

(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
2023年7月6日 (06.07.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/125724 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2022/143030
- (22) 国际申请日: 2022年12月28日 (28.12.2022)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
202111661891.1 2021年12月30日 (30.12.2021) CN
- (71) 申请人: 杭州阿诺生物医药科技有限公司(ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang 311121 (CN)。
- (72) 发明人: 陈梁(CHEN, Liang); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang 311121 (CN)。 刘世峰(LIU, Shifeng); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang

311121 (CN)。 赵艳慧(ZHAO, Yanhui); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang 311121 (CN)。 杨东晖(YANG, Donghui); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang 311121 (CN)。 路杨(LU, Yang); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道向往街1008号8幢, Zhejiang 311121 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW CO., LTD.); 中国北京市朝阳区建国门外大街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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE,

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 发明名称: 一种固体药物组合物

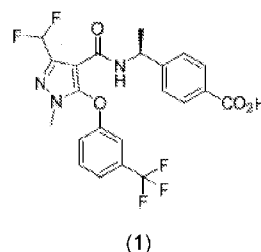
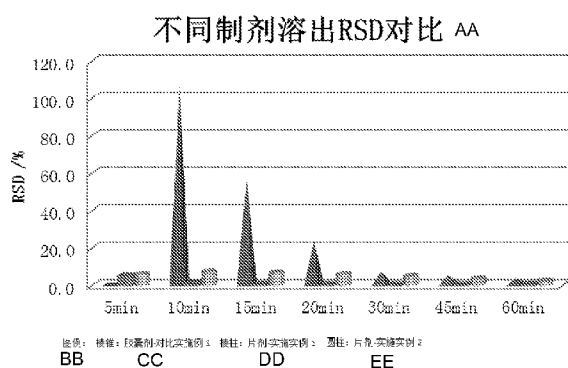


图 1

AA Different formulation dissolution (RSD) comparison
BB Figures:
CC Pyramid: capsule-comparative example 1
DD Prism: tablet-example 2
EE Cylinder: tablet-example 2

(57) Abstract: A solid pharmaceutical composition, comprising a compound shown in Formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. The compound shown in Formula 1 or the pharmaceutically acceptable salt thereof accounts for about 30% to about 80% of the total weight of the solid pharmaceutical composition.

(57) 摘要: 一种固体药物组合物, 其包含式1所示化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体, 其中式1所示化合物或其药学上可接受的盐占所述固体药物组合物总重量的约30%至约80%。

WO 2023/125724 A1

PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, 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, ME, 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))。

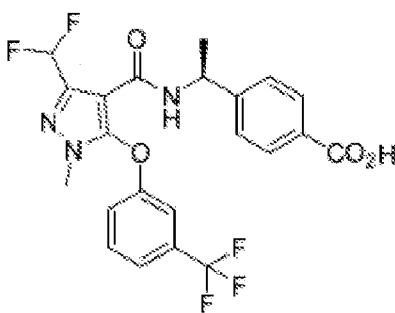
口服给药是一种更加方便，更加安全的给药途径，优于其他给药途径（如肌肉注射、静脉注射等），是药物开发过程中首选的给药方式。

AN0025 胶囊曾被开发用于 I 期临床研究，该胶囊涉及 AN0025 与药学上可接受的载体，通过干法制粒技术制备得到含有活性成分 AN0025 的颗粒，该颗粒然后被填充至羟丙甲纤维素空心胶囊内。该胶囊剂的其他细节在下文中被描述为“比较实例 1”。

然而，上述 AN0025 胶囊剂溶出的批内差异（RSD）较大（图 1），导致溶出测定结果不可靠，难以通过溶出的手段建立良好的质量评价方式来评估不同物料变量、工艺变量对产品质量的影响；也难以建立良好的质量控制手段来保证工艺稳健性和不同批次间 AN0025 制剂的质量一致性。因此，需要开发适宜且稳健的固体药物组合物，以克服上述溶出变异较大的问题。

发明内容

本发明涉及包含式 1 化合物 4 - {(1S)-1 - [({3-(二氟甲基)-1-甲基-5- [3-(三氟甲基)苯氧基] -4-1H-吡唑基}羰基)氨基]乙基} 苯甲酸（化合物 AN0025）和任选的至少一种药学上可接受的载体的质量可控的固体剂型及其制备工艺。AN0025 属于生物药剂学分类系统 IV 类药物，即溶解度低、渗透性差。发明人在实验过程中意外地发现，通过不同的工艺制备得到 AN0025 片剂均可以在体外溶出实验中表现出较好的均一性，不同原料药粒度制备 AN0025 片具有相似的体外溶出行为和体内暴露。本发明提供的 AN0025 片剂在比格犬内的生物利用度与临床胶囊剂相当，但是体内暴露量（AUC）的个体差异小。这些结果表明 AN0025 片剂是在商业化生产上具有更好的可控性，在临床应用上具有更好的有效性和安全性。



式 1

在一个方面，本发明提供了一种固体药物组合物，其包括：式 1 所述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体，其中式 1 所述化合物或其药学上可接受的盐占所述固体药物组合物总重量的约 30%至约 80%；该固体药物组合物的剂型为片剂。

在一个实施方式中，式 1 所述化合物或其药学上可接受的盐占所述固体药物组合物总重量的约 40%至约 60%。

在一个实施方式中，所述药学上可接受的载体包括选自填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂和助流剂的一种或者多种。

在一个实施方式中，所述药学上可接受的载体包括：

- a. 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 5%至约 60%；
- b. 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0%至约 8%；
- c. 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0%至约 30%；
- d. 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0.1%至约 10%；
- e. 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0%至约 5%。

在又一个实施方式中，所述药学上可接受的载体包括：

- a. 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 10%至约 50%；
- b. 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 2%至约 6%；
- c. 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0.1%至约 25%；
- d. 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0.5%至约 8%；
- e. 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0%至约 3%。

在一个优选实施方式中，所述药学上可接受的载体包括：

- a. 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 20%至约 40%；
- b. 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 3%至约 5%；
- c. 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 1%至约 25%；
- d. 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 1%至约 6%；
- e. 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0%至约 1%。

在一个实施方式中，所述填充剂选自包含以下的组：微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉、糊精、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡聚糖、蔗糖、右旋糖及其组合；所述粘合剂选自包含以下的组：纤维素醚类、聚维酮、共聚维酮、淀粉、玉米糖浆及其组合；其中，所述纤维素醚类包括但不限于羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基

纤维素；所述崩解剂选自包含以下的组：交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素及其组合；所述润滑剂选自包含以下的组：硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、甘油、山嵛酸酯、滑石粉及其组合。

在有一个实施方式中，所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、甘露醇、山梨醇及其组合；所述粘合剂选自羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、共聚维酮及其组合；所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素及其组合；所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠及其组合。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物包括具有内相的颗粒。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物还包括与所述具有内相的颗粒相邻的外相。

在一个实施方式中，本发明提供的固体药物组合物，通过制粒工艺将 AN0025 与药学上可接受的其他载体制备成流动性、可压性较好的颗粒，再压制成片剂。固体药物组合物中各个药学上可接受的其他载体，可以全部内加参与制粒过程，也可以部分作为外相加入。

在一个实施方式中，所述具有内相的颗粒通过干法制备工艺来制备，包括以下步骤：筛选并称取化合物 AN0025 和各个药学上可接受的载体；将化合物 AN0025 和药学上可接受的载体共混适当量的时间；将共混物辊压成带状物并将该带状物磨成颗粒；将颗粒与颗粒外的赋形剂共混适当量的时间；将共混物压成片剂。

在一个实施方式中，所述具有内相的颗粒通过湿法制备工艺来制备，包括以下步骤：筛选并称取化合物 AN0025 和各个药学上可接受的载体；在添加含有或不含有粘合剂的制粒流体的同时，以合适的混合速度使化合物 AN0025 和药学上可接受的载体混合适当量的时间并将混合物切碎成颗粒，其中，制粒流体可以通过将粘合剂分散在溶剂（水）中而制备得粘合剂溶液，也可以仅仅是润湿剂，比如说水；干燥颗粒；将颗粒与颗粒外的赋形剂共混适当量的时间；将共混物压成片剂。

在一个实施方式中，所述固体药物组合物还包括包衣。

在一个实施方式中，式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 200 微米。

在优选的实施方式中，式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 100 微米。

在一个实施方式中，本发明固体药物组合物含有约 50mg 至约 500mg 所述式 1 化合物。

在优选的实施方式中，本发明的固体药物组合物含有约 100mg 至约 300mg 所述式 1 化合物。

在另一个方面，本发明提供了所述的固体药物组合物用于制备治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、或者癌症的药物中用途，所述癌症包括：皮肤癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、肺癌、头颈癌、髓母细胞瘤和尿道癌。

附图说明

图 1 对比实例 1、实施实例 1、实施实例 2 的溶出 RSD 对比

图 2 对比实例 1、2、3 及实施实例 1、2 的溶出曲线对比

图 3 胶囊剂（对比实例 1）在比格犬内 AN0025 药时曲线（750mg/只）

图 4 片剂（实施实例 4）在比格犬内 AN0025 药时曲线（750mg/只）

图 5 胶囊剂（对比实例 1）在比格犬内 AN0025 药时曲线（250mg/只）

图 6 片剂（实施实例 4）在比格犬内 AN0025 药时曲线（250mg/只）

图 7 片剂（实施实例 4a）在比格犬内 AN0025 药时曲线（750mg/只）

具体实施方式

定义

本发明提供了一种包含化合物 4 - {(1S)-1 - [(3-(二氟甲基)-1-甲基-5-[3-(三氟甲基)苯氧基]-4-1H-吡唑基)羰基)氨基]乙基} 苯甲酸（AN0025）和其药学上可接受的盐，和任选的至少一种药学上可接受的载体的质量可控的固体药物组合物、固体药物制剂、及其制备工艺。

除非另外指明，否则如本文所用的以下术语具有以下含义：术语“药物组合物”或“制剂”指含有欲施用于个体(例如人类)以预防、治疗或控制影响该个体的具体疾病或病况的治疗化合物的物理混合物。例如，如本文所用术语“药物组合物”或“制剂”也涵盖在高温和高压下形成的紧密物理混合物。

术语“药学上可接受的”是指那些在合理医学判断范围内适于与个体(尤其人类)的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应和其他问题并发症且具有合理益处/风险比的化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

术语“药学上可接受的载体”和“载体”是指实质上不具有生物活性且构成制剂的实质性部分的任何药学上可接受的惰性材料。

术语“治疗有效量”是指有效降低、消除、治疗、预防或控制影响个体的疾病或病况的症状的量或浓度。术语“控制”指其中可减慢、中断、阻止或停止影响哺乳动物的疾病和病况的进展的所有过程。然而，“控制”不一定指示完全消除疾病和病况的所有症状。

术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗以及延迟疾病或病症的进展。优选地，术语“治疗”是指治疗性治疗以及延迟疾病或病症的进展。“延迟进展”指向处于欲治疗癌症

的前期或早期的个体施用药物组合物，在这些患者中(例如)诊断相应疾病的预形成，或其中个体处于可能将发生相应疾病的情况下。

术语“口服剂型”是指经制备用于通过口服施用途施用于个体的药物组合物。已知口服剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊、小胶囊、粉末、丸剂、颗粒、溶液、悬浮液、溶液和溶液预浓缩剂、乳液和乳液预浓缩剂等。在一些方面中，粉末、丸剂、颗粒和片剂可经适宜聚合物或常用包衣材料包被以达到(例如)在胃肠道中的更高稳定性或达到期望释放速率。此外，含有粉末、丸剂或颗粒的胶囊可经进一步包被。片剂可加刻痕以促进给药分割。或者，本发明剂型可为单位剂型，其中一个单位剂型意欲每次施用递送一个治疗剂量，或其中多个单位剂型意欲每次施用递送总治疗剂量。

术语“施用”是指将治疗化合物呈递至个体的方式。

术语“口服施用”代表任何施用方法，其中可通过口服途径通过吞服、咀嚼或吮吸口服剂型来施用治疗化合物。固体口服剂型传统上意欲在口腔和/或颊腔后方的胃肠道中实质上释放和/或递送活性药物。固体剂型的实例包括常用片剂、胶囊、小胶囊等。

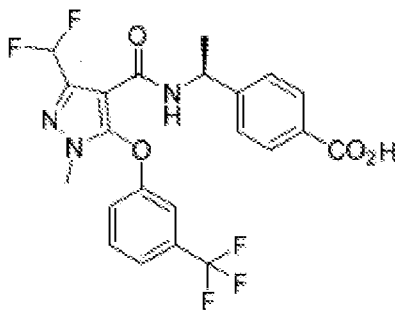
术语“个体”或“患者”意欲包括动物。个体的实例包括哺乳动物，例如人类、犬、牛、马、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、兔、大鼠和转基因非人类动物。在某些实施方式中，个体是人类，例如患有癌症、具有患癌症的风险或可能能够患癌症的人类(包括雄性和雌性受试者，且包括新生儿、婴儿、少年、青年、成人和老年受试者)。

除非另外说明，否则如本文所用术语“包含”和“包括”具有开放性和非限制性含义。

除非本文另有指示或上下文明显矛盾，否则在阐述本发明的情况(尤其在下文权利要求范围的情况)中，术语“一”和“该”和类似用词应视为涵盖单数与复数。

如本文所用术语“约”和“大约”用于通过提供给定值可“略高于”或“略低于”端点来提供数字范围端点的灵活性，以解释在不同仪器、样品和样品制备之间的测量中可见的差异。术语“约”或“大约”通常指在给定值或范围的10%内，更优选在5%内，且最优选在1%内。

为方便起见，如本文所用的多个项目、结构要素、组成要素和/或材料可呈现于列表中。然而，这些列表应视为列表中的每一成员个别地被鉴别为单独且唯一的成员。因此，不应仅基于列表中的个别成员与同一列表中的任何另一成员呈现于共同组中且未指示相反含义即将其解释为事实上等效。



式 1

化合物：化合物或者药学上可接受的盐或酯，以及他们的各种存在形态。

式 1 化合物 4 - {(1S)-1 - [(3-(二氟甲基)-1-甲基-5- [3-(三氟甲基)苯氧基] -4-1H-吡啶基)羰基)氨基]乙基} 苯甲酸 (AN0025) 和其药学上可接受的盐意欲用于本发明的药物组合中。该化合物、其药学上可接受的盐和其制备公开于 WO2012039972A，其全文以引用方式并入本文中。

式 1 化合物可以其游离酸或药学上可接受的盐形式存在于本发明的药物组合中。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间原位制备，或通过使碱或酸官能团分别与适宜有机或无机酸或碱单独反应来制备。可用于形成药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸(例如盐酸、氢硼酸、硝酸、硫酸和磷酸)和有机酸(例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、酒石酸、草酸、马来酸、甲烷磺酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸、柠檬酸)和酸性氨基酸(例如天冬氨酸和谷氨酸)。药学上可接受的碱盐包括但不限于基于碱金属和碱土金属的阳离子，例如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等；以及无毒铵、季铵和氨阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺等。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括二乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氢吡嗪、吡啶、甲基吡啶、三乙醇胺等；和碱性氨基酸，例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。

根据本发明，式 1 化合物或其药学上可接受的盐可以相对于总组合物的总重量介于约 20% 至约 90%、约 30% 至约 80%、约 35% 至约 70% 范围内的量存在于药物组合中。在一个实施方式中，式 1 化合物或其药学上可接受的盐是以相对于总组合物的总重量介于约 40% 至约 60% 范围内的治疗有效量存在。优选地，式 1 化合物或其药学上可接受的盐相对于总组合物的总重量介于约 25%、约 30%、约 35%、约 40%、约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80% 或者约 85%。

除了式 1 化合物或其药学上可接受的盐以外，本发明的固体药物组合物进一步包含至少一种用于药物的药学上可接受的载体。这些载体的实例包括但不限于填充剂（或者稀释剂）、崩解剂、助流剂、粘合剂、稳定剂、着色剂、增味剂、防腐剂或其组合。本领域普

通技术人员通过常规实验且无需任何过多负荷即可针对固体药物组合物的具体期望性质选择前文所提及赋形剂中之一或多者。所用每一载体的量可在本领域内常用范围内变化。

适用于本发明的填充剂与药物组合物的成分相容，即，它们基本上不会降低药物组合物的化学稳定性、物理稳定性或生物活性。药学上可接受的填充剂的实例包括但不限于纤维素、改性纤维素(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素)、醋酸纤维素、微晶纤维素、纤维素粉末、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉)、糊精、预胶化淀粉、糖(例如甘露醇、山梨醇、乳糖、葡聚糖、蔗糖、右旋糖、粉糖、可压制糖、等等)、滑石粉或它们的任何组合。在本发明的一个实施方式中，填充剂优选是微晶纤维素、甘露醇和/或乳糖。在本发明的一个实施方式中，填充剂可以基于组合物的总重量约 5% 至约 60%、约 10% 至约 50%、约 15% 至约 45%、约 20% 至约 40% 的量存在。在本发明的一个优选实施方式中，填充剂可以基于组合物的总重量约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 22%、约 25%、约 27.5%、约 30%、约 33%、约 34%、约 35%、约 37%、约 40%、约 42%、约 44%、约 46%、约 48%、约 50%、约 55% 或者约 60%。

药学上可接受的崩解剂的实例包括但不限于淀粉；纤维素；羧甲基纤维素钙；藻酸盐；树胶；羧甲基淀粉钠；交联聚合物，例如交联聚乙烯吡咯啉酮或交联维酮；交联羧甲基纤维素钠或交联羧甲基纤维素钠；羧甲基纤维素钙；低取代羟丙基纤维素；大豆多糖；淀粉羟乙酸钠；和瓜尔胶或其组合。在本发明的一个实施方式中，崩解剂优选是交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和/或交联维酮。在本发明的一个实施方式中，崩解剂可以基于组合物的总重量约 0% 至约 30%、约 0.1% 至约 25%、约 1% 至约 25%、约 1% 至约 22.5%、约 5% 至约 20% 的量存在。在本发明的一个优选实施方式中，崩解剂可以基于组合物的总重量约 0.5%、约 1%、约 2.5%、约 5%、约 7.5%、约 10%、约 12%、约 14%、约 16%、约 18%、约 20%、约 21%、约 22%、约 23%、约 24%、约 25%、约 27.5% 或者约 30%。

药学上可接受的粘合剂的实例包括但不限于淀粉；纤维素和其衍生物，例如微晶纤维素，羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素；蔗糖；右旋糖；玉米糖浆；多糖；聚维酮；共聚维酮中和明胶或其组合。在本发明的一个实施方式中，粘合剂优选为羟丙基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮和/或共聚维酮。在本发明的一个实施方式中，粘合剂可以基于组合物的总重量约 0% 至约 10%、约 0% 至约 8%、约 2% 至约 6%、约 3% 至约 5% 的量存在。在本发明的一个优选实施方式中，粘合剂可以基于组合物的总重量约 0.5%、约 1%、约 2%、约 3%、约 3.5%、约 4%、约 4.5%、约 5%、约 5.5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9% 或者约 10%。

药学上可接受的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、滑石粉、聚乙二醇、山嵛酸甘油酯和其组合。在本发明的一个实施方式中，润滑剂为硬脂酸镁和/或硬脂富马酸钠。在本发明的一个实施方式中，润滑剂可以基于组合物的总重量约 0.1% 至约 10%、约 0.5% 至约 8%、约 1% 至约 6% 的量存在。在本发明的一个优选实施方式中，滑剂基于组

合物的总重量约 0.5%、约 1%、约 2%、约 2.5%、约 3%、约 4%、约 5%、约 6%、约 7%、约 8%、约 9%或者约 10%。

药学上可接受的助流剂指主要功能是通过降低粒间摩擦来提高产品流动性的药物赋形剂。助流剂可选自含硅材料，如气相微粉硅胶、热解硅胶、以及水合硅铝酸钠和滑石。优选地，本发明的药物组合物包括助流剂，所述助流剂优选胶态二氧化硅。在本发明的一个实施方式中，助流剂可以基于组合物的总重量的约 0%至约 5%、约 0%至约 3%、约 0%至约 1%。在本发明的一个优选实施方式中，不含有助流剂。在另一个优选实施方式中，助流剂基于组合物的总重量约 0.5%、约 1%、约 1.5%、约 2%、约 2.5%、约 3%、约 3.5%、约 4%、约 4.5%、约 5%。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物包含至少一种选自以下的药学上可接受的载体：以占组合物重量约 5%至约 60%的量存在的填充剂、以占组合物重量约 0%至约 30%的量存在的崩解剂、以占组合物重量约 0%至约 8%的量存在的粘合剂、以占组合物重量约 0.1%至约 10%的量存在的润滑剂、以占组合物重量约 0%至约 5%的量存在的助流剂或其组合。助流剂可以是胶态二氧化硅。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物包含至少一种选自以下的药学上可接受的载体：以占组合物重量约 10%至约 50%的量存在的填充剂、以占组合物重量约 0.1%至约 25%的量存在的崩解剂、以占组合物重量约 2%至约 6%的量存在的粘合剂、以占组合物重量约 0.5%至约 8%的量存在的润滑剂、以占组合物重量约 0%至约 3%的量存在的助流剂或其组合。助流剂可以是胶态二氧化硅。

优选地，填充剂选自微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉、糊精、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡聚糖、蔗糖、右旋糖或其组合；粘合剂选自纤维素醚类、聚维酮、共聚维酮、淀粉、玉米糖浆或其组合，其中，所述纤维素醚类包括但不限于羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素；崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素或其组合；润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、甘油、山嵛酸酯、滑石粉或其组合。更优选地，填充剂选自微晶纤维素、乳糖、甘露醇、山梨醇或其组合，粘合剂选自羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、共聚维酮或其组合，崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素或其组合，润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠或其组合。优选地，该固体药物组合物在 5 分钟至 60 分钟的任意时间点的溶出 RSD 小于 20%。更优选地，该固体药物组合物在 5 分钟至 60 分钟的任意时间点的溶出 RSD 小于 10%。

在另一个实施方式中，本发明的固体药物组合物包括由制粒部分制得的具有内相的颗粒和由外加部分制得的与该颗粒相邻的外相。所述颗粒和所述外相的组成成分以及各组成

成分的含量可以相同或者不同。所述颗粒和所述外相分别占固体药物组合物的总重量的比重可以由研究人员根据所选辅料与工艺需要适量调整。

本发明涉及固体药物组合物的制造工艺。

在一个实施例中，通过干法制粒工艺来制备本发明的药物组合物。根据本发明，药物组合物可通过包含以下步骤的方法来制备：将包含化合物 1 或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体的制粒部分一起碾压，碾磨经压实材料以形成多个具有内相的颗粒，将所述颗粒与外加部分混合，和任选地将最终混合物压制成片剂。碾压使用基本上利用两个朝向彼此滚动的辊的装置。通过螺旋输送机系统进料至碾压机中的经研磨粒子施加压实力。

在本发明中，如无相反指示，“制粒部分”指的是用于制备具有内相的颗粒的原料部分；“外加部分”指的是用于与由制粒部分制备得到的具有内相的颗粒混合进而制备得到固体药物制剂的辅料部分，其构成固体药物制剂的与具有内相的颗粒相邻的外相。

已知多种本领域内采用的造粒、筛分和混合方法，例如自由下落混合或滚筒式混合，在单冲头或旋转压片机上压制成片剂，或在碾压设备上压实。

筛分或筛选步骤可使用任何适宜方式来完成，例如使用振荡筛分或手动/振动筛或装配有适宜大小筛网的市售筛选磨机。本领域普通技术人员将具有如何确定并选择用于筛分或筛选步骤的适宜大小筛网的经验和知识。例如，筛分或筛选步骤可使用装配有适宜大小筛网筛选磨机来实施。

碾压步骤是使用压实力介于约 3.6MPa 至约 19.4MPa、优选约 4.0MPa 至 10.0MPa、最优选约 7.0MPa 范围内的碾压机来完成。所用器件优选是碾压机。适当调节设备的螺杆转速以确保经碾压材料的适当品质。适当调节辊速以确保经碾压材料的适当品质。

碾磨/筛选步骤可使用任何适宜方式来完成。通常，经碾压材料(其形成具有内相的颗粒)是通过具有筛孔大小为至少 0.5mm、例如 0.6mm、0.8mm、1.2mm 或者 2mm 的筛网的筛选磨机或振荡筛/磨机碾磨。该碾磨/筛选步骤产生多个颗粒。

将颗粒与外加部分混合在一起的步骤可在料斗混合机中完成。然后可以所需目标片剂重量使用适宜旋转压机压制成片剂固体剂型。

在优选实施例中，本发明涉及固体口服剂型，包含本发明的药物组合物且被包衣包被。适宜包衣为本领域内已知且可自市场购得或可根据已知方法来制造。通常，包衣材料是亲水聚合物，例如聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羟丙甲纤维素等。包衣组合物成份可包括常用量的增塑剂，例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、丙二醇、甘油；以及遮光剂，例如二氧化钛；和/或着色剂，例如氧化铁、铝色淀等。通常，包衣材料是以例如可提供介于总固体口服剂型的约 1% 至约 6% 范围内的包衣的量来施加。这些产品是个别制备的膜形成聚合物、遮光剂、着色剂和增塑剂的干燥预混物，将其进一步处理为水性包衣悬浮液。优选地，施加包衣以达到固体口服剂型占总组合物约 1% 至 10% 且

优选占总组合物约 2%至 6%的重量增加。在本发明一个实施例中，包衣材料为欧巴代®，包衣重量占固体口服剂型总重量的约 3%至 4%。

在另一个实施方式中，本发明涉及制造固体药物组合物的工艺，包含以下步骤：

(a)将化合物 1 或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体混合在一起混合均匀，

(b)碾压经筛分或筛选材料以形成经压实材料，

(c)碾磨经压实材料以形成多个颗粒，

(d)将所述颗粒与外加部分混合以形成最终混合物，和

(e)任选地将最终混合物压制成片剂。

在一个实施方式中，本发明还可以包括制造包衣片剂的工艺，在根据如上所述步骤将最终混合物压制成片剂后，还包含以下步骤：任选地将包衣施加至片剂。

在另一个实施例中，通过湿法制粒工艺来制备本发明的药物组合物。根据本发明，药物组合物可通过包含以下步骤的方法来制备：筛选并称取化合物 AN0025 和各个药学上可接受的载体；加入含有或不含有粘合剂的制粒流体的同时，以合适的混合速度使化合物 AN0025 和药学上可接受的载体混合适当量的时间并将混合物切碎成颗粒，其中，制粒流体可以通过将粘合剂分散在溶剂（水）中而制备得粘合剂溶液，也可以仅仅是润湿剂，比如说水；干燥颗粒；将颗粒与颗粒外的赋形剂共混适当量的时间；然后可以所需目标片剂重量使用适宜旋转压机压制成片剂固体剂型。

在另一个实施方式中，本发明涉及制造固体药物组合物的工艺，包含以下步骤：

(a)将化合物 1 或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体混合在一起混合均匀，

(b)加入制粒流体的同时，以合适的混合速度使化合物 AN0025 和药学上可接受的载体混合适当量的时间并将混合物切碎成颗粒，

(c)干燥颗粒，

(d)经筛分获得目标粒度的干颗粒；

(e)将所述颗粒与外加部分混合以形成最终混合物，和

(f)任选地将最终混合物压制成片剂。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物片剂中的式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 200 微米；在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物片剂中的式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 100 微米；在优选的实施方式中，本发明的固体药物组合物片剂中的式 1 化合物的粒度为 D90 介于约 10 微米至约 80 μm 。

在一个实施方式中，本发明还可以包括制造包衣片剂的工艺，在根据如上所述步骤将最终混合物压制成片剂后，还包含以下步骤：任选地将包衣施加至片剂。

在一个实施方式中，本发明的固体药物组合物片剂含有约 50mg 至约 500mg 所述式 1 化合物；在另一个实施方式中，本发明的固体药物组合物片剂含有约 100mg 至约 300mg 所述式 1 化合物；优选地，本发明的固体药物组合物片剂含有约 125mg 至约 250mg 所述式 1 化合物。

通过干法制粒或者湿法制粒所得到的本发明的片剂固体药物组合物显示以下优点：

- (1) 药物组合物的制剂具有快速溶出速率；
- (2) 药物组合物的制剂具有较低的溶出 RSD；
- (3) 药物组合物的制剂适用于不同粒度的原料药；
- (4) 药物组合物的制剂在体内的暴露量，具有较低的个体差异。

本发明的药物组合物和其固体剂型可用于治疗癌症，尤其可通过抑制 EP4 有益治疗的多发性硬化、类风湿性关节炎、或者癌症。适合用本发明的固体药物组合物治疗的癌症的实例包括但不限于例如：皮肤癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、肺癌、头颈癌、髓母细胞瘤和尿道癌。可用本发明的固体药物组合物治疗的其他疾病公开于 WO2012039972A 中，其全文以引用方式并入本文中。

在一个实施方式中，本发明提供用于治疗癌症的本发明的固体药物组合物。

在一个实施方式中，本发明提供本发明的固体药物组合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

在一个实施方式中，本发明提供治疗癌症的方法，包括将包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的本发明固体组合物施用于患有该癌症的患者。

本发明之一或多个实施例的细节阐述于上述附随的说明中。尽管可在本发明的实践或测试中使用那些与本文所述类似或等效的方法和材料，但现在阐述优选的方法和材料。根据说明书和权利要求书可了解本发明的其他特征、目标和优点。在说明书和附随权利要求书中，除非上下文明确指示其他含义，否则单数形式包含多个指示物。除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与熟悉本发明所属领域技术人员通常所理解相同的意义。本说明书中引用的所有专利和出版物都是以引用方式并入。呈现以下实施例以更全面地阐释本发明的优选实施例。这些实施例绝不应解释为限制如附随权利要求书所定义的所公开专利的范围。

实施例

1、溶出度检测方法：

溶出参数

装置：美国药典和中国药典装置二（浆法）

转速：50 转/分钟

溶出介质：pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液

溶出体积：900 mL

温度：37±0.5°C

HPLC 检测条件

检测波长：234 nm

色谱柱：YMC-Triart C₁₈ 75×4.6 mm, 3 μm

柱温：40 °C

溶剂 A：水/70%高氯酸（1000/1，v/v）

溶剂 B：乙腈/70%高氯酸（1000/1，v/v）

洗脱梯度：

时间（分）	A (%)	B (%)
0.0	50	50
3.5	50	50
流速：1.5 mL/min		
进样量：5 μL		

药动学参数测试方法

本发明通过色谱和质谱测得对比实例和实施例的药动学参数，测试条件详情列于表 1a 和表 1b 中。

表 1a、色谱条件

色谱柱信	ACE Excel2 Super C18 (50×2.1 mm)
进样量：	1 μL

流速:	0.500 mL·min ⁻¹			
流动相:	流动相 A	水 (0.1%甲酸)		
	流动相 B	乙腈 (0.1%甲酸)		
洗针液:	甲醇 (100%)			
洗脱程序:	起始流动相 (%B) 比例: 40			
	Time (min)	Module	Event	Parameter
	0.50	Pump	%B	40
	1.50	Pump	%B	98
	2.40	Pump	%B	98
	2.41	Pump	%B	40
	3.50	System Controller	Stop	
保留时间:	AN0025	~1.49 min	内标 AN00251001	~1.48 min

注: AN00251001 为 AN0025 的氘代化合物。

表 1b、质谱条件

扫描方式 (Scan Type):	MRM						
离子化模式 (Ionization Model):	Positive						
离子源 (Ion Source):	ESI						
碰撞气压力 (CAD):	12 psi						
帘气压力 (Curtain Gas):	20 psi						
雾化气 (GS1):	55 psi						
辅助气 (GS2):	55 psi						
喷雾电压 (IonSpray Voltage):	5500 V						
雾化气温度 (Temperature):	550 °C						
化合物名称	Q1	Q3	Dwell Time (msec)	DP (V)	EP (V)	CE (eV)	CXP (V)

AN0025	484.3	316.1	100	110	10	30	15
AN00251001 (内标)	490.3	322.1	100	100	10	29	15

2、对比实例 1

根据如表 2a 所述的成分和含量制备对比实例 1 的胶囊剂。

表 2a、对比实例 1 的处方组成

成分名称	理论处方量 (mg/粒)			重量百分比%W/W
<u>内容物(颗粒)</u>				
AN0025 原料药	75.0	125.0	200.0	50
甘露醇	30.0	50.0	80.0	20
低取代羟丙基纤维素	24.0	40.0	64.0	16
羟丙基纤维素	4.5	7.5	12.0	3
羧甲基纤维素钙	7.5	12.5	20.0	5
微晶纤维素	7.5	12.5	20.0	5
硬脂酸镁	1.5	2.5	4.0	1
胶囊内容物总重	150.0	250.0	400.0	-
<u>胶囊</u>				
羟丙甲纤维素胶囊壳	2#	0#	0#	-

对比实例 1 的 AN0025 胶囊剂，其制造过程由六个步骤组成：混合，润滑，制粒，整粒，胶囊灌装和重量分选。将 AN0025 原料药，甘露醇，低取代羟丙基纤维素，羟丙基纤维素，羧甲基纤维素钙和微晶纤维素混合到高剪切混合器或料斗混合机中混合均匀。再将硬脂酸镁加入到上述混合物中润滑。使用碾压机将混合物压成长条。长条过筛整粒（筛网孔径为 1.5 毫米）。使用胶囊灌装机将整粒后的颗粒填充到羟丙甲纤维素（HPMC）胶囊中，使用检重秤剔除超重和灌装量不足的胶囊。

表 2b、125mg 胶囊剂（对比实例 1）稳定性考察期间的溶出曲线均值

稳定性条件	溶出时间点/分钟							
	5	10	15	20	30	45	60	75
初始	0.0	1.6	21.2	44.0	86.8	94.2	96.0	99.6

25°C/60%RH, 1 月	0.0	0.1	23.2	54.3	81.6	93.3	96.4	ND
25°C/60%RH, 3 月	0.3	3.3	23.7	56.2	87.3	94.9	95.6	96.4
25°C/60%RH, 6 月	0.0	0.6	29.4	54.1	77.9	91.2	94.3	97.9
25°C/60%RH, 12 月	0.0	1.4	25.6	63.0	86.1	96.0	97.1	97.7
25°C/60%RH, 18 月	0.0	0.4	33.6	54.3	81.1	88.3	91.6	95.2
25°C/60%RH, 24 月	0.0	0.0	21.2	55.7	83.1	91.7	94.2	95.2
25°C/60%RH, 30 月	0.0	0.3	19.9	44.5	68.0	81.8	88.1	94.2
25°C/60%RH, 36 月	0.0	2.1	25.5	55.1	83.2	94.5	96.8	97.7
40°C/75%RH, 1 月	0.0	4.5	16.0	37.6	83.8	96.0	98.4	100.6
40°C/75%RH, 3 月	0.0	5.3	36.3	64.2	85.1	92.5	95.3	96.8
40°C/75%RH, 6 月	0.0	0.6	14.2	37.7	73.5	93.9	96.2	98.9

ND: 由于实验操作失误, 未测定

表 2b 示出了对比实例 1 的 125mg 胶囊剂稳定性考察期间的溶出曲线均值。在不同的储存条件下 (长期稳定性条件 25°C/60%相对湿度, 加速稳定性条件 40°C/75%相对湿度), 1~36 个月不同时间点测得的结果存在较大差异。这种差异不是趋势性的, 而是上下波动的, 说明即便是溶出均值也不能反应药品真实的溶出状态。

其中, 另外一批对比实例 1 的溶出曲线测定结果如表 2c 所示, 其中, SD 为标准偏差, RSD 为相对标准偏差。如无相反说明, 本文中记载的 SD、RSD 均具有与表 2c 相同的定义和计算方法。图 2c 表明, 相同时间点不同胶囊剂样品检测结果有较大不同, RSD 较大。行业内技术人员测定溶出曲线时通用的可接受标准为第一个时间点的溶出测定值的 RSD 不大于 20%, 其余时间点溶出测定值的 RSD 不大于 10%。

表 2c、对比实例 1 的溶出曲线

测试组 \ 时间点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	0	5	29	48	81	89	96
2	0	0	4	52	94	101	102
3	0	10	52	73	89	97	98
4	0	1	24	81	99	103	105
5	0	1	27	85	93	99	100

6	0	12	45	60	87	95	98
均值	0	5	30	67	91	97	100
SD	0	5.1	16.9	15.4	6.3	5.0	3.3
RSD%	NA	105.8	56.1	23.2	6.9	5.1	3.3

以上结果表明, 该胶囊剂的溶出的 RSD 较大, 不同批次或者相同批次在不同时间的检测结果存在较大的波动。

3、对比实例 2

根据如表 3 所述的成分和含量制备对比实例 2 的胶囊剂。对比例 2 使用与对比例 1 相同的组分和含量, 灌装入不同的空心胶囊中。

表 3a、对比实例 2 的处方组成

成分名称	理论处方量 (mg/粒)	重量百分比%W/W
<u>内容物(颗粒)</u>		
AN0025 原料药	125.0	50
甘露醇	50.0	20
低取代羟丙基纤维素	40.0	16
羟丙基纤维素	7.5	3
羧甲基纤维素钙	12.5	5
微晶纤维素	12.5	5
硬脂酸镁	2.5	1
胶囊内容物总重	250.0	-
<u>胶囊</u>		
明胶空心胶囊	0#	-

对比实例 2 的 AN0025 胶囊剂, 其制造过程由六个步骤组成: 混合, 润滑, 制粒, 整粒, 胶囊灌装和重量分选。将 AN0025 原料药, 甘露醇, 低取代羟丙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羧甲基纤维素钙和微晶纤维素混合到高剪切混合器中。使用高剪切混合器将硬脂酸镁与混合物混合。使用碾压机将混合物压成长条。长条过筛整粒(筛网孔径为 1.5 毫米)。使用胶囊灌装机将整粒后的颗粒填充到明胶空心胶囊中, 使用检重秤剔除超重和灌装量不足的胶囊。

表 3b、对比实例 2 稳定性考察中的溶出行为

稳定性	溶出	5min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
初始	均值/%	42	82	87	88	91	94	95

	RSD/%	32.6	5.1	2.8	2.5	2.6	2.0	1.7
40°C/75%RH	均值/%	19	41	50	54	58	61	64
30 天	RSD/%	72.7	44.0	32.3	27.6	24.9	22.8	22.1

表 3b 表明，与使用 HPMC 胶囊的对比实例 1 相比，使用明胶胶囊的对比实例 2 可以较快溶出，其溶出 RSD 也有较大改善，但是 5min 时间的 RSD 仍超过 20%。而且在 40°C/75% 相对湿度的加速稳定性考察过程中，对比实例 2 的胶囊剂存在较为明显的溶出下降。

4、对比实例 3

为了改善对比实例 1 较高的 RSD，发明人采用不同的制备工艺，根据如表 4a 所述的成分和含量制备对比实例 3 的胶囊剂。

表 4a、对比实例 3 的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)
制粒部分		
化合物 AN0025	50	125
一水乳糖	27	67.5
羟丙纤维素	3	7.5
微晶纤维素	7	17.5
外加部分		
低取代羟丙纤维素	12	30
硬脂酸镁	1	2.5

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，一水乳糖，羟丙基纤维素和微晶纤维素加入到高剪切制粒机中 300 转/分钟混合 2 分钟。

步骤 2 制粒

将高剪切制粒机的参数设定为搅拌速度 200 转/分钟，剪切速度 800 转/分钟，缓缓加入纯化水作为润湿剂制备软材。润湿剂全部加入完毕后再继续运行相同的搅拌速度和剪切速度 2~3 分钟，出料。软材过孔径 2.0mm 的筛网制得湿颗粒。

步骤 3 干燥

将上述步骤中得到的湿颗粒干燥去除水分。

步骤 4 整粒

干燥后得到的颗粒再次过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 混合 II

将上述制备得到的颗粒与低取代羟丙纤维素混合均匀。

步骤 6 润滑 II

将上述制备得到的混合物再与硬脂酸镁混合均匀。

步骤 7 胶囊填充

按照目标重量，将润滑后物料填充入羟丙甲纤维素（HPMC）胶囊中，即得。

然而，如表 4b 所示，采用湿法制粒工艺制备的胶囊依然具有高的 RSD。

表 4b、对比实例 3 的溶出曲线

测试组 \ 时间点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	0	2	6	22	47	54	59
2	0	0	2	9	46	60	62
3	0	0	1	14	50	57	59
4	0	0	1	7	39	52	56
5	0	1	12	39	52	58	62
6	0	0	9	18	33	55	59
均值	0.0	0.5	5.2	18.2	44.5	56.0	59.5
SD	0	0.8	4.6	11.6	7.2	2.9	2.3
RSD%	/	167.3	89.5	63.9	16.1	5.2	3.8

为了从根本上解决化合物 AN0025 制剂高 RSD 的问题，本发明人实施以下具体实施例。

5、本发明实施实例 1

根据如表 5a 所述的成分和含量制备本发明实施实例 1 的片剂。

表 5a、实施实例 1 的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)
制粒部分		
化合物 AN0025	50	125
甘露醇	20	50
低取代羟丙纤维素	16	40
羟丙纤维素	3	7.5
羧甲基纤维素钙	5	12.5
微晶纤维素	5	12.5
硬脂酸镁	0.5	1.25
外加部分		
硬脂酸镁	0.5	1.25

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，甘露醇，低取代羟丙基纤维素，羟丙基纤维素，羧甲基纤维素钙和微晶纤维素均匀混合。

步骤 2 润滑 I

将制粒部分的硬脂酸镁加入到步骤 1 的混合物中，混合均匀。

步骤 3 制粒

使用碾压机将混合物压成长条，碾压参数为：压实力 10Mpa；辊速：4rpm；间隙宽度 1.5mm。

步骤 4 整粒

长条分别通过粗筛网（孔径 2.0mm）和细筛网（孔径 0.6mm）过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 润滑 II

将上述制备得到的颗粒与外加部分硬脂酸镁混合。

步骤 6 压片

以 250mg 的所需的目标片重，使用压片机压制成适合形状的片剂。

实施实例 1 的处方组分与对比实例 1、对比实例 2 和一样，差别在于制备成不同剂型。其溶出数据如表 5b 所示，所有时间点的溶出 RSD 不超过 10%，相较于对比实例 1 和对比实例 2 具有明显的改善。此外，附图 2 还表明，实施实例 1 的片剂的药物溶出速度高于对比实例 1 的胶囊剂。

表 5b、实施实例 1 的溶出曲线

测试组 \ 时间点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	63	92	97	99	100	100	101
2	62	93	98	99	100	100	100
3	64	91	97	98	99	100	100
4	72	94	98	98	100	99	99
5	65	91	96	98	99	99	99
6	64	91	96	98	99	99	99
均值	65	92	97	98	99	100	100
SD	3.3	1.2	0.8	0.5	0.5	0.5	0.6
RSD%	5.1	1.3	0.8	0.5	0.5	0.5	0.6

6、本发明实施实例 2

根据如表 6a 所述的成分和含量制备本发明实施实例 2 的片剂。

表 6a、实施实例 2 的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)	
制粒部分			
化合物 AN0025	50	125	250
一水乳糖	27	67.5	135
羟丙纤维素	3	7.5	15
微晶纤维素	7	17.5	35
外加部分			
低取代羟丙纤维素	12	30	60
硬脂酸镁	1	2.5	5

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，一水乳糖，羟丙基纤维素和微晶纤维素加入到高剪切制粒机中 300 转/分钟混合 2 分钟。

步骤 2 制粒

将高剪切制粒机的参数设定为搅拌速度 200 转/分钟，剪切速度 800 转/分钟，缓缓加入纯化水作为润湿剂制备软材。润湿剂全部加入完毕后再继续运行相同的搅拌速度和剪切速度 2~3 分钟，出料。软材过孔径 2.0mm 的筛网制得湿颗粒。

步骤 3 干燥

将上述步骤中得到的湿颗粒干燥去除水分。

步骤 4 整粒

干燥后得到的颗粒再次过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 混合 II

将上述制备得到的颗粒与低取代羟丙纤维素混合均匀。

步骤 6 润滑 II

将上述制备得到的混合物再与硬脂酸镁混合均匀。

步骤 7 压片

根据目标片重重量，使用压片机压制成适合形状的片剂。

其溶出数据如表 6b 所示，所有时间点的溶出 RSD 不超过 10%。

表 6b、实施实例 2 的溶出曲线

测试组 \ 时间点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	53	67	75	80	85	89	91

2	53	69	79	84	89	92	94
3	52	67	76	82	87	90	92
4	50	66	74	81	88	93	95
5	53	66	74	78	85	89	92
6	50	66	76	83	89	93	95
均值	52	67	76	81	87	91	93
RSD%	2.9	2.0	2.5	2.8	2.4	2.2	2.0

表 6c、实施实例 2 稳定性考察中的溶出行为

稳定性	溶出	5min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
初始	均值/%	52	67	76	81	87	91	93
	RSD/%	2.9	2.0	2.5	2.8	2.4	2.2	2.0
40°C/75%RH , 30 天	均值/%	49	63	71	76	82	86	89
	RSD/%	4.1	5.4	4.9	5.0	4.3	3.8	3.5

实施实例 2 与对比实例 3 的处方组分与制备工艺一样，差别在于制备成不同剂型。实施实例 2 的溶出曲线对比如说明书附图 2 所示，与实施实例 1 的实验结果类似，实施实例 2 的片剂的药物溶出速度亦高于对比实例 3 的胶囊剂。

实施实例 2 在稳定性考察过程中相对稳定，无显著性下降，如表 6c 所示。而对比实例 2 在稳定性考察过程中溶出明显下降，如表 3b 所示。该结果从稳定性的角度证明了片剂的优势。

实施实例 1 和实施实例 2 表明，无论是干法制粒还是湿法制粒，本发明的片剂均可以明显改善胶囊剂的 RSD 高的问题，这种改善与制剂制备工艺无关。

7、本发明实施实例 3

改变配方中各成分的比例，根据如表 7a 所述的成分和含量制备本发明实施实例 3 的片剂。

表 7a、实施实例 3 的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)
制粒部分		
化合物 AN0025	50	250
甘露醇	10	50
羟丙纤维素	4	20
羧甲基纤维素钙	1	5

微晶纤维素	30	150
硬脂富马酸钠	1	5
外加部分		
硬脂富马酸钠	4	20
包衣		
欧巴代®	包衣增重 4%	20

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，甘露醇，羟丙基纤维素，羧甲基纤维素钙和微晶纤维素加入到料斗混合机中均匀混合。

步骤 2 润滑 I

使用料斗混合机将制粒部分的硬脂酸镁与步骤 1 中的混合物混合均匀。

步骤 3 制粒

使用碾压机将混合物压成长条，碾压参数为：压实力 7Mpa；辊速：2rpm；间隙宽度 1.5mm。

步骤 4 整粒

长条打碎后通过 0.8mm 筛网过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 润滑 II

将上述制备得到的颗粒与外加部分硬脂酸镁混合。

步骤 6 压片

以 500mg 的所需的目标片重重量，使用压片机压制成适合形状的片剂。

步骤 7 包衣

将欧巴代充分分散在纯化水中，配置包衣液，通过包衣机进行薄膜包衣，目标包衣增重为 4%。

其溶出数据如表 7b 所示，除第一个时间点的溶出 RSD 稍高（但不超过 20%），其余点溶出 RSD 均不超过 10%。

表 7b、实施实例 3 的溶出曲线

测试组 \ 时间点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	16	44	58	67	78	84	87
2	10	37	53	64	76	83	87
3	13	43	59	69	81	88	92
4	17	46	61	71	81	88	91
5	18	48	63	73	83	90	92
6	16	46	64	74	86	92	95
均值	15	44	60	70	81	88	91
SD	3	4	4	4	3	3	3
RSD%	19.4	9	6.6	5.3	4.3	3.8	3.7

8、实施实例 4

根据如表 8a 所述的成分和含量制备实施实例 4 的含有包衣的片剂。

表 8a、实施实例 4 的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)
制粒部分		
化合物 AN0025	50	250
甘露醇	8.88	44.4
羟丙纤维素	4	20
交联羧甲基纤维素钠	5	25
微晶纤维素	26.62	133.1
硬脂富马酸钠	1	5
外加部分		
硬脂富马酸钠	4	20
胶态二氧化硅	0.5	2.5
包衣		
欧巴代®	包衣增重 4%	20

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，甘露醇，羟丙基纤维素，交联羧甲基纤维素钠和微晶纤维素加入到料斗混合机中均匀混合。

步骤 2 润滑 I

使用料斗混合机将制粒部分的硬脂酸镁与步骤 1 中的混合物混合均匀。

步骤 3 制粒

使用碾压机将混合物压成长条，碾压参数为：压实力 7Mpa；辊速：2rpm；间隙宽度 1.5mm。

步骤 4 整粒

长条打碎后通过 0.8mm 筛网过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 润滑 II

将上述制备得到的颗粒与外加部分硬脂酸镁混合。

步骤 6 压片

以 500mg 的所需的目标片重重量，使用压片机压制成适合形状的片剂。

步骤 7 包衣

将欧巴代充分分散在纯化水中，配制包衣液，通过包衣机进行薄膜包衣，目标包衣增重为 4%。

其溶出数据如表 8b 所示，所有时间点的溶出 RSD 不超过 10%。

表 8b、实施实例 4 的溶出曲线

时间点 (分) 实验组	5	10	15	20	30	45	60
1	60	75	81	85	87	89	89
2	60	77	85	90	93	94	95
3	59	77	85	89	93	95	96
4	56	77	85	90	93	94	95
5	49	71	81	86	92	95	96

6	50	72	80	85	88	90	92
均值	56	75	83	87	91	93	94
SD	5	3	2	3	3	3	3
RSD%	8.8	3.5	2.9	2.9	3	3	3

在 40°C/75%相对湿度条件下放置 1 个月，其溶出度也未见明显变化，如表 8c 所示。

表 8c、实施实例 4 稳定性考察中的溶出行为

时间点/分	5	10	15	20	30	45	60
初始	56	75	83	87	91	93	94
40°C/75%RH, 1 个月	50	71	82	88	94	97	98

对比实例 1、实施实例 3 与实施实例 4 的片剂被用于动物测试。

比格犬的给药剂量为 750mg/只时，不同制剂处方在比格犬内的药动学参数比较如表 8d 所示，其中， AUC_{0-t} 表示时间从 0 到所选择的最后一个时间点时血药浓度时间曲线下面积， AUC_{0-t_dose} 表示时间从 0 到所选择的最后一个时间点时血药浓度时间曲线下面积与给药剂量的比值。如无相反说明，本文中记载的 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-t_dose} 均具有与表 8d 相同的定义和计算方法。与对比实例 1 相比，实施实例 3 和实施实例 4 片剂的体内暴露量 (AUC) 相当，但是个体间的差异 (SD) 更小，与体外溶出数据较为一致，提示片剂在临床上可能有更好的有效性和安全性。对比实例 1，实施实例 4 在 750mg/只剂量下比格犬体内的药时曲线分别如附图 3、图 4 所示。

表 8d、750mg 剂量下不同制剂在比格犬内的药动学参数对比

制剂处方		对比实例 1		实施实例 3		实施实例 4	
给药剂量		750 mg/dog					
药动学参数	单位	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
C_{max}	ng/mL	29400	5860	29800	12800	33400	2090
AUC_{0-t}	ng*h/mL	171000	74900	150000	6030	181000	41000
AUC_{0-t_dose}	h*kg*ng/mL/mg	1840	760	1700	72.8	1990	428

比格犬的给药剂量为 250mg/只时，不同制剂处方在比格犬内的药动学参数比较如表 8e 所示。与对比实例 1 的胶囊剂相比，实施实例 4 片剂的体内暴露量 (AUC) 相当，但是个体间的差异 (SD) 更小，与体外溶出数据较为一致，提示片剂在临床上具有更好的有效性

和安全性。对比实例 1，实施实例 4 在 250mg/只剂量下比格犬体内的药时曲线分别如附图 5、图 6 所示。

表 8e、250mg 剂量下不同制剂在比格犬内的药动学参数对比

制剂处方		对比实例 1		实施实例 4	
给药剂量		250 mg/dog			
药动学参数	单位	Mean	SD	Mean	SD
C _{max}	ng/mL	11300	473	13600	3500
AUC _{0-t}	ng*h/mL	59300	16000	51400	8720
AUC _{0-t_dose}	h*kg*ng/mL/mg	2030	527	1790	296

上述结果表明，本发明的片剂具有与胶囊剂相似的体内暴露量，但是个体间的差异明显降低，RSD 减小，且这种改善不受给药剂量的影响。

9、实施实例 4a

实施实例 4a 的处方组分和制备工艺与实施实例 4 完成相同，但是使用了不同粒度的原料药。实施实例 4 与实施实例 4a 所用的原料药粒度差别如表 9a 所示，其中，D50 表示一个样品的累计粒度分布百分数达到 50%时所对应的粒径，即粒径小于它的颗粒占 50%；D90 表示一个样品的累计粒度分布百分数达到 90%时所对应的粒径，即粒径小于它的颗粒占 90%。如无相反说明，本文中记载描述粒度的 D50、D90 均具有与本实施例相同的定义。

表 9a、实施实例 4 和实施实例 4a 的原料药粒度信息

原料药粒度	实施实例 4	实施实例 4a
D50	9.18 μ m	31 μ m
D90	22.0 μ m	76 μ m

表 9b、实施实例 4a 的溶出曲线

时间 点 (分)	5	10	15	20	30	45	60
1	50	76	84	88	92	94	94
2	53	73	83	88	93	95	96
3	41	67	79	85	91	94	96

4	44	72	82	86	90	92	93
5	31	62	76	83	90	94	96
6	35	64	75	81	85	88	88
均值	42	69	80	85	90	93	94
SD	8	6	4	3	3	3	3
RSD%	19.7	8	4.6	3.4	2.9	2.9	3

一般来说,对于难溶性药物而言,原料药的粒度常常是制剂开发中需要考虑的关键性因素。不同粒度的药物,由于其比表面积差异,常常表现出小粒度的原料药有更快的体外溶出和更好的体内吸收行为。然而令人意外的是,实施实例4和实施实例4a表现除了相似的溶出行为,其体外溶出的相似因子 f_2 为52(f_2 大于50则认为溶出相似)。实施实例4a的溶出曲线详见表9b所示。

表9c、250mg剂量下不同粒度原料药在比格犬内的药动学参数对比

制剂处方		实施实例4		实施实例4a	
给药剂量		750 mg/只			
药动学参数	单位	均值	SD	均值	SD
C_{max}	ng/mL	33400	2090	29900	2010
AUC_{0-t}	ng*h/mL	181000	41000	155000	26100
AUC_{0-t_dose}	h*kg*ng/mL/mg	1990	428	1790	290

比格犬体内的药动学数据也进一步得出了类似的结论:不同粒度的AN0025原料药对产品质量无影响。本发明所提供的片剂对不同粒度的原料药具有较好的耐用性。实施实例4和实施实例4a的体内药动学参数对比如表9c所示。实施实例4a在750mg/只剂量下比格犬体内的药时曲线如附图7所示。

10、本发明实施实例5

根据如表10a所述的成分和含量制备本发明实施实例5的片剂。

表10a、实施实例5的处方组成

成分名称	重量百分比%W/W	理论处方量(mg)
制粒部分		
化合物 AN0025	50	250
甘露醇	5.63	28.15
低取代羟丙基纤维素	16	80

羟丙纤维素	4	20
羧甲基纤维素钙	5	25
微晶纤维素	16.88	84.4
硬脂富马酸钠	1	5
外加部分		
硬脂富马酸钠	1.5	7.5
包衣		
欧巴代®	包衣增重 4%	20

制备工艺如下：

步骤 1 混合

将称量后的化合物 AN0025，甘露醇，低取代羟丙基纤维素，羟丙基纤维素，羧甲基纤维素钙、微晶纤维素加入到料斗混合机中均匀混合。

步骤 2 润滑 I

使用料斗混合机将制粒部分的硬脂富马酸钠与步骤 1 中的混合物混合均匀。

步骤 3 制粒

使用碾压机将混合物压成长条，碾压参数为：压实力 7Mpa；辊速：2rpm；间隙宽度 1.5mm。

步骤 4 整粒

长条打碎后通过 0.8mm 筛网过筛整粒，得到具有内相的颗粒。

步骤 5 润滑 II

将上述制备得到的颗粒与外加部分硬脂富马酸钠混合。

步骤 6 压片

以 500mg 的所需的目标片重重量，使用压片机压制成适合形状的片剂。

步骤 7 包衣

将欧巴代充分分散在纯化水中，配制包衣液，通过包衣机进行薄膜包衣，目标包衣增重为 4%。

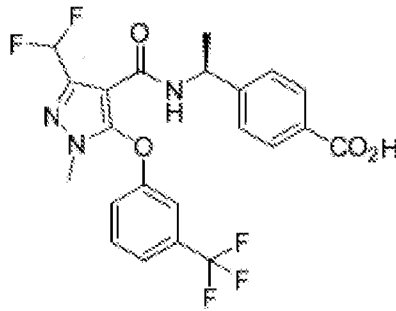
其溶出数据如表 10b 所示，所有时间点的溶出 RSD 不超过 10%。

表 10b、实施实例 5 的溶出曲线

时间点 (分) 实验组	5	10	15	20	30	45	60
1	43	84	90	92	95	97	98
2	50	80	90	94	97	99	100
3	48	83	91	95	98	99	99
4	52	87	94	97	99	99	99
5	44	83	91	94	96	98	99
6	52	88	95	97	99	99	99
均值	48	84	92	95	97	98	99
SD	4	3	2	2	1	1	1
RSD%	7.9	3.4	2.5	2	1.5	1	0.8

权 利 要 求 书

1、一种固体药物组合物，其包括：式1所述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体，其中式1所述化合物或其药学上可接受的盐占所述固体药物组合物总重量的约30%至约80%；该固体药物组合物的剂型为片剂。



式 1

- 2、如权利要求1所述的固体药物组合物，其中，式1所述化合物或其药学上可接受的盐占所述固体药物组合物总重量的约40%至约60%。
- 3、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括选自填充剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂和助流剂的一种或者多种。
- 4、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括：
- 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约5%至约60%；
 - 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约0%至约8%；
 - 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约0%至约30%；
 - 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约0.1%至约10%；
 - 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约0%至约5%。
- 5、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括：
- 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约10%至约50%；
 - 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约2%至约6%；
 - 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约0.1%至约25%；

d. 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0.5% 至约 8%；

e. 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0% 至约 3%。

6、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，所述药学上可接受的载体包括：

a. 填充剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 20% 至约 40%；

b. 粘合剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 3% 至约 5%；

c. 崩解剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 1% 至约 25%；

d. 润滑剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 1% 至约 6%；

e. 助流剂，其占所述固体药物组合物总重量的约 0% 至约 1%。

7、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，

所述填充剂选自包含以下的组：微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉、糊精、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡聚糖、蔗糖、右旋糖及其组合；

所述粘合剂选自包含以下的组：纤维素醚类、聚维酮、共聚维酮、淀粉、玉米糖浆及其组合；其中，所述纤维素醚类包括但不限于羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素；

所述崩解剂选自包含以下的组：交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素及其组合；

所述润滑剂选自包含以下的组：硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、甘油、山嵛酸酯、滑石粉及其组合。

8、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，

所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、甘露醇、山梨醇及其组合；

所述粘合剂选自羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、共聚维酮及其组合；

所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素及其组合；

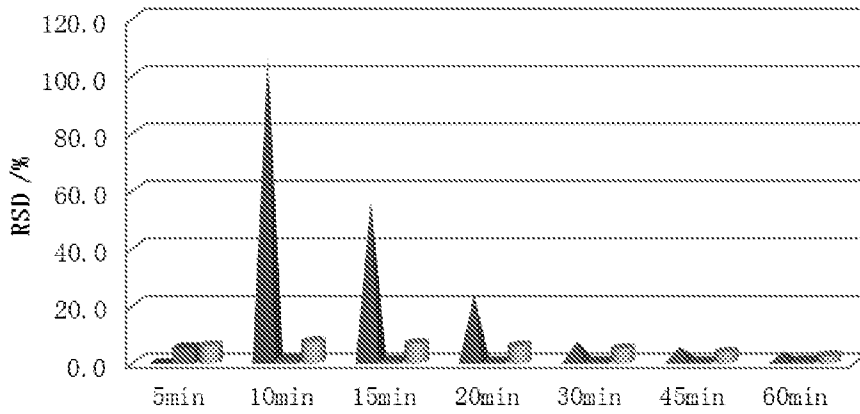
所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠及其组合。

9、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，包括具有内相的颗粒。

10、如权利要求 9 所述的固体药物组合物，还包括与所述具有内相的颗粒相邻的外相。

- 11、如权利要求 9 或 10 所述的固体药物组合物，其中，所述具有内相的颗粒通过干法制备工艺来制备。
- 12、如权利要求 9 或 10 所述的固体药物组合物，其中，所述具有内相的颗粒通过湿法制备工艺来制备。
- 13、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 200 微米。
- 14、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，其中，式 1 化合物的粒度为 D90 小于约 100 微米。
- 15、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，还包括包衣。
- 16、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，含有约 50mg 至约 500mg 所述式 1 化合物。
- 17、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物，含有约 100mg 至约 300mg 所述式 1 化合物。
- 18、如前述任一权利要求所述的固体药物组合物用于制备治疗多发性硬化、类风湿性关节炎、或者癌症的药物中用途。
- 19、如权利要求 18 所述的用途，其中，所述癌症包括：皮肤癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、肺癌、头颈癌、髓母细胞瘤和尿道癌。

不同制剂溶出RSD对比



图例：棱锥：胶囊剂对比实施例；棱柱：片剂-实施例1；圆柱：片剂-实施例2

图 1

溶出曲线测试

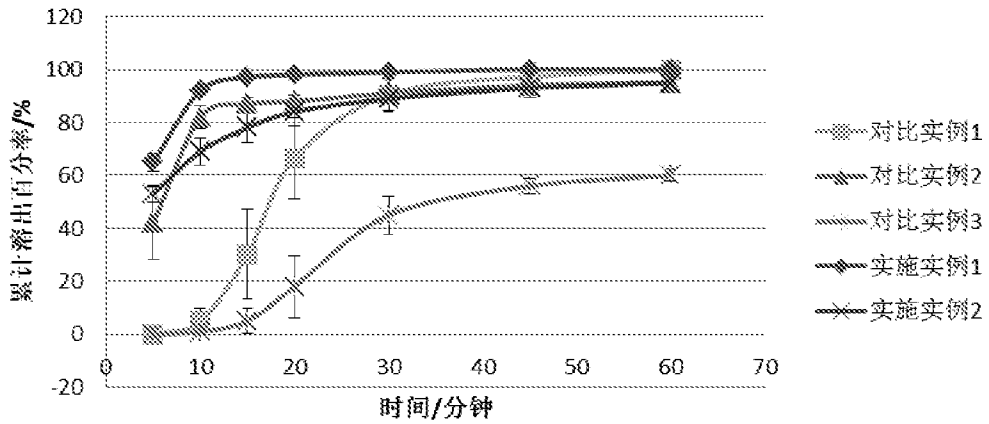


图 2

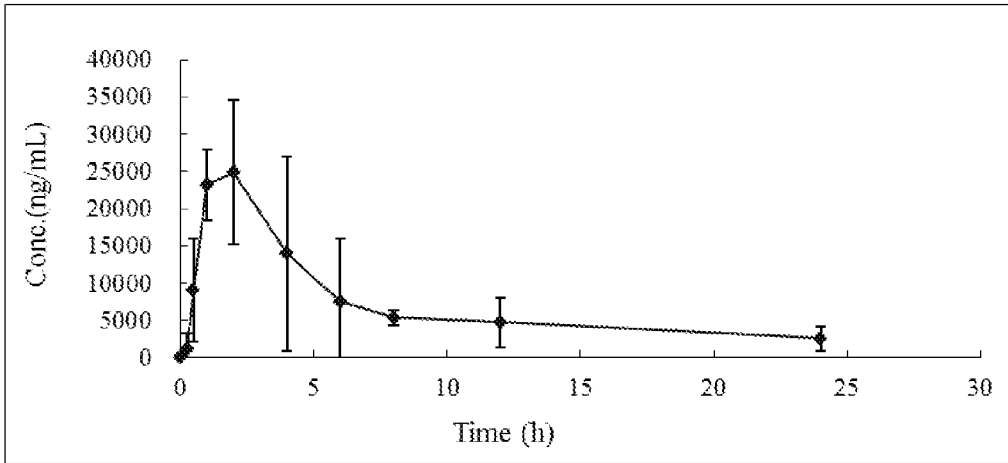


图 3

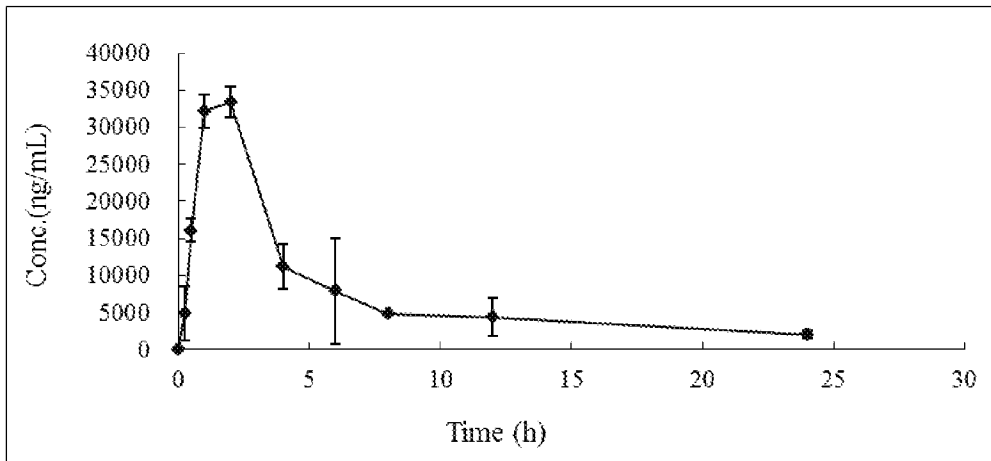


图 4

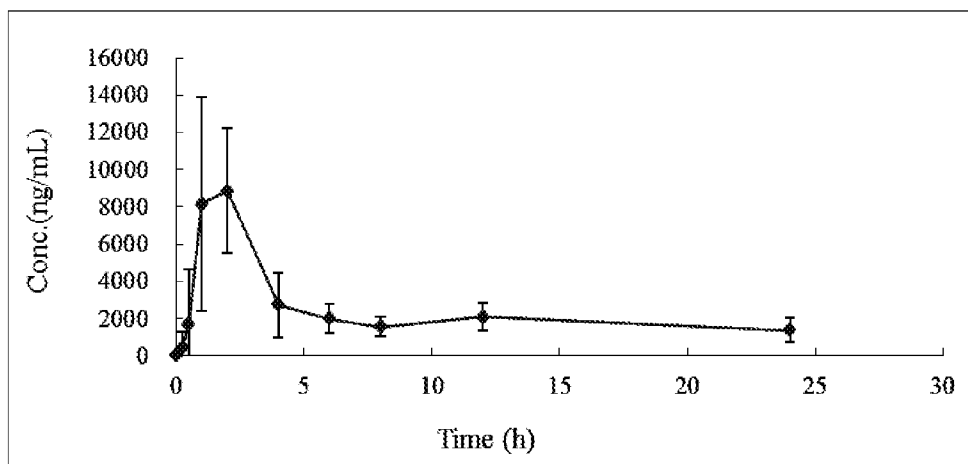


图 5

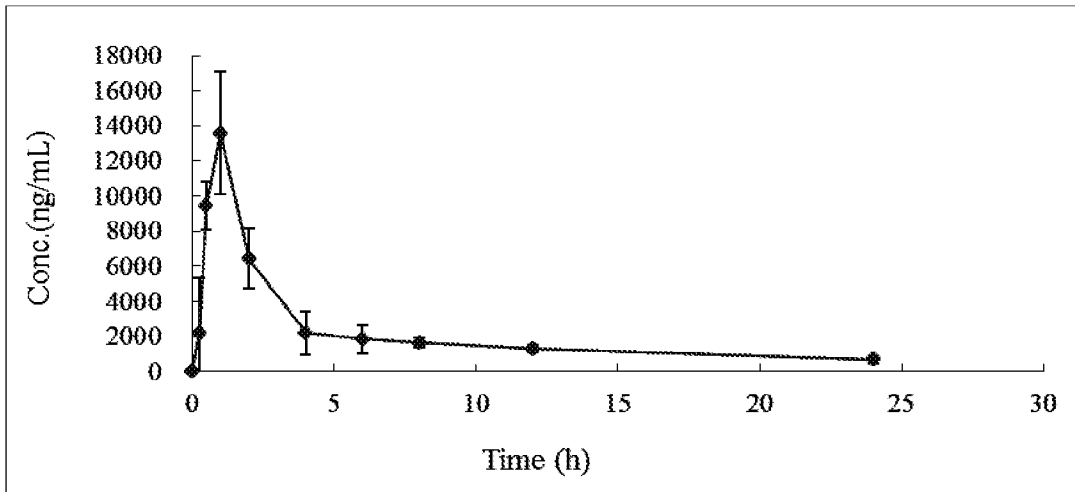


图 6

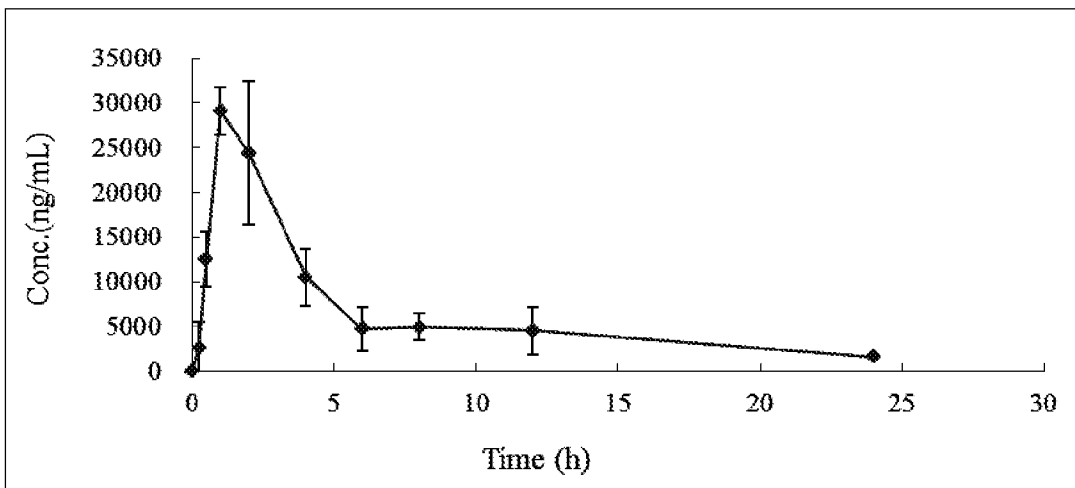


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K9/20(2006.01)i;A61K31/415(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P29/00(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,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) CNTXT, VEN, CAPLUS, DWPI, CNKI, BAIDU: 杭州阿诺生物, ER-886046, 片剂, tablet, 1369489-71-3, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	TW 202227089 A (ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.) 16 July 2022 (2022-07-16) description, paragraphs [0022], [0025] and [0037]	1-19
PA	WO 2022161418 A1 (SHENZHEN JINGTAI TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 August 2022 (2022-08-04) description, p. 14, Bioactive Test Section	1-19
X	CN 103097358 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 08 May 2013 (2013-05-08) claims 11, 15 and 26, and description, paragraphs [0055], [0064], [0067], [0139] and [0254]-[0270]	1-19
X	CN 106572993 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 19 April 2017 (2017-04-19) claims 7 and 19, and description, paragraphs [0032] and [0076]	1-19
A	SCHIFFLER, M. A. et al. "Discovery and characterization of a potent and selective EP4 receptor antagonist" <i>Bioorganic Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 25, No. 16, 31 December 2015 (2015-12-31), ISSN: 0960-894X, pp. 3176-3178	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 February 2023		Date of mailing of the international search report 08 March 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/143030

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BENDER, A. T. et al. "Evaluation of a candidate anti-arthritis drug using the mouse collagen antibody induced arthritis model and clinically relevant biomarkers" <i>American Journal of Translational Research</i> , Vol. 5, No. 1, 31 December 2013 (2013-12-31), ISSN: 1943-8141, pp. 92-102	1-19
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143030

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
TW	202227089	A	16 July 2022	WO	2022111714	A1	02 June 2022
WO	2022161418	A1	04 August 2022	None			
CN	103097358	A	08 May 2013	LT	2619182	T	25 January 2017
				NZ	606629	A	27 March 2015
				RS	55566	B1	31 May 2017
				KR	20130099008	A	05 September 2013
				KR	101911105	B1	23 October 2018
				PT	2619182	T	17 January 2017
				IL	224288	A	26 February 2015
				SG	188188	A1	30 April 2013
				HRP	20170042	T1	10 March 2017
				CL	2013000675	A1	05 July 2013
				MY	162146	A	31 May 2017
				SMT	201700008	B	08 March 2017
				WO	2012039972	A1	29 March 2012
				JP	2013538825	A	17 October 2013
				JP	5956448	B2	27 July 2016
				US	2013237578	A1	12 September 2013
				US	8686018	B2	01 April 2014
				RU	2013118209	A	27 October 2014
				RU	2606510	C2	10 January 2017
				ME	02575	B	20 June 2017
				DK	2619182	T3	30 January 2017
				PL	2619182	T3	31 March 2017
				CA	2806121	A1	29 March 2012
				CA	2806121	C	09 October 2018
				EP	3061751	A1	31 August 2016
				EP	2619182	A1	31 July 2013
				EP	2619182	B1	09 November 2016
				ES	2610185	T3	26 April 2017
				UA	113499	C2	10 February 2017
				US	2014155452	A1	05 June 2014
				US	9000024	B2	07 April 2015
				MX	2013003162	A	06 May 2013
				AU	2011305872	A1	31 January 2013
				AU	2011305872	B2	26 March 2015
				HUE	031408	T2	28 July 2017
				SI	2619182	T1	31 March 2017
				CY	1118680	T1	12 July 2017
				BR	112013002484	A2	31 May 2016
				PE	20131343	A1	18 November 2013
CN	106572993	A	19 April 2017	MX	2016015363	A	30 May 2017
				EP	3134085	A1	01 March 2017
				WO	2015179615	A1	26 November 2015
				IL	249065	A0	31 January 2017
				JP	2017516775	A	22 June 2017
				JP	6787792	B2	18 November 2020
				JP	2020128432	A	27 August 2020
				US	2022071959	A1	10 March 2022
				CA	2949961	A1	26 November 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/143030

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2015264102 A1	08 December 2016
		AU 2015264102 B2	13 February 2020
		AU 2015264102 C1	08 October 2020
		SG 11201609770 TA	29 December 2016
		MA 39906 A	01 March 2017
		RU 2016150650 A	26 June 2018
		RU 2016150650 A3	25 December 2018
		RU 2708374 C2	06 December 2019
		US 2017182003 A1	29 June 2017
		KR 20170017933 A	15 February 2017
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/143030

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K9/20(2006.01)i;A61K31/415(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P29/00(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>																				
<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>CNXTX, VEN, CAPLUS, DWPI, CNKI, BAIDU:杭州阿诺生物, ER-886046, 片剂, tablet, 1369489-71-3, 结构式检索</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>PX</td> <td>TW 202227089 A (ADLAI NORTYE BIOPHARMA. CO., LTD.) 2022年7月16日 (2022 - 07 - 16) 说明书第[0022]、[0025]、[0037]段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2022161418 A1 (SHENZHEN JINGTAI TECH. CO., LTD.) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 说明书第14页生物活性测试部分</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103097358 A (卫材管理有限公司) 2013年5月8日 (2013 - 05 - 08) 权利要求11、15和26; 说明书第[0055]、[0064]、[0067]、[0139]、[0254]-[0270]段</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106572993 A (卫材管理有限公司) 2017年4月19日 (2017 - 04 - 19) 权利要求7和19; 说明书第[0032]和[0076]</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SCHIFFLER, M. A. 等. "Discovery and characterization of a potent and selective EP4 receptor antagonist" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第25卷, 第16期, 2015年12月31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: 0960-894X, 第3176-3178页</td> <td>1-19</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	PX	TW 202227089 A (ADLAI NORTYE BIOPHARMA. CO., LTD.) 2022年7月16日 (2022 - 07 - 16) 说明书第[0022]、[0025]、[0037]段	1-19	PA	WO 2022161418 A1 (SHENZHEN JINGTAI TECH. CO., LTD.) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 说明书第14页生物活性测试部分	1-19	X	CN 103097358 A (卫材管理有限公司) 2013年5月8日 (2013 - 05 - 08) 权利要求11、15和26; 说明书第[0055]、[0064]、[0067]、[0139]、[0254]-[0270]段	1-19	X	CN 106572993 A (卫材管理有限公司) 2017年4月19日 (2017 - 04 - 19) 权利要求7和19; 说明书第[0032]和[0076]	1-19	A	SCHIFFLER, M. A. 等. "Discovery and characterization of a potent and selective EP4 receptor antagonist" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第25卷, 第16期, 2015年12月31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: 0960-894X, 第3176-3178页	1-19
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	TW 202227089 A (ADLAI NORTYE BIOPHARMA. CO., LTD.) 2022年7月16日 (2022 - 07 - 16) 说明书第[0022]、[0025]、[0037]段	1-19																		
PA	WO 2022161418 A1 (SHENZHEN JINGTAI TECH. CO., LTD.) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 说明书第14页生物活性测试部分	1-19																		
X	CN 103097358 A (卫材管理有限公司) 2013年5月8日 (2013 - 05 - 08) 权利要求11、15和26; 说明书第[0055]、[0064]、[0067]、[0139]、[0254]-[0270]段	1-19																		
X	CN 106572993 A (卫材管理有限公司) 2017年4月19日 (2017 - 04 - 19) 权利要求7和19; 说明书第[0032]和[0076]	1-19																		
A	SCHIFFLER, M. A. 等. "Discovery and characterization of a potent and selective EP4 receptor antagonist" Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 第25卷, 第16期, 2015年12月31日 (2015 - 12 - 31), ISSN: 0960-894X, 第3176-3178页	1-19																		
<p><input checked="" 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:</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>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</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>2023年2月22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年3月8日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>卞志家</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961895</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	BENDER, A.T. 等. "Evaluation of a candidate anti-arthritic drug using the mouse collagen antibody induced arthritis model and clinically relevant biomarkers" American Journal of Translational Research, 第5卷, 第1期, 2013年12月31日 (2013 - 12 - 31), ISSN: 1943-8141, 第92-102页	1-19

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143030

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)
TW	202227089	A	2022年7月16日	WO	2022111714	A1	2022年6月2日
WO	2022161418	A1	2022年8月4日	无			
CN	103097358	A	2013年5月8日	LT	2619182	T	2017年1月25日
				NZ	606629	A	2015年3月27日
				RS	55566	B1	2017年5月31日
				KR	20130099008	A	2013年9月5日
				KR	101911105	B1	2018年10月23日
				PT	2619182	T	2017年1月17日
				IL	224288	A	2015年2月26日
				SG	188188	A1	2013年4月30日
				HRP	20170042	T1	2017年3月10日
				CL	2013000675	A1	2013年7月5日
				MY	162146	A	2017年5月31日
				SMT	201700008	B	2017年3月8日
				WO	2012039972	A1	2012年3月29日
				JP	2013538825	A	2013年10月17日
				JP	5956448	B2	2016年7月27日
				US	2013237578	A1	2013年9月12日
				US	8686018	B2	2014年4月1日
				RU	2013118209	A	2014年10月27日
				RU	2606510	C2	2017年1月10日
				ME	02575	B	2017年6月20日
				DK	2619182	T3	2017年1月30日
				PL	2619182	T3	2017年3月31日
				CA	2806121	A1	2012年3月29日
				CA	2806121	C	2018年10月9日
				EP	3061751	A1	2016年8月31日
				EP	2619182	A1	2013年7月31日
				EP	2619182	B1	2016年11月9日
				ES	2610185	T3	2017年4月26日
				UA	113499	C2	2017年2月10日
				US	2014155452	A1	2014年6月5日
				US	9000024	B2	2015年4月7日
				MX	2013003162	A	2013年5月6日
				AU	2011305872	A1	2013年1月31日
				AU	2011305872	B2	2015年3月26日
				HUE	031408	T2	2017年7月28日
				SI	2619182	T1	2017年3月31日
				CY	1118680	T1	2017年7月12日
				BR	112013002484	A2	2016年5月31日
				PE	20131343	A1	2013年11月18日
CN	106572993	A	2017年4月19日	MX	2016015363	A	2017年5月30日
				EP	3134085	A1	2017年3月1日
				WO	2015179615	A1	2015年11月26日
				IL	249065	A0	2017年1月31日
				JP	2017516775	A	2017年6月22日
				JP	6787792	B2	2020年11月18日
				JP	2020128432	A	2020年8月27日
				US	2022071959	A1	2022年3月10日
				CA	2949961	A1	2015年11月26日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/143030

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)	
		AU	2015264102	A1	2016年12月8日
		AU	2015264102	B2	2020年2月13日
		AU	2015264102	C1	2020年10月8日
		SG	11201609770	TA	2016年12月29日
		MA	39906	A	2017年3月1日
		RU	2016150650	A	2018年6月26日
		RU	2016150650	A3	2018年12月25日
		RU	2708374	C2	2019年12月6日
		US	2017182003	A1	2017年6月29日
		KR	20170017933	A	2017年2月15日
