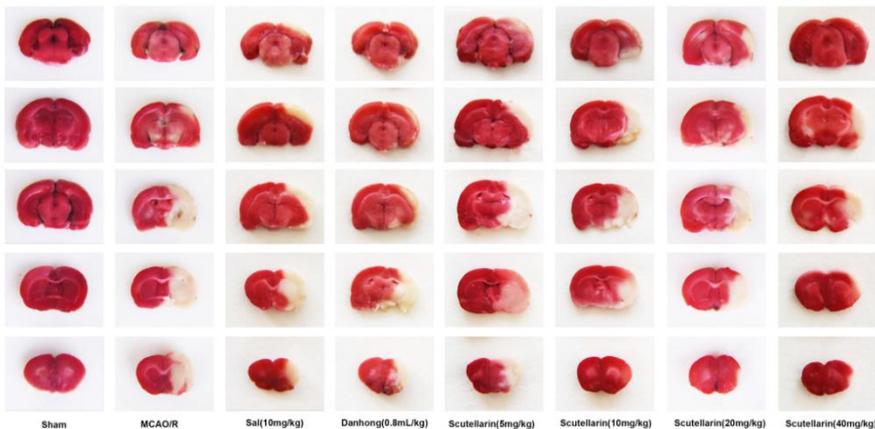
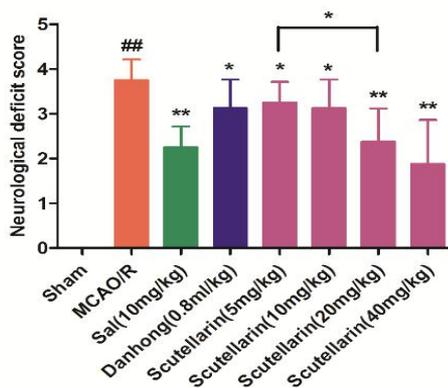
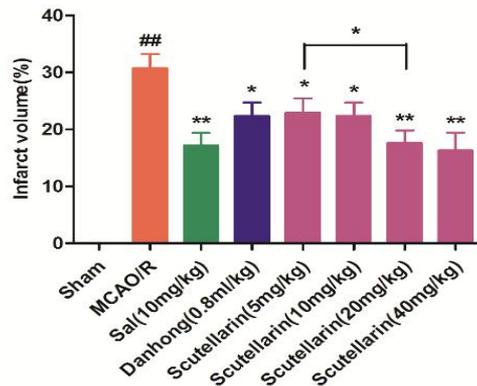


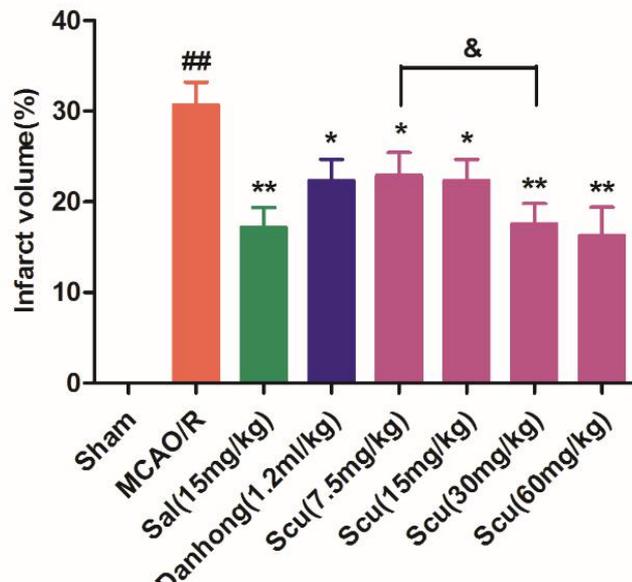
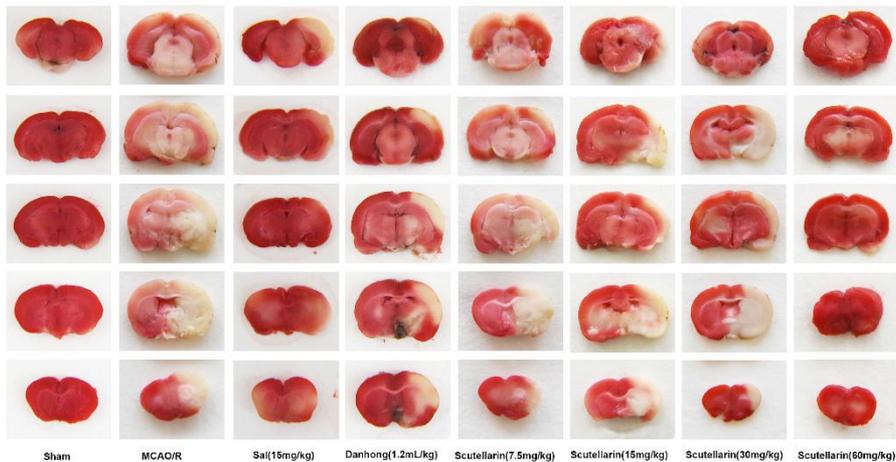
## ■ 药效学研究—SD大鼠MCAO/R模型



与假手术组比较，MCAO/R模型组脑梗死体积、神经功能缺损评分显著增加；与MCAO/R模型组比较，阳性对照药可显著减少脑梗死体积、神经功能评分；**灯盏花素也可显著减少脑梗死体积、神经功能评分，且呈剂量依赖关系**；与灯盏花素（5mg/kg）比较，灯盏花素（20mg/kg）在减少MCAO/R诱导大鼠脑梗死体积方面具有明显优势

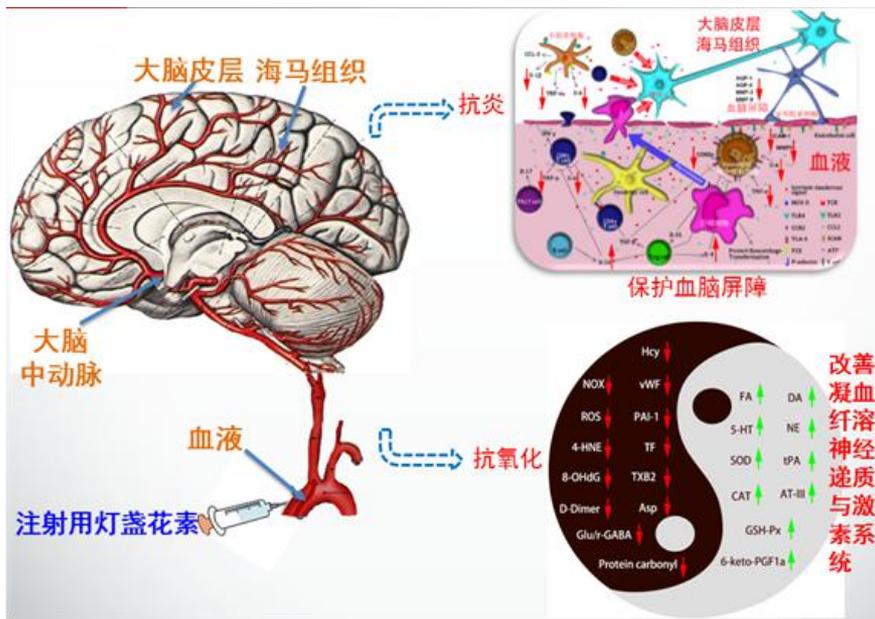


## ■ 药效学研究—沙鼠2-V0模型



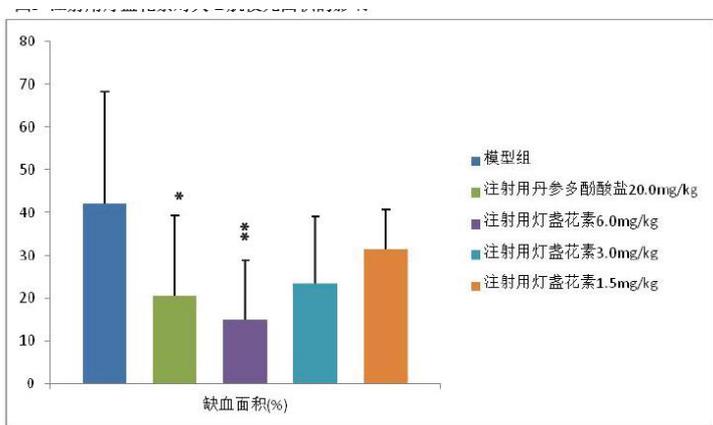
与假手术组比较，2-V0模型组脑梗死体积显著增加；与2-V0模型组比较，阳性对照药可显著减少脑梗死体积；**灯盏花素也可显著减少脑梗死体积，且呈剂量依赖关系**；与灯盏花素（7.5mg/kg）比较，灯盏花素（30mg/kg）在减少2-V0诱导沙鼠脑梗死体积方面具有明显优势。

# 缺血性脑卒中机制研究



- 改善脑组织微循环和能量代谢
- 减少兴奋性神经递质释放
- 增加神经营养因子表达，保护血脑屏障
- 改善凝血和纤溶系统
- 增加脑组织抗氧化酶的表达，减少氧化酶的表达，增加抗炎细胞因子表达，减少促炎细胞因子表达，从而减少血清、大脑皮层和海马组织氧化应激和炎症反应

# ■ 心肌缺血主要药效



注射用灯盏花素对犬心肌梗死面积的影响

**注射用灯盏花素一次性给药能有效缩小犬心肌梗死面积，且有剂量依赖性**



模型组



赋型剂组



阳性药组



高剂量组



中剂量组



低剂量组



## ■ 非临床安全性评价-按照1.1类新药要求开展

试验名称		试验剂量 (mg/kg)	试验结论
重复给药28天恢复 28天毒性伴毒代动力学研究	SD大鼠四周重复给药毒性	0、0、200、400、600	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL200mg/kg
	Beagle犬四周重复给药毒性	0、0、25、50、100	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL25mg/kg
单次给药毒性	SD大鼠单次给药毒性	0、0、500、750、1000	本试验最大耐受剂量MTD750mg/kg
	Beagle犬单次给药毒性	0、0、200、400	本试验最大耐受剂量MTD200mg/kg
安全性药理	SD大鼠中枢神经系统安全性药理	0、0、100、300、500	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL300mg/kg
	SD大鼠呼吸系统安全性药理	0、0、100、300、500	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL500mg/kg
	Beagle犬心血管安全性药理	0、0、10、25、50	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL50mg/kg

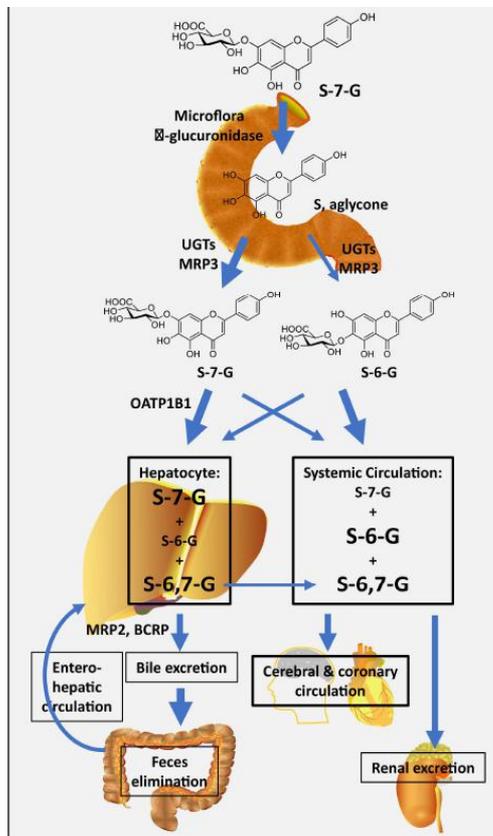


## ■ 非临床安全性评价-按照1.1类新药要求开展

	试验名称	试验剂量 (mg/kg)	试验结论
注射剂特殊安全性	豚鼠全身主动过敏	0、0、13.5、27	过敏呈阴性
	大鼠被动过敏	0、0、20、200	过敏呈阴性
	兔体外溶血	0.8、1.67mg/ml	未见溶血
遗传毒性	组氨酸缺陷型伤寒沙门菌	312.5、625、1250、2500、5000	无致突变性
	SD大鼠重复给药毒性伴随试验	0、0、200、400、600	无诱发微核作用
	CHO细胞染色体	125、250、500 $\mu$ g/ml	无代谢活化系统条件下结果为阳性
	SD大鼠彗星试验	0、0、250、500、750	无致畸变作用
生殖毒性	SD大鼠生育力与早期胚胎发育毒性	0、0、150、300、500	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL300mg/kg
	SD大鼠胚胎-胎仔发育毒性	0、0、150、300、500	本试验未观察到损害作用的的剂量 NOAEL500mg/kg

# ■ 非临床药代动力学试验-按照1.1类新药要求开展

SD大鼠单次静脉注射10、20、40 mg/kg, 给药后灯盏花素的系统暴露量 ( $AUC_{0-}$ ) 分别为  $2.27 \pm 0.58$ 、 $5.66 \pm 1.22$ 、和  $18.9 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ ; 消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 分别为  $0.33 \pm 0.06$ 、 $0.40 \pm 0.10$ 和  $0.31 \pm 0.05$  h。



SD大鼠连续7天静脉注射给予20 mg/kg, 灯盏花素在大鼠体内的暴露剂量 ( $AUC_{0-t}$ ) 为  $7.89 \pm 1.80 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ , 为单次给药后灯盏花素在大鼠体内的暴露剂量 ( $AUC_{0-t}$ ,  $5.64 \pm 1.23 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ ) 的1.4倍, 未表现出明显蓄积。

Beagle犬单次静脉注射5、10、20 mg/kg (输注1h), 给药后灯盏花素 (灯盏花素) 的系统暴露量 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 分别为  $2.21 \pm 0.40$ 、 $3.76 \pm 0.90$ 、和  $9.30 \pm 0.81 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ ; 消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 分别为  $0.65 \pm 0.18$ 、 $0.61 \pm 0.12$ 和  $0.71 \pm 0.09$  h。

犬连续7天静脉注射给予10 mg/kg 后, 灯盏花素在犬体内的暴露剂量 ( $AUC_{0-t}$ ) 为  $4.81 \pm 0.73 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ , 为单次给药后灯盏花素在犬体内的暴露剂量 ( $AUC_{0-t}$ ,  $3.74 \pm 0.90 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ ) 的1.3倍, 未表现出明显蓄积。