(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
2023 年 8 月 24 日 (24.08.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/155307 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/091593

(22) 国际申请日: 2022 年 5 月 9 日 (09.05.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
PCT/CN2022/077001
2022年2月21日 (21.02.2022) CN

(71) 申请人: 北京睿创康泰医药研究院有限公司 (**BEIJING CREATRON INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH CO. LTD.**) [CN/CN]; 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。 天津睿创康泰生物技术有限公司 (**TIANJIN CREATRON BIOTECHNOLOGY CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。

(72) 发明人: 贾慧娟 (**JIA, Huijuan**); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。 侯鑫 (**HOU, Xin**); 中国天津市经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。 李衍 (**LI, Yan**); 中国天津市经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。 张加晏 (**ZHANG, Jiayan**); 中国北京市北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。 陈圣业 (**CHEN, Shengye**); 中国天津市天津经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。 任晓慧

(54) **Title:** SORAFENIB OR DONAFENIB ORAL PREPARATION WITH LOW DOSE AND HIGH DRUG EXPOSURE, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种低服用剂量高药物暴露量的索拉非尼或多纳非尼口服制剂及其应用

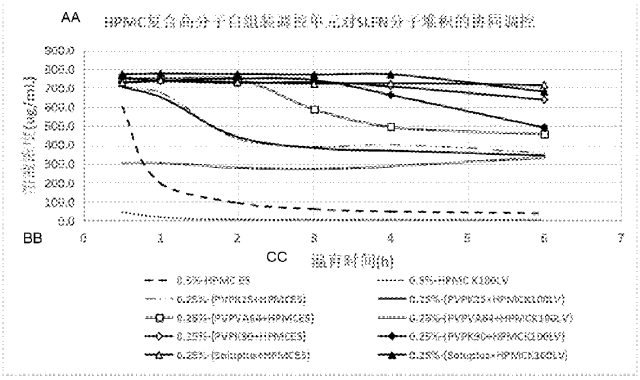


图 7

AA Coordinated regulation of HPMC composite polymer self-assembled regulation unit for SLFN molecular packing
BB Solution concentration (μg/mL)
CC Incubation time (h)

(57) **Abstract:** The present invention provides a sorafenib or donafenib (TKI) oral preparation, comprising a TKI molecular-level mixture and self-assembled polymer materials. The present application also provides an application of the TKI oral preparation. The two self-assembled polymer materials in the TKI oral preparation provided by the present application perform coordinated regulation with TKI guest molecules to reduce premature degradation or efflux of a drug caused by CYP3A4/A5, CYP2D6, CYP2C8 or P-gp of P450 enzymes in epithelial cells of the

[见续页]

WO 2023/155307 A1

(REN, Xiaohui)；中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。

(74) 代理人：北京允天律师事务所(FAIRSKY LAW OFFICE)；中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特大厦18层, Beijing 100022 (CN)。

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

gastrointestinal tract mucosa during an absorption process of the oral preparation, and reduce decreased absorption caused by rapid packing after the drug is quickly dissolved out of a molecular-level composition. Therefore, the oral preparation can achieve the same curative effect at a lower dose, features lower C_{max} and AUC_{0-t} variations, reduces of the risk of being non-effective or toxic, and would not be affected by food; in addition, the oral preparation significantly reduces dose-related side effects, improves patient compliance, and has good physical and chemical stability.

(57) 摘要：本发明提供了一种索拉非尼或多纳非尼(TKI)的口服制剂，包括TKI分子水平混合物、自组装高分子材料；本申请还提供了TKI口服制剂的应用。本申请提供的TKI口服制剂中的两种自组装高分子材料与TKI客体分子协同调控，使口服制剂在吸收过程中减少胃肠道粘膜上皮细胞中P450酶的CYP3A4/A5、CYP2D6、CYP2C8或P-gp对药物的提前降解或外排，也能降低药物从分子水平组合物中快速溶出后因快速堆积而降低吸收；因此，其可在服用更低剂量达到相同疗效，更低C_{max}、AUC_{0-t}变异，降低了无效或中毒风险，且食用不受食物影响；同时显著降低了剂量相关的副作用，提高了病人的顺应性，且物理和化学稳定性均好。