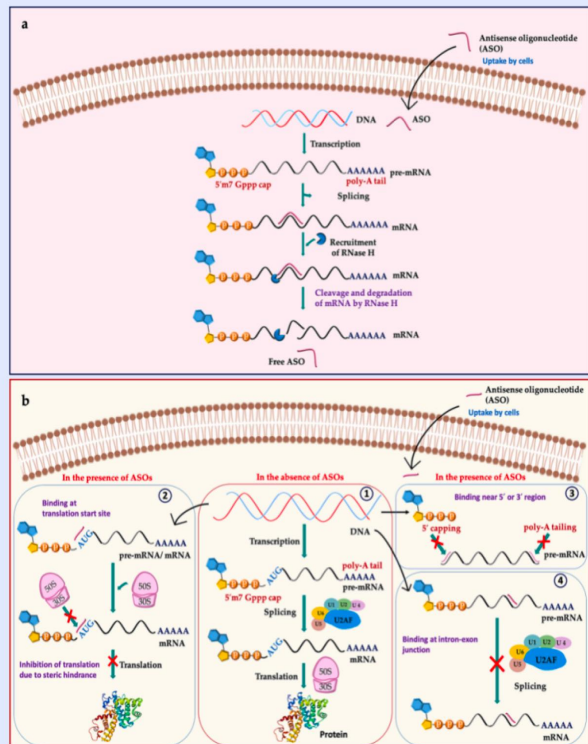
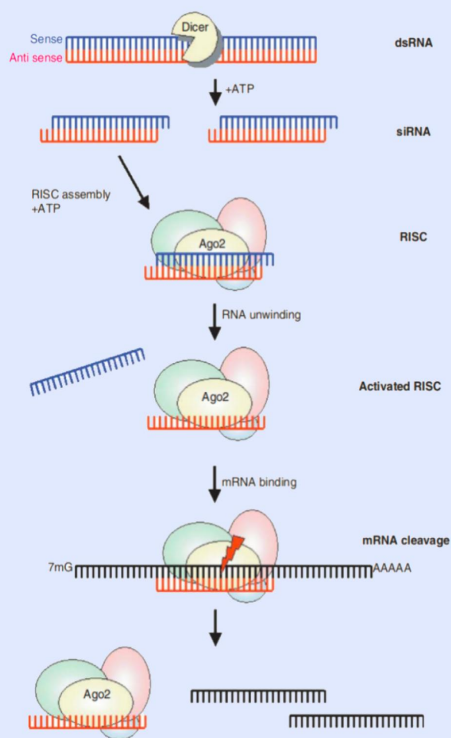
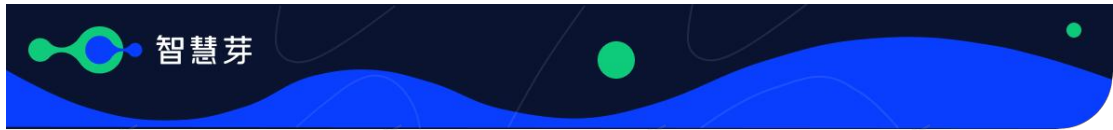


# 小核酸药物

## 研发进展及技术平台调研

发布日期：2024年1月





## 关于智慧芽生物医药

智慧芽生物医药产品线主要由 Synapse 新药情报库、Bio 生物序列数据库和 Chemical 化学结构数据库三大产品组成,打造了一套全面的生物医药产品框架,致力于为生物医药行业全产业链提供全面、精准、实时且标准化的全生命周期数据服务。

我们采用创新的机制,结合全球大数据 AI 的实时挖掘及生物医药专家团队的校验,来集成并处理生物医药产业链的全范畴数据。智慧芽的生物医药产品系列已成功构建了一个全球覆盖的实时数据更新系统,可以从网络资源和科学文献中筛选关键的原始数据,为全产业链的生物医药业务提供全面的数据服务。

## 欢迎全世界朋友免费试用!

**新药情报库**

- ✓ 寻找新药研发机会
- ✓ 评估引进项目价值
- ✓ 筛选投资标的
- ✓ 优化产品管线布局

**生物序列数据库**

- ✓ 序列FTO检索分析
- ✓ 成果序列可专利性
- ✓ 特定序列研发调研
- ✓ 未知序列功能挖掘

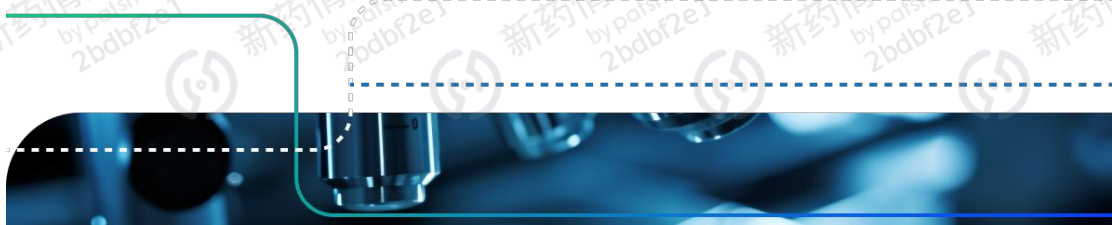
**化学结构数据库**

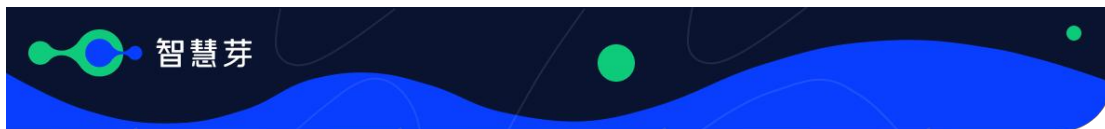
- ✓ 化学结构FTO检索分析
- ✓ 研发专利调研
- ✓ IP尽调及竞对监控
- ✓ 马库什结构专利检索

新药情报库免费注册及登录入口 [synapse.zhihuiya.com](http://synapse.zhihuiya.com)

生物序列数据库免费注册及登录入口 [bio.zhihuiya.com](http://bio.zhihuiya.com)

化学结构数据库免费注册及登录入口 [chemical.zhihuiya.com](http://chemical.zhihuiya.com)

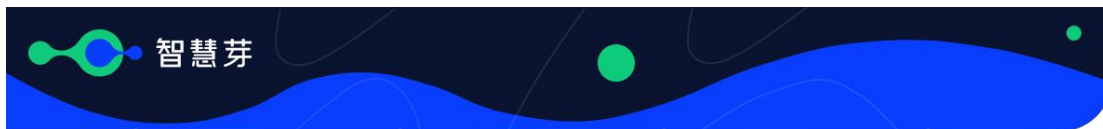




## 目 录

前言 .....	1
1. 小核酸药物基本特征 .....	2
2. 小核酸药物开发统计 .....	6
2.1 已上市小核酸药物统计 .....	6
2.2 临床前/临床阶段小核酸药物统计 .....	7
3. 小核酸药物“修饰&递送”特点 .....	9
3.1 化学修饰 .....	9
3.1.1 骨架修饰 .....	10
3.1.2 糖苷修饰 .....	11
3.2 递送技术 .....	12
3.2.1 半乳糖类似物偶联递送 .....	14
3.2.2 脂质类似物缀合递送 .....	15
4. 小核酸药物技术平台 .....	17
4.1 国外小核酸药物技术平台 .....	17
4.1.1 Alynlam .....	17
4.1.2 Ionis .....	19
4.2 国内小核酸药物技术平台 .....	21
4.2.1 苏州瑞博生物 .....	22
4.2.2 中美瑞康 .....	24
4.2.3 圣诺医药 .....	26
4.2.4 海昶生物 .....	27
5. 阶段总结 .....	29
参考资料 .....	30





## 前言

小核酸药物，近年来受关注度极高。凭借独特的结构特点和作用机制，小核酸药物可直接靶向致病基因，为一些无药可用的、急需的临床需求提供治疗的可能，尤其是遗传病、罕见病。

自首个小核酸类药物 Fomivirsen 上市以来，经过 20 多年高速的药物开发，目前已有近 19 款小核酸药物获批上市，一些品种已获得商业成功，如“灵魂砍价”的国谈品种-诺西那生钠，临床用于治疗脊髓性肌萎缩症，2020-2022 年的全球年均销售额近 18-21 亿美元，引领小核酸药物市场。

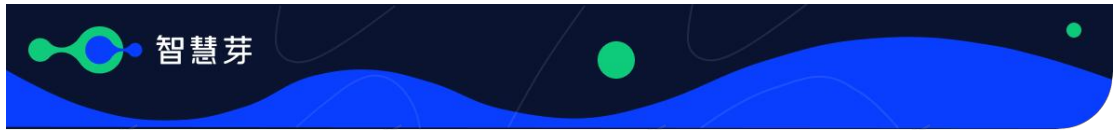
基于 >60 年的技术开发，小核酸药物逐渐成为并行于小分子药物、单抗类大分子药物的一类独特的治疗药物；与此同时，小核酸药物的技术开发越来越成熟，研发方向越来越清晰，尤其是结构修饰、药物递送。

伴随着小核酸药物市场的逐渐爆发，全球也诞生了一众技术开发公司及平台，国外如 Ionis、Alnylam、Sarepta 等，国内如瑞博生物、中美瑞康、圣诺医药等；小核酸药物开发，正在呈现出高速发展的现状。

### 免责声明：

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：[pengli@patsnap.com](mailto:pengli@patsnap.com)



## 1. 小核酸药物基本特征

小核酸药物，通常是指能够与特定的 mRNA 结合，通过干预 mRNA 翻译效率，特异性地沉默疾病基因的表达，最终达到治疗效果的特定序列的小片段核苷酸。

核酸的研究，最早可追溯到上世纪 40 年代，随后的 20 年整体处于认识和发现阶段。1978 年哈佛大学科学家首次报道了反义寡核苷酸，随后早期的结构修饰方法逐渐诞生，1998 年首款反义寡核苷酸药物 Fomivirsen 获批上市，同年，Andrew Fire 和 Craig Mello 在线虫中首次揭示了 RNAi 作用机制，并因此于 2006 年获得诺贝尔生理学或医学奖。期间，2005 年首款 siRNA 药物 Bevasiranib 开启临床，随后 GalNac 递送系统和化学修饰等技术逐渐成熟，将小核酸药物推向研发热潮，逐渐迎来了小核酸药物的高速开发。

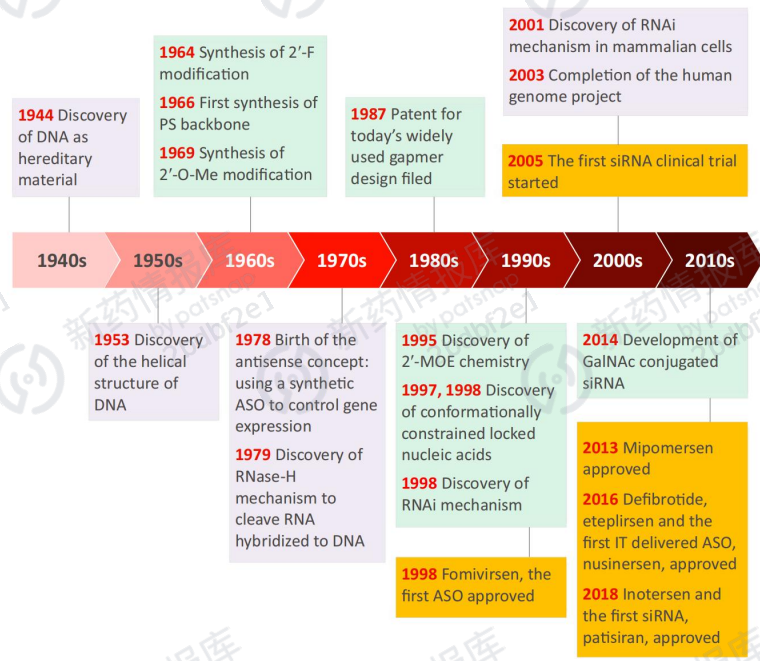


图 1-1 小核酸疗法发展的关键里程碑

(图片来源: Clin Transl Sci (2019) 12, 98 - 112. doi:10.1111/cts.12624)



理论上，小核酸可以针对任何遗传靶标来进行药物的开发，其独特的作用机制将区别于传统的小分子药物和抗体类大分子药物，也因此获得了科研关注和资源投入，以期从源头形成更具竞争力的产品差异化。

结构方面，小核酸药物一般包括 10~30 个碱基，如诺西那生钠是由一种经修饰的 18 聚体反义寡核酸药物，再如 Patisiran 是双链寡核苷酸，正义链和反义链各包含 21 个核苷酸。这里，可通过智慧芽新药数据库查到诺西那生钠的序列，进而跳转到智慧芽-Bio 数据库，进行相似序列的数据分析，部分结果如下图所示。



图 1-2 智慧芽-Bio 数据库对诺西那生钠相似序列的分析结果（部分）

（图片来源：<https://bio.zhihuiya.com/search#/results/normal/bd827002e98c480b9e41bb44a821b101/bc5df8422d5143498676be6dc39eb677?tab=analysis>）

具体种类，最为熟知的应为 RNA 小干扰药物（small interfering RNAs, SiRNA）、反义寡核酸药物（antisenseoligo nucleotides, ASO）和靶向微小 RNA (micro RNA, miRNA)；另还有适配体 (aptamer)、小激活 RNA (saRNA)、核酶 (ribozyme)、抗体核酸偶联药物 (Antibody-oligonucleotide conjugates, AOC) 等；其具体特征详见下表。



表 1-1 小核酸药物种类及特征汇总

类别	具体特征
SiRNA	SiRNA 是合成的短 RNA 双链，插入到细胞质中的 RNA 诱导沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RiSC) 后双链分开，带有 5' 末端比较稳定的链与 RiSC 结合，通过 RiSC 催化蛋白寻找和裂开致病 RNA，干扰其翻译。
ASO	ASO 是长度一般为 20~30 个核苷酸的寡核苷酸链，根据 Watson-Crick 碱基配对原则与靶向 DNA 或 RNA 特异性结合，通过多种机制调节 RNA 的功能；因其高稳定性、低成本等特点，在小核酸药物研发中占据主导地位。ASO 类药物是最先被研究的核酸药物，也是目前获准上市的核酸药物中最多的一类。
miRNA	miRNA 是一类长度为 20~24 个核苷酸的非编码 RNA，在 3' -非翻译区 (3' -UTR) 与目标 mRNA 不完美互补结合，调节其后转录，抑制翻译或 RNA 稳定性。
aptamer	核酸适配体又称适配子、适子，是能与蛋白质、核酸、多肽、金属离子等多种靶物质高特异性、高选择性结合的短单链寡核苷酸片段。
saRNA	saRNA 是由 21 个核苷酸组成的小分子非编码双链 RNA，其与 SiRNA 作用机制完全相反，是通过靶向基因上游及启动子区域，引发染色质构象的改变或者改变组蛋白及 DNA 甲基化修饰水平，从而引发转录激活作用。
ribozyme	核酶是具有催化活性的 RNA，主要参加 RNA 的加工与成熟。与一般的翻译 RNA 相比，核酶具有较稳定的空间结构，不易受到 RNA 酶的攻击。更重要的是，核酶在切断 mRNA 后，又可从杂交链上解脱下来，重新结合和切割其它的 mRNA 分子。
AOC	利用抗体将治疗性寡核苷酸递送至特定细胞或组织，将抗体的组织特异性优势，与小核酸的靶点特异性优势相结合，可一定程度上用于解决目前小核酸药物仅能通过脂质纳米颗粒 (LNP)、N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 递送系统靶向的问题。

当前，小核酸药物开发程度最高的为 SiRNA 和 ASO，这里再重点补充说明一下这两种小核酸药物的特点。

SiRNA，是一类双链的短 RNA 分子，能够结合 AGO 蛋白组装成 RNA 诱导沉默复合体 (RISC)，其一条链被降解，另一条链通过碱基互补配对原则结合并切割降解靶基因的信使核酸 (mRNA)、阻断靶蛋白的表达，从而达到治疗相关疾病的目的。SiRNA 抑制蛋白表达的机制称为核酸干扰 (RNA interference)，

其发现被授予 2006 年诺贝尔生理和医学奖,相关工作被《科学》杂志评为 2001 年全球十大科学进展和 2002 年全球十大科学进展之首。

ASO, 是一种单链寡核苷酸分子, 进入细胞后在核糖核酸酶 H1 (RNase H1) 的作用下通过序列互补与靶标 mRNA 结合, 引起 mRNA 的降解, 从而抑制蛋白的表达; 或通过空间位阻效应调控基因的转录, 实现 RNA 前体的选择性剪接、调控蛋白的表达和功能, 起到治疗疾病的作用。

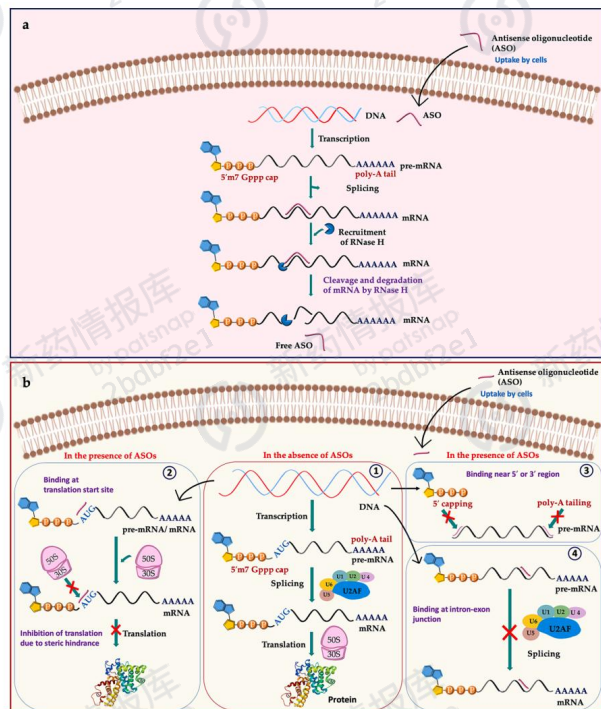
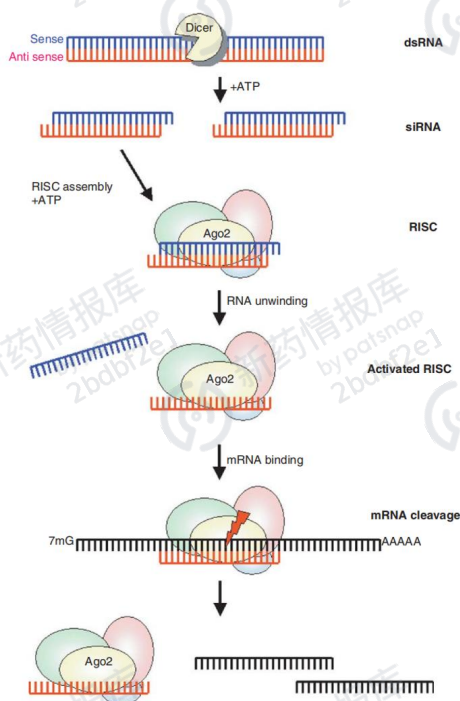
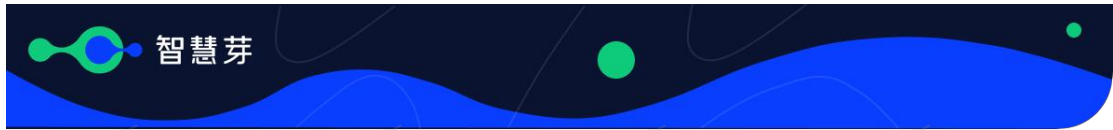


图 1-3 SiRNA & ASO 作用机制

(图片来源: DOI: 10.1016/S0065-230X (06) 96004-7 & DOI: org/10.1016/j.medidd.2023.100166)





## 2. 小核酸药物开发统计

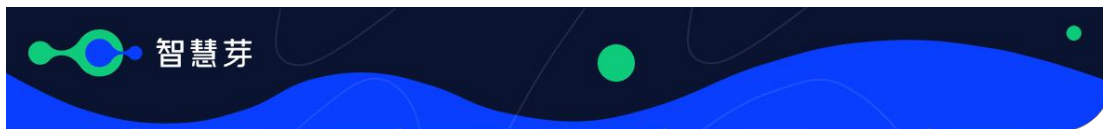
### 2.1 已上市小核酸药物统计

截止本报告，全球已有近 19 款小核酸药物获批上市，获批国家及地区主要为美国、欧洲、日本、中国等地；适应症主要涉及杜氏肌营养不良症、遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性、脊髓型肌萎缩症、原发性高胆固醇血症等。

原研公司主要为 Alynlam、Ionis、Sarepta Therapeutics、Nippon Shinyaku 等，研发总部主要分布于美国；产品类别以 ASO、SiRNA 为主。

表 2-1 全球上市的小核酸药物（不完全统计）

通用名	适应症	原研公司	上市时间	类别
Fomivirsen	巨细胞病毒视网膜炎	Ionis	1998	ASO
Pegaptanib	湿性年龄相关性黄斑变性	Gilead Sciences.	2004	aptamer
Mipomersen	家族性高胆固醇血症	Ionis	2013	ASO
Defibrotide	肝静脉闭塞性疾病	Gentium Srl	2016	ASO
Eteplirsen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2016	ASO
Nusinersen	脊髓型肌萎缩症	Ionis	2016	ASO
Inotersen	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	Ionis	2018	ASO
Patisiran	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	Alynlam	2018	SiRNA
Volanesorsen	家族性乳糜微粒血症综合征	Akcea Therapeutics	2019	ASO
Givosiran	急性肝卟啉症	Alynlam	2019	SiRNA
Golodirsen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2019	ASO



Viltolarsen	杜氏肌营养不良症	Nippon Shinyaku	2020	ASO
Lumasiran	原发性高草酸尿症 1 型	Alynlam	2020	SiRNA
Inclisiran	原发性高胆固醇血症	Alynlam	2020	SiRNA
Casimersen	杜氏肌营养不良症	Sarepta Therapeutics	2021	ASO
Vutrisiran	转甲状腺素运载蛋白淀粉样变性	Alynlam	2022	SiRNA
Tofersen	1 型肌萎缩侧索硬化	Ionis	2023	ASO
Nedosiran	原发性高草酸尿症 1 型	Novo Nordisk	2023	SiRNA
Avacincaptad pegol	地图样萎缩	Ocular Therapeutix	2023	适配体药物偶联物

## 2.2 临床前/临床阶段小核酸药物统计

通过使用智慧芽新药情报库

(<https://synapse.zhihuiya.com/homepage>) 查询, 排除已上市品种,

小核酸药物数量 > 1460 个, 其中非在研品种 > 520 个, 药物发现品种 > 100 个,

临床前品种 > 530 个, 临床 I 期+II 期品种共计 > 220 个, III 期品种近 25 个,

申请上市品种 2 个, 由此可知小核酸药物开发的成功/失败率的总体概况。

靶点方面, 排名前 10 的靶点依次为 TLR9、dystrophin、PCSK9、PD-L1、

APOC3、HTT、HBsAg、DMPK、EGFR、Bcl-2; 药物类型仍以 SiRNA 和

ASO 为主。

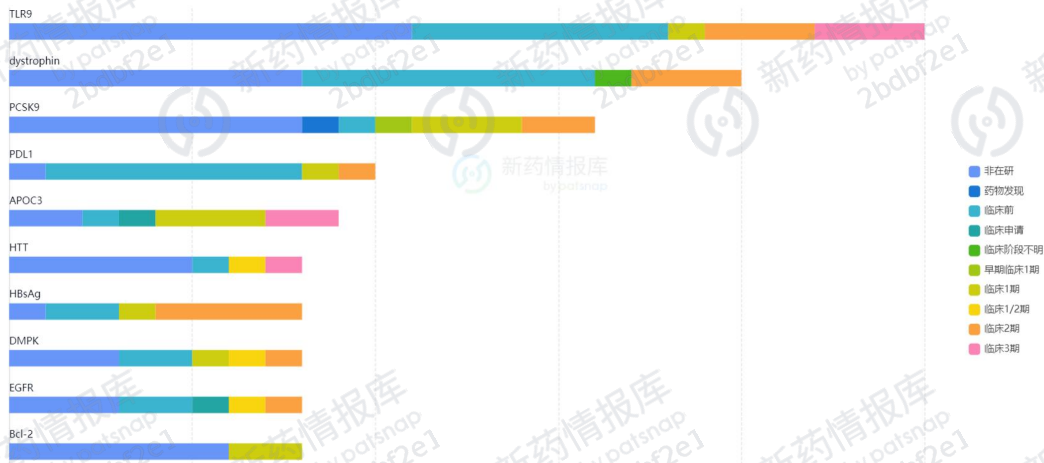
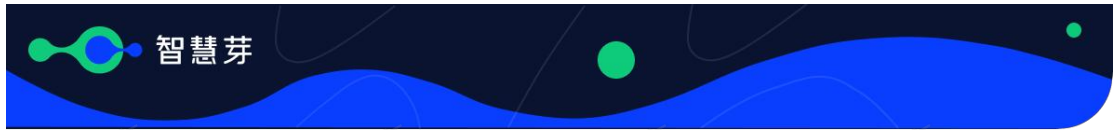


图 2-1 临床前/临床阶段小核酸药物-排名前 10 的靶点

图片来源: [https://synapse.zhiihuiya.com/drug-list?query\\_id=9fd383f5-a8ff-4d13-856f-9ecc9fe72b04&tab=analysis](https://synapse.zhiihuiya.com/drug-list?query_id=9fd383f5-a8ff-4d13-856f-9ecc9fe72b04&tab=analysis)

排名前 5 的国家和地区依次为美国、中国、日本、韩国、德国; 品种研发数量排名前 10 的公司机构依次为 Ionis Pharmaceuticals、Alnylam Pharmaceuticals、SiRNAomics、苏州瑞博生物技术股份有限公司、Novo Nordisk、Silence Therapeutics、Arrowhead Pharmaceuticals、Roche Holding AG、OliX Pharmaceuticals、Sarepta Therapeutics。

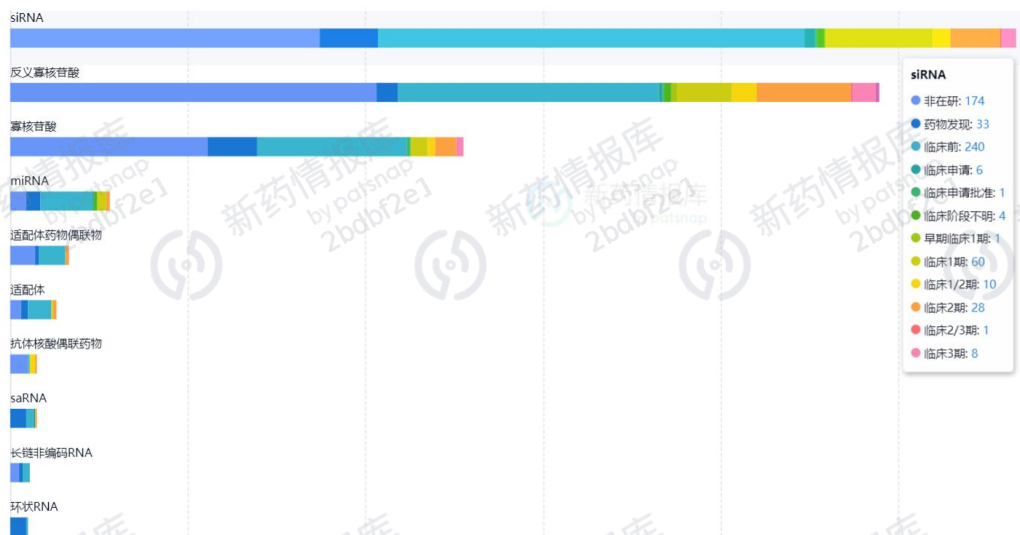
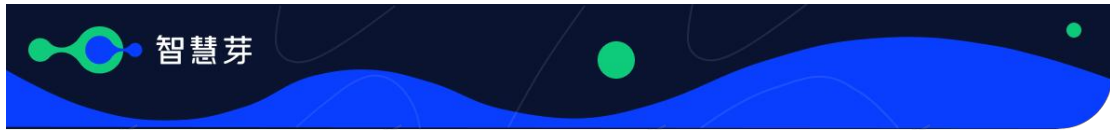


图 2-2 临床前/临床阶段小核酸药物-排名前 10 的药物类型

图片来源: [https://synapse.zhiihuiya.com/drug-list?query\\_id=9fd383f5-a8ff-4d13-856f-9ecc9fe72b04&tab=analysis](https://synapse.zhiihuiya.com/drug-list?query_id=9fd383f5-a8ff-4d13-856f-9ecc9fe72b04&tab=analysis)



### 3. 小核酸药物“修饰&递送”特点

基于结构和作用机制的特殊性，小核酸药物进入细胞通常面临两大困难：1) RNA 暴露在血液中易被核糖核酶降解；2) RNA 带负电荷难以跨膜进入胞内。因此，小核酸通常不易成药，而是通过结构修饰&递送，提升其成药性。

#### 3.1 化学修饰

化学修饰，是小核酸药物结构修饰的重要手段之一，以此来提升成药性。基于大量的实验结果和长期的经验积累，通过对小核酸各区域子结构进行骨架修饰、糖环修饰、碱基修饰或其他修饰的创新组合，可以实现小核酸药物候选分子成药性的极大提升。

如 ASO 药物，可通过骨架修饰增加稳定性及与调节蛋白结合能力、糖基化修饰增加与靶向 RNA 的亲合力和稳定性及降低促炎作用、碱基修饰降低促炎性及增加亲和力、形成共轭物增强细胞吸收和组织靶向性。

再如 SiRNA 药物，通过控制在 21~22 个核苷酸长度以获得最佳序列沉默效果，2 个核苷酸排列于双链的 3' 端达到最大 RNA 干扰作用，核糖修饰增加稳定性，连接硫代磷酸增加体内药效，形成偶联结构来增加 RiSC 的形成。

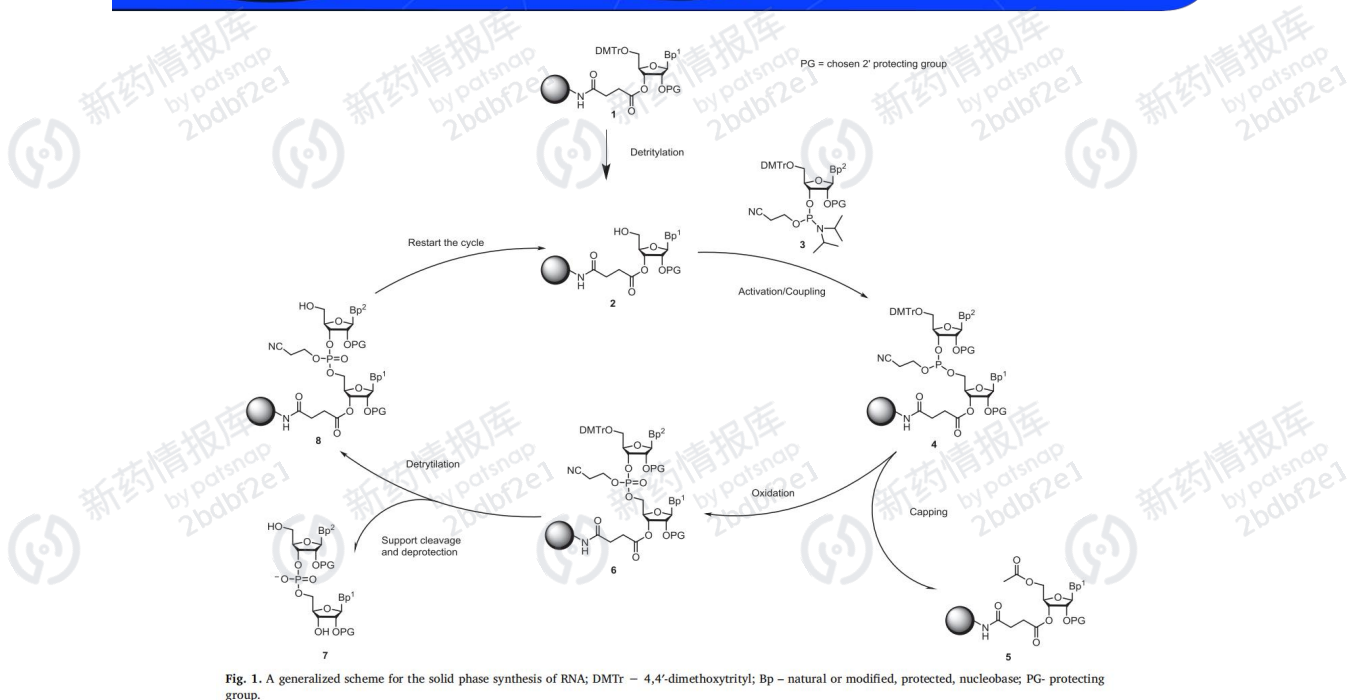


图 3-1 RNA 的固态合成过程

(图片来源: Methods 161 (2019) 64-82. doi.org/10.1016/j.jymeth.2019.03.018)

### 3.1.1 骨架修饰

上世纪 60 年代，结构改造重点放在了基础骨架的磷-硫（PS）修饰，通过减少小核酸药物的亲水性，增加对核酸酶降解的抗性，增加其与血浆蛋白结合，从而改善了药代动力学性质，提高小核酸药物的稳定性，维持相对较高的药物暴露量。

但是这种修饰很多时候会降低小核酸药物和靶标的亲和力，需要大剂量反复给药；同时还存在一定的毒性隐患，如潜在的炎症反应、血小板异常等；一般其数量控制在 5%-50% 的范围内。

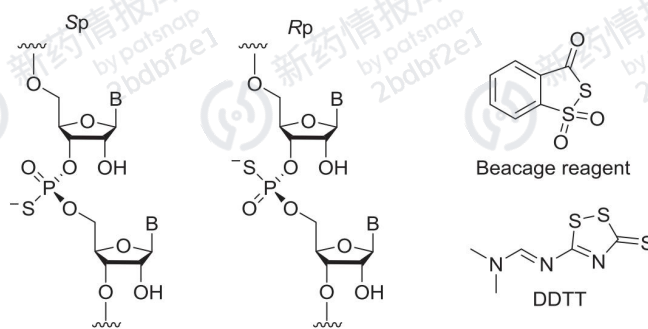


图 3-2 硫磷骨架及硫化试剂举例

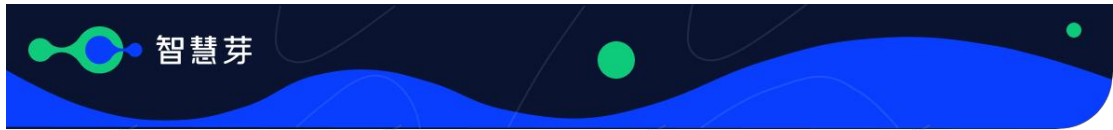
(图片来源: Methods 161 (2019) 64-82. doi.org/10.1016/j.jymeth.2019.03.018)

### 3.1.2 糖苷修饰

为进一步提高亲和力、核酶抗性、以及消除潜在的炎症反应等，90 年代开始将修饰重点放到了小核酸的糖苷结构位点，如将 2'-羟基 (2'-OH) 替换成 2'-甲氧乙氧基 (2'-MOE)、2'-甲氧基 (2'-O-Me)、2'-氟 (2'-F) 等结构，同时引入构象方面的限制，如锁核酸 (locked nucleic acid, LNA)、LNA 甲基物 (cET) 等，进一步提高小核酸药物的稳定性和亲和力。

但后来又发现，LNA 和 cET 的修饰方式与肝毒性存在一定的相关性。肝毒性，在一定程度上又与序列呈依赖性，故可借助计算工具对此进行调整，从而获得更优的序列。

现今，综合于 ASO 和 SiRNA，使用频率较高的修饰应为 2'-MOE、2'-F、2'-O-Me，如获批上市的 ASO 药物 Mipomersen、Nusinersen 和 Inotersen 主要使用了 2'-MOE 修饰，且有数十个进入临床阶段的药物使用这种结构修饰。而已上市的 SiRNA 药物如 Patisiran，主要是使用 2'-F、2'-O-Me 结构修饰。另，PMO 修饰主要出现于 ASO 药物如 Eteplirsen、Golodirsen、Viltolarsen、



Casimersen。

前述化学修饰是针对单个核苷酸，对于多个核酸组合而成的高分子核酸药物，需要考虑改造数量和组合，以达到整体优化。如 14 个以上 PS 修饰才可以保证小核酸与血浆蛋白的结合。SiRNA 头部企业 Alnylam 还总结了 STC (standard template chemistry) 与 ESC (enhanced stabilization chemistry) 修饰规律，以供参考：1) STC，即在反义链的 5' 端第 11-13 BP 位置以 3 个连续的甲氧基修饰；2) ESC，即将反义链增长为 23 个核苷酸，用 PS 修饰替换正义与反义链的 5' 端前两个磷酸键，采用甲氧基修饰核糖代替。

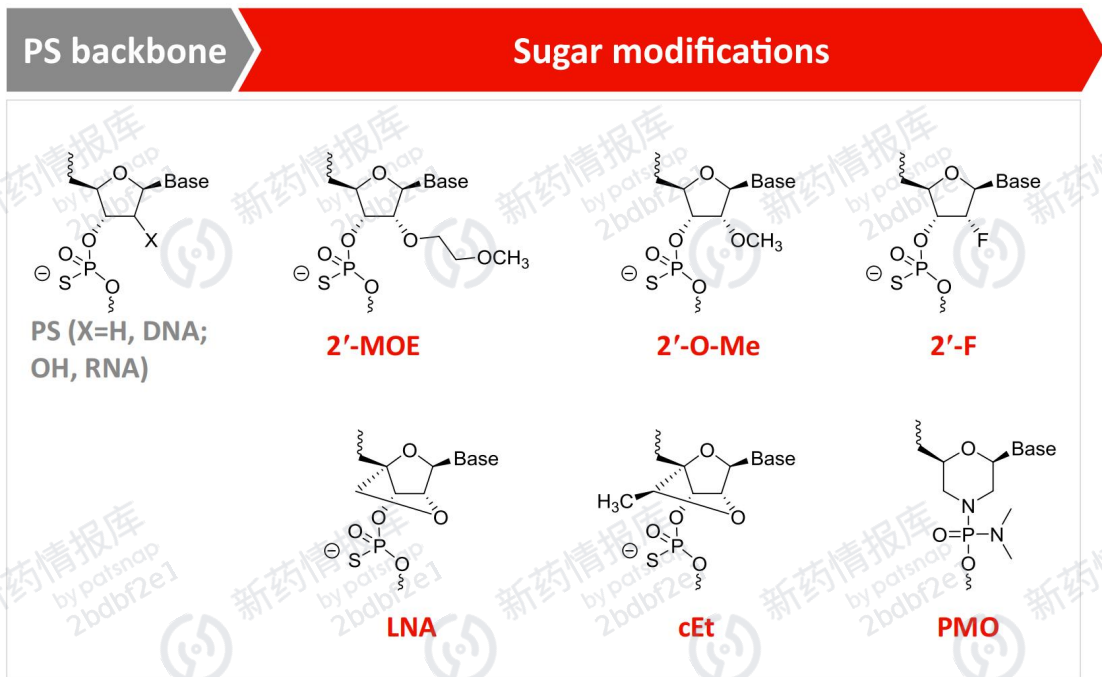
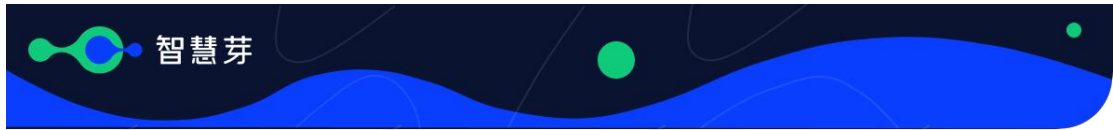


图 3-3 ASO 和 siRNA 的常见化学修饰

(图片来源: Clin Transl Sci (2019) 12, 98 - 112. doi:10.1111/cts.12624)

### 3.2 递送技术

有报道将小核酸药物递送系统分为裸露 RNA 修饰递送系统、脂质纳米颗粒



(LNP) 递送系统、共轭连接递送系统（小分子配体、抗体及其他分子）和其他多种类型的新型递送系统（如多聚体纳米粒递送系统、细胞外囊泡递送系统等）。

N-乙酰半乳糖胺（GaiNac）和 LNP 技术相对成熟，其中 GaiNac 技术可靶向肝脏，而 LNP 作为一类由中性脂质、可电离的阳离子脂质、胆固醇、PEG 等组成的核酸药物递送系统，可掩盖 siRNA 所携带的电荷，避免其被血液中的核酸酶降解，促进内体逃逸。

另，靶向其他器官的药物递送系统正在研发中，具体如 ASO 药物，可通过与胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）的配体形成偶联结构，将 ASO 递送至胰腺β细胞；以及可采用神经降压素介导的递送系统，改善 ASO 的细胞吸收，提高药物活性。

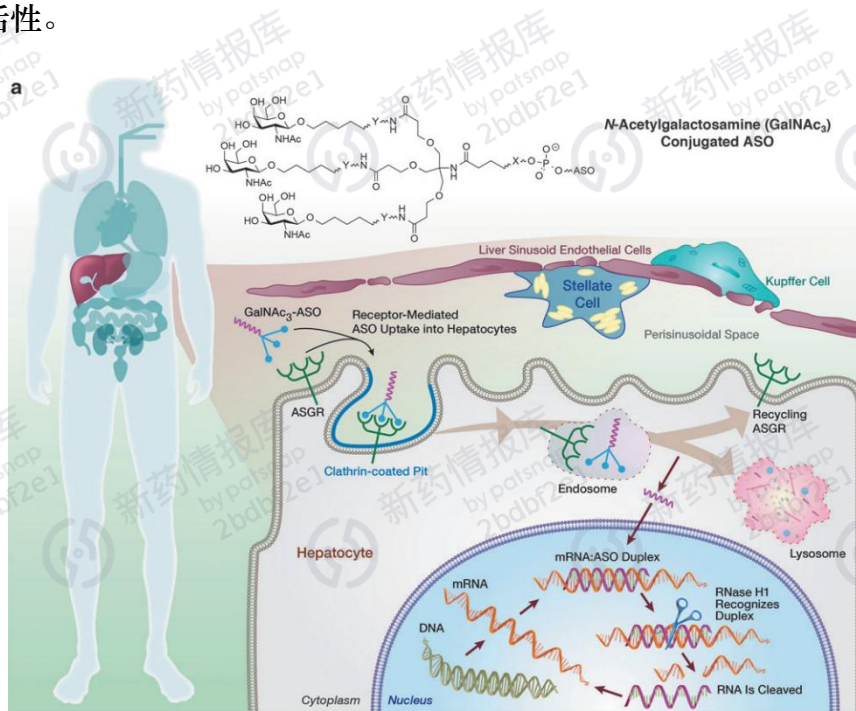
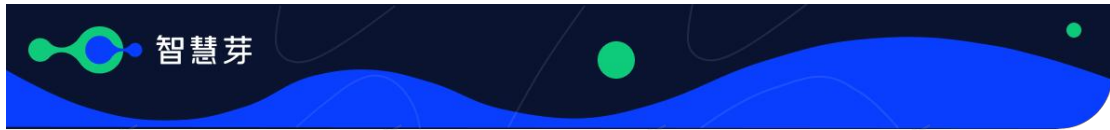


图 3-4 GalNAc 递送系统举例

(图片来源：Nucleic Acid Therapeutics, DOI: 10.1089/nat.2018.0753)





### 3.2.1 半乳糖类似物偶联递送

由于半乳糖类似物可特异性靶向肝脏细胞中的去唾液酸糖蛋白受体，因此全球众多知名的小核酸药物研发企业大都对此进行了相应的技术布局。

Alnylam 公司在糖作为核酸配体偶联方向开展了广泛的研究，研究结果显示，糖配体的个数和间隔距离对核酸药物的靶标亲和力影响巨大，并于 2008 年申请了首件糖配体的专利 WO2009073809A3，该专利公开了单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖及多糖偶联配体偶联的一种新的 RNA 干扰试剂及其制备方法，其中，半乳糖类似物偶联的 RNA 干扰试剂治疗效果最为显著，尤其是 N-乙酰半乳糖。此处可重点关注两件专利，WO2009073809A3 和 US10808246B2。

后，Roche 公司、Arrowhead 公司、Ionis 公司、Arbutus 公司、苏州瑞博生物等相继在该方向进行技术布局。

举例：在已上市药物中，Givosiran 于 2019 年 11 月获批上市用于治疗急性间歇性卟啉症（acute intermittent porphyria, AIP），其由 3 个 GalNAc 分子与 SiRNA 连接在一起组成，通过皮下注射的方式给药。Givosiran 表现出了显著的疗效，临床试验中给药组的平均发作率仅为 3.2%，远低于安慰剂组；在患有急性间歇性卟啉症的临床患者中，与安慰剂相比，Givosiran 可有效降低尿液中的 $\delta$ -氨基乙酰丙酸和胆色素原的水平，同时显著改善了患者的每日疼痛评分。

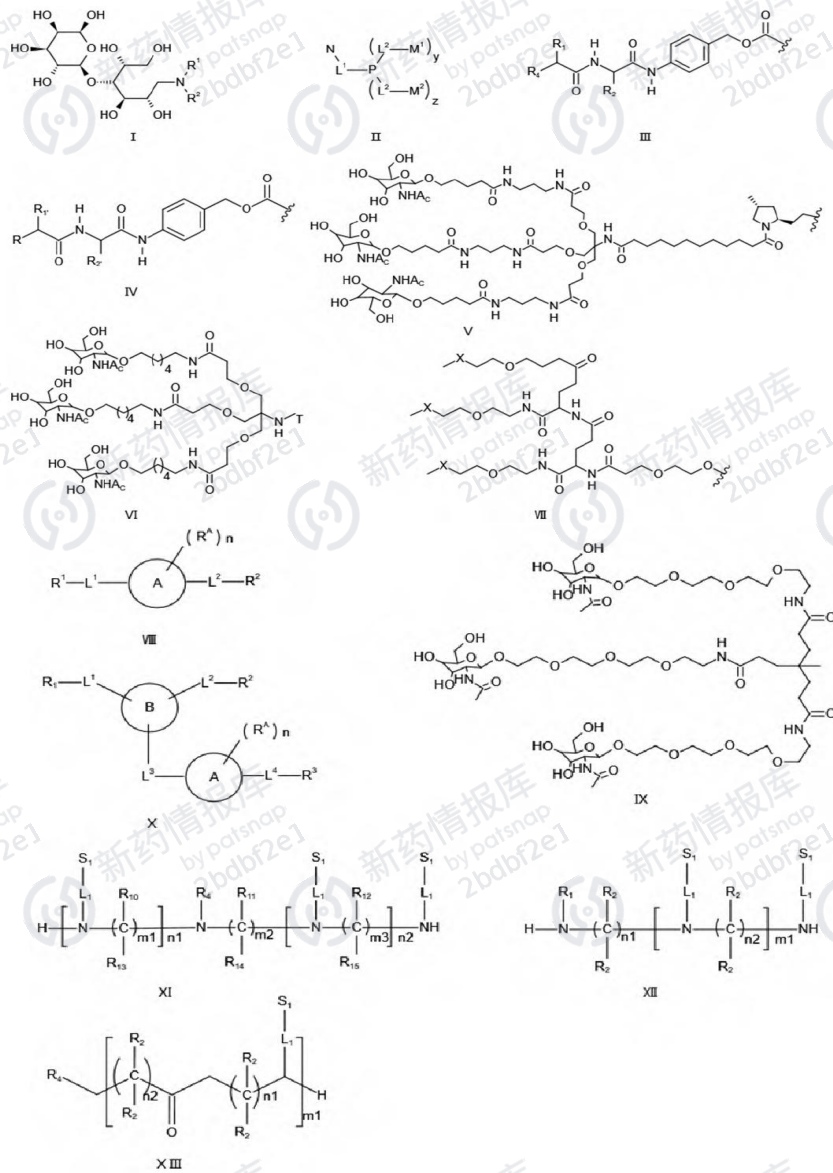
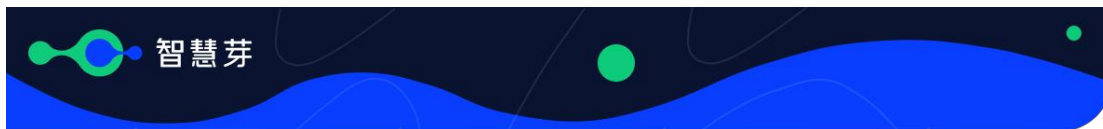


图 3-5 半乳糖类似物及连接结构

(图片来源: Chin J Mod Appl Pharm, 2023 March, Vol.40 No.6)

### 3.2.2 脂质类似物缀合递送

小核酸药物脂质类似物缀合递送技术,是指通过固醇、磷脂等类似物缀合小核酸分子,进而增强小核酸穿过细胞膜磷脂双分子层的能力。在小核酸药物领域主要包括 2 条技术路线: 1) 基于脂质类似物化学结构的改造; 2) 基于脂质类



似物和小核酸药物间连接结构的改造。

这一技术方向，Genentech 公司、Alnylam 公司、Arrowhead 公司等均有技术布局。具体如：1) 甘油酯或甘油醚类似物的引入；2) 磷酸二酯键亲脂基团的引入；3) 聚缩醛连接结构的脂质类似物的引入；4) 聚乙烯胺链接结构的引入；5) 线性烃基团连接结构的引入。

举例，LNP-SiRNA 方向的代表品种 Patisiran，其获批上市为 LNP 的发展形成了助力，其通过静脉注射的方式，将 SiRNA 靶向至甲状腺素运载蛋白 (transthyretin, TTR)，特异性沉默 TTR 的 mRNA 并阻断蛋白生成。在 Patisiran 的临床试验中，与安慰剂组相比，给药组患者血液中的 TTR 水平明显降低，有效改善了患者的生存质量。

另，在当前已获批上市的小核酸药物当中，应用“LNP”、“GalNAc”技术上市的药物主要有 Patisiran、Givosiran、Lumasiran、Inclisiran、Vutrisiran，主要分布于 SiRNA。

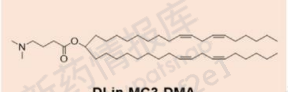
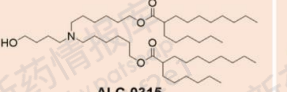
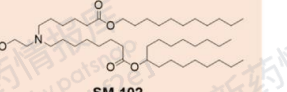
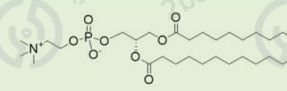
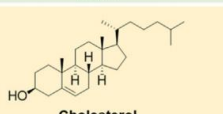
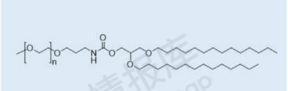
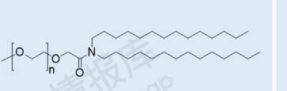
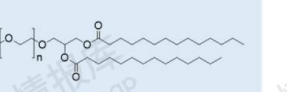
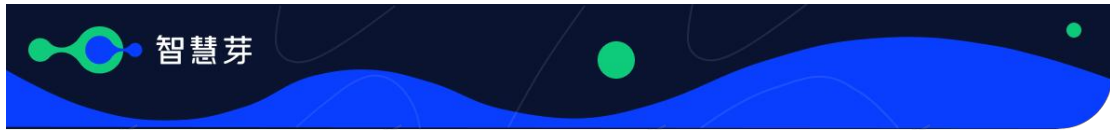
Active ingredient (Company)	Patisiran (Alnylam)	Tozinameran (Pfizer/BioNTech)	Elasomeran (Moderna)
Ionizable lipid	 DLin-MC3-DMA	 ALC-0315	 SM-102
Phospholipid	 DSPC		
Sterol	 Cholesterol		
PEG-lipid	 PEG <sub>2000</sub> -C-DMG	 ALC-0159	 PEG <sub>2000</sub> -DMG

图 3-6 举例-已上市的 3 种药物-脂质纳米颗粒中脂质的化学结构

(图片来源: Drug Metabolism and Pharmacokinetics 41 (2021) 100424. doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100424)



## 4. 小核酸药物技术平台

### 4.1 国外小核酸药物技术平台

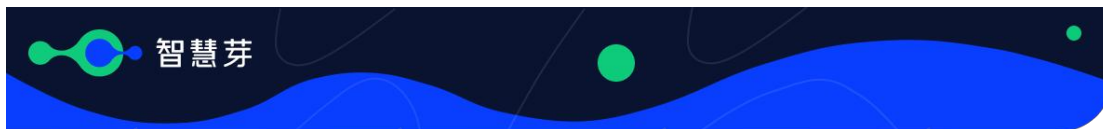
全球小核酸药物研发的主战场目前在国外，尤其是在美国地区，而技术和品种主要集中于 Alnylam 和 Ionis 两家公司。

#### 4.1.1 Alnylam

据官网介绍：Alnylam 成立于 2002 年，致力于将诺奖 RNAi 技术转化为一种创新型药物，从而改变因治疗方案有限的患者的生活。2018 年，成功上市了全球首个获批的 RNAi 治疗药物 Onpattro<sup>®</sup> (Patisiran)，后相继于 2019 年推出 GIVLAARI<sup>®</sup> (Givosiran)、2020 年推出 OXLUMO<sup>®</sup> (Lumasiran) 和 Leqvio<sup>®</sup> (Inclisiran)、2022 年推出 AMVUTTRA<sup>®</sup> (Vtrisiran)；产品布局的疾病领域主要为遗传疾病、心脏代谢性疾病、感染、眼部疾病。

Alnylam 充分利用优先分布到肝脏的 LNPs，凭借其对肝细胞表面表达的低密度脂蛋白受体的内源性配体载脂蛋白 E (apoE) 独特的亲和力，从而实现靶向递送。通过静脉给药，成功将首个 RNAi 治疗药物 ONPATTRO<sup>®</sup> (Patisiran) 推上市，极大的推动了 LNP 在小核酸领域的应用。同时，LNP 技术还在 COVID-19 疫苗领域也获得了极大的成功。

另，Alnylam 还充分的应用了 GalNAc-SiRNA 技术，尤其是三价配体，即 3 个 GalNAc 分子聚集并偶联到一个 SiRNA 分子上，以保证配体与受体之间的高亲和力。利用 GalNAc 偶联技术的 RNAi 疗法为皮下给药。Alnylam 开发的 GIVLAARI<sup>®</sup> (Givosiran)、OXLUMO<sup>®</sup> (Lumasiran)、AMVUTTRA<sup>®</sup>



(Vutrisiran) 和 Leqvio® (Inclisiran) 均采用该偶联递送方式。

Focused in 4 Strategic Therapeutic Areas (STAr):

- Genetic Medicines
- Cardio-Metabolic Diseases
- Infectious Diseases
- CNS/Ocular Diseases

		EARLY/MID STAGE <small>(IND or CTA Filed-Phase 2)</small>	LATE STAGE <small>(Phase 2-Phase 3)</small>	REGISTRATION/ COMMERCIAL <sup>2</sup> <small>(OLE/Phase 4/US/registries)</small>	COMMERCIAL RIGHTS
ONPATTRO® (patisiran) <sup>3</sup>	hATTR Amyloidosis-PN			●	Global
AMVUTTRA® (vutrisiran) <sup>4</sup>	hATTR Amyloidosis-PN			●	Global
GIVLAARI® (givosiran) <sup>5</sup>	Acute Hepatic Porphyria			●	Global
OXLUMO® (lumasiran) <sup>6</sup>	Primary Hyperoxaluria Type 1			●	Global
Leqvio® (inclisiran) <sup>7</sup>	Hypercholesterolemia			●	Milestones & up to 20% Royalties <sup>8</sup>
Vutrisiran	ATTR Amyloidosis-CM		●		Global
Fitusiran	Hemophilia		●		15-30% Royalties
Cemdisiran (+/- Pozelimab) <sup>9</sup>	Complement-Mediated Diseases		●		Global Milestone/Royalty
ALN-TTRscO4	ATTR Amyloidosis	●			Global
Belcesiran <sup>10</sup>	Alpha-1 Liver Disease	●			Ex-U.S. option post-Phase 3
ALN-HBV02 (VIR-2218) <sup>11</sup>	Hepatitis B Virus Infection				50-50 option post-Phase 2
Zilebesiran (ALN-AGT)	Hypertension				U.S. 50-50; Ex-U.S. Royalties
ALN-HSD <sup>12</sup>	NASH				Royalty
ALN-APP	Alzheimer's Disease; Cerebral Amyloid Angiopathy		●		50-50
ALN-PNP	NASH		●		50-50
ALN-KHK	Type 2 Diabetes		●		Global

<sup>1</sup> POC, proof of concept – defined as having demonstrated target gene knockdown and/or additional evidence of activity in clinical studies  
<sup>2</sup> Includes marketing application submissions  
<sup>3</sup> Approved in the U.S. and Canada for the polyneuropathy (PN) of hATTR amyloidosis in adults, and in the EU, Japan and other countries for the treatment of hATTR amyloidosis in adults with stage 1 or stage 2 PN  
<sup>4</sup> Approved in the U.S. for the polyneuropathy (PN) of hATTR amyloidosis in adults, and in the EU and Japan for the treatment of hATTR amyloidosis with stage 1 or 2 polyneuropathy  
<sup>5</sup> Approved in the U.S., Brazil and Canada for the treatment of adults with acute hepatic porphyria (AHP), and in the EU and Japan for the treatment of AHP in adults and adolescents aged 12 years and older  
<sup>6</sup> Approved in the U.S. for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 to lower urinary and plasma oxalate levels in children and adults, and in the EU and Brazil for the treatment of primary hyperoxaluria type 1 in all age groups  
<sup>7</sup> Novartis has obtained global rights to develop, manufacture and commercialize inclisiran  
<sup>8</sup> 50% of inclisiran royalty revenue from Novartis will be payable to Blackstone by Alnylam  
<sup>9</sup> Alnylam and Regeneron are evaluating potential combinations of the investigational therapeutics cemdisiran and pozelimab  
<sup>10</sup> Novo Nordisk is leading and funding development of Belcesiran  
<sup>11</sup> Vir is leading and funding development of ALN-HBV02  
<sup>12</sup> Regeneron is leading and funding development of ALN-HSD

As of November 2023

图 4-1 Alnylam 药物开发管线

(图片来源: <https://www.alnylam.com/alnylam-rnai-pipeline>)

除上述较“经典”的平台技术外, Alnylam 还在积极开发其他结构修饰&递送技术, 如 C16 偶联药物。C16 偶联物是附着在 SiRNA 上的短脂质链, 具有亲脂性, 可与细胞膜或膜蛋白相互作用, 应用于中枢神经系统、肺、眼。基于此

项技术，已成功开发 ALN-APP，是一种靶向淀粉样蛋白前体蛋白的 RNAi 治疗药物（与 Regeneron Pharmaceuticals 合作），处于临床 I 期，鞘内给药用于治疗阿尔茨海默。

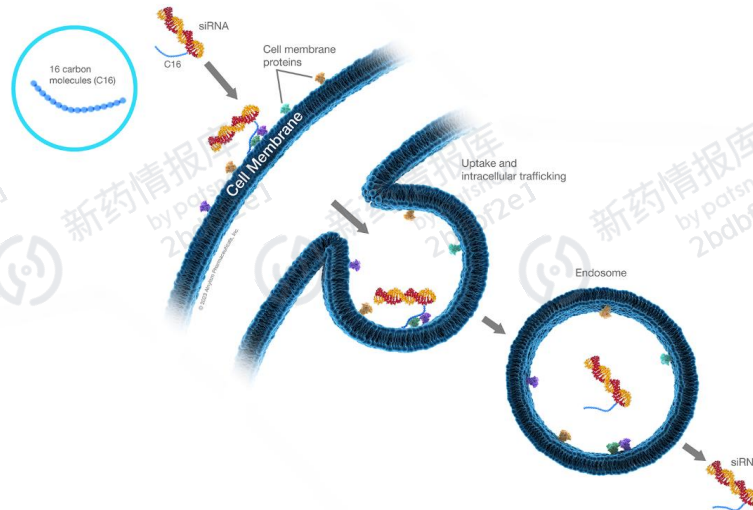


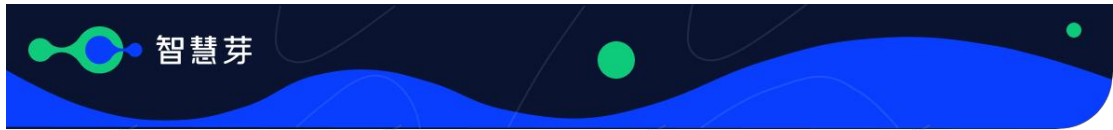
图 4-2 C16 偶联小核酸技术

(图片来源: <https://www.alnylam.com/our-science/SiRNA-delivery-platforms>)

#### 4.1.2 Ionis

Ionis 成立于 1989 年，是全球 RNA 靶向药物（主推反义核酸药物）开发的头部公司，专注于临床无药可用的人药研发，如肿瘤药物、孤儿药。基于其专有的反义技术，Ionis 建立了丰富的药物研发管线，并进行了全方位的专利布局，为品种和技术提供了强有力的保护。在药品销售方面，Ionis 更是建立了子公司 Akcea，由其负责产品后期的商业化运作。

公司研发的第一个药物 Fomivirsen 于 1998 年获得美国 FDA 批准。该药物从研发到上市仅用了 7 年时间，主要用于治疗包括艾滋病患者在内的免疫缺陷患者发生的巨细胞病毒性视网膜炎。虽然由于患者数量减少导致 Fomivirsen



提前撤市，但是作为第一个获得上市许可的反义药物，Fomivirsen 的成功研发标志着反义疗法生物技术的突破。

进入 21 世纪，Ionis 由于管线中候选的反义药物缺乏疗效以及存在免疫反应，临床试验一再受到阻碍。而此时，反义技术迎来了行业的总体发展，Ionis 开始投入到第二代反义药物的研究当中，并相继产出产品。

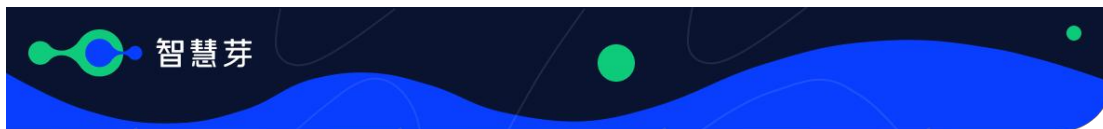
开发品种的同时，Ionis 也在进行着多方面的合作和股权交易。如 2008 年，Ionis 与 Genzyme 签署了关于治疗纯合子家族性高胆固醇血症药物 Kynamro 的合作协议，该协议还包含了其他候选药物的合作开发。这次合作使得 Ionis 获得了约 1.75 亿美元的授权费用，以及 1.5 亿美元的股权交易费用。同时，Ionis 在 2012 年通过债务融资成功获得了约 2 亿美元的收入，这些资金均用于支持公司的后续发展。



图 4-3 Ionis 官网公开的反义寡核苷酸代表品种

(图片来源：<https://www.ionispharma.com/medicines/>)

现今公司拥有的核心技术平台-配体偶联反义技术 (Ligand Conjugated Antisense, LICA) ，通过配体与细胞表面受体特异性偶联，可以将药物高效



递送至目标细胞。公司的 2.5 代化学修饰技术与 LICA 平台的结合共同打造了公司目前丰富的在研产品组合。同时公司也在积极开发 LICA 结合技术，以推进 ASO 药物在靶向肝以外组织的能力，2022 年第四季度公司成功推进了第一个基于 LICA 结合技术靶向肌肉组织的药物进入临床前研究。

通过智慧芽新药情报库查询，当前 Ionis 开发的品种 > 50 款，适应症集中于神经系统、内分泌与代谢疾病，产品类型几乎全部为 ASO 产品，疾病靶点主要为 F11、SMN2、GHR、GYS1、UBE3A，具体如下图所示。

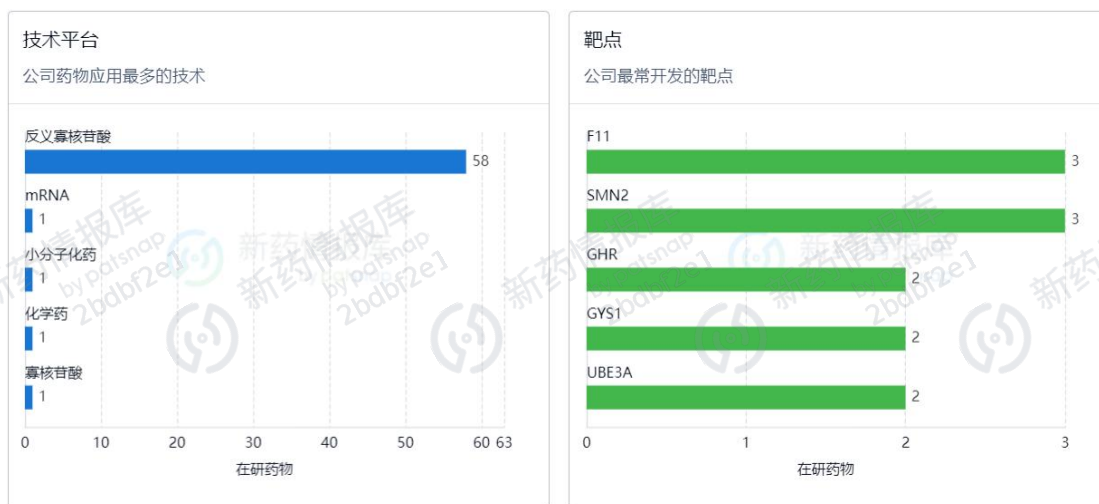


图 4-4 Ionis 公司技术平台及靶点研究统计

(图片来源: <https://synapse.zhihuiya.com/organization/26fcb4d7b5089cb0283d61fe43aa242>)

## 4.2 国内小核酸药物技术平台

国内小核酸药物技术开发平台，目前尚无品种获批上市，但已有多个企业的品种进入到临床阶段。总的来说，国内小核酸药物研发当前处于快速增长阶段，技术平台主要有苏州瑞博生物、中美瑞康、圣诺医药、海昶生物等等。



#### 4.2.1 苏州瑞博生物

据官网介绍：苏州瑞博生物技术股份有限公司（瑞博生物），对标国际小核酸技术的创新前沿，建立了包括小核酸序列设计及高通量筛选、小核酸药物递送技术、小核酸稳定化修饰技术、小核酸药学研发、小核酸单体研发等在内的自主可控、全技术链整合的小核酸药物研发平台，支持小核酸药物从早期研发到产业化的全生命周期，成为公司不断推出小核酸药物新品种的利器。

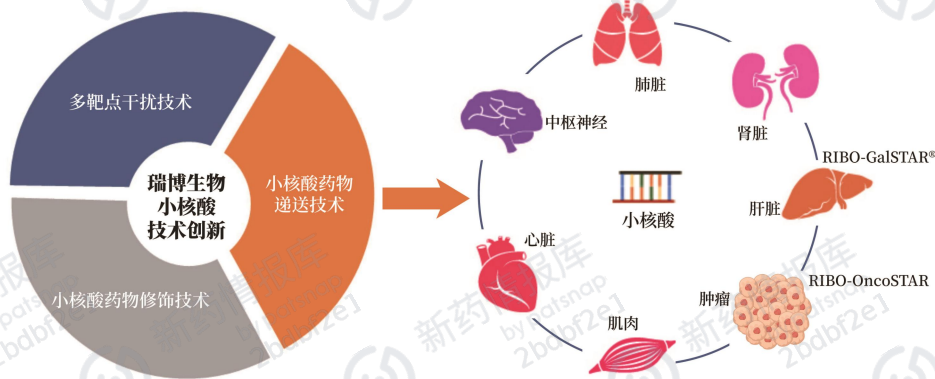
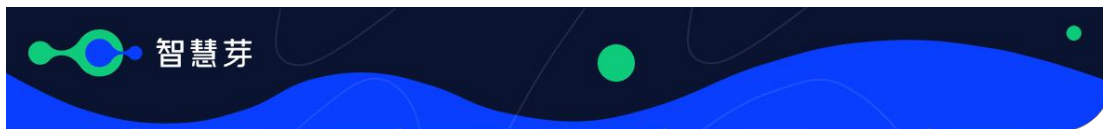


图 4-5 瑞博生物小核酸创新技术分布

(图片来源: <https://www.ribolia.com/>)

RSC2.0 (Ribo Stabilization Chemistry) 小核酸化学修饰技术是公司基于对 SiRNA 降解机制、序列活性、与脱靶规律的系统研究，形成的核酸修饰平台技术。在这个平台技术已经成熟并支撑公司品种快速推出的基础上，公司在这个方向的创新工作已经进一步聚焦于更优化的修饰平台的探索。

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，可用于多种肿瘤相关的靶向药物递送。瑞博生物基于 RIBO-OncoSTAR 的针对脑胶质瘤的小核酸药物研发已经取得了积极进展，并进入快速推进。公司后续还会启动基于 RIBO-OncoSTAR 的针对其它癌

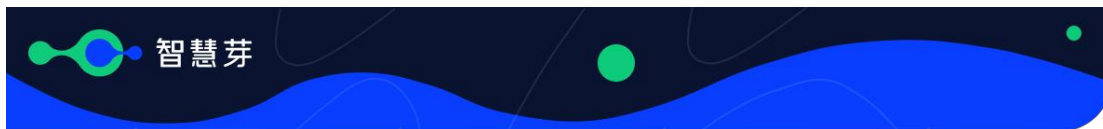


症疾病领域的多个产品研发。

RIBO-GalSTAR<sup>®</sup> (GalNAc-based System for liver TARgeting) 是瑞博生物通过近十年努力自主研发的小核酸肝靶向 GalNAc 递送技术。目前公司已经获得中美等重要地区专利局对该技术的专利授权, 并已用于多种肝脏相关靶点的核酸药物的研发。

表 4-1 瑞博生物官网公开的关键产品

代号	品种具体信息
RBD1016	作为首个基于瑞博 RIBO-GalSTAR <sup>®</sup> 肝靶向递送技术而开发的旨在治疗乙型肝炎的 GalNAc 偶联 SiRNA 药物, RBD1016 可以覆盖中国以及欧美乙肝患者中占绝大多数的 A-E 和 I 基因型乙肝患者; 非临床研究显示可以高效、长效降低血清和肝组织 HBsAg, 单次给药对 HBsAg 抑制可持续近 6 个月。在澳洲已完成临床 Ia 期研究, 在中国香港的 Ib 期临床研究正在进行中。II 期临床试验在准备中。RBD1016 在临床研究中获得了良好的安全性和预期的 GalNAc-SiRNA 药代特征。
RBD5044	作为基于瑞博 RIBO-GalSTAR <sup>®</sup> 肝靶向递送技术而开发的一款旨在治疗高甘油三酯血症的 GalNAc 偶联 SiRNA 药物, RBD5044 可以抑制肝细胞 APOC3 (载脂蛋白 C3) 表达, 上调脂蛋白脂肪酶和肝细胞受体介导的残余颗粒摄取, 促进富甘油三酯脂蛋白 (TRLs) 上甘油三酯 (TGs) 的水解, 实现降低血液中 TG 水平的目标。已在澳大利亚进入首次人体临床试验。
RBD4059	作为基于瑞博 RIBO-GalSTAR <sup>®</sup> 肝靶向递送技术而开发的旨在治疗血栓疾病的 GalNAc 偶联 SiRNA 药物, RBD4059 可以抑制肝细胞 FXI 的表达, 进而减少内源性凝血途径的激活, 从而达到抗凝/抗血栓的作用。作为全球首个针对 FXI 靶点的 SiRNA 药物 (First-In-Class), RBD4059 已在澳大利亚启动首次人体临床试验, 有望成为新型安全有效的抗血栓治疗药物。
RBD7022	作为基于瑞博 RIBO-GalSTAR <sup>®</sup> 肝靶向递送技术而开发的一款旨在治疗高血脂症的 GalNAc 偶联 SiRNA 药物, RBD7022 通过抑制 PCSK9 (前蛋白转化酶枯草溶菌素 9) 表达, 减少 LDL-R (低密度脂蛋白受体) 溶酶体降解, 增加肝细胞表面 LDL-R 数量, 实现降低血液中 LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇) 水平的目标。RBD7022 已在中国进入首次人体临床试验。
RBD1007	一种靶向 Caspases 2 视神经保护的 SiRNA 药物, 通过 RNAi 抑制靶基因的表达, 阻止视网膜神经节细胞凋亡和继发的神经轴突退化, 从而防止视力和视野进一步恶化, 达到保护视力的治疗效果。首个开发的临床适应症为尚无临床标准治疗的非动脉炎性前部缺血性视神经病变, RBD1007 有望成为 First-In-Class 的视神经保护药物。目前全球已经完成 1 个临床 I 期研究和 1 个 II / III 期国际多中心临床研究 (其中包括 34 例中国受试者), 临床试验数



	据分析结果支持针对具有极大未满足临床需求的 NAION 亚组患者人群开展 III 期确证性临床研究，IND 申请正在准备中。计划以后将陆续开展针对开角型青光眼适应症和其它伴有视神经病变需要视神经保护多种眼科疾病的临床研究。
RBD4988	一种针对 2 型糖尿病的反义核酸药物，有望成为第一个作用于胰高血糖素受体 (GCGR) 的药物，目前无同类靶点的品种上市。该产品可通过双重作用机制发挥降糖作用，即在降低肝葡萄糖生成量的同时，又可升高 GLP-1 产生胰腺保护功能。本品有望满足对仅能通过对胰岛素通路进行干预但疗效不佳患者的临床需求。目前全球已经完成 1 个临床 I 期研究和 3 个 II 期研究，在中国展开针对 2 型糖尿病的两项 II 期临床试验已顺利完成。

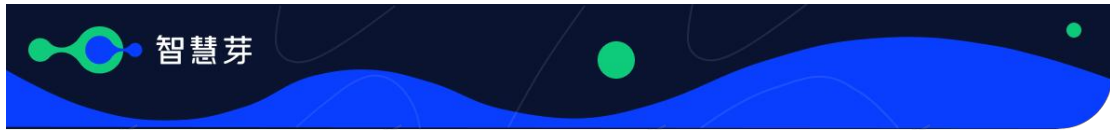
(数据源：<https://www.ribolia.com/major-products>)

#### 4.2.2 中美瑞康

据官网介绍：中美瑞康于 2017 年正式创建，已建立高度差异化的新药研发管线，用于治疗基因表达不足导致的多种类型的疾病。

公司核心技术是基于在美国加州大学旧金山分校 (UCSF) 的一项名为 RNA 激活 (RNAa) 的科学发现，这一发现给小核苷酸制药领域带来了全新的方法与路径，即通过小双链 RNA 靶向激活内源性基因表达。

RNA 激活技术使用小激活 RNA (saRNA) 靶向并“启动”内源性基因的转录，从而恢复内源性蛋白质的天然功能。其过程为：1) 输入，saRNA 被装载到 AGO2 蛋白并加工形成单链；2) 系统，AGO-saRNA 复合物进入细胞核，识别嵌入在靶基因附近的染色质中的非编码调控序列，并募集其他蛋白质形成 RITA 复合物；3) 输出，形成 RITA 复合物后，通过 RNAPII 富集/磷酸化及引起染色质活跃性修饰，加速转录起始和延伸。增加靶基因转录，提高 mRNA 输出，从而增加蛋白质表达。



### RNA激活展现前所未有的优势:

<p>恢复靶基因的表达</p> <p><b>开拓疾病治疗领域</b></p> <p>通过靶向几乎所有治疗性基因来扩大疾病治疗领域。为许多传统制药方法无法成药的靶点、无法治愈的疾病提供新的希望，如由表观遗传沉默或靶基因表达下调所致的疾病。</p> <p><b>忠实恢复基因的天然功能</b></p>	<p>表达与速度</p> <p><b>持久靶基因激活</b></p> <p><b>加速内部药物开发</b></p> <p>借助小核酸领域的成熟技术，加速RNA激活药物的开发。</p>	<p>成本降低且基因输出最大化</p> <p><b>公司内部快速低成本的筛选流程</b></p> <p>我们内部的快速且低成本筛选过程可针对靶基因快速发现大量saRNA，每个saRNA代表一个候选API。</p> <p><b>最大化转录激活</b></p> <p>通过进一步优化先导saRNA，最大化靶基因的转录输出，提高其成药性。</p>
--	---	--

图 4-6 RNA 技术优势（中美瑞康官网）

(图片来源: <https://cn.ractigen.com/rnaa-advantages/>)

中美瑞康具有突破性和世界领先水平的 SCAD（智能化学辅助递送）递送平台技术，用于向中枢神经系统（CNS）递送双链 RNA。通过智能理性化组合使用特定化学修饰和与辅助寡核苷酸（ACO）的偶联，SCAD 能够实现双链 RNA 的高效自递送，包括广泛的组织生物分布、持久的体内活性以及良好的安全性，达到了其他递送技术目前尚无法实现的效果。通过独特的脂质化学方法，LiCO（Lipid-Conjugated Oligonucleotide）能够有效触达心脏、骨骼肌等组织器官，彻底革新了寡核苷酸的递送方式。

#### 免责声明:

1. 本内容非原报告内容;
2. 原报告来源互联网公开数据; 如侵权请联系客服微信, 第一时间清理;
3. 原报告仅原社群个人学习, 如需它用请联系版权方;
4. 如有其他疑问请联系微信。



#### 行业报告资源群



微信扫码 长期有效

1. 进群福利: 进群即领万份行业研究、管理方案及其他学习资源, 直接打包下载
2. 每日分享: 6+份行业精选、3个行业主题
3. 报告查询: 群里直接咨询, 免费协助查找
4. 严禁广告: 仅限行业报告交流, 禁止一切无关信息

#### 知识星球 行业与管理资源



微信扫码 行研无忧

专业知识社群: 每月分享8000+份行业研究报告、商业计划、市场研究、企业运营及咨询管理方案等, 涵盖科技、金融、教育、互联网、房地产、生物制药、医疗健康等; 已成为投资、产业研究、企业运营、价值传播等工作助手。

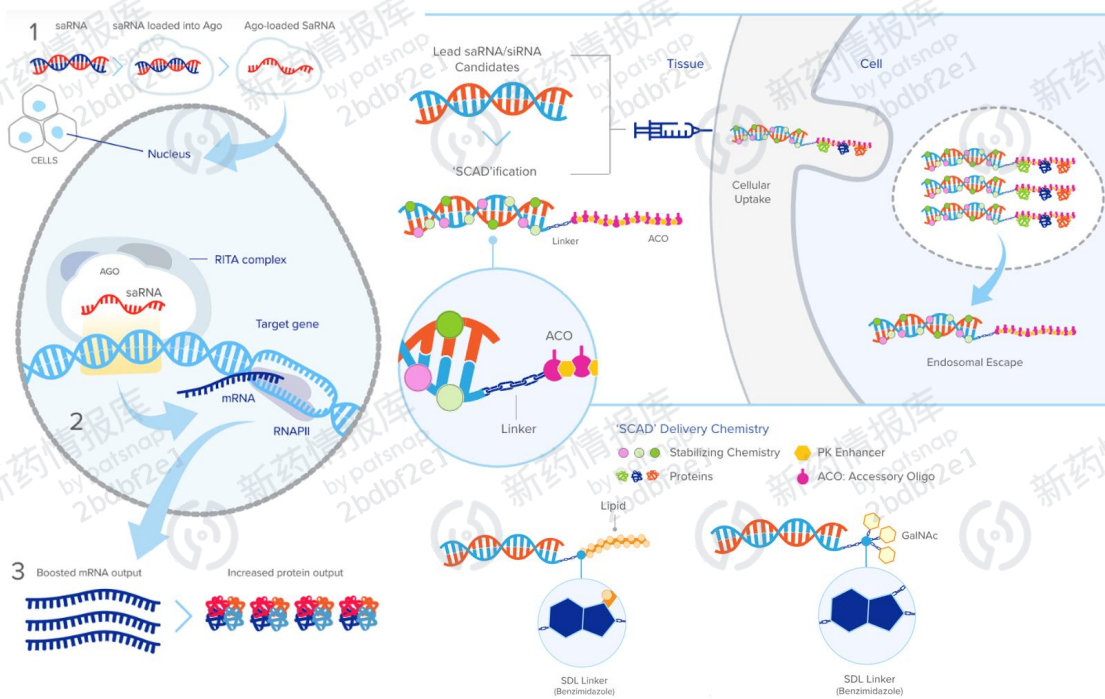


图 4-7 中美瑞康-RNA 激活机制&递送平台及技术

(图片来源: <https://cn.ractigen.com/rmaa-advantages/> & <https://cn.ractigen.com/delivery-platforms/>)

### 4.2.3 圣诺医药

据官网介绍：圣诺医药是全球首家在抗肿瘤领域取得 II 期积极临床数据的 RNA 疗法头部药企，于美国及亚太地区深耕多年并建立了重要的行业地位。

公司拥有一支完整、专业的国际化团队，利用公司自主研发的多项核酸药物导入技术来探索与开发 RNAi 药物和 mRNA 疫苗及疗法。

### 专利

我们的专利及专利申请涵盖：1)向细胞递送RNAi触发器及mRNA的方法 2)我们的RNAi及mRNA递送平台中使用的物质及设备的组成 3)siRNA或 RNAi触发器的组成 4)制造工艺 5)使用及适应症。 目前我们有：

**10** 项于中国发布的专利

**10** 项于美国发布的专利

**21** 项于欧洲发布的专利  
(分别于 **11** 个及 **8** 个国家生效)

**213** 项待批专利申请，包括：

**35** 项中国专利申请

**50** 项美国专利申请

(含 **32** 项美国临时专利申请)

**24** 项专利合作条约下的专利申请

**11** 项欧洲专利申请

**93** 项向其他司法权区的专利申请



图 4-8 公司布局的专利及技术特点

(图片来源: <https://SiRNAomics.com/cn/about-SiRNAomics/#patents>)

在中美两国, 圣诺医药至少有 19 种候选产品处于临床前阶段及 II 期临床试验。其产品适用于广泛的适应症领域, 从肿瘤及纤维化疾病, 到心脏代谢、病毒性疾病和肝脏疾病。

公司专注于开发新型 RNA 疗法递送平台, 包括: 用于 RNAi 疗法全身及局部给药的 PNP 递送平台; 用于 RNAi 疗法全身给药到肝细胞的 GalNAc-RNAi 递送平台; 用于改善 SiRNA 的递送和释放到肝细胞的 PDOV 平台; 用于 mRNA 疗法及其疫苗的 PLNP 递送平台。



图 4-9 公司重点品种 STP705 的详细介绍

(图片来源: <https://SiRNAomics.com/cn/science-pipeline/the-science-of-rnai/>)

#### 4.2.4 海昶生物

据官网介绍: 海昶生物旗下的“核酸创新研究院 (NAMIC)” 专注于核酸创新药的研发, 充分发挥拥有自主知识产权的核酸药物递送系统 QTsome™ 的核心技术优势, 在此基础上延伸和扩大平台, 打造出国内一流的 mRNA 递送系



统技术平台。在核酸合成生物学研发、核酸药物设计、合成和修饰、药物递送等领域进行全面布局，打通核酸创新药物开发的全产业链，建成功能齐全、优势互补、无缝衔接、国际接轨的综合性核酸创新药研发体系。

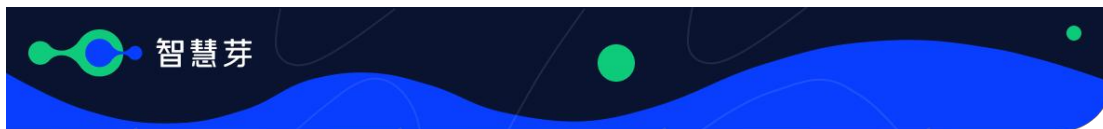


图 4-10 海昶生物-核酸创新研究院技术平台

(图片来源: [http://www.zhejianghaichang.com/nucleic\\_zh.html](http://www.zhejianghaichang.com/nucleic_zh.html))

QSome™是海昶生物自主研发的四价-三价脂质纳米粒基因递送平台。借助这一平台，海昶在核酸创新药和高端复杂注射剂领域进行布局，涵盖了传染病预防、肿瘤免疫治疗、抗肿瘤和镇痛等多个领域。与传统的脂质纳米粒递送技术相比，QSome™采用独特的两种阳离子脂质，可以在特定条件下电离，利用其对环境 pH 的高敏感性，使药物的组织分布和给药均达到最优，稳定性也有很大程度的提高。此外，QSome™还具有较高的生物安全性和较低的毒性。

基于 QSome™平台，海昶生物首先将核酸药物研发聚焦在原发性肝癌上。HC0301 是一款以 AKT-1 为靶点的、聚焦原发性肝癌的反义核酸药；在 QSome™核酸递送技术的支持下，解决了核酸胞内摄取效率低，和靶向性不足等关键问题，同时确保 HC0301 具有高度选择的特异性和不易耐药性。这将很好地满足肝癌治疗需求。目前，HC0301 在美国开展的临床 I 期试验已经接近尾声，并且显示出非常好的安全性和疗效，预计明年在香港和美国开展 II 期临床试验，并



探索其他实体瘤的适应症。此外，HC0301 近期已成功获得 FDA 孤儿药资格认定。



图 4-11 海昶生物-核酸创新药管线

(图片来源: [http://www.zhejianghaichang.com/product\\_zh.html](http://www.zhejianghaichang.com/product_zh.html))

## 5. 阶段总结

综上，即小核酸药物开发的整体概况，进一步总结如下：1) 小核酸药物从实验室走向市场，已充分获得验证，是一类初显技术成熟的药物种类；2) 小核酸药物研发存在一定的技术壁垒，作用机制、成药研究与传统小分子或生物大分子存在明显的不同，“外行”不易快速介入成药；3) 经多年积累，结构修饰、递送手段已初步突破，但手段尚且单一，靶向范围很窄，须继续突破；4) 适应症领域多集中于遗传病、罕见病，由此很难拓宽这一大类药物的市场，这也是这类药物总市场份额尚不够强势的原因之一；5) 研发企业和技术平台，尚无大型药企、传统药企重仓介入，仍是一些“精美”的技术公司冲锋在前，行业巨头对此整体仍处于观望阶段；6) 未来走势，基于当前全球乃至我国国内新药研发的高标准高要求，小核酸药物开发的另辟新径总好于传统药物开发的 me-too 内卷。



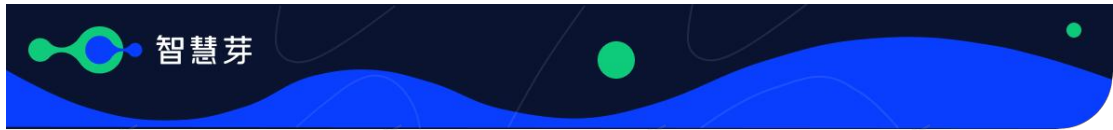
# 省时查报告小程序

全网最全、最新、最专业的行研报告库，每天实时更新，超百万份行研报告限时免费下载。



涵盖教育、电商、短视频、房地产、新媒体、区块链、人工智能、5G、互联网、物联网、创业、医疗、金融、零售、餐饮、旅游、汽车等数十个行业。





## 参考资料

1. Chinese Journal of New Drugs. 2022, 31 (12) .
2. 中国现代应用药学 2023 年 3 月第 40 卷第 6 期.
3. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221556
4. <http://www.mixsungen.com/newsinfo/4341767.html?templateId=1133604>
5. [https://baike.baidu.com/item/%E6%A0%B8%E9%85%B6/543923?fr=ge\\_al](https://baike.baidu.com/item/%E6%A0%B8%E9%85%B6/543923?fr=ge_al)
6. <https://zhuanlan.zhihu.com/p/660835497>
7. [https://synapse.zhuiyiya.com/drug-list?query\\_id=2c472a22-d681-4c30-bdaf-edc883f3d7a8&tab=analysis](https://synapse.zhuiyiya.com/drug-list?query_id=2c472a22-d681-4c30-bdaf-edc883f3d7a8&tab=analysis)
8. <https://www.zhihu.com/question/30687786/answer/2870340350>
9. <https://www.ribolia.com/about-ribo>
10. <https://www.ribolia.com/about-oligonucleotide-therapeutics>
11. Advances in CANCER RESEARCH. 2007. DOI: 10.1016/S0065-230X (06) 96004-7
12. Medicine in Drug Discovery 20 (2023) 100166. DOI: org/10.1016/j.medidd.2023.100166
13. Delivery of therapeutic small interfering RNA: The Current Patent-Based landscape. Molecular Therapy: Nucleic Acids. 2022, 29. 150-161
14. <https://cn.ractigen.com/rnaa-advantages/>
15. <https://SiRNAomics.com/cn/about-SiRNAomics/>
16. [https://www.pharnexcloud.com/zixun/sd\\_5952](https://www.pharnexcloud.com/zixun/sd_5952)
17. Chinese Journal of Pharmaceuticals 2018, 49 (11) . DOI : 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023
18. <https://www.ionispharma.com/medicines/>
19. Citation: Clin Transl Sci (2019) 12, 98 - 112; doi:10.1111/cts.12624
20. <https://www.alnylam.com/our-science/SiRNA-delivery-platforms>
21. <https://zhuanlan.zhihu.com/p/671015810>
22. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20220629/content-1391698.html>