



TSINGHUA PBCSF  
清华五道口

NIFR  
国家金融研究院





|     |           |    |
|-----|-----------|----|
|     | .....     | 1  |
|     | .....     | 2  |
| ( ) | .....     | 2  |
| ( ) | .....     | 4  |
|     | .....     | 10 |
| ( ) | .....     | 10 |
| ( ) | .....     | 11 |
| ( ) | .....     | 17 |
| ( ) | .....     | 25 |
|     | .....     | 27 |
| ( ) | CRO ..... | 27 |
| ( ) | .....     | 31 |
| ( ) | .....     | 33 |
| ( ) | .....     | 36 |
| ( ) | .....     | 40 |
|     | .....     | 43 |
|     | .....     | 44 |

|         |     |       |    |
|---------|-----|-------|----|
| 2-1     |     | ..... | 4  |
| 2-2     |     | ..... | 9  |
| 2-3     | vs  | ..... | 9  |
| 3-1     |     | ..... | 11 |
| 3-2     |     | ..... | 17 |
| 3-3     |     | ..... | 25 |
| 3-4     | CRO | ..... | 25 |
| 4-1     |     | ..... | 27 |
| 4-2     |     | ..... | 33 |
| 4-3     |     | ..... | 40 |
| 3-1     |     | ..... | 15 |
| 3-2 CRO |     | ..... | 27 |
| 4-1     | CRO | ..... | 29 |
| 4-2     | CRO | ..... | 31 |
| 4-3     |     | ..... | 34 |
| 4-4     |     | ..... | 36 |
| 4-5     |     | ..... | 38 |
| 4-6     |     | ..... | 39 |
| 4-7     |     | ..... | 39 |
| 4-8     |     | ..... | 39 |
| 4-9     | -   | ..... | 41 |



1. “ ”

50

2.

670

100

3.

10 15nm

4.

5.

6.

7.

## 纳米颗粒的性能

纳米材料：  
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

- 力学特性
- 光学特性
- 热学特性
- 磁学特性
- 电学特性
- 化学特性
- 吸附和团聚



光、电、磁、热、力学、机械等性能 ↑



|        |       |
|--------|-------|
| 2020   | 500GW |
| 1400GW | 2030  |
| 130    | 50    |

“ ”

TIS-NM



(Bioceramics)



:

,

|                               |      |      |  |
|-------------------------------|------|------|--|
| 200                           | 1973 | 2015 |  |
| (Food and drug administration | FDA) | 359  |  |
| 94%                           |      |      |  |

的依然是**带脉后疗**。珍珠匠蔡南生特将药膏贴于中下地

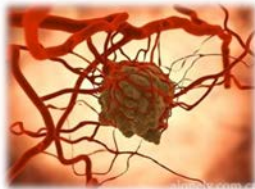
● 不适合做某些重要应用

2020

65

13

## 纳米技术在肿瘤治疗中的背景介绍



### 肿瘤治疗方法:

#### 传统治疗

- 手术
- 化疗
- 放疗

#### 新兴治疗

- 光热治疗
- 光动力治疗
- 免疫治疗

### 肿瘤治疗形式:

#### 单一治疗

难发挥预期的效果，而导致肿瘤复发或转移，甚至带来一定的副作用。

#### 联合治疗

药物联用和联合治疗在很多临床及治疗当中也超越了单一用药的效果。

### Challenge

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？

### Nano-Technology

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。

Table 1: Estimated incidence of all cancer types for six continents in 2020

| Continents        | Number of new cases | Crude incidence rates (per 100,000) | Rank | Age-standardized incidence rates (per 100,000) | Rank |
|-------------------|---------------------|-------------------------------------|------|------------------------------------------------|------|
| Worldwide         | 19,292,789          | 247.3                               | -    | 200.0                                          | -    |
| Asia              | 9,502,730           | 208.9                               | 1    | 185.1                                          | 1    |
| China             | 6,652,018           | 116.6                               | 21   | 216.8                                          | 147  |
| India             | 1,328,411           | 96.0                                | 123  | 97.3                                           | 172  |
| Japan             | 1,028,618           | 81.3                                | 5    | 286.1                                          | 27   |
| Indonesia         | 796,214             | 18.1                                | 100  | 28.1                                           | 100  |
| Turkey            | 213,818             | 27.2                                | 64   | 27.2                                           | 64   |
| Republic of Korea | 202,127             | 49.2                                | 42   | 142.7                                          | 44   |
| Thailand          | 176,136             | 27.1                                | 63   | 144.8                                          | 46   |
| Viet Nam          | 182,543             | 187.6                               | 81   | 119.7                                          | 91   |

Table 2: Estimated mortality of all cancer types for six continents in 2020

| Continents        | Number of deaths | Crude mortality rates (per 100,000) | Rank | Age-standardized mortality rates (per 100,000) | Rank |
|-------------------|------------------|-------------------------------------|------|------------------------------------------------|------|
| Worldwide         | 9,918,113        | 127.8                               | -    | 100.7                                          | -    |
| Asia              | 5,009,699        | 112.2                               | 1    | 101.6                                          | 1    |
| China             | 3,082,699        | 287.5                               | 42   | 129.9                                          | 171  |
| India             | 619,678          | 45.7                                | 123  | 45.1                                           | 179  |
| Japan             | 428,124          | 33.2                                | 3    | 81.3                                           | 124  |
| Indonesia         | 324,111          | 8.7                                 | 97   | 8.1                                            | 100  |
| Turkey            | 126,111          | 149.9                               | 66   | 130.9                                          | 21   |
| Thailand          | 124,866          | 176.9                               | 11   | 100.9                                          | 64   |
| Viet Nam          | 123,690          | 126.0                               | 71   | 106.9                                          | 80   |
| Republic of Korea | 88,297           | 172.0                               | 56   | 75.5                                           | 188  |
| Europe            | 1,953,311        | 261.1                               | -    | 108.7                                          | -    |

Wei Cai et al. Chinese Medical Journal 2021, 134(07), 783-791

(Polymeric micelles PM)

2

Liposome

1965



3

/

1

2

/

/

@

@

2

/

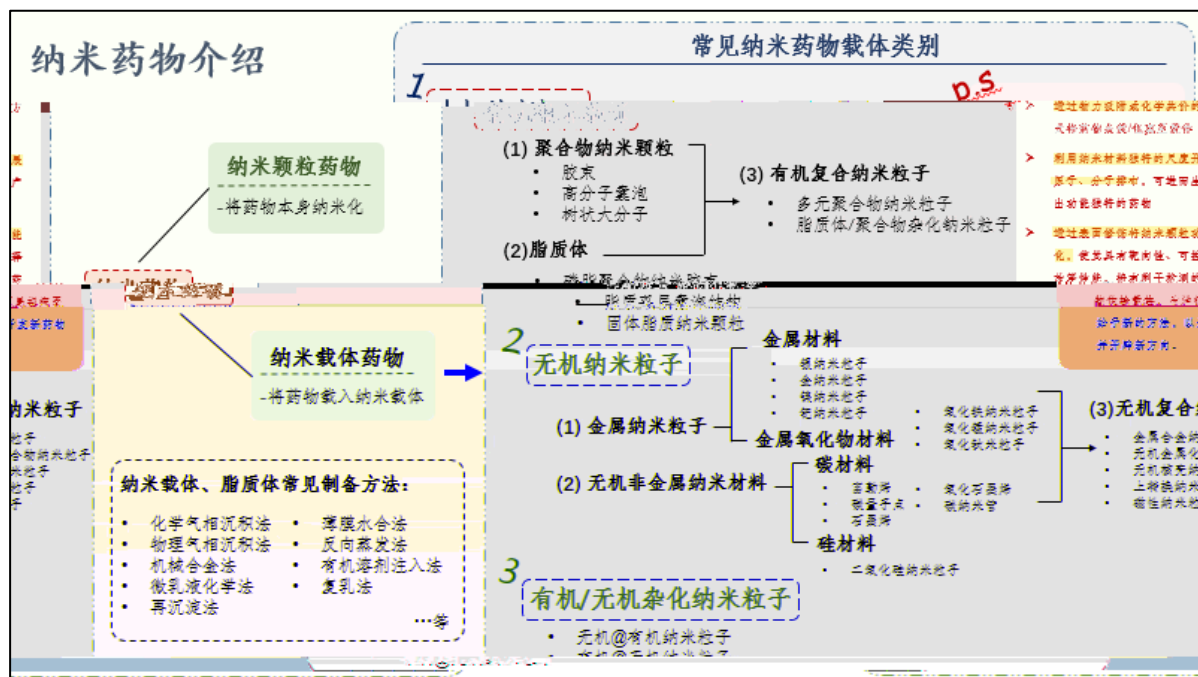


:

3-1

|  |  |                   |
|--|--|-------------------|
|  |  |                   |
|  |  | (activated zone)  |
|  |  | (supersaturation) |
|  |  |                   |
|  |  |                   |
|  |  |                   |
|  |  | “ ” “ ”           |
|  |  |                   |

|  |  |                                |
|--|--|--------------------------------|
|  |  | Phosphate buffered saline, PBS |
|  |  | ( )                            |
|  |  | ( PBS)                         |
|  |  | 60                             |
|  |  | W/O/W                          |
|  |  | W/O                            |
|  |  | W/O                            |
|  |  | W/O/W                          |



3-2

( )

80

1



5-6

nm

200 nm

mononuclear phagocyte system MPS

•

PEG

PEG

•

**zeta**

( $\zeta > 10$  mV)

( $\zeta < -10$

mV)

MPS

( $\zeta \pm 10$  mV )

MPS

•



X

X

—



$\pi-\pi$

$\pi-\pi$

X

-

$\pi-\pi$

—







,

√

-



√

√

2

Doxil EPR

√



EPR

Contract

Research Organization, CRO

CRO

;

NMPA(National

Medical Products Administration)

ICH The International Council

for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for

Human Use



3-3

2021 5 , 16 (

- - ) 8

3 5 ( 2 )

3

200 I 94%(45/48)

II 53%(31/59) III 18%(2/11)

**1**

2

3

## Good Manufacturing Practice,

**GMP** ,

**CRO**

CRO

CRO CMO/CDMO

(Contract Manufacture Organization)/

(Contract Development and Manufacturing Organization)

CRO

CRO

CRO CMO/CDMO

CRO

CRO

 $1/4 \sim 1/3$ 

30%~70%

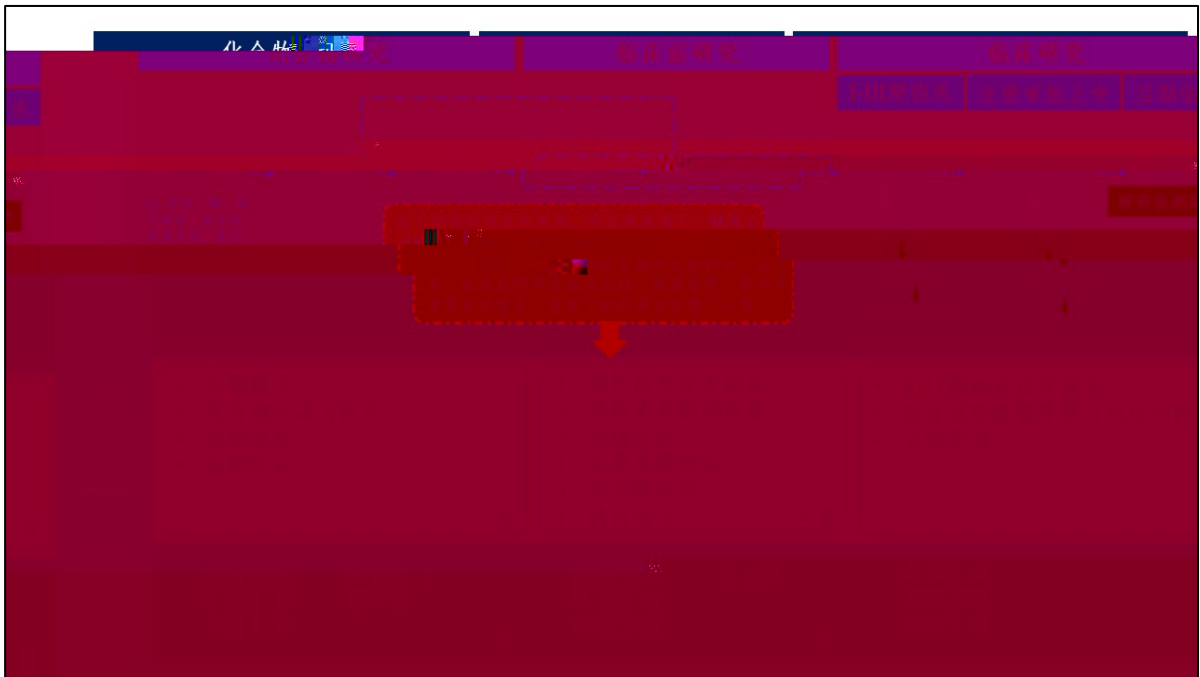
CRO

CRO



### 3-2 CRO

| 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、临床研究服务的质量管理、临床研究数据管理、临床研究统计分析等方面            |



3-4

CRO

CRO



CRO

CRO CRO

20 90

FDA CRO 1994 Quintiles

1995 Parexel 1998 ICON CRO

CRO

21 CRO CRO

CRO biotech

CRO

“ ”

2008 Covance Lily 2009 Quintiles

AstraZeneca 2011 Parexel Merck CRO

1000 10% IQVIA Covance

Parexel inventive health Charles River

900 20%





CRO

CRO

4-1

CRO

|               |  |                                                                    |
|---------------|--|--------------------------------------------------------------------|
| Charles River |  | 1947      2000      6                                              |
|               |  | Celsis<br><br>CRO                                                  |
| Parexel       |  | CRO      Oncotest<br>CRO<br>Cerebricon      WIL<br>research        |
|               |  | 1985      1995<br>2017<br><br>2000<br><br>2010      CRO<br><br>CRO |
| IQVIA         |  | IQVIA      Quintiles      Dennis Gillings<br>1982                  |



|  |  |                                                                                                                                           |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |                                                                                                                                           |
|  |  | <div>IQVIA</div> <div>2021 6 30</div> <div>100 74000</div>                                                                                |
|  |  | <div>2000 12</div> <div>CXO 2007</div> <div>8 2015 12</div> <div>2018 5 8</div> <div>( :603259.SH) 2018 12 13</div> <div>( 2359.HK)</div> |
|  |  | <div>CDMO CRO CRO</div>                                                                                                                   |
|  |  | <div>2004 7</div> <div>2019</div> <div>1 (</div> <div>:300759.SZ) 2019 11</div> <div>( 3759.HK)</div>                                     |
|  |  | <div>CDMO) CMC(</div>                                                                                                                     |

|  |  |                                                                 |
|--|--|-----------------------------------------------------------------|
|  |  | 1995 8<br>CRO<br>2017 8 2<br>603127.SH) 2021 2 26<br>( 6127.HK) |
|  |  |                                                                 |
|  |  | 2004<br>2012 A<br>2020                                          |
|  |  | BE                                                              |

**4-2 CRO**

[illegible]

1995     FDA

(enhanced permeability and  
retention effect, EPR     )     4-1

B

| 目前全球批准上市的癌症纳米药物 |                 |             |      |                    |
|-----------------|-----------------|-------------|------|--------------------|
| 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 | 杨森                 |
| 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          | 顺铂脂质体           | 骨肉瘤         | 2009 | 武田                 |
| Smancs          | 高分子顺铂脂质体偶联物     | 肝癌和胃癌       | 1993 | 安斯泰来               |
| Genexol-PM      | 紫杉醇脂质体          | 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         | 淋巴瘤脑膜炎      | 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         | 雌二醇丙二醇聚合物       | 前列腺癌        | 2002 | Tolmar Therap      |
| Ontak           | 白细胞介素2和白喉毒素融合蛋白 | 皮肤T细胞淋巴瘤    | 1999 | 卫材                 |
| Vyxeos          | 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

#### 4-1

| 国内部分已上市脂质体注射剂情况 |      |                  |      |      |            |
|-----------------|------|------------------|------|------|------------|
| 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     |
| 多柔比星注射液         | 多柔比星 | 常州金远             | 多种肿瘤 | 2012 | 12.5 亿元    |
| 葱醌脂质注射液         | 米托蒽醌 | 石药集团中诺药业         | 多种肿瘤 | 2022 | -          |
| 替康脂质注射液         | 伊立替康 | Ajinomoto Althea | 多种肿瘤 | 2022 | 2.8 亿美元    |

#### 4-2

CRO



Teva

|  |  |                   |      |     |
|--|--|-------------------|------|-----|
|  |  | Pfizer Inc.       | 1849 | 170 |
|  |  | “                 | ”    |     |
|  |  | 1989              | 30   |     |
|  |  | Johnson & Johnson |      |     |
|  |  | 1886              |      |     |
|  |  |                   | 60   |     |
|  |  | 265               | 175  |     |
|  |  | 12.65             |      |     |

➤ SPI-77- IV -



|      |  |                                                         |
|------|--|---------------------------------------------------------|
|      |  | Novartis                                                |
|      |  | 150                                                     |
|      |  | Roche 1896 2019                                         |
|      |  | Alexion 1992                                            |
|      |  | Soliris 2012 Soliris 11.24 2019 Soliris 39.46 2019 11   |
|      |  | ➤ Abraxane- -                                           |
|      |  | (TOKYO:4502/NYSE:TAK)                                   |
|      |  | ➤ Mepact- -                                             |
|      |  | 2020                                                    |
|      |  | ➤ Smancs- -                                             |
| Teva |  | TEVA Pharmaceutical Industries Limited TEVA 1000 100 8% |
|      |  | ➤ Myocet- -                                             |

4-4

|  |  |                                                                                                |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <div><div>1997</div><div>2002</div><div>300</div><div>40</div><div>30</div><div>40</div></div> |
|  |  |                                                                                                |





|  |  |        |                           |
|--|--|--------|---------------------------|
|  |  | 2      | 5                         |
|  |  | 13.87  | 2018-2021<br>34.33        |
|  |  | 35.27% | 7.53%                     |
|  |  | 12.32% |                           |
|  |  | 4-5    |                           |
|  |  | 1994   | 2014                      |
|  |  | 30     |                           |
|  |  | 30     | 12                        |
|  |  |        |                           |
|  |  |        |                           |
|  |  | 6.83   | 2021<br>2017-2021CAGR 24% |
|  |  | 13.14% | 2017 5.57                 |
|  |  | 2021   | 824                       |
|  |  | 4-6    |                           |
|  |  | 1996   |                           |
|  |  |        |                           |
|  |  | PEG    | ( ® )                     |



|  |  |                                                                                               |                                      |
|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|  |  | 2021<br>60.1%<br>21.76%<br>3.17<br>21.2%                                                      | 2.48<br><br>;<br>137                 |
|  |  | 4-7                                                                                           |                                      |
|  |  | 2011                                                                                          | ;                                    |
|  |  |                                                                                               |                                      |
|  |  |                                                                                               |                                      |
|  |  | 2021<br>8954.16<br>2018-20221CAGR<br>331.1%<br>2018<br>266.7<br>82<br>2019-20221CAGR<br>14.1% | 76%;<br><br><br><br><br><br><br><br> |
|  |  | 4-8                                                                                           |                                      |

4-5

| 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   |

4-6

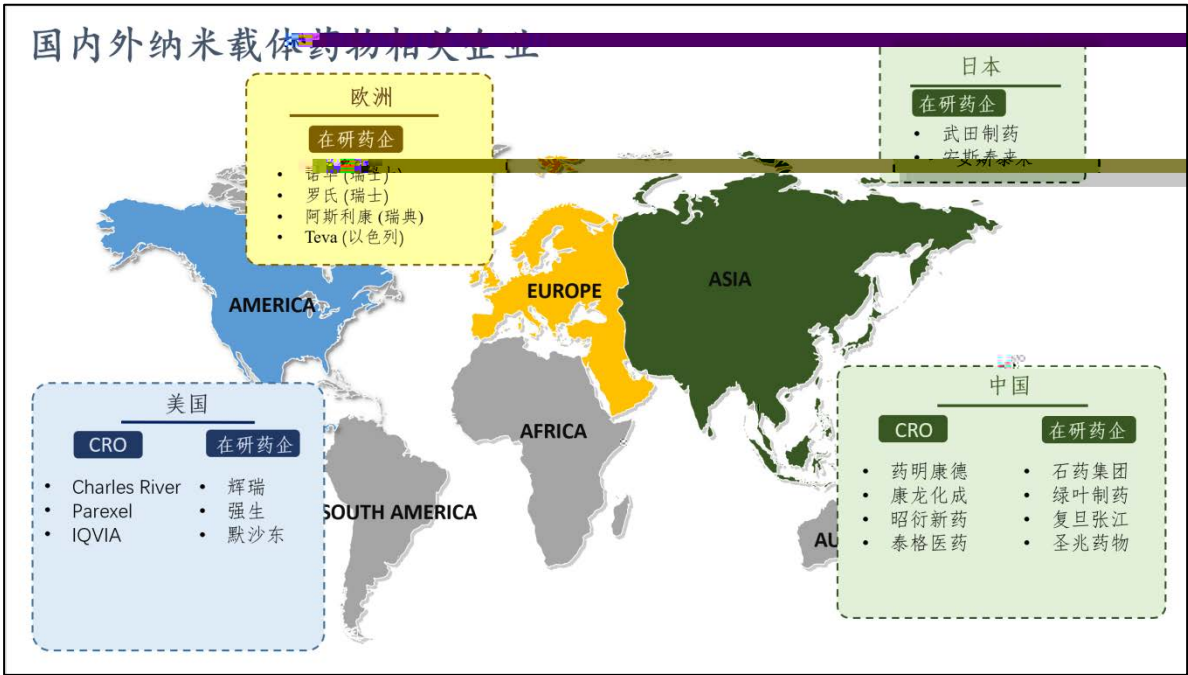
| 绿叶制药上市核心产品 |                |                                                                                                                          |
|------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治疗领域       | 产品名称           | 产品说明                                                                                                                     |
|            | 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。                                                             |
|            | 博什诺(注射用甘氨酸亚砷)  | 国内唯一批准的肿瘤放疗增效剂药物，属于砷基咪唑类化合物，可将射线对肿瘤乏氧细胞DNA的损伤固定，抑制其DNA损伤的修复，从而提高肿瘤乏氧细胞对放疗的敏感性。                                           |
| 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。 |
|            | 达(注射用氨磷汀)      | 抗肿瘤药物，适用于初发早幼粒急性性白血病、原发性肝癌晚期。                                                                                            |

4-7

| 复旦张江上市核心产品      |      |                                                                                                           |
|-----------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治疗领域            | 产品名称 | 产品说明                                                                                                      |
| CD4+淋巴细胞(阿司3)及有 |      | 公司生产的注射用紫杉醇脂质体注射液于2009年12月在中国上市，是中国第一家成功研发出的PEG脂质体抗肿瘤药物。本药可用于CD4+26广泛性淋巴瘤由淋巴瘤的与艾滋病相关的卡波氏肉瘤(AIDS Kaposi's) |

4-8

| 圣兆药物研发投入前五大的在研项目（截至 2021 年底） |    |                   |                  |              |      |  |
|------------------------------|----|-------------------|------------------|--------------|------|--|
| 研发（注册）所处阶段                   | 序号 | 研发项目              | 2021 年研发投入金额（万元） | 累计研发投入金额（万元） | 治疗领域 |  |
|                              | 1  | 盐酸多柔比星脂质体注射液      |                  | 2242.47      |      |  |
|                              | 3  | 盐酸伊立替康脂质体注射液      | 1312.33          | 3592.33      |      |  |
| 2507.62                      |    | 乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜异位症等 |                  | 891.97       |      |  |



4-3

“ ”

“

” “ 2020”



4-9

-

|  |  | 1.<br>2.<br>3.                   |  |
|--|--|----------------------------------|--|
|  |  | 1.<br>2.                         |  |
|  |  | 1.<br>2.<br>3.<br>4.<br>5.<br>6. |  |
|  |  | 1.<br>2.                         |  |



|  |  |                  |  |
|--|--|------------------|--|
|  |  | 1.<br><br>2.     |  |
|  |  | 1. ( )<br>2. ( ) |  |
|  |  | 1. ( )<br>2.     |  |



- [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] . .  
(2022/8/22)

[14] . CXO CRO  
3.0 (2021/10/13)

[15] . — 603259  
(2019/3/18)

0

1

“ ”

/

“ ”



2

/

3

/

mRNA

4

/

mRNA

BioNTech Moderna

1

2

3

4





TSINGHUA PBCSF  
清华五道口

NIFR  
国家金融研究院