

(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
2021 年 8 月 19 日 (19.08.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/160144 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/076419

(22) 国际申请日: 2021 年 2 月 10 日 (10.02.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010090076.3 2020 年 2 月 13 日 (13.02.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 刘伊娜 (LIU, Yina); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。董平 (DONG, Ping); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。袁开红 (YUAN, Kaihong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。孙琼 (SUN, Qiong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。刘廷 (LIU, Ting); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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)。

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))。

(54) Title: METHOD FOR PREVENTING OR TREATING THROMBOEMBOLISMS BY MEANS OF APIXABAN INJECTION

(54) 发明名称: 阿哌沙班注射剂用于预防或者治疗血栓栓塞的方法

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preventing or treating thromboembolisms by means of an apixaban injection. Particularly provided is a method for preventing or treating thromboembolisms, especially venous thromboembolisms of patients with nephrotic syndromes, by means of an apixaban nanocrystalline injection.

(57) 摘要: 涉及阿哌沙班注射剂用于预防或者治疗血栓栓塞的方法。尤其是阿哌沙班纳米晶注射剂用于预防或者治疗肾病综合征患者血栓栓塞, 特别是静脉血栓栓塞的方法。

WO 2021/160144 A1

阿哌沙班注射剂用于预防或者治疗血栓栓塞的方法

本申请要求申请日为 2020 年 2 月 13 日的中国专利申请 CN202010090076.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及阿哌沙班注射剂用于预防或者治疗血栓栓塞的方法。

背景技术

血栓栓塞是肾病综合征（NS）最严重的并发症。血栓形成是由于血管内血液凝结导致血栓形成而阻塞血流。血栓形成可能在动脉或静脉中形成。当全部或部分血栓破裂并在循环中向下游流动，从而阻止流向重要器官时，就会发生栓塞。这些现象统称为血栓栓塞症。早在 1840 年，肾静脉血栓形成被认为是与 NS 相关联的第一血栓栓塞。从那时起，人们已经认识到，与 NS 相关的血栓栓塞症基本上可以在任何主要血管中看到。尽管现代抗凝及溶栓疗法可降低血栓相关死亡的风险，血栓栓塞仍然是 NS 的常见并发症。

阿哌沙班(Apixaban, 商品名 Eliquis)是一种选择性活化 Xa 因子抑制剂，百时美施贵宝和辉瑞公司联合研发了片剂，其商品名为 Eliquis，于 2011 年 3 月在欧盟批准上市，2012 年 12 月 FDA 批准了该药在美国上市，随后该药在其它地区和国家相继上市，在中国获批适应症为髋关节或膝关节择期置换术的成年患者预防静脉血栓栓塞事件(VTE)。

本公开提供一种注射用阿哌沙班预防或者治疗肾病综合征患者血栓栓塞的方法，包括注射给予患者有效量的阿哌沙班。

发明内容

本公开提供一种预防或者治疗肾病综合征患者的血栓栓塞的方法，包括给予患者治疗或者预防有效量的阿哌沙班，其中阿哌沙班通过注射剂形式给药。

本公开所述的肾病综合征为原发性或者继发性肾病综合征。

在一些实施方案中，所述的肾病综合征可选自但不限于膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病、微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化、过敏性紫癜肾炎、肾淀粉样变性、狼疮肾炎、糖尿病肾病、骨髓瘤肾病等。

在一些实施方案中，所述的肾病综合征患者的血栓栓塞是静脉血栓栓塞。

在一些实施方案中，所述的肾病综合征患者的血栓栓塞是动脉血栓栓塞。

在一些实施方案中，所述的肾病综合征患者的血栓栓塞可选自但不限于深静脉血栓、肾静脉血栓、肺栓塞等。

在一些实施方案中，所述的血栓栓塞是指肾病综合征患者的静脉血栓栓塞。

在一些实施方案中，所述的肾病综合征患者指的是血浆白蛋白 $<30\text{g/L}$ 或者 $<25\text{g/L}$ 、24 小时尿蛋白定量 $>3.0\text{g}$ 的肾病综合征患者。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂通过皮下注射的方式给予患者。

阿哌沙班注射剂在 WO2020034989A 中得到描述，所述申请的全部内容通过引用并入本文。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒和表面稳定剂。

在一些实施方案中，阿哌沙班纳米颗粒的平均粒径或 D_{50} 可小于 2000 nm，优选小于 1000 nm，更优选小于 500 nm，更优选小于 200 nm，进一步优选小于 170 nm，进一步优选小于 160 nm，最优选小于 150 nm。

包含阿哌沙班纳米颗粒和表面稳定剂的阿哌沙班注射剂还可以包含沉降抑制剂。沉降抑制剂在一定时间内抑制纳米颗粒的沉降或聚集。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂是冻干的药物组合物复溶后形成的。

在一些实施方案中，冻干的药物组合物经液体介质复溶后，可以得到包含液体介质的药物组合物，所述液体介质可选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇中的一种或多种，优选水、盐水溶液和红花籽油中的一种或多种，最优选水。复溶后的药物组合物中，阿哌沙班纳米颗粒的含量可选自 0.1~100 mg/mL，优选 0.5~100 mg/mL，更优选 1~100 mg/mL，最优选 2~10 mg/mL（例如 2.5 mg/mL）。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂是包含液体介质的药物组合物，所述液体介质可选自水、盐水溶液、红花籽油、乙醇、叔丁醇、己烷和乙二醇，优选水、盐水溶液和红花籽油中的一种或多种，最优选水。包含液体介质的药物组合物中，阿哌沙班纳米颗粒的含量可选自 0.1~100 mg/mL，优选 0.5~100 mg/mL，更优选 1~100 mg/mL，最优选 2~10 mg/mL（例如 2.5 mg/mL 或 5 mg/mL）。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒、聚维酮以及脱氧胆酸钠。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒、聚维酮、脱氧胆酸钠以及甘露醇。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒、聚维酮、脱氧胆酸钠以及甘露醇，阿哌沙班纳米颗粒的重量体积比优选为 0.1-1%，进一步优选 0.1-0.5%（例如 0.25% 或 0.5%）；聚维酮的重量体积比优选为 0.1-5%，进一步优选 0.1-1%（例如 0.24%、0.575% 或 0.525%）；脱氧胆酸钠的重量体积比优选为 0.1-3%，进一步优选 0.1-0.5%（例如 0.12%、0.2875% 或 0.25%）；甘露醇的重量体积比优选为 1-10%，进一步优选 2-7%（例如 2.375% 或 5.32%）。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂中阿哌沙班纳米颗粒：聚维酮：脱氧胆酸钠的重量比是 10:2:1，优选包含重量体积比为 10%阿哌沙班纳米颗粒、2%聚维酮、1%脱氧胆酸钠的药物组合物或者包含重量体积比为 5%阿哌沙班

纳米颗粒、1%聚维酮、0.5%脱氧胆酸钠的药物组合物。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含重量体积比为 0.5%阿哌沙班纳米颗粒、0.575%聚维酮、0.2875%脱氧胆酸钠、2.375%甘露醇。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含重量体积比为 0.25%阿哌沙班纳米颗粒、0.525%聚维酮、0.25%脱氧胆酸钠、5.32%甘露醇。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含重量体积比为 0.25%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、5.32%甘露醇。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂包含重量体积比为 0.5%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、2%-7%甘露醇。在某些实施方案中，阿哌沙班注射剂单位剂量中阿哌沙班纳米颗粒的含量可为 2.0 mg-5.0 mg，优选 2.0 mg、2.5 mg、3.0 mg、3.5 mg、4.0 mg、4.5 mg、5.0 mg。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂中，阿哌沙班纳米颗粒的平均粒径可小于 500 nm，优选小于 300 nm，更优选小于 200 nm，更优选小于 170 nm，更优选小于 160 nm，最优选小于 150 nm。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂中，阿哌沙班纳米颗粒的 PDI 可小于 0.5，优选小于 0.3，最优选小于 0.2。

在一些实施方案中，阿哌沙班注射剂中，阿哌沙班纳米颗粒的 D_{50} 可小于 500 nm，优选小于 300 nm，更优选小于 200 nm，最优选小于 170 nm。

本公开的阿哌沙班注射剂，尤其适合皮下注射给药。本公开的阿哌沙班注射剂皮下注射后生物利用度高，药时曲线平稳，具有更好的安全性和有效性。本公开的阿哌沙班注射剂适合每日一次、每日两次或者每两日一次给药。

本公开的阿哌沙班的给药剂量可选自 1-10 mg，优选 2-5 mg，更优选 2 mg、2.25mg、2.5 mg、2.75mg、3 mg、3.25mg、3.5 mg、3.75mg、4.0 mg、4.25mg、4.5 mg、4.75mg 或者 5.0 mg。

在一些实施方案中，本公开的阿哌沙班注射剂的给药周期可选自 2 天、3 天、4 天、5 天、7 天、10 天、12 天、14 天、15 天、21 天、28 天、35 天、

42 天、49 天、56 天、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月或者 6 个月。

本公开中所述“有效量”或“治疗有效量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

本公开所述的“重量体积比”是指每 100mL 液体体系中含有所述成分的重量（单位 g），即 g/100 mL。

本公开所述的“PDI”是指一个样品的粒度分布宽度的多分散指数。“D₅₀”是指一个样品的光能累积到 50% 时的粒径值，D₁₀、D₉₀ 的定义类比 D₅₀。

具体实施方式

实施例 1：注射用阿哌沙班混悬剂

阿哌沙班纳米颗粒混悬液处方

表 1 阿哌沙班纳米颗粒混悬液处方

处方	平均粒径/nm	PDI	D ₅₀ /nm
处方（1）：10%阿哌沙班+2%泊洛沙姆+1%脱氧胆酸钠	283.3	0.231	286
处方（2）：10%阿哌沙班+2%泊洛沙姆	1372	0.536	809
处方（3）：10%阿哌沙班+3%聚维酮+1.5%脱氧胆酸钠	175.6	0.241	200
处方（4）：10%阿哌沙班+2%聚维酮+1%脱氧胆酸钠	140.3	0.203	151
处方（5）：5%阿哌沙班+1%聚维酮+0.5%脱氧胆酸钠	132.7	0.156	146
处方（6）：10%阿哌沙班+2%聚维酮+1%多库酯钠	254.9	0.208	262
处方（7）：10%阿哌沙班+2%吐温 80	269.7	0.279	282

制备方法：将处方量的表面稳定剂加水溶解，加入阿哌沙班原料，搅拌使分散均匀，加入研磨珠后搅拌使分散均匀，在球磨机上研磨 4 h，制得阿哌沙班纳米颗粒混悬液。

除处方（2）外，本发明的阿哌沙班纳米颗粒混悬液平均粒径在 100-500 nm 之间，且 PDI 在 0.5 以下，药物的粒径和分布结果较好。

处方（4）、（5）阿哌沙班纳米颗粒混悬液的稀释及冻干

表 2 阿哌沙班纳米颗粒混悬液稀释及冻干

处方（4）				
稀释液	储存条件	平均粒径/nm	PDI	D ₅₀ /nm
-	研磨后	128.0	0.198	140
2.5%甘露醇	冻干前	134.8	0.229	139
10%蔗糖	冻干前	139.8	0.226	145
2.5%甘露醇+0.5%聚维酮+0.25% 脱氧胆酸钠	冻干前	133.9	0.215	145
2.5%甘露醇	2-8℃，4d	200.3	0.234	201
10%蔗糖	2-8℃，4d	216.4	0.242	219
2.5%甘露醇+0.5%聚维酮+0.25% 脱氧胆酸钠	2-8℃，4d	145.8	0.262	153
2.5%甘露醇	冻干后	149.1	0.255	152
10%蔗糖	冻干后	154.7	0.215	164
2.5%甘露醇+0.5%聚维酮+0.25% 脱氧胆酸钠	冻干后	138.8	0.226	150
处方（5）				
5.6%甘露醇+0.5%聚维酮 +0.2368%脱氧胆酸钠	研磨后	132.7	0.156	146
	冻干前	122.1	0.101	130
	2-8℃，24h	126.3	0.130	137
	冻干后	126.0	0.131	136

制备方法：处方（4）阿哌沙班纳米颗粒混悬液分别以 2.5%的甘露醇、2.5%的甘油水溶液、10%的蔗糖水溶液、2.5%甘露醇+0.5%聚维酮+0.25%脱

氧胆酸钠水溶液稀释至阿哌沙班浓度为 5 mg/mL，分别测出三种稀释液中纳米颗粒的粒径及分布情况；稀释液 2-8℃储存 4 天，分别测出三种稀释液中纳米颗粒的粒径及分布情况；或者稀释液直接冻干，分别测出三种稀释液处方冻干后纳米颗粒的粒径及分布情况。将处方（5）阿哌沙班纳米颗粒混悬液以 5.6%甘露醇+0.5%聚维酮+0.2368%脱氧胆酸钠水溶液稀释至阿哌沙班浓度为 2.5 mg/mL，分别测出在研磨后、冻干前、2-8℃储存 24 h、冻干后纳米颗粒的粒径及分布情况（备注：处方（5）的纳米颗粒混悬液稀释后，经 0.22 微米的滤芯过滤除菌，再进行冻干）。

处方（4）、（5）冻干制剂的性质考察

处方（4）的阿哌沙班纳米颗粒混悬液用包含 2.5%甘露醇+0.5%聚维酮+0.25%脱氧胆酸钠的水溶液稀释后，又经冻干的制剂分别于 2-8℃、25℃/60%RH 及 40℃/75%RH 条件下放置，使用水复溶后，检测粒度分布、含量及有关物质，考察稳定性，具体见表 3（批次 1）。处方（5）的阿哌沙班纳米颗粒混悬液用包含 5.6%甘露醇+0.5%聚维酮+0.2368%脱氧胆酸钠的水溶液稀释后，又经冻干的制剂分别于 25℃/60%RH 及 40℃/75%RH 条件下放置，使用水复溶后，检测粒度分布及有关物质，考察稳定性，具体见表 3（批次 2、3、4）。处方（5）的阿哌沙班纳米颗粒混悬液用包含 5.6%甘露醇+0.5%聚维酮+0.2368%脱氧胆酸钠的水溶液稀释后，经历冻干，再用水复溶，考察室温及 2-8℃条件下，1h、2h、4h、6h、24h、48h 后的粒度分布情况，具体见表 4。

表 3 处方（4）、（5）冻干制剂的稳定性考察

批次	储存条件	平均粒径	PDI	D ₅₀ /nm	含量	最大单杂	总杂
		/nm			/%	/%	/%
1	起始	138.8	0.226	150	100.00	0.02	0.20
	2-8℃, 5d	136.9	0.227	146	101.22	0.02	0.20
	25℃/60%RH, 5d	137.8	0.214	147	101.11	0.02	0.19

	40℃/75%RH, 5d	137.9	0.225	148	100.66	0.02	0.19
	2-8℃, 1M	136.5	0.215	147	99.89	0.02	0.20
	25℃/60%RH, 1M	135.6	0.215	148	100.00	0.02	0.21
	40℃/75%RH, 1M	139.2	0.223	149	100.88	0.02	0.21
2	起始	143	0.171	156	120.6	0.24	0.86
	25℃/60%RH, 1M	141.6	0.163	155	119.2	0.21	0.66
	25℃/60%RH, 2M	144.9	0.159	158	119.9	0.21	0.70
	25℃/60%RH, 3M	147.5	0.168	158	122.1	0.22	0.84
	40℃/75%RH, 1M	146.9	0.157	161	119.4	0.23	0.82
	40℃/75%RH, 2M	147.3	0.160	161	119.4	0.22	0.73
	40℃/75%RH, 3M	151.2	0.167	168	121.9	0.23	0.88
3	起始	142.4	0.168	156	119.0	0.24	0.87
	25℃/60%RH, 1M	144.1	0.171	155	115.0	0.20	0.62
	25℃/60%RH, 2M	146	0.166	156	119.7	0.21	0.71
	25℃/60%RH, 3M	148.9	0.176	158	121.6	0.22	0.87
	40℃/75%RH, 1M	150.6	0.172	163	118.6	0.19	0.67
	40℃/75%RH, 2M	152	0.166	163	120.4	0.21	0.72
	40℃/75%RH, 3M	158.6	0.185	166	121.6	0.22	0.83
4	起始	141.8	0.162	156	121.3	0.21	0.76
	25℃/60%RH, 1M	142.4	0.173	155	120.4	0.16	0.63
	25℃/60%RH, 2M	144.2	0.172	160	120.4	0.21	0.72
	25℃/60%RH, 3M	147	0.160	161	122.1	0.23	0.87
	40℃/75%RH, 1M	146.3	0.154	159	120.4	0.19	0.67
	40℃/75%RH, 2M	151.9	0.159	166	121.0	0.21	0.72
	40℃/75%RH, 3M	155.1	0.167	163	122.2	0.23	0.86

表 4 粒度分布稳定性

留样条件	平均粒径 /nm	PDI	D(10)/nm	D(50)/nm	D(90)/nm
0h	127.5	0.131	83.2	137	228
室温, 1h	128.1	0.138	81.7	138	238
室温, 2h	127.3	0.121	83.8	137	224
室温, 4h	128	0.152	80.7	140	244
室温, 6h	129.2	0.123	86.7	140	225
室温, 24h	132.6	0.141	86.9	145	243
室温, 48h	131.9	0.143	83.2	143	248
2-8℃, 1h	127.7	0.126	83.8	138	228
2-8℃, 2h	127.9	0.131	82.6	139	233
2-8℃, 4h	128.1	0.145	81.1	138	241
2-8℃, 6h	129.4	0.129	84.9	141	233
2-8℃, 24h	130.5	0.125	86.9	141	230
2-8℃, 48h	129.9	0.137	84.3	140	239

从表 3 的结果可以看出,阿哌沙班纳米颗粒冻干制剂在不同条件下均较为稳定,粒度分布、含量及有关物质与起始相比均无明显变化;从表 4 的结果可以看出,阿哌沙班纳米颗粒冻干制剂复溶后粒度分布均匀,表明阿哌沙班纳米颗粒冻干制剂复溶后粒度分布稳定性良好。阿哌沙班含量及有关物质的含量测定均采用 HPLC 方法。

药代动力学研究

处方(5)的阿哌沙班纳米颗粒混悬液,用包含 5.6%甘露醇+0.5%聚维酮+0.2368%脱氧胆酸钠的水溶液稀释,冻干,加水复溶,得到阿哌沙班 2.5 mg/mL 的注射液,分别给 3 个受试者皮下给药 1 mL,血浆药物浓度如表 5 所示:

表 5 阿哌沙班血浆药物浓度 (ng/mL) 随时间的变化

Time (h)	C-01	C-02	C-03	Mean	SD
0	0	0	0	0	NA
0.25	8.08	5.36	5.13	6.19	1.6
0.5	18.2	14.3	10.9	14.5	3.6
1	35.8	23.8	21.7	27.1	7.6
2	52.0	37.9	31.9	40.6	10.3
3	62.1	43.2	36.6	47.3	13.2
4	68.8	44.8	40.0	51.2	15.4
5	52.4	38.1	39.7	43.4	7.8
6	48.8	40.4	35.5	41.6	6.8
8	46.7	33.4	37.6	39.3	6.8
10	37.6	28.9	30.1	32.2	4.7
16	22.8	19.2	21.6	21.2	1.8
24	14.3	11.4	15.8	13.8	2.3

实验数据显示,阿哌沙班纳米颗粒药物组合物皮下注射的半衰期为 11.1 小时,表明纳米颗粒药物组合物皮下给药在人体上有缓释效果;PK 曲线较平缓,给药后 1-16 小时,血药浓度均高于 21 ng/mL,可满足 1 天给药 1 次的方式;2.5 mg 单次皮下给药的 C_{max} 较低(51.2 ng/ml),给药的安全性可控。

处方 (8)

处方(8)与处方(5)的不同之处在于稀释液的配方为 0.2%聚维酮 K17、0.1%脱氧胆酸钠、5.6%甘露醇、余量为水。冻干后的制剂包含 0.25%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、5.32%甘露醇。

处方 (9)

处方(9)与处方(5)的不同之处在于稀释液的配方为 0.156%聚维酮 K17、0.078%脱氧胆酸钠、5.6%甘露醇、余量为水;使用稀释液将处方(4)

稀释至阿哌沙班浓度为 5.0 mg/mL。冻干后的制剂包含 0.5%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、5.04%甘露醇。

处方（9）初始粒径为平均粒径 132.7nm，PDI 0.123，D₁₀ 87.3nm，D₅₀ 143nm，D₉₀ 235nm。置于 40℃/RH75%条件下放置 1 个月，平均粒径为 133.3nm，PDI 0.139，D₁₀ 89.0nm，D₅₀ 147nm，D₉₀ 241nm。

实施例 2：注射用阿哌沙班混悬剂预防肾病综合征患者静脉血栓栓塞的疗效及安全性的多中心、随机、双盲、阳性药物平行对照临床试验

入组标准：

患者必须满足以下所有入选标准才可入组本试验：

- 1、18 岁≤年龄≤75 岁，性别不限；
- 2、临床诊断为原发性肾病综合征；
- 3、所有患者需有明确肾脏病理诊断，可接受入组前 6 个月内的肾脏病理诊断；
- 4、血浆白蛋白<25g/L；
- 5、24 小时尿蛋白定量>3.0g；

研究药物：

试验药 T1：处方（8）阿哌沙班混悬剂（冻干粉，使用前需复溶），规格：2.5 mg；江苏恒瑞医药股份有限公司生产并提供，用法：2.5mg，皮下注射，每日一次；

试验药 T2：处方（8）阿哌沙班混悬剂（冻干粉，使用前需复溶），规格：2.5 mg；江苏恒瑞医药股份有限公司生产并提供，用法：3.75mg，皮下注射，每日一次；

试验药 T3：处方（9）阿哌沙班混悬剂（冻干粉，使用前需复溶），规格：5.0 mg；江苏恒瑞医药股份有限公司生产并提供，用法：5.0 mg，皮下注射，每日一次；

对照药 R：依诺肝素钠注射液；规格：40 mg；生产企业：SANOFI

SYNTHELABO FRANCE; 用法：皮下注射，每日一次。

给药方案：

6 周±2 周，两个试验组接受注射用阿哌沙班混悬剂治疗，用法分别为 2.5 mg，皮下注射，每日一次和 3.75 mg，皮下注射，每日一次；对照组接受依诺肝素钠注射液治疗，用法为 40mg，皮下注射，每日一次。

疗效指标：

主要疗效指标：

治疗期第 2 周末凝血酶原片段 1+2。

次要疗效指标：

- 1、治疗结束时凝血酶原片段 1+2；
- 2、治疗期第 2 周末与治疗结束时抗 Xa 活性；
- 3、治疗期第 2 周末与治疗结束时凝血酶抗凝血酶（TAT）复合物；
- 4、治疗期第 2 周末与治疗结束时 D-二聚体；
- 5、治疗期及随访期间的静脉血栓栓塞症（非致死性肺栓塞、症状性深静脉血栓、无症状性近端深静脉血栓、肾静脉血栓）与静脉血栓栓塞相关死亡（致死性肺栓塞或不能排除静脉血栓栓塞原因的猝死）复合终点发生率；
- 6、治疗期及随访期间心肌梗死、卒中、全因死亡复合终点发生率。

安全性指标：

治疗期及随访期内大出血及临床相关的非大出血的发生率（ISTH 定义）。

权利要求

1. 一种预防或者治疗肾病综合征患者血栓栓塞的方法,包括给予患者治疗或者预防有效量的阿哌沙班,其中阿哌沙班通过注射剂形式给药。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中肾病综合征选自膜性肾病、系膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病、微小病变型肾病、局灶节段性肾小球硬化、过敏性紫癜肾炎、肾淀粉样变性、狼疮肾炎、糖尿病肾病、骨髓瘤肾病。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中肾病综合征患者的血栓栓塞选自深静脉血栓、肾静脉血栓、肺栓塞。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中肾病综合征患者的血栓栓塞是静脉血栓栓塞。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒和表面稳定剂。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中阿哌沙班纳米颗粒的平均粒径或D₅₀小于2000 nm,优选小于1000 nm,更优选小于500 nm,更优选小于200 nm,进一步优选小于170 nm,进一步优选小于160 nm,最优选小于150 nm。

7. 根据权利要求5所述的方法,其中注射剂还包含沉降抑制剂。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中注射剂包含阿哌沙班纳米颗粒、聚维酮、脱氧胆酸钠以及甘露醇。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中注射剂包含重量体积比为0.25%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、5.32%甘露醇。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中注射剂包含重量体积比为0.5%阿哌沙班、0.24%聚维酮 K17、0.12%脱氧胆酸钠、2%-7%甘露醇。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中阿哌沙班的给药剂量选自1-10 mg,优选2-5 mg,更优选2 mg、2.25mg、2.5 mg、2.75mg、3 mg、3.25mg、3.5 mg、3.75mg、4.0 mg、4.25mg、4.5 mg、4.75mg 或者5.0 mg。

12. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中阿哌沙班的单位剂量选自 1-10 mg/ml, 优选 2-5 mg/ml, 更优选 2 mg/ml、2.25mg/ml、2.5 mg/ml、2.75mg/ml、3 mg/ml、3.25mg/ml、3.5 mg/ml、3.75mg/ml、4.0 mg/ml、4.25mg/ml、4.5 mg/ml、4.75mg/ml 或者 5.0 mg/ml。

13. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中注射剂通过皮下注射的方式给予患者。

14. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中注射剂给药频次选自每日一次、每日两次或者每两日一次。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/076419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; CNABS; CNTXT; Web of Science; USTXT; WOTXT; 阿哌沙班, 血栓, 肾, 抗凝, 肾病综合征, 肾栓塞, 肾血栓, 静脉血栓, 肺栓塞, 栓塞, kidney embolism, Apixaban, embolism, syndrome embolism, pulmonary embolism, injection, nanoparticles, freeze-dry powder injector, freeze drying powder, PVP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	金英等 (JIN, Ying et al.). "新型口服抗凝剂在慢性肾脏病中应用的研究进展 (Non-official translation: Research Progress of Application of a New Oral Anticoagulant in Chronic Kidney Disease)" 东南大学学报 (医学版) (<i>Journal of Southeast University (Medical Science Edition)</i>), Vol. 34., No. 5, 31 October 2015 (2015-10-31), pages 812-816, see page 812, left column, paragraph 1 to right column, paragraph 1	1-14
Y	CN 109010273 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 18 December 2018 (2018-12-18) description, page 2, paragraphs 1-6 and 12	1-14
Y	张先龙 (ZHANG, Xianlong). "新型口服抗凝药物阿哌沙班 (Non-official translation: Apixaban, a New Oral Anticoagulant)" 中华关节外科杂志(电子版) (<i>Chinese Journal of Joint Surgery (Electronic Edition)</i>), Vol. 8, No. 4, 31 August 2014 (2014-08-31), pages 543-546, see page 543, right column, paragraphs 3 and 4	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2021

Date of mailing of the international search report

12 May 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/076419

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	张广求等 (ZHANG, Guangqiu et al.). "新型口服抗凝药的药理学特点及其应用 (Pharmacological Characteristics and Application of New Oral Anticoagulants)" 临床合理用药 (Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use), Vol. 12, No. 10, 31 January 2019 (2019-01-31), pages 104-106, see page 105, left column, paragraph 5	1-14
Y	WO 2019204193 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al.) 24 October 2019 (2019-10-24) description, paragraphs [0005] and [0054]	1-14
Y	CN 110452240 A (GUANGZHOU BAIYUNSHAN TIANXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 November 2019 (2019-11-15) claim 10	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/076419

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claims 1-14 relate to a method for the prevention and treatment of thromboembolism in patients with nephrotic syndrome, said method comprising the treatment of human or animal diseases, which does not comply with PCT Rule 39.1 (iv).
 - [2] The search on claims 1-14 is made on the basis of the following reasonably expected subject matter:
 - [3] The method of claim 1: a method of preparing a medicament for the prevention or treatment of thromboembolism in a patient suffering from nephrotic syndrome comprising administering to the patient a therapeutically or prophylactically effective amount of apixaban, wherein the apixaban is administered in the form of an injection.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/076419

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109010273	A	18 December 2018	None			
WO	2019204193	A1	24 October 2019	AU	2019255599	A1	12 November 2020
				SG	11202010097W	A	27 November 2020
				CA	3097176	A1	24 October 2019
				EP	3781132	A1	24 February 2021
CN	110452240	A	15 November 2019	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/076419

A. 主题的分类 A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI;CNABS;CNTXT;Web of Science;USTXT;WOTXT:阿哌沙班, 血栓, 肾, 抗凝, 肾病综合征, 肾栓塞, 肾血栓, 静脉血栓, 肺栓塞, 栓塞, kidney embolism, Apixaban, embolism, syndrome embolism, pulmonary embolism, injection, nanoparticles, freeze-dry powder injector, freeze drying powder, PVP																				
C. 相关文件 <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>Y</td> <td>金英等. “新型口服抗凝剂在慢性肾脏病中应用的研究进展” 东南大学学报(医学版), 第34卷, 第5期, 2015年 10月 31日 (2015 - 10 - 31), 第812-816页, 参见第812页左栏第1段-右栏第1段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 109010273 A (中国药科大学) 2018年 12月 18日 (2018 - 12 - 18) 说明书第2页第1-6, 12段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>张先龙. “新型口服抗凝药物阿哌沙班” 中华关节外科杂志(电子版), 第8卷, 第4期, 2014年 8月 31日 (2014 - 08 - 31), 第543-546页, 参见第543页右栏第3-4段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>张广求等. “新型口服抗凝药的药理学特点及其应用” 临床合理用药, 第12卷, 第10期, 2019年 1月 31日 (2019 - 01 - 31), 第104-106页, 参见第105页左栏第5段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2019204193 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO. 等) 2019年 10月 24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第5, 54段</td> <td>1-14</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	Y	金英等. “新型口服抗凝剂在慢性肾脏病中应用的研究进展” 东南大学学报(医学版), 第34卷, 第5期, 2015年 10月 31日 (2015 - 10 - 31), 第812-816页, 参见第812页左栏第1段-右栏第1段	1-14	Y	CN 109010273 A (中国药科大学) 2018年 12月 18日 (2018 - 12 - 18) 说明书第2页第1-6, 12段	1-14	Y	张先龙. “新型口服抗凝药物阿哌沙班” 中华关节外科杂志(电子版), 第8卷, 第4期, 2014年 8月 31日 (2014 - 08 - 31), 第543-546页, 参见第543页右栏第3-4段	1-14	Y	张广求等. “新型口服抗凝药的药理学特点及其应用” 临床合理用药, 第12卷, 第10期, 2019年 1月 31日 (2019 - 01 - 31), 第104-106页, 参见第105页左栏第5段	1-14	Y	WO 2019204193 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO. 等) 2019年 10月 24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第5, 54段	1-14
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	金英等. “新型口服抗凝剂在慢性肾脏病中应用的研究进展” 东南大学学报(医学版), 第34卷, 第5期, 2015年 10月 31日 (2015 - 10 - 31), 第812-816页, 参见第812页左栏第1段-右栏第1段	1-14																		
Y	CN 109010273 A (中国药科大学) 2018年 12月 18日 (2018 - 12 - 18) 说明书第2页第1-6, 12段	1-14																		
Y	张先龙. “新型口服抗凝药物阿哌沙班” 中华关节外科杂志(电子版), 第8卷, 第4期, 2014年 8月 31日 (2014 - 08 - 31), 第543-546页, 参见第543页右栏第3-4段	1-14																		
Y	张广求等. “新型口服抗凝药的药理学特点及其应用” 临床合理用药, 第12卷, 第10期, 2019年 1月 31日 (2019 - 01 - 31), 第104-106页, 参见第105页左栏第5段	1-14																		
Y	WO 2019204193 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO. 等) 2019年 10月 24日 (2019 - 10 - 24) 说明书第5, 54段	1-14																		
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																			
国际检索实际完成的日期 2021年 4月 30日		国际检索报告邮寄日期 2021年 5月 12日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 吴亚男 电话号码 (86-10)53961862																		

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
Y	CN 110452240 A (广州白云山天心制药股份有限公司) 2019年 11月 15日 (2019 - 11 - 15) 权利要求10	1-14

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 1-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求1-14涉及预防和治疗肾病综合征患者血栓栓塞的方法，上述方法包含了对人体或动物疾病的治疗，不符合PCT实施细则39.1(iv)的规定。
[2] 对权利要求1-14的检索是基于以下合理预期的主题做出的：
[3] 权利要求1：一种制备预防或者治疗肾病综合征患者血栓栓塞药物的方法，包括给予患者治疗或者预防有效量的阿哌沙班，其中阿哌沙班通过注射剂形式给药。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/076419

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	109010273	A	2018年 12月 18日	无	
WO	2019204193	A1	2019年 10月 24日	AU 2019255599 A1	2020年 11月 12日
				SG 11202010097W A	2020年 11月 27日
				CA 3097176 A1	2019年 10月 24日
				EP 3781132 A1	2021年 2月 24日
CN	110452240	A	2019年 11月 15日	无	