(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 12 月 1 日 (01.12.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/188472 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4355 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/083613

(22) 国际申请日: 2016 年 5 月 27 日 (27.05.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510283950.4 2015 年 5 月 28 日 (28.05.2015) 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: **何雄雄 (HE, Xiongxiong)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **董平 (DONG, Ping)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **蔡佳慧 (CAI, Jiahui)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **鲁锡锋 (LU, Xifeng)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **徐佼 (XU, Jiao)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **蒋波 (JIANG, Bo)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **邓振雪 (DENG, Zhenxue)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **隋姗姗 (SUI, Shanshan)**; 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责任公司 (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))。

WO 2016/188472 A1

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF MEK INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) **发明名称** : MEK 抑制剂的药物组合物及其制备方法

(57) **Abstract**: The present application discloses 6-(2-chloro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxylethoxyl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydrofurano[3,2-c]pyridinyl-7-methanamide, pharmaceutically acceptable salts, binder, surface stabilizer and dispersant thereof, wherein the dispersion of the pharmaceutical composition in water is liquid drug suspension having a median particle diameter (X50) of 0.5-4.0 μm. Also disclosed are a preparation method thereof and the use thereof in treating cancers.

(57) **摘要**: 本申请公开了包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂，其中所述药物组合物在水中的分散体为具有 0.5μm～4.0μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液，以及其制备方法和在治疗癌症中的用途

MEK 抑制剂的药物组合物及其制备方法

相关申请的引用

本申请要求于 2015 年 05 月 28 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201510283950.4 号中国发明专利申请的权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

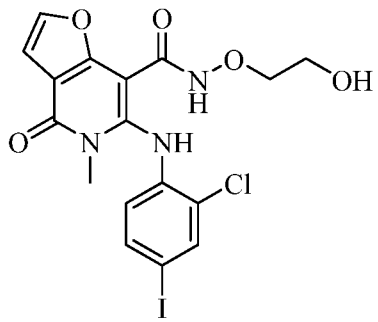
技术领域

本申请属于药物化学领域，具体而言涉及MEK抑制剂的药物组合物及其制备方法。

背景技术

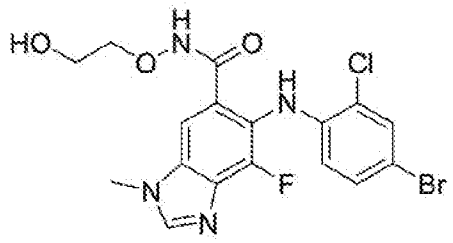
细胞信号转导途径对细胞生长、增殖和分化起着重要的作用。Ras/Raf/MEK/ERK 通路是主要的信号转导通路，其将信号从多个细胞表面受体传送到细胞核内调控基因表达的转录因子。现已发现在恶性转化的细胞中常常会观察到 Ras/Raf/MEK/ERK 通路的异常活化，认为抑制该通路有利于治疗过度增殖性疾病。由于位于 Ras 和 Raf 的下游，MEK 是该通路的关键成员。此外，目前已知的 MEK 磷酸化的底物仅为 MAP 激酶、ERK1 和 ERK2，因此 MEK 是引人注目的治疗靶标。已有多个研究发现抑制 MEK 具有潜在的治疗效果。

中国专利申请 CN102020651A 中公开了式 I 化合物，其化学名为 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺，是 MEK 激酶抑制剂，可用于治疗和/或预防增殖性疾病，例如炎症性疾病或肿瘤，尤其是黑色素瘤。



式 I

由于式 I 化合物具有低溶解性和低溶出速率，制备成制剂后不易溶出，因此导致其成药性差。为了解决上述问题，通常将活性化合物转化成盐的形式。例如与式 I 化合物的结构相类似的化合物 Selumetinib，其结构如式II所示，其制剂公开于中国专利申请 CN102046156A。



式II

然而，此类化合物的碱性较弱，转化成盐后，在制剂加工（尤其是工业化生产）和/或储藏过程中特别易于解离成其游离碱形式，降低生物利用度，并影响治疗效果。因此，这类化合物在制备成制剂时需要复杂的制剂工艺和辅料，然而最终的效果却并不理想。

因此，亟需能够改善式 I 化合物的溶出和生物利用度的药物组合物。

发明概述

一方面，本申请提供了药物组合物，其包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂，其中所述药物组合物在水中分散为具有 0.5 μm～4.0 μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液。

再一方面，本申请提供了制备药物组合物的方法，其包括：

1）将粘合剂和表面稳定剂溶解于水中，加入 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐并使其均匀分散；

2）将步骤 1）制得的混悬液高压均质化；

3）向步骤 2）制得的混悬液中加入分散剂，搅拌，并过筛以去除大颗粒。

再一方面，本申请提供了包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了治疗癌症的方法，其包括向有需要的个体给予包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。

另一方面，本申请提供了用于治疗癌症的包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面

稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。

发明的详细说明

在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

除非本申请中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本申请说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包括“催化剂”的反应包括一种催化剂，或两种或多种催化剂。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

一方面，本申请提供了药物组合物，其包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂，其中所述药物组合物在水中分散为具有0.5 μm～4.0μm 的中位粒径X50的药物混悬液。

在本申请的一些实施方案中，所述粘合剂选自淀粉浆、甲基纤维素(MC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)或它们的任意混合物，优选羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，更优选羟丙基纤维素(HPC)。

在本申请的一些实施方案中，所述表面稳定剂选自十二烷基硫酸钠、甘油、糖浆、水溶性高分子化合物或它们的任意混合物，优选十二烷基硫酸钠或水溶性高分子化合物，更优选十二烷基硫酸钠。所述水溶性高分子化合物可以选自阿拉伯胶、西黄蓍胶、桃胶、甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、卡波普、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或葡聚糖，优选羟丙基纤维素(HPC)或羟丙甲纤维素(HPMC)，更优选羟

丙基纤维素(HPC)。

在本申请的一些实施方案中，所述分散剂选自蔗糖、麦芽糖、果糖、葡萄糖、乳糖、甘油、山梨糖、木糖醇、甘露醇、甜菊甙、糖精钠、阿斯帕坦或它们的任意混合物，优选蔗糖、果糖或葡萄糖，更优选蔗糖。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合物在水中分散为具有 1.0 μm～3.0 μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合物可以还包含空白内核，所述空白内核选自微晶纤维素内核、糖淀粉内核或乳糖内核，优选微晶纤维素内核和乳糖内核。

在本申请的一些实施方案中，所述空白内核可以占所述药物组合物的总质量的 60 wt%～98 wt%，优选 80 wt%～96 wt%，更优选 90 wt%～96 wt%。

在本申请的一些实施方案中，所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐可以占所述药物组合物的总质量的 0.5 wt%～15 wt%，优选 0.9 wt%～10 wt%，更优选 0.9 wt%～5 wt%。

在本申请的一些实施方案中，所述粘合剂可以占所述药物组合物的总质量的 0.25 wt%～15 wt%，优选 0.5 wt%～5 wt%，更优选 0.5 wt%～2.5 wt%。

在本申请的一些实施方案中，所述表面稳定剂可以占所述药物组合物的总质量的 0.02 wt%～15 wt%，优选 0.05 wt%～5 wt%，更优选 0.1 wt%～3.5 wt%。

在本申请的一些实施方案中，所述分散剂可以占所述药物组合物的总质量的 0.5 wt%～30 wt%，优选 1 wt%～15 wt%，更优选 2 wt%～10 wt%。

当本申请的药物组合物包含所述空白内核时，含有 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的外层包裹所述空白内核并可任选地被涂层包围。所述涂层可以包含成膜剂和/或增塑剂和/或色素。所述成膜剂可以选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素或它们的任意混合物。所述增塑剂可以选自柠檬酸三乙酯，柠檬酸三丁酯，甘油三乙酸酯、聚乙二醇或它们的任意混合物。所述色素可以选自二氧化钛、氧化铁黄、氧化铁红或它们的任意混合物。

当本申请的药物组合物包含所述空白内核时，所述药物组合物在水中分散时，所述空白内核溶解或沉积在混悬液的底部，因此，本申请所述的药物混悬液中不包括所述空白内核并且所述药物混悬液的中位粒径不涉及所述空白内核。

在本申请的一些实施方案中，本申请的药物组合物可以为微丸形式，优选粒径为 0.2 mm～1.2 mm 的微丸，更优选粒径为 0.5 mm～0.8 mm 的微丸。

在本申请的一些实施方案中，本申请的药物组合物可以为包含空白内核和包裹所述空白内核的含有 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的外层的微丸。

在本申请的一些实施方案中，本申请的药物组合物可以为包含空白内核和包裹所述空白内核的含有 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的外层的微丸，其中所述空白内核为微晶纤维素内核或乳糖内核，所述粘合剂选自羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或它们的任意混合物，所述表面稳定剂选自十二烷基硫酸钠、水溶性高分子化合物或它们的任意混合物，所述分散剂选自蔗糖、果糖、葡萄糖或它们的任意混合物。

在本申请的一些实施方案中，本申请的药物组合物可以为包含微晶纤维素空白内核和包裹所述微晶纤维素空白内核的外层的微丸，所述外层包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、羟丙基纤维素、十二烷基磺酸钠和蔗糖。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合物可以任选地与其它药学上可接受的辅料掺混以制成散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。

在本申请的一些实施方案中，所述其它药学上可接受的辅料包括但不限于填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、增塑剂、薄膜包衣预混剂或胶囊壳。

在本申请的一些实施方案中，所述填充剂可以选自微晶纤维素、淀粉、预胶化淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇或它们的任意混合物，优选微晶纤维素和/或乳糖，更优选微晶纤维素。

在本申请的一些实施方案中，所述崩解剂可以选自干淀粉、羧甲淀粉钠（CMS-Na）、低取代的羟丙甲纤维素（L-HPC）、交联羧甲纤维素钠（CCNa）、交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP）或它们的任意混合物，优选交联羧甲纤维素钠（CCNa）和/或交联聚乙烯吡咯烷酮（PVPP），更优选交联羧甲纤维素钠（CCNa）。

在本申请的一些实施方案中，所述润滑剂可以选自硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉或它们的任意混合物，优选硬脂酸镁。

在本申请的一些实施方案中，与所述药物组合物掺混的所述粘合剂可以选自淀粉浆、甲基纤维素(MC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)或它们的任意混合物，优选羟丙基

纤维素(HPC)、羟丙甲纤维素(HPMC)或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，更优选羟丙基纤维素(HPC)。

在本申请的一些实施方案中，所述增塑剂可以选自聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯（DEP）、邻苯二甲酸二甲酯（DMP）、邻苯二甲酸二丁酯（DBP）或它们的任意混合物，优选聚乙二醇和/或柠檬酸三乙酯，更优选聚乙二醇。

在本申请的一些实施方案中，所述胶囊壳可以选自植物胶囊壳或明胶胶囊壳。

另一方面，本申请提供了制备药物组合物的方法，其包括：

1）将粘合剂和表面稳定剂溶解于水中，加入 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐并使其均匀分散；

2）将步骤 1）制得的混悬液高压均质化；

3）向步骤 2）制得的混悬液中加入分散剂，搅拌，并过筛以去除大颗粒。

在本申请的一些实施方案中，在步骤 2）中，高压均质化条件为 600～3000 bar 和循环 1～15 次；优选 600～2000 bar 和循环 2～8 次；更优选 800～1500 bar 和循环 5～8 次。

在本申请的一些实施方案中，在步骤 3）中，在加入所述分散剂并搅拌后，将所得混合物过 40 目筛。

在本申请的一些实施方案中，所述制备药物组合物的方法可以还包括 4）将步骤 3）制得的药物混悬液涂敷于空白内核上。

在本申请的一些实施方案中，在流化床中将步骤 3）制得的药物混悬液喷涂于空白内核上，即流化上药。

在本申请的一些实施方案中，所述空白内核选自微晶纤维素内核、糖淀粉内核或乳糖内核，优选微晶纤维素内核和乳糖内核。

在本申请的一些实施方案中，可以进一步将包含式Ⅰ化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物充填于胶囊壳中；在本申请的一些实施方案中，可以进一步向包含式Ⅰ化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物中任选地掺入填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、增塑剂和/或薄膜包衣预混剂以制成散剂、颗粒剂、片剂或丸剂。

本文所用的术语“流化上药”是指用流化床将混悬液涂敷于固体颗粒表面的方法。

另一方面，本申请提供了包含式Ⅰ化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂在制备

用于治疗癌症的药物中的用途。所述癌症优选黑色素瘤。

另一方面，本申请提供了治疗癌症的方法，其包括向有需要的个体给予包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。所述癌症优选黑色素瘤。

另一方面，本申请提供了用于治疗癌症的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。所述癌症优选黑色素瘤。

在本申请的一些实施方案中，包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的散剂、颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂以口服途径给药。

本申请提供的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物具有良好的重分散性，在水中能够迅速分散为具有 0.5 μm～4.0 μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液。本申请所提供的包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂的药物组合物或包含所述药物组合物的颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂具有良好的溶出效果，由此改善了式 I 化合物的生物利用度。本申请所提供的制剂工艺可以大幅度降低生产环境中的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的粉尘，减少对操作人员的粘膜刺激，具有更高的安全性，适用于工业化生产；而且由该制剂工艺制备的所述药物组合物具有窄的粒径分布和良好的均一性。

实施例

下面结合具体实施例对本发明进行进一步的描述，然而，本申请中这些实施例仅用于阐明的目的而不是限制本发明的范围。

实施例 1 式 I 化合物胶囊的制备

配方

组分	每 1000 粒胶囊
式 I 化合物	4g
羟丙基纤维素（HPC）SL	2g
十二烷基硫酸钠	0.5g
蔗糖	8g
微晶纤维素丸芯(0.5～0.7mm)	280g

制备方法

1）取配方量的羟丙基纤维素（HPC）SL，加水搅拌溶解，得到 4%（W/W）的水溶液；再加入配方量的十二烷基硫酸钠使其溶解；在搅拌条件下再加入式 I 化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 800bar 并循环 5 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的蔗糖，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中，在 1.5～2.5bar 的雾化压力和 38～45℃的物料温度下，将步骤 3）中获得的药物混悬液在微晶纤维素丸芯上进行流化上药，得到含药微丸。

5）将步骤 4）中获得的全部含药微丸以 10 转/分钟混合 3 分钟。

6）测定步骤 5）中的产物中的式 I 化合物的含量，并根据测得的含量填充胶囊。

实施例 2 式 I 化合物胶囊的制备

配方

组分	每 1000 粒胶囊
式 I 化合物	4g
羟丙基纤维素（HPC）SL	2g
十二烷基硫酸钠	0.5g
蔗糖	8g
微晶纤维素丸芯(0.5～0.7mm)	280g

制备方法

1）取配方量的羟丙基纤维素(HPC）SL，加水搅拌溶解，得到 4%（W/W）的水溶液；再加入配方量的十二烷基硫酸钠使其溶解；在搅拌条件下再加入式 I 化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 1500bar，并循环 8 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的蔗糖，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中，在 1.5～2.5bar 的雾化压力和 38～45℃的物料温度下，将步骤 3）中获得的药物混悬液在微晶纤维素丸芯上进行流化上药，得到含药微丸。

5）将步骤 4）中获得的全部含药微丸以 10 转/分钟混合 3 分钟。

6）测定步骤 5）中的产物中的式 I 化合物的含量，并根据测得的含量填充胶囊。

实施例 3 式 I 化合物胶囊的制备

配方

组分	每 1000 粒胶囊

式Ⅰ化合物	4g
羟丙甲纤维素（HPMC）E5LV	1g
十二烷基硫酸钠	0.2g
糖精钠	4g
微晶纤维素丸芯(0.5～0.7mm)	50g

制备方法

1）取配方量的羟丙甲纤维素（HPMC）E5LV，加水搅拌溶解；再加入配方量的十二烷基硫酸钠使其溶解；在搅拌条件下再加入式Ⅰ化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 1000bar 并循环 5 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的糖精钠，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中，在 1.5～2.5bar 的雾化压力和 38～45℃的物料温度下，将步骤 3）中获得的药物混悬液在微晶纤维素丸芯上进行流化上药，得到含药微丸。

5）将步骤 4）中获得的全部含药微丸以 10 转/分钟混合 3 分钟。

6）测定步骤 5）中的产物中的式Ⅰ化合物的含量，并根据测得的含量填充胶囊。

实施例 4 式Ⅰ化合物胶囊的制备

配方

组分	每 1000 粒胶囊
式Ⅰ化合物	4g
羧甲基纤维素钠	4g
十二烷基硫酸钠	0.1g
葡萄糖	12g
微晶纤维素丸芯(0.5～0.7mm)	400g

制备方法

1)取配方量的羧甲基纤维素钠加水搅拌溶解;再加入配方量的十二烷基硫酸钠使其溶解;在搅拌条件下再加入式Ⅰ化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 1200bar 并循环 4 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的葡萄糖，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中，在 1.5～2.5bar 的雾化压力和 38～45℃的物料温度下，将步骤 3）中获

得的药物混悬液在微晶纤维素丸芯上进行流化上药，得到含药微丸。

5）将步骤 4）中获得的全部含药微丸以 10 转/分钟混合 3 分钟。

6）测定步骤 5）中的产物中的式 I 化合物的含量，并根据测得的含量填充胶囊。

实施例 5 式 I 化合物片剂的制备

配方

组分	每 1000 片
式 I 化合物	8g
聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30	4g
十二烷基硫酸钠	0.1g
阿斯帕坦	12g
微晶纤维素	100g
一水乳糖	100g
羧甲基纤维素钠（CC-Na）	8g
硬脂酸镁	1g

制备方法

1）取配方量的聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30，加水搅拌溶解；再加入配方量的十二烷基硫酸钠并使其溶解；在搅拌条件下再加入式 I 化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 1800bar 并循环 2 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的阿斯帕坦，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中沉入配方量的一水乳糖颗粒，在 0.5～1.0bar 的雾化压力和 33～38℃的物料温度下，将步骤 3）中获得的药物混悬液喷在一水乳糖颗粒上，得到含药中间体 A。

5）在 55℃的进风温度下烘干步骤 4）中获得的含药中间体 A

6）向干燥的含药中间体 A 中加入配方量的微晶纤维素、羧甲基纤维素钠（CC-Na）和硬脂酸镁，并在 15 转/分钟下均匀混合 10 分钟。

7）测定步骤 6）中的产物中的式 I 化合物的含量，并根据测得的含量压片。

实施例 6 式 I 化合物片剂的制备

配方

组分	每 1000 片

式Ⅰ化合物	2g
聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30	1g
十二烷基硫酸钠	0.1g
蔗糖	4g
微晶纤维素	50g
一水乳糖	150g
羧甲基纤维素钠（CC-Na）	6g
硬脂酸镁	1g

制备方法

1）取配方量的聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30，加水搅拌溶解；再加入配方量的十二烷基硫酸钠使其溶解；在搅拌条件下再加入式Ⅰ化合物并使其均匀分散。

2）将步骤 1）中获得的混悬液高压均质化，其中高压均质化的压力为 1600bar 并循环 3 次。

3）向步骤 2）中获得的混悬液中加入配方量的蔗糖，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

4）在流化床中沉入配方量的一水乳糖颗粒，并在 0.5～1.0bar 的雾化压力和 33～38℃的物料温度下，将步骤 3）中获得的药物混悬液喷在一水乳糖颗粒上，得到含药中间体 B。

5）在 55℃的进风温度下烘干步骤 4）中获得的含药中间体 B。

6）向干燥的含药中间体 B 中加入配方量的微晶纤维素、羧甲基纤维素钠（CC-Na）和硬脂酸镁，并在 15 转/分钟下均匀混合 10 分钟。

7）测定步骤 6）中的产物中的式Ⅰ化合物的含量，并根据测得的含量压片。

参考例 式Ⅰ化合物胶囊的制备

配方

组分	每 1000 粒胶囊
式Ⅰ化合物	4g
羟丙基纤维素（HPC）SL	2g
十二烷基硫酸钠	0.5g
蔗糖	8g
微晶纤维素丸芯(0.5～0.7mm)	280g

制备方法

1）取配方量的羟丙基纤维素(HPC）SL，加水搅拌溶解，得到 4%（W/W）的水溶液；

再加入配方量的十二烷基硫酸钠并使其溶解；在搅拌条件下加入式Ⅰ化合物并使其均匀分散。

2）向步骤 1）中获得的混悬液中加入配方量的蔗糖，搅拌使其溶解，并过 40 目筛。

3）在流化床中，在 1.5～2.5bar 的雾化压力和 38～45℃的物料温度下，将步骤 2）中获得的药物混悬液在配方量的微晶纤维素丸芯上进行流化上药，得到含药微丸。

4）将步骤 3）中获得的全部含药微丸以 10 转/分钟混合 3 分钟。

5）测定步骤 4）中的产物中的式Ⅰ化合物的含量，并根据测得的含量填充胶囊。

实施例 8 重分散实验

取适量的实施例 1-4 和参考例的胶囊内容物、实施例 5 的含药中间体 A 和实施例 6 的含药中间体 B（均相当于含 25mg 的式Ⅰ化合物），加 50ml 水，旋摇，使其充分分散，小心取上部混悬液作为待测液（注意不要取到未溶解的丸芯），每次测量时搅拌待测液。以纯化的水为空白溶液，在纯化的水中重分散适量的混悬液，采用激光粒度仪测定，采集体积/质量分布粒径。

仪器：德国新帕泰克激光衍射粒度仪（HELOS-OASIS），选用 SUCELL 分散系统和 R1 检测镜头（量程：0.1～35μm）；

超声时间：300s；

搅拌速度：10%；

采集时间：20s；

测量浓度：1～10%。

重分散后混悬液的粒径

	粒径（μm）		
	X_{10}	X_{50}	X_{90}
实施例 1 胶囊内容物	0.76	2.84	6.45
实施例 2 胶囊内容物	0.51	1.02	3.10
实施例 3 胶囊内容物	0.82	2.63	6.16
实施例 4 胶囊内容物	0.76	2.78	6.24
实施例 5 含药中间体 A	0.62	2.68	6.29
实施例 6 含药中间体 B	0.58	2.57	6.14

参考例 胶囊内容物	1.27	5.66	15.48

实施例 9 溶出实验

取实施例 1-4 和 7 的胶囊以及实施例 5-6 的片剂，按照溶出度测定法（中国药典 2010 年版二部附录Ⅹ C 第二法），以 500ml 的 0.3% 十二烷基硫酸钠（SDS）水溶液为溶出介质，转速为每分钟 75 转，分别于 5、10、15、20、30 和 45 min 取样 10ml 并同时补加同体积的等温介质，将溶出液用 0.22 μm 聚醚砜过滤，取续滤液作为测试溶液。按照紫外-可见分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录Ⅳ A），在 324nm 的波长处测定吸光度；取约 20mg 式Ⅰ化合物对照品，精密称定，加 10ml DMSO 并在超声下溶解，然后加入溶出介质至容量瓶颈处，并用力振摇，再加入溶出介质定溶并摇匀以制备每 1ml 中含约 200 μg 式Ⅰ化合物的储备液，取储备液适量，用溶出介质稀释以制备每 1ml 中含约 8μg 式Ⅰ化合物的溶液，将其作为对照品溶液，并按照紫外-可见分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录Ⅳ A），在 324nm 的波长处测定吸光度，按外标法以吸光度计算溶出曲线。

溶出实验结果

	5 min	10min	15min	20min	30min	45min
实施例 1 胶囊	24.7%	48.7%	65.7%	77.2%	82.8%	85.6%
实施例 2 胶囊	54.5%	81.5%	89.8%	95.1%	99.4%	101.1%
实施例 3 胶囊	24.60%	51.36%	68.70%	80.60%	84.52%	87.69%
实施例 4 胶囊	25.36%	49.62%	66.53%	78.66%	82.47%	86.51%
实施例 5 片剂	16.31%	35.68%	68.92%	79.63%	83.16%	86.92%
实施例 6 片剂	14.36%	33.62%	69.52%	81.23%	84.56%	87.30%
参考例 胶囊	17.1%	28.8%	34.4%	39.0%	42.7%	45.2%

权利要求书

1. 药物组合物，其包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、粘合剂、表面稳定剂和分散剂，其中所述药物组合物在水中分散为具有为 0.5 μm～4.0μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中所述粘合剂选自淀粉浆、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇或它们的任意混合物，优选羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素或聚乙烯吡咯烷酮，更优选羟丙基纤维素。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中所述表面稳定剂选自十二烷基硫酸钠、甘油、糖浆、水溶性高分子化合物或它们的任意混合物，优选十二烷基硫酸钠或水溶性高分子化合物，更优选十二烷基硫酸钠。
4. 根据权利要求 3 的药物组合物，其中所述水溶性高分子化合物选自阿拉伯胶、西黄蓍胶、桃胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、卡波普、聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖或它们的任意混合物，优选羟丙基纤维素或羟丙甲纤维素，更优选羟丙基纤维素。
5. 根据权利要求 1-4 中任一权利要求所述的药物组合物，其中所述分散剂选自蔗糖、麦芽糖、果糖、葡萄糖、乳糖、甘油、山梨糖、木糖醇、甘露醇、甜菊甙、糖精钠、阿斯帕坦或它们的任意混合物，优选蔗糖、果糖或葡萄糖，更优选蔗糖。
6. 根据权利要求 1-5 中任一权利要求所述的药物组合物，其中所述药物组合物在水中分散为具有 1.0 μm～3.0 μm 的中位粒径 X50 的药物混悬液。
7. 根据权利要求 1-6 中任一权利要求所述的药物组合物，其中所述药物组合物还包括空白内核，所述空白内核选自微晶纤维素内核、糖淀粉内核或乳糖内核，优选微晶纤维素内核或乳糖内核。
8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物，其中，

   所述空白内核占所述药物组合物总质量的 60wt%～98wt%，优选 80wt%～96wt%，更优选 90wt%～96wt%。
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的药物组合物，其中，所述 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐占所述药物组合物总质量的 0.5wt%～15wt%，优选 0.9wt%～10wt%，更优选 0.9wt%～5wt%。
10. 根据权利要求 7 或 8 所述的药物组合物，其中，所述粘合剂占所述药物组合物总质量的 0.25wt%-15wt%，优选 0.5wt%～5wt%，更优选 0.5wt%～2.5wt%。
11. 根据权利要求 7 或 8 所述的药物组合物，其中，所述表面稳定剂占所述药物组合物总质

量的 0.02wt%～15wt%，优选 0.05wt%～5wt%，更优选 0.1wt%～3.5wt%。

12. 根据权利要求 7 或 8 所述的药物组合物，其中，所述分散剂占所述药物组合物总质量的 0.5wt%～30wt%，优选 1wt%～15wt%，更优选 2wt%～10wt%。

13. 根据权利要求 7 所述的药物组合物，其为包含所述微晶纤维素内核和包裹所述微晶纤维素内核的外层的微丸，所述外层包含 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐、羟丙基纤维素、十二烷基磺酸钠和蔗糖。

14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物，其中所述外层涂有包含成膜剂和/或增塑剂和/或色素的涂层。

15. 根据权利要求 1-14 中任一权利要求所述的药物组合物，其还包含填充剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、增塑剂、薄膜包衣预混剂或胶囊壳。

16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物，其为颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂形式。

17. 包含权利要求 1-15 中任一权利要求所述的药物组合物的颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂。

18. 权利要求 1-16 中任一权利要求所述的药物组合物或权利要求 17 所述的颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途，所述癌症优选为黑色素瘤。

19. 治疗癌症的方法，其包括向有需要的个体给予权利要求 1-16 中任一权利要求所述的药物组合物或权利要求 17 所述的颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂，所述癌症优选为黑色素瘤。

20. 用于治疗癌症的权利要求 1-16 中任一权利要求所述的药物组合物或权利要求 17 所述的颗粒剂、片剂、丸剂或胶囊剂，所述癌症优选为黑色素瘤。

21. 制备权利要求 1-16 中任一权利要求所述的药物组合物的方法，其包括：

1） 将粘合剂和表面稳定剂溶解于水中，再加入 6-(2-氯-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺或其药学上可接受的盐并使其均匀分散；

2）将步骤 1）制得的混悬液高压均质化；以及

3）向步骤 2）制得的混悬液中加入分散剂，搅拌，并过筛以去除大颗粒。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其还包括

4）将步骤 3）制得的药物混悬液涂敷于空白内核上。

23. 根据权利要求 21 或 22 所述的方法，其中在步骤 2）中，对所述混悬液实施所述高压均质化的条件为 600～3000bar 和循环 1～15 次；优选 600～2000bar 和循环 2～8 次；更优选 800～1500bar 和循环 5～8 次。

24. 根据权利要求 21-23 中任一权利要求所述的方法，其中在步骤 3）中，在加入所述分散

剂并搅拌后，将所得混合物过 40 目筛。

25. 根据权利要求 22 所述的方法，其中在流化床中，将步骤 3）制得的药物混悬液喷涂于空白内核上。

26. 根据权利要求 22-25 中任一权利要求所述的方法，其还包括将步骤 4）中制得的载药内核与填充剂、崩解剂、润滑剂、增塑剂和/或薄膜包衣预混剂以制成散剂、颗粒剂、片剂或丸剂；或者将步骤 4）中制得的载药内核充填于胶囊壳中以制成胶囊剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/083613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4355 (2006.01) i; A61K 9/14 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i; A61K 9/48 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)
WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: grain size, structural search, phenylamino, hydroxyethoxyl, formamide, formylamine, methanamide, particle, diameter, suspension, granul+, tablet, capsule, pill, cancer, tumour, tumor, neoplasms, melanoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102020651 A (BEIJING CENTAURUS BIOPHARMA TECHNOLOGY CO. LTD.), 20 April 2011 (20.04.2011), claims 11, 12 and 14-16, and description, paragraph 0051	1-26

☐ 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	Date of mailing of the international search report
25 August 2016 (25.08.2016)	**01 September 2016 (01.09.2016)**
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 **XIU, Wen** Telephone No.: (86-10) **62089321**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/083613

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.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The claim relates to a method for curing a cancer, which is a subject matter which is a subject matter not to be searched (PCT Rule 39.1(iv)); however, the search is still carried out on the basis of the application of said compound in preparing drugs for curing the cancer.

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/CN2016/083613

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102020651 A	20 April 2011	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/083613

A. 主题的分类

A61K 31/4355(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61P 35/00(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）)

WPI,EPODOC,CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US),EMBASE, STN：苯基氨基，羟基乙氧基，甲酰胺，粒径，直径，混悬液，颗粒，片剂，胶囊，丸，癌，肿瘤，黑色素瘤，结构式检索，phenylamino,hydroxyethoxyl,formamide, formylamine,methanamide,particle,diameter, suspension,granul+,tablet,capsule,pill,cancer,tumour,tumor,neoplasms,melanoma

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 102020651 A (北京赛林泰医药技术有限公司) 2011年 4月 20日 (2011-04-20) 权利要求11、12、14-16，说明书第0051段	1-26

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2016年 8月 25日	2016年 9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	修文
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62089321

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/083613

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1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： 19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 该权利要求涉及治疗癌症的方法，这属于不要求检索的主题(PCT细则39.1(iv))，但还是针对所述化合物在制备治疗癌症的药物中的应用进行了检索。

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/CN2016/083613

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 102020651 A	2011年 4月 20日	无	