

(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  
2024年9月19日 (19.09.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/187321 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 401/14* (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/4709* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/080921

(22) 国际申请日: 2023年3月10日 (10.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 甫康(上海)健康科技有限责任公司 (CONVALIFE (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。浙江甫康制药有限公司 (ZHEJIANG CONVALIFE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省绍兴市上虞区杭州湾经济技术开发区盛兴路11号, Zhejiang 312300 (CN)。

(72) 发明人: 沈孝坤 (SHEN, Xiaokun); 中国上海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。黄金文 (HUANG, Jinwen); 中国上

海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。明从梅 (MING, Congmei); 中国上海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。宋赠 (SONG, Zeng); 中国上海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。栗增 (LI, Zeng); 中国上海市浦东新区天雄路588弄1-28号21幢518室, Shanghai 201318 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING EGFR INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含有EGFR抑制剂的药物组合物及其制备方法和应用

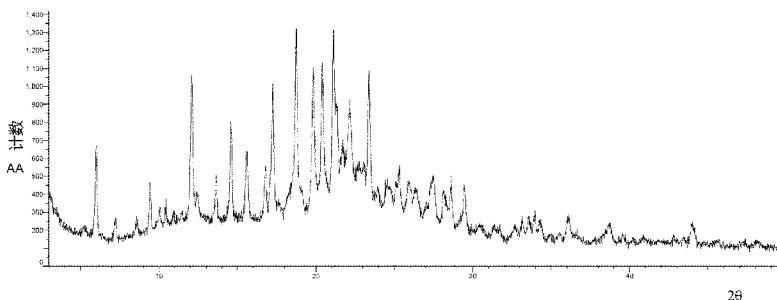


图1  
AA Counting

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a pharmaceutical composition containing an EGFR inhibitor, and a preparation method therefor and the use thereof. The pharmaceutical composition contains particles, wherein the particles contain the following components in mass fraction: 30%-45% of anhydrous neratinib maleate, 7%-28% of copovidone, 25%-48% of a filler, 1.0%-8.0% of a disintegrant, 0.5%-4.0% of a glidant and 0.5%-4.0% of a lubricant. The pharmaceutical composition of the present invention has good stability and in-vivo biological activity equivalent to that of a reference preparation, and has a good application prospect.

(57) 摘要: 本发明公开了一种含有EGFR抑制剂的药物组合物及其制备方法和应用。该药物组合物包含颗粒物, 所述的颗粒物包含有如下的质量分数计的组分: 30-45% 无水奈拉替尼马来酸盐、7-28% 共聚维酮、25-48% 填充剂、1.0-8.0% 崩解剂、0.5-4.0% 助流剂和0.5-4.0% 润滑剂。本发明的药物组合物具有良好的稳定性以及与参比制剂等效的体内生物活性, 具有良好的应用前景。

SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

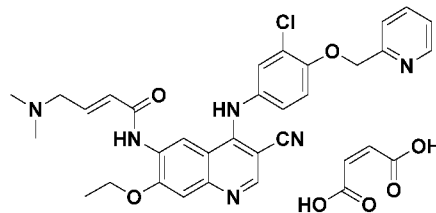
## 含有 EGFR 抑制剂的药物组合物及其制备方法和应用

**技术领域**

本发明涉及一种含有 EGFR 抑制剂的药物组合物及其制备方法和应用。

**背景技术**

(E)-N-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺一马来酸盐，也称为奈拉替尼马来酸盐，具体结构如下，是一种特定的蛋白激酶抑制剂。

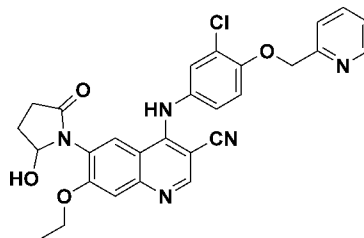


研究表明在许多实体肿瘤中存在 EGFR（表皮细胞生长因子受体）的高表达或异常表达。EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。EGFR 的过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用，胶质细胞、肾癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等组织中都有 EGFR 的过表达。在 30% 以上乳腺癌患者中可发现 EGFR 和 HER2 浓度升高，其中，HER2 为 EGFR 家族中最为重要的基因之一。

奈拉替尼马来酸盐的有效成分为奈拉替尼，是不可逆 HER2/EGFR 抑制剂，能有效抑制 HER1 和 HER2 酪氨酸激酶活性。从而抑制肿瘤细胞的生长。马来酸奈拉替尼最初由惠氏公司研制，被辉瑞制药公司并购后，授权给美国 PUMA 生物科技公司负责开发、上市、生产和销售。2017 年 7 月 17 日被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市，商品名为 Nerlynx®。马来酸奈拉替尼片以无水晶型的马来酸奈拉替尼为原料，与辅料混合，经流化床制粒工艺、压片、包衣而得，最终活性成分马来酸奈拉替尼的晶型转变为有水晶型。

奈拉替尼具有良好的抑制肿瘤细胞生长的作用，但是奈拉替尼易于降解，稳定性差，尤其是在制成药物组合物后，由于多种辅料和水的存在，主要有以下两个方面的问题：

1. 会加速奈拉替尼马来酸盐降解，其降解杂质的具体结构式如下，此降解杂质在高温和高湿情况下加速增长，这要求在制剂制备过程中尽可能的避免高温和遇水。而在临床上应用，由于奈拉替尼杂质副作用大，通常来说，需要控制奈拉替尼制剂的降解杂质含量小于 1.5%，因此，需要提供稳定的奈拉替尼制剂对于本领域技术人员是一种挑战。



2. 奈拉替尼马来酸盐遇水容易从无水晶型转变为一水晶型，晶型的转变会影响药物质量的控制，

以及药物的溶出、释放，进而影响药物的治疗效果和副作用，这要求在制剂制备过程中尽可能的避免使用水。基于以上两点，需要提供稳定的奈拉替尼制剂对于本领域技术人员是一种挑战。

专利 CN102724970 公开了一种奈拉替尼马来酸盐片的制备方法，但该方法仅仅是针对改善奈拉替尼在制粒过程中表现出的粘结性。在过程中采用了流化床湿法制粒工艺，存在高温和遇水的环境，没有针对于奈拉替尼自身不稳定易于转化为有水晶型和易于降解的化学特性，并不能保证最终制剂具有良好的稳定性和溶出性质。同时，奈拉替尼马来酸盐在制粒过程由无水晶型转化为有水晶型，无法控制晶型是否转化完全，给药品的质量控制带来挑战。

专利 CN106913529 公开了一种奈拉替尼马来酸盐片的制备方法，采用流化床制粒工艺，同时控制造粒制备过程的颗粒最大含水量 10% 以下，并通过造粒过程的高温（70-90 度）去除水分，控制最终颗粒的水分小于 2%。在包衣结束后，单独采用旋转真空干燥机进行干燥才能将水分降低至 2% 以下。这种程序一般在大生产中时不采用的。结合该专利的制备工艺，可以看出，奈拉替尼马来酸盐不可避免会发生晶型转化。这样容易造成批间药品转晶程度不一致。而且，该专利中，奈拉替尼胶囊的溶出速度较快，15min 即可溶出 80% 以上，明显快于市面上的马来酸奈拉替尼原研药；与原研先比，该专利的产片在体内生物等效的风险大。

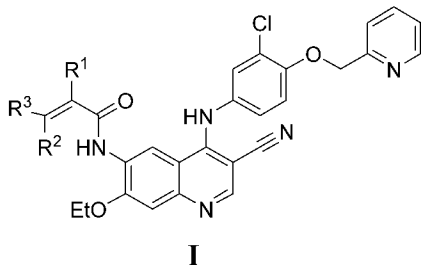
综上，为了药物的在临床应用，需要开发一种稳定、避免用水和高温的片剂制备工艺以制得稳定性好以及杂质含量低的药物。

## 发明内容

本发明所用解决的技术问题是为了克服现有技术中含有 EGFR 抑制剂的药物组合物的种类有限的缺陷，为此，而提供了一种含有 EGFR 抑制剂的药物组合物及其制备方法和应用。本发明的含有 EGFR 抑制剂的药物组合物具有良好的稳定性且溶出曲线与参比制剂一致，具有与参比制剂等效果的体内生物活性。

本发明是通过以下技术方案解决上述技术问题的。

本发明提供了如下式 I 所示化合物，



其中， $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  分别独立地为 H 或被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{1-1}$  分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个”的 4-6 元杂环烷基、被一个或多个  $R^{1-a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或  $-SO_2-C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{1-a}$  分别独立地为卤素或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。

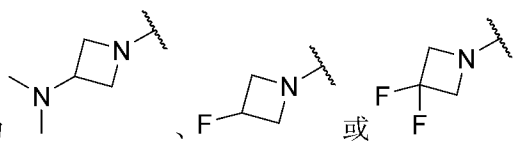
在一些实施方式中， $R^1$  和  $R^2$  为 H， $R^3$  为被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基。

在一些实施方式中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为H，R<sup>1</sup>为被一个或多个R<sup>1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

在一些实施方式中，各R<sup>1-1</sup>分别独立地为被一个或多个R<sup>1-a</sup>取代的“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”或-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基。

在一些实施方式中，所述R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>1-1</sup>和R<sup>1-a</sup>中，所述“被一个或多个R<sup>1-1</sup>取代的C<sub>1-6</sub>烷基”、所述“-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基”和所述“-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>”中的C<sub>1-6</sub>烷基分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选甲基。

在一些实施方式中，所述被一个或多个R<sup>1-a</sup>取代的“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”为



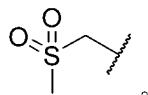
杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”为

在一些实施方式中，所述R<sup>1-1</sup>中，所述“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”和所述“被一个或多个R<sup>1-a</sup>取代的杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”中的“杂原子选自N、O和S中的1种、2种或3种，杂原子个数为1个、2个或3个的4-6元杂环烷基”分别独立地为杂原子为N，

杂原子个数为1个的4-6元杂环烷基，优选。

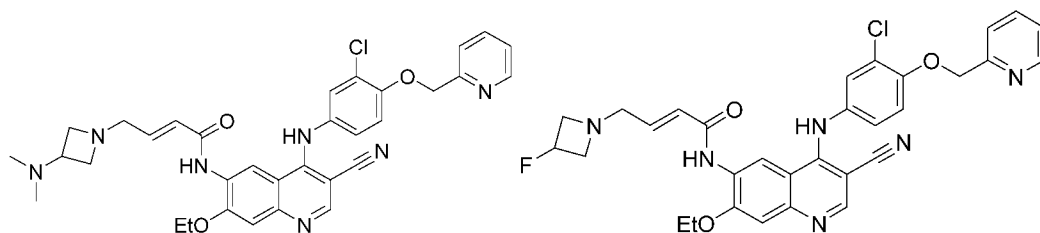
在一些实施方式中，所述R<sup>1-a</sup>中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，优选氟。

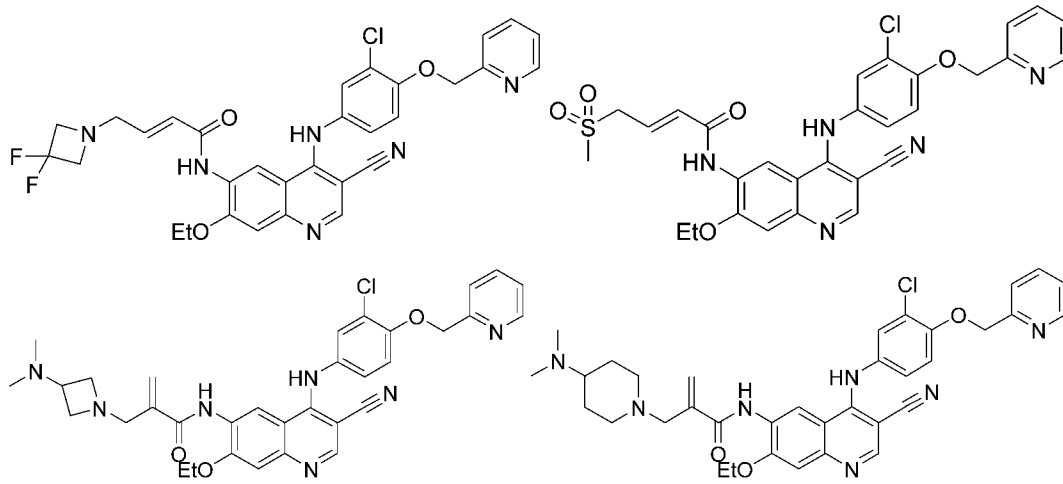
在一些实施方式中，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>为H，R<sup>3</sup>为 或



在一些实施方式中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为H，R<sup>1</sup>为 或

在一些实施方式中，所述如式 I 所示化合物为如下任一化合物：





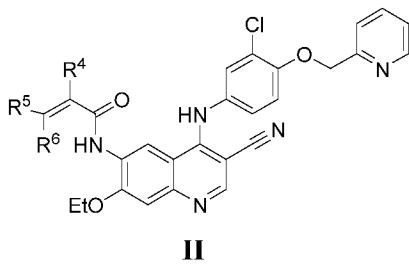
本发明还提供了一种药物组合物 1，其包含如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐；以及药用辅料。

本发明还提供了一种如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗与 EGFR 相关疾病的药物中的应用。

所述的与 EGFR 相关疾病优选为乳腺癌、卵巢癌、上皮样瘤、结肠癌，前列腺癌、肾癌、膀胱癌、喉癌、食道癌、胃癌或肺癌。

本发明还提供了一种药物组合物 2，其包含颗粒物，所述的颗粒物包含以如下的质量分数计的组分：30-45%如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂；

所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%；所述的质量分数为颗粒物中各组分的质量占各分组的总质量的质量百分比；



$R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  分别独立地为 H 或被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{4+1}$  分别独立地为 - $N(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个”的 4-6 元杂环烷基、被一个或多个  $R^{4+a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或 - $SO_2-C_{1-6}$  烷基；

各  $R^{4+a}$  分别独立地为卤素或 - $N(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>。

在一些实施方式中， $R^4$  和  $R^6$  为 H， $R^5$  为被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基。

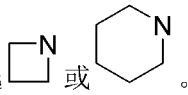
在一些实施方式中， $R^5$  和  $R^6$  为 H， $R^4$  为被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基。

在一些实施方式中，各  $R^{4+1}$  分别独立地为 - $N(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>、被一个或多个  $R^{4+a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或 - $SO_2-C_{1-6}$  烷

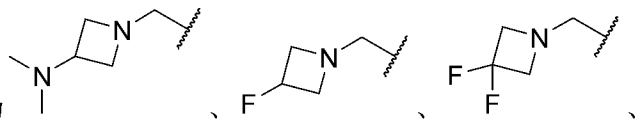
基。

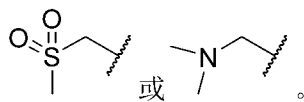
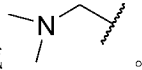
在一些实施方式中，所述  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{4^1}$  和  $R^{4^a}$  中，所述“被一个或多个  $R^{4^1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基”、所述“- $SO_2$ - $C_{1-6}$  烷基”和所述“- $N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ”中的  $C_{1-6}$  烷基分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选甲基。

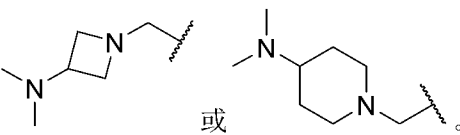
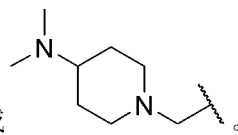
在一些实施方式中，所述  $R^{4^1}$  中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”和所述“被一个或多个  $R^{4^a}$  取代的杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”中的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”分别独立地为杂原子为 N，

杂原子个数为 1 个的 4-6 元杂环烷基，优选 。

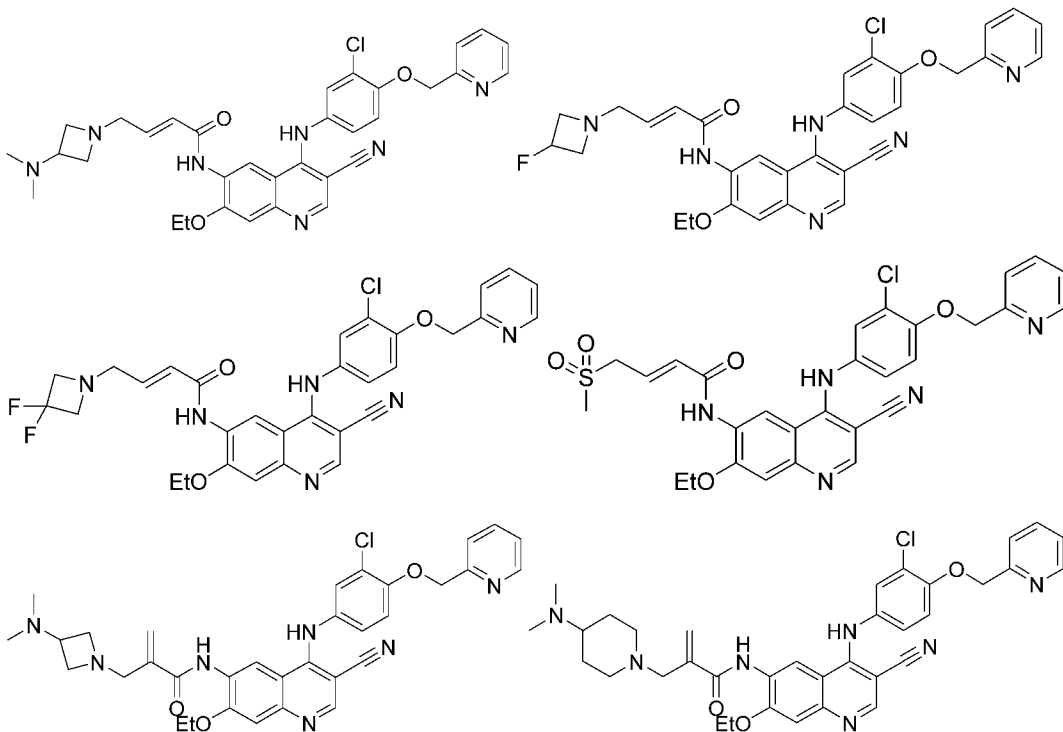
在一些实施方式中，所述  $R^{4^a}$  中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，优选氟。

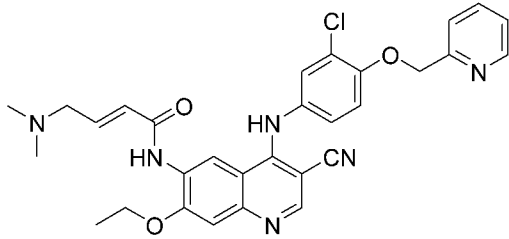
在一些实施方式中， $R^4$  和  $R^6$  为 H， $R^5$  为 、

 或 。

在一些实施方式中， $R^5$  和  $R^6$  为 H， $R^4$  为  或 。

在一些实施方式中，所述如式 II 所示化合物为如下任一化合物：





在一些实施方式中，所述其药学上可接受的盐为如式 II 所示化合物的马来酸盐。

在一些实施方式中，所述其药学上可接受的盐以无水晶型或无定形形式存在，优选以无水晶型形式存在。

在一些实施方式中，所述的如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐的质量分数可以为 35-42%，例如 36%。

在一些实施方式中，所述的共聚维酮的质量分数可以为 8-22%，例如 21%。

在一些实施方式中，所述的填充剂可以为药剂领域中常规的填充剂，优选为糖醇和/或水溶胀性添加剂，进一步优选为甘露醇和微晶纤维素。

所述的糖醇优选为甘露醇、赤藓糖醇和木糖醇中的一种或多种，例如甘露醇。

所述的水溶胀性填充剂优选为预胶凝淀粉、胶凝淀粉、微晶纤维素（结晶纤维素）、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素（HPMC-K100LV）、硫酸钙、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素（羧甲基纤维素）、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠（交联羧甲基纤维素钠）、大豆卵磷脂、低取代的羟丙基纤维素、黄耆胶粉和膨润土中的或多种，例如微晶纤维素。

在一些实施方式中，所述的填充剂的质量分数可以为 34-45%，例如 37%。

在一些实施方式中，所述的崩解剂可以为药剂领域中常规的崩解剂，优选为己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素（微晶纤维素）、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸单钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素和磷酸二氢钙中的一种或多种，更优选交联聚维酮，例如交联聚维酮 XL-10。

在一些实施方式中，所述的崩解剂的质量分数可以为 1.7-4.9%，例如 2.0%。

在一些实施方式中，所述的助流剂可以为药剂领域中常规的助流剂，优选为水合二氧化硅（胶态二氧化硅）、凝胶二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石粉、玉米淀粉和偏硅酸铝镁中的一种或多种，优选胶态二氧化硅或凝胶二氧化硅。

在一些实施方式中，所述的助流剂的用量可以为药剂领域中常规的用量。所述的助流剂的质量分数可以为 1.0-4.0%，例如 2.0%。

在一些实施方式中，所述的润滑剂可以为药剂领域中常规的润滑剂，优选为可可脂肪、巴西棕榈蜡、水合二氧化硅（胶态二氧化硅）、氢氧化铝干凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸富马酸钠、硬脂醇和聚乙二醇 40 硬脂酸酯中的一种或多种，优选硬脂酸富马酸钠



或硬脂酸镁。

在一些实施方式中，所述的润滑剂的质量分数可以为 1.0-4.0%，例如 2%。

在一些实施方式中，所述的药物组合物 2 还进一步包括包衣剂。

在一些实施方式中，所述的包衣剂可为本领域此类药物中常规的包衣剂，优选为羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、蔗糖、甘露醇和欧巴代（商品名，OPADRY）中的一种或多种，优选为欧巴代。

在一些实施方式中，所述药物组合物 2，其包含颗粒物，所述的颗粒物包含以如下的质量分数的组分：30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂；

所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%；所述的质量分数为颗粒物中各组分的质量占各分组的总质量的质量百分比。

所述的药物组合物 2 中，所述的无水奈拉替尼马来酸盐可以无水奈拉替尼马来酸盐的晶型，其以衍射角为  $2\theta$  表示的 X-射线粉末衍射图在  $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$  和  $19.9\pm 0.2^\circ$  处有特征峰。所述的奈拉替尼马来酸盐的晶型的 X-射线粉末衍射图可以基本如图 1、2 或 3 所示。

所述的药物组合物 2 中，所述的无水奈拉替尼马来酸盐的质量分数可以为 35-42%，例如 36%。

所述的药物组合物 2 中，所述的共聚维酮的质量分数可以为 8-22%，例如 21%。

所述的药物组合物 2 中，所述的填充剂可以为药剂领域中常规的填充剂，优选为糖醇和/或水溶性添加剂，进一步优选为甘露醇和微晶纤维素。

所述的糖醇优选为甘露醇、赤藓糖醇和木糖醇中的一种或多种，例如甘露醇。

所述的水溶性填充剂优选为预胶凝淀粉、胶凝淀粉、微晶纤维素（结晶纤维素）、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素（HPMC-K100LV）、硫酸钙、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素（羧甲基纤维素）、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠（交联羧甲基纤维素钠）、大豆卵磷脂、低取代的羟丙基纤维素、黄耆胶粉和膨润土中的或多种，例如微晶纤维素。

所述的药物组合物 2 中，所述的填充剂的质量分数可以为 34-45%，例如 37%。

所述的药物组合物 2 中，所述的崩解剂可以为药剂领域中常规的崩解剂，优选为己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素（微晶纤维素）、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸单钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素和磷酸二氢钙中的一种或多种，更优选交联聚维酮，例如交联聚维酮 XL-10。

所述的药物组合物 2 中，所述的崩解剂的质量分数可以为 1.7-4.9%，例如 2.0%。

所述的药物组合物 2 中，所述的助流剂可以为药剂领域中常规的助流剂，优选为水合二氧化硅（胶态二氧化硅）、凝胶二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石粉、玉米淀粉和偏硅酸铝镁中的一种或多种，优选胶态二氧化硅或

凝胶二氧化硅。

所述的药物组合物 2 中，所述的助流剂的用量可以为药剂领域中常规的用量。所述的助流剂的质量分数可以为 1.0-4.0%，例如 2.0%。

所述的药物组合物 2 中，所述的润滑剂可以为药剂领域中常规的润滑剂，优选为可可脂肪、巴西棕榈蜡、水合二氧化硅（胶态二氧化硅）、氢氧化铝干凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸富马酸钠、硬脂醇和聚乙二醇 40 硬脂酸酯中的一种或多种，优选硬脂酸富马酸钠或硬脂酸镁。

所述的药物组合物 2 中，所述的润滑剂的质量分数可以为 1.0-4.0%，例如 2%。

所述的药物组合物 2 中，所述的颗粒物的组分优选包含颗粒物的内组分和颗粒物的外组分：

所述的颗粒物的内组分：30-45%无水奈拉替尼马来酸盐（例如 35%、36%或 42%）、7-28%共聚维酮（例如 8%、21%或 22%）、25-48%填充剂（例如 34%、37%或 45%）、1.0-8.0%崩解剂（例如 2.4%）、1.0-4.0%助流剂（例如 1%、2%或 4%）和 0.5-4.0%润滑剂（例如 1%）；

所述的颗粒物的外组分：0-2.5%崩解剂和/或 0-1%润滑剂，且所述的崩解剂和所述的润滑剂不同时为 0。

在一实施方案中，所述的颗粒物由如下的质量分数的组分组成：上述的无水奈拉替尼马来酸盐（包括奈拉替尼马来酸盐的种类和质量分数）、上述的共聚维酮、上述的填充剂（包括填充剂的种类和质量分数）、上述的崩解剂（包括崩解剂的种类和质量分数）、上述的助流剂（包括助流剂的种类和质量分数）、上述的润滑剂（包括润滑剂种类和质量分数）和上述的包衣剂（包括包衣剂种类和质量分数）。

优选，所述的颗粒物由如下组（1）、组（2）或组（3）中的组分组成：

组（1）：所述的颗粒物的内组分：34.9%无水奈拉替尼马来酸盐、26.2%干露醇、8.3%微晶纤维素、21.7%共聚维酮、2.5%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：2.5%交联聚维酮 XL-10 和 1.0%硬脂酸镁；

组（2）：所述的颗粒物的内组分：42.3%无水奈拉替尼马来酸盐、31.7%干露醇、13.1%微晶纤维素、8.0%共聚维酮、2.0%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁；

组（3）：所述的颗粒物的内组分：36.1%无水奈拉替尼马来酸盐、27.1%干露醇、8.6%微晶纤维素、22.4%共聚维酮、1.7%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁。

所述的药物组合物 2 还可以进一步包括包衣剂。

所述的包衣剂可为本领域此类药物中常规的包衣剂，优选为羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、蔗糖、甘露醇和欧巴代（商品名，OPADRY）中的一种或多种，优选为欧巴代。

所述的包衣剂的用量可为本领域此类药物中常规的用量。所述的包衣剂与所述的药物颗粒的质量

比可为 0.01:1-0.05:1, 例如 0.03:1、0.034:1 或 0.036:1。

所述的药物组合物 2 中, 所述的药物颗粒组分由如下的质量分数的组分组成: 所述的无水奈拉替尼马来酸盐 (包括奈拉替尼马来酸盐的种类和质量分数)、所述的共聚维酮、所述的填充剂 (包括填充剂的种类和质量分数)、所述的崩解剂 (包括崩解剂的种类和质量分数)、所述的助流剂 (包括助流剂的种类和质量分数)、所述的润滑剂 (包括润滑剂种类和质量分数) 和所述的包衣剂 (包括包衣剂种类和质量分数)。

所述的药物组合物 2 由如下组 (a)、组 (b) 或组 (c) 中的组分组成:

组 (a): 颗粒物和欧巴代, 所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.03: 1;

所述的颗粒物的内组分: 34.9%无水奈拉替尼马来酸盐、26.2%干露醇、8.3%微晶纤维素、21.7%共聚维酮、2.5%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁;

所述的颗粒物的外组分: 2.5%交联聚维酮 XL-10 和 1.0%硬脂酸镁;

组 (b): 颗粒物和欧巴代, 所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.034: 1;

所述的颗粒物的内组分: 42.3%无水奈拉替尼马来酸盐、31.7%干露醇、13.1%微晶纤维素、8.0%共聚维酮、2.0%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁;

所述的颗粒物的外组分: 1.0%硬脂酸镁;

组 (c): 颗粒物和欧巴代, 所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.036: 1;

所述的颗粒物的内组分: 36.1%无水奈拉替尼马来酸盐、27.1%干露醇、8.6%微晶纤维素、22.4%共聚维酮、1.7%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁;

所述的颗粒物的外组分: 1.0%硬脂酸镁。

本发明还提供了一种上述的药物组合物 2 的制备方法, 其包括如下步骤: 将如下以质量分数计的原料进行造粒得到颗粒物;

所述的原料包含 30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂; 所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%; 所述的质量分数为颗粒物中各组分的质量占各分组的总质量的质量百分比。

本发明中, 所述的奈拉替尼马来酸盐优选为无水奈拉替尼马来酸盐, 所述的无水奈拉替尼马来酸盐均同前所述 (包含种类和含量)。

本发明中, 所述的共聚维酮、所述的填充剂 (包含种类和含量)、所述的崩解剂 (包含种类和含量)、所述的助流剂 (包含种类和含量) 和所述的润滑剂 (包含种类和含量) 均同前所述。

本发明中, 所述的造粒的方法可以为本领域常规的方法, 优选为干法造粒。所述的干法造粒的条件和操作均为制剂领域常规的条件, 本发明特别优选如下的条件和操作:

所述的干法造粒中, 所述的干法造粒采用干法制粒机, 所述的干法制粒机的优选如下参数:

所述的干法制粒机的压辊压力优选为 65-100 bar, 例如 80 bar。

所述的干法制粒机的送料速度优选为 40-50 rpm。

所述的干法制粒机的压辊速度优选为 5-15rpm, 例如 6 rpm。

所述的干法制粒机的整粒速度优选为 50-500rpm, 例如 100 rpm。

所述的干法制粒机的筛网孔径优选为 0.6-1.2 mm, 例如 0.8 mm。

所述的药物组合物的制备方法还可进一步包含包衣步骤。

所述的包衣步骤中，所述的药物组合物的含水量 $\leq 3\%$ 。

所述的包衣剂的种类和用量均同前所述。

所述的包衣步骤中，采用包衣机进行包衣，所述的包衣机优选如下的参数：

所述的包衣机的进风温度优选为 55-60 °C。

所述的包衣机的雾化压力优选为 0.10-0.30MPa。

所述的包衣机的蠕动泵转速优选为 2.0-12.0rpm。

所述的包衣机的出风温度优选为 35-42°C。

在本发明一实施方案中，所述的药物组合物 2 的制备方法优选包括如下步骤：

步骤 1：将颗粒物的内原料通过干法制粒得到颗粒物 1；

颗粒物的内原料：30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1-8%崩解剂、1-4%助流剂和 0.5-4%润滑剂；

步骤 2：将颗粒物 1 与颗粒物的外原料进行压片（例如将颗粒物 1 与颗粒物的外原料混合，混合物用压片机（10.5mm\*5.5mm 异形冲模）压成片剂），得到颗粒物；

所述的颗粒物外原料：0-2.5%崩解剂和/或 0-1%润滑剂，且所述的崩解剂和所述的润滑剂不同时为 0。

本发明还提供了一种通过上述药物组合物 2 的制备方法制得到药物组合物 2。

本发明还提供了一种药物固体制剂，其包含上述药物组合物 2 和药学上可接受的辅料。

所述的固体制剂可以为片剂、粒剂、粉剂（包括精细的粒剂），或胶囊剂，例如片剂。

当所述的固体制剂为片剂时，当本发明所述的药用组合物 2 采用片剂时，可通过压制如上所述获得的颗粒得到片剂。

其中，所述的压制的压力可为 10-20kN。所述的片剂的形状无特殊限制，例如扁豆形、圆盘形、圆形、椭圆形（如囊片）、泪滴形或多角形（如三角形或菱形）。

可通过盘式包衣机（pan coater）喷洒包衣剂的混悬液/溶液的方式将制备的片剂进行包衣。在包衣完成后，可通过干燥过程将最终片剂的水分含量控制在 3% 以内。干燥温度可选择 40-80°C，例如 40-50°C。

在压制过程中控制压制的环境湿度保证最终素片的含水量小于 3%（3% 以下），并通过对最终的组合物采用真空干燥法处理保证最终组合物的含水量小于 3%。

本发明还提供了一种物质 A 在制备 EGFR 抑制剂中的应用，所述的物质 A 为上述的药物组合物 2 或上述的药物固体制剂。

在一些实施方式中，所述物质 A 还可为上述如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐。

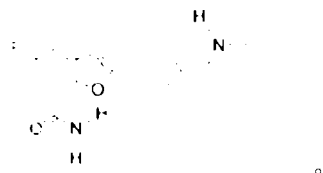
本发明还提供了一种物质 A 在制备预防或治疗与 EGFR 相关疾病的药物中的应用，所述的物质 A 为上述的药物组合物 2 或上述的药物固体制剂。

在一些实施方式中，所述物质 A 还可为上述如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐。

所述的与 EGFR 相关疾病优选为乳腺癌、卵巢癌、上皮样瘤、结肠癌，前列腺癌、肾癌、膀胱癌、喉癌、食道癌、胃癌或肺癌。

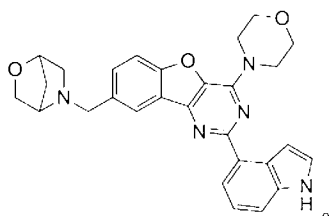
本发明还提供了一种药物组合物 3，其包括物质 X 和物质 Y；

所述物质 X 为马来酸奈拉替尼，所述物质 Y 为化合物 CVL218 或其药学上可接受的盐，所述化合物 CVL218 的结构如下所示：



本发明还提供了一种药物组合物 4，其包括物质 M 和物质 N；

所述物质 M 为马来酸奈拉替尼，所述物质 N 为化合物 CVL237 或其药学上接受的盐，所述化合物 CVL237 的结构如下所示：



本发明还提供了药物组合物 3 在制备预防或治疗胆管癌药物中的应用。

本发明还提供了药物组合物 4 在制备预防或治疗胆管癌药物中的应用。

本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸制备得到的盐。

本发明中，术语“颗粒物”是指粒径在 30 目至 200 目之间的颗粒物。

本发明中，术语“药用辅料”可为药物生产领域中广泛采用的那些辅料。辅料主要用于提供一个安全、稳定和功能的药物组合物，还可以提供方法，使受试者接受给药后活性成分以所期望速率溶出，或促进受试者接受组合物给药后活性成分得到有效吸收。所述的药用辅料可以是惰性填充剂，或者提供某种功能，例如稳定该组合物的整体 pH 值或防止组合物活性成分的降解。所述的药用辅料可以包括下列辅料中的一种或多种：粘合剂、助悬剂、乳化剂、稀释剂、填充剂、成粒剂、胶粘剂、崩解剂、润滑剂、抗粘着剂、助流剂、润湿剂、胶凝剂、吸收延迟剂、溶解抑制剂、增强剂、吸附剂、缓冲剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明所述的奈拉替尼或其可药用盐或溶剂合物等可按照 US6002008、US6288082、US6297258、US6384051 和 US7399865 中所述方法获得，或通过商业途径购得。

本发明所述的马来酸奈拉替尼参比制剂为 Puma Biotechnology 公司生产的马来酸奈拉替尼原研药（包衣片）。

本发明的积极进步效果在于：本发明的药物组合物的稳定性好以及达到与原研参比制剂相同的体外溶出效果；而且本发明的制备方法得到的具有产品粒径分布均一稳定、片重差异小以及片硬度易于控制的优选。

## 附图说明

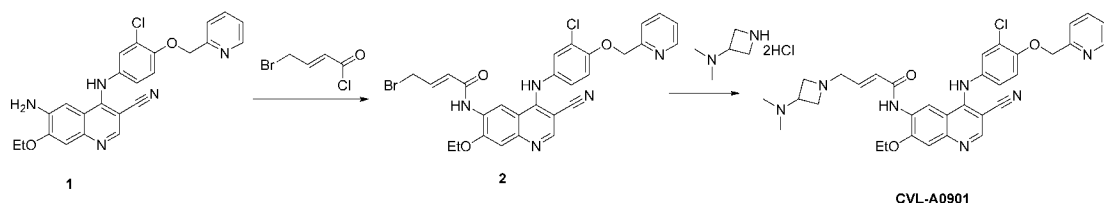
- 图 1 为实施例 1 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 2 为实施例 2 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 3 为实施例 3 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 4 为参比制剂的 XRPD 图谱（有水晶型）。
- 图 5 为实施例 1、实施例 2 和参比制剂的溶出曲线图。
- 图 6 为实施例 4 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 7 为实施例 5 中放大批次 1 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 8 为实施例 5 中放大批次 2 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 9 为实施例 5 中放大批次 3 的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 10 为实施例 5 中放大批次 1 加速 6 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 11 为实施例 5 中放大批次 2 加速 6 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 12 为实施例 5 中放大批次 3 加速 6 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 13 为实施例 5 中放大批次 1 长期 12 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 14 为实施例 5 中放大批次 2 长期 12 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 15 为实施例 5 中放大批次 3 进行长期 12 个月实验后的 XRPD 图谱（无水晶型）。
- 图 16 为实施例 5 中放大批次和参比制剂的溶出曲线图。
- 图 17 为实施例 5 中放大批次加速 6 个月实验后和参比制剂的溶出曲线图。
- 图 18 为实施例 5 中放大批次进行长期 12 个月实验后的溶出曲线图。
- 图 19 为生物学实施例中小鼠体重变化曲线。
- 图 20 为生物学实施例中肿瘤体积变化曲线。

## 具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

### 制备例 1

**(E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)丁-2-烯酰胺的合成（化合物 A0901）**



**步骤 1: (E)-4-溴-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)丁-2-烯酰胺**

将(E)-4-溴丁-2-烯酸(1.1g, 6.70 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)中,冰浴冷却,加入草酰氯(850 mg,

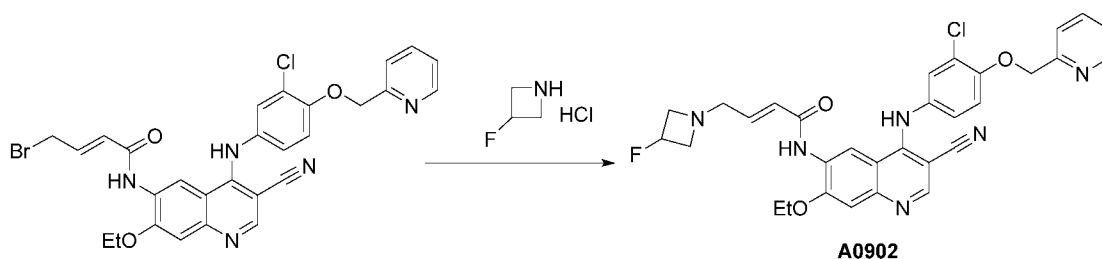
6.70 mmol), 控温 10°C下搅拌 4 小时, 再加入 6-氨基-4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]-7-乙氧基喹啉-3-腈(2.5g, 5.60mmol)和碳酸二钾(2.32g, 16.8mmol)的乙腈(50mL)溶液中, 然后将反应在 10°C下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水(100mL)中, 用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。用盐水(100 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到所需化合物中间体 2 (2.30 g), 为黄色固体。LC-MS (ESI, m/z) 592.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.94 - 9.70 (m, 2H), 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.96 - 6.70 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

**步骤 2: (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)丁-2-烯酰胺**

向(2E)-4-溴-N-(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)丁-2-烯酰胺(100mg, 0.169mmol)在 DMF (3mL)中的溶液中加入 N, N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐(58.4mg, 0.337mmol)和乙基二异丙胺(65.4mg, 0.16mmol)将反应混合物倒入水(10mL)中, 用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。用盐水(10 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩, 柱层析纯化得 100mg, 为黄色固体。LC-MS (ESI, m/z) 612.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.27 - 3.09 (m, 3H), 2.26 (br s, 6H), 1.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

## 制备例 2

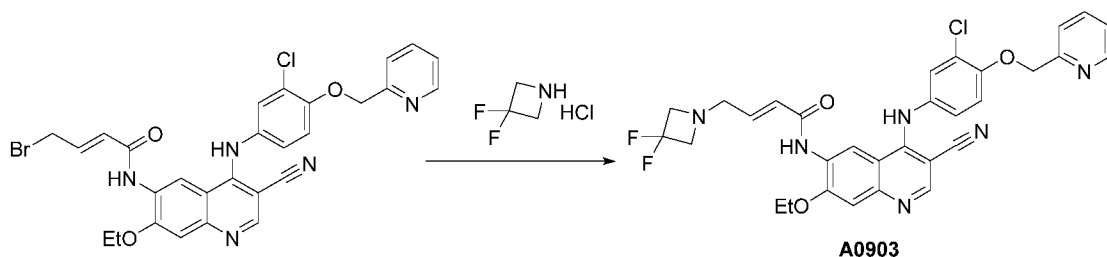
**(E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(3, 3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丁-2-烯酰胺 (化合物 A0902)**



向(2E)-4-溴-N-(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)丁-2-烯酰胺(100 毫克, 83 %纯度, 0.169mmol)的 DMF (3mL)溶液中加入碳酸二钾(70.0 毫克, 0.506mmol)和 3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(25.5 毫克, 0.337mmol)将反应混合物倒入水(10mL)中, 用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。用盐水(10 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液, 柱层析纯化得到 110 mg, 黄色固体。LC-MS (ESI, m/z) 587.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 制备例 3

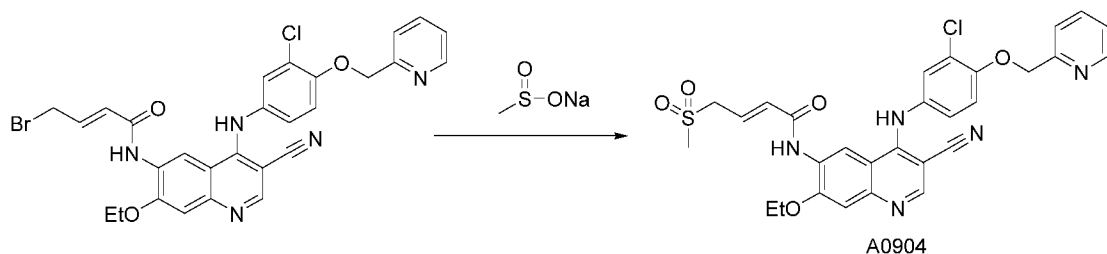
(E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丁-2-烯酰胺 (化合物 A0903)



向(2E)-4-溴-N-(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)丁-2-烯酰胺 (100 毫克, 83 %纯度, 0.169mmol)的 DMF (3mL)溶液中加入碳酸二钾(70.0 毫克, 0.506mmol)和 3, 3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(43.7 毫克, 0.337mmol)将反应混合物倒入水(10mL)中, 用乙酸乙酯(10mL× 2)萃取。用盐水(10 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液, 柱层析纯化得到 120 mg, 黄色固体。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 605.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$ NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 3H), 7.25 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.32 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.41 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $DMSO-d_6$ ) -97.41 (s, 2F)

#### 制备例 4

(E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(甲磺酰基)-丁-2-烯酰胺 (化合物 A0904)

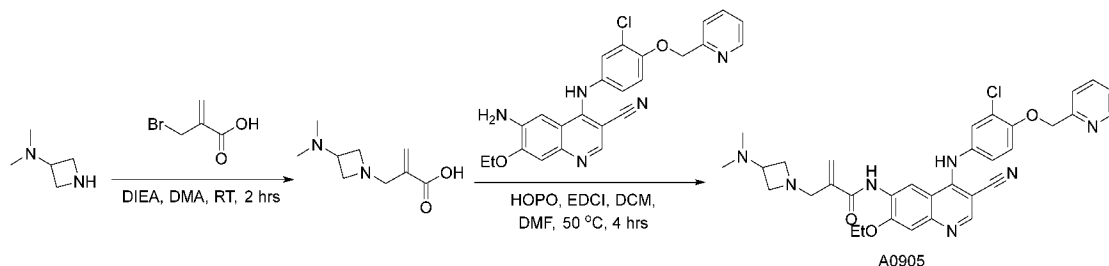


在 25°C下, 向(2E)-4-溴-N-(4-[[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)丁-2-烯酰胺(180mg, 0.304mmol)在二恶烷(4 mL)和水(2mL)中的溶液中加入亚甲酸钠(46.5 毫克, 0.455mmol), 然后将混合物在 100°C下搅拌将反应混合物冷却至 25°C, 倒入水(10 mL)中, 用 EtOAc (10 mL× 2)萃取。用盐水(10 mL)洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得 220 mg, 为黄色固体。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 592.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 6.76 - 6.74 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.32 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.20 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).



## 制备例 5

**N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-2-((3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)丙烯酰胺的制备 (化合物 A0905)**



## 步骤 1: 2-((3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)丙烯酸

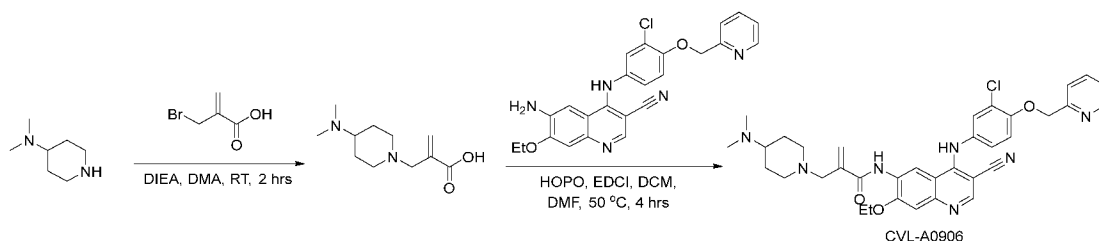
将 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (0.33 g, 2.00 mmol) 和 2-(溴甲基)丙烯酸 (0.35 g, 2.00 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL) 中, 然后加入 DIEA (1 ml, 6.00 mmol)。反应混合物在室温条件下搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩后直接反相纯化 (0-20% 乙腈) 得到目标产物 (白色固体 0.20 g, 收率 55.4%)。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 185.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.06 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.99-3.84 (m, 7H), 2.54 (s, 6H)。

**步骤 2: N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-2-((3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)丙烯酰胺的制备**

将 6-氨基-4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-乙氧基喹啉-3-腈 (0.11 g, 0.25 mmol) 和 2-((3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)丙烯酸 (0.10 g, 0.5 mmol) 溶于 1.5 mL DMSO, 然后加入 DIEA (0.13 ml, 0.75 mmol)。将 HOPO (0.03 g, 0.28 mmol) 和 EDCI (0.05 g, 0.28 mmol) 溶于 1.5 ml 的 DCM。将反应加热到 50 °C, 搅拌反应 4 小时。将反应液浓缩后, 水 (5 ml) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 ml\*3) 萃取, 食盐水 (10 ml\*3) 水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相旋干送制备高效液相色谱 (0.1% FA) 得到目标化合物 (白色固体, 121.00 mg, 收率 79.08%)。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 612.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H) 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 4H), 5.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.43-4.09 (m, 9H), 2.83 (s, 6H) 1.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

## 制备例 6

**N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-2-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺 (化合物 A0906) 的制备**



**步骤 1: 2-((4-(二甲氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酸**的制备

将 N,N-二甲氨基哌啶-4-胺 (0.40 g, 2.00 mmol) 和 2-(溴甲基)丙烯 (0.33 g, 2.00 mmol) 溶于 N,N-二甲氨基乙酰胺 (20 mL) 中, 然后加入 DIEA (1 mL, 6.0 mmol)。反应混合物在室温条件下搅拌反应 2 小时。将反应液浓缩后直接反相纯化 (0-20% 乙腈) 得到目标产物 (白色油状物, 0.30 g, 收率 56.6%)。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 213.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>1</sub>) δ 8.38 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.83-2.81 (m, 6H), 2.30-2.20 (m, 4H)。

**步骤 2: N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-2-((4-(二甲氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺**的制备

将 6-氨基-4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-乙氧基喹啉-3-腈 (0.09 g, 0.20 mmol) 和 2-((4-(二甲氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酸 (0.06 g, 0.30 mmol) 溶于 1.0 mL DMSO, 然后加入 DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol)。将 2-羟基吡啶-N-氧化物 (0.02 g, 0.22 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.04 g, 0.22 mmol) 溶于 1.0 mL 的 DCM。将反应加热到 50 °C, 搅拌反应 4 小时。将反应液浓缩后, 水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL \* 3) 萃取, 食盐水 (10 mL \* 3) 水洗, 无水硫酸钠干燥。有机相旋干送制备高效液相色谱 (0.1% FA) 得到目标化合物 (白色固体, 35.00 mg, 收率 79.08%)。LC-MS (ESI,  $m/z$ ) 640.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.51-1.48 (m, 5H)。

**效果例 A 抑制剂体外药效学实验**

本实验采用 CellTiter-Glo (CTG) 试剂盒, 它是一种均质法细胞活力检测方法, 通过对 ATP 的定量来测定培养细胞的细胞活力。因为灵敏度高、操作流程简便而成为目前主流的细胞活力检测试剂盒。本实验的目的是利用 CTG 方法评估 6 个受试化合物对 1 株 EGFR 细胞株的细胞增殖的影响, 以 afatinib 为对照化合物。

**1) 实验操作**

- a) 所有细胞株于 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 条件下培养于完全培养基。
- b) 收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力, 确保细胞活力在 90% 以上。
- c) 使用完全培养基调整细胞密度, 随后接种于 96 孔细胞培养板, 每孔接种 90 μL, 共 3000 个细胞。
- d) 将 96 孔板中的细胞置于 37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。
- e) 配制 10 倍药物溶液, 检测最高浓度为 1 μM, 9 个浓度, 4 倍稀释, 然后转移连续稀释化合物各 10 μL 至 96 孔细胞板的相应实验孔中, 每个药物浓度设置三个复孔。
- f) 将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下继续培养 72 小时, 之后进行 CTG 分析。
- g) 融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟。

- h) 每孔加入等体积的 CTG 溶液。
- i) 在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。
- j) 将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号。
- k) 读取冷光值，收集数据。

## 2) 数据分析:

使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC<sub>50</sub> 值。

$$\text{细胞存活率(\%)} = (\text{Lum}_{\text{待测药}} - \text{Lum}_{\text{培养液对照}}) / (\text{Lum}_{\text{溶剂对照}} - \text{Lum}_{\text{培养液对照}}) \times 100\%$$

## 3) 受试化合物抗细胞增殖效果

No.	化合物序号	IC <sub>50</sub> (nM)
		Ba/F3-EGFR-G719S 细胞株
1	A009 (奈拉替尼马来酸盐)	2.89
2	A0901	16.82
3	A0902	2.53
4	A0903	2.06
5	A0904	2.18
6	A0905	69.59
7	A0906	151.60

本发明涉及的颗粒物或组合物水分测定的方法，为红外快速水分测定仪测定（测定温度 105°C），该方法属于本领域技术人员所熟知的测定水分的常用方法，广泛应用于颗粒剂、片剂、粉剂等中水分含量测定。以下马来酸奈拉替尼为结合 1 个马来酸盐的奈拉替尼。

## 实施例 1

马来酸奈拉替尼片规格 40mg（按 C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 计），处方如表 1 所示：

表 1 马来酸奈拉替尼片实施例 1 处方

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)	作用	
马来酸奈拉替尼（无水的）	48.31	34.92	活性成分	
甘露醇	36.19	26.16	填充剂	
微晶纤维素	11.50	8.31	填充剂	
共聚维酮	30.00	21.69	粘合剂	
交联聚维酮 XL-10	内加	3.42	崩解剂	
	外加	3.42		
胶态二氧化硅	2.74	1.98	助流剂	
硬脂酸镁	内加	1.37	1.00	润滑剂

	外加	1.37	1.00	
片芯		138.32	100.00	/

按以上处方，使用干法制粒机依照表 2 中的参数设定进行制粒。

表 2 干法制粒机参数

压辊压力	送料速度	压辊速度	整粒速度	筛网孔径
bar	rpm	rpm	rpm	mm
80	50.0	6.0	100	φ 0.8

继续将制得的颗粒，与颗粒外组分交联聚维酮 XL-10 和硬脂酸镁混合，将混合物用压片机（10.5mm\*5.5mm 异形冲模）压成片剂，硬度控制在 70~140N。随后，用高效包衣机将这些片剂用主要由聚乙烯醇组成的 15w/v% 包衣剂混悬液（OPADRY）薄膜包衣，使在片剂中包衣的量为 4.15mg。片剂的 X-射线粉末衍射图谱为图 1。

包衣过程中，依照表 3 参数控制包衣过程。使得包衣过程中片剂的最大含水量控制在 3% 以下。

表 3 包衣过程参数设定

项目	参数
进风温度	55~60°C
雾化压力	0.10~0.30MPa
蠕动泵转速	2.0~12.0rpm
物料温度（即出风温度）	35~42°C

## 实施例 2

马来酸奈拉替尼片处方：规格 40mg（按  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$  计），如表 4 所示。

表 4 马来酸奈拉替尼片实施例 2 处方

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)	作用
马来酸奈拉替尼（无水的）	48.31	42.26	活性成分
甘露醇	36.19	31.66	填充剂
微晶纤维素	14.953	13.08	填充剂
共聚维酮	9.144	8.00	粘合剂
交联聚维酮 XL-10	2.286	2.00	崩解剂
胶态二氧化硅	2.29	2.00	助流剂
硬脂酸镁	内加	1.15	润滑剂
	外加	1.15	
片芯	115.473	100.00	/

按以上处方，使用干法制粒机依照表 5 中的参数设定进行制粒。

表 5 干法制粒机参数

压辊压力	送料速度	压辊速度	整粒速度	筛网孔径
bar	rpm	rpm	rpm	mm

65	40.0	6.0	100	φ 0.8
----	------	-----	-----	-------

继续将制得的颗粒,与颗粒外组分硬脂酸镁混合,将混合物用压片机(10.5mm\*5.5mm 异形冲模)压成片剂,硬度控制在 70~140N。随后,用高效包衣机将这些片剂用主要由聚乙烯醇组成的 15w/v% 包衣剂混悬液(OPADRY)薄膜包衣,使在片剂中包衣的量为 4.15mg。片剂的 X-射线粉末衍射图谱为图 2。

包衣过程中,依照表 3 参数控制包衣过程。使得包衣过程中片剂的最大含水量控制在 3%以下。

### 实施例 3

马来酸奈拉替尼片规格 40mg (按  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$  计), 如表 6 所示。

表 6 马来酸奈拉替尼片处方三

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)	作用
马来酸奈拉替尼 (无水的)	48.31	36.13	活性成分
甘露醇	36.19	27.06	填充剂
微晶纤维素	11.50	8.60	填充剂
共聚维酮	30.00	22.43	粘合剂
交联聚维酮 XL-10	2.25	1.68	崩解剂
胶态二氧化硅	2.74	2.05	助流剂
硬脂酸镁	内加	1.37	润滑剂
	外加	1.37	
片芯	133.73	100.00	/

按以上处方,使用干法制粒机依照表 7 中的参数设定进行制粒。

表 7 干法制粒机参数

压辊压力	送料速度	压辊速度	整粒速度	筛网孔径
bar	rpm	rpm	rpm	mm
100	40.0	6.0	100	φ 0.8

继续将制得的颗粒,与颗粒外组分硬脂酸镁混合,将混合物用压片机(10.5mm\*5.5mm 异形冲模)压成片剂,硬度控制在 70~140N。随后,用高效包衣机将这些片剂用主要由聚乙烯醇组成的 15w/v% 包衣剂混悬液(OPADRY)薄膜包衣,使在片剂中包衣的量为 4.15mg。片剂的 X-射线粉末衍射图谱为图 3。

包衣过程中,依照表 3 参数控制包衣过程。使得包衣过程中片剂的最大含水量控制在 3%以下。

### 实施例 4

马来酸奈拉替尼片规格 40mg (按  $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$  计), 如下表 8 所示。

表 8 马来酸奈拉替尼片处方四:

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)	作用
马来酸奈拉替尼 (无水的)	48.31	36.13	活性成分

甘露醇		36.19	27.06	填充剂
微晶纤维素		11.50	8.60	填充剂
共聚维酮		30.00	22.43	粘合剂
交联聚维酮 XL-10		2.25	1.68	崩解剂
凝胶二氧化硅		2.74	2.05	助流剂
硬脂酸镁	内加	1.37	1.02	润滑剂
	外加	1.37	1.02	
片芯		133.73	100.00	/

按以上处方，使用干法制粒机依照下表 9 中的参数设定进行制粒。

表 9 干法制粒机参数：

压辊压力 bar	送料速度 rpm	压辊速度 rpm	整粒速度 rpm	筛网孔径 mm
100	40.0	6.0	100	φ 0.8

继续将制得的颗粒，与颗粒外组分硬脂酸镁混合，将混合物用压片机(10.5mm\*5.5mm 异形冲模)压成片剂，硬度控制在 70~140N。随后，用高效包衣机将这些片剂用主要山聚乙烯醇组成的 15w/v% 包衣剂混悬液(OPADRY)薄膜包衣，使在片剂中包衣的量为 4.15mg。片剂的 X-射线粉末衍射图谱为图 6。

包衣过程中，依照表 3 参数控制包衣过程。使得包衣过程中片剂的最大含水量控制在 3%以下。

#### 实施例 5:

将实施例 4 所述的处方工艺，到生产车间进行放大生产，批量由实验室规模的几百片放大至 10 万片，且连续生产 3 批，批号分别为放大批次 1、放大批次 2、放大批次 3。其处方见下表 10。

表 10 马来酸奈拉替尼片处方五：

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)	批处方 (g)	作用
马来酸奈拉替尼 (无水的)	48.31	36.13	4831	活性成分
甘露醇	36.19	27.06	3619	填充剂
微晶纤维素	11.50	8.60	1150	填充剂
共聚维酮	30.00	22.43	3000	粘合剂
交联聚维酮 XL-10	2.25	1.68	225	崩解剂
凝胶二氧化硅	2.74	2.05	274	助流剂
硬脂酸镁	内加	1.37	1.02	润滑剂
	外加	1.37	1.02	
片芯	133.73	100.00	13.37	/

按以上处方，使用干法制粒机依照下表 11 中的参数设定进行制粒。

表 11 干法制粒机参数：

压辊压力 bar	送料速度 rpm	压辊速度 rpm	整粒速度 rpm	筛网孔径 mm
100	40.0	6.0	100	φ 0.8

继续将制得的颗粒,与颗粒外组分硬脂酸镁混合,将混合物用压片机(10.5mm\*5.5mm 异形冲模)压成片剂,硬度控制在 70~140N。随后,用高效包衣机将这些片剂用主要由聚乙烯醇组成的 15w/v% 包衣剂混悬液(OPADRY)薄膜包衣,使在片剂中包衣的量为 4.15mg。片剂的 X-射线粉末衍射图谱为图 7-9。

包衣过程中,依照表 3 参数控制包衣过程。使得包衣过程中片剂的最大含水量控制在 3%以下。

#### 效果实施例:

对实施例 1、2、3 的马来酸奈拉替尼片按各处方进行中试放大。按实施例 1、2、3 进行中试放大。将这三个批次的马来酸奈拉替尼片与参比制剂进行对比试验。参比制剂选择 Puma Biotechnology 马来酸奈拉替尼原研药(包衣片)。

#### 效果实施例 1: 有关物质试验

对实施例 1、2、3、参比制剂第一批次的有关物质进行检测,检测结果见表 12。实施例 3 得到的两批马来酸奈拉替尼片的降解杂质(杂质 1)、总杂都比参比制剂中的小。

表 12 有关物质检测结果

批号	实施例 1	实施例 2	实施例 3	参比制剂
杂质 1 (降解杂质)	0.12%	0.09%	0.23%	0.98%
杂质 2	0.05%	0.05%	0.02%	0.02%
总杂	0.30%	0.26%	0.28%	1.17%

#### 效果实施例 2: 水分和晶型检测结果

对实施例 1、2、3、参比制剂第一批次的水分和晶型进行检测,检测结果见表 13。

表 13 水分和晶型检测结果

批号	实施例 1	实施例 2	实施例 3	参比制剂
水分	2.4%	1.9%	2.8%	3.0%
晶型	无水晶型, 附图 1	无水晶型, 附图 2	无水晶型, 附图 3	有水晶型, 附图 4

#### 效果实施例 3: 稳定性考察

对实施例 1、2、3、参比制剂第一批次进行稳定性放样,考察降解杂质的增加情况。结果见表 14。

表 14 马来酸奈拉替尼的稳定性考察中降解杂质的增加情况

40°C, RH75%加速	实施例 1	实施例 2	参比制剂
0 月	0.12%	0.09%	0.98%
1 月	0.60%	0.57%	1.31%
2 月	0.91%	0.81%	1.50%
3 月	1.11%	0.99%	1.61%

6月	1.34%	1.25%	1.77%
----	-------	-------	-------

由上表看，在加速6个月后，实施例1、2、3的降解杂质含量小于参比制剂，且符合质量标准 $\leq 1.5\%$ ，而参比制剂已经超标。可见，本发明的片剂稳定性良好。

#### 效果实施例4：溶出曲线考察

溶出曲线依照溶出度与释放度测定法(中国药典2020年版四部 通则0931 第二法)为基础开展。

溶出曲线的条件为浆法 pH1.2、500mL、50rpm 及浆法 pH3.0、75rpm、900mL。经5-60分钟各个时间点取样，取溶出液适量，滤过，至少弃去2ml初滤液，取续滤液。取马来酸奈拉替尼对照品适量，精密称定，加溶出介质超声溶解并稀释制成每1ml中约含奈拉替尼(按 $C_{30}H_{29}ClN_6O_3$ 计)44 $\mu$ g的溶液，作为对照品溶液。照高效液相色谱法(中国药典2020年版四部通则0512)，用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(推荐Waters Xbridge C18, 4.6mm $\times$ 150mm, 5 $\mu$ m或效能相当的色谱柱)；以0.1%三氟乙酸溶液-甲醇(67:33)为流动相；检测波长为266nm；柱温为40 $^{\circ}$ C，流速为1.5ml/min，运行时间为10分钟，进样体积10 $\mu$ l。精密量取供试品溶液和对照品溶液注入液相色谱仪，记录色谱图。按外标法以奈拉替尼峰面积计算，计算每片每个时间点的溶出量，采用相似因子比较法与参比制剂第一批次进行 $f_2$ 值的比较。

$$f_2 = 50 \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2}{n}}} \right]$$

上述公式中n为时间点， $R_t$ 是参比制剂药物释放平均百分数， $T_t$ 是受试制剂药物释放平均百分数。 $f_2$ 值大于等于50的，视为受试制剂与参比制剂的溶出相似。具体溶出数据见表15-16。

表15 各个实施例在 pH1.2 (50rpm-500mL) 介质的溶出数据

时间点/min	参比制剂第一批次	实施例1	实施例2	实施例3
5	12	19	15	14
10	27	41	28	32
15	45	59	39	47
20	64	72	52	60
30	90	87	69	78
45	100	93	81	94
60	100	95	90	99
相似因子 $f_2$ 值	N/A	50	54	60

表16 各个实施例在 pH3.0 (75rpm-900mL) 介质溶出数据



时间点/min	参比制剂第一批次	实施例 1	实施例 2	实施例 3
5	6	7	9	4
10	22	20	24	15
15	35	31	37	28
20	46	41	49	39
30	60	56	66	58
45	68	73	78	77
60	77	83	90	88
90	88	96	98	98
120	90	N/A	N/A	N/A
相似因子 $f_2$ 值	N/A	65	58	58

本发明中的各个实施例产品均在具有区分力的溶出曲线测试中，显示了与参比制剂相似的溶出行为（相似因子  $f_2$  值大于等于 50），具有等效的体内生物活性。

#### 效果实施例 5:

对实施例 1、2、3 的马来酸奈拉替尼片制备过程中的总混颗粒进行了考察，见表 17、表 18、表 19。实施例 1、2 和参比制剂第一批次的溶出曲线图如图 5 所示。

A+2.2S 测试方法：取供试品 10 片，以 100 表示的标示量与测定均值之差的绝对值为 A，标准差为 S， $A+2.2S \leq 15.0$  表示产品含量均匀度符合要求。

表 17 总混颗粒混合均匀度考察结果

总混颗粒		实施例 1	实施例 2	实施例 3
混合均匀度	平均含量	23.93%	35.04%	29.91%
	RSD	0.50%	0.37%	0.25%
卡尔指数		13.6%	17.1%	16.9%

表 18 素片重差异和硬度检测结果

	实施例 1	实施例 2	实施例 3
片重差异	< 5%	< 5%	< 5%

表 19 包衣片各项指标检验结果

包衣片		实施例 1	实施例 2	实施例 3
含量均匀度	平均含量	100.6%	101.8%	100.2%
	A+2.2S	6.0	4.2	0.25%

由以上结果说明，本发明经干法制粒工艺后得到的总混颗粒含量均匀，流动相良好，不影响压片工序的物料的可压性和流动相。

#### 效果实施例 6:

对实施例 4 制备的片剂进行考察，结果见表 20。

表 20 实施例 4 检验结果

检验项目	含量	有关物质	片重差异	含量均匀度	水分
实施例 4	98.6%	杂质 1:0.15% 杂质 2:0.05% 总杂: 0.23%	< 5%	2.1%	2.2%

由以上结果说明, 实施例 4 制备的片剂各指标与实施例 1-3 相当。

#### 效果实施例 7:

对实施例 5 放大生产的 3 批进行考察。对生产过程中进行监控, 颗粒粒径结果见表 21, 混合均匀度结果见表 22, 片重差异和硬度结果见表 23。

表 21 颗粒粒径结果

项目	放大批次 1	放大批次 2	放大批次 3
30 目筛网	5.12%	5.13%	3.80%
40 目筛网	43.25%	38.05%	40.29%
60 目筛网	16.27%	17.26%	17.14%
80 目筛网	5.63%	6.65%	6.67%
150 目筛网	16.27%	16.91%	16.74%
200 目筛网	11.06%	12.75%	10.67%
底盘	2.29%	3.26%	4.67%

表 22 混合均匀度结果

批号		放大批次 1	放大批次 2	放大批次 3
混合均匀度	平均值	30.0%	29.8%	30.1%
	RSD ( $\leq 5\%$ )	0.56%	0.46%	0.64%

表 23 片重差异和硬度结果

检测项目	压片过程	放大批次 1	放大批次 2	放大批次 3
片重差异	压片前期	< 5 %	< 5 %	< 5 %
	压片中期	< 5 %	< 5 %	< 5 %
	压片后期	< 5 %	< 5 %	< 5 %
硬度 (70-140 N)	压片前期	73 ~ 96	78 ~ 103	72~104
	压片中期	81 ~ 99	83 ~ 102	82~101
	压片后期	81 ~ 109	83 ~ 105	87~107

由以上结果说明, 按照本发明生产的 3 批放大批次, 生产过程中, 颗粒粒径分布均匀, 3 批之间无显著差异, 颗粒的混合均匀度符合要求, 说明物料均匀, 可用于后续压片。压片过程中, 片重差异、硬度符合要求, 说明物料可压性很好。

**效果实施例 8**

检测实施例 5 放大生产的 3 批产品的含量、有关物质、水分，结果见表 24。

表 24 含量、有关物质、水分检测结果

批号	放大批次 1	放大批次 2	放大批次 3	
有关物质	杂质 1	0.19%	0.15%	0.17%
	杂质 2	0.05%	0.05%	0.05%
	总杂	0.24%	0.20%	0.22%
水分	2.20%	2.60%	2.60%	
含量	100.10%	98.80%	100.50%	

由以上结果说明，按照本发明生产的 3 批产品的有关物质、水分、含量等均符合要求，3 批之间无显著差异，说明按照本发明放大生产的产品质量均匀、合格。

**效果实施例 9**

对实施例 5 放大生产的 3 批制剂进行稳定性考察，考察条件分别为加速（温度  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ）、长期（温度  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度  $60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ ），加速试验的取样时间点为 1、2、3、6 月，长期取样的时间点为 3、6、9、12 月。考察指标为有关物质、含量、水分、晶型和溶出曲线。参比制剂选择 Puma Biotechnology 马来酸奈拉替尼原研药（包衣片）。

3 批放大批次加速 6 个月的 X-射线粉末衍射图谱为图 10-12，长期 12 月的 X-射线粉末衍射图谱为图 13-15，晶型未发生变化。

对尚未进行加速实验和长期实验，直接制备得到的三批放大批次进行溶出考察，其溶出曲线结果见图 16，同时对比参比制剂第二批次，三批溶出曲线结果相似，其与参比相似，说明按照本说明生产的产品与参比质量具有相似性。

3 批放大批次加速 6 个月的溶出曲线见图 17，长期 12 月的溶出曲线见图 18，并同步与参比制剂第二批次的溶出曲线进行对比，3 批产品溶出特征未发生变化，与参比制剂相似。

3 批放大批次的加速稳定性实验和长期稳定性实验中的有关物质、含量、水分的稳定性结果见表 25-30，并同步与参比制剂第二批次的稳定性结果进行对比（表 31-32）。

表 25 放大批次 1 加速稳定性结果

检测项目	1 月	2 月	3 月	6 月	
有关物质	杂质 1	0.60%	0.81%	1.04%	1.33%
	杂质 2	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%
	总杂	0.65%	0.86%	1.09%	1.38%
含量	99.10%	96.40%	97.30%	96.60%	
水分	2.30%	2.10%	2.50%	2.50%	

表 26 放大批次 2 加速稳定性结果

检测项目	1 月	2 月	3 月	6 月	
有关物质	杂质 1	0.55%	0.69%	0.86%	1.2%

	杂质 2	0.05%	0.05%	0.05%	0.06%
	总杂	0.60%	0.74%	0.91%	1.26%
含量		99.3%	97.5%	96.3%	96.9%
水分		2.3%	1.9%	2.5%	2.1%

表 27 放大批次 3 加速稳定性结果

检测项目		1 月	2 月	3 月	6 月
有关物质	杂质 1	0.55%	0.75%	0.94%	1.3%
	杂质 2	0.05%	0.06%	0.06%	0.06%
	总杂	0.60%	0.81%	1.00%	1.36%
含量		100.7%	99.3%	97.7%	98.0%
水分		2.1%	1.9%	2.4%	2.0%

表 28 放大批次 1 长期稳定性结果

检测项目		3 月	6 月	9 月	12 月
有关物质	杂质 1	0.38%	0.47%	0.57%	0.66%
	杂质 2	0.05%	0.06%	0.07%	0.08%
	总杂	0.43%	0.53%	0.64%	0.74%
含量		97.7%	97.0%	95.8%	96.7%
水分		2.5%	2.2%	2.0%	2.0%

表 29 放大批次 2 长期稳定性结果

检测项目		3 月	6 月	9 月	12 月
有关物质	杂质 1	0.32%	0.40%	0.49%	0.56%
	杂质 2	0.05%	0.06%	0.07%	0.08%
	总杂	0.37%	0.46%	0.56%	0.64%
含量		97.1%	97.3	96.1%	97.4%
水分		2.5%	2.1%	2.0%	1.9%

表 30 放大批次 3 长期稳定性结果

检测项目		3 月	6 月	9 月	12 月
有关物质	杂质 1	0.34%	0.44%	0.52%	0.61%
	杂质 2	0.05%	0.06%	0.07%	0.08%
	总杂	0.39%	0.50%	0.59%	0.69%
含量		98.3%	98.1%	98.1%	98.6%
水分		2.4%	2.6%	2.1%	2.0%

表 31 参比制剂加速稳定性结果

检测项目		3 月	6 月
有关物质	杂质 1	1.28%	1.7%
	杂质 2	0.05%	0.04%
	总杂	1.33%	1.74%
含量		100.2%	98.5%
水分		3.2%	3.3%

表 32 参比制剂长期稳定性结果

检测项目		3 月	6 月
有关物质	杂质 1	0.75%	0.76%
	杂质 2	0.05%	0.05%
	总杂	0.80%	0.81%
含量		101.1%	98.1%
水分		3.0%	3.2%

由以上结果说明，按照本发明放大批量生产的 3 批制剂稳定性好，批间差异较小、质量均匀。与参比制剂相比，杂质比参比制剂更小。

#### 对比例 1-5 及效果对比例 1-5:

将下表 33 中的粘合剂的种类或含量替换实施例 1 中的共聚维酮或其含量，其他均同实施例 1。将得到的产品按照效果实施例 4 的方法测试产品的溶出情况，测试结果如表 34 和 35 所示。参比制剂为第三批次 Puma Biotechnology 马来酸奈拉替尼原研药（包衣片）。

表 33 粘合剂筛选种类和用量信息

序号	粘合剂种类	用量	备注
1	共聚维酮 S630	3.0%	溶出见表 17-18
2	羟丙基纤维素 HPC-L	15%	溶出见表 17-18
3	聚维酮 K25	8%	溶出见表 17-18
4	羟丙纤维素	8%	溶出见表 17-18
5	共聚维酮 (S-630)	6.5%	溶出见表 17-18
6	共聚维酮 (S-630)	8%	见实施例 2
7	共聚维酮 (S-630)	22%	见实施例 3

表 34 pH1.2 (50rpm-500mL) 介质溶出曲线结果

时间点/min	参比制剂第三批	1	2	3	4	5
5	14	12	9	13	56	13
10	28	22	22	24	76	27
15	43	30	35	35	81	42
20	60	38	48	45	84	51
30	85	52	69	59	87	65
45	98	68	88	72	90	75
60	98	78	94	80	93	81
f2 值	/	36	49	43	23	50

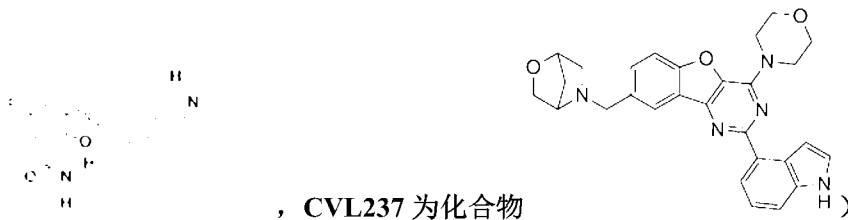
表 35 pH3.0 (70rpm-900mL) 介质溶出曲线结果

时间点/min	参比制剂第三批	1	2	3	4	5
5	6	13	15	14	87	55
10	22	32	58	31	93	93
15	35	49	72	51	94	99
20	46	67	82	69	94	100
30	60	95	89	90	95	99
45	68	92	94	94	95	98
60	77	99	96	93	95	98
90	88	99	97	/	/	100
120	90	99	97	/	/	/
f2 值	/	32	24	32	10	12

由筛选结果可知，使用共聚维酮 S630 用量为 3.0%、6.5%、羟丙基纤维素 HPC-L（用量 15%）、聚维酮 K25（用量为 8%）、羟丙纤维素（用量为 8%）制备的样品的溶出曲线与参比制剂均不相似，与原研体内生物等效的风险大。

### 生物学实施例

(A009 即为马来酸奈拉替尼, CVL218 为专利 CN103242273B 中化合物



#### 1. 胆管癌 PDX 模型 LD1-0060-200791 体外抗增殖实验。

从荷瘤鼠皮下手术摘取肿瘤组织，浸没于 HBSS 缓冲液中。生物安全柜中去除非肿瘤组织和坏死组织，将组织切成 1-3 立方毫米小块，使用胶原酶 37 摄氏度消化肿瘤块 1-2 小时。通过筛网收集单细胞悬液。1200 rpm 离心 3 分钟去除上清。使用无血清培养基重悬细胞并计数，调整细胞浓度为

$1.11 \times 10^5$ /mL。分别使用 BIO-MPM-1 培养基稀释 1000×高浓度药物储液至 20×中间浓度。每个 96 孔板孔中分别加入 7.5μL 不同浓度的 20×药物或含 2% DMSO 的 BIO-MPM-1（具体浓度设置范围如下表所示），使每孔的 DMSO 的最终浓度为 0.2%。每孔加入 135μL 细胞悬液检测培养前细胞的 ATP 含量 37 摄氏度细胞培养箱中连续培养 6 天，每孔加入 50μL CTG 试剂，混匀反应后，取 80μL 于多功能酶标仪中检测 ATP 含量。通过读板仪对每孔信号做记录，用于绘制抑制曲线和计算相关参数如 IC<sub>50</sub>。每个药物浓度对应的抗肿瘤增殖抑制率使用 Excel 软件计算，公式是：

$$\text{抑制率 (\%)} = ((V_{\text{Control}} - V_{\text{Blank}}) - (V_{\text{药物处理组}} - V_{\text{Blank}})) / (V_{\text{Control}} - V_{\text{Blank}}) \times 100\%$$

抑制曲线图使用 Xlfit (IDBS) 绘制，并计算对应的参数（最高抑制率、最低抑制率、绝对 IC<sub>50</sub>、相对 IC<sub>50</sub> 和斜率）

$$\text{增殖率(增殖倍数)} = (V_{\text{day6 Control}} - V_{\text{day6 Blank}}) / (V_{\text{day0 Control}} - V_{\text{day0 Blank}})$$

浓度设置范围如下表 36：

表 36

化合物	浓度范围
CVL218	0.23~30 μM
CVL237	0.23~15 μM
A009	0.23~15 μM
CVL218+A009	0.05~15 μM
CVL237+A009	0.05~15 μM

体外抗增殖实验数据如表 37 所示：

表 37

化合物	最低抑制率 (%)	最高抑制率 (%)	绝对 IC <sub>50</sub> (μM)	相对 IC <sub>50</sub> (μM)	斜率
CVL218	6.4	110.0	5.77	7.08	1.57
CVL237	-10.0	99.5	3.48	3.41	9.51
A009	-10.0	99.2	3.31	3.26	13.13
CVL218+A009	-10.0	99.7	3.20	3.15	12.13
CVL237+A009	-0.4	99.8	1.37	1.37	3.32

## 2. Ba/F3 工程细胞 EGFR-G719X/E709X 突变的体外抗增殖实验。

本实验采用 CellTiter-Glo (CTG) 试剂盒，它是一种均质法细胞活力检测方法，通过对 ATP 的定量来测定培养细胞的细胞活力。因为灵敏度高、操作流程简便而成为目前主流的细胞活力检测试剂盒。本实验的目的是利用 CTG 方法评估 1 个受试化合物对 5 株 EGFR 细胞株的细胞增殖的影响，以 afatinib 为对照化合物。

试验步骤：

- 所有细胞株于 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 条件下培养于完全培养基。
- 收获处于对数生长期的细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。

- c) 使用完全培养基调整细胞密度，随后接种于 96 孔细胞培养板，每孔接种 90 $\mu$ L，共 3000 个细胞。
- d) 将 96 孔板中的细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养。
- e) 配制 10 倍药物溶液，检测最高浓度为 10  $\mu$ M，9 个浓度，3.16 倍稀释，然后转移连续稀释化合物各 10 $\mu$ L 至 96 孔细胞板的相应实验孔中，每个药物浓度设置三个复孔。
- f) 将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 条件下继续培养 72 小时，之后进行 CTG 分析。
- g) 融化 CTG 试剂并平衡细胞板至室温 30 分钟。
- h) 每孔加入等体积的 CTG 溶液。
- i) 在定轨摇床上振动 5 分钟使细胞裂解。
- j) 将细胞板放置于室温 20 分钟以稳定冷光信号。
- k) 读取冷光值，收集数据。

数据分析：

使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC<sub>50</sub> 值。

细胞存活率(%)= (Lum 待测药-Lum 培养液对照)/(Lum 溶剂对照-Lum 培养液对照) $\times$ 100%。

受试化合物抗细胞增殖活性如下表：

(下述表格 38 中细胞株均为针对非小细胞肺癌的罕见突变类型)

表 38

No.	细胞株	IC50 (nM)	
		A009	Afatinib
1	Ba/F3-EGFR-G719S	2.89	<1
2	Ba/F3-EGFR-T263P-G719S	5.1	1.46
3	Ba/F3-EGFR-L747S-G719A	9.24	3.49
4	Ba/F3-EGFR-E709K-G719A	4.91	2.1
5	Ba/F3-EGFR-E709A	10.34	2.25

### 3. Ba/F3 工程细胞 EGFR-G719S 异体模型中的体内抗肿瘤实验。

复苏 Ba/F3-EGFR-G719S 细胞，体外培养，获得 8 $\times$ 10<sup>7</sup> 细胞。小鼠剔除接种部位体毛，碘伏棉球消毒接种部位，用 1mL 注射器在小鼠右侧肩部皮下接种 0.1mL 细胞悬液，2 $\times$ 10<sup>6</sup> 细胞/点。当平均肿瘤体积达到约 100 mm<sup>3</sup>，依据肿瘤体积和体重随机分为 5 组，每组 8 只：溶媒对照组、20、40、80 mg/kg A009 组、40 mg/kg 阿法替尼组。接种后至分组前，每周一次测量实验动物体重和肿瘤体积。接种分组后，每周 3 次测量动物体重和肿瘤体积。利用游标卡尺测量肿瘤长短径，使用公式 TV = 1/2 $\times$ a $\times$ b<sup>2</sup> 计算肿瘤体积。其中 a 是肿瘤的长径，b 是肿瘤的短径。抗肿瘤活性指标包括：

相对肿瘤增值率% $\Delta$ T/C = (mean(T)-mean(T0)) / (mean(C)-mean(C0)) \* 100%;



肿瘤抑制率  $TGI\% = ((\text{mean}(C) - \text{mean}(C_0)) - (\text{mean}(T) - \text{mean}(T_0))) / (\text{mean}(C) - \text{mean}(C_0)) * 100\%$

其中 T-给药组肿瘤体积，T0-给药组初始肿瘤体积，C-对照组肿瘤体积，C0-对照组初始肿瘤体积。

体重和肿瘤体积数据表示为均值+标准误(Mean+SEM)。所有的数据使用 Graphpad prism6 进行统计分析。对于两两比较，采用 T-Test 分析方法；对于三个以上的组间比较，采用双因素方差分析 (Two-Way ANOVA)，及 Bonferroni's test。P<0.05 视为有显著差异。

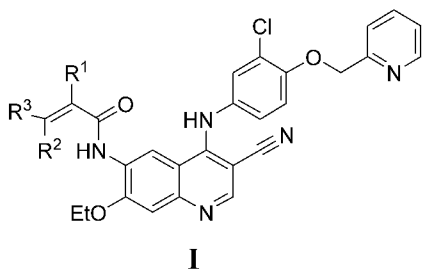
各组小鼠体重变化曲线，及肿瘤体积变化如附图 19 和 20 所示。A009 可剂量依赖性抑制 Ba/F3-EGFR-G719S 细胞增殖，中高剂量下可导致肿瘤消退，提示具有治疗 G719X 罕见突变非小细胞肺癌 (NSCLC) 的潜力；同剂量下抗肿瘤效果与阳参阿法替尼类似，但总体安全性优于阿法替尼。

附图 19 和 20 中，QD 表示每天给药一次；Q2D 表示每两天给药一次。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

## 权利要求

1. 一种如式 I 所示化合物,



I

其中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  分别独立地为 H 或被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基;

各  $R^{1-1}$  分别独立地为“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个”的 4-6 元杂环烷基、被一个或多个  $R^{1-a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或  $-SO_2-C_{1-6}$  烷基;

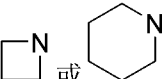
各  $R^{1-a}$  分别独立地为卤素或  $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示化合物, 其特征在于, 其满足以下条件的一个或多个:

(1) 各  $R^{1-1}$  分别独立地为被一个或多个  $R^{1-a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或  $-SO_2-C_{1-6}$  烷基;

(2) 所述  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{1-1}$  和  $R^{1-a}$  中, 所述“被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基”、所述“ $-SO_2-C_{1-6}$  烷基”和所述“ $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ”中的  $C_{1-6}$  烷基分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基; 优选甲基;

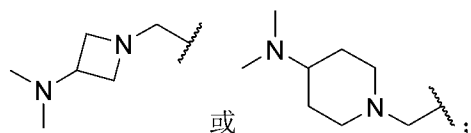
(3) 所述  $R^{1-1}$  中, 所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”和所述“被一个或多个  $R^{1-a}$  取代的杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”中的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”分别独立地为杂原子为 N, 杂原子个数为

1 个的 4-6 元杂环烷基; 优选 ;

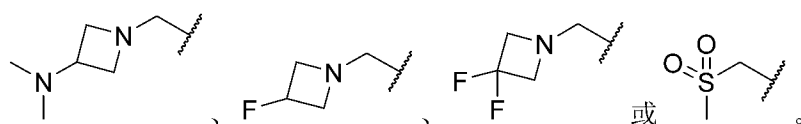
(4) 所述  $R^{1-a}$  中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘; 优选氟。

3. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示化合物, 其特征在于, 其满足以下条件的任一条件:

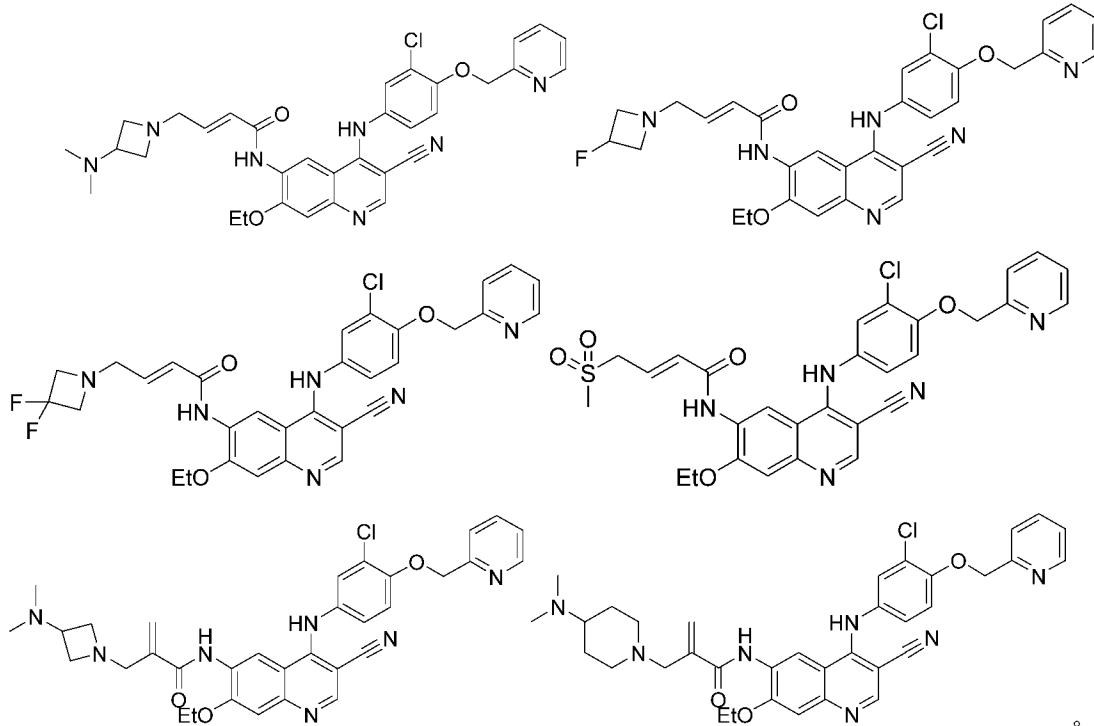
(1)  $R^2$  和  $R^3$  为 H,  $R^1$  为被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 优选  $R^2$  和  $R^3$  为 H,  $R^1$  为



(2)  $R^1$  和  $R^2$  为 H,  $R^3$  为被一个或多个  $R^{1-1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基; 优选  $R^1$  和  $R^2$  为 H,  $R^3$  为



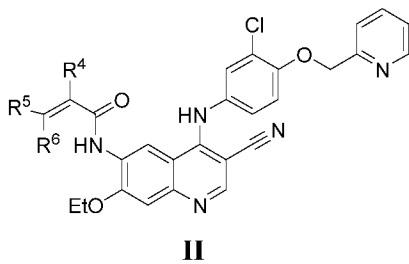
4. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示化合物, 其特征在于, 所述如式 I 所示化合物为如下任一化合物:



5. 一种药物组合物 1, 其包含如权利要求 1 所述如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐; 以及药用辅料。

6. 一种药物组合物 2, 其包含颗粒物, 所述的颗粒物包含以如下的质量分数计的组分: 30-45%如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂;

所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%; 所述的质量分数为颗粒物中各组分的质量占各分组的总质量的质量百分比;



R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地为 H 或被一个或多个 R<sup>4-1</sup> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

各 R<sup>4-1</sup> 分别独立地为 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个”的 4-6 元杂环烷基、被一个或多个 R<sup>4-a</sup> 取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或 -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> 烷基;



各 R<sup>4-a</sup> 分别独立地为卤素或 -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物 2, 其特征在于, 其满足以下条件的一个或多个:

(1) 各  $R^{4+1}$  分别独立地为  $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 、被一个或多个  $R^{4a}$  取代的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”或  $-SO_2-C_{1-6} \text{烷基}$ ；

(2) 所述  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{4+1}$  和  $R^{4a}$  中，所述“被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基”、所述“ $-SO_2-C_{1-6}$  烷基”和所述“ $-N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ ”中的  $C_{1-6}$  烷基分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；优选甲基；

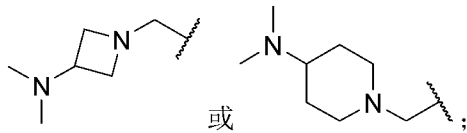
(3) 所述  $R^{4+1}$  中，所述“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”和所述“被一个或多个  $R^{4a}$  取代的杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”中的“杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个的 4-6 元杂环烷基”分别独立地为杂原子为 N，杂原子个数为

1 个的 4-6 元杂环烷基；优选  或 ；

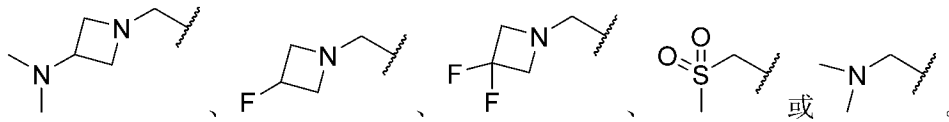
(4) 所述  $R^{4a}$  中，所述卤素为氟、氯、溴或碘；优选为氟。

8. 如权利要求 6 所述的药物组合物 2，其特征在于，其满足以下条件的一个或多个：

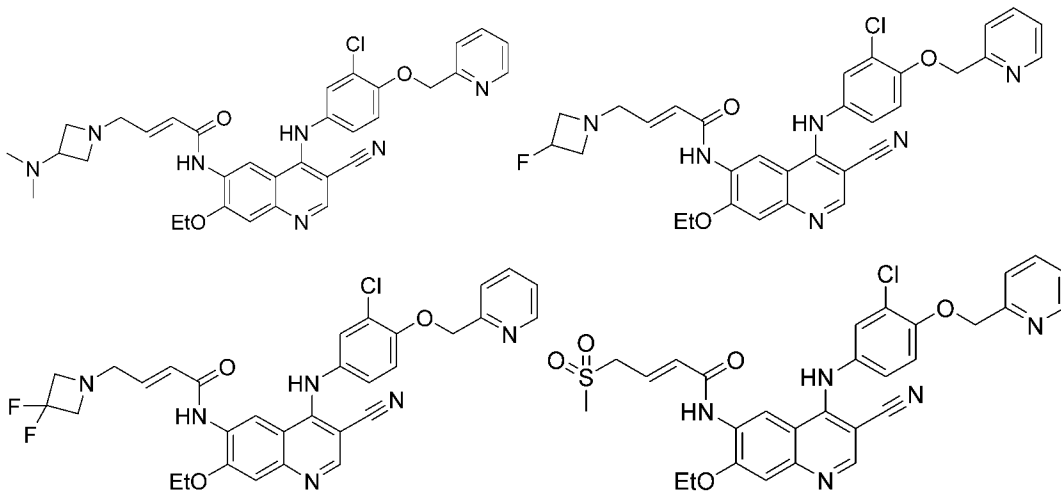
(1)  $R^5$  和  $R^6$  为 H， $R^4$  为被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基；优选  $R^5$  和  $R^6$  为 H， $R^4$  为

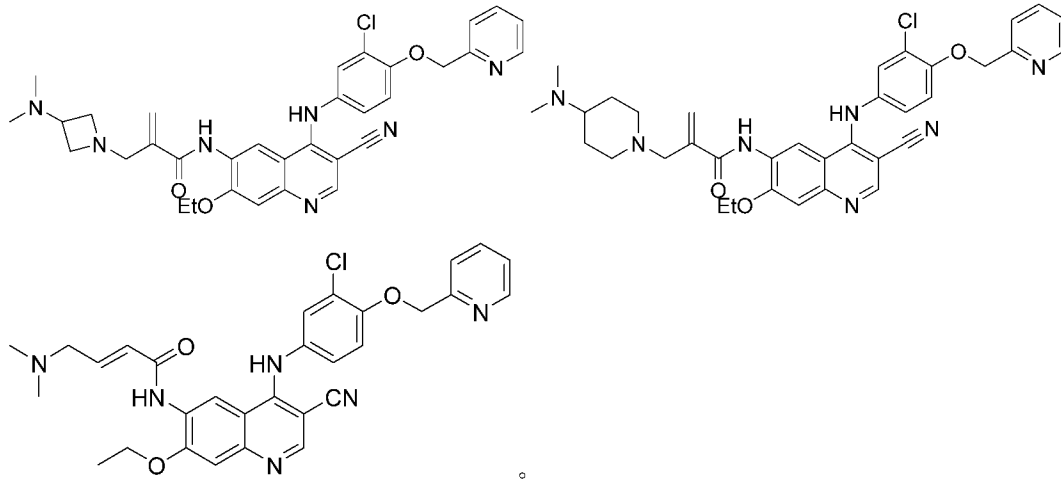


(2)  $R^4$  和  $R^6$  为 H， $R^5$  为被一个或多个  $R^{4+1}$  取代的  $C_{1-6}$  烷基；优选  $R^4$  和  $R^6$  为 H， $R^5$  为



9. 如权利要求 6 所述的药物组合物 2，其特征在于，所述如式 II 所示化合物为如下任一化合物：





10. 如权利要求 6 所述的药物组合物 2，其特征在于，其满足以下条件的一个或多个：

- (1) 所述的药物组合物中，所述其药学上可接受的盐为如式 II 所示化合物的马来酸盐；
- (2) 所述的药物组合物中，所述的如式 II 所示化合物或其药学上可接受的盐的质量分数为 35-42%；优选为 36%；
- (3) 所述的药物组合物中，所述的共聚维酮的质量分数为 8-22%；优选为 21%；
- (4) 所述的药物组合物中，所述的填充剂为糖醇和/或水溶胀性添加剂；优选为甘露醇和微晶纤维素；
- (5) 所述的药物组合物中，所述的填充剂的质量分数为 34-45%；优选为 37%；
- (6) 所述的药物组合物中，所述的崩解剂为己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸单钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素和磷酸二氢钙中的一种或多种；优选为交聚聚维酮，更优选交联聚维酮 XL-10；
- (7) 所述的药物组合物中，所述的崩解剂的质量分数为 1.7-4.9%；优选为 2.0%；
- (8) 所述的药物组合物中，所述的助流剂为胶态二氧化硅、凝胶二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石粉、玉米淀粉和偏硅酸铝镁中的一种或多种；优选为胶态二氧化硅或凝胶二氧化硅；
- (9) 所述的助流剂的质量分数为 1.0-4.0%；优选为 2.0%；
- (10) 所述的药物组合物中，所述的润滑剂为可可脂肪、巴西棕榈蜡、水合二氧化硅（胶态二氧化硅）、氢氧化铝干凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸富马酸钠、硬脂醇和聚乙二醇 40 硬脂酸酯中的一种或多种；优选为为硬脂酸富马酸钠或硬脂酸镁；
- (11) 所述的药物组合物中，所述的润滑剂的质量分数可以为 1.0-4.0%；优选为 2%；
- (12) 所述的药物组合物中，所述其药学上可接受的盐以无水晶型或无定形形式存在；优选以无水晶型形式存在。

11. 如权利要求 6 所述的药物组合物 2, 其特征在于, 其包含颗粒物, 所述的颗粒物包含以如下的质量分数计的组分: 30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂; 所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%。

12. 如权利要求 11 所述的药物组合物 2, 其特征在于, 其满足如下 1 个或多个条件:

(1) 所述的药物组合物 2 中, 所述的无水奈拉替尼马来酸盐为无水奈拉替尼马来酸盐的晶型, 其以衍射角为  $2\theta$  表示的 X-射线粉末衍射图在  $6.0\pm 0.2^\circ$ 、 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $12.1\pm 0.2^\circ$ 、 $15.6\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$  和  $19.9\pm 0.2^\circ$  处有特征峰; 优选所述的奈拉替尼马来酸盐的晶型的 X-射线粉末衍射图基本如图 1、2 或 3 所示;

(2) 所述的药物组合物 2 中, 所述的无水奈拉替尼马来酸盐的质量分数为 35-42%; 优选 36%;

(3) 所述的药物组合物 2 中, 所述的共聚维酮的质量分数为 8-22%; 优选 21%;

(4) 所述的药物组合物 2 中, 所述的填充剂为糖醇和/或水溶胀性添加剂; 优选为甘露醇和微晶纤维素;

(5) 所述的药物组合物 2 中, 所述的填充剂的质量分数为 34-45%; 优选为 37%;

(6) 所述的药物组合物 2 中, 所述的崩解剂为己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸单钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素和磷酸二氢钙中的一种或多种; 优选为交联聚维酮, 更优选交联聚维酮 XL-10;

(7) 所述的药物组合物 2 中, 所述的崩解剂的质量分数为 1.7-4.9%; 优选为 2.0%;

(8) 所述的药物组合物 2 中, 所述的助流剂为胶态二氧化硅、凝胶二氧化硅、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石粉、玉米淀粉和偏硅酸铝镁中的一种或多种; 优选为胶态二氧化硅或凝胶二氧化硅;

(9) 所述的助流剂的质量分数为 1.0-4.0%; 优选为 2.0%;

(10) 所述的药物组合物 2 中, 所述的润滑剂为可可脂肪、巴西棕榈蜡、水合二氧化硅(胶态二氧化硅)、氢氧化铝干凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸富马酸钠、硬脂醇和聚乙二醇 40 硬脂酸酯中的一种或多种; 优选为硬脂酸富马酸钠或硬脂酸镁;

(11) 所述的药物组合物 2 中, 所述的润滑剂的质量分数可以为 1.0-4.0%, 优选为 2%;

(12) 所述的药物组合物 2 还进一步包括包衣剂; 所述的包衣剂优选为羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、蔗糖、甘露醇和欧巴代中的一种多种, 更优选为欧巴代; 所述的包衣剂与药物颗粒的质量比优选为 0.01:1-0.05:1, 例如 0.03:1、0.034:1 或 0.036:1。

13. 如权利要求 11 所述的药物组合物 2, 其特征在于, 所述的药物组合物 2 满足如下 1 个或多个条件: 所述的药物组合物 2 中, 所述的颗粒物的组分包含颗粒物的内组分和颗粒物的外组分;

所述的颗粒物的内组分：30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、1.0-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂；

所述的颗粒物的外组分：0-2.5%崩解剂和/或 0-1%润滑剂，且所述的崩解剂和所述的润滑剂不同时为 0；

优选，所述的颗粒物由如下组（1）、组（2）或组（3）中的组分组成：

组（1）：所述的颗粒物的内组分：34.9%无水奈拉替尼马来酸盐、26.2%甘露醇、8.3%微晶纤维素、21.7%共聚维酮、2.5%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：2.5%交联聚维酮 XL-10 和 1.0%硬脂酸镁；

组（2）：所述的颗粒物的内组分：42.3%无水奈拉替尼马来酸盐、31.7%甘露醇、13.1%微晶纤维素、8.0%共聚维酮、2.0%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁；

组（3）：所述的颗粒物的内组分：36.1%无水奈拉替尼马来酸盐、27.1%甘露醇、8.6%微晶纤维素、22.4%共聚维酮、1.7%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁。

14. 如权利要求 13 所述的药物组合物 2，其特征在于，所述的药物组合物 2 由如下组（a）、组（b）或组（c）中的组分组成：

组（a）：颗粒物和欧巴代，所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.03：1；

所述的颗粒物的内组分：34.9%无水奈拉替尼马来酸盐、26.2%甘露醇、8.3%微晶纤维素、21.7%共聚维酮、2.5%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：2.5%交联聚维酮 XL-10 和 1.0%硬脂酸镁；

组（b）：颗粒物和欧巴代，所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.034：1；

所述的颗粒物的内组分：42.3%无水奈拉替尼马来酸盐、31.7%甘露醇、13.1%微晶纤维素、8.0%共聚维酮、2.0%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁；

组（c）：颗粒物和欧巴代，所述的欧巴代与所述的颗粒物的质量比为 0.036：1；

所述的颗粒物的内组分：36.1%无水奈拉替尼马来酸盐、27.1%甘露醇、8.6%微晶纤维素、22.4%共聚维酮、1.7%交联聚维酮 XL-10、2.0%胶态二氧化硅和 1.0%硬脂酸镁；

所述的颗粒物的外组分：1.0%硬脂酸镁。

15. 一种如权利要求 11-14 中任一项所述的药物组合物 2 的制备方法，其特征在于，其包括如下步骤：将如下以质量分数计的原料进行造粒得到颗粒物；

所述的原料包含 30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1.0-8.0%崩解剂、0.5-4.0%助流剂和 0.5-4.0%润滑剂；所述的颗粒物中的所有组分的质量分数之和为 100%；所述的质量分数为颗粒物中各组分的质量占各组分的总质量的质量百分比。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物 2 的制备方法，其特征在于，所述的药物组合物 2 的制备方法满足如下 1 个或多个条件：

（1）所述的奈拉替尼马来酸盐为无水奈拉替尼马来酸盐，所述的无水奈拉替尼马来酸盐的种类

和含量均如权利要求 11-14 中任一项所述；

(2) 所述的共聚维酮、所述的填充剂、所述的崩解剂、所述的助流剂和、所述的润滑剂均如权利要求 11-14 中任一项所述；

(3) 所述的造粒的方法为干法造粒，所述的干法造粒采用干法制粒机。

17. 如权利要求 16 所述的药物组合物 2 的制备方法，其特征在于，所述的药物组合物 2 的制备方法满足如下 1 个或多个条件：

(1) 所述的干法制粒机的压辊压力为 65-100 bar，例如 80 bar；

(2) 所述的干法制粒机的送料速度优选为 40-50 rpm；

(3) 所述的干法制粒机的压辊速度优选为 5-15rpm，例如 6 rpm；

(4) 所述的干法制粒机的整粒速度优选为 50-500rpm，例如 100 rpm；

(5) 所述的药物组合物 2 的制备方法还进一步包含包衣步骤；所述的包衣步骤中，采用包衣机进行包衣，所述的包衣机的参数如下：所述的包衣机的进风温度优选为 55-60 °C；所述的包衣机的雾化压力优选为 0.10-0.30MPa；所述的包衣机的蠕动泵转速优选为 2.0-12.0rpm；所述的包衣机的出风温度优选为 35-42°C。

18. 如权利要求 15 所述的药物组合物 2 的制备方法，其特征在于，所述的药物组合物 2 的制备方法包括如下步骤：

步骤 1：将颗粒物的内原料通过干法制粒得到颗粒物 1；

颗粒物的内原料：30-45%无水奈拉替尼马来酸盐、7-28%共聚维酮、25-48%填充剂、1-8%崩解剂、1-4%助流剂和 0.5-4%润滑剂；

步骤 2：将颗粒物 1 与颗粒物的外原料进行压片，得到颗粒物；

所述的颗粒物外原料：0-2.5%崩解剂和/或 0-1%润滑剂，且所述的崩解剂和所述的润滑剂不同时为 0。

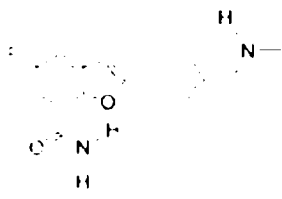
19. 一种通过如权利要求 11-14 中任一项所述的药物组合物 2 的制备方法制得到药物组合物 2。

20. 一种药物固体制剂，其包含如权利要求 11-14 和 19 中任一项所述的药物组合物 2 和药学上可接受的辅料。

21. 一种物质 A 在制备 EGFR 抑制剂或预防或治疗与 EGFR 相关疾病的药物中的应用，所述的物质 A 为如权利要求 1 所述如式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐，如权利要求 11-14 和 19 中任一项所述的药物组合物 2 或如权利要求 20 所述的药物固体制剂。

22. 一种药物组合物 3，其包括物质 X 和物质 Y；

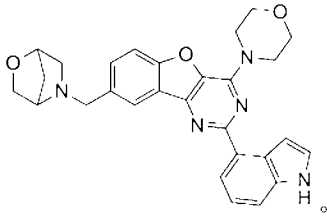
所述物质 X 为马来酸奈拉替尼，所述物质 Y 为化合物 CVL218 或其药学上可接受的盐，所述化合物 CVL218 的结构如下所示：



23. 一种药物组合物 4，其包括物质 M 和物质 N；



所述物质 M 为马来酸奈拉替尼，所述物质 N 为化合物 CVL237 或其药学上接受的盐，所述化合物 CVL237 的结构如下所示：



24. 如权利要求 22 所述的药物组合物 3 或如权利要求 23 所述的药物组合物 4 在制备预防或治疗胆管癌药物中的应用。

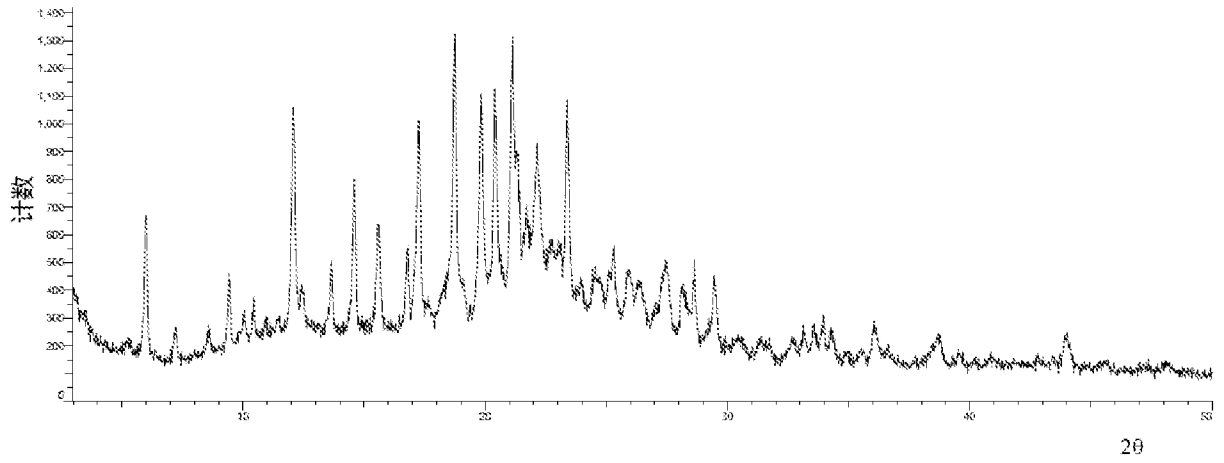


图 1

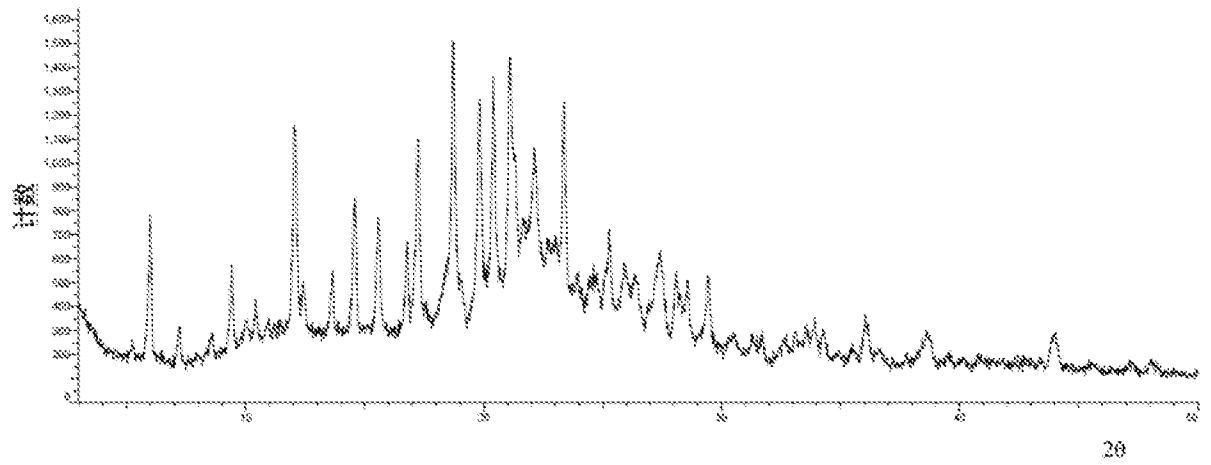


图 2

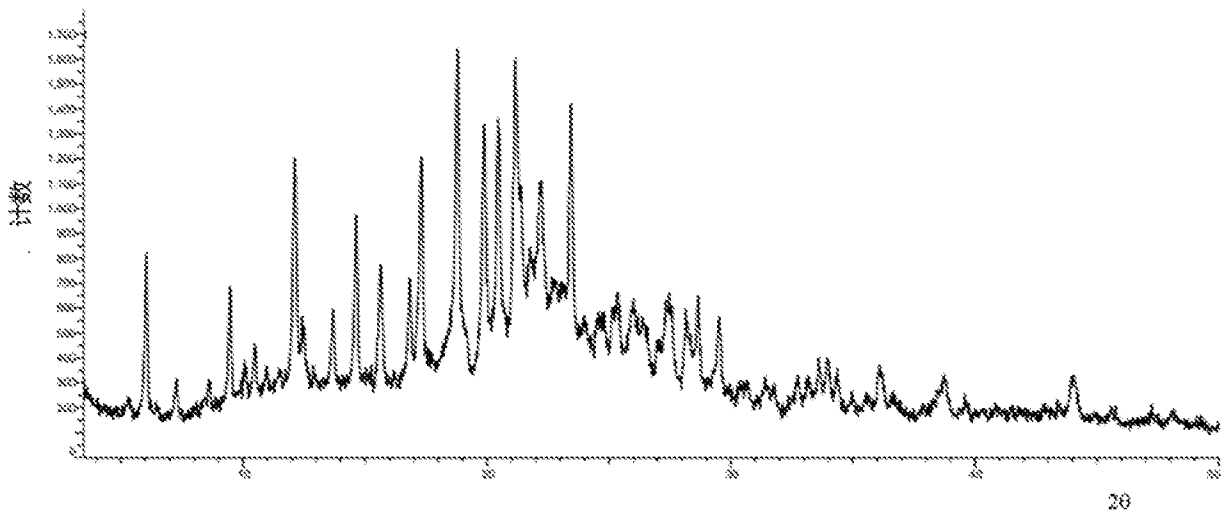
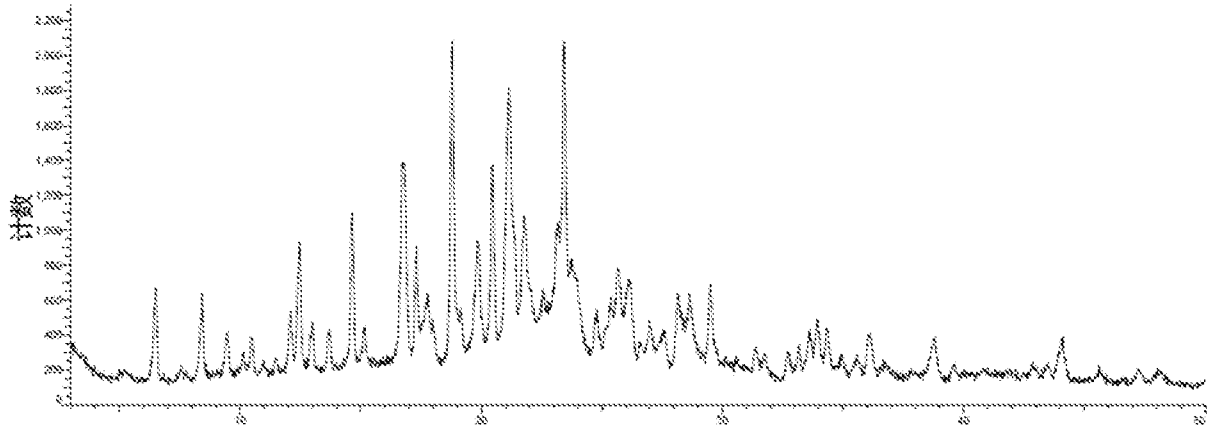


图 3



28

图 4

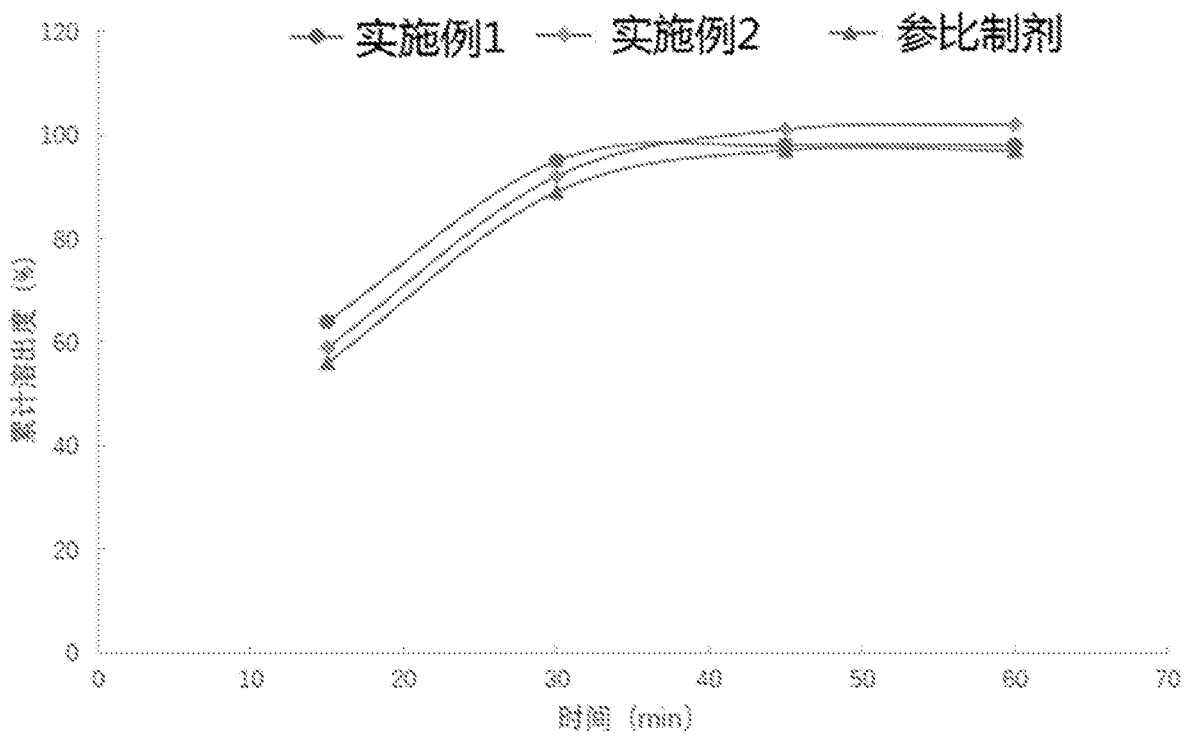


图 5

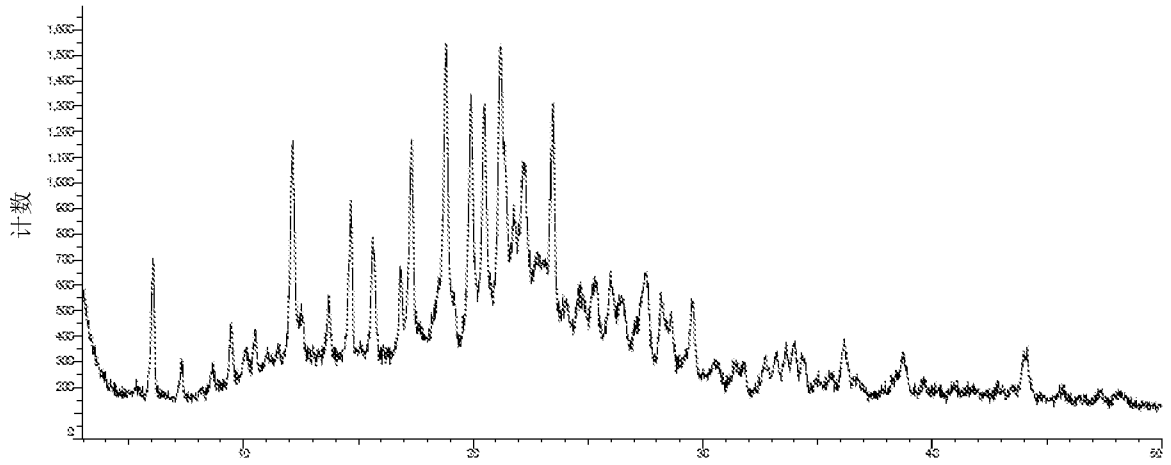


图 6

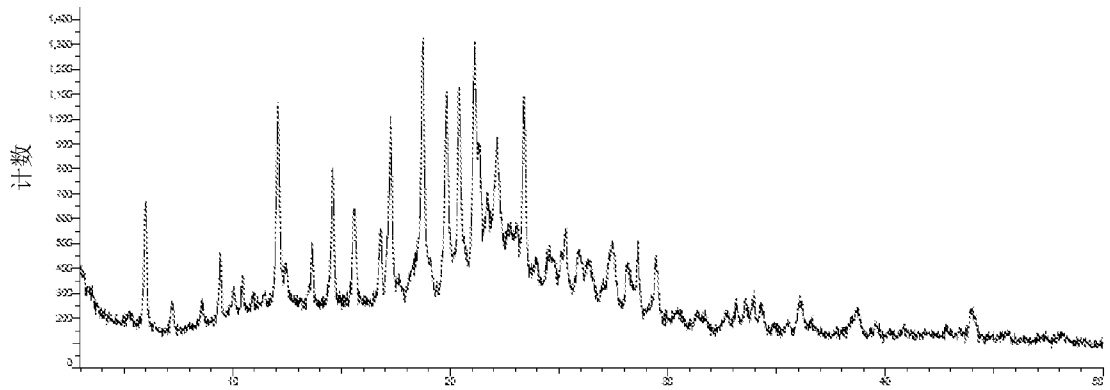


图 7

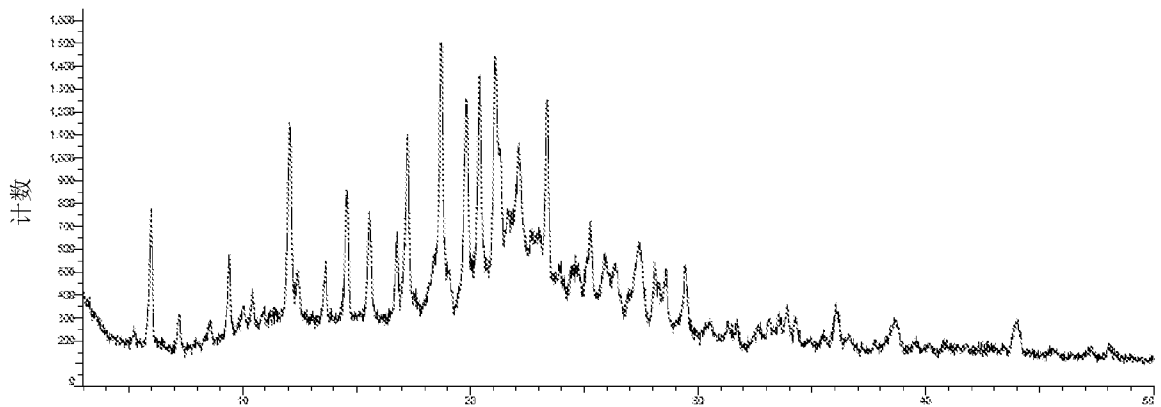


图 8

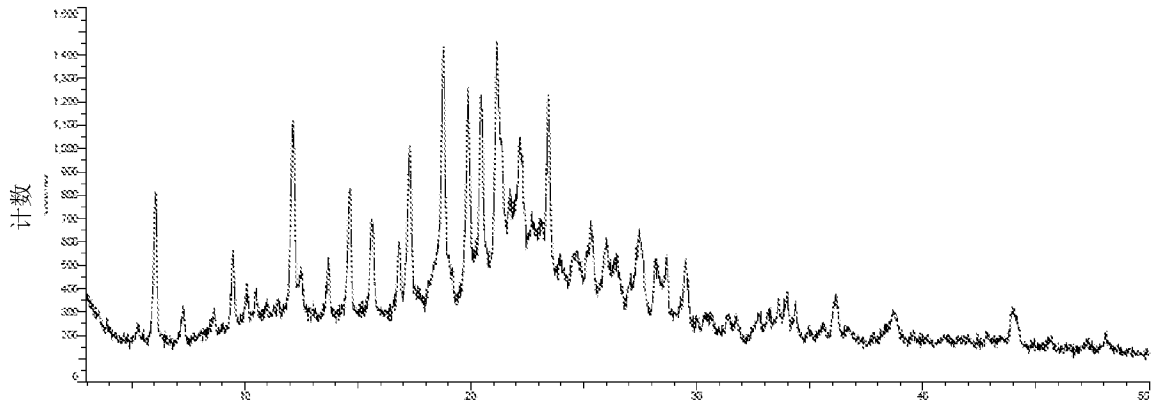


图 9

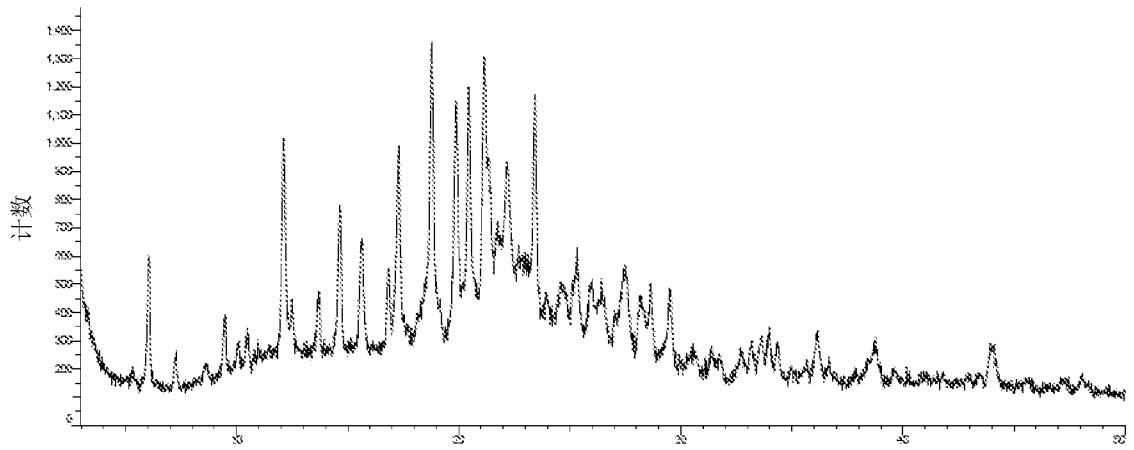


图 10

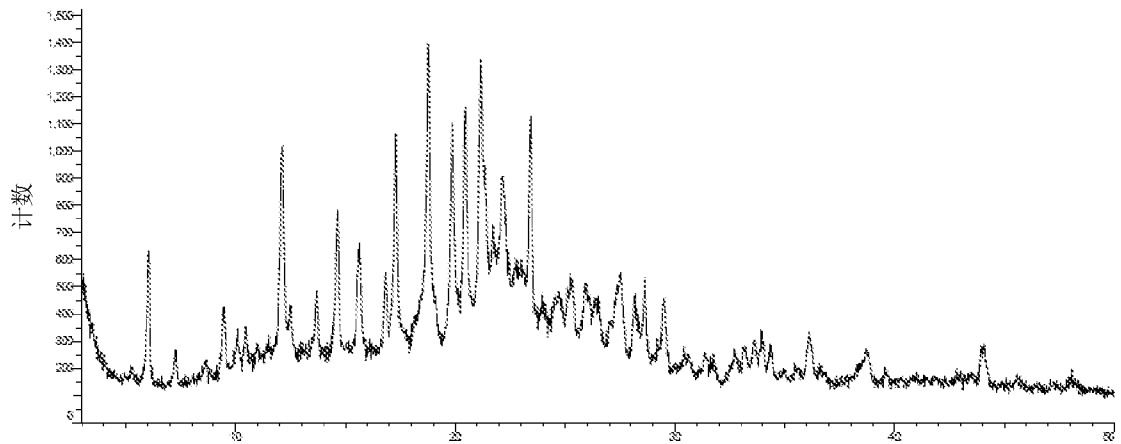


图 11

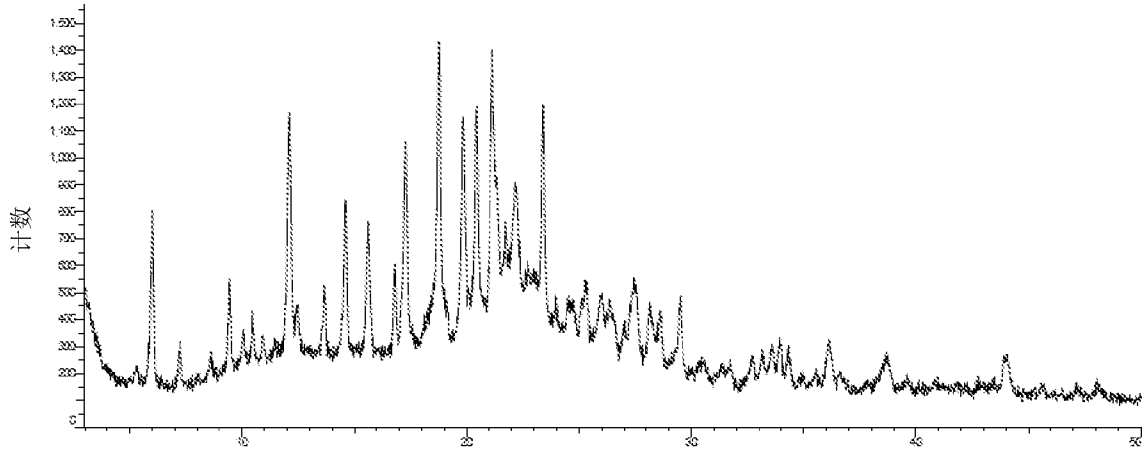


图 12

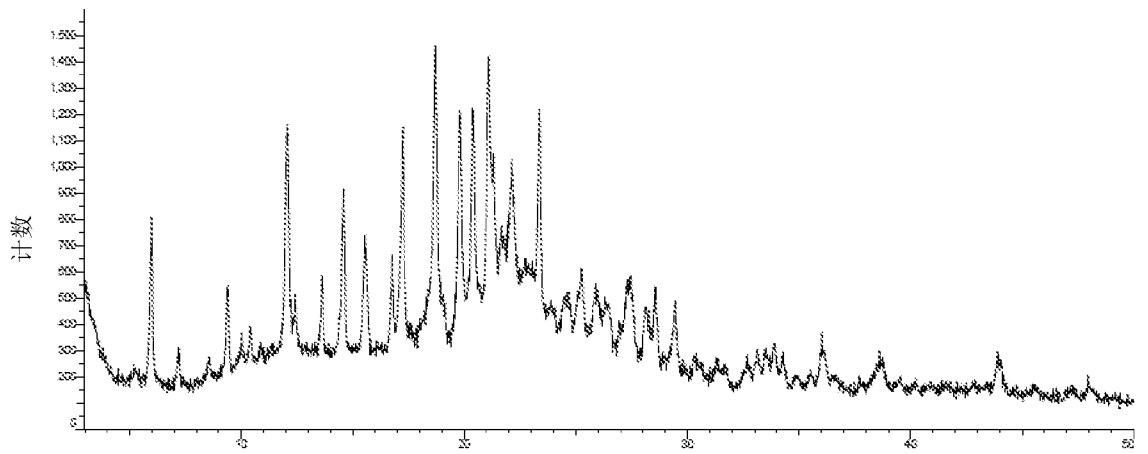


图 13

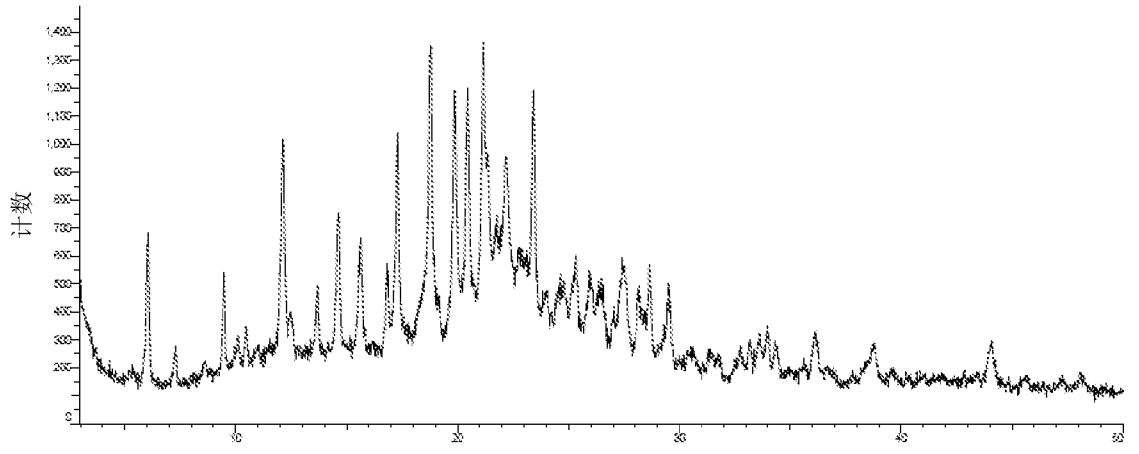


图 14

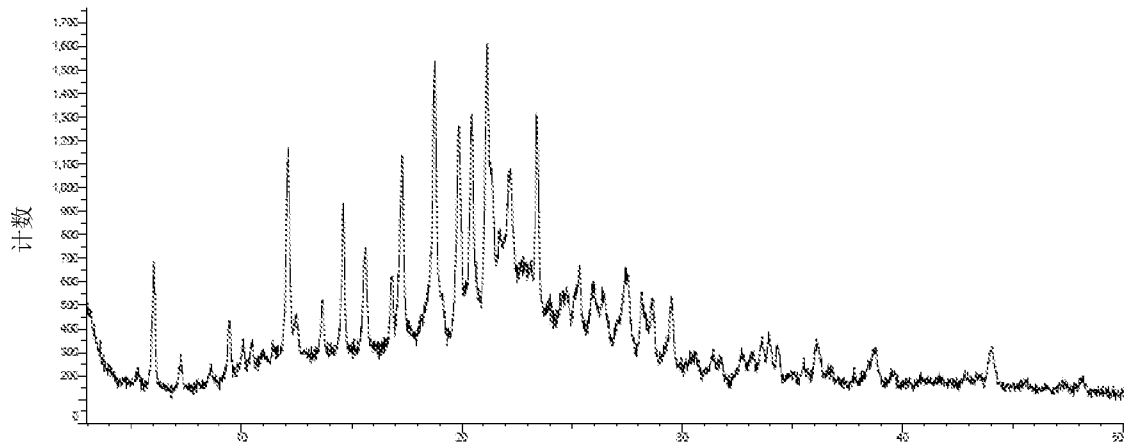


图 15

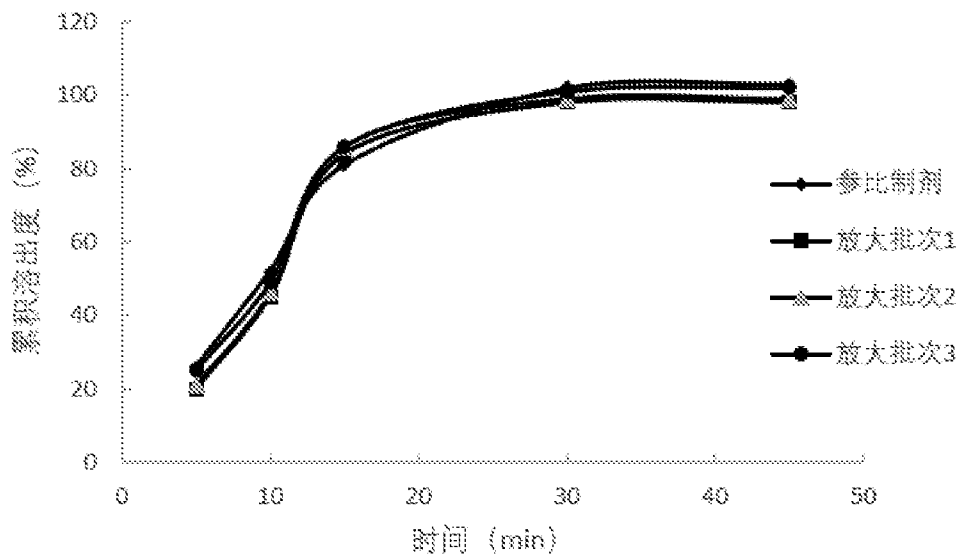


图 16

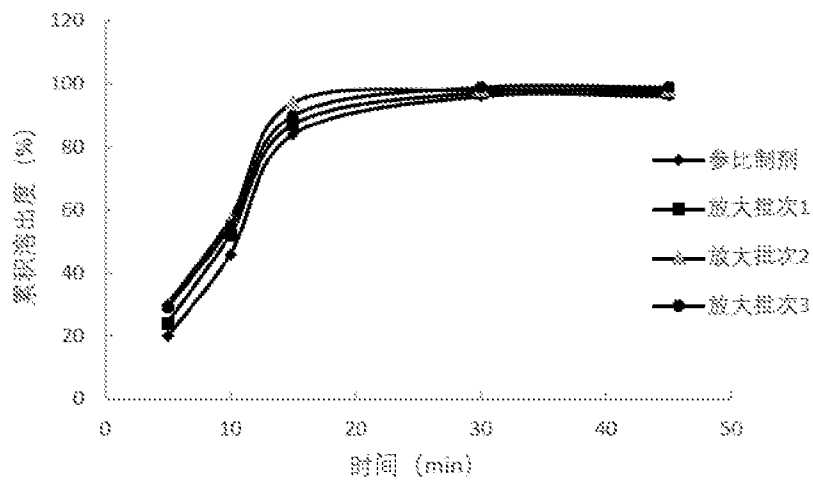


图 17

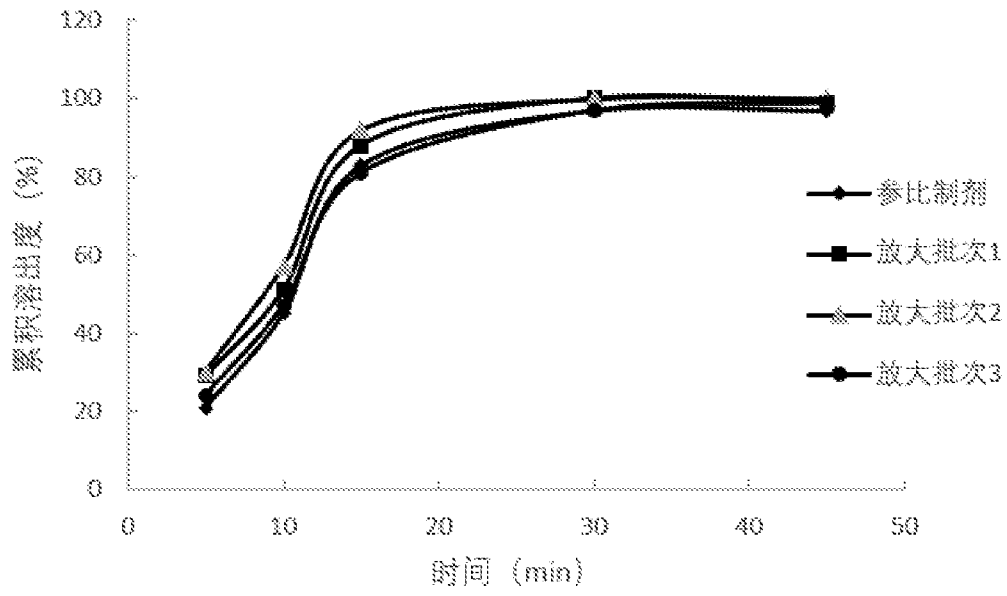


图 18

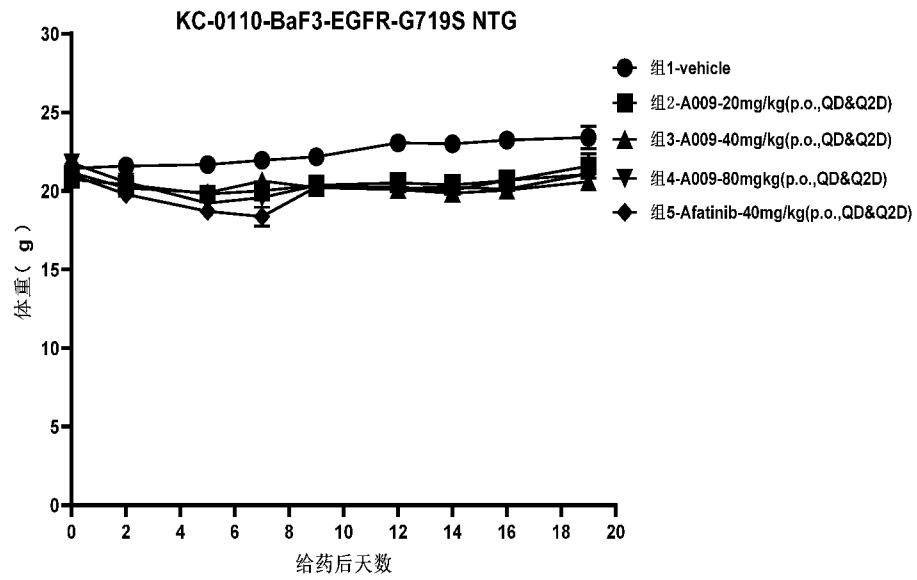


图 19



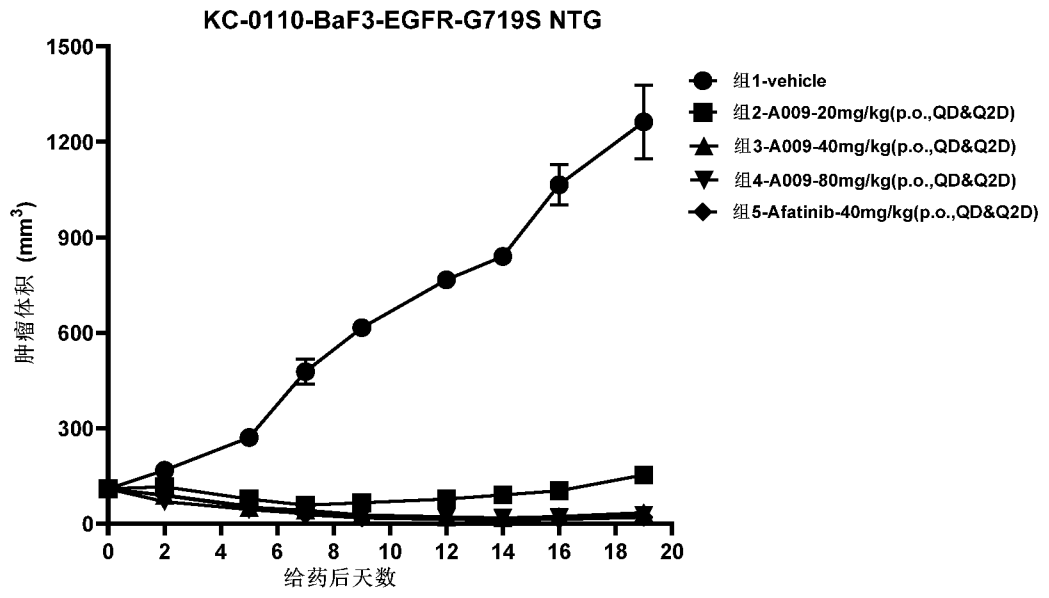


图 20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080921

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, CNKI, ENTXT, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS): 甫康, 奈拉替尼, 来那替尼, 共聚维酮, 组合物, 干法, 肿瘤, 结构检索, EGFR, neratinib, copovidone, composition, dry, granu+, tumor, cancer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 115806548 A (FUKANG (SHANGHAI) HEALTH TECHNOLOGY CO., LTD.) 17 March 2023 (2023-03-17) claims 1-24, and embodiments	1-24
X	CARMI, Caterina et al. "Irreversible Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Activity by 3-Aminopropanamides" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 55, 26 January 2012 (2012-01-26), 2251-2264 abstract, and table 1	1-2, 5
X	CN 103965120 A (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD. et al.) 06 August 2014 (2014-08-06) claims 1-17 and 21-22	1-5, 21
Y	CN 103965120 A (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD. et al.) 06 August 2014 (2014-08-06) claims 1-17 and 21-22	6-21,
X	CN 101880273 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 November 2010 (2010-11-10) claims 1-11	1-5, 21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>13 November 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>24 November 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080921

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 101880273 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 November 2010 (2010-11-10) claims 1-11	6-21,
X	WO 2017186140 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 02 November 2017 (2017-11-02) claims 1 and 8-10	1-5, 21
Y	WO 2017186140 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 02 November 2017 (2017-11-02) claims 1 and 8-10	6-21,
X	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 12 September 2013 (2013-09-12) claims 1-28	1-5, 21
Y	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 12 September 2013 (2013-09-12) claims 1-28	6-21,
X	WO 2011029265 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 17 March 2011 (2011-03-17) claims 1-22	1-5, 21
Y	WO 2011029265 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 17 March 2011 (2011-03-17) claims 1-22	6-21,
X	CN 1659145 A (WYETH CORP.) 24 August 2005 (2005-08-24) claims 1-31	1-5, 21
Y	CN 1659145 A (WYETH CORP.) 24 August 2005 (2005-08-24) claims 1-31	6-21,
X	CN 102838539 A (SUZHOU METABOMICS, INC.) 26 December 2012 (2012-12-26) claims 1-10	1-5, 21
Y	CN 102838539 A (SUZHOU METABOMICS, INC.) 26 December 2012 (2012-12-26) claims 1-10	6-21,
X	CN 102724970 A (WYETH LLC) 10 October 2012 (2012-10-10) embodiments 1-4, and description, paragraphs 21-26 and 34-45	6-21,
Y	CN 102724970 A (WYETH LLC) 10 October 2012 (2012-10-10) embodiments 1-4, and description, paragraphs 21-26 and 34-45	6-24
Y	CN 103242273 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 14 August 2013 (2013-08-14) claims 1-5 and 7-8	22, 24
Y	CN 102209714 A (UNIVERSITY OF BASEL) 05 October 2011 (2011-10-05) claims 8, 14, and 21-22	23-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/080921**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115806548	A	17 March 2023	None			
CN	103965120	A	06 August 2014	None			
CN	101880273	A	10 November 2010	None			
WO	2017186140	A1	02 November 2017	DK	3447051	T3	17 January 2022
				US	2020392111	A1	17 December 2020
				US	11198683	B2	14 December 2021
				PL	3447051	T3	14 March 2022
				BR	112018071617	A2	19 February 2019
				US	2019127350	A1	02 May 2019
				US	10793548	B2	06 October 2020
				PT	3447051	T	06 January 2022
				TW	201738236	A	01 November 2017
				TWI	739825	B	21 September 2021
				JP	2019520305	A	18 July 2019
				JP	6947749	B2	13 October 2021
				HUE	057402	T2	28 May 2022
				ES	2903416	T3	01 April 2022
				CA	3021471	A1	02 November 2017
				EP	3447051	A1	27 February 2019
				EP	3447051	A4	27 November 2019
				EP	3447051	B1	15 December 2021
WO	2013131424	A1	12 September 2013	TW	201336835	A	16 September 2013
				TWI	586659	B	11 June 2017
WO	2011029265	A1	17 March 2011	AU	2010292790	A1	10 May 2012
				AU	2010292790	B2	26 March 2015
				EP	2479174	A1	25 July 2012
				EP	2479174	A4	17 April 2013
				EP	2479174	B1	18 October 2017
				ES	2647829	T3	26 December 2017
				CA	2774099	A1	17 March 2011
				CA	2774099	C	04 July 2017
				PL	2479174	T3	28 February 2018
				DK	2479174	T3	27 November 2017
				HUE	035873	T2	28 May 2018
				US	2012165352	A1	28 June 2012
				US	8901140	B2	02 December 2014
				JP	2013504521	A	07 February 2013
				JP	5684811	B2	18 March 2015
				LT	2479174	T	27 November 2017
				MX	2012002875	A	20 April 2012
				PT	2479174	T	20 November 2017
				NO	2479174	T3	17 March 2018
				KR	20120081142	A	18 July 2012
				KR	101738191	B1	19 May 2017
				HRP	20171748	T1	29 December 2017
				SI	2479174	T1	29 December 2017
				US	2015126550	A1	07 May 2015
				US	9358227	B2	07 June 2016
				BR	112012005760	A2	16 February 2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/080921**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				RU	2012110882	A	10 November 2013
				RU	2536102	C2	20 December 2014
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	1659145	A	24 August 2005	KR	20050044599	A	12 May 2005
				ZA	200405025	B	27 December 2006
				HU	0402228	A2	28 February 2005
				ATE	370123	T1	15 September 2007
				IL	161921	A0	20 November 2005
				JP	2005514384	A	19 May 2005
				US	2003149056	A1	07 August 2003
				US	6821988	B2	23 November 2004
				BR	0214485	A	14 September 2004
				TW	200300348	A	01 June 2003
				UA	77469	C2	15 December 2006
				MXPA	04004969	A	11 August 2004
				RU	2004119414	A	27 February 2006
				RU	2309150	C2	27 October 2007
				DE	60221886	D1	27 September 2007
				ECSP	045122	A	23 July 2004
				AR	037438	A1	10 November 2004
				WO	03050090	A1	19 June 2003
				CA	2467573	A1	19 June 2003
				EP	1448531	A1	25 August 2004
				EP	1448531	B1	15 August 2007
				PL	370137	A1	16 May 2005
				CO	5580828	A2	30 November 2005
				NZ	533118	A	28 July 2006
				AU	2002359489	A1	23 June 2003
				AU	2002359489	B2	30 October 2008
				NO	20042634	L	23 June 2004
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	102838539	A	26 December 2012	None			
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	102724970	A	10 October 2012	WO	2011055303	A1	12 May 2011
				ES	2757882	T3	30 April 2020
				ES	2757882	T5	10 May 2023
				HUE	046606	T2	30 March 2020
				EP	3566697	A1	13 November 2019
				EP	4066821	A1	05 October 2022
				CY	1122330	T1	27 January 2021
				US	2014004184	A1	02 January 2014
				US	8790708	B2	29 July 2014
				US	2011111018	A1	12 May 2011
				US	8518446	B2	27 August 2013
				PL	2498756	T3	31 March 2020
				PL	2498756	T5	17 April 2023
				DK	2498756	T3	25 November 2019
				DK	2498756	T4	20 March 2023
				PT	2498756	T	26 November 2019
				CA	2780428	A1	12 May 2011
				CA	2780428	C	13 February 2018
				AU	2010316683	A1	24 May 2012
				AU	2010316683	B2	08 October 2015

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/080921**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				JP 2011098964 A	19 May 2011
				JP 5835883 B2	24 December 2015
				AR 078952 A1	14 December 2011
				SI 2498756 T1	31 January 2020
				SI 2498756 T2	28 April 2023
				JP 2015091882 A	14 May 2015
				TW 201138774 A	16 November 2011
				TWI 466690 B	01 January 2015
				JP 2017075192 A	20 April 2017
				HRP 20192026 T1	07 February 2020
				HRP 20192026 T4	31 March 2023
				LT 2498756 T	10 December 2019
				FI 2498756 T4	22 March 2023
				AR 114143 A2	29 July 2020
				NZ 599763 A	27 June 2014
				RS 59599 B1	31 January 2020
				RS 59599 B2	31 March 2023
				EP 2498756 A1	19 September 2012
				EP 2498756 B1	04 September 2019
				EP 2498756 B2	15 February 2023
<hr/>					
CN	103242273	A	14 August 2013	BR 112014019402 A2	20 June 2017
				BR 112014019402 A8	11 July 2017
				BR 112014019402 B1	15 December 2020
				RU 2014132159 A	27 March 2016
				RU 2583900 C2	10 May 2016
				US 2015018542 A1	15 January 2015
				US 9533965 B2	03 January 2017
				EP 2813495 A1	17 December 2014
				EP 2813495 A4	17 June 2015
				EP 2813495 B1	28 September 2016
				CA 2863988 A1	15 August 2013
				CA 2863988 C	22 March 2016
				JP 2015511942 A	23 April 2015
				JP 5926821 B2	25 May 2016
				WO 2013117120 A1	15 August 2013
<hr/>					
CN	102209714	A	05 October 2011	JP 2015110633 A	18 June 2015
				JP 6047184 B2	21 December 2016
				KR 20110089418 A	08 August 2011
				KR 101749192 B1	20 June 2017
				AU 2009312464 A1	14 May 2010
				AU 2009312464 A8	06 September 2012
				AU 2009312464 B2	16 April 2015
				NZ 592617 A	28 February 2014
				ZA 201104298 B	28 March 2012
				IL 212726 A0	31 July 2011
				IL 212726 A	30 March 2017
				CA 2741990 A1	14 May 2010
				CA 2741990 C	07 February 2017
				SMT 201700006 B	08 March 2017
				EP 2364302 A2	14 September 2011

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/080921**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2364302 B1	05 October 2016
		SI 2364302 T1	31 January 2017
		RU 2011114559 A	20 December 2012
		RU 2537945 C2	10 January 2015
		WO 2010052569 A2	14 May 2010
		WO 2010052569 A3	16 December 2010
		WO 2010052569 A8	03 November 2011
		CY 1118438 T1	28 June 2017
		JP 2012508223 A	05 April 2012
		JP 5738768 B2	24 June 2015
		LT 2364302 T	25 January 2017
		HRP 20161769 T1	24 February 2017
		GB 0821219 D0	31 December 2008
		GB 2465405 A	19 May 2010
		ES 2609296 T3	19 April 2017
		BRPI 0921709 A2	25 August 2015
		BRPI 0921709 B1	04 October 2022
		MX 2011004889 A	29 February 2012
		DK 2364302 T3	23 January 2017
		US 2011275762 A1	10 November 2011
		US 8921361 B2	30 December 2014

---

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(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>C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, CNKI, ENTXT, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS): 甫康, 奈拉替尼, 来那替尼, 共聚维酮, 组合物, 干法, 肿瘤, 结构检索, EGFR, neratinib, copovidone, composition, dry, granu+, tumor, cancer</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>CN 115806548 A (甫康(上海)健康科技有限责任公司) 2023年3月17日 (2023 - 03 - 17) 权利要求1-24, 实施例</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CARMI, Caterina et al. "Irreversible Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Activity by 3-Aminopropanamides" J. Med. Chem., 第55卷, 2012年1月26日 (2012 - 01 - 26), 2251-2264 摘要, Table 1</td> <td>1-2,5</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22</td> <td>1-5, 21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22</td> <td>6-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11</td> <td>1-5, 21</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11</td> <td>6-21</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	E	CN 115806548 A (甫康(上海)健康科技有限责任公司) 2023年3月17日 (2023 - 03 - 17) 权利要求1-24, 实施例	1-24	X	CARMI, Caterina et al. "Irreversible Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Activity by 3-Aminopropanamides" J. Med. Chem., 第55卷, 2012年1月26日 (2012 - 01 - 26), 2251-2264 摘要, Table 1	1-2,5	X	CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22	1-5, 21	Y	CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22	6-21	X	CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11	1-5, 21	Y	CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11	6-21
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
E	CN 115806548 A (甫康(上海)健康科技有限责任公司) 2023年3月17日 (2023 - 03 - 17) 权利要求1-24, 实施例	1-24																					
X	CARMI, Caterina et al. "Irreversible Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Activity by 3-Aminopropanamides" J. Med. Chem., 第55卷, 2012年1月26日 (2012 - 01 - 26), 2251-2264 摘要, Table 1	1-2,5																					
X	CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22	1-5, 21																					
Y	CN 103965120 A (上海医药集团股份有限公司等) 2014年8月6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-17、21-22	6-21																					
X	CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11	1-5, 21																					
Y	CN 101880273 A (上海恒瑞医药有限公司) 2010年11月10日 (2010 - 11 - 10) 权利要求1-11	6-21																					
<p><input checked="" 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> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年11月13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年11月24日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>刘长娥</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962152</p>																					



C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017186140 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 2017年11月2日 (2017 - 11 - 02) 权利要求1、8-10	1-5, 21
Y	WO 2017186140 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 2017年11月2日 (2017 - 11 - 02) 权利要求1、8-10	6-21
X	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM. CO., LTD.等) 2013年9月12日 (2013 - 09 - 12) 权利要求1-28	1-5, 21
Y	WO 2013131424 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARM. CO., LTD.等) 2013年9月12日 (2013 - 09 - 12) 权利要求1-28	6-21
X	WO 2011029265 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.等) 2011年3月17日 (2011 - 03 - 17) 权利要求1-22	1-5, 21
Y	WO 2011029265 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.等) 2011年3月17日 (2011 - 03 - 17) 权利要求1-22	6-21
X	CN 1659145 A (惠氏控股公司) 2005年8月24日 (2005 - 08 - 24) 权利要求1-31	1-5, 21
Y	CN 1659145 A (惠氏控股公司) 2005年8月24日 (2005 - 08 - 24) 权利要求1-31	6-21
X	CN 102838539 A (苏州迈泰生物技术有限公司) 2012年12月26日 (2012 - 12 - 26) 权利要求1-10	1-5, 21
Y	CN 102838539 A (苏州迈泰生物技术有限公司) 2012年12月26日 (2012 - 12 - 26) 权利要求1-10	6-21
X	CN 102724970 A (惠氏有限责任公司) 2012年10月10日 (2012 - 10 - 10) 实施例1-4, 说明书第21-26、34-45段	6-21
Y	CN 102724970 A (惠氏有限责任公司) 2012年10月10日 (2012 - 10 - 10) 实施例1-4, 说明书第21-26、34-45段	6-24
Y	CN 103242273 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年8月14日 (2013 - 08 - 14) 权利要求1-5, 7-8	22, 24
Y	CN 102209714 A (巴塞尔大学) 2011年10月5日 (2011 - 10 - 05) 权利要求8, 14, 21-22	23-24

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080921

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	115806548	A	2023年3月17日	无			
CN	103965120	A	2014年8月6日	无			
CN	101880273	A	2010年11月10日	无			
WO	2017186140	A1	2017年11月2日	DK	3447051	T3	2022年1月17日
				US	2020392111	A1	2020年12月17日
				US	11198683	B2	2021年12月14日
				PL	3447051	T3	2022年3月14日
				BR	112018071617	A2	2019年2月19日
				US	2019127350	A1	2019年5月2日
				US	10793548	B2	2020年10月6日
				PT	3447051	T	2022年1月6日
				TW	201738236	A	2017年11月1日
				TWI	739825	B	2021年9月21日
				JP	2019520305	A	2019年7月18日
				JP	6947749	B2	2021年10月13日
				HUE	057402	T2	2022年5月28日
				ES	2903416	T3	2022年4月1日
				CA	3021471	A1	2017年11月2日
				EP	3447051	A1	2019年2月27日
				EP	3447051	A4	2019年11月27日
				EP	3447051	B1	2021年12月15日
WO	2013131424	A1	2013年9月12日	TW	201336835	A	2013年9月16日
				TWI	586659	B	2017年6月11日
WO	2011029265	A1	2011年3月17日	AU	2010292790	A1	2012年5月10日
				AU	2010292790	B2	2015年3月26日
				EP	2479174	A1	2012年7月25日
				EP	2479174	A4	2013年4月17日
				EP	2479174	B1	2017年10月18日
				ES	2647829	T3	2017年12月26日
				CA	2774099	A1	2011年3月17日
				CA	2774099	C	2017年7月4日
				PL	2479174	T3	2018年2月28日
				DK	2479174	T3	2017年11月27日
				HUE	035873	T2	2018年5月28日
				US	2012165352	A1	2012年6月28日
				US	8901140	B2	2014年12月2日
				JP	2013504521	A	2013年2月7日
				JP	5684811	B2	2015年3月18日
				LT	2479174	T	2017年11月27日
				MX	2012002875	A	2012年4月20日
				PT	2479174	T	2017年11月20日
				NO	2479174	T3	2018年3月17日
				KR	20120081142	A	2012年7月18日
				KR	101738191	B1	2017年5月19日
				HRP	20171748	T1	2017年12月29日
				SI	2479174	T1	2017年12月29日
				US	2015126550	A1	2015年5月7日
				US	9358227	B2	2016年6月7日
				BR	112012005760	A2	2016年2月16日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080921

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)
				RU	2012110882	A	2013年11月10日
				RU	2536102	C2	2014年12月20日
CN	1659145	A	2005年8月24日	KR	20050044599	A	2005年5月12日
				ZA	200405025	B	2006年12月27日
				HU	0402228	A2	2005年2月28日
				ATE	370123	T1	2007年9月15日
				IL	161921	A0	2005年11月20日
				JP	2005514384	A	2005年5月19日
				US	2003149056	A1	2003年8月7日
				US	6821988	B2	2004年11月23日
				BR	0214485	A	2004年9月14日
				TW	200300348	A	2003年6月1日
				UA	77469	C2	2006年12月15日
				MXPA	04004969	A	2004年8月11日
				RU	2004119414	A	2006年2月27日
				RU	2309150	C2	2007年10月27日
				DE	60221886	D1	2007年9月27日
				ECSP	045122	A	2004年7月23日
				AR	037438	A1	2004年11月10日
				WO	03050090	A1	2003年6月19日
				CA	2467573	A1	2003年6月19日
				EP	1448531	A1	2004年8月25日
				EP	1448531	B1	2007年8月15日
				PL	370137	A1	2005年5月16日
				CO	5580828	A2	2005年11月30日
				NZ	533118	A	2006年7月28日
				AU	2002359489	A1	2003年6月23日
				AU	2002359489	B2	2008年10月30日
				NO	20042634	L	2004年6月23日
CN	102838539	A	2012年12月26日	无			
CN	102724970	A	2012年10月10日	WO	2011055303	A1	2011年5月12日
				ES	2757882	T3	2020年4月30日
				ES	2757882	T5	2023年5月10日
				HUE	046606	T2	2020年3月30日
				EP	3566697	A1	2019年11月13日
				EP	4066821	A1	2022年10月5日
				CY	1122330	T1	2021年1月27日
				US	2014004184	A1	2014年1月2日
				US	8790708	B2	2014年7月29日
				US	2011111018	A1	2011年5月12日
				US	8518446	B2	2013年8月27日
				PL	2498756	T3	2020年3月31日
				PL	2498756	T5	2023年4月17日
				DK	2498756	T3	2019年11月25日
				DK	2498756	T4	2023年3月20日
				PT	2498756	T	2019年11月26日
				CA	2780428	A1	2011年5月12日
				CA	2780428	C	2018年2月13日
				AU	2010316683	A1	2012年5月24日
				AU	2010316683	B2	2015年10月8日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080921

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)
		JP 2011098964 A	2011年5月19日
		JP 5835883 B2	2015年12月24日
		AR 078952 A1	2011年12月14日
		SI 2498756 T1	2020年1月31日
		SI 2498756 T2	2023年4月28日
		JP 2015091882 A	2015年5月14日
		TW 201138774 A	2011年11月16日
		TWI 466690 B	2015年1月1日
		JP 2017075192 A	2017年4月20日
		HRP 20192026 T1	2020年2月7日
		HRP 20192026 T4	2023年3月31日
		LT 2498756 T	2019年12月10日
		FI 2498756 T4	2023年3月22日
		AR 114143 A2	2020年7月29日
		NZ 599763 A	2014年6月27日
		RS 59599 B1	2020年1月31日
		RS 59599 B2	2023年3月31日
		EP 2498756 A1	2012年9月19日
		EP 2498756 B1	2019年9月4日
		EP 2498756 B2	2023年2月15日
CN 103242273 A	2013年8月14日	BR 112014019402 A2	2017年6月20日
		BR 112014019402 A8	2017年7月11日
		BR 112014019402 B1	2020年12月15日
		RU 2014132159 A	2016年3月27日
		RU 2583900 C2	2016年5月10日
		US 2015018542 A1	2015年1月15日
		US 9533965 B2	2017年1月3日
		EP 2813495 A1	2014年12月17日
		EP 2813495 A4	2015年6月17日
		EP 2813495 B1	2016年9月28日
		CA 2863988 A1	2013年8月15日
		CA 2863988 C	2016年3月22日
		JP 2015511942 A	2015年4月23日
		JP 5926821 B2	2016年5月25日
		WO 2013117120 A1	2013年8月15日
CN 102209714 A	2011年10月5日	JP 2015110633 A	2015年6月18日
		JP 6047184 B2	2016年12月21日
		KR 20110089418 A	2011年8月8日
		KR 101749192 B1	2017年6月20日
		AU 2009312464 A1	2010年5月14日
		AU 2009312464 A8	2012年9月6日
		AU 2009312464 B2	2015年4月16日
		NZ 592617 A	2014年2月28日
		ZA 201104298 B	2012年3月28日
		IL 212726 A0	2011年7月31日
		IL 212726 A	2017年3月30日
		CA 2741990 A1	2010年5月14日
		CA 2741990 C	2017年2月7日
		SMT 201700006 B	2017年3月8日
		EP 2364302 A2	2011年9月14日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080921

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)	
		EP	2364302	B1	2016年10月5日
		SI	2364302	T1	2017年1月31日
		RU	2011114559	A	2012年12月20日
		RU	2537945	C2	2015年1月10日
		WO	2010052569	A2	2010年5月14日
		WO	2010052569	A3	2010年12月16日
		WO	2010052569	A8	2011年11月3日
		CY	1118438	T1	2017年6月28日
		JP	2012508223	A	2012年4月5日
		JP	5738768	B2	2015年6月24日
		LT	2364302	T	2017年1月25日
		HRP	20161769	T1	2017年2月24日
		GB	0821219	D0	2008年12月31日
		GB	2465405	A	2010年5月19日
		ES	2609296	T3	2017年4月19日
		BR-	0921709	A2	2015年8月25日
		PI			
		BR-	0921709	B1	2022年10月4日
		PI			
		MX	2011004889	A	2012年2月29日
		DK	2364302	T3	2017年1月23日
		US	2011275762	A1	2011年11月10日
		US	8921361	B2	2014年12月30日

---