

# 益诺思 吸入制剂评价平台



上海益诺思生物技术股份有限公司(股票代码:688710)成立于2010年,是一家专业的提供生物医药非临床研究服务为主的综合研发服务(CRO)企业,秉承“科学引领,质量唯先,诚信敬业,合作共赢”的核心价值观,以创新促发展、以质量求生存、以信誉赢客户、以管理创效益。公司具备行业领先的国际化服务能力,与国际标准接轨,为全球医药企业和科研机构提供全方位的、符合国内及国际申报标准的一站式新药研发服务。

#### 益诺思南通 (30000+m²)

- 早期成药性评价
- 非临床药效学研究
- 非临床药代动力学研究
- 非临床安全性评价
- 眼科一站式评价
- 放射影像评价

#### 益诺思总部(上海) (18000+m²)

- 非临床安全性研究
- 临床生物样本分析
- 生物标志物及转化研究

#### 益诺思深圳 (10000+m²)

- 早期成药性评价
- 非临床药代动力学研究
- 非临床安全性评价研究

#### 益诺思黄山 (66,666+m²)

- 灵长类实验动物繁殖、研究

#### 美国益诺思(旧金山)

- 临床生物样本分析

NMPA GLP  
认证

U.S.FDA GLP  
检查

OECD GLP  
认证

AAALAC  
认证

美国CAP  
认证

## 业务范围

### 覆盖药物PCC-IND-NDA生命周期



PCC

- 早期成药性评价



IND

- 非临床药效学
- 非临床药代动力学
- 非临床安全性评价



NDA

- 临床生物样本分析
- 生物标志物与转化研究

覆盖与贯穿药物研发全链路的,专家领衔的个性化研究方案设计服务

## 项目经验

920+ 家  
已服务  
新药研发客户

100+ 个  
年均IND package  
完成量

30+ 个  
年均NDA/BLA package  
完成量

200+ 项  
已服务国际、国内“首个”  
创新药研发项目

140 例  
海外IND  
申报成功

3 例  
FDA NDA/BLAs

注:数据统计区间:2015-2024.12.31

扫描二维码更多业务咨询



# 目录页

## P1-2.公司介绍 ----- 01

|              |    |
|--------------|----|
| 公司介绍         | 01 |
| 公司的企业文化及发展战略 | 01 |
| 公司基本情况介绍     | 01 |
| 公司概况介绍       | 01 |
| 公司企业文化       | 01 |
| 公司主营业务介绍     | 02 |

## P5.益诺思吸入制剂评价平台 ----- 05

|              |    |
|--------------|----|
| 平台介绍         | 05 |
| 服务内容         | 05 |
| 非临床药效学呼吸平台   | 05 |
| 体外药效学研究      | 05 |
| 非临床药代动力学研究平台 | 05 |
| 放射性ADME研究    | 05 |
| 非临床安全性研究平台   | 05 |

## P6-7.非临床药效学呼吸平台 ----- 06-07

|              |    |
|--------------|----|
| 呼吸系统疾病模型     | 06 |
| 非肿瘤呼吸疾病      | 06 |
| 肺原位肿瘤模型      | 06 |
| 肺皮下肿瘤模型      | 06 |
| 博莱霉素诱导肺纤维化模型 | 06 |
| 动物           | 06 |
| 博莱霉素剂量       | 06 |
| 给药途径         | 06 |
| 检测指标         | 06 |
| LPS诱导大鼠急性肺损伤 | 07 |
| OVA诱发小鼠哮喘    | 07 |

## P8.体外药效学研究平台 ----- 08

|          |    |
|----------|----|
| 38株肺癌细胞系 | 08 |
|----------|----|

## P8.非临床药代动力学研究平台 ----- 08

## P8.放射性ADME研究平台 ----- 08

|      |    |
|------|----|
| 体内药代 | 08 |
| 体外药代 | 08 |

## P9.吸入制剂非临床安全性研究 ----- 09

|          |    |
|----------|----|
| 体内药代     | 09 |
| 可评价剂型    | 09 |
| 可评价动物    | 09 |
| 可评价药物    | 09 |
| 常见肺部给药方式 | 09 |
| 气管内滴注    | 09 |
| 气管内雾化    | 09 |
| 吸入暴露     | 09 |

## P9-12.先进、全面的设备 ----- 09-12

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 气管内给药                                                     | 09 |
| 肺部液体定量雾化器                                                 | 09 |
| 吸入给药流程动物                                                  | 10 |
| 气溶胶发生模块                                                   | 10 |
| 染毒模块                                                      | 10 |
| 分析模块                                                      | 10 |
| 控制模块                                                      | 10 |
| 废气处理模块                                                    | 10 |
| 气溶胶发生器                                                    | 10 |
| 液体气溶胶发生器                                                  | 10 |
| 粉尘气溶胶发生器                                                  | 10 |
| 全自动MDI雾化器                                                 | 10 |
| 医用液体气溶胶发生器                                                | 10 |
| 振动筛液体气溶胶发生器                                               | 10 |
| 吸入给药                                                      | 11 |
| 小动物口鼻暴露系统                                                 | 11 |
| 大动物口鼻暴露系统                                                 | 11 |
| 分析检测                                                      | 11 |
| HRH-ZJO-160 新一代药用圆盘撞击器<br>(next generation impactor, NGI) | 11 |
| 安德森多级撞击器                                                  | 12 |

|                  |    |
|------------------|----|
| 滤膜采样器            | 12 |
| 多孔波板采样器          | 12 |
| 小分子化药的生物样品分析     | 12 |
| 仪器设备             | 12 |
| 支持研究             | 12 |
| 生物制品的样品分析及免疫原性检测 | 12 |
| 仪器设备             | 12 |
| 样品分析服务内容         | 12 |

## P13-14.专业能力 ----- 13-14

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 参与上海市毒理学会标准化技术委员会               | 13 |
| 组织行业团体标准的编制                     |    |
| 《吸入刺激性试验指南》(SHSOT-2021-B09)     | 13 |
| 《吸入主动全身过敏性试验指南》(SHSOT-2021-B08) | 13 |
| 项目经验总览                          | 14 |
| 代表性项目经验                         | 14 |

# 益诺思 吸入制剂评价平台

一站式临床前吸入药效、  
药代及安全性评价技术平台

## 平台介绍

益诺思吸入制剂评价平台是一站式临床前吸入药效、药代及安全性评价技术平台，平台引进大、小动物口鼻暴露系统及肺部液体定量雾化器，已成功建立了气管内雾化给药、口鼻暴露给药和经鼻给药技术，在原有的夯实非临床研究基础上，成功针对吸入制剂建立了包括气溶胶空气动力学粒径(APSD)、递送剂量、沉积剂量等关键质量参数在内的验证与检测技术，支持采用多种属的实验动物(啮齿类、犬和非人灵长类等)进行非临床有效性和安全性评价，以及代谢动力学特征研究。

## 服务内容

非临床药效学呼吸平台

体外药效学研究

非临床药代动力学研究平台

放射性ADME研究

非临床安全性研究平台

# 非临床药效学呼吸平台

## 呼吸系统疾病模型

### ·非肿瘤呼吸疾病

- 急性肺损伤
- 慢性阻塞性肺
- 肺纤维化
- 咳嗽
- 哮喘
- 感染

## 肺原位肿瘤模型

### 肺皮下肿瘤模型

## 博莱霉素诱导肺纤维化模型

### -动物:

- SD大鼠

### -博莱霉素剂量:

- 3mg/kg硫酸博莱霉素生理盐水

### -给药途径:

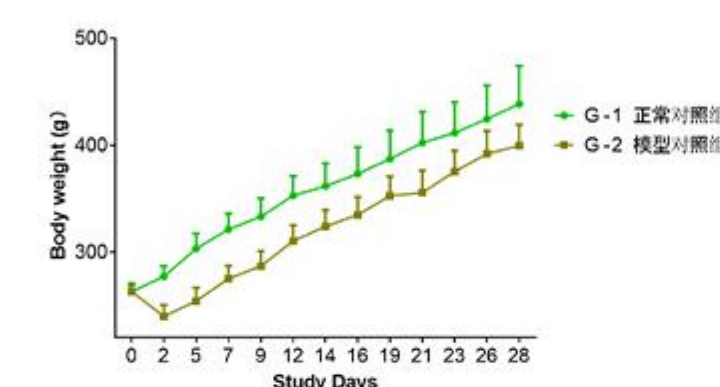
- 雾化针气管雾化

### -检测指标:

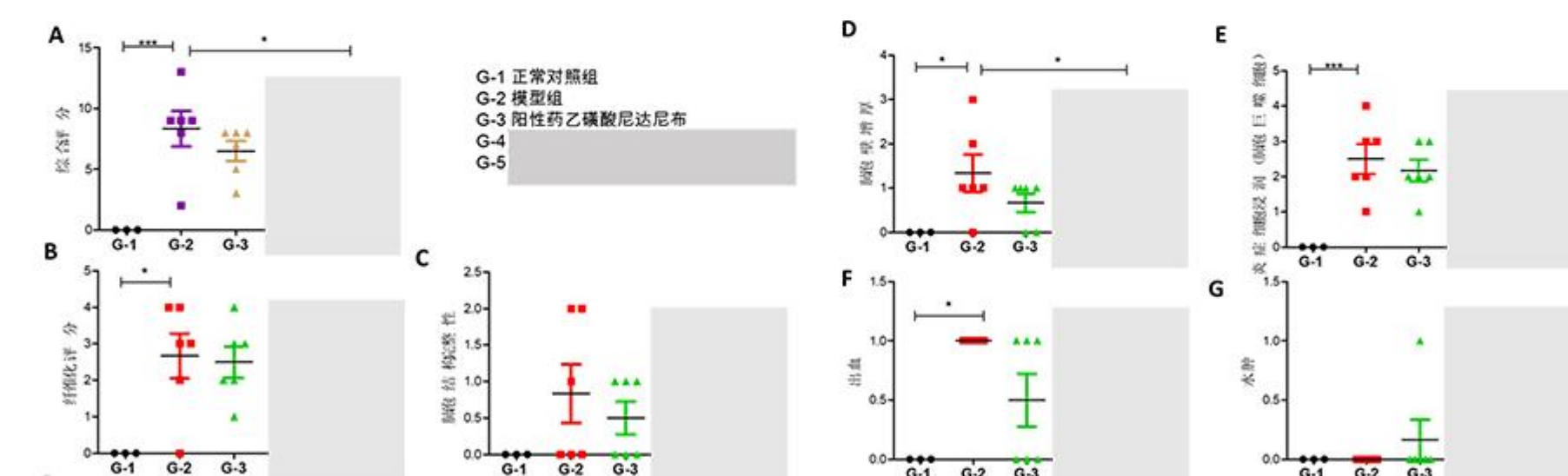
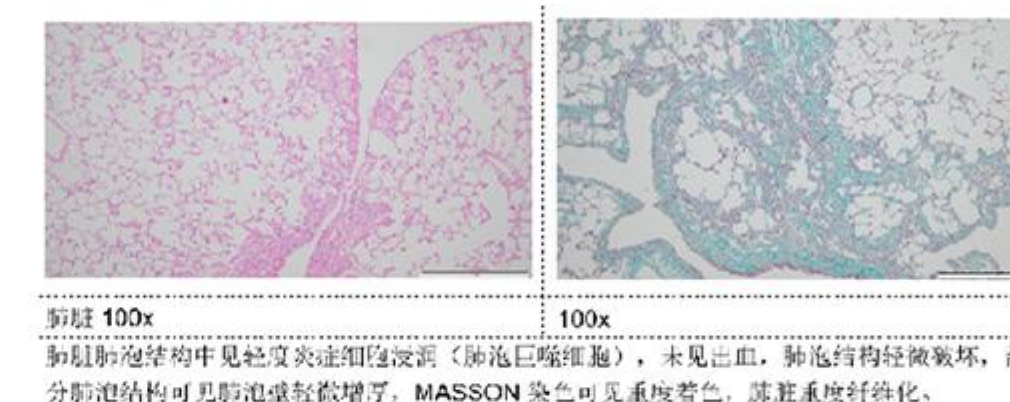
- 一般观察
- 体重
- 肺功能(呼吸频率,潮气量,每分钟通气量)
- 肺脏系数
- 肺组织HYP
- 肺组织病理HE、Masson
- 肺组织免疫组化Fn、 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 1、vimentin、collagen I、collagen III



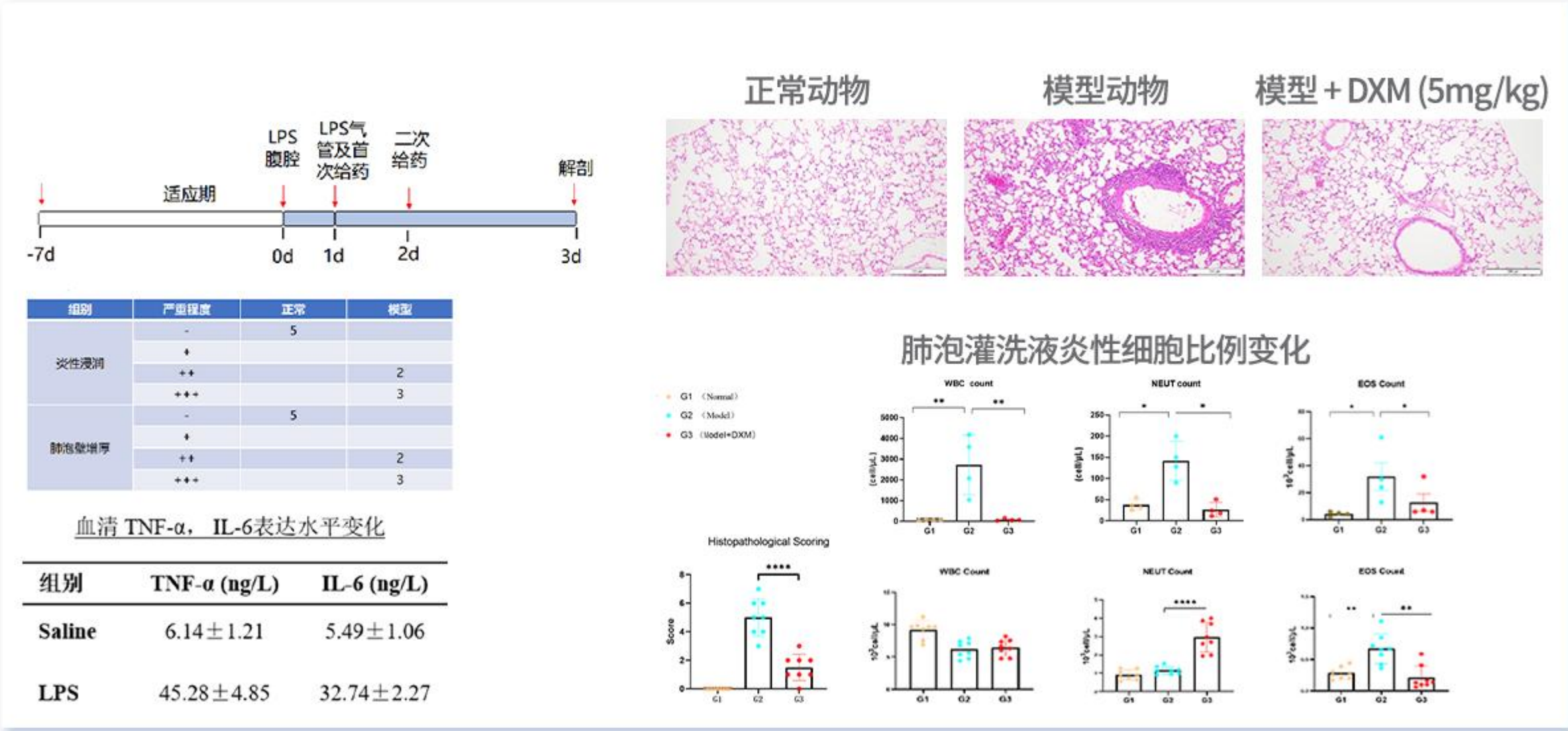
体重监测



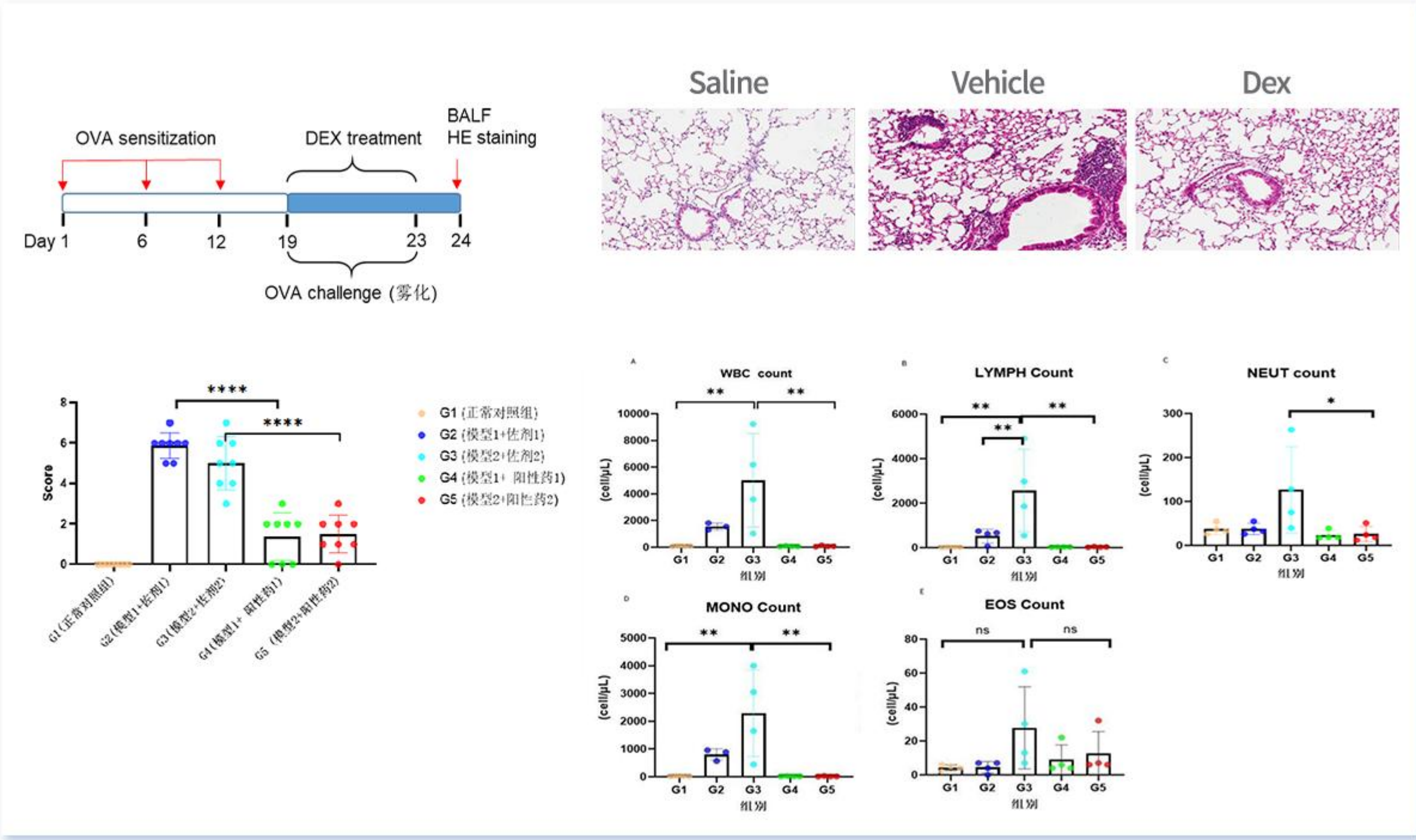
病理评分



LPS诱导大鼠急性肺损伤



OVA诱发小鼠哮喘



体外药效学研究平台

- 38株肺癌细胞系
  - 细胞增殖抑制试验 (CTG, Brdu, EdU, MTS)
  - 迁移/侵袭/黏附检测
  - 蛋白免疫印迹
  - 流式分析
  - 肥大细胞脱颗粒研究

非临床药代动力学研究平台

- <sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C非临床药代动力学研究
- <sup>125</sup>I标记大分子药物组织分布
- Micro-PET分子影像学
- 放射性药物ADME研究

放射性ADME研究平台

- 体内药代
  - 体内吸收实验
  - 组织分布
  - 物料平衡
- 体外药代
  - 细胞渗透性试验 (caco-2细胞, MDCK细胞)
  - 血浆蛋白结合试验
  - 全血血浆分配比试验
  - 肝细胞/肝微粒体/肺微粒体/肺S9中代谢稳定性研究
  - 肝细胞/肝微粒体/肺微粒体/肺S9中代谢产物鉴定研究
  - 体内代谢产物鉴定 (血、尿、粪、胆汁、肺组织等)
  - CYP可逆抑制/时间依赖性抑制试验
  - CYP代谢表型试验
  - CYP酶诱导试验
  - ABC转运体试验 (caco-2细胞)
  - SLC转运体试验 (HEK293细胞)



# 吸入制剂非临床安全性研究

- 评价项目

-DMPK研究

-急性毒性评价

-重复给药毒性评价

-刺激性研究

-过敏性研究

-肺功能评价 (如通气功能评价, 换气功能评价等)

-呼吸性疾病造模和药效学评价

-空气动力学粒径分布研究
- 可评价剂型

-气雾剂 (MDIs)

-喷雾剂 (Nebulizer)

-粉雾剂 (DPIs)

-液体制剂
- 可评价动物

-大鼠

-小鼠

-豚鼠

-犬

-猴
- 可评价药物

-基因治疗

-小核酸 (siRNA)

-双抗产品

-小分子化药

-...



## 常见肺部递药方式

- 气管内滴注

▪ 吸入暴露
- 气管内雾化

-全身暴露

-口鼻暴露
- 需要麻醉和/或手术。探索性试验中的精确定量, 但因无法评估上呼吸道暴露, 不建议用于安全性评价;

## 先进、全面的设备 气管内给药

- 该套设备可在动物肺部将定量样品直接雾化成气溶胶, 达到肺部精确定量雾化给药的目的。

-操作台用于保定动物, 使实验者从不同角度进行鼠类实验;

-喉镜能够方便快速地寻找和插入小鼠口腔和气管内, 对小鼠的伤害小, 插入深度容易控制;

-种属: 小鼠、大鼠 (含幼年动物)、豚鼠、犬和猴

-剂型: 液体制剂

-气溶胶粒径: 出口中位值粒径15μm (官方参考数据)



肺部液体定量雾化器

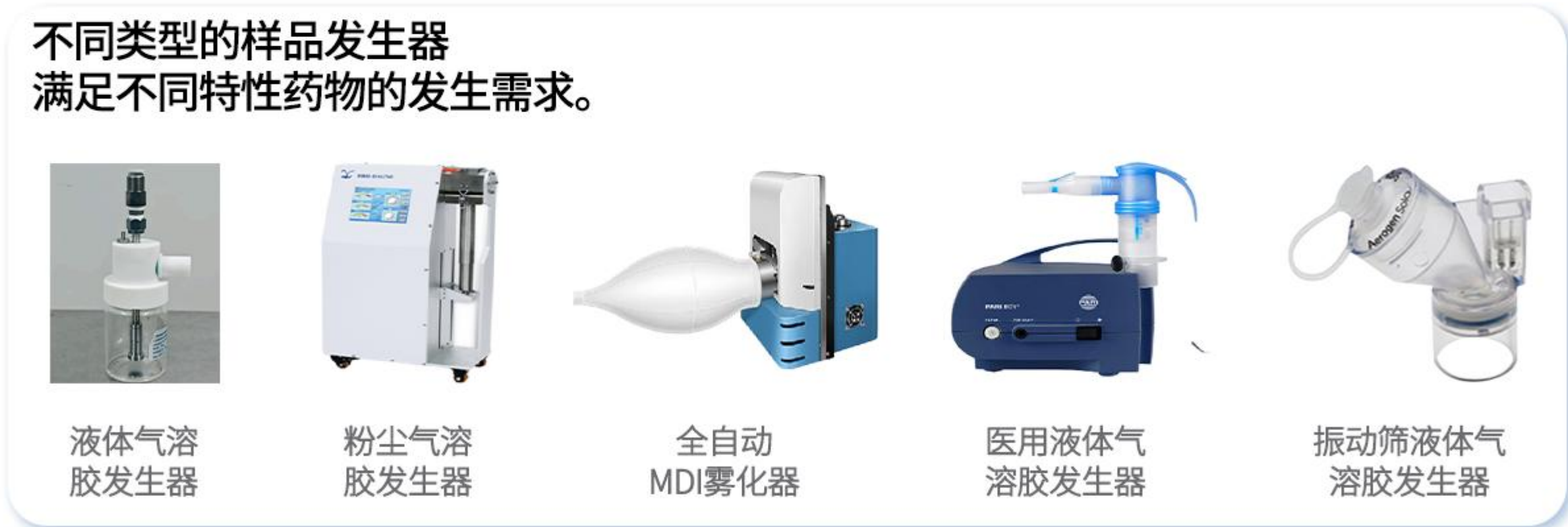
## 吸入给药流程

先进、全面的设备



## 气溶胶发生器

先进、全面的设备



吸入给药

先进、全面的设备

- 该套设备可用于完成啮齿类动物(大鼠、小鼠、豚鼠等)对气体、液体气溶胶、粉尘气溶胶、纳米颗粒气溶胶、烟气等可吸入物的口鼻吸入暴露实验。
  - 保证同一实验组动物吸入染毒剂量的一致性。
  - 实现气溶胶在线浓度检测和样品实时在线采样。
  - 采用高精度控制系统,提高气溶胶均匀度和稳定性。
  - 5套设备,可同时支持32只/套小动物的吸入给药操作。
  - 所有仪器均完成3Q验证。



小动物口鼻暴露系统



大动物口鼻暴露系统

- 本系统可完成灵长类和犬动物在液态气溶胶、气体、蒸气、粉尘气溶胶、纳米颗粒气溶胶、烟气等状态下的急性、亚急性、亚慢性、慢性的口鼻吸入暴露实验。
  - 4套设备可支持同时进行10只灵长类/套或5只犬/套的吸入给药操作。
  - 保定装置适应性强,大小可调节,舒适性高。
  - 所有仪器均完成3Q验证。

分析检测

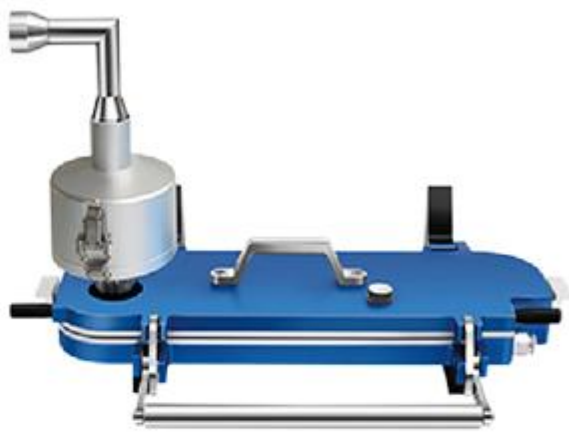
先进、全面的设备

吸入制剂微细粒子空气动力学特性 (APSD) 测定

空气动力学直径是表征粒子跟随气流惯性运动能力的参数,决定了气溶胶颗粒在气道内沉积的位置,用于体外评估吸入制剂的雾化特性。级联撞击器法 (CI) 是国际公认的用于测定气溶胶APSD的方法。

新一代药用圆盘撞击器 (next generation impactor, NGI)

- 具有 7 级和 1个微孔收集器 (MOC)
- 在 30~ 100L/min的流速范围内,装置收集颗粒的 50 % 有效截止直径 (D50) 为0.24 μm 到 11. 7μm。在该流量范围内,至少有5级的 D50在0. 5 μm 到 6. 5 μm 之间
- 适用于:吸入粉雾剂、鼻用粉雾剂、吸入液体制剂



HRH-ZJQ-160 新一代药用圆盘撞击器 (next generation impactor, NGI)

| APSD检测方法        | 中国药典 (ChP2020) | 美国药典 (USP38) | 欧洲药典 (EP8.0) | 注意事项                                                               |
|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|
| 双级撞击器 (TSLI)    | ✓              |              | ✓            | 操作方便但测试结果精密度低,不能检测微细粒子粒度分布                                         |
| 多级液体撞击器 (MSLI)  |                | ✓            | ✓            | 5级级联撞击器,是TSLI的升级,因级数过少、粒度分布的区分度较差,通常用于测试 MDIs 和 DPIs               |
| 马普尔-米勒撞击器 (MMI) |                | ✓            |              | 带有收集杯的5级级联撞击器,仅可用于粉雾剂的测定                                           |
| 安德森级联撞击器 (ACI)  | ✓              | ✓            | ✓            | 适用于小流速、特别是气雾剂,不建议进行高流速条件下的 APSD 测试                                 |
| 新一代撞击器 (NGI)    | ✓              | ✓            | ✓            | 8级级联撞击器,测试流速范围宽 (30-100 L/min)、测试速度快、易清洗。目前吸入制剂开发过程中最为常用的APSD 测试方法 |
| 电子低压撞击器 (ELPI)  |                |              |              | 通过电子检测的方式测试粒度分布,目前在药物中的应用较少                                        |

| 检测方法           | 吸入气雾剂 | 吸入喷雾剂 | 吸入粉雾剂 | 吸入液体制剂 | 可转变成蒸气的制剂   |
|----------------|-------|-------|-------|--------|-------------|
| 滤膜采样器          |       |       | ✓     |        | ✓ (粉尘)      |
| 多孔波板采样器        | ✓     | ✓     |       | ✓      | ✓ (仅限液体气溶胶) |
| 安德森级联撞击器 (ACI) | ✓     | ✓     | ✓     | ✓      | ✓           |
| 新一代撞击器 (NGI)   | ✓     | ✓     | ✓     | ✓      | ✓           |



安德森多级撞击器



滤膜采样器



多孔波板采样器

高精度仪器设备支持制剂分析、药代动力学以及毒代动力学样品分析工作

小分子化药的生物样品分析

- 仪器设备
  - AB-Sciex API 4000/5500/6500/6500+/7500三重四极杆串联质谱仪
  - Waters液相系统
  - Shimadzu液相系统
- 支持研究
  - 非临床/临床PK/TK样品分析
  - 组织分布研究样品分析



生物制品的样品分析及免疫原性检测

- 仪器设备
  - Molecular Device 384
  - MSD
  - Simoa
  - Tecan Freedom EVO 200
  - Hamilton STAR
  - Gyrolab
  - ABI/Quant Studio™ 7Flex
  - Bio-Rad/ddPCR
- 样品分析服务内容
  - ELISA/MSD平台
  - Tecan EVO 200全自动免疫分析系统
  - Hamilton STAR全自动免疫分析系统
  - Simoa/Gyrolab超灵敏、超微量免疫分析技术
  - 定量PCR平台



专业能力

参与上海市毒理学会标准化技术委员会  
组织行业团体标准的编制：

- ◆《吸入刺激性试验指南》(SHSOT-2021-B09)
- ◆《吸入主动全身过敏性试验指南》(SHSOT-2021-B08)



上海市毒理学会  
Shanghai Society of Toxicology

《吸入刺激性试验指南》  
编制说明

项目名称：吸入刺激性试验指南  
项目统一编号：SHSOT-2021-B09  
承担单位：上海市食品药品检验研究院、益诺思生物技术南通有限公司、浙江大学药物安全评价研究中心、浙江省食品药品检验研究院、昭衍(苏州)新药研究中心有限公司、上海市疾病预防控制中心、上海梅理实验科技有限公司、DSI、谱尼检测、上海优萃生物科技有限公司等。

《吸入刺激性试验指南》  
标准编制组  
二〇二二年十月

《吸入过敏性试验指南》  
编制说明

项目名称：吸入过敏性试验指南  
项目统一编号：SHSOT-2021-B08  
承担单位：上海市食品药品检验研究院、益诺思生物技术南通有限公司、浙江大学药物安全评价研究中心、浙江省食品药品检验研究院、昭衍(苏州)新药研究中心有限公司、上海市疾病预防控制中心、上海梅理实验科技有限公司、DSI、谱尼检测、上海优萃生物科技有限公司等。

《吸入过敏性试验指南》  
标准编制组  
二〇二二年十月

项目经验总览

代表性项目经验

- 成功完成7项经鼻腔给药的1类创新药物完整的非临床DMPK和毒理学研究 **CASE 01**
- 成功建立大、小鼠和非人灵长类动物气管内定量雾化给药技术平台,并服务于多项创新药物研发 **CASE 02**
  - 采用大鼠和小鼠完成经气管内给药相关非临床安全性评价和生物分布研究,最长连续给药28天,每天1次,以“0事故率”“0缺陷”助力企业创新药物研发;
  - 采用SD大鼠完成放射性同位素标记的融合蛋白药物气管内给药后的组织分布研究;
  - 采用非人灵长类动物完成鼻腔和气管内给予某融合蛋白药物的重复给药毒性试验;
  - 建立幼龄大鼠(21日龄)气管内定量雾化给药技术。
- 成功完成某1类创新化学药(液体制剂)吸入后对OVA诱导的小鼠哮喘的有效性研究 **CASE 03**
- 成功承接2家创新化学药(液体制剂)临床前DMPK和毒理学研究 **CASE 04**
- 成功承接某1类新药(干粉制剂)的临床前DMPK研究 **CASE 05**
- 成功承接某1类新药(干粉制剂)的临床前DMPK研究 **CASE 06**

# INNOSTAR



上海益诺思生物技术股份有限公司

#### 上海总部

中国(上海)自由贸易试验区郭守敬路199号

#### 业务咨询

电话: +86-21-60211999

邮箱: [services@innostar.cn](mailto:services@innostar.cn) [marketing@innostar.cn](mailto:marketing@innostar.cn)



扫码关注益诺思公众号