

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-507151

(P2019-507151A)

(43) 公表日 平成31年3月14日 (2019.3.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-544110 (P2018-544110)	(71) 出願人	510166892
(86) (22) 出願日	平成29年2月28日 (2017.2.28)		ジエンス ヘンルイ メディシンカンパニ
(85) 翻訳文提出日	平成30年8月18日 (2018.8.18)		ー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2017/075111		J I A N G S U H E N G R U I M E D
(87) 国際公開番号	W02017/148359		I C I N E C O . , L T D .
(87) 国際公開日	平成29年9月8日 (2017.9.8)		中華人民共和国 ジエンス 2 2 2 0 0 2
(31) 優先権主張番号	201610116472.2		リエンユンガン エコノミック・アンド
(32) 優先日	平成28年3月1日 (2016.3.1)		・テクノロジカル・ディベロップメント・
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		ゾーン クンルンジャン ロード ナンバ
			ー 7
		(74) 代理人	100153394
			弁理士 謝 卓峰
		(74) 代理人	100145056
			弁理士 當別當 健司
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ピロロ縮合複素 6 員環化合物を含有する医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、ピロロ縮合複素 6 員環化合物または該化合物の薬剂的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。具体的には、本発明は、5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬剂的に許容される塩、および少なくとも 1 つの水溶性フィラーを含有する医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、迅速な溶解性と良い安定性を特徴とする。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分としての5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬理学的に許容される塩および少なくとも1つの水溶性フィラーを含有する、医薬組成物。

【請求項 2】

水溶性フィラーが糖アルコール、好ましくは乳糖、グルコース、ショ糖、マンニトール、およびソルビトールの1以上である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

水溶性フィラーが、組成物の全重量に対して、20重量%-95重量%、好ましくは30重量%-90重量%、より好ましくは40重量%-85重量%、最も好ましくは50重量%-80重量%の量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

組成物の溶出率が、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ およびパドルスピード50rpmで溶出媒体として精製水を用いて、中国薬局方2015年版の第IV巻の一般試験法0931の第2法に従って測定して、45分で80%以上である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

活性成分の粒子径がレーザー粒子径分布測定装置 (laser particle size analyzer) により測定して、 $d_{0.9}$ が100 μm 以下、好ましくは80 μm 以下、より好ましくは60 μm 以下、最も好ましくは40 μm 以下である、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

更に崩壊剤を含有し、該崩壊剤がクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスボビドンから成る群から選択される1以上であって、好ましくは崩壊剤が、組成物の全重量に対して、1-20重量%の量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

更に、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム (calcium hydrophosphate) およびアルファ化デンプンから成る群から選択される1以上、好ましくはアルファ化デンプンである少なくとも1つの他のフィラーを含有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

更に滑沢剤を含有し、該滑沢剤がタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、硬化植物油およびコロイド状二酸化ケイ素から成る群から選択される1以上であり、好ましくは滑沢剤は、組成物の全重量に対して、0.5-5重量%の量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

薬理学的に許容される塩が、塩酸塩、リンゴ酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸塩およびエタンスルホン酸塩から選択され、好ましくはリンゴ酸塩である、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

活性成分が、組成物の全重量に対して、3重量%-40重量%、好ましくは5重量%-30重量%、最も好ましくは10-20重量%の量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

以下の成分：

1) 10-20 重量%の5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬理学的に許容される塩で、その粒子径分布範囲 $d(0.9)$ が、好ましくは60 μm 以下、最も好ましくは40 μm 以下である；

2) 30-80重量%の乳糖またはマンニトール；

10

20

30

40

50

3) 任意に5-50重量%のアルファ化デンプン；

4) 1-30重量%の崩壊剤、該崩壊剤はクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスボビドンから成る群から選択される1以上である；および

5) 0.5-5重量%の滑沢剤、該滑沢剤はステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、およびタルクから成る群から選択される1以上である；

を含有する、医薬組成物。

【請求項12】

組成物が錠剤またはカプセル剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項13】

活性成分を水溶性フィラーと混合し、混合物を造粒するステップを含み、造粒方法が湿式造粒法または乾式造粒法である、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項14】

癌、好ましくは腎臓癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、および膵内分泌腫瘍を治療するための薬物の製造における請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、医薬製剤の分野に属する。具体的には、本発明は5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

分子生物学的技術および細胞の受容体と増殖制御の分子レベルからの腫瘍の病態形成の更なる理解の進展で、細胞受容体、キー遺伝子、および制御分子を標的とする治療法が“分子標的療法”と呼ばれる臨床に入り始めている。この分野には、上皮増殖因子受容体(EGFR)標的の遮断薬、ある特定の特異的細胞マーカーを標的とするモノクローナル抗体、ある特定の癌遺伝子および癌の細胞遺伝学的マーカーを標的とする薬物、抗腫瘍血管新生薬、抗腫瘍ワクチン、および遺伝子療法等が含まれる。

30

【0003】

初めて臨床に入るチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の抗腫瘍メカニズムは、次の方法：腫瘍細胞の損傷修復の阻害、G1期における細胞分裂の阻止、細胞のアポトーシスの誘導と維持、および抗血管新生等により達成される。EGFRの過剰発現は、患者における不十分な予後、早い転移、化学療法薬への耐性、ホルモンへの耐性、および短い寿命等をしばしば示す。TKIは、また、腫瘍細胞の血管新生因子を減少させて腫瘍血管内皮細胞へのEGFRのシグナル伝達を阻害することによって、EGFRと血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)の2つのシグナル伝達経路の間の“対話”を阻害している。それは、両方の伝達経路を同時に臨床的に抑制する合理的な根拠を提供している。臨床試験の結果は、多標的阻害剤は治療の面から単一標的阻害剤より優れていることを示している。シグナル伝達の遮断と組み合わせた多標的は、腫瘍療法と薬物開発にとって新しい方向である。

40

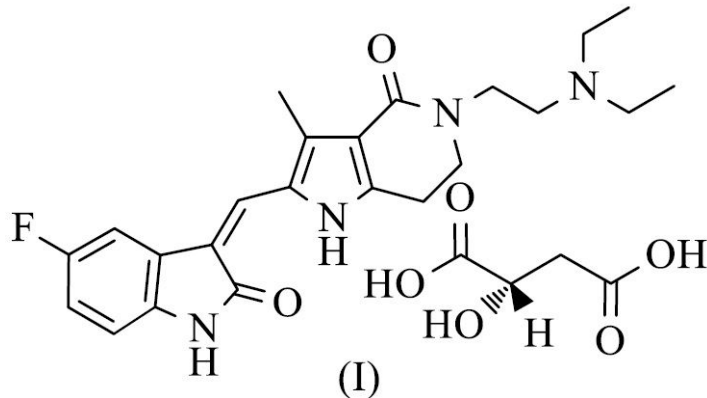
【0004】

現在まで、FDAはソラフェニブ、バンデタニブ、およびスニチニブ(Sutent、SU-11248)などの複数の多標的TKIを承認している。中でも、スニチニブは、GISTと進行性腎臓癌を治療するために2006年1月に承認された。イマチニブを除いて臨床における進行性GISTの治療薬は現在なく、そして腎臓癌に対してわずかな薬があるだけなので、スニチニブの結果は明るい材料になる。特許文献1は、下記の式(I)に示すようなスニチニブに

50

類似の化合物を開示しているが、上記腫瘍の治療により良く適用することができる。化合物の化学名は、5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンである。それは、腫瘍増殖と血管新生を阻害し、血管内皮増殖因子（VEGF）受容体のキナーゼ活性を選択的に阻害することが知られている。それは、腎臓癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、および膵内分泌腫瘍等の種々の腫瘍の治療に臨床的に使用することができる。

【化 1】



【 0 0 0 5 】

式（I）の化合物またはその薬剂的に許容される塩は水溶性が乏しく、水分の存在下では不安定であるため、式（I）の化合物またはその薬剂的に許容される塩を慣用の医薬賦形剤を用いて医薬組成物に製剤化する場合、得られた組成物は、迅速に溶解させ、そしてその品質を安定に保つことが困難である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 6 】

【特許文献 1】 W02007085188

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は、良い安定性と迅速な溶解性を有する医薬組成物を提供することである。該医薬組成物の製造方法は、シンプルで、大規模製造に適している。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

本発明の医薬組成物は、活性成分と少なくとも 1 つの水溶性フィラーを含有する。該活性成分は、5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬剂的に許容される塩である。

【 0 0 0 9 】

水溶性フィラーは、糖アルコール、好ましくは乳糖、グルコース、ショ糖、マンニトール、およびソルビトールの 1 以上である。

【 0 0 1 0 】

本発明の好ましい実施態様において、水溶性フィラーはマンニトールである。

【 0 0 1 1 】

上記水溶性フィラーは、活性成分の溶解を促進し、その安定性を保つことができる。本発明の水溶性フィラーの含量は、特に限定されない。本発明の好ましい実施態様において、水溶性フィラーは、組成物の全重量に対して、20重量%-95重量%、好ましくは30重量%-90重量%、より好ましくは40重量%-85重量%、最も好ましくは50重量%-80重量%の量で存在す

る。

【0012】

本発明の医薬組成物において、活性成分の薬理的に許容される塩は、塩酸塩、リンゴ酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸塩、およびエタンスルホン酸塩から選択され、好ましくはリンゴ酸塩である。活性成分は、組成物の全重量に対して、3重量%-40重量%、好ましくは5重量%-30重量%、最も好ましくは10重量%-20重量%の量で存在する。

【0013】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの他のフィラー、例えばデンプン、アルファ化デンプン、デキストリン、および結晶セルロース等の1以上を含有してもよい。少なくとも1つの他のフィラーは、組成物の全重量に対して、約5重量%-50重量%の量で存在する。

10

【0014】

本発明の医薬組成物は、崩壊剤を含有してもよく、崩壊剤はクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスボドンから成る群から選択される1以上である。該崩壊剤は、組成物の全重量に対して、好ましくは約1重量%-20重量%の量で存在する。

【0015】

本発明の医薬組成物は、更にカプセル充填や錠剤化を容易にする1以上の滑沢剤を含有してもよい。滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ベヘン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、硬化植物油、およびコロイド状二酸化ケイ素等から成る群から選択される。該滑沢剤は、組成物の全重量に対して、好ましくは約0.5重量%-5重量%の量で存在する。

20

【0016】

本発明は、また、以下の成分：

1) 5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキシ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オンまたはその薬剂的に許容される塩、その粒子径分布の範囲d(0.9)は、好ましくは60 μm以下、最も好ましくは40 μm以下である；

2) 30-80重量%の乳糖またはマンニトール；

3) 任意に5-50重量%のアルファ化デンプン；

30

4) 1-30重量%の崩壊剤、該崩壊剤はクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよびクロスボドンから成る群から選択される1以上である；および

5) 0.5-5重量%の滑沢剤、該滑沢剤はステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、およびタルクから成る群から選択される1以上である；

を含有する又はから成る、医薬組成物を提供する。

【0017】

本発明の医薬組成物は、技術分野で慣用の方法によって製造することができる。活性成分と水溶性フィラーを一緒に混合して造粒する。医薬組成物の顆粒は、高せん断湿式造粒法、乾式造粒法、および湿式一段階造粒法などの方法によって製造することができる。顆粒は、次いでカプセルに充填してハードカプセルを製造し、または圧縮して錠剤にする。本発明において、組成物の顆粒は、好ましくは乾式造粒により製造され、そして好ましくはハードカプセルに調製される。

40

【0018】

本発明の医薬組成物の活性成分の粒子径分布が一定の要件を満たす場合、組成物のより迅速な溶解を促進することができる。活性成分の粒子径は、レーザー粒子径分布測定装置 (laser particle size analyzer) により測定する。d(0.9)は、100 μm以下、好ましくは80 μm以下、より好ましくは60 μm以下、最も好ましくは40 μm以下である。

【0019】

50

本発明の医薬組成物において、薬物溶出率は水溶性フィラーが存在するために良い。溶出率は、 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ およびパドルスピード50rpmで溶出媒体として精製水（好ましくは900 ml）を用いて、中国薬局方2015年版の第IV巻の一般試験法0931の第2法に従って測定する。溶出率は、45分で80%以上である。

【0020】

一方、本発明の医薬組成物は、良い安定性を有している。組成物を温度 25°C および相対湿度75%で10日間置いたとき、分解生成物は0.5%以下であり、または組成物を温度 25°C および相対湿度90%で10日間置いたとき、分解生成物は1%以下である。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】精製水中の実施例1～4および比較例1および2のカプセルの溶出プロフィールを示す。

【図2】精製水中の実施例5～8および比較例3のカプセルの溶出プロフィールを示す。

【図3】精製水中の実施例9～11および比較例4のカプセルの溶出プロフィールを示す。

。

【発明を実施するための形態】

【0022】

発明の詳細な説明

本発明を以下の実施例および試験例により更に詳細に説明する。これらの実施例および試験例は説明するためだけのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1～4、比較例1～2

【0023】

5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデン-メチル)-3-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オン リンゴ酸塩（以下、化合物Aという）、アルファ化デンプン、乳糖、クロスボビドン、および二酸化ケイ素を表1に示した実施例1～4の処方比率に従ってよく混合した。乾式造粒を乾式造粒機により実施し、次いでステアリン酸マグネシウムの処方量を添加して顆粒とよく混合した。得られた全混合顆粒をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

化合物A、結晶セルロース、クロスボビドン、および二酸化ケイ素を表1に示した比較例1および2の処方比率に従ってリン酸水素カルシウム（calcium hydrophosphate）またはアルファ化デンプンとよく混合した。乾式造粒を乾式造粒機により実施し、次いでステアリン酸マグネシウムの処方量を添加して顆粒とよく混合した。得られた全混合顆粒をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

10

20

30

【表 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2
化合物 A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3	13.3
結晶セルロース	0	0	0	0	50.3	50.3
リン酸水素カルシウム	0	0	0	0	0	30.0
アルファ化デンプン	33.3	15.0	0	30.0	30.3	0
乳糖	38.1	67.3	86.7	50.3	0	0
クロスポビドン	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0
二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
計	100	100	100	100	100	100

単位：重量%

実施例 5～8、比較例 3

【0024】

化合物A、アルファ化デンプン、マンニトール、クロスポビドン、および二酸化ケイ素を表2に示した実施例5～8の処方比率に従ってよく混合した。乾式造粒を乾式造粒機により実施し、次いでステアリン酸マグネシウムの処方量を添加して顆粒とよく混合した。得られた全混合顆粒をカプセルに充填して実施例5～8のカプセル剤を調製した。

化合物A、アルファ化デンプン、リン酸水素カルシウム (calcium hydrophosphate)、クロスポビドン、および二酸化ケイ素を表2に示した比較例3の処方比率に従ってよく混合した。乾式造粒を乾式造粒機により実施し、次いでステアリン酸マグネシウムの処方量を添加して顆粒とよく混合した。得られた全混合顆粒をカプセルに充填して比較例3のカプセル剤を調製した。

【表 2】

成分	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	比較例 3
化合物 A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3
リン酸水素カルシウム	0	0	0	0	50.3
アルファ化デンプン	33.3	15.0	0	30.0	30.0
マンニトール	38.1	67.3	86.7	50.3	0
クロスポビドン	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0
二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
計	100	100	100	100	100

単位：重量%

【試験例 1】

【0025】

溶出試験

実施例 1～8 および比較例 1～3 のカプセル剤の溶出率を、溶解および放出試験（中国薬局方 2015 年版の第 IV 巻の一般試験法 0931 の第 2 法）に従って測定した。溶出試験は、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ およびパドルスピード 50rpm で溶出媒体として精製水 900 ml を用いて実施した。結果は、製剤中にマンニトールまたは乳糖を含有する実施例 1～8 のカプセル剤において、特にマンニトールを含有する実施例 5～8 のカプセル剤について、化合物 A の溶解は迅速である；一方、マンニトールまたは乳糖を含有しない比較例 1～3 のカプセル剤においては、化合物 A の溶解は遅く、不完全であることを示している。

10

溶出プロフィールを図 1 および 2 に示す。

実施例 9～11、比較例 4

【0026】

表 3 に示した異なる粒子径を持つ実施例 9～11 および比較例 4 の化合物 A をそれぞれ、表 2 に示した実施例 6 の処方比率に従ってアルファ化デンプン、マンニトール、クロスポビドン、および二酸化ケイ素とよく混合した。乾式造粒を乾式造粒機により実施し、次いでステアリン酸マグネシウムの処方量を添加して顆粒とよく混合した。得られた全混合顆粒をカプセルに充填して実施例 9～11 および比較例 4 のカプセル剤を調製した。

【表 3】

サンプル	比較例 4	実施例 9	実施例 10	実施例 11
化合物 A の粒子径分布 d0.9	128 μm	67 μm	55 μm	37 μm

20

注：表 3 に示した化合物 A の粒子径分布は、Malvern Laser Particle Size Analyzer Mastersizer 2000 により測定する。粒子の屈折率は、1.520 である。インジェクターは Scirocco 2000 (A)、分析モードは universal（微粉末）、感度は normal である。

【試験例 2】

【0027】

溶出試験

実施例 9～11 および比較例 4 のカプセル剤の溶出率を、溶解および放出試験（中国薬局方 2015 年版の第 IV 巻の一般試験法 0931 の第 2 法）に従って測定した。溶出試験は、 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ およびパドルスピード 50rpm で溶出媒体として精製水 900 ml を用いて実施した。結果は、実施例 9～11 のカプセル剤において、化合物 A の粒子径分布 d0.9（100 μm より小さな粒子径分布 d0.9 を有する）が小さくなるほど、カプセル剤の溶出速度が徐々に早くなり、これは化合物 A の粒子径分布 d0.9 が小さいほど、カプセル剤の溶出速度が早いことを示している；一方、比較例 4 の化合物 A の粒子径は、100 μm 以上であり、その溶出は遅い。

30

溶出プロフィールを図 3 に示す。

【試験例 3】

【0028】

安定性試験

実施例 4 および 6 のカプセル剤、および比較例 1 および 3 のカプセル剤を、それぞれ、温度 25°C 、および相対湿度 75%、および温度 25°C 、および相対湿度 90% で 5 日間および 10 日間、開放条件下に置き、次いで分解生成物を HPLC 法により測定した。結果は、高湿度環境において、乳糖またはマンニトールを含有する実施例 4 および 6 の分解生成物の増殖率が乳糖およびマンニトールを含有しない比較例 1 および 3 のものより著しく低く、乳糖またはマンニトールを含有するカプセル剤が高湿度環境においてより安定であることを示している。試験結果を表 4 に示す。

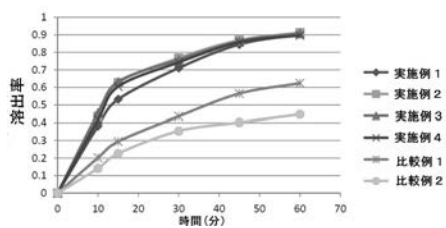
40

【表 4】

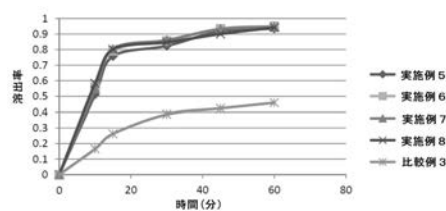
サンプル	温度 25℃および相対湿度 75%での分解生成物(%)			温度 25℃および相対湿度 90%での分解生成物(%)		
	初期状態	5 日間の放置	10 日間の放置	初期状態	5 日間の放置	10 日間の放置
実施例 4	0.16	0.20	0.39	0.16	0.64	0.91
実施例 6	0.17	0.18	0.32	0.17	0.59	0.79
比較例 1	0.19	0.38	0.61	0.19	0.92	1.63
比較例 3	0.17	0.32	0.55	0.17	0.86	1.49

10

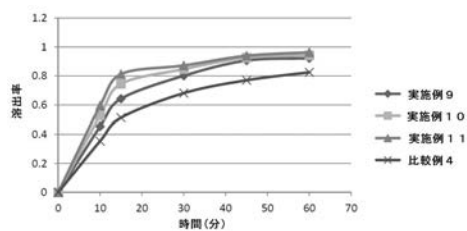
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2017/075111
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/437 (2006.01) i; A61K 47/26 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/04 (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, CNKI (CN), S SYSTEM (CN), CPA (CN), REGISTRY, CAPLUS: sorbitol, famitinib, lactose, glucose, sucrose, mannitol, RN: 945380-27-8		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101007814 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD.), 01 August 2007 (01.08.2007), abstract, and description, page 2, lines 4-7, and pages 28-29, table 1	1-10, 12-14
A	CN 101007814 A (SHANGHAI HENGRUI MEDICINE CO., LTD.), 01 August 2007 (01.08.2007), abstract, and description, page 2, lines 4-7, and pages 28-29, table 1	11
X	LIU, Bing et al., "Clinical Efficacy of Famitinib Malate for Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma-a Report of 9 Case" <i>ACADEMIC JOURNAL OF SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY</i> , vol. 36, no. 12, 31 December 2015 (31.12.2015), pages 1348-1351, particularly page 1349, left-hand column, paragraph 1, and abstract	1-10, 12-14
A	LIU, Bing et al., "Clinical Efficacy of Famitinib Malate for Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma-a Report of 9 Case" <i>ACADEMIC JOURNAL OF SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY</i> , vol. 36, no. 12, 31 December 2015 (31.12.2015), pages 1348-1351, particularly page 1349, left-hand column, paragraph 1, and abstract	11
☐ 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 "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 11 May 2017 (11.05.2017)		Date of mailing of the international search report 01 June 2017 (01.06.2017)
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 HUANG, Yijie Telephone No.: (86-10) 62411202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/075111

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101007814 A	01 August 2007	WO 2007085188 A1	02 August 2007
		CN 101007815 A	01 August 2007
		EP 1973910 A1	01 October 2008
		AU 2007209689 A1	07 August 2008
		KR 20080091258 A	09 October 2008
		CA 2636701 A1	02 August 2007
		IN 6792DELNP2008 A	24 October 2008
		JP 2009524604 A	02 July 2009
		MX 2008009557 A1	31 January 2009
		US 2010004239 A1	07 January 2010
		ZA 200806313 A	27 January 2010
		CN 101007815 B	23 June 2010
		RU 2008130458 A	10 March 2010
		RU 2410387 C2	27 January 2011
		US 8012966 B2	06 September 2011
		BR PI0707312 A2	03 May 2011
		US 2011301353 A1	08 December 2011
		MX 293943 B	16 December 2011
		US 2012058107 A1	08 March 2012
		AU 2007209689 B2	15 March 2012
		US 8362251 B2	29 January 2013
		EP 1973910 B1	26 June 2013
		JP 5256047 B2	07 August 2013
		ES 2426448 T3	23 October 2013
		HK 1115879 A1	07 March 2014
		US 8697692 B2	15 April 2014
		CA 2636701 C	05 August 2014
		KR 101452520 B1	21 October 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/075111

A. 主题的分类		
A61K 31/437(2006.01)i; A61K 47/26(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(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)		
A61K, A61P		
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))		
WPI, EPDOC, CNKI(CN), S系统(CN), 中国药学文摘库(CN), REGISTRY, CAPLUS; 法米替尼, 乳糖, 葡萄糖, 蔗糖, 甘露醇, 山梨醇, famitinib, lactose, glucose, sucrose, mannitol, RN:945380-27-8		
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
X	CN 101007814 A (上海恒瑞医药有限公司) 2007年 8月 1日 (2007-08-01) 摘要, 说明书第2页第4-7行, 第28-29页表1	1-10、12-14
A	CN 101007814 A (上海恒瑞医药有限公司) 2007年 8月 1日 (2007-08-01) 摘要, 说明书第2页第4-7行, 第28-29页表1	11
X	刘冰 等. "苹果酸法米替尼治疗转移性肾细胞癌的临床疗效观察(附9例报告)" 第二军医大学学报, 第36卷, 第12期, 2015年 12月 31日 (2015-12-31), 第1348-1351页, 特别是第1349页左栏第1段, 摘要	1-10、12-14
A	刘冰 等. "苹果酸法米替尼治疗转移性肾细胞癌的临床疗效观察(附9例报告)" 第二军医大学学报, 第36卷, 第12期, 2015年 12月 31日 (2015-12-31), 第1348-1351页, 特别是第1349页左栏第1段, 摘要	11
☐ 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		国际检索报告邮寄日期
2017年 5月 11日		2017年 6月 1日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
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		黄轶洁
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62411202

表 PCT/ISA/210 (第2页) (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/CN2017/075111

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	101007814	A	2007年 8月 1日	WO	2007085188	A1	2007年 8月 2日
				CN	101007815	A	2007年 8月 1日
				EP	1973910	A1	2008年 10月 1日
				AU	2007209689	A1	2008年 8月 7日
				KR	20080091258	A	2008年 10月 9日
				CA	2636701	A1	2007年 8月 2日
				IN	6792DELNP2008	A	2008年 10月 24日
				JP	2009524604	A	2009年 7月 2日
				MX	2008009557	A1	2009年 1月 31日
				US	2010004239	A1	2010年 1月 7日
				ZA	200806313	A	2010年 1月 27日
				CN	101007815	B	2010年 6月 23日
				RU	2008130458	A	2010年 3月 10日
				RU	2410387	C2	2011年 1月 27日
				US	8012966	B2	2011年 9月 6日
				BR	PI0707312	A2	2011年 6月 3日
				US	2011301353	A1	2011年 12月 8日
				MX	293943	B	2011年 12月 16日
				US	2012058107	A1	2012年 3月 8日
				AU	2007209689	B2	2012年 3月 15日
				US	8362251	B2	2013年 1月 29日
				EP	1973910	B1	2013年 6月 26日
				JP	5256047	B2	2013年 8月 7日
				ES	2426448	T3	2013年 10月 23日
				HK	1115879	A1	2014年 3月 7日
				US	8697692	B2	2014年 4月 15日
				CA	2636701	C	2014年 8月 5日
				KR	101452520	B1	2014年 10月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,LV,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

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(72)発明者 ルウ、ユン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72)発明者 ジャン、シンホア

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72)発明者 ワン、チェンヤン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

(72)発明者 リュウ、トンホエイ

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジェンス リエンユンガン エコノミック・アンド・テクノロジーカル・ディベロップメント・ゾーン クンルンシャン ロード No. 7

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA53 BB01 CC16 CC17 CC27 DD26 DD28 DD29

DD38 DD41 DD46 DD47 DD55 DD67 EE16 EE31 EE32 EE38

EE53 FF04 FF06 FF09 GG12 GG13

4C086 AA01 AA02 CB05 GA13 GA14 MA35 MA37 MA41 NA02 NA03

ZA66 ZA81 ZB26