目录

[2.6.3 药理学表格总结 2](#_Toc101776546)

[2.6.3.1 药理学研究汇总 2](#_Toc101776547)

[2.6.3.2 主要药效学 3](#_Toc101776548)

[2.6.3.3 次要药效学 5](#_Toc101776549)

[2.6.3.4 安全药理学 6](#_Toc101776550)

[2.6.3.5 药效学相互作用 7](#_Toc101776551)

2.6.3 药理学表格总结

2.6.3.1 药理学研究汇总

受试药物：DRUG001原料药（批号DRUG001A-20231207、DRUG001A-20240109、DRUG001A-20240412-02）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 试验类型 | 试验系统 | 给药方式 | 研究机构 | 试验编号/专题号 | CTD位置 |
| 主要药效学-体外研究 | 测试化合物对ENPP1酶的抑制作用 | 体外 | 康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 | BIO-SHYS-24-1-18 MSA(ATP) | 4.2.1.1.1 |
| 测试化合物对ENPP家族酶的抑制作用 | 体外 | 康龙化成（北京）新药技术股份有限公司 | BIO-SHYS-24-1-18 MSA(TMP-pNP) | 4.2.1.1.2 |
| 主要药效学-体内研究 | 化合物在大鼠心肌梗死致心衰模型体内药效 | 口服灌胃 | 上海润诺生物科技有限公司 | YIS-OCT-PH-20240618-01 | 4.2.1.1.3 |
| 化合物在小鼠心肌梗死致心衰模型体内药效 | 口服灌胃 | 上海润诺生物科技有限公司 | YIS-OCT-PH-20230921-01 | 4.2.1.1.4 |
| 大、小鼠急性心肌梗死致心衰模型PK/PD研究 | 口服灌胃 | 澎立生物医药技术（上海）股份有限公司 康龙化成（宁波）药物开发有限公司 | RPT-PL24-0307-A-14(PK) PH-DMPK-SHYS-24-003(PD) RPT-PL23-0589-E-16(PK) PH-DMPK-SHYS-24-001(PD) | 4.2.1.1.5 4.2.1.1.6 4.2.1.1.7 4.2.1.1.8 |
| 次要药效学 | 化合物DRUG001对44个靶点脱靶作用的安全评估实验 | 体外 | 上海药明康德新药开发有限公司 | SHYSYY-20230829 | 4.2.1.2.1 |
| 化合物DRUG001对PDE panel酶活性抑制的评价 | 体外 | 北京爱思益普生物科技有限公司 | YSCA-2024020401 | 4.2.1.2.2 |
| 化合物DRUG001对激酶谱选择性的评价 | 体外 | 北京爱思益普生物科技有限公司 | YSCA-2024020101 | 4.2.1.2.3 |
| 安全药理学a | DRUG001对人胚肾（HEK293）细胞转染表达的hERG钾通道的作用研究 | 体外 | 国科赛赋河北医药技术有限公司 | T2401355 | 4.2.1.3.1 |
| Beagle犬经口灌胃给予DRUG001安全药理试验（心血管和呼吸系统） | 灌胃 | 国科赛赋河北医药技术有限公司 | T2401353 | 4.2.1.3.2 |
| Y57BL/6J 小鼠经口灌胃给予DRUG001 安全药理试验（神经系统） | 灌胃 | 国科赛赋河北医药技术有限公司 | T2401352 | 4.2.1.3.3 |
| 药效学相互作用 | 暂无开展 | / | / | / | / |

a. GLP试验

2.6.3.2 主要药效学

受试药物：DRUG001原料药（批号DRUG001A-20231207和DRUG001A-20240109）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究项目 | 剂量/浓度 | 给药途径 | 给药期限/频率 | 主要研究结果 | GLP |
| 对ENPPs酶的活性抑制测试 | ENPP1(以ATP为底物)： DRUG001：0.015~300 nM ENPP1(以TMP-pNP为底物)： DRUG001：0.00038~100 nM ENPP2/3： DRUG001：0.038~10000 nM | 体外 | / | DRUG001对ENPP1有较强的抑制活性，以ATP和TMP-pNP为底物，IC50分别为3.65 nM和0.18 nM； DRUG001对ENPP2在10 μM时无抑制作用，IC50＞10000 nM； DRUG001对ENPP3有抑制活性，以TMP-pNP为底物，IC50为2.89 nM。 | 非GLP |
| 细胞水平内源ENPP1酶活抑制测试 | DRUG001： 100、25、6.25、1.5625、0.3906、0.0977、0.0244、0.0061、0.0015、 0.00038 nM； | 体外 | / | DRUG001对内源高表达ENPP1的细胞，酶活性有抑制作用，以TMP-pNP为底物，IC50平均值为0.12 nM，最大抑制率平均值为98.09%。 | 非GLP |
| 大鼠冠状动脉永久结扎诱发的心肌梗死（MI）致心衰模型的体内药效试验 | DRUG001：3、10及30 mg/kg, qd； LCZ696：68 mg/kg, qd。 | 灌胃 | DRUG001： qd×28天； LCZ696： qd×28天。 | DRUG001的3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg组和LCZ696 的68 mg/kg组给药治疗的左心室射血分数, 在第7天比模型对照组分别提高9%、13%、16%和13%，第28天比模型对照组分别提高10%、16%、19%和11%；心肌纤维化程度比对照分别降低了21%、41%、53%和34%；心体比显著性降低；NT-proBNP水平均显著性降低。 | 非GLP |
| 小鼠冠状动脉永久结扎诱发的心肌梗死（MI）致心衰模型的体内药效试验 | DRUG001：3、10、30 mg/kg, qd及15 mg/kg, bid。 | 灌胃 | DRUG001： 3、10、30mg/kg qd×28天； 15 mg/kg bid×28天。 | DRUG001的3 mg/kg、10 mg/kg、30 mg/kg, QD组和15 mg/kg，BID组给药治疗的左心室射血分数第7天比模型对照组分别提高16%、19%、31%和23%，第28天左心室射血分数比模型对照组分别提高11%、11%、18%和18%；心肌纤维化程度和心体比呈现剂量依赖性降低趋势；NT-proBNP水平均显著性降低。 | 非GLP |
| 体内大鼠、小鼠心肌梗死致心衰模型PK/PD研究 | DRUG001： 大鼠心肌梗死（MI）致心衰模型：3、10及30 mg/kg, qd； 小鼠心肌梗死（MI）致心衰模型：3、10、30 mg/kg, qd及15 mg/kg, bid。 | 灌胃 | 大鼠MI模型： qd×28天； 小鼠MI模型： 3/10/30 mg/kg，qd×28天； 15 mg/kg， bid×28天。 | DRUG001以剂量3、10、30 mg/kg（大鼠）和3、10、30 mg/kg（QD）、15mg/kg（BID）（小鼠）给药后在体内较快的吸收，血浆的Tmax分别在2~4h和0.5~2 h。血浆暴露量随剂量增加而依次增加。大鼠MI模型中，血浆中Cmax分别为62.1、265和456 ng/mL，AUC0-last分别为681、1529和2146 h·ng/mL；给药组乳清酸水平明显低于模型对照组（MI+Vehicle），相较于MI+Vehicle组82.7 ng/mL，给药组血清乳清酸水平降低程度具有剂量相关性，3/10/30 mg/kg分别为53.3、48.2和48.7 ng/mL。小鼠MI模型中，血浆中Cmax分别为1347、3277、8790和5617 ng/mL，AUC0-last分别为9573、17184、40229 和35102 h·ng/mL；给药组乳清酸水平在给药后8 h时即明显低于模型对照组（MI+Vehicle）。相较于MI+Vehicle组89.9 ng/mL，给药组血浆乳清酸水平降低程度具有一定的剂量相关性，3/10/30 mg/kg（QD）和15 mg/kg (BID)分别为96.2、57.8、47.6和43.2 ng/mL。乳清酸水平在各剂量组的变化与PK数据基本一致，说明给药组大小鼠随着体内DRUG001暴露量的增加，乳清酸水平降低程度增加，显示DRUG001在体内发挥靶点相关通路的作用。 | 非GLP |

2.6.3.3 次要药效学

受试药物：DRUG001原料药（批号DRUG001A-20240109）

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究项目 | 剂量/浓度 | 给药途径 | 给药期限/频率 | 主要研究结果 | GLP |
| 对44个靶点选择性作用的安全评估试验 | DRUG001：10 μM | 体外 | / | DRUG001在10 μM时，对44个靶点没有明显的结合或抑制或激动作用。 | 非GLP |
| 对PDE家族21个相关靶点的活性抑制测试 | DRUG001：10 μM | 体外 | / | DRUG001在10 μM时，对PDE家族相关的21个靶点无明显抑制作用，IC50＞10 μM。 | 非GLP |
| 对激酶家族217个相关靶点的活性抑制测试 | DRUG001：1 μM | 体外 | / | DRUG001在1 μM时，对激酶家族相关的217个靶点无明显抑制作用。 | 非GLP |

2.6.3.4 安全药理学

受试药物：DRUG001原料药（批号DRUG001A-20240109和DRUG001A-20240412-02）

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究项目 | 种属 | 给药方式 | 剂量 | 给药频率 | 主要研究结果 | GLP依从性 |
| DRUG001对人胚肾（HEK293）细胞转染表达的hERG钾通道的作用研究 | HEK293-hERG细胞 | 体外 | 浓度：3、10、30、100、150 μM | - | hERG IC50大于150 μM。 | GLP |
| Beagle犬经口灌胃给予DRUG001安全药理试验（心血管和呼吸系统） | Beagle犬 | 灌胃 | 20、50和100 mg/kg | 单次给药 | 未见明显心血管和呼吸系统的药物相关性影响。 | GLP |
| Y57BL/6J 小鼠经口灌胃给予DRUG001 安全药理试验（神经系统） | Y57小鼠 | 灌胃 | 20、60和120 mg/kg | 单次给药 | 未见明显神经系统的药物相关性影响。 | GLP |

2.6.3.5 药效学相互作用

暂无开展。