

RNA药物的DMPK认识

产品名称	RNA药物的DMPK认识
公司名称	上海角宿企业管理咨询有限公司
价格	16600.00/件
规格参数	RNA:可加急 国内外:顺利注册 简化提交流程:节约时间
公司地址	中国（上海）自由贸易试验区临港新片区宏祥北路83弄1-42号20幢118室（注册地址）
联系电话	021-20960309 18717927910

产品详情

RNA药物的DMPK认识

目前与疾病相关的大量不可成药的靶点蛋白不能被常见的小分子或抗体所作用，RNA药物的出现在转录水平作用于靶点，大大地丰富了成药靶点的比例，且具有靶向特异性强，药效持久的优势，未来可能具备较大的发展趋势。目前针对RNA药物的DMPK的认识和研究多借鉴于传统药物的经验，本文主要就RNA药物的ADME过程、生物分析、PK/PD特征和人体PK预测等方面进行简要的介绍和探讨，大量内容含个人观点，务必辩证地进行阅读和理解。RNA药物目前主要以反义寡核苷酸（ASO）和小干扰RNA（siRNA）为主，其余还包括微小RNA（miRNA）、信使RNA（mRNA）、RNA适配体（Aptamer）、短激活RNA等。RNA药物治疗疾病的思路早在RNA干扰技术（RNAi）、反义核苷酸(ASO)等现象发现时就已经出现，但是由于天然的寡核苷酸（Oligonucleotide，ON）具有很差的ADME性质，一个是所带的负电荷和大分子量导致其跨越生物膜的能力很差；二是会被广泛分布的核酸酶所降解；三是核内体的捕获。因此，天然的ON很难在给药后保全自己到达靶点部位发挥作用。随着核酸分子化学修饰技术和药物递送技术的突破，逐步解决了该问题，由此才迎来了RNA药物开发的成功案例。

1 体内处置过程

目前RNA药物的主要给药方式还是局限于静脉或者皮下注射的方式，由此本文主要介绍其入血之后的系统处置过程。

1.1 组织分布

ONs由于其被动扩散能力的局限性，其进入细胞膜内的方式主要为内吞作用，其还会被核内体所捕获，导致胞质和细胞核内可发挥作用药物比例较少。其分布特点如下：

在器官层面，具有一定的器官特异性，血液循环中的ONs会大量的被肝脏和肾脏所摄取。该特性在一定程度上限制了常规给药方式下其肝肾之外组织的药物暴露，从而限制了其适应症的拓展。

在细胞层面，组织摄取具有一定的异质性，即同一器官中不同类型的细胞中的药物浓度会有差别。例如，肝脏中胆管上皮细胞对ASO的摄取会低于肝细胞和非实质细胞，在低剂量的情况下肝非实质细胞的药物浓度会高于肝细胞，在高剂量下两个部位的浓度会趋于接近；同样在肾脏中亦是如此，ON主要分布在肾脏皮质中，在肾小球和髓质中则较少。以上组织分布的异质性给RNA药物的组织分布研究可能带来一定的难度，随机选取的部分组织的药物浓度与器官整体药物浓度出现偏差，由此造成药物组织分布的偏差；另外组织整体匀浆的药物浓度与作用靶细胞浓度的差异可能造成PK/PD分析的误解。因此，对于取材的要求可能会比较jinqque，避免造成不必要的偏差。

另外，PPB同样是RNA药物研究的一个部分，同理于小分子药物PPB会同时影响药物的分布和清除。目前已有通过化学修饰（如PS修饰）来增加化合物与血浆蛋白的结合来降低系统代谢和肾脏清除，以达到延缓消除的目的，延长作用时间。不同种属的PPB与常规药物类似，很少具有较大的种属差异。

结合上文提及RNA药物进入胞内主要为内吞作用介导，为了增加靶细胞部位的主动摄取能力，会对RNA药物偶联一些配体基团，使其易与靶点细胞表面的摄取受体结合，从而达到提高靶向递送效率的目的。例如，ASGPR是肝脏细胞表面的一个摄取受体，其具有跨种属表达、表达量高、循环合成的速率快等特点，使其介导的药物组织摄取效率会比较可观，而GalNAc能与ASGPR结合，由此GalNAc-drug偶联复合物可与肝细胞表面的ASGP结合后形成复合物通过内吞作用进入胞内，而后被核内体捕获，核内体较低的pH值环境会致使ASGPR-GalNAc发生解离，ASGPR会返回细胞膜继续循环工作。其余增加RNA药物组织药物浓度的手段包括，偶联脂肪酸、胆固醇等增加与血浆蛋白的结合，降低血液清除速率，增加组织分布；另外脂质纳米技术（LNP）亦可在包裹药物避免代谢的同时增加组织药物暴露。

1.2 生物转化

ONs的主要代谢途径是经过内切或外切核酸酶的水解作用形成短片段的寡聚物和单核苷酸。不同于常见小分子药物，由于原性药物迅速的进入肝脏和肾脏，且经过修饰的ON在血液中较少的发生代谢，大量代谢物在器官内形成，且回流至血液的速率较低，由此造成了血浆代谢物的水平较低，而尿液中的代谢物含量较高。由此对基于血浆代谢物含量进行的临床前代谢物安全性评价会带来一定的挑战，更多的可能需要结合尿液中代谢物的含量来进行充分暴露评估。另外，目前各种属体外代谢研究体系和代谢物鉴定还不够成熟，基于体外代谢基质中的代谢物种类来选择毒理种属的方法也会受到挑战。

2 药代动力学特征

在PK层面，ONs多呈现为多房室PK的特征，初始相呈现几个小时的分布相，末端相为长达数周的消除相。初始相中药物浓度下降的主要因素不是系统清除所致，而是肝脏和肾脏摄取介导的药物分布过程。另外，ONs从组织中回流至血液特别缓慢，由此形成的肝脏和肾脏中药物浓度的蓄积。另外，组织摄取的饱和和作用易形成RNA药物的非线性PK现象。

3 生物分析

针对ON的分析方法，发挥化合物分离保证特异性的手段主要有液相分离LC、ELISA、hybridization三个方法，用于定量检测ON信号的方法包括MS（质谱）、FI（荧光引号）、ECL（电化学发光）等方法。结合起来主要包括下表中的五种方法，各种方法从灵敏度、特异性、复杂性等方面各有优势。

基于LCMS的方法可以满足肝肾等药物浓度较高的分析，但是对于血浆末端时间药物的检测灵敏度较差。由于伦理的限制很多情况下无法直接测定靶组织的药物浓度，而对于ON而言血浆药物末端的消除趋势是判断其组织中药物消除趋势的zuijia参考条件，而组织中药物浓度的半衰期可能是PKPD评估和给药方案确

定的重要依据，从这个角度基于LCMS的方法有很大的局限性。另外，常规ELISA方法很可能其特异性无法区分原型药物和短一些的代谢物，从而造成定量结果的偏差。

4 药物相互作用

由于ONs的ADME过程与常规小分子的不同，ONs的DDI评估包括两个方面ONs-小分子和ONs-ON。就ONs-小分子而言，几乎没有临床PK相关的DDI作用报道，机制上讲，由于ONs分布的广度和丰度，小分子药物不太可能通过抑制或诱导核酸酶的作用来影响ONs的代谢；另外确有报道ONs抑制CYP酶的信息，但是仅仅局限于体外微粒体试验层面，可能由于ONs膜渗透性的限制导致在肝细胞和体内试验局未发现显著的DDI作用。就ONs-ONs而言，目前没有很多ONs-ONs联用测试的案例，但是从机制上将可能是相互影响的，尤其是在配体-受体介导的内吞作用环节，在高药物浓度下极有可能造成两个ONs药物发生竞争性的结合，从而影响药物的分布和清除。

5 PK或PKPD相关的临床转化

首先基于临床前体内数据对人体PK的预测，常规的小分子关键参数的预估包括基于in vivo数据的异速放大、基于in vitro数据的IVIVE(体外-体内外推法)、基于计算机模拟的in silico等方法。目前来看，这三种方法对于ONs的人体关键PK参数的预测都有一定的局限性。多种属的异速放大法理论基础是不同种属间的血流、血压等生理参数与体重、体表面积等呈现一定的关系，而小分子药物的PK又与血流密切相关，但是GalNAc-ONs药物的PK过程似乎受配体-受体结合介导的内吞作用效率的影响更大，而不同种属间的受体表达可能存在较大的差别，由此可能单种属灵长类动物的放大比较适合。另外，IVIVE法实施的基础是有比较可靠和代表体内特征的多种属体外代谢研究数据，而目前ONs体外代谢的基质和方法都尚未成熟，因此不太适用。最后，基于电脑模拟的in silico法的前提是需要有大量研究数据的支持来构建可靠的相关性模型，在目前ONs的研究阶段可能也不太适合。整体来看，通过灵长类动物的PK特征来对人体PK特征进行预测可能是比较合适的方法。另外，配体修饰的ONs药物内吞作用饱和介导的非线性PK可能是human PK预测的另一个风险点，需要合适的体外研方法来表征种属间这一机制的差别来解决问题。另外，人体PK预测结合临床前PK/PD特征是预估小分子化合物人体有效剂量的一般方法。该方法有一个基本的前提是临床前药效种属的PK/PD特征与人体相似，主要包括血浆药物浓度-组织药物浓度的分配比的一致性，有效药物浓度-PD的一致性。这对于ONs药物而言具有一定的挑战性，一个是ONs内吞作用在种属间是否具有一致性将直接影响药物在种属间血浆-组织的分配比是否一致，ONs药物与靶点的亲和力在临床前药效种属与人体之间是否一致，这个问题可能需要更多转基因药效模型试验结果的支持。

从上文来看，我们对RNA药物的DMPK认识非常有限，ONs药物的大部分DMPK研究内容还是基于以往常规药物的研究方式，有很多方面需要补充和加强的地方，如适用性更强的生物分析方法的开发、代谢物鉴定研究的加强、代谢物安全性评价、体外研究体系的丰富以支持早期的筛选和临床转化等等。上文涉及大量个人观点，辩证看待。

Reference:

[1] Lw, A. , Ab, A. , Ad, B. , Me, A. , Pg, A. , & Mh, C. , et al. (2021). Distribution and biotransformation of therapeutic antisense oligonucleotides and conjugates. Drug Discovery Today.

[2] Shalini, A. , Madeleine, A. , Marie, E. , Rasmus, J. L. , & Lars, W. . (2018). Drug metabolism and pharmacokinetic strategies for oligonucleotide- and mrna-based drug development. Drug Discovery Today, S1359644617301691-.

上海角宿可提供的服务：

1. 美国项目: 美国FDA注册，美代，510K申报，FDA验厂

2. 欧洲项目: MDR下的CE认证咨询，CE技术文件编写，临床评估报告，ISO13485咨询辅导，自由销售证

书办理，欧盟代表服务

3.英国UKCA，英代，英国MHRA 注册

4.沙特SFDA器械注册

5.国内项目: 生产经营备案，生产许可证，产品注册证，国内GMP体系辅导

6.加拿大MDEL、MDL注册，MDSAP

7.澳大利亚TGA注册

8.化妆品备案注册