报价明细表

序号	分项内容（详细报价见附件 1）	数量/单位	单价（元）	单项总价（元）	备注
1	工艺路线筛选与确认	1	2.9 万	2.9 万	
2	工艺参数优化	1	11.6 万	11.6 万	
3	盐型、晶型、晶型工艺及晶型稳定性研究	1	13.6 万	13.6 万	
4	API 的 100g 级小试三批验证，包含获得批次 API 的各中间体量符合 NMPA 审评标准	1	6.8 万	6.8 万	跟客户沟通只做一批 100g
5	对照品制备，包括结构确认及含量标定	1	11.6 万	11.6 万	
6	安评批次制备	1	6.8 万	6.8 万	
7	临床批次生产	1	26 万	26 万	
8	分析方法开发	1	11.6 万	11.6 万	
9	样品检测	1	3.9 万	3.9 万	
10	质量标准的制定	1	3.9 万	3.9 万	
11	基因毒性杂质研究	1	4.8 万	4.8 万	
12	方法学验证分析方法开发	1	16.5 万	16.5 万	
13	稳定性研究	1	19.4 万	19.4 万	
14	API 研究申报资料的整理与撰写，按照 CTD 资料标准格式，符合 NMPA 申报要求	1	9.6 万	9.6 万	
15	处方前原料药性质研究和原辅料相容性研究	1	9.4 万	9.4 万	
16	处方工艺研究	1	23.6 万	23.6 万	
17	小试样品制备及初步稳定性考察	1	14 万	14 万	
18	制剂分析方法的开发及验证	1	28.3 万	28.3 万	
19	临床批样品生产，每批制剂批量需满足毒理给药、稳定性、方法学需求，连续 3 批工艺稳定批次	1	28.3 万	28.3 万	跟客户沟通只做一批临床样品
20	样品稳定性试验	1	34 万	34 万	
21	制剂研究申报资料的整理与撰写，按照 CTD 资料标准格式，符	1	9.4 万	9.4 万	

	合 NMPA 申报要求				
	合计（元）（免税）			296 万	

附件 1：

工作内容	报价（万元）
1 类新药 LW94 原料药开发研究（NMPA 申报）	149
1 类新药 LW94 片剂或胶囊（规格：7.5mg 和 15mg）制剂开发研究（NMPA 申报）	147
共计（免税）	**296**

阶段	步骤	工作内容：1 类新药 LW94 原料药开发研究（NMPA 申报）	周期	报价（万元）
原料药工艺研究（申报步骤）	工艺路线筛选或确认	1、结合调研文献和委托方前期研究数据，初步确认用于路线探索的合成路线	2-3 周	3
		2、物料采购，开展试验		
		3、结合试验结果，综合考虑物料成本、安全、周期、可操作性等因素确定用于 IND 申报的工艺路线		
		4、拿到终产品，和委托方前期样品进行初步质量对比研究（核磁氢谱、质谱和 HPLC 纯度）		
		5、提供申报工艺路线的起始物料、中间体和终产品等，进行初步分析方法的开发		
		6、提供 10g 终产品（HPLC 纯度大于 97.5%），开展盐型筛选和晶型筛选使用		
		7、路线筛选报告（中文）		
	工艺参数优化	1、结合委托方前期研究数据和路线确认阶段的小试结果，综合确定优化方案	6-8 周	12
		2、开展小试工艺优化（单因素筛选），对申报工艺路线中各步骤相应的反应参数进行筛选，如试剂种类、试剂当量、溶剂种类、溶剂用量、物料配比、反应温度、反应时间等		
		3、后处理、纯化方法探索，尽可能提升生产效率、收率和产品质量		
		4、压力试验研究，尽可能保证放大生产时产品质量和收率可重复		
		5、杂质研究，初步杂质谱分析		
		6、工艺优化报告（中文）		
	盐型、晶型及晶型工艺研究	1、盐型筛选：包括起始样品表征、盐型筛选小试研究、候选盐型重复制备、盐型评估	8 周	14
		2、晶型筛选：包括起始样品表征、多晶型筛选小试研究、优选晶型的重复制备研究、多晶型评估		
		3、盐型筛选报告和晶型筛选报告（中文）		
	小试批次	1、根据优化工艺进行小试生产，进一步确认工艺参数范围	4 周	7
		2、产品全检（约需样品 10 g）		
		3、杂质谱分析，探索杂质控制策略		

		4、提供样品进行预影响因素研究（10-15 g）		
		5、提供样品供制剂开发使用（65-75 g）		
	批次：1 批	6、样品留样和存储（5-10 g）		
	批量：100 g/批	**7、小试研发报告（中文）**		
	对照品制备和标定	1、制备对照品：原料、中间体、原料药和杂质	6-8 周	12
		2、对照品标定，并出具 COA		
	安评批次	1、根据小试确认情况统计物料，采购物料	3-4 周	7
		2、根据确定的工艺生产安评批次		
		3、产品全检（约需样品 10 g）		
		4、杂质谱分析，探索杂质控制策略		
	批次：1 批	5、样品留样和存储（10-15 g）		
		6、提供样品供毒理研究使用（825-880 g）		
	批量：1 kg	7、提供样品进行方法学验证和稳定性研究（100-150 g）		
	临床批次	1、根据安评放大情况统计物料，采购物料	6-8 周	27
		2、根据安评批确定的工艺生产临床批次		
		3、产品全检（约需样品 20 g）		
	批次：1 批	4、样品留样和存储（20 g）		
		5、提供样品供制剂临床批次 DP 生产使用（825-900 g）		
	批量：1 kg	6、提供样品进行稳定性研究（100-150 g）		
质量研究（申报步骤）	**分析方法开发**	1、起始原料分析方法开发（有关物质）	6-8 周	12
		2、中间体分析方法开发（有关物质）		
		3、原料药分析方法开发【有关物质、含量、残留溶剂、元素杂质、微生物（TAMC 和 TYMC）】		
		4、中控分析方法开发		
	样品检测	1、起始原料样品检测、放行	N/A	4
		2、中间体样品检测、放行		
		3、原料药检测、放行		
		4、中控样品检测		
	质量标准的制定	1、起始原料质量标准的制定	2-3 周	4
		2、中间体质量标准的制定		
		3、原料药质量标准的制定		
	基因毒性杂质研究	采用 QSAR 筛查反应合成路线和反应过程中是否有基因毒性杂质（筛查 15 个化合物以内） *超出一个，按照 1000 元/个收费	1-2 周	5
		基因毒性杂质分析方法开发（默认需要开发一个基因毒性杂质方法） *见备注 6	2-3 周	
		基因毒性杂质分析方法验证（默认需要验证一个基因毒性杂质方法），验证的内容包括专属性，LOD,LOQ ，溶液稳定性,并提供验证方案和验证报告 *见备注 6	2-3 周	

	方法学验证分析方法开发	1、起始原料和中间体分析方法确认。（专属性，LOD,LOQ, 验证结果作为质量标准附件）	6-8 周	13
		2. 原料药 API 分析方法验证包括有关物质，含量，残留溶剂，元素杂质，微生物（TAMC 和 TYMC），提供验证方案和报告。 有关物质和溶剂残留验证项目包括专属性，LOD，LOQ，线性，准确度，重复性，溶液稳定性（不包括中间精密度和耐用性） 含量验证项目包括 专属性，系统适用性，线性，准确度，重复性，溶液稳定性 元素杂质验证项目包括：专属性，LOD，LOQ，线性，溶液稳定性 微生物限度的验证项目根据指导原则进行。		
		3、原料药分析方法学验证方案及报告（中文）		
		4、分析耗材、耗品：色谱柱、溶剂、仪器耗材等	/	4
	稳定性研究	1、影响因素研究（1 批次，0、5、10、30 天）	25 月	20
		2、加速稳定性研究（2 批次，0、1、2、3、6 月）		
		3、长期稳定性研究（2 批次，0、3、6、9、12、18、24 月）		
		4、稳定性研究方案及报告（中文）		
申报	**申报资料整理、提交及相应的检查。**	1、API 研究申报资料（CTD 资料 3.2.S.1-3.2.S.7 及 2.3.S）（NMPA）	4-6 周	10
		2、接受监管部门现场检查及标准复核		
小计				154
6%税费				9
折扣				-5
总计（含 6%增值税）：6-8 个月（含安评批次 3 个月稳定性）				**158**
免税				**-9**
共计（免税）				**149**

备注：（1）本报价不含 eCTD 格式申报的费用。（2）任何操作流程依据美迪西管理和质量要求及标准流程，默认报告发送周期为 2 周，如有其他需求需在项目启动前沟通。（3）API 对照品制备 20g~50g，起始物料、稳定中间体对照品制备 10-30g，杂质对照品制备 100-500mg，个别不稳定或难以合成的杂质另行讨论。（4）本报价仅包含一次现场核查费用，超过一次后费用另计。（5）化合物 M4 由委托方提供。（6）基因毒性杂质分析方法默认是建立 LCMS 法测定亚硝胺或其他 ppm 级别的基因毒杂质，含分析方法开发，验证和检测，报价 3 万/个。当涉及多个基因毒杂质时，我们会尽量会合并成一个方法。但若无法合并，分析方法按照每方法 3 万收取。收费按照方法个数计算，而不是杂质个数，例如一个方法同时控制两个基因毒，但后期评估只需控制一个，不退钱。（7）原料药结构确证使用 GMP 批次样品，采用核磁全谱、高分辨质谱、红外光谱和紫外光谱，报价已包含。（8）理化性质研究：收集典型批次的数据（小试、毒理和 GMP），比如性状、溶解度、引湿性、比旋度等，报价已包含。（9）本项目按照双方沟通结果，批次设置为小试、安评以及临床各 1 个批次来开展，该阶段不做总收率保证；工艺研究相关、质量研究相关以及各批次终产品质量标准制定将结合 IND 申报要求和具体研究数据来综合考量。

任务名称	**研究内容：1 类新药 LW94 片剂或胶囊（规格：7.5mg 和 15mg）制剂开发研究（NMPA 申报）**	**时间**	**报价（万元）**
处方前研究	原料药研究	1 个月	10

	➢ 物理参数：1）性状，晶型晶癖，粒度分布；2）熔点；3）与 pH 相关溶解度；4）吸湿性；5）堆密度，振实密度，流动性；6）显微观察 ➢ 化学性质：1）pKa；2）固体形态、溶液稳定性；3）杂质图谱 ➢ 生物学性质：logP、pH 值等 ➢ 药动学性质：与客户交流化合物的不同种属的不同给药途径的药动学，AUC、t1/2、tmax，为溶出方法和规格确定提供依据。 ➢ 原料杂质谱初步确认；		
	原辅料相容性研究 ➢ 辅料选择：包括填充剂、崩解剂、粘合剂、稳定剂、润滑剂和助流剂等，原辅料相容性 15~20 种 ➢ 考察条件：高温、高湿、光照，取样时间点 0D，10D 和 30D ➢ 考察指标：性状、有关物质（单一杂质，总杂）、含量等		
	交付物：处方前研究报告		
处方工艺研究	溶出方法的开发：不同装置、转速、体积和介质（溶出介质 4 种，溶出曲线 4 条），在此基础上进一步考察原料药粒度及分布、晶型、处方工艺等的可能变化对溶出的影响	3 个月	40
	规格：根据 NOAEL、NEAL 等毒理数据和药效数据进行计算，能够满足临床爬坡需求。 处方研究：辅料的选择：1.填充剂种类与比例；2.崩解剂种类与比例； 3.润滑剂的种类与比例；4.助流剂规格与比例；5.矫味剂的选择与比例等等。处方开发数量 25~30 个。 工艺研究：优先选择粉末直接混合工艺或干法制粒工艺。 ➢ 原辅料预处理（粉碎或过筛）； ➢ 混合，混合方式以及混合时间； ➢ 干法制粒； ➢ 颗粒粒度分布、流动性和颗粒吸湿曲线考察； ➢ 混合工艺研究 ➢ 压片研究或胶囊灌装； ➢ 包衣研究（如有必要）； ➢ 包材的筛选和包装工艺研究（优选瓶装） ➢ 含量均匀度/重量差异研究：需符合中国药典/ICH 指导原则要求		
	小试样品制备及初步稳定性考察 ➢ 影响因素 30D ➢ 加速试验 1、2、3、6 月 ➢ 长期试验 3 和 6 月		
	交付物：处方筛选报告、工艺优化报告、小试报告和初步稳定性报告		
制剂分析方法的开发及验证	制剂分析方法的开发，质量标准草案起草： 制剂分析方法的开发与验证（包括专属性、准确度、精密度、检测线、定量限、线性、范围） ➢ 有关物质分析方法，制剂单杂、总杂增长趋势可控，符合 NMPA 审评标准；并考察工艺过程杂质是否增加 ➢ 含量以及含量均匀度测定方法 ➢ 溶出测定方法	1-2 个月	30

	➢ 微生物测定方法 ➢ 残留溶剂测定方法（如制剂使用到溶剂并需要根据 ICH 要求控制溶剂残留限度） ➢ 清洁验证用分析方法 交付物：分析方法开发报告、分析方法验证报告。		
临床批样品	临床批生产（1批/规格，暂定1万片或粒/批） ➢ 含药制剂 ➢ 制剂中间体和制剂成品检验 ➢ 生产文件和质量文件 ➢ 生产所需的模具 ➢ 清洁确认 ➢ 包装和贴签（按客户要求一次性完成内包装和贴签，如需进行临床样品的重新包装和编盲贴签费用另计） ➢ 临床样品室温存储费用（存储时间不超过 6 个月，超过部分按照 2 万/年支付），不包括临床样品运输费用（含保险费）。 交付物：工艺规程、批生产记录和共线评估报告	1-2 个月	30
样品稳定性试验	研究内容：性状、溶出度、有关物质、水分、含量、微生物限度（选择时间点进行）、晶型（选择时间点进行），每个规格 1 批临床批 ➢ 2 含药样品影响因素考察（高温、高湿、强光，0，5 天，10 天，30 天） ➢ 2 批含药样品加速试验(1，2，3 和 6 个月) ➢ 2 批含药样品中间条件试验（3，6，9 和 12 个月） ➢ 2 批含药样品长期条件试验（3，6，9、12、18 和 24 月）	/	36
申报资料	制剂研究申报资料（CTD 资料 3.2.P.1-3.2.P.8 及 2.3.P）（NMPA）	1-2 个月	10
小计			156
6%税费			9
折扣			-9
总计（含 6%税费）：6~8 个月（完成包括申报批样品 2 个月稳定性试验的药学研究）			**156**
免税			**-9**
共计（免税）			**147**

备注：（1）本报价是基于普通口服制剂的处方工艺的报价，非肠溶片。如果使用固体分散体、脂质配方、环糊精包合等赋能技术，增加的费用双方另行商议。（2）若原料药项目不在美迪西完成，则由委托方提供原料药和对照品。（3）本报价不包含 eCTD 资料的费用。（4）本报价基于产品为非激素类、非细胞毒性类、非高活性化学药品、非高致敏性药品、非 β-内酰胺结构类药品、非性激素类避孕药品，如产品为如上性质需重新评估报价。且如甲方不及时告知产品性质造成乙方人员伤害的，由甲方承担相关赔偿责任。（5）本次报价包括一次临床规格的变更，第二次规格变更，需要补充制剂和分析方法变更的桥接费用。（6）GMP 批次生产批次暂定 1 万片或粒，超过 1 万部分，按照 1 万元/万片费用来计算，不足 1 万制剂单位按照 1 万来进行计算。

投标人名称（公章 ）： 上海美迪西生物医药股份有限公司

法定代表人或被授权人（签字或签章）： CHUN-LIN CHEN