

药物递送白皮书

资本寒冬下逆势火热
近3年吸金443亿，
万物偶联最具想象空间？



2023 | Drug delivery

前言

自现代医药研发发轫以来，药物递送便是贯穿其中且始终不变的热点话题，有关药物递送的研究也数次斩获诺贝尔奖。尤其是在近些年，随着包括核酸药物、基因编辑治疗等新兴领域的发展，递送系统在新药成药的过程中扮演着越来越重要的角色。

载体本身不再只是一种递送工具，已经有可能成为助推一种创新疗法的诞生。深刻理解递送技术的企业有机会预先洞见到一些非常好的成药机会并掌握巨大先发优势。

现代医药产业递送技术的焦点，从偶联到病毒载体、核酸纳米载体，再到稍为前沿但潜力十足的外泌体、微针药物递送领域，即使在近几年整体行业遇冷时期也依然火热甚至表现出圈。据蛋壳研究院不完全统计，2023年国内热门药物递送领域共发生42起投融资事件，投融资交易总金额达到63亿元。

这使我们对于当下这些热门药物递送技术产生了极大的好奇心。为何药物递送领域能够逆势火热发展？是否存在最佳药物递送技术？哪类药物递送技术发展潜力最大、在现下最值得市场关注？哪些技术的进步突破在未来会深刻影响药物递送技术的发展？

带着以上问题，蛋壳研究院努力向产业寻找答案。遗憾的是，目前并没有一份行研能够展现整个药物递送领域的现时研究以及横向分析。而这对整个产业无疑是重要的。以此目的为起点，蛋壳研究院撰写了行业首份覆盖当下热门药物递送技术的白皮书，以飨读者。

目录

前言	1
第一章 药物递送行业概况	6
1.1 药物递送技术基本概念及行业价值阐述	6
1.2 药物递送市场规模	7
1.3 药物递送技术发展简史	7
第二章 偶联技术	12
2.1 ADC：多基于国外代表技术“微创新”但具“青出于蓝胜于蓝”潜力	12
2.2 GalNAc：国内初创新 3 年吸金近 15 亿，从递送效率、药物作用持久性改进创新	30
2.3 靶向端/载荷种类创新下“万物皆可偶联”，PDC、RDC 等新型偶联技术正释放巨大潜力	33
第三章 主流病毒载体	36
3.1 慢病毒（Lentivirus, LV）	38
3.2 逆转录病毒（Retrovirus, RV）	40
3.3 腺病毒（Adenovirus, AdV）	42
3.4 腺相关病毒（Adeno-associated virus, AAV）	44
第四章 常用核酸纳米载体	51
4.1 脂质纳米颗粒：围绕专利壁垒与肝外递送瓶颈突破创新，近 3 年吸金近 130 亿	52
4.2 聚合物纳米颗粒：LNP 之外最具前途的核酸药物纳米递送材料	61
4.3 无机纳米颗粒：优势众多，未来发展潜力可期	63
第五章 潜力前沿药物递送技术	67
5.1 外泌体递送：最理想的递送载体，成药瓶颈待突破，递送核酸方向布局火热	67
5.2 微针递送：疫苗及慢病方向探索火热具有巨大潜力，可溶解微针剂型值得期待	75
第六章 资本寒冬下逆势火热，生物学与检测技术的进步是行业关键转折点	89
6.1 行业遇冷时期，药物递送仍广受资本市场关注，近 3 年吸金 443 亿元	89
6.2 近 5 年吸金超 300 亿，偶联在当下受市场关注度最高	90
6.3 没有最好的递送技术，只有最合适的递送技术	92
附表 1：热点递送领域国内 105 家有自主知识产权技术平台的相关初创企业及技术路径	93
附表 2：热点递送领域国内 103 家有自主知识产权技术平台的相关初创企业最新融资情况	103
参考资料	110
免责声明	111

图表目录

图表 1	常见的药物递送系统和装置	6
图表 2	2022-2032 年全球药物递送市场规模	7
图表 3	药物递送技术的 70 年发展历程(1952-2022)	8
图表 4	第一代药物递送技术的主要给药途径、基本药物制剂和载体	9
图表 5	部分具有独特 ADC 技术的国外企业	13
图表 6	第一三共 ADC 技术平台示意图	13
图表 7	Enhertu 偶联方式示意图	15
图表 8	ADC 技术现已发展至第三代	17
图表 9	ADC 药物设计需考虑的五大关键要素及对应的理想开发情况	18
图表 10	随机偶联与定点偶联技术特点	22
图表 11	国内布局 ADC 药物研发的上市药企进行 ADC 技术微创新或直接引进技术/产品	23
图表 12	国内部分上市药企的特色 ADC 技术平台	24
图表 13	具有自主知识产权 ADC 技术平台的初创企业及其特色技术	25
图表 14	2023 生物医药各领域 BD 交易统计	28
图表 15	2023 国内药企 ADC BD 交易情况	28
图表 16	基于 GalNAc 系统递送的已上市小核酸药物	30
图表 17	GalNAc-siRNA 递送原理	31
图表 18	国内拥有自主知识产权 GalNAc 递送技术平台的初创企业及其技术平台介绍	32
图表 19	生物偶联正在扩展传统偶联形式以外, 呈现出“万物皆可偶联”的发展态势	33
图表 20	除了 ADC、GalNAc 之外, 常见的几类新兴偶联药物	34
图表 21	具有自主知识产权的特色偶联技术平台	34
图表 22	病毒载体的主要递送特点	36
图表 23	主流病毒载体	37
图表 24	主流病毒载体的不同特性	37
图表 25	慢病毒载体的关键临床用途	38
图表 26	慢病毒载体不断迭代优化	39
图表 27	逆病毒载体朝安全性更高的方向发展	41
图表 28	腺病毒载体逐渐向载量更大、安全性更高的方向发展	43
图表 29	不同血清型 AAV 受体组织嗜性及临床应用	45
图表 30	AAV 载体特性和专利	46
图表 31	国内具有自主知识产权病毒载体的初创企业	47
图表 32	国内布局病毒载体研发/生产的初创企业	49
图表 33	核酸药物优势特点及开发作用机制	51
图表 34	LNP 结构	52
图表 35	不同脂质纳米颗粒	53
图表 36	Moderna、BioNTech 及 CureVac 产品管线在 LNP 上的专利授权情况	55
图表 37	国内具有自主知识产权 LNP 技术平台的初创企业及其创新	57
图表 38	剂泰医药基于三大核心技术平台在药物和递送系统开发上形成的逻辑闭环	58
图表 39	选择 LNP 之外的非病毒载体进行基因药物递送的国内初创企业及技术路径	60
图表 40	代表性聚合物纳米颗粒载体特点	61
图表 41	聚合物纳米颗粒的多个亚类	61

图表 42	常见无机纳米材料	63
图表 43	无机纳米颗粒细分类别特性	63
图表 44	外泌体的功能	68
图表 45	外泌体作为一种新型的药物递送载体的优势	69
图表 46	外泌体主要布局疾病领域	70
图表 47	外泌体载药策略	70
图表 48	目前应用于药物递送的两类常见外泌体类型及对应特性	71
图表 49	外泌体现有分离纯化策略	72
图表 50	国内具有自主知识产权外泌体载药技术平台的初创企业及技术特色	73
图表 51	微针递送具有透皮给药和注射给药的双重优势，同时克服两者局限性	75
图表 52	实心微针作用机制	76
图表 53	涂层微针作用机制	77
图表 54	空心微针作用机制	78
图表 55	可溶微针作用机制	79
图表 56	溶胀微针作用机制	80
图表 57	各类微针优劣势横向比较	81
图表 58	临床试验中使用的微针类型	81
图表 59	当下全球各类微针药物所针对临床适应症开发情况	83
图表 60	国内布局微针药物递送的初创企业	84
图表 61	中科微针在包衣/可溶解/溶胀微针等领域具有深厚技术储备	85
图表 62	经皮免疫的基本过程	86
图表 63	近 5 年热门递送技术领域国内投融资情况（单位：万元）	89
图表 64	热门药物递送技术各领域近 5 年国内投融资情况(单位:万元)	90



CHAPTER 1

第一章

药物递送 行业概况

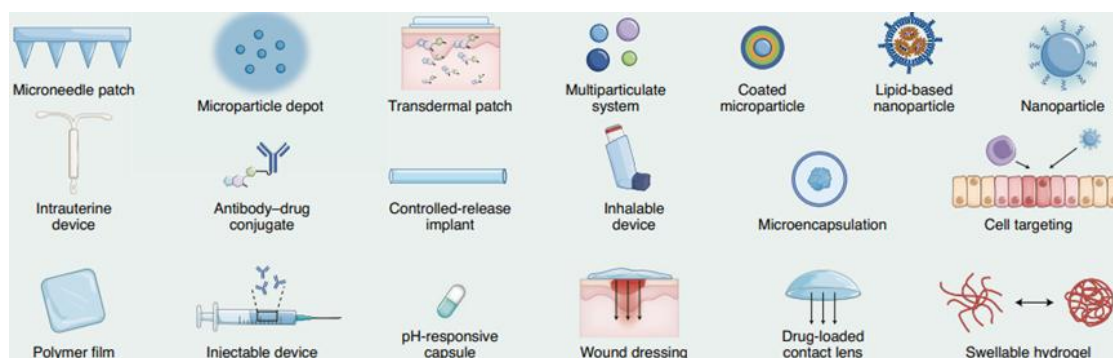
第一章 药物递送行业概况

1.1 药物递送技术基本概念及行业价值阐述

药物递送技术（Drug Delivery Technology）是一种涉及将药物传递到特定目标、并保证合理的药物浓度和作用时间的方法或系统，包括一系列的科技手段，在空间、时间及剂量上全面调控药物在生物体内的分布。

作为一种医学、工学（材料、机械、电子）及药学的融合学科，药物递送研究对象既包括药物本身，也包括搭载药物的载体材料、装置，还包括对药物或载体等进行物理化学改性、修饰的相关技术。

图表 1 常见的药物递送系统和装置



图片来源：公开资料

药物递送的目标包括提高药物的治疗效果，减少副作用，优化治疗的安全性和效果以及提高患者的依从性等。目前，开发递送技术的出发点主要分为两种：

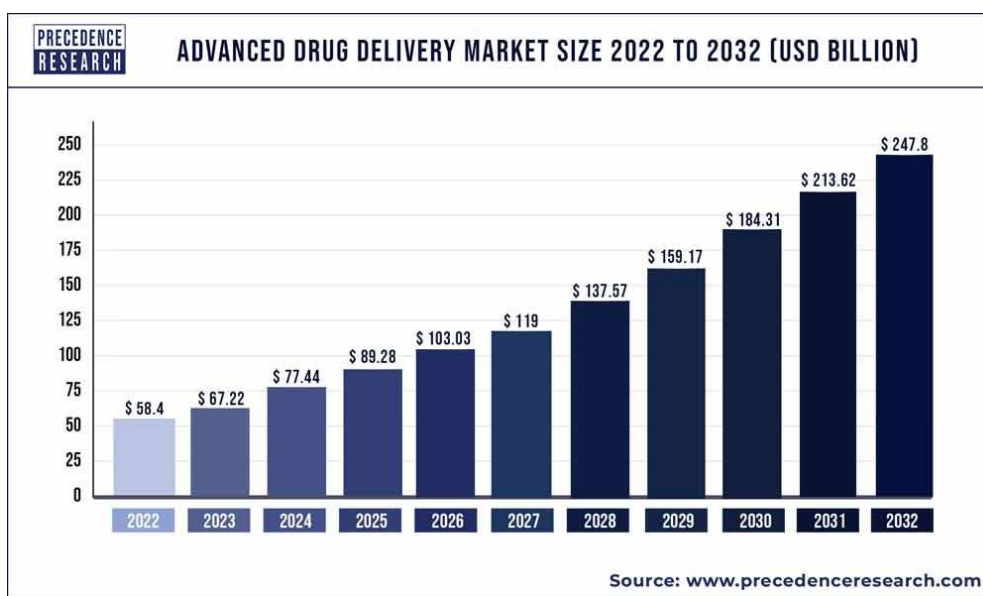
- 1) **改良新药**：在新实体分子的开发中，制药企业为了追求速度，制剂或者给药系统往往不是最优的，通过改善现有药物（主要针对化药和单抗等相对成熟的药物）的缺点而达到更好的给药效果具有很大的发展空间。
- 2) **赋能新技术**：对于 PROTAC、核酸药物、mRNA 疫苗、基因编辑和细胞疗法等领域，优化药物本身和普通给药系统很难解决成药性的问题，递送技术成为这些新技术不可分割的一部分。如核酸药物的潜力早在 20 年前就广为人知，但直到 GalNac 偶联技术和 LNP 给药系统的成功，才迎来了快速的发展。

研究药物递送的重要性不言而喻，药物递送也因此被认为是“药物开发的最后一公里”。

1.2 药物递送市场规模

据 Precedence Research 最新统计数据，2022 年，全球药物递送市场规模为 584 亿美元，随着市场对药物递送技术需求的不断增长，预计到 2032 年全球药物递送市场将达到 2478 亿美元左右，2023-2032 年将达到 15.60% 的复合年增长率（CAGR）。

图表 2 2022-2032 年全球药物递送市场规模



图片来源：Precedence Research

Precedence Research 认为，在新冠疫情的影响下，由于流动受限，医院所需的各种用品的运输和制造受到了很大的影响。对抗击新冠疫情的治疗方法和疫苗的持续研究，为先进的药物供应市场带来了巨大的需求。与之相应的，是对于先进递送技术的开发需求。

同时，随着全球老年人口不断增加，慢性病患者数量也不断增加。由于慢性病患者需要定期长期用药，开发更好的药物递送技术（如给药频率更短、给药时间更长）无疑是非常重要的。

1.3 药物递送技术发展简史

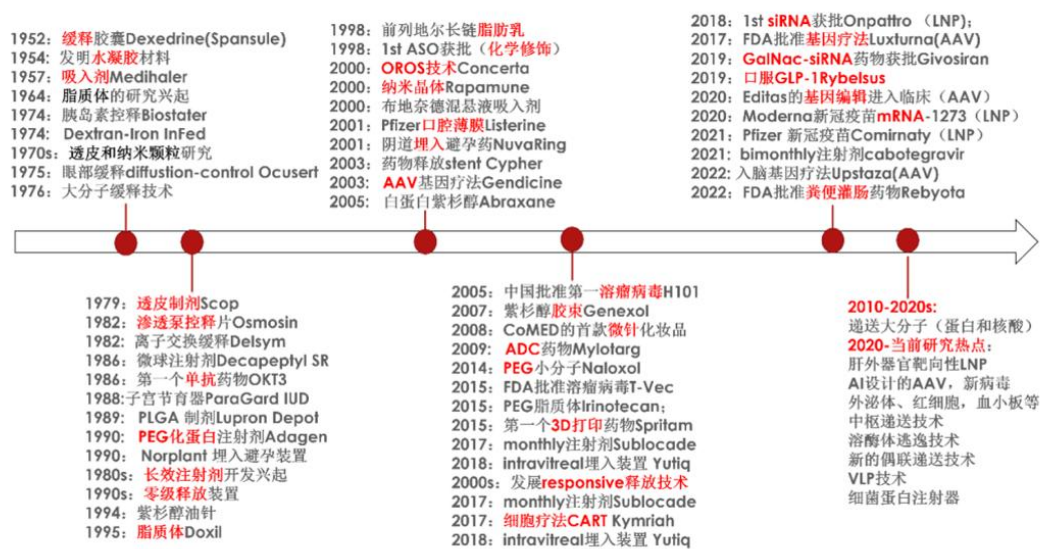
随着 Spansule® 缓释胶囊技术的出现，现代药物递送技术始于 1952 年。Spansule® 缓释胶囊通过高分子包衣的溶出速度来控制药物右旋苯丙胺的释放速度，实现了 12 小时缓释的效果。直到 1989 年，Lupron Depot® 的推出让长效注射剂和植入剂的应用得以实现，将给药时间从几天延长到几个月，甚至几年。

1990 年，首个 PEG 化蛋白质 Adagen® 的推出标志着 PEG 化的新时代，包括 1995 年的 Doxil®

(PEG 化脂质体中的阿霉素)、2014 年的 Movantik® (PEG 化纳洛酮- naloxegol) 和 2018 年的 Onpattro® (Patisiran -PEG 化脂质纳米颗粒中的 siRNA)。药物-聚合物复合物也相继出现, 例如 1974 年的 InFed® (铁-葡聚糖复合物注射液) 和 2005 年的 Abraxane® (紫杉醇-白蛋白复合物)。

2000 年, Mylotarg™ (抗体偶联药物——吉妥单抗) 和 Rapamune® (西罗莫司纳米晶体制剂) 出现, 美国政府启动国家纳米技术计划, 世界其他地区也紧随其后。纳米药物方面的广泛研究工作, 特别是设计用于在被肿瘤细胞摄取后从内体逃逸的制剂, 加上 PEG 化技术, 最终促使了用于 2020 年 COVID-19 疫苗递送的脂质纳米颗粒制剂的及时开发。

图表 3 药物递送技术的 70 年发展历程(1952-2022)



图片来源: 微镜生物医药

从 20 世纪 50 年代至今, 药物递送技术已伴随现代生物医药走过了 70 余年的发展历程。我们将其划分为以下三个发展阶段:

第一代药物递送技术 (20 世纪 50 时代至 20 世纪 80 年代)

这个时期的药物递送方法相对简单, 主要依赖传统的给药途径 (如口服、注射、外用等) 和使用基本的药物制剂 (如片剂、胶囊、注射液等)。相比第二代、第三代药物递送, 第一代剂型虽存在一定技术难度, 但从研发到上市的转化率高, 但存在诸多缺点与挑战, 主要包括:

- 1) **非特异性分布**: 药物通常在体内以非特异性的方式分布, 许多药物难以达到目标组织, 导致药物在目标组织的浓度相对较低, 降低了治疗效果;
- 2) **频繁给药**: 有些药物在体内停留的时间较短, 需要频繁给药以维持治疗效果, 不仅增加了患者的用药负担, 还可能降低患者的依从性, 影响治疗效果;
- 3) **副作用较多**: 由于缺乏对药物在体内的精确控制, 容易引起副作用。常见的口服用药方式生物利用度低, 需要更高的剂量才能达到疗效水平, 往往也增加了患者可能面临的药物毒性和副作用。

总体而言, 第一代药物递送技术的缺点反映了当时对于药物在体内传递的理解和技术水平的限制。这些缺点促使了药物递送技术的不断改进和演进, 迎接更高效、靶向、个性化的药物递送系统的发展。

图表 4 第一代药物递送技术的主要给药途径、基本药物制剂和载体

给药途径	口服给药: 药物通常以片剂或液体的形式通过口腔给予患者。是最常见的给药途径, 但其生物利用度受到肠道吸收的限制。
	注射给药: 通过静脉、肌肉或皮下注射, 直接将药物引入体内。这种途径可以绕过肠道吸收, 但需要专业的医疗人员进行操作。
基本药物制剂	片剂和胶囊: 将药物固定在固体载体中, 患者通过口服摄入。
	溶液和注射液: 将药物溶解在液体载体中, 通过注射途径给予患者。
药物载体	基本携带剂: 药物通常携带在基本的携带剂中, 如淀粉、糖和硬脂酸等。这些携带剂主要是为了方便给药和提高药物的稳定性。
	糖衣和包衣技术: 通过给药物表面涂覆一层糖衣或包衣, 以改善药物的口感、遮蔽味道, 或者调整药物的释放速率。

数据来源: 公开资料, 蛋壳研究院整理

第二代药物递送技术 (20 世纪 80 年代至 21 世纪初)

这一时期药物递送技术有了更多创新。相对于第一代递送技术, 在控释技术、药物载体、目标治疗等方面有了显著的改进, 为实现更有效、更安全的药物递送奠定了基础。第二代药物递送技术的发展主要包括:

- 1) **控释技术的引入**: 通过使用缓释剂、控释胶囊等, 延缓药物的释放速度, 降低药物在体内的浓度峰值, 以更好地控制药物在体内的释放速率;
- 2) **新型药物载体**: 开发了微球、脂质体等新型药物载体, 这些载体具有更好的生物相容性, 可以改善药物的分布和降低毒性;
- 3) **多层次释放系统的开发**: 通过层层包裹或嵌套的方式, 设计了更复杂的多层次释放系统, 实现药物在体内的定点、定时释放;
- 4) **给药途径的改进**: 使用经皮递送、黏膜递送等给药途径提高药物的生物利用度, 减少副

作用；

- 5) **靶向治疗的初步发展**: 开始通过改变药物的载体或结构, 提高药物在目标组织的积累;
- 6) **基因递送技术的引入**: 使用病毒载体或合成纳米颗粒等, 将基因材料传递到细胞内, 以调控基因表达, 治疗基因相关的疾病;
- 7) **生物相容性的提高**: 使用生物相容性更好的材料, 如聚合物等, 减少免疫反应。

第三代药物递送技术 (21 世纪至今)

这一时期是药物递送技术更深层次的创新和发展。第三代递送技术更加注重打造精准、靶向、可控的药物递送系统。通过引入先进的技术手段, 提高递送系统的精准性、效能和安全性, 为个性化医疗和更高效的治疗提供可能性。第三代药物递送技术的发展主要包括:

- 1) **纳米技术的应用**: 纳米载体具有较小的尺寸和更大的比表面积, 可提高药物的生物利用度、靶向性和控释性, 通过引入纳米技术, 可实现更精细的药物递送;
- 2) **多功能递送系统的开发**: 通过结合不同的递送策略, 设计了同时具有多种功能的药物递送系统, 如联合靶向、多药联用等, 实现更全面的治疗效果;
- 3) **基因编辑技术的整合**: 将基因编辑技术与药物递送相结合, 采用纳米颗粒或载体, 用于治疗基因相关的疾病;
- 4) **智能递送系统的开发**: 引入生物传感技术和信息学, 实现对药物释放的智能控制;
- 5) **生物仿生技术的应用**: 通过借鉴生物体内的递送机制, 设计更高效的药物递送系统, 提高递送系统的生物相容性和靶向性;
- 6) **个性化医疗**: 考虑到患者的遗传、生理等个体差异, 开发更个性化的药物递送系统等。

本报告主要对目前较受产业界关注的主流药物递送技术以及相关产业发展情况, 尤其是国内初创企业技术发展路径进行了详细研究阐述。主要包括以下几类递送技术:

- 1) 偶联 (包括 ADC、GalNAc 等较为成熟的热点偶联技术及其他新兴偶联技术)
- 2) 主流病毒载体 (包括腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、逆转录病毒等)
- 3) 常用核酸纳米载体 (包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒等)
- 4) 其他有潜力的前沿药物递送技术: 如外泌体、微针药物递送等



CHAPTER 2

第二章

偶联技术

第二章 偶联技术

生物偶联是通过化学共价键结合两个或多个分子或生物大分子的过程。在药物递送领域，生物偶联技术将药物与（载体或）靶向分子结合以实现更精准的药物传递，为领域贡献了新的解决方案。

目前，常见的偶联技术包括 ADC（抗体偶联药物）、PDC（多肽偶联药物）、RDC（放射性核素偶联药物）以及 GalNAc 偶联等，其中以 ADC 的成功以及 GalNAc 偶联在助推小核酸药物上发展的突破最为瞩目，从而让偶联药物成为产业焦点。

以下将就常用偶联技术及部分新型偶联技术的独特优势、应用场景、国内外产业发展概况进行详细介绍。

2.1 ADC：多基于国外代表技术“微创新”但具“青出于蓝胜于蓝”潜力

ADC(antibody drug conjugates)是目前最受关注、最成熟的偶联靶向技术。通过将靶向特异性抗原的单克隆抗体（mAb）与具有强大细胞毒性的小分子药物（payload）通过一种可裂解或不可裂解的连接子（linker）连接起来，形成一种复合分子，进行抗肿瘤治疗。有着“智能生物导弹”和“魔法子弹”之称。

通过利用抗体的高亲和力和特异性，ADC 偶联将药物精确地送达肿瘤细胞表面过表达或特异表达的抗原，然后通过内吞作用或连接子的水解，释放出药物，在细胞内发挥杀伤作用，从而实现了对肿瘤细胞的选择性杀伤，兼具单抗药物的高靶向性以及细胞毒素在肿瘤组织中高活性的双重优点。

ADC 可高效杀伤肿瘤细胞，较化疗药物副作用更低，较传统抗体类肿瘤药物具有更好的疗效。由于具备与其他疗法联合的协同作用，ADC 还用于治疗单抗药物疗效不佳的大量潜在患者。

基于对 ADC 药物发展潜力的看好，目前全球有多家药企进行了 ADC 药物的研发布局。包括第一三共、Seagen、Immunomedics、Ambrx、Synaffix、ImmunoGen、Mersana、NBE Therapeutics、Zymeworks、Alteogen 等在内的企业，在 ADC 技术领域均有各自独有特色。

图表 5 部分具有独特 ADC 技术的国外企业

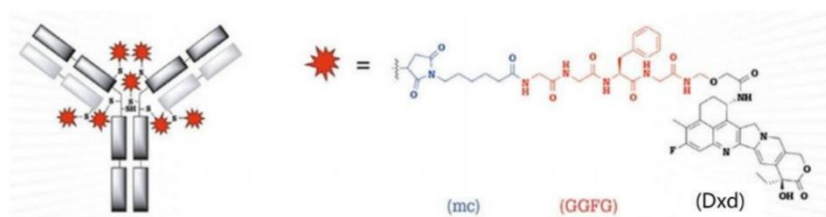
企业	特色ADC技术平台
第一三共	Dxd ADC
Seagen	ADC(MMAE-二肽);SEA
Synaffix	GlycoConnect、HydraSpace和toxSYN
Spirogen	PBD二聚体技术
ImmunoGen	靶点筛选、抗体开发、毒素库、连接子库四位一体的ADC工具库
NBE Thearpeutics	定点偶联SMAC技术;强效葱环类毒素平台
Mersana	DolaLock; Dolaflexin; Dolasynthen; Immunosynthen
Ambrx	非天然氨基酸定点偶联技术
Sutro	XpressCF+(非天然氨基酸定点偶联)
Zymeworks	zymelink; TOPO1i; site-specific conjugation; TLR7 immune-stimulating antibody conjugates
Immunomedics	新型连接子技术
Alteogen	NexMab ADC技术
Byondis	ByonZine; ByonNative; ByonShield
Cytomx	Probody
Debiopharm	Multilink(可裂解连接子平台)
Tubulis	Tub-tag; P5偶联平台; 拓扑异构酶I抑制剂平台

数据来源：各公司官网，药研网，蛋壳研究院

其中以第一三共、Seagen 最为出色和具有代表性，以下将以这两家企业作为代表案例进行介绍。

第一三共

图表 6 第一三共 ADC 技术平台示意图



图片来源: The medicine maker

第一三共开发的首款 ADC 药物 Enhertu 临床优势显著，获批具有划时代的意义。第一三共可以说是几乎凭一己之力重塑了业界对 ADC 药物前景的预期，其开发的首款 ADC 药物 Enhertu 是一款靶向 HER2 的 ADC，由人源化抗 HER2 单克隆抗体通过稳定的可裂解四肽连接子与拓扑异构酶-I 抑制剂（喜树碱衍生物 Exatecan 的衍生物 DXd）连接组成。

Enhertu 不仅针对 HER2 高表达的肿瘤具有显著疗效，而且也是首个在 HER2 低表达晚期乳腺癌患者中显示出生存获益的 HER2 靶向疗法，同时也是全球首个批准用于治疗 HER2 突变转移性 NSCLC 患者的 HER2 靶向药物。

目前，Enhertu 已在全球不同地区获批上市 7 种适应症，包括：HER2 突变型非小细胞肺癌、HER2 低表达乳腺癌、胃食管交界处腺癌、HER2 阳性胃癌、胃癌、乳腺癌、HER2 阳性乳腺癌。

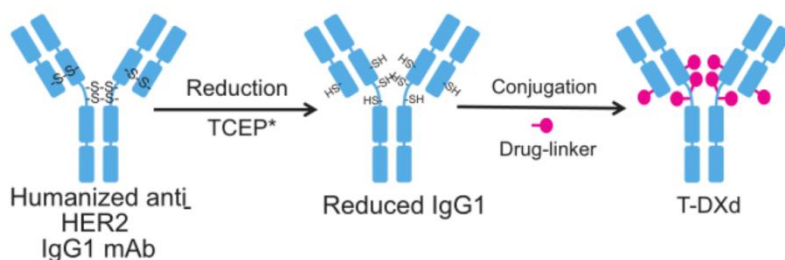
DXd ADC 技术平台很好地平衡了 ADC 药物疗效和毒性间的矛盾，在 linker、毒素和偶联技术上均有所创新。作为新一代 ADC 创新的标杆，Enhertu 在不同肿瘤中体现的卓越治疗实力的背后，彰显的不止是研发理念的创新，还有技术层面的升级，体现为独特的药物设计，包括高效的新型 Payload（半衰期短、可发挥旁观者效应），高药物抗体比（Drug Antibody Ratio, DAR）值，良好的同质性，肿瘤选择性可裂解 Linker 以及血液循环中稳定的 Linker-Payload 等。

高效的新型 Payload，肿瘤选择性可裂解 Linker。第一三共开发了喜树碱衍生物 (exatecan) 的衍生物 deruxtecan(DXd)。与 exatecan 相比，DXd 具有相当的拓扑异构酶抑制作用，但骨髓毒性更低（DXd 的血浆半衰期更短，保证了毒性更小），同时采用优化的可裂解 linker 设计，DXd 被切掉后可以穿透细胞膜进入旁边癌细胞，发挥旁杀效应 (bystander effect)。

高 DAR 值，良好的同质性。Enhertu 通过完全还原 IgG1 抗体的链间二硫键而制备，实现了更高的 DAR（约为 8）值，可向肿瘤细胞靶向更多的毒性小分子。更高的稳定性和搭载药物数量，让整体药物疗效获得提升。基于优异的疗效和可接受的安全性，Enhertu 成为 FDA 批准的第一个平均 DAR 约为 8 的 ADC。

血液循环中稳定的 Linker-Payload。第一三共开发的连接子在血液循环中有很高的稳定性，非肿瘤组织不会受到毒性药物的影响，提升了药物安全性。

图表 7 Enhertu 偶联方式示意图



图片来源：公开资料

基于 DXd ADC 技术平台，第一三共目前有 6 款以上的 ADC 产品在研，包括 DS-8201/ENHERTU®、Dato-DXd (DS-1062)、HER3-DXd(U3-1402)、DS-7300、DS-6000 以及 DS-3939，分别靶向 HER2、Trop2、HER3、B7-H3、CDH6 以及 MUC1。此外，通过平台专利的全盘布局，第一三共完成了对核心技术的保护，也为后续的技术合作或转让提供了重要支撑。目前该企业还在继续开发下一代 ADC 药物设计平台。

Seagen

作为 ADC 赛道的另一先驱，Seagen 是目前全球拥有最多上市 ADC 产品的公司。由其开发的 4 款新药已获 FDA 批准上市，其中 3 款为 ADC 药物——Adcetris、Padcev 和 Tivdak。2023 年 3 月，辉瑞宣布以每股 229 美元的现金收购 Seagen，总价约 430 亿美元，创造了 ADC 领域最大收并购纪录。

2001 年，Seagen 合成了靶向微管蛋白的小分子细胞毒素 MMAE，随后筛选出了以缬氨酸-瓜氨酸为主要结构的二肽连接子，通过还原链接二硫键生成的巯基实现偶联反应，构建起自己的专利 ADC 技术平台。

具体来讲，Seagen 的核心技术优势主要体现在 3 个方面：

MMAE-二肽连接子技术。 Seagen 开发的新型高度特异性 linker 优势在于全身循环稳定、优先在目标细胞内释放、避免脱靶毒性；创新小分子药物 payload，优势在于强的稳定性、高亲和性、特异性，对耐药性肿瘤细胞依然保持活性，能够引发细胞凋亡。

平台型定点偶联技术。 Engineered cysteine mAbs，通过定点引入半胱氨酸，获得均一性、安全性更好的 ADC 产品。与随机偶联产生包含有效产物、无效产物甚至高度副作用产物的

复杂混合物相比，定点偶联产生的 ADC 药物在体内肿瘤活性高，系统毒性低。

糖基化工程抗体（简称 SEA）。产生去岩藻糖基化抗体，更紧密结合天然免疫细胞表面抗受体，提高抗体依赖性细胞毒性免疫反应。

ADC 研究历史已过百年，目前已经发展到 3 代技术，但仍存在较大待优化空间。早在 20 世纪初，Paul Ehrlich 就首先提出了“魔法子弹”的概念：假设某些化合物可以直接进入细胞中某些所需的靶点，从而治愈疾病。从理论上讲，这些化合物能有效杀死癌细胞，但对正常细胞无害。

但在 ADC 发展早期，受限于其合成需要较高的技术门槛和长期的脱靶、特异性抗原的发现等技术难题，发展较为缓慢和坎坷。直到 2000 年，FDA 首次批准 ADC 药物 Mylotarg[®] 用于治疗成人急性髓系白血病（AML），标志着 ADC 靶向治疗癌症时代的开始。发展至今，ADC 研究历史已过百年。

ADC 技术现已更新到第三代，但仍存在局限性。第三代 ADC 药物主要使用定点偶联技术和更稳定、灵敏以及多样化的连接子和药物，带来了更强的旁杀效应以及更大的药物治疗窗口，实现更均一、更安全、更有效的 ADC 药物治疗。但客观来讲，即使是第三代 ADC 药物，仍存在诸多待优化的空间，比如降低药物毒性、解决耐药性问题等。

图表 8 ADC 技术现已发展至第三代

	第一代ADC	第二代ADC	第三代ADC
抗体	鼠源抗体或者嵌合人源抗体	人源化抗体	全人源化抗体或FAB
连接子	不稳定	改进稳定性：可裂解和不可裂解连接子	血液循环内稳定；精确控制药物在肿瘤部位的释放
载荷	低效力，如：卡奇霉素、阿霉素	中等效力，如：奥瑞他汀类衍生物	高效力，如：PBDs、Tubulysin及免疫调节剂等新型有效载荷
偶联方式	随机偶联	随机偶联	定点偶联
DAR值	无法控制(0~8)	4~8	2~4
进步	特定靶向；在一定程度上增加治疗窗口	与第一代相比具有更高的靶向性，较高的药效，较低的免疫原性，毒素也比第一代丰富	解决过去ADC存在不同DAR值组分混合物的问题以及解决了偶联位点的稳定性，产品稳定性和药代动力学大大提高，药物活性更高、毒性更低
不足	接头不稳定，毒性/副作用较强，免疫原性强，半衰期较短	仍存在偶联不稳定，毒副作用较强，耐药性，高DAR值导致药物被快速清除等问题，安全窗窄，成药挑战仍较高	高效力有效载荷可能产生毒性；不同物种的分解代谢可能不同；耐药性
代表产品	Mylotarg（辉瑞，2000）	Adcetris(Seattle, 2011)、Kadcyla（罗氏，2013）	Polivy（罗氏，2019）及之后产品

数据来源：公开信息整理，蛋壳研究院制图

ADC 相关毒性依旧是开发 ADC 药物的主要障碍。Enhertu 的出现让 ADC 药物研发成为热点，但现实是只有少数 ADC 药物能够成功上市，大部分 ADC 药物在临床试验中因为毒性太大或疗效不足而失败。在诸多失败的 ADC 药物管线中，在最大耐受剂量下抗肿瘤活性不足是主要原因。ADC 药物有复杂的药代动力学特征，大多数 ADC 具有频繁且甚至危及生命的毒性。

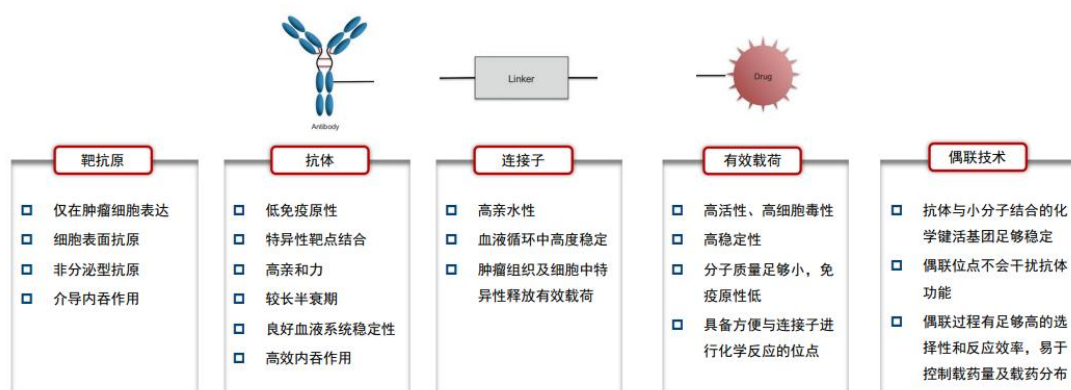
此外，ADC 药物耐药机制的出现，让其作为单一疗法受到限制。ADC 耐药性的产生具有多重机制，具体包括：1)肿瘤细胞可通过减少或完全丢失 ADC 所针对的靶点抗原来逃避药物杀伤；2)同一肿瘤存在对 ADC 高度依赖和不依赖的细胞亚群，后者可选择生存形成耐药株；3)肿瘤细胞可激活耐药相关通路如 ABC 转运蛋白来排出 ADC 中的细胞毒性药物；4)肿瘤细胞可激活其他旁路信号通路来规避 ADC 抑制的主要途径；5)部分肿瘤细胞可通过改变溶酶体对连接子的裂解反应来减少毒素的释放；6)微环境中的肿瘤相关巨噬细胞等可吞噬 ADC，降低药物浓度。

最后，ADC 的设计和开发面临诸多挑战。ADC 药物设计复杂，工艺开发的难度和 CMC 挑战较大，最终导致药物成本很高。ADC 药物是一类系统集成性很高的产品，研发工作需要广泛的生物学、化学和生产方面的专有技术及能力，涉及领域跨越生物制剂、小分子以及生物加工。

ADC 未来改进与创新方向：低毒、高效，降低生产成本，增加患者可及性，临床上和其他药物联合，泛肿瘤化方向。

从结构角度看 ADC 创新。从结构上来看，ADC 主要包括抗体（靶向端）、连接子、小分子毒素（载荷）三个结构模块。抗体、连接子、小分子毒素三者之间不同的搭配组合，均会影响到 ADC 药物的临床效果。ADC 药物的创新也主要基于这几个方向以及寻找新的靶抗原和采取不同的偶联方式等。

图表 9 ADC 药物设计需考虑的五大关键要素及对应的理想开发情况



图片来源：华金证券

寻找新的靶抗原

1) 寻找高度特异性的肿瘤靶点

目前大多 ADC 的靶点会发生一定程度的正常组织表达，这限制了药物的最大耐受剂量，降低了疗效。例如 Brentuximab vedotin 的靶点 CD30 亦表达在一些正常组织，导致周围神经病变的副作用。

因此，寻找高度特异性的肿瘤靶点是当前 ADC 开发的研究热点方向之一。要尽量选择肿瘤细胞膜表面高度表达，正常细胞膜表面低表达的抗原为靶点，以降低 ADC 药物的副作用，提高治疗窗口。

2) 拓展至肿瘤微环境

除肿瘤细胞表面靶点外，肿瘤微环境（TME）的靶点是研究新热点之一。

通常包括肿瘤微环境中的**表皮细胞及成纤维细胞抗原**此类靶点，更易从血液循环接触到 ADC 分子，耐药性可能性降低，可能产生抗血管生成等协同抑制肿瘤增殖作用，最重要的是 TME 抗原很少或几乎不在正常组织表达。如艾伯维基于 LRRC15 靶点开发的新型 ADC，在含有 LRRC15 阳性基质的肿瘤中展现出了良好的活性及安全性。

此外，选择**非内化抗原**作为靶点不需要 ADC 内吞，连接子的裂解及有效载荷的释放也发生在细胞外肿瘤微环境中。非内吞作用机制可以更广泛地选择可能的靶标抗原避免潜在低效的细胞内运输过程，减少对细胞表面抗原高表达的依赖，更大限度地发挥潜在的旁杀效应。

如基于靶向肿瘤组织中的不溶性纤维蛋白 (IF) 开发的 ADC，采用非内吞作用机制，动物实验研究结果显示其仅在与 IF 结合后释放 MMAE，且释放的 MMAE 除了杀伤肿瘤细胞外还能破坏肿瘤中的血管，起到协同杀伤作用。

抗体（靶向端）的选择与创新

ADC 的抗体部分主要用于特异性识别靶标抗原，将小分子毒素特异地递送至肿瘤细胞处以实现“魔术子弹”的功能，因此抗体的选择是设计 ADC 时最关键的因素之一。

抗体在偶联中有几个重要的考量，比如偶联后能否保留其本身性质：在偶联连接子和小分子药物后，单抗对靶点的亲和力可能会受到影响；每种抗体-抗原配对的内吞效率也不一样，较快的内吞速率和合适的内吞转运途径，能快速有效地实现小分子在肿瘤细胞内的释放。

除了发展单抗 ADC，包括双抗 ADC、条件激活抗体 (probody) 偶联药物等的相关研究正在成为产业热点。

相较于单抗 ADC，**双抗 ADC** 药物可更加特异性地靶向肿瘤细胞，克服耐药性，并减少副作用。另一方面，通过交联作用促进两个靶点的协同内吞，可以提高毒素进入肿瘤细胞的效率，进一步通过减少受体蛋白在细胞膜上的表达量来抑制肿瘤细胞生长信号，达到更好的治疗效果。目前已经有多款双抗与喜树碱类毒素偶联的 ADC 进入临床研究并获得了初步阳性数据，包括 Her2/Her3，Her3/EGFR，c-Met/EGFR 等。

但需要注意的是，目前的双抗大都是通过活性筛选获得的，其内吞功能不一定满足 ADC 药物研发的需求。另外能够用于双抗构建的抗体骨架分子较少，且靶点非常集中，仅在 HER2、

HER3EGFR、MUC1 等几个靶点上有较好的可选抗体分子。此外无论是 ADC 药物还是双抗药物本身的生产工艺就存在很大的难度，双抗 ADC 进一步增加了难度和挑战。因此该方向的研究尚处验证阶段，临床的在研产品也并不多。

除了双抗 ADC，**probody** 也是 ADC 药物在抗体端常见的差异化设计。如 CytomX 和 AbbVie 共同开发的 Probody 偶联药物 CX-2029 也进入了临床研究，但早期数据比较负面，在 16 例 NSCLC 患者中客观缓解率（ORR）仅为 18.8%。

Linker 的选择与创新

对于 ADC 而言，连接子不仅仅是起连接作用这么简单，其化学性质直接影响 ADC 药物的毒性、特异性、稳定性和有效性。有产业人士指出，许多 ADC 药物临床研究的失败，很重要的原因在于 linker 不够稳定，影响成药。

Linker 可分为可裂解 linker 与不可裂解 linker。

对于不可裂解的 linker，ADC 药物在被内吞进入溶酶体后，linker 不会被降解，而连接的抗体会被降解为氨基酸，形成氨基酸-连接子-小分子毒素复合物，从而发挥细胞杀伤作用。如罗氏的 Kadcyra 即采用了不可裂解的 linker。

不可裂解的 linker 在血液循环中一般更为稳定，但是最后代谢形成的氨基酸-连接子-小分子毒素复合物没有细胞穿透性，因此仅能对肿瘤抗原高表达的肿瘤细胞起到杀伤作用，而对周围低表达的肿瘤细胞杀伤作用有限，不能发挥旁杀效应。

对于可裂解的 linker，它能够在特异地在靶向细胞中裂解释放出小分子毒素，从而发挥细胞杀伤作用。与此同时释放出的小分子毒素能够透过细胞，抵达附近低表达或者不表达肿瘤抗原的肿瘤细胞，发挥旁杀效应。可裂解的 linker 是当前 ADC 研发的热点。

为了使 ADC 药物有好的安全性和有效性，通过化学改造开发更加高效（在目标区域实现小分子毒素的释放）、在血液循环中保持高稳定性和水溶性改善（避免 ADC 聚集体的产生）的裂解或不可裂解的 Linker 是偶联药物创新的重要方向。

小分子毒素（载荷）的选择与创新

毒素是 ADC 药物最终的有效成分，具备高效的药效学作用。由于肿瘤细胞表面抗原数目有限，每个 ADC 分子携带的小分子毒素数目也有限（目前主流 ADC 的平均 DAR 值仅限于 3.5-4），同时受 ADC 分子进入细胞释放毒素效率的影响，因此对 ADC 中小分子毒素的毒性要求较高。

常见的高效细胞毒性药物主要包括微管蛋白抑制剂（奥瑞他汀类衍生物 MMAE/MMAF、美登素类化合物 DM1/DM4 等）及 DNA 制剂（烯二炔、拓扑异构酶 I 抑制剂 Dxd、吡咯并苯二氮杂卓 PBD 等）。

高 DAR 值搭配中低毒素技术路线的成功为全球 ADC 药物研发注入了新的活力和更大想象空间。由于小分子毒素的高毒性，其在血液循环中被释放可能会引起较大的副作用，因此当前的一个热点是开发中低等毒性的毒素（抑制活性在 nM 级别），同时使用高 DAR 值偶联。如 Enhertu 启用了喜树碱类拓扑异构酶 I 抑制剂作为低毒性的毒素，DAR 值为 8，在稳定性、均一性、安全性等方面大幅提升。新型有效载荷包括 RNA 抑制剂、Bcl-xL 抑制剂、NAMPT 抑制剂、卡马霉素、PROTAC 等细胞毒性相对较低的小分子。

此外，ADC 药物基于载荷的创新方向还包括发展双载荷、非内化有效载荷等。

偶联方式的选择与创新

偶联技术决定了 ADC 药物的 DAR 值和药物分布方式等关键质量属性。

目前 ADC 偶联技术分为两类：一类是利用抗体序列中天然具备反应活性的氨基酸残基（赖氨酸残基和半胱氨酸残基）来介导的随机偶联技术；另一类则是通过多种修饰手段在抗体特定位点引入可供反应的基团，再偶联上毒素小分子，实现定点偶联（工程化半胱氨酸、非天然氨基酸、酶介导以及 N-糖链介导）。

其中，随机偶联选择性较差，产物中 DAR 分布广泛，均一性较差，给 CMC 生产带来了一定难度；而定点偶联技术 DAR 及载药方式更均一，稳定性更好，有望获得安全性及疗效更优的 ADC 药物，从而拓宽了治疗窗口。

图表 10 随机偶联与定点偶联技术特点

偶联方式	技术名称	特点
随机偶联	赖氨酸残基	平均DAR值受控；难于控制偶联位点；载药量分布不均一
	半胱氨酸残基	亲核性强，异质性低；平均 DAR 值受控，载药量分布为非均一的；反应条件温和且反应速度快
定点偶联	二硫键桥接	稳定性较好；存在异构体问题；有望提高安全性和有效性
	工程化半胱氨酸——THIOMABTM技术	安全性更好；血清清除率低；优化后平均DAR为2；毒副作用低，半衰期较长
	非天然氨基酸	高均一性的载药量和载药分布；优秀的活性和稳定性，安全性好；抗体表达量偏低，成本较高；引入可能会产生免疫原性增高的风险
	酶介导	良好的疗效和安全性，肿瘤抑制活性更好且持续时间更长
	糖链介导	优秀的药效和循环系统稳定性

数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

除了对 ADC 进行自有结构的改造创新,探索联合用药等方式也是为获得 ADC 更佳疗效和克服耐药性的重要策略和研发方向。

和传统化疗药物一样, ADC 也可以有多种组合疗法。与 ADC 药物组合最有吸引力的药物是那些对肿瘤细胞或其微环境具有加成或协同作用而没有不可接受的重叠毒性的联合药物,包括抗血管生成药物、HER2 靶向药物、TKI 抑制剂、DNA 损伤应答剂和免疫检查点抑制剂 (ICIs) 等。合理的联合治疗可以有效增加 ADC 药物的抗肿瘤活性。

国内 ADC 产业发展情况

国内 ADC 企业普遍进行“微创新”以绕开专利壁垒。由于国外率先开始布局 ADC 技术,目前掌握了超 72% ADC 相关技术专利,我国 ADC 发展相较落后。包括第一三共、Seagen、ImmunoGen 等领头羊在 ADC 领域的深耕,形成了挡在国内药企面前的一座座高山。为绕开专利壁垒限制,我国大部分 ADC 企业基于对第一三共、Seagen、Immunomedics、Synaffix、Ambrx 等公司的技术平台进行优化改造、“微创新”以绕开专利壁垒,或者直接引进相关产品或平台技术。

图表 11 国内布局 ADC 药物研发的上市药企进行 ADC 技术微创新或直接引进技术/产品

	第一三共	Seagen	Immunomedics	Synaffix	Ambrx
偶联位点	二硫键断裂后裸露的巯基	二硫键断裂后裸露的巯基	二硫键断裂后裸露的巯基	糖基	非天然的对乙酰苯丙氨酸
Linker	可裂解	可裂解	可裂解	可裂解	不可裂解
接头	Mc接头	Mc接头	Mc接头	环辛炔接头	胍键接头
释放单元	GGFG 四肽	VC-PABC	CL2A	HydraSpace	PEG4
payload	Dxd	MMAE	SN38	toxSYN	MMAF
Payload类型	拓扑异构酶I抑制剂	微管蛋白抑制剂	拓扑异构酶I抑制剂	多种类型	微管蛋白抑制剂
国内大药企	恒瑞医药（针对毒素 DXD 进行改造；代表药物：HER2 ADC SHR-A1811）	迈威生物（针对接头进行改造；代表药物：NECTIN-4 ADC 9MW2821）	科伦博泰（针对接头、毒素 SN38 进行改造；代表药物：TROP2 ADC SKB264）	康宁杰瑞（针对糖基化偶联技术进行改造；代表药物：HER2/HER2 双抗 JSKN003）	浙江医药（直接引进产品；代表药物：HER2 ADC ARX788）
	百利天恒（针对接头、毒素 DXD 进行改造；代表药物：EGFRXHER3 双抗 ADC BL-B01D1）	石药集团（针对接头进行改造；代表药物：HER2 ADC DP303c）			
	百奥泰（针对 linker、毒素 DXD 进行改造；代表药物：B7H3 ADC BAT8009）	科伦博泰（针对接头、毒素进行改造；代表药物：HER2 ADC A166）		乐普生物（直接引进技术；代表药物：TF ADC MRG004A）	
	正大天晴（针对毒素 DXD 进行改造；代表药物：HER2 双抗 ADC TQB2102）	荣昌生物（代表药物：HER2 ADC 维迪西安单抗）			
	石药集团（针对毒素 DXd 进行改造）	乐普生物（代表药物：EGFR ADC MRG003）	云顶新耀（引进 Immunomedics 的 Trop2 ADC）	信达生物（直接引进技术；代表药物：Claudin18.2 ADC IBI343）	
	百济神州（毒素 Dxd 以及 linker 进行改造；代表药物：B7-H3 ADC）	百济神州（针对释放单元 VC-PABC 进行改造优化）			

数据来源：各公司官网，公司专利，安信证券研究中心，蛋壳研究院制图

像包括恒瑞医药、百利天恒、百奥泰、正大天晴、百济神州等在内的上市药企主要以第一三共 ADC 技术平台为基础，针对毒素 DXD、接头进行优化改造。

包括迈威生物、石药集团、科伦博泰、荣昌生物、乐普生物、百济神州等在内的上市药企主要以 Seagen ADC 技术平台为基础进行优化改造。因为 Seagen ADC 技术已过专利保护期，部分企业未对相关技术做进一步改造，而部分企业出于更优效设计的考虑对接头做了改造。

更多的企业以产品引进为主，包括基石药业(LCB 的 ROR1)、领路药业 (ADC Therapeutics)、云顶新耀 (Immunomedics 的 Trop2)、华东医药(Immunogen 的 FRa)、百济神州(Zymeworks 的 HER2 双抗 ADC)等。

图表 12 国内部分上市药企的特色 ADC 技术平台

公司	技术平台	自研/引进	平台特色
荣昌生物	全面集成ADC平台	自研	ADC连接器及载荷优化的筛选平台；专有桥接 (Thiel-bridge) 偶联技术；连接器、载荷及偶联工艺开发；连接器、载荷及连接载荷的GMP合成；ADC的DS和DP的GMP生产。
科伦博泰	全集成ADC平台OptiDC	自研	已开发生物信息学辅助的抗体发现工作流程；已建立广泛的细胞毒性小分子库；能够创建合理稳定的亲水性连接器，在肿瘤中进行选择性切割；能够定制ADC的DAR；采用碳酸酯结构，在酸性肿瘤微环境中释放有效载荷
迈威生物	新一代ADC定点偶联技术平台IDDC™	自研	新一代定点偶联工艺DARfinitivity™、定点偶联接头IDconnect™、新型拓扑异构酶载荷Mtoxin™、新型释放结构-LysOnly™
恒瑞医药	替康类毒素ADC平台	自研	新一代定点偶联技术、新型细胞毒载荷及新linker、新型双抗体ADC项目、新偶联技术运用于抗体-光敏剂偶联物 (APC) 及抗体-放射性核素偶联物 (ARC) 领域
百利天恒	全链条一体化ADC药物研发核心技术平台	自研	Payload技术 (Ac接头技术、毒素技术、释放技术)、定点偶联技术、ADC药物评价、筛选、生产技术、双抗ADC
百奥泰	ADC技术新平台	自研	采用可裂解连接器将毒性小分子拓扑异构酶I抑制剂与抗体偶联
乐普生物	引进GlycoConnect™及HydraSpace™ 自研新型连接器-有效载荷平台	引进+自研	先进的偶联技术、实现对DAR进行精确控制的优化技术、新型连接器-有效载荷平台
信达生物	与Synaffix合作搭建集成式ADC平台	自研+引进	世界领先的ADC技术、自研αTAA平台、差异化Linker-Payload技术、独特药物设计
复宏汉霖	Hanjigator汉联™	自研	新型毒素-连接器以及稳定的偶联方法、研发肿瘤微环境激活/释放的毒素-连接器、探索多弹头ADC、研发条件激活性抗体、推出新型的毒素类或者非毒素payload

图片来源：各公司官网/年报/半年报、华金证券研究所

除了上市药企，围绕现有 ADC 药物局限，一些新兴的初创 ADC 药企也迅速发展，搭建了具有自主知识产权的 ADC 技术平台，蛋壳研究院对相关初创企业的技术路线进行了盘点梳理。

图表 13 具有自主知识产权 ADC 技术平台的初创企业及其特色技术

企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色ADC技术平台
多禧生物	2012年	C轮	拥有自主知识产权的ADC药物平台，拥有 新型智能化连接子 （包括定点偶联）共约50余种； 小分子细胞毒性化合物 方面，拥有5大类，共约100余种分子
启德医药	2013年	C轮	具有全球专利授权的核心技术组合，包括 酶催化定点偶联技术、独特优势的创新连接子技术、智能化连续偶联（iLDC）平台工艺 ，旨在有效解决当前ADC药物产品异质性强、治疗窗窄、商业化生产充满挑战等问题
普众发现	2016年	C轮	拥有两个专有技术平台： MabArray 和T1000。MabArray是一种用于发现新颖的细胞表面抗肿瘤靶点以构建First-in-Class ADC的抗体平台，T1000则是一种用于开发ADC的 新型连接子-有效载荷技术 ，该连接子能够克服依喜替康(Exatecan)因其过强的疏水性导致无法直接偶联抗体的困难，并赋予ADC更强的旁观者效应和肿瘤浸润能力
拨云制药	2018年	C轮	全球首创 抗体-小分子协作偶联（ADC） 平台
百力司康	2017年	B++轮	拥有自主知识产权的 定点偶联 技术平台
博奥信生物	2017年	B+轮	内部专有H ³ 抗体发现平台、SynTracer®ADC抗体内吞筛选平台以及Flexibody™双功能抗体技术平台建立了 “一箭多星”连接子技术 平台和安全高门檻可及性 毒素库 ，一箭多星技术平台实现了定点偶联-安全毒素-高DAR值的兼容
桦冠生物	2018年	B轮	开发了包含DITAC、DIMAC和DISAC在内的多个具有独立自主知识产权的ADC技术平台，其中DITAC作为第三代ADC技术平台，开发的ADC产品将具有优越的系统稳定性和持续的肿瘤选择性药物释放；载荷可扩散至肿瘤微环境实现旁杀效应，毒素脱落可以实现快速全身清除
映恩生物	2020年	B轮	具有自主知识产权的 连接子 技术
安道药业	2014年	B轮	开发了最新一代具有自主知识产权的Tumor Microenvironment Activable Linker-payload (TMALIN™)新型抗体偶联药平台技术，可实现均质的高DAR值的ADC，进一步拓宽ADC药物的治疗窗，增强ADC药物在实体肿瘤中的治疗效果
宜联生物	2020年	B轮	LX-ADC(下一代ADC技术平台)采用ADC针对 肿瘤及微环境 释放细胞毒性，新颖的靶点选择策略，高度差异化的抗体，以及精确设计的连接子+毒素载荷组合
礼新医药	2019年	B轮	专有的 VK连接子 技术，解决了传统ADC分子无法携带多个脂溶性小分子弹头的问题，显著地提高了ADC分子对肿瘤组织的穿透力，可显著地改善ADC分子的均一性、可开发性和毒副作用
达石药业	2017年	B轮	自主开发了独特的 Superhydra Linker 技术
西岭源药业	2016年	PreB轮	研发的 新型亲水性linker ，可以大大提高亲脂性payload（如exatecan、MMAE）与抗体的兼容性，改善ADC的理化特征，增加成药性，进而通过优化的PK带来的更好的体内有效性和安全性而获得潜在治疗窗口拓展。
普方生物	2019年	A+轮	建立了具有自主知识产权的新一代ADC技术平台，采用高效低毒的喜树碱类载荷，与现有GGFG-Dxx类的ADC相比，不仅具有更高的杀肿瘤活性，还有强大的抗耐药性能，同时在低丰度高异质性靶点肿瘤和高负荷模型上也显示强大和持久的抗肿瘤活性，药代动力学特征优异。
诗健生物	2017年	A+轮	其 连接子 经过特别设计，在血浆中非常稳定，并拥有自主知识产权。
英诺湖医药	2020年	A1轮	自主开发了全球独有的 聚乙二醇（PEG）双特异性抗体连接子双抗技术（DSP-BsAb） ，目前拥有聚乙二醇 T-cell engager 技术（P-T-BsAb）和聚乙二醇双抗ADC技术（P-BsADC）两大技术平台。其开发的双抗ADC没有Fc，用PEG来替代Fc，避免了Fc/FcγR介导的巨核细胞内吞产生的毒性
康源久远	2018年	A轮	独立研发了拥有全球权益的自主知识产权的ADC偶联技术平台，其中PA平台PCT专利已获得中美等6个国家授权，该平台创新性的采用了Polymer作为Linker和 独家AF-HEA毒素 ，潜在解决当前ADC的脱落率高、蛋白聚集、PK过快等导致的治疗指数低、副作用大、易耐药等痛点。
诺灵生物	2015年	战略融资	建立了具有自主知识产权的 连接子 技术平台以及灵活、模块化的技术平台合成ADC药物池，并通过独有的筛选平台为每一个靶点筛选最优的ADC药物组成
普灵生物	2021年	未公开	开发了具有自主知识产权和全球竞争优势的 定点偶联 技术，可以精准地控制ADC药物的DAR值。其开发的定点连接子的技术优势：不需要对抗体做工程改造，用天然的IgG1抗体即可；偶联反应很快，且产品的纯度很高；产品的主要成分是DAR = 4的组分
新理念生物医药	2011年	未公开	有自己领先的新一代 定点偶联 的技术专利和毒素分子，已递交了近50个专利申请，其中有14个已经在世界各地获批
联宁生物	2013年	未公开	已自主研发出不同类型的 新型Payload 技术，开发出多个Payload-linker技术平台
百凯生物	2017年	未公开	开发的 多功能定点偶联技术 具有以下特色：1) 定点、定量偶联技术，可精确控制载荷药物的DAR值为2、4、6、8、10；2) 多功能，可同时搭配不同的载荷药物payloads，制备双药ADC；3) 普适性高，适用于多种抗体，多类型的linker-payload；4) 不改变抗体结构，不需要引进外来因素如酶促反应等；5) 操作简便，无需纯化或只需简单纯化步骤，利于规模化生产
爱科瑞思	2021年	未公开	

数据来源：各公司官网及公开报道，蛋壳研究院制图

可以发现，国内诸多初创团队从靶向端、载荷、连接子各维度出发进行创新，搭建起具有自主知识产权的ADC技术平台，并通过自研、合作开发ADC药物或者赋能行业企业进行ADC药物的开发。

如**抗体创新方面**，有康源久远基于 PEG 的骨架克服抗体类药物的一些弊端，开发聚乙二醇双抗 ADC(P-BSADC)，以有效攻克 ADC 类药物肿瘤组织穿透性的难点。

偶联技术创新方面，2013 年成立的**启德医药**自主开发了酶促定点偶联技术，新型稳定连接子-效应分子技术和智能连续偶联生产技术，搭建了完整的底层技术体系 iLDC®和 iGDC®，是全球最早致力于酶促定点偶联技术开发 ADC 药物的先行者之一。除了自主或合作开发部分 ADC 管线品种，该企业目前还通过技术授权/合作的形式赋能业内企业进行新一代生物偶联药物的开发与商业化生产。据公开信息，该企业赋能的 ADC 药物在工艺质量、代谢稳定性上有跨代次的优势，智能化偶联工艺无缝整合到抗体工艺可大幅降低综合商业化生产成本。目前已经与包括药明合联、澳斯康生物、应世生物、Aimed Bio、百图生科等国内外企业达成技术合作，赋能相关企业开发 ADC 药物。

此外，**百力司康**也搭建了具有自主知识产权的定点偶联技术平台。**爱科瑞思**也开发了多功能定点偶联技术以实现精确控制 DAR 值，搭配不同的载荷药物，同时简化了 ADC 药物生产流程。

linker 优化改造方面，**普方生物**研发的新型亲水性 linker 受到行业关注。其开发的亲水性 linker 可以大大提高亲脂性 payload（如 exatecan、MMAE）与抗体的兼容性，改善 ADC 的理化特征，增加成药性，进而通过优化的 PK 带来的更好的体内有效性和安全性而获得潜在治疗窗口拓展。

还有一些初创企业开发了独特 linker，如**诺灵生物**开发的 Polymer Linker 具有很好的生物相容性和稳定性，能很好地解决 ADC 药物的安全性痛点。**普灵生物**也搭建了具有自主知识产权的连接子平台，通过全新的 Linker 设计以及偶联技术形成稀缺的差异化产品布局，目前已初步完成平台验证并得到关键数据。

小分子毒素创新方面，诺灵生物的 AF-HEA 细胞毒素为奥瑞他汀类衍生物，继承了安全有效特点的同时，以其独特的结构设计和机理，相对于 MMAE、MMAF、DM-1 等毒素，表现出可控的旁杀效应和抗耐药性。

还有一些初创企业如**宜联生物**旨在解决现有 ADC 药物的耐药性、毒性问题，从靶向端、连接子、毒素各方面都进行了优化创新。开发了具有独立知识产权的新型偶联技术 TMALIN®（Tumor Microenvironment Activable LINker-payload），实现高 DAR 值均一性稳定的同时，进一步解决 ADC 药物在系统暴露后毒素和 linker 易脱落的问题。据公开信息，该企业的新

型偶联技术已在多个体内药效模型与大动物毒理评价实验中，展现出比现有 ADC 技术更宽的药物治疗窗，且已有多款基于自主研发的 ADC 产品进入临床阶段。

虽然国内大部分 ADC 药物属于微创新和优化改造，但部分 ADC 药企开发的 ADC 药物无疑开始显现出“青出于蓝而胜于蓝”的潜力。

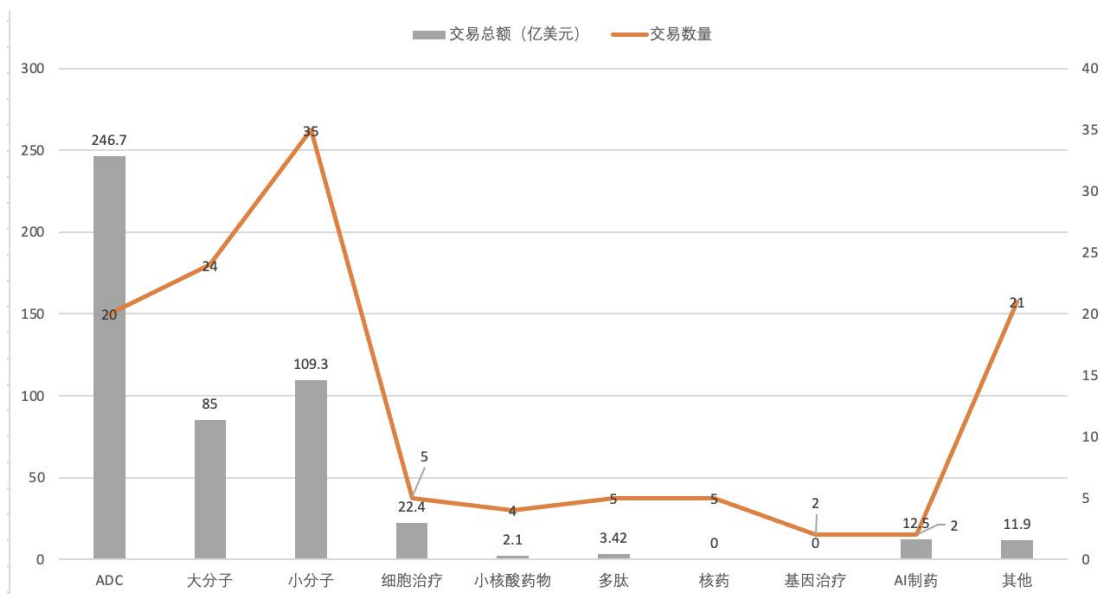
如**迈威生物**第一代的 ADC 技术虽基于 Seagen 的 ADC 技术路线进行改造：在 ADC 药物使用的接头部分未使用传统 MC 接头，采用了可同时连接二硫键断裂后裸露的两个巯基的设计以实现定点偶联。在 II 期临床试验中，9MW2821 针对 12 例尿路上皮癌受试者中，ORR 达 50%，疾病控制率（DCR）达 100%；6 例宫颈癌受试者中，ORR 达 50%，DCR 达 100%。非头对头临床试验对比 Enfortumab vedotin、Sacituzumab govitecan 等药物在这一患者群体中的疗效数据，9MW2821 在 ORR 方面显示出了一定的优势。

此外，首个问世的国产 ADC 药物，**荣昌生物**研发的 RC48，虽同样基于 Seagen 的 ADC 技术路线所研发，但这款药物获得了来自 Seagen 的认可：2021 年 6 月，Seagen 以 26 亿美元的总价拿下了该款药物的权益。上文提及的初创 ADC 药企**宜联生物**，分别携手再鼎医药、BioNTech 及罗氏，目前已经就三款 ADC 药物进行了 license out 对外授权开发。

“站在海外巨头肩上”的国内 ADC 玩家，正在走向更远的地方。

2023 年，ADC 成为全年国内最亮眼的 BD 交易突破领域：2023 年，ADC 领域共达成 20 件 BD 交易，金额高达 246.7 亿美元。其中，License out 事件共 14 件，涉及的国内药企包括恒瑞医药、映恩生物、宜联生物、百利天恒、翰森制药、百力司康、礼新医药、和铂医药、启德医药、石药集团、信诺维、康诺亚/乐普生物等。

图表 14 2023 生物医药各领域 BD 交易统计



数据来源：动脉新医药，蛋壳研究院

图表 15 2023 国内药企 ADC BD 交易情况

时间	转让方	受让方	交易项目	合作类型	产品临床阶段	靶点
2023.10.30	恒瑞医药	默克	SHR-A1904	license out	临床 I 期	Claudin-18.2
2023.1.5	映恩生物	Adcendo	DITAC技术许可	技术许可	/	/
2023.4.27	宜联生物	再鼎医药	YL212	中国境内开发和商业化	临床 I 期	DLL3
2023.7.6	百奥赛图	Pheon Therapeutics	/	中国境外战略合作	/	/
2023.7.14	启德医药	应世生物	iGDC技术平台	中国境内技术授权	/	/
2023.11.24	诗健生物	昱言生物	/	境内战略合作	/	/
2023.8.7	映恩生物	BioNTech	DB-1305	license out	临床 I / II 期	TROP2
2023.12.12	百利天恒	BMS	BL-B01D1	license out	临床 I 期	EGFR/HER3
2023.5.8	百力司康	卫材	BB-1701	license out	临床 I / II 期	HER2
2023.12.20	翰森制药	GSK	HS-20093	license out	临床 I 期	B7-H3
2023.4.3	映恩生物	BioNTech	DB-1303 DB-1311	license out	临床 III 期	HER2
2023.10.20	翰森制药	GSK	HS-20089	license out	临床 I 期	B7-H4
2023.7.10	映恩生物	百济神州	ADC管线	中国境内管线授权	/	/
2023.2.23	康诺亚/乐普生物	阿斯利康	CMG901	license out	临床 I a 期	CLDN18.2
2023.12.15	和铂医药	辉瑞	HBM-9033	license out	临床 I 期	MSLN
2023.4.13	启德医药	Pyramid Biosciences	GQ1010	license out	临床 I 期	TROP2
2023.10.12	宜联生物	BioNTech	ADC管线	license out	/	HER3
2023.1.10	信诺维	AmMax Bio	/	license out	/	/
2023.2.13	石药集团	Corbus Pharmaceuticals	SYS6002	license out	临床 I 期	Nectin-4
2023.5.12	礼新医药	阿斯利康	LM-305	license out	IND	GPRC5D

数据来源：动脉新医药，蛋壳研究院

在 2023 年中国药企 BD 交易 TOP10 中，ADC 相关的交易就有 6 件。2023 ASCO 会议上，多款国产 ADC 药物亮相国际舞台，其披露的临床数据也让人眼前一亮。MNC 在全球寻求与 ADC 企业达成合作的过程中，中国药企多成为选择标的，也从侧面证明了国内企业在 ADC 领域的创新成果质量。

另一方面，随着技术引进和产品引进越来越普遍，市场竞争进一步白热化，国内 ADC 的研发也正在走进深水区，倒逼真正的创新与优化设计，最终转化为临床上的优效药物。未来国内 ADC 产品中无疑会涌现更多创新或者进度靠前的产品，这些产品有望通过 license-out 或者中美同步开发来占据更大的市场。

2.2 GalNAc: 国内初创近 3 年吸金近 15 亿, 从递送效率、药物作用持久性改进创新

GalNAc (N-乙酰半乳糖胺) 偶联是产业中另一类广为人知的热点偶联技术, 主要用于小核酸药物的递送。小核酸药物, 又称寡核苷酸药物, 主要包括反义核酸(ASO)、小干扰核酸(siRNA)、微小 RNA(miRNA)、核酸适配体 (Aptamer) 及其他。

Galnac-偶联解决了小核酸药物历史发展中存在的靶向性差、脱靶效应严重、稳定性差等痛点, 为其在肝脏靶向领域带来重要进展, 是小核酸药物发展历程中的重大突破。

在小核酸药物长达 40 余年的研发历史中, 企业在不断推进临床试验的同时, 也被不断曝出严重的安全性事件, 如 2003 年 Fomivirsen 因销售额过低退市, 随后 3 个 ASO 药物 3 期临床接连失败后, 多家大药企放弃并出售小核酸开发的平台。

在遭遇了两次泡沫破灭的低谷后, 是小核酸药物在化学修饰、递送技术上的突破性发展才让行业重回正轨, 步入快速发展的新篇章。GalNAc 共价连接递送系统技术无疑是小核酸药物发展历程中的重大突破之一, 尤其在肝脏靶向领域: 提高了小核酸进入肝细胞的效率, 解决了小核酸药物靶向性差、脱靶效应严重、稳定性差等痛点, 提高了小核酸的临床效果。

继 2018 年首个 siRNA 药物 ONPATTRO (使用 LNP 递送系统) 上市后, 此后四款 siRNA 药物都是基于 GalNAc 递送系统开发, 包括 Givlaari、Leqvio、Oxlumo, 以及 Amvuttra。

图表 16 基于 GalNAc 系统递送的已上市小核酸药物

商品名	研发企业	适应症	上市时间
Givlaari	Alnylam	急性肝卟啉症	2019
Oxlumo	Alnylam	原发性1型高草酸尿症(PH1)	2020
Leqvio	Alnylam、诺华	成人原发性高胆固醇血症 (杂合子家族性和非家族性)或混合型血脂异常	2020
Amvuttra	Alnylam	成人遗传性转甲状腺素蛋白(hATTR) 淀粉样变性多发性神经疾病	2022

数据来源: 公开信息, 蛋壳研究院制图

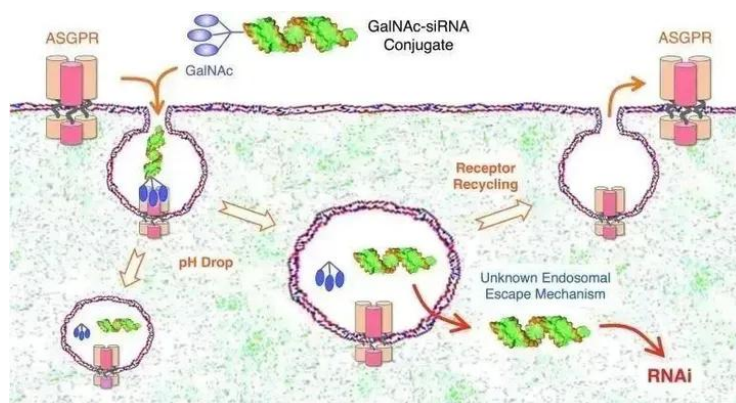
同样作为引导小核酸药物突破发展的递送技术, GalNAc 和 LNP 都能在肝脏很好的蓄积和摄取, 但 GalNAc 相比 LNP 更有优势: 临床上利用 GalNAc 结合的小核酸药物通过皮下注射给

药(静脉给药会被肾脏迅速清除)可以达到较好的药物分布效果, 延长参与循环时间, 作用时效长达数月甚至半年; 此外, 利用皮下注射的给药方式也更加快捷和容易, 减少了患者治疗负担; 由于 GalNAc 高效靶向肝脏, 所需药物剂量小, 副作用小, 相关局部不良事件发生率较低, 安全性和耐受性更高。

GalNAc 递送作用机理

GalNAc 作为去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 的高亲和力靶向配体, GalNAc-siRNA 偶联物能够与 ASGPR 产生特异性结合。ASGPR 是一种内吞性受体, 在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达。由 ASGPR 和网格蛋白介导的内吞作用可以有效地将 GalNAc-siRNA 偶联物从细胞表面转运至细胞质。GalNAc 通过酸敏感化学连接子与小核酸药物偶联, 在内涵体酸性环境下, GalNAc 与偶联物脱离, 小核酸药物在体内发挥作用, 释放出来的 ASGPRs 则被回收回到细胞表面进行重用。

图表 17 GalNAc-siRNA 递送原理



图片来源: 公开资料

早在上世纪 90 年代, 三触 GalNAc 递送系统用于向肝组织递送活性药物已经初见雏形, 直到 2008 年, Alnylam 证明具备一定结构特征的 GalNAc-siRNA 偶联物可成功向肝脏递送核酸药物。

Alnylam 拥有 GalNAc 递送技术的重要专利, 涉及 GalNAc 靶头、连接臂、GalNAc-寡核苷酸偶联物等, 这阻碍了国内外不少企业进军小核酸药物领域。但除了 Alnylam 外, 还有包括 Dicerna 的 GalXC、Arrowhead 的 TRiM、Ionis 的 LICA 等基于 GalNAc 的技术平台。

国内目前包括圣诺医药、瑞博生物、舶望制药、圣因生物等在内的企业也都掌握了 GalNAc 递送系统技术并进行了一定程度的创新, 拥有自主知识产权的 GalNAc 递送技术平台。

图表 18 国内拥有自主知识产权 GalNAc 递送技术平台的初创企业及其技术平台介绍

企业名称	成立时间	融资轮次	GalNAc技术平台
瑞博生物	2007年	E轮	自主研发的GalNAc小核酸药物递送技术平台RIBO-GalSTAR®具有国际竞争水平的高度特异肝靶向和高效、长效特征
金中错美	2020年	未透露	推出了拥有完全自主知识产权的肝脏靶向递送分子。该肝脏靶向递送分子呈现“梳子”结构，并且相较于已有技术的“三簇”结构，拥有更高的递送效率，更简单的合成工艺，从而规模化生产时更具成本优势
舶望制药	2021年	A+轮	其自主研发的GalNAc递送平台比其他公司有更好的递送效率；该公司称与Alynlym技术平台进行头对头比较发现，其开发的技术平台产生的药物有望在更低的剂量下达到更好的药效。
圣因生物	2021年	A+轮	具有自主知识产权的GalNAc递送平台可精确靶向肝脏，从而治疗肝病，平台优势在多个靶点适应症和动物模型上得到验证，其GalNAc平台在基因敲低效率、药效持久性等方面均优于全球同类公司，处于国际领先水平
大睿生物	2021年	A轮	拥有自主知识产权的同类更优的乙酰半乳糖胺（GalNAc）偶联，精细优化的全序列化学修饰骨架结构，可增强活性和特异性的化学修饰，以达到在肝靶向上实现更深度和持久的基因沉默效果

数据来源：各公司官网及公开报道，蛋壳研究院制图

GalNAc 递送技术优势明显，但同样存在一定的局限性。由于 ASGPR 在肝细胞表面特异性高表达，而在其他组织细胞中表达量极少，因而 GalNAc 偶联修饰的小核酸药物只能靶向肝细胞并在肝细胞内发挥作用，限制了小核酸药物在其他组织器官中发挥作用。从以上国内企业的 GalNAc 偶联技术平台介绍可见，目前国内其针对 GalNAc 偶联递送技术本身的改进方向主要包括提升其递送效率、增强药物在体内发挥作用的持久性等。

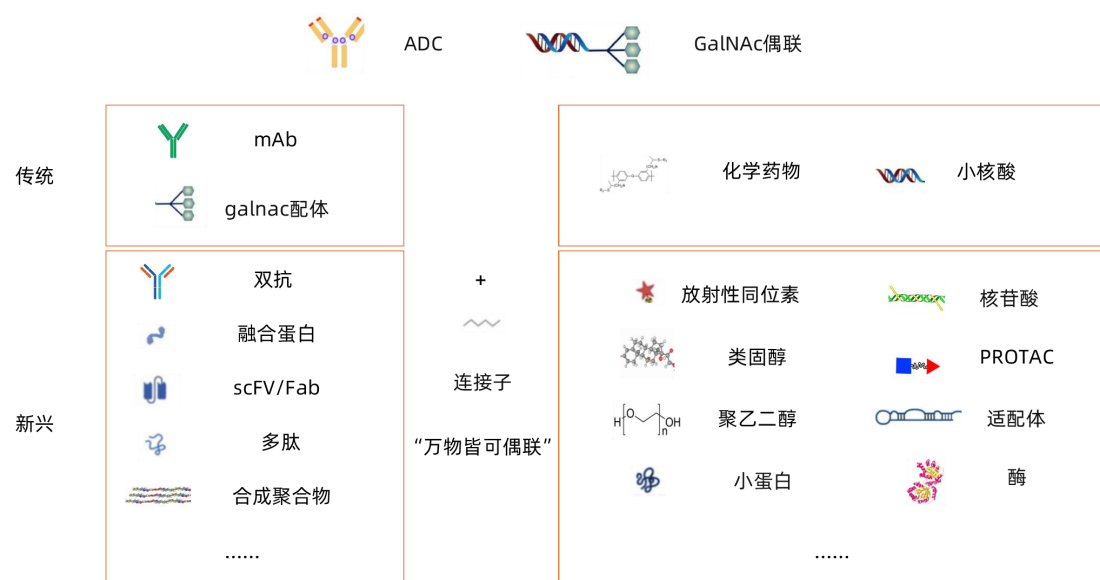
如果想进行肝外递送，通常需要寻找类 GalNAc 配体(GalNAc-like ligand)或其他新的配体进行偶联修饰，如 O-十六烷基（C16）修饰的 siRNA 能够进入中枢神经系统（CNS）、眼睛或肺部；Alynlym 的肝外递送配体发现平台正在布局小分子/脂类（C16 进行 CNS 递送）、多肽、抗体等配体；Dicerna（已在 2021 年被诺和诺德收购）肝外靶向的 GalX C-Plus 技术平台通过专有的新型配体实现 CNS、肌肉和脂肪组织的药物递送；DTx 公司基于脂肪酸修饰的 FALCON™ 平台技术可以靶向不同的肝外组织，如神经外围组织 Schwann 细胞；Avidity 开发的抗体偶联 siRNA 药物 AOC1001，利用 TfR1 单抗将降解 DMPK 的 siRNA 带至肌肉，用于治疗 1 型肌营养不良症（DM1），在 2022 年 12 月获得了不错的 I 期阳性数据。

2.3 靶向端/载荷种类创新下“万物皆可偶联”，PDC、RDC 等新型偶联技术正释放巨大潜力

ADC、GalNAc-偶联凭借各自在药物递送开发上产生的突破性贡献，无疑成为当今产业最受关注的偶联技术热点。但随着这两种技术的深入发展，将“通过靶向配体将治疗介质选择性地递送到疾病灶点处发挥治疗效果”的设计概念进一步拓展和延伸。

通过改变靶向端 (targeting) 和载荷 (payload) 的不同种类，生物偶联正在扩展至 ADC、GalNAc 偶联形式以外，发展出更多的偶联形式与技术，呈现出“万物皆可偶联”的态势，诞生了一批发展潜力巨大的新兴种类偶联药物。将偶联药物的适应症从肿瘤拓展至心血管、糖尿病、自身免疫等领域，靶向部位也从肿瘤、肝脏细胞到其他……提供了更为多样化的治疗选择。

图表 19 生物偶联正在扩展传统偶联形式以外，呈现出“万物皆可偶联”的发展态势



图片来源：蛋壳研究院

比如通过改变靶向端种类，将抗体置换为多肽、抗体片段、小分子或其他适配体，发展出了包括 PDC (多肽偶联药物)、FDC (抗体片段偶联药物)、小分子偶联药物 (SMDC)、ApDC (适配体偶联药物) 以及 VDC (病毒样颗粒偶联物) 等一系列新兴偶联药物。

通过改变载荷种类，将小分子毒素置换为放射性同位素、PROTAC、寡核苷酸、融合蛋白、合成聚合物、先天免疫激动剂或调节剂等，发展出了包括 RDC (放射性核素偶联药物)、抗体降解剂偶联 (ADeC)、AOC (抗体寡核苷酸偶联物)、APC (抗体蛋白融合药物)、ABC (抗体生物聚合物偶联物)、抗体免疫刺激偶联药物 (ISAC) 等一系列

新兴偶联药物。

图表 20 除了 ADC、GalNAc 之外，常见的几类新兴偶联药物

偶联类型	构成方式	开发目的及应用优势	应用范围
多肽偶联药物 (PDC)	连接器(linker)、 归巢肽(homing peptide) 以及具有细胞毒性的有效载荷(payload)	靶向肽可以特异性靶向肿瘤细胞表面过表达的蛋白受体从而传递细胞毒素诱导肿瘤细胞凋亡。相对于ADC来说，它是靠10个左右氨基酸的肽链靶向肿瘤细胞，所以不会带来免疫反应	癌症治疗
核素偶联药物 (RDC)	配体-Linker-载荷， 需要添加螯合毒素的特定官能团结构(Chelator)	利用抗体或小分子(包括多肽)介导的靶向定位作用将细胞毒/成像因子(放射性核素放射性同位素，Radionuclide radioisotope)精准定位至靶位置，避免全身暴露的潜在危害	实体瘤诊断/癌症治疗
小分子偶联药物 (SMDC)	靶向分子(小分子)、连接臂(Linker)和效应分子(细胞毒、E3连接酶等)	与ADC相似，但安全性、渗透性、稳定性及DAR的精准性更优	癌症治疗
抗体降解偶联药物 (ADeC)	载荷替换为降解分子的抗体偶联药物 ，或许也会同时携带其他载荷实现协同作用	将降解分子携带至靶位置，避免全身暴露，甚至克服一些Protac分子潜在成药性问题，如理化缺陷、特异性、PK等	癌症治疗
抗体片段偶联药物 (FDC)	更小的抗体片段(单链scFv) 替换更大的抗体分子	实现更高的DAR值，FDC与ADC技术上几乎相通，但采用更小的片段抗体，有望提高肿瘤渗透，最大化药物效力。小片段和缺乏Fc能够在正常组织和循环中快速清除，降低毒性	癌症治疗
病毒样药物偶联物 (VDC)	采用将 病毒衣壳设计为非感染性蛋白质纳米颗粒(病毒样颗粒，VLP) 作为高效递送载体的偶联药物形式	实现与实体肿瘤细胞或转移灶结合，而不与正常组织结合的目的。细胞毒药物被激活后，选择性破坏肿瘤细胞，导致肿瘤细胞急性坏死的同时激活免疫系统产生抗肿瘤应答	实体瘤治疗

数据来源：智慧芽，蛋壳研究院

PDC、RDC、SMDC 是 ADC、GalNAc 之外目前国内企业布局较多且发展快速的领域。蛋壳研究院对国内相关初创企业及其特色技术发展路径进行了梳理盘点。

图表 21 具有自主知识产权的特色偶联技术平台

所属偶联技术	企业名称	成立时间	最新融资轮次	特色技术平台
SMDC	艾欣达伟	2014年	PreB轮	拥有自主知识产权的“AKR1C3酶活化前药”和“乏氧活化前药”等多个技术平台。其中，作为平台技术，AKR1C3酶高选择性基团可以和不同的化疗药物结合，产生不同的新药，为全球首创
PDC	同宜医药	2016年	B+轮	拥有 独有的双靶向XDC技术 平台，已经建立3个核心技术平台包括BEST™(双功能配体偶联药物)、C-PROTAC和慢性病技术平台
PDC	主流源生物	2022年	A轮	拥有独特的多肽偶联药物 (PDC) 以及多功能肽药物筛选、优化平台；通过计算化学和AI辅助，进行多肽设计和适当的多肽结构修饰以提高成药性
PDC	N1 Life	2019年	PreA轮	建立了Absotride™多肽平台和CharlStm™聚合物递送平台，运用全新的多肽偶联药物递送技术和高分子聚合物靶向核酸递送技术，解决了传统药物开发过程中因人体组织复杂性而导致的高失败率问题。其开发的独特多肽载体递送药物能实现 有选择性地克服组织屏障，以提升药效、降低毒性，克服原药物耐药性及扩大适应症范围
RDC	药明博锐	2020年	A轮	在细胞以及活体水平上构建了硼氨酸介导的 生物正交剪切系统
RDC	核欣医药	2020年	A轮	已建立具有核心技术专利的 双靶点分子设计平台
RDC	辐联医药	2021年	A轮	探索对放射性药物连接子的改造，以及对纳米抗体、多肽等多种靶向性前体进行一系列研发工作
RDC	禾泰健宇	2021年	战略融资	核心技术平台由靶向多肽类创新分子发现核心技术体系及靶向多肽受体介导的放射性核素诊疗 (PRRT) 创新药物研发平台组成
RDC	晶核生物	2021年	天使轮	搭建的 J-Linker多功能偶联平台 可以快速定点连接靶向配体、螯合剂和放射性核素，调节RDC药物所需的理化特性，从而使药物具备更好的亲和力、更优的PK和更高的稳定性等

数据来源：各公司官网及公开报道，蛋壳研究院制图

The background features a warm color palette of orange and yellow. On the left side, there is a vertical strip containing a detailed illustration of a DNA double helix and several spherical virus particles with prominent surface spikes. The rest of the background is composed of large, flowing, abstract shapes in shades of orange and yellow.

CHAPTER 3

第三章

主流病毒 载体

第三章 主流病毒载体

病毒载体是以病毒为基础的基因载体，是一种常见的分子生物学工具，可基于病毒载体将目的基因递送至培养的细胞或是完整活体中。

由于病毒拥有远超于人类的进化史，具有高效穿透细胞膜的能力，具备**高传递效率、靶向特定细胞、长期表达转基因、有能力携带大片段基因、天然免疫逃逸**等特点，以及被大规模生产的能力，在**疫苗、基因治疗、细胞治疗**等方向应用广泛。

在全球已获批的新冠疫苗接种中，强生、阿斯利康、康希诺生物、俄罗斯加马利亚研究所的 4 款疫苗都属于病毒载体疫苗；另外根据 ASGCT 数据，89%在研细胞与基因治疗管线采用病毒载体作为递送系统。

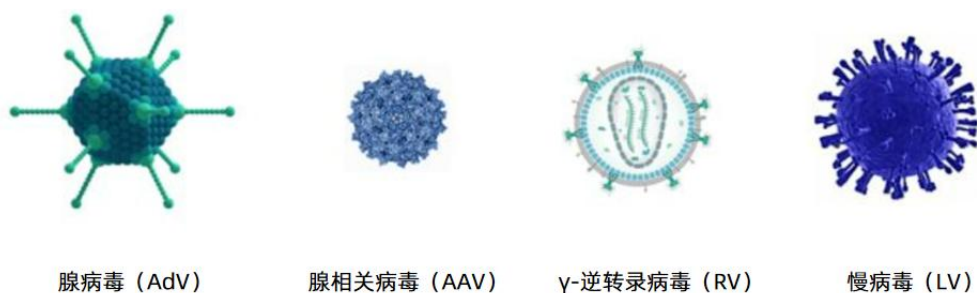
图表 22 病毒载体的主要递送特点

病毒载体的主要递送特点	
高传递效率	病毒载体通常能够实现更高的基因传递效率。由于它们演化出了高度有效的感染和复制机制，病毒能够更有效地进入宿主细胞，并将遗传物质释放到细胞内。
靶向特定细胞	不同类型的病毒对于特定类型的细胞具有天然的选择性。这种选择性可以用于定向传递基因或治疗物质到特定组织或细胞类型，从而减少对其他细胞的影响。
长期表达转基因	一些病毒载体具有在宿主细胞中稳定复制和表达遗传物质的能力，这有助于实现长期的基因表达。
复杂的基因携带能力	病毒基因组通常较大，这使得它们能够携带较大的基因载体，包括多个基因和调控元件。
天然免疫逃逸	一些病毒具有逃避宿主免疫系统的能力，这使得它们在体内的存活和传递过程中更为成功。

数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

由于病毒的多样性及宿主机体的高度复杂性，目前仅**腺病毒**（Adenovirus, AdV）、**腺相关病毒**（Adeno-associated virus, AAV）、**慢病毒**（Lentivirus, LV）、**逆转录病毒**（Retrovirus, RV）等少数种类作为常用病毒载体。而借助病毒本身靶向毒性作用的**溶瘤病毒**（oncolytic virus, OV）则发展成为另一大子赛道。

图表 23 主流病毒载体



腺病毒 (AdV)

腺相关病毒 (AAV)

γ -逆转录病毒 (RV)

慢病毒 (LV)

图片来源：公开资料

经过改造且携带治疗性基因的病毒，即为**重组病毒载体**。重组病毒载体一般具有更好的安全性和更快的分子克隆速度，同时感染能力得到了定向进化，从而具备更快捷、更广谱的转导特性，以及更安全、更特异的感染特性。

常用的四种病毒载体各有优缺点，适用于不同场景。例如，逆转录病毒和慢病毒载体可以整合到宿主基因组中，甚至在单次给药后也能长期表达基因，但其细胞感染不具靶向性且可能出现基因插入突变等；腺病毒载体可以有效转导分裂和非分裂细胞类型，但可能引起较大免疫刺激；腺相关病毒也可以感染许多非分裂和分裂细胞类型，但 DNA 插入能力有限。AAV 和 LV 都是基因和细胞治疗的新一代载体，相比前代的 AdV 和 RV 具有免疫原性弱、能够穿透核膜的优势。下面将详细介绍四种主流病毒载体。

图表 24 主流病毒载体的不同特性

载体	腺相关病毒(AAV) Adeno-associated virus	腺病毒 (AdV) Adenovirus	慢病毒 (LV) Lentivirus	逆转录病毒 (RV) Retrovirus
基因组	单链DNA	双链DNA	单链RNA	单链RNA
容量(kb)	~4.7	> 8	< 8	< 8
大小(nm)	18-26	70-90	80-100	80-130
宿主分类	非分裂细胞为主，血清型决定	分裂/非分裂细胞，类型广泛	分裂/非分裂细胞，类型广泛	分裂细胞，但干细胞中表达效率低
宿主整合	不整合	不整合	整合并稳定遗传	整合并稳定遗传
表达水平	低水平	高水平	高水平	高水平
表达时间	1-2周(体内)	快(1-2天)	慢(2-4天)	慢(3-4天)
相对病毒滴度	$10E^{12}$ VG/mL	$10E^{11}$ pfu/mL	$10E^8$ TU/mL	$10E^7$ TU/mL
生物安全等级	BSL-1	BSL-2	BSL-2	BSL-2
时长	潜在的持久 (>3个月)	短期 (<10天)	长期 (>2个月)	长期 (>2个月)
免疫原性	可忽略	强	中等	中等
生产工艺难度	很大	较小	大	较小
产品应用	体内基因治疗	基因治疗、疫苗等领域	体外基因治疗、细胞疗法	基因改造稳定株、基因工程疫苗的研制等

数据来源：公开资料整理，蛋壳研究院制图

3.1 慢病毒 (Lentivirus, LV)

慢病毒 (Lentivirus, LV) 载体是一种**单链 RNA 病毒**，是以人类免疫缺陷型病毒 (HIV) 为基础发展起来的病毒载体，因无严重的临床事故出现成为目前最安全的病毒载体选择之一。慢病毒属于逆转录病毒科，但拥有比 γ -逆转录病毒更为复杂的基因组，由于一般潜伏期较长，因此得名慢病毒。

大多数的逆转录病毒没有穿透核膜的能力，只能等待有丝分裂时进入核中。而慢病毒**能够穿透核膜**，感染更广泛的细胞阶段，对**分裂细胞和非分裂细胞**都能实现高效的感染，因此慢病毒载体在发展中逐渐取代了原本的逆转录病毒载体体系。

慢病毒载体是多功能工具，具有能感染非分裂期细胞、容纳外源性目的基因片段大、稳定性强、免疫原性小等特点。相比腺病毒以及腺相关病毒，慢病毒具有**整合转基因到宿主基因组的能力**，能够实现长期稳定的基因表达，并永久整合到宿主基因组中。

大量研究表明，相对其他病毒载体，慢病毒感染效率更高，更容易感染一些较难感染的组织和细胞，其效率一般可以达到 **30%-95%**以上。

作为替代逆转录病毒的载体，慢病毒保留了**高表达效率和长表达时间**的优点，还具备将其基因组整合到非分裂细胞中并进行转导，感染能力提升等优势，主要应用于体外基因治疗，占比已近 7 成，是改造血细胞以纠正原发性免疫缺陷、血红蛋白病和白血病的首选载体。**尤其是在 CAR-T 治疗领域**，慢病毒的应用非常普及，远远多于其他载体。

目前也有慢病毒在体内基因治疗开展的临床研究，被用来传递序列特异性设计核酸酶和 DNA 模板。对于以**造血干细胞移植**为唯一治疗手段的许多疾病，慢病毒基因疗法很有可能创造新的治疗前景。

图表 25 慢病毒载体的关键临床用途

慢病毒载体的关键临床用途	
纠正原发性免疫缺陷	使用病毒载体传递共同的 γ 链(γ C) 可恢复 SCID-X1 患者的免疫功能
肿瘤特异性T细胞受体 (TCR)的递送	慢病毒载体可用于将识别黑色素瘤抗原的 MART-1TCR 体外导入患者的T细胞。
CAR-T细胞疗法	可以使用慢病毒载体将由三个不同域 (抗原识别、共刺激信号传导和T细胞信号传导)设计的CAR引入T细胞。

数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

慢病毒载体迭代发展过程

慢病毒载体的迭代研发包括四代，安全性逐步升级。

图表 26 慢病毒载体不断迭代优化



数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

第一代 两质粒系统

以 HIV-1 为骨架构建起来的逆转录病毒载体，包含 3 个结构基因 env、gag 和 pol，2 个调控基因 tat、rev 和 4 个辅助基因 vpr、vif、vpu 和 nef，两端有长末端重复序列(LTR)，5'LTR 和 gag 之间还有病毒包装信号序列。

第二代 三质粒表达系统，被认为安全系数较低

也就是将 HIV-1 基因组中负责包装，逆转录和整合所需要的顺式作用序列结构和编码反式作用蛋白的序列分离，再克隆到三个独立的质粒中。

第三代 质粒系统体系产生意外重组的可能性很低

为避免第一代质粒系统的安全风险，研究人员去除了 HIV 病毒所有辅助基因序列，HIV 原有的 9 个基因保留 3 个 (gag、pol、rev) 到构建的慢病毒载体中。

第四代 四质粒系统，也是目前被广泛使用的慢病毒载体系统

最具代表性的为四环素-诱导系统，其为可调控系统与慢病毒载体的结合产物，人为地控制植入 LV 的目的基因的表达，使基因的条件性表达和基因敲除都成为可能,并且继续保留了自身失活的优势，为探索基因的功能提供了有利的工具。

3.2 逆转录病毒 (Retrovirus, RV)

γ -逆转录病毒，通常称为逆转录病毒 (RV)，是单链 RNA 病毒，在宿主细胞内直接被当做 mRNA 合成早期蛋白，同时依赖 RNA 聚合酶合成双链，再转录成后来的致病 mRNA。由于逆转录病毒能够随机插入宿主细胞基因组并稳定整合，它被广泛用于**基因治疗**中，并取得很大的成功。

但其缺点也很明显。由于其**倾向于插入基因第一个内含子和转录起始位点**，逆转录病毒**相对慢病毒更容易引起插入性随机突变**。

1997 年，伦敦医生尝试用逆转录病毒莫罗尼小鼠白血病病毒，治疗 X 染色体上的 IL2RG 基因突变缺陷导致的 X 连锁重症联合免疫缺陷症 (SCID-X1)。然而，由于其插入和破坏的基因变成了人类基因 LMO2(LIM domain only 2)，导致基因的异常激活，从而引发数例白血病。

这次的事件与 1999 年腺病毒治疗 Jesse Gelsinger 导致死亡的事件一齐成为基因治疗历史上的两大事故，无时无刻不提示人们对于病毒载体安全性的思考和关注。

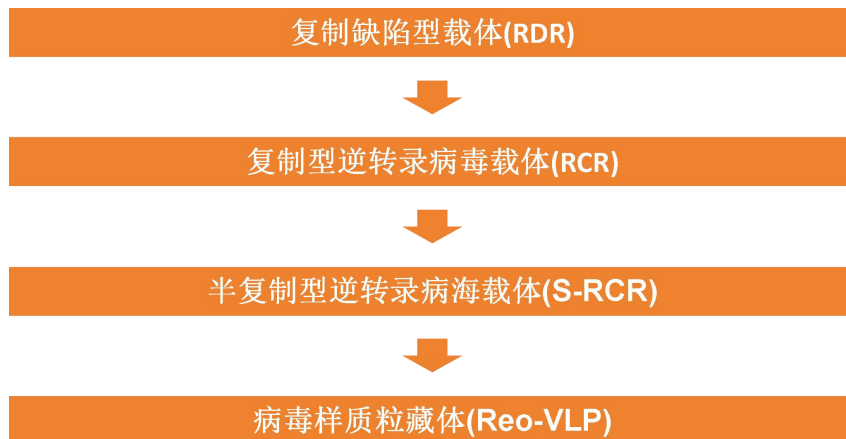
目前，逆转录病毒目前仍存在诸多问题，如因引起机体免疫反应而被清除、对环境条件要求高、插入诱变、癌基因激活、经包装后其病毒感染力会降低等。

其中，**避免引起机体免疫反应而被清除**是逆转录病毒的一个重要改进方向。主要通过在设计逆转录病毒载体时可以使其携带有某种能够被宿主识别的蛋白因子基因并得到表达，以减小免疫反应对其的清除。

逆转录病毒迭代发展过程

持续改进，减少同源重组的可能性，朝安全性更高的方向发展。

图表 27 逆病毒载体朝安全性更高的方向发展



数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

复制缺陷型载体(RDR)

感染靶细胞后能运载目的基因，但不能复制，也不能 2 次感染接触的细胞，从而减少了无意扩散和致癌基因激活的可能性，提高了载体的安全性。

复制型逆转录病毒载体(RCR)

RDR 的设计在遗传学上并不稳定，与 RDR 相比少量的 RCR 达到了急剧扩增，并仅能在分裂的细胞中整合并复制，因此 RCR 载体有适于基因治疗的优点。

半复制型逆转录病毒载体(S-RCR)

虽然 RCR 在基因治疗上有高效性，但也被认为存在生物安全的风险，因此学者们又研究了半复制型逆转录病毒载体。

病毒样质粒载体(Reo-VLP)

在对健康受体使用时，上面提到的载体都存在巨大的安全隐患。而无基因组的 Reo-VLP 符合制作基因疫苗安全高效的标准。VLP 已经从 30 个不同的病毒中获得并被证明能安全有效地引起体液免疫和细胞免疫。

3.3 腺病毒 (Adenovirus, AdV)

腺病毒在上世纪末发生过一起严重的免疫反应致死，终结了第一波基因治疗热潮。

鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (OTC) 缺乏症 (OTCD) 是一种罕见的 X 连锁遗传代谢病，是一种先天性尿素循环代谢障碍，当该酶系中一种酶丢失或者缺陷，氨就会积累在血液中，循环至大脑，引起高氨血症、脑病和呼吸性碱中毒，最终严重损伤大脑。每 40000 名出生婴儿中就有一名患有 OTC 的缺失。

1999 年，患有 OTC 缺乏症的 18 岁少年 Jesse Gelsinger，在接受宾夕法尼亚大学人类基因治疗研究所所长 Jim Wilson 教授主导的腺病毒基因治疗临床实验后，发生严重免疫反应后死亡，成为第一个因基因治疗而死的人。

此后，美国 FDA 开始调查并严格审核基因治疗临床试验，当时的基因治疗明星载体腺病毒也因此逐渐没落，基因治疗领域沉寂了近 20 年时间。

但腺病毒载体在此后并没有因此完全退出历史舞台。相比于慢病毒，腺病毒搭载的基因导入后并不会整合到基因组上，因此不会有随机插入的风险。它的**包装容量也是主流病毒载体中最大的**，最高可以插入 7.5kb 的外源片段；且腺病毒载体的感染效率非常高，感染后的表达速度也很快。

以上这些特点使得腺病毒载体在疫苗领域极具潜力。**使用腺病毒开发疫苗，诱导强烈的免疫原性反应，可以在注射后的短期内大量表达抗原蛋白，并在一段时间后随着细胞的分裂和复制被代谢掉。而且腺病毒疫苗研发生产过程相对简单。**

在新冠疫情中，康希诺生物、阿斯利康和强生都选择了腺病毒载体技术路线的新冠疫苗。针对 HIV，流感病毒，结核分枝杆菌和恶性疟原虫开发的 AdV 疫苗目前也正在人类临床试验中。此外，腺病毒载体还有在溶瘤病毒上的改造用于癌症治疗。

以新冠疫情的腺病毒载体疫苗为例，腺病毒在全球对抗 COVID-19 的疫苗工作中发挥着重要作用。高免疫原性、易适应和易于制造的腺病毒载体被证明非常适合抵抗新冠大流行，Ad26.COVID.S、ChAdOx1-nCov-19、Ad5-nCov 和 Gam-COMD-Vac 疫苗已证明对人类症状性 COVID-19 疾病具有保护效力。

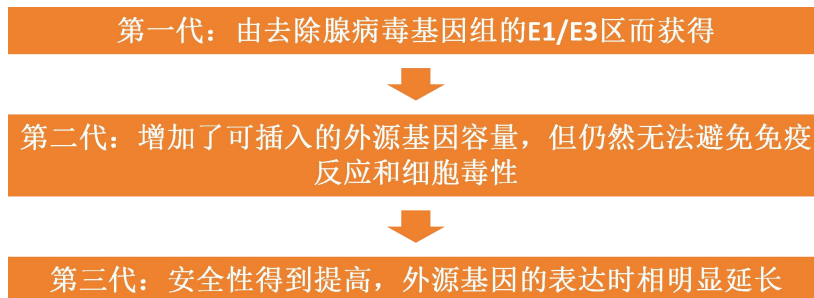
但在实际使用中，腺病毒疫苗还是存在安全性问题。如强生和阿斯利康的疫苗都屡有安全性问题爆出。康希诺生物的疫苗是三款产品中安全性表现最好的一款，基本没有严重的安全问题发生，但是接种后的不良反应发生率也显著高于广泛使用的灭活疫苗。未来需要继续优化腺病毒载体的安全性。

腺病毒疫苗目前最主要的问题是预存免疫：既往感染获得的、预先存在的免疫力可能会降低腺病毒疫苗的有效性。同理，腺病毒疫苗的第二针的有效性相比于第一针也可能会大打折扣。为克服预存免疫问题，科学家正在尝试**将腺病毒载体封装成微粒、开发新的人源腺病毒亚型、开发非人类腺病毒亚型、改变腺病毒衣壳蛋白、物理/化学修饰等创新方案。**

腺病毒载体迭代发展过程

腺病毒载体的迭代研发具有三代，逐渐向载量更大、安全性更高的方向发展。

图表 28 腺病毒载体逐渐向载量更大、安全性更高的方向发展



数据来源：公开资料，蛋壳研究院制图

第一代：由去除腺病毒基因组的 E1/E3 区而获得

可以插入 6.5 kb 的外源基因。只能在人胚肾细胞 HEK293 内完成复制，使用较为安全，生产效价很高，宿主细胞范围广。现新冠病毒腺病毒载体疫苗在设计中多采用第 1 代技术。

第二代：增加了可插入的外源基因容量，但仍然无法避免免疫反应和细胞毒性

是在第 1 代的基础上，将 E2 区或 E4 区的基因部分或全部敲除，构建 $\Delta E1 \Delta E4$ 或 $\Delta E1 \Delta E2$ 双缺失载体，可容纳 14 kb 的基因序列，延长了基因的表达时间，降低了病毒的毒力。

第三代：安全性得到提高，外源基因的表达时相明显延长

缺失病毒所有编码基因，仅保留了 5' 和 3' ITR 与包装信号，其复制、包装均需要辅助病毒提供编码序列，所以也称辅助病毒依赖性腺病毒，可装载达 37 kb 的外源 DNA。感染后不会有病毒蛋白表达，极大地降低机体的免疫反应和细胞毒性。

3.4 腺相关病毒 (Adeno-associated virus, AAV)

Jesse Gelsinger 因腺病毒基因治疗死亡的悲剧发生后，Jim Wilson 缩小了实验室的规模，将精力放在了寻找更加安全的病毒载体上，最终在 2016 年 2 月，他们发现并推广使用了腺相关病毒。

James Wilson 团队用 AAV8 血清型载体将作为剪切工具的核酸酶 Cas9 特异性导入肝细胞中。另一个载体将 gRNA 带到特异性 DNA 靶位点，从而达到定点突变。

腺相关病毒是一类天然非致病性病毒，其基因组是一段长 4.7kb 长的单链 DNA，其中包含两个具有良好特征的开放阅读框：Rep 和 Cap。AAV 也是目前最广泛应用的体内基因治疗递送载体，目前有多款 AAV 基因疗法产品获批上市，以及有数百项 AAV 疗法正在进行临床试验。

AAV 具有**安全性好、宿主细胞范围广和在体内表达时间长**等特点，是目前唯一一个 NIH 评级为 RG1 的病毒载体，迄今从未发现野生型 AAV 致病。由于 **AAV 不插入基因组，因而没有致癌性**；其本身的免疫原性又基本不会引起免疫排斥，相对其他病毒优势非常明显。不过，通常情况下 AAV 不能独立复制，只有在辅助病毒（如腺病毒，单纯疱疹病毒，痘苗病毒）存在时才能进行复制。

重组 AAV (Recombinant AAV, rAAV) 去除了野生型 AAV 基因组的 96%，进一步保证了其安全性。rAAV 携带的蛋白衣壳与野生型 AAV 几乎完全相同，然而衣壳内的基因组中编码病毒蛋白的部分被删除，取而代之的是治疗性转基因 (transgene)。AAV 基因组中唯一被保留的部分是 ITRs，它起到指导基因组的复制和病毒载体组装的作用。**将编码病毒蛋白删除**，一方面可以最大化重组 AAV 携带转基因的容量，另一方面可以减小病毒载体的免疫原性和细胞毒性。

AAV 病毒为无包膜结构，其病毒表面由衣壳蛋白 VP1，VP2，VP3 按 1: 1: 10 比例组成。衣壳蛋白的不同突变型产生了不同的 AAV 亚型，按血清试验结果可以分为不同血清型。目前在人类和非人类灵长动物中已发现 AAV 有 13 种天然血清亚型 (AAV1-13)、近 200 多种变型，临床常用的有 AAV2、AAV5、AAV8 和 AAV9 等，这几种血清型基本涵盖了大部分组织和脏器的特异性感染。

AAV 进入细胞的过程依赖于细胞表面糖基化受体识别 AAV 衣壳蛋白，因此 AAV **衣壳蛋白** 决定了其组织靶向的特异性。不同血清型以不同方式与血清蛋白、靶细胞表面受体发生相互

作用，对组织的亲嗜性和表达强弱也不尽相同。通过选择合适的血清型的 AAV 载体，能实现对不同组织器官的精准递送。通过修饰、突变 AAV 衣壳蛋白序列，可产生新的组织倾向性的 AAV 血清型。

图表 29 不同血清型 AAV 受体组织嗜性及临床应用

AAV serotype	Origin of isolation	Primary receptor	Co-receptor	Tissue tropism	Condition (ClinicalTrials.gov Identifier)	Approved drug
AAV1	Monkey	Sialicacid	AAVR	Muscle,CNS,heart	Muscle diseases(NCT01519349)	None
					Heartfailure(NCT01643330)	
					AAT deficiency(NCT01054339,NCT00430768)	
AAV2	Human	Heparin	Integrin,FGFR,HGFR,LamR,AAVR	Liver, CNS, muscle	Eye diseases(NCT00643747)	Luxturna for Leber congenitalamaurosis
					Haemophilia(NCT00515710)	
					CNS diseases (NCT00400634)	
					AAT deficiency (NCT00377416)	
AAV3	Human	Heparin	FGFR,HGFR,LamR,AAVR	Muscle,stemcells	No trials underway	None
AAV4	Monkey	Sialicacid	Unknown	Eye,CNS	Eye diseases(NCT01496040)	None
AAV5	Human	Sialicacid	PDGFR,AAVR	CNS,lung,eye	Haemophilia (NCT03520712)	None
					Eye diseases (NCT02781480)	
					AIP(NCT02082860)	
AAV6	Human	Heparin,sialicacid	EGFR,AAVR	Muscle,CNS,heart, lung	Haemophilia(NCT03061201)	None
					CNS diseases (NCT02702115)	
AAV7	Monkey	unknown	Unknown	Muscle,CNS	No trials underway	None
AAV8	Monkey	unknown	LamR,AAVR	Liver,muscle,pancreas,CNS	Eye diseases (NCT03066258)	None
					Haemophilia (NCT00979238)	
					Muscle diseases (NCT03199469)	
AAV9	Human	Galactose	LamR,AAVR	Every tissue	CNS diseases(NCT02122952)	Zolgensma for spinal
					Muscle diseases (NCT03362502)	
AAV10	Monkey	unknown	Unknown	Muscle	No trials underway	None
AAV11	Monkey	unknown	Unknown	Unknown	No trials underway	None
AAV12	Human	unknown	Unknown	Nasal	No trials underway	None

数据来源：公开文献

但 AAV 载体也存在明显弊端：由于 AAV 的包装容量过小（约为 4.7kb），对装载基因片段的大小限制较多，使用 AAV 作为载体的基因治疗需要消耗大量的病毒因而存在剂量限制毒性，同时面临中和抗体问题难以进行重复给药，应用场景有限。再者，AAV 从感染到表达的时间比较长，如何降低生产成本也成为目前各方关注的焦点。

目前对 AAV 载体的优化技术主要聚焦于衣壳和免疫原性。大剂量 AAV 治疗可能导致不良事件，这强调了设计具有强有力递送功能的 AAV 衣壳的重要性，以便使用更低的 AAV 载体剂量。实现这一目标可能需要跨物种筛选衣壳，以了解大型动物和临床趋向性如何重现临床前数据。

另一方面，降低 AAV 载体的免疫原性，以及给药后降低患者免疫反应的努力，也可能增强治疗安全性和疗效。

由 uniQure、Freeline、Vivet、Spark 和 Regenxbio 等公司开发的第一代和第二代 AAV 衣壳已经显示出商业化的初步前景。如 AAV9 是由 Regenxbio 的 NAV 技术开

发的，自 2015 年以来已经有超过 5 次的对外授权（包括 Zolgensma）。由于其转导神经元的能力，最终有可能成为基因治疗领域中使用最广泛的衣壳。

图表 30 AAV 载体特性和专利

	第一代						第二代		
亚型	AAV1	AAV2	AAV3	AAV4	AAV5	AAV6	AAV7	AAV8	AAV9
专利权	过期	过期	过期	过期	过期 (2019年 UniQure)	过期	REGENXBIO		
专利过期时间				-			US2026 EU2022	US2022 EU2022	US2026 EU2024
主要受体	N连接 唾液酸	HSPG	HSPG	O连接 唾液酸	N连接唾 液酸	N连接 唾液酸	未知	未知	N连接半 乳糖
代表企业		Biogen 罗氏 Spark MeiraGTx			UniQure		武田 Audentes Biogen Ultragenyx		Abeona 诺华 Rocket 礼来 Prevail

图片来源：Nature，太平洋证券研究院

随着早期 AAV 载体的知识产权保护已到期或即将到期，新型 AAV 衣壳为早期基因治疗公司提供了具有战略意义的知识产权保护，并有助于实现公司的差异化优势。

如今行业发展的重点已转向第三代 AAV 衣壳，如 Dyno (CapsidMap 平台)、4DMT(治疗性载体进化平台)和 StrideBio (结构启发的 AAV 载体工程，STRIVE 平台)都已参与下一代 AAV 衣壳平台相关靶点的合作。

通过衣壳重组或 PCR 错配等方法进行定向进化可以创建许多独特的衣壳组合，这些衣壳组合可能具有独特和有利的载体特性。如 AskBio 通过对 AAV 衣壳蛋白的氨基酸进行定点诱变获得可以识别不同聚糖的 AAV 载体，这类嵌合 AAV 载体可以通过不同的聚糖受体转染宿主细胞。通过开发非人类来源的衣壳序列可能避免人类体内已经存在的多种血清型抗体的免疫封锁。

可以利用现有的衣壳生物学知识和宿主细胞靶点来合理设计衣壳，专门识别组织特异性或细胞特异性的细胞外标记物或逃避免疫监视。

利用计算机算法可以在不完全熟知 AAV 衣壳的生物学原理的前提下设计天然情况下不存在的衣壳结构。

如 Dyno Therapeutics 的由 AI 驱动的 CapsidMap™平台可应用体内试验数据和机器学习来设计并创建新型 AAV 衣壳，使之具有更佳的组织靶向性和免疫逃逸能力，能够满足同时跨多个器官传递，实现对多种疾病更有效的全身治疗，同时基因包裹能力和可制造性更强。

科研界也同时在尝试开发具有更大基因装载容量的 AAV。2023 年 10 月，ViGeneron 宣布在知名学术期刊《自然-通讯》（*Nature Communications*）上发表了一篇经同行评审的论文，展示了其基于 mRNA 反式剪接的专有双腺相关病毒（AAV）载体技术 REVeRT 的潜力。数据表明，该技术能以较高的重组效率递送大于常规 AAV 包装尺寸的基因，从而实现基因替代、或同时敲除和转录激活不同的基因。

在体内递送病毒载体领域，AAV 以绝对优势发展。在国内具有自主知识产权的特色病毒载体平台的基因治疗药物研发企业中，可以看到大部分企业选择发展安全性更高的 AAV 技术路线。从提升载体的递送效率、设计或优化筛选或驯化靶向部位，组织嗜性，围绕 AAV 现有局限性进行载体的筛选，设计与优化改造。

图表 31 国内具有自主知识产权病毒载体的初创企业

所属病毒载体类别	企业名称	成立时间	最新融资轮次	特色基因递送技术
AAV	克睿基因	2016年	B轮	其专有的VELP™平台可快速、系统地设计、选择和优化具有特殊功能的AAV载体，并显著改善体内基因的传递性能；已与勃林格殷格翰（BI）达成针对治疗肝脏疾病的基因疗法在递送载体上的开发合作
AAV	信念医药	2018年	B轮	拥有AAV衣壳和表达盒的自主知识产权。创新性的人肝脏靶向AAV衣壳，能够高效感染肝细胞，大大缩短药物在血液中的驻留时间，降低衣壳产生的免疫反应。而创新性的表达盒，利用了迷你肝特异启动子驱动FIX-padua的高效表达。
VLP、LV	本导基因	2018年	B轮	开发了全球首创的基因治疗递送载体——类病毒mRNA（VLP-mRNA），该类载体既可以利用病毒自身高效穿透细胞的能力来提高效率，又可以利用 mRNA 或蛋白质的瞬时性保证安全；此外还开发了主打基因添加的下一代慢病毒载体平台（BDlenti），相对传统慢病毒载体，在安全性上做了更加科学、安全的设计
AAV	诺洁贝生物	2020年	B轮	独特的“一靶两弹”的专利技术，可为目前全球范围内尚缺乏治疗方法的多种遗传性疾病提供有效的治疗手段
AAV	华毅乐健	2019年	A轮	通过创新的载体优化设计和高通量的载体筛选，产出一系列靶向肝细胞的高效且特异的表达载体，搭建了拥有自主知识产权的全球领先的高效基因载体平台
AAV	鼎新基因	2020年	pre-A轮	从AAV病毒设计的底层进行了最精细化的改造，打造rAAV文库高通量筛选迭代技术平台，提升组织嗜性、转染效率、表达持续性和安全性。其AAV病毒载体平台能够持续输送工程化改造的血清型，满足不同候选分子精准递送要求，并能免疫逃逸实现再次给药要求
AAV	玮美基因	2021年	战略融资	拥有自主专利的AAV载体和多项发明专利，建立了全面的AAV改造平台——AAVMeta，其首款眼科新型AAV载体已成功实现商业化转化，借助该载体开发的药物已经进入临床实验阶段；另外还成功开发了用于耳蜗、肺部、神经系统和肌肉等多种不同组线的新型 AAV 载体
AAV	星奥拓维	2022年	天使轮	AAV递送系统智能开发平台能结合AI和实验手段，通过AAV衣壳和启动子元件的大规模定向筛选，达成AAV系统感染和表达特性的双重进化，降低AAV病毒用量并提高治疗特异性，在耳聋基因治疗中实现精准治疗；超容量基因递送平台，正在开发AAV的双载体、三载体系统
OV	复诺健生物	2015年	D轮	全球首创的TTDR（转录翻译双重调控）溶瘤病毒骨架平台，并将其作为载体，整合各种抗病毒免疫调节因子，开发了独特的SYNERLYTIC™溶瘤病毒平台；有多个溶瘤病毒的骨架，可以用于开发不同的溶瘤病毒产品
OV	滨会生物	2010年	B+轮	建立了具有自主知识产权的溶瘤病毒（oHSV2）免疫治疗平台
OV	微可蔚	2022年	天使轮	打造了具有自主知识产权的高特异性与高效静脉注射的新一代OV平台；拥有符合欧盟GMP标准的病毒生产包装细胞和工艺

信息来源：各公司官网及公开报道，动脉橙产业智库，蛋壳研究院整理制图

也有少数企业走在创新最前沿，如本导基因开发了一种介于病毒载体与非病毒载体之间的类病毒体（virus-like particle, VLP）递送技术。这种类病毒体将噬菌体的衣壳蛋白和 mRNA 组装到了一起，利用噬菌体外壳的广泛的感染能力递送 mRNA，mRNA 在行使完功能之后

则可以在短时间被降解，不会像 DNA 递送一样，因为长时间的存在而更容易引发脱靶问题。基于这一技术平台，本导基因搭建了数条关于基因编辑、疫苗和免疫治疗的临床管线。

部分企业在 AAV 载体开发方面的能力获得 MNC 认可，比如克睿基因专有的 VELP™平台可快速、系统地设计、选择和优化具有特殊功能的 AAV 载体，并显著改善体内基因的传递性能，目前已与勃林格殷格翰（BI）达成针对治疗肝脏疾病的基因疗法在递送载体上的开发合作。

病毒生产壁垒高，要求严苛，CGT 企业多采用外包。。病毒载体研发/生产领域一直比较受资本市场关注，近几年在整体 CGT CDMO 领域中投融资占比都比较高。如 2022 年国内病毒载体生产领域投融资总金额达到 24.38 亿元，占同年 CGT CDMO 领域投融资总金额（27.47 亿元）的 88.77%。

在整体融资环境不易的情况下，国内病毒生产领域在 2023 年也有 14 家企业完成了高达 29.1 亿元的融资，整体融资资金超过 2022 年。目前还有新的企业不断入局布局该领域。

图表 32 国内布局病毒载体研发/生产的初创企业

主要覆盖病毒类型	企业	成立时间	最新融资轮次	病毒研发/生产平台
LV、AdV、AAV、HSV	吉凯基因	2002年	D轮	吉凯基因病毒工具平台为行业输出Lenti、AdV、AAV、HSV等病毒载体，年处理病毒订单20000余项，每天同步运行项目2000个以上
LV、AAV	金斯瑞蓬勃生物	2021年	C轮	已布局慢病毒载体和腺相关病毒载体两大核心技术平台；国内首个实现质粒车间和病毒载体车间独栋生产的CDMO企业
AAV、LV	云舟生物	2014年	C+轮	提供病毒及非病毒基因载体个性化定制服务；全方位的基因递送CDMO服务，已建立了经验证的大规模GMP级别腺相关病毒（AAV）和慢病毒生产平台
AAV	派真生物	2014年	C+轮	腺相关病毒载体包装CRO和CTDMO公司；专注打造围绕AAV大规模生产的创新技术与核心竞争力，已获得11项发明专利及10项实用新型专利授权，多项PCT专利在申请
AAV、LV、OV	宜明细胞	2015年	C+轮	可向CGT客户提供GMP质粒、AAV、慢病毒、溶瘤病毒、CAR-T、IPSC制备的CDMO服务；已有四项自主研发品种完成在美国FDA的DMF备案（GMP级慢病毒辅助质粒系统、GMP级AAV辅助质粒系统、293X5™细胞库、HEK293T细胞库）
LV、AdV、AAV	赛业生物	2011年	B轮	利用AI深度学习技术辅助，可筛选特异性靶向的AAV衣壳突变体；可提供不同质量标准的慢病毒、腺相关病毒、腺病毒
AAV、LV	博腾生物	2018年	B轮	提供AAV和慢病毒生产服务；在AAV CDMO领域，提供从AAV上游工艺开发、下游工艺制剂和灌装的全流程服务；拥有多个慢病毒生产平台，含自主IP的PTLV-SMART™慢病毒生产平台已全面投入使用
AAV、LV、RV	健新原力	2018年	A++轮	全球为数不多的集质粒、病毒载体、细胞治疗、mRNA、LNP包封五种产品类型于同一生产基地的CDMO；已开发成熟的慢病毒载体、腺相关病毒载体和逆转录病毒载体等多种工艺平台；GMP生产基地占地面积125亩，拥有符合国际GMP标准的工厂和符合GLP标准的工艺开发及分析实验室，其中包括3条200~500L病毒载体原液
LV	谱新生物	2017年	A+轮	自主打造了HiLenti®慢病毒载体技术平台和HiCellx®细胞技术平台，专注提供细胞治疗药物解决方案
AAV、OV	五加和基因	2018年	A轮	以病毒载体规模化生产服务为核心业务，其核心团队专注于基因治疗病毒载体研发/生产近三十年，作为国际公认的三大腺相关病毒（AAV）包装系统发明者之一
LV、AdV、AAV、RV、OV	源健优科	2021年	A轮	重点提供质粒、病毒（腺相关病毒、腺病毒、慢病毒、溶瘤病毒、逆转录病毒），细胞（CAR-T、TCR-T等）三类产品以及提供从工艺开发、GMP生产到IND/BLA申报材料准备等服务；上海生产研发基地一期项目配备7条GMP生产线，其中包括2条GMP病毒载体生产线（200L、500L）
AAV	行诚生物	2022年	A轮	可提供病毒载体上下游工艺开发及GMP生产服务，提供从200L到500L（未来达到2000L）的生产规模。其平台工艺AAV病毒载体的3质粒转染的上游产量达到1E+12vg/mL，收率可达到~40%，空壳率<10%
AAV、LV、OV、AdV	劲帆医药	2022年	A轮	致力于大规模病毒载体制备及递送技术开发，已建立涵盖腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、溶瘤病毒等载体研发平台；拥有昆虫杆状病毒One-Bac4.0系统专利技术平台，在AAV病毒及蛋白药物规模化生产中，具有高活性、高产率、稳定性优势
LV	希济生物	2022年	PreA轮	其病毒技术平台可开展细胞系建库、细胞扩增、病毒包装、纯化和制剂；国内首创的悬浮无血清慢病毒制备技术能最大程度上减少污染，加之规模化慢病毒纯化技术，能够线性放大生产规模；已开发出能保障病毒活性和产量的不同规模的生产工艺
Adv、AAV、HPV、狂犬病毒、NDV、HIV、HBV、LV	复百澳生物	2020年	PreA轮	依托5大技术平台，构建了一个多样化而且全面的病毒产品库，产品涵盖多种病毒类型和载体系统，包括Adv、AAV、HPV、狂犬病毒、新城疫病毒、HIV、HBV等假病毒，以及噬菌体、慢病毒等10多种假病毒载体系统和500多种质控品现货病毒。
AAV、LV、AdV、NDV、HSV	源兴基因	2015年	战略融资	源兴基因提供科研级至临床用GMP级别病毒载体、mRNA的制备和生产CDMO服务，以及多种相关技术平台CRO服务；涵盖病毒载体类型包括腺病毒（Adv），腺相关病毒（AAV），慢病毒（LV），单纯疱疹病毒（HSV），痘病毒，新城疫病毒（NDV）等；基于病毒载体的疫苗生产方面，已承接了俄罗斯卫星V（Sputnik V）腺病毒载体联用新冠病毒疫苗的CMO服务
AAV、LV	药明生基	2017年	未透露	药明生基全资子公司OXGENE自主开发了全新的腺相关病毒(AAV)载体制造工艺TESSA™，以及慢病毒载体(LVV)制造工艺LentiVEX™ Stable；TESSA™技术可以将AAV载体产率提升30-40倍，实收率可以达到95%，从DNA到IND制造能够在12个月内完成，生产规模可以跃升至2000L以上；LentiVEX™ Stable是针对慢病毒载体(LVV)生产的新一代工艺，其开发的悬浮式LentiVV稳定表达细胞系LentiVV Packaging Cell Line和LentiVV Producer Cell Line生产慢病毒载体的产量与4质粒瞬时转染系统相当甚至更高
AAV	康龙生物	2020年	战略融资	英国CDMO服务目前已经具备提供从质粒和病毒载体制备、病毒载体分离纯化到分析和QC/QA工作全流程的CDMO服务的能力，能满足不同阶段的产量和监管要求的不同腺相关病毒血清型的病毒载体生产
AAV	云心质力	2021年	天使轮	业务覆盖了工艺开发、分析方法开发、GMP生产、QC放行以及CMC咨询服务，形成了超螺旋质粒、线性化质粒、mRNA、病毒载体和工业用酶、蛋白、活菌等工业级药物或药物原材料为主打的产品矩阵

信息来源：各公司官网及公开报道，动脉橙产业智库，蛋壳研究院整理制图



CHAPTER 4

第四章

常用核酸纳米 载体

第四章 常用核酸纳米载体

新型递送技术的突破和成熟推动核酸药物的临床转化，撑起核酸药物研发的半边天。核酸药物主要包括 mRNA 药物和小核酸药物。与传统的小分子药物和抗体药物相比，因为可以从根本上调控致病基因的表达，具有候选靶点丰富，设计简便、研发周期短，靶向特异性强，治疗领域广泛和长效性等优势，被视为是继小分子药物、抗体之后的现代新药“第三次浪潮”。

图表 33 核酸药物优势特点及开发作用机制

核酸药物优势	开发和作用机制
候选靶点丰富	理论上，任何由特定基因过表达引起的疾病都可以通过核酸药物进行靶向治疗，这为药物的研发提供了丰富的候选靶点，包括很多传统药物无法成药的靶点。
药物设计简便，研发周期短	随着基因组学研究的深入和DNA测序技术的发展，疾病基因序列能够给核酸药物的设计提供直接和重要信息。核酸药物的设计摆脱了传统药物的大规模筛选周期，使药物设计得以主动进行，加快了核酸药物研发和商业化进程。
靶向特异性强	核酸药物从核酸水平实现对基因的表达调控，从疾病的上游调控致病基因的表达，并且可以达到单碱基水平上的序列特异性，具有“有的放矢”并且“治标治本”的特点和优势。
高效性	核酸药物通过静脉注射和皮下注射的方式给药，当药物通过高效和安全的药物递送系统到达靶组织后，能够进入细胞并开启特定基因表达调控过程。核酸药物的作用过程具有很高的效率，能够以较低的剂量达到治疗疾病的效果。
药物作用长效	核酸药物的作用对象通常为mRNA或ncRNA。以siRNA 药物为例，当靶标mRNA被降解后，RNA诱导的沉默复合体(RISC)可以循环工作，参与下一轮靶标mRNA的降解，使得核酸药物得以在细胞内较长时间地发挥作用，可实现给药周期延长，给药频率将至数周乃至数月一次，大大提高患者治疗的依从性。

数据来源：公开信息，蛋壳研究院制图

但由于核酸药物具有不稳定性、免疫原性、细胞摄取效率低、内吞体逃逸难等多方向的缺点，核酸药物从概念提出到基础研究再到有药物上市经历了较长的历程。目前全球获批上市的核酸药物共有 16 款，包括 14 款小核酸药物（其中 3 款已退市）和 2 款 mRNA 疫苗，覆盖了抗病毒、抗肿瘤或心脏与代谢性疾病、肝脏疾病以及多种罕见病等领域。

核酸药物最终能够实现临床转化和成药，包括 galnac 偶联在内的化学修饰技术的发展和包括 LNP 在内的纳米核酸载体的发展在其中发挥着关键的作用。虽然病毒载体在核酸药物领域也有尝试，但考虑到安全性、多次服药等特性，目前核酸药物领域还是以开发非病毒载体为主。

mRNA 新冠疫苗的成功让 LNP 递送系统声名鹊起，BioNTech、 Moderna 和 CureVac 三家核酸药物龙头的 mRNA 新冠疫苗均使用了 LNP 递送技术。但受国内外面临的 LNP 专利壁垒限制等因素影响，LNP 之外的潜力核酸纳米载体领域也都受到产业热点关注。本章对主流核酸纳米载体进行了研究阐述。

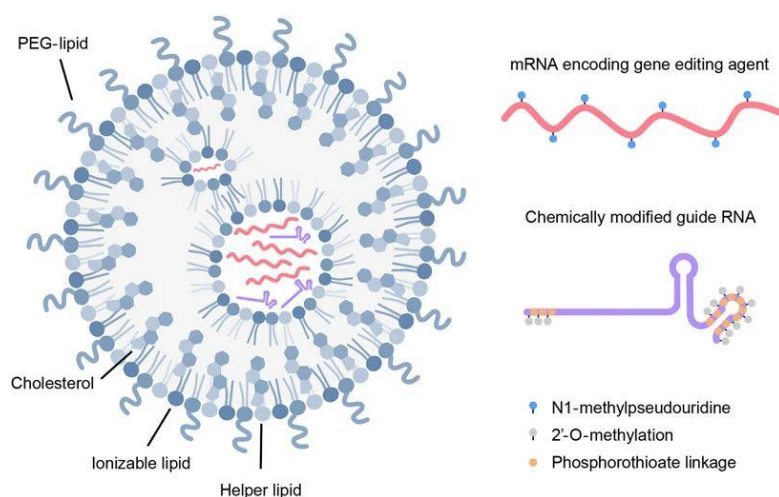
4.1 脂质纳米颗粒：围绕专利壁垒与肝外递送瓶颈突破创新，近3年吸金近130亿

脂质纳米颗粒（Lipid Nanoparticle, LNP）是一种球状的包含脂质成分的实心纳米颗粒。由可电离的阳离子脂质（Ionizable lipids）、中性辅助磷脂（Helperlipid）、胆固醇（Cholesterol）和 PEG 化磷脂（PEG-lipid）组成。4 种成分按照一定的比例组装成 LNP，并在药物递送过程中发挥不同作用。各个组分不同的比例决定了脂质纳米粒的稳定性和 mRNA 递送效率。

其中，**可电离的阳离子脂质**是 LNP 的技术核心，是 LNP 中用来结合 mRNA 的组分，通常含有至少一个叔胺头部结构和疏水的烷基链结构，该结构随着环境 pH 值的变化发生电荷的变化：低 pH 值时呈正电荷，与呈负电荷的 mRNA 分子相互作用形成复合体，包载 mRNA 分子；中性 pH 值时不带电，保护 LNP 结构完整避免药物降解，减少毒副作用的发生。该结构对内涵体逃逸和 mRNA 的胞内释放至关重要。

中性辅助脂质多为饱和磷脂，可提高脂质纳米粒的相变温度，支撑纳米颗粒脂质双层结构的形成并稳定其结构排列。**胆固醇**的膜融合性促进 mRNA 分子的胞内摄入和胞质递送。**PEG 化磷脂**在纳米颗粒的表面改善其亲水性，在存储过程中防止颗粒聚集，增加稳定性，并避免被免疫系统快速清除。

图表 34 LNP 结构

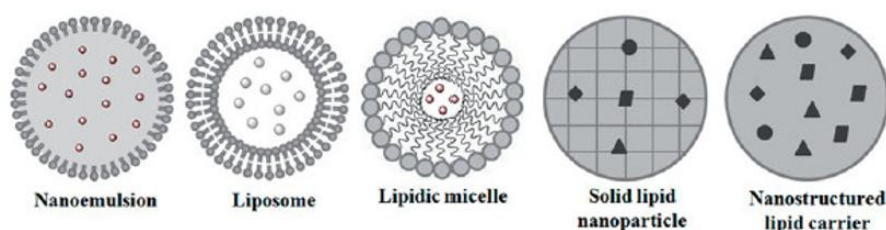


图片来源：公开资料

LNP 包载 mRNA 分子的递送原理如下：生产过程中，呈正电荷的可电离脂质与带负电荷的 mRNA 分子静电络合形成 mRNA/LNP 复合体，提高 mRNA 分子的稳定性；mRNA/LNP 到

达细胞膜时，可电离磷脂呈正电荷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性大分子，pH 值降低形成偏酸环境，使可电离的脂质质子化，LNP 的双层结构遭受破坏，释放 mRNA，按照“中心法则”与负责合成蛋白的核糖体结合，翻译成蛋白，发挥作用。

图表 35 不同脂质纳米颗粒



图片来源：公开资料

mRNA 新冠疫苗的成功让 LNP 递送系统声名鹊起。2018 年，FDA 批准首款 siRNA 药物 Patisiran 上市，用于治疗肝脏甲状腺素转运蛋白(TTR)介导的淀粉样病变。Patisiran 也是全球首款采用 LNP 递送核酸药物的产品。

此后，在新冠疫情中，LNP 因为 mRNA 新冠疫苗的成功声名鹊起。新冠疫情促进了 mRNA 新冠疫苗的获批上市，BioNTech、Moderna 和 CureVac 三家公司的 mRNA 新冠疫苗均使用了 LNP 递送技术，LNP 的有效性和安全性在两款上市 mRNA 新冠疫苗上得到验证，自此 LNP 作为最重要的一种非病毒载体受到广泛关注和欢迎。

作为当前应用最为广泛的核酸纳米载体，LNP 具有其独特优势。相比病毒载体，LNP 递送基因编辑药物可实现瞬时表达，最大限度地减少脱靶编辑的可能性。其次，LNP 的免疫原性远低于病毒，在某些情况下可以支持重复给药，具有良好的安全性和生物相容性。相比高难度的病毒载体生产，LNP 大规模生产工艺成熟，为使用 LNP 递送基因治疗药物的临床试验提供了基础。新冠暴发期间，CRO 公司和制药公司迅速扩充产能，基于 LNP 药物的生产能力不再受限。

相比传统脂质体，LNP 表现出更好的动力学稳定性和更坚硬的形态。大规模的商业制备方法可以获得更均匀的 LNP。纳米级结构则使 LNP 可获得增强的渗透性和滞留（EPR）效果，更高的跨细胞膜运输效率以及良好的生物相容性，对细胞的生长和代谢影响也更小。

专利壁垒限制，成为国内相关核酸药企应用 LNP 的主要卡脖子点。作为当前应用最为广泛

的核酸纳米载体，LNP 发展如日中天，但目前 LNP 在国内的实际应用发展面临很多问题，尤其是专利壁垒限制。

LNP 与新化合物分子类似，专利保护期也是 20 年。Arbutus 公司是国际 LNP 领域的龙头公司，在 LNP 技术上专利覆盖非常完整，在 2030 年专利到期之前，其保护难以撼动。mRNA 三巨头 Moderna、BioNTech 及 CureVac 都曾向 Arbutus 寻求 LNP 的专利授权，但在 LNP 技术的使用上仍存在专利争议。

2018 年，Moderna 开始挑战 Arbutus 的 LNP 专利，包括向美国专利商标局申请对于 Arbutus 部分专利无效化，但最终失败，后来 Moderna 自研了 LNP 技术，但 Arbutus 指出，根据 Moderna 所发表的文献、报告和专利分析，Moderna 很难在不依靠 Arbutus 专利的情况下，开发出有效的脂质体递送技术。

图表 36 Moderna、BioNTech 及 CureVac 产品管线在 LNP 上的专利授权情况

公司	递送技术	技术来源	部分临床管线	技术优势
Moderna	LNP	自研	Mrna-1273	体内清除速率高；蛋白表达是传统LNP的36倍； 相比传统LNP免疫原性更低
	LNP	Acuitas授权, 已终止	/	蛋白表达提高
BioNTech	LNP	Genevant授权	BNT162	蛋白表达提高
	RNA-LPX	自研	BNT122	激活免疫细胞、产生治疗效果
	多聚体纳米颗粒	自研	/	/
CureVac	PEG-多聚体 (CVCM)	自研	/	在细胞质中快速降解；蛋白表达增加1000倍； 免疫原性低, 不会与RNA相互作用
	LNP	自研	CV7202	激活免疫细胞、产生治疗效果
	LNP	Arbutus授权	CVnCoV	蛋白表达提高

图片来源：公开资料

目前，针对 LNP 的专利保护主要包括 3 个部分：一是 LNP 中阳离子脂质的化学结构，也是 LNP 专利的核心；二是阳离子脂质与其他成分之间的构成比例（配方），包括不同脂质的比例以及阳离子脂质与 mRNA 的配比；三是针对 LNP 的用途专利。

Arbutus 在 LNP 技术上专利覆盖非常完整。其持有的 US8058069 号美国专利和 CN102119217B 中国专利对 LNP 组合物的组份及其配比进行了非常全面的保护，几乎覆盖了所有阳离子脂质、mRNA 和 mRNA-LNP 组合物。Arbutus 目前在中国主要申请了 7 项专利，整体专利覆盖度非常完善。

因此，如国产厂商想使用商业化 LNP，一方面可以通过获得 Arbutus 的授权入手，另一方面可以从 LNP 结构研发入手，打造自主专利壁垒。若企业不愿意花巨资来获得授权，又想使用现有的 LNP 平台技术，就只能通过更改专利内阳离子脂质的具体结构或改变多种脂质的配比等方法以绕开专利壁垒。

合成一系列与现有专利内阳离子脂质类似结构的分子成为大部分企业绕开专利壁垒的第一选择。由于改变脂质的配比难度较大，因为专利本身保护的几种脂质配比是一个大致的范围，完全跳出这个范围之外的比例，不可避免的会在安全性和效率上大打折扣。而发现新的可电离脂质并投入大规模生产的时间和金钱投入成本很高，因此，合成一系列与现有专利内阳离子脂质类似结构的分子是大部分企业绕开专利壁垒的第一选择，这也是目前众多国内开发 LNP 技术企业的主要创新路径。

除了产业层面面临的技术应用难题，LNP 技术本身也面临一些局限性尤其是肝脏靶向。因为阳离子脂质体具有细胞毒性，加之其趋向肝脏部位，因此对给药剂量的限制较大，难以重复多次给药，递送效率有待提升以及作用时间短等。

但其中最大的问题在于器官靶向局限性：一般的 LNP 静脉注射后，80%~90%的 LNP 会进入肝脏，最终被肝细胞吸收，因此在系统给药后很难实现非肝脏组织的靶向。为了突破这一最大应用瓶颈，产业不少企业正竞相开发非肝脏组织靶向的新型 LNP 递送系统。

因此，国内大部分应用 LNP 递送技术的企业一方面进行阳离子脂质类似结构分子的创新设计或改变 LNP 不同脂质的配比以避免专利壁垒，一方面通过改善 LNP 现有局限性去提升 LNP 递送效率、降低毒性以及开发靶向肝外的 LNP。蛋壳研究院对国内具有自主知识产权 LNP 技术平台的初创企业进行了盘点梳理。

图表 37 国内具有自主知识产权 LNP 技术平台的初创企业及其创新

所属非病毒载体类别	公司名称	成立时间	融资轮次	核心递送技术平台简介
LNP	丽凡达生物	2019年	被艾美疫苗收购	用阴离子脂质DOPS替代了Moderna处方中的中性脂质DSPC；获得了一项关键专利授权，保护一种用于增强核酸疫苗免疫效果的LNP及其制备方法，具有核酸的包封率高，粒径分布较窄的优点
LNP	海昶生物	2013年	D轮	具备自主知识产权的QTsome技术突破了传统LNP的框架结构，在LNP中采用独特的两种阳离子脂质（四价-三价阳离子脂质），利用其对环境pH的高敏感性，使药物的组织分布和给药均达到最优，并提升药物稳定性；QTsome™ 还具有较高的生物安全性和较低的毒性
LNP	艾博生物	2019年	C+轮	自主研发的LNP系统的脂类辅料中含有专利PH敏感脂类，具有优越的递送效率，可保证mRNA在人体内的低毒性和高表达
LNP	荆泰医药	2020年	C轮	具备自主知识产权的 mRNA 序列设计、LNP递送系统设计一体化的核酸药物开发能力；开发AI平台以构建百万级阳离子脂质及器官靶向材料数据库，并成功迭代优化LNP核酸递送系统使其表达效率超过行业金标准的十倍以上，同时达成肝、肺、CNS、肌肉、脾脏、肿瘤等多器官/组织靶向递送，以实现局部再生、系统性/靶向性蛋白分泌、抗体、酶替代、肿瘤靶向、增强免疫等治疗，并获得了多项国内外大企业共同开发管线的合作机会
LNP	深信生物	2019年	B轮	掌握核心脂质体底层设计，开发了新一代LNP技术；公司的AI平台能够分析优化合成的LNP结构和活性数据，找到best-in-class的LNP结构；目前已构建了包含近5000个阳离子脂质的数据库，用于筛选适用于不同治疗场景的LNP载体
LNP	瑞吉生物	2019年	Pre-B轮	拥有完备的LNP递送平台技术和工艺，可大规模制备出粒径均一性良好、稳定性高的mRNA/LNP制剂剂型，已将该技术应用于疫苗类产品的开发，同时还在不断研发新型LNP组分；合成了一系列阳离子脂质，最大的特点在于使用硫元素来替代脂肪链中原本增强体内降解能力的酯键，LNP递送技术对mRNA具有优良的包载能力
LNP、PNP、RTU	嘉晨西海	2019年	A+、A++轮	拥有多种递送系统，包括多种自有专利脂质纳米颗粒载体、聚合物载体、以及全球首创的非传统冻干形式热稳定递送系统（RTU）等，可实现产品在2-8°C条件下长期稳定保存、多途径给药、重复注射及肝外多脏器靶向递送
LPP	斯微生物	2016年	A+轮	开发了拥有自主知识产权的递送技术脂质多聚物（LPP）
CPNP、PNAC和LNP	佑嘉生物	2016年	A+轮	已搭建了靶点选择和序列设计的智能NDDS系统、化学修饰第三代CMS3修饰技术、拥有自主知识产权且满足多种给药方式和靶向性的CPNP、PNAC和LNP的多元化递送系统，解决了核酸序列的稳定性、半衰期、免疫原性和特异性等影响成药性的关键技术问题，大大缩短了研发周期和研发费用
LNP	尧唐生物	2021年	A+轮	LNP技术平台拥有自主知识产权和核心专利保护，对新一代mRNA生产平台和脂质纳米载体组装工艺进行了创新型改进
LNP	星锐医药	2021年	A轮	在相对成熟的LNP体系基础上，创造性地开发了非肝靶向递送系统，有望实现多个不同组织器官的高效递送；已建立拥有自主知识产权的mRNA设计合成及LNP递送技术平台。
LNP	威斯津生物	2021年	A轮	在mRNA序列和递送系统领域构建了完整的自主知识产权，且布局了多项国内外专利；通过AI优化设计，可获得全新结构的脂质辅料（包括可电离脂质等）；利用数学方法优选新配方，突破了国外就LNP设置的专利技术壁垒
LNP	荣灿生物	2020年	A轮	基于自主研发的化学结构库，建立了拥有自主知识产权的mRNA纳米载体递送系统，可实现肺、肝、血管靶向递送，转染效率高，同时经细胞和动物实验证明具有很好的生物相容性，使用安全
LNP, 脂质体	竞诺择生物	2016年	股权融资	在基础的LNP技术之上，创新研发了一种“多药脂质体技术”，通过控制脂质体的载药量和释放速度，在保证疗效的前提下降低药物副作用；通过修饰脂质体的表面，提高脂质体的靶向性，控制药物在体内的分布和作用时间
LNP	启辰生物	2015年	Pre-A+轮	LNP递送系统采用DSPE-PEG2000，实现纳米颗粒的稳定性和良好分散性，实现自主知识产权等
LNP	科镁信	2018年	Pre-A轮	拥有全球自主知识产权的LNP平台，脂质库有超过1500个新型阳离子脂质；通过体内高通量筛选开发了全新肝靶向及肝外靶向的LNP，突破现有局限并针对不同应用开发定制化LNP
LNP	瑞宏迪医药	2021年	战略融资	建立了自主知识产权的mRNA技术平台和LNP递送系统
LNP	近邻生物	2020年	种子+轮	设计了具有“协同”作用的新型复合LNP载体（SynP*技术），一方面增强了脂质体的稳定性，另一方面也促进了mRNA在内含体中的释放，实现高效的mRNA递送，同时载体中包含了能够生物降解的脂类，不仅提高了LNP材料的体内清除率，也降低了毒性
LNP	虹信生物	2021年	天使+轮	LNP领域已申请十余项发明专利，包括多项PCT和欧美发明专利，其中4项专利获得授权，声称拥有国内最大且具有完全自主知识产权的可离子化氨基脂质库；开发的LNP递送系统在体内活性、可放大性(120ml/min)上达到国内领先水平
LNP	晟迪生物	2021年	天使轮	拥有以分子模拟生物计算和合理实验驱动的i-Core LNP™纳米载体研发平台，推出从LNP载体、肝外靶向递送技术到管线开发的全链条纳米载体技术解决方案；已陆续推出面向RNA药物开发的LNP转染工具，成功开发出针对肺部/皮肤等肝外靶向LNP递送技术，并在免疫细胞LNP递送方面取得突破
中性复合物纳米粒	厚存纳米	2018年	未透露	自主创新的mRNA纳米递送平台，发明的脂质体载体主要是指由泊洛沙姆和/或泊洛沙胶与脂质组合的中性复合物纳米粒；使用该复合物纳米粒作为核酸载体成本低，便于质量控制，比一般纳米载体转染效率高，毒性小，生物相容性好，在体外实验中给药后无需换液，特别适合离体细胞的转染，体内体外转染均有较高表达且制备工艺简单

信息来源：各公司官网及公开报道，动脉橙产业智库，蛋壳研究院整理制图

部分在 LNP 递送系统开发上独具特色且效果优异的企业值得关注，如艾博生物自主研发的 LNP 系统的脂类辅料中含有专利 PH 敏感脂类，具有优越的递送效率，可保证 mRNA 在人体内的低毒性和高表达。荣灿生物自主研发的 LNP 递送系统转染效率高，经细胞和动物实验证明具有很好的生物相容性和安全性，可实现肺、肝、血管靶向递送。近邻生物设计的具

有“协同”作用的新型复合 LNP 载体（SynP® 技术），一方面增强了脂质体的稳定性，另一方面也促进了 mRNA 在内含体中的释放，实现高效的 mRNA 递送。

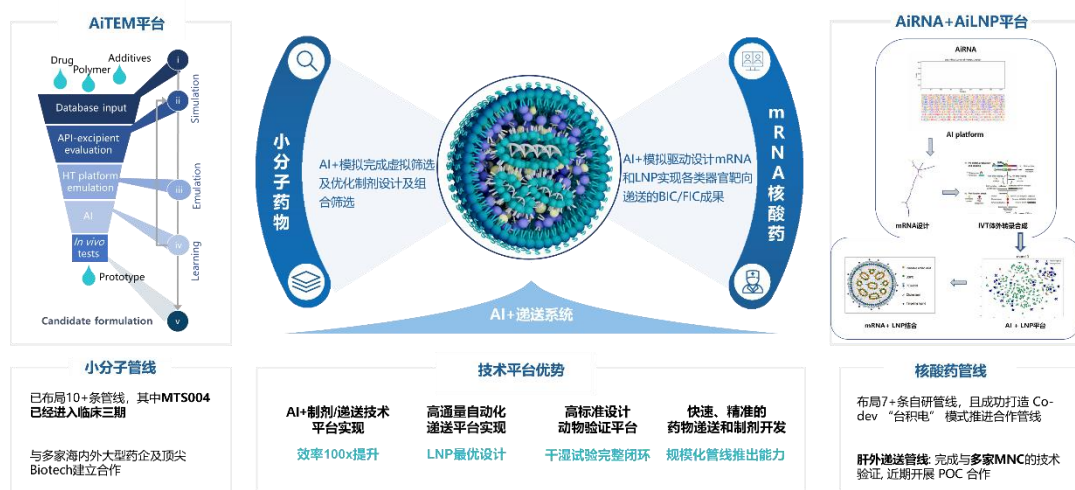
还有一些企业在现有 LNP 结构基础上进行了更大胆的创新设计，如海昶生物自主开发的 QT some™ 技术突破了传统 LNP 的框架结构，在 LNP 中采用独特的两种阳离子脂质（四价-三价阳离子脂质），利用其对环境 pH 的高敏感性，使药物的组织分布和给药均达到更优，并提升药物稳定性，以及实现较高的生物安全性和较低毒性。

此外，尤为值得关注的是，AI 在 LNP 的开发设计上发挥的巨大作用与发展潜力。国内多家在 LNP 递送系统开发上表现出色的初创企业，如深信生物、剂泰医药、威斯津生物等，均使用到了 AI 技术来进行 LNP 的优化设计。

其中剂泰医药基于首创的 AI 递送材料生成算法、分子模拟算法以及高通量合成平台进行的 LNP 设计，打破核酸药物领域面临的 LNP 专利壁垒和拓展 LNP 肝外多器官靶向递送等领域的成果最值得思考和关注。蛋壳研究院将其作为“AI+药物递送”的递送技术开发企业做以下介绍。

通过聚集数据驱动的 AI 算法、机制驱动的量子模拟等交叉学科技术，剂泰医药搭建了特有的 AiLNP、AiRNA、AiTEM 三大核心技术平台，以实现高效安全的多器官靶向药物递送，驱动规模化药物发现。

图表 38 剂泰医药基于三大核心技术平台在药物和递送系统开发上形成的逻辑闭环



图片来源：剂泰医药

其其中，AiLNP 平台是全球首个高通量自动化 LNP 设计平台，以干湿结合（AI 及高通量技术平台干实验分析+动物房湿试验验证）的技术闭环，**基于企业自主开发的设计脂质材料的 De novo 生成算法，能实现 LNP“全域”设计空间探索，目前已开发了百万级阳离子脂质库和具备自主知识产权的具备更高递送效率及靶向多器官（肝、肺、CNS、局部等）的 LNP 递送系统。**

根据剂泰医药透露的相关动物实验数据，其开发的肝靶向 LNP 递送效率已达到行业金标准的 20 倍以上，肺靶向 LNP 特异性肺部表达水平能够做到行业巨头 30 倍以上的递送效率的提升，CNS 靶向 LNP 可通过鞘内注射的方式高效递送 siRNA，ASO 及 mRNA，肌肉注射的 LNP 靶向性好且表达持久（> 120h），且所有类型 LNP 均已成功在不同模型中验证有效性和安全性。

值得关注的是，剂泰医药自 2021 年开始布局核酸药物及 LNP 研发，短短两三年就迭代出现如今的平台。剂泰医药联合创始人&CEO 赖才达博士指出，**基于 AI 进行药物及递送系统的开发具备预测性高、效率高、迭代快、可拓展性强等特点。**通过结合 AI 算法和高通量的干湿实验迭代，可以有效地将递送化学的设计空间扩展多个数量级，从而突破行业知识的边界。这种方法允许 De novo 设计创新的器官靶向材料，并使实验开发过程更加目标明确和具有预见性。相较于传统方法，递送系统的设计效率提高了近百倍。AiLNP 技术平台能以月为单位不断迭代新的靶向不同器官的材料，使其递送效率持续领先业内多个数量级以上。

据官网信息，剂泰医药目前已打造 10 余条产品研发管线，包括核酸药物和小分子药物，其中 MTS004 已在 2023 年成功开展临床三期。除了自研管线，该企业还通过共同开发管线或技术平台对外授权的合作方式与包括礼来、罗氏等 MNC 在内的多家国内外知名药企成功开展深入合作。

显而易见，剂泰医药正在尝试运用其核心技术平台赋能医药生态圈，基于其在小分子、核酸药物及递送系统的研发优势，未来将通过 AI 技术拓展和探索更为广泛的领域。

面临 LNP 的专利壁垒以及肝脏靶向的问题，针对核酸药物及其他类别基因治疗的递送，国内还有一部分选择非病毒载体的企业给出了其他答案，开发了独特的递送技术。

如**慧疗生物**基于配体/膜受体特异性结合，开发了独有的类胞膜（Cell Like System, CLS）平台，据该企业称，其 CLS 平台在递送效率、器官靶向性、安全性和使用剂量方面都优于传统 LNP 载体。目前围绕该平台慧疗生物已布局了二十多项国内专利和 PCT 专利。还有**迈**

格松生物开发的独特工程化迁移体递送技术平台，具有生物相容性高、容量大、靶向性高、低毒性、生产难度低、产量高等特点。

图表 39 选择 LNP 之外的非病毒载体进行基因药物递送的国内初创企业及技术路径

所属非病毒载体类别	公司名称	成立时间	融资轮次	核心递送技术平台简介
DNA纳米载体	迪纳元昇	2022年	Pre-A+轮	依托国际领先的DNA纳米载体设计技术，专注于通过对小核酸（siRNA、ASO及mRNA）及小分子化药的靶向药物递送，来解决肿瘤、感染性疾病及罕见病中的药物非肝脏器官靶向递送问题；尤其在小核酸药物递送方面，其DNA纳米载体展现出了兼具安全性和靶向性的巨大潜力
溶瘤药物细菌	港药溶瘤	2021年	Pre-A轮	拥有世界领先的基于合成生物学的溶瘤药物细菌递送平台
基因工程菌	和度生物	2019年	Pre-A轮	通过CRISPR-Cas9等基因编辑方法，将潜在的疾病治疗基因整合至细菌染色体的特定位置，构建基因工程菌并将之开发成一种活性生物药
纳米递送载体	珞米生命科技	2021年	Pre-A轮	将纳米组学应用于基因药物递送中，打造了完善的纳米递送载体的高通量建库、体外体内靶向筛选、和纳米药物发现体系，搭建了完整的纳米递送载体建库和筛选的产品矩阵
CLS（类胞膜）递送技术	慧疗生物	2021年	Pre-A轮	基于配体/膜受体特异性结合，开发了独有的类胞膜（Cell Like System, CLS）平台，围绕该平台已布局二十多项国内专利和PCT专利；其CLS平台在递送效率、器官靶向性、安全性和使用剂量方面都优于传统LNP载体（在小动物和大动物体内均得到了数量级倍数提升的数据支持），且可以根据目标管线的实际需求进行快速迭代、升级，目前已完成技术层面的突破与验证
多肽递送载体	尚智堂生物	2017年	天使轮	携手北京大学，共同研发了一款具有独立知识产权的多肽递送载体，利用多肽分子间形成的稳定结构，实现小核酸药物的组织靶向性递送
迁移体	迈格松生物	2022年	天使轮	基于迁移体这一自然界的高效递送系统的生物学特性设计开发工程化迁移体递送技术平台，拥有独立完善的知识产权保护体系，具有生物相容性高、容量大、靶向性高、低毒性、生产难度低、产量高等特点。
核酸纳米载体	百递博远	2021年	未透露	已开发具有自主知识产权自主高通量合成筛选平台与聚合物库，可用于开发靶向肺部mRNA药物递送的自组装mRNA纳米颗粒系统，通过结合自主开发的机器深度学习模型与全球领先的肺部小鼠成像系统，迭代开发mRNA药物

信息来源：各公司官网及公开报道，动脉橙产业智库，蛋壳研究院整理制图

除了 LNP 之外，目前主流的核酸纳米载体还包括聚合物纳米颗粒（PNP）和无机纳米颗粒（INP）等，虽然其使用还处于临床验证过程，但具有较大发展潜力，以下将就这两类核酸纳米载体做相关介绍。

4.2 聚合物纳米颗粒：LNP 之外最具前途的核酸药物纳米递送材料

聚合物纳米颗粒 (Polymer nanoparticles, PNP) 是使用天然聚合物 (如葡聚糖、壳聚糖、环糊精) 或合成聚合物 (多聚-L-赖氨酸、多聚-L-鸟氨酸、直链和支链聚乙烯亚胺等) 制造出的具有不同组成和结构的聚合物纳米颗粒。

具有合成简单、结构多样性、合成可扩展性、高转染率、低毒性和良好的生物相容性等优点, 是当下除了 LNP 外最有前途的核酸药物纳米递送材料之一。

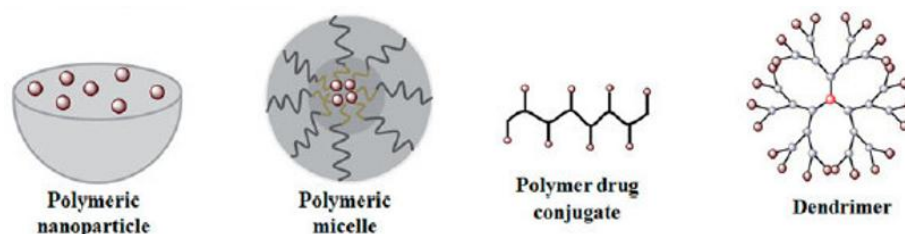
图表 40 代表性聚合物纳米颗粒载体特点

种类	聚合物名称	载体特性
合成聚合物	聚乙烯亚胺(PEI)	与DNA结合能力强, 具有独特的缓冲能力(质子海绵效应), 通过渗透膨胀促使基因从溶酶体释放到细胞质中 与DNA结合形成纳米复合物的常见方式: PEI纳米粒子直接和DNA结合形成复合物; 先形成交联的聚乙二醇-PEI纳米粒子, 再将DNA负载在其表面 PEI在临床上未能取得较大进展, 主要由于其毒性和体内不稳定性, 特别是在全身给药时: PEG已被用于减少PEI的细胞毒性
天然聚合物	壳聚糖(CS)	天然阳离子聚合物, 通过静电作用与DNA结合 细胞毒性低、生物相容性好、免疫原性低和转染效率较高 具有生物可降解性和跨细胞膜的能力

信息来源: 凯莱英 Asymchem 公众号, 蛋壳研究院制图

通常情况下, 聚合物纳米颗粒具有带正电的单元, 以促进与核酸的静电结合。但通过使用可降解的连接物 (如二硫键或巯基-马来酰亚胺键), 也可实现核酸与聚合物的共价连接。最常见的聚合物纳米颗粒形式是纳米胶囊和纳米球, 它们包括多个亚类, 如多聚物、聚合体和树枝状大分子等。

图表 41 聚合物纳米颗粒的多个亚类



图片来源: 凯莱英 Asymchem 公众号

阳离子聚合物纳米颗粒在核酸递送方面潜力巨大, 但合理设计阳离子聚合物需要考虑多方面因素。如为有效结合核酸, 阳离子聚合物通常要求具有较高的正电荷密度。但需注意过多的正电荷密度可能造成潜在的细胞毒性, 以及无法预测聚合物链中各个模块的最佳比例。

在细胞摄取后为增加内涵体逃逸以及核酸释放,阳离子聚合物要求含有叔胺结构以增加质子海绵效应,同时要求分子链结构中有疏水片段以有效促进纳米粒的形成。由于某些类型的细胞对纳米粒的摄取具有尺寸选择性,因此还需要考虑聚合物在结合核酸后形成纳米粒的大小。

对于所有类型的聚合物纳米颗粒,将靶向端(包括抗体、转铁蛋白、叶酸和糖苷部分)附着到纳米颗粒表面,通过靶向端和靶细胞表面的分子之间的相互作用可以增加细胞摄取和靶细胞特异性。通过对阳离子聚合物进行功能化修饰,能增加其核酸递送能力并降低毒副作用。

如有研究发现,通过氧化石墨烯修饰的聚乙烯亚胺将 mRNA 成功递送至多能干细胞,显著提高了重编程效率,并成功地从人脂肪组织来源的成纤维细胞生成了大鼠和人多能干细胞,而无须多次重复转染。

目前发展起来的阳离子聚合物纳米颗粒模块化合成已考虑到上述因素的影响,但目前尚难以在上述几方面达到平衡。尽管目前研发的阳离子聚合物具有优异的核酸递送能力,然而其临床转化仍面临不小挑战。

目前国内外多家企业进行了 PNP 的相关研究。如 2021 年,初创公司 GenEdit 宣布完成 2600 万美元的 A 轮融资,专注开发非病毒、非脂质聚合物纳米粒子递送载体,并针对神经系统疾病开发临床候选药物。该公司的 NanoGalaxy 平台可以依据不同货物分子修饰新型聚合物的结构从而实现 DNA、RNA 或 CRISPR 蛋白复合体的组织选择性递送。

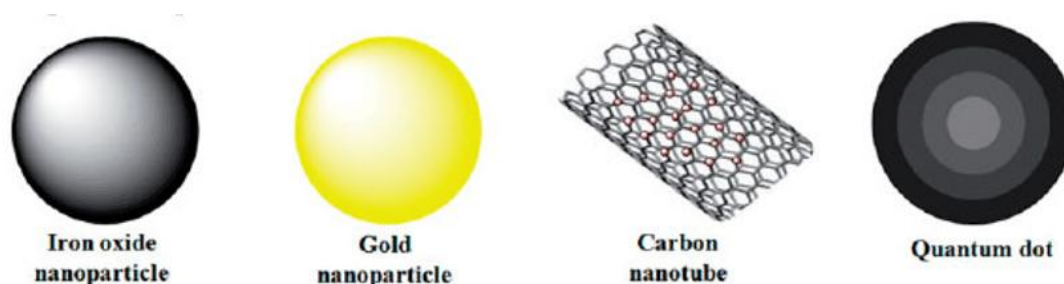
Altamira 开发的 OligoPhore™ / SemaPhore™ 是一种由 21 个氨基酸多肽和小核酸或 mRNA 压缩形成的聚合物。这种颗粒的形状和携带的电荷让其避免了肝脏的快速清除,因此可以到达其他组织和器官。

未来可以利用机器学习及 AI 预测具有高效核酸递送能力的聚合物纳米粒,即利用海量的阳离子聚合物/核酸复合物的研究数据,为下一代生物相容的具备高效递送能力的、具有临床转化潜力的聚合物设计提供参考。

4.3 无机纳米颗粒：优势众多，未来发展潜力可期

无机纳米颗粒（Inorganic nanoparticles, INP）由无机颗粒和可生物降解的聚阳离子合成。相较于聚合物纳米颗粒，无机纳米颗粒具有**合成简单、配方精确、生物安全性好、毒理研究较为清楚、可进行表面功能化且尺寸可控**等优势，是另一类热门的核酸纳米载体。

图表 42 常见无机纳米材料



图片来源：公开资料

比较典型的无机纳米颗粒包括**金属、金属氧化物和碳材料**（如富勒烯、纳米管、纤维）以及由超顺磁性氧化铁纳米颗粒（SPION）组成的**磁性纳米颗粒**，主要包括金属无机纳米颗粒和非金属无机纳米颗粒两类。

图表 43 无机纳米颗粒细分类别特性

种类	代表种类	特性
金属无机纳米颗粒	磁性纳米颗粒 (MNP)	<ul style="list-style-type: none"> ·具有超顺磁特性，在磁场作用下实现磁靶向基因递送 ·单纯的磁性纳米粒子胶体稳定性较差，不具备DNA装载能力，需对表面进行改性，提高物理化学稳定性并提高生物功能性 ·容易被氧化或受到酸和碱的腐蚀，需用适当材料包覆外层 ·作为辅助转染试剂或基因载体，可增加转染过程可控性，并提高转染效率 ·制备过程相对复杂，粒子的结构和形貌不容易控制
	金纳米颗粒 (AuNP)	<ul style="list-style-type: none"> ·稳定的化学性质、良好的生物相容性、较强的亲和力、易于表面修饰 ·有助于提高低分子量阳离子聚合物的转染效率 ·低毒性、快速的体内逃逸、高有效载荷、有效的吸收、延长的半衰期:特异、有效、广泛的转录激活先天免疫应答，以及选择性基因沉默和转染 ·本身具有抗血管生成作用，还可通过干扰细胞过程发挥抗肿瘤特性，因此具有用作递送系统或治疗分子的多功能性
非金属无机纳米颗粒	碳纳米管 (CNT)	<ul style="list-style-type: none"> ·较好的生物相容性、较低的细胞毒性、独特的物理化学性质 ·相比球形纳米粒子，有较大的内部体积，可负载更多生物分子，外表面可通过化学改性获得更多新特性 ·可通过细胞内吞作用穿过细胞膜，运输生物分子到靶细胞 ·具有诱导细胞死亡的活性
	二氧化硅纳米粒子 (SiNPs)	<ul style="list-style-type: none"> ·合成简便、操作容易、易于修饰 ·作为载体可用于基因转染，有较高的转染效率

图片来源：凯莱英 Asymchem 公众号，蛋壳研究院整理制图

4.3.1 金属无机纳米颗粒

金属无机纳米颗粒的结构通常以金属为核，功能材料为壳，具备良好的生物相容性、储存稳定性、易于制备、多功能性、毒副作用小等特点，它还能使某些具有基因递送性能的材料获得靶向性、可控性及可成像等功能。主要包括金纳米颗粒、氧化铁纳米颗粒等，通常被认为是无毒纳米材料，但金属纳米颗粒在体内不易降解，安全隐患使得其临床应用受到一定限制。

金纳米颗粒

金纳米颗粒因其稳定的结构、优异的安全性，合成简单和表面功能化，以及其在近红外光辐照下的离子共振特性等被广泛用于 DNA、siRNA 递送和光响应生物医学研究，是目前被研究得最充分的无机纳米颗粒。已有研究者利用树形高分子修饰的金纳米颗粒进行了胞内 mRNA 递送的研究。该纳米颗粒能够保护 mRNA 免受核酸酶的降解，经叶酸修饰后能够靶向叶酸受体表达的肿瘤细胞并促进 mRNA 的释放和表达。

氧化铁纳米颗粒

作为另一类常见的金属纳米颗粒材料，磁性氧化铁纳米颗粒通常的组成为 Fe_3O_4 或 Fe_2O_3 ，这类颗粒具有尺寸相关的超顺磁性，已被成功用于药物递送中。这些递送系统中的大多数依赖于表面工程的阳离子氧化铁纳米颗粒，这些纳米颗粒与阴离子核酸药物静电相互作用，如 50-100 nm 的脂类包裹的氧化铁纳米颗粒显示出最佳的 siRNA 递送活性。

4.3.2 非金属无机纳米颗粒

非金属无机纳米颗粒的生物安全性优于金属纳米颗粒，修饰在其上的功能分子通常在转染效率上优于功能分子本身，但无机非金属纳米颗粒的生物降解性能仍有待改善。常见的无机非金属纳米颗粒包括二氧化硅纳米颗粒 (SiNPs) 和碳纳米管 (CNT) 等。

二氧化硅纳米颗粒

二氧化硅纳米颗粒(直径 100-250 nm)由于其良好的生物相容性和可调性而被用于核酸递送。通常核酸分子通过弱的非共价相互作用被装载到二氧化硅纳米颗粒中。孔的大小和表面官能化程度对负载量和核酸释放率起着至关重要的作用。具有小孔的二氧化硅纳米颗粒可以为小

分子核酸提供可调的释放速率，而较大的孔可以提供更高的负载能力和更快的释放速率。如小孔(2.5-5 nm)的二氧化硅纳米颗粒适合于传递小的 siRNA，而大孔(15 nm 以上)的二氧化硅纳米颗粒适合于负载大的 pDNA40。

二氧化硅纳米颗粒的负电荷表面可以共价修饰为阳离子表面，从而极大地影响药物装载、蛋白质吸附和释放速率。通过添加不同类型的阳离子大分子，包括 PEI、树枝状大分子和脂类，可被用来修饰二氧化硅纳米颗粒表面以吸附和传递核酸。2

碳纳米管

碳纳米管 (CNT) 由于其优异的光学性质、导热性和电子传导性以及易于功能化和高载药量，多种癌症治疗方法使用 CNT 作为药物递送系统，例如 CNT 药物递送、CNT 药物递送增强光疗、CNT 用于免疫治疗和肿瘤微环境响应性药物释放。所有这些系统均利用 CNT 的共价或非共价功能化，通过适当的官能团将药物与 CNT 连接起来。

还有研究探索利用**聚乙烯亚胺修饰的石墨烯量子点**来递送 mRNA。石墨烯量子点具有良好的分散性、生物安全性以及巨大的表面积，在小分子药物递送以及核酸递送中备受瞩目。通过修饰不同比例的聚乙烯亚胺调节石墨烯表面电荷并用于绑定 mRNA，形成的 mRNA 复合物能够递送功能性 mRNA 至 Huh-7 肝细胞并能够表达出蛋白质。有研究对利用石墨烯递送功能 mRNA 进行了概念验证，提出了一种稳定高效递送 mRNA 的新方法。

尽管以上提到的这些无机纳米粒展示了优异的核酸递送能力，但核酸通常是通过暴露在这些纳米粒表面进行递送的，导致了较低的核酸装载率。

为克服这个问题，有团队研究了**多功能硅纳米粒**，其具有高 mRNA 封装率、小尺寸（水合半径小于 50 nm）、多样性的表面修饰能力、优异的生物相容性、高效的内涵体逃逸和释放特性，以及拥有谷胱甘肽还原响应等特点。

如**硅纳米粒经尾静脉注射**可以递送 mRNA 及核糖核蛋白至视网膜色素内皮细胞，具有高效的蛋白表达和基因编辑能力。鉴于硅纳米粒的安全性，该研究为高效安全的核酸治疗及基因编辑提供了一种新的多功能递送平台。



CHAPTER 5

第五章

潜力前沿 药物递送技术

第五章 潜力前沿药物递送技术

除了偶联、病毒载体、核酸纳米载体这些部分已经过临床验证的递送技术受到产业火热追捧，还有一些更为新兴前沿、尚处于临床验证阶段的递送技术也受到产业火热关注，如外泌体（EVs）、微针药物递送（MNs）等，本章节将围绕这两种递送技术进行研究阐述，以及对国内外产业发展状况做了细致梳理。

5.1 外泌体递送：最理想的递送载体，成药瓶颈待突破，递送核酸方向布局火热

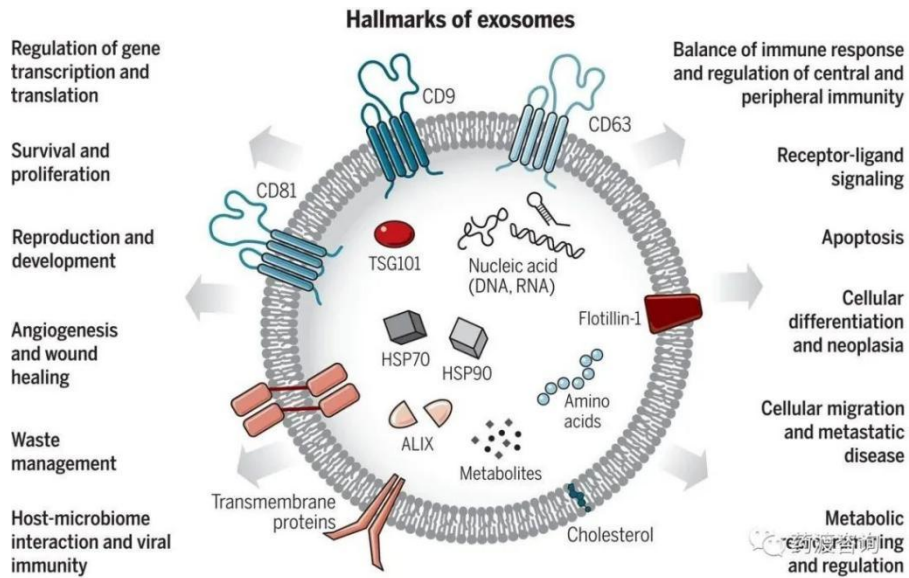
外泌体（Exosomes）是细胞外囊泡（extracellular vesicles, EVs）中的一种。细胞外囊泡是一类由细胞膜脱落或细胞分泌而成的双层膜囊泡结构，是各种具有膜结构的囊泡的统称，主要包括外泌体，以及微囊泡、微粒、外体、迁移体、肿瘤体和凋亡体等。作为细胞外囊泡的一种主要类型，外泌体是直径为 30-150 nm 纳米大小的膜结构，由天然的人类蛋白质和脂质组成。

包括血细胞、免疫细胞、肿瘤细胞、干细胞等在内的几乎所有类型的细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体。因此，外泌体存在于各种生物体液中——不仅能够渗透到组织，还能扩散到血液，甚至穿过血脑屏障（BBB）。

越来越多的研究表明，外泌体在细胞间远距离通讯中起着至关重要的作用：通过循环系统到达其他细胞与组织，产生远程调控，以实现细胞增殖、分化、免疫调节、炎症调控、细胞凋亡等多种生物学功能。

不同细胞来源的外泌体组成不同，其功能也不同。如树突状细胞分泌的外泌体具有 MHC 肽复合物，能够激活 T 细胞，还可表达表面配体，如肿瘤坏死因子配体（TNF），Fas 配体（FasL）和 TNF 相关的凋亡诱导配体（TRAIL），从而和肿瘤细胞上的 TNF 受体结合，触发半胱天冬酶活化和肿瘤凋亡。干细胞来源的外泌体包含与 MSCs 类似治疗性的生长因子及 mRNA 等生物活性物质，具有免疫调节、组织修复等疗效。癌细胞来源的外泌体也发挥免疫调节功能，导致免疫抑制或避免免疫反应。

图表 44 外泌体的功能



数据来源: Kalluri et al, 2020

通过其携带的蛋白质、核酸、脂质和代谢物等，外泌体一方面能够发挥细胞间的通讯功能，另一方面还可以参与免疫应答、病毒感染、代谢和心血管疾病、神经退行性疾病以及肿瘤生长发展等多种生理和病理过程。

由此，人们对外泌体的功能及其作为药物载体的潜在应用产生了极大热情，外泌体因而成为药物载体研发的新热点，以作为新型药物递送载体递送核酸、蛋白质和小分子药物等。

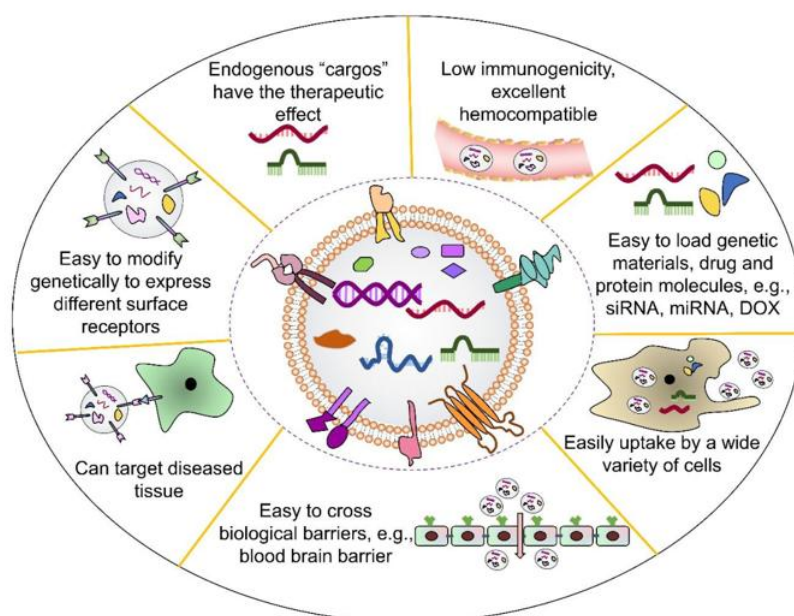
作为天然内源性转运载体，外泌体具有多种先天优势，主要包括：

1) **低毒性、低免疫原性、高稳定性**：因为是由天然的人类蛋白质和脂质组成，天然外泌体几乎没有免疫原性以及毒性；即使是经过修饰的工程化外泌体，其免疫原性与毒性也非常小。因此，利用外泌体递送可避免外源性的蛋白类、核酸类等药物进入体内被免疫系统识别而遭到清除的情况。由于其内源性，所以外泌体在体内具备高稳定性。虽然与脂质体类似，但是外泌体具有更高的膜曲度和膜不对称性，被证明更利于与细胞膜间的相互作用。

2) **空间容量大，能够携带的有效成分类型更丰富**：外泌体作为天然细胞间讯息传递载体，富含核酸、蛋白质、脂质等各式各样的生物活性物质，具有较大容量，相对也能包容多种药物分子结构，并具有不同分子转运特性和良好的生物相容性，可以装载许多不同类型的分子和内容物。

3) 可循环至人体所有腔室，具备较好的组织选择性，可实现靶向递送：不同组织分泌的外泌体，对其组织本身有一种类似归巢性的天然趋向性。如果想靶向不同的组织，利用这种组织分泌的外泌体作为载体，就具有天然靶向性。比如中枢神经系统衍生的外泌体可穿过血脑屏障，利用这一点可克服传统药物难以穿越血脑屏障的弊病，针对脑部疾病开发药物。此外，外泌体表面丰富的蛋白成分，赋予其优秀的识别靶细胞的特性，通过对外泌体表面分子的修饰改造赋予其细胞和组织靶向特异性，可以将外泌体内负载蛋白质/RNA/小分子转运物递送至特定的病理组织器官中去。

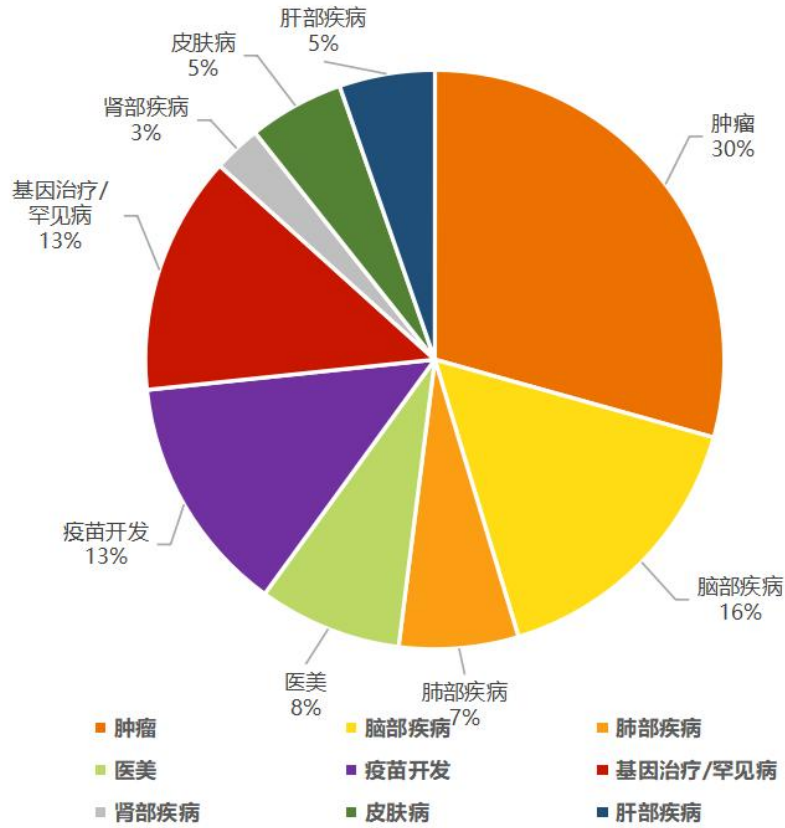
图表 45 外泌体作为一种新型的药物递送载体的优势



数据来源：公开资料

因为递送优势巨大，外泌体目前作为热门药物递送系统被广泛研究用于治疗**癌症、脑部疾病、遗传性疾病药物及疫苗**开发中。

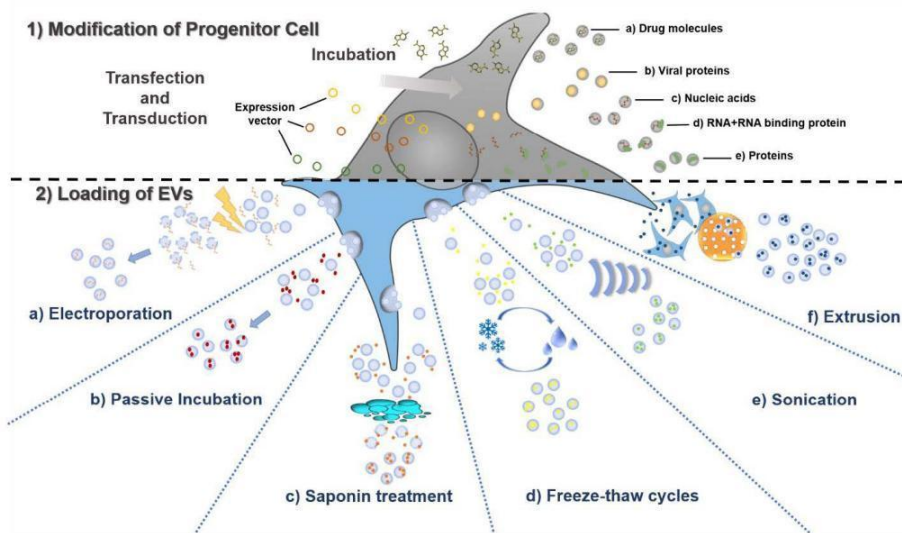
图表 46 外泌体主要布局疾病领域



数据来源：动脉网，蛋壳研究院

外泌体载药方式分为内源性装载（即外泌体产生期间）和外源性装载（即外泌体分离后）。内源性装载和外源性装载的具体方式及装载药物类型见下图。

图表 47 外泌体载药策略



数据来源：Rufino-Ramos et al,2017

内源性装载是在外泌体形成的生物过程中，亲本细胞产生外泌体之前，通过直接转染、共孵育等方法将目的药物导入外泌体来源细胞，来源细胞再通过生物发生机制产生具有目的药物的外泌体。目前，内源性装载可装载 RNA、蛋白质、小核酸和小分子等不同类型药物。

外源性装载是通过电穿孔或脂质体转染等方法将目的药物导入分离后的外泌体中。目前，外源性装载可装载小分子化药、蛋白质、多肽、核酸药物、天然产物等。目前外泌体外源性装载药物方式主要包括直接共孵育、电穿孔、超声处理、转染、挤压、冻融、表面活性剂透化等。

基于不同的载药方式和设计路径，发展出了不同形式用于药物递送的外泌体，主要包括工程化修饰的外泌体和人工合成的外泌体两类。

图表 48 目前应用于药物递送的两类常见外泌体类型及对应特性

	工程化修饰的外泌体	人工合成的外泌体
特性	内部修饰将药物转入天然外泌体内部，保证药物的有效性和稳定性。通过修饰外泌体的表面，可以实现预期的外泌体特性，从而提高细胞的靶向性	以细胞为基础合成:用更大的材料“细胞”生成更小的片段“囊泡”；脂质膜双分子层为基础合成:从小的成分“脂质双分子层”生成更大、更复杂的结构“囊泡”
优势	靶向能力强 减少毒性增强药效	适合生产个性化产品 纯度高
劣势	生产过程引起外泌体膜的变形 化学转染也可能对活细胞有毒性	生产周期较长 生产过程质量控制要求高可能会导致蛋白功能丧失

数据来源：公开资料整理，蛋壳研究院制图

虽然外泌体在药物递送领域具有诸多优势，但至今还尚未有任何利用外泌体作为递送系统的相关疗法批准上市。这是因为外泌体的临床转化还面临着诸多问题挑战，其中，外泌体分离纯化工艺难度大、难以实现规模化生产、缺乏标准生产和质控方案等是限制其临床应用的主要原因。

外泌体存在于各种体液，大小各异，可以从各种类型的细胞中分离出来，不同来源的外泌体，其组成可能不同。目前根据外泌体的尺寸、理化特性已建立了多种外泌体分离方法（各类方法技术原理及优缺点见下表），主要包括超速离心、超滤、体积排阻色谱、免疫亲和捕获、聚合物沉淀法和微流控技术等，但至今最纯净的外泌体是通过使用蔗糖或碘沙醇通过密度梯度分离方法分离，但这种方法耗时、成本高；其他方法如“金标准”差速超速离心法的设备昂贵，且离心力可能会破坏外泌体的结构和功能，微流控技术分离同样设备昂贵、产量低。可见，现有外泌体的分离技术都存在一定缺陷，难以满足外泌体规模化制备需求。

图表 49 外泌体现有分离纯化策略

方法	原理	优点	缺点
超速离心法	超速离心的方法可分为密度梯度离心法和普通的差异超速离心法两大类	相对标准的操作流程；适用于大体积样品；未引入其他标记；低成本	设备成本高；耗时长，需求样本量大；回收率低，纯度低
超滤法	用具有不同分子量截止值的超细纳米过滤膜从临床样品或细胞培养基中分离细胞外囊泡，通过大小区分外泌体和共囊泡	效率高、设备成本低、操作快速、便携性好、中等纯度	切应力会引起的潜在损害；原料损失大；膜堵塞
尺寸排阻色谱法	当溶液通过由多孔树脂颗粒组成的固定相时，分子可以根据尺寸分离	能够保存分高外泌体的天然生物活性	设备成本相对较高；潜在污染；并且需要额外的外泌体富集方法
聚合物诱导沉淀法	高度亲水的聚合物与外泌体周围的水分子相互作用，产生疏水性微环境，导致外泌体沉淀	易于使用；设备需求低；样品量兼容性强；效率高	缺乏特异性和选择性；低纯度；聚合物污染
免疫亲和力捕获法	利用亚微米大小的磁性颗粒对外泌体膜上进行分离	较高的捕获效率和灵敏度；适用于大体积样品；简单；可扩展性	产量较低、抗体基成本较高；非特异性结合性
微流体技术	基于不同机械性能（例如，可压缩性，大小和密度）进行分离	分离范围广，分离程度高	设备昂贵；耗时长；产量低

数据来源：公开资料，蛋壳研究院整理制图

若外泌体的 CMC 大规模生产问题不能解决，就意味着无法生产出足够数量和质量的的外泌体药物来支撑临床需求，那么外泌体就仅能停留在实验室阶段的研发。

此外，有产业人士指出，做药最关键的一点在于标准化，需要保证均一稳定的产物，不能有大的批间差。而外泌体大小不一，形状各异，装载物和表达的膜蛋白也各有不同，目前对于外泌体的分离与鉴定、质量控制等环节尚缺乏统一标准，已生产或正在生产中的外泌体也无完整的审批标准。在缺乏标准的情况下，外泌体的产业化无疑面临较大阻碍。

其他待优化改进的问题还包括外泌体的靶向递送、载药效率和药物的有效释放等。

围绕目前外泌体发展现有局限性，国内外企业进行了努力，部分企业已经获得不错探索成果。如外泌体药物企业龙头 Codiak 已经解决了外泌体的分离纯化和生产放大问题，并找到高分

泌蛋白骨架进行药物装载，证明了外泌体递送的有效性。

Codiak 是全球首个建立起 GMP 级外泌体生产工厂的团队，其使用分批补料或连续（灌注）技术在悬浮液中大规模培养细胞以产生外泌体，基于先进的超滤、柱层析、切向流等方法，其生产体系已获 FDA 认可并实现了 3 个药物的 I 期临床推进。Codiak 还找到了两种主要的骨架蛋白——膜外的 PTGFRN 以及膜内的 BASP1，这两种蛋白在 293 细胞系外泌体的表达量极高，且可以作为骨架进行融合蛋白设计。

但或因为外泌体产业研究确实还处于早期，具有较多难以预知的风险挑战，以及公司本身在经营管理层面自己管线立项方面的决策失误，2023 年 3 月，Codiak 申请破产，其 exoIL-12 和 exoSTING 管线也在 2022 年叫停，外泌体 GMP 工厂则在 2021 年底出售给 Lonza 以换取总价值约 6500 万美元的 4 年生产代工服务。目前其 exo-STAT6 管线还得以保留继续推进临床 I 期研究。

国内外泌体产业研究整体处于起步阶段，但也有一些值得关注的初创企业在外泌体载药上探索的较为靠前。

图表 50 国内具有自主知识产权外泌体载药技术平台的初创企业及技术特色

企业名称	成立时间	最新融资轮次	特色技术平台
艾赛生物	2013年	被来复基因收购	在外泌体载药平台研究模块，公司的专利囊括了外泌体分离存储、外泌体靶向修饰、外泌体制剂制备等专有技术，并将自主专利转化为外泌体提取试剂盒，外泌体靶向修饰试剂盒等科研与临床研究产品。
恩泽康泰	2017年	A++轮	打造了基于核心知识产权的 工程化外泌体平台 Echosome赋能外泌体创新药研发，现已建成3000平米外泌体GMP中试车间，并且建立成熟的外泌体生产工艺和质量表征体系
思珀生物	2021年	A轮	针对现有蛋白补充疗法尚未解决的问题，设计并开发了自主知识产权的CNP（细胞纳米穿孔）装载技术平台，可直接生产出装载在细胞外囊泡内的天然蛋白质物质，将 装载效率 提高1000倍以上，EV可 靶向给药 至特定器官
茵冠生物	2013年	A轮	拥有10余项突破性的专有技术，包含 外泌体规模化制备技术(winExm)、药物偶联技术(winLik)、靶向修饰技术(winExt) ，建立了规模化外泌体制备体系，多批次产品质量优异稳定，各项指标优于团标且纯度高等。
思璐赛生物	2019年	PreA轮	独立开发了拥有自主知识产权的程序化药物递送系统 TAXY™ 系统，包括外泌体高产细胞系ExoBoost，外泌体药物 高效装载 系统ExoPack，外泌体 靶向改造 系统ExoTarget，外泌体胞内释放系统ExoRelease
唯思尔康	2021年	天使轮	modEXO工程外泌体载药平台 是唯思尔康自主开发的新一代动态药物递送系统，dilEvery核酸功能性递送系统，是在modEXOTM工程外泌体平台的基础上建立的新一代RNA功能性递送技术。具有 非肝靶向、生物利用度高 等特点。完全自主创新并布局了国际专利
宇玫博生物	2016年	天使轮	核心技术解决了外泌体规模化提纯、外泌体药物递送、外泌体标记等技术难点；拥有2000平米GMP标准厂房
艾码生物	2021年	天使轮	独创第三代体内自组装外泌体递送技术 进行核酸递送，基于公司在合成生物学工程化领域的优势，可使药物携带多基因组件且拥有靶向性，最终通过外泌体递送至不同的器官
纽兰生物	2018年	天使轮	已经建立了针对不同性质药物、不同给药方式的 SMDiS外泌体载药 平台，利用外泌体强大的载药能力与合成生物学的强大生产能力结合，实现小分子药物、蛋白、及核酸等外泌体复合药物药物的生产，装载和递送。

信息来源：各公司官网及公开报道，动脉橙产业智库，蛋壳研究院整理制图

如思璐赛生物对外泌体载药技术进行了全方位的创新研发，开发了具备自主知识产权的程序

化药物递送系统 (Programmable Drug Delivery) ——TAXY™ 系统。

TAXY™系统包括：①外泌体高产细胞系 ExoBoos (与现有的工程化外泌体生产细胞系如 293SF, Expi293F 等相比, 能将外泌体产量提升 20 倍。②外泌体药物高效装载系统 ExoPack: 该系统能将蛋白质或核酸类药物高效地, 选择性地装载到外泌体的内部或者表面。③外泌体靶向改造系统 ExoTarget: 该系统利用外泌体进入细胞的不同机制, 基于该企业自主研发的支架蛋白(Scaffold), 开发出了不同组织靶向性的外泌体, 例如可以靶向脑部、肺部、肌肉等组织。④外泌体胞内释放系统 ExoRelease: 该系统基于外泌体进入细胞后的循环途径, 针对性地对外泌体进行改造后, 能够大大提升药物的有效释放。

此外, 思珞赛生物参照国内外外泌体协会的指导意见和相关行业标准, 结合自身研究经验, 明确了外泌体 GMP 级别大规模生产的工艺流程和产品放行的质控指标。并且已经具备制备从实验室级别 (<2L) 放大到工业级别外泌体 (200L) 样本量的能力。

诸如**茵冠生物**在内的企业也在外泌体技术及平台建设方面也取得了国际领先的突破, 开发了包括外泌体规模化制备技术(winExm)、药物偶联技术 (winLiK)、靶向修饰技术 (winExt), 拥有 10 余项突破性的专有技术, 建立了规模化外泌体制备体系, 多批次产品质量优异稳定, 各项指标优于团标且纯度较高。

恩泽康泰打造了基于核心知识产权的工程化外泌体平台 Echosome 以赋能外泌体创新药研发, 现已建成 3000 平米外泌体 GMP 中试车间, 并且建立成熟的外泌体生产工艺和质量表征体系。

目前基于 Codiak 的 exo-STAT6 管线在临床 1 期探索的不错数据, 国内大部分研究外泌体载药的企业也纷纷布局外泌体在核酸药物方面的递送, 如唯思尔康、艾码生物等。

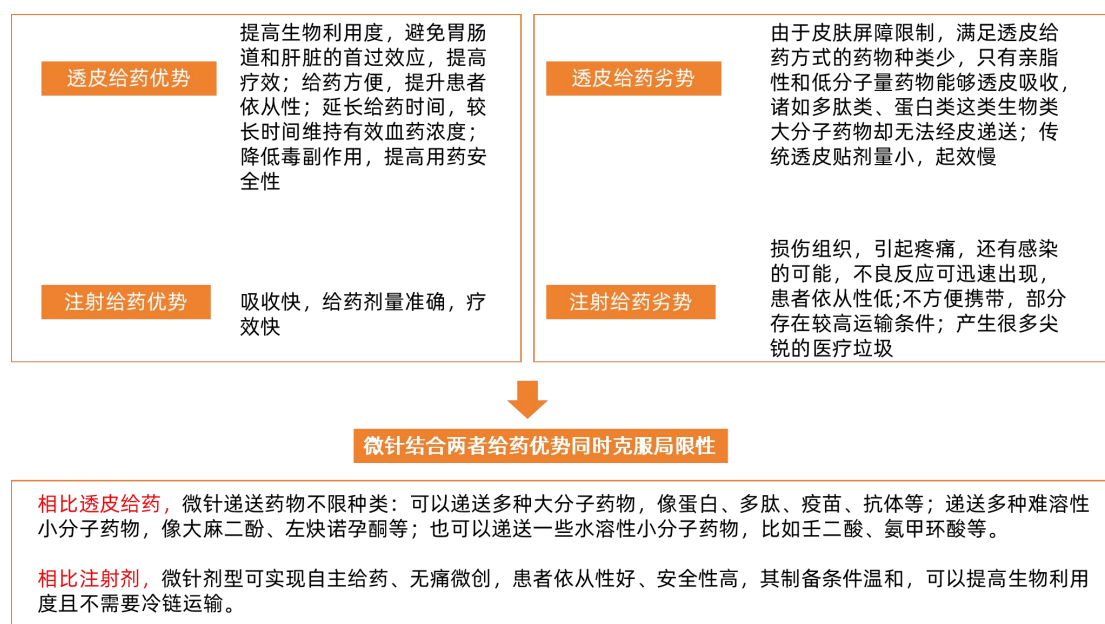
5.2 微针递送：疫苗及慢病方向探索火热具有巨大潜力，可溶解微针剂型值得期待

微针（Microneedles, MNs）是一种新型的物理促透技术，由若干微米级的细小针尖以阵列的方式连接在基座上组成。微针针体一般高 10-2000 微米、宽 10-50 微米。

临床具有给药意义的装置是微针阵列，即许多微针以阵列的方式排列在给药载体上。2020 年 11 月，在美国权威科普类杂志《科学美国人》评选的 2020 年有望改变世界的十大新型技术中，微针给药技术名列榜首。

微针递送具有透皮给药和注射给药的双重优势，同时克服两者局限性。具有无痛微创、安全便捷、避免首过效应、能大幅降低给药剂量且降低药物毒副作用等特点。

图表 51 微针递送具有透皮给药和注射给药的双重优势，同时克服两者局限性



数据来源：公开资料，调研访谈，蛋壳研究院制图

微针递送结合透皮给药的优势同时，克服透皮给药局限性。透皮给药具有诸多优势，比如能提高药物的生物利用度，降低药物酶解的概率，保持药物较高的活性；避免胃肠道和肝脏的首过效应，提高疗效；因为给药方便无痛，患者依从性较高；延长给药时间，能够较长时间维持有效血药浓度；局部给药降低全身系统性毒副作用，提高用药安全性等。

但同时面临诸多局限：因为皮肤屏障限制，能满足透皮给药方式的药物种类少，只有具有适度亲脂性(Log P=1~3)，低分子量 (<600)，pka 值适中，以分子状态存在的药物

才适用于透皮给药，诸如多肽类、蛋白类这类生物类大分子药物无法经皮递送。由于药物先透过角质层，然后到达更深的表皮和真皮层，通过真皮层微循环进行全身吸收，因此传统透皮贴剂量小，起效慢。

而微针能够辅助克服皮肤屏障作用，不再需要对药物的相对分子质量、溶解性、剂量等性质进行严格的筛选，既可以递送多种大分子药物，像蛋白、多肽、疫苗、抗体等；还可以递送多种难溶性小分子药物，像大麻二酚、左炔诺孕酮等；也可以递送一些水溶性小分子药物，比如壬二酸、氨甲环酸等。如阿达木单抗是一种 150kDa 的大蛋白，已成功通过 3M hMTS 注射器皮内给药。与皮下注射相比，在猪体内显示出约 20% 的生物利用度，且微针给药后皮肤部位耐受性良好。

相比传统注射给药方式微针递送也具有独特优势。传统注射给药具有吸收快，给药剂量准确，疗效快的特点，但注射带来的疼痛和不便极大降低了患者的依从性。此外，就需要长期注射给药的药物而言，长期频繁注射可能导致患者疼痛，皮肤红肿等问题，患者依从性也较差。使用注射器过程中，还会产生很多尖锐的医疗垃圾，这些废弃物需要焚烧处理，从而造成对环境的污染。生物药注射产品储存和运输都还需要低温条件来维持活性，增加了治疗成本。

相较于注射剂，微针无痛、微创，能定向穿过角质层，产生微米尺寸的药物输送通道，将药物直接置于表皮或上部真皮层，使药物通过药物输送通道扩散进入血管组织，发挥药理作用而又不触及痛觉神经且药品生物利用度高，能够实现患者自主给药，患者依从性好、安全性高。

由于微针制备条件温和，基本不需要冷链运输，降低药物治疗成本的同时，增强了全球各地患者的可及性。如 Corium 开发的甲状旁腺激素包被的固体微针系统在室温（25℃）下具有 18 个月的储存稳定性，而市售的 PTH 液体注射制剂需要冷藏才能长期稳定。

依据微针在皮肤内释放药物的原理及组成材料，微针可分为五种类型：分别是实心微针、涂层微针、可溶解微针、空心微针和溶胀微针。不同类型的微针具有不同功能及各自的优势，以下作简单介绍。

实心微针

图表 52 实心微针作用机制



数据来源：公开资料

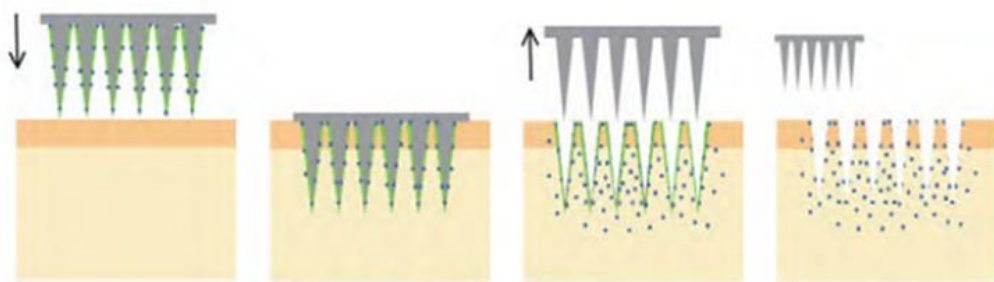
实心微针也称固体微针，最常见用途是用作**物理促渗剂**，以增加药物透过皮肤的量。固体微针主要是由金属材料或非降解聚合物制备而成，如硅、金属钛及陶瓷等。

固体微针作用过程主要分为两步：1)通过利用不可降解的材料制备的固体微针处理皮肤，移去后在皮肤角质层建立瞬时微通道；2)用常规药物涂抹在固体微针作用部位，药物通过微通道被动渗透进入皮肤，形成一个临时外部递药系统。

固体微针的优点主要体现为技术简单、制造方便；有利于软膏和凝胶给药；给药方式操作简单，无需组装外部驱动装置。但同时存在给药量不容易控制，且固体微针可能因折断而滞留在皮肤中，引发炎症、感染等风险。

涂层微针

图表 53 涂层微针作用机制



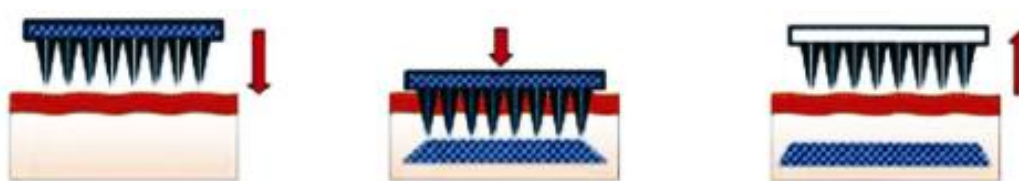
数据来源：《微针经皮给药系统及应用研究进展》

涂层微针也称包衣微针，是指将药物涂抹覆盖于固体微针的针体外，当固体微针刺入角质层时，涂层溶解进入真皮层，释放药物的微针。在材料组成方面，涂层微针与固体微针类似，主要包括硅、金、银等。

应用涂层微针的优势在于，可以通过药物涂层技术较为准确地控制给药量，有利于剂量敏感型药物递送，药物利用率高；主要限制性因素包括载药量过低，药物溶解情况受皮肤生理状况影响大。

空心微针

图表 54 空心微针作用机制



数据来源：公开资料

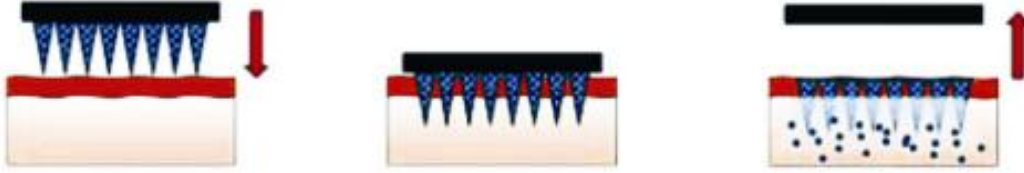
空心微针也称中空微针，是一种微米级的类注射器结构，其结构组成是每个针内部具有一个类似通道的微小间隙，当针尖插入皮肤后，药物经此通道可直接流入表皮层或真皮层。

制备空心微针的多种材料与实心微针相近，包括金属、硅及陶瓷等。使用微针时可以通过控制在微针针体上预留的孔洞大小、压力、浓度差或电位等控制药物释放的速率，使释药更精准，同时空心微针可以满足持续性给药以达到更大的给药剂量，便于设计个体化给药方案。

但空心微针主要的限制性因素在于，由于空心微针非常细，插入皮肤后会压迫周围致密的真皮组织，造成一定程度的堵塞，从而阻碍药物在皮肤内部的流动性，也进一步影响给药剂量的精准性。此外，中空结构使得其机械性能往往不如其他类型的微针，更容易出现针体在皮肤中碎裂等情况。

可溶解微针

图表 55 可溶微针作用机制



数据来源：公开资料

可溶解微针由可生物降解和具有良好生物相容性的聚合物包裹药物制备而成，“针药一体”，属于创新制剂。给药时，可溶解微针刺穿皮肤角质层后，针体上含有的功能性药物成分会随着可溶性微针的溶解共同释放，进行药物的缓释。

临床上制备可溶微针的材料主要包括：透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、蔗糖、麦芽糖、鱼明胶、麦芽糊精等。这些材料入体具有一定的安全性，可直接使用。

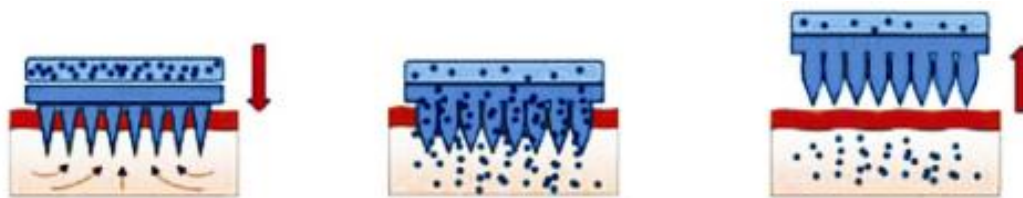
作为近些年发展起来的新兴微针技术，可溶解微针相比别的微针类型具有诸多独特优势：

- 1) 给药不需要像其他微针那样需要在插入针体给药后移除针体，仅需在给药后移除敷贴即可，不存在重复使用问题，降低了交叉感染的风险，也不存在尖锐医疗垃圾的产生和二次危害。
- 2) 将药物包载至整根针体，克服了涂层微针等剂量低的缺陷，通过控制载药量和药物在针体中的分布可实现定量和程序性释药。若想控制药物释放速度，通过调整制剂配方可以实现。
- 3) 制备条件温和，确保载药过程中药物稳定。固态存储有利于保持药物活性，降低运输途中苛刻的冷链储存需求。

因为可溶解微针具有较多的优点，因此在市场上应用地最为广泛，尤其在医美方面；药物递送方面，可溶解微针开发的产品类型也十分丰富，诸如肿瘤、疫苗、罕见病等领域都有应用产品开发。但可溶解微针易吸湿影响机械强度、分层溶解微针针尖药物均匀性要求对工艺具有挑战，针体体积限制也不适合需要太大剂量的药物，因此贮存使用的湿度限制、工艺的挑战和针体体积限制会影响其进一步在药物递送领域更广泛的应用。

溶胀微针

图表 56 溶胀微针作用机制



数据来源：公开资料

溶胀微针与可溶解微针相似，主要由具有生物可降解特性且具有良好的生物相容性的聚合物制备而成，如甲基丙烯酸酯化明胶、聚乙烯醇等。溶胀微针插入皮肤后，主要通过吸收体液或皮肤间质液体，进而膨胀形成可持续性的水凝胶微导管，药物通过这些微导管扩散到皮肤微循环中，实现药物的持续性释放。

溶胀微针的载药方式主要包括：将外源性药物与微针联合给药；或将药物装载在微针中，在相变水凝胶状态下从膨胀的微针中释放出来。

溶胀微针药物释放速率可以通过调节水凝胶纤维的交联程度予以控制。溶胀微针在一定程度上可以抵抗插入皮肤后形成的微导管的闭合和毛孔的密封，可以完全从组织中去除，具有良好的生物安全性。但限制其发展的主要问题是易吸湿影响机械强度，溶胀程度受个体含水量影响会导致一定的变异性，制剂过程复杂需要交联，也有交联不完全引起的浸出物的风险。

为更清晰了解各类微针递送特点，蛋壳研究院从给药优劣势角度横向比较了各类微针技术，如下图。

图表 57 各类微针优劣势横向比较

微针类别	实心微针	空心微针	涂层微针	可溶解微针	溶胀微针
优势	技术简单、制造方便;有利于软膏和凝胶给药	能够递送大量药物;可定量&持续给药;可实现快速给药	通过药物涂层技术可以较为准确地控制药量,有利于剂量敏感型药物递送,药物利用率高;操作简单	操作简单;较高的载药能力;良好的生物安全性;可控的药物释放率;不产生尖锐医疗垃圾	较高的载药能力;良好的生物安全性;药物缓释;把贴剂技术和微针技术相结合;凝胶促进皮肤水合,有利药物递送
劣势	操作繁琐、载药量不易控制;微型开口易被感染;重复使用可能交叉感染;产生尖锐医疗垃圾	机械力较弱,容易发生针头断裂或孔道堵塞;可能阻碍药物在皮肤内部的流动性;针体断裂皮肤内风险,产生尖锐医疗垃圾	药物的溶解情况受皮肤生理状况影响大,载药量低	易吸湿影响机械强度;工艺门槛较高	易吸湿影响机械强度,溶胀程度受个体含水量影响会导致一定的变异性,制剂过程复杂需要交联,也有交联不完全引起的浸出物的风险;工艺门槛较高

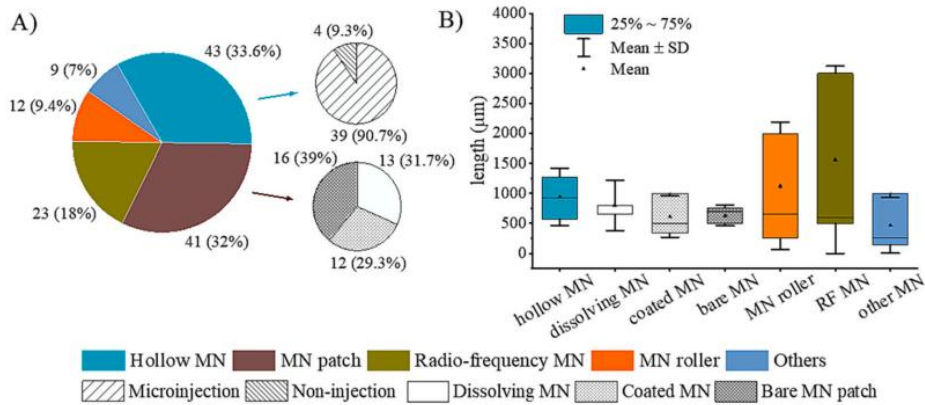
数据来源: 公开资料, 调研访谈, 蛋壳研究院制图

从微针技术类别看发展成熟度, 实心微针、空心微针发展地较早和成熟, 可溶解微针等发展新兴却快速且颇具潜力。

实心微针、空心微针发展地较早, 相关临床研究开展的最多, 且已有产品上市。

临床研究方面, 据相关文献统计, 目前空心微针相关的临床研究共 43 项, 占比微针总临床试验数量的 33.6%。微针阵列贴片(包括实心微针、可溶解微针、涂层微针)相关临床试验数量为 41 项, 涉及实心微针相关的临床研究共 16 项, 占比微针贴相关临床试验数量的 39%。可溶解微针与涂层微针目前开展的临床试验数量差不多, 分别为 13 项和 12 项。

图表 58 临床试验中使用的微针类型



数据来源: Zhang J, et al. J Control Release, 2023.

商业化层面，已获批上市的微针产品有 MicronJet 600 单晶硅微针、空心微针流感疫苗 Fluzone® Intradermal（该产品销量有限，于 2016 年停产销售）。目前主流市场上尚没有销售的载药微针产品。

从当下全球各类微针药物所针对临床适应症开发情况来看，可以发现，作为“微型注射器”，中空微针的临床适应症种类非常广泛，从各类疫苗到包括麻醉、肺结核、眼部疾病在内的适应症。涂层微针由于载药量太低，开展相关的产品临床试验相对受限，其临床应用主要集中在多肽、佐米曲普坦、抗生素上。

图表 59 当下全球各类微针药物所针对临床适应症开发情况

微针类别	目前临床应用病症及药物
实心微针	没有药物5项(口腔疾病、糖尿病、膀胱过动症、日光紫癜、疤痕、皱纹、痤疮) 皮肤病1项(氨基戊酮酸甲酯) 局部麻醉2项(利多卡因/丙胺卡因) 黄褐斑1项(25%三氟乙酸) 过敏1项(桦树花粉过敏原提取物) 光化性角化病1项(氨基乙酰丙酸) 其他2项
空心微针	疫苗14项(流感、水痘、肾衰竭、小儿麻痹症、癌症、脊髓灰质炎) 眼部疾病9项(丙酮三聚氰胺、奥克纤溶酶、曲安奈德) 糖尿病7项(胰岛素、胰高血糖素、人C19A3胰岛素原肽) 麻醉3项(利多卡因) 淋巴水肿1项(吡啶菁绿) 鱼尾纹1项(多种成分) 帕金森病1项(酪氨酸酶) 肺结核1项(结核菌素) 其他6项
涂层微针	骨质疏松5项(阿巴洛肽、特立帕肽) 头痛3项(佐米曲普坦) 抗生素2项(B-内酰胺酶) 低血糖症1项(胰高血糖素)
可溶解微针	细胞癌4项(阿霉素) 局部麻醉2项(利多卡因/丙胺卡因) 疫苗2项(流感、麻疹风疹) 囊肿性纤维化1项(毛果芸香碱) 牛皮癣1项(二丙酸倍他米松) 皱纹1项(透明质酸) 雀斑1项(谷胱甘肽、维生素B3、氨甲环酸) 肺结核1项(结核菌素) 其他1项

数据来源: Zhang J, et al. J Control Release, 2023.

可溶解微针作为新兴发展的微针技术,发展势头明显较快。可溶解微针发展较实心微针、空心微针晚,但显示发展势头较快,目前临床开展项目数量(14项)已然超过实心微针(13项),且药物临床适应症选择更为丰富。中科微针药物研究院院长卢迪指出,可溶解微针作为一种创新制剂,可发展变化的范围很广,基本涂层微针能做的适应症都能用可溶解微针替代。通过调整可溶解微针制剂配方,能实现各类不同药物的递送。目前,由 Micron Biomedical 研发的可溶解微针流感疫苗已经进入临床 2 期研究,其开发的可溶解微针麻疹疫苗也已经进入临床,是目前国际上可溶解微针药物开发进展最靠前的企业。

我国微针领域医美发展先行,随着个别企业突破微针药物产业化瓶颈,开始向严肃医疗领域,如载药微针的方向进发。1998年,美国佐治亚理工大学的 Henry 等人首次将微针应用于透皮给药研究,使得微针技术正式进入药物递送领域,引发了微针开发热潮,

直至最后实现产业化，但其主要为不载药的单晶硅微针。2015年，欧美开始将微针应用于药物递送领域；日韩则将微针技术多向医美领域发展。我国微针起步较晚，发展初期也是医美先行，与日韩市场类似，但近两年随着微针产业化技术进一步成熟，个别企业突破微针药物产业化瓶颈，逐渐开始向市场潜力更大的药物递送领域研究过渡。

如包括中科微针、优微生物等在内的微针企业随着在医美微针产品产业化上的积累，逐步突破产业化瓶颈，陆续布局微针药物领域。

图表 60 国内布局微针药物递送的初创企业

核心微针技术	企业名	成立时间	融资轮次	微针给药研究
可溶解微针	优微生物	2017年	B轮	拥有可溶解微针透皮给药核心技术及知识产权及完整的透皮给药研发平台及自主创新研发的可溶性微针无痛透皮给药贴片全自动生产线，可为客户提供透皮给药新剂型CRO服务、缓释类药物透皮给药解决方案
可溶解微针	广州新济药业	2007年	A轮	拥有全套自主知识产权的可溶解微针生产线；自主研发的自动快速微灌注印制技术（AQMS），将不同规格、不同参数的材料快速高效稳定地制备成可溶性微针芯片，攻克了难以精密微灌注的产业瓶颈，单机年产5000万片；目前有包括多肽及生物大分子蛋白、疫苗药物和小分子等多个微针药品项目在研
可溶解微针	中科微针	2018年	A轮	其微针技术储备涵盖3大类6种微针技术，包括一体微针、埋植微针、分层微针、溶胀微针和涂层微针等多种技术路线，能高度贴合不同药物递送需求，满足包括难度较大的难溶性药物、大分子药物在内的递送；首创柔性溶解微针贴快速成型的常温印刷工艺，攻克微针产业化面临的量产和均一制造工艺难题；拥有年产能1.5亿贴的GMP自动化生产线，于2021年投产；目前有多款微针药物管线在研，包括中枢神经类，代谢类，肿瘤等多个适应症领域，已与多家知名药企和医院展开合作并签订了研发生产合同
可溶解微针	德默高科	2014年	A轮	在多肽及核酸给药方面，其可溶解微针体系已完成平台研发构建、微针药物成药的关键属性研究及评价体系
中空微针	揽微医学	2016年	战略投资	微针阵列硅及非硅模具MEMS（纳米/微米系统技术）技术平台具有高精度微加工能力，1cm ² 布列1万根以上的微针，大大提高了载药量和注药通道数量；2022年1月，与安科生物就重组人生长激素微针剂型签署独家合作协议，受委托开发“重组人生长激素微针临床前研究”项目

数据来源：各公司官网及公开报道，蛋壳研究院整理制图

国内在可溶解微针技术上的积累逐渐在载药微针递送领域释放巨大发展潜力。此前在可溶解微针医美产品开发上积累的成熟经验和产能优势，将成为国内可溶解微针企业向药物递送领域进军的重要发展基础。中科微针药物研究院院长卢迪指出，虽然欧美在微针药物递送研究方面发展地更早，但在可溶解微针药物研发方面，中国微针药企有实现弯道超车的可能。原因在于，无论是医美微针还是微针药物，其生产工艺的流程和步骤其实类似，且在可溶解微针技术产业化方面国内进度不输国外。因此目前是一个非常好的布局微针药物的时机，有机会实现中美在医药领域细分赛道上齐头竞争。

由于载药微针研发的难度更大，周期也 longer，国内诸如中科微针在内的微针企业一方面保留现有医美微针产品线以提供源源不断现金流，一方面大力投入微针药物的相关研究，包括建立专业做药的人才团队以及携手国内外药企共同推进药物管线开发。

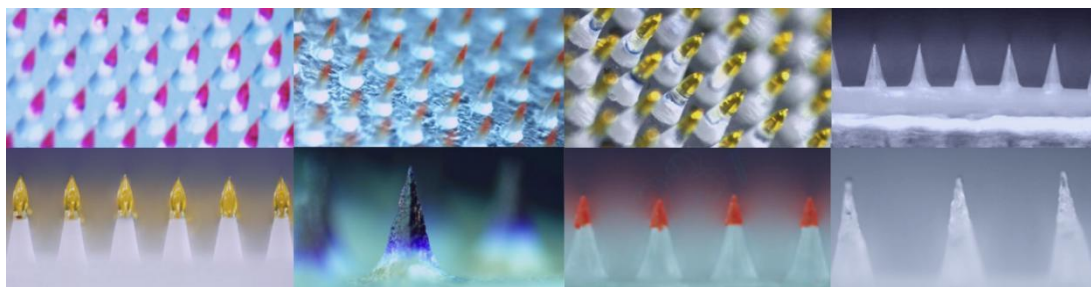
中科微针是国内最早进行微针产品产业化的企业之一，其创始人高玉华教授在微针给药技术领域深耕近 20 年，早在 2003 年便在中科院理化所带领团队开展微针透皮导入技术的研究工作，目前已获国内外专利 50 余项。综合国内微针领域各企业的发展路径和在微针产业化方面取得的突破以及在微针药物领域的布局力度来看，中科微针最具代表性，以下将其作为代表案例进行介绍。

医美微针业务探索先行取得产业化突破，攻克微针量产和均一制造工艺难题。据公开报道，中科微针自 2018 年成立之初企业便建立了化妆品、医疗器械、医药的 CRO、CDMO 多方位、双轮驱动发展模式，基于微针技术产业化进展，先行重点布局了医美微针产品。轻医美方面，中科微针创立了自有品牌，推出了针对痘痘、色斑、皱纹、眼袋、黑眼圈等肌肤问题的多款产品。随着医美微针产品实现产业化，中科微针逐渐攻克微针产业化面临的量产和均一制造工艺难题，与此同时完成医美微针业务的现金流积累和多轮融资。

在量产方面，中科微针北京研发基地拥有全球微针产能最大的中试线，占地四千多平米，产品工业化批量达到 25000 贴/批，年产能 200 万贴；重庆生产基地占地八千多平米，已获 US-GMPC、ISO22716、ISO9001、ISO45001 四项国际标准认证，拥有年产能 1.5 亿贴的 GMP 自动化生产线。

在可溶解微针生产工艺方面，中科微针在基于微针国际通用方法模具塑形法和拉伸塑形法上进行自主创新，首创柔性溶解微针贴快速成型的常温印刷工艺，不仅可以实现微针贴片的宏观形状一步成型和微观结构的可调性，而且可以保证批量化生产中活性物质负载均一和较高的生产速率需求。由其开发的可溶解微针透皮贴目前已获二类医疗器械注册证，预计 2024 年将开展三类医疗器械的临床研究。

图表 61 中科微针在包衣/可溶解/溶胀微针等领域具有深厚技术储备



图片来源：中科微针官网

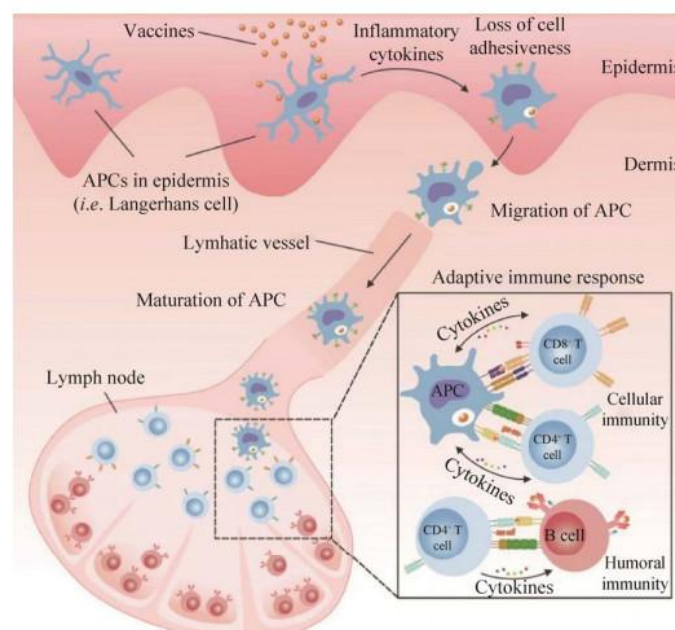
基于医美业务现金流和微针产业化技术基础，重点布局微针药物研发，已获突破进展。基于此前医美微针的产业化技术积累，中科微针开始重点布局微针药物研发业务。其微

针技术储备涵盖 3 大类 6 种微针技术包括溶解微针、分层微针、缓释微针、溶胀微针等多种技术路线，能高度贴合不同药物递送需求，满足包括难度较大的难溶性药物、大分子药物在内的成功递送。

微针药物研发人才团队方面，由在微针领域深耕近 20 年的创始人高云华教授和在药物研发领域有超 20 年研发经验、熟悉药物开发申报注册全流程的研究院院长卢迪带领，目前已完成微针药物申报注册及评价整套体系的建立完善，有能力对外提供微针贴剂临床前药学研究解决方案、从实验室工艺到中试规模生产工艺的研发服务以及提供生产制备中试规模样品。据官网信息，目前中科微针有多款微针药物管线在研，包括中枢神经类，代谢类，肿瘤等多个适应症领域，已与多家知名药企和医院展开合作并签订了研发生产合同。

基于微针给药特点，目前在开发微针疫苗及探索慢病领域微针给药方向具有较大市场潜力。皮肤生理结构具有独特免疫优势，较低剂量即可诱导生成肌注等效的免疫反应：皮肤中拥有高密度的免疫细胞和毛细血管，高效的淋巴管可以对免疫细胞进行引流。真皮层和表皮层中含有丰富的抗原提呈细胞，如：朗格汉斯细胞、树突细胞、巨噬细胞等，以及丰富的 T 淋巴细胞，能够快速激活机体的固有免疫和适应性免疫反应有利于抗原的识别和免疫反应的激活。通过微针进行皮内给药能够实现低剂量给药即完成人体免疫反应的激活。对于免疫力低下的老年人利用微针给药方式更易激活皮下免疫细胞，且操作简便，对患者来说更加安全。

图表 62 经皮免疫的基本过程



图片来源：公开资料

总体而言，微针疫苗可避免首过效应、有效、方便、微创，且降低接种者的痛感、提高依从性，同时缓解医护人员的工作量，还具有减少接种剂量、降低生产成本、提高疫苗稳定性、简化供应链的优势。对于解决部分发展中国家疫苗需求量巨大与生产能力不足之间的冲突、疫苗运输过程中严格的冷链要求等问题具有巨大发展潜力。

对于需要长期、高频次给药的慢病领域，微针也是一种尤为值得期待的给药方式。目前，包括中科微针、德默高科等在内的微针企业均在 GLP-1 微针药物领域有所布局。

此外在一些更前沿的方向如探索微针进行胰岛素给药等也值得期待，由浙江大学顾臻教授带领的团队研发的“智能胰岛素贴片”目前已经落地了初创企业臻上医药进行科研成果转化，但相关研究还处于较早期阶段，此路径是否能走通还有待进一步的研究探索。

综上，目前可溶解微针给药领域已有部分企业突破量产及均一、稳定制造工艺的产业化瓶颈，包括中科微针等在内的企业在探索微针药物申报注册及评价等方面亦积极联合相关部门推进部分标准形成。基于微针在疫苗开发以及慢病领域给药的前景，随着国内对微针认知、技术、政策的日渐完善和成熟，我国微针产业发展值得期待。



CHAPTER 6

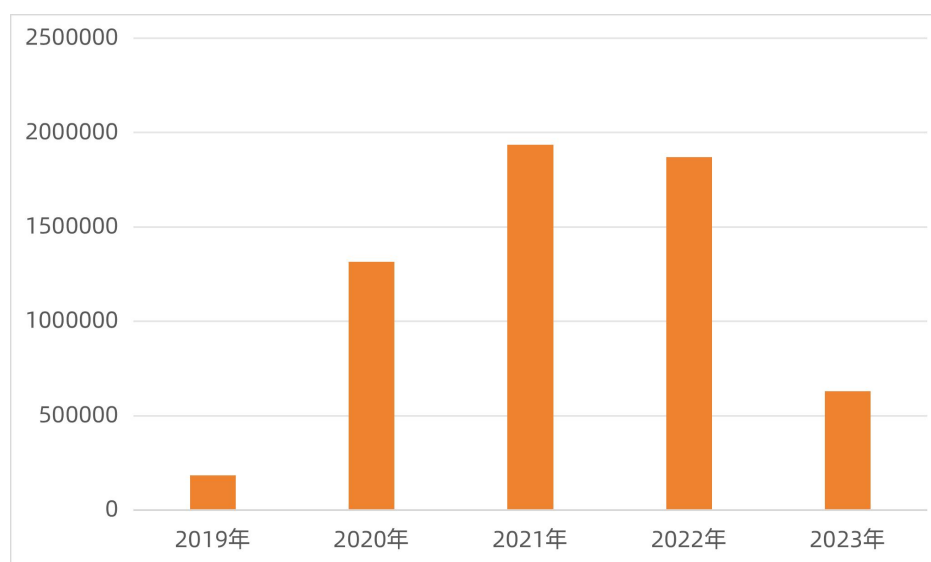
第六章

资本寒冬下逆势火热，
生物学与检测技术的进步
是关键转折点

第六章 资本寒冬下逆势火热，生物学与检测技术的进步是行业关键转折点

6.1 行业遇冷时期，药物递送仍广受资本市场关注，近3年吸金443亿元

图表 63 近5年热门递送技术领域国内投融资情况（单位：万元）



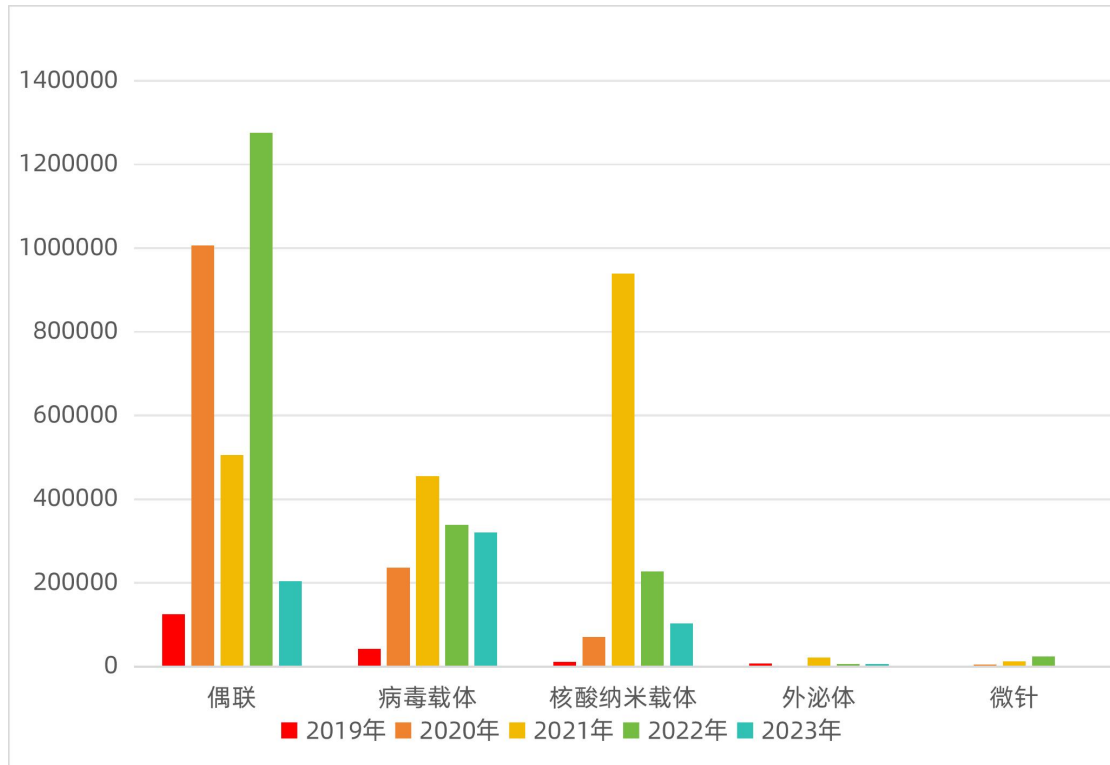
数据来源：动脉橙产业智库，蛋壳研究院制图

即使处于生物医药行业整体遇冷时期，药物递送仍然广受资本市场关注。2019-2022年，药物递送受资本市场的关注度一路走高，即使在已经开始经受资本寒冬的2021年和2022年并未停下快速增长脚步。2023年，据蛋壳研究院不完全统计，国内药物递送领域投融资交易金额达到63亿元，虽然相比前两年迅猛发展势头跌落不少，但对于已然经受很久资本寒冬的生物医药领域而言，表现可以说是十分坚挺。

有投资人指出该现象的背后原因，随着包括核酸药物、基因治疗等新兴领域的发展，递送系统在新药成药的过程中扮演着越来越重要的角色，包括 mRNA、siRNA、CRISPR 等在内的新兴技术一旦能解决递送问题，其成药性会非常好，深刻理解递送技术的企业可以快速地找到一些非常好的成药机会。载体本身不再只是一种递送工具，已经有可能成为助推一种创新疗法的诞生。

6.2 近 5 年吸金超 300 亿，偶联在当下受市场关注度最高

图表 64 热门药物递送技术各领域国内近 5 年投融资情况(单位:万元)



数据来源：动脉橙产业智库，蛋壳研究院制图

蛋壳研究院对近 5 年各类热门递送技术做了投融资数据的整理，可以发现，偶联受资本关注度最高。其次，从近 3 年的融资体量来看，偶联领域最高，吸金 198.5 亿元，其次是核酸纳米载体，近 3 年吸金 130 亿元。

偶联技术整体发展相对成熟但产业热情仍然高涨，原因在于想象空间足够大。

以 ADC 为代表的偶联技术目前虽然发展相对成熟，但产业热度仍然很大，原因在于创新空间仍然较大。有投资人指出，虽然目前 ADC 已经获批了较多上市产品，是目前所有热门递送技术中最为成熟的技术，但未来 ADC 药物发展潜力仍然足够大。

一方面，抗体、连接子、小分子毒素三者之间不同的搭配组合，均会影响到 ADC 药物的临床效果，通过在抗体、payload，连接方式上做出改进，即便是相同靶点的 ADC，可改进空间也很大。

另一方面，中低毒性化合物搭配高 DAR 值的技术路线为全球 ADC 药物研发注入了新的活力

和更大想象空间。这几年以第一三共开发的 Ehertu 和 Immunomedics 开发的 Trodelvy 为代表，为 ADC 药物设计带来了更多新的启发。第一三共、Immunomedics 开发的这两款产品设计和以往的 ADC 设计不一样的地方，在于他们使用了中低毒性的化合物。而传统的 ADC 药物一直围绕着高毒性的化合物设计，经历了很多失败。

以上投资人指出，从前科学家对于 ADC 药物的研发设计缺乏一些好的策略，到目前慢慢摸到门道，能批量研发一些不错的 ADC 产品出来，对于 ADC 药物逐渐形成的一些好的设计策略和思考。

对于其他新兴偶联技术，如 PDC、RDC 等，也正在释放巨大的发展潜力，“万物皆可偶联”的设计思路直接点燃了市场对于偶联技术的强烈热情。

新冠疫情发生后，以 LNP 为代表的核酸纳米载体正在受到产业热捧。

关于为何核酸纳米载体受到产业如此高关注度，有投资人指出，主要是受到新冠疫情间 mRNA 疫苗发展的影响，LNP 作为新型递送载体的安全性和有效性已经广经验证。mRNA 新冠疫苗的成功让 LNP 递送系统声名鹊起，BioNTech、Moderna 和 CureVac 三家核酸药物龙头的 mRNA 新冠疫苗均使用了 LNP 递送技术。

此外，核酸药物的火热发展以及核酸药物的成药极为依赖递送系统的创新，是核酸纳米载体火热的另一个主要原因。

核酸药物与传统的小分子药物和抗体药物相比，可以从根本上调控致病基因的表达，具有候选靶点丰富，设计简便、研发周期短，靶向特异性强，治疗领域广泛和长效性等优势，被视为是继小分子药物、抗体之后的现代新药“第三次浪潮”。但由于其具有不稳定性、免疫原性、细胞摄取效率低、内吞体逃逸难等多方向的缺点，核酸药物的成药尤其依赖递送系统的发展和创新。

但目前最主流的核酸纳米载体 LNP 仍存在肝脏靶向等局限性，还有较多提升递送性能和创新的空间，包括 PNP、INP 在内的其他核酸纳米载体未来发展也值得期待。

6.3 没有最好的递送技术，只有最合适的递送技术

各类递送技术不能完全进行横向比较，因为应用场景不同，各有优缺点。

比如病毒载体具有高效穿透细胞膜的能力，具备高传递效率、靶向特定细胞、长期表达转基因、有能力携带大片段基因、天然免疫逃逸等特点，但是具有较高的免疫原性导致难以进行二次给药，以及面临基因编辑药物的长期表达、脱靶基因编辑、基因组整合的可能性、制造成本高和剂量限制毒性等问题。

LNP 的安全、有效性已经过临床验证，规模生产问题也逐渐得到解决，但是器官靶向局限性以及由于阳离子脂质体的细胞毒性等导致对给药剂量的限制较大、不能反复使用的问题仍需要更多的研究创新加以解决。

GalNac 递送效果优异但由于仅能靶向肝部以及仅适用于小核酸药物，其临床拓展性受到限制；外泌体和微针递送优势突出，但由于在生产制备工艺上面临的成药瓶颈，发展较为缓慢，可能还需要一段时间的发展才能发挥在药物成药方面的优势。

此外一些新兴递送载体如类病毒载体、工程化细菌、基于生理信号或者疾病标志物的智能递送系统等值得期待，但多处于发展早期，尚需要更多临床数据验证。

行业人士指出，**只有针对特定的应用场景，才会有所谓的最优递送方式。**

未来生物学与检测技术的进步会深刻影响递送技术的发展。 剂泰医药联合创始人&首席研发官陈红敏院士指出，药物递送作为药物开发的一个重要环节，最终的目的是为患者带来具备更好疗效的药物。因此，产业对于疾病机制、疾病靶点以及靶点作用通路的认知与理解会深刻影响递送技术的发展。一方面，生物学的发展进步能让产业对于疾病发生机制、疾病靶点以及靶点作用通路有更好的认知；另一方面，检测技术通过对人体内部的各种生物信号做进一步的分析解读，能够加深产业对于生物学的理解。

附表 1: 热点递送领域国内 105 家有自主知识产权的相关初创企业及技术路径

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
ADC	多禧生物	2012 年	C 轮	拥有自主知识产权的 ADC 药物平台, 拥有 新型智能化连接器 (包括定点偶联) 共约 50 余种; 小分子细胞毒性化合物 方面, 拥有 5 大类, 共约 100 余种分子
ADC	启德医药	2013 年	C 轮	具有全球专利授权的核心技术组合, 包括 酶催化定点偶联技术、独特优势的创新连接器技术、智能化连续偶联 (iLDC) 平台工艺 , 旨在有效解决当前 ADC 药物产品异质性高、治疗窗窄、商业化生产充满挑战等问题
ADC	普众发现	2016 年	C 轮	拥有两个专有技术平台: MabArray 和 T1000 。MabArray 是一种用于发现新颖的细胞表面抗肿瘤靶点以构建 First-in-Class ADC 的抗体平台, T1000 则是一种用于开发 ADC 的 新型连接器-有效载荷技术 , 该连接器能够克服依喜替康(Exatecan)因其过强的疏水性导致无法直接偶联抗体的困难, 并赋予 ADC 更强的旁观者效应和肿瘤浸润能力
ADC	拨云制药	2018 年	C 轮	全球首创 抗体-小分子协作偶联 (ADC) 平台
ADC	百力司康	2017 年	B++轮	具有自主知识产权的 定点偶联 技术平台
ADC	博奥信生物	2017 年	B+轮	内部专有 H ³ 抗体发现平台、SynTracer®ADC 抗体内吞筛选平台以及 Flexibody™双功能抗体技术平台
ADC	桦冠生物	2018 年	B 轮	建立了 “一箭多星”连接器技术 平台和安全高门槛可及性 毒素库 , 一箭多星技术平台实现了定点偶联-安全毒素-高 DAR 值的兼容
ADC	映恩生物	2020 年	B 轮	开发了包含 DITAC、DIMAC 和 DISAC 在内的多个具有独立自主知识产权的 ADC 技术平台, 其中 DITAC 作为第三代 ADC 技术平台, 开发的 ADC 产品将具有优越的系统稳定性和持续的肿瘤选择性药物释放; 载荷可扩散至肿瘤微环境实现旁杀效应, 毒素脱落可以实现快速全身清除
ADC	安道药业	2014 年	B 轮	具有自主知识产权的 连接器 技术
ADC	宜联生物	2020 年	B 轮	开发了最新一代具有自主知识产权的 Tumor Microenvironment Activable LINker-payload (TMALIN™)新型抗体偶联药平台技术, 可实现均质的高 DAR 值的 ADC, 进一步拓宽 ADC 药物的治疗窗, 增强 ADC 药物在实体肿瘤中的治疗效果
ADC	礼新医药	2019 年	B 轮	LX-ADC(下一代 ADC 技术平台)采用 ADC 针对 肿瘤及微环境 释放细胞毒性, 新颖的靶点选择策略, 高度差异化的抗体, 以及精确设计的连接器+毒素载荷组合
ADC	达石药业	2017 年	B 轮	专有的 VK 连接器 技术, 解决了传统 ADC 分子无法携带多个脂溶性小分子弹头的问题, 显著地提高了 ADC 分子对肿瘤组织的穿透力, 可显著地改善 ADC 分子的均一性、可开发性和毒副作用
ADC	西岭源药业	2016 年	PreB 轮	自主开发了独特的 Superhydra Linker 技术

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
ADC	普方生物	2019年	A+轮	研发的 新型亲水性 linker ，可以大大提高亲脂性 payload（如 exatecan、MMAE）与抗体的兼容性，改善 ADC 的理化特征，增加成药性，进而通过优化的 PK 带来的更好的体内有效性和安全性而获得潜在治疗窗口拓展。
ADC	诗健生物	2017年	A+轮	建立了具有自主知识产权的新一代 ADC 技术平台，采用高效低毒的喜树碱类载荷，与现有 GGFG-Dxd 类的 ADC 相比，不仅具有更高的抗肿瘤活性，还有强大的抗耐药性能，同时在低丰度高异质性靶点肿瘤和高负荷模型上也显示强大和持久的抗肿瘤活性，药代动力学特征优异。
ADC	英诺湖医药	2020年	A1 轮	其 连接器 经过特别设计，在血浆中非常稳定，并拥有自主知识产权。
ADC	康源久远	2018年	A 轮	自主开发了全球独有的 聚乙二醇（PEG）双特异性抗体连接器双抗技术（DSP-BsAb） ，目前拥有聚乙二醇 T-cell engager 技术（P-T-BsAb）和聚乙二醇双抗 ADC 技术（P-BsADC）两大技术平台。其开发的双抗 ADC 没有 Fc，用 PEG 来替代 Fc，避免了 Fc/Fc γ R 介导的巨核细胞内吞产生的毒性
ADC	诺灵生物	2015年	战略融资	独立研发了拥有全球权益的自主知识产权的 ADC 偶联技术平台，其中 PA 平台 PCT 专利已获得中美等 6 个国家授权，该平台创新性的采用了 Polymer 作为 Linker 和 独家 AF-HEA 毒素 ，潜在解决当前 ADC 的脱落率高、蛋白聚集、PK 过快等导致的治疗指数低、副作用大、易耐药等痛点。
ADC	普灵生物	2021年	未公开	建立了具有自主知识产权的 连接器 技术平台以及灵活、模块化的技术平台合成 ADC 药物池，并通过独有的筛选平台为每一个靶点筛选优的 ADC 药物组成
ADC	新理念生物医药	2011年	未公开	开发了具有自主知识产权和全球竞争优势的 定点偶联 技术，可以精准地控制 ADC 药物的 DAR 值。其开发的定点连接子的技术优势：不需要对抗体做工程改造，用天然的 IgG1 抗体即可；偶联反应很快，且产品的纯度很高；产品的主要成分是 DAR = 4 的组分
ADC	联宁生物	2013年	未公开	有自己领先的新一代 定点偶联 的技术专利和毒素分子，已递交了近 50 个专利申请，其中有 14 个已经在世界各地获批
ADC	百凯生物	2017年	未公开	已自主研发出不同类型的 新型 Payload 技术，开发出多个 Payload-linker 技术平台
ADC	爱科瑞思	2021年	未公开	开发的 多功能定点偶联技术 具有以下特色：1) 定点、定量偶联技术，可精确控制载荷药物的 DAR 值为 2、4、6、8、10；2) 多功能，可同时搭配不同的载荷药物 payloads，制备双药 ADC；3) 普适性高，适用于多种抗体，多类型的 linker-payload；4) 不改变抗体结构，不需要引进外来因素如酶促反应等；5) 操作简便，无需纯化或只需简单纯化步骤，利于规模化生产
SMDC	艾欣达伟	2014年	PreB 轮	拥有自主知识产权的“ AKR1C3 酶活化前药 ”和“ 乏氧化前药 ”等多个技术平台。其中，作为平台技术，AKR1C3 酶高选择性基团可以和不同的化疗药物结合，产生不同的新药，为全球首创

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
PDC	同宜医药	2016年	B+轮	拥有 独有的双靶向 XDC 技术 平台，已经建立 3 个核心技术平台包括 BEST™(双功能配体偶联药物)、C-PROTAC 和慢性病技术平台
PDC	主流源生物	2022年	A 轮	拥有独特的多肽偶联药物 (PDC) 以及多功能肽药物筛选、优化平台；通过计算化学和 AI 辅助，进行多肽设计和适当的多肽结构修饰以提高成药性
PDC	N1 Life	2019年	PreA 轮	建立了 Absotride™多肽平台和 ChARLS™聚合物递送平台，运用全新的多肽偶联药物递送技术和高分子聚合物靶向核酸递送技术，解决了传统药物开发过程中因人体组织复杂性而导致的高失败率问题。其开发的独特多肽载体递送药物能实现 有选择性地克服组织屏障，以提升药效、降低毒性，克服原药物耐药性及扩大适应症范围
RDC	药明博锐	2020年	A 轮	在细胞以及活体水平上构建了硼氨酸介导的 生物正交剪切 系统
RDC	核欣医药	2020年	A 轮	已建立具有核心技术专利的 双靶点分子设计 平台
RDC	辐联医药	2021年	A 轮	探索对放射性药物连接子的改造，以及对纳米抗体、多肽等多种靶向性前体进行一系列研发工作
RDC	禾泰健宇	2021年	战略融资	核心技术平台由靶向多肽类创新分子发现核心技术体系及靶向多肽受体介导的放射性核素诊疗 (PRRT) 创新药物研发平台组成
RDC	晶核生物	2021年	天使轮	搭建的 J-Linker 多功能偶联 平台可以快速定点连接靶向配体、螯合剂和放射性核素，调节 RDC 药物所需的理化特性，从而使药物具备更好的亲和力、更优的 PK 和更高的稳定性等
AAV	克睿基因	2016年	B 轮	其 专有的 VELP™平台可快速、系统地设计、选择和优化具有特殊功能的 AAV 载体，并显著改善体内基因的传递性能 ；已与勃林格殷格翰 (BI) 达成针对治疗肝脏疾病的基因疗法在递送载体上的开发合作
AAV	信念医药	2018年	B 轮	拥有 AAV 衣壳和表达盒的自主知识产权。创新性的人肝脏 靶向 AAV 衣壳，能够高效感染肝细胞，大大缩短药物在血液中的驻留时间，降低衣壳产生的免疫反应 。而创新性的表达盒，利用了迷你肝特异启动子驱动 FIX-padua 的高效表达。
VLP、LV	本导基因	2018年	B 轮	开发了全球首创的基因治疗递送载体—— 类病毒 mRNA (VLP-mRNA) ，该类载体既可以利用病毒自身高效穿透细胞的能力来提高效率，又可以利用 mRNA 或蛋白质的瞬时性保证安全；此外还开发了主打基因添加的下一代 慢病毒载体 平台 (BDlenti)，相对传统慢病毒载体，在安全性上做了更加科学、安全的设计
AAV	诺洁贝生物	2020年	B 轮	独特的 “一靶两弹” 的专利技术，可为目前全球范围内尚缺乏治疗方法的多种遗传性疾病提供有效的治疗手段
AAV	华毅乐健	2019年	A 轮	通过创新的载体优化设计和高通量的载体筛选，产出一系列靶向肝脏细胞的高效且特异的表达载体，搭建了拥有自主知识产权的全球领先的高效基因载体平台

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
AAV	鼎新基因	2020年	pre-A轮	从 AAV 病毒设计的底层进行了最精细化的改造, 打造 rAAV 文库高通量筛选迭代技术平台, 提升组织嗜性、转染效率、表达持续性和安全性。其 AAV 病毒载体平台能够持续输送工程化改造的血清型, 满足不同候选分子精准递送要求, 并能免疫逃逸实现再次给药要求
AAV	玮美基因	2021年	战略融资	拥有自主专利的 AAV 载体和多项发明专利, 建立了全面的 AAV 改造平台——AAVMeta, 其首款眼科新型 AAV 载体已成功实现商业化转化, 借助该载体开发的药物已经进入临床实验阶段; 另外还成功开发了用于耳蜗、肺部、神经系统和肌肉等多种不同组线的新型 AAV 载体
AAV	星奥拓维	2022年	天使轮	AAV 递送系统智能开发平台能结合 AI 和实验手段, 通过 AAV 外壳和启动子元件的大规模定向筛选, 达成 AAV 系统感染和表达特性的双重进化, 降低 AAV 病毒用量并提高治疗特异性, 在耳聋基因治疗中实现精准治疗; 超容量基因递送平台, 正在开发 AAV 的双载体、三载体系统
OV	复诺健生物	2015年	D轮	全球首创的 TTDR (转录翻译双重调控) 溶瘤病毒骨架平台, 并将其作为载体, 整合各种抗病毒免疫调节因子, 开发了独特的 SYNERLYTIC™ 溶瘤病毒平台; 有多个溶瘤病毒的骨架, 可以用于开发不同的溶瘤病毒产品
OV	滨会生物	2010年	B+轮	建立了具备自主知识产权的溶瘤病毒 (oHSV2) 免疫治疗平台
OV	微可蔚	2022年	天使轮	打造了具有自主知识产权的高特异性与高效静脉注射的新一代 OV 平台; 拥有符合欧盟 GMP 标准的病毒生产包装细胞和工艺
LV、AdV、AAV、HSV	吉凯基因	2002年	D轮	吉凯基因病毒工具平台为行业输出 Lenti、AdV、AAV、HSV 等病毒载体, 年处理病毒订单 20000 余项, 每天同步运行项目 2000 个以上
LV、AAV	金斯瑞蓬勃生物	2021年	C轮	已布局慢病毒载体和腺相关病毒载体两大核心技术平台; 国内首个实现质粒车间和病毒载体车间独栋生产的 CDMO 企业
AAV、LV	云舟生物	2014年	C+轮	提供病毒及非病毒基因载体个性化定制服务; 全方位的基因递送 CDMO 服务, 已建立了经验证的大规模 GMP 级别腺相关病毒 (AAV) 和慢病毒生产平台
AAV	派真生物	2014年	C+轮	腺相关病毒载体包装 CRO 和 CTDMO 公司; 专注打造围绕 AAV 大规模生产的创新技术与核心竞争力, 已获得 11 项发明专利及 10 项实用新型专利授权, 多项 PCT 专利在申请
AAV、LV、OV	宜明细胞	2015年	C+轮	可向 CGT 客户提供 GMP 质粒、AAV、慢病毒、溶瘤病毒、CAR-T、IPSC 制备的 CDMO 服务; 已有四项自主研发品种完成在美国 FDA 的 DMF 备案 (GMP 级慢病毒辅助质粒系统、GMP 级 AAV 辅助质粒系统、293X5™ 细胞库、HEK293T 细胞库)
LV、AdV、AAV	赛业生物	2011年	B轮	利用 AI 深度学习技术辅助, 可筛选特异性靶向的 AAV 外壳突变体; 可提供不同质量标准的慢病毒、腺相关病毒、腺病毒

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
AAV、LV	博腾生物	2018年	B轮	提供 AAV 和慢病毒生产服务；在 AAV CDMO 领域，提供从 AAV 上游工艺开发、下游工艺制剂和灌装的全流程服务；拥有多个慢病毒生产平台，含自主 IP 的 PTLV-SMARTTM 慢病毒生产平台已全面投入使用
AAV、LV、RV	健新原力	2018年	A++轮	全球为数不多的集质粒、病毒载体、细胞治疗、mRNA、LNP 封装五种产品类型于同一生产基地的 CDMO；已开发成熟的慢病毒载体、腺相关病毒载体和逆转录病毒载体等多种工艺平台；GMP 生产基地占地面积 125 亩，拥有符合国际 GMP 标准的工厂和符合 GLP 标准的工艺开发及分析实验室，其中包括 3 条 200~500L 病毒载体原液
LV	谱新生物	2017年	A+轮	自主打造了 HiLenti®慢病毒载体技术平台和 HiCellx®细胞技术平台，专注提供细胞治疗药物解决方案
AAV、OV	五加和基因	2018年	A轮	以病毒载体规模化生产服务为核心业务，其核心团队专注于基因治疗病毒载体研发/生产近三十年，作为国际公认的三大腺相关病毒（AAV）包装系统发明者之一
LV、AdV、AAV、RV、OV	源健优科	2021年	A轮	重点提供质粒、病毒（腺相关病毒、腺病毒、慢病毒、溶瘤病毒、逆转录病毒），细胞（CAR-T, TCR-T 等）三类产品以及提供从工艺开发、GMP 生产到 IND/BLA 申报材料准备等服务；上海生产研发基地一期项目配备 7 条 GMP 生产线，其中包括 2 条 GMP 病毒载体生产线（200L、500L）
AAV	行诚生物	2022年	A轮	可提供病毒载体上下游工艺开发及 GMP 生产服务，提供从 200L 到 500L（未来达到 2000L）的生产规模。其平台工艺 rAAV 病毒载体的 3 质粒转染的上游产量达到 1E+12vg/mL，收率可达到 ~40%，空壳率<10%
AAV、LV、OV、AdV	劲帆医药	2022年	A轮	致力于大规模病毒载体制备及递送技术开发，已建立涵盖腺相关病毒、慢病毒、腺病毒、溶瘤病毒等载体研发平台；拥有昆虫杆状病毒 One-Bac4.0 系统专利技术平台，在 AAV 病毒及蛋白药物规模化生产中，具有高活性、高产率、稳定性优势
LV	希济生物	2022年	PreA轮	其病毒技术平台可开展细胞系建库、细胞扩增、病毒包装、纯化和制剂；国内首创的悬浮无血清慢病毒制备技术能最大程度上减少污染，加之规模化慢病毒纯化技术，能够线性放大生产规模；已开发出能保障病毒活性和产量的不同规模的生产工艺
Adv、AAV、HPV、狂犬病毒、NDV、HIV、HBV、LV	复百澳生物	2020年	PreA轮	依托 5 大技术平台，构建了一个多样化而且全面的病毒产品库，产品涵盖多种病毒类型和载体系统，包括 Adv、AAV、HPV、狂犬病毒、新城疫病毒、HIV、HBV 等假病毒，以及噬菌体、慢病毒等 10 多种假病毒载体系统和 500 多种质控品现货病毒。

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
AAV、LV、AdV、NDV、HSV	源兴基因	2015年	战略融资	源兴基因提供科研级至临床用 GMP 级别病毒载体、mRNA 的制备和生产 CDMO 服务, 以及多种相关技术平台 CRO 服务; 涵盖病毒载体类型包括腺病毒 (Adv), 腺相关病毒 (AAV), 慢病毒 (LV), 单纯疱疹病毒 (HSV), 痘病毒, 新城疫病毒 (NDV) 等; 基于病毒载体的疫苗生产方面, 已承接了俄罗斯卫星 V (Sputnik V) 腺病毒载体联用新冠病毒疫苗的 CMO 服务
AAV、LV	药明生基	2017年	未透露	药明生基全资子公司 OXGENE 自主开发了全新的腺相关病毒 (AAV) 载体制造工艺 TESSA™, 以及慢病毒载体 (LVV) 制造工艺 LentiVEX™ Stable; TESSA™ 技术可以将 AAV 载体产率提升 30-40 倍, 实心率可以达到 95%, 从 DNA 到 IND 制造能够在 12 个月内完成, 生产规模可以跃升至 2000L 以上; LentiVEX™ Stable 是针对慢病毒载体 (LVV) 生产的新一代工艺, 其开发的悬浮式 LentiVV 稳定表达细胞系 LentiVV Packaging Cell Line 和 LentiVV Producer Cell Line 生产慢病毒载体的产量与 4 质粒瞬时转染系统相当甚至更高
AAV	康龙生物	2020年	战略融资	英国 CDMO 服务目前已经具备提供从质粒和病毒载体制备、病毒载体分离纯化到分析和 QC/QA 工作全流程的 CDMO 服务的能力, 能满足不同阶段的产量和监管要求的不同腺相关病毒血清型的病毒载体生产
AAV	云心质力	2021年	天使轮	业务覆盖了工艺开发、分析方法开发、GMP 生产、QC 放行以及 CMC 咨询服务, 形成了超螺旋质粒、线性化质粒、mRNA、病毒载体和工业用酶、蛋白、活菌等工业级药物或药物原材料为主打的产品矩阵
LNP	丽凡达生物	2019年	被艾美疫苗收购	用阴离子脂质 DOPS 替代了 Moderna 处方中的中性脂质 DSPC; 获得了一项关键专利授权, 保护一种用于增强核酸疫苗免疫效果的 LNP 及其制备方法, 具有核酸的包封率高, 粒径分布较窄的优点
LNP	海昶生物	2013年	D 轮	具备自主知识产权的 QTsome 技术突破了传统 LNP 的框架结构, 在 LNP 中采用独特的两种阳离子脂质 (四价-三价阳离子脂质), 利用其对环境 pH 的高敏感性, 使药物的组织分布和给药均达到最优, 并提升药物稳定性; QTsome™ 还具有较高的生物安全性和较低的毒性
LNP	艾博生物	2019年	C+轮	自主研发的 LNP 系统的脂类辅料中含有专利 PH 敏感脂类, 具有优越的递送效率, 可保证 mRNA 在人体内的低毒性和高表达
LNP	剂泰医药	2020年	C 轮	具备自主知识产权的 mRNA 序列设计、LNP 递送系统设计一体化的核酸药物开发能力: 开发 AI 平台以构建百万级阳离子脂质及器官靶向材料数据库, 并成功迭代优化 LNP 核酸递送系统使其表达效率超过行业金标准的十倍以上, 同时达成肝、肺、CNS、肌肉、脾脏、肿瘤等多器官/组织靶向递送, 以实现局部再生、系统性/靶向性蛋白分泌、抗体、酶替代、肿瘤靶向、增强免疫等治疗, 并获得了多项国内外大药企共同开发管线的合作机会

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
LNP	深信生物	2019年	B轮	掌握核心脂质体底层设计, 开发了新一代 LNP 技术; 公司的 AI 平台能够分析优化合成的 LNP 结构和活性数据, 找到 best-in-class 的 LNP 结构; 目前已构建了包含近 5000 个阳离子脂质的数据库, 用于筛选适用于不同治疗场景的 LNP 载体
LNP	瑞吉生物	2019年	Pre-B轮	拥有完备的 LNP 递送平台技术和工艺, 可大规模制备出粒径均一性良好、稳定性高的 mRNA/LNP 制剂剂型, 已将该技术应用于疫苗类产品的开发, 同时还在不断研发新型 LNP 组分; 合成了一系列阳离子脂质, 最大的特点在于使用硫元素来替代脂肪链中原本增强体内降解能力的酯键, LNP 递送技术对 mRNA 具有优良的包载能力
LNP、PNP、RTU	嘉晨西海	2019年	A+、A++轮	拥有多种递送系统, 包括多种自有专利脂质纳米颗粒载体、聚合物载体、以及全球首创的非传统冻干形式热稳定递送系统 (RTU) 等, 可实现产品在 2-8°C 条件下长期稳定保存、多途径给药、重复注射及肝外多脏器靶向递送
LPP	斯微生物	2016年	A+轮	开发了拥有自主知识产权的递送技术脂质多聚复合物 (LPP)
CPNP、PNAC 和 LNP	佑嘉生物	2016年	A+轮	已搭建了靶点选择和序列设计的智能 NDDS 系统、化学修饰第三代 CMS3 修饰技术、拥有自主知识产权且满足多种给药方式及靶向性的 CPNP、PNAC 和 LNP 的多元化递送系统, 解决了核酸序列的稳定性、半衰期、免疫原性和特异性等影响成药性的关键技术问题, 大大缩短了研发周期和研发费用
LNP	尧唐生物	2021年	A+轮	LNP 技术平台拥有自主知识产权和核心专利保护, 对新一代 mRNA 生产平台和脂质纳米载体组装工艺进行了创新型改进
LNP	星锐医药	2021年	A轮	在相对成熟的 LNP 体系基础上, 创造性地开发了非肝靶向递送系统, 有望实现多个不同组织器官的高效递送; 已建立拥有自主知识产权的 mRNA 设计合成及 LNP 递送技术平台。
LNP	威斯津生物	2021年	A轮	在 mRNA 序列和递送系统领域构建了完整的自主知识产权, 且布局了多项国内外专利; 通过 AI 优化设计, 可获得全新结构的脂质辅料 (包括可电离脂质等); 利用数学方法优选新配方, 突破了国外就 LNP 设置的专利技术壁垒
LNP	荣灿生物	2020年	A轮	基于自主研发的化学结构库, 建立了拥有自主产权的 mRNA 纳米载体递送系统, 可实现肺、肝、血管靶向递送, 转染效率高, 同时经细胞和动物实验证明具有很好的生物相容性, 使用安全
LNP, 脂质体	竞诺择生物	2016年	股权融资	在基础的 LNP 技术之上, 创新研发了一种“多药脂质体技术”, 通过控制脂质体的载药量和释放速度, 在保证疗效的前提下降低药物副作用; 通过修饰脂质体的表面, 提高脂质体的靶向性, 控制药物在体内的分布和作用时间
LNP	启辰生物	2015年	Pre-A+轮	LNP 递送系统采用 DSPE-PEG2000, 实现纳米颗粒的稳定性和良好分散性, 实现自主知识产权等

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
LNP	科镁信	2018年	Pre-A轮	拥有全球自主知识产权的LNP平台,脂质库有超过1500个新型阳离子脂质;通过体内高通量筛选开发了全新 肝靶向及肝外靶向 的LNP,突破现有局限并针对不同应用开发定制化LNP
LNP	瑞宏迪医药	2021年	战略融资	建立了自主知识产权的mRNA技术平台和LNP递送系统
LNP	近邻生物	2020年	种子+轮	设计了具有“协同”作用的 新型复合LNP载体 (SynP®技术),一方面增强了脂质体的稳定性,另一方面也促进了mRNA在内含体中的释放,实现高效的mRNA递送,同时载体中包含了能够生物降解的脂类,不仅提高了LNP材料的体内清除率,也降低了毒性
LNP	虹信生物	2021年	天使+轮	LNP领域已申请十余项发明专利,包括多项PCT和欧美发明专利,其中4项专利获得授权,声称 拥有国内最大且具有完全自主知识产权的可离子化氨基脂质库 ;基于组合化学开发的、以1,2-二酯为核心骨架的新型可离子化氨基脂质能够实现快速肝清除,并安全、有效地实现mRNA递送;成功开发了 工程化细胞靶向递送平台(EnC-LNPs) ,该平台能实现工程化和精准的细胞靶向递送,并具有与传统LNP相当的理化性质和稳定性
LNP	晟迪生物	2021年	天使轮	拥有 以分子模拟生物计算和合理实证驱动 的i-Core LNP™纳米载体研发平台,推出从 LNP载体、肝外靶向递送技术 到管线开发的全链条纳米载体技术解决方案;已陆续推出面向RNA药物开发的LNP转染工具,成功开发出针对肺部/皮肤等肝外靶向LNP递送技术,并在免疫细胞LNP递送方面取得突破
中性复合物纳米粒	厚存纳米	2018年	未透露	自主创新的mRNA纳米递送平台,发明的脂质体载体主要是指由 泊洛沙姆和/或泊洛沙胺与脂质组合的中性复合物纳米粒 ;使用该复合物纳米粒作为核酸载体成本低,便于质量控制,比一般纳米载体转染效率高,毒性小,生物相容性好,在体外实验中给药后无需换液,特别适合离体细胞的转染,体内体外转染均有较高表达且制备工艺简单
DNA纳米载体	迪纳元昇	2022年	Pre-A+轮	依托国际领先的 DNA纳米载体 设计技术,专注于通过对小核酸(siRNA、ASO及mRNA)及小分子化药的靶向药物递送,来解决肿瘤、感染性疾病及罕见病中的药物 非肝脏器官靶向递送 问题;尤其在核酸药物递送方面,其DNA纳米载体展现出了兼具安全性和靶向性的巨大潜力
溶瘤药物细菌	港药溶瘤	2021年	Pre-A轮	拥有世界领先的基于合成生物学的 溶瘤药物细菌递呈 平台
基因工程菌	和度生物	2019年	Pre-A轮	通过CRISPR-Cas9等基因编辑方法,将潜在的疾病治疗基因 整合至细菌染色体的特定位点 ,构建基因工程菌并将之开发成一种活性生物药
纳米递送载体	珞米生命科技	2021年	Pre-A轮	将纳米组学应用于基因药物递送中,打造了完善的纳米递送载体的高通量建库、体外体内靶向筛选、和纳米药物发现体系,搭建了完整的纳米递送载体建库和筛选的产品矩阵

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
CLS (类胞膜) 递送技术	慧疗生物	2021 年	Pre-A 轮	基于配体/膜受体特异性结合, 开发了独有的类胞膜 (Cell Like System, CLS) 平台, 围绕该平台已布局二十多项国内专利和 PCT 专利; 据称其 CLS 平台在递送效率、器官靶向性、安全性和使用剂量方面都优于传统 LNP 载体 (在小动物和大动物体内均得到了数量级倍数提升的数据支持), 且可以根据目标管线的实际需求进行快速迭代、升级, 目前已完成技术层面的突破与验证
多肽递送载体	尚智堂生物	2017 年	天使轮	携手北京大学, 共同研发了一款具有独立知识产权的多肽递送载体, 利用多肽分子间形成的稳定结构, 实现小核酸药物的组织靶向性递送
迁移体	迈格松生物	2022 年	天使轮	基于迁移体这一自然界的高效递送系统的生物学特性设计开发工程化迁移体递送技术平台, 拥有独立完善的知识产权保护体系, 具有生物相容性高、容量大、靶向性高、低毒性、生产难度低、产量高等特点。
核酸纳米载体	百递博远	2021 年	未透露	已开发具有自主知识产权自主高通量合成筛选平台与聚合物库, 可用于开发靶向肺部 mRNA 药物递送的自组装 mRNA 纳米颗粒系统, 通过结合自主开发的机器深度学习模型与全球领先的肺部小鼠成像系统, 迭代开发 mRNA 药物
外泌体	艾赛生物	2013 年	被来复基因收购	在外泌体载药平台研究模块, 公司的专利囊括了外泌体分离存储、外泌体靶向修饰、外泌体制剂制备等专有技术, 并将自主专利转化为外泌体提取试剂盒, 外泌体靶向修饰试剂盒等科研与临床研究产品。
外泌体	恩泽康泰	2017 年	A++ 轮	打造了基于核心知识产权的工程化外泌体平台 Echosome 赋能外泌体创新药研发, 现已建成 3000 平米外泌体 GMP 中试车间, 并且建立成熟的外泌体生产工艺和质量表征体系
外泌体	思珀生物	2021 年	A 轮	针对现有蛋白补充疗法尚未解决的问题, 设计并开发了自主知识产权的 CNP (细胞纳米穿孔) 装载技术平台, 可直接生产出装载在细胞外囊泡内的天然蛋白物质, 将装载效率提高 1000 倍以上, EV 可靶向给药至特定器官
外泌体	茵冠生物	2013 年	A 轮	拥有 10 余项突破性的专有技术, 包含外泌体规模化制备技术 (winExm)、药物偶联技术 (winLiK)、靶向修饰技术 (winExt), 建立了规模化外泌体制备体系, 多批次产品质量优异稳定, 各项指标优于团标且纯度高等。
外泌体	思璐赛生物	2019 年	PreA 轮	独立开发了拥有自主知识产权的程序化药物递送系统 TAXY™ 系统, 包括外泌体高产细胞系 ExoBoost, 外泌体药物高效装载系统 ExoPack, 外泌体靶向改造系统 ExoTarget, 外泌体胞内释放系统 ExoRelease
外泌体	唯思尔康	2021 年	天使轮	modEXO 工程外泌体载药平台是唯思尔康自主开发的新一代动态药物递送系统, dilEVery 核酸功能性递送系统, 是在 modEXOTM 工程外泌体平台的基础上建立的新一代 RNA 功能性递送技术。具有非肝靶向、生物利用度高等特点。完全自主创新并布局了国际专利

递送载体/技术类型	企业名称	成立时间	最新融资轮次	具有自主知识产权的特色递送技术平台
外泌体	宇玖博生物	2016年	天使轮	核心技术解决了外泌体规模化提纯、外泌体药物递送、外泌体标记等技术难点；拥有2000平米GMP标准厂房
外泌体	艾码生物	2021年	天使轮	独创第三代体内自组装外泌体递送技术进行核酸递送，基于公司在合成生物学工程化领域的优势，可使药物携带多基因组且拥有靶向性，最终通过外泌体递送至不同的器官
外泌体	纽兰生物	2018年	天使轮	已经建立了针对不同性质药物、不同给药方式的SMDIS外泌体载药平台，利用外泌体强大的载药能力与合成生物学的强大生产能力结合，实现小分子药物、蛋白、及核酸等外泌体复合药物药物的生产，装载和递送。
可溶解微针	优微生物	2017年	B轮	拥有可溶解微针透皮给药核心技术及知识产权及完整的透皮给药研发平台及自主创新研发的可溶性微针无痛透皮给药贴片全自动生产线，可为客户提供透皮给药新剂型CRO服务、缓释类药物透皮给药解决方案
可溶解微针	广州新济药业	2007年	A轮	拥有全套自主知识产权的可溶解微针生产线；自主研发的自动快速微灌注射印制技术（AQMS），将不同规格、不同参数的材料快速高效稳定地制备成可溶性微针芯片，攻克了难以精密微灌注射的产业瓶颈，单机年产5000万片；目前有包括多肽及生物大分子蛋白、疫苗药物和小分子等多个微针药品项目在研
可溶解微针	中科微针	2018年	A轮	其微针技术储备涵盖3大类6种微针技术，包括一体微针、埋植微针、分层微针、溶胀微针和涂层微针等多种技术路线，能高度贴合不同药物递送需求，满足包括难度较大的难溶性药物、大分子药物在内的递送；首创柔性溶解微针贴快速成型的常温印刷工艺，攻克微针产业化面临的量产和均一制造工艺难题；拥有年产能1.5亿贴的GMP自动化生产线，于2021年投产；目前有多款微针药物管线在研，包括中枢神经类，代谢类，肿瘤等多个适应症领域，已与多家知名药企和医院展开合作并签订了研发生产合同
可溶解微针	德默高科	2014年	A轮	在多肽及核酸给药方面，其可溶解微针体系已完成平台研发构建、微针药物成药的关键属性研究及评价体系
空心微针	揽微医学	2016年	战略投资	微针阵列硅及非硅模具MEMS（纳米/微米系统技术）技术平台具有高精度微加工能力，1cm ² 布列1万根以上的微针，大大提高了载药量和注药通道数量；2022年1月，与安科生物就重组人生长激素微针剂型签署独家合作协议，受委托开发“重组人生长激素微针临床前研究”项目

附表 2: 热点递送领域国内 103 家有自主知识产权的相关初创企业最新融资情况

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
ADC	多禧生物	2012 年	C 轮	2021 年 5 月	10 亿元	高瓴创投、晨岭资本、CPE、中信证券、泰煜投资和万汇资本等
ADC	启德医药	2013 年	C 轮	2021 年 5 月	数亿人民币	国寿大健康基金、人保资本股权投资公司、三生国健、吴中生物医药产业园
ADC	普众发现	2016 年	C 轮	2023 年 1 月	未透露	凯风创投
ADC	拨云制药	2018 年	C 轮	2022 年 1 月	1.3 亿美元	鼎晖百孚、高特佳投资、德屹资本、建银国际、倚峰资本、关子资本、盈科资本、信银远大医疗投资、兴证资本、创东方投资、粤骏投资等
ADC	百力司康	2017 年	B++ 轮	2023 年 6 月	未透露	卫材株式会社
ADC	博奥信生物	2017 年	B+ 轮	2023 年 4 月	数千万元	睿赢资产与和盟创投及其基石投资创始人王华春先生
ADC	桦冠生物	2018 年	B+ 轮	2023 年 3 月	未透露	盛景嘉成
ADC	映恩生物	2020 年	B 轮	2021 年 5 月	9000 万美元	礼来亚洲基金、楹联健康基金、华盖资本、纽尔利资本、松禾资本及元禾控股、药明生物
ADC	安道药业	2014 年	B 轮	2021 年 12 月	5000 万美元	北极光创投、高榕资本、德诚资本、安程资本、倚锋资本
ADC	宜联生物	2020 年	B 轮	2022 年 3 月	7000 万美元	由 LYFE Capital、启明创投、君联资本、正心谷资本及弘晖基金
ADC	达石药业	2017 年	B 轮	2023 年 1 月	超亿元	中银粤财生物医药基金、中山翠亨创业投资基金、前海利元投资基金、宁波景行智远和宁波景行智检等私募基金、凯泰资本、中山香商投资
ADC	西岭源药业	2016 年	PreB 轮	2022 年 11 月	近亿元	成都生物城一号股权投资基金合伙企业、成都高新新经济创业投资有限公司、彭州全球生物医药科技成果转化股权投资基金合伙企业、成都高投生物医药园区管理有限公司，联合天使轮投资人成都高投创业投资有限公司和深圳九源长青股权投资基金企业等
ADC	普方生物	2019 年	A+ 轮	2022 年 6 月	7000 万美元	红杉中国、礼来亚洲基金、元禾控股、长安资本、洲嶺资本、险峰旗云
ADC	诗健生物	2017 年	A+ 轮	2023 年 5 月	近亿元	投控东海、荷塘创投、张科禾润

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
ADC	英诺湖医药	2020年	A1轮	2023年6月	超亿元	药明生物产业基金、和达基金、中博聚力基金等
ADC	康源久远	2018年	A轮	2021年10月	数千万元	国中资本、分享投资、成都天府三江资产管理有限公司、磊梅瑞斯创投
ADC	诺灵生物	2015年	战略融资	2021年4月	3500万	华东医药、福广鸿信
ADC	普灵生物	2021年	未公开	2022年11月	数亿元	凯泰资本,祥峰投资,复星医药
GalNAc	瑞博生物	2007年	E轮	2022年7月	4000万美元	磐霖资本、三一创新基金、个人投资者等
GalNAc	金中诺美	2020年	未透露	——	——	——
GalNAc	舶望制药	2021年	A+轮	2023年11月	3亿元	国投招商、华盖资本、元希海河基金、三一创新投资等
GalNAc	圣因生物	2021年	A+轮	2023年12月	超8000万美元	腾讯投资、元生创投领投,北极光创投、建发新兴投资、元禾控股、上海生物医药基金、深创投、泰达科投、启明创投、雅惠投资、险峰旗云、泰福资本、临港蓝湾资本等
GalNAc	大睿生物	2021年	A轮	2022年4月	3300万美元	招银国际、丰川资本、澜亭资本、礼来亚洲基金、Platanus
PDC	N1 Life	2019年	PreA轮	2023年4月	千万美元	君联资本,康哲药业、中新资本、颢平投资、峰瑞资本
PDC	主流源生物	2022年	A轮	2022年11月	近亿元	富汇创投,探雪资本、鼎赋投资等
SMDC	艾欣达伟	2014年	PreB轮	2020年12月	亿元	老股东仙瞳资本、康成亨资本以及中信建投、深圳高新投
PDC	同宜医药	2016年	B+轮	2023年5月	未透露	合肥产投,上海联和投资,盛迪私募,苏州工业园区科创基金,合肥高投
RDC	晶核生物	2021年	天使轮	2022年8月	近亿元	高榕资本、VI Ventures、骊宸资本及凯泰资本
RDC	核欣医药科技	2020年	A轮	2023年2月	超亿元	同创伟业、山蓝资本、亦尚汇成等
RDC	禾泰健宇	2021年	战略融资	2022年10月	2000万元	澳赛诺生物
RDC	药明博锐	2020年	A轮	2022年9月	近3亿元	红杉中国、阳光融汇、天府三江资本、普华资本、青松资本、生命园创投与深圳今晟
RDC	辐联医药	2021年	A轮	2022年5月	2.5亿元	红杉中国、楹联健康基金、佳辰资本、辰德资本和昆仑资本

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
AAV	克睿基因	2016年	B轮	2022年1月	6000万美元	恩然创投,普华资本,海松医疗基金,隆门资本
AAV	信念医药	2018年	B轮	2020年12月	1亿美元	启明创投,经纬创投,夏尔巴投资,晨岭资本,礼来亚洲基金,千骥资本
VLP、LV	本导基因	2018年	B轮	2023年6月	超2亿元	龙磐投资、鹏来资本、通德资本、山蓝资本、春和资本
AAV	诺洁贝生物	2020年	B轮	2023年7月	4000万美元	德同资本,中鑫资本,广大汇通,上海生物医药医药基金,领军创投,苇渡资本,北极光创投
AAV	华毅乐健	2019年	A轮	2022年3月	数亿人民币	青松资本、光大控股、红杉资本中国基金、阳光财险、果实盈富投资、生命园创投、华兴资本
AAV	鼎新基因	2020年	pre-A轮	2021年8月	过亿元	正心谷资本、仁金投资、领承创投、易方达资本、贞吉资本、瑞华资本等
AAV	玮美基因	2021年	战略融资	2023年6月	数千万元	金浦慕和,弘盛资本
AAV	星奥拓维	2022年	天使轮	2022年1月	未透露	复健资本
OV	复诺健生物	2015年	D轮	2021年9月	1.2亿美元	国寿大健康基金、领道资本、磐霖资本、乾和投资、中信建投、深创投
OV	滨会生物	2010年	B+轮	2022年4月	近3亿元	扬子江药业集团、德诺资本、九州通集团、小明投资、湖北高投
OV	微可蔚	2022年	天使轮	2022年	数百万美元	比邻星创投
LV、AdV、AAV、HSV	吉凯基因	2002年	D轮	2020年7月	2亿元	泽璟制药、鼎旭投资、通惠康养游
LV、AAV	金斯瑞蓬勃生物	2021年	C轮	2023年1月	2.2亿美元	兴业国信,华泰紫金,建发新兴投资,高瓴资本,金斯瑞生物科技,君联资本,弘晖基金,广发信德,联新资本,服务贸易创新发展引导基金
AAV、LV	云舟生物	2014年	C+轮	2023年3月	未透露	广州越秀产业基金
AAV	派真生物	2014年	C+轮	2023年12月	1亿元	国投招商
AAV、LV、OV	宜明细胞	2015年	C+轮	2023年4月	1.5亿元	方富资本、国泰君安创投、科金新动能基金、经发基金
LV、AdV、AAV	赛业生物	2011年	B轮	2020年2月	2.85亿元	乾和投资、广华创投、招商致远、广发信德
AAV、LV	博腾生物	2018年	B轮	2022年8月	5.2亿元	招商局资本,国投招商,华杉瑞联,国投泰康,惠每资本,招商健康战略,招商证券,博腾股份,粤民投,复健资本,时节创投

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
AAV、LV、RV	健新原力	2018年	A++轮	2023年7月	未透露	九智资本,源创资本,金投产业
LV	谱新生物	2017年	A+轮	2023年8月	数千万元	圣文谱欣股权投资
AAV、OV	五加和基因	2018年	与锦篮基因完成战略重组	2023年6月	—	翱鹏投资、怀济私募基金
LV、Adv、AAV、RV、OV	源健优科	2021年	A轮	2021年12月	数亿人民币	祥峰投资、博远资本、泓宁亨泰
AAV	行诚生物	2022年	A轮	2023年6月	数亿元	君联资本、某国际知名投资机构、高瓴创投 (GL Ventures)、联想之星、联融志道、清池资本
AAV、LV、OV、Adv	劲帆医药	2022年	A轮	2023年9月	过亿元	弘信资本、国投创业
LV	希济生物	2022年	PreA轮	2023年2月	未透露	盛景嘉成、水木清华校友基金、安超投资、首都科技发展集团、清元资本
Adv、AAV、HPV、狂犬病毒、NDV、HIV、HBV、LV	复百澳生物	2020年	PreA轮	2023年4月	数千万元	嘉乐资本、领军创投
AAV、LV、Adv、NDV、HSV	源兴基因	2015年	战略融资	2020年7月	未透露	元生创投、松禾资本、前海长城、东方汇富
AAV、LV	药明生基	2017年	未透露	—	—	药明康德全资子公司
AAV	康龙生物	2020年	战略融资	2023年3月	9.5亿元	康君资本、高瓴、惠每资本等
AAV	云心质力	2021年	天使轮	2022年6月	数千万元	IDG Capital
LNP	丽凡达生物	2019年	被艾美疫苗收购	2021年5月	未透露	—
LNP	海昶生物	2013年	D轮	2022年7月	未透露	瑞享源基金、溢嘉源、苏州冠亚投资

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
LNP	艾博生物	2019年	C+轮	2021年11月	3亿美元	软银愿景基金、五源资本、Chimera Abu Dhabi、富海成长基金、金磁资本、新风天域、IMO Ventures、未来资产集团、DNE资本等
LNP	剂泰医药	2020年	C轮	2023年10月	未透露	未透露
LNP	深信生物	2019年	B轮	2022年3月	1.2亿美元	鼎晖投资、HHF华翊投资/华兴医疗产业基金、易方达资本、蓝海资本、CPE、方圆资本等
LNP	瑞吉生物	2019年	Pre-B轮	2023年1月	亿元	前海沃盈、红杉中国等
LNP、PNP、RTU	嘉晨西海	2019年	A+、A++轮	2023年2月	近亿美元	国调创新基金、越秀产业基金、高瓴创投、贞吉资本、建发新兴投资、泰珑资本、泰煜投资及部分医疗产业战略及财务投资机构，凯风创投、华创资本、浙商创投等
LPP	斯微生物	2016年	A+轮	2020年2月	3000万元	君实生物、领承创投
CPNP、PNAC和LNP	佑嘉生物	2016年	A+轮	2022年9月	数千万元	陕投成长
LNP	尧唐生物	2021年	A+轮	2023年11月	超亿元	德诚资本领投，广州产投，华方资本
LNP	星锐医药	2021年	A轮	2022年5月	1.5亿元	LYFE Capital(洲嶺资本)、源码资本、弘毅投资、春华创投、高瓴创投、夏尔巴投资
LNP	威斯津生物	2021年	A轮	2023年6月	3亿元	北京康辰药业股份有限公司、成都光华梧桐股权投资基金管理有限公司、杭州泰格股权投资合伙企业(有限合伙)、淄博盈科嘉礼股权投资基金合伙企业(有限合伙)、四川曼赛思企业管理合伙企业(有限合伙)、浙江华鑫资本管理有限公司等
LNP	荣灿生物	2020年	A轮	2023年12月	超亿元	越秀产业基金、陕投成长基金、张家港锦泰金泓基金、华方资本
LNP,脂质体	竞诺择生物	2016年	股权融资	2020年11月	未透露	中信建投资本
LNP	启辰生生物	2015年	Pre-A+轮	2021年5月	数亿元	中金资本旗下中金启德创新生物医药股权投资基金、阳光融汇资本
DNA 纳米载体	迪纳元昇	2022年	Pre-A+轮	2023年10月	数千万元	磐霖资本

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
溶瘤药物细菌	港药溶瘤	2021年	Pre-A轮	2021年8月	1亿元	深创投, 华润医药, 前海母基金
基因工程菌	和度生物	2019年	Pre-A轮	2021年10月	未透露	鼎晖投资、道远资本、隆门资本、中盈鑫达
纳米递送载体	路米生命科技	2021年	Pre-A轮	2022年4月	未透露	碧桂园创投、Taihill Venture、线性资本
CLS (类胞膜) 递送技术	慧疗生物	2021年	Pre-A轮	2023年3月	超亿元	聚明创投、顺为资本、中新资本、亚杰基金、红杉中国
LNP	科镁信	2018年	Pre-A轮	2023年11月	数千万元	锡创投、嘉翊投资
LNP	瑞宏迪医药	2021年	战略融资	2022年9月	4.98亿元	恒瑞集团、盛迪基金、迎泰资产
LNP	近邻生物	2020年	种子+轮	2021年7月	超千万元	元生创投
LNP	虹信生物	2021年	Pre-A轮	2024年1月	数千万元	紫金港资本、弘陶资本、深圳市天使母基金和合成资本
多肽递送载体	尚智堂生物	2017年	天使轮	2017年11月	未透露	光谷人才基金
LNP	晟迪生物	2021年	天使轮	2022年5月	数千万元	薄荷天使基金、Center Biotherapeutics、十棱基金
迁移体	迈格松生物	2022年	天使轮	2023年7月	超亿元	中关村协同基金、水木清华校友种子基金、清控天诚、首都科技发展集团、启航投资等
外泌体	艾赛生物	2013年	被来复基因收购	2019年12月	数千万元	来复基因
外泌体	恩泽康泰	2017年	A++轮	2023年3月	数千万元	中博聚力, 延瑞投资, 百度风投
外泌体	思珀生物	2021年	A轮	2021年	3000万美元	IDG资本、尚城资本、盛大投资、LDV Partners 复盛创投等
外泌体	茵冠生物	2013年	A轮	2021年11月	数千万元	汉商集团, 东方富海
外泌体	思璐赛生物	2019年	PreA轮	2022年7月	逾千万美元	诺辉创投
外泌体	唯思尔康	2021年	天使轮	2021年9月	亿级人民币	元生创投、北极光创投、联想之星、博远资本、苏州科创基金、中新产投等
外泌体	宇玫博生物	2016年	天使轮	2022年7月	数千万元	线性资本、苏高新科创天使基金
外泌体	艾码生物	2021年	天使轮	2023年5月	数千万人民币	鼎晖投资, 京新药业, 南京大学生物医药行业校友会, 广州越秀产业基金, 鼎心投资

递送载体/ 技术类型	企业名称	成立时间	融资轮 次	融资时间	融资金额	本轮投资机构
外泌体	纽兰生物	2018年	天使轮	未披露	数千万元	深圳分享、中科创药等
可溶解微针	优微生物	2017年	B轮	2022年6月	近亿元	千骥资本
可溶解微针	广州新济药业	2007年	A轮	2021年12月	近亿元	丹麓资本
可溶解微针	中科微针	2018年	A轮	2022年3月	1亿元	阿里巴巴、江苏紫金、上海祥禾涌骏、北京金科汇钰
可溶解微针	德默高科	2014年	A轮	2022年11月	数千万元	九典制药
中空微针	揽微医学	2016年	战略投 资	2022年1月	2000万元	安科生物旗下中合安科

参考资料

- 1、J Control Release. 2017 Sep 28;262:247-258.
- 2、BARIYA S HGOHEL M C, MEHTA T A et al.Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system[J].Pharm Pharmacol, 2012, 64(1): 11-29.
- 3、Sheng T, Luo BW, Zhang WT, et al. Microneedle-mediated vaccination: innovation and translation. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 179: 113919. DOI:10.1016/j.addr.2021.113919
- 4、<https://www.zjujournals.com/med/CN/10.3724/zdxbyxb-2023-0101>
- 5、Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA Conjugates:Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. Nucleic Acid Ther. 2018Jun;28(3):109-118.
- 6、【行业深度】创新药研究框架之 ADC：国内 ADC 技术梳理，青出于蓝而胜于蓝
- 7、谢雨礼博士：药物递送——生物医药未来的“卡脖子”技术.药时代
- 8、药物递送-病毒载体药物基础研究.励柏资本智慧芽
- 9、CGT 核心载体：慢病毒载体系列研究【1】病毒载体概述.知乎
- 10、【行研】纳米颗粒载体——核酸递送的另一种选择.凯莱英 Asymchem
- 11、罗氏、武田、礼来纷纷下场布局，近 50 家企业争相开跑，外泌体产业最全盘点.动脉网
- 12、“小”微针，“大”前景，新型透皮给药方式正在点燃新赛道.动脉网

报告数据声明

- 1、文中数据截止日期为 2023 年 11 月底，若在 2023 年 11 月底之后公布的数据，不计入本报告的统计范围；
- 2、所有交易金额均换算成人民币，统一汇率标准：1 美元=7.14 人民币，1 港元=0.91 人民币；
- 3、交易额为数百万/千万/亿统一划定为 1 百万/千万/亿；
- 4、数据可能不全，如存在错误或者遗漏，欢迎批评指正。

免责声明

本报告的信息来源于已公开的资料和访谈，蛋壳研究院对信息的准确性、完整性或可靠性不作保证。本报告所载的资料、意见及推测仅反映蛋壳研究院于发布本报告当日的判断，过往表现不应作为日后的表现依据。在不同时期，蛋壳研究院可能发布与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。蛋壳研究院不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，蛋壳研究院对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

版权申明:本档版权属于蛋壳研究院/北京蛋壳科技企业，未经许可擅用，蛋壳科技保留追究法律责任的权利。

蛋壳研究院(VBR):

蛋壳研究院关注全球医疗健康产业与信息技术相关的新兴趋势与创新科技。蛋壳研究院是健康产业创投界的战略伙伴，为创业者、投资人及战略规划者提供有前瞻性的趋势判断，洞察隐藏的商业逻辑，集合产业专家、资深观察者，尽可能给出我们客观理性的分析与建议。

研究人员:



蛋壳研究院高级研究员 陈宣合