度测定第二法 (桨法), 对实施例 2、5、6 的片剂进行溶出度测定。以 0.5% 的十二烷基硫酸钠 (SDS) 水溶液 1000ml 为溶出介质, 并在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明, 实施例 5 中, 化合物 A 溶出不完全; 实施例 6 中, 化合物 A 溶出完全。溶出结果见表 4。

表 4

时间 (min)	溶出度 (%)		
	实施例 2	实施例 5	实施例 6
5	35.1	28.9	36.7
15	79.0	76.5	80.9
30	93.1	89.0	94.9
45	98.9	90.1	99.8
60	98.9	92.7	98.7

实施例 7 至 8

10 将(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈 (以下简称化合物 A)、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠或低取代羟丙基纤维素, 按照表 5 中的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 以羟丙基纤维素 SSL 配制成的水溶液作为粘合剂, 对湿软材进行湿整粒及干燥处理, 然后将干颗粒 (水分小于 3%) 进行干整粒, 加入处
15 方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 5

成分	实施例 (mg/片)		
	6	7	8
化合物 A	100.0	100	100
乳糖	270.0	270.0	270.0
微晶纤维素	85.0	85.0	85.0
交联羧甲基纤维素钠	25.0	—	—
低取代羟丙基纤维素	—	—	25.0
羧甲基淀粉钠	—	25.0	—
羟丙基纤维素 SSL	10.2	10.6	13.4

硬脂酸镁	5.0	5.0	5.0
总计	495	496	498

实验例 3: 溶出实验

根据中国药典 2015 版四部附录溶出度测定第二法（浆法），对实施例 6~8 的片剂进行溶出度测定。以 0.5% 的十二烷基硫酸钠（SDS）水溶液 1000ml 为溶出介质，并在 37±0.5℃ 下以 50rpm 的浆速进行溶出试验。结果表明，实施例 6 和实施例 7 中，化合物 A 溶出完全；实施例 8 中化合物 A 溶出稍不完全。溶出结果见表 6。

表 6

时间 (min)	溶出度 (%)		
	实施例 6	实施例 7	实施例 8
5	35.9	34.9	23.9
15	79.0	80.5	65.9
30	90.1	93.2	87.5
45	97.9	99.8	94.2
60	98.0	100.2	95.9

10 实验例 4: 相容性研究

使用聚维酮类作为粘合剂时，通过辅料的相容性研究发现有关物质会明显增加，提示聚维酮类和药物的相容性不佳，但使用羟丙基纤维素时则稳定性良好。

表 7

名称	考核条件	考核时间 (周)	外观性状	有关物质 (%)
主药与 聚乙烯吡咯烷 酮 K30	起始	0	类白色粉末	0.19
	40℃/RH75%开口	2 周	类白色粉末	0.25
		4 周	类白色粉末	0.31
	40℃ /RH75%闭口	2 周	类白色粉末	0.13
		4 周	类白色粉末	0.19
	60℃闭口	2 周	类白色粉末	0.47
		4 周	淡黄色粉末	0.58
	主药与 羟丙基纤维素 SSL	起始	0	类白色粉末
40℃/RH75%开口		2 周	类白色粉末	0.18
		4 周	类白色粉末	0.19
40℃ /RH75%闭口		2 周	类白色粉末	0.19
		4 周	类白色粉末	0.19
60℃闭口		2 周	类白色粉末	0.19
		4 周	类白色粉末	0.21

权利要求书:

1. 一种药物组合物, 含有作为活性成分的(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈以及纤维素醚。

5

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中所述的纤维素醚选自烷基纤维素、羟烷基纤维素和羟烷基烷基纤维素中的一种或多种, 优选羟烷基纤维素。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中所述的羟烷基纤维素选自羟乙基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或几种, 优选为羟丙基纤维素, 更优选羟丙基纤维素 SSL 和 SL。

4. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中所述的羟烷基烷基纤维素选自羟乙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素中的一种或几种。

15

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物, 其中所述纤维素醚基于药物组合物的总重量计 0.5%-50%, 优选为 0.5%-15%, 最优为 0.5%-10%。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物, 其特征在于还含有填充剂, 所述填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素及预胶化淀粉中的一种或几种; 优选乳糖和微晶纤维素中的一种或几种。

7. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物, 其特征在于还含有崩解剂, 其中所述的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素及交联聚维酮中的一种或几种; 优选交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或几种。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述药物组合物, 其特征在于还含有润滑剂, 所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。

30

9. 一种药物组合物, 含有以重量计的如下成分:

1) 5%-50%的(S)-4-(3-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-羰基-2-硫代咪唑啉-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈;

2) 0.5%-10%的羟丙基纤维素;

3) 40-80%的填充剂, 所述填充剂为乳糖和微晶纤维素的混合物;

4) 3%-20%的崩解剂, 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或几种;

5) 0.1-2%的润滑剂, 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯中的一种或几种。

10. 权利要求 1 至 9 任一项所述的药物组合物的制备方法, 所述方法包括混合高剪切制粒、流化床一步制粒或直接压片的步骤, 任选地包括混合制粒后压片或填装胶囊的步骤。

11. 权利要求 1 至 9 任一项所述药物组合物在制备治疗和预防前列腺癌的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/073868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4166 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61K 47/38 (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; A61P

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, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: structural search, JAK, imidazolium, imidazoline, HPMC, cellulose, stable, stability, stabilize, instability, labilization, astable, unstable, stabl+, prostate, prostato, cancer, tumour, tumor, neoplasms

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103958480 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.), 30 July 2014 (30.07.2014), description, compounds 45, 48 and 49, and claims 10-19	1-11
A	ZHANG, Wannian et al., "Development of Novel Anticancer Drugs", CHINESE JOURNAL OF NEW DRUGS, volume 19, number 24, 31 December 2010 (31.12.2010), 2277-2284, page 2289	1-11

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>"&" document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
03 May 2017 (03.05.2017)

Date of mailing of the international search report
19 May 2017 (19.05.2017)

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
XIU, Wen
Telephone No.: (86-10) **62089321**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/073868

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103958480 A	30 July 2014	KR 20150047591 A	04 May 2015
		RU 2015110122 A	27 October 2016
		WO 2014036897 A1	13 March 2014
		TW 201410655 A	16 March 2014
		AU 2013312587 B2	16 March 2017
		MX 2015002602 A	10 June 2015
		US 9586947 B2	07 March 2017
		HK 1198476 A0	08 May 2015
		CN 103958480 B	06 April 2016
		CA 2883545 A1	13 March 2014
		EP 2894151 A1	15 July 2015
		AU 2013312587 A1	19 March 2015
		JP 2015526487 A	10 September 2015
		US 2015225381 A1	13 August 2015

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/4166(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 47/38(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>A61K; A61P</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>WPI, EPODOC, CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS(US), EMBASE, STN: 结构式检索, 咪唑啉, 纤维素, 稳定, 前列腺, 癌, 肿瘤, JAK, imidazolinium, imidazoline, HPMC, cellulose, stable, stability, stabilize, instability, labilization, astable, unstable, stabl+, prostate, prostato, cancer, tumour, tumor, neoplasms</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>A</td> <td>CN 103958480 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书化合物45、48、49, 权利要求10-19</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>张万年等. "抗肿瘤创新药物研究进展" 中国新药杂志, 第19卷, 第24期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 2277-2284、2289页</td> <td>1-11</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	A	CN 103958480 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书化合物45、48、49, 权利要求10-19	1-11	A	张万年等. "抗肿瘤创新药物研究进展" 中国新药杂志, 第19卷, 第24期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 2277-2284、2289页	1-11
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 103958480 A (上海恒瑞医药有限公司等) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书化合物45、48、49, 权利要求10-19	1-11									
A	张万年等. "抗肿瘤创新药物研究进展" 中国新药杂志, 第19卷, 第24期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 2277-2284、2289页	1-11									
<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>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>									
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 5月 3日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 5月 19日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>修文</p> <p>电话号码 (86-10)62089321</p>									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/073868

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	103958480	A	2014年 7月 30日	KR	20150047591	A	2015年 5月 4日
				RU	2015110122	A	2016年 10月 27日
				WO	2014036897	A1	2014年 3月 13日
				TW	201410655	A	2014年 3月 16日
				AU	2013312587	B2	2017年 3月 16日
				MX	2015002602	A	2015年 6月 10日
				US	9586947	B2	2017年 3月 7日
				HK	1198476	A0	2015年 5月 8日
				CN	103958480	B	2016年 4月 6日
				CA	2883545	A1	2014年 3月 13日
				EP	2894151	A1	2015年 7月 15日
				AU	2013312587	A1	2015年 3月 19日
				JP	2015526487	A	2015年 9月 10日
				US	2015225381	A1	2015年 8月 13日