



ADC药理学研究

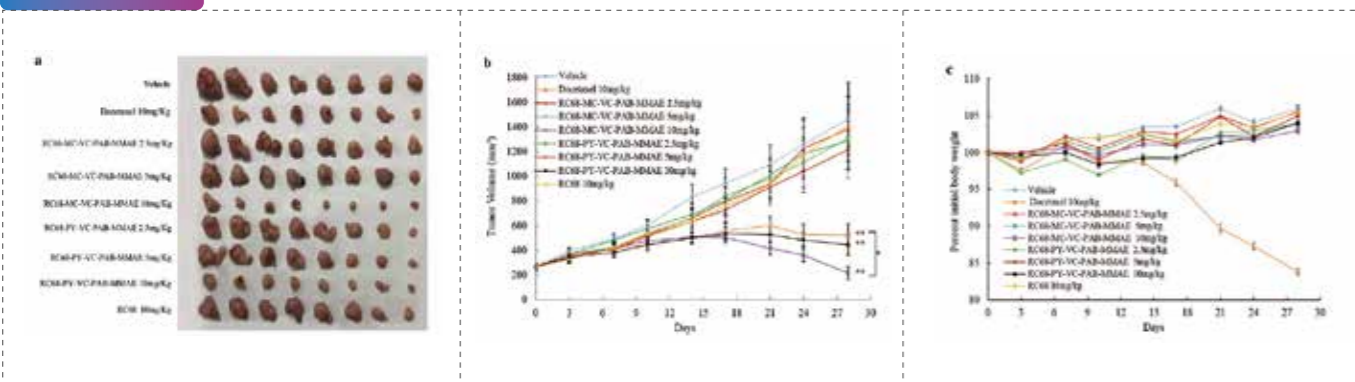
- 靶抗原结合活性
- 靶抗原相关药理作用 (如:ADCC, CDC)
- 小分子化合物及活性代谢产物的作用机制(关注ADC与裸抗、游离小分子化合物或药理活性代谢物之间的药理作用差异,以及抗原表达水平对药理作用的影响)
- 内化、降解以及裂解后主要的游离小分子化合物的效应

ADC药效学评价

ADC的动物体内药效试验是ADC研究中一项重要的药理参数,它直接反映了ADC的功效并影响临床试验设计。美迪西致力于为客户提供成熟的评估ADC体内药效的肿瘤模型,在AAALAC认证的环境下完成模型动物的建模和饲养,并以GLP-like的高标准完成相关药效学评价试验。

- 目前美迪西已建立六大类近300种的肿瘤评价模型,能覆盖大部分常规肿瘤疾病。
- ADC药物评价模型:
 - 转基因模型
 - 异种肿瘤移植模型
 - 同种肿瘤移植模型
 - PDX模型
 - 人源化肿瘤移植模型
 - 原位移植模型
- 多种实验动物
 - 啮齿类:小鼠/大鼠、兔子
 - 非啮齿类:比格犬、小型猪、非人灵长类动物

美迪西案例:



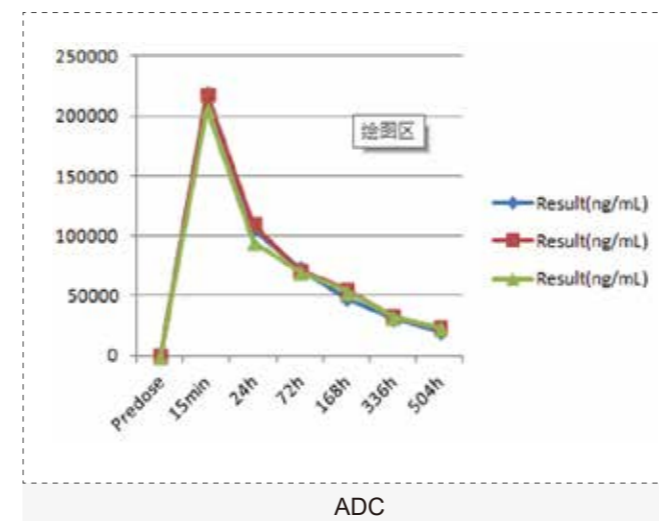
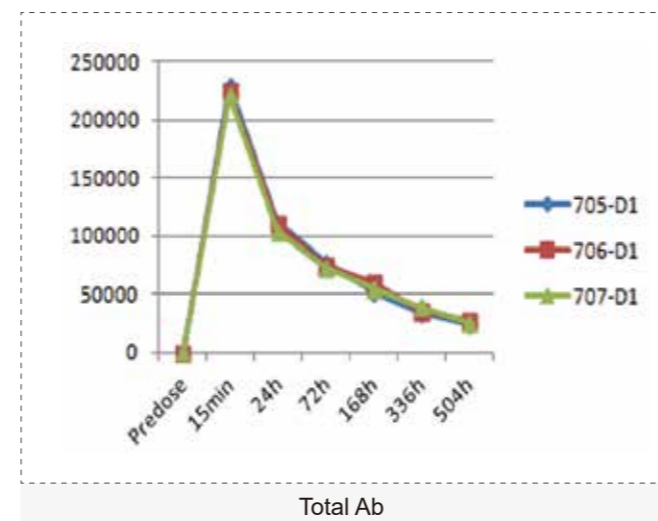
In vivo antitumor activity of RC68-based ADCs. The grown tumors(a); The dynamic growth of tumors (b); The body weights of mice (c).

通过MC-VC-PAB或PY-VC-PAB连接子使纯化的人源化抗EGFR单克隆抗体(RC68)与MMAE偶联生成RC68-MC-VC-PAB-MMAE和RC68-PY-VC-PAB-MMAE。RC68-MC-VC-PAB-MMAE和RC68-PY-VC-PAB-MMAE的体内抗肿瘤活性检测通过美迪西进行。BALB/c裸鼠皮下移植H125细胞,当肿瘤长到100-300 mm³时,将小鼠随机分组并每周用指定药物进行静脉给药。通过测量肿瘤体积和小鼠体重从而衡量每种药物对的影响。10mg RC68-MC-VC-PAB-MMAE或RC68-PY-VC-PAB-MMAE 给药处理后显著抑制小鼠H125肿瘤的生长,且不影响小鼠体重。

ADC药代动力学评价

由于ADC药物组成成分复杂,其PK特性必须借助多个分析物的评估,因此增加了分析的难度。美迪西在ADC药物的体内分析中为各种ADC组分分析物提供了多种高质量的测试方法,通过分析动物体内采集的血浆/血清样本,为客户提供可靠优质的PK数据。

	描述	
Conjugated Anitbody	至少偶联一个药物的抗体	LBA
Total Antibody	全部偶联、部分偶联以及未偶联的抗体	LBA
Small Molecules	游离或被释放的药物小分子及其代谢物	LC-MS/MS
ADA	可特异性结合ADC分子及其部分结构的抗体	LBA



Benchmarking with global lab standard for results with high consistency. Developing stable and reliable methods for results with high correlation.

ADC免疫原性测定

免疫原性测试是生物药的重要测试指标,需在研究的各个阶段全程把控。生物药的免疫原性可能会导致ADC在体内的快速清除,影响其PK特性的测定。不仅如此,免疫原性还可能对ADC的药效学和毒理学研究产生影响。

ADC安全性评价

美迪西毒理研究部遵循ICH指导原则S6和S9,结合每一个项目的具体情况定制个性化的安全性评价方案,提供符合NMPA、FDA、OECD、TGA等国际GLP标准的安全性评价服务,包括:

- 单次和重复给药毒性试验(伴随毒代动力学研究)
- 安全药理(包括组织交叉反应)
- 免疫原性检测



上海美迪西生物医药股份有限公司

地址:上海市浦东新区川大路585号 电子邮箱:marketing@medicilon.com.cn
电话:+86 (21) 5859-1500 服务热线:400-780-8018 网址:www.medicilon.com.cn

美迪西抗体药物偶联物(ADC)研发服务平台

美迪西在ADC的临床前一体化研究方案制定中与客户深入交流,科研骨干将每一个案例的特点与多年实战经验和技術积累相结合,谨慎地将优质实验方案与结果提交到客户手上。美迪西可以提供ADC Payloads合成、ADC药物偶联、ADC药效学评价、ADC药代动力学评价和ADC安全性评价等服务。

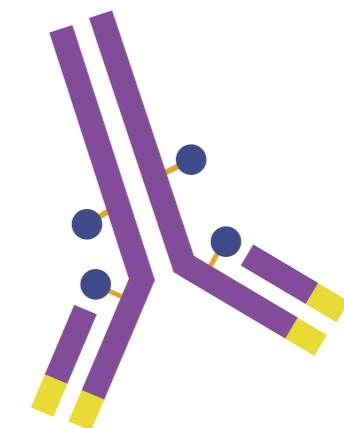
A-Antibody

针对肿瘤抗原的特异性抗体,且该肿瘤抗原在正常细胞中限制表达

D-Drug (Cytotoxic agent)

进入靶细胞后释放的高活性抗肿瘤药物,杀死靶细胞

C-Conjugate (Linker)
将细胞毒素偶联到抗体上



解决方案

截至目前,美迪西承接的IND申报类生物药大项目已经100多项,包括单抗、双抗、多抗、ADC、病毒疫苗和融合蛋白等。截至2022年5月,美迪西已成功助力10个ADC药物获批临床,并有多個ADC项目在研。

- 美迪西已完成毒素小分子:DM1, MMAE, Exatecan, Dxd, SN38等;
- 美迪西已完成靶点: Her2, Her3, Trop2, Claudin 18.2, CD33, Muc1, FR等;
- 美迪西有着开发并验证针对不同靶点分析方法的丰富经验,能够有效根据需求分析靶点的表达水平,以及靶点可及性,为靶点的选择提供建设性意见。

ADC Payloads合成

美迪西的ADC payloads分子库可以有效解决细胞毒素的选择难题，在ADC payloads分子库中有美迪西药物发现团队积累了多种不同作用机制、不同种类的细胞毒素可供客户选择，同时可以定制合成客户所需要的一种或几种ADC细胞毒素，满足数量上的需求。

- 微管蛋白抑制剂
- DNA 损伤剂
- 免疫调节

通过自研和对外合作，美迪西可以提供所有已经上市ADC药物的6种毒素可以提供已经上市ADC中毒素的衍生物达20种以上可以合成自研类毒素



美迪西高活性实验室

ADC偶联策略

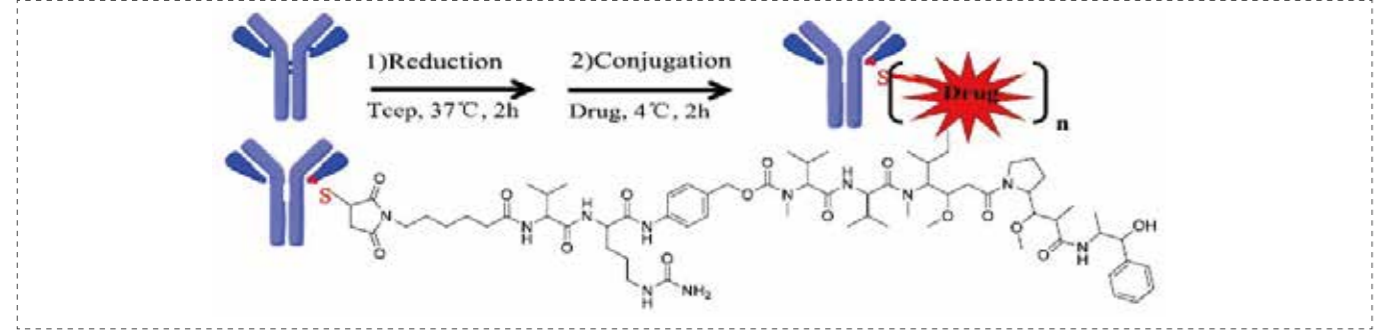
ADC 的三个主要组成部分是抗体 (Antibody)、连接子 (Linker) 和有效载荷 (Payload)。

抗体负责靶向结合，可以是单克隆抗体、Fab抗体、双特异性抗体或纳米抗体。

连接子连接抗体和payload。分为可切割和不可切割两种类型。连接子是ADC稳定性的关键，负责何时释放有效载荷。

Payload通常是一种具有明确作用机制的高活性毒素分子。对肿瘤细胞具有一定的杀伤作用。

美迪西案例:



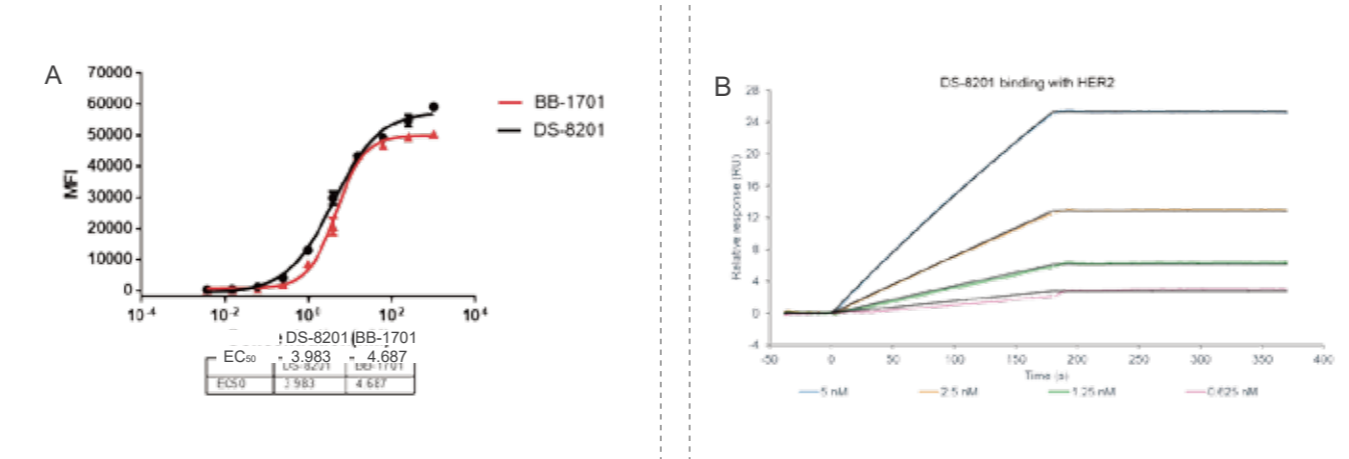
基于半胱氨酸的ADC偶联

- 提供5 mg、50 mg、500 mg等抗体量级的偶联服务，实验周期：2-4周。
- QC方法包括SEC、HIC、LC-MS/MS等。
- DAR值 \approx 4。
- 提供其它偶联方法的开发服务。

ADC药物体外研究

美迪西拥有300种以上的肿瘤细胞系，多种可供选择的ADC靶蛋白表达阳性和阴性的肿瘤细胞。并且提供靶点过表达细胞系构建服务，可以为客户提供多种已知靶点的旁观者效应分析服务。此外，美迪西生物团队拥有丰富的细胞标记经验及基于FACS的细胞活力分析能力。

美迪西案例:

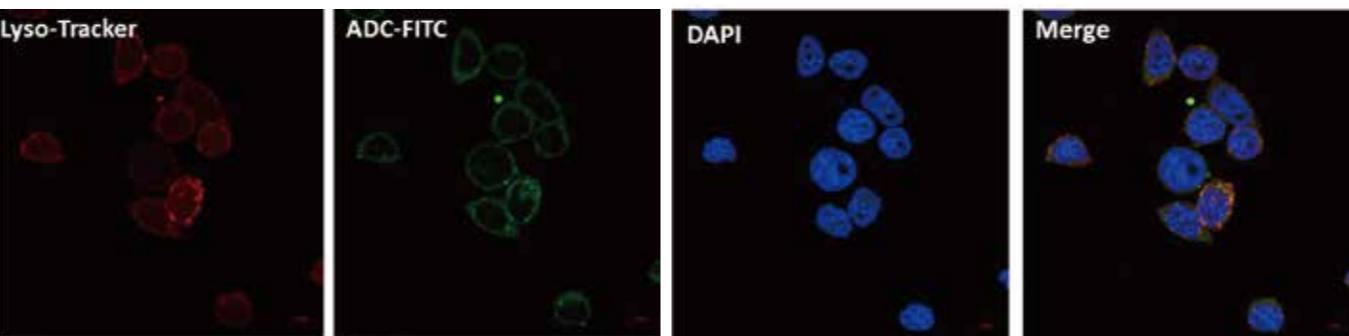


ADC结合能力测试

- A: 将HER2 ADC (BB-1701和DS-8201) 与N87细胞共孵育，然后进行FACS分析。
- B: 将HER2蛋白固定在M5芯片上，将DS-8201梯度稀释后注入芯片，通过Biacore 8K分析HER2和DS-8201的结合亲和力。

- 流式细胞术分析ADC与抗原表达细胞的结合能力 (图A: HER-2 ADC DS-8202、BB-1701与BT-474细胞结合能力测试)
- SPR分析ADC与抗原蛋白的结合能力 (图B: DS-8201与HER2蛋白结合测试)。
- 提供ELISA, HTRF等其它方法的结合能力测试。

美迪西案例:

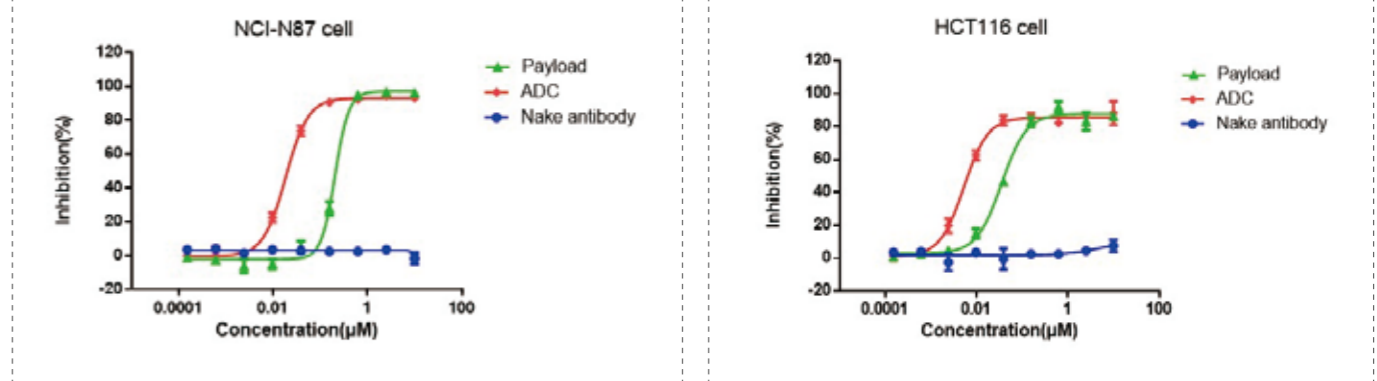


ADC 内吞实验

OVCA-3 细胞与 FITC 标记的 ADC 孵育 24 小时，再与 Lyso-Tracker 和 DAPI 一起孵育，然后通过共聚焦显微镜进行分析。

- 美迪西可提供ADC荧光标记服务 (如ADC-FITC, ADC-Cy5等)
- 利用共聚焦显微镜分析抗体内吞 (与溶酶体标记Lyso-tracker共染色分析内吞部位)。
- 利用荧光Western或流式分析内吞效率

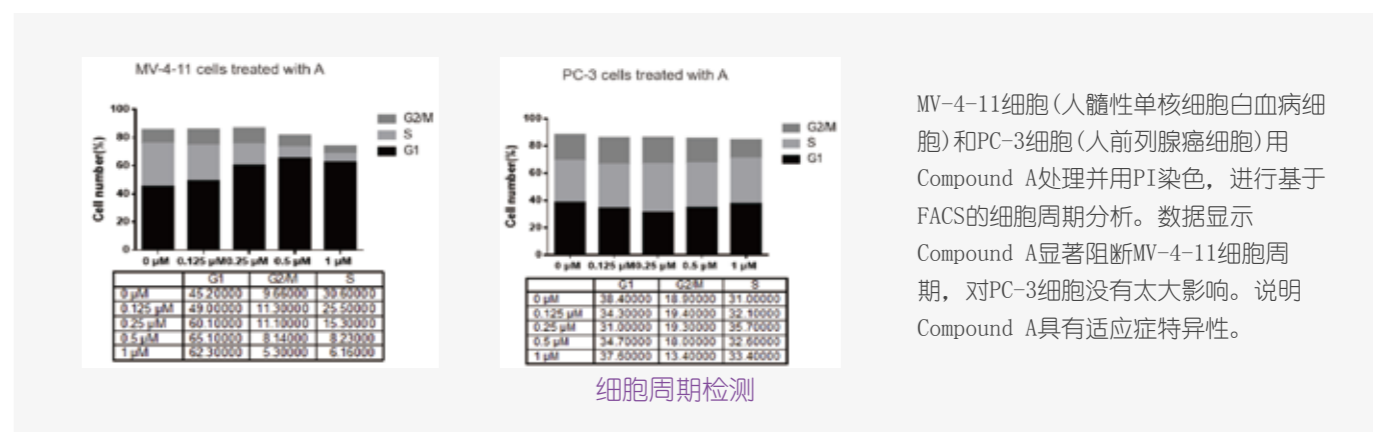
美迪西案例:



细胞毒性测试

ADC, 裸抗及payload与靶细胞共孵育，通过CCK-8、CTG、MTT等方法测试各个待测物对肿瘤细胞的毒性。(图: ADC, 裸抗及payload对NCI-N87及HCT116细胞的生长抑制曲线)

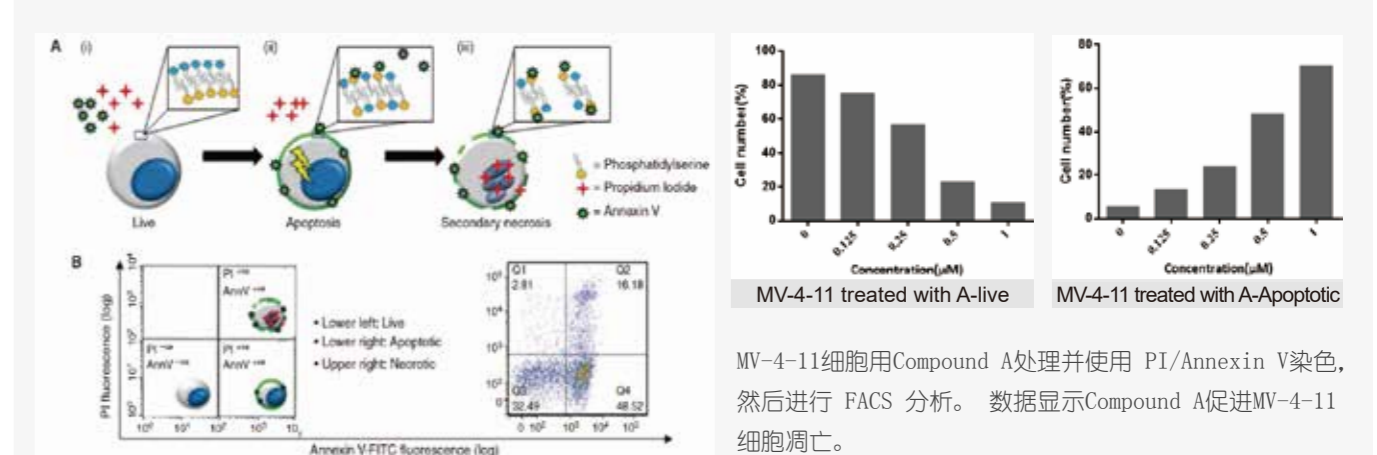
美迪西案例:



细胞周期检测

MV-4-11细胞 (人髓性单核细胞白血病细胞) 和PC-3细胞 (人前列腺癌细胞) 用Compound A处理并用PI染色，进行基于FACS的细胞周期分析。数据显示Compound A显著阻断MV-4-11细胞周期，对PC-3细胞没有太大影响。说明Compound A具有适应症特异性。

美迪西案例:



细胞凋亡实验

MV-4-11细胞用Compound A处理并使用 PI/Annexin V染色，然后进行 FACS 分析。 数据显示Compound A促进MV-4-11细胞凋亡。