

## • 未来药物 •

## 新一代口服直接凝血酶因子 II a 抑制剂 AZD0837

刘洪强<sup>1,2</sup>, 蔡志强<sup>1\*</sup>, 张伟光<sup>1,2</sup>, 徐为人<sup>1</sup>, 汤立达<sup>1</sup>, 申秀萍<sup>1\*</sup>, 韩书文<sup>2</sup>

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193
2. 天津中医药大学, 天津 300193

**摘要:** 凝血因子 II 在凝血级联反应中处于下游的关键位置, 被激活后形成凝血酶而催化纤维蛋白原产生纤维蛋白导致凝血, 因此其为血栓形成的关键因素。抑制凝血酶可以延长凝血时间, 减少血栓形成风险。英国 AstraZeneca 公司研发的新一代口服直接凝血酶因子 II a 抑制剂 AZD0837 可用于治疗和预防心房颤动引起的卒中和深静脉血栓的发生。目前已经公布的临床前、临床 I 期和 II 期实验数据显示, 其具有优于华法林的治疗效果, 因此具有巨大的市场潜力。

**关键词:** AZD0837; 抗血栓; 抗凝血药; 心房颤动

**中图分类号:** R97      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2012)03-0262-06

## A new generation of oral direct thrombin factor II a inhibitor AZD0837

LIU Hong-qiang<sup>1,2</sup>, CAI Zhi-qiang<sup>1</sup>, ZHANG Wei-guang<sup>1,2</sup>, XU Wei-ren<sup>1</sup>, TANG Li-da<sup>1</sup>, SHEN Xiu-ping<sup>1</sup>, HAN Shu-wen<sup>2</sup>

1. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Clotting factor II is the key factor of the blood coagulation cascade in the downstream position, activated to form blood coagulation enzyme (IIa), catalyze fibrinogen production of fiber protein, and lead to blood coagulation, so it is the crucial factor for the formation of blood clots. The inhibition of thrombin could extend the coagulation time and reduce the risk of thrombosis. AZD0837 is a new generation of oral direct thrombin factor IIa inhibitor which is developed and researched by British AstraZeneca Company, and could be used to prevent and treat stroke and the deep vein thrombosis caused by atrial fibrillation (AF). Published data of pre-clinical and clinical phases I and II experiments showed that the AZD0837 had a better treatment effect than Warfarin with a great market potential in the future.

**Key words:** AZD0837; antithrombotic; anticoagulant drug; atrial fibrillation

## 1 药物概况

别名: AZD0837

化学名: (2*S*)-*N*-{4-[(*Z*)-amino (methoxyimino) methyl]benzyl}-1-[(2*R*)-2-[3-chloro-5-(difluoromethoxy) phenyl]-2-hydroxyethanoyl]-azetidine-2-carboxamide

CAS: 433937-93-0

分子式: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

相对分子质量: 511.16

结构见图 1。

原研公司: 英国 AstraZeneca 公司

药理分类: 直接凝血酶因子 II a 抑制剂

适应症: 心房颤动、深静脉血栓、卒中

目前研发阶段: III 期临床

给药途径: 口服

收稿日期: 2012-02-28

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009)

作者简介: 刘洪强 (1988—), 男, 硕士研究生, 主要从事心血管药物合成与研究。E-mail: czq0601@gmail.com

\*通讯作者 蔡志强 (1980—), 男, 博士, 主要从事心血管药物设计与研究。Tel:(022)23006833 E-mail: caizq@tjipr.com

申秀萍, 女, 研究员, 主要研究方向为新药评价与筛选。Tel:(022)23006951 E-mail: shenxp@tjipr.com

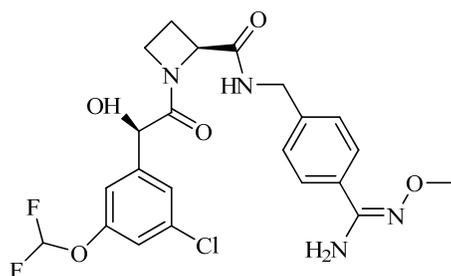


图 1 AZD0837 的结构

Fig. 1 Structure of AZD0837

## 2 相关背景

心血管疾病是世界上导致人类死亡的首位疾病。世界卫生组织估计每年有 1 750 万人死于心血管疾病和脑卒中，占世界总死亡人数的 1/3。预计到 2030 年，这个数字将升至 2 420 万人，也就是说，32.5% 的死亡是由心血管疾病导致。因此心血管药物始终是世界各大医药公司研发的热点。在心血管疾病中，心房颤动（AF）一直是一种最常见的疾病。美国 AF 病人约有 600 万，预计到 2050 年将超过 1 200 万<sup>[1]</sup>。大多数 AF 相关的血栓事件影响脑循环，导致增加卒中死亡率和长期脑功能丧失。AF 病人形成血栓最重要的位置是在左心房下壁，血栓大小从几毫米到几分米不等，由此引起的卒中和血栓栓塞并发症是房颤致死致残的最主要原因之一。事实上，AF 可以增加患者 4~5 倍的卒中危险。在 AF 患者中，大约 80% 与血栓相关的死亡是由于缺血性卒中引起的，其余均与其他血栓栓塞事件相关<sup>[2]</sup>。数据表明，在 AF 患者中采用抗血栓药物治疗能预防血栓形成和卒中的发生<sup>[3]</sup>。

凝血酶是凝血因子 II 的激活形式，催化纤维蛋白原产生纤维蛋白导致凝血，在凝血级联反应中处于核心地位。长久以来抗凝金标准药物华法林一直作为一线抗血栓药物而使用。但其具有起效慢，而且需要抗血栓国际标准化比值（INR）监测，容易引起出血，且有药物-药物、药物-食物相互作用多等缺点<sup>[4]</sup>。另外还有两类在抗血栓治疗中应用广泛的药物为低分子肝素类和噻吩并吡啶类。但这两类药物同样具有容易引起出血和服用不方便、治疗窗窄等不足之处，因此亟需研发出一种新型、有效、方便、快捷的药物改变这种格局。AZD0837 作为新一代口服直接凝血酶抑制剂，比维生素 K 拮抗剂和

低分子肝素类更方便，起效迅速，体内生物利用度高，而且该药的耐受性和安全性都令人满意，是一种非常有前景的未来药物<sup>[5]</sup>。因此成为国内外研究人员关注的热点。

## 3 药物合成

在化合物 1 中加入异丙醇和 0.30 g/mL KOH 溶液，加热回流，通入一氯二氟甲烷，反应 2 h。冷却至室温，用稀盐酸酸化，醋酸乙酯萃取。有机层用盐水洗，硫酸钠干燥，滤过，浓缩纯化得到化合物 2。化合物 2 溶于二氯甲烷，冰浴至 0 °C，加入 ZnI<sub>2</sub> 和三甲基氰硅烷，然后升至室温搅拌 15 h，反应液浓缩得到化合物 3。将化合物 3 滴加入 HCl/EtOH 溶液中，搅拌 15 h，浓缩得到产物 4。化合物 4 溶解于四氢呋喃（THF），加入 0.5 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 适量，然后在 40 °C 下搅拌 65 h，冷却，混合物用乙醚（Et<sub>2</sub>O）萃取，硫酸钠干燥，滤过，浓缩得到化合物 5。将化合物 5 和异丙醇在 0.20 g/mL KOH 溶液中常温搅拌 15 h，浓缩，用 1 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 酸化，乙醚萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩纯化得到固体；用氨水处理得铵盐，然后用醋酸乙酯-水（1:1）溶解铵盐，HCl 酸化，有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，滤过，滤液浓缩得到化合物 6<sup>[7]</sup>。将化合物 7 和 8 溶于醋酸乙酯-水（2:1）溶液，冷却至 0 °C 下加入 NaOH，反应液室温搅拌过夜。然后蒸出乙醇，再加入适量水，用稀 HCl 调 pH 3。然后用醋酸乙酯萃取，得到的产物依次用水洗，盐水洗，硫酸钠干燥。得到白色产物 9<sup>[7-8]</sup>。向化合物 9 的二甲基甲酰胺（DMF）溶液中加入苯并三唑四甲基四氟硼酸（TBTU），0.5 h 后，加入 4-(氨基)苯胺和 N,N-二异丙基乙胺（DIEPA）的 DMF 溶液。反应液常温搅拌过夜，然后浓缩纯化得到化合物 10<sup>[6]</sup>。化合物 10 与甲氧胺盐酸盐溶于乙醇溶液中，加热回流 6~12 h。然后冷却，减压浓缩。剩余物溶解于乙醇中，用 0.05 g/mL Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液洗。有机相硫酸镁干燥，浓缩，柱色谱纯化得到化合物 11。向化合物 11 的 n-BuOAc/EtOH 溶液中加入 12 mol/L HCl。反应混合物加热至 35 °C。在 3 h 后混合物冷却至 0 °C，滤过，固体用 n-BuOAc 和 EtOH 洗，再用醋酸乙酯洗，40 °C 下真空干燥得到化合物 12 的盐酸盐<sup>[9]</sup>。化合物 6 溶于无水乙醇中，搅拌下加入 N-甲基吗啡啉、化合物 12 和 TBTU。搅拌过夜，反应完成后水洗，0.15 g/mL 碳酸钾溶液洗，盐水和水洗，浓缩干燥得终产物 AZD0837<sup>[6]</sup>。合成路线见图 2。

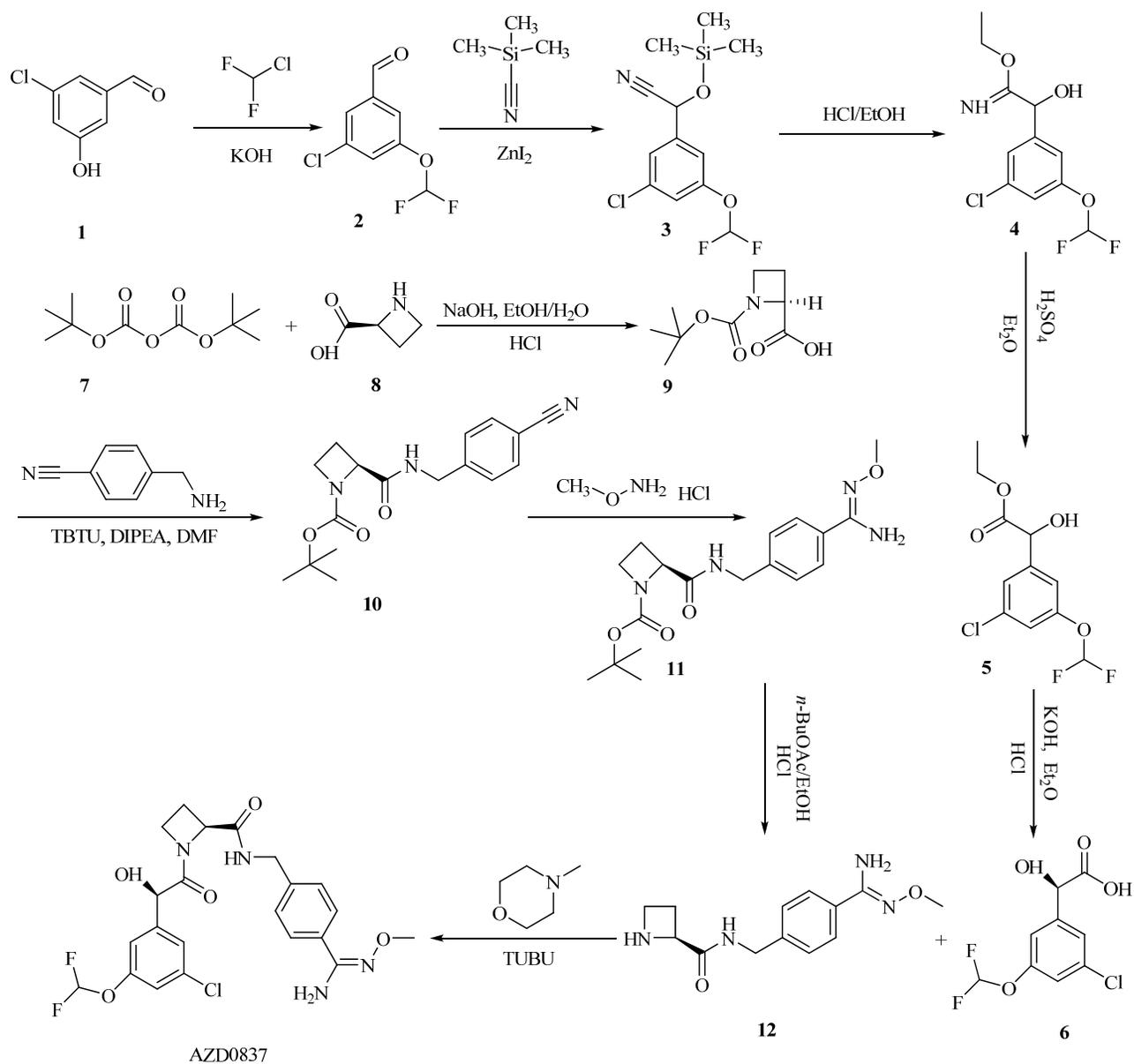


图 2 AZD0837 的合成

Fig. 2 Synthesis of AZD0837

## 4 药理、药动学研究

### 4.1 药理作用

AZD0837 是一种新型口服直接凝血酶因子 IIa 抑制剂，含有一个苯甲脒基团，占据凝血活性位点的 S1 位置<sup>[10]</sup>。在临床研发中 AZD0837 用于预防 AF 病人卒中和全身血栓事件发生。它是在第一种口服直接凝血酶抑制剂希美加群的基础上开发出来的，由于希美加群严重的特异性肝毒性而在 2006 年从抗血栓市场中退出。AZD0837 继承了它的优点并经过改进，能够避免肝毒性<sup>[11]</sup>。作为一种前药，AZD0837 经过两步生物代谢转化为有活性的代谢产物 AR-H067637。体外研究结果显示 AZD0837 先

经由 CYP450 酶系统 (3A4、2C9 和 2C19) 催化生成中间体 AR-H069927，随后再降解成活性形式 AR-H067637<sup>[12]</sup>。大鼠体内的动、静脉血栓和出血模型研究显示其抗凝血效果显著，并且在一定剂量下不会增加出血的风险。体外活性数据显示，活性成分 AR-H067637 在静脉和动脉模型中抑制血栓的 IC<sub>50</sub> 值分别为 0.13、0.55 μmol/L<sup>[13]</sup>。

### 4.2 药动学研究

在一项 35 名成年男性的药动学研究中的数据 displays: AZD0837、AR-H069927 和 AR-H067637 的 t<sub>max</sub> 分别是 0.6、0.7、1.2 h。在每一个剂量下，AZD0837 的 C<sub>max</sub> 是 AR-H067637 的 10 倍。AZD0837

和 AR-H069927 的半衰期  $t_{1/2}$  分别是 3.1、1.9 h，而通过受试者空腹口服给药 AR-H067637 的  $t_{1/2}$  为 9.3 h。AZD0837 的平均生物利用度在低剂量水平（15、30 mg）为 22%~23%，而在高剂量（480、600 mg）为 52%~53%。AZD0837、AR-H069927 和 AR-H067637 在尿液中平均排泄量分别占全剂量的 3.4%、2.5%、10%。另外 AZD0837 在高脂高热早餐后给药显示，对 AR-H067637 的 AUC 没有影响，但是能降低其 40% 的  $C_{max}$  值，并延长  $t_{max}$  2 h<sup>[5]</sup>。

药效学可通过血浆中部分凝血活酶时间（APTT）、Ecarin 凝固时间（ECT）、凝血酶凝血时间（TCT）的间接体内试验测得，结果显示 AZD0837 剂量相关地延长 APTT、ECT 和 TCT，降低自由凝血活性的最大值。AZD0837 在健康男性受试者中显示出良好的药动学性能及药效学效果，促使对其进行进一步的临床研究<sup>[5]</sup>。

在一项猪模型实验中，分别在血管、胆管和灌注小肠部分重复剂量给药，研究 AZD0837 的生物转化和与酮康唑联合给药对其过程影响。结果显示 AR-H067637 在胆管中有很高的浓度且只有极低变量，表明 AZD0837 确实转化成 AR-H067637 并有效转运进入胆小管；联合酮康唑能分别增加 AZD0837 和 AR-H067637 的 AUC，表明与强效 CYP3A4 抑制剂酮康唑有相互作用<sup>[14]</sup>。但与柚子汁这样的弱抑制剂没有相互作用<sup>[15]</sup>，与地高辛也没有相互作用<sup>[11]</sup>。

## 5 临床研究

在一项随机、双盲、平行安慰剂对照的 30 名受试者实验中，探究 AZD0837 对心脏电生理学特性是否具有一定的影响。实验数据显示，测试前血药浓度平均值 AZD0837 为  $(7.96 \pm 2.38) \mu\text{mol/L}$ ，代谢产物 AR-H69927 为  $(1.26 \pm 0.39) \mu\text{mol/L}$ ，AR-H067637 为  $(0.35 \pm 0.14) \mu\text{mol/L}$ ；而进行各项心脏电生理学特性测试后 3 种药物成分的平均血药浓度相应值分别为  $(7.94 \pm 2.17)$ 、 $(1.30 \pm 0.41)$ 、 $(0.39 \pm 0.16) \mu\text{mol/L}$ ，前后基本没有变化，表明 AZD0837 对临床相关的心脏传导、不应性和复极化等心脏电生理学特性没有不良影响<sup>[16]</sup>。

血清肌酸酐（S-C）常用作临床药物研发中肾功能的指示剂<sup>[17]</sup>。对年龄在 60~70 岁的 30 名健康受试者进行的一项双途径交叉重复阶段 I 试验结果显示，AZD0837 组平均血清肌酸酐增加 6%，但是胱蛋白酶抑制剂 C（CysC）没有增加；西咪替丁联合给药后，AZD0837 组和安慰剂组血清肌酸酐分别

增加 21%、17%，治疗结束后均都恢复到正常基线水平。在治疗期间观察到 AZD0837/安慰剂肾小球滤过率（GFR）基本没有差异，在治疗期间也没有发现肾毒性损伤。这些数据与另一项 II 期实验<sup>[18]</sup>联合表明在服用 AZD0837 治疗期间血清肌酸酐增加的作用机制是抑制肾小管分泌肌酸酐的结果，对 GFR 没有影响<sup>[19]</sup>。

在一项递增多倍剂量（120~480 mg）口服速释药片给药实验中，每天一次或两次给药。AZD0837 和 AR-H067637 的血药浓度在早上显著高于晚上，然而其各自的 AUC 和  $C_{max}$  在白天和夜晚基本相似。且双倍剂量 AZD0837 测得结果较 AR-H067637 的 AUC、 $C_{max}$  也分别增加 56%、49%，凝血时间延长，说明 AZD0837 是一种呈比例增长的剂量相关型药物<sup>[20]</sup>。

数据表明，AZD0837 缓释剂型比速释剂型对 CYP450 酶系统具有更低的临床相互作用<sup>[21]</sup>。一项 II 期 AF 病人服用缓释 AZD0837 剂型实验中，AF 病人（ $n=955$ ，至少含 1 种卒中危险因素）被随机接受 AZD0837（150、300、450 mg，每天 1 次，或 200 mg，每天两次）或华法林（150、300、450 mg，每天 1 次，或 200 mg，每天两次），连续 3~9 个月。所有 AZD0837 组（总出血事件 5.3%~14.7%，平均治疗 138 d）与维生素 K 拮抗剂（VKA）（总出血事件 14.5%，平均治疗 161 d）相比，显示总出血事件相似或更低。各组之间不良反应事件（AEs）相似（57.5%~61.9%），最常见的副作用是胃肠紊乱。在 AZD0837 组中，只有很少卒中或全身血栓事件发生。AZD0837 在所有剂量测试中耐受性都很好。与 VKA 相比，AZD0837 300 mg 口服剂量治疗显示出相似的抗凝效果，并且有更低的出血风险。其中出血影响可以为以后 III 期研究时药物剂量选择提供数据指导<sup>[18]</sup>。另一项关于 AZD0837 与 VKA 的对比来评价长期服用 AZD0837 的安全性和耐受性的 II 期试验研究已经于 2009 年完成，但目前还没有公布其结果<sup>[22]</sup>。

一项为期 6 周的 II 期试验研究结果显示，没有主要出血事件发生，轻中度出血也较少。两种 AZD0837 剂量组（150、300 mg）均能延长 APTT、ECT、TCT。综合考虑 AEs、心电图各波段（ECGs）、重要标记物和物理检测结果，可得出 AZD0837 的耐受性很好，两种剂量水平与正常治疗组之间差异均没有显著性<sup>[23]</sup>。正在进行的 III 期实验目的是在更

广范围内进一步评估 AZD0837 预防卒中和静脉血栓形成的药效<sup>[24]</sup>。

## 6 安全性

由上述数据可知, AZD0837 作为一种口服的直接凝血酶抑制剂, 其在临床前及 I、II 期临床试验中均表现出很好的耐受性和安全性。在研究中只有很少的 AEs 报告, 且无严重 AEs 发生; 与 VKA 相比, 300 mg AZD0837 口服剂量治疗有相似的抗凝效果, 并且有更低的出血风险<sup>[21]</sup>。

一项专业评估 AZD0837 速释剂型的安全性和耐受性研究显示, 250 名 AF 病人采用 150 mg 每天 1 次或 350 mg 每天 1 次剂量与 VKA 治疗作比对, 连续用药 3 个月以后, 显示 AZD0837 150 mg 组与服用同剂量华法林安全性相当, 而 AZD0837 350 mg 剂量组的安全性优于华法林; 各组病人的出血情况相似, 均无重大致命出血发生<sup>[10]</sup>。

## 7 结语

抗血栓药物已成为抗心脑血管和血液系统疾病的宠儿, 随着新一代口服抗凝药物的出现, 传统抗凝药物的缺点则越来越突出并将逐渐淡出市场。目前 FDA 批准的新型口服抗凝药物较少, AZD0837 作为一种新一代口服抗凝抑制剂, 必将参与未来抗凝药物市场的激烈竞争。考虑用药的便利性, 缓释长效剂型可能是其以后发展的重点, 目前已经设计出了一种新型药理学模型, 其用于新缓释剂型在体内的局部吸收性能描述和预测血药浓度<sup>[25]</sup>; 同时在不同种群(如基因型不同)病人之间的药理、药效差异性研究也同样值得关注。AZD0837 疗效和安全性有待更多临床研究来证实, 期待 AZD0837 在 III 期临床实验中会有出色的表现。同时也期待着更理想、疗效更好、安全性更佳且使用方便的新型抗凝药物出现, 将抗凝治疗领域推向一个新的水平。

## 参考文献

- [1] Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J, *et al.* Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence [J]. *Circulation*, 2006, 114: 119-125.
- [2] Wolf P A, Mitchell J B, Baker C, *et al.* Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs [J]. *Arch Int Med*, 1998, 158: 229-234.
- [3] Hart R G, Pearce L A, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Int Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [4] Tadros R, Shakib S. Warfarin indications, risks and drug interactions [J]. *Aust Fam Physician*, 2010, 39(7): 476-479.
- [5] Johansson S, Cullberg M, Eriksson U G, *et al.* Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of AZD0837, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(4): 258-267.
- [6] M·阿尔奎斯特, M·博林, T·因哈德特, 等. 新的盐 [P]. 中国: 1656067 A, 2005-08-17.
- [7] Chu W H, Zhang J, Zeng C B, *et al.* N-Benzylisatin sulfonamide analogues as potent caspase-3 inhibitors: synthesis, *in vitro* activity, and molecular modeling studies [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(24): 7637-7647.
- [8] Mach R H, Welch M J, Chu W H, *et al.* Isatin analogues and uses therefor [P]. US: 0068105?A1, 2009-03-12.
- [9] F·阿尔-萨法, S·伯林, T·穆西尔, 等. 制备受保护脒的方法 [P]. 中国: 101128419A, 2008-02-20.
- [10] Olsson S B, Rasmussen L H, Tveit A, *et al.* Safety and tolerability of an immediate-release formulation of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(3): 604-612.
- [11] Eriksson B I, Quinlan D J, Weitz J I. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors development [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(1): 1-22.
- [12] Andersson S, Hofmann Y, Nordling A, *et al.* Characterization and partial purification of the rat and human enzyme systems active in the reduction of N-hydroxymelagatran and benzamidoxime [J]. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33: 570-578.
- [13] Pehrsson S, Johanson K, Kjaer M, *et al.* Evaluation of AR-H067637, the active metabolite of the new direct thrombin inhibitor AZD0837, in models of venous and arterial thrombosis and bleeding in anaesthetised rats [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6): 1242-1249.
- [14] Matsson E M, Palm J E, Eriksson U G, *et al.* Effects of ketoconazole on the *in vivo* biotransformation and hepatobiliary transport of the thrombin inhibitor AZD0837 in pigs [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(2): 239-246.
- [15] Cullberg M, Eriksson U, Wernevik L, *et al.* Effect of ketoconazole and grapefruit juice on the pharmacokinetics of

- the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101:130.
- [16] Hakan W, Birgitta J, Anders E, *et al.* Effects of AZD0837, a novel direct thrombin inhibitor, on the electrophysiological properties of the human heart a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study [J]. *Clin Drug Invest*, 2010, 30 (7): 461-471.
- [17] Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations [J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(3/4): 153-161.
- [18] Lip Gregory Y H, Rasmussen L H, Bertil O S, *et al.* Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a randomized dose-guiding, safety, and tolerability study of four doses of AZD0837 vs. vitamin K antagonists [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(23): 2897-2907.
- [19] Kajs-Marie S, Maria K. S, Sofia Z, *et al.* Reversible elevations of serum creatinine levels but no effect on glomerular filtration during treatment with the direct thrombin inhibitor AZD0837 [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(9): 903-910.
- [20] Johansson S J, Cullberg M, Eriksson U G, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 after repeated administration of ascending-dose regimens to healthy subjects [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 105(1): 105-105.
- [21] Johansson S, Eriksson U, Schutzer K M, *et al.* Effect on cytochrome P450 2C9 and 3A activity by the oral direct thrombin inhibitor AZD0837 given in immediate-release and extended release formulations [J]. *Eur Heart*, 2008, 29: P4564.
- [22] AstraZeneca. Long-term safety in atrial fibrillation patients. Media Release: 2011. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00645853?term=NCT00645853&rank=1>.
- [23] Lip Gregory Y H, Rasmussen L H, Bertil O S, *et al.* Oral direct thrombin inhibitor AZD0837 for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: A Phase II study of AZD0837 in patients who are appropriate for but unable or unwilling to take vitamin K antagonist therapy [J]. *Thrombosis Res*, 2011, 127(2): 91-99.
- [24] Eikelboom J W, Weitz J I. New anticoagulants [J]. *Circulation*, 2010, 121: 1523-1532.
- [25] Bergstrand M, Soderlind E, Eriksson U G, *et al.* A semi-mechanistic modeling strategy for characterization of regional absorption properties and prospective prediction of plasma concentrations following administration of new modified release formulations [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(2): 574-584.