

脂质体注射剂有望替代普通制剂部分市场

风险评级：中高风险

复杂注射剂行业系列报告一

2022 年 8 月 22 日

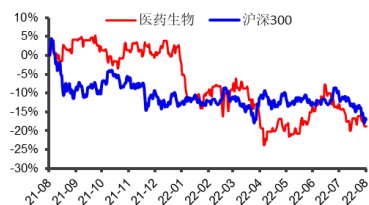
投资要点：

分析师：魏红梅
SAC 执业证书编号：
S0340513040002
电话：0769-22119462
邮箱：whm2@dgzq.com.cn

研究助理：谢雄雄
SAC 执业证书编号：
S0340121110002
电话：0769-22110925
邮箱：
xiexiongxiang@dgzq.com.cn

研究助理：谭欣欣
SAC 执业证书编号：
S0340121030039
电话：0769-22119462
邮箱：
tanxinxin@dgzq.com.cn

申万医药生物指数走势



资料来源：iFind，东莞证券研究所

相关报告

- **复杂制剂是中国医药创新发展的方向之一。**随着社会经济进步，科学创新发展，居民生活水平、健康意识、医疗需求逐步提升，推动复杂制剂的发展创新研究。相对常规制剂而言，复杂制剂的技术难度更大，制备工艺更复杂。根据新康界，复杂制剂的优势明显，包括增加药物的生物利用度、控制药物的释放速度、具有靶向性、减少副反应、改善患者用药顺应性等。高端仿制药在临床时间、研发难度、研发成本等方面较原研药更有优势，在市场独占期、专利保护方面、市场竞争格局等方面又优于普通仿制药。
- **脂质体制剂可以增加载药效率、实现靶向和降低毒性的作用，在多种适应症具备良好应用前景。**和普通制剂相比，脂质体制剂具有如下优势：①高荷载和高生物相容性。脂质体注射剂可将难溶性药物以包裹形式负载于脂质纳米结构内，增加药物溶解度，提高药物稳定性，且脂质结构在体内可降解，安全性较高；②具有靶向作用，减轻药物的毒副作用。机体器官对不同粒径微粒的阻留能力不同，可通过脂质体注射剂的粒径控制实现药物被动靶向效果。同时，脂质表面可修饰相关受体的配体，引导含药脂质纳米颗粒主动靶向至特定部位，选择性地将药物浓度集于靶组织、靶器官、靶细胞或者细胞类结构中，提高药物在病灶区的浓度，进行靶向治疗，在提高药物生物利用度的同时，降低药物可能对其他器官组织的伤害。脂质体制剂可以应用于肿瘤、感染、神经、麻醉、眼科和诊断等多个领域。和普通制剂相比，脂质体制剂在各个疾病领域都具有一定的优势，比如在肿瘤领域，脂质体包裹的药物比游离药物的毒性要降低50%-70%，抑癌活性上，脂质体剂型比游离药物高。
- **国内已上市多款脂质体注射剂。**国内目前上市的脂质体注射剂产品包括盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用两性霉素B脂质体、注射用紫杉醇脂质体、盐酸米托蒽醌脂质体注射液和盐酸伊立替康脂质体注射液，主要适应症为多种肿瘤。国内目前生产厂家包括石药集团、绿叶制药、复旦张江等。
- **国内目前有多项在研脂质体注射剂。**国内目前有盐酸伊立替康脂质体注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用硫酸长春新碱脂质体、注射用两性霉素B脂质体和注射用熊果酸纳米脂质体等20余项在研脂质体注射剂项目，适应症主要包括肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌等癌症领域以及真菌感染、术后镇痛等领域。研发公司主要包括石药集团、绿叶制药、南京思科、齐鲁制药、四川科伦和现代药物等大型传统药企。
- **风险提示：**产品研发风险、产品质量风险、核心技术人员依赖风险和监管政策变化风险等。

目 录

1、复杂注射剂，国内外新制剂开发热点之一	4
1.1 新型制剂行业概况	4
1.2 复杂注射剂简介与优势	5
1.3 国家政策支持发展新型制剂技术	6
2、复杂注射剂的重要分支——脂质体	8
2.1 脂质体药物简介	8
2.2 脂质体制剂优势及其应用领域	9
3、脂质体行业国内市场概况	10
3.1 脂质体注射剂市场规模及竞争格局	10
3.2 部分脂质体细分领域情况	11
3.2.1 盐酸多柔比星脂质体注射液	11
3.2.2 紫杉醇脂质体注射液	12
3.2.3 两性霉素 B 脂质体注射液	13
4、国内脂质体注射剂未来展望	13
4.1 近年来出现多项新型脂质体技术	13
4.1 国内脂质体注射剂在研产品情况	15
5、脂质体注射剂行业公司	16
5.1 石药集团	16
5.1.1 公司概况	16
5.1.2 公司脂质体药物情况	18
5.2 绿叶制药	19
5.2.1 公司概况	19
5.2.2 公司脂质体药物情况	22
5.3 复旦张江	23
5.3.1 公司概况	23
5.3.2 公司脂质体药物情况	24
5.4 圣兆药物	24
5.4.1 公司概况	24
5.4.2 公司脂质体药物情况	26
6、风险提示	27

插图目录

图 1：2016-2021 年国内公立医院脂质体市场销售情况	10
图 2：2016-2021 年国内公立医院脂质体市场份额情况	11
图 3：2016-2021 年公立医院多柔比星制剂销售额（亿元）	12
图 4：2021 年国内多柔比星脂质体市场份额占比	12
图 5：2016-2021 年公立医院三种紫杉醇制剂销售额情况（亿元）	12
图 6：2016-2021 年公立医院两性霉素 B 制剂及两性霉素 B 脂质体注射液销售额情况（亿元）	13
图 7：石药集团研发支出及其占营收的比例（亿元，%）	17
图 8：绿叶制药研发费用（亿元）	21
图 9：绿叶制药研发费用率（%）	21
图 10：复旦张江研发支出及其占营收的比例（亿元，%）	24
图 11：复旦张江研发人员数量及其占比（人，%）	24

图 12: 圣兆药物研发费用及其占营收的比例 (万元, %)	25
图 13: 圣兆药物研发人员数量及其占比 (人, %)	25

表格目录

表 1: 原研药、高端仿制药、普通仿制药对比	4
表 2: 常见新型制剂对比 (按给药路径)	4
表 3: 不同类型特殊/复杂注射剂基本情况	5
表 4: 医疗改革和创新药相关政策	7
表 5: 不同类型脂质体特点及其用途	8
表 6: 脂质体制剂在多种适应症的应用及其优势	9
表 7: 国内部分已上市脂质体注射剂情况	10
表 8: 部分新型脂质体技术概况	14
表 9: 国内部分脂质体注射剂在研情况	15
表 10: 公司在研进展较快药物概览	17
表 11: 公司在研脂质体药物情况	19
表 12: 绿叶制药上市核心产品	19
表 13: 绿叶制药新型制剂&NME 技术平台在研产品	21
表 14: 复旦张江上市核心产品	23
表 15: 圣兆药物研发投入前五大的在研项目 (截至 2021 年底)	25

1、复杂注射剂，国内外新制剂开发热点之一

1.1 新型制剂行业概况

药剂学从 1950s 发展至今，经历着持续的变革与创新。药剂学从最开始的物理药剂学时代，到后来的生物药剂学时代、临床药学时代，再到现在的新型给药系统时代，全球制剂水平不断得以提升。在新型给药系统时代，制剂制备工艺中融入了微球、脂质体、纳米粒等较先进技术，使得药物制剂形式多样化，且药物疗效更优化。目前的药物传递系统开发更多集中在纳米药物以及智能给药系统方面。

复杂制剂是中国医药创新发展的方向之一。随着社会经济进步，科学创新发展，居民生活水平、健康意识、医疗需求逐步提升，推动复杂制剂的发展创新研究。北京协和医院教授李大魁曾指出，研发复杂制剂是为了追求更好的临床价值、更优的安全性和有效性、解决临床未被满足的需求；加速改变我国复杂制剂依赖进口的局面。相对常规制剂而言，复杂制剂的技术难度更大，制备工艺更复杂。根据新康界，复杂制剂的优势明显，包括增加药物的生物利用度、控制药物的释放速度、具有靶向性、减少副反应、改善患者用药顺应性等。高端仿制药在临床时间、研发难度、研发成本等方面较原研药更有优势，在市场独占期、专利保护方面、市场竞争格局等方面又优于普通仿制药。

表 1：原研药、高端仿制药、普通仿制药对比

类型	原研药	高端仿制药	普通仿制药
临床前研究	1-3 年	1-2 年	无
临床研究	8-15 年	5-8 年	无
必要研究	安全性与有效性	安全性与有效性，可使用已有文献或 FDA 结论	生物等效性
上市时间	长	中	短
研发成本	★★★	★★	★
市场独占期	14 年	3-5 年	180 天
专利保护	√	√（2.2 类新药）	无
毛利率	★★★	★★	★
市场竞争	☆	★★	★★★

资料来源：FDA、CNKI、头豹研究院，东莞证券研究所

新型制剂的分类。目前，市面上常见的新型制剂包括口服给药、注射给药、肺部给药、透皮给药。口服制剂主要分为缓控释制剂和靶向制剂，有长效化、精准给药、可提高药物利用效率等特点，多用于神经系统疾病、心血管疾病、疼痛疾病、炎症等领域。注射剂包括无针注射剂、缓控释注射剂和靶向制剂，有缩短药效时间、降低用药频次的特点，多用于肿瘤治疗、临床麻醉、神经系统疾病等领域。肺部给药主要是以吸入剂的形式，通过较简单的给药方式使得药物直达肺部，多用于肺部疾病、糖尿病等。透皮剂分为主动导入和被动导入，可提高患者依从性，促进药物稳定释放，多用于疼痛疾病、心血管疾病等领域。

表 2：常见新型制剂对比（按给药路径）

类型	口服给药		注射给药			肺部给药	透皮给药	
制剂类型	缓控释制剂	靶向制剂	无针注射剂	缓控释注射剂	靶向注射剂	肺部吸入剂	主动导入透皮剂	被动导入透皮剂
	适用于半衰期（一般在 2-8h 之间）较短的药物，主要包括抗心律失常药、抗心绞痛、降压药等	通过载体使药物选择性地浓集于病变部位的给药系统，具备定位、浓集、控释及降解等优势	凭借高速气流推动将药液扩散注入病人皮内，可促使药物均匀分散，同时降低细菌感染	可缓控释、延长药效的注射剂，可减少用药次数，同时提高生物利用度，微球制剂是缓控+E26 释注射剂的重要分支	采用注射形式的靶向制剂，可以有效提高药效，同时降低药物副反应	将原料药溶解或分散于合适介质中，以蒸气或气溶胶形式递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂	通过皮肤表面给药，使药物以恒定速率透过皮肤进入体循环，进而产生全身或局部治疗作用的新剂型	应用电极定位等技术，促使药物透过皮肤进入体内，发挥治疗作用
优点	①提高药物利用度，进而提高治疗效果； ②延长药物作用时间，减少用药频次； ③精准用药，减少副反应		①见效快，患者痛苦小； ②对注射剂使用，患者依从性更高； ③减少用药频次			①可直接到达治疗部位； ②避免注射给药	①患者依从性较高； ②可实现药物稳定释放； ③提高生物利用度	
应用领域	神经系统疾病、心血管疾病、疼痛疾病、炎症		肿瘤治疗、临床麻醉、神经系统疾病			肺部疾病、糖尿病	疼痛疾病、心血管疾病、避孕	

资料来源：CNKI、头豹研究院，东莞证券研究所

1.2 复杂注射剂简介与优势

特殊/复杂注射剂是一类复杂的载药系统，包括微球、脂质体、乳剂、混悬性注射剂等。特殊注射剂是一类“高”、“精”、“尖”药品，这些产品设计的初衷是解决药物先天性的不足，通过剂型的改良使临床需求得到的释放，从而产生的市场效益。微球是一种粒径在 1-300 μm 之间的生物物理靶向载药制剂聚丙交酯-乙醇酸共聚物 (PLGA) 和聚乳酸 (PLA) 是当今应用最广的注射微球骨架材料。通过采用合适的制备工艺和处方，制备的载药微球可在几周或几个月时间内以一定的速率释放药物，减少给药次数，增加患者顺应性。对于蛋白和多肽药物而言，微球是相当理想的载药系统。脂质体是一种脂质微囊，由两性脂质双分子层（单层）和（或）一系列多个两性双分子层所分隔的一系列同心不连续水性隔室构成。在脂质体药品中，药物是包含在脂质体中的，一般情况下，水溶性药物常常包裹在水性隔室中，亲脂性药物则包裹在脂质体的脂质双分子层中。因为独特的释药机制，脂质体不但是一种良好的增溶手段，脂质体还具有潜在的缓释或靶向特性，广受研发人员的青睐。

表 3：不同类型特殊/复杂注射剂基本情况

类别	微球	脂质体	乳剂	混悬剂
平均粒径	1-300 μm	25-1000 μm	100-500 μm	<100nm
结构构成	可降解高分子聚合球壳	脂质双分子层	水包油/油包水	纳米晶体和颗粒
药物释放	高分子球壳降解	细胞膜的脂质交换	药物分子扩散	药物溶解
材料和技术	常用的合成聚合物有聚丙交酯-乙醇酸共聚物 (PLGA) 和聚乳酸 (PLA)	天然或合成的磷脂 (DLPC、DMPC、DPPC)	-	药物成酯和低溶解性结晶技术
制备方法	单乳法、双乳法、相分离、喷雾干燥方法	薄膜分散法、复乳法、溶剂注入法	磷脂高剪切乳化制成初乳，再经高压均质制得	介质研磨、高压均质、热熔法等
优势	提高稳定性，生物利用度高，靶向缓释，无生物毒性；减少注射次数，提高患者依从性	高荷载、高生物相容性；高效靶向；可规模化生产	增溶，液体制剂固体化、方便携带、运输和使用	提高药物浓度；靶向缓释；延长给药周期

资料来源：火石创造，东莞证券研究所

和普通注射剂相比，复杂注射剂具备明显的临床优势和市场优势。和普通注射剂相比，复杂注射剂具有如下优势：①能够减少给药次数，从而提高患者依从性。复杂注射剂可通过对药物载体的设计，控制药物在体内的释放速率，减少体内血药浓度波动，让人体获得平稳有效的血药浓度。在保证治疗效果的同时，减少给药次数，以提高患者的顺应性；②具有靶向作用，减轻药物的毒副作用。复杂注射剂能够利用载体将药物通过局部给药或者通过全身的血液循环，选择性地将药物浓度集于靶组织、靶器官、靶细胞或者细胞类结构中，进行靶向治疗，在提高药物生物利用度的同时，降低药物可能对其他器官组织的伤害；③能够延长药品市场生命周期。药企可通过对原产品进行剂型改良和制剂技术改进，推出复杂注射剂产品，持续占有市场份额，避免原研产品专利到期带来的专利滑坡。由于拥有独特的临床优势和市场优势，具有高技术壁垒、高附加值的特点，复杂注射剂目前已成为我国生物医药领域创新研发的主流方向之一。

1.3 国家政策支持发展新型制剂技术

国家政策鼓励制剂创新。2016 年发布的《化学药品注册分类改革工作方案》和 2020 年发布的《化学药品注册分类及申报资料要求》均将境内外均未上市的改良型新药（指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品）列为 2 类新药，其中将含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的药品列为 2.2 类新药。另外，从 2015 年以来，国家相关部门不断出台政策优化新药审评审批程序，加快新药上市。优先审评审批的范围包括使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。

近几年，国家相关部门多次出台政策明确提出要重点发展脂质体、脂微球、纳米制剂等

复杂制剂技术。2016 年 11 月，食药监局、发改委等六部门联合印发《医药工业发展规划指南》，将化药中的高端制剂列为重点发展领域，并提出要重点发展脂质体、脂微球、纳米制剂等新型注射给药系统，口服速释、缓控释、多颗粒系统等口服调释给药系统，经皮和粘膜给药系统，儿童等特殊人群适用剂型等，推动高端制剂达到国际先进质量标准。2022 年 1 月，工信部、发改委等 9 部门联合印发《“十四五”医药工业发展规划》，提出在化学药技术方面，重点开发具有高选择性、长效缓控释等特点的复杂制剂技术，包括微球等注射剂，缓控释、多颗粒系统等口服制剂，经皮、植入、吸入、口溶膜给药系统，药械组合产品等；在生物药技术方面，提出重点开发生物药新给药方式和新型递送技术等。

表 4：医疗改革和创新药相关政策

颁布日期	颁布机构	政策名称	内容摘要
2015. 8	国务院	关于改革医疗器械审评审批制度的意见	要求对创新药实行特殊审评审批制度。加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的药品，转移到境内生产的创新药和儿童用药，以及 使用先进制剂技术 、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。
2016. 3	食药监局	化学药品注册分类改革工作方案	将境内外均未上市的改良型新药列为 2 类新药；其中将含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的制剂列为 2.2 类新药，给予 4 年的监测期限，同时强调临床价值，与低水平改变药物剂型新药进行区分。
2016. 11	食药监局、工信部、发改委等 6 部门	医药工业发展规划指南	重点发展脂质体、脂微球、纳米制剂等新型注射给药系统，口服速释、缓控释、多颗粒系统等口服调释给药系统，经皮和粘膜给药系统，儿童等特殊人群适用剂型等，推动高端制剂达到国际先进质量标准。
2016. 12	发改委	“十三五”生物产业规划	推动抗体/多肽-小分子偶联、生物大分子纯化、缓控释制剂、靶向制剂等可规模化技术发展，完善质量控制和安全性评价技术，加快高端药物产业化速度。
2017. 6	科技部、国家中医药管理局	“十三五”中医药科技创新专项规划	明确重点发展缓控释给药系统、靶向给药系统、基于新型纳米技术的释药系统、新型透皮给药系统、新型注射用长效制剂、新型婴幼儿特色制剂等中药制剂新技术。
2017. 10	国务院	关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见	要求加快新药上市审评审批，进一步优化审评审批程序，优先审评政策向创新药、临床急需、罕见病药倾斜明显。提出促进药品创新和仿制药发展，探索建立药品专利链接制度。
2017. 12	食药监局	关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见	使用先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的药品注册时可申请优先审评审批。
2018. 1	国家知识产权局	知识产权重点支持产品目录	将长效、缓控释、靶向等新型制剂纳入知识产权重点支持产业目录。
2018. 8	国务院	关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见	加快审评审批防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的创新药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的药品，转移到境内生产的创新药和儿童用药，以及使用

			先进制剂技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的创新药。
2020.6	药监局	化学药品注册分类及申报资料要求	将境内外均未上市的改良型新药列为2类新药；其中将含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的药品列为2.2类新药。
2020.12	CDE	化学药品改良型新药临床试验技术指导原则	为鼓励我国改良新药的临床开发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》，为化药改良新药的临床研发提供技术指导和参考。
2022.1	工信部、发改委等9部门	“十四五”医药工业发展规划	提高产业化技术水平，其中化学药技术方面，重点开发具有高选择性、长效缓控释等特点的复杂制剂技术，包括微球等注射剂，缓控释、多颗粒系统等口服制剂，经皮、植入、吸入、口溶膜给药系统，药械组合产品等。生物药技术方面，提出重点开发生物药新给药方式和新型递送技术等。
2022.3	CDE	《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》问与答（征求意见稿）	本问与答收集了目前在改良型新药临床研发过程中申请人反复提及的高频问题，进行了汇总归纳，主要从提高有效性、安全性和依从性三个方面进行逐一答复。

资料来源：中国政府网，药监局，发改委等政府网站，东莞证券研究所

2、复杂注射剂的重要分支——脂质体

2.1 脂质体药物简介

脂质体药物载体可以增加载药效率，实现靶向和降低毒性的作用。脂质体是具有双层膜的封闭式粒子，自身聚集性脂类分子包封内水相介质，可分为大、小多层，寡多层和单室脂质体等，医学应用较多为小单室脂质体。在脂质体药品中，药物是包含在脂质体中的，一般情况下，水溶性药物常常包裹在水性隔室中，亲脂性药物则包裹在脂质体的脂质双分子层中。因为独特的释药机制，脂质体不但是一种良好的增溶手段，脂质体还具有潜在的缓释或靶向特性，广受研发人员的青睐。脂质体适用于注射给药、口服给药、眼部给药、肺部吸入给药以及经皮给药途径，目前绝大部分脂质体药物的给药方式为注射给药。

表 5：不同类型脂质体特点及其用途

分类依据	类型	特点	主要用途
结构	单室脂质体	药物溶液被一层类脂双分子层包封；小室脂质体(粒径<100nm)，循环时间长，靶向性强但包封率低；大室脂质体(粒径100~1000nm)，包封率高，稳定性差	可制备长循环脂质体
	多室脂质体	基层脂质双分子层形成的不均匀的聚集体；包封率高、稳定性好，但循环时间短	可用于气雾剂的生产

	多相脂质体	单室和多室共混悬在水相，避免对脂溶性药物包封不全的问题	主要用于难溶性药物，增加包封率和稳定性
性能	一般脂质体	即上述脂质体	-
	特殊脂质体	具有特殊功能，如热敏、PH 敏感等	主要用于肿瘤适应症的治疗，实现靶向释放
荷电	中性、负电、正电脂质体	-	可用于载核酸类药物

资料来源：patsnap，东莞证券研究所

2.2 脂质体制剂优势及其应用领域

脂质体制剂可以增加载药效率，实现靶向和降低毒性的作用。和普通制剂相比，脂质体制剂具有如下优势：①**高荷载和高生物相容性**。脂质体注射剂可将难溶性药物以包裹形式负载于脂质纳米结构内，增加药物溶解度，提高药物稳定性，且脂质结构在体内可降解，安全性较高；②**具有靶向作用，减轻药物的毒副作用**。机体器官对不同粒径微粒的阻留能力不同，可通过脂质体注射剂的粒径控制实现药物被动靶向效果。同时，脂质表面可修饰相关受体的配体，引导含药脂质纳米颗粒主动靶向至特定部位，选择性地将药物浓度集于靶组织、靶器官、靶细胞或者细胞类结构中，提高药物在病灶区的浓度，进行靶向治疗，在提高药物生物利用度的同时，降低药物可能对其他器官组织的伤害。

脂质体制剂在多种适应症具备良好应用前景。脂质体制剂可以应用于肿瘤、感染、神经、麻醉、眼科和诊断等多个领域。和普通制剂相比，脂质体制剂在各个疾病领域都具有一定的优势，比如在肿瘤领域，脂质体包裹的药物比游离药物的毒性要降低 50%-70%，抑癌活性上，脂质体剂型比游离药物高。

表 6：脂质体制剂在多种适应症的应用及其优势

适应症	优势	上市产品
肿瘤领域	脂质体包裹的药物比游离药物的毒性要降低 50%-70%，抑癌活性上，脂质体剂型比游离药物高	盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用紫杉醇脂质体和盐酸伊立替康脂质体注射液等
感染领域	抗感染药物一般毒性较大，脂质体包裹后可以降低治疗剂量，安全性大大提高	注射用两性霉素 B 脂质体
眼科领域	增加角膜通透性、缓释和降低毒性反应	暂无
神经领域	通过表面修饰血脑屏障靶向配体的脂质体，可以跨越血脑屏障	暂无
肽和酶领域	半衰期显著提高，脂质体还能增加细胞对 SOD 的摄取能力，从而更好地保护细胞免受自由基损伤	暂无
麻醉药领域	缓释，延长作用时间	布比卡因脂质体注射剂

核酸领域	核酸包封率高并且能够有效转染细胞，组织穿透性强，细胞毒性和免疫原性低	Onpatron
诊断领域	具有荧光性酶活性物质包裹于脂质体中，在脂质体上连接特异抗体，当脂质体上抗体与抗原结合后，脂质体破裂，释放出荧光素，测其荧光强度，得到抗原含量	Onpatron

资料来源：patsnap，东莞证券研究所

3、脂质体行业国内市场概况

3.1 脂质体注射剂市场规模及竞争格局

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

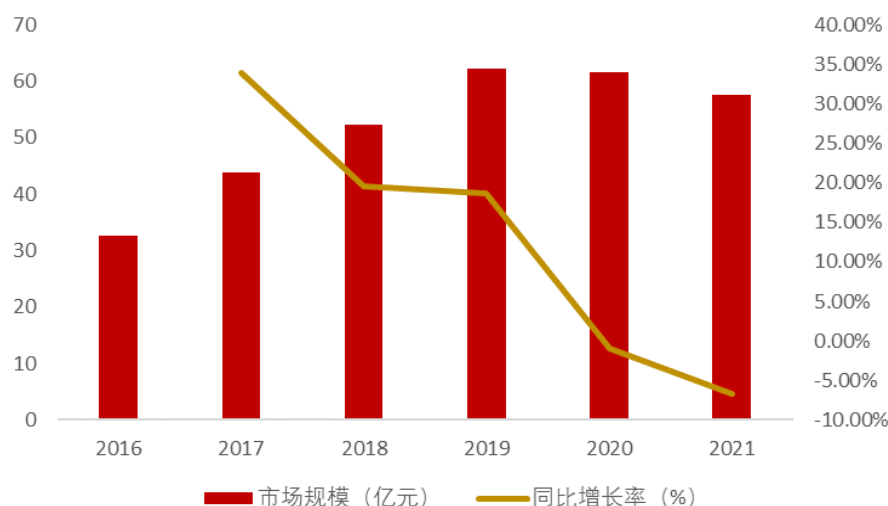
表 7：国内部分已上市脂质体注射剂情况

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
注射用两性霉素 B 脂质体	两性霉素 B	上药新亚	感染	2003	1 亿元
注射用两性霉素 B 脂质体	两性霉素 B	Ben Venue	感染	2005	-
注射用紫杉醇脂质体	紫杉醇	绿叶制药	多种肿瘤	2003	9.6 亿元
盐酸多柔比星脂质体注射液	多柔比星	常州金远	多种肿瘤	2012	12.5 亿元
盐酸米托蒽醌脂质体注射液	米托蒽醌	石药集团中诺药业	多种肿瘤	2022	-
盐酸伊立替康脂质体注射液	伊立替康	Ajinomoto Althea	多种肿瘤	2022	2.8 亿美元

资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

受疫情等因素影响，近两年脂质体注射剂市场销售额出现下滑。目前我国脂质体注射剂以盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用两性霉素 B 脂质体和注射用紫杉醇脂质体三大品种为主，脂质体注射剂市场销售额从 2016 年的 32.7 亿元增长至 2019 年的 62.2 亿元，GAGR 为 23.90%。脂质体注射剂市场销售额在 2019 年达到峰值，2020 年销售额同比出现下降，主要原因包括受疫情影响，以及近两年获批的创新药物及疗法抢占了部分脂质体化疗药物的癌症领域市场。

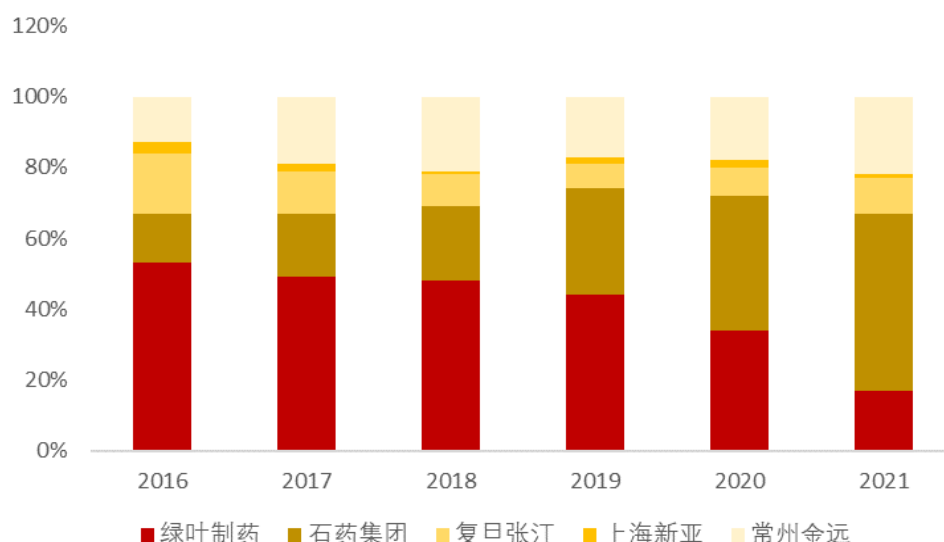
图 1：2016-2021 年国内公立医院脂质体市场销售情况



资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

我国脂质体注射剂销售市场被传统大型药企占据。国内脂质体注射剂目前生产厂家包括石药集团、绿叶制药、复旦张江、常州金远和上药新亚等传统大型药企，Biotech 公司并未涉足该领域。2019 年及以前，绿叶制药凭借其核心产品力朴素（紫杉醇脂质体产品）占据国内脂质体市场销售额最大份额，2020 年，力朴素进新版医保后，价格降幅约 50%，叠加 2020 年其强力竞品白蛋白紫杉醇后来居上，力朴素销售额开始下滑。同期，石药集团的盐酸多柔比星脂质体注射液产品开始放量，2021 年样本市场销售额达到 28.5 亿元，石药集团占据 2021 年国内公立样本医院脂质体市场销售额的 50%。

图 2：2016-2021 年国内公立医院脂质体市场份额情况



资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

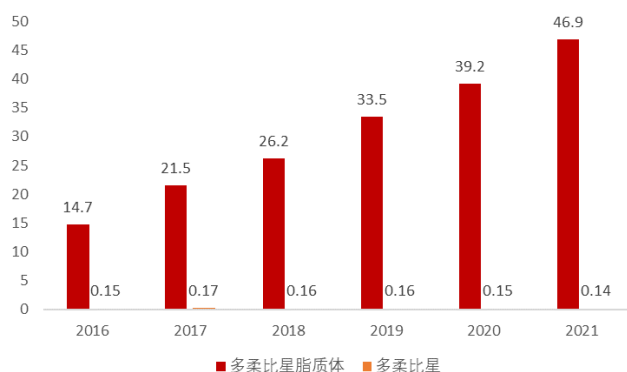
3.2 部分脂质体细分领域情况

3.2.1 盐酸多柔比星脂质体注射液

盐酸多柔比星脂质体注射液为 Doxil 的国内首仿药。该药品是国内外首个纳米药物的仿

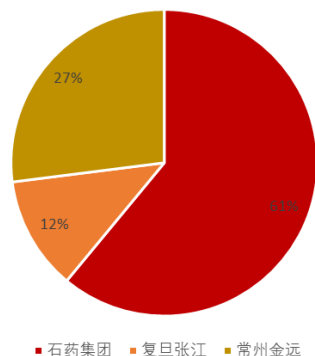
制药物，采用先进的隐形脂质体技术包封，具有被动靶向特性的多柔比星新剂型，目前国内多柔比星主要以脂质体的方式销售，2021年在样本医院销售额达46.9亿元，其中石药集团占其中61%，复旦张江12%，常州金远27%。近年来多柔比星脂质体仍维持较高增速。它是蒽环类药物的更新换代产品，在肿瘤治疗学上具有提高疗效、降低心脏毒性、骨髓抑制以及减少脱发等优势。该药物主要用于卡波氏肉瘤、乳腺癌和卵巢癌等肿瘤的治疗。

图 3：2016-2021 年公立医院多柔比星制剂销售额(亿元)



资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

图 4：2021 年国内多柔比星脂质体市场份额占比

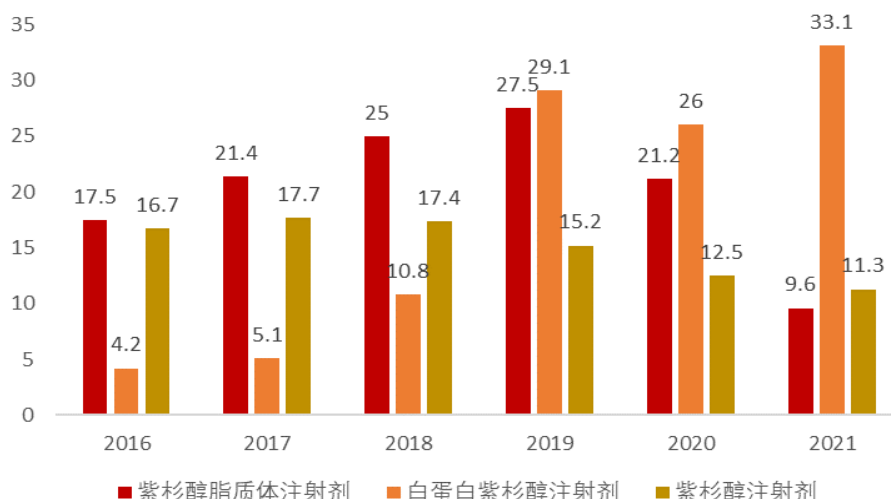


资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

3.2.2 紫杉醇脂质体注射液

紫杉醇脂质体注射液近两年营收呈下降趋势。1963年，美国化学家瓦尼和沃尔首次从一种生长在美国西部大森林中称谓太平洋杉树皮和木材中分离到了紫杉醇的粗提物。1979年，美国爱因斯丹医学院的分子药理学家霍维茨博士阐明了紫杉醇可使微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体失去动态平衡，诱导与促进微管蛋白聚合、微管装配、防止解聚，从而使微管稳定并抑制癌细胞的有丝分裂和触发细胞凋亡，进而有效阻止癌细胞的增殖，起到抗癌作用的作用机制。紫杉醇作为一种天然抗癌药物，由于其全新独特的作用机制，目前在临床上已经广泛用于乳腺癌、卵巢癌和部分头颈癌和肺癌的治疗。目前市场上有紫杉醇注射剂、紫杉醇脂质体注射剂和白蛋白紫杉醇注射剂，绿叶制药力朴素是全球唯一一个紫杉醇脂质体产品。2019年之前，紫杉醇脂质体制剂销量最高，随着其强力竞品白蛋白紫杉醇制剂的后来居上，目前紫杉醇脂质体制剂销售额呈下降趋势。

图 5：2016-2021 年公立医院三种紫杉醇制剂销售额情况（亿元）

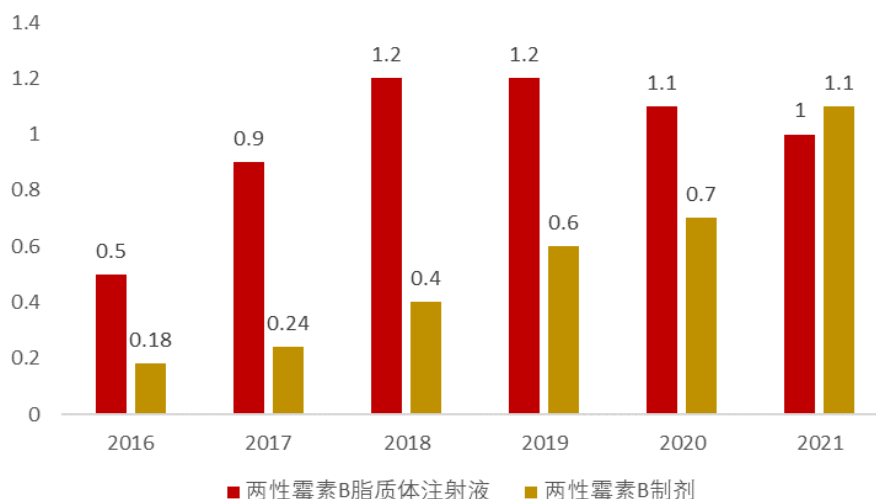


资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

3.2.3 两性霉素 B 脂质体注射液

两性霉素 B 脂质体注射剂的市场规模较小。注射用两性霉素 B 脂质体用于患有深部真菌感染的患者，以及因肾损伤或药物毒性而不能使用有效剂量的两性霉素 B 的患者。和多柔比星脂质体注射剂和紫杉醇脂质体注射剂相比，两性霉素脂质体注射剂的市场规模较小，国内两性霉素 B 脂质体注射剂市场份额主要由上海新亚占据。

图 6：2016-2021 年公立医院两性霉素 B 制剂及两性霉素 B 脂质体注射液销售额情况（亿元）



资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

4、国内脂质体注射剂未来展望

4.1 近年来出现多项新型脂质体技术

近年来出现多项新型脂质体技术。近些年来，脂质体技术发展迅速，出现了脂质纳米粒（LNP）、免疫脂质体、长循环脂质体、磁性脂质体、膜融合脂质体和柔性脂质体等新型脂

质体技术。随着近两年 mRNA 新冠疫苗的研发，脂质纳米粒 (LNP) 成为了热门，LNP 包含可电离的阳离子磷脂 (ionizable lipids)、中性辅助磷脂、胆固醇和聚乙二醇修饰的磷脂 (PEGylated lipid) 四种成分，在进入细胞前，阳离子脂质可实现与带负电荷的 mRNA 分子静电络合，形成复合体，提高 mRNA 分子的稳定性。mRNA/LNP 到达细胞膜时，阳离子磷脂与带负电荷的细胞膜触发膜融合，细胞膜去稳定化，促进 mRNA 分子的递送。内化进入细胞后，随着含有多种水解酶的溶酶体分解外源和外源大分子，pH 值降低形成偏酸环境，使可离子化的脂质质子化，LNP 的双层结构遭受破坏，释放 mRNA，按照“中心法则”与负责生产蛋白的核糖体结合，翻译成病毒蛋白，中和病毒。

表 8：部分新型脂质体技术概况

类别	技术特点	优势	劣势	代表公司	代表产品
脂质纳米粒 (LNP)	LNP 由结构脂质 (模拟细胞膜并屏蔽正电荷) 和聚乙二醇修饰脂质 (防止 LNP 聚集和与生物环境发生不必要的相互作用)	核酸包封率高，能够有效转染细胞，组织穿透性强，细胞毒性和免疫原性低	在血液中的滞留量大，引起免疫毒性	Alnylam	Onpattro (2018 上市)
多囊脂质体 Depo Foam	由非同心的脂质双分子囊泡紧密堆积而成的泡沫状球形聚集体	持续释放药物，患者依从性好	工艺复杂、成本高、仅适用于实体瘤	Pacira	Exparel (2011 上市)
温度敏感脂质体 ThermoDox	在一定的温度下，结构变化导致脂质体膜的通透性发生改变，从而释放药物	控制释放	需外加热源，操作复杂	Celsion	ThermoDox (临床 3 期)
免疫脂质体	单克隆抗体或其片段、受体修饰的脂质体，借助其表面修饰与靶细胞表面过度表达或特有的标识物结合，释放药物	特异性的杀伤靶细胞，减少毒性	制备工艺复杂，生产成本较高	SynerGene Therapeutics	SGT-53 (临床 2 期)
长循环脂质体	循环系统中稳定存在并使半衰期延长	增加肿瘤组织对它的摄取	在血液中的滞留量大，引起免疫毒性	Regulon	Lipoplatin (临床 3 期)
pH 敏感脂质体	使用 pH 敏感脂质体材料，当脂质体处于中性 pH 环境中，保持稳定，在酸性条件下引发脂质体膜不稳定，释放内容物	环境敏感释放，提高药效和安全性	pH 敏感材料受影响因素多，设计复杂	暂无	暂无
磁性脂质体	通过静脉注射或口服给药，然后在外界磁场的引导性富集于靶部位，并以受控的方式释药	控制释放	需要外加磁场，操作复杂；磁	暂无	暂无

			性物质代谢困难		
膜融合脂质体	在传统脂质体基础上引入具有融合特性的病毒而形成的一种新的给药系统，可与特定病毒融合，继而将这些病毒特异性地导入到靶细胞内	可以作为疫苗载体、低毒性	机制仍需进一步研究	暂无	暂无
柔性脂质体	在普通脂质体中加入某些表面活性剂，具有柔韧性好、渗透性强、可高效穿透比其自身小数倍的皮肤孔道的类脂聚集体	可进行透皮给药、局部给药降低毒性	稳定性差	暂无	暂无

资料来源：智慧芽，东莞证券研究所

4.1 国内脂质体注射剂在研产品情况

国内目前有多项在研脂质体注射剂。国内目前有盐酸伊立替康脂质体注射液、注射用紫杉醇脂质体、注射用硫酸长春新碱脂质体、注射用两性霉素 B 脂质体和注射用熊果酸纳米脂质体等 20 余项在研脂质体注射剂项目，适应症主要包括肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌等癌症领域以及真菌感染、术后镇痛等领域。研发公司主要包括石药集团、绿叶制药、南京思科、齐鲁制药、四川科伦和现代药物等大型传统药企。

表 9：国内部分脂质体注射剂在研情况

在研产品	研发公司	主要成分	适应症	临床阶段
LVCR	复旦张江	LVCR	恶性淋巴瘤	I
冻干粉盐酸伊立替康脂质体注射液	齐鲁制药	伊立替康	实体瘤	I
盐酸罗哌卡因脂质体混悬注射液	南京绿叶	罗哌卡因	术后镇痛	I
盐酸米托蒽醌脂质体注射液	石药中奇	米托蒽醌	淋巴瘤等多种癌症	II
盐酸伊立替康氟脲苷脂质体注射液	南京绿叶	伊立替康	晚期实体瘤	I
盐酸伊立替康脂质体注射液	四川科伦	伊立替康	晚期实体瘤	I
盐酸伊立替康脂质体注射液	南京绿叶	伊立替康	非小细胞肺癌	II
盐酸伊立替康脂质体注射液	圣兆药物	伊立替康	胰腺癌	BE 试验
伊立替康脂质体注射液	石药欧意	伊立替康	晚期胆道癌	III
注射用多西他赛脂质体	常州金远	多西他赛	乳腺癌、非小细胞肺癌	I
注射用和厚朴酚脂质体	金瑞基业	和厚朴酚	晚期非小细胞肺癌	I
注射用两性霉素 B 磷脂酰甘油复合物脂质体	北京泰德	两性霉素 B	真菌感染	I
注射用两性霉素 B 脂质体	石药欧意	两性霉素 B	真菌感染	I
注射用两性霉素 B 脂质体	石药中诺	两性霉素 B	真菌感染	III
注射用两性霉素 B 脂质体	石药中诺	两性霉素 B	真菌感染	III

注射用硫酸长春新碱脂质体	南京思科	长春新碱	成人急性淋巴细胞白血病	III
注射用前列地尔脂质体	现代药物	前列地尔	下肢动脉硬化闭塞症	II
注射用前列地尔脂质体	石药中奇	前列地尔	下肢动脉硬化闭塞症	II
注射用全反式维甲酸脂质体	杭州高田	维甲酸	肿瘤	I
注射用熊果酸纳米脂质体	武汉利元亨	熊果酸	肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌	I
注射用紫杉醇阳离子脂质体	石药中奇	紫杉醇	晚期实体瘤	I
注射用紫杉醇脂质体	天汇化学	紫杉醇	卵巢癌、乳腺癌和非小细胞癌	I

资料来源：智慧芽，公司公告，东莞证券研究所

5、脂质体注射剂行业公司

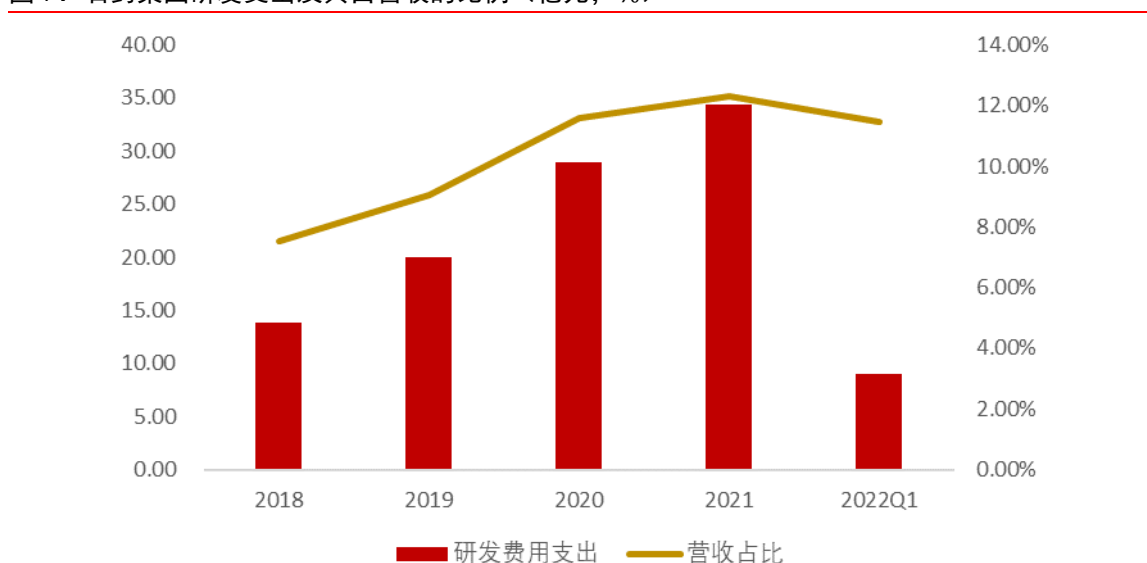
5.1 石药集团

5.1.1 公司概况

公司历经两次转型，已成为国内创新药企龙头之一。石药控股集团有限公司是一家集创新药物研发、生产和销售为一体的国家级创新型企业。公司前身为建于晋察冀边区的卫生材料厂，1997 年，石家庄四家药企联合组建石药集团。2002 年，公司重组成立中诺药业，实现了原料药到成药的转型。恩必普是公司新药研发成果的代表之一，是我国三个具有自主知识产权的国家一类新药，也是脑卒中治疗领域的全球药物。公司还有玄宁、欧来宁、津优力、多美素、诺利宁、克艾力等多个新药产品。这些新药的成功上市和快速成长，推动公司产品结构实现了从普药经营为主到创新药经营为主的转身。公司拥有强大的商业化能力。经过多年的发展及提升，目前已建立约一万人的销售团队，围绕主要产品线划分多个事业部，在全国各级医院、乡镇卫生院、社区卫生中心、诊所等不同等级的医疗机构都有广泛的覆盖。在过去多年，为推动创新产品的上市销售，公司着力打造团队的创新药商业化能力，以学术推广为核心，全面加强医学事务、市场准入、品牌推广等综合能力，在地级城市广泛覆盖的基础上，销售团队亦正加强市场下沉的工作，在县级市场持续发力，挖掘市场潜力，为基层百姓提供优质好药。伴随医改深化及互联网健康产业的快速发展，本集团积极打造新零售销售团队，加强 OTC 渠道和互联网医药平台的建设，探索互联网协同下的慢病管理模式。

公司研发费用占营收比例逐年上升。2018-2021 年，公司研发支出从 13.87 亿元增长至 34.33 亿元，复合年均增长率为 35.27%；研发支出占营收的比例从 7.53%提升到了 12.32%，占比逐年提升。公司近几年持续加大研发投入力度，增加研发高端人才的引进、培养和激励。利用公司所拥有的顶尖研发团队，和位于中国北京、上海、石家庄，美国等地的研发中心，着力打造具有自主知识产权的创新产品，与行业内的竞争对手实现差异化竞争。公司目前在研项目约 300 项，其中小分子创新药 40 余项、大分子创新药 40 余项、新型制剂 30 余项，主要聚焦在肿瘤、免疫和呼吸、精神神经、代谢、心脑血管系统及抗感染治疗领域。

图 7：石药集团研发支出及其占营收的比例（亿元，%）



资料来源：wind，东莞证券研究所

公司坚持创新，在研管线储备丰富。公司目前已组建一支国际化的研发团队，八大创新研发平台和五大创新研发中心分布于中国和美国。公司的纳米技术平台已研发了包括纳米脂质体、白蛋白纳米制剂、聚合物胶束，以及用于递送核酸药物及核酸疫苗的脂质纳米微粒在内的多项核心递送技术，相关管线布局在国际上亦处于领先地位。在大分子药物方面，公司重点开发多功能化的蛋白及抗体药物，如双抗、三抗以及新型的 ADC 药物。小分子药物的研发则重点打造 PROTAC、LYTAC 及基于 AI 技术的筛选平台，开发具有抗肿瘤、调整免疫等多重功能的小分子靶向药，及基于表观遗传学的小分子药物。受益于纳米技术平台的赋能，公司快速打造起高质量的核酸药物开发平台，实现端到端的研发能力。以 mRNA 疫苗为先行军，本集团将布局其它疫苗产品及小核酸领域的慢病产品。

表 10：公司在研进展较快药物概览

候选药物	种类	靶点	适应症	阶段
甲磺酸瑞泽替尼胶囊	化学药物	EGFR	恶性淋巴瘤	已提交 NDA
琥珀酸去甲文拉法辛缓释片	化学药物	5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂	抑郁症	已提交 NDA
注射用两性霉素 B 脂质体	纳米药物	抗感染，非特异性药物	侵袭性真菌感染	关键临床试验完成
伊立替康脂质体注射液	纳米药物	DNA 拓扑异构酶抑制剂	胰腺癌	关键临床试验完成
重组全人源抗 RANKL 单克隆抗体注射液 (JMT103)	生物药物 (单抗)	RANKL	骨巨细胞瘤	关键临床试验完成
重组抗 PD-1 全人源单克隆抗体注射液	生物药物 (单抗)	PD-1	宫颈癌	关键临床试验

重组人源化抗表皮生长因子受体单克隆抗体注射液（JMT101）	生物药物（单抗）	EGFR	EGFR 20 号外显子插入突变非小细胞肺癌	关键临床试验
注射用重组抗 IgE 单克隆抗体	生物药物（单抗）	IgE	荨麻疹	关键临床试验
KN026 注射液	生物药物（双抗）	HER2 双抗	胃癌	关键临床试验
重组人源化抗 HER2 单抗-MMAE 偶联药物注射液（DP303c）	生物药物（ADC）	HER2 ADC	乳腺癌	关键临床试验
SKLB1028 胶囊	化学药物	FLT3、Ab1、Lyn、EGFR	急性髓性白血病	关键临床试验
DBPR108 片	化学药物	DPP-4 抑制剂	糖尿病	关键临床试验
HA121-28 片	化学药物	RET、EGFR、VEGFR、FGFR	RET 基因融合突变的非小细胞肺癌	关键临床试验
注射用柔红霉素阿糖胞苷脂质体	纳米药物	RNA 聚合酶抑制剂、DNA 聚合酶抑制剂	白血病	关键临床试验
注射用紫杉醇纳米粒（速溶型）	纳米药物	微管抑制剂	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	微管抑制剂	头颈鳞癌	关键临床试验
TG103	生物药物（单抗）	GLP1-Fc	减重	关键临床试验
丁苯酞软胶囊	化学药物	-	血管性痴呆	关键临床试验

资料来源：石药集团 2021 年年报，东莞证券研究所

5.1.2 公司脂质体药物情况

公司已上市 2 款脂质体注射剂，拥有 5 款在研脂质体药物。盐酸多柔比星脂质体注射液（多美素）是公司上市的第一款脂质体注射剂药物，多美素是由公司新型药物制剂与辅料国家重点实验室研发及国家重大新药创制项目支持的产品，并被美国《国家综合癌症网络（NCCN）指南》及中国临床肿瘤学会（CSCO）推荐用于一线治疗淋巴瘤、卵巢癌、复发或转移乳腺癌、软组织肉瘤、艾滋病相关的卡波氏肉瘤等。多美素于 2021 年 5 月通过一致性评价，为扩大市场占有率提供有力的保障。多恩达是全新升级的米托蒽醌脂质体药物，是公司自主研发的 2 类新药，并获得多个国家的专利授权。通过脂质体包裹，改变了米托蒽醌在体内的药代动力学和组织分布，降低了心脏毒性及其他非血液学毒性，亦有效降低了输注反应、手足综合征、皮肤黏膜毒性等脂质体常见的不良反应；可以给予更高给药剂量，拥有更高的抗肿瘤活性及更持久的疾病缓解能力；实现靶向肿瘤，精准触发；延长药物体内循环，改善普通蒽环类药物于 NK/T 细胞淋巴瘤治疗耐药的问题，为复发或难治外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）的治疗提供了新的选择。米托蒽醌作为细胞周期非特异性药物，抗瘤谱十分广泛，除主要适应症恶性淋巴瘤、乳腺癌和急性白血病外，对肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤等均有一定的疗效。公司正积极拓展多恩达

在白血病、多发性骨髓瘤等血液肿瘤和头颈部肿瘤、卵巢癌等实体瘤的临床开发，进行全面布局。多恩达用于复发或难治 PTCL 于 2022 年 1 月获得药品注册批件，并于 2 月上市。公司在研的脂质体药物包括伊立替康脂质体注射液、注射用两性霉素 B 脂质体、注射用柔红霉素阿糖胞苷脂质体、注射用紫杉醇阳离子脂质体和注射用前列地尔脂质体，其中，伊立替康脂质体注射液和注射用两性霉素 B 脂质体已完成关键临床试验，其余 3 款脂质体药物处于前期临床阶段。

表 11：公司在研脂质体药物情况

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
注射用两性霉素 B 脂质体	纳米药物	侵袭性真菌感染	关键临床试验完成
注射用柔红霉素阿糖胞苷脂质体	纳米药物	白血病	前期临床阶段
注射用紫杉醇阳离子脂质体	纳米药物	肿瘤	前期临床阶段
注射用前列地尔脂质体	纳米药物	心血管	前期临床阶段

资料来源：石药集团 2021 年年报，东莞证券研究所

5.2 绿叶制药

5.2.1 公司概况

致力于为全球患者提供高品质创新药物。绿叶制药成立于 1994 年，并于 2014 年在港交所主板上市。公司隶属于绿叶生命科学集团，致力于创新药物的研发、生产与销售，以全球研发、全球制造、全球市场为三大战略中心，致力于为全球患者提供高品质创新药物。公司目前已上市 30 多个产品，覆盖抗肿瘤、中枢神经系统、心血管等疾病领域。公司拥有 7 个中国生产基地和 1 个德国生产基地。

表 12：绿叶制药上市核心产品

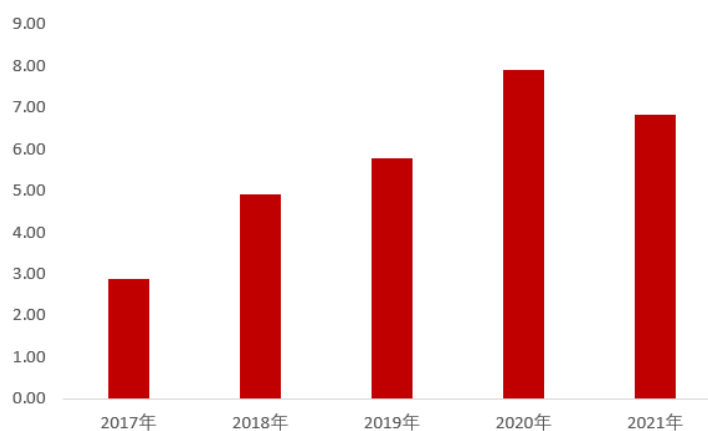
治疗领域	产品名称	产品说明
肿瘤	力朴素（注射用紫杉醇脂质体）	全球唯一上市的紫杉醇脂质体制剂，用于卵巢癌的一线化疗及以后卵巢转移性癌的治疗。作为一线化疗，力朴素也可以与顺铂联合应用。
	博优诺（贝伐珠单抗注射液）	用于治疗非小细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、宫颈癌
	希美纳（注射用甘氨酸双唑钠）	国内唯一批准的肿瘤放疗增敏剂药物，属于硝基咪唑类化合物，可将射线对肿瘤乏氧细胞 DNA 的损伤固定，抑制其 DND 损伤的修复，从而提高肿瘤乏氧细胞对辐射的敏感性
	天地达（注射用氨磷汀）	对于反复接受顺铂治疗的晚期卵巢癌或非小细胞肺癌的患者，氨磷汀用于降低顺铂对肾脏的蓄积性毒性，而不降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

中枢神经系统	瑞欣妥（注射用利培酮微球（II））	用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其他各种精神病性状态的明显的阳性症状和明显的阴性症状，可减轻与精神分裂症有关的情感症状。
	思瑞康（富马酸喹硫平片）	用于治疗精神分裂症和治疗双相情感障碍的躁狂发作。
	思瑞康缓释片（富马酸喹硫平片缓释）	用于治疗精神分裂症和治疗双相情感障碍，在部分地区获批用于治疗抑郁症及广泛性焦虑症。
	利斯的明透皮贴剂	用于治疗阿尔茨海默病，包括每日用药一次的利斯的明单日透皮贴剂（金斯明）、一周用药两次的利斯的明多日透皮贴剂。
	芬太尼透皮贴剂	用于治疗中度到重度癌症疼痛和非阿片类镇痛剂无效果的重度疼痛。
	丁丙诺啡透皮贴剂	用于缓解慢性疼痛。
消化及代谢	贝希（阿卡波糖胶囊）	全国独家胶囊，配合饮食治疗 II 型糖尿病。
	绿汀诺（注射用谷胱甘肽）	用于酒精性及某些药物（化疗药、抗肿瘤药、抗结核药、精神抑郁药、抗抑郁药、扑热息痛）导致的中毒的辅助治疗。用于酒精、病毒、药物及其他化学物质导致的肝损伤的辅助治疗。用于电离射线所致治疗性损伤的辅助治疗。
	贝唐宁（盐酸吡格列酮胶囊）	对于 II 型糖尿病（非胰岛素依赖性糖尿病 NIDDM）患者，盐酸吡格列酮可与饮食控制和体育锻炼联合以控制血糖。
	诺森（注射用泮托拉唑钠）	适用于十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合型胃溃疡等急性上消化道出血。
	诺森（泮托拉唑钠肠溶微丸）	适用于活动性消化性溃疡（胃、十二指肠溃疡），反流性食管炎和卓-艾氏综合征。
	赛力迈（蒙脱石分散片）	用于成人及儿童急、慢性腹泻。
心血管	血脂康（血脂康胶囊）	首个拥有大型循证证据，已完成美国 FDA 二期临床研究的国际公认的国产调脂药品牌。
	麦通纳（注射用七叶皂苷钠）	拥有国家新化合物专利（化学结构专利）的原研药，用于脑水肿、创伤或手术所致肿胀、静脉回流障碍性疾病。
其他	Apleek 避孕透皮贴剂	一款联合乙炔雌二醇和孕二烯酮两种激素的 7 日避孕贴剂。
	撕迪诺（注射用依降钙素）	用于治疗骨质疏松症及骨质疏松症引起的特通。
	盐酸氨基葡萄糖片	用于全身所有部位骨关节炎的治疗和预防：包括膝关节、髋关节、脊柱、肩、手和手腕、踝关节等。
	欧莱（复方七叶皂苷钠凝胶）	适用于由炎症、退行性病变及创伤引致的局部肿胀。
	欧开（七叶皂苷钠片）	适用于各种原因所致的软组织肿胀、静脉性水肿。
	风湿病	用于肝肾血亏、风寒湿痹引起的骨关节疼痛、四肢麻木，以及风湿性、类风湿性疾病见上述证候者。

资料来源：绿叶制药官网，东莞证券研究所

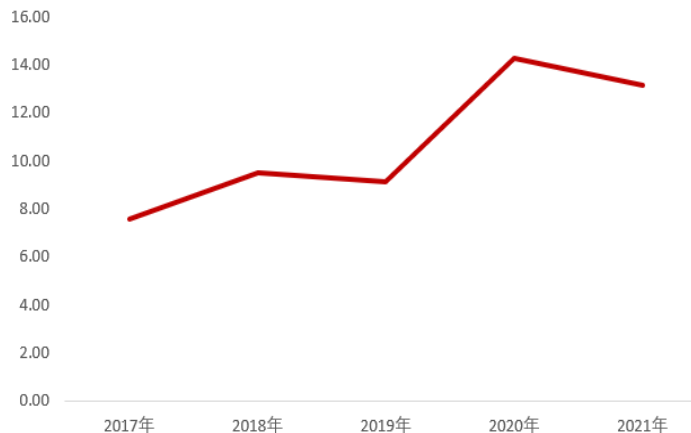
持续加大研发投入，研发实力强。2021 年，公司研发费用达到 6.83 亿元，2017-2021CAGR 约为 24%；研发费用率达到 13.14%，较 2017 年提升了 5.57 个百分点。截至 2021 年底，研发人员数量达到 824 人，包括医学、制药及其他相关领域的 73 名博士及 438 名硕士。公司研发体系主要由化学药物领域的五个平台所组成：长效及缓释技术、脂质体及靶向给药技术、透皮释药系统、新型化合物、抗体技术等。公司在中国、美国和欧洲均设有研发中心，其中中国研发中心主要研究方向为长效及缓释技术、脂质体与靶向给药技术、生物抗体技术、NME 技术平台和创新医疗技术，美国研发中心主要研发方向为国际研发协作、前沿创新药物领域的技术探索和创新医疗技术，欧洲研发中心主要研发方向为透皮释药技术。

图 8：绿叶制药研发费用（亿元）



资料来源：wind，东莞证券研究所

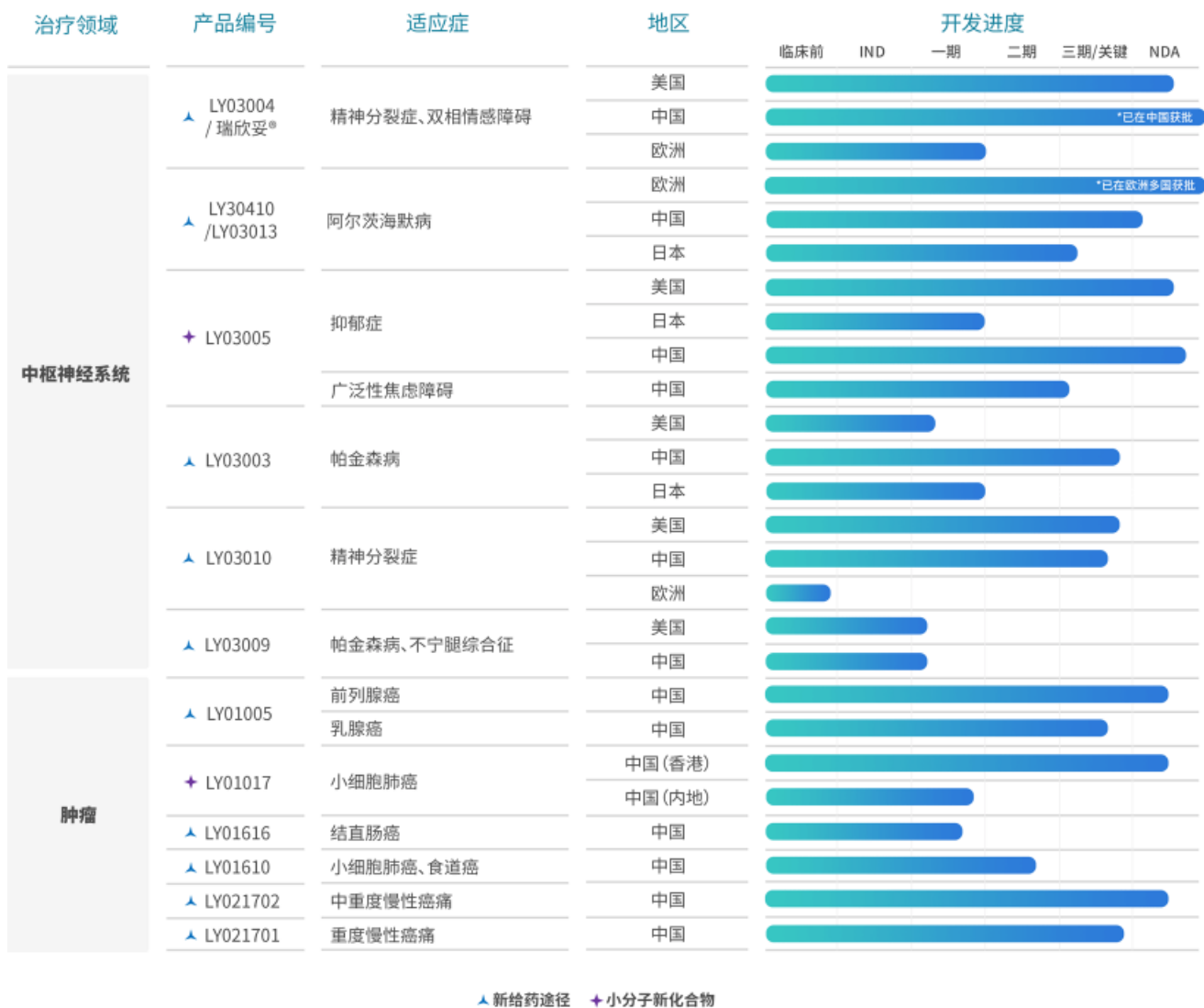
图 9：绿叶制药研发费用率（%）



资料来源：wind，东莞证券研究所

在研管线丰富。公司目前拥有 30 条位于中国及 12 条位于海外的在研产品线，其中国内研发以抗肿瘤用药和中枢神经系统用药为主，国外以中枢神经用药为主。

表 13：绿叶制药新型制剂&NME 技术平台在研产品



资料来源：绿叶制药官网，东莞证券研究所

持续推进全球化。公司目前销售网络覆盖全球 80 多个国家和地区，包括主要医药市场和高增长的国际新兴市场，已在德国、英国、东南亚、中东、北非等国家和地区组建自营销售团队。在国内市场 30 个省市及自治区的约 19,330 家等级医院，其中，肿瘤产品覆盖医院约 2,200 家，中枢神经产品覆盖约 3,000 家。

5.2.2 公司脂质体药物情况

公司在复杂制剂方面研发实力强。公司拥有中国国内首个长效和靶向制剂国家重点实验室，该实验室以创新药物制剂研究为目标，其三大研究方向为靶向脂质体、长效注射剂微球、药物高端辅料。

脂质体技术水平已达国际先进水平，目前已上市一款脂质体产品。绿叶制药长期聚焦脂质体等新制剂技术研究领域，已达到国际先进水平。围绕脂质体技术平台，公司致力于脂质体药物和前瞻性的 LNP 纳米药物递送系统研究，包括：脂质体药物及其载药技术、核酸药物及其载药技术、LNP 磷脂类载体材料技术、中试及产业化关键技术等。公司脂质体平台已取得多项重要成果。公司于 2021 年上市的产品力朴素，是全球首个及唯一

获批全球销售的紫杉醇脂质体产品。2020 年 12 月，力朴素被纳入医保，用于治疗非小细胞肺癌、卵巢癌和乳腺癌。

在研脂质体产品。公司的盐酸伊立替康脂质体注射液（LY01610）、伊立替康氟脲苷脂质体注射液（LY01616）分别处于中国临床 II 期和 I 期，前者适应症为小细胞肺癌、食道癌，后者适应症为结直肠癌。另外公司盐酸罗哌卡因脂质体混悬注射液（LY09606）已获批在中国开展临床试验。盐酸罗哌卡因脂质体混悬注射液（LY09606）是一种包载罗哌卡因的多囊脂质体制剂，其独特的多囊结构对于包载的药物具有良好的缓释效应。这是国内首个申报临床的罗哌卡因多囊脂质体注射液，可用于手术后镇痛。多囊脂质体的制备技术要求高，工艺难度大，显示出公司在脂质体研发和制造领域的关键技术能力。相比于传统的罗哌卡因注射液以及其他局麻药脂质体产品，盐酸罗哌卡因脂质体混悬注射液（LY09606）具有多方面优势：（1）单次用药即可实现长效缓释镇痛，满足临床术后镇痛需求；（2）避免持续使用镇痛装置及相关并发症，减少阿片类药物以及非类固醇类消炎止痛药（NSAIDs）等全身用药不良反应，显著提升病人依从性；（3）相较于已上市的布比卡因脂质体，罗哌卡因具有更小的中枢神经及心脏毒性，安全性更高。

5.3 复旦张江

5.3.1 公司概况

已上市产品主要为基于光动力技术平台和纳米技术平台。复旦张江成立于 1996 年，主要从事生物医药的创新研究、开发、生产和销售，致力于成为一家以知识产权为核心圆圈的生物医药创新企业。公司已在基因技术药物、光动力技术药物、纳米技术药物及口服固体制剂技术药物等领域推出新技术及产品。公司已上市的产品主要为基于光动力技术平台的盐酸氨酮戊酸外用散（商品名：艾拉®）和注射用海姆泊芬（商品名：复美达®），以及基于纳米技术平台的抗肿瘤药物长循环盐酸多柔比星脂质体注射液（商品名：里葆多®）。

表 14：复旦张江上市核心产品

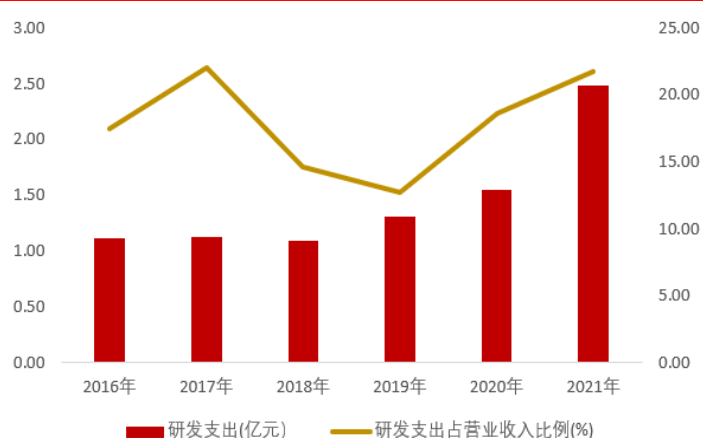
类别	产品名称	产品说明
光动力技术药物	艾拉（盐酸氨酮戊酸外用散）	艾拉目前临床适应症：尖锐湿疣。尖锐湿疣细胞有着增生活跃等与癌细胞相似的特点，艾拉能够选择性地尖锐湿疣细胞中分布和累积，加以特定波长和能量的光波照射，可以选择性地杀死尖锐湿疣细胞，而不损害周围正常组织细胞。尤其对亚临床感染和潜伏感染也能清除，从而降低复发率。
	复美达（注射用海姆泊芬）	海姆泊芬（Hemoporphin）及注射用海姆泊芬（Hemoporphin for injection）是由上海复旦张江生物医药股份有限公司开发的一种卟啉类光动力治疗药物，商品名：复美达，为新药 1.1 类，是第二代光敏剂，用于治疗鲜红斑痣。经国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准，注射用海姆泊芬已于 2012 年 12 月获得国家化学药品第 1.1 类新药证书（国药证字 H20120076），并于 2016 年 10 月获得注射用海姆泊芬生产批文（国药准字 H20163349），正式上市。
纳米技术要药	里葆多（盐酸多柔比星脂质体注射液）	公司生产的盐酸多柔比星脂质体注射液（里葆多®）已于 2009 年 7 月在国内上市，是国内第一个成功投产的 PEG 化脂质体化疗药物。本品可用于低 CD4（<200CD4 淋巴细胞/mm ³ ）及有广泛皮肤粘膜内脏疾病的与艾滋病相关的卡波氏肉瘤（AIDS-KS）病人；可用作一线化疗药物，或者用作治疗病情有进展的 AIDS-KS 病人的二线化疗药物，也可用于不能耐受下

质体注射液)	列两种以上药物联合化疗的病人：长春新碱、博莱霉素和多柔比星（或其他蒽环类抗生素）。本品在国外还被批准用于卵巢癌和多发性骨髓瘤等恶性肿瘤。
--------	--

资料来源：复旦张江官网，东莞证券研究所

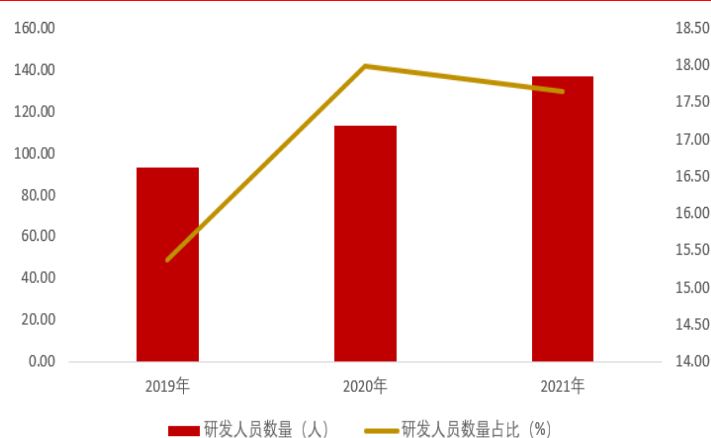
持续加大研发投入。2021 年，公司研发支出达到 2.48 亿元，同比增长 60.1%；研发支出占营业收入比例达到 21.76%，同比提高 3.17 个百分点；研发人员数量达到 137 人，同比增长 21.2%。公司创新性研发领域主要集中在针对皮肤疾病、肿瘤和癌前病变的光动力药物、针对肿瘤的抗体偶联药物、针对帕金森病全方位治疗的缓控释药物；Me-too 类药物有针对自身免疫性疾病以及肿瘤的小分子靶向药物等，仿制类药物主要有针对肿瘤的纳米药物，以及拥有专利或技术壁垒的其它药物。

图 10：复旦张江研发支出及其占营收的比例（亿元，%）



资料来源：wind，东莞证券研究所

图 11：复旦张江研发人员数量及其占比（人，%）



资料来源：wind，东莞证券研究所

5.3.2 公司脂质体药物情况

旗下盐酸多柔比星脂质体注射液（里葆多®）是国内第一个成功投产的 PEG 化脂质体化疗药物，相较传统产品优势大。公司生产的盐酸多柔比星脂质体注射液（里葆多®）已经获得中国国家食品药品监督管理局（CFDA）生产批文（国药准字 H20084432、国药准字 H20123224），并于 2009 年 7 月在国内上市，是国内第一个成功投产的 PEG 化脂质体化疗药物。里葆多®是一种脂质体制剂，系将盐酸多柔比星包封于表面结合有甲氧基聚乙二醇(MPEG 化)的脂质体中，通过脂质体表面的 PEG 水化层阻止了脂质体与血浆调理素的结合，从而保护脂质体免受单核巨噬细胞系统(MPS)识别，延长其在血液循环中的时间。因此，本品具有与盐酸多柔比星完全不同的药代动力学特点。经静脉给药后，包封在 PEG 化脂质体内的盐酸多柔比星在体内的循环时间明显被延长，同时利用肿瘤部位 EPR 效应，使盐酸多柔比星在肿瘤部位实现靶向富集，减少了药物原有的心脏、骨髓以及脱发等毒副作用。

5.4 圣兆药物

5.4.1 公司概况

专注于高端复杂制剂的开发及产业化。圣兆药物成立于 2011 年，立足长效缓释制剂和

靶向制剂两大创新制剂领域，专注于以微球、微晶、脂质体、纳米粒和缓释植入剂为核心的高端复杂注射剂的开发及产业化；研发产品适应症涵盖精神分裂症、恶性肿瘤、子宫内异位症、术后镇痛以及糖尿病等重大疾病谱。公司研发的高端复杂注射剂产品能显著提高药物临床疗效，降低药物毒副作用和给药频率，大大提高患者用药依从性。

持续加大研发投入。2021 年，圣兆药物研发费用达到 8954.16 万元，2018-20221CAGR 约为 76%；研发费用占营业收入比例达到 331.1%，较 2018 年提高 266.7 个百分点；研发人员数量达到 82 人，2019-20221CAGR 约为 14.1%。

图 12：圣兆药物研发费用及其占营收的比例（万元，%）

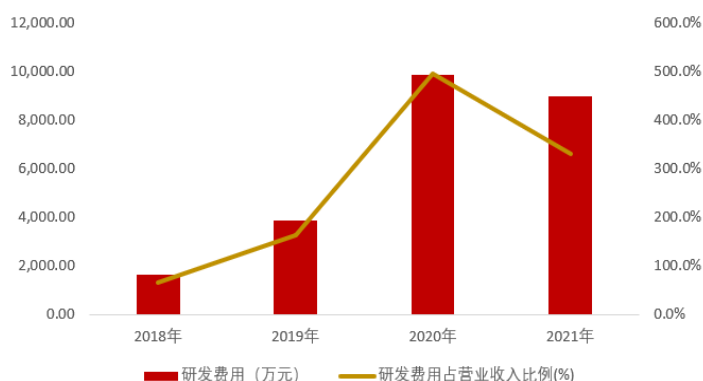
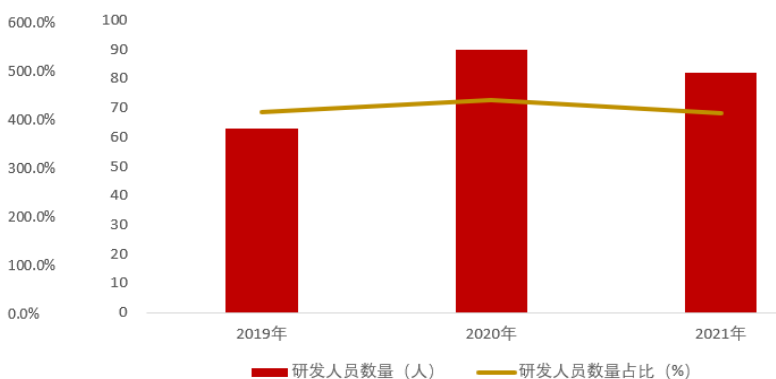


图 13：圣兆药物研发人员数量及其占比（人，%）



资料来源：wind，东莞证券研究所

资料来源：wind，东莞证券研究所

复杂制剂在研管线丰富。公司在研产品进展比较靠前的主要包括盐酸多柔比星脂质体注射液、盐酸伊立替康脂质体注射液、注射用利培酮微球、注射用双羟萘酸奥氮平、棕榈酸帕利哌酮注射液等。根据公司 2021 年报，公司研发投入前五大的项目主要包括盐酸多柔比星脂质体注射液、注射用利培酮微球（2 周）、盐酸伊立替康脂质体注射液、布比卡因脂质体注射用混悬液、注射用亮丙瑞林微球（1 月）等，2021 年共投入研发金额 6950.42 万元，累计投入研发金额 2.05 亿元。

表 15：圣兆药物研发投入前五大的在研项目（截至 2021 年底）

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

资料来源：圣兆药物 2021 年报，东莞证券研究所

5.4.2 公司脂质体药物情况

脂质体在研产品研发进展推进顺利。（1）在研产品盐酸多柔比星脂质体注射液：目前已向国家药品监督管理局药品审评中心申请境内生产药品注册上市许可，并获得受理，有望于 2023 年获批上市。盐酸多柔比星脂质体注射液 2002 年进口中国，商品名楷莱/Caelyx，原研产品国内注册证到期后未见再注册。国内三家企业上海复旦张江、石药欧意和常州金远分别在 2009、2011 和 2012 年上市了该产品的仿制药。公司的盐酸多柔比星脂质体注射液的生产工艺流程远比普通注射液复杂，但在研究团队的攻关下，公司成功解决了生产放大中的一系列技术难题，工艺稳定可控，生产成本显著降低，自研品各方面理化性质和微观表征与参比制剂高度相似。（2）在研产品盐酸伊立替康脂质体注射液：目前已启动正式生物等效性试验，该产品公司脂质体技术平台第二个进入 BE 试验阶段的产品。2022 年 4 月 12 日，施维雅进口药品盐酸伊立替康脂质体注射液获得中国国家药品监督管理局正式批准，与 5-氟尿嘧啶（5-FU）和亚叶酸（LV）联合用于治疗接受吉西他滨治疗后进展的转移性胰腺癌患者。截至目前，盐酸伊立替康脂质体注射液国内尚未有企业通过一致性评价。（3）在研产品布比卡因脂质体注射液：目前正处于生产线验证阶段。原研制剂的临床数据表明，该脂质体可为手术后患者提供长达 72 至 96 小时的术后镇痛，减少阿片类药物的使用。

6、风险提示

（1）产品研发风险

复杂注射剂尤其是创新注射剂研发从制剂关键工艺技术研究、临床前研究、临床研究到 NMPA 审批要经历的周期较长，且投入较大，不可预测的因素较多：在研产品仿制药一致性评价能否通过存在一定不确定性，可能无法获得 NMPA 的审批；后续立项产品研发如不能加速推进，容易错过产品最佳上市时间，进而可能影响未来经济效益；研发产品如最终面临失败，则对研发公司业绩将带来重大影响。

（2）产品质量风险

药品作为一种特殊商品，直接关系到人民生命健康，其产品质量尤其重要。鉴于复杂注射剂具有生产流程长、工艺复杂等特殊性质，其质量受到较多因素的影响。例如，如果行业内公司在原料采购、药品生产、存储和运输等过程中出现差错，其相应产品在生产过程中可能发生物理、化学等变化，从而影响产品质量，甚至导致医疗事故。

（3）核心技术人员依赖风险

核心技术人员是复杂注射剂行业内公司核心竞争力的重要组成部分，公司能否维持核心技术人员队伍的稳定，并不断吸引优秀技术人员加盟，将关系到公司在研发和生产方面的稳定性和持久性，并将决定公司未来能否继续保持技术领先优势。如果行业内公司对核心技术人员的激励机制和内部晋升制度不能落实，将可能导致公司核心技术人员流失，从而对行业内公司的核心竞争能力和持续盈利能力造成不利影响。

（4）监管政策变化风险

由于医药行业关系到人民生命健康和安全，医药企业生产经营各个方面均受各类地方、区域和国家法规的管制，包括药品或医疗器械产品生产商的许可及认证要求和程序、操作和安全标准以及环境保护法规，其监管部门包括国家及各级地方药品监管部门，它们在各自的权限范围内，制订相关的政策法规，对整个行业实施监管。若行业内公司未能及时根据医药行业不断出台的监管政策进行自我调整，可能导致公司产品需求减少和产品价格下降等情况，对公司经营业绩造成不利影响。

东莞证券研究报告评级体系：

公司投资评级	
推荐	预计未来 6 个月内，股价表现强于市场指数 15%以上
谨慎推荐	预计未来 6 个月内，股价表现强于市场指数 5%-15%之间
中性	预计未来 6 个月内，股价表现介于市场指数±5%之间
回避	预计未来 6 个月内，股价表现弱于市场指数 5%以上
行业投资评级	
推荐	预计未来 6 个月内，行业指数表现强于市场指数 10%以上
谨慎推荐	预计未来 6 个月内，行业指数表现强于市场指数 5%-10%之间
中性	预计未来 6 个月内，行业指数表现介于市场指数±5%之间
回避	预计未来 6 个月内，行业指数表现弱于市场指数 5%以上
风险等级评级	
低风险	宏观经济及政策、财经资讯、国债等方面的研究报告
中低风险	债券、货币市场基金、债券基金等方面的研究报告
中风险	主板股票及基金、可转债等方面的研究报告，市场策略研究报告
中高风险	创业板、科创板、北京证券交易所、新三板（含退市整理期）等板块的股票、基金、可转债等方面的研究报告，港股股票、基金研究报告以及非上市公司的研究报告
高风险	期货、期权等衍生品方面的研究报告

本评级体系“市场指数”参照标的为沪深 300 指数。

分析师承诺：

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，以勤勉的职业态度，独立、客观地在所知情的范围内出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点，不受本公司相关业务部门、证券发行人、上市公司、基金管理公司、资产管理公司等利益相关者的干涉和影响。本人保证与本报告所指的证券或投资标的无任何利害关系，没有利用发布本报告为自身及其利益相关者谋取不当利益，或者在发布证券研究报告前泄露证券研究报告的内容和观点。

声明：

东莞证券为全国性综合类证券公司，具备证券投资咨询业务资格。

本报告仅供东莞证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。本报告所载资料及观点均为合规合法来源且被本公司认为可靠，但本公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，可随时更改。本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可跌可升。本公司可发出其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与本公司其他业务部门或单位所给出的意见不同或者相反。在任何情况下，本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并不构成对任何人的投资建议。投资者需自主作出投资决策并自行承担投资风险，据此报告做出的任何投资决策与本公司和作者无关。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。本公司及其所属关联机构在法律许可的情况下可能会持有本报告中提及公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行、经纪、资产管理等服务。本报告版权归东莞证券股份有限公司及相关内容提供方所有，未经本公司事先书面许可，任何人不得以任何形式翻版、复制、刊登。如引用、刊发，需注明本报告的机构来源、作者和发布日期，并提示使用本报告的风险，不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。未经授权刊载或者转发本证券研究报告的，应当承担相应的法律责任。

东莞证券研究所

广东省东莞市可园南路 1 号金源中心 24 楼

邮政编码：523000

电话：（0769）22119430

传真：（0769）22119430

网址：www.dgzq.com.cn