



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104736142 B

(45)授权公告日 2020.03.03

(21)申请号 201380049617.6

(22)申请日 2013.09.26

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104736142 A

(43)申请公布日 2015.06.24

(30)优先权数据  
61/705,943 2012.09.26 US  
61/773,032 2013.03.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.03.24

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/062051 2013.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/052678 EN 2014.04.03

(73)专利权人 百时美-施贵宝控股爱尔兰无限  
公司

地址 瑞士施泰因豪森

专利权人 美国辉瑞有限公司

(72)发明人 S·I·F·巴达维 S·卢姆

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.  
A61K 9/08(2006.01)  
A61K 31/437(2006.01)  
A61K 47/10(2006.01)  
A61K 47/36(2006.01)  
A61K 47/38(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2010/147978 A1, 2010.12.23, 说明书第  
1,56-61,67-68页.  
WO 2007/022165 A2, 2007.02.22, 说明书第  
20-32,76段,表2.  
WO 2011/106478 A2, 2011.09.01, 说明书第  
2,8,35段,表3-6.

审查员 沈小春

权利要求书3页 说明书13页 附图7页

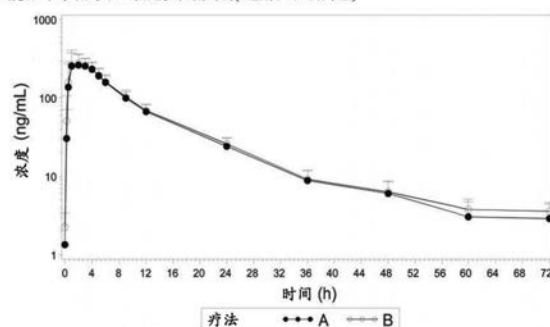
### (54)发明名称

阿哌沙班液体制剂

### (57)摘要

本申请提供了阿哌沙班液体制剂。本申请还提供了阿哌沙班液体制剂的给药方法。

研究1: 平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示±1标准差)



A= 阿哌沙班 2 × 5 mg 3 剂片剂

B= 阿哌沙班 25 mL × 0.4 mg/mL 液体制剂

1. 液体制剂,其包含阿哌沙班和媒介物,  
其中:  
媒介物的水含量为媒介物的20%至30%w/w;  
媒介物的非离子型表面活性剂含量为媒介物的11%至14%w/w,其中所述非离子型表面活性剂选自聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧甘油酯、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯和聚乙二醇15羟基硬脂酸酯;  
媒介物的离子型表面活性剂含量为媒介物的0%至1%w/w;  
媒介物的亲水性聚合物含量为媒介物的1%至7%w/w,其中所述亲水性聚合物选自聚维酮、交聚维酮、羟基丙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素;  
媒介物的多元醇含量为媒介物的31%至54%w/w;  
媒介物的聚乙二醇含量为媒介物的4%至6%w/w;且  
媒介物的碳水化合物含量为媒介物的0%至25%w/w,其中所述碳水化合物选自果糖、蔗糖和乳糖;且  
其中阿哌沙班在媒介物中的溶解度为至少0.50mg/mL。
2. 权利要求1的液体制剂,其中阿哌沙班在媒介物中的溶解度为至少0.60mg/mL。
3. 权利要求1或2的液体制剂,阿哌沙班在媒介物中的溶解度为0.70mg/mL至0.74mg/mL。
4. 权利要求1至3中任一项的液体制剂,其中:  
媒介物的水含量为媒介物的23%至27%w/w;  
媒介物的非离子型表面活性剂含量为媒介物的11.5%至13.5%w/w;  
媒介物的离子型表面活性剂含量为媒介物的0.2%至0.8%w/w;  
媒介物的亲水性聚合物含量为媒介物的2%至5%w/w;  
媒介物的多元醇含量为媒介物的32%至36%w/w;  
媒介物的聚乙二醇含量为媒介物的4.5%至5.5%w/w;且  
媒介物的碳水化合物含量为媒介物的19%至21%w/w。
5. 权利要求1至4中任一项的液体制剂,其中:  
媒介物的水含量为媒介物的23.5%至26%w/w;  
媒介物的非离子型表面活性剂含量为媒介物的12%至13%w/w;  
媒介物的离子型表面活性剂含量为媒介物的0.4%至0.6%w/w;  
媒介物的亲水性聚合物含量为媒介物的2.2%至4.2%w/w;  
媒介物的多元醇含量为媒介物的33%至35%w/w;  
媒介物的聚乙二醇含量为媒介物的4.8%至5.2%w/w;且  
媒介物的碳水化合物含量为媒介物的19.8%至20.2%w/w。
6. 权利要求1至5中任一项的液体制剂,其中所述离子型表面活性剂选自月桂基硫酸钠和多库酯钠。
7. 权利要求1至5中任一项的液体制剂,其中所述亲水性聚合物选自聚维酮和交聚维酮。
8. 权利要求1至5中任一项的液体制剂,其中所述多元醇选自甘油、丙二醇、山梨醇和甘露醇。

9. 权利要求1至5中任一项的液体制剂,其中所述碳水化合物选自果糖和蔗糖。
10. 权利要求1至9中任一项的液体制剂,其包含:  
阿哌沙班,其占液体制剂的0.034%w/w;  
甘油,其占液体制剂的20%w/w;  
丙二醇,其占液体制剂的14%w/w;  
聚乙二醇400,其占液体制剂的5%w/w;  
聚山梨醇酯80,其占液体制剂的12.5%w/w;  
聚维酮K25,其占液体制剂的4%w/w;  
月桂基硫酸钠,其占液体制剂的0.5w/w;以及  
果糖,其占液体制剂的20%w/w。
11. 权利要求1至10中任一项的液体制剂,其还包含矫味剂、增甜剂、防腐剂、缓冲液或其任意组合。
12. 权利要求1至11中任一项的液体制剂,其适于口服给药。
13. 权利要求1至12中任一项的液体制剂,其适于经鼻胃管给药。
14. 权利要求1至13中任一项的液体制剂在制备用于治疗血栓栓塞性病症的药物中的用途,其中所述液体制剂以小于30毫升的剂量给药且至少每日给药一次。
15. 权利要求14的用途,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.50mg/mL。
16. 权利要求14或15的用途,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.60mg/mL。
17. 权利要求14至16中任一项的用途,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.64mg/mL。
18. 权利要求14至17中任一项的用途,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.70mg/mL。
19. 权利要求14至18中任一项的用途,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.74mg/mL。
20. 权利要求14至19中任一项的用途,其中阿哌沙班以小于0.8mg/mL的浓度存在。
21. 权利要求14至20中任一项的用途,其中药物组合中阿哌沙班的浓度为0.3mg/mL至0.5mg/mL。
22. 权利要求14至21中任一项的用途,其中药物组合中阿哌沙班的浓度为0.3mg/mL。
23. 权利要求14至21中任一项的用途,其中药物组合中阿哌沙班的浓度为0.4mg/mL。
24. 权利要求14至21中任一项的用途,其中药物组合中阿哌沙班的浓度为0.5mg/mL。
25. 权利要求14至24中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于25mL。
26. 权利要求14至25中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于20mL。
27. 权利要求14至26中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于15mL。
28. 权利要求14至27中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于12.5mL。
29. 权利要求14至28中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于10mL。
30. 权利要求14至29中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于5mL。
31. 权利要求14至30中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于2.5mL。
32. 权利要求14至31中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于1mL。
33. 权利要求14至32中任一项的用途,其中所述剂量小于或等于0.5mL。
34. 权利要求14至33中任一项的用途,其中所述剂量具有阿哌沙班的pK特性: $C_{\max}$ 为120ng • h/mL至287ng • h/mL。
35. 权利要求14至34中任一项的用途,其中所述剂量具有阿哌沙班的pK特性: $C_{\max}$ 为

120ng • h/mL至287ng • h/mL和 $T_{\max}$ 为给药后0.5小时至4小时。

36. 权利要求14至35中任一项的用途,其中所述剂量每天两次给药。

37. 权利要求14至36中任一项的用途,其中所述液体制剂包含水。

38. 权利要求14至37中任一项的用途,其中所述组合物包含1mg阿哌沙班。

39. 权利要求14至37中任一项的用途,其中所述组合物包含2.5mg阿哌沙班。

40. 权利要求14至37中任一项的用途,其中所述组合物包含5.0mg阿哌沙班。

41. 权利要求1的液体制剂,其中小于10重量%的存在于所述制剂中的阿哌沙班呈结晶形式。

42. 权利要求41的液体制剂,其中所述制剂在室温稳定2年期间。

43. 权利要求41或42的液体制剂,其中所述制剂在40℃稳定3个月。

44. 权利要求41至43中任一项的液体制剂,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.50mg/mL。

45. 权利要求41至44中任一项的液体制剂,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.60mg/mL。

46. 权利要求41至45中任一项的液体制剂,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.70mg/mL。

47. 权利要求41至46中任一项的液体制剂,其中阿哌沙班的溶解度为至少0.74mg/mL。

48. 权利要求41至47中任一项的液体制剂,其中制剂中阿哌沙班的浓度小于0.8mg/mL。

49. 权利要求41至48中任一项的液体制剂,其中制剂中阿哌沙班的浓度为0.3mg/mL至0.5mg/mL。

## 阿哌沙班液体制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

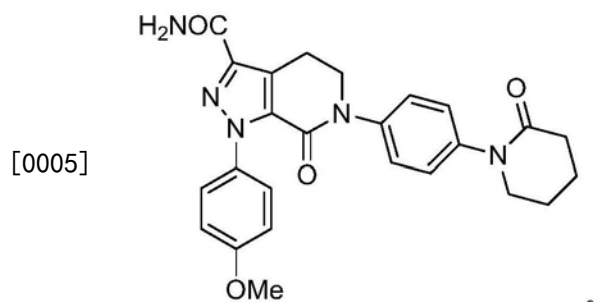
[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 本申请要求2012年9月26日提交的美国临时专利申请61/705,943和2013年3月5日提交的美国临时专利申请61/773,032的优先权; 将这些申请的全部内容通过引用的方式并入本申请。

## 技术领域

[0003] 本发明涉及阿哌沙班 (apixaban) 药物制剂。本发明具体地涉及阿哌沙班液体制剂。

## 背景技术

[0004] 阿哌沙班为具有以下结构的已知化合物:



[0006] 阿哌沙班的化学名称为4,5,6,7-四氢-1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)苯基]-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (CAS名称) 或1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺 (IUPAC名称)。

[0007] 阿哌沙班披露于美国专利6,967,208和美国专利申请公开2012/0087978和2013/0045245, 将其全部内容通过引用的方式并入本申请。阿哌沙班具有凝血因子Xa抑制剂的用途, 将其开发为用于需要使用抗血栓药的多种适应症的口服给药方式, 例如在进行髋部或膝部外科手术后的患者中以及在心房纤颤中预防卒中, 或用于治疗静脉血栓形成。

[0008] 在不能吞咽固体剂型的小儿人群和成人中, 液体制剂对于给药阿哌沙班是重要的。

## 发明内容

[0009] 本申请披露了包含阿哌沙班和媒介物的液体制剂。阿哌沙班在该媒介物中的溶解度可为至少0.50mg/mL。

[0010] 所述媒介物可包括水和至少两种选自以下的增溶剂: 非离子型表面活性剂、离子型表面活性剂、亲水性聚合物、乙醇、多元醇、聚乙二醇和碳水化合物。

[0011] 在本发明的一个实施方案中, 所述液体制剂适于口服给药和/或使用给药注射器 (dosing syringe) 经鼻胃管 (nasogastric tube) 和/或胃管 (gastronomy tube) 给药。

[0012] 本发明的另一个实施方案为治疗血栓栓塞性病症(thromboembolic disorder)的方法,其包括对有此需要的患者给药治疗有效量的包含阿哌沙班和媒介物的液体制剂。

[0013] 附图简述

[0014] 图1A和1B描述了实施例5中的口感评估方法(taste assessment method)。

[0015] 图2A和2B显示了实施例5中口感评估方法的结果。

[0016] 图3为(A)阿哌沙班片剂和(B)本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂的平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示+1标准差)(研究1)。

[0017] 图4为(A)通过口服注射器经口给药本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂,(B)经由NGT给药本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂,紧接着经由NGT给药60mL D5W,以及(C)经由NGT给药本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂,紧接着经由NGT给药60mL 婴幼儿配方奶粉的平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(研究2)。

[0018] 图5为(A)口服给药本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂,(B)Boost Plus后给药本发明实施方案的阿哌沙班口服液体制剂,(C)经由NGT给药压碎的阿哌沙班片剂的平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示+1标准差)(研究3)。

## 具体实施方式

[0019] 阿哌沙班的低水溶解度(0.04mg/mL)是开发阿哌沙班液体制剂的最大障碍。进行了广泛的研究以鉴定支持低剂量浓度的媒介物。

[0020] 已确定,口服液体制剂中0.4mg/mL的阿哌沙班浓度足够支持0.04mg至5.0mg的所需剂量范围,其中可接受的体积范围例如0.10mL至12.5mL,其可在目标患者人群中精确地测量且方便地给药。进行了广泛的溶解度研究以鉴定支持0.4mg/mL浓度的媒介物。在室温(15–25℃)至少为0.50mg/mL的阿哌沙班的最小溶解度可提供目标浓度为0.4mg/mL的稳定制剂(robust formulation)。既然优选本发明的阿哌沙班口服液体制剂适于常温储存,则该溶解度有助于在温度范围内维持阿哌沙班处于溶解态,在患者运输和操作过程中所述制剂可暴露于所述温度范围。

[0021] 如果可达到阿哌沙班的上述目标溶解度,则将共溶剂和表面活性剂评价为增溶剂。具体地评价了药品用途中可接受的增溶剂。此外,制剂中给定增溶剂的浓度优选不超过按照监管指导原则(regulatory guidelines)和辅料安全文献的可接受的每日辅料摄入量。

[0022] 评价了共溶剂和表面活性剂的多种组合,但它们未提供所需的溶解度。对比实施例1–4是与表面活性剂和共溶剂的组合测试的一些媒介物,其并未导致阿哌沙班在媒介物中的溶解度为至少0.50mg/mL。这些对比实施例概述于表3中。

[0023] 现已确定,对于媒介物优选具体的增溶剂和/或表面活性剂提供阿哌沙班在媒介物中的溶解度为至少0.50mg/mL。该优选的媒介物包括水和选自以下的至少两种增溶剂:非离子型表面活性剂、离子型表面活性剂、亲水性聚合物、乙醇、多元醇、聚乙二醇和碳水化合物。上述术语“至少两种增溶剂”意指例如其可为非离子型表面活性剂和亲水性聚合物,但其还意指例如两种不同的离子型表面活性剂符合术语“至少两种增溶剂”。因此,至少两种非离子型表面活性剂、至少两种离子型表面活性剂、至少两种亲水性聚合物、至少两种多元醇、至少两种聚乙二醇和/或至少两种碳水化合物可用作至少两种上述增溶剂。优选地,所

述媒介物包括多于一种类型的增溶剂。

[0024] 因此,液体制剂优选包括阿哌沙班和媒介物,其包括水和选自以下的至少两种增溶剂:非离子型表面活性剂、离子型表面活性剂、亲水性聚合物、乙醇、多元醇、聚乙二醇和碳水化合物,且阿哌沙班在媒介物中的溶解度为至少0.50mg/mL。在室温(15-25℃),阿哌沙班在媒介物中的溶解度更优选地为至少0.51mg/mL;甚至更优选地为至少0.52mg/mL;甚至更优选地为至少0.53mg/mL;甚至更优选地为至少0.54mg/mL;甚至更优选地为至少0.55mg/mL;甚至更优选地为至少0.56mg/mL;甚至更优选地为至少0.57mg/mL;甚至更优选地为至少0.58mg/mL;甚至更优选地为至少0.59mg/mL;且甚至更优选地为至少0.60mg/mL。

[0025] 阿哌沙班在媒介物中的溶解度可为例如约0.60mg/mL至约0.8mg/mL、约0.60mg/mL至约0.75mg/mL或约0.70mg/mL至约0.74mg/mL。

[0026] 优选地为至少90wt%;更优选地为至少91wt%;甚至更优选地为至少92%;甚至更优选地为至少93%;甚至更优选地为至少94wt%;甚至更优选地为至少95wt%;甚至更优选地为至少96wt%;甚至更优选地为至少97wt%;甚至更优选地为至少98wt%;甚至更优选地为至少99wt%;甚至更优选地为至少99.5wt%;且甚至更优选地为100wt%存在于液体制剂中阿哌沙班溶于媒介物中。

[0027] 可通过已知方法测量阿哌沙班的溶解度。例如,可通过以下方法测量溶解度:将过量的阿哌沙班与媒介物混合足够的时间直至阿哌沙班在过滤的媒介物样品中的浓度达到平衡浓度且不随时间显示出进一步的变化。上述平衡浓度表示本申请提及的阿哌沙班在媒介物中的溶解度。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,媒介物中的水含量为媒介物的约20%w/w至约30%w/w,更具体地为约23%w/w至约27%w/w,甚至更具体地为约23.5%w/w至约26%w/w;媒介物中的非离子型表面活性剂含量为媒介物的约11%w/w至约14%w/w,更具体地为11.5%w/w至约13.5%w/w,甚至更具体地为约12%w/w至约13%w/w;媒介物中的离子型表面活性剂含量为媒介物的0%w/w至约1%w/w,更具体地为约0.2%w/w至约0.8%w/w,甚至更具体地为约0.4%w/w至约0.6%w/w;媒介物中的亲水性聚合物含量为媒介物的约1%w/w至约6%w/w,更具体地为约2%w/w至约5%w/w,甚至更具体地为约2.2%w/w至约4.2%w/w;媒介物中的多元醇含量为媒介物的约31%w/w至约37%w/w,更具体地为约32%w/w至约36%w/w,甚至更具体地为约33%w/w至约35%w/w;媒介物中的聚乙二醇含量为媒介物的约4%w/w至约6%w/w,更具体地为约4.5%w/w至约5.5%w/w,甚至更具体地为约4.8%w/w至约5.2%w/w;且媒介物中的碳水化合物含量为媒介物的约18%w/w至约22%w/w,更具体地为约19%w/w至约21%w/w,甚至更具体地为约19.8%w/w至约20.2%w/w。

[0029] 媒介物优选地含有两种或多种选自以下的增溶剂:非离子型表面活性剂、离子型表面活性剂、亲水性聚合物、乙醇、多元醇、聚乙二醇和碳水化合物。

[0030] 本申请中提及的非离子型表面活性剂为不可离子化的表面活性剂,其降低液体的表面张力并由此使固体起泡沫或润湿。可用于阿哌沙班液体制剂的非离子型表面活性剂的非限制性实例为聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(聚山梨醇酯)、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧甘油酯(polyoxyglycerides)、维生素E聚乙二醇琥珀酸酯和聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(macrogol 15hydroxystearate)。聚山梨醇酯的非限制性实例为聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80。泊洛沙姆的非限制性实例为泊洛沙姆

124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338和泊洛沙姆407。聚氧乙烯蓖麻油衍生物的非限制性实例为聚氧乙烯醚35蓖麻油和聚氧乙烯醚40氢化蓖麻油。聚氧甘油酯的非限制性实例为聚乙二醇-8辛酸/癸酸甘油酯。

[0031] 本申请提及的离子型表面活性剂为具有可离子化基团(一个或多个)的表面活性剂,其降低液体的表面张力并由此使固体起泡沫或润湿。可用于阿哌沙班液体制剂的离子型表面活性剂的非限制性实例为月桂基硫酸钠和多库酯钠(docusate sodium)。

[0032] 本申请提及的亲水性聚合物为通过加入多种较小单元得到的高分子量化合物,其对水具有强亲和力。可用于阿哌沙班液体制剂的亲水性聚合物的非限制性实例为聚维酮(povidone)(例如,聚维酮K25或29/32)、交聚维酮(copovidone)、羟基丙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素。

[0033] 本申请提及的多元醇为具有多于一个羟基的化合物。可用于阿哌沙班液体制剂的多元醇的非限制性实例为甘油、聚乙二醇、山梨醇和甘露醇。

[0034] 本申请提及的聚乙二醇为通过环氧乙烷与水反应形成的聚乙二醇的聚合物。可用于阿哌沙班液体制剂的聚乙二醇的非限制性实例为聚乙二醇200、聚乙二醇300和聚乙二醇400。

[0035] 本申请提及的碳水化合物为一类为多羟基醛或多羟基酮的有机化合物。可用于阿哌沙班液体制剂的碳水化合物的非限制性实例为果糖、蔗糖和乳糖。

[0036] 在本发明的另一个实施方案中,液体制剂的媒介物包含:甘油,其占媒介物的0%w/w至约30%w/w,更具体地为约15%w/w至约25%w/w;丙二醇,其占媒介物的0%w/w至约20%w/w,更具体地为约7%w/w至约20%w/w;聚乙二醇,其占媒介物的0%w/w至约20%w/w,更具体地为约2%w/w至约7%w/w;聚山梨醇酯,其占媒介物的0%w/w至约20%w/w,更具体地为约5%w/w至约18%w/w;聚维酮,其占媒介物的0%w/w至约7%w/w,更具体地为约2%w/w至约5%w/w;山梨醇,其占媒介物的0%w/w至约30%w/w,更具体地为约15%w/w至约25%w/w;月桂基硫酸钠,其占媒介物的0%至约2%,更具体地为约0.25%w/w至约1%w/w;交聚维酮,其占媒介物的0%w/w至约7%w/w,更具体地为约2%w/w至约5%w/w;泊洛沙姆,其占媒介物的0%w/w至约7%w/w,更具体地为约2%w/w至约7%w/w;果糖,其占媒介物的0%w/w至约30%w/w,更具体地为约15%w/w至约25%w/w,以及蔗糖,其占媒介物的0%w/w至约30%w/w,更具体地为约15%w/w至约25%w/w。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,液体制剂的媒介物包含:甘油,其占媒介物的约20%;丙二醇,其占媒介物的约14%;聚乙二醇400,其占媒介物的约5%w/w;以及聚山梨醇酯80,其占媒介物的约12.5%w/w。

[0038] 优选的增溶剂及其优选的浓度范围示于表1中。

[0039] 表1:优选的增溶剂和媒介物中的浓度范围(媒介物的w/w)

[0040]

| 增溶剂              | %w/w |
|------------------|------|
| 甘油               | 0-30 |
| 丙二醇              | 0-20 |
| 聚乙二醇300或400      | 0-20 |
| 聚山梨醇酯20、40、60或80 | 0-20 |
| 聚维酮K25或29/32     | 0-7  |



|        |      |
|--------|------|
| 山梨醇    | 0-30 |
| 月桂基硫酸钠 | 0-2  |
| 交聚维酮   | 0-7  |
| 泊洛沙姆   | 0-7  |
| 果糖     | 0-30 |
| 蔗糖     | 0-30 |

[0041] 对于这些增溶剂更优选的浓度范围示于表2中。

[0042] 表2:媒介物中的更优选的浓度范围(媒介物的w/w)

|                  |        |
|------------------|--------|
| 增溶剂              | %w/w   |
| 甘油               | 15-25  |
| 丙二醇              | 7-20   |
| 聚乙二醇300或400      | 2-7    |
| 聚山梨醇酯20、40、60或80 | 5-18   |
| 聚维酮K25或29/32     | 2-5    |
| 山梨醇              | 15-25  |
| 月桂基硫酸钠           | 0.25-1 |
| 交聚维酮             | 2-5    |
| 泊洛沙姆             | 2-7    |
| 果糖               | 15-25  |
| 蔗糖               | 15-25  |

[0044] 在本发明的一个实施方案中,液体制剂包含:阿哌沙班,其占液体制剂的0.034% w/w;甘油,其占液体制剂的20%w/w;丙二醇,其占液体制剂的14%w/w;聚乙二醇400,其占液体制剂的5%w/w;聚山梨醇酯80,其占液体制剂的12.5%w/w;聚维酮K25,其占液体制剂的4%w/w;月桂基硫酸钠,其占液体制剂的0.5w/w;以及果糖,其占液体制剂的20%w/w。

[0045] 本发明的液体制剂还可包含矫味剂、增甜剂、防腐剂、缓冲液或其任意组合。矫味剂的非限制性实例为橙(作为Ungerer#FN924市售)、樱桃、草莓、泡泡糖、葡萄和混合果汁(fruit punch)矫味剂。增甜剂的非限制性实例为三氯蔗糖、阿斯巴甜(aspartame)、乙酰氨基磺酸钾、糖精钠、蔗糖、果糖和高果糖玉米糖浆。防腐剂的非限制性实例为尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、苯甲酸和山梨酸。缓冲液的非限制性实例为柠檬酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液和磷酸盐缓冲液。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,液体制剂适于口服给药。可替换地,或者除此之外,液体制剂适于使用给药注射器经鼻胃管(NGT)和/或经胃管(G-管)给药。在临床情况(clinical situation)下,在不具有液体限制(fluid restriction)的婴幼儿中可使用5%葡萄糖(D5W)冲洗NGT,而在具有液体限制的婴幼儿中可使用婴幼儿配方奶粉。对于不能吞咽固体剂型的成人,可给予肠内营养餐(enteral meal)。

[0047] 优选地,阿哌沙班液体制剂提供与Eliquis®(阿哌沙班)片剂类似的生物利用度和药物动力学性质。例如,阿哌沙班液体制剂的 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 和/或 $AUC_{(0-T)}$ 分别为阿哌沙班口服片剂的 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 和/或 $AUC_{(0-T)}$ 的80%至125%,所述阿哌沙班口服片剂包含如激光散射(laser light scattering)所测量的具有等于或小于约89 $\mu$ m的 $D_{90}$ (体积的90%)的结晶性

阿哌沙班颗粒,以及如美国专利申请公开2013/0045245所述的药学上可接受的稀释剂或载体,通过引用的方式将其整体并入本申请。上述稀释剂或载体可包括无水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、月桂基硫酸钠、欧巴代(opadry)分散体或其任意组合。

[0048] 在本发明的一个实施方案中,液体阿哌沙班制剂包含阿哌沙班和口服药学上接受的液体媒介物,其中所述制剂基本上不含阿哌沙班晶体。本申请中关于液体阿哌沙班制剂所用的“基本上不含阿哌沙班晶体”意指小于约10重量%,包括小于10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%,并且还包括0重量%的存在于制剂中的阿哌沙班呈结晶形式。

[0049] 本申请的再一个实施方案为治疗血栓栓塞性病症的方法,其包括对有此需要的患者给药治疗有效量的包含阿哌沙班和上述媒介物的液体制剂。

[0050] 本申请的再一个实施方案为药物组合物的给药方法,其中所述方法包括给药一定剂量的在口服可接受的液体制剂中包含阿哌沙班的药物组合物,其中所述剂量小于30mL且至少每日给药一次。例如,该剂量可每日给药两次。

[0051] 所述剂量可小于或等于约25mL,小于或等于约20mL,小于或等于约15mL,小于或等于约10mL,小于或等于约7.5mL,小于或等于约5mL,小于或等于约3mL,小于或等于约2.5mL,小于或等于约2mL,小于或等于约1mL,或者小于或等于约0.5mL。

[0052] 给药的组合物可包含约0.50mg至约5.0mg阿哌沙班。该组合物可包含例如约0.5mg阿哌沙班,约0.75mg阿哌沙班,约1.00mg阿哌沙班,约1.25mg阿哌沙班,约1.50mg阿哌沙班,约1.75mg阿哌沙班,约2.00mg阿哌沙班,约2.25mg阿哌沙班,约2.50mg阿哌沙班,约2.75mg阿哌沙班,约3.00mg阿哌沙班,约3.25mg阿哌沙班,约3.50mg阿哌沙班,约3.75mg阿哌沙班,约4.00mg阿哌沙班,约4.25mg阿哌沙班,约4.50mg阿哌沙班,约4.75mg阿哌沙班,以及约5.00mg阿哌沙班,或者这些值之间任意量的阿哌沙班。

[0053] 本申请的再一个实施方案为包含阿哌沙班和上述媒介物的液体制剂,其用于治疗血栓栓塞性病症。

[0054] 本申请的再一个实施方案为包含阿哌沙班和上述媒介物的液体制剂在治疗血栓栓塞性病症中的用途。

[0055] 本申请的再一个实施方案包含阿哌沙班和上述媒介物的液体制剂在制备用于治疗血栓栓塞性病症的药物中的用途。

[0056] 上文提到的血栓栓塞性病症包括美国专利6,967,208中披露的那些。血栓栓塞性病症的非限制性实例为动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症和心室中的血栓栓塞性病症。血栓栓塞性病症还可包括不稳定性心绞痛(unstable angina)、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome)、首次心肌梗塞(first myocardial infarction)、复发性心肌梗塞(recurrent myocardial infarction)、缺血性猝死(ischemic sudden death)、短暂性缺血发作(transient ischemic attack)、卒中(stroke)、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、周围动脉闭塞性疾病(peripheral occlusive arterial disease)、静脉血栓形成(venous thrombosis)、深部静脉血栓形成(deep vein thrombosis)、血栓性静脉炎(thrombophlebitis)、动脉栓塞(arterial embolism)、冠状动脉血栓形成(coronary arterial thrombosis)、脑动脉血栓形成(cerebral arterial thrombosis)、脑栓塞(cerebral embolism)、肾栓塞(kidney embolism)、肺栓塞(pulmonary embolism)

以及由以下引起的血栓形成：(a) 人工瓣膜 (prosthetic valve) 或其它移植物、(b) 留置导管 (indwelling catheter)、(c) 支架、(d) 心肺转流术 (cardiopulmonary bypass)、(e) 血液透析 (hemodialysis) 或 (f) 其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的其它过程。

[0057] 现将通过引用下列实施例的方式来说明本发明的具体实施方案。应当理解的是，通过具体说明本发明的方式披露了这些实施例，而不应通过任何方式以其限制本发明的范围。

[0058] 实施例

[0059] 表3：实施例1-3和对比实施例1-4。

[0060]

| 组分                  | 对比<br>实施例 1<br>(% w/w) | 对比<br>实施例 2<br>(% w/w) | 对比<br>实施例 3<br>(% w/w) | 对比<br>实施例 4<br>(% w/w) | 实施例 1<br>(% w/w) | 实施例 2<br>(% w/w) | 实施例 3<br>(% w/w) |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 甘油                  | 20.00                  | 20.00                  | 25.50                  |                        | 20.00            | 20.00            | 19.953           |
| 丙二醇                 | 14.00                  | 7.00                   | 14.00                  | 10.00                  | 14.00            | 14.00            | 13.967           |
| PEG 400             | 5.00                   | 5.00                   | 5.00                   | 15.00                  | 5.00             | 5.00             | 4.988            |
| 聚山梨醇酯 80            | 7.00                   | 12.50                  | 7.00                   | 12.50                  | 12.50            | 12.50            | 12.471           |
| 聚维酮 K29/32          | 2.50                   | 2.50                   | 2.50                   |                        | 2.50             |                  |                  |
| 聚维酮 K25             |                        |                        |                        |                        |                  | 4.00             | 3.991            |
| 山梨醇(70%)            | 20.00                  | 20.00                  | 20.00                  | 20.00                  | 20.00            | 20.00            |                  |
| 果糖                  |                        |                        |                        |                        |                  |                  | 19.953           |
| 月桂基硫酸钠              | 0.50                   | 0.50                   | 0.50                   | 0.25                   | 0.50             | 0.50             |                  |
| 纯净水, USP            | 31.00                  | 32.5                   | 25.50                  | 42.25                  | 25.50            | 24.00            | 23.944           |
| 苯甲酸                 |                        |                        |                        |                        |                  |                  | 0.213            |
| 无水柠檬酸               |                        |                        |                        |                        |                  |                  | 0.008            |
| 二水合柠檬酸钠             |                        |                        |                        |                        |                  |                  | 0.013            |
| 合计                  | 100.00                 | 100.00                 | 100.00                 | 100                    | 100.00           | 100.00           | 100.000          |
| 阿哌沙班的溶解度<br>(mg/mL) | < 0.5                  | < 0.5                  | < 0.5                  | < 0.5                  | 0.634            | 0.707            | 0.741            |

[0061] 实施例1和2展示了含有甘油、丙二醇、聚乙二醇400、聚山梨醇酯80、聚维酮、月桂基硫酸钠、水和山梨醇的媒介物。

[0062] 实施例3展示了这样的组合物：其与实施例1和2类似，但用果糖替代了山梨醇。实施例3提供了溶解度的进一步增强。

[0063] 实施例4展示了基于实施例3的制剂且还含有矫味剂、增甜剂和防腐剂，添加它们以提供制剂的可接受的口感和改善的抗微生物特征。在该制剂中，阿哌沙班是溶解的。

[0064] 实施例4

|        |    |       |           |
|--------|----|-------|-----------|
| [0065] | 组分 | % w/w | 量 (mg/mL) |
|--------|----|-------|-----------|

|                    |        |        |
|--------------------|--------|--------|
| 阿哌沙班               | 0.034  | 0.40   |
| 甘油                 | 19.953 | 235.45 |
| 丙二醇                | 13.967 | 164.81 |
| PEG 400            | 4.988  | 58.86  |
| 聚山梨醇酯80            | 12.471 | 147.16 |
| 聚维酮K25             | 3.991  | 47.09  |
| 月桂基硫酸钠             | 0.499  | 5.89   |
| 果糖                 | 19.953 | 264.20 |
| 无水柠檬酸              | 0.0127 | 235.45 |
| 二水合柠檬酸钠            | 0.0057 | 0.150  |
| 三氯蔗糖               | 0.400  | 0.067  |
| 橙矫味剂,Ungerer#FN924 | 1.250  | 4.72   |
| 尼泊金甲酯              | 0.0770 | 14.75  |
| 尼泊金丙酯              | 0.0085 | 0.909  |
| 纯净水                | 22.390 | 0.100  |

[0066] 实施例5:适口性 (Palatability)

[0067] 适口性是儿童药物的重要方面,因为其直接影响患者对治疗的接受和坚持 (adherence)。进行了一系列研究来评价阿哌沙班液体制剂的口感特征并指导制剂开发。

[0068] 在开发适口的阿哌沙班液体制剂的过程中进行了三项口感评估研究,并在生产后的1年和2年时确保储存后的适口性。在每项研究中,如下评价制剂:由四至五位专业感觉专家组 (professional sensory panelist) 使用描述性感觉分析的味道剖析法 (Flavor Profile method) 鉴定并量化口感特征 (例如甜味、芳香味和酸味)。味道领导标准 (Flavor Leadership Criteria) 用于解释口味剖析并指导口感优化。为最终的制剂评价并调整可替换的防腐剂、增甜剂和味道系统。口感评估方法详述于图1A和1B中。研究期间进行了安全性评估。

[0069] 口感评估研究的结果示于图2A和2B中。幅度 (Amplitude) 是总体适口性的体现 (measure), 并且基于药品和消费品的历史数据,药品的目标是11/2 (在0-3的等级内,通常为1-2)。实施例4的阿哌沙班橙矫味液体制剂的临床试验批次 (clinical trial batch) 的生产时幅度分数为1-11/2。生产后1年和2年时分数为1,这是可以接受的。

[0070] 实施例6

[0071] 通过一系列研究评价实施例4的0.4mg/mL阿哌沙班液体制剂的相对生物利用度 (Frel)。经由鼻胃管 (NGT) 与不同的冲洗介质或肠内营养餐 (B00ST **Plus**®) 口服给药 (PO) 阿哌沙班液体制剂。还评价了经由NGT给药的压碎的片剂与口服液体制剂的Frel。所述片剂包含D<sub>90</sub>小于89μm的结晶性阿哌沙班颗粒,以及无水乳酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和欧巴代分散体。评估了不同冲洗介质 [D5W和婴幼儿配方奶粉 (**Similac**®)] 和共同给予的营养补剂 (Boost **Plus**®) 对液体制剂生物利用度的影响。

[0072] 进行了三项开放式、随机的、交叉研究。在第一项研究 (其为开放式、随机的、双向交叉研究) 中,14位健康受试者接受阿哌沙班10mg,其为片剂 (2x 5mg) 和口服液体制剂 (25mL x 0.4mg/mL)。在第二项研究 (其为开放式、随机的、三向交叉研究) 中,21位健康受试

者接受阿哌沙班5mg,其为经过由60mL D5W冲洗的NGT和经过由60mL婴幼儿配方奶粉冲洗的NGT口服液体制剂(12.5mL x 0.4mg/mL)。在第三项研究(其为开放式、随机的、三向交叉研究)中,21位健康受试者接受阿哌沙班5mg,其为液体制剂(12.5mL x 0.4mg/mL)、经由NGT的液体制剂(12.5mL x 0.4mg/mL)与240mL BOOST Plus®,以及经由NGT的混悬在60mL D5W中压碎的片剂(5mg)。收集连续的药物动力学样品。为 $C_{max}$ 、 $AUC_{(0-T)}$ 和 $AUC_{inf}$ 生成几何平均数比率(GMRs)的点估计(Point estimate)和90%置信区间(CIs)。Frel被定义为 $AUC_{inf}$ 的比率。

[0073] 在这些研究中,主要的入选标准(key inclusion criteria)包括:(i)健康受试者,年龄18-45岁,体重指数18-30kg/m<sup>2</sup>,入选;在病史、体检心电图(ECGs)和临床实验室测定中与正常值无临床显著差异;以及(ii)有生育潜力的妇女在研究产品开始之前24h内具有血清妊娠检测呈阴性。主要的排除标准(exclusion criteria)包括:(i)任何异常出血或凝血障碍史或迹象(evidence)、颅内出血(intracranial hemorrhage)或异常出血;(ii)任何能影响研究药物吸收的胃肠道外科手术;以及(iii)当前或最近(3个月之内)的胃肠道疾病,其包括但不限于消化不良(dyspepsia)、胃十二指肠溃疡(gastrointestinal ulcer)、食道或胃静脉曲张(esophageal or gastric varices)或痔疮(hemorrhoid)。

[0074] 对于药物动力学评估,为了测定阿哌沙班浓度,收集血液样品直至给药后72小时。PK参数( $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{(0-T)}$ 、 $T_{max}$ 和 $T_{1/2}$ )源自阿哌沙班的血浆浓度-时间分布图。

[0075] 所研究的液体制剂的营养含量示于下表4中。

[0076] 表4:所研究液体制剂的营养含量

|            | 营养含量      |               |                   |
|------------|-----------|---------------|-------------------|
|            | 研究 2      |               | 研究 3              |
|            | D5W 60 mL | Similac 60 mL | Boost Plus 240 mL |
| 卡路里        | 12        | 49            | 365               |
| 脂肪总量(g)    |           | 2             | 14                |
| 饱和脂肪(g)    |           | 2             | 2                 |
| 反式脂肪(g)    |           | 0             | 0                 |
| 碳水化合物总量(g) |           | 6             | 46                |
| 膳食纤维(g)    |           | 0             | 3                 |
| 糖(g)       | 3         | 6             | 24                |
| 蛋白质(g)     |           | 2             | 14                |
| 胆固醇(mg)    |           | 2             | 10                |
| 钠(mg)      |           | 20            | 203               |

[0078] 在第一项研究(研究1)中,如下表所述,两种疗法(即口服液体制剂和片剂)的阿哌沙班平均 $C_{max}$ 和AUC是类似的。对于两种疗法,中位 $T_{max}$ 为2h。如图3所示,2种处理物的阿哌沙

班平均 $T_{1/2}$  (12.3和13.8h) 是类似的。阿哌沙班液体制剂与片剂的相对生物利用度为105%。

[0079] 表5:阿哌沙班血浆药物动力学参数

| 疗法             | $C_{max}$ (ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $T_{max}$ (h)<br>中位值<br>(Min-Max) | $AUC_{(0-T)}$ (ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $T_{1/2}$ (h)<br>平均值<br>(SD) | Frel<br>(%)       |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---|---|------------------------------|-------------------|
| A<br>(N = 13)* | 294<br>(37)                           | 2.00<br>(0.50-4.05)               | 2663<br>(22)                              | 2707<br>(21)                            | 12.3<br>(4.53)               | B vs.<br>A<br>105 |
| B<br>(N = 13)* | 287<br>(30)                           | 2.00<br>(1.00-4.00)               | 2790<br>(21)                              | 2855<br>(21)                            | 13.8<br>(6.09)               |                   |

[0081] N=14 (对于疗法A: $C_{max}$ 和 $T_{max}$ )

[0082] Geo. = 几何的

[0083] A=阿哌沙班2x 5mg 3期片剂

[0084] B=阿哌沙班25mL x 0.4mg/mL液体制剂

[0085] 表6:阿哌沙班血浆药物动力学参数的统计学分析

| 疗法和对比   | $C_{max}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值  | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值 (CV) | $AUC_{(0-T)}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值(CV) |
|---------|-----------------------------------|---|--|
| A       | 293.99                            | 2712.48                                 | 2668.31                                  |
| B       | 287.43                            | 2848.97                                 | 2784.37                                  |
| B vs. A | AGM(90% CI)<br>0.977(0.756,1.261) | AGM(90% CI)<br>1.050(0.938,1.176)       | AGM(90% CI)<br>1.043(0.933,1.167)        |

[0087] 在第二项研究(研究2)中,如下表所示,3种疗法(即口服液体制剂、经由60mL D5W冲洗的NGT和经由60mL婴幼儿配方奶粉冲洗的NGT)中的阿哌沙班中位 $T_{max}$ 为0.5-1h。如图4中所示,3种疗法中的阿哌沙班平均 $T_{1/2}$ 是类似的( $\sim 10.5$ h)。如下表所示,经由NGT给药阿哌沙班液体制剂并用60mL D5W冲洗得到与口服给药液体制剂具有可比性的生物利用度(Frel为96.7%)。如下表所示,当通过NGT给药阿哌沙班5mg液体制剂并用60mL婴幼儿配方奶粉冲洗时,阿哌沙班 $C_{max}$ 、 $AUC_{inf}$ 和 $AUC_{(0-T)}$ 的几何平均值相对于下列口服给药阿哌沙班5mg液体制剂(Frel为92.2%)所测得的值分别低19%、8%和8%。

[0088] 表7:阿哌沙班血浆药物动力学参数

[0089]

| 疗法            | $C_{\max}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(CV) | $AUC_{(0-T)}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(CV) | $AUC_{\text{inf}}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(CV) | $T_{\max}$ (h)<br>中位值<br>(Min-Max) | $T_{1/2}$ (h)<br>平均值<br>(SD) | Frel<br>几何平均值<br>(%CV) |
|---------------|--|---|--|------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| A<br>(N = 21) | 189<br>(23)                              | 1257<br>(21)                                | 1280<br>(21)                                     | 0.517<br>(0.48-2.00)               | 10.5<br>(4.2)                | N/A                    |
| B<br>(N = 21) | 180<br>(22)                              | 1214<br>(26)                                | 1239<br>(25)                                     | 1.000<br>(0.30-2.00)               | 10.4<br>(4.5)                | 0.967<br>(11)          |
| C<br>(N = 21) | 153<br>(20)                              | 1154<br>(26)                                | 1181<br>(26)                                     | 1.00<br>(0.48-2.00)                | 10.6<br>(3.8)                | 0.922<br>(7)           |

[0090] A=通过口服注射器经口给药的单剂量阿哌沙班5mg (12.5mL)

[0091] B=经由NGT给药单剂量阿哌沙班5mg (12.5mL),紧接着经由NGT给予60mL D5W

[0092] C=经由NGT给药单剂量阿哌沙班5mg (12.5mL),紧接着经由NGT给予60mL婴幼儿配方奶粉

[0093] 表8:阿哌沙班血浆药物动力学参数的统计学分析

[0094]

| 疗法和对比   | $C_{\max}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值 | $AUC_{\text{inf}}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值(CV) | $AUC_{(0-T)}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值(CV) |
|---------|-----------------------------------|---|--|
| A       | 191                               | 1293  | 1270                                     |
| B       | 182                               | 1251  | 1226                                     |
| C       | 154                               | 1192  | 1167                                     |
|         | 经调整的几何平均值的比率(90% CI)              |   |  |
| B vs. A | 0.953 (0.873,1.040)               | AGM (90% CI)                                  | AGM (90% CI)                             |
| C vs. A | 0.805 (0.749,0.865)               | 0.922 (0.899,0.947)                           | 0.919 (0.896,0.942)                      |

[0095] 在第三项研究(研究3)中,如下表所示,口服给药液体制剂和压碎的片剂中的阿哌沙班平均 $C_{\max}$ 和AUC是类似的,而经NGT的Boost Plus则具有低32%和19%的 $C_{\max}$ 和AUC。对于经NGT口服给药液体制剂和压碎的片剂,中位 $T_{\max}$ 为1h,而在不存在的情况下,经NGT的液体制剂的 $T_{\max}$ 为3h。如图5所示,3种疗法的阿哌沙班平均 $T_{1/2}$ (9.6-11.2h)是类似的。在不存在液体餐挑战(liquid meal challenge)、Boost Plus®的情况下,当经NGT给药5mg (12.5mL)阿哌沙班口服液体制剂时,阿哌沙班 $C_{\max}$ 、 $AUC_{\text{inf}}$ 和 $AUC_{(0-T)}$ 相对于下列经由口服注射器给药的阿哌沙班口服液体制剂所测得的值分别低32%、19%和19%。当经NGT给药混悬在60mL D5W中的5mg阿哌沙班压碎的片剂时, $C_{\max}$ 、 $AUC_{\text{inf}}$ 和 $AUC_{(0-T)}$ 的估计的几何平均值比率的90% CI整体落入预定义的生物等效性区间(bioequivalence interval) (0.80-1.25)中。

[0096] 表9:阿哌沙班药物动力学参数的概括统计

[0097]

| 疗法               | $C_{max}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $AUC_{inf}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $AUC_{(0-T)}$<br>(ng·h/mL)<br>几何平均值<br>(%CV) | $T_{max}$ (h)<br>中位值<br>(Min-Max) | $T_{1/2}$ (h)<br>平均值<br>(SD) | $F_{rel}$<br>几何平均值<br>(%CV) |
|------------------|--|--|--|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 疗法 A<br>(n = 20) | 177(19)                                  | 1380 (15)                                  | 1354(15)                                     | 1.00 (0.5-2.0)                    | 11.21 (6.903)                |                             |
| 疗法 B<br>(n = 20) | 121 (21)                                 | 1122 (18)                                  | 1098 (18)                                    | 3.00 (1.0-4.2)                    | 9.56 (2.424)                 | 0.813 (16)                  |
| 疗法 C<br>(n = 21) | 158 (22)                                 | 1321 (18)                                  | 1295 (18)                                    | 1.00 (0.5-3.0)                    | 10.40 (7.835)                | 0.951 (13) <sup>a</sup>     |

[0098] 疗法A=口服给药的阿哌沙班5mg口服液体制剂(0.4mg/mL×12.5mL)

[0099] 疗法B=经由NGT在Boost Plus®之后给药阿哌沙班5mg口服液体制剂(0.4mg/mL×12.5mL)

[0100] 疗法C=经由NGT给药阿哌沙班5mg压碎的片剂

[0101] 注释:在疗法C的阶段1中,一位受试者中断。

[0102] a n=20

[0103] 表10:阿哌沙班 $C_{max}$ 、 $AUC_{(INF)}$ 和 $AUC_{(0-T)}$ 的统计学分析

[0104]

| 疗法和对比         | $C_{max}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值 | $AUC_{inf}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值(CV) | $AUC_{(0-T)}$ (ng·h/mL)<br>经调整的几何平均值(CV) |
|---------------|----------------------------------|--|--|
| 疗法 A          | 179                              | 1398                                   | 1373                                     |
| 疗法 B          | 122                              | 1136                                   | 1112                                     |
| 疗法 C          | 158                              | 1327                                   | 1301 <sup>a</sup>                        |
|               | 经调整的几何平均值的比率(90% CI)             |  |  |
| 疗法 B vs. 疗法 A | 0.682 (0.621, 0.748)             | 0.813 (0.766, 0.863)                   | 0.810 (0.764, 0.860)                     |
| 疗法 C vs. 疗法 A | 0.884 (0.830, 0.942)             | 0.950 (0.905, 0.997)                   | 0.947 (0.903, 0.994)                     |

[0105] 疗法A=口服给药的阿哌沙班5mg口服液体制剂(0.4mg/mL×12.5mL)

[0106] 疗法B=经由NGT在Boost Plus®之后给药阿哌沙班5mg口服液体制剂(0.4mg/mL×12.5mL)

[0107] 疗法C=经由NGT给药阿哌沙班5mg压碎的片剂

[0108] 注释:在疗法C的阶段1中,一位受试者中断。

[0109] a n=20

[0110] 液体制剂与片剂的 $F_{rel}$ 为105%。用D5W冲洗的液体制剂、用婴幼儿配方奶粉冲洗的液体制剂、具有BOOST Plus®的液体制剂以及压碎的片剂与口服液体制剂的 $F_{rel}$ 分别为97%、92%、81%和95%。除BOOST Plus®之外的所有AUC的GMR和90%CI均满足生物等效性(BE)标准(0.813[0.766,0.863])。除以下情况之外:液体制剂与片剂(0.977[0.756,



1.261]) ;或者与经由NGT婴幼儿配方奶粉冲洗的液体制剂的口服液体制剂(0.805[0.749, 0.865]) ,以及经由NGT与BOOST Plus®给药的液体制剂(0.682[0.621, 0.748]) ,每个C<sub>max</sub>的GMR和90%CI均满足BE标准。除BOOST Plus® (T<sub>max</sub> = 3h) 之外,对于所有疗法而言,每个T<sub>max</sub>都是具有可比性的(中位值0.5-2h)。因此,在口服阿哌沙班液体制剂和片剂之间,以及口服液体制剂和NGT给药的液体制剂(用D5W和婴幼儿配方奶粉冲洗)或压碎的片剂之间,测得具有可比性的Frel。经由NGT与BOOST Plus®给药液体制剂得到比在禁食的口服阿哌沙班液体制剂给药后得到的低19%的暴露。

[0111] 基于不良事件报告、生命体征测量、ECG、身体检查和临床实验室测试进行安全性评估。研究发现阿哌沙班是安全的且被受试者良好耐受的。

[0112] 实施例7

[0113] 在第1天上午,使用给药注射器经口或经鼻胃管(NG)或胃管(G-管)对直至27日龄的新生儿给予剂量为0.21mg/m<sup>2</sup>的阿哌沙班溶液。

[0114] 实施例8

[0115] 在第1天上午,使用给药注射器经口或经鼻胃管(NG)或胃管(G-管)对年龄段为≥28天至<2岁的受试者给予剂量为1.08mg/m<sup>2</sup>的阿哌沙班溶液。

[0116] 实施例9

[0117] 在第1天上午,使用给药注射器经口或经鼻胃管(NG)或胃管(G-管)对年龄段为2岁至<6岁的受试者给予剂量为1.17mg/m<sup>2</sup>的阿哌沙班溶液。

[0118] 实施例10

[0119] 在第1天上午,使用给药注射器经口或经鼻胃管(NG)或胃管(G-管)对年龄段为6岁至<12岁的受试者给予剂量为1.80mg/m<sup>2</sup>的阿哌沙班溶液。

[0120] 实施例11

[0121] 在第1天上午,使用给药注射器经口或经鼻胃管(NG)或胃管(G-管)对年龄段为12岁至<18岁的受试者给予剂量为2.19mg/m<sup>2</sup>的阿哌沙班溶液。

[0122] 虽然上文已经引用其具体实施方案描述了本发明,但显而易见的是,可进行许多改变、修饰和变化,而不偏离本申请所披露的发明构思。因此,本发明意欲包括落入所附权利要求书的精神和概括范围之内所有这类改变、修饰和变化。

### 口感评估方法

- 开放式研究招募4-5位训练过的、专业的成人感觉专家组。专家组提供书面知情同意书，其通常是健康的，且对品尝阿哌沙班无禁忌症。
- 所有受试者同时品尝同一治疗样品。将每种样品放入口中大约10秒，以提供评价的时间，然后将样品吐出(漱口)。
- 记录初始口味和口感特征及余味特征。
- 在两种样品之间，受试者使用水和无盐饼干净化他们的味觉。在两种样品之间提供最少10分钟的清除期。
- 研究方案由合适的独立评审委员会批准。
- 筛选时进行身体评估(病史、身体检查、妇女的妊娠检查)。
- 监测所有受试者的不良事件。
- 在口感评估中评价多种防腐剂、增甜剂和矫味剂。

### 味道剖析法

- 使用描述性感觉分析中的味道剖析法3评价研究样品。味道特性用于鉴定、表征和量化产品的感觉特征，例如基味、香味、质地和口感。
- 化学参考标准用于建立强度等级并使专家组保持标准。

### 味道剖析定义

- 幅度：起始的平衡和充满的总体知觉。在矫味的制剂中测量。
- 幅度等级：
  - 0 = 无
  - 1 = 低
  - 2 = 中等
  - 3 = 高
- 特征注释：香味、基味和情绪因素(按出现的顺序与强度测量一起列出)。
- 强度等级：
  - 0 = 无
  - 1 = 轻微
  - 2 = 适度
  - 3 = 强
- 余味：测量第 1、3、5 和 10 分钟保留的所有感觉。

图1A

### 味道剖析解释

- 味道领导标准用于解释口味剖析结果并指导产品的优化，在感知的味道品质的基础上其可区分的。

### 味道领导标准

- 直接影响鉴定味道，例如，橙、草莓、薄荷
- 快速开发如幅度所测量的平衡的、完整的味道
- 相容的口感因素，例如，最小三叉神经刺激
- 非“无法接受”的味道，例如，苦味、三叉神经刺激、令人厌恶的香味
- 短的(或合适的)余味，例如，遮盖令人厌恶特征的足够持续时间

### 幅度评分

- 在口感评价末期，提供等级为0-3的幅度打分。
- 适口的药品的目标幅度为1 ½ (1-2被认为是可接受的)。
- 目标幅度打分应当足够高，从而使产品为患者所接受，而不能太高以至于产品可能产生过度服用的风险。
- 另外的目标包括减少赋形剂系统的令人厌恶的特性，特别是芳香的异常特征(氧化的油状物、木质的/壬烯醛、苦味和口感)。

图1B

### 口感评估方法的结果

- 基于功能性表现和感觉性表现选择最终的赋形剂。

### 感觉导向的赋形剂选择

| 所评价的赋形剂 |                              | 最终制剂的内容物 |
|---------|------------------------------|----------|
| 防腐剂     | 尼泊金类                         | 尼泊金类     |
| ↓       | 苯甲酸                          |          |
| 增甜剂     | 营养物: 蔗糖、果糖、高果糖玉米糖浆           | 果糖       |
| ↓       | 高强度: 三氯蔗糖、糖精钠、乙酰氨基磺酸钾(Ace-K) | 三氯蔗糖     |
| 矫味剂     | 橙、草莓、葡萄、混合果汁                 | 橙        |

- 原味的和优化的(矫味的)口服液体制剂的味道特性示于下表中。还展示了味道特性的改善。

### 味道特性: 原味的阿哌沙班和橙味的阿哌沙班口服液

|                   | 起始  |           | 1 Min |           | 3 Min |           | 5 Min |           | 10 Min |           |
|-------------------|-----|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|
|                   | 起始基 | 优化的<br>制剂 | 起始基   | 优化的<br>制剂 | 起始基   | 优化的<br>制剂 | 起始基   | 优化的<br>制剂 | 起始基    | 优化的<br>制剂 |
| 幅度                | NA  | 1-1½      | -     | -         | -     | -         | -     | -         | -      | -         |
| 甜味                | 2   | 2½        | 1     | 2         | ½     | 1½        | -     | 1         | -      | ½         |
| 多汁橙香味             | -   | 1½        | -     | 1         | -     | ½         | -     | ½         | -      | -         |
| 氧化油香味             | 2   | -         | 1     | -         | -     | -         | -     | -         | -      | -         |
| 酸味                | -   | 1         | -     | -         | -     | -         | -     | -         | -      | -         |
| 木质的/壬烯醛香味         | 2   | 1         | 2     | ½         | 1½    | ½         | 1     | -         | ½      | -         |
| 油腻的口感             | 2   | 1½        | 1½    | 1         | 1     | -         | ½     | -         | -      | -         |
| 苦味                | 1½  | -         | 1     | -         | 1     | -         | ½     | -         | ½      | -         |
| 香草醛               | -   | ½         | -     | -         | -     | -         | -     | -         | V      | -         |
| 暖(warming)        | 1½  | 1         | 1     | -         | -     | -         | -     | -         | ½      | -         |
| 舌刺痛(tongue sting) | 1   | -         | 1     | ½         | 1     | ½         | ½     | -         | -      | -         |
| 麻木                | -   | ½         | 1     | ½         | 1     | ½         | -     | -         | 1      | -         |
| 干燥                | -   | -         | -     | -         | -     | ½         | 1     | ½         |        | ½         |

缩写: NA, 未得到。

图2A

味道领导解释

| 1.香味特性              | 2.幅度                          | 3.口感                   | 4.异常特征                        | 5.余味                           |
|---------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 多汁橙香味伴随着潜在的香草醛特征早出现 | 优化的制剂具有适于口服药品的低中等水平的平衡和充满(幅度) | 味道系统减少油腻、暖、麻木、舌刺痛和干燥口感 | 味道系统有效地消除苦味和氧化油香味并减少木质的/壬烯醛香味 | 在优化的制剂中，橙香味和甜味继续存留在余味中，掩蔽了异常特征 |

- 如训练过的成年感觉专家组所测量的，阿哌沙班液体制剂的味道品质(令人厌恶的感觉特征的幅度和掩蔽)在1年和2年储存期后总体上没有改变。生产后2年的味道特性示于下表中。

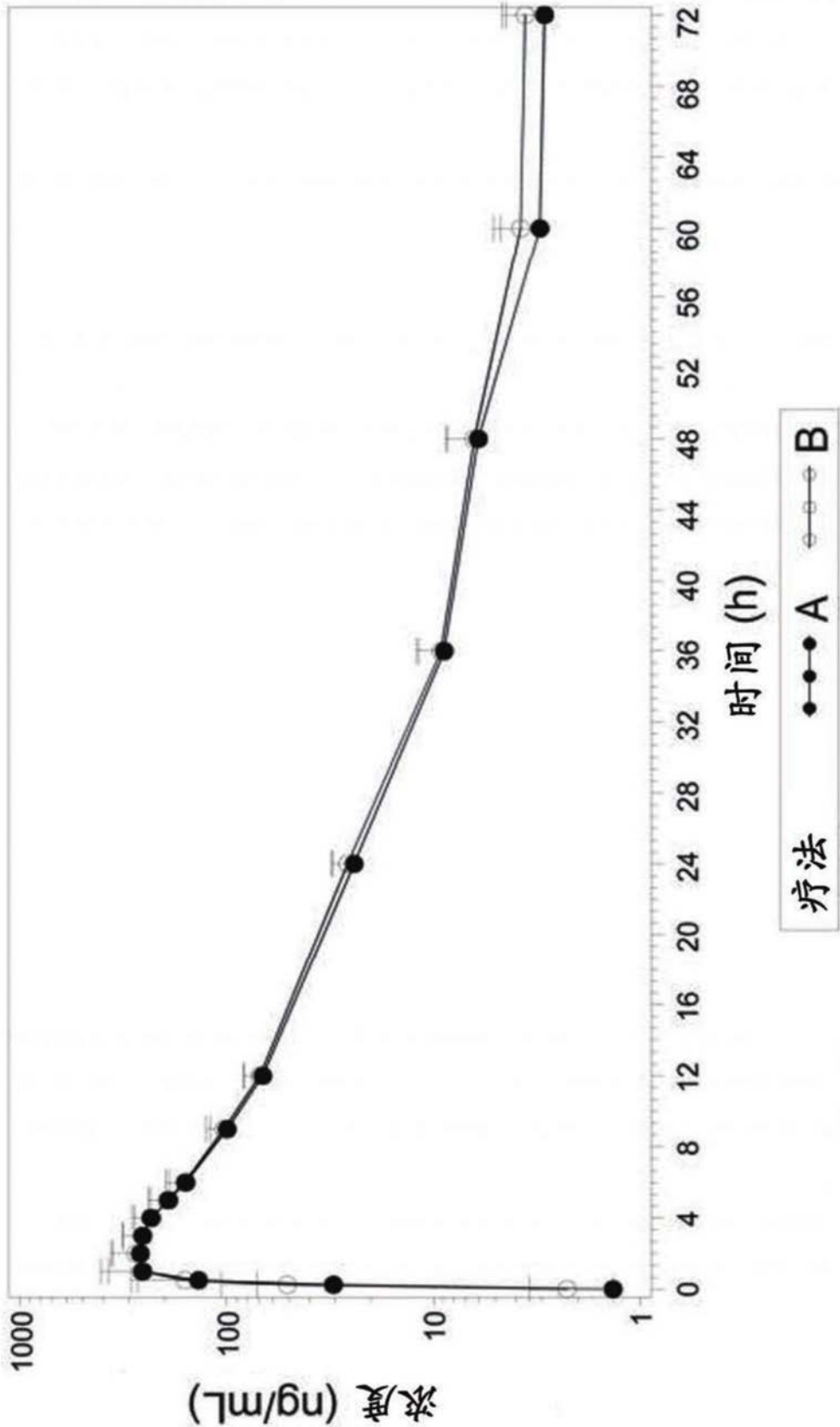
味道特性：橙味阿哌沙班CTM口服液体制剂(生产后两年)

|         | 起始 | 1 Min | 3 Min | 5 Min | 10 Min |
|---------|----|-------|-------|-------|--------|
| 幅度      | 1  | -     | -     | -     | -      |
| 甜味      | 2  | 2½    | 1½    | 1     | ½      |
| 氧化油/壬烯醛 | 1½ | 1½    | 1     | 1     | ½      |
| 蜜饯橙香味   | 1½ | 1     | 1     | ½     | ½      |
| 油腻口感    | 1½ | 1     | ½     | -     | -      |
| 酸味      | 1  | ½     | -     | -     | -      |
| 暖       | 1  | ½     | -     | -     | -      |
| 舌刺痛     | ½  | ½     | ½     | ½     | ½      |
| 麻木      | -  | ½     | ½     | ½     | -      |
| 干燥      | -  | -     | ½     | 1     | ½      |

缩写：CTM，临床试验材料

图2B

研究1: 平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示+1标准差)

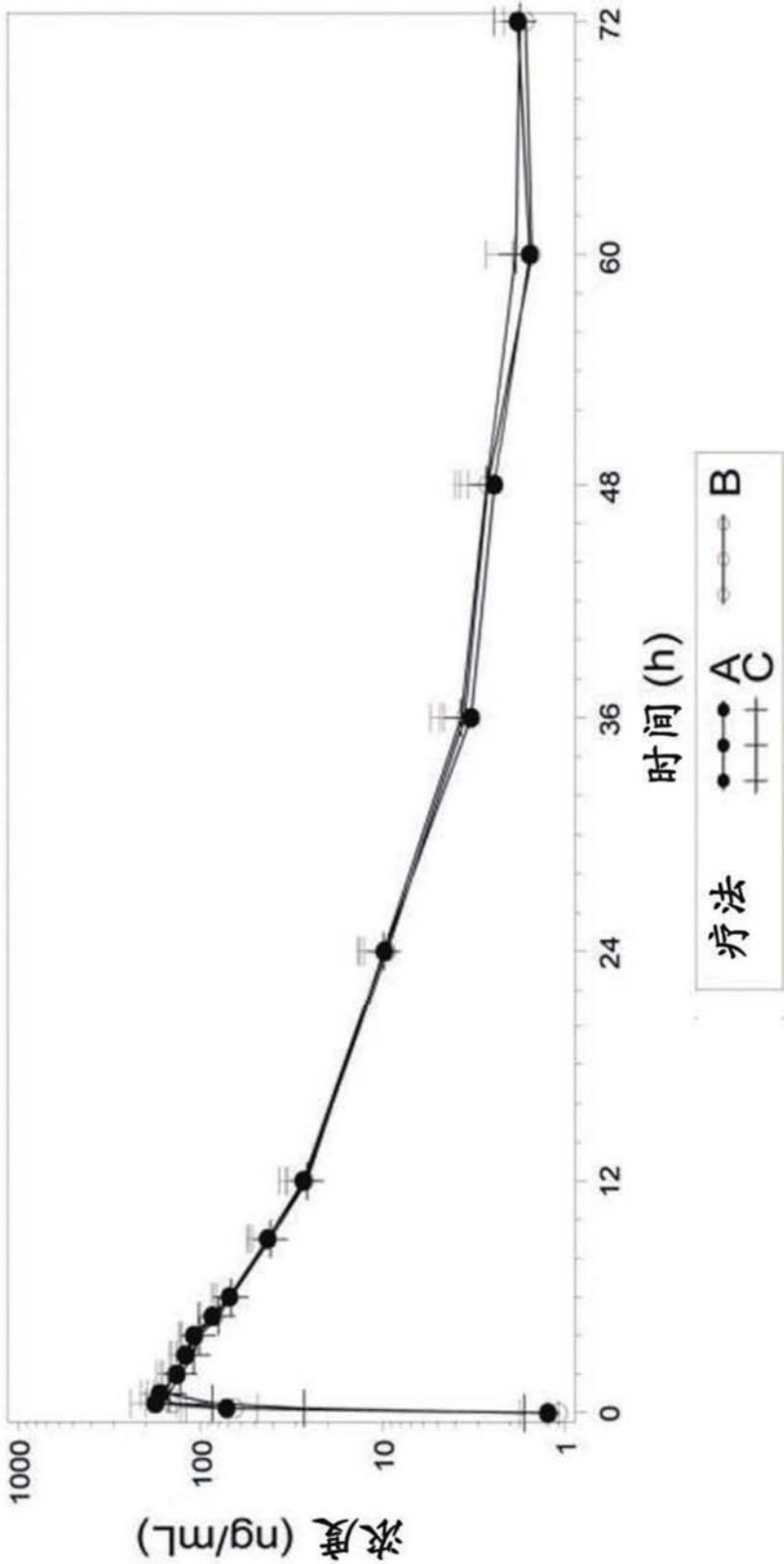


A = 阿哌沙班 2 × 5 mg 3期片剂

B = 阿哌沙班 25 mL × 0.4 mg/mL 液体制剂

图3

研究2: 平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示+1标准差)



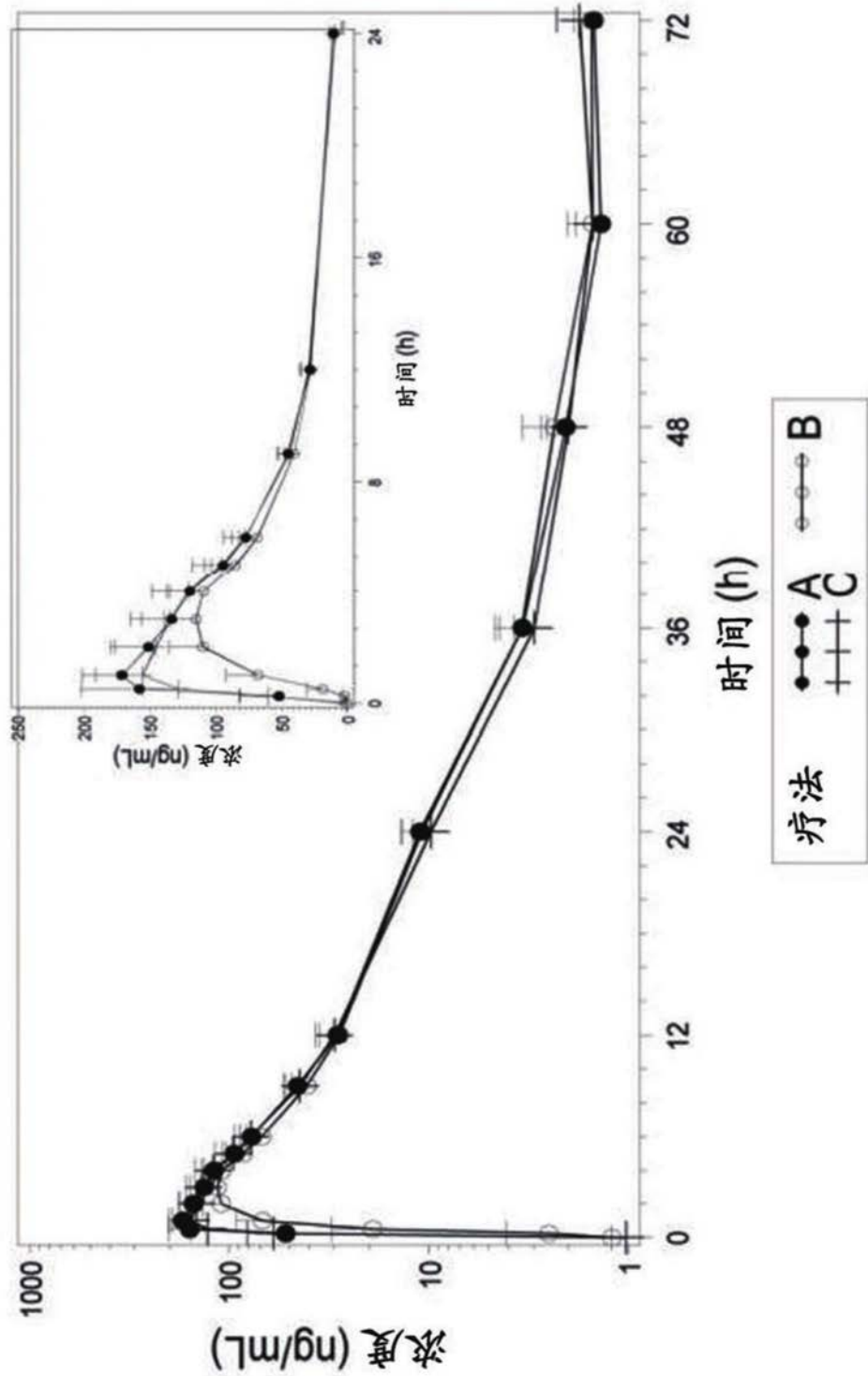
A=通过口服注射器经口给药的单剂量阿哌沙班5 mg (12.5 mL)液体制剂

B=经由NGT给药单剂量阿哌沙班5 mg (12.5 mL)液体制剂, 紧接着经由NGT给药60 mL D5W

C=经由NGT给药单剂量阿哌沙班5 mg (12.5 mL)液体制剂, 紧接着经由NGT给药60 mL婴幼儿配方奶粉

图4

研究3: 平均阿哌沙班血浆浓度-时间分布图(误差棒显示+1标准差)



A = 口服给药阿哌沙班5 mg液体制剂(N = 20)

B = Boost Plus®后经由NGT给药阿哌沙班5 mg液体制剂(N = 20)

C = 经由NGT给药阿哌沙班5 mg压碎的片剂(N = 21)

图5