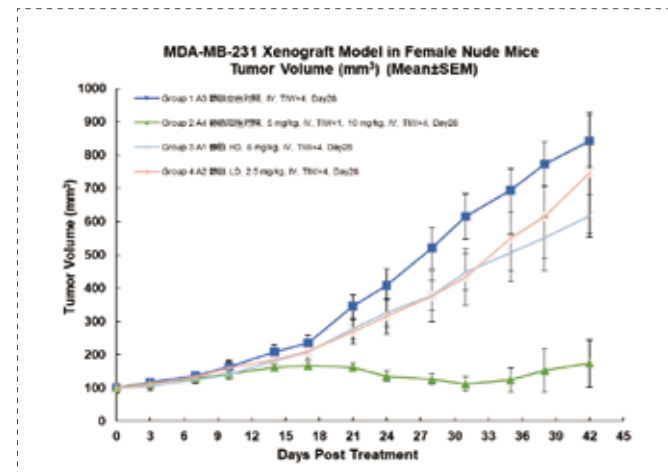
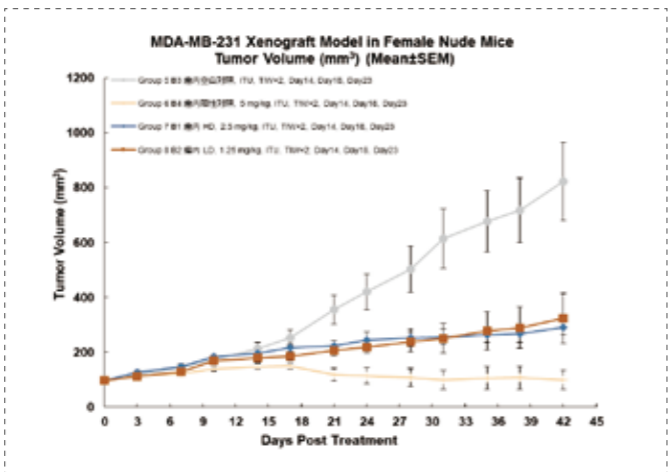


### 核酸药物药效学评价

- 不同用药途径的比较 (如静脉注射, 瘤内局部注射)
- 体内药效与靶标mRNA/蛋白质降解 (PD) 和寡核苷酸药物的系统暴露量 (PK) 的相关性分析

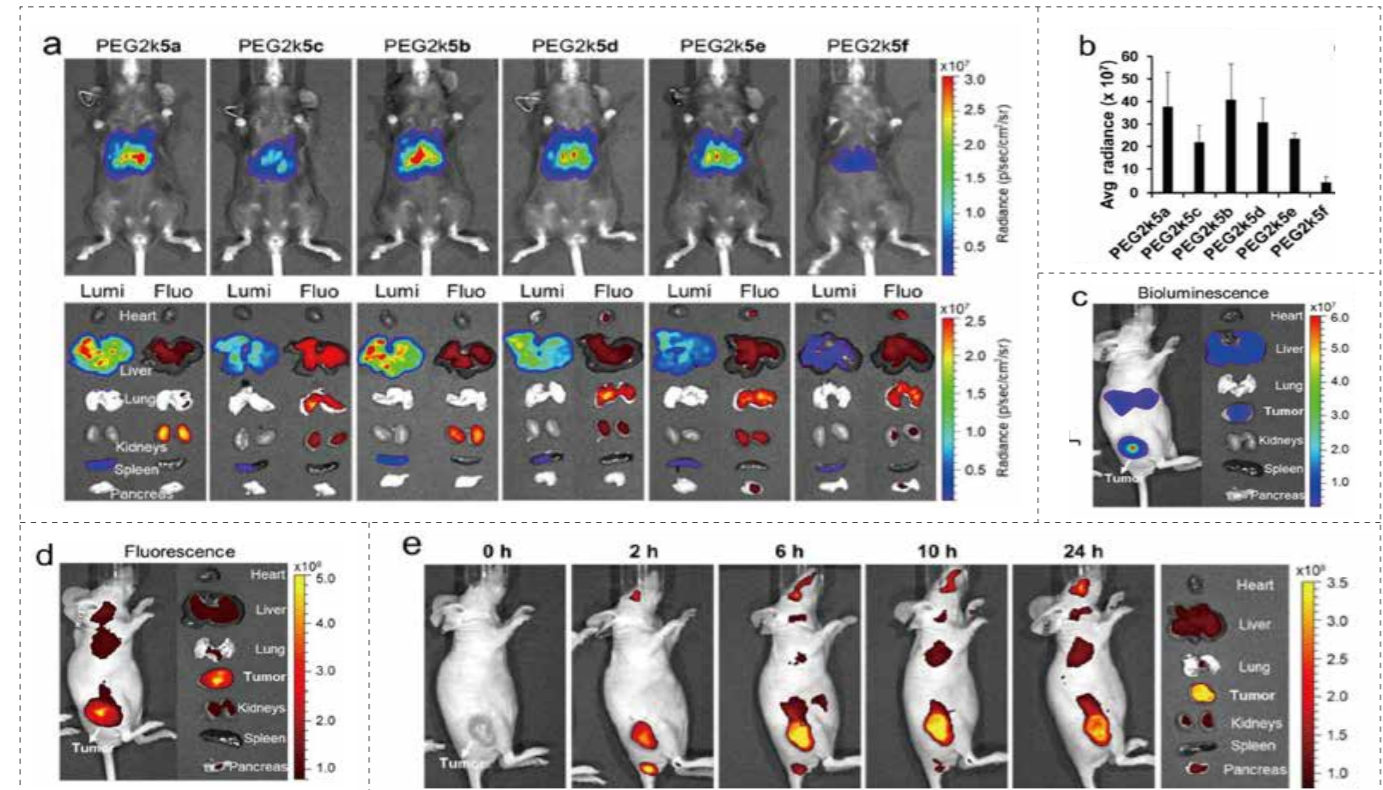


Animals: Female BALB/c Nude mice  
 Cells: MDA-MB-231, 5\*10<sup>6</sup>/mouse  
 Model Establishment: Right flank SC injection  
 Treatment: IV injection; TIW (three times a week);  
 Group3, 4: mRNA (LNP) group.

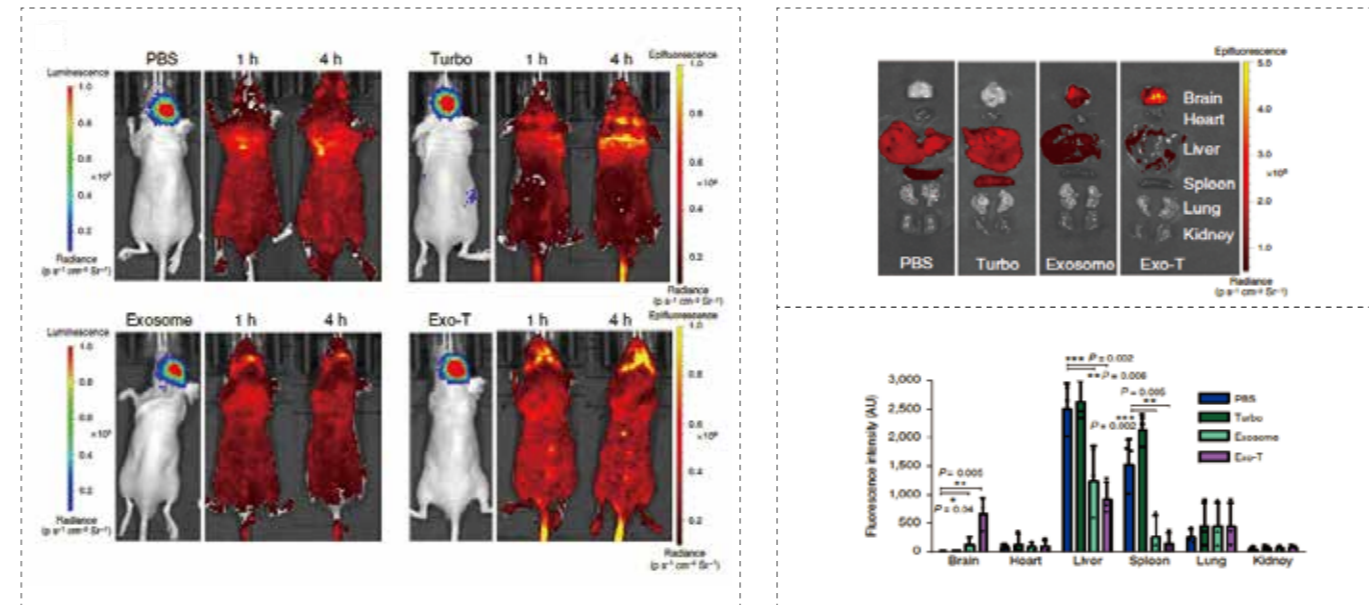


Animals: Female BALB/c Nude mice  
 Cells: MDA-MB-231, 5\*10<sup>6</sup>/mouse  
 Model Establishment: Right flank SC injection  
 Treatment: Intratumor injection; TIW (three times a week);  
 Group 7, 8: mRNA (LNP) group.

- 脂质纳米粒 (Dendrimer LNP)
- (递送和NIR影像, Luc mRNA; IV and intra-tumoral)



- 外泌体 (CNP-generated exosome)
- (脑胶质瘤导向外泌体Exo-T 递送PTEN mRNA, IV)



### 同源小鼠模型

| Cancer Type   | Cell Line                   |
|---|-----------------------------|
| Bladder Cancer  | MB49                        |
| Brain Cancer  | G261                        |
| Breast Cancer   | 4T1, EMT6, JC, EO771        |
| Colon Cancer  | CT26.WT, MC-38, Colon26     |
| Leukemia  | C1498, L1210, WEHI-3        |
| Liver Cancer  | H22, Hepa 1-6               |
| Lung Cancer   | LLC1, KLN205                |
| Lymphoma  | A20, EL4, L5178-R, E.G7-OVA |
| Mastocytoma   | P815                        |
| Melanoma  | B16-F10, Clone-M3           |
| Pancreas Cancer   | Panc 02                     |
| Renal Cance   | RENCA                       |
| <b>Luciferase Cell Line</b>                                 |                             |
| G261-luc, 4T1-luc, MC38-luc, H22-luc, B16-F10-luc, LLC1-luc |                             |

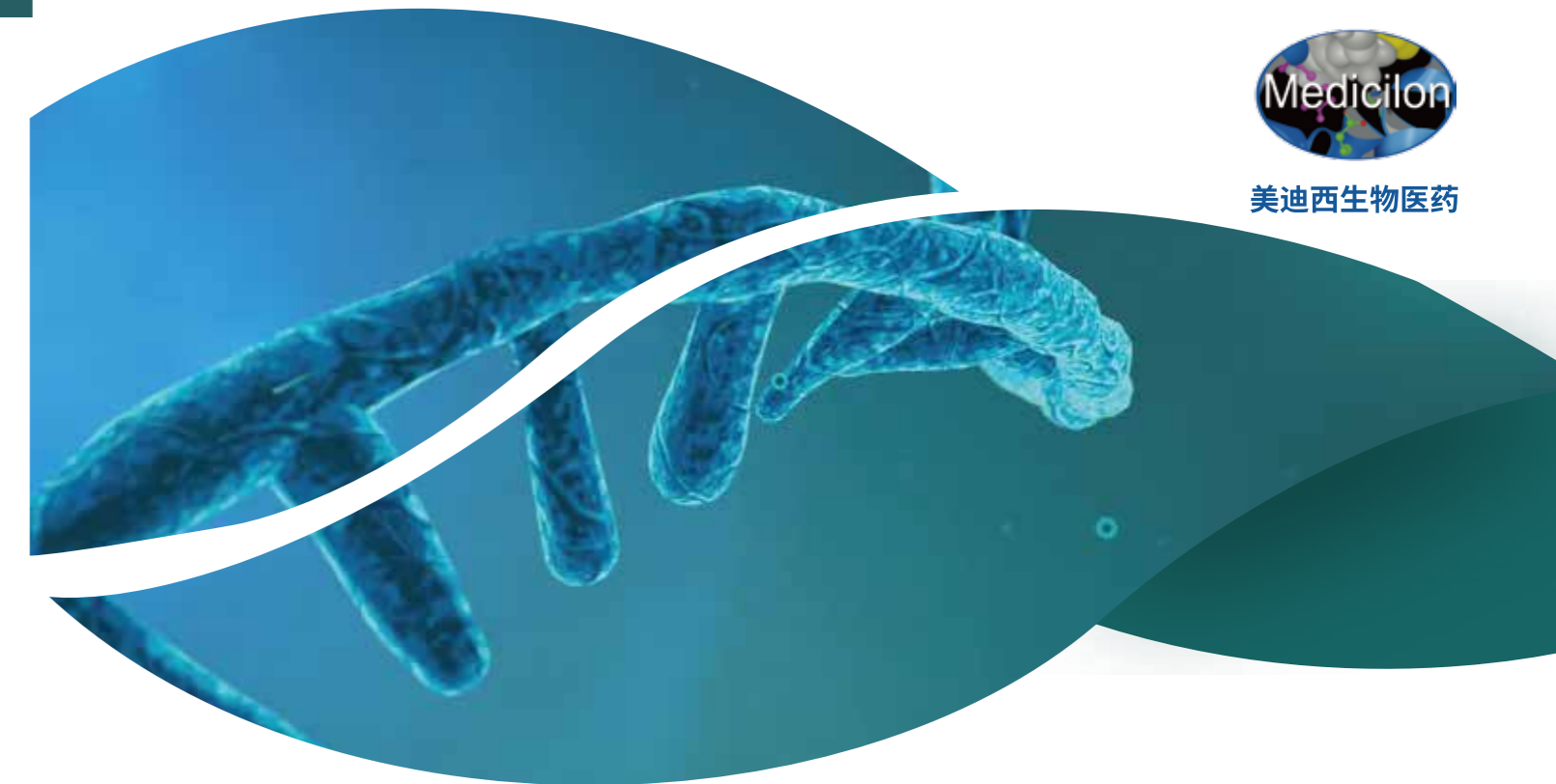
### 人源化小鼠模型

| Cancer Type       | Cell Lines in PBMC or HSC CD34 <sup>+</sup> Humanized Mice |
|-------------------|--|
| Brain Cancer      | U-87 MG  |
| Breast Cancer     | HCC1954, MDA-MB-231, JIMT-1                                |
| Colon Cancer      | HT29, LoVo, Ls174T, HT-15                                  |
| Gastric Cancer    | NCI-N87, NUGC-4  |
| Leukemia          | THP-1  |
| Lung Cancer       | HCC827, NCI-H1975, NCI-H292, A549                          |
| Lymphoma          | Raji, TMD8, MOLM-13  |
| Melanoma          | A375   |
| Myeloma           | RPMI-8226, NCI-H929, MM.1S                                 |
| Ovarian Cancer    | OVCAR-3  |
| Pancreatic Cancer | Capan-2  |
| Renal Cancer      | 786-O  |
| Skin Cancer       | A431   |



上海美迪西生物医药股份有限公司

地址: 上海市浦东新区川大路585号 电子邮箱: marketing@medicilon.com.cn  
 电话: +86 (21) 5859-1500 服务热线: 400-780-8018 网址: www.medicilon.com.cn



## 美迪西核酸药物研发平台

美迪西核酸药物研发平台是集成了药物发现、生产和临床前研究的一体化综合性平台。基于严谨的科学态度、开放的技术平台和先进的仪器设备, 我们可以满足行业对于前沿创新核酸药物的研发需求, 承接医药公司及科研单位的核酸药物发现、筛选及临床前研究服务。

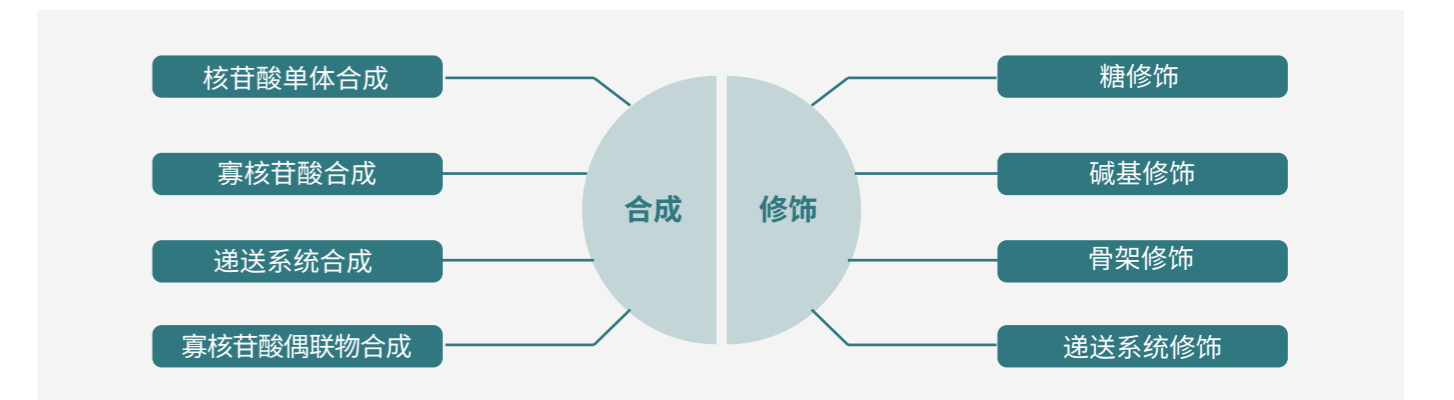
### 热门核酸药物种类



### 核酸药物的优势

核酸药物基于碱基序列快速直观的设计, 利用简单的制备原料和工艺, 可负担的生产成本, 让药物研发的周期大幅缩短, 让药物定制或个性化治疗方案成为可能, 使罕见病等困扰目前医药行业的棘手问题得以解决。

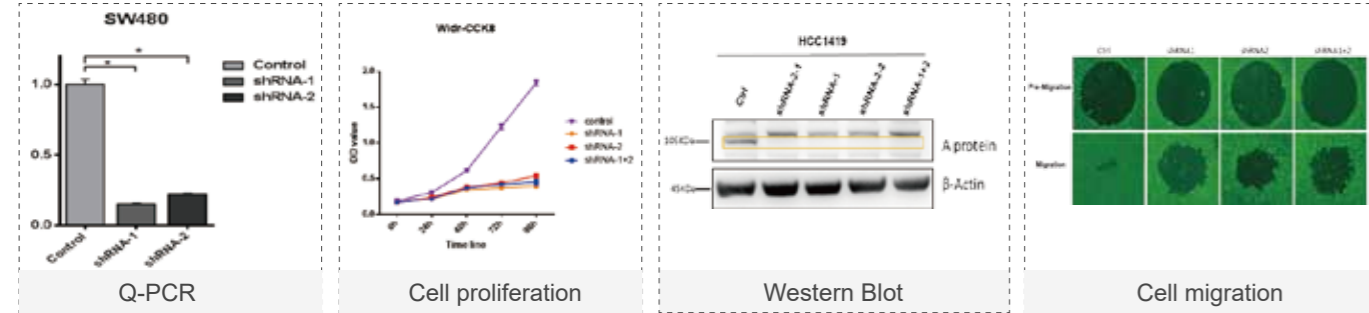
### 寡核苷酸合成&修饰





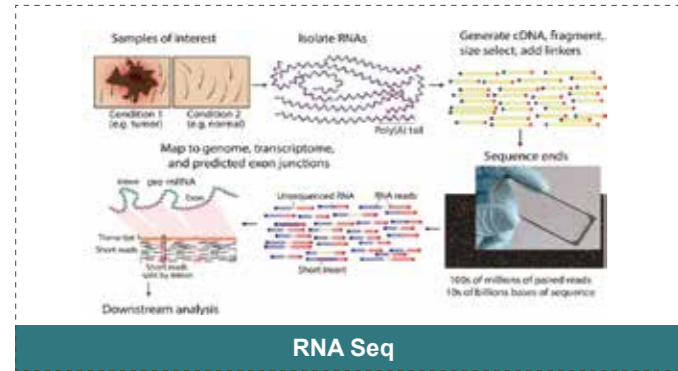
## 生物活性评价

- siRNA-GALNAc与靶向肝细胞的结合评估(ELISA, SPR, FP, FACS, MSD, Confocal 显微镜)
- 靶标mRNA/蛋白质水平降低评估 (RT/Q-PCR, Western blot)
- 细胞表型和功能性干扰的评估 (细胞增殖, 迁移, 蛋白质修饰和互作)

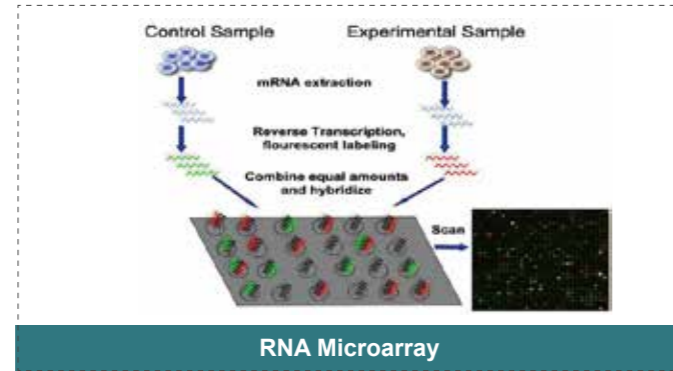


### 脱靶效应评估

- 在数据库寻找潜在的脱靶off-target mRNA和蛋白 (数据库如NCBI/nucleotide BLAST)
- 总体分析脱靶现象 (RNAseq or RNA Microarray)



RNA Seq



RNA Microarray

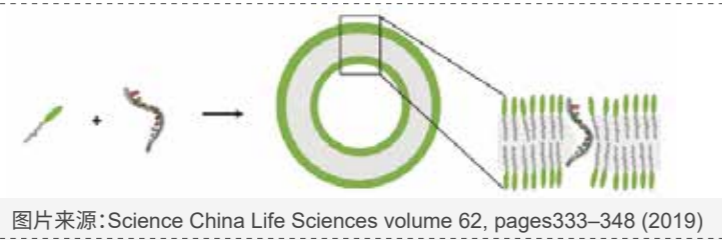
## 寡核苷酸工艺开发

- 起始物料选择:** 易采购、低毒性、质量稳定的原辅料和试剂选择;
- 核酸工艺开发:** 低成本、高安全性、质量稳定的绿色生产工艺;

- 质量控制:** 先进的质量控制体系, 完善的质量控制技术标准;
- 工艺放大:** 端到端深度对接, 平稳转移。

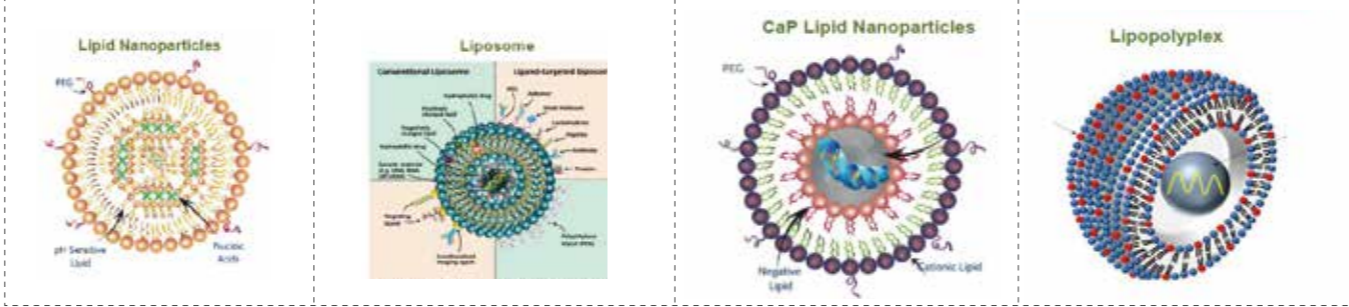
## 寡核苷酸制剂服务

脂质及其衍生物凭借其低免疫原性、生物相容性及对寡核苷酸分子较高的封装率成为近年来备受关注的核酸药物的新型递送系统, 系统中的脂质可以在生理环境下带有正电荷, 通过静电作用将带有负电荷mRNA分子包裹起来, 并帮助整个载体系统与靶细胞的细胞膜相结合, 从而起到递送mRNA的作用。

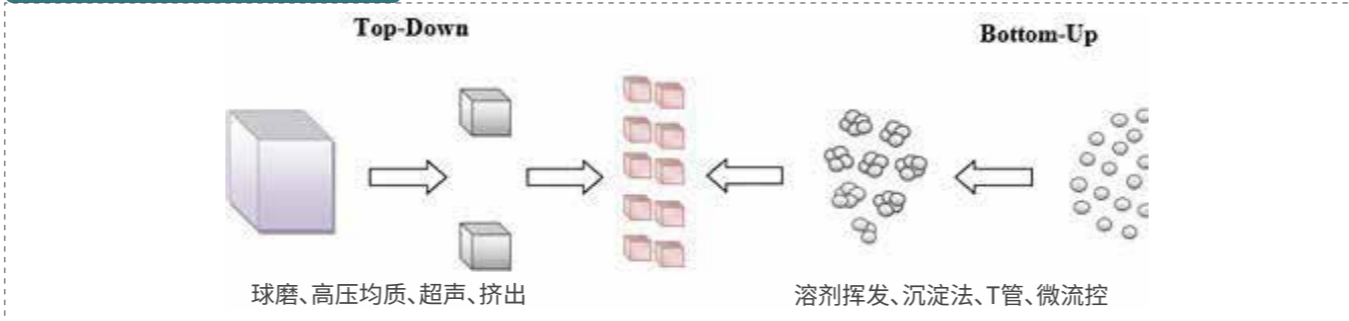


图片来源: Science China Life Sciences volume 62, pages333-348 (2019)

## 常见脂质递送系统



## 美迪西常用纳米粒子制备方法



## 成功RNA递送系统的特征

- 递送系统的设计依靠化学修饰手段可以实现, 合成途径不复杂, 便于生产;
- 有靶向的递送, 递送的靶向和脱靶比率要在可接受的范围。靶向和脱靶递送需要同时使用生物分布和功能化指标来衡量, 因为95%的RNA可能被保留在内体 (endosome) 中, 生物分布并不见得能够预测RNA的功能性递送。
- 产生疗效的RNA剂量必须显著低于可能产生毒性的剂量;
- 药物的活性应该在不同批次之间保持一致。
- 在大多数临床环境下, 重复给药不会导致疗效或安全性的丧失。

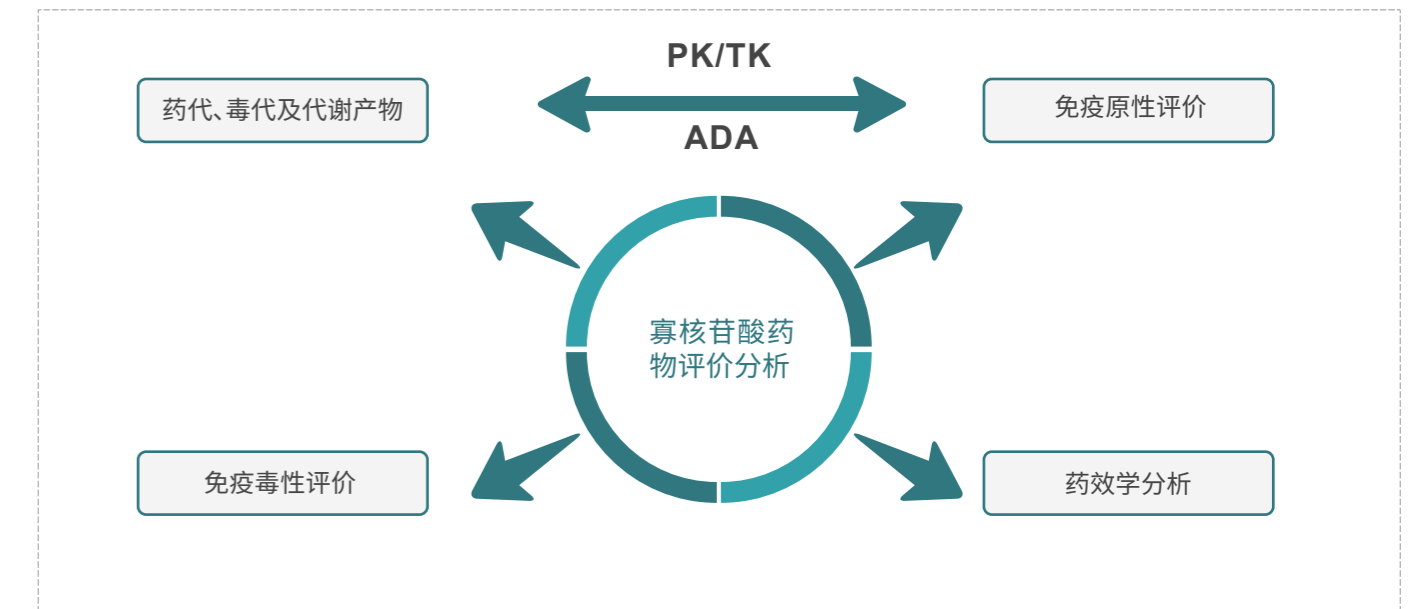
## 美迪西纳米递送系统研究体系



### 核酸-脂质系统研究

- 处方: 药脂比研究、溶剂筛选、水相: 有机溶剂比例研究等
- 工艺: 制备方法
- 稳定性: 溶液状态初步稳定性
- 剂型筛选

## 寡核苷酸生物分析



|                    |  |
|--------------------|--|
| 药代、毒代分析            | <ul style="list-style-type: none"> <li>分子杂交-酶联分析 (H-ELISA)</li> <li>分子杂交-电化学发光分析 (H-ECL)</li> <li>反转录荧光定量PCR (RT-qPCR)</li> <li>LC-MS/MS</li> <li>定量PCR (qPCR)</li> <li>数字微滴PCR (ddPCR)</li> </ul> |
| 免疫原性分析             | <ul style="list-style-type: none"> <li>总抗药物抗体即ADA分析</li> <li>MSD</li> <li>中和抗体 (Nab) 分析: CLBA or Cell-based Assay</li> </ul>   |
| PD或TOX相关细胞因子和生物标志物 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytokine&amp;Biomarker (细胞因子或生物标志物)</li> <li>Singleplex (基于各种LBA技术)</li> <li>Multiplex (Luminex, MSD, FACS CBA技术)</li> <li>FACS</li> </ul>                  |

## 生物分析三大技术平台

|  |   |  |
|--|---|--|
| LC-MS/MS/HRMS技术平台  | qPCR/ddPCR技术平台  | Hybridization-EIA/ECL技术平台  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>高特异性</li> <li>灵敏度: 可达ng级别</li> <li>优势: 可监测代谢产物</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>高特异性</li> <li>灵敏度: 可达1个log级别内的拷贝数</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>灵敏度: 可达pM级</li> <li>优势: 多变的标记测略、个性化的反应策略</li> </ul> |