

氙代技术领域的确定性分析和标的简析

——医药生物



申港证券
SHENGANG SECURITIES

投资摘要:

*注:本报告正文包含对氙代技术及国内重点标的**泽璟生物**、**海创药业**的分析;附录中包含了和泽璟有关的重组人凝血酶及**双抗赛道**的确定性分析。

随创新药研发遇到新瓶颈,且产学研界对氙代效应的理解不断深入,上世纪60年代即已存在的氙代技术近年来开始重新被制药界给与广泛关注。

- 氙代技术在仿创和全新创新药的开发中都具备真实效用,价值绝不仅限于通常认为的**规避原研药专利**。除可用于开发真正的 me-better (约 5%-10% 的已上市药物可以被氙代改进),氙代技术还可用于改善和挽救在开发中因明显毒副作用无法继续研发的在研分子。
- 一旦涉及**真创新**,合理运用氙代技术将对氙代企业的**基础研究底蕴**提出高要求,这种能力绝不是纯跟随的、缺乏相关基础研究底蕴的纯仿创企业所能具备。其一,氙代效应本身存在复杂性和一定程度的不可预测性;其二,如氙代被用来改善现有药物,药企必须能发现**事前无法预期的药理/药代动力学特性**才可确保由原药改造而来的氙代分子依然可以获得专利授权和获批。
- 此外,我国氙代产业链的不完备也决定,如**未来能出现可以解决氙水、氙代甲醇等基础原料制备的自主企业**,将是自主氙代产业链走长、走远的关键。

投资建议

我国最值得关注的氙代企业有**泽璟制药**、**海创药业**、**正大天晴**,暂无第4家。

- **海创药业**相对更适合做实业的**药企投资**以实现对自身技术的**补全**,又或是**早期 VC 做长线的分散投资**。海创药业作为在这三家企业中研发团队最华丽、氙代技术底蕴最深厚、技术平台优势最显著的标的,备受上市药企而非头部 VCPE 青睐,一旦后续氙代技术被用于做**真创新**,最能满足对深厚科研底蕴的要求。此外,海创药业还对拥有革命性的**ProTAC**技术有所布局。该公司的相对不足在于当前后期管线暂无出彩数据,且面临仿制药冲击。但根据我们先前做的创新药系列研究,拥有**优秀技术平台的 Biotech 性价比最高的投资时点往往正出现在核心管线尚未推进到后期、或后期核心管线研发遇到重大挫折,以至于后期 VCPE 和二级市场对企业很不待见之时**。
- **正大天晴(中国生物制药)**是我们长期保持推荐的稀缺超级医药大白马之一,几乎出现任何显著回撤、特别在市场情绪导致的**连带性崩溃时就可买入**,尤其适合做**绝对收益和风控优先的长线二级市场投资人**。

作为中国的 Big Pharm 之一,公司综合优势突出,资金实力和融资实力强大,让公司采用氙代技术做快速的仿创和后端商业化运作时,有 Biotech 同行无法比拟的优势。但氙代技术只是公司众多技术储备的一部分,让公司不论增长逻辑、投资逻辑都远超氙代技术范畴。

- **泽璟制药**是介于海创药业和正大天晴之间的标的,当前也是这三家企业中氙代管线优势最突出的企业。公司除氙代技术以外,还对重组人凝血酶、双抗有所布局。公司上市后资金实力已得到大幅增强,让后端快速商业化的能力也有望因此显著提升。而**商业化运作能力正是现阶段后期 VCPE,以及当前关注 Biotech 的二级市场投资人在投 Biotech 时最关注的因素之一**。

给定 8%-15% 的折现率,公司当前核心管线的 NPV 估值大约在 56 亿-113 亿,最新净资产 18 亿,随近期 A 股下行,公司正在不断接近安全的买点。

评级

中性 (维持)

2020 年 09 月 10 日

曹旭特

分析师

SAC 执业证书编号: S1660519040001

刘晨辰

联系人

liuchenchen@shgsec.com

行业基本资料

股票家数	345
行业平均市盈率	53.59
市场平均市盈率	22.24

行业表现走势图



资料来源:申港证券研究所

相关报告

- 1、《创新药专题研究:从风险识别出发寻找创新药投资机遇》2020-02
- 2、《创新药行业专题研究(二):Biotech 崛起的确定性分析》2020-06

风险提示

1) 氙代技术本身存在的风险，包括将氙代技术用于专利规避时纯仿创的氙代空间被日益压缩，以及将氙代技术用于真创新时将面对做真正的创新药不得不面对的不确定性和研发失败风险。

2) 对 Biotech 而言，商业化运作风险和融资的可持续性尤其值得关注。特别，那些融资的可持续性高度依赖于资本市场愿意在多久时间内持续相信公司的故事、而后端商业化运作顺利推进又高度依赖融资可持续性的企业将面临不容忽视的经营不可持续的风险。纯粹的击鼓传花早晚有结束的时候。

PS: 特别感谢医药组实习生苏美华同学在本研究中做出的努力。

行业重点公司（泽璟制药）NPV 估值

折现率	NPV 估值 (亿元)						总计 (亿元)
	多纳非尼		杰克替尼	奥卡替尼	重组人凝血		
	一线治疗晚期肝癌	三线治疗晚期结肠直肠癌	一线治疗骨髓纤维化	ALK 突变 NSCLC	外科手术局部止血		
8%	29.65	2.24	5.84	17.20	7.77	50.33	113.03
15%	16.88	1.32	3.34	6.79	3.48	24.22	56.03

资料来源：申港证券研究所

内容目录

1. 氘代技术的确定性分析	5
1.1 氘代技术在新药开发中拥有特殊的价值	5
1.2 从克服氘代技术面临的挑战出发寻找具备确定性的氘代技术标的	10
2. 我国代表性的氘代技术药企简析	12
2.1 我国第一个 IPO 的专注氘代药物的企业泽璟制药	13
2.1.1 泽璟制药基本情况	13
2.1.2 泽璟制药的确定性分析与估值分析	20
2.2 未上市的氘代药物头部企业成都海创	34
2.2.1 成都海创的基本情况	34
2.2.2 成都海创的确定性分析	40
2.3 未上市企业泰基鸿诺	45
3. 投资建议	49
4. 风险提示	50
附录 1) 正大天晴的氘代药物专利一览	51
附录 2) 关于双抗平台不确定性的探讨	53
附录 3) 关于泽璟重组人凝血酶的 NPV 测算	57

图表目录

图 1: 氘代改变代谢途径的案例	6
图 2: 部分代表性氘代药物开发的合作	7
图 3: Tung 等申请的氘代专利被驳回后最终挑战成功的案例	11
图 4: 泽璟制药当前的架构一览	13
图 5: 泽璟制药主要股东明细 (2020 年中报)	14
图 6: 泽璟制药融资历史回顾	14
图 7: 泽璟制药主要管线一览	14
图 8: 泽璟的研发投入和管理费用造成公司最主要的亏损	20
图 9: 泽璟的货币资金/研发费用	20
图 10: 泽璟制药核心管线 NPV 估值汇总	20
图 11: 多纳非尼的分子结构	20
图 12: 多纳非尼肝癌管线的研发节点	21
图 13: 中国肝细胞癌新发病人数预测 (千人)	22
图 14: 2020 年版 CSCO 肝癌诊疗指南药物推荐部分	22
图 15: 多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌 (HCC) 的开放标签、随机对照、多中心 II/III 期临床研究 (ZGDH3 试验) 结果	23
图 16: 国内索拉非尼生物等效性试验	23
图 17: 国内仑伐替尼生物等效性试验	24
图 18: 我国结直肠癌患者数预测	25
图 19: 多纳非尼针对 RAIR-DTC 的研发节点	26
图 20: 我国分化型甲状腺癌患者数预测	26
图 21: RAIR-DTC 的处置策略	27
图 22: 杰克替尼 (上左)、Mometinib (上右) 以及杰克替尼的开发时间节点	28

图 23: 我国骨髓纤维化患病人数.....	29
图 24: 色瑞替尼 (左) 与奥卡替尼 (右)	31
图 25: 海创药业的研发管线一览.....	40
图 26: 恩杂鲁胺 (A)、HC-1119 (B) 以及 HC-1119 在小鼠体内的推测代谢途径一览	42
图 27: HC-1119 (d3-ENT) 的代谢速率显著慢于恩杂鲁胺 (ENT)	42
图 28: HC-1119 在 ClinicalTrials 网站备案的 III 期临床的基本信息	43
图 29: 雷西纳德的结构式	44
图 30: CN201510359603.5 中分子的结构式	44
图 31: 我国痛风和高尿酸血症推荐用药.....	45
图 32: 泰基鸿诺股权穿透图.....	46
图 33: 安进 BiTE 双抗的结构和设计思路 (第一代技术)	55
图 34: knob-into-hole 平台的双抗结构示意图.....	56
图 35: CrossMab 平台的双抗结构示意图.....	56
图 36: 部分其他双抗技术路线	56
图 37: 中国外科手术台数预测	57
表 1: 部分代表性氘代药物在研情况一览	7
表 2: 泽璟制药申请的核心发明专利一览	15
表 3: Gensun 专利一览.....	17
表 4: 泽璟制药核心研发人员履历	18
表 5: 泽璟制药运营团队核心人员及履历	19
表 6: 多纳非尼肝癌线的 NPV 估值测算.....	24
表 7: 多纳非尼用于晚期结直肠癌 III 线疗法的 NPV 测算 (此处仅展开到 2030 年)	25
表 8: 多纳非尼 RAIR-DTC 适应症的 NPV 估值测算 (这里只展开到 2030 年)	28
表 9: 杰克替尼的 NPV 估值测算 (这里省略 2021-2024, 展开到 2034 年)	30
表 10: 各代 ALK-TKI 的基本情况.....	31
表 11: 我国在研二代、三代 ALK 抑制剂临床备案信息一览	31
表 12: 奥卡替尼的 NPV 测算 (这里略过 2021-2024, 仅展开到 2034)	33
表 13: 海创药业管理团队和科学顾问的基本情况一览	34
表 14: 成都海创药业核心专利一览	36
表 15: 海创药业融资历史一览	40
表 16: 泰基鸿诺部分核心专利一览	46
表 17: 正大天晴核心氘代专利一览	51
表 18: 部分代表性双抗平台一览.....	54
表 19: 泽璟重组人凝血酶的 NPV 估值测算 (这里只展开到 2030 年)	58

1. 氘代技术的确定性分析

*本部分重点讨论的是氘代技术是否值得关注，为什么，这是决定确定性的最为基础的问题。

1.1 氘代技术在新药开发中拥有特殊的价值

“研发新药最好的方式是从老药开始”是制药界的黄金准则，而氘代技术无疑是这种开发思路最好的体现之一。

氘代技术是一种有很大潜力开发出 **Me-Better** 型药物的 **Fast-follow** 型开发思路，全球多数氘代药物的设计思路均是对已上市原型药物的氘代，只有百时美施贵宝的 **BMS-986165** 以及 Vertex 的 **VX-984** 无原型药物。早期开发的上市药物常常存在一些缺点，如易于代谢、药动学参数不理想、存在药物间相互作用等，时常需要一天服用多次或较大剂量来保持有效血药浓度，由此带来的毒副作用促使科学家们尝试一些结构修饰手段，如用氘或甲基取代氢、研制成前药等以克服一些药物的缺陷，但这些策略常常成功率较低，不能快速、低成本实现目标。利用氘同位素动力学效应，将氘引入到在研分子某特定的代谢部位，则成为提高某些药物代谢稳定性、改善药动学特性的备选策略。

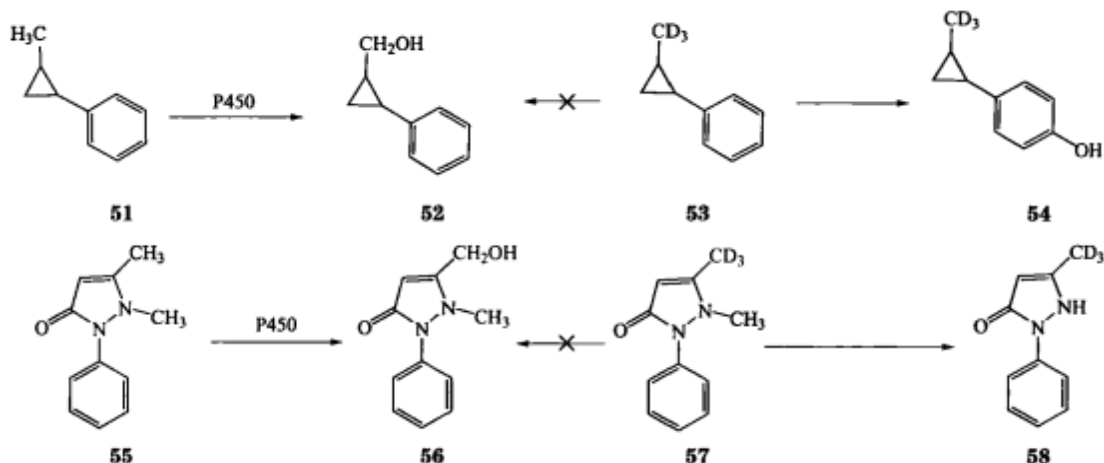
- ◆ **氘代技术的核心机理建立在氘代效应之上。**氘代药物也称为重药、重氢药或含氘药，即把药物分子上处于特定代谢部位的一个或多个碳-氢键(C-H)用碳-氘键(C-D)替代所获得的药物。当化合物中的 H 被 D 取代后，由于 D 和 H 的原子质量相差显著，C-D 键会在较低的频率上振动，其零点基础能量比相应的 C-H 键能量要低，而它们的过渡态活化能是相近的，这让 C-D 键断裂比 C-H 键断裂需要更多的能量，进而可导致化学反应速率发生变化。如反应过渡态涉及 C-H 键的对称断裂，那么 C-H 键上的 H 被 D 取代后，可减慢反应速度 85%左右。
- ◆ **药物开发中，氘代效应可用于改善药物的药代动力学特征。**原则上，如 C-H 键断裂涉及新陈代谢途径的速率决定步骤，那么 H 被 D 取代后，氘代化合物在生物体内由代谢酶^{*注}催化的代谢过程有可能减慢甚至中止。

^{*注}：细胞色素 P450 氧化酶 CYP、单胺氧化酶 MAO、醛氧化酶 AO、其他氧化脱氢酶等，其中 CYP 作为绝大多数药物的第一阶段代谢酶又最为重要。

其中，对临床有益的效果可包括以下三种类型——

- 1) **可引起血液内的药物消除速度降低**，从而延长药物在体内的半衰期，有利于减少用药剂量，降低药物代谢负担，并可能降低其副作用、延缓耐药性到来；
- 2) **降低药物在进入血液前的代谢速率（例如在肠道中）**，有助于让更多未代谢的药物进入血液循环。对某些药物，因引起的肠道刺激与药物剂量有关，而与血液中的药物浓度无关，氘代的这种效应会有利于增加患者对药物的耐受性；
- 3) **对存在 2 种或 2 种以上代谢途径的分子，氘代有可能改变药物代谢过程**，进而减少有毒代谢物产生或增加有用活性代谢物生成，从而有可能改善治疗范围。

图1：氘代改变代谢途径的案例



资料来源：中港证券研究所

- ◆ 但氘代效应不是用 D 简单取代任何一个代谢相关 C-H 键的 H 就能发生的。因实际中影响生物系统的因素很多，氘代后所导致的代谢及药动学的改变一定程度具有复杂与不可预测性，真实观察到的氘同位素效应既可能十分明显，也可能微不足道，也可能导致预料之外的效应。找寻氘代效应明显的氘代分子正是药物开发中需要解决的关键问题，其过程**具备很强的科学探索特征**，需要药企对氘代技术具备真正深刻的理解。在实践中，采用氘代路线往往需要对目标药物进行多个位点的氘代，再从中选取最优氘代策略。

事实上氘代并非新的新药开发策略，在药物分子上某特定代谢部位用氘取代氢会影响其代谢的现象早在 1960 年间即已被科学家所认识。但直到近年来，在小分子靶向化药研发遭遇瓶颈的同时，以 Concert、Auspex、Deuteria、Zelgen 为代表的 Biotech 又重新开始考虑和评价氘代化设计新药的方法，并取得令人鼓舞的结果，才引起包括大型制药公司在内的国内外医药行业对氘代技术的再次关注。

从空间看，新墨西哥大学的药物化学家 Graham Timmins 一直研究该领域，他认为**市场上 5%-10% 的化药可以被氘代改进**。

- ◆ 合理选择正确的目标药物是氘代药物研发成功的关键。而早在上个世纪 60 年代，虽药物化学家就对氘代药物可能具有不同于原药的药理作用产生了兴趣，但研发中却对氘代药物目标药物的选择缺乏清晰认识，这成为早期氘代药物研发总遇到失败的关键原因。
- ◆ 当前，随对氘代药物机理认识深入，药物化学家对氘代药物开发逐渐有了相对明确的选择和目标，即**重点将氘代药物针对性用于改进那些会产生不利代谢物的药物、在血液中很快被清除的药物、在进入血液循环之前在肠道或肝脏中被过早代谢清除的药物、会产生药物之间相互作用的药物**。常见的开发目标则包括——

1) **改善已上市药物**，该策略也是小型制药公司特别喜欢的、实践中具备较高确定性的策略，典型案例包括对右美沙芬、丁苯那嗪、文拉法辛、吡非尼酮、lisofylline、ivacaftor、ruxolitinib 等药物的氘代改造；

2) **减少有毒代谢活性产物，基于临床前数据，改善并挽救在开发中因明显的毒副作用无法往后续研发阶段推进的在研分子**，这是大型药企特别喜欢采用的策略。

氘代技术的这种应用潜力也让氘代技术成为真正被大型药企所需求的技术。

3) 用 D 取代药物特定活泼位点/手性中心的 H，有可能用于减缓或阻止药物的异构化失活。例如氘代氢化可的松即比原药要稳定得多；

4) 挖掘氘代引起的其他生物学效应的潜力，但该目标存在较大不确定性和无法预知性。包括但不限于氘代引发的目标分子的代谢部位转换、生物学活性改变、转运与穿透能力改变

- ◆ 从氘代技术近年来的应用情况看，在 2009 年，小型生物制药公司 Concert 和大型制药公司 GSK 的数百万美元研发合同被视为制药行业的变革，促使重新开始考虑和评价氘代化设计新药的方法。Concert 由 Roger D. Tung 博士于 2006 年创立，2014 年在美国纳斯达克上市，公司仅 60 余名职员，有超过 50 余个氘代产品申请美国专利，是氘代药物产品专利最多的企业。公司目前已与多家制药公司（Jazz、Avanir、Celgene 等）进一步开展了氘代药物的合作研发。

Auspex 同为研发氘代药起家的小型生物制药公司，成立于 2001，2014 年在美国纳斯达克上市，仅有 35 名雇员。在 2015 年公布了旗下明星氘代产品 SD-809(氘代丁苯那嗪/氘代四苯嗪)的临床 III 期数据后，TEVA 公司斥资 32 亿美元（溢价率 42%）将其收入囊中。2017 年，Auspex 与 Teva 共同开发的氘代丁苯那嗪（商品名：Austedo）成为世界上首个被 FDA 批准的氘代药物，可用于治疗亨廷顿舞蹈症引发的异常不自主运动（HD）。与未氘代的原药相比，AUSTEDO 能显著减慢代谢过程，半衰期接近非氘代原药的 2 倍，通过降低给药量和用药频率，AUSTEDO 副作用更小，病人的抑郁及自杀倾向减轻，还可抑制戒断反应出现。2019 年 AUSTEDO 已显著压缩原研品种丁苯那嗪的市场，占据了超过 70% 的市场份额，成为 HD 的主流用药。2020 年 Teva 预计其营收为 6.5 亿美元。

此外，全球当前已有多家以氘代化为核心来开发新药的公司成立，全球知名跨国巨头药企如辉瑞、诺华、默克、阿斯利康、罗氏、礼来及百时美施贵宝等也开始应用氘代技术研发新药。

图2：部分代表性氘代药物开发的合作

年份	合作双方	交易金额
2009年	GSK与Concert	10亿美元
2010年	Teva与Auspex	未披露
2012年	Avanir Pharmaceuticals与Concert	未披露
2013年	Jazz Pharmaceuticals与Concert	未披露
	Celgene与Concert	3亿美元
2015年	Teva与Auspex	Teva以32亿美元收购Auspex

资料来源：申港证券研究所整理

表1：部分代表性氘代药物在研情况一览

氘代药物	公司	原型药物	适应症	临床状态	NCT 登记号	氘代后效果及联合开发情况
氘代丁苯那嗪 (SD-809、TEV-50717)	Teva	丁苯那嗪	原发性肌张力不全	I/II 期，尚未招募	NCT04173260	与原研药物 TBZ 相比，氘代未改变 DTBZ 的代谢途径，但使发挥药效的(α+β) -HTBZ
			亨廷顿氏舞蹈症	III 期，完成	NCT01795859	
			(已获 FDA 批准)	III 期，完成	NCT01897896	
			运动障碍性脑瘫	III 期，招募中	NCT03813238	

			III期, 尚未招募	NCT04200352	经 CYP2D6 酶的代
		迟发性运动障碍	II/III期, 完成	NCT02195700	谢速率减慢, 使得半衰
		(已获 FDA 批准)	III期, 完成招募	NCT02198794	期延长, 从而获得约 2
			III期, 完成	NCT02291861	倍的暴露量, 从而治疗
		抽动-秽语综合征	II/III期, 完成招募	NCT03452943	剂量降低, 不良反应降
			III期, 招募中	NCT03567291	低。
			III期, 完成招募	NCT03571256	
SD-1077		左旋多巴	帕金森病	I期	
SD-254		文拉法辛	重度抑郁症	I期	药物代谢减慢 50%, 比
					原型药物潜在的副作用少
SD-560		吡非尼酮	特发性肺纤维化	I期	疗效、安全性方面均有改善
CTP-656	Concert	Ivacaftor	囊性纤维化	II期, 终止	原型药物易被肝中酶
(VX-	Pharmac			II期, 招募中	氧化后失活, 需要严格
561)	euticals			I/II期, 完成	遵循每 12 小时给药
				II期, 完成	一次, CTP-656 通过
				II期, 完成招募	氘代技术提高了药物
					半衰期, 降低给药频
					率、只需每日给药一
					次, 从而为患者提供了
					更便利的用药体验。
					2017 年被 Vertex
					Pharmaceuticals 收
					购。
CTP-786		右美沙芬	精神分裂症	II/III期, 招募中	原型药物存在药物间
(AVP-				II期, 完成	相互作用, 氘代后减弱
786)				III期, 招募中	其相互作用, 扩大适用
		阿尔茨海默症患者		III期, 招募中	范围以及提高疗效。与
		躁动		III期, 完成	Avanir
				III期, 完成	Pharmaceuticals 达成
		间歇性爆发性障碍		II期, 终止	协议合作开发
		Neurobehavioral		II期, 招募中	
		Disinhibition			
		难治性抑郁症		II期, 完成	
		Disinhibition		II期, 终止	
		Syndrome			
JZP-386		羟丁酸钠	嗜睡症	I期, 完成	提高血清浓度, 增强药
					效。与 Jazz
					Pharmaceuticals 合作
					开发
CTP-499		I-[(S)-5-	糖尿病肾病	I期, 完成	原型药物易被肝中酶
(PCS-		hydroxylh	慢性肾病 3 期	I期, 完成	氧化后失活, 氘代后耐
499)		exyl]-3,7-	2 型糖尿病肾病	II期, 完成	受性良好, 安全系数
		dimethylx			高。抗炎、抗氧化及抗
		anthi-ne			肝纤维化的疗效较佳。

		(HDX)				与 Processa Pharmaceuticals 合作开发	
CTP-518		阿扎那韦	健康受试者	I 期, 完成	NCT01458769	降低消除率, 延长药效	
CTP-543		Ruxolitinib	斑秃	II 期, 招募中	NCT03898479	新适应症, 斑秃患者头发生长。	
				II 期, 完成招募	NCT03941548		
				II 期, 完成	NCT03137381		
				II 期, 完成	NCT03811912		
CTP-730		Apremilast	健康受试者	I 期, 完成	NCT02239081	原型药物需每日给药 2 次, 氟代后给药次数降低。与 Celgene Corporation 合作开发	
				I 期, 完成	NCT02404922		
CTP-692		D-丝氨酸	精神分裂症	II 期, 招募中	NCT04158687		
CTP-347		帕罗西汀	更年期潮热和血管舒缩	I 期, 完成			
CTP-354		L-838417	痉挛	I 期, 完成			
BMS-986165	百时美施贵宝	无 (创新药)	银屑病	III 期, 招募中	NCT04036435	独立开发, 全新结构, 是一种选择性的酪氨酸激酶 2 (Tyk2) 抑制剂, 有望成为中度至重度斑块型银屑病的突破性疗法。	
				III 期, 招募中	NCT03924427		
				III 期, 招募中	NCT04167462		
				III 期, 完成招募	NCT03624127		
				III 期, 完成招募	NCT03611751		
				系统性红斑狼疮	II 期, 招募中		NCT03920267
				II 期, 招募中	NCT03252587		
				溃疡性结肠炎	II 期, 招募中		NCT03934216
				自身免疫性疾病	I 期, 完成		NCT03044873
				I 期, 完成	NCT03956953		
				肝损伤	I 期, 完成招募		NCT03890809
				肉芽肿性结肠炎	II 期, 招募中		NCT03599622
				肾损伤	I 期, 完成招募		NCT03890770
				狼疮肾炎	II 期, 招募中		NCT03943147
银屑病性关节炎	II 期, 完成招募	NCT03881059					
VX-984 (M9831)	Vertex Pharmaceuticals	无 (创新药)	晚期实体瘤	I 期, 完成	NCT02644278	与默克联合开发	
RT001	Retrotope	亚油酸	弗里德希氏共济失调	III 期, 招募中	NCT04102501	2019 年 2 月欧洲药品管理局的孤儿医疗产品委员会授予了 RT001 孤儿药的认证, 用于治疗婴儿型神经轴索营养不良症	
				婴儿型神经轴索营养不良症	II/III 期, 完成招募		NCT03570931
ALK-001	Alkeus Pharmaceuticals	维生素 A	青年性黄斑病变	II 期, 招募中	NCT02402660		
			年龄相关性黄斑变性 (AMD) 继发的	III 期, 招募中	NCT03845582		

		地图样萎缩				
多纳非尼	泽璟	索拉非尼 (拜耳)	肝癌	已提交 NDA		目标：实现对外资药 me-better 的国产替代。泽璟制药招股书显示，泽璟制药于 2009 年与陈元伟先生签订了多纳非尼的相关专利技术转让以及提成协议，陈元伟有权在一定期限内取得公司主要产品多纳非尼年销售额的 3.35% 作为专利转让费用。陈元伟于 2013 年创立了成都海创药业。
			结直肠癌	III 期，招募中	CTR20160482	
			甲状腺癌	III 期，招募中	CTR20180191	
			鼻咽癌	IIb 期，招募中	CTR20160252	
杰克替尼		Momelotin ib (吉利德)	骨髓纤维化	II b 期，招募中	CTR20192225	
			移植物抗宿主病	IND 申请		
			重症斑秃	II 期，招募中	CTR20191341	
			特发性肺纤维化、 类风湿性关节炎、 强直性脊柱炎、 斑狼疮、炎症性肠病	IND 申请		
奥卡替尼		奥希替尼 (阿斯利康)	ALK/ROS1 突变的 非小细胞肺癌	I 期，尚未招募	CTR20181193	
			ALK 突变合并脑转移的非小细胞肺癌	II 期，尚未招募	CTR20192178	
ZG0320		ceritinib(诺华)				
ZG0128		Idelalisib (吉利德)				
ZG5216		Obeticholic (Intecept)				
HC-1119	成都海创 药业	恩杂鲁胺 (辉瑞)	转移性去势抵抗性 前列腺癌	III 期，招募中	CTR20190199	2016 年 10 月，海思科制药与海创药业签订专利许可协议，获得了 HC-1119 的专利。
HC-1102						
HC-X020						
HC-X022			前列腺癌			

资料来源：CDE、ClinicalTrials

1.2 从克服氘代技术面临的挑战出发寻找具备确定性的氘代技术标的

氘代技术在实际应用中面临的第一道障碍是专利障碍，主要表现在当前企业在开发新药时越来越倾向主动将分子的氘代化合物同时加入专利保护，从而给后续的氘代药物开发带来难度。

- ◆ **药企专利保护加强压缩氘代技术应用空间。**氘代技术再次兴起的背景下，制药公司也开始对此针对性地加强专利保护，许多制药公司开始在申请新药物分子专利时将其氘代药物及其生物活性相关数据列入到相关专利申请中，或者是在专利申请中会包含如下类似文字描述“本发明化合物存在同位素标记化合物，比如所述化合物含有一个或多个和自然界天然存在元素丰度不同的原子，包括氢、碳、氮和氧等同位素，分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、和 ^{18}O 等。较重同位素取代如氘，由于其很好的代谢稳定性，可能在体内增加半衰期或减少用量”。

- ◆ 简单通过氘代改善原药的药代动力学是否足以成为能申请专利的创新存疑。因氘代技术当前已越来越成为改善药物代谢的公认方法，让即便是普通的技术人员也有在合成一系列没有任何其他修饰的原药的氘代衍生物后，确定性地取得药代动力学特征改变/改善的分子的预期，从而让监管部门缺乏理由认为该做法具备真正的创新，从而无法通过相应专利审批。
- ◆ 但氘代技术的专利问题并非无法规避，且依然存在如下一系列申报新专利的空间

1) 如原始专利中没有列入有关氘代衍生物的信息，则不能理所当然地认为氘代衍生物已被该专利保护。此内容是氘代领域最基本的仿创套路，我们在此不做深入讨论。在全球范围内，原研药专利中没有强调氘代衍生物的、有较容易利用氘代改造规避专利的分子被改造一个少一个；同时，仿创企业越来越重视的专利挑战的加强也将给以此类路线开发氘代药物带来重大不确定性；

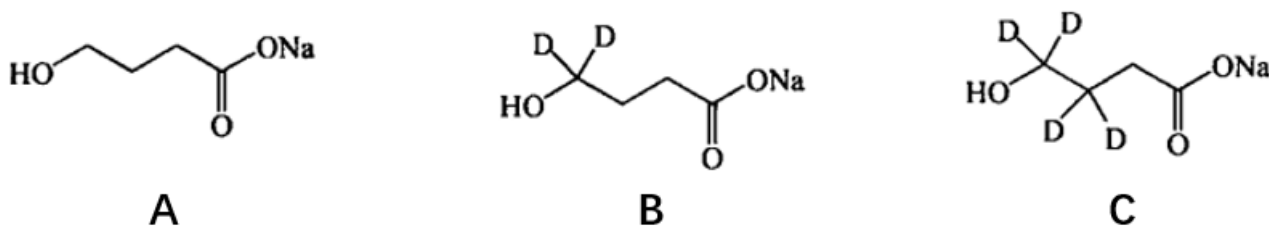
2) 如果将药物研制成氘代衍生物后能发现**事前无法预期的新的药理/药代动力学特性**（即能通常显而易见地改变药代动力学特征以外的其他特性^{*注}），则新开发出的氘代分子依然可以顺利获得专利授权（相比之下预期之内的结果则不容易引起评审机构的兴趣）。**这一过程的关键在于说服专利评审机构研究者所申请专利包含了通常显而易见的结果之外的其他结果（因而具备足够的创新），且该研究存在足够的难度，研究人员为了得到结论亦付出了大量努力。**

***注：**如下是常见的让氘代效应无法预测的情形，即**代谢途径不涉及碳氘键断裂、不是通过 CYP 代谢而是以其他代谢途径为主、代谢的相对重要性与全身清除率无关。**

特别值得注意的是，一旦涉及到发现实现无法预期的新药理，将让氘代技术超越单纯规避原研药专利的范畴，并让其成为真正的创新。

例如，Tung 等申请的一个氘代分子专利最初被拒绝，但发明者指出部分氘代化的衍生物（下图中的 B）的药代动力学不仅优于原药（下图中的 A）而且也优于全部氘代化的衍生物（下图中的 C），这一结果在实验之前是不可预测的，于是专利最终依然成功获批；

图3: Tung 等申请的氘代专利被驳回后最终挑战成功的案例



资料来源：申港证券研究所

又例如，Czarnik 在一项针对氘代专利申请时亦成功挑战了评审机构的驳回并让专利获批，理由是该专利的氘代化效应与拒绝该专利时所依据的文献中情形不同^{*注}，并非是文献中提到的 CYP 活性降低，而是因为氘代化后的安非他酮的消旋化速率比原药低约 97%，这种较大的同位素效应是由于在消旋化过程中涉及到手性中心 C-H 的断裂，氘代化合物消旋化速率较低的不可预测性以及由消旋化速率降低引起药物消除半衰期延长的重要性这两点并没有包括在“Dyck”式驳回所引用文献中。

***注：**那些基于以获得更好的药理特性来制备氘代药物的专利申请被判定无首创性，主要依据

来自于 Dyck 公开发表的论文 (*J Neurochem*, 1986, 46(2): 399-404) 该论文指出“氘替代氢似乎是在不显著改变其基本化学结构的前提下来提高化合物的药理作用的有用策略”，Dyck 发表的另两篇论文 (*Biochem Pharmacol*, 1986, 35(17): 2893-2896; *Biochem Pharmacol*, 1988, 37(13): 2073-2074) 也曾被引用过来拒绝这类专利申请。除此以外，其他学者关于用氘技术开发新药结果的显而易见的论文也在评审机构驳回氘代药物申请的依据之中。

- ◆ **一旦涉及到上述第二条氘代药物开发路径，将对药企的研发能力、特别是基础研究底蕴提出更高要求**，至少表现在——
 - i) 首先，药企必须对氘代引发的代谢改变、药代动力学改变的复杂性和不可预知性有超越同行平均水平的认识，**而能拥有这种认识根源在于企业能具备更深的基础研究底蕴，这一般不是一个纯跟随的、不重视基础研究的纯仿创企业能具备的**。典型正面案例如辉瑞，会专门针对氘代效应的复杂性和不可预测性开展基础研究，并发表了相当不错的论文（如 *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(3): 625-634）。
 - ii) 其次，为发掘这种不可预知的氘代效应本质上是让药企去扎扎实实地做真正的创新，为此化学家要合成一个较大范围的氘代化合物库以评估其代谢和药代动力学，从而导致工作量和成本的明显增加。加之代谢切换的复杂性意味着不同动物模型之间、动物模型和人类之间的差异会导致不同的代谢切换，于是以临床前研究结果推测临床阶段将存在更大不确定性。
- ◆ 然而考虑到我国却对氘代仅仅改进药代动力学的、在预期之内的“常规创新”比欧美发达国家更为认可，国情决定以单纯的利用氘代化改进药代动力学进行微创新、甚至仅为了规避原研专利的纯仿难度显著降低。因而容易理解的是，在存在明显的“纯仿”空间的前提下，**已有重要氘代分子的储备量和储备的丰富程度、以及快速推进商业化的能力**也将成为体现自主氘代企业竞争力强弱的重要因素之一，**而同时推进多个管线、利用综合优势快速商业化运作无疑是头部药企最擅长的**。只是这种做法一旦国内后续加强知识产权保护，有可能面临专利风险。

氘代技术在实际应用中面临的第二个障碍是合成方法的保密性。针对氘标记化合物如何制备，国外已形成较为完整的技术和产品链，但出于技术保密和产品垄断等原因，不仅关于合成的技术文献和专利鲜有公开，且相关的技术标准和检测方法也很少公开发表。

氘代技术在实际应用中面临的第三个障碍和我国氘代产业链的不完备有关，主要针对我国的自主氘代药物企业。目前国内氘代物合成技术落后，大部分氘代试剂（如氘水、氘气、氘代甲醇等基础原料）仍依赖进口，氘代原料药成本较高，成为限制我国氘代药物研发与产业化的关键瓶颈。如氘代药物与原研药相比没有明显优势（例如在有效剂量、给药频次、适应症范围、安全性等方面的改善），在原研药专利到期、仿制药开始推向市场后，氘代药物获得较好的市场回报将存在更高难度。后续，重视自主氘代物合成技术开发、推动常用氘代试剂特别是**氘代水**的工业化生产，进而让我国企业能以相对廉价的氘代原料为氘源制备氘代药物，将成为我国氘代药物产业取得成功的关键要素之一。

2. 我国代表性的氘代技术药企简析

国内整体对氘代效应的创新性抱有积极态度，多个具有临床优势的氘代新药均获得国家重大专项或特殊审批通道资格，包括泽璟的多纳非尼、杰克替尼、奥卡替尼，

成都海创的 HC-1119、重庆文理学院的氘代他达拉非；而我国代表性的自主氘代企业至少包括**泽璟制药**、**海创药业**、**正大天晴**、**泰基鸿诺**，前三者的实力又远超其他同行竞争对手：

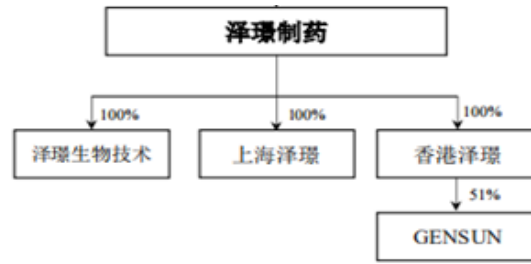
- ◆ **1) 海创药业**是这三家公司中团队最华丽、氘代技术底蕴最深厚、技术平台优势最显著，除氘代技术以外，还对当前制药界拥有革命性的 **Protac** 技术有所布局。但公司进度最快的重磅管线不仅有待最新临床数据验证、还面临原研药专利挑战成功后仿制药竞争风险，这也让更重视 **NPV** 估值的资本市场**无法在现阶段给企业较高估值，并让该企业反而成为更适合做实业的药企投资以实现对原有技术的补全**。此外，一旦后续氘代技术被用于真正的创新，海创药业则是三家企业中最能满足对深厚科研底蕴要求的标的；
- ◆ **2) 正大天晴**（中国生物制药）则作为中国的 Big Pharm，综合优势突出，资金实力和融资实力强大，这让公司采用氘代技术做快速的仿创和后端商业化运作时，有着 **Biotech** 同行无法比拟的优势。但因正大天晴作为我国头部药企之一，氘代技术只是公司众多技术储备的一部分，让公司不论增长逻辑、投资逻辑都远超氘代技术范畴，因而本报告在此不做详细介绍。正大天晴的氘代化合物专利和重点管线详见附录；
- ◆ **3) 泽璟制药**则是介于成都海创和正大天晴之间的企业，当前也是这三家企业中氘代管线优势最突出的企业。公司除氘代技术以外，还对重组蛋白（重组人凝血酶）、双抗有所布局。公司上市后资金实力得到大幅增强，让后端快速商业化的能力也有望因此显著提升，商业化运作能力也是后期 **VCPE** 以及当前二级市场对 **Biotech** 的关注重点。公司当前核心管线的 **NPV** 估值大约在 **56 亿-113 亿**。

2.1 我国第一个 IPO 的专注氘代药物的企业泽璟制药

2.1.1 泽璟制药基本情况

泽璟制药位于江苏省昆山国家高新区，被称为除了 **Auspex**（已被 **Teva** 收购）和 **Concert** 以外的全球第三大氘代药物开发公司，公司开发的多纳非尼已被列为**晚期肝癌细胞癌（HCC）一线治疗药物（I 级专家推荐和 1A 类证据），这是继索拉非尼和仑伐替尼后第一个和唯一一个列入 CSCO 指南的国产肝癌一线治疗分子靶向药物**；此外，公司子公司 **GENSUN** 则专注蛋白药物开发，拥有多个双抗/三抗管线在研。目前，公司已建立了 3 个研发中心，形成美国加州-上海-昆山的三角框架，分别专注于抗体药物、蛋白药物以及化学药物的研发。

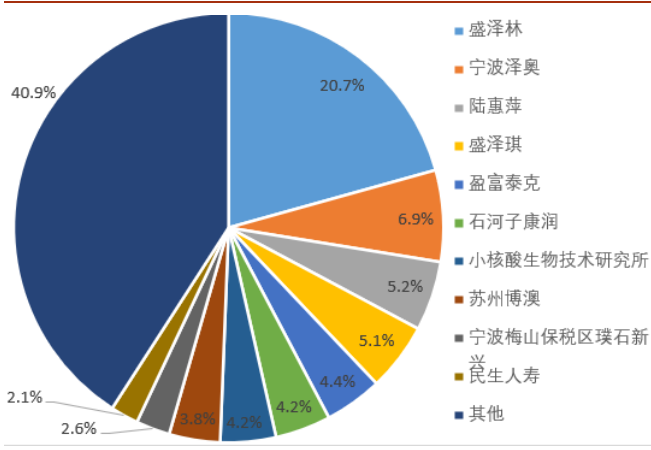
图4：泽璟制药当前的架构一览



资料来源：公司公告

公司股改前的前身由盛泽林(ZELIN SHENG)、陆惠萍及刘溯在 2009 年共同成立，融资历史显示，公司曾先后受到包括**深创投**、**北极光创投**在内的知名 VCPE 投资；而公司 IPO 的主办券商中金公司亦为我国头部投行。

图5：泽璟制药主要股东明细（2020 年中报）



资料来源：wind。其中，宁波泽奥为公司股东及员工的持股平台，盛泽林和盛泽琪为兄妹关系

图6：泽璟制药融资历史回顾

序号	披露日期	交易金额	融资轮次	投资方
1	2016/4/29	未披露	种子轮	盈富泰克
2	2016/8/29	未披露	天使轮	深创投、国中创投、才金资本、小核酸研究所
3	2017/8/1	数千万元人民币	A轮	北极光创投、分享投资、盈科资本、创源InnoSpring、昆高新集团
4	2018/1/15	4亿人民币	B轮	深创投、北极光创投、分享投资、民生保险、中青国融
5	2018/5/17	未披露	股权融资	邕兴投资
6	2018/12/26	未披露	战略融资	燕园首科资本、东吴创新资本、赛复资本、德屹资本、燕园创投、杭州诺准、上海丞玺
7	2020/2/23	20.26亿人民币	IPO	科创板IPO（第五套标准）

资料来源：天眼查

研发方向上，公司专注于肿瘤、出血及血液疾病、肝胆疾病等多个治疗领域，同时布局大病种疾病和罕见病。在传统氘代的基础上，公司亦积极采用构效关系筛选、计算机辅助模拟设计、新晶型等多种精准新药研发技术开发具有自主知识产权的小分子新药。公司目前尚无已上市销售药物，重点产品包括**多纳非尼**、**杰克替尼**、**奥卡替尼**和**重组人凝血酶**，其中，核心产品多纳非尼已获得 NDA 受理，临近商业化，是公司近期最重要的潜在弹性的来源。公司当前主要管线和背后的专利储备如下：

图7：泽璟制药主要管线一览

疾病种类	在研药品名称	适应症	目前阶段				
			临床前研发	IND申请	临床试验		
					I期临床	II期临床	III期临床
肿瘤	多纳非尼	肝细胞癌	—————▶				
		结直肠癌	—————▶				
		甲状腺癌	—————▶				
		鼻咽癌	—————▶				
	多纳非尼与抗PD1单抗JS001联合治疗肿瘤	肝细胞癌	—————▶				
多纳非尼与抗PD-L1单抗CS1001联合治疗肿瘤	子宫内膜癌、肝胆肿瘤、头颈部肿瘤等	—————▶					
	多纳非尼与其他抗PD-1单抗联合治疗肿瘤	实体瘤	—————▶				
出血	外用重组人凝血酶	外科手术渗血	—————▶				
肿瘤、免疫疾病	盐酸杰克替尼片	骨髓纤维化	—————▶				
		芦可替尼不能耐受的骨髓纤维化	—————▶				
		移植物抗宿主病	—————▶				
		重症斑秃	—————▶				
		特发性肺纤维化	—————▶				
		类风湿性关节炎	—————▶				
		强直性脊柱炎	—————▶				
		红斑狼疮	—————▶				
		特发性皮炎	—————▶				
		免疫疾病	盐酸杰克替尼乳膏	轻中度斑秃	—————▶		
轻中度特应性皮炎	—————▶						
肿瘤	注射用重组人促甲状腺激素	甲状腺癌的辅助诊断与辅助治疗	—————▶				
肿瘤	奥卡替尼	ALK/ROS1突变的非小细胞肺癌	—————▶				
		ALK突变合并脑转移的非小细胞肺癌	—————▶				
肿瘤	ZG005	肿瘤	—————▶				
肿瘤	ZG006	肿瘤	—————▶				
慢性肝病	ZG5266	原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化	—————▶				
		非酒精性脂肪性肝炎	—————▶				
		原发性胆汁淤积性肝炎/肝硬化	—————▶				
慢性肝病	ZG0588	非酒精性脂肪性肝炎	—————▶				
慢性肝病、肿瘤	ZG170607	乙型肝炎、肿瘤等	—————▶				

资料来源：公司官网

表2：泽璟制药申请的核心发明专利一览

Title	申请号	发明人	基本情况
芳基酰胺类抑制剂及其制备方法和应用	CN201910020117.9	吕彬华；崔大为；王润卿；庞旭东；刘连军；汪祝兵；盛泽林	本发明公开了一种凋亡信号调节激酶 1(ASK1)抑制剂，提供具有式(I)结构的芳基酰胺类化合物，其立体异构体、互变异构体或药学上可以接受的盐、水合物、溶剂合物及前药，还提供该类化合物在药学上可接受的盐的药物组合物。所述芳基酰胺类化合物可用于治疗和预防非酒精性脂肪肝炎以及相关的疾病 (NASH)。
苯基氨基嘧啶化合物或其盐的多晶型物	CN201680037404.5	李成伟；其他发明人请求不公开姓名	所述多晶型物适合用于制备抑制非受体酪氨酸激酶(如 JAK 激酶)的药物组合物。
甾代鹅去氧胆酸衍生物以及包含该化合物的药物组合物	CN201680010388.0	吕彬华；盛泽林；李成伟	本发明的上述化合物可用于治疗和/或预防非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化等。
奥贝胆酸盐及其无定形物和药物组合	CN201510727492.9	吕彬华；李成伟；盛泽林	【非甾代药物】所述奥贝胆酸盐的无定形物适合用于制备法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR)激动剂的药物及其组合物，

Title	申请号	发明人	基本情况
物			可用于治疗或预防非酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝病、胆结石、原发性胆汁性肝硬化、肝硬化，降低胆固醇和甘油三酯等。
吗啡喃苯基氨基嘧啶化合物或其盐的多晶型物	CN201510362483.4	吕彬华;李成伟	所述多晶型物适合用于制备抑制非受体酪氨酸激酶(如 JAK 激酶)的药物组合物。
氘代喹唑啉酮化合物以及包含该化合物的药物组合物	CN201580006716.5	吕彬华;李成伟	本发明的化合物可用于治疗和/或预防磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)相关性疾病,例如癌症、细胞增殖性疾病等。
氘代的二氨基嘧啶化合物以及包含该化合物的药物组合物	CN201480023017.7	吕彬华;李成伟;曹本文;庞旭东;	本发明的化合物可用于治疗和/或预防蛋白激酶相关性疾病,例如细胞增殖性疾病、癌症、免疫性疾病等。
氘代的苯基氨基嘧啶化合物以及包含该化合物的药物组合物	CN201480006430.2	吕彬华;盛泽林;曹本文	本发明的化合物可用于治疗和/或预防 JAK 激酶 相关性疾病,例如骨髓增殖性疾病、癌症、免疫性疾病等。
含氟的氘代 ω-二苯基脲水合物及其晶型物	CN201310513217.8	吕彬华;李成伟	所述水合物或其晶型物适合用于制备抑制酪氨酸激酶(如 VEGFRs)的药物组合物。
取代的噻唑烷酮化合物和包含该化合物的药物组合物及其用途	CN201210298561.5	吕彬华;李成伟	【非氘代药物】 所述化合物具有优异的抑制因子 Xa 的活性和抗凝血作用,可用于治疗和/或预防血栓栓塞性疾病等。
氘代 ω-二苯基脲或其盐的多晶型物	CN201210249796.5	冯卫东	所述多晶型物适合用于制备抑制磷酸激酶(如 raf 激酶)的药物组合物。
一种改善吸收性能的固体分散体及其制备	CN201210068420.4	易必慧;尚晓芳;陆惠萍;盛泽林	本发明提供的固体分散体可很好的提高活性成分的体外溶出度,显著提高哺乳动物对该活性成分的吸收,从而有效地减小了其使用剂量。
一种重组人凝血酶在动物细胞内的高效表达和生产方法	CN201110071775.4	张滨;徐志刚;盛泽林	【非氘代药物】 重组人凝血酶
一种氘代的 ω-二苯基脲的合成及生产的方法和工艺	CN201180014397.4	冯卫东;高小勇;代晓俊	所述的氘代二苯基脲化合物可用于治疗或预防肿瘤及相关疾病。
制备氘代二苯基脲的方法	CN201110064798.2	冯卫东;高小勇;代晓俊	本发明方法可以方便、高效地制备高纯度的中间体以及各种不同的氘代二苯基脲化合物
一种真核细胞中重组糖蛋白高水平表达的载体系统 pSA	CN200910052575.7	盛泽林	【非氘代药物】 本发明的表达载体特别适合在动物细胞中高效表达人活化蛋白 C
一种抗人凝血因子 VII 单克隆抗体及其制备方法和用途	CN200910052587.X	盛泽林	【非氘代药物】 本发明提供了一种抗人凝血因子 VII 单克隆抗体及其制备方法和用途。该单克隆抗体具有与人凝血因子 VII 抗原结合的特异性强的特点。本发明还提供了相应的单克隆抗体片段和免疫偶联物。本发明还提供了一种检测人凝血因子 VII 的检测试剂盒。
一种重组人凝血因	CN101906438A	盛泽林	【非氘代药物】 本发明的表达载体特别适合在动物细胞中高效表

Title	申请号	发明人	基本情况
子VII在动物细胞内的表达和生产方法			达 FVII。
一种 CHO 细胞中重组糖蛋白高水平表达的载体系统 pGN	CN200910052576.1	盛泽林	【非氘代药物】本发明提供了一种 CHO 细胞中重组糖蛋白高水平表达的载体系统 pGN, 本发明的表达载体特别适合在动物细胞中高效表达 IFN β 。
一种重组人凝血因子VIII在动物细胞内的表达和生产方法	CN200910052585.0	盛泽林	【非氘代药物】本发明提供了一种重组人凝血因子 VIII 在动物细胞内的表达和生产方法, 本发明的表达载体特别适合在动物细胞中高效表达 VIII。
氘代的 ω -二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的药物组合物	CN200810200106.0	吴国璋	本发明的氘代二苯基脲可用于治疗和预防癌症以及相关的疾病。

资料来源: 国家知识产权局

表3: Gensun 专利一览

名称	专利申请	发明人	摘要
Antitumor Antagonists	US 2020/0002426 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Karow Margaret	公开了与免疫检查点调节剂特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病的方法。
Antitumor Antagonists	WO 2020/006509 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Karow Margaret	公开了与免疫检查点调节剂, 血管生成途径调节剂和/或 TGF 途径调节剂特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病, 感染和免疫疾病的方法。
Antitumor Immune Checkpoint Regulator Antagonists	US 2020/0002417 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Karow Margaret , Zhang Wei , Truong Khue	公开了与免疫检查点调节剂和/或血管生成途径的组分和/或 TGF 途径的组分特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病的方法。
Antitumor Immune Checkpoint Regulator Antagonists	WO 2020/006516 A1 US 10597453 B2	Sheng Jackie , Liu Bo , Karow Margaret , Zhang Wei , Truong Khue	公开了特异性结合 TIGIT, PD-1 和/或 PD-L1 的检查点拮抗剂。还公开了制备和使用检查点抑制剂的方法, 包括单抗, 双抗和三特异抗体。
Checkpoint Regulator Antagonists	US 2018/0185482 A1 US 2020/0164071 A1 EP 3565839 A1	Sheng Jackie Z , Liu Bo , Loucks Emily	用于治疗癌症的三特异抗体包括: 特异性结合 VEGF 受体的第一靶向结构域; 特异性结合免疫检查点的第二靶向结构域; 第三靶向结构域是特异性结合 Tie2 酪氨酸激酶受体。靶向结构域可以包含一个或多个抗体可变区, 肽抑制剂, 显性阴性蛋白, 小分子药物或其组合。
Checkpoint Regulator Antagonists	CN 109988237 A	Sheng Jackie Z , Liu Bo , Loucks Emily	公开了与免疫检查点调节剂和/或血管生成途径的组分和/或 TGF 途径的组分特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病的方法。
Checkpoint Regulator Antagonists	CN 109071656 A	Sheng Jackie , Liu Bo , Loucks Emily	公开了与免疫检查点调节剂, 血管生成途径调节剂和/或 TGF 途径调节剂特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病,

Checkpoint Regulator Antagonists	WO 2018/128939 A1 US 10537637 B2	Sheng Jackie , Liu Bo , Loucks Emily Sheng Jackie Z , Liu Bo	感染和免疫疾病的方法。 公开了特异性结合 TIGIT, PD-1 和/或 PD-L1 的检查点拮抗剂。还公开了制备和使用检查点抑制剂的方法, 包括单抗, 双抗和三特异抗体。
Trispecific Antagonists	WO 2020/006511 A1 US 2020/0002439 A1	Sheng Jackie , Liu Bo	公开了与免疫检查点调节剂特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病的方法。
Trispecific Antagonists	US 10647773 B2	Sheng Jackie , Liu Bo	公开了特异性结合 TIGIT, PD-1 和/或 PD-L1 的检查点拮抗剂。还公开了制备和使用检查点抑制剂的方法, 包括单抗, 双抗和三特异抗体。
Trispecific Inhibitors For Cancer Treatment	CN 109069638 A EP 3432927 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Jia Haiqun	用于治疗癌症的三特异抗体包括: 特异性结合 VEGF 受体的第一靶向结构域; 特异性结合免疫检查点的第二靶向结构域; 第三靶向结构域是特异性结合 Tie2 酪氨酸激酶受体。靶向结构域可以包含一个或多个抗体可变区, 肽抑制剂, 显性阴性蛋白, 小分子药物或其组合。
Trispecific Inhibitors For Cancer Treatment	US 2017/0275353 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Jia Haiqun	公开了与免疫检查点调节剂和/或血管生成途径的组分和/或 TGF 途径的组分特异性结合的抗肿瘤拮抗剂。还公开了用抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病的方法。
Trispecific Inhibitors For Cancer Treatment	EP 3432927 A4 WO 2017/165681 A1	Sheng Jackie , Liu Bo , Jia Haiqun	公开了特异性结合 TIGIT, PD-1 和/或 PD-L1 的检查点拮抗剂。还公开了制备和使用检查点抑制剂的方法, 包括单抗, 双抗和三特异抗体。

资料来源: Lens

团队方面, 从专利署名人体现的核心研发人员看, 公司的核心研发人员包括泽璟公司的董事长**盛泽林**、副总**吕彬华**、**李成伟**、**冯卫东**, 以及 Gensun 公司的创始人**盛泽琪** (Sheng Jackie)、**Liu Bo**, 部分可查询履历的人员履历情况如下——

表4: 泽璟制药核心研发人员履历

姓名	职位	专利体现的擅长方向	个人履历
盛泽林	泽璟联合创始人、董事长、总经理	重组蛋白	盛泽林先生曾在美国迈阿密大学药理学专业获得博士学位, 并曾在 UCSD 从事博士后研究, 在创立本公司之前, 曾先后担任施贵宝公司资深研究员、上海赛金生物医药有限公司董事、上海奥纳医药技术有限公司执行董事、白鹭医药技术(上海)有限公司 COO。 盛泽林博士 2012 年入选“国家千人计划”。
吕彬华	泽璟副总经理	氘代药物&有机合成	吕彬华先生为有机化学博士, 毕业于中国科学院成都有机化研究所(该所在 2000 年后人员流失之前曾是我国有机化学方向最强的研究机构), 现为公司副总经理。吕博士拥有 20 多年的有机合成方面的经验, 曾先后担任上海华理生物医药有限公司技术主管、白鹭医药技术(上海)有限公司高级研究员/研发副总监; 本公司化学执行总监、化学副总监。
李成伟	——	氘代药物&有机合成	(无可查询公开信息)
冯卫东	——	氘代药物&有机合成	(无可查询公开信息)
盛泽琪	Gensun 创始人、CEO; 泽璟	抗体	生物学博士(擅长分子生物学、生物化学、细胞生物学方向), 曾任安进 Protein Science Director、GBIInc. 药物研发副总监。2016 年 2 月至今担

姓名	职位	专利体现的擅长方向	个人履历
	首席科学		任 Gensun 董事及 CEO，2018 年起至今担任泽璟首席科学官。盛泽琪博士为泽璟董事长盛泽林的妹妹。
Liu Bo	——	抗体	(无可查询公开信息)

资料来源：申港证券研究所整理

运营团队方面，产品上市前公司将完成整个商业运营团队的组建，核心运营团队大约在 200 人左右。目前公司商业运营团队主要管理人员已招聘到位，他们都具备 10 年以上知名外企/民企的商业化运营经验。运营团队核心人员履历如下：

表5：泽璟制药运营团队核心人员及履历

姓名	职位	主要职责	基本情况
陆惠萍	董事，常务副总经理	经营管理、技术开发	复旦大学分子遗传学硕士，曾任第二军医大学分子遗传学教研室讲师、上海克隆生物高技术有限公司研发部经理/质量控制部经理/副总工程师、上海赛金生物医药有限公司总经理助理、上海奥纳医药技术有限公司副总经理、上海蓝心医药技术有限公司副总经理、盟科医药技术（上海）有限公司任副总经理。 2010 年 1 月至今任泽璟有限公司常务副总经理、董事。
JISHENG WU (吴济生)	董事、副总经理、首席医学官	经营管理、技术开发	上海第二医科大学医学硕士，宾夕法尼亚州立大学 MBA，曾担任法玛西亚普强中国有限公司中国首席代表/南方区经理/肽激素事业部中国区经理、临床研究经理/研究员，美国赛诺菲高级临床研究经理、临床运营副总监，美国 Auxillium 公司高级全球项目管理总监，美国 Graceway 制药公司执行产品研发总监，方达医药技术有限公司（Frontage Laboratories, Inc.）高级副总裁、临床总经理，美国 Prosoft Clinical 公司首席运营官及高级副总裁，上海康德保瑞、上海康德弘翼医学临床研究有限公司首席医学官。 2016 年 7 月至今任泽璟公司首席医学官、副总经理、董事。
武力卿	医学副总裁	技术开发	南京中医药大学硕士，曾先后担任内蒙古临河市医院住院医师、江苏先声药物研究有限公司临床研究室主任。2012 年 9 月至今历任泽璟 有限公司临床研究总监、临床研究高级总监和医学副总裁。
丁伟	营销副总裁	经营管理、销售	曾在多家知名 外企任职资深总监，拥有 20 多年丰富的市场营销管理经验，具备多个小分子靶向药物 和肿瘤免疫治疗药物的上市、推广及政府合作经验。 *此外，该营销运营团队核心销售负责人、市场医学负责人和商业/多元化负责人均具备 10 年以上的知名外企/民企的商业化运营经验。
张滨	生物研发高级总监	技术开发	复旦大学硕士，曾担任澳赛尔生物技术有限公司项目经理、白鹭医药技术（上海）有限公司高级研究员。2009 年 7 月至今历任 公司及泽璟有限生物研发总监、生物研发高级总监。
徐志刚	生物生产高级总监，监事会主席	技术开发	吉林大学白求恩医学院分子药理学博士，曾任职于金赛药业担任项目经理，2010 年 7 月至今历任泽璟有限及公司生物工艺开发总监、生物生产高级总监。

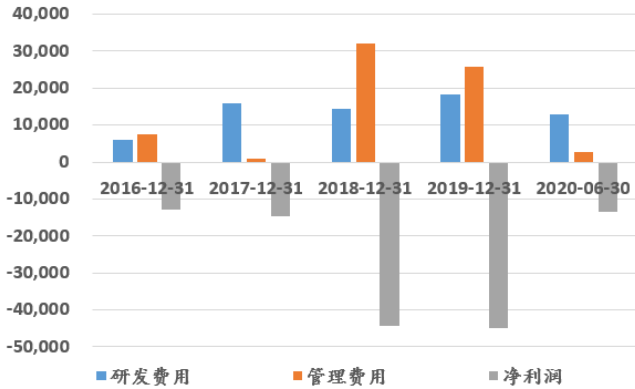
资料来源：根据公司招股书整理

*在这里，我们将更偏后端企业经营的临床研究、工艺开发、注册申报团队一并归入运营团队。

财务方面，公司当前仍处于亏损阶段，研发费用和管理费用是近年来的主要开支。但 2018-2019 年管理费用的大幅增长属于非经常性事件，因其主要的构成是偶发性的股份支付（泽璟有限部分员工通过宁波泽奥以低于公司公允价值的价格间接取得公司股份），以及 2019 年因公司 IPO 导致的中介费用的增加；公司 2018 年起，研

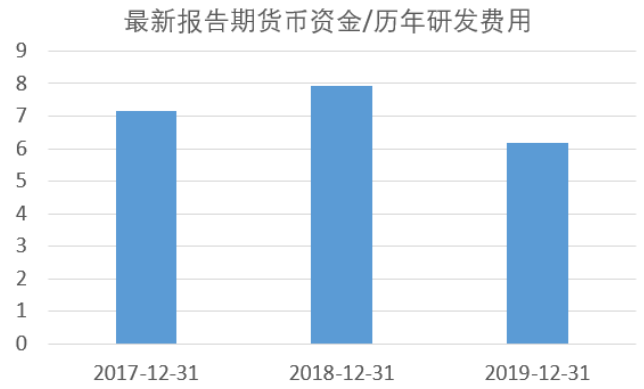
发费用率占比最大的项目为委托临床试验服务费和职工薪酬，这也和进入后期临床阶段的 Biotech 的情况是相匹配的。在不考虑管理费用的前提下，在研发费用保持相对稳定的前提下，公司最新报告期账面资金仍足以支撑公司约 5 年的研发投入。

图8：泽璟的研发投入和管理费用造成公司最主要的亏损



资料来源：根据 wind 数据整理

图9：泽璟的货币资金/研发费用



资料来源：根据 wind 数据整理

2.1.2 泽璟制药的确定性分析与估值分析

我们给泽璟制药核心管线的 NPV 估值汇总如下——

图10：泽璟制药核心管线 NPV 估值汇总

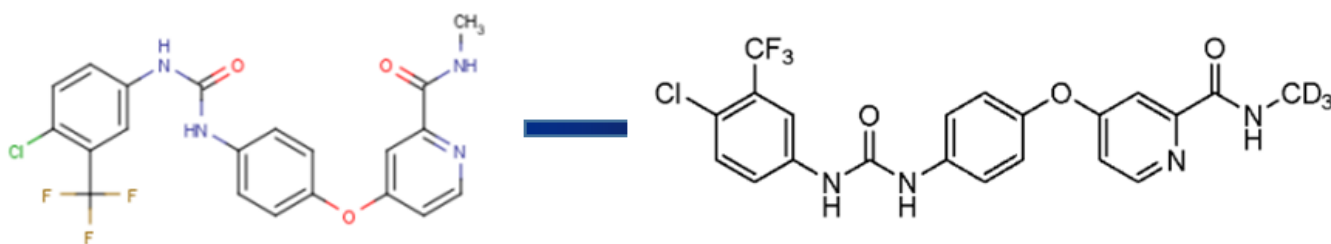
		分管线NPV估值（亿元）					总计 (亿元)	
		多纳非尼			杰克替尼	奥卡替尼		重组人凝血酶
		一线治疗晚期 肝细胞癌	三线治疗晚期 结直肠癌	一线治疗 RAIR-DCT	骨髓纤维化	ALK突变 NSCLC		外科手术局部 止血
折现率	8%	29.65	2.24	5.84	17.20	7.77	50.33	113.03
	15%	16.88	1.32	3.34	6.79	3.48	24.22	56.03

资料来源：申港证券研究所

1) 多纳非尼

多纳非尼是泽璟自主研发的小分子多靶点 1 类新药，是索拉非尼的氘代化改造 Me-better 品种，既可通过抑制血管内皮生长因子受体（VEGFR）和血小板源性生长因子受体（PDGFR）等多种酪氨酸激酶受体的活性，阻断肿瘤血管生成，又可通过阻断丝氨酸-苏氨酸激酶（Ras/Raf/MEK/ERK）信号传导通路直接抑制肿瘤细胞增殖，从而发挥双重抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用。此外，多纳非尼的作用机制使其可通过多条通路改善肿瘤免疫微环境，从而降低了对抗 PD-1 或抗 PD-L1 抗体的耐药性，产生对肿瘤治疗的协同作用，增强疗效。

图11：多纳非尼的分子结构



资料来源：申港证券研究所整理。上左为索拉非尼，上右为多纳非尼

已完成的多个 I 期和 II 期临床试验数据显示，在多种晚期肿瘤适应症中（晚期肝癌、晚期结直肠癌、晚期肾癌、晚期鼻咽癌、局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌和急性髓系白血病等），多纳非尼显示出确切的治疗效果和良好的安全性。

2020 年 5 月 11 日，公司收到甲苯磺酸多纳非尼片新药上市申请（NDA）的《受理通知书》，适应症为一线晚期（无法手术或转移性）肝细胞癌，并被 CSCO 指南列为晚期肝细胞癌（HCC）一线治疗药物（I 级专家推荐和 1A 类证据），这也是第一个和唯一一个列入的国产肝癌一线治疗的分子靶向药物。目前公司还在进行多纳非尼三线治疗晚期结直肠癌、一线治疗局部晚期/转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌的 III 期临床试验、治疗晚期鼻咽癌的 Ib 期临床试验和治疗复发性急性髓系白血病的 I 期临床试验；并已取得多纳非尼与抗 PD-1 抗体联合治疗肿瘤的临床试验通知书。

A) 晚期（无法手术或转移性）肝细胞癌（HCC）

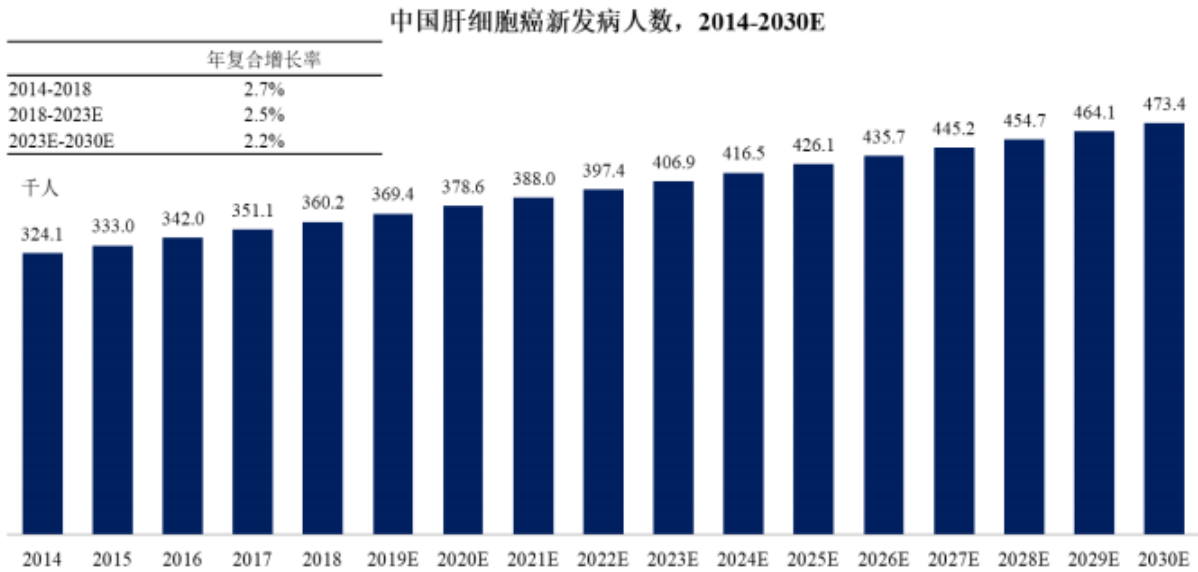
图12：多纳非尼肝癌管线的研发节点



资料来源：公司公告

- 原发性肝癌是目前我国第 4 位常见恶性肿瘤和第 2 位肿瘤致死病因，其中肝细胞癌（HCC）占 85%-90%。中国肝癌患者大多数拥有病毒性肝炎或肝硬化，疾病发展较为迅速，容易发生肝内播散与肝转移，早期诊断难度大，57%的患者在第一次诊断时已达晚期或终末期。

图13：中国肝细胞癌新发病人数预测（千人）



资料来源：中国癌症登记中心 & Frost & Sullivan

外科治疗是肝癌病人获得长期生存最重要的手段(首选治疗方法)，主要包括肝切除术和肝移植术，但因肝癌病人大多合并有肝硬化，或者在确诊时大部分病人已达中晚期，能获得手术切除机会的病人仅 20%~30%，导致大都数病人只能使用系统疗法；

药物治疗方面，根据 2020 年版 CSCO 指南，I 级推荐疗法包括索拉非尼、奥沙利铂为主的系统化疗、仑伐替尼、多纳非尼、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗。

图14：2020 年版 CSCO 肝癌诊疗指南药物推荐部分

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分)	索拉非尼 (1A 类证据)； 奥沙利铂为主的系统化疗 (1A 类证据)； 仑伐替尼 (1A 类证据)； 多纳非尼 (1A 类证据)； 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗 (1A 类证据)	亚砷酸注射液 (2A 类证据)； 索拉非尼联合奥沙利铂为主的系统化疗 (2A 类证据)	仑伐替尼联合帕博利珠单抗或纳武利尤单抗 (2B 类证据)； 奥沙利铂为主的系统化疗联合卡瑞利珠单抗 (2B 类证据)； 阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗 (2B 类证据)

资料来源：2020 年版 CSCO 肝癌诊疗指南

其中：

I) 主流的索拉非尼 2019 年内地销售额约 12 亿元；

II) 仑伐替尼虽效果优于索拉非尼，但仑伐替尼当前昂贵的药价成为制约其渗透率提升的重要瓶颈。根据仑伐替尼的全球多中心临床试验 REFLECT 研究，仑伐替尼在改善总生存期 (OS) 上和索拉非尼疗效相似，在 OS 方面非劣效于索拉非尼 (400 mg 每日两次)。仑伐替尼组的中位 OS 为 13.6 个月，索拉非尼组的中位 OS 为 12.3 个月，HR = 0.92 [95% CI 为 (0.79, 1.06)；

III) 多纳非尼临床数据同样优于索拉非尼，拥有替代索拉非尼的潜力，具体如下

图15: 多纳非尼对比索拉非尼一线治疗晚期肝细胞癌 (HCC) 的开放标签、随机对照、多中心 II/III 期临床研究 (ZGDH3 试验) 结果

研究指标	结果	结论
中位 OS	FAS 集: 分别为 12.1 个月和 10.3 个月 (风险比 HR 0.831, 95% 置信区间 CI 0.699 - 0.988, p = 0.0363) ITT 集: 分别为 12.0 个月和 10.1 个月 (HR 0.839, 95% CI 0.706 - 0.996, p = 0.0446)	多纳非尼组显著优于索拉非尼组。
中位无进展生存期	3.7 个月 vs 3.6 个月, p = 0.2824	无显著差异
客观缓解率	(4.6% vs 2.7%, p = 0.2448)	
疾病控制率	30.8% vs 28.7%, p = 0.5532	
安全性	两组分别有 191 例 (57.4%) 和 224 例 (67.5%) 发生 ≥3 级的不良事件 (AE) (p = 0.0082); 重要不良事件分别为 287 例 (86.2%) 和 309 例 (93.1%, p = 0.0049), 导致暂停用药的 AE 分别为 101 例 (30.3%) 和 141 例 (42.5%, p = 0.0013)	多纳非尼组均显著低于索拉非尼组。

资料来源: 公司公告

- 药费方面**, 使用索拉非尼的患者中位 OS 大约为 12 个月, 当前价格为 5700 元/盒 (最新医保价, 2019 年再续医保前, 原医保价为 12000 元/盒), 患者每个月需使用 2 盒, 这意味着, 2019 年以 12000 元/盒的价格计算, 每个患者平均持续用药 12 个月时间, 花费为 28.8 万元, 那么 12 亿元总销售额对应的完成完整治疗的有效患者数仅仅约为 4167 人, **仅相当于 1.98% 的目标患者渗透率**。仑伐替尼价格为 16800 元/盒。
- 仿制药竞品方面**, 索拉非尼的化合物专利保护期至 2020 年 1 月、晶型专利保护期至 2025 年 9 月, 目前已经有石药集团、山香药业、药友制药等多家公司完成了索拉非尼的生物等效性实验; 仑伐替尼的化合物专利保护期至 2021 年 10 月、晶型专利保护期至 2024 年 12 月, 目前已经有正大天晴、科伦药业等积极对其仿制药展开布局。

图16: 国内索拉非尼生物等效性试验

登记号	申办人	最新公告日期	首次公告日期	试验状态
CTR20201218	上海创诺制药有限公司	2020-06-23	2020-06-23	进行中-尚未招募
CTR20191497	杭州中美华东制药有限公司	2020-04-20	2019-07-26	已完成
CTR20190385	扬子江药业集团有限公司	2019-06-10	2019-03-07	主动暂停
CTR20190875	辅仁药业集团有限公司	2019-05-13	2019-05-10	进行中-尚未招募
CTR20181681	石药集团欧意药业有限公司	2018-10-19	2018-09-19	已完成
CTR20180333	江西山香药业有限公司	2018-07-24	2018-03-23	已完成
CTR20170199	重庆药友制药有限责任公司	2017-10-18	2017-05-17	已完成
CTR20160845	北京亚宝生物药业有限公司	2016-11-10	2016-11-07	进行中-尚未招募
CTR20160541	重庆药友制药有限责任公司	2016-10-19	2016-09-09	已完成
CTR20160730	正大天晴药业集团股份有限公司	2016-10-19	2016-10-17	进行中-尚未招募

资料来源: wind 医药库

图17: 国内仑伐替尼生物等效性试验

登记号	申办人	最新公告日期	首次公告日期	试验状态
CTR20201326	扬子江药业集团有限公司	2020-07-02	2020-07-01	进行中-尚未招募
CTR20201146	江西山香药业有限公司	2020-06-11	2020-06-10	进行中-尚未招募
CTR20200276	杭州朱养心药业有限公司	2020-06-08	2020-02-26	已完成
CTR20200927	杭州朱养心药业有限公司	2020-05-21	2020-05-21	进行中-尚未招募
CTR20200275	杭州朱养心药业有限公司	2020-05-11	2020-03-09	已完成
CTR20200499	江西山香药业有限公司	2020-04-23	2020-03-31	进行中-招募中
CTR20200333	石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司	2020-04-22	2020-04-03	进行中-招募中
CTR20192679	成都倍特药业有限公司	2020-02-27	2019-12-23	已完成
CTR20191928	江苏先声药业有限公司/南京先声东元制药有限公司	2020-02-26	2019-09-29	已完成
CTR20192584	湖南科伦制药有限公司	2020-02-18	2019-12-17	已完成
CTR20191767	江苏奥赛康药业有限公司	2019-11-18	2019-09-09	已完成
CTR20192107	齐鲁制药有限公司	2019-11-11	2019-10-21	已完成
CTR20191379	南京正大天晴制药有限公司	2019-10-12	2019-07-18	已完成
CTR20191382	南京正大天晴制药有限公司	2019-10-12	2019-07-25	已完成
CTR20191172	正大天晴药业集团股份有限公司	2019-09-30	2019-06-17	已完成
CTR20182042	湖南科伦制药有限公司	2019-01-14	2019-01-11	进行中-招募中

资料来源: wind 医药库

- 于是, 给定 8%-15% 的折现率, 100% 的研发成功率, 一线治疗渗透率参考 Frost & Sullivan 预测, 假定产品上市第四年开始逐年降价 10%, 则多纳非尼肝癌线的 NPV 估值区间约为 **16.88 亿元~29.65 亿元**, 影响模型最重要的变量是届时产品的定价和渗透率。具体计算步骤如下 (仅展开到 2030 年) ——

表6: 多纳非尼肝癌线的 NPV 估值测算

	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
新发病例(万)	37.86	38.80	39.74	40.69	41.65	42.610	43.570	44.520	45.470	46.410	47.340
晚期患者比例	57%	57%	57%	57%	57%	57%	57%	57%	57%	57%	57%
目标患者(万)	21.58	22.12	22.65	23.19	23.74	24.29	24.83	25.38	25.92	26.45	26.98
多纳非尼渗透率	0.0%	0.5%	2.0%	3.5%	4.0%	5.0%	6.4%	8.1%	9.4%	10.9%	11.8%
多纳非尼使用患者数	0	1106	4530	8118	9496	12144	15832	20555	24376	28808	31736
价格/盒		5000	5000	5000	4500	4050	3645	3281	2952	2657	2391
年化费用(万)	0	12	12	12	1.08	9.72	8.748	7.873	7.0859	6.3773	5.7396
销售额(万)	0	13270	54364	97411	102558	118038	138500	161832	172723	183717	182151
利润率	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
利润(万)	0	3317.4	13591.08	24352.97	25639.74	29509.56	34625.13	40458.18	43180.97	45929.38	45537.96
折现率①	8%										
贴现因子①	1	92.6%	85.7%	79.4%	73.50%	68.06%	63.02%	58.35%	54.03%	50.02%	46.32%
PV(万)①	0	3071	11652	19332	18845	20083	21819	23606	23329	22976	21092
rNPV(万)①		296523									
上市成功率		100%									
rNPV(万)①		296523									
折现率②	15%										
贴现因子②	1	87.0%	75.6%	65.8%	57.2%	49.7%	43.2%	37.6%	32.7%	28.4%	24.7%
PV(万)②	0	2885	10277	16012	14660	14671	14969	15210	14116	13056	11256
rNPV(万)②		168819									
上市成功率		100%									

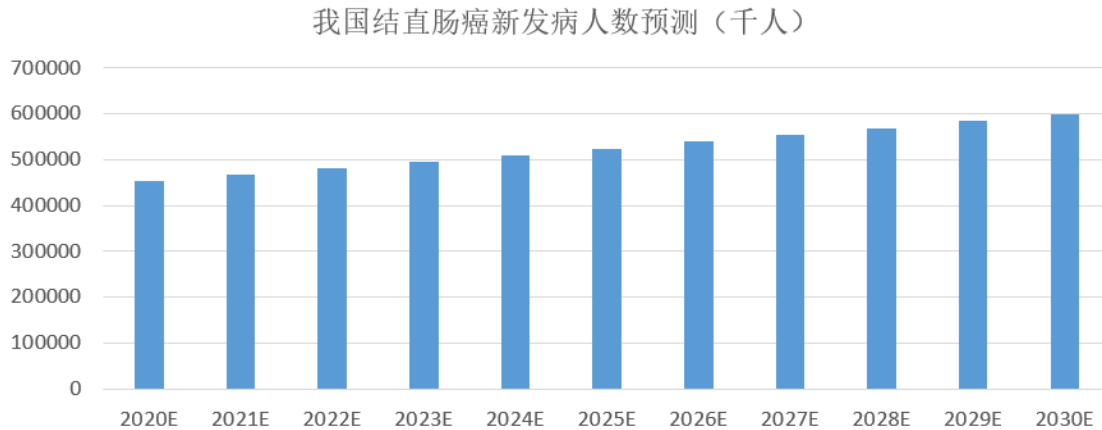
	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
rNPV (万) ②	168819										

资料来源：申港证券研究所

B) 三线治疗晚期结直肠癌

- ◆ 结直肠癌是中国发病率第 3 位的恶性肿瘤，近 20 多年来发病率上升趋势十分明显，弗若斯特沙利文给出的我国结直肠癌年发病人数的预测如下——

图18：我国结直肠癌患者数预测



资料来源：弗若斯特沙利文，泽璟招股书

- ◆ 治疗方面，根据 2020 年版 CSCO 结直肠癌诊疗指南，结直肠癌在能开展手术的情况下首选手术结合术后辅助化疗，对不可切除的结直肠癌患者则采用放化疗结合的方式，其中涉及的各线药物包括：

I) 作为一线用药方案的单药氟尿嘧啶方案（包括口服卡倍他滨(首选)、5-FU/LV 持续静脉输注双周方案）、伊立替康、联合化疗方案（包括 CapeOx、FOLFOX、FOLFIRI 等）及联合化疗方案结合贝伐单抗/西妥昔单抗/免疫检查点抑制剂；

II) 二、三线方案除以上药物，还涉及 II 级推荐的雷替曲塞（氟尿嘧啶不耐受）、奥沙利铂，以及 III 级推荐的其他疗法（维莫非尼、达拉非尼、曲美替尼等）；

值得注意的是，多纳非尼对标的原药索拉非尼没有明确出现在指南推荐中。因多纳非尼只是索拉非尼的氘代衍生物，这决定多纳非尼在晚期结直肠癌治疗中，药效不可能相对索拉非尼有质的提升，**这意味着后续多纳非尼如用于晚期结直肠癌治疗时，渗透率难言乐观，且产品放量很大程度上将依赖于公司的销售能力，而不是突出的疗效。**

- ◆ 因而我们对产品在该方向的 NPV 如下估算，以 8%-15% 的折现率、50% 的研发成功率计算，多纳非尼晚期直肠癌 III 线疗法的 NPV 仅为 **1.32-2.24 亿元**。对 NPV 最大的制约因素、也是可调节变量，为该药物最终能取得的渗透率，以及在该适应症中的成功率。

表7：多纳非尼用于晚期结直肠癌 III 线疗法的 NPV 测算（此处仅展开到 2030 年）

	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
新发病例	45.35	46.73	48.12	49.53	50.96	52.41	53.88	55.36	56.86	58.36	59.88
晚期患者比例	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%	60%
目标患者	13.61	14.02	14.44	14.86	15.288	15.723	16.164	16.61	17.058	17.508	17.964

	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
多纳非尼渗透率			0.5%	1.0%	1.3%	1.5%	1.8%	1.9%	2.1%	2.2%	2.3%
多纳非尼使用患者数			722	1486	1987	2358	2910	3156	3582	3852	4132
价格/盒			5000	5000	5000	4500	4050	3645	3281	2952	2657
年化费用		12	12	12	1.08	9.72	8.748	7.873	7.0859	6.3773	5.7396
销售额(万)			8661	17830	21464	22924	25452	24844	25382	24563	23714
利润率	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
利润(万)			2165	4457	5366	5731	6363	6211	6345	6140	5928
折现率①	8%										
贴现因子①	1	92.59%	85.73%	79.4%	73.50%	68.06%	63.02%	58.4%	54.03%	50.02%	46.3%
PV(万)①			1856	3539	3944	3900	4010	3624	3428	3072	2746
rNPV(万)	44767.87										
上市成功率	50%										
rNPV(万)	22383.94										
折现率②	15%										
贴现因子②	1	86.96%	75.61%	65.75%	57.18%	49.72%	43.23%	37.59%	32.69%	28.43%	24.72%
PV(万)②			1637	2931	3068	2849	2751	2335	2074	1746	1465
rNPV(万)	26457.49										
上市成功率	50%										
rNPV(万)	13228.75										

资料来源：申港证券研究所

C) 碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC) 晚期的一线治疗

图19：多纳非尼针对 RAIR-DTC 的研发节点



资料来源：公司招股书

Frost & Sullivan 对我国的分化型甲状腺癌 (DTC) 患者数预测如下如下：

图20：我国分化型甲状腺癌患者数预测

中国分化型甲状腺癌新发病人数，2014-2030E



数据来源：中国癌症登记中心，Frost & Sullivan 分析

资料来源：弗若斯特沙利文，泽璟招股书

分化型甲状腺癌常规疗法是甲状腺全切除手术结合放射性碘治疗，在我国已是一种预后非常好的癌症，五年生存率达到了 84.3%；而在美国，五年生存率更已达到 98.0%。但实践中，依然会有部分患者在治疗中对放射性碘治疗失去反应，演变成碘难治性分化型甲状腺癌（RAIR-DTC）。

针对 RAIR-DTC，越来越多的靶向药物被用于治疗 RAIR-DTC 的临床研究，其中，新一代多靶点 TKI 药物的应用已让 RAIR-DTC 患者预后显著改善。指南和专家共识推荐的 RAIR-DTC 的处置策略如下图所示，其中，针对有症状或进行性的 RAIR-DT 的分子靶向治疗，**I 级推荐为索拉非尼（1A），II 级推荐为仑伐替尼（1B）。**

图21：RAIR-DTC 的处置策略



资料来源：碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识（2019 年版）

由此，我们可得到多纳非尼 RAIR-DTC 适应症的 NPV 估值，在 8%-15% 的折现率下，为 **3.3 亿-5.8 亿**，具体测算如下——

表8: 多纳非尼 RAIR-DTC 适应症的 NPV 估值测算 (这里只展开到 2030 年)

	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
新发病例 (万人)	44.42	50.2	55.22	59.08	61.45	63.29	64.56	65.85	67.16	68.51	69.88
适用患者比例	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%	16%
目标患者(万人)	3.5	3.9	4.3	4.6	4.8	5.0	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5
多纳非尼渗透率	0	0.5%	2.0%	3.5%	4.0%	5.0%	6.4%	8.1%	9.4%	10.9%	11.8%
多纳非尼使用患者数 (人)			867	1623	1930	2484	3231	4187	4958	5857	6452
价格/盒		5000	5000	5000	4500	4050	3645	3280	2952	2657	2391
年化费用 (万)	0	12	12	12	10.8	9.72	8.75	7.87	7.09	6.38	5.74
销售额 (万)			10403	19478	20838	24145	28263	32965	35134	37349	37029
利润率	25%										
利润(万)			2600.86	4869.67	5209.73	6036.44	7065.81	8241.41	8783.61	9337.44	9257.48
折现率①	8%										
贴现因子①	1	92%	85%	79%	73%	68%	63%	58%	54%	50%	46%
PV (万) ①			2229	3865	3829	4108	4452	4808	4745	4671	4288
rNPV (万) ①	58439.17										
上市成功率①	100%										
rNPV (万)	58439.17										
折现率②	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
贴现因子②	1	86.96%	75.61%	65.75%	57.18%	49.72%	43.23%	37.59%	32.69%	28.43%	24.72%
PV (万) ②			1966	3201	2978	3001	3054	3098	2871	2654	2288
rNPV (万)	33353.25										
上市成功率	100%										
rNPV (万)	33353.25										

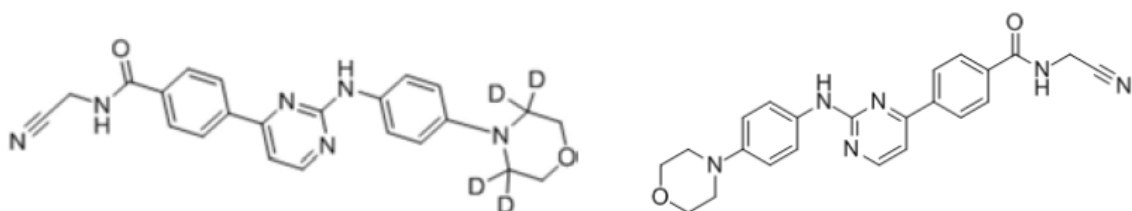
资料来源: 申港证券研究所

2) 杰克替尼 (Jacketinib)

盐酸杰克替尼是泽璟自主研发的 JAK 激酶小分子抑制剂(同时靶向 JAK1、JAK2、JAK3), 为氘代改造的吉利德的 Momelotinib, 属于 I 类新药, 获得了“十三五”国家重大新药创制科技重大专项支持, 具有抑制 JAK1、JAK2 和 JAK3 的作用。截至目前, 杰克替尼的主要适应症为中高危骨髓纤维化 (罕见病), 目前处于临床 III 期, 是国内针对该适应症唯一的国产在研药物^{*注}。

^{*注}: 国内恒瑞医药也有 JAK 抑制剂在研, 当前处于 II 期, 但仅靶向 JAK1, 适应症为斑秃。

图22: 杰克替尼 (左上)、Momelotinib (上右) 以及杰克替尼的开发时间节点





资料来源：CN 107709304 A, dcbio.cn, 公司招股书

根据招股书披露，在已完成的临床前和早期临床研究中，杰克替尼在治疗骨髓纤维化中已显示突出的治疗效果，同时具备改善贫血的能力^{*注}，且临床前研究也已经证明杰克替尼在其他适应症中的应用前景，包括特发性肺纤维化、移植物抗宿主病及重症斑秃等自身免疫性疾病。

^{*注}：大多数骨髓纤维化患者在诊断时患有贫血，或在使用其他疗法期间发生贫血。贫血是骨髓纤维化患者预后不良的重要指标，也是亟待解决的重要疾病后果之一。

骨髓纤维化是一种较罕见的骨髓肿瘤，临床表现为骨髓纤维组织过度增生和造血细胞减少，伴显著的髓外造血。患者早期没有明显症状，初次就诊时多为中晚期。目前骨髓纤维化的治疗方案非常有限，目前全球范围内获批治疗骨髓纤维化的靶向药物仅有两款，芦可替尼 (Ruxolitinib) 和菲卓替尼 (Fedratinib)，均为 JAK 激酶抑制剂，用于治疗中高危骨髓纤维化患者，且目前只有芦可替尼在国内上市。

图23：我国骨髓纤维化患病人数



资料来源：申港证券研究所

杰克替尼对标的药物 Momelotinib 先前的 III 期临床并没有取得相对一线用药芦可替尼的相对优势，仅从当前数据看，Momelotinib 更适合被视为芦可替尼的 Me-too 品种。考虑到我们无法查询到杰克替尼公开发表的临床数据，不能明确杰克替尼是否相对芦可替尼具备优势，因而，现阶段暂时更适合将杰克替尼视为以进口替代为目标、后续主要靠国产和低价策略（而不是更好的效果）抢占芦可替尼份额的仿创品种。

对标药物芦可替尼在我国 2017 年获批，目前价格已大幅将至 5mg/片 60 片/盒 ¥8000，远低于美国的药房价 10mg/片 60 片/瓶（盒）的\$12162.87；该药使用中

用药量应根据血小板计数调整剂量，最低用量为 5mg/次每日 2 次，最高用量为 20mg/次每日 2 次，则我国年药费大约在 97333 元~389333 元，均值约 24.33 万元。一般临床推荐在疾病没有出现进展或病人可耐受的情况下需要坚持服用，直到病人无法耐受或者疾病出现重大进展才停药。骨髓纤维化患者服用芦可替尼的生存时间一般在 3-5 年，但晚期患者往往只能生存 1-2 年。

芦可替尼 2017 年在我国获批也让中国骨髓纤维化的靶向药市场在当年启动，销量由 2017 年的 0.7 亿元增长到 2018 年的 1.3 亿元，根据 Frost & Sullivan 的报告，分别对应临床可惠及人口渗透率 0.5% 和 0.8%；相比之下同年美国市场的渗透率则为 68.4%。考虑到芦可替尼国内年药费达到了常规癌症靶向药的级别，且骨髓纤维化作为致死性疾病又让患者对用药存在刚需，因而可以预见的是，虽国情差异让我国该药的渗透率不可能达到美国的水平，但该药后续不仅在我国渗透率依然有望快速提升，甚至还有潜力吸引国外患者来国内治疗和购买（类似当前印度的医疗旅游）。

于是，对杰克替尼的 NPV 估值可测算如下（这里仅显示最近 10 年），在 8%-15% 的折现率区间内对应 **6.79 亿-17.20 亿** 的估值——

表9：杰克替尼的 NPV 估值测算（这里省略 2021-2024，展开到 2034 年）

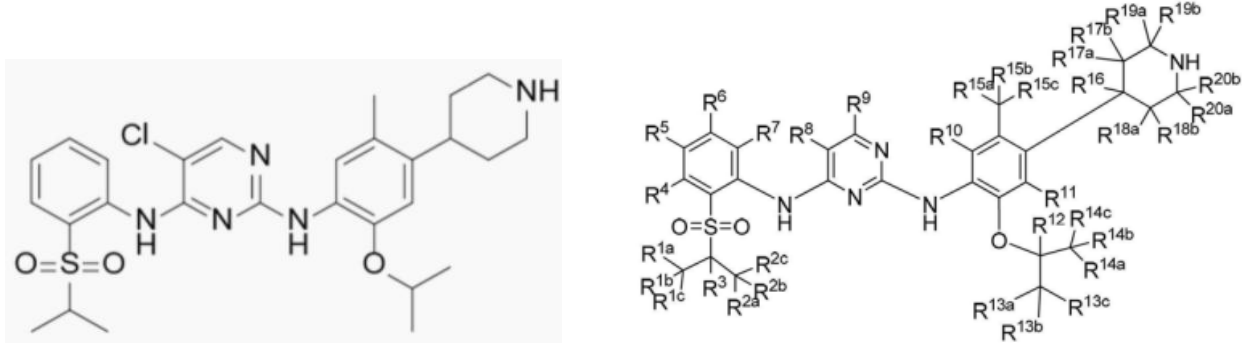
	2020E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E	2031E	2032E	2033E	2034E
新发病例（万人）	6.12	6.26	6.29	6.31	6.31	6.31	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
临床可惠及渗透率	1.2%	11.9%	14.8%	17.8%	21.3%	25.6%	30.4%	33.0%	36.0%	39.0%	42.0%
杰克替尼渗透率	0	3.0%	10.0%	18.0%	23.0%	28.0%	30.0%	30.0%	30.0%	30.0%	30.0%
杰克替尼使用患者数(人)	0	223	931	2022	3091	4523	5746	6237	6804	7371	7938
年化费用（万元）		24	24	24	22.8	21.7	20.6	19.5	18.6	17.6	16.8
销售额（万）	0	5364	22342	48521	70481	97968	118227	121922	126355	130041	133042
利润率	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
利润(万)	0	1341	5586	12130	17620	24492	29557	30480	31589	32510	33260
折现率	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%
贴现因子	1	68.1%	63.0%	58.3%	54.0%	50.0%	46.3%	42.9%	39.7%	36.8%	34.0%
PV（万）	0	913	3520	7078	9520	12252	13691	13073	12544	11954	11324
rNPV（万）		191108									
上市成功率		90%									
rNPV（万）		171997									
折现率	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%
贴现因子	1	49.7%	43.2%	37.6%	32.7%	28.4%	24.7%	21.5%	18.7%	16.3%	14.1%
PV（万）	0	667	2415	4560	5760	6962	7306	6552	5904	5284	4701
rNPV（万）		75494									
上市成功率		90%									
rNPV（万）		67945									

资料来源：申港证券研究所

3) 奥卡替尼 (Alkotinib)

奥卡替尼是公司开发的第三代 ALK/ROS1 抑制剂，是诺华二代 ALK 抑制剂色瑞替尼的氘代改造分子，为 I 类新药，目前处于临床 II 期，主要适用于携带 ALK 突变的非小细胞肺癌。

图24：色瑞替尼（左）与奥卡替尼（右）



资料来源：互联网 & CN201480023017.7

非小细胞肺癌（NSCLC）是中国发病率最高的癌种，占肺癌的 85%，有着早期检测难、化疗不敏感、预后差等特点。中国肺癌患者在初次诊断中就已经达到晚期（III/IV 期）的比例大约为 70%，非小细胞肺癌五年生存率仅 19.6%。在所有 NSCLC 患者中，ALK/ROS1 阳性患者约占 5%，ALK/ROS1 TKI 为该类患者带来了明显的生存获益。

各代 ALK 抑制剂以及我国在研的 ALK 抑制剂情况如下所示。考虑到当前三代 ALK TKI 已经推出，第四代已经在研，且自主企业有进度更快的贝达药业、齐鲁，以及进度相若的北京赛林泰，而奥卡替尼作为二代 ALK TKI 色瑞替尼的氘代化改造产物，效果也不可能相对色瑞替尼有质的提升，因而后续来自二代、三代药物的竞争风险不容忽视。

表10：各代 ALK-TKI 的基本情况

	靶点	备注
一代	克唑替尼 (Crizotinib)	ALK, c-MET
二代	色瑞替尼 (ceritinib)	ALK, Insulin Receptor, IGF-1R
二代	艾乐替尼 (alectinib)	ALK
	Brigatinib	ALK, IGF1R, FLT3, EGFR
三代	劳拉替尼 (Lorlatinib)	ALK, LTK (TYK1), FER, FES (FPS)
四代	Roprotrectinib	ALK、ROS、NTRK3、TRKA、NTRK2

资料来源：申港证券研究所

表11：我国在研二代、三代 ALK 抑制剂临床备案信息一览

登记号	试验题目	药物名称	适应症	状态	阶段	申办单位	登记日期
CTR20 191231	比较 WX-0593 片与克唑替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 III 期临床研究	WX-0593 片	ALK 阳性非小细胞肺癌	进行中(招募中)	3 期	齐鲁制药	2019/10/18
CTR20 170919	在非小细胞肺癌患者中比较 Ensartinib 与克唑替尼的 III 期随机研究	X-396 胶囊	肺癌	已结束, 产品即将上市	3 期	贝达药业 /Xcovery	2017/12/29
CTR20 192178	奥卡替尼治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌 II 期临床试验	奥卡替尼胶囊	ALK 阳性晚期非小细胞肺癌	进行中(招募中)	2 期	泽璟生物	2019/11/4
CTR20 181770	CT-707 用于中国 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌患者的 II 期临床研究	CT-707 颗粒	克唑替尼耐药的晚期间变性淋巴瘤激酶突变阳性的非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	2 期	北京赛林泰医药	2018/10/8
CTR20 182000	ALECTINIB 辅助治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌	盐酸阿来替尼胶囊	间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌	进行中(尚未招募)	3 期	F.Hoffmann-LaRoche Ltd	2019/10/17
CTR20 160367	比较 ALECTINIB 与克唑替尼治疗 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌疗效	Alectinib 胶囊	初治 ALK 阳性晚期非小细胞肺癌	进行中(招募完成)	3 期	Ltd	2016/9/12
CTR20 150592	比较 ALECTINIB 与克唑替尼用于初治 ALK 阳性晚期 NSCLC 的研究	alectinib 胶囊	间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌	进行中(招募完成)	3 期		2015/10/26
CTR20 171624	LORLATINIB 治疗用于晚期 ALK 阳性非小细胞肺癌患者一线治疗	Lorlatinib 片	非小细胞肺癌	进行中(招募中)	3 期	辉瑞	2018/6/13
CTR20 140632	ALK 重排晚期非小细胞肺癌患者 LDK378 一线治疗的三期研究	色瑞替尼胶囊	既往未接受过治疗的 ALK 重排 (ALK 阳性)、IIIB 期(不适合接受以根治为目的的综合治疗) 或 IV 期	进行中(招募完成)	3 期	诺华	2014/11/13
CTR20 182341	对间变性淋巴瘤激酶阳性晚期非小细胞肺癌的研究	brigaitnib 片	ALK+ 晚期非小细胞肺癌	进行中(招募中)	2 期	武田	2019/3/13
CTR20 191623	Entrectinib 治疗 NTRK、ROS1 或 ALK 基因突变的局晚期实体瘤患者的研究	恩曲替尼胶囊	携带 NTRK1/2/3, ROS1 或 ALK 基因重排突变的局部晚期或转移性实体瘤	进行中(尚未招募)	2 期	罗氏	2019/10/16

资料来源: CDE & 药智网

奥卡替尼对标的色瑞替尼当前在我国每月药费大约为 ¥17820, 临床数据显示, 患者使用色瑞替尼的中位 OS 长达 4 年, **这意味使用色瑞替尼进行完整的治疗, 患者平均总花费将高达 85.54 万元**, 让高昂的药费将成为影响色瑞替尼渗透率提升的关键瓶颈。

第二代 ALK 抑制剂色瑞替尼甚至在国内没有化合物专利, 仅获得了适应症专利, 结

构通式专利也还在实质审查阶段，总体看专利保护较弱。因此，如果该新药有机会上市，那么在上市之时可能面临非常激烈的竞争如此，奥卡替尼的 NPV 估值可测算如下，在 8%-15% 的折现率下，大约为 **3.5 亿元-7.8 亿元**——

表12：奥卡替尼的 NPV 测算（这里略过 2021-2024，仅展开到 2034）

	2020	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034
	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年
我国人口(亿人)	14.1	14.3	14.3	14.4	14.4	14.5	14.5	14.6	14.6	14.6	14.7
人口自然增长率	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
肺癌发病率	0.07%	0.08%	0.08%	0.08%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%	0.09%
肺癌发病率增速	3.4%	1.9%	1.6%	1.3%	0.9%	0.6%	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
NSCLC 比率	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%	85.0%
NSCLC 患者中 ALK 突变比率	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%	5.1%
NSCLC 患者中 ROS1 突变比率	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
总适用人群上限(万人)	—	6.5	6.7	6.8	6.9	7.0	7.1	7.1	7.1	7.1	7.2
色瑞替尼年药费(万元)	86	28	22	18	14	11	9	9	9	9	9
平均用药时间(年)		0.5	1.5	2.5	3.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
奥卡替尼每名患者年费用(万元)		25.3	20.2	16.2	12.9	10.3	8.3	8.1	8.1	8.1	8.1
目标患者治疗率		20%	25%	30%	35%	40%	42%	43%	44%	45%	45%
奥卡替尼渗透率		5%	10%	13%	15%	17%	18%	19%	20%	20%	20%
奥卡替尼总销售额(亿元)		1.7	3.4	4.3	4.7	4.9	4.4	4.7	5.1	5.2	5.2
利润率		25%									
折现率		8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%	8.0%
贴现因子		1	68.1%	63.0%	58.3%	54.0%	50.0%	46.3%	42.9%	39.7%	36.8%
PV (万)		0	2808	5313	6254	6333	6152	5113	5039	5040	4787
rNPV (万)		86305									
上市成功率		90%									
rNPV (万)		77675									
折现率		15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%
贴现因子		1	49.7%	43.2%	37.6%	32.7%	28.4%	24.7%	21.5%	18.7%	16.3%
PV (万)		0	2051	3645	4030	3832	3496	2729	2525	2372	2116
rNPV (万)		38616									
上市成功率		90%									
rNPV (万)		34754									

资料来源：申港证券研究所

4) 非氙代药物

公司重要的非氙代药物至少包括重组人凝血酶，以及双抗/三抗。其中，给定 8%-15% 的折现率，重组人凝血酶的 NPV 估值大约为 **24.2 亿-50.3 亿**；而对双抗/三抗，因技术本身的确定性尚未走通，我们暂时仅跟踪、但不对其进行 NPV 估值。

因此部分超出了氙代药物的范畴，我们放在报告的附录进行补充，给感兴趣的投资者

人借鉴，这里不再详述（**关于双抗的不确定性探讨可见附录 2；关于重组人凝血酶可见附录 3**）。

2.2 未上市的氘代药物头部企业成都海创

2.2.1 成都海创的基本情况

海创药业总部位于中国成都，在美国、澳大利亚等地设有分支机构，已建立了包括药物化学、生物筛选、工艺研究、质量研究、注册申报、临床研究、生产外包等完整药物研发和产业化体系，依托全球领先的**氘代**、**PROTAC**、**高端制剂**等技术平台，致力于开发具有广阔市场潜力的重大新品种，目前有包括治疗前列腺肿瘤、乳腺肿瘤、痛风等疾病的多个创新药物处于临床和临床前不同研究阶段。其中，HC-1119（抗去势抵抗性前列腺癌新药）已启动全球多中心临床 III 期；HP501（抗痛风和高尿酸血症新药）已获得 NMPA 颁发的《临床试验通知书》，正在四川大学华西医院 GCP 中心开展临床 I 期。公司已申请 PCT 和中国发明专利超过 100 项，获得中国、美国、日本、欧洲等国家和地区专利授权 30 项。

团队方面，海创药业团队的华丽程度是国内 Biotech 中少有的。公司组建了由来自全球知名世界 500 强企业的 10 余位海归专家组成的核心管理团队，并引进了包括诺贝尔奖获得者、美国两院院士、中国科学院院士以及临床医生等组成的科学顾问委员会，并曾获得国务院重点华侨华人创业团队、四川省顶尖创业团队、成都市顶尖创业团队等荣誉。

表 13：海创药业管理团队和科学顾问的基本情况一览

姓名	职位	基本情况
陈元伟	创始人/董事长	瑞士洛桑大学有机化学博士，美国斯克利浦斯研究所博士后研究员； 前美国拜耳制药高级科学家，前美国雅培制药公司资深研究员，前白鹭医药技术（上海）有限公司首席科学官，前上海睿智化学研究有限公司副总裁、成都睿智化学研究有限公司总经理； 曾推动 20 多个临床前候选化合物进入临床 I、II、III 期研究阶段（流感病毒神经氨酸酶抑制剂、抗癌新药 VEGFR 抑制剂、糖尿病新药 SGLT2、抗前列腺癌新药 HC-1119 等）； 国家千人计划专家；
李兴海	联合创始人/首席科技官	美国犹他大学/亨斯迈癌症研究所肿瘤学博士，美国宾夕法尼亚大学/霍华德·休斯医学研究所博士后； 前美国默克公司高级科学家，前上海睿智化学研究有限公司资深总监，前阿斯利康上海新药研发中心总监； 曾推动长效胰岛素新药 Lusduna Nexvue 上市，以及 20 多个临床候选化合物进入临床 I、II、III 期研究阶段（MK-2640, AMPK 激动剂, TRPC6 抑制剂, NPT2b 抑制剂，和 HC-1119 等）；
Frank G.E. Perabo	首席医学官	德国慕尼黑大学博士、医学博士，欧洲泌尿外科委员会理事，波恩大学教授特许任教资格； 前美国 ESSA Pharmaceuticals 首席医学官、执行副总裁，前美国安斯泰来制药公司临床研发执行总监； 15 年前列腺肿瘤领域工作经验，负责安斯泰来公司恩扎卢胺产品全球布局，成功在中国申请新药临床试验，推动多个新药进入临床阶段；
敬祥林	执行副总裁	美国德州大学生物医药科学博士，美国耶鲁大学博士后； 前百济神州高级副总裁，前美国 Vion 制药公司副总裁，前美国先灵葆雅制药公司资深科学家，前美国百时施贵宝制药公司资深科学家； 曾推动 20 多个临床候选化合物进入临床 I、II、III 期研究阶段(Triapine®, Onorigin™, TAPET®, TAPET-CD®)；
张承智	执行副总裁	加拿大阿尔贝塔大学博士，美国哥伦比亚大学博士后；

姓名	职位	基本情况
		前美国梯瓦制药公司高级总监，诺华基金会基因组学研究所资深研究员，拜耳医药保健有限公司首席科学家，前美国伊邓药品公司首席科学家； 曾推动世界上第一个氘代药物 Austedo™ 上市及 20 多个临床候选化合物进入临床 I、II、III 期研究阶段 （OC144-093, BAY 68-2959 / DB959、BAY 72-9222 / CSP-9222, BAY 81-1557, SD-560, SD-1077, Emricasan）；
程继军	资深副总裁	美国肯塔基大学细胞与分子生物学博士，美国礼来制药公司传染病和癌症研发部博士后研究员；前美国耶鲁大学遗传学系、癌症中心和干细胞中心副研究员，前美国耶鲁大学妇产科系副研究员； 前美国 BioRelix 制药公司首席研究员/生物总监，前美国 Achillion 制药公司微生物研究室主任；
杜武	资深副总裁	美国匹兹堡大学博士，美国斯克利普斯研究所博士后研究员； 前美国 PTC 医药公司资深科学家，前美国默克公司资深化学家； 曾推动 10 多个临床候选化合物进入临床 I、II、III 期研究阶段（SSTR3 抑制剂, RG7800, HC-1119 等）；
樊磊	资深副总裁	美国布兰戴斯大学博士，加拿大阿尔贝塔大学博士后研究员； 前上海睿智化学研究有限公司研发总监，前成都睿智化学研究有限公司研发总监； 曾推动 1 类新药 HC-1119 进入临床 I 期研究；
Leah DiMascio	副总裁	美国杜克大学药理学和癌症生物学博士，美国 PMI 认证项目经理； 前美国 Barricade Therapeutics 公司首席运营官、项目管理高级副总裁，前美国 ESSA Pharmaceuticals 公司项目管理和企业运营高级总监，前美国 Vermillion 公司高级项目经理，前美国 Apocell 公司项目管理；
代丽	副总裁	前四海同兴控股集团副总经理，前四川同泰众盈投资管理股份公司总经理，前云图控股股份公司人力资源主管。 负责多起投融资项目，参与和管理的资产规模累计逾 10 亿；
Jean-Luc Colin	副总裁	法国南锡大学博士； 前辉瑞制药胶囊产品开发中心总监，前国威隆制药股份有限公司药物研发总监，法国西联科技创始人兼首席执行官； 曾推动 2 个胶囊制剂（Pyromellose Capsul 和 Marbofloxacin）产品上市；
匡通滔	副总裁	前上海睿智化学研究有限公司项目主管，前成都睿智化学研究有限公司项目主管，前浙江海正药业技术中心工艺研发员； 曾推动 1 类新药 HC-1119 进入临床 I 期研究；
汪宗宝	副总裁	前 R&G 公司临床运营总监，前 PAREXEL 公司 Senior COL； 15 年临床研究经验，有 10 余个项目获得 NDA 批件；
邵莉	副总裁	美国道林大学信息管理 MBA； 前成都爱斯特生物总经理助理，前普林斯顿大学新药研发金融与战略合作独立顾问，前桥水基金强生药业研究顾问项目经理；
Robert Huber	顾问团队成员	1988 年诺贝尔化学奖得主； Huber 博士是分析化学百科全书的最初编辑之一。曾是 Max Planck Institute of Biochemistry 研究所所长，自 2005 以来，他一直在 University of Duisburg-Essen 做研究。1988 年，因为在“细菌的光合作用中心之蛋白质复合体的三维空间结构”方面所取得的开创性成果而荣获 1988 年诺贝尔化学奖。
David Virshup	顾问团队成员	医学院医学博士。新加坡大学-杜克大学医学院教授，癌症和干细胞研究中心主任；新加坡国家癌症研究中心首席科学家；杜克大学医学院儿科学教授，杜克大学癌症研究中心研究员；曾任犹他大学 Huntsman 癌症研究所教授和研究员。

资料来源：海创药业官网

特别值得一提的是，泽璟制药多纳非尼化合物专利（氘代的 ω -二苯基脲及衍生物以及包含该化合物的药物组合物，ZL200810200106.0）系泽璟有限从 ZELIN SHENG（盛泽林）、YUANWEI CHEN（陈元伟）、陆惠萍处购买所得，多纳非尼的晶型、制备方法、制剂、药物组合及治疗等相关专利与技术系泽璟后续自主研发形成。**其中的 YUANWEI CHEN（陈元伟）即为成都海创药业创始人。**

公司专利储备则不仅直接印证了公司在有机合成领域的拥有的深厚底蕴，也很大程度上显示了公司在手早期新药储备的方向。因这些储备当前处于早期阶段，因而仅根据后期管线给出的 NPV 估值将无法把这些管线的价值包含在内。公司的专利储备情况如下——

表14：成都海创药业核心专利一览

Title	申请号	发明人	基本情况
一种 FAK 抑制剂及其联合用药物	CN201911350837.8	杜武 ;李宇;温坤; 李兴海 ; 陈元伟	本发明的氘代化合物能够有效抑制 FAK 活性，在制备 FAK 抑制剂和/或治疗癌症的药物中具有非常好的应用前景。同时，本发明的氘代化合物与抗癌药物(比如 PD-1 抑制剂)联合使用能够发挥协同增效的作用，显著提高肿瘤抑制效果，为临床治疗癌症提供了更好的选择；
一类组蛋白乙酰化酶 p300 抑制剂及其用途	CN201911167211.3	樊磊 ;王飞;吴孝全;胥珂馨;陈棵;罗童川;张少华; 杜武 ; 张承智 ;霍永旭;涂志林; 李兴海 ; 陈元伟	本发明公开了一类 组蛋白乙酰化酶 p300 抑制剂 及其用途，本发明化合物与 CDK4/6 抑制剂联用，在抑制肿瘤细胞的增殖中发挥了协同作用。因此，本发明的化合物在制备组蛋白乙酰化酶抑制剂，制备预防和/或治疗癌症、代谢类疾病、神经类疾病或炎症的药物以及联合用药物中具有非常好的应用前景。
一种 BRD4 抑制剂及其制备方法和用途	CN201910672697.X	樊磊 ;王飞;吴孝全;胥珂馨;陈棵;罗童川;张少华;霍永旭;涂志林; 李兴海 ; 陈元伟	本发明提供的 BRD4 抑制剂 化合物对人前列腺癌细胞 CWR22RV1 细胞以及乳腺癌细胞的增殖具有很好的抑制作用；而且，本发明化合物与雄激素受体抑制剂 HC-1119 联用，能够显著增强对前列腺癌细胞的抑制作用，并且抑制作用随着浓度的增加而增加。说明本发明化合物不仅可以单独用于制备抗肿瘤药物，也可以与其他具有抗肿瘤作用的药物联用，比如雄激素受体抑制剂、其他靶向药物等，来制备治疗效果更佳的抗肿瘤药物，特别是治疗前列腺癌以及乳腺癌的药物。
氘代 MGL-3196 化合物及其用途	CN201910543971.3	杜武 ;李宇;李海波; 陈元伟 ; 张承智 ; 李兴海	本发明提供的化合物或其光学异构体、药学上可接受的盐、前药、水合物或溶剂合物相比于未氘代的对照化合物 MGL3196， 对甲状腺激素受体 β (THR-β) 有更好的激动活性 ，具有更长的半衰期，更低的清除率，有更好的代谢稳定性和药代动力学性质，在制备 THR- β 激动剂，以及治疗 THR- β 激动剂适用的适应症，包括血脂异常、高胆固醇血症、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的药物上应用前景优良。
氘代丁基苯酞类化合物及其用途	CN201910543973.2	杜武 ;艾朝武;秦德锐; 陈元伟 ; 李兴海 ; 张承智	与未氘代的丁基苯酞相比，改善了药代动力学，有更好的代谢稳定性；同时，本发明化合物减少了引起毒副作用的代谢产物 3-羟基代谢产物的生成，对于肝肾功能的影响更小；此外，本发明化合物母药暴露量显著增加，提高了其生物利用度。
氘代 Lucitanib 化合物及其用途	CN201910464513.0	杜武 ;李海波;吕海斌; 李兴海 ; 陈元伟	本发明提供的氘代 Lucitanib 化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药，不仅具备 Lucitanib 的抗癌活性，其药代动力学也有显著改善，其代谢稳定性有明显提高，比非氘代化合物 Lucitanib 更好，表明其具有更好的安全性和有效性，而且生物利用度高。
氘代 Capmatinib	CN20191	杜武 ;任闻;温坤; 李	本发明公开了氘代 Capmatinib 化合物及其用途，具体公开了式(I)所示

Title	申请号	发明人	基本情况
化合物及其用途	0431056.5	兴海;陈元伟	的化合物或其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，R1-R16 分别独立选自 H、D，且不全为 H。本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物，具备抗癌活性和更好的代谢稳定性和药代动力学性质。
一种 HC-1119 制剂及其制备方法和用途	CN201910394584.8	魏星;齐明;杜武;李兴海;陈元伟	本发明提供了一种雄激素受体抑制剂 HC-1119 制剂，它由下述重量配比的原辅料制备而成：雄激素受体抑制剂 HC-1119 1~100 份、溶剂 100~1000 份、抗氧化剂 0.11~11 份。本发明还提供了一种 HC-1119 软胶囊。本发明的 HC-1119 制剂，通过将 HC-1119 原料溶于辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯，明显改善了 HC-1119 的溶解性，大大提高了生物利用度，减小了血药谷浓度和暴露量在个体间的差异，提高了用药安全性。本发明的 HC-1119 软胶囊，稳定性好。
氘代 Defactinib 化合物及其用途	CN201910373081.2	杜武;李宇;温坤;李兴海;陈元伟	本发明提供的化合物及其盐类、水合物或溶剂合物，能够作为 FAK 抑制剂，用于制备抗癌药物，并且，与未氘代的对照化合物 Defactinib 相比，本发明的化合物的代谢稳定性和药代动力学性能显著提高，应用前景优良。
氘代 Vistusertib 化合物及用途	CN201910346335.1	杜武;李宇;何锦云;温坤;李兴海;陈元伟	本发明提供的氘代 Vistusertib 化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，不仅具备 Vistusertib 的抗癌活性，其药代动力学也有显著改善，其代谢稳定性有明显提高，而且生物利用度高显著提高。本发明氘代 Vistusertib 化合物安全性和有效性均有显著提高，应用前景优良。
一种合成氘代酰胺及氘代磺酰胺的新方法	CN201910295994.7	杜武;温坤;何锦云;李海波;秦德锬;李兴海;陈元伟	本发明公开了一种合成氘代酰胺及氘代磺酰胺的新方法……该方法反应条件温和，路线短，仅需两步即可得到，可以应用于已有方法不能适用的原料，提高合成效率，可以适用于很多酰胺类化合物，具有较强的普适性。
一种治疗癌症的化合物及其用途	CN201910234144.6	杜武;温坤;李兴海;陈元伟	本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物，具备抗癌活性和更好的代谢稳定性。尤其对 NTRK 融合突变的癌症有显著的疗效。
一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途	CN201910234750.8	樊磊;王飞;吴孝泉;胥珂馨;霍永旭;李兴海;陈元伟	本发明公开了一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途。实验结果表明，本发明化合物能够显著抑制癌细胞的增殖，减少全长雄激素受体(AR-FL)和变异雄激素受体(AR-v7)的表达，抑制前列腺癌细胞的增殖，对癌症，尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用，为临床上筛选和/或制备癌症药物提供了一种新的选择
一种酰胺类化合物及其在治疗癌症中的用途	CN201910209987.0	杜武;温坤;任闯;艾朝武;李海波;陈江;李宇;李兴海;陈元伟	本发明公开了一种酰胺类化合物及其在治疗癌症中的用途，属于药物化学领域，本发明公开了式 I 所示的酰胺类化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在治疗癌症中的用途。实验结果表明，本发明化合物能够抑制前列腺癌细胞的增殖，尤其是对耐药性前列腺癌细胞系(22RV1)有明显抑制作用。同时，本发明化合物还能够显著抑制多种癌细胞的增殖。此外，本发明化合物具有良好的药代动力学。对癌症，尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用，为临床上筛选和/或制备癌症药物提供了一种新的选择
一种吡啶胺-2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途	CN201910100609.9	杜武;任闯;吕海斌;李海波;温坤;何锦云;秦德坤;李兴海;陈元伟	本发明制备的化合物对 IDO 蛋白酶具有明显的抑制作用，且在体内代谢稳定。本发明的化合物或其药物组合物可以用于制备 IDO 抑制剂类药物，也可以用于制备预防和/或治疗具有 IDO 介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物。

Title	申请号	发明人	基本情况
一种咪唑胺-2,3-双加氧酶抑制剂及其制备方法和用途	CN201811559507.5	杜武;艾朝武;李宇;温坤;吕海斌;任闻;何锦云;秦德锐;李兴海;陈元伟	本发明还涉及含有式(I)化合物的药物组合物以及该化合物在制备咪唑胺-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂类药物中的用途。本发明的化合物或其药物组合物可以用于制备预防和/或治疗具有IDO介导的色氨酸代谢途径的病理学特征的疾病的药物中的用途。
一种治疗癌症的化合物及其用途	CN201811185432.9	杜武;樊磊;艾朝武;陈镛;李兴海;陈元伟	如式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物: R1-R13分别独立选自H、氘、未氘代或部分氘代或者全氘代的C1-C4烷基或C3-C6环烷基;X为卤素。本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,具备一定的抗癌活性,尤其对乳腺癌(BRCA突变乳腺癌)、卵巢癌(BRCA突变卵巢癌)、胰腺癌(BRCA基因突变的胰腺癌)癌细胞有抑制作用,对癌症有一定疗效。
一种BRD4抑制剂	CN201811070271.9	樊磊;胥珂馨;陈镛;王飞;吴孝全;罗童川;张少华;李兴海;陈元伟	本发明公开了式I所示的BRD4抑制剂,属于化合物药物领域。本发明提供的化合物对前列腺癌细胞增殖具有很好的抑制作用,本发明化合物可以用于制备抗肿瘤、自体免疫性或炎症性疾病、病毒感染的药物,尤其是抗前列腺癌的药物。
一种氘代喹啉化合物及其制备和用途	CN201810889771.9	杜武;吕海斌;李海波;耿熙;李兴海;陈元伟	本发明提供了一种氘代喹啉化合物及其制备和用途。具体地,本发明公开了一种式(I)所示喹啉衍生物或其立体化学异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐。实验结果证明,本发明提供的氘代喹啉化合物具有更好的代谢稳定性和药代动力学,能够用于制备更安全有效的治疗结核病的药物,应用前景优良。
一类苯并杂环类化合物及其治疗癌症的用途	CN201810609018.X	杜武;耿熙;温坤;艾朝武;吕海斌;涂志林;李兴海;陈元伟	本发明化合物能够显著减少全长雄激素受体(AR-FL)和变异雄激素受体(AR-v7)的表达,抑制癌细胞,尤其是前列腺癌细胞的增殖,对癌症,尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用。
一种嵌合分子及其制备和应用	CN201810557353.X	樊磊;王飞;吴孝全;胥珂馨;陈镛;李兴海;陈元伟	本发明提供了一种嵌合分子,该分子由目标蛋白的小分子化合物单元、E3泛素连接酶结合单元和连接单元组成,能够与BRD蛋白进行结合,促使BRD蛋白更易被蛋白酶降解,从而起到抑制细胞增殖的作用,可以作为BRD蛋白降解的药物,用于治疗癌症或冠状动脉疾病。
用于治疗痛风或高尿酸血症的磺酰胺类化合物及其制备方法	CN201810458169.X	樊磊;胥珂馨;陈镛;张少华;杜武;李兴海;陈元伟	本发明实施例的化合物具有良好的URAT1抑制活性,可以用于痛风和高尿酸血症的治疗,还可用于复发性痛风发作、痛风性关节炎、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-莱二氏综合症、凯-赛二氏综合症、肾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进、银屑病、结节病或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏症等与URAT1活性异常疾病的治疗。
杂环化合物及其制备方法	CN201810410359.4	樊磊;杜武;胥珂馨;陈镛;王飞;吴孝全;罗童川;张少华;李兴海;陈元伟	本发明公开的式(A)所示的新化合物,表现出了良好的URAT1抑制活性,为临床治疗与URAT1活性异常相关的疾病提供了一种新的药用可能。
一种制备依维莫司无定形固体的方法	CN201711307378.6	匡通滔;谭杰阳;	本发明方法操作方便,处理的样品量大,便于工业化,且收率较高,高达94%;同时,由于母液最终几乎只剩下水,对依维莫司几乎无溶解性,母液无需回收再精制,母液中的损失几乎可忽略不计,将少了工序,降低了后处理成本。
一种以卤代氘代甲烷合成氘代甲胺及其盐的方法	CN201711229019.3	匡通滔;耿熙;谭杰阳	本发明公开了一种以卤代氘代甲烷合成氘代甲胺及其盐的方法……本发明的制备方法简单、高效、成本低,具有良好的工业应用前景。
一种依维莫司中间体的制备纯化方法	CN201711191633.	匡通滔;谭杰阳	本发明公开了一种依维莫司中间体的纯化方法……本发明方法解决了依维莫司中间体反应液后处理繁琐,和柱层析需石油醚的问题。

Title	申请号	发明人	基本情况
	5		
一种以氙代甲醇合成氙代二甲胺盐的方法	CN201711130719.7	陈元伟;匡通滔;吕海斌	本发明公开了一种以氙代甲醇合成氙代二甲胺盐的方法……本发明的制备方法简单、高效,具有良好的工业应用前景。
一种以卤代氙代甲烷合成氙代二甲胺盐的方法	CN201711130024.9	陈元伟;匡通滔;吕海斌	本发明公开了一种以卤代氙代甲烷合成氙代二甲胺盐的方法……本发明的制备方法简单、高效、成本低,具有良好的工业应用前景。
一种嵌合分子	CN201710553014.X	樊磊;李兴海;王飞;陈镛;胥珂馨;罗潼川;陈元伟	【Protac】本发明公开了一种嵌合分子。该分子由靶向作用于目标蛋白的小分子化合物单元、E3 泛素连接酶结合单元和连接单元组成。该化合物可以与 BRD 蛋白结合,最终使 BRD 蛋白易被蛋白酶体降解,可以作为 BRD 蛋白降解的药物,用于治疗癌症或冠状动脉疾病。
一种 HC-1119 固体分散体及其制备方法	CN201710278273.6	魏星;齐明;李兴海	本发明公开了一种 HC-1119 固体分散体……本发明还提供了该固体分散体的制备方法。本发明固体分散体制剂具有能维持药物在体内的过饱和状态,确保药物的生物利用度与软胶囊相比不降低。本发明固体分散体服用剂量减小,固体分散体制成的软胶囊或片剂,单片重量可控制 1g 以下,大大提高病人的依从性。本发明固体分散体降低表面活性剂的用量,不含有抗氧化剂。减少了辅料带来不良反应的风险。本发明固体分散体主药以固体形式存在,辅料和主药的相容性较好,减少主药的降解,产品的稳定性提高,将固体分散体制成胶囊或片剂相较于软胶囊的工艺,采用常见的固体制剂技术,可以提高生产效率,降低生产成本。
喹啉类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途	CN201611109006.8	樊磊;李兴海;陈元伟;胥珂馨;陈镛;张少华;罗潼川	本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风。
喹啉类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途	CN201611109936.3	樊磊;杜武;李兴海;陈元伟;胥珂馨;陈镛;张少华;罗潼川	本发明公开了喹啉类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途。本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风,具有在动物体内和人体内具有降低尿酸的效果。
磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途	CN201611090991.2	樊磊;杜武;李兴海;陈元伟;胥珂馨;陈镛;张少华;罗潼川	本发明公开了一类式(A)所示的磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途。本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风。
一种制备氙代咪唑二酮类化合物的方法	CN201610901502.0	陈元伟;杜武;匡通滔;耿熙	本发明公开了一种制备氙代咪唑二酮类化合物的方法,它包括以下步骤:……与现有方法相比,本发明方法更为安全,消耗的更少溶剂量、最小化废物以及对环境的影响,缩短了生产周期,并增加了处理量以及方法总收率,具有广阔的市场前景。
一种氙代的 IDO 抑制剂及其制备方法和用途	CN201610436352.0	樊磊;陈镛;李兴海;陈元伟	本发明提供了一种氙代的 IDO 抑制剂及其制备方法和用途……本发明制备的化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,可以作为 IDO 抑制剂,可用于 IDO 相关疾病的治疗,尤其是癌症、病毒性感染、抑郁症、神经退行性疾病、创伤、与年龄相关的白内障、器官移植排斥反应以及自身免疫性疾病。
一种治疗痛风的化合物	CN201510359603.0	樊磊;陈镛;李兴海;陈元伟	……本发明化合物的药峰浓度高、药物吸收度高、消除半衰期长,可以提高临床使用的药效,降低给药频次;本发明化合物或其晶形、药

Title	申请号	发明人	基本情况
	5		学上可接受的盐，是一种选择性尿酸再吸收抑制剂，可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗痛风，为临床用药提供了新的选择。
一种治疗肿瘤的化合物及其用途	CN201510124888.4	樊磊;胥珂馨;龚瑜;陈元伟	……………本发明提供的化合物药峰浓度高、药物吸收度高、消除半衰期长，可以提高临床使用的药效，降低给药频次。本发明制备的化合物或其药学上可接受的盐，可以作为 PARP 抑制剂类药物，具有一定的抗肿瘤活性，尤其对三阴、原发性或转移性的乳腺癌、结肠癌、子宫癌、胰腺癌、肺癌、胃癌、血癌、黑色素瘤、实体瘤或颅内肿瘤具有良好的治疗活性，为临床用药提供了新的选择。
一种抗癌化合物及其用途	CN201410733814.6	陈元伟;郭仕伟	本发明提供了式 I 所示化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，本发明式 I 所示化合物在保持原化合物良好抗癌活性的基础上，通过氘代修饰，使得化合物在血浆中的药代动力学性质更好，血药峰浓度高，有效血药浓度维持时间长，可以降低给药量；通过毒性试验，发现其毒副作用低，安全性良好。
咪唑二酮类化合物及其用途	CN201410229381.0	陈元伟;龚瑜	本发明涉及一类咪唑二酮类化合物及其制备方法和用途。本发明化合物，具有良好的药代动力学和/或药效学性能，因此可作为雄性激素受体拮抗剂，进而可适用于制备治疗雄性激素相关疾病(如癌症等)的药物。
咪唑二酮类化合物及其用途	CN201280052853.9	陈元伟	提供一种式(I)所示的咪唑二酮类化合物，其制备方法、用途和药物组合物。所述咪唑二酮类化合物具有雄性激素受体拮抗作用，能够用于治疗 and 预防雄性激素受体相关的疾病和失调如前列腺癌，脱发、再生发、暗疮和青春痘。

资料来源：国家知识产权局

融资历史显示，相比备受头部 VCPE 青睐的泽璟生物，海创药业更受产业资本青睐。海思科、复星医药、吉林敖东不仅均先后参与了成都海创的融资，海思科也已获得 HC-1119 及其为活性成分的各种药物制剂在中国境内的专利独占许可权。

表15：海创药业融资历史一览

序号	披露日期	交易金额	融资轮次	投资方
1	2020/8/24	未披露	股权融资	吉林敖东，广发信德，楹联健康产业基金，力鼎资本，高能资本，南岭投资
2	2019/7/29	4000 万美元	B 轮	复星医药，通德资本，硅谷火炬基金，鼎建新材料，恒兴资本，朗盛投资
3	2017/1/1	未披露	A 轮	海思科
4	2014/1/1	未披露	天使轮	盈创动力，AFFINITIS GROUP CO LTD

资料来源：天眼查

2.2.2 成都海创的确定性分析

海创药业当前的研发管线如下——

图25：海创药业的研发管线一览

项目	适应症	临床前化合物	临床申报研究	临床申报	临床 I/II 期	临床 III 期	上市
HC-1119 (D) 雄激素受体抑制剂	转移性去势抵抗性前列腺癌	→					
	阿比特龙耐药的转移性去势抵抗性前列腺癌	→					
HP501 URAT1抑制剂	高尿酸血症, 痛风	→					
HP505 雄激素受体抑制剂	晚期前列腺癌, 乳腺癌	→					
HP510 暂不披露	晚期前列腺癌, 乳腺癌, 肺癌, 白血病	→					
HC-X022 AR/Protac	前列腺癌	→					
HC-X029 AR-v7/Protac	前列腺癌, 多种实体瘤	→					
HC-X027 BET抑制剂	前列腺癌, 多种实体瘤	→					
HC-X030 FAK 抑制剂	多种实体瘤	→					
HP515 THRβ 抑制剂	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	→					

资料来源: 海创药业

- ◆ HC-1119 是一种新的雄激素受体 (AR) 拮抗剂, 是恩杂鲁胺的氘代产品, 可用于 mCRPC (转移性去势抵抗性前列腺癌) 的治疗, 目前正在开展针对 mCRPC 患者的全球多中心 III 期临床试验, 该产品已获得中国、美国、日本、欧洲等国家和地区的近 30 余项专利授权。

原研品种恩杂鲁胺是前列腺癌用药, 属于**超级重磅炸弹药物**, 2015 年恩杂鲁胺全球销售额已高达 21 亿美元, GlobalData 则预计 2023 年恩杂鲁胺的销售额将会增长到 38 亿美元。恩杂鲁胺专利本应在 2026 年到期, 但**2018 年复星医药成功挑战恩杂鲁胺专利成功, 为我国仿制药企业扫清了恩杂鲁胺仿制药的专利壁垒。**

*注: 2018 年 11 月, 国家知识产权局专利复审委员会针对邦信阳代理请求人对恩杂鲁胺对应的发明专利“二芳基乙内酰胺化合物”(第 ZL200680025545.1 号) 提出的无效宣告请求一案做出审查决定, 以其权利要求不具创造性为由宣告该专利权全部无效。

前列腺癌是全球男性第二大常见肿瘤, 在中国, 随经济快速增长, 预计 2022 年发病率增加到 40/10 万每年, 每年新增病例 40 万。早期的前列腺癌对去势治疗敏感, 疾病控制较好, 但大多数患者最终将转变为去势抵抗性前列腺癌(CRPC), 其中以**转移性 CRPC (mCRPC)**居多。

阿比特龙是恩杂鲁胺的竞品, 均已被批准用于 mCRPC 治疗^{*注}, 但与阿比特龙相比, 恩杂鲁胺具有如下优势: 1) 可单独用药, 不需与类固醇类药物联用, 也不受饮食影响, 患者顺应性更强; 2) 对于接受过多西他赛治疗的 CRPC 患者, 恩杂鲁胺疗效优于阿比特龙; 3) 对于中度肝损伤患者, 阿比特龙需降低给药剂量, 而恩杂鲁胺无需调整剂量。

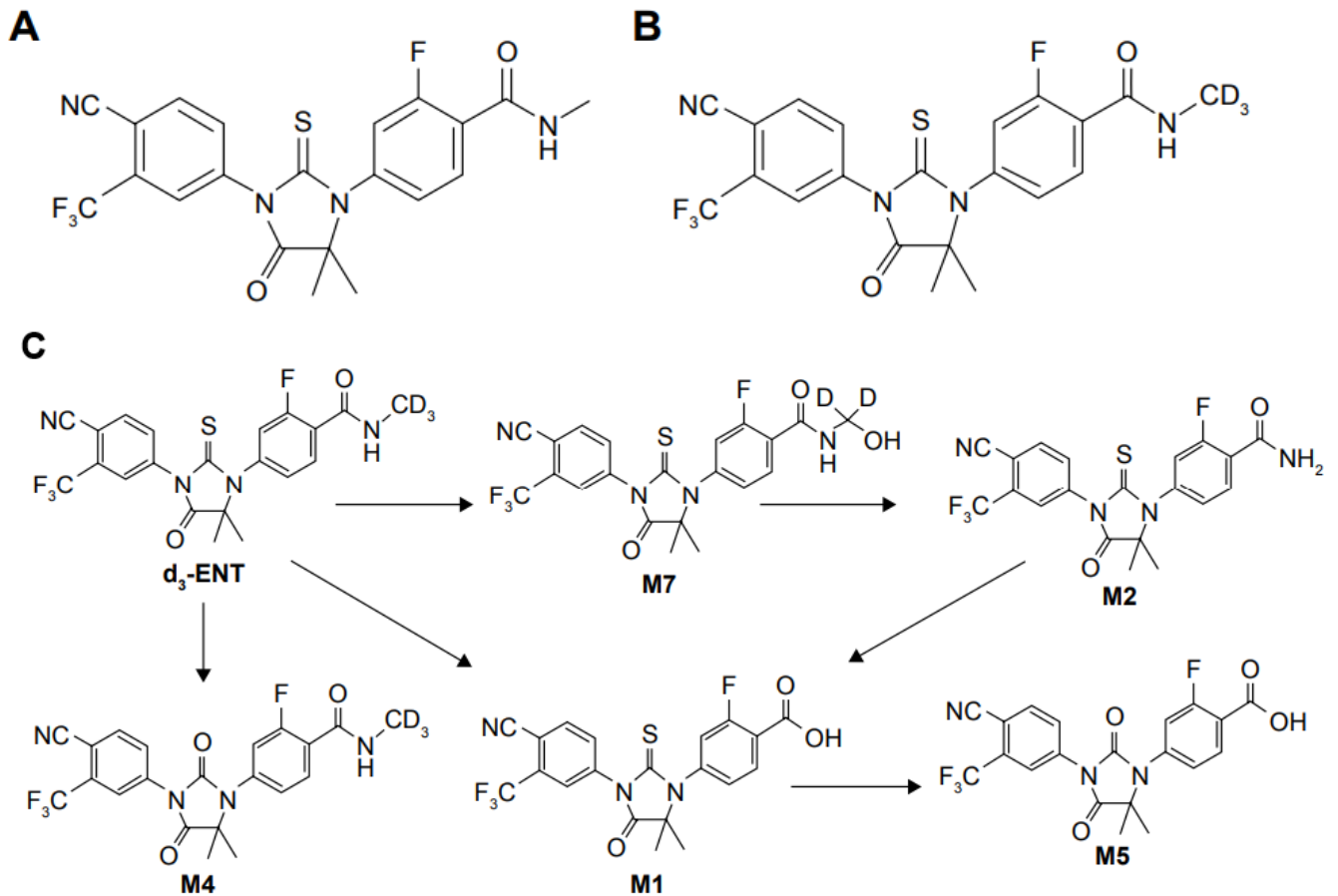
*注: 根据 2019 CUA/CUOG 指南, mCRPC 的建议疗法如下——

- 1) 在未接受化疗的情况下: 推荐醋酸阿比特龙 1000 mg/日+强的松 (5 mg/次, 2 次/日) 用于无症状或症状轻微的转移性 CRPC 患者, 作为一线治疗方案 (证据等级 1 级, 强烈推荐)。
- 2) 在多西他赛治疗后: 推荐醋酸阿比特龙 1000 mg/日+强的松 (5 mg/次, 2 次/日) 用于正在接受或接受过多西他赛化疗的患者 (证据等级 1 级, 强烈推荐)。

- 3) 在未接受化疗的情况下: 推荐恩扎鲁胺 160 mg/日用于无症状或症状轻微的 mCRPC 患者, 作为一线治疗方案 (证据等级 1 级, 强烈推荐)。
- 4) 在多西他赛治疗后: 推荐恩杂鲁胺 160 mg/日用于正在接受或接受过多西他赛化疗的患者 (证据等级 1 级, 强烈推荐)。

临床前和临床资料均已显示, HC-1119 有成为恩杂鲁胺 me-better 药物的潜力。HC-1119 和恩杂鲁胺 (ENT) 具有相同的主要代谢物 M1 (非活性) 和 M2 (活性), 其中 M2 与母体药物 M0 活性相似。恩杂鲁胺的氟化阻碍了药物向 M2 和 M1 代谢, 因此 HC-1119 具有较高的 M0, 但 M2 和 M1 暴露较少。I 期临床数据还表明, 80 mg 剂量时 HC-1119 的血浆活性药物暴露量 (M0+M2) 与 160 mg 临床剂量水平下的恩杂鲁胺相似。

图26: 恩杂鲁胺 (A)、HC-1119 (B) 以及 HC-1119 在小鼠体内的推测代谢途径一览



资料来源: Effect of N-methyl deuteration on metabolism and pharmacokinetics of enzalutamide, DOI: 10.2147/DDDT.S111352

图27: HC-1119 (d₃-ENT) 的代谢速率显著慢于恩杂鲁胺 (ENT)

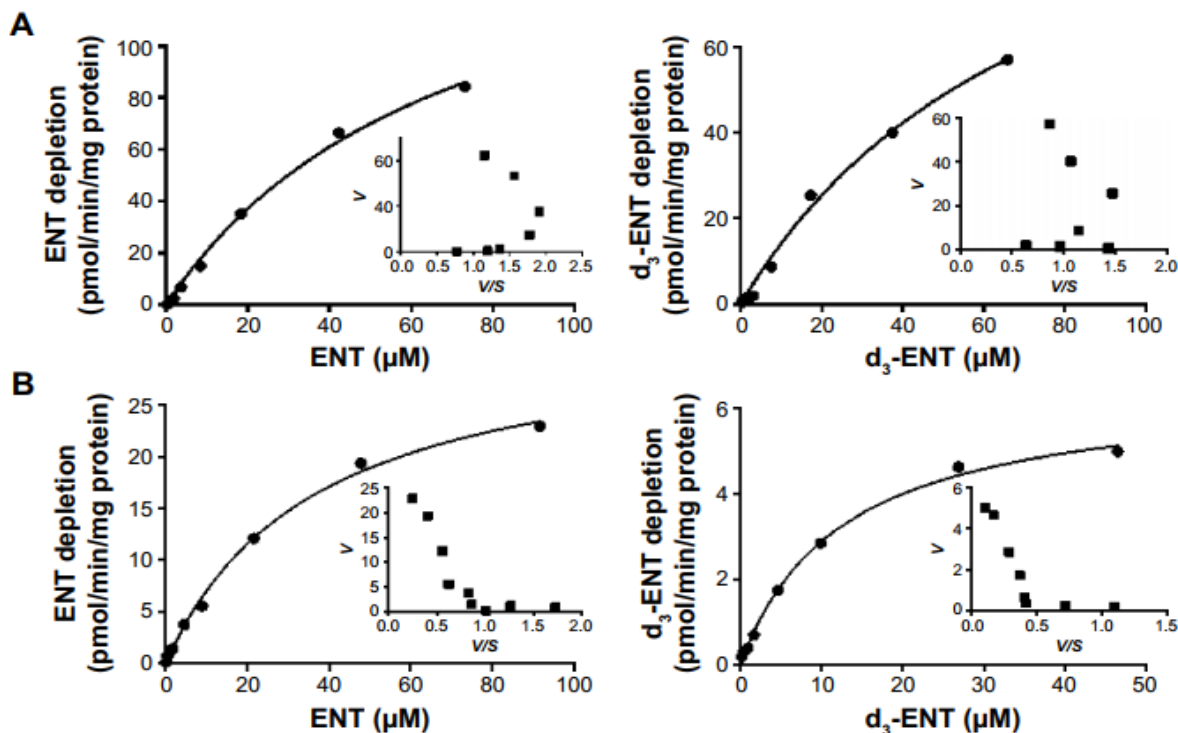


Figure 6 Kinetic profiles for the substrate depletion of ENT (left) and d_3 -ENT (right) in (A) RLM and (B) HLM.

资料来源: Effect of N-methyl deuteration on metabolism and pharmacokinetics of enzalutamide, DOI: 10.2147/DDDT.S111352

HC-1119 有可能通过降低剂量 (III 期临床试验中 HC-1119 每天剂量为 80 毫克) 和更高的安全性而优于恩杂鲁胺。在临床试验中, 服用恩杂鲁胺的患者约有 1% 会产生癫痫发作。通常认为, M0 和 M2 透过血脑屏障 (BBB), 抑制氯离子门控的 GABA-A 受体是恩杂鲁胺诱发癫痫发作的原因; 而与 M0 相比, M2 具有更强的透过脑血屏障的能力, 同时 M2 抑制 GABA-A 受体的活性更强。在相同的血浆暴露水平下, HC-1119 在脑中 M0 和 M2 的暴露量将显著低于恩杂鲁胺 M0 和 M2 在脑中的暴露量。

海思科已获得 HC-1119 及其为活性成分的各种药物制剂在中国境内的专利独占许可权, 双方约定, 海创药业和海思科各占有本项目 50% 权益, 或海创药业和海思科分别占有本项目 40% 和 60% 的权益, 海思科支付专利产品的销售利润 (税前) 的相应权益比例作为专利许可费用。

目前该药正处于 III 期临床, 其在 ClinicalTrials 网站备案的信息如下图所示。假如 III 期临床如期在 2021 年 2 月完成, 那么以优先评审平均 17.6 个月的评审时长, HC-1119 有望在 2022 年 8 月左右获批。

但考虑到恩杂鲁胺在 HC-1119 开发期间已被复星医药专利挑战成功, HC-1119 难免将提前面临仿制药竞争, 且海思科的渠道优势也不能和正在抢恩杂鲁胺首仿的正天晴和江苏豪森相比, 因而, 届时, HC-1119 只有取得超越恩杂鲁胺、且临床上有意义的效果, 才有可能具备放量的确定性, 临床数据则需要跟进。但考虑到公司 III 期临床对照组并没有选择恩杂鲁胺做头对头研究, 后续即便出有利结果, 也会影响结果的说服力。

图28: HC-1119 在 ClinicalTrials 网站备案的 III 期临床的基本信息

Study Design

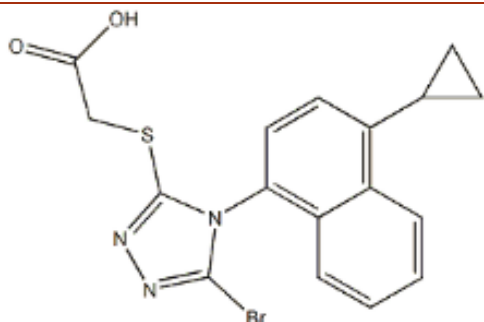
Go to ▼

Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	255 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Sequential Assignment
Masking:	Double (Participant, Investigator)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of HC-1119 Soft Capsules in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Have Failed Treatments With Abiraterone Acetate and Docetaxel.
Actual Study Start Date :	April 12, 2019
Estimated Primary Completion Date :	January 2021
Estimated Study Completion Date :	February 2021

资料来源: ClinicalTrials

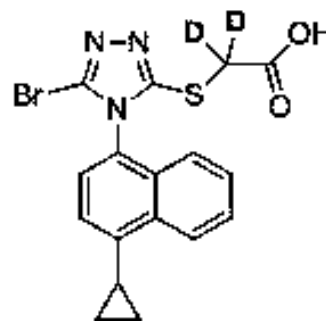
- ◆ HP501 是海创药业自主研发的用于治疗高尿酸血症和痛风的 1 类新药，作为一种尿酸转运体(URAT1)抑制剂，通过抑制尿酸在肾脏中的再吸收而增加尿酸的排泄，从而达到降低血尿酸的目的。从成都海创相关专利出发（申请号 CN201510359603.5，专利为“一种治疗痛风的化合物”）推测为雷西纳德的氘代分子。该药物在 ClinicalTrials 网站暂时查不到备案信息。

图29: 雷西纳德的结构式



资料来源: <http://www.hohance.cn/878672-00-5.html>

图30: CN201510359603.5 中分子的结构式



资料来源: 专利 CN201510359603.5

痛风是一种由高尿酸血症引起的常见疾病，高尿酸血症是痛风发作的必要而不充分条件，同时还与肾脏、内分泌代谢、心血管和脑血管疾病等全身性疾病的发生和发展有关。中国目前约有 7000 万高尿酸血症患者和近 2000 万痛风患者。目前治疗高尿酸血症的药物主要分为三类：

1) 黄嘌呤氧化酶抑制剂，主要包括别嘌醇和非布司他。相比可能发生致死性皮疹的别嘌醇（中国台湾地区超敏反应发生率为 2.7%，一旦发生，致死率高达 30%），非布司他副作用风险比别嘌醇有显著降低。但单纯应用黄嘌呤氧化酶抑制剂治疗高尿酸血症的患者中，约 40%-60% 不能将血尿酸浓度控制在理想水平；

2) URAT1 抑制剂包括苯溴马隆、雷西纳德等。虽苯溴马龙在我国应用广泛，但该药因有导致严重肝肾毒性的风险，已从欧洲市场撤出，且从未在美国得到 FDA 的批准，目前只有包括日本和中国在内的少数国家仍在继续使用这种药物。雷西纳德作为 FDA 最新批准的此类药物，仍带有黑框警告，突出显示急性肾衰竭风险升高，尤其是在不使用黄嘌呤氧化酶抑制剂的情况下，依然存在改进空间；

3) 尿酸氧化酶，该酶从仿生角度出发本应是最佳降尿酸方式，但因进化方面的原因，人尿酸酶基因在正常人体内处于失活状态，目前最好的尿酸氧化酶（培格

洛替酶)为动物源尿酸酶经人源化改造开发而来,依然存在免疫原性风险,已被FDA给与黑框警告,导致应用受限;

而我国指南对痛风和高尿酸血症用药的推荐如下——

图31: 我国痛风和高尿酸血症推荐用药

患者分型	药物推荐		
	抑制尿酸合成药物		促尿酸排泄药物
	别嘌醇	非布司他	苯溴马隆
痛风患者	一线 (1B)	一线 (1B)	一线 (1B)
无症状HUA	一线 (1B)	~	一线 (1B)

资料来源: 互联网 & 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)》

指南推荐**别嘌醇、非布司他或苯溴马隆**作为痛风患者降尿酸治疗的一线用药 (1B); 推荐**别嘌醇或苯溴马隆**作为无症状高尿酸血症患者降尿酸治疗的一线用药 (1B); 单药足量、足疗程治疗、血尿酸仍未达标的患者可考虑联合应用两种不同作用机制的降尿酸药物, 不推荐尿酸氧化酶与其他降尿酸药物联用 (1C)

- ◆ HC-X022 (AR protac) 是一种 PROTAC 分子, 通过降解全长 AR (Full-length AR) 和 AR 剪接突变体, 实现前列腺癌以现有疗法 (雄激素受体抑制剂或雄激素合成阻断剂) 治疗失败后 AR 突变 (点突变或 C 端缺失的剪接突变体) 导致耐药的问题, 该 PROTAC 项目接近 PCC 阶段;
- ◆ HP510 作为一种表观遗传调节剂, 针对 AR 信号通路上游靶点, 用于治疗携带 AR 突变的 mCRPC 患者。该项目正处于 IND 研究阶段, 预计 2020 年底向 FDA 提交 IND。临床前动物研究表明, 该化合物单用或与其他疗法联用, 在 22RV1 和 VCaP 人源异体移植瘤显示了很好的疗效。

2.3 未上市企业泰基鸿诺

郑州泰基鸿诺医药股份有限公司成立于 2007 年 11 月, 位于郑州大学南校区内, 目前在研新药主要针对肺癌、乳腺癌、丙肝、白血病、精准广谱抗癌药等, 是一家相对早期、可查询公开信息有限、但从创始人角度和专利布局出发看值得了解的公司。**公司当前主要的问题在于核心管线 (3 代 EGFR TIK、CDK4/6) 进度较慢, 公司专利储备中竞争格局相对较好的管线是否能尽早推进到后续研发阶段则对公司的投资价值有较大影响。**

图32：泰基鸿诺股权穿透图



资料来源：天眼查

泰基鸿诺由一批从海外归来的生物医药技术领域里的高级研究人员创立，公司创始人**吴豫生**博士（有机化学）为国家千人计划专家，毕业于美国依阿华州立大学，曾师从 George A Kraus 教授，1993 年获 Ph.D. 学位时曾以优异成绩获“Alpha Chi Sigma”荣誉奖，1993-1996 年在加州理工学院 Andrew G. Myers 教授科研组完成了一种抗肿瘤天然产物 neocarzinostatin chromophore 全合成的博士后研究，1996 年起在 Schering-Plough (先令葆雅) 新药开发部任高级研究员，2004 年被选为美中医药协会会长，获新泽西州少数族裔贡献奖。吴博士是在新的治疗心血管疾病、肥胖症、神经退行性疾病新药的医药化学研究中发现新型凝血酶受体拮抗剂的主要成员与相应的专利申请人之一。

公司当前的主要专利如下——

表16：泰基鸿诺部分核心专利一览

Title	申请号	发明人	基本情况
氨基甲酸酯类化合物、药物组合物及其应用	CN201910974318.2	吴豫生 ;李钧 ;梁阿朋 ;牛成山 ;陈其雨	本发明的氨基甲酸酯类化合物对于预防和/或治疗 TRK 介导的病理学特征的疾病效果显著。
用作蛋白质激酶调节剂的化合物及其应用	CN201811283367.3	吴豫生 ;职五斌 ;李敬亚 ;王新 ;吴世勇 ;梁阿朋 ;郭瑞云	本发明的式 I 所示化合物对 ALK、ROS1 和/或 TRK 激酶具有良好的抑制活性，可用于制备抑制 ALK、ROS1 和/或 TRK 激酶的药物，用于治疗癌症、疼痛、神经疾病、自身免疫疾病或发炎。
用作 IDO 调节剂的化合物及其应用	CN201811051727.7	吴豫生 ;梁阿朋 ;郭中伟 ;王国辉 ;郑茂林 ;杨挺 ;耿阳 ;牛成山 ;陈其雨	本发明的式 I 或式 II 所示化合物可用作 IDO 调节剂，并具体公开了其用于制备治疗 IDO 介导的色氨酸代谢途径病理学特征的疾病的药物方面的用途。
一种三氟甲基芳香胺的制备方法	CN201810475852.4	吴豫生 ;高献英 ;耿阳 ;韩帅军 ;梁阿朋 ;李敬亚 ;邹大鹏 ;吴养洁	本发明提供的三氟甲基芳香胺的制备方法……合成步骤简单、原料成本低，可大大降低三氟甲基芳香胺的生产成本，有利于大规模工业化生产。
用作 EGFR 抑制剂的 2,4-二取代苯-	CN201810344026.6	吴豫生 ;耿阳 ;梁阿朋 ;牛成山 ;李敬亚 ;郭瑞云	(三代 EGFR-TKI, 奥希替尼 me-better)

Title	申请号	发明人	基本情况
1,5-二胺衍生物及其应用			
一种[1,3]噻嗪-2-胺类化合物及应用, 药物组合物	CN20171126 8649.1	吴豫生 ;牛成山 ;梁阿鹏 ; 韩兴旺 ;王国辉 ;郭中伟 ; 李敬亚 ;郭瑞云 ;邹大鹏	本发明涉及一种[1,3]噻嗪-2-胺类化合物及应用, 药物组合物, 属于 BACE 抑制剂领域。……
一种 N-氟代甲基咪啉类化合物的合成方法	CN20171123 6329.8	吴豫生 ;耿阳 ;牛成山 ;梁阿朋	本发明属于含氟化合物的合成技术领域, 具体公开了一种 N-氟代甲基咪啉类化合物的合成方法……本发明的合成方法成本低, 操作简单, 利于工业放大化生产……反应物反应彻底, 副反应少, 产物收率高, 后处理简单。
一种含嘧啶环的化合物、EGFR 抑制剂及其应用	CN20171071 9000.0	吴豫生 ;牛成山 ;耿阳 ;梁阿鹏 ;郭中伟 ;刘建涛 ;杨俊亮 ;霍云峰 ;韩兴旺 ;孟庆国 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;邹大鹏	本发明涉及一种含嘧啶环的化合物、EGFR 抑制剂及其应用……尤其适用于制备由 EGFR 突变, 包括敏感型突变(如 L858R 突变或外显因子 19 缺失)和耐药性突变(如 EGFR T790M 突变), 引起的非小细胞肺癌的治疗药物。
3-苄氧基-四氢吡喃及其制备方法、单一构型的四氢吡喃-3-环醇的制备方法	CN20171048 7773.0	吴豫生 ;耿阳 ;邹大鹏 ;牛成山 ;李敬亚 ;郑茂林 ;梁阿朋	本发明涉及 3-苄氧基-四氢吡喃及其制备方法、单一构型的四氢吡喃-3-环醇的制备方法……制备方法简单, 成本低廉, 适合大规模生产。
一种含二氟氟代甲氧(硫)基官能团的芳香类化合物的合成方法	CN20171046 2772.0	吴豫生 ;耿阳 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;牛成山 ;郑茂林 ;梁阿朋	本发明属于含氟化合物合成技术领域, 具体公开了一种含二氟氟代甲氧基官能团或二氟氟代甲硫基官能团的芳香类化合物的合成方法……该方法具有原料便宜易得, 反应简单温和, 产率高, 氟代率高, 易于生产放大等优点。
一种嘧啶类化合物、EGFR 抑制剂及其应用	CN20171046 4965.X	吴豫生 ;牛成山 ;耿阳 ;梁阿鹏 ;郭中伟 ;刘建涛 ;杨俊亮 ;霍云峰 ;韩兴旺 ;孟庆国 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;邹大鹏 ;	(三代 EGFR-TKI, 奥希替尼 me-better)
一种吉西他滨前药的晶型、制备方法、用途和药物组合物	CN20171019 8149.9	吴豫生 ;牛成山 ;梁阿朋 ;韩兴旺 ;郭瑞云 ;李敬亚 ;邹大鹏	本发明涉及化合物晶型、制备方法、用途和药物组合物, 具体涉及一种吉西他滨前药的晶型、制备方法、用途和含有吉西他滨前药的晶型的抗癌药物组合物
氟代 Palbociclib 的衍生物、制备方法及其应用	CN20171019 8712.2	吴豫生 ;牛成山 ;耿阳 ;郑茂林 ;梁阿朋 ;孟庆国 ;杨挺 ;王国辉 ;霍云峰 ;郭瑞云 ;李敬亚 ;邹大鹏	氟代 Palbociclib
一种氟代 Palbociclib 的晶型及其制备方法和应用	CN20171019 8725.X	吴豫生 ;牛成山 ;耿阳 ;郑茂林 ;梁阿朋 ;孟庆国 ;杨挺 ;王国辉 ;霍云峰 ;郭瑞云 ;李敬亚 ;邹大鹏	氟代 Palbociclib 晶型专利
一种克里唑替尼或氟代克里唑替尼的制备方法	CN20161079 4251.0	吴豫生 ;牛成山 ;耿阳 ;霍云峰 ;梁阿鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;邹大鹏	(氟代克唑替尼)
一种单氟甲氧基或单氟氟代甲氧基类化合物的合成方法	CN20161042 4624.5	吴豫生 ;耿阳 ;牛成山 ;梁阿朋 ;刘建涛 ;孟庆国 ;李敬亚 ;邹大鹏 ;吴养洁	本发明公开了一种单氟甲氧基或单氟氟代甲氧基类化合物的合成方法……相对于现有技术, 该合成方法温和高效……原料便宜易得、反应温和、产率高、适用范围广,

Title	申请号	发明人	基本情况
			易于生产放大等特点, 适合推广使用。
一种非诺贝特酸甘氨酸乙酯盐晶型及其制备方法	CN20151009 2495.X	吴豫生;牛成山;邹大鹏;梁阿鹏;谭延方;郭瑞云;李敬亚	本发明的非诺贝特酸甘氨酸乙酯盐晶型, 稳定性强, 大大提高了非诺贝特酸甘氨酸乙酯盐的稳定性和生物利用度, 在治疗高血脂症过程中有广阔的应用前景。
氘代克里唑蒂尼晶型及其制备方法	CN20141061 4766.9	吴豫生 ;牛成山 ;邹大鹏 ;耿阳 ;郭瑞云 ;李敬亚	本发明公开了一种氘代克里唑蒂尼晶型及其制备方法
一种芳环/芳杂环叔丁醇酯类化合物的制备方法	CN20131066 7774.5	吴豫生 ;吴养洁 ;李新建 ;邹大鹏 ;郭瑞云 ;李敬亚	本发明公开了一种芳环/芳杂环叔丁醇酯类化合物的制备方法……实现了芳杂环硼酸酯类化合物或芳环硼酸类化合物的烷氧羰基化反应, 直接生成芳环/芳杂环叔丁醇酯类化合物; 原料无毒、廉价易得; 催化体系成本低且具有良好的稳定性和广泛的适用性; 反应条件温和, 安全性高, 易于控制; 工艺简单, 操作方便, 环境友好, 专一性强, 适合工业化生产。
一种 N-叔丁氧羰基-吡啶芳香醚/芳杂环醚类化合物的制备方法	CN20131064 2349.0	吴豫生 ;吴养洁 ;宋娟娟 ;邹大鹏 ;郭瑞云 ;李敬亚	本发明公开了一种 N-叔丁氧羰基-吡啶芳香醚/芳杂环醚类化合物的制备方法, 属于有机合成技术领域……该反应的催化剂体系具有良好的稳定性、高效的催化活性以及广泛的适用性, 能有效避免强碱性反应条件对某些官能团的破坏, 材料廉价易得, 成本低。
氘代达沙替尼及其制备方法和应用	CN20131016 4860.4	吴豫生 ;牛成山 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;高剑昕	本发明公开了一种氘代达沙替尼及其制备方法和应用
一种含杂环的三氟甲基酮化合物及其制备方法	CN20131009 6520.2	吴豫生 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;高剑昕 ;孙春霞 ;牛成山	本发明公开了一种含杂环的三氟甲基酮化合物及其制备方法……本发明的制备方法可一步合成含杂环的三氟甲基酮化合物, 操作简单, 产率高, 具有广泛的适用性。
一种芳香环或芳杂环三氟甲基酮化合物及其制备方法	CN20131009 5241.4	吴豫生 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;高剑昕 ;程辉成 ;牛成山	本发明公开了一种芳香环或芳杂环三氟甲基酮化合物及其制备方法, 属于有机合成技术领域……本发明制备的三氟甲基酮化合物可以作为酶抑制剂, 也是合成三氟甲基取代的杂环及其他化合物的重要中间体; 另外, 它也是新型的高分子材料的单体, ……具有广泛的用途。
一种 5-溴嘧啶 4 位取代衍生物及其制备方法	CN20131008 0119.X	吴豫生 ;吴养洁 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;高剑昕 ;齐斌 ;牛成山	本发明公开了一种 5-溴嘧啶 4 位取代衍生物及其制备方法……采用该方法可以有效减少反应步骤, 缩短反应时间, 且反应条件温和, 可操作性好, 反应制得的 5-溴嘧啶 4 位取代衍生物产率高, 该方法实用性较强, 适于大规模生产应用。
一种非诺贝特酸氨基乙酸乙酯盐、制备方法及其用途	CN20121026 1859.9	吴豫生 ;牛成山 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云	本发明涉及医药技术领域, 具体公开了一种非诺贝特酸氨基乙酸乙酯盐, 同时还涉及其制备方法及其用途……本发明提供的非诺贝特酸氨基乙酸乙酯盐可以有效治疗高血脂症、脂肪肝、高血脂高血糖疾病, 且水溶性好, 生物利用率高, 副作用小。
双联厄洛替尼及其制备方法	CN20121013 7394.6	吴豫生 ;牛成山 ;邹大鹏 ;李敬亚 ;郭瑞云 ;	本发明公开了一种双联厄洛替尼化合物……本发明的双联厄洛替尼的生物活性好于单分子的厄洛替尼的生物活性, 也具有比单分子厄洛替尼更好的抗肿瘤作用。本发明的双联厄洛替尼为新型抗肿瘤药物提供了新的化合物, 也为抗肿瘤药物的合成开辟了一条新途径。
一种 A β 斑块显像剂及其制备方法	CN20111046 0304.2	吴豫生;牛成山;邹大鹏;李敬亚;郭瑞云	本发明涉及医药技术领域, 具体公开了一种基于正电子断层成像术 (PET) 以及单光子发射计算机断层成像术

Title	申请号	发明人	基本情况
环丙烷基芳香化合物的合成方法	CN201110231202.3	崔秀灵 ; 吴豫生 ; 张敏 ; 王连会 ; 李敬亚 ; 吴养洁	(SPECT)的Aβ斑块显像剂及其制备方法…… 本发明属于有机合成技术领域，特别涉及二茂铁亚胺环钨-膦加合物在环丙烷基芳香化合物合成中的应用……该催化剂具有很好的稳定性和高效的催化活性以及广泛的适用性，可以在催化量较小的前提下，高产率（高达96%）的合成得到相应的偶联产物；反应条件温和，底物范围广，反应专一性强。
氘代非手性克里唑蒂尼及其衍生物、制备方法和应用	CN201110002814.5	吴豫生 ; 邹大鹏 ; 职五斌 ; 郭瑞云 ; 李敬亚 ; 高剑昕	氘代非手性克里唑蒂尼及其制备方法和应用
环钨化二茂铁亚胺膦配合物在催化合成胺甲基化芳烃化合物中的应用	CN201010173667.3	吴豫生 ; 邹大鹏 ; 李敬亚 ; 郭瑞云 ; 崔洪萌 ; 秦李晋 ; 崔秀灵	本发明所属领域为有机催化合成领域，特别涉及环钨化二茂铁亚胺膦配合物在催化合成胺甲基化芳烃化合物中的应用。本发明方便合成各种具有胺甲基骨架的偶联产物，环钨化二茂铁亚胺膦配合物的稳定性高，且催化用量小，适用于各种卤代芳基化合物为底物的情况；反应条件温和，反应专一性强，产率高达87%，且基本无污染对环境影响小。
一种用于制备 N-Boc-芳胺类化合物的催化体系及其制备方法和应用	CN201010157437.8	吴豫生 ; 邹大鹏 ; 李敬亚 ; 郭瑞云 ; 秦李晋 ; 崔洪萌 ; 崔秀灵	本发明公开了一种用于制备 N-Boc-芳胺类化合物的催化体系及其制备方法和应用……采用本发明的催化体系以 BocNH ₂ 与芳基卤代物为原料，可以高产率的制得相应的偶联产物，并且具有反应条件温和，易于操作，后处理简单，作用底物范围广，反应专一性强，产率高，对环境污染小等优点。
二茂铁亚胺环钨-膦加合物及其制备和应用	CN201010127884.9	吴豫生 ; 崔秀灵 ; 王连会 ; 李敬亚 ; 朱志元 ; 吴养洁 ; 邹大鹏 ; 郭瑞云	本发明属于催化剂的合成及其在有机合成中的应用，特别涉及二茂铁亚胺环钨-膦加合物及其制备和应用。在芳基硼酸酯的合成中，采用二茂铁亚胺环钨-膦加合物为催化剂，该催化剂具有很好的稳定性和高效的催化活性以及广泛的适用性，可以在较低催化量的前提下，高产率(高达93%)地合成得到相应的偶联产物；反应条件温和，底物范围广，反应专一性强。

资料来源：国家知识产权局

3. 投资建议

在创新药领域，我们的投资策略是始终坚持大小两端同时布局，大的一端为履历端正、综合优势显著、壁垒深厚、经历过时间检验的头部药企，小的一端则是那些早期研究储备与头部药企相比存在鲜明差异化的企业。

如遵循减法逻辑，在氘代领域，中国生物制药、泽璟制药、成都海创无疑都值得关注，但这三个公司的特性却又相当不一样，让它们最适合的投资者群体有所不同：

- ◆ **海创药业是特别适合早期 VC 和制药公司关注的标的。**作为这三家公司中团队最华丽、氘代技术底蕴最深厚、技术平台优势最显著的企业，除氘代技术以外，还对当前制药界拥有革命性的 **Protac 技术有所布局**。但公司进度最快的重磅管线不仅有待最新临床数据验证、还面临原研药专利挑战成功后仿制药竞争风险，这

也让更重视 NPV 估值的资本市场无法在现阶段给企业较高估值，并让该企业反而成为更适合做实业的药企投资以实现对原有技术的补全，同时也最满足我们之前深度报告中提及的、对拥有好技术平台的公司投资时点的要求（管线暂时不出彩甚至研发受挫之时）。此外，一旦后续氘代技术被用于真正的创新，海创药业则是三家企业中最能满足对深厚科研底蕴要求的标的。

- ◆ **正大天晴**（中国生物制药）作为中国的 Big Pharm，综合优势突出，资金实力和融资实力强大，这让公司采用氘代技术做快速的仿创和后端商业化运作时，有着 Biotech 同行无法比拟的优势。但因正大天晴作为我国头部药企之一，氘代技术只是公司众多技术储备的一部分，让公司不论增长逻辑、投资逻辑都远超氘代技术范畴，因而本报告在此不做详细介绍。此外，**正大天晴也是我们长期推荐的、在我国非常稀缺的、几乎任何显著回撤就可以买入的长线高确定性医药超级白马之一，非常适合做绝对收益和风控优先的长线二级市场投资人。**
- ◆ **泽璟制药**则是介于成都海创和正大天晴之间的企业，当前也是这三家企业中氘代管线优势最突出的企业。公司除氘代技术以外，还对重组蛋白（重组人凝血酶）、双抗有所布局。公司上市后资金实力得到大幅增强，让后端快速商业化的能力也有望因此显著提升，商业化运作能力也是后期 VCPE 以及当前二级市场对 Biotech 的关注重点。公司当前核心管线的 NPV 估值大约在 **56 亿-113 亿**，随近期 A 股下跌，公司股价正在接近安全的买点。

4. 风险提示

1) 氘代技术本身存在的风险，包括将氘代技术用于专利规避时纯仿创的氘代空间被日益压缩，以及将氘代技术用于真创新时将面对做真正的创新药不得不面对的不确定性和研发失败风险。

2) 对 Biotech 而言，商业化运作风险和融资的可持续性尤其值得关注。特别，那些融资的可持续性高度依赖于资本市场愿意在多久时间内持续相信公司的故事、而后端商业化运作顺利推进又高度依赖融资可持续性的企业将面临不容忽视的经营不可持续的风险。纯粹的击鼓传花早晚有结束的时候。

附录 1) 正大天晴的氟代药物专利一览

表 17: 正大天晴核心氟代专利一览

Title	申请号	发明人	基本情况
氟代喹啉衍生物	CN201810928609.3	张寅生 ;高勇	氟代安罗替尼衍生物
新型的氟代脲类化合物	CN201880006403.3	张寅生 ;任景 ;高勇	【分子式未知】一种新型的氟代脲类化合物，具体涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法以及含有这些化合物的药物组合物。还公开了这些化合物以及包含这些化合物的药物组合物在制备治疗疼痛的药物中的用途。
氟修饰的 elbasvir 衍生物、含有该化合物的药物组合物及其用途	CN201680072055.0	张寅生;教汪伟	氟代 Elbasvir (MK-8742, 艾尔巴韦)衍生物, Elbasvir 是丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A (HCV NS5A) 抑制剂
氟修饰的 Brigatinib 衍生物、含有该化合物的药物组合物及其用途	CN201680064176.0	张寅生;刘保民;杨贝贝	氟代 Brigatinib 衍生物
一种氟代化合物的制备方法	CN201680053153.X	张寅生;高勇;柳英帅;林志强	本发明的制备方法，是在氟源的存在下，将至少含有一个式 C-N-X 的结构要素非氟代化合物转化为相应的氟代化合物，其中 X 为亚硝基、硝基、羟基、氰基或卤素，所用的氟源选自重水或氟代醇，氟源容易获得，且价格较低，操作简便易制备，氟代时间短，氟代率高，一次氟代率可达 90%以上，所述氟代过程没有使用毒性较大的试剂，绿色环保，特别适合应用于开发氟代药物。
氟修饰的 Abemaciclib 衍生物	CN201610659847.X	张寅生;柳英帅;李莉;苗雷;徐同杰;刘海艳;马雪琴;俞森;徐宏江	氟代 Abemaciclib (CDK 抑制剂, 乳腺癌一线药物玻玛西林) 衍生物
氟代二苯基氨基-三氟甲基嘧啶化合物	CN201610286806.0	张寅生;高勇;王庆璘	氟代 Rociletinib 衍生物, 三代 EGFR TKI
氟修饰的碳酸衍生物	CN201610077280.5	张寅生;柳英帅	卡格列净氟代衍生物, 糖尿病用药, SGLT2 抑制剂
氟代二苯基氨基嘧啶化合物	CN201510621239.5	张寅生;高勇;王庆璘;王昭	氟代 Rociletinib 衍生物, 三代 EGFR TKI
一种氟代 Palbociclib 羧乙基磺酸盐的结晶	CN201510484100.0	张寅生;高勇;	氟代 Palbociclib
氟代核苷衍生物的结晶	CN201510170645.4	张寅生;教汪伟;林志强	索非布韦氟代衍生物, 丙肝用药
氟修饰的脲衍生物	CN201510170497.6	郭猛;张喜全;胡明通;杜广钊;强斌	所述氟修饰的脲衍生物性质稳定, 用于制备索非布韦或氟代索非布韦收率较高。
氟代的丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白抑制剂	CN201410510406.4	吉民;田心;宗玺;徐宏江;李锐;张喜全	达卡拉韦 (Daclatasvir) 氟代衍生物 (慢性丙肝药物)
氟代核苷衍生物	CN20141033	张寅生;教汪伟;王庆	索非布韦氟代衍生物, 丙肝用药

Title	申请号	发明人	基本情况
	5039.9	璘;林志强;饶娇;徐宏江	
氟代的丙型肝炎病毒抑制剂的	CN201410009372.0	吉民;宗玺;李锐	达卡拉韦 (Daclatasvir) 氟代衍生物 (慢性丙肝药物)

资料来源：国家知识产权局

*注：以上专利列表中体现的真实核心发明人**张寅生**博士毕业于美国蒙大拿大学，回国前在美国辉瑞公司工作近 18 年，曾任项目主管、高级首席科学家。2013 年加盟正大天晴药业集团，现任集团高级技术总监，从事创新药物的研发，2013 年入选江苏省“双创人才”。2015 年获得江苏省产业教授称号，2016 年作为学术带头人申请并获批成立由江苏省科技厅、财政厅支助的省抗病毒靶向药物重点实验室。2017 年作为项目负责人承担国家十三五抗丙肝病毒药物研发的重大专项，目前开创且负责的 10 个主要项目包括抗乙肝丙肝及艾滋病毒、抗肿瘤以及代谢疾病等方面的创新药物研发进展顺利。已申请发明专利 20 多项，填补公司多项空白，包括高效微波合成、同位素标记合成、计算机辅助药物合理设计技术等。

附录 2) 关于双抗平台不确定性的探讨

双抗本身的存在价值和发展前景都是不需要怀疑的，并且已成为当前国内外药企研发的热点方向，业界当前已有百余种双抗模式(formats)，其中约 1/4 已发展为技术平台，被生物技术公司和制药公司商业化，用于新型抗体研发。因双抗已是非常主流的新药开发方向和资本市场非常熟悉的领域，关于双抗的基础知识我们这里不再详述。

然而在实践中，有别于技术已相当成熟的创新单抗的研发、或近年来成药面临的关键问题已得到解决的 ADC 的开发，双抗研发依然存在尚未彻底解决的关键科学问题，让双抗开发绝对不仅仅是工程学问题，存在相当大的不确定性，且这种不确定性引发的问题可能发生在双抗开发的各个环节，至少可体现在**创新双抗、仿创双抗以及双抗技术平台**三个维度，这让双抗虽为非常重要的研发方向，但更适合一级市场投资人，而不一定适合以追求确定性和风控为核心的二级市场投资人布局——

◆ **首先是创新双抗研发面临的不确定性**，这主要受制于产学研对双抗本身的认知有限，让双抗开发绝对不仅仅是单纯的工程学问题。

1) 在研判新药研发成功率时，我们本应先回归一个最基本的问题，即某款新药的开发到底是科学问题还是纯技术问题。

所谓科学问题很大程度是由开发所需的必要基础知识不兼备导致的，正如 HIV 疫苗，研发这种品种，大概率会在研发中遇到事前难以预料的问题，之后需要企业重新回归基础科研，去分析为何会出现这种问题，之后再从找到的线索出发重新对在研药物进行改进，再次向后推进，看能否解决问题。但任何一次的改进是否能真正解决问题，以及后续是否会遇到其他的新的问题，都具备很强的不可预知性(**科学探索出结果本就不是确定性事件，和追求高确定性的投资理念是相悖的**)。

相比之下所谓的纯工程学问题，指的是技术/产品开发所需的必要基础知识已经完备，只要技术过硬，整个开发的过程都是具备确定性的。就好比造桥、修路、盖楼，基本不用怀疑会成功不了。

2) 创新双抗的开发则绝对不是单纯的工程学问题。创新双抗研发的不确定性至少在于——

① **应该把哪两个靶点组合在一起需要严密的论证，特别不能为了双抗而双抗(即不是简单组合两个靶点就行的)。双抗能成为好药的前提是构建双抗使用的两个单抗在设计成双抗后，双抗的效果要优于两个单抗的联合用药。**那么为何能认为单抗 A 和单抗 B 组合成双抗 AB 后，AB 的效果能优于联合用药，则涉及到基础知识层面的认知，需要基础研究证据的支持；

② 就算有理由认为靶点 A 和靶点 B 组合起来开发的双抗 AB 效果能强于 A+B，开发者也需要在临床前收集到足够的支持数据，才有理由决定双抗 AB 是否有价值推向后期更烧钱的临床研究。然而，**至于应该用怎样的临床前验证体系以收集相关数据(涉及到各种理化手段、细胞实验、动物实验等)能验证双抗 AB 优于 A+B 则很大程度需要自行摸索和开发**，且不同的双抗，这种验证方法一般不一样，需要针对双抗的类型另行开发，暂时没有通用的系统。这就导致开发创新双抗的企业会再次在自行开发必要的开发工具方面涉及到纯粹的科学问题。

- ◆ **创新双抗其余的不确定性也是仿创双抗将面临的不确定性。**做仿创式双抗的好处是究竟组合哪两个靶点已经明确了，甚至具体的验证方法也有了直接的参考对象，于是很大程度降低了前期遇到科学问题的风险。

然而，双抗终究不是因双抗本身不是生物体内天然存在的，因而大概率会遇到表达效率的问题，常见的是不表达或者表达效率很低；此外，与单抗相比，因双抗在一个单抗的高变区的基础上，额外引入了另一个单抗的高变区、必要的铰链、重链、化学修饰等成分，而每引入一个额外的组件，CMC 的难度将呈指数化上升，这也让双抗在后续的生产中，将遇到大量和双抗特点紧密相关的技术黑箱。这种对技术黑箱的摸索和搭建的过程，又绝对不是看见某个双抗可成药、但没有先期经历该双抗开发遇到的各种问题的纯仿创企业能充分经历的，导致即便做仿创，仿创企业大概率也会遇到各种问题。

- ◆ **最后是技术平台本身具备的不确定性。**目前，已有的双抗 formats 中没有任何一个能做到完美地满足各种需求，往往某个单克隆抗体在一种 format 上表现很好而在另一种 format 上完全无效，这让继续寻找完美的双抗 format 并不现实。相比之下，同时使用多种已有 formats 进行双特异性抗体的构建表达和筛选并从中选出最好的分子，已成为业内开发双抗的最佳策略，这也让拥有的 formats 与相应双抗工程改造工具包 (tool box) 的全面程度、双抗筛选策略的全面程度成为双抗领域企业取得竞争优势的关键——**但这也意味着，没有任何一个双抗平台可以说相对其他双抗平台有非常明显的相对优势，进而影响双抗平台本身的确定性。**

表18：部分代表性双抗平台一览

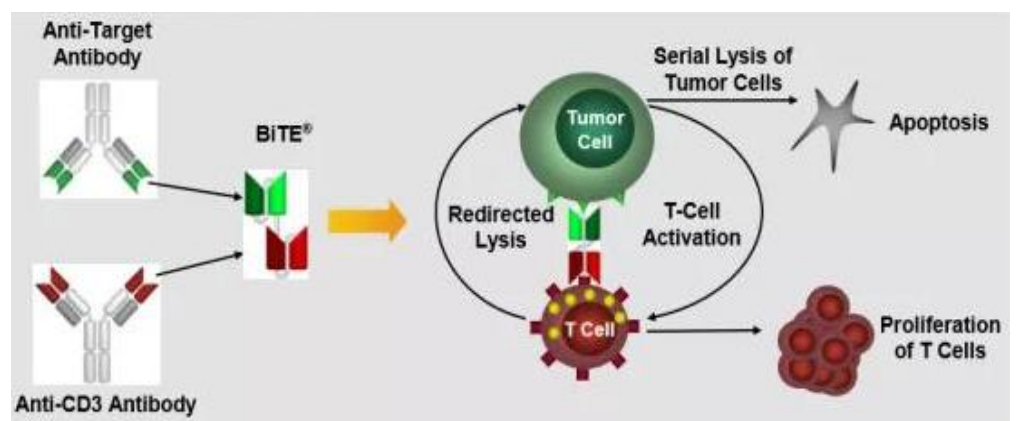
代表性技术及所属公司	备注
BiTE (安进)	<p>第一代双抗平台。该技术平台为安进通过 11.6 亿美元并购 Micromet (MITI) 获取，目前已授权拜耳、博生吉。BiTE 开发的 Blincyto (Blinatumomab) 是全球首个被 FDA 批准的双抗。</p> <p>BiTE 属于没有 Fc 的类别，由两种灵活连接的单链抗体设计而成，一种靶向特定的肿瘤抗原 (含实体瘤与血液瘤)，另一种靶向 T 细胞上的 CD3，以期通过让患者自身的 T 细胞直接瞄准癌细胞以克服免疫逃逸的问题 (具体可见后续图表)。这类双抗分子量较小，更容易渗透组织和肿瘤，但也存在半衰期短、给药方式复杂、稳定性差、溶解性差等缺点。虽 Blincyto 临床给药量低 (不到普通抗体的 1/10，让表达量低不至于成为大规模应用的瓶颈，但其半衰期短 (仅 2 个小时) 的缺点非常明显，以至于临床中不得不使用一个泵持续给药。</p>
CrossMab (罗氏)	<p>CrossMab 由罗氏基因泰克自主研发，有近似天然 IgG 的结构及稳定性。添加 Fc 结构域有诸多优势，包括更方便以现有的抗体纯化工艺纯化、更好的溶解性与稳定性、拥有 Fc 介导的功能 (如 ADCC、CDC)、更好的 PK 等。</p> <p>CrossMab 的技术基础是公司的 knob-into-hole 平台，knob 通过用一个较大的氨基酸取代位于其中一条链与 CH3 交界处的氨基酸来实现，hole 则用一个含有小侧链的氨基酸来替换另一条 HC 相对位置的氨基酸来实现，knob 和 hole 的存在使同源二聚体间由于存在较大的空间位阻而难以形成，从而促进了 HC 型异源二聚体的形成 (具体可见后续图表)。Roche/Chugai 使用 knob-into-hole 技术的 Emicizumab (factor IX and factor X bsAb) 是第 2 个在美国上市的双特异性抗体。</p> <p>CrossMab 则在 knob-into-hole 的基础上，通过对抗体 LC 区域进行调整 (具体可见后续图表)，进一步显著降低抗体重链轻链可能错配并生成无效抗体的情形，从而再次大幅提升抗体的制备效率。</p> <p>2014 年，罗氏还通过收购 Datalys 获取了双抗平台 DutaMab，并将其补充至 CrossMab，可进一步完善平台开发出的双抗的结合性与稳定性。</p> <p>此外，罗氏还拥有 2-in-1 (two-in-one) 等双抗平台。2-in-1 通过找到特有的 VH 和 VL，能同时识别两种抗原，这是解决 IgG-like (with Fc region) 双特异性抗体都有不同程度的重链和轻链错配问题的一种方案。</p>
DART (MacroGenics,	<p>即双亲和重靶向技术，属于没有 Fc 的双抗。DART 通过两个 FAB 的重链可变区 VH 和轻链可变区</p>

代表性技术及所属公司	备注
MGNX)	的 VL 相互连接，并通过二硫键增强分子的稳定性，但依然存在半衰期短的问题。MGNX 的 DART 平台已被强生、辉瑞、施维雅、武田等多家制药巨头采用。
common light chain humantransgenic mice (再生元 & Merus)	该平台为小鼠平台，单克隆抗体的研发经验已显示，从体内得到的抗体往往有更好的亲和力和成药性，因而该平台开发双特异性抗体有成功率更高、研发周期更短潜力，特别值得期待。 Incyte 已以 1.2 亿美元从 Merus 引入该技术。
IgG 酵母展示技术 (Adimab)	该技术的最大突破在于使双特异性抗体建库及细胞筛选成为可能，特别值得期待。 公司开发的人类全长抗体研发和搜索技术平台能以前所未有的速度合成、纯化人类全长抗体。Adimab 公司的主要业务是为各个生物医药公司提供相应的抗体筛选服务，其合作伙伴包括了默沙东、罗氏、礼来、赛诺菲、GSK 在内的 20 多家生物医药公司，Eli Lilly、Merck 等多家跨国药企均出资购买了这项技术用于双特异性抗体的研发。
XmAb (Xencor)	为一套专有的 Fc 结构域、Fv 结构域抗体工程化工具，能够创造出功效、半衰期、亲和性显著增强、同时易用生产、或可提供全新模式免疫调节作用机制的人源化治疗性候选抗体。 Fc 结构域是 Xencor 公司开发的一套模块化及可重复利用的抗体组件，该组件通过针对所选择的氨基酸变化，鉴别出并工程化抗体 Fc 区域而获得。 Xencor 公司正努力利用 XmAb 技术精心设计 Fc-Fv 结构域套件 (suite) 来增强抗体的免疫功能、效价、亲和力及产品的易用性，且该公司已大大扩展了其抗体的半衰期，为降低整体成本提供了可能。Fc 结构域能够结合免疫效应细胞上不同的激活性或抑制性受体。前者帮助建立针对目标疾病的免疫反应，后者帮助避免免疫反应过度活跃。 Xencor 已与安进、Morphosys、Novo Nordisk、Janssen、Merck、BoehringerIngelheim、CSL Ltd.、Alexion 等公司建立了合作。
部分其他技术平台	1) Azymetric 平台为 Zymeworks 所有，可用于快速筛选双抗，已授权 GSK，与礼来、辉瑞等巨头药企达成合作。Zymeworks 拥有的另两个平台 ZymeLink (用于增强治疗反应) 和 EFECT (自定义和优化免疫反应) 可有效与 Azymetric 形成联动； 2) DVD-IgG 平台为雅培所有，已授权艾伯维。DVD-IgG 技术一方面可用于通过在原有 IgG-like 双抗的基础上融合新的 binding moiety，降低 IgG 类似形态双抗重链轻链错配的发生；另一方面，对 Fc 区域的修饰还可能具有二次效应器功能，比如 ADCC，Fc 受体 (FcγR) 结合，以及与补体蛋白间的相互作用；

资料来源：申港证券研究所整理

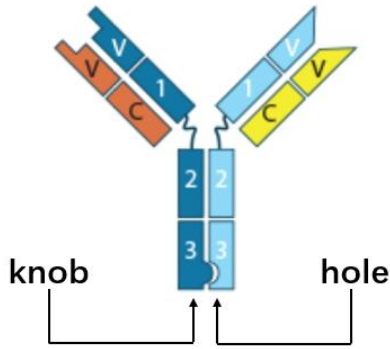
***注：1) 技术平台能否得到巨头药企的青睐并吸引到它们的合作/并购是技术平台是否过硬的良好指标；** 2) 因双抗的技术体系非常复杂，头部公司经常互相授权自己的双抗技术包；3) 通常，双抗技术体系中每给双抗增加一个额外结构/修饰，难度会以指数化的形式迅速提升。

图33：安进 BiTE 双抗的结构和设计思路（第一代技术）



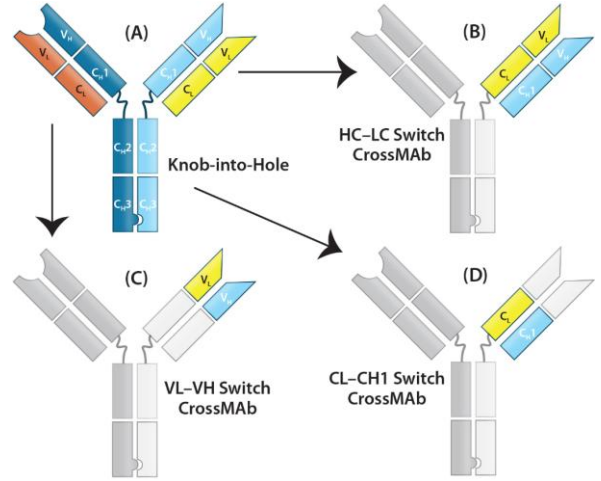
资料来源：互联网

图34: knob-into-hole 平台的双抗结构示意图



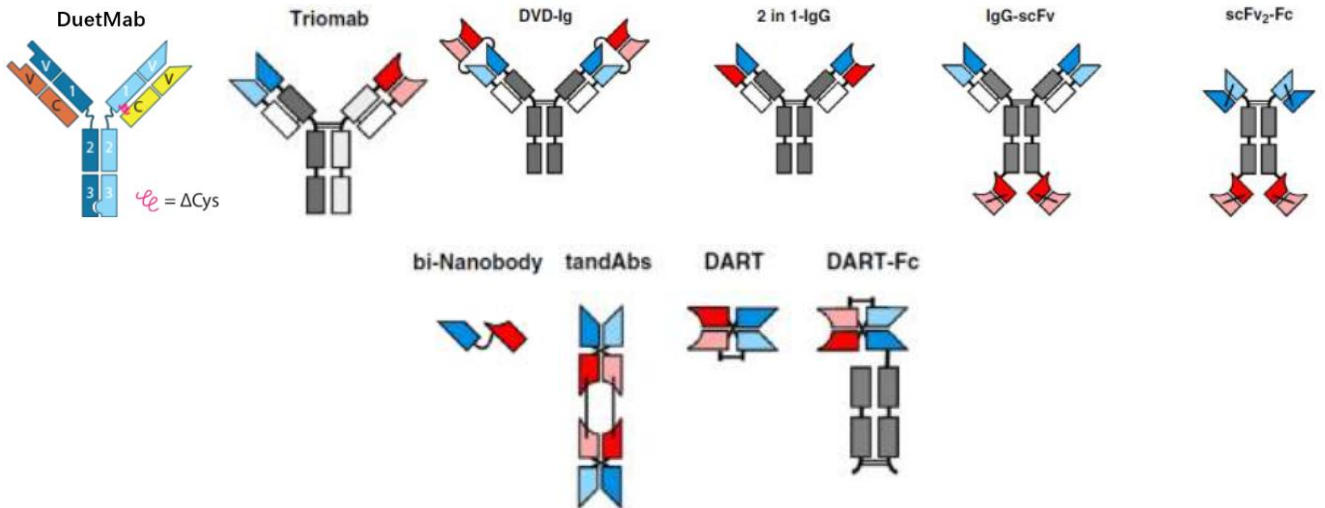
资料来源: 申港证券研究所整理

图35: CrossMab 平台的双抗结构示意图



资料来源: *Therapeutic IgG-Like Bispecific Antibodies: Modular Versatility and Manufacturing Challenges, Part 1*

图36: 部分其他双抗技术路线



资料来源: 申港证券研究所整理

附录 3) 关于泽璟重组人凝血酶的 NPV 测算

凝血酶是一种外科手术止血用药，目前，全球唯一的重组人凝血酶产品由拜耳生产，年销售额在 6 亿美元左右，在全球畅销药中属于相对小众的品类。目前我国研发进展最快的重组人凝血酶在 III 期临床阶段，由泽璟生物开发，未来 1-2 年有望获批。

现有的外科手术止血技术包括了以缝合、电凝、填塞为主的机械性止血方法，和以凝血酶、蛇毒凝血酶、纤维蛋白粘合剂（凝血胶）为主的药物止血方法。相比机械性止血，药物止血通常被定为为辅助治疗用药，适用于任何毛细血管和小静脉渗血/小出血的辅助治疗及任何常规外科止血无效或不适用时的止血。虽微创技术发展和辅助用药控费将导致药物止血在外科中的渗透率持续降低^{*注}，但中国年总外科手术台数增速更高，反而将使止血药物的外科手术台数整体未来继续保持增长。

^{*注}：外科手术中使用局部止血药物的渗透率一直在下降，由 2014 年的 58.5% 下降到了 2018 年的 52.5%；根据 Frost & Sullivan 的预测，到 2030 年，外科手术局部止血药物的渗透率将会下降至 39.3%。

图37：中国外科手术台数预测



资料来源：泽璟招股书 & Frost & Sullivan

重组人凝血酶与竞品存在明显的差异化。与人源材料/动物源材料提取的凝血酶相比，**重组人凝血酶技术上的差异化**在于特异性更高、过敏和感染风险更低，以及成熟的重组蛋白工艺能以比直接从血浆中提取更低的成本制备人凝血酶；**重组人凝血酶市场运作的差异化**一方面在**稀缺性**，这是由于我国市场血源生化提取的多数凝血酶产品受生产成本和制备技术的双重制约已经停产，市场上暂时也没有进口和国产的重组人凝血酶产品，**另一方面则在性能更好（不管是真的实质性的好，还是只仅为了给医生处方的合理化营造的噱头）、更新、因而价格更高的品种对医生处方存在激励效应。**

值得注意的是，考虑到止血药物领域不同品种的低价竞品较多，**不同产品虽各有特**

色但本质上又没有质的区别，不同品种的竞争性技术/产品间不存在真正的不可替代性，这让重组人凝血酶产品上市后的**定价策略**和**营销能力**将对其放量有较大影响。

蛇毒凝血酶平均每台手术用药花费约 200 元，人血来源/畜血来源凝血酶平均每台手术用药花费约 250 元，纤维蛋白粘合剂平均每台手术用药花费约 1,300 元。我们暂且假定重组人凝血酶对标 250 元/台的标准，则给定 8%-15%的折现率，重组人凝血酶的 NPV 估值大约为 **24.2 亿-50.3 亿**，其不确定性主要在于公司的销售能力对产品渗透率的影响；具体计算如下——

表19：泽璟重组人凝血酶的 NPV 估值测算（这里只展开到 2030 年）

	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E	2026E	2027E	2028E	2029E	2030E
中国外科手术台数 (万)	7049	7612	8221	8879	9590	10357	11185	12080	13047	14090	15218
外科手术使用止血 药物渗透率	50%	49%	48%	47%	46%	45%	44%	43%	42%	40%	39%
重组人凝血酶市场 份额	0%	0%	3%	8%	12%	14%	16%	17%	18%	19%	20%
重组人凝血酶使用 手术台数 (万)	0.0	0.0	118.6	333.9	528.2	649.6	782.1	874.9	974.6	1081.6	1196.2
价格	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
销售额 (万)	0.0	0.0	29660	83469	132055.7	162402.5	195527	218721	243656	270404	299037
利润率	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%	25%
利润(万)	0	0	7415	20867	33014	40601	48882	54680	60914	67601	74759
折现率	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%
贴现因子	1	93%	86%	79%	74%	68%	63%	58%	54%	50%	46%
PV (万)	0	0	6357	16565	24266	27632	30804	31905	32910	33817	34628
rNPV (万)	559175										
上市成功率	90%										
rNPV (万)	503258										
折现率	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
贴现因子	1	87%	76%	66%	57%	50%	43%	38%	33%	28%	25%
PV (万)	0	0	5607	13721	18876	20186	21133	20556	19913	19216	18479
rNPV (万)	269158										
上市成功率	90%										
rNPV (万)	242242										

资料来源：申港证券研究所

分析师承诺

负责本研究报告全部或部分内容的每一位证券分析师，在此申明，本报告的观点、逻辑和论据均为分析师本人研究成果，引用的相关信息和文字均已注明出处。本报告依据公开的信息来源，力求清晰、准确地反映分析师本人的研究观点。本人薪酬的任何部分过去不曾与、现在不与、未来也将不会与本报告中的具体推荐或观点直接或间接相关。

风险提示

本证券研究报告所载的信息、观点、结论等内容仅供投资者决策参考。在任何情况下，本公司证券研究报告均不构成对任何机构和个人的投资建议，市场有风险，投资者在决定投资前，务必要审慎。投资者应自主作出投资决策，自行承担投资风险。

免责声明

本研究报告由申港证券股份有限公司研究所撰写，申港证券股份有限公司是具有合法证券投资咨询业务资格的机构。本研究报告中所引用信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。我们已力求报告内容的客观、公正，但文中的观点、结论和建议仅供参考，报告中的信息或意见并不构成所述证券的买卖出价或征价，投资者据此做出的任何投资决策与本公司和作者无关。

我公司及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。本报告版权仅为我公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用、刊发，需注明出处为申港证券研究所，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

本研究报告仅供申港证券股份有限公司客户和经本公司授权刊载机构的客户使用，未经授权私自刊载研究报告的机构以及其阅读和使用者应慎重使用报告、防止被误导，本公司不承担由于非授权机构私自刊发和非授权客户使用该报告所产生的相关风险和贵任。

行业评级体系

申港证券行业评级体系：增持、中性、减持

增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5% 以上
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上

市场基准指数为沪深 300 指数

申港证券公司评级体系：买入、增持、中性、减持

买入	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 15% 以上
增持	报告日后的 6 个月内，相对强于市场基准指数收益率 5%~15% 之间
中性	报告日后的 6 个月内，相对于市场基准指数收益率介于 -5%~+5% 之间
减持	报告日后的 6 个月内，相对弱于市场基准指数收益率 5% 以上