

华纳期刊

2024年 · 第1期

HNBT MAGAZINE



回顾与展望——携手同进，共创辉煌！



合肥华纳生物医药科技有限公司
Hefei HuaNa Biomedical Technology Co., Ltd.



目录

CONTENTS

- 01 创刊词
- 02 创刊宗旨
- 03 县领导来访调研
- 04 安徽省院士工作站授牌仪式
- 05 优秀团队风采
- 06 优秀员工风采
- 07 审计大事件
- 08 安全大于天，责任重于山
- 09 美化环境，降耗减排
- 10 技术分享专栏
- 11 人才政策分享专栏

创刊词

公司全体同事：

在2024年新年的第一天，我代表公司向大家致以最诚挚的问候和最热烈的祝福，祝大家节日快乐、万事如意！

在这个充满希望与挑战的时代，我们怀揣着梦想和信念，汇聚在一起，共同见证了又一个崭新的起点-创建我们的企业内刊！

企业内刊不仅是信息的传递者，更是文化的传承者。它将承载着我们的企业价值观、使命和愿景，传递正能量，弘扬正气。我们将通过这份内刊，分享公司的发展动态、业绩成果、员工风采和感人故事，让每一位员工都能深入了解企业的脉搏，感受到大家庭的温暖。在这里，我们将倾听员工的声音，关注他们的需求与困惑，为他们提供交流和成长的平台。我们相信，每一位员工都是企业最宝贵的财富，只有他们成长和发展，才能推动企业不断向前。同时，我们也要感谢每一位员工为企业付出的努力和奉献，正是你们的智慧和汗水，让我们的企业不断壮大，成为了行业的佼佼者。让我们共同努力，为实现企业的宏伟目标而奋斗！在未来的日子里，让我们携手同行，共同书写属于我们的辉煌篇章。相信在大家的共同努力下，我们的企业将更加繁荣昌盛！

作为一家蓬勃发展的企业，我们始终坚信，团队的力量是无穷的，凝聚人心是我们成功的基石。而这份内刊，将成为我们共同成长的见证，也将是我们凝聚力量、鼓舞士气的重要载体。

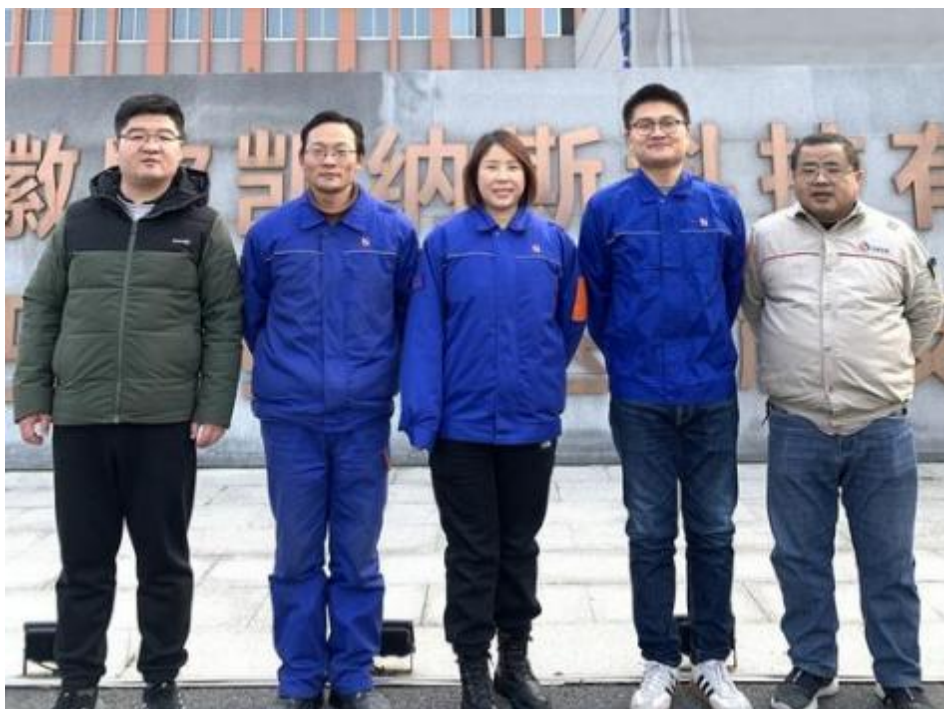
最后，祝愿我们的企业内刊能够成为大家心中的一片净土，让我们在其中汲取力量、感受温暖、共享荣耀！

总经理：高照波

创刊宗旨

来源：总经理 高照波

- 发现平凡中的伟大
- 表彰不凡中的灯塔
- 弘扬正气凝聚精神
- 守望相助传递爱心
- 欢声笑语弥漫的精神家园



从左至右： 王洁 鲁缔 魏红云 赵易言 王军

顾 问：施章杰

主 编：陈豪

副主编：黄文婷 张宏翠

编 辑：王洁 各部门联络员

县领导来访调研

来源：法规事务部 赵易言

2023年9月5日，肥东县副县长马卷舒在县经信局局长阚金乐、县商务局局长王正清等领导陪同下对肥东县生物医药产业链重点企业华纳生物指导调研。在公司总经理高照波、法规事务总监张宏翠、财务总监鲁明锋等公司领导陪同下深入生产一线，了解企业生产经营情况。

在座谈会上，财务总监鲁明锋对公司发展历程、核心团队、产品类别以及市场前景、质量管理和建设投资情况进行了详细的讲解。总经理高照波对公司未来的战略规划向调研组作重点汇报。

马卷舒在听取汇报后，对华纳生物各方面工作予以肯定。她强调，要继续聚焦科技创新的基础上，推动企业技术升级改造，努力成为我县生物医药产业领域高质量发展的排头兵。



安徽省院士工作站授牌仪式

来源：法规事务部 赵易言

12月5日下午，2023年安徽省院士工作站授牌仪式在合肥市举行，省科技厅党组成员、副厅长、省外国专家局局长、一级巡视员夏辑出席会议并讲话，省科技厅二级巡视员、科技人才服务处处长王静作会议总结，省直单位、各市科技局、有关高校、科研院所、新建院士工作站建站单位等负责同志出席活动。

夏辑首先对合肥华纳生物医药科技有限公司、合肥综合性国家科学中心人工智能研究院等12家新建院士工作站单位表示祝贺。他指出，安徽省院士工作站是以创新需求为导向，



以中国科学院和中国工程院院士及其团队为核心，依托企事业单位开展核心技术攻关的高层次科技创新平台，全省建有的院士工作站为我省科技创新发展发挥了重要作用，为安徽高质量跨越式发展增添更多强劲动能。





拍摄：刘玉萍

优秀团队风采一

致GANA01项目组的表扬信

尊敬的GANA01项目组全体成员：

我仅代表公司向你们致以最诚挚的感谢和敬意！

在GANA01项目组全体成员的共同努力下，公司争取到了与战略大客户“破冰”合作的机会，同时也成功与客户建立了合作关系并签署了长期的供货协议，为公司快速发展注入了强大动力。

该项目合成技术难度高且交付量大，几乎没有企业敢承接。此前冒险承接的某公司因能力受困无法交付，客户后续工作也因项目困难而陷于停顿。值此项目危难之际，华纳研发中心在王博的带领下“偏向虎山行”组建GANA01项目组，自信满满、迎难而上，在既定时间内完成了化合物交付。过程中，项目组展现了精湛的专业技能，熟练解决了各种复杂问题，各方面通力合作加班加点，特别是中秋国庆假期期间交替加班通宵处理纯化，高效敬业的工作态度令人钦佩。项目组也凭借优质的服务和卓越的成果，赢得了客户对我们工作的充分肯定和高度评价。

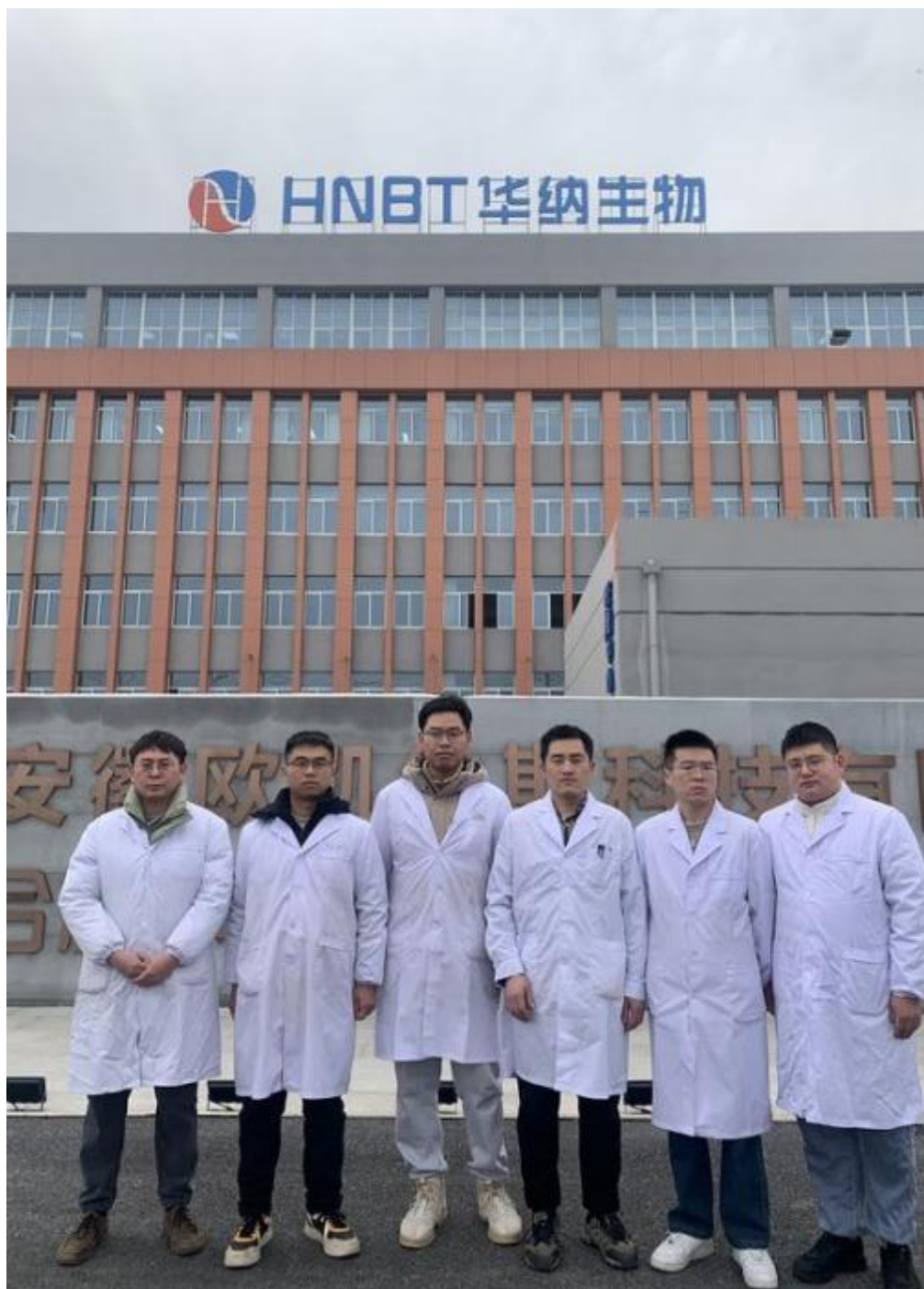
基于该项目成功交付所带来的信任，客户随后同意了对公司的全面审计。审计顺利通过后，客户批准了与公司的战略合作关系并签署了长期的供货协议。

为嘉奖此次参与GANA01项目的项目组同事对公司做出的贡献，特批给予你们书面表扬和项目奖励作为鼓励，希望你们再接再厉、再创辉煌，同时也希望全体同事以他们为榜样，团结协作、共同努力，为公司的发展贡献自己的智慧和力量。

GANA01项目组成员：**刘超、李大帅、万骏林、严成飞、杨孔嘉、吴学辉、胡健、向泽武**

总经理：高照波

#GANA01项目组成员合影#



从左至右：李大帅、向泽武、万骏林、刘超、杨孔嘉、胡健

优秀团队风采一

致研发合成4组的表扬信

尊敬的研发合成4组全体成员：

值此元旦佳节，举国同欢之际，我谨代表公司向你们致以最诚挚的感谢和敬意，并祝你们节日快乐！

研发合成4组的全体成员在研发组长柏林的带领下，不畏艰难，勇往直前，不仅解决了亚磷酰胺单体的偶联效率差、溶残高、水分高等问题，还大幅度提高了产品的收率和质量。如今，我们的产品质量已达到世界第一流的水平。客户在使用过程中给予了高度的认可和赞扬，交付的产品以零投诉的傲人成绩极大的鼓舞着公司全体同仁。这一切的成就离不开你们的辛勤努力和聪明才智，正是因为你们的奋斗和拼搏，让公司在市场上取得了巨大的竞争优势，推动公司亚磷酰胺产品销量大幅度增长，公司也借此机会，与多家公司建立了战略合作和供货协议。

为表彰你们在此次亚磷酰胺单体项目中做出的卓越贡献，特批给予你们书面通报表扬和项目奖励作为鼓励，希望你们能够继续保持这种良好的工作态度和团队合作精神，为公司的发展再创辉煌。

项目组成员：**柏林、张坤溪、郁正东、赵攀**

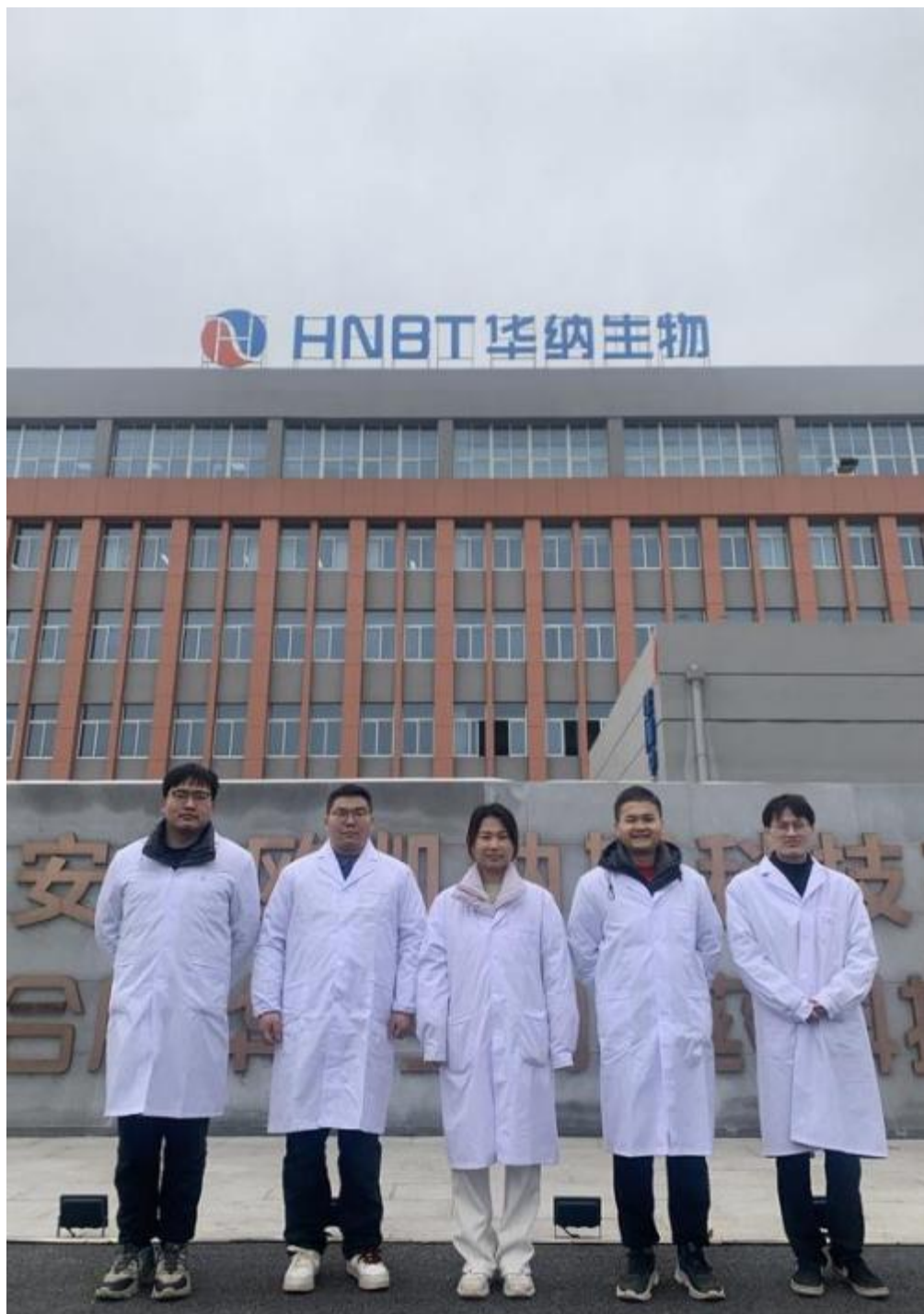
此外，**方金垒**同志深度参与项目研发和生产放大，同享赞誉！

王成栋博士主持该项目大局，居功至伟，提出表扬！

希望全体同事能够以他们为榜样，团结协作共同努力，贡献自己的智慧和力量，一起为实现“诊基因，疗未来，强力赋能国内小核酸药物、疫苗和诊断产业发展”的愿景和使命而奋斗。

总经理：高照波

#项目组成员合影#



从左至右：郁正东、方金垒、赵攀、柏林、张坤溪



来源：刘浩

优秀员工风采一

生产部 李凯



李凯，原研发中心高级主管，现任生产部经理，2023年第一季度优秀员工。资深研发技术人员，在负责项目组管理工作期间，一季度他完成了OMEA、OMEG的工艺路线优化，并指导车间亚磷酰胺和PDA产品数百上千公斤的生产。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

设备工程部 王军



王军，设备工程部-办公室副主任，2023年第一季度优秀员工。负责设备工程部的土建与日常设施维修等工作，一季度参与并积极推进公司的消防验收工作，并于3月15日提前完成了厂区消防验收。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

研发部 万骏林



万骏林，研发部-研究员，2023年第二季度优秀员工。二季度工作中完成了LNAT01等四个项目的合成，并同步完成了工艺的有效优化，减少反应次数，省去了中间后处理，为项目推进做出了巨大贡献。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

设备工程部 孙平



孙平，设备工程部-电工，2023年第二季度优秀员工。二季度参与了1#车间的验收改造，特别是6台离心机的移位，克服了移位后的线路、管路长度、空间小味难闻等困难，保质保量完成了该项重点工作。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

工艺技术部 刘龙



刘龙，生产工艺技术部-工艺员，2023年第二、三季度优秀员工。二季度中试完成了8批产品并入库，为确保顺利交货不辞辛劳的在3#车间加班加点投料生产。三季度重点完成了7批产品生产并解决了脱水尿苷生产问题及工艺优化，为顺利生产做出了巨大贡献。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

工艺技术部 黄建烛



黄建烛，工艺技术部-工艺员，2023年第三季度优秀员工。三季度重点完成了甲氧基U两批生产与氟代U转C三批生产，解决了相关工艺问题及工艺优化，确保得以顺利生产。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！

优秀员工风采一

研发部 汪健



汪健，研发部-研究员，2023年第三季度优秀员工。三季度梳理和完成了G系列产品反应的工艺参数确认和优化，并主持完成了3个工艺挑战会，切实做好了生产技术部门反馈问题的闭环工作。

礼赞先锋，致敬楷模，再接再厉，勇创佳绩！



拍摄：黄文婷

审计大事件

来源：质量保证部 曹中炉

2023年对合肥华纳来说注定是不平凡的一年。这一年我们经历着内外部经营环境剧烈的变化，一边要目睹生命不可承受之脆弱，一边要全体员工戮力同心攻坚克难谋发展。我们需要在不可能中寻找希望，在重压之下挺直腰杆。在诸多的困难与挑战中，全年共7次客户质量审计的成功通过给了我们重要的信心和力量支持。也极大的鼓舞了公司上下的战斗士气。



2023年03月24日，通过客户百力格生物审计

2023年04月12日，通过客户苏州近岸蛋白审计

2023年06月14日，通过客户厦门艾德生物审计

2023年08月22日，通过客户合肥阿法纳生物审计

2023年09月21日，通过客户广州锐博生物审计

2023年10月09日，通过客户福建盛迪医药审计

2023年12月19-20日，通过客户上海奥锐特生物审计

审计结果均无严重和主要缺陷，所有缺陷均在客户指定时间内完成整改回复，并最终成功与客户签约合作。

通过客户的质量审计意义重大！因为审计通过是拿到客户签约通行证的前提条件。所有制剂药企均需将原料药（API）供应商纳入其公司生产质量管理体系的范畴之内，作为延伸的一个子系统来进行有效监督管理，从而确保其供应的原料药质量以及生产过程的GMP符合性。通过对供应商的质量体系进行审计评估，确认该原料药供应商的可靠性？整个生产过程和质量管理体系是否正常？是否具备稳定地供应符合质量要求的原料药的能力？另外，药政管理部门对核酸类药物的监管正逐步清晰，早期过渡性和临时性妥协会逐步被强监管法条替代。对核酸药物的监管会迅速与传统药物一致。我们需要未雨绸缪，提前将核酸药物按照原料药的要求进行生产和监管，要具备迎接国内外各重大客户以及NMPA（中国）、FDA（美国）以及EDQM（欧盟）等官方检查的能力。

通过历次审计的经历，加之内部自查，不断持续改进，公司GMP六大体系的运行现状如下：

1. 质量管理体系（Quality Management System）：公司按GMP要求逐步构建较为完善的质量管理体系，拥有质量管理手册、SMP管理文件、各种技术文件和岗位操作SOP文件、配套建立相关记录表单并有效实施，具备有章可循、照章办事和有案可查的GMP理念、要求。

2. 设备设施（Equipment and Facilities）：我们已经拥有良好的、先进的设备设施，配套设置了6T/h纯化水系统、亚磷酸胺配套D级洁净区、NTP和dNTP配套D+C+B+A级洁净区，建立了相关设备设施的生产使用、清洁、维护保养和周期性确认管理文件和记录并有效实施。

3. 物料管理（Material Control）：公司建立了供应链管理体系，为公司的物料、成品周转提供支撑。其中采购部门从寻源端入手，按规范对供应商进行审计，确保供应的稳定性。建立了供应商考评体系，以持续提升采购产品的质量性价比。持续关注主要产品的市场行情，以确保采购成本具备竞争力。

4. 生产管理 (Production) : GMP中心思想-产品质量源于设计, 是在生产过程中形成的! 生产部门按研发项目转移建立了产品工艺文件、清洁操作SOP文件和配套的相关记录表单, 所有生产均按批准的工艺进行生产和记录, 按SOP要求对设备设施进行清洁、记录和确认, 能有效确保产品质量, 满足用户需求。

5. 包装和标签系统 (Packaging and Labeling) : 产品包装、分包建立了操作SOP和记录表单, 操作过程QA进行复核, 并具备稳定性数据支撑。建立了标签管理文件和管控记录, 由QA进行打印、受控发放并粘贴。能有效确保产品质量, 满足客户需求。

6. 实验室管理 (Laboratory Controls) : 质量控制室面积1500 m², 配有理化室、液相室、气相室、高温室、天平室、留样室、微生物实验室PCR实验室等功能间。配备LC-MS-MS、LC-MS、HPLC、GC、PCR仪、qPCR仪、UV、超微量UV、DNA合成仪等精密仪器。建立完善的质量控制体系文件和相关记录表单并有效实施, OOS均做到及时反馈并登记、调查至案例关闭。使用Waters公司的empower网络版系统, 符合数据安全性相关要求, 进一步确保产品质量的符合性。

以上成绩离不开公司领导对客户质量审计及公司质量管理体系建设的高度重视, 更离不开质量管理部门及各职能部门的积极配合与通力协作。尤其是针对某战略大客户的GMP审计, 首先是通过公司营销团队和研发团队的不懈努力赢得了该客户GMP审计/合作的机会, 公司从总经理到质量部、研发部、生产部、物流部、工程部、EHS部及各相关职能部门人员, 可谓是众志成城! 质量部积极组织, 各职能部门全力配合和准备。包括审计前按客户GMP审计范围内容进行工作布局与分工、审计问题回答技巧培训宣贯、自查和整改、建立审计接待流程并模拟演练、审计当天的自查准备、审计后立即组织末次会议提出问题的讨论分析等。审计后与客户保持联系, 在10天内便收到了客户审计缺陷报告, 并组织在10天内完成了客户缺陷整改回复。客户收到缺陷整改报告后1周内便完成了签约并开始

批量发货。为了接待客户质量审计，需要投入大量的人力物力和时间成本，因为审计不单单是客户来现场检查的1~3天，最关键的是日常的工作要高质量合规。“养兵千日用兵一时”，关键在平时，在质量管理体系的管理下个部门严格认真的合规工作，才能有机会通过客户审计。只有这样，审计真正开始的时候，我们的具体应对才能有底气有希望。

市场竞争愈来愈激烈，这也给工业企业带来严峻的挑战。如何在激烈的市场竞争中赢得优势，必须严格按照原料药的管理要求，搭建完善的质量管理体系，遵循“Quality by design”的理念，时刻关注最新的GMP法规动态，及时更新和改进GMP体系，认真地总结客户在质量审计过程提出的意见，不断地自我完善，这样，不仅能够从根本上保证企业所生产出来的产品质量，成为稳定可靠的小核酸药物供应商，还能增强企业在国际小核酸药物市场上的竞争力，使我们公司小核酸药物在国际制药舞台上向更高的地位迈步。最后感谢公司领导和各职能部门人员对客户质量审计的高度重视和大力支持，相信企业在提高质量管理水平的同时定能迎风而上赢得辉煌的成功！





拍摄：黄文婷

安全大于天，责任重于山

来源：生产部 魏红云 鲁缔

身处化工行业，安全对于我们每个人来说都不陌生，在生产一线，每天听到的、谈到的都是安全。“安全第一，预防为主”，我们天天讲、月月学，年年喊，安全工作规程翻破了一本又一本，安全记录也是厚厚一叠，为什么安全事故还是不能杜绝？究其原因就是侥幸心理，心里少了安全生产这根弦。

生产部1#车间生产技术员赵恩华便不幸遭遇一起安全事故。2023年12月2日，当天夜班生产任务较多，天气寒冷，夜班员工衣服穿的比较多。到21点左右，R01323放料，因放料口堵塞赵恩华上下跑了十几次，到22点40左右才把物料放下来，耗费了许多体力。



当晚三楼和五楼有很多反应釜、离心机要清洗，回收溶剂较多，现场只有R01306一个釜在回收溶剂。3日早上三点半左右，由于现场堆积待回收溶剂较多，赵恩华决定把R01305反应釜也开起来回收溶剂，于是他到二楼关闭R1305釜底阀，R1305下面有一个螺丝固定的隔膜泵，平时都是踩在上面关闭底阀，当时他一只脚踩在上面，另一只脚悬空，手在上面关阀门，没想到固定隔膜泵的螺丝断裂，隔膜泵倒了下去，人也跟着倒了下去，左脚崴到地面，右胳膊倒下去时杵到了右边胸口。他摔倒后爬起来坐在旁边缓了十几分钟，感觉左脚和胸口疼，于是就报告了班长郭良明，班长紧跟着向值班领导李凯进行了汇报。之后陪着赵恩华到县医院拍片检查，诊断结果为右胸第六、七肋骨有凹陷，建议休息一周。

此次安全事故，深究其原因，一方面是因为设备螺丝老化或松动未能及时发现并解决，另一方面也是因为“安全生产”的理念未真正深入到每个人的内心。部分员工还存在不科学的安全生产思想，在忙碌中急于求成，未把自身安全放在第一位，这才是其根本所在。



“安全生产，人人有责”，其中“责”可以把它理解为“责任心”“安全职责”“安全思想认识和安全管理是否到位”等。其实所有的安全事故，绝大多数都是由违章操作，违章指挥，习惯性违章所导致，也就是一切的根源出现在我们的思想上，安全意识仍然不足，凡事掉以轻心！

“前车之鉴，后事之师”，安全工作只有起点，没有终点。从事化工行业的我们，必须牢固树立“安全第一”的思想意识。必须从我做起，从现在做起，端正自己的思想作风，有“责任重于泰山”的责任意识，时刻紧绷安全之弦，从严要求。从我做起，熟练掌握安全专业知识，预知危险，分析和控制危险。从我做起，掌握和熟悉国家、地方、行业有关安全生产的一系列法律、法规和操作规程，并在工作中严格执行。

安全生产是一项复杂的系统工程，需要全员动手，综合治理，常抓不懈。只要我们真正把安全放在第一位，把安全装在每一个人的心中，从现在做起，从一点一滴做起，没有克服不了的困难。我相信，如果每个人都做到爱岗敬业，忠于职守，牢固树立安全生产思想，我们就能把好我们的安全关。唯有安全生产这个环节不出差错，我们的企业才能去争取更好的成绩！让我们共同努力，心存安全，建起一座座平安的丰碑！





拍摄：黄文婷

美化环境，降耗减排

来源：设备工程部 王军

为了实现节能降耗减排并降低运营成本，工程部董总安排对动力车间纯水间纯水机的排水进行改造。首先，将纯水机的浓水（不包含软化器再生水）排至循环水池，作为循环水池的补水，循环利用。通过这一创新的方式，公司能够减少对新鲜水源的消耗，同时又降低了废水处理的成本。



循环水池的水通过管道引至厂区行政中心及质检中心南边绿化带内喷淋灌溉草坪。这样不仅节约了用水，而且还能为厂区的绿化提供充足的水分，为员工提供一个更加舒适和健康的工作环境。同时为公司

员工提供了免费的洗车福利，在停车场西南角设立洗车机供同事免费洗车，方便各位同事在工余时间洗车，广受各位同事欢迎。



此工程预计每月能为公司节约2万元费用。



拍摄：黄文婷

技术分享专栏

同样是小核酸药物，为什么已上市的siRNA采用递送载体，而ASO却没有？

来源：转自药事纵横 RNAScript 供稿：王成栋

近年来，小核酸药物因特异性强、设计简便、研发周期短、靶点丰富等优点，成为当前生物医药领域研究的热点。小核酸药物专指靶向作用于RNA或蛋白质的一类寡核苷酸分子，包括反义寡核苷酸（ASO）、siRNA、aptamer等。

反义寡核苷酸（ASO）通常是由15~25个核苷酸组成，并且进行了某些化学修饰的短链核酸，它的碱基通过（Watson-Crick）碱基互补配对原则与靶标形成双链结构。

siRNA 也被称为短干扰RNA 或沉默RNA、非编码RNA。siRNA 是生物宿主对于外源侵入基因表达的双链RNA 进行切割所产生的具有特定长度（21-25bp）和特定序列的小片段RNA，小干扰RNA被发现以来一直广泛认为能够沉默许多或所有基因的核糖核酸。

目前小核酸药物的递送载体主要分为病毒性载体和非病毒类载体，非病毒类载体主要有：GalNAc(N-乙酰半乳糖胺)偶联修饰、脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)、聚合物类、外分泌体、多肽偶联、抗体偶联等等其他一些偶联修饰。

纵观已上市的小核酸药物我们得知，全球共批准了10款ASO、5款siRNA、1款适配体，其中1款适配体已经退市，通过查询得知，10款ASO均未使用特殊的递送载体，比如：GalNAc或LNP，10款ASO均仅仅是对其序列结构进行修饰；而5款siRNA产品对序列结构修饰的同时，还采用了GalNAc或LNP的递送载体。



造成这一现象的原因是什么呢？下面我们分别对ASO和siRNA进行重点分析对比：

分类	通用名 ¹	商品名 ¹	适应症 ²	靶点 ³	修饰 ⁴	递送载体 ⁵	年份
ASO	Eominersen	Vitravene	巨细胞病毒视网膜炎 ²	CMV UL123 ³	硫代 ⁴	/- ⁵	1998 ⁶
	Mipomersen	Kynamro	纯合子家族性高胆固醇血症 ²	AP08 ³	硫代 /2'-MOE ⁴		2013 ⁶
	Nusinersen	Spinraza	脊髓性肌萎缩症（鞘内给药） ²	Exon 7 of SMN2 ³	硫代 /2'-MOE ⁴		2016 ⁶
	Eteplirsen	Exondys 51	杜氏肌营养不良症 ²	Exon 51 of DMD ³	PMO ⁴		2016 ⁶
	Inotersen	Tegsedi	家族性淀粉样多发性神经病变 ²	TTR ³	硫代 /2'-MOE ⁴		2018 ⁶
	Volanesorsen	Waylivra	家族性乳糜微粒血症 ²	ApoC3 ³	硫代 /2'-MOE ⁴		2019 ⁶
	Golodirsen	Vyondys 53	杜氏肌营养不良症 ²	Exon 53 of DMD ³	PMO ⁴		2019 ⁶
	Viltolarsen	Viltaso	杜氏肌营养不良症 ²	Exon 53 of DMD ³	PMO ⁴		2020 ⁶
	Caamersensipip	Amondys 45	杜氏肌营养不良症 ²	Exon 45 of DMD ³	PMO ⁴		2021 ⁶
	Tofersen	Qalsody	肌萎缩侧索硬化症（鞘内给药） ²	SOD1 ³	硫代 /2'-MOE ⁴		2023 ⁶
siRNA	Patisiran	onpattro	家族性淀粉样多发性神经病变 ²	TTR ³	2'-O-甲基 ⁴	LNP ⁵	2018 ⁶
	Givosiran	Givlaari	肝叶卟啉症 ²	ALAS1 ³	2'-F 和 2'-O-甲基 ⁴	GalNAc ⁵	2019 ⁶
	Lumasiran	Oxlumo	原发性高草酸尿症 1 型 ²	HAO1 ³	2'-F 和 2'-O-甲基 ⁴	GalNAc ⁵	2020 ⁶
	Inclisiran	Leqvio	高胆固醇血症 ²	PCSK9 ³	2'-F 和 2'-O-甲基, 4 种硫代磷酸盐 ⁴	GalNAc ⁵	2020 ⁶
	Vutrisiran	Amostra	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 ²	TTR ³	2'-F 和 2'-O-甲基 ⁴	GalNAc ⁵	2022 ⁶

表1 已上市的ASO和siRNA产品

发展历史及作用机制

siRNA是起源于1998年，Andrew Fire和Craig Mello两位科学家第一次在秀丽线虫中首次揭示了RNAi现象。2003年，多家企业开始着手siRNA药物的开发，然而不幸的是，在第一次进入临床实验时，未经过修饰的siRNA出现很强的免疫相关的毒性，而且它的有效性也遭到了质疑。后来在第二次进入临床实验时，将siRNA通过纳米载体递送至人体，才得以证实它的有效性，但也出现了严重的毒性反应，以及剂量疗效不足等问题。因为这些问题，很多大型企业纷纷退出了这个领域，甚至造成整个行业的危机。面对这个挑战，规模较小的公司坚持不懈，对siRNA进行修饰以及利用递送载体，最终创造出了更安全更有效的化合物。2018年第一款siRNA药物获批上市，商品名为onpattro，用于家族性淀粉样多发性神经病变。

由此可见，siRNA若不通过递送载体，药物的有效性可能会存在很大的风险。通过查询siRNA的作用机制，发现siRNA本身不具备特定器官和组织的靶向性，无法靶向作用于器官。与此同时，siRNA分子量太大，具有亲水性，因此无法被动地穿过细胞膜，难以分布到靶组织中。再加上siRNA是外源性RNAi，容易引起免疫反应，这就造成siRNA药物难以达到靶向部位，造成有效剂量难以达到要求。为了药物的安全性和有效性，已上市的5款siRNA药物均是通过一定的修饰和递送，递送载体主要是LNP和GalNAc，这两种递送载体均是递送至肝脏。

而ASO的发展要早于siRNA，上市的品种也明显要多于siRNA，ASO起源于1978年，哈佛大学科学家Zamecni等人设计合成了一条与劳斯肉瘤病毒基因互补的短RNA，并发现这条短RNA可以在体外培养的组织中抑制病毒的复制，首次提出反义核酸概念。在1993年反义核苷酸首次被证明在体内有效，1996年发现了2'-MOE修饰，1998年第一款ASO产品获批，商品名为：Vitravene，虽然该款产品因各种原因已经退市，但它的意义深远，随着后来研究人员继续研究，并对结构进行各种修饰，慢慢越来越多产品获批，截止目前已经有了10款产品获批。

为了提高ASO的稳定性和生物活性，ASO进行了不同程度的结构修饰。其中第一代是在其核酸链的骨架上对其磷酸二酯键进行修饰，提高酶抗性。

根据文献报道[1]，PS主链修饰有以下几种优势：

- ①硫代磷酸酯的主链修饰，延长了寡核苷酸在血清中的半衰期，促进其与血清蛋白的结合；
- ②增加细胞摄取，指导核糖核酸酶H降解靶标mRNA；
- ③增加酶抗性；
- ④不需要递送载体，可以自发的进入细胞。

当然第一代修饰也存在不同的缺点：可能会降低靶标的结合性；由于蛋白质作用，可能导致毒性。

为了进一步改进ASO的性质，克服第一代的缺点，人们在PS的基础上，将序列的两翼或中间的核糖上2'位置用其他基团修饰，包括2'-O甲基以及2'-MOE修饰，在该位置修饰有以下优势：

- ①能够增强药物的活性（能够促进靶标结合）；
- ②能够减少非特异性蛋白的结合，减少毒性。

再后来人们使用了更加先进的结构修饰即第三代，包括锁核酸(LNA)、约束乙基BNA(cEt)、2'-O和4' -C- 乙烯桥连核酸(ENA)等。

随着技术的研究逐渐深入，很多新的化学修饰的分子通常具有不同的改进特性，比如与靶标RNA的亲和力、抗核酸酶的稳定性、与靶标RNA结合后的RNA酶H识别能力和降解能力、以及药代动力学、药效学特性、组织分布、半衰期及毒性等。

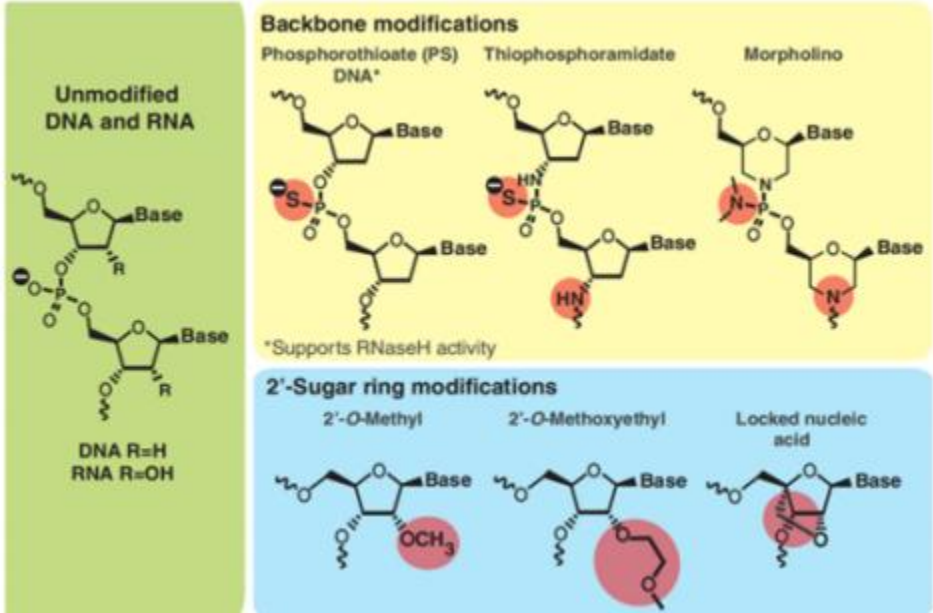


图1修饰ASO的结构式[1]

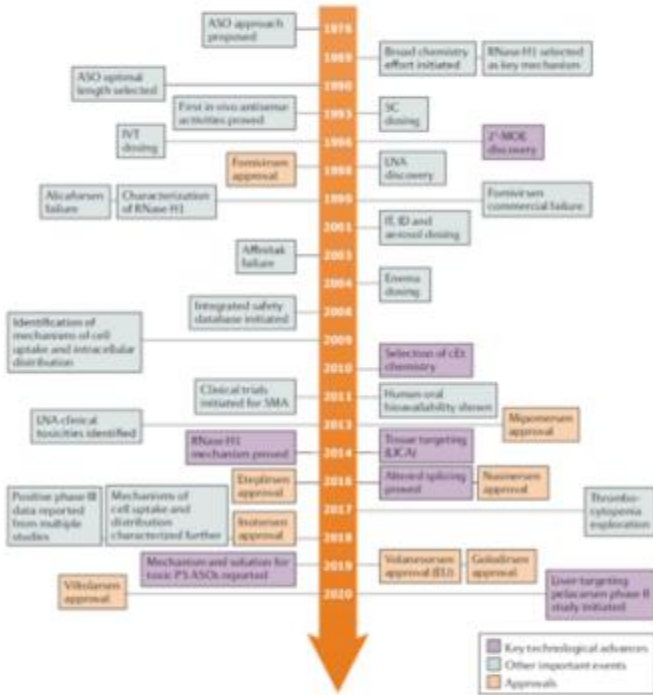


图2 ASO的发展史[2]

由此可见，经过不同程度的修饰的ASO，可以通过被动扩散进入细胞，也可与血清蛋白结合，促进它与细胞结合被特定组织吸收。虽然进入细胞后，仅有少量甚至微量的ASO进入细胞核中，但仅仅这少量的药物却能发挥强大和持久的功效。

据文献报道，在细胞质和细胞核中，siRNA或ASO等相关小核酸药物最终可能仅有1%~2%达到目标。即使小于1%药物达到目标，它所能发挥的作用也是非常强大以及持久的。

因此，即使ASO未采用递送载体，仅通过结构修饰，也是可以少量进入目标细胞核中，发挥疗效。而siRNA若无递送载体，较难进入细胞核中，疗效与安全性均无法得到保障。

1、进入外周组织，即可发挥作用

通过查询已上市的ASO产品，我们发现4款药物是用于杜氏肌营养不良症、1款用于家族性淀粉样多发性神经病变、2款用于脊髓性肌萎缩症、1款家族性乳糜微粒血症、1款纯合子家族性高胆固醇血症、1款巨细胞病毒视网膜炎，其中2款的给药方式是鞘内给药，1款为玻璃体给药，其余均是皮下或静脉给药；杜氏肌营养不良症主要是一种X连锁隐性致死性遗传病，通常由基因突变致病，其发病机制复杂多样。该病的致病基因是人类最大的基因，位于Xp21.2区，编码抗肌萎缩蛋白，抗肌萎缩蛋白是一种细胞骨架蛋白主要布于心肌和骨骼肌肌纤维膜的胞质，最主要是分布在神经肌肉接头处。

ASO主要是反义寡核苷酸介导的外显子跳跃疗法，该方法临床试验中恢复DMD患者抗肌萎缩蛋白基因表达功能；由于该蛋白是处于心肌与骨骼肌纤维膜的胞质中，即药物仅进入外周组织即可达到效果，根据文献报道，通过皮下注射或静脉注射被修饰的ASO能够广泛的分布到外周组织[3]。

2、合适的注射途径

目前已上市的两款采用鞘内给药的药物，商品名分别是Spinraz和Qalsody，适应症分别是脊髓性肌萎缩症和肌萎缩侧索硬化症，脊髓性肌萎缩症是运动系统隐性遗传病，2018年被国家卫生健康委员会列为第一批罕见病，在新生儿中发病率为1/6 000~1/10000，其特点是前角 α 运动神经元变性，导致肢体近端和躯干肌肉进行性萎缩和瘫痪，最终因呼吸衰竭而死亡。而肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）是一种病因未明、主要累及大脑皮质、脑干和脊髓运动神经元的神经系统变性疾病。两种疾病的作用部位均是脑。

已上市的两款药物都是通过鞘内给药，使药物从脑脊液到中枢神经起作用，ASO由于高电荷并不能通过血脑屏障，若想让药物进入中枢神经系统[4]，共有4种给药方式，分别是全身系统给药（通过纳米递送），鞘内注射，脑室内注射以及递送至鼻内给药（见下图3）。

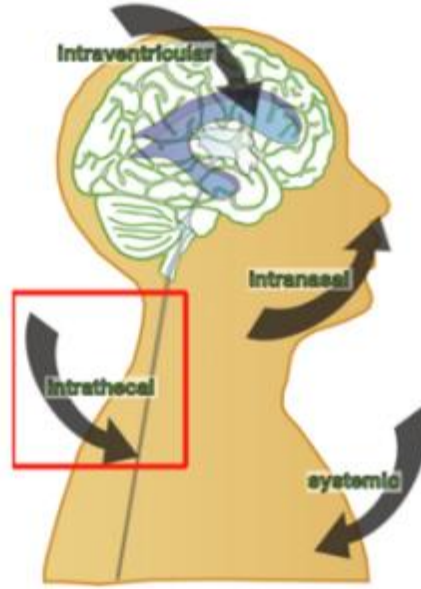


Fig. 6 Routes for delivery of antisense oligonucleotides to the central nervous system. Next to systemic delivery, antisense oligonucleotides can be directly delivered into the cerebrospinal fluid through intracerebroventricular or intrathecal infusion using an implanted reservoir that is connected to the ventricles within the brain or spinal cord via an outlet catheter. An alternative less-invasive route of delivery of antisense oligonucleotides could be conceivable via intranasal administration.

图3反义寡核苷酸药物递送至中枢神经的方式[4]

通过抑制亨廷顿蛋白来治疗亨廷顿氏舞蹈症（Huntington’s Disease）的研究[5]发现，鞘内注射ASO可以在大脑中广泛分布，并能够有效抑制亨廷顿蛋白（见下图4）。由此可见，通过鞘内注射能够将ASO靶向作用于中枢神经系统。

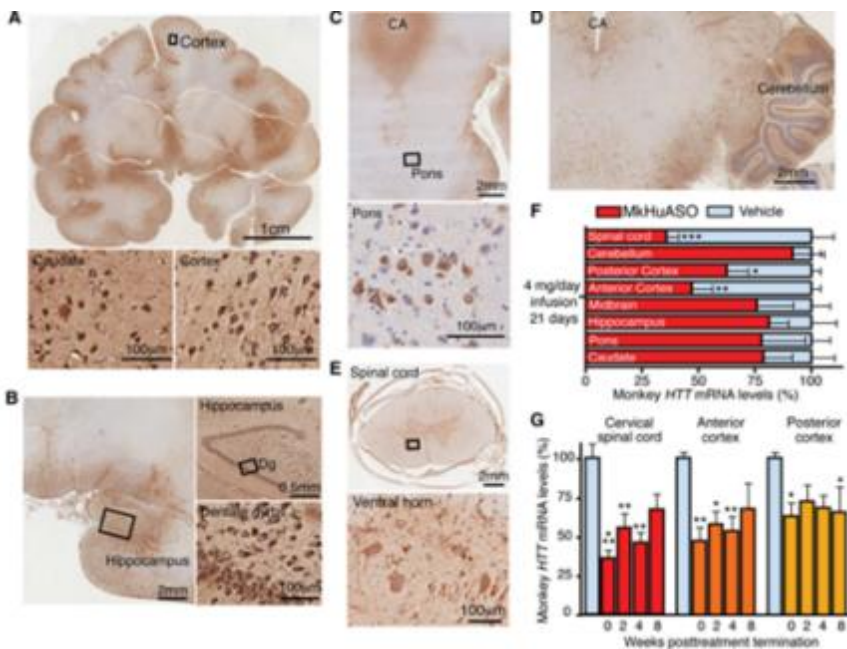


图4：非人类灵长类动物脑脊髓注射后ASO的分布[5]

递送载体的发展

虽然已上市的ASO产品未使用特殊的递送载体，仅仅是采用结构修饰，但并不意味着ASO完全不需采用递送载体，随着人们对细胞摄取ASO机理的认识，以及递送方式的发展，目前有些ASO也采用了递送载体，比如脂质体、GalNAc修饰、链接抗体、链接多肽、共聚体等等，不过大部分产品都是处于临床研究阶段，某些递送载体在siRNA中应用的优势可能更加明显。根据Thazha等人[6]研究发现，在ASO链接GalNAc能够有效地将ASO递送至肝细胞，并使活性增强10倍。现在许多其他制药公司，如 Dicerna Pharmaceuticals、Silence Therapeutics、Arbutus Biopharma 和 Arrowhead Pharmaceuticals，也在开发GalNAc偶联产品。

据不完全统计，全球共超过50个ASO药物正处于临床阶段，其中部分药物采用 GalNAc偶联。

Drug Candidate NCT ID	Chemistry/Delivery	Target	MOA	Route	Company	Indication
Phase I status						
ARRx 03300908	α2I papaver	Androgen receptor mRNA	RNase H1	IV	Rigel Cancer Center	Prostate cancer
RG-012 03373796	-	miR-21	antimiR	SC	Genzyme	Apolp syndrome
QR-010 02564354	-	CYTR mRNA	Splice modulation	IN	ProQR	Cystic fibrosis
ISTH0036 02496833	LNA	TGF beta 2	RNase H1	IVT	isana	Primary open angle glaucoma
Phase II status						
ISIS-FGFR4Rx 02476010	2'-O-MOE-PS	FGFR4 mRNA	RNase H1	SC	ionis	Obesity
IONIS-DGAT2Rx 03334214	2'-O-MOE-PS	DGAT 2 mRNA	RNase H1	SC	ionis	Hepatic steatosis
IONIS-PKX Rx 04307381	2'-O-MOE-PS	Pie kallikrein mRNA	RNase H1	SC	ionis	Hereditary angioedema
ISIS-GCGRRx 02583919	2'-O-MOE GalNAc	Glucagon receptor mRNA	RNase H1	SC	ionis	Type 2 diabetes
OGX-427 01454089	LNA	Hsp27 mRNA	RNase H1	IV	Achieve Life Sciences	Metastatic bladder cancer, urinary tract neoplasms
ISIS681257 03070782	2'-O-MOE-PS	Lp(a) mRNA	RNase H1	SC	Akcea	Elevated lipoprotein (a), cardiovascular disease
AKCEA-ANOPTL3-LRx 03514420	α2I papaver	ANOPTL3 mRNA	RNase H1	SC	Akcea	Familial partial lipodystrophy
ISIS678354 03385239	GalNAc-ASO	ApoC-II mRNA	mRNA inhibitor	SC	Akcea	HTG, cardiovascular diseases
Damivarsen 02963578	2'-O-MOE-PS	STAT3 mRNA	RNase H1	IV	M.D. Anderson Cancer Center	Refractory pancreatic, NSCLC, colorectal cancer
Cobomarsen (MRQ106) 03713320	LNA	miR-155	antimiR	IT	miRagen	Cutaneous T-cell lymphoma
Remtarsen 03601552	2'-O-MOE	miR-29	mRNA mimic	ID	miRagen	Keloid
DS-5141b 02667483	ENA	Dystrophin mRNA exon 45	Splice modulation	SC	Dalco Sankyo	DMD

图5 处于临床研究的ASO药物[7]

总结

综上所述，已上市的ASO并未采用递送系统，主要是因为：

- ①修饰过的ASO可以吸附于血浆蛋白，促进它与细胞结合并被特定组织吸收；
- ②有些疾病药物进入外周组织即可发挥疗效；
- ③可以通过合适的给药途径即可达到效果；
- ④有些采用递送载体的ASO药物正在进行临床研究阶段。

而siRNA大部分产品都是经过递送载体，主要原因是siRNA无法与血浆蛋白结合，无法自发的进入靶细胞，因此需要递送载体将其精准至靶器官，以提高药物的有效性和安全性。

参考资料：

- [1]DeVos, Sarah L.; Miller, Timothy M. (2013). Antisense Oligonucleotides: Treating Neurodegeneration at the Level of RNA. *Neurotherapeutics*, 10(3), 486–497. doi:10.1007/s13311-013-0194-5
- [2]Stanley T. Crooke;Brenda F. Baker;Rosanne M. Crooke;Xue-hai Liang; (2021). Antisense technology: an overview and prospectus . *Nature Reviews Drug Discovery*, (), –. doi:10.1038/s41573-021-00162-z
- [3]H.B. Kordasiewicz, L.M. Stanek, E.V. Wancewicz, C. Mazur, M.M. McAlonis, K.A. Pytel, J.W. Artates, A. Weiss, S.H. Cheng, L.S. Shihabuddin, et al., Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis, *Neuron* 74 (2012) 1031–1044.
- [4]Melvin M. Evers, Lodewijk J.A. Toonen, Willeke M.C. van Roon-Mom Antisense oligonucleotides in therapy for neurodegenerative disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews* 87 (2015) 90–103.
- [5]H.B. Kordasiewicz, L.M. Stanek, E.V. Wancewicz, C. Mazur, M.M. McAlonis, K.A. Pytel, J.W. Artates, A. Weiss, S.H. Cheng, L.S. Shihabuddin, et al., Sustained therapeutic reversal of Huntington's disease by transient repression of huntingtin synthesis, *Neuron* 74 (2012) 1031–1044.
- [6]Prakash, T. P.; Graham, M. J.; Yu, J.; Carty, R.; Low, A.; Chappell, A.; Schmidt, K.; Zhao, C.; Aghajan, M.; Murray, H. F.; Riney, S.; Booten, S. L.; Murray, S. F.; Gaus, H.; Crosby, J.; Lima, W. F.; Guo, S.; Monia, B. P.; Swayze, E. E.; Seth, P. P. (2014). Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice. *Nucleic Acids Research*, 42(13), 8796–8807. doi:10.1093/nar/gku531 .
- [7]Islam P Y .Handbook of Lung Targeted Drug Delivery Systems:Recent Trends and Clinical Evidences[M].CRC Press:2021-05-18.



拍摄：黄文婷

人才政策分享专栏

来源：转自合肥市综合人才服务平台 供稿：黄文婷



一、高层次人才服务保障政策

(一)对象范围

在我市重点产业链入库企业、专精特新企业(国家级专精特新“小巨人”企业、安徽省专精特新冠军企业)、新型研发机构工作的高层次人才(含港澳台和外籍人才),经“合肥市高层次人才分类认定申报管理系统”认定后(分为A、B、C、D四个类别),符合条件的可申报享受如下政策。

(二)政策内容

A类人才

“一事一议”“一人一策”“量身定制”予以支持。

B、C、D类人才

人才公寓

在肥无自有住房的,可分别按不高于180m²、140m²、120m²标准免费租住人才公寓3年,在肥连续工作满1年的可按相同面积标准购买人才公寓,并分别享受人才公寓备案价格的30%、25%、20%优惠,住房公积金贷款申请额度最高可放宽至当期限额的2倍。

购房保障

在肥购房享受本市户籍家庭政策 购买首套自住住房可优先摇号,其中在肥连续工作满1年的可分别按购房时商品房平均价格的30%、25%、20%享受购房补贴(计算购房补贴的房产建筑面积不高于180m²、140m²、120m²,与人才公寓政策不重复享受),住房公积金贷款申请额度最高可放宽至当期限额的2倍。

租房保障

新引进的B、C、D类人才,在肥无自有住房且自行租住的,3年内可分别按每年6万元、4.8万元、4.2万元标准发放住房租赁补贴。

岗位补贴

享受5年岗位补贴,前3年按个人对地方经济贡献留成部分等额补贴,之后2年减半补贴。

二、专业领域急需紧缺人才服务保障政策

(一)对象范围

市属教育、卫生、审计、金融、规划建设、安全生产等领域的急需紧缺人才及团队，经市急需紧缺人才引进委员会认定后，符合条件的可申报享受如下政策。

(二)政策内容

1.可简化程序引进到相应市直机关事业单位并纳入编制管理。

2.在肥购买享受本市户籍家庭政策，购买首套自住住房可优先摇号。

3.对引进的符合条件优秀人才：

(1)在肥无自有住房的，可按不高于120m²标准免费租住人才公寓3年；可按相同面积标准购买人才公寓，并享受人才公寓备案价格的20%优惠。

(2)在肥购买首套自住住房，可按购房时商品房平均价格的20%享受购房补贴(计算购房补贴的房产面积不高于120m²，与人才公高政策不重复享受)，住房公积金贷款申请额度最高可放宽至当期限额的2倍。

(3)在配偶就业、子女教育等方面享受相关保障。

(4)特别优秀的人才或成建制引进的人才团队，可“一事一议”予以支持。

三、高级技师、技师、高级工服务保障政策

(一)对象范围

在我市重点产业链入库企业、专精特新企业工作的高级技师、技师、高级工，符合条件的可申报享受如下政策

(二)政策内容

购房保障

可在肥购买首套自住住房，不受落户条件限制。

租房保障

在肥无自有住房的，可分别按不高于90m²、70m²和50m²标准，免费租住国有租赁公司房源3年；自行租住的，3年内可分别按每年3.6万元、2万元和1.5万元标准发放住房租赁补贴。

注:认定为高层次人才的可申报享受重点产业链入库企业、专精特新企业高层次人才有关政策。

四、高校毕业生服务保障政策

(一)对象范围

在我市重点产业链入库企业、专精特新企业、新型研发机构稳定就业的35周岁以下的博士、硕士、普通高校本科毕业生,符合条件的可申报享受如下政策。

(二)政策内容

博士

人才公寓

新来我市就业的博士，且在肥无自有住房的，可按不高于90m²标准购买人才公寓，并享受人才公寓备案价格的10%优惠。

购房保障

在肥购房享受本市户籍家庭政策。在肥购买首套自住住房的，可按购房时商品房平均价格的10%享受购房补贴(计算购房补贴的房产建筑面积不高于90m²，与人才公寓政策不重复享受)，住房公积金贷款申请额度最高可放宽至当期限额的2倍。

租房保障

新来我市就业且在肥无自有住房的 可按不高于90m²标准，免费租住国有租赁公司房源3年；自行租住的，3年内可按每年3.6万元标准发放住房租赁补贴。

硕士、本科生

购房保障

可在肥购买首套自住住房，不受落户条件限制。

租房保障

新来我市就业且在肥无自有住房的，可分别按不高于70㎡和50㎡标准，免费租住国有租赁公司房源3年；自行租住的，3年内可分别按每年2万元和1.5万元标准发放住房租赁补贴。

五、其他服务政策

(一)海外引才奖励

鼓励猎头机构或个人为我市企业引荐掌握关键核心技术的海外研发人才，每成功引进1人并认定为A类或B类人才的，按人才引进后年薪的30%，给予猎头机构或个人引才奖励。其中，引进A类人才最高奖励30万元，引进B类人才最高奖励20万元。

(二)柔性引才补贴

对我市重点产业链入库企业、专精特新企业、市属事业单位从市外柔性引进的急需紧缺人才(团队)，按年度计税报酬的30%择优给予用人单位引才补贴，每人(团队)每年最高补贴100万元。

(三)支持科技成果转化

对在肥高校、科研院所的科研团队和科研人员，将科技成果作价入股成立企业在肥转化且符合条件的，下一年度可参照享受我市重点产业链入库企业高层次人才相关政策。

(四)人才项目支持

高层次人才团队创业扶持

每年遴选一批在肥创新创业、拥有自主知识产权、具有国际先进或国内一流水平的高层次人才团队，给予最高1000万元市天使投资基金扶持。

“合肥市领军人才计划”

在我市产业领域和教育、文化、卫生、规划、建设、审计、技能、乡土等专业领域，每年遴选认定一批“合肥市领军人才”。在产业领域，创新类给予50万元项目经费、创业类给予200万元项目经费，对其中技术水平达到国际领先、能够引领产业发展的，创新类可给予100万元项目经费、创业类可给予500万元项目经费；在专业领域，给予每人5万元工作经费。

“名师名医名家”工作室

在文化、教育、卫生、外专、农业、技能领域充分发挥本地名师、名医、名家的作用，以“名师带徒”方式分批组建300个左右工作室，管理期内给予每个工作室15万元至20万元工作经费。

(五)博士后政策

建站补助

对我市重点产业链入库企业、专精特新企业、新型研发机构新设立的国家级、省级博士后科研工作站，分别给予30万元、15万元建站补助。

生活补贴

对我市重点产业链入库企业、专精特新企业、新型研发机构设立博士后科研工作站，新招收的全职在站博士后研究人员，给予每人10万元生活补贴。

留（来）肥津贴

凡出站博士后研究人员到我市重点产业链入库企业、专精特新企业、新型研发机构工作的，给予20万元生活津贴。

(六)优秀技能人才奖励

对我市在世界技能大赛中新获得金牌、银牌、铜牌、优胜奖的选手，分别给予50万元、35万元、25万元、15万元奖励；

给予代表中国队参赛的选手3万元奖励，并给予受奖励人员的专家团队相应奖励。

对在各自领域做出较大贡献的技能人才，新获得中华技能大奖，“大国工匠”的给予20万元奖励，新获得全国技术能手(经评选产生)和“江淮杰出工匠”的给予5万元奖励，新获得省技能大奖的给予3万元奖励。

(七)其他各类用人单位普惠性人才政策

安居

在我市就业的35周岁以下的博士、硕士,普通高校本科毕业生,符合条件的,落户后即可在肥购买首套自住住房。新来军工科研院所(仅限在本单位缴纳企业职工养老保险的非事业编制人员)和市属国有投资类企业工作的高层次人才及35周岁以下的博士,可参照享受重点产业链入库企业高层次人才和高校毕业生购房资格、租房补贴政策

创业

高校畢業生在肥创业的,最高可申請50萬元創業擔保貸款,期限最長3年。

(八)对各领域引进的优秀人才或团队,经相关领域专家委员会评审和市急需紧缺人才引进委员会认定后,可按条件参照享受我市相应人才政策。

《若干政策》自2022年6月16日起施行,试行至2025年12月31日。我市已出台的有关人才政策在本文件中未予明确的条款,不再执行;已出台的人才政策与本文件不一致的,以本文件为准;此前已批准分年度拨付的奖补项目尚未兑现完毕的,仍按原标准兑现。

政策咨询: “12345 人才专线: ”0551-12345

市人才发展集团: 0551-65532185 0551-65900788
19155121498

(咨询时间:每个工作日8:30-12:00、14:30-17:30)

未^{来可期}

来^{一起奋斗吧}

我^{们并肩勇往直前}

创^{造更加美好的明天!}



华纳生物
HuaNa Biomedical

编辑部/ The Editorial

企业内刊

editorial board

编委会：合肥华纳生物科技有限公司



合肥华纳生物医药科技有限公司

地址：安徽省合肥市循环经济示范园

长乐路与长松路交口东南角