

### 证券研究报告•行业深度研究•生物制药产业链系列报告之耗材篇

# 工欲善其事, 必先利其器

hejuying@csc.com.cn yuanqinghui@csc.com.cn hushichao@csc.com.cn

SAC执证编号: S1440517050001 SAC执证编号: S1440520030001 SAC执证编号: S1440520070010

SFC中央编号: ASZ591 SFC中央编号: BPW879

发布日期:2021年6月

### 从生物制药的蓬勃发展,看上游耗材的国产化机遇

- ▶ 生物制药蓬勃发展,上游装备及耗材大有可为。全球生物药市场空间将由2019年的2860亿美元增至2030年的7680亿美元;我国生物药市场空间将由2019年的3120亿元增至2030年的13030亿元。2019年全球、我国生物药占比分别为22%、19%,2030年将分别达到37%、41%。据Research and Markets、Markets and Markets等咨询机构测算,全球生物制药设备+耗材整体市场规模在200亿美元左右,增速超过10%,其中设备占比约46%,耗材占比约54%。据我们测算,2021年国内生物制药上游耗材市场规模约127亿元,2025年将达到约265亿元,年均增速超过20%(未考虑新冠疫苗增量)。主要包括培养基、色谱填料/层析介质、一次性生物反应器/储液袋及其配件、微载体、滤器滤膜等细分领域。
- 海外龙头占据大部分市场,国产替代空间广阔。全球生物制药耗材市场大部分被海外龙头所占据,如色谱填料/层析介质领域的Cytiva、Tosoh、BioRad、Agilent、Osaka Soda等;一次性生物反应器、反应/储液/搅拌袋领域的Cytiva、ABEC、Sartorius、Thermofisher、Merck等;培养基领域的GIBCO(ThermoFisher)、Merck、Hyclone(Cytiva)等。国内企业在上游耗材领域已有布局,如色谱填料/层析介质领域的纳微科技、博格隆(药明生物子公司)、赛分科技、蓝晓科技;一次性生物反应器、反应/储液/搅拌袋领域的东富龙、楚天科技、多宁生物、乐纯生物、金仪盛世、赛科成;培养基领域的多宁生物、至衡生物、臻格生物等,但市占率普遍较低。
- ▶ 上游材料及装备国产化东风已起。需求端:新冠疫苗的大规模产能建设带来设备、耗材领域需求的大幅增长;疫情影响下全球供应链紧张,药企愈发重视供应链安全,给上游设备和材料的国产化带来发展契机。供给端:国内生物制药耗材供应商大多成立于2005-2010年左右,经历10余年的发展,产品质量已经逐步接近海外龙头水平。政策驱动:2020年10月,十三届全国人大常委会第二十二次会议通过了《生物安全法》,强调县级以上人民政府应当将关键基础设施的建设和运行、关键技术和产品的研究与开发等列入政府预算;2021年5月,上海发布《关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》,重点支持创新药品、高端医疗器械、先进生物医药装备和材料、新型服务外包等四大产业发展。
- **重点关注:**药明生物(2269.HK,控股博格隆、参股多宁生物)、纳微科技(688690)、东富龙(300171)、楚天科技(300358)、石四药(2005.HK)、蓝晓科技(300487)。未上市公司包括:多宁生物、乐纯生物、金仪盛世、博格隆、赛分科技、赛科成。
- 风险分析:产品质量、批间稳定性风险,客户验证进度不及预期风险,部分上游原材料依赖海外供应风险,行业竞争加剧风险



## 从生物制药的蓬勃发展,看上游耗材的国产化机遇

### 生物制药蓬勃发展,上游装备及耗材大有可为

市场空间

2020年全球生物制药耗材市场空间约103亿元,年均增速约13%;国内生物制药耗材市场空间约127亿元,年均增速超过20%(未考虑新冠疫苗)

行业格局

大部分市场被Danaher、ThermoFisher、Merck、Sartorius等全球龙头垄断, 国内企业市场份额较小,进口替代空间广阔

行业壁垒 •

技术壁垒高、客户验证周期长、批间稳定性、供应可靠性要求高

催化剂

新冠疫情下供应链安全重要性凸显,国内耗材企业经过10余年的发展产品质量逐步接近海外龙头水平,部分子行业市占率达到10%左右,将进入加速提升阶段

相关标的

药明生物(2269.HK,控股博格隆、参股多宁生物)、纳微科技(688690)、东富龙(300171)、楚天科技(300358)、石四药(2005.HK)、蓝晓科技(300487),多宁生物、乐纯生物、金仪盛世、博格隆、赛分科技、赛科成

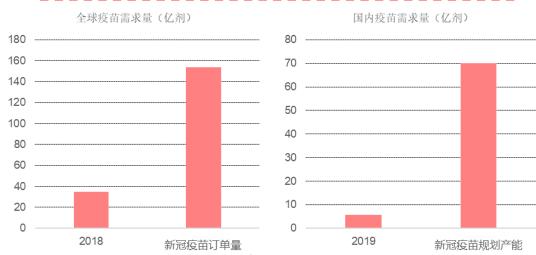


### 从生物制药的蓬勃发展,看上游耗材的国产化机遇

#### 生物制药上游材料及装备国产化东风已起

- 需求端:新冠疫苗带来上游设备和耗材需求的大幅增长;疫情影响下供应链安全重要性凸显,生物制药行业迫切需要上游设备和材料的国产化
- 供给端:国内生物制药耗材供应商大多成立于2005-2010年左右,经历10余年的发展,产品质量已经接近海外龙头
- 政策推动:《生物安全法》强调县级以上人民政府应当将关键技术和产品的研究与开发等列入政府预算;
  2021年5月,上海发布《关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》,重点支持创新药品、高端医疗器械、先进生物医药装备和材料、新型服务外包等四大产业发展

#### 图:全球及国内常规疫苗需求量与新冠疫苗增量



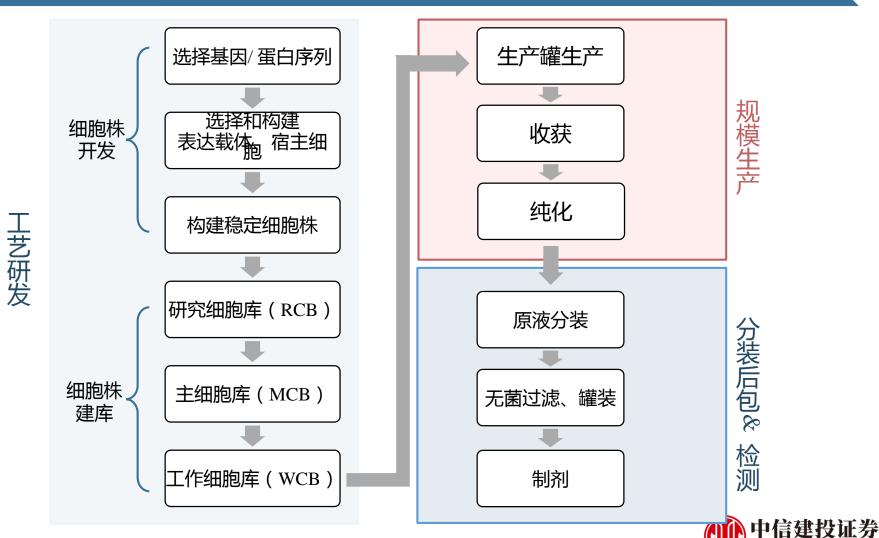


4



- 2 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐
- 3 色谱填料&层析介质:分离纯化核心耗材
- 4 风险分析

### 生物制药开发及生产流程



数据来源:公司官网,中信建投

CHINA SECURITIES

#### 生物制药上游耗材及设备

细胞 培养

建立工作细胞库

种子复苏

揺瓶扩増

多级种子罐扩增

生物反应器 细胞培养

连续离心过 滤

收获上清

- 储液袋/罐、投料袋、搅拌袋等:Sartorius、Merck、ATMI(Pall)、ThermoFisher、Cytiva、多宁生物、乐纯生物、赛科成等
- 生物反应器: Merck, Cytiva, Applikon, Eppendorf, Sartorius, Thermo Fisher, Pall, ABEC, Celltainer、多宁生物、乐纯生物、金仪盛世、赛科成等
- 培养基: GIBCO (ThermoFisher)、Merck、Hyclone (Cytiva)、多宁生物、至衡生物、 臻格生物、各药企自配等
- アン 深层过滤器:Sartorius、Pall、 Merck、Cuno
- **离心机**: Sartorius、Beckman Coulter、Herrmle、Carr Centritech、上海章泉

纯化

上清

亲和层析

低pH孵育 病毒灭活 多级精纯层析

除病毒纳滤

UF/DF

SciLog

无菌过滤 原液分装

• 色谱填料:Cytiva、Tosoh、Bio-rad、Repligen、ThermoFisher、 纳微科技、博格隆等

 预装柱: Merck、Cytiva、Bio-rad、Pall、Repligen、 ThermoFisher、BIA Separation (Sartorius)

微滤纯化平台: Cytiva、Spectrum Labs

除病毒过滤器:

Sartorius、Merck、 Asahi、Pall 超滤系统: Merck、Pall、 无菌连接器: Sartorius、Merck、 Cytiva、Pall

制剂包装

原液

半成品

配制

无菌过 滤

大菌灌 装

轧盖

贴标包 装

成品

无菌灌装&后包:Syntegon(博世)、B+S、IMA、Körber、Uhlmann、OPTIMA、东富龙、楚天科技、

Merck, Pall, Aseptic Technologies

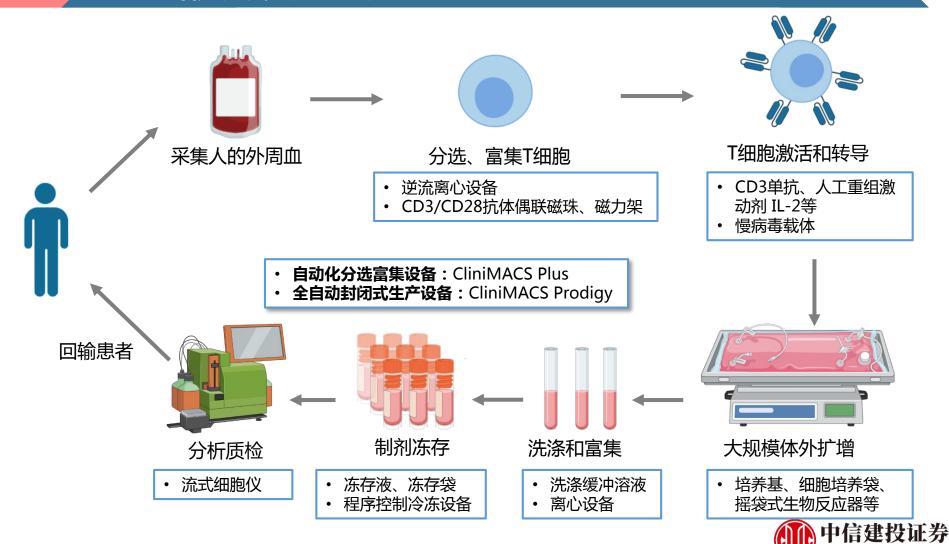
无菌取样:Merck、AllPure、GORE

生化分析仪: Nova、Thermo、SciLog

灯检机: Syntegon (博世)、Körber、METTLER-TOLEDO、东富龙、楚天科技

数据来源:文献检索,中信建投

#### CAR-T细胞疗法生产工艺及耗材设备



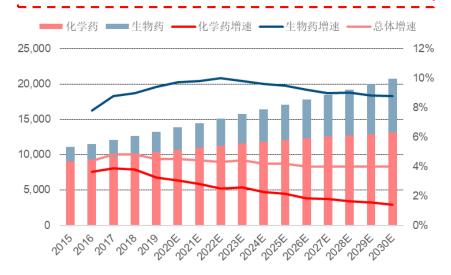
数据来源:公司官网,文献检索,中信建投

CHINA SECURITIES

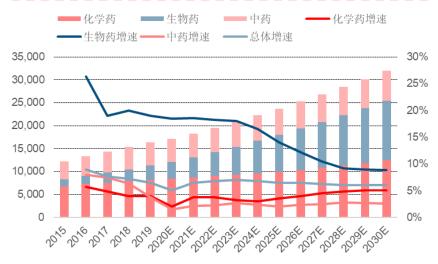
#### 生物制药蓬勃发展

- ▶ 全球生物药市场空间将由2019年的2860亿美元增至2030年的7680亿美元
- ▶ 我国生物药市场空间将由2019年的3120亿元增至2030年的13030亿元
- 2019年全球、我国生物药占比分别为22%、19%, 2030年将分别达到37%、41%

#### 图:全球药品市场空间及增速(亿美元)



#### 图:我国药品市场空间及增速(亿元)





#### 生物制药蓬勃发展,上游装备及耗材大有可为

- 全球生物制药设备+耗材整体市场规模在200亿美元左右,增速超过10%,其中设备占比约46%, 耗材占比约54%(未考虑新冠疫苗)
- 培养基、色谱树脂、一次性生物反应器/储液袋及其配件、微载体、滤器滤膜为主要耗材
- 按照我国生物药市场规模约占全球18%估算,我国生物制药设备+耗材市场约250亿元,其中耗 材约135亿元(未考虑新冠疫苗)

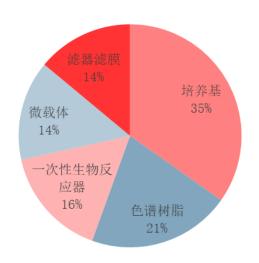
表:生物制药典型装备及耗材全球市场(亿美元)

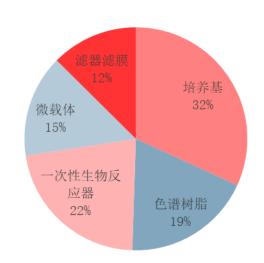
	2020	2025	CAGR	数据来源
生物制药/细胞培养装备及耗材	190	331	11.8%	Research and Markets
生物制药/细胞培养装备	87	142	10.2%	计算得到
生物反应器	55	121	16.6%	GMInsights
不锈钢生物反应器	42	87	15.5%	计算得到
生物制药/细胞培养耗材	103	189	13.0%	<b>PRNewswire</b>
培养基	37	56	8.8%	GlobeNewswire
色谱树脂	22	33	8.2%	Markets and Markets
一次性生物反应器/储液袋及其配件	17	39	18.0%	Markets and Markets
微载体	15	26	10.7%	Markets and Markets
滤器滤膜	15	22	8.0%	bcc Research
合计	106	177	10.7%	

#### 生物制药蓬勃发展,上游装备及耗材大有可为

- 全球生物制药设备+耗材整体市场规模在200亿美元左右,增速超过10%,其中设备占比约46%, 耗材占比约54%
- 培养基、色谱树脂、一次性生物反应器/储液袋及其配件、微载体、滤器滤膜为主要耗材
- 按照我国生物药市场规模约占全球18%估算,我国生物制药设备+耗材市场约250亿元,其中耗 材约135亿元

图:2020年生物制药耗材分品种市场占比 图:2025年生物制药耗材分品种市场占比







### 设备及耗材构成生物药主要生产成本

- 以全球生物药细分品类为权重,对国内市场取加权平均,生物药平均毛利率90%,直接材料和制造费用 占生产成本比例分别约29%、60%
- 以国内生物药2021年市场规模约4385亿元,对应上游耗材市场规模约127亿元,与此前测算结果135亿元基本相符

图:全球生物药细分类别

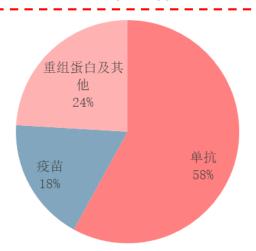


表:生物药成本拆分

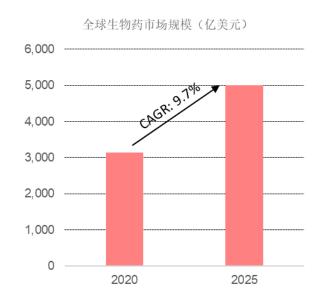
	抗体药	疫苗	重组蛋白	加权平均
毛利率	88.26%	92.93%	91.20%	89.80%
直接材料	23.70%	32.23%	41.27%	29.46%
直接人工	7.29%	19.74%	13.28%	10.97%
制造费用	69.01%	47.95%	45.45%	59.56%

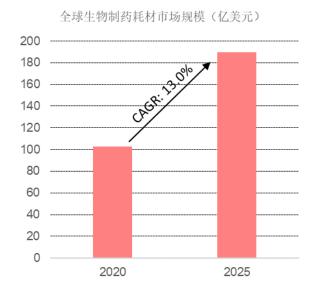


#### 上游耗材市场增速高于生物药行业

- > 2020-2025年全球生物药CAGR约9.7%,上游耗材CAGR约13.0%
- 113.0%/109.7%=103.0%

#### 图:全球生物药及上游耗材市场规模(亿美元)



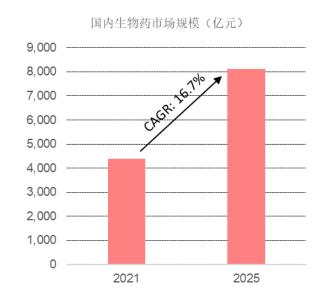


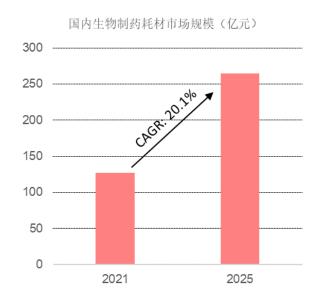


### 上游耗材市场增速高于生物药行业

- > 2021-2025年国内生物药CAGR约16.7%
- 116.7%\*103.0%=120.1%,估算2021-2025国内生物药上游耗材CAGR约20.1%,2025年国内生物制药 耗材市场规模将达到265亿元(考虑新冠疫苗可能更高)

#### 图:国内生物药及上游耗材市场规模(亿美元)







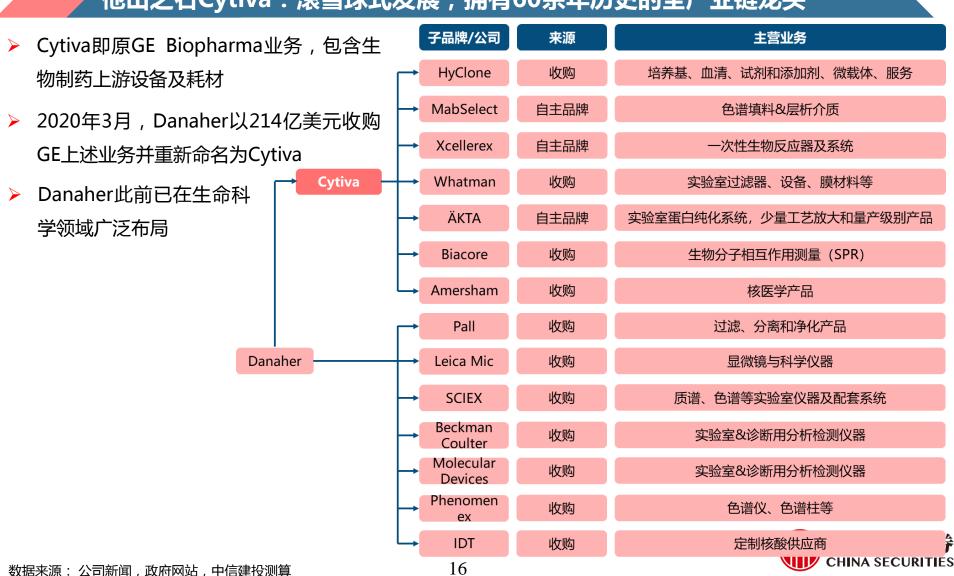
#### 国内生物制药上游耗材大部分仍依赖进口

- 色谱填料/层析介质: Cytiva、Tosoh、BioRad、Agilent、Osaka Soda等占据全球大部分市场,国内纳 微科技、博格降、赛分科技、蓝晓科技等有布局
- 一次性系统:Cytiva、ABEC、Sartorius等占据全球大部分市场,东富龙、楚天科技、多宁生物、乐纯生 物、金仪盛世等有布局;其中乐纯生物一次性反应/储液/搅拌袋已经占据20-30%市场
- 培养基:GIBCO(ThermoFisher)、Merck、Hyclone(Cytiva)占据全球90%市场,国内部分生物药 企自身具备培养基生产能力,另有多宁生物等公司有布局

#### 表:国内生物药上游耗材市场规模测算(亿元)

	2020	2025	CAGR	国产化率
培养基	44	84	13.8%	<20%
色谱填料/层析介质	26	49	13.4%	<10%
一次性生物反应器	20	58	23.5%	很低
一次性反应/储液/搅拌袋				20-30%
微载体	18	39	16.4%	低
滤器滤膜	18	33	13.4%	低
合计	127	265	20.1%	

### 他山之石Cytiva:滚雪球式发展,拥有60余年历史的全产业链龙头



### 他山之石Cytiva:滚雪球式发展,拥有60余年历史的全产业链龙头

- > 2020年Cytiva实现营收超过40亿美元,同比增长超过25%
- > 2019年USFDA批准的生物药/疗法中,75%以上使用公司产品制造
- 产品线囊括生物制药上游设备/耗材以及实验室仪器/耗材/试剂

表:Cytiva主要业务

#### 业务

**Bioprocess Filtration** 

Cell Culture & Fermentation

Cell Imaging& Analysis

**Cell Therapy** 

Chromatography

**General Laboratory Accessories** 

**Laboratory Filtration** 

Liquid Preparation & Management

Molecular Biology

**Protein Analysis** 

Training

#### 主要产品/服务

各类滤器、设备及耗材

培养基、试剂及添加剂、血清、微载体、生物反应器及系统等

显微镜、成象系统等

细胞疗法设备、耗材、软件等

色谱系统、色谱柱、树脂/填料

实验室仪器、耗材等

实验室一次性过滤耗材

一次性储液/搅拌袋及配套系统等

生化试剂、试剂盒、电泳仪等

培训





一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

3 色谱填料&层析介质:分离纯化核心耗材

4 风险分析

#### 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

- ▶ 一次性生物反应器(SUB)是一次性使用技术(SUT)在工业生产领域的典型应用
- 反应器预先灭菌,可以省去/大幅简化SIP(在线消毒)和CIP(在线清洗),快速投入生产、缩短生产周期、节约GMP清洁验证时间和费用;同时耗水、耗能少,废水少,但固废多
- 一次性资本开支小、工艺转换方便,减少闲置浪费;生产小规模高价值产品成本更低

图:一次性生物反应器实物图





#### 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

▶ 优点:验证速度、简化CIP/SIP、资本开支、灵活性

缺点:规模、供应链管理、产品质量可靠性相关风险

图:一次性生物反应器详细优缺点

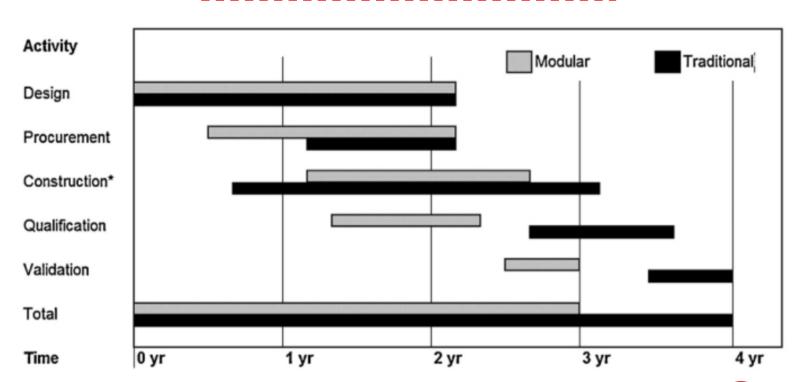
比较项目	传统不锈钢设备	一次性使用设备
定制/标准	均可	均可
投资成本	高	较低
运行维护成本	高	低
设备及厂房尺寸	大	小
CIP/SIP设施	重要	重要度低
验证时间及投入	高	低
交付时间	长	短
污染风险	高	低
灵活性	低	高
批次/产品间转换	复杂	简单
液体废物	高	低
固体废物	低	高
规模	不受限	常见最大2000L, ABEC 6000L
供应链管理、存储	无需/少	要求高
泄露风险	低	低/较高
完整性测试	无	建议
	无	视供应商可提取物报告完整度而定

#### 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

▶ 优点:验证速度、简化CIP/SIP、资本开支、灵活性

缺点:规模、供应链管理、产品质量可靠性相关风险

图:一次性工艺与传统工艺的时间成本对比



### 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

▶ 优点:验证速度、简化CIP/SIP、资本开支、灵活性

缺点:规模、供应链管理、产品质量可靠性相关风险

图:一次性工艺与传统工艺成本对比

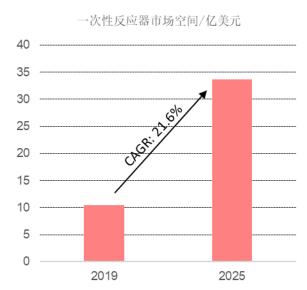
	混合工艺	一次性工艺		混合工艺	一次性工艺
资本开支			销货成本		
设备及公用工程	-36%	-33%	资本开支	-50%	-48%
管路与安装	-58%	-57%	材料	-3%	-3%
过程控制与仪表	-85%	-85%	耗材	233%	631%
电力	-33%	-30%	人工	-64%	-71%
建筑物	-42%	-40%	基础设施费用	-51%	-49%
细节工程	-50%	-48%	总计	-40%	-33%
			用水量	-94%	-96%
施工与现场管理	-50%	-48%	塑料废物	312%	455%
验证	-50%	-48%	占地面积	-52%	-64%
总计	-50%	-48%	总工时	-75%	-79%



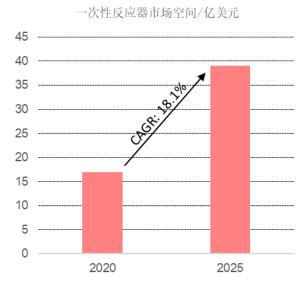
#### 市场增速最快的主流耗材

- ▶ 全球一次性生物反应当前的市场空间在10-20亿美金左右,2025年将达到30-40亿美金,年均增速约20%
- ▶ 全球生物反应器(包含一次性、不锈钢等)当前市场空间约50-60亿美金,增速低于SUB
- 全球主要供应商: Cytiva(Danaher, 原GE), ABEC, Sartorius, Thermofisher, Applikon, Eppendorf,
  Merck, Celltainer等

图:全球一次性生物反应器市场空间

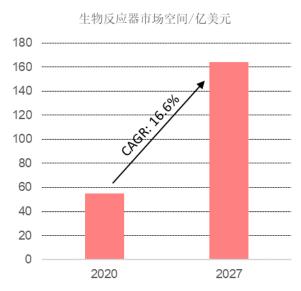






数据来源: Markets and Markets, 中信建投

#### 图:全球生物反应器市场空间

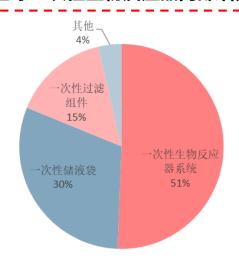


数据来源:GM insights

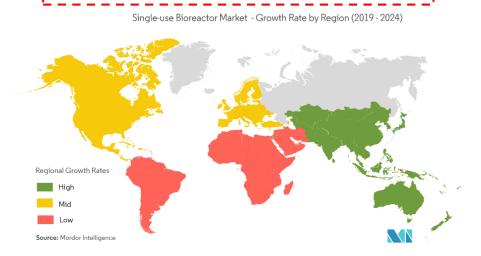
#### 亚太、欧美增速最快,反应器、一次性袋占比最高

- 市场增速分区域:亚太区增速最快,欧美其次,非洲、南美等地区增速最慢
- ▶ 细分市场结构: SUB占比最高,一次性储液袋、一次性过滤组件分别占比30%左右、15-20%

#### 图:全球一次性生物反应器内部细分市场



#### 图:全球一次性生物反应器市场增速分区域





#### 亚太、欧美增速最快,反应器、一次性袋占比最高

市场增速分区域:亚太区增速最快,欧美其次,非洲、南美等地区增速最慢

▶ 细分市场结构:SUB占比最高,一次性储液袋、一次性过滤组件分别占比30%左右、15-20%

图:一次性生物反应器

图:一次性储液袋

图:一次性过滤组件







#### 发展历史

- > 1950-1960s: 起步阶段, 一次性血浆袋及实验室少量菌种培养
- > 1970-1990s:实验室开发持续进行,小规模商业化
- 1998年至今:高速发展,商业化波浪混合式、搅拌式、轨道振摇式SUB分别于1998、2004、2004年推出 反应器工作体积持续扩大

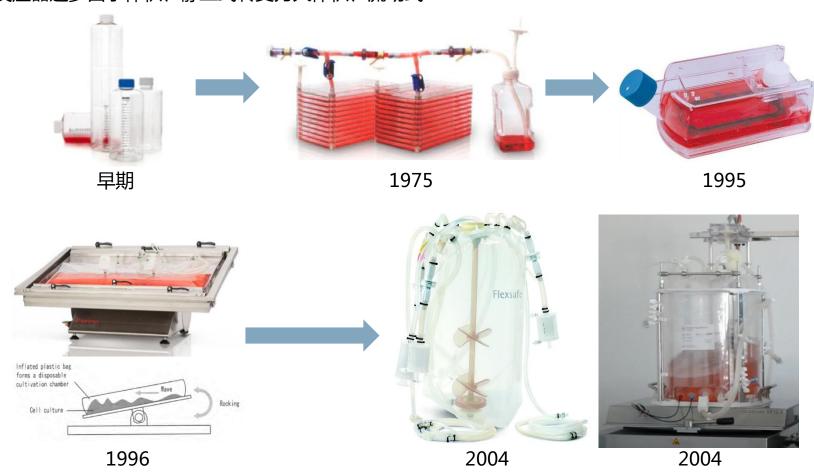
#### 表:一次性生物反应器发展历史

时间	
1953	Fenwal Laboratories开发塑料血浆袋
1963	Falch等使用一次性生物反应袋培养三种菌种
1972	Knazek等开发第一套中空纤维膜生物反应器,实现了动物细胞的体外高浓度培养
1975	Nunc开发Cell Factory反应器,适用于GMP要求的疫苗和治疗性蛋白的生产
1995	制药公司开始利用miniPERM和 <b>CeLLine</b> 一次性生物反应器在体外生产抗体
1996	先灵葆雅科学家Vijay Singh发明波浪混合式SUB,获得巨大成功
1999	Vijay Singh离开先灵葆雅创立Wave Biotech
2001	Liu等首次使用轨道振摇式SUB培养动物细胞、杂交瘤细胞和昆虫细胞
2004	Hyclone公司推出第一台商业化搅拌式SUB
2004	Jesus等首次使用商业化的TubeSpin培养CHO细胞
2006	搅拌式SUB最大工作体积达到1000L
2009	Zhang等开发了 <b>2000L</b> 轨道振摇式SUB,把CHO细胞培养体积放大到1000L规模
2009	搅拌式SUB的最大工作体积达到2000L
2017	ABEC将SUB最大工作体积提升至4000L
2019	ABEC将SUB最大工作体积提升至6000L
2021	ThermoFisher发布 <b>3000L</b> 和 <b>5000L</b> 搅拌式SUB HyPerforma DynaDrive

CHINA SECURITIES

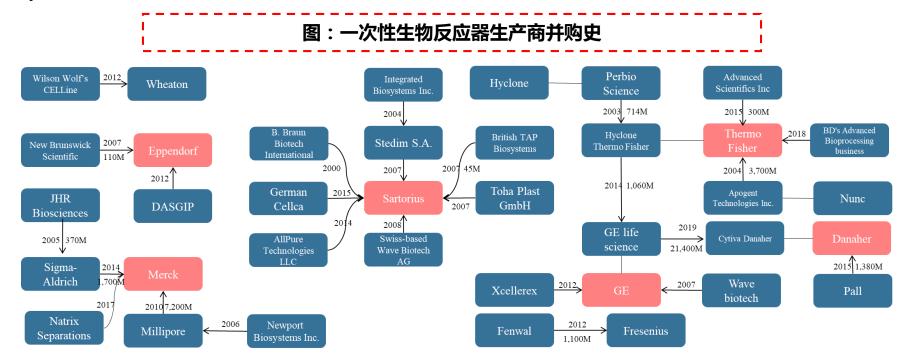
### 发展历史

反应器逐步由小体积、静止式转变为大体积、流动式



#### 行业发展史也是一部并购史

- 开发塑料血浆袋的Fenwal被费森尤斯卡比收购
- 开发Cell Factory的Nunc辗转后最终归属于ThermoFisher
- ▶ WAVE被GE收购,后因GE将其生命科学部门出售给Danaher而最终归属Danaher
- ➤ Hyclone先被ThermoFisher收购后又被转让给GE,目前归属Danaher





#### 3大类反应器,搅拌式、波浪混合式为主流

- 波浪混合式:适合高密度培养,不对细胞造成剪切伤害,无需鼓泡、消泡剂;主要用于种子扩大培养, 对剪切力敏感的哺乳动物、植物细胞和昆虫细胞培养
- 搅拌式:配备叶轮剪切力高,最接近不锈钢生物反应器,转化简单;使用经验和理论完善,易放大,商业化应用最广泛;换热系数较低,主要用于密度较低的哺乳动物细胞培养
- 轨道振摇式:无需搅拌和曝气装置,剪切伤害小、避免泡沫生成,操作简单成本效益高;主要应用于氧需求较低的动物细胞和植物细胞的培养







### 波浪混合式:最早大规模商业化的革命性产品,主要用于种子扩大培养

- > 主要用于种子扩大培养,也用于较小批量的剪切力敏感细胞培养
- 行业创始公司Wave Biotech现归属于Danaher旗下,为行业龙头,大小体积产品线完全;Sartorius和 Cell-tainer亦有一定市占率;Applikon、Pall等主要生产中小体积产品

图:主要商业化波浪混合式一次性生物反应器

反应器	最大工作体积	应用领域	供应商
WAVE Bioreactor	500L	昆虫细胞培养、单克隆抗体生产、种子扩大培养、蛋白表达、病毒生产、原代细胞 扩大培养等	Cytiva
BIOSTAT RM	300L	低剪切力细胞培养、微生物、哺乳动物、昆虫和植物细胞培养、种子扩大培养等	Sartorius
CELL-tainer	200L	哺乳动物细胞、微生物培养	Cell-tainer
AppliFlex	25L	昆虫细胞、CHO细胞、杂交瘤细胞培养,种子扩大培养等	Applikon
ReadyToProcess WAVE 25	25L	哺乳动物细胞、昆虫细胞和植物细胞培养	Cytiva
Xuri细胞扩增系统W25	25L	临床级T淋巴细胞的快速生产、T淋巴细胞的灌注培养、人自然杀伤细胞的灌注培养	Cytiva
XRS 20	20L	哺乳动物细胞培养	Pall



#### 搅拌式:大体积SUB的中流砥柱

- ▶ 最接近不锈钢反应器,发展最成熟,商业化应用最广泛的SUB
- ABEC、ThermoFisher、Cytiva、Sartorius均具备大体积反应器供应能力
- > 2018年药明生物4厂采用了ABEC的4000L CSR反应器

图:主要商业化搅拌式一次性生物反应器

反应器	最大工作体积	应用领域	供应商
CUSTOM SINGLE RUN(CSR)	6000L	细胞培养	ABEC
HyPerforma DynaDrive S.U.B	5000L	动物细胞、昆虫细胞培养	ThermoFisher
HyPerforma S.U.B	2000L	动物细胞、昆虫细胞培养	ThermoFisher
HyPerforma S.U.M	2000L	混合	ThermoFisher
Mobius	2000L	细胞培养	Merck
Xcellerex XDR	2000L	CHO细胞、Vero细胞、MDCK细胞、E.coli、酵母等培养	Cytiva
BIOSTAT STR	2000L	哺乳动物细胞、昆虫细胞、种子扩大培养等	Sartorius
HyPerforma S.U.F	300L	微生物培养	ThermoFisher
Mobius CellReady	200L	工艺开发、中试和临床级的晡乳动物细胞培养	Merck
Allegro STR 200	200L	悬浮细胞培养、种子扩大培养等	Pall
Xcellerex XDR-50 MO	50L	E.coli、假单胞菌、酵母、CHO细胞、Vero细胞、MDCK细胞等培养	Cytiva
New BrunswickCelliGEN BLU	40L	昆虫、哺乳动物及人细胞培养,疫苗生产	Eppendorf

#### 轨道振摇式:与搅拌式同时代诞生,发展相对缓慢

- ▶ 轨道振摇式SUB与搅拌式SUB同时代诞生,但发展相对较慢
- > Sartorius有2500L级别产品, Adolf Kühner以实验室级别产品为主, 大批量生产最大体积200L
- 其他厂商产品大多用于细胞筛选、工艺优化等实验室及小试中试级别

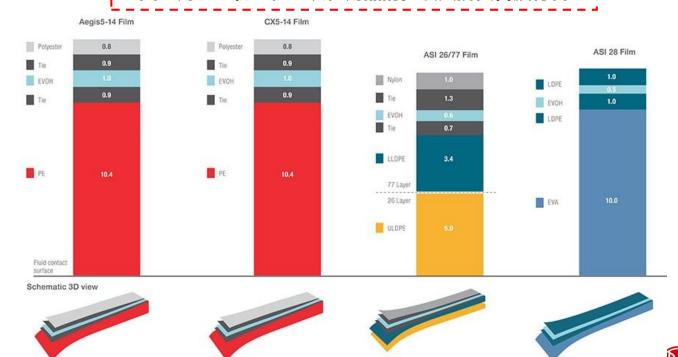
图:主要商业化轨道振摇式一次性生物反应器

反应器	最大工作体积	应用领域	供应商
BIOSTAT ORB	2500L	哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、干细胞和微载体贴壁细胞培养、微生物培养、 重组蛋白、疫苗和单抗的生产,种子扩大培养等	Sartorius
SB200-X	200L	人体细胞、哺乳动物细胞及植物细胞培养	Adolf Kühner
TubeSpin	400mL	大规模悬浮细胞的筛选及工艺优化	Techno Plastic
Micro-24	7mL	克隆筛选、培养条件的筛选、蛋白表达的诱导条件优化、培养基成分优化、工艺 验证、工艺开发	Pall
BioLector	2.4mL	培养条件优化、高通量蛋白表达、好氧及微需氧细菌发酵、细胞及菌株筛选、酶 和细胞活力检测等	Mp2-labs

#### 上游:多层共挤复合膜材料为核心

- 一次性生物反应器、储液袋等须使用FDA认证的材料如PE、PVA、PC、PS、PVC、PP、PA、EVOH、 EVA等,一般为3-5层多层共挤产品
- 最外层LDPE、PA、聚醚等提供机械支撑;中间层EVOH、PVC、PVA等提供阻隔性能;内层PE、PP、EVA等接触生物反应体系

### 图:用于生物工程一次性用品的多层共挤复合膜材料



### 发展趋势: 百花齐放、各有所长

- 多个中小体积反应器流加培养:最成熟,优化最简单,工艺开发速度最快;传质性能不佳,生产效率有限
- 大体积流加培养:混合和传质性能接近不锈钢反应器,结构稳定性要求高,生产条件需要经过一定优化,CDMO公司采用较多,主要用于传统低表达量产品生产和未经充分优化的新工艺生产
- 中小体积灌流培养:占地面积小,生产效率最高,但工艺优化较复杂耗时较长,同时培养基利用效率较低, 纯化工段需处理的液体体积较大;需要切向流过滤,对过滤系统有较高要求
- ▶ 2019年不同规格一次性反应器销量:1000L>500L>2000L

表:细胞培养方法分类

中文名称	英文名称	简介	实例CHO细胞浓度(个/mL)
分批培养	Batch	在密闭反应器内一次性装入培养基和接种菌种(不进不出)	2.0×10 <sup>6</sup>
流加培养	Fed-Batch	培养过程中分批次补加培养基(只进不出)	2.7×10 <sup>6</sup>
灌流培养	Perfusion	培养过程中不断将部分培养基和产物取出,同时灌注新培养基(有进有出)	9.6×10 <sup>6</sup>

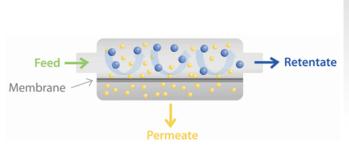
#### 发展趋势: 百花齐放、各有所长

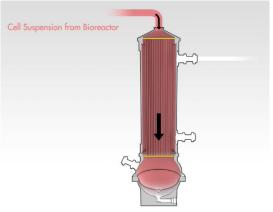
灌流培养: 占地面积小,生产效率最高,但工艺优化较复杂耗时较长,同时培养基利用效率较低,纯化工段需处理的液体体积较大;需要切向流过滤,对过滤系统有较高要求

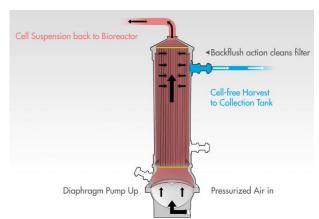
表:灌流培养和流加培养蛋白产量比较

Fed-Batch	Per Run	20 Runs/Year
100L	50g	1kg
300L	150g	3kg
1000L	500g	10kg

Perfusion	Per Day	30 Day Run	10 Runs/Year
100L	50g	1.5kg	15kg
300L	150g	4.5kg	45kg
1000L	500g	15kg	150kg









#### 国内厂商:蓬勃发展,逐步突破

- 国内厂商主要以供应不锈钢反应器为主,一次性生物反应器布局相对早期。
- 一次性生物反应袋及上游多层共挤复合膜材料主要供应商包括乐纯生物、石四药等

表:生物反应器代表性厂商

公司名称	代码	生物制药设备&耗材领域代表性产品
石四药	2005.HK	多层共挤复合膜
东富龙	300171.SZ	生物反应器、分离纯化、培养基配制、收获、缓冲液配制系统;CIP、灭活系统等
楚天科技	300358.SZ	生物反应器、配液系统,容器等
多宁生物		培养基、不锈钢反应器、一次性反应器、一次性储液袋、过滤系统方案
乐纯生物		一次性反应袋、储液袋、配液袋
金仪盛世		一次性生物反应器、配液系统等
赛科成		一次性生物反应器、一次性储液袋及配套系统等



#### 国内厂商:蓬勃发展,逐步突破

- ▶ 国内厂商主要以供应不锈钢反应器为主,一次性生物反应器布局相对早期
- 一次性生物反应袋及上游多层共挤复合膜材料主要供应商包括乐纯生物、石四药等

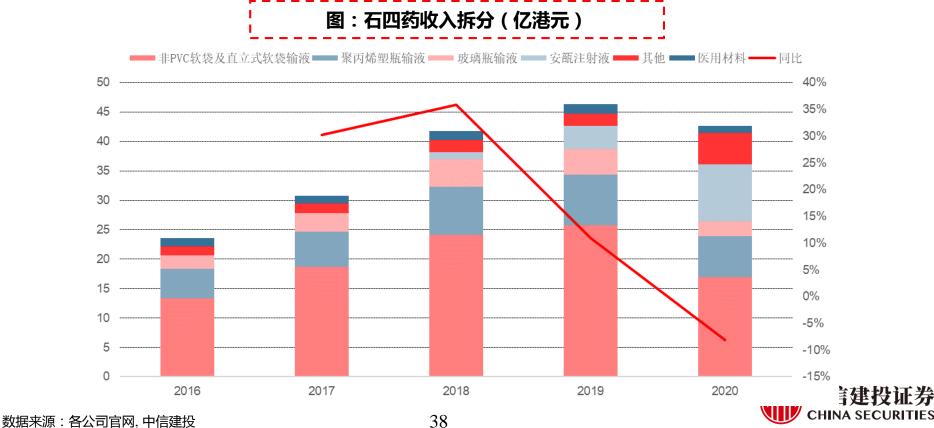
表:生物反应器代表性厂商

		海外厂商	国内厂商	
上游材料	多层共挤复合膜	ThermoFisher、Merck、Sartorius、RENOLIT、 Sealed Air	石四药	
下游产品	一次性生物反应器、 储液/搅拌袋	Cytiva、Sartorius、ABEC、ThermoFisher、 Applikon、Eppendorf、Merck、Celltainer、Pall	多宁生物、乐纯生物、金 仪盛世、赛科成	



#### 石四药:多层共挤复合膜材料进口替代先行者

- 公司传统业务为大输液产品,近年来安瓿水针、原料药等业务快速发展
- > 2016年4月公司收购江苏博生,主营丁基橡胶塞、聚异戊二烯垫片、非PVC多层共挤输液膜
- > 2021年5月,江苏博生以输液膜为基础开发的多层共挤生物膜开发成功



### 东富龙:老牌制药装备龙头厂商

- 公司是国内老牌药机龙头,可提供制药工艺、核心装备、系统工程整体解决方案
- 主要产品:发酵罐及反应器、分离纯化及超滤、自动进出料、灌装联动线、配液系统、灯检机、冻干机、 细胞药物生产设备、 SIP/CIP、食品工程用设备等

图:公司一次性产品实例





#### 多宁生物:全面布局生物制药上游装备耗材

- > 药明生物参股
- > 公司成立于2005年,以CHO细胞培养基起家;2016年收购乐纯生物40%股份
- > 2018年合并天广实培养基业务,同时引进汇桥资本
- 2019年9月并购齐志生物(生物反应器),2020年6月并购亮黑科技(一次性产品业务),2020年11月 并购金科过滤;2020年12月完成数亿元B轮融资

图:公司产品实例





### 乐纯生物:海外龙头归国人才加持,一次性多层共挤袋持续突破

- ▶ 公司成立于2011年,主导产品为一次性使用多层共挤袋
- ▶ 总经理董彦、副总经理秦孙星分别来自Pall和Millipore
- > 公司为君实生物搅拌袋、储液袋主要生产商

图:乐纯生物主要产品



## 目录



1 生物制药蓬勃发展,上游装备及耗材大有可为

2 一次性生物反应器:高效灵活的新一代耗材式发酵罐

3 色谱填料&层析介质:分离纯化核心耗材

4 风险分析

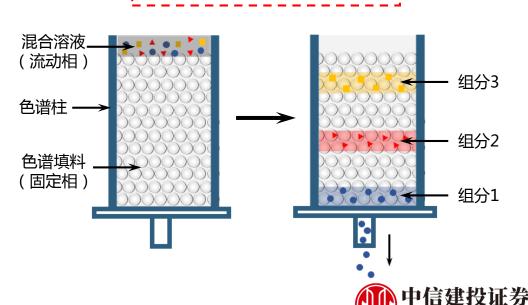
### 色谱(层析)纯化技术:现代工业最重要的分离技术

- 现代工业中重要的物质组分分离技术。分离条件温和、分离效果好、广泛适用于具有复杂组分的混合物分离,是生物制药分离纯化环节的关键技术
- 色谱纯化技术原理:流动相为液态,混合物随流动相从色谱柱一端进入、另一端流出,各组分由于物理或化学性质差异,与色谱填料(固定相)之间的作用力不同,故滞留时间不同,按照先后次序依次流出,实现物质的分离纯化

图:工业用色谱纯化设备



图:色谱纯化技术原理示意图



数据来源:公司官网,文献检索,中信建投

#### 色谱填料&层析介质:分离纯化核心耗材

- 色谱柱是纯化设备的核心组件,色谱填料是色谱柱的核心材料,其分离性能和质量直接影响分离纯化的效果
- 色谱填料,亦称层析介质,为具有纳米孔道结构的微球材料,其结构形貌、粒径大小和分布、孔径大小、基质材料、键合相等诸多因素决定其性能,生产难度大,对生产工艺要求高

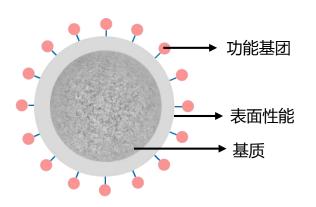
图:工业用色谱柱实物图

图:色谱填料

图:色谱填料结构示意图









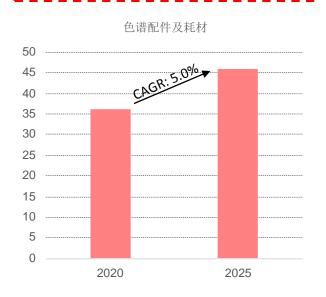
### 全球市场稳健增长,国内市场潜力巨大

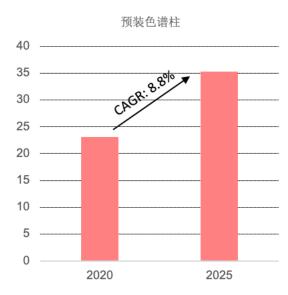
- ▶ 全球色谱配件及耗材当前市场空间约为35-40亿美元,2025年将达到40-50亿美元
- 预装色谱柱:已经填好填料的色谱柱,为色谱填料的应用产品,当前全球市场空间约为20-25亿美元, 2025年将达到35-40亿美元
- ▶ 全球色谱填料当前市场空间约为20-25亿美元,2025年预计达到30-35亿美元
- 色谱行业市场增长主要由下游生物制药以及食品行业日益增长的需求所驱动

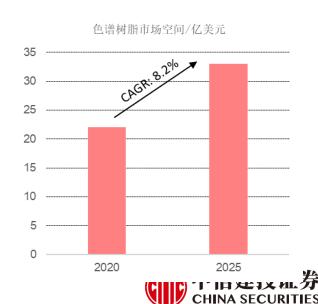
#### 图:全球色谱配件及耗材市场空间

图:全球预装色谱柱市场空间

图:全球色谱填料市场空间







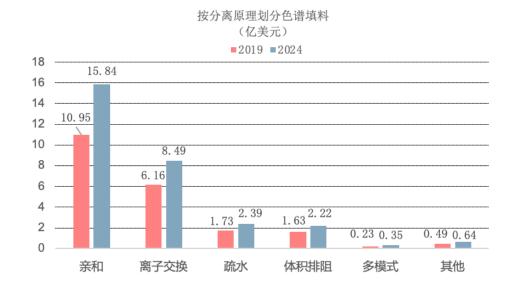
数据来源:Research and Markets,中信建投

45

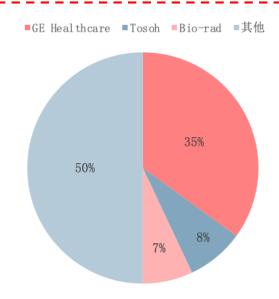
### 全球市场稳健增长,国内市场潜力巨大

- > 亲和、离子交换和疏水色谱填料市场规模最大,且保持高速增长
- 生物大分子纯化领域全球龙头为Danaher(Cytiva,原GE),Tosoh,Bio-Rad,合计占据约50%市场

#### 图:按分离原理划分色谱填料的市场规模



#### 图:2018年全球色谱填料行业市场占有率





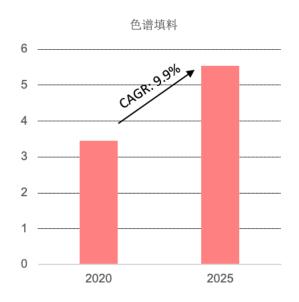
### 全球市场稳健增长,国内市场潜力巨大

- ▶ 市场增速: 欧美地区市场规模占比最大,但亚太地区增长率最高,预计将达到9.4%
- 受益于生物制药、CXO和科研机构的快速发展,中国色谱填料市场空间2025年预计将达到5-6亿美元(未考虑新冠疫苗影响)

#### 图:各地区色谱填料的市场规模(亿美元)及复合增长率

#### 2018 2024 — CAGR 10.0% 14 9.0% 12 8.0% 10 7.0% 6.0% 8 5.0% 6 4.0% 3.0% 2.0% 1.0% 0 0.0% 北美 欧洲 亚太 中东及非洲 南美

#### 图:中国色谱填料市场空间





#### 色谱填料&层析介质分类:硬胶与软胶

- 依据基质特点可分为软胶和硬胶2类
- 生物制药纯化领域,软胶使用历史悠久,应用广泛;合成聚合物开发较晚,但优势突出,应用增长最快

图:不同基质材料对比

	软胶	硬胶
常见基质材料	琼脂糖、纤维素等	硅胶、有机聚合物、多孔玻璃等
颗粒大小	较大	可以实现较小的粒径
优点	亲水性好,对蛋白兼容性好,非特异性吸附低	, 刚性好,耐压,装填更紧密,分离效果更佳
缺点	刚性差,不耐压,装柱高度和流动相流速受限	非特异性吸附多,聚合物类填料疏水性强,与 蛋白兼容性差,需亲水修饰
代表产品及公司	Sepharose(Cytiva),Capato(Cytiva), Bestarose系列(博格隆)	SOURCE ( Cytiva ) , Toyopearl ( Tosoh ) , Poros ( Life Technologies ) , Nano系列(纳微)



#### 色谱填料&层析介质分类:有机与无机

- 依据基质材料不同分为无机和有机2类
- 大分子分离纯化主要使用有机基质填料

图:不同基质材料对比

	无机基质填料	有机基质填料
基质材料	常见二氧化硅多孔微球/硅胶等	琼脂糖等多糖化合物,聚苯乙烯等聚合物
应用场景	分析检测、中小分子分离纯化	中小分子、 <b>大分子分离纯化</b>
适用对象	<b>多肽、胰岛素</b> 、有机合成药、植物药、抗生素等	抗体、蛋白、疫苗、病毒、血液制品等
流动相pH适用 范围	硅胶通常为pH2-8	pH1-14均可
特点	机械强度高,比表面积大,不溶胀,粒径及孔径 可控,表面富含硅羟基可键合不同功能基团	化学稳定性好,耐热性和耐酸碱性好,使用寿命长, 较强色谱容量,可通过在线清洗实现填料再生
缺点	硅胶不耐受酸碱条件,使用寿命短,对碱性化合 物分离效果不佳	色谱柱柱效较低



## 色谱填料&层析介质分类:分离模式

- 依据分离模式的不同,色谱填料划分为七类
- ▶ 其中, 亲和、离子交换、疏水作用常用于生物大分子分离纯化

图:不同分离模式对比

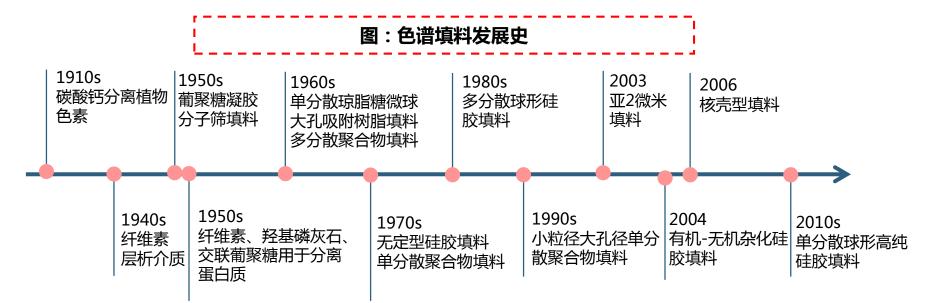
分离模式	分离原理	适用的药物类型						
亲和	依据溶质和固定相配基之间的特异性相互作用力	与配基发生特异性作用的分子 , 如抗体						
离子交换	依据溶质所带电荷的不同及溶质与离子交换剂之间的库伦作用力	离子型/可解离的多肽、抗体、 核酸等						
疏水作用	依据溶质弱疏水性及疏水性对盐浓度的依赖性	弱疏水性或疏水性随盐浓度变 化的水溶性蛋白、抗体、疫苗						
体积排阻	依据溶质分子大小及形状的不同所导致的在多空填料体系中滞留时 间差异	生物大分子分离、脱盐、分子 量测定						
反相	依据因溶质疏水性的不同而产生的溶质在流动相与固定相之间分配 系数的差异	有机化合物、天然产物、抗生 素、多肽、胰岛素、核酸等						
正相	依据因溶质极性的不同而产生的在固定相上吸附性强弱	中、弱至非极性化合物						
亲水作用	正相色谱向水性流动相领域的延续。使用正相色谱的极性固定相 , 反相色谱的极性流动相 , 使用的梯度与反相模式相反	强极性、带电荷的亲水化合物						

#### 发展历史:无机向有机,多分散向单分散

> 1960s以前:早期阶段,多采用无定型填料

▶ 1960-1980s:逐渐发展出多分散、单分散微球填料

▶ 1980s至今:逐步实现对微球的粒径大小、粒径分布和孔径大小的精准控制





#### 发展历史:无机向有机,多分散向单分散

> 1960s以前:早期阶段,多采用无定型填料

▶ 1960-1980s:逐渐发展出多分散、单分散微球填料。

1980s至今:逐步实现对微球的粒径大小、粒径分布和孔径大小的精准控制

时间	
1960s	Bio-rad公司推出聚丙烯酰胺和琼脂糖基质的色谱填料
1960s	Rhom&Hass公司推出大孔树脂Amberlite IRA-938及Ambergard XE-325
1973	Hjelm和Kronvall等人首次利用Protein A亲和纯化IgG
1976	Ugelstad发明多步种子聚合法制备单分散聚苯乙烯多孔微球
1978	GE推出Sepharose protein A介质
1980s	Bio-rad推出甲基丙烯酸酯基质的Macro-Prep系列
1982	Kato等人使用TSK-Gel DEAE Toyopearl 650成功分离蛋白质
1986	Dynal公司将Ugelstad方法生产聚苯乙烯微球,为GE公司SOURCE系列原料
2000	Dynal收购Dyno Particles
2000	Bio-rad推出UNOsphere和Nuvia系列介质
2001	Nordic Capital和Ratos AB收购Dynal Biotech
2001	GE推出MabSelect系列
2005	Invitrogen收购Dynal Biotech
2018	Bio-rad推出全新的CHT陶瓷羟基磷灰石XT和Nuvia HP-Q系列
2019	Tosoh推出首个FcγR亲和色谱TSKgel FcR-IIIA-NPR
2020	丹纳赫在原GE生命科学基础上成立Cytiva

52

#### 硅胶微球:Stober溶胶凝胶法为主流

- ▶ 市场上产品多采用溶胶-凝胶法原理,以Stober或改进Stober法制备
- 原本Stober法多用于科研的纳米级硅胶微球合成,当达到μm级别时,微球大小较分散,粒径均一度较低, 用于色谱填料则需要进行进一步筛分
- 纳微科技申请了关于多孔二氧化硅微球制备方法专利,在单分散硅胶微球的生产方面具备技术优势

表:硅胶微球制备方法

制备方法	技术原理	优点	缺点
喷雾干燥法	在不相融合的两相条件下,硅酸盐聚合产生溶胶,然后硅溶胶喷 雾成型,再进行固化	可直接从液体中获得微球, 污染物少	粒径小于10μm微球较少,粒 径分布较宽
溶胶-凝胶法	将硅源在液相中经过水解缩合形成溶胶,溶胶经陈化胶粒间聚合 形成凝胶,凝胶经烧结固化形成微球颗粒		粒径往往较小,制备所需时间 长,原材料可能较昂贵
Stober法	属于溶胶-凝胶法,以正硅酸乙酯为原料,以乙醇为介质,通过氨 水催化水解和凝聚来制备微球	/	/

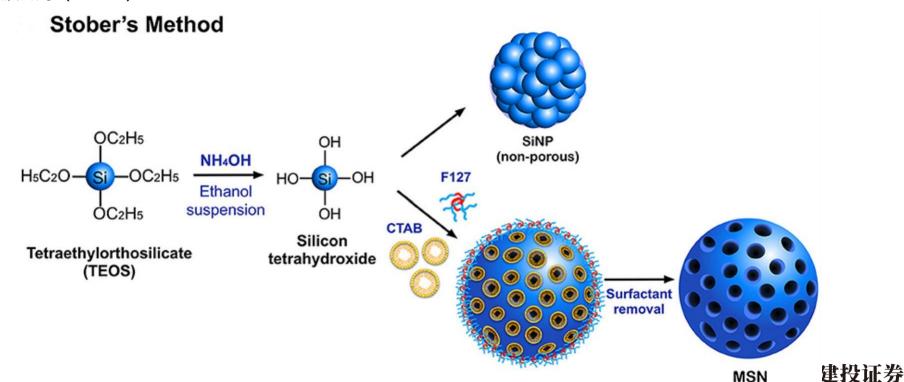
聚合诱导胶体凝聚 纳米级硅溶胶在酸性条件下与尿素,甲醛反应生成脲醛树脂的复 尺寸可控,粒径分布窄, 微球形貌和孔结构受原料胶体 法 ( PICA ) 合微球,利用马弗炉将脲醛树脂焙烧完全得到多孔SiO<sub>2</sub>微球 孔径大小可调,稳定性好 影响大,重现性差,杂质较多



数据来源: CNKI, 中信建投

#### 硅胶微球:Stober溶胶凝胶法为主流

- ➤ 在机械搅拌下的乙醇、去离子水、四乙氧基硅烷(TEOS)的溶液中,加入氨水进行反应
- ▶ 反应完后过滤,干燥,并用马弗炉焙烧可得无孔纳米硅胶微球(SiNP)
- 在反应中加入表面活性剂如十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)或者位点导向剂(F127)可用于合成介孔硅 胶微球(MSN)



#### 聚合物微球制备:种子溶胀聚合为主流

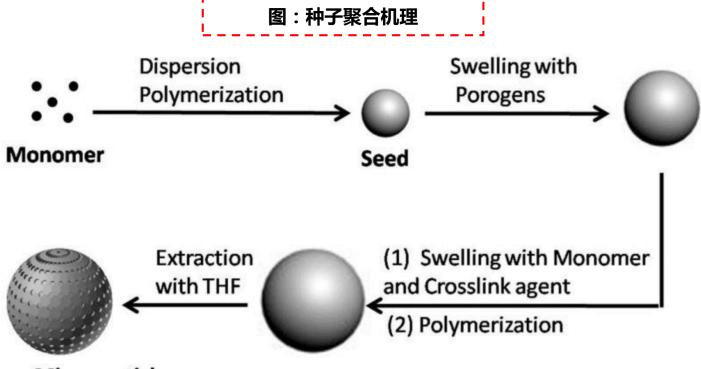
早期多采用悬浮聚合法,目前种子溶胀聚合为主流

图:制备聚合物微球的方法

制备方法	技术原理	产物粒径	优点	缺点
悬浮聚合	机械搅拌制备含引发剂的单体,表面吸附分散剂后稳定微球	数十至数百微米		产物粒径分布宽
乳液聚合	机械搅拌将单体分散于乳化剂溶液中再加入引发剂,通过升温引发聚合	数十至数百微米	反应速度快、时间短	单分散性差
沉淀聚合	添加与分散相亲和的单体稳定微球,聚合后疏水性产品从水相中沉淀获得	尺寸范围广	适用于生产温敏型和耐热 性的微球	不适合制备多孔微球 , 不 易包埋功能性物质
分散聚合	多核聚集的成长微球表面吸附稳定剂,聚合地点转移到微球内	纳米至微米级均可	粒径分布均匀,疏水性、 亲水性微球均适合	
种子聚合	单体液滴溶解于分散相内继而被微球吸收,达到溶胀平衡后进行聚合反应		适合制备多孔大粒径单分 散微球	
微悬浮聚合	分散单体为微液滴,低速搅拌聚合			粒径分布宽
无皂浮聚合	聚合时利用亲水性单体代替乳化剂		减少乳化剂后处理的操作	
微乳液聚合	体系中单体溶解于胶束内形成单体溶胀胶束,或溶解于连续相内	最小可实现10-60nm	聚合物分子量高,微球尺 寸小且均一	
细微乳液聚合	采用小粒径液滴,同时使用乳化剂和助表面活性剂稳定液滴	500nm以下	可包埋大分子量的功能性 物质	
大分子单体聚合	大分子单体、第二单体和引发剂于介质中形成均相,继而引发接枝共聚反应	纳米至微米级均可	免去分散剂添加和后分离	

#### 聚合物微球制备:种子溶胀聚合为主流

- 种子溶胀聚合法:制备**多孔微球**最常用方法之一
- 原理:单体及引发剂进入种子,通过溶胀增大粒径,单体在种子内聚合,形成高度交联微球,通过去除微球和富聚物之间的致孔剂从而获得大孔结构



**Porous Microparticles** 

数据来源: CNKI, 中信建投



#### 琼脂糖微球:搅拌法+筛分应用最广,膜法快速发展

- 琼脂糖微球制备方法大致分悬浮搅拌法、膜乳化法、喷射法、微流控法4种
- 悬浮搅拌法发展最早(1963),工艺最简单,是使用最普遍的方法,但需要筛分;膜乳化法(1988)无需筛分、批间稳定性更好,但对设备和膜要求较高
- 喷射法、微流控法由于放大困难等原因,工业化量产较少采用
- > 为提高机械强度,一般采用二次交联琼脂糖微球,缩写为FF

表:琼脂糖微球制备方法及优缺点

	优点	缺点
悬浮搅拌法	工艺简单、对设备要求不高、容易放大	粒径分布广、需要筛分
膜乳化法	粒径均一、批间稳定性好、无需筛分	设备和膜要求高
喷射法	制备简单、粒径均一	设备要求高、喷头易堵塞、无法制备小粒径
微流控法	粒径均一、有机溶剂消耗少	难放大

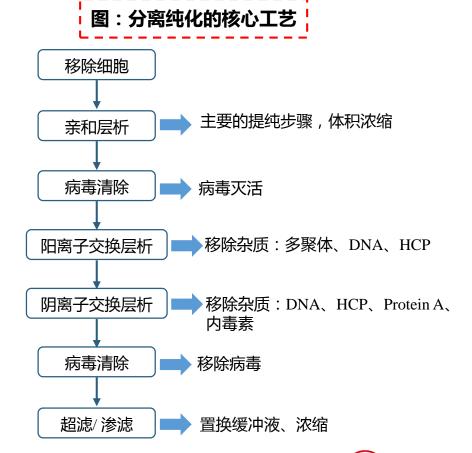


数据来源: CNKI, 中信建投

#### 多步层析+过滤为蛋白纯化普遍流程

层析纯化技术是分离纯化的关键,纯化核心工艺需联合使用多种分离模式及填料

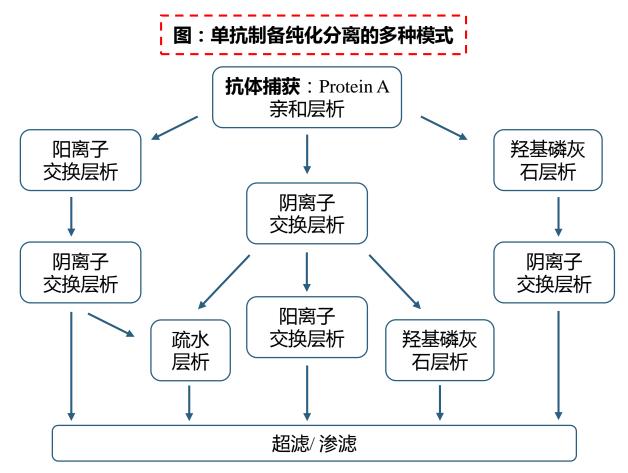
# **'图:从生物原料中纯化蛋白的流程'** 目标产物在 目标产物在 细胞内 细胞外 破碎 初步回收 (固体-液体分离) 次级纯化 沉淀、膜工艺、**层析** 最终纯化 层析、制剂 终产物





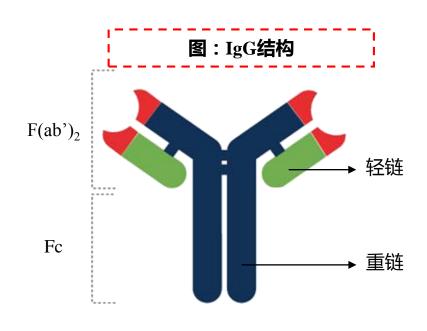
#### Protein A结合阴阳离子层析为抗体纯化主流工艺

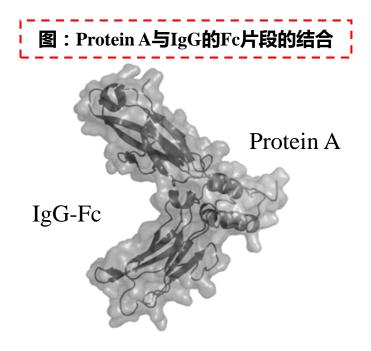
层析纯化技术是分离纯化的关键,纯化核心工艺需联合使用多种分离模式及填料。



### Protein A结合阴阳离子层析为抗体纯化主流工艺

- > Protein A亲和介质: Protein A与IgG的Fc片段特异性结合, 键合相常使用改造重组的Protein A
- ▶ 优点:亲和性强、特异性高、可高效率获得高纯度蛋白,是目前捕获抗体的首选介质
- > 缺点: Protein A 造价高,配基易脱落,洗脱条件苛刻,不耐碱







#### Protein A结合阴阳离子层析为抗体纯化主流工艺

- ▶ Protein A亲和介质: Cytiva(原GE)、Repligen和Merck为行业内头部公司
- 得益于单抗药产量和制药公司需求的高速增长, Protein A 介质市场增长较快, 2020年全球市场规模约11亿美元, 2025年预计将达到19亿美元

图:商业化的Protein A 亲和层析介质

填料名称	厂家		粒径(um)	工作pH	载量(g/L)
UNOsphereSUPrA(UNO PrA)	Bio-Rad	交联的聚合物	53 -61	3-11	26.4
Sepromax A40 Plus	GALAK	聚苯乙烯-二乙烯基苯	40	2-14	21.3
MabSelect SuRe	<b>GE</b> Healthcare	高度交联琼脂糖	85	2-13	69.6
MabSelect SuRe LX	<b>GE</b> Healthcare	高度交联琼脂糖	85	2-13	101.1
rProtein A Sephatpse Fast Flow	<b>GE</b> Healthcare	4% 交联琼脂糖	90	2-11	62.8
Amsphere Protein A JWT203	JSR Life Sciences	聚甲基丙烯酸酯	49	3-12	56.6
POROS MabCapture A	ThermoFisher	聚苯乙烯-二乙烯基苯	50	2-10	33
Prosep Ultra Plus( PUP)	Millipore	多孔玻璃	60	1~8.5	31.2
Eshmuno A	Millipore	聚合物	50	1.5~13.5	36.2
CaptivA PriMAB	Repligen	4% 交联琼脂糖	90	2-11	66
TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F	Tosoh	聚甲基丙烯酸酯	45	2-13	65
KANEKA KanCapA 3G	FUJIFILM	高度交联纤维素	/	/	>54
MabPurix	赛分科技	聚甲基丙烯酸酯	30/45	1-13	50
Protein A Diamond	博格隆	琼脂糖	40-130	3-10	42.2
NMab Protein A	纳微科技	琼脂糖	90		55
UniMab 50	纳微科技	聚甲基丙烯酸酯	50	3-12	37.6

## Protein G、Protein L等也可用于抗体纯化

其他类型的亲和层析:

图:天然蛋白配基与抗体的结合位点

配基	结合位点	结合的抗体种类
Protein G	Fc , $Fab(C_H)$	IgG
Protein L	$Fab(V_L)$	IgG、IgM、IgA、IgE 和 IgD

图:商业化的其他类型亲和层析介质

填料名称	厂家	基质	键合相	亲和对象	粒径(um)	载量 ( g/L )	类型
Protein G Sepharose 4 Fast Flow	Cytiva	4%交联琼脂糖	重组Protein G	Fc	90	20	抗体亲和
Protein G Resin - Amintra	Abcam	4%交联琼脂糖	重组Protein G	Fc	45-165	>30	抗体亲和
Capto L	Cytiva	交联琼脂糖	重组Protein L	scFv, Fab	85	/	抗体亲和
Pierce Protein G Plus UltraLink	Thermo Fisher	聚合丙烯酰胺	重组Protein L	scFv, Fab	50-80	25	抗体亲和
MAbsorbent A2P HF	Astrea	6%高度聚合近单分散琼脂糖	三嗪衍生物	Fc	80-100	> 35	仿生配基
Nuvia IMAC	Bio-rad	聚合物	Ni-NDA	Histidine Tag	38–53	≥40	金属螯合
Profinity IMAC	Bio-rad	聚合物	Ni-IDA	Histidine Tag	45–90	≥15	金属螯合
Protein G Bestarose 4FF	博格隆	高度交联的4%琼脂糖	重组Protein G	Fc	90	>20	抗体亲和

#### 离子交换:通常用于Protein A亲和后的除杂

- 离子交换层析(IEC):依据分子带电性差异进行分离,吸附容量大、收率高、操作条件成熟,但选择性不高,常作为抗体生产的精制步骤
- 阳离子交换(CEX):吸附带正电抗体,流穿负电荷杂质,如HCP、聚集体和脱落的Protein A等
- ▶ 阴离子交换(AEX):流穿模式,去除DNA、HCP、病毒和内毒素等

#### 图:国外商业化的离子交换层析介质

介质	厂家	基质	键合相	粒径(um)			
Sephadex系列	Cytiva	交联葡聚糖	羧甲基、二乙基氨基乙基	40-120	>120 mg/mL Ribonuclease		
Capto S/ SP系列	Cytiva	高流速琼脂糖	磺酸基	50	>85 mg BSA/mL		
Sepharose XL/ FF/ Big Beads系列	Cytiva	6%交联琼脂糖	季铵、磺丙基	100-300	0.18-0.25 mmol H <sup>+</sup> /ml medium		
SOURCE系列	Cytiva	聚苯乙烯/二乙烯基苯聚合物	季铵、磺丙基	15/30	/		
Fractogel EMD系列	MilliporeSigma	甲基丙酸烯聚合物	磺酸基等	40-90	100-180 mg/mL BSA		
Eshmuno系列	MilliporeSigma	亲水聚乙烯醚聚合物	TMAE、Sulfoisobutyl等	50/ 85	120 mg pIgG/mL		
Toyopearl 系列	Tosoh	羟化甲基丙酸烯聚合物	季铵、磺酰基	35-100	≥ 96 mg BSA/mL		
ToyoScreen系列	Tosoh	羟化甲基丙酸烯聚合物	季铵、磺酰基、二乙基氨基 乙基、羧甲基等	65-100	≥70 g/L BSA		
TSKgel系列	Tosoh	羟化甲基丙酸烯聚合物	季铵、二乙基氨基乙基、磺 丙基等	20-30	20-40 g/L		
Nuvia系列	Bio-rad	大孔高交联聚合物	季铵、磺酸基等	50/85	>50 mg/ml		
UNOsphere系列	Bio-rad	亲水聚合物	季铵、磺酸基等	120/80	>60 mg/ml IgG		
Macro-Prep系列	Bio-rad	大孔甲基丙烯酸酯聚合物	季铵、磺酸基、DEAE等	50	≥37 mg/ml BSA		

数据来源:公司官网,文献检索,中信建投

#### 离子交换:通常用于Protein A亲和后的除杂

- 离子交换层析(IEC):依据分子带电性差异进行分离,吸附容量大、收率高、操作条件成熟,但选择性不高,常作为抗体生产的精制步骤
- 阳离子交换(CEX):吸附带正电抗体,流穿负电荷杂质,如HCP、聚集体和脱落的Protein A等
- ▶ 阴离子交换(AEX):流穿模式,去除DNA、HCP、病毒和内毒素等

#### 图:国产商业化的离子交换层析介质

介质	厂家	基质	键合相	粒径(um)	容量	特点
Bestarose HP/ Fast Flow系 列	博格隆	6%高度交联琼脂糖	季铵、磺丙基、二乙基氨基乙基、羧甲基等	34/ 90	最高120mgHSA/ml介质	
Bestarose XL系列	博格隆	带葡聚糖支链的6%交 联琼脂糖	季铵、磺丙基等	90/ 200	>130mg BSA/ml介质	动态载量高 , 可 用于捕获
Bestdex	博格隆	葡聚糖	二乙基氨基乙基、羧甲基等	/	/	
Diamond系列	博格隆	高度交联琼脂糖	季铵、二乙基氨基乙基等	90	> 100mgBSA/ml介质	可快速处理大体 积样品
Seplife Q/DEAE/SP/CM 系列	」蓝晓科技	琼脂糖/葡聚糖	季铵、磺丙基、二乙基氨基乙基、羧甲基等	/	/	
Seplife LX系列	蓝晓科技	单分散聚合物	/	/	/	
Uni、UniM、UniGel系列	纳微科技	聚丙烯酸酯	季铵、磺酸、羧酸	30-80	90-115 g/L	捕获、中度纯化
Nano系列	纳微科技	聚苯乙烯-二乙烯基苯	季铵、磺酸、羧酸	10-30	/	精细纯化
Monomix IEX系列	赛分科技	亲水聚甲基丙烯酸酯	磺酸基、季铵基、二乙胺基等	15/ 30/ 60	> 80mg/mL BSA	高载量
Agarosix Fast Flow系列	赛分科技	6%高度交联琼脂糖	磺酸基、羧酸基、季铵基、二乙胺基等	45-165	≥110mg/mL HSA	高载量和高流速
Proteomix系列	赛分科技	亲水聚苯乙烯/二乙烯 基苯聚合物	磺酸基、羧酸基、季铵基、二乙胺基等	10	≥12mg/mL BSA	分辨率高

数据来源:公司官网,文献检索,中信建投

#### 疏水层析:与离子交换互补的精细纯化工序

- 疏水相互作用层析(HIC):依据大分子与疏水基之间的疏水相互作用差异实现分离,抗体疏水性强于杂质, 常作为精细纯化步骤,用于去除Protein A、抗体聚集体和HCP,可与离子交换层析形成互补
- 高盐上样、低盐洗脱,规模化生产中会产生大量高盐废液,产物易沉淀损失,需后续除盐

#### 图:商业化的疏水层析介质

介质	厂家	基质	键合相	粒径(um)
Phenyl Sepharose 6 Fast Flow (High Sub)	GE Healthcare	6%交联琼脂糖	苯基	90
Phenyl Sepharose High Performance	GE Healthcare	交联琼脂糖	苯基	34
Source 15PHE	GE Healthcare	聚苯乙烯-二乙烯基苯	苯基	15
Fractogel EMD Propyl	Merk Millipore	交联聚甲基丙烯酸酯	丙基	20-40
POROS 20 HP2	Applied Biosystems	聚苯乙烯-二乙烯基苯	苯基	20
Toyopearl Ether-650	Tosoh	聚甲基丙烯酸酯	乙醚	35
TSK-gel Phenyl-5PW	Tosoh	甲基丙烯酸酯	苯基	30
Toyopearl Phenyl 650S	Tosoh	甲基丙烯酸酯	苯基	35
Diamond HIC和Mustan系列	博格隆	高刚性琼脂糖	苯基、辛基、丁基等	/
Bestarose FF和HP系列	博格隆	琼脂糖	苯基、辛基、丁基等	34
Polar/Monomix/Generik MC-HIC系列	赛分科技	聚甲基丙烯酸酯	丁基、乙醚基、苯基等	30/60

数据来源:公司官网,文献检索,中信建投

#### 混合模式:多模式合一,精简步骤提高效率

混合模式层析(MMC): MMC介质同时具有疏水作用、离子交换和氢键等多种作用模式,对抗体选择性 更好,去除杂质更加高效。简化精细纯化步骤,提高效率

图:商业化的MMC层析介质

介质	厂家	基质	键合相	粒径(um)	容量	模式特点
Capto Adhere	Cytiva	高度交联琼脂糖	N-苯甲基-N-甲基乙醇胺	75	0.09-0.12 mmol Cl-/ml	阴离子交换和疏水
MEP Hypercel	Pall	纤维素	4-巯乙基吡啶	80-100	≥ 20 mg/mL IgG	阳离子交换和疏水
HEA Hypercel	Pall	纤维素	正乙基	80–100	40-60 mg/mL BSA	离子交换+疏水
PPA Hypercel	Pall	纤维素	苯丙基	80–100	40-60 mg/mL BSA	离子交换+疏水
Nuvia cPrime	Bio-Rad	大孔径高度交联亲水性 聚合物	对氨基马尿酸	60-80	≥ 40 mg/ml	阳离子交换和疏水
Ca⁺⁺Pure-HA	Tosoh	羟基磷灰石	/	30	/	离子交换和金属鳌合
CHT Ceramic Hydroxyapatite	Bio-Rad	羟基磷灰石	/	40	/	离子交换和金属螯合
Bestaresin Diamond MMC	博格隆	高度交联琼脂糖	/	75	28mg BSA/ml	离子交换+疏水
Generik MC/ Polar MC系列	赛分科技	聚甲基丙烯酸酯	磺酸基、羧酸基、季铵、 二乙胺基等	30/ 60	≥ 20 mg/mL BSA	离子交换+疏水

### 国内厂商:国产替代东风已起

国内色谱填料领域代表性厂商为纳微科技、博格隆、赛分科技、蓝晓科技等。

表:代表性厂商

公司名称	代码	生物制药设备&耗材领域代表性产品				
纳微科技	688690.SH	硅胶、聚合物填料及色谱柱,琼脂糖填料,体外诊断微球				
蓝晓科技	300487.SZ	聚合物、多糖层析介质,预装柱				
博格隆		亲和、离子交换、疏水、凝胶过滤层析介质,预装柱,空柱				
赛分科技		硅胶、聚合物填料,亲和、疏水、离子交换、凝胶过滤、反相等				



#### 纳微科技:色谱填料&层析介质全系列供应商,逐步渗透一线龙头药企

- 公司产品线涵盖软胶、硬胶,亲和、离子交换、疏水等全系列产品,亲和层析介质收入及占比快速增长
- 除填料外公司也销售预装柱及提供蛋白纯化服务等

表:纳微科技产品销售收入及占比

· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	÷Π	2020年		2019年		2018年	
产品种类	产品	营业收入	占比	营业收入	占比	营业收入	占比
	硅胶色谱填料	2,224.15	10.94%	1,450.36	11.50%	1,137.46	13.82%
	聚合物色谱填料	4,200.79	20.67%	3,767.67	29.87%	2,808.21	34.12%
药物分离纯化微球	离子交换层析介质	3,667.10	18.04%	1,946.46	15.43%	1,261.88	15.33%
材料及技术服务	亲和层析介质	3,775.54	18.57%	1,105.05	8.76%	120.79	1.47%
	疏水层析介质	163.85	0.81%	22.03	0.17%	64.07	0.78%
	技术服务	337.35	1.66%	101.31	0.80%	42.89	0.52%
	色谱柱	1,782.41	8.77%	762.07	6.04%	286.08	3.48%
药物分离分析色谱 柱及相关配套	蛋白纯化系统	462.83	2.28%	386.5	3.06%	-	_
江久山八山安	其他产品和服务	387.15	1.90%	139.21	1.10%	142.39	1.73%
光电领域微球材料	间隔物塑胶球	2,111.17	10.39%	2,029.32	16.09%	1,672.06	20.31%
	光电应用其它微球	1,215.46	5.98%	902.34	7.15%	695.52	8.45%
合计		20,327.80	100.00%	12,612.32	100.00%	8,231.34	100.00%

68

数据来源:公司招股书,中信建投

#### 纳微科技:色谱填料&层析介质全系列供应商,逐步渗透一线龙头药企

- > 公司大客户包括恒瑞、复星、甘李、丽珠、倍特、安睿特等国内生物制药龙头
- 生产用树脂在一线龙头企业中逐步渗透

表:纳微科技前5大客户

	2020			2019			2018		
	销售额	占比	用途	销售额	占比	用途	销售额	占比	用途
恒瑞医药	1639	8.0%	研发、生产	934	7.2%	研发			
复星医药	1339	6.5%	研发				404	4.9%	研发、生产
甘李药业	939	4.6%	研发						
丽珠集团				784	6.0%	研发、生产			
倍特药业				770	5.9%	研发			
通化安睿特	778	3.8%	研发、生产						
健通生物	566	2.8%	研发						
海正药业							557	6.8%	研发、生产
浙江医药				502	3.9%	研发			
Tescan SP				439	3.4%	生产	411	5.0%	生产
纳显科技							434	5.3%	经销
中美华东							426	5.2%	研发

#### 纳微科技:色谱填料&层析介质全系列供应商,逐步渗透一线龙头药企

- 公司大客户包括恒瑞、复星、甘李、丽珠、倍特、安睿特等国内生物制药龙头
- 生产用树脂在一线龙头企业中逐步渗透

表:	纳微科技	支前5大客户
	-101000111100	~155 · ~ ~ — ·

	2020	2019
恒瑞医药	硅胶、聚合物填料,层析、离子交换介质等,色谱柱, 技术服务、纯化系统	亲和层析介质,色谱柱,技术服务,纯化系统
复星医药	硅胶、聚合物填料,层析、离子交换介质等,色谱柱	
甘李药业	硅胶填料,离子交换层析介质,色谱柱	
丽珠集团		硅胶填料,离子交换介质,色谱柱
倍特药业		硅胶、聚合物填料,色谱柱,技术服务
通化安睿特	硅胶、聚合物填料,亲和层析介质,色谱柱	
健通生物	聚合物填料,离子交换、疏水介质,纯化系统	
海正药业		
浙江医药		硅胶、聚合物填料,离子交换介质



### 博格隆:攻坚色谱填料&层析介质国产化

- > 药明生物控股
- > 公司成立于2008年,位于张江高科
- > 2014年6月,公司一期项目4条单产2000L产线投产
- 产品线涵盖亲和、离子交换、疏水、凝胶过滤层析介质,预装柱,空柱等,甘李药业主要供应商之一

图:博格隆产品实例

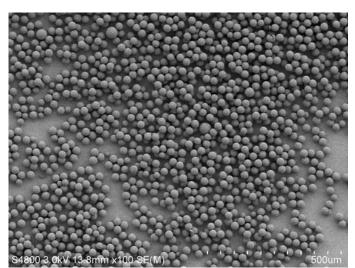


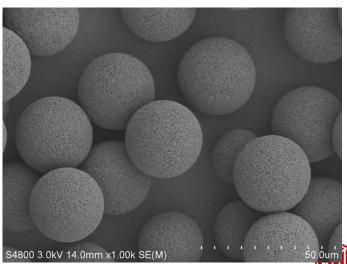


#### 赛分科技:大规模产能新近投产,C轮引进国寿、复星

- 公司2002在美国特拉华州高新技术开发区创立,2009年成立苏州赛分聚焦中国市场
- 2017年扬州赛分成立,专注色谱层析介质的规模化生产
- ▶ 2020年底扬州基地正式投产,一期工程共建成四条生产线,年产量可达10万升
- 产品线涵盖硅胶、聚合物填料,亲和、疏水、离子交换、凝胶过滤、反相等
- > 2021年3月,公司宣布完成超2亿元人民币的C轮融资,引进战略投资人国寿大健康基金和复星投资

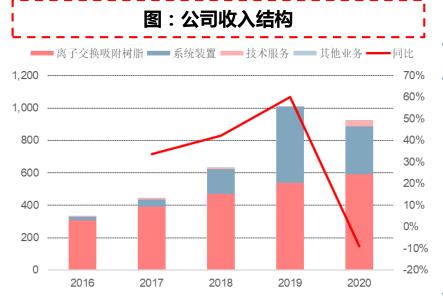
图:赛分科技MabPurix P30电镜图





#### 蓝晓科技:吸附分离树脂老牌厂商,逐步进军生物制药

- 公司主营吸附分离树脂及系统装置,用于湿法冶金、制药、食品加工、环保、化工和工业水处理等领域
- 医药领域抗生素、维生素、造影剂等化学原料药脱色、纯化用树脂及7ACA、6APA、7ADCA、氨基酸等固定化酶载体已广泛销售,健康元、石药集团、司太立、华北制药曾进入公司前5大客户名单
- 近年来公司逐步开发布局生物制药层析介质、预装柱及多肽、寡核苷酸固相合成载体



#### 表:公司层析介质产品 产品大类 产品类型 凝胶过滤、亲和(胰糜蛋白酶、苯甲 多糖基层析介质 脒、金属螯合、肝素、硼酸)层析介质 聚合物基层析介质 亲水、反相、单分散聚苯乙烯层析介质 层析预装柱 亲和、疏水、离子交换预装柱 固相合成载体 多肽、寡核苷酸固相合成载体 7ACA. 6APA、7ADCA、氨基酸等生产用酶载体 固定化酶载体 抗生素、维生素、造影剂、多肽、核苷酸等脱色、 西药专用树脂 纯化树脂



# 风险分析

## 风险分析

产品质量、批间稳定性风险,客户验证进度不及预期风险,部分上游原材料依赖海外供应风险,行业 竞争加剧风险

#### 分析师介绍

**贺菊颖:** 中信建投证券医药行业首席分析师,复旦大学管理学硕士,10年以上医药卖方研究从业经验,善于前瞻性把握细分赛道机会,公司研究深入细致,负责整体投资方向判断。2020年度新浪财经金麒麟分析师医药行业第七名、新财富最佳分析师医药行业入围、万德最佳分析师医药行业第四名等荣誉。2019年Wind"金牌分析师"医药行业第1名。2018年Wind"金牌分析师"医药行业第3名,2018第一财经最佳分析师医药行业第1名。2013年新财富医药行业第3名,水晶球医药行业第5名。

**袁清慧:**中山大学本科,佐治亚州立大学硕士。曾从事阿尔茨海默、肿瘤相关新药研发。2018年加入中信建投证券研究发展部,专注于创新药及靶向药伴随诊断研究,深度跟踪全球及中国新药研发、商业化趋势。

胡世超:北京大学分析化学博士,在《Chemical Science》等一区期刊发表多篇论文;曾从事化工行业研究,2020年12月加入中信建投医药团队,主要覆盖原料药。

#### 评级说明

投资评级标准		评级	说明
报告中投资建议涉及的评级标准为报告发布日后6个月内的		买入	相对涨幅15%以上
相对市场表现,也即报告发布日后的6个月内公司股价(或		增持	相对涨幅5%—15%
行业指数)相对同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准。A股市场以沪深300指数作为基准;新三板市场以三板		中性	相对涨幅-5%—5%之间
成指为基准;香港市场以恒生指数作为基准;美国市场以标		减持	相对跌幅5%—15%
普 500 指数为基准。		卖出	相对跌幅15%以上
	行业评级	强于大市	相对涨幅10%以上
		中性	相对涨幅-10-10%之间
		弱于大市	相对跌幅10%以上

#### 分析师声明

本报告署名分析师在此声明: (i) 以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法,使用合法合规的信息,独立、客观地出具本报告,结论不受任 何第三方的授意或影响。(ii)本人不曾因,不因,也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

#### 法律主体说明

本报告由中信建投证券股份有限公司及/或其附属机构(以下合称"中信建投")制作,由中信建投证券股份有限公司在中华人民共和国(仅 为本报告目的,不包括香港、澳门、台湾)提供。中信建投证券股份有限公司具有中国证监会许可的投资咨询业务资格,本报告署名分析师所持 中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格证书编号已披露在报告首页。

本报告由中信建投(国际)证券有限公司在香港提供。本报告作者所持香港证监会牌照的中央编号已披露在报告首页。

#### 一般性声明

本报告由中信建投制作。发送本报告不构成任何合同或承诺的基础,不因接收者收到本报告而视其为中信建投客户。

本报告的信息均来源于中信建投认为可靠的公开资料,但中信建投对这些信息的准确性及完整性不作任何保证。本报告所载观点、评估和预 测仅反映本报告出具日该分析师的判断,该等观点、评估和预测可能在不发出通知的情况下有所变更,亦有可能因使用不同假设和标准或者采用 不同分析方法而与中信建投其他部门、人员口头或书面表达的意见不同或相反。本报告所引证券或其他金融工具的过往业绩不代表其未来表现。 报告中所含任何具有预测性质的内容皆基于相应的假设条件,而任何假设条件都可能随时发生变化并影响实际投资收益。中信建投不承诺、不保 证本报告所含具有预测性质的内容必然得以实现。

本报告内容的全部或部分均不构成投资建议。本报告所包含的观点、建议并未考虑报告接收人在财务状况、投资目的、风险偏好等方面的具 体情况,报告接收者应当独立评估本报告所含信息,基于自身投资目标、需求、市场机会、风险及其他因素自主做出决策并自行承担投资风险。 中信建投建议所有投资者应就任何潜在投资向其税务、会计或法律顾问咨询。不论报告接收者是否根据本报告做出投资决策、中信建投都不对该 等投资决策提供任何形式的担保,亦不以任何形式分享投资收益或者分担投资损失。中信建投不对使用本报告所产生的任何直接或间接损失承担 责任。

在法律法规及监管规定允许的范围内,中信建投可能持有并交易本报告中所提公司的股份或其他财产权益,也可能在过去12个月、目前或者 将来为本报告中所提公司提供或者争取为其提供投资银行、做市交易、财务顾问或其他金融服务。本报告内容真实、准确、完整地反映了署名分 析师的观点,分析师的薪酬无论过去、现在或未来都不会直接或间接与其所撰写报告中的具体观点相联系,分析师亦不会因撰写本报告而获取不 当利益。

本报告为中信建投所有。未经中信建投事先书面许可,任何机构和/或个人不得以任何形式转发、翻版、复制、发布或引用本报告全部或部分 内容,亦不得从未经中信建投书面授权的任何机构、个人或其运营的媒体平台接收、翻版、复制或引用本报告全部或部分内容。版权所有,违者 必究。

#### 中信建投证券研究发展部

北京

东城区朝内大街2号凯恒中心B 座12层

电话: (8610) 8513-0588

联系人: 李祉瑶

邮箱: lizhivao@csc.com.cn

浦东新区浦东南路528号南塔2106室

电话: (8621) 6882-1612

联系人: 翁起帆

邮箱: wengqifan@csc.com.cn

深圳

福田区益田路6003号荣超商务中心B 中环交易广场2期18楼

座 22 层

电话: (86755) 8252-1369

联系人:曹莹

邮箱: caoving@csc.com.cn

中信建投 (国际)

香港

电话: (852) 3465-5600

联系人: 刘泓麟

邮箱: charleneliu@csci.hk

