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

本申请要求于 2022 年 02 月 21 日提交中国专利局、申请号为 PCT/CN2022/077001、发明名称为“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”的国际专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

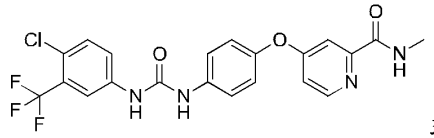
技术领域

本发明涉及药物制剂技术和材料学领域，尤其涉及一种分子水平药物组合物在体内释放后与自组装高分子材料重新构建一种新的自组装系统，打破索拉非尼或多纳非尼分子之间的相互作用而形成的分子堆积，减少消化道中 CYP3A4/A5/CYP2/P-gp 对药物的提前代谢，降低药物吸收进入系统前的胃肠道毒副作用，采用更低服用剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂实现其治疗上的应用。

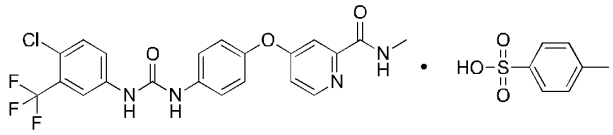
背景技术

Nexavar 甲苯磺酸索拉非尼片是由德国拜耳公司与 Onyx 公司联合开发的用于治疗晚期肝癌、肾细胞癌和甲状腺癌的第一个多靶点口服肿瘤分子靶向药物。该药物自 2007 年作为晚期肝细胞癌系统治疗的一线药物上市以来，肝细胞癌系统治疗发生了显著的变化。索拉非尼可同时作用于肿瘤细胞和肿瘤内血管，通过抗细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制血管生成等机制而发挥抑制肿瘤生长的作用。索拉非尼一方面通过抑制 c-Raf 激酶及下游信号传导、阻碍 MEK 和 ERK 的磷酸化过程、降低 ERK 磷酸化水平，发挥抗细胞增殖的作用；另一方面索拉非尼通过抑制血管内皮细胞生长因子受体-2（VEGFR-2）、血管内皮细胞生长因子受体-3（VEGFR-3）和血小板衍生生长因子受体-β（PDGFR-β），抑制络氨酸激酶受体的自身磷酸化过程而发挥抗血管生成的。它具有双重的抗肿瘤作用：既可通过阻断由 RAF/MEK/ERK 介导的细胞信号传导通路而直接抑制肿瘤细胞的增殖，还可通过抑制 VEGFR 和血小板衍生生长因子(PDGF)受体而阻断肿瘤新生血管的形成；同时抑制起始因子-4E（eIF4E）的磷酸化过程、下调体内抗凋亡蛋白 Mcl-1 的水平，发挥促细胞凋亡的作用。

索拉非尼是一种双芳基脲类口服多激酶抑制剂，其化学名为 4-{4-[3-（4-氯-3-三氟甲基-苯基）酰脲]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲胺，相对分子质量为 464.8。Nexavar 索拉非尼片使用的活性成分为索拉非尼的甲苯磺酸盐，分子式为 $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$ 见式（2）。索拉非尼结构如下:



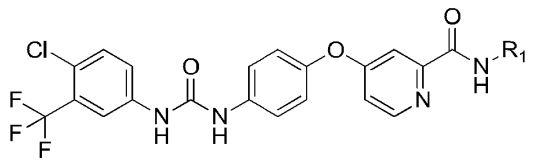
式（1）；



式（2）。

多纳非尼为中国苏州泽璟制药有限公司开发的索拉非尼氘代药物，其化学名为 4-(-{3-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯氧基)n-(甲基- d3)吡啶-2-甲酰胺-4-甲苯磺酸盐，其与索拉非尼化学结构上的差异及物理化学性质见下表 1;

表 1 索拉非尼与多纳非尼结构与性质区别表

通式结构		
药物名称 取代基团	索拉非尼 Sorafenib	多纳非尼 Donafenib
R1	$R_1=CH_3$	$R_1=CD_3$
pKa	pKa1=3.03 pKa2=11.55	pKa1=3.02 pKa2=11.55
$LogD_{1.5}$ $LogD_{5.0\text{-}7.4}$	$LogD_{1.5}$=3.14 $LogD_{5.0\text{-}7.4}$=4.34	$LogD_{1.5}$=3.14 $LogD_{5.0\text{-}7.4}$=4.34
D-H or R-H	D-H: 3，R-H:5	D-H: 3，R-H:5
Solubility	<10μg/mL	<10μg/mL

	Practically insoluble in aqueous media	Practically insoluble in aqueous media
Rotated bond	5	5
英文化学名	4-[4-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoylamino]phenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide	4-[4-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoylamino]phenoxy]-*N*-(trideuteriomethyl)pyridine-2-carboxamide
中文化学名	4-(-{3-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯氧基) N-(甲基-d3)吡啶-2-甲酰胺	4-(-{3-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯氧基) N-(甲基-d3)吡啶-2-甲酰胺
CAS	284461-73-0	1130115-44-4

由表 1 可知，二者除酰胺键相连的甲基不同，其他均完全相同。且氘代化的基团对药物分子内相互作用、分子间相互作用、药物 pKa、疏水性（LogP）、氢供体数、氢受体数、可旋转的化学键数量、体内代谢酶作用位点等均无影响，因此，二者除结构上的氢甲基或氘甲基不同，其他全部相同。因此，以下以索拉非尼为例进行说明。

甲苯磺酸多纳非尼片于 2021 在中国作为 1 类创新药于 2021 年 6 月被中国国家药监局公布批准上市。上市商品名为泽普生，上市的剂型为片剂，规格为 100mg，每次服用 2 片（200mg），一天两次，400mg。

根据生物药剂学分类系统，索拉非尼或多纳非尼均为 BCS IV 类药物，为低溶解性低渗透性药物。根据多吉美甲苯磺酸索拉非尼片的说明书，与口服溶液相比，甲苯磺酸索拉非尼片剂的平均相对生物利用度仅为 38%~49%。因此，多吉美甲苯磺酸索拉非尼片的规格为 200mg，每次服用两片，一日两次，日最

大服用剂量为 800mg。根据 Nexavar 索拉非尼片说明书，健康志愿者口服 100mg^{14}C 放射性标记的索拉非尼口服溶液，给药剂量的 77%经粪便排出，并且排泄物中原型药物占 51%以上，由此说明 Nexavar 甲苯磺酸索拉非尼片口服生物利用度低的一个原因之一可以归因于药物自身溶解度问题，有一半以上给药剂量的药物因为溶解度原因而经粪便直接排出体外。而实际临床用药剂量单次给药为 400mg，400mg 给药剂量中有多少药物原型经粪便直接排出体外目前尚无数据。

AAPS J. 2019 Jan 9, 21(2):15、AAPS J. 2019 Oct 21;21(6):107、Chem Biol Interact. 2021 Apr 1;338:109401、Xenobiotica 2016 Jul; 46(7): 651-658 及多吉美甲苯磺酸索拉菲尼片的说明书中指出：索拉非尼的代谢受 P450 酶的 CYP3A4/A5、CYP2C8/D6 介导，其产生的代谢产物为 N-氧化索拉非尼。索拉非尼也是外排泵 P-gp 底物。而这些 CYP3A4/A5、CYP2C8/D 酶和 P-gp 在人的肠黏膜上皮细胞中广泛分布的，因此，这也是导致索拉非尼体内吸收高变异、口服生物利用度低的另外一个主要原因。Clin Cancer Res2005 披露的索拉非尼临床试验结果显示：索拉非尼人体药代动力学参数具有高的个体变异性，口服 200mg(Bid)或 400mg(Bid)，连续服用 7 天，达到稳态时 Cmax 和 $AUC_{0\text{-}12h}$ 的变异系数分别为：200mg (Bid)，8.6%及 16.9%; 400mg (Bid)，106.7%及 90.5%%。因此，对于难溶性药物，病人消化道环境(pH、食物、酶、消化液的多少)及药物口服后由胃进入到肠道的过程对索拉非尼吸收影响非常大。临床大剂量给药可能会弥补 P450 酶造成的高 PK 变异，但不会弥补溶解度问题造成的高 PK 变异。Oncotarget, 2017, Vol. 8, (26), pp: 43458-43469 披露一项由 94 个肾细胞癌病人开展的临床试验，其中组 1（n=74）口服 400mg 索拉非尼片(Bid)，组 2（n=18）口服 600mg 索拉非尼片(Tid)；组 3（n=2）口服 400mg 索拉非尼片（Qd）。治疗 2 周后，索拉非尼稳态血药（血浆）浓度为 881 ~ 12,526 ng/mL，主要不良反应的发生率如下：腹泻（76.5%）、手足综合症（68.99%）、疲劳（55.32%），这些严重不良反应均与索拉非尼的血药浓度有关。发生严重不良反应的病人的血药浓度均超过 10000ng/ml，而且这些严重的不良反应会随着给药剂量降低或停药而减少。这说明，这些严重的副作用均与给药剂量相关。Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2020) 86:129–139 研究了索拉非尼的系统暴露量对晚期肝细胞癌病人响应、有效性和安全性的影响。研究结果显示：报道

了甲苯磺酸索拉非尼片给药剂量 0.4g(一日两次)与给药剂量 0.2g(一日两次)相比，3 级、4 级严重不良反应显著增加，且其很多 3 级、4 级严重不良反应与索拉非尼 $C_{through}$ 谷浓度具有显著的相关性，当索拉非尼谷浓度超过 3.45μg/ml 时，3 级以上严重不良反应（ALT 升高、AST 升高、酯酶升高、手足综合征、高血压等）发生率为 72.7%，低于 3.45μg/ml 时，3 级以上严重不良反应发生率为 26.7%。甲苯磺酸索拉非尼片高 PK 变异对药物的疗效[治疗失败时间（TTF）、无进展生存期（PFS）和整体存活率（OS）]具有显著的影响。当索拉非尼谷浓度<1.40μg/mL 时，TTF、PFS 及 OS 分别为 4.7 月、4.7 月及 5.3 月；当 1.40μg/mL≤索拉非尼 $C_{through}$<3.45μg/mL 时，TTF、PFS 及 OS 分别为 13.1 月、15.8 月及 17.8 月[甲磺酸仑伐替尼胶囊（LENVIMA）的 TTF、PFS 及 OS 分别为 8.9 月、7.4 月及 13.6 月]；索拉非尼谷浓度≥3.45μg/mL 时,TTF、PFS 及 OS 分别为 2.4 月、8.9 月及 9.5 月。长期亚治疗浓度(谷浓度低于 1.40μg/mL）会导致治疗反应差，并诱发耐药性，是癌症化疗失败的常见原因，而过高的治疗浓度（≥3.45μg/mL）又会导致严重不良反应成倍增加，最终因无法耐受严重不良反应而放弃治疗（TTF 为 2.4 月），且整体存活率 OS 及无进展生存期显著下降。

上述研究结果表明，采用索拉非尼进行治疗时，降低药物 PK 高变异对降低严重毒性和无效具有重要的意义，因此，开发一种低 PK 变异的索拉非尼新一代治疗药物具有重要临床价值。现有技术为了提高索拉非尼制剂产品的口服生物利用度，降低临床用药剂量，解决 PK 高变异等棘手的世界性难题进行了大量的实验研究及挑战，但至今 Nexavar 甲苯磺酸索拉非尼片的核心专利已经失效，尚未有一款新的、超越现有上市药物的新产品进入商业化。

US20090203709 披露了一种药物剂型，该药物剂型包含具有至少一种酪氨酸激酶抑制剂、至少一种药学上可接受的聚合物和至少一种药学上可接受的增溶剂组成的固体分散产物。其中，增溶剂选自多元醇脂肪酸酯、聚烷氧基化多元醇脂肪酸酯、聚烷氧基化脂肪醇醚、生育酚化合物及其混合物；同时披露了用于制备以上提及的药物剂型的方法，包括制备至少一种酪氨酸激酶抑制剂、至少一种药学上可接受的聚合物和至少一种药学上可接受的增溶剂的均匀熔融体，然后允许该熔融体固化而获得固体分散产物。

CN107115317 披露了一种药物组合物，其包含索拉非尼和至少一种高分子

聚合物及增溶剂，形成一种无定形杂化纳米颗粒；该组合物进一步包含至少一种药学上可接受的增溶剂，所述增溶剂选自聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇共聚物、d-α-生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯（TPGS1000）和氢化蓖麻油例如 PEG-40 氢化蓖麻油或 PEG-35 氢化蓖麻油。该文献披露了一种用于生产以上药物组合物的制备方法为超临界流体法。

WO2006026501A1 披露了一种包含索拉非尼和/或其盐、水合物和溶剂化物的组合物，其形式为固体分散体。所述固体分散体的基质为至少一种选自聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇或聚环氧乙烷的聚合物。

CN105126111A 披露了一种索拉非尼分子水平药物组合物，其包含：活性成份，所述活性成份为选自索拉非尼、索拉非尼盐、索拉非尼衍生物或其前药的至少一种；以及高分子助溶剂，所述高分子助溶剂具有乙酸乙烯酯基团，如 VA64、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物。

现有技术对索拉非尼或多纳非尼分子水平药物组合物的体外溶出度与多吉美甲苯磺酸索拉非尼片相比均有一定程度的提高，但存在以下问题：

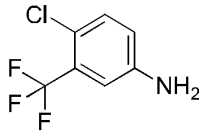
1）人体中生物利用度提高幅度并没有体外溶出度那样显著：如 WO2018211336A2，在健康志愿者中同参比制剂多吉美甲苯磺酸索拉非尼片相比，可提高口服生物利用度一倍左右，（Cmax、AUC_{72h}, T/R 分别为 194.32% 和 199.58%）专利中并未披露受试者的例数及自制品及参比制剂的服药剂量，根据多吉美甲苯磺酸索拉非尼片或泽普生甲苯磺酸多纳非尼片的说明书，该技术解决了部分溶解度问题；

2）无人体生物利用度显著提高的数据：只有比格犬或大鼠中生物利用度数据，如 CN106667916B 其实施例在大鼠中 AUC 是口服混悬剂的 2.24 倍；CN105126111A，其最优处方比模拟市售制剂在比格犬中 Cmax 和 AUC 分布提高 85%、78%。众所共知，在大鼠或比格犬中可以提高生物利用度，在人体中未必能提高，大量试验证实二者没有必然联系，而要证实人体中是否可行，需进行大量试验且花费大量资金；另一方面，以上公开的技术，即使在大鼠和比格犬体内也只能提高一倍左右，与药物临床用药安全性需求相比，仍是微不足道；

3)只有体外溶出度数据，无人体内数据：如CN107115317、CN104888228A、WO2006026501A1，均只提供了索拉非尼体外溶出数据；医药学专业人员均知道，体外溶出实验尤其是针对难溶性药物，溶出介质体积、介质中为提高溶出度而加入的表面活性剂的浓度不同，最终测定的溶出行为与溶出结果会有很大不同，能提高体外溶出度并不能证实在人体内就能显著提高生物利用度；

4）市售甲苯磺酸索拉非尼片规格为 200mg，推荐的每次服用剂量为400mg，规格较大，服用剂量也很大，而要制备固体分散体时需加入质量比几倍于活性成分用量的载体，如专利 WO2006026501A1 中，高分子材料聚维酮K25 用到活性成分 5 倍的情况下，溶出才能达到 35%，导致即使按目标 100mg 规格制备出的剂型处方中，只固体分散体组合物的量就达到 600mg，而常用的固体分散体载体大部分具有粘合剂作用，或者会形成凝胶，导致制剂成型难度较大，如片剂、胶囊剂崩解时间大大延长，而为了改善崩解，需加入大量制剂辅料，导致片剂或胶囊内容物体积、重量较大，做成的制剂不利于患者服用，导致顺应性差，同时也使得改良后的产品成本很高；而减少固体分散体中载体的用量，一方面增溶效果不显著，同时也会降低产品的物理稳定性，如专利WO2006026501A1 中实施例 2 所示，另一方面从制备工艺角度也会导致形成固体分散体不完全（晶型药物不能全部转化为无定型）。这种情况下，一旦有索拉非尼晶型药物的晶核存在，后续贮藏过程药物会在很短的时间内迅速析晶或者导致物理稳定性变差，从而影响药物的疗效，甚至无法作为真正产品开发上市。因此，如何突破现有技术的局限性，针对甲苯磺酸索拉非尼片临床用药剂量大，单位制剂辅料用量大的客观事实，如何用最少的载体或辅料用量开发出稳定性好、生物利用度高、病人顺应性好的索拉非尼新一代治疗药物并非是一件容易的事情。这也是现有技术存在的一个严重的局限性；

5）固体分散体、固溶体和纳米晶制剂对水分敏感，水分含量高会加速药物成核、结晶析出及化学降解，导致制剂稳定性变差。加之索拉非尼本身稳定性较差，容易降解生成诱变杂质CTF-苯胺，制备成固体分散体后更易产生CTF-苯胺。CTF-苯胺的结构见式（3）：



式（3）；

6）采用高分子载体制备的索拉非尼固体分散体药物组合物，固体分散体在体外或体内均可以快速溶出，但由于索拉非尼分子间相互作用、索拉非尼与甲苯磺酸分子间相互作用，溶液中快速通过分子间非共价健作用如氢键、离子作用等发生分子堆积形成超分子自组装系统而快速从溶液或肠液中析出，最终导致溶液中索拉非尼分子浓度非常低（pH1.0: 0.0034mg/ml、pH4.5: 0.00013mg/ml）；在含 0.1%十二烷基硫酸钠做表面活性剂（比甲苯磺酸索拉非尼质控溶出介质中表面活性剂用量低至少 10 倍）的 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质的溶出实验中，37℃，2h~4h 时，累积溶出度下降到与多吉美索拉非尼片基本一致，甚至更低（现有公开技术中常说的弹簧效应），从而导致固体分散体的药物组合物体内生物利用度提高的并不显著;

Acta Cryst. (2011). C67, o29–o32、ACS Omega. 2021 Mar 2; 6(8): 5532–5547 报道了甲苯磺酸索拉非尼单晶的结构及索拉非尼分子结构中的二芳基脲与二甲基亚砜通过分子间协同调控构建超分子自组装系统。索拉非尼的化学结构中含有二芳基脲，二芳基脲中两个芳基平面的平面化为索拉非尼分子间形成强的π–π 堆积、疏水效应、氢键作用贡献了主要作用，使的索拉非尼分子在溶液中很容易通过分子间相互作用快速发生分子堆积，并形成稳定的固体超分子自组装系统；如附图 2 所示。从药物研发者的角度，这种 π–π 堆积参与形成的超分子自组装系统是最难打破的，现有的技术手段如分散体技术、共晶、成盐等技术虽能瞬时打破这种 π–π 堆积参与的超分子自组装结构，但却不能维持实际应用所需要的时间轴上的稳定。AAPS Pharm Sci Tech (2022) 23:16 综述了解决难溶性药物溶解度的现有技术，但目前采用这些技术都不能解决索拉非尼当前上市产品临床应用中的痛点。ACS Appl. Mater. Interfaces 2019, 11, 43996−44006、Molecular Pharmaceutics, 2015, 12 (3): 922-931、Scientifc Reports | (2021) 11:874 分别报道了由索拉非尼/姜黄素/PEG-VES(PEG-维生素 E 共聚物)、索拉非尼/Indocyanine 以及索拉非尼与多肽等构建的自组装系统来提高索拉非尼的疗效及生物利用度，但这些研究目前仍止步于学术研究，对于产品转化仍有很大的距离。7）固体分散体再加助溶剂或具有 CYP3A4 或 P-gp 抑制作用的载体，如生育酚类化合物、多元醇脂肪酸酯、聚烷氧基化脂肪醇醚以及氢化蓖麻油等助溶剂或酶抑制剂，由于这些助溶剂熔点较低，制剂生产过程产热提高了生产工艺的难度，另一方面会导致索拉非尼固体分散体的物理稳定性降低，长期贮存

过程中热力学稳定性不好的无定形索拉非尼容易受助溶剂诱导而加速成核结晶而大量析出，从而无法达到大幅度提高药物的生物利用度，降低给药剂量的目的。另外，氢化蓖麻油和生育酚虽对 CYP3A4 或 P-gp 有抑制作用，但特异性不强，需要加入较大的用量才会有一定效果。

8）中国专利 CN103301066 B、CN103301067 B 公开了江苏泽璟制药多纳非尼制剂组合物专利，可以看出多纳非尼上市产品采用固体分散体技术提高其溶解度并将口服生物利用度在索拉非尼的基础上提高了一倍，因此，将临床用药剂量在多吉美甲苯磺酸索拉非尼片的基础上降低了一半。由于多纳非尼原料药制备过程中采用了氘代化中间体，而氘代中间体的价格显著高于非氘代中间体，因此，提高多纳非尼制剂产品的口服吸收效率，降低单位制剂成本的活性成分（API）用量对降低单位制剂成本、降低多纳非尼制剂产品的不良反应具有重要意义。根据该专利，甲苯磺酸多纳非尼固体分散体的制备至少需要主药与高分子聚合物比例 2~4：1，即当单位制剂中主药量为 274mg，制备固体分散体所用高分子聚合物的量至少为 548mg~1096mg，否则很难解决药物的溶解度、溶出度及货架期内物理化学稳定性。

另外，目前中国上市的多吉美 Nexavar 服用方式为每日两次，空腹或伴低脂、中脂饮食服用，美国 Nexavar 说明书服用方式为每日两次，不与食物同服（餐前至少 1h 或餐后 2h）。关于伴低脂、中脂饮食服用，在实际给药时存在判断困难，即使专业人员往往也难以判断低脂、中脂饮食与高脂饮食的差异，更何况患者；这导致患者往往空腹服用，如按美国说明书要求餐前至少 1h 或餐后 2h 服用。而空腹服用，因局部药物浓度较高，将导致消化道上半段毒副作用的发生率更高，副作用严重程度更大，3 级、4 级严重不良反应发生率更高[如 Seminars in Oncology, Vol 41, No S2, February 2014, pp S1-S16]。如前文[Oncotarget, 2017, Vol. 8, (26), pp: 43458-43469]所述，服用索拉非尼后腹泻的发生率高达 76.5%。如文献｛苏华, 周晓东, 马爱华,等. 常用药物引起的胃肠道不良反应及预防[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1):5.｝，空腹服用药物是引起胃肠道不良反应的主要原因之一。而随餐服用可减少药物对胃肠道的刺激，降低副作用，如 NMPA 发布的“如何看懂药品说明书之 12　餐中服药有学问”（https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzhsh/kpzhshyp/20160503170501830.html）中说明随餐服用药物可减少药物不良反应的发生，因为随食物同服或饭后即时服

用能大大减轻药物对胃肠道的刺激。因此，开发可随餐服用的索拉非尼制剂对降低本品不良反应，降低因胃肠道不良反应而导致的药物减量具有重要意义。

另外，根据 Variability of Sorafenib Toxicity and Exposure over Time: A Pharmacokinetic /Pharmacodynamic AnalysisThe Oncologist 2012;17:1204–1212 的记载，甲苯磺酸索拉非尼片当前临床治疗剂量为固定剂量，每次 400mg，一天两次（每日 800mg），但现有上市产品随着治疗时间延长，药物暴露量逐渐降低，如服药 120 天，与服药 15 天相比，药物暴露量下降了约 38%，而该药物的暴露量与临床治疗效果(总体存活期、无进展生存期、治疗失败时间)是直接相关的，当现有上市产品临床治疗中发生疾病进展时继续加大临床给药剂量，如由每次口服 400mg 增加至每次 600mg，受限于药物溶解度及溶出度，索拉非尼药物暴露量只增加 13%，没有临床意义[FDA 审评报告 Bio Pharmacology Review]，但 3 级或 4 级严重不良反应显著增加，包括严重的胃肠道毒性及皮肤毒性，即当采用现有上市产品进行临床治疗发生疾病进展时，无法在当前治疗方案的基础上进行剂量滴定，维持最佳的治疗效果。因此，克服索拉非尼/多纳非尼耐药性，方便剂量滴定，对发挥产品疗效意义重大，是临床急需解决的难题。

因此，开发一种解决索拉非尼或多纳非尼临床耐药性、吸收不受食物影响、不受胃肠道酶（CYP3A4 或 P-gp 等）影响、具有稳定疗效的索拉非尼新制剂是临床急需的，将比现有上市制剂具有显著的临床优势。

发明内容

本发明解决的技术问题在于提供一种索拉非尼或多纳非尼口服制剂，本申请提供的索拉非尼或多纳非尼口服制剂可低剂量服用，且物理和化学稳定性好，低 C_{max}、AUC_{0-t} 变异，吸收不受食物影响，当病人发生疾病进展时，可通过剂量滴定，维持最佳的疗效，克服耐用性难题，从而显著延长病人无进展生存期、提高病人总体生存期、延后治疗失败时间，具有更显著的疗效和安全性，同时也提高了病人的顺应性。

有鉴于此，本申请提供了一种低服用剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂，包括：索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物、自组装高分子材料和其他药学上可接受的辅料，所述索拉非尼或多纳非尼分子水平药物组合物的状态为

分子水平的固体分散剂、固溶体、聚合物纳米粒、自微乳、纳米乳或分子水平混合物；

所述自组装高分子材料选自聚维酮+羟丙基纤维素、低粘度聚维酮+高粘度聚维酮、聚维酮+共聚维酮、聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚维酮+羟丙基甲基纤维素、聚维酮+醋酸纤维素、聚维酮+交联羧甲基纤维素钠、聚维酮+聚乙二醇、聚维酮+低取代羟丙基纤维素、聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、共聚维酮+羟丙基纤维素、共聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素、共聚维酮+醋酸纤维素、共聚维酮+交联羧甲基纤维素钠或钙、共聚维酮+聚乙二醇、共聚维酮+低取代羟丙基纤维素、共聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+低取代羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+交联羧甲基纤维素钠或钙、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物。

优选的，所述自组装高分子材料为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的 10~50wt%。

优选的，所述羟丙基甲基纤维素为 HPMC E5 或 HPMCK100LV；所述自组装高分子材料为聚维酮、共聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 H 型中的一种和 HPMC E5 的复合自组装高分子材料，复合比例为（1~10）：1；所述自组装高分子材料为所述聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏

水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 H 型中的一种和 HPMCK100LV 的复合自组装高分子材料，复合比例为（1~10）：1。

优选的，所述羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯的乙酰基取代量为 6~16%，琥珀酰基取代量为 4~16%。

优选的，所述聚维酮为平均分子量为 34000~1300000 或平均分子量 34000 的聚维酮与 1300000 聚维酮按 1：1~1：0.1 比例复合的聚维酮。

优选的，所述口服制剂单位剂量含索拉非尼或多纳非尼 20~69mg。

优选的，所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物包括索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物，和载体；所述载体选自共聚维酮、聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚维酮+羟丙甲基纤维素、低粘度的聚维酮+高粘度聚维酮、聚维酮+共聚维酮、聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙甲基纤维素、共聚维酮+聚乙二醇、共聚维酮+羟丙基纤维素、共聚维酮+醋酸纤维素；聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+聚维酮或聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+共聚维酮。

优选的，所述索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的 30~60wt%。

优选的，所述索拉非尼或多纳非尼口服制剂的剂型为片剂、混悬剂、颗粒剂或胶囊剂。

优选的，所述片剂的辅料包括填充剂、崩解剂、助流剂或润滑剂；所述填充剂选自微晶纤维素和硅化微晶纤维素中的一种或两种，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，所述助流剂选自二氧化硅，所述润滑剂选自硬脂酸镁和硬脂富马酸钠中的一种或两种。

优选的，所述填充剂的含量为所述片剂的 30~45wt%，所述崩解剂的含量为所述片剂的 5~15wt%，所述助流剂的含量为所述片剂的 3~5wt%，所述润滑

剂的含量为所述片剂的 1~5wt%。

本申请还提供了所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂在制备用于治疗或减轻肝细胞癌、乳腺癌、原发性恶性肝肿瘤、胆管癌、肾细胞癌、复发性或难治性实体瘤、中枢神经实体瘤、转移性非小细胞肺癌、手术无法切除的肝细胞癌、甲状腺癌、胰腺癌、涎腺腺样囊性癌、未分化甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、腺样囊性癌、晚期子宫内膜癌、间变性甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、不能切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤、白血病、急性骨髓性白血病、所有实体瘤或各种晚期实体瘤药物中的应用。

本申请提供了一种索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其包括索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物、自组装高分子材料和其他辅料，其中，自组装高分子材料采用特定的两种高分子材料复合作为复合自组装构建单元，两种高分子材料与索拉非尼分子协同调控，重新构建一个可逆的、基于分子间弱相互作用的自组装系统，提高索拉非尼或多纳非尼溶解度、稳定性的同时，也降低了 CYP3A4/5、CYP2C8/D6 及 P-gp 对药物的提前代谢与外排，使得到的新的索拉非尼或多纳非尼口服制剂可在更低剂量下服用，获得更高的药物暴露量，且具有安全、副作用发生率更少，低 C_{max}、AUC_{0-t} 变异，低重量/体积、快速崩解、物理和化学稳定性均好，即使水分含量高达 5%仍能保持稳定的特点，且服用不受食物影响，同时当病人随治疗时间延长发生疾病进展时，可通过剂量滴定，实现最佳的治疗效果，克服该索拉非尼或多纳非尼现有上市产品治疗过程中的耐药性问题。

附图说明

图 1 为本发明索拉非尼立体结构示意图；

图 2 为本发明索拉非尼及多纳非尼分子间相互作用的单晶结构示意图；

图 3 为本发明实施例中高浓度单一高分子自组装构建单元对 SLFN 分子堆积的调控曲线图；

图 4 为本发明实施例中共聚维酮复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图；

图 5 为本发明实施例中低粘度聚维酮复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图；

图 6 为本发明实施例中 HPMC AS 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 7 为本发明实施例中 HPMC 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 8 为本发明实施例中 PEG 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 9 为本发明实施例中 HPMCAS-H 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 10 为本发明实施例中 HPMCAS-L 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 11 为本发明实施例中 HPMCE5 复合高分子自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控曲线图;

图 12 为本发明实施例中 HPMC E5 与其他高分子按不同比例复合成的自组装构建单元对索拉非尼分子堆积的协同调控及稳定性的影响-6h 的柱形图;

图 13 为本发明实施例中不同制剂与参比制剂在健康受试者药-时曲线图;

图 14 为本发明制剂 T1 与参比制剂多吉美在健康受试者中空腹和高脂饮食 PK 曲线对比图。

具体实施方式

为了进一步理解本发明，下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述，但是应当理解，这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点，而不是对本发明权利要求的限制。

鉴于现有技术中索拉非尼或多纳非尼固体制剂存在的诸多问题，本申请针对大规格难溶、体内高变异、药物分子本身分子堆积问题、口服药物因肠道 P450 酶/P-gp 引起的药物吸收高变异或低生物利用度问题，从而最大限度提高药物的有效性和安全性提供了创新的解决方案和创新思路，由此，本申请具体提供了一种索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其通过采用复合自组装构建单元，同时结合分子水平药物组合物技术，使得到的索拉非尼或多纳非尼口服制剂可低剂量服用，即仅用多吉美甲苯磺酸索拉非尼片剂（Nexavar）给药剂量的 10%~35%即可达到与其理想治疗效果相同的治疗效果或者用现有多纳非尼片

给药剂量的 40%~60%获得更高的药物暴露量；其具有更好的安全性、副作用发生率更少，低 C_{max}、AUC_{0-t} 变异，低重量/体积、快速崩解、物理和化学稳定性均好，即使水分含量高达 5%仍能保持稳定的特点，且服用不受食物影响，同时当病人随治疗时间延长发生疾病进展时，可通过剂量滴定，实现最佳的治疗效果，克服该索拉非尼或多纳非尼现有上市产品治疗过程中的耐药性问题。

具体的，本发明实施例公开了一种低服用剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂，包括：索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物、自组装高分子材料和其他药学上可接受的辅料，所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的状态为固体分散剂、固溶体、聚合物纳米粒、自微乳、纳米乳或分子水平混合物；

本申请所述自组装高分子材料，也可称为复合自组装构建单元，其选自聚维酮+羟丙基纤维素、低粘度聚维酮+高粘度聚维酮、聚维酮+共聚维酮、聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚维酮+羟丙基甲基纤维素、聚维酮+醋酸纤维素、聚维酮+交联羧甲基纤维素钠、聚维酮+聚乙二醇、聚维酮+低取代羟丙基纤维素、聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、共聚维酮+羟丙基纤维素、共聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素、共聚维酮+醋酸纤维素、共聚维酮+交联羧甲基纤维素钠或钙、共聚维酮+聚乙二醇、共聚维酮+低取代羟丙基纤维素、共聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+低取代羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+交联羧甲基纤维素钠或钙、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚

物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物。

本申请提供了一种索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其中的复合自组装构建单元为所述索拉非尼分子水平药物组合物的10~50wt%，更具体地，所述复合自组装构建单元为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的20~40wt%。

所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物以固体分散剂、固溶剂、聚合物纳米粒、自微乳、纳米乳或分子水平混合物的形式存在；所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物包括索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物，和载体。

在本申请中，所述索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的30~60wt%，更具体地，所述索拉非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的35~55wt%。

在索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物中，所述载体选自能提供氢受体并具有一定比例的疏水基团的高分子载体和或至少两种高分子载体的组合载体，具体选自共聚维酮、聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus）、聚维酮与羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯（HPMCAS）、聚维酮与羟丙甲基纤维素、低粘度的聚维酮与高粘度聚维酮、聚维酮与共聚维酮、聚维酮与聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮与羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮与聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮与羟丙甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮与聚乙二醇(PEG)、共聚维酮与羟丙基纤维素、共聚维酮与醋酸纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物与羟丙甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物与羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物与聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物与共聚维酮；更具体地，所述载体选自PVP K30、HPC LF、HPMC E5、VA64、PVP K25+K90、PVP K25+VA64、PVP K30+HPMC AS、PVP K90+HPMC AS、Soluplus或

VA64+HPMC AS。在具体实施例中，所述索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物与所述载体的质量比为 1:1。

在本申请中，所述复合自组装构建单元中的羟丙基甲基纤维素优选为 E 系列或 K 系列，E 系列更优选为低粘度型号，K 系列更优选为 K100LV，所述复合自组装构建单元为聚维酮、共聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯中的一种和 HPMC E 的复合自组装构建单元，复合比例为（1~10）：1；所述复合自组装构建单元为所述聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯中的一种和 HPMC K100LV 的复合自组装构建单元，复合比例为（1~10）：1。所述羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯的乙酰基取代量为 6~16%，琥珀酰基取代量为 4~16%；更具体地，所述乙酰基取代量为 10~14%，所述琥珀酰基取代量为 4~8%。在抑晶剂中，所述聚维酮为平均分子量为 34000~1300000 或平均分子量 34000 的聚维酮与 1300000 聚维酮按 1：1~1：0.1 比例复合的聚维酮。

在具体实施例中，所述复合自组装构建单元具体选自 PVP VA64+HPMCAS H 型、PVP VA64+HPMCAS M 型、PVP VA64+Soluplus、PVP VA64+HPMC、PVP K90+HPMCAS、PVP K90+HPMC、PVP K25+PVP K90、PVP K30+PVP K90、低粘度的 HPMC+PVP VA64、PVP K90+HPMC K100LV、+聚维酮、HPMCAS H 型+Soluplus、HPMCAS M 型+、HPMCAS L 型+Soluplus、HPMC（低粘度）+聚维酮、HPMC（低粘度）+共聚维酮或 HPMC（低粘度）+HPMCAS（高疏水性）。

在本申请中，复合自组装构建单元的加入方式可以为内加，也可以为外加，或者一个内加、一个外加，复合自组装构建单元可以加入包衣中，如粉末包衣、微丸包衣或片剂包衣。

在本申请所述索拉非尼口服制剂中，所述索拉非尼分子水平的药物组合物的每次用量为多吉美片剂（Nexavar）给药剂量的 10%~35%，优选为 12.5~30%；口服制剂单位剂量含索拉非尼或多纳非尼 20mg~69mg，相当于多吉美片剂（Nexavar）200mg，优选为 25mg、30mg、50mg 或 60mg；单位制剂规格为 50~140mg，相当于多吉美片剂（Nexavar）单次服药剂量 400mg，优选为 50mg、60mg、100mg 或 120mg。

本申请所述多纳非尼口服制剂中，所述多纳非尼分子水平的药物组合物的每次用量为泽普生甲苯磺酸多纳非尼片给药剂量的 40%~60%，优选 45%~55%；单位制剂规格优选为 25mg、30mg、40mg、45mg、50mg 和 55mg，相当于服用泽普生甲苯磺酸多纳非尼片单次剂量 100mg，优选为 50mg、60mg；相当于泽普生甲苯磺酸多纳非尼片单次剂量 200mg，优选为 80mg、90mg、100mg 或 110mg。

所述索拉非尼或多纳非尼口服制剂的剂型为片剂、混悬剂、颗粒剂或胶囊剂；所述片剂的辅料包括填充剂、崩解剂、助流剂或润滑剂；所述填充剂选自微晶纤维素和硅化微晶纤维素中的一种或两种，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，所述助流剂选自二氧化硅，所述润滑剂选自硬脂酸镁和硬脂富马酸钠中的一种或两种。所述填充剂的含量为所述片剂的 30~45wt%，优选为 30~40wt%；所述崩解剂的含量为所述片剂的 5~15wt%，优选为 5~10wt%；所述助流剂的含量为所述片剂的 3~5wt%，所述润滑剂的含量为所述片剂的 1~5wt%。本申请中，所述片剂的崩解时间≤5min。

本发明还提供了上述包含索拉非尼组合物的制剂在制备治疗肿瘤药物中的应用；所述肿瘤具体为肝细胞癌、乳腺癌、原发性恶性肝肿瘤、胆管癌、肾细胞癌、复发性或难治性实体瘤、中枢神经实体瘤、转移性非小细胞肺癌、手术无法切除的肝细胞癌、甲状腺癌、胰腺癌、涎腺腺样囊性癌、未分化甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、腺样囊性癌、晚期子宫内膜癌、间变性甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、不能切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤、白血病、急性骨髓性白血病、以及所有实体瘤、各种晚期实体瘤。

本发明提供的制剂可单药或与其他药物联合使用用于上述肿瘤的治疗；其他药物优选为 PD-1 抑制剂、Venetoclax 和/或 Decitabine、与 TACE 和/或 Iodion-125 seeds brachytherapy 联合治疗、与 Drug-eluting bead transarterial chemoembolization 联合治疗、联合派姆单抗、联合托利帕单抗、联合 Atezolizumab、联合 Atezolizumab+ Bevacizumab、联合 TACE+Tilelizumab、联合 Recombinant Human Adenovirus Type 5 injection、 联合 MTL-CEBPA、联合 Vemurafenib、联合 Oxaliplatin 和 5-氟尿嘧啶、艾日布林、多瑞帕利单抗、Gemox 或依维莫司、与 Doxorubicin 和 Lipiodol 联用、与 Oxaliplatin 、 Raltitrexed 及 Epirubicin 联用、与 Toripalima 联用、与 PD-1 mAb 联用、与 Hydroxychloroquine

联用、与 CVM-1118 联用、与 Hepatic Artery Infusion Chemotherapy(Oxaliplatin , fluorouracil, and leucovorin ）联用、与 Hepatic Artery Infusion Chemotherapy （ Irinotecan, Oxaliplatin , fluorouracil, and leucovorin ）联用与 YIV-906 联用、与 Tislelizumab 联用。

进一步拓宽索拉非尼或多纳非尼单药或联合用药或联合疗法在各疾病治疗领域的临床应用:

如: 所述包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂作为晚期肝癌的一线治疗药物，可与 PD-1 抑制剂，如卡瑞利珠单抗（Camrelizumab）联合使用，第一天静注卡瑞利珠单抗 200 mg，两周一次；第二天开始口服该药物组合物索拉非尼或多纳非尼 50mg-120mg，一天两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 TACE 疗法联合治疗肝细胞癌，TACE 疗法为注射化疗药物 (doxorubicin and lipiodol) ，口服索拉非尼或多纳非尼，每次 50-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Toripalimab 联合应用，用于不能切除的肝细胞癌、门静脉癌栓的治疗，根据患者 cohort A 或 cohort B，索拉非尼或多纳非尼每次 50-120mg，一天一次或一天两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 SBRT+TACE 顺序治疗不能切除的肝细胞癌、门静脉癌栓，口服索拉非尼或多纳非尼每次 100-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Hydroxychloroquine (HCQ)联合应用治疗肝细胞癌，索拉非尼或多纳非尼一日两次，每次 100-120mg;Hydroxychloroquine (HCQ)口服 400mg，一天一次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Pembrolizumab 单抗联用用于成年人晚期肝细胞癌，治疗第一天，静注 Pembrolizumab，30 分钟内完成注射,在治疗的第 1~第 21 每次口服索拉非尼或多纳非尼 100-120mg，一天两次，每三周重复一个疗程。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 CVM-1118 联用，用于晚期肝细胞癌的治疗，CVM-1118 口服 150mg 或 200mg，一日两次，索拉非尼或多纳非尼每次口服 50-120mg，一日两次，28 天为一个治疗周期。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Hepatic arterial

infusion chemotherap（Oxaliplatin , fluorouracil, and leucovorin）联合应用，用于肝细胞癌的治疗，索拉非尼或多纳非尼每次口服 50-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Hepatic arterial infusion chemotherapy（Irinotecan, Oxaliplatin , fluorouracil, and leucovorin）联合应用，用于肝细胞癌的治疗，索拉非尼或多纳非尼每次口服 50-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 DEB-TACE 联合治疗肝细胞癌，索拉非尼或多纳非尼每次口服 50-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 YIV-906 联合治疗 HBV 感染的晚期肝细胞癌患者，28 天为一个治疗周期，每次口服索拉非尼或多纳非尼 50-120mg，一日两次，连服 28 天，每周 4 天服 YIV-906 ，一天两次，每次 600mg，停三天。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 TACE 、Tislelizumab 联合应用治疗无法手术的肝细胞癌，第一个 TACE 治疗后第 3-7 天口服索拉非尼或多纳非尼 100-120mg 每次，一天两次，同时静注 Tislelizumab，每三周一次，每次 200mg; 根据临床结果决定 TACE 治疗重复几次，Tislelizumab 的治疗一直持续到 24 个月。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Vemurafenib 联用用于胰腺癌的治疗，口服 Vemurafenib 720 mg，一天两次，每天早上服用索拉非尼或多纳非尼 100-120mg,每天下午服用索拉非尼 50-60mg;

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 MTL-CEBPA 联合应用治疗病毒感染引起的肝细胞癌，每周静脉注射 MTL-CEBPA 130mg/m^2，连续给药三周停一周，同时口服索拉非尼或多纳非尼每次 100-120mg，一天两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 TACE、Tilelizumab 联合治疗 BCLC Stage C 肝细胞癌，先启动 TACE 治疗，TACE 治疗一周内静注 Tilelizumab 240mg，每三周一次; TACE 治疗一周内启动口服索拉非尼或多纳非尼每次 100-120mg，一天两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Atezolizumab 联合应用治疗无法手术的晚期肝细胞癌，在治疗周期的第 1 天及第 21 天静脉

滴注 Atezolizumab1200mg, 治疗周期内每天口服索拉非尼或多纳非尼，每次100-120mg，一天两次，如有效可重复治疗多个疗程，直至病情进展或无法耐受。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 TACE 疗法联合治疗肝细胞癌，TACE 疗法为注射化疗药物 (Oxaliplatin 200mg, raltitrexed 4mg, epirubicin 20mg in cTACE 或者 70mg in dTACE) ，口服索拉非尼或多纳非尼，每次 50-120mg，一日两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 TACE 疗法联合治疗无法手术的肝细胞癌，在施行第一个 TACE 治疗后的 3-7 天，口服索拉非尼或多纳非尼 100-120mg，一天两次。根据临床治疗结果决定 TACE 的重复次数及索拉非尼的治疗，直至疾病进展或病人无法耐受。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 Venetoclax 和 Decitabine 联用用于成人急性髓系白血病（ FLT3-ITD allelic 比偏高）治疗，在每个治疗周期的第 1-5 天，静脉注射 decitabine 20 mg/m^2，同时口服 Venetoclax100mg，并逐渐加量至 400mg(28 天)，一个治疗周期结束。如病人伴有高 FLT3-ITD allelic 比，在每个治疗周期的第三天，开始服用索拉非尼或多纳非尼，每次 100-120mg,一天两次，直至 28 天一个治疗周期结束。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂用于急性白血病发作、复发及造血干细胞移植，每次口服索拉非尼或多纳非尼 100-120mg，一天两次，如无法耐受可减量至 50mg~240mg 每天。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与 HAIC（130 mg/m^2 Oxaliplatin, and 2400 mg/m^2 5-fu 或 85 mg/m^2 Oxaliplatin, and 2400 mg/m^2 5-fu）联用，用于晚期无法手术的肝细胞癌的治疗，索拉非尼或多纳非尼口服，每次 100-120mg，一日两次。

当上述任何一项治疗方案随治疗时间延长发生疾病进展时，本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂可根据临床治疗结果进行剂量滴定，如由每次口服 100-120mg 调整为每次口服 125-150mg 或每次口服 150-210mg 或每次口服 175-240mg 或每次口服 200-270mg 或每次口服 225-300mg 或每次口服 250-330mg 或每次口服 275-360mg 或每次口服 300-400mg，一天两次。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与上述任何一种其他治疗合用或单用，为了使病人总体生存期和无进展生存期延长，降低高的药物暴露量带来的副作用，提高病人的耐受性和顺应性，药物的暴露量与治疗效果相关，但也与某些不良反应呈一定相关性，暴露量越高，严重的手足皮肤综合症（Hand Foot Skin Reaction，HFSR）越严重，根据病人的耐受性选择先口服本发明低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂 50mg-60mg 一定时间，然后进行剂量滴定至 50mg-60mg,一天两次，维持该剂量治疗一段时间后，根据病人耐受性，将剂量调整为每次 50mg-60mg，一天一次，治疗一段时间，当病人出现严重不良反应而无法耐受，可调整服药方案为每隔一天服用一次，剂量为 50mg-60mg，或根据疾病进展情况和病人耐受情况进行周期性调整。

包含本发明研究的低剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂与上述任何一种其他治疗合用或单用，为了使病人总体生存期和无进展生存期延长，降低高的药物暴露量带来的副作用，提高病人的耐受性和顺应性，可每天服用索拉非尼或多纳非尼 50-240mg，一天一次。

本申请提供的索拉非尼或多纳非尼口服制剂中的自组装高分子材料采用特定的两种高分子材料复合作为复合自组装构建单元，两种自组装高分子材料与索拉非尼客体分子协同调控，阻止索拉非尼或多纳非尼分子原有的因分子间相互作用而形成的分子堆积，在新的微环境中与复合自组装构建单元重新构建新的自组装系统，使得到的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，同时也能降低药物从分子水平组合物中快速溶出后由于索拉非尼分子间的相互作用而快速发生分子堆积而降低吸收。因此，可在更低剂量下服用，且具有安全、副作用发生率更少，低 C_{max}、AUC_{0-t} 变异，低重量/体积、快速崩解、物理和化学稳定性均好，即使水分含量高达 5%仍能保持良好的物理化学稳定性。

为了进一步理解本发明，下面结合实施例对本发明提供的低服用剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂及其应用进行详细说明，本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

根据索拉非尼化学结构中可发生分子间相互作用的基团如图 2 所示，均与酰胺所连甲基没有关系，因此，无论是索拉非尼还是多纳非尼，分子间相互作

用、索拉非尼或多纳非尼与自组装构建单元中高分子材料的有效基团的相互作用类型、作用强弱、分子识别均是一致的。

因此，如下以索拉非尼为例进行说明，但对多纳非尼全部适用。

实施例 1 自组装构建单元的筛选

称取索拉非尼或甲苯磺酸索拉非尼各适量，分别加少量二甲基亚砜溶解并用乙腈稀释制成每 1ml 约含索拉非尼 50mg 的高浓度贮备溶液，确保索拉非尼以分子水平分散于溶液中；

以含 0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液作为基础介质(pH6.8 磷酸盐+0.1%SDS)，基础介质的配制按照口服固体制剂溶出度试验技术指导原则进行配制；称取高分子材料聚维酮(PVP) PVP K25、PVP K30、PVP K90；共聚维酮（乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯的共聚物），如 PVP VA64；醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯（HPMCAS），如 HPMCAS H 型（甲氧基含量 22%~26%、羟丙氧基含量 6%~10%，乙酰基含量 10%~14%、琥珀酰基含量 4%~8%）（或与其相当的型号）、HPMCAS MG（甲氧基含量 21%~25%、羟丙氧基含量 5%~9%，乙酰基含量 7%~11%、琥珀酰基含量 10%~14%）（或与其相当的型号）、HPMCAS LG（甲氧基含量 20%~24%、羟丙氧基含量 5%~9%，乙酰基含量 5%~9%、琥珀酰基含量 14%~18%）（或与其相当的型号），颗粒型或粉末型；羟丙甲基纤维素，如 HPMCE5、K100LV；聚乙二醇，如 PEG 8000、Soluplus 等各适量，用 pH6.8 磷酸盐+0.1%SDS 溶解制成不同浓度的介质，备用。

分别量取 50ml 上述基础介质或含一定质量百分比作为自组装构建单元的高分子材料的基础介质，置 100ml 具塞三角瓶中，于 37℃摇床中振摇温育至 37℃，分别向各具塞三角瓶中加入索拉非尼贮备液 1.0ml（1000 μg/mL），37℃超声分散均匀后，转入 37℃恒温振荡摇床，并于 0.5h、1h、2h、3h、4h 和 6h 取样，37℃，13000rpm 离心，取上清液适量，加稀释剂 50%-乙腈稀释，HPLC 法检测含不同自组装构建单元的介质构建的系统中仍以分子状态存在的索拉非尼的浓度，结果见下表 1:

索拉非尼分子的立体结构及单晶结构见图 1 所示，其中羧酸甲胺上的 N4 氢与吡啶上的 N3 容易形成分子内氢键，而脲基的 N1、N2 上氢很容易与另外一个分子上的羧酸甲胺的 O1 形成分子间氢键、疏水效应、π－π堆积，从而

造成索拉非尼分子在溶液中溶解后通过分子间相互作用快速形成分子堆积，并最终形成固体超分子自组装系统而从溶液中析出，如图 2 所示。

表 2 不同系统中温育不同时间溶液中索拉非尼的浓度变化数据表

单一高分子材料作为自组装构建单元		索拉非尼含量检测（ug/ml）					
		0.5h	1h	2h	3h	4h	6h
基础介质-pH6.8 磷酸盐缓冲液+0.1%SDS		105.72	6.32	8.70	5.33	5.74	5.61
0.5%PVP K25	/	722.12	716.11	702.76	487.61	277.65	208.61
0.5%PVP K30	/	734.18	726.74	652.77	370.67	269.24	216.53
0.5%PVP K90	/	765.28	749.53	699.31	571.32	448.75	310.28
0.5%PVP VA64	/	784.25	775.80	755.80	432.22	313.83	244.15
0.5%Soluplus	/	741.49	726.70	743.36	751.55	755.31	759.31
0.5%HPMC AS H	/	627.47	618.64	631.27	642.96	633.21	634.32
0.5%HPMC AS M	/	590.47	364.03	58.72	44.35	40.46	37.15
0.5%HPMC AS L	/	353.97	55.22	30.04	27.17	25.78	24.11
0.5%HPMC E5	/	602.53	198.12	93.95	61.45	48.82	38.45
0.5%HPMC K100LV	/	44.94	18.84	6.73	5.29	4.75	4.13

根据以上结果及图 1 可知，与基础介质（不含自组装构建单元）相比，除 0.5%-HPMC K100LV 外，其他高分子材料做构建单元单独应用对溶液中索拉非尼分子堆积的发生均有一定的调控作用，但随着温育时间延长，分子热运动增加，分子间形成氢键的作用机会加大，分子堆积会随时间延长而增多。0.5%-聚维酮（PVP K25-K90，N-vinylpyrrolidinone 的聚合物）、0.5%-共聚维酮（PVPVA64）、0.5%-Soluplus、0.5%-HPMCAS H 型（乙酰基 10%~14%，琥珀酰基 4%~8%）均对索拉非尼分子堆积有较好的调控作用，6h 测得自组装系统中索拉非尼浓度为 208.61μg/mL~759.31μg/mL，均显著高于基础介质 6h 测

得的浓度（5.61μg/mL），与基础介质相比，0.5%Soluplus 及 0.5%HPMCAS H 型构建的自组装系统对索拉非尼的包封率较高，分别为 75.9%及 63.4%，可提高至少 100 倍，且 0.5%Soluplus 及 0.5%HPMCAS H 型构建的自组装系统随时间延长，包封的药物呈缓慢上升趋势，这与 Soluplus 及 HPMCAS H 型除与索拉非尼分子竞争形成氢键的机会，同时较强的疏水作用起决定性作用。其他聚维酮系列、共聚维酮系列随着温育时间延长，索拉非尼分子逐渐发生分子堆积，但 6h 测得自组装系统中索拉非尼的溶液浓度依然是基础介质的 34~55 倍，且高分子量的 K90 的对索拉非尼分子堆积的调控作用优于 K25、K30 及 VA64，推测高粘度的 K90 限制了索拉非尼分子本身的热运动，降低了分子间形成氢键的机会。

0.5%-共聚维酮（如 PVP VA64）为 Vinyl acetate-N-vinylpyrrolidinone 的共聚物，其中 N-vinylpyrrolidinone 在共聚物中约占 60%，Vinyl acetate 约占 40%，因此，相同质量分数的共聚维酮的疏水性优于聚维酮系列，同时共聚维酮可提供的氢受体的密度与聚维酮有所不同，索拉非尼分子的油水分配系数 LogP 约为 5.6，高度疏水，因此，0.5%-PVP VA64 对调控索拉非尼分子堆积的作用优于聚维酮系列低粘度的 K25、K30，但后期维持自组装系统稳定性的能力略差于 K90。

0.5%-聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus），与共聚维酮相比，除增加了 13%的亲水基团 PEG6000，同时 59%乙烯内酰胺基团及 30%乙酸乙烯酯基团的疏水性优于聚乙烯吡咯烷酮烷酮及共聚维酮，即提供疏水相互作用，同时亲水基团与索拉非尼分子竞争氢键作用，因此由 Soluplus 参与构建的超分子自组装系统对索拉非尼分子堆积的协同调控能力最强，且构建的超分子自组装系统最稳定，包封率也最高。

0.5%-羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯(HPMC AS)是羟丙基甲基纤维素(HPMC)的醋酸和琥珀酸混合酯，随着琥珀酰基依次增加，乙酰基依次减少，其疏水性逐渐减弱，根据琥珀酰基和乙酰基的取代量一般有三种商业化规格，如 H 型（琥珀酰基为 4%~8%、乙酰基 10%~14%）而 L 型（琥珀酰基为 14%~18%、乙酰基 5%~9%），M 型介于二者之间，羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯能同时提供氢受体与氢供体，其琥珀酰基与弱碱性药物还可产生离子相互作用，其与疏水性药物产生疏水作用的同时，与水溶液在合适的 pH 条件下形成稳定的

超分子自组装系统，因此，其 H 型对索拉非尼分子堆积的协同调控作用较 L 型或 M 型强且能长时间维持稳定。具体如图 3 所示。

综上，当索拉非尼制备成分子水平的药物组合物，如固体分散体、固溶体、聚合物纳米粒、自微乳、纳米乳或分子水平混合物后，要解决索拉非尼分子自身结构易形成超分子自组装系统而变成固体，影响药物吸收，选择作为超分子自组装构建单元的高分子材料除具有一定数量的氢受体、氢供体的基团外，针对索拉非尼分子的特殊结构及强疏水特征，还要提供足够的疏水作用和离子作用，这样才能维持子系统与整个超分子系统的平衡，使更多的索拉非尼分子长时间稳定地包封在新构建的超分子自组装系统中。

但每一种高分子材料作为药用辅料均有其最大日安全用量，尤其对于长期服用的药物，另外，某一种高分子材料在处方中含量过高（0.5%质量分数，肠液按 250mL 计算，单位制剂中含辅料约 125mg，如每次需要服用 2 个制剂单位，一天两次，则每天服用该载体量将为 500mg，很多辅料都无法达到）又会导致制备工艺、溶出、崩解行为、物理稳定性、化学稳定性的改变，往往无法达到预期的结果。因此，在上述研究的基础上，发明人发现两种或两种以上不同属性的高分子材料复合应用共同作为超分子自组装系统的构建单元应用会取得意想不到的效果。具体方案及实验结果如下:

表 3 复合自组装构建单元系统在不同时间后索拉非尼含量数据表 1

复合高分子自组装构建单元		索拉非尼含量检测（ug/ml）					
		0.5h	1h	2h	3h	4h	6h
0.25%PVP VA64	0.25%PVP K90	736.87	723.75	279.50	159.55	153.76	140.01
	0.25%HPMCAS H	689.23	700.83	703.69	704.72	706.85	709.84
	0.25%HPMC AS M	736.31	739.11	746.28	746.72	738.88	738.61
	0.25%HPMC AS L	765.75	770.84	700.52	441.06	336.23	286.08
	0.25%HPMC E5	751.72	749.73	747.35	589.49	496.04	458.39
	0.25%HPMC K100LV	305.70	308.36	280.88	273.87	288.30	335.26
	0.25%Soluplus	746.80	736.34	748.31	727.40	741.31	738.56
	0.25%PEG 8000	176.67	154.98	141.27	135.78	138.33	129.16
0.25%PVP K25	0.25%PVP K90	718.47	728.57	736.70	732.90	734.47	629.50
	0.25%HPMC AS H	694.67	692.52	706.99	696.97	725.35	710.76

	0.25%HPMC AS M	720.06	711.52	687.53	620.63	516.31	403.80
	0.25%HPMC AS L	715.39	700.47	620.13	471.35	366.58	304.92
	0.25%HPMC E5	708.37	677.84	432.13	391.52	403.22	357.77
	0.25%HPMC K100LV	707.57	653.52	443.36	384.00	370.50	345.78
	0.25%Soluplus	736.85	724.14	746.58	733.68	773.91	765.54
	0.25%PEG 8000	650.66	320.87	201.22	191.77	167.20	152.31
0.25%PVP K90	0.25%PVP K30	743.00	736.76	732.29	681.91	503.44	288.79
	0.25%HPMC AS H	567.35	565.19	571.65	574.90	590.79	569.90
	0.25%HPMC AS M	730.12	732.16	738.57	755.59	756.72	709.14
	0.25%HPMC AS L	719.84	739.12	720.25	726.98	679.02	479.58
	0.25%HPMC E5	728.05	738.63	727.18	732.71	710.37	640.17
	0.25%HPMC K100LV	755.35	743.98	751.79	743.42	664.69	492.40
	0.25%Soluplus	699.53	693.61	716.05	694.25	703.20	702.38
	0.25%PEG 8000	741.38	725.55	716.11	543.88	387.87	281.67
0.25%Soluplus	0.25%PVP K30	773.80	779.23	773.97	763.01	759.04	767.47
	0.25%HPMC AS M	718.73	727.24	713.05	712.51	716.51	713.04
	0.25%HPMC E5	731.06	743.37	733.16	723.81	726.17	717.73
	0.25%HPMC K100LV	774.76	778.00	775.83	772.29	773.43	683.04
	0.25%PEG 8000	767.86	777.41	768.78	750.34	734.58	546.93

根据上述结果，当降低一半共聚维酮、聚维酮或 Soluplus 的用量，并与其他高分子材料按质量比 1：1 复合使用时，除显著降低了单一高分子材料的日用量，同时也发现了意想不到的协同调控效果，具体详见图 4~7。

共聚维酮，以 PVP VA64 为例，其与 Soluplus 或 HPMCAS H 型相比，缺少亲水性基团，同时缺少氢供体基团，另外与索拉非尼相比，其提供的疏水作用要弱于 Soluplus。聚维酮系列的除具有共聚维酮的特性外，其疏水作用差于共聚维酮。0.25%-(PVP-VA64)与 0.25%的 HPMCAS H 型或 HPMCAS M 型或 Soluplus 复合使用，均可显著弥补单独 PVP VA64 的不足，6h 测得自组装系统中索拉非尼的浓度均在 700μg/mL；同样 0.25%-(PVP-VA64)与亲水性的 HPMC 复合也具有显著的协同调控索拉非尼分子堆积的作用，6h 测得自组装系统中

索拉非尼的浓度维持在 335~458μg/mL；显著高于复合载体中任何单一高分子材料所能达到的作用效果。0.25%PVPVA64 与 0.25%PEG8000 复合，由于 PEG8000 的高度亲水性，与 0.5%-PVPVA64 相比，对索拉非尼分子堆积的协同调控作用显著降低。

聚维酮系列，低粘度的以 PVP K25 为例，高粘度的以 PVP K90 为例；0.25%（PVP+HPMCAS）、0.25%（PVP+HPMC）系列均显著优于高质量分数的任何一种高分子材料单独应用，尤其是显著优于 0.5%-HPMCAS M 及 L 或 0.5%-PVP VA64 或 0.5%-PVP 或 0.5%HPMCE5、0.5%HPMC K100LV；根据各高分子材料结构中的亲水、疏水基团以及提供氢受体、供体的能力，复合自组装构建单元弥补了单一高分子材料和商业化可用高分子材料的局限，可根据药物自身结构及分子间相互作用的列别，合理进行复合。更让人意想不到的是低粘度的 PVPK25、K30 与高粘度的 PVP K90 复合使用，对索拉非尼的分子堆积协同调控作用显著优于单独一种高分子材料的作用效果。0.25%-PVP（K25+K90）从 0.5h~6h，索拉非尼均能维持在 718~630μg/mL，而 0.5%-PVPK25、0.5%-PVP K90 做自组装构建单元，6h 测得系统中索拉非尼浓度为 209~310μg/mL。

0.25%-(PVP-VA64/PVP+HPMC）系列复合自组装构建单元的作用效果也显著优于高质量分数的任何一种高分子材料单独应用，0.5%的 HPMC 对索拉非尼分子堆积的协同调控能力很差，与基础介质相比，基本无差异；而 0.25%-(PVP-VA64/PVP+HPMC）复合后的效果显著优于 0.5%-PVP VA64、0.5%-PVP 及 0.5%-HPMC，在 0.25%（PVP-VA64+HPMC）组，其中低粘度 HPMC 和高粘度 HPMC 与共聚维酮复合使用后虽均显著优于单独应用，但低粘度的 HPMC 与 PVP VA64 复合后对索拉非尼分子堆积的协同调控效果显著优于高粘度的 HPMC K100 LV。在 0.25%（PVP+HPMC）组，PVP K25 对高、低粘度的 HPMC 协同调控效果基本一致。

但是，并非所有的高分子材料复合应用都具有对索拉非尼分子堆积的协同调控效果，例如聚维酮、共聚维酮、Soluplus 与 PEG8000 复合，与基础介质相当。如图 8 所示。

Soluplus 与聚维酮、共聚维酮、HPMCAS 系列、HPMC 系列复合作为超分子自组装的构建单元，各自质量分数降低一半的前提下，仍然保持了

Soluplus 高质量分数所能达到的协同作用效果。为解决 Soluplus 用量大、成型性差及对活性成分稳定性影响等问题提供了新的思路。

0.25%-PVP K90 与低疏水基团的 HPMCAS 系列或 HPMC 复合应用，也显示出显著的协同调控效果，HPMCAS 系列高亲水含量的琥珀酰基（L 型、M 型）为索拉非尼提供了离子作用，同时也能够与索拉非尼分子间易形成氢键的基团竞争作用从而破坏了其原有的自组装系统，PVP K90 一方面弥补了 HPMCAS（L 型、M 型）、HPMC 疏水性不足造成的缺陷，同时也降低了分子热运动而相互接触的机会，减少了分子间氢键的形成，0.25%-PVP K90+0.25%-HPMC K100LV 的作用效果也证实了这点，但高分子材料上的氢供体或受体与索拉非尼分子间竞争氢键作用和疏水效果更显著。

表 4 为 HPMCAS 系列（疏水性乙酰基、亲水的琥珀酰基含量不同）与其他高分子材料复合应用构建超分子自组装系统的性能数据表；

表 4 不同复合自组装构建单元在不同时间后索拉非尼含量数据表 2

复合自组装构建单元		索拉非尼含量检测（ug/ml）					
		0.5h	1h	2h	3h	4h	6h
0.25%HPMC AS HG	0.25%PVP K30	807.81	790.92	731.13	774.00	800.26	818.59
	0.25%HPMC AS M	844.47	778.77	731.46	693.66	457.77	242.80
	0.25%HPMC AS L	775.58	687.81	331.79	219.41	188.27	148.39
	0.25%HPMC E5	803.58	753.96	668.02	485.32	345.18	264.42
	0.25%Soluplus	788.00	772.02	777.24	825.22	798.02	793.68
	0.25%PVPVA64	758.46	769.04	776.38	773.45	787.20	777.54
	0.25%PEG 8000	660.69	623.36	309.80	183.02	160.04	123.47
0.25%HPMC AS L	0.25%HPMC AS M	694.89	635.12	677.09	653.06	645.55	725.87
	0.25%HPMC E5	724.56	694.99	288.91	226.62	284.41	314.20
	0.25%PVP K30	772.55	761.15	761.99	781.16	765.21	752.84
	0.25%PVPVA64	747.49	749.92	699.59	472.69	364.95	314.20
	0.25%Soluplus	798.47	787.06	779.42	775.10	789.00	788.92
0.25%HPMCE5	0.5%PVP K25	774.69	781.58	779.78	783.86	767.96	624.66
	0.5%PVP VA64	783.35	783.51	770.08	577.76	480.02	455.29
	0.5%PVP K90	790.59	782.06	844.27	806.47	791.77	838.45
	0.5%PVP K30	785.23	783.85	775.76	778.48	778.43	613.82
	0.5%Soluplus	786.65	786.29	794.47	780.43	792.36	823.19

	0.5%HPMC AS H	752.49	746.23	744.13	740.41	731.24	690.65

由表 4 可知，HPMCAS 系列与其他高分子材料复合应用表现出显著的选择性，0.25%-HPMCAS H 型（琥珀酰基为 4%~8%、乙酰基 10%~14%）与聚维酮、共聚维酮、Soluplus 降低质量分数后复合使用，仍然维持原来高质量分数时达到的较高的增溶抑晶效果，6h 时测得自组装系统中索拉非尼的浓度约为 793~818μg/mL，包封率高达 81.8%；当 0.25%-HPMCAS H 型与等质量分数的亲水性的高分子材料复合时，协同调控能力随着时间延长逐渐降低。HPMCAS L 型与相同质量分数的 HPMCAS M 型组合后，构建的复合自组装构建单元的疏水性乙酰基约为 6%~10%，亲水的琥珀酰基约为 12%~16%，其所能达到的协同调控效果与 HPMCAS H 型相当，并远超过 0.5%-HPMCAS L 型或 0.5%-HPMCAS M 型单独应用，这对制剂产品开发来讲非常重要，可以根据二者的不同配比调节产品的体内溶出和释放特性。HPMCAS L 型与共聚维酮、聚维酮复合，二者可以互相取长补短，协同作用，作用结果均远超出任何一种高分子材料单独应用的效果。0.25%HPMCAS L 型与 0.25%Soluplus 复合，降低各自用量的同时，提高了制剂工艺可行性，同时可以调控药物的在体内按照设计的释放行为进行释药。根据羟丙甲基纤维素 E 系列，一般甲氧基含量约为 29%，羟丙基含量约为 12%，其结构上氢供体、受体数量较 HPMCAS 高，与 HPMCAS 相比更亲水，因此，单独应用对索拉非尼分子堆积的形成没有调控能力。但当 HPMCAS 与疏水性更强的聚维酮、共聚维酮、Soluplus 复合后，改变了体系中氢供体数和受体数，同时也使构建的系统更疏水，但随着温育时间的延长，如温育 6 小时时，低粘度的聚维酮、共聚维酮与 HPMC 复合构建的超分子系统中索拉非尼出现缓慢堆积，而高粘度的聚维酮直到 6h 还在缓慢增长。0.25%-HPMC（低粘度）与相同质量分数的聚维酮、共聚维酮、HPMCAS 中高疏水性型号复合应用均具有显著协同调控作用，作用结果优于单独的任何一种所能达到的调控效果。具体如图 9、10 所示。

HPMC 以 E 系列为例，其甲氧基的平均含量约为 29%，羟丙基的平均含量为 10%，与 HPMCAS 相比，亲水基团更多，疏水性差于 HPMCAS，因此，增加疏水性复合抑晶剂的质量分数如 1：2，可显著提高其增溶抑晶能力，其中 0.5%的聚维酮、HPMCAS-H 与 0.25%HPMCE5 复合使用，加大更疏水性辅料可增强对索拉非尼的溶解和抑制析晶作用，但 0.5%共聚维酮与 Soluplus 并

未显示出更明显的优势，详见图 11 及图 12。

HPLC 分析方法如下:

采用 Agilent1260 高效液相色谱法，四元低压梯度泵、柱温箱、自动进样器、紫外检测器、在线脱气机，参数如表 5 所示;

表 5 HPLC 分析方法参数数据表

色谱柱:	十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂（Waters CORTECS C18，4.6×50 mm；2.7μm）		
流动相:	流动相A：0.1%H3PO4 溶液 流动相B：乙腈		
梯度洗脱:	梯度洗脱表		
	时间/min	流动相A/%	流动相B/%
	0	70	30
	5	0	100
	5.1	70	30
	10	70	30
流速:	1.0ml/min		
柱温:	35℃		
波长:	262nm		
进样体积:	10μl		

实施例 2 低载体用量分子水平药物组合物的制备

将索拉非尼（SLFN）/甲苯磺酸索拉非尼（TSSLFN）加入甲醇-二氯甲烷（1:3）混合溶剂，30~33℃搅拌溶解，主药:混合溶剂为 1:100；再加入载体溶解，载体用量为主药:载体为 1:1；喷雾干燥：进风温度 120℃，出风温度设定 60℃，氮气为载气。

表 6 不同载体及不同载体与主药比例制备的分子水平药物组合物 DSC 检测结

果数据表

主药	载体	比例	DSC 图中晶型药物吸热峰	40℃/RH75%-10 天后 DSC 图中晶型药物吸热峰
SLFN	无	--	在 208~220℃有吸热峰	/
SLFN	PVP K30	1:1	无	无
SLFN	HPC LF	1:1	有	/
SLFN	HPMC E5	1:1	无	有
SLFN	VA64	1:1	无	无
SLFN	PVP K25+K90	1：0.8：0.2	有	/
SLFN	PVP K25+VA64	1:0.5:0.5	有	/
SLFN	PVP K30+HPMCAS L	1:0.85:0.15	有	/
SLFN	PVPK90+HPMCAS	1:0.85:0.15	有	/
SLFN	Soluplus	1:1	无	有
SLFN	VA64+HPMCAS	1:1:0.15	无	无
TSSLFN	无	--	在 180-200℃和/或 215~235℃有吸热峰	/
TSSLFN	VA64	1:1	无	无

根据以上结果，在低载体比例条件下，以共聚维酮、聚维酮、共聚维酮+HPMCAS、HPMC E5、Soluplus 为载体可形成分子水平药物组合物。

实施例 3 片剂样品制备

制备工艺：按实施例 2 制备分子水平药物组合物（SD），将 SD、自组装构建单元、处方量一半的填充剂、崩解剂、处方量一半的润滑剂混合均匀，干

法制粒，加入剩余处方量一半的填充剂、助流剂、处方量一半的润滑剂，混合均匀，压片。片剂样品处方如表 7 所示;

表 7 片剂样品处方（mg/片）

处方	分子水平药物组合物			自组装构建单元			
	SLFN	VA64	HPMCAS	PVPK30	HPMC E5	HPMCAS H	HPMCAS M
F1	50	50	/	10	10	/	/
F2	50	50	/	20	5	/	/
F3	50	50	/	20	20	/	/
F4	50	50	/	15	15	/	/
F5	50	50	/	20	/	10	/
F6	50	50	/	10	/	15	/
F7	50	50	/	10	/	/	/
F8	50	50	/	10	/	/	/
F9	50	50	/	/	15	15	/
F10	50	50	/	/	15	/	/
F11	50	50	/	/	10	/	/
F12	50	50	/	/	15	/	/
F13	50	50	/	/	10	/	/
F14	50	50	/	/	/	15	/
F15	50	50	/	/	/	15	/
F16	50	50	/	/	/	15	/
F17	50	50	/	/	/	15	/
F18	50	50	/	/	/	20	/
F19	50	50	/	/	/	10	/
F20	50	50	/	/	/	/	15
F21	50	50	/	/	/	/	20
F22	50	50	/	/	/	/	10
F23	50	50	/	/	/	/	15
F24	50	50	/	/	/	/	/

F25	50	50	/	/	/	/	/
F26	50	50	/	/	/	/	/
F27	50	50	/	/	/	/	/
F28	50	50	/	/	/	/	/
F29	50	50	/	/	/	/	/
F30	50	50	/	/	/	/	/
F31	50	50	/	/	/	/	/
F32	50	50	/	/	/	/	/
F33	50	50	15	40	10	/	/
F34	50	50	15	/	10	30	/
F35	50	50	15	/	20	10	/
F36	50	50	15	/	15	/	/
F37	50	50	15	20	/	/	/
F38	50	50	15	/	15	/	/
F39	50	50	15	/	/	15	/
F40	50	80	10	/	/	10	/
F41	50	60	15	25	25	/	/
F42	50	40	10	20	/	25	/
F43	50	150	/	30	/	/	/
DB1	50	50	15	/	/	/	/

表 7 片剂样品处方（mg/片）-续表

处方	自组装构建单元组成						
	HPMCAS L	VA64	PVPK90	PVPK25	Soluplus	PEG8000	HPMC K100LV
F1	/	/	/	/	/	/	/
F2	/	/	/	/	/	/	/
F3	/	/	/	/	/	/	/
F4	/	/	/	/	/	/	/
F5	/	/	/	/	/	/	/

F6	/	/	/	/	/	/	/
F7	20	/	/	/	/	/	/
F8	/	/	/	/	20	/	/
F9	/	/	/	/	/	/	/
F10	/	25	/	/	/	/	/
F11	/	/	15	/	/	/	/
F12	/	/	/	20	/	/	/
F13	/	/	/	/	15	/	/
F14	/	/	/	/	/	/	/
F15	/	20	/	/	/	/	/
F16	/	15	/	/	/	/	/
F17	/	/	15	/	/	/	/
F18	/	/	/	10	/	/	/
F19	/	/	/	/	10	/	/
F20	15	/	/	/	/	/	/
F21	/	15	/	/	/	/	/
F22	/	/	/	/	15	/	/
F23	/	/	10	/	/	/	/
F24	20	/	10	/	/	/	/
F25	10	/	/	/	10		/
F26	/	20	/	/	15	/	/
F27	/	/	10	15	/	/	/
F28	/	/	10	/	/	/	15
F29	/	/	10	/	15	/	/
F30	/	/	/	15	10	/	/
F31	/	/	/	/	10	/	10
F32	/	/	/	/	15	20	/
F33	/	/	/	/	/	/	/
F34	/	/	/	/	/	/	/

F35	/	/	/	/	/	/	/
F36	/	/	10	/	/	/	/
F37	/	/	/	/	20	/	/
F38	/	/	/	20	/	/	/
F39	/	/	10	/	/	/	/
F40	/	/	/	/	5	/	/
F41	/	/	/	/	/	/	/
F42	/	/	/	/	/	/	/
F43	/	/	/	/	/	/	/
DB1	/	/	/	/	/	/	/

表 8 片剂处方-其他辅料用量（mg/片）

辅料	填充剂	崩解剂	助流剂	润滑剂
	SMCC	CCNa	SiO2	MS
用量	121	22.5	15	3

溶出检测：桨法，0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液 900mL，100rpm，37℃。取样和样品处理方法：取 10 mL，用 PES 滤膜（直径 25mm，孔径 0.45μm）过滤，弃去滤液 8mL，取续滤液 1~2 mL，并补 10mL 介质于溶出杯中。过滤后样品送至分析稀释后进行检测。参比制剂（RLD）投 1 片（200mg），自制制剂投 4 片（200mg）。溶出度检测采用 HPLC 法进行检测，溶出结果见下表；

表 9 片剂处方溶出结果数据表

处方	累积溶出度（%）				
	5min	15min	30min	60min	120min
F1	81	65	41	28	22
F2	87	74	53	39	31
F3	86	78	54	39	32
F4	80	80	56	40	31

F5	83	81	57	43	33
F6	87	74	51	36	29
F7	80	75	57	42	34
F8	79	68	51	34	29
F9	87	82	50	36	30
F10	89	72	49	38	31
F11	73	85	58	43	36
F12	89	78	54	43	34
F13	83	74	43	34	27
F14	55	42	37	26	19
F15	88	74	46	39	29
F16	83	80	51	43	37
F17	83	76	49	39	30
F18	77	74	45	31	26
F19	81	64	50	33	21
F20	64	71	45	30	22
F21	83	61	47	35	29
F22	79	70	42	30	22
F23	83	75	47	36	29
F24	75	58	41	24	17
F25	82	65	44	34	27

F26	82	60	41	30	21
F27	89	82	63	47	38
F28	79	77	52	37	29
F29	83	76	55	39	31
F30	81	72	51	40	33
F31	73	68	43	30	21
F32	79	76	50	39	31
F33	76	65	41	27	20
F34	81	71	50	37	29
F35	76	74	55	42	34
F36	73	70	52	40	33
F37	70	75	54	43	36
F38	71	69	48	39	31
F39	81	65	46	37	29
F40	74	60	40	32	24
F41	83	80	56	43	34
F42	86	81	52	43	35
F43	40	45	32	19	17
DB1	70	36	27	15	15
RLD	7	7	7	6	5

由以上结果可知，处方 F1~F42 的累积溶出度均远高于 RLD 和 F43（低主药含量分子水平药物组合物）、DB1；并且在制剂中复合自组装构建单元对索

拉非尼分子堆积的协同调控效果更好。

实施例 4 片剂辅料、水分对片剂硬度、崩解、制剂稳定性考察

制备工艺：按实施例 2 制备固体分散体（SD），将 SD、抑晶剂、一半处方量的填充剂、崩解剂、一半处方量的润滑剂混合均匀，干法制粒，加入剩余一半处方量的填充剂、助流剂、一半处方量的润滑剂，混合均匀，压片。水分测定按中国药典 2020 版四部通则 0831 第一法进行监测。

片剂处方制备见下表。

表 10 片剂不同辅料处方

处方	SD		抑晶剂		填充剂			
	SLFN	VA64	PVPK30	HPMC E5	SMCC	MCC101	乳糖	甘露醇
F44	50	50	25	15	118	/	/	/
F45	50	50	25	15	/	118	/	/
F46	50	50	25	15	/	/	118	/
F47	50	50	25	15	/	/	/	118
F48	50	50	25	15	118	/	/	/
F49	50	50	25	15	118	/	/	/
F50	50	50	25	15	100	/	/	/
F51	50	50	25	15	90	/	/	/
F52	50	50	25	15	150	/	/	/
F53	50	50	25	15	150	/	/	/
F54	50	50	25	15	100	/	/	/
F55	50	50	25	15	110	/	/	/
F56	50	50	25	15	110	/	/	/
F57	100	100	50	30	220	/	/	/

表 10 片剂不同辅料处方-续表

处方	崩解剂			助流剂	润滑剂		水分（%）
	CCNa	PVPP	CMS-Na	SiO_2	MS	硬脂富马酸钠	
F44	24	/	/	15	3	/	5.1
F45	24	/	/	15	/	/	5.0
F46	24	/	/	15	/	/	5.1
F47	24	/	/	15	/	/	4.7

F48	/	24	/	15	/	/	4.4
F49	/	/	24	15	3	/	4.2
F50	24	/	/	15	/	3	4.0
F51	24	/	/	15	3	/	3.5
F52	24	/	/	15	3	/	4.1
F53	17	/	/	15	3	/	3.7
F54	45	/	/	15	3	/	4.1
F55	30	/	/	15	3	/	4.3
F56	24	/	/	10	3	/	2.8
F57	48	/	/	30	6	/	2.9

硬度：采用片剂硬度仪进行检测，检测 6 片，取均值；崩解时间：采用崩解试验仪进行试验，检测 6 片，取均值；CTF-苯胺、总杂：采用 HPLC 法检测；结晶物含量：采用拉曼光谱法检测，结果如表 10 所示；稳定性实验的考察条件为 40℃±2℃/RH75%±5%的加速实验箱中考察。进行稳定性考察的片剂采用铝塑复合膜外加双铝包装。

表 11 片剂辅料、水分对片剂硬度、崩解、稳定性考察数据表

处方	硬度（N）	崩解时间（min）	CTF-苯胺[1]（ppm）		总杂（%）		结晶含量[2]（%）	
			0 天	60℃ 10 天	0 天	60℃10 天	0 天	40℃ /RH75% 90 天
F44	63	2.5	未检出	未检出	0.235	0.266	未检出	未检出
F45	54	3.3	未检出	未检出	0.231	0.274	未检出	未检出
F46	32	8.9	未检出	未检出	0.209	0.281	未检出	检出
F47	30	10.4	未	未检	0.211	0.275	未	检出

			检出	出			检出	
F48	55	7.9	未检出	未检出	0.212	0.261	未检出	检出
F49	57	14.3	未检出	未检出	0.228	0.259	未检出	检出
F50	54	3.8	未检出	未检出	0.247	0.269	未检出	未检出
F51	50	4.3	/	/	/	/	/	/
F52	72	2.9	/	/	/	/	/	/
F53	75	4.1	/	/	/	/	/	/
F54	52	1.5	/	/	/	/	/	/
F55	61	2.1	/	/	/	/	/	/
F56	59	3.1	/	/	/	/	/	/
F57	79	3.7	/	/	/	/	/	/

由以上数据可知，片剂填充剂微晶纤维素、硅化微晶纤维素明显好于乳糖、甘露醇；用量范围为占片剂总重的 30~45%。崩解剂优选为交联羧甲基纤维素钠，用量占片剂总重的 5~15%；片剂中还含有润滑剂，优选为硬脂酸镁、硬脂富马酸钠，更优选为硬脂酸镁。优选处方制备的制剂可在 5min 内快速崩解。

根据以上数据，在高水分条件下，采用填充剂为微晶纤维素、硅化微晶纤维素，崩解剂为交联羧甲基纤维素钠的片剂，索拉非尼片经 40℃/RH75%条件下带包装放置 90 天，未发生分子堆积。

实施例 5 包衣片制备

将自组装构建单元的高分子材料可以在制备片芯时加入，或加入包衣材料中，或可以同时加入。制备工艺：按实施例 2 制备分子水平药物组合物（SD），将 SD、自组装构建单元的高分子材料、一半处方量的填充剂、崩解剂、一半处方量的润滑剂混合均匀，干法制粒，加入剩余一半处方量的填充剂、助流剂、

一半处方量的润滑剂，混合均匀，压片，包衣。按下表处方制备片剂。

表 12 包衣片处方组成数据表

处方	SD		自组装构建单元在片芯		助流剂	填充剂	崩解剂	润滑剂	自组装构建单元加入包衣液中							包衣其他成分	
	SLFN	VA64	PVPK30	Soluplus	SiO2	SMCC	CCNa	MS	HPMCE5	HPMCASH	HPMCASM	HPMCASL	VA64	PVPK30	Soluplus	二氧化钛	柠檬酸三乙酯
F58	50	50	25	/	15	118	24	3	15	/	/	/	/	/	/	10	4
F59	50	50	/	10	15	118	24	3	15	/	/	/	/	/	10	10	4
F60	50	50	/	/	15	118	24	3	10	10	/	/	/	/	/	10	4
F61	50	50	/	/	15	118	24	3	15	/	/	/	/	15	/	10	4
F62	50	50	/	/	15	118	24	3	/	15	/	15	/	/	/	10	4
F63	50	50	/	/	15	118	24	3	/	10	20	/	/	/	/	10	4
F64	50	50	/	/	15	118	24	3	/	/	/	15	/	/	15	10	4

F65	50	50	/	/	15	118	24	3	/	/	10	/	10	/	/	10	4

溶出检测：桨法，0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液 900mL，100rpm，37℃。取样和样品处理方法：取 10 mL，用 PES 滤膜（直径 25mm，孔径 0.45μm）过滤，弃去滤液 8mL，取续滤液 1~2 mL，并补 10mL 介质于溶出杯中。过滤后样品经等比稀释后进行检测。参比制剂（RLD）投 1 片（200mg），自制制剂投 4 片（200mg）。溶出结果见下表;

表 13 包衣片溶出结果数据表

处方	累积溶出度（%）				
	5min	15min	30min	60min	120min
F58	81	79	52	39	29
F59	83	74	48	36	28
F60	85	76	52	38	31
F61	77	78	53	40	33
F62	84	81	53	42	26
F63	82	80	55	41	33
F64	85	80	48	34	27
F65	86	78	50	38	28

由以上结果可知，不管是片芯内加自组装构建高分子材料，还是包衣中加入，还是二者同时加入，都均有明显效果。

实施例 6 微丸制备

制备工艺：将索拉非尼、VA64 用二氯甲烷甲醇（3：1）混合溶解溶解，采用流化床进行微丸层积上药，然后再喷包衣层，所得微丸装入胶囊，每粒胶囊含索拉非尼 50mg。按下表处方制备微丸;

表 14 微丸处方组成数据表（mg）

处方	空白丸芯	含药层		包衣层				
		SLFN	VA64	HPMC E5	HPMCAS H	Soluplus	滑石粉	柠檬酸三乙酯

F66	50	50	50	15	15	/	10	4
F67	50	50	50	15	/	10	10	4
F68	50	50	50	10	5	5	10	4

溶出检测：桨法，0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液900mL，100rpm，37℃。取样和样品处理方法：取 10 mL，用 PES 滤膜（直径25mm，孔径 0.45μm）过滤，弃去滤液 8mL，取续滤液 1~2 mL，并补 10mL介质于溶出杯中。过滤后样品溶液进行等比稀释后进行检测。参比制剂（RLD）投 1 片（200mg），自制制剂投 4 粒（200mg）。溶出结果见下表。

表 15 包衣片溶出结果数据表

处方	累积溶出度（%）				
	5min	15min	30min	60min	120min
F66	73	61	43	39	29
F67	76	64	48	38	30
F68	69	73	52	38	31

由以上结果可知，微丸采用共沉淀法制备分子水平药物组合物，外加含有自组装构建单元的高分子材料包衣，也具有明显的协同调控溶出后索拉非尼分子堆积的作用。

实施例 7 粉末包衣

按实施例 2 喷雾干燥法制备索拉非尼分子水平药物组合物，将药物组合物 SD 用下表处方进行粉末包衣，再按表 8 处方加入辅料制备片剂。按照下表处方制备粉末包衣;

表 16 粉末包衣处方组成数据表（mg）

处方	SD			包衣层				
	SLFN	VA64	HPMCASH	PVPK25	HPMCE5	Soluplus	滑石粉	柠檬酸三乙酯
F69	50	50	15	15	15	/	10	4
F70	50	50	15	/	15	10	10	4
F71	50	50	15	5	15	10	10	4

溶出检测：桨法，0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液

900mL，100rpm，37℃。取样和样品处理方法：取 10 mL，用 PES 滤膜（直径 25mm，孔径 0.45μm）过滤，弃去滤液 8mL，取续滤液 1~2 mL，并补 10mL 介质于溶出杯中。过滤后样品送至分析稀释后进行检测。参比制剂（RLD）投 1 片（200mg），自制制剂投 4 粒（200mg）。溶出结果见下表。

表 17 包衣片溶出结果数据表

处方	累积溶出度（%）				
	5min	15min	30min	60min	120min
F69	82	76	53	39	33
F70	80	80	61	42	35
F71	79	78	54	40	37

由以上结果可知，SD 采用含有自组装构建单元的包衣材料进行粉末包衣，索拉非尼溶出后进入溶液中，在包衣层中的自组装高分子材料在最外层已经进入系统中，对索拉非尼分子堆积仍具有较好的协同调控作用。

实施例 7 自微乳制备

将油酸乙酯、聚氧乙烯蓖麻油、乙醇按比例混合均匀，形成空白自微乳，加入索拉非尼溶解，再加入自组装构建单元，混合均匀，即得。按下表制备自微乳。

表 18 自微乳处方数据表（mg）

处方	SLFN	油酸乙酯	聚氧乙烯蓖麻油	乙醇	PVPK30	HPMCASH	Soluplus
F72	50	200	400	350	20	15	/
F73	50	200	400	350	15	/	10
F74	50	200	400	350	/	10	30
F75	50	200	400	350	/	/	/

脂解试验：

脂解缓冲液：Tris maleate 缓冲液 (0.474 g/L)，无水氯化钙(0.208 g/L)，NaCl 水溶液 (8.766 g/L，超纯水)，使用 5mol/L 的 NaOH 调解 pH 至 6.5。脂解介质：L-α-磷脂酰胆碱（PC）(0.576 g/L)，将牛去氧胆酸钠（1.565g/L）加入缓冲液中，搅拌介质并过夜保证 PC 完全溶解。胰酶溶液：将 3g 研磨过的猪胰脏液加入到 15ml 脂解缓冲液中，使用 5mol/L 的 NaOH 调解 pH 至

6.5，使用磁力搅拌器搅拌混合物 10 分钟，将混合物等分后离心（5℃，10 分钟），取上清液进行脂解实验。胰酶酶活的检测: 在脂解实验开始之前，使用三丁酸甘油酯作为酶底物测定胰酶的酶活。加入过量的三丁酸甘油酯确保反应速率与酶浓度成正比。为此，500μl 三丁酸甘油酯在 35ml 脂解介质中（不加入磷脂酰胆碱）可以被 1.5μl 胰酶脂解。酶活必须大于 900 U/mg。脂解试验: 取相当于 SLFN 50mg 的处方样品，加入到体积为 36ml 的 37℃ 脂解介质中。搅拌 10 分钟后，加入 4ml 胰酶溶液。整个测试过程（约 1 小时）定期取样（约 1ml），将样品与 4-溴苯硼酸（脂肪酶抑制剂）混合。样品在 37℃下离心，取上清液用稀释液后检测。

取样时间为: 在酶加入前的 10 分钟和 0 分钟（分散阶段），在酶加入后 5、15、30 和 60 分钟（消化阶段）。

表 19 自微乳脂解试验结果数据表

处方	溶解药物量（mg）					
	-10min	0min	5min	15min	30min	60min
F72	48	49	48	48	49	48
F73	50	49	50	50	48	49
F74	52	52	52	50	51	51
F75	49	49	48	40	33	21

由以上结果可知，加入自组装构建单元材料的自微乳，在脂肪酶消化过程中仍可维持对索拉非尼分子堆积的协同调控; 而未加抑晶剂的处方 F75 则随时间延长，索拉非尼分子堆积逐渐增多。

实施例 8 多纳非尼制剂

制备工艺: 按实施例 2 制备分子水平药物组合物 SD（将实施例 2 索拉非尼用多纳非尼替代），将 SD、自组装构建单元、处方量一半的填充剂、崩解剂、处方量一半的润滑剂混合均匀，干法制粒，加入剩余处方量一半的填充剂、助流剂、处方量一半的润滑剂，混合均匀，压片。片剂样品处方如表 20、21 所示;

表 20 片剂样品处方（mg/片）

处方	分子水平药物组合物			自组装构建单元			
	多纳非	VA64	PVPK30	HPMC E5	HPMCAS	HPMCAS	Soluplus

	尼				H	L	
F76	50	/	200	/	/	/	/
F77	50	50	50	20	20	/	/
F78	50	50	/	20	30	/	/
F79	50	50	/	/	/	20	20

表 21 片剂处方-其他辅料用量（mg/片）

辅料	填充剂	崩解剂	助流剂	润滑剂
	SMCC	CCNa	SiO2	MS
用量	121	22.5	15	3

溶出检测：桨法，0.1%十二烷基硫酸钠(SDS)的 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液 900mL，100rpm，37℃。取样和样品处理方法：取 10 mL，用 PES 滤膜（直径 25mm，孔径 0.45μm）过滤，弃去滤液 8mL，取续滤液 1~2 mL，并补 10mL 介质于溶出杯中。过滤后样品送至分析稀释后进行检测。参比制剂（RLD）投 1 片（200mg），自制制剂投 4 片（200mg）。溶出度检测采用 HPLC 法进行检测，溶出结果见下表;

表 22 片剂处方溶出结果数据表

处方	累积溶出度（%）				
	5min	15min	30min	60min	120min
F76	39	47	35	26	21
F77	88	86	65	51	39
F78	87	89	68	54	39
F79	82	88	67	54	43

F76 为参考专利 CN103301067 B 实施例 1 制备的比较例。

根据以上结果可知，本发明制备的样品 F77、F78、F79 溶出明显高于 F76。

实施例 9 比格犬 PK 试验

采用实施例 F44（50mg 4 片，T1）、实施例 F33（50mg4 片，T2）样品，DB1 样品（50mg4 片，T3），参比制剂多吉美（规格 200mg1 片，R）进行比

格犬空腹 PK 试验;

动物：成年雄性比格犬（8-11kg），Non-naïve；共分 3 组，每组 2 只比格犬;

给药途径及给药频率：单次灌胃口服 200mg，给药前禁食 16 小时以上，给药 4 小时后自由取食；清洗期 4 天，4 周期交叉给药;

取血时间点：0, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 8, 12, 24, 48 h;

采用 LC/MS/MS 方法检测血药浓度，采用 Phoenix WinNonlin 7.0 计算药代动力学参数（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$T_{1/2}$、T_{max}及这些参数的算术平均（±SD）和几何平均）。

表 23 比格犬 PK 试验结果

项目	Cmax(ng/mL)				AUClast(ng*h/mL)			
样品	R	T1	T2	T3	R	T1	T2	T3
平均值	2288	5521	5112	2816	13762	34297	33586	18005
CV%	56	31	36	45	52	32	34	44
几何均数	1969	5327	4929	2758	12307	33767	32305	16009
R 供试/参比	/	2.7	2.5	1.4	/	2.7	2.6	1.3

根据以上结果可知，本发明 F33、F44 生物利用度远高于参比制剂，且远高于对比例 DB1。

该试验证实加入自组装高分子材料能明显提高索拉非尼的生物利用度。

实施例 10 健康志愿者 PK 试验

采用实施例 F44（50mg，T1）、实施例 F33（50mg，T2）样品，参比制剂多吉美（规格 200mg，R）进行空腹 PK 试验。

受试者：18~65 岁健康中国男性或女性 12 例（其中女性 5 例）。

单中心、随机、三制剂、三周期、三交叉设计。

给药途径及给药频率：受试者禁食过夜至少 10 小时后，次日早晨空腹以 240 mL 水溶液送服，参比制剂 1 片，T1、T2 各 2 片。清洗期 10 天。

取血时间点：给药前(0h)、给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h、2.5h、3 h、3.5 h、4 h、6 h、8 h、12 h、16 h、24 h、36h、48h、72h、96h。

采用 LC/MS/MS 方法检测血药浓度，采用 Phoenix WinNonlin 7.0 计算药代动力学参数（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$T_{1/2}$、T_{max}及这些参数的算术平均（±SD）

和几何平均），并进行相对生物利用度分析，结果如下表 24、表 25 和图 13。

表 24 人体 PK 试验结果数据表 1

制剂	项目	Cmax(ng/mL)	AUClast(ng*h/mL)	AUCINF_obs(ng*h/mL)
R	Mean	1534	32103	34117
	SD	987	19502	20777
	CV%	64.35	60.75	60.90
T1	Mean	2859	59096	62409
	SD	1340	27714	29785
	CV%	46.87	46.90	47.73
T2	Mean	2525	48502	52096
	SD	1427	23586	26112
	CV%	56.54	48.63	50.12

表 25 人体 PK 试验结果数据表 2

试验药物	Ln[Cmax(ng/mL)]	Ratio_%Ref	Tmax(h)	Ln[$AUC_{0-\infty}$(ng*h/mL)]	Ratio_%Ref_
T1-100 mg	2555.57	210.77	3.71	55724.34	200.98
T2-100 mg	2135.40	200.98	3.72	45774.93	165.10
RLD-200 mg	1212.51	--	4.23	27726.01	--

根据以上结果可知，T1给药50mg与参比制剂多吉美200mg等效，T2给药60mg与参比制剂多吉美200mg等效。而且T1、T2 制剂的Cmax、AUC变异性均低于参比制剂。这意味着采用本发明提供的技术方案开发的产品未来临床应用，可用200mg(Bid)替代多吉美甲苯磺酸索拉非尼片及仿制药800mg（Bid），或多纳非尼片400mg(Bid)。

实施例 11 健康志愿者高脂饮食 PK 试验

采用实施例 F44（50mg，T1）样品，参比制剂多吉美（规格 200mg，R）进行高脂高热量饮食 PK 试验;

受试者：18~55 岁健康中国男性或女性 12 例（其中女性 5 例）;

单中心、随机、开放、餐后、单次给药、两制剂、两周期、双交叉设计;

给药途径及给药频率：给药途径及给药频率：受试者统一禁食不禁水过夜

（至少 10 h），在每周期给药当天给药前 30 min 开始进食高脂高热餐，并在 30 min 内进餐完毕，在开始进餐后 30 min 时（ ± 30 s）服用试验药物，以 240 mL 水送服索拉非尼片受试制剂 T1 100 mg 或参比制剂（R，多吉美/Nexavar）200 mg；经周期间清洗期为 10 天；

取血时间点：给药前（0h）及给药后 1.0 h、2.0 h、2.5 h、3.0 h、3.5 h、4.0 h、4.5h、5.0 h、6.0 h、8.0 h、12.0 h、16.0 h、24.0 h、36.0 h、48.0 h、72.0 h 及 96.0 h 分别采集肘静脉血约 4 mL；

采用 LC/MS/MS 方法检测血药浓度，采用 Phoenix WinNonlin 7.0 计算药代动力学参数（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$T_{1/2}$、T_{max}及这些参数的算术平均（±SD）和几何平均），并进行相对生物利用度分析，结果如下表 26、表 27 和图 14。

表 26 人体高脂餐后 PK 试验结果数据表 1

制剂	项目	Cmax(ng/mL)	AUClast(ng*h/mL)	AUCINF_obs(ng*h/mL)
R	Mean	963	23191	24804
	SD	448	13848	15386
	CV%	46.51	59.71	62.03
T1	Mean	2104	57693	62460
	SD	689	21605	27120
	CV%	32.74	37.45	43.42

表 27 人体高脂高热餐后 PK 试验结果数据表 2

试验药物	Ln[Cmax(ng/mL)]	Ratio_%Ref	Tmax(h)	Ln[$AUC_{0-\infty}$(ng*h/mL)]	Ratio_%Ref_
T1-100 mg	2009.4	231	5.5	58324.0	268
RLD-200 mg	870.3	/	7.8	21740.8	/

根据多吉美/Nexavar 说明书，当高脂高热饮食时，索拉非尼的生物利用度较禁食状态时降低 29%。因此，多吉美/Nexavar 说明书中规定服用方法为空腹服用（ without food (at least 1 hour before or 2 hours after a meal)）。根据实施例 9 和实施例 10 可知，空腹时 T1-100mg 同 RLD-200mg 的相对生利用度为 200.98%，高脂高热饮食时相对生物利用度为 268%，受试制剂 T1 餐后/餐前的 Cmax 与 AUC0-∞之比分别为 1.1 及 1.3，而餐后参比制剂 AUC0-∞下降约 30%。

由此可知，本发明的制剂可消除高脂食物对生物利用度的影响，可实现餐后给药。而与食物同服，可明显降低恶心、腹泻等胃肠道副反应。同时，根据实施例 9、实施例 10 可知，本发明制剂的 CV 均明显小于参比制剂多吉美。这也有助于进一步提高疗效，降低副作用。因此，本发明的制剂具有显著的临床优势，可为患者带来明显益处。

根据以上数据以及分析可知，本发明的制剂解决了索拉非尼的溶解和吸收问题，因此，当长期给药产生耐药性而需要增加剂量时，可以方便的通过剂量滴定维持有效暴露量，而解决耐药性问题。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

对所公开的实施例的上述说明，使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例，而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

权 利 要 求

1、一种低服用剂量索拉非尼或多纳非尼口服制剂，包括：索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物、自组装高分子材料和其他药学上可接受的辅料，所述索拉非尼或多纳非尼分子水平药物组合物的状态为分子水平的固体分散剂、固溶体、聚合物纳米粒、自微乳、纳米乳或分子水平混合物；

所述自组装高分子材料选自聚维酮+羟丙基纤维素、低粘度聚维酮+高粘度聚维酮、聚维酮+共聚维酮、聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚维酮+羟丙基甲基纤维素、聚维酮+醋酸纤维素、聚维酮+交联羧甲基纤维素钠、聚维酮+聚乙二醇、聚维酮+低取代羟丙基纤维素、聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、共聚维酮+羟丙基纤维素、共聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素、共聚维酮+醋酸纤维素、共聚维酮+交联羧甲基纤维素钠或钙、共聚维酮+聚乙二醇、共聚维酮+低取代羟丙基纤维素、共聚维酮+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、共聚维酮+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+低取代羟丙基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+交联羧甲基纤维素钠或钙、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+聚乙二醇、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯共聚物。

2、根据权利要求 1 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述自组装高分子材料为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的 10~50wt%。

3、根据权利要求 1 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述羟丙基甲基纤维素为 HPMC E5 或 HPMCK100LV；所述自组装高分子材料为聚维酮、共聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 H 型中的一种和 HPMC E5 的复合自组装高分子材料，复合比例为（1~10）：1；所述自组装高分子材料为所述聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和强疏水性的羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯 H 型中的一种和 HPMCK100LV 的复合自组装高分子材料，复合比例为（1~10）：1。

4、根据权利要求 1 或 3 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯的乙酰基取代量为 6~16%，琥珀酰基取代量为 4~16%。

5、根据权利要求 1 或 3 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述聚维酮为平均分子量为 34000~1300000 或平均分子量 34000 的聚维酮与 1300000 聚维酮按 1：1~1：0.1 比例复合的聚维酮。

6、根据权利要求 1 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述口服制剂单位剂量含索拉非尼或多纳非尼 20~69mg。

7、根据权利要求 1 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物包括索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物，和载体；所述载体选自共聚维酮、聚维酮、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚维酮+羟丙甲基纤维素、低粘度的聚维酮+高粘度聚维酮、聚维酮+共聚维酮、聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、共聚维酮+聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、共聚维酮+羟丙甲基纤维素、共聚维酮+聚乙二醇、共聚维酮+羟丙基纤维素、共聚维酮+醋酸纤维素；聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙甲基纤维素、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+聚维酮或聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物+共聚维酮。

8、根据权利要求 7 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，

所述索拉非尼或多纳非尼、或其盐、水合物、溶剂化物、盐的水合物或溶剂化物为所述索拉非尼或多纳非尼分子水平的药物组合物的 30~60wt%。

9、根据权利要求 1 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述索拉非尼或多纳非尼口服制剂的剂型为片剂、混悬剂、颗粒剂或胶囊剂。

10、根据权利要求 9 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述片剂的辅料包括填充剂、崩解剂、助流剂或润滑剂；所述填充剂选自微晶纤维素和硅化微晶纤维素中的一种或两种，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，所述助流剂选自二氧化硅，所述润滑剂选自硬脂酸镁和硬脂富马酸钠中的一种或两种。

11、根据权利要求 10 所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述填充剂的含量为所述片剂的 30~45wt%，所述崩解剂的含量为所述片剂的 5~15wt%，所述助流剂的含量为所述片剂的 3~5wt%，所述润滑剂的含量为所述片剂的 1~5wt%。

12、根据权利要求 1~11 任意项所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂，其特征在于，所述索拉非尼或多纳非尼口服制剂为不随食物服用制剂或随食物服用制剂。

13、权利要求 1~12 任一项所述的索拉非尼或多纳非尼口服制剂在制备用于治疗或减轻肝细胞癌、乳腺癌、原发性恶性肝肿瘤、胆管癌、肾细胞癌、复发性或难治性实体瘤、中枢神经实体瘤、转移性非小细胞肺癌、手术无法切除的肝细胞癌、甲状腺癌、胰腺癌、涎腺腺样囊性癌、未分化甲状腺癌、难治性分化型甲状腺癌、腺样囊性癌、晚期子宫内膜癌、间变性甲状腺癌、直肠癌、结肠癌、不能切除的 III 期或 IV 期黑色素瘤、白血病、急性骨髓性白血病、所有实体瘤或各种晚期实体瘤药物中的应用。