

小核酸药物配体缀合递送技术专利分析

乔志伟^{a,b}, 尤瑾^{a,b}, 邹玥^{a,b}, 李洋^{a,b*}, 李红玉^{b,c} (兰州大学, a.药学院, b.技术与创新支持中心, c.生命科学学院, 兰州 730000)

摘要: 目的 为中国小核酸药物研发企业的研发战略规划和专利战略制定提供参考。方法 通过智慧芽专利数据库检索小核酸药物配体缀合技术相关专利, 通过人工标引的方式筛选获得该领域的核心专利及外围专利。首先对相关专利整体进行申请趋势分析, 其次对小核酸药物配体缀合 3 类技术的核心专利进行详细分析。结果与结论 从整体来看, 小核酸药物配体缀合递送技术绝大多数核心专利均掌握在 Ionis、Alnylam、Arrowhead、Arbutus 等国际顶尖核酸药物研发企业手中, 而中国企业的研究能力和专利布局强度较弱。小核酸药物配体缀合递送技术主要包括半乳糖衍生物缀合递送技术、脂质衍生物缀合递送技术、细胞穿透肽缀合递送技术。其中最具发展潜力的是半乳糖衍生物缀合递送技术。脂质衍生物缀合递送技术近年来相对于半乳糖衍生物缀合递送技术所受到的关注度相对较低, 多数专利布局时间过早, 大都处于失效状态。细胞穿透肽缀合递送技术近年来越来越受到重视。

关键词: 小核酸药物; 配体缀合; 专利分析

中图分类号: R915 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)06-0848-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221556

引用本文: 乔志伟, 尤瑾, 邹玥, 等. 小核酸药物配体缀合递送技术专利分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 848-855.

Analysis of Patent Layout of Small Nucleic Acid Drug Ligand Conjugate Delivery Technology

QIAO Zhiwei^{a,b}, YOU Jin^{a,b}, ZOU Yue^{a,b}, LI Yang^{a,b*}, LI Hongyu^{b,c} (Lanzhou University, a.School of Pharmacy, b.Technology and Innovation Support Center, c.School of Life Sciences, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a reference for the R&D strategic planning and patent strategy formulation of small nucleic acid drug R&D companies in China. **METHODS** Searched patents related to small nucleic acid drug ligand conjugation technology through PatSnap patent database, and obtained core patents and peripheral patents in this field through manual indexing. Firstly, analyzed the overall application trend of related patents, and secondly analyzed the core patents of the three types of small nucleic acid drug ligand conjugation technologies in detail. **RESULTS & CONCLUSION** On the whole, most of the core patents of small nucleic acid drug ligand conjugate delivery technology are in the hands of top international nucleic acid drug R&D companies such as Ionis, Alnylam, Arrowhead, and Arbutus, while the research capabilities and patent layout strength of domestic companies are relatively weak. Separately, the small nucleic acid drug ligand conjugated delivery technology mainly includes galactose derivative conjugated delivery technology, lipid derivative conjugated delivery technology, and cell penetrating peptide conjugated delivery technology. The most promising direction is the delivery technology of galactose derivatives conjugated. Lipid derivative conjugated delivery technology has received relatively low attention in recent years compared to galactose derivative conjugated delivery technology. Most of the patents have been deployed too early and most of them are in a state of failure. The cell penetrating peptide conjugated delivery technology has attracted more and more attention in recent years.

KEYWORDS: small nucleic acid drugs; ligand conjugation; patent analysis

小核酸药物是指通过特定小片段核苷酸与靶向 mRNA 相结合, 干预靶向 mRNA 表达水平, 最终达到特定治疗效果的药物^[1]。小核酸药物包括反义寡核苷酸药物、siRNA 药物、miRNA 药物等^[2-5], 与传统的小分子化学药相比, 具有治疗效率高、特异性强、药物不良反应小和应用领域广等诸多优点^[6-8]。该类药物直接作用于致病基因, 因此能够为某些目前还没有特效药的严重遗传疾病提供开创

性的治疗方式, 已上市药物达到 13 个, 例如, 用于治疗脊髓性肌萎缩症的诺西那生钠(Spinraza[®]), 该药分别被 FDA(2016 年)和 NMPA(2019 年)批准上市^[9], 在 2020 年创造了 21 亿美元的全球销售额。

药物递送技术是将小核酸药物推向临床应用的关键技术, 而配体缀合递送技术是小核酸药物递送技术中的重要分支之一^[10-11], 配体缀合递送技术的原理是将特定配体与核酸缀合, 进而提高

基金项目: 国家知识产权局 2018 年全国专利信息传播利用工作计划(2018-216 号); 国家知识产权局知识产权服务培育工程专项(2018-453 号); 兰州大学“一带一路”专项(2018ldbryb029)

作者简介: 乔志伟, 男, 硕士 E-mail: 15090366837@163.com

***通信作者:** 李洋, 男, 博士, 副教授 E-mail: li_yang@lzu.edu.cn

其进入人体特定部位或特定细胞的递送效率,其中已上市的治疗急性肝卟啉症药物 Givlaari® 和治疗 1 型原发性高草酸尿症药物 Oxlumo® 均采用了该递送技术^[12-13]。配体缀合递送技术主要包括 3 种类型,分别为半乳糖衍生物缀合递送技术、脂质衍生物缀合递送技术、细胞穿透肽 (cell penetrating peptides, CPPs) 缀合递送技术^[14-15],该技术具有广阔的应用前景,未来可能成为小核酸药物主流递送技术。

因此,本文以小核酸药物配体缀合递送技术为主线,通过分析技术发展路线和专利布局策略,为中国新药研发企业的研发战略规划和专利战略制定提供有益的参考。

1 对象与方法

本文以“智慧芽”专利数据库作为数据来源,通过中英文对照的关键词和分类号进行组合式检索,通过人工标引的方式进行筛选获得该领域的核心专利及外围专利。通过解读核心专利,获得各技术分类的技术发展脉络,并按年份排列。

2 结果

2.1 配体缀合递送技术专利申请趋势分析

配体缀合递送技术相关专利申请趋势见图 1。从 2008 年开始,小核酸药物配体缀合递送技术的专利申请量总体呈现上升趋势,该领域最早的专利(EP0462145B1)已于 2010 年到期失效,且 Ionis、Alnylam、Arrowhead、Arbutus 等国际一线核酸药物研发企业的多件核心专利(EP1795539B1, US8137695B2, US10808246B2 等)将于 2022—2030 年陆续到期,面临专利悬崖的挑战,因此,建议中国药企及时关注并运用公知共用技术,制定研发策略,进行新产品和新技术的开发。

2.2 配体缀合递送技术分类分析

配体缀合递送技术分类见图 2。从整体来看,2005 年之前,脂质衍生物缀合递送技术专利申请相对较多,但之后半乳糖衍生物缀合递送技术的专利申请量呈现快速增长趋势,逐渐替代脂质衍生物缀合递送技术成为该领域的研发热点,另外值得关注的是,cpps 缀合递送技术也逐渐受到研发人员的重视。

2.3 配体缀合递送技术路线分析

配体缀合递送技术的技术路线见图 3。下文将分别对各技术路线的技术演进和专利布局情况进行分析。

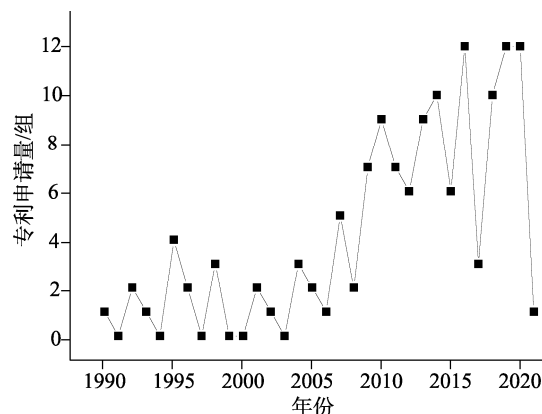


图 1 配体缀合递送技术专利申请趋势

Fig. 1 Trends in patent application for ligand conjugation delivery technology

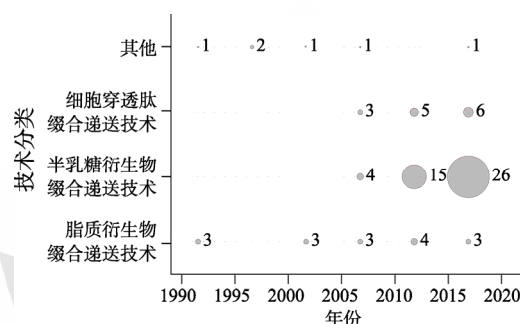


图 2 配体缀合递送技术分类

Fig. 2 Ligand conjugation delivery technology classification

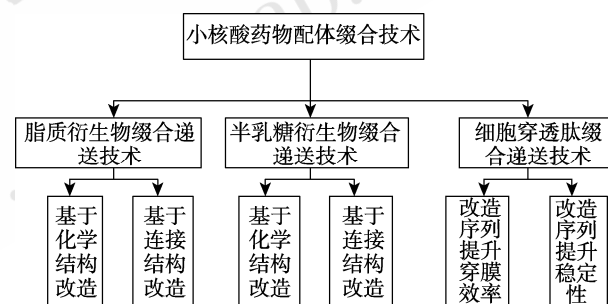


图 3 配体缀合递送技术路线

Fig. 3 Ligand conjugation delivery technology route

2.3.1 小核酸药物半乳糖衍生物缀合递送技术分析 由于半乳糖衍生物具有特异性靶向肝脏细胞的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor, ASGPR)的优势^[16-17], Ionis、Alnylam、Arrowhead、Arbutus 等全球小核酸药物研发企业均针对该领域进行了专利布局。半乳糖衍生物缀合小核酸药物进行递送的技术路线见图 4, 主要包括以下 2 类。

① 基于半乳糖衍生物化学结构的改造。Alnylam 公司在糖作为核酸配体缀合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、寡糖及多糖缀合配体缀合的一种新的 RNA 干扰试剂及其制备方法, 其中, 半乳糖衍生物缀合的 RNA 干扰试剂治疗效果最为显著, 但是该专利并未进入中国地区。对半乳糖衍生物缀合技术进行研究的还有日本新药株式会社, 其在专利 JP5093095B2 中公开了一种如图 5-I 所示的半乳糖衍生物, 相较于现有技术, 所述化合物的肝脏靶向性更为显著。在 2014 年 7 月申请的专利 US10808246B2 中, Alnylam 公司对 *N*-乙酰半乳糖胺进行了改造, 获得了近 200 种核酸缀合物, 上述改进策略不仅显著提高了缀合物对肝脏的靶向性, 并且大大降低了生产成本。

由于 JP5093095B2 专利和 US10808246B2 专利均采用马库什权利要求的撰写方式保护了大量的核酸缀合物结构, 因此竞争对手几乎不可能通过简单的结构改造实现对上述专利保护范围的规避。然而, 技术的迭代和申请人在专利地域布局上的疏漏为竞争者带来了一定转机, 虽然日本新药株式会社的核心专利 JP5093095B2 及其美国同族专利 US7820629B2 至今仍然维持有效, 但是其中国同族专利 CN101395168B 因为未缴费于 2016 年 4 月失效。此外, Alnylam 公司的核心专利 US10808246B2 仅具有欧洲和日本的同族专利, 而未在中国开展专利布局。因此, 中国企业可以针对不同的地区、国家, 选择差异化的技术研发策略和专利规避策略。

②基于半乳糖衍生物和小核酸药物间连接结构的改造。为了降低半乳糖衍生物对核酸空间结构和生物活性的干扰效应, 研究人员通常采用特定的连接结构连接半乳糖衍生物和核酸分子。

美国 Roche 公司是该领域专利布局最早的企业, 在 2007 年申请的 US8137695B2 专利中, 保护了如图 5-II 所示的缀合物, 其中 L^1 为第一逆连接器, P 为可裂解血红细胞的两亲性膜活性多肽, L^2 为第二可逆连接器。上述连接结构不仅降低了半乳糖衍生物缀合导致的空间位阻效应, 而且巧妙地提高了核酸递送过程中的穿膜效率, 进一步增强了药物的靶向性。在 Roche 公司专利技术的启示下, 竞争者逐渐将关注焦点集中到多胺形式连接结构的进一步改造上。例如, Arrowhead 公司在 2011 年申请的专利 WO2012089352A1 中, 就沿用了 Roche 公司的技术路线, 该专利公开了一种具有多胺连接结构的缀合物 M^1y-P-M^2z , 其中 P 为两亲膜活性多肽, M^1 为图 5-III 所示的结构, M^2 为图 5-IV 所示的结构, 限定 R 为包含位阻稳定剂的基团, R_4 为不带电且包含靶向配体的基团。该专利的保护范围不仅包括了特殊复合连接结构, 而且还包括 2 个关键支链 M^1 、 M^2 。但是, 由于该专利公开的连接结构落入了专利 US8137695B2 的保护范围, 为了避免侵权风险, Arrowhead 公司于 2014 年从 Roche 公司手中收购了专利 US8137695B2。2011 年, Alnylam 公司在专利 US9290760B2 中提出了一种新的多胺连接结构改造方案, 可以更有效地向肝脏靶向递送小片段核酸, 不仅对多胺形式

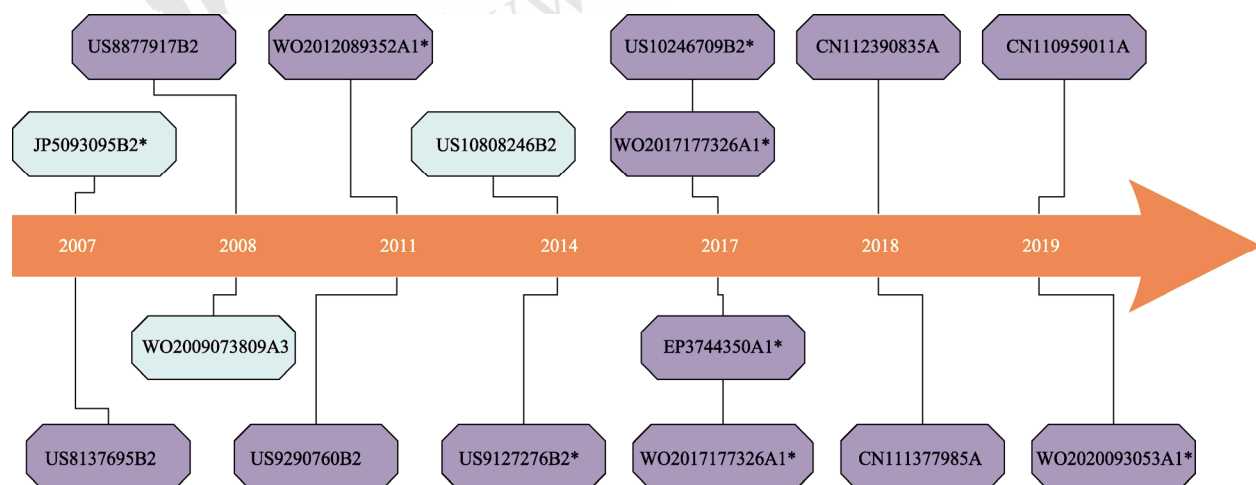


图 4 半乳糖衍生物缀合小核酸药物技术发展脉络

*指存在中国同族专利, 灰色背景为技术路线①相关专利, 紫色背景为技术路线②相关专利。

Fig. 4 Schematic of the development of galactose derivative conjugated small nucleic acid drug technology

*It refers to the existence of Chinese patent of the same family. The gray background is the technical route ①. The purple background is the technical route ②.

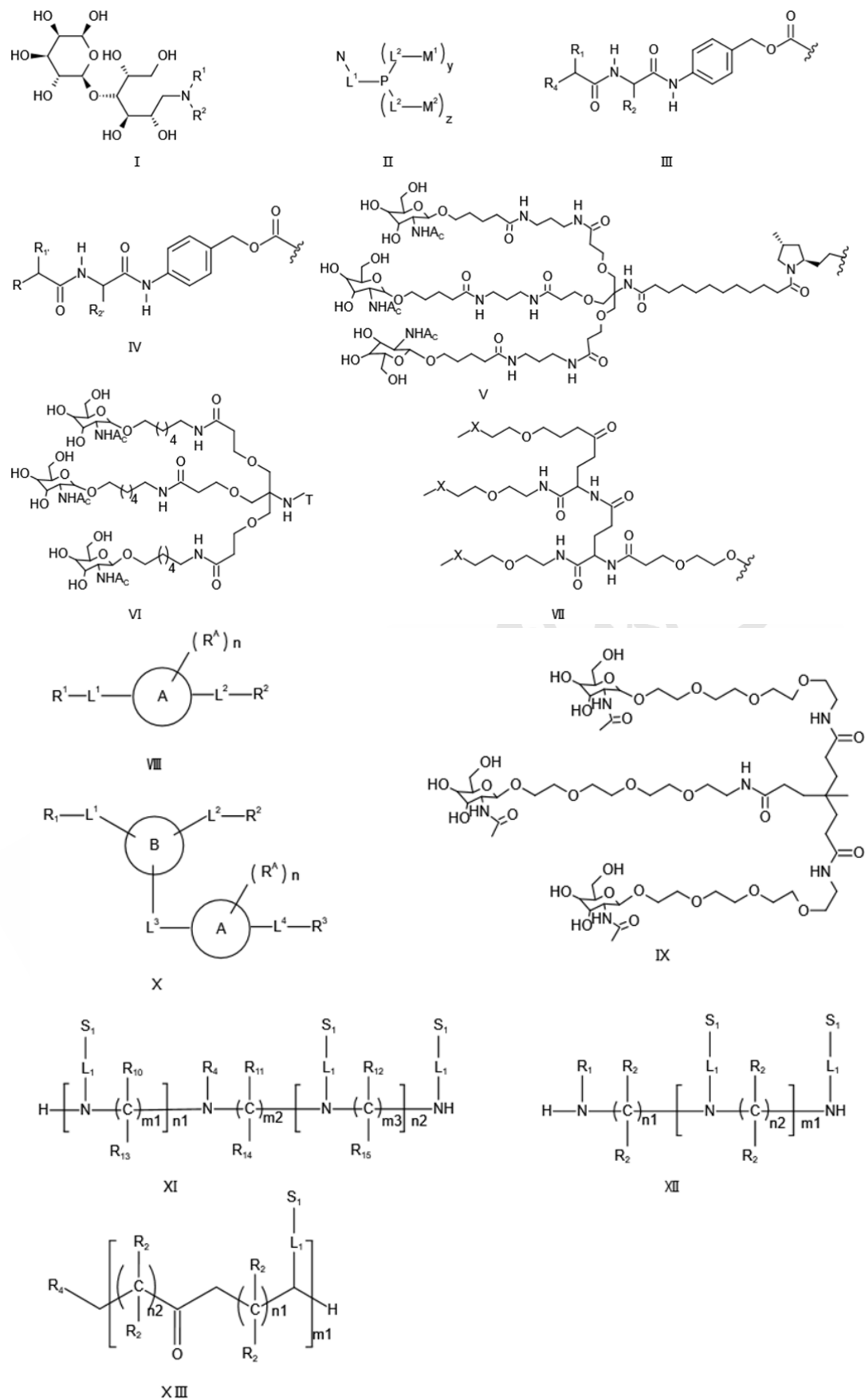


图5 半乳糖衍生物及连接结构

Fig. 5 Galactose derivatives and connecting structure

的连接结构进行保护,而且还涵盖了更为广泛半乳糖衍生物结构范围,给竞争者规避专利增加了难度。该连接结构(图 5-V)已经被应用于上市药物 Givlaari[®](2019 年被 FDA 批准上市)和 Oxlumio[®](2020 年被 FDA 批准上市)。但是,Alnylam 公司在核心专利的布局方面却出现了一定的漏洞,该专利仅在日本、欧洲和美国有效,而在中国无同族专利。2014 年,Ionis 公司沿用专利 US9290760B2 的技术思路,在 US9127276B2 中公开了一种具有 3 个支链的多胺连接结构(图 5-VI)。2017 年,Arrowhead 公司为了进一步提高核酸药物的肝脏靶向性并降低合成成本,在 US10246709B2 公开了如图 5-VII 所示的化合物,该技术后续被用于乙型肝炎小核酸药物的开发(US10780108B2)。同年,加拿大 Arbutus 公司为了规避 Alnylam 公司的核心专利,在 WO2017177326A1 中公开了一种与杂环基团结合的三支链多胺结构(图 5-VIII),其中靶向配体 R1 的优选实施例见图 5-IX,该结构相对于已公开的连接结构较为显著地提高了小核酸药物的肝脏靶向性。2 年后,Arbutus 公司提出了新的规避方案,在专利 WO2020093053A1 中公开了如图 5-X 所示的连接结构,该连接结构包括多胺、双杂环和不饱和支链基团,显著提高了核酸药物的靶向效率。在多胺连接结构中引入不饱和支链和双杂环结构可能成为未来改进核酸药物靶向性的关键技术路线之一。通过上述专利的优选实施例可以看出,含有 3 个支链的半乳糖衍生物缀合物往往具有更好的成药性。

2018—2019 年,中国苏州瑞博生物股份有限公司开发了差异化的多胺连接结构,分别在专利 CN110959011A、CN111377985A、CN112390835A 公开了 1~3 个半乳糖衍生物的缀合方案(图 5-XI、

图 5-XII、图 5-XIII),上述连接结构已经被应用于慢性乙型肝炎的治疗药物 RBD1016,该药物于 2021 年 9 月进入临床 I b 期(临床批号: NCT05017116)。

除了多胺连接结构以外,研究人员还进行了新的连接结构的探索。新的连接结构仅包含 2 组同族专利,分别为 2008 年专利 US8877917B2 技术方案中 Alnylam 公司开发的磷酸酯类衍生物连接结构(图 6-I)和 Silence 公司以此为基础在专利 EP3744350A1 的技术方案中做出改进的多个支链的磷酸酯类衍生物连接结构(图 6-II、6-III)。中国企业在充分考虑到技术难度和市场前景的前提下,可以对该连接结构进行改造研究。

2.3.2 小核酸药物脂质衍生物缀合递送技术分析 小核酸药物脂质衍生物缀合递送技术是指通过固醇、磷脂等衍生物缀合小核酸分子,进而增强小核酸穿过细胞膜磷脂双分子层的能力^[14]。脂质衍生物缀合递送策略主要包括 2 条技术路线,见图 7。

① 基于脂质衍生物化学结构的改造。美国 Genentech 公司是最早对该领域进行专利布局的公司,1990 年,其在专利 EP0462145B1 中公开了甘油酯或甘油醚的衍生物通式,该缀合物能够使小核酸具有更强的稳定性。目前该专利由于期限届满而失效。

② 基于脂质衍生物和小核酸药物间连接结构的改造。Alnylam 公司首先将该策略应用到 siRNA 药物中,专利 EP1587926B1 公开了一种将磷酸二酯键亲脂基团连接在 siRNA 上的技术方案,使 siRNA 具备了较强的穿膜能力,Alnylam 公司虽然布局了 11 个国际同族专利,但未在中国实施专利布局。2012 年,Arrowhead 公司从 Alnylam 公司手中获得了该专利的独占许可。

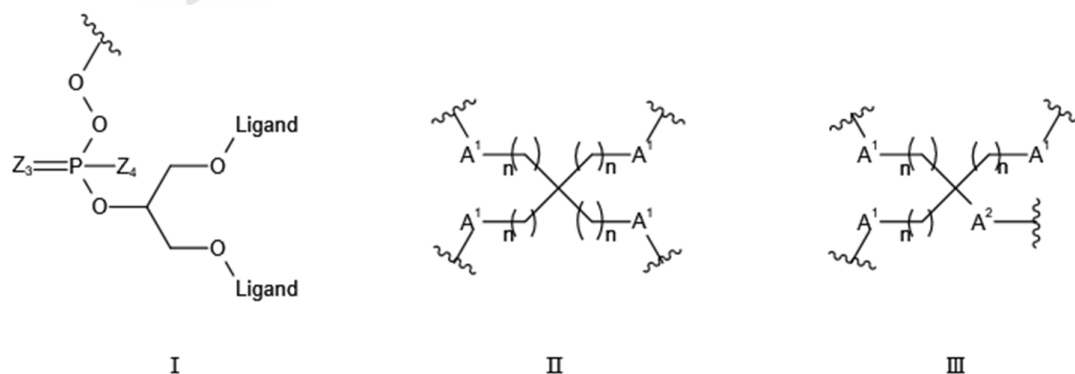


图 6 其他连接结构

Fig. 6 Other connection structure

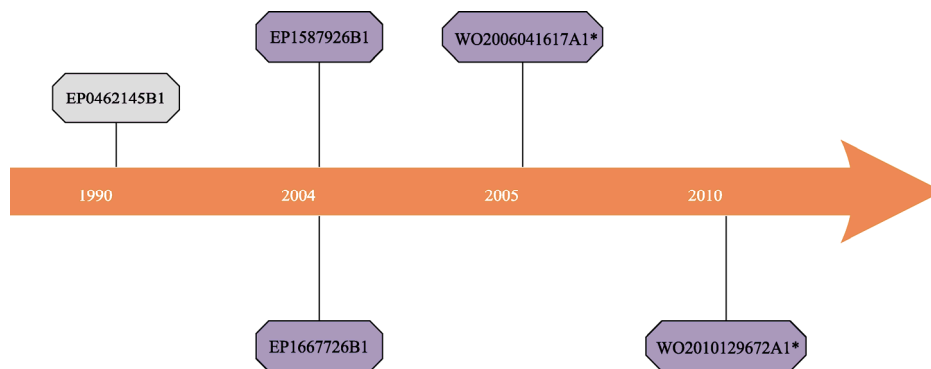


图7 脂质衍生物缀合小核酸药物技术发展脉络

*指存在中国同族专利，灰色背景为技术路线①相关专利，紫色背景为技术路线②相关专利。

Fig. 7 Schematic of the development of lipid derivative conjugated small nucleic acid drug technology

*It referred to the existence of Chinese patent of the same family. The gray background was the technical route ①. The purple background was the technical route ②.

2004 年，美国通用医疗公司在专利 EP1667726B1 中，公开了 1 种含有聚缩醛连接结构的脂质衍生物缀合核酸分子，采用该连接结构的核酸药物不仅具备细胞内自降解的能力，并且具有更好的生物相容性。2005 年，日东电工株式会社基于同样的改造目的，在专利 WO2006041617A1 方案中公开了含有聚乙烯胺的连接结构。2010 年，美国 miRagen Therapeutics 提出了与上述公司不同的研发策略，在专利 WO2010129672A1 中公开了含有线性烃基团的连接结构，实验结果显示在寡核苷酸链与亲脂性基团间加入线性的烃基团后，亲脂性的基团附近缺少显著极性的基团或可交换质子，使亲脂性基团和细胞膜之间的相互作用增强，提高了寡核苷酸进入细胞的效率，该专利目前在中国仍然处于有效状态。但是，miRagen Therapeutics 公司在专利申请前未检索到 Lehmann 与 Engels 在 2001 年发表的文献中已经公开了绝大多数所涉连接结构和

脂质衍生物^[18]，这一严重的失误导致该授权专利的保护范围过小，给竞争对手带来了可乘之机。

2.3.3 小核酸药物 CPPs 缀合递送技术分析 CPPs 是指能够在较低的浓度下携带寡核苷酸、质粒 DNA、小肽、蛋白、纳米颗粒等物质进入细胞内发挥作用，而不损坏细胞膜结构的短肽^[19]。CPPs 缀合小核酸药物进行递送的技术路线主要包括以下 2 类，见图 8。

①改造 CPPs 氨基酸序列提升其穿膜效率。由 3 位华人创办的 Genospectra 公司是最早进行专利布局的公司，在其 2005 年申请的 EP1795539B1 专利中公开了一种两亲性肽(即同时具有亲水性和亲脂性的肽)，该肽段明显改善了细胞对小核酸药物的吸收效率，Affymetrix 公司意识到了该专利巨大的商业价值，于 2008 年完成了对该公司的全面收购。2007 年，德国 Curevac 公司提出全新的技术思路，在专利 WO2009030254A1 中公开了带有

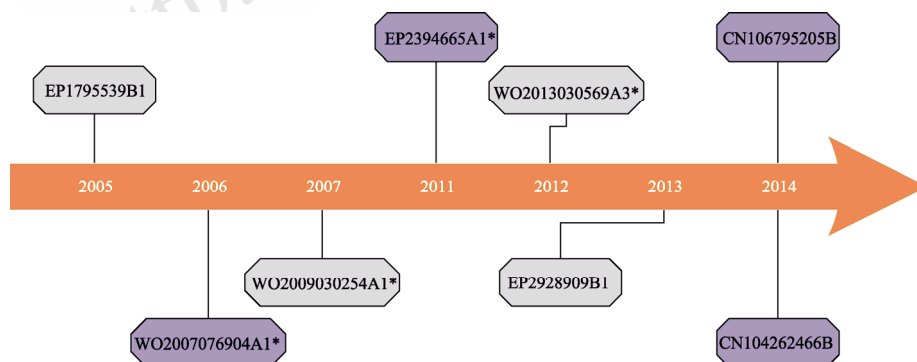


图8 细胞穿透肽缀合小核酸药物技术发展脉络

*指存在中国同族专利，灰色背景为技术路线①相关专利，紫色背景为技术路线②相关专利。

Fig. 8 Schematic of the development of cell penetrating peptide conjugated small nucleic acid drug technology

*It referred to the existence of Chinese patent of the same family. The gray background was the technical route ①. The purple background was the technical route ②.

正电荷的穿膜肽,该短肽主要包括精氨酸(Arg)、赖氨酸(Lys)、组氨酸(His)等3种碱性氨基酸,该专利的权利要求几乎涵盖了上述碱性氨基酸所有组合方式。目前该专利在中国仍然处于有效期内。2012年,英国医学研究委员会在专利WO2013030569A3中公开了一种CPPs序列,研究者发现穿膜肽的穿膜效率并不依赖于疏水性核心结构,而是依赖于疏水性核心中ILFQY、ILFQ等特定序列。该专利公开的穿膜肽包括3个功能区域,重点涉及含有ILFQY氨基酸序列的特定中央疏水域。2013年,贝尔法斯特女王大学在专利EP2928909B1中使用含有精氨酸、亮氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、谷氨酸等残基组成两亲性穿膜肽来增强细胞对小核酸药物的吸收。

②改造CPPs氨基酸序列提升其稳定性。目前,由于CPPs缀合核酸分子部分无法逃逸内体,药物稳定性较差,因此已上市或正在开展临床实验的小核酸药物均未应用到该技术。虽然CPPs缀合后的药物组合物逃逸体内降解的机制尚未阐明,但仍然有一些先驱公司进行了相关的研究和专利布局,如Evonik公司(WO2007076904A1)、Roche公司(EP2394665A1)、山西国信凯尔生物技术有限公司(CN104262466B)及Diocell公司(CN106795205B)等。然而上述专利仅仅涉及含有特定氨基酸序列的逃逸降解的穿膜肽,普遍存在权利要求保护范围较小的问题。因此,建议中国企业在上述方案基础上进行改造,或者在阐明核酸药物逃逸体内降解机制的基础上,开发出新的穿膜肽,并进行全面的专利布局。

3 总结与启示

从整体来看,小核酸药物配体缀合递送技术绝大多数核心专利均掌握在Ionis、Alnylam、Arrowhead、Arbutus等国际顶尖核酸药物研发企业手中,而中国企业的研究能力和专利布局强度较弱。

配体缀合递送技术最具发展潜力的方向是半乳糖衍生物缀合递送技术。在半乳糖衍生物化学结构改造技术路线上,国外企业所建立的专利壁垒通常都比较牢固,但专利地域布局有所疏忽,中国企业可以尝试针对不同的地区、国家,选择差异化的技术研发策略和专利规避策略;在半乳糖衍生物和小核酸药物间连接结构改造的技术路线上,国外企业的专利保护力度较弱,建

议企业通过对多胺连接结构进行改造来规避上述专利。

近年来,相对于半乳糖衍生物缀合递送技术,脂质衍生物缀合递送技术所受到的关注度相对较低,大多数专利布局时间过早,大都处于失效状态。并且国外企业逐渐将其研发重心从脂质衍生物缀合技术转向脂质纳米载体技术,建议中国企业在收集和分析应用该技术的小核酸药物的研发动向和药品注册信息的基础上,谨慎制定该领域的研发战略规划。

CPPs缀合递送技术近年来越来越受到重视。在提升穿膜效率改造技术路线上,专利的保护力度较强,大多数专利处于有效期内,中国企业在该领域的研发上要注意专利侵权的风险;在提升稳定性改造技术路线上,中国企业可在上述序列的基础上进行改造,或者在对核酸药物逃逸体内降解的机制进行深入研究的基础上开发出新的穿膜肽,并进行全面的专利布局。

REFERENCES

- [1] LÄCHELT U, WAGNER E. Nucleic acid therapeutics using polyplexes: A journey of 50 years (and beyond)[J]. Chem Rev, 2015, 115(19): 11043-11078.
- [2] JAIN S, KAUR J, PRASAD S, et al. Nucleic acid therapeutics: A focus on the development of aptamers[J]. Expert Opin Drug Discov, 2021, 16(3): 255-274.
- [3] BENNETT C F. Therapeutic antisense oligonucleotides are coming of age[J]. Annu Rev Med, 2019(70): 307-321.
- [4] KOLE R, KRAINER A R, ALTMAN S. RNA therapeutics: Beyond RNA interference and antisense oligonucleotides[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(2): 125-140.
- [5] FABIAN M R, SONENBERG N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: A look under the hood of miRISC[J]. Nat Struct Mol Biol, 2012, 19(6): 586-593.
- [6] KULKARNI J A, WITZIGMANN D, THOMSON S B, et al. The Current landscape of nucleic acid therapeutics[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(6): 630-643.
- [7] MOVAHEDI F, HU R G, BECKER D L, et al. Stimuli-responsive liposomes for the delivery of nucleic acid therapeutics[J]. Nanomedicine, 2015, 11(6): 1575-1584.
- [8] KULKARNI J A, CULLIS P R, VAN DER MEEL R. Lipid nanoparticles enabling gene therapies: From concepts to clinical utility[J]. Nucleic Acid Ther, 2018, 28(3): 146-157.
- [9] MESSINA S, SFRAMELI M. New treatments in spinal muscular atrophy: Positive results and new challenges[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2222.

- [10] SMITH C I E, ZAIN R. Therapeutic oligonucleotides: State of the art[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019(59): 605-630.
- [11] NGUYEN T, MENOCAL E M, HARBORTH J, et al. RNAi therapeutics: An update on delivery[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2008, 10(2): 158-167.
- [12] SCOTT L J. Givosiran: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(3): 335-339.
- [13] SCOTT L J, KEAM S J. Lumasiran: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(2): 277-282.
- [14] ROBERTS T C, LANGER R, WOOD M J A. Advances in oligonucleotide drug delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(10): 673-694.
- [15] JULIANO R L. The delivery of therapeutic oligonucleotides[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(14): 6518-6548.
- [16] HUANG Y Y. Preclinical and clinical advances of GalNAc-decorated nucleic acid therapeutics[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017(6): 116-132.
- [17] SPRINGER A D, DOWDY S F. GalNAc-siRNA conjugates: Leading the way for delivery of RNAi therapeutics[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2018, 28(3): 109-118.
- [18] LEHMANN T J, ENGELS J W. Synthesis and properties of bile acid phosphoramidites 5'-tethered to antisense oligodeoxynucleotides against HCV[J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(7): 1827-1835.
- [19] OBA M. Cell-penetrating peptide foldamers: Drug-delivery tools[J]. *ChemBioChem*, 2019, 20(16): 2041-2045
- 收稿日期: 2022-04-28
(本文责编: 沈倩)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com