

(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
2020 年 4 月 23 日 (23.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/078445 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/513 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/111838

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 18 日 (18.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811219744.7 2018 年 10 月 19 日 (19.10.2018) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖北部工业园,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 曹生田(CAO, Shengtian); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 杨雯(YANG, Wen); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 徐愉林(XU, Yulin); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 吕爱贞(LV, Aizhen); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 吴方园(WU, Fangyuan); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 郑晓敏(ZHENG, Xiaomin); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 王慧(WANG, Hui); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 李晓青(LI, Xiaoqing); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。 詹志柱(ZHAN, Zhizhu); 中国广东省东莞市长安镇上沙振

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION OR PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF FIBROTIC DISEASES

(54) 发明名称: 一种治疗纤维化疾病的药物组合或药物组合物

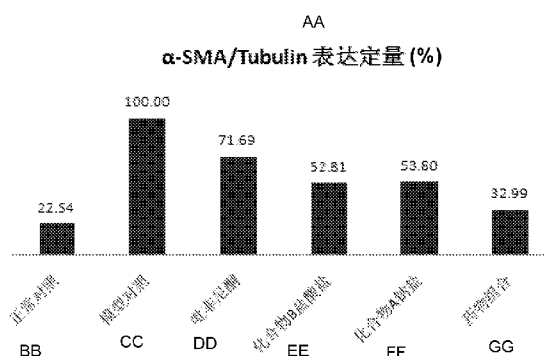


图 2

AA α -SMA/Tubulin expression quantity
BB Normal control
CC Model control
DD Pirfenidone
EE Compound B hydrochloride
FF Compound A sodium salt
GG Pharmaceutical combination

(57) Abstract: A pharmaceutical combination or a pharmaceutical composition for the treatment of fibrotic diseases, and a use for said pharmaceutical combination or pharmaceutical composition in the preparation of drugs for preventing and/or treating fibrotic diseases.

(57) 摘要: 一种治疗纤维化疾病的药物组合或药物组合物, 以及所述药物组合或药物组合物在制备用于预防和/或治疗纤维化疾病的药物中的用途。

[见续页]

安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。李静(LI, Jing); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。习宁(XI, Ning); 美国加利福尼亚州纽伯里公园南艾尔托洛107号, California 91320 (US)。王晓军(WANG, Xiaojun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路368号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种治疗纤维化疾病的药物组合或药物组合物

技术领域

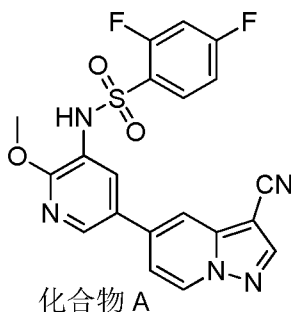
本发明属于医药领域，涉及一种治疗纤维化疾病的药物组合或药物组合物，以及所述药物组合或药物组合物在制备用于预防和/或治疗纤维化疾病的药物中的用途。

背景技术

器官组织纤维化轻者称为纤维化，重者引起组织结构破坏而发生器官硬化。组织纤维化不仅发生在肺、肝等器官，可累及人体几乎所有的器官和系统，它是由于多种原因(如炎症，免疫、毒物、缺血及血流动力学改变等)引起实质细胞损伤，然后导致实质细胞的炎症变形、坏死、并激活相应的巨噬细胞释放多种细胞因子和生长因子，这些因子激活静息状态的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)产生细胞，使之转化为肌成纤维细胞；肌成纤维细胞增殖，并分泌细胞因子，通过旁分泌方式再作用于巨噬细胞。肌成纤维细胞可合成大量胶原等 ECM 成分，同时 ECM 降解减少，从而造成器官或组织纤维化。因此器官或组织纤维化的发生和发展是细胞、细胞因子和 ECM 等相互作用、多因素参加的结果。鉴于 ECM 产生细胞在器官或组织纤维化形成中的重要作用，目前治疗器官或组织纤维化的重要靶标之一是抑制 ECM 产生细胞的增殖、活化和诱导其凋亡。

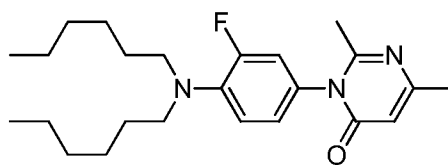
由于各器官或组织功能、形态的不同，以及各器官或组织主要组成细胞的不同，使得不同器官或组织的纤维化在其发病机理中既有共性、也有个性；以 ECM 产生细胞为例：肝脏中是肝星状细胞，肾小球中为肾小球系膜细胞，肾间质中为肾间质成纤维细胞，肺脏中为肺成纤维细胞，心脏中为心成纤维细胞，腹膜中为腹膜间皮细胞。因此，在不同器官或组织纤维化的发病机制和治疗靶点上也存在一定的差异。

专利申请 CN 103965199 和 WO 2014130375 披露了化合物 *N*-(5-(3-氰基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺（化合物 A），其可以有效的抑制蛋白激酶如磷酸肌醇 3-激酶（PI₃K）的活性，可用作预防或治疗增殖性疾病的药物。



专利申请 WO 2014012360 披露了化合物 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮(化合物 B)，其作为药物可以用于治疗和/或预防治疗组织纤维化疾病。

2



化合物 B

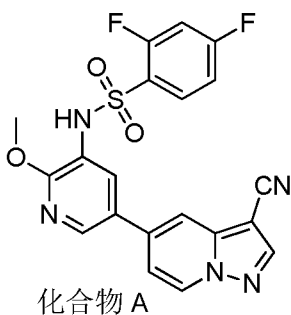
发明内容

本发明提供了一种用于预防和/或治疗纤维化疾病的药物组合或药物组合物或药盒。所述药物组合或药物组合物或药盒包含化合物 A 或其药学上可接受的盐和化合物 B 或其药学上可接受的盐。

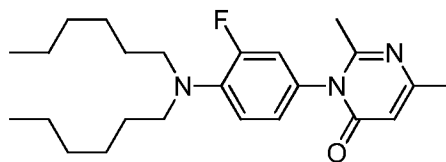
一方面，本发明提供了一种药物组合，其包含如下两部分：

第一部分：包含组分 1，其为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐；和

第二部分：包含组分 2，其为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐；



化合物 A



化合物 B

在一些实施方案中，本发明所述组分 1 和组分 2 分别给药、同时给药或单一制剂给药。

在一些实施方案中，本发明所述的组分 1 为化合物 A 的药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的组分 1 为化合物 A 的钠盐。

在一些实施方案中，本发明所述的组分 2 为化合物 B 的药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合包含组分 1 和组分 2，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

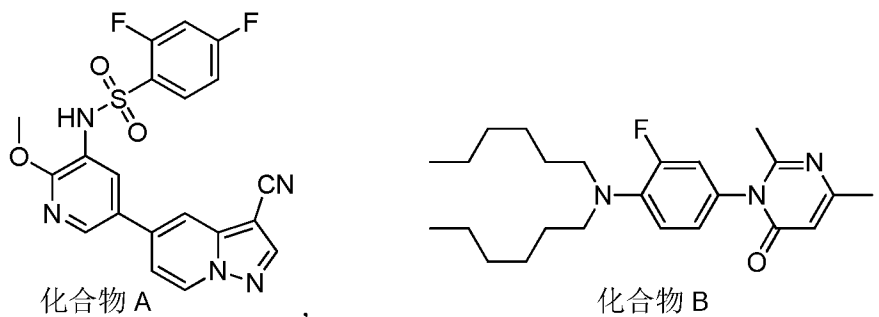
在一些实施方案中，本发明所述的药物组合中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、

1:400、1:500、1:640、1:800、1:1000 或 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所的药物组合，其中所述第一部分和第二部分各自独立任选地进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。在另一些实施方案中，本发明所的药物组合，其中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

在一些实施方案中，本发明所的药物组合，其任选地进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。在另一些实施方案中，本发明所的药物组合，其中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

另一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含第一部分和第二部分，其中所述第一部分包含组分 1，第二部分包含组分 2；其中，所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐，所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐，



在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 1 为化合物 A 的药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 2 为化合物 B 的药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物包含组分 1 和组分 2，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。

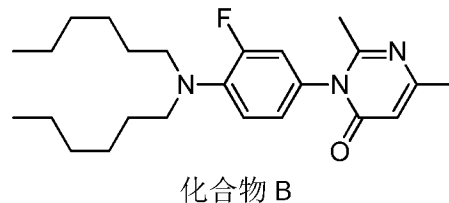
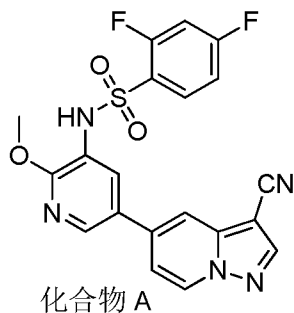
在一些实施方案中,本发明所述的药物组合中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合液中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640、1:800、1:1000 或 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，本发明所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

一方面，本发明提供了一种药盒，其包含第一部分和第二部分；其中所述第一部分包含组分 1，其为化合物 A 或其药学上可接受的盐；所述第二部分包含组分 2，其为化合物 B 或其药学上可接受的盐；



在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 1 为化合物 A 钠盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。

在一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述第一部分和第二部分各自独立地包含一种或多种药学上可接受的载体。

在另一些实施方案中，本发明所述的药盒中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，所述组分 1 和组分 2 分别以治疗有效量的规格存在。在一些实施方案中，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，所述组分 1 和组分 2 的用量分别为临床治疗有效量。

一方面，本发明还提供了所述的药物组合或所述的药物组合物或所述药盒在制备药物中的用途，其中所述药物用于预防、治疗或减轻患者纤维化疾病。

在一些实施方案中，本发明所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

在一些实施方案中，本发明所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

另一方面，本发明涉及所述的药物组合或所述的药物组合物或所述的药盒在预防、治疗或减轻患者纤维化疾病中的应用。

在一些实施方案中，本发明所述的应用，其中，所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

在一些实施方案中，本发明所述的应用，其中，所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

一方面，本发明提供了一种使用所述的药物组合或所述的药物组合物或所述的药盒预防、治疗或减轻患者纤维化疾病的方法。

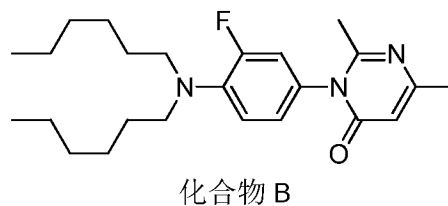
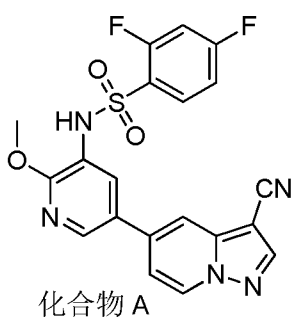
在一些实施方案中，本发明所述的方法包括使用所述药物组合或药物组合物或药盒中的有效治疗量的活性成分与患者接触。

在一些实施方案中，本发明所述的方法包括使用含有有效治疗量的药物组合或药物组合物与患者接触。

在一些实施方案中，本发明所述的方法，其中，所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

在一些实施方案中，本发明所述的方法，其中，所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

另一方面，本发明涉及一种组合物在制备用于预防或治疗纤维化疾病的药物中的用途，其中所述组合物包含第一部分和第二部分，其中所述第一部分包含组分 1，第二部分包含组分 2；其中，所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐，所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐，



在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中所述预防或治疗纤维化疾病的药物或所述组合物分别进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

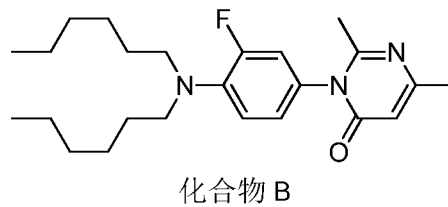
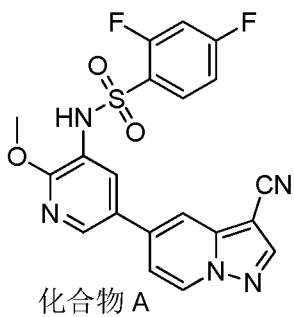
在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

一方面,本发明提供了一种药物组合或药盒在制备用于预防、治疗或减轻患者纤维化疾病药物中的用途;其中所述药物组合或药盒分别包含如下两部分:

第一部分:其包含组分 1,其中所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐;和

第二部分:其包含组分 2,其中所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐;



在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 和组分 2 可以分别给药、同时给药或单一制剂给药。

在一些所述方案中,本发明所述的用途,其中,所述第一部分和第二部分各自独立任选地包含一种或多种药学上可接受的载体。在另一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800,或者 1:0.625 至 1:640。

在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、

1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述药物或药物组合进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

术语定义

除非另外指出，本文中使用的以下术语和短语具有以下所述的含义。

术语“约”或“大约”具有其“约”或“大约”的简单且普通的含义，一般是指所示量 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 。例如，“大约 10:378”根据 $\pm 10\%$ 范围是指 (9-11): (340.2-415.8)。

术语“药学上可接受的”是指当给人施用时的生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应，例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。优选地，本文所用的术语“药学上可接受的”是指药品监管机构或国家政府批准的或中国药典或美国药典或其他一般认可的药典上列举的在动物中、特别是在人体中使用的载体等。

术语“载体”是指一种与化合物一起给药而没有限制的助流剂、稀释剂、佐剂、辅料或赋形剂等等。所述载体包括但不限于：稀释剂、缓冲剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、包囊剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、喷雾剂、透皮吸收剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂或吸附载体。E. W. Martin 的《雷明登氏药学全书》中描述了载体更多的实例。

本发明所述的“赋形剂”是指用于制备药物组合物的化合物，其通常是安全、无毒并且在生物上或其他方面不是不合需要的化合物，包括兽医使用以及人药物使用的可接受的赋形剂。

本发明中所使用的“患者”是指哺乳动物，其包括但不限于，狗、人、猴、鼠、猪和羊。优选，所述患者是人。

术语“有效量”是指向需要治疗的哺乳动物（包括但不限于，人）给药时足以有效治疗的量。治疗有效量根据待治疗的患者、患者的体重和年龄、疾病的严重程度、药物剂型、给药方式等等而有所改变，本领域普通技术人员可以很容易地确定治疗有效量。

本发明所述的“治疗”是指改善疾病或病症 (即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上 (例如稳定可察觉的症状) 或生理学上 (例如稳定身体的参数) 或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

药物组合和药物组合物

本发明所述的“药物组合”是指为了达到治疗目的而采用的两种或两种以上药物同时或分别先后给药,或者以单一剂型给药。在一些实施方案中,药物组合中的药物以最佳配比组合使治疗效果最大化或使副作用最小化;两种化合物的组合使用可揭示未预料到的协同作用和/或引发非由单一化合物诱导的效应。

本发明所述的药物组合包含组分 1 和组分 2,其中,所述组分 1 为化合物 A 或其药学上可接受的盐,所述组分 2 为化合物 B 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药物组合包含组分 1 和组分 2,其中,所述组分 1 为化合物 A 的钠盐,所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

本发明所述的药物组合中,组分 1 和组分 2 可以同时给药,也可以分别给药,还可以制备成单一制剂的方式给药。

本发明所述的药物组合物包含组分 1 和组分 2,其中,所述组分 1 为化合物 A 或其药学上可接受的盐,所述组分 2 为化合物 B 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含组分 1 和组分 2,其中,所述组分 1 为化合物 A 的钠盐,所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体;其中所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

本发明所述药物组合或药物组合物或药盒中,组分 1 和组分 2 以合理的比例联合使用 (同时给药、分别给药或制成单一制剂给药)。在一些实施方案中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600、1:0.625 至 1:800、或者 1:0.625 至 1:640。在另一些实施方案中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。在一些实施方案中,所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640、1:800、或 1:1000。本领域可以理解,本发明所述的组分 1 和组分 2 以本发明所述的配比联合使用,其中所述组分 1 和组分 2 的用量将根据实际情况调整,选择安全合理的用量联合使用,以达到有效预防或治疗疾病的目的。例如,所述组分 1 和组分 2 可以以临床施用的安全有效的剂量或剂量范围为基础,根据本发明所述的配比范围,选择合适的剂量和比例以联合使用 (同时给药、分别给药或制成单一制剂给药)。

本发明所述的组分 1 和组分 2 在组合使用 (先后单独使用、或者同时使用、或者以单一剂型使用) 时,相比分别单独使用时具有更有益的效果。例如,组分 1 和组分 2 在组合使用时,可显著抑制 HFL1 细胞的 α -SMA 蛋白表达,比分别单独使用时的作用效果更强。又如,组分 1 和组分 2 在组合使用时,对细胞增殖

抑制作用强于组分 1 和组分 2 的分别单独给药的效果。此外，组分 1 和组分 2 的组合在体内也具有明显更优异的抗纤维化作用。即，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒具有优异的抗纤维化作用。

在一些实施方案中，本发明所述药物组合物的使用方式为注射、口服、手术放置中的一种或多种医学上可接受的方式。

在一些实施方案中，本发明所述药物组合物的剂型为粉剂、注射制剂、胶囊、片剂、缓释剂或口服制剂中的一种或多种医学上可接受的剂型。上述各种剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

本发明的药物组合或药物组合物或药盒的给药剂量根据给药对象、给药途径或药物的制剂形式不同可以进行适当的变化，但以保证药物组合或药物组合物或药盒中的活性成分（如本发明所述的组分 1 和组分 2）在给药对象体内能够达到有效的血药浓度为前提。在临床施用，本发明所述的组分 1 和组分 2 分别以治疗有效量的形式施用。其中，所述治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物或化合物的盐的量。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，组分 1 的用量可以是 0.1-10 mg。在一些实施方案中，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，组分 2 的用量可以是 50-500 mg。在一些实施方案中，本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，组分 1 的用量可以是 0.1-10 mg，组分 2 的用量可以是 50-500 mg。其中，所述药物组合或药物组合物或药盒中组分 1 和组分 2 按照本发明所述的物质的量的比值联合施用；其中所述用量是指各组分的治疗有效量，即，在临床应用中有效预防或治疗疾病的活性成分（如本发明所述化合物 A 或其盐）的量。

在本发明所述的药物组合或药物组合物或药盒中，化合物 A 或其药学上可接受的盐、化合物 B 或其药学上可接受的盐可以是非晶体形式的，也可以是某一具体的晶型或多种晶型的组合。具体地，在所述的药物组合或药物组合物或药盒中，化合物 A 或其钠盐可以是非晶体形式的，也可以是某一具体的晶型或多种晶型的组合；同样的，化合物 B 或其盐酸盐也可以以非晶体形式或以某一晶型或以多种晶型的组合的形式应用于所述药物组合或药物组合物或药盒中。

药学上可接受的盐

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但不限于，无机酸盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐，如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐等，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。可药用碱加成盐包括，但不限于，无机碱盐，例如铵盐和周期表的 I 族至 XII 族的金属盐，和有机碱盐，例如与伯胺、仲胺和叔胺形成的盐。

例如，本发明所述化合物 A 的药学上可接受的盐包括但不限于无机碱盐，如钠盐、钾盐或钙盐等。本

发明所述化合物 B 的药学上可接受的盐包括但不限于无机酸盐或有机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐或对苯磺酸盐等。

化合物 A 及其钠盐

化合物 A (*N*-(5-(3-氰基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺) 可按照专利申请 WO 2014130375 中描述的方法制备得到。化合物 A 的钠盐可以按照本发明实施例 1 所描述的方法制备得到。

化合物 B 及其盐酸盐

化合物 B (3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮) 可按照专利申请 WO 2014012360 中描述的方法制备得到。化合物 B 的盐酸盐可以按照本发明实施例 2 所描述的方法制备得到。

本发明药物组合或药物组合物的用途

本发明所述的药物组合或药物组合物可以用于制备用于预防、治疗或减轻患者纤维化疾病的药物。本发明所述的纤维化疾病包括但不限于，肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

本发明所述的药物组合或药物组合物还可以用于治疗手术后粘连、良性前列腺肥大症、硬皮病、多发性硬化症、糖尿病肾病或阿尔茨海默病等。

本发明所述的肺纤维化包括但不限于特发性肺纤维化。

附图说明

图 1 显示的是本发明实施例 4 所描述的药物或药物组合作用于 TGF- β 1 刺激的人肺成纤维细胞 (HFL1 细胞) 中 α -SMA 蛋白表达的 Western Blot 结果。其中，所述药物组合是指根据实施例 4 所描述的方法配制得到的化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的药物组合，其中，化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的浓度比为 200 nM : 2 μ M。

图 2 显示的是本发明实施例 4 所描述的药物作用于 TGF- β 1 刺激的 HFL1 细胞 α -SMA 蛋白表达定量分析结果。其中，所述药物组合是指根据实施例 4 所描述的方法配制得到的化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的药物组合，其中，化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的浓度比为 200 nM : 2 μ M。

具体实施方式

以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。若未特别指明，实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段，所用的试剂可以商业购买得到。

实施例中未注明具体条件的实验方法，通常为本领域常规方法。

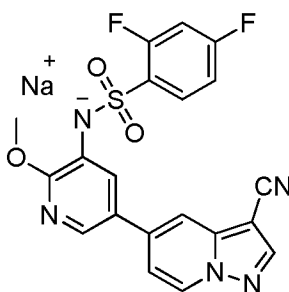
本发明所用的主要试剂和仪器：

HFL1 细胞购自美国模式培养物集存库，即 ATCC（货号 CCL-153）；F-12K 培养基、胎牛血清和胰酶均购自美国 Gibco 公司（货号分别为 21127-022、10099-141 和 25200-072）；青霉素和链霉素双抗购自美国 Hyclone 公司（货号 SV30010）；二甲基亚砜（DMSO）购自美国 Sigma 公司（货号 D2650）；Cell Counting Kit-8（CCK-8 试剂盒）购自日本 Dojindo 公司（货号 CK04-10000T）。平滑肌肌动蛋白 α -SMA 抗体购自德国 Merk Millipore 公司（货号为 CBL171）；人重组转换生长因子 TGF- β 1 购自美国 Peprotech 公司（货号为 AF-100-21C）；BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Thermo fisher 公司（货号为 23225）；800cw 山羊抗鼠抗体购自美国 LI-COR 公司（货号为 925-32210）；Tubulin 抗体、苯甲基磺酰氟（PMSF）、细胞裂解液均购自中国碧云天生物技术公司（货号分别为 AT819、ST506、P0013）；磷酸盐缓冲剂 PBS 购自中国鼎国昌盛公司（货号为 BF-0011）。

超净工作台购自苏净集团安泰公司（型号 SW-CJ-2FD）；细胞培养箱购自 Thermo Scientific 公司（型号 HERA cell 150i）；Leica 倒置显微镜购自 Olympus 公司（型号 CXX31）；酶标仪购自 BMG LABTECH 公司（型号 PHERA starFS）。双色红外激光成像仪购自基因有限公司（型号为 ODYSSEY CLx）。

实施例

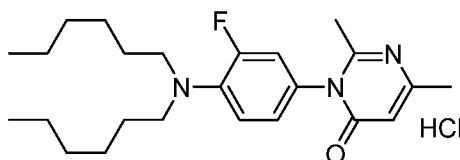
实施例 1 化合物 A 的钠盐



化合物 A 钠盐

向反应瓶中加入无水乙醇（8 mL）和 *N*-(5-(3-氰基吡唑[1,5-*a*]吡啶-5-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺（500 mg，1.13 mmol），室温搅拌，加入氢氧化钠（50 mg，1.25 mmol）的乙醇（2 mL）溶液，升温至 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌 30 分钟，降温至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ ，抽滤，固体 60°C 真空干燥 24 小时，得到浅黄色固体（446 mg，84.97%）。

实施例 2 化合物 B 的盐酸盐



化合物 B 盐酸盐

将 3-(4-(二己氨基)-3-氟苯基)-2,6-二甲基嘧啶-4(3*H*)-酮（5.00 g，12.3 mmol）溶解于异丙醇（25 mL）

中, 室温搅拌下, 滴加入盐酸 (1.50 g, 13.0 mmol), 室温搅拌 4 小时后, 加热至回流过夜, 冷却至室温搅拌 3 小时后, 抽滤, 滤饼置于真空烘箱 60℃干燥, 得类白色固体 (5.02 g, 93.3%)。

实施例 3 本发明的药物组合/药物组合物对细胞增殖的抑制实验

抑制实验一

1. 工作液的配制

1) 化合物 A 钠盐工作液的配制

用 DMSO 溶解化合物 A 的钠盐, 配制成浓度为 10 mM 的母液, 再用 DMSO 将母液稀释至 0.4 mM 的溶液, 然后用 DMSO 2 倍稀释成 7 个浓度梯度的溶液 (0.4 mM、0.2 mM、0.1 mM、0.05 mM、0.025 mM、0.0125 mM、0.00625 mM)。最后, 7 浓度梯度的溶液用培养基 200 倍稀释成一定浓度的工作液 (2 μ M、1 μ M、0.5 μ M、0.25 μ M、0.125 μ M、0.0625 μ M、0.03125 μ M; DMSO 含量为 0.5%)。

2) 化合物 B 盐酸盐工作液的配制

用 DMSO 溶解化合物 B 的盐酸盐, 配制成化合物浓度为 20 mM 的母液, 再用 DMSO 稀释将母液至 8 mM 的溶液, 然后用 DMSO 2 倍稀释成 7 个浓度梯度的溶液 (8 mM、4 mM、2 mM、1 mM、0.5 mM、0.25 mM、0.125 mM)。最后, 7 浓度梯度的溶液用培养基 200 倍稀释成一定浓度的工作液 (40 μ M、20 μ M、10 μ M、5 μ M、2.5 μ M、1.25 μ M、0.625 μ M; DMSO 含量为 0.5%)。

3) 药物组合工作液的配制

按照下表 1 所示的配比, 取相同体积的、不同浓度的化合物 A 钠盐的工作液和化合物 B 盐酸盐的工作液进行混合, 得到不同浓度的药物组合工作液。其中, 所述药物组合中, 化合物 A 钠盐与化合物 B 盐酸盐的物质的量的比值范围为 1:0.625 至 1:640。例如, 如表 1 所示, 药物组合工作液中, 浓度为 0.125 μ M 的化合物 A 钠盐联合浓度为 20 μ M 的化合物 B 盐酸盐使用, 其物质的量比值为 1:160。

表 1 药物组合工作液的配制一

化合物 B 盐酸盐 化合物 A 钠盐	20 μ M	10 μ M	5 μ M	2.5 μ M	1.25 μ M	0.625 μ M
1 μ M	20+1	10+1	5+1	2.5+1	1.25+1	0.625+1
0.5 μ M	20+0.5	10+0.5	5+0.5	2.5+0.5	1.25+0.5	0.625+0.5
0.25 μ M	20+0.25	10+0.25	5+0.25	2.5+0.25	1.25+0.25	0.625+0.25
0.125 μ M	20+0.125	10+0.125	5+0.125	2.5+0.125	1.25+0.125	0.625+0.125
0.0625 μ M	20+0.0625	10+0.0625	5+0.0625	2.5+0.0625	1.25+0.0625	0.625+0.0625
0.03125 μ M	20+0.03125	10+0.03125	5+0.03125	2.5+0.03125	1.25+0.03125	0.625+0.03125

注: 药物组合的浓度均为 μ M, 例如, 20+1 表示 20 μ M 化合物 B 盐酸盐和 1 μ M 化合物 A 盐酸盐联合施用。

2. 细胞增殖实验

1) HFL1 细胞培养: 人胚肺成纤维细胞株, 用含 10 %胎牛血清和 1%双抗的 F-12K 培养基(完全培养基)进行培养, 置于 37 °C, 5% CO₂ 及饱和湿度培养箱中贴壁生长, 隔 2 天换完全培养基一次, 作为实验的细胞来源。

2) 细胞接种: 收集对数生长期细胞, 待细胞生长融合 85%~95 %时, 弃旧培养液, 磷酸盐缓冲液反复冲洗 2 次, 加入胰酶消化液消化, 在倒置显微镜下观察, 细胞缩回变圆, 加入完全培养基终止消化, 反复轻轻吹打, 然后将其转移至 15 mL 无菌离心管中, 800 r/min 离心 5 分钟, 弃上清液, 再用完全培养基收集细胞, 细胞计数, 调整细胞浓度至 5×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板(每板需 50 孔), 每孔加 5000 个/100 μ L 细胞悬液, 接种 3 个 96 孔板, 在 37 °C, 5 % CO₂ 条件下孵育过夜。

3) 细胞饥饿处理: 次日吸弃上清液, 加入无血清的 F-12K 培养基, 置于 37 °C, 5 % CO₂ 培养箱中孵育 2 小时。

4) 细胞给药: 依次加入 100 μ L 不同浓度(不同组别)的工作液, 每个浓度 3 个复孔。置于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 48 小时; 同时设立不加药物或药物组合的空白孔和对照孔, 分别为含 0.5% DMSO、无细胞的完全培养基和含 0.5% DMSO、有细胞的完全培养基。

各实验组别及其涉及的药物或药物组合以及它们相应的浓度如下表 2 所示, 其中, 表 2 中对不同的实验组别进行了标号, 如 G0-0、G0-1、G1-0、G1-1 等。

表 2 实验组别一

化合物 B 盐酸盐 化合物 A 钠盐	0 μ M	20 μ M	10 μ M	5 μ M	2.5 μ M	1.25 μ M	0.625 μ M
0 μ M	G0-0	G0-1	G0-2	G0-3	G0-4	G0-5	G0-6
1 μ M	G1-0	G1-1	G1-2	G1-3	G1-4	G1-5	G1-6
0.5 μ M	G2-0	G2-1	G2-2	G2-3	G2-4	G2-5	G2-6
0.25 μ M	G3-0	G3-1	G3-2	G3-3	G3-4	G3-5	G3-6
0.125 μ M	G4-0	G4-1	G4-2	G4-3	G4-4	G4-5	G4-6
0.0625 μ M	G5-0	G5-1	G5-2	G5-3	G5-4	G5-5	G5-6
0.03125 μ M	G6-0	G6-1	G6-2	G6-3	G6-4	G6-5	G6-6

5) CCK-8 测定: 给药 48 小时后, 每孔加入 100 μ L 含 10% CCK-8 的完全培养基, 培养箱中孵育约 1~2 小时后, 酶标仪 450 nm 处检测各孔的吸光度(Absorbance, A)值。

3. 数据处理

根据所测 A 值计算细胞增殖抑制率 (inhibition ratio, IR), 公式如下:

$$IR \% = [A_C - A_D] / [A_C - A_B] \times 100\%$$

A_B: 空白组, 含 0.5% DMSO、CCK-8 和无细胞的培养基的孔的吸光度;

A_D: 药物组, 含 0.5% DMSO、CCK-8、药物 (化合物 A 钠盐、化合物 B 盐酸盐或两者的组合) 和有细胞的培养基的孔的吸光度;

A_C: 对照组, 含 0.5% DMSO、CCK-8 和有细胞的培养基的孔的吸光度;

采用 Graph Pad Prism5 软件分析数据及作图, 计算各化合物在 48 小时的 IC₅₀ 值。

4. 实验结果

不同浓度的化合物 A 钠盐、化合物 B 盐酸盐及它们的任意组合对细胞增殖的抑制实验结果如下表 3 所示。实验结果显示化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的组合对细胞增殖抑制作用强于相应浓度的化合物 A 钠盐或化合物 B 盐酸盐单独给药的效果。

表 3 本发明的药物组合对细胞增殖的抑制作用一

组别	G0-1	G0-2	G0-3
增殖抑制率 IR%	41.41	30.89	20.22
组别	G1-0	G2-0	G3-0
增殖抑制率 IR%	62.86	49.97	40.41
组别	G4-0	G5-0	G 6-0
增殖抑制率 IR%	30.20	25.15	20.33
组别	G 1-1	G 1-2	G 1-3
增殖抑制率 IR%	66.98	65.23	65.78
组别	G2-1	G2-2	G2-3
增殖抑制率 IR%	64.23	63.94	60.22
组别	G3-1	G3-2	G3-3
增殖抑制率 IR%	58.00	59.28	55.46
组别	G4-1	G4-2	G4-3
增殖抑制率 IR%	57.25	56.16	45.69
组别	G5-1	G5-2	G5-3
增殖抑制率 IR%	55.09	53.52	41.37
组别	G6-1	G6-2	G6-3
增殖抑制率 IR%	55.11	53.84	39.32
组别	G2-4	G2-5	G3-5
增殖抑制率 IR%	59.28	53.47	50.21

抑制实验二

1. 工作液的配制

1) 化合物 A 钠盐工作液的配制

用 DMSO 溶解化合物 A 的钠盐, 配制成化合物浓度为 6.4 mM 的母液, 再用 DMSO 稀释至 0.16 mM,

然后用 DMSO 2 倍稀释成 7 个浓度梯度的溶液；最后，第 2~7 浓度梯度用培养基 200 倍稀释成一定浓度的工作液（0.4 μM、0.2 μM、0.10 μM、0.05 μM、0.025 μM、0.0125 μM；DMSO 含量为 0.5%）。

2) 化合物 B 盐酸盐工作液的配制

用 DMSO 溶解化合物 B 的盐酸盐，配制成化合物浓度为 8 mM 的母液，再用 DMSO 2 倍稀释成 7 个浓度梯度的溶液；然后，第 2~7 浓度梯度用培养基 200 倍稀释成一定浓度的工作液（20 μM、10 μM、5 μM、2.5 μM、1.25 μM、0.625 μM；DMSO 含量为 0.5%）。

3) 药物组合工作液的配制

取相同体积的、不同浓度的化合物 A 钠盐的工作液和化合物 B 盐酸盐的工作液进行正交混合，先后加入培养基 400 倍稀释成一定浓度的药物组合工作液（DMSO 含量为 0.5%）；其中，所述药物组合工作液中各组分的浓度配比如下表 4 所示。

表 4 药物组合工作液的配制二

化合物 B 盐酸盐 化合物 A 钠盐	20 μM	10 μM	5 μM	2.5 μM	1.25 μM	0.625 μM
0.4 μM	20+0.4	10+0.4	5+0.4	2.5+0.4	1.25+0.4	0.625+0.4
0.2 μM	20+0.2	10+0.2	5+0.2	2.5+0.2	1.25+0.2	0.625+0.2
0.1 μM	20+0.1	10+0.1	5+0.1	2.5+0.1	1.25+0.1	0.625+0.1
0.05 μM	20+0.05	10+0.05	5+0.05	2.5+0.05	1.25+0.05	0.625+0.05
0.025 μM	20+0.025	10+0.025	5+0.025	2.5+0.025	1.25+0.025	0.625+0.025
0.0125 μM	20+0.0125	10+0.0125	5+0.0125	2.5+0.0125	1.25+0.0125	0.625+0.0125

注：药物组合的浓度均为 μM，例如，20+0.4 表示 20 μM 化合物 B 盐酸盐和 0.4 μM 化合物 A 盐酸盐联合施用。

2. 细胞增殖实验

按照抑制实验一的方法，针对上述不同浓度的药物工作液或药物组合工作液进行细胞增殖实验。各实验组别及其涉及的药物或药物组合以及它们相应的浓度如下表 5 所示，其中，表 5 中对不同的实验组别进行了标号，如 S0-0、S0-1、S1-0、S1-1 等。

表 5 实验组别二

化合物 B 盐酸盐 化合物 A 钠盐	0 μM	20 μM	10 μM	5 μM	2.5 μM	1.25 μM	0.625 μM
0 μM	S0-0	S0-1	S0-2	S0-3	S0-4	S0-5	S0-6
0.4 μM	S1-0	S1-1	S1-2	S1-3	S1-4	S1-5	S1-6
0.2 μM	S2-0	S2-1	S2-2	S2-3	S2-4	S2-5	S2-6
0.1 μM	S3-0	S3-1	S3-2	S3-3	S3-4	S3-5	S3-6

0.05 μM	S4-0	S4-1	S4-2	S4-3	S4-4	S4-5	S4-6
0.025 μM	S5-0	S5-1	S5-2	S5-3	S5-4	S5-5	S5-6
0.0125 μM	S6-0	S6-1	S6-2	S6-3	S6-4	S6-5	S6-6

3. 数据处理

按照抑制实验一描述的方法处理数据。

4. 实验结果

针对表 4 中不同浓度配比的药物组合的细胞增殖的抑制实验结果如下表 6 所示。同样，实验结果显示化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的组合对细胞增殖抑制作用强于相应浓度的化合物 A 钠盐或化合物 B 盐酸盐单独给药的效果。

表 6 本发明的药物组合对细胞增殖的抑制作用二

组别	S0-1	S0-2	S0-3
增殖抑制率 IR%	41.13	22.17	-0.88
组别	S1-0	S2-0	S3-0
增殖抑制率 IR%	65.03	47.89	33.70
组别	S4-0	S5-0	S6-0
增殖抑制率 IR%	22.77	18.03	19.74
组别	S1-1	S1-2	S1-3
增殖抑制率 IR%	75.33	73.48	71.39
组别	S2-1	S2-2	S2-3
增殖抑制率 IR%	59.05	50.64	60.57
组别	S3-1	S3-2	S3-3
增殖抑制率 IR%	48.21	42.01	46.41
组别	S4-1	S4-2	S4-3
增殖抑制率 IR%	48.33	35.35	34.29
组别	S5-1	S5-2	S5-3
增殖抑制率 IR%	46.02	36.21	31.98
组别	S6-1	S6-2	S6-3
增殖抑制率 IR%	45.76	36.79	26.83

实施例 4 蛋白质免疫印迹（Western Bolt）实验

1. 工作液配制

1) 药物工作液的配制

取 50 μg/mL 的 TGF-β1（Peprotech，AF-100-21C-500），用无血清的 F-12K 培养基稀释至 10 ng/mL，

即为含 10 ng/mL TGF- β 1 的 F12K 培养基溶液。

分别适量称取吡非尼酮 (Pirfenidone, PFD)、化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐, 用 DMSO 配成药物母液: 吡非尼酮 (600 mM)、化合物 A 钠盐 (0.02 mM)、化合物 B 盐酸盐 (0.4 mM)。取 25 μ L 上述药物母液加入到 4975 μ L 含 10 ng/mL TGF- β 1 的 F-12K 培养基溶液中 200 倍稀释成如下浓度的药物工作液: 吡非尼酮 (3 mM)、化合物 A 钠盐 (200 nM)、化合物 B 盐酸盐 (2 μ M), 其中 DMSO 含量为 0.5%。

正常对照组工作液采用 4975 μ L 不含 TGF- β 1 的 F12K 培养基溶液加 25 μ L DMSO 配制而成, 其中 DMSO 含量为 0.5%。

模型对照组工作液采用 4975 μ L 含 10 ng/mL TGF- β 1 的 F12K 培养基溶液加 25 μ L DMSO 配制而成, 其中 DMSO 含量为 0.5%。

2) 药物组合工作液的配制

取化合物 A 钠盐母液和化合物 B 盐酸盐母液按照上述方法配制成药物组合工作液, 其中化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐的终浓度分别为 200 nM 和 2 μ M (摩尔比为 1:10, 质量比为 1:9.45)。

2. 实验方法

1) 铺板: 取指数生长期的 HFL1 细胞, 待细胞生长融合 85%~95%时, 弃旧培养液, 磷酸盐缓冲液反复冲洗 2 次, 加入胰酶消化液消化, 在倒置显微镜下观察, 细胞缩回变圆, 加入完全培养基终止消化, 反复轻轻吹打, 然后将其转移至 15 mL 无菌离心管中, 800 r/min 离心 5 分钟, 弃上清液, 再用完全培养基收集细胞, 细胞计数, 调整细胞密度至 2.5×10^5 个/mL, 接种于 6 孔板中, 2 mL/孔, 5×10^5 个细胞/孔, 分为正常对照组、模型对照组、吡非尼酮组、化合物 A 钠盐组、化合物 B 盐酸盐组以及药物组合组, 各组各三个复孔。在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下孵育过夜。

2) 细胞饥饿处理: 铺板次日, 待细胞贴壁生长良好, 吸弃上清液, 各孔分别加入 2mL 无血清的 F-12K 培养液, 置于 37 $^{\circ}$ C, 5 % CO₂ 培养箱中孵育 2 小时。

3) 细胞加药: 吸弃细胞上清液, 依次加入各药物工作液 (含 10 ng/mL TGF- β 1), 2 mL/孔。置于 37 $^{\circ}$ C、5 % CO₂ 培养箱中孵育 48 小时; 组别分别为: 正常对照组 (含 0.5%DMSO 的 F12K 培养基)、模型对照组、吡非尼酮组、化合物 A 钠盐组、化合物 B 盐酸盐组和药物组合组; 其中, 模型对照组和各含药物或药物组合组均含 0.5% DMSO 和 10 ng/mL TGF- β 1。

4) 收集各组蛋白并测定蛋白浓度, 进行 Western Blot 检测, 采用双色红外激光成像仪 (Gene Company Limited, Odyssey CLx) 显影。

3. 实验结果

药物处理 TGF- β 1 刺激后的 HFL-1 细胞 α -SMA 蛋白表达情况及定量分析结果如图 1 和图 2 所示。实验结果显示, 采用 TGF- β 1 刺激 HFL1 细胞, α -SMA 表达明显升高。阳性化合物吡非尼酮可显著抑制 α -SMA 表达, 可降低到 71.69%。化合物 B 盐酸盐和化合物 A 钠盐均可降低由 TGF- β 1 刺激引起的 α -SMA 高表达,

分别可降低至 52.81%和 53.80%；即，在上述实验浓度下，化合物 B 盐酸盐和化合物 A 钠盐的药效相当，且均优于浓度更高的吡非尼酮。而化合物 A 钠盐和化合物 B 盐酸盐联合使用比单独使用的药效更强，其药物组合可将由 TGF- β 1 刺激引起的 α -SMA 高表达降低至 32.99%。

以上所述内容仅为本发明构思下的基本说明，而依据本发明的技术方案所作的任何等效变换，均应属于本发明的保护范围。

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“一些实施方案”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

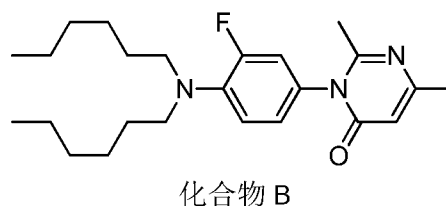
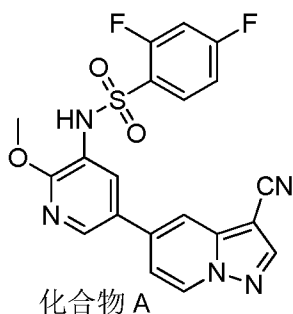
尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合，其包含如下两部分：

第一部分：包含组分 1，其为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐；和

第二部分：包含组分 2，其为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐；



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。

3. 根据权利要求 1-2 任意项所述的药物组合，其中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的药物组合，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。

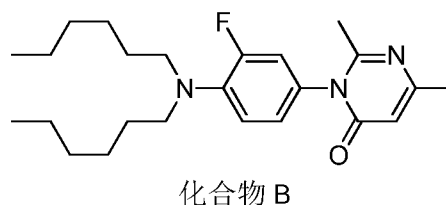
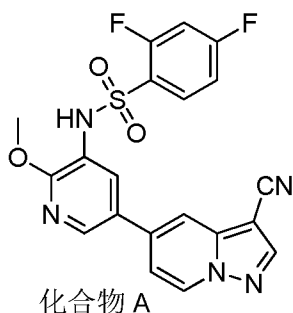
5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的药物组合，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。

6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物组合，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

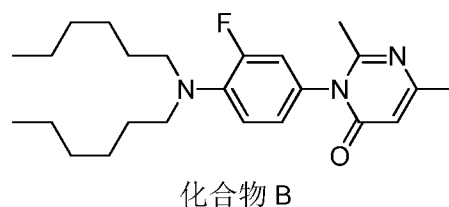
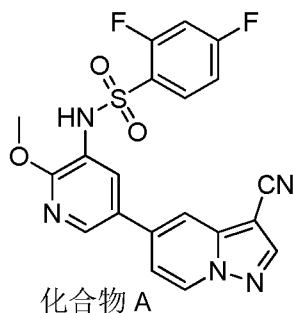
7. 根据权利要求 1-6 任意一项所述的药物组合，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的药物组合，其中，所述组分 1 和组分 2 分别给药、同时给药或单一制剂给药。

9. 一种药物组合物，其包含第一部分和第二部分，其中所述第一部分包含组分 1，第二部分包含组分 2；其中，所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐，所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐，



10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中, 所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。
11. 根据权利要求 9-10 任意一项所述的药物组合物, 其中, 所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。
12. 根据权利要求 9-11 任意一项所述的药物组合物, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。
13. 根据权利要求 9-12 任意一项所述的药物组合物, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800, 或者 1:0.625 至 1:640。
14. 根据权利要求 9-13 任意一项所述的药物组合物, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。
15. 根据权利要求 9-14 任意一项所述的药物组合物, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。
16. 根据权利要求 9-15 任意一项所述的药物组合物, 其进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。
17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中, 所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。
18. 一种药盒, 其包含第一部分和第二部分; 其中所述第一部分包含组分 1, 其为化合物 A 或其药学上可接受的盐; 所述第二部分包含组分 2, 其为化合物 B 或其药学上可接受的盐;



19. 根据权利要求 18 所述的药盒, 其中, 所述组分 1 为化合物 A 钠盐。
20. 根据权利要求 18-19 任意一项所述的药盒, 其中, 所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。
21. 根据权利要求 18-20 任意一项所述的药盒, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。
22. 根据权利要求 18-21 任意一项所述的药盒, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800, 或者 1:0.625 至 1:640。
23. 根据权利要求 18-22 任意一项所述的药盒, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。

24. 根据权利要求 18-23 任意一项所述的药盒, 其中, 所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。

25. 根据权利要求 18-24 任意一项所述的药盒, 其中所述第一部分和第二部分各自独立地包含一种或多种药学上可接受的载体。

26. 根据权利要求 25 所述的药盒, 其中, 所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。

27. 权利要求 1-8 任意一项所述的药物组合或权利要求 9-17 任意一项所述的药物组合物或权利要求 18-26 任意一项所述的药盒在制备药物中的用途, 其中所述药物用于预防、治疗或减轻纤维化疾病。

28. 根据权利要求 27 所述的用途, 其中, 所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

29. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中, 所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

30. 权利要求 1-8 任意一项所述的药物组合或权利要求 9-17 任意一项所述的药物组合物或权利要求 18-26 任意一项所述的药盒在预防、治疗或减轻纤维化疾病中的应用。

31. 根据权利要求 30 所述的应用, 其中, 所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

32. 根据权利要求 31 所述的应用, 其中, 所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

33. 一种使用权利要求 1-8 任意一项所述的药物组合或权利要求 9-17 任意一项所述的药物组合物或权利要求 18-26 任意一项所述的药盒预防、治疗或减轻纤维化疾病的方法。

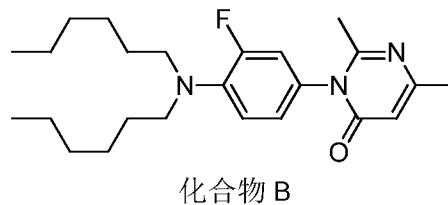
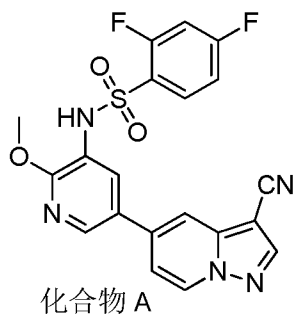
34. 根据权利要求 33 所述的方法, 其中, 所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。

35. 根据权利要求 34 所述的方法, 其中, 所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

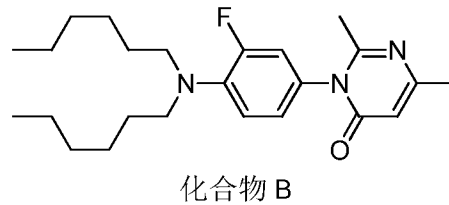
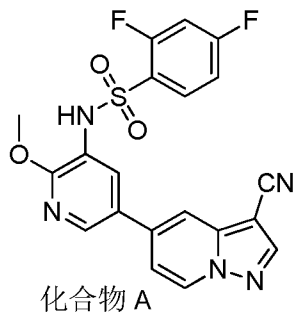
36. 一种药物组合在制备用于预防、治疗或减轻纤维化疾病药物中的用途; 其中所述药物组合包含如下两部分:

第一部分: 其包含组分 1, 其中, 所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐; 和

第二部分: 其包含组分 2, 其中, 所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐;



37. 根据权利要求 36 所述的用途，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。
38. 根据权利要求 36 或 37 所述的用途，其中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。
39. 根据权利要求 36-38 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。
40. 根据权利要求 36-39 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。
41. 根据权利要求 36-40 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。
42. 根据权利要求 36-41 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。
43. 根据权利要求 36-42 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 可以分别给药、同时给药或单一制剂给药。
44. 根据权利要求 36-43 任意一项所述的用途，其中，所述药物进一步包含一种或多种药学上可接受的载体。
45. 根据权利要求 44 所述的用途，其中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。
46. 根据权利要求 36-45 任意一项所述的用途，其中，所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。
47. 根据权利要求 46 所述的用途，其中，所述肺纤维化为特发性肺纤维化。
48. 一种组合物在制备用于预防、治疗或减轻纤维化疾病药物中的用途；其中所述组合物包含第一部分和第二部分，其中所述第一部分包含组分 1，第二部分包含组分 2；其中，所述组分 1 为如下所示的化合物 A 或其药学上可接受的盐，所述组分 2 为如下所示的化合物 B 或其药学上可接受的盐，



49. 根据权利要求 48 所述的用途，其中，所述组分 1 为化合物 A 的钠盐。
50. 根据权利要求 48 或 49 所述的用途，其中，所述组分 2 为化合物 B 的盐酸盐。
51. 根据权利要求 48-50 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:1600。
52. 根据权利要求 48-51 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625 至 1:800，或者 1:0.625 至 1:640。
53. 根据权利要求 48-52 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:5 至 1:800、1:5 至 1:320、1:20 至 1:320、1:20 至 1:160、1:80 至 1:160、1:80 至 1:800、1:160 至 1:800、或 1:200 至 1:800。
54. 根据权利要求 48-53 任意一项所述的用途，其中，所述组分 1 和组分 2 的物质的量比值是 1:0.625、1:1.25、1:2.5、1:5、1:10、1:12.5、1:20、1:40、1:50、1:80、1:100、1:150、1:160、1:200、1:250、1:300、1:320、1:400、1:500、1:640 或 1:800。
55. 根据权利要求 48-54 任意一项所述的用途，其中，所述组合物包含一种或多种药学上可接受的载体。
56. 根据权利要求 48-55 所述的用途，其中，所述的载体为赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物或它们的组合。
57. 根据权利要求 48-56 任意一项所述的用途，其中，所述纤维化疾病为肾间质纤维化、肾小球硬化、肝纤维化、肺纤维化、腹膜纤维化、心肌纤维化、皮肤纤维化、骨骼肌纤维化、硬皮病、多发性硬化症、胰腺纤维化、肝硬化、肌肉瘤、神经纤维瘤、肺间质纤维化或血管纤维化疾病。
58. 根据权利要求 48-57 任意一项所述的用途，其中，所述肺纤维化为特发性肺纤维化。

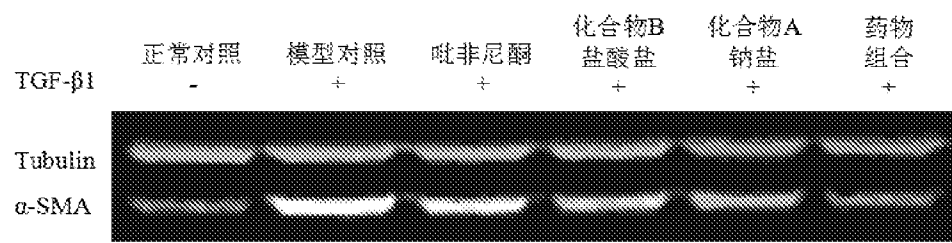


图 1

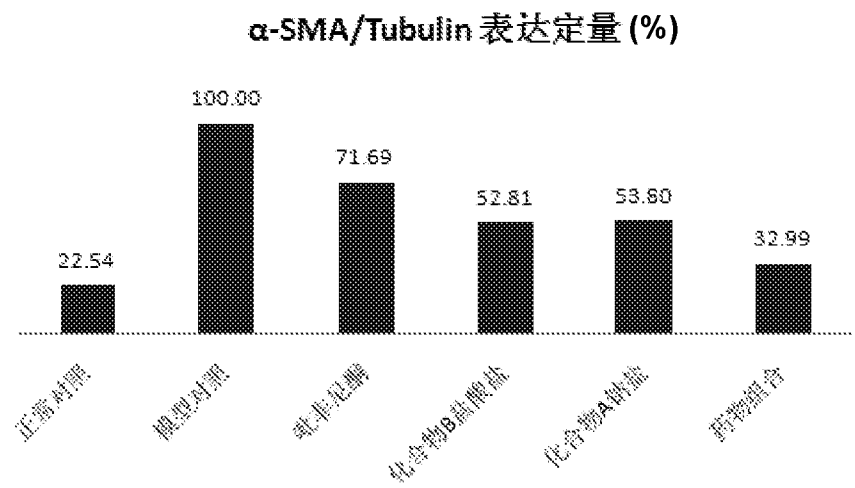


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/111838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i;
A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 43/00(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)

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI, 百度学术, BAIDU: 广东东阳光药业, 曹生田, 杨雯, 徐愉林, 吕爱贞, 吴方园, 郑晓敏, 王慧, 李晓青, 詹志柱, 李静, 习宁, 王晓军, 纤维化, 肺, 肝, 肾, 硬皮病, 多发性硬化, 氰基, 吡唑并, 甲氧基, 吡啶, 二氟, 苯磺酰胺, 己胺基, 嘧啶, fibrosis, lung, liver, renal, kidney, scleroderma, sclerosis, cyano, pyrazolo, methoxy, pyridin, difluoro, benzenesulfonamide, hexylamino, pyrimidin, 1621718-37-3, 2361009-23-4, 1542258-18-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103965199 A (HEC PHARM CO., LTD. et al.) 06 August 2014 (2014-08-06) description, paragraphs 0012-0033, 0068, and 0191-0193, and embodiment 3	1-58
A	CN 103570630 A (HEC PHARM CO., LTD.) 12 February 2014 (2014-02-12) description, paragraphs 0136-0156 and 0303, and embodiment 24	1-58
A	CN 107663177 A (HEC PHARM CO., LTD.) 06 February 2018 (2018-02-06) entire document	1-58
A	US 2014234254 A1 (XI, Ning) 21 August 2014 (2014-08-21) entire document	1-58
A	WO 2018019244 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO. LTD.) 01 February 2018 (2018-02-01) entire document	1-58
PA	CN 109867669 A (HEC PHARM CO., LTD. et al.) 11 June 2019 (2019-06-11) entire document	1-58



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

03 January 2020

Date of mailing of the international search report

21 January 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/111838**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: **30-35**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 30-32 relate to a pharmaceutical combination according to any one of claims 1-8 or a pharmaceutical composition according to any one of claims 9-17 or the application of a medication cartridge in preventing, treating or reducing fibrotic diseases according to any one of claims 18-26; claims 33-35 relate to a method for preventing, treating or reducing fibrotic diseases by using the pharmaceutical combination according to any one of claims 1-8 or the pharmaceutical composition according to any one of claims 9-17 or the medication cartridge according to any one of claims 18-26. The above application and the method both relate to the treatment of diseases of the human body or animal body, and do not comply with PCT Rule 39.1(iv).
 - [2] The research report is formed on the basis that the subject matter of claims 30-35 is assumed to be amended as "the application of the pharmaceutical combination according to any one of claims 1-8 or the pharmaceutical composition according to any one of claims 9-17 or the medication cartridge according to any one of claims 18-26 in preparation of products for preventing, treating or reducing fibrotic diseases".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/111838

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103965199	A	06 August 2014	CN	103965199	B	07 July 2017
CN	103570630	A	12 February 2014	US	2015087639	A1	26 March 2015
				ES	2716008	T3	07 June 2019
				AU	2013292950	B2	10 September 2015
				EP	2875001	A4	01 June 2016
				US	9434695	B2	06 September 2016
				CA	2872110	A1	23 January 2014
				JP	2015526411	A	10 September 2015
				CA	2872110	C	06 August 2019
				EP	2875001	A1	27 May 2015
				JP	6186434	B2	23 August 2017
				BR	112014030284	A2	27 June 2017
				RU	2701156	C2	25 September 2019
				RU	2015105262	A	10 September 2016
				CN	103570630	B	20 April 2016
				HK	1207065	A1	22 January 2016
				AU	2013292950	C1	21 January 2016
				KR	20150036223	A	07 April 2015
				MX	2015000830	A	26 October 2015
				WO	2014012360	A1	23 January 2014
				EP	2875001	B1	09 January 2019
				AU	2013292950	A1	13 November 2014
CN	107663177	A	06 February 2018	KR	20190034586	A	02 April 2019
				AU	2017304779	A1	14 February 2019
				AR	109168	A1	07 November 2018
				EP	3490978	A1	05 June 2019
				TW	201803853	A	01 February 2018
				US	2019308939	A1	10 October 2019
				JP	2019522015	A	08 August 2019
				WO	2018019166	A1	01 February 2018
				CA	3031343	A1	01 February 2018
				BR	112019000897	A2	30 April 2019
US	2014234254	A1	21 August 2014	ES	2674705	T3	03 July 2018
				RU	2015131467	A	24 March 2017
				AU	2014219256	A1	30 July 2015
				CA	2898294	A1	28 August 2014
				EP	2958564	A1	30 December 2015
				JP	6389829	B2	12 September 2018
				JP	2016509056	A	24 March 2016
				RU	2672910	C9	04 June 2019
				AU	2014219256	B2	16 February 2017
				HK	1218385	A1	17 February 2017
				EP	2958564	B1	09 May 2018
				US	9573953	B2	21 February 2017
				KR	20150118102	A	21 October 2015
				TW	I620749	B	11 April 2018
				MX	2015010700	A	23 January 2017
				WO	2014130375	A1	28 August 2014
				RU	2672910	C2	21 November 2018
				SG	11201505493Q	A	28 August 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/111838

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					TW	201443049	A	16 November 2014
					EP	2958564	A4	26 October 2016
WO	2018019244	A1	01 February 2018		CN	109311820	A	05 February 2019
CN	109867669	A	11 June 2019		None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/111838

A. 主题的分类

A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i;
A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P
43/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

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))

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CN-
KI, 百度学术: 广东东阳光药业, 曹生田, 杨雯, 徐榆林, 吕爱贞, 吴方园, 郑晓敏, 王慧, 李晓青, 詹志柱, 李
静, 习宁, 王晓军, 纤维化, 肺, 肝, 肾, 硬皮病, 多发性硬化, 氰基, 吡啶并, 甲氧基, 吡啶, 二氟, 苯磺酰胺,
已胺基, 嘧啶, fibrosis, lung, liver, renal, kidney, scleroderma, sclerosis, cyano, pyrazolo, methoxy,
pyridin, difluoro, benzenesulfonamide, hexylamino, pyrimidin, 1621718-37-3, 2361009-23-4, 1542258-18-3

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	CN 103965199 A (广东东阳光药业有限公司等) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 说明书第0012-0033、0068、0191-0193段, 实施例3	1-58
A	CN 103570630 A (广东东阳光药业有限公司) 2014年 2月 12日 (2014 - 02 - 12) 说明书0136-0156、0303段, 实施例24	1-58
A	CN 107663177 A (广东东阳光药业有限公司) 2018年 2月 6日 (2018 - 02 - 06) 全文	1-58
A	US 2014234254 A1 (XI NING) 2014年 8月 21日 (2014 - 08 - 21) 全文	1-58
A	WO 2018019244 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO. LTD.) 2018年 2月 1日 (2018 - 02 - 01) 全文	1-58
PA	CN 109867669 A (广东东阳光药业有限公司等) 2019年 6月 11日 (2019 - 06 - 11) 全文	1-58

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 1月 3日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘军政

电话号码 (86-10)53961911

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第I页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 30-35
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
 - [1] 权利要求30-32涉及权利要求1-8任意一项所述的药物组合或权利要求9-17任意一项所述的药物组合或权利要求18-26任意一项所述的药盒在预防、治疗或减轻纤维化疾病中的应用；权利要求33-35涉及一种使用权利要求1-8任意一项所述的药物组合或权利要求9-17任意一项所述的药物组合或权利要求18-26任意一项所述的药盒预防、治疗或减轻纤维化疾病的方法。上述应用及方法均涉及人体或动物体的疾病的治疗，不符合PCT实施细则39.1(iv)的规定。
 - [2] 本检索报告是假设权利要求30-35的主题修改为“权利要求1-8任意一项所述的药物组合或权利要求9-17任意一项所述的药物组合或权利要求18-26任意一项所述的药盒在制备预防、治疗或减轻纤维化疾病的产品中的应用”的基础上作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/111838

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	103965199	A	2014年 8月 6日	CN	103965199	B	2017年 7月 7日
CN	103570630	A	2014年 2月 12日	US	2015087639	A1	2015年 3月 26日
				ES	2716008	T3	2019年 6月 7日
				AU	2013292950	B2	2015年 9月 10日
				EP	2875001	A4	2016年 6月 1日
				US	9434695	B2	2016年 9月 6日
				CA	2872110	A1	2014年 1月 23日
				JP	2015526411	A	2015年 9月 10日
				CA	2872110	C	2019年 8月 6日
				EP	2875001	A1	2015年 5月 27日
				JP	6186434	B2	2017年 8月 23日
				BR	112014030284	A2	2017年 6月 27日
				RU	2701156	C2	2019年 9月 25日
				RU	2015105262	A	2016年 9月 10日
				CN	103570630	B	2016年 4月 20日
				HK	1207065	A1	2016年 1月 22日
				AU	2013292950	C1	2016年 1月 21日
				KR	20150036223	A	2015年 4月 7日
				MX	2015000830	A	2015年 10月 26日
				WO	2014012360	A1	2014年 1月 23日
				EP	2875001	B1	2019年 1月 9日
				AU	2013292950	A1	2014年 11月 13日
CN	107663177	A	2018年 2月 6日	KR	20190034586	A	2019年 4月 2日
				AU	2017304779	A1	2019年 2月 14日
				AR	109168	A1	2018年 11月 7日
				EP	3490978	A1	2019年 6月 5日
				TW	201803853	A	2018年 2月 1日
				US	2019308939	A1	2019年 10月 10日
				JP	2019522015	A	2019年 8月 8日
				WO	2018019166	A1	2018年 2月 1日
				CA	3031343	A1	2018年 2月 1日
				BR	112019000897	A2	2019年 4月 30日
US	2014234254	A1	2014年 8月 21日	ES	2674705	T3	2018年 7月 3日
				RU	2015131467	A	2017年 3月 24日
				AU	2014219256	A1	2015年 7月 30日
				CA	2898294	A1	2014年 8月 28日
				EP	2958564	A1	2015年 12月 30日
				JP	6389829	B2	2018年 9月 12日
				JP	2016509056	A	2016年 3月 24日
				RU	2672910	C9	2019年 6月 4日
				AU	2014219256	B2	2017年 2月 16日
				HK	1218385	A1	2017年 2月 17日
				EP	2958564	B1	2018年 5月 9日
				US	9573953	B2	2017年 2月 21日
				KR	20150118102	A	2015年 10月 21日
				TW	1620749	B	2018年 4月 11日
				MX	2015010700	A	2017年 1月 23日
				WO	2014130375	A1	2014年 8月 28日
				RU	2672910	C2	2018年 11月 21日
				SG	11201505493Q	A	2015年 8月 28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/111838

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	201443049	A	2014年 11月 16日
				EP	2958564	A4	2016年 10月 26日
WO	2018019244	A1	2018年 2月 1日	CN	109311820	A	2019年 2月 5日
CN	109867669	A	2019年 6月 11日	无			