**总结报告**

Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片

药代动力学试验

**研究机构**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 苏州华测生物技术有限公司 |
| 地址： | 江苏省昆山市高新区元丰路166号 |
| 电话： | 0512-36801688 |

**委托单位**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 成都施贝康生物医药科技有限公司 |
| 地址： | 成都高新区西芯大道17号 |
| 电话： | 028-62532315 |

研究起止日期：2018-11-23 ~ 2019-01-19

# 签 字 页

徐振兴，M.S. 日期

专题负责人

缩略词表

|  |  |
| --- | --- |
| 英文缩写 | 中文名称 |
| AUClast, AUC0-t | 从0 h到最后可测浓度的血药浓度-时间曲线下面积 |
| AUCinf, AUC0-∞ | 从0 h 到无限时间的血药浓度-时间曲线下面积 |
| BLOQ | 低于定量下限 |
| CL | 清除率 |
| Cmax | 峰浓度 |
| CV | 变异系数 |
| °C | 摄氏度 |
| h | 小时 |
| LC-MS/MS | 液质联用仪 |
| LLOQ | 定量下限 |
| Mean | 平均值 |
| mg | 毫克 |
| mg/mL | 毫克每毫升 |
| min | 分钟 |
| mL | 毫升 |
| mL/min | 毫升每分钟 |
| MRT | 平均滞留时间 |
| NA, N/A | 不适用 |
| R2 | 回归系数 |
| RE | 相对偏差 |
| SD | 标准偏差 |
| SOP | 标准操作规程 |
| T1/2 | 半衰期 |
| Tmax | 达峰时间 |
| Vd | 表观分布容积 |
| µg/mL | 微克每毫升 |
| µL | 微升 |

**目录**

[签 字 页 2](#_Toc535672428)

[缩略词表 3](#_Toc535672429)

[目录 4](#_Toc535672430)

[摘 要 6](#_Toc535672431)

[1. 基本信息 8](#_Toc535672432)

[**1.1.** **专题名称及编号** 8](#_Toc535672434)

[**1.2.** **试验目的** 8](#_Toc535672435)

[**1.3.** **研究机构** 8](#_Toc535672436)

[**1.4.** **委托单位** 8](#_Toc535672437)

[**1.5.** **试验人员组成** 8](#_Toc535672439)

[**1.6.** **试验关键日期** 9](#_Toc535672440)

[**1.7.** **遵循的法规及技术指导原则** 9](#_Toc535672441)

[2. 试验材料 9](#_Toc535672442)

[**2.1.** **供试品** 9](#_Toc535672444)

[**2.2.** **对照品** 10](#_Toc535672445)

[**2.3.** **操作/安全措施** 11](#_Toc535672447)

[**2.4.** **给药制剂在试验机构内的转移** 11](#_Toc535672448)

[**2.5.** **主要仪器设备** 11](#_Toc535672449)

[3. 试验系统 11](#_Toc535672450)

[**3.1.** **品种/品系/级别** 11](#_Toc535672451)

[**3.2.** **性别和数量** 11](#_Toc535672452)

[**3.3.** **来源** 11](#_Toc535672453)

[**3.4.** **体重和年龄** 12](#_Toc535672454)

[**3.5.** **动物标识** 12](#_Toc535672455)

[**3.6.** **实验动物选择依据和数量** 12](#_Toc535672456)

[4. 动物的饲养和管理 12](#_Toc535672457)

[**4.1.** **动物管理和使用** 12](#_Toc535672458)

[**4.2.** **检疫和适应** 12](#_Toc535672459)

[**4.3.** **动物饲养** 12](#_Toc535672460)

[**4.4.** **饲养环境** 13](#_Toc535672461)

[**4.5.** **环境改善** 13](#_Toc535672462)

[**4.6.** **饲料** 13](#_Toc535672463)

[**4.7.** **饮水** 13](#_Toc535672464)

[**4.8.** **动物选择** 14](#_Toc535672465)

[5. 试验设计 14](#_Toc535672466)

[**5.1.** **给药信息** 15](#_Toc535672467)

[**5.2.** **剂量设计依据** 15](#_Toc535672468)

[6. 观察与检查 15](#_Toc535672469)

[**6.1.** **一般状态观察** 15](#_Toc535672470)

[**6.2.** **健康检查** 16](#_Toc535672471)

[**6.2.1.** **检测时间及样本采集方法** 16](#_Toc535672472)

[**6.2.2.** **临床检验指标与方法** 16](#_Toc535672473)

[**6.2.3.** **样本的保存与运输** 17](#_Toc535672474)

[7. PK血样采集及检测分析 17](#_Toc535672486)

[**7.1.** **血样采集** 17](#_Toc535672487)

[**7.2.** **血药浓度检测** 18](#_Toc535672488)

[**7.3.** **结果分析** 18](#_Toc535672489)

[8. PD血样采集及检测 18](#_Toc535672490)

[**8.1.** **血样采集** 18](#_Toc535672491)

[**8.2.** **血样处理和血小板聚集率检测** 18](#_Toc535672492)

[9. 数据采集和分析 18](#_Toc535672493)

[10. 结果 19](#_Toc535672494)

[**10.1.** **观察与检查结果** 19](#_Toc535672495)

[**10.1.1.** **一般状态观察** 19](#_Toc535672496)

[**10.1.2.** **健康检查及洗脱期血小板聚集率** 19](#_Toc535672497)

[**10.2.** **药代动力学结果** 19](#_Toc535672498)

[**10.2.1.** **血药浓度** 19](#_Toc535672499)

[**10.2.2.** **药代动力学参数** 21](#_Toc535672500)

[**10.3.** **药效动力学结果** 21](#_Toc535672501)

[11. 结论 23](#_Toc535672502)

[12. 试验方案、偏离和变更 23](#_Toc535672503)

[13. 资料保存 23](#_Toc535672504)

[**13.1.** **归档时间** 23](#_Toc535672505)

[**13.2.** **保存场所与保存条件** 23](#_Toc535672506)

[14. 附录项目 24](#_Toc535672507)

[附件一：附表 25](#_Toc535672508)

[附件二：附图 31](#_Toc535672509)

[附件三：血浆样品中sbk002测试分析报告 33](#_Toc535672510)

[附件四：试验方案 34](#_Toc535672511)

摘 要

**目的：**硫酸氢氯吡格雷是前体药物，sbk002系硫酸氢氯吡格雷的代谢中间体，进一步代谢成活性代谢产物。本试验选用Beagle犬作为实验动物，8只比格犬分为两组，分别经口给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片，采集PK和PD血样；洗脱14天后，进行交叉给药并采集血样。分析全部PK血样中sbk002的浓度，检测全部PD血样中血小板聚集率，计算sbk002在动物体内药代动力学参数，为后续非临床及临床试验提供研究资料。

**方法：**8只雄性比格犬按体重随机分为两组，每组4只，分两周期给药，第一周期1号组和2号组分别经口给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片，剂量分别为30 mg/只和75 mg/只，采集PK和PD血样；洗脱14天后，第二周期1号组和2号组分别经口给予硫酸氢氯吡格雷片和sbk002片，剂量分别为75 mg/只和30 mg/只，采集PK和PD血样。

PK血样采集时间：第一周期和第二周期给药前及给药后5 min、15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h和24 h。PD血样采集时间：第一周期和第二周期给药前及给药后0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h和24 h。

使用通过方法学验证的分析方法[LC-MS/MS法定量测定比格犬血浆中sbk002的方法学验证试验（专题编号A2018030-BA01）]检测sbk002和硫酸氢氯吡格雷PK血浆样品中sbk002的浓度。使用血小板聚集仪检测PD血样中血小板聚集率。采用WinNonlin 7.0软件计算药代动力学参数、绘制血药浓度-时间曲线，分析sbk002在比格犬体内的药代动力学行为特征。

**结果：**

1、药代动力学

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片的代谢中间体sbk002的血药浓度变化趋势一致，峰浓度随着给药剂量的增加而增加，达峰之后血药浓度随时间逐渐下降，至给药后24 h下降至定量下限附近。

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，与体内暴露量相关的参数Cmax分别为39.60 ± 18.66 ng/mL和75.65 ± 46.61 ng/mL（Cmax之比为1.00 : 1.91），AUC0-24h分别为127.90 ± 53.28 h\*ng/mL和139.23 ± 60.21 h\*ng/mL（AUC0-24h 之比为1.00 : 1.09），达峰时间Tmax分别为0.75 ± 0.35 h和0.63 ± 0.40 h，T1/2分别为8.47 ± 2.59 h和7.53 ± 2.71 h。

上述结果表明，比格犬分别经口给予30 mg/只sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，血浆中sbk002具有类似的吸收、分布和代谢曲线。给予sbk002片的Cmax小于给予硫酸氢氯吡格雷片的Cmax，但无显著性差异（*P* > 0.05）；给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者Tmax、AUC0-24h、T1/2均近似且无显著性差异（*P* > 0.05）。

2、药效动力学

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，血小板聚集率变化趋势一致，给药后血小板聚集率快速下降，绝大多数动物在2 ~ 4小时达到最低血小板聚集率，并维持到最后一个采血点（24 h）。给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，两者具有近似的药效动力学曲线；双侧T检验结果显示， sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片给药前和给药后各时间点血小板聚集率均无显著性差异（*P* > 0.05）。

结果提示，30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片具有近似的药效动力学曲线，且各时间点拮抗血小板聚集作用相当。

**结论：**比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，血浆中sbk002具有类似的吸收、分布和代谢曲线。给予sbk002片的Cmax小于给予硫酸氢氯吡格雷片的Cmax，但无显著性差异（*P* > 0.05）；给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者Tmax、AUC0-24h、T1/2均近似且无显著性差异（*P* > 0.05）。

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片具有近似的药效动力学曲线，且各时间点拮抗血小板聚集作用相当。

# 基本信息

1. 1. **专题名称及编号**

专题名称：Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片药代动力学试验；

专题编号：A2018030-K01-01。

* 1. **试验目的**

sbk002系硫酸氢氯吡格雷的起主要药效作用的代谢产物。本试验选用Beagle犬作为实验动物，8只比格犬分为两组，分别经口给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片，采集PK和PD血样；洗脱14天后，进行交叉给药并采集血样。分析全部PK血样中sbk002的浓度，检测全部PD血样中血小板聚集率，计算sbk002在动物体内药代动力学参数，为后续非临床及临床试验提供研究资料。

* 1. **研究机构**

名称：苏州华测生物技术有限公司；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

邮编：215300；

联系人：夏玉叶；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：[xiayuye@cti-cert.com](mailto:xiayuye@cti-cert.com)。

* 1. **委托单位**

名称：成都施贝康生物医药科技有限公司；

地址：成都高新区西芯大道17号；

邮编：610000；

联系人：牟霞；

电话：028-62532315；

电子邮件：779061281@qq.com。

* 2. **试验人员组成**
     1. **专题负责人**

姓名：徐振兴；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：xuzhenxing@cti-cert.com。

* + 1. **试验主要组成人员**

试验操作：邵道伟、祁华荣、常磊；

兽医：王海洋；

动物饲养管理：纵响；

供试品管理：陈晓艳；

临床检验：李胜；

血浆样品检测：葛明玉、张佩；

数据整理及统计分析：徐振兴、叶双双。

* 1. **试验关键日期**

首次给药日期：2018-11-27；

末次给药日期：2018-12-11；

* 1. **遵循的法规及技术指导原则**

本试验遵循的法规及技术指导原则为：

《药品注册管理办法》（原CFDA，2007年10月）；

《药物非临床研究质量管理规范》（原CFDA，2017年09月）；

《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月）；

《生物样品定量分析方法验证指导原则》（国家药典委员会，中华人民共和国药典2015年版）。

本试验的实施除方案特殊说明外，均遵循本机构标准操作规程（Standard Operating Procedures，SOPs）。

1. **试验材料**
2. 1. **供试品**
      1. **基本信息**

名称/代号：sbk002片；

本机构代号：W2018037；

性状：类白色片；

规格：10 mg/片；

含量：99.5 %；

批号：180902；

有效期至：2020-09-29（暂定）；

保存条件：15 ~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：四川制药制剂有限公司（委托生产）；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

* + 1. **供试品配制**

无需配制，片剂从供试品管理部门领取后直接给药。

* + 1. **留样及剩余给药制剂/供试品的处理**

供试品留样：按公司相关SOP进行供试品留样；

留样供试品处理：项目结束后按SOP规定进行归档，储存于本机构档案管理部留样档案室；

剩余供试品处理：待本项目全部专题结束后退回委托方。

注：该项目供试品总留样量以供试品管理部留样相关记录为准。

* 1. **对照品**

名称/代号：波立维/硫酸氢氯吡格雷片；

性状：粉红色，圆形双凸，薄膜包衣，一面刻有《75》，另一面刻有

《1171》字样；

规格：75 mg/片；

批号：7A670；

有效期至：2020-06；

保存条件：15 ~ 25 ℃；

生产厂家：赛诺菲（杭州）制药有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

* + 1. **对照品配制**

无需配制，片剂从供试品管理部门领取后直接给药。

* + 1. **留样及剩余对照品的处理**

对照品留样：按公司相关SOP进行供试品留样；

留样对照品处理：项目结束后按SOP规定进行归档，储存于本机构档案管理部留样档案室；

剩余对照品处理：待本项目全部专题结束后退回委托方。

注：该项目对照品总留样量以供试品管理部留样相关记录为准。

* 2. **操作/安全措施**

研究机构按照《职业卫生安全与防护手册》来操作。在试验操作时，穿戴合适的个人防护设备（PPE）及护目镜。

* 1. **给药制剂在试验机构内的转移**

供试品及对照品在室温、遮光条件下从供试品管理部转移到动物饲养间。从供试品管理部领取的供试品及对照品在不使用时贮存于室温、遮光条件。

* 1. **主要仪器设备**

| **设备名称** | **制造商** | **型号** |
| --- | --- | --- |
| 液质联用仪 | Waters | ACQUITY UPLC I-Class + Xevo TQ-S |
| 血小板聚集仪 | CHRONO-LOG | 700 |

# 试验系统

* 1. **品种/品系/级别**

品系：Beagle犬；

等级：普通级。

* 1. **性别和数量**

进入适应期动物数量和性别：10只，雄性；

使用动物数量和性别：8只，雄性；

剩余动物的处理：本试验剩余实验动物于首次给药后1周内移交毒理运行部。

* 1. **来源**

提供单位：上海新冈实验动物场；

生产许可证号：SCXK（沪）2017-0006；

动物质量合格证号：311619100000181。

* 1. **体重和年龄**

体重：分组时体重：8.47 ~ 10.09 kg；分组时动物个体体重差异小于平均体重的 20 %；

年龄：分组时约10 ~ 11月。

* 1. **动物标识**

根据研究机构的SOPs制定笼卡，每只动物通过纹身和笼卡作为动物识别标记。1号组和2号组分别用绿色和蓝色制作笼卡。

* 1. **实验动物选择依据和数量**

实验动物选择理由：参照《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月），建议首选非啮齿类动物，本试验非啮齿类动物选用Beagle犬为受试动物，其遗传、生物学背景（包括解剖、生理、临床病理等各种数据的正常范围）比较清楚。

动物数量选择理由：根据《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月），药代动力学试验以血药浓度-时间曲线的每个采样点一般不少于5个数据为限计算所需动物数。动物分为sbk002片组和硫酸氢氯吡格雷片组共2组，4只/组，均为雄性，进行2交叉试验。为防止所购实验动物由于未知原因导致不能满足试验需求的情形发生，额外多申购2只动物，本试验总计10只Beagle犬可满足获取足够试验数据的最低动物数目要求。

# 动物的饲养和管理

* 1. **动物管理和使用**

本试验涉及的与动物试验相关的内容和程序都遵从实验动物使用和管理的相关法律法规和本机构实验动物使用和管理委员会（Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC）的相关规定。动物数量、试验设计及动物的处理等都已通过本机构IACUC审批（审批号：IACUC-A2018030-K01-01），并严格按IACUC批准的内容执行。

* 1. **检疫和适应**

本试验使用备库动物，实验动物纳入专题后适应环境1周。

* 1. **动物饲养**

本机构实验动物使用许可证号：SYXK(苏）2014-0033。

饲养地点：苏州华测生物技术有限公司1号楼4楼犬房普通环境区；

饲养笼具空间：双层不锈钢冲洗式犬笼，规格（L×W×H）: 80 cm × 100 cm × 100 cm；

饲养密度：1只/笼，2 笼/架。

* 1. **饲养环境**

饲养环境条件标准：中华人民共和国国家标准GB14925-2010；

饲养环境控制系统：MSEA-MVE 6.0江森动物房环境监测系统；

温度：18.6 ~ 23.7 ℃；

相对湿度：42.3 % ~ 71.9 %；

光照：人工照明，12小时明暗交替；

换气次数：每小时空气更换不少于8次。

* 1. **环境改善**

为实验动物提供玩具，作为环境改善措施。

* 1. **饲料**

种类：犬维持饲料；

饲料批号：18107221；

生产单位：北京科澳协力饲料有限公司；

生产许可证号：SCXK（京） 2014-0010；

给料方法：每天饲喂约250 g；

饲料检测：供应商提供饲料的质量合格证明，合格证号：1112621800001047；

营养成分：具有谱尼测试提供的营养成分检测报告，报告编号：GMAEALJK35425508，检测指标包括水分、粗蛋白、粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙、总磷。检测结果符合GB14924.3-2010；

化学污染物：具有谱尼测试提供的化学污染物检测报告，报告编号：GMAUSNJK21532508，检测指标包括砷、铅、镉、汞、六六六、滴滴涕、黄曲霉毒素B1。检测结果符合GB14924.2-2001。

* 1. **饮水**

种类：反渗透水；

供水方法：饮水瓶盛装，自由摄取；

水质常规指标的检测：具有江苏华测品标检测认证技术有限公司提供的检测报告，报告编号： A2180219731101和A2180219731102b，检测项目包括：砷、镉、铬（六价）、铅、汞、硒、铝、铁、锰、铜、锌、氰化物、氟化物、硝酸盐（以N计）、色度、浑浊度、臭和味、肉眼可见物、pH值、氯化物、硫酸盐、溶解性总固体、总硬度（以CaCO3计）、耗氧量、挥发酚、阴离子合成洗涤剂、三氯甲烷、四氯化碳、总大肠菌群、菌落总数、耐热大肠菌、大肠埃希氏菌、溴酸盐、甲醛、氯酸盐、亚氯酸盐、总α放射性、总β放射性。检测结果符合GB/T 5750-2006。

* 1. **动物选择**

选择健康雄性动物作为受试动物。适应期主要对动物进行一般状态观察。

给药前对所有进入试验的比格犬进行血液学和血生化检查，检查均合格。

1. **试验设计**

组别设计：8只Beagle犬4×2交叉给药；

动物数量：4只/组，2组，共计8只；

性别比例：均为雄性；

分组方法：按体重随机分组，确保各组动物齐同可比。

动物分组和给药信息见下表：

第一周期分组给药见下表：

| **组别** | **供试品** | **剂量**  **（mg/只）** | **片剂数量**  **（片/只）** | **动物ID号** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **雄** |
| 1 | sbk002片 | 30 | 3 | 1M001 ~ 1M004 |
| 2 | 硫酸氢氯吡格雷片 | 75 | 1 | 2M001 ~ 2M004 |

第二周期分组给药见下表：

| **组别** | **供试品** | **剂量**  **（mg/只）** | **片剂数量**  **（片/只）** | **动物ID号** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **雄** |
| 1 | 硫酸氢氯吡格雷片 | 75 | 1 | 1M001 ~ 1M004 |
| 2 | sbk002片 | 30 | 3 | 2M001 ~ 2M004 |

注：动物编号的首位数字代表组别。第二位字母代表性别（M为雄性），后3位数字代表动物序列号。

* 1. **给药信息**

给药剂量：sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片的剂量分别为：30 mg/只、75 mg/只；

给药途径：经口给予；

选择理由：与临床拟用药途径一致；

给药频率及周期：两周期给药，每周期给药一次；第一周期（D1）给药后，D14检测血小板聚集率，若血小板聚集率恢复正常，则D15进行第二周期给药。

首次给药当天定义为试验第1天（day 1，D1）。

* 1. **剂量设计依据**

对照品波立维（硫酸氢氯吡格雷片）的临床使用剂量为75 mg/人/天，考虑到完整片剂溶出曲线可能与切开片剂的溶出曲线不同，故选择硫酸氢氯吡格雷片进行整片给药，即每只比格犬经口给予75 mg波立维（1片）。

药效研究结果显示，sbk002在SD大鼠中的最低有效剂量为1 mg/kg，剂量折算后比格犬的最低有效剂量约为1/3 mg/kg。sbk002的药效约为硫酸氢氯吡格雷的3倍左右，为获得类似的药效，将sbk002的剂量设为每只比格犬经口给予30 mg sbk002片（3片），按每只犬10 kg计算，约为3 mg/kg，约为最低有效剂量的9倍。

参考前期的比格犬药代预试验，T1/2约为5 h左右，采血时间点设计为：给药前及给药后5 min、15 min、30 min、45 min、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h和24 h（此时血药浓度约为Cmax的1/20）。

参考结构相似药物维卡格雷I期临床试验PD时间点，同时临床上拟用药频率为每天一次，按照委托方的要求将PD采血时间点设计为：给药前及给药后0.5 h、1 h、2 h、4 h、8 h和24 h。

1. **观察与检查**
   1. **一般状态观察**

观察时间：每天上午或下午观察1次；

观察内容：包括但不限于一般表现、行为状态、眼睛、口腔、鼻口部、耳、毛发及皮肤、粪便、尿、生殖器等毒性症状；

观察动物：所有存活试验动物。

* 1. **健康检查**

4. 5. 1. **检测时间及样本采集方法**

**6.2.1.1血液样本**

检测时间：适应期测定1次；

检测动物：所有进入适应期试验动物；

采集方法：动物采集样本前禁食过夜，血液采用静脉采血；

处理方法：凝血和血液生化样本4000 r/min，室温，离心10分钟后上机检测；血液学样本直接上机检测。

**6.2.1.2样本用途，收集量和收集管类型**

| 检测项目 | 样本收集量 | 收集管类型 |
| --- | --- | --- |
| 血液学检查 | 不少于1 mL | EDTA•K2抗凝管 |
| 血生化检查 | 约2 mL | 惰性分离胶促凝管 |
|  | | |

* + 1. **临床检验指标与方法**

**6.2.2.1血液学指标**

| **检测项目** | **检测方法** |
| --- | --- |
| 红细胞计数（RBC） | 二维激光扫描法 |
| 血红蛋白（HGB） | 氰化血红蛋白法 |
| 红细胞比积（HCT） | 计算：MCV×RBC |
| 平均红细胞体积（MCV） | 二维激光扫描法 |
| 平均红细胞血红蛋白含量（MCH） | 计算：HGB/RBC |
| 平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC） | 计算：HGB/（MCV×RBC）×1000 |
| 白细胞计数（WBC） | 过氧化物酶染色/二维激光扫描法 |
| 中性粒细胞计数（#NEUT）及百分比（%NEUT） | 过氧化物酶染色法 |
| 淋巴细胞计数（#LYMPH）及百分比（%LYMPH） | 过氧化物酶染色法 |
| 单核细胞计数（#MONO）及百分比（%MONO） | 过氧化物酶染色法 |
| 嗜酸性粒细胞计数（#EOS）及百分比（%EOS） | 过氧化物酶染色法 |
| 嗜碱性粒细胞计数（#BASO）及百分比（%BASO） | 过氧化物酶染色法 |
| 血小板计数（PLT） | 二维激光扫描法 |

**6.2.2.2血生化指标**

| **检测项目** | **检测方法** |
| --- | --- |
| 总胆红素（TBIL） | 重氮法 |
| 总蛋白（TP） | 比色法 |
| 白蛋白（ALB） | 比色法 |
| 谷丙转氨酶（ALT） | IFCC法 |
| 谷草转氨酶（AST） | 比色法 |
| 碱性磷酸酶（ALP） | 比色法 |
| γ-谷氨酰转肽酶（GGT） | 酶比色法 |
| 乳酸脱氢酶（LDH） | 比色法 |
| 肌酸激酶（CK） | 比色法 |
| 尿素（UREA） | 比色法 |
| 肌酐（CREA） | 酶法 |

* + 1. **样本的保存与运输**

血液学和血生化样本在采集后放入样品运输箱，2 h内送检。

7. **PK血样采集及检测分析**
   1. **血样采集**

采样动物：所有试验动物。

采样时间：给药前及给药后5 min（± 1 min）、15 min（± 1 min）、30 min（± 2 min）、45 min（± 2 min）、1 h（± 2 min）、1.5 h（± 2 min）、2 h（± 2 min）、3 h（± 5 min）、4 h（± 5 min）、6 h（± 5 min）、8 h（± 10 min）、10 h（± 10 min）和24 h（± 20 min）。

若采样误差在上述所设范围内，则按所设时间点计算药代参数。若采样误差超出上述所设范围，则按实际时间点计算药代参数；

采样方法：四肢静脉采血约0.5 mL，至含0.5 mg TCEP和7.2 mg EDTA-K2的采血管中；

血样处理：全血样品离心前冰盒中放置，冰盒中运输，于2 ~ 8 ℃，4000 r/min，离心10 min；于冰盒中分离血浆，分装于2个贴有标签的EP 管中，EP管标签格式举例如下：

A2018030-K01-01

D1-1M001-1 h

181101-PK(Plasma-2)

A2018030-K01-01

D1-1M001-1 h

181101-PK(Plasma-1)

其中“Plasma-1”为首份检测样品，分装血浆体积为150 μL，剩余血浆样品作为备份保存于“Plasma-2”管中。置于≤ -60 ℃保存。分析结束后剩余血浆样本于试验结束后根据委托方的授权意见销毁或移交委托方。

* 1. **血药浓度检测**

按照委托方的要求，使用通过方法学验证的LC-MS/MS法仅检测所有PK血浆样品中sbk002的浓度。

* 1. **结果分析**

未知血浆样品均用同一板上各自的标准曲线计算浓度，采用Phoenix WinNonlin7.0软件绘制浓度-时间曲线，并按非房室模型计算下列药代动力学参数：半衰期（T1/2）、最大血药浓度（Cmax）、达峰时间（Tmax）、药时曲线下面积（AUC0-t和AUC0-∞）、分布容积（Vd）、清除率（CL）、平均滞留时间（MRT）。

在浓度数据导入WinNonlin 7.0前对BLOQ（低于定量下限）进行定义：BLOQ在有数据之前定义为0，其余定义为Missing。

1. **PD血样采集及检测**
   1. **血样采集**

采样动物：所有试验动物。

采样时间：给药前及给药后30 min（± 2 min）、1 h（± 2 min）、2 h（± 2 min）、4 h（± 5 min）、8 h（± 10 min）、24 h（± 20 min）。

采样方法和采样量：四肢静脉采血约1.8 mL，收集的全血至枸橼酸钠真空采血管中，室温放置，转运至临床检验实验室。

* 1. **血样处理和血小板聚集率检测**

参考临床检验部SOP执行[血小板聚集仪（700）的使用与维护：Q/CTI WI-BTC-EQU-142]。

1. **数据采集和分析**

设施内的所有原始数据根据试验方案和苏州华测生物技术有限公司的SOP手动收集或用数据采集系统收集。手动收集的数据转录到Excel表格中进行分析和报告。

收集和报告电子数据的采集系统如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **系统** | **版本** | **用途** |
| Johnson Control | MSEA-MVE 6.0 | 动物房的环境控制和检测 |
| Pristima | 7.0.0 | 试验数据采集 |
| Waters Unifi | 1.7.0.064 | LC-MS/MS检测浓度 |
| Phoenix WinNonlin | 7.0 | 计算药代参数及绘制药时曲线 |

# 结果

* 1. **观察与检查结果**
     1. **一般状态观察**

一般状态观察汇总数据见附件一附表1。

试验期间，第一周期和第二周期的所有组别动物均未见与供试品相关异常临床症状。

* + 1. **健康检查及洗脱期血小板聚集率**

健康检查汇总数据见附件一附表2 和附表3。

适应期，各给药组的血液学和血生化指标均在正常值范围内波动。第一周期（D1）给药后，D14的血小板聚集率恢复正常，详见附件一附表4。

* 1. **药代动力学结果**
     1. **血药浓度**

比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后，sbk002平均血药浓度见表1，sbk002平均血药浓度-时间曲线见图1 和图2。研究结果显示，比格犬分别经口给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后，sbk002的血药浓度变化趋势一致，峰浓度随着给药剂量的增加而增加，达峰之后血药浓度随时间逐渐下降，至给药后24 h下降至定量下限附近。sbk002个体药时曲线见附件二附图1 ~ 附图2，sbk002个体血药浓度见附件三附表9和附表10。

表1比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后sbk002平均血药浓度（ng/mL，n = 8）

| 时间 （h） | sbk002片组 （30mg/只） | | | 硫酸氢氯吡格雷片组 （75mg/只） | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mean | ± | SD | Mean | ± | SD |
| 0.00 | 0.00 | ± | 0.00 | 0.00 | ± | 0.00 |
| 0.083 | 1.20 | ± | 0.73 | 3.07 | ± | 3.92 |
| 0.25 | 18.50 | ± | 15.15 | 53.85 | ± | 59.36 |
| 0.50 | 32.31 | ± | 19.51 | 36.05 | ± | 28.53 |
| 0.75 | 36.00 | ± | 19.61 | 40.53 | ± | 28.08 |
| 1.0 | 30.16 | ± | 19.65 | 42.47 | ± | 33.00 |
| 1.5 | 15.68 | ± | 10.38 | 23.22 | ± | 17.61 |
| 2 | 10.50 | ± | 6.16 | 13.97 | ± | 9.67 |
| 3 | 6.82 | ± | 2.34 | 7.96 | ± | 3.10 |
| 4 | 5.24 | ± | 1.40 | 6.02 | ± | 1.56 |
| 6 | 4.85 | ± | 1.90 | 4.28 | ± | 1.15 |
| 8 | 3.66 | ± | 1.01 | 3.19 | ± | 0.64 |
| 10 | 2.82 | ± | 0.93 | 2.48 | ± | 0.67 |
| 24 | 1.83 | ± | 0.94 | 1.39 | ± | 1.09 |

图1 比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后sbk002平均血药浓度-时间曲线图（n = 8）

图2比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后sbk002平均对数血药浓度-时间曲线图（n = 8）

* + 1. **药代动力学参数**

比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后，与体内暴露量相关的参数Cmax分别为39.60 ± 18.66 ng/mL和75.65 ± 46.61 ng/mL（Cmax之比为1.00 : 1.91），AUC0-24h分别为127.90 ±53.28 h\*ng/mL和139.23 ± 60.21 h\*ng/mL（AUC0-24h 之比为1.00 : 1.09），给予sbk002片的Cmax小于给予硫酸氢氯吡格雷片的Cmax，给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者的AUC0-24h近似；达峰时间Tmax分别为0.75 ± 0.35 h和0.63 ± 0.40 h（见表2），给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者达峰时间近似；T1/2分别为8.47 ± 2.59 h和7.53 ± 2.71 h，给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者的T1/2近似（见表2）。

个体药代动力学参数见附件一附表5。

表2 Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片后sbk002平均药代动力学参数（n = 8）

| PK参数 | | sbk002片组  （30 mg/只） | | | 硫酸氢氯吡格雷片组  （75 mg/只） | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mean | ± | SD | Mean | ± | SD |
| T1/2 | h | 8.47 | ± | 2.59 | 7.53 | ± | 2.71 |
| Tmax | h | 0.75 | ± | 0.35 | 0.63 | ± | 0.40 |
| Cmax | ng/mL | 39.60 | ± | 18.66 | 75.65 | ± | 46.61 |
| AUC0-24h | h\*ng/mL | 127.90 | ± | 53.28 | 139.23 | ± | 60.21 |
| AUC0-∞ | h\*ng/mL | 172.89 | ± | 115.23 | 168.46 | ± | 101.50 |
| Vz\_F\_obs | L | 2938.54 | ± | 2507.15 | 5866.19 | ± | 3267.43 |
| Cl\_F\_obs | L/h | 236.34 | ± | 141.67 | 544.89 | ± | 207.66 |
| MRTlast | h | 7.67 | ± | 3.31 | 6.16 | ± | 2.53 |

从上述结果可见，比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后，血浆中sbk002具有类似的吸收、分布和代谢曲线。给予sbk002片的Cmax小于给予硫酸氢氯吡格雷片的Cmax，但无显著性差异（*P* > 0.05）；给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者Tmax、Cmax、AUC0-24h、T1/2均近似且无显著性差异（*P* > 0.05）。

* 1. **药效动力学结果**

比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后，平均血小板聚集率见表3，平均血小板聚集率-时间曲线见图3。研究结果显示，比格犬分别经口给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后，血小板聚集率变化趋势一致，大多数动物在给药后0.5 h开始，血小板聚集率开始下降，绝大多数动物在2 ~ 4小时达到最低血小板聚集率，并持续在低点维持到最后一个采血点（24 h）。

从药效动力学曲线可见，给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，两者具有近似的药效动力学；双侧T检验结果显示， sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片给药前和给药后各时间点血小板聚集率均无显著性差异（*P* > 0.05）。

结果说明，30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片具有近似的药效动力学曲线，且各时间点拮抗血小板聚集作用相当。

个体血小板聚集率-时间曲线见附件一附表6。

表3 Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片后平均血小板聚集率（n = 8）

| 时间 （h） | sbk002片组 （30mg/只） | | | 硫酸氢氯吡格雷片组 （75mg/只） | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Mean | ± | SD | Mean | ± | SD |
| 0 | 65.9% | ± | 17.5% | 71.5% | ± | 13.7% |
| 0.5 | 41.3% | ± | 28.9% | 43.9% | ± | 32.6% |
| 1 | 22.0% | ± | 27.0% | 17.3% | ± | 12.8% |
| 2 | 14.3% | ± | 13.7% | 7.4% | ± | 6.9% |
| 4 | 7.5% | ± | 6.6% | 8.0% | ± | 5.2% |
| 8 | 6.6% | ± | 4.3% | 10.3% | ± | 8.8% |
| 24 | 7.9% | ± | 7.5% | 8.4% | ± | 8.5% |

图3比格犬分别经口给予30 mg sbk002片和75 mg硫酸氢氯吡格雷片后平均血小板聚集率-时间曲线图（n = 8）

# 结论

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片后，血浆中sbk002具有类似的吸收、分布和代谢曲线。给予sbk002片的Cmax小于给予硫酸氢氯吡格雷片的Cmax，但无显著性差异（*P* > 0.05）；给予sbk002片和硫酸氢氯吡格雷片后两者Tmax、AUC0-24h、T1/2均近似且无显著性差异（*P* > 0.05）。

比格犬分别经口给予30 mg/只 sbk002片和75 mg/只硫酸氢氯吡格雷片具有近似的药效动力学曲线，且各时间点拮抗血小板聚集作用相当。

# 试验方案、偏离和变更

本试验未产生偏离试验方案的情况。本试验无试验方案的变更，试验方案见附件四。

1. **资料保存**
   1. **归档时间**

专题结束2周内，专题负责人将试验资料移交档案管理部归档。纸质资料至少保存至药品上市后五年，电子文档永久保存。

* 1. **保存场所与保存条件**

保存场所：苏州华测生物技术有限公司档案管理部；

保存条件：常规；

联系人：武丽；

联系电话：0512-36801688-8024。

1. **附录项目**

**附件一：附表**

**附件二：附图**

**附件三：血浆样品中sbk002测试分析报告**

**附件四：试验方案**

附件一：附表

专题名称：

Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片药代动力学试验

专题编号：A2018030-K01-01

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 附表1 一般状态观察统计汇总表 | | |
| 周期 | 组别 | 未见异常症状 |
| 第一周期 | 1 | 4/4 |
| 2 | 4/4 |
| 第二周期 | 1 | 4/4 |
| 2 | 4/4 |
| 注：表中列出的未见供试品相关异常症状动物数/检查动物总数，n = 4。 | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 附表2 健康检查血生化指标统计汇总表   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 指标 | 1M001 | 1M002 | 1M003 | 1M004 | 2M001 | 2M002 | 2M003 | 2M004 | | TBIL (μmol/L) | 1.2 | 0.7 | 1.0 | 1.3 | 1.3 | 1.6 | 1.2 | 1.4 | | TP (g/L) | 61.1 | 61.2 | 57.3 | 56.9 | 58.5 | 61.2 | 55.0 | 57.8 | | ALB (g/L) | 34.2 | 36.1 | 36.1 | 33.6 | 32.5 | 35.4 | 34.0 | 34.9 | | ALT (U/L) | 31.6 | 25.1 | 25.8 | 29.0 | 31.1 | 28.2 | 26.5 | 31.1 | | AST (U/L) | 25.6 | 22.2 | 27.9 | 26.5 | 26.3 | 27.0 | 20.2 | 21.7 | | ALP (U/L) | 116.0 | 48.0 | 76.0 | 62.0 | 110.0 | 65.0 | 53.0 | 64.0 | | GGT (U/L) | 4.0 | 3.0 | 4.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 2.0 | 3.0 | | LDH (U/L) | 64.0 | 46.0 | 51.0 | 59.0 | 45.0 | 58.0 | 43.0 | 46.0 | | CK(U/L) | 259.0 | 120.0 | 155.0 | 149.0 | 182.0 | 123.0 | 123.0 | 137.0 | | CREA (μmol/L) | 54.0 | 53.0 | 58.0 | 53.0 | 61.0 | 59.0 | 45.0 | 51.0 | | UREA (mmol/L) | 3.5 | 3.8 | 3.3 | 3.5 | 3.8 | 3.2 | 3.7 | 3.4 | |

附表3 健康检查血液学指标统计汇总表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 动物 | 1M001 | 1M002 | 1M003 | 1M004 | 2M001 | 2M002 | 2M003 | 2M004 |
| RBC (x10^12/L) | 6.7 | 6.7 | 6.3 | 6.7 | 5.9 | 6.6 | 6.2 | 5.0 |
| HGB (g/L) | 155.0 | 148.0 | 151.0 | 153.0 | 134.0 | 153.0 | 146.0 | 140.0 |
| HCT (%) | 46.0 | 45.7 | 44.7 | 45.6 | 40.6 | 45.9 | 43.0 | 35.2 |
| MCV (fL) | 68.9 | 68.4 | 71.2 | 67.8 | 68.5 | 69.4 | 69.4 | 70.0 |
| MCH (pg) | 23.2 | 22.1 | 24.1 | 22.8 | 22.7 | 23.2 | 23.6 | 28.0 |
| MCHC (g/L) | 336.0 | 324.0 | 339.0 | 336.0 | 331.0 | 334.0 | 340.0 | 399.0 |
| PLT (x10^9/L) | 252.0 | 264.0 | 286.0 | 329.0 | 375.0 | 247.0 | 250.0 | 322.0 |
| WBC (x10^9/L) | 12.4 | 10.4 | 9.4 | 12.5 | 9.9 | 11.6 | 8.2 | 8.8 |
| #NEUT (x10^9/L) | 6.5 | 6.2 | 5.0 | 7.2 | 5.1 | 6.4 | 3.9 | 4.5 |
| %NEUT (%) | 52.5 | 59.4 | 53.0 | 57.8 | 51.2 | 55.6 | 47.5 | 51.4 |
| #LYMPH (x10^9/L) | 4.1 | 3.3 | 2.7 | 3.8 | 3.5 | 3.8 | 2.7 | 3.0 |
| %LYMPH (%) | 33.2 | 31.4 | 29.2 | 30.3 | 35.3 | 32.8 | 32.4 | 33.7 |
| #MONO (x10^9/L) | 0.9 | 0.5 | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.5 | 0.7 |
| %MONO (%) | 7.5 | 4.6 | 6.7 | 6.2 | 7.4 | 5.3 | 6.1 | 7.4 |
| #EOS (x10^9/L) | 0.6 | 0.3 | 0.9 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1.0 | 0.5 |
| %EOS (%) | 4.5 | 3.0 | 9.3 | 4.3 | 4.5 | 3.9 | 12.4 | 6.0 |
| #BASO (x10^9/L) | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| %BASO (%) | 1.4 | 1.0 | 1.0 | 0.9 | 1.0 | 1.3 | 1.0 | 0.8 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 附表4 洗脱期（D14）血小板聚集率 | | | | | | | | | | | | 动物编号 | 1M001 | 1M002 | 1M003 | 1M004 | **Mean** | 2M001 | 2M002 | 2M003 | 2M004 | **Mean** | | 血小板聚集率 | 53% | 65% | 66% | 35% | **55%** | 80% | 46% | 52% | 79% | **64%** |   附表5 Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片后sbk002个体药代动力学参数 | | | | | | | | | | | |
| 组别 | 周期 | 动物号 | R2 | T1/2 | Tmax | Cmax | AUC0-24h | AUC0-∞ | Vz\_F\_obs | Cl\_F\_obs | MRTlast |
| h | h | ng/mL | h\*ng/mL | h\*ng/mL | L | L/h | h |
| sbk002片组 | 第一周期 | 1M001 | 0.949 | 4.27 | 1.50 | 13.06 | 93.88 | 109.85 | 1684.07 | 273.10 | 9.10 |
| 1M002 | 0.935 | 11.51 | 0.50 | 15.47 | 43.98 | 55.61 | 8961.61 | 539.51 | 7.04 |
| 1M003 | 0.994 | 10.58 | 0.75 | 63.42 | 150.99 | 177.70 | 2576.27 | 168.83 | 5.42 |
| 1M004 | 0.984 | 7.08 | 1.00 | 58.83 | 134.00 | 159.01 | 1926.24 | 188.67 | 6.18 |
| 第二周期 | 2M001 | 0.964 | 9.04 | 0.75 | 35.12 | 220.87 | 435.78 | 897.73 | 68.84 | 15.01 |
| 2M002 | 0.961 | 6.31 | 0.50 | 45.38 | 93.44 | 99.36 | 2749.97 | 301.95 | 5.09 |
| 2M003 | 0.900 | 7.69 | 0.50 | 34.39 | 122.84 | 157.36 | 2116.40 | 190.64 | 8.31 |
| 2M004 | 0.916 | 11.30 | 0.50 | 51.13 | 163.18 | 188.46 | 2596.02 | 159.19 | 5.24 |
| Mean | | | 8.47 | 0.75 | 39.60 | 127.90 | 172.89 | 2938.54 | 236.34 | 7.67 |
| SD | | | 2.59 | 0.35 | 18.66 | 53.28 | 115.23 | 2507.15 | 141.67 | 3.31 |
| 硫酸氢氯吡格雷片组 | 第二周期 | 1M001 | 0.996 | 3.13 | 0.25 | 78.83 | 118.04 | 124.14 | 2730.77 | 604.13 | 5.20 |
| 1M002 | 0.977 | 9.30 | 1.00 | 56.56 | 83.84 | 92.29 | 10900.90 | 812.67 | 4.55 |
| 1M003 | 0.952 | 9.07 | 0.25 | 41.96 | 85.46 | 96.97 | 10116.75 | 773.45 | 5.50 |
| 1M004 | 0.986 | 4.33 | 0.25 | 44.81 | 107.76 | 131.48 | 3560.29 | 570.43 | 9.23 |
| 第一周期 | 2M001 | 0.994 | 8.28 | 1.00 | 57.34 | 120.86 | 131.61 | 6804.50 | 569.87 | 5.21 |
| 2M002 | 0.972 | 7.19 | 1.00 | 39.29 | 138.62 | 148.17 | 5252.99 | 506.18 | 5.10 |
| 2M003 | 0.952 | 7.43 | 0.25 | 174.52 | 255.12 | 398.61 | 2017.84 | 188.15 | 10.93 |
| 2M004 | 0.944 | 11.50 | 1.00 | 111.90 | 204.13 | 224.37 | 5545.48 | 334.26 | 3.58 |
| Mean | | | 7.53 | 0.63 | 75.65 | 139.23 | 168.46 | 5866.19 | 544.89 | 6.16 |
| SD | | | 2.71 | 0.40 | 46.61 | 60.21 | 101.50 | 3267.43 | 207.66 | 2.53 |

附表6 Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片后个体血小板聚集率

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 | 动物号 | 1M001 | 1M002 | 1M003 | 1M004 | 2M001 | 2M002 | 2M003 | 2M004 |
| sbk002片组 30mg/只 | 时间（h） | 第一周期 | | | | 第二周期 | | | |
| 0 | 73% | 43% | 82% | 36% | 83% | 72% | 63% | 75% |
| 0.5 | 73% | 22% | 25% | 20% | 78% | 8% | 29% | 75% |
| 1 | 80% | 13% | 5% | 6% | 44% | 0% | 13% | 15% |
| 2 | 36% | 24% | 4% | 13% | 29% | 0% | 5% | 3% |
| 4 | 4% | 5% | 5% | 22% | 8% | 1% | 11% | 4% |
| 8 | 7% | 6% | 0% | 8% | 6% | 2% | 13% | 11% |
| 24 | 16% | 13% | 0% | 14% | 0% | 0% | 16% | 4% |
| 硫酸氢氯吡格雷片组 75mg/只 | 时间 （h） | 第二周期 | | | | 第一周期 | | | |
| 0 | 42% | 76% | 81% | 82% | 84% | 71% | 63% | 73% |
| 0.5 | 21% | 58% | 7% | 8% | 82% | 74% | 22% | 79% |
| 1 | 25% | 2% | 0% | 12% | 37% | 22% | 13% | 27% |
| 2 | 11% | 1% | 1% | 6% | 19% | 0% | 14% | 7% |
| 4 | 7% | 7% | 2% | 16% | 11% | 3% | 14% | 4% |
| 8 | 15% | 7% | 1% | 10% | 10% | 2% | 29% | 8% |
| 24 | 12% | 13% | 1% | 8% | 0% | 0% | 25% | 8% |

附件二：附图

专题名称：

Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片药代动力学试验

专题编号：A2018030-K01-01

O:\部门共享\ANA\2、化药小分子组\YSS\A2018030_sbk002\A2018030-K01-01\A2018030-K01-01_Winnonlin\C-T-20190104-1.emf

附图1 比格犬经口给予sbk002片后sbk002血药浓度-时间曲线（n = 8）

O:\部门共享\ANA\2、化药小分子组\YSS\A2018030_sbk002\A2018030-K01-01\A2018030-K01-01_Winnonlin\C-T-20190104-2.emf

附图2 比格犬经口给予硫酸氢氯吡格雷片后sbk002血药浓度-时间曲线（n = 8）

附件三：血浆样品中sbk002测试分析报告

专题名称：

Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片药代动力学试验

专题编号：A2018030-K01-01

附件四：试验方案

专题名称：

Beagle犬经口给予sbk002片及硫酸氢氯吡格雷片药代动力学试验

专题编号：A2018030-K01-01