

研究报告

(2022 年 第 11 期 总第 120 期)

2022 年 11 月 17 日

纳米药物行业图谱¹

资本市场与公司金融研究中心

朱雅姝 胡杏

【摘要】行业图谱研究是本中心科技成果转化研究的一项子课题，目标定位于清晰理解前沿科技成果的技术核心、科创企业的技术竞争力及科研工作者的研究进度，从而助力科技成果转化效率的提升。行业图谱研究将以系列形式展开，选取国家战略重点科技领域的商业应用场景逐一进行，时效性较强。

本报告隶属于行业图谱的第一个系列——生物医药领域：纳米药物行业。随着科技的进步，纳米技术与材料的结合在医学领域中带来一场深刻的革命，尤其是对付癌症和治疗心血管疾病方面上有重要意义，因而成为当前人们普遍关注的前沿领域之一。在本文中，我们首

¹ 感谢资本市场与公司金融研究中心的实习生徐菀翎同学对本报告的助研工作。徐菀翎同学是清华大学材料科学与工程学院 2019 级硕士。



先针对多种可作为载体的纳米材料，从结构等角度简易区分为有机纳米粒子、无机纳米粒子和有机/无机杂化纳米粒子；并介绍了各类纳米粒子常见的制备方法。现阶段纳米药物在医学领域的重点应用是肿瘤治疗，其广阔前景使得国内外各大制药公司正着力布局，以期占据纳米载体药物市场的一席之地。截止至 2021 年 5 月，已有 16 个抗肿瘤纳米药物获批上市（聚合物-药物偶联物和抗体-药物偶联物未包括在内），脂质体 8 种、聚合物胶束 3 种和纳米粒 5 种（含 2 种无机纳米载体）。从研发到上市的关键技术流程中：（1）可控和可再生的纳米粒合成方法的研究；（2）完备的临床评价和监测系统的建立；（3）实行良好的生产管理规范（GMP），实现基础研究到临床产品的过渡，以及随后的商业化生产是技术实力的竞争点，决定着制药成品的质控、药效及上市进程。除了资金资源雄厚的国际顶级药企外，CRO 模式可有效实现上述技术流程的全覆盖，加速药物上市效率。学术领域国内主要研究者的科研进展也集中在纳米药物研发的技术上，重点针对肿瘤纳米药物中的化合物研究；目前已有学者成功创立企业并致力于成果转化的进一步开发。

目录

一、 概览.....	1
二、 科学背景简述.....	2
(一) 纳米材料的介绍与特性.....	2
(二) 纳米材料的应用领域.....	4
三、 纳米药物的最新进展.....	10
(一) 纳米技术在肿瘤治疗中的研究背景与应用.....	10
(二) 纳米载体药物简述.....	11
(三) 纳米药物从研发阶段走到上市的过程.....	17
(四) 纳米药物技术壁垒与对应策略.....	25
四、 纳米药物产业概况.....	27
(一) 国内外著名 CRO 企业.....	27
(二) 已上市的肿瘤纳米药物.....	31
(三) 国外纳米药物在研企业概况.....	33
(四) 国内纳米药物在研企业概况.....	36
(五) 肿瘤纳米药物相关技术研发学者现状.....	40
五、 专业术语解析.....	43
参考文献.....	44

图表目录

图 2-1 纳米颗粒的性能.....	4
图 2-2 纳米颗粒的应用领域.....	9
图 2-3 传统药物 vs 纳米药物.....	9
图 3-1 纳米技术在肿瘤治疗中的背景介绍.....	11
图 3-2 纳米药物分类.....	17
图 3-3 纳米药物从研发到上市过程.....	25
图 3-4 纳米药物从研发到上市过程的相应 CRO 及服务.....	25
图 4-1 全球批准上市的肿瘤纳米药物.....	27
图 4-2 国内部分已上市脂质体注射剂情况.....	33
图 4-3 国内外纳米载体药物相关企业.....	40
表 3-1 纳米载体常见制备方法.....	15
表 3-2 CRO 技术水平与技术特点.....	27
表 4-1 国内外著名 CRO 企业.....	29
表 4-2 国内外著名 CRO 企业业务布局.....	31
表 4-3 国外纳米药物在研知名企业.....	34
表 4-4 国内纳米药物在研知名企业.....	36
表 4-5 石药集团在研肿瘤纳米药物概览.....	38
表 4-6 绿叶制药上市核心产品.....	39
表 4-7 复旦张江上市核心产品.....	39
表 4-8 圣兆药物研发投入前五大的在研项目.....	39
表 4-9 肿瘤纳米药物设计与开发之学者定位-化合物研究.....	41

一、概览

纳米药物是指利用纳米制备技术将原料药物或药物诊断剂制成具有纳米尺度的颗粒，或以适当载体与药物结合形成的纳米载药颗粒。其中小尺寸是纳米药物的首要特征，与纳米药物的理化性质、药效动力学、药代动力学等参数密切相关。与药物分子相比，纳米载药颗粒具有载体比表面积大、尺寸小、表面可修饰等特性，可提高药物负载量、延长体内循环时间、增加生物利用度、实现药物在特定器官或组织的富集、增强药物稳定性，进而提高治疗效果、降低毒副作用和治疗成本。因此，纳米药物在疾病诊断、药物和基因递送及疫苗研发等领域有广阔的应用前景。

在国际研究动态分析上，我国是在纳米技术领域投入巨资的国家之一。纳米药物在国内总体呈蓬勃发展趋势。该领域研究在国内高校和研究所“满地开花”，我国应在当前纳米药物快速发展的时代浪潮下抓住契机，从政府监管方面鼓励国内产学研协同发展。在新药研发方面，加快建立用于纳米药物的评价体系是亟待解决的问题，虽然目前实验室水平的纳米药物制备已有一定成果，但为保证放大生产后纳米药物的制剂性质和药效仍具有较高稳定性，科研院所和药企间仍需要更多的产业化摸索与优化。

本报告聚焦在新型材料对制药领域带来的突破，因而重点介绍纳米载体药物，及其在肿瘤治疗方向上的医学临床应用。通过本研究可

了解纳米药物全球研发现状，以技术链为着重点制作行业图谱，并辅以文字报告进行概述解析。

二、科学背景简述

(一) 纳米材料的介绍与特性

纳米材料通常是指在三维空间尺度中至少有一维处于纳米尺寸的一类材料，其介于微观原子簇和宏观物质的中间领域。由于纳米尺寸的物质具有与宏观物质所迥异的表面效应、小尺寸效应、宏观量子隧道效应和量子限域效应，因而纳米材料具有异于普通材料的光、电、磁、热、力学、机械等性能。

1. 力学特性：纳米晶粒的金属要比传统金属要“硬”，比如纳米铜的块状材料的硬度要比常规的金属材料提高 50 倍；用纳米超颗粒压制成的纳米陶瓷材料也有很好的韧性。
2. 热学特性：纳米材料较普通材料熔点降低、开始烧结的温度和晶化温度均比常规粉体低得多，如银的常规熔点为 670℃，而纳米银颗粒的熔点可低于 100℃。
3. 电学特性：纳米级别材料的阻、电阻温度系数较普通材料发生变化。如银是良导体，10~15nm 大小的银颗粒的电阻会突然升高，失去金属的特性而成为绝缘体。
4. 光学特性：当有色泽的各种金属成为纳米金属时，几乎都会变成

黑色，所以说它们对可见光反射率极低而呈现强吸收性；用纳米微粒作为材料还可以降低光导纤维的传输损耗。

5. 磁学特性：纳米颗粒有巨磁电阻特性超顺磁性、高的矫顽力、单畴结构等特性，所以用这样的材料制作的磁记录材料可以提高信噪比，改善图像质量等。
6. 化学特性：随着微粒尺寸的减小，比表面大大增加使键态严重失配，会出现许多活动中心，表面台阶和粗糙度增加，表面出现非化学平衡、非整数配位的化学价。
7. 吸附和团聚：由于纳米微粒的比表面积大，使得纳米微粒有较高的吸附性，因而超细微粒很容易发生团聚来减小体系总表面能达到稳定状态。

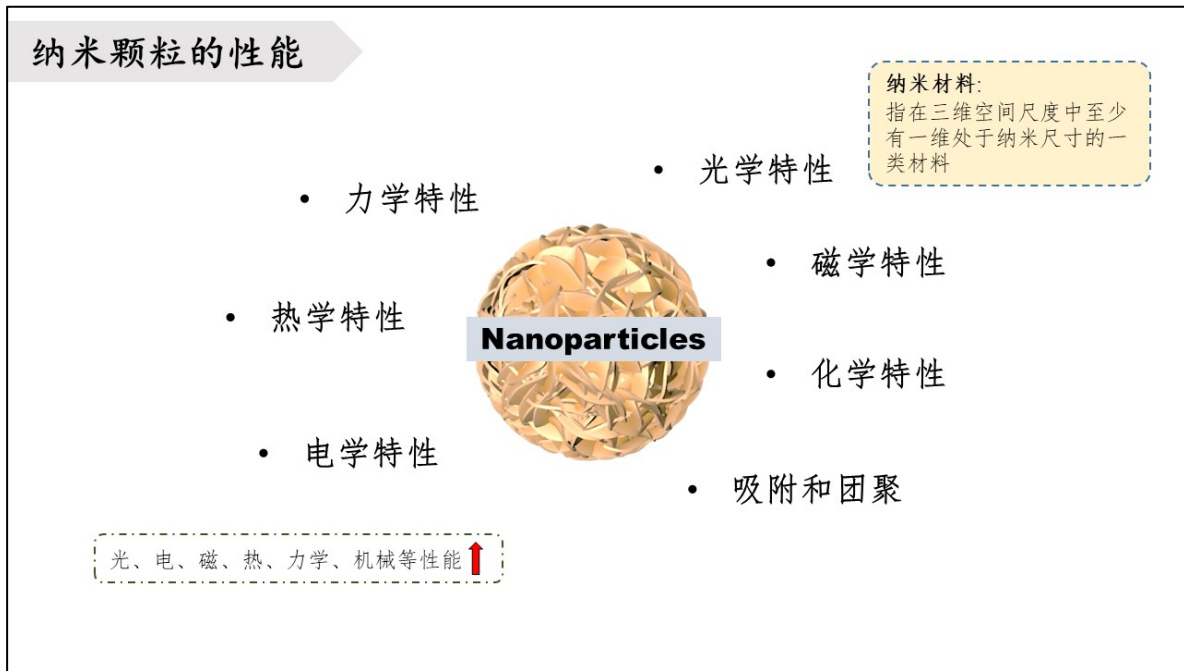


图 2-1 纳米颗粒的性能

(二) 纳米材料的应用领域

近年来，随着纳米技术的快速发展，各种新兴的功能化纳米材料逐渐在多个领域中大放异彩。由于尺寸上的特殊性，纳米材料拥有着不同于其他材料的独有特性，例如巨大的比表面积使其易于与其他原子结合而达到稳定状态，极大提高了其溶解性能；而高密度的表面原子大大缩短了吸附平衡的时间，显着增强了纳米粒子的稳定性。正是由于纳米材料的独特性，从而被广泛应用于陶瓷、能源、电子电器、医学等领域。

1. 陶瓷领域

纳米材料熔点、相变温度较低，在低温环境中也会出现固相反应，可将其烧结成性能良好的复合材料。制备纳米陶瓷材料，在高温高压作用下陶瓷中各种颗粒完美地融为一体。因纳米材料粒径小、熔点低、相变温度低，所以在低压低温状态下可生成性能佳、质地优的纳米陶瓷。同时，纳米陶瓷具有耐高温、耐磨、耐腐蚀、塑造性强、高磁化、低磁耗等独特优势，有力地推动了陶瓷领域的发展。

2. 能源领域

据调查得知，2020 年全世界太阳能装机量假设以 500GW 计算，每年由于灰尘降低发电量的经济损失大约为 50 亿美元。假设 2030 年装机量为 1400GW，其经济损失则会突破 130 亿美元。在光伏太阳能电池板表面运用纳米材料，可减少灰尘的积累，表层细小灰尘会被雨水冲刷带走，确保电池板表面干净，提高发电效率。又例如，纳米燃油添加剂，在燃油燃烧过程中，纳米粒子可发挥催化阻燃的功效，且燃烧后粒子具有自我修复、优化润滑、避免设备磨损的功效。纳米燃油添加剂可促使热力学全方位、稳定低融入到润滑油中，优化摩擦性能，将滑动转变为滚动，有效避免冷启动磨损现象，不仅可节约燃油，而且可保障车辆的健康。

3. 电子电器领域

现阶段，各电器公司相继生产出独特的纳米家电，纳米家电则是使用纳米材料所制作的家电电器。纳米世界中物质出现了质的改变，

例如，导电性能佳的铜在纳米级中不具有导电功能，而绝缘二氧化硅在纳米级中却产生了导电作用。在一般情况下，二氧化硅陶瓷比较脆，然而二氧化硅陶瓷颗粒能够将物质细化到纳米级，陶瓷产生了韧性。将物质细化到纳米级，生产出的纳米材料具有独特的性质，用途多样。在飞机中运用纳米材料，能够将雷达波完全吸收，如此则生产出隐性飞机。使用纳米材料生产道具，相比于钻石刀更加坚硬。把电脑光盘、芯片制作成纳米级，运算速度、记录机密高于常态。

而在家电领域中运用纳米技术，主要具有抗菌、抑菌等“健康”功效。例如，现阶段纳米冰柜，将人手频繁接触及细菌已入侵的部位更换为通过纳米化处理的材料，杀死细菌，强化冰柜的抗菌力。纳米洗衣机，则是使用纳米材料制作洗衣机外筒，不仅耐摩擦、防高温，而且防垢能力佳。又例如，在电子产品电路板上使用 TIS-NM 纳米防水涂层，具有防潮防水耐盐雾腐蚀的功效。

4. 医疗领域

随着纳米技术的发展，纳米材料不仅在医疗器械领域具有广泛的应用前景，还可用于研发纳米制剂提高治疗效果。

(1) 医疗器械

对于医疗器械而言，由于其具有更好的机械、生物和化学性质，它们被用于包括人工骨植入材料、伤口敷料和医用器材中。常见的材料包括：金属材料、陶瓷材料、生物电子材料、生物高分子复合材料。

- 金属材料：生物医用金属材料是用于生物医学材料的金属或合金，又称外科用金属材料，是一类惰性材料。此类材料具有高机械强度、抗疲劳和易加工等优良性能，是临床应用最广泛的承力植入材料。此类材料的应用非常广泛，涉及硬组织、软组织、人工器官和外科辅助器材等各个方面。
- 陶瓷材料：生物陶瓷(Bioceramics)是指用作特定的生物或生理功能的一类陶瓷材料，即直接用于人体或与人体直接相关的生物、医用、生物化学等的陶瓷材料。作为生物陶瓷材料，需要具备如下条件：生物兼容性，力学兼容性，与生物组织有优异的亲和性，抗血栓，灭菌性并具有很好的物理、化学稳定性。
- 生物电子材料：模仿生物体结构，设计不同的有机导电高分子化合物。目前已合成许多仿生材料，将会满足不同领域的需求，开发出各种生物电子组件。
- 生物高分子复合材料：包括生物基平台化合物、生物塑料、功能糖产品、木塑复合材料等，它具有传统高分子材料不具备的绿色、环境友好、原料可再生以及可生物降解的特性。其制品既包括日常生活中经常能见到的生活用品，如包装材料、一次性日用品等，也包括技术含量高、附加值高的药物控制释放材料和骨固定材料及人体组织修复材料等生物医用材料等。

(2) 纳米药物

纳米药物是指具有纳米尺度的药物颗粒或载体与药物形成的纳米载药颗粒。与传统药物相比,纳米药物载体尺寸小且比表面积大,药物负载量增加、体内循环时间增长,从而提高疗效,并降低毒副作用。属于纳米技术与生物医药相结合所形成的新兴产物,基于纳米尺度特性,纳米药物能够透过多种屏障,且具有更好的循环稳定性和药物溶出速率。

对于药物生产而言,引入纳米技术可进一步优化生产精细度。利用纳米材料独特的尺度开展原子、分子排布,进而生产出功能独特的药物。透过表面修饰将纳米颗粒功能化,使其具有靶向性、可控释放等性能,将有利于检测的药物传输载体,为治疗局部病变给予新的方法,以开发新药物并开辟新方向。因此,纳米药物优越的性能将为多种重大恶性疾病的治疗提供了新的可能,使其在多种药物研发领域中受到了广泛关注。目前已获临床批准及正在进行临床试验的纳米药物已超过 200 种,而 1973 年到 2015 年间向美国食品药品监督管理局 (Food and drug administration, FDA)递交的 359 个纳米制剂申请中,用于医疗的纳米药物占 94%,其中绝大多数为肿瘤治疗领域。至今纳米药物的重要应用方向依然是肿瘤治疗,全球医药行业的竞争也集中于此。

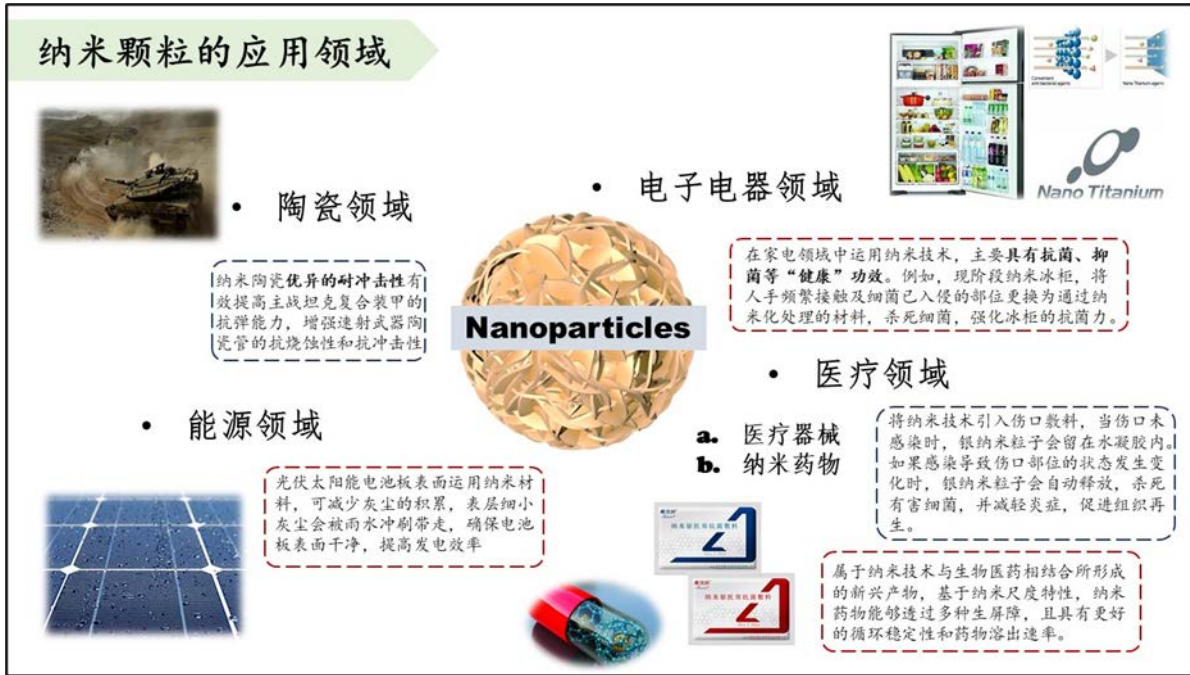


图 2-2 纳米颗粒的应用领域



图 2-3 传统药物 vs 纳米药物

三、 纳米药物的最新进展

(一) 纳米技术在肿瘤治疗中的研究背景与应用

恶性肿瘤是二十一世纪威胁人类生命健康的最大杀手之一。在全球范围内，恶性肿瘤的发病率和死亡率均以令人担忧的速度上升。数据显示，2020年中国癌症年龄标准化发病率位居全球第65位，癌症年龄标准化死亡率位居全球第13位。由于中国人口基数大，癌症新发和死亡人数均居全球第一。

大量的基础研究和临床实践结果表明，恶性肿瘤是一种涉及癌细胞和正常细胞的系统性疾病，单一的治疗方法往往不能有效地消除高异质性的肿瘤。因此，手术、放疗、化疗和免疫治疗等疗法的联合使用已经成为临床上常见的治疗方式。然而，即便如此，恶性肿瘤的治疗和预后仍存在不容忽视的问题。例如，不同患者之间肿瘤的异质性和癌细胞自身的适应能力会严重影响治疗效果；较短的疗效持续时间和严重的治疗不良反应也极大缩短了患者的生存期。因此，如何合理地联合多种治疗方式以达到最高疗效，并获得更好的用药安全性，是当前抗肿瘤药物研发的关键问题之一，而利用纳米技术开发多功能集成的治疗体系是解决这一关键问题的有效策略。纳米材料的特性使其能够在时空上调控药物的代谢、分布和释放过程，还能将多种药物或治疗方法集成到同一纳米药物系统中，实现联合治疗。因此，通过对纳米材料的合理化设计和多种治疗策略优化集成，开发具有更佳治疗

效果和更低毒副作用的纳米药物是目前抗肿瘤纳米药物研究的热点。

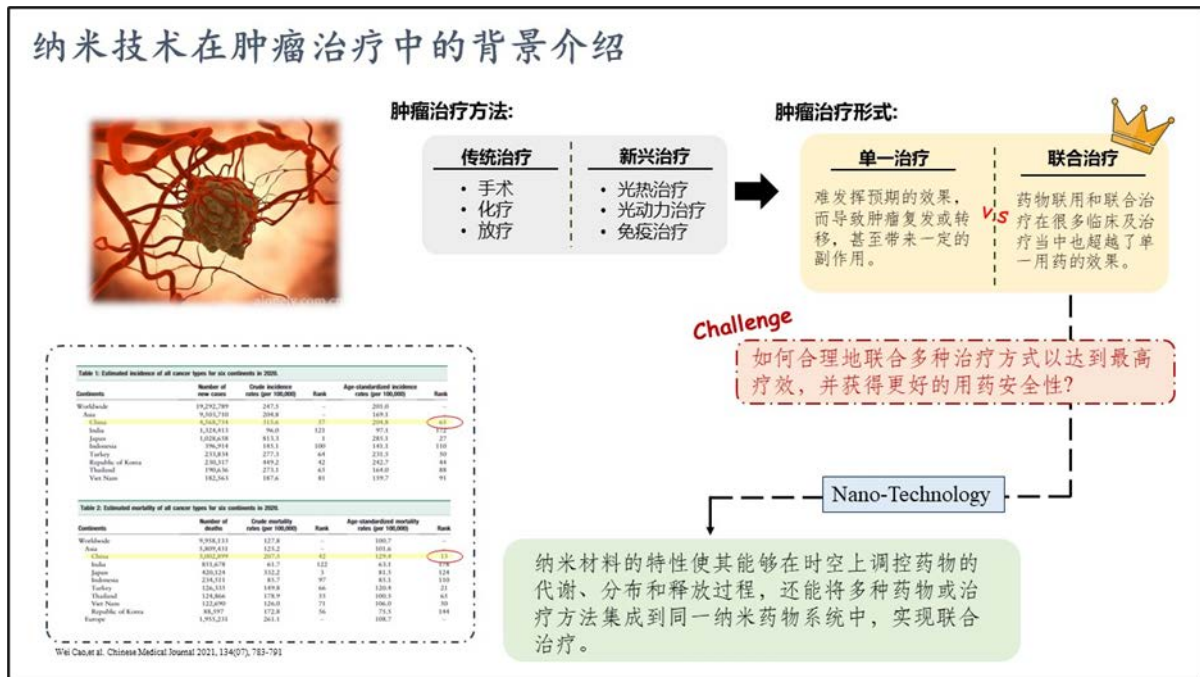


图 3-1 纳米技术在肿瘤治疗中的研究背景介绍

(二) 纳米载体药物简述

纳米技术在生物医药领域已获得广泛的关注。目前, 纳米药物可分为两类: 纳米颗粒药物, 即药物本身纳米化, 采用一定手段将药物制成纳米尺寸, 如混悬剂、片剂、胶囊剂等; 纳米载体药物, 即将药物载入纳米载体中, 借助纳米载体的效应更好地发挥疗效, 常见的纳米粒子可分为有机纳米粒子、无机纳米粒子和有机/无机杂化纳米粒子, 本文将着重于纳米载体药物的介绍:

1. 有机纳米粒子

(1) 聚合物纳米颗粒

聚合物纳米颗粒是由天然或合成聚合物材料构成的胶体纳米粒子。由于具有生物兼容性、可生物降解性、水溶性、储存稳定性及配方简单的优势，聚合物纳米颗粒是一种良好的纳米药物载体。药物可被包封在聚合物内部，或与聚合物通过化学偶联结合到表面。进一步在表面修饰靶向配体，可实现药物、蛋白质和核酸的靶向递送。

最常见的聚合物纳米颗粒有胶束、高分子囊泡及树状大分子等。其中聚合物胶束(Polymeric micelles, PM)是指胶束利用开放缔合机制逐步增长，在选择性溶剂中以亲水链段为外壳、疏水链段为内核作为原料，最终形成一定聚集数的有序聚集体。而聚合体囊泡是由两亲性嵌段共聚物制成的人造囊泡；它们与脂质体相当，通常具有局部反应性，但稳定性和包封率更高。

(2) 脂质体

脂质体(Liposome)也称为微脂粒，是一种具有靶向给药功能的新型药物制剂。自1965年脂质体被发现以来，脂质材料用于封装和递送各种药物分子以治疗多种疾病，已成为研究最多、使用最广的载体。脂质体的主要成分是磷脂和胆固醇，由于它们天然存在于细胞膜中，因此被认为具有固有的生物兼容性和生物可降解性。在结构上，脂质体是由两亲性分子自组装形成的双层球体，其中亲水性头部基团面向外部水性环境，烃基链组装在内部形成疏水性环境。这使得脂质体可携带和递送亲疏水性不同的药物。脂质体的中空球囊结构可保护

被包封药物的活性,实现药物缓释。目前,由于其良好的生物兼容性、生物降解性及同时包封亲水性和疏水性药物的能力,脂质体是唯一进入临床试验的纳米共递送药物载体。

(3) 有机复合纳米粒子

有机复合纳米粒子综合了脂质体、聚合物纳米粒子的优势,因而受到越来越多的重视。从组成结构的角度它又可以分为多元聚合物纳米粒子以及脂质体/聚合物杂化纳米粒子。

2. 无机纳米粒子

无机纳米粒子组成元素丰富、种类繁多,因而具有多元化的优良性能,这使得无机纳米粒子在生物应用领域的研究也备受关注。依据组成成分的不同,无机纳米粒子可以分为金属纳米粒子、无机非金属纳米粒子和无机复合纳米粒子。

(1) 金属纳米粒子

依照其组分进行分类,金属纳米粒子又包括金属与金属氧化物。与其他纳米药物载体相比,金属纳米粒子具有尺寸和形貌可控性好、制备简单、载药率高、稳定性好、光学性质可调控、易于表面修饰等优点,是药物递送的理想载体之一。

以金纳米材料为例,金纳米材料制备简单、形貌多样,如金纳米颗粒、金纳米棒、金纳米星、金纳米壳和金纳米笼等。金纳米材料不

仅具有良好的光学性质，如表面增强拉曼散射效应和近红外光区表面等离子体共振效应，适合于诊断检测、成像及肿瘤光热治疗，还可以作为载体负载化疗药物、核酸药物等进行化疗及光动力治疗，实现肿瘤的诊疗一体化。例如可调控金纳米颗粒的尺寸和形状用于负载不同药物，通过对其表面进行修饰或功能化，提高生物兼容性和靶向性。

(2) 无机非金属纳米粒子

无机非金属纳米粒子主要是由无机非金属纳米材料与功能性的分子杂合得到，包括碳材料和硅材料。无机非金属纳米颗粒的生物安全性优于金属纳米颗粒，修饰在其上的功能分子通常在转染效率上优于功能分子本身，但无机非金属纳米颗粒的生物降解性能仍有待改善。

3. 有机/无机杂化纳米粒子

有机/无机杂化纳米复合材料是无机组分和有机组分在纳米级复合，其中有机组分作为复合纳米粒子的支持载体，解决了纳米材料物理和化学上的不稳定性，而无机组分赋予杂化粒子多元化的优越性能。常见的有机/无机杂化纳米粒子大部分是核壳结构依照内核予外部壳层的不同可分为无机@有机纳米粒子与有机@无机纳米粒子²。

除了透过物理吸附或化学共价的方式将药物负载/包裹至载体以外，利用纳米材料独特的尺度开展原子、分子排布，可进而生产出功能独特的药物；以及透过表面修饰将纳米颗粒功能化，使其具有靶向

² 此处标识方式通常指：内层材料@外层材料。

性、可控释放等性能，将有利于检测的药物传输载体，为治疗局部病变给予新的方法，以开发新药物并开辟新方向。

纳米载体常见制备方法如下表所示：

表 3-1 纳米载体常见制备方法

类别	制备方法	介绍
纳米颗粒	化学气相沉积法	藉由通入反应性气源至化学气相沉积炉中，经由气源通过热源、电浆区或光源等活化区 (activated zone)，使气源反应产生预期的元素或化合物纳米粒子。但此时的气相沉积制程是以制作纳米粒子为目的，因此需将制程参数调整成较易气相凝核反应的高过饱和度 (supersaturation) 范围。
	物理气相沉积法	以热或其他电子束、电浆、电弧及激光束等高密度能量源将原料于低压环境中熔融蒸发，再使其冷凝于冷却的基材上。
	机械合金法	主要是以高能量球磨方式，利用磨球将较粗大的原料粉末施以塑性变形，而至逐渐击碎，并经由重复地焊接、破裂、再焊接等过程达到合金化的目标，并使其组成均匀。
	微乳液法	两种互不相溶的溶剂在表面活性剂的作用下形成乳液，在微泡中经成核、聚结、团聚、热处理后得纳米粒子。
	再沉淀法	将疏水性的共轭聚合物溶解在能与水互溶“良溶剂”中，然后在剧烈搅拌或者超声分散的作用下，将含有共轭聚合物的有机相溶液迅速注入“不良溶剂”中。由于共轭聚合物在两种溶剂中的溶解性存在巨大差异，在良溶剂中以舒展形式存在的共轭聚合物，一旦进入不良溶剂中就会发生聚集，形成纳米颗粒。再通过旋转蒸发仪或者氮吹等方式除去有机溶剂，最终获得稳定且分散均匀的共轭聚合物纳米颗粒水溶液。
纳米脂质体	薄膜水合法	最基本和应用最广泛的一种方法。将磷脂等膜材料和脂溶性物质溶解到一定量的有机溶剂（如氯仿）中进行旋转蒸发以除去有机溶剂，在瓶壁内侧

		<p>形成一层薄膜。最后加入水相介质（如 Phosphate buffered saline, PBS）进行洗膜操作，经过水化后所得到的悬浊液即是纳米脂质体。</p>
	反向蒸发法	<p>将磷脂等膜材料溶解到一定量的有机溶剂(如乙醚)中，芯材溶解至水相中，将两相混合，进行超声、旋蒸处理，除去有机溶剂，待凝胶快塌陷时，加入水相介质(如 PBS)，所得到的悬浊液即纳米脂质体。</p>
	有机溶剂注入法	<p>有机溶剂注入法一般分为乙醇注入法和乙醚注入法两种，二者的原理和操作流程基本相似。将磷脂等膜材料以及芯材物质溶解到乙醇或乙醚中，用磁力搅拌器使其充分溶解，然后注入到水相中，旋蒸除去有机溶剂即可得到纳米脂质体。这两种方法不同之处在于，乙醇可与水以任意比例进行混溶，但是乙醚和水不能混溶，通常在 60℃ 下将乙醚加入到水相中，以除掉乙醚，从而形成脂质体。有机溶剂注入法对脂溶和水溶物质均适用，所制备的脂质体颗粒粒径小，分散比较均匀，但是会残留部分有机溶剂，存在使活性物质发生变性的隐患，但与其他方法，例如动态高压微射流等进行结合，可以弥补不足之处。</p>
	复乳法	<p>最早用于制备脂质球，用 W/O/W 复乳的内水相包载水溶性药物，能避免药物在溶剂蒸发过程中因结构不稳定而泄露到外水相中。该方法的制备过程是将药物的水溶液和熔化的脂质相混合形成 W/O 乳剂，通常会在水相中加入明胶或者泊洛沙姆作为稳定剂。形成的 W/O 初乳再分散在含有稳定剂的第二水溶液中，持续搅拌形成 W/O/W 复乳，最后经长时间搅拌除去有机溶剂沉淀出脂质纳米粒。</p>

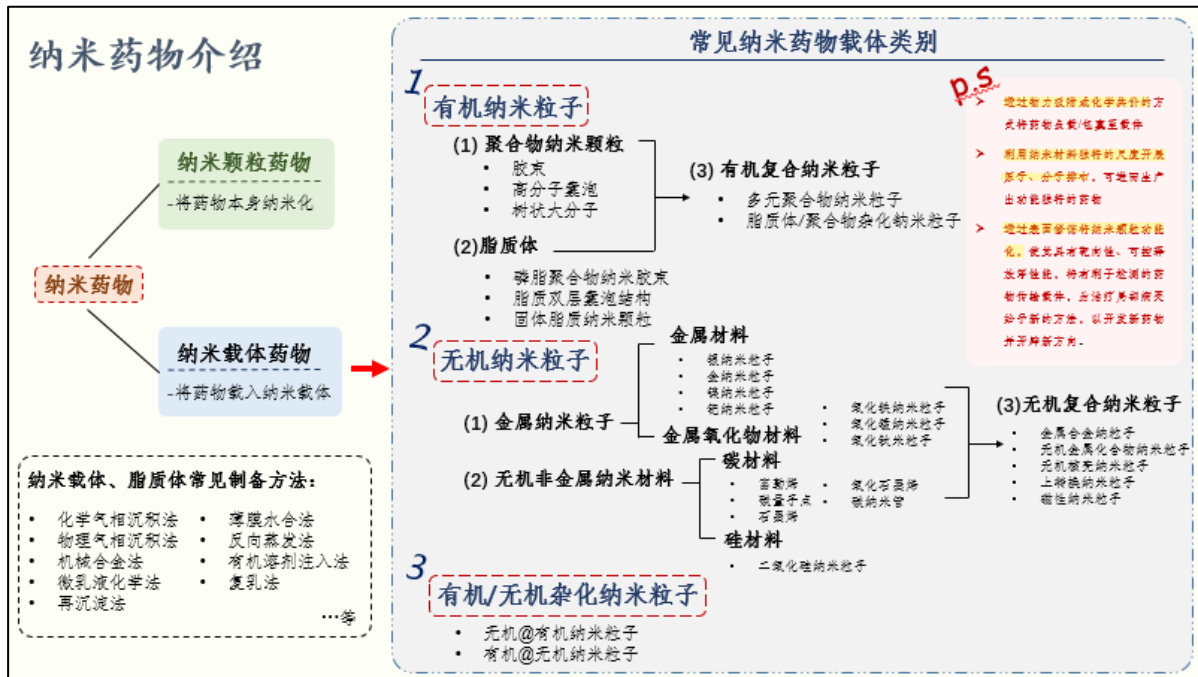


图 3-2 纳米药物分类

(三) 纳米药物从研发阶段走到上市的过程

纳米药物从研发阶段走到上市的过程主要可分为三个阶段, 化合物研究阶段、临床前研究阶段、临床研究阶段(含上市)。

1. 化合物研究阶段

由药物的化学结构所决定药物分子设计是实现新药创制的主要途径和手段; 通过科学的构思和理论的规划, 构建具有预期药理活性的新化学实体分子操作。药物研发可划分成三步: 药物及靶点筛选、化合物设计、化合物合成。

2. 纳米药物的临床前研究

纳米技术在肿瘤的治疗和诊断领域已显示出广阔的前景。目前有

近 80 个抗肿瘤纳米药物处于临床研究阶段，多个产品获批上市，不仅增强了肿瘤治疗效果，并且降低了毒副作用。然而，由于在相关的基础研究、生产控制和临床试验等方面存在诸多屏障，造成了转化率极低的障碍。因此在临床前研究，包括化合物分析方法、有效性和安全性等须重点关注。

(1) 化合物的分析方法

纳米药物的多样性、合成技术的复杂性、以及结构的不确定性导致不同纳米药物的分析方法不同，需要在临床前研究中对其化合物的相关特性进行深入细致的表征以达到临床应用标准。

➤ 物理化学性质

● 粒径大小分析

纳米药物的粒径大小不仅影响载药量和药物释放，也与药物递送机制、药代动力学、生物分布和清除途径等密切相关。直径小于 5-6 nm 的纳米颗粒，肾脏清除速度非常快；而直径大小为 200 nm 或更大的纳米颗粒多由肝脏、脾脏和骨髓中的单核巨噬细胞系统（mononuclear phagocyte system, MPS）清除。粒径分布是纳米药物的关键属性，与纳米药物质量的稳定性和可控性密切相关，因此需对纳米药物的粒径及分布准确控制。动态光散射技术是观测纳米颗粒尺寸最简便的一种方法，粒径分布和体系的均匀性一般采用多分散系数表示。纳米颗粒跟踪分析可直接测量单颗粒水平的扩散行为，尺寸分

布和颗粒浓度，比动态光散射技术更好地检测到多分散性和大聚集体。此外，透射电子显微镜、扫描电子显微镜、原子力显微镜和荧光显微镜等显微镜技术可同时对纳米药物粒径大小进行分析。

- 结构和形状分析

纳米药物的结构和形状影响其在体内与蛋白质和细胞膜的相互作用、药物的释放、纳米颗粒的降解和转运等。透射电子显微镜是表征碳量子点的常用方法，通过高分辨透射电子显微镜可观察到碳量子点排布有序的碳六边形结构，并根据测量的晶面间距确定其石墨构型。冷冻透射电子显微镜可实现对液体样品的直接观察，如球状脂质体的形貌、大小、厚度、层数等。负载阿霉素后，可观察到棒状硫酸阿霉素晶体的纵向生长，且紧密地附着在脂质体膜上；而硫酸阿霉素晶体与 PEG 修饰的脂质体间存在的间隙是由 PEG 层引起的。

- 表面电荷分析

纳米药物的表面电荷影响其聚集性能和稳定性、与细胞的相互作用和生物分布等。表面电荷取决于纳米药物的粒径大小、组成以及分散介质等。纳米药物的表面电荷可通过 **zeta 电位仪测试**。带正电荷的纳米药物($\zeta > 10 \text{ mV}$)可诱导血清蛋白聚集，带负电荷的纳米药物($\zeta < -10 \text{ mV}$)更容易被 MPS 摄取，而中性纳米药物(ζ 在 $\pm 10 \text{ mV}$ 内)表现出最小的 MPS 相互作用和较长的体内循环时间。

- 表面功能化分析

纳米药物的表面功能化可改善其生物兼容性、增加体内循环时间、实现靶向递送等。相关研究方法包括 X 射线光电子能谱、X 射线能量色散谱、时间飞行-二次离子质谱法、核磁共振、元素分析和高效液相色谱法等。

➤ 纳米药物载体与药物的结合方式

药物与纳米载体结合的驱动力可分为共价和非共价相互作用。药物与载体表面官能团共价偶联，并在靶点处断裂使药物释放；药物分子还可通过氢键、范德华力、静电、疏水性或 π - π 堆积作用等非共价相互作用负载在载体中。其中 π - π 堆积作用应用最广泛，可选用 X 射线衍射、紫外-可见吸收光谱、荧光光谱、密度泛函理论计算等手段表征。由 π - π 堆积作用引起的共轭效应，使负载药物后体系的紫外-可见吸收光谱中的吸亮度峰值红移，荧光光谱中的荧光强度降低。纳米药物载体与核酸分子通过氢键或静电作用的结合可由琼脂糖凝胶电泳中核酸条带的延迟检测。

➤ 包封率和载药量

纳米载体的载药能力需要满足临床使用剂量和给药方式等要求。包封率是衡量纳米药物中被载体包封的药物的参数，是评价纳米药物载体的制备工艺和质量的重要指标。药物的包封可增加药物在体内外的稳定性、控制药物释放速度、降低药物毒副作用等。测定脂质体包封率时需先将游离药物与脂质体经透析、离心或凝胶柱层析等方法分

离纯化,再采用荧光法、核磁共振波谱法、电子自旋共振光谱法等测定。载药量可确定纳米药物中药物的百分含量,其大小直接影响药物的临床使用剂量。低载药量会导致过多使用辅料、增大载体浓度或用药剂量,并增加成本和安全风险,使临床应用受限。载药量测定前同样需要对游离药物和负载药物进行分离,而后通过荧光、紫外-可见吸收光谱、高效液相色谱等方法测定。

➤ 体外溶出或释放

药物的溶出或释放对药物的吸收、体内安全性和有效性、体内外稳定性等有显著影响。纳米药物的溶解度是影响药物溶出的重要因素。晶型、颗粒大小等会影响药物的溶出速率。无定形状态溶出速率快,但会在贮存或服用后发生转化;稳定型结晶溶解度小,溶出速率慢;亚稳定型结晶溶解度良好,晶型转化慢,利于制备制剂。

(2) 纳米药物的安全性和有效性

安全性是纳米药物从基础研究迈向临床的重要壁垒,而有效性既是纳米药物临床应用的前提也是其最终目标。在安全性评价中一旦观察到潜在毒性和有害免疫学效应就会影响甚至终止其临床应用。

➤ 安全性

抗肿瘤纳米药物因能有效降低药物毒副作用而进入临床应用。Doxil 凭借脂质体 EPR 效应改善组织分布和药代动力学,有效缓解心脏毒性,提高药物安全性。纳米药物进入人体后,在机体内的分布、

代谢、清除、排泄等药代动力学行为主要取决于纳米药物载体的性质。纳米药物复杂的结构及尺寸、形貌、粒径、表面电荷、表面积、孔隙度、晶体结构等理化性质均影响其安全性。多数纳米药物载体在水中形成胶体溶液，由于胶体自身的不稳定性，在水中或生理条件下发生聚集，从而引发栓塞、改变体内生物分布等副作用，限制其进一步临床应用。此外，纳米药物载体进入体内后通过静电作用、疏水作用、氢键等与血浆蛋白发生相互作用，形成蛋白冠，从而影响纳米药物载体的稳定性、靶向性、细胞摄取，加快 MPS 对纳米药物载体的清除。蛋白冠的形成受纳米药物载体的尺寸、亲疏水性、表面电荷等理化性质的影响。提高纳米药物载体的水溶性、减少纳米药物的聚集是增加安全性的关键途径之一。然而，纳米药物载体的安全性仍存在不可预测的风险。纳米药物载体与生物体的相互作用、药代动力学、生物分布、代谢行为和毒理学特征等尚处于研究阶段。基于纳米药物载体产生的免疫原性反应及其对药代动力学特征、治疗效果和潜在毒性还没有详细的研究结果。

➤ 有效性

纳米药物在肿瘤治疗中的有效性研究集中于提高难溶性药物的生物利用度和在肿瘤的富集，进而改善药物在体内的分布、清除等药代动力学过程，达到增效减毒的目的。在临床研究中，普遍使用**动物模型**评估纳米药物的治疗效果，通常选用的动物评价模型包括三种基因背景肿瘤种类相同的自发肿瘤、原位肿瘤和皮下肿瘤模型。其中原位

肿瘤和皮下肿瘤模型由于造模简单、肿瘤生长速度快等优势在临床前研究中广泛使用,但与临床人体肿瘤相比,EPR 效应过高。相比而言,自发肿瘤发生条件比较自然,与人体肿瘤的实际情况更为相似,有利于将动物结果推广到人体。但存在肿瘤生长情况差异较大、所需观察时间较长等缺点。

目前,从实验室基础研究走向临床应用是纳米医药领域发展的关键问题。虽然纳米药物临床前阶段的实验研究已取得突破性进展,但距实现有效临床治疗效果的核心目标仍相差甚远。在实验室研发阶段,可对产品制备过程实现优化,并进行重复性试验;但在产量放大阶段,确保各批次质量的一致性,并制定一套快速准确评估不同批次之间可重复性的方案成为一项挑战。将纳米药物从实验室到临床达到效果一致,同时实现纳米医学产品的大规模商品化是未来的发展趋势。

3. 纳米药物的临床研究步骤

依据常规临床试验流程,纳米药物的临床研究步骤可分为以下六步:

- (1) I 期临床试验
- (2) II 期临床试验
- (3) III 期临床试验
- (4) 新药申请(Newdrug application, NDA)
- (5) 新药批准与上市

（6）IV 期临床研究（药物上市后监测）

由于药物研发成本升高、研发难度增大，制药公司往往会倾向于将药物研发的部分工作外包给第三方——合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）。医药 CRO 企业提供包括新药产品开发、临床前研究及临床试验、数据管理、新药申请等技术服务，涵盖了新药研发的整个过程。

凭借人力、成本与病患资源等优势，国内成为全球药物研发外包服务产业转移的重要目标地，全球市场份额不断提升。一方面，目前全球药物研发外包服务市场进入成熟期，增速逐步放缓趋于稳定，在环保趋严、研发生产工艺不断提升带来巨大成本压力下，跨国药物研发外包服务企业的服务成本普遍较高，而国内药物研发外包服务企业的服务成本在人力、成本与病患资源方面具有绝对优势，在降低成本、提高效率等方面对跨国药企及小型生物科技公司具有更强的吸引力；另一方面，国内具有庞大的患病人口群体，巨大的用药市场充分吸引跨国药企及小型生物科技公司在国内市场布局，随着 NMPA(National Medical Products Administration) 加入 ICH（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，人用药品技术要求国际协调理事会）以及日益健全的专利保护措施，国内药物研发外包服务企业的技术实力与服务能力也逐步得到充分认可。



图 3-3 纳米药物从研发到上市过程

(四) 纳米药物技术壁垒与对应策略

截止至 2021 年 5 月,已有 16 个抗肿瘤纳米药物获批上市(聚合物-药物偶联物和抗体-药物偶联物未包括在内),脂质体 8 种、聚合物胶束 3 种和纳米粒 5 种(无机纳米载体 2 种),包括静脉注射、口服和瘤内注射 3 种给药途径。此外,还有大量的纳米药物处于临床研究阶段,涉及近 200 个临床试验。在已完成研究中,I 期成功率约为 94%(45/48),II 期成功率降为 53%(31/59),III 期进一步降至 18%(2/11),有效性低是导致临床失败的主要原因。因此,提高临床治疗效果和综合获益,是推动抗肿瘤纳米药物临床转化的关键。虽然当下很多肿瘤治疗纳米药物都处于临床实验阶段,距离它真正的成熟仍有一段路要走,要实现临床应用,纳米药物仍面临严峻挑战:

- (1) 可控和可再生的纳米粒合成方法的研究；
- (2) 完备的临床评价和监测系统的建立；
- (3) 实行良好的生产管理规范（**Good Manufacturing Practice, GMP**），实现基础研究到临床产品的过渡，以及随后的商业化生产。

CRO 模式是有效解决上述问题的可选方案，并能够实现产业链**全覆盖**：作为药物研发分工专业化的产物，**CRO** 企业凭借其成本优势、专业高效等特点快速发展壮大，成为药物研发产业链中不可缺少的环节，到目前为止其业务范围基本实现了药物研发产业链全覆盖。根据服务性质的不同，一般分为 **CRO** 与 **CMO/CDMO**【药品委托生产(Contract Manufacture Organization)/医药合同定制研发生产企业(Contract Development and Manufacturing Organization)】。根据服务阶段的不同，**CRO** 主要包括临床前 **CRO** 与临床 **CRO**，**CMO/CDMO** 主要综合临床前期阶段与商业化生产阶段。

另外，由于新药研发时间紧、投入高，因此 **CRO** 也成为价廉物美的优选。研究表明，与 **CRO** 合作，可将新药研发时间缩短 1/4~1/3，并且节省 30%~70%的研发费用。**CRO** 公司凭借丰富的项目经验将医药研发流程模块化，同时进行多部分工作，提升协同效应、提高效率；在临床申请和临床阶段，**CRO** 公司可简化流程，直接对接试验机构以及审评机构，缩短研发时间。

表 3-2 CRO 技术水平与技术特点

细分领域	技术水平与技术特点
临床前 CRO	药物的物理化学性质研究、成药性研究、原料与制剂的工艺研究、质量标准及稳定性研究、安全性评价实验、动物药代动力学研究等方面
临床 CRO	临床研究方案设计的科学性和可行性、临床研究服务的可控性、临床研究数据管理与统计分析的先进性等多方面

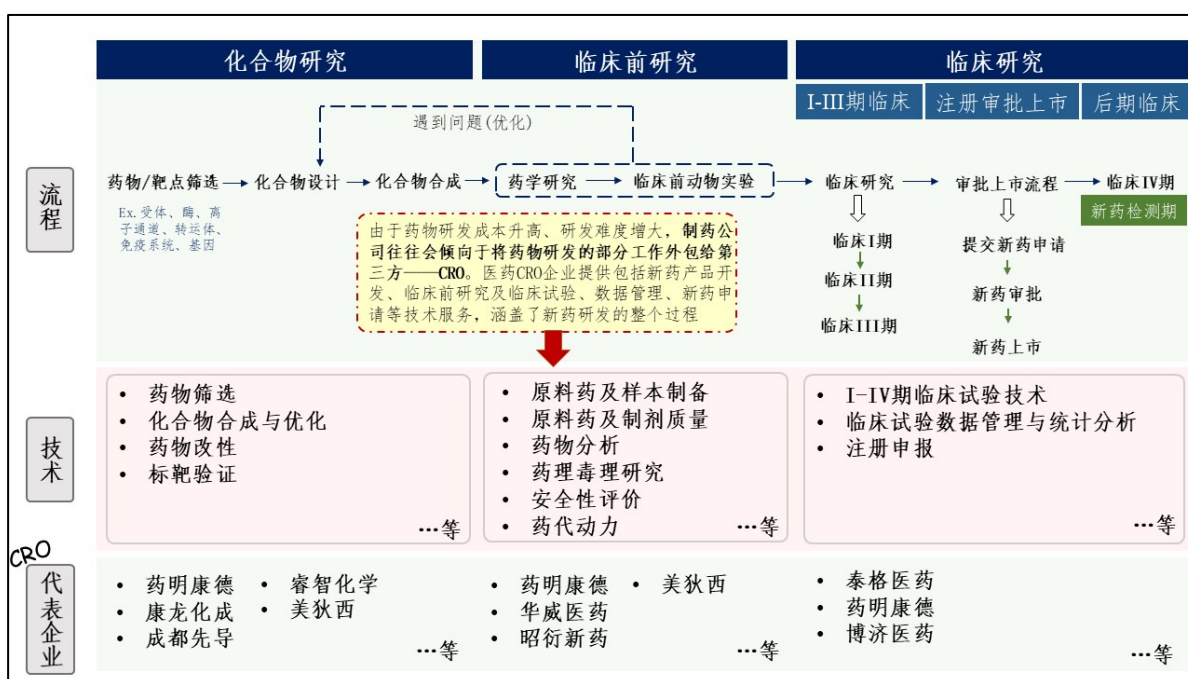


图 3-4 纳米药物从研发到上市过程的相应 CRO 及服务

四、 纳米药物产业概况

(一) 国内外著名 CRO 企业

20 世纪 90 年代,随着仿制药大量上市,制药企业加大研发力度,同时,大型跨国药企在全球不断扩大经营范围,促进了全球制药行业

的发展，但同时也提高了研发成本，研发投入增多、周期长、成功率低等原因持续存在，CRO 行业进入了发展的黄金时期，成为制药产业链中不可缺少的环节。这一时期，CRO 公司逐渐增多，中国 CRO 行业开始发展，凯莱英、昭衍新药等国内公司成立，20 世纪 90 年代后期，在 FDA 的提议下，CRO 公司陆续上市，1994 年 Quintiles 上市，1995 年 Parexel 上市，1998 年 ICON 上市。这一阶段的 CRO 公司数量增多，行业规模逐渐提升，并朝着全方位服务模式发展，开始介入临床中后期阶段，CRO 与药企开始建立长期合作关系。

21 世纪初期，药企与 CRO 的合作平稳增多，CRO 行业规模持续增长，CRO 公司也开始探索新的合作模式，随后，biotech 公司的崛起、全球化的浪潮进一步提升医药产业外包率。这一阶段的 CRO 公司与药企开始尝试“风险共担、利益共享”的合作模式，建立战略合作伙伴关系，如 2008 年 Covance 和 Lilly、2009 年 Quintiles 和 AstraZeneca、2011 年 Parexel 和 Merck，CRO 公司业务范围进一步扩大，深化全方位服务模式。

药物研发外包服务在国外发展较早，全球市场规模预计超过 1000 亿美元，保持 10% 增速稳定增长，龙头主要包括 IQVIA、Covance、Parexel inventive health、Charles River 等，承担了全球大多数新药研发任务；国内起步较晚，市场规模预计超过 900 亿元，保持 20% 以上

增速快速增长，国内著名 CRO 企业包括药明康德、康龙化成、昭衍新药、泰格医药等。

以下表格对国内外著名 CRO 企业及其业务布局进行介绍：

表 4-1 国内外著名 CRO 企业

Charles River	公司概况	公司成立于 1947 年，2000 年 6 月上市，公司起始于开展动物繁育销售业务，上市后对多个细分领域优质公司持续并购整合，包括微生物检测领域的细分行业巨头 Celsis，强化自身业务结构的同时向美国以外地区进行业务拓展，逐步奠定全球临床前 CRO 龙头优势地位，上市至今股价持续上涨。
	主要业务	专注于癌症临床前研究 CRO 公司 Oncotest 和专注于神经系统药物开发的芬兰 CRO 公司 Cerebricon，药物和农产品安全性评价公司 WIL research，此外还包括生物分析、药物测试、毒理学研究以及基因服务等多个细分领域。
Parexel	公司概况	公司成立于 1985 年，1995 年在纳斯达克上市。2017 年退市前股价持续上涨。
	主要业务	经历短暂的业务起步阶段后，2000 年开始，公司通过收购并购向产业链下游扩张，快速布局战略咨询及商业服务业务，进一步强化客户关系和业务附加价值，同时逐步进入新兴市场，利用当地低成本优势降低服务成本，拓展新兴市场的客户资源，主营业务市场拓展至全球范围，2010 年之后，公司 CRO、咨询、信息服务三大业务板块基本形成，逐步奠定全球 CRO 龙头优势地位。
IQVIA	公司概况	IQVIA 前身是 Quintiles，由前述 Dennis Gillings 教授于 1982 年创立，是为生命科学行业提供高



		级分析、技术解决方案和临床研究服务的全球领先供应商。
	主要业务	IQVIA 位于商业服务和医疗保健的交叉点，通过其分析、变革性技术、大数据资源和广泛的领域专业知识，在医疗保健的各个方面建立智能连接，截止至 2021 年 6 月 30 日，其业务覆盖 100 多个国家和地区，拥有 74000 名员工，是世界上最大、最全面的医疗保健信息系统之一，业务覆盖临床前试验、临床试验、商业咨询等多个阶段。
药明康德	公司概况	药明康德成立于 2000 年 12 月，是我国体量最大、业务范围最广的综合型 CXO 公司，于 2007 年 8 月登录纽交所，2015 年 12 月从纽交所退市，并分别于 2018 年 5 月 8 日在上交所挂牌上市(股票代码:603259.SH)、2018 年 12 月 13 日在香港联交所挂牌上市(股票代码: 2359.HK)。
	主要业务	药明康德一直致力于推动新药研发进程，为患者带来突破性的诊疗方案，凭借国际领先的开放式能力与技术平台，为全球生物医药行业提供全方位、一体化的新药研发和生产服务，主营业务覆盖临床前 CRO 、临床 CRO 、原料药及制剂 CDMO 的全流程，并且在细分领域均处于龙头地位。
康龙化成	公司概况	康龙化成成立于 2004 年 7 月，是全球领先的全流程一体化的医药研发服务平台，分别于 2019 年 1 月在深交所挂牌上市(股票代码:300759.SZ)，2019 年 11 月在香港联交所挂牌上市(股票代码: 3759.HK)。
	主要业务	康龙化成业务包括实验室服务、 CMC (小分子 CDMO) 服务、临床研究服务、大分子和细胞与基因治疗服务四大模块，公司业务源于小分子药物发现服务，在药物发现、临床前及早期临床研究方面处于领先地位，目前积极布局临床试验服务、大分子和细胞与基因治疗服务两大业务，打造多疗法、一体化的药物研发服务全球领军企业。

昭衍新药	公司概况	昭衍新药成立于1995年8月，是国内临床前研究CRO领域龙头公司，子公司苏州昭衍是国内规模最大药物安全性评价机构之一。昭衍新药分别于2017年8月2日在上交所挂牌上市(股票代码：603127.SH)，2021年2月26日在香港联交所挂牌上市(股票代码：6127.HK)。
	主要业务	主营业务包括药物临床前研究服务、药物临床试验及相关服务、实验动物的供应三大板块，以药物临床前研究服务为核心业务。
泰格医药	公司概况	泰格医药成立于2004年，总部在浙江杭州。经过数年发展后，公司于2012年登陆A股市场，并在2020年实现赴港上市。
	主要业务	目前，该公司的业务分为临床试验技术服务和临床试验相关及实验室服务两部分。其中，临床试验技术服务包括药物临床研究、器械临床研究、医疗注册、BE试验等；临床试验相关及实验室服务包括数据管理与统计分析、临床试验现场管理组织、医学影像、药物代谢及药代动力学、化学等。

表 4-2 国内外著名 CRO 企业业务布局

公司	临床前阶段					临床阶段							商业化阶段			
	药物靶点认证	药物发现	化学验证	生物分析	药物安全评价	I期	II期	III期	SMO业务	数统	中心实验室	临床药物生产	RWE	IV期	咨询业务	商业化生产/CSO
IQVIA				√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Parexel				√		√	√	√	√	√	√		√	√	√	√
Charles River	√	√		√	√							√			√	
药明康德	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
泰格医药				√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	
康龙化成	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√	√		√	√	
昭衍新药				√	√	√										

(二) 已上市的肿瘤纳米药物

近年来，纳米药物在多个治疗领域的广泛得以应用，尤其是在肿瘤领域，纳米药物的使用大大提高了常见抗癌药物的安全性和疗效。

基于纳米技术的纳米药物和递送系统的主要优点是有效靶向，延迟释放，延长半衰期和降低全身毒性反应。与这些药物的传统给药方式相比，纳米药物的使用已显著改善了药物向靶标的输送。

自 1995 年 FDA 批准第一种纳米药物起，一些用于治疗癌症的纳米药物陆续在全球获批上市，其中脂质纳米颗粒制剂的应用最为广泛，其作用主要是基于血管渗透性和保留 (enhanced permeability and retention effect, EPR 效应)。目前全球批准癌症领域纳米药物见图 4-1 (注：本表仅列出癌症适应症纳米药物，其他适应症暂没统计于该表)。

而国内已上市多款脂质体注射剂。国内目前上市的脂质体注射剂产品包括盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用两性霉素 B 脂质体、注射用紫杉醇脂质体、盐酸米托蒽醌脂质体注射液和盐酸伊立替康脂质体注射液，主要适应症为多种肿瘤。国内目前生产厂家包括石药集团、绿叶制药、复旦张江等。

药物	药物载体	适应症	批准时间	公司
Doxil (Caelyx)	聚乙二醇化多柔比星脂质体	卵巢癌、乳腺癌	1995	勃森
DaunoXome	柔红霉素脂质体	艾滋病相关卡波西肉瘤	1996	GALEN
Marqibo	长春新碱脂质体	白血病	2012	ACROTECH
Onivyde	伊立替康脂质体	胰腺癌	2015	IPSEN
Myocet	多柔比星脂质体	乳腺癌	2000	梯瓦
Mepact	胞壁酰三肽磷脂酰乙醇胺脂质体	骨肉瘤	2009	武田
Smancs	高分子新制菌素偶联物	肝癌和肾癌	1993	安斯泰来
Genevol-PM	紫杉醇胶束配方	乳腺癌、小细胞肺癌	2007	Samyang
力扑素	紫杉醇脂质体	乳腺癌、肺癌、卵巢癌	2003	南京绿叶制药
DepoCyt	阿糖胞苷脂质体	淋巴瘤髓膜炎	1999	Pacira Pharms
Abraxane	白蛋白结合的紫杉醇纳米球	多种癌症、转移性胰腺癌	2005	Abraxis Bioscience
Oncaspar	高分子蛋白偶联物	急性淋巴细胞性白血病	1994	Sigma Tau
Eligard	醋酸亮丙瑞林聚合物	前列腺癌	2002	Tolmar Therap
Ontak	白介素2和白喉毒素融合蛋白	皮肤T细胞淋巴瘤	1999	卫材
Vyxeeo	阿糖胞苷和柔红霉素脂质体	急性骨髓性白血病	2017	Celator Pharms
Nano-therm	氧化铁纳米颗粒	胶质母细胞瘤	2010	MagForce

本表仅列出癌症适应症纳米药物，其他适应症暂未统计于该表

图 4-1 全球批准上市的肿瘤纳米药物

商品名	活性成分	生产厂家	适应症	获批时间	销售额（2021年）
盐酸多柔比星脂质体注射液	多柔比星	石药集团欧意药业	多种肿瘤	2011	28.5 亿元
盐酸多柔比星脂质体注射液	多柔比星	复旦张江	多种肿瘤	2012	5.9 亿元
注射用紫杉醇脂质体	紫杉醇	绿叶制药	多种肿瘤	2003	9.6 亿元
盐酸多柔比星脂质体注射液	多柔比星	常州金远	多种肿瘤	2012	12.5 亿元
盐酸米托蒽醌脂质体注射液	米托蒽醌	石药集团中诺药业	多种肿瘤	2022	-
盐酸伊立替康脂质体注射液	伊立替康	Ajinomoto Althea	多种肿瘤	2022	2.8 亿美元

图 4-2 国内部分已上市脂质体注射剂情况

（三）国外纳米药物在研企业概况

放眼整个纳米载体药物市场，除了 CRO 产业外，力求瓜分这个大蛋糕的不乏财富 500 强前十大制药公司（辉瑞、强生、默沙东、诺

华、罗氏、阿斯利康）、日本跨国药企（武田制药、第一三共、安斯泰来），还有专注于纳米剂型开发的制药公司，如仿制药巨头（Teva）等。

表 4-3 国外纳米药物在研著名药企

辉瑞	公司概况	辉瑞公司（Pfizer Inc.）创建于 1849 年，迄今已有 170 余年的历史，总部位于美国纽约，是一家以科学为基础的、创新的、以患者为先的生物制药公司。辉瑞的目标是“为患者带来改变其生活的突破创新”。辉瑞于 1989 年进入中国市场。扎根中国 30 余年，辉瑞已成为在华主要的外资制药公司之一。
强生公司	公司概况	强生公司（Johnson & Johnson）是美国一家医疗保健产品、医疗器材及药品的制造商，公司总部设在美国新泽西州的新布鲁斯威克。 公司成立于 1886 年，经过一百多年不曾松懈地努力与创新，至今，强生已在全球 60 多个国家建立了超过 265 家分公司，产品畅销于 175 个国家和地区，在全球拥有约 12.65 万余名员工，成为目前世界上最具综合性、分布范围最广的健康护理产品制造商和相关服务提供者，生产及销售产品涉及消费品及个人护理产品、医药产品和医疗器材及诊断产品市场等多个领域。
	药物	<ul style="list-style-type: none"> ➤ SPI-77-卵巢癌和 IV 期非小细胞肺癌-临床 II 期（目前停止进一步的试验） ➤ Doxil-卵巢癌、乳腺癌-已上市
默沙东	公司概况	默沙东（Merck Sharp & Dohme, MSD）是全球著名的医药公司，总部位于美国新泽西州肯尼沃斯市，在美国和加拿大称为默克（Merck & Co），在其他地区称为默沙东（MSD）。默沙东凭借处方药、疫苗、生物制品和动物保健品，为 140 多个国家提供创新的医疗解决方案。



诺华集团	公司概况	诺华 (Novartis)，全球医药健康行业的跨国企业诺华集团，世界三大药企之一，总部设在瑞士巴塞尔，业务遍及全球 150 多个国家和地区。
罗氏	公司概况	罗氏 (Roche)，始创于 1896 年，总部位于瑞士巴塞尔，是一家全球知名的制药企业。至 2019 年，在全球所有药企中，罗氏的药物营收排名第一，公司市值和总营收排名第二，是全球制药巨头之一。
阿斯利康	公司概况	Alexion 成立于 1992 年，是一家专注于罕见病创新药开发的生物制药公司，这家公司拥有一款超强盈利能力的罕见病药物 Soliris，自 Soliris 上市以来，其全球销售额一路飙升，2012 年，凭借 11.24 亿美金的销售额跻身重磅炸弹行列。据 2019 财报，Soliris 的年销售额高达 39.46 亿美元，位居 2019 抗体类药物销售排行的第 11 位。
	药物	➤ Abraxane-转移性乳腺癌-已上市
武田制药	公司概况	武田药品工业株式会社(TOKYO:4502/NYSE:TAK)是一家总部位于日本、以价值为导向的研发驱动型生物制药业领袖，武田强劲的商业资产组合以及研发管线遍布四大核心治疗领域，而且为病患带来了创新、具有潜在颠覆性的福利。
	药物	➤ Mepact-骨肉瘤-已上市
阿斯泰来	公司概况	2020 年，阿斯泰来在全球制药企业中，是为数不多的名列前茅的日本制药公司。阿斯泰来中国总部设在北京，一直以来，中国是阿斯泰来全球增长战略中重要的一部分。
	药物	➤ Smancs-肝癌、肾癌-已上市
Teva	公司概况	以色列梯瓦制药公司 (TEVA Pharmaceutical Industries Limited, TEVA) 是全球著名的跨国企业，也是世界上最大的仿制药公司。现有产品线由 1000 多种药品组成，产品覆盖全球 100 多个国家，占据着全球仿制药市场约 8% 的市场份额。
	药物	➤ Myocet-乳腺癌-已上市

(四) 国内纳米药物在研企业概况

除了已在纳米载体药物领域占有一席之地企业，国内目前有多项在研纳米制剂的企业。国内目前有盐酸伊立替康脂质体注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用硫酸长春新碱脂质体、注射用两性霉素 B 脂质体和注射用熊果酸纳米脂质体等 20 余项在研脂质体注射剂项目，适应症主要包括肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌等癌症领域。研发公司主要包括石药集团、绿叶制药、复旦张江、圣兆药物等大型传统药企。

下表为部分国内肿瘤纳米药物在研企业的相关介绍：

表 4-4 国内纳米药物在研著名药企

石药集团	公司概况	<p>公司历经两次转型，已成为国内创新药企龙头之一。石药控股集团有限公司是一家集创新药物研发、生产和销售为一体的国家级创新型企业。</p> <p>公司前身为建于晋察冀边区的卫生材料厂，1997 年，石家庄四家药企联合组建石药集团。2002 年，公司重组成立中诺药业，实现了原料药到成药的转型。恩必普是公司新药研发成果的代表之一，是我国第三个具有自主知识产权的国家一类新药，也是脑卒中治疗领域的全球药物。</p> <p>公司目前在研项目约 300 项，其中小分子创新药 40 余项、大分子创新药 40 余项、新型制剂 30 余项，主要聚焦在肿瘤、免疫和呼吸、精神神经、代谢、心脑血管系统及抗感染治疗领域。</p>
	相关技术领域	<p>公司的纳米技术平台已研发了包括纳米脂质体、白蛋白纳米制剂、聚合物胶束，以及用于递送核酸药物及核酸疫苗的脂质纳米粒在内的多项核心递送技术，相关管线布局在国际上亦处于领先地位。受益于纳米技术平台的赋能，公司快速打造起高质量的核酸药物开发平台，实现端到端的研发能力。</p>

	药物情况	公司已上市 2 款脂质体注射剂，拥有 5 款在研脂质体药物。
	资金投入	公司研发费用占营收比例逐年上升。2018-2021 年，公司研发支出从 13.87 亿元增长至 34.33 亿元，复合年均增长率为 35.27%；研发支出占营收的比例从 7.53% 提升到了 12.32%，占比逐年提升。
	纳米肿瘤制剂相关商品	见表 4-5
绿叶制药	公司概况	<p>致力于为全球患者提供高品质创新药物。绿叶制药成立于 1994 年，并于 2014 年在港交所主板上市。公司隶属于绿叶生命科学集团，致力于创新药物的研发、生产与销售，以全球研发、全球制造、全球市场为三大战略中心，致力于为全球患者提供高品质创新药物。公司目前已上市 30 多个产品，覆盖抗肿瘤、中枢神经系统、心血管等疾病领域。</p> <p>公司目前拥有 30 条位于中国及 12 条位于海外的在研产品线，其中国内研发以抗肿瘤用药和中枢神经系统用药为主，国外以中枢神经用药为主。</p>
	相关技术领域	公司研发体系主要由化学药物领域的五个平台所组成：长效及缓释技术、脂质体及靶向给药技术、透皮释药系统、新型化合物、抗体技术等。
	药物情况	公司在复杂制剂方面研发实力强。脂质体技术水平已达国际先进水平，目前已上市一款脂质体产品。
	资金投入	持续加大研发投入，研发实力强。2021 年，公司研发费用达到 6.83 亿元，2017-2021CAGR 约为 24%；研发费用率达到了 13.14%，较 2017 年提升了 5.57 个百分点。截至 2021 年底，研发人员数量达到 824 人。
	纳米肿瘤制剂相关商品	见表 4-6
复旦张江	公司概况	复旦张江成立于 1996 年，主要从事生物医药的创新研究、开发、生产和销售，致力于成为一家以知识产权为核心圆圈的生物医药创新企业。
	相关技术领域	公司已在基因技术药物、光动力技术药物、纳米技术药物及口服固体制剂技术药物等领域推出新技术及产品。
	药物情况	旗下盐酸多柔比星脂质体注射液(里葆多®)是国内第一个成功投产的 PEG 化脂质体化疗药物，相较传统产品优势大。



	资金投入	持续加大研发投入。2021年,公司研发支出达到2.48亿元,同比增长60.1%;研发支出占营业收入比例达到21.76%,同比提高3.17个百分点;研发人员数量达到137人,同比增长21.2%。
	纳米肿瘤制剂相关商品	见表4-7
圣兆药物	公司概况	专注于高端复杂制剂的开发及产业化。圣兆药物成立于2011年,立足长效缓释制剂和靶向制剂两大创新制剂领域,专注于以微球、微晶、脂质体、纳米粒和缓释植入剂为核心的高端复杂注射剂的开发及产业化;研发产品适应症涵盖精神分裂症、恶性肿瘤、子宫内膜异位症、术后镇痛以及糖尿病等重大疾病谱。公司研发的高端复杂注射剂产品显着提高药物临床疗效,降低药物毒副作用和给药频率,大大提高患者用药依从性。
	相关技术领域	公司研发投入前五大的项目主要包括盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用利培酮微球、盐酸伊立替康脂质体注射液、布比卡因脂质体注射用混悬液、注射用亮丙瑞林微球等。
	药物情况	目前有三件脂质体在研产品研发进展推进顺利。
	资金投入	持续加大研发投入。2021年,圣兆药物研发费用达到8954.16万元,2018-2022CAGR约为76%;研发费用占营业收入比例达到331.1%,较2018年提高266.7个百分点;研发人员数量达到82人,2019-2022CAGR约为14.1%。
	纳米肿瘤制剂相关商品	见表4-8

表 4-5 石药集团在研肿瘤纳米药物概览

石药集团在研肿瘤纳米药物概览			
候选药物	种类	适应症	阶段
伊立替康脂质体注射液	纳米药物	胰腺癌	关键临床试验完成
注射用紫杉醇纳米粒(速溶型)	纳米药物	实体瘤	关键临床试验
注射用多西他赛(白蛋白结合型)	纳米药物	头颈鳞癌	关键临床试验
伊立替康脂质体注射液	纳米药物	胰腺癌	关键临床试验完成
注射用紫杉醇阳离子脂质体	纳米药物	肿瘤	前期临床阶段



表 4-6 绿叶制药上市核心产品

绿叶制药上市核心产品		
治疗领域	产品名称	产品说明
肿瘤	力朴素(注射用紫杉醇脂质体)	全球唯一上市的紫杉醇脂质体制剂,用于卵巢癌的一线化疗及以后卵巢转移性癌的治疗。作为一线化疗,力朴素也可以与顺铂联合应用。
	博优诺(贝伐珠单抗注射液)	用于治疗非小细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、宫颈癌
	希美纳(注射用甘氨双唑钠)	国内唯一批准的肿瘤放疗增敏剂药物,属于硝基咪唑类化合物,可将射线对肿瘤乏氧细胞DNA的损伤固定,抑制其DND损伤的修复,从而提高肿瘤乏氧细胞对辐射的敏感性
	天地达(注射用氨磷汀)	对于反复接受顺铂治疗的晚期卵巢癌或非小细胞肺癌的患者,氨磷汀用于降低顺铂对肾脏的蓄积性毒性,而不降低上述病例中顺铂的治疗效果;对于进行术后放疗且照射窗包括大部分腮腺的头颈部癌患者,氨磷汀用于降低中度至重度口腔干燥的发生率,而不降低放疗疗效。
	伊泰达(亚砷酸氯化钠注射液)	抗肿瘤药物,适用于剂型早幼粒细胞性白血病、原发性肝癌晚期。

表 4-7 复旦张江上市核心产品

复旦张江上市核心产品		
治疗领域	产品名称	产品说明
肿瘤	里葆多(盐酸多柔比星脂质体注射液)	公司生产的盐酸多柔比星脂质体注射液(里葆多®)已于2009年7月在国内上市,是国内第一个成功投产的PEG化脂质体化疗药物。本品可用于低CD4(<200CD4淋巴细胞/mm ³)及有广泛皮肤黏膜内脏疾病的与艾滋病相关的卡波氏肉瘤(AIDS-KS)病人;可用作一线化疗药物,或者用作治疗病情有进展的AIDS-KS病人的二线化疗药物,也可用于不能耐受下列两种以上药物联合化疗的病人:长春新碱、博莱霉素和多柔比星(或其他蒽环类抗生素)。本品在国外还被批准用于卵巢癌和多发性骨髓瘤等恶性肿瘤。

表 4-8 圣兆药物研发投入前五大的在研项目

圣兆药物研发投入前五大的在研项目(截至2021年底)					
序号	研发项目	2021年投入研发金额(万元)	累计投入研发金额(万元)	治疗领域	研发(注册)所处阶段
1	盐酸多柔比星脂质体注射液	2242.47	5676	乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌等	生物等效性临床研究阶段
2	注射用利培酮微球(2周)	1605.5	6410.19	精神分裂症	生物等效性临床研究阶段
3	盐酸伊立替康脂质体注射液	1312.33	3592.33	胰腺癌、肺癌、乳腺癌等	生物等效性临床研究阶段
4	布比卡因脂质体注射液混悬液	898.15	2361.77	术后镇痛	生产线建设阶段
5	注射用亮丙瑞林微球(1月)	891.97	2507.62	乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜异位症等	生产线建设阶段
合计		6950.42	20547.91		

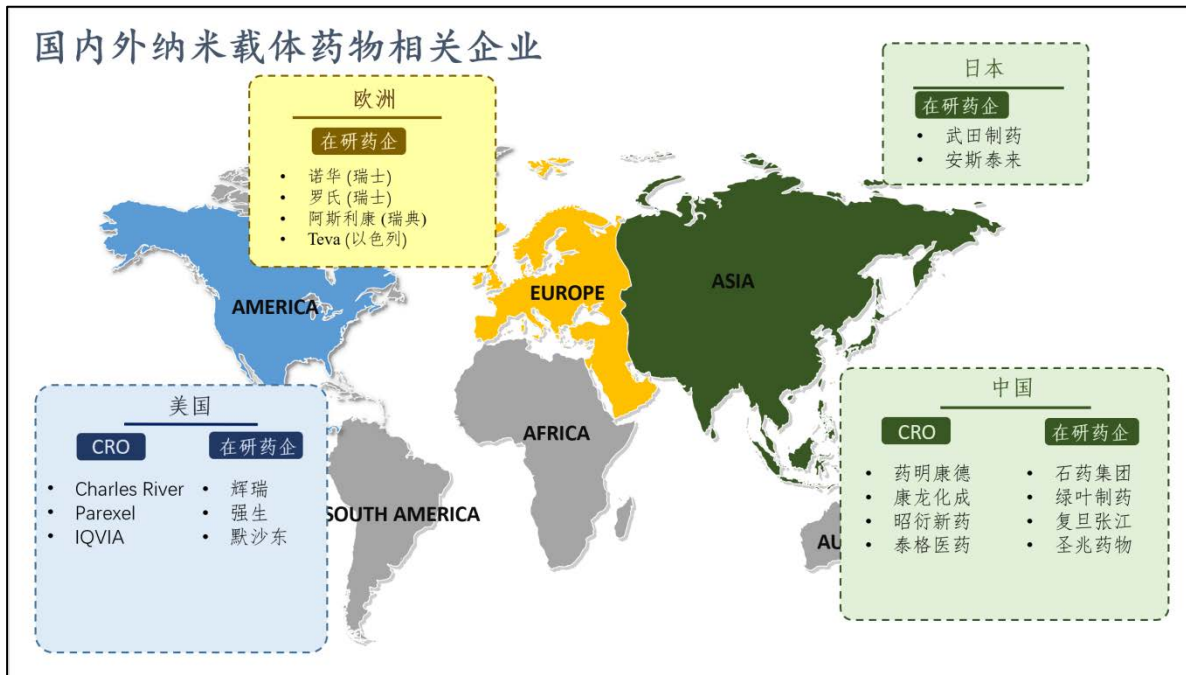


图 4-3 国内外纳米载体药物相关企业

(五) 肿瘤纳米药物相关技术研发学者现状

我国是在纳米技术领域投入巨资的国家之一。纳米药物在国内总体呈蓬勃发展趋势。该领域研究在国内高校和研究所“满地开花”，与国内对纳米药物的持续资助密切相关。国家自然科学基金委员会为纳米药物领域的大量基础项目提供资金。中国科学院还通过“创新计划”和“创新 2020”等一系列计划来支持纳米技术研究。

无论从国内还是国际市场来看，真正走入临床的纳米药物十分有限，并且因纳米药物的多样性与药物研发的高风险性，已有的纳米药物临床化的成功经验并不代表可以适用于所有种类和所有体系。因此在未来发展中，各国加大投入纳米药物的基础研究的同时，也应规范

纳米药物的审评管理，以更好地加快纳米药物的产业化。而从研究方向来看，在进一步加深对纳米药物与生物体系相互作用机制的理解的同时，如何结合临床需求设计出更加高效安全的纳米药物仍将成为科研人员的工作重点。

下表为我国肿瘤纳米药物相关技术研发学者现状与其技术优势，部份学者已创立相关企业并致力于成果转化的进一步研发。

表 4-9 肿瘤纳米药物设计与开发之学者定位-化合物研究

学校	教授	方向	企业
上海交通大学	崔大祥	1.纳米功能材料的制备与表征 2.基于纳米效应的胃癌预警与早期诊断系统 3.智能响应的的纳米药物递送系统	暂未查到
北京大学	侯仰龙	1.多功能磁性材料 2.新能源材料的控制合成及其在纳米生物医学与能源领域的应用探索研究	暂未查到
苏州大学	刘庄	1.无机纳米材料与肿瘤诊疗创新技术 2.高分子与仿生纳米载体 3.纳米生物材料与肿瘤微环境调控 4.纳米放射医学 5.生物材料与免疫工程 6.生物材料与纳米医学的临床转化	苏州百迈生物医药有限公司
清华大学	赵凌云	1.恶性肿瘤诊疗一体化之功能型纳米材料 2.生物材料与纳米医学	暂未查到



国家纳米科学中心	梁兴杰	1.纳米药物在生物体系中的构效机制 2.优化纳米药物的成药性并且用于临床研究	暂未查到
东华大学	史向阳	1.纳米医学与生物技术(树状大分子纳米材料及其医学套用) 2.纳米科学(人工纳米生物机器构筑与生物医学套用的基础研究)	暂未查到
国家纳米科学中心	胡志远	1.纳米技术在转化医学上的应用(分子组学的交叉前沿) 2.纳米生物效应的分子机制研究	北京中科纳泰科技有限公司

五、 专业术语解析

表面效应

纳米材料的表面效应是指纳米粒子的表面原子数与总原子数之比随粒径的变小而急剧增大后所引起的性质上的变化。

小尺寸效应

当粒子的尺寸不断减小，在一定条件下会引起材料的物理化学性质上的变化，称为小尺寸效应。

宏观量子隧道效应

宏观量子隧道效应是基本的量子现象之一，即当微观粒子的总能量小于势垒高度时，该粒子仍能穿越这一势垒。

量子限域效应

量子限域效应是指粒子的尺寸达到纳米量级时，费米能级附近的电子能级由连续态分裂成分立能级。

血管渗透性和保留 (EPR 效应)

高渗透长滞留效应是指一些特定大小的大分子物质更容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留的现象。

参考文献

- [1] Barenholz, Y. C., Doxil®—The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of controlled release* 2012, 160 (2), 117-134.
- [2] Cao, W.; Chen, H.-D.; Yu, Y.-W.; Li, N.; Chen, W.-Q.; Ni, J., Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal* 2021, 134 (07), 783-791.
- [3] Crawford, R.; Dogdas, B.; Keough, E.; Haas, R. M.; Wepukhulu, W.; Krotzer, S.; Burke, P. A.; Sepp-Lorenzino, L.; Bagchi, A.; Howell, B. J., Analysis of lipid nanoparticles by Cryo-EM for characterizing siRNA delivery vehicles. *International journal of pharmaceutics* 2011, 403 (1-2), 237-244.
- [4] de Lázaro, I.; Mooney, D. J., Obstacles and opportunities in a forward vision for cancer nanomedicine. *Nature materials* 2021, 20 (11), 1469-1479.
- [5] He, H.; Liu, L.; Morin, E. E.; Liu, M.; Schwendeman, A., Survey of clinical translation of cancer nanomedicines—lessons learned from successes and failures. *Accounts of chemical research* 2019, 52 (9), 2445-2461.
- [6] Kato, K.; Walde, P.; Koine, N.; Ichikawa, S.; Ishikawa, T.; Nagahama, R.; Ishihara, T.; Tsujii, T.; Shudou, M.; Omokawa, Y., Temperature-sensitive nonionic vesicles prepared from Span 80 (sorbitan monooleate). *Langmuir* 2008, 24 (19), 10762-10770.

- [7] Lin, P.-C.; Lin, S.; Wang, P. C.; Sridhar, R., Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. *Biotechnology advances* 2014, 32 (4), 711-726.
- [8] RM, M. M. B. M. H., Wechsler ME Peppas NA Langer R. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2021, 20 (2), 101-124.
- [9] Shi, J.; Kantoff, P. W.; Wooster, R.; Farokhzad, O. C., Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews cancer* 2017, 17 (1), 20-37.
- [10] Talamantez-Lyburn, S.; Brown, P.; Hondrogiannis, N.; Ratliff, J.; Wicks, S. L.; Nana, N.; Zheng, Z.; Rosenzweig, Z.; Hondrogiannis, E.; Devadas, M. S., Gold nanoparticles loaded with cullin-5 DNA increase sensitivity to 17-AAG in cullin-5 deficient breast cancer cells. *International journal of pharmaceutics* 2019, 564, 281-292.
- [11] Tan, X.; Li, Y.; Li, X.; Zhou, S.; Fan, L.; Yang, S., Electrochemical synthesis of small-sized red fluorescent graphene quantum dots as a bioimaging platform. *Chemical Communications* 2015, 51 (13), 2544-2546.
- [12] Tomuleasa, C.; Soritau, O.; Orza, A.; Dudea, M.; Petrushev, B.; Mosteanu, O.; Susman, S.; Florea, A.; Pall, E.; Aldea, M., Gold nanoparticles conjugated with cisplatin/doxorubicin/capecitabine lower the chemoresistance of hepatocellular carcinoma-derived cancer cells. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases* 2012, 21 (2).

[13] 东莞证券.脂质体注射剂有望替代普通制剂部分市场.复杂注射剂行业系列报告(2022/8/22)

[14] 信达证券.医药生物行业 CXO 系列之 CRO: 政策引领行业升级, 硬实力护航企业勇闯 3.0 时代(2021/10/13)

[15] 东兴证券.药物研发外包龙头, 创新时代强者恒强—药明康德 (603259) 深度报告(2019/3/18)

行业图谱研究项目

一、项目目标和定位

行业图谱是资本市场与公司金融研究中心基于科技成果转化研究的一项子课题，聚焦于科技成果这一核心要素，从技术链视角切入展开的研究项目。科技成果的转化需要对科技成果有清晰、准确、深刻的认识和理解，能够解析科技成果所包含的学术价值、社会价值、经济价值和人文价值等，从而探索科技成果的未来应用场景，以跨越从 0 到 1 的商业性转化，通过不断理解优化实现社会产业化，并最终成为科技推动社会发展的历史进程。

然而，由于科技天然具有强大的认知壁垒，其先进性、创新性的特点，使得科技成果面临非专业人士看不懂、不敢判断的知识窘境。在成果转化的操作路径中，执行者可分类为三方：成果供给方、成果接收方及连接双方的中介服务机构。除了成果供给方之外，成果接收方和中介服务机构都面临着知识窘境。成果供给方是科技成果的发明人、创造者，对科技成果的学术价值拥有深度认知，但缺乏商业经验和分析社会需求的能力，很难独立实现成果的成功转化；成果接收方是进行成果商业化、产业化的企业，对社会需求敏感，善于进行商业价值的探索，但由于不具备深厚的科研基础，不能对科技成果进行技术层面的准确分析和判断，影响执行效率；中介服务机构虽然具备政策分析、法律服务等领域的专业能力，但同样面临看不懂技术的知识窘境，导致出现无效推介、不合理的专利布局、未来的专利纠纷等潜在危机。这一需求的断层也间接性地影响经济学称之为成果转化“死亡之谷”时期的存在。因此，如何准确认识科技成果，正确判断科技成果的技术领先度，理解科技成果所处的行业地位和产业链发展格局，对于提高科技成果转化具有极其重要的价值。



本研究以国家十四五规划为导向，重点关注与国家战略需求发展相关的重大创新领域。集中在人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等前沿领域。对基础科研方向进行应用场景的细分，将相关可转化/转化中的科技成果进行技术链条的梳理，通过专业性的技术解构和解析，形成高逻辑性、易理解性的技术图谱；并在此基础上，对科技成果产业化应用现状进行行业研究和分析，以全球视野定位领先梯队中的科创企业和学术团队的技术实力。通过行业图谱的研究，不仅可以清晰定位高新科技企业的技术竞争力，而且能够对我国相关行业现状和未来方向有更准确的认识。既为科技成果转化提供了专业性知识体系支撑，也有助于指导城镇产业化发展布局、推动产业链融通创新、引导创业投资基金对“硬科技”的积极性及鼓励金融支持创新体系的建设。

二、研究方法

方法学上，行业图谱研究将进行学科领域分级细化，再对技术在应用场景方向上进行详细分级和解构：

（一）一级分类：从应用产业所属学科的角度，以国家十四五规划为导向，重点关注影响国家安全和全局的基础核心领域，包括人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等。

（二）二级分类：对技术对象进行分类。比如生命科学中包括疫苗、新生物材料、细胞治疗、人工智能、基因技术等技术对象，择一进行技术应用方向分析和流程解析。

1、应用方向的技术流程全景

即对某一技术对象在一个应用方向上的技术流程全景图，从研发到生产、上市的全流程。如疫苗的研发生产及上市的整体概况图。

2、应用方向的技术产品细分类

对技术对象在此应用方向上所形成的产品种类进行细分，并提炼属性/功能的特点。比如疫苗包括减毒疫苗、灭活疫苗、基因工程疫苗、核酸疫苗等及各类特征。

3、应用方向上某一细分产品的技术开发流程

从上一级分类产品中选定一个细分产品，一般是现阶段技术发展最先进的产品，针对其所应用的场景相关技术开发/生产全流程进行解析和描述。比如：核酸疫苗中的 mRNA 疫苗，其生产技术流程及其中核心竞争技术环节。

4、领先级国际科创企业及学者团队定位

将国际国内最领先的科创企业进行技术平台和产品性能的比较分析，并将其所具备的技术优势定位于上述图谱中。将国内外学者团队的领先性研究成果/转化状态进行分析，并定位于上述图谱中。比如：国际 mRNA 疫苗企业如 BioNTech、Moderna 的优势技术平台。

三、研究报告形式

行业图谱以结构化脑图为基础形式，辅以文字报告进行解释说明。文字报告的内容框架包括：

- 1、概览：概述图谱传递的信息内容、解答的技术问题和目的。
- 2、科学背景简述：描述图谱行业背景、技术流程、关键技术平台和竞争点的细节、技术应用的例证及国内外行业发展现状，对图谱做详细内容的补充说明。
- 3、专业术语解析：针对重点专业术语进行概念解释。
- 4、参考文献。



免责声明

本报告由清华大学五道口金融学院国家金融研究院，资本市场与公司金融研究中心（以下统称“研究中心”）编写。本报告仅供研究使用，并非为提供咨询意见而编写。本报告中的信息均来源于本研究中心认为可靠的已公开资料，但研究中心及其关联机构对信息的准确性及完整性不做任何保证。本报告的版权仅为研究中心所有，如需转载，请注明本文为本研究中心的著作。



TSINGHUA PBCSF
清华五道口

NIFR
国家金融研究院

（作者：朱雅姝为清华大学国家金融研究院资本市场与公司金融研究中心高级研究专员。胡杏为清华大学五道口金融学院副教授、清华大学国家金融研究院资本市场与公司金融研究中心副主任。）

联系人：朱雅姝

邮箱：zhuysh@pbcfsf.tsinghua.edu.cn