



江苏万略医药科技有限公司
VALUE PHARMACEUTICAL SERVICES CO., LTD.

万略药理部介绍

业务技术范围及能力

主要服务类型

- ▶ 不同给药方式的PK研究和生物利用度
- ▶ 不同给药剂量的PK研究
- ▶ 不同改良制剂的PK比较研究
- ▶ 标记化合物的吸收、分布和排泄研究

主要给药途径

- ▶ 静脉（快速推注或缓慢推注）
- ▶ 口服（灌胃、吞服胶囊或片剂）
- ▶ 肌肉注射，皮下注射
- ▶ 十二指肠给药，直肠给药，腹腔注射

其他业务

- ▶ 早期药代动力学研究
- ▶ 不同赋形剂的药代动力学研究
- ▶ 早期MTD研究
- ▶ 荷瘤鼠体内的药效研究

其他给药途径

- ▶ 皮肤局部给药
- ▶ 鼻腔给药，支气管给药，阴道给药
- ▶ 膝关节注射，玻璃体腔注射
- ▶ 脑植入给药

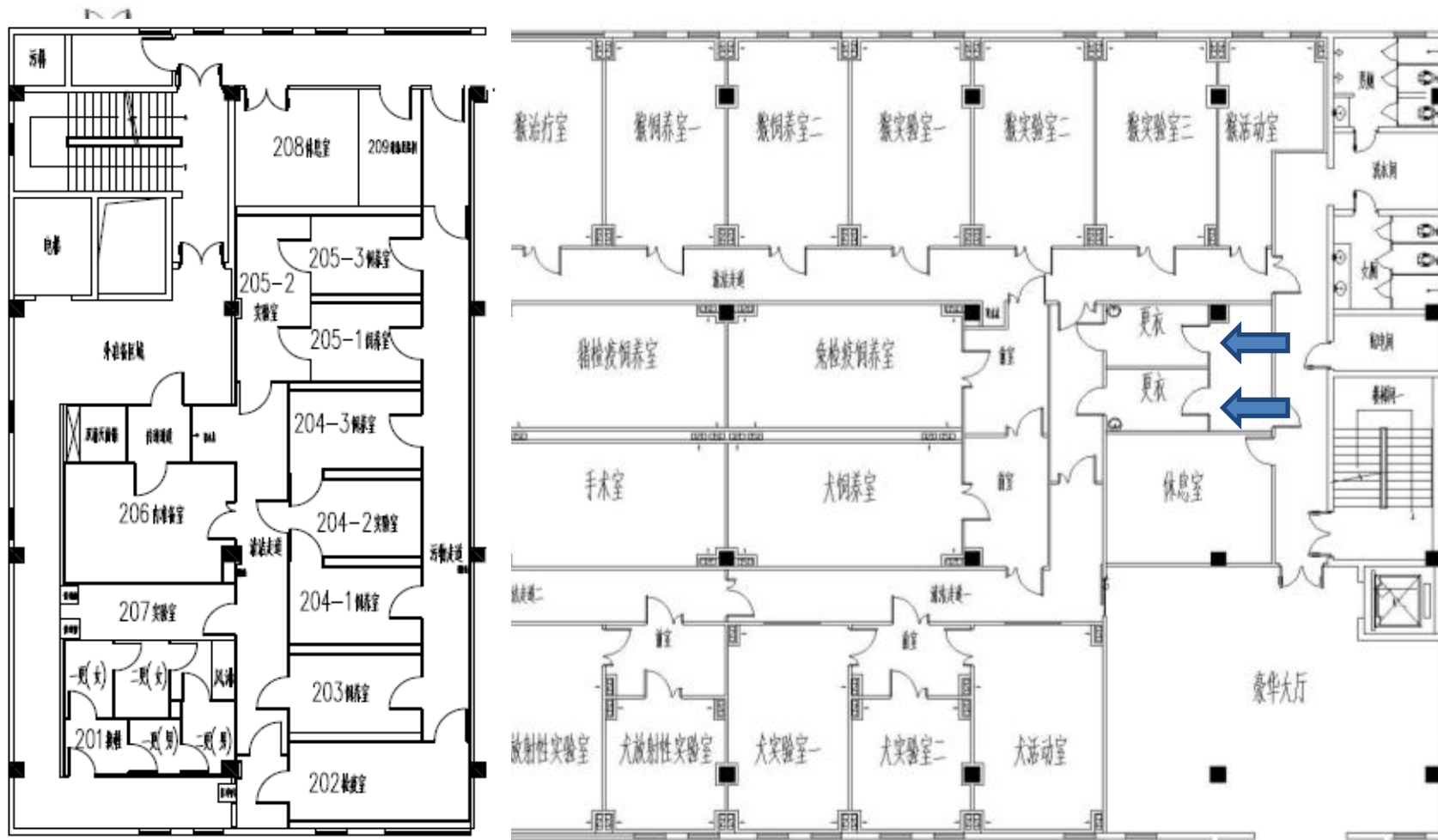
动物设施基本情况

- 实验动物：SPF级小鼠、大鼠，普通级兔、犬、猪、猴
- 动物设施：SPF级屏障设施，普通环境设施
- 许可证：实验动物使用许可证、辐射安全许可证
- 研究专题可申报CFDA和FDA



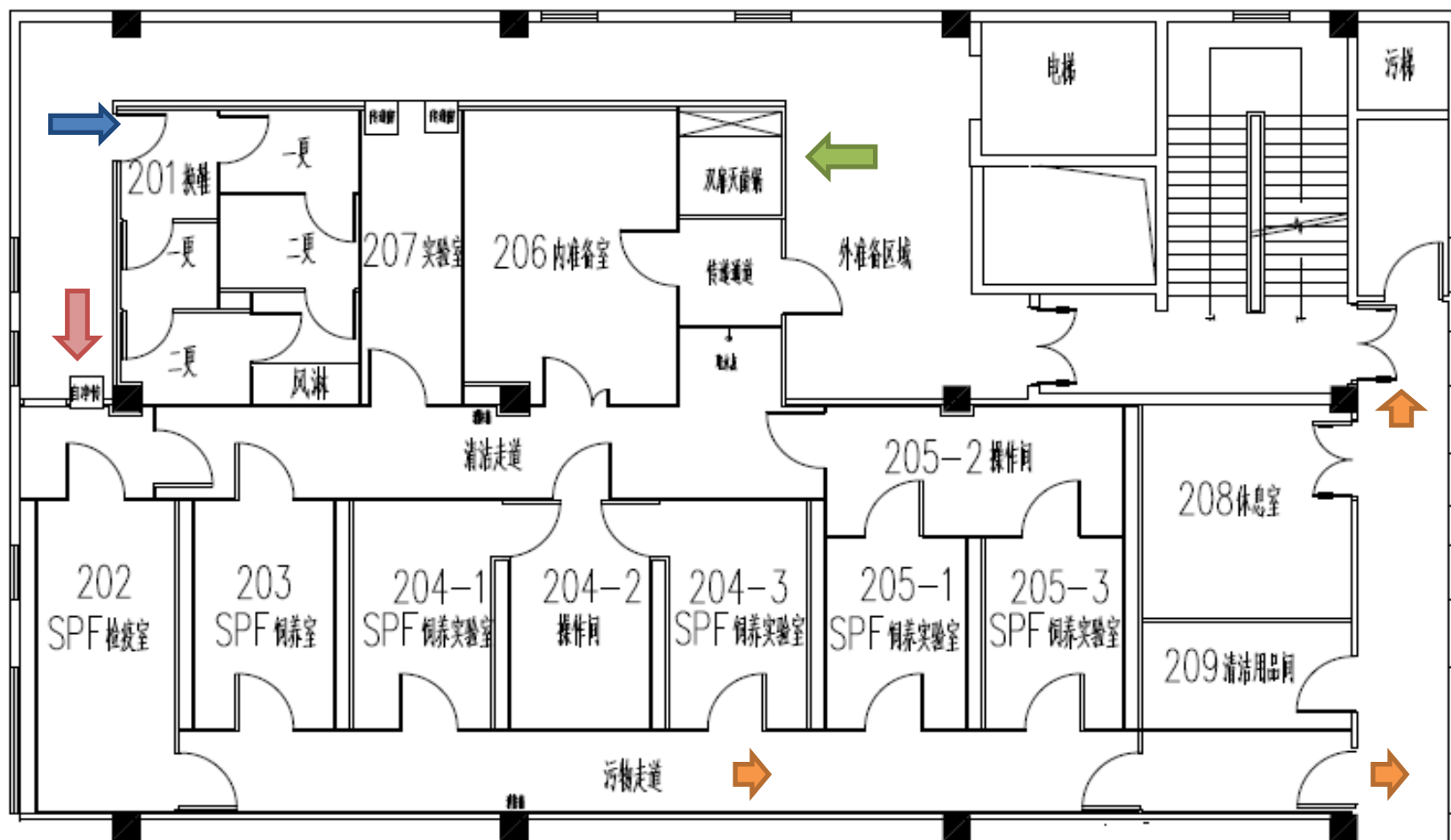
- 2015年底由姚全胜主任负责整体设计
- 2016年2月上海开纯负责一楼正式动工
- 2016年3月8日通过科技厅和环保局专家的“动物设施建设项目论证会”
- 2016年6月30日一楼建设完工
- 2016年11月1日江苏省科技厅现场检查，16日获许可证
- 2018年4月2日上海开纯负责二楼正式动工
- 2018年6月15日屏障设施硬件环境指标检测通过
- 2018年6月20日递交SPF级屏障环境实验动物许可证申报材料
- 2018年7月20日江苏省科技厅现场检查，31日获许可证

普通级动物设施平面图



普通动物设施 $1000m^2$ ，放射性动物设施 $85m^2$ ，16个饲养实验室

屏障环境动物设施平面图



屏障环境动物设施 $400m^2$ ，6个检疫饲养实验室

- ✓大鼠：1间检疫室5间饲养实验室，饲养量约为500只
- ✓犬：1间检疫室3间饲养实验室，饲养量约为50只
- ✓兔：1间检疫饲养室，饲养量约为48只
- ✓猪：1间检疫饲养室，饲养量约为6只
- ✓猴：1间检疫室5间饲养实验室，饲养量约为72只

- ◆ 每个饲养实验室均可单独设置权限，限制进出
- ◆ 每个饲养实验室均有工作日志，包括消毒饲喂情况记录
- ◆ 动物实验室的门牌须标识实验信息

- 双路供电电源
- 中央空调系统两用两备
- 空调监控系统一用一备
- 专门的工程部人员进行设施巡检，并设置了短信报警系统
- 运行状态良好



主要仪器设备

- 注射泵BYZ-810系列（3台）
- 双扉脉动真空蒸汽灭菌锅（1台）
- 大动物恒温手术台（1台）
- 小动物恒温手术台（2台）
- 动物呼吸麻醉机（1台）
- 层流架（1台）
- 超净台和生物安全柜（各1台）
- 二氧化碳培养箱（1台）
- 酶标仪Max190（1台）
- 各种代谢笼
- 液体闪烁计数器（3台）
- 生物样品氧化仪（2台）
- 徕卡冷冻切片机（1台）
- GE扫描仪（1台）
- 梅特勒天平（9台）
- 离心机（2台）

动物主要购买来源

动物种属	繁育单位
大鼠	北京维通利华
小鼠	北京维通利华
比格犬	北京玛斯生物
新西兰白兔	青岛康大
食蟹猴	海南新正源
小型猪	苏州田宇科技

- ❖ 实验动物生产合格证
- ❖ 实验动物质量合格证
- ❖ 免疫证明和近期血象血生化报告

饲料垫料购买来源

类别	生产单位
大小鼠维持饲料	北京科澳协力饲料有限公司
大小鼠繁殖饲料	北京科澳协力饲料有限公司
垫料	江苏协同医药生物工程 有限责任公司
兔维持饲料	江苏协同医药生物工程 有限责任公司
犬维持饲料	北京科澳协力饲料有限公司
猴维持饲料	北京科澳协力饲料有限公司



- 享有不受饥渴的自由
- 享有生活舒适的自由
- 享有不受痛苦、伤害和疾病的自由
- 享有生活无恐惧和无悲伤的自由
- 享有表达天性的自由



动物日常饲养管理 – 啮齿类

- ✓ 黄色透明饲养盒，每盒不超过5只
- ✓ 使用玉米芯，提供动物玩具
- ✓ 每天观察临床表现，每日饲喂
- ✓ 每天更换饮用水水瓶
- ✓ 每周至少更换1次垫料
- ✓ 每周称重和一般检查





- ✓ 不锈钢笼具单笼饲养，提供玩具
- ✓ 每日清洁，每周消毒托盘
- ✓ 每月更换消毒笼具
- ✓ 每日定时定量饲喂
- ✓ 每天观察临床表现
- ✓ 每月称重，一般检查及月度护理
- ✓ 提供运动锻炼和合笼机会
- ✓ 每年体检包括牙齿检查、血液检查
- ✓ 每年提供疫苗接种



- ✓ 不锈钢笼具单笼饲养，提供玩具
- ✓ 每日清洁，每周消毒托盘，每月更换消毒笼具
- ✓ 每日定时定量饲喂，适当补充饲喂新鲜的胡萝卜
- ✓ 每天观察临床表现
- ✓ 每周称重和一般检查



- ✓ 不锈钢笼具单笼饲养
- ✓ 每日清洁，每周消毒托盘
- ✓ 每月更换笼具
- ✓ 每日定时定量饲喂
- ✓ 每天观察临床表现
- ✓ 每月称重和一般检查



- ✓ 不锈钢笼具单笼饲养，提供玩具（镜子、转球）
- ✓ 每日定时定量饲喂，每天加喂一次新鲜干净的水果
- ✓ 每日清洁，每周消毒托盘，每月更换笼具
- ✓ 每天观察临床表现
- ✓ 每周进行一次视频放映或者音乐播放，每次至少**30分钟**
- ✓ 每月一般检查及月度护理
- ✓ 每年进行一般体征检查、牙齿检查、血液检查、**TB检查**



- ✓ 为每只实验动物建立动物档案，实行领用制度
- ✓ 须在开展前获得IACUC的批准，并接受IACUC的日常监督检查
- ✓ 用于不同研究项目的实验动物须分室饲养
- ✓ 鼓励实验操作的习惯化或适应性培训



设施管理

- 16个SOP IL-E
- 包括空调系统使用和维护、进出程序、清洁消毒、废弃物转移，等等

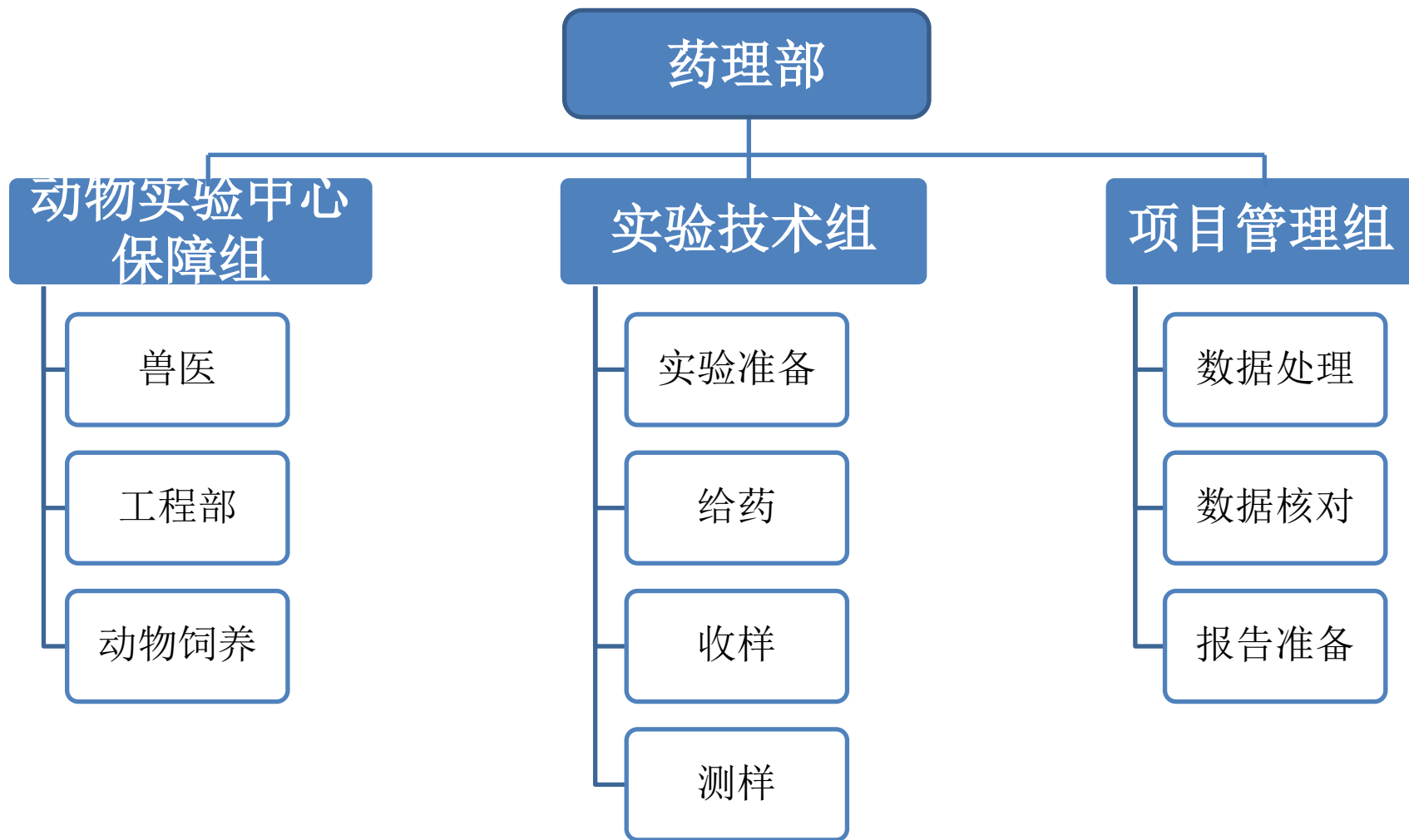
饲养管理

- 12个SOP IL-G
- 包括IACUC、动物接收检疫、日常饲养、动物福利，等等

实验技术

- 14个SOP IL-T
- 包括动物标记识别、给药、样品采集、手术、麻醉，等等

部门简介—药理部



- ◆ 目前共计19人，其中5名研究生
- 1名部门负责人，大于10年的动物设施管理经验
- 1名工程部负责人，大于10年的动物硬件设施管理经验
- 1名专题负责人，6年的动物饲养和实验工作经验
- 1名主治兽医，2名研究员
- 7名助理研究员，2名助理实验员
- 1名电工，3名饲养员，在鼎泰安评中心培训

■ 入职标准实验操作培训和考核

- ✓ 实验室安全、生物安全、放射性安全的基本知识
- ✓ 公司规章制度和GLP的相关培训
- ✓ 仪器设备验证、使用和日常维护的相关培训
- ✓ 实验动物环境质量控制、卫生清扫消毒的相关培训
- ✓ 实验动物设施的相关培训
- ✓ 实验动物行为学、饲养照料的基本培训

■ 岗位操作的培训和考核

- ✓ 接收检疫、给药、收样、麻醉、安乐死、手术、模型等等各种操作培训

■ 年度的再培训

培训和考核记录

啮齿类动物实验操作 / Rodent Experiment Techniques

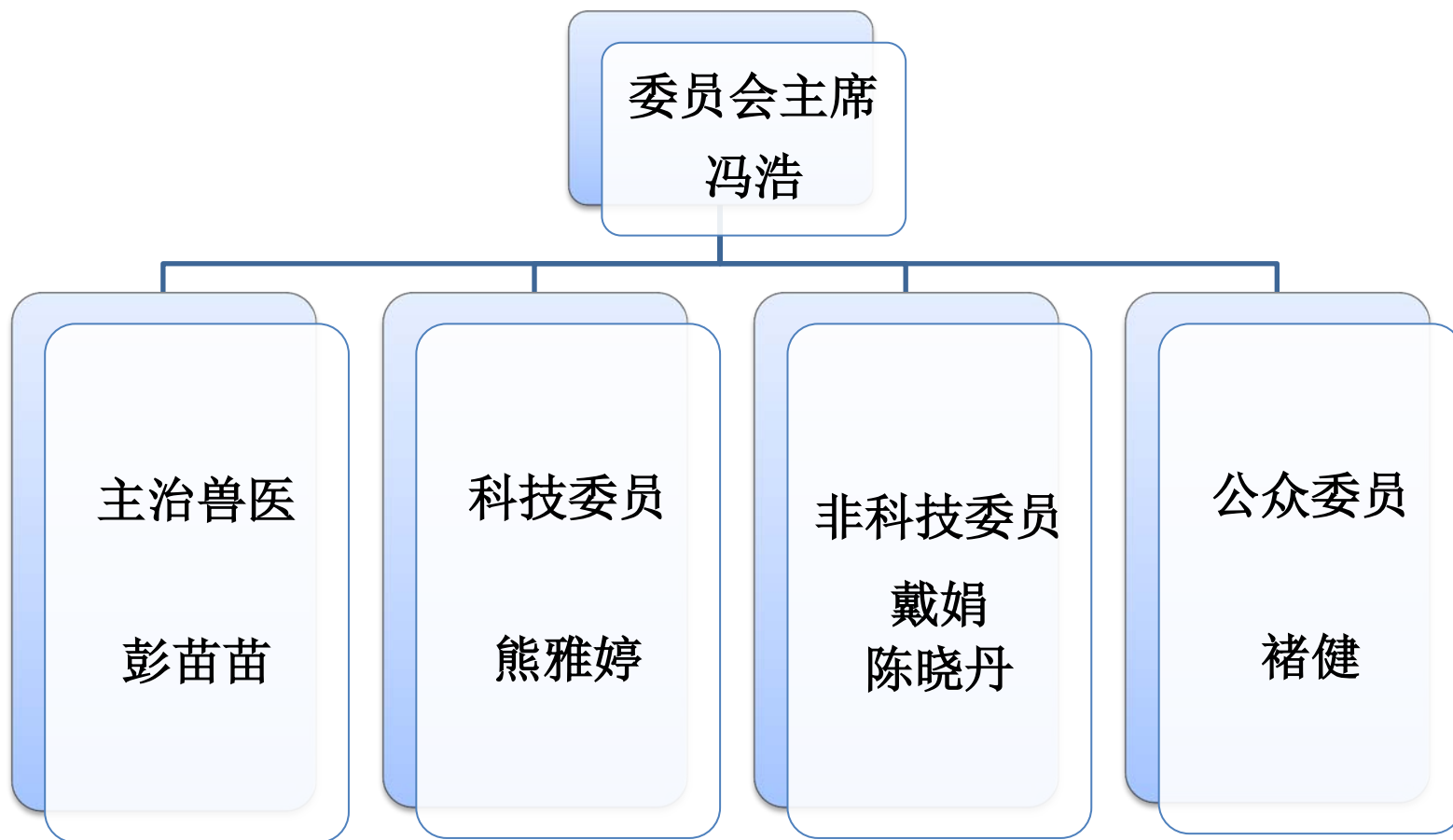
技术 / Techniques		是否有培训材料 / Including Training Materials		培训 / Trained	考核 / Qualified	负责人批准 / Supervisor Approval
动物的标记和识别 / Identification		☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物抓取和固定 / Handling and Restraint		☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物日常饲养维护和观察 / Animal Care and Observation		☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物给药 / Dosing	灌胃 / Oral	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	静脉给药 / IV	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	腹腔、肌肉和皮下给药 / IP, IM and SC	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物血液采集 / Blood Collection	颈静脉或股静脉插管采血 / Jugular or Femoral Vein Cannula	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	心脏采血 / Cardiac puncture	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	尾静脉采血 / Tail Vein	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	颈静脉穿刺采血 / Jugular Vein Puncture	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物麻醉和安乐死 / Anesthesia and Euthanasia		☐ 是/Yes	☐ 否/No			
动物排泄物收集 / Excreta Collection	整体动物 / Intact Rodents	☐ 是/Yes	☐ 否/No			
	胆插管动物 / BDC Rodents	☐ 是/Yes	☐ 否/No			



- 新员工安排入职体检，之后每年安排体检一次
- 提供各种有效的防护用品，包括N95口罩、防护面罩、防穿刺手套等
- 提供工作服的洗消设备，以及烘干设备等
- 设施提供急救用品，并配有应急冲洗设备和洗浴设备

- **IACUC: Institutional Animal Care and Use Committee**
- **实验动物管理与使用委员会(实验动物伦理委员会)**
- **委员会成员由机构负责人任命**
- **第一届成立日期：2016年9月8日**
- **第二届成立日期：2018年3月15日**

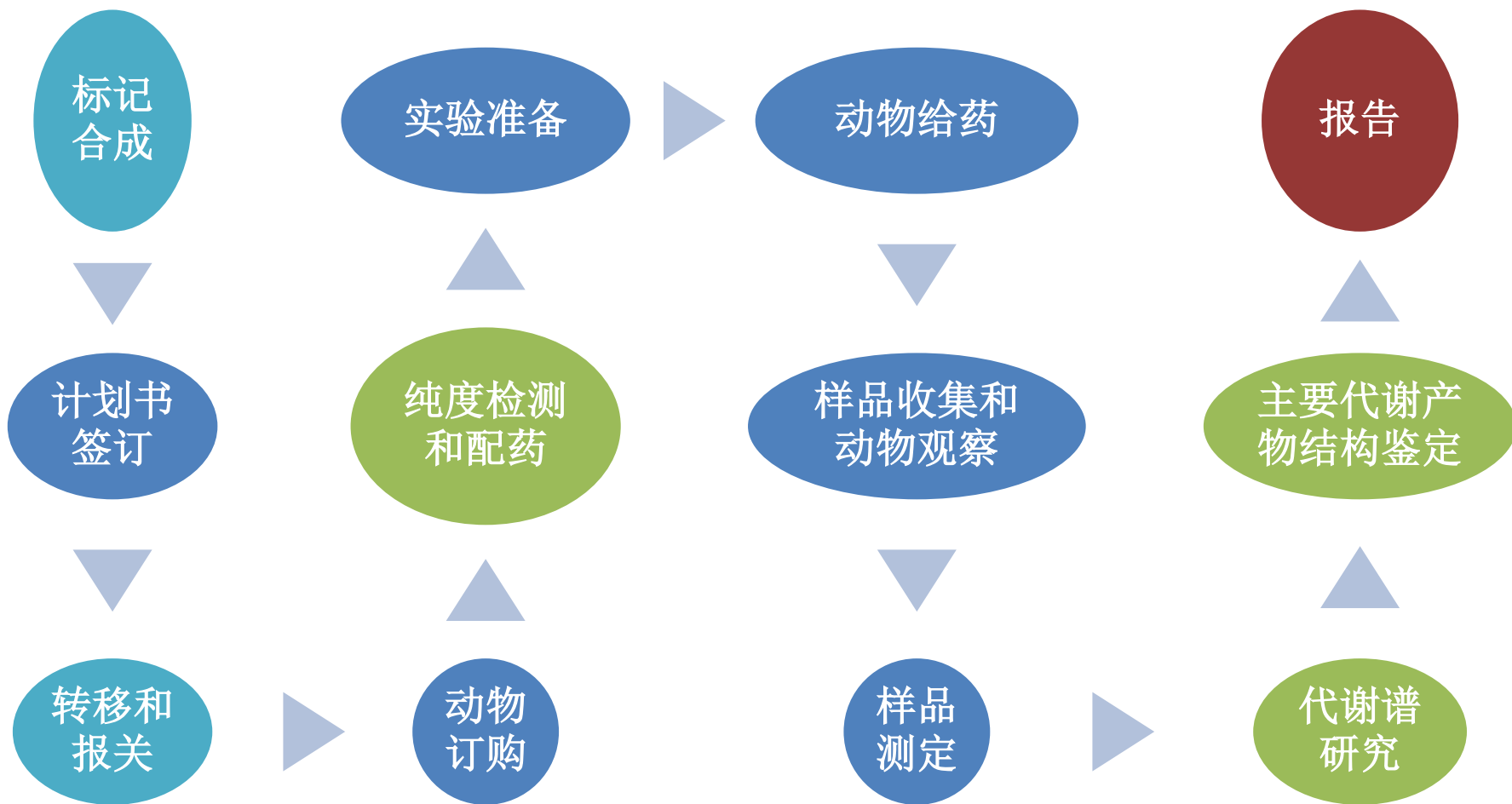
IACUC成员

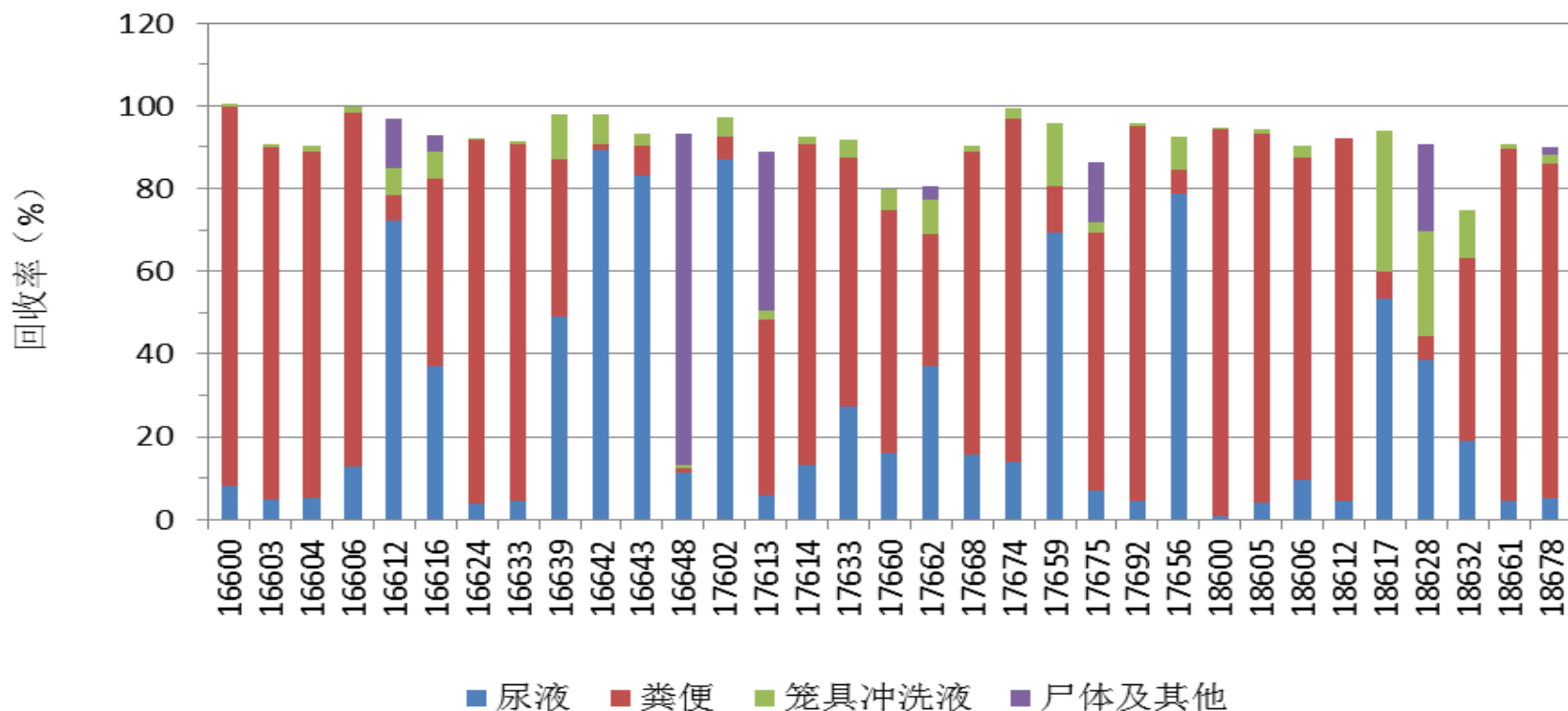


- 负责审查动物使用和管理方案，倡导3R原则
- 负责审查和监督动物设施条件，保障设施条件满足动物使用和管理需求
- 负责对动物饲养和实验工作进行全面监管，督促落实动物福利伦理原则



实验流程功能化





开展了33个物质平衡实验，其中8个氘标记，25个碳十四标记
按动物种属，包括26个大鼠，1个小鼠，2个兔，1个大，3个猴

标记化合物实验汇总

Species	3H/14C	Type of Project	Test Articles	No. of Project
Rats	14C	ADME	Small Molecules, Medical Device	19
Rats	3H	ADME	PDL1, ADC, Antibody, Medical Device	10
Mice	14C	ADME	Small Molecules	1
Mice	3H	Tumors and tissue distribution	PDL1, ADC, Antibody, Small Molecules	7
Rabbits	3H	ADME	Small Molecules, Medical Device	2
Dogs	14C	AME	Small Molecules	1
Monkeys	14C	ADME	Small Molecules	2
Monkeys	3H	ADME, PK/PD	Small Molecules	1

近3年开展了近40个DMPK实验

- 可开展全方位的物质平衡研究，收集样品包括尿液、胆汁、粪便，以及呼出的二氧化碳等
- 可开展全面的组织分布研究，生物基质包括全血、血浆、脑脊液、视网膜、等组织或亚器官
- 可提供各种手术模型，包括静脉插管、胆插管、十二指肠插管、荷瘤鼠、开胸术、开颅术等



样品收集 - 全血和血浆

- 采血方法：颈静脉采血、心脏采血、尾静脉采血
- 采血后，1小时内低温离心，分离血浆，干冰转移



样品收集 - 尿粪

- ✓ 尿液收集盒需置于干冰盒内，以防氧化、蒸发和降解
- ✓ 常温收集粪便，及时转移至收集盒内，尤其是氚标化合物
- ✓ 每天收集笼具冲洗液，末次收集笼具清洗液
- ✓ 称量收集前后的样品收集盒，记录实际样品重量



样品收集 - 胆汁

- ✓使用胆管插管手术（BDC）的大鼠
- ✓胆汁收集盒置于干冰盒
- ✓胆汁收集期间，用电解质液代替饮用水
- ✓收集胆汁超过3天，需同时输注胆盐替代液



样品收集 – 呼出气体

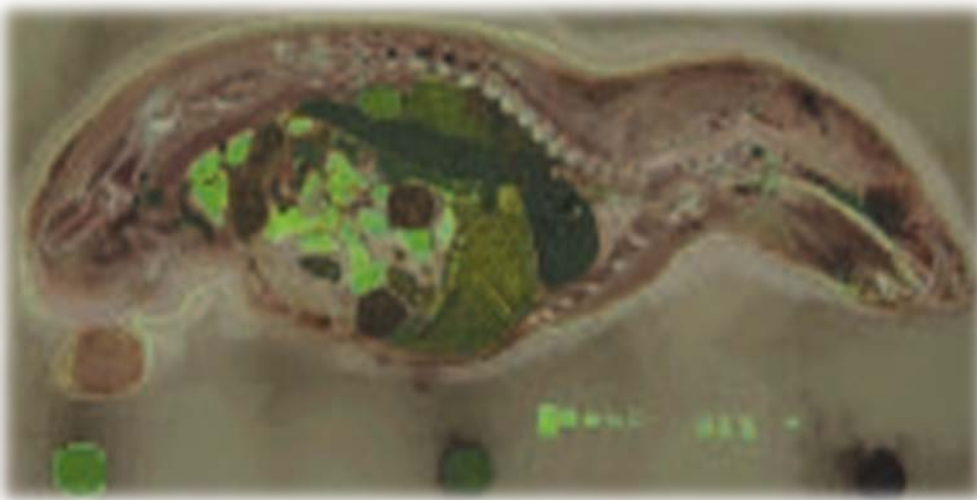
- ✓ 常规收集24 h内的呼出气体
- ✓ 大鼠单笼收集
- ✓ 小鼠三只一笼收集
- ✓ 同时收集尿粪样品



- ✓先心脏穿刺采血，采集尽可能多的体内循环血液
- ✓按血灌流速率及预测的浓度高低，分器械、分操作员采集组织
- ✓灌胃给药的动物，最后采集胃肠道，避免消化道内药物残留污染
- ✓称量收集前后的样品收集盒，记录实际样品重量



- ✓可直观、完整、全面地显示在组织、亚器官中分布情况
- ✓从2000年起，在发达国家已取代传统的解剖方法，并被法规部门认可
- ✓可满足人体放射性剂量估算的数据要求
- ✓可应用于合并用药或改剂型后药物分布及靶点结合的药效和毒性评价中



血浆的处理和分析

化冻，排序，QC标签，拍照



涡旋



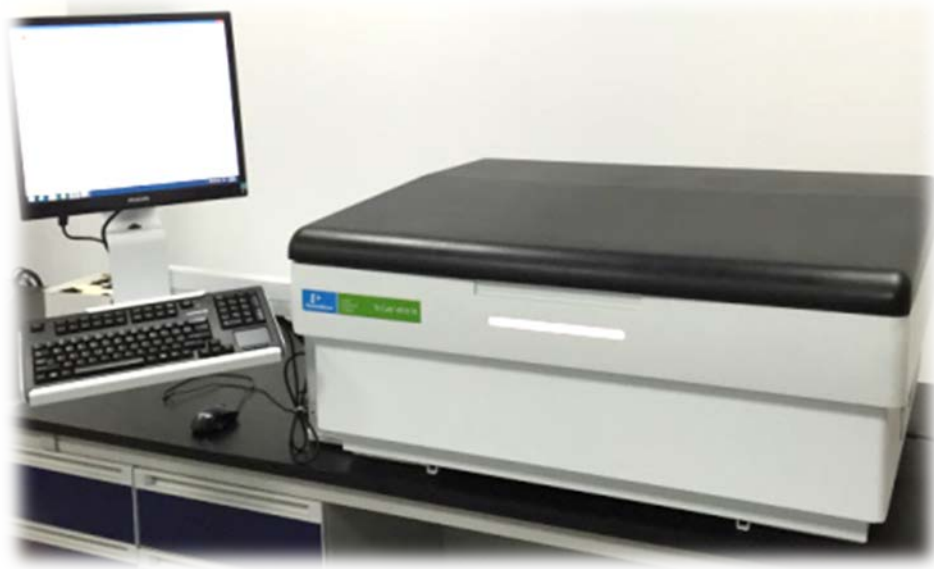
称取至闪烁瓶



上机，检测总放射性



加入闪烁液，混匀，静置



全血的处理和分析

化冻，排序，QC标签，拍照



涡旋



称取至燃烧舟，挥去水分



充分氧化燃烧，测定总放射性

尿液/胆汁的处理和分析

化冻，排序，QC标签，拍照



混匀



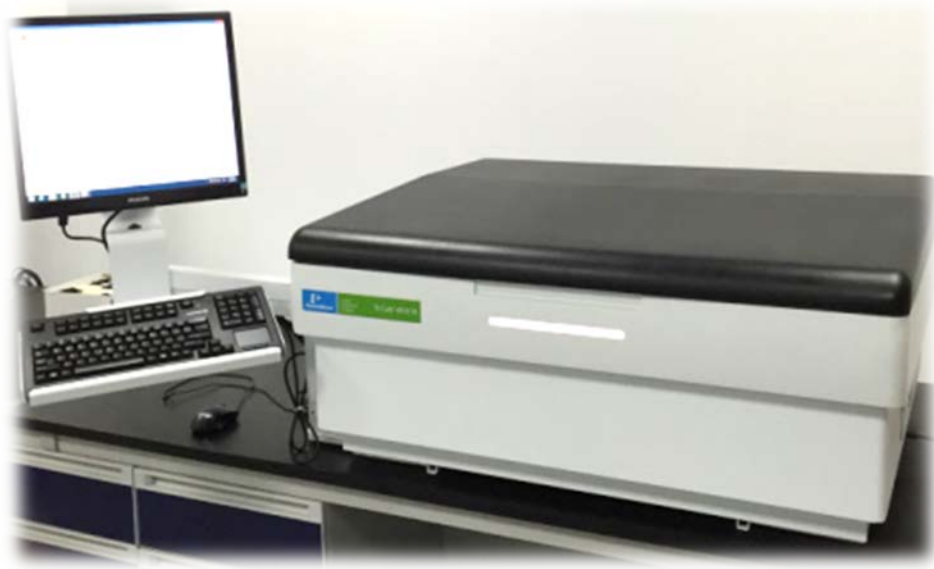
称取至闪烁瓶



上机，检测总放射性



加入闪烁液，混匀，静置



粪便的处理和分析

加50%IPA浸泡



称总重



通风橱中匀浆



冰冻状态下打粉



称取2份至燃烧舟中，挥干或烘干



充分氧化燃烧，测定总放射性



经典实验方案—大鼠PK

组别	动物数量	给药途径	给药剂量		采样时间点（小时）
			mg/kg	mL/kg	
1	3雄3雌 JVC大鼠	单次静注	低剂量	5	给药前（0）及给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、10和24
2	3雄3雌 JVC大鼠	单次口服	低剂量	10	给药前（0）及给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、10和24
3	3雄3雌 JVC大鼠	单次口服	中剂量	10	
4	3雄3雌 JVC大鼠	单次口服	高剂量	10	
5	3雄3雌 JVC大鼠	多次口服	中剂量	10	第1、5、6、7次给药前（0），及第7次给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、10和24



经典实验方案—犬PK

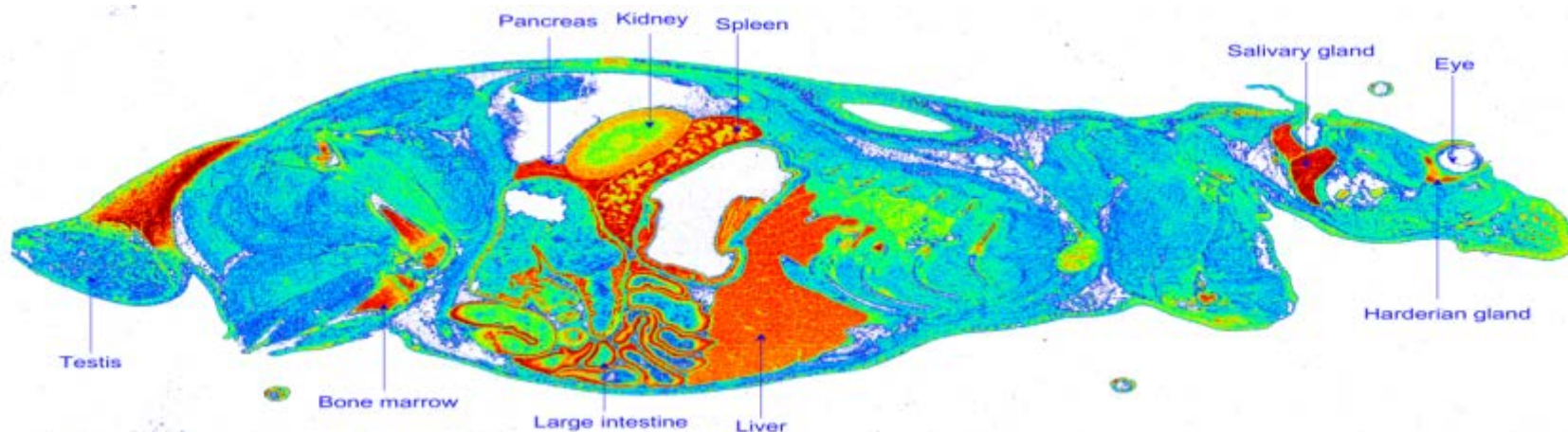
周期	动物数量	给药途径	给药剂量		采样时间点（小时）
			mg/kg	mL/kg	
1	3雄3雌 比格犬	单次口服	低剂量	5	给药前（0）及给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10和24
清洗期					
2	3雄3雌 比格犬	单次静注	低剂量	1	给药前（0）及给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10和24
清洗期					
3	3雄3雌 比格犬	多次口服	中剂量	5	第1次给药前（0）及给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10和24，第5次和第6次给药前，第7次给药前（0）及给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10和24
清洗期					
4	3雄3雌 比格犬	单次口服	高剂量	5	给药前（0）及给药后0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10和24

经典实验方案—大鼠ADME

组别	目的	数量	给药途径	给药剂量		采样时间点/间隔（小时）
				$\mu\text{Ci/kg}$	mL/kg	
1	药动学/代谢	3雌3雄 JVC	静脉	100	5	血浆：给药前和给药后0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 72
2	药动学/代谢	3雌3雄 JVC	口服	100	10	血浆：给药前和给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 72
3	尿粪排泄/代谢	3雌3雄 整体	口服	100	10	尿/粪：给药前和给药后0-8, 8-24(粪便0-24), 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168
						每日收集笼具冲洗液，末次收集清洗液
						结束时处死动物，保留动物尸体
4	胆汁排泄/代谢	3雌3雄 BDC	口服	100	10	胆汁：给药前和给药后0-4, 4-8, 8-24, 24-48, 48-72
						尿/粪：0-8, 8-24(粪便0-24), 24-48, 48-72
						每日收集笼具冲洗液，末次清洗液
5	组织分布	12雌12雄 整体	口服	100	10	全血/血浆/组织：0.5, 2, 8, 24, 168
6	对照	1雌1雄	口服	无	10	全血/血浆/组织：24

经典QWBA实验方案

组别	动物数量	采集时间点
1	5雌5雄 SD大鼠	5个时间点，每个时间点1雌1雄 比如0.5，2，8，72，168小时
2	7雄 LE大鼠	7个时间点，每个时间点1雄 最后一个时间点仅收集样品，暂不进行测定 比如0.5，4，8，24，72，168，504小时



经典实验方案—犬ADME

目的	数量	给药途径	给药剂量		采样时间点/间隔（小时）
			$\mu\text{Ci/kg}$	mL/kg	
药动学 /尿粪 排泄/代 谢	3雌3雄	口服	10	2	血浆：给药前和给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 72和168
					尿/粪：给药前和给药后0-8, 8-24(粪便0-24), 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168
					每日收集笼具冲洗液，末次收集清洗液

经典实验方案—猴ADME

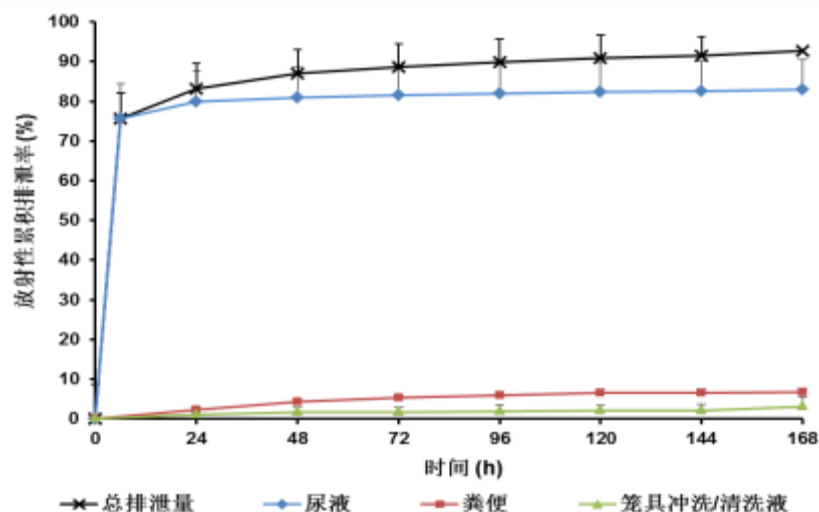
目的	数量	给药途径	给药剂量		采样时间点/间隔（小时）
			$\mu\text{Ci/kg}$	mL/kg	
药动学 /尿粪 排泄/代 谢	3雌3雄	口服	30	2	血浆：给药前和给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 72和168
					尿/粪：给药前和给药后0-8, 8-24(粪便0-24), 24-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, 144-168
					每日收集笼具冲洗液，末次收集清洗液



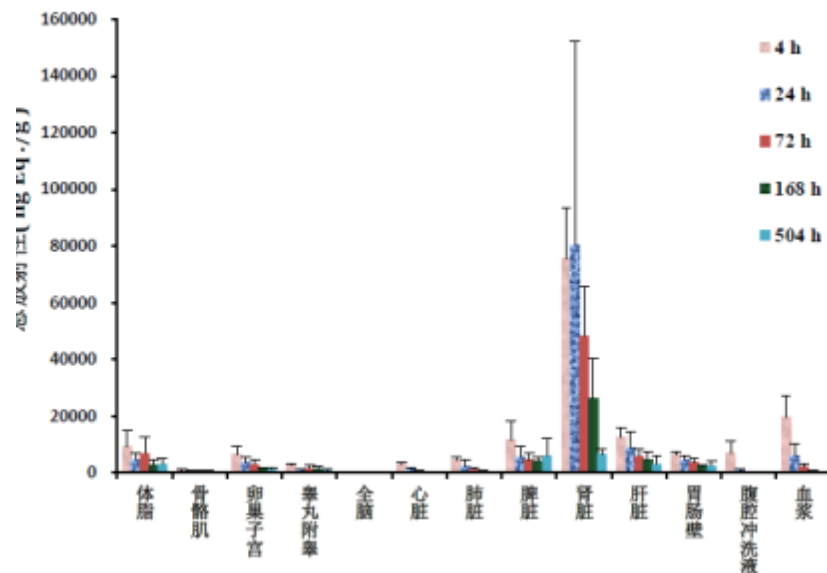
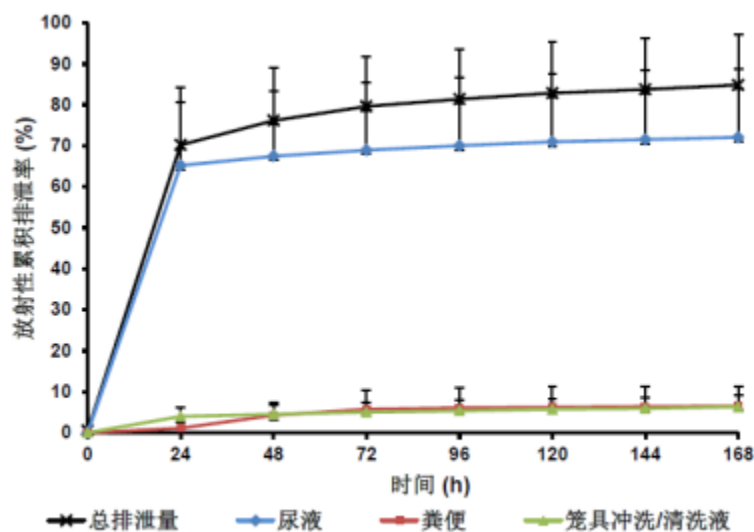
- 曾参与完成中国第一例 ^{14}C 标记创新药物在胆插管猴体内物质平衡研究
- 曾参与完成中国第一例 ^{14}C 标记创新药物在鸡体内物质平衡研究
- 曾参与完成中国第一例 ^3H 标记创新药物膝关节注射后在兔体内物质平衡研究
- 曾参与完成中国第一例 ^{14}C 标记创新药物在人体内物质平衡研究
- 近三年内完成40个以上DMPK研究项目，其中标记化合物专题包括29个大鼠、8个小鼠、2个兔、1个犬、3个猴，以及3个人体试验

小分子连接PEG的注射液

- 适应症：膝关节注射，变形性膝关节炎的辅助治疗
- 标记位点：氟标记在PEG上（PEG分子量<5000）
- 研究内容：新西兰白兔体内的ADME研究

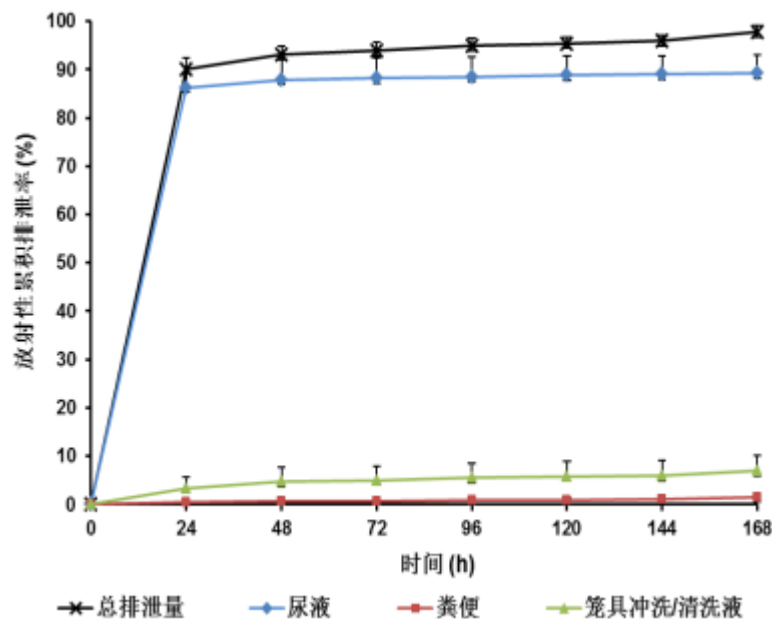
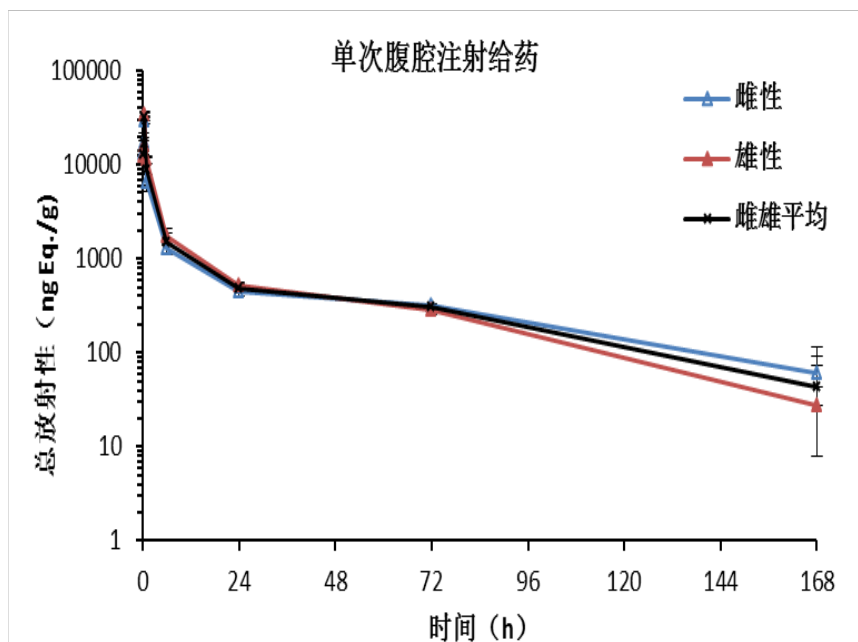


- 实验动物：大鼠，制作肝脏创面模型
- 标记位点：氚标记在纤维素的壳聚糖上
- 研究内容：吸收、分布、排泄和降解过程
- 试验结果：

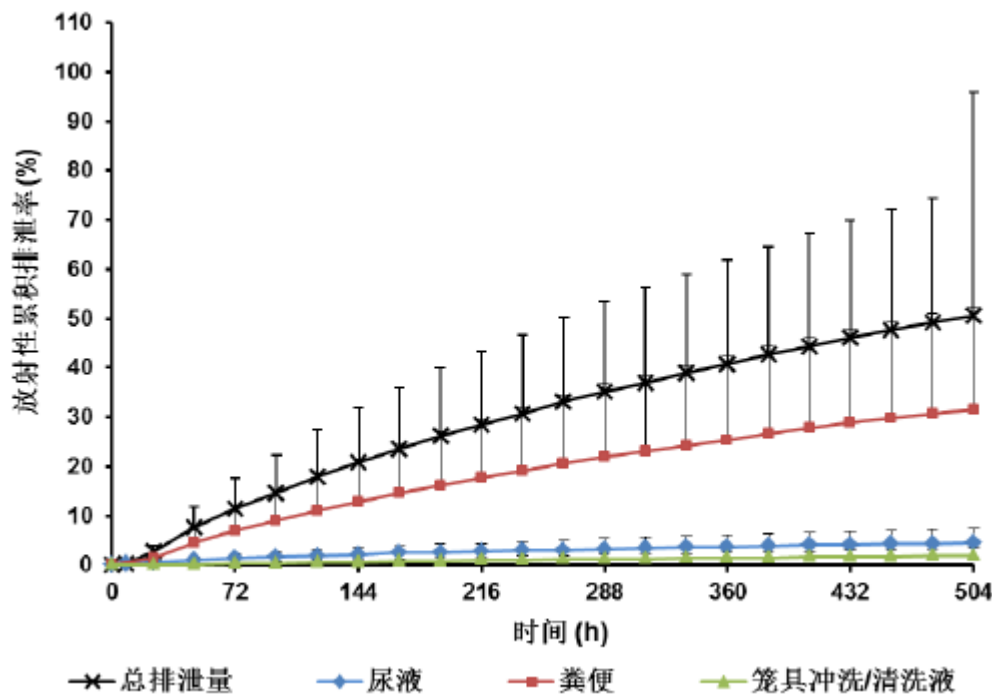
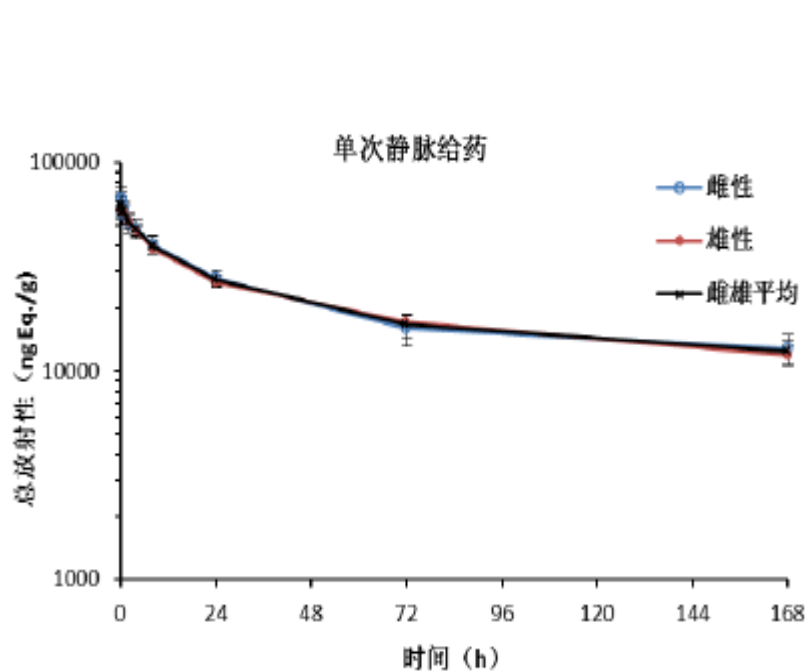


可吸收防粘连液

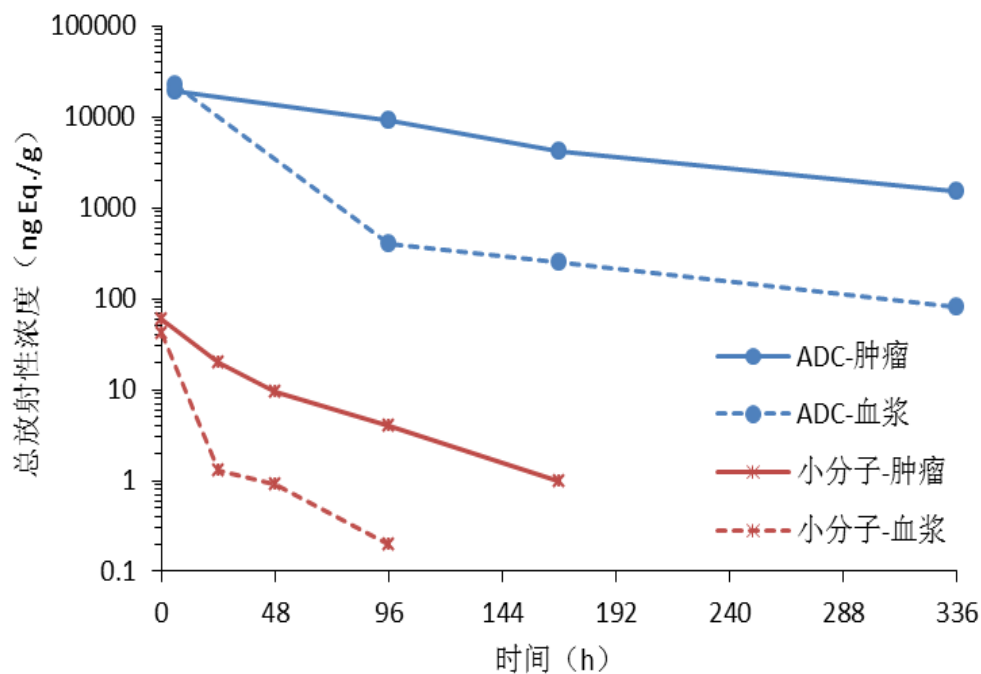
- 实验动物：大鼠
- 标记位点：氚标记在褐藻胶寡糖上
- 研究内容：吸收、分布、排泄和降解过程



- 适应症：抗癌
- 标记位点：氟标记在小分子药物的缬氨酸上
- 研究内容：大鼠体内的AME研究



- 研究内容：荷瘤鼠体内的组织分布研究，并与小分子药物比较



- 遵科技、循法规、精诚服务，满足客户需求，实现真正意义上的共赢
- 根据客户不同的需求，提供定制化的服务
- 是目前国内唯一一个以应用低能量放射性同位素标记技术为特色，拥有全方位的实验技术，在质量保证部的监管下可开展各种实验动物和人体的药代动力学技术平台

