

一种用于治疗抗凝血的药物组合物及应用

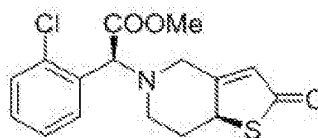
[0001] 本申请主张2022年6月17日申请的发明名称为“一种用于治疗抗凝血的药物组合物及应用”、专利号为CN202210688248.6的发明专利的优先权，特此以引用的方式明确并入本文中。

技术领域

[0002] 本发明涉及治疗抗凝血的组合物和应用，具体涉及一种含(7aS, 2' S)-2-氧-氯吡格雷的药物组合物及其应用。

背景技术

[0003] (7aS, 2' S)-2-氧-氯吡格雷(如下化合物A)，为氯吡格雷在人体的代谢产物，其化学名为：(S)-2-(2-氯苯基)-2-((S)-2-氧代-2,6,7,7a-四氢噻吩[3,2-c]吡啶-5(4H)基)乙酸甲酯：



化合物A

[0004] 化合物A和氯吡格雷一样，在人体内会进一步代谢活化成具有抑制血小板聚集的活性代谢物H4(文献1: Cai Liu, Yifan Zhang, Weili Chen, etc. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of vicagrel, a novel thienopyridine P2Y₁₂ inhibitor, compared with clopidogrel in healthy Chinese subjects following single oral dosing. Phasci (2018), doi:10.1016/j.ejps.2018.10.011)，继而选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与其血小板P2Y₁₂受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的活化，从而达到抑制血小板聚集作用。虽然氯吡格雷是目前临床上预防和治疗因血小板聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病的一线用药，但其药效，特别是在亚洲人中存在显著的个体差异性，即存在氯吡格雷抵抗(CPGR)。近来的研究表明，CPGR的成因是由于个体肝脏内CYP2C19酶活性差异化导

致，具体表现为氯吡格雷在部分患者的肝脏内无法被正常代谢，无法产生或很少产生化合物A的代谢产物及其光学异构体，从而阻断了氯吡格雷后续进一步被代谢为活性成分，无法发挥抗凝作用。而直接服用化合物A可以有效避免氯吡格雷抵抗。但目前还未见化合物A与氯吡格雷生物等效方面的报道。

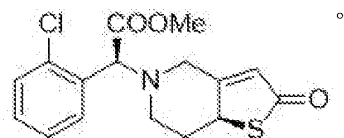
[0005] 化合物A为类白色固体粉末，溶解性极差，其极微溶于水，微溶于乙醇，难溶于甲醇，几乎不溶于甲苯和极微溶于丙酮，在BCS（生物药剂分类系统）中属于低溶解性高渗透性药物，增加了与氯吡格雷生物等效难度。并且，同氯吡格雷一样，该类品种具有出血风险，需要谨慎控制血药浓度峰值；血药物浓度过低，达不到治疗效果，血药浓度过高，又会出现出血等致命安全性问题。此外，氯吡格雷需要通过肝脏两步代谢为活性成分H4，且部分人群存在氯吡格雷抵抗；而化合物A只需一步代谢，因此做到二者全人群的T_{max}一致且C_{max}、AUC生物等效仍存在非常大的技术难度。

[0006] 因此，研究与已上市的氯吡格雷（波立维®，75mg）生物等效的且能够持续、稳定、完全释放的化合物A的药物制剂，保证用药的有效性与安全性，成为本领域临床上亟待解决的难题。

发明内容

[0007] 有鉴于此，本发明的目的在于提供一种用于治疗 and/或预防抗凝血相关疾病、含化合物A的药物组合物及其应用，该化合物A的药物组合物可持续、稳定且完全地释放活性成分并发挥药效，可用于治疗和/或预防因血小板聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病，包括但不限于治疗和/或预防缺血性中风、心脏病发作、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、经皮冠状动脉介入治疗、外周动脉疾病、血小板聚集抑制、短暂性脑缺血发作等。

[0008] 本发明提供一种化合物A在制备用于治疗 and/或预防抗凝血相关疾病的固体制剂中的用途，所述固体制剂包括治疗有效量的粒径D₉₀为3 μm至8 μm的化合物A，该单次每日剂量达到的化合物A的平均C_{max}为0.8ng/ml~1.2ng/ml，并且所述化合物A是由以下化学式表示的(7aS, 2' S)-2-氧-氯吡格雷：



- [0009] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5.5mg的范围内；优选地，上述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5mg的范围内。
- [0010] 在某些实施例中，上述单次每日剂量达到的化合物A的平均 $C_{\max}/C_{12h}$ 为8~12。
- [0011] 在某些实施例中，上述化合物A的粒径D90为4 μm 至6 μm 。
- [0012] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次每日剂量为4mg、4.1mg、4.2mg、4.3mg、4.4mg、4.5mg、4.6mg、4.7mg、4.8mg、4.9mg、5mg、5.1mg、5.2mg、5.3mg、5.4mg或5.5mg；优选为4mg、4.5mg或5mg。
- [0013] 在某些实施例中，上述用途中的固体制剂包含粘合剂。
- [0014] 在某些实施例中，上述粘合剂选自阿拉伯胶、明胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、共聚维酮、聚维酮、羟丙甲纤维素中的一种或几种。
- [0015] 在某些实施例中，上述用途中的固体制剂还包含作为药学上可接受的赋形剂的填充剂、崩解剂和润滑剂。
- [0016] 在某些实施例中，上述填充剂包括但不限于甘露醇、山梨醇、硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、二水硫酸钙、蔗糖、糊精、微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、糖粉、糊精中的一种或几种。
- [0017] 在某些实施例中，上述崩解剂包括但不限于低取代羟丙基纤维素、波拉克林钾、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲淀粉钠、干淀粉中的一种或几种。
- [0018] 在某些实施例中，上述润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇类物质、氢化植物油、十二烷基硫酸钠中的一种或几种。
- [0019] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.8ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。
- [0020] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.9ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。
- [0021] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在1.2ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。
- [0022] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。

- [0023] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [0024] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [0025] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0026] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0027] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0028] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.7h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0029] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0030] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在4.2h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0031] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的化合物A的平均AUC_(0-48h)为2.3~3.5h*ng/ml。
- [0032] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的化合物A的平均AUC_(0-t)为2.3~3.5h*ng/ml。
- [0033] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的化合物A的平均AUC_(0-∞)为2.7~4.2h*ng/ml。
- [0034] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均AUC_(0-∞)为13.5~19h*ng/ml。

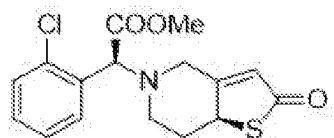
- [0035] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均AUC_(0-t)为13~18.5h*ng/ml。
- [0036] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均AUC_(0-12h)为13~18.5h*ng/ml。
- [0037] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均C_{max}为12.5~17ng/ml。
- [0038] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0039] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0040] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0041] 某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0042] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0043] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0044] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0045] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在15h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0046] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在19h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。

[0047] 在在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在12.5ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。

[0048] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。

[0049] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在17ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。

[0050] 本发明还提供一种用于治疗 and/或预防抗凝血相关疾病的药物组合物，包括治疗有效量的化合物A和至少一种药学上可接受的赋形剂，所述化合物A的粒径D90为3 μm至8 μm，所述赋形剂包含粘合剂，并且所述化合物A是由以下化学式表示的(7aS, 2' S)-2-氧-氯吡格雷：



[0051] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5.5mg的范围内；优选地，上述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5mg的范围内。

[0052] 在某些实施例中，在对人类受试者给予治疗有效量的上述药物组合物后，该单次每日剂量达到的化合物A的平均C_{max}为0.8ng/ml~1.2ng/ml。

[0053] 在某些实施例中，上述粘合剂包括但不限于阿拉伯胶、明胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、共聚维酮、聚维酮、羟丙甲纤维素中的一种或几种。

[0054] 在某些实施例中，上述药物组合物还包含作为药学上可接受的赋形剂的填充剂、崩解剂和润滑剂。

[0055] 在某些实施例中，上述填充剂包括但不限于甘露醇、山梨醇、硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、二水硫酸钙、蔗糖、糊精、微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、糖粉、糊精中的一种或几种。

[0056] 在某些实施例中，上述崩解剂包括但不限于低取代羟丙基纤维素、波拉克林钾、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲淀粉钠、干淀粉中的一种或几种。

[0057] 在某些实施例中，上述润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇类物质、氢化植物油、十二烷基硫酸钠中的一种或几种。

- [0058] 在某些实施例中，上述药物组合物在pH4.5醋酸盐缓冲液中，按照中国药典2020年版的通则0931第二法测定的30分钟内溶出量达到70%以上。
- [0059] 在某些实施例中，上述药物组合物在pH4.5醋酸盐缓冲液中，按照中国药典2020年版的通则0931第二法测定的60分钟内溶量达到85%以上。
- [0060] 在某些实施例中，上述药物组合物在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量4mg至5.5mg达到的化合物A的平均 $AUC_{(0-48h)}$ 为2.3~3.5h*ng/ml。
- [0061] 在某些实施例中，上述药物组合物在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量4mg至5.5mg达到的化合物A的 $AUC_{(0-t)}$ 为2.3~3.5h*ng/ml。
- [0062] 在某些实施例中，上述药物组合物在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量4mg至5.5mg达到的化合物A的 $AUC_{(0-\infty)}$ 为2.7~4.2 h*ng/ml。
- [0063] 在某些实施例中，上述药物组合物在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量4mg至5.5mg达到的化合物A的 C_{max}/C_{24h} 为8~12。
- [0064] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为13.5~19 h*ng/ml。
- [0065] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均 $AUC_{(0-t)}$ 为13~18.5 h*ng/ml。
- [0066] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均 $AUC_{(0-12h)}$ 为13~18.5h*ng/ml。
- [0067] 某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg至5.5mg每日剂量，，在对人类受试者给予后，所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4的平均 C_{max} 为12.5~17ng/ml。
- [0068] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.8ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。
- [0069] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.9ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。

- [0070] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在1.2ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。
- [0071] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [0072] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [0073] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [0074] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0075] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0076] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0077] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.7h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0078] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0079] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在4.2h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0080] 某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0081] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0082] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [0083] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。

- [0084] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0085] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [0086] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0087] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在15h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0088] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在19h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [0089] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在12.5ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [0090] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [0091] 在某些实施例中，上述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在17ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [0092] 虽然化合物A为氯吡格雷的代谢产物，但它与氯吡格雷的化学结构不同、物质基础不同，制备成制剂的主药成分不一致，导致化合物A用量与硫酸氢氯吡格雷也有较大的差异；氯吡格雷需要通过肝脏两步代谢为活性成分H4，且部分人群存在氯吡格雷抵抗；而化合物A只需一步代谢，因此做到二者全人群的T_{max}一致，C_{max}、AUC生物等效仍存在非常大的技术难度。
- [0093] 根据氯吡格雷代谢路径（如背景技术所引用文献1），从理论上计算化合物A与75mg硫酸氢氯吡格雷等效的剂量约为11.25mg（氯吡格雷经口服后15%代谢为化合物A），但经过临床试验发现该剂量下的化合物很难同时T_{max}一致，C_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)等效；尤其化合物A作为代谢中间体，具有体内代谢优势，若要同时达到T_{max}一致，挑战难度增加。经过大量不同粒径处方及规格的研究，发明人意外地发现4mg、5mg和5.5mg的化合物A且粒径D90控制在3 μm至8 μm时可能在人体内与硫酸氢氯吡格雷（波立维®，75mg）生物等效，该剂量范围与硫酸氢氯吡

格雷（波立维®，75mg）的剂量相差10余倍，这是从现有技术中无法获知的；并且不同规格的化合物A固体制剂，在人体内生成的活性代谢物H4的 C_{max} 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 也不同，尤其H4的 C_{max} 偏低很难等效，虽然可以通过降低粒径调节溶解度，使 C_{max} 上调， T_{max} 提前，但同时达到 $AUC_{(0-\infty)}$ 生物等效的目标很难预期；此外，若想控制化合物A的 C_{max}/C_{12h} 以达到稳定释放的效果更是难上加难。

[0094] 发明人还发现，不同的处方组成对溶出影响较大。如加入微晶纤维素作为填充剂，虽然微晶纤维素改善了颗粒的流动性，但压片后，化合物A的溶出速度会下降；又如：加入不同用量崩解剂对化合物A的溶出速度影响不大；不同品种及用量的增溶剂效果也非常有限；再如将原料药微粉化处理后，化合物A溶出会加快，但粒度太小，又容易产生突释问题（吸收药物过快，出血风险增加）。因此，常规的解决难溶性药物溶出问题的方法均难以调控化合物A的固体制剂达到持续、稳定且完全释放的目标。此外，发明人在研究过程中还发现，化合物A的吸收受食物的影响较大，主要表现在餐前和餐后的 C_{max} 等效非常困难，这无疑给本领域带来巨大的挑战。经大量处方、规格研究，本发明人意料之外地惊讶地发现在制备固体制剂过程中，加入粘合剂可能满足餐前和饭后均与硫酸氢氯吡格雷（波立维®，75mg）的完全生物等效，为解决本品的完全生物等效且稳定地完全释放提供了可能。

[0095] 综上，对于本发明的化合物A固体制剂，需通过调节化合物A的规格、粒度、处方组成之间的三维动态平衡，才具有餐前和餐后与硫酸氢氯吡格雷（波立维®，75mg）生物等效的可能性。

[0096] 本发明中 $AUC_{(0-12h)}$ 、 $AUC_{(0-48h)}$ 、 C_{12h} 等术语中的“h”为本领域常用时间单位“小时”的英文简写。

有益效果

[0097] 本发明首次提供了一种安全、有效，可用于治疗和/或预防抗凝血相关疾病的化合物A固体制剂。该固体制剂与已上市品种硫酸氢氯吡格雷（波立维®，75mg）达到完全生物等效，尤其满足餐前和餐后的完全生物等效，但活性成分化合物A的用量仅为已上市品种硫酸氢氯吡格雷（波立维®，75mg）的1/15以下，且该固体制剂的化合物A的 C_{max}/C_{12h} 不超12， T_{max} 不超1h，具有药物释放快速、稳

定且完全的特点，临床表现更优异。并且，本发明提供的化合物A固体制剂制备工艺简单，生产成本低，适于工业生产。

本发明的实施方式

[0098] 下面将结合实例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明的具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为通过市购获得的常规产品。

[0099] 实例一：剂量和粒径筛选

[0100] 1、受试制剂：受试制剂实施例1~10的处方信息及其制备方法如下：

[0101] 表 1-1 受试制剂处方信息

处方	化合物A	粒径D90	甘露醇, mg	预胶化淀粉, mg	低取代羟丙基纤维素, mg	羟丙甲纤维素, mg	氢化蓖麻油, mg
实施例 1	4mg	5 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 2	4.5mg	5 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 3	5mg	5 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 4	8mg	5 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 5	5.5mg	2 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 6	5.5mg	8 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 7	4mg	3 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 8	5.5mg	10 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4
实施例 9	4.5mg	6 μ m	60.9	60.9	11.2	N/A	1.4
实施例 10	3mg	5 μ m	60.9	60.9	11.2	5.6	1.4

[0102] 制备方法：

[0103] （1）按处方量称取物料，加入各物料（氢化蓖麻油外），再加入化合物A，开启混合机，转速10rpm，混合10min，备用；

[0104] （2）加入处方量氢化蓖麻油，转速10rpm，混合2min，备用；

[0105] （3）使用圆形浅凹冲，压制上述混合物料成片，硬度30~50N。

[0106] 2、给药方案：健康成人空腹给药

[0107] 单次给药，采用单中心、单剂量、随机、开放设计方法，将入选的66名健康志愿者（女性至少占1/3）随机分为11组，每组6人。随机空腹口服实施例制剂或参比制剂(波立维®，75mg)。测定血浆中化合物A的PK参数。

[0108] 3、化合物A的试验结果：

[0109]

表 1-2 各受试制剂体内化合物 A 的 PK 参数

受试制剂	C _{max} , ng/ml	T _{max} , h	AUC (0-t), h*ng/ml	AUC (0-∞), h*ng/ml	C _{max} /C _{12h}
波立维®, 75mg	0.952±0.517	0.774±0.391	2.835±1.004	3.327±1.128	28
实施例 1	0.772±0.436	0.736±0.227	2.313±1.222	2.672±1.004	8
实施例 2	0.943±0.613	0.791±0.382	2.962±1.343	3.473±1.332	9
实施例 3	1.028±0.712	0.752±0.452	3.363±1.008	4.125±1.569	10
实施例 4	1.638±0.389	0.733±0.226	4.016±1.517	4.522±2.112	16
实施例 5	2.102±0.527	0.461±0.373	4.558±2.204	5.036±2.043	18
实施例 6	1.166±0.589	0.921±0.474	3.542±1.132	4.155±1.022	12
实施例 7	0.864±0.336	0.722±0.297	2.683±1.011	3.148±1.086	9
实施例 8	0.787±0.416	1.226±0.336	2.148±1.558	2.557±1.162	10
实施例 9	0.915±0.663	0.676±0.443	2.741±1.274	3.294±1.447	10
实施例 10	0.662±0.366	0.716±0.217	2.383±1.222	2.368±1.132	8

注意：表中 AUC_(0-t) 中的 t 为 48h。

[0110] 如上表所示，经剂量和粒径筛选发现，当剂量过高（实施例4）或过低（实施例10）时，化合物A的C_{max}

始终无法达到参比制剂（波立维®, 75mg）的80%~125%，生物利用度相差较远，无法生物等效。而当粒径过过低（实施例5）时，化合物A的C_{max}又偏高，T_{max}过快，AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)均偏高，超过参比制剂的125%；而当粒径过高（实施例8）时，T_{max}过慢，起效时间较慢，且AUC均低于参比制剂的80%，生物利用度偏低，均无法生物等效。而实施例1~3、6~7、9满足剂量4mg至5.5mg且粒径D90控制在3 μm至8 μm时，化合物A的C_{max}、T_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)均位于参比制剂相应参数的80%~125%的范围内，生物利用度相当，具有可预期的生物等效性。此外，发明人还发现当处方中没有粘合剂时（实施例9），化合物A的各项PK参数仍体现与参比制剂相当的生物利用度；但相比于其它使用粘合剂实施例，其化合物A的T_{max}稍快，据此猜测本品的释放速度可能受粘合剂影响。

[0111] 4、活性代谢物H4的试验结果：

[0112]

表 1-3 各受试制剂体内活性代谢物 H4 的 PK 参数

受试制剂	C _{max} , ng/ml	T _{max} , h	AUC (0-t), h*ng/ml	AUC (0-∞), h*ng/ml
波立维®, 75mg	13.786±5.772	0.628±0.349	15.297±4.901	15.448±4.953
实施例 1	12.535±4.556	0.663±0.452	12.973±5.384	13.536±5.327
实施例 2	14.427±5.961	0.643±0.463	14.276±5.050	14.956±5.123
实施例 3	16.735±4.339	0.624±0.503	15.864±5.563	16.033±4.826
实施例 4	25.648±6.443	0.733±0.615	25.379±7.448	25.674±8.006
实施例 5	17.783±5.886	0.468±0.323	17.448±6.445	17.668±5.994
实施例 6	16.956±4.378	0.782±0.441	18.457±5.118	19.004±4.555
实施例 7	14.163±4.025	0.559±0.316	13.885±4.504	14.006±4.225
实施例 8	10.435±3.267	0.963±0.446	16.035±6.562	16.227±6.774
实施例 9	14.056±4.213	0.514±0.552	13.884±4.445	14.163±4.385
实施例 10	9.435±3.657	0.663±0.446	10.884±4.145	11.084±5.155

注意：表中 t 为 12h。

[0113] 如上表所示，经剂量和粒径筛选发现，当剂量过高（实施例4）或过低（实施例10）时，活性代谢物H4的C_{max}远超参比制剂（波立维®, 75mg）的80%~125%，生物利用度相差较远，无法生物等效。而当粒径过高（实施例8）时活性代谢物H4的C_{max}又远低于参比制剂的80%，或者粒径过低（实施例5）时，C_{max}有偏高风险，均无法达到参比制剂的80%~125%的相当程度的生物利用度，无法生物等效。而当实施例剂量满足4mg至5.5mg，且粒径D90控制在3 μm至8 μm时可以很好地控制活性代谢物H4的C_{max}、T_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)均落入参比制剂对应参数的80%~125%范围内，生物利用度相当，具有可预期的生物等效性。此外，发明人还发现，当处方中没有粘合剂（实施例9）时，活性代谢物H4的各项指标与参比制剂仍具有相当的生物利用度；但与使用粘合剂的其它实施例相比，T_{max}略偏早，药物起效更快；猜测活性代谢物H4的T_{max}也可能受粘合剂影响。

[0114] 实例二：空腹生物等效性研究（健康成年人）

[0115] 1、受试制剂：实例一中的实施例2、6、7、9。

[0116] 2、试验方法：每个实施例均采用单中心、空腹口服、随机、开放、两制剂、

四周期、交叉设计，周期间清洗期为 7 天；每个实施例纳入24例健康受试者（女性至少占1/3）随机分成两组，每组12人，随机空腹口服实施例制剂或参比制剂(波立维®，75mg)，测定血浆中的化合物A及氯吡格雷硫酸醇活性代谢产物H4，评价实施例制剂与参比制剂(波立维®)的生物等效性。

[0117] 3、试验结果：

[0118] 表 2 空腹生物等效结果

受试制剂	检测指标	C _{max}		AUC (0-t)		AUC (0-∞)	
		GMR%	90%CI	GMR%	90%CI	GMR%	90%CI
实施例 7	化合物 A	85.63	85.0~118.2	90.45	93.4~105.4	90.63	94.2~104.5
	H4	86.22	88.1~106.4	91.52	91.1~106.7	91.66	92.2~107.5
实施例 2	化合物 A	100.66	95.4~112.4	100.45	95.3~105.6	100.54	95.7~106.2
	H4	98.55	93.1~115.6	100.51	94.6~104.9	100.59	94.2~104.2
实施例 6	化合物 A	113.44	106.5~118.3	110.42	108.3~115.2	110.54	110.1~119.4
	H4	115.88	104.3~118.4	109.45	107.7~118.3	109.83	108.3~117.4
实施例 9	化合物 A	95.45	93.4~100.8	100.42	90.4~102.5	100.52	101.5~108.4
	H4	97.33	96.2~102.3	100.32	91.3~100.9	100.46	98.4~106.3

注意：表中化合物 A 的 t 为 48h，活性代谢物 H4 的 t 为 12h。

[0119] 可见，通过餐前（空腹）生物等效性研究发现，当制剂处方满足剂量4mg至5.5 mg，粒径D90为3 μ m至8 μ m时，其人体的化合物A和活性代谢物H4的C_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)跟参比制剂（波立维®，75mg）相应参数的几何均值比在80%至125%范围内，且90%置信区间也在80%至125%范围内，具有餐前生物等效性，且无论处方中是否有粘合剂均不影响受试制剂与参比制剂的生物等效。

[0120] 实例三：餐后生物等效性研究

[0121] 1、受试制剂：实施例2、6、7、9。

[0122] 2、试验方法：除给药方式为“餐后口服”外，其余均同实例二。

[0123] 3、试验结果：

[0124]

表 3 餐后生物等效结果

受试制剂	检测指标	C _{max}		AUC (0-t)		AUC (0-∞)	
		GMR%	90%CI	GMR%	90%CI	GMR%	90%CI
实施例 7	化合物 A	90.22	89.5~108.7	92.05	94.3~104.5	93.32	95.2~103.5
	H4	89.46	92.1~116.4	94.25	92.3~107.6	96.16	95.5~105.7
实施例 2	化合物 A	102.21	92.4~120.4	99.54	93.5~106.5	100.14	92.7~102.2
	H4	99.85	95.1~115.1	100.16	96.4~109.4	100.29	91.2~102.4
实施例 6	化合物 A	115.64	107.1~116.3	111.24	105.8~116.4	115.45	111.1~121.3
	H4	114.38	105.1~119.4	109.21	108.2~119.1	109.38	109.3~119.2
实施例 9	化合物 A	72.44	73.6~100.2	95.84	90.5~103.8	95.93	93.6~107.5
	H4	68.42	58.4~100.6	97.33	89.3~104.6	97.42	94.2~108.7

注意：表中化合物 A 的 t 为 48h，活性代谢物 H4 的 t 为 12h。

[0125] 可见，通过餐后生物等效性研究发现，当制剂处方中没有粘合剂（实施例9）时，无法满足餐后生物等效，主要原因是化合物A和活性代谢物H4的C_{max}不等效。而当制剂处方满足剂量为4mg至5.5mg，粒径D90为3 μm至8 μm且含有粘合剂时（实施例2、6、7），人体的化合物A和活性代谢物H4的C_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)均可达到参比制剂（波立维®，75mg）相应参数的几何均值比和90%置信区间的80%至125%范围内，具有餐后生物等效性。这一发现具有偶然性，且解决了本品受食物影响的不利因素，为临床用药提供更科学的选择。此外，从本品的整个研发过程发现，虽然餐后的生物等效性影响较大，但当满足餐后等效性时（如使用粘合剂），可以预期具有餐前（空腹）生物等效。

[0126] 实例四：不同粘合剂研究

[0127] 1、受试制剂：实施例11和实施例12。其中，实施例11的粘合剂为阿拉伯胶（3.0mg），实施例12的粘合剂为聚维酮（4.1mg），其他处方同实施例2。

[0128] 2、餐后生物等效性：试验方法同实例三。

[0129] 3、试验结果：

[0130]

表 4 餐后生物等效结果

受试制剂	检测指标	C _{max}		AUC (0-t)		AUC (0-∞)	
		GMR%	90%CI	GMR%	90%CI	GMR%	90%CI
实施例 11	化合物 A	102.52	94.2~106.3	97.44	96.3~108.1	97.54	95.5~105.4
	H4	100.44	96.6~104.3	99.52	92.9~104.9	99.63	96.4~108.3
实施例 12	化合物 A	108.31	103.3~110.8	104.41	101.6~110.3	104.82	102.2~111.5
	H4	106.92	102.4~109.4	105.63	103.3~109.9	105.74	103.6~110.8

注意：表中化合物 A 的 t 为 48h，活性代谢物 H4 的 t 为 12h。

[0131] 经粘合剂研究发现，阿拉伯胶、聚维酮的粘合剂处方与羟丙甲纤维素的粘合剂处方一样也能达到生物等效，据此推测本发明的剂量和粒径范围的处方不受粘合剂种类影响。

[0132] 实例五：胶囊剂餐后生物等效性研究

[0133] 1、受试制剂：实施例13~15，处方信息和制备方法如下：

[0134] 表 5-1 胶囊处方信息

受试制剂	实施例 13	实施例 14	实施例 15
化合物 A	4mg	5mg	5.5mg
粒径 D90	8μm	6μm	3μm
甘露醇, mg	40.45	50.44	60.9
预胶化淀粉, mg	40.45	50.44	60.9
低取代羟丙基纤维素, mg	7.5	9.38	11.2
羟丙甲纤维素, mg	3.7	4.62	5.6
氢化蓖麻油, mg	0.9	1.12	1.41

[0135] 胶囊制备方法：

[0136] （1）按处方量称取物料，加入各物料（氢化蓖麻油外），再加入化合物A，开启混合机，转速10rpm，混合10min，备用；

[0137] （2）加入处方量氢化蓖麻油，转速10rpm，混合2min，备用；

[0138] （3）胶囊填充，将上述混合物料填充于3号空心胶囊，制备成胶囊剂。

[0139] 2、生物等效性实验方法：同实例三。

[0140] 3、试验结果：

[0141]

表 5-2 胶囊剂餐后生物等效性结果

受试制剂	检测指标	C _{max}		AUC (0-t)		AUC (0-∞)	
		GMR%	90%CI	GMR%	90%CI	GMR%	90%CI
实施例 13	化合物 A	83.47	86.0~108.6	85.43	94.5~103.1	86.13	90.5~101.7
	H4	82.68	86.1~104.9	88.37	90.1~105.3	89.07	91.6~105.5
实施例 14	化合物 A	105.33	100.1~115.2	100.48	96.6~109.1	101.18	97.7~111.2
	H4	103.59	98.1~116.8	102.33	92.2~104.1	102.76	94.2~106.1
实施例 15	化合物 A	115.44	99.5~116.1	110.44	112.0~122.1	111.04	109.1~120.6
	H4	113.94	101.8~122.4	109.18	103.3~116.7	110.81	109.2~118.8

注意：表中化合物 A 的 t 为 48h，活性代谢物 H4 的 t 为 12h。

[0142] 经不同规格的胶囊生物等效性研究发现，当胶囊制剂处方满足剂量为4mg至5.5 mg，且粒径D90为3 μm至8 μm（实施例13、14、15）时，人体的化合物A和活性代谢物H4的C_{max}、AUC_(0-t)和AUC_(0-∞)均可达到参比制剂（波立维®，75mg）相应参数的几何均值比和90%置信区间的80%至125%范围内，具有餐后生物等效性。

[0143] 实例六：溶出测定

[0144] 1、试验样品：实施例2、实施例14。

[0145] 2、溶出方法：取样品，照溶出度与释放度测定法（中国药典，2020年版，四部，通则0931第二法），以pH1.2盐酸溶液或pH4.5醋酸盐缓冲溶液900ml为溶出介质，转速为每分钟50转，依法操作，经5、10、15、30、45、60、90、120分钟时，取溶液，滤过，量取续滤液适量，按照紫外-可见分光光度法（通则0401），在220nm的波长处分别测定吸光度，计算每片的溶出量。

[0146] 3、溶出结果：

[0147]

表 6 溶出结果

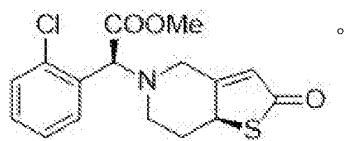
样品	实施例 2	溶出率 (%)							
		5	10	15	30	45	60	90	120
实施例 2	pH1.2	62	100	99	99	99	N/A	N/A	N/A
	pH4.5	18	40	54	72	80	86	92	95
实施例 14	pH1.2	52	99	100	99	99	N/A	N/A	N/A
	pH4.5	14	35	44	70	78	85	93	96

[0148] 本发明的实施例2和实施例14在pH4.5醋酸缓冲溶液中30分钟内溶出量达到70%以上，60分钟溶出量达到85%以上，完全释放；在pH1.2盐酸溶液中10分钟内溶出量达到99%以上，能够快速完全溶出。

[0149] 以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于使本技术领域的专业技术人员，在不脱离本发明技术原理的前提下，是能够实现对这些实施例的多种修改的，而这些修改也应视为本发明应该保护的范围。

权利要求书

- [权利要求 1] 化合物A在制备用于治疗和/或预防抗凝血相关疾病的固体制剂中的用途，其特征在于，所述固体制剂包括治疗有效量的粒径D90为3 μm 至8 μm 的化合物A，该单次每日剂量达到的化合物A的平均 C_{max} 为0.8ng/ml $\sim$ 1.2ng/ml，并且所述化合物A是由以下化学式表示的(7a S, 2' S)-2-氧-氯吡格雷：



- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5.5mg的范围内；优选地，所述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5mg的范围内。
- [权利要求 3] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述单次每日剂量达到的化合物A的平均 $C_{\text{max}}/C_{12\text{h}}$ 为8 $\sim$ 12。
- [权利要求 4] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述固体制剂包含粘合剂。
- [权利要求 5] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.8ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。
- [权利要求 6] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.9ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。
- [权利要求 7] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在1.2ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。
- [权利要求 8] 根据权利要求1 $\sim$ 2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。

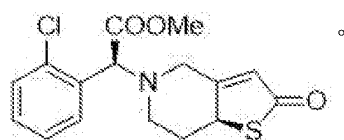
- [权利要求 9] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [权利要求 10] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [权利要求 11] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 12] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 13] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 14] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.7h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 15] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 16] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的化合物A在4.2h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 17] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [权利要求 18] 根据权利要求1~2任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是

- 单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [权利要求 19] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [权利要求 20] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 21] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 22] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 23] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的代谢物H4在13.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 24] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在15h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 25] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在19h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 26] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在12.5ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [权利要求 27] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在1

4ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。

[权利要求 28] 根据权利要求1~2任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在17ng/ml的80%至125%范围内的平均 $C_{\max}$ 。

[权利要求 29] 一种用于治疗 and/或预防抗凝血相关疾病的药物组合物，包括治疗有效量的化合物A和至少一种药学上可接受的赋形剂，其特征在于，所述化合物A的粒径D90为3 μm 至8 μm ，所述赋形剂包含粘合剂，并且所述化合物A是由以下化学式表示的(7aS, 2'-S)-2-氧-氯吡格雷：



[权利要求 30] 根据权利要求29所述的药物组合物，其特征在于，所述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5.5mg的范围内；优选地，所述治疗有效量是单次每日剂量从4mg至5mg的范围内。

[权利要求 31] 根据权利要求29所述的药物组合物，其特征在于，在对人类受试者给予治疗有效量的所述药物组合物后，该单次每日剂量达到的化合物A的平均 $C_{\max}$ 为0.8ng/ml~1.2ng/ml。

[权利要求 32] 根据权利要求29所述的药物组合物，其特征在于，所述粘合剂包含阿拉伯胶、明胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、共聚维酮、聚维酮、羟丙甲纤维素中的一种或几种。

[权利要求 33] 根据权利要求29~31任一所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物还包含作为药学上可接受的赋形剂的填充剂、崩解剂和润滑剂。

[权利要求 34] 根据权利要求33所述的药物组合物，其特征在于，所述填充剂包含甘露醇、山梨醇、硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、二水硫酸钙、蔗糖、糊精、微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、糖粉、糊精中的一种或几种；

所述崩解剂包含低取代羟丙基纤维素、波拉克林钾、交联聚维酮、交

联羧甲基纤维素钠、羧甲淀粉钠、干淀粉中的一种或几种；

所述润滑剂包含硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇类物质、氢化植物油、十二烷基硫酸钠中的一种或几种。

[权利要求 35] 根据权利要求29~34任一所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物在pH4.5醋酸盐缓冲液中，按照中国药典2020年版的通则0931第二法测定的30分钟内溶出量达到70%以上。

[权利要求 36] 根据权利要求29~34任一所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物在pH4.5醋酸盐缓冲液中，按照中国药典2020年版的通则0931第二法测定的60分钟内溶出量达到85%以上。

[权利要求 37] 根据权利要求29~34任一所述的药物组合物，其特征在于，所述单次每日剂量达到的化合物A的平均 C_{max}/C_{12h} 为8~12。

[权利要求 38] 根据权利要求29~34任一所述的药物组合物，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.8ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。

[权利要求 39] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在0.9ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。

[权利要求 40] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在1.2ng/ml的80%至125%范围内的平均 C_{max} 。

[权利要求 41] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。

[权利要求 42] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。

[权利要求 43] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h

- *ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-48h)。
- [权利要求 44] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.3h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 45] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.0h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 46] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 47] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在2.7h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 48] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在3.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 49] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的化合物A在4.2h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 50] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [权利要求 51] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。
- [权利要求 52] 根据权利要求29~34任一所述的用途，其特征在于，所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量，并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-12h)。

- [权利要求 53] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 54] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 55] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在18.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-t)。
- [权利要求 56] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在13.5h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 57] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在15h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 58] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在19h*ng/ml的80%至125%范围内的平均AUC_(0-∞)。
- [权利要求 59] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在12.5ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [权利要求 60] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次4.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在14ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。
- [权利要求 61] 根据权利要求29~34任一所述的用途, 其特征在于, 所述治疗有效量是单次5.5mg每日剂量, 并且所述单次每日剂量达到的活性代谢物H4在17ng/ml的80%至125%范围内的平均C_{max}。