

(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
2016年9月22日 (22.09.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/146020 A1

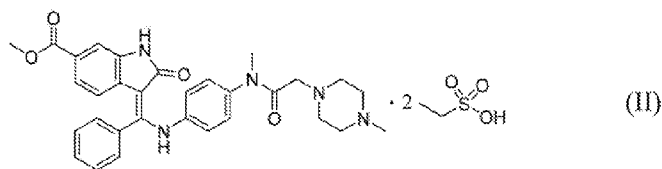
- (51) 国际专利分类号:
C07D 209/34 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/076110
- (22) 国际申请日: 2016年3月11日 (11.03.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510112909.0 2015年3月13日 (13.03.2015) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (72) 发明人: 王胡博 (WANG, Hubo); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。朱雪焱 (ZHU, Xueyan); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。郭猛 (GUO, Meng); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。胡明通 (HU, Ming-tong); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张家松 (ZHANG, Jiasong); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。孙九德 (SUN, Jiude); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。
- (74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲48号盈都大厦A座19A, Beijing 100098 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NINTEDANIB DIETHANESULFONATE SALT CRYSTAL AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 尼达尼布二乙磺酸盐晶体及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a nintedanib diethanesulfonate salt A-type crystal represented by formula (II), and also relates to a crystalline composition and pharmaceutical composition comprising the crystal, and preparation method and use thereof. An X-ray powder diffraction spectrum of the nintedanib diethanesulfonate salt A-type crystal of the present invention has a diffraction peak at 14.64, 18.79, 19.31, 20.11, 21.20, 22.45 and 26.71° when represented via a 2θ value. The nintedanib diethanesulfonate salt A-type crystal of the present invention has a stable property, is non-hygroscopic and difficult to degrade, and is particularly suitable for medicine production.

(57) 摘要: 本申请涉及式(II)所示的尼达尼布二乙磺酸盐的A型晶体, 还涉及包含该晶体的晶体组合物、药物组合物, 以及它们的制备方法和用途。本申请的尼达尼布二乙磺酸盐A型晶体的X-射线粉末衍射光谱用2θ值表示在约14.64、18.79、19.31、20.11、21.20、22.45、26.71°处有衍射峰。本申请的尼达尼布二乙磺酸盐的A型晶体性质稳定, 不易降解、不吸潮, 特别适合药物生产。



WO 2016/146020 A1

尼达尼布二乙磺酸盐晶体及其制备方法和用途

相关申请的交叉引用

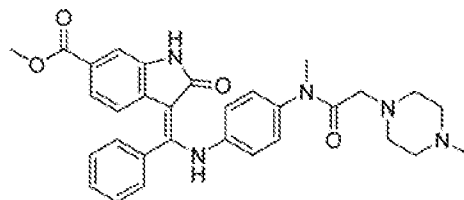
本申请要求于 2015 年 3 月 13 日向中国国家知识产权局提交的第 201510112909.0 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及医药化学领域。具体而言，本申请涉及尼达尼布二乙磺酸盐晶体、晶体组合物、药物组合物，及其制备方法和用途。

背景技术

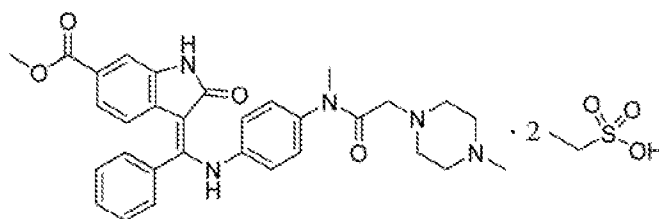
尼达尼布 (nintedanib/intedanib)，化学名称为 3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基氨基)-苯胺基)-1-苯基-亚甲基]-6-甲氧羰基-2-吲哚满酮，结构如式(I)所示：



式(I)

尼达尼布在各种激酶上有抑制作用，特别是受体酪氨酸激酶，如 VEGFR1，VEGFR2，VEGFR3，PDGFR α ，PDGFR β ，FGFR1，FGFR3，EGFR，HER2，c-Kit，IGF1R，Flt-3 及 HGFR，可用于治疗肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫成分的病理学病症或纤维变性疾病，尤其是特发性肺纤维变性。

WO2012068441 公开了式(II)的尼达尼布二乙磺酸盐的无定形态及一种结晶。

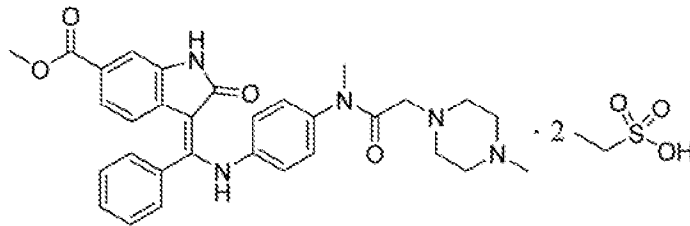


式(II)

然而，上述尼达尼布二乙磺酸盐结晶储存时不稳定，易吸潮，并且储存时杂质含量出现明显增加。从获得一种商业上可行的生产方法的角度或者从生产含有活性化合物的药用组合物的角度出发，活性成分的化学稳定性、固态稳定性和储存期限均是非常重要的因素。因此，提供一种具有所需性质的药物的合适形式对于药物生产、储存是十分重要的。

发明内容

本申请的一方面提供了式(II)所示的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，



式(II)

其特征是其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在约 14.64、18.79、19.31、20.11、21.20、22.45、26.71° 处有衍射峰。

本申请的另一方面提供了晶体组合物，其中上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体占所述晶体组合物重量的 50% 以上，较好是 80% 以上，更好是 90% 以上，最好是 95% 以上。

本申请的另一方面提供了药物组合物，其中包含治疗有效量的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，或上述晶体组合物。

本申请的另一方面提供了上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，上述晶体组合物，或上述药物组合物在制备用于预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的药物中的用途，尤其是在制备治疗非小细胞肺癌或特发性肺纤维变性的药物中的用途。

本申请的另一方面提供了预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的方法，其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，上述晶体组合物，或上述药物组合物。

本申请的另一方面提供了用于预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾

病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体, 上述晶体组合物, 或上述药物组合物。

本申请的另一方面提供了上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体或上述晶体组合物的制备方法, 其包括:

(a) 将尼达尼布和乙磺酸溶于有机溶剂中, 或者将尼达尼布二乙磺酸盐溶于有机溶剂中;

(b) 加热至 40-60°C, 加入丙酮析晶。

附图说明

图 1 为实施例 1 制得的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 为实施例 1 制得的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体差示扫描量热 (DSC) 测量图。

发明详述

定义

当用于本申请的说明书与所附的权利要求中时, 除非有相反的指定, 否则下列术语具有所指示的意义:

“哺乳动物”包括人和家畜如实验室哺乳动物与家庭宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、家兔), 及非驯养哺乳动物, 如野生哺乳动物等。

术语“药物组合物”是指本发明化合物与本领域中通常接受的用于传递生物活性化合物至哺乳动物例如人的介质的制剂。所述介质包括所有供其使用的药物可接受的载体。药物组合物有利于化合物向生物体的给药。

术语“载体”定义为有利于将化合物引入细胞或组织的化合物。例如二甲亚砜(DMSO)通常用作载体, 这是因为它易于将某些有机化合物引入生物体的细胞或组织中。

“药物可接受的载体”包括但不限于任何被国家药品管理机构批准为可接受用于人或家畜的佐剂、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶剂或乳化剂。

“治疗有效量”是指本发明化合物的量, 当其被给予哺乳动物, 优选为

4	14.64	27
5	15.54	20
6	17.27	31
7	17.61	30
8	18.12	31
9	18.79	100
10	19.31	61
11	20.11	39
12	21.20	36
13	21.88	36
14	22.45	42
15	23.13	26
16	23.95	23
17	24.57	26
18	26.71	32

在本申请的一个实施方式中，本申请的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的 X-射线粉末衍射光谱如图 1 所示。

在本申请的一个实施方式中，本申请的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的差示扫描量热 (DSC) 测量图在约 257°C 处有吸收峰。

在本申请的一个实施方式中，本申请的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的差示扫描量热 (DSC) 测量图如图 2 所示。

本申请的另一方面提供了晶体组合物，其中上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体占所述晶体组合物重量的 50% 以上，较好是 80% 以上，更好是 90% 以上，最好是 95% 以上。

本申请的另一方面提供了药物组合物，其中包含治疗有效量的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，或上述晶体组合物。所述药物组合物可以包含至少一种药学上可接受的载体。

本申请的另一方面提供了上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体, 上述晶体组合物, 或上述药物组合物在制备用于预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的药物中的用途, 尤其是在制备治疗非小细胞肺癌或特发性肺纤维变性的药物中的用途。

本申请的另一方面提供了预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的方法, 其包括向有需要的哺乳动物给予治疗有效量的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体, 上述晶体组合物, 或上述药物组合物。哺乳动物优选为人类。

本申请的另一方面提供了用于预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体, 上述晶体组合物, 或上述药物组合物。

本申请的另一方面提供了上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体或上述晶体组合物的制备方法, 其包括:

(a) 将尼达尼布和乙磺酸溶于有机溶剂中, 或者将尼达尼布二乙磺酸盐溶于有机溶剂中;

(b) 加热至 40-60°C, 加入丙酮析晶。

在某些实施方案中, 上述步骤(a)中, 有机溶剂为 C1-C6 烷基醇, 优选甲醇或乙醇, 更优选甲醇。有机溶剂的用量能溶解尼达尼布和乙磺酸或者尼达尼布二乙磺酸盐即可。在某些实施方案中, 每 1mol 尼达尼布或尼达尼布二乙磺酸盐加入 10-40ml 有机溶剂, 优选为 10-15ml 有机溶剂。

在某些实施方案中, 上述步骤(a)中, 乙磺酸与尼达尼布的摩尔比为 2-5:1, 优选为 3:1。

在某些实施方案中, 上述步骤(a)中, 尼达尼布二乙磺酸盐为无定形的尼达尼布二乙磺酸盐或其它晶型的尼达尼布二乙磺酸盐, 如根据 WO2012068441 制得的尼达尼布二乙磺酸盐晶体。

在某些实施方案中, 上述步骤(b)中, 丙酮的体积为步骤(a)中有机溶剂体积的 2 倍以上, 优选 2-8 倍。优选地, 加热至 50°C。

在某些实施方案中, 上述步骤(b)中, 在保温(40-60°C)搅拌下, 加入丙酮析晶。即, 在加入丙酮析晶的过程中, 温度保持为 40-60°C。

在某些实施方案中，上述尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体或上述晶体组合物的方法还包括：

(c) 过滤；

(d) 干燥。

本申请中，样品的 X-射线粉末衍射光谱在下述条件下测定：仪器：Bruker D2 X 射线衍射仪；测试条件：30kv 10mA；狭缝：0.6mm/3mm/0.8mm；靶型：Cu；角度范围：5-40°；步长 0.1s/0.02°。

本申请中，DSC 光谱在下述条件下测定：仪器：Mettler 1 型差热分析仪；温度范围：30-270℃；升温速率：10℃/min。

需要说明的是，在 X-射线粉末衍射光谱中，由晶体化合物得到的衍射谱图对于特定的晶型往往是特征性的，其中谱带（尤其是在低角度）的相对强度可能会因为晶体条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此，衍射峰的相对强度对所针对的晶型并非其特征性的，判断是否与已知的晶型相同时，更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。此外，对任何给定的晶型而言，峰的位置可能存在轻微误差，这在结晶学领域中也是公知的。例如，由于分析样品时温度的变化、样品移动、或仪器的标定等，峰的位置可以移动， 2θ 值的测定误差有时约为 $\pm 0.2^\circ$ 。因此，在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。在 XRD 图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 表示峰位置，两者之间具有简单的换算关系： $d = \lambda / 2\sin\theta$ ，其中 d 代表晶面距， λ 代表入射 X 射线的波长， θ 为衍射角。对于同种化合物的同种晶型，其 XRD 谱的峰位置在整体上具有相似性，相对强度误差可能较大。还应指出的是，在混合物的鉴定中，由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失，此时，无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带，甚至一条谱带也可能对给定的晶体是特征性的。

DSC 测定当晶体由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种晶型，在连续的分析中，热转变温度和熔点误差典型的在约 5℃ 之内，通常在约 3℃ 之内，当我们说一个化合物具有一给定的 DSC 峰或熔点时，这是指该 DSC 峰或熔点 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。DSC 提供了一种辨别不同晶型的辅助方法。不同的晶体形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言，其 DSC 峰或熔点可

能会在更大的范围内变动。此外，由于在物质熔化的过程中伴有分解，因此熔化温度与升温速率相关。

本申请中，尼达尼布可以参照 CN1671660A 中公开的方法制备得到。

本申请的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体在高湿 (25°C, 92.5%RH) 和加速试验 (40±2°C, 75%±5%RH) 条件下放置 10 天后水分含量基本不变，而根据 WO2012068441 制得尼达尼布二乙磺酸盐结晶在相同条件下水分含量出现了明显增加，从性状上也可明显看出其引湿成团。

下面通过实施例进一步详述本申请，但本申请并不限于下述的实施例。

实施例 1 尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的制备

将 5.4g 尼达尼布加入到 11mL 甲醇中，搅拌下，加入约 3.3g 乙磺酸，溶清后，升温至 50°C，保温搅拌下，缓慢加入 45mL 丙酮析晶，过滤即得尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体。

所得尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的 XRD 图谱见图 1，DSC 图谱见图 2。

实施例 2 尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的制备

将根据 WO2012068441 制得的尼达尼布二乙磺酸盐结晶 7.6g 加入到 15mL 甲醇中，加热溶解，50°C 保温搅拌下，缓慢加入 40mL 丙酮析晶，过滤即得尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体。

实施例 3 稳定性试验

参照中国药典 2010 年版 (二部) 的附录 XIX C 中原料药影响因素试验的方法，将实施例 1 制备得到的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体和根据 WO2012068441 制得的尼达尼布二乙磺酸盐结晶 (现有结晶) 分别进行高湿 (25°C, 92.5% RH)、光照 (10000lx±500lx) 和加速 (40°C±2°C、相对湿度 75%±5%) 试验。考察时间为 10 天，分别于第 0 天、5 天和第 10 天取样检测样品纯度，以考察其稳定性，试验结果如表 1 所示。

表 1 稳定性试验结果

考察条件及 考察时间		A 型晶体 (%)	现有结晶 (%)
初始	0 天	99.80	99.78
高湿	5 天	99.78	99.72
	10 天	99.79	99.67
光照	5 天	99.79	99.73
	10 天	99.70	99.19
加速试验	10 天	99.77	95.10

实施例 4 尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体溶出速率

采用美国药典 1087 章节固有溶出度转盘法对实施例 1 制备得到的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体和根据 WO2012068441 制得的尼达尼布二乙磺酸盐结晶(现有结晶)进行固有溶出测定,结果如表 2 所示。溶出介质:0.1mol/L 盐酸溶液 700 ml, 转速: 300rpm, 检测波长: 287nm, 介质温度: 37℃。

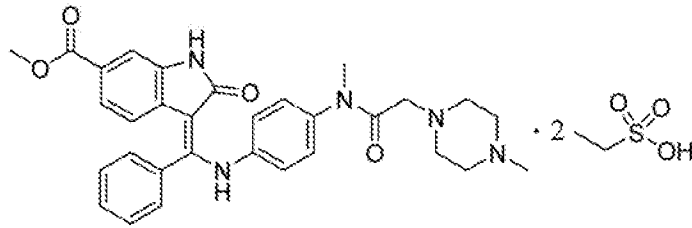
样品	最高溶出速率 ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$)	平均溶出速率 ($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{min}$)
现有结晶	14.689	13.373
A 型晶体	23.344	22.508

本申请说明书中所引用的所有专利、专利申请公开、专利申请及非专利出版物,均以其全文并入本文供参考。

自前文可以理解,虽然为了说明的目的在本文中描述了本发明的具体实施方案,但可在不偏离本发明的精神与范围下进行各种修正。因此,本发明的范围应当仅受所附的权利要求的限定。

权利要求书

1. 式(II)所示的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，



式(II)

其特征是其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在约 14.64、18.79、19.31、20.11、21.20、22.45、26.71° 处有衍射峰。

2. 权利要求 1 所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，其特征是其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在约 5.84、12.27、14.64、17.27、17.61、18.12、18.79、19.31、20.11、21.20、22.45、24.57、26.71° 处有衍射峰。

3. 权利要求 2 所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，其特征是其 X-射线粉末衍射光谱用 2θ 值表示在约 5.84、12.27、13.22、14.64、15.54、17.27、17.61、18.12、18.79、19.31、20.11、21.20、21.88、22.45、23.13、23.95、24.57、26.71° 处有衍射峰。

4. 权利要求 1-3 中任一项所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体，其特征是，其 DSC 测量图在约 257°C 处有吸收峰。

5. 晶体组合物，其中权利要求 1-4 中任一项所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体占所述晶体组合物重量的 50% 以上，较好是 80% 以上，更好是 90% 以上，最好是 95% 以上。

6. 药物组合物，其包含权利要求 1-4 中任一项所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体或权利要求 5 所述的晶体组合物。

7. 权利要求 1-4 中任一项所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体、权利要求 5 所述的晶体组合物、权利要求 6 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗选自肿瘤性疾病、免疫性疾病或涉及免疫学成份的病理学病症及纤维变性疾病的疾病或病症的药物中的用途。

8. 权利要求 1-4 中任一项所述的尼达尼布二乙磺酸盐 A 型晶体的制备方法，包括：

(a) 将尼达尼布和乙磺酸溶于有机溶剂中，或者将尼达尼布二乙磺酸盐溶于有机溶剂中；

(b) 加热至 40-60°C，加入丙酮析晶。

9. 权利要求 8 所述的制备方法，其中步骤(a)中所述有机溶剂为 C1-C6 烷基醇，优选甲醇或乙醇，更优选甲醇。

10. 权利要求 8 所述的制备方法，其中步骤(a)中每 1mol 尼达尼布或尼达尼布二乙磺酸盐加入 10-40ml 有机溶剂，优选为 10-15ml 有机溶剂。

11. 权利要求 8 所述的制备方法，其中步骤(a)中所述乙磺酸与所述尼达尼布的摩尔比为 2-5:1，优选为 3:1。

12. 权利要求 8 所述的制备方法，其中步骤(b)中所述丙酮的体积为步骤(a)中所述有机溶剂体积的 2 倍以上，优选 2-8 倍。

13. 权利要求 8 所述的制备方法，其中步骤(b)中在加入丙酮析晶的过程中，温度保持为 40-60°C。

14. 权利要求 8 所述的制备方法，其还包括：

(c) 过滤；

(d) 干燥。

1/1

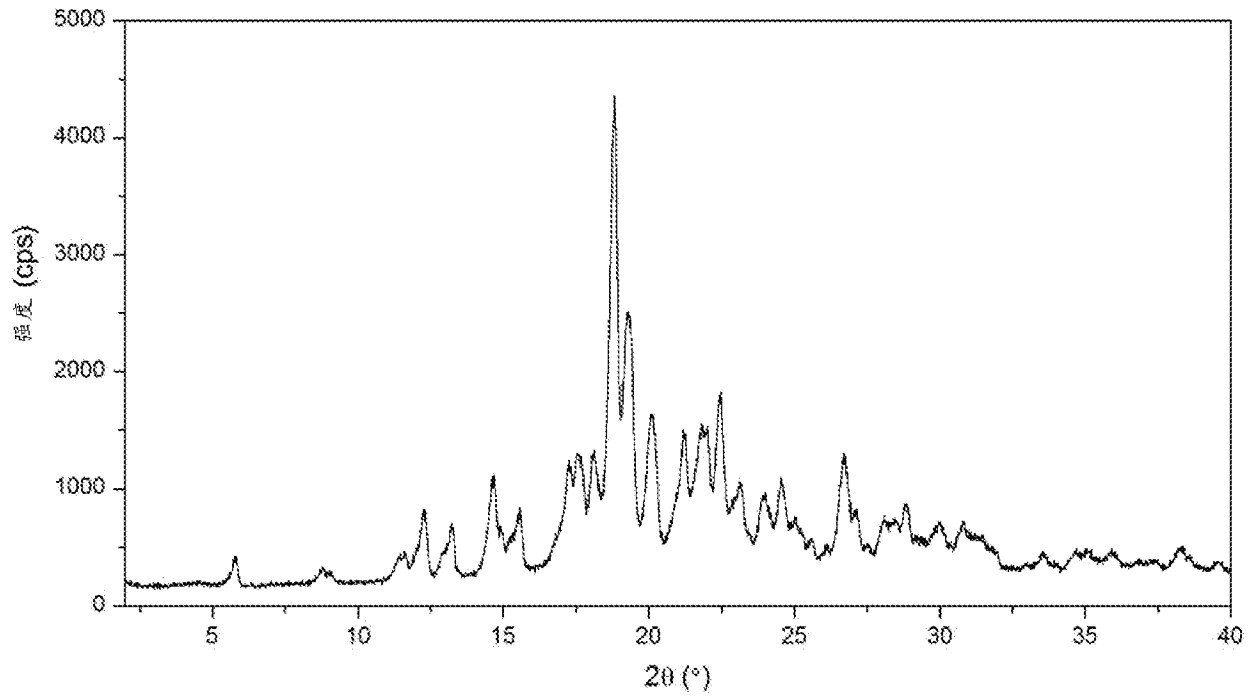


图 1

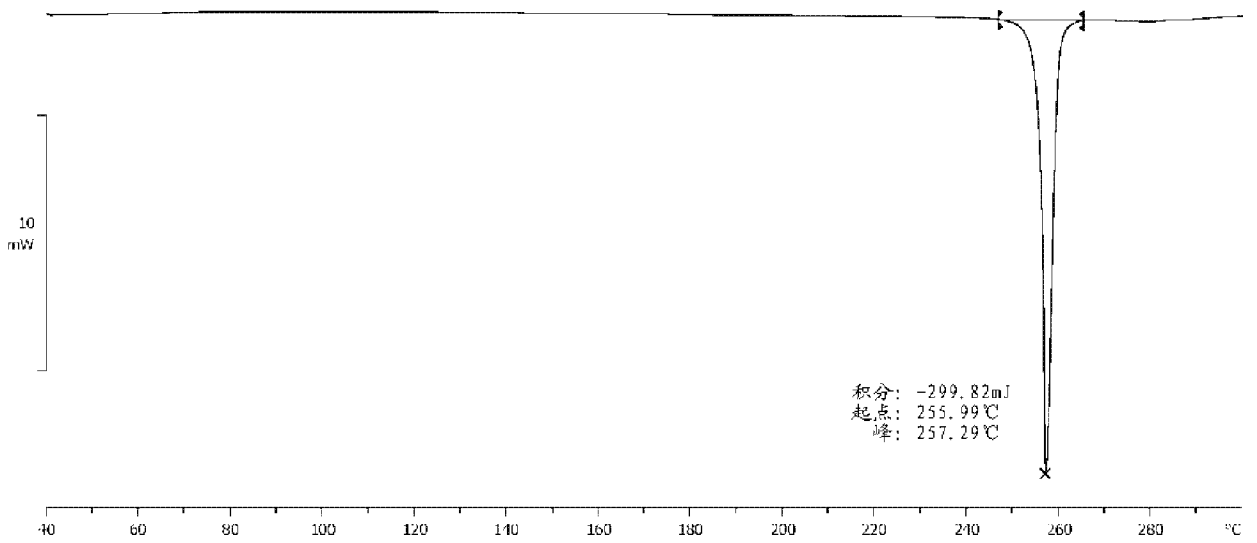


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/076110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 209/34 (2006.01) i; A61K 31/496 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i; A61P 11/00 (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)

C07D209/-; A61K35/-; A61P35/-; A61P37/-; A61P11/-

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)

VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS): nintedanib, intedanib, esylate, ethanesulfonate, ethanesulfonic acid, CAS RN: 1377321-64-6

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012068441 A2 (RATIOPHARM GMBH, GERMANY et al.), 24 May 2012 (24.05.2012) embodiment 3, and figure 20	1-14

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
10 May 2016 (10.05.2016)

Date of mailing of the international search report
15 June 2016 (15.06.2016)

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
WANG, Ying
Telephone No.: (86-10) **62086304**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/076110

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012068441 A2	24 May 2012	WO 2012068441 A3	16 August 2012

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 209/34(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 11/00(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>C07D209/-;A61K35/-;A61P35/-;A61P37/-;A61P11/-</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>VEN, CPRS, CNKI, STN(REG, CAPLUS) nintedanib, intedanib, esylate, ethanesulfonate, 尼达尼布, 尼泰达尼, 乙磺酸, CAS RN: 1377321-64-6</p>								
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%; padding: 5px;">类型*</th> <th style="width:70%; padding: 5px;">引用文件,必要时,指明相关段落</th> <th style="width:20%; padding: 5px;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO 2012068441 A2 (RATIOPHARM GMBH, GERMANY等) 2012年 5月 24日 (2012 - 05 - 24) 实施例3和附图20</td> <td style="text-align:center; padding: 5px;">1-14</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	WO 2012068441 A2 (RATIOPHARM GMBH, GERMANY等) 2012年 5月 24日 (2012 - 05 - 24) 实施例3和附图20	1-14
类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求						
A	WO 2012068441 A2 (RATIOPHARM GMBH, GERMANY等) 2012年 5月 24日 (2012 - 05 - 24) 实施例3和附图20	1-14						
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>								
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <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> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <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> </td> </tr> </table>			<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>“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 style="text-align:center;">2016年 5月 10日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p style="text-align:center;">2016年 6月 15日</p>							
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p style="text-align:center;">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>受权官员</p> <p style="text-align:center;">王颖</p> <p>电话号码 (86-10) 62086304</p>							

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/076110

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)		同族专利			公布日 (年/月/日)	
WO	2012068441	A2	2012年 5月 24日	WO	2012068441	A3	2012年 8月 16日		