

# 研究报告

(2022 年第 2 期 总第 111 期)

2022 年 4 月 27 日

## PEG 化药物行业图谱<sup>1</sup>

资本市场与公司金融研究中心

朱雅姝 刘碧波

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

本报告为行业图谱的第一个系列——生物医药领域：PEG 化药物行业。聚乙二醇（Polyethylene glycol, PEG）是迄今为止已知聚合物中生物兼容性最好的聚合物，对人体无毒无害无刺激，应用范围广，尤其是医药行业中药物及医疗器械。由于聚乙二醇可以引入多种基团，

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

其衍生物在继承聚乙二醇各种优良的性能的基础上，极大地扩大了其原有应用范围，如：可与各种药物分子结合，既能保持药效，又能带来减缓药物衰减、降低毒性等优点。本图谱从聚乙二醇概念、应用领域出发，剖析关键技术流程。其核心技术包括高纯度 PEG 原材料生产，PEG 活化衍生物，PEG 化药物及分离纯化；其中，高纯度的 PEG 原料生产和 PEG 化药物是 PEG 生产工艺流程中的关键技术环节，也是全球生产厂家的核心技术布局所在。PEG 在医药领域中，全球范围内开展时间较早，发展较为成熟，产品以及技术积累较为深厚，国外著名企业包括：Nektar, Enzon, NOF, Dr. Reddy, Sunbio；而国内 PEG 发展则相对滞后，PEG 修饰药物市场发展仍处于起步阶段。目前国内获批上市的 PEG 修饰药物除干扰素品种为进口来源之外，其他七款均是国产。学术领域国内主要研究者的科研进展也集中在 PEG 化药物的技术上，针对修饰蛋白质药物的位点以改善药物的半衰期等，目前已有学者成功将成果转化。

## 目录

一、概览.....	1
二、科学背景简述.....	2
(一) PEG 物化性质介绍.....	2
(二) PEG 在各行业中的应用.....	3
(三) 不同 PEG 剂型于各产业中的应用.....	10
(四) PEG 化药物特点.....	11
(五) PEG 的生产工艺流程中的关键技术环节.....	13
(六) 国内外产业竞争概况.....	19
(七) 国内临床与全球已上市 PEG 化药物.....	26
(八) PEG 化药物相关技术研发学者现状.....	27
三、专业术语解析.....	28
参考文献.....	29

## 图表目录

图 2-1 PEG 物化性质介绍 .....	3
图 2-2 PEG 在 mRNA 疫苗中的应用 .....	9
图 2-3 小分子药物的 PEG 修饰方法与技术壁垒 .....	19
图 2-4 全球 PEG 化药物相关重点企业 .....	25
图 2-5 国内临床 PEG 化药物 .....	26
图 2-6 全球已上市 PEG 化药物 .....	27
图 2-7 PEG 化药物中国学者定位 .....	27
表 2-1 国内外相关重点企业技术壁垒优势 .....	21
表 2-2 国内获批上市 PEG 化药物 .....	21

## 一、概览

自 20 世纪 90 年代初以来，聚乙二醇化一直是临床上最成熟的半衰期延长技术，30 多年来已在人类身上证明了其安全性。PEG 化药物已被大多数国家/地区批准可经人静脉、口服和皮肤使用。目前，PEG 化修饰可被用于修饰蛋白质、多肽、寡核苷酸、抗体片段、有机小分子和纳米颗粒等。在这次的新冠疫苗研发浪潮中，PEG 首次并成功应用在疫苗上。BioNTech 及 Moderna 的 mRNA 疫苗的活性成份结构均为脂质纳米颗粒包裹着病毒 mRNA 序列，其中脂质纳米颗粒的组成中即有 PEG-2000。PEG-2000 可以增加运输 mRNA 到细胞的效率，有效提升其稳定性和半衰期。

PEG 修饰药物属于技术密集型利基赛道（niche market），这也决定了其壁垒高、应用场景多元化的特点，海外先行企业在规模化业务、创新产品转让等方面的模式创新给国内后发企业提供了路径参考。根据 Allied Markets Research，2017 年全球 PEG 修饰药物市场规模为 103.88 亿美元，预计到 2025 年将达到 178.13 亿美元，增长速度非常显著。截至 2021 年 9 月底，自全球范围内首款 PEG 修饰药物于 1990 年获批上市以来，国际市场上已有超过 30 个 PEG 化药物，其中包含 7 款中国产 PEG 修饰药物。我国专注 PEG 化药物研发的科创企业虽起步较晚，但研发紧跟国际领先梯队的步伐。

通过本图谱可了解 PEG 目前在各个产业中的应用，通过行业画像的模式，以技术流为着重点制作行业图谱，并辅以文字报告进行概述

解析。提炼当前 PEG 化药物的技术壁垒、全球领先企业的研发现状，以及国内主要学术领域研究者的科研进展和成果转化现状。

## 二、科学背景简述

### (一) PEG 物化性质介绍

聚乙二醇 (PEG) 是由经环氧乙烷聚合而成，其相对分子量 (Mr) 主要在 200-40000 的乙二醇高聚物，随着相对分子量的增大，聚乙二醇的物理外观和性质均会逐渐发生变化 (图 2-1)：相对分子量在 200-600 者在常温下是液体，相对分子量在 600 以上者逐渐变为半固体。聚乙二醇不仅具有良好的水溶性，也能溶于苯、乙腈、乙醇等有机溶剂。

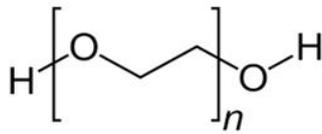
物化特性：

1. **独特的两亲性**：独特的结构使得它既溶于有机溶剂也溶于水。
2. **无免疫原性**：即使分子量高达  $5.9 \times 10^6$  Da，本身的免疫原性也很低。目前临床上使用聚乙二醇修饰蛋白治疗中尚未发现抗聚乙二醇抗体的产生。
3. **无毒性**：研究表明相对分子量 (Mr) 大于 1000 的聚乙二醇是无毒的，且已在各种食品、化妆品和药物中被使用。
4. **可生物降解**：聚乙二醇可在体内不经过任何结构变化的情况下直接被清除，相对分子量 (Mr) 小于 20000 的通过肾脏代谢，更大分子的则可经过消化系统代谢 (尿或粪便缓慢排除)。

聚乙二醇为美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的极少数能作为体内

注射药用的合成聚合物之一。

### PEG介绍



聚乙二醇 (PEG)

- 聚乙二醇是由重复的乙二醇 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-) 单元所组成的聚合物，其相对分子量主要在200-40000，常用于制药领域，例如：注射剂、局部用制剂、眼用制剂、口服液和直肠用制剂等。

**常温下(相对分子量)**

200-600:液体  
 600-2000:半固体  
 2000-:固体

**特性:**

- 独特的两亲性
- 无免疫原性
- 无毒性
- 可生物降解

★PEG为美国食品药品监督管理局(FDA)批准的极少数能作为体内注射药用的合成聚合物之一。



上海链集化工有限公司

图 2-1 PEG 物化性质介绍

## (二) PEG 在各行业中的应用

聚乙二醇可应用在许多行业上，从制造业到日用品及医疗行业都具有很不错的应用前景。

### 1. PEG 在制造业中的应用

以制造业来说，PEG 可应用在纺织工业、涂料和油墨工业、橡胶和软木制品、塑料行业、金属加工行业、造纸业和化工原料中间体、电镀工业、功能纺织品、钻井液等。

#### (1) 纺织业

在纺织业中，聚乙二醇可用于纺丝助剂、上浆剂组分称染色操作的溶剂和分散剂。固态粉末聚乙二醇具有良好的成膜性及润滑和增塑

性，用于处理纤维助剂，可使织物柔软、增塑和精炼，可抑制静电的积累。

聚乙二醇与异氰酸酯反应可生成线型高聚物，用于织物整理剂，使织物具有滑爽、柔软、弹性，增强抗撕裂强度、耐磨性和抗静电防污能力等。主要用作洗涤剂、柔软剂、润滑剂、抗降电剂、分散剂、染料载体、空气调节剂和后整理剂。

以 PEG 作为相变材料添加到纺织材料上可以使织物具有双向调温的特殊功能。研究发现，PEG 除了具有较好的热活性和低温相变性外，还可与纺织纤维发生物理或化学的结合，有被添加到纺织品上的可能，进而又继续拓宽研究领域，将其应用在纺织材料上，赋予纺织品特殊的温度调节功能。

另外若采用交联方式将 PEG 添加到纺织材料上，除了能赋予纺织材料特殊的蓄热调温功能外，也使纺织材料的其他性能有所改善，包括：抗菌活性、回弹性、耐磨性、抗起毛起球性、抗静电性及易去污性能等等。但在上述性能改善的同时，这种方式却使织物的强力呈不同程度的下降。

## (2) 涂料和油墨工业

用 PEG 作为基质可代替水质乳化涂料，低分子量 PEG 具有比较好的分散性，而高分子量 PEG 可以产生较好的成膜性。在任何场合，用 PEG 为基质的涂料都比用水为基质的涂料抗水性要强，并且可提高膜的光泽度，减小气味。

PEG 和 PEG 酯作为分散剂可广泛应用于普通 PVA 乳化涂料中，高分子量 PEG 在涂料剥离剂中被用做蒸发阻滞剂。

由于良好的溶解性和润滑性，PEG 在油中用途甚广，可用于蜡纸、印泥和园珠笔油墨中。

### (3) 橡胶和软木制品

PEG 与橡胶有很强的结合力而又不使橡胶降解，加之 PEG 低挥发性和高闪点的性质，使 PEG 在橡胶工业得到广泛的应用。

主要应用包括：

- 用做橡胶和聚氨酯制品脱膜剂、松动剂。例如：对于鞋底、鞋跟和散热软管等制品生产中。当一件制品成形后，PEG 可以很快使其与模具分开。
- 把胶乳压在纤维表面和胶乳凝固的润滑剂。
- 在 SBR 橡胶中填充 PEG 可以防止橡胶失活。
- 在软木和海绵中，由于 PEG 的低挥发性和良好的吸水性，使 PEG 成为很好的增塑剂和水份保持剂。

### (4) 塑料行业

由于 PEG 有良好的水溶性，因而在树脂中掺入 PEG 可以大大地改善树脂的性能。这些树脂包括醇酸树脂、甲基丙烯酸树脂、聚氨酯树脂和天然树脂。

用 PEG 替代甘油可以提高树脂的韧度，对于虫胶(紫胶)，PEG 可以产生一种不被酸沉淀的水溶性树脂。在聚氨酯树脂中加入 PEG 可以提高其强度和弹性，同时使树脂表面具有明亮光泽。

在树脂涂料中，低分子量 PEG 很容易溶解树脂，而高分子量 PEG 则可改善树脂干膜性能。PEG 代替乙二醇可以制备不饱和聚酯树脂，而 PEG 脂肪酸酯是聚乙烯树脂和其它树脂优良的增塑剂。

PEG 在塑料工业中是作为助剂使用的，例如：作为挤压成形时的润滑剂，模具成形时的剥离剂等。PEG 酯是 PVC 皮带中很好的抗静电剂。PEG 其它的优点是其良好的高温稳定性，低毒性和与 PVC 制品良好的混溶性。

## (5) 钻井液

使用油基钻井液来钻高活性泥页岩地层，虽然能够稳定井壁，但很难适应有些国家的环保要求。钻井公司在排放泥浆前常常需要付出高额的费用进行处理，因而，钻井工业转向使用水基钻井液，并且研究高效添加剂达到抑制活性泥页岩造浆的目的。聚乙二醇正是在这种情况下，作为钻井液添加剂应用到钻井行业的。使用聚乙二醇既可以增强钻井液对粘土的抑制性，又是环境所能允许的，因而在世界上得到了广泛的应用。

## (6) 造纸

低分子量 PEG 在赛璐璐片(Celluloid Nitrate, 是塑料的一种，在动画制作上，赛璐璐片又称明片、化学板。是绘制动画影片所使用的

材料之一)的制造过程中是一种特别优良的增塑剂和柔软剂。对于低水含量、高润滑性的纸张生产，也可以借助 PEG 来达到目的。

## (7) 化工原料中间体

所有 PEG 都是重要的化工原料中间体，特别是在非离子表面活性剂制造中，如 PEG 共聚物和 PEG 酯的生产。PEG 酯是通过 PEG 与脂肪酸反应形成的，它们有着广泛的用途。具体包括：食品乳化剂；纺织工业用油剂的乳化剂；农药、医药和化妆品中的乳化剂；塑料工业的分散剂和润滑剂；清洗剂的分散剂和润滑剂。

## (8) 电镀工业

聚乙二醇在镀铜、镀锌、镀锡、镀锡铜、镀铅锡、镀铅镉、化学抛光、铝氧化、浸蚀、防蚀、除油等表面处理工艺中，获得不同程度的应用。

## (9) 金属加工业

在金属加工业中 PEG (PEG-2000、PEG-3000) 已经取代了一些材料并得到了推广应用，它们的水溶性使得它们在空心铸件的制造中表现出很重要的应用价值，因此 PEG 在金属加工过程中可作为很好的润滑剂。它们的低挥发性使得 PEG 可以作为低温焊料的助熔剂、焊剂以及结合剂。

## 2. PEG 在日常用品中的应用

### (1) 化妆品

通常使用相对分子量(Mr)为 4000 到 8000 的 PEG，这是由于此剂型范围的 PEG 在化妆品配方中作为中性成分，具有优良的水溶性，低挥发性，非油脂性。PEG 的稠度会随着相对分子质量(Mr)的增大而增加，可按不同要求调配适用的产品，在膏霜、浴液、手用膏霜中加入聚乙二醇，具有润滑皮肤而不粘接的性质。采用聚乙二醇与丝瓜等复配的护肤霜，具有疗效和美容的双功能，在所有化妆品配方中加入聚乙二醇，具有稳定性高和不破坏有机微生物营养素的优点。聚乙二醇还可做增香剂的不挥发载体、香精的中性固着剂、指甲油除去剂的蒸发阻滞剂、化妆品配方中的增溶剂。

## (2) 清洁用品

PEG 可用于牙膏配方中，以调整稠度，延长保质期。此外，PEG 还可作为洗发剂、刮脸剂和脱毛剂的稠度调整剂，修面剂的非油脂润滑剂和抗静电剂、浴室清洗剂、假牙清洗剂等。聚乙二醇还可用于制皂的乳化助剂和增塑剂，使其保留肥皂的香味，成块和不至于干裂，表面平整，并能改善起泡性。

## 3. PEG 在医药产业中的应用

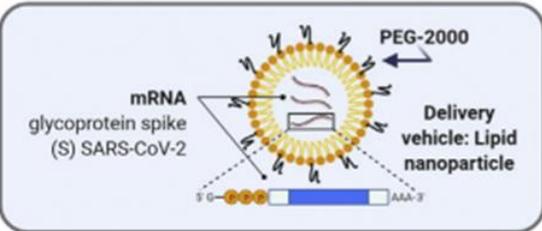
因为聚乙二醇优异的生物兼容性，其常被作为药用辅料，世界各国的药典均收载有 PEG 条目。长期以来，PEG 广泛应用在软(乳)膏剂、栓剂、滴丸剂、硬胶囊、滴眼剂、注射剂、片剂等各种剂型中。从上个世纪 90 年代开始，PEG 在新型药物制剂中的应用的研究越来越多。值得一提的是，在这次的新冠疫苗中，PEG 首次并成功应用在疫苗上

(图 2-2)。BNT 及 Moderna 疫苗中的活性成份结构为脂质纳米颗粒包裹着新冠病毒 mRNA 的特殊序列，脂质纳米颗粒的主要成分之一即 PEG-2000。PEG-2000 可以增加运输 mRNA 到细胞的效率，且提升其稳定性和半衰期。

**BNT162b2 vaccine**

Other names: Comirnaty; Tozinameran  
 Developed by: **Pfizer and BioNTech**

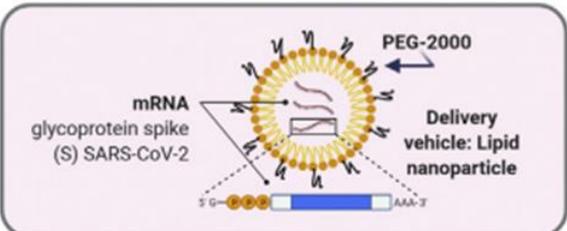
- Active component:**  
 mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-Cov-2
- Excipients:**
- ALC-0315 = (4-hydroxybutyl) azanediyl)bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)
  - ALC-0159 = 2-[(**polyethylene glycol**) 2000]-N,N-ditetradecylacetamide
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
  - Cholesterol
  - Potassium chloride
  - Potassium dihydrogen phosphate
  - Sodium chloride
  - Disodium hydrogen phosphate dihydrate
  - Sucrose
  - Water for injections



**mRNA-1273 vaccine**

Other names: COVID-19 Vaccine Moderna  
 Developed by: **Moderna Therapeutics**

- Active component:**  
 mRNA encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-Cov-2
- Excipients:**
- SM-102
  - 1,2- dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 [**PEG2000** -DMG]
  - 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
  - Cholesterol
  - **Tromethamine**
  - **Tromethamine hydrochloride**
  - Acetic acid
  - Sodium acetate
  - Sucrose



摘自: B. Cabanillas, N. Novak / Allergology International 70 (2021) 313e318

图 2-2 PEG 在 mRNA 疫苗中的应用

### (三) 不同 PEG 剂型于各产业中的应用

按照聚乙二醇的相对分子量( $M_r$ )划分, 其应用基本可以概括为:

#### (1) PEG-200

可作为有机合成的介质及有较高要求的热载体, 在日用化学工业中用作保湿剂、无机盐增溶剂、粘度调节剂; 在纺织工业中用作柔软剂、抗静电剂; 在造纸与农药工业中用作润湿剂。

#### (2) PEG-400、PEG-600、PEG-800

用作医药及化妆品的基质, 橡胶工业与纺织工业的润滑剂和润湿剂。

#### (3) PEG-600

在金属工业中加于电解液可增强研磨效果, 增强金属表面的光泽。

#### (4) PEG-1000、PEG-1500

在医药、纺织、化妆品工业中用作基质或润滑剂、柔软剂; 在涂料工业中用作分散剂, 改进树脂的水分散性、柔韧性; 在油墨中可提高染料的溶解能力, 降低其挥发性, 在蜡纸和印台油墨中尤其适用, 也可在圆珠笔油墨中作调节油墨粘稠度用; 在橡胶工业中用作分散剂, 促进硫化作用。

#### (5) PEG-2000、PEG-3000

在造纸工业中用作润滑剂等, 也用作热熔粘合剂, 以增加快速的

再润湿能力。在金属工业中可用作金属加工铸模剂，金属拉丝、冲压或成型的润滑剂及切削液，研磨冷却润滑抛光剂、焊接剂等。

#### (6) PEG-4000、PEG-6000、PEG8000

在医药、化妆品工业生产中用作基质，起调节粘度、熔点的作用；在橡胶、金属工业中用作润滑剂、冷却剂，在农药、颜料工业生产中用作分散剂、乳化剂；在纺织工业中用作抗静电剂、润滑剂等。

#### (7) PEG-4000、PEG-6000

在医药工业中作为赋形剂，用作栓剂、膏剂的制备，也是良好的包衣材料、亲水抛光材料、膜材和囊材、增塑剂、润滑剂和滴丸基质，可用于制备片剂、丸剂、胶囊剂、微囊剂等。在造纸工业中用作涂饰剂，增加纸张的光泽和平滑性；在橡胶工业中作为添加剂，增加橡胶制品的润滑性和塑性，减少加工过程中的动力消耗，延长橡胶制品的使用寿命。

### (四) PEG 化药物特点

多数蛋白质类药物、多肽类药物以及化学药物在发挥其作用时，都伴随着一些自身无法克服的问题，如作用周期短、较大的免疫原性以及毒副作用。而聚乙二醇中性、无毒、具有独特的理化性质和良好的生物兼容性，并且是少数被 FDA 批准可用于体内注射用药的化学物质。因此，将活化的聚乙二醇通过化学方法连接到蛋白质、多肽、小分子药物及脂质体上，即进行药物分子的 PEG 化，便可有效提高药物分子的生物半衰期并降低其毒副作用。其中，研究最多的是蛋白质的

PEG 修饰：早在 20 世纪 70 年代，Davies 和 Abuchowsky 等人便发现经过 PEG 修饰的蛋白质疗效优于未经修饰的原型药物。当聚乙二醇偶联到药物分子表面时，便将其优良性质赋予修饰后的药物分子，改变他们在水溶液中的生物分配行为以及溶解度，并在其所修饰的药物分子周围产生屏障，降低药物分子的酶解，避免在肾脏的代谢中被很快消除，并使药物分子被免疫细胞所识别。

因此经过 PEG 修饰的蛋白质药物与未经修饰的蛋白质药物相比，总结优势如下：

- 更强的生物活性；
- 脂质体对肿瘤有更强的被动靶向作用；
- 更长的半衰期；
- 较低的最大血药浓度；
- 血药浓度波动较小；
- 较少的酶降解作用；
- 较少的免疫原性及抗原性；
- 较小的毒性；
- 更好的溶解性；
- 用药频率减少；
- 提高病人的依从性，提高生活质量，降低治疗费用。

## (五) PEG 的生产工艺流程中的关键技术环节

鉴于 PEG 修饰对药物性质产生的巨大影响，PEG 修饰已成为药物研发以及已上市药物药效改善的重要途径。那么，如何进行 PEG 修饰则成为重中之重。其中，高纯度的 PEG 原料生产和 PEG 化药物是 PEG 生产工艺流程中的关键技术环节，也是全球生产厂家的核心技术布局所在。

PEG 修饰的生产流程（图 2-3）总结如下：

Step0:

在进行 PEG 修饰之前，需先寻找高纯度的 PEG 原材料，之后再行修饰：

这是由于在聚合聚乙二醇的过程中，微量水分、反应不完全等因素都会产生杂质，而其所产生的杂质很可能直接导致药物修饰的过程中出现连接键不稳定、副反应多等问题，直接影响了药物的效果。

Step1:

首先，需要选择合适的 PEG 来进行分子修饰。对修饰剂的选择主要考虑以下 5 个方面：

### (1) PEG 相对分子质量 (Mr) 的选择

PEG 相对分子质量 (Mr) 的选择要综合考虑生物活性和药代动力学两方面的因素。应用过大的 PEG 修饰蛋白药物会导致药物丧失绝大部分的生物活性，而使用低 Mr (<20000) 的 PEG 修饰蛋白药物，修饰

后的蛋白药物较原型药物在生物活性和药代动力学性质上没有本质改变，所以，一般选择在 Mr: 40000-60000 范围内的 PEG 作为修饰。

## (2) PEG 的分子量分布系数(PDI)

PEG 修试剂的 PDI 要求越小越好，分子量分布越宽将越不利于修饰后蛋白质药物的分离纯化。

## (3) 修饰位点的选择

修饰位点的选择要根据蛋白质结构关系分析，选择不与受体结合的蛋白质表面残基作为修饰位点，这样修饰后的蛋白质能够保留较高的生物活性。常用的修饰位点有氨基修饰、羧基修饰和巯基修饰。

## (4) PEG 修饰剂的官能基团

PEG 修试剂与氨基酸残基反应的特异性依赖于修饰位点的选择与修饰剂的化学性质的不同。对于修试剂反应的特异性，需要选择带合适官能团的 PEG 修试剂。

## (5) PEG 修饰剂的分子链结构

除了 PEG 的分子量，PEG 的支链特性会对蛋白质药物的许多药代动力学参数造成影响，支链特性不同的 PEG 化分子拥有不同的生物特性。以 PEG IFN $\alpha$ -2 $\beta$  为例：当 PEG 化采用小分子直链 PEG 时，半衰期约为 40 小时，药物全身分布，按体重计药，经 FDA 批准用于治疗慢性丙型肝炎；PEG 化采用大分子支链 PEG 时，半衰期为 80 小时，药物可浓聚于靶器官如肝脏，无需按体重给药，被 FDA 批准用于慢性丙型

肝和慢性乙型肝炎的治疗。

Step2:

第二步是**将 PEG 进行活化**。PEG 修饰蛋白质主要通过 PEG 末端羟基与蛋白质氨基酸残基反应实现，而 PEG 末端羟基活性很差，因此必须使用活化剂对其进行活化，才能在体内温和的条件下对蛋白质进行共价修饰。常用的 PEG 活化方法有：

### (1) 羰基二咪唑法

该方法最早用于多肽的合成，被证明是形成酰胺键的良好试剂。

### (2) N-羟基琥珀酰亚胺法

①N,N-琥珀酰亚胺碳酸酯活化，此反应也需要在无水条件下进行。

②琥珀酸酐及 N-羟基琥珀酰亚胺活化，该方法活化得到的聚乙二醇活性较高，最好是在非水环境中进行蛋白的偶联。

### (3) 氰脲酰氯法

氰脲酰氯又名三氯化嗪(TST)是对称杂环化合物,David 等利用 TST 与聚乙二醇上的羟基反应，只有一个氯原子被取代，其它的氯原子与蛋白质的氨基反应。

### (4) 光气参与的活化方法

Kurfuerst 等在其专利中提到一些方法，分别用 N-羟基琥珀酰亚胺钾盐、硝基苯酚及三氯苯酚与光气反应制备活化聚乙二醇。

## (5) 聚乙二醇对蛋白质的半胱氨酸残基的化学修饰

聚乙二醇对蛋白质的半胱氨酸残基的化学修饰，常见为特异性修饰巯基的 PEG 活化方法。

## (6) 酶法定点连接聚乙二醇

除了传统的化学修饰方法，也可以通过其它途径如酶催化来达到修饰的目的，ex.谷氨酰胺酶(G-Tgase)。

Step3:

最后，选择合适的蛋白质氨基酸残基位点或小分子药物位点进行定点修饰。用活化后的 PEG 对合适的蛋白质氨基酸残基进行定点修饰，从而改善天然蛋白质的疗效。蛋白药物 PEG 修饰技术中最大的问题就是无法实现定点修饰，修饰产物不均一，给分离纯化带来很大难度，也很大程度上阻碍了临床应用。根据蛋白质的氨基酸性质和 PEG 衍生物的特点，科研人员在用 PEG 进行修饰时，根据蛋白质的结构关系进行分析，选择不与受体结合的蛋白质表面残基作为修饰位点，这样修饰后的蛋白药物除具有 PEG 修饰所带来的优良性质外依然具有较高的生物活性。目前，已上市药物中常见的修饰位点有氨基、羧基、巯基、二硫键、糖基以及非极性氨基酸某些特定位点的修饰。

### (1) 定点修饰氨基

蛋白质分子表面的氨基有较高的亲核反应活性，因而是蛋白质化学修饰中最常被修饰的基团。姚文兵等人以不同浓度的 PEG 修饰后

的人干扰素  $\alpha-2\beta$  和无修饰的人干扰素  $\alpha-2\beta$  对人肝癌细胞 (SMMC-7721)、人红白血病细胞 (K562)、人宫颈癌细胞 (HeLa)、人鼻咽癌细胞 (KB) 和人胃癌细胞 (BGC) 的生长产生的抑制作用进行比较, 发现 PEG 修饰后的人干扰素的抗肿瘤细胞增殖作用优于未修饰的。

## (2) 定点修饰羧基

有一些蛋白的 N 端对其生物活性起着重要作用, 如果在 N 端 (胺基) 实施 PEG 修饰则会使蛋白的生物活性丧失, 因此将 PEG 修饰的位点转移至 C 端 (羧基) 则是一种有效的修饰策略。豪森自主研发的长效 GLP-1 受体激动剂-聚乙二醇洛塞那肽则是在艾塞那肽的基础上, 对其末端氨基酸的羧基进行 PEG 修饰, 延长药物半衰期, 最终实现一周一次皮下注射给药即可平稳有效控制血糖水平。成为国内首个自主研发的长效 GLP-1 受体激动剂。

## (3) 定点修饰巯基

目前, 可用于巯基修饰的 mPEGs 包括 mPEG-马来酰亚胺、mPEG-邻吡啶-二硫醚、mPEG-乙烯基砒以及 mPEG-碘乙酰胺等。Goodson 等人通过重组技术把半胱氨酸 (Cys) 残基引入白介素 (rIL-2) 的非活性单糖基化位点, 采用马来酰亚胺活化的 PEG (PEG-maleimide) 对其进行修饰, 结果表明, PEG-Cys-rIL-2 与 rIL-2 具有几乎相同的生物活性, 而前者在体循环中的滞留时间是后者的 4 倍。此外, 新上市的 A 型血友病新药 BAY94-9027 也是通过用 PEG 修饰引入蛋白中的巯基从而发挥药效。

## (4) 定点修饰二硫键

目前，已上市药物中的赛妥珠单抗便是通过 PEG 定点修饰抗原结合区的二硫键延长半衰期，从而发挥更持久药效。Khalili 等合成了 PEG-双砒试剂，能特异性地将二硫键末梢定位到 Fab 片段的结合区，其与赛妥珠单抗的结合延长了赛妥珠单抗血浆消除半衰期，该药批准的适应症为克罗恩病、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎。

#### Step4:

获得 PEG-药物复合物后，为避免复合物中含有的其他杂质对药效产生不利影响，便需要将其进行分离纯化得到单一复合物，常用方法有：

- (1) 沉淀法
- (2) 膜过滤法
- (3) 凝胶过滤层析法
- (4) 离子交换层析法
- (5) 疏水层析和反相色谱法

步骤	高纯度PEG 原材料	Step1	Step2	Step3	Step4
		PEG活化衍生物制备		PEG化药物	修饰后药物的分离纯化
		选择合适PEG进行修饰	活化PEG		
技术	1) 原材料及引物的前处理 2) 高温高压聚合反应过程中的温度控制 3) 产物的提纯	主要考虑以下5个方面: 1) PEG相对分子质量 (Mr) 的选择 2) PEG的分子量分布系数(PDI) 3) 修饰位点的选择 4) PEG修饰剂的官能基团 5) PEG修饰剂的分子链结构	常用的PEG活化方法: 1) 羰基二咪唑法 2) N-羟基琥珀酰亚胺法 3) 氟脲酰氯法 4) 光气参与的活化方法 5) PEG对蛋白质的半胱氨酸残基的化学修饰 6) 酶法定点连接PEG	常见的修饰位点: 1) 氨基 2) 羧基 3) 巯基 4) 二硫键 5) 糖基 6) 非极性氨基酸某些特定位点	常用方法: 1) 沉淀法 2) 膜过滤法 3) 凝胶过滤层析法 4) 离子交换层析法 5) 疏水层析 6) 反相色谱法
核心技术壁垒		PEG相对分子质量 (Mr) 的选择		修饰位点的选择(偶联设计)	
对应企业	 	     	    		

图 2-3 小分子药物的 PEG 修饰方法与技术壁垒

## (六) 国内外产业竞争概况

全球 PEG 修饰药物的探索始于 90 年代，第一个十年参与企业相对较少，其中由 PEG 技术创始人 Frank F. Davis 于 1981 年创立的 ENZON 提供了市场上所有的 PEG 修饰药物技术。由于最初 Frank F. Davis 主要在蛋白酶上尝试 PEG 修饰，故最初上市的 PEG 修饰药物均为酶类（1990 年获批的腺苷脱氨酶 Adagen、1994 年获批的天冬酰胺酶 Oncaspar，均由 ENZON 开发）。此后 PEG 技术迅速吸引制药巨头兴趣，随着 Nektar(Shearwater)、Subio 的 PEG 衍生物技术的发展，2000-2010 年代获批药物进一步增多，产业链格局初步成型（PEG 衍生物合成企业提供技术并获取销售分成，大型药企提供上市销售）；这一时期罗氏、辉瑞、安进和先灵葆雅均有相关药物获批。从药物类型上来说，此时期的药物仍然主要在常规蛋白质上尝试，如干扰素、生长激素、促红细胞生成素和重组人粒细胞集落刺激因子等，其中安进 Neulasta、

罗氏 Pegasys 成为重磅炸弹，由于其修饰后延长了药物在体内的代谢时间，带动医生对 PEG 修饰药物的认知度和行业研发热情进一步提升。

2010-2020 的前五年为上个时期的延续，获批药物为干扰素和促红细胞生成素，由于药物质量问题和竞争影响，并未形成重磅药物；后五年则进入 PEG 类因子药物、前期成功药物仿制药上市的高峰期，期间共 10 款药物获批上市，目前仍处于销售爬坡阶段。

由于前期高纯 PEG 原料和 PEG 衍生物核心技术由国外企业把控，国内 PEG 修饰医药行业发展相对较晚。自 2010 年后石药、齐鲁、金赛和恒瑞等企业研发项目相继获批上市，国内对 PEG 修饰药物的热度开始上升。从布局的产品上来看，目前大多是仍以全球已被证明的重磅药物（First-in-class 原创药）的仿创为主，这符合当前国内 PEG 修饰的发展阶段（me too），但也不乏恒瑞等创新能力较强的企业对 IL-2 等热门靶点 PEG 药物的探索。

下表 2-1 为国内外著名 PEG 化药物相关的重点企业，并包含各企业的技术壁垒优势。其中，键凯科技在供应 PEG 衍生物上属于国内的产业链中原材料龙头企业，现已支持国内 7 个已上市的聚乙二醇修饰药物中 4 款药物的研发和生产（表 2-2）。

表 2-1 国内外相关重点企业技术壁垒优势

国家	企业	成立时间	技术壁垒优势
美国	Nektar	1990年	PEG 活化衍生物制备技术
美国	Enzon	1981年	PEG 化药物技术

日本	NOF	1949 年	高纯度 PEG 原材料制备技术、PEG 活化衍生物制备技术
印度	Dr. Reddy	1984 年	
韩国	SunBio	1997 年	PEG 活化衍生物制备技术，PEG 化药物技术
中国	北京键凯科技股份有限公司	2001 年	高纯度 PEG 原材料制备技术、PEG 活化衍生物制备技术
中国	北京凯正联合医药技术有限公司	2014 年	PEG 活化衍生物制备技术，PEG 化药物技术
中国	厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司	2011 年	PEG 活化衍生物制备技术

表 2-2 国内获批上市 PEG 化药物

PEG 衍生物供应商	生产企业	名称（通用名）
NOF	石药集团	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液（津优力）
北京键凯科技股份有限公司	长春金赛	聚乙二醇重组人生长激素（金赛增）
	特宝生物	聚乙二醇干扰素 $\alpha-2\beta$ 注射液（派格宾）
	恒瑞医药	硫培非格司亭注射液（艾多）
	江苏豪森	聚乙二醇洛塞那肽注射液（孚来美）
北京凯正联合医药技术有限公司	齐鲁制药	聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液（新瑞白）
厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司	山东新时代	聚乙二醇化粒细胞刺激因子注射液申力达

## (1) Nektar

Nektar Therapeutics 于 1990 年在加州成立，并于 1998 年重新在特拉华州注册。Howard W. Robin 担任 Nektar Therapeutic 总裁、首席执行官和董事。Nektar 于 2001 年收购 Shearwater Cooperation 获得聚乙二醇化技术平台及多款聚乙二醇药物产品线。Nektar（含 Shearwater Cooperation）已从医用药用聚乙二醇材料供应商转型为创新驱动的药品研发企业，基于其在多聚物材料化学领域的领先优势，开发拥有更优化的药理学表现的全新分子实体。截至 2019 年底，Nektar 通过自主开发或提供技术支持的方式完成了 9 款聚乙二醇化药物的研发上市，并拥有 6 款在研创新药物在临床试验中。2018 年度，Nektar Therapeutics 营业收入为 11.93 亿美元，净利润为 6.81 亿美元。

## (2) Enzon

Enzon 成立于 1981 年 9 月 17 日，总部设在新泽西州克兰福德，主要从事聚乙二醇修饰药物的研发，其产品聚乙二醇修饰腺苷脱氨酶是全球第一款获得 FDA 批准上市的聚乙二醇修饰药物。Enzon 通过授权其 Customized PEGylation Linker Technology 技术平台收取专利费，同时对已上市药品的销售进行分成（PegIntron<sup>®</sup>、Sylatron<sup>®</sup>、Macugen<sup>®</sup>、CIMZIA<sup>®</sup>、OMONTYS<sup>®</sup>）。2018 年度，Enzon 的营业收入为 692 万美元，净利润为 585 万美元。

### (3) NOF

日本石油株式会社（NOF）成立于 1949 年，为日本东京证券交易所上市公司，主要生产包括聚乙二醇材料在内的各类化工产品，拥有超过 20 年高品质单甲氧基聚乙二醇的供应业务，并具备了生产活性聚乙二醇衍生物的技术能力。2018 年 4 月至 2019 年 3 月的财年中，NOF 营业收入折合为 17.10 亿美元，净利润折合为 2.00 亿美元。

### (4) Dr. Reddy

Dr. Reddy 成立于 1984 年，创办人 Kallam Anji Reddy，总部位于印度 Hyderabad，属于印度最大的制药公司，其主要业务为仿制药、制药服务和活性医药成分以及专利产品开发相关业务。Dr. Reddy 是世界最大的活性医药成分生产商之一。另外，公司在英国拥有公吨级聚乙二醇材料产能。

### (5) SunBio

SunBio 成立于 1997 年，为韩国上市公司，主要从事生物药与医疗器械的研制。Sunbio 拥有两款聚乙二醇修饰生物仿制药，分别为粒细胞集落刺激因子类和  $\alpha$  干扰素类，2018 年度，SunBio 的营业收入为 41.75 亿韩元，净利润为-0.25 亿韩元。

### (6) 北京键凯科技股份有限公司

北京键凯科技股份有限公司成立于 2001 年，属于国内外为数不多能进行高纯度和低分散度的医用药用聚乙二醇及活性衍生物工业化生

产的公司，填补了国内长期缺乏规模化生产的高质量医用药用聚乙二醇及其衍生物这一空白，也是全球市场的主要新兴参与者。截至 2021 年 2 月，键凯科技已获批 77 项中国及世界发明专利，另有 45 项专利正在申请中。

现已支持国内 7 个已上市的聚乙二醇修饰药物中 4 款药物的研发和生产，为数家国际医药企业提供其三类医疗器械生产所需的医用药用聚乙二醇及其活性衍生物。除此之外，公司还支持了多家国内国际药企及医疗器械企业的数十个 II、III 期临床项目，拥有 800 余家国际客户及 300 余家国内客户。公开数据显示，2011/11/08 天使轮融资，金额未披露；2015/11/02 A 轮融资，金额未披露；2016/06/08 B 轮融资，金额未披露；2020/08/26 IPO 融资，金额 61770 万人民币。

#### (7) 北京凯正联合医药技术有限公司

北京凯正联合医药技术有限公司是一家专注于聚乙二醇衍生物修饰剂和聚乙二醇-蛋白/多肽/化合物偶联物研发、制备、销售的科技公司，2014 年成立，注册资本 100 万元。

#### (8) 厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司

厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司致力于药物释放系统工作，总部位于中国厦门。除此之外，赛诺邦格也涉足长效药物研发以及血糖控制类药物修饰剂、嵌段共聚物、磷脂等的研发、生产与销售，2011 年成立，注册资本 2,926.392 万元，2011/12/27 天使轮融资，金额未披露；2015/04/14 A 轮融资，金额未披露。

企业	国家	主要业务	优势
Nektar	美国	转型为创新驱动的药品研发企业，开发拥有更优化的药理学表现的全新分子实体。	截至2019年底，Nektar通过自主开发或提供技术支持的方式完成了9款PEG化药物的研发上市，并拥有6款在研创新药物在临床试验中。
Enzon	美国	主要从事PEG修饰药物的研发	其产品PEG修饰腺苷脱氨酶是全球第一款获得FDA批准上市的PEG修饰药物。
NOF	日本	主要生产包括PEG材料在内的各类化工产品，并具备了生产活性PEG衍生物的技术能力	拥有超过20年高品质单甲氧基PEG的供应业务。
Dr. Reddy	印度	主要业务为仿制药、制药服务和活性医药成分以及专利产品开发相关业务	公司在英国拥有公吨级PEG材料产能。
Sunbio	韩国	主要从事生物药与医疗器械的研制	拥有两款PEG修饰生物仿制药，分别为粒细胞集落刺激因子类和 $\alpha$ 干扰素类。
键凯科技	中国	主要从事医用药用PEG及其活性衍生物的研发、生产和销售	基于其拥有自主知识产权的PEG合成及PEG化技术，向下游客户提供PEG医药应用创新技术服务，并自主开发创新的PEG化药物和第三类医疗器械。
北京凯正联合医药技术有限公司	中国	专注于PEG修饰剂（PEG修饰剂）、PEG衍生物（PEG衍生物）、PEG-修饰蛋白质/多肽/化合物偶联物的研发、制备	提供PEG修饰剂/衍生物包括单官能团mPEG衍生物，单官能团分枝型mPEG衍生物，同双官能团PEG衍生物，异双官能团PEG衍生物，多臂PEG衍生物五大类型近五十个品种百多种规格。
厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司	中国	专注于药物释放相关业务	提供高纯度的PEG衍生物、嵌段共聚物、PEG化磷脂、新冠疫苗辅料、脂肪酸修饰侧链以及原料。

图 2-4 全球 PEG 化药物相关重点企业

### (七) 国内临床与全球已上市 PEG 化药物

聚乙二醇修饰应用场景爆发前夜，行业成长空间巨大。聚乙二醇化是药物长效化的重要方式，自1990年FDA批准了世界上首个聚乙二醇修饰药 Adagen 以来，全球经 FDA 或欧盟批准的聚乙二醇修饰药物已上市品种已超过30个（截至2021年9月），终端产品市场规模超过100亿美元。国内聚乙二醇化药物起步较晚，目前已有7款国产聚乙二醇修饰药物上市，未来国内聚乙二醇化仿制药市场还有巨大空间，下表为国内目前正在临床阶段的PEG化药物与全球已上市的部分聚乙二醇化药物。

药物名称	适应证	试验阶段	试验状态	申办人	最近公告日期
聚乙二醇胸腺素 α1 注射液	HBeAg 阳性慢性乙肝	III 期	进行中-招募完成 2	豪森药业	2016-01-22
注射用聚乙二醇化的精氨酸脱亚氨酶 (曾用名:ADI-PEG 20)	肝细胞癌	III 期	已完成	Polaris Group	2016-01-22
Y 型 PEG 化重组人干扰素 α2b 注射液(派格宾)	慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎	II 期	已完成	特宝生物	2016-12-29
聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液	儿童 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎	III 期	进行中-招募完成	Roche	2016-01-22
聚乙二醇化重组人干扰素 α2b 注射液	慢性乙型肝炎	I 期	进行中-招募完成	安科生物	2017-11-21
聚乙二醇新型集成干扰素突变体注射液	慢性肝炎	I 期	已完成	三元基因	2016-01-22
聚乙二醇化重组集成干扰素变异体注射液	慢性丙型肝炎	III 期	进行中-招募中	富进生物	2016-01-22
聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液	预防化疗后中性粒细胞减少	II 期	进行中-招募中	九源基因	2016-01-22
	实体瘤	I 期	进行中-招募中	奥赛康	2019-05-06
聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子注射液	用于预防和治疗放疗或化疗或其它原因引起的中性粒细胞减少症	I 期	已完成	新时代药业	2019-05-31
	实体肿瘤化疗所致 3 度和/或 4 度粒细胞减少症和发热性粒细胞减少症	I 期	已完成	派格生物	2016-06-27
	非小细胞肺癌患者化疗后中性粒细胞减少症	IV 期	已完成	格兰百克生物	2018-05-31
聚乙二醇化重组人生长激素注射液	化疗引起的中性粒细胞减少症	其它	进行中-招募完成	双鹭药业	2017-04-21
	用于治疗内源性生长激素缺乏所致的儿童生长缓慢	I 期	已完成	安科生物	2018-03-13
聚乙二醇化重组人生长激素注射液	成人生长激素缺乏症、小于胎龄儿 (SGA) 所致矮小、儿童先天性卵巢发育不全 (Turner) 综合征、儿童特发性矮小、小于胎龄儿矮小儿童	II 期	进行中-招募中	长春金赛	2019-10-12
聚乙二醇化艾塞那肽注射液	II 型糖尿病	I 期	已完成	派格生物	2017-02-13
聚乙二醇重组人促红素注射液	慢性肾性贫血	I 期	已完成	赛保尔生物	2019-03-22
聚乙二醇重组人促红素注射液(CHO 细胞)	肾性贫血	I 期	进行中-招募中	昂德生物	2020-12-03
聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液	晚期非鳞非小细胞肺癌	I 期	进行中-尚未招募	普罗吉	2019-07-29
	晚期/转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 或其他实体瘤	I 期	进行中-招募中	先声药业	2020-10-30
锝[99mTc]胍基烟酰胺聚乙二醇双环 RGD 肽注射液	本品主要用于肺癌良/恶及分期诊断	I 期	已完成	瑞迪奥	2019-03-25

图 2-5 国内临床 PEG 化药物

商品名	通用名	适应症	公司	批准上市时间	支持上市的 PEG 供应商
Adagen	Pegademase Bovine	免疫缺陷性疾病	Enzon	1990/3/21	Enzon
培门冬酶	Pegaspargase/Oncaspar	非霍奇金淋巴瘤和急性骨髓性白血病	SIGMA TAU	1994/2/1	Enzon
Doxil	长效阿霉素脂质体注射液	晚期卵巢癌、多发性骨髓瘤以及 HIV 并发的卡波西肉瘤	Schering	1995/11/17	
佩乐能	聚乙二醇干扰素 α-2β 注射剂	慢性丙型肝炎, 慢性乙型肝炎	Schering	2001/1/19	Nektar/Enzon
培非格司亭	Pegfilgrastim	减少与化疗引起的中性粒细胞减少症有关的感染发生率	安进	2001/1/31	Nektar
派罗欣	聚乙二醇干扰素 α-2a 注射液	慢性丙型肝炎, 慢性乙型肝炎	罗氏	2002/10/16	Nektar/Enzon
Somavert	Pegvisomant	肢端肥大症	辉瑞	2003/3/25	Nektar
Macugen	Pegaptanib 眼科注射剂	湿性年龄相关性黄斑变性	Pfizer	2004/9/17	
Mircera	甲氧基聚乙二醇促红细胞生成素-β	慢性肾衰竭中的贫血	罗氏	2007/11/14	Nektar
Cimzia	Ccertolizumab Pegol	中度至重度类风湿性关节炎	UCB	2008/4/22	Nektar
Asclera	聚多卡醇, 聚乙二醇 单十二醚) 注射液	血管静脉曲张	Chemische Fabrik Kreussler	2010/3/30	
Krystexxa	Pegloticase (聚乙二醇 重组尿酸酶)	成人患者常规治疗难治性慢性痛风	Horizon Pharma	2010/9/14	
Sylatron	聚乙二醇干扰素 α-2β	黑色素瘤	Merck	2011/3/29	
津优力	聚乙二醇族人粒细胞刺激因子注射液	非髓性恶性肿瘤	石药百克	2011/10/21	NOF
Omontys	Peginesatide	由于慢性肾病(CKD)贫血	Takeda	2012/3/27	
金赛增	聚乙二醇重组人生长激素	内源性生长激素缺乏所引起的儿童生长缓慢	长春金赛	2014/1/6	键凯科技
Plegridy	Peginterferon β-1α	成人复发性多发性硬化症	BIOGEN IDEC INC 渤健生物	2014/8/15	
Movantik	Naloxegol	便秘	RedHill	2014/9/16	Nektar
新瑞白	聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液	非髓性恶性肿瘤	齐鲁制药	2015/8/18	北京凯正
Adynovate	重组聚乙二醇化凝血因子	血友病 A	Baxalta	2015/11/13	Nektar
派格宾	聚乙二醇干扰素 α-2β 注射液	病毒性肝炎	太保生物	2016/10/15	键凯科技
Rebinyln	凝血因子 IX (重组), GlycoPEGylated	B 型血友病	Novo Nordisk	2017/5/31	
艾多	硫培非格司亭注射液	非髓性恶性肿瘤	恒瑞医药	2018/5/8	键凯科技
Palynziq	Pegvaliase-pqpz	苯丙酮尿症	Biomarin Pharm	2018/5/24	
Fulphila	Pegfilgrastim-jmbd	正在接受骨髓抑制化疗的非髓细胞癌患者	Mylan GmbH	2018/6/4	
Jivi	PEG-rFVIII	A 型血友病	Bayer Healthcare	2018/8/29	

图 2-6 全球已上市 PEG 化药物

### (八) PEG 化药物相关技术研发学者现状

下图为我国 PEG 化药物相关技术研发学者现状与其技术优势，部份学者已创立成果转化的相关企业与产品。

学者	单位	PEG相关研究方向	技术	企业	成果转化
罗永章	清华大学生命科学学院	从事蛋白质药物及诊断试剂的研发与转化	PEG化药物技术	北京普罗吉生物科技发展有限公司 烟台普罗吉生物科技发展有限公司	聚乙二醇重组人血管内皮抑制素注射液 (M2ES)
朱新远	上海交通大学 系统生物医学研究院	高度支化聚合物的可控制备及功能化 生物医用高分子材料	PEG活化衍生物制备技术		
危岩	清华大学化学学院	纳米高分子材料	PEG活化衍生物制备技术		
姜嫣嫣	复旦大学 药学院	纳米技术的药物靶向递释系统 药物新剂型与新制剂的研究开发	PEG化药物技术		
颜德岳	上海交通大学化学化工学院	抗肿瘤新药开发	PEG活化衍生物制备技术、PEG化药物技术	上海普利特复合材料股份有限公司	

图 2-7 PEG 化药物中国学者定位

## 三、专业术语解析

### 两亲性 (Amphipathy)

指分子同时具有亲水性和亲油性，亲水性和亲油性是特定基团的性质。如构成细胞膜的磷脂双分子层中，单个磷脂的顶部由磷的官能团和甘油构成，呈亲水性；而尾部含饱和及不饱和脂肪酸，呈疏水性或亲油性，故磷脂分子整体呈两亲性。

### 免疫原性

指能引起免疫应答的性能，即抗原能刺激特定的免疫细胞，使免疫细胞活化、增殖、分化，最终产生免疫效应物质抗体和致敏淋巴细胞的特性。

## 生物降解

指材料在生物体内通过溶解、酶解、细胞吞噬等作用，在组织长入的过程中不断从体内排出，修复后的组织完全替代植入材料的位置，而材料在体内不存在残留的性质。

## Fab 片段

也叫做抗原结合片段，是抗体结构中可以与抗原结合的区域。

## 参考文献

- [1]Roberts, M. J., Bentley, M. D. & Harris, J. M. Chemistry for peptide and protein PEGylation. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(4), 459-476.
- [2]Gundersen, S.I. & Palmer, A.F. Conjugation of methoxypolyethylene glycol to the surface of bovine red blood cells. *Biotechnol Bioeng*, 2007, 96(6), 1199-1210.
- [3]Alcantar, N. A., Aydil, E. S. & Israelachvili, J. N. Polyethylene glycol-coated biocompatible surfaces. *J Biomed Mater Res*, 2000, 51(3), 343-351.
- [4]Khalili H, Godwin A, Choi J W, et al. Comparative binding of disulfide-bridged PEG-Fabs [J]. *Bioconjug Chem*,2012, 23(11): 2262-2277.
- [5]Goodson, R. J., & Katre, N. V. Site-directed pegylation of recombinant interleukin-2 at its glycosylation site. *Bio/technology* (Nature Publishing Company), 1990, 8(4), 343–346.
- [6]Beatriz Cabanillas, Natalija Novak, Allergy to COVID-19 vaccines: A current update, *Allergology International*, 2021, 70(3): 313-318.
- [7]Francesco M. Veronese, Gianfranco Pasut, PEGylation, successful approach to drug delivery, 2005, 10(21), 1451-1458.
- [8]冯洁,王府梅.聚乙二醇在相变纺织材料上的应用[J].*国际纺织导报*, 2006(9):67-69.

（作者：朱雅姝为清华大学国家金融研究院资本市场与公司金融研究中心高级研究专员。刘碧波为清华大学五道口金融学院院长助理、副教授、清华大学国家金融研究院资本市场与公司金融研究中心联席主任。）

---

联系人：朱雅姝

邮箱：[zhuysh@pbcfsf.tsinghua.edu.cn](mailto:zhuysh@pbcfsf.tsinghua.edu.cn)

---

## 行业图谱研究项目

### 一、项目目标和定位

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

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

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

## 二、研究方法

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

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

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

### 1、应用方向的技术流程全景

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

## 2、应用方向的技术产品细分类

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

## 3、应用方向上某一细分产品的技术开发流程

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

## 4、领先级国际科创企业及学者团队定位

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

## 三、研究报告形式

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

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

## 免责声明

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