|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **化药1类 非临床安全性研究初步方案和报价** | | | | | |
| 客户单位/Client： | | | 报价单位：苏州华测生物技术有限公司 | | |
| 联系人/Contactor： | | | 联系人/Contactor： | | |
| 电话/Tel： | | | 电话/Tel： | | |
| E-mail： | | | E-mail： | | |
| **序号** | **试验**  **项目** | **基本试验内容** | | **价格**  **（万元）** | **试验**  **周期** |
| **一、安全性评价试验** | | | | | |
| **1** | **SD大鼠单次给药毒性试验（GLP）** | **试验设计：**SD大鼠40只，分4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组，每组10只，雌雄各半。单次给药后观察14天。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量等；观察期结束存活动物进行临床病理检测（血液学+血凝+生化），大体解剖、脏器称重（若有异常则记录并进行病理学检查）。  具体需由实际情况而定，若毒性反应较大，则测LD50，若毒性不大，则进行MTD试验。 | | 7.8 | 2个月 |
| **2** | **比格犬单次给药毒性试验（GLP）** | **试验设计：**比格犬（naive）8只，分4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组，每组2只，雌雄各半。单次给药后观察14天。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量；健康体检（心电、体温等：给药前1次，给药后视情况而定，至少d2、d14各测 1次）；临床病理（血常规、血凝4项、血生化、尿液：适应期2次，给药后d2、d14各测 1次）；眼科检查（给药前，d14各1次）；d14大体解剖（若有异常则记录并对肉眼所见异常组织进行病理组织学检查），进行骨髓细胞学检查。 | | 14.5 | 2-3个月 |
| **3** | **SD大鼠14天剂量探索性试验（非GLP）** | **试验设计：**SD大鼠24只，分4组：1个溶媒对照组+3个剂量供试品组，主实验组每组6只，雌雄各半。拟每天给药1次，连续给药2周。不设恢复期。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量；临床病理（血常规、血凝4项、血生化，适应期和药前、药后7、14天各1次）；观察期结束大体解剖，观察动物的脏器组织，有肉眼可见的异常组织进行组织学检查。如果整个实验病理组织超过5个，费用另计。  **TK组：**设卫星组，每组4只，雌雄各半。首次和末次给药后，每次6个采血点，对照组每次2个点。 | | 8.0 | 1-2个月 |
| **4** | **比格犬14天剂量探索性试验（非GLP）** | **试验设计：**比格犬8只，分4组：1个溶媒对照组+3个剂量供试品组，每组2只，雌雄各半。**拟**每天给药1次，连续给药2周。不设恢复期。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量；眼科检查（给药前、给药期结束各1次）；健康体检（呼吸、体温、心电等；适应期2次，给药期结束1次）；临床病理（血常规、血凝4项、血生化、尿常规；适应期2次，给药期结束1次）；观察期结束大体解剖，观察动物的脏器组织，有肉眼可见的异常组织进行组织学检查。如果整个实验病理组织超过5个，费用另计。  **TK组：**首次和末次给药后采血，每次6个采血点。 | | 15.0 | 2个月 |
| **5** | **SD大鼠重复给药4周毒性试验（GLP）** | **试验设计：**SD大鼠120只，分4组： 1溶媒对照组+3个剂量供试品组，30只/组，雌、雄各半。拟每天给药1次，连续给药4周。  **给药期结束：**每组剖检20只，雌、雄各半。  **恢复期结束：**每组剖检10只，雌、雄各半。给药期结束后恢复4周。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量；眼科检查（给药期结束和恢复期结束待解剖动物进行检查）；临床病理（血常规、血凝4项、血生化、尿常规；对给药期结束和恢复期结束剖检的动物进行检测）；给药期结束和恢复期结束全套解剖（主要脏器/组织称重，含骨髓涂片），按指导原则要求进行组织病理学检查。外周血异常时进行骨髓细胞学检查。  **TK试验设计:**设卫星组，SD大鼠32只，分4组： 3剂量组+1对照组，8只/组，雌、雄各半。拟每天给药1次，连续给药4周。  **采血时间点:**首次和末次给药后，每次6个采血点，对照组每次2个点。  如增加额外观察或检测指标，需另外计费。 | | 60.0 | 6个月 |
| **6** | **Beagle犬重复给药4周毒性试验（GLP）** | **试验设计:** Beagle犬40只，4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组，10只/组，雌雄各半。拟每天给药1次，连续给药4周。  **给药期结束**：每组剖检6只，雌、雄各半。  **恢复期结束：**每组剖检4只，雌、雄各半。给药期结束后恢复4周。  **检测指标**：临床观察、体重、摄食量；眼科检查（给药前、给药期结束和恢复期结束各1次）；健康体检（呼吸、体温、心电等；适应期2次，给药期结束和恢复期结束各1次）；临床病理（血常规、血凝4项、血生化、尿常规；适应期2次，给药期结束和恢复期结束各1次）；给药期结束和恢复期结束进行解剖（主要脏器/组织称重，含骨髓涂片）进行组织病理学检查和骨髓细胞检查。  **TK采血：**首次和末次给药后采血，每次6个采血点。  如增加额外观察或检测指标，需另外计费。 | | 94.9 | 5-6个月 |
| **7** | **比格犬安全药理试验（遥测）（GLP）** | **试验设计：**拉丁方交叉试验，分4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组。拉丁方交叉给药。  **检测指标**：观察、体重。用遥测系统采集心血管指标 [采集时间为给药前3个点和给药后6-8个点, 观察时间≥5个衰期）] | | 25.0 | 3个月 |
| **8** | **大鼠FOB试验（GLP）** | **试验设计：**SD大鼠40只，分4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组，10只/组，雌雄各半。单次给药，观察4个时间点：（1）给药前；（2）给药后包括Tmax在内2个点；（3）给药后≥5个T1/2的1个点。  **检测指标**：  笼内观察：（1）姿态、（2）竖毛、（3）阵挛性运动（观察是否有癫痫症状）、（4）强直性运动、（5）发声。  手持观察：（1）移出笼的难易程度、（2）对手持的反应、（3）瞳孔、（4）眼睑、（5）眼球、（6）泪液、（7）唾液、（8）呼吸、（9）皮肤颜色。  旷场观察：（1）觉醒、（2）步态、（3）理毛行为、（4）铅刻或异常行为、（5）直立、（6）排尿、（7）排便。  操作性观察：（1）钝物逼近反应、（2）接触反应、（3）身体张力、（4）腹部张力、（5）肢体张力、（6）瞳孔反射、（7）短音应答、（8）捏尾反应、（9）空中翻正反射、（10）前、后肢握力。  生理指标检测：（1）体重、（2）直肠温度。 | | 8.2 | 1-2个月 |
| **9** | **大鼠呼吸系统影响试验（GLP）** | **试验设计：**SD大鼠40只，分4组：1溶媒对照组+3个剂量供试品组，10只/组，雌雄各半。单次给药，观察4个时间点：（1）给药前；（2）给药后包括Tmax在内2个点；（3）给药后≥5个T1/2的1个点。  **检测指标**：呼吸频率、呼吸节律、潮气量。 | | 8.3 | 1-2个月 |
| **10** | **体外hEGR试验（GLP）** | 供试品5个浓度组，3细胞/组。含预实验。 | | 14.0 | 2个月 |
| **11** | **遗传毒性试验（GLP）** | **Ames试验：**菌株5种，分加与不加S9两种情况，标准平板参入法：至少5个分析浓度，设对照（阴性/赋形剂/阳性）。先进行预实验，正式试验至少重复一次。  **体外染色体畸变试验：**CHL细胞，分加与不加S9两种情况，每条件至少3个可分析浓度；设对照（阴性/赋形剂/阳性），每条件2重复。先进行预实验，正式试验至少重复一次。  **体内微核试验：**50只小鼠（或大鼠），分5组：1对照+3供试品组+1阳性，每组10只，雌雄各半；每天给药1次，给药1-3次，末次给药后24h采集样本并固定，进行镜检分析。 | | 16.0 | 2-3个月 |
| **12** | **大鼠、犬TK分析方法验证和指标检测** | 大鼠、犬两个种属的TK分析方法完全验证及血样稳定性考察；  仅检测生物基质中的原形药物，不含代谢产物；若需，则费用另计。  单独出具TK检测方法学验证报告。 | | 42.6 | 2个月 |
| **13** | **给药制剂分析（GLP）** | 由客户提供初步的制剂分析方法；  进行制剂分析方法验证和稳定性、均一性考察。  正式试验给药前需预留1个月进行方法学验证研究。  单独出具方法学验证报告。 | | 6.0 | 1-2个月 |
| **二、体内药代试验** | | | | | |
| **1** | **啮齿类（大鼠）吸收预试验** | **试验设计：**6只大鼠， 单次灌胃给药。  **采血：**采血8-10次（6只），尿液收集8次（3只）共计60个血浆样品+24个尿液样品。  **检测指标**：血药浓度、尿液浓度（1个原型或代谢物）。 | | 4.0 | 1.5个月 |
| **2** | **非啮齿类（犬）吸收预试验** | **试验设计：**6只犬， 单次灌胃给药。  **采血：**采血8-10次（6只），共计60个血浆样品。  **检测指标**：血药浓度（1个原型或代谢物）。 | | 6.0 | 1.5个月 |
| **3** | **啮齿类（大鼠）体内药动学吸收试验** | **试验设计：**6只大鼠，雌雄各半，灌胃给药，拟每天给药1次，连续7次，1组。  **采血：**给药后每只动物首次和末次采血8-10次，第4、5、6次给药后采血1次。  **检测指标**：血药浓度（1个原型或代谢物）。 | | 12.7 | 2.5个月 |
| **试验设计：**24只大鼠，雌雄各半， 单次给药，4组（3个灌胃给药组+静脉注射）。  **采血：**每只动物采血8-10次。  **检测指标：**血药浓度（1个原型或代谢物）。 | |
| **4** | **非啮齿类（犬）体内药动学吸收试验** | **试验设计：**6只犬，雌雄各半，灌胃给药，拟每天给药1次，连续7次，1组。  **采血：**给药后每只动物首次和末次采血8-10次，第4、5、6次给药后采血1次。  **检测指标**：血药浓度（1个原型或代谢物）。 | | 31.4 | 3个月 |
| **试验设计：**24只犬，雌雄各半， 单次给药，4组（3个灌胃给药+静脉注射）。  **采血：**每只动物采血8-10次。  **检测指标：**血药浓度（1个原型或代谢物）。 | |
| **5** | **大鼠组织分布试验** | **试验设计：**大鼠24只，单次单剂量灌胃给药，4个时间点6只动物，雌雄各半。  **采样：**每只动物采集指导原则要求的10~13个组织+血浆，共计360个左右样品。  采集生物分析空白基质（10只大鼠组织+20 ml空白血浆）。  **检测指标：**组织药物浓度、血浆浓度（1个原型或代谢物）。 | | 22.4 | 2个月 |
| **6** | **大鼠排泄和代谢试验** | **试验设计：**大鼠6只，单次单剂量灌胃给药，雌雄各半。  **采样：**每只拟采集8个尿液样品+8个粪便样品，共计96个样品。  **检测指标：**尿液药品浓度、粪便药品浓度（1个原型或代谢物）。 | | 13.5 | 1-2个月 |
| **试验设计：**大鼠10只，单次单剂量灌胃给药。  **采样：**胆管插管动物采集胆汁8个时间点，采集6只动物/时间点，共约48个样品。  **检测指标：**胆汁药物浓度（1个原型或代谢物）。 | |
| **7** | **生物分析方法开发和验证** | 由委托方转移分析方法。  仅分析一种待测物（原型或代谢物）。  验证一个待测物在五种基质（大鼠血浆、大鼠尿液、粪便、胆汁和犬血浆） 的生物分析方法。  **考察项：**选择性、准确度及精密度、稀释验证、短期稳定性、冻融稳定性、 全血稳定性、 PSS（处理后样品稳定性） 、长期稳定性、溶液稳定性、溶血效应、基质效应、回收率。  单独出具方案和报告。 | | 28.8 | 1-2个月 |
| **三、体外药代试验** | | | | | |
| **1** | **体内代谢产物鉴定** | **目的：**鉴定候选药物体内主要代谢产物，初步推断和鉴定代谢产物结构。  **检测方法：** LC-TOF-MS 法。 | | 6.0 | 1个月 |
| **2** | **肝微粒体代谢种属差异** | **目的：**评价候选药物在肝细胞代谢过程的种属差异。  **种属：**人、猴、犬、大鼠，小鼠等；  **检测方法：** LC-TOF-MS 法（定性）。  **备注：**包含一个阳性药物。 | | 8.0 | 1个月 |
| **3** | **肝微粒体代谢稳定性** | **目的：**评价候选药物在体外肝微粒体的代谢稳定性。  **种属：**人、猴、犬、大鼠，小鼠等；  **检测方法：** LC-MS/MS法（半定量）；  **实验组设计：**空白组+阴性对照+阳性对照组+供试品组；3个平行；  **检测方法：**LC-MS/MS法（半定量）。 | | 5.0 | 1个月 |
| **4** | **血浆蛋白结合率测定** | **目的：**测试候选药物在血浆中的血浆蛋白结合。  **试验设计：**小鼠、大鼠、犬、猴、人血浆蛋白结合，各三个浓度水平，每一水平至少3个样本。非放射性方法。  **阳性组：**华法林（单一浓度）与小鼠、大鼠、犬、猴、人血浆蛋白结合率考察组。  **检测方法：**LC-MS/MS法（定量或半定量）。 | | 7.0 | 1个月 |
| **5** | **血浆稳定性** | **目的：**测试候选药物在血浆中的稳定性。  **种属：**人，犬，大鼠，小鼠，猴血浆。  **阳性对照：**（小鼠：普鲁卡因；大鼠：笨氟雷司；犬：比沙可啶；猴：普鲁卡因；人：普鲁卡因）浓度为2uM。  **检测方法：**LC-MS/MS 法。 | | 5.0 | 1个月 |
| **6** | **主要CYP450代谢酶表型** | 采用重组酶和化学抑制法（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 和 3A5）鉴定主要代谢途径酶表型。 | | 6.0 | 1个月 |
| **7** | **CYP酶的抑制试验** | **CYP亚型：**1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6和3A4/A5；  **检测方法：**LC-MS/MS检测代谢产物。 | | 7.0 | 1个月 |
| **8** | **CYP酶的诱导试验** | 测试候选药物对肝脏药物代谢酶CYP450诱导作用的体外研究（mRNA表达量，三个单供体的人原代肝细胞，6个浓度）；  测试候选药物对肝脏药物代谢酶CYP450诱导作用的体外研究（酶活性，三个单供体的人原代肝细胞，6个浓度）。 | | 12.0 | **（外包）2-3个月** |
| **9** | **Caco-2细胞渗透性试验** | 在药物三个浓度下，不加抑制剂和加抑制剂的情况下，考察双侧细胞的渗透性。带阳性底物和阳性抑制剂。 | | 5.0 | 1个月 |
| **10** | **转运体转运作用** | 肠外排ABC转运体MDR1（p-gp）和BCRP对测试物转运作用的体外研究 | | 5.0 | 1个月 |
| **四、非试验部分** | | | | | |
| **1** | **SEND格式转换** | 数据转换内容包含：  1、大鼠单次给药毒性试验；  2、beagle犬单次给药毒性试验；  3、beagle犬安全药理试验；  4、大鼠呼吸系统影响试验  5、SD大鼠重复给药4周毒性试验；  6、Beagle犬重复给药4周毒性试验。 | | 30.0 | 1个月 |
| **2** | **英文方案报告翻译** | 出具英文方案和报告 | | 16.0 | 2个月 |
| **3** | **同行评议** | 毒性病理专家对大鼠和beagle犬的重复给药毒性试验进行毒性病理的同行评议（ACVP或日本兽医病理学家）。 | | 35.0 | 2个月 |
| **总价：人民币 万元整** | | | | | |
| **优惠价格：人民币 万元整（含6%增值税）** | | | | | |
| 备注：  1、毒理部分遵循NMPA、FDA、OECD的GLP法规和相关技术指导原则；  2、试验周期是指从首次给药起算到提交试验报告草稿的时间，出具中文报告；  3、供试品制剂分析由委托方提供；制剂分析报价仅限于一个供试品制剂分析方法的转移和验证；  4、试验动物的合格供应商（已考核）： 大鼠、豚鼠：维通利华；犬：北京玛斯等；  5、除了项目中已说明的需委托方提供的试剂盒等外，其余均试剂盒等的购买费用均已包含在报价中；如果需要委托方提供的试剂盒，可以由甲方购买，根据实际情况乙方补充协议支付款项；  6、此为初步方案，最终以委托方签字的研究方案为准。  7、用于PK及TK等生物检测样品保留至检测结束后6个月（免费），如需继续保存，需签订补充协议；如需冷链寄送，委托方承担。 | | | | | |
| **报价有效期：一个月，报价日期：2024-08-15**。 | | | | | |