

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/47 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680021794.3

[43] 公开日 2008 年 6 月 11 日

[11] 公开号 CN 101198329A

[22] 申请日 2006.6.13

[21] 申请号 200680021794.3

[30] 优先权

[32] 2005.6.17 [33] US [31] 60/691,740

[86] 国际申请 PCT/US2006/023006 2006.6.13

[87] 国际公布 WO2006/138317 英 2006.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.17

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 J·T·勃兰特 N·A·法里德

J·A·雅库博夫斯基

C·D·佩恩 G·J·维拉科迪

K·J·温特斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

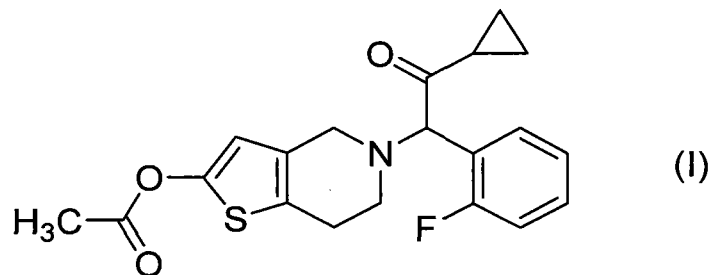
普拉格雷给药方案

[57] 摘要

本发明涉及治疗人的血管疾病的给药方案，其包括下列步骤：施用约 30mg 至 70mg 普拉格雷或其可药用盐的负荷剂量，之后施用约 7.5mg 至 15mg 普拉格雷或其可药用盐的日维持剂量。

1. 治疗人的血管疾病的方法，其包括下列步骤：

(a)施用药 30mg 至 70mg 式(I)化合物或相当量的其可药用盐的负荷剂量；



之后

(b)施用药 7.5mg 至 15mg 式(I)化合物或相当量的其可药用盐的维持剂量。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中化合物是 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羧基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸加成盐(普拉格雷 HCl)。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中负荷剂量相当于约 40mg 至 60mg 式(I)化合物。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中负荷剂量相当于 40mg 式(I)化合物，每天施用的维持剂量相当于 10mg 式(I)化合物。

5. 根据权利要求 3 所述的方法，其中负荷剂量相当于 60mg 式(I)化合物，日维持剂量相当于 10mg 式(I)化合物。

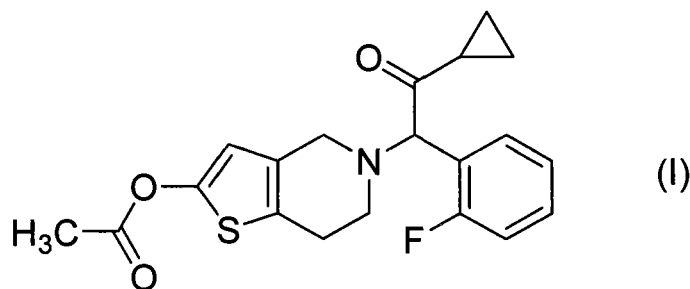
6. 根据权利要求 3 所述的方法，其中负荷剂量相当于 60mg 式(I)化合物，日维持剂量相当于 15mg 式(I)化合物。

7. 根据权利要求 3 所述的方法，其中负荷剂量相当于 40mg 式(I)化合物，日维持剂量相当于 15mg 式(I)化合物。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法，其中患者还被施用日剂量约 75mg 至 325mg 的阿司匹林。

9. 预防和/或治疗人的血栓形成诱发的或血栓栓塞诱发的疾病的方

法，其包括施用约 7.5mg 至 15mg 式(I)化合物或其可药用盐的日维持剂量



10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中 2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(普拉格雷)以其 HCl 盐的形式被施用。

11. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法，其中血管疾病是急性冠状动脉综合征、进行了医学处理的急性冠状动脉综合征、中风、HRVD，其各自任选地被用经皮冠状动脉介入术和/或阿司匹林联合治疗。

12. 预防和/或治疗人的血栓形成诱发的或血栓栓塞诱发的疾病的方法，其包括施用约 7.5mg 至 10mg 普拉格雷的日维持剂量。

13. 根据权利要求 2 所述的方法，其中负荷剂量是 43.91mg 普拉格雷盐酸盐，日维持剂量是 10.98mg 普拉格雷盐酸盐。

14. 根据权利要求 2 所述的方法，其中负荷剂量是 65.86mg 普拉格雷盐酸盐，日维持剂量是 10.98mg 普拉格雷盐酸盐。

15. 根据权利要求 2 所述的方法，其中负荷剂量是 43.91mg 普拉格雷盐酸盐，日维持剂量是 10.98mg 普拉格雷盐酸盐。

16. HCl 盐形式的式 I 化合物在制备药物中的用途，所述药物适合用在权利要求 1 至 12 中任一项所定义的方法中。

普拉格雷给药方案

发明领域

本发明涉及给有需要的患者施用普拉格雷(prasugrel)的给药方案。

发明背景

包括心肌梗死和缺血性中风在内的血管疾病是死亡和残疾的主要原因。虽然引起血管疾病的过程复杂而且没有被完全理解,但是许多理论所共有的基本病因学包括由于动脉粥样硬化性损害形成而导致的动脉粥样硬化和导致血栓形成或血栓栓塞的斑块破裂。

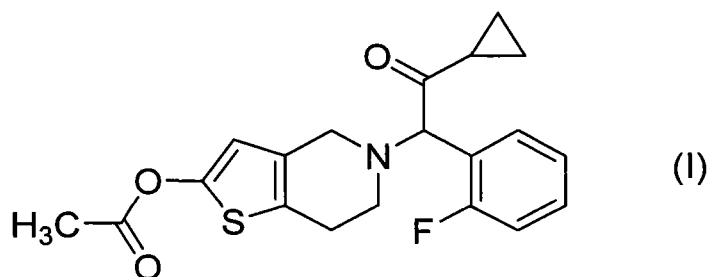
2-乙酰氧基-5-(α -环丙基羰基-2-氟苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(普拉格雷)——一种腺苷二磷酸(ADP)受体拮抗剂——是体内 ADP-介导的血小板聚集的有效抑制剂。美国专利 5,288,726 公开了包括普拉格雷在内的四氢噻吩并吡啶衍生物。美国专利 6,693,115 B2 公开了普拉格雷的酸加成盐。美国专利公开物 2004/0024013 A1 公开了通过施用普拉格雷或其可药用的盐和阿司匹林治疗血管疾病的方法。美国专利 6,693,115 B2 还公开了口服施用的单位剂量方案,包括施用 0.1mg (优选 1mg)至 1000mg (优选 500mg)普拉格雷的酸加成盐。所建议的给药方案进一步包括每天施用以上单位剂量 1 至 7 次。

本发明的给药方案(1)提供了最大益处,(2)使安全性事件和/或不良事件减至最少和/或(3)使无应答问题减至最少。

发明概述

本发明提供了治疗人的血管疾病的方法,其包括下列步骤:

(a)施用约 30mg 至 70mg 式(I)化合物或相当量的其可药用盐的负荷剂量;



之后

(b)施用药约 7.5mg 至 15mg 式(I)化合物或相当量的其可药用盐的维持剂量。

本发明还提供了一种施用式(I)化合物或其可药用的盐、溶剂合物、活性代谢物、前药、外消旋物或对映体的给药方案，其中血栓形成诱发的或栓塞形成诱发的疾病是急性冠状动脉综合征。

本发明还提供了一种施用式(I)化合物或其可药用的盐、溶剂合物、活性代谢物、前药、外消旋物或对映体以治疗血栓形成诱发的或栓塞形成诱发的疾病的给药方案，其中血栓形成诱发的或栓塞形成诱发的疾病是用冠状动脉介入术如经皮冠状动脉介入(PCI)术(包括冠状动脉内支架置入术)联合治疗的急性冠状动脉综合征。

本发明还提供了在进行了 PCI 的没有急性冠状动脉综合征的患者中或在进行了其它血管介入治疗(例如颈动脉支架置入术、肾动脉支架置入术、外周动脉支架置入术)的患者中使用普拉格雷的给药方案。

本发明还提供了一种使用式(I)化合物的 HCl 盐的给药方案，其包括施用作为负荷剂量的相当于 40 至 60mg 碱的所述 HCl 盐，然后以适当的时间间隔施用维持剂量的相当于 10 至 15mg 碱的普拉格雷 HCl。

在另一个实施方案中，本发明还提供了一种给药方案，其中负荷剂量相当于 40mg 式(I)化合物并且日维持剂量相当于 10mg 式(I)化合物。

本发明还提供了一种给药方案，其中负荷剂量相当于 60mg 式(I)化合物并且日维持剂量相当于 10mg 式(I)化合物。

本发明还提供了一种给药方案，其中负荷剂量相当于 40mg 式(I)化合物并且日维持剂量相当于 15mg 式(I)化合物。

本发明还提供了一种给药方案，其包括施用相当于 15mg 式(I)化合物

的维持剂量的普拉格雷 HCl。

本发明还提供了一种给药方案，其包括施用相当于 10mg 式(I)化合物的维持剂量的普拉格雷 HCl。

本发明还提供了一种与经皮冠状动脉介入(PCI)术联合使用普拉格雷 HCl 治疗急性冠状动脉综合征的给药方案，其包括施用相当于 40mg 至 60mg 式(I)化合物的负荷剂量和/或相当于 10mg 至 15mg 式(I)化合物的日维持剂量。

本发明还提供了一种在具有高危血管疾病(high-risk vascular disease)的患者中治疗血栓形成诱发的或栓塞形成诱发的中风或动脉粥样硬化血栓形成性事件的给药方案，其包括施用相当于 40 至 60mg 碱的式(I)化合物的负荷剂量和/或相当于 10 至 15mg 式(I)化合物的维持剂量。

本发明涉及一种给药方案，其包括单独施用或与其它有效治疗和/或预防血管疾病的抗血小板剂如日剂量为约 50mg 至 500mg、优选约 75mg 至 325mg 的阿司匹林组合施用相当于约 40 至 60mg 碱的负荷剂量和/或相当于约 10 至 15mg 碱的日维持剂量的式(I)化合物的盐酸加成盐(普拉格雷 HCl)。

定义

就本发明的目的而言，术语“血管疾病”是指通过使用噻吩并吡啶、特别是普拉格雷可治疗的、可预防的或能被改善的疾病。本发明所涵盖的血管疾病的实例包括冠状动脉闭塞、再狭窄、急性冠状动脉综合征(ACS)(包括进行了医学处理的 ACS (ACS-MM))、高危血管疾病(HRVD)、脑血管动脉瘤(CAV)、充血性心力衰竭、心脏性交替(cardiac alternation)、心室壁瘤、心壁动脉瘤、心肌梗死、心脏停搏、心律失常(包括心房纤维性颤动)、心源性水肿、心性呼吸困难、心力衰竭、心动过速、中风、短暂性脑缺血发作、心性咯血、心瓣关闭不全(cardiac incompetence)、心脏杂音、心性昏厥、心脏压塞、脑血管疾病和/或外周动脉疾病。

本文所用的术语“施用”旨在包括各种施用途径，特别是口服，其

使得本发明的化合物可发挥其预期的治疗和/或预防血管疾病发生或复发的功能。

本文所用的术语“血栓形成”和“血栓栓塞”具有其通常的含义。因此，血栓形成诱发的或血栓栓塞诱发的疾病是由血栓形成或血栓栓塞/血栓形成或血栓栓塞易感性的存在或者由血栓形成或血栓栓塞/血栓形成或血栓栓塞易感性的条件而引起或加重的疾病。此类疾病的实例包括一些其特征被描述为血管疾病的疾病，如心肌梗死、心绞痛、中风、肺栓塞、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓形成、冠状动脉介入术、心脏手术或血管手术后的血栓性再闭塞、外周血管血栓形成、与血管障碍有关的糖尿病和/或 X 综合征(代谢综合征)以及心力衰竭。

本文所用的术语“治疗”具有其通常的含义，包括改善、抑制、预防血管疾病(包括血栓形成诱发的或血栓栓塞诱发的血管疾病)如心肌梗死、心绞痛、中风、肺栓塞、短暂性脑缺血发作、深静脉血栓形成、冠状动脉介入术、心脏手术或血管手术后的血栓性再闭塞、外周血管血栓形成、与血管障碍有关的糖尿病和/或 X 综合征(代谢综合征)、与糖尿病有关的血管疾病以及心力衰竭的发生或复发、降低其严重性或影响。

普拉格雷是式(I)化合物的非专有名(通用名)。化学文摘社(Chemical abstract Service, CAS)以囊括碱和 HCl 盐的形式列出了普拉格雷。在世界卫生组织(WHO)指定的国际非专有名(International Nonproprietary Name, INN)中普拉格雷被登记为乙酸 5-[(1RS)-2-环丙基-1-(2-氟苯基)-2-氧代乙基]-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2 基酯。在美国药物命名(United States Adopted Name, USAN)中普拉格雷盐酸盐被登记为(±)-2-[2-乙酰氧基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-基]-1-环丙基-2-(2-氟苯基)乙酮盐酸盐。就本发明的目的而言，普拉格雷是式(I)化合物的碱。除了在有说明的情况下，在临床试验过程中本发明涉及使用式(I)化合物的碱得到的观察结果。

本文所用的术语“负荷剂量”是指在急性表现出急性形式的血管疾病如血栓栓塞、再狭窄等或者处于表现出所述疾病的迫在眉睫的危险或

情况中的患者中控制、阻止、治疗或预防特定血管疾病的逐步变重 (escalation) 所必需的、足够的和/或有效的式 I 化合物的量。负荷剂量的一个定义是指从疾病显现 (presentation) 的时间到开始其它操作例如手术、经皮冠状动脉介入或其它血管成形术的时间 (包括在此类操作后即刻) 施用于患者的式 I 化合物、其可药用的盐、溶剂合物等或其它血小板聚集抑制剂的量。更一般而言, 负荷剂量是为控制、阻止患者的在疾病显现之后但在开始或完成介入术之前或在开始维持剂量之前某时所给定的病症或为预防所述病症进一步恶化所施用的一种(或多种)药物的量。就本发明的目的而言, 可以在对合格护理人员而言疾病显现后的即刻前后到疾病显现后约 7 天、更优选约 1 小时至 3 天、最优选从疾病显现后约 15 分钟至约 1 天的一段时间中施用合理的负荷剂量, 并且该合理的负荷剂量在该段时间内可包括由治疗医师确定为必需的多个剂量。应当理解的是, 对于特定的患者或患者群体, 治疗医师可以推荐将负荷剂量分成多个分剂量来使用。例如, 医师可以针对特定的患者或患者群体推荐相当于约 20mg 至 30mg 式 I 化合物的负荷剂量分剂量和/或针对特殊的群体或特定患者的具体表现和/或医疗史推荐维持剂量分剂量。类似地, 为了达到 40 至 60mg 的负荷剂量, 治疗医师可以推荐以适合于患者具体情况的适当时间间隔使用两个 20 至 30mg 的剂量。因此, 本发明考虑并涵盖了一次或多次使用负荷剂量分剂量以达到特定患者或患者群体所需的负荷剂量。无论选择何种方法, 均在辅助的介入术开始之前或在此类操作之后即刻但在维持剂量开始之前给予负荷剂量。在不进行介入术的情况下, 仍然可以施用负荷剂量以阻止、稳定或控制情形, 然后根据需要施用维持剂量以使患者恢复至基线或接近基线的状况。

本文所用的短语“约”或“相当于”仅指摩尔重量等价或化学等价的以酸加成盐、优选 HCl 盐或其溶剂合物形式给出的式 I 化合物。例如, 除非另有说明, 否则短语“相当于约 60mg 负荷剂量的普拉格雷或其可药用的盐”意指所选择的活性成分的量是基于 60mg 普拉格雷(碱)计算出的。因此, 约 65.86mg 普拉格雷 HCl 相当于 60mg 普拉格雷。类似地,

以摩尔比计(例如针对分子量差异进行调整), 10.98mg 剂量的普拉格雷 HCl 相当于 10mg 剂量的普拉格雷, 16.47mg 剂量的普拉格雷 HCl 相当于 15mg 剂量的普拉格雷, 43.91mg 剂量的普拉格雷 HCl 相当于 40mg 剂量的普拉格雷。术语“约”和“相当于”与术语“生物等价”并不是同义词。普拉格雷剂量与普拉格雷 HCl 的给定剂量生物等价不是本发明的目标, 这一点在本文中既没有暗示也不能被推断出。

本文所用的术语“维持剂量”意指在负荷期后给患者施用的剂量。当按说明书使用且不存在其它并发症的情况下, 该剂量是达到所需的长期、中期或短期结果的有效量。就本发明的目的而言, 合理的维持期(在负荷期之后的其中受试者被以低于负荷剂量的剂量水平继续施用普拉格雷或其可药用盐剂量以达到维持有益的持续水平的血小板聚集抑制的一段时间)可以是约 3 天至约 700 天、优选约 7 天至约 365 天的一段时间。优选每天施用维持剂量。在患者跳过一个剂量或护理人员推荐进行调整或跳过的情况下, 还优选的是每天给予的剂量接近于相当于约 10 至 15mg 式 I 化合物(普拉格雷)。应当理解的是, 对于特定的患者或患者群体, 治疗医师可以推荐将维持剂量分成多个分剂量来使用。例如, 对于特定的患者或患者群体, 医师可以推荐相当于约 5mg 至 7.5mg 式 I 化合物的维持剂量分剂量。类似地, 为了达到每天 10mg 的维持剂量, 治疗医师可以推荐以适合于患者具体情况的适当时间间隔使用两个 5mg 剂量。因此, 本发明考虑并涵盖了单次或多次使用分剂量以达到特定患者或患者群体所需的维持剂量。最终, 本发明的准确剂量、起始频率和治疗时间长度由治疗医师或主治医师确定, 并且适应于特定患者的需要或病史, 包括大小、体重、医疗史、易感性和并存病。

式(I)化合物可以单独施用和/或与可使一种(或多种)化合物发挥其预期功能的其它“可药用的载体”组合施用。此类载体的实例包括用于组合治疗的溶液、溶剂、分散介质、延迟剂、乳剂、微粒等。

式(I)化合物可以与其它有效的抗血小板剂一起用在组合治疗中, 所述抗血小板剂选自阿司匹林、氯吡格雷和它们的活性代谢物, 其中两种

治疗可同时开始或在第一种治疗开始后的短时期内(通常为 0 至 30 天内)顺序开始。短语组合治疗还囊括了组合递送方法的使用,其中所选择的两种治疗均以单个片剂、胶囊、吸入结构、静脉内溶液或直肠栓剂的形式递送。上文所定义的组合治疗期可以是约 30 天至约 700 天,优选约 30 天至约 365 天。最终,本发明的准确治疗期由治疗医师或主治医师确定,并且适应于特定患者(包括对表现出并存病的考虑)。

式(I)化合物可以形成酸加成盐(可药用的盐)。对这些盐的性质没有特定的限制,条件是在它们用于治疗使用的情况下,它们是可药用的。优选的酸加成盐包括但不限于 HCl 盐、HBr 盐、酒石酸加成盐(酒石酸盐)和马来酸加成盐(马来酸盐)。最优选的酸加成盐包括 HCl 盐和马来酸盐,特别优选 HCl 盐。

在一些情况下,当普拉格雷或其可药用的盐与空气接触放置或被重结晶时,它们可吸附水或吸收水从而形成水合物。本发明涵盖这些水合物。

本发明的优选实施方案

本发明的一个实施方案是一种给药方案,其包括给有需要的患者单独施用或与 75 至 325mg 阿司匹林组合施用相当于 40 至 60mg 普拉格雷的负荷剂量,然后以适当的时间间隔施用相当于 7.5 至 15mg 普拉格雷的维持剂量。

本发明的一个更优选的实施方案是一种给药方案,其包括给有需要的患者单独施用或与 75 至 325mg 阿司匹林组合施用相当于 60mg 普拉格雷的负荷剂量,然后以适当的时间间隔施用相当于 7.5 至 10mg 普拉格雷的维持剂量。

本发明的一个特别优选的实施方案是一种给药方案,其包括给有需要的患者与 75 至 325mg 阿司匹林组合施用相当于 40mg 普拉格雷的负荷剂量,然后以适当的时间间隔施用相当于 10mg 普拉格雷的维持剂量。

本发明的一个特别优选的实施方案是一种给药方案,其包括给有需

要的患者与 75 至 325mg 阿司匹林组合施用相当于 60mg 普拉格雷的负荷剂量，然后以适当的时间间隔施用相当于 10mg 普拉格雷的维持剂量。

本发明的一个最优选的实施方案是一种给药方案，其包括与 325mg 阿司匹林组合施用相当于 40 或 60mg 负荷剂量的普拉格雷的普拉格雷 HCl，然后以适当的时间间隔施用相当于 10mg 维持剂量的普拉格雷的普拉格雷 HCl。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及一种为患者提供最佳治疗益处的普拉格雷给药方案。申请人发现接受该优选给药方案的患者与那些用氯吡格雷进行治疗的患者相比对治疗无应答的可能性显著更小。几位研究者报道称，基于对噻吩并吡啶类化合物应答和/或无应答的当前定义的客观应用，约 20%至 30%的患者对氯吡格雷治疗无应答或应答不充分。

申请人还发现了一种给药方案，其包括如在急性背景(acute setting)中所测量的那样对血小板聚集提供最大抑制、同时使副作用如出血的可能性减至最小的负荷剂量。所发现的普拉格雷的最佳负荷剂量对血小板抑制起效更快，更快且更高地达到对血小板活化和/或聚集的最大抑制，并且提供使用普拉格雷的治疗以前未知的最佳治疗窗。

申请人还发现了一种普拉格雷给药方案，其为需要短期或中期至长期治疗或预防的患者提供最大或最佳的持续(维持)的血小板聚集抑制。与安慰剂和/或其它噻吩并吡啶类化合物和/或其它口服抗血小板剂相比，本发明的给药方案使再一次发生或复发缺血性发作或梗死的可能性减至最小；预防缺血性发作的首次发生或使首次发生缺血性发作的可能性减至最小；并且在提供以上有益效果的同时使副作用如出血的可能性或程度减小到可处理或可容忍(考虑到益处)的水平。

制备本发明的化合物

普拉格雷 HCl 可按照 2002 年 1 月 17 日公开的 PCT 申请 WO 02/04461、即现在的美国专利 6,693,115 B2 中所公开的操作来制备，将其全部内容引

入本文作为参考。

使用本发明的方法

涉及普拉格雷碱的临床前研究显示普拉格雷的效力比氯吡格雷高至少 10 倍。这些临床前研究没有提供、指出或建议人使用普拉格雷的最佳剂量。随后的临床试验显示与碱相比，HCl 盐(普拉格雷 HCl)为进行 H1-拮抗剂如雷尼替丁伴随治疗的患者提供了统计学上显著更高水平的生物利用度。于是相对于氯吡格雷的标准给药方案申请人设计了一个临床试验来测试几种剂量的普拉格雷，旨在确定给有需要的患者施用普拉格雷的最佳剂量。目标是发现使抑制血小板聚集(即预防或治疗患有或易于罹患血小板聚集和与其相关的疾病的患者)的有效性达到最大，同时使与噻吩并吡啶治疗相关的危险如出血减至最小的一种(或多种)最佳剂量。在临床试验过程中，申请人设想了与氯吡格雷相比提供最大血小板聚集的最佳人给药方案以及当与最佳维持剂量组合时与经皮冠状动脉介入联合为具有急性冠状动脉综合征的患者提供改善的治疗结果的最佳负荷剂量并将其付诸实践。无论患者是否进行伴随阿司匹林治疗，用最佳剂量观察到的改善的益处是明显的。申请人还发现了一种为需要预防血栓形成或血栓栓塞如缺血性发作或心肌梗死复发或将其复发的可能性减至最小的患者提供最佳维持剂量的给药方案。

就实施本发明的目的而言，本文的普拉格雷与阿司匹林组合的给药方案可以通过具有式 I 化合物和阿司匹林的单独剂量或单位剂量(即，分开的容器)或通过具有阿司匹林和式 I 化合物的组合的预包装或预配制剂量来实现。

为了获得在本发明确定的有利范围内的治疗或预防效果而施用的普拉格雷的具体的负荷剂量和维持剂量当然将由包括例如施用途径和所治疗的具体血管疾病在内的患者的具体情况来确定。优选的给药方案包括约 40 至约 60mg 普拉格雷的负荷剂量，然后以适当的时间间隔每天一次或两次施用或按治疗医师推荐的那样施用包含约 10 至 15mg 普拉格雷的维持剂

量。对于非急性表现而言，即对于需要维持治疗的患者而言，优选的给药方案包括相当于 10mg 普拉格雷的普拉格雷 HCl 的维持剂量。医师选择的给药方案中使用的负荷剂量和/或维持剂量的量以及给药的频率和给药的时间长度由治疗医师根据具体的患者和情况(包括考虑年龄、体重、表现出的具体血管疾病、并存病、其它常规的和适当的考虑因素)来确定以达到最大的功效。

将阿司匹林与本发明的化合物组合或联合共同施用以获得治疗或预防效果当然将由患者的具体情况来确定。一般而言，对于本发明的目的，阿司匹林的量为约一般批准用于特定患者群体的量，例如每天 1 至 3 次施用约 75mg 至约 325mg 阿司匹林。

实施例

制备本发明的化合物的方法已经被公开，因此对于本领域技术人员而言是已知的。这类方法例如公开在美国专利 No. 5,288,726 和美国专利 No. 6,693,115 B2 中，将其内容引入本文作为参考。

以下制剂实施例和测试实施例旨在进一步对本发明进行举例说明，而并非旨在限制本发明的范围。

制剂实施例 1

将普拉格雷 HCl (10.98mg/片，相当于 10mg 碱/片)、甘露醇、羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和硬脂酸镁混合，然后辊压制粒。向所得的颗粒中加入另外的交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素和硬脂酸镁，将物料混合并压成重 250mg 的片剂。将 Opadry® II 米黄色薄膜包衣混合物加入水中，然后在侧通风包衣锅(side vented coating pan)中将其喷到这些片剂上。

临床实施例 1

普拉格雷和氯吡格雷对健康受试者血小板功能影响的比较研究

背景：抗血小板剂如阿司匹林和氯吡格雷在动脉粥样硬化性事件的二级预防中是有效的。在临床前研究中，普拉格雷显示出比氯吡格雷更有效

的血小板聚集抑制(IPA)。本研究检查了与氯吡格雷相比普拉格雷的耐受性、安全性和 IPA 特性。

方法：本研究是一项双盲、安慰剂对照、多剂量研究。将健康男性志愿者随机分为 5 组(n=6)：普拉格雷(5、10 和 20mg)、氯吡格雷(75mg)和安慰剂。每天一次给予研究药物，共 10 天。按选择的时间间隔以比浊法测量 20 μ M ADP 诱发的血小板聚集。

结果：在 5 至 20mg 的剂量下，普拉格雷多次口服给药 10 天耐受性良好。就中值最大出血次数而言，在活性治疗之间没有显著差异($p \geq 0.05$)。最终剂量后 24 小时，普拉格雷剂量依赖性地增加 IPA (39.2%-68.3%)，所有普拉格雷剂量的效果均大于用氯吡格雷观察到的效果(15.7%； $p < 0.05$)。此外，6 名氯吡格雷治疗的受试者中有 2 名在第 10 天显示出极微的 IPA。参见表 1。

表 1：在第 10 个剂量后 24 小时使用 20 μ M ADP 评估的 IPA 水平

均值 $\pm$ SE (n=6)	安慰剂	普拉格雷			氯吡格雷 75 mg
		5 mg	10 mg	20 mg	
IPA (%)	9.2 $\pm$ 4.0	39.2 $\pm$ 4.4	58.2 $\pm$ 4.9	68.3 $\pm$ 5.4	15.7 $\pm$ 6.8
p-值，与安慰剂比较	--	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
p-值，与 75mg 氯吡格雷比较	< 0.001	0.011	< 0.001	< 0.001	--

结论：当以 10 个高达 20mg 的日剂量施用于健康受试者时，普拉格雷耐受性良好。与使用氯吡格雷(75mg)观察到的 IPA 对比，所有剂量组中所有普拉格雷治疗的受试者第 10 天的血小板聚集一致性地减少。

临床实施例 2

在阿司匹林治疗的患有动脉粥样硬化性血管疾病的患者中，与氯吡格雷相比，普拉格雷达到显著更高的血小板聚集抑制和更低的无应答者比率。

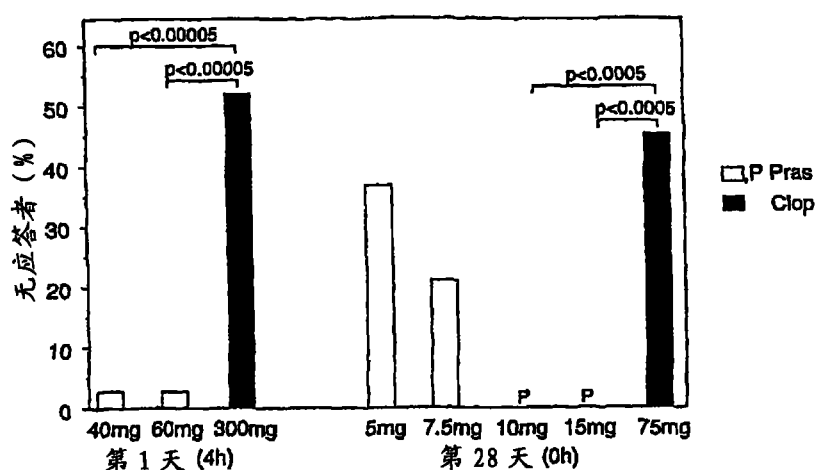
背景：使用氯吡格雷的更低水平的血小板聚集抑制(IPA)增加了血栓性

事件的危险。本研究在阿司匹林治疗的患者中与氯吡格雷(Clop)相比分析了使用新的 P2Y₁₂ 拮抗剂普拉格雷(Pras)的 IPA 和无应答者比率。

方法：在施用阿司匹林 325mg 7 天后，将 101 名受试者随机分入 5 种给药方案中的 1 种，第 1 天给予负荷剂量(LD)，在第 2-28 天给予日维持剂量(MD)：普拉格雷—40mg LD/5mg MD、40mg LD/7.5mg MD、60mg LD/10mg MD 或 60mg LD/15mg MD，或者氯吡格雷—300mg LD/75mg MD。通过比浊法集合度测定(turbidometric aggregometry)测量对 20 μ M ADP 的 IPA。无应答者被定义为那些在 LD 后 4 小时和 MD 期间在前剂量(pre-dose)时未达到 $\geq 20\%$ IPA 的受试者。

结果：在 LD 后 4 小时，使用普拉格雷 40mg (60.6%)和 60mg (68.4%)的 IPA 比使用氯吡格雷 300mg 的 IPA (30.0%, $p < 0.0001$)高。在第 28 天，与氯吡格雷 75mg (31.2%)相比，使用普拉格雷 10mg (57.5%)和 15mg (65.8%)也观察到更高的前剂量 IPA ($p < 0.0001$)。使用氯吡格雷 LD (52%)和氯吡格雷 MD (46%)的无应答者比率显著高于普拉格雷 LD 或普拉格雷 10 和 15mg MD (参见图 1)。

图 1



结论：在阿司匹林治疗的患者中，与标准氯吡格雷 LD 和 MD 相比，普拉格雷 40 或 60mg LD 和 10 或 15mg MD 达到了更高的 IPA 和更低的无应答者比率。

以上数据显示申请人发现了有益的且优良的给药方案，其使对进行普

拉格雷治疗的患者施用无应答的剂量的可能性减至最小(附加的重点(emphasis added))。

临床实施例 3

氯吡格雷应答者和无应答者：与新的噻吩并吡啶 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷比较

背景：使用氯吡格雷的更低水平的血小板聚集抑制(IPA)已经被与经皮冠状动脉介入(PCI)后更高的不良事件危险联系起来。用根据 Bayesian 分类理论客观定义的 IPA 阈值来识别氯吡格雷和新的噻吩并吡啶 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷的应答者和无应答者。

方法：对通过比浊法集合度测定测量的 ADP(5 μ M 和 20 μ M)诱发的血小板聚集的综合数据库进行分析，这些数据来自三个单中心交叉临床药理学研究。受试者(N=112, 年龄 18-65 岁)是健康志愿者，其对 20 μ M ADP 的基线最大血小板聚集(MPA) >70%，将这些受试者随机分为氯吡格雷 300mg 负荷剂量(LD)或普拉格雷 60mg LD。在 LD 后 4-5 小时和 24 小时评价与基线相比 MPA 的变化(Δ MPA)和 IPA。应答者被定义为响应于 20 μ M ADP 达到 Δ MPA $\geq$ 15%或 IPA $\geq$ 20%的个体。对于 5 μ M ADP，应答者被定义为 Δ MPA $\geq$ 20%或 IPA $\geq$ 25%。

结果：对于 5 μ M ADP，约 75%的受试者为氯吡格雷应答者，100%的受试者为普拉格雷应答者($p < 0.001$)。对于 20 μ M ADP，约 60%的受试者为氯吡格雷应答者，100%的受试者为普拉格雷应答者($p < 0.001$ ，表 2)。

表 2.

应答者的数量和百分比			
	氯吡格雷 (N=112)	普拉格雷 (N=91)	P-值
5 μM ADP			
Δ MPA $\geq$ 20%	82 (73%)	91 (100%)	<0.001
IPA $\geq$ 25%	87 (78%)	91 (100%)	<0.001
20 μM ADP			
Δ MPA $\geq$ 15%	68 (61%)	91 (100%)	<0.001
IPA $\geq$ 20%	64 (57%)	91 (100%)	<0.001

结论：应答者和无应答者的比例部分取决于 ADP 浓度。对普拉格雷 60mg LD 的应答比率显著高于用氯吡格雷 300mg LD 所观察到的应答比率，用根据 Bayesian 分类理论客观定义的阈值为量度。