

# 支持临床前 DMPK 研究



Dr. Vishwottam Kandikere,  
Head of DMPK at Syngene

Syngene International 公司坐落于班加罗尔 (Bangalore)，是印度知名的生物技术公司 Biocon 的子公司。该公司是为全球范围用户提供早期药物研发中合成化学和分子生物学定制解决方案的 CRO 公司，服务对象包括很多排名前 10 的药物公司，以及大量位于波士顿 (Boston) 和欧洲的生物技术公司。Vishwottam Kandikere 博士是 Syngene 公司的 DMPK 负责人，他解释道：“我们的部门提供临床前 DMPK 服务，包括整合药物发现和高通量 DMPK，服务内容包 括药物、营养保健和动物健康，以及参与合作项目。”

Vishwottam 继续说道：“一般情况下，大公司来我们这里寻求帮助，原因之一是他们没有必要全流程开发药物，或因为他们需要更加有效和经济的运作方式。

通常，他们需要以高通量模式实施规范的操作

质谱是合同研究组织 (CRO) 使用的一种支持药物发现的关键技术。印度的 Syngene International 公司就是这样的依赖大量 SCIEX 仪器的 CRO 公司，包括 SCIEX Triple Quad™, QTRAP® 和 TripleTOF™ 系统，为全球范围客户提供药物代谢和药代动力学 (DMPK) 研究服务。

规程，这些规程更快速、完全能追溯，且是可审计追踪的方案。对于小型公司来说，他们没有基础设施和足够的工作人员去实施特定的研究，我们可以提供“一站式服务”，在这里同一个站点，他们就能够使所有工作得到很好地完成。他们经常遇到需要获得帮助才能解决的特定问题，所以这就需要了解多种科学，并试图用多种实验整合成一个解决方案，而不是简单的高通量模式的工作。”

“我们在临床前研究中使用多种物种，小鼠、大鼠、兔、豚鼠、雪貂、猴和犬，以及多样的基质，如全血、血浆、各种组织、微粒体、肝细胞、胆汁、尿液和粪便，” Vishwottam 补充说。“这些样本通常仅能获得非常小的样本体积，而每个分析需要 5-10 微升，这将对工作形成挑战。一般来说，我们对样本的测定的浓度大都低于 20 nmol (最低定量限, LLOQ)，体外实验需要浓度约 5-20 nmol，体内

## “在药物发现阶段，用 SWATH® 采集策略进行数据非依赖型采集是非常有价值的研究方法。”

实验需要浓度为 1-2 nmol，以及 PK 研究需要浓度为 5-10 ng/mL。一些样本制备通常是必需的，以保证样本尽可能干净，从而获得需要的灵敏度，减少仪器保养。约 90% 的时间，我们使用乙腈“冲洗”，但是我们也使用简单的“稀释进样”分析，也包括固相和液液萃取技术。

“我已经使用 SCIEX 系统大约 20 年了，从 API 3000™ 系统到 SCIEX Triple Quad™ 6500+ 系统。我们在 DMPK 研究工作中，目前拥有 12 套质谱，很快还会增加第 13 套，一个 SCIEX Triple Quad™ 7500 系统，来补充我们现有的 QTRAP® 和 TripleTOF™ 系统。”这些仪器用于很多应用工作，定性和定量，如生物标志物研究和小分子分析，包括更新的技术如蛋白质水解靶向嵌合体（PROTACs）。我们也将应用于肽和寡核苷酸研究，进一步往下游，希望能扩展到蛋白和疫苗。”

“仪器的选择取决于方法所需的灵敏度和复杂性，” Vishwottam 继续说。“对于 Cacos, 和 Log D (油水分配系数) 和 MetStab (代谢稳定性) 的一些分析，需要我们进行 3 合 1 或 5 合 1 盒式给药法 (N 合 1) 分析时，我们采用高端 SCIEX Triple Quad™ 5500 和 SCIEX Triple Quad™ 6500+ 系统。当灵敏度要求不那么高，比如，N 等于 1 或 2 时，以及对于快速定量和发现阶段决策，即使在做一个注册申报时，我们会使用 SCIEX Triple Quad™ 4500 系统。对于这个类型的研究重要的是，使用一个能有效产生可靠数据的仪器作为劳动力。对于药物发现中代谢物识别鉴定，我们需要观察碎片，我们使用 QTRAP 系统，4500 和 5500 系统，以及 TripleTOF™ 5600+ 系统。联合 TripleTOF 系统和 SCIEX Triple Quad™ 6500+ 系统，使用这些仪器对肽段和其他大分子进行分析。在药物发现阶段，用 SWATH® 采集策略进行数据非依赖型采集 (DIA) 是非常有价值的研究方法，因为，

该分析方法能给我们提供非靶向研究样本中的特定分析物的信息。一般来说，我们为大型医药公司提供高通量服务，这就要求每周处理大约 150-300 个化合物，且使用这个技术，使我们能够比不使用时更快地进行 MetStab 分析。”

“临床前研究的影响不应该被低估，” Vishwottam 强调道。“不正确的结果可能导致本来有潜力成功的药物被放弃，或导致一个公司花费大量的成本去研发一个错误的化合物。可追溯性是非常必要的，我们必需保证我们所有的系统设置记录每一个操作，这样做是为了保证数据完整以备审计追踪。我们很多客户有保留专门记录和合规要求，这能够满足使用 LIMS 系统要求。我们发现 Analyst™ 软件非常友好且可靠。该软件可定制化，可以提供我们需要的追溯、监控、审阅和导出数据，生成符合客户要求的报告。”

“SCIEX 是一个不会原地踏步的创新公司，拥有很强的研发团队，他们通过不断的研发、设计和发布新型仪器、以及软件，把研究做到更好。随着我们从小分子肽段转向更大分子的寡肽和蛋白质的研究，我们一直在寻求获得更加灵敏的仪器，支持我们在生物制品和生物标记物研究领域不断的成长。我们一直与印度 SCIEX 团队及其应用专家乃至全球团队保持联系，确保新的方法被成功建立，并以一种方式来转化研究成果，使我们能为药物和疫苗研发提供一些好的解决方案，” Vishwottam 总结道。

获取有关 [Syngene International](https://www.syngeneintl.com) 的更多信息，请访问 [www.syngeneintl.com](https://www.syngeneintl.com)

获取有关 SCIEX 质谱系统的更多信息，请访问 <https://sciex.com/products/mass-spectrometers>