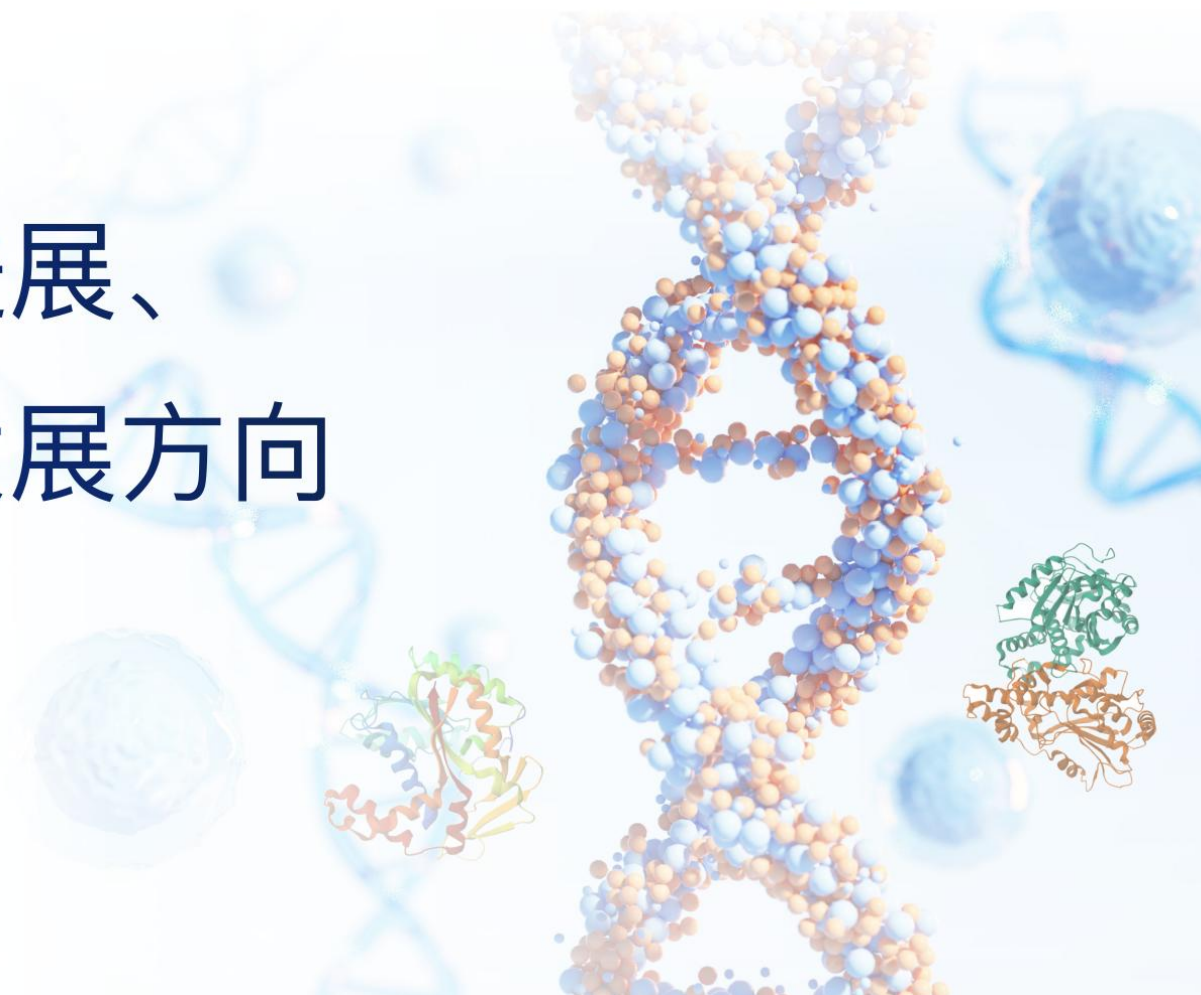


小核酸研发进展、 技术应用与发展方向

智慧芽生物医药

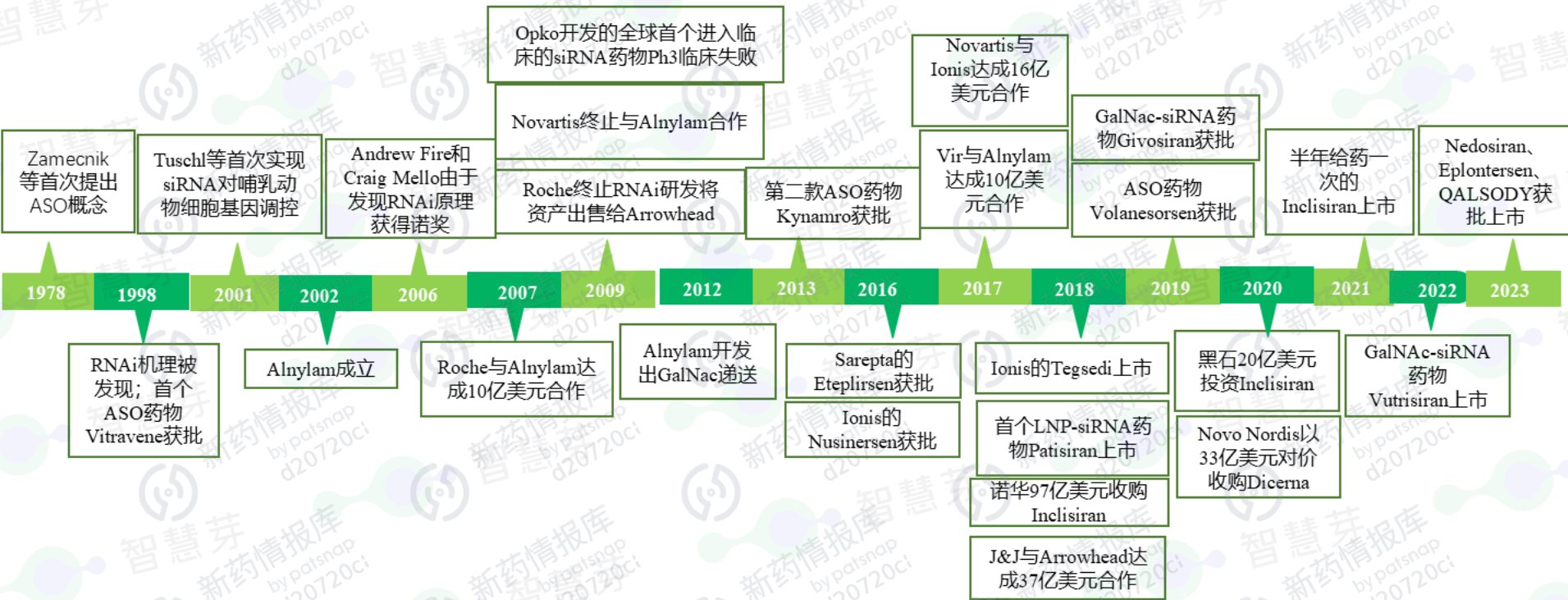
2025年02月



目录

- 01 批准上市的治疗性核酸药物与投融资进展
- 02 小核酸的修饰、递送
- 03 国内外小核酸药物技术平台
- 04 siRNA开发新机会和挑战
- 05 总结

ASO和siRNA药物发展时间线



批准上市的治疗性核酸药物

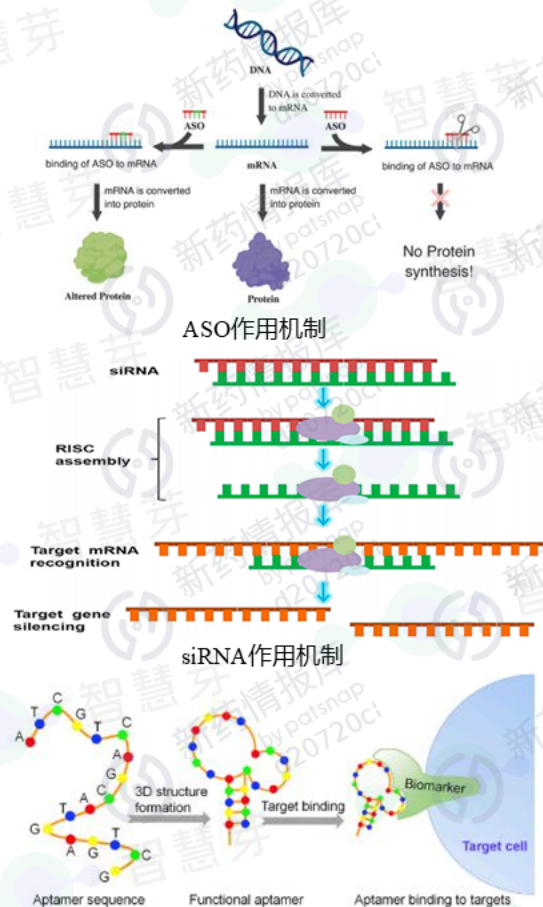


产品	企业	靶点	适应症	上市时间	药物类型
Vitravene	lonis	CMV IE2	巨细胞病毒视网膜炎	1998 (已退市)	ASO
Kynamro	lonis	APOB	辅助治疗纯合子家族性高胆固醇血症	2013 (已退市)	ASO
Spinraza	lonis&Biogen	SMN2	脊髓性肌肉萎缩症	2016	ASO
Exondys 51	Sarepta	DMD exon 51	杜氏肌营养不良症	2016	ASO
Tegsedi	lonis	TTR	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	2018	ASO
Waylivra	lonis	APOC3	家族性乳糜微粒血症	2019	ASO
Vyondys 53	Sarepta	DMD exon 53	杜氏肌营养不良症	2019	ASO
Viltepso	日本新药	DMD exon 53	杜氏肌营养不良症	2020	ASO
Amondys 45	Sarepta	DMD exon 45	杜氏肌营养不良症	2021	ASO
QALSODY	lonis	SOD1	肌萎缩侧索硬化症	2023	ASO
Eplontersen	lonis	TTR	转甲状腺素蛋白相关家族性淀粉样多神经病变	2023	ASO

批准上市的治疗性核酸药物

产品	企业	靶点	适应症	上市时间	药物类型	递送
Onpattro	Alnylam	TTR抑制剂	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	2018	siRNA	LNP
Givlaari	Alnylam	ALAS1抑制剂	急性肝卟啉症	2019	siRNA	GalNAc
Oxlumo	Alnylam	GOX刺激剂	原发性1型高草酸尿症(PH1)	2020	siRNA	GalNAc
Leqvio	Alnylam&诺华	PCSK9抑制剂	成人原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常	2020	siRNA	GalNAc
Amvuttra	Alnylam	TTR抑制剂	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	2022	siRNA	GalNAc
Rivfloza	Dicerna&诺和诺德	LDHA抑制剂	原发性高草酸尿症1型(PH1)	2023	siRNA	GalXC™
Macugen	Eyetech&辉瑞	VEGF抑制剂	新生血管性年龄相关性黄斑变性	2004	适配体	
Zimura	Ocular Therapeutix,	C5抑制剂	地图样萎缩	2023	适配体	

小核酸药物的优势



适配子作用机制

小核酸药物的优势

提高药物开发效率

- 小核酸小药物的作用机制主要依赖于与靶RNA序列形成沃森-克里克碱基配对相互作用，使药物开发过程更加简单。
- 小核酸药物只需了解目标基因序列信息，就可以针对该基因序列合理设计高特异性的寡核苷酸先导化合物，避免了开发过程中的盲点。传统的小分子化合物开发需要适应蛋白质的复杂结构，蛋白质不是静态的，在体内可能会发生构象变化，这进一步增加了药物开发的难度。

增强靶向性和特异性

- 小核酸药物在转录后调控基因表达水平，能够高精度特异性靶向致病基因mRNA，从上游调控表达，实现单碱基水平的序列特异性。
- 这种特异性和靶向能力是其治疗效果和安全性的核心，使它们能够以高度靶向的方式调节基因表达或蛋白质功能，选择性地抑制特定基因的表达或调节特定的生物途径，而不影响不相关的基因或途径，最大限度地减少对非疾病相关基因或细胞过程的脱靶效应。

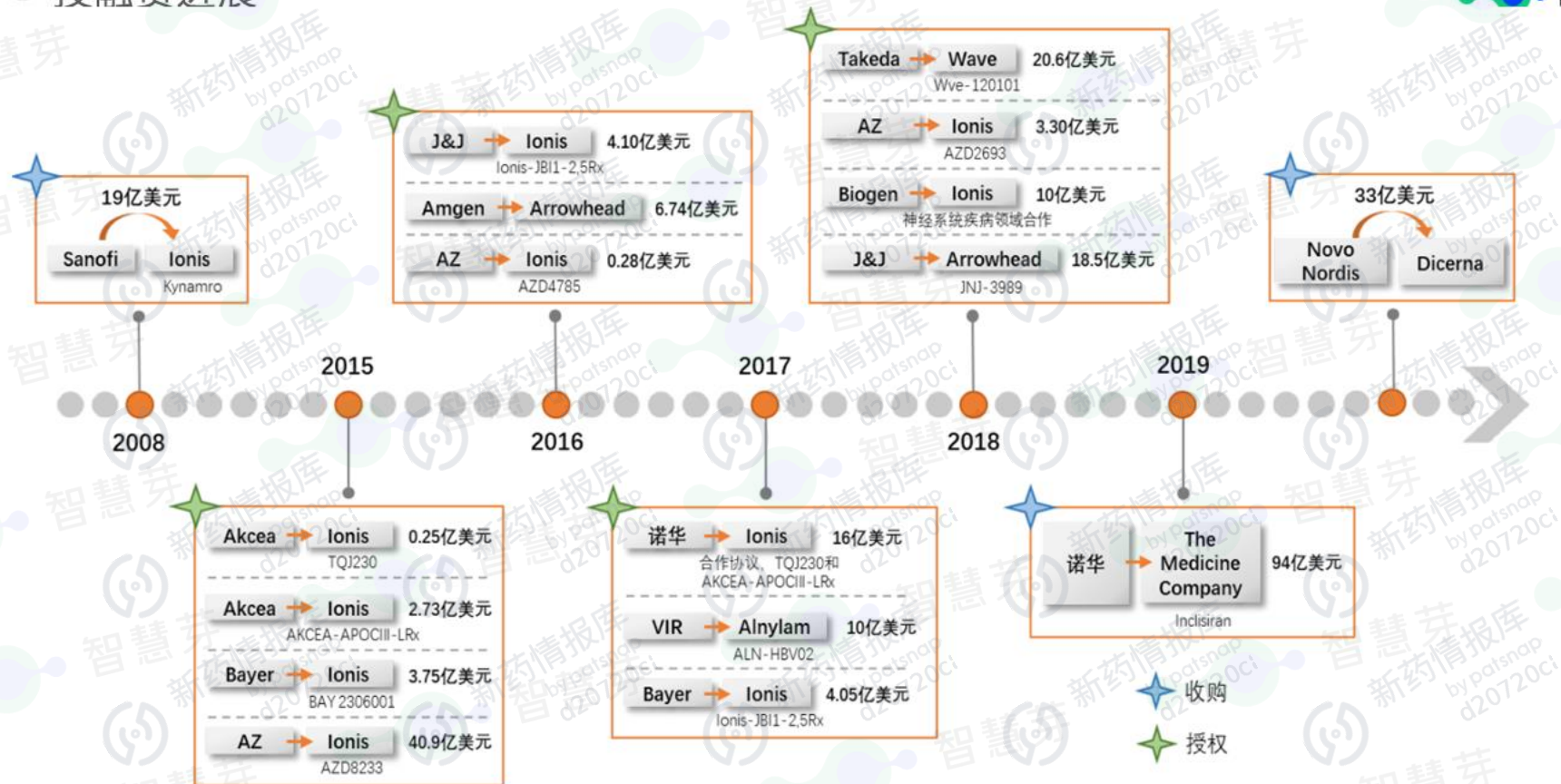
更持久效果

- 与传统的小分子药物和抗体药物相比，小核酸药物的疗效更长。以siRNA药物为例，在完成一轮mRNA降解后装载siRNA引导链的RISC可以在体内循环并结合下一个目标mRNA进行降解。
- 因此，单次给药后，寡核苷酸药物的疗效通常持续数月，在细胞内达到长期效果。这种长效治疗正在颠覆传统的慢性心血管疾病治疗模式，为小核酸药物的临床应用开辟更多可能性。

广泛的靶标选择

- 在人类基因组中，只有约1.5%编码蛋白质，对应约20,000种类型；其中，目前仅占编码人类基因组的0.05%左右已成功开发出相应的治疗药物。
- 小核酸药物的作用机制基于互补碱基配对原理，不受靶标蛋白结合的限制。从理论上讲，任何由特定基因过表达引起的疾病都可以用小核酸药物治疗，这为小核酸药物的开发提供了丰富的候选靶点。

投融资进展



投融资进展

新药情报库
by patSnap

药物交易

siRNA X

高级检索

进入问答模式

开始日期 至 结束日期

77 条交易, 涉及 84 个药物 调整维度: 交易

转让方

以总公司进行聚合

- ☐ Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 13
- ☐ Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. 9
- ☐ Novo Holdings A/S (Denmark) 5
- ☐ Arbutus Biopharma Corp. 5
- ☐ Quark Pharmaceuticals, Inc. 4
- ☐ Novartis AG 4
- ☐ Silence Therapeutics Plc 3
- ☐ Olix Pharmaceuticals, Inc. 3
- ☐ Vir Biotechnology, Inc. 2
- ☐ 成都圣诺生物科技股份有限公司 2

显示全部

受让方

以总公司进行聚合

- ☐ Novartis AG 5
- ☐ Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 4
- ☐ Roche Holding AG 3
- ☐ Amgen, Inc. 2
- ☐ RPP Royalty Pharma Plc 2
- ☐ AstraZeneca PLC 2
- ☐ 山东鲁发药业投资有限公司 2
- ☐ Innovent Biologics, Inc. 2
- ☐ GSK Plc 2
- ☐ Johnson & Johnson 2

交易总览

近年交易总览

近年领域内发生的交易数量, 及公开的总金额。

折线图 表格

交易数量

9

15

12

13

1

14

6

2019

2020

2021

2022

2023

2024

交易数量: 6

总金额: \$4,165M

7M

\$0M

交易日期

金额维度分析

总金额分布

投融资进展

新药情报库
by patSnap

药物交易

siRNA X

高级检索

进入问答模式

?

过滤关键词

已选过滤项

清除所有

AND 交易时间

2024/01/01-2024/12/01

过滤项

交易时间

2024/01/01 至 2024/12/01

转让方

以总公司进行聚合

- ☐ Silence Therapeutics Plc 1
- ☐ 上海铂盟制药有限公司 1
- ☐ 上海赫吉亚生物医药有限责任公司 1
- ☐ Roche Holding AG 1
- ☐ Arrowhead Pharmaceuticals, Inc. 1
- ☐ Curigin Co., Ltd. 1

受让方

以总公司进行聚合

- ☐ Sarepta Therapeutics, Inc. 1
- ☐ 上海复星高科技(美国)有限公司 1
- ☐ Novartis AG 1
- ☐ Roche Holding AG 1
- ☐ Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp. 1
- ☐ Mallinckrodt Plc 1

6 条交易, 涉及 13 个药物 调整维度: 交易

3 个字段排序中 字段管理

导出 进入KG 开启监控 简化

表格视图

交易名称	交易时间	转让方	受让方	药物 (交易时研发状态)	靶点	药物类型	药物适应症	交易适应症
1 Arrowhead Pharmaceuticals Announces Global License and Collaboration Agreement with Sarepta Therapeutics for Multiple Clinical and Preclinical Programs	2024-11-26	Arrowhead Pharm...	Sarepta Therape...	ARO-D... 临床1/2期 ARO-... 临床1/2期 ARO-ATXN1 临床前 [+5]	DMPK MMP-7 ATXN1 [+3]	siRNA	肌强直性营养不良 特发性肺纤维化 脊髓小脑性共济失调 [+4]	特发性肺纤维化 肌强直性营养不良 脊髓小脑性共济失调 [+3]
2 Chong Kun Dang signs licensing deal for Curigin's bladder cancer gene therapy	2024-04-24	Curigin Co., Ltd.	Chong Kun Dang...	CA102 临床前	STAT3 x ...	siRNA	膀胱癌 胰腺癌	膀胱癌
3 Chugai In-licenses RNAi Therapeutic Zilebesiran for Hypertension with High Cardiovascular Risk	2024-04-19	Roche Holding AG	Chugai Pharmac...	Zilebesiran 临床2期	AGT	siRNA	高血压 阿尔茨海默症	高血压
Mallinckrodt. Silence collab to go quiet, but a phase 2 cardiovascular win speaks loudly for the biotech	2024-03-13	Silence Therapeuti...	Mallinckrodt Plc	SLN-501 临床前 preclinic... 药物发现	C3	siRNA	补体紊乱 C3肾小球病	自身免疫性疾病
5 国产首个! 公司授权复星旗下公司乙肝-siRNA新药获美国FDA批准直接开展1b期临床	2024-02-05	上海赫吉亚生物医...	苏州星曜坤泽生...	HT-101	HBV RNA	siRNA	慢性乙型肝炎 丁型肝炎	-
6 Shanghai Argo Announces Multi-Program RNAi Licenses and Strategic Collaborations with Novartis	2024-01-07	上海铂盟制药有限...	Novartis Pharma ...	BW-05 临床1期 BW-02 临床1/2期 two additional target...	-	siRNA	心血管疾病	心血管疾病

目录

- 01 批准上市的治疗性核酸药物与投融资进展
- 02 小核酸的修饰、递送
- 03 国内外小核酸药物技术平台
- 04 siRNA开发新机会和挑战
- 05 总结

○ siRNA的设计

General features an siRNA should have:

to prevent unspecific or weak binding to the target mRNA, to allow unwinding and RISC incorporation:

- GC content of an siRNA ~30 - 60%

to ensure preferential loading of the antisense strand:

- asymmetrical nucleotide content
- weak base pairing at the 5'-end of the antisense strand

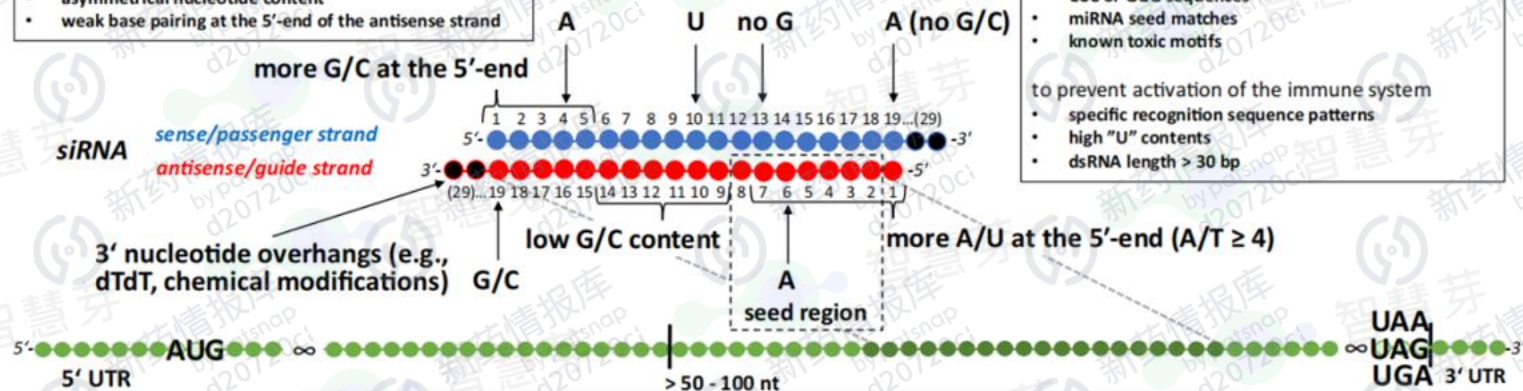
General features that should be avoided:

to prevent off-target effects or poor target mRNA binding:

- secondary structures in the sense or antisense stand
- internal repeats
- palindromes
- CCC or GGG sequences
- miRNA seed matches
- known toxic motifs

to prevent activation of the immune system

- specific recognition sequence patterns
- high "U" contents
- dsRNA length > 30 bp



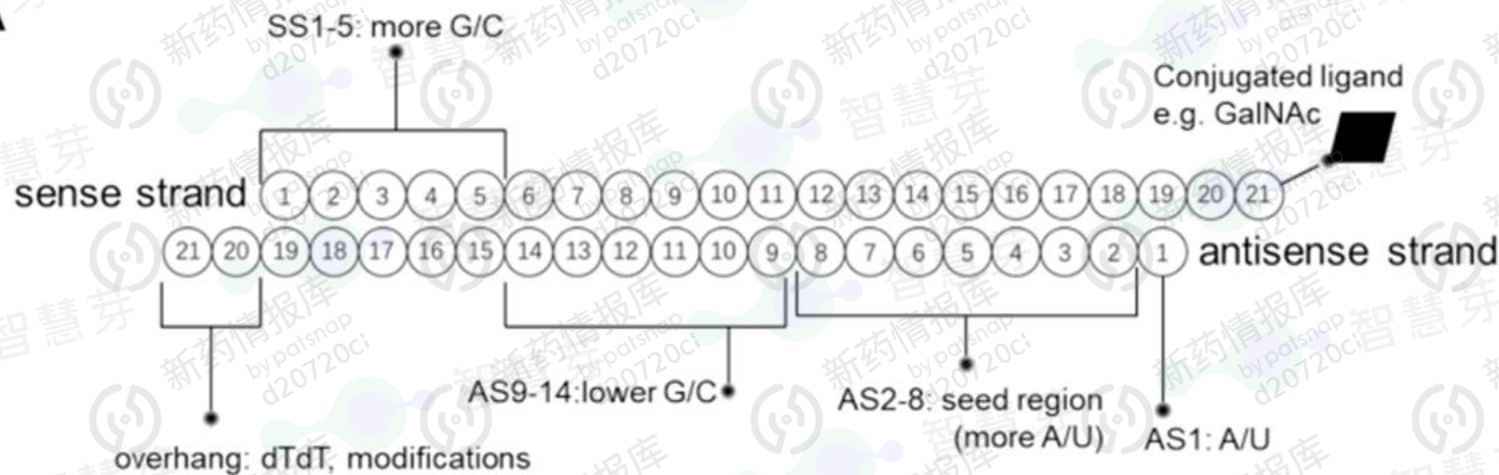
mRNA target position

- avoid single nucleotide polymorphisms (SNPs)
- exclude sequences that are not present in all relevant transcript variants or identify relevant variants expressed by target cells
- sequences close to the start codon are possible but not recommended
- selecting regions in the ORF about 50-100 nucleotides downstream of the start codon
- siRNAs closer to the start codon are more efficient than those further downstream
- 5'UTR (and 3'UTR) of mRNAs are not recommended
- avoid local target secondary structures

target mRNA

○ siRNA的设计

A



双链siRNA的一般结构 (21 bp) 和热力学不对称设计;

○ siRNA的设计要素

siRNA中GC含量在30~60%

- 过低的GC含量可能导致弱或非特异性结合，而过高的GC含量可能会阻碍解旋酶解旋和融入RISC复合体；GC有3个氢键，AT有两个氢键；在核苷酸9和14之间，低GC含量对mRNA切割过程中RISC功能的增强很重要。

减少脱靶和与mRNA结合不强

- 必须避免可能导致正义链或反义链形成二级结构的序列（例如，内部重复、回文结构、CCC或GGG序列）。正确的双链形成对于功能性siRNA至关重要。
- 避免包含单核苷酸多态性、miRNA种子序列匹配以及已知有毒基序的序列。

种子区非常重要

- 引导链从5' -末端起算的前8个核苷酸被认为是“种子区”，引导链的2-8位核苷酸可以与目标mRNA参加Watson-Crick碱基配对，“种子区”对于特定靶标的识别非常重要。

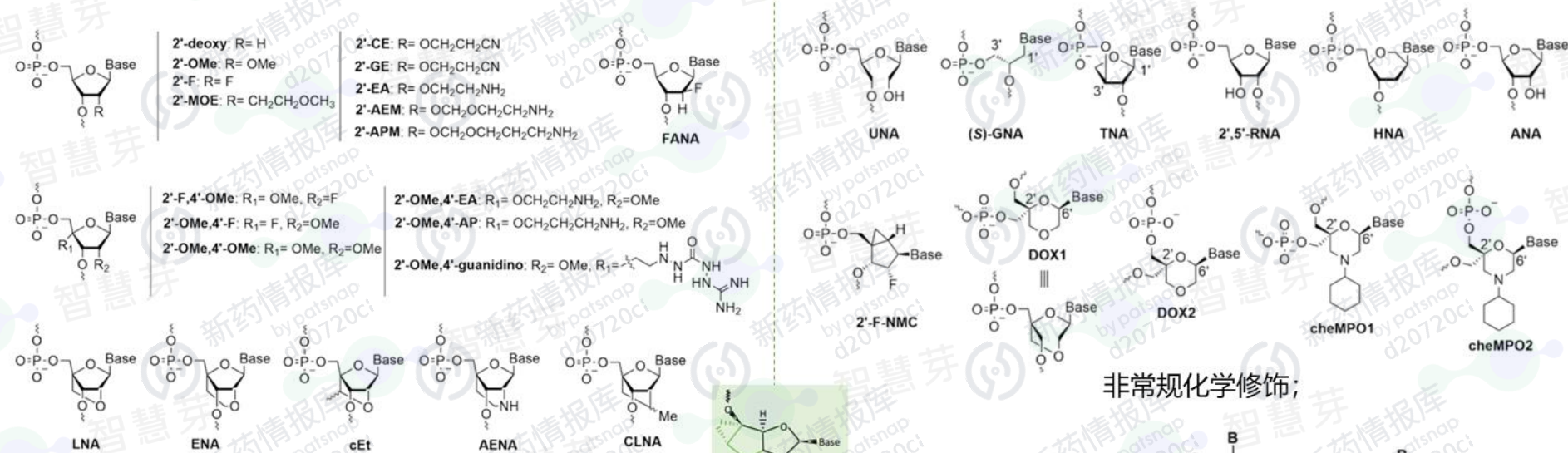
确保优先加载向导链

- 反义链5' 端的双链和弱碱基配对中的不对称核苷酸含量对于确保反义链优先加载到RISC复合体中（“链偏置”）非常重要；
- 反义链5'端有更多的A/U，正义链5'端有更多的G/C，可以降低正义链整合到RISC中的风险以及相关的脱靶效应。与siRNA效率最强的相关性是在正义链的第10位存在U；
- 当siRNA装载进入RISC时，3'-末端的两个核苷酸被AGO2的PAZ结构域特异性识别，从而使得该垂悬深入到结构域的疏水性口袋，同时，5'-磷酸基团则插入MID和PIWI结构域之间。AGO2会选择5'-末端热力学稳定性相对较差的链作为引导链，随后将热力学稳定性相对较高的链作为乘客链排除出去。

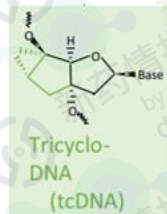
其他规则包括

- 正义链的第4位和第19位存在A；正义链的第13位没有G，第19位没有G/C；反义链的第6位存在A；
- 在3' 端有一个dTdT的核苷酸悬垂，可以增强siRNA双链对RNA酶降解的抵抗力；

化学修饰：糖的修饰



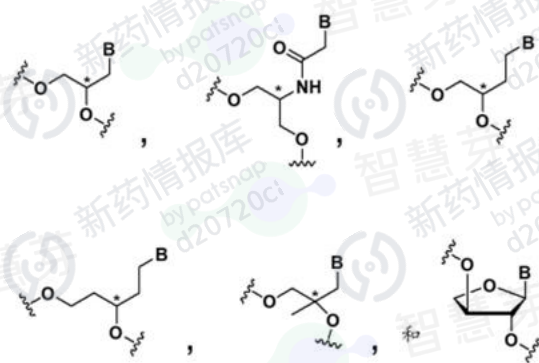
各种2'和2', 4'-双化学修饰;



由于2'-OH基团是酶解所必需的, 但不是RNA活性所必需的;

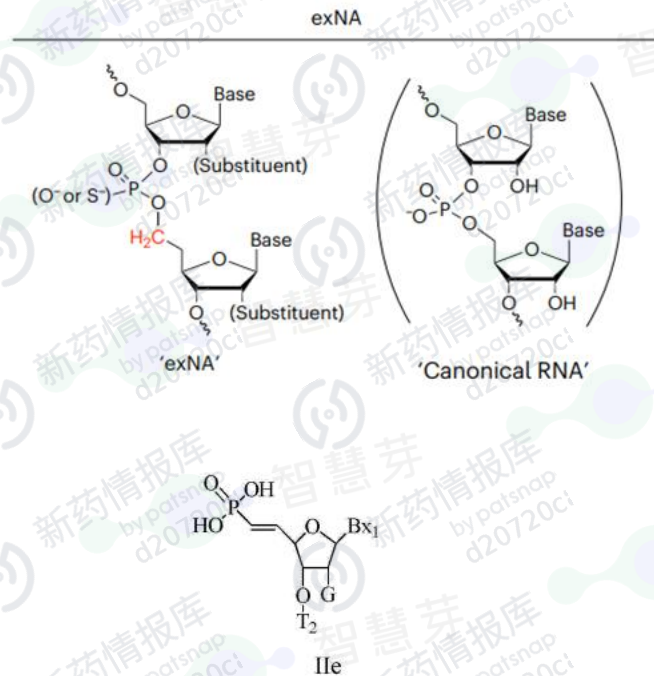
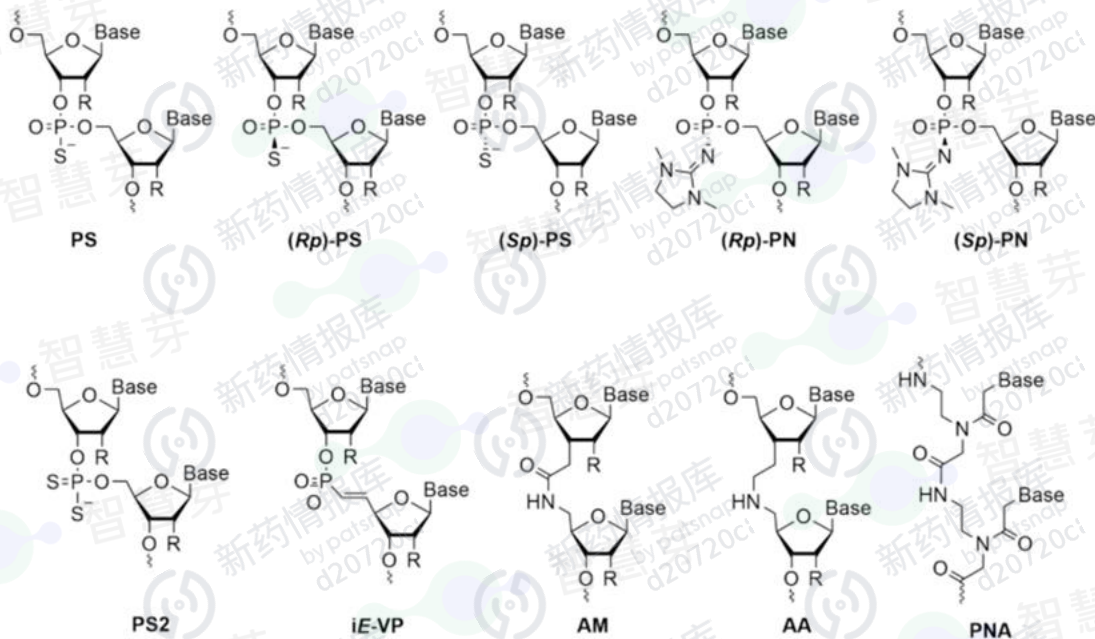
参考: Bioorganic & Medicinal Chemistry 110 (2024) 117825; WO2018/098328;

非常规化学修饰;



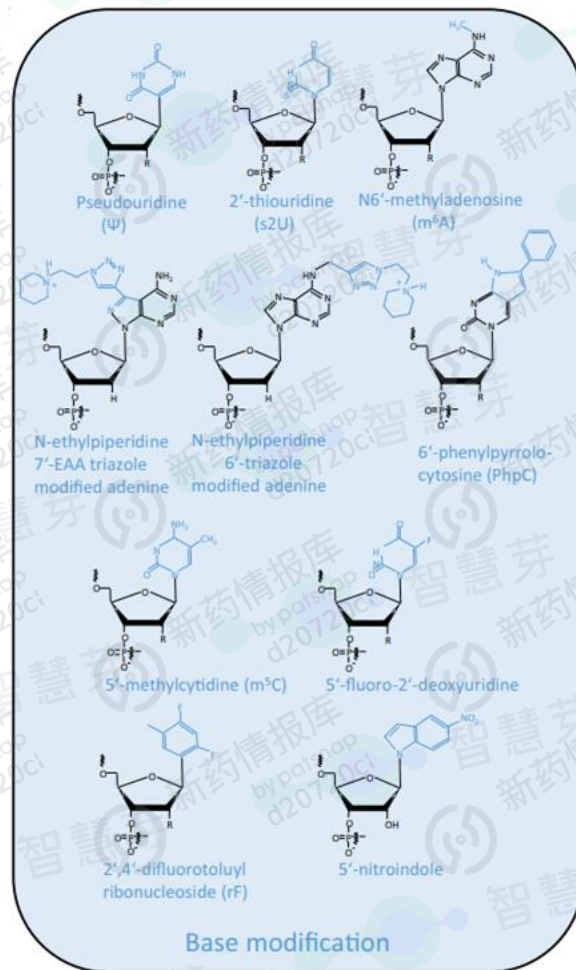
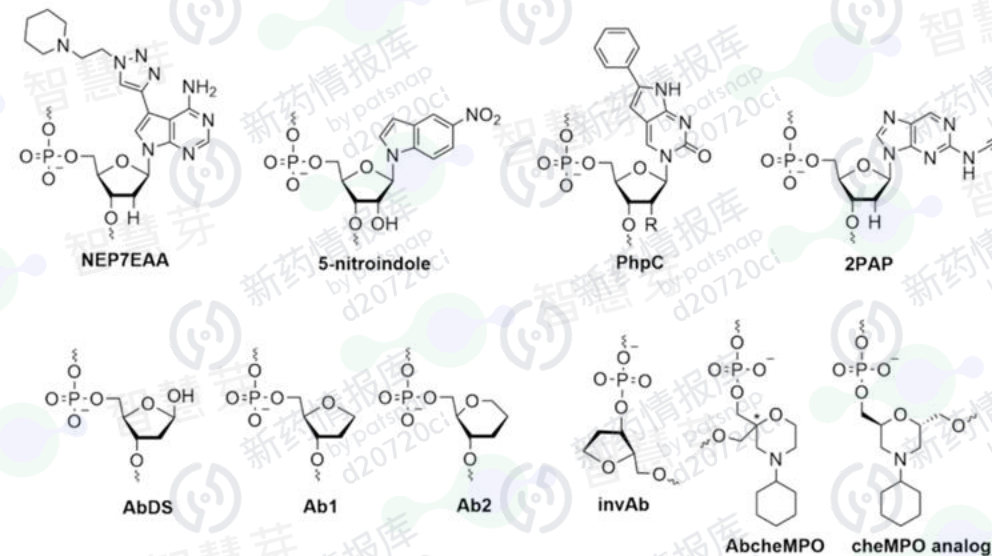
其中B是核碱基, 并且*是R、S或外消旋。

化学修饰：骨架的修饰

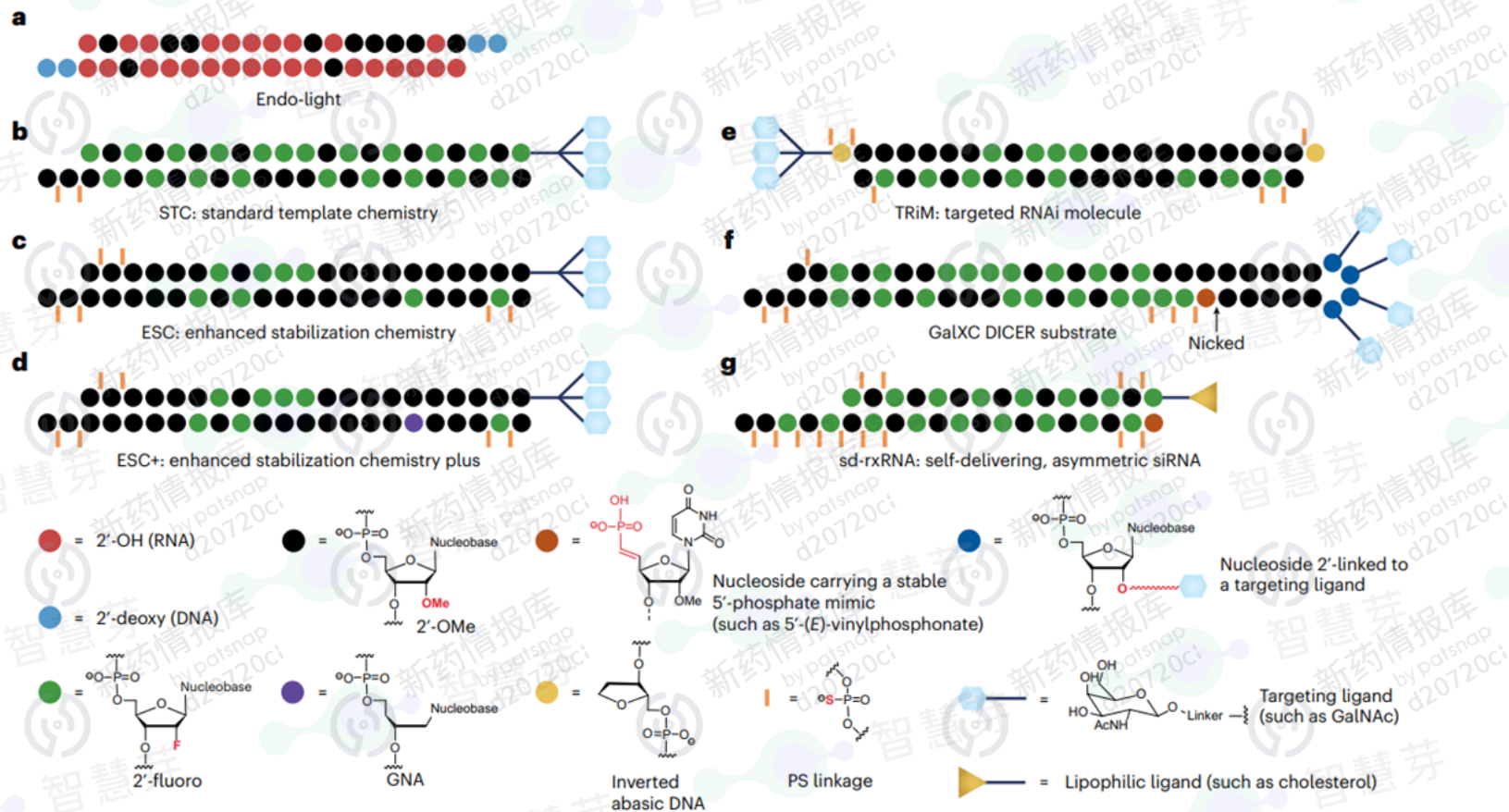


引导链必须具备一个5'-磷酸基团以结合至RISC复合物AGO2的效应蛋白上；

化学修饰：碱基的修饰和碱性模拟物



批准上市和进入临床的siRNA的化学修饰



递送：已上市药物

产品	企业	靶点	适应症	上市时间	药物类型	递送
Onpattro	Alnylam	TTR抑制剂	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	2018	siRNA	LNP
Givlaari	Alnylam	ALAS1抑制剂	急性肝卟啉症	2019	siRNA	GalNAc
Oxlumo	Alnylam	GOX刺激剂	原发性1型高草酸尿症(PH1)	2020	siRNA	GalNAc
Leqvio	Alnylam&诺华	PCSK9抑制剂	成人原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常	2020	siRNA	GalNAc
Amvuttra	Alnylam	TTR抑制剂	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)	2022	siRNA	GalNAc
Rivfloza	Dicerna&诺和诺德	LDHA抑制剂	原发性高草酸尿症1型(PH1)	2023	siRNA	GalXC™

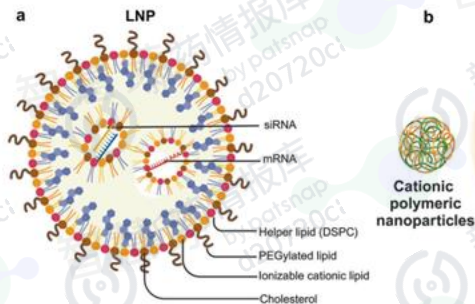
表1常用siRNA给药系统的简要概述

类型	例子
药物共轭	抗体-siRNA偶联物、聚合物-siRNA偶联物、GalNAc-siRNA偶联物、胆固醇-siRNA偶联物 脂质体、隐身脂质体、固体脂质纳米颗粒、稳定核酸脂质颗粒、脂质纳米颗粒
脂基纳米载体	
聚合物纳米载体	基于可降解或不可降解聚合物（壳聚糖、环糊精、聚乙烯亚胺、L-赖氨酸、聚β-氨基酸）的纳米粒子；树枝状聚合物（聚乙烯亚胺、聚氨基酸）
无机纳米载体	二氧化硅纳米颗粒、金属/金属氧化物纳米颗粒（金、铁、）
其他	碳基纳米粒子、水凝胶、量子点、天然ECV（外泌体、较大的ECV）

ECVs细胞外囊泡, GalNAc N-乙酰半乳糖胺, siRNA小干扰RNA

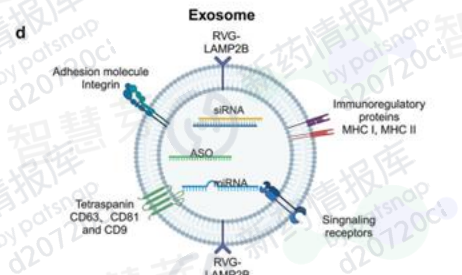
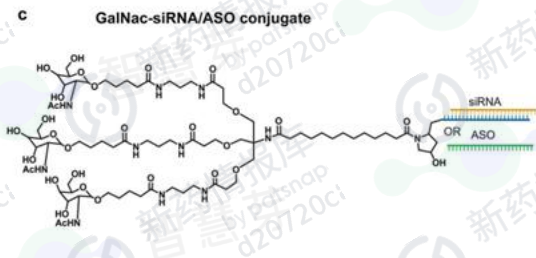
递送：几种递送系统的化学结构

LNP有四种类型：ILs（或CLs）、辅助脂质、胆固醇和聚乙二醇化脂质；



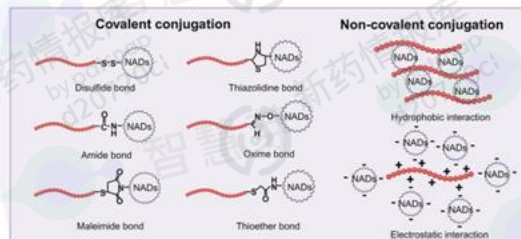
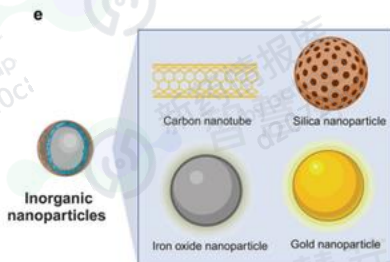
阳离子聚合物纳米颗粒；

GalNAc；



外表面显示带有RVG-LAMP2B的工程外泌体；

无机纳米颗粒；



多肽辅助NADs递送；

巨头公司递送：Alnylam等已建立肝外递送发现平台

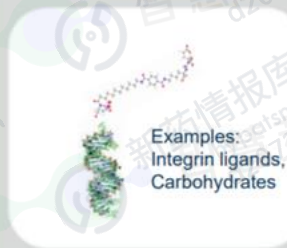
Alnylam 肝外递送平台：小分子/脂类（C16、C22等进行CNS递送）、整合素配体递送（Alnylam、Arrowhead）、多肽（收购PeptiDream，针对特定受体筛选/优化/合成候选多肽序列）、抗体等配体。Ionis的LICA（Ligand-Conjugated Antisense）、Arrowhead的TRiM（Targeted RNAi Molecule）等平台也通过连接能够特异性结合特定组织细胞表面受体的配体探索组织靶向性给药。

Alnylam Strategy: GalNAc-Like Ligands for Tissues of Medical Importance



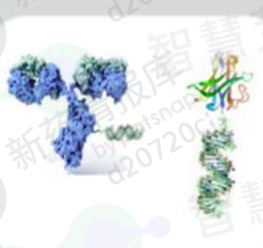
Ligand platforms to support identification of novel receptor ligand pairs

Small Molecules



Ex. GalNAc
C16, others

Antibodies/Nanobodies



Ex. Ongoing Collaborations

Peptides



Ex. **PeptiDream**

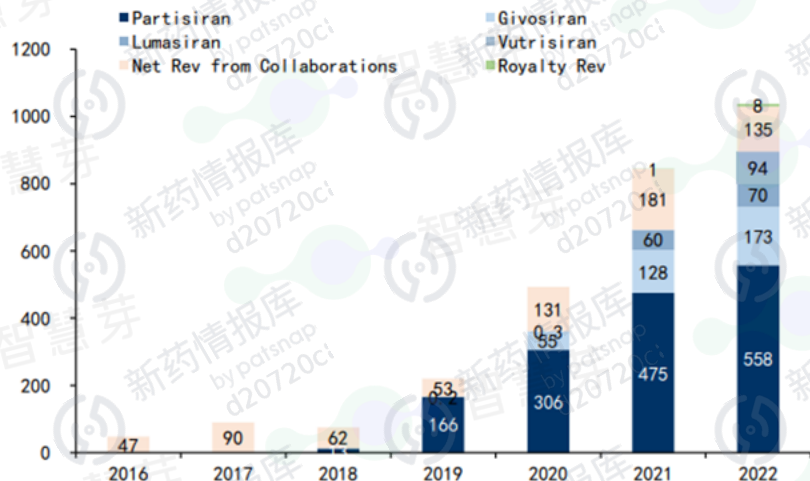
目录

- 01 批准上市的治疗性核酸药物与投融资进展
- 02 小核酸的修饰、递送
- 03 国内外小核酸药物技术平台
- 04 siRNA开发新机会和挑战
- 05 总结

Alnylam: siRNA领域龙头

Alnylam成立于2002年，总部位于美国，创始团队包括诺贝尔生理学及医学奖获得者Phillip Sharp（发现RNA剪切机制）和UMass大学分子生物学家Phillip Zamore等（siRNA在哺乳动物通过基于序列机制介导靶向基因沉默现象共同发现者）。

图：Alnylam商业化销售收入和R&D收入（单位：百万美元）



图：Alnylam公司的2025愿景



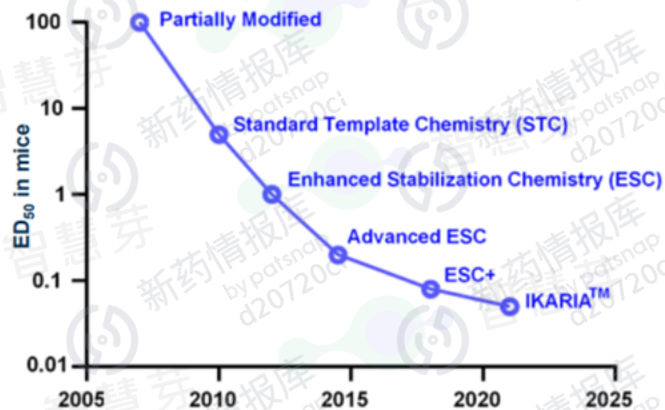
Patients: Over 0.5 million on Alnylam RNAi therapeutics globally
Products: 6+ marketed products in rare and prevalent diseases
Pipeline: Over 20 clinical programs, with 10+ in late stages and 4+ INDs per year
Performance: ≥40% revenue CAGR through YE 2025
Profitability: Achieve sustainable non-GAAP profitability within period

公司于2021年提出“Alnylam P5x25”战略，计划在2025年底前成为市值前五的Biotech公司，并实现全球患者超过50万人、上市产品超过6个、临床项目超过20个、业绩复合增速超过40%、实现可持续的non-GAAP盈利等目标。

Alnylam: 化学修饰平台不断迭代

STC (Standard template chemistry) : 将2'OH全部替换为2'-F或2'-OMe, 反义链3'末端2个磷酸二酯键替换为PS, 在不影响siRNA内在功能情况下, 显著降低免疫反应、增加稳定性和半衰期。**ESC** (Enhanced template chemistry) : 在STC基础上提高2'-OMe比例, 在正义和反义链的5'端各增加2个PS, 显著增强药效 (大幅降低所需剂量, STC修饰的Revusiran 500mg连续给药5天后qW, 年用药28g → ESC修饰的Vutrisiran 25mg q3M, 年用药100mg) 并进一步降低副反应。

图：化学修饰迭代不断提升siRNA药物的药效



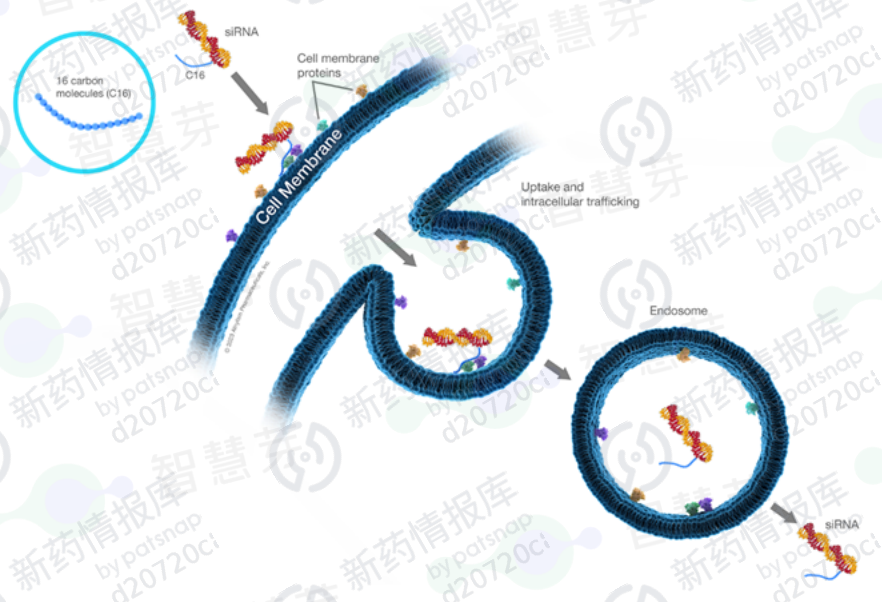
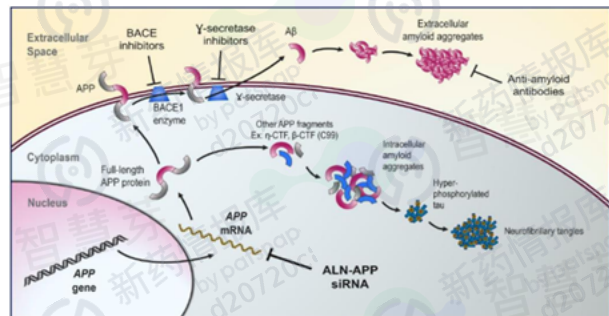
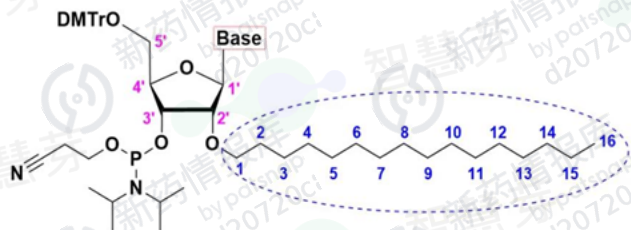
图：不同化学修饰位点及组合示意图



Advanced ESC: 维持与ESC相同的PS修饰, 进一步降低2'-F比例。**ESC+**: 进一步降低2'-F比例, 在反义链seed区域 (第2~8个核苷酸) 增加一个无法与任何碱基配对的乙二醇核酸 (Glycol Nucleic Acid, GNA), 降低siRNA通过miRNA机制调节其他非靶向mRNA转录 (与3'-UTR相结合, 抑制mRNA的转译和稳定性) 从而引起脱靶效应的可能性, 进一步提升RNAi疗法安全性。

Alnylam: C16 平台 CNS 递送

C16 可以增强 siRNA 的亲脂性，结合鞘内注射的给药方式完成 CNS 系统的靶向递送。C16 通常是指在核糖主链的 2' 位引入十六烷基修饰的一类单体，Alnylam 发现，鞘内或脑室内递送的 C16-siRNAs 在 CNS 区域和细胞中均具有活性，且活性持续至少 3 个月。



Alnylam 已经将基于 C16 递送平台的 ALN-APP 推进至 II 期临床，其靶点为淀粉样β前体蛋白（Amyloid-β precursor protein, APP），针对适应症为阿尔茨海默病（AD, I期）和脑淀粉样血管病（CAA, II期）。

Synapse的RNA板块 workflows 还原

研发工程师



我们关注C16肝外靶向递送平台，想了解这方面的药物进展

Synapse检索C16递送

梳理重点药物所处阶段

AI推荐药物核心专利

分析化合物专利

药物检索	高级检索
关键词: <input type="text"/>	关键词: <input type="text"/>
检索范围: <input type="text"/>	检索范围: <input type="text"/>
检索时间: <input type="text"/>	检索时间: <input type="text"/>
检索语言: <input type="text"/>	检索语言: <input type="text"/>
检索排序: <input type="text"/>	检索排序: <input type="text"/>
检索条件: <input type="text"/>	检索条件: <input type="text"/>
检索结果: <input type="text"/>	检索结果: <input type="text"/>
检索历史: <input type="text"/>	检索历史: <input type="text"/>
检索设置: <input type="text"/>	检索设置: <input type="text"/>
检索帮助: <input type="text"/>	检索帮助: <input type="text"/>

递送系统 "C16"

8 条药物, 涉及 14 条研发状态 **New** 调整维度

3 个字段排序中 字段管理

<input type="checkbox"/>	药物	别名
<input checked="" type="checkbox"/>	1 Mivelsiran	ALN-APP

Mivelsiran

研发状态 专利 研发进度 药物文档 专利 临床分析 临床结果

专利

当前暂无人工标注的核心专利, 我们通过AI算法

点击推荐

WO2021147471

Dosing of siRNA compounds to the cisterna magna

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

[EN] siRNA compounds are known to be effective in the treatment of various diseases.

新药情报库的RNA板块中, 递送系统选择C16, 搜索到8个药物

重点药物ALN-APP在临床二期, 其他药物处于临床前

该药物未公开结构, 可以通过AI推荐功能获取可能专利

分析专利中的效果数据, 并推测阳性可能的结构

Alnylam的平台技术对比

	技术特征	优势
STC修饰技术	第一代GalNAc技术平台，通过将2'-OH全部替换为2'-F和2'-Ome	显著降低免疫反应、增加稳定性和半衰期
ESC修饰技术	提高了2'-Ome含量，在Passenger的5'端增加2个硫代磷酸酯	增强了药物的稳定性以及肝脏的靶向性，其效力较第一代相比提高了10倍以上
ESC+修饰技术	在siRNA片段中添加了乙二醇核酸（GNA）	凭借GNA的热不稳定性降低脱靶概率，进一步提高了RNAi疗法的特异性和安全性
C16修饰技术	2'-O-十六烷基（C16）是一种连接到siRNA的短脂质链，其亲脂性得以与细胞膜或膜蛋白相互作用	<ul style="list-style-type: none"> 被多种细胞吸收，包括中枢神经系统（CNS）、肺和眼睛细胞 基于此平台研发的ALN-APP针对淀粉样蛋白前体蛋白，用于治疗阿尔兹海默症（AD）和脑淀粉样血管病（CAA），鞘内给药（注射到脊髓中）
IKARIA修饰技术	旨在针对肺部、肌肉和脂肪组织的 siRNA 递送方法进行改进	<ul style="list-style-type: none"> 超高效，可以做到>90%的沉默，同时一年只需要注射一次 目前已开发出药物ALN-TTRsc04，处于临床前阶段
GEMINI修饰技术	通过一个连接子将两个siRNA分子连接在一起，同时有效抑制两个不同靶点的表达	<ul style="list-style-type: none"> 延长给药时间 双靶点抑制

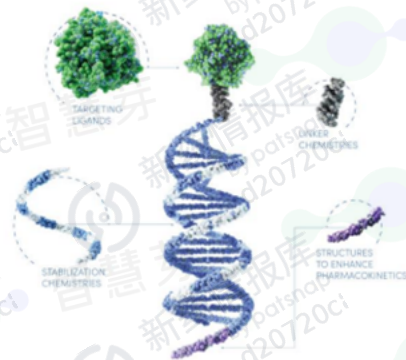
Arrowhead: 配体偶联的多器官/组织主动递送

Arrowhead成立于1989年，2004年上市，2011年收购Roche的RNAi资产，获得研发团队和设施、DPC（Dynamic PolyConjugates）递送平台、Tekmira的SNALP RNAi递送系统授权、Alnylam RNAi IP和阳离子siRNA结构授权等。

表：Arrowhead在研管线

疾病领域	通用名	靶点	器官/组织	适应症	合作方	进度
心血管和代谢	ARO-AP0C3	AP0C3	肝脏	FCS、sHTG、CVD		Ph3
	ARO-ANG3	ANGPTL3	肝脏	FH (HeFH and HoFH)		Ph2
	Olpasiran	Lp(a)	肝脏	CVD	Amgen	Ph3
肺部疾病	ARO-RAGE	晚期糖基化终产物受体 (RAGE)	肺部	炎症疾病		Ph1
	ARO-MUC5AC	粘蛋白 5AC	肺部	黏液阻塞性肺病		Ph1
	ARO-MMP7	基质金属蛋白酶 7 (MMP7)	肺部	特发性肺纤维化 (IPF)		Ph1
肝脏疾病	ARO-HSD	HSD17B13	肝脏	NASH	GSK	Ph2
	Fazirsiran	alpha-1 antitrypsin	肝脏	AATD	Takeda	Ph2
	JNJ-3989	HBx	肝脏	HBV	J&J	Ph2
	HZN-457	xanthine dehydrogenase	肝脏	痛风	Horizon	Ph1
	ARO-C3	complement component 3	肝脏	PNH、IgAN、C3G		Ph1
	ARO-PNPLA3	PNPLA3	肝脏	NASH		Ph1

图：TRiM平台示意图



2015年Arrowhead收购Novartis的RNAi研发资产，获得RNAi-trigger设计和修饰相关的多个专利、新型胞内靶向配体、Alnylam RNAi IP（不包括递送系统，涵盖30个基因靶点和3个候选药物）。在此基础上Arrowhead开发出两代DPC递送平台（GalNAc修饰的PBAVE聚合物，安全性不理想）和TRiM递送平台，基于TRiM平台Arrowhead广泛布局肝脏、肺、心血管等疾病领域。

Arrowhead: ARO-RAGE的临床试验 ARORAGE-1001



Arrowhead 已经推进了靶向粘蛋白 5AC (MUC5AC) 和晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 的 siRNA 进入临床。

ARORAGE-1001 临床试验安全性数据

Event	Healthy Volunteer SAD Cohorts (N=40)* n (%)	Healthy Volunteer MAD Cohorts (N=33)* n (%)	Asthma MAD Cohorts (N=9)* n (%)
≥1 TEAE	29 (72.5)	20 (60.6)	8 (88.9)
≥1 Serious TEAE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
≥1 TEAE leading to trial withdrawal or study drug discontinuation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Most common TEAEs			
Headache	10 (25.0)	4 (12.1)	3 (33.3)
URTI	6 (15.0)	5 (15.2)	2 (22.2)
COVID-19	5 (12.5)	6 (18.2)	0 (0)
Oropharyngeal pain	3 (7.5)	6 (18.2)	0 (0)

*N represents entire population (ie ARO-RAGE + placebo) randomized to date, as the ongoing study remains blinded.
N = number of subjects in population; n = number of subjects reporting event; % = 100 x n/N.

在临床试验 ARORAGE-1001 中，在健康志愿者与哮喘患者中，并未出现严重的不良反应，最常见的不良反应为头疼和上呼吸道感染，比例在可控水平。同时血浆中的 RAGE 水平出现显著降低，肺部递送平台的有效性得到初步验证。**新西兰II期，哮喘。**

○ Dicerna: 被诺和诺德33亿美金收购

Dicerna在2014年使用LNP递送开展了第一个临床，突破Anylam的GalNAc专利壁垒，建立了GalXC™和GalXC-Plus™ RNAi平台。2023年FDA批准了Rivfloza (Nedosiran, DCR-PH1) 注射液上市，用于PH1患者的治疗。

Platform Expansion to Achieve Effective Extrahepatic Delivery

Including Central and Peripheral Nervous Tissues and Other Extrahepatic Tissues

GalXC



GalNAc sugars to bind hepatocyte ASGPR

Liver-targeted GalXC is the basis of our current best-in-class core pipeline programs and most of our collaboration programs

GOING BEYOND GalXC



New chemistries

Enhanced secondary structures and chemistries

Our RNAi platform provides remarkable flexibility for medicinal chemistry optimization and expansion

- We are modifying the fundamental nucleic acid composition of oligonucleotides to enhance drug-like properties
- Optimization of nucleic acid composition alone can drive significant extrahepatic delivery function
- We are utilizing a broad range of molecular weights, secondary structures and chemistries

Dicerna

肝靶向GalXC分子通过Dicerna专有的四环结构与GalNAc偶联，可以实现皮下、低频、高效给药；肝外靶向的GalXC-Plus通过专有的新型配体实现CNS、肌肉和脂肪组织的药物递送。

平台对比



GalNAc平台



TRIM平台



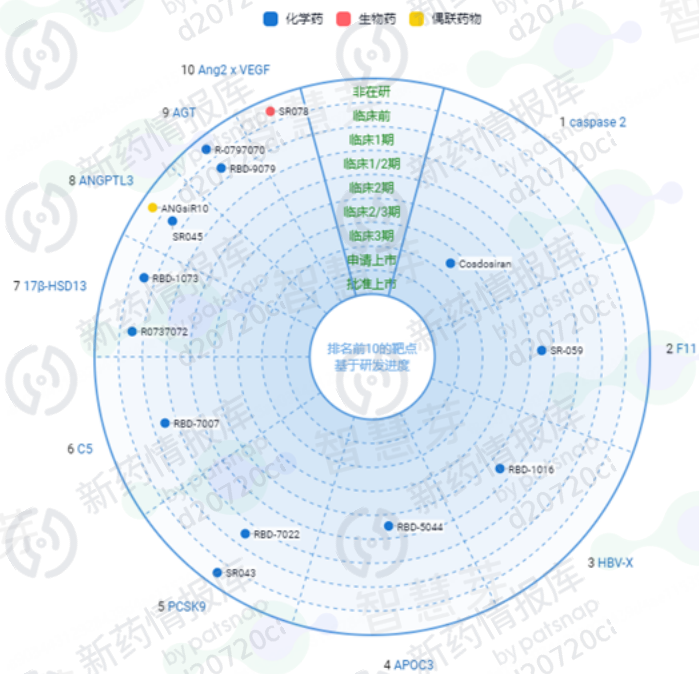
GalXC平台

特征	优点	缺点
<p>1、小核酸分子先连接至五元环linker，然后伸出一个三叉戟状的结构，每个分叉的末端各连接一个GalNAc分子（3'端）</p> <p>2、五元环linker专利保护范围从五元环扩展到包含六元环</p> <p>3、三叉戟结构的专利限制为连接到同一个C原子</p>	<p>1、专利保护范围较大</p> <p>2、综合递送效果较优、成本最低</p>	<p>1、三叉戟专利2028年到期</p> <p>2、五元环linker专利2024年到期</p>
<p>1、三叉戟GalNAc通过两个谷氨酸连接形成</p> <p>2、GalNAc直接连在了寡核苷酸5'端</p>	<p>1、降低生产成本</p> <p>2、减少潜在毒性</p>	<p>1、专利保护范围狭窄，容易模仿</p> <p>2、实际生产成本高于L96</p>
<p>1、寡核苷酸通过4个核苷酸链接形成tetra-loop，</p> <p>2、GalNAc通过4个核苷酸连接在寡核苷酸的中间</p>	<p>1、增强稳定性并降低对免疫系统的诱导</p> <p>2、四环区域可作为各种化学递送载体的附着点，实现向不同组织递送siRNA</p>	<p>分子多用了16个核苷酸，成本提高了36%</p>

○ 瑞博生物：具有独家肝靶向递送平台 RIBO-GalSTAR



瑞博生物成立于 2007 年，引进项目与自主研发并行，RIBO-OncoSTAR (Oncology Specific TARgeting) 是瑞博生物自主研发的小核酸肿瘤靶向递送平台技术，可用于肿瘤相关的靶向药物递送。



瑞博生物针对高血脂症的 RBD7022 已经将中国大陆及港澳权益授权给齐鲁制药。2024 年1月，瑞博生物与BI合作，宣布将共同开发治疗非酒精性或代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (NASH/MASH) 的小核酸创新疗法，总交易额超过 20 亿美元。

目录

- 01 批准上市的治疗性核酸药物与投融资进展
- 02 小核酸的修饰、递送
- 03 国内外小核酸药物技术平台
- 04 siRNA开发新机会和挑战
- 05 总结

○ 新机会



未来方向在不断验证的**新靶点**与**肝外靶向**。从罕见病拓展到慢病，肝外靶向探索：CNS靶向与肺部靶向等。



Synapse的专利检索新靶点 workflow 还原

立项研发人员



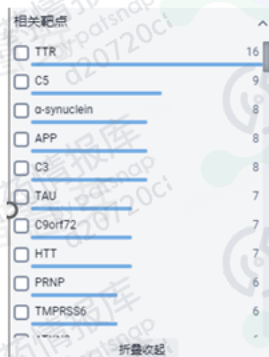
我们关注siRNA，想了解这方面的新靶点

跟踪AInylam新专利

梳理重点药物所处阶段

筛选兴趣靶点查看专利

分析兴趣靶点药物



新药情报库的专利检索板块中，设置好检索范围，获取申请日在最近5年的AInylam申请专利

在左侧相关靶点分类中，查看专利中涉及到的所有靶点。

选择靶点PNPLA3，查看到3篇专利，可查看专利中的技术细节。

返回synapse药物搜索界面，查到靶点为PNPLA3药物有11个，其中6个处于临床，最快的是AZ的分子AZD-2693

○ 新机会：新靶点

专利字段

标题/摘要/权利要求/... ☒ 包含机翻

专利号

申请(专利权)人 ☐ 包含[标]原始申请人 企业树

发明人

更多检索项 (1) ▾

申请(专利权)人类型

受理局

简单法律状态

申请日

公开(公告)日

预估到期日

标题/摘要/权利要求/说明书: "siRNA" AND 申请(专利权)人: ("Alnylam Pharmaceuticals, Inc." OR "Arrowhead Pharmaceuticals, Inc." OR "Dicerna Pharmaceuticals, Inc.") AND 申请日: "2019/12/04-2024/12/04"

找到 2,719 篇专利 (仅包含医药领域的发明专利)

在新药情报库中搜索最近5年中， siRNA领域三巨头 公司在siRNA方向申请的专利，并把相关靶点做了一个统计分类。

Synapse的专利检索新靶点 workflow 还原

立项研发人员



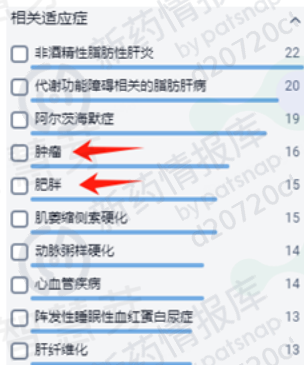
我们关注siRNA，想了解这方面的新靶点

跟踪三巨头新专利

多个维度多次筛选

筛选兴趣靶点查看专利

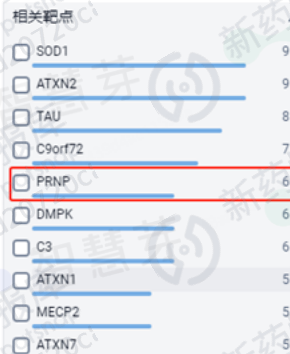
分析兴趣靶点药物



相关适应症筛选框选择肿瘤或肥胖适应症进行分类



在左侧相关治疗领域中，选择神经系统得到69组专利结果，继续在相关靶点进行筛选。



选择靶点PRNP，查看到6组专利，可查看专利中的技术细节。

16 条药物，涉及 27 条研发状态

3个字段排序中			调整维度: 药物
字段管理			
<input type="checkbox"/>	药物	别名	
1	ION-717	ION 717, ION717	
2	NPT-088	NPT 088	
3	PRNP targeted siRNA(Al...		
	PRNP靶向siRNA(Alnylam)		

返回synapse药物搜索界面，查到靶点为PRNP药物有16个，其中2个处于临床，最快的是ION-717，处于临床1/2期。

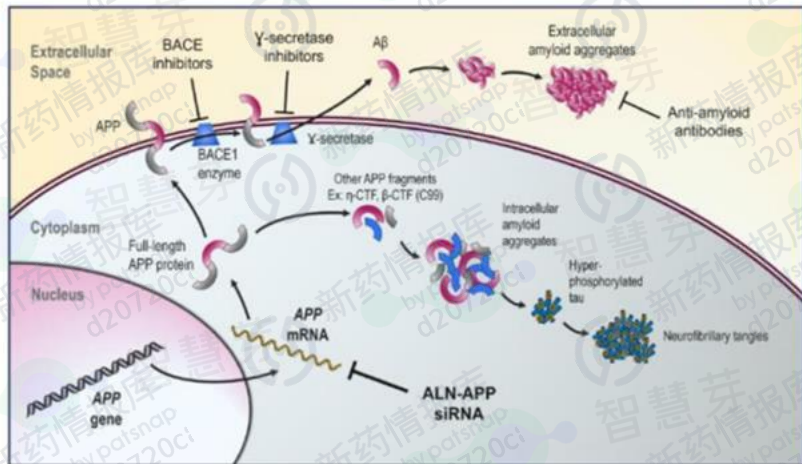
○ 新机会：肝外靶向的两种思路

两种思路：（1）使用各种化学策略将脂质、单抗（AOC）、短肽（PDC）等配体与siRNA偶联实现特异性靶向；（2）利用部分器官/组织（如眼睛、皮肤、肺等）生理特征，通过优化给药方式进行局部给药。

Alnylam肝外靶向的C16-siRNA技术平台



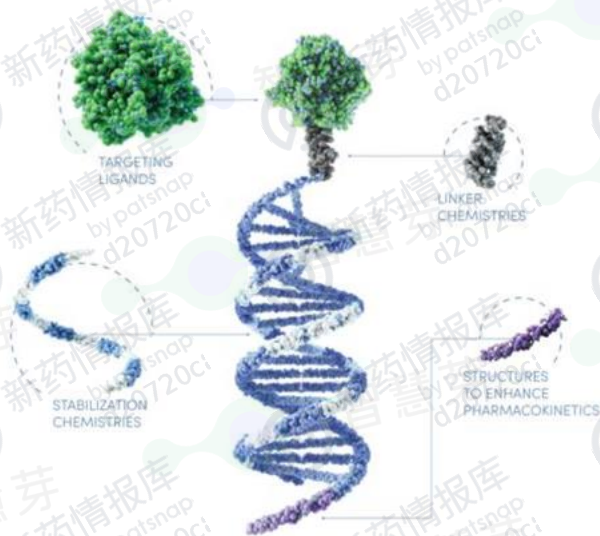
ALN-APP靶向APP治疗AD和CAA



Alnylam基于C16偶联开发的靶向淀粉样前体蛋白siRNA药物ALN-APP目前处于临床II期，可通过鞘内给药治疗阿尔兹海默症。

○ 新机会：两种思路之局部给药

2023年4月，Arrowhead宣布其研发的用于哮喘等炎症性肺部疾病潜在治疗药物ARO-RAGE（吸入给药）的I/II期临床研究取得积极中期结果，在临床上首次证明了TRiMTM平台进行肺部递送的潜在能力。



Algorithmic Approach to Sequence Design and Selection

- Avoid microRNA and off-target knockdown while maximizing on-target activity
- Enhanced focus on early compound screening in non-GLP inhaled tox studies



Enhanced Modification Chemistry

- Maximize depth and duration of knockdown, minimize dose frequency



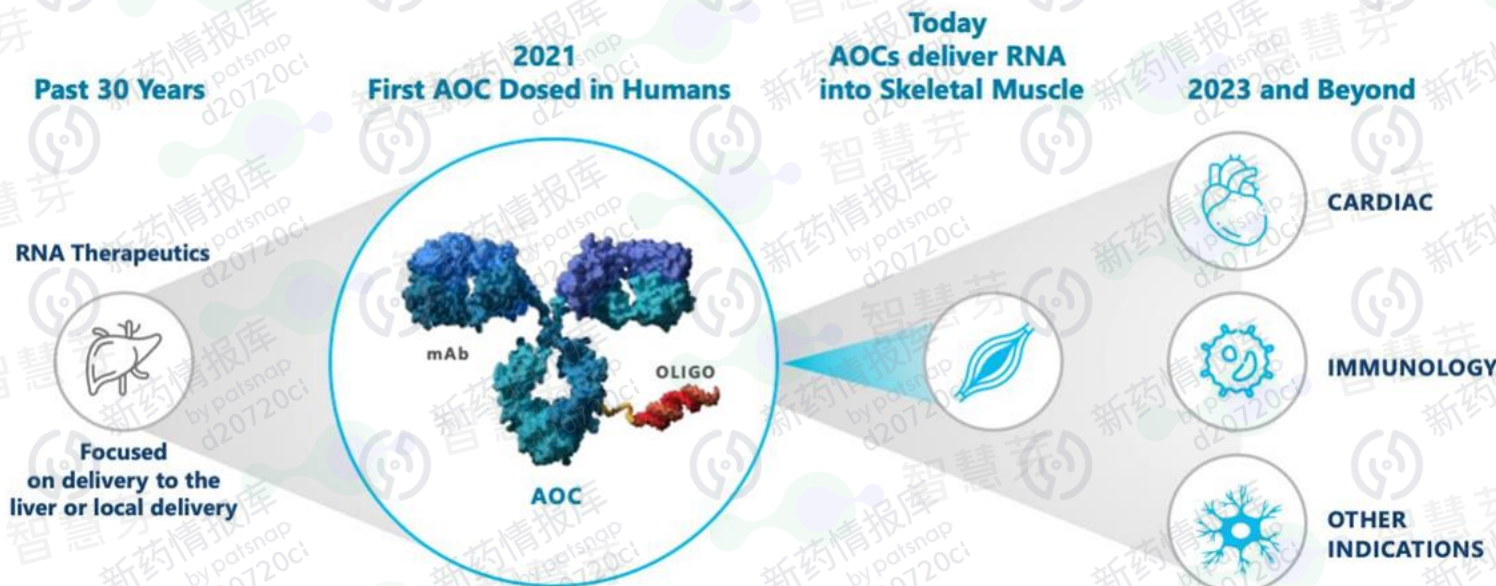
avβ6 Integrin Small Molecule Targeting Ligand Drives Epithelial Cell Uptake

- Increases potency of inhaled RNAi triggers
- Preferential delivery to epithelium over macrophage
- Transient receptor internalization
- No evidence of integrin receptor pharmacology

目前，Arrowhead在肺部递送RNAi领域处于相对领先地位，已有3款肺部靶向siRNA药物ARO-RAGE、ARO-MUC5AC（临床I/II期）和ARO-MMP7（临床I/II期）处于临床研究阶段，分别拟用于治疗哮喘、粘膜阻塞和特发性纤维化。

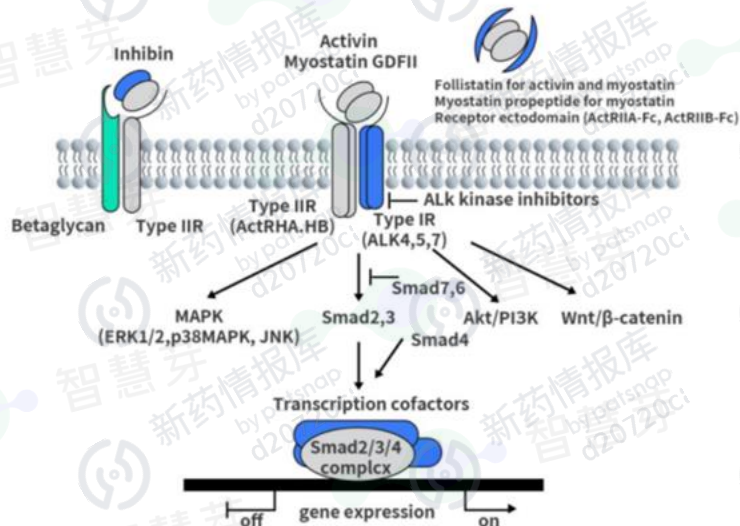
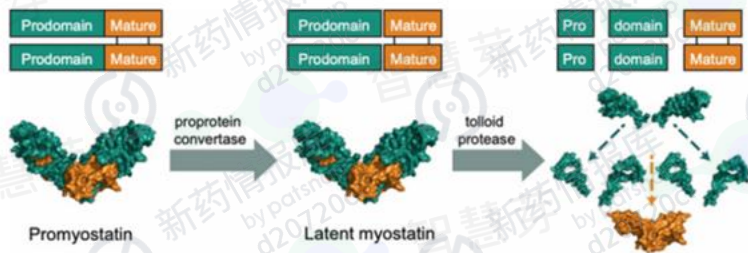
○ 新机会：两种思路之AOC

Avidity成立于2013年，2020年6月在美国纳斯达克上市，是全球抗体寡核苷酸偶联物（AOC）研发先驱。Avidity通过其专有的AOC技术平台将单抗与siRNA偶联，结合单抗的组织特异性与RNAi疗法的精确性，用以治疗肝脏以外的系列疾病。



Avidity有三款治疗不同肌肉疾病的AOC药物AOC1001、AOC1044和AOC1020处于临床研究阶段，并且依托AOC技术平台继续扩展其在心脏、免疫学等领域的治疗潜力。

热门减脂增肌方向之Activin-ActRII-ActRI 通路



1.3.1 Activin A, Activin B 或 Myostatin/GDF8 中和抗体/阻断肽 (靶向配体)

机构	药物	最高研发阶段	靶点	疗法	适应症
BMS	Taldefgrobep Alfa	临床3期	抗体样蛋白	与 Myostatin 结合降低 Myostatin 水平	SMA
再生元	Garetosmab	临床3期	Activin A 单抗	进行性肌萎缩 & GLP1R 药物联用减肥	肥胖
再生元	Trevogrumab	临床2期	GDF8 单抗	与 Activin A 单抗及司美格鲁肽联用减肥	肥胖

1.3.2 可溶性 ActRII-Fc 受体陷阱 (靶向配体)

机构	药物	最高研发阶段	靶点	适应症
默沙东	Sotatercept	获批上市	ActRIIA-Fc 融合蛋白	肺动脉高压 (PAH)
BMS	Luspatercept	获批上市	ActRIIB-Fc 融合蛋白	骨髓增生异常综合征 (MDS)
Keros Therapeutics	KER-050	临床2期	ActRIIA-Fc 融合蛋白	骨髓纤维化 & MDS
Keros Therapeutics	KER-012	临床2期	ActRIIB-Fc 融合蛋白	肺动脉高压 (PAH)

1.3.3 ActRII 抑制剂/单抗 (靶向受体)

机构	药物	最高研发阶段	靶点	疗法	适应症
Eli Lilly	Bimagrumab	临床2期	ActRIIA/B 单抗	司美格鲁肽药物联用减肥	肥胖
Laekna Therapeutics	LAE102	临床1期	ActRIIA 单抗	-	肥胖/肿瘤

○ 新机会：与司美或替尔泊肽联用减脂增肌的药物

药物	靶点	药物类型	适应症	原研	备注	阶段
ARO-INHBE	INHBE	siRNA	2型糖尿病 肥胖	Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.		临床一期
ALN-INHBE	INHBE	siRNA	肥胖	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.	可能专利 WO2023003922A1	临床前
INHBE (Shi An Biotech)	INHBE	siRNA	肥胖	苏州时安生物技术有限公司		临床前
INHBE(Shanghai Argo Biopharma)	INHBE	siRNA	代谢综合征 肥胖	上海舶望制药有限公司		临床前
WVE-007	INHBE	siRNA	代谢性疾病 肥胖	Wave Life Sciences Ltd.	技术平台： PRISM Platform®	临床前
CGB1003	TfR1	AOC	肥胖	迦进生物		临床前
ARO-ALK7	ALK7	siRNA	肥胖	Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.		临床前

ActE (INHBE)：I 类受体为 ALK7，II 类受体偏好于 ActRIIA，脂肪&肥胖；激活素 (Activin) 和抑制素 (Inhibin) 都是 TGF-β 家族成员。

○ 新机会：Alnylam的减脂增肌专利



专利	检索靶点	专利标题	申请日	中国或台湾同族	备注
US20090099117A1	MSTN	使用短干扰核酸 (siNA) 的 <i>myo</i> 干扰介导的肌肉抑制素基因表达抑制	2002.02	未进入，美国有授权	
WO2018057575A1	MSTN	<i>myostatin</i> <i>irna</i> 组合物及其使用方法	2017.09	未进入，美国有授权	胆固醇
WO2015070158A1	MSTN	与亲脂性部分偶联的肌肉抑制素短干扰核酸 (SINA) 的全身递送	2014.11	未进入	胆固醇
WO2024129931A1	MSTN	用于肝外递送的 Alpha-v beta-6($\alpha v\beta 6$) 整合素配体	2024.06	TW202440163A	整合素配体
WO2023064530A1	MSTN	肝外递送RNA组合物及其使用方法	2022.10	CN118369427A	C22
WO2023003922A1	ALK7	代谢病症相关靶基因 <i>irna</i> 组合物和其使用方法	2022.07	CN117716032A	

Alnylam几十年来一直在做下调MSTN、ALK等基因表达的工作，胆固醇的递送有安全性风险，新的方向正在开辟。

新机会: AInylam的C22平台用于减脂增肌

WO2023064530A1

PCT进入指定国 (指定期间)

Extra-hepatic delivery lRNA compositions and methods of use thereof



(10) 申请公布号 CN 118369427 A

(43) 申请公布日 2024.07.19

摘要

日期

权利要求

说明书

附图 (621)

PDF

专利价值

法律信息

引用信息

同族专利

相似专利

相关文献

专利时间轴

2021-10-15 US63/255984

申请日

优先权

2022-10-14 PCT/US2022/046668

申请日

当前专利

申请号

2023-04-20 WO2023064530A1

首次公开日

当前专利

公开(公告)号

专利类型/受理局

发明专利 (WIP) 世界知识产权组织

价值评估 (USD)

无法获取估值

分类和标签

IPC分类号

IPC(8): C12N15/11

CPC分类号

C12N15/111 C12N2310/14 C12N2310/3515 C12N2320/50
C12N2320/32 A61K47/542 C12N15/113 A61K31/713
A61P21/00 A61P9/00 A61P3/04 C12N2310/312 A61P9/10
A61K45/06 C12N15/1137 C12N2310/11 C12N2310/351
C12Y207/11017

应用领域分类

有机活性成分 特殊输送 代谢疾病 活动调节 转移酶
肌肉系统疾病 神经肌肉系统疾病 非有效成分的医用配制品
心血管系统疾病 DNA/RNA片段

技术主题分类

双链 Skeletal muscle disorder 心肌 分子生物学 骨骼肌病
有义链 靶基因 基因 脂肪组织 核糖核酸 细胞生物学
基因表达

(21) 申请号 202280081735.4

(22) 申请日 2022.10.14

(30) 优先权数据

63/255,984 2021.10.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/046668 2022.10.14

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/064530 EN 2023.04.20

(71) 申请人 阿尔尼拉姆医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·K·奈尔 J·皮尔森

E·卡斯特拉诺斯-里扎尔多斯

Y·安格莱罗-罗德里格斯

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平

(51) Int. Cl.

C12N 15/11 (2006.01)

权利要求书7页 说明书661页 附图17页

(54) 发明名称

肝外递送lRNA组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了用于抑制靶基因表达的双链核糖核酸(dsRNA)药剂,其包含与所述靶基因互补的反义链;与所述反义链互补并与所述反义链形成双链区的有义链;以及至少一条链上的一个或多个内部位置缀合的一个或多个C₂₂炔基,包含此类dsRNA药剂的组合物,以及其用于治疗患有骨骼肌病症、心肌病症或脂肪组织病症的受试者的使用方法。

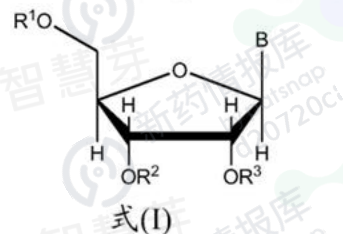
○ 新机会: Alnylam的C22平台用于减脂增肌

35. 根据权利要求1-33中任一项所述的dsRNA药剂,其中所述靶基因选自以下: $\Delta 4$ -去饱和酶、鞘脂1 (DEGS1); 瘦素 (LEP); 卵泡蛋白 (FLCN); 锌指蛋白423 (ZFP423); 细胞周期蛋白依赖性激酶6 (CDK6); MTOR复合物的调控相关蛋白1 (RPTOR); 雷帕霉素激酶的机制靶点 (mTOR); 叉头框P1 (FOX P1); 磷酸二酯酶3B (PDE3B); 和激活素A受体1C型 (ACVR1C)。

36. 根据权利要求1-33中任一项所述的dsRNA药剂,其中所述靶基因选自以下: 肌抑素 (MSTN); 胆碱能受体烟碱 α 1亚基 (CHRNA1); 胆碱能受体烟碱 β 1亚基 (CHRN B1); 胆碱能受体烟碱 δ 亚基 (CHRN D); 胆碱能受体烟碱 ϵ 亚基 (CHRN E); 胆碱能受体烟碱 γ 亚基 (CHRN G); XIII型胶原 α 1链 (COL13A1); 对接蛋白7 (DOK7); LDL受体相关蛋白4 (LRP4); 肌肉相关受体酪氨酸激酶 (MUSK); 突触的受体相关蛋白 (RAPS N); 钠电压门控通道 α 亚基4 (SCN4A); 和双同源盒4 (DUX4)。

87. 根据权利要求86所述的方法,其中所述靶基因是瘦素。

88. 一种合成具有式(I)结构的核苷单体的方法:



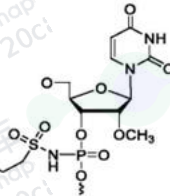
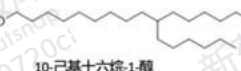
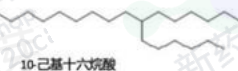
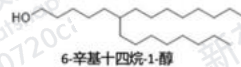
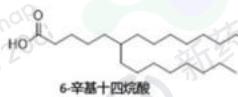
其中:

B是修饰的或未修饰的核碱基;

R¹是羟基保护基团;

R²是H或磷酸胺;

R³是C₂₂H₄₅



UDA

发明内容

[0008] 本发明至少部分基于以下令人吃惊的发现,将C₂₂亲脂性部分与dsRNA药剂至少一条链上的一个或多个内部位置(例如,在有义链上的位置6,从5'末端计数)缀合提供了令人吃惊的有效体内递送至肌肉和/或脂肪组织,导致dsRNA药剂有效进入和内化到肌肉组织,例如,心肌和骨骼肌组织和/或脂肪组织,并且令人吃惊地有效抑制靶基因在肌肉组织和/或脂肪组织(例如,心肌和骨骼肌组织和/或脂肪组织)中的表达。

[0009] 因此,在一个方面中,本发明提供了一种dsRNA药剂,其包含与靶基因互补的反义链;与所述反义链互补并与所述反义链形成双链区的有义链;和与至少一条链上的一个或多个内部位置缀合的一个或多个C₂₂烃链,其中所述dsRNA药剂适于递送至肌肉组织,例如,骨骼肌组织或心肌组织或脂肪组织。在一些实施方式中,缀合至至少一条链上的一个或多个内部位置的所述一条或多条C₂₂烃链通过接头或载体与所述dsRNA药剂缀合。

[0010] 在一些实施方式中,通过辛醇-水分配系数logK_{ow}测量的所述一条或多条C₂₂烃链

○ 新机会：Alnylam的C22平台用于减脂增肌

[1508] 实施例4: 在小鼠心肌和骨骼肌中SOD1 mRNA的敲低

[1509] 在固体载体上合成包含一个或多个亲脂性部分(例如,对脂质具有亲和力的任何化合物或化学部分,例如,C₂₂烃链)的dsRNA单链,其在靶向小鼠超氧化物歧化酶1(SOD1)或小鼠肌抑素(MTSN)的有义链上的不同位置缀合,然后杂交互补链以形成双链体。

[1514] 结果如图1所示,并表明第6位有义链上亲脂性部分的链长增加与心脏和骨骼肌中的SOD1敲低呈强正相关。这些数据还表明,通过肌肉施用与dsRNA药剂第6位的有义链缀合的C₂₂烃链,在肌肉组织中观察到最有效的敲低,如AD-1427062的有效抑制所证明的。

[1515] 表7: 研究设计

组别	双链体 ID	动物#	递送途径	剂量 (mg/kg)
1	PBS	3	IV	5
2	AD-463791	3	IV	5
3	AD-1427060	3	IV	5
4	AD-224940	3	IV	5
5	AD-454741	3	IV	5
6	AD-454740	3	IV	5
7	AD-401824	3	IV	5
8	AD-1427061	3	IV	5
9	AD-413635	3	IV	5
10	AD-1427062	3	IV	5

[1516]

组别	双链体 ID	动物#	递送途径	剂量 (mg/kg)
11	AD-1427062	3	IV	20
12	AD-1427063	3	IV	5
13	AD-1321428	3	IV	5
14	AD-1321423	3	IV	5
15	AD-1321429	3	IV	5

[1517]

○ 新机会：Alnylam的C22平台用于减脂增肌

表 8B: 合成用于体内研究的 siRNA 双链体

双链体 ID	Oligo ID	链	靶点	序列 5'至 3'	分子量	实测分子量
AD-463791	A-899929	有义	SOD1	csasuuuuAfaUfCfCfucacucuasasa	6833.579	6830.02
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-1427060	A-2219787	有义	SOD1	csasuuuY118AfaUfCfCfucacucuasasa	7444.543	7440.52
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-224940	A-444399	有义	SOD1	csasuuuuAfaUfCfCfucacucuaaaL10	7506.365	7502.52
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-454741	A-637445	有义	SOD1	csasuuu(Ude)AfaUfCfCfucacucuasasa	6959.826	6956.16
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-454740	A-637447	有义	SOD1	csasuuu(Utd)AfaUfCfCfucacucuasasa	7015.926	7012.22
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-401824	A-637448	有义	SOD1	csasuuu(Uhd)AfaUfCfCfucacucuasasa	7043.976	7040.25
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-1427061	A-2356923	有义	SOD1	csasuuu(Uod)AfaUfCfCfucacucuasasa	7072.031	7068.28
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-413635	A-637449	有义	SOD1	csasuuu(Uol)AfaUfCfCfucacucuasasa	7070.026	7066.27
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-1427062	A-2578434	有义	SOD1	csasuuu(Uda)AfaUfCfCfucacucuasasa	7128.132	7124.34
	A-444402	反义	SOD1	VPusUfsuagAfgUfGfaggaUfuAfaaaugsasg	7851.156	7847.15
AD-1427063	A-2248662	有义	SOD1	csasuuuY158AfaUfCfCfucacucuasasa	7121.081	7117.24

○ 新机会：Alnylam的C22平台用于减脂增肌

图1

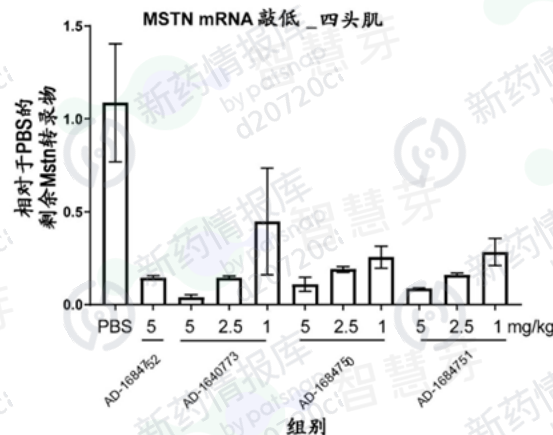
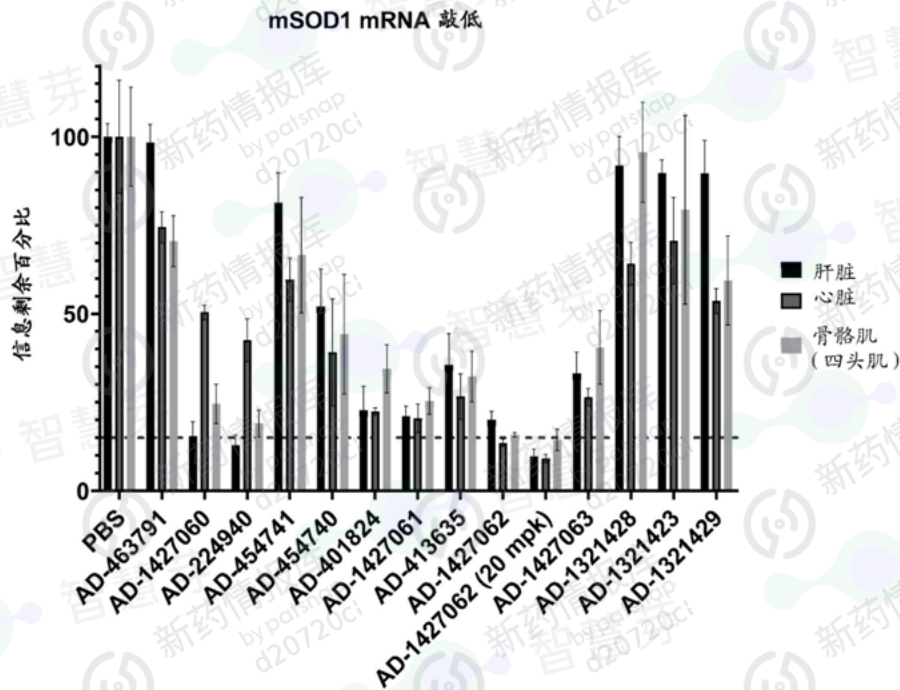
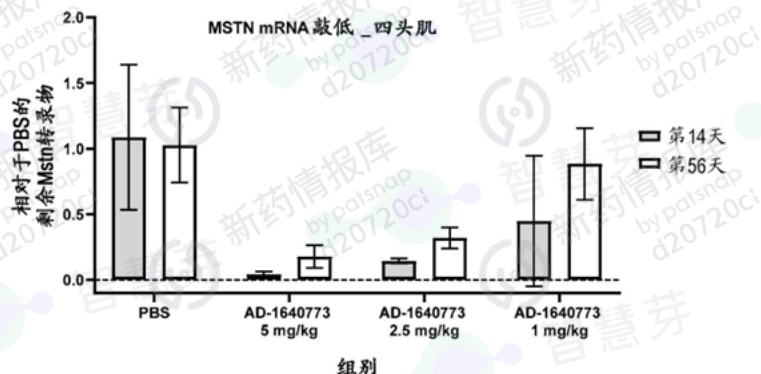


图9A



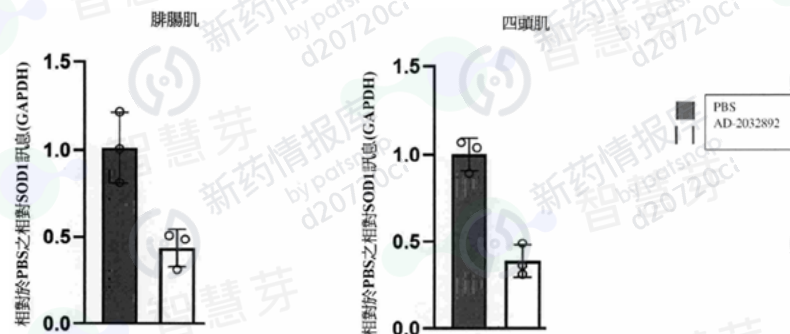
组别

图9B

○ 新机会：Alnylam的减脂增肌专利



专利	检索靶点	专利标题	申请日	中国或台湾同族	备注
US20090099117A1	MSTN	使用短干扰核酸 (siNA) 的 rna 干扰介导的肌肉抑制素基因表达抑制	2002.02	未进入, 美国有授权	
WO2018057575A1	MSTN	myostatin irna 组合物及其使用方法	2017.09	未进入, 美国有授权	胆固醇
WO2015070158A1	MSTN	与亲脂性部分偶联的肌肉抑制素短干扰核酸 (SINA) 的全身递送	2014.11	未进入	胆固醇
WO2024129931A1	MSTN	用于肝外递送的 Alpha-v beta-6($\alpha\beta6$) 整合素配体	2024.06	TW202440163A	整合素配体
WO2023064530A1	MSTN	肝外递送RNA组合物及其使用方法	2022.10	CN118369427A	C22
WO2023003922A1	ALK7	代谢病症相关靶基因iRNA组合物和其使用方法	2022.07	CN117716032A	保护ALN-INHBE



AD-2032892	A-3748001 (SS)	ususgggcAfaAfGfGfuggaaugagasL354	139	10055.68
	A-859296 (AS)	VPusUfscuuUfuCfCfaccuUfuGfcccgaasgsu	141	7532.01

○ 新机会：与司美或替尔泊肽联用减脂增肌（**Arrowhead**相关专利）



专利	检索关键词	专利标题	申请日	中国或台湾同族
WO2022056286A1	MSTN	整合素靶向配体及其用途	2021.09	CN116783294A
WO2022056277A1	MSTN	骨骼肌输送平台和使用方法	2021.09	CN116490214A
WO2022056269A1	MSTN	骨骼肌输送平台和使用方法	2021.09	CN116323633A
WO2022056273A1	MSTN	用于递送治疗剂的脂质缀合物	2021.09	CN116348150A
WO2024148329A1	ALK7	用于将治疗剂递送至脂肪组织的脂质缀合	2024.01	TW202434200A

日期

专利时间轴

2020-09-11 US63/077245

申请日

优先权

2021-09-10 PCT/US2021/049905

申请日

当前专利

申请号

2022-03-17 WO2022056286A1

首次公开日

当前专利

公开(公告)号

专利类型/受理局

发明申请 (WPO) 世界知识产权组织

价值评估 (USD)

无法获取估值

分类和标签

IPC分类号

IPC(8): C07C13/47 C12N15/09 C12N15/111

CPC分类号

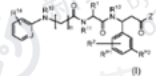
C07C279/14 C07C275/16 C07D239/14 C07D213/74

【翻译】标题

整合素靶向配体及其用途

摘要

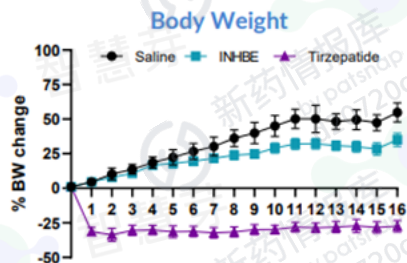
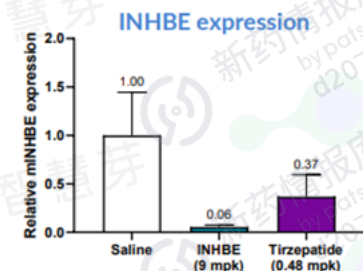
Synthetic $\alpha\beta6$ integrin ligands of Formula (I) having serum stability and affinity for integrin $\alpha\beta6$, which is a receptor expressed in a variety of cell types, are described. The described ligands are useful for delivering cargo molecules, such as RNAi agents or other oligonucleotide-based compounds, to cells that express integrin $\alpha\beta6$, and thereby facilitating the uptake of the cargo molecules into these cells. Compositions that include $\alpha\beta6$ integrin ligands and methods of use are also described Formula (I).



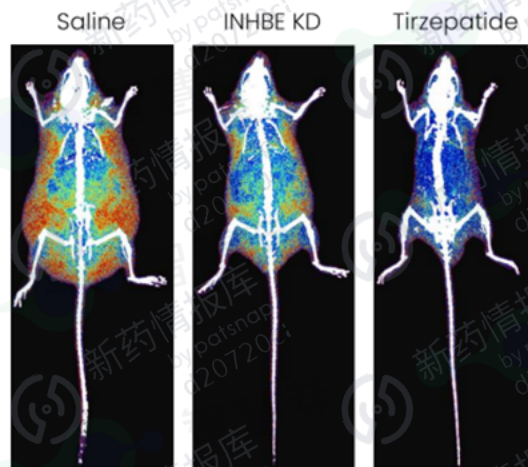
【翻译】

描述了合成的式(I)的整合素配体,其具有血清稳定性和对整合素 $\alpha\beta6$ 的亲合力。整合素 $\alpha\beta6$ 是在多种细胞类型中表达的受体。所述配体可用于将货物分子(例如 RNAi 试剂或其他基于寡核苷酸的化合物)递送至表达整合蛋白 $\alpha\beta6$ 的细胞,从而促进货物分子吸收到这些细胞中。包括 $\alpha\beta6$ 整合蛋白配体的组合物和使用方法也描述在式(I)中。

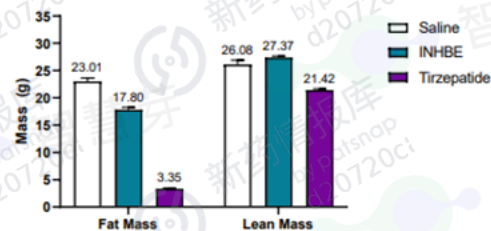
ARO-INHBE



- DIO mice were administered with saline (weekly), mouse surrogate ARO-INHBE (9 mpk, weekly), or tirzepatide (0.48 mpk, daily)
- n=10 for each treatment group
- INHBE mRNA expression reduced by ~95%
- INHBE silencing led to a 19% suppression of body weight compared to saline controls



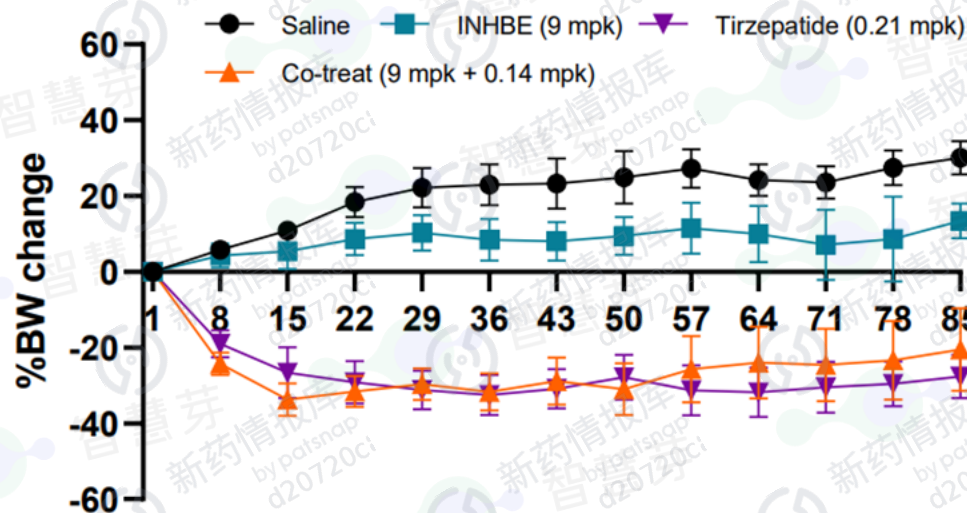
Body Composition by DEXA



- Body composition analysis through DEXA imaging indicates a 26% loss of fat mass and preservation of lean mass with INHBE silencing

INHBE mRNA表达减少约95%，沉默导致了与生理盐水对照组相比体重降低了19%；通过DEXA成像进行身体成分分析，显示脂肪量减少26%，瘦体质量量保留；敲低肝脏INHBE mRNA表达，可改善体成分：1)降低体重，2)减少脂肪，3)保留瘦体重量。

Co-treatment of tirzepatide with INHBE siRNA allows use of lower tirzepatide dose for similar therapeutic effect in DIO mice

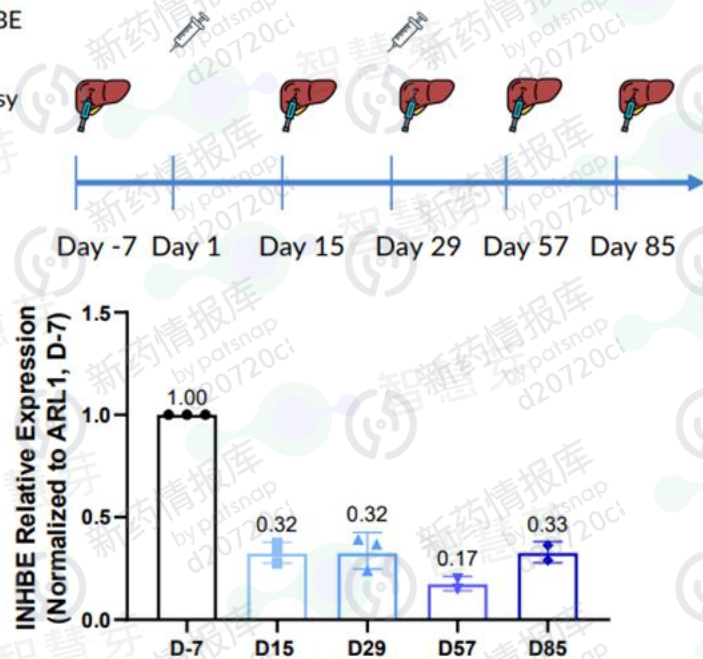


- Co-treated DIO mice (n=10 per treatment group) were administered 9 mpk mouse surrogate ARO-INHBE weekly and 0.14 mpk tirzepatide daily
- Co-treated mice showed similar levels of %BW change as mice treated with a higher dose level of tirzepatide

ARO-INHBE

ARO-INHBE
3 mpk SC

Liver biopsy



在食蟹猴体内的药效学研究，单次3 mpk SC剂量后，肝脏INHBE mRNA表达减少约70% (n=3；在D57和D85上n=2)。

ARO-INHBE

概要

研发状态

里程碑

研发进度

药物交易 (0)

专

时间轴

里程碑时间轴

首次获批时间轴

2024-09-23

首次申请临床

新西兰(NZ)

※ 肥胖

2024-12-01

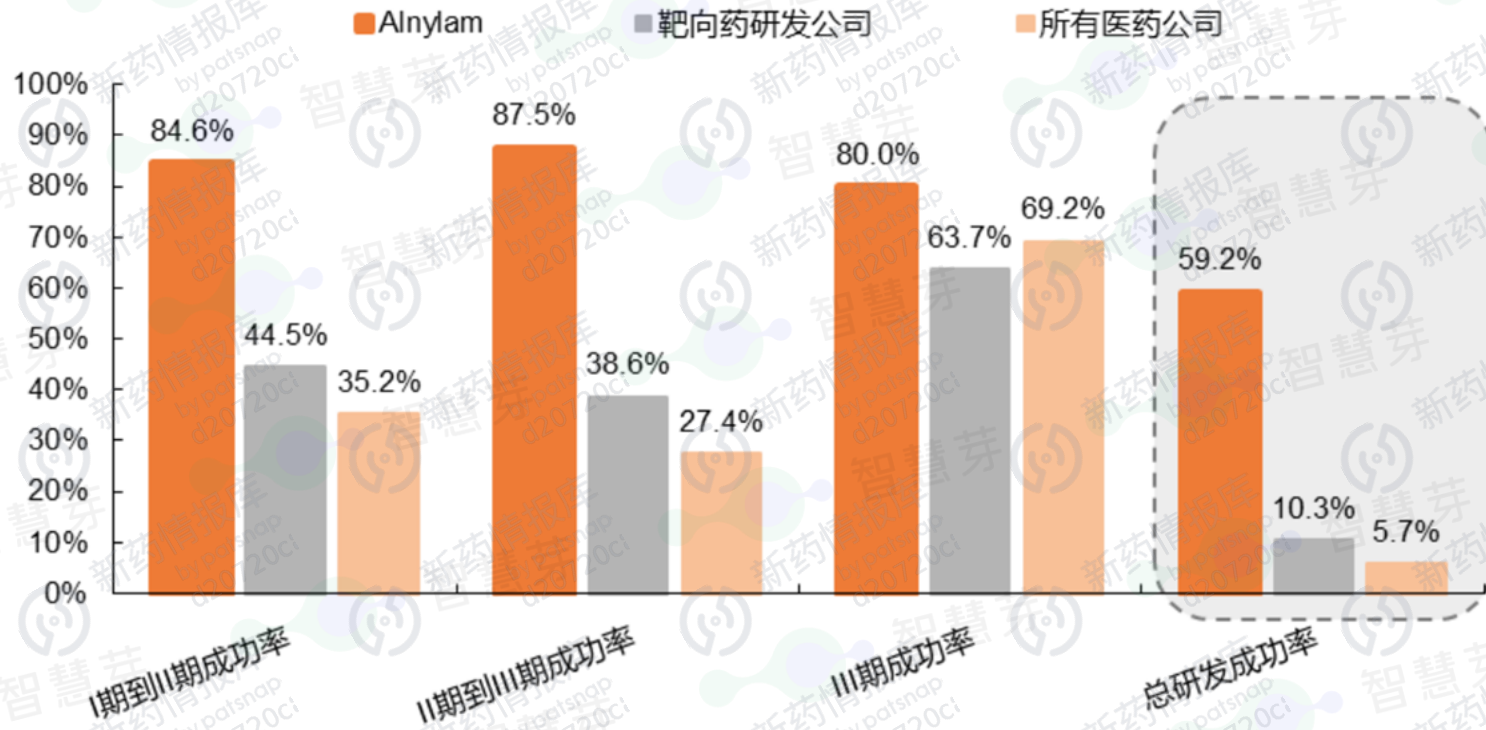
首次1期临床

未知

※ 糖尿病 [+1]

资料来源: <https://ir.arrowheadpharma.com/static-files/1ec0d6f9-5867-48c8-a0ce-e1a50aa9ba24>, ARO-INHBE - 全球新药竞争情报库

机会和挑战



小核酸药物处境可类比20年前的抗体行业。随着六种siRNA治疗获得批准，Alnylam公司的总研发成功率是其他6倍以上，RNAi治疗已牢固地确立为一种新治疗方法。目前批准的RNAi治疗主要集中在靶向肝脏上。仍存在巨大、未满足临床需求。

目录

- 01 批准上市的治疗性核酸药物与投融资进展
- 02 小核酸的修饰、递送
- 03 国内外小核酸药物技术平台
- 04 siRNA开发新机会和挑战
- 05 总结

总结

新的靶点可通过智慧芽情报系统各工具进行检索总结。递送到肝脏的siRNA药物的方向也由包括平台开发、临床探索和针对遗传定义的罕见疾病的靶点验证，扩展到高度流行的疾病（例如，减脂增肌、高胆固醇血症和高血压）和许多其他靶点。siRNA有可能取代某些小分子和生物制剂，因为它们方便，不那么频繁的给药。基因编辑方法可能最终胜过基于RNAi的方法，用于治疗基因明确的疾病。

智慧互联，决策加速



新药情报库 Synapse

全球创新药竞争情报平台

<https://synapse.zhihuiya.com>



芽仔-生物医药 Hiro-LS

垂直大模型智能问答服务

<https://hiro-ls.zhihuiya.com>



生物序列数据库 Bio

生物药大分子研发与FTO检索

<https://bio.zhihuiya.com>



专利数据库 Analytics

IP专业全球专利情报

<https://analytics.zhihuiya.com>



化学结构数据库 Chemical

小分子化合物研发创新与FTO检索

<https://chemical.zhihuiya.com>



个性数据集服务 Open API

可定制药物研发、AI模型、数据治理方案

<https://open.zhihuiya.com>

关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药作为行业的创新先锋，精心构建了由Synapse新药情报库、Bio生物序列数据库、Chemical化学结构数据库和Hiro-LS芽仔生物医药四大核心产品组成的综合SaaS产品矩阵，同时提供数据服务串联各维度数据，组成综合数据服务平台。这一平台旨在为生物医药领域的全产业链条提供全面、精确、实时且遵循统一标准的全生命周期数据服务，以支持行业内的科研、开发、生产和商业决策。

通过运用前沿的大数据和人工智能技术，结合生物医药领域专家的深入洞察和严格审核，智慧芽生物医药实现了对产业链数据的高效集成和精准处理。我们的生物医药产品系列已经建立了一个全球范围内的实时数据更新机制，能够从广泛的网络资源中提取关键的原始数据，确保为生物医药行业的各个环节提供全面、深入的数据支持和解决方案。



新药情报库

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 竞争情报监控
- ✓ 优化产品管线布局

synapse.zhihuiya.com



生物序列数据库

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 序列专利动态跟踪
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 序列化学修饰分析

bio.zhihuiya.com



AI芽仔-生物医药

- ✓ 医药竞争格局
- ✓ 临床试验与循证医学
- ✓ 序列/化合物专利
- ✓ 政策与准入

hiro-ls.zhihuiya.com



化学结构数据库

- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

chemical.zhihuiya.com



个性化数据集服务

- ✓ 药物管线实时监控
- ✓ AI制药模型训练数据
- ✓ 生物医药智能数据治理
- ✓ 科创情报分析平台

open.zhihuiya.com



免责声明：本报告版权归智慧芽所有，本报告数据主要取自智慧芽新药情报库、已公开的资料及论文文献，由于数据源泄露、统计周期差异以及搜索方法的不同，报告中的数据可能存在一定误差，故仅供参考。如由此引发的商业损失，本报告将不承担任何责任。报告意见反馈：cui.meili@patsnap.com/18910328710

连接创新 突破边界

Connecting innovation · Breaking Boundaries

启发人类
勇于创新

Inspire humanity
to innovate

人人创新
时刻连接

Democratize
innovation



助力智慧
成就创新

Amplify intelligence,
Achieve innovation