目录

2.6.5 药代动力学表格总结 2

2.6.5.1 药代动力学研究汇总 2

2.6.5.2 药代动力学：吸收 5

2.6.5.3 药代动力学：分布 11

2.6.5.4 药代动力学：代谢 16

2.6.5.5 药代动力学：排泄 24

2.6.5.6 药代动力学：药代动力学相互作用 25

# 2.6.5 药代动力学表格总结

## 2.6.5.1 药代动力学研究汇总

受试药物：SYH2046

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验类型 | 化合物批号 | | 试验系统 | 给药方式 | 研究机构 | 报告编号 | CTD |
| 位置 |
| 分析方法 | | | | | | | |
| 应用HPLC-UV法测定给药制剂中SYH2046浓度的方法学验证 | | SYH2046A-20240109 | NA | NA | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D002 | 4.2.2.1.1 |
| HPLC法测定受试物制剂中SYH2046浓度的方法学验证 | | SYH2046A-20240109 | NA | 国科赛赋河北医药技术有限公司 | M2401301 | 4.2.2.1.2 |
| HPLC法测定体外试验受试物制剂中SYH2046浓度的方法学验证 | | NA | M2401304 | 4.2.2.1.3 |
| HPLC法测定hERG试验受试物制剂中SYH2046浓度的方法学验证 | | NA | M2401305 | 4.2.2.1.4 |
| 应用高效液相色谱质谱联用技术（HPLC-MS/MS）测定Y57小鼠血浆中SYH2046浓度的方法学验证 | | SYH2046A-20240109 | Y57小鼠血浆 | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D004 | 4.2.2.1.5 |
| 应用高效液相色谱质谱联用技术（HPLC-MS/MS）测定Y57小鼠全血中SYH2046浓度的方法学验证 | | Y57小鼠全血 | ZQZY-202402D003 | 4.2.2.1.6 |
| 应用高效液相色谱质谱联用技术（HPLC-MS/MS）测定犬血浆中SYH2046浓度的方法学验证 | | Beagle犬血浆 | ZQZY-202402D006 | 4.2.2.1.7 |
| 应用高效液相色谱质谱联用技术（HPLC-MS/MS）测定犬全血中SYH2046浓度的方法学验证 | | Beagle犬全血 | ZQZY-202402D005 | 4.2.2.1.8 |
| LC-MS/MS法测定Y57BL/6J小鼠血浆中SYH2046浓度的方法学验证（TK） | | SYH2046A-20240109 SYH2046A-20240412-02 | Y57小鼠血浆 | 国科赛赋河北医药技术有限公司 | M2401302 | 4.2.2.1.9 |
| LC-MS/MS法测定Y57BL/6J小鼠全血中SYH2046浓度的方法学验证（TK） | | Y57小鼠全血 | M2401307 | 4.2.2.1.10 |
| LC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中SYH2046浓度的方法学验证（TK） | | SYH2046A-2024012-02 | Beagle犬血浆 | M2401303 | 4.2.2.1.11 |
| LC-MS/MS法测定Beagle犬全血中SYH2046浓度的方法学验证（TK） | | Beagle犬全血 | M2401309 | 4.2.2.1.12 |
| 吸收 | |  | | | | | |
| SYH2046在Y57小鼠体内的药代动力学研究 | | SYH2046A-20240109 | Y57小鼠 | 静脉推注/灌胃 | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D007 | 4.2.2.2.1 |
| SYH2046在比格犬体内的药代动力学研究 | | Beagle犬 | 静脉推注/灌胃 | ZQZY-202402D008 | 4.2.2.2.2 |
| 分布 | |  | | | | | |
| SYH2046不同种属血浆蛋白结合研究 | | SYH2046A-20240109 | Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴、人血浆 | NA | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D011 | 4.2.2.3.1 |
| SYH2046不同种属的全血血浆分配系数研究 | | Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、人全血和血浆 | NA | ZQZY-202402D012 | 4.2.2.3.2 |
| SYH2046在Y57小鼠体内的组织分布研究 | | Y57小鼠 | 灌胃 | ZQZY-202402D010 | 4.2.2.3.3 |
| 代谢 | |  | | | | | |
| SYH2046肝微粒体体外代谢稳定性研究 | | SYH2046A-20240109 | Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴、人 | NA | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D013 | 4.2.2.4.1 |
| SYH2046在Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育体系中的代谢产物研究 | | Y57小鼠、SD大鼠、Beagle犬、食蟹猴、人 | ZQZY-202402D021 | 4.2.2.4.2 |
| SYH2046的人CYP酶代谢表型鉴定研究 | | 重组XXX001酶 | ZQZY-202402D014 | 4.2.2.4.3 |
| SYH2046在Y57小鼠体内代谢产物研究 | | Y57小鼠血浆、尿液、粪便 | ZQZY-202402D022 | 4.2.2.4.4 |
| SYH2046在比格犬血浆中的代谢产物研究 | | Beagle血浆 | ZQZY-202402D022 | 4.2.2.4.5 |
| 排泄 | |  | | | | | |
| SYH2046在Y57小鼠体内尿液、粪便排泄研究 | | SYH2046A-20240109 | Y57小鼠尿液、粪便 | 灌胃 | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D009 | 4.2.2.5.1 |
| 药代动力学相互作用 | |  | | | | | |
| SYH2046对主要XXX001酶的抑制和时间依赖性抑制研究 | | SYH2046A-20240109 | 混合人肝微粒体 | NA | 武汉宏韧生物医药股份有限公司 | ZQZY-202402D015 | 4.2.2.6.1 |
| SYH2046对人肝细胞XXX001酶（1A2、2B6和3A4）诱导体外研究 | | 人原代肝细胞 | ZQZY-202402D016 | 4.2.2.6.2 |
| 采用HEK293细胞模型评价SYH2046对SLC转运体的抑制作用研究 | | HEK293细胞 | ZQZY-202402D018 | 4.2.2.6.3 |
| 采用Caco-2细胞模型评价SYH2046对P-gp、BCRP转运体的抑制作用研究 | | Caco-2细胞 | ZQZY-202402D020 | 4.2.2.6.4 |
| 采用HEK293细胞模型评价SYH2046作为 SLC转运体底物的潜能研究 | | HEK293细胞 | ZQZY-202402D017 | 4.2.2.6.5 |
| 采用Caco-2细胞模型评价SYH2046渗透性和P-gp、BCRP转运体底物研究 | | Caco-2细胞 | ZQZY-202402D019 | 4.2.2.6.6 |

## 2.6.5.2 药代动力学：吸收

### SYH2046在Y57小鼠体内的药代动力学研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.2.1节

报告编号：ZQZY-202402D007

种属：Y57小鼠

性别（雌/雄）/动物数：6雌6雄/组，5组共60只，交叉采血

进食状态：自由饮食饮水

溶媒： 静脉注射：5% DMSO+40% PEG400+55% 灭菌注射用水

灌胃：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药频率和途径：单次给药：静脉注射和灌胃

多次给药：灌胃，每天1次，连续7天

组别和剂量（mg/kg）：

单次给药：1.00（IV组），3.00、10.0和30.0（L/M/H组），10.0（M1，仅采集血浆样本用于体内代谢产物鉴定）

多次给药：10.0（MM组）

样品：血浆（K2-EDTA）和全血（K2-EDTA）

分析物：SYH2046

分析方法：LC-MS/MS

取样时间点：

单次静脉注射（IV）：给药前0 h（给药当天）及给药后5 min、15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、48 h；

单次灌胃（L/M/H/M1）：给药前0 h（给药当天）及给药后15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、48 h；

多次灌胃（MM）：D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7给药前0 h及 D7给药后15 min、0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、48 h。

Y57小鼠单次静注或灌胃给予不同剂量SYH2046后全血和血浆中SYH2046主要药代参数

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2(h) | Tmax(h) | Cmax(μg/mL) | AUC0-t(h\*μg/mL) | AUC0-∞(h\*μg/mL) | CL(L/h/kg) | Vss(L/kg) | F\*（%） |
| 全血 | IV-1.00 | 7.01 | NA | NA | 115 | 116 | 0.00908 | 0.0905 | NA |
| PO-3.00\_L | 6.80 | 1.00 | 14.7 | 193 | 195 | NA | | 55.9 |
| PO-10.0\_M | 7.21 | 1.00 | 16.5 | 210 | 212 | 18.3 |
| PO-30.0\_H | 8.08 | 0.750 | 20.0 | 250 | 255 | 7.2 |
| 血浆 | IV-1.00 | 4.60 | NA | NA | 3.51 | 3.61 | 0.282 | 1.85 | NA |
| PO-3.00\_L | 4.58 | 1.50 | 1.58 | 10.4 | 10.6 | NA | | 98.8 |
| PO-10.0\_M | 3.86 | 1.50 | 3.93 | 22.5 | 22.8 | 64.1 |
| PO-30.0\_H | 4.63 | 1.00 | 12.8 | 53.3 | 53.4 | 50.6 |

注：NA,不适用；Tmax：中位数；F\*：F= (AUC0-t (L/M/H)/dose (L/M/H)) / (AUC0-t(IV)/dose (IV))\*100%

Y57小鼠多次灌胃给予10.0 mg/kg SYH2046后全血和血浆中SYH2046主要药代参数

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2 (h) | Tmax,ss (h) | Cmax,ss (μg/mL) | Cmin,ss (ng/mL) | Cavg,ss (ng/mL) | AUC0-t (h\*μg/mL) | AUC0-∞ (h\*μg/mL) | AUC0-τ (h\*μg/mL) | AUC\_%Extrap (%) | MRT0-∞ (h) | DF (%) | R\* |
| 全血 | PO-10.0\_MM D7 | 7.64 | 1.50 | 15.3 | 1370 | 6460 | 174 | 177 | 155 | 1.3 | 9.80 | 216 | 0.829 |
| 血浆 | PO-10.0\_ MM D7 | 5.43 | 1.00 | 3.34 | 28.7 | 568 | 13.9 | 14.0 | 13.6 | 0.6 | 4.61 | 576 | 0.618 |

注：Tmax,ss：中位数；R\*：R= AUC0-t (MM D7)/AUC0-t(M)

Y57小鼠静注或灌胃给予不同剂量SYH2046后全血和血浆暴露的性别差异

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | PK参数 （单位） | 静脉注射组 (1.00 mg/kg) | 灌胃低剂量组 (3.00 mg/kg) | 灌胃中剂量组 (10.0 mg/kg) | 灌胃高剂量组 (30.0 mg/kg) | 多次灌胃中剂量组 (10.0 mg/kg) |
| 比值\* | 比值\* | 比值\* | 比值\* | 比值\* |
| 全血 | Cmax(μg/mL) | 1.18 | 1.08 | 1.10 | 0.995 | 1.10 |
| AUC0-t(h\*μg/mL) | 1.54 | 1.37 | 1.25 | 1.21 | 1.26 |
| AUC0-∞(h\*μg/mL) | 1.56 | 1.37 | 1.25 | 1.24 | 1.26 |
| 血浆 | Cmax(μg/mL) | 0.935 | 1.32 | 1.04 | 0.741 | 0.615 |
| AUC0-t(h\*μg/mL) | 1.28 | 1.24 | 0.948 | 0.756 | 0.951 |
| AUC0-∞(h\*μg/mL) | 1.31 | 1.26 | 0.957 | 0.757 | 0.944 |
| 注：比值\*：雄性/雌性比值 | | | | | | |

线性药代动力学分析-比值分析-全血和血浆

| 基质 | 组别 | 剂量(mg/kg) | Cmax(μg/mL) | AUC0-t(h\*μg /mL) | AUC0-∞(h\*μg /mL) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 全血 | L | 3.00 | 14.7 | 193 | 195 |
| M | 10.0 | 16.5 | 210 | 212 |
| H | 30.0 | 20.0 | 250 | 255 |
| 比值（L:M:H） | 1.00:3.33:10.0 | 1.00:1.12:1.36 | 1.00:1.09:1.30 | 1.00:1.09:1.31 |
| 血浆 | L | 3.00 | 1.58 | 10.4 | 10.6 |
| M | 10.0 | 3.93 | 22.5 | 22.8 |
| H | 30.0 | 12.8 | 53.3 | 53.4 |
| 比值（L:M:H） | 1.00:3.33:10.0 | 1.00:2.50:8.13 | 1.00:2.16:5.13 | 1.00:2.15:5.04 |

线性药代动力学分析-置信区间分析-全血和血浆

| 基质 | PK参数 | 判断区间下限 | 判断区间上限 | 斜率β值 | 95%置信区间下限 | 95%置信区间上限 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 全血 | Cmax (μg/mL) | 0.845 | 1.16 | 0.134 | 0.0742 | 0.194 |
| AUC0-t (h\*ng /mL) | 0.903 | 1.10 | 0.115 | -0.0707 | 0.301 |
| AUC0-∞ (h\*ng /mL) | 0.903 | 1.10 | 0.120 | -0.0712 | 0.311 |
| 血浆 | Cmax (μg/mL) | 0.845 | 1.16 | 0.907 | 0.696 | 1.12 |
| AUC0-t (h\*μg/mL) | 0.903 | 1.10 | 0.708 | 0.547 | 0.870 |
| AUC0-∞ (h\*μg /mL) | 0.903 | 1.10 | 0.700 | 0.538 | 0.862 |

注：界限公式为，AUC：θL =0.8，θU =1.25； Cmax：θL =0.7，θU =1.43。

r=max（Dose）/min（Dose）

### SYH2046在比格犬体内的药代动力学研究

受试药物： SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.2.2节

报告编号：ZQZY-202402D008

种属：比格犬

性别（雌/雄）/动物数：3雌3雄/组，5组共30只

进食状态：自由饮食饮水

溶媒： 静脉注射：5% DMSO+40% PEG400+55% 灭菌注射用水

灌胃：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药频率和途径：单次给药：静脉注射和灌胃

多次给药：灌胃，每天1次，连续7天

组别和剂量（mg/kg）：

单次给药：5.60（IV组），25.0、50.0和100（L/M/H组）

多次给药：50.0（MM组）

样品：血浆（K2-EDTA）和全血（K2-EDTA）

分析物：SYH2046

分析方法：LC-MS/MS

取样时间点：

单次静脉注射：给药前0 h，给药后5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h、48 h；

单次灌胃：给药前0 h，给药后30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h、120 h、168 h；

多次灌胃：D1、D2、D3、D4、D5、D6、D7给药前0 h及D7给药后30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、48 h、72 h、120 h、168 h。

比格犬单次静注或灌胃给予不同剂量SYH2046后全血和血浆中SYH2046主要药代参数（Mean±SD，n=6）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2(h) | Tmax(h) | Cmax(μg/mL) | AUC0-48h(h\*μg/mL) | AUC0-t(h\*μg/mL) | AUC0-∞(h\*μg/mL) | CL(L/h/kg) | Vss(L/kg) | F\*(%) |
| 全血 | IV-5.60 | 31.2 ±5.08 | NA | NA | NA | 394±42.7 | 599±104 | 0.00961±0.00182 | 0.422 ± 0.0327 | NA |
| PO-25.0\_L | 48.9±6.56 | 2.00 (1.00, 4.00) | 20.3±5.97 | 489±115 | 885±235 | 972±266 | NA | | 27.8±6.56 |
| PO-50.0\_M | 47.4±12.5 | 2.00 (2.00, 24.0) | 17.1±3.39 | 548±106 | 1033±223 | 1140± 264 | 15.6±3.01 |
| PO-100\_H | 63.3±10.8 | 3.00 (2.00, 6.00) | 18.4±1.85 | 583±65.0 | 1114±131 | 1315±204 | 8.29±0.921 |
| 血浆 | IV-5.60 | 15.7±2.56 | NA | NA | NA | 6.88±1.10 | 7.20±1.08 | 0.792±0.111 | 18.1 ±5.09 | NA |
| PO-25.0\_L | 14.3±5.13 | 3.00 (2.00, 6.00) | 1.30±0.642 | 9.57±2.67 | 9.83±2.79 | 10.0±2.81 | NA | | 31.1±8.63 |
| PO-50.0\_M | 29.2± 9.57 | 4.00 (4.00, 4.00) | 1.35±0.375 | 16.0±4.93 | 16.9 ±4.91 | 17.2±4.83 | 26.0±8.04 |
| PO-100\_H | 23.4± 9.14 | 4.00 (2.00, 4.00) | 1.77±0.481 | 17.5±4.45 | 18.3±4.65 | 18.5±4.70 | 14.2±3.63 |

注：NA：不适用；Tmax：表示为中位数（最小值，最大值）；F\*：F= (AUC0-48h(L/M/H)/dose (L/M/H)) / (AUC0-t(IV)/dose (IV))\*100%

比格犬多次灌胃给予50.0 mg/kg SYH2046后全血和血浆中SYH2046主要药代参数（Mean±SD，n=6）

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | Dose(mg/kg) | t1/2 (h) | Tmax,ss (h) | Cmax,ss (μg/mL) | Cmin,ss (ng/mL) | Cavg,ss (ng/mL) | AUC0-t (h\*μg/mL) | AUC0-∞ (h\*μg/mL) | AUC0-τ (h\*μg/mL) | AUC\_%Extrap (%) | MRT0-∞ (h) | DF (%) | R\* |
| 全血 | PO-50.0\_MM D7 | 63.1±20.3 | 2.00(2.00, 8.00) | 20.7±2.77 | 11.8±2.32 | 14.7±2.36 | 1160±239 | 1357±325 | 352±56.6 | 13.6±5.93 | 78.4±10.0 | 62.2±17.1 | 1.15±0.311 |
| 血浆 | PO-50.0\_ MM D7 | 25.4±19.7 | 2.00(2.00, 2.00) | 1.60±0.744 | 0.0779±0.0317 | 0.507±0.126 | 14.1±3.06 | 14.4±3.07 | 12.2±3.01 | 2.12±1.96 | 11.0±1.83 | 293±76.2 | 0.854±0.223 |

注：Tmax：表示为中位数（最小值，最大值）；R\*：R= AUC0-t (MM D7)/AUC0-t(M)

比格犬静注或灌胃给予不同剂量SYH2046后全血和血浆暴露的性别差异

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 基质 | PK参数 (单位) | 静脉注射组 (5.60 mg/kg) | | 灌胃低剂量组 (25.0 mg/kg) | | 灌胃中剂量组 (50.0 mg/kg) | | 灌胃高剂量组 (100 mg/kg) | | 多次灌胃中剂量组 (50.0 mg/kg) | |
| 比值\* | p(t-test) | 比值\* | p(t-test) | 比值\* | p(t-test) | 比值\* | p(t-test) | 比值\* | p(t-test) |
| 全血 | Cmax(μg/mL) | 0.950 | 0.841 | 0.862 | 0.593 | 0.971 | 0.879 | 1.03 | 0.750 | 1.04 | 0.774 |
| AUC0-t(h\*μg/mL) | 0.863 | 0.0889 | 1.07 | 0.798 | 0.788 | 0.207 | 1.11 | 0.349 | 1.17 | 0.412 |
| AUC0-∞(h\*μg/mL) | 0.768 | 0.0418 | 1.08 | 0.782 | 0.843 | 0.431 | 1.14 | 0.390 | 1.28 | 0.299 |
| 血浆 | Cmax(μg/mL) | 0.900 | 0.394 | 0.610 | 0.272 | 0.964 | 0.906 | 1.20 | 0.477 | 0.798 | 0.629 |
| AUC0-t(h\*μg/mL) | 0.847 | 0.238 | 0.743 | 0.241 | 0.728 | 0.215 | 1.12 | 0.641 | 0.958 | 0.831 |
| AUC0-∞(h\*μg/mL) | 0.857 | 0.242 | 0.744 | 0.240 | 0.737 | 0.212 | 1.11 | 0.656 | 0.973 | 0.902 |
| 注：比值\*：雄性/雌性比值 | | | | | | | | | | | |

线性药代动力学分析-比值分析-全血和血浆

| 基质 | 组别 | 剂量(mg/kg) | Cmax(μg/mL) | AUC0-t(h\*μg /mL) | AUC0-∞(h\*μg /mL) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 全血 | L | 25.0 | 20.3 | 885 | 972 |
| M | 50.0 | 17.1 | 1033 | 1140 |
| H | 100 | 18.4 | 1114 | 1315 |
| 比值（L:M:H） | 1.00:2.00:4.00 | 1.00:0.842:0.906 | 1.00:1.17:1.26 | 1.00:1.17:1.35 |
| 血浆 | L | 25.0 | 1.30 | 9.83 | 10.0 |
| M | 50.0 | 1.35 | 16.9 | 17.2 |
| H | 100 | 1.77 | 18.3 | 18.5 |
| 比值（L:M:H） | 1.00:2.00:4.00 | 1.00:1.04:1.36 | 1.00:1.72:1.86 | 1.00:1.72:1.85 |

线性药代动力学分析-置信区间分析-全血和血浆

| 基质 | PK参数 | 判断区间下限 | 判断区间上限 | 斜率β值 | 95%置信区间下限 | 95%置信区间上限 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 全血 | Cmax (μg/mL) | 0.743 | 1.26 | -0.0459 | -0.243 | 0.151 |
| AUC0-t (h\*ng /mL) | 0.839 | 1.16 | 0.185 | -0.0299 | 0.371 |
| AUC0-∞ (h\*ng /mL) | 0.839 | 1.16 | 0.234 | 0.0331 | 0.434 |
| 血浆 | Cmax (μg/mL) | 0.743 | 1.26 | 0.278 | -0.0699 | 0.626 |
| AUC0-t (h\*μg/mL) | 0.839 | 1.16 | 0.456 | 0.159 | 0.753 |
| AUC0-∞ (h\*μg /mL) | 0.839 | 1.16 | 0.451 | 0.159 | 0.744 |

注：界限公式为，AUC：θL =0.8，θU =1.25； Cmax：θL =0.7，θU =1.43。

r=max(Dose)/min(Dose)

## 2.6.5.3 药代动力学：分布

### SYH2046不同种属血浆蛋白结合研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.3.1节

报告编号：ZQZY-202402D011

研究系统：Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人血浆

测试系统和方法：超滤法

SYH2046和阳性对照华法林在Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人血浆中孵育30 min后的蛋白结合参数

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 种属 | 受试物 | 浓度（µM） | 结合率(%) | | | | | 回收率(%) | | | | | 剩余百分比(%) | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 平均值 | S.D. | 1 | 2 | 3 | 平均值 | S.D. | 1 | 2 | 3 | 平均值 | S.D. |
| Y57小鼠 | SYH2046 | 0.300 | 96.9 | 97.1 | 96.9 | 97.0 | 0.110 | 105.9 | 108.2 | 106.0 | 107 | 1.28 | 102.7 | 102.6 | 94.5 | 100 | 4.73 |
| 3.00 | 97.2 | 96.5 | 96.7 | 96.8 | 0.383 | 96.8 | 108.3 | 98.8 | 101 | 6.13 | 101.6 | 91.7 | 95.5 | 96.3 | 5.03 |
| 30.0 | 96.6 | 96.1 | 96.7 | 96.5 | 0.298 | 102.3 | 105.7 | 100.9 | 103 | 2.51 | 112.6 | 97.1 | 104.9 | 105 | 7.78 |
| 华法林 | 5.00 | 97.3 | 97.1 | 97.3 | 97.2 | 0.114 | 93.8 | 92.6 | 93.1 | 93.2 | 0.622 | 94.8 | 100.7 | 99.6 | 98.4 | 3.13 |
| SD大鼠 | SYH2046 | 0.300 | 98.3 | 98.4 | 98.6 | 98.4 | 0.138 | 109.7 | 105.6 | 107.7 | 108 | 2.04 | 93.8 | 101.4 | 102.8 | 99.3 | 4.85 |
| 3.00 | 98.0 | 97.9 | 98.3 | 98.1 | 0.211 | 100.4 | 101.9 | 99.0 | 100 | 1.48 | 92.3 | 97.0 | 103.2 | 97.5 | 5.47 |
| 30.0 | 98.2 | 98.6 | 98.2 | 98.4 | 0.236 | 101.5 | 99.1 | 95.6 | 98.7 | 2.95 | 98.1 | 96.8 | 101.1 | 98.7 | 2.18 |
| 华法林 | 5.00 | 99.4 | 99.4 | 99.4 | 99.4 | 0.00533 | 90.1 | 93.6 | 92.0 | 91.9 | 1.75 | 101.9 | 102.6 | 102.3 | 102 | 0.350 |
| 比格犬 | SYH2046 | 0.300 | 95.0 | 96.1 | 96.4 | 95.8 | 0.776 | 76.3 | 76.7 | 77.6 | 76.9 | 0.677 | 105.1 | 100.3 | 96.8 | 101 | 4.12 |
| 3.00 | 95.2 | 93.7 | 96.4 | 95.1 | 1.33 | 77.0 | 83.5 | 81.1 | 80.5 | 3.29 | 92.0 | 93.3 | 97.4 | 94.2 | 2.79 |
| 30.0 | 96.0 | 94.0 | 95.4 | 95.2 | 1.03 | 73.2 | 78.8 | 73.4 | 75.1 | 3.18 | 110.1 | 101.4 | 101.0 | 104 | 5.12 |
| 华法林 | 5.00 | 97.9 | 98.1 | 98.0 | 98.0 | 0.0955 | 93.8 | 94.0 | 98.1 | 95.3 | 2.40 | 100.8 | 98.2 | 100.9 | 99.9 | 1.53 |
| 食蟹猴 | SYH2046 | 0.300 | 95.5 | 96.0 | 96.2 | 95.9 | 0.383 | 103.8 | 97.4 | 94.2 | 98.5 | 4.89 | 96.9 | 98.8 | 98.7 | 98.1 | 1.08 |
| 3.00 | 94.6 | 94.2 | 94.5 | 94.4 | 0.227 | 107.0 | 93.0 | 92.9 | 97.6 | 8.11 | 105.7 | 90.2 | 90.7 | 95.5 | 8.80 |
| 30.0 | 93.6 | 94.2 | 95.3 | 94.4 | 0.844 | 95.8 | 91.9 | 92.7 | 93.4 | 2.06 | 97.3 | 101.7 | 98.6 | 99.2 | 2.23 |
| 华法林 | 5.00 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 0.00985 | 101.9 | 101.7 | 93.8 | 99.2 | 4.64 | 99.3 | 95.2 | 105.5 | 100 | 5.15 |
| 人 | SYH2046 | 0.300 | 97.8 | 97.7 | 97.8 | 97.8 | 0.0765 | 87.0 | 88.2 | 88.4 | 87.9 | 0.777 | 98.1 | 96.6 | 100.3 | 98.4 | 1.86 |
| 3.00 | 98.2 | 98.0 | 97.5 | 97.9 | 0.365 | 89.3 | 93.0 | 95.0 | 92.4 | 2.90 | 95.5 | 103.0 | 106.0 | 102 | 5.41 |
| 30.0 | 98.4 | 97.8 | 98.2 | 98.1 | 0.283 | 97.3 | 89.5 | 93.2 | 93.3 | 3.89 | 97.8 | 97.6 | 95.6 | 97.0 | 1.22 |
| 华法林 | 5.00 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 99.7 | 0.0160 | 90.4 | 86.1 | 94.3 | 90.3 | 4.10 | 100.6 | 97.7 | 103.6 | 101 | 2.95 |

注：S.D.为标准差

### SYH2046不同种属的全血血浆分配系数研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.3.2节

报告编号：ZQZY-202402D012

研究系统：Y57小鼠、SD大鼠、比格犬和人全血和血浆

测试系统和方法：LC-MS/MS

阳性对照和SYH2046的人、比格犬、SD大鼠、Y57小鼠全血血浆分配系数和全血中剩余百分比

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 种属 | 受试物 | 浓度（µM） | Kb/p | | 剩余百分比（%） |
| 测得值 | 平均值 |
| 人 | 氯喹 | 0.500 | 1.80 | 2.04 | 88.5% |
| 2.14 |
| 2.19 |
| SYH2046 | 0.300 | 90.8 | 91.0 | 92.8% |
| 85.8 |
| 96.5 |
| 3.00 | 115 | 96.2 | 95.3% |
| 81.7 |
| 92.3 |
| 30.0 | 54.4 | 60.4 | 104.6% |
| 70.9 |
| 55.8 |
| 比格犬 | 氯喹 | 0.500 | 2.55 | 2.66 | 80.5% |
| 2.66 |
| 2.77 |
| SYH2046 | 0.300 | 80.2 | 68.9 | 72.0% |
| 55.3 |
| 71.2 |
| 3.00 | 82.5 | 78.5 | 108.8% |
| 79.5 |
| 73.4 |
| 30.0 | 55.5 | 52.1 | 94.2% |
| 48.5 |
| 52.4 |
| SD大鼠 | 氯喹 | 0.500 | 2.93 | 3.11 | 88.6% |
| 3.07 |
| 3.33 |
| SYH2046 | 0.300 | 51.6 | 63.4 | 99.6% |
| 65.6 |
| 73.0 |
| 3.00 | 66.3 | 65.8 | 109.9% |
| 65.6 |
| 65.3 |
| 30.0 | 44.8 | 41.5 | 96.8% |
| 38.4 |
| 41.3 |
| Y57小鼠 | 氯喹 | 0.500 | 1.97 | 2.02 | 96.2% |
| 1.99 |
| 2.09 |
| SYH2046 | 0.300 | 37.3 | 35.7 | 102.0 % |
| 35.2 |
| 34.8 |
| 3.00 | 39.9 | 36.2 | 99.7% |
| 35.7 |
| 33.0 |
| 30.0 | 15.7 | 16.5 | 106.4% |
| 14.8 |
| 19.0 |

### SYH2046在Y57小鼠体内的组织分布研究

受试药物： SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.3.3节

报告编号：ZQZY-202402D010

种属：Y57小鼠

性别（雌/雄）/动物数：3雌3雄/组/时间点，5组共30只

进食状态：自由饮食饮水

溶媒：灌胃：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药频率和途径：单次灌胃

剂量（mg/kg）：10.0

样品：血浆（K2-EDTA）和全血（K2-EDTA），脑、心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏、胃、小肠、肌肉、脂肪、淋巴结、骨髓、睾丸（雄鼠）、卵巢（雌鼠）和子宫（雌鼠）

分析物：SYH2046

分析方法：LC-MS/MS

取样时间点：

单次静脉注射：给药后15 min、1 h、4 h、8 h和24 h。

SYH2046的AUC0-t及AUC0-t比值

| 样品类型 | 雄性 | 雌性 | 总体 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| AUC0-t | AUC0-t | AUC0-t | 全血或组织AUC0-t/血浆AUC0-t |
| 血浆 | 27.1 | 30.0 | 28.6 | NA |
| 全血 | 287 | 311 | 299 | 10.5 |
| 小肠 | 240 | 122 | 181 | 6.33 |
| 胃 | 290 | 283 | 286 | 10.0 |
| 肾脏 | 78.6 | 74.6 | 76.6 | 2.68 |
| 肺 | 49.5 | 32.5 | 41.0 | 1.43 |
| 肝脏 | 37.0 | 36.9 | 36.9 | 1.29 |
| 脾脏 | 66.4 | 45.9 | 56.1 | 1.96 |
| 淋巴结 | 9.91 | 18.5 | 17.4 | 0.608 |
| 心脏 | 15.0 | 15.0 | 15.0 | 0.524 |
| 子宫 | NA | 14.6 | 14.6 | 0.510 |
| 卵巢 | NA | 11.8 | 11.8 | 0.413 |
| 肌肉 | 5.15 | 4.45 | 4.80 | 0.168 |
| 脂肪 | 3.15 | 2.83 | 2.99 | 0.105 |
| 脑 | 1.00 | 0.990 | 1.03 | 0.0360 |
| 骨髓 | 0.488 | 0.174 | 0.455 | 0.0159 |
| 睾丸 | 2.85 | NA | 2.85 | 0.0997 |

注：全血、血浆、骨髓单位：h\*μg/mL，其他组织单位：h\*μg/g

## 2.6.5.4 药代动力学：代谢

### SYH2046肝微粒体体外代谢稳定性研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.4.1节

报告编号：ZQZY-202402D013

研究系统：Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体

测试系统和方法：LC-MS/MS

SYH2046及睾酮在各种属肝微粒体中的代谢稳定性参数

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参数 | 受试药 | Y57小鼠 | SD大鼠 | 比格犬 | 食蟹猴 | 人 |
| 底物剩余率(%) | SYH2046 | 88.7 | 52.9 | 100.7 | 82.2 | 91.4 |
| 睾酮 | 0.0 | 0.0 | 16.7 | 0.5 | 8.3 |
| t1/2\*(min） | SYH2046 | >186 | 63.2 | >186 | >186 | >186 |
| 睾酮 | 3.02 | 0.334 | 23.4 | 7.95 | 17.3 |
| CLint(h)(mL/min/kg) | SYH2046 | ˂29.5 | 39.5 | ˂10.7 | ˂10.1 | ˂6.71 |
| 睾酮 | 1818 | 7474 | 85.1 | 235 | 72.0 |
| CLh(mL/min/kg) | SYH2046 | ˂22.2 | 23.0 | ˂7.96 | ˂8.17 | ˂5.07 |
| 睾酮 | 85.8 | 54.8 | 22.7 | 36.8 | 16.1 |

注：\*：当测试物在孵育体系中孵育60 min后剩余率>80.0%时，半衰期以>186 min表示

### SYH2046在Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育体系中的代谢产物研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.4.2节

报告编号：ZQZY-202402D021

研究系统：Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046在Y57小鼠、SD大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | | | | |
| Y57小鼠 | SD大鼠 | 比格犬 | 食蟹猴 | 人 |
| P | 437.0726 | - | 59.2 | 38.1 | 57.7 | 55.9 | 75.9 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 2.28 | 1.48 | 2.31 | 0.613 | 0.0157 |
| M2 | 422.0617 | 脱氨 | 7.20 | 2.77 | 4.21 | 0.519 | 0.0355 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 0.113 | 26.7 | 3.81 | 7.79 | 9.23 |
| M4-1 | 453.0675 | 单氧化 | NA | 0.0931 | NA | NA | NA |
| M4-2 | 453.0675 | 单氧化 | NA | 0.144 | NA | NA | NA |
| M5 | 411.0930 | 水解、脱羧 | 14.7 | 18.2 | 10.8 | 22.2 | 8.25 |
| M6 | 393.0827 | 脱羧基 | 0.0771 | 0.114 | 0.0562 | 0.134 | 0.331 |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 16.5 | 12.4 | 21.1 | 12.9 | 0.0504 |

注：-：不适用；NA：未检测到

SYH2046肝微粒体孵育代谢产物鉴定及其推测代谢途径

### SYH2046的人CYP酶代谢表型鉴定研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.4.3节

报告编号：ZQZY-202402D014

研究系统：人重组酶CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046在各重组酶体系中的剩余百分比、半衰期、固有清除率和相对贡献率（n=3）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 分析物 | 人肝微粒体中各细胞色素P450同工酶的相对贡献率（%）预测 | | | | | | |
| CYP1A2 | CYP2B6 | CYP2C8 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP2D6 | CYP3A4 |
| 孵育60 min剩余百分比均值(%) | 103 | 102 | 95.9 | 98.8 | 56.8 | 97.7 | 112 |
| t1/2\*(min) | >811 | >811 | >811 | >811 | 73.8 | >811 | >811 |
| CLint\* (µL/min/pmol CYP) | ˂0.0171 | ˂0.0171 | ˂0.0171 | ˂0.0171 | 0.188 | ˂0.0171 | ˂0.0171 |
| 相对贡献率(%) | ˂7.9 | ˂6.8 | ˂11.2 | ˂16.8 | >36.6 | ˂1.8 | <18.9 |

注：\*：按60 min剩余率95.0%计算临界值，t1/2>811 min，CLint ˂0.0171 µL/min/pmol CYP

### SYH2046在Y57小鼠体内代谢产物研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.4.4节

报告编号：ZQZY-202402D022

种属： Y57小鼠

进食状态：自由饮食饮水

溶媒：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药途径：单次灌胃

剂量（mg/kg）：10.0

血浆样品来源：SYH2046在Y57小鼠体内的药代动力学研究（报告编号：ZQZY-202402D007）中的M1组；

粪便、尿液样品来源：SYH2046在Y57小鼠体内尿液、粪便排泄研究（报告编号：ZQZY-202402D009

SYH2046在Y57小鼠体内的代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | | | | | |
| 血浆 | | 尿液 | | 粪便 | |
| 雄性 | 雌性 | 雄性 | 雌性 | 雄性 | 雌性 |
| P | 437.0726 | - | 94.6 | 92.2 | 81.5 | 84.1 | 74.3 | 76.9 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 0.0334 | 0.0641 | NA | 0.179 | 2.43 | 2.54 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 0.0244 | 0.0592 | 0.680 | 1.24 | 7.02 | 7.12 |
| M4-3 | 453.0675 | 单氧化 | NA | NA | 0.190 | 0.177 | 0.366 | 0.122 |
| M5 | 411.0930 | 水解、脱羧 | 4.51 | 6.52 | 16.2 | 13.4 | 15.8 | 13.1 |
| M6 | 393.0827 | 脱羧基 | 0.0259 | 0.0337 | NA | NA | NA | NA |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 0.823 | 1.08 | 1.37 | 0.919 | NA | 0.215 |

注：-：不适用；NA：未检测到

SYH2046在Y57小鼠体内的主要代谢途径推测

### SYH2046在比格犬血浆中的代谢产物研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.4.5节

报告编号：ZQZY-202402D022

种属：Beagle犬

进食状态：自由饮食饮水

溶媒：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药途径：单次灌胃

剂量（mg/kg）：50.0

血浆样品来源：SYH2046在Beagle犬体内的药代动力学研究（报告编号：ZQZY-202402D008）中的M组。

SYH2046在Beagle犬体内的代谢产物汇总

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 代谢组分 | [M+H]+ m/z | 代谢途径 | 质谱峰面积相对丰度（%） | |
| 血浆 | |
| 雄性 | 雌性 |
| P | 437.0726 | - | 77.0 | 72.5 |
| M1 | 438.0566 | 脱氨氧化 | 0.101 | NA |
| M2 | 422.0614 | 脱氨 | 0.197 | 0.121 |
| M3 | 423.0569 | 脱甲基 | 10.2 | 16.8 |
| M5 | 411.0933 | 水解、脱羧 | 10.6 | 8.71 |
| M7 | 409.0777 | 脱羰基 | 1.92 | 1.84 |

注：-：不适用；NA：未检测到

SYH2046在比格犬体内血浆中的主要代谢途径推测

## 2.6.5.5 药代动力学：排泄

### SYH2046在Y57小鼠体内尿液、粪便排泄研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.5.1节

报告编号：ZQZY-202402D009

种属：Y57小鼠

性别（雌/雄）/动物数：3雌3雄/组，共6只

进食状态：自由饮食饮水

溶媒：2% DMSO+10% Kolliphor® HS 15+88% SBE-β-CD（20% in water）

给药频率和途径：单次灌胃

剂量（mg/kg）：10.0

样品：尿液、粪便

分析物：SYH2046

分析方法：LC-MS/MS

取样时间点：

尿液、粪便：给药前-12~0 h及给药后0~8 h，8~24 h，24~48 h，48~72 h，72~96 h。

灌胃给予SYH2046后累积排泄参数汇总表（Mean ± SD，参与计算例数N）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 剂量 | 基质类型 | 性别 | 累计排泄量Ae0-96 (ng) | 累计排泄分数Fe0-96(%) |
| 10.0 mg/kg | 尿液 | 雄性 | 33746 ± 12155, 3 | 16.2 ± 5.58, 3 |
| 雌性 | 22756 ± 3644, 3 | 13.7 ± 2.08, 3 |
| 总 | 28251 ± 10032, 6 | 15.0 ± 4.01, 6 |
| 粪便 | 雄性 | 71962 ± 5958, 3 | 34.7 ± 4.58, 3 |
| 雌性 | 54819 ± 4623, 3 | 33.1 ± 3.12, 3 |
| 总 | 63391 ± 10532, 6 | 33.9 ± 3.62, 6 |
| 尿液+粪便 | 雄性 | 105708 ± 14387, 3 | 51.0 ± 7.68, 3 |
| 雌性 | 77575 ± 2771, 3 | 46.8 ± 1.89, 3 |
| 总 | 91642 ± 17981, 6 | 48.9 ± 5.50, 6 |

## 2.6.5.6 药代动力学：药代动力学相互作用

### SYH2046对主要XXX001酶的抑制和时间依赖性抑制研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.1节

报告编号：ZQZY-202402D015

研究系统：人肝微粒体

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046和阳性对照化合物对XXX001酶抑制效应的IC50值

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| XXX001 | 底物 | 化合物 | IC50（μM） |
| CYP1A2 | 非那西丁 | SYH2046 | >100 |
| α-萘黄酮 | 0.00981 |
| CYP2B6 | 安非他酮 | SYH2046 | 77.1 |
| 噻氯匹定 | 0.507 |
| CYP2C8 | 阿莫地喹 | SYH2046 | >100 |
| 孟鲁司特 | 0.0211 |
| CYP2C9 | 双氯芬酸 | SYH2046 | >100 |
| 磺胺苯吡唑 | 0.518 |
| CYP2C19 | S-美芬妥英 | SYH2046 | 58.4 |
| (S)-(+)-n-3-苄基烯醇 | 0.244 |
| CYP2D6 | 右美沙芬 | SYH2046 | >100 |
| 奎尼丁 | 0.0603 |
| CYP3A4 | 咪达唑仑 | SYH2046 | 18.3 |
| 酮康唑 | 0.0165 |
| CYP3A4 | 睾酮 | SYH2046 | 31.5 |
| 酮康唑 | 0.0179 |

SYH2046和阳性对照化合物对XXX001酶时间依赖性抑制效应的IC50 shift

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| XXX001 | 底物 | 组别 | 化合物 | IC50（μM） | IC50 shift |
| CYP1A2 | 非那西丁 | -NADPH | SYH2046 | >100 | NA |
| +NADPH | >100 |
| -NADPH | 呋拉茶碱 | 2.48 | 5.90 |
| +NADPH | 0.421 |
| CYP2B6 | 安非他酮 | -NADPH | SYH2046 | 45.0 | 0.979 |
| +NADPH | 46.0 |
| -NADPH | 塞替哌 | 6.40 | 7.21 |
| +NADPH | 0.888 |
| CYP2C8 | 阿莫地喹 | -NADPH | SYH2046 | >100 | NA |
| +NADPH | >100 |
| -NADPH | 苯乙肼 | 285 | 1.59 |
| +NADPH | 179 |
| CYP2C9 | 双氯芬酸 | -NADPH | SYH2046 | >100 | NA |
| +NADPH | >100 |
| -NADPH | 替宁酸 | 0.414 | 5.32 |
| +NADPH | 0.0777 |
| CYP2C19 | S-美芬妥英 | -NADPH | SYH2046 | 65.9 | 0.805 |
| +NADPH | 81.9 |
| -NADPH | 噻氯匹定 | 4.61 | 8.09 |
| +NADPH | 0.570 |
| CYP2D6 | 右美沙芬 | -NADPH | SYH2046 | >100 | NA |
| +NADPH | >100 |
| -NADPH | 帕罗西汀 | 0.947 | 8.69 |
| +NADPH | 0.109 |
| CYP3A4 | 咪达唑仑 | -NADPH | SYH2046 | 15.9 | 0.255 |
| +NADPH | 62.2 |
| -NADPH | 维拉帕米 | 9.35 | 3.74 |
| +NADPH | 2.50 |
| CYP3A4 | 睾酮 | -NADPH | SYH2046 | 21.9 | 0.697 |
| +NADPH | 31.5 |
| -NADPH | 维拉帕米 | 9.12 | 3.27 |
| +NADPH | 2.79 |

注：NA：SYH2046对该酶无抑制作用，或无时间依赖性抑制

### SYH2046 对人肝细胞XXX001酶（1A2、2B6和3A4）诱导体外研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.2节

报告编号：ZQZY-202402D016

研究系统：人原代肝细胞

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046对体外肝细胞CYP酶活性的影响-相对活性

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 供体编号 | 测试物/浓度 | 酶活性-相对活性均值 | | | | | |
| % of VC | | | % of PC | | |
| 1A2 | 2B6 | 3A4 | 1A2 | 2B6 | 3A4 |
| OQA | VC | 100 | 100 | 100 | NA | NA | NA |
| PCa | 1897 | 809 | 2651 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 197 | 84.0 | 95.2 | 5.4 | -2.3 | -0.2 |
| SYH2046 /1.00 μM | 209 | 88.8 | 92.2 | 6.1 | -1.6 | -0.3 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 202 | 79.8 | 94.0 | 5.7 | -2.8 | -0.2 |
| WWL | VC | 100 | 100 | 100 | NA | NA | NA |
| PCb | 905 | 782 | 1282 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 111 | 108 | 136 | 1.4 | 1.2 | 3.1 |
| SYH2046 /1.00 μM | 126 | 96.8 | 127 | 3.2 | -0.5 | 2.3 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 145 | 102 | 114 | 5.6 | 0.3 | 1.2 |
| HLY | VC | 100 | 100 | 100 | NA | NA | NA |
| PCc | 777 | 637 | 714 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 159 | 133 | 158 | 8.7 | 6.1 | 9.5 |
| SYH2046 /1.00 μM | 189 | 123 | 148 | 13.1 | 4.3 | 7.8 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 219 | 142 | 120 | 17.5 | 7.8 | 3.3 |

注：1）NA：不适用；2）PC：阳性对照组；3）VC：空白对照组；4）a：奥美拉唑 / 50.0 µM；5）b：苯巴比妥 / 1000 µM；6）c：利福平 / 25.0 µM

SYH2046对体外肝细胞mRNA表达的影响-相对表达水平

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 供体编号 | 测试物/浓度 | mRNA表达水平 | | | | | |
| 相对于VC的倍数 | | | % of PC | | |
| 1A2 | 2B6 | 3A4 | 1A2 | 2B6 | 3A4 |
| OQA | VC | 1.00 | 1.00 | 1.00 | NA | NA | NA |
| PCa | 31.2 | 17.3 | 120 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 1.38 | 1.65 | 0.920 | 1.3 | 4.0 | -0.1 |
| SYH2046 /1.00 μM | 1.02 | 1.27 | 0.539 | 0.1 | 1.7 | -0.4 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 0.976 | 1.08 | 0.711 | -0.1 | 0.5 | -0.2 |
| 罗红霉素/ 10.0 μM | 1.08 | 0.915 | 1.07 | 0.3 | -0.5 | 0.1 |
| WWL | VC | 1.00 | 1.00 | 1.00 | NA | NA | NA |
| PCb | 16.7 | 19.2 | 63.2 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 1.40 | 1.47 | 1.15 | 2.5 | 2.6 | 0.2 |
| SYH2046 /1.00 μM | 0.751 | 0.946 | 1.33 | -1.6 | -0.3 | 0.5 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 0.864 | 0.934 | 0.993 | -0.9 | -0.4 | 0.0 |
| 罗红霉素/ 10.0 μM | 0.974 | 0.829 | 1.24 | -0.2 | -0.9 | 0.4 |
| HLY | VC | 1.02 | 1.01 | 1.00 | NA | NA | NA |
| PCc | 19.1 | 16.9 | 46.7 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| SYH2046 /0.100 μM | 1.49 | 1.49 | 1.54 | 2.7 | 3.1 | 1.2 |
| SYH2046 /1.00 μM | 1.13 | 1.32 | 1.53 | 0.7 | 2.0 | 1.2 |
| SYH2046 / 10.0 μM | 1.09 | 1.12 | 1.23 | 0.5 | 0.8 | 0.5 |
| 罗红霉素/ 10.0 μM | 0.984 | 0.963 | 1.30 | -0.1 | -0.2 | 0.7 |

注：1）NA：不适用；2）PC：阳性对照组；3）VC：空白对照组；4）a：奥美拉唑 / 50.0 µM；5）b：苯巴比妥 / 1000 µM；6）c：利福平 / 25.0 µM

### 采用HEK293细胞模型评价SYH2046 对SLC转运体的抑制作用研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.3节

报告编号：ZQZY-202402D018

研究系统：HEK293细胞系

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046对SLC转运体的抑制作用结果（Mean±SD）

| SYH2046浓度（μM） | 相对摄取活性（%） | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| OATP1B1 | OATP1B3 | OAT1 | OAT3 | OCT2 |
| 100 | 20.6±1.1 | 27.7±13.7 | 38.4±0.543 | 38.5±8.2 | 309±38.8 |
| 30.0 | 56.5±3.07 | 22.7±8.55 | 89.1±3.07 | 88.4±13.6 | 239±51.6 |
| 10.0 | 88.7±6.71 | 71.9±11.9 | 102±2.97 | 118±30.2 | 167±30.0 |
| 3.00 | 95.0±6.05 | 96.4±20.0 | 112±3.28 | 108±35.0 | 140±15.4 |
| 1.00 | 101±9.73 | 108±21.1 | 111±5.84 | 113±19.6 | 154±7.54 |
| 0.100 | 110±9.77 | 78.4±8.91 | 123±13.3 | 101±16.3 | 182±89.4 |
| IC50（μM） | 37.4 | 18.4 | 80.5 | 81.4 | >100 |

### 采用Caco-2细胞模型评价SYH2046对P-gp、BCRP转运体的抑制作用研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.4节

报告编号：ZQZY-202402D020

研究系统：Caco-2细胞

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046对P-gp、BCRP转运体的抑制作用结果

| ABC转运体 | SYH2046浓度（μM） | 外排比 | 外排比抑制率\*（%） |
| --- | --- | --- | --- |
| P-gp | 0.100 | 137 | 6.1 |
| 1.00 | 129 | 11.6 |
| 5.00 | 134 | 8.3 |
| 10.0 | 156 | 0.0 |
| 50.0 | 152 | 0.0 |
| 100 | 169 | 0.0 |
| BCRP | 0.100 | 19.2 | 0.0 |
| 1.00 | 19.1 | 0.0 |
| 5.00 | 21.3 | 0.0 |
| 10.0 | 21.2 | 0.0 |
| 50.0 | 19.5 | 0.0 |
| 100 | 21.8 | 0.0 |

注：\*：当外排比抑制率为负时，记为“0.0”。

### 采用HEK293细胞模型评价SYH2046作为 SLC转运体底物的潜能研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.5节

报告编号：ZQZY-202402D017

研究系统：HEK293细胞系

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046对SLC转运体的底物作用结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| SLC转运体 | 测试体系 | 摄取比率 | 摄取比率抑制率（%） |
| OATP1B1 | 10.0 μM-1 | 1.58 | 29.5 |
| 10.0 μM-2 | 1.12 |
| 20.0 μM-1 | 1.68 | 42.7 |
| 20.0 μM-2 | 0.959 |
| 50.0 μM-1 | 1.51 | 35.3 |
| 50.0 μM-2 | 0.974 |
| OATP1B3 | 10.0 μM-1 | 1.12 | NI |
| 10.0 μM-2 | 1.53 |
| 20.0 μM-1 | 1.31 | NI |
| 20.0 μM-2 | 1.32 |
| 50.0 μM-1 | 1.29 | NI |
| 50.0 μM-2 | 1.31 |
| OAT1 | 10.0 μM-1 | 1.02 | NI |
| 10.0 μM-2 | 1.15 |
| 20.0 μM-1 | 1.20 | NI |
| 20.0 μM-2 | 1.20 |
| 50.0 μM-1 | 1.13 | NI |
| 50.0 μM-2 | 1.08 |
| OAT3 | 10.0 μM-1 | 2.54 | 65.3 |
| 10.0 μM-2 | 0.88 |
| 20.0 μM-1 | 2.95 | 51.6 |
| 20.0 μM-2 | 1.43 |
| 50.0 μM-1 | 2.45 | 41.3 |
| 50.0 μM-2 | 1.44 |
| OCT2 | 10.0 μM-1 | 1.19 | 13.3 |
| 10.0 μM-2 | 1.03 |
| 20.0 μM-1 | 1.19 | 5.6 |
| 20.0 μM-2 | 1.12 |
| 50.0 μM-1 | 1.52 | 33.1 |
| 50.0 μM-2 | 1.02 |

注：-1为不加抑制剂组，-2为加抑制剂组；NI：抑制率为负数或 “0.0%”时，结果表示为NI

### 采用Caco-2细胞模型评价SYH2046渗透性和P-gp、BCRP转运体底物研究

受试药物：SYH2046（批号：SYH2046A-20240109）

CTD位置：4.2.2.6.6节

报告编号：ZQZY-202402D019

研究系统：Caco-2细胞

测试系统：LC-MS/MS

SYH2046对ABC转运体的渗透性结果

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 化合物及浓度 | 抑制剂 | Papp均值（cm/s ×10-6）A-B | Papp均值（cm/s ×10-6）B-A | 外排比 | 外排比抑制率\*（%） |
| SYH2046 （2.00 μM） | 不含抑制剂 | 0.357 | 22.7 | 63.5 | - |
| 含维拉帕米 | 1.25 | 22.4 | 17.9 | 71.7 |
| 含GF12918 | 4.38 | 5.34 | 1.22 | 98.1 |
| 含烟曲霉素C | 0.288 | 24.2 | 83.9 | 0.0 |
| 含新生霉素钠 | 0.357 | 26.7 | 74.8 | 0.0 |
| SYH2046 （10.0 μM） | 不含抑制剂 | 0.451 | 21.5 | 47.7 | - |
| 含维拉帕米 | 1.4 | 15.6 | 11.1 | 76.7 |
| 含GF12918 | 3.79 | 4.58 | 1.21 | 97.5 |
| 含烟曲霉素C | 0.574 | 20.1 | 35 | 26.5 |
| 含新生霉素钠 | 0.623 | 21.8 | 34.9 | 26.7 |
| SYH2046 （50.0 μM） | 不含抑制剂 | 0.357 | 19.8 | 55.6 | - |
| 含维拉帕米 | 1.04 | 17.6 | 16.9 | 69.6 |
| 含GF12918 | 3.76 | 5.66 | 1.51 | 97.3 |
| 含烟曲霉素C | 0.277 | 24.8 | 89.7 | 0.0 |
| 含新生霉素钠 | 0.673 | 26.2 | 38.9 | 29.9 |

注：-：不适用；\*：抑制率为负值，计为“0.0”