

Exposición sérica a fármaco del COMPUESTO 3 en WO 2023/040937 A1 y el
COMPUESTO del Ejemplo 65 en WO 2009/127546 A1

(1) Métodos

Los compuestos de prueba (COMPUESTO 3 y COMPUESTO del Ejemplo 65) fueron preparados en una formulación en suspensión de 0,5% de HPC más 0,1% de Tween 80 (3mg/mL).

Ratones de tipo salvaje (WT) se dejaron en ayunas por 2 horas, y posteriormente recibieron el COMPUESTO 3 o el COMPUESTO del Ejemplo 65 a una dosis de 30 mg/kg por sonda oral. El suero de ratón fue recolectado a 1 hora después de la administración para la determinar la exposición al fármaco, incluyendo las concentraciones de los compuestos de prueba y la concentración de los metabolitos activos HMS552 (fármaco parental) utilizando LC-MS/MS (Triple Quad 6500 plus).

(2) Resultados

(2.1) Exposición sérica a fármaco

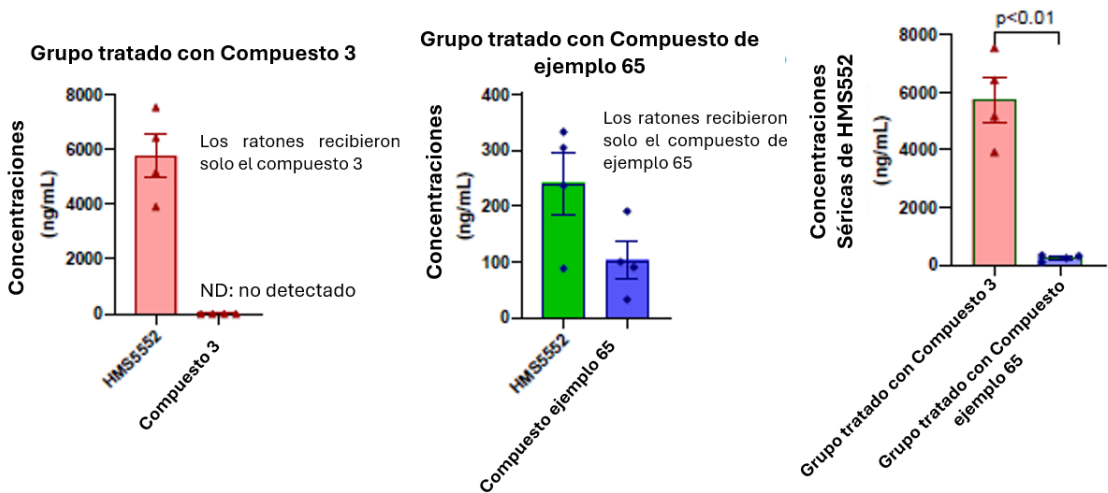


Figura 1

Figura 2

Figura 3

Figura 1: Concentraciones del COMPUESTO 3 y HMS552 en suero en el grupo tratado con COMPUESTO 3.

Figura 2: Concentraciones del COMPUESTO del Ejemplo 65 y HMS552 en suero en el grupo tratado con COMPUESTO del Ejemplo 65.

Figura 3: Comparación de concentraciones séricas de HMS5552 en el grupo tratado con Compuesto 3 y en el grupo tratado con Compuesto del Ejemplo 65

Como es mostrado en la Figura 1, solo HMS5552 fue detectado en el grupo tratado con Compuesto 3, el COMPUESTO 3 fue indetectable (el límite de cuantificación es 1 ng/mL), sugiriendo que el COMPUESTO 3 fue completamente convertido en HMS5552 en ratón WT.

Como es mostrado en la Figura 2, tanto el COMPUESTO del Ejemplo 65 y HMS5552 fueron detectados en el grupo tratado con COMPUESTO del Ejemplo 65, sugiriendo que sólo una fracción del COMPUESTO del Ejemplo 65 fue convertida en HMS5552.

Como es mostrado en la Figura 3, la comparación de las concentraciones séricas de HMS5552 en el grupo tratado con COMPUESTO 3 y en el grupo tratado con Compuesto del Ejemplo 65 muestra que la concentración sérica de HMS552 en el grupo tratado con COMPUESTO 3 fue mucho mayor que la del grupo tratado con Compuesto del Ejemplo 65 ($P < 0,01$).