

国浩律师（深圳）事务所

关于

西安新通药物研究股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

法律意见书



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405，邮编：518034  
2405,2403,31DE,41,42, Shenzhen Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Blvd, Shenzhen, 518034

电话/Tel: 0755-83515666 传真/Fax: 0755-83515333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

二零二一年十一月

## 目 录

<b>第一节 引 言 .....</b>	<b>10</b>
一、律师事务所及经办律师简介 .....	10
二、出具法律意见书涉及的主要工作过程 .....	10
三、律师应当声明的事项 .....	11
<b>第二节 正 文 .....</b>	<b>13</b>
一、本次发行上市的批准和授权 .....	13
二、发行人本次发行上市的主体资格 .....	13
三、本次发行上市的实质条件 .....	13
四、发行人的设立 .....	16
五、发行人的独立性 .....	17
六、发起人、股东和实际控制人 .....	17
七、发行人的股本及其演变 .....	19
八、发行人的业务 .....	20
九、关联交易及同业竞争 .....	20
十、发行人的主要财产 .....	21
十一、发行人的重大债权债务 .....	22
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并 .....	23
十三、发行人公司章程的制定与修改 .....	24
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 .....	24
十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化 .....	25
十六、发行人的税务 .....	25
十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准 .....	26
十八、发行人募集资金的运用 .....	26
十九、发行人业务发展目标 .....	26
二十、诉讼、仲裁或行政处罚 .....	27
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价 .....	27
二十二、 需要说明的其他问题 .....	27

二十三、结论 .....	34
第三节 签署页 .....	35

## 释 义

除非另有说明，本法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

发行人、公司、新通药物	指	西安新通药物研究股份有限公司,由西安新通药物研究有限公司于 2020 年 12 月 21 日整体变更设立,其前身为成立于 2000 年 5 月 30 日的西安新通药物研究有限公司
新通有限	指	西安新通药物研究有限公司,系发行人前身
晖美公司	指	晖美有限公司（Glorious Mate Limited），系发行人股东
西安海金沙	指	西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙），系发行人股东
泰州宇通	指	泰州宇通企业管理合伙企业（有限合伙），系发行人股东
宇通医疗	指	泰州宇通医疗科技有限公司,系泰州宇通的普通合伙人、执行事务合伙人
医药城基金	指	泰州中国医药城一类新药研发投资基金合伙企业（有限合伙），系泰州宇通的有限合伙人
康晨瑞信	指	天津康晨瑞信医药集团有限公司,系发行人股东
汉富瀚宽	指	烟台汉富瀚宽投资中心（有限合伙），系发行人股东
北京阜瑞	指	北京阜瑞投资有限公司,系发行人股东
润耀辉华	指	天津润耀辉华企业管理合伙企业（有限合伙），系发行人股东
山东科创	指	山东省科技创新动能创业投资基金合伙企业（有限合伙），系发行人股东
峨胜集团	指	四川峨胜水泥集团股份有限公司,系发行人股东
西高投	指	西安西高投基石投资基金合伙企业（有限合伙），系发行人股东
西安二月蓝	指	西安二月蓝企业管理咨询有限公司,原名称为“西安康莱雅医药科技有限公司”，曾系发行人股东
汉富璟晟	指	烟台汉富璟晟投资中心（有限合伙），曾系发行人股东
创业园发展中心	指	西安高新技术产业开发区创业园发展中心,曾系发行人股东

葛蓝新通	指	西安葛蓝新通制药有限公司，系发行人子公司
凯华公司	指	Chiva Pharmaceuticals, Inc.，系发行人子公司
北京分公司	指	西安新通药物研究股份有限公司北京分公司
农科孵化器	指	西安农业科技企业孵化器有限公司，曾系发行人参股子公司，已于 2021 年 9 月 24 日注销
深圳秦鹏	指	深圳秦鹏药物研究有限公司，曾系发行人子公司，已于 2021 年 7 月 2 日注销
江苏贯通	指	江苏贯通医药科技有限公司，曾系发行人子公司，已于 2020 年 8 月 7 日注销
香港凯华	指	Chiva (Hong Kong) Limited，曾系凯华公司子公司，已于 2020 年 5 月 8 日解散
太白红豆杉	指	太白县红豆杉科技有限公司
Sedor	指	Sedor Pharmaceuticals LLC（瑟多尔药物有限公司）
Ligand	指	Ligand Pharmaceuticals Incorporated（配体制药公司）
广东奇方	指	广东奇方药业有限公司
千禾药业	指	西安千禾药业股份有限公司
信达药业	指	信达生物制药（苏州）有限公司
柏拉阿图	指	浙江柏拉阿图医药科技有限公司
上交所	指	上海证券交易所
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
陕西省发改委	指	陕西省发展和改革委员会
陕西药监局	指	陕西省药品监督管理局，原名称为“陕西省食品药品监督管理局”
国家知识产权局	指	中华人民共和国国家知识产权局
高新区	指	西安高新技术产业开发区
高新区管委会	指	西安高新技术产业开发区管理委员会
本所	指	国浩律师（深圳）事务所
本所律师	指	本所为本次发行上市指派的经办律师，即在本法律意见书签署页“经办律师”一栏中签名的律师
保荐人、保荐机构、平	指	平安证券股份有限公司

安证券		
容诚会计师	指	容诚会计师事务所（特殊普通合伙）
本次发行上市、本次发行	指	西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行人民币普通股股票并在科创板上市
报告期	指	2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日
基准日	指	2021 年 6 月 30 日
《公司法》	指	相关法律行为发生时有效的《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》
《注册管理办法》	指	《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》
《上市规则》	指	《上海证券交易所科创板股票上市规则》
《上市审核规则》	指	《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》
《业务管理办法》	指	《律师事务所从事证券法律业务管理办法》
《执业规则》	指	《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》
《编报规则 12 号》	指	《公开发行证券公司信息披露的编报规则第 12 号-公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》
《发起人协议》	指	发行人的全体发起人于 2020 年 12 月 10 日签订的《关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书》
《公司章程》	指	发行人过往及现行有效的公司章程
《公司章程（草案）》	指	将于本次发行上市完成后正式生效的发行人的公司章程
《招股说明书》	指	《西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》
本法律意见书	指	《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》
律师工作报告	指	《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》
《股改审计报告》	指	容诚会计师于 2020 年 11 月 6 日出具的容诚审字[2020]210Z0131 号《2020 年 8 月 31 日资产负债表审计报告》
《股改评估报告》	指	广东联信资产评估土地房地产估价有限公司于 2020 年 11 月 9 日出具的联信（证）评报字[2020]第 A0710 号《西安新

		通药物研究有限公司拟整体变更设立股份有限公司事宜所涉及其经审计后全部资产及相关负债资产评估报告》
《股改验资报告》	指	容诚会计师于 2020 年 12 月 11 日出具的容诚验字[2020]210Z0032 号《验资报告》
《申报审计报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2021 年 8 月 25 日出具的容诚审字[2021]210Z0167 号《审计报告》
《内控鉴证报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2021 年 8 月 25 日出具的容诚专字[2021]210Z0112 号《内部控制鉴证报告》
《纳税情况鉴证报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2021 年 8 月 25 日出具的容诚专字[2021]210Z0113 号《主要税种纳税及税收优惠情况的鉴证报告》
晖美公司法律意见书	指	李楚正律师事务所于 2021 年 8 月 16 日出具的《有关：晖美有限公司（GLORIOUS MATE LIMITED）于香港查册事宜法律意见书》
凯华公司法律意见书	指	开曼律师 Dr. Wilton G. McDonald II 于 2021 年 8 月 18 日出具的《LEGAL OPINION》、于 2021 年 11 月 15 日出具的《AMENDMENTS TO THE LEGAL OPINION》
香港凯华法律意见书	指	张元洪律师行于 2021 年 8 月 6 日出具的《关于 CHIVA（HONG KONG）LIMITED 之法律意见书》
Ligand 许可协议法律意见书	指	美国律师 Gang Yuan 于 2021 年 7 月 19 日出具的《LEGAL OPINION》（Re: License Agreement between Ligand Pharmaceuticals Incorporation and Chiva Pharmaceuticals, Inc.）
Sedor 许可协议法律意见书	指	美国律师 Gang Yuan 于 2021 年 7 月 19 日出具的《LEGAL OPINION》（Re: License and Sublicense Agreement between Sedor Pharmaceuticals LLC and Xi'an Xintong Pharmaceuticals Research Co., Ltd.）
香港	指	中华人民共和国香港特别行政区
澳门	指	中华人民共和国澳门特别行政区
台湾	指	中华人民共和国台湾地区
中国、中国大陆	指	中华人民共和国，且仅为本法律意见书表述方便之目的，不

		包括香港、澳门和台湾，特别说明除外
美国	指	美利坚合众国
英国	指	大不列颠及北爱尔兰联合王国
元	指	人民币元，中国法定货币
美元	指	美国法定货币

注：除特别说明外，本法律意见书所有数值保留四位或两位小数，如出现总数与各分项数值之和不符的情况，均为四舍五入原因造成。



**国浩律师（深圳）事务所**  
**关于西安新通药物研究股份有限公司**  
**首次公开发行股票并在科创板上市之**  
**法律意见书**

编号：GLG/SZ/A4281/FY/2021-609

**致：西安新通药物研究股份有限公司**

国浩律师（深圳）事务所依据与发行人签订的《专项法律顾问合同》，指派吴爽律师、程婷律师、程梦珂律师担任发行人首次公开发行股票并在科创板上市的特聘专项法律顾问。

本所律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《上市规则》《业务管理办法》《执业规则》《编报规则 12 号》等法律、法规和中国证监会的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，以事实为依据，以法律为准绳，开展核查工作，出具本法律意见书。

## 第一节 引 言

### 一、律师事务所及经办律师简介

#### （一）律师事务所简介

国浩律师（深圳）事务所的前身为深圳市唐人律师事务所，成立于 1994 年 2 月，为深圳首批合伙制律师事务所之一。1998 年参与发起设立国浩律师集团事务所后更名为国浩律师集团（深圳）事务所，2012 年 12 月更名为国浩律师（深圳）事务所，办公地址为深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405。

#### （二）经办律师简介

为发行人本次发行上市提供法律服务的经办律师为吴爽律师、程婷律师、程梦珂律师，其基本情况及联系方式如下：

吴爽律师，持有广东省司法厅颁发的证号为 14403200010857356 的《中华人民共和国律师执业证》。联系地址：深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405；邮编：518034；电话：0755-83515666；传真：0755-83515333。

程婷律师，持有广东省司法厅颁发的证号为 14403201511740523 的《中华人民共和国律师执业证》。联系地址：深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405；邮编：518034；电话：0755-83515666；传真：0755-83515333。

程梦珂律师，持有广东省司法厅颁发的证号为 14403201911111472 的《中华人民共和国律师执业证》。联系地址：深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405；邮编：518034；电话：0755-83515666；传真：0755-83515333。

### 二、出具本法律意见书涉及的主要工作过程

（一）本所律师于 2018 年 12 月开始与发行人接触，后接受发行人的聘请正式担任发行人首次公开发行股票并在科创板上市的特聘专项法律顾问。本所律师主要参与了发行人上市辅导以及公开发行股票并在科创板上市的法律审查工作。

（二）本所律师参加了由平安证券主持的发行人中介机构协调会，并就发行人设立以来的主要问题进行了讨论。本所律师专程赴发行人所在地进行现场工作，调查了发行人的资产状况、业务经营情况，调阅了发行人、发行人各股东及其他关联方的工商登记材料或身份证明材料，查阅了发行人历次公司章程、股东大会会议事规则、董事会议事规则、监事会议事规则，查阅了发行人历次股东大会、董事会、监事会会议通知、会议签名册、会议记录和会议决议等文件，研究了发行人设立时的验资报告、近三年的审计报告，与发行人聘请的本次发行上市的保荐机构平安证券、为发行人进行会计审计的容诚会计师、发行人的董事、监事、高级管理人员等进行了充分的沟通，并认真阅读了发行人本次发行股票并在科创板上市的申请文件。

（三）在调查工作中，本所律师向发行人提出了其应向本所律师提供的资料清单，并得到了发行人依据该等清单提供的资料、文件和对有关问题的说明，该等资料、文件和说明在经本所律师核查后，构成本所律师出具律师工作报告和本法律意见书的基础。本所律师还就发行人本次发行上市所涉及的有关问题向发行人有关人员作了询问并进行了必要的讨论，或者取得了相关政府部门出具的证明文件。此外，对于本所律师认为对本次发行上市至关重要而又缺少资料支持的问题，本所律师向发行人以及有关人员进行了访谈，并取得了发行人及相关人员对有关事实和法律问题的确认。

在索取资料、确认事实的过程中，本所律师特别提示发行人以及相关人士，其所作出的任何承诺、确认的事项及提供的信息将被本所律师所信赖，其须对其承诺或确认之事项及提供的信息的真实性、准确性及完整性承担责任。发行人及相关人士所出具、本所律师所得到的证言、承诺及确认函亦构成本所律师出具律师工作报告和本法律意见书的支持性材料。

### 三、律师应当声明的事项

本所律师依据本法律意见书出具日以前已发生或存在的事实和中国现行法律、法规和中国证监会的有关规定发表法律意见，并声明如下：

（一）本所及经办律师依据《证券法》《业务管理办法》和《执业规则》等规定及本法律意见书和律师工作报告出具日以前已经发生或者存在的事实，严格履行了法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实信用原则，进行了充分的核查验证，保

证本法律意见书和律师工作报告所认定的事实真实、准确、完整，所发表的结论性意见合法、准确，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应法律责任；

（二）本所律师同意将本法律意见书和律师工作报告作为发行人本次发行上市所必备的法律文件，随同其他申报材料一同上报，并愿意承担相应的法律责任；

（三）本所律师同意发行人部分或全部在《招股说明书》中自行引用或按上交所、中国证监会审核要求引用本法律意见书和律师工作报告的内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或者曲解；

（四）发行人保证其已经向本所律师提供了为出具本法律意见书和律师工作报告所必需的真实、完整、有效的原始书面材料、副本材料或者口头证言；

（五）对于本法律意见书和律师工作报告至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，本所律师依赖于有关政府部门、发行人或其他有关单位出具的证明文件；

（六）本所律师仅就发行人本次发行的合法性及相关法律问题发表意见，且仅根据中国现行法律发表法律意见，并不依据任何中国境外法律发表法律意见，若涉及到必须援引境外法律的，均引用发行人境外律师提供的意见。本所律师不对发行人参与本次发行所涉及的会计、审计、资产评估等专业事项发表任何意见，本所在本法律意见书以及律师工作报告中对有关会计报表、审计和资产评估报告、预计市值的分析报告中某些数据或结论的引用，除本所律师明确表示意见的以外，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性做出任何明示或者默示的保证，对于这些文件内容，本所律师并不具备核查和做出评价的适当资格；

（七）本所律师未授权任何单位或个人对本法律意见书和律师工作报告作任何解释或说明；

（八）本法律意见书和律师工作报告，仅供发行人为本次发行申请之目的使用，不得用作其他任何用途。

## 第二节 正 文

### 一、本次发行上市的批准和授权

（一）发行人第一届董事会第八次会议和 2021 年第三次临时股东大会已依法定程序作出批准本次发行上市的决议。

（二）发行人 2021 年第三次临时股东大会已依法就本次发行上市相关事宜对董事会作出授权。

（三）发行人本次发行尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定，本次发行股票的上市尚待向上交所提出股票上市申请并由上交所作出同意上市的决定。

### 二、发行人本次发行上市的主体资格

发行人是依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司，具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，具备《公司法》及《注册管理办法》规定的公开发行股票的主体资格。

### 三、本次发行上市的实质条件

#### （一）发行人本次发行上市符合《公司法》规定的有关条件

根据发行人 2021 年第三次临时股东大会通过的发行方案，发行人本次发行的股票均为人民币普通股，每一股份具有同等权利，每股发行价格和条件相同，任何单位或者个人所认购的股份，每股应当支付相同价额，符合《公司法》第一百二十六条的规定。

发行人本次发行上市已获发行人 2021 年度第三次临时股东大会审议通过，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

#### （二）发行人本次发行上市符合《证券法》规定的有关条件

发行人已聘请平安证券担任其本次发行上市的保荐人，符合《证券法》第十

条的规定。

发行人已按照《公司法》等法律、法规及发行人《公司章程》的规定设立了股东大会、董事会、监事会，选举了独立董事、职工代表监事，聘任了董事会秘书、财务负责人等高级管理人员，并根据公司业务运作的需要设置了相关的职能部门，具备健全且运行良好的组织机构，符合《证券法》第十二条第一款第（一）项的规定。

发行人资产完整，业务、人员、财务、机构独立；发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，发行人具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第（二）项的规定。

本次发行上市的审计机构容诚会计师为发行人出具了无保留意见的《申报审计报告》，符合《证券法》第十二条第一款第（三）项的规定。

发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第（四）项的规定。

经本所律师核查，发行人符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条的规定。

### （三）发行人符合《注册管理办法》规定的发行条件

#### 1. 发行人符合《注册管理办法》第十条的规定

根据本法律意见书正文“二、发行人本次发行上市的主体资格”部分所述，发行人符合《注册管理办法》第十条的规定。

#### 2. 发行人符合《注册管理办法》第十一条的规定

发行人会计基础工作规范，报告期内财务报表的编制和披露符合企业会计准则和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量。本次发行上市的审计机构容诚会计师为发行人出具了

无保留意见的《申报审计报告》。

根据容诚会计师出具的《内控鉴证报告》及发行人出具的确认函，报告期内，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，注册会计师已出具了无保留结论的内部控制鉴证报告。

### 3. 发行人符合《注册管理办法》第十二条的规定

发行人资产完整，业务、人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易。

发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近2年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化。

发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近2年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项。

### 4. 发行人符合《注册管理办法》第十三条的规定

发行人主营业务是药物研发，发行人的生产经营符合法律、法规的规定，符合国家产业政策，符合《注册管理办法》第十三条第一款的规定。

最近3年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《注册管理办法》第十三条第二款的规定。

发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近3年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《注册管理办法》第十三条第三款的规定。

## （四）发行人符合《上市规则》规定的上市条件

如上文所述，发行人本次发行符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（一）项的规定。

本次发行前，发行人的股本总额为 13,666.7655 万元；根据发行人本次发行方案，公开发行新股不低于发行后总股本的 25%。因此，发行人本次发行后的股本总额不低于 3,000 万元，公开发行的股份达到公司股份总数的 25% 以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（二）（三）项之规定。

发行人选择的具体上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第一款第（五）项规定的标准，即“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。根据《招股说明书》、发行人出具的确认函、平安证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市预计市值分析报告》并结合报告期内发行人的外部股权融资情况，预计发行人本次发行上市的市值区间不低于 40 亿元；发行人主要产品（药品）上市需经国家药品监督管理部门的批准，市场空间大，核心产品甲磺酸帕拉德福韦片已经获准开展 III 期临床试验、核心产品注射用 MB07133 已经获准开展 II 期临床试验。因此，发行人符合前述标准。

综上，本所律师认为，发行人本次发行上市除需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定外，已符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》和《上市规则》规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

## 四、发行人的设立

### （一）发行人设立的程序、资格、条件及方式

发行人系以新通有限经审计的账面净资产值折股整体变更设立的股份有限公司，其设立的程序、资格、条件、方式符合《公司法》等当时有效的法律、法规和规范性文件的规定，并已办理必要的批准、登记手续。发行人由于审计过程中发现新的调整事项而调整整体变更基准日净资产及折股比例事宜不构成对发起人实质权利义务的调整，不影响发行人整体变更行为的合法有效性。

### （二）发行人设立过程中签订的《发起人协议》



发行人设立过程中签订的《发起人协议》及《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议》符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

### （三）发行人设立过程中的审计、评估和验资等程序

发行人设立过程中履行了必要的审计、评估和验资程序，符合当时有效的法律、法规和规范性文件的规定。

### （四）发行人创立大会的程序及所议事项

发行人创立大会的程序及所议事项符合法律、法规和规范性文件的规定。

### （五）发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损

经本所律师核查，发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损，但变更过程中未出现净资产低于发行人注册资本的情况，不影响发行人注册资本的充实性；发行人整体变更相关事项经董事会表决通过，相关程序合法合规；发行人整体变更前的债权债务由整体变更后的主体承继，变更过程中不存在侵害债权人合法权益情形，发行人未因整体变更事宜与债权人存在纠纷；发行人已完成工商登记注册和税务登记相关程序，整体变更相关事项符合《公司法》等法律法规规定。

## 五、发行人的独立性

发行人的主营业务是药物研发。作为一家研发型企业，发行人具备与生产经营相关的业务体系和资产，拥有独立完整的研发系统及资质，业务、资产、人员、机构、财务均独立于控股股东、实际控制人及其控制的其他企业，具有面向市场独立经营的能力。

## 六、发起人、股东和实际控制人

### （一）发起人的主体资格

发行人的自然人发起人具有民事权利能力和完全民事行为能力，机构发起人均依法存续，符合相关法律、法规和规范性文件规定担任发起人或进行出资的资格。

## （二）发起人的人数、住所、出资比例

发行人共有 12 名发起人，半数以上的发起人在中国境内有住所，发起人的人数、住所、出资比例符合法律、法规及规范性文件的规定。

## （三）发起人投入发行人的资产

发行人系由新通有限以原账面净资产值折股整体变更而来，变更完成后，发行人为承继新通有限资产、债权债务的唯一主体。发起人投入发行人的资产在投入发行人前即已由新通有限合法拥有，发起人将前述资产投入发行人不存在法律障碍。

发行人设立过程中，发起人不存在将其全资附属企业或其他企业先注销再以其资产折价入股的情形，也不存在发起人以在其他企业中的权益折价入股的情形，不存在所投入资产或权利的权属证书由发起人转移给发行人的法律障碍或风险。

## （四）发行人现有股东的主体资格

发行人现有 13 名股东，该等股东符合相关法律、法规和规范性文件规定担任发行人股东或进行出资的资格。

## （五）发行人的控股股东、实际控制人

张登科为公司的控股股东、实际控制人，最近两年发行人实际控制人未发生变化。

## （六）发行人现有股东之间的关联关系

发行人现有股东之间存在如下关联关系：

1. 张登科持有西安海金沙 55.84% 的财产份额并担任其执行事务合伙人；
2. 高明为泰州宇通执行事务合伙人宇通医疗的委派代表，并持有宇通医疗 51.23% 股权；
3. 晖美公司的实际控制人陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen），为康晨瑞信的股东万千发展有限公司的实际控制人，其通过万千发展有限公司间接控制康晨瑞信 20% 的表决权。

### （七）公司与股东、股东与股东之间的特殊权益安排

公司与股东、股东与股东之间的特殊权益安排已经终止，且不存在触发特殊权益安排实际执行的情形，不会对发行人股权结构稳定性产生影响。

## 七、发行人的股本及其演变

### （一）发行人的前身新通有限的股权结构及演变

除已披露情形外，新通有限的设立以及历次股权转让、增资已经履行了必要的法律程序并办理了相应的工商变更登记手续，符合法律、法规及规范性文件的规定，合法、合规、真实、有效。

### （二）发行人设立时的股权设置和股本结构

发行人设立时的股权设置、股本结构合法有效。

### （三）发行人设立后的股本变化

发行人设立后的股本变化均依法履行了相关法律程序，合法有效。

### （四）发行人股权代持的情况

发行人历史沿革中曾存在股权代持情形，现已解除代持关系，其解除方式合法、合规、真实、有效，不存在纠纷或潜在纠纷，不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

### （五）发行人股东泰州宇通、汉富瀚宽及原股东汉富璟晟未按期缴付增资价款的情况

经核查，本所律师认为，泰州宇通、汉富瀚宽及汉富璟晟未按期缴付增资价款的情形，不构成重大违法违规行为，其与发行人及发行人当时的其他股东之间不存在纠纷或潜在纠纷，未对发行人的合法存续造成重大不利后果，不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

### （六）发行人原股东创业园发展中心向发行人增资及转让股权的情况

虽然创业园发展中心向发行人增资未履行评估程序、转让所持发行人股权未履行审计及评估程序，但不属于国有资产管理方面的重大违法违规，不存在国有资产流失的情形，不构成发行人本次发行上市的实质性障碍。

### （七）股东所持发行人股份的质押、冻结情况

发行人的股权清晰，各股东所持发行人的股份不存在冻结、质押或诉讼仲裁，不存在信托持股、委托持股、表决权委托等情形。

## 八、发行人的业务

### （一）发行人的经营范围和经营方式

发行人已经取得了从事主营业务所必需的资质证书，有权开展资质证书许可范围内的相关业务和经营活动，发行人的经营范围和经营方式符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

### （二）发行人在中国大陆以外的经营

截至本法律意见书出具之日，发行人拥有 1 家境外全资子公司凯华公司，且凯华公司除持有相关许可知识产权外，未曾实质性开展生产经营活动。除前述情形外，发行人及其子公司没有在中国大陆以外的国家和地区从事经营活动。

### （三）发行人的经营范围变更情况

自新通有限成立之日至今，发行人的经营范围未发生过变更。

### （四）发行人的主营业务

发行人的主营业务为新药研发，目前核心产品均为在研状态，尚未实现产品上市销售。报告期内产生收入的来源主要为技术服务、技术转让、技术开发相关项目的服务收入及乳康颗粒的销售，相关业务具有商业合理性。

本所律师认为，发行人主营业务突出。

### （五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据法律、法规、规范性文件及发行人现行有效的《公司章程》的规定，发行人不存在需要终止或禁止、限制其开展目前业务的情形，不存在持续经营的法律障碍。

## 九、关联交易及同业竞争

### （一）发行人的关联方

发行人的关联方详见律师工作报告正文“九、关联交易及同业竞争”。

### （二）发行人与关联方之间的关联交易

发行人与关联方之间的关联交易详见律师工作报告正文“九、关联交易及同业竞争”。

### （三）关联交易的公允性

报告期内发行人与关联方所发生的关联交易是根据发行人实际需要进行的，交易价格及条件均符合公允原则，关联方占用发行人的资金已归还，不存在严重影响发行人独立性或者显失公平的关联交易。

### （四）关联交易决策程序

发行人已在《公司章程》及其他内部规章制度中明确了关联交易的公允决策程序。

### （五）关于减少和避免关联交易的承诺

发行人的控股股东、实际控制人张登科出具了《关于规范和减少关联交易的承诺函》。

### （六）同业竞争

公司控股股东、实际控制人张登科不存在与发行人经营同种或类似业务的同业竞争情况。

为避免今后与公司之间可能出现同业竞争，维护公司的利益和保证公司的长期稳定发展，公司控股股东、实际控制人张登科出具了《关于避免同业竞争的承诺函》。

### （七）关联交易和同业竞争的披露

发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，无重大遗漏或重大隐瞒。

## 十、发行人的主要财产

### （一）对外投资

截至本法律意见书出具之日，发行人拥有 2 家子公司及 1 家分公司，其主要情况详见律师工作报告正文“十、发行人的主要财产”。

### （二）不动产权

截至本法律意见书出具之日，发行人拥有 3 项土地使用权、7 项房屋所有权，该等资产不存在设置担保或其他权利限制的情形，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### （三）无形资产

截至本法律意见书出具之日，发行人合法拥有注册商标、专利权、专利权/专有技术的许可使用权及作品著作权，除律师工作报告披露的三项专利存在质押外，不存在质押或其他权利限制情形。

### （四）域名

截至本法律意见书出具之日，发行人拥有 2 项域名。

### （五）主要生产经营设备

截至基准日，发行人所拥有的主要机器设备不存在设定担保和其他权利限制的情形，不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### （六）租赁房产

除律师工作报告披露的部分租赁房屋未办理房屋租赁登记备案手续外，发行人租赁的其他物业均已办理房屋租赁登记备案手续。本所律师认为，前述未办理房屋租赁登记备案手续的情形，不会对本次发行上市构成实质性障碍。

### （七）在建工程

截至本法律意见书出具之日，就在建工程中的创新药物产业化生产基地建设项目，发行人已取得由扶风县自然资源局核发的《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》，前述在建工程符合城乡规划要求。

## 十一、发行人的重大债权债务

### （一）重大合同

发行人的重大合同均合法有效，不存在重大违法违规情况或潜在重大法律风险。

### （二）合同主体及合同履行

发行人系由新通有限按原账面净资产值折股整体变更设立的股份有限公司，根据《公司法》第九条“有限责任公司变更为股份有限公司的，或者股份有限公司变更为有限责任公司的，公司变更前的债权、债务由变更后的公司承继”的规定，以新通有限名义签订的合同由发行人继续履行不存在法律障碍。

### （三）侵权之债

截至基准日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的重大侵权之债。

### （四）发行人与关联方之间的重大债权债务及担保情况

截至基准日，除律师工作报告正文“九、关联交易及同业竞争”中披露的关联交易事项之外，发行人与关联方之间不存在重大债权债务及提供担保的情况。

### （五）发行人金额较大的其他应收、应付款

截至基准日，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款系因正常的生产经营活动发生，合法有效。

## 十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

### （一）增资扩股

发行人自设立至本法律意见书出具之日进行过七次增资，详见律师工作报告正文“七、发行人的股本及其演变”。

### （二）重大资产变化及收购兼并

发行人于 2015 年收购凯华公司 100% 股权，详见律师工作报告正文“十、发行人的主要财产”。

### （三）发行人拟进行的其他重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的

## 行为及计划

截至本法律意见书出具之日，除拟转让一项土地使用权外，发行人不存在拟进行重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划。

## 十三、发行人公司章程的制定与修改

### （一）发行人公司章程的制定

经本所律师核查，发行人《公司章程》的制定程序符合当时有效的法律、法规和规范性文件。

### （二）发行人公司章程近三年的修改

发行人《公司章程》的制定及历次修改已履行法定程序，发行人《公司章程》的内容符合现行法律、法规和规范性文件的规定。

### （三）发行人的《公司章程（草案）》

《公司章程（草案）》主要依据《公司法》《证券法》《上市公司章程指引》《上市公司治理准则》《上市规则》等法律、行政法规和规范性文件制定，其内容符合现行法律、法规和规范性文件的规定，其制定程序符合法律规定。

## 十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

### （一）发行人的组织机构

本所律师认为，发行人具有健全的组织机构。

### （二）股东大会、董事会、监事会议事规则

发行人已具有完备的股东大会、董事会及监事会议事规则，该等议事规则符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

### （三）发行人股东大会、董事会、监事会运行情况

发行人股东大会、董事会、监事会召开程序符合相关法律、法规和规范性文件的规定；股东大会、董事会、监事会决议内容及签署合法、合规、真实、有效；股东大会或董事会授权或重大决策等行为合法、合规、真实、有效。



#### （四）董事会专门委员会运行情况

发行人董事会各专门委员会的工作细则符合有关法律、法规和规范性文件的规定。

### 十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化

#### （一）发行人董事、监事及高级管理人员的任职资格

发行人现任董事、监事和高级管理人员的任免程序和任职资格符合《公司法》及其他法律、法规、规范性文件和《公司章程》的规定。

#### （二）发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员最近两年的变化

最近两年，发行人董事、监事、高级管理人员的变动符合《公司法》等法律、法规及规范性文件的有关规定，不构成《注册管理办法》第十二条所述的“重大不利变化”。

发行人最近两年核心技术人员存在变动，曾经的核心技术人员张艳侠去世前曾任公司化药研发中心副主任、主任。2020年8月，公司引进郝忠言接任化药研发中心主任，进一步增强了公司临床前研究实力。发行人最近两年核心技术人员总体稳定，未发生对发行人造成重大不利影响的变化。

#### （三）发行人的独立董事

发行人的独立董事均具有担任独立董事的任职资格，其职权范围不违反法律、法规和规范性文件的规定。

### 十六、发行人的税务

#### （一）主要税种和税率

发行人执行的主要税种、税率符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

#### （二）税收优惠

发行人及其子公司报告期内享受的税收优惠合法、合规、真实、有效。

#### （三）财政补贴

发行人报告期内收到的部分财政补贴无依据事宜不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

#### **（四）纳税情况**

发行人及其子公司报告期内依法纳税，没有受到相关主管部门的重大行政处罚。

### **十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准**

#### **（一）环境保护**

报告期内，发行人不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形，生产经营活动符合有关环境保护的要求。

#### **（二）产品质量和技术监督标准**

发行人及其子公司报告期内未因违反产品质量标准和技术监督方面的法律法规而受到重大处罚。

#### **（三）劳动用工与社会保障**

发行人及其子公司报告期内不存在因违反有关劳动用工与社会保障方面的法律法规而受到处罚的情形。

### **十八、发行人募集资金的运用**

#### **（一）募集资金投资项目的批准或备案**

发行人本次募集资金投资项目已经办理了必要的投资备案手续、取得了有关环境保护部门的批复文件，符合投资管理、环境保护方面法律法规的规定。

#### **（二）募集资金投资项目不涉及与他人进行合作**

发行人本次募集资金投资项目不涉及与他人进行合作，无需订立相关合同，亦不会导致同业竞争。

### **十九、发行人业务发展目标**

发行人的业务发展目标与其主营业务一致，符合国家法律、法规和规范性文件的规定，不存在潜在的法律风险。

## 二十、诉讼、仲裁或行政处罚

### （一）发行人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

经本所律师核查，除律师工作报告披露的诉讼情况外，发行人及其子公司不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁。

经本所律师核查，发行人在最近三十六个月内，未受到重大行政处罚。

### （二）发行人的实际控制人、持股 5%以上的股东涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

截至基准日，除发行人的实际控制人张登科涉及与席志坚（Xi Zhijian）的股权转让纠纷外，发行人的实际控制人、持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。截至本法律意见书出具之日，张登科涉及的前述与席志坚（Xi Zhijian）的股权转让纠纷也已完结。

### （三）发行人董事长、总经理涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

截至基准日，发行人董事长、总经理张登科除涉及与席志坚（Xi Zhijian）的股权转让纠纷外，不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。截至本法律意见书出具之日，张登科涉及的前述与席志坚（Xi Zhijian）的股权转让纠纷也已完结。

## 二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

发行人《招股说明书》对本所出具的律师工作报告及法律意见书的引用真实、准确，不存在因引用律师工作报告和法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

## 二十二、需要说明的其他问题

### （一）重大违法行为

最近3年内，发行人及其控股股东、实际控制人在国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域，不存在重大违法行为。

## （二）重大不利影响的同业竞争

发行人不存在同业竞争的情形。

## （三）境外控制架构（控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股权清晰）

发行人不存在控股股东、实际控制人设立在国际避税区且持股层次复杂的情形。

## （四）最近2年内董事、高管及核心技术人员的重大不利变化

发行人最近两年内董事、高级管理人员及核心技术人员未发生重大不利变化，对发行人的生产经营没有产生重大不利影响。

## （五）发行人员工持股计划

发行人的员工持股计划经发行人董事会审议通过，履行了相关内部决策程序，并遵循发行人自主决定、员工自愿参加的原则，不存在以摊派、强行分配等方式强制实施员工持股计划的情形；参与员工持股计划的员工，与其他投资者权益平等，盈亏自负，风险自担，不存在利用知悉发行人相关信息的优势，侵害其他投资者合法权益的情形。

为有序管理员工持股计划，发行人已建立健全员工持股在平台内部的流转、退出机制，以及股权管理机制，西安海金沙全体合伙人均签署了《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》，对入伙、退伙、财产份额的转让和利润分配等事项进行了约定。

截至本法律意见书出具之日，西安海金沙不存在因违法违规而受到政府主管部门处罚的情形。

经本所律师核查，西安海金沙并非私募基金，无需在中国证券投资基金业协会进行私募基金备案。

## （六）整体变更存在累计未弥补亏损

发行人整体变更相关事项经董事会表决通过，相关程序合法合规；发行人整

体变更前的债权债务由整体变更后的主体承继，变更过程中不存在侵害债权人合法权益情形，发行人未因整体变更事宜与债权人存在纠纷；发行人已完成工商登记注册和税务登记相关程序，整体变更相关事项符合《公司法》等法律法规规定。

#### **（七）信息披露豁免**

发行人不存在申请豁免披露信息的情况。

#### **（八）工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多**

发行人不存在工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多的情形。

#### **（九）申报前后新增股东**

发行人最近一年新增股东为润耀辉华，润耀辉华系通过受让汉富璟晟所持发行人股权的方式入股，前述股权转让系双方真实意思表示，不存在争议或潜在纠纷；润耀辉华与发行人其他股东、董事、监事、高级管理人员、本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排；润耀辉华具备法律、法规规定的担任发行人股东的资格。

#### **（十）出资或改制瑕疵**

泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟存在未按期缴付增资价款的情形，但发行人及相关股东未因前述股东未按期缴付增资价款事项受到商务主管部门、工商行政管理部门或其他相关部门的行政处罚，前述股东未按期缴付增资价款的情形不构成重大违法违规行为，该等股东与发行人及发行人当时的其他股东之间不存在纠纷或潜在纠纷，未对发行人的合法存续造成重大不利后果，不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

虽然创业园发展中心向发行人增资未履行评估程序、转让所持发行人股权未履行审计及评估程序，但不属于国有资产管理方面的重大违法违规，不存在国有资产流失的情形，不构成发行人本次发行上市的实质性障碍。

#### **（十一）发行人资产来自于上市公司**

发行人不存在资产来自于上市公司的情形。

#### **（十二）实际控制人的认定**

张登科为公司的控股股东、实际控制人。

### （十三）没有或难以认定实际控制人情形下的股份锁定

发行人不存在没有或难以认定实际控制人的情形。

### （十四）发行人租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用

发行人不存在租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用的情形。

### （十五）发行人与控股股东、实际控制人等关联方共同投资

发行人不存在与控股股东、实际控制人等关联方共同投资情形。

### （十六）“三类股东”

发行人不存在在全国股份转让系统挂牌期间形成契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”直接持有发行人股份的情形。

### （十七）对赌协议

发行人历史上存在的特殊权益安排已经终止，符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的要求。

### （十八）财务内控不规范

经本所律师核查，发行人在报告期内存在与关联方和第三方进行资金拆借与利用个人账户对外收付款项的情形。除此以外，发行人在报告期内，不存在为满足贷款银行受托支付要求，在无真实业务支持情况下，通过供应商等取得银行贷款或为客户提供银行贷款资金走账通道；不存在为获得银行融资，向关联方或供应商开具无真实交易背景的商业票据，进行票据贴现后获得银行融资；不存在因销售业务结算需要，通过关联方或第三方代收货款；不存在出借公司账户为他人收付款项等。

发行人与关联方和第三方进行资金拆借的情形不符合《贷款通则》的规定，但系双方遵循自愿、诚实信用的原则发生，且均已归还，不属于主观故意或恶意行为，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

发行人利用个人账户对外收付款项所涉金额较小，且所涉人员已经完成个人所得税和滞纳金的缴纳，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

### **（十九）共同控制的认定**

发行人不存在共同实际控制人的情形。

### **（二十）无实际控制人的认定**

张登科为公司的控股股东、实际控制人，不属于无实际控制人的情形。

### **（二十一）控股股东、实际控制人支配的股权存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项**

截至本法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人支配的股权不存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项。

### **（二十二）发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金**

发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金，但发行人控股股东、实际控制人已承诺全额承担由此所造成的公司及其子公司的相关费用开支及全部经济损失，并且，发行人报告期内未因此受到处罚，发行人应缴未缴社会保险和住房公积金不属于重大违法行为。

### **（二十三）劳务外包**

发行人不存在劳务外包的情形。

### **（二十四）发行人使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产**

发行人不存在使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产的情形。

### **（二十五）环保问题**

报告期内，公司核心产品均处于在研阶段，尚未实现规模化生产。公司在药物研发过程中会产生少量废气、废水、固体废物等污染性排放物，公司采取了相应的处理措施及监控措施。

报告期内，发行人的环保投入、环保相关成本费用与处理公司生产经营所产生的污染相匹配。

报告期内，公司未发生环境污染事故，未因违反环境保护方面法律法规而受到主管部门处罚。

公司已建项目和已经开工的在建项目均已履行环评手续；公司未发生环保事故或重大群体性的环保事件，不存在有关公司环保的负面媒体报道等。

## **（二十六）合作研发**

发行人的核心技术不存在来源或受让自研发合作方的情况，发行人不存在对合作研发的依赖。报告期内，发行人与研发合作方的合作研发不存在纠纷或潜在纠纷。

## **（二十七）重要专利系继受取得或与他人共有**

发行人继受取得专利不存在瑕疵、纠纷和潜在纠纷，不影响发行人的独立性，对发行人持续经营不存在重大不利影响；发行人不存在与他人共有专利的情形。

## **（二十八）经营资质及产品质量瑕疵**

发行人生产经营取得相关许可、资质、认证，产品生产满足国家、地方及行业标准规范，报告期内不存在未取得资格即开展经营活动的情况。

发行人的产品质量符合相关强制性标准、行业标准及其他规定的要求、关于产品质量检测的内部控制制度有效，报告期不存在因产品质量问题导致的事故、纠纷、召回或涉及诉讼、行政处罚。

## **（二十九）安全事故**

发行人报告期内未发生安全事故。

## **（三十）关联交易**

发行人已按照《公司法》《企业会计准则》和中国证监会的相关规定认定并披露关联方；报告期内，发行人关联交易具有必要性、合理性和公允性，不存在对发行人或关联方利益输送的情形；控股股东、实际控制人与发行人之间关联交易对应的收入、成本费用或利润总额不存在占发行人相应指标的比例超过 30% 的情形；发行人已发生关联交易的决策过程与《公司章程》相符，所涉关联董事、



关联股东均回避表决，独立董事未发表不同意见。

### **（三十一）注销或转让重要关联方（含子公司）**

自 2018 年 1 月 1 日起注销的重要关联方在报告期内不存在违法违规行为，不构成控股股东、实际控制人的重大违法行为，不影响发行人董事、高级管理人员的任职资格；前述关联方的注销程序合规。

报告期内，发行人不存在转让重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情形。

### **（三十二）税收优惠到期或即将到期**

发行人不存在税收优惠到期或即将到期的情形。

### **（三十三）重大诉讼或仲裁**

发行人有三起于报告期内发生且现已完结的诉讼；截至本法律意见书出具之日，发行人存在六起尚未完结的诉讼；发行人的控股股东、实际控制人有一起于报告期内发生且现已完结的诉讼。具体核查情况详见律师工作报告正文“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”。本所律师认为，前述案件不会对发行人生产经营造成重大影响，不存在其他可能导致发行人不符合发行条件的情形，不构成本次发行上市的法律障碍。

除此以外，截至本法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司、控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员和核心技术人员不存在尚未了结的或可预见的刑事诉讼、重大诉讼或仲裁事项。

### **（三十四）发行人为新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，或者涉及境外分拆、退市**

发行人不属于新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，亦不涉及境外分拆、退市的情形。

### **（三十五）红筹企业**

发行人不属于红筹企业申请在科创板发行股票或存托凭证的情形。

### **（三十六）境内上市公司分拆**

发行人不属于境内上市公司分拆并申请在科创板上市的情形。

### （三十七）存在特别表决权股份

发行人不存在表决权差异或类似安排。

## 二十三、结论

综上所述，本所律师认为：

发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》及其他有关法律、法规和规范性文件关于股票公开发行并在科创板上市的有关条件。发行人本次发行上市尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

（以下无正文，为法律意见书签署页）

### 第三节 签署页

（本页无正文，为《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》签署页）

本法律意见书于 2021 年 11 月 29 日出具，正本一式肆份，无副本。

国浩律师（深圳）事务所



负责人：

  
马卓檀

经办律师：

  
吴 爽

  
程 婷

  
程梦珂

国浩律师（深圳）事务所

关于

西安新通药物研究股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书（一）



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405，邮编：518034  
2405,2403,31DE,41,42, Shenzhen Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Blvd, Shenzhen, 518034

电话/Tel: 0755-83515666 传真/Fax: 0755-83515333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

二零二二年五月

## 目 录

第一节 引 言 .....	8
第二节 正 文 .....	10
第一部分 《审核问询函》的回复 .....	10
问题 1：关于主营业务演变 .....	10
问题 3：关于核心技术先进性 .....	18
问题 4：关于委托研发 .....	56
问题 8：关于适用第五套上市标准 .....	85
问题 16：关于重大诉讼 .....	89
问题 18：关于土地使用权和租赁物业 .....	102
问题 20：关于其他问题 .....	105
第二部分 补充期间内发行人有关事项的更新 .....	120
一、本次发行上市的批准和授权 .....	120
二、发行人本次发行上市的主体资格 .....	120
三、本次发行上市的实质条件 .....	120
四、发行人的设立 .....	120
五、发行人的独立性 .....	120
六、发起人、股东和实际控制人 .....	121
七、发行人的股本及其演变 .....	121
八、发行人的业务 .....	121
九、关联交易及同业竞争 .....	122
十、发行人的主要财产 .....	136

十一、发行人的重大债权债务 .....	139
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并 .....	141
十三、发行人公司章程的制定与修改 .....	142
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 .....	142
十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化 ..	143
十六、发行人的税务 .....	143
十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准 .....	146
十八、发行人募集资金的运用 .....	149
十九、发行人业务发展目标 .....	149
二十、诉讼、仲裁或行政处罚 .....	149
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价 .....	151
二十二、需要说明的其他问题 .....	151
二十三、结论 .....	162
<b>第三节 签署页 .....</b>	<b>163</b>

## 释 义

除非另有说明，本补充法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

诺远资产	指	诺远资产管理有限公司
鼎鑫 6 号	指	鼎鑫 6 号私募投资基金
凯莱英	指	凯莱英医药集团（天津）股份有限公司
康龙化成	指	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司
上海药明康德	指	上海药明康德新药开发有限公司
山东欣博	指	山东欣博药物研究有限公司
Metabasis	指	Metabasis Therapeutics, Inc.
Viking	指	Viking Therapeutics, Inc.
杭州国谋	指	杭州国谋生物科技有限公司
兴业银行	指	兴业银行股份有限公司西安分行
弗若斯特沙利文	指	Frost & Sullivan，一家全球增长咨询公司
CDE	指	国家药品监督管理局药品审评中心
NMPA、国家药监局	指	国家药品监督管理局，承接原国家食品药品监督管理局（CFDA）药品监管职能
凯华公司法律意见书	指	开曼律师 Dr. Wilton G. McDonald II 于 2021 年 8 月 18 日出具的《LEGAL OPINION》、于 2021 年 11 月 15 日出具的《AMENDMENTS TO THE LEGAL OPINION》及于 2022 年 1 月 1 日出具的《LEGAL OPINION》
补充期间	指	2021 年 7 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日
《更新申报审计报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2022 年 5 月 7 日出具的容诚审字[2022]210Z0023 号《审计报告》
报告期	指	本补充法律意见书正文第一部分报告期指 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日；正文第二部分报告期指 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日
专业名词解释		

小分子药物	指	主要是指化学合成药物，通常指分子量小于 1000 的有机化合物
创新药	指	含有新的结构、具有明确药理作用的小分子或大分子，且具有临床价值的药品
靶向药	指	可以与特异性的靶点结合或者进入特定的组织、器官的药物
1 类新药	指	境内外均未上市的创新药。指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品
前药	指	药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物
CMC	指	Chemical Manufacturing and Control，化学成分生产和控制，主要指药物研发过程中生产工艺、杂质研究、质量研究、稳定性研究等药学研究工作
CRO	指	Contract Research Organization，合同研发组织，通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性科学机构
CMO/CDMO	指	Contract Manufacturing Organization，Contract Development Manufacture Organization，医药生产外包服务机构，通过合同形式为制药企业在药物生产过程中提供专业化服务的企业，相关服务包括临床和商业化阶段的药物制备和工艺开发，涉及临床用药、中间体制造、原料药生产、制剂生产以及包装等
GMP	指	药品生产质量管理规范认证
GCP	指	药物临床试验质量管理规范
IND	指	申请临床研究批件
临床试验	指	任何在人体进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性，主要包括临床 I 期、II 期、III 期和 IV 期试验
I 期临床试验	指	初步的临床药理学及人体安全性评价试验，其目的是观察人体对药物的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依



		据
II 期临床试验	指	<p>治疗作用初步评价阶段,其目的是初步评价药物对目标适应症患者治疗作用的安全性,也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。</p> <p>根据目的不同,II 期临床有时可以分为 IIa 期和 IIb 期,IIa 期试验的研究目的主要为确定新药对患者的最佳服用剂量、最大耐受剂量等,并为 IIb 期提供更为精准的剂量和治疗方案;IIb 期临床试验主要目的为评估新药的有效性和安全性,并且评估研究终点、受试群体的选择,为 III 期临床试验设计提供依据</p>
III 期临床试验	指	<p>治疗作用确证阶段,其目的是进一步验证药物对目标适应症患者治疗作用的安全性,评价利益与风险关系,最终为药品上市许可申请的审查提供充分的依据,一般为具有足够样本量的随机盲法对照试验</p>
NDA	指	申请新药上市
生物等效性试验、BE 试验	指	生物等效性以药代动力学参数为指标,比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂,在相同的试验条件下,其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验
PK、药代动力学	指	Pharmacokinetic, 药物代谢动力学,主要研究药物在机体内的吸收、分布、代谢及排泄的过程
HBV	指	乙型肝炎病毒
HepDirect 技术	指	一种肝靶向性前药释放技术
CE-磷苯妥英钠	指	一种用于控制原发性癫痫病人的痉挛症状,预防并治疗神经外科手术中惊厥的发作药物
Pradefovir、甲磺酸帕拉德福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类药物
MB07133	指	一种用于治疗晚期肝细胞癌的肝靶向药物
HTS、富马酸海普诺福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类潜在长效性抑制药物
TDF	指	富马酸替诺福韦二吡呋酯
TAF	指	富马酸丙酚替诺福韦

PMEA	指	阿德福韦
严重不良事件	指	任何药物剂量下发生的或不正确使用医疗器械发生的未预期的医疗事件，包括：死亡；危及生命；需要住院治疗或延长住院时间、伤残、影响工作能力、导致先天畸形等事件
围手术期	指	围绕手术的一个全过程，时间段包括手术前、手术中及手术后，一般是指手术前 5-7 天至手术后 7-12 天
癫痫持续状态	指	癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发，或发作持续 30 分钟以上不自行停止
全身性强直-阵挛性癫痫持续状态	指	临床常见的危险的癫痫状态强直-阵挛发作反复发生，意识障碍（昏迷）伴高热、代谢性酸中毒、低血糖休克、电解质紊乱（低血钾及低血钙等）和肌红蛋白尿等，可发生脑、心、肝肺等多脏器功能衰竭，自主神经和生命体征改变
PD-1	指	程序性死亡受体 1，是一种重要的免疫抑制分子

注：除特别说明外，本补充法律意见书中所有数值保留四位或两位小数，如出现总数与各分项数值之和不符的情况，均为四舍五入原因造成。

**国浩律师（深圳）事务所**  
**关于西安新通药物研究股份有限公司**  
**首次公开发行股票并在科创板上市之**  
**补充法律意见书（一）**

编号：GLG/SZ/A4281/FY/2022-089

**致：西安新通药物研究股份有限公司**

国浩律师（深圳）事务所依据与发行人签订的《专项法律顾问合同》，担任发行人首次公开发行股票并在科创板上市的专项法律顾问，并于 2021 年 11 月 29 日出具了《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”，与《法律意见书》统称“已出具律师文件”）。

## **第一节 引 言**

上交所于 2022 年 1 月 4 日下发《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）（2022）2 号）（以下简称“《审核问询函》”）；此外，容诚会计师对发行人 2019 年度、2020 年度及 2021 年度的财务报表进行了审计，并出具了《更新申报审计报告》，且补充期间内发行人的资产等情况亦发生了变化，本所律师进行了补充核查，故本所律师针对《审核问询函》涉及的相关问题，以及补充期间已出具律师文件记载的发行人相关法律情况变化及其他需要说明的事项出具《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“本补充法律意见书”）。

本所律师仅就发行人本次发行的合法性及相关法律问题发表意见，且仅根据中国现行法律发表法律意见，并不依据任何中国境外法律发表法律意见，若涉及到必须援引境外法律的，均引用境外律师提供的意见。本所律师不对发行人本次发行所涉及的会计、审计、资产评估、医药技术等专业事项和中国境外法律事项发表任何意见，本所在已出具律师文件及本补充法律意见书中对有关会计报表、审计和资产评估报告、预计市值的分析报告、技术文件、其他专业机构出具的报告或意见中某些数据或结论的引用，均为按照其他相关专业机构出具的报告或意见进行相关部分的引述，并需遵从其分别载明的假设、限制、范围、保留及相应出具之日的事实，本所律师对于该等专业事项及非中国法律事项仅履行了普通人一般的注意义务，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性做出任何明示或者默示的保证，对于这些文件内容，本所律师并不具备核查和做出评价的适当资格。

本补充法律意见书是对已出具律师文件的补充，并构成其不可分割的组成部分。已出具律师文件中未发生变化的内容，本补充法律意见书将不再重复披露。除非上下文另有说明，本补充法律意见书中使用的简称、术语和定义，与其在已出具律师文件中的含义相同。本所在已出具律师文件中作出的所有声明同样适用于本补充法律意见书。

本所同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法律文件，随同其他申报材料一起上报，并依法对本补充法律意见书承担相应的责任。本所同意发行人部分或全部在本次发行上市的《招股说明书》中自行引用或按上交所、中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或者曲解。

本所律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《上市规则》《业务管理办法》《执业规则》《编报规则 12 号》等法律、法规和中国证监会的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，以事实为依据，以法律为准绳，开展核查工作，并出具本补充法律意见书如下：

## 第二节 正 文

### 第一部分 《审核问询函》的回复

#### 问题 1：关于主营业务演变

根据招股说明书，发行人研发产品经历了从中药、仿制药向创新药转型的过程，当前经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，致力于创新药物研发。发行人目前拥有一个中药研究中心、一个中药业务生产基地以及 9 项中药相关发明专利，报告期内存在中药、仿制药销售合同及临床试验合同。

请发行人说明：（1）主营业务的演变发展脉络，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确，是否持续从事中药、仿制药等相关业务；（2）报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况，采购红豆杉用于研发的原因，结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排；（3）发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，如存在，请分析可能产生的法律后果；（4）发行人 2017 年 5 月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因，结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别，是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况，发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质。

请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见。请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见。

回复：

一、请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于慢性乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物。在发行人的业务演变脉络中，经历了从“仿创结合，中西药并举”向全力推进创新药物研究的发展历程。

自成立以来，发行人的主营业务演变历经三个主要阶段：

### （一）阶段一（2000 年创立至 2010 年）：仿创结合，打磨团队，提升研发实力

2000 年，发行人创始团队基于在药物研发领域近 20 年从业经验及当时政策环境下，国内制药企业根据《药品生产质量管理规范》（1999 年 8 月 1 日实施）完成 GMP 认证后，急需新品种满足生产及临床用药需求的实际情况，设立新通有限，从事药物研发，建立起自主立项、研究开发、转让技术成果的主要经营模式。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

#### 1. 主要业务和研发范围

公司研究项目主要为原化药 1~6 类<sup>1</sup>项目和中药项目。公司的业务可分两种模式，一类业务为公司自主立项、自主研发，最终将取得的阶段性技术成果进行转让，该类业务为公司的主要业务；另一类为公司受客户委托，为其进行技术开发或提供技术服务。

#### 2. 经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，合同金额合计约 2.09 亿元，其中原化药项目合同金额约 1.67 亿元（含原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目<sup>2</sup>，合同金额约 0.34 亿元）、中药项目合同金额约 0.42 亿元。

#### 3. 专利获取及技术积累

<sup>1</sup> 此分类是根据 2002 年实施的《药品注册管理办法（试行）》、2005 年实施的《药品注册管理办法》及 2007 年实施的《药品注册管理办法》的相关规定进行的注册分类。

<sup>2</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。

公司取得化药和中药相关发明专利 10 项，其中化药相关发明专利 3 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近百件。

发行人为突破药物实验室小试工艺与工业化生产的瓶颈问题，提高研发的商业转化能力，自建口服固体制剂和冻干粉针制剂中试研究车间，为 CMC 研究平台的形成奠定了良好的基础。发行人成立全资子公司葛蓝新通，承担发行人药物研究的中试研究、临床样品制备等任务。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，积累了研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台；发行人深耕药品研发领域，熟悉国内法规政策，掌握药品研发管理流程，拥有项目研发管理经验，加快成果转化，同时建立临床试验管理团队。

## （二）阶段二（2011 年至 2017 年）：开始转型创新药研究

2010 年以后，国内创新药发展进入“快车道”，国家在创新药方面制定了积极的鼓励政策。根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人借鉴国外制药企业的成功经验，认为创新药的发展是未来中国医药产业发展的重大机遇，开始转型创新药研究，确立了“引进可控创新和自主创新”双轮驱动的研发策略，并探索走资本和技术相结合的道路。

发行人于 2011 年引入 Morningside Venture (I) Investments Limited 风险投资，同年与凯华公司合作开展治疗慢性乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；2015 年通过收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国（包括香港、澳门及台湾）的许可使用权；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液；并按照国内法规要求，自主推进各管线临床前研究及临床研究。此外，发行人于 2013 年自主立项进行长效乙肝靶向新药富马酸海普诺福韦片的研究；2015 年自主立项进行乙肝治疗新靶点 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001 的研究，转型为聚焦于慢性乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域的以临床价值为导向的创新药物研发企业。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积

累情况如下：

### 1.主要业务和研发范围

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人开始转型创新药研究，由于地处西部地区，转型创新药研究后面临巨大的资金压力，基于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务。

### 2.经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同合计近 80 份，合同金额合计约 4.64 亿元，其中原化药项目合同金额约 3.84 亿元（其中原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目、注射用 BEBT-908 项目<sup>3</sup>，合同金额约 0.02 亿元）、中药项目合同金额约 0.80 亿元。

### 3.专利获取及技术积累

发行人承担“国家科技重大专项”项目 7 项；累计取得发明专利及专利许可使用权 23 项，其中化药相关发明专利 7 项、化药创新药相关发明专利许可使用权 9 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近 30 件。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人进一步提高了 CMC 研究平台的技术储备及技术能力，创建了肝靶向创新药物研发平台，研发环节延伸至先导化合物的发现与优化、候选化合物评价与确立等，覆盖了新药研发的全流程。

## （三）阶段三（2017 年至今）：全力推进创新药物研发

2017 年《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《食品药品监管总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等系列政策的落地实施，为国内创新药企提供政策支持。

发行人陆续完成两轮融资，同时引进来自国内外著名医药企业的研发人员，在此基础上，发行人的研发团队和资金实力有了大幅度提升，进一步强

<sup>3</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。



化创新药临床研究技术力量，建立了一支高效的临床开发团队，包括注册、医学、临床运营、临床转化、医学写作、医学安全与药物警戒等，形成了发行人临床方案设计及开发平台。至此，发行人三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台完整形成。发行人建立了完整的创新体系，包括化药临床前研究、临床研究、注册申报、商业转化等各板块。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

### 1.主要业务和研发范围

在产品布局上，发行人已形成了丰富的产品管线，目前拥有 9 条处于不同研究阶段的研发管线，其中 1 个产品已经提交上市许可申请、1 个产品处于 III 期临床试验阶段、1 个产品处于 II 期临床试验阶段、1 个产品处于 Ib/IIa 期临床试验阶段。

发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两阶段，发行人在该阶段的技术转让、技术开发与技术服务等业务均大幅减少。

### 2.经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 20 余份，合同金额合计约 0.85 亿元，其中化药项目合同金额约 0.52 亿元（其中化学 1 类新药注射用 BEBT-260 项目、富马酸海普诺福韦片项目，合同金额约 0.12 亿元）、中药项目合同金额约 0.33 亿元。

### 3.专利获取及技术积累

发行人取得已授权发明专利 3 项，均与创新药相关，此外尚处于申请阶段的化药相关发明专利 24 项，其中创新药项目相关专利 19 项。此外，公司开始建设高附加值创新药原料药生产基地。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（一）主营业务情况”中补充披露如下：

“.....

发行人成立以来历经三个主要阶段：

阶段一（2000 年创立至 2010 年），成立初期在“仿创结合，中西药并举”的研发道路上打磨团队，提升研发实力，能在高风险的新药研发领域找准药品研发方向，加快成果转化，向数十家医药企业转让公司所研发产品的临床批件、新药证书和生产批件。该阶段，发行人主要从事化学仿制药、中药研发，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，累计合同金额约 2.09 亿元。通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，发行人积累了丰富的研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台。

阶段二（2011 年至 2017 年），公司响应国家重大新药创制计划，开始转型创新药研究，2011 年公司与凯华公司合作开展治疗慢性乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究，2015 年公司引进 HepDirect 技术，积极推动前述两款创新药的临床前研究、临床开发及产业化研究。2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液并推进临床前研究及临床研究。该阶段，发行人建立肝靶向创新药物研发平台，在转型创新药研究的同时，出于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 80 余份，合同金额合计约 4.64 亿元。

阶段三（2017 年至今），公司依据长期战略发展规划，引进来自国内外著名药企的资深科学家，逐步建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。公司于 2019 年 8 月启动富马酸海普诺福韦片的临床试验，该药品是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的潜在长效性药物。2021 年 10 月，公司与信达生物达成了注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的临床试验合作协议，并于 2022 年 1 月取得临床伦理批件。此外，公司预计于 2022 年递交自主研发的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂的新药临床试验申请（IND）。该阶段，发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两个阶段，在该阶段化学仿制药、中药等业务均大幅减少，公司累计签署技术转

让、技术开发及技术服务合同 20 余份，合同金额合计约 0.85 亿元。

发行人目前聚焦于慢性乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域的创新药研发，未来将根据医药行业政策的变化，利用发展过程中积累的丰富的化学仿制药、中药研发经验和技術储备优势，择机开展少量国家鼓励的、临床价值高的化学仿制药项目或中药项目。

.....”

综上所述，发行人主营业务演变相关信息披露准确。

二、请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见

### （一）发行人的经营范围

#### 1.新通药物的经营范围

根据新通药物的《营业执照》及工商档案，新通药物的经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，且自新通有限成立之日起，新通药物的经营范围未发生过变更。

#### 2.葛蓝新通的经营范围

根据葛蓝新通的《营业执照》及工商档案，葛蓝新通设立时的经营范围包括：片剂、颗粒剂、胶囊剂、冻干粉针剂的生产；新药研发、技术开发、技术转让和技术服务。自成立之日起，葛蓝新通前述经营事项未发生过变更。

#### 3.凯华公司的经营范围

根据凯华公司法律意见书，凯华公司的业务范围为“生命科学、生物技术研发和投资”，且自成立之日起，凯华公司的业务范围未发生过变更。

### （二）发行人实际开展业务的情况

#### 1.新通药物未从事药品生产、销售活动

根据新通药物出具的确认函，并经本所律师核查，自新通有限成立之日起至今，新通药物未从事药品生产、销售活动。

#### 2.葛蓝新通从事药品生产及销售自产产品的活动符合法律、法规规定

葛蓝新通现拥有两个生产基地，分别为口服固体制剂和冻干粉针剂中试研究车间、前处理提取车间，承担发行人中试研究、临床样品制备等任务。

葛蓝新通自 2012 年开始生产乳康颗粒，并自同年开始销售其所生产的乳康颗粒。在向千禾药业转让乳康颗粒相关技术成果后，葛蓝新通不再生产乳康颗粒，仅销售乳康颗粒剩余存货。除销售自产的乳康颗粒外，葛蓝新通不存在销售其他药品的情形。

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，葛蓝新通从事药品生产活动已依法取得《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》及药品注册批准文件。

《药品流通监督管理办法》（2007 年 5 月 1 日生效）第九条规定，药品生产企业只能销售本企业生产的药品，不得销售本企业受委托生产的或者他人生产的药品。因此，葛蓝新通销售其所生产的乳康颗粒符合前述规定。

### 3.凯华公司未开展实质性业务

根据发行人的说明，并经本所律师核查，凯华公司于 2015 年被新通药物收购后，并未开展实质性业务活动。

### （三）发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况

西安市市场监督管理局高新区分局于 2021 年 7 月 21 日、2022 年 1 月 27 日出具的回复函载明，其未发现新通药物、葛蓝新通自 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 1 月 27 日被市场监管部门行政处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的商业、税收、环保、外汇、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

经本所律师核查，发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况。

综上所述，本所律师认为，发行人未超越经营范围开展药品生产、销售活动。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人董事长，了解公司设立以来业务开展情况及演变过程、在研产品的研发进展及成果；

（二）查阅发行人的组织架构图、员工名册；

（三）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（四）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（五）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度、发行人承担“国家科技重大专项”项目的相关资料；

（六）查阅发行人历次股权融资相关文件；

（七）查阅《招股说明书》《申报审计报告》；

（八）检索国家企业信用信息公示系统、企查查网站及发行人所在地市场监督管理部门的网站；

（九）查阅新通药物、葛蓝新通的《营业执照》、公司章程及工商档案；

（十）查阅凯华公司法律意见书、凯华公司的审计报告、发行人收购凯华公司的相关资料；

（十一）查阅葛蓝新通《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》、药品注册批准文件，以及生产、销售乳康颗粒的相关资料；

（十二）查阅西安市市场监督管理局高新区分局出具的回复函；

（十三）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 3：关于核心技术先进性

根据招股说明书，发行人掌握了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三项核心技术。其中，肝靶向创新药物研发平台是在

发行人从 LGND 公司授权引进的 HepDirect 专利技术基础上形成，目前全球范围内未有 HepDirect 技术相关药物获批；对于 CMC 平台，发行人建立了“中药制剂中试 GMP 工艺工程技术研究中心”；发行人建立了高效的临床方案设计及开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。

请发行人说明：（1）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因；（2）发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备；（3）发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性等发表明确意见，说明依据和理由。

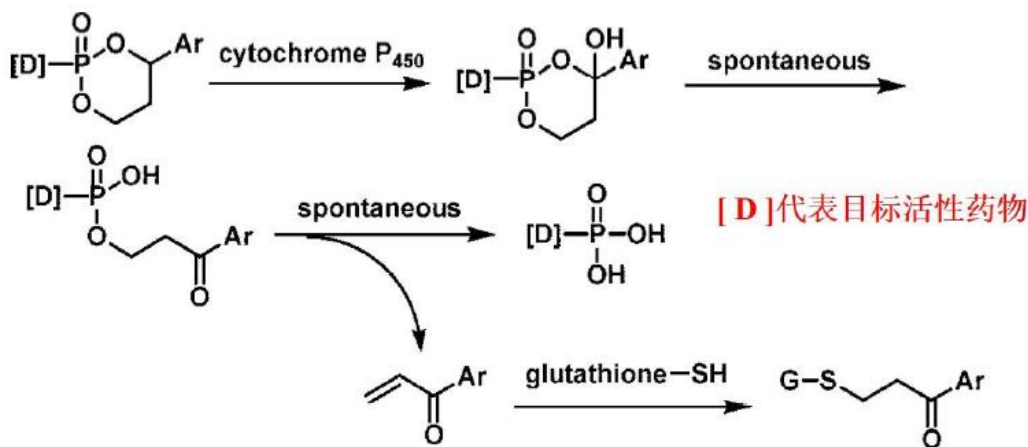
回复：

一、HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因

### （一）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势

#### 1.HepDirect 的技术原理

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4 酶的作用下氧化、开环、才会释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，显著提高药效，降低其在其他器官的暴露量和毒副作用，达到增效减毒的作用。



## 2. HepDirect 技术的安全性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，HepDirect 技术是一类磷酸酯前药技术，于 2004 年发表在《美国化学学会杂志（Journal of the American Chemical Society）》。该文章阐明了 HepDirect 技术独特的化学结构使得该类前药可以特异性地被 CYP3A4 酶氧化，释放活性形式的核苷酸或核苷磷酸，发挥药理作用。由于 CYP3A4 酶主要在肝脏细胞中表达，以及前药活化后，带有电荷，活化产物会留在细胞内，从而实现药物的肝靶向。研究结果显示，由于该类前药的肝靶向作用，使得药物安全性增加，且没有发现与化合物相关的毒副作用<sup>4</sup>。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片的 II 期临床研究结果显示，不良事件轻微（多为 1 级），整个试验未发生与药物相关的严重不良事件（SAE），病人耐受性良好，未见明显的核苷（酸）类药物常见的肾脏影响、骨骼影响。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 的 I 期临床研究结果显示，其具有较好的耐受性和安全性特征，未发现非预期的安全性事件。整体临床表现不良反应轻微，不良事件多为实验室检测异常，无相应的临床症状伴随；未见阿糖胞苷常见的毒副作用，如出血、感染或严重胃肠道不适等。

<sup>4</sup> Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P<sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver §[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004

发行人应用 HepDirect 技术开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，受试者耐受性好，试验不良事件（AE）发生率低，绝大多数为轻度（1 级）不良事件，仅少数为 2 级不良事件，未发生严重不良事件（SAE）。不良事件发生频率未见剂量相关性，所有不良事件在未采取任何措施的情况下均恢复至正常。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809<sup>5</sup>的 II 期临床研究结果显示，该产品安全，耐受性良好，无严重不良事件发生<sup>6</sup>。

### 3.HepDirect 技术的有效性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片肝靶向性明确，国内 II 期临床研究结果显示，其在抑制乙肝病毒 DNA 复制率、HBeAg 转阴率及肝功复常率等疗效指标表现出良好的有效性。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 肝靶向性明确，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用，提高了疗效，国内 I 期临床试验结果显示中位 PFS 达 5.59 个月。

发行人应用 HepDirect 技术自主开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，富马酸海普诺福韦片口服后被迅速吸收，转化为活性代谢产物替诺福韦；血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809 的 II 期临床试验研究结果显示，接受 VK2809 治疗的患者，其 LDL-C 水平显著下降 20%或更多，肝脏脂肪含量（通过 MRI-PDFF 评估）显著减少<sup>7</sup>。

### 4.HepDirect 技术的优势

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，HepDirect 技术作为全球首创的一类磷酸酯前药技术，可实

<sup>5</sup> VK2809 是运用 HepDirect 技术合成的甲状腺激素  $\beta$  受体激动剂前药，后由 Viking 开发、用于治疗非酒精性脂肪肝和血脂异常。

<sup>6</sup> Viking Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Phase 2 Study of VK2809 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Elevated LDL-Cholesterol - Sep 18, 2018

<sup>7</sup> *Id.*



现肝脏的组织靶向，为肝病相关的治疗提供新的解决方案。多个学术杂志或期刊发表了关于 HepDirect 技术的文章，具体例证详见本题回复“（三）HepDirect 技术靶向机制是否得到科研学术界的共同认可”。

## （二）HepDirect 技术当前在全球的应用情况

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，截至本补充法律意见书出具之日，全球应用 HepDirect 技术进行药物研发的公司主要为发行人和 Viking，具体情况如下：

研发单位	主要产品	适应症	临床阶段
发行人	甲磺酸帕拉德福韦片	乙肝	III 期临床试验
发行人	注射用 MB07133	肝癌	II 期临床试验
发行人	富马酸海普诺福韦片	乙肝	Ib/IIa 期临床试验
Viking	VK2809	脂肪肝	II 期临床试验

## （三）HepDirect 技术靶向机制是否得到科研学术界的共同认可

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，多个学术杂志或期刊登载了与 HepDirect 技术及基于该技术开发的产品相关的文章，具体如下：

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
1	Journal of the American Chemical Society (《美国化学学会杂志》)	Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P <sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver	Mark D. Erion	Metabasis	2004	本文介绍了名为 HepDirect 前药的一种新型磷酸盐前药。该药物不仅可在肝脏中快速裂解，还能保持血浆和组织的高稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。前药是被取代的环状 1,3-丙酯，专由主要在肝脏中表达的细胞色素 P <sub>450</sub> (CYP) 酶开展催化的氧化裂解反应。	期刊简介：《美国化学学会杂志》是美国化学学会主编的学术期刊。	217
2	Antiviral Chemistry and Chemotherapy (《抗病毒化学和化疗》)	Remofovir Mesylate: a Prodrug of PMEAs with Improved Liver-targeting and Safety in Rats and Monkeys	Chin-Chung Lin	Valeant Pharmaceuticals International, Metabasis	2004	作为慢性乙型肝炎的一线治疗药物，阿德福韦酯 (Hepsera) 是由酯酶激活的阿德福韦 (PMEA) 前药。消除剂量限制性肾毒性需要 10mg/天的次优剂量。甲磺酸瑞莫福韦 (MB06866Q) (乙型肝炎病毒) 是一种采用 HepDirect 技术通过	期刊简介：《抗病毒化学和化疗》是一本同行评议的开放获取期刊，关注抗病毒化合物的各个方面，包括其化学、治疗效果、生物化学、药理学、作用方式和病毒学。该期刊于 2008 年停刊。	40

<sup>8</sup> 数据来源：谷歌学术搜索 (Google Scholar)。

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						CYP3A4 激活的阿德福韦（PMEA）前药，可将阿德福韦（PMEA）投放到肝脏。因此，在老鼠和非人类灵长类动物中，甲磺酸瑞莫福韦具有肝靶向特性，并且比阿德福韦酯更安全。		
3	Journal of Hepatology （《肝病学杂志》）	Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Pradefovir Mesylate in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: 48-week Analysis of a Phase 2 Study	K.S. Lee	首尔延世大学医学院；新加坡国立大学医院；台湾高雄医学大学；韩国京畿道盆唐 CHA 医院；韩国釜山国立大学医院；国立台湾大学医学院附设医院（台北）；台湾三军总医院（台北）；台湾国立成功大学医学院；韩国首尔延世大学；台湾高雄长庚纪念医院；韩国首尔高丽	2006	帕拉德福韦（PDV）是阿德福韦（PMEA）的 HepDirect 肝脏靶向前药，与阿德福韦酯（ADV）相比，潜在疗效更佳，肾毒性更低。	期刊简介：《肝病学杂志》系欧洲肝病学会官方期刊，系 SCI 25 期刊。	

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
				大学医学中心(Anam); 韩国首尔高丽大学医学中心(Kuro); 台湾台北国泰综合医院; 新加坡樟宜综合医院; 中国医药大学附属医院; 中国医药大学附属医院 (台中); 台湾花莲慈济医学中心; 台湾台中荣民总医院; 台湾台北荣民总医院; Research & Education, Inc.; 台湾中山大学大学附属医院 (台中); 美国加利福尼亚大学尔湾分校 (橙县); Valeant Research & Development				
4	Nucleosides, Liver Targeting of	of K.	Metabasis		2005	已研发出名为 HepDirect 前药的新型	期刊简介: 《核苷、核苷酸和核	15

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
	Nucleotides and Nucleic Acids（《核苷、核苷酸和核酸》）	Hepatitis-B Antiviral Using the Lamivudine Prodrug Hepdirect™ Technology	Raja Reddy			磷酸盐和磷酸盐前药，将药物定向投放到肝脏，同时减少药物暴露于肝外组织。该技术支持肝脏选择性分解药物、激酶穿越细胞膜，同时保持血浆和组织的高度稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。拉米夫定（LMV）是一种核苷类似物，目前获准治疗乙型肝炎感染者，但因为其磷酸化效率低，所以疗效有限且耐药性明显。拉米夫定（LMV）在大鼠和人肝细胞中未充分磷酸化为相应的三磷酸核苷。相较于拉米夫定（LMV），拉米夫定（LMV）单磷酸盐的HepDirect 前药在大鼠肝细胞中产生的三磷酸盐高 34 倍，比在已治疗大鼠的肝脏中产生的三磷酸盐高 320	《酸》重点关注核苷、核苷酸和核酸的化学和生物学领域，系 SCIE 期刊。	

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						倍。		
5	Journal of Medicinal Chemistry （《药物化学杂志》）	Pradefovir: A Prodrug that Targets Adefovir to the Liver for the Treatment of Hepatitis B	K Raja Reddy	Metabasis	2008	阿德福韦酯是治疗乙型肝炎的已上市药物。由于该药物具有肾毒性，所以其给药量应低于最大有效剂量。为改善阿德福韦的治疗指数，鉴于此类前药在肝脏内可被选择性激活，且提高活性代谢产物阿德福韦二磷酸（ADV-DP）在肝脏的水平和/或减少暴露于肾脏，因此对 1-芳基-1,3-丙烷基前药进行了合成。从多项体外和体内试验中发现了 HepDirect 前药(14, MB06866, 帕拉德福韦)，其表现出良好的口服生物利用度（F）42%，甲磺酸盐，大鼠）和将药转化为阿德福韦二磷酸（ADV-DP）的速率。使用放射性标记材料对大鼠进行的	期刊简介：《药物化学杂志》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系 SCI 期刊。	100

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						组织分布研究表明, 环状 1-芳基-1,3-丙烷基前药可增强阿德福韦及其代谢物向肝脏的输送。与阿德福韦相比, 帕拉德福韦在肝/肾脏中的占比比, 帕拉德福韦酯提高了 12 倍。		
6	Journal of Medicinal Chemistry (《药物化学杂志》)	Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Liver-selective Phosphonic Acid Thyroid Hormone Receptor Agonists and Their Prodrugs	Serge H. Boyer	Metabasis	2008	合成磷酸盐 (PA) 的甲状腺激素受体 (TR) 激动剂, 利用以磷酸盐 (PA) 为基础的化合物在肝外组织中的不良分布, 改善治疗指数。与相应的羧酸类似物和 T(3) 不同, PA 22c 在大鼠肝脏中诱导出线粒体甘油 3-磷酸脱氢酶的最大活性, 对肝脏具有选择性效力, 且对心脏无影响。由于 PA 22c 的口服生物利用度低, 合成了一组前药并在喂食胆固醇饲料的大鼠 (CFR) 试验中检查其口服疗效。肝脏	期刊简介: 《药物化学杂志》隶属于美国化学学会, 覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等, 系 SCI 期刊。	45

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						激活的环状 1-(3-氯苯基)-1,3-丙烷基前药 (MB07811) 在喂食胆固醇饲料的大鼠 (CFR)(半数有效量 0.4 mg/kg, po) 体内拥有极佳的降脂活性, 且口服生物利用度 (40%, 大鼠) 高, 可用来研发治疗高胆固醇血症的药物。		
7	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (《美国科	Targeting Thyroid Hormone Receptor-β Agonists to the Liver Reduces Cholesterol and Triglycerides and Improves the Therapeutic Index	Mark D. Erion	Metabasis	2007	描述了一种含有磷酸盐的甲状腺激素受体(TR)激动剂的细胞色素 P450 激活的 HepDirect 前药, 其显示既可提高肝脏内的甲状腺激素受体 (TR) 活性 (相较于肝外组织而言), 又能改善治疗指数。对比 MB07811 与 3,5,3'-三碘-L-甲状腺原氨酸 (T (3)) 和非肝靶向甲状腺激素受体 (TR) 激动剂 3,5-二氯-4-(4-羟基-3-异丙基苯	期刊简介: 《美国科学院院报》是美国科学院官方期刊, 涵盖生物、物理、社会科学, 系 SCI 期刊。	213



序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
	学院院报》)					氧基) 苯乙酸 (KB-141) 在肝脏和六种肝外组织中甲状腺激素受体 (TR) 激动剂反应基因表达方面发挥的作用, 进一步展现肝靶向性得到了加强。		
8	Molecular pharmaceuti cs (《分子药 学》)	Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Cyclic Phosphates of 5-Aminosalicylic Acid as Cytochrome p450-Activated Prodrugs	Kristina M. Huttunen	东芬兰大学健康科学系 院药学系	2013	将抗炎剂 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 的四种新型环状磷酸盐设计并合成为细胞色素 P450 (CYP) 激活的 HepDirect 前药。这些前药以肠壁内部分为靶向, 因为已知此类环状磷酸盐主要由 CYP3A 剂型激活, CYP3A 剂型在肝脏与小肠中都有表达, 在结肠中表达较少。本研究表明, 为实现 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 环状磷酸前药所需的酶促裂解, 芳环活化取代基 (比如氯) 必不可少。然而, 活化取	期刊简介: 《分子药学》隶属于美国化学学会, 覆盖的科学领域包括物理和药物化学、生物化学和生物物理学、分子和细胞生物学, 以及聚合物和材料科学, 系 SCIE 期刊。	12

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						代基的位置对化学稳定性影响较大。因此，在未来对 5-氨基水杨酸（5-ASA）的环状磷酸酯前药的研究中，需要考虑妥善平衡前药生物活化和化学稳定性。		
9	Topics in Current Chemistry （《当前化学专题》）	Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier	A J Wiemer	康涅狄格大学制药科学系、爱荷华大学化学和药理学系	2014	代谢主要涉及磷酸酯转化，包括形成核苷酸和寡核苷酸、碳水化合物、类异戊二烯和类固醇以及磷酸化蛋白质的通路。由于天然底物带有一种或多重负电荷，以这些酶为靶向的药物通常也必须带电荷，但带电小分子很难通过内容作用以外的方式穿越细胞膜。由此产生了两难问题，需要大力研发有效的前药。该前药为携带极少电荷或不带电荷能穿越细胞膜，进入靶细胞内释放母体药物的化合物。	期刊简介：《当前化学专题》覆盖范围是化学科学的所有领域，包括生物学、医学、物理学和材料科学等相关学科，系 SCIE 期刊。	137

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						<p>本文章介绍了前药剂型的最新研究，与其在已上市和研发中药物的应用的代表性示例。</p>		
10	Journal of the American College of Cardiology (《美国心脏病学会杂志》)	A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Liver-Selective TR-Beta Agonist VK2809 in Hypercholesterolemic Subjects	Lian, and Brian	Viking	2016	<p>甲状腺激素是脂蛋白代谢的关键调节剂，尤其通过肝脏中核 T3 受体的 <math>\beta</math> 亚型发挥作用。VK2809 是高效甲状腺 <math>\beta</math> 激动剂的 HepDirect 前药。凭借细胞色素 P450 同工酶 3A4 的作用，在肝组织中选择性裂解 VK2809，释放出药理活性代谢物。对于动物，VK2809 能有效降低胆固醇和甘油三酯，并显著减少肝脏的脂肪含量。对于人类，先前的单次递增剂量研究展示了该药物振奋人心的安全性和耐受性。用小分子 VK2809 选择性激活甲状腺 <math>\beta</math> 可能是治疗高胆固醇血症</p>	<p>期刊简介：《美国心脏病学会杂志》是美国心脏病学会的官方期刊，涵盖的主题包括冠状动脉和瓣膜疾病、先天性心脏缺陷、血管外科手术、心脏病、药物治疗、新的诊断技术、实验室的发现以及新疗法的大型多中心研究，系 SCI 期刊。</p>	9

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>8</sup>
						的可行方法。		

#### （四）当前尚无产品获批的原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人核心技术人员金伟丽女士、Ligand 化学与制药副总裁，HepDirect 技术及相关产品由 Metabasis 自主研究，因受 2008 年金融危机影响，Metabasis 没有资金实力继续开展研发工作，相关临床阶段的产品研究全部暂停。2010 年 Ligand 收购 Metabasis 后，将 VK2809 授权给 Viking 继续开发，目前该药已进入 II 期临床试验阶段，将甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 在中国（含香港、澳门、台湾）区域内开发及商业化权益授权给凯华公司。

发行人先后通过与凯华公司项目合作和收购凯华公司的方式获得 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。根据国内法规要求，发行人基于对产品优化后的潜在价值判断，决定在国内重新开展临床前研究和临床研究，进一步提高产品的有效性和安全性，通过设计以临床价值为导向的临床方案，推进甲磺酸帕拉德福韦片进入 III 期临床试验阶段、注射用 MB07133 进入 II 期临床试验阶段。

因此，当前尚无基于 HepDirect 技术开发的产品获批的原因主要系 Metabasis 发生财务危机未能持续推进 HepDirect 技术相关产品的临床研究，在 Viking、凯华公司取得 HepDirect 技术相关产品授权后，两家公司的临床研究进度直接决定了相关产品获批的进度，而发行人甲磺酸帕拉德福韦片有望成为首个基于 HepDirect 技术商业化的产品。

二、发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备。

##### （一）发行人认定核心技术的具体依据

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人的核心技术是长期持续投入、研发积累、沉淀形成的特有技术，符合发行人自身特点，能够不断地用于创新开发，是发行人赖以生存的基础和持续发展的动力。

发行人认定核心技术的具体依据如下：

1.具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术，包括能形成技术壁垒，提升和突破产品性能的设计理念、研发经验、技术优势等。发行人三项核心技术平台的领先性和独创性如下：

核心技术平台	领先性和独创性
肝靶向创新药物研发平台	1. 显著提高活性化合物在肝脏的浓度，降低其在其他器官的暴露量，达到增效减毒的作用，使肝病创新药的研究变得事半功倍； 2. 推动了 HepDirect 技术在全球范围内的首次商业化应用； 3. 依托该平台研发的两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划； 4. 被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心、陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。
CMC 研究平台	1. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 合成工艺的优化，大幅提高原料药的收率、降低成本，自主开发富马酸海普诺福韦片的可商业化 GMP 原料药生产工艺； 2. 通过制剂处方工艺研究对注射用 MB07133 剂型进行改良； 3. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片进行了大量药物晶型研发； 4. 被陕西省科技厅评为“陕西省优秀工程技术研究中心”。
临床方案设计及开发平台	1. 甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 临床试验已取得阶段性成果； 2. CE-磷苯妥英钠注射液在保证安全性及有效性的基础上基于 BE 试验数据申请上市的策略，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程； 3. 在临床药代动力学数据深度理解的前提下，探索了富马酸海普诺福韦药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。

2.具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环节，包括专利、专有技术、独家配方、关键工艺、技术秘密等。发行人三项

核心技术平台的排他性和商业价值如下：

核心技术平台	排他性和商业价值
肝靶向创新药物研发平台	<p>1. 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</p> <p>2. 重新筛选得到成药性的最佳原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了开发和保护；</p> <p>3. 对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 更为精准的治疗适应症进行了专利保护；</p> <p>4. 发行人自主设计、合成、筛选近百个化合物，目前已确定 HBV 衣壳蛋白抑制剂临床候选化合物 XT1061。确定了甲磺酸帕拉德福韦片与 HBV 衣壳蛋白抑制剂 XT1061 的最佳剂量，有望通过联合用药形成一种新的治疗/治愈慢性乙肝的手段，其联合治疗技术已申请 PCT 专利。</p>
CMC 研究平台	<p>1. 独家配方，组合物专利：Pradefovir 晶体（ZL201210344333.7）、甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用（ZL202010376833.3）、阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用（ZL202010391424.0）、替诺福韦前药（HTS）新晶体（ZL201310283713.9）、稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂（ZL201610859672.7）；</p> <p>3. 关键工艺及技术秘密</p> <p>（1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到商业化生产规模。目前工艺成本较低、收率较高，同时规避危险工艺，形成成熟、稳定、环保、节能、适合商业化生产的原料药合成工艺；</p> <p>（2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶型，筛选出可以成药的盐型与晶型；</p>

核心技术平台	排他性和商业价值
	（3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。
临床方案设计及开发平台	<p>优化临床设计方案，提升产品研发效率和质量，为发行人创造价值：</p> <p>1. 甲磺酸帕拉德福韦片：II 期临床试验周期从 48 周缩短为 24 周，增加临床剂量，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；</p> <p>2. 注射用 MB07133：采用多阶段融合性临床试验方案，确保高效顺利的试验进程，引入联合用药方案，拓宽产品研究路径，提高临床价值；</p> <p>3. 富马酸海普诺福韦片：增加长效给药方案，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性；</p> <p>4. CE-磷苯妥英钠注射液：通过和 CDE 的充分沟通，在有充足理论和法规支持的前提下，完成了临床前研究和生物等效性试验后已申报上市申请，并获受理。</p>

3.具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。发行人三项核心技术平台的可拓展性如下：

核心技术平台	可拓展性
肝靶向创新药物研发平台	<p>1. 基于该平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段。甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 III 期、II 期、Ib/IIa 期临床试验中；</p> <p>2. 积极推进肝靶向药物 XTYW002 的临床前研究，计划于 2022 年提交 IND。</p>
CMC 研究平台	<p>1. 过去 20 余年的药物研发过程中为全国医药企业技术转让百余项，为上市制药公司、小微制药企业、小型研</p>



核心技术平台	可拓展性
	发机构、医院、高校科研院所在内的 200 多家单位提供了各环节合同研发服务千余次以上； 2. 依托该平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势为发行人第一阶段发展带来经济效益，为第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持，目前已形成 9 条产品管线。
临床方案设计及开发平台	目前已有 4 款在研产品进入临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

（二）结合核心管线来源和研发具体过程，中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术。

### 1.核心管线来源和研发具体过程

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人核心管线的来源和具体研发过程如下：

#### （1）甲磺酸帕拉德福韦片

##### 1) 产品来源

发行人曾参与多个乙肝仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及乙肝市场空间和竞争格局，发行人在充分了解 HepDirect 技术并经过试验验证技术优势后，于 2011 年与凯华公司就甲磺酸帕拉德福韦开展合作研发。发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，具有成为一线用药的潜力，亦是临床亟需的创新药物，故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得甲磺酸帕拉德福韦相关专利/专有技术的许可使用权。

##### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人通过提升质量标准，对单个杂质及总杂限度控制更严格，并通过更换更方便运输和存储起始物料、优化苛刻的反应条件从原来的零下 60℃改为室温、降低甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响、改进缩合工艺提高产品立体选择性并降低异构体等研究和改进，最终在更环保的合成工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

在临床开发方面，发行人深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物 TDF 及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性及安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。在 I 期临床研究中，根据产品的药代动力学，扩大剂量范围，充分观察剂量线性特征，并与阿德福韦酯、TDF 药代动力学进行对照而非采用原方案的安慰剂；在 II 期临床研究中，发行人成功将探索性研究时间由常规的 48 周缩短为 24 周，在确保试验安全可靠的前提下，加速了试验进程。临床试验对照药均按治疗指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值。

## （2）注射用 MB07133

### 1) 产品来源

发行人曾参与肝癌仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及肝癌市场空间和竞争格局，发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，亦是临床亟需的创新药物。故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得注射用 MB07133 相关专利/专有技术的许可使用权。

### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人根据注射剂剂型要求，增加影响注射剂质量的关键指标，包括溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素等方面的控制，同时增加特定杂质的控制，产品质量和标准得到提高。此外，发行人通过增加反应监控保证生产工艺的稳定性、优化结晶工艺提高产品收率及纯度、增加对重金属的控制等，最终在更环保的工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，原制剂为 80ml、100ml 的水溶液，需零下 20℃ 冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储，临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值。

在临床开发方面，发行人依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程。同时，发行人依据阶段性数据分析结果，引入与免疫药物 PD-1 联合用药设计方案。目前注射用 MB07133 单药给药治疗临床研究进入 II 期临床试验第二阶段，与 PD-1 联用方案已取得临床试验通知书。

### （3）富马酸海普诺福韦片

#### 1) 产品来源

富马酸海普诺福韦片的化合物来源于凯华公司获得的 HepDirect 技术及相关专利许可使用权，凯华公司未对其进行研发。2015 年，发行人通过收购凯华公司获得该产品的化合物专利许可使用权。

#### 2) 研发过程

在药物早期研究阶段，公司通过对不同构型化合物的筛选，确定并选择体内药效模型及生物活性测试方案。

在药物长效性机制研究方面，发行人设计实验方案，开展鸭模型及 HBV 转基因小鼠模型等动物药效实验。相关动物实验结果表明，富马酸海普诺福韦片能够很好地抑制 HBV 病毒的复制，停药后 2 周病毒载量无反弹，具有用于长效治疗的潜力。

在药学研究方面，发行人开发了稳定的盐型和晶型，并申请了相关专利；

完成了合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并申请了相关专利。

在临床研究方面，发行人依据产品药代动力学特征、作用机制及目前临床指南，制定富马酸海普诺福韦片的临床研发方案，根据其 PK 特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。目前，富马酸海普诺福韦片正处于 Ib/IIa 期临床试验阶段。

#### （4）CE-磷苯妥英钠注射液

##### 1) 产品来源

基于对 CE-磷苯妥英钠注射液、磷苯妥英钠和苯妥英钠的机理以及当时全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作市场的深入研究和判断，发行人认为产品具有较大的临床价值和商业化价值，2017 年 6 月从 Sedor 引进该产品。

##### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了药学研究、非临床安全性研究和临床开发等方面的研究工作。

在药学研究方面，发行人根据国内设备情况对该产品制剂工艺进行了进一步优化，对其进行评估，重新确定了关键质量参数，并增加未知杂质控制的研究，尤其是杂质 E，该杂质为长期稳定性过程中降解杂质，根据相关规定，发行人对其进行了鉴定、研究和控制。

在非临床安全性研究方面，发行人根据 Pre-IND 沟通交流会议和书面回复的要求，在 Sedor 提供资料的基础上，完成了特殊安全性试验，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验等。

在临床研究方面，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品 2 类，按照当时施行的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验。发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品做 BE 试验的可行性，

向 CDE 提交了 BE 试验方案，取得临床试验通知书，顺利推进临床研究。发行人于 2021 年 7 月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，目前已完成国家药监局药品注册现场核查。

## **2. 中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点，以及公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点、发行人历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献如下：

### **（1）中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点**

#### **1) 相同点**

化药与中药均为治疗疾病的药品，需保证药品的安全性、有效性和质量可控性，并需经过临床前药学研究、药理药效学研究、毒理学研究、稳定性研究、质量标准研究、临床研究、注册申报、批准上市。

#### **2) 不同点**

化药是在现代医学理论指导下，从天然矿物、动植物中提取的有效成分，以及经过化学合成或生物合成而制得的药物，多为结构明确、靶点明确及作用机理明确的单一化合物。中药是在中医药理论指导下，用于防治疾病的植物、动物、矿物药。

### **（2）创新药与仿制药的研发异同点**

创新药研发是一个探索性的研究过程，是由未知开始，基于未被满足的临床需求，开展药物筛选与发现的研究工作。仿制药研发是以已上市原研药为参考目标，开发出与原研药安全性与有效性一致的药品。

#### **1) 相同点**

创新药与仿制药研发过程中，均需要研发机构拥有较强的化学合成能力、药物制剂能力、化学数据分析能力和质量控制能力等。

#### **2) 不同点**

通常，创新药的研究需要经过靶点作用机制的研究，先导化合物的设计

与合成等药物早期研究，以及临床前药理研究、毒理研究等临床前研究，CMC 研究、临床试验研究等完整的新药研发流程。仿制药研发不涉及药物早期研究，只涉及 CMC 研究，也无需进行完整的临床 I、II、III 期试验，主要涉及生物等效性试验或验证性临床实验研究等。

### （3）公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

CMC 研究平台是发行人在二十余年药物研发中逐渐形成，为发行人传统优势平台。在仿制药及中药研发中，发行人在药物合成工艺优化、制剂技术开发、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺转化等多方面积累了丰富的丰富技术和经验，培养了一批既懂科研又懂产业化的复合型人才，为发行人创新药 CMC 研究积累了大量经验并形成了核心技术。

临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托具备丰富临床经验和专业技能临床团队，建立起来的高效的临床设计开发平台。在仿制药及中药研发中，发行人熟悉国内药品研发法规政策和药品研发管理流程及方案设计，初步建立临床试验管理团队，为后续临床方案设计及开发平台形成奠定基础。

肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。公司在前期仿制药研发中积累的化学合成能力、药物制剂研发能力、化学数据分析能力和质量控制能力对肝靶向创新药物研发平台的形成做出贡献。

### 3.三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现列表如下：

核心技术平台	对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
	甲磺酸帕拉德福韦片	注射用 MB07133	富马酸海普诺福韦片	CE-磷苯妥英钠注射液
关系	<ul style="list-style-type: none"> <li>基于该平台自主开发的甲磺酸帕拉德福韦片</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>基于该平台自主开发的注射用 MB07133</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>基于该平台自主开发的富马酸海普诺福韦片</li> </ul>	/
肝靶向作用及其先进性具体体现	<ul style="list-style-type: none"> <li>制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>通过该平台开发的甲磺酸帕拉德福韦片推进至 III 期临床试验阶段，目前为 HepDirect 技术全球研发进度最快的产品；</li> <li>重新筛选得到成药性最佳的原料药晶型、剂型、规格，同时对可</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>通过该平台开发的注射用 MB07133 单药已推进至 II 期临床试验阶段，与 PD-1 联用方案已取得临床试验通知书；</li> <li>通过制剂处方选择与工艺的优化，重新开发出冻干粉针剂型，</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>通过该平台开发的潜在长效性药物富马酸海普诺福韦片已进入 Ib/IIa 期临床试验阶段；</li> <li>筛选了多种异构体，确定药效最优的手性异构体；</li> <li>研究其代谢特点，自主完成临</li> </ul>	/

	能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法也进行了开发和保护； ➢ 对甲磺酸帕拉德福韦更为精准的治疗适应症进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	更利于存储与运输，提升了临床使用价值； ➢ 重新筛选得到稳定性和生产可及性最佳的原料药晶型，同时对潜在具有生产价值的晶型、制备方法进行开发和保护； ➢ 对MB07133更为精准的治疗适应症进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	床前研究； ➢ 筛选不同盐型、晶型进行专利保护，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	
CMC 研究平台	关系	➢ 基于该平台优化产品合成工艺，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。	➢ 基于该平台优化产品构型，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。	➢ 基于该平台优化了CE-磷苯妥英钠注射液的制剂工艺及质量标准，提高了产品的稳定性。
	作用及其	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL201210344333.7、ZL201210391424.0）；	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL202010391424.0）；	➢ 对制剂工艺参数完成了优化，并已申请专利（



<p><b>先进性具体体现</b></p>	<p>ZL202010376833.3)；</p> <p>➤ 发行人经过反复研究、设计，开发了一条节能、环保的合成路线，该路线不仅提供了可以产业化的关键中间体的生产技术，而且将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3；收率提升超过3倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将杂质从≤8%优化至≤1%，提升了产品安全性。目前该原料药（API）已达商业化批量；</p> <p>➤ 通过制剂处方选择与工艺优化，使药物稳定性更好，并已申请专利（ZL201310349522.8）；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2020106328674）。</p>	<p>➤ 优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，有效降低反应放气速率，大幅降低了安全风险，为安全生产控制奠定了很好的基础；提升产品收率及纯度，将收率提升2倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将总杂质从≤4%优化至≤1.5%，减少潜在毒性的影响，提高产品质量；</p> <p>➤ 通过制剂处方选择与工艺的优化，开发出冻干粉针剂型，更利于存储与运输，临床使用更方便，并已就制药用途申请专利（ZL201310350046.1）；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专</p>	<p>➤ 开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利（ZL201310283713.9、ZL202010376938.9）；</p> <p>➤ 进行代谢产物研究、合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101908767）。</p>	<p>ZL201610859672.7）。</p> <p>➤ 增加了杂质研究种类，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101898515）。</p>
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

			利（申请号：2020103770263）。		
临床方案设计及开发平台	关系	<p>➢ 基于该平台调整临床方案和对照药提升产品潜在价值，而且顺利通过方案优化加快了II期临床试验，缩短上市周期</p>	<p>➢ 基于该平台启动了联合用药，进一步提升产品冲击一线疗法的可能性</p>	<p>➢ 基于该平台完善对于潜在长效抑制的方案探索</p>	<p>➢ 基于该平台加速了CE-磷苯妥英钠注射液的上市进度，满足临床未满足的需求</p>
	作用及其先进性具体体现	<p>➢ 深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物TDF及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。从I期到III期，从临床方案设计、试验剂量的选择及探索范围、临床试验的时限制定以及对照药的选择等，均进行了一系列的深入探索研究及优化，在进一步完善各试验数据完整性、确认可靠性的基础上，确保产品疗效肯定安全可靠，在满足CDE指</p>	<p>➢ 依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程；</p> <p>➢ 依据阶段性数据分析结果，及其乐观的有效性、安全性特点，及时引入联合用药设计方案，确定其特有的临床价值。目前本产品单药给药治疗临床研究进入II期第二阶段；本产品与PD-I联用方案已取得临床试验通知书。</p>	<p>➢ 依据产品药代动力学特征、作用机制及治疗指南制定本品差异化的临床研发方案；</p> <p>➢ 临床前研究显示，本品停药后2周病毒载量无反弹，而对照TDF组病毒已反弹至基线水平，此结果显示了本品可用于长效治疗的可能性。本品在临床研究方案设计时，根据其PK特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药的剂型，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。</p>	<p>➢ 依据本产品系列疾病指南、领域专家共识，发行人临床团队进行了多方调研，详细比较分析美国日本等多国临床数据，显示磷苯妥英钠注射液虽未在国内外进口应用，在中国人体内的药代动力学、药效学表现与外国（美国及日本）文献报道数据基本一致，无人种差异。依据以上资料，发行人临床团队分析并论证了本产品做BE试验的可行性。在试验设计时将</p>

		<p>导原则且能充分展示产品特性（疗效及安全性）的前提下，优化了临床试验时限，探索性研究（II期临床试验）时间由常规的48周调整为24周，加速了试验进程。临床试验对照药均按指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，确保了临床试验高效可行推进，凸显临床价值；</p> <p>➤ 在给药剂量方面，依据产品药代动力学特征，与阿德福韦酯药代动力学进行一一对照，充分发挥本品特异性肝靶向特征，在试验方案设计上实施了剂量探索范围的调整，最终确认了III期临床试验最佳给药剂量组。</p>			<p>试验分为了两个阶段：剂量探索阶段及生物等效验证阶段。试验方案报送CDE审核获批开展生物等效试验；</p> <p>➤ 方案设计获批后，临床团队严格把关试验进程的中每一个环节，实时分析数据，确保试验的高效顺利进行。目前本品已提交上市许可申请，并完成了药品注册现场核查；</p> <p>➤ 整体来看，发行人基于专业团队丰富临床经验及专业知识，在符合法律法规的基础上，优化试验方案及实施过程，大大缩短了试验进程、提前了报审时间。</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.是否与创新药研发的通用或必要的技术

发行人核心技术包括肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的、在 HepDirect 专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。HepDirect 技术是发行人自 Ligand 获得授权许可的一项具有竞争力的肝脏靶向性前药技术，发行人以 HepDirect 技术为基础，进行提高和创新研究，打造出独有的肝靶向创新药物研发平台，在此平台上推动了一系列创新药的研发，在每个研发阶段对新的创新点进行了有效的专利保护，同时也对生产工艺等专有技术采取了保密措施。因此，肝靶向创新药物研发平台是公司独有的技术平台，不属于创新药研发的通用型技术。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，CMC 研究平台为创新药研发的必要技术，相关化合物结构设计、分析、合成、制剂研发中有创新药研发的通用技术，但针对不同产品的特点，需要独立定制研发方案。发行人聚焦研发领域的新靶点进行化合物结构设计、优化、筛选；针对独有的核心化合物开发了稳定的盐型和晶型；经过 20 余年发展，发行人掌握了高效节能、绿色环保的产业化工工艺合成方法、制剂产业化工工艺研究技巧，能够高效推进新药药学研究、控制药物质量和成本、缩短药物研发周期、加快化合物进入临床，加快新药的商业化进程。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，临床方案设计及开发平台中的基础规则是通用的，但针对不同产品的作用机理和分子特性、疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求、同类适应症的临床数据，特异性地针对不同产品研究产品研发策略，针对受试人群及适应症设计和确定临床试验的方案，合理设计入排标准与试验终点；针对不同产品制定临床试验执行过程中标准操作程序规范，把控试验进度和研究质量，实时监测临床试验数据，分析试验结果，高质量、高效率推进临床试验；制定数据统计分析计划，审核统计分析报告，撰写和审核临床试验总结报告，分析临床试验结果；不断采用新型、高效的临床设计，实现较高的临床开发效率，推进产品早日获批上市。

### （三）发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备

#### 1. 发行人掌握了完整的研发技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人已掌握完整的研发技术储备，具体如下：

发行人经过 20 余年的发展，涵盖先导化合物的发现及优化、候选化合物的评价及确立、药物临床前及临床研究、药品注册申报、产业化及商业化等各个环节。研发管理流程清晰，具备创新药研发完整、可控的内控制度。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研发平台、临床方案设计及开发平台。

发行人加速引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队创新能力。目前发行人拥有研发人员 40 余名，核心技术人员 5 名，主要研发人员均具有创新药研发背景。

作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，公司两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目 32 项，其中国家重大新药创制项目 7 项、国家级中小型企业创新基金 2 项、省部级课题 17 项、市级课题 6 项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的国家“重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的临床研究
3	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的研究开发

发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。通过发表多篇学术论文/会议文章，进一步体现发行人在创新药研究方面的实力。

序号	期刊/会议名称	文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
1	Journal of Hepatology（《肝脏病学杂志》）	Pradefovir in Naive or Experienced Adult Patients with Chronic Infection of Hepatitis B Virus:Week24 Results from 23 Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-inferiority, Phase2 Trials	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
2	Antiviral Research（《抗病毒研究》）	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Pradefovir for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
3	American Association for the Study of Liver Diseases2019（2019 年美国肝病研究学会年会）	Safety, Tolerability and Efficacy of MB07133, a Liver-Targeted Prodrug of Aracmp, in Patients with Primary Liver Cancer	2019 年	发行人核心产品注射用 MB07133 相关科学研究

综上所述，发行人已构建了具有先进性的核心技术平台，完善了人才和产品储备，取得了阶段性成果，具备完备的研发体系和独立自主的研发能力。

## 2.发行人掌握了完整的生产技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，针对预计未来 5 年内获批上市的核心产品，发行人目前的生产技术储备具体如下：

（1）CE-磷苯妥英钠注射液

公司已成功建立 CE-磷苯妥英钠注射液制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，具备顺利实施商业化生产的能力。

（2）甲磺酸帕拉德福韦片

公司已成功建立甲磺酸帕拉德福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了甲磺酸帕拉德福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。公司正在建设甲磺酸帕拉德福韦片的原料药生产基地。

（3）注射用 MB07133

公司已成功建立注射用 MB07133 原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了注射用 MB07133 原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施规模生产的能力。公司正在建设注射用 MB07133 原料药生产基地。

（4）富马酸海普诺福韦片

公司已成功建立富马酸海普诺福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了富马酸海普诺福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力，

综上，发行人已掌握了完整的生产技术储备，计划使用本次发行募集资金建设原料药基地，并拟采用药品上市许可持有人模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售。

**三、发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。**

根据发行人的说明，《招股说明书》中“发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。”是基于以下两方面原因：（1）发行人临床研发团队中的核心研究人员曾有中国和美国开发新药项目的成功经验；

（2）发行人研发团队在推进自主研发的项目 XTYW001 时，在临床前研究阶段已经按照中国和美国的注册要求进行研究梳理，计划进行中美双报，加快

研发进程，推进全球获批。但鉴于发行人目前无在美国临床开发的实际经历，出于谨慎性考虑，将在《招股说明书》中删除“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述。

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“五、发行人技术先进性、研发技术产业化情况以及未来发展战略”之“（一）技术先进性”及“第六节 业务与技术”之“六、公司的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术来源、先进性、具体表征”之“3、临床方案设计及开发平台”等处修改如下：

“.....

发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台。

.....”

#### 四、核查意见

综上所述，本所律师认为：

##### （一）发行人核心技术的认定准确

发行人认定核心技术的依据为：（1）具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术；（2）具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环节；（3）具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。

##### （二）发行人已建立并掌握了完备的核心技术体系

发行人已完整地形成了三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。

##### （三）发行人核心技术具有先进性



基于肝靶向创新药物研发平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段，甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 III 期、II 期、Ib/IIa 期临床试验中，同时，发行人积极推进肝靶向药物 XTYW002 的临床前研究，计划 2022 年提交 IND。CMC 研究平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势，该平台为发行人第一阶段发展带来经济效益，该平台为发行人第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持。依托临床方案设计及开发平台，发行人目前已有 4 款产品处于临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

## 五、核查程序

就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人涉及研发的相关规章制度及组织架构、员工名册和核心技术人员及研发团队主要成员的简历；

（二）对发行人董事长、研发人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

（三）查阅发行人提供的 HepDirect 技术、甲磺酸帕拉德福韦及 MB07133 的科学研究相关文献；

（四）查阅发行人承担“国家科技重大专项”项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

（五）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（六）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（七）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（八）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 4：关于委托研发

根据申报材料，发行人研发及生产设备主要为色谱仪、溶出仪、变压器等，设备成新率较低，资产净值 117.74 万元；发行人与多家企业签订了临床研究委托协议以及合作研发协议，报告期内研发外包采购金额占研发投入的比重分别为 61.20%、57.57%、76.96%和 55.74%。

请发行人说明：（1）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动；（2）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人是否具备自主研发和持续创新能力发表明确意见，说明依据和理由。

回复：

一、研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动。

##### （一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系

根据发行人的说明，并经本所律师核查发行人的研发设备台账、采购凭证，截至2021年12月31日，发行人及其子公司拥有的原值在10万元以上的主要研发设备占研发设备整体原值比例达到68.16%，该等设备状况、具体用途与核心管线对应关系如下：

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
高效液相色谱仪	2012年9月 至2019年 10月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控；在药物开发阶段， 用于杂质研究和质量控制；在制 剂产品的处方工艺开发过程中， 用于产品的检测工作，评估产品 的质量；在药物生产阶段，用于 质量控制和稳定性考察。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012	11	420.46	68.13	16.20%	2021年
液相色谱仪质 谱联用仪	2016年9月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控，以及对新合成的分 子进行结构鉴定；在药物开发阶 段，用于杂质研究和质量控制； 在药物生产阶段，用于质量控制 和稳定性考察，评估产品的质量。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、	1	95.73	4.79	5.00%	2020年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
光电实验室净 化设备	2013年9月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	76.25	3.81	5.00%	不适用
溶出仪	2017年8月	在制剂产品的处方工艺开发过程 中，用于产品的检测工作，评估 产品的质量；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评 估产品的质量。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	2	74.36	11.96	16.08%	2021年
气相色谱仪	2014年1 月、2014年 9月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在制剂产品的处方 工艺开发过程中，用于产品的检 测工作，评估产品的质量；在药 物生产阶段，用于质量控制。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、	2	54.06	2.70	4.99%	2022年

设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW001					
纳米激光粒度 仪	2015年2月	在药物开发阶段，用于产品质量 属性研究及控制；在制剂产品的 处方工艺开发过程中，用于产品 的质量属性研究和检测工作，评 估产品的质量；在药物生产阶段， 用于质量检测。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	1	37.18	1.86	5.00%	2022年
原子吸收分光 光度计	2013年9月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评 估产品的质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	25.94	1.3	5.01%	2021年
多功能流化床 实验机	2016年5月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	21.20	1.06	5.00%	不适用
真空冷冻干燥 机	2015年10 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	注射用 MB07133	1	16.50	0.82	4.97%	不适用
旋转式压片机	2020年4月	制剂产品的处方工艺开发，产品	甲磺酸帕拉德福韦片、	1	16.64	11.37	68.33%	不适用

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
高效包衣机及 湿法混合制粒 机	2014 年 12 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	富马酸海普诺福韦片、 XTYW001					
三维运动混合 机及相关设备	2014 年 1 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	2	17.09	0.5	2.93%	不适用
多功能流化床	2014 年 5 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	12.82	0.64	4.99%	不适用
低温涡流破碎 机	2016 年 7 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	1	11.37	0.57	5.01%	不适用
紫外可见分光 光度计	2013 年 4 月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评	甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、	1	11.30	0.56	4.96%	2021 年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
		估产品的质量。	CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012					
冻干设备	2016年2月	制剂产品的处方工艺开发，产品中，用于工艺参数的评估，中试放大，保证产品质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	13.5	0.68	5.04%	不适用
电位滴定仪	2021年12月	在药物开发阶段，质量研究；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制。	甲磺酸帕拉度福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、 CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、	1	20.44	20.44	100%	2021年

设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
合计	-	-	-	34	941.89	132.04	-	-



## （二）成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动

### 1.成新率较低的原因

成新率即设备的现行价值与其全新状态重置价值的比率，反映了设备的新旧程度。影响设备成新率的因素较多，包括购置时间、设计制造、物理材质、使用维护状态、修理改造周期、使用频率等。

根据发行人的说明，发行人研发设备成新率低的主要原因系购置时间久。发行人2011年开始转型创新药研究后，为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，按照研发需求陆续购置了必需的研发设备，如上表所示，主要设备在2015年前后购置，而发行人设备的折旧年限为5年，因此成新率相对较低。

### 2.现有设备可以保障公司自主开展创新药等研发活动

根据发行人的说明，发行人在主导研发设计和进程的前提下，将临床前研究和临床试验的部分非核心及根据法律要求需由具备相关资质的机构完成的环节或事项，采取委外研究方式解决，相应研发工作所需专用设备由第三方机构自行解决，无需发行人购置。

此外，发行人聘请第三方专业机构按《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国计量法实施细则》及仪器、仪表、量器、衡器相关的计量检定规程及计量校准规范对其自有研发设备进行检定和校准，并相应进行设备更新和维护保养，确保各研发设备的安全、有效运行，且发行人已接受过多个产品国家药监局药品注册现场核查工作，均顺利通过。

综上所述，发行人拥有的研发设备与核心管线的研发需求相匹配，成新率较低具有合理性，多个在研项目均顺利推进，未因设备成新率低影响研发进度，现有设备能够保障发行人自主开展创新药等研发活动。

二、区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

（一）发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构签订的协议及主要内容

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构的合作情况如下：

1.甲磺酸帕拉德福韦片

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究		人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体PBPK模型实验方案	按照发行人提供的方案和思路，完成实验。	2013年12月与中国药科大学签订《技术开发合同书》、 2014年12月签订《关于建立“中国药科大学-新通药物”联合药代动力学实验室协议》	中国药科大学接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦片体外试验、药代动力学、动物实验、人体PB/PK模型实验、人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
非临床研究	毒理研究	设计生殖毒三段研究方案	按照发行人提供	2020年12月与山东	山东欣博接受发行人委托进行

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
研究			的试验方案，开展毒理学研究并提供研究报告。	欣博签订《技术服务合同书》	甲磺酸帕拉德福韦生殖毒性研究，主要内容包在NMMPA认证的GLP实验室中完成甲磺酸帕拉德福韦的生殖毒性研究，出具符合NMMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料药工艺开发及优化、临床样品生产、工艺验证	1.原料药工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料药工艺规程； 4.I、II期临床试验原料药制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		<p>按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和III期临床试验原料药生产。</p> <p>1.指导和监督CDMO生产原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。</p>	按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和III期临床试验原料药生产。	<p>2019年7月与凯莱英签订《技术服务合同》</p> <p>2019年7月与凯莱英签订《生产服务合同》</p>	<p>凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国食品药品监督管理局与NMPA的法规标准，进行Pradefovir（ASYM-124462）工艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p> <p>凯莱英接受发行人委托进行Pradefovir（ASYM-124462）的一个批次的API生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>
			按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和III期临床试验原料药生产。	2021年9月与浙江普洛康裕制药有限公司签订《甲磺酸	浙江普洛康裕制药有限公司在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合国际人

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			原料药车间进行工艺重现和产业化工艺验证。	帕拉德福韦项目研发及生产服务合同》	用药品注册技术协调会（ICH）法规标准，进行甲磺酸帕拉德福韦项目工艺重现和相应的优化，完成多批API的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2.制定制剂工艺规程； 3.临床用药生产； 4.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，确定试验思路 and 方案设计，制定临床研究方案。	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	实施临床研究	1. 监管临床研究期间的运营进度； 2. 医学策划，研究方案制定和调整，主导试验进程； 3. 药物安全性评估，药物警戒管理； 4. 研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5. 试验过程中的数据结果监测分析； 6. 研究过程中疑难问题处理。	按照发行人及GCP等要求，推进临床试验，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	2018年1月与博济医药签订《技术开发（委托）合同》、2019年8月签订《技术开发（委托）合同》	博济医药接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦项目II期、III期临床研究工作，包括临床试验的组织、实施、监查、项目管理、内部稽查、资料回收、数据管理、统计分析、研究者会议、机构盖章等工作，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划、完成申报	1. 根据对法规政策的解读和运用，建立和把控注册策略，完成IND和III期临床试验补充申请的申报，并取得临床批件； 2. 临床研究期间变更的补充申请申报； 3. 研究期间与CDE沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行。	无	无	无

2.注射用MB07133

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	根据法规要求和产品特征制定毒理试验的主要方案	根据发行人要求，在GLP试验室完成动物给药实验并获得数据。	2014年12月与中国药科大学签署《技术开发合同书》	中国药科大学接受发行人委托进行注射用MB07133人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
			根据发行人要求，在GLP试验室完成动物给药实验并获得数据。	2020年12月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行MB07133重复给药毒性研究，主要内容包括在NMPA认证的GLP试验室中完成MB07133的重复给药毒性研究，出具符合NMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药学研究	原料药工艺开发及优化、临床样品生产	1.原料工艺开发和优化; 2.中试放大研究; 3.制定原料工艺规程; 4.I期临床原料制备; 5.制定质量标准,进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
		1.指导和监督CDMO生产II期临床用原料; 2.解决技术难题及审核技术报告; 3.优化及升级质量标准,进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床原料药生产	2019年4月与康龙化成签订《委托实验合同》	康龙化成接受发行人委托进行MB07133 GMP条件下API的生产,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化; 2.制定制剂工艺规程; 3. I期临床用药生产; 4.制定质量标准,进行质量研究及稳定性研究	无	无	无



研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		究。			
		1.指导和监督CMO生产II期临床用药； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床样品制备生产	2019年7月与成都通德药业有限公司签订《“注射用MB07133”临床用药委托加工合同》	成都通德药业有限公司接受发行人委托在GMP条件下生产注射用MB07133临床研究用药，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3.掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动	就注射用MB07133研究方案开展临床服务	2015年12月与精鼎医药研究开发（上海）有限公司签订《工作订单》	精鼎医药研究开发（上海）有限公司受发行人委托就注射用MB07133研究方案开展临床研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		<p>；</p> <p>4.研究中心稽查、把控临床试验整体质量；</p> <p>5.试验过程中的数据结果监测分析；</p> <p>6.研究过程中疑难问题处理；</p> <p>7.按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监查；</p> <p>8.与艾昆纬医药科技（上海）有限公司终止合作后，由发行人自行推进II期第二阶段临床试验。</p>			发行人所有。
			根据发行人方案进行 MB07133 项目 II 期第一阶段试验和第二阶段部分患者入组工作	2019年12月与艾昆纬医药科技（上海）有限公司签订《服务主协议》，2022年1月签订《服务终止协议》	艾昆纬医药科技（上海）有限公司接受发行人委托进行 MB07133项目临床研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
			根据发行人方案提供注射用 MB07133 的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务	2020年3月与普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司签订《临床试验委托合同》	普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司接受发行人委托提供一项在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用 MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务，其应遵

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
					守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND的申报； 2.单药II期临床试验补充申请和联合用药IND申报，并取得临床批件； 3.研究期间与CDE沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报。	无	无	无

### 3.富马酸海普诺福韦片

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	候选化合物筛选及确定	不同构型化合物的合成,确定并选择体内药效模型生物活性测试方案。	按照发行人提供的试验方案完成试验	2013年3月与瀚盟生物技术（天津）有限公司签订《项目检测服务合同》	瀚盟生物技术（天津）有限公司接受发行人委托进行TDF和HTS在大鼠肝脏和肾脏分布情况研究,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2014年12月与中国中医科学院中药研究所签订《技术服务合同》	中国中医科学院中药研究所接受发行人委托进行1.1类化学新药HTS样品抗乙肝病毒的体内药效学研究,具体为进行两种动物模型中抗HBV活性研究,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				2019年1月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目XAXT-20181116技术服务工作，评价不同构型的化合物在AAV/HBV小鼠模型中抗HBV活性，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
非临床研究	药理、毒理、药效、药代动力学等	根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执行过程，审核实验报告。	按照发行人要求实施实验，提供实验报告。	2015年12月与江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司签署《技术合同书》	江苏鼎泰药物研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司接受发行人委托进行HTS的非临床药代动力学研究，出具符合CFDA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				2015年9月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博根据发行人要求进行HTS临床前动物的毒理学研究,出具符合CFDA申报要求的试验资料,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2016年5月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目XAXT-20160412技术服务工作,应用AAV/HBV模型评价发行人候选化合物体内抗乙型肝炎病毒药效,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料工艺开发及优化、临床	1.原料工艺开发和优化; 2.中试放大研究;	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	样品生产	3.制定原料工艺规程; 4.Ia期临床原料制备; 5.制定质量标准,进行质量研究及稳定性研究。			
		1.指导和监督CMO生产Ib/IIa期临床原料; 2.解决技术难题及审核技术报告; 3.优化及升级质量标准,进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行工艺重现和Ib/IIa期临床原料药生产	2019年6月与凯莱英签订《技术服务合同》	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上,结合自身设备,按照符合美国食品药品监督管理局与NMPA的法规标准,进行HTS(ASYM-124384)工艺重现和相应的优化,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年6月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行HTS(ASYM-124384)的一个批次的API生产,其应遵守保密条款约定,研究开发成果及相关

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
					知识产权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程； 3.生产临床样品； 4.制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察。	无	无	无
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3.掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动	按照发行人提供的临床研究方案及GCP等要求，开展Ia期临床研究。	2019年5月与方达医药技术（上海）有限公司签订《服务协议》、2020年2月签订《补充协议》	方达医药技术（上海）有限公司接受发行人委托从事评价富马酸海普诺福韦片在健康受试者中的多剂量单次给药安全性、耐受性及药代动力学研究，



研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		； 4.研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5.试验过程中的数据结果监测分析； 6.研究过程中疑难问题处理； 7.按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监督； 8.Ib/IIa期临床试验的实施均由发行人自主完成。			其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND申请的申报，并顺利取得临床试验通知书； 2.在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行。	无	无	无

4.CE-磷苯妥英钠注射液

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	制定特殊安全性试验方案，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验。	根据发行人要求，在 GLP 试验室完成实验并获得数据。	2019年4月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行磷苯妥英钠注射液临床前制剂安全性研究，其应遵守保密条款约定。
药学研究	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产、工艺验证	1.制剂工艺优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程； 3.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
临床研究	制定临床研究策略	1.指导和监督CMO生产临床用药、完成工艺验证； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行临床样品制备生产，同时完成工艺验证	2020年3月与成都通德药业有限公司签订《产品委托试制协议书》	成都通德药业有限公司接受发行人委托进行CE-磷苯妥英钠注射液临床研究用样品生产及工艺验证，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
		临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
注册申报		。			
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1. 监管临床研究期间的运营进度； 2. 研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 3. 试验过程中的数据结果监测分析； 4. 研究过程中疑难问题处理。	根据发行人要求，按照GCP等规定，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	2020年9月与广东奇方、国信医药科技（北京）有限公司签订《技术服务合同书》	国信医药科技（北京）有限公司接受发行人委托组织完成CE-磷苯妥英钠注射液肌肉注射人体内生等效性试验，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1. 完成IND申报； 2. 与CDE沟通交流会议资料的撰写、资料的提交和会议召开，包括Pre-IND、临床研究期间临床试验方案变更和Pre-NDA沟通交流会议等，保证项目研究的合规性、缩短报批时间； 3. 完成上市许可申请的申报。	无	无	无

## （二）分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。发行人在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行以下工作：（1）委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；（2）委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；（3）委托CRO进行部分临床试验。就前述委托研发活动，具体说明如下：

### 1.委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验

发行人制定试验方案，并委托第三方GLP实验室按此开展临床前药理、药效、毒理、药代试验。同时，发行人管理试验进程及监督试验执行，并对试验报告进行技术审核。

上述试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 2.委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）

发行人制定生产工艺方案，并委托第三方GMP生产车间按此进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

上述生产活动，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 3.委托CRO进行部分临床试验

临床试验一般分为探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要CRO涉入。早期探索性试验或10个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数及研究中心众多的项目，发行

人在对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向CRO进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托CRO完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托CRO进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托CRO进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在对第三方研发机构的重大依赖。

### 三、发行人是否具备自主研发和持续创新能力

根据发行人的说明，发行人建立了一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

目前，发行人拥有9个主要在研项目，其中1个产品已经提交上市许可申请，1个产品处于III期临床试验阶段、1个产品处于II期临床试验阶段、1个产品处于Ib/IIa期临床试验阶段。针对前述产品，发行人已取得发明专利8项，并已提交20项上述产品相关发明专利申请（含2篇PCT专利申请）。

在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、

毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行临床试验，符合行业惯例。

同时，发行人引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队的创新能力。目前，发行人拥有研发人员40余名，其中，核心技术人员5名，主要研发人员均具有创新药研发背景，发行人研发团队的建设有利于发行人自主创新能力的延续和提升。

综上所述，本所律师认为，发行人具备自主研发和持续创新能力。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人研发人员，了解公司研发活动的主要环节及研发设备的投入和使用情况，了解公司自主研发所必须的研发设备是否齐备且有效运行；

（二）实地调查发行人的部分重要研发设备；

（三）获取发行人研发设备明细表、固定资产折旧政策、原值在10万元以上的主要研发设备的采购凭证；

（四）查阅发行人的合作研发协议、委外研发合同、研发项目临床批件、临床试验方案、临床试验总结报告等，访谈相关研发项目负责人，了解发行人现有各管线的研发进度及合作研发情况、第三方研发机构对发行人产品研发的贡献和作用；

（五）查阅《药品注册管理办法》等相关法律法规，通过公开渠道了解新药研发的各个环节及涉及的重点工作内容；

（六）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 8：关于适用第五套上市标准

**8.4 请保荐机构、发行人律师对发行人是否满足第五套上市标准审慎核查并发表明确意见，说明依据和理由。**

## 回复：

《上市审核规则》第二十二条第二款规定：“除本规则第二十三条、第二十四条规定的情形外，发行人申请股票首次发行上市的，应当至少符合下列上市标准中的一项，发行人的招股说明书和保荐人的上市保荐书应当明确说明所选择的具体上市标准：……（五）预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

发行人满足上述第五套上市标准，具体如下：

### 一、预计市值不低于人民币 40 亿元

发行人最新一轮市场化融资的投后估值为 29.50 亿元，本轮融资完成后，发行人各项在研项目顺利推进；同时，依据现金流折现法（DCF 模型）对发行人估值进行测算，发行人估值亦不低于 40 亿元。

#### （一）市场化融资的估值情况

2020 年 10 月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后，发行人的估值达到 29.50 亿元。本轮融资由北京阜瑞、山东科创、西高投等众多机构投资入股，估值为市场化行为。

2021 年 6 月，发行人与中国药科大学签署两个项目的合作协议，丰富发行人临床前产品，拓展现有管线的潜在联合用药价值；2021 年 7 月，发行人完成了核心产品甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验的全部病人入组，并就核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液提交上市许可申请；2021 年 9 月，发行人获得 2 项关于甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦的发明专利授权；2021 年 10 月，发行人和信达药业达成关于核心产品注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作，并于 2021 年 12 月取得与信迪利单抗注射液联合用药临床伦理批件。发行人完成最新一轮融资后，各在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

#### （二）运用估值方法进行测算

根据平安证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发

行股票并在科创板上市预计市值分析报告》，根据 DCF 模型对发行人估值进行测算，得到发行人的合理估值区间不低于 40 亿元。

综上所述，结合发行人的估值情况，基于对发行人市值的预先评估，预计公司发行后总市值不低于 40 亿元，符合上述市值指标。

## 二、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

### （一）主要业务或产品需经国家有关部门批准

发行人主营业务为创新药物研发，所研发的创新药物需经国家药品监管部门批准方可上市销售。公司目前产品管线聚焦于慢性乙肝、肝癌、癫痫等重大疾病领域，处于临床 II 期及以上的主要产品及获批情况如下：

序号	药品名称	适应症	研发阶段	临床试验是否获国家有关部门批准
1	甲磺酸帕拉德福韦片	慢性乙肝	III 期临床试验	是
2	注射用 MB07133	晚期原发性肝癌	II 期临床试验	是
3	CE-磷苯妥英钠注射液	治疗和预防癫痫	上市许可申请	是

由上表可知，发行人主要产品开展临床试验均获得国家药品监管部门批准，对应产品未来上市销售需要取得国家药品监管部门核发的药品上市批准文件，符合“主要业务或产品需经国家有关部门批准”的规定。

### （二）市场空间大

关于发行人主要在研产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和 CE-磷苯妥英钠注射液的市场空间，具体分析如下：

#### 1. 甲磺酸帕拉德福韦片

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片用于治疗慢性乙肝。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国慢性乙肝确诊人数为 2,710 万人；中国乙肝药物市场将从 2025 年的 156.9 亿元增长到 2030 年的 723.3 亿元；中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场将从 2025 年的 123.3 亿元增长到 2030 年的 183.7 亿元。结合发行人预测的甲磺酸帕拉德福韦片研发成功率，发行人测



算出 2024 年-2028 年甲磺酸帕拉德福韦片销售收入分别为 0.94 亿元、5.55 亿元、12.33 亿元、23.43 亿元、29.48 亿元。

## 2.注射用 MB07133

发行人核心产品注射用 MB07133 用于治疗晚期原发性肝癌。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国肝细胞癌的新发病例数为 37.9 万人，中国肝癌药物市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元。结合发行人预测的 MB07133 研发成功率，发行人测算出 2026 年-2030 年注射用 MB07133 销售收入分别为 0.28 亿元、6.18 亿元、11.87 亿元、18.26 亿元、22.34 亿元。

## 3.CE-磷苯妥英钠注射液

发行人核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液用于治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国癫痫持续状态患者及脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数分别为 75.3 万人和 68.7 万人；中国注射用抗癫痫药物市场将在 2025 年达到 48.0 亿元，并在 2030 年达到 145.2 亿元。结合发行人预测的 CE-磷苯妥英钠注射液成功率，发行人测算出 2022 年-2026 年 CE-磷苯妥英钠注射液销售收入分别为 0.32 亿元、2.28 亿元、5.08 亿元、8.68 亿元、9.82 亿元。

综上，发行人核心产品符合“市场空间大”标准。

## （三）目前已取得阶段性成果，医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

根据《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），发行人所处行业属于“C 制造业”中的“医药制造业（C27）”。根据中国证监会 2012 年颁布的《上市公司行业分类指引》，发行人所处行业属于“医药制造业”（分类代码 C27）。

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 分别处于 III 期临床试验、II 期临床试验阶段，具体情况如下：

### 1.发行人针对治疗慢性乙肝的靶向药甲磺酸帕拉德福韦片已进入 III 期

临床试验，并已完成全部病人入组，预计于 2023 年提交上市许可申请。

2. 发行人针对治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 单独用药已进入 II 期临床试验，发行人与信达生物已达成关于该产品与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作已取得临床试验通知书，2022 年 1 月取得临床伦理批件。

综上所述，本所律师认为，发行人预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果，满足医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验的要求。发行人符合第五套上市标准。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《招股说明书》《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市预计市值分析报告》、弗若斯特沙利文数据；

（二）查阅发行人最新一轮股权融资协议；

（三）查阅发行人与中国药科大学、信达药业签署的合作协议；

（四）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（五）访谈发行人的董事长、研发负责人，了解发行人核心产品研究进度情况及市场空间；

（六）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 16：关于重大诉讼

根据申报材料，席志坚（Xi Zhijian）为凯华公司前股东及公司前任高管，报告期内发行人与席志坚（Xi Zhijian）及其关联企业存在多项股权、知识产权纠纷，并涉及多项专利申请权，其中部分诉讼尚未完结。

请发行人说明：（1）各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展；（2）股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权

清晰稳定的影响；（3）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响；（4）保障发行人利益不受损害的具体措施。

请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展

报告期内，发行人与席志坚（Xi Zhijian）（以下简称“席志坚”）及其关联企业涉及的诉讼共八起（含六起未决诉讼），各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展如下表所示：

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
1	原告席志坚与被告发行人、张登科的股权转让纠纷	席志坚原为发行人的员工，后与发行人协商一致解除劳动合同。席志坚主张被告曾承诺对其进行股权激励，且其满足约定行权条件，被告应履行承诺，向原告授予相应股权，故于2020年5月11日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	一审诉讼请求： (1) 发行人、张登科向原告转让发行人注册资本金21.6461万元。 (2) 发行人、张登科承担原告因本案支出的律师费、差旅费等合理支出共计10万元。 (3) 发行人、张登科承担本案全部诉讼费用。 二审诉讼请求： (1) 依法撤销陕西省西安市中级人民法院（2020）陕01民初560号民事判决。 (2) 发行人、张登科承担本案一、二审全部诉讼费用。	(1) 发行人与席志坚签订《劳动合同解除协议》时约定“本协议履行后，今后双方不存在任何法律纠纷”，已经明确作出了双方均不再要求对方履行解除协议约定以外义务的意思表示。 (2) 2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。 (3) 2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。	(1) 2020年10月21日，西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。 (2) 2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。 (3) 2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
				志坚的诉讼请求不能成立。	
2	原告席志坚、柏拉阿图与被告阿图与柏拉阿图之间的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2020年1月22日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙01知民初26-31号系列案件。杭州市中级人民法院分别于2021年2月及3月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。原告认为发行人的行为构成恶意提起知识产权诉讼，于2021年4月13日在杭州市中级人民法院对发行人提起本案诉讼。	（1）发行人的行为构成恶意提起知识产权诉讼。 （2）发行人承担原告损失及合理支出暂计3,125.36万元。	（1）原告席志坚、柏拉阿图已申请撤诉。 （2）2021年9月2日，杭州市中级人民法院作出（2021）浙01知民初385号民事裁定书，裁定准许原告席志坚、柏拉阿图撤诉。	
3-7	原告发行人与被告	2019年底，发行人在专利检索过程中发现涉案专利申请与发行人	（1）申请号为201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、	（1）发行人提供的证据尚不足以证明涉案专利系原告席志坚在本	（1）2021年2月8日，杭州市中级人民法院作

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	柏拉图、席志坚的五起专利申请权属纠纷	相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，为维护自身合法权益，发行人于2020年1月22日在杭州市中级人民法院提起左述诉讼。	201710254377.3、201710254376.9的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。 (2)前述5项专利申请权归发行人所有，并专利授权后的专利权归发行人所有，并判令柏拉图将该等专利的专利申请权/专利权转让给发行人。 (3)被告承担案件全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与案件有关的其他费用。	职工工作中完成，或属于主要是利用其公司物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果。对于发行人主张涉案专利申请属于职务发明的诉讼请求不予支持。 (2)因涉案专利申请不属于职务发明，对发行人的其他诉讼请求亦不予支持。	出(2020)浙01知民初字第30号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求；2021年3月8日，杭州市中级人民法院作出(2020)浙01知民初字第26、27、28、31号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。 (2)就左述案件，发行人均已上诉至最高人民法院。截至本补充法律意见书出具之日，该等案件正在二审诉讼过程中。
8	原告发行人与被告		(1)申请号为201711408931.5的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明		(1)2021年3月8日，杭州市中级人民法院作

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	杭州国谋、席志坚的专利申请权属纠纷		<p>明。</p> <p>(2) 前述专利申请权归发行人所有，专利授权后的专利权归发行人所有，并判令杭州国谋将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人。</p> <p>(3) 被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与本案有关的其他费用。</p>		<p>出（2020）浙 01 知民初字第 29 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。</p> <p>(2) 发行人已上诉至最高人民法院。截至本补充法律意见书出具之日，本案正在二审诉讼过程中。</p>

## 二、股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响

2020年10月21日，陕西省西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。

2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

综上，本所律师认为，就席志坚与发行人、张登科的股权转让纠纷，陕西省高级人民法院已作出终审判决，席志坚提出的诉讼请求已全部被驳回。因此，上述案件已完全了结，不存在涉诉风险，不会对实际控制人股权清晰稳定产生影响。

## 三、涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

### （一）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线

经本所律师核查，涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，以及涉及发行人核心技术和核心管线的具体情况如下：



序号	专利/专利权名称	专利申请号	申请人	主要内容	专利状态	涉及发行人核心技术和核心管线的情况
1	肝递送阿糖胞苷前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408942.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	逾期 视撤 失效	<p>(1) 该专利申请权与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，利用的原型药物以及肝癌适应症相同。</p> <p>(2) 该专利申请权权利要求保护的化合物结构相较于注射用 MB07133 的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利申请权研发出的产品（如有）是对注射用 MB07133 进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。</p>
2	肝递送吉西他滨前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711407838.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	已获 授权	<p>(1) 该专利与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，肝癌适应症相同。</p> <p>(2) 该专利与注射用 MB07133 利用的原型药物不同，其权利要求请求保护的化合物与注射用 MB07133 化合物的结构存在差异。</p>
3	肝递送恩替卡韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408937.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了	已获 授权	<p>(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同。</p> <p>(2) 该专利与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片利</p>

	酸酯化合物 及应用			了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。		用的原型药物不同，其权利要求保护的化合物与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片化合物的结构存在差异。
4	肝递送抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254377.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）、丁型肝炎病毒（HDV）和人类免疫缺陷病毒（HIV）及其引起的疾病中的应用。	已获授权	<p>(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与富马酸海普诺福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利权利要求保护的化合物结构相较于富马酸海普诺福韦片的化合物结构增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求保护的化合物研发出的产品是对富马酸海普诺福韦片进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。</p>
5	肝递送阿德福韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408931.5	杭州国谋	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。	实质审查	<p>(1) 该专利申请权与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利申请权权利要求保护的化合物结构相较于甲磺酸帕拉德福韦片的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求申请保护的化合物研发出的产品（如有）是对甲磺酸帕拉德福韦片进行了一</p>

						一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
6	肝递送抗丙 肝前体药物 核苷环磷酸 酯化合物及 应用	2017102 54376.9	柏拉 阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送） （Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前 体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供 了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物 联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗丙 型肝炎病毒（HCV）中的应用。	实质 审查	该专利申请权与发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福 韦片和富马酸海普诺福韦片的研究思路和作用机制相似，但 其适应症为丙肝，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦 无丙肝适应症产品的研发计划。

## （二）相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动不会产生重大不利影响，主要原因如下：

### 1. 发行人核心技术体系和核心产品拥有较为完善的知识产权体系

发行人一方面获得了 HepDirect 技术专利和甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、富马酸海普诺福韦化合物专利及关键中间体制备专利的许可使用权，另一方面自主申请取得了注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症等的相关专利。并且，发行人已取得专利证书或专利实施许可合同备案证明，权属清晰。前述两方面共同组成了发行人前述核心在研产品的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

### 2. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利具有稳定性

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2021 年 5 月 19 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

### 3. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在专利侵权风险

根据上述《专利尽职调查报告》，注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯上表第 1 至 5 项专利/专利申请权权利的风险。

综上，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动造成重大不利影响。

## 四、保障发行人利益不受损害的具体措施

根据发行人的说明，发行人将采取如下措施，保障发行人利益不受损害：

（一）通过申请更多专利保护发行人的核心技术体系。发行人已按照不同研发阶段产生的创新成果分别申请了相关专利，随着公司产品临床试验进度的推

进及更多产品管线的开发，公司将更加注重知识产权保护，除现有的技术保护措施外，还将加强核心技术专利的申请力度，切实保护发行人的相关技术成果，进一步提升发行人产品专利壁垒；

（二）发行人将加快肝靶向药物 XTYW002 的研发进度，同时，将密切跟踪技术发展趋势，鼓励研发团队开展前瞻技术研发；

（三）发行人将强化知识产权规划及对于行业竞争者核心技术知识产权的分析，加强知识产权风险防范；

（四）发行人已与核心技术人员签订《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，能够降低公司核心技术外泄风险；

（五）发行人已制定知识产权相关管理制度，指派专人负责知识产权的管理，并建立档案。同时，公司对靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理完成了知识产权管理体系认证。

综上，本所律师认为，发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害。

## 五、申报后新增诉讼

经核查，自发行人于 2021 年 11 月 29 日首次向上交所提交申报材料至今，发行人新增两起诉讼，该等诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展如下表所示：

### （一）原告柏拉阿图与被告发行人的侵害商业秘密纠纷

背景和原因	原告认为，席志坚于 2014 年 5 月 20 日创办原告并持续担任原告高管职务、从事肝靶向药物研发，被告在对此明知的情况下，聘请席志坚担任首席商务官，而席志坚在被告处任职期间，向被告披露了原告的商业秘密，被告将该等商业秘密使用于富马酸海普诺福韦片研发项目中，故于 2022 年 1 月 25 日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。
原告主要诉讼请求	(1) 被告立即停止侵犯原告商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的原被告商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用原告的商业秘密。 (2) 被告赔偿原告经济损失 500 万元。 (3) 被告承担原告合理支出 30 万元。 (4) 被告承担本案的全部诉讼费用。

<b>当前进展</b>	发行人于 2022 年 2 月 24 日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，已聘请北京市京师（西安）律师事务所开展应诉工作。
-------------	-----------------------------------------------------------------

## （二）原告柏拉阿图与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷

<b>背景和原因</b>	<p>2020 年 1 月 22 日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。席志坚、柏拉阿图认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于 2021 年 4 月 13 日在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷。其后，席志坚、柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院于 2021 年 9 月 2 日作出（2021）浙 01 知民初 385 号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。</p> <p>2021 年 12 月 24 日，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起本案诉讼。</p>
<b>原告主要诉讼请求</b>	<p>（1）被告行为构成恶意提起知识产权诉讼。</p> <p>（2）被告承担原告损失及合理支出暂计 5,125.36 万元。</p>
<b>当前进展</b>	发行人于 2022 年 3 月 14 日收到杭州市中级人民法院送达的案件资料，已聘请上海市锦天城（西安）律师事务所开展应诉工作，且本案已于 2022 年 4 月 28 日第一次开庭审理，截至本补充法律意见书出具之日，法院尚未作出一审判决。

## 六、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书、法院传票等案件资料；

（二）查阅发行人出具的关于与席志坚及其关联企业诉争专利/专利申请权涉及发行人核心技术和核心管线情况的书面说明，以及该等诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响的书面说明；

（三）访谈发行人的核心技术人员、知识产权事务负责人及法律事务负责人；

（四）查阅发行人相关专利的发明专利证书、专利实施许可合同及相关备案证明文件；

（五）查阅北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《专利尽职调查报告》；

（六）检索中国及多国专利审查信息查询网站；

（七）查阅发行人出具的关于保障发行人利益不受损害具体措施的书面说明；

（八）查阅发行人与核心技术人员签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》；

（九）查阅发行人的知识产权相关管理制度及管理档案；

（十）查阅发行人靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理体系认证证书；

（十一）检索中国裁判文书网。

## 问题 18：关于土地使用权和租赁物业

根据招股说明书和申报材料，发行人目前在扶风县共拥有 2 项土地使用权，面积分别为 76,712.99m<sup>2</sup> 和 23,942.58m<sup>2</sup>。发行人与扶风县自然资源局分别于 2019 年、2020 年签订了两份土地出让合同，面积分别为 33,494.14m<sup>2</sup> 和 91,029.34m<sup>2</sup>。其中，对于第一份合同，发行人因未在约定时间内动工开发，存在被认定为构成闲置土地的潜在风险；发行人曾计划将该土地使用权对外转让，后因地方政府土地使用政策变化而终止。此外，发行人在咸阳市三原县大程镇西张村租赁一处物业作为提取车间和厂房。

请发行人说明：（1）招股说明书关于土地面积披露的准确性，如有错误请更正；（2）前述土地使用权的取得背景、出让合同的主要约定内容、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合

合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响；（3）前述土地使用政策变化的具体情况；（4）发行人前述租赁物业土地性质，租赁程序是否合法合规；（5）实际控制人关于保障发行人利益不受损害的具体措施以及履约能力。

请发行人律师就相关违约风险进行核查并发表明确意见。

回复：

### 一、土地出让合同的主要内容

2019年3月1日，新通有限与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂2018-18号），合同项下出让宗地坐落于扶风科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>，双方关于项目开工竣工时间及违约责任约定如下：

（1）本合同项下宗地建设项目在2019年2月15日前开工，在2021年2月15日前竣工；

（2）发行人造成土地闲置，闲置满一年不满两年的，应依法缴纳土地闲置费；土地闲置满两年且未开工建设的，出让人有权无偿收回国有建设用地使用权；

（3）发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期开工建设的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金，出让人有权要求发行人继续履约；发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期竣工的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金。

### 二、违约原因及违约风险分析

2018年6月，发行人与扶风县人民政府签订《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》，约定项目位于扶风县科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，占地约50亩。2019年3月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号），取得宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>地块的土地使用权。

根据《城市用地分类与规划建设用地标准》（GB 50137-2011），“一类



工业用地”为对居住和公共环境基本无干扰、污染和安全隐患的工业用地，“二类工业用地”为对居住和公共环境有一定干扰、污染和安全隐患的工业用地。发行人创新药物研究及高附加值原料药基地项目涉及原料药生产加工及提取，对居住和公共环境有一定干扰、污染，需使用二类工业用地作为项目用地，但上述宗地面积为 33,494.14m<sup>2</sup> 地块为一类工业用地，与前述要求不符。

2020 年 8 月，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》，载明由于上述地块为一类工业用地，毗邻园区规划的中心商务区，不适合医药原料生产项目长远发展，双方协商重新选择地块实施该项目。2020 年 11 月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号），取得宗地面积为 91,029.34m<sup>2</sup> 地块之土地使用权，位于扶风科技工业园北一路南侧、通宝路东侧。

基于上述情况，发行人未能按照《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号）约定的开工竣工时间等进行建设。本所律师认为，发行人存在因未按时动工开发土地被认定为违反前述合同的潜在风险，该等情形是因为相关地块不符合发行人医药原料药项目用地要求所致。

2021 年 11 月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将宗地面积为 33,494.14m<sup>2</sup> 土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，转让价格含税总额为 518.3 万元。陕西新源国盛能源有限公司于 2022 年 1 月取得不动产权证书，前述土地使用权转移登记手续已办理完毕。

2022 年 3 月 1 日，扶风县自然资源局出具《证明》，载明发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号），与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号）约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上所述，本所律师认为，上述土地出让合同项下的违约风险不会对本次发行上市构成实质性障碍。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂 2018-18 号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号）；

（二）查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

（三）查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

（四）查阅扶风县自然资源局出具的《证明》；

（五）检索信用中国（陕西宝鸡）（<https://xybj.baoji.gov.cn/>）查询发行人是否存在与上述土地使用权有关的行政处罚信息及相关违法记录；

（六）查阅发行人控股股东、实际控制人张登科出具的承诺函。

### 问题 20：关于其他问题

**20.4 根据股东核查报告，发行人股东汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产管理有限公司（代表：鼎鑫 6 号私募投资基金投资）投资人数 179 人，与公开资料显示的股东登记人数存在较大差异。同时，存在部分人员未取得身份信息的情况，但是汉富瀚宽及其穿透后的上层股东具备法律、法规规定的股东资格。**

请保荐机构和发行人律师说明：（1）股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性；（2）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分；（3）汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款；（4）根据实际情况进一步完善股东核查报告。

回复：

## 一、股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性

### （一）股东人数存在上述差异的原因

经本所律师核查，汉富瀚宽工商登记的合伙人为汉富（北京）资本管理有限公司与诺远资产。其中，诺远资产系代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体被登记为汉富瀚宽的有限合伙人，登记于诺远资产名下的财产份额实际均由鼎鑫 6 号进行出资，该等财产份额的所有权亦属于鼎鑫 6 号。

因此，汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）上一层的投资人数量应为鼎鑫 6 号投资人数量，与公开资料显示的诺远资产工商登记的股东数量存在较大差异。

### （二）出资资金来源合法合规性

经本所律师核查，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金系其向投资人募集所得。

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已出具《情况说明》，承诺：鼎鑫 6 号的募集对象、募集程序等均符合《私募投资基金募集行为管理办法》等法律法规规定，不存在非法募集等违法违规行为，鼎鑫 6 号的全体投资人用于认购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，该等财产的来源及用途符合法律法规和相关政策规定，不存在委托持有、信托持有、利益输送等情况。

鼎鑫 6 号的基金托管人恒泰证券股份有限公司已出具《关于资金来源合法合规性的说明》，载明：（1）鼎鑫 6 号全部投资人的认购资金均从各自名下银行账户转账至募集资金专用账户；（2）鼎鑫 6 号的全部投资人已承诺用于认购/申购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，资金来源符合法律法规和相关政策规定。

综上，本所律师认为，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金来源合法合规。

## 二、认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分

根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》《关于进一步规范股东穿透核查的通知》等文件要求，本所律师对汉富瀚宽及其上层股东穿透核查至“直接或间接持有发行人股份数量不少于 10 万股”的主体。此外，本所律师补充获取了此前未提供身份信息的 6 名间接自然人股东（该等人士间接持有发行人股份数量均少于 10 万股）的身份信息，并向中国证监会陕西监管局

进行了补充查询，确认汉富瀚宽穿透后的全部境内自然人股东均不属于证监会系统离职人员。

经本所律师核查，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备资格适格性，具体情况如下：

### （一）汉富瀚宽的资格适格性

经核查，汉富瀚宽为有效存续的有限合伙企业，不存在根据法律、法规或者其合伙协议需要终止或解散的情形；汉富瀚宽作为私募基金，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金备案（基金编号：SY9744），其基金管理人汉富（北京）资本管理有限公司也已登记为私募基金管理人（登记编号：P1000829）；汉富瀚宽与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

综上，本所律师认为，汉富瀚宽具备成为发行人适格股东的资格。

### （二）汉富瀚宽穿透后的上层股东资格适格性

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，汉富瀚宽经工商登记的出资人情况如下：

序号	合伙人名称	类型	出资额（万元）	出资比例
1	汉富（北京）资本管理有限公司	普通合伙人	200.00	1.00%
2	诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）	有限合伙人	19,800.00	99.00%
合计		-	20,000.00	100.00%

经核查，汉富瀚宽的合伙人中，持有发行人 10 万股以上的主体为诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）。对于诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）及其穿透后的上层股东资格适格性，具体核查情况如下：

#### 1. 诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）的资格适格性

（1）诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为

经核查，鼎鑫 6 号为契约型基金，其备案的基本情况如下：

基金名称	鼎鑫 6 号私募投资基金
基金编号	SW8775
成立时间	2017 年 8 月 9 日
备案时间	2017 年 8 月 22 日
基金类型	股权投资基金
基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
管理类型	受托管理
托管人名称	恒泰证券股份有限公司

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已在中国证券投资基金业协会登记为私募基金管理人，具体信息如下：

基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
登记编号	P1032266
登记时间	2016 年 7 月 15 日
机构类型	私募股权、创业投资基金管理人

《私募投资基金合同指引 1 号（契约型私募基金合同内容与格式指引）》第二十条规定：“根据《私募办法》及其他有关规定订明私募基金管理人的权利，包括但不限于：……以私募基金管理人的名义，代表私募基金与其他第三方签署基金投资相关协议文件、行使诉讼权利或者实施其他法律行为”。《中国基金业协会关于发布私募投资基金合同指引的通知》进一步指出：“契约型基金本身不具备法律实体地位，其与基金管理人的关系为信托关系，因此契约型基金无法采用自我管理，且需由基金管理人代其行使相关民事权利”。

《鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同》第十二条第（三）款约定：“全体基金份额持有人在此授权并同意：基金管理人有权代表本基金以自己的名义与相关方签署基金投资相关文件与协议。基金管理人仅代表本基金签署相关协议，相关协议的权利义务全部由本基金实际享有和承担。基金管理人代表本基金持有的财产份额实际归属于本基金，相关财产权益、投资收益、风险或亏损亦由本基金实际享有和承担”。

（2）鼎鑫6号在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续

《中华人民共和国合伙企业法》第九条规定：“申请设立合伙企业，应当向

企业登记机关提交登记申请书、合伙协议书、合伙人身份证明等文件”。《中华人民共和国市场主体登记管理条例》第十六条规定：“申请办理市场主体登记，应当提交下列材料：（一）申请书；（二）申请人资格文件、自然人身份证明；（三）住所或者主要经营场所相关文件；（四）公司、非公司企业法人、农民专业合作社（联合社）章程或者合伙企业合伙协议；（五）法律、行政法规和国务院市场监督管理部门规定提交的其他材料……”。

鼎鑫 6 号为契约型私募基金产品，本身不具有法律实体地位，在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续。

### （3）基金管理人代表契约型私募基金作为名义出资人属于行业惯例

经本所律师核查，澳华内镜(688212)、奥精医疗(688613)、阳光诺和(688621)等已过会的科创板企业均存在股东系契约型私募基金，并由其基金管理人作为名义出资人的情形，该等安排符合行业惯例。

综上，诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为，具有资格适格性。

## 2. 鼎鑫6号穿透后的上层股东资格适格性

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的机构股东为北京诺远控股有限公司、汉富控股有限公司、珏泽实业有限公司、诺远资产。前述机构股东均为有效存续的有限责任公司，不存在根据法律、法规需要终止或解散的情形；诺远资产作为私募基金管理人，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金管理人登记（登记编号：P1032266）；前述机构股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的自然人股东为孔淡崧、李明晖、韩学渊，前述人士不属于证监会系统离职人员，不属于法律法规规定禁止持股的主体，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，未以发行人股份进行不当利益输送。

综上，经核查，本所律师认为，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备成为发行人适格股东的资格。

### 三、汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款

因汉富璟晟未完成私募基金备案，不适合担任发行人的股东，同时，润耀辉华看好发行人发展前景，希望投资入股发行人。双方参考发行人最近一轮融资价格，协商确定转让价格为 51.80 元/注册资本。

2020 年 12 月 7 日，新通有限召开董事会并作出决议，同意汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20% 的股权（对应注册资本 54.7335 万元）转让给润耀辉华。

2020 年 12 月，汉富璟晟与润耀辉华签订《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，约定汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20% 的股权转让给润耀辉华。

经核查，润耀辉华已向汉富璟晟支付全部股权转让款。

经本所律师访谈汉富璟晟及润耀辉华，上述股权转让系双方真实意思表示。

综上，本所律师认为，上述股权转让行为真实，润耀辉华已实际支付股权转让款。

### 四、根据实际情况进一步完善股东核查报告

本所律师已进一步完善股东核查报告，详见本所更新出具的《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露的专项核查意见》。

### 五、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅汉富瀚宽的工商资料、合伙协议、股权穿透表、私募投资基金备案证明及其基金管理人的登记证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（二）查阅鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同及鼎鑫 6 号投资人份额明细表；

（三）查阅诺远资产出具的关于穿透后股东人数差异及鼎鑫 6 号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

（四）查阅恒泰证券股份有限公司出具的关于鼎鑫 6 号投资人资金来源

合法合规性的说明文件；

（五）查阅汉富瀚宽穿透后持有发行人 10 万股以上股东的主体资格证明文件及/或工商资料、私募投资基金备案证明文件、私募基金管理人登记证明文件、出资证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（六）查阅汉富瀚宽填写的、针对穿透后持有发行人 10 万股以下股东的主体资格情况的调查表、承诺函，了解该等股东的主体资格情况；

（七）查阅汉富瀚宽穿透后全部自然人投资人的身份证明信息，且对于其中的境内自然人投资人取得中国证监会陕西监管局提供的《股东信息查询结果告知书》；

（八）访谈汉富瀚宽；

（九）检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站及中国证券投资基金业协会网站；

（十）查阅公司关于汉富璟晟向润耀辉华转让股权的董事会决议，汉富璟晟与润耀辉华签署的股权转让协议、股权转让款支付凭证；

（十一）查阅润耀辉华填写的股东调查表、承诺函；

（十二）访谈润耀辉华、汉富璟晟。

**20.5 根据股东核查报告，发行人股东泰州宇通及其实际控制人高明历史上存在多项代持。**

请发行人：结合被代持人的从业经历、代持背景和原因，说明前述股权代持的真实性、合理性，是否已完全清理，以及价款支付情况。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

### 一、高明代栾爱明持有发行人的股权

经核查，在发行人直接股东层面，高明曾代栾爱明持有发行人的股权。

#### （一）被代持人的从业经历



栾爱明，1998 年至 2009 年为泰州市海陵区嘉年华大酒店的经营者，2008 年至 2016 年于江苏嘉玺国际大酒店有限公司任执行董事，2010 年至今于泰州国际大酒店有限公司任执行董事兼总经理。

## （二）代持背景和原因

2020 年 8 月，新通有限进行了一轮股权融资，高明以 3,000.00 万元认购新通有限新增注册资本 46.3280 万元，其中，栾爱明委托高明投资 1,500.00 万元认购新通有限新增注册资本 23.1640 万元。

本次代持的原因系栾爱明因高明介绍而看好发行人发展前景，基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权。

## （三）代持的真实性、合理性

根据相关主体的资金往来凭证，以及高明与栾爱明签署的《解除股份代持关系之协议》《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，并经高明与栾爱明确认，高明代栾爱明持有发行人股权具有真实性。

高明与栾爱明系相识多年的朋友，高明已于 2018 年通过投资宇通医疗而间接投资发行人，同时栾爱明对外投资多家企业，具有投资发行人的资金实力。基于前述背景，栾爱明因看好发行人发展前景，并基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权具有合理性。

## （四）代持清理及价款支付情况

2021 年 6 月 20 日，高明与栾爱明签署了《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，约定高明以 0 元的价格将其所持公司 0.51% 股份转让予栾爱明。同月，双方签署了《解除股份代持关系之协议》，确认解除股份代持关系。

2021 年 6 月 21 日，发行人召开 2020 年年度股东大会并作出决议，审议通过了《关于股东股权转让事项的议案》，高明拟将其代栾爱明持有公司 0.51% 的股份通过股份转让的方式还原至栾爱明名下，此次股权转让为代持还原。

2021 年 6 月，西安市市场监督管理局高新区分局对《西安新通药物研究股份有限公司章程修正案》进行了备案。

因栾爱明已通过向高明支付出资款，并由高明代其向发行人出资的方式履行了对发行人的出资义务，故本次股权代持还原不涉及价款支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，栾爱明已向发行人支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## **二、高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗的股权**

经核查，在发行人间接股东层面，高明曾代陆茸、徐浩宇、张书一持有发行人股东泰州宇通之执行事务合伙人宇通医疗的股权，李猛曾代陆茸持有宇通医疗的股权。

### **（一）被代持人的从业经历**

陆茸，2011年至2020年于江苏华力投资有限公司任董事，2014年至今于泰州星翔商贸有限公司任执行董事兼总经理。

徐浩宇，2011年至今于扬子江药业集团有限公司历任副董事长、董事长。

张书一，2014年至2015年于江苏浩扬环保科技有限公司任技术员，2015年至今于江苏圣泰建设有限公司任技术员。

### **（二）代持背景和原因**

#### **1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权**

泰州宇通设立时，其合伙人医药城基金、宇通医疗认缴泰州宇通的出资额分别为7,000.00万元、3,000.00万元。2019年11月，医药城基金认缴泰州宇通的出资额由7,000.00万元减少至3,000.00万元，宇通医疗认缴泰州宇通的出资额由3,000.00万元增加至7,000.00万元。

为实际缴付前述新增的4,000.00万元出资额，宇通医疗拟将注册资本由3,000.00万元增加至7,000.00万元，高明、陆茸、徐浩宇、张书一因看好发行人的发展前景，分别认缴宇通医疗新增注册资本1,485.80万元、1,614.20万元、600.00万元、300.00万元。

为操作方便，并基于对高明的信任，陆茸、徐浩宇、张书一均委托高明代其持有前述各自认缴的宇通医疗新增注册资本。但是，宇通医疗并未及时办理增资至7,000.00万元的工商变更登记手续，导致宇通医疗工商登记的股权结构一直未

体现高明代陆茸、徐浩宇及张书一持有股权的情况。

## **2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权**

2017年12月，宇通医疗设立，股东为高明和李猛。其中，李猛系代陆茸持有宇通医疗30.00%股权（对应宇通医疗900.00万元出资额），代持原因系为操作方便。

### **（三）代持的真实性、合理性**

#### **1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权**

陆茸与高明系相识多年的朋友，有多家共同投资企业，具有共同投资合作的基础，且陆茸具备投资宇通医疗的资金实力。

徐浩宇与高明系相识多年的朋友，有共同投资企业，具有共同投资合作基础。同时，徐浩宇拥有丰富的医药行业从业经验，并具备投资宇通医疗的资金实力。

张书一与高明系相识多年的朋友，且张书一具备投资宇通医疗的资金实力。

综上，陆茸、徐浩宇及张书一均具备投资资金实力，为操作方便，并基于对高明的信任而委托高明代为持有宇通医疗股权，具有真实性、合理性。

#### **2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权**

李猛、陆茸均系高明的朋友，两人基于对高明的信任及操作便利而同意题述代持安排，具有真实性、合理性。

### **（四）代持清理及价款支付情况**

#### **1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权**

为解决高明代陆茸、徐浩宇和张书一持有股权的问题以及宇通医疗新增注册资本4,000.00万元未及时办理工商变更登记的问题，宇通医疗于2021年7月办理了增资至7,000.00万元的工商变更登记手续，并将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，不再由高明代持。至此，高明与陆茸、徐浩宇、张书一解除了股权代持安排。

2021年8月，高明与陆茸、徐浩宇、张书一签署《解除股权代持确认书》，前述人员对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况均无任何纠纷、争

议或潜在纠纷、争议。

因陆茸、徐浩宇、张书一的出资款已支付至宇通医疗，且宇通医疗于 2021 年 7 月办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续时，直接将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，在代持清理过程中，不涉及款项支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸、徐浩宇及张书一已向宇通医疗支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## **2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权**

2021 年 6 月，李猛与陆茸签署《泰州宇通医疗科技有限公司股权转让协议》，约定李猛将宇通医疗 900.00 万元的出资额以 0 元的价格转让予陆茸（陆茸已向宇通医疗支付 900.00 万元出资额）。2021 年 7 月，前述股权转让的工商变更登记手续完成。至此，李猛与陆茸解除了股权代持安排。

2021 年 8 月，李猛与陆茸签署《解除股权代持确认书》，双方对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸的出资款已支付至宇通医疗，本次股权代持还原不涉及款项支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸的出资款已支付至宇通医疗，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## **三、核查程序**

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

### **（一）高明代栾爱明持有发行人股权**

1. 访谈高明、栾爱明等相关主体；
2. 查阅高明、栾爱明填写的股东调查表、承诺函；
3. 查阅栾爱明出具的从业经历说明；
4. 查阅高明、栾爱明对发行人的出资凭证；
5. 查阅高明、栾爱明具备投资发行人资金实力的证明文件；
6. 检索企查查网站，了解高明、栾爱明的对外投资情况；

7. 查阅高明与栾爱明签订的《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》《解除股份代持关系协议》；

8. 查阅发行人股东大会审议上述股权转让的相关文件；

9. 查阅股权代持解除涉及的相关工商备案资料。

**（二）高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权**

1. 查阅泰州宇通、宇通医疗的工商资料；

2. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一、泰州宇通及宇通医疗填写的股东调查表、承诺函；

3. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一出具的从业经历说明；

4. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一对宇通医疗的出资凭证，以及宇通医疗对泰州宇通的出资凭证；

5. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一具备投资发行人资金实力的证明文件；

6. 检索企查查网站，了解陆茸、徐浩宇、张书一的对外投资情况；

7. 访谈高明、李猛、陆茸、徐浩宇、张书一等相关主体；

8. 查阅宇通医疗股权代持解除所涉工商变更登记资料；

9. 查阅代持双方签订的《解除股权代持确认书》。

**20.7 根据律师工作报告，发行人就已就 3 项专利权设置最高额质押合同用于银行借款，担保日期截止日为 2021 年 8 月 25 日，但是仍在履行。**

请发行人说明：前述质押的具体情况，到期仍在履行的原因，相关专利权是否存在被转让的风险，如有，请充分分析对发行人核心技术体系及研发的影响，以及是否存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

**一、专利权质押的具体情况**

2020年8月19日，兴业银行与发行人签订《流动资金借款合同》，向发行人提供1,000万元借款，借款期限为2020年8月31日至2021年8月30日。

同日，兴业银行与发行人签订《最高额质押合同》，发行人以下列三项专利为上述借款提供质押担保，担保期限为2020年8月26日至2021年8月25日：

序号	专利名称	专利号	专利类型	质押登记生效日	质押登记编号	是否为 核心专利
1	用于治疗风热感冒的中 药组合物及其制备方法	ZL201210210 629.X	发明	2020年8 月26日	Y20206 1000013 2	否
2	一种含有原小檗碱型生 物碱的药物组合物	ZL200810150 509.9	发明			否
3	一种参舌组合物及其制 备方法	ZL200810018 024.4	发明			否

## 二、专利权质押到期仍在履行的原因

根据发行人出具的确认函，截至2021年8月30日，发行人已向兴业银行清偿上述借款本息，但由于发行人当时拟向兴业银行申请贷款额度，可能需要继续以专利权提供质押担保，为简化手续，发行人并未于专利权质押到期之日立即办理专利权质押解除手续，导致专利权质押到期后质押登记仍未解除。

## 三、相关专利权不存在被转让的风险

2022年2月14日，国家知识产权局出具《专利权质押登记注销通知书》，予以注销上述专利权质押登记，该质权自2022年2月14日起消灭，专利质押已完全解除。

综上所述，本所律师认为，上述专利权质押所担保的债务已清偿，专利权质押注销登记手续已办理完毕，相关专利权不存在被转让的风险。

## 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人专利质押相关的借款合同、质押合同、质押登记文件及还款凭证；

（二）查阅《专利权质押登记注销通知书》；

（三）查阅发行人的企业征信报告；

（四）查阅发行人出具的确认函。

**20.8 根据申报材料，发行人与股东、股东之间曾签署特殊权益安排，目前已全部解除并视为自始无效，未附有恢复条款。**

请发行人律师核查对赌协议清理情况并发表明确意见。

回复：

#### 一、对赌协议清理情况

经本所律师核查，发行人相关对赌协议的清理情况如下：

包含对赌条款的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在恢复条款
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2011 年 7 月 31 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2012 年 6 月 13 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的共同出售权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视	否

包含对赌条款 的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在 恢复条款
			为自始无效。	
《股东协议》	张登科、西安海金沙、晖美公司及康晨瑞信	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021年1月29日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信签署《<股东协议>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书》	张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟及新通有限	股权转让限制、共同出售权和优先购买权、优先认购权、反摊薄权及股权回购权等特殊权益安排条款	2021年1月29日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、润耀辉华及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否

综上，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人历史上曾经存在的对赌协议均已清理。

## 二、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

- （一）查阅关于特殊权益安排及其解除的相关协议；
- （二）查阅发行人相关股东填写的调查表；
- （三）查阅发行人《公司章程》；
- （四）对发行人相关股东进行访谈；
- （五）查阅发行人控股股东、实际控制人出具的相关承诺。



## 第二部分 补充期间内发行人有关事项的更新

### 一、本次发行上市的批准和授权

发行人于 2021 年 9 月 10 日召开 2021 年第三次临时股东大会，审议通过了与本次发行上市有关的议案，本次发行上市决议自股东大会审议通过之日起 24 个月内有效。经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东大会作出的关于本次发行上市的批准和授权仍在有效期内，发行人未就本次发行上市作出新的批准和授权，亦未对原批准和授权内容作出撤销或变更。

本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人已就本次发行上市获得了其内部权力机构的批准和授权，但尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

### 二、发行人本次发行上市的主体资格

经本所律师核查，补充期间内，发行人本次发行上市的主体资格未发生变化。

### 三、本次发行上市的实质条件

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市除需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定外，符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》和《上市规则》规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

### 四、发行人的设立

经本所律师核查，补充期间内，发行人的设立情况未发生变化。

### 五、发行人的独立性

经本所律师核查，补充期间内，发行人的独立性未发生变化，具有面向市场独立经营的能力。

## 六、发起人、股东和实际控制人

经本所律师核查，补充期间内，发行人的发起人、股东和实际控制人情况未发生变化。

## 七、发行人的股本及其演变

经本所律师核查，补充期间内，发行人的股本及其演变情况未发生变化。

## 八、发行人的业务

### （一）发行人的经营范围和经营方式

#### 1. 发行人的经营范围

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

#### 2. 发行人的业务资质

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司新取得如下资质证书：

##### （1） 药物临床试验批件

序号	药物名称	批件号/ 受理号	申请人	药品 类别	规格	注册 分类	取得日期	临床试 验阶段
1	注射用 MB07133 联合信迪 利单抗	CXHL2 101561	发行人	抗 肿瘤	-	化药 1 类	2021.12.24	I/IIa 期

本所律师认为，发行人已经取得了从事主营业务所必需的资质证书，有权开展资质证书许可范围内的相关业务和经营活动，发行人的经营范围和经营方式符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

### （二）发行人在中国大陆以外的经营

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有 1 家境外全资子公司凯华公司，

除持有相关许可知识产权外，凯华公司未曾实质性开展生产经营活动。

### （三）发行人的经营范围变更情况

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

### （四）发行人的主营业务

根据《招股说明书》《更新申报审计报告》及发行人出具的确认函，补充期间内，发行人的主营业务未发生变化。

报告期内，发行人主营业务收入如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
主营业务收入	203.89	992.15	1,386.95

发行人的核心产品处于研发阶段，上述收入主要为技术服务、技术转让、技术开发相关项目的服务收入及乳康颗粒的销售收入。截至本补充法律意见书出具之日，发行人尚无核心产品上市销售。

本所律师认为，发行人主营业务突出。

### （五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据法律、法规、规范性文件及发行人现行有效的《公司章程》的规定，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在需要终止或禁止、限制其开展目前业务的情形，不存在持续经营的法律障碍。

## 九、关联交易及同业竞争

### （一）发行人的关联方

根据《公司法》《企业会计准则第 36 号—关联方披露》《上市规则》等法律、法规和规范性文件的规定，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人的关联方情况如下：

#### 1. 发行人的控股股东、实际控制人

发行人的控股股东、实际控制人为张登科。

## 2. 其他直接或间接持有（控制）发行人 5% 以上股份的主体

除发行人控股股东、实际控制人张登科外，其他直接或间接持有（控制）发行人 5% 以上股份的主体如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	晖美公司	直接持有发行人 19.55% 股份
2	Morningside Venture (I) Investments Limited	持有晖美公司 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
3	Morningside Bio-Ventures Limited	持有 Morningside Venture (I) Investments Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
4	Morningside Holdings (Asia) Limited	持有 Morningside Bio-Ventures Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
5	陈谭庆芬家族信托	持有 Morningside Holdings (Asia) Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
6	陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）	陈谭庆芬家族信托的最终实际控制人，通过晖美公司间接控制发行人 19.55% 股份
7	西安海金沙	直接持有发行人 8.08% 股份
8	泰州宇通	直接持有发行人 6.01% 股份
9	宇通医疗	持有泰州宇通 70% 财产份额并担任执行事务合伙人，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01% 股份
10	高明	直接持有发行人 0.51% 股份；持有宇通医疗 51.23% 股权，为宇通医疗控股股东，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01% 股份
11	康晨瑞信	直接持有发行人 5.87% 股份
12	天津朗辉医药科技发展有限公司	持有康晨瑞信 80% 股权，为康晨瑞信控股股东，通过康晨瑞信间接控制发行人 5.87% 股份
13	徐珍	持有天津朗辉医药科技发展有限公司 99% 股权，为康晨瑞信实际控制人，通过康晨瑞信间

序号	关联方姓名/名称	关联关系
		接控制发行人 5.87% 股份

### 3. 发行人的子公司

发行人拥有 2 家子公司，分别为葛蓝新通、凯华公司。

### 4. 发行人的董事、监事和高级管理人员

发行人的董事、监事和高级管理人员的具体情况如下：

序号	姓名	职务
1	张登科	董事长
2	金伟丽	董事
3	李秀珍	董事
4	刘春梅	董事
5	薛文煜	董事
6	帅小祥	董事
7	任俊杰	独立董事
8	丰雷	独立董事
9	王琦	独立董事
10	耿少敏	监事会主席
11	王代娣	监事
12	吴小翠	职工监事
13	张登科	总经理
14	金伟丽	高级副总经理
15	刘春梅	董事会秘书、副总经理
16	李秀珍	副总经理
17	TIAN YI	副总经理
18	刘雁	财务总监

### 5. 前述第 1 项、第 2 项、第 4 项中关联自然人关系密切的家庭成员

前述第 1 项、第 2 项、第 4 项中关联自然人关系密切的家庭成员包括该等人员的配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配

偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母。

## 6. 其他关联方

发行人的其他关联方包括前述第 1 项、第 2 项（间接持有发行人 5% 以上股份的法人或其他组织除外）、第 4 项、第 5 项中关联法人或关联自然人直接或间接控制的，或者由前述关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织（发行人及其控股子公司除外），以及本所律师依据实质重于形式的原则认定的关联方。除上述已披露的关联方外，报告期内，公司的其他关联方主要包括：

序号	关联方名称	关联关系
1	西安二月蓝	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事
2	太白红豆杉	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事
3	江苏精稳营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
4	江苏玖兆商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
5	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）【曾用名：江苏乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）】	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
6	江苏乐博临床医学研究有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
7	江苏乐汇企业管理服务有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
8	泰州新城营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
9	江苏益明荣药医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任董事长
10	盐城荣跃医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行事务合伙人

序号	关联方名称	关联关系
11	泰州优策广告传媒有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
12	泰州秉翔商贸有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
13	泰州吉成医疗科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
14	泰州嘉瑞商贸有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
15	泰州泰启商贸有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
16	泰州远宇物资有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
17	泰州笃行医疗科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
18	泰州万向营销策划有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
19	泰州合创广告传媒有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
20	泰州玖茂农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
21	泰州高翔农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
22	上海余禄皋昇生物科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
23	上海和牧佳智能科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
24	江苏乐汇生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
25	江苏乐聚医药科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制

序号	关联方名称	关联关系
26	上海稳胜市场营销策划事务所	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
27	泰州宇恒装修有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
28	医药高新区佳瑞美广告设计服务部	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制
29	北京普瑞康鸿科技有限公司	直接持有发行人 5% 以上股份的股东康晨瑞信控制
30	国耀医联（天津）健康顾问有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
31	天津国药明医医疗科技集团有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
32	天津河西国耀明医院有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
33	国药医联（天津）医院管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
34	天津国耀健康管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
35	天津国耀明医医疗管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
36	天津国耀明医医疗合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
37	天津国耀明医第一医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
38	天津国耀明医第二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
39	天津国耀明医第三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
40	天津国耀明医第四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制



序号	关联方名称	关联关系
41	天津国耀明医第五医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
42	天津国耀明医第六医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
43	天津国耀明医第七医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
44	天津国耀明医第八医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
45	天津国耀明医第九医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
46	天津国耀明医第十医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
47	天津国耀明医第十一医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
48	天津国耀明医第十二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
49	天津国耀明医第十三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
50	天津国耀明医第十四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
51	天津国耀明医第十五医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
52	天津诺辉康鸿医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
53	天津朗瑞医药科技发展有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
54	北京朗辉信泽投资管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
55	Salvia Biomedical Consulting LLC	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任总经理

序号	关联方名称	关联关系
56	威盛纳斯（苏州）医疗器械有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任副总经理
57	北京茺兰生物科技有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理
58	苏州维视通医疗器械仪器有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任总经理
59	北京同为时代生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任执行董事兼经理
60	民为贵生物科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
61	昆明康捷生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长兼总经理
62	上海兴之纬生物医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
63	上海斯迈康生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
64	则正（上海）生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
65	北京沙东生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
66	杭州康万达医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
67	苏州欧米尼医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
68	成都海圻生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
69	世耀生物医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
70	南京三迭纪医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
71	联医医疗科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
72	上海移宇科技股份有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
73	上海杏涛网络科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
74	北京罕友医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
75	唯久生物技术（苏州）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
76	广州再极医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
77	卓声咨询（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
78	江苏鼎泰药物研究（集团）股份有限公司	发行人董事薛文煜担任董事

序号	关联方名称	关联关系
79	氩谷科技（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任总经理
80	重庆市南川区新迪实业有限公司	发行人董事帅小祥关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理
81	西安润沣资本管理有限公司	发行人独立董事丰雷控制
82	西安国沣企业管理咨询有限公司	发行人独立董事丰雷控制
83	西安润沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
84	西安泰沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
85	西安嘉沣投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
86	北京辉诚投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
87	河北辉诚股权投资基金管理有限公司	发行人独立董事王琦控制
88	石家庄蓝山股权投资基金中心（有限合伙）	发行人独立董事王琦控制
89	石家庄冀财辉诚股权投资基金中心（有限合伙）	发行人独立董事王琦控制
90	北京辉诚鑫华投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
91	陕西正昌美农业有限公司	发行人监事耿少敏关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
92	广州市先益农农业科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
93	江西先益农生物科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
94	间接控制发行人 5%以上股份的自然人陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）及其关系密切的家庭成员直接或间接控制的，或由前述人员担任董事、高级管理人员的法	

序号	关联方名称	关联关系
	人或其他组织。	

7. 报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织

报告期内，发行人曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司（已注销）
2	江苏贯通	发行人全资子公司（已注销）
3	农科孵化器	发行人参股子公司（已注销）
4	香港凯华	发行人子公司凯华公司的全资子公司（已注销）
5	上海悠群市场营销策划事务所	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制（已注销）
6	天津津科科技发展有限公司	直接持有发行人 5% 以上股份的股东康晨瑞信控制、发行人原董事王英实担任董事（已注销）
7	天津赛诺制药有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍曾担任董事、发行人原董事王英实担任执行董事兼经理、发行人原董事朱江曾担任董事长、发行人原监事朱小华曾担任董事
8	无锡启华生物医药有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽控制（已注销）
9	海南开华药业有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽担任董事（已注销）
10	上海寰菁企业管理咨询有限公司	发行人董事薛文煜持股 50% 并担任执行董事（已注销）
11	兴明生物医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事（已注销）
12	阅微生物技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事（已注销）
13	上海柯盟医药技术有限公司	发行人董事薛文煜担任董事、发行人原监事金燕担任董事（已注销）
14	上海泽生科技开发股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事

序号	关联方姓名/名称	关联关系
	司	金燕担任董事
15	上海科州药物研发有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
16	雅创医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
17	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
18	昆明科灵生物科技有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事金燕曾担任董事
19	汇发世纪（北京）投资顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制（已注销）
20	王英实	报告期内曾担任发行人董事
21	北京斯达菲医药科技有限公司 （曾用名：北京纽兰伯医药科技有限公司）	发行人原董事王英实曾担任执行董事兼经理
22	成都中医大银海眼科医院股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事
23	湖南正和医院资产管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事
24	杭州盛世东方网络科技有限公司	发行人原董事王英实担任董事
25	本草利华投资管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事，发行人原董事朱江曾担任董事
26	天津渤海医药市场中心股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事（已注销）
27	朱江	报告期内曾担任发行人董事
28	金燕	报告期内曾担任发行人监事
29	北京旷博生物技术股份有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
30	武汉心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
31	上海心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
32	李旭	报告期内曾担任发行人监事

序号	关联方姓名/名称	关联关系
33	西安玄德医药科技有限公司	发行人原监事李旭控制并担任执行董事兼总经理
34	杨自林	报告期前 12 个月内曾担任发行人监事
35	上海合之力投资管理有限公司	发行人原监事杨自林担任高级管理人员
36	上海昌泰生物科技有限公司	发行人原监事杨自林担任执行董事
37	雁行信息科技（上海）有限公司	发行人原监事杨自林担任董事（已注销）
38	朱小华	报告期前 12 个月内曾担任发行人监事
39	邓宇	报告期内曾担任发行人监事
40	张艳侠	报告期内曾担任发行人监事
41	王洪威	报告期内曾担任发行人监事
42	季明哲	报告期内曾担任发行人高级管理人员

除上表所列人士及企业外，报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织还包括上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员关系密切的家庭成员，上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员于 2018 年 1 月 1 日至上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员辞职之日起 12 个月内直接或者间接控制的，或者担任董事、高级管理人员的法人或其他组织。

## （二）发行人与关联方之间的关联交易

根据《更新申报审计报告》《招股说明书》并经本所律师核查，发行人报告期内的重大关联交易情况如下：

### 1. 经常性关联交易

#### （1）采购商品、接受劳务

单位：元

关联方	采购内容	2021 年度	2020 年度	2019 年度
		发生额	发生额	发生额
太白红豆杉	原料	50,000.00	350,000.00	100,000.00

#### （2）关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2021 年度	2020 年度	2019 年度
	发生额	发生额	发生额
关键管理人员薪酬	7,780,229.05	4,911,115.00	4,044,042.69

## 2. 偶发性关联交易

### （1）关联担保

担保方	担保金额（元）	担保方式	担保期间	履行情况
张登科	10,000,000.00	连带责任保证	2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕
王红	10,000,000.00		2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕

### （2）资金拆借

向关联方拆出资金				
关联方	拆出日期	还款日期	金额（元）	拆借原因
金伟丽	2020.6.30	2020.7.1	50,000.00	临时拆借，用于资金周转
	2021.3.25	2021.6.24	510,200.00	代缴个人所得税
	2021.6.23	2021.6.24	135,000.00	代缴个人所得税
李秀珍	2017.9.19	2019.1.1	50,000.00	解决购房资金暂时不足
太白红豆杉	2012.3.5	2020.7.21	20,000.00	资金周转
	2012.12.4	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.1.24	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.3.8	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.9.13	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2014.7.22	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2017.1.20	2020.7.21	50,000.00	资金周转
张登科	2021.5.28	2021.6.29	1,069,476.38	代缴个人所得税及滞纳金
耿少敏	2011.1.27	2019.4.24	20,000.00	解决购房资金暂时不足
耿少敏	2011.1.27	2019.11.7	40,000.00	解决购房资金暂时不足
耿少敏	2011.1.27	2020.12.24	20,000.00	解决购房资金暂时不足

耿少敏	2011.1.27	2020.12.25	20,000.00	解决购房资金暂时不足
刘雁	2017.3.31	2019.1.8	100,000.00	解决购房资金暂时不足
向关联方拆入资金				
关联方	拆入日期	还款日期	金额（元）	拆借原因
Morningside Venture (I) Investments Limited	2020.12.10	2021.6.7	10,423.56	代发行人支付海外费用
	2021.1.19	2021.6.16	10,451.12	代发行人支付海外费用
	2021.8.7	——	4,718.02	代发行人支付海外费用
	2021.9.8	——	2,582.16	代发行人支付海外费用
	2021.9.15	——	1,785.20	代发行人支付海外费用
	2021.5.13	——	12,751.40	代发行人支付海外费用
	2021.11.30	——	12,751.40	代发行人支付海外费用

公司与关联自然人的资金拆出不计提利息，与太白红豆杉的资金拆出按照 1 至 5 年同期银行贷款利率 4.75% 计提利息。

### （3）关联方资产转让、债务重组情况

单位：元

关联方	交易内容	2021 年度	2020 年度	2019 年度
张登科	代为偿还个人借款及利息	发生额	发生额	发生额
		0.00	332,013.70	0.00

### 3. 关联方应收应付余额

单位：元

项目	关联方	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
应收账款	太白红豆杉	0.00	0.00	10,000.00
预付款项	Salvia Biomedical Consulting LLc	0.00	1,160,693.58	0.00
其他应收款	太白红豆杉	0.00	0.00	320,000.00
	耿少敏	0.00	0.00	40,000.00
	金伟丽	0.00	0.00	68,226.97
合同负债	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	600,000.00	600,000.00	—



项目	关联方	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
预收款 项	泰州乐耶智能科技合伙企业 （有限合伙）	0.00	0.00	600,000.00
应付账 款	Morningside Venture (I) Investments Limited	34,588.18	10,423.56	0.00
其他应 付款	张登科	2,562.00	0.00	0.00
	王代娣	4,448.46	0.00	123.00
	金伟丽	4,461.87	0.00	0.00

### （三）关联交易的公允性

经本所律师核查，报告期内，发行人与关联方之间的关联交易已根据《公司章程》及其他内部规章制度履行了必要的决策程序。本所律师认为，报告期内发行人与关联方所发生的上述关联交易是根据发行人实际需要进行的，交易价格及条件均符合公允原则，关联方占用发行人的资金已归还，不存在严重影响发行人独立性或者显失公平的关联交易。

### （四）关联交易决策程序

发行人在《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《独立董事制度》中，规定了关联股东、关联董事对关联交易的回避制度，明确了关联交易公允决策的程序。此外，发行人专门制定了《关联交易管理制度》，该制度就关联人的认定、关联交易的范围、关联交易的决策权限和审议程序、关联交易的内部报告程序等内容进行了具体规定。

本所律师认为，发行人已在其《公司章程》及其他内部规章制度中明确了关联交易的公允决策程序。

### （五）同业竞争

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，公司控股股东、实际控制人张登科不存在与发行人经营同种或类似业务的同业竞争情况。

### （六）关联交易和同业竞争的披露

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，无重大遗漏或重大隐瞒。

## 十、发行人的主要财产

## （一）对外投资

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有 2 家子公司及 1 家分公司，对外投资情况未发生变化。

## （二）不动产权

### 1. 土地使用权

经本所律师核查，发行人已将不动产权证书编号为陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号的土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司。截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有土地使用权的具体情况如下：

序号	不动产权证书编号	坐落	用途	取得方式	面积（m <sup>2</sup> ）	使用期限	他项权利
1	陕（2021）西安市不动产权第 0289029 号	西安高新区瞪羚一路以西	工业用地	出让	3,647.10	2004.4.14-2054.4.13	无
2	陕（2021）扶风县不动产权第 0000349 号	扶风县绛帐镇扶风科技工业园北一路坐南西安新通药物研究股份有限公司	工业用地	出让	76,712.99	2020.11.11-2070.11.10	无

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人合法拥有上述土地使用权，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### 2. 房屋所有权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有房屋所有权的情况未发生变化。

## （三）知识产权

### 1. 商标专用权

经本所律师核查，补充期间内，发行人新增注册商标情况如下：

序号	权利人	商标	注册号	专用权期限	取得方式	他项权利
1	公司	新祥舒	54206358	2021.12.21-2031 .12.20	原始取得	无
2	公司	新祥静	54206742	2021.12.21-2031 .12.20	原始取得	无
3	公司	新祥静	54208726	2021.12.21-2031 .12.20	原始取得	无
4	公司	静泊	54229958	2021.12.21-2031 .12.20	原始取得	无
5	公司		54210894	2021.12.28-2031 .12.27	原始取得	无

《律师工作报告》中披露的 4 项商标当时未取得商标注册证书，截至本补充法律意见书出具之日，前述 4 项商标均已取得商标注册证书，除此之外，《律师工作报告》中披露的其余 13 项商标未发生变化。根据发行人出具的确认函，并经本所律师查询中国商标网，截至本补充法律意见书出具之日，发行人持有的上述注册商标不存在设置质押或其他权利限制的情形，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

## 2. 专利权及专利权/专有技术的许可使用权

### （1）专利权

经本所律师核查，《律师工作报告》中披露的三项专利权质押已解除；除此之外，补充期间内，发行人持有专利权的情况未发生变化。

### （2）专利权/专有技术的许可使用权

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司拥有专利权/专有技术许可使用权的情况未发生变化。

## 3. 作品著作权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有作品著作权的情况未发生变化。

### （四）域名

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有域名的情况未发生变化。

## （五）主要生产经营设备

根据《更新申报审计报告》，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人拥有的机器设备的账面价值为 2,170,826.42 元、运输设备的账面价值为 142,582.99 元、电子设备及其他设备的账面价值为 279,626.59 元。

经本所律师核查，发行人所拥有的主要机器设备不存在设定担保和其他权利限制的情形，不存在产权纠纷或潜在纠纷。

## （六）租赁房产

经本所律师核查，补充期间内，发行人租赁房产的情况未发生变化。

## （七）在建工程

根据《更新申报审计报告》，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人在建工程为创新药物产业化生产基地项目，在建工程的账面余额为 1,641,944.30 元。

# 十一、发行人的重大债权债务

## （一）重大合同

### 1. 销售合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司已经履行完毕和正在履行的重大销售合同（合同金额 500 万元及以上）情况未发生变化。

### 2. 临床服务及临床试验采购合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司新增正在履行的累计合同金额在 500 万元及以上的临床服务及临床试验采购合同/协议如下：

序号	采购方	供应商	合同名称	合同标的	合同金额 (万元)	履行期限	履行情况
1	发行人	浙江普洛康裕制药有限公司	甲磺酸帕拉德福韦项目研发及生产服务合同	甲磺酸帕拉德福韦项目	680.50	2021.9.2 至合同履行完毕	正在履行

2022 年 1 月 3 日，发行人与艾昆纬医药科技（上海）有限公司签署《服务终止协议》，约定艾昆纬医药科技（上海）有限公司终止 MB07133 项目

II 期临床研究，发行人向其支付共计 1,192.60 万元。截至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》中披露的艾昆纬医药科技（上海）有限公司与发行人签署的《授权履行协议书》已终止履行。

### 3. 合作研发合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行和已经履行完毕的合作研发合同情况未发生变化。

### 4. 借款合同/授信合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行和已经履行完毕的授信合同与借款合同情况未发生变化。

### 5. 担保合同

经本所律师核查，补充期间内，除兴银陕雁塔最高质字（2020）第 080301 号《最高额质押合同》已履行完毕外，《律师工作报告》中披露的发行人及其子公司正在履行和已经履行完毕的担保合同情况未发生变化。

### 6. 知识产权许可协议

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行的知识产权许可协议情况未发生变化。

### 7. 土地使用权转让合同

2021 年 11 月 30 日，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，将宗地面积为 33,494.14 平方米土地使用权【不动产权证书编号为陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号】转让给陕西新源国盛能源有限公司，转让价格含税总额为 518.30 万元。陕西新源国盛能源有限公司于 2022 年 1 月取得不动产权证书，前述土地使用权转移登记手续已办理完毕。

### 8. 其他合作合同

主体	合作相对方	合同主要内容	合同金额	签署时间	履行情况
发行人	上海现代制药股份有限公司	双方达成甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、	-	2021.6.10	待相关产品获批后协商

主体	合作相对方	合同主要内容	合同金额	签署时间	履行情况
		CE-磷苯妥英钠注射液三款制剂产品的生产和销售合作意向，最终以双方签订的具体委托生产合同、销售及提供营销服务合同等为准。			具体合同

综上，本所律师认为，上述重大合同均合法有效，不存在重大违法违规情况或潜在重大法律风险。

## （二）侵权之债

根据发行人出具的确认函、有关政府主管部门出具的证明文件，并经本所律师核查，补充期间内，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的重大侵权之债。

## （三）发行人与关联方之间的重大债权债务及担保情况

根据《更新申报审计报告》、发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，除本补充法律意见书正文第二部分“九、关联交易及同业竞争”中披露的关联交易事项之外，发行人与关联方之间不存在重大债权债务及提供担保的情况。

## （四）发行人金额较大的其他应收、应付款

根据《更新申报审计报告》，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人的其他应收款余额为 55,384.49 元、其他应付款余额为 83,033.43 元。

根据《更新申报审计报告》并经本所律师核查，补充期间内，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款系因正常的生产经营活动发生，合法有效。

# 十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

## （一）增资扩股

经本所律师核查，补充期间内，发行人未进行增资扩股。

## （二）重大资产变化及收购兼并

经本所律师核查，补充期间内，发行人将一项土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司（详见本补充法律意见书正文第二部分“十一、发行人的重大债权债务”）。除前述土地使用权转让外，发行人在补充期间内未发生其他重大资产变化及收购兼并情况。

### **（三）发行人拟进行的其他重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划**

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划。

## **十三、发行人公司章程的制定与修改**

经本所律师核查，补充期间内，发行人未修改《公司章程》。

## **十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作**

### **（一）发行人的组织机构**

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人高级管理人员新增一名副总经理（详见本补充法律意见书正文第二部分“十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”），除此之外，发行人的组织机构未发生变化。本所律师认为，发行人具有健全的组织机构。

### **（二）股东大会、董事会、监事会议事规则**

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的股东大会、董事会、监事会议事规则未发生变化。

### **（三）发行人股东大会、董事会、监事会运行情况**

经本所律师核查，发行人自整体变更设立股份有限公司之日起至本补充法律意见书出具之日共召开股东大会 6 次（含创立大会）、董事会会议 10 次、监事会会议 7 次。该等会议召开程序符合相关法律、法规和规范性文件的规定，决议内容及签署合法、合规、真实、有效。

### **（四）董事会专门委员会运行情况**

经本所律师核查，补充期间内，发行人董事会各专门委员会的工作细则并未发生变化。

## 十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除高级管理人员新增一名副总经理 TIAN YI 先生外，发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员情况未发生变化。

发行人高级管理人员新增一名副总经理 TIAN YI 先生的具体情况如下：

2022 年 3 月 4 日，发行人召开第一届董事会第九次会议，全体董事一致同意聘请 TIAN YI 先生为发行人副总经理，任期自 2022 年 3 月 4 日至 2023 年 12 月 10 日。

根据 TIAN YI 先生填写的调查表，并经本所律师核查，TIAN YI 先生不存在《公司法》第 146 条以及《注册管理办法》第 13 条规定的如下情形：（1）无民事行为能力或者限制民事行为能力；（2）因贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序，被判处刑罚，执行期满未逾五年，或者因犯罪被剥夺政治权利，执行期满未逾五年；（3）担任破产清算的公司、企业的董事或者厂长、经理，对该公司、企业的破产负有个人责任的，自该公司、企业破产清算完结之日起未逾三年；（4）担任因违法被吊销营业执照、责令关闭的公司、企业的法定代表人，并负有个人责任的，自该公司、企业被吊销营业执照之日起未逾三年；（5）个人所负数额较大的债务到期未清偿；（6）最近 3 年内受到中国证监会行政处罚；（7）因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查；（8）因涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形。

本所律师认为，TIAN YI 先生的任免程序和任职资格符合《公司法》及其他法律、法规、规范性文件和《公司章程》的规定。

本所律师认为，上述变动系因发行人根据公司经营的实际需要增加高级管理人员，不会构成本次发行上市的实质性障碍。

## 十六、发行人的税务



### （一）主要税种和税率

根据《更新申报审计报告》、发行人的书面确认并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司执行的主要税种和税率如下：

税种	计税依据	税率
增值税	应税销售收入	16%、13%、6%
城市维护建设税	应纳流转税额	7%
教育费附加	应纳流转税额	3%
地方教育附加	应纳流转税额	2%
房产税	房产余值	1.2%
土地使用税	土地面积	5 元/平方米、14 元/平方米
发行人企业所得税	应纳税所得额	15%
葛蓝新通企业所得税	应纳税所得额	20%
凯华公司企业所得税	应纳税所得额	0%
香港凯华企业所得税	应纳税所得额	8.25%

经本所律师核查，发行人执行的上述主要税种、税率符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

### （二）税收优惠

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其境内子公司享受的税收优惠未发生变化。

### （三）财政补贴

经本所律师核查，补充期间内，发行人享受的财政补贴如下：

序号	项目	金额（万元）	文件依据
1	重大新药创制科技重大专项-肝癌	421.8200	《关于“重大新药创制”科技重大专项“十三五”第一批课题立项的通知》（国卫科药专项管办〔2016〕28-4-2 号）
2	靶向 1.1 类新药-	224.3800	
3	注射用 MB07133 的临床研究	20.0000	

序号	项目	金额（万元）	文件依据
4	失业保险稳岗补贴款	39.9168	《西安市人力资源和社会保障局 西安市财政局 国家税务总局西安市税务局关于失业保险基金支持疫情防控稳定就业岗位有关问题的通知》（市人社发〔2020〕5号）、《西安市人力资源和社会保障局 西安市财政局转发陕西省人力资源和社会保障厅 陕西省财政厅关于调整失业保险稳岗返还标准及扩大保障范围有关问题的通知》（市人社发〔2020〕18号）
5	创新药物研发及生产基地项目补助资金	6.8800	——
6	2020 年度三次创业系列优惠政策第二批款	10.0000	《西安高新区管委会关于落实 2020 年度三次创业系列优惠政策（第二批、第三批）及产业类（第一批）请款的通知》
7	2020 年度三次创业系列优惠政策第三批款	0.2000	《西安高新区管委会关于落实 2020 年度三次创业系列优惠政策（第二批、第三批）及产业类（第一批）请款的通知》
8	2021 年规上企业研发投入奖补项目款	27.0000	《关于组织 2021 年西安市第一批科技计划奖补资金兑现申请的通知》
9	国家高新技术企业认定奖补项目	5.0000	《关于组织 2021 年西安市第一批科技计划奖补资金兑现申请的通知》
10	财政贴息	10.0000	《关于组织 2021 年西安市第一批科技计划奖补资金兑现申请的通知》《2021 年度西安市科技金融贷款贴息申报通知》
11	1.1 类乙肝靶向新药 HTS 临床前研究	40.0000	《陕西省重点研发计划项目合同书》（1.1 类乙肝靶向新药 HTS 临床前研究）《陕西省科技计划项目验收结论证明》（验证研字[2021]第 1315 号）

序号	项目	金额（万元）	文件依据
	小计	805.1968	——

本所律师注意到，补充期间内，发行人收到的一项财政补贴无依据，存在一定瑕疵，但该无依据的财政补贴金额较小。据此，本所律师认为，发行人补充期间内收到的一项财政补贴无依据事宜不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

#### （四）纳税情况

经本所律师核查，发行人及其子公司在补充期间内依法纳税，没有受到相关主管部门的重大行政处罚。

### 十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

#### （一）环境保护

根据西安高新技术产业开发区环境保护局出具的说明，2021年6月1日至2022年1月30日，其未发现发行人及葛蓝新通在西安高新技术产业开发区范围内的生产经营过程中存在环境违法行为，未有环境污染事故发生。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形，生产经营活动符合有关环境保护的要求。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人本次募集资金投资项目的环境保护情况未发生变化。

#### （二）产品质量和技术监督标准

西安市市场监督管理局高新区分局出具的复函载明，未发现发行人、葛蓝新通自2021年6月1日至2022年1月27日被市场监管部门行政处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

北京市朝阳区市场监督管理局出具的《企业信息查询结果》载明，北京分公司自2019年7月23日至2022年1月6日无违反市场监督管理法律、法规受到该局行政处罚的案件记录。

根据上述文件、发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司未因违反产品质量标准和技术监督方面的法律法规而受到重大处罚。

### （三）劳动用工与社会保障

根据发行人提供的员工名册、与员工签订的劳动合同及退休返聘协议，以及发行人出具的确认函，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司、各分支机构在册员工总数为 92 人。

#### 1. 发行人社会保险和住房公积金缴纳情况

报告期各期末，发行人为员工缴纳社会保险和住房公积金的基本情况如下：

单位：人

时间	员工人数	已缴/未缴	社会保险	住房公积金
2021.12.31	92	已缴人数	77	77
		未缴人数	15	15
2020.12.31	86	已缴人数	71	74
		未缴人数	15	12
2019.12.31	74	已缴人数	57	60
		未缴人数	17	14

部分员工未缴纳社会保险的原因如下：

单位：人

原因	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
退休返聘	13	9	9
当月新入职员工	0	2	5
原单位缴纳	1	1	1
社保关系未及时转入	1	1	0
自行缴纳	0	2	2
合计	15	15	17

部分员工未缴存住房公积金的原因如下：

单位：人

原因	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
退休返聘	13	6	6
当月新入职员工	0	2	5
原单位缴纳	1	1	1
公积金关系未及时转入	0	1	0
自愿放弃缴纳	0	2	2
外籍员工无需缴纳	1	0	0
合计	15	12	14

## 2. 主管机关出具的证明

西安高新区社会保险基金管理中心于 2022 年 4 月 29 日出具《社会保险参保缴费情况证明》，载明截止 2022 年 4 月 29 日，其没有接到劳动行政部门对发行人因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2022 年 1 月 4 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明发行人没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

西安高新区社会保险基金管理中心于 2022 年 4 月 29 日出具《社会保险参保缴费情况证明》，载明截止 2022 年 4 月 29 日，其没有接到劳动行政部门对葛蓝新通因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2022 年 1 月 4 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明葛蓝新通没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

北京市朝阳区人力资源和社会保障局于 2022 年 1 月 11 日出具《回复》，载明自 2021 年 7 月至 2021 年 12 月期间，未发现北京分公司存在因违反劳动保障法律法规和规章的行为而受到其行政处理和行政处罚的不良记录。北京住房公积金管理中心于 2022 年 1 月 6 日出具《企业上市合法合规缴存住房公积金信息查询结果》，载明 2021 年 6 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日，北京分公司不存在被处罚信息，也不存在未完结案件。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的环保、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

综上，本所律师认为，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反有关劳动用工与社会保障方面的法律法规而受到处罚的情形。

## 十八、发行人募集资金的运用

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，补充期间内，发行人募集资金的运用情况未发生变化。

## 十九、发行人业务发展目标

根据《招股说明书》、发行人提供的资料并经本所律师核查，补充期间内，发行人的业务发展目标没有发生变化。

## 二十、诉讼、仲裁或行政处罚

### （一）发行人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

#### 1. 发行人已完结的诉讼

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人已完结诉讼的情况未发生变化。

#### 2. 发行人尚未完结的诉讼

经发行人确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人新增两起尚未完结的诉讼，具体情况如下：

##### （1）柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷

2022年1月25日，柏拉阿图以席志坚（Xi Zhijian）作为柏拉阿图创办人并持续担任其高管职务、从事肝靶向药物研发，发行人在对此明知的情况下，聘请席志坚（Xi Zhijian）担任首席商务官，席志坚（Xi Zhijian）在发行人处任职期间向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，且发行人将其使用于富马酸海普诺福韦片研发项目为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：1）发行人立即停止侵犯柏拉阿图商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的柏拉阿图商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用柏拉阿图的商业秘密；2）发行人赔

偿柏拉阿图经济损失 500 万元；3）发行人承担柏拉阿图合理支出 30 万元；4）发行人承担本案的全部诉讼费用。

发行人于 2022 年 2 月 24 日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，已聘请北京市京师（西安）律师事务所开展应诉工作。

根据北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》，柏拉阿图证明发行人侵犯其商业秘密难度较高，且其并未提交有关经济损失 500 万元的证据，其败诉风险较大。

### （2）柏拉阿图与发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷

2021 年 12 月 24 日，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：1）发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼；2）发行人承担柏拉阿图损失及合理支出暂计 5,125.36 万元。

发行人于 2022 年 3 月 14 日收到杭州市中级人民法院送达的案件资料，已聘请上海市锦天城（西安）律师事务所开展应诉工作，且本案已于 2022 年 4 月 28 日第一次开庭审理，截至本补充法律意见书出具之日，法院尚未作出一审判决。

根据上海市锦天城（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷之法律意见书》，柏拉阿图需承担发行人构成恶意诉讼的证明责任，而柏拉阿图目前提供的证据尚无法达到证明发行人恶意提起知识产权诉讼的证明目的；此外，其尚未提供关于其遭受损失的证据，且当庭表明就其主张的损失暂时无法提供证据予以证明，基于此，上海市锦天城（西安）律师事务所研判柏拉阿图胜诉的可能性较低。

综上所述，本所律师认为，上述新增诉讼不会对发行人的生产经营产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成法律障碍。

除上述新增诉讼外，截至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》中披露的发行人尚未完结诉讼的情况未发生变化。

### 3. 重大行政处罚

经本所律师核查，补充期间内，发行人未受到重大行政处罚。

## **（二）发行人的实际控制人、持股 5%以上的股东涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况**

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人的实际控制人张登科、持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

## **（三）发行人董事长、总经理涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况**

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人董事长、总经理张登科不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

## **二十一、发行人招股说明书法律风险的评价**

发行人《招股说明书》对本补充法律意见书及已出具律师文件的引用真实、准确，不存在因引用本补充法律意见书及已出具律师文件的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

## **二十二、需要说明的其他问题**

### **（一）重大违法行为**

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其控股股东、实际控制人在国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域，不存在重大违法行为。

### **（二）重大不利影响的同业竞争**

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第二部分“九、关联交易及同业竞争”。

补充期间内，发行人的控股股东、实际控制人张登科及其近亲属全资或控股的企业（发行人及其子公司除外）情况未发生变化。发行人从事的业务与前述企



业从事的业务不存在相同或相似性，不存在同业竞争的情形。

**（三）境外控制架构（控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股权清晰）**

经本所律师核查，发行人不存在控股股东、实际控制人设立在国际避税区且持股层次复杂的情形。

**（四）最近 2 年内董事、高管及核心技术人员的重大不利变化**

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第二部分“十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”。

本所律师认为，发行人最近两年内董事、高级管理人员及核心技术人员未发生重大不利变化，对发行人的生产经营没有产生重大不利影响。

**（五）发行人员工持股计划**

经本所律师核查，补充期间内，发行人员工持股计划相关情况未发生变化。

**（六）整体变更存在累计未弥补亏损**

经本所律师核查，补充期间内，发行人整体变更存在累计未弥补亏损的情况未发生变化。

**（七）信息披露豁免**

由于发行人就《审核问询函》所回复的部分信息涉及商业秘密，披露后可能严重损害发行人利益，发行人已就前述事项出具信息披露豁免申请，并已由保荐机构出具信息披露豁免的专项核查意见。

经本所律师核查，发行人已根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》第九条的要求申请信息披露豁免。发行人信息披露豁免符合相关规定，豁免披露后的信息不会对投资者决策判断产生重大影响，不存在泄密风险。

**（八）工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多**

经本所律师核查，发行人不存在工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多的情形。

### （九）申报前后新增股东

经本所律师核查，发行人 2021 年 11 月首次申报前后的新增股东情况未发生变化。

### （十）出资或改制瑕疵

经本所律师核查，补充期间内，发行人出资或改制瑕疵情况未发生变化。

### （十一）发行人资产来自于上市公司

经本所律师核查，发行人不存在资产来自于上市公司的情形。

### （十二）实际控制人的认定

经本所律师核查，发行人实际控制人认定情况未发生变化。

### （十三）没有或难以认定实际控制人情形下的股份锁定

经本所律师核查，发行人不存在没有或难以认定实际控制人的情形。

### （十四）发行人租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用

经本所律师核查，发行人不存在租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用的情形。

### （十五）发行人与控股股东、实际控制人等关联方共同投资

经本所律师核查，发行人不存在与控股股东、实际控制人等关联方共同投资情形。

### （十六）“三类股东”

经本所律师核查，发行人不存在在全国股份转让系统挂牌期间形成契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”直接持有发行人股份的情形。

### （十七）对赌协议

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第一部分“问题 20：关于其他问题”。

经本所律师核查，补充期间内，发行人特殊权益安排的情况未发生变化。本

所律师认为，发行人历史上存在的特殊权益安排已经终止，符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的要求。

### （十八）财务内控不规范

经本所律师核查，发行人在报告期内存在与关联方和第三方进行资金拆借与利用个人账户对外收付款项的情形。除此以外，发行人在报告期内，不存在为满足贷款银行受托支付要求，在无真实业务支持情况下，通过供应商等取得银行贷款或为客户提供银行贷款资金走账通道；不存在为获得银行融资，向关联方或供应商开具无真实交易背景的商业票据，进行票据贴现后获得银行融资；不存在因销售业务结算需要，通过关联方或第三方代收货款；不存在出借公司账户为他人收付款项等。

#### 1. 资金拆借

报告期内，发行人与关联方发生的资金拆借情况详见本补充法律意见书正文第二部分“九、关联交易及同业竞争”。

报告期内，发行人与非关联方发生的资金拆借情况如下：

单位：万元

向非关联方拆出资金					
非关联方	拆出日期	还款日期	金额	利率	拆借原因
王国柱	2018.9.27	2020.12.25	30.00	4.75%	临时拆借，用于资金周转
过越	2017.12.29	2019.1.4	30.00	10.00%	临时拆借，用于资金周转
田丹	2014.5.9	2019.12.23-2020.12.25	10.00	—	解决购房资金暂时不足
孙文军	2015.3.1	2019.1.13-2019.1.16	10.00	—	解决购房资金暂时不足
张海峰	2015.10.16	2019.1.7	4.00	—	解决购房资金暂时不足

田丹、孙文军、张海峰为公司员工，资金的拆出未计提利息。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人已经收回全部借款和利息。除上述事项外，发行人报告期内不存在其他资金拆借情形。

《贷款通则》第六十一条规定“各级行政部门和企事业单位、供销合作社等

合作经济组织、农村合作基金会和其他基金会，不得经营存贷款等金融业务。企业之间不得违反国家规定办理借贷或者变相借贷融资业务。”发行人与关联方和第三方进行资金拆借的情形不符合《贷款通则》的规定，但系双方遵循自愿、诚实信用的原则发生，且均已归还，不属于主观故意或恶意行为，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

## 2. 利用个人账户对外收付款项

发行人于 2019 年通过发行人财务人员郭园、何丽萍等人向发行人员工金伟丽个人账户转账共计 15.54 万元。

发行人在采购乳康颗粒原材料时，供应商为了维护市场价格，曾通过个人银行账户向发行人财务人员的个人银行账户支付折让款。2019 年供应商共向发行人财务人员支付折让款 2.72 万元。发行人财务人员将折让款用于支付公司员工金伟丽个人税后薪酬，2019 年共支付 3.04 万元；2019 年向公司员工王晓波转账 3.68 万元作为临床病人的入组招募费。

除上述事项外，发行人报告期内不存在其他利用个人账户对外收付款项情形。上述事项所涉金额较小，且所涉人员已经完成个人所得税和滞纳金缴纳的，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

## （十九）共同控制的认定

经本所律师核查，发行人不存在共同实际控制人的情形。

## （二十）无实际控制人的认定

经本所律师核查，张登科为公司的控股股东、实际控制人，不属于无实际控制人的情形。

## （二十一）控股股东、实际控制人支配的股权存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人支配的股权不存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项。

## （二十二）发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第二部分“十七、发行人的环境保

护和产品质量、技术等标准”。

本所律师认为，发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金，但发行人控股股东、实际控制人已承诺全额承担由此所造成的公司及其子公司的相关费用开支及全部经济损失，并且，发行人报告期内未因此受到处罚，发行人应缴未缴社会保险和住房公积金不属于重大违法行为。

### （二十三）劳务外包

经本所律师核查，发行人不存在劳务外包的情形。

### （二十四）发行人使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产

经本所律师核查，发行人不存在使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产的情形。

### （二十五）环保问题

1. 生产经营中涉及环境污染的具体环节、主要污染物名称及排放量、主要处理设施及处理能力

报告期内，公司核心产品均处于在研阶段，尚未实现规模化生产。公司在药物研发过程中会产生少量废气、废水、固体废物等污染性排放物，公司采取了相应的处理措施及监控措施，具体情况如下：

类别		具体污染物	治理措施情况	排放标准
废气	有组织废气	—	通过通风橱收集后排放	—
	无组织废气	—	—	《大气污染物综合排放标准》（GB16297-1996）二级标准
废水	生活污水	—	连接市政管网外排至污水处理厂	《污水综合排放标准》（GB8978-1996）三级标准
	含氮磷废水	—	—	—
	不含氮磷废水	—	通过公司自建的污水	《污水综合排放标准》

类别		具体污染物	治理措施情况	排放标准
			处理设施进行处理后 排入污水处理厂	（GB8978-1996）一级标准
固 体 废 物	生活垃圾	—	委托环卫部门清运	—
	工业废物	废纸箱、废塑料、废包装材料等	—	—
	危险废物	废有机溶剂  其他废物	公司先后与具有危险废弃物收集储存及处理处置资质的陕西中环信环保科技有限公司、陕西宏恩环境科技有限公司、陕西中晟环境有限公司、陕西水发环境有限公司签订危险废弃物处理合约，由其定期处置所有危险废弃物。	—
噪 音	—	噪 音	选用低噪音设备，采取减震、隔声、消音措施	《工业企业厂界环境噪声排放标准》 （GB12348-2008）

2. 报告期内，发行人环保投资和相关费用成本支出情况，环保设施实际运行情况，报告期内环保投入、环保相关成本费用是否与处理公司生产经营所产生的污染相匹配

报告期内，公司主要环保投入情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
固体废物处理费	0.42	0.42	0.42
废液处理费	3.50	3.47	3.09

水、气、声检测费	0.33	0.33	0.33
环保设备/耗材购置费	0.33	1.29	-
环评费用	6.84	6.84	-
<b>合计</b>	<b>11.42</b>	<b>12.35</b>	<b>3.84</b>

报告期内，发行人的环保投入、环保相关成本费用与处理公司生产经营所产生的污染相匹配。

### 3. 募投项目所采取的环保措施及相应的资金来源和金额等

发行人创新药物产业化生产基地建设项目计划总投资 19,267.49 万元，全部资金来源于本次发行上市的募集资金及发行人自有资金。

补充期间内，发行人就前述项目所采取的环保措施未发生变化。

### 4. 公司生产经营与募集资金投资项目是否符合国家和地方环保要求

补充期间内，公司未发生环境污染事故，未因违反环境保护方面法律法规而受到主管部门处罚。

补充期间内，募集资金投资项目的环境影响评价情况均未发生变化。

5. 已建项目和已经开工的在建项目是否履行环评手续，公司排污达标检测情况和环保部门现场检查情况，公司是否发生环保事故或重大群体性的环保事件，有关公司环保的媒体报道等。

经本所律师核查，报告期内，公司已建项目和已经开工的在建项目均已履行环评手续；公司未发生环保事故或重大群体性的环保事件，不存在有关公司环保的负面媒体报道等。

## （二十六）合作研发

经本所律师核查，补充期间内，发行人的合作研发情况未发生变化。

## （二十七）重要专利系继受取得或与他人共有

### 1. 继受取得的专利

补充期间内，发行人及其子公司继受取得专利的情况未发生变化。

## 2. 与他人共有专利

补充期间内，发行人及其子公司不存在与他人共有专利的情况。

本所律师认为，发行人继受取得专利不存在瑕疵、纠纷和潜在纠纷，不影响发行人的独立性，对发行人持续经营不存在重大不利影响；发行人不存在与他人共有专利的情形。

## （二十八）经营资质及产品质量瑕疵

### 1. 经营资质

有关发行人于补充期间内经营资质变化的具体核查情况详见本补充法律意见书正文第二部分“八、发行人的业务”。

本所律师认为，发行人生产经营取得相关许可、资质、认证，产品生产满足国家、地方及行业标准规范，报告期内不存在未取得资格即开展经营的情况。

### 2. 产品质量

经本所律师核查，发行人的核心产品处于研发阶段，尚未实现上市销售，不存在产品质量瑕疵问题；报告期内，仅有乳康颗粒产品的生产和销售。为保证产品质量，公司建立并执行《安全生产管理规程》等有关产品质量管理的制度。

本所律师认为，发行人的产品质量符合相关强制性标准、行业标准及其他规定的要求、关于产品质量检测的内部控制制度有效，报告期不存在因产品质量问题导致的事故、纠纷、召回或涉及诉讼、行政处罚。

## （二十九）安全事故

经本所律师核查，补充期间内，发行人未发生安全事故。

## （三十）关联交易

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第二部分“九、关联交易及同业竞争”。

经本所律师核查，发行人已按照《公司法》《企业会计准则》和中国证监会的相关规定认定并披露关联方；报告期内，发行人关联交易具有必要性、合理性和公允性，不存在对发行人或关联方利益输送的情形；控股股东、实际控制人与



发行人之间关联交易对应的收入、成本费用或利润总额不存在占发行人相应指标的比例超过 30% 的情形；发行人已发生关联交易的决策过程与《公司章程》相符，所涉关联董事、关联股东均回避表决，独立董事未发表不同意见。

### （三十一）注销或转让重要关联方（含子公司）

#### 1. 注销或转让重要关联方（含子公司）

经本所律师核查，报告期内注销重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情况如下：

序号	关联方名称	关联关系	注销原因
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司	基于对当地政府补助的预期而设立，后政府补助未落地，两子公司又无实际生产经营，因此将其注销。
2	江苏贯通	发行人全资子公司	
3	香港凯华	发行人全资子公司凯华公司的全资子公司	未实际开展经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。
4	农科孵化器	发行人参股子公司	已停止经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。

上述关联方在报告期内不存在违法违规行为，不构成控股股东、实际控制人的重大违法行为，不影响发行人董事、高级管理人员的任职资格。

报告期内，发行人不存在转让重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情形。

#### 2. 已注销关联方的注销程序是否合规

经本所律师核查，上述关联方的注销程序合规。

#### 3. 已注销企业注销后资产、人员去向

江苏贯通、深圳秦鹏、香港凯华未实际开展生产经营活动，无资产、人员，不存在纠纷或潜在纠纷。

农科孵化器的资产已经清算小组采取拍卖等处置措施，处置完毕及支付清算费用后，相关库存现金及银行存款已按股东实缴出资比例分配给相关股东；农科孵化器已向员工支付遣散费用，该等员工未在发行人及其子公司处任职，与农科

孵化器不存在纠纷及潜在纠纷。

### （三十二）税收优惠到期或即将到期

经本所律师核查，发行人不存在税收优惠到期或即将到期的情形。

### （三十三）重大诉讼或仲裁

#### 1. 相关诉讼或仲裁事项

经发行人确认并经本所律师核查，发行人于报告期内发生且现已完结的诉讼情况未发生变化；截至本补充法律意见书出具之日，发行人新增两起尚未完结的诉讼；发行人的控股股东、实际控制人于报告期内发生且现已完结的诉讼情况未发生变化。具体核查情况详见本补充法律意见书正文第一部分“问题 16：关于重大诉讼”及正文第二部分“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”。

除此以外，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司、控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员和核心技术人员不存在尚未了结的或可预见的刑事诉讼、重大诉讼或仲裁事项。

#### 2. 相关诉讼或仲裁事项对发行人的影响

上述新增诉讼事项对发行人的影响详见本补充法律意见书正文第二部分“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”。

本所律师认为，上述案件不会对发行人生产经营造成重大影响，不存在其他可能导致发行人不符合发行条件的情形，不构成本次发行上市的法律障碍。

### （三十四）发行人为新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，或者涉及境外分拆、退市

经本所律师核查，发行人不属于新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，亦不涉及境外分拆、退市的情形。

### （三十五）红筹企业

经本所律师核查，发行人不属于红筹企业申请在科创板发行股票或存托凭证的情形。

### （三十六）境内上市公司分拆

经本所律师核查，发行人不属于境内上市公司分拆并申请在科创板上市的情形。

### （三十七）存在特别表决权股份

经本所律师核查，发行人不存在表决权差异或类似安排。

## 二十三、结论

综上所述，本所律师认为：

发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》及其他有关法律、法规和规范性文件关于股票公开发行并在科创板上市的有关条件。发行人本次发行上市尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

（以下无正文，为本补充法律意见书签署页）

## 签署页

（本页无正文，为《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》签署页）

本补充法律意见书于 2022 年 5 月 11 日出具，正本一式肆份，无副本。



负责人：

  
马卓檀

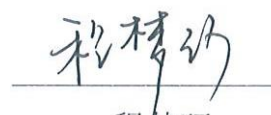
经办律师：



吴爽



程婷



程梦珂

**国浩律师（深圳）事务所**

**关于**

**西安新通药物研究股份有限公司**

**首次公开发行股票并在科创板上市**

**之**

**补充法律意见书（二）**



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405，邮编：518034  
2405, 2403, 31DE, 41, 42, Shenzhen Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Blvd, Shenzhen, 518034

电话/Tel: 0755-83515666 传真/Fax: 0755-83515333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

二零二二年十二月

## 目 录

第一节 引 言 .....	8
第二节 正 文 .....	11
第一部分 《第一轮审核问询函》的回复 .....	11
问题 1：关于主营业务演变 .....	11
问题 3：关于核心技术先进性 .....	20
问题 4：关于委托研发 .....	59
问题 8：关于适用第五套上市标准 .....	89
问题 16：关于重大诉讼 .....	93
问题 18：关于土地使用权和租赁物业 .....	108
问题 20：关于其他问题 .....	111
第二部分 《第二轮审核问询函》的回复 .....	126
问题 1：关于甲磺酸帕拉德福韦片 .....	126
问题 3：关于持续研发能力 .....	135
问题 6：关于收购凯华公司 .....	150
问题 8：关于股份支付 .....	164
问题 9：关于其他 .....	170
第三部分 补充期间内发行人有关事项的更新 .....	192
一、本次发行上市的批准和授权 .....	192
二、发行人本次发行上市的主体资格 .....	192
三、本次发行上市的实质条件 .....	193
四、发行人的设立 .....	193

五、发行人的独立性 .....	194
六、发起人、股东和实际控制人 .....	195
七、发行人的股本及其演变 .....	195
八、发行人的业务 .....	195
九、关联交易及同业竞争 .....	197
十、发行人的主要财产 .....	211
十一、发行人的重大债权债务 .....	216
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并 .....	218
十三、发行人公司章程的制定与修改 .....	218
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 .....	218
十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化 ..	219
十六、发行人的税务 .....	219
十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准 .....	221
十八、发行人募集资金的运用 .....	224
十九、发行人业务发展目标 .....	224
二十、诉讼、仲裁或行政处罚 .....	225
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价 .....	228
二十二、需要说明的其他问题 .....	228
二十三、结论 .....	239
<b>第三节 签署页 .....</b>	<b>240</b>

## 释 义

除非另有说明，本补充法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

诺远资产	指	诺远资产管理有限公司
鼎鑫 6 号	指	鼎鑫 6 号私募投资基金
凯莱英	指	凯莱英医药集团（天津）股份有限公司
康龙化成	指	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司
上海药明康德	指	上海药明康德新药开发有限公司
山东欣博	指	山东欣博药物研究有限公司
Metabasis	指	Metabasis Therapeutics, Inc.
Viking	指	Viking Therapeutics, Inc.
杭州国谋	指	杭州国谋生物科技有限公司
兴业银行	指	兴业银行股份有限公司西安分行
弗若斯特沙利文	指	Frost & Sullivan，一家全球增长咨询公司
CDE	指	国家药品监督管理局药品审评中心
NMPA、国家药监局	指	国家药品监督管理局，承接原国家食品药品监督管理局总局（CFDA）药品监管职能
凯华公司法律意见书	指	开曼律师 Dr. Wilton G. McDonald II 于 2021 年 8 月 18 日出具的《LEGAL OPINION》、于 2021 年 11 月 15 日出具的《AMENDMENTS TO THE LEGAL OPINION》、于 2022 年 1 月 1 日出具的《LEGAL OPINION》及于 2022 年 7 月 27 日出具的《LEGAL OPINION》
中信证券	指	中信证券股份有限公司
Morningside Venture	指	Morningside Venture (I) Investments Limited
凯华公司重组协议	指	2012 年 12 月 13 日，Morningside Venture 与席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦签订之《关于重组 CHIVA 项目的协议书》
LGND, Ligand	指	Ligand Pharmaceuticals Incorporated（配体制药公司）
《专利尽职调查报告》	指	北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《甲磺酸帕拉德福韦和 MB07133 药品项目专利尽职调查



		报告》，以及于 2021 年 5 月 19 日出具的《海普诺福韦和 CE-磷苯妥英钠药品项目专利尽职调查报告》
西安秦巴	指	西安秦巴药业有限公司
补充期间	指	2022 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日
《更新申报审计报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2022 年 11 月 17 日出具的容诚审字[2022]210Z0096 号《审计报告》
报告期	指	本补充法律意见书正文第一部分报告期指 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日；正文第二部分报告期指 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日；正文第三部分报告期指 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日
<b>专业名词解释</b>		
小分子药物	指	主要是指化学合成药物，通常指分子量小于 1000 的有机化合物
创新药	指	原研药，含有新的结构、具有明确药理作用的小分子或大分子，且具有临床价值的药品
靶向药	指	可以与特异性的靶点结合或者进入特定的组织、器官的药物
1 类新药	指	境内外均未上市的创新药。指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品
前药	指	药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物
CMC	指	Chemical Manufacturing and Control，化学成分生产和控制，主要指药物研发过程中生产工艺、杂质研究、质量研究、稳定性研究等药学研究工作
CRO	指	Contract Research Organization，合同研发组织，通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性科学机构
CMO/CDMO	指	Contract Manufacturing Organization，Contract Development Manufacture Organization，医药生产外包服务机构，通过合同形式为制药企业在药物生产过程中提供专业化服务的企业，相关服务包括临床和商业化阶段的药物制备和工艺开

		发，涉及临床用药、中间体制造、原料药生产、制剂生产以及包装等
GMP	指	药品生产质量管理规范认证
GCP	指	药物临床试验质量管理规范
IND	指	申请临床研究批件
革新专利	指	澳大利亚专利类型，也称为短期专利，保护期为 8 年
临床试验	指	任何在人体进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性，主要包括临床 I 期、II 期、III 期和 IV 期试验
I 期临床试验	指	初步的临床药理学及人体安全性评价试验，其目的是观察人体对药物的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据
II 期临床试验	指	治疗作用初步评价阶段，其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。 根据目的不同，II 期临床有时可以分为 IIa 期和 IIb 期，IIa 期试验的研究目的主要为确定新药对患者的最佳服用剂量、最大耐受剂量等，并为 IIb 期提供更为精准的剂量和治疗方案；IIb 期临床试验主要目的为评估新药的有效性和安全性，并且评估研究终点、受试群体的选择，为 III 期临床试验设计提供依据
III 期临床试验	指	治疗作用确证阶段，其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药品上市许可申请的审查提供充分的依据，一般为具有足够样本量的随机盲法对照试验
NDA	指	申请新药上市
生物等效性试验、BE 试验	指	生物等效性以药代动力学参数为指标，比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂，在相同的试验条件下，其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验
PK、药代动力学	指	Pharmacokinetic，药物代谢动力学，主要研究药物在机体内

		的吸收、分布、代谢及排泄的过程
HBV	指	乙型肝炎病毒
HepDirect 技术	指	一种肝靶向性前药释放技术
CE-磷苯妥英钠	指	一种用于控制原发性癫痫病人的痉挛症状,预防并治疗神经外科手术中惊厥的发作药物
Pradefovir、甲磺酸帕拉德福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类药物
MB07133	指	一种用于治疗晚期肝细胞癌的肝靶向药物
HTS、富马酸海普诺福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类潜在长效性抑制药物
TDF	指	富马酸替诺福韦二吡呋酯
TAF	指	富马酸丙酚替诺福韦
PMEA	指	阿德福韦
严重不良事件	指	任何药物剂量下发生的或不正确使用医疗器械发生的未预期的医疗事件,包括:死亡;危及生命;需要住院治疗或延长住院时间、伤残、影响工作能力、导致先天畸形等事件
围手术期	指	围绕手术的一个全过程,时间段包括手术前、手术中及手术后,一般是指手术前 5-7 天至手术后 7-12 天
癫痫持续状态	指	癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发,或发作持续 30 分钟以上不自行停止
神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作	指	为 CE-磷苯妥英钠说明书载明的适应症之一,主要包括因颅脑外伤和颅脑肿瘤引起的脑外科围手术期和手术中引起的癫痫发作
全身性强直-阵挛性癫痫持续状态	指	临床常见的危险的癫痫状态强直-阵挛发作反复发生,意识障碍(昏迷)伴高热、代谢性酸中毒、低血糖休克、电解质紊乱(低血钾及低血钙等)和肌红蛋白尿等,可发生脑、心、肝肺等多脏器功能衰竭,自主神经和生命体征改变
PD-1	指	程序性死亡受体 1, 是一种重要的免疫抑制分子

注：除特别说明外，本补充法律意见书中所有数值保留四位或两位小数，如出现总数与各分项数值之和不符的情况，均为四舍五入原因造成。

**国浩律师（深圳）事务所**  
**关于西安新通药物研究股份有限公司**  
**首次公开发行股票并在科创板上市之**  
**补充法律意见书（二）**

编号：GLG/SZ/A4281/FY/2022-164

**致：西安新通药物研究股份有限公司**

国浩律师（深圳）事务所依据与发行人签订的《专项法律顾问合同》，担任发行人首次公开发行股票并在科创板上市的专项法律顾问，并于 2021 年 11 月 29 日出具了《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》，并于 2022 年 5 月 11 日根据上交所下发的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕2 号，以下简称“《第一轮审核问询函》”），以及补充期间内《法律意见书》《律师工作报告》记载的发行人相关法律情况变化及其他需要说明的事项出具了《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”，与《法律意见书》《律师工作报告》统称“已出具律师文件”）。

## 第一节 引 言

上交所于 2022 年 5 月 28 日下发《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕217 号）（以下简称“《第二轮审核问询函》”）；此外，容诚会计师对发行人 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日的财务报表进行了审计，并出具

了《更新申报审计报告》，且补充期间内发行人的相关情况亦发生了变化，本所律师进行了补充核查，故本所律师针对《第二轮审核问询函》涉及的相关问题，以及补充期间已出具律师文件记载的发行人相关法律情况变化及其他需要说明的事项出具《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“本补充法律意见书”）。

本所律师仅就发行人本次发行的合法性及相关法律问题发表意见，且仅根据中国现行法律发表法律意见，并不依据任何中国境外法律发表法律意见，若涉及到必须援引境外法律的，均引用境外律师提供的意见。本所律师不对发行人本次发行所涉及的会计、审计、资产评估、医药技术等专业事项和中国境外法律事项发表任何意见，本所在已出具律师文件及本补充法律意见书中对有关会计报表、审计和资产评估报告、预计市值的分析报告、技术文件、其他专业机构出具的报告或意见中某些数据或结论的引用，均为按照其他相关专业机构出具的报告或意见进行相关部分的引述，并需遵从其分别载明的假设、限制、范围、保留及相应出具之日的事实，本所律师对于该等专业事项及非中国法律事项仅履行了普通人一般的注意义务，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性做出任何明示或者默示的保证，对于这些文件内容，本所律师并不具备核查和做出评价的适当资格。

本补充法律意见书是对已出具律师文件的补充，并构成其不可分割的组成部分。已出具律师文件中未发生变化的内容，本补充法律意见书将不再重复披露。除非上下文另有说明，本补充法律意见书中使用的简称、术语和定义，与其在已出具律师文件中的含义相同。本所在已出具律师文件中作出的所有声明同样适用于本补充法律意见书。

本所同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法律文件，随同其他申报材料一起上报，并依法对本补充法律意见书承担相应的责任。本所同意发行人部分或全部在本次发行上市的《招股说明书》中自行引用或按上交所、中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或者曲解。

本所律师根据《公司法》《证券法》《注册管理办法》《上市规则》《业务管理办法》《执业规则》《编报规则 12 号》等法律、法规和中国证监会的有关

规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，以事实为依据，以法律为准绳，开展核查工作，并出具本补充法律意见书如下：

## 第二节 正文

### 第一部分 《第一轮审核问询函》的回复

#### 问题 1：关于主营业务演变

根据招股说明书，发行人研发产品经历了从中药、仿制药向创新药转型的过程，当前经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，致力于创新药物研发。发行人目前拥有一个中药研究中心、一个中药业务生产基地以及 9 项中药相关发明专利，报告期内存在中药、仿制药销售合同及临床试验合同。

请发行人说明：（1）主营业务的演变发展脉络，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确，是否持续从事中药、仿制药等相关业务；（2）报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况，采购红豆杉用于研发的原因，结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排；（3）发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，如存在，请分析可能产生的法律后果；（4）发行人 2017 年 5 月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因，结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别，是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况，发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质。

请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见。请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见。

回复：

一、请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于乙肝、

肝癌等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，**同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物**。在发行人的业务演变脉络中，经历了从“仿创结合，中西药并举”向全力推进创新药物研究的发展历程。

自成立以来，发行人的主营业务演变历经三个主要阶段：

### **（一）阶段一（2000 年创立至 2010 年）：仿创结合，打磨团队，提升研发实力**

2000 年，发行人创始团队基于在药物研发领域近 20 年从业经验及当时政策环境下，国内制药企业根据《药品生产质量管理规范》（1999 年 8 月 1 日实施）完成 GMP 认证后，急需新品种满足生产及临床用药需求的实际情况，设立新通有限，从事药物研发，建立起自主立项、研究开发、转让技术成果的主要经营模式。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

#### **1.主要业务和研发范围**

公司研究项目主要为原化药 1~6 类<sup>1</sup>项目和中药项目。公司的业务可分两种模式，一类业务为公司自主立项、自主研发，最终将取得的阶段性技术成果进行转让，该类业务为公司的主要业务；另一类为公司受客户委托，为其进行技术开发或提供技术服务。

#### **2.经营成果**

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，合同金额合计约 2.09 亿元，其中原化药项目合同金额约 1.67 亿元（含原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目<sup>2</sup>，合同金额约 0.34 亿元）、中药项目合同金额约 0.42 亿元。

#### **3.专利获取及技术积累**

<sup>1</sup> 此分类是根据 2002 年实施的《药品注册管理办法（试行）》、2005 年实施的《药品注册管理办法》及 2007 年实施的《药品注册管理办法》的相关规定进行的注册分类。

<sup>2</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。



公司取得化药和中药相关发明专利 10 项，其中化药相关发明专利 3 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近百件。

发行人为突破药物实验室小试工艺与工业化生产的瓶颈问题，提高研发的商业转化能力，自建口服固体制剂和冻干粉针制剂中试研究车间，为 CMC 研究平台的形成奠定了良好的基础。发行人成立全资子公司葛蓝新通，承担发行人药物研究的中试研究、临床样品制备等任务。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，积累了研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台；发行人深耕药品研发领域，熟悉国内法规政策，掌握药品研发管理流程，拥有项目研发管理经验，加快成果转化，同时建立临床试验管理团队。

## （二）阶段二（2011 年至 2017 年）：开始接受委托进行创新药研究

2010 年以后，国内创新药发展进入“快车道”，国家在创新药方面制定了积极的鼓励政策。根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人借鉴国外制药企业的成功经验，认为创新药的发展是未来中国医药产业发展的重大机遇，确立了“引进可控创新和自主独立创新”双轮驱动的研发策略，并探索走资本和技术相结合的道路。

公司于 2011 年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012 年至 2013 年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年至 2014 年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；2015 年通过收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国（包括香港、澳门及台湾）的许可使用权；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液；并按照国内法规要求，自主推进各管线临床前研究及临床研究。

此外，发行人引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

### 1.主要业务和研发范围

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人开始转型创新药研究，由于地处西部地区，转型创新药研究后面临巨大的资金压力，基于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务。

### 2.经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同合计近 80 份，合同金额合计约 4.64 亿元，其中原化药项目合同金额约 3.84 亿元（其中原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目、注射用 BEBT-908 项目<sup>1</sup>，合同金额约 0.02 亿元）、中药项目合同金额约 0.80 亿元。

### 3.专利获取及技术积累

发行人承担“国家科技重大专项”项目 7 项；累计取得发明专利及专利许可使用权 23 项，其中化药相关发明专利 7 项、化药创新药相关发明专利许可使用权 9 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近 30 件。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人进一步提高了 CMC 研究平台的技术储备及技术能力，创建了肝靶向创新药物研发平台，研发环节延伸至先导化合物的发现与优化、候选化合物评价与确立等，覆盖了新药研发的全流程。

## （三）阶段三（2017 年至今）：全力推进创新药物研发

2017 年《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《食品药品监管总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等系列政策的

<sup>1</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。

落地实施，为国内创新药企提供政策支持。

发行人陆续完成两轮融资，同时引进来自国内外著名医药企业的研发人员，在此基础上，发行人的研发团队和资金实力有了大幅度提升，进一步强化创新药临床研究技术力量，建立了一支高效的临床开发团队，包括注册、医学、临床运营、临床转化、医学写作、医学安全与药物警戒等，形成了发行人临床方案设计 & 开发平台。至此，发行人三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计 & 开发平台完整形成。发行人建立了完整的创新体系，包括化药临床前研究、临床研究、注册申报、商业转化等各板块。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

### 1. 主要业务和研发范围

在产品布局上，发行人已形成了丰富的产品管线，目前拥有 **8 个产品** 处于不同研究阶段，其中 1 个产品已经提交上市许可申请、1 个产品 **已完成 III 期临床试验的核心临床阶段**、1 个产品处于 II 期临床试验 **第二阶段**、1 个产品处于 **Ic/IIb 期临床试验阶段**，**1 个产品已获准开展临床试验**。

发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两阶段，发行人在该阶段的技术转让、技术开发与技术服务等业务均大幅减少。

### 2. 经营成果

**2017 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日**，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 20 余份，合同金额合计约 0.85 亿元，其中化药项目合同金额约 0.52 亿元（其中化学 1 类新药注射用 BEBT-260 项目、富马酸海普诺福韦片项目，合同金额约 0.12 亿元）、中药项目合同金额约 0.33 亿元。

### 3. 专利获取及技术积累

**2017 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日**，发行人取得已授权发明专利 3 项，**国外革新专利 1 项**，均与创新药相关，此外尚处于申请阶段的化药相关发明专利 **31 项**，**主要为创新药项目相关专利**。此外，公司开始建设高附加

值创新药原料药生产基地。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》“第六节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（一）主营业务情况”中补充披露如下：

“.....

发行人成立以来历经三个主要阶段：

阶段一（2000 年创立至 2010 年），成立初期在“仿创结合，中西药并举”的研发道路上打磨团队，提升研发实力，能在高风险的新药研发领域找准药品研发方向，加快成果转化，向数十家医药企业转让公司所研发产品的临床批件、新药证书和生产批件。该阶段，发行人主要从事化学仿制药、中药研发，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，累计合同金额约 2.09 亿元。通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，发行人积累了丰富的研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台。

阶段二（2011 年至 2017 年），公司于 2011 年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012 年至 2013 年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年至 2014 年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；2015 年公司完成对凯华公司的全资收购，引进 HepDirect 技术；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液并推进临床前研究及临床研究。该阶段，发行人建立肝靶向创新药物研发平台，在转型创新药研究的同时，出于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 80 余份，合同金额合计约 4.64 亿元。

阶段三（2017 年至今），公司依据长期战略发展规划，引进来自国内外著名药企的资深科学家，逐步建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发

现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。公司于2019年8月启动富马酸海普诺福韦片的临床试验，该药品是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的潜在长效性药物。2021年10月，公司与信达生物达成了注射用MB07133和信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的临床试验合作协议并于2022年启动I/IIa期临床试验。此外，公司自主研发的HBV核衣壳蛋白装配抑制剂已获准开展新药临床试验。该阶段，发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两个阶段，在该阶段化学仿制药、中药等业务均大幅减少，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同20余份，合同金额合计约0.85亿元。

公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。

.....”

综上所述，发行人主营业务演变相关信息披露准确。

二、请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见

### （一）发行人的经营范围

#### 1.新通药物的经营范围

根据新通药物的《营业执照》及工商档案，新通药物的经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，且自新通有限成立之日起，新通药物的经营范围未发生过变更。

#### 2.葛蓝新通的经营范围

根据葛蓝新通的《营业执照》及工商档案，葛蓝新通设立时的经营范围包括：片剂、颗粒剂、胶囊剂、冻干粉针剂的生产；新药研发、技术开发、技术转让和技术服务。自成立之日起，葛蓝新通前述经营事项未发生过变更。

#### 3.凯华公司的经营范围

根据凯华公司法律意见书，凯华公司的业务范围为“生命科学、生物技术研发和投资”，且自成立之日起，凯华公司的业务范围未发生过变更。

## （二）发行人实际开展业务的情况

### 1.新通药物未从事药品生产、销售活动

根据新通药物出具的确认函，并经本所律师核查，自新通有限成立之日起至今，新通药物未从事药品生产、销售活动。

### 2.葛蓝新通从事药品生产及销售自产产品的活动符合法律、法规规定

葛蓝新通现拥有两个生产基地，分别为口服固体制剂和冻干粉针剂中试研究车间、前处理提取车间，承担发行人中试研究、临床样品制备等任务。

葛蓝新通自 2012 年开始生产乳康颗粒，并自同年开始销售其所生产的乳康颗粒。在向千禾药业转让乳康颗粒相关技术成果后，葛蓝新通不再生产乳康颗粒，仅销售乳康颗粒剩余存货。除销售自产的乳康颗粒外，葛蓝新通不存在销售其他药品的情形。

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，葛蓝新通从事药品生产活动已依法取得《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》及药品注册批准文件。

《药品流通监督管理办法》（2007 年 5 月 1 日生效）第九条规定，药品生产企业只能销售本企业生产的药品，不得销售本企业受委托生产的或者他人生产的药品。因此，葛蓝新通销售其所生产的乳康颗粒符合前述规定。

### 3.凯华公司未开展实质性业务

根据发行人的说明，并经本所律师核查，凯华公司于 2015 年被新通药物收购后，并未开展实质性业务活动。

## （三）发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况

西安市市场监督管理局高新区分局于 2021 年 7 月 21 日、2022 年 1 月 27 日、**2022 年 7 月 19 日**出具的回复函载明，其未发现新通药物、葛蓝新通自 2018 年 1 月 1 日至 2022 年 **7 月 19 日**被市场监管部门行政处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的商业、税收、环保、外汇、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

经本所律师核查，发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况。

综上所述，本所律师认为，发行人未超越经营范围开展药品生产、销售活动。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人董事长，了解公司设立以来业务开展情况及演变过程、在研产品的研发进展及成果；

（二）查阅发行人的组织架构图、员工名册；

（三）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（四）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（五）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度、发行人承担“国家科技重大专项”项目的相关资料；

（六）查阅发行人历次股权融资相关文件；

（七）查阅《招股说明书》《申报审计报告》；

（八）检索国家企业信用信息公示系统、企查查网站及发行人所在地市场监督管理部门的网站；

（九）查阅新通药物、葛蓝新通的《营业执照》、公司章程及工商档案；

（十）查阅凯华公司法律意见书、凯华公司的审计报告、发行人收购凯华公司的相关资料；

（十一）查阅葛蓝新通《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》、药品注册批准文件，以及生产、销售乳康颗粒的相关资料；

（十二）查阅西安市市场监督管理局高新区分局出具的回复函；

（十三）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 3：关于核心技术先进性

根据招股说明书，发行人掌握了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三项核心技术。其中，肝靶向创新药物研发平台是在发行人从 LGND 公司授权引进的 HepDirect 专利技术基础上形成，目前全球范围内未有 HepDirect 技术相关药物获批；对于 CMC 平台，发行人建立了“中药制剂中试 GMP 工艺工程技术研究中心”；发行人建立了高效的临床方案设计及开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。

请发行人说明：（1）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因；（2）发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备；（3）发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性等发表明确意见，说明依据和理由。

回复：

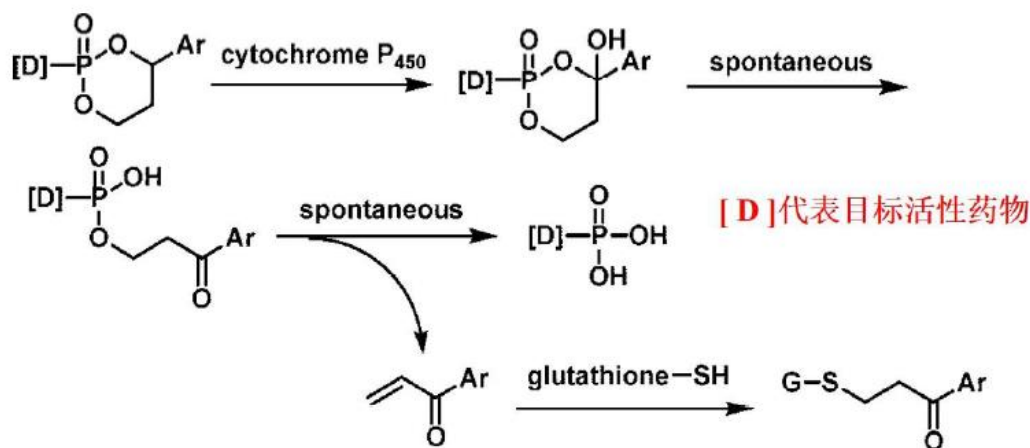
一、HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因

（一）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势

#### 1.HepDirect 的技术原理



根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4 酶的作用下氧化、开环、才会释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，显著提高药效，降低其在其他器官的暴露量和毒副作用，达



到增效减毒的作用。

## 2.HepDirect 技术的安全性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，HepDirect 技术是一类磷酸酯前药技术，于 2004 年发表在《美国化学学会杂志（Journal of the American Chemical Society）》。该文章阐明了 HepDirect 技术独特的化学结构使得该类前药可以特异性地被 CYP3A4 酶氧化，释放活性形式的核苷酸或核苷磷酸，发挥药理作用。由于 CYP3A4 酶主要在肝脏细胞中表达，以及前药活化后，带有电荷，活化产物会留在细胞内，从而实现药物的肝靶向。研究结果显示，由于该类前药的肝靶向作用，使得药物安全性增加，且没有发现与化合物相关的毒副作用<sup>1</sup>。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临

<sup>1</sup> Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P<sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver §[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004

床研究结果显示，不良事件轻微（多为 1 级），整个试验未发生与药物相关的严重不良事件（SAE），病人耐受性良好，未见明显的核苷（酸）类药物常见的肾脏影响、骨骼影响。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 的 I 期临床研究结果显示，其具有较好的耐受性和安全性特征，未发现非预期的安全性事件。整体临床表现不良反应轻微，不良事件多为实验室检测异常，无相应的临床症状伴随；未见阿糖胞苷常见的毒副作用，如出血、感染或严重胃肠道不适等。

发行人应用 HepDirect 技术开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，受试者耐受性好，试验不良事件（AE）发生率低，绝大多数为轻度（1 级）不良事件，仅少数为 2 级不良事件，未发生严重不良事件（SAE）。不良事件发生频率未见剂量相关性，所有不良事件在未采取任何措施的情况下均恢复至正常。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809<sup>1</sup>的 II 期临床研究结果显示，该产品安全，耐受性良好，无严重不良事件发生<sup>2</sup>。

### 3.HepDirect 技术的有效性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片肝靶向性明确，国内 III 期临床研究结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片疗效肯定，有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势，因此甲磺酸帕拉德福韦片在有效性方面具有一定优势。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 肝靶向性明确，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用，提高

<sup>1</sup> VK2809 是运用 HepDirect 技术合成的甲状腺激素  $\beta$  受体激动剂前药，后由 Viking 开发、用于治疗非酒精性脂肪肝和血脂异常。

<sup>2</sup> Viking Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Phase 2 Study of VK2809 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Elevated LDL-Cholesterol - Sep 18, 2018

了疗效，国内 I 期临床试验结果显示中位 PFS 达 5.59 个月。

发行人应用 HepDirect 技术自主开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，富马酸海普诺福韦片口服后被迅速吸收，转化为活性代谢产物替诺福韦；血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809 的 II 期临床试验研究结果显示，接受 VK2809 治疗的患者，其 LDL-C 水平显著下降 20% 或更多，肝脏脂肪含量（通过 MRI-PDFF 评估）显著减少<sup>1</sup>。

#### 4. HepDirect 技术的优劣势

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，肝脏靶向技术开发的难点在于寻找新的肝脏特异性酶或生物靶点，且能筛选得到对该酶或生物靶点有特异选择性作用的特有官能团。HepDirect 技术不仅可以通过改善稳定性、脂溶性、通透性达到增加成药性作用，解决一些筛选的分子或已上市药物因生物利用度等问题不能成药或可以成药但疗效低的问题，而且对肝脏特异性 CYP4A3 酶具有特异选择性，从而提高药物活性成分在肝脏富集程度，减少在其它器官的暴露量，具有了肝靶向优势，解决一些筛选的分子因活性强、毒性也强进而不能成药的问题或已上市药物疗效不足及安全性的问题。

另一方面，HepDirect 技术的劣势在于其只能用于小分子化合物或小分子药物修饰，并且只能用于某些具有特定磷酸官能团结构的药物或分子，有待进一步研究扩大其应用范围，同时未有任何一款药物获批上市。

#### （二）HepDirect 技术当前在全球的应用情况

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，截至本补充法律意见书出具之日，全球应用 HepDirect 技术进行药物研发的公司主要为发行人和 Viking，具体情况如下：

---

<sup>1</sup> *Id.*

研发单位	主要产品	适应症	临床阶段
发行人	甲磺酸帕拉德福韦片	乙肝	已完成 III 期临床试验的核心临床阶段
发行人	注射用 MB07133	肝癌	II 期临床试验
发行人	富马酸海普诺福韦片	乙肝	Ic/IIb 期临床试验
Viking	VK2809	脂肪肝	IIb 期临床试验（进行中）

### （三）HepDirect 技术靶向机制是否得到科研学术界的共同认可

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，多个学术杂志或期刊登载了与 HepDirect 技术及基于该技术开发的产品相关的文章，具体如下：

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
1	Journal of the American Chemical Society (《美国化学学会杂志》)	Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P <sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver	Mark D. Erion	Metabasis	2004	本文介绍了名为 HepDirect 前药的一种新型磷酸盐前药。该药物不仅可在肝脏中快速裂解，还能保持血浆和组织的高稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。前药是被取代的环状 1,3-丙酯，专由主要在肝脏中表达的细胞色素 P <sub>450</sub> (CYP) 酶开展催化的氧化裂解反应。	期刊简介：《美国化学学会杂志》是美国化学学会主编的学术期刊。	222
2	Antiviral Chemistry and Chemotherapy (《抗病毒化学和化	Removovir Mesylate: a Prodrug of PMEA with Improved Liver-targeting and Safety in Rats and Monkeys	Chin-Chung Lin	Valeant Pharmaceuticals International, Metabasis	2004	作为慢性乙型肝炎的一线治疗药物，阿德福韦酯 (Hepsera) 是由酯酶激活的阿德福韦 (PMEA) 前药。消除剂量限制性肾毒性需要 10mg/天的次优剂量。甲磺酸瑞莫福韦 (MB06866Q) (乙型肝炎病毒) 是	期刊简介：《抗病毒化学和化疗》是一本同行评议的开放获取期刊，关注抗病毒化合物的各个方面，包括其化学、治疗效果、生物化学、药理学、作用方式和病毒学。该期刊于 2008 年停刊。	40

<sup>1</sup> 数据来源：谷歌学术搜索 (Google Scholar)。

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						一种采用 HepDirect 技术通过 CYP3A4 激活的阿德福韦（PMEA）前药，可将阿德福韦（PMEA）投放到肝脏。因此，在大鼠和非人类灵长类动物中，甲磺酸瑞莫福韦具有肝靶向特性，并且比阿德福韦酯更安全。		
3	Journal of Hepatology （《肝病学杂志》）	Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Pradefovir Mesylate in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: 48-week Analysis of a Phase 2 Study	K.S. Lee	首尔延世大学医学院；新加坡国立大学医院；台湾高雄医学大学；韩国京畿道盆唐 CHA 医院；韩国釜山国立大学医院；国立台湾大学医学院附属医院（台北）；台湾三军总医院（台北）；台湾国立成功大学医学院；韩国首尔延世大学；台湾高雄长庚	2006	帕拉德福韦（PDV）是阿德福韦（PMEA）的 HepDirect 肝脏靶向前药，与阿德福韦酯（ADV）相比，潜在疗效更佳，肾毒性更低。	期刊简介：《肝病学杂志》系欧洲肝病学会官方期刊，系 SCI 25 期刊。	

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
				纪念医院；韩国首尔高丽大学医学中心(Anam)；韩国首尔高丽大学医学中心(Kuro)；台湾台北国泰综合医院；新加坡樟宜综合医院；中国医药大学附属医院（台中）；台湾花蓮慈济医学中心；台湾台中荣民总医院；台湾台北荣民总医院； Research & Education, Inc.；台湾中山大学附属医院（台中）；美国加利福尼亚大学尔湾分校（橙县）；Valeant Research & Development				

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
4	Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (《核苷、核苷酸和核酸》)	Liver Targeting of Hepatitis-B Antiviral K. Lamivudine Using the Hepdirect™ Prodrug Technology	Raja Reddy	Metabasis	2005	<p>已研发出名为 HepDirect 前药的新型磷酸盐和磷酸盐前药, 将药物定向投放到肝脏, 同时减少药物暴露于肝外组织。该技术支持肝脏选择性分解药物、激酶穿越细胞膜, 同时保持血浆和组织的高度稳定性, 从而提高肝脏中的药物浓度。拉米夫定 (LMV) 是一种核苷类似物, 目前获准治疗乙型肝炎感染者, 但因为其磷酸化效率低, 所以疗效有限且耐药性明显。拉米夫定 (LMV) 在大鼠和人肝细胞中未充分磷酸化为相应的三磷酸核苷。相较于拉米夫定 (LMV), 拉米夫定 (LMV) 单磷酸盐的 HepDirect 前药在大鼠肝细胞中产生的三磷酸盐高 34 倍, 比在已治疗大</p>	<p>期刊简介: 《核苷、核苷酸和核酸》重点关注核苷、核苷酸和核酸的化学和生物学领域, 系 SCIE 期刊。</p>	15



序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						鼠的肝脏中产生的三磷酸盐高 320 倍。		
5	Journal of Medicinal Chemistry (《药物化学杂志》)	Pradefovir: A Prodrug that Targets Adefovir to the Liver for the Treatment of Hepatitis B	K Raja Reddy	Metabasis	2008	阿德福韦酯是治疗乙型肝炎的已上市药物。由于该药物具有肾毒性，所以其给药量应低于最大有效剂量。为改善阿德福韦的治疗指数，鉴于此类前药在肝脏内可被选择性激活，且提高活性代谢产物阿德福韦二磷酸（ADV-DP）在肝脏的水平和/或减少暴露于肾脏，因此对 1-芳基-1,3-丙烷基前药进行了合成。从多项体外和体内试验中发现了 HepDirect 前药(14, MB06866, 帕拉德福韦)，其表现出良好的口服生物利用度（F）42%，甲磺酸盐，大鼠）和将前药转化为阿德福韦二磷酸（ADV-DP）的速率。	期刊简介：《药物化学杂志》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系 SCI 期刊。	104

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						使用放射性标记材料对大鼠进行的组织分布研究表明, 环状 1-芳基-1,3-丙烷基前药可增强阿德福韦及其代谢物向肝脏的输送。与阿德福韦相比, 帕拉德福韦在肝/肾脏中的占比率比阿德福韦酯提高了 12 倍。		
6	Journal of Medicinal Chemistry (《药物化学杂志》)	Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Liver-selective Phosphonic Acid Thyroid Hormone Receptor Agonists and Their Prodrugs	Serge H. Boyer	Metabasis	2008	合成膦酸盐 (PA) 的甲状腺激素受体 (TR) 激动剂, 利用以膦酸盐 (PA) 为基础的药物在肝外组织中的不良分布, 改善治疗指数。与相应的羧酸类似物和 T(3) 不同, PA 22c 在大鼠肝脏中诱导出线粒体甘油 3-磷酸脱氢酶的最大活性, 对肝脏具有选择性效力, 且对心脏无影响。由于 PA 22c 的口服生物利用度低, 合成了一组前药并在喂食胆固醇饲料的大鼠	期刊简介:《药物化学杂志》隶属于美国化学学会, 覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等, 系 SCI 期刊。	46

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						(CFR)试验中检查其口服疗效。肝脏激活的环状 1-(3-氯苯基)-1,3-丙烷基前药 (MB07811) 在喂食胆固醇饲料的大鼠 (CFR)(半数有效量 0.4 mg/kg, po) 体内拥有极佳的降脂活性, 且口服生物利用度 (40%, 大鼠) 高, 可用来研发治疗高胆固醇血症的药物。		
7	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Targeting Thyroid Hormone Receptor-β Agonists to the Liver Reduces Cholesterol and Triglycerides and Improves the Therapeutic Index	Mark D. Erion	Metabasis	2007	描述了一种含有磷酸盐的甲状腺激素受体(TR)激动剂的细胞色素 P450 激活的 HepDirect 前药, 其显示既可提高肝脏内的甲状腺激素受体 (TR) 活性 (相较于肝外组织而言), 又能改善治疗指数。对比 MB07811 与 3,5,3'-三碘-L-甲状腺原氨酸 (T (3)) 和非肝靶向甲状腺激素受体 (TR) 激	期刊简介: 《美国科学院院报》是美国科学院官方期刊, 涵盖生物、物理、社会科学, 系 SCI 期刊。	228

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
	（《美国科学院院报》）					动剂 3,5-二氯-4-（4-羟基-3-异丙基苯氧基）苯乙酸（KB-141）在肝脏和六种肝外组织中甲状腺激素受体（TR）激动剂反应基因表达方面发挥的作用，进一步展现肝靶向性得到了加强。		
8	Molecular pharmacutics（《分子药理学》）	Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Cyclic Phosphates of 5-Aminosalicylic Acid as Cytochrome p450-Activated Prodrugs	Kristina M. Huttenen	东芬兰大学健康科学系 院药学系	2013	将抗炎剂 5-氨基水杨酸（5-ASA）的四种新型环状磷酸盐设计并合成为细胞色素 P450（CYP）激活的 HepDirect 前药。这些前药以肠壁内部分为靶向，因为已知此类环状磷酸盐主要由 CYP3A 剂型激活，CYP3A 剂型在肝脏与小肠中都有表达，在结肠中表达较少。本研究表明，为实现 5-氨基水杨酸（5-ASA）环状磷酸前药所需的酶促裂解，芳环活化取代基	期刊简介：《分子药理学》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括物理和药物化学、生物化学和生物物理学、分子和细胞生物学，以及聚合物和材料科学，系 SCIE 期刊。	12

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						（比如氯）必不可少。然而，活化取代基的位置对化学稳定性影响较大。因此，在未来对 5-氨基水杨酸（5-ASA）的环状磷酸酯前药的研究中，需要考虑妥善平衡前药生物活化和化学稳定性。		
9	Topics in Current Chemistry （《当前化学专题》）	Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier	A J Wiemer	康涅狄格大学制药科学系、爱荷华大学化学和药理学系	2014	代谢主要涉及磷酸酯转化，包括形成核苷酸和寡核苷酸、碳水化合物、类异戊二烯和类固醇以及磷酸化蛋白质的通路。由于天然底物带有一种或多重负电荷，以这些酶为靶向的药物通常也必须带电荷，但带电小分子很难通过内吞作用以外的方式穿越细胞膜。由此产生了两难问题，需要大力研发有效的前药。该前药为携带极少电荷或不带电荷能穿越细胞膜，进	期刊简介：《当前化学专题》覆盖范围是化学科学的所有领域，包括生物学、医学、物理学和材料科学等相关学科，系 SCIE 期刊。	152

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						入靶细胞内释放母体药物的化合物。本文章介绍了前药剂型的最新研究，与其在已上市和研发中药物的应用的代表性示例。		
10	Journal of the American College of Cardiology （《美国心脏病学会杂志》）	A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Liver-Selective TR-Beta Agonist VK2809 (MB07811) in Hypercholesterolemic Subjects	Lian, Brian	Viking	2016	甲状腺激素是脂蛋白代谢的关键调节剂，尤其通过肝脏中核 T3 受体的 β 亚型发挥作用。VK2809 是高效甲状腺 β 激动剂的 HepDirect 前药。凭借细胞色素 P450 同工酶 3A4 的作用，在肝组织中选择性裂解 VK2809，释放出药理活性代谢物。对于动物，VK2809 能有效降低胆固醇和甘油三酯，并显著减少肝脏的脂肪含量。对于人类，先前的单次递增剂量研究展示了该药物振奋人心的安全性和耐受性。用小分子 VK2809 选择性激活	期刊简介：《美国心脏病学会杂志》是美国心脏病学会的官方期刊，涵盖的主题包括冠状动脉和瓣膜疾病、先天性心脏缺陷、血管外科手术、心脏病、药物治疗、新的诊断技术、实验室的发现以及新疗法的大型多中心研究，系 SCI 期刊。	10

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						甲状腺 β 可能是治疗高胆固醇血症的可行方法。		

#### （四）当前尚无产品获批的原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人核心技术人员金伟丽女士、Ligand 化学与制药副总裁，HepDirect 技术及相关产品由 Metabasis 自主研究，因受 2008 年金融危机影响，Metabasis 没有资金实力继续开展研发工作，相关临床阶段的产品研究全部暂停。2010 年 Ligand 收购 Metabasis 后，将 VK2809 授权给 Viking 继续开发，目前该药已进入 IIb 期临床试验阶段，将甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 在中国（含香港、澳门、台湾）区域内开发及商业化权益授权给凯华公司。

发行人先后通过与凯华公司项目合作和收购凯华公司的方式获得 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。根据国内法规要求，发行人基于对产品优化后的潜在价值判断，决定在国内重新开展临床前研究和临床研究，进一步提高产品的有效性和安全性，通过设计以临床价值为导向的临床方案，推进甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请、注射用 MB07133 进入 II 期临床试验第二阶段，联合用药进入 I/IIa 期临床试验，独立自主开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验阶段。

因此，当前尚无基于 HepDirect 技术开发的产品获批的原因主要系 Metabasis 发生财务危机未能持续推进 HepDirect 技术相关产品的临床研究，在 Viking、凯华公司取得 HepDirect 技术相关产品授权后，两家公司的临床研究进度直接决定了相关产品获批的进度，而发行人甲磺酸帕拉德福韦片有望成为首个基于 HepDirect 技术商业化的产品。

二、发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备。

##### （一）发行人认定核心技术的具体依据

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人的核心技术是长期持续投入、研发积累、沉淀形成的特有技术，符合发行人自身特



点，能够不断地用于创新开发，是发行人赖以生存的基础和持续发展的动力。发行人认定核心技术的具体依据如下：

1.具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术，包括能形成技术壁垒，提升和突破产品性能的设计理念、研发经验、技术优势等。发行人三项核心技术平台的领先性和独创性如下：

核心技术平台	领先性和独创性
肝靶向创新药物研发平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 显著提高活性化合物在肝脏的浓度，降低其在其他器官的暴露量，达到增效减毒的作用，使肝病创新药的研究变得事半功倍；</li> <li>2. 推动了 HepDirect 技术在全球范围内的首次商业化应用；</li> <li>3. 依托该平台研发的两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划；</li> <li>4. 被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心、陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。</li> </ol>
CMC 研究平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 合成工艺的优化，大幅提高原料药的收率、降低成本，自主开发富马酸海普诺福韦片的可商业化 GMP 原料药生产工艺；</li> <li>2. 通过制剂处方工艺研究对注射用 MB07133 剂型进行改良；</li> <li>3. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片进行了大量药物晶型研发；</li> <li>4. 被陕西省科技厅评为“陕西省优秀工程技术研究中心”。</li> </ol>
临床方案设计及开发平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 临床试验已取得阶段性成果；</li> <li>2. CE-磷苯妥英钠注射液在保证安全性及有效性的基础上基于 BE 试验数据申请上市的策略，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程；</li> <li>3. 在临床药代动力学数据深度理解的前提下，探索了富马酸海普诺福韦药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。</li> </ol>

2.具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环

节，包括专利、专有技术、独家配方、关键工艺、技术秘密等。发行人三项核心技术平台的排他性和商业价值如下：

核心技术平台	排他性和商业价值
肝靶向创新药物研发平台	<p>1. 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</p> <p>2. 重新筛选得到成药性的最佳原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了开发和保护；</p> <p>3. 对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 更为精准的治疗适应症进行了专利保护；</p> <p>4. 发行人自主设计、合成、筛选近百个化合物，目前已确定 HBV 衣壳蛋白抑制剂临床候选化合物 XT1061。确定了甲磺酸帕拉德福韦片与 HBV 衣壳蛋白抑制剂 XT1061 的最佳剂量，有望通过联合用药形成一种新的治疗/治愈慢性乙肝的手段，其联合治疗技术已申请 PCT 专利。</p>
CMC 研究平台	<p>1. 独家配方，组合物专利：Pradefovir 晶体（ZL201210344333.7）、甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用（ZL202010376833.3）、阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用（ZL202010391424.0）、替诺福韦前药（HTS）新晶体（ZL201310283713.9）、稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂（ZL201610859672.7）；</p> <p>3. 关键工艺及技术秘密</p> <p>（1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到商业化生产规模。目前工艺成本较低、收率较高，同时规避危险工艺，形成成熟、稳定、环保、节能、适合商业化生产的原料药合成工艺；</p> <p>（2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶</p>

核心技术平台	排他性和商业价值
	型，筛选出可以成药的盐型与晶型；  （3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。
临床方案设计及开发平台	优化临床设计方案，提升产品研发效率和质量，为发行人创造价值：  1. 甲磺酸帕拉德福韦片：II 期临床试验周期从 48 周缩短为 24 周，增加临床剂量，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；  2. 注射用 MB07133：采用多阶段融合性临床试验方案，确保高效顺利的试验进程，引入联合用药方案，拓宽产品研究路径，提高临床价值；  3. 富马酸海普诺福韦片：增加长效给药方案，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性；  4. CE-磷苯妥英钠注射液：通过和 CDE 的充分沟通，在有充足理论和法规支持的前提下，完成了临床前研究和生物等效性试验后已申报上市申请，并获受理。

3.具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。发行人三项核心技术平台的可拓展性如下：

核心技术平台	可拓展性
肝靶向创新药物研发平台	1. 基于该平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段。甲磺酸帕拉德福韦片 <b>已完成 III 期临床试验的核心临床阶段</b> ，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 II 期 <b>临床试验第二阶段、Ic/IIb 期</b> 临床试验中；  2. 积极推进肝靶向药物 XTYW002 的临床前研究。
CMC 研究平台	1. 过去 20 余年的药物研发过程中为全国医药企业技术

核心技术平台	可拓展性
	转让百余项，为上市制药公司、小微制药企业、小型研发机构、医院、高校科研院所所在的 200 多家单位提供了各环节合同研发服务千余次以上；  2. 依托该平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势为发行人第一阶段发展带来经济效益，为第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持，目前已形成 9 条产品管线。
临床方案设计及开发平台	目前已有 5 款在研产品进入临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

（二）结合核心管线来源和研发具体过程，中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术。

### 1.核心管线来源和研发具体过程

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人核心管线的来源和具体研发过程如下：

#### （1）甲磺酸帕拉德福韦片

##### 1) 产品来源

发行人曾参与多个乙肝仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及乙肝市场空间和竞争格局，发行人在充分了解 HepDirect 技术并经过试验验证技术优势后，于 2011 年与凯华公司就甲磺酸帕拉德福韦开展合作研发。发行人通过该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，具有成为一线用药的潜力，亦是临床亟需的创新药物，故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得甲磺酸帕拉德福韦相关专利/专有技术的许可使用权。

##### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，

主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人通过提升质量标准，对单个杂质及总杂限度控制更严格，并通过更换更方便运输和存储起始物料、优化苛刻的反应条件从原来的零下 60℃改为室温、降低甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响、改进缩合工艺提高产品立体选择性并降低异构体等研究和改进，最终在更环保的合成工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

在临床开发方面，发行人深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物 TDF 及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性及安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。在 I 期临床研究中，根据产品的药代动力学，扩大剂量范围，充分观察剂量线性特征，并与阿德福韦酯、TDF 药代动力学进行对照而非采用原方案的安慰剂；在 II 期临床研究中，发行人成功将探索性研究时间由常规的 48 周缩短为 24 周，在确保试验安全可靠的前提下，加速了试验进程。临床试验对照药均按治疗指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；III 期临床研究结果显示甲磺酸帕拉德福韦片的有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势。甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微（主要为 1 级和 2 级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中优势更为明显；同时甲磺酸帕

拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小。因此，甲磺酸帕拉德福韦片已达到主要和次要临床终点，产品获批概率高。

## （2）注射用 MB07133

### 1) 产品来源

发行人曾参与肝癌仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及肝癌市场空间和竞争格局，发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，亦是临床亟需的创新药物。故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得注射用 MB07133 相关专利/专有技术的许可使用权。

### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人根据注射剂剂型要求，增加影响注射剂质量的关键指标，包括溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素等方面的控制，同时增加特定杂质的控制，产品质量和标准得到提高。此外，发行人通过增加反应监控保证生产工艺的稳定性、优化结晶工艺提高产品收率及纯度、增加对重金属的控制等，最终在更环保的工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，原制剂为 80ml、100ml 的水溶液，需零下 20℃ 冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储，临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值。

在临床开发方面，发行人依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程。同时，发行人依据阶段性数据分析结果，引入与免疫药物 PD-1 联合用药设计方案。**截至本补充法律意见书出具之日**，注射用 MB07133 单药给药治疗临床研究进入 II 期临床试验**第二阶段**，与 PD-1 联用方案已**启动 I/IIa 期临床试验**。

## （3）富马酸海普诺福韦片

## 1) 产品来源

富马酸海普诺福韦片的化合物来源于凯华公司获得的 HepDirect 技术及相关专利许可使用权，凯华公司未对其进行研发。2015 年，发行人通过收购凯华公司获得该产品的化合物专利许可使用权。

## 2) 研发过程

在药物早期研究阶段，公司通过对不同构型化合物的筛选，确定并选择体内药效模型及生物活性测试方案。

在药物长效性机制研究方面，发行人设计实验方案，开展鸭模型及 HBV 转基因小鼠模型等动物药效实验。相关动物实验结果表明，富马酸海普诺福韦片能够很好地抑制 HBV 病毒的复制，停药后 2 周病毒载量无反弹，具有用于长效治疗的潜力。

在药学研究方面，发行人开发了稳定的盐型和晶型，并申请了相关专利；完成了合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并申请了相关专利。

在临床研究方面，发行人依据产品药代动力学特征、作用机制及目前临床指南，制定富马酸海普诺福韦片的临床研发方案，根据其 PK 特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。**截至本补充法律意见书出具之日**，富马酸海普诺福韦片正处于 **Ic/IIb** 期临床试验阶段。

## （4）CE-磷苯妥英钠注射液

### 1) 产品来源

基于对 CE-磷苯妥英钠注射液、磷苯妥英钠和苯妥英钠的机理以及当时全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作市场的深入研究和判断，发行人认为产品具有较大的临床价值和商业化价值，2017 年 6 月从 Sedor 引进该产品。

### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了药学研究、非临床安全性研究和临床开发等方面的研究工作。

在药学研究方面，发行人根据国内设备情况对该产品制剂工艺进行了进一步优化，对其进行评估，重新确定了关键质量参数，并增加未知杂质控制的研究，尤其是杂质 E，该杂质为长期稳定性过程中降解杂质，根据相关规定，发行人对其进行了鉴定、研究和控制。

在非临床安全性研究方面，发行人根据 Pre-IND 沟通交流会议和书面回复的要求，在 Sedor 提供资料的基础上，完成了特殊安全性试验，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验等。

在临床研究方面，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品 2 类，按照当时施行的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验。发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品做 BE 试验的可行性，向 CDE 提交了 BE 试验方案，取得临床试验通知书，顺利推进临床研究。发行人于 2021 年 7 月提交 CE-磷苯妥英钠注射液上市许可申请，目前已完成国家药监局药品注册现场核查。

## **2. 中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点，以及公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点、发行人历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献如下：

### **（1）中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点**

#### **1）相同点**

化药与中药均为治疗疾病的药品，需保证药品的安全性、有效性和质量可控性，并需经过临床前药学研究、药理药效学研究、毒理学研究、稳定性研究、质量标准研究、临床研究、注册申报、批准上市。

#### **2）不同点**

化药是在现代医学理论指导下，从天然矿物、动植物中提取的有效成分，



以及经过化学合成或生物合成而制得的药物，多为结构明确、靶点明确及作用机理明确的单一化合物。中药是在中医药理论指导下，用于防治疾病的植物、动物、矿物药。

## （2）创新药与仿制药的研发异同点

创新药研发是一个探索性的研究过程，是由未知开始，基于未被满足的临床需求，开展药物筛选与发现的研究工作。仿制药研发是以已上市原研药为参考目标，开发出与原研药安全性与有效性一致的药品。

### 1）相同点

创新药与仿制药研发过程中，均需要研发机构拥有较强的化学合成能力、药物制剂能力、化学数据分析能力和质量控制能力等。

### 2）不同点

通常，创新药的研究需要经过靶点作用机制的研究，先导化合物的设计与合成等药物早期研究，以及临床前药理研究、毒理研究等临床前研究，CMC研究、临床试验研究等完整的新药研发流程。仿制药研发不涉及药物早期研究，只涉及 CMC 研究，也无需进行完整的临床 I、II、III 期试验，主要涉及生物等效性试验或验证性临床实验研究等。

## （3）公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

CMC 研究平台是发行人在二十余年药物研发中逐渐形成，为发行人传统优势平台。在仿制药及中药研发中，发行人在药物合成工艺优化、制剂技术开发、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺转化等多方面积累了丰富的丰富技术和经验，培养了一批既懂科研又懂产业化的复合型人才，为发行人创新药 CMC 研究积累了大量经验并形成了核心技术。

临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床设计开发平台。在仿制药及中药研发中，发行人熟悉国内药品研发法规政策和药品研发管理流程及方案设计，初步建立临床试验管理团队，为后续临床方案设计及开发平台形成奠定基础。

肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的专利技术基础上形成的结构

设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。公司在前期仿制药研发中积累的化学合成能力、药物制剂研发能力、化学数据分析能力和质量控制能力对肝靶向创新药物研发平台的形成做出贡献。

### **3.三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现列表如下：

核心技术平台	对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
	甲磺酸帕拉德福韦片	注射用 MB07133	富马酸海普诺福韦片	CE-磷苯妥英钠注射液
靶点作用及其先进性体现	关系	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 基于该平台自主开发的甲磺酸帕拉德福韦片</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 基于该平台自主开发的富马酸海普诺福韦片</li> </ul>	/
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>➢ 通过该平台开发的甲磺酸帕拉德福韦片 <b>已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请</b>，目前为 HepDirect 技术全球研发进度最快的产品；</li> <li>➢ 重新筛选得到成药性最佳的原料</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>➢ 通过该平台开发的注射用 MB07133 单药已推进至 II 期临床试验 <b>第二阶段</b>，与 PD-1 联用方案已 <b>启动 I/IIa 期临床试验</b>；</li> <li>➢ 通过制剂处方选择与工艺的优化，重新开发出冻干粉针剂型，</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</li> <li>➢ 通过该平台开发的潜在长效性药物富马酸海普诺福韦片已进入 <b>Ic/IIb 期</b> 临床试验阶段；</li> <li>➢ 筛选了多种异构体，确定药效最优的手性异构体；</li> <li>➢ 研究其代谢特点，自主完成临</li> </ul>	/

	药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法也进行了开发和保护； ➢ 对甲磺酸帕拉德福韦更为精准的治疗适应症进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	更利于存储与运输，提升了临床使用价值； ➢ 重新筛选得到稳定性和生产可及性最佳的原料药晶型，同时对潜在具有生产价值的晶型、制备方法进行开发和保护； ➢ 对MB07133更为精准的治疗适应症进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	床前研究； ➢ 筛选不同盐型、晶型进行专利保护，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了专利保护； ➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。	
CMC 研究平台	➢ 基于该平台优化产品合成工艺，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。	➢ 基于该平台优化产品合成工艺，改变制剂剂型，提升安全性、有效性和便捷性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。	➢ 基于该平台优化产品构型，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。	➢ 基于该平台优化了CE-磷苯妥英钠注射液的制剂工艺及质量标准，提高了产品的稳定性。
	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL201210344333.7、ZL201210344333.7、ZL202010391424.0）；	➢ 开发了稳定的晶型，并已申请专利（ZL202010391424.0）；	➢ 筛选多种异构体，确定药效最优的构型；	➢ 对制剂工艺参数完成了优化，并已申请专利（

<p><b>先进性具体体现</b></p>	<p>ZL202010376833.3)；</p> <p>➢ 发行人经过反复研究、设计，开发了一条节能、环保的合成路线，该路线不仅提供了可以产业化的关键中间体的生产技术，而且将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3；收率提升超过3倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将杂质从≤8%优化至≤1%，提升了产品安全性。目前该原料药（API）已达商业化批量；</p> <p>➢ 通过制剂处方选择与工艺优化，使药物稳定性更好，并已申请专利（ZL201310349522.8）；</p> <p>➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2020106328674）。</p>	<p>➢ 优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，有效降低反应放气速率，大幅降低了安全风险，为安全生产控制奠定了很好的基础；提升产品收率及纯度，将收率提升2倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将总杂质从≤4%优化至≤1.5%，减少潜在毒性的影响，提高产品质量；</p> <p>➢ 通过制剂处方选择与工艺的优化，开发出冻干粉针剂型，更利于存储与运输，临床使用更方便，并已就制药用途申请专利（ZL201310350046.1）；</p> <p>➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专</p>	<p>➢ 开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利（ZL201310283713.9、ZL202010376938.9）；</p> <p>➢ 进行代谢产物研究、合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；</p> <p>➢ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101908767）。</p>	<p>ZL201610859672.7）。</p> <p>➢ 增加了杂质研究种类，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101898515）。</p>
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

			利（申请号：2020103770263）。		
	关系	<p>➢ 基于该平台调整临床方案和对照药提升产品潜在价值，而且顺利通过方案优化加快了II期临床试验，缩短上市周期</p>	<p>➢ 基于该平台启动了联合用药，进一步提升产品冲击一线疗法的可能性</p>	<p>➢ 基于该平台完善对于潜在长效抑制的方案探索</p>	<p>➢ 基于该平台加速了CE-磷苯妥英钠注射液的上市进度，满足临床未满足的需求</p>
临床方案设计及开发平台	作用及其先进性具体体现	<p>➢ 深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物TDF及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。从I期到III期，从临床方案设计、试验剂量的选择及探索范围、临床试验的时限制定以及对照药的选择等，均进行了一系列的深入探索研究及优化，在进一步完善各试验数据完整性、确认可靠性的基础上，确保产品疗效肯定安全可靠，在满足CDE指</p>	<p>➢ 依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程；</p> <p>➢ 依据阶段性数据分析结果，及其乐观的有效性、安全性特点，及时引入联合用药设计方案，确定其特有的临床价值。<b>截至本补充法律意见书出具之日</b>，本产品单药给药治疗临床研究进入II期第二阶段；本产品与PD-1联用方案<b>启动I/IIa期临床试验</b>。</p>	<p>➢ 依据产品药代动力学特征、作用机制及治疗指南制定本品差异化的临床研发方案；</p> <p>➢ 临床前研究显示，本品停药后2周病毒载量无反弹，而对照TDF组病毒已反弹至基线水平，此结果显示了本品可用于长效治疗的可能性。本品在临床研究方案设计时，根据其PK特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药的，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。</p>	<p>➢ 依据本产品系列疾病指南、领域专家共识，发行人临床团队进行了多方调研，详细比较分析美国日本等多国临床数据，显示磷苯妥英钠注射液虽未在国内进口应用，在中国人体内的药代动力学、药效学表现与外国（美国及日本）文献报道数据基本一致，无人种差异。依据以上资料，发行人临床团队分析并论证了本产品做BE试验的可行性。在试验设计时将</p>

		<p>导原则且能充分展示产品特性（疗效及安全性）的前提下，优化了临床试验时限，探索性研究（II期临床试验）时间由常规的48周调整为24周，加速了试验进程。临床试验对照药均按指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，确保了临床试验高效可行推进，凸显临床价值；</p> <p>➤ 在给药剂量方面，依据产品药代动力学特征，与阿德福韦酯药代动力学进行一一对照，充分发挥本品特异性肝靶向特征，在试验方案设计上实施了剂量探索范围的调整，最终确认了III期临床试验最佳给药剂量组。</p>			<p>试验分为了两个阶段：剂量探索阶段及生物等效验证阶段。试验方案报送CDE审核获批开展生物等效试验；</p> <p>➤ 方案设计获批后，临床团队严格把关试验进程的中每一个环节，实时分析数据，确保试验的高效顺利进行。目前本品已提交上市许可申请，并完成了药品注册现场核查；</p> <p>➤ 整体来看，发行人基于专业团队丰富临床经验及专业知识，在符合法律法规的基础上，优化试验方案及实施过程，大大缩短了试验进程、提前了报审时间。</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.是否为创新药研发的通用或必要的技术

发行人核心技术包括肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的、在 HepDirect 专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。HepDirect 技术是发行人自 Ligand 获得授权许可的一项具有竞争力的肝脏靶向性前药技术，发行人以 HepDirect 技术为基础，进行提高和创新研究，打造出独有的肝靶向创新药物研发平台，在此平台上推动了一系列创新药的研发，在每个研发阶段对新的创新点进行了有效的专利保护，同时也对生产工艺等专有技术采取了保密措施。因此，肝靶向创新药物研发平台是公司独有的技术平台，不属于创新药研发的通用型技术。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，CMC 研究平台为创新药研发的必要技术，相关化合物结构设计、分析、合成、制剂研发中有创新药研发的通用技术，但针对不同产品的特点，需要独立定制研发方案。发行人聚焦研发领域的新靶点进行化合物结构设计、优化、筛选；针对独有的核心化合物开发了稳定的盐型和晶型；经过 20 余年发展，发行人掌握了高效节能、绿色环保的产业化工工艺合成方法、制剂产业化工工艺研究技巧，能够高效推进新药药学研究、控制药物质量和成本、缩短药物研发周期、加快化合物进入临床，加快新药的商业化进程。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，临床方案设计及开发平台中的基础规则是通用的，但针对不同产品的作用机理和分子特性、疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求、同类适应症的临床数据，特异性地针对不同产品研究产品研发策略，针对受试人群及适应症设计和确定临床试验的方案，合理设计入排标准与试验终点；针对不同产品制定临床试验执行过程中标准操作程序规范，把控试验进度和研究质量，实时监测临床试验数据，分析试验结果，高质量、高效率推进临床试验；制定数据统计分析计划，审核统计分析报告，撰写和审核临床试验总结报告，分析临床试验结果；不断采用新型、高效的临床设计，实现较高的临床开发效率，推进产品早日获批上市。



### （三）发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备

#### 1. 发行人掌握了完整的研发技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人已掌握完整的研发技术储备，具体如下：

发行人经过 20 余年的发展，涵盖先导化合物的发现及优化、候选化合物的评价及确立、药物临床前及临床研究、药品注册申报、产业化及商业化等各个环节。研发管理流程清晰，具备创新药研发完整、可控的内控制度。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研发平台、临床方案设计及开发平台。

发行人加速引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队创新能力。截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有研发人员 48 名，核心技术人员 5 名，主要研发人员均具有创新药研发背景。

作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，公司两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目 36 项，其中国家重大新药创制项目 7 项、国家级中小型企业创新基金 2 项、省部级课题 21 项、市级课题 6 项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的国家“重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的临床研究
3	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的研究开发

发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。通过发表多篇学术论文/会议文章，进一步体现发行人在创新药研究方面的实力。

序号	期刊/会议名称	文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
1	Journal of Hepatology（《肝脏病学杂志》）	Pradefovir in Naive or Experienced Adult Patients with Chronic Infection of Hepatitis B Virus:Week24 Results from 23 Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-inferiority, Phase2 Trials	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
2	Antiviral Research（《抗病毒研究》）	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Pradefovir for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
3	American Association for the Study of Liver Diseases2019（2019 年美国肝病研究学会年会）	Safety, Tolerability and Efficacy of MB07133, a Liver-Targeted Prodrug of Aracmp, in Patients with Primary Liver Cancer	2019 年	发行人核心产品注射用 MB07133 相关科学研究

综上所述，发行人已构建了具有先进性的核心技术平台，完善了人才和产品储备，取得了阶段性成果，具备完备的研发体系和独立自主的研发能力。

## 2.发行人掌握了完整的生产技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，针对预计未来 5 年内获批上市的核心产品，发行人目前的生产技术储备具体如下：

（1）CE-磷苯妥英钠注射液

公司已成功建立 CE-磷苯妥英钠注射液制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，具备顺利实施商业化生产的能力。

（2）甲磺酸帕拉德福韦片

公司已成功建立甲磺酸帕拉德福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了甲磺酸帕拉德福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。公司正在建设甲磺酸帕拉德福韦片的原料药生产基地。

（3）注射用 MB07133

公司已成功建立注射用 MB07133 原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了注射用 MB07133 原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施规模生产的能力。公司正在建设注射用 MB07133 原料药生产基地。

（4）富马酸海普诺福韦片

公司已成功建立富马酸海普诺福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了富马酸海普诺福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。

综上，发行人已掌握了完整的生产技术储备，计划使用本次发行募集资金建设原料药基地，并拟采用药品上市许可持有人模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售。

**三、发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。**

根据发行人的说明，《招股说明书》中“发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。”是基于以下两方面原因：（1）发行人临床研发团队中的核心研究人员曾有中国和美国开发新药项目的成功经验；（2）发行人研发团队在推进自主研发的项目 XTYW001 时，在临床前研究阶段已经按照中国和美国的注册要求进行研究梳理，计划进行中美双报，加快研发

进程，推进全球获批。但鉴于发行人目前无在美国临床开发的实际经历，出于谨慎性考虑，将在《招股说明书》中删除“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述。

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“五、发行人技术先进性、研发技术产业化情况以及未来发展战略”之“（一）技术先进性”及“第六节 业务与技术”之“六、公司的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术来源、先进性、具体表征”之“3、临床方案设计及开发平台”等处修改如下：

“.....

发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台。

.....”

#### 四、核查意见

综上所述，本所律师认为：

##### （一）发行人核心技术的认定准确

发行人认定核心技术的依据为：（1）具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术；（2）具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环节；（3）具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。

##### （二）发行人已建立并掌握了完备的核心技术体系

发行人已完整地形成了三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。

##### （三）发行人核心技术具有先进性

基于肝靶向创新药物研发平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段，甲磺酸帕拉德福韦片**已完成 III 期临床试验的核心临床阶段**，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 II 期**临床试验第二阶段、Ic/IIb 期**临床试验中，同时，发行人积极推进 XTYW001 的**临床前研究并已获准开展临床试验**。CMC 研究平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势，该平台为发行人第一阶段发展带来经济效益，该平台为发行人第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持。依托临床方案设计及开发平台，发行人目前已有 4 款产品处于临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

## 五、核查程序

就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人涉及研发的相关规章制度及组织架构、员工名册和核心技术人员及研发团队主要成员的简历；

（二）对发行人董事长、研发人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

（三）查阅发行人提供的 HepDirect 技术、甲磺酸帕拉德福韦及 MB07133 的科学研究相关文献；

（四）查阅发行人承担“国家科技重大专项”项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

（五）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（六）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（七）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（八）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 4：关于委托研发

根据申报材料，发行人研发及生产设备主要为色谱仪、溶出仪、变压器等，设备成新率较低，资产净值 117.74 万元；发行人与多家企业签订了临床研究委托协议以及合作研发协议，报告期内研发外包采购金额占研发投入的比重分别为 61.20%、57.57%、76.96%和 55.74%。

请发行人说明：（1）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动；（2）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人是否具备自主研发和持续创新能力发表明确意见，说明依据和理由。

回复：

一、研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动。

##### （一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系

根据发行人的说明，并经本所律师核查发行人的研发设备台账、采购凭证，截至2022年6月30日，发行人及其子公司拥有的原值在10万元以上的主要研发设备占研发设备整体原值比例达到69.57%，该等设备状况、具体用途与核心管线对应关系如下：

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
高效液相色谱仪	2012年9月 至 2019年 10月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控；在药物开发阶段， 用于杂质研究和质量控制；在制 剂产品的处方工艺开发过程中， 用于产品的检测工作，评估产品 的质量；在药物生产阶段，用于 质量控制和稳定性考察。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012	10	388.61	57.78	14.87%	2022年
液相色谱仪质 谱联用仪	2016年9月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控，以及对新合成的分 子进行结构鉴定；在药物开发阶 段，用于杂质研究和质量控制； 在药物生产阶段，用于质量控制 和稳定性考察，评估产品的质量。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、	1	95.73	4.79	5.00%	2020年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
光电实验室净 化设备	2013年9月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	76.25	3.81	5.00%	不适用
溶出仪	2017年8月	在制剂产品的处方工艺开发过程 中，用于产品的检测工作，评估 产品的质量；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评 估产品的质量。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	2	74.36	4.90	6.58%	2022年
气相色谱仪	2014年1 月、2014年 9月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在制剂产品的处方 工艺开发过程中，用于产品的检 测工作，评估产品的质量；在药 物生产阶段，用于质量控制。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、	2	54.06	2.70	5.00%	2022年



设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW001					
纳米激光粒度 仪	2015年2月	在药物开发阶段，用于产品质量 属性研究及控制；在制剂产品的 处方工艺开发过程中，用于产品 的质量属性研究和检测工作，评 估产品的质量；在药物生产阶段， 用于质量检测。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	1	37.18	1.86	5.00%	2022年
原子吸收分光 光度计	2013年9月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评 估产品的质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	25.94	1.3	5.00%	2021年
多功能流化床 实验机	2016年5月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	21.20	1.06	5.00%	不适用
真空冷冻干燥 机	2015年10 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	注射用 MB07133	1	16.50	0.82	5.00%	不适用
旋转式压片机	2020年4月	制剂产品的处方工艺开发，产品	甲磺酸帕拉德福韦片、	1	16.64	9.79	58.83%	不适用

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
高效包衣机及 湿法混合制粒 机	2014 年 12 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	富马酸海普诺福韦片、 XTYW001					
三维运动混合 机及相关设备	2014 年 1 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	2	17.09	0.5	2.93%	不适用
多功能流化床	2014 年 5 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	12.82	0.64	5.00%	不适用
低温涡流破碎 机	2016 年 7 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	1	11.37	0.57	5.00%	不适用
紫外可见分光 光度计	2013 年 4 月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评	甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、	1	11.30	0.56	5.00%	2021 年

设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
		估产品的质量。	CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012					
冻干设备	2016年2月	制剂产品的处方工艺开发，产品中，用于工艺参数的评估，中试放大，保证产品质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	13.5	0.68	5.00%	不适用
电位滴定仪	2021年12月	在药物开发阶段，质量研究；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制。	甲磺酸帕拉度福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、 CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、	1	20.44	18.50	90.50%	2021年

设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
合计	-	-	-	33	910.04	111.11	-	-

## （二）成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动

### 1.成新率较低的原因

成新率即设备的现行价值与其全新状态重置价值的比率，反映了设备的新旧程度。影响设备成新率的因素较多，包括购置时间、设计制造、物理材质、使用维护状态、修理改造周期、使用频率等。

根据发行人的说明，发行人研发设备成新率低的主要原因系购置时间久。发行人2011年开始转型创新药研究后，为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，按照研发需求陆续购置了必需的研发设备，如上表所示，主要设备在2015年前后购置，而发行人设备的折旧年限为5年，因此成新率相对较低。

### 2.现有设备可以保障公司自主开展创新药等研发活动

根据发行人的说明，发行人在主导研发设计和进程的前提下，将临床前研究和临床试验的部分非核心及根据法律要求需由具备相关资质的机构完成的环节或事项，采取委外研究方式解决，相应研发工作所需专用设备由第三方机构自行解决，无需发行人购置。

此外，发行人聘请第三方专业机构按《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国计量法实施细则》及仪器、仪表、量器、衡器相关的计量检定规程及计量校准规范对其自有研发设备进行检定和校准，并相应进行设备更新和维护保养，确保各研发设备的安全、有效运行，且发行人已接受过多个产品国家药监局药品注册现场核查工作，均顺利通过。

综上所述，发行人拥有的研发设备与核心管线的研发需求相匹配，成新率较低具有合理性，多个在研项目均顺利推进，未因设备成新率低影响研发进度，现有设备能够保障发行人自主开展创新药等研发活动。

二、区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

（一）截至2022年6月30日，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构签订的协议及主要内容

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构的合作情况如下：

1.甲磺酸帕拉德福韦片

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究		人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体PBPK模型实验方案	按照发行人提供的方案和思路，完成实验。	2013年12月与中国药科大学签订《技术开发合同书》、2014年12月签订《关于建立“中国药科大学-新通药物”联合药代动力学实验室协议》	中国药科大学接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦片体外试验、药代动力学、动物实验、人体PB/PK模型实验、人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	设计生殖毒三段研究方案	按照发行人提供的试验方案，开展毒理学研究并提供研究报告。	2020年12月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德韦韦生殖毒性研究，主要内容包括在NMMPA认证的GLP实验室中完成甲磺酸帕拉德韦韦的生殖毒性研究，出具符合NMMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产、工艺验证	1.原料工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料工艺规程； 4.I、II期临床试验原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		1.指导和监督CDMO生产原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和III期临床试验原料药生产。	2019年7月与凯莱英签订《技术服务合同》	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国食品药品监督管理局与NMPPA的法规标准，进行Pradefovir（ASYM-124462）工艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年7月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行Pradefovir（ASYM-124462）的一个批次的API生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
			按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和产业化工艺验证。	2021年9月与浙江普洛康裕制药有限公司签订《甲磺酸帕拉德福韦项目研发及生产服务合同》	浙江普洛康裕制药有限公司在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合国际人用药品注册技术协调会（ICH）法规标准，进行甲磺酸帕拉德福韦项目工艺重现和相应的优化，完成多批API的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权



研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
临床研究					权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2.制定制剂工艺规程； 3.临床用药生产； 4.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
	制定临床研发策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，制定临床研究方案。	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	实施临床研究	1. 监管临床研究期间的运营进度； 2. 医学策划，研究方案制定和调整，主导试验进程； 3. 药物安全性评估，药物警戒管理； 4. 研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5. 试验过程中的数据结果监测分析； 6. 研究过程中疑难问题处理。	按照发行人及GCP等要求，推进临床试验，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	2018年1月与博济医药签订《技术开发（委托）合同》、2019年8月签订《技术开发（委托）合同》	博济医药接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦项目II期、III期临床研究，包括临床试验的组织、实施、监查、项目管理、内部稽查、资料回收、数据管理、统计分析、研究者会议、机构盖章等工作，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划、完成申报	1. 根据对法规政策的解读和运用，建立和把控注册策略，完成IND和III期临床试验补充申请的申报，并取得临床批件； 2. 临床研究期间变更的补充申请申报； 3. 研究期间与CDE沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行。	无	无	无

2. 注射用MB07133

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	临床前研究	临床前药代实验及样品检测方法方案设计	根据发行人方案及要求完成实验	2014年12月与中国药科大学签署《技术开发合同书》	中国药科大学接受发行人委托进行注射用MB07133人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	非临床研究	根据法规要求和产品特征制定毒理试验的主要方案	根据发行人要求，在GLP试验室完成动物给药实验并获得数据。	2020年12月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行MB07133重复给药毒性研究，主要内容包括在NMPA认证的GLP实验室中完成MB07133的重复给药毒性研究，出具符合NMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产	1.原料工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料工艺规程； 4.I期临床原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		究。			
		1.指导和监督CDMO生产II期临床用原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床原料药生产	2019年4月与康龙化成签订《委托实验合同》	康龙化成接受发行人委托进行MB07133 GMP条件下API的生产，其应遵守保密条款约定，研究成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方 工艺开发 、工艺优 化及临床 样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2.制定制剂工艺规程； 3. I期临床用药生产； 4.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
		1.指导和监督CMO生产II期临床用药； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床样品制备生产	2019年7月与成都通德药业有限公司签订《“注射	成都通德药业有限公司接受发行人委托在GMP条件下生产注射用MB07133临床研究用药，其应遵守保密条款约定，研究成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				MB07133”临床试验药委托加工合同》	
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3.掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动	就注射用MB07133研究方案开展临床服务	2015年12月与精鼎医药研究开发（上海）有限公司签订《工作订单》	精鼎医药研究开发（上海）有限公司受发行人委托就注射用MB07133研究方案开展临床服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		<p>；</p> <p>4.研究中心稽查、把控临床试验整体质量；</p> <p>5.试验过程中的数据结果监测分析；</p> <p>6.研究过程中疑难问题处理；</p> <p>7.按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监督；</p> <p>8.与艾昆纬医药科技（上海）有限公司终止合作后，由发行人自行推进II期第二阶段临床试验。</p>	<p>根据发行人方案进行MB07133项目II期第一阶段试验和第二阶段部分患者入组工作</p>	<p>2019年12月与艾昆纬医药科技（上海）有限公司签订《服务主协议》，2022年1月签订《服务终止协议》</p>	<p>艾昆纬医药科技（上海）有限公司接受发行人委托进行MB07133项目临床研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>
			<p>根据发行人方案提供注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务</p>	<p>2020年3月与普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司签订《临床试验委托合同》</p>	<p>普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司接受发行人委托提供一项在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			根据发行人要求提供注射用MB07133 II期临床试验数据管理与统计分析服务	2021年12月与北京康特瑞统计科技有限责任公司签订《临床试验数据管理与统计分析服务合同》	北京康特瑞统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究提供数据管理与统计分析服务，其应遵守保密条款约定，临床试验所获得的所有数据归发行人所有。
			根据发行人方案提供注射用MB07133联合用药的有效性和安全性的多剂量、开放、I/IIa期研究的临床研究服务	2022年6月与吉林大学签订《技术服务合同》	吉林大学接受发行人委托进行“评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放I/IIa期研究”39例有效病例的临床研究，其应遵守保密条款约定，相关技术成果归发行人所有。
				2022年1月与	普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			务	普蕊斯(上海)医药科技股份有限公司签订《服务协议》	接受发行人委托为“在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究”提供临床试验信息传递及推荐服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2022年2月与北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放I/IIa期研究提供数据管理与统计分析服务，其应遵守保密条款约定，临床试验所获得的所有数据归发行人所有。	北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放I/IIa期研究提供数据管理与统计分析服务，其应遵守保密条款约定，临床试验所获得的所有数据归发行人所有。



研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND的申报； 2.单药II期临床试验补充申请和联合用药IND申报，并取得临床批件； 3.研究期间与CDE沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报。	无	无	无

### 3.富马酸海普诺福韦片

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	候选化合物筛选及确定	不同构型化合物的合成,确定并选择体内药效模型生物活性测试方案。	按照发行人提供的试验方案完成试验	2013年3月与瀚盟生物技术（天津）有限公司签订《项目	瀚盟生物技术（天津）有限公司接受发行人委托进行TDF和HTS在大鼠肝脏和肾脏分布情况研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				目检测服务合同》	
				2014年12月与中国中医科学院中药研究所签订《技术服务合同》	中国中医科学院中药研究所接受发行人委托进行1.1类化学新药HTS样品抗乙型肝炎病毒的体内药效学研究，具体为进行两种动物模型中抗HBV活性研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年1月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目XAXT-20181116技术服务工作，评价不同构型的化合物在AAV/HBV小鼠模型中抗HBV活性，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
非临床研究	药理、毒理、药效、	根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执	按照发行人要求实施实验，提供实	2015年12月与江苏鼎泰药物	江苏鼎泰药物股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司接受发行人委托进行HTS的

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
研究	药代动力学等	行过程，审核实验报告。	验报告。	研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司签署《技术合同书》	非临床药代动力学研究，出具符合CFDA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2015年9月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博根据发行人要求进行HTS临床前动物的毒理学研究，出具符合CFDA申报要求的试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2016年5月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20160412 技术服务工作，应用 AAV/HBV模型评价发行人候选化合物体内抗乙肝病毒药效，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				2022年6月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博按新药申报临床前研究技术要求、新药临床前研究技术指导原则的要求，在NMPA认证的GLP实验室中完成HTS的重复药毒性研究，出具符合NMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料药工艺开发及优化、临床样品生产	1.原料药工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料药工艺规程； 4.1a期临床原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
		1.指导和监督CMO生产Ib/IIa期临床原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行工艺重现和Ib/IIa	2019年6月与凯莱英签订《技术服务合同	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国食品药品监督管理局与NMPA的法规标准，进行HTS(ASYM-124384)工

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			期临床原料药生产	》	艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年6月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行HTS(ASYM-124384)的一个批次的API生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程； 3.生产临床样品； 4.制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察。	无	无	无
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	研究方案	制定临床研究方案。			
	实施临床研究	<p>1. 监管临床研究期间的运营进度；</p> <p>2. 医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行；</p> <p>3. 掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动；</p> <p>4. 研究中心稽查、把控临床试验整体质量；</p> <p>5. 试验过程中的数据结果监测分析；</p> <p>6. 研究过程中疑难问题处理；</p> <p>7. 按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监督；</p> <p>8. Ib/IIa期临床试验的实施均由发行人自主完成。</p>	<p>按照发行人提供的临床研究方案及GCP等要求，开展Ia期临床研究。</p> <p>按照发行人提供的临床研究方案及药物临床试验管理规范（GCP）等要求，开展Ib/IIa期临床研究。</p>	<p>2019年5月与方达医药技术（上海）有限公司签订《服务协议》、2020年2月签订《补充协议》</p> <p>2021年12月与吉林大学第一医院签订《临床研究合同》</p>	<p>方达医药技术（上海）有限公司接受发行人委托从事评价富马酸海普诺福韦片在健康受试者中的多剂量单次给药安全性、耐受性及药代动力学研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p> <p>吉林大学第一医院接受发行人在I期药物临床试验病房内开展临床试验，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND申请的申报，并顺利取得临床试验通知书； 2.在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行。	无	无	无

#### 4.CE-磷苯妥英钠注射液

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	制定特殊安全性试验方案，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验。	根据发行人要求，在 GLP 试验室完成实验并获得数据。	2019年4月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行磷苯妥英钠注射液临床前制剂安全性研究，其应遵守保密条款约定。
药学研究	制剂处方工艺	1.制剂工艺优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程；	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	开发、工艺优化及临床样品生产、工艺验证	3.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。			
		1.指导和监督CMO生产临床用药、完成工艺验证； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行临床样品制备生产，同时完成工艺验证	2020年3月与成都通德药业有限公司签订《产品委托试制协议书》	成都通德药业有限公司接受发行人委托进行CE-磷苯妥英钠注射液临床研究用样品生产及工艺验证，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 3.试验过程中的数据结果监测分析；	根据发行人要求，按照GCP等规定，推进临床试验的	2020年9月与广东奇方、国信医药科技（北京）	国信医药科技（北京）有限公司接受发行人委托组织完成CE-磷苯妥英钠注射液肌肉注射人体生物等效性试验，其应遵守保密条款约定，研究



研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		4.研究过程中疑难问题处理。	进行，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	有限公司签订《技术服务合同书》	开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND申报； 2.与CDE沟通交流会议资料的撰写、资料的提交和会议召开，包括Pre-IND、临床研究期间临床试验方案变更和Pre-NDA沟通交流会议等，保证项目研究的合规性、缩短报批时间； 3.完成上市许可申请的申报。	无	无	无

## （二）分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。发行人在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行以下工作：（1）委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；（2）委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；（3）委托CRO进行部分临床试验。就前述委托研发活动，具体说明如下：

### 1.委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验

发行人制定试验方案，并委托第三方GLP实验室按此开展临床前药理、药效、毒理、药代试验。同时，发行人管理试验进程及监督试验执行，并对试验报告进行技术审核。

上述试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 2.委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）

发行人制定生产工艺方案，并委托第三方GMP生产车间按此进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

上述生产活动，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 3.委托CRO进行部分临床试验

临床试验一般分为探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要CRO涉入。早期探索性试验或10个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数及研究中心众多的项目，发行人在

对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向CRO进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托CRO完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托CRO进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托CRO进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在对第三方研发机构的重大依赖。

### 三、发行人是否具备自主研发和持续创新能力

根据发行人的说明，发行人建立了一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

目前，发行人拥有**8个主要在研产品**，其中1个产品已经提交上市许可申请，1个产品**已完成III期临床试验的核心临床阶段**、1个产品处于II期临床试验**第二阶段**、1个产品处于**Ic/IIb期临床试验阶段**、1个产品**已获准开展临床试验**。针对前述产品，发行人已取得发明专利8项。

在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行

业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行临床试验，符合行业惯例。

同时，发行人引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队的创新能力。**截至2022年6月30日**，发行人拥有研发人员**48**名，其中，核心技术人员**5**名，主要研发人员均具有创新药研发背景，发行人研发团队的建设有利于发行人自主创新能力的延续和提升。

综上所述，本所律师认为，发行人具备自主研发和持续创新能力。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人研发人员，了解公司研发活动的主要环节及研发设备的投入和使用情况，了解公司自主研发所必须的研发设备是否齐备且有效运行；

（二）实地调查发行人的部分重要研发设备；

（三）获取发行人研发设备明细表、固定资产折旧政策、原值在10万元以上的主要研发设备的采购凭证；

（四）查阅发行人的合作研发协议、委外研发合同、研发项目临床批件、临床试验方案、临床试验总结报告等，访谈相关研发项目负责人，了解发行人现有各管线的研发进度及合作研发情况、第三方研发机构对发行人产品研究的贡献和作用；

（五）查阅《药品注册管理办法》等相关法律法规，通过公开渠道了解新药研发的各个环节及涉及的重点工作内容；

（六）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 8：关于适用第五套上市标准

**8.4 请保荐机构、发行人律师对发行人是否满足第五套上市标准审慎核查并发表明确意见，说明依据和理由。**

回复：

《上市审核规则》第二十二条第二款规定：“除本规则第二十三条、第二十四条规定的情形外，发行人申请股票首次发行上市的，应当至少符合下列上市标准中的一项，发行人的招股说明书和保荐人的上市保荐书应当明确说明所选择的具体上市标准：……（五）预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

发行人满足上述第五套上市标准，具体如下：

### 一、预计市值不低于人民币 40 亿元

发行人最新一轮市场化融资的投后估值为 29.50 亿元，本轮融资完成后，发行人各项在研项目顺利推进；同时，依据现金流折现法（DCF 模型）对发行人估值进行测算，发行人估值亦不低于 40 亿元。

#### （一）市场化融资的估值情况

2020 年 10 月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后，发行人的估值达到 29.50 亿元。本轮融资由北京阜瑞、山东科创、西高投等众多机构投资入股，估值为市场化行为。

2021 年 6 月，发行人与中国药科大学签署两个项目的合作协议，丰富发行人临床前产品，拓展现有管线的潜在联合用药价值；2021 年 7 月，发行人完成了核心产品甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验的全部病人入组，并就核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液提交上市许可申请；2021 年 9 月，发行人获得 2 项关于甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦的发明专利授权；2021 年 10 月，发行人和信达药业达成关于核心产品注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作，**并已启动 I/IIa 期临床试验**；**2022 年 7 月，公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件**；**2022 年 8 月，公司在研的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001 提交 IND 申请并已获准开展临床试验**；**2022 年 11 月，公司独自筛选并开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验，甲磺酸帕拉德福韦片已提交 Pre-NDA 会议沟通申请**。发行人完成最新一轮融资后，各在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

## （二）运用估值方法进行测算

根据**中信**证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之预计市值的分析报告》，根据 DCF 模型对发行人估值进行测算，得到发行人的合理估值区间不低于 40 亿元。

综上所述，结合发行人的估值情况，基于对发行人市值的预先评估，预计公司发行后总市值不低于 40 亿元，符合上述市值指标。

## 二、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

### （一）主要业务或产品需经国家有关部门批准

发行人主营业务为创新药物研发，所研发的创新药物需经国家药品监管部门批准方可上市销售。公司目前产品管线聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，处于临床 II 期及以上的主要产品及获批情况如下：

序号	药品名称	适应症	研发阶段	临床试验是否获国家有关部门批准
1	甲磺酸帕拉德福韦片	慢性乙肝	III 期临床试验	是
2	注射用 MB07133	晚期原发性肝癌	II 期临床试验 <b>第</b> <b>二阶段</b>	是
3	CE-磷苯妥英钠注射液	治疗和预防癫痫	上市许可申请	是
4	富马酸海普诺福韦片	慢性乙肝	临床 Ic/IIb 期	是

由上表可知，发行人主要产品开展临床试验均获得国家药品监管部门批准，对应产品未来上市销售需要取得国家药品监管部门核发的药品上市批准文件，符合“主要业务或产品需经国家有关部门批准”的规定。

### （二）市场空间大

关于发行人主要在研产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、**富马酸海普诺福韦片**和 CE-磷苯妥英钠注射液的市场空间，具体分析如下：

#### 1. 甲磺酸帕拉德福韦片

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片和**富马酸海普诺福韦片**用于治疗

慢性乙肝。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国慢性乙肝确诊人数为 2,710 万人；中国乙肝药物市场将从 2025 年的 156.9 亿元增长到 2030 年的 723.3 亿元；中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场将从 2025 年的 123.3 亿元增长到 2030 年的 183.7 亿元。结合发行人预测的甲磺酸帕拉德福韦片研发成功率，发行人测算出 2024 年-2028 年甲磺酸帕拉德福韦片销售收入分别为 **0.5 亿元、4.3 亿元、7.4 亿元、13.7 亿元、15.1 亿元**。

## 2.注射用 MB07133

发行人核心产品注射用 MB07133 用于治疗晚期原发性肝癌。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国肝细胞癌的新发病例数为 37.9 万人，中国肝癌药物市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元。结合发行人预测的 MB07133 研发成功率，发行人测算出 2026 年-2030 年注射用 MB07133 销售收入分别为 **0.08 亿元、7.88 亿元、15.03 亿元、27.93 亿元、30.77 亿元**。

## 3.CE-磷苯妥英钠注射液

发行人核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液用于治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国癫痫持续状态患者及脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数分别为 75.3 万人和 68.7 万人；中国注射用抗癫痫药物市场将在 2025 年达到 48.0 亿元，并在 2030 年达到 145.2 亿元。结合发行人预测的 CE-磷苯妥英钠注射液成功率，发行人测算出 2022 年-2026 年 CE-磷苯妥英钠注射液销售收入分别为 **0.00 亿元、0.26 亿元、1.48 亿元、3.36 亿元、5.96 亿元**。

综上，发行人核心产品符合“市场空间大”标准。

## （三）目前已取得阶段性成果，医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

根据《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），发行人所处行业属于“C 制造业”中的“医药制造业（C27）”。根据中国证监会 2012 年颁布的《上市公司行业分类指引》，发行人所处行业属于“医药制造业”（分类代码 C27）。

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片处于临床试验阶段具体情况如下：

1. 发行人针对治疗慢性乙肝的靶向药甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并提交 Pre-NDA 会议沟通申请，预计于 2023 年提交上市许可申请。

2. 发行人针对治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 单独用药已进入 II 期临床试验第二阶段，发行人与信达生物达成关于该产品与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作已启动 I/IIa 期临床试验。

3. 发行人针对治疗慢性乙肝的潜在长效性抑制剂富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验，预计于 2023 年获批启动 III 期临床试验，若该产品成功获批，将成为首个具有长效性抑制效果的乙肝治疗药物。

综上所述，本所律师认为，发行人预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果，满足医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验的要求。发行人符合第五套上市标准。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《招股说明书》《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市预计市值分析报告》、弗若斯特沙利文数据；

（二）查阅发行人最新一轮股权融资协议；

（三）查阅发行人与中国药科大学、信达药业签署的合作协议；

（四）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（五）访谈发行人的董事长、研发负责人，了解发行人核心产品研究进度情况及市场空间；

（六）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 16：关于重大诉讼



根据申报材料，席志坚（Xi Zhijian）为凯华公司前股东及公司前任高管，报告期内发行人与席志坚（Xi Zhijian）及其关联企业存在多项股权、知识产权纠纷，并涉及多项专利申请权，其中部分诉讼尚未完结。

请发行人说明：（1）各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展；（2）股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响；（3）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响；（4）保障发行人利益不受损害的具体措施。

请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展

截至本补充法律意见书出具之日，发行人与席志坚（Xi Zhijian）（以下简称“席志坚”）及其关联企业涉及的诉讼共十起（含一起未决诉讼），各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展如下表所示：

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
1	原告席志坚与被告发行人、张登科的股权转让纠纷	席志坚原为发行人的员工，后与发行人协商一致解除劳动合同。席志坚主张被告曾承诺对其进行股权激励，且其满足约定行权条件，被告应履行承诺，向原告授予相应股权，故于2020年5月11日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	一审诉讼请求： (1) 发行人、张登科向原告转让发行人注册资本金21.6461万元。 (2) 发行人、张登科承担原告因本案支出的律师费、差旅费等合理支出共计10万元。 (3) 发行人、张登科承担本案全部诉讼费用。 二审诉讼请求： (1) 依法撤销陕西省西安市中级人民法院（2020）陕01民初560号民事判决。 (2) 发行人、张登科承担本案一、二审全部诉讼费用。	(1) 发行人与席志坚签订《劳动合同解除协议》时约定“本协议履行后，今后双方不存在任何法律纠纷”，已经明确作出了双方均不再要求对方履行解除协议约定以外义务的意思表示。 (2) 席志坚提起本案诉讼已经超过3年诉讼时效。 (3)即使不考虑诉讼时效期限，发行人承诺授权张登科向席志坚转让的股权均为西安二月蓝股权，并非发行人股权。根据双方的协议约定，无法得出可以直接将股权激励标的换算为发行人股权的结论。因此，席	(1) 2020年10月21日，西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。 (2) 2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。 (3) 2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
				志坚的诉讼请求不能成立。	
2	原告席志坚、柏拉阿图与被告阿图与柏拉阿图之间的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2020年1月22日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙01知民初26-31号系列案件。杭州市中级人民法院分别于2021年2月及3月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。原告认为发行人的行为构成恶意提起知识产权诉讼，于2021年4月13日在杭州市中级人民法院对发行人提起本案诉讼。	（1）发行人的行为构成恶意提起知识产权诉讼。 （2）发行人承担原告损失及合理支出暂计3,125.36万元。	（1）原告席志坚、柏拉阿图已申请撤诉。 （2）2021年9月2日，杭州市中级人民法院作出（2021）浙01知民初385号民事裁定书，裁定准许原告席志坚、柏拉阿图撤诉。	
3-7	原告发行人与被告	2019年底，发行人在专利检索过程中发现涉案专利申请与发行人	（1）申请号为201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、	（1）发行人提供的证据尚不足以证明涉案专利系原告席志坚在本	（1）2021年2月8日，杭州市中级人民法院作

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	柏拉图、席志坚的五起专利申请权属纠纷	相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，为维护自身合法权益，发行人于2020年1月22日在杭州市中级人民法院提起左述诉讼。	201710254377.3、201710254376.9的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。 (2)前述5项专利申请权归发行人所有，并专利授权后的专利权归发行人所有，并判令柏拉图将该等专利的专利申请权/专利权转让给发行人。 (3)被告承担案件全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与案件有关的其他费用。	职工工作中完成，或属于主要是利用其公司物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果。对于发行人主张涉案专利申请属于职务发明的诉讼请求不予支持。 (2)因涉案专利申请不属于职务发明，对发行人的其他诉讼请求亦不予支持。	出(2020)浙01知民初字第30号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求；2021年3月8日，杭州市中级人民法院作出(2020)浙01知民初字第26、27、28、31号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。 <b>(2) 2022年9月，最高人民法院作出(2021)最高法知民终863号、877号、895号、1002号、1019号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该等判决均为终审判决。</b>

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
8	原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的专利申请权权属纠纷		<p>(1) 申请号为 201711408931.5 的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。</p> <p>(2) 前述专利申请权归发行人所有，专利授权后的专利权归发行人所有，并判令杭州国谋将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人。</p> <p>(3) 被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与本案有关的其他费用。</p>		<p>(1) 2021 年 3 月 8 日，杭州市中级人民法院作出 (2020) 浙 01 知民初字第 29 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。</p> <p>(2) 2022 年 9 月 26 日，最高人民法院作出 (2021) 最高法知民终 1364 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该判决为终审判决。</p>
9	原告柏拉阿图与被告发行人阿图、杭州国谋提起专利申请的恶意提	2020 年 1 月 22 日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即 (2020) 浙 01	<p>(1) 被告行为构成恶意提起知识产权诉讼。</p> <p>(2) 被告承担原告损失及合理支出共计 5,125.36 万元。</p>	<p>准许原告柏拉阿图撤诉。</p>	<p>(1) 柏拉阿图已申请撤诉。</p> <p>(2) 2022 年 5 月 11 日，杭州市中级人民法院作</p>

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	起知识产权诉讼损害责任纠纷	知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。席志坚、柏拉阿图认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于 2021 年 4 月 13 日在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷。其后，席志坚、柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院于 2021 年 9 月 2 日作出 (2021) 浙 01 知民初 385 号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。	案件审理过程中，原告请求将第 (2) 项诉讼请求变更为“被告承担原告经济损失及合理支出 100 元”。		出 (2022) 浙 01 知民初 78 号民事裁定书，裁定准许柏拉阿图撤诉。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
		次以发行人提起（2020）浙01知民初26-31号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起本案诉讼。			
10	原告柏拉阿图与被告发行人的商业秘密纠纷	原告认为，席志坚于2014年5月20日创办原告并持续担任原告高管职务、从事肝靶向药物研发，被告在对此明知的情下，聘请席志坚担任首席商务官，而席志坚在被告处任职期间，向被告披露了原告的商业秘密，被告将该等商业秘密使用于富马酸海普诺福韦片研发项目中，故于2022年1月25日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	<p>(1) 被告立即停止侵犯原告商业秘密的行为，立即即删除以不正当手段窃取原告商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用原告的商业秘密。</p> <p>(2) 被告赔偿原告经济损失500万元。</p> <p>(3) 被告承担原告合理支出30万元。</p> <p>(4) 被告承担本案的全部诉讼费用。</p>	<p>(1) 柏拉阿图将其技术秘密信息确定为“丙型肝炎病毒抑制剂及应用的专利及CH0005、CH0110、CH0223、CH0006四个研发信息”，但上述专利信息在项目申报书仅有名称、授权国家、专利所有者等内容，上述四个项目均系正在开发的产品项目概括说明，所谓技术秘密均缺乏明确具体的实质性内容，故无法受到法律保</p>	<p>(1) 西安市中级人民法院于2022年9月7日作出（2022）陕01知民初99号民事判决书，判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。</p> <p>(2) 柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。</p>

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
				<p>护。</p> <p>(2) 没有证据显示发行人用不正当的手段获取案涉秘密，或者不正当披露、使用案涉秘密。发行人作为项目申报单位的行为并不足以认定构成侵权。</p> <p>(3) 柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，不予支持。</p>	



## 二、股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响

2020年10月21日，陕西省西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。

2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

综上，本所律师认为，就席志坚与发行人、张登科的股权转让纠纷，陕西省高级人民法院已作出终审判决，席志坚提出的诉讼请求已全部被驳回。因此，上述案件已完全了结，不存在涉诉风险，不会对实际控制人股权清晰稳定产生影响。

## 三、涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

### （一）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线

经本所律师核查，涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，以及涉及发行人核心技术和核心管线的具体情况如下：

序号	专利/专利权名称	专利申请号	申请人	主要内容	专利状态	涉及发行人核心技术和核心管线的情况
1	肝递送阿糖胞苷前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408942.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	逾期 视撤 失效	(1) 该专利申请权与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，利用的原型药物以及肝癌适应症相同。 (2) 该专利申请权权利要求保护的化合物结构相较于注射用 MB07133 的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利申请权研发出的产品（如有）是对注射用 MB07133 进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
2	肝递送吉西他滨前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711407838.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	已获 授权	(1) 该专利与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，肝癌适应症相同。 (2) 该专利与注射用 MB07133 利用的原型药物不同，其权利要求请求保护的化合物与注射用 MB07133 化合物的结构存在差异。
3	肝递送恩替卡韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408937.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了	已获 授权	(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同。 (2) 该专利与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片利

	酸酯化合物 及应用				了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。		用的原型药物不同，其权利要求保护的化合物与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片化合物的结构存在差异。
4	肝递送抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254377.3	柏拉阿图		提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）、丁型肝炎病毒（HDV）和人类免疫缺陷病毒（HIV）及其引起的疾病中的应用。	已获授权	<p>(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与富马酸海普诺福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利权利要求保护的化合物结构相较于富马酸海普诺福韦片的化合物结构增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求保护的化合物研发出的产品是对富马酸海普诺福韦片进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。</p>
5	肝递送阿德福韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408931.5	杭州国谋		提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。	驳回等复申请	<p>(1) 该专利申请权与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利申请权权利要求保护的化合物结构相较于甲磺酸帕拉德福韦片的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求申请保护的化合物研发出的产品（如有）是对甲磺酸帕拉德福韦片进行了一</p>

						一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
6	肝递送抗丙肝前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254376.9	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗丙型肝炎病毒（HCV）中的应用。	实质审查	该专利申请权与发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研究思路和作用机制相似，但其适应症为丙肝，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。

## （二）相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动不会产生重大不利影响，主要原因如下：

### 1. 发行人核心技术体系和核心产品拥有较为完善的知识产权体系

发行人一方面获得了 HepDirect 技术专利和甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、富马酸海普诺福韦化合物专利及关键中间体制备专利的许可使用权，另一方面自主申请取得了注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症等的相关专利。并且，发行人已取得专利证书或专利实施许可合同备案证明，权属清晰。前述两方面共同组成了发行人前述核心在研产品的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

### 2. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利具有稳定性

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2021 年 5 月 19 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

### 3. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在专利侵权风险

根据上述《专利尽职调查报告》，注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯上表第 1 至 5 项专利/专利申请权权利的风险。

综上，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动造成重大不利影响。

## 四、保障发行人利益不受损害的具体措施

根据发行人的说明，发行人将采取如下措施，保障发行人利益不受损害：

（一）通过申请更多专利保护发行人的核心技术体系。发行人已按照不同研发阶段产生的创新成果分别申请了相关专利，随着公司产品临床试验进度的推

进及更多产品管线的开发，公司将更加注重知识产权保护，除现有的技术保护措施外，还将加强核心技术专利的申请力度，切实保护发行人的相关技术成果，进一步提升发行人产品专利壁垒；

（二）发行人将加快肝靶向药物 XTYW002 的研发进度，同时，将密切跟踪技术发展趋势，鼓励研发团队开展前瞻技术研发；

（三）发行人将强化知识产权规划及对于行业竞争者核心技术知识产权的分析，加强知识产权风险防范；

（四）发行人已与核心技术人员签订《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，能够降低公司核心技术外泄风险；

（五）发行人已制定知识产权相关管理制度，指派专人负责知识产权的管理，并建立档案。同时，公司对靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理完成了知识产权管理体系认证。

综上，本所律师认为，发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害。

## 五、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书、法院传票等案件资料；

（二）查阅发行人出具的关于与席志坚及其关联企业诉争专利/专利申请权涉及发行人核心技术和核心管线情况的书面说明，以及该等诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响的书面说明；

（三）访谈发行人的核心技术人员、知识产权事务负责人及法律事务负责人；

（四）查阅发行人相关专利的发明专利证书、专利实施许可合同及相关备案证明文件；

（五）查阅北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《专利尽职调查报告》；

（六）检索中国及多国专利审查信息查询网站；

（七）查阅发行人出具的关于保障发行人利益不受损害具体措施的书面说明；

（八）查阅发行人与核心技术人员签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》；

（九）查阅发行人的知识产权相关管理制度及管理档案；

（十）查阅发行人靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理体系认证证书；

（十一）检索中国裁判文书网。

## 问题 18：关于土地使用权和租赁物业

根据招股说明书和申报材料，发行人目前在扶风县共拥有 2 项土地使用权，面积分别为 76,712.99m<sup>2</sup> 和 23,942.58m<sup>2</sup>。发行人与扶风县自然资源局分别于 2019 年、2020 年签订了两份土地出让合同，面积分别为 33,494.14m<sup>2</sup> 和 91,029.34m<sup>2</sup>。其中，对于第一份合同，发行人因未在约定时间内动工开发，存在被认定为构成闲置土地的潜在风险；发行人曾计划将该土地使用权对外转让，后因地方政府土地使用政策变化而终止。此外，发行人在咸阳市三原县大程镇西张村租赁一处物业作为提取车间和厂房。

请发行人说明：（1）招股说明书关于土地面积披露的准确性，如有错误请更正；（2）前述土地使用权的取得背景、出让合同的主要约定内容、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响；（3）前述土地使用政策变化的具体情况；（4）发行人前述租赁物业土地性质，租赁程序是否合法合规；（5）实际控制人关于保障发行人利益不受损害的具体措施以及履约能力。

请发行人律师就相关违约风险进行核查并发表明确意见。

回复：

### 一、土地出让合同的主要内容

2019年3月1日，新通有限与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂2018-18号），合同项下出让宗地坐落于扶风科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>，双方关于项目开工竣工时间及违约责任约定如下：

（1）本合同项下宗地建设项目在2019年2月15日前开工，在2021年2月15日前竣工；

（2）发行人造成土地闲置，闲置满一年不满两年的，应依法缴纳土地闲置费；土地闲置满两年且未开工建设的，出让人有权无偿收回国有建设用地使用权；

（3）发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期开工建设的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金，出让人有权要求发行人继续履约；发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期竣工的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金。

## 二、违约原因及违约风险分析

2018年6月，发行人与扶风县人民政府签订《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》，约定项目位于扶风县科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，占地约50亩。2019年3月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号），取得宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>地块的土地使用权。

根据《城市用地分类与规划建设用地标准》（GB 50137-2011），“一类工业用地”为对居住和公共环境基本无干扰、污染和安全隐患的工业用地，“二类工业用地”为对居住和公共环境有一定干扰、污染和安全隐患的工业用地。发行人创新药物研究及高附加值原料药基地项目涉及原料药生产加工及提取，对居住和公共环境有一定干扰、污染，需使用二类工业用地作为项目用地，但上述宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>地块为一类工业用地，与前述要求不符。

2020年8月，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》，载明由于



上述地块为一类工业用地，毗邻园区规划的中心商务区，不适合医药原料生产项目长远发展，双方协商重新选择地块实施该项目。2020年11月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10号），取得宗地面积为91,029.34m<sup>2</sup>地块之土地使用权，位于扶风科技工业园北一路南侧、通宝路东侧。

基于上述情况，发行人未能按照《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）约定的开工竣工时间等进行建设。本所律师认为，发行人存在因未按时动工开发土地被认定为违反前述合同的潜在风险，该等情形是因为相关地块不符合发行人医药原料药项目用地要求所致。

2021年11月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，转让价格含税总额为518.3万元。陕西新源国盛能源有限公司于2022年1月取得不动产权证书，前述土地使用权转移登记手续已办理完毕。

2022年3月1日，扶风县自然资源局出具《证明》，载明发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号），与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上所述，本所律师认为，上述土地出让合同项下的违约风险不会对本次发行上市构成实质性障碍。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10号）；

（二）查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料

药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

（三）查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

（四）查阅扶风县自然资源局出具的《证明》；

（五）检索信用中国（陕西宝鸡）（<https://xybj.baoji.gov.cn/>）查询发行人是否存在与上述土地使用权有关的行政处罚信息及相关违法记录；

（六）查阅发行人控股股东、实际控制人张登科出具的承诺函。

## 问题 20：关于其他问题

**20.4 根据股东核查报告，发行人股东汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产管理有限公司（代表：鼎鑫 6 号私募投资基金投资）投资人数 179 人，与公开资料显示的股东登记人数存在较大差异。同时，存在部分人员未取得身份信息的情况，但是汉富瀚宽及其穿透后的上层股东具备法律、法规规定的股东资格。**

请保荐机构和发行人律师说明：（1）股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性；（2）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分；（3）汉富瀚宽股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款；（4）根据实际情况进一步完善股东核查报告。

回复：

一、股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性

（一）股东人数存在上述差异的原因

经本所律师核查，汉富瀚宽工商登记的合伙人为汉富（北京）资本管理有限公司与诺远资产。其中，诺远资产系代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体被登记为汉富瀚宽的有限合伙人，登记于诺远资产名下的财产份额实际均由鼎鑫 6 号进行出资，该等财产份额的所有权亦属于鼎鑫 6 号。

因此，汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）上一层的投资人

数量应为鼎鑫 6 号投资人数量，与公开资料显示的诺远资产工商登记的股东数量存在较大差异。

## （二）出资资金来源合法合规性

经本所律师核查，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金系其向投资人募集所得。

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已出具《情况说明》，承诺：鼎鑫 6 号的募集对象、募集程序等均符合《私募投资基金募集行为管理办法》等法律法规规定，不存在非法募集等违法违规行为，鼎鑫 6 号的全体投资人用于认购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，该等财产的来源及用途符合法律法规和相关政策规定，不存在委托持有、信托持有、利益输送等情况。

鼎鑫 6 号的基金托管人恒泰证券股份有限公司已出具《关于资金来源合法合规性的说明》，载明：（1）鼎鑫 6 号全部投资人的认购资金均从各自名下银行账户转账至募集资金专用账户；（2）鼎鑫 6 号的全部投资人已承诺用于认购/申购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，资金来源符合法律法规和相关政策规定。

综上，本所律师认为，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金来源合法合规。

## 二、认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分

根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》《关于进一步规范股东穿透核查的通知》等文件要求，本所律师对汉富瀚宽及其上层股东穿透核查至“直接或间接持有发行人股份数量不少于 10 万股”的主体。此外，本所律师补充获取了此前未提供身份信息的 6 名间接自然人股东（该等人士间接持有发行人股份数量均少于 10 万股）的身份信息，并向中国证监会陕西监管局进行了补充查询，确认汉富瀚宽穿透后的全部境内自然人股东均不属于证监会系统离职人员。

经本所律师核查，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备资格适格性，具体情况如下：

### （一）汉富瀚宽的资格适格性

经核查，汉富瀚宽为有效存续的有限合伙企业，不存在根据法律、法规或者其合伙协议需要终止或解散的情形；汉富瀚宽作为私募基金，已纳入国家金融监

管部门有效监管，已按照规定完成私募基金备案（基金编号：SY9744），其基金管理人汉富（北京）资本管理有限公司也已登记为私募基金管理人（登记编号：P1000829）；汉富瀚宽与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

综上，本所律师认为，汉富瀚宽具备成为发行人适格股东的资格。

## （二）汉富瀚宽穿透后的上层股东资格适格性

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，汉富瀚宽经工商登记的出资人情况如下：

序号	合伙人名称	类型	出资额（万元）	出资比例
1	汉富（北京）资本管理有限公司	普通合伙人	200.00	1.00%
2	诺远资产（代表：鼎鑫6号）	有限合伙人	19,800.00	99.00%
合计		-	20,000.00	100.00%

经核查，汉富瀚宽的合伙人中，持有发行人10万股以上的主体为诺远资产（代表：鼎鑫6号）。对于诺远资产（代表：鼎鑫6号）及其穿透后的上层股东资格适格性，具体核查情况如下：

### 1. 诺远资产（代表：鼎鑫6号）的资格适格性

（1）诺远资产代表鼎鑫6号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为

经核查，鼎鑫6号为契约型基金，其备案的基本情况如下：

基金名称	鼎鑫6号私募投资基金
基金编号	SW8775
成立时间	2017年8月9日
备案时间	2017年8月22日
基金类型	股权投资基金
基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
管理类型	受托管理

托管人名称	恒泰证券股份有限公司
-------	------------

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已在中国证券投资基金业协会登记为私募基金管理人，具体信息如下：

基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
登记编号	P1032266
登记时间	2016 年 7 月 15 日
机构类型	私募股权、创业投资基金管理人

《私募投资基金合同指引 1 号（契约型私募基金合同内容与格式指引）》第二十条规定：“根据《私募办法》及其他有关规定订明私募基金管理人的权利，包括但不限于：……以私募基金管理人的名义，代表私募基金与其他第三方签署基金投资相关协议文件、行使诉讼权利或者实施其他法律行为”。《中国基金业协会关于发布私募投资基金合同指引的通知》进一步指出：“契约型基金本身不具备法律实体地位，其与基金管理人的关系为信托关系，因此契约型基金无法采用自我管理，且需由基金管理人代其行使相关民事权利”。

《鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同》第十二条第（三）款约定：“全体基金份额持有人在此授权并同意：基金管理人有权代表本基金以自己的名义与相关方签署基金投资相关文件与协议。基金管理人仅代表本基金签署相关协议，相关协议的权利义务全部由本基金实际享有和承担。基金管理人代表本基金持有的财产份额实际归属于本基金，相关财产权益、投资收益、风险或亏损亦由本基金实际享有和承担”。

## （2）鼎鑫6号在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续

《中华人民共和国合伙企业法》第九条规定：“申请设立合伙企业，应当向企业登记机关提交登记申请书、合伙协议书、合伙人身份证明等文件”。《中华人民共和国市场主体登记管理条例》第十六条规定：“申请办理市场主体登记，应当提交下列材料：（一）申请书；（二）申请人资格文件、自然人身份证明；（三）住所或者主要经营场所相关文件；（四）公司、非公司企业法人、农民专业合作社（联合社）章程或者合伙企业合伙协议；（五）法律、行政法规和国务院市场监督管理部门规定提交的其他材料……”。

鼎鑫 6 号为契约型私募基金产品，本身不具有法律实体地位，在客观上无法

办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续。

（3）基金管理人代表契约型私募基金作为名义出资人属于行业惯例

经本所律师核查，澳华内镜(688212)、奥精医疗(688613)、阳光诺和(688621)等已过会的科创板企业均存在股东系契约型私募基金，并由其基金管理人作为名义出资人的情形，该等安排符合行业惯例。

综上，诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为，具有资格适格性。

**2.鼎鑫6号穿透后的上层股东资格适格性**

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的机构股东为北京诺远控股有限公司、汉富控股有限公司、珪泽实业有限公司、诺远资产。前述机构股东均为有效存续的有限责任公司，不存在根据法律、法规需要终止或解散的情形；诺远资产作为私募基金管理人，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金管理人登记（登记编号：P1032266）；前述机构股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的自然人股东为孔淡崧、李明晖、韩学渊，前述人士不属于证监会系统离职人员，不属于法律法规规定禁止持股的主体，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，未以发行人股份进行不当利益输送。

综上，经核查，本所律师认为，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备成为发行人适格股东的资格。

**三、汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款**

因汉富璟晟未完成私募基金备案，不适合担任发行人的股东，同时，润耀辉华看好发行人发展前景，希望投资入股发行人。双方参考发行人最近一轮融资价格，协商确定转让价格为 51.80 元/注册资本。

2020 年 12 月 7 日，新通有限召开董事会并作出决议，同意汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20% 的股权（对应注册资本 54.7335 万元）转让给润耀辉华。

2020年12月，汉富璟晟与润耀辉华签订《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，约定汉富璟晟将其持有的新通有限1.20%的股权转让给润耀辉华。

经核查，润耀辉华已向汉富璟晟支付全部股权转让款。

经本所律师访谈汉富璟晟及润耀辉华，上述股权转让系双方真实意思表示。

综上，本所律师认为，上述股权转让行为真实，润耀辉华已实际支付股权转让款。

#### 四、根据实际情况进一步完善股东核查报告

本所律师已进一步完善股东核查报告，详见本所更新出具的《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露的专项核查意见》。

#### 五、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅汉富瀚宽的工商资料、合伙协议、股权穿透表、私募投资基金备案证明及其基金管理人的登记证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（二）查阅鼎鑫6号私募投资基金基金合同及鼎鑫6号投资人份额明细表；

（三）查阅诺远资产出具的关于穿透后股东人数差异及鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

（四）查阅恒泰证券股份有限公司出具的关于鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

（五）查阅汉富瀚宽穿透后持有发行人10万股以上股东的主体资格证明文件及/或工商资料、私募投资基金备案证明文件、私募基金管理人登记证明文件、出资证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（六）查阅汉富瀚宽填写的、针对穿透后持有发行人10万股以下股东的主体资格情况的调查表、承诺函，了解该等股东的主体资格情况；

（七）查阅汉富瀚宽穿透后全部自然人投资人的身份证明信息，且对于其中的境内自然人投资人取得中国证监会陕西监管局提供的《股东信息查询结果告知书》；

（八）访谈汉富瀚宽；

（九）检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站及中国证券投资基金业协会网站；

（十）查阅公司关于汉富璟晟向润耀辉华转让股权的董事会决议，汉富璟晟与润耀辉华签署的股权转让协议、股权转让款支付凭证；

（十一）查阅润耀辉华填写的股东调查表、承诺函；

（十二）访谈润耀辉华、汉富璟晟。

**20.5 根据股东核查报告，发行人股东泰州宇通及其实际控制人高明历史上存在多项代持。**

**请发行人：结合被代持人的从业经历、代持背景和原因，说明前述股权代持的真实性、合理性，是否已完全清理，以及价款支付情况。**

**请发行人律师核查并发表明确意见。**

**回复：**

### **一、高明代栾爱明持有发行人的股权**

经核查，在发行人直接股东层面，高明曾代栾爱明持有发行人的股权。

#### **（一）被代持人的从业经历**

栾爱明，1998 年至 2009 年为泰州市海陵区嘉年华大酒店的经营者，2008 年至 2016 年于江苏嘉玺国际大酒店有限公司任执行董事，2010 年至今于泰州国际大酒店有限公司任执行董事兼总经理。

#### **（二）代持背景和原因**

2020 年 8 月，新通有限进行了一轮股权融资，高明以 3,000.00 万元认购新通有限新增注册资本 46.3280 万元，其中，栾爱明委托高明投资 1,500.00 万元认购新通有限新增注册资本 23.1640 万元。



本次代持的原因系栾爱明因高明介绍而看好发行人发展前景，基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权。

### （三）代持的真实性、合理性

根据相关主体的资金往来凭证，以及高明与栾爱明签署的《解除股份代持关系之协议》《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，并经高明与栾爱明确认，高明代栾爱明持有发行人股权具有真实性。

高明与栾爱明系相识多年的朋友，高明已于 2018 年通过投资宇通医疗而间接投资发行人，同时栾爱明对外投资多家企业，具有投资发行人的资金实力。基于前述背景，栾爱明因看好发行人发展前景，并基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权具有合理性。

### （四）代持清理及价款支付情况

2021 年 6 月 20 日，高明与栾爱明签署了《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，约定高明以 0 元的价格将其所持公司 0.51% 股份转让予栾爱明。同月，双方签署了《解除股份代持关系之协议》，确认解除股份代持关系。

2021 年 6 月 21 日，发行人召开 2020 年年度股东大会并作出决议，审议通过了《关于股东股权转让事项的议案》，高明拟将其代栾爱明持有公司 0.51% 的股份通过股份转让的方式还原至栾爱明名下，此次股权转让为代持还原。

2021 年 6 月，西安市市场监督管理局高新区分局对《西安新通药物研究股份有限公司章程修正案》进行了备案。

因栾爱明已通过向高明支付出资款，并由高明代其向发行人出资的方式履行了对发行人的出资义务，故本次股权代持还原不涉及价款支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，栾爱明已向发行人支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 二、高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗的股权

经核查，在发行人间接股东层面，高明曾代陆茸、徐浩宇、张书一持有发行人股东泰州宇通之执行事务合伙人宇通医疗的股权，李猛曾代陆茸持有宇通医疗

的股权。

### （一）被代持人的从业经历

陆茸，2011 年至 2020 年于江苏华力投资有限公司任董事，2014 年至今于泰州星翔商贸有限公司任执行董事兼总经理。

徐浩宇，2011 年至今于扬子江药业集团有限公司历任副董事长、董事长。

张书一，2014 年至 2015 年于江苏浩扬环保科技有限公司任技术员，2015 年至 2022 年 4 月于江苏圣泰建设有限公司任技术员，2022 年 5 月至今于扬子江药业集团有限公司安全环保部任职员。

### （二）代持背景和原因

#### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

泰州宇通设立时，其合伙人医药城基金、宇通医疗认缴泰州宇通的出资额分别为 7,000.00 万元、3,000.00 万元。2019 年 11 月，医药城基金认缴泰州宇通的出资额由 7,000.00 万元减少至 3,000.00 万元，宇通医疗认缴泰州宇通的出资额由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元。

为实际缴付前述新增的 4,000.00 万元出资额，宇通医疗拟将注册资本由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元，高明、陆茸、徐浩宇、张书一因看好发行人的发展前景，分别认缴宇通医疗新增注册资本 1,485.80 万元、1,614.20 万元、600.00 万元、300.00 万元。

为操作方便，并基于对高明的信任，陆茸、徐浩宇、张书一均委托高明代其持有前述各自认缴的宇通医疗新增注册资本。但是，宇通医疗并未及时办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，导致宇通医疗工商登记的股权结构一直未体现高明代陆茸、徐浩宇及张书一持有股权的情况。

#### 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2017 年 12 月，宇通医疗设立，股东为高明和李猛。其中，李猛系代陆茸持有宇通医疗 30.00% 股权（对应宇通医疗 900.00 万元出资额），代持原因系为操作方便。

### （三）代持的真实性、合理性

### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

陆茸与高明系相识多年的朋友，有多家共同投资企业，具有共同投资合作的基础，且陆茸具备投资宇通医疗的资金实力。

徐浩宇与高明系相识多年的朋友，有共同投资企业，具有共同投资合作基础。同时，徐浩宇拥有丰富的医药行业从业经验，并具备投资宇通医疗的资金实力。

张书一与高明系相识多年的朋友，且张书一具备投资宇通医疗的资金实力。

综上，陆茸、徐浩宇及张书一均具备投资资金实力，为操作方便，并基于对高明的信任而委托高明代为持有宇通医疗股权，具有真实性、合理性。

### 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

李猛、陆茸均系高明的朋友，两人基于对高明的信任及操作便利而同意题述代持安排，具有真实性、合理性。

## （四）代持清理及价款支付情况

### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

为解决高明代陆茸、徐浩宇和张书一持有股权的问题以及宇通医疗新增注册资本 4,000.00 万元未及时办理工商变更登记的问题，宇通医疗于 2021 年 7 月办理了增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，并将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，不再由高明代持。至此，高明与陆茸、徐浩宇、张书一解除了股权代持安排。

2021 年 8 月，高明与陆茸、徐浩宇、张书一签署《解除股权代持确认书》，前述人员对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况均无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸、徐浩宇、张书一的出资款已支付至宇通医疗，且宇通医疗于 2021 年 7 月办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续时，直接将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，在代持清理过程中，不涉及款项支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸、徐浩宇及张书一已向宇通医疗支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2021年6月,李猛与陆茸签署《泰州宇通医疗科技有限公司股权转让协议》,约定李猛将宇通医疗900.00万元的出资额以0元的价格转让予陆茸(陆茸已向宇通医疗支付900.00万元出资额)。2021年7月,前述股权转让的工商变更登记手续完成。至此,李猛与陆茸解除了股权代持安排。

2021年8月,李猛与陆茸签署《解除股权代持确认书》,双方对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸的出资款已支付至宇通医疗,本次股权代持还原不涉及款项支付。

综上,本所律师认为,前述股权代持真实、合理,已完全清理,陆茸的出资款已支付至宇通医疗,本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 三、核查程序

就上述事项,本所律师主要履行了以下核查程序:

### (一) 高明代栾爱明持有发行人股权

1. 访谈高明、栾爱明等相关主体;
2. 查阅高明、栾爱明填写的股东调查表、承诺函;
3. 查阅栾爱明出具的从业经历说明;
4. 查阅高明、栾爱明对发行人的出资凭证;
5. 查阅高明、栾爱明具备投资发行人资金实力的证明文件;
6. 检索企查查网站,了解高明、栾爱明的对外投资情况;
7. 查阅高明与栾爱明签订的《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》《解除股份代持关系协议》;
8. 查阅发行人股东大会审议上述股权转让的相关文件;
9. 查阅股权代持解除涉及的相关工商备案资料。

### (二) 高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

1. 查阅泰州宇通、宇通医疗的工商资料;

2. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一、泰州宇通及宇通医疗填写的股东调查表、承诺函；
3. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一出具的从业经历说明；
4. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一对宇通医疗的出资凭证，以及宇通医疗对泰州宇通的出资凭证；
5. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一具备投资发行人资金实力的证明文件；
6. 检索企查查网站，了解陆茸、徐浩宇、张书一的对外投资情况；
7. 访谈高明、李猛、陆茸、徐浩宇、张书一等相关主体；
8. 查阅宇通医疗股权代持解除所涉工商变更登记资料；
9. 查阅代持双方签订的《解除股权代持确认书》。

**20.7 根据律师工作报告，发行人就已就 3 项专利权设置最高额质押合同用于银行借款，担保日期截止日为 2021 年 8 月 25 日，但是仍在履行。**

请发行人说明：前述质押的具体情况，到期仍在履行的原因，相关专利权是否存在被转让的风险，如有，请充分分析对发行人核心技术体系及研发的影响，以及是否存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、专利权质押的具体情况

2020 年 8 月 19 日，兴业银行与发行人签订《流动资金借款合同》，向发行人提供 1,000 万元借款，借款期限为 2020 年 8 月 31 日至 2021 年 8 月 30 日。

同日，兴业银行与发行人签订《最高额质押合同》，发行人以下列三项专利为上述借款提供质押担保，担保期限为 2020 年 8 月 26 日至 2021 年 8 月 25 日：

序号	专利名称	专利号	专利类型	质押登记生效日	质押登记编号	是否为 核心专利
1	用于治疗风热感冒的中 药组合物及其制备方法	ZL201210210 629.X	发明	2020 年 8 月26日	Y20206 1000013 2	否
2	一种含有原小檗碱型生 物碱的药物组合物	ZL200810150 509.9	发明			否
3	一种参舌组合物及其制 备方法	ZL200810018 024.4	发明			否

## 二、专利权质押到期仍在履行的原因

根据发行人出具的确认函，截至 2021 年 8 月 30 日，发行人已向兴业银行清偿上述借款本息，但由于发行人当时拟向兴业银行申请贷款额度，可能需要继续以专利权提供质押担保，为简化手续，发行人并未于专利权质押到期之日立即办理专利权质押解除手续，导致专利权质押到期后质押登记仍未解除。

## 三、相关专利权不存在被转让的风险

2022 年 2 月 14 日，国家知识产权局出具《专利权质押登记注销通知书》，予以注销上述专利权质押登记，该质权自 2022 年 2 月 14 日起消灭，专利质押已完全解除。

综上所述，本所律师认为，上述专利权质押所担保的债务已清偿，专利权质押注销登记手续已办理完毕，相关专利权不存在被转让的风险。

## 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人专利质押相关的借款合同、质押合同、质押登记文件及还款凭证；

（二）查阅《专利权质押登记注销通知书》；

（三）查阅发行人的企业征信报告；

（四）查阅发行人出具的确认函。

**20.8 根据申报材料，发行人与股东、股东之间曾签署特殊权益安排，目前已全部解除并视为自始无效，未附有恢复条款。**

请发行人律师核查对赌协议清理情况并发表明确意见。

回复：

#### 一、对赌协议清理情况

经本所律师核查，发行人相关对赌协议的清理情况如下：

包含对赌条款的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在恢复条款
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2011 年 7 月 31 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2012 年 6 月 13 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的共同出售权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《股东协议》	张登科、西安海金沙、晖美公司及康晨瑞信	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信签署《<股东协议>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除	否

包含对赌条款 的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在 恢复条款
			并视为自始无效。	
《关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书》	张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟及新通有限	股权转让限制、共同出售权和优先购买权、优先认购权、反摊薄权及股权回购权等特殊权益安排条款	2021年1月29日,张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、润耀辉华及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书>之补充协议》,一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否

综上,本所律师认为,截至本补充法律意见书出具之日,发行人历史上曾经存在的对赌协议均已清理。

## 二、核查程序

就上述事项,本所律师主要履行了以下核查程序:

- (一) 查阅关于特殊权益安排及其解除的相关协议;
- (二) 查阅发行人相关股东填写的调查表;
- (三) 查阅发行人《公司章程》;
- (四) 对发行人相关股东进行访谈;
- (五) 查阅发行人控股股东、实际控制人出具的相关承诺。



## 第二部分 《第二轮审核问询函》的回复

### 问题 1：关于甲磺酸帕拉德福韦片

1.2 根据问询回复，甲磺酸帕拉德福韦化合物结构专利已过保护期，目前 LGND 对发行人许可专利系用于保护原料药生产工艺及工艺参数，亦将于 2025 年到期。除此之外，发行人拥有三项自主申请的晶形、制备等相关专利。

请发行人说明：（1）截至目前国内是否存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线，发行人关于晶形、制备等相关专利是否存在较高壁垒，化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容；（2）收入预估表中认定发行人产品 2030 年才可能会面对仿制药竞争的依据是否充分和审慎。

请发行人律师就问题（1）核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、截至目前国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线

根据凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人收购凯华公司的协议，发行人享有甲磺酸帕拉德福韦相关化合物在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权，国内不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的研发管线。

同时，根据发行人的说明，并经本所律师检索 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统，处于临床阶段的产品中不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的在研产品。

本所律师认为，截至目前，国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线。

#### 二、发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒

##### （一）晶型专利具有保护性

## 1. 发行人取得的晶型专利

### （1）甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺 关键控制点、应用	2032 年 9 月
原始取得	ZL202010376833.3	甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药晶型的应用，ZL202010376833.3、PCT/AU2022100062 为甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用。发行人除对甲磺酸帕拉德福韦已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能挑战代替已采用晶型的其它 5 种新晶型。以上专利用于保护甲磺酸帕拉德福韦 6 种不同晶型及其制备方法、工艺参数。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，从现有技术来看，以上晶型专利具有较高的技术壁垒。主要体现在以下两方面：第一，发行人用 80 多种方法筛选了现有技术可以得到的新晶型，在前述 6 种不同晶型外得到甲磺酸帕拉德福韦新的晶型或得到的新晶型制剂达到与创新同等治疗效果的可能性较低；第二，发行人选用的晶型为工业化常用的溶剂，后续即使出现新的技术手段能绕开发行人专利获得新晶型且该晶型达到同样治疗效果，其难度大、成本高。

### （2）注射用 MB07133 获得许可的化合物专利与获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，注射用 MB07133 获得许可的化合物专利与获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
独占许可	ZL200380102686.5	MB07133 化合物及适应症专利	2023 年 10 月
原始取得	ZL202010391424.0	MB07133 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发行人已取得发明专利 ZL200380102686.5 的独占许可，该专利主要保护范围是 MB07133 的化学结构及肝癌、结肠直肠癌等癌症适应症。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL202010391424.0、PCT/AU2022100062 包含了注射用 MB07133 原料药 6 种不同晶型、制备工艺及应用。发行人除对注射用 MB07133 已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、制备方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了其它可能仿制的 5 种新晶型。

### （3）富马酸海普诺福韦片获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，富马酸海普诺福韦片获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201310283713.9	海普诺福韦一种可适用成药的盐基及 API 晶型及其应用	2033 年 7 月
原始取得	ZL202010376938.9	海普诺福韦 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL202010376938.9、PCT/AU2022100062 为富马酸海普诺福韦其它多种 API 晶型及其应用。发行人除对富马酸海普诺福韦已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能挑战代替已采用晶型的其它 4 种新晶型。以上专利用于保

护富马酸海普诺福韦 5 种不同晶型及其制备方法、工艺参数。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201310283713.9 保护了一种在生物利用度和稳定性方面与富马酸海普诺福韦具有挑战代替的琥珀酸新盐型专利，并对制备方法、工艺参数进行了保护。

## 2. 晶型专利保护较高，提高开发门槛和成本

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，对于同一药物分子，其不同的晶型具有不同的结构和能量特征，因而具备不同的固态理化性质（如溶解性、稳定性、机械性质等）。这些因素都将直接影响到药物的溶解度或溶出速度，使生物利用度产生明显差异并进而影响疗效和安全性，其中片剂对晶型的要求尤为严苛。创新药研发的周期长，一款新药进入上市阶段后保护期较短，晶型保护延长保护期已成为创新药普遍采用的策略。

以同行业上市公司为例：贝达药业(300558.SZ)在投资者互动平台透露，埃克替尼的通式化合物专利将于 2023 年 3 月到期。除通式化合物专利外，埃克替尼还受晶型、制备方法等多方面专利保护。微芯生物（688321.SH）亦在投资者互动平台表示，西达本胺的化合物专利将于 2023 年 7 月到期，但其已在全球获得 23 项发明专利授权，构成了完善的专利保护网络，化合物专利到期后其他专利依旧能够对西达本胺形成良好的专利保护。

## 3. 晶型的保护案例

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，TDF、TAF、恩替卡韦（ETV）这三款药物为乙肝治疗一线药物；另外，江苏豪森药业集团有限公司的艾米替诺福韦片（TMF）已于 2021 年 6 月获批上市。由于 TDF、ETV 和 TAF 除国内化合物专利外无晶型专利的有效保护，导致在化合物专利到期后迅速出现首仿药物上市销售的情况。具体情况如下表所示：

名称	原研药物国内上市时间	国内首仿药物上市时间	国内化合物专利	国内化合物专利到期时间	国内晶型专利	国内晶型专利到期时间
ETV	2005 年 3 月	2010 年 1 月	无	无	无	无
TDF	2008 年 8 月	2017 年 6 月	无 <sup>1</sup>	无	无	无 <sup>2</sup>
TAF	2016 年 11 月	2021 年 7 月	ZL01813161.1; ZL200410097845.3	2021 年 7 月	无	无
TMF	2021 年 6 月	/	ZL201380039212.4	2033 年 7 月	ZL201410349141.4	2034 年 7 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，在美国，TAF 仍然无仿制药获批上市销售，可能的原因之一是海外的晶型专利未过期，具体情况如下：

名称	原研上市时间	美国首仿药物上市时间	国外晶型专利公开号	到期时间
TAF	2016 年 11 月	无	US8754065B2	2032 年 8 月

经过公开信息渠道查询，雷尼替丁、甲磺酸伊马替尼、达格列净、特班布林、培哌普利精氨酸盐、克立硼罗，均通过晶型保护专利有效延长了药品专利保护期，晶型专利具有一定保护作用。

## （二）制备专利具有一定保护作用

### 1. 甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的制备专利

根据发行人的说明，甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的制备专利及其保护情况如下：

<sup>1</sup> 经法院判决 ETV 和 TDF 的专利在中国专利全部无效。

<sup>2</sup> TAF 在中国的晶型专利自 2014 年开始实质审查至今未获批。

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺关键控制点、应用	2032 年 9 月
原始取得	ZL201310349522.8	Pradefovir 制药用途及配方控制等	2033 年 8 月

### （1）专利 ZL201210344333.7 的保护作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药制备工艺关键控制点的应用，从现有技术来看，制备专利具有较高的技术壁垒，主要体现在制备方法采用工业化常用的溶剂和经济的制剂手段，制备成本较低，仿制难度较高，具有很高的市场竞争性。

### （2）专利 ZL201310349522.8 的保护作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201310349522.8 为发行人根据该药品临床应用开发的甲磺酸帕拉德福韦片在不同人群中的应用，通过对药品的使用、包装、剂型和制剂配方来展开保护，还包括了对联合用药的专利保护。该专利与晶型专利配合，提高专利保护壁垒。

## 2. 注射用 MB07133 获得授权的制备专利

根据发行人的说明，注射用 MB07133 获得授权的制备专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201310350046.1	MB07133 制药用途及配方、关键控制方法等	2033 年 8 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发

明专利 ZL201310350046.1 为发行人根据该药品临床应用开发的注射用 MB07133 在不同人群中的应用，通过对药品的使用、包装、剂型和制剂配方来展开保护，并对联合用药的专利进行保护。

### （三）专利律师意见

根据《专利尽职调查报告》，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片项目的专利布局基本完整，可以覆盖与该药品项目相关的主要目标方案。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发行人拥有的独占许可权和多项自主申请的晶型、制备等相关专利，可有效提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，有效提升潜在仿制药品的晶型原料药、制剂（包括配方和剂量）和药品使用等的设计难度，同时，发行人正在申请保护其质量控制的检测方法、特殊杂质组成等方面的专利，共同加大潜在仿制药通过一致性评价的难度。

### （四）发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒

同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同，从而影响了药物的稳定性、溶解度、生物利用度及疗效，该种现象在口服固体制剂方面表现得尤为明显。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的晶型、制备等相关专利存在较高的壁垒，预计甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的晶型专利到期前，短时间内较难出现仿制。

为了更进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，发行人自主研发并申请了申请号为 CN202010632867.4 的发明专利，此专利申请为甲磺酸帕拉德福韦有关物质及其应用专利，旨在保护其质量控制的检测方法、特殊杂质及剂量设计、处方组成等，进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，延长保护期。截至 2022 年 9 月 20 日，该专利正在申请过程中。

综上，本所律师认为，发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒。

三、化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容

经本所律师核查，甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的化合物结构的中国专利已于 2020 年 3 月到期，注射用 MB07133 的化合物结构专利将于 2023 年 10 月到期，2 项关键中间体制备专利将于 2025 年 6 月到期。尽管以上三个产品以及其他正在申请中的专利为相关产品提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险。

综上所述，本所律师认为，化合物结构和原料药相关专利到期事项可能会对发行人产品未来商业化产生不利影响。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》“重大事项提示”之“二、公司部分核心产品和核心技术基础来自于授权引进”以及“第四节 风险因素”之“一、技术风险”之“（二）知识产权相关风险”中补充和更新披露如下：

“.....

**（四）公司部分核心在研产品基于专利授权，甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片存在专利到期的风险**

公司部分核心在研产品的技术来源于合作方的授权，自获得相关授权许可以来，公司合作方均严格履行授权许可协议。报告期内，公司未与授权许可合作方发生过权属争议或其他法律纠纷。但未来如双方在协议履行方面产生争议导致技术授权状态发生变化，公司将可能面临实际无法继续在授权区域内独占使用相关技术的权利，或者继续使用将会陷入法律争议和纠纷的情形，进而造成公司的知识产权利益风险，并最终对公司创新药物研发和后续注册上市产生不利影响。

HepDirect 技术作为原理性技术，相关原理秘密已经公开。授权引进的独占 HepDirect 技术包含化合物结构专利和关键中间体制备的中国专利共 5 项，其中化合物专利包括甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片等。甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的化合物结构的 2 项专利（专利号：ZL00807173.X、ZL200510098771.X）已于 2020 年 3 月到期，注射用 MB07133 的化合物结构 1 项专利（专利号：ZL200380102686.5）将于 2023 年 10 月到期。2



项关键中间体制备专利（专利号：ZL201310268311.1、ZL200580018611.8）将于 2025 年 6 月到期。上述三个产品化合物相关专利保护期限在产品上市时已经到期，在 5 年的新药监测期到期后，若有潜在仿制药上市将增加相关药物细分市场的竞争，或导致发行人调低产品价格，从而对产品未来商业化产生不利影响。

鉴于化合物相关专利保护期已到期或即将到期，公司针对前述三个产品申请了关于晶型、制药用途的相关专利。尽管以上三个产品以及其他正在申请中的专利为相关产品提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险。

.....”

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人商务拓展部技术总监进行访谈，了解国内其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线情况；

（二）对发行人董事长、商务拓展部技术总监进行访谈，了解发行人关于晶型、制备等专利布局情况及专利壁垒，了解化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的影响；

（三）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、专利权利要求书，以及在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（四）查阅《专利尽职调查报告》；

（五）查阅凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人与 Morningside Venture 签署之收购凯华公司的协议；

（六）检索药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统；

（七）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 3：关于持续研发能力

3.2 根据问询回复，发行人从 LGND 公司授权引进 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 的权益。其中，HepDirect 技术需要按照协议约定在限定区域、限定领域使用；甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 项目在发行人引进前已由 Metabasis 公司在美国分别完成了 II 期临床试验和 I 期临床试验，发行人引进后按要求在国内重新进行临床试验，目前分别处于 III 期、II 期临床试验阶段。此外，发行人授权引进了 CE-磷苯妥英钠注射液产品，可以按三类化学药申报上市，但未独立自主进行过实质性改进。

请发行人说明：（1）HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，请发行人客观说明在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发；（2）发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发；（3）请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进，充分论述发行人是否具有自主持续研发能力。

请保荐机构、发行人律师对上述事项，说明依据和理由。

回复：

一、HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，发行人在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发

（一）HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用

#### 1. 引进 HepDirect 技术启动创新药物研究，发挥关键作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人自 2011 年通过和凯华公司合作推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133

的研发，2015 年收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国的许可使用权，公司积极推动两款创新药的全链条研究，了解创新药开发的科学方法和 HepDirect 技术的重要机理，为发行人转型并聚焦创新药物研究和肝靶向技术平台的形成发挥关键作用。

## **2. 基于扎实的临床前研究、CMC 经验和临床设计能力显著提升产品价值，HepDirect 技术未发挥关键作用**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人利用核心技术团队打造了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台，三个平台共同构成了发行人完整的新药开发技术体系，保证了发行人能自主开展从药物筛选到临床的完整研发活动。

发行人在产品引进后在原料药工艺、制剂工艺、产品质量和临床开发等方面对产品进行了深入的全链条研究和二次改进开发。发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析，将甲磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天，并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯变更为临床疗效更好的一线药物 TDF，甲磺酸帕拉德福韦已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件，预计将于 2024 年获批上市。注射用 MB07133 通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值。注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验。发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦的开发至 Ic/IIb 期临床试验阶段。

发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 及富马酸海普诺福韦后，充分利用核心技术平台改进晶型、盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等药物开发的重要环节，并形成相应的专利保护和专有技术，通过临床方案的改进提升进一步提高了产品的临床应用价值和市场竞争力。公司两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。发行人的肝靶向技术平台改进和提升引进产品临床价值，HepDirect 技术未发挥关键作用。

### 3. 探索新产品开发和现有药物的联合用药方案，HepDirect 技术未发挥关键作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，随着发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，一方面，发行人也在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 技术的肝靶向递送机制。例如，发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目**已获准开展临床试验**。发行人独立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。另一方面，发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗上的联合应用，积极探索注射用 MB07133 和免疫疗法的联合治疗，注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌项目已进入 I/IIa 期临床试验阶段；同时在临床前阶段探索甲磺酸帕拉德福韦和 XTYW001 的联合用药，在动物模型上显示出优异的病毒抑制效果。

综上所述，HepDirect 技术对发行人开启创新药研究阶段发挥了关键作用，发行人通过对该技术原理的补充研究和深入学习，形成了肝靶向创新药物研发平台，结合 CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台，不断丰富创新药研发所需的科研设备和研发团队，现已逐步形成独立的创新药研发体系。HepDirect 技术应用限定不会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，发行人不但对引进前产品作出了实质性改进和贡献，提升了原有药物甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 的临床价值和商业化价值，而且在探索不同药物机理下的联合用药并启动临床试验，如注射用 MB07133 和信迪利单抗联合用药、甲磺酸帕拉德福韦和 XTYW001 联合用药等，发行人积极开发新型作用机制的产品 XTYW001 并**已获准开展临床试验**，肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002 已启动临床前研究，因此在引进后发行人已经完整掌握该项技术并进行重大升级且应用于其他药物研发。

#### （二）授权方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小，发行人已自主开发新一代肝靶向药物

根据凯华公司与 LGND 签署的《经修订和重述的许可协议》，凯华公司及发行人主要获得如下许可权利：

（1）帕拉德福韦在中国（含香港、澳门、台湾）许可专利要求保护的 HepB 领域的独占许可使用权；

（2）MB07133 在中国（含香港、澳门、台湾）许可专利要求保护的 HCC 领域的独占许可使用权；

（3）HepDirect 在中国（含香港、澳门、台湾）的 HepB 领域和 HCC 领域的独占许可使用权和在除美国、欧洲以外其他国家与地区的 HepB 领域和 HCC 领域的非独占许可使用权（含改进权），以便被许可方利用该等知识产权在上述约定区域内开发、生产和销售应用适用范围内的许可技术项下的化合物及产品。

基于《经修订和重述的许可协议》，在乙肝及肝癌治疗领域内，发行人有权推进许可化合物及利用 HepDirect 技术进行乙肝及肝癌药物的开发，同时发行人有权对许可技术进行改进。

综上所述，LGND 对 HepDirect 应用限定用于乙肝及肝癌治疗领域会对发行人拓展 HepDirect 技术用于其他肝病领域产生一些不利影响。但目前发行人主要专注于乙肝及肝癌治疗领域的药物研发，此外，随着发行人自主探索开发新一代肝靶向药物，未来发行人在肝病领域并不局限于运用 HepDirect 技术进行药物研发。故上述应用限定不会对发行人产生实质性不利影响。

### （三）发行人引进后已经完整掌握该项技术并进行重大升级，同时应用于其他药物研发

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人通过主导或独立完成了对甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 在作用机制、药理、毒理、药学、转化医学、临床开发等多方面的深入研究，并围绕甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的大量科学研究逐步形成并建立了肝靶向技术平台，发行人在深入研究引进的 HepDirect 技术的基础上，已经掌握了该项技术，通过独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动引进前未被关注的富马酸海普诺福韦项目的开发进入 Ic/IIb 期临床研究，并改进提升多个在研项目：

（1）将甲磺酸帕拉德福韦片的给药剂量选择由引进前的 30mg/天增加到了目前的最佳给药剂量 45mg/天，使甲磺酸帕拉德福韦片具有了一线抗乙肝

病毒药物价值，甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示其具有优异的有效性和安全性数据，并依据产品作用机制特点，启动甲磺酸帕拉德福韦与 XTYW001 的联合用药探索试验；

（2）通过对注射用 MB07133 制剂工艺研究，开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并依据产品作用机制特点，确定的疗效及优异的安全性，积极拓展了与 PD-1 的联合用药方案。

（3）发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗靶点上的应用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001、XTYW002 等，其中 XTYW001 项目已获准开展临床试验。

综上，本所律师认为：（1）HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用；（2）授权方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小，发行人已自主开发新一代肝靶向药物；（3）发行人引进 HepDirect 技术后已经完整掌握该项技术并进行重大升级为肝靶向技术平台，同时应用于其他药物研发。

**二、发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的化合物专利后重新完成了核心产品的临床前研究，并通过三大核心技术平台实质性的研发创新提升产品价值，在原有研发基础上在中国独立完成下一阶段的实质性研发，且未对授权引进方或合作研发方构成技术依赖。甲磺酸帕拉德福韦片项目已独立自主完成国内 I、II 期临床试验和 III 期临床试验的核心临床阶段并拟于 2023 年初提交 NDA，注射用 MB07133 项目已独立自主完成国内 I 期和 II 期的第一阶段临床试验，并拓展和信迪利单抗的联合用药，富马酸海普诺福韦片已独立自主完成国内 Ia、Ib/IIa 期临床试验，具体情况如下：

**（一）甲磺酸帕拉德福韦片——自主研发进行实质性改进，未对授权引进方构成技术依赖**

### **1. 药物早期研究**

发行人完成了多项人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体 PD/PK 等机理机制产品特性的研究，以便指导后期临床试验方案设计；通过深入研究，进一步明确了 HepDirect 技术的先进性、安全性及其技术拓展性的必要性，为发行人后期启动富马酸海普诺福韦片研究提供开发基础。

## 2. 药理毒理研究

发行人通过桥接实验研究证明，发行人生产的原料与美国原料质量属性一致，根据法规要求，药理毒理数据可共用。发行人进一步补充了大鼠 III 段生殖毒性试验，验证了甲磺酸帕拉德福韦片安全性优势，符合 CDE 对药物研究要求。同时发现 TDF、TAF 和 TMF 在大鼠体内暴露量约为人用治疗剂量的 10 倍剂量肝脏肿瘤的发生率增加，而甲磺酸帕拉德福韦在 106 倍剂量时才有肿瘤增大的风险，进一步验证了产品的安全性。

## 3. 原料药工艺研究

（1）原料工艺：回避了苛刻的反应条件并节能降耗，反应条件从原来的零下 60℃ 优化为室温；减少了甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响；改进缩合工艺提高产品立体选择性，异构体大幅度降低，增加手性催化剂，将关键反应立体选择性从 5/2 提高到 70/3。

（2）原料收率：优化后的收率比原工艺收率提高超过 3 倍，并通过对原合成路线的改良，用手性催化反应代替原合成路线中价格高昂的手性反应物，使成本大幅度降低。

（3）原料质量研究：有关物质中单个杂质及总杂限度控制更严格；含量结果要求更高；对 13 个基因毒性杂质进行研究和控制，提高了产品安全性。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节能，成本大幅降低。

## 4. 制剂工艺

甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入

过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量，使甲磺酸帕拉德福韦片达到产业化上市工艺要求，质量可控、稳定性好。

## 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利，提高甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，提高市场竞争力，加强了仿制药的仿制难度。

## 6. 临床研究

（1）通过深入分析临床前安全性、药代动力学及药效学数据，将临床早期试验探索剂量范围扩大，最终确定了最佳给药剂量 45mg/天而非原本引进时推荐的 30mg/天给药剂量。

（2）将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯换为临床疗效更好的一线药物 TDF，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，保证了产品以一线治疗药物获批上市。

（3）缩短 II 期临床试验周期从 48 周优化为 24 周，加速临床试验进程。已完成的 II 期临床试验结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片有效性与 TDF 相当，对肾脏的安全性优于 TDF。

发行人通过全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，与一线治疗药物头对头比较完成 III 期确证性临床试验并达到了主要和次要疗效终点，提升了产品商业化阶段的市场空间。

因此，发行人引进甲磺酸帕拉德福韦片后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。

**（二）注射用 MB07133——独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖**

### 1. 药物早期研究

发行人完成临床前药代实验及样品检测方法的开发。通过对注射用 MB07133 代谢机制深入研究，指导后期临床试验方案设计。



## 2. 药理毒理研究

根据法规要求，发行人在完成桥接实验后，进一步补充了 SD 大鼠 3 个周期重复给药毒性试验，对注射用 MB07133 安全性进一步确认，指导临床剂量设计，符合 CDE 对药物研究要求。

## 3. 原料药工艺研究

（1）原料工艺优化：优化结晶工艺，提高产品收率及纯度；增加对重金属的控制；进行充分的安全评估，优化工艺参数，保证生产的安全性。

（2）原料收率：优化后的收率比原工艺的收率提高 2 倍，使成本大幅降低。

（3）原料质量研究：发行人增加影响注射剂质量的关键指标：溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素的控制；同时有关物质增加特定杂质的控制，将总杂质从 $\leq 4\%$ 优化至 $\leq 1.5\%$ ，减少潜在毒性的影响，提高产品质量，发行人原料标准中控制的杂质种类更多，标准更严格，产品安全性更高。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节能，成本大幅降低。

## 4. 制剂工艺

（1）制剂处方工艺：原制剂为 80ml 的水溶液，需零下 20℃ 冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储；临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，显著提高了临床应用价值。

（2）制剂标准：增加注射剂关键质量指标，溶液澄清度与颜色、酸度等的控制；新增了特定杂质的研究，并制定了杂质限度；优化后的制剂标准更严格，产品安全性更高。

发行人通过制剂工艺研究优化了剂型并大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并达到产业化上市工艺要求，产品质量可控、稳定性好，更具市场竞争力。

## 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利，提高 MB07133 专利壁垒，提高市场竞争力。

## 6. 临床研究

（1）在开发注射用 MB07133 单药治疗方案的同时，发行人依据本产品特性及优异的安全性，积极推动注射用 MB07133 与免疫疗法 PD-1 单抗联合疗法的临床试验开展。

（2）已完成了国内的 I 期和 II 期第一阶段临床试验，并顺利启动 II 期第二阶段临床试验。已完成的单药疗法 I 期临床试验结果显示，产品疗效肯定，安全性好：受试者中位无进展生存期（mPFS）为 5.59 个月，在同类已上市的二线单药治疗药物中注射用 MB07133 展现出了较优的有效性和安全性指标。

（3）基于注射用 MB07133 良好的疗效及优异的安全性，及机制互补的药物联合治疗可以明显改善癌症病人的存活率、生存时间及生活质量，发行人启动了注射用 MB07133 与信达生物信迪利单抗注射液联合用药开展 I/IIa 期临床试验，评估在晚期原发性肝癌受试者中的安全性和有效性。

发行人通过前期制剂工艺的重大改进及临床阶段全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，探索更好疗效和安全性，更具市场前景。

## 7. 合作研发

发行人与信达药业合作开发注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联用方案系发行人自主设计临床方案、自主推进临床试验研究，信达药业仅提供免费用药信迪利单抗注射液，根据《临床试验合作、许可与供应协议》，双方按照该协议的条款与条件开展临床试验，评估新通药物产品注射用 MB07133、信达药业产品信迪利单抗注射液同时和/或按顺序给药在实体瘤癌症受试者中的安全性、药代动力学、药效学和初步疗效，共同研发用于治疗晚期原发性肝癌的联合疗法。发行人作为申办方负责临床试验推动并承担全部临床试验的费用，信达药业提供信迪利单抗注射液及必要技术信息，故本联合用药系在发行人主导下完成。

因此，发行人引进注射用 MB07133 后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。注射用 MB07133 与信迪利单抗联合疗法中，在公司的主导下作为申办方负责临床试验推动并承担全部临床试验的费用，故发行人未对合作研发方构成技术依赖。

（三）富马酸海普诺福韦片——独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖

#### 1. 药物早期研究

发行人筛选合成多个异构体，确定候选化合物，设计筛选出了稳定的、具有长效作用的晶型。富马酸海普诺福韦片在血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

#### 2. 药理毒理研究

发行人独立完成富马酸海普诺福韦片所有药理、毒理、药效、药代动力学等研究。

#### 3. 原料药工艺研究

发行人独立开展富马酸海普诺福韦原料药的工艺开发、盐型研究、晶型研究、粒度研究、杂质、稳定性研究，以及分析方法研究和建立。

#### 4. 制剂工艺

发行人基于富马酸海普诺福韦片的理化性质，同时结合药代动力学研究结果，筛选和确定了剂型和规格，开发了制剂处方和工艺，进行分析方法研究和稳定性研究，建立质量标准。

#### 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利。

#### 6. 临床研究

发行人独立自主设计了各个阶段的临床试验方案，富马酸海普诺福韦已完成的临床试验显示 HTS 的半衰期显著延长，富马酸海普诺福韦有潜在的长

效性。

## 7. 合作研发

根据公司与广东奇方于 2019 年 5 月签署的《技术开发（合作）合同》，就富马酸海普诺福韦片项目，广东奇方提供研发经费和项目立项前的市场调研等工作，新通药物负责富马酸海普诺福韦片临床前研究、临床开发、注册申报等工作，因履行本合同所产生的研究开发技术成果及其相关知识产权归新通药物所有，经新通药物同意广东奇方可以署名或共同申请专利。

因此，发行人引进授权方有关富马酸海普诺福韦片的化合物专利后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。与广东奇方的合作研发中，广东奇方仅负责市场调研、可行性论证、销售策划等非研发类工作，发行人未对合作研发方构成技术依赖。

综上所述，本所律师认为，发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片授权引进后，在原有研发基础上完成多个阶段的实质性研发，并通过全新的临床方案设计、产品制剂工艺改进和专利保护等创新研发取得了多方面的实质性进展，有效的提升了产品的临床价值，更加有利于产品的产业化和 market 价值。

三、请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进，充分论述发行人是否具有自主持续研发能力

（一）发行人虽在转型阶段引进多个产品，但区别于传统的 License-in 项目，发行人并未依赖技术授权方，均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值，推动临床至下一阶段，并持续丰富产品管线

### 1. 基于引进 HepDirect 技术和相关产品后的实质性改进

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长、核心技术人员，发行人在转型初期通过授权引进管线降低了研发风险，汲取了先进理念和研发技术，但发行人并未完全采用引进的研究结果和临床方案推进产品在国内的临床开发，而是在引进后对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 等做出实质性的改进和优化，具体例证详见本题回复之“二、发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完

成下一阶段的实质性研发或创新研发”。发行人通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的临床应用价值，并基于引进产品的科研成果拓展了联合用药、新药物开发以及新平台打造等尝试，并未依托引进方的研发能力，独立完成国内所有的临床试验，已取得了初步成果。

发行人基于 HepDirect 技术开发的肝靶向创新药物研发平台，陆续开发了多个治疗肝脏相关疾病的药物，发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析，将甲磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天，并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯替换为临床疗效更好的一线药物 TDF，甲磺酸帕拉德福韦已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件，预计将于 2024 年获批上市。对于注射用 MB07133，发行人通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，截至本补充法律意见书出具之日，注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验，并积极拓展与 PD-1 联合用药且已启动 I/IIa 期临床试验。发行人基于对 HepDirect 技术代谢方面的深入研究，对代谢机制和代谢过程重新梳理，解决由于代谢缓慢或加快而不能适应常规体外代谢模型从而无法得到有效评估的问题，独立开发了潜在长效抗乙肝新药富马酸海普诺福韦。因此，自发行人引进 HepDirect 技术及相关产品后均独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖。此外，在 HepDirect 技术应用的基础上，发行人对创新药的研发探索进一步趋于成熟，先后进一步拓展在乙肝及肝癌治疗靶点上的应用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目已获准开展临床试验，并同步开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究。发行人独立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。此外，发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 机制的肝靶向递送技术。

## 2. CE-磷苯妥英钠注射液引进技术后的重要贡献

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长、核心技术人员，对于 CE-磷苯妥英钠注射液，发行人充分发挥了自身在 CMC 技术平台以及

在临床方案设计等方面的核心技术优势，在产品引进后进行了全面的临床前药学研究，不断优化产品质量，提升产品的安全性，为产品的快速顺利获批上市发挥了重要的作用，使得 CE-磷苯妥英钠注射液在满足国内法规对于产品上市申请相关要求的同时，加速了产品的上市进程，快捷并有效地将 CE-磷苯妥英钠注射液推进至提交上市许可申请。**合作研发伙伴广东奇方仅负责市场调研、可行性论证、销售策划等非研发类工作，发行人未对合作研发方构成技术依赖，发行人具体工作如下：**

（1）发挥 CMC 平台技术优势，降低杂质水平以保证产品质量，并建立了相应的质量体系，消除了产品推进的障碍

在引进 CE-磷苯妥英钠注射液的后续研究中，公司发现在 CE-磷苯妥英钠注射液中存在一降解杂质 E，且含量不满足中国药监管部门的相关要求，系 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市的一大障碍，而 Sedor 仅将该杂质作为未知杂质控制，未对该杂质进行全面研究。

发行人发挥自身具备的 CMC 平台技术优势，对杂质 E 进行了深入研究，主要贡献如下：A、杂质鉴定，公司对该杂质进行全面分析，通过对反应机理的理解，推测出其结构，并通过化学合成的方式验证其结构；B、质量控制，通过对杂质 E 生成机理的深入理解，公司开发了针对生成该杂质的特定反应物的定量分析方法，加强对各辅料中特定反应物的检测和控制；C、优化制剂工艺，通过优化制剂工艺参数，进一步减少杂质 E 的生成，提高产品的安全性。

在上述工作的基础上，公司完善了 CE-磷苯妥英钠注射液在国内生产的质量体系，为产品的顺利推进打下了坚实的基础。

（2）发挥临床团队方案设计能力较强的优势，在对产品深入理解的基础上设计了合理的临床方案，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程

在临床方案设计方面，根据《药品注册管理办法》，磷苯妥英钠注射液未在中国上市，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品 2 类，公司需按照法规要求在国内进行 I、II、III 期临床试验。

但该产品在国内开展临床时面临极大的难题：由于癫痫持续状态是一种严重的神经科急症，应紧急抢救，否则易致残甚至死亡，尤其是全身强直-

阵挛性发作持续状态。CE-磷苯妥英钠注射液适应症为癫痫持续状态及预防手术及围手术期癫痫发作，基于癫痫持续状态的疾病特殊性及伦理考量，在患者中开展临床试验具有极大难度，临床试验至少需 5 年以上，且需要大量研发资金。

发行人临床团队基于对 CE-磷苯妥英钠注射液的深入研究及理解，通过扎实的论据及与 CDE 充分沟通后，公司在申报 IND 时提交了生物等效性临床试验方案和说明，并获得了批准。

## （二）发行人具有专业的研发团队和药物开发经验，并打造了三大核心技术平台，开发了多个产品，具有自主持续研发能力

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人专注药物研发超过二十年，聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域。发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队建立起一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，从 2011 年开始，发行人在推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 研发过程中，不断深化 HepDirect 技术作用机制的理解和研究，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。2013 年，发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦的开发；2016 年发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目已获准开展临床试验，随着研究的深入将开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究；2021 年，进行了注射用 MB07133 与免疫调节药物 PD-1 单抗治疗肿瘤联合用药开发，并已启动 I/IIa 期临床试验；目前正在研发的 XTYW002 是基于肝靶向创新药物研发平台技术进一步开发的项目。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，CMC 研究平台是发行人经过二十余年药物研发工作积累形成，系发行人传统优势平台，积累了发行人多年来在药物合成工艺开发/优化、制剂技术开发/优化、分析方

法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺等方面的丰富技术和经验，为发行人发展做出了重大贡献。发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 后，利用 CMC 研究平台的优势，开发晶型、盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等并形成相应的专利保护和专有技术，显著提升了产品的临床应用价值和市场竞争力。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托科学的临床管理体系和具备丰富临床经验及专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床方案设计开发平台。通过设计及优化临床试验方案，加快药品研发进程，提高药物临床使用价值。

发行人作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目 36 项，其中国家重大新药创制项目 7 项、国家级中小型企业创新基金 2 项、省部级课题 21 项、市级课题 6 项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的“国家重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的临床研究
3	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的研究开发

发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技



术创新药物校企联合研究中心。

综上所述，本所律师认为，发行人虽然在转型阶段引进了多个产品，但区别于传统的 License-in 项目，发行人均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值，推动临床至下一阶段，并持续丰富产品管线，发行人已具备完备的研发体系和独立自主的持续研发能力。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人董事长、核心技术人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

（二）查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

（三）查阅发行人承担“国家科技重大专项”等科研项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

（四）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（五）查阅发行人在研产品的药物临床方案、临床试验批件等研究进度相关资料；

（六）查阅发行人向监管部门提交的 IND 申请文件及沟通纪要，了解发行人临床部门在项目研发过程中发挥的作用；

（七）查询发行人向监管部门提交的药学研究资料，了解发行人 CMC 研发内容及在项目研发过程中发挥的作用；

（八）访谈国内公立医疗机构肝病科专家，了解发行人产品特点及产品研发进度；

（九）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 6：关于收购凯华公司

根据问询回复，1) 2011 年 1 月凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，2011 年 7 月 Morningside Venture 全资子公司晖美公司以 5,000 万元取得发行人 23.25% 股权，2011 年 8 月发行人与凯华公司达成合作研发协议，2015 年 8 月发行人以 5,000 万元完成对凯华公司的全资收购；2) 收购凯华公司时其账面上对 Pradefovir、MB07133 等专利技术确认的无形资产金额为 117.50 万美元（折合人民币 750.74 万元），发行人合并报表确认的相关专利技术公允价值为 4,845.62 万元。

请发行人进一步说明：(1) 凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑；(2) 结合凯华公司向 LGND 支付的授权费 122.11 万美元、发行人对相关管线的研发投入 603.36 万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以 5000 万元收购凯华公司并确认相关无形资产 4,845.62 万元的公允性。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师核查上述交易事项的公允性，并对是否存在利益输送发表明确意见。

回复：

一、凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向 LGND 取得授权的原因与考虑

(一) 凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排

1. 凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项时间表

凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的具体时间表如下：

时间	事项	备注
2011 年 3 月	凯 华 公 司 取 得	凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，获得

时间	事项	备注
	LGND 许可	HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。
2011 年 7 月	Morningside Venture 入股发行人	发行人与晖美公司（Morningside Venture 持股 100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》，晖美公司向发行人投资 5,000.00 万元之等值美元。
2011 年 8 月	发行人与凯华公司达成合作研发	发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》，约定双方就帕拉德福韦和 MB07133 产品在中国境内进行研究及注册申报事宜开展合作。
2013 年 1 月	凯华公司成为 Morningside Venture 全资子公司	凯华公司经营不善，Morningside Venture 通过代偿原股东债务取得凯华公司剩余股份。
2015 年 3 月	发行人收购凯华公司	发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，以 5,000 万元对凯华公司进行全资收购。

## 2. 凯华公司取得LGND许可、Morningside Venture入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景和原因

### （1）凯华公司取得 LGND 许可的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈金伟丽女士、Morningside Venture 负责人员，凯华公司取得 LGND 许可的背景和原因如下：

LGND 是一家生物制药公司，专注于开发或收购一些助力制药公司发明和开发药物的技术。在药品开发过程中，LGND 专注于新药研发、早期新药开发、产品重新配方和结盟等领域，由其他制药公司进行后期开发、监督管理及商业化，LGND 在该过程中获得收益。

LGND 在获得 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术后，未对其进行研究开发，即向第三方合作伙伴进行授权。

凯华公司创始团队看好 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 在中国的发

展前景，计划将其引进至中国并进一步推进至临床阶段。因缺乏资金持续推动该项目，凯华公司创始团队与在医药领域有丰富资源的 Morningside Venture 接洽并由 Morningside Venture 增资凯华公司。

2011 年 3 月，凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，获得上述专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

## （2）Morningside Venture 入股发行人的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员，Morningside Venture 入股发行人的背景和原因如下：

Morningside Venture 是一家全球布局的知名投资机构，生物医药是其重要的投资领域，其在医药领域积累了丰富的资源。2011 年，发行人基于国家鼓励创新药研发及国产创新药发展将进入“快车道”的背景，计划转型创新药研发。在双方接触并充分了解后，Morningside Venture 认可发行人在国内药物研究及商业转化方面的丰富经验和技术优势，看好发行人的发展前景，同时发行人希望借助 Morningside Venture 在医药领域的丰富资源进入创新药行业。双方决定由 Morningside Venture 增资入股发行人。

2011 年 7 月，发行人与晖美公司（Morningside Venture 持股 100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》。

Morningside Venture 入股发行人不以凯华公司取得 LGND 许可为前提，上述协议中亦不存在任何关于后续发行人与凯华公司达成合作研发或发行人收购凯华公司等事项的安排。

## （3）发行人与凯华公司达成合作研发的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，发行人与凯华公司达成合作研发的背景如下：

凯华公司基于推进帕拉德福韦、MB07133 在国内进入临床前研究、注册申报的需求，凯华公司股东 Morningside Venture 向其推荐了包含发行人在内的多家在国内具有临床研发及药品注册申报经验的研发机构。同时发行人看好该项目在

中国的前景与发展，及凯华公司的科学家所具有的丰富的临床经验。双方经过谈判，最终达成合作。

2011年8月，发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》，由发行人投入资金、技术在国内进行研发申报并享有临床试验批件 43.8% 的权益。

发行人与凯华公司协商确定的合作模式为合作研发，合作研发为创新药开发行业的常见模式，选择以合作研发模式与凯华公司进行合作是充分考量了收益与风险的合理商业行为，上述协议中不存在后续发行人收购凯华公司等事项的安排。

#### （4）Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份的背景如下：

2011年11月，凯华公司向 SAIF PARTNERS IV L.P 借款 200 万美元，用于支付凯华公司其他项目的部分许可费，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦以其持有的凯华公司股权提供质押担保。截至 2012 年 12 月，由于该等债务逾期且凯华公司无法偿还该债务，SAIF PARTNERS IV L.P 拟向上述自然人主张质押权。

为解决凯华公司债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，Morningside Venture 与席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦签订凯华公司重组协议，约定由 Morningside Venture 代为偿还凯华公司上述债务，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦将所持有的全部凯华公司股份（无论相关股份是否已经发行）以 10 美元对价转让给 Morningside Venture。

由于仅席志坚获配股份，金伟丽、赵南明、张林琦未实际获配股份，2013 年 1 月 15 日，席志坚将其持有的凯华公司 171.1112 万股普通股转让给 Morningside Venture，至此，Morningside Venture 持有凯华公司 100% 股权。

本次重组是为了解决凯华公司的债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，上述协议并不存在发行人收购凯华公司等事项的安排。

#### （5）发行人收购凯华公司的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、

Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，发行人收购凯华公司的背景如下：

凯华公司因经营困难无法继续维持，且 Morningside Venture 作为投资公司，无意参与全资子公司凯华公司运营，希望转让凯华公司股权。凯华公司被收购前财务状况（未经审计）见下表：

单位：万美元

项目	2013年12月31日	2014年12月31日	2015年2月28日
资产总额	135.27	139.91	139.61
负债总额	124.15	124.15	124.05
所有者权益	11.12	15.76	15.56
项目	2013年度	2014年度	2015年1-2月
主营业务收入	0.00	22.76	0.00
净利润	-1.5	4.64	-0.19

另一方面，截至2015年3月，甲磺酸帕拉德福韦片项目在国内推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133项目在国内已取得临床试验批件，发行人看好上述产品在中国的市场前景，故提出收购意向。经过双方谈判，最终 Morningside Venture 决定将凯华公司出售给发行人。

2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权，价格为 5,000.00 万元之等值美元。2015 年 8 月，凯华公司完成股权变更登记事宜。

综上所述，2011年至2015年间，凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份、发行人收购凯华公司等事项发生时间跨度较长，各事项之间均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的；各事项之间均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果；各事项之间均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生；各事项之间均单独作价。本所律师认为，上述事项并非事先安排的一揽子交易。

## （二）发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

## 1. 凯华公司与LGND达成合作前，发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

根据发行人的说明、LGND 的邮件确认，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，在凯华公司与 LGND 达成合作前，发行人并未接触 LGND，亦未从其他方获知 LGND 拟就 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内进行授权许可的信息，因此发行人未曾获知此项业务机会并直接向 LGND 取得授权。

## 2. 凯华公司与LGND达成合作后，发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

### （1） LGND对凯华公司的授权具有排他性

根据凯华公司与 LGND 签订的《经修订和重述的许可协议》，LGND 主要授予凯华公司及其关联公司如下许可权利：①HepB 化合物/产品的独占许可，即在 Pradefovir 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的帕拉德福韦，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的其他 HepB 化合物和 HepB 产品。②HCC 化合物/产品的独占许可，即 MB07133 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的 MB07133，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的其他 HCC 化合物和 HCC 产品。

根据上述约定，LGND 对凯华公司的授权具有排他性，发行人无法直接向 LGND 取得授权。

### （2） 根据LGND授权凯华公司的协议，关联公司也获得与凯华公司相同的授权

根据《经修订和重述的许可协议》、LGND 许可协议法律意见书，凯华公司及其关联公司获得独占许可权利，且《经修订和重述的许可协议》将“关联公司”定义为“就特定主体而言，系指被该主体控制、控制该主体或与该

主体共同受他方控制的任何主体（视具体情况而定）……‘控制’系指(a)直接或间接拥有相关实体百分之五十（50%）或以上的表决权”，这意味着发行人作为凯华公司的关联公司属于许可文件项下的被许可人。

综上所述，凯华公司及其关联公司均取得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权，因此，发行人选择通过收购凯华公司股权的方式获得 LGND 的授权而未直接向 LGND 取得授权。

**二、结合凯华公司向LGND支付的授权费122.11万美元、发行人对相关管线的研发投入603.36万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以5,000万元收购凯华公司并确认相关无形资产4,845.62万元的公允性**

**（一）发行人以5,000万元收购凯华公司的公允性**

**1. Morningside Venture取得凯华公司的投入**

根据发行人的说明，并经本所律师查阅 Morningside Venture 出资凭证、代偿债务支付凭证、凯华公司重组协议，以及访谈 Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，Morningside Venture 对凯华公司的投入如下：

2011年6月，Morningside Venture 认购凯华公司4,500,000股 A 系列优先股，认购价格为300万美元。

2012年12月，Morningside Venture 根据凯华公司重组协议，代偿凯华公司自然人股东债务160.9万美元。

2013年1月，Morningside Venture 收购席志坚持有的凯华公司1,711,112股普通股，收购价格为10美元。

因此，Morningside Venture 取得凯华公司100%股权累计支付的成本为460.9010万美元。

**2. 凯华公司被发行人收购前的股权价值**

根据发行人的说明，并经本所律师查阅发行人与 Morningside Venture 之间的股权转让框架协议、股权转让合同，以及访谈发行人控股股东张登科先生、



Morningside Venture 负责人员，发行人收购凯华公司价格的协商过程如下：

2015年3月，发行人与 Morningside Venture 签署凯华公司收购协议时，凯华公司核心资产为甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133，其中甲磺酸帕拉德福韦片推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 已取得临床试验批件。此时甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 项目未来研发成功机率已高于凯华公司取得 LGND 许可及 Morningside Venture 取得凯华公司 100% 股权时，对应股权价值也高于上述时点。

研发项目名称	对应的专利及专有技术	凯华公司取得 LGND 许可时研发进度	发行人收购凯华公司时研发进度
甲磺酸帕拉德福韦片	Pradefovir 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 II 期临床试验，在中国境内未开展临床研究	在中国境内推进至 Ib 期临床试验阶段
注射用 MB07133	MB07133 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 I 期临床试验，在中国境内未开展临床研究	在中国境内已取得临床试验批件

发行人与 Morningside Venture 综合考虑 Morningside Venture 对凯华公司的投入，以及上述研发管线的研发进度和市场预期，经过反复磋商谈判，最终确定收购价格。因此，本所律师认为，该等价格具备定价公允的合理基础。

## （二）确认相关无形资产4,845.62万元的公允性

发行人于2015年8月收购凯华公司，收购时凯华公司账面已对 Pradefovir、MB07133等专利技术确认了无形资产。

### 1. 无形资产评估

发行人委托广东联信资产评估土地房地产估价有限公司对持有的专有技术（甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133）于评估基准日（即2015年8月31日）时的市场价值进行追溯性评估并于2021年8月2日出具了联信评报字【2021】第 F0230号《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估说明》。该报告及说明的主要内容如下：

### （1） 评估范围与对象

评估的对象是新通药物持有的专有技术的市场价值。评估范围为新通药物于评估基准日时持有的专有技术，具体为甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133。

### （2） 评估基准日

本次评估的评估基准日为2015年8月31日。

### （3） 价值类型

本次评估的价值类型为市场价值。

### （4） 评估方法

无形资产的价值主要是通过产品的收益来体现，故本次评估适宜采用收益法。

### （5） 无形资产评估定价的具体指标及测算过程

#### ①净利润

由于本次评估的“甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133”目前处于临床试验阶段，评估机构对公司的研发及销售人员进行访谈，根据其于医疗部门的沟通，预测该技术产品未来上市时间、未来上市时的销售价格。同时，依据研发过程中的原材料成本并参考行业内生产该类药品产品的辅料成本、人工成本及包装成本等预测未来年度技术产品的生产成本。根据目前市场上类似药品的销售情况，结合行业发展趋势、国家政策导向等因素进行综合分析调整，预测未来技术产品带来的净利润。

#### ②折现率

折现率=无风险报酬率+专有技术使用风险报酬率+经营风险报酬率+财务风险报酬率=4.03%+（2.52%+3.00%+5.50%）=15.03%

#### ③专有技术对公司净利润的贡献率

在确定专有技术对公司净利润的贡献率时，分析技术产品产生的利润，从理论上讲，对技术产品的利润做出贡献的资产分有形的和无形的，评估人员首先考察整体无形资产对销售净利润的贡献，然后根据公司的行业特点，通过对公司各部门人员了解，进行业绩及结构分析，再将无形资产贡献中再进一步细分为客户

网络、营销网络、管理水平、技术无形资产和其他无形资产等贡献因素。

#### ④药品研发成功率

据 Harris Williams middle market 统计，在药物研发过程中，进入药物研发管道的5,000至10,000个先导化合物中，平均只有250个能够进入临床，平均只有1个能最终获得监管部门的新药批准，大量前期研发工作会以失败告终。

本次评估参考国际估算标准参考 Clinical Development Success Rates,2006-2015估算研发成功率。

“甲磺酸帕拉德福韦”于评估基准日处于 Ib 期临床试验阶段，按照折算标准，取其成功率为64.5%。

考虑上述研发成功率后，“甲磺酸帕拉德福韦”专有技术的评估结果为3,424.66万元。

采用上述方法，对“注射用 MB07133”专有技术的评估结果为1,662.04万元。

#### （6）评估结论

经过评估测算，评估基准日时，新通药物持有的专有技术的评估值为5,086.70万元。

## 2. 无形资产确认

凯华公司因未从事实际生产经营，不具备独立的投入、加工处理过程和产出能力，账面资产主要为 Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133相关专利及专有技术，从而发行人将此次收购作为资产收购处理。因此在合并层面，发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值部分作为 Pradefovir 及 MB07133的购买对价。具体计算过程如下：

单位：万元、万美元

项目	美元	人民币
收购支付价款①		5,000.00
凯华公司收购时净资产公允价值②	141.66	905.12
Pradefovir 及 MB07133 购买对价（③=①-②）		4,094.88
凯华公司 Pradefovir 及 MB07133 账面价值④		750.74

Pradefovir 及 MB07133 专利确认原值 (⑤=③+④)		4,845.62
-------------------------------------	--	----------

### （三）结合同行业研发管线交易案例分析交易价格与累计投入的关系

由于创新药未来较大的潜在收益，因此，创新药研发管线的价值通常远高于其累计投入成本。通过分析对比同行业研发管线交易价格与累计投入的比例可以一定程度上分析发行人收购凯华公司交易价格的合理性。

发行人与 Morningside Venture 于2015年3月达成收购凯华公司协议时，甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133两项研发管线是凯华公司的主要资产。发行人收购凯华公司100%股权的交易价格5,000万元扣除其他资产负债净额154.38万元（凯华公司收购时净资产公允价值905.12万元扣减凯华公司 Pradefovir 及 MB07133账面价值750.74万元），相当于为相关无形资产支付了4,845.62万元的对价。截至收购协议达成之日，凯华公司向 LGND 支付的授权费122.11万美元，加上发行人之前投入研发支出累计金额为人民币603.36万元，折合人民币约1,389.60万元，转让对价折合人民币4,845.62万元，经计算增值率为248.71%。

经查询，类似市场交易案例如下：

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
君实生物	688180.SH/ 01877.HK	2022年1月10日，经君实生物与 Coherus 协商一致，Coherus 已启动行使可选项目之一 JS006的选择权的程序，以获得许可可在 Coherus 区域开发 JS006或含有 JS006的任何产品用于治疗或预防人类疾病。 按照许可与商业化协议，Coherus 将向君实生物一次性支付3,500万美元执行费，款项不可退回；在达到相应的里程碑事件后，Coherus 将向君实生物支付累计不超过2.55亿美元的里程碑款，外加任何包含 JS006产品在 Coherus 区域内年销售净额18%的销售分成。	转让对价最高约 2.90 亿美元（不含销售提成费）； 累计投入约人民币 7,005.42万元	最高约 2,535.01% （不含销售提成费）

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
艾力斯	688578.SH	<p>2021年6月30日，艾力斯与 ArriVent Biopharma Inc.,（以下简称“ArriVent”）签署附条件生效的《全球技术转让和授权协议》和《普通股认购协议》，并授权 ArriVent 使用艾力斯相关专利和专有技术，在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发（包括研发、生产、进口、出口、使用、销售等）伏美替尼的权利。</p> <p>根据上述交易，艾力斯将获得4,000万美元的首付款，累计不超过7.65亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件），销售提成费以及 ArriVent 一定比例的股份。</p>	<p>转让对价最高约 8.05 亿美元（不含销售提成费以及股份对价）；</p> <p>累计投入约人民币 57,013.05 万元</p>	<p>最高约 812.14%（不含销售提成费以及股份对价）</p>
迪哲医药	688192.SH	<p>2020年8月，迪哲医药与 AZAB 签订《DZD3969 ASSIGNMENT AGREEMENT》（《DZD3969 转让协议》），向 AZAB 转让 DZD3969项目相关的知识产权权利。</p> <p>根据上述交易，迪哲医药与 AZAB 转让 DZD3969项目交易总价款为 20,188.58 万元。</p>	<p>转让对价人民币 20,188.58 万元，转让前的累计研发投入为人民币 8,980.50 万元。</p>	125%
发行人/凯华公司	-	<p>2015年3月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》以5,000万元人民币对凯华公司进行全资收购，发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值部分作为 Pradefovir 及 MB07133的购买对价，无形资产公允价值为4,845.62万元。</p>	<p>转让对价人民币4,845.62万元，转让前的累计研发投入合计人民币1,389.60万元。</p>	248.71%

注：增值率=转让对价/转让前的累计投入-1。交易价格已按照签署协议时的汇率折算为人民币价格。

数据来源：上述公司信息披露公告文件

如上表分析，发行人与凯华公司之间交易的增值率在可比市场案例的增值率范围之内，转让价格具有公允性。

发行人收购凯华公司一方面是基于对相关管线的市场前景和市场价值的判断，另一方面也希望建立海外研发平台。发行人与 Morningside Venture 基于凯华公司核心资产的研发进度和未来预期经反复磋商谈判，达成了以5,000万元人民币等值美元收购凯华公司100%股权的协议。结合凯华公司被收购前的累计研发投入和交易价格与市场类似交易的对比，发行人收购凯华公司的交易价格是公允的。交易价格5,000.00万元扣除凯华公司账面其他资产负债净额154.38万元的差额4,845.62万元确认为相关无形资产是公允的。综上所述，发行人收购凯华公司的价格具备定价公允的合理基础，不存在利益输送情形。

综上所述，本所律师认为，发行人以5,000万元收购凯华公司并确认相关无形资产4,845.62万元是公允的，不存在利益输送情形。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士进行访谈，了解凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景、原因、定价依据，分析有关交易的商业目的和其他考虑因素；

（二）查阅凯华公司与 LGND 签订之《许可协议》《经修订和重述的许可协议》等许可文件、凯华公司向 LGND 支付许可费的付款凭证，以及 LGND 许可协议法律意见书；

（三）查阅晖美公司入股发行人相关协议、增资款项支付凭证及验资报告；

（四）查阅发行人与凯华公司于 2011 年 8 月签订之《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、甲磺酸帕拉德福韦片项目相关临床试验批件、注射用 MB07133 项目相关临床试验批件；

（五）查阅发行人收购凯华公司的相关协议、境外投资备案文件及股权转让款支付凭证；

（六）查阅 Morningside Venture 关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的书面说明；

（七）查阅发行人关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的书面说明；

（八）查阅《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》；

（九）检索市场案例，对比其他公司研发管线交易中转让对价与累计研发投入的关系，分析发行人收购凯华公司对价的公允性。

## 问题 8：关于股份支付

根据申报材料，《西安海金沙合伙协议》经历多次修订，其中《合伙协议修正案》和《合伙协议补充说明》仅有执行事务合伙人张登科一人签名。

请发行人说明：（1）全面梳理西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）、对服务期认定及会计处理的影响；（2）自股权激励计划设立以来合伙份额变动情况、转让价格及其公允性，如转让价格不公允，是否实质上构成服务期或等待期，合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定是否得到严格执行；（3）结合合伙协议相关条款，进一步说明协商转让价格的定价基础，如有限合伙人与执行事务合伙人就转让价格未协商一致的处理办法，有限合伙人是否能够以合理价格将财产份额转让给其他有限合伙人；（4）有限合伙人未签字确认的情况下，合伙协议历次修订及相关说明的法律效力。

请保荐机构、申报会计师对发行人股份支付会计处理是否符合准则规定发表明确意见，请发行人律师对问题（4）发表明确意见。

回复：

一、合伙协议历次修订及相关说明的签署情况

经本所律师核查，合伙协议历次修订及相关说明的签署情况如下：



序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
1	《合伙协议》（第一次合伙协议）	2015.12.28	西安海金沙设立	全体合伙人	——
2	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第一次修正案）	2019.12.30	（1）合伙期限由 2015 年 12 月 28 日至 2025 年 12 月 27 日变更为长期； （2）出资额由 10 万元变更为 368.1282 万元；（3）执行事务合伙人由张登科变更为刘春梅	全体合伙人	——
3	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第二次修正案）	2019.12.31	有限合伙人金伟丽、李秀珍、张艳侠、高中强、张海峰、秦龙、王媛、刘妮妮、黄青玲、孙文军、王夕静、陈霞、温秀红、刘雁、王洪威、郭维博入股	执行事务合伙人	2019 年 12 月 31 日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，共同作出如下决议：（1）同意左述有限合伙入伙；（2）同意就变更事项修改合伙协议，并授权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。 2019 年 12 月 31 日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
					合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》。 西安海金沙执行事务合伙人刘春梅就上述变更事项签署上述合伙协议修正案。
4	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第三次修正案）	2021.04.20	（1）有限合伙人张艳侠因去世退出西安海金沙；（2）出资额由 368.1282 万元变更为 361.2099 万元	全体合伙人（除张艳侠外）	——
5	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》（第二次合伙协议）	2021.04.25	（1）出资额由 361.2099 万元变更为 368.1282 万元；（2）执行事务合伙人由刘春梅变更为张登科	全体合伙人	——
6	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第四次修正案）	2021.06.28	变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款	执行事务合伙人	2021 年 6 月 28 日，西安海金沙全体合伙人签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，共同作出如下决议：（1）修改合伙协议中关于有限合伙人的财产份额转让价格相关条款；（2）同意就变更事项修改合伙协议，并授

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
					权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。 西安海金沙执行事务合伙人张登科就上述变更事项签署上述合伙协议修正案。
7	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（补充说明）	2022.02.23	(1) 补充说明西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件；(2) 补充说明有限合伙人的退出条件	执行事务合伙人	2022年2月23日，西安海金沙执行事务合伙人张登科签署补充说明，对合伙协议中关于西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件，以及有限合伙人的退出条件作出补充说明。

## 二、仅有执行事务合伙人签署的合伙协议修正案及相关说明的法律效力

《中华人民共和国合伙企业法》第十九条规定：“修改或者补充合伙协议，应当经全体合伙人一致同意；但是，合伙协议另有约定的除外”。

第一次合伙协议第十四条约定：“新合伙人入伙时，经全体合伙人同意，并依法订立书面协议”。

第二次合伙协议第十九条约定：“本企业的下列事项应当经全体合伙人过半数同意且执行事务合伙人同意：（一）改变本企业的名称；（二）改变本企业的经营范围、主要经营场所的地点；（三）处分本企业的不动产；（四）转让或者处分本企业的知识产权；（五）以本企业名义为他人提供担保；（六）聘任合伙人以外的人担任本企业的经营管理人员；（七）因上述第（一）至（六）项而修改或者补充合伙协议”。

第二十条约定：“除本协议第十九条约定事项及本协议另有约定外，本企业其他事项（含修改或补充合伙协议）均由执行事务合伙人决定”。

第二次修正案的主要内容为金伟丽等有限合伙人入伙，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》，因此，由执行事务合伙人签署第二次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第一次合伙协议的上述约定。

第四次修正案的主要内容为变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，由执行事务合伙人签署第四次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

补充说明的主要内容为对减持条件、有限合伙人退出条件作出补充说明，执行事务合伙人签署补充说明符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

此外，西安海金沙全体合伙人已于2022年6月8日出具《确认函》，载明已充分阅读并认可由执行事务合伙人签署的第二次修正案、第四次修正案及补充

说明的全部内容，并同意授权执行事务合伙人签署，执行事务合伙人的签署行为符合《中华人民共和国合伙企业法》规定及合伙协议约定，对前述事项无任何异议，亦不存在任何纠纷。

综上，本所律师认为，仅有执行事务合伙人签署的合伙协议修正案及相关说明文件已经全体合伙人书面确认，该等签署行为符合相关法律法规规定及当时有效的合伙协议约定，因此，合伙协议的历次修订及相关说明具有法律效力。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅西安海金沙的工商档案、合伙协议的历次修订与补充说明文件；

（二）查阅西安海金沙全体合伙人出具的《确认函》；

（三）检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站。

### 问题 9：关于其他

**9.1 根据问询回复，1）**发行人以柏拉阿图、席志坚等主体的部分专利申请与发行人存在研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形，系席志坚在发行人工作期间的职务发明为由提起诉讼，目前正在二审诉讼中；**2）**在审核期间，柏拉阿图亦就相关事项起诉发行人侵害商业秘密纠纷、恶意提起知识产权诉讼。

请发行人说明：（1）结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实；

（2）柏拉阿图等主体是否获得发行人相同或相似技术、药物授权，出现研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形的原因；如否，请发行人进一步分析发行人药物机制和核心技术是否具有先进性；（3）充分论证涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口；（4）请实际控制人补充保障发行人利益的相关措施。

请发行人：在招股说明书中披露前述案件的最新进展情况，并根据实际情

况简要分析对发行人的潜在风险。

请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实

（一）席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况

1.历史持股情况

（1）席志坚在凯华公司的历史持股情况

根据凯华公司法律意见书，2011 年 6 月，凯华公司向席志坚发行 171.1112 万股普通股，席志坚成为凯华公司股东。2013 年 1 月，席志坚将其持有的凯华公司 171.1112 万股普通股转让给 Morningside Venture，不再持有凯华公司股份。

（2）席志坚在发行人的历史持股情况

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚未曾直接或间接持有发行人任何股份。

2.历史任职情况

根据凯华公司法律意见书、席志坚辞任文件等，并经本所律师访谈相关人员，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚在凯华公司、发行人的历史任职情况如下：

任职单位	任职时间	任职职位	主要工作内容
凯华公司	2011 年 6 月至 2012 年 12 月	董事	负责凯华公司的总体运营及管理
	2011 年 3 月至 2012 年 8 月； 2015 年 5 月至 2016 年 12 月	首席执行官 (CEO)	负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进
发行人	2015 年 5 月至 2016 年 12 月	首席商务官	负责发行人的对外商务拓展及产品引进

## （二）对相关管线引进和研发发挥的具体作用

根据发行人提供的劳动合同等资料，并经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监及人力资源部经理，席志坚对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，具体如下：

### 1.甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，使得凯华公司获得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

发行人在推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 研发过程中，不断提高、改进 HepDirect 技术，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦片的开发。

2015 年 5 月，席志坚入职发行人担任首席商务官，基于席志坚在凯华公司上述管线引进环节中发挥的作用，及其履行首席商务官的职责所需，其知晓发行人甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 的研发进度及部分研发信息，但并未参与前述管线的研发工作。

### 2.CE-磷苯妥英钠注射液

席志坚入职发行人并担任首席商务官后，负责发行人的对外商务拓展及产品引进，协助发行人就引进 CE-磷苯妥英钠注射液与 Sedor 进行前期接洽。在席志坚于 2016 年 12 月离职后，其不再参与该项目的引进工作。

## （三）柏拉阿图的基本情况

经检索国家企业信用信息公示系统网站，截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图的基本信息如下：

公司名称	浙江柏拉阿图医药科技有限公司
注册资本	673.84 万元
成立日期	2010 年 8 月 20 日

住所	浙江省衢州市柯城区世纪大道 889 号 1 幢 301 室、302 室
经营范围	医药技术、生物技术研发、技术咨询、成果转让；氟化学品的研发及技术转让服务；化工原料及产品（不含危险化学品及易制毒化学品）销售。

经检索网络公开信息，柏拉阿图主要业务方向是抗病毒药物和糖皮质激素药物的研发。截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图及其子公司在研产品包括乙肝适应症及过敏性鼻炎、哮喘和皮炎适应症产品。其中柏拉阿图共有两项药品的临床试验申请并已获得许可，分别为 PA1010 片及 PA3670 片，适应症均为慢性乙型肝炎；柏拉阿图持股 60% 的子公司安徽柏拉阿图医药科技有限公司共有两项药品的临床试验申请并已获得许可，分别为 PA9159 吸入气雾剂及 PA9159 鼻喷雾剂，适应症分别为哮喘及过敏性鼻炎。

经检索企查查网站，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚直接持有柏拉阿图 17.8084% 的股权，并担任柏拉阿图董事长、总经理，为柏拉阿图法定代表人。

#### （四）相关诉讼案件完整事实及最新进展

发行人所涉各项诉讼案件的完整事实及最新进展如下：

##### 1. 原告发行人与被告柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，约定 LGND 将 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。

2014 年 9 月，发行人与 Morningside Venture 签署《关于 Chiva Pharmaceuticals, Inc. 股权转让的框架协议》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签订《股权转让合同》，并于 2015 年 8 月完成凯华公司收购工作。

根据发行人的说明，并经本所律师核查，2015 年 5 月，在发行人收购凯华公司的背景下，基于席志坚曾担任凯华公司首席执行官的工作经验，以及公司对



外商务拓展及产品引进方面高层次人才的需求，发行人与席志坚签订《劳动合同书》，聘请席志坚担任发行人的首席商务官。席志坚入职时，发行人已知悉其为柏拉阿图的股东，但考虑到未来潜在的产品引进及合作机会，发行人与席志坚协商并签署《补充协议》，约定认可席志坚为柏拉阿图股东，席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时向发行人披露其利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、抗丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目，发行人对此类项目享有优先购买权，席志坚在发行人履职期间，通过各种途径获取的各类信息，若需要为柏拉阿图使用，需事先汇报并征得发行人书面同意。同时，为保障发行人自身的知识产权和技术秘密，发行人与席志坚签署了《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，约定席志坚在职期间（包括工作时间和非工作时间）执行发行人任务或主要利用发行人的物质技术条件所完成的职务发明，或者离职一年之内作出的与其在发行人的工作有关的发明创造，其专利权和技術秘密属发行人所有。席志坚的《职位说明书》载明，其岗位概要为主持发行人的对外商务拓展及产品引进工作，并兼任凯华公司的首席执行官。

2017年3月，发行人和席志坚签订《劳动合同解除协议》，约定双方于2016年12月31日起解除劳动合同，席志坚离开发行人后不得泄露和使用发行人的商业秘密，严格执行双方签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》。

2019年底，发行人在专利检索过程中发现，席志坚从发行人处离职后，以其作为发明人之一，并以柏拉阿图、杭州国谋（系柏拉阿图全资子公司）作为申请人申请了涉案专利，且专利申请均于席志坚离职后一年内提出，与发行人相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，遂于2020年1月22日在杭州市中级人民法院提起上述诉讼，请求判令涉案专利/专利申请属于席志坚在发行人工作期间的职务发明，应归发行人所有。

被告主张：（1）在席志坚担任发行人首席商务官前，柏拉阿图已经完成涉案专利技术研发，且柏拉阿图系利用自身物质条件完成涉案专利技术方案，杭州国谋系从柏拉阿图受让取得涉案专利；（2）席志坚在发行人任职期间的实际工作内容仅涉及商务拓展及产品引进，且引进的药物均与涉案专利技术方案无关；（3）席志坚在与发行人签订劳动合同之前已经明确告知经营柏拉阿图并开

展涉案专利技术研发，因此，涉案专利/专利申请权不属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。

杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出上述案件一审判决，认为，席志坚在发行人处担任首席商务官，劳动合同、岗位说明书中涉及的项目均为商务洽谈、技术引进相关的内容，与涉案专利的研发无关，发行人提交的证据尚不足以证明席志坚的本职工作包括研发涉案专利、涉案专利系席志坚在本职工作中完成，或属于主要是利用发行人物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果，遂判决驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人就上述案件向最高人民法院提起上诉。

最高人民法院于 2022 年 9 月作出上述案件二审判决，认为：（1）根据在案证据，席志坚就职发行人期间，任职岗位为首席商务官，工作职责为商务拓展和产品引进等，并未涉及技术研发。发行人关于涉案申请系与席志坚在发行人承担的本职工作或者发行人分配的任务有关的发明创造的主张，缺乏事实依据；（2）发行人所称的席志坚主要利用的发行人物质技术条件指向的均为“替诺福韦等核苷类药物可以合成肝靶向药物”这一研发思路，而公开日为 2009 年 7 月 8 日、申请人为廖国超、名称为“肝靶向抗病毒前体药物环状磷酸酯及其应用”的专利申请的说明书已明确公开“替诺福韦等核苷类药物可以合成疗效高、毒性低的肝靶向药物”这一研发思路，故发行人所主张的物质技术条件属于该领域已公开的现有技术，并非其独自掌握的“不对外公开的技术资料”，遂判决驳回发行人上诉，维持原判，该等判决均为终审判决。

## **2.原告柏拉阿图等主体与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷**

### **（1）柏拉阿图、席志坚第一次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼**

2020 年 1 月，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。

柏拉阿图、席志坚认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，遂于 2021 年 4 月 13 日，在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害

责任纠纷诉讼，案号为（2021）浙 01 知民初 385 号。

其后，柏拉阿图、席志坚申请撤诉，杭州市中级人民法院于 2021 年 9 月 2 日裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。根据发行人的说明，就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图、席志坚就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

## （2）柏拉阿图第二次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼

2021 年 12 月，柏拉阿图第二次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷诉讼，案号为（2022）浙 01 知民初 78 号。

其后，柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院遂于 2022 年 5 月 11 日裁定准许柏拉阿图撤诉。根据发行人的说明，就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

## 3.原告柏拉阿图与被告发行人的侵害商业秘密纠纷

2022 年 1 月，柏拉阿图在西安市中级人民法院对发行人提起侵害商业秘密纠纷诉讼。

### （1）柏拉阿图起诉状的主要内容

柏拉阿图是从事新药研发的高新技术企业，自主研发肝靶向技术相关抗乙肝、丙肝、肝癌新药技术。席志坚于 2014 年 5 月 20 日创办柏拉阿图并持续担任其高管职务。根据席志坚与柏拉阿图签署的劳动合同，席志坚应当对柏拉阿图商业秘密履行保密义务，柏拉阿图已对其商业秘密采取了保密措施。

发行人从事仿制药和创新药研发，聚焦于慢性乙肝、肝癌等疾病领域。在席志坚任职于柏拉阿图期间，发行人在明知席志坚在柏拉阿图从事肝靶向药物研发的情况下，聘请席志坚担任首席商务官，负责商务拓展及新药项目引进工作，到任时间为 2015 年 5 月 1 日。发行人要求席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时披露利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目。

在发行人任职期间，席志坚向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，其中包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、

CH0223、CH0006）研发信息，涉及柏拉阿图肝靶向技术抗乙肝、丙肝、肝癌新药。具体而言，CH0005 是使用肝靶向技术的抗乙肝新药，将活性药物成分替诺福韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性同时降低人体的肾毒性和骨毒性。CH0110 是使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。CH0223 是抗丙肝 NS5A 蛋白抑制剂的一类新药。CH0006 是抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体其他器官如肾脏、骨髓的毒性。柏拉阿图诉称发行人将前述商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目。

柏拉阿图请求法院判令：①发行人立即停止侵犯柏拉阿图商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的柏拉阿图商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用柏拉阿图的商业秘密；②发行人赔偿柏拉阿图经济损失 500 万元；③发行人承担柏拉阿图合理支出 30 万元；④发行人承担该案的全部诉讼费用。

## （2）一审法院判决书的主要内容

西安市中级人民法院于 2022 年 9 月 7 日作出本案一审判决，判决书载明，柏拉阿图起诉提出，席志坚在发行人任职期间，向发行人披露了大量柏拉阿图的商业秘密，包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、CH0223、CH0006）研发信息，但并未明确所称技术信息的具体内容。在经法庭询问后，柏拉阿图仅将该技术秘密笼统地确定为“项目申报书中载明的上述两类技术信息”。其所提供的项目申报书等有效证据资料中，没能反映丙型肝炎病毒抑制剂及应用专利、CH0005、CH0110、CH0223、CH0006 具体信息，亦无关于上述项目明确具体的实质性内容。

法院认为，符合条件的技术信息和经营信息才可以成为商业秘密，采取了不正当的手段获取、披露、使用或者允许他人使用商业秘密才能认定为侵犯商业秘密的行为。本案中，第一，柏拉阿图将其技术秘密信息确定为“丙型肝炎病毒抑制剂及应用的专利及 CH0005、CH0110、CH0223、CH0006 四个研发信息”，但上述专利信息在项目申报书仅有名称、授权国家、专利所有者等内容，上述四个项目均系正在开发的产品项目概括说明，所谓技术秘

密均缺乏明确具体的实质性内容，故无法受到法律保护；第二，没有证据显示发行人用不正当的手段获取案涉秘密，或者不正当披露、使用案涉秘密。发行人作为项目申报单位的行为并不足以认定构成侵权。柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，遂判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。

根据发行人的说明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。

综上，本所律师认为，席志坚未曾直接或间接持有发行人任何股份，席志坚曾在凯华公司、发行人任职，对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，相关诉讼案件的完整事实已梳理。

## **二、涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口**

涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的具体影响如下：

### **（一）发行人与柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及发行人与杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷**

#### **1.对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口**

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部技术总监，发行人已就相关涉案管线建立了知识产权体系，包括：（1）取得关于甲磺酸帕拉德福韦药品化合物结构、化合物晶型、药物制剂、制备方法、制药用途、检测方法的专利或专利独占许可使用权；（2）取得关于 MB01733 药品化合物结构、药物组合物和药物制剂、制备方法、制药用途的专利或专利独占许可使用权；（3）取得关于海普诺福韦药品化合物及其制备方法、盐型、晶型、药品中特异性杂质及其合成、控制、检测方法的专利或专利独占许可使用权。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案。

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中

心合成部部长及商务拓展部技术总监，一方面，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定；另一方面，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险。同时，就涉诉丙肝适应症专利申请权而言，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。

因此，发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响。

## 2.对发行人产品研发上市的不利影响

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部技术总监，首先，《专利尽职调查报告》中分析的发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利申请时间均早于涉诉专利/专利申请权，不存在前述有效专利侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险；其次，药品是否能够获批上市取决于其安全性、有效性，申请专利目的在于保护药品上市后的市场独占权益；最后，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。

因此，发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响。

## 3.对发行人未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监，若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小，原因如下：

（1）发行人相关产品的研发进度均领先于柏拉阿图和杭州国谋相关专利涉及的产品

经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监，根据新药研发的一般规律，对药物活性成分进行改造、替换需要较长时间重新评估可能增加的毒副作用，经评估确定其安全性后，才可能获批上市及销售。经本所律师检索国家药监局药品审评中心网站及药智网网站，截至本补充法律意见书出具之日，发行人相关产品研发进度均领先于柏拉阿图、杭州国谋相关专利涉及的产品，具体进度对比如下：

发行人产品	发行人研发进度	柏拉阿图/杭州国谋研发进度
甲磺酸帕拉德福韦片	2022年7月完成III期临床试验的核心临床阶段。	截至本补充法律意见书出具之日，未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。
富马酸海普诺福韦片	2022年11月取得Ic/IIb期临床试验伦理批件，已进入Ic/IIb期临床试验。	截至本补充法律意见书出具之日，除PA1010于2020年3月获得I期临床试验批准外，未检索到其他以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与富马酸海普诺福韦片相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。
注射用 MB07133	注射用 MB07133 单药于 2020 年 3 月取得 II 期临床试验伦理批件，已进入 II 期第二阶段临床试验； 注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药于 2022 年 1 月取得 I/IIa 期临床试验伦理批件，已进入 I/IIa 期临床试验。	截至本补充法律意见书出具之日，未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与注射用 MB07133 相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。

此外，根据发行人的说明，并经本所律师检索国家药监局药品审评中心网站

及药智网网站，柏拉阿图研发的 PA3670 片的临床试验申请于 2022 年 9 月获得默示许可。根据网络公开信息，PA3670 片是恩替卡韦的前药，在体内肝组织中经代谢酶活化为恩替卡韦，适应症为慢性乙型肝炎的治疗，暂无法确认 PA3670 片是否为采用涉案专利/专利申请权研发出的产品。

## （2）发行人采用的 HepDirect 技术已经过长期试验验证

经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心主任及商务拓展部技术总监，HepDirect 技术采用的肝靶向官能团已经过长时间体内动物试验、人体试验，截至本补充法律意见书出具之日，甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段、注射用 MB07133 单药已进入 II 期第二阶段临床试验、注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药已进入 I/IIa 期临床试验阶段、富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验阶段，试验结果显示相关产品具有良好的安全性和有效性。柏拉阿图、杭州国谋涉案专利/专利申请权在 HepDirect 技术相关原研药物结构中肝靶向官能团的苯环上增加氟原子修饰，根据新药研发的一般规律，需要较长时间重新评估前述修饰和改造可能增加的毒副作用，在评估完成前，其安全性处于不确定状态。

## （3）发行人采用 HepDirect 技术开发的抗乙肝新药符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则

经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心主任及商务拓展部技术总监，HepDirect 技术的核心是增加改构药物在人体血液中的稳定性，并在肝脏中被代谢。涉案专利/专利申请权的实施例载明增加氟原子后，药物在体外的活化加快、代谢出活性成分的速率加快。一方面，活化加快意味着其不稳定性风险相应增加；另一方面，药物代谢出活性成分并非越快越好，合适的代谢速率才能保证药物发挥更大的疗效。目前乙肝无法根治，抗乙肝药物需要长期服用，增加药物持久疗效以有效降低抗乙肝药物耐药性和副作用。发行人富马酸海普诺福韦片的研发方向是降低代谢速率，持续释放活性物质，更持久、更安全的达到疗效，该研发符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则。

综上，本所律师认为：（1）发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响；



（2）发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响；（3）若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小。

## （二）柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷

根据北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》，商业秘密有技术信息秘密及经营信息秘密两大类，根据柏拉阿图起诉状可知，柏拉阿图主张发行人侵犯其技术信息秘密，其在起诉时应当明确其技术秘密的具体保护范围，确定秘密信息的具体内容，而柏拉阿图在起诉状中对相关项目及专利仅进行概括性介绍，并未对其相关项目及专利的商业秘密保护范围进行明确界定；此外，柏拉阿图提交的起诉状及证据资料中对其所称商业秘密的介绍均为通识性描述及行业一般性常识，不具有秘密性和商业性。

西安市中级人民法院已于 2022 年 9 月 7 日作出本案一审民事判决书，认为柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，发行人已取得本案一审胜诉。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部总监，按照最坏结果原则预计，如发行人在本案二审程序中败诉，不会对发行人核心管线的知识产权体系和产品研发上市产生重大不利影响，具体原因如下：

### 1.不会对发行人富马酸海普诺福韦片的产品研发上市造成重大不利影响

（1）发行人富马酸海普诺福韦片的重要研发阶段早于席志坚入职发行人时间

首先，发行人于 2013 年 2 月立项研究富马酸海普诺福韦片项目，于 2013 年 7 月自主申请了晶型专利“替诺福韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），并于 2015 年 9 月获得专利授权；其次，发行人的富马酸海普诺福韦片项目于 2014 年至 2015 年开展了体内关键药效学试验，并获得了关键实验数据；最后，2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转

让合同》，收购凯华公司 100% 股权，从而取得了富马酸海普诺福韦片化合物专利 ZL00807173.X 和关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1 在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权。

柏拉阿图在起诉状中主张，席志坚系在发行人处任职期间向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，而席志坚于 2015 年 5 月入职发行人，柏拉阿图于 2017 年 5 月申请案涉专利丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）。

因此，发行人富马酸海普诺福韦片所涉立项、自主专利申请、关键药效学试验及获得相关专利及专有技术授权许可等重要研发阶段均早于席志坚入职发行人时间，即柏拉阿图主张席志坚向发行人披露案涉商业秘密的最早时间。

## （2）发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备

如上文关于专利申请权属纠纷对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人已就富马酸海普诺福韦片建立了知识产权体系，基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，所涉有效专利总体比较稳定。同时，LGND 仅将 HepDirect 技术在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。因此，发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备。

## （3）发行人富马酸海普诺福韦片不存在侵权风险

一方面，发行人关于富马酸海普诺福韦片自主申请的晶型专利“替诺福韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），以及获得授权许可的有效专利的申请时间均早于柏拉阿图申请的丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）；另一方面，根据柏拉阿图涉案专利的专利说明书分析，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人富马酸海普诺福韦片。因此，富马酸海普诺福韦片不存在侵犯前述专利权利的风险。

## 2.不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响

虽然柏拉阿图仅诉称发行人将案涉商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目，但是，出于谨慎性考虑，根据柏拉阿图对于案涉商业秘密内容的说明进行分

析，本案不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响，具体原因如下：

柏拉阿图所称 商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
丙型肝炎病毒 抑制剂及应用 (专利申请号： 2017103587904 )	根据专利说明书，该专利公开了可用作丙型肝炎病毒抑制剂的化合物，或其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，可用于治疗丙型肝炎病毒感染或丙型肝炎疾病，也可做丙型肝炎病毒非结构5A（NS5A）蛋白抑制剂。	根据专利说明书，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0110	该项目是一种使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。 除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	（1）该项目利用的原型药物为索氟布韦，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。 （2）发行人获得授权许可的HepDirect技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于2002年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。
CH0223	该项目是一种抗丙肝NS5A蛋白抑制剂的一类新药。 除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	根据左述信息，该项目的药物靶点、作用机制及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0006	该项目是一种抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体	（1）该项目利用的原型药物为吉西他滨，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。

柏拉阿图所称 商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
	其他器官如肾脏、骨髓的毒性。 除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	（2）发行人获得授权许可的 HepDirect 技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于 2002 年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。

除上表分析内容外，如上文关于专利申请权权属纠纷对发行人知识产权体系、产品研发上市的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 所涉有效专利总体比较稳定，专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。若发行人在本案中败诉，不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响。

3. 发行人核心管线不涉及丙肝适应症产品

就适应症而言，涉案商业秘密中，丙型肝炎病毒抑制剂及应用、CH0110 及 CH0223 的适应症为丙肝，发行人的核心管线为乙肝及肝癌适应症产品，无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。因此，不会对发行人核心管线产生不利影响。

4. 发行人控股股东、实际控制人已出具损失赔偿承诺

柏拉阿图在本案中主张经济损失 500 万元及合理支出 30 万元，对此，发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人在本案中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，其将全额赔偿发行人因此受到的损失。

综上，本所律师认为，西安市中级人民法院已作出一审民事判决书，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，本案不会对发行人核心管线的知识产权体系及产品研发上市产生重大不利影响，发行人最大风险敞口为柏拉阿图利用案涉商业秘密研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对

应产品所占市场份额，鉴于发行人相关产品管线的研发进度领先于柏拉阿图对应产品（如有）的进度，柏拉阿图相关产品对发行人产品未来商业化权益造成的潜在不利影响较小。

### 三、实际控制人补充保障发行人利益的相关措施

公司控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函如下：

“就浙江柏拉阿图医药科技有限公司诉发行人侵害商业秘密纠纷案件【一审案号：（2022）陕 01 知民初 99 号】，若发行人在上述案件中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，本人将全额赔偿发行人因此受到的损失，以保证发行人和发行人本次发行上市后的公众股东不因此遭受损失。”

综上，本所律师认为，公司控股股东、实际控制人已出具补充保障发行人利益的承诺函，可进一步保障发行人免受损失。

### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

- （一）查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书等案件资料；
- （二）查阅凯华公司法律意见书，以及席志坚于凯华公司、发行人的历史持股和任职的相关证明文件；
- （三）查阅席志坚对凯华公司及发行人相关管线引进发挥作用的相关证明文件；
- （四）查阅《专利尽职调查报告》；
- （五）查阅发行人就甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 取得的药物临床试验批件、临床试验通知书；
- （六）查阅北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》；
- （七）访谈发行人的总经理、化药研发中心主任、化药研发中心合成部部长、商务拓展部技术总监及人力资源部经理；

（八）查阅发行人控股股东、实际控制人关于承担未决诉讼风险的承诺函；

（九）查阅发行人出具的确认函；

（十）检索中国及多国专利审查信息查询网站、国家知识产权局网站、国家药监局药品审评中心网站及药智网网站。

**9.2 根据问询回复，发行人取得的 2020-10 号出让土地合同约定，出让价款为 1,365.44 万元，应在 2019 年 2 月 15 日之前开工，在 2021 年 2 月 15 日之前竣工，每延期一日开工或者竣工，应支付出让价款总额 3%的违约金。**

请发行人说明：前述土地的施工进展以及是否已经出现违约情形，如是，请分析发行人可能承担的违约风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

截至本补充法律意见书出具之日，发行人与扶风县自然资源局共签署两份土地出让合同，分别为《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号，以下简称“第一份土地出让合同”）及《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号，以下简称“第二份土地出让合同”）。

## 一、关于第一份土地出让合同

### （一）施工进展

2019 年 3 月，新通有限与扶风县自然资源局签订第一份土地出让合同，约定在 2019 年 2 月 15 日前开工，在 2021 年 2 月 15 日前竣工。

2021 年 11 月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司。2022 年 1 月，前述土地使用权转移登记手续办理完毕，陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书。

截至陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书之日，发行人未就前述土地进行动工开发。

### （二）是否已经出现违约情形及违约风险

本所律师认为，在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之前，发行人未动工开发，存在被认定为违约的潜在风险。

2022年3月，扶风县自然资源局出具《证明》，载明：（1）发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第一份土地出让合同与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚；（2）上述土地使用权已依法转让至陕西新源国盛能源有限公司，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，双方对此不存在争议或纠纷。

经本所律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局与发行人就第一份土地出让合同不存在任何争议或潜在纠纷，不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或对发行人做出行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反第一份土地出让合同约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上，本所律师认为，在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之前，发行人未动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的《证明》并经本所律师访谈确认，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，其不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究发行人违约责任或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

## 二、关于第二份土地出让合同

### （一）施工进度

2020年11月，新通有限与扶风县自然资源局签订第二份土地出让合同，出让宗地坐落于扶风科技工业园北一路南侧，通宝路东侧，用于发行人创新药物产业化生产基地项目建设，且应在2020年11月30日前开工，在2022年5月30日前竣工。

根据发行人提供的资料及说明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，就前述土地及项目建设，发行人已取得《不动产权证书》《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》、关于项目环境影响报告书的批复、项目详勘阶段岩土工程勘察报告、项目安全预评价报告、项目职业病危害预评价报告、项目社会稳定风险评估备案登记表等文件，但因受新冠疫情影响，尚未动工开发。

## （二）是否已经出现违约情形及违约风险

本所律师认为，发行人未按时动工开发土地，存在被认定为违约的潜在风险。

2022年4月8日，扶风县自然资源局向发行人出具《扶风县自然资源局关于限期动工开发建设的督办通知书》，限发行人于2022年4月30日之前动工开发建设。

发行人已于2022年4月29日分别向扶风县人民政府及扶风县自然资源局提交延期申请，申请将项目开工时间延期至2023年2月6日，竣工时间相应顺延。

2022年6月16日，扶风县人民政府出具《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》，载明因疫情等不可抗力对发行人研究和建设工作所造成的影响，同意发行人的建设延期申请，于2023年2月6日之前开工建设，竣工时间相应顺延。

2022年8月26日，扶风县自然资源局出具《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》，载明经扶风县人民政府批准，同意发行人延期申请，于2023年2月6日之前开工建设，竣工时间相应顺延。经本所律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚。

扶风县自然资源局于2022年8月24日出具《证明》，确认未曾追究过发行人任何违约责任且未对发行人做出过行政处罚，发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第二份土地出让合同与发行人不存在任何争议、纠纷。

经本所律师检索信用中国（陕西宝鸡）网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站，未发现发行人存在与第二份土地出让合同有关的行政处罚信息。



发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人因违反第二份土地出让合同约定，包括但不限于未按期动工开发及竣工，而导致发行人受到任何行政处罚、被征缴土地闲置费、被要求缴付违约金或被无偿收回土地使用权而遭受损失，其将全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上，本所律师认为，发行人未按时动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的说明并经本所律师访谈确认，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅新通有限与扶风县自然资源局签订的《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号）；

（二）查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

（三）查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

（四）查阅发行人就项目建设取得的《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》等相关文件及资料；

（五）查阅扶风县自然资源局出具的《扶风县自然资源局关于限期动工开发的督办通知书》，发行人分别向扶风县人民政府、扶风县自然资源局提交的延期申请，以及扶风县人民政府出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》、扶风县自然资源局出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》及《证明》；

（六）访谈扶风县自然资源局工作人员；

（七）查阅发行人控股股东、实际控制人张登科先生出具的承诺函；

（八）检索信用中国（陕西宝鸡）网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站。

### 第三部分 补充期间内发行人有关事项的更新

#### 一、本次发行上市的批准和授权

发行人于 2021 年 9 月 10 日召开 2021 年第三次临时股东大会，审议通过了与本次发行上市有关的议案，本次发行上市决议自股东大会审议通过之日起 24 个月内有效。经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东大会作出的关于本次发行上市的批准和授权仍在有效期内，发行人未就本次发行上市作出新的批准和授权，亦未对原批准和授权内容作出撤销或变更。

本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人已就本次发行上市获得了其内部权力机构的批准和授权，但尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

#### 二、发行人本次发行上市的主体资格

经本所律师核查，发行人目前持有西安市市场监督管理局高新区分局于 2022 年 6 月 29 日核发的《营业执照》。根据该《营业执照》，发行人的基本信息如下：

名称	西安新通药物研究股份有限公司
住所	西安市高新区锦业路 69 号 C 区 12 号
法定代表人	张登科
统一社会信用代码	9161013172286154XN
注册资本	13,666.7655 万元
类型	股份有限公司（港澳台投资、未上市）
经营范围	新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）。
成立日期	2000 年 5 月 30 日
营业期限	长期

本所律师认为，上述《营业执照》的变更内容系将发行人营业期限变更为长期，不影响发行人本次发行上市的主体资格。补充期间内，发行人本次发行上市的主体资格未发生变化。

### 三、本次发行上市的实质条件

经本所律师核查，发行人本次上市的保荐人已由平安证券变更为中信证券，符合《证券法》第十条的规定。

发行人选择的具体上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第一款第（五）项规定的标准，即“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。根据《招股说明书》、发行人出具的确认函、中信证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之预计市值的分析报告》并结合报告期内发行人的外部股权融资情况，预计发行人本次发行上市的市值区间不低于 40 亿元；发行人主要产品（药品）上市需经国家药品监督管理部门的批准，市场空间大，核心产品甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段、核心产品注射用 MB07133 单药已进入 II 期第二阶段临床试验。因此，发行人符合前述标准。

除上述事项外，发行人本次发行上市的实质条件未发生变化。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市除需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定外，符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》和《上市规则》规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

### 四、发行人的设立

由于审计过程中发现新的调整事项，对新通有限整体变更基准日净资产进行了调整。2022 年 11 月 17 日，容诚会计师出具《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2022]210Z0263 号），将新通有限截至 2020 年 8 月 31 日的净资产由 335,631,919.75 元调整为 337,379,468.68 元。截至 2020 年 8 月 31 日，发行人未分配利润为 -196,611,777.69 元，发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损。

2022 年 11 月，广东联信资产评估土地房地产估价有限公司出具《西安新通药物研究有限公司拟整体变更设立股份有限公司事宜所涉及其经审计后全部资产及相关负债资产评估项目关于审计调整对评估值影响的专项说明》，将新通有

限截至 2020 年 8 月 31 日的净资产评估值由 37,755.32 万元调整为 37,930.07 万元。

2022 年 11 月，发行人的全体发起人共同签订了《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议二》，一致同意将《发起人协议》第六条第（一）款及《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议》第一条修改为“根据容诚会计师于 2020 年 11 月 6 日出具的《股改审计报告》、2021 年 6 月 24 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2021]210Z0122 号）、2022 年 11 月 17 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2022]210Z0263 号），西安新通药物研究有限公司以截至 2020 年 8 月 31 日经审计的原账面净资产值 337,379,468.68 元，按照 1: 0.135028623 比例，折合为 45,555,885 股，净资产折合股本后的余额 291,823,583.68 元计入股份有限公司资本公积”。

发行人分别于 2022 年 11 月 17 日、2022 年 11 月 18 日召开第一届董事会第十四次会议及 2022 年第二次临时股东大会，审议通过《关于追溯调整股改基准日净资产的议案》，同意对股改基准日净资产进行追溯调整，调整后的净资产为 337,379,468.68 元，折合股份总数 45,555,885.00 股，其余部分计入资本公积。

本所律师认为，（1）发行人调整整体变更基准日净资产及折股比例事宜已履行必要的审议程序，不构成对发起人实质权利义务的调整，不影响发行人整体变更行为的合法有效性；（2）发起人签订的《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议二》符合有关法律、法规和规范性文件的规定；（3）发行人追溯调整了整体变更基准日净资产，但调整后净资产仍高于发行人注册资本，对整体变更时的出资情况未产生出资不实的影响；（4）发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损，但变更过程中未出现净资产低于发行人注册资本的情况，不影响发行人注册资本的充实性。

## 五、发行人的独立性

经本所律师核查，补充期间内，发行人的独立性未发生变化，具有面向市场

独立经营的能力。

## 六、发起人、股东和实际控制人

经本所律师核查，补充期间内，发行人的发起人、股东山东科创的出资结构发生了变化，具体情况如下：（1）原有限合伙人青岛市市级创业投资引导基金管理中心、济南华岳投资管理有限公司退出山东科创；（2）青岛市创新投资有限公司、海南华耀投资管理有限公司成为山东科创有限合伙人，认缴出资额分别为 11,250.00 万元、1,999.50 万元。前述变更完成后，山东科创的出资结构如下：

序号	合伙人名称	合伙人类别	出资额 (万元)	出资比例
1	青岛融合华耀投资管理中心（有限合伙）	普通合伙人	1,125.00	1.50%
2	青岛融合金控投资集团有限公司	有限合伙人	37,216.00	49.62%
3	山东省新动能基金管理有限公司	有限合伙人	16,409.00	21.88%
4	青岛市创新投资有限公司	有限合伙人	11,250.00	15.00%
5	山东同科天地科技企业孵化器有限公司	有限合伙人	4,000.50	5.33%
6	青岛明月海藻集团有限公司	有限合伙人	3,000.00	4.00%
7	海南华耀投资管理有限公司	有限合伙人	1,999.50	2.67%
合计			75,000.00	100.00%

本所律师认为，上述变更不影响山东科创作为发行人的发起人、股东的主体资格。

除上述变化外，补充期间内，发行人的发起人、股东和实际控制人情况未发生变化。

## 七、发行人的股本及其演变

经本所律师核查，补充期间内，发行人的股本及其演变情况未发生变化。

## 八、发行人的业务

### （一）发行人的经营范围和经营方式

## 1. 发行人的经营范围

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

## 2. 发行人的业务资质

经本所律师核查，葛蓝新通持有的编号为 SN20170241 的《药品 GMP 证书》有效期已于 2022 年 8 月 10 日届满，根据《国家药监局关于贯彻实施〈中华人民共和国药品管理法〉有关事项的公告》（国家药监局公告 2019 年第 103 号）规定，自 2019 年 12 月 1 日起，取消药品 GMP 认证，不再受理及发放药品 GMP 证书，因此，葛蓝新通未就上述 GMP 证书申请续期。

本所律师认为，发行人已经取得了从事主营业务所必需的资质证书，有权开展资质证书许可范围内的相关业务和经营活动，发行人的经营范围和经营方式符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

## （二）发行人在中国大陆以外的经营

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有 1 家境外全资子公司凯华公司，除持有相关许可知识产权外，凯华公司未曾实质性开展生产经营活动。

## （三）发行人的经营范围变更情况

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

## （四）发行人的主营业务

根据《招股说明书》《更新申报审计报告》及发行人出具的确认函，补充期间内，发行人的主营业务未发生变化。

报告期内，发行人主营业务收入如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
主营业务收入	10.54	176.97	970.45	1624.94

发行人的核心产品处于研发阶段，上述收入主要为技术服务、技术转让、技术开发相关项目的服务收入及乳康颗粒的销售收入。截至本补充法律意见书出具之日，发行人尚无核心产品上市销售。

本所律师认为，发行人主营业务突出。

### （五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据法律、法规、规范性文件及发行人现行有效的《公司章程》的规定，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在需要终止或禁止、限制其开展目前业务的情形，不存在持续经营的法律障碍。

## 九、关联交易及同业竞争

### （一）发行人的关联方

根据《公司法》《企业会计准则第 36 号—关联方披露》《上市规则》等法律、法规和规范性文件的规定，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人的关联方情况如下：

#### 1. 发行人的控股股东、实际控制人

发行人的控股股东、实际控制人为张登科。

#### 2. 其他直接或间接持有（控制）发行人 5% 以上股份的主体

除发行人控股股东、实际控制人张登科外，其他直接或间接持有（控制）发行人 5% 以上股份的主体如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	晖美公司	直接持有发行人 19.55% 股份
2	Morningside Venture (I) Investments Limited	持有晖美公司 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
3	Morningside Bio-Ventures Limited	持有 Morningside Venture (I) Investments Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
4	Morningside Holdings (Asia) Limited	持有 Morningside Bio-Ventures Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
5	陈谭庆芬家族信托	持有 Morningside Holdings (Asia) Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份



序号	关联方姓名/名称	关联关系
6	陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）	陈谭庆芬家族信托的最终实际控制人，通过晖美公司间接控制发行人 19.55% 股份
7	西安海金沙	直接持有发行人 8.08% 股份
8	泰州宇通	直接持有发行人 6.01% 股份
9	宇通医疗	持有泰州宇通 70% 财产份额并担任执行事务合伙人，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01% 股份
10	高明	直接持有发行人 0.51% 股份；持有宇通医疗 51.23% 股权，为宇通医疗控股股东，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01% 股份
11	康晨瑞信	直接持有发行人 5.87% 股份
12	天津朗辉医药科技发展有限公司	持有康晨瑞信 80% 股权，为康晨瑞信控股股东，通过康晨瑞信间接控制发行人 5.87% 股份
13	徐珍	持有天津朗辉医药科技发展有限公司 99% 股权，为康晨瑞信实际控制人，通过康晨瑞信间接控制发行人 5.87% 股份

### 3. 发行人的子公司

发行人拥有 2 家子公司，分别为葛蓝新通、凯华公司。

### 4. 发行人的董事、监事和高级管理人员

发行人的董事、监事和高级管理人员的具体情况如下：

序号	姓名	职务
1	张登科	董事长
2	金伟丽	董事
3	李秀珍	董事
4	刘春梅	董事
5	薛文煜	董事
6	帅小祥	董事
7	任俊杰	独立董事
8	丰雷	独立董事

序号	姓名	职务
9	王琦	独立董事
10	耿少敏	监事会主席
11	王代娣	监事
12	吴小翠	职工监事
13	张登科	总经理
14	金伟丽	高级副总经理
15	刘春梅	董事会秘书、副总经理
16	李秀珍	副总经理
17	TIAN YI	副总经理
18	刘雁	财务总监

#### 5. 前述第 1 项、第 2 项、第 4 项中关联自然人关系密切的家庭成员

前述第 1 项、第 2 项、第 4 项中关联自然人关系密切的家庭成员包括该等人员的配偶、年满 18 周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母。

#### 6. 其他关联方

发行人的其他关联方包括前述第 1 项、第 2 项（间接持有发行人 5% 以上股份的法人或其他组织除外）、第 4 项、第 5 项中关联法人或关联自然人直接或间接控制的，或者由前述关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织（发行人及其控股子公司除外），以及本所律师依据实质重于形式的原则认定的关联方。除上述已披露的关联方外，报告期内，公司的其他关联方主要包括：

序号	关联方名称	关联关系
1	西安二月蓝	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事
2	太白红豆杉	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事
3	江苏精稳营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事

序号	关联方名称	关联关系
4	江苏玖兆商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
5	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）【曾用名：江苏乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）】	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
6	江苏乐博临床医学研究有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
7	泰州新城营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
8	江苏益明荣药医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任董事长
9	盐城荣跃医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行事务合伙人
10	泰州优策广告传媒有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
11	泰州秉翔商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
12	泰州吉成医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
13	泰州嘉瑞商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
14	泰州泰启商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
15	泰州远宇物资有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
16	泰州笃行医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
17	泰州万向营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
18	泰州合创广告传媒有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控

序号	关联方名称	关联关系
		制
19	泰州玖茂农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
20	泰州高翔农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
21	上海余禄皋昇生物科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
22	上海和牧佳智能科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
23	江苏乐汇生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
24	江苏乐聚医药科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
25	上海稳胜市场营销策划事务所	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
26	江苏乐堰生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的的自然人高明控制
27	泰州宇恒装修有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
28	医药高新区佳瑞美广告设计服务部	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制
29	北京普瑞康鸿科技有限公司	直接持有发行人 5%以上股份的股东康晨瑞信控制
30	国耀医联（天津）健康顾问有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人徐珍控制
31	天津国药明医医疗科技集团有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人徐珍控制
32	天津河西国耀明医院有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人徐珍控制
33	国药医联（天津）医院管理有限	间接控制发行人 5%以上股份的自然人徐珍控

序号	关联方名称	关联关系
	公司	制
34	天津国耀健康管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
35	天津国耀明医医疗管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
36	天津国耀明医医疗合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
37	天津诺辉康鸿医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
38	天津朗瑞医药科技发展有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
39	北京朗辉信泽投资管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
40	威盛纳斯（苏州）医疗器械有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任副总经理
41	苏州维视通医疗器械仪器有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任总经理
42	北京同为时代生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任执行董事兼经理
43	民为贵生物科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
44	昆明康捷生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长兼总经理
45	上海兴之纬生物医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
46	上海斯迈康生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
47	则正（上海）生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
48	北京沙东生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
49	杭州康万达医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
50	苏州欧米尼医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
51	成都海圻生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
52	世耀生物医药技术（上海）有限	发行人董事薛文煜担任董事

序号	关联方名称	关联关系
	公司	
53	南京三迭纪医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
54	联医医疗科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
55	上海移宇科技股份有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
56	上海杏涛网络科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
57	北京罕友医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
58	唯久生物技术（苏州）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
59	广州再极医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
60	卓声咨询（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
61	江苏鼎泰药物研究（集团）股份有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
62	氩谷科技（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任总经理
63	奥然生物科技（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
64	重庆市南川区新迪实业有限公司	发行人董事帅小祥关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理
65	西安润沣资本管理有限公司	发行人独立董事丰雷控制
66	西安国沣企业管理咨询有限公司	发行人独立董事丰雷控制
67	西安润沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
68	西安嘉沣投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
69	北京辉诚投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
70	河北辉诚股权投资基金管理有限公司	发行人独立董事王琦控制
71	石家庄蓝山股权投资基金中心（有限合伙）	发行人独立董事王琦控制
72	石家庄冀财辉诚股权投资基金中心（有限合伙）	发行人独立董事王琦控制

序号	关联方名称	关联关系
73	北京辉诚鑫华投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
74	陕西正昌美农业有限公司	发行人监事耿少敏关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
75	广州市先益农农业科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
76	江西先益农生物科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
77	陕西达溪河新能源科技有限公司	发行人高级管理人员刘雁关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
78	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）及其关系密切的家庭成员直接或间接控制的，或由前述人员担任董事、高级管理人员的法人或其他组织。	

#### 7. 报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织

报告期内，发行人曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司（已注销）
2	江苏贯通	发行人全资子公司（已注销）
3	农科孵化器	发行人参股子公司（已注销）
4	香港凯华	发行人子公司凯华公司的全资子公司（已注销）
5	上海悠群市场营销策划事务所	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制（已注销）
6	江苏乐汇企业管理服务有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制（已注销）
7	天津津科科技发展有限公司	直接持有发行人 5% 以上股份的股东康晨瑞信控制、发行人原董事王英实担任董事（已注销）
8	天津赛诺制药有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍曾担任董事、发行人原董事王英实担任执行董事兼经理、发行人原董事朱江曾担任董事长、发

序号	关联方姓名/名称	关联关系
		行人原监事朱小华曾担任董事
9	天津国耀明医第一医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
10	天津国耀明医第二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
11	天津国耀明医第三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
12	天津国耀明医第四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
13	天津国耀明医第五医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
14	天津国耀明医第六医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
15	天津国耀明医第七医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
16	天津国耀明医第八医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
17	天津国耀明医第九医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
18	天津国耀明医第十医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
19	天津国耀明医第十一医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
20	天津国耀明医第十二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
21	天津国耀明医第十三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
22	天津国耀明医第十四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
23	天津国耀明医第十五医疗科技	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控



序号	关联方姓名/名称	关联关系
	合伙企业（有限合伙）	制（已注销）
24	无锡启华生物医药有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽控制（已注销）
25	海南开华药业有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽担任董事（已注销）
26	北京茺兰生物科技有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理（已注销）
27	Salvia Biomedical Consulting LLC	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任总经理（已注销）
28	上海寰菁企业管理咨询有限公司	发行人董事薛文煜持股 50% 并担任执行董事（已注销）
29	兴明生物医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事（已注销）
30	阅微生物技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事（已注销）
31	上海泽生科技开发股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事金燕担任董事
32	上海科州药物研发有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
33	雅创医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
34	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
35	昆明科灵生物科技有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事金燕曾担任董事
36	西安泰沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制（已注销）
37	国沣医药科技（北京）有限公司	发行人独立董事丰雷关系密切的家庭成员控制并担任经理（已注销）
38	汇发世纪（北京）投资顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制（已注销）
39	王英实	报告期内曾担任发行人董事
40	北京斯达菲医药科技有限公司	发行人原董事王英实曾担任执行董事兼经理

序号	关联方姓名/名称	关联关系
	（曾用名：北京纽兰伯医药科技有限公司）	
41	成都中医大银海眼科医院股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事
42	湖南正和医院资产管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事
43	杭州盛世东方网络科技有限公司	发行人原董事王英实担任董事
44	本草利华投资管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事，发行人原董事朱江曾担任董事
45	天津渤海医药市场中心股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事（已注销）
46	朱江	报告期内曾担任发行人董事
47	金燕	报告期内曾担任发行人监事
48	北京旷博生物技术股份有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
49	武汉心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
50	上海心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
51	李旭	报告期内曾担任发行人监事
52	西安玄德医药科技有限公司	发行人原监事李旭控制并担任执行董事兼总经理
53	杨自林	报告期前 12 个月内曾担任发行人监事
54	上海合之力投资管理有限公司	发行人原监事杨自林担任高级管理人员
55	上海昌泰生物科技有限公司	发行人原监事杨自林担任执行董事
56	雁行信息科技（上海）有限公司	发行人原监事杨自林担任董事（已注销）
57	朱小华	报告期前 12 个月内曾担任发行人监事
58	邓宇	报告期内曾担任发行人监事
59	张艳侠	报告期内曾担任发行人监事
60	王洪威	报告期内曾担任发行人监事
61	季明哲	报告期内曾担任发行人高级管理人员

除上表所列人士及企业外，报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织还包括上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员关系密切的家庭成员，上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员于 2018 年 1 月 1 日至上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员辞职之日起 12 个月内直接或者间接控制的，或者担任董事、高级管理人员的法人或其他组织。

## （二）发行人与关联方之间的关联交易

根据《更新申报审计报告》《招股说明书》并经本所律师核查，发行人报告期内的重大关联交易情况如下：

### 1. 经常性关联交易

#### （1）采购商品、接受劳务

单位：元

关联方	关联交易内容	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
		发生额	发生额	发生额	发生额
太白红豆杉	采购原料	0.00	50,000.00	350,000.00	100,000.00

#### （2）出售商品、提供劳务

单位：元

关联方	关联交易内容	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
		发生额	发生额	发生额	发生额
泰州乐耶智能科技有限公司（有限合伙）	技术服务	0.00	0.00	265,719.44	230,420.70

#### （3）关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2022年1-6月	2021年度	2020年度	2019年度
	发生额	发生额	发生额	发生额

项目	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
	发生额	发生额	发生额	发生额
关键管理人员薪酬	3,907,839.93	7,780,229.05	4,911,115.00	4,044,042.69

## 2. 偶发性关联交易

### （1）关联担保

担保方	担保金额（元）	担保方式	担保期间	履行情况
张登科	10,000,000.00	连带责任保证	2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕
王红	10,000,000.00		2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕

### （2）资金拆借

向关联方拆出资金				
关联方	拆出日期	还款日期	金额（元）	拆借原因
金伟丽	2020.6.30	2020.7.1	50,000.00	临时拆借，用于资金周转
	2021.3.25	2021.6.24	510,200.00	代缴个人所得税
	2021.6.23	2021.6.24	135,000.00	代缴个人所得税
李秀珍	2017.9.19	2019.1.1	50,000.00	解决购房资金暂时不足
太白红豆杉	2012.3.5	2020.7.21	20,000.00	资金周转
	2012.12.4	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.1.24	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.3.8	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.9.13	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2014.7.22	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2017.1.20	2020.7.21	50,000.00	资金周转
张登科	2021.5.28	2021.6.29	1,069,476.38	代缴个人所得税及滞纳金
耿少敏	2011.1.27	2019.4.24	20,000.00	解决购房资金暂时不足
耿少敏	2011.1.27	2019.11.7	40,000.00	解决购房资金暂时不足
耿少敏	2011.1.27	2020.12.24	20,000.00	解决购房资金暂时不足

耿少敏	2011.1.27	2020.12.25	20,000.00	解决购房资金暂时不足
刘雁	2017.3.31	2019.1.8	100,000.00	解决购房资金暂时不足
向关联方拆入资金				
关联方	拆入日期	还款日期	金额（元）	拆借原因
Morningside Venture (I) Investments Limited	2020.12.10	2021.6.7	10,423.56	代发行人支付海外费用
	2021.1.19	2021.6.16	10,451.12	代发行人支付海外费用
	2021.8.7	2022.1.28	4,718.02	代发行人支付海外费用
	2021.9.8	2022.1.28	2,582.16	代发行人支付海外费用
	2021.9.15	2022.1.28	1,785.20	代发行人支付海外费用
	2021.5.13	2022.1.28	12,751.40	代发行人支付海外费用
	2021.11.30	2022.1.28	12,751.40	代发行人支付海外费用

公司与关联自然人的资金拆出不计提利息，与太白红豆杉的资金拆出按照 1 至 5 年同期银行贷款利率 4.75% 计提利息。

### （3）关联方资产转让、债务重组情况

单位：元

关联方	交易内容	2022 年 1-6 月	2021 年度	2020 年度	2019 年度
张登科	代为偿还个人借款及利息	发生额	发生额	发生额	发生额
		0.00	0.00	332,013.70	0.00

### 3. 关联方应收应付余额

单位：元

项目	关联方	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
应收账款	太白红豆杉	0.00	0.00	0.00	10,000.00
预付款项	Salvia Biomedical Consulting LLC	0.00	0.00	1,160,693.58	0.00
其他 应收 款	太白红豆杉	0.00	0.00	0.00	320,000.00
	耿少敏	0.00	0.00	0.00	40,000.00
	金伟丽	0.00	0.00	0.00	68,226.97
预收款项	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	0.00	0.00	0.00	265,719.44

项目	关联方	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
应付账款	Morningside Venture (I) Investments Limited	0.00	34,588.18	10,423.56	0.00
其他 应付 款	张登科	0.00	2,562.00	0.00	0.00
	王代娣	0.00	4,448.46	0.00	123.00
	金伟丽	0.00	4,461.87	0.00	0.00

### （三）关联交易的公允性

经本所律师核查，报告期内，发行人与关联方之间的关联交易已根据《公司章程》及其他内部规章制度履行了必要的决策程序。本所律师认为，报告期内发行人与关联方所发生的上述关联交易是根据发行人实际需要进行的，交易价格及条件均符合公允原则，关联方占用发行人的资金已归还，不存在严重影响发行人独立性或者显失公平的关联交易。

### （四）关联交易决策程序

发行人在《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《独立董事制度》中，规定了关联股东、关联董事对关联交易的回避制度，明确了关联交易公允决策的程序。此外，发行人专门制定了《关联交易管理制度》，该制度就关联人的认定、关联交易的范围、关联交易的决策权限和审议程序、关联交易的内部报告程序等内容进行了具体规定。

本所律师认为，发行人已在其《公司章程》及其他内部规章制度中明确了关联交易的公允决策程序。

### （五）同业竞争

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，公司控股股东、实际控制人张登科不存在与发行人经营同种或类似业务的同业竞争情况。

### （六）关联交易和同业竞争的披露

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，无重大遗漏或重大隐瞒。

## 十、发行人的主要财产

### （一）对外投资

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有 2 家子公司及 1 家分公司，对外投资情况未发生变化。

### （二）不动产权

#### 1. 土地使用权

经本所律师核查，发行人已将不动产权证书编号为陕（2021）扶风县不动产权第 0000348 号的土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司。截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有土地使用权的具体情况如下：

序号	不动产权证书编号	坐落	用途	取得方式	面积（m <sup>2</sup> ）	使用期限	他项权利
1	陕（2021）西安市不动产权第 0289029 号	西安高新区瞪羚一路以西	工业用地	出让	3,647.10	2004.4.14-2054.4.13	无
2	陕（2021）扶风县不动产权第 0000349 号	扶风县绛帐镇扶风科技工业园北一路坐南西安新通药物研究股份有限公司	工业用地	出让	76,712.99	2020.11.11-2070.11.10	无

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人合法拥有上述土地使用权，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

#### 2. 房屋所有权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有房屋所有权的情况未发生变化。

### （三）知识产权

#### 1. 商标专用权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人新增注册商标情况如下：

序号	权利人	商标	注册号	专用权期限	取得方式	他项权利
1	公司	XINTONG PHARMA	62073199	2022.7.14-2032. 7.13	原始取得	无
2	公司	新通药物	62077659	2022.9.21-2032. 9.20	原始取得	无
3	公司	XINTONG PHARMA	62072009	2022.9.21-2032. 9.20	原始取得	无
4	公司	代沐	63317075	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
5	公司	代沐	63314827	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
6	公司	欣韦沐	63307940	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
7	公司	新舒沐	63305087	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
8	公司	新韦沐	63303886	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
9	公司	欣韦沐	63302595	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
10	公司	代沐德	63302243	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
11	公司	新舒沐	63299075	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
12	公司	新韦沐	63296293	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
13	公司	疏沐	63292547	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
14	公司	代沐德	63292505	2022.9.28-2032. 9.27	原始取得	无
15	公司	韦德沐	63308724	2022.10.7-2032. 10.6	原始取得	无
16	公司	韦德沐	63294022	2022.10.7-2032. 10.6	原始取得	无
17	公司	XINTONG PHARMA	62080373	2022.10.7-2032. 10.6	原始取得	无



序号	权利人	商标	注册号	专用权期限	取得方式	他项权利
18	公司	疏沐	63312521	2022.11.21-2032.11.20	原始取得	无

注：上述第 18 项商标于 2022 年 11 月 21 日在中国商标网注册公告，但发行人尚未收到商标注册证书。

## 2. 专利权及专利权/专有技术的许可使用权

### （1）专利权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人新增一项境外专利，具体如下：

专利名称	专利类型	专利号	申请日	权利人	申请国家	取得方式	他项权利
Crystal form for treating liver disease and use thereof	革新专利	2022100062	2020.11.19	发行人	澳大利亚	原始取得	无

### （2）专利权/专有技术的许可使用权

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司拥有专利权/专有技术许可使用权的情况未发生变化。

## 3. 作品著作权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有作品著作权的情况未发生变化。

### （四）域名

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有域名的情况未发生变化。

### （五）主要生产经营设备

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人拥有的机器设备的账面价值为 2,149,700.86 元、运输设备的账面价值为 123,263.59 元、电子设备及其他设备的账面价值为 230,998.66 元。

经本所律师核查，发行人所拥有的主要机器设备不存在设定担保和其他权利限制的情形，不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### （六）租赁房产

根据发行人的说明，并经本所律师核查，补充期间内，发行人新增 2 项租赁房产，具体情况如下：

序号	承租人	出租人	房屋坐落	面积	用途	租金	租赁期限
1	发行人	邢春芳	北京市朝阳区安立路 60 号院 5 号楼 2003	185.37 m <sup>2</sup>	居住	19,480 元/月	2022.5.6-2024.5.5
2	发行人	刘拴稳	宝鸡市扶风县绛帐镇华龙路锦辉新苑西楼中单元四层西户	102 m <sup>2</sup>	居住	900 元/月	2022.4.9-2023.4.8

经本所律师核查，自 2022 年 4 月 1 日起，《律师工作报告》中葛蓝新通向陕西宏达实业有限公司承租房产的租金由 32,700 元/月变更为 46,000 元/月。

除上述事项外，发行人报告期内的租赁房产情况未发生变化。

根据发行人的说明，并经本所律师核查，上表中第 2 项房屋租赁存在如下问题：（1）该租赁房产未取得不动产权证书，可能存在出租方无权出租等发行人无法继续承租的法律风险；（2）该房屋租赁未办理房屋租赁登记备案手续，存在因不符合《商品房屋租赁管理办法》的相关规定而被主管部门责令限期改正或罚款等行政处罚的风险。鉴于发行人租赁前述房屋系作为员工宿舍，未用于生产经营，租赁费用较低、可替代性较强，且根据相关法律法规，租赁合同未办理登记备案手续不影响租赁合同的效力，前述事项不会对发行人的生产经营产生重大不利影响。

本所律师认为，上述情形不会对本次发行上市构成实质性障碍。

### （七）在建工程

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人在建工程为创新药物产业化生产基地项目，在建工程的账面余额为 1,695,137.88 元。

## 十一、发行人的重大债权债务

### （一）重大合同

#### 1. 销售合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司已经履行完毕和正在履行的重大销售合同（合同金额 500 万元及以上）情况未发生变化。

#### 2. 临床服务及临床试验采购合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司新增正在履行的累计合同金额在 500 万元及以上的临床服务及临床试验采购合同/协议如下：

序号	采购方	供应商	合同名称	合同标的	合同金额 (万元)	履行期限	履行情况
1	发行人	吉林大学	技术服务合同	评估注射用 MB07133 联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开发 I/IIa 期研究	606.33	2022.6.30 至合同履行完毕	正在履行

2022 年 7 月 29 日，发行人、广东奇方与国信医药科技（北京）有限公司签署《CE-磷苯妥英钠注射液人体生物等效性临床试验补充文件》，将《技术服务合同》金额变更为 912.10 万元。

#### 3. 合作研发合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行和已经履行完毕的合作研发合同情况未发生变化。

#### 4. 借款合同/授信合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司新增借款合同如下：

序号	借款人	出借人	合同名称及编号	借款额度 (万元)	借款期限	担保形式	履行情况
1	新通	中信银行	《人民币流动资	990.00	2022.05.31-	无	履行

	药物	股份有限公司西安分行	金贷款合同》2022 信银西雁流贷字 第 010 号		2023.05.20		完毕
--	----	------------	----------------------------------	--	------------	--	----

#### 5. 担保合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司已经履行完毕的担保合同情况未发生变化。

#### 6. 知识产权许可协议

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行的知识产权许可协议情况未发生变化。

#### 7. 土地出让合同

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司正在履行的土地出让合同情况未发生变化。

#### 8. 其他合作合同

经本所律师核查，2022 年 7 月 25 日，发行人与上海现代制药股份有限公司签订《CE-磷苯妥英钠注射液产品服务终止协议》，同意终止双方于 2021 年 6 月 10 日签订之《制剂产品委托独家生产和独家销售及提供营销服务合作框架协议》中关于合作产品之一 CE-磷苯妥英钠注射液的合作约定。

综上，本所律师认为，上述重大合同均合法有效，不存在重大违法违规情况或潜在重大法律风险。

### （二）侵权之债

根据发行人出具的确认函、有关政府主管部门出具的证明文件，并经本所律师核查，补充期间内，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的重大侵权之债。

### （三）发行人与关联方之间的重大债权债务及担保情况

根据《更新申报审计报告》、发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，除本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”

中披露的关联交易事项之外，发行人与关联方之间不存在重大债权债务及提供担保的情况。

#### （四）发行人金额较大的其他应收、应付款

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 6 月 30 日，发行人的其他应收款余额为 114,646.00 元、其他应付款余额为 76,236.35 元。

根据《更新申报审计报告》并经本所律师核查，补充期间内，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款系因正常的生产经营活动发生，合法有效。

### 十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

#### （一）增资扩股

经本所律师核查，补充期间内，发行人未进行增资扩股。

#### （二）重大资产变化及收购兼并

经本所律师核查，补充期间内，发行人未发生重大资产变化及收购兼并情况。

#### （三）发行人拟进行的其他重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划。

### 十三、发行人公司章程的制定与修改

经本所律师核查，补充期间内，发行人《公司章程》的修改情况如下：

2022 年 6 月 8 日，发行人召开 2021 年年度股东大会，审议通过《关于修订〈西安新通药物研究股份有限公司章程〉的议案》，同意就经营期限变更等事宜修订《公司章程》。

本所律师认为，发行人本次修改《公司章程》已履行法定程序，《公司章程》的内容符合现行法律、法规和规范性文件的规定。

### 十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

### （一）发行人的组织机构

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的组织机构未发生变化。

### （二）股东大会、董事会、监事会议事规则

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的股东大会、董事会、监事会议事规则未发生变化。

### （三）发行人股东大会、董事会、监事会运行情况

经本所律师核查，发行人自整体变更设立股份有限公司之日起至本补充法律意见书出具之日共召开股东大会 9 次（含创立大会）、董事会会议 15 次、监事会会议 12 次。该等会议召开程序符合相关法律、法规和规范性文件的规定，决议内容及签署合法、合规、真实、有效。

### （四）董事会专门委员会运行情况

经本所律师核查，补充期间内，发行人董事会各专门委员会的工作细则未发生变化。

## 十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员情况未发生变化。

## 十六、发行人的税务

### （一）主要税种和税率

根据《更新申报审计报告》、发行人的书面确认并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司执行的主要税种和税率如下：

税种	计税依据	税率
增值税	应税销售收入	16%、13%、6%
城市维护建设税	应纳流转税额	7%
教育费附加	应纳流转税额	3%

税种	计税依据	税率
地方教育附加	应纳流转税额	2%
房产税	房产余值（房产原值的 80%）	1.2%
土地使用税	土地面积	5 元/平方米、14 元/平方米
发行人企业所得税	应纳税所得额	15%
葛蓝新通企业所得税	应纳税所得额	20%
凯华公司企业所得税	应纳税所得额	0%
香港凯华企业所得税	应纳税所得额	8.25%

经本所律师核查，发行人执行的上述主要税种、税率符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

## （二）税收优惠

根据《财政部、税务总局关于实施小微企业普惠性税收减免政策的通知》（财税〔2019〕13 号），葛蓝新通自 2019 年 1 月起其应纳税所得额不超过 100 万元的部分，减按 25% 计入应纳税所得额，按 20% 的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于 2021 年 12 月 31 日届满。

根据《国家税务总局关于落实支持小型微利企业和个体工商户发展所得税优惠政策有关事项的公告》（国家税务总局公告 2021 年第 8 号），葛蓝新通符合小型微利企业条件，补充期间内，其应纳税所得额不超过 100 万元的部分，减按 12.5% 计入应纳税所得额，按 20% 的税率缴纳企业所得税。

除上述变化外，补充期间内，发行人及其境内子公司享受的税收优惠未发生变化。

## （三）财政补贴

经本所律师核查，补充期间内，发行人及葛蓝新通享受的财政补贴如下：

序号	项目	金额（元）	文件依据
----	----	-------	------

序号	项目	金额（元）	文件依据
1	稳岗补贴	39,120.33	《西安市人力资源和社会保障局 西安市财政局关于延续失业保险稳岗返还及扩围政策有关问题的通知》《西安市人力资源和社会保障局 西安市财政局 国家税务总局西安市税务局关于做好失业保险援企纾困保障民生有关工作的通知》
2	2021 年度鼓励企业上市挂牌融资奖励	200,000.00	《西安市金融工作局关于开展 2021 年度鼓励企业上市挂牌融资奖励申报工作的通知》（市金融发〔2021〕45 号）
3	2021 年西安市促进知识产权创新发展政策资助项目	100,000.00	《西安市市场监督管理局（知识产权局）关于兑现 2021 年度西安市促进知识产权创新发展政策资助项目的通知》《关于兑现 2021 年度西安市知识产权创新发展政策资助项目名单的公示》
4	2020 年度陕西省知识产权贯标企业补助	50,000.00	《西安市市场监督管理局关于对 2020 年度陕西省知识产权贯标企业进行补助的通知》
5	中小微企业招用高校毕业生一次性就业补贴	6,000.00	《关于继续执行中小微企业招用高校毕业生一次性就业补贴政策的通知》
6	企业一次性用工补助	1,000.00	《关于做好我市企业一次性用工补助发放工作的通知》
小计		396,120.33	——

#### （四）纳税情况

经本所律师核查，发行人及其子公司在补充期间内依法纳税，没有受到相关主管部门的重大行政处罚。

### 十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

#### （一）环境保护



根据西安高新技术产业开发区生态环境局出具的说明，2022年1月1日至2022年7月21日，发行人及葛蓝新通在西安高新技术产业开发区内的生产经营能够遵守国家及地方相关环境保护法律法规，经查询，未有生态环境处罚情况。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形，生产经营活动符合有关环境保护的要求。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人本次募集资金投资项目的环境保护情况未发生变化。

## （二）产品质量和技术监督标准

西安市市场监督管理局高新区分局出具的复函载明，未发现发行人、葛蓝新通自2022年1月1日至2022年7月19日被市场监管部门处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

北京市朝阳区市场监督管理局出具的《企业信息查询结果》载明，北京分公司自2022年1月7日至2022年8月5日无违反市场监督管理法律、法规受到该局行政处罚的案件记录。

根据上述文件、发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司未因违反产品质量标准和技术监督方面的法律法规而受到重大处罚。

## （三）劳动用工与社会保障

根据发行人提供的员工名册、与员工签订的劳动合同及退休返聘协议，以及发行人出具的确认函，截至2022年6月30日，发行人及其子公司、各分支机构在册员工总数为100人。

### 1. 发行人社会保险和住房公积金缴纳情况

报告期各期末，发行人为员工缴纳社会保险和住房公积金的基本情况如下：

单位：人

时间	员工人数	已缴/未缴	社会保险	住房公积金
2022.6.30	100	已缴人数	84	83

时间	员工人数	已缴/未缴	社会保险	住房公积金
		未缴人数	16	17
2021.12.31	92	已缴人数	77	77
		未缴人数	15	15
2020.12.31	86	已缴人数	71	74
		未缴人数	15	12
2019.12.31	74	已缴人数	57	60
		未缴人数	17	14

部分员工未缴纳社会保险的原因如下：

单位：人

原因	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
退休返聘	13	13	9	9
当月新入职员工	1	0	2	5
原单位缴纳	1	1	1	1
社保关系未及时转入	1	1	1	0
自行缴纳	0	0	2	2
合计	16	15	15	17

部分员工未缴存住房公积金的原因如下：

单位：人

原因	2022.6.30	2021.12.31	2020.12.31	2019.12.31
退休返聘	13	13	6	6
当月新入职员工	1	0	2	5
原单位缴纳	1	1	1	1
公积金关系未及时转入	1	0	1	0
自愿放弃缴纳	0	0	2	2
外籍员工无需缴纳	1	1	0	0
合计	17	15	12	14

## 2. 主管机关出具的证明

西安高新区社会保险基金管理中心于 2022 年 7 月 11 日出具《社会保险参保缴费情况证明》，载明截止 2022 年 7 月 11 日，其没有接到劳动行政部门对发行人因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2022 年 7 月 21 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明发行人没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

西安高新区社会保险基金管理中心于 2022 年 7 月 11 日出具《社会保险参保缴费情况证明》，载明截止 2022 年 7 月 11 日，其没有接到劳动行政部门对葛蓝新通因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2022 年 7 月 22 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明葛蓝新通没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

北京市朝阳区人力资源和社会保障局于 2022 年 8 月 2 日出具《回复》，载明自 2022 年 1 月至 2022 年 7 月期间，未发现北京分公司存在因违反劳动保障法律法规和规章的行为而受到其给予的行政处理和行政处罚记录。北京住房公积金管理中心于 2022 年 8 月 1 日出具《企业上市合法合规缴存住房公积金信息查询结果》，载明 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 7 月 31 日，北京分公司不存在被处罚信息，也不存在未完结案件。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的环保、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

综上，本所律师认为，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反有关劳动用工与社会保障方面的法律法规而受到处罚的情形。

## **十八、发行人募集资金的运用**

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，补充期间内，发行人募集资金的运用情况未发生变化。

## **十九、发行人业务发展目标**

本所律师审阅了《招股说明书》第九节“募集资金运用与未来发展规划”之“四、公司发展目标与战略规划”披露的公司未来发展目标与战略规划、未来三年具体发展目标、公司已采取的措施及实施效果等内容，本所律师认为，发行人

的业务发展目标与其主营业务一致，符合国家法律、法规和规范性文件的规定，不存在潜在的法律风险。

## 二十、诉讼、仲裁或行政处罚

### （一）发行人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

#### 1. 发行人已完结的诉讼

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人原尚未完结的七起诉讼现已完结，具体情况如下：

##### （1）柏拉阿图与发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷

2021 年 12 月 24 日，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起诉讼。

2022 年 5 月 11 日，杭州市中级人民法院作出（2022）浙 01 知民初 78 号民事裁定书，裁定准许柏拉阿图撤诉。

（2）发行人与柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及发行人与杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷

2019 年底，发行人在专利检索过程中发现涉案专利申请与发行人相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，为维护自身合法权益，发行人于 2020 年 1 月 22 日在杭州市中级人民法院提起上述六起诉讼。

杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出上述六起诉讼案件的民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。随后，发行人就上述六起诉讼上诉至最高人民法院。

2022 年 9 月，最高人民法院作出上述六起诉讼案件的二审民事判决书，判决驳回上诉，维持原判；该等判决均为终审判决。

#### 2. 发行人尚未完结的诉讼

经发行人确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人

新增三起尚未完结的诉讼，具体情况如下：

（1）张丽珍诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷

2022年7月13日，张丽珍以西安秦巴向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销西安秦巴与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于2022年11月14日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作，本案将于2022年12月7日开庭审理。

（2）左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷

2022年，左红斌以西安秦巴向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销西安秦巴与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于2022年10月9日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，已聘请上海市锦天城（西安）律师事务所开展应诉工作。本案原定于2022年10月25日开庭，受疫情影响推迟，具体开庭时间尚未确定。

（3）左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的技术合同纠纷

2022年8月11日，左红斌以“脑心清胶囊”的技术成果及生产许可的药品注册批文（国药准字Z20080121）的全部权益应归其所有为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）确认上述全部权益归左红斌所有；（2）撤销西安秦巴与葛蓝新通于2021年1月20日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及2019年5月7日签订的《技术转让合同》；（3）解除左红斌与西安秦巴于

2008年11月5日签订的《协议书》；（4）西安秦巴及葛蓝新通将“脑心清胶囊”的药品上市许可持有人变更至西安森格药业有限公司名下；（5）西安秦巴及葛蓝新通承担左红斌支付的律师费2万元；（6）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于2022年11月10日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作，本案将于2022年12月6日开庭审理。

按照最坏结果原则预计，若葛蓝新通在上述三起案件中败诉，发行人最大风险敞口为葛蓝新通不再持有上述药品上市许可。鉴于上述药品均为中药，不涉及发行人的核心技术和核心管线，并且，根据《招股说明书》及发行人出具的确认函，发行人现阶段专注于创新药的研发及商业化，，因此，本所律师认为，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动产生重大不利影响。

此外，就柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷一案，西安市中级人民法院已于2022年9月7日作出本案一审民事判决书，认为柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求。截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。

综上所述，本所律师认为，上述诉讼不会对发行人的生产经营产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成法律障碍。

### 3. 重大行政处罚

经本所律师核查，补充期间内，发行人未受到重大行政处罚。

### （二）发行人的实际控制人、持股5%以上的股东涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人的实际控制人张登科、持股5%以上的股东不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

### （三）发行人董事长、总经理涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人董事长、总经理张登科不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、

仲裁及行政处罚案件。

## 二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

发行人《招股说明书》对本补充法律意见书及已出具律师文件的引用真实、准确，不存在因引用本补充法律意见书及已出具律师文件的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

## 二十二、需要说明的其他问题

### （一）重大违法行为

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其控股股东、实际控制人在国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域，不存在重大违法行为。

### （二）重大不利影响的同业竞争

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”。

补充期间内，发行人的控股股东、实际控制人张登科及其近亲属全资或控股的企业（发行人及其子公司除外）情况未发生变化。发行人从事的业务与前述企业从事的业务不存在相同或相似性，不存在同业竞争的情形。

### （三）境外控制架构（控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股权清晰）

经本所律师核查，发行人不存在控股股东、实际控制人设立在国际避税区且持股层次复杂的情形。

### （四）最近 2 年内董事、高管及核心技术人员的重大不利变化

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的董事、高级管理人员及核心技术人员未发生变化。本所律师认为，发行人最近两年内董事、高级管理人员及核心技术人员未发生重大不利变化，对发行人的生产经营没有产生重大不利影响。

### （五）发行人员工持股计划

经本所律师核查，补充期间内，发行人员工持股计划相关情况未发生变化。

### （六）整体变更存在累计未弥补亏损

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“四、发行人的设立”。

经本所律师核查，发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损，但变更过程中未出现净资产低于发行人注册资本的情况，不影响发行人注册资本的充实性。

### （七）信息披露豁免

由于发行人就《第一轮审核问询函》《第二轮审核问询函》所回复的部分信息涉及商业秘密，披露后可能严重损害发行人利益，发行人已就前述事项出具信息披露豁免申请，并已由保荐机构出具信息披露豁免的专项核查意见。

经本所律师核查，发行人已根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 41 号——科创板公司招股说明书》第九条的要求申请信息披露豁免。发行人信息披露豁免符合相关规定，豁免披露后的信息不会对投资者决策判断产生重大影响，不存在泄密风险。

### （八）工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多

经本所律师核查，发行人不存在工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多的情形。

### （九）申报前后新增股东

经本所律师核查，发行人 2021 年 11 月首次申报前后的新增股东情况未发生变化。

### （十）出资或改制瑕疵

经本所律师核查，补充期间内，发行人出资或改制瑕疵情况未发生变化。

### （十一）发行人资产来自于上市公司

经本所律师核查，发行人不存在资产来自于上市公司的情形。



## （十二）实际控制人的认定

经本所律师核查，发行人实际控制人认定情况未发生变化。

## （十三）没有或难以认定实际控制人情形下的股份锁定

经本所律师核查，发行人不存在没有或难以认定实际控制人的情形。

## （十四）发行人租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用

经本所律师核查，发行人不存在租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人的授权使用的情形。

## （十五）发行人与控股股东、实际控制人等关联方共同投资

经本所律师核查，发行人不存在与控股股东、实际控制人等关联方共同投资情形。

## （十六）“三类股东”

经本所律师核查，发行人不存在在全国股份转让系统挂牌期间形成契约性基金、信托计划、资产管理计划等“三类股东”直接持有发行人股份的情形。

## （十七）对赌协议

经本所律师核查，补充期间内，发行人特殊权益安排的情况未发生变化。本所律师认为，发行人历史上存在的特殊权益安排已经终止，符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的要求。

## （十八）财务内控不规范

经本所律师核查，发行人在报告期内存在与关联方和第三方进行资金拆借与利用个人账户对外收付款项的情形。除此以外，发行人在报告期内，不存在为满足贷款银行受托支付要求，在无真实业务支持情况下，通过供应商等取得银行贷款或为客户提供银行贷款资金走账通道；不存在为获得银行融资，向关联方或供应商开具无真实交易背景的商业票据，进行票据贴现后获得银行融资；不存在因销售业务结算需要，通过关联方或第三方代收货款；不存在出借公司账户为他人收付款项等。

## 1. 资金拆借

报告期内，发行人与关联方发生的资金拆借情况详见本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”。

报告期内，发行人与非关联方发生的资金拆借情况如下：

单位：万元

向非关联方拆出资金					
非关联方	拆出日期	还款日期	金额	利率	拆借原因
王国柱	2018.9.27	2020.12.25	30.00	4.75%	临时拆借，用于资金周转
过越	2017.12.29	2019.1.4	30.00	10.00%	临时拆借，用于资金周转
田丹	2014.5.9	2019.12.23-2020.12.25	10.00	—	解决购房资金暂时不足
孙文军	2015.3.1	2019.1.13-2019.1.16	10.00	—	解决购房资金暂时不足
张海峰	2015.10.16	2019.1.7	4.00	—	解决购房资金暂时不足

田丹、孙文军、张海峰为公司员工，资金的拆出未计提利息。截至 2021 年 6 月 30 日，发行人已经收回全部借款和利息。除上述事项外，发行人报告期内不存在其他资金拆借情形。

《贷款通则》第六十一条规定“各级行政部门和企事业单位、供销合作社等合作经济组织、农村合作基金会和其他基金会，不得经营存贷款等金融业务。企业之间不得违反国家规定办理借贷或者变相借贷融资业务。”发行人与关联方和第三方进行资金拆借的情形不符合《贷款通则》的规定，但系双方遵循自愿、诚实信用的原则发生，且均已归还，不属于主观故意或恶意行为，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

## 2. 利用个人账户对外收付款项

发行人于 2019 年通过发行人财务人员郭园、何丽萍等人向发行人员工金伟丽个人账户转账共计 15.54 万元。

发行人在采购乳康颗粒原材料时，供应商为了维护市场价格，曾通过个人银行账户向发行人财务人员的个人银行账户支付折让款。2019 年供应商共向发行

人财务人员支付折让款 2.72 万元。发行人财务人员将折让款用于支付公司员工金伟丽个人税后薪酬，2019 年共支付 3.04 万元；2019 年向公司员工王晓波转账 3.68 万元作为临床病人的入组招募费。

除上述事项外，发行人报告期内不存在其他利用个人账户对外收付款项情形。上述事项所涉金额较小，且所涉人员已经完成个人所得税和滞纳金缴纳的，不构成重大违法违规，亦不会构成本次发行上市的法律障碍。

### **（十九）共同控制的认定**

经本所律师核查，发行人不存在共同实际控制人的情形。

### **（二十）无实际控制人的认定**

经本所律师核查，张登科为公司的控股股东、实际控制人，不属于无实际控制人的情形。

### **（二十一）控股股东、实际控制人支配的股权存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项**

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人支配的股权不存在质押、冻结或发生诉讼仲裁等不确定性事项。

### **（二十二）发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金**

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准”。

本所律师认为，发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金，但发行人控股股东、实际控制人已承诺全额承担由此所造成的公司及其子公司的相关费用开支及全部经济损失，并且，发行人报告期内未因此受到处罚，发行人应缴未缴社会保险和住房公积金不属于重大违法行为。

### **（二十三）劳务外包**

经本所律师核查，发行人不存在劳务外包的情形。

### **（二十四）发行人使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产**

经本所律师核查，发行人不存在使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产的情形。

## （二十五）环保问题

1. 生产经营中涉及环境污染的具体环节、主要污染物名称及排放量、主要处理设施及处理能力

报告期内，公司核心产品均处于在研阶段，尚未实现规模化生产。公司在药物研发过程中会产生少量废气、废水、固体废物等污染性排放物，公司采取了相应的处理措施及监控措施，具体情况如下：

类别		具体污染物	治理措施情况	排放标准
废 气	有组织废气	—	通过通风橱收集后排放	—
	无组织废气	—	—	《大气污染物综合排放标准》（GB16297-1996）二级标准
废 水	生活污水	—	连接市政管网外排至污水处理厂	《污水综合排放标准》（GB8978-1996）三级标准
	含氮磷废水	—	—	—
	不含氮磷废水	—	通过公司自建的污水处理设施进行处理后排入污水处理厂	《污水综合排放标准》（GB8978-1996）一级标准
固 体 废 物	生活垃圾	—	委托环卫部门清运	—
	工业废物	废纸箱、废塑料、废包装材料等	—	—

类别		具体污染物	治理措施情况	排放标准
	危险废物	废有机溶剂	公司先后与具有危险废弃物收集储存及处理处置资质的陕西中环信环保科技有限公司、陕西宏恩环境科技有限公司、陕西中晟环境有限公司、陕西水发环境有限公司签订危险废弃物处理合约，由其定期处置所有危险废弃物。	—
		其他废物		
噪 音	—	噪音	选用低噪音设备，采取减震、隔声、消音措施	《工业企业厂界环境噪声排放标准》 (GB12348-2008)

2. 报告期内，发行人环保投资和相关费用成本支出情况，环保设施实际运行情况，报告期内环保投入、环保相关成本费用是否与处理公司生产经营所产生的污染相匹配

报告期内，公司主要环保投入情况如下：

单位：万元

项目	2022 年 1-6 月	2021 年	2020 年	2019 年
固体废物处理费	0.15	0.42	0.42	0.42
废液处理费	2.40	3.50	3.47	3.09
水、气、声检测费	-	0.33	0.33	0.33
环保设备/耗材购置费	0.03	0.33	1.29	-
环评费用	-	6.84	6.84	-
合计	2.58	11.42	12.35	3.84

报告期内，发行人的环保投入、环保相关成本费用与处理公司生产经营所产生的污染相匹配。

### 3. 募投项目所采取的环保措施及相应的资金来源和金额等

发行人创新药物产业化生产基地建设项目计划总投资 19,267.49 万元，全部资金来源于本次发行上市的募集资金及发行人自有资金。

补充期间内，发行人就前述项目所采取的环保措施未发生变化。

### 4. 公司生产经营与募集资金投资项目是否符合国家和地方环保要求

补充期间内，公司未发生环境污染事故，未因违反环境保护方面法律法规而受到主管部门处罚。

补充期间内，募集资金投资项目的环境影响评价情况均未发生变化。

5. 已建项目和已经开工的在建项目是否履行环评手续，公司排污达标检测情况和环保部门现场检查情况，公司是否发生环保事故或重大群体性的环保事件，有关公司环保的媒体报道等。

经本所律师核查，报告期内，公司已建项目和已经开工的在建项目均已履行环评手续；公司未发生环保事故或重大群体性的环保事件，不存在有关公司环保的负面媒体报道等。

## （二十六）合作研发

经本所律师核查，补充期间内，发行人的合作研发情况未发生变化。

## （二十七）重要专利系继受取得或与他人共有

### 1. 继受取得的专利

补充期间内，发行人及其子公司继受取得专利的情况未发生变化。

### 2. 与他人共有专利

补充期间内，发行人及其子公司不存在与他人共有专利的情况。

本所律师认为，发行人继受取得专利不存在瑕疵、纠纷和潜在纠纷，不影响发行人的独立性，对发行人持续经营不存在重大不利影响；发行人不存在与他人共有专利的情形。

## （二十八）经营资质及产品质量瑕疵

## 1. 经营资质

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“十、发行人的业务资质”。

本所律师认为，发行人生产经营取得相关许可、资质、认证，产品生产满足国家、地方及行业标准规范，报告期内不存在未取得资格即开展经营活动的情况。

## 2. 产品质量

经本所律师核查，发行人的核心产品处于研发阶段，尚未实现上市销售，不存在产品质量瑕疵问题；报告期内，仅有乳康颗粒产品的生产和销售。为保证产品质量，公司建立并执行《安全生产管理规程》等有关产品质量管理的制度。

本所律师认为，发行人的产品质量符合相关强制性标准、行业标准及其他规定的要求、关于产品质量检测的内部控制制度有效，报告期不存在因产品质量问题导致的事故、纠纷、召回或涉及诉讼、行政处罚。

### （二十九）安全事故

经本所律师核查，补充期间内，发行人未发生安全事故。

### （三十）关联交易

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”。

经本所律师核查，发行人已按照《公司法》《企业会计准则》和中国证监会的相关规定认定并披露关联方；报告期内，发行人关联交易具有必要性、合理性和公允性，不存在对发行人或关联方利益输送的情形；控股股东、实际控制人与发行人之间关联交易对应的收入、成本费用或利润总额不存在占发行人相应指标的比例超过 30% 的情形；发行人已发生关联交易的决策过程与《公司章程》相符，所涉关联董事、关联股东均回避表决，独立董事未发表不同意见。

### （三十一）注销或转让重要关联方（含子公司）

#### 1. 注销或转让重要关联方（含子公司）

经本所律师核查，报告期内注销重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情况如下：

序号	关联方名称	关联关系	注销原因
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司	基于对当地政府补助的预期而设立，后政府补助未落地，两子公司又无实际生产经营，因此将其注销。
2	江苏贯通	发行人全资子公司	
3	香港凯华	发行人全资子公司凯华公司的全资子公司	未实际开展经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。
4	农科孵化器	发行人参股子公司	已停止经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。

上述关联方在报告期内不存在违法违规行为，不构成控股股东、实际控制人的重大违法行为，不影响发行人董事、高级管理人员的任职资格。

报告期内，发行人不存在转让重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情形。

## 2. 已注销关联方的注销程序是否合规

经本所律师核查，上述关联方的注销程序合规。

## 3. 已注销企业注销后资产、人员去向

江苏贯通、深圳秦鹏、香港凯华未实际开展生产经营活动，无资产、人员，不存在纠纷或潜在纠纷。

农科孵化器的资产已经清算小组采取拍卖等处置措施，处置完毕及支付清算费用后，相关库存现金及银行存款已按股东实缴出资比例分配给相关股东；农科孵化器已向员工支付遣散费用，该等员工未在发行人及其子公司处任职，与农科孵化器不存在纠纷及潜在纠纷。

## （三十二）税收优惠到期或即将到期

根据《财政部、税务总局关于实施小微企业普惠性税收减免政策的通知》（财税〔2019〕13号），葛蓝新通自2019年1月起其应纳税所得额不超过100万元的部分，减按25%计入应纳税所得额，按20%的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于2021年12月31日届满。

除此之外，发行人不存在税收优惠到期或即将到期的情形。



### （三十三）重大诉讼或仲裁

#### 1. 相关诉讼或仲裁事项

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第一部分“问题 16：关于重大诉讼”、正文第二部分“问题 9：关于其他”及正文第三部分“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”。

经发行人确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人新增三起尚未完结的诉讼，分别为张丽珍诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷，左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷，以及左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的技术合同纠纷。

经发行人确认并经本所律师核查，就柏拉阿图与发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷，杭州市中级人民法院已于 2022 年 5 月 11 日作出（2022）浙 01 知民初 78 号民事裁定书，裁定准许柏拉阿图撤诉；就柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷，西安市中级人民法院已于 2022 年 9 月 7 日作出（2022）陕 01 知民初 99 号民事判决书，判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求，截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状；就发行人与柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及发行人与杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷，最高人民法院已于 2022 年 9 月作出（2021）最高法知民终 863、877、895、1002、1019、1364 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该等判决均为终审判决。

除上述情况外，截至本补充法律意见书出具之日，发行人涉及诉讼、仲裁的情况未发生变化；发行人的控股股东、实际控制人于报告期内发生且现已完结的诉讼情况未发生变化。

除此以外，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其控股子公司、控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员和核心技术人员不存在尚未了结的或可预见的刑事诉讼、重大诉讼或仲裁事项。

#### 2. 相关诉讼或仲裁事项对发行人的影响

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第一部分“问题 16：关于重大诉讼”、正文第二部分“问题 9：关于其他”及正文第三部分“二十、诉讼、仲裁

或行政处罚”。

本所律师认为，上述案件不会对发行人生产经营造成重大影响，不存在其他可能导致发行人不符合发行条件的情形，不构成本次发行上市的法律障碍。

**（三十四）发行人为新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，或者涉及境外分拆、退市**

经本所律师核查，发行人不属于新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司，亦不涉及境外分拆、退市的情形。

**（三十五）红筹企业**

经本所律师核查，发行人不属于红筹企业申请在科创板发行股票或存托凭证的情形。

**（三十六）境内上市公司分拆**

经本所律师核查，发行人不属于境内上市公司分拆并申请在科创板上市的情形。

**（三十七）存在特别表决权股份**

经本所律师核查，发行人不存在表决权差异或类似安排。

**二十三、结论**

综上所述，本所律师认为：

发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《注册管理办法》及其他有关法律、法规和规范性文件关于股票公开发行并在科创板上市的有关条件。发行人本次发行上市尚需经上交所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

（以下无正文，为本补充法律意见书签署页）

## 签署页

（本页无正文，为《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》签署页）

本补充法律意见书于 2022 年 12 月 1 日出具，正本一式肆份，无副本。



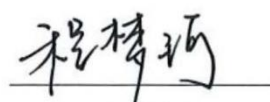
负责人：

  
马卓檀

经办律师：

  
吴爽

  
程婷

  
程梦珂

**国浩律师（深圳）事务所**

**关于**

**西安新通药物研究股份有限公司**

**首次公开发行股票并在科创板上市**

**之**

**补充法律意见书（三）**



深圳市深南大道 6008 号特区报业大厦 42、41、31DE、2403、2405，邮编：518034  
2405,2403,31DE,41,42, Shenzhen Special Zone Press Tower, 6008 Shennan Blvd, Shenzhen, 518034

电话/Tel: 0755-83515666 传真/Fax: 0755-83515333

网址/Website: <http://www.grandall.com.cn>

二零二三年三月

## 目 录

第一节 引 言 .....	8
第二节 正 文 .....	11
第一部分 《第一轮审核问询函》的回复 .....	11
问题 1：关于主营业务演变 .....	11
问题 3：关于核心技术先进性 .....	20
问题 4：关于委托研发 .....	58
问题 8：关于适用第五套上市标准 .....	88
问题 16：关于重大诉讼 .....	93
问题 18：关于土地使用权和租赁物业 .....	107
问题 20：关于其他问题 .....	110
第二部分 《第二轮审核问询函》的回复 .....	125
问题 1：关于甲磺酸帕拉德福韦片 .....	125
问题 3：关于持续研发能力 .....	133
问题 6：关于收购凯华公司 .....	149
问题 8：关于股份支付 .....	163
问题 9：关于其他 .....	168
第三部分 补充期间内发行人有关事项的更新 .....	191
一、本次发行上市的批准和授权 .....	191
二、发行人本次发行上市的主体资格 .....	191
三、本次发行上市的实质条件 .....	191
四、发行人的设立 .....	194

五、发行人的独立性 .....	196
六、发起人、股东和实际控制人 .....	196
七、发行人的股本及其演变 .....	196
八、发行人的业务 .....	196
九、关联交易及同业竞争 .....	198
十、发行人的主要财产 .....	212
十一、发行人的重大债权债务 .....	215
十二、发行人的重大资产变化及收购兼并 .....	217
十三、发行人公司章程的制定与修改 .....	218
十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 .....	218
十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化 ..	219
十六、发行人的税务 .....	220
十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准 .....	222
十八、发行人募集资金的运用 .....	225
十九、发行人业务发展目标 .....	225
二十、诉讼、仲裁或行政处罚 .....	226
二十一、发行人招股说明书法律风险的评价 .....	229
二十二、需要说明的其他问题 .....	229
二十三、结论 .....	238
<b>第三节 签署页 .....</b>	<b>239</b>

## 释 义

除非另有说明，本补充法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

诺远资产	指	诺远资产管理有限公司
鼎鑫 6 号	指	鼎鑫 6 号私募投资基金
凯莱英	指	凯莱英医药集团（天津）股份有限公司
康龙化成	指	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司
上海药明康德	指	上海药明康德新药开发有限公司
山东欣博	指	山东欣博药物研究有限公司
Metabasis	指	Metabasis Therapeutics, Inc.
Viking	指	Viking Therapeutics, Inc.
杭州国谋	指	杭州国谋生物科技有限公司
兴业银行	指	兴业银行股份有限公司西安分行
弗若斯特沙利文	指	Frost & Sullivan，一家全球增长咨询公司
CDE	指	国家药品监督管理局药品审评中心
NMPA、国家药监局	指	国家药品监督管理局，承接原国家食品药品监督管理局总局（CFDA）药品监管职能
凯华公司法律意见书	指	开曼律师 Dr. Wilton G. McDonald II 于 2021 年 8 月 18 日出具的《LEGAL OPINION》、于 2021 年 11 月 15 日出具的《AMENDMENTS TO THE LEGAL OPINION》、于 2022 年 1 月 1 日出具的《LEGAL OPINION》、2022 年 7 月 27 日出具的《LEGAL OPINION》以及于 2023 年 2 月 15 日出具的《LEGAL OPINION》
中信证券	指	中信证券股份有限公司
Morningside Venture	指	Morningside Venture (I) Investments Limited
凯华公司重组协议	指	2012 年 12 月 13 日，Morningside Venture 与席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦签订之《关于重组 CHIVA 项目的协议书》
LGND, Ligand	指	Ligand Pharmaceuticals Incorporated（配体制药公司）
《专利尽职调查报告》	指	北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《甲磺酸帕拉德福韦和 MB07133 药品项目专利尽职调查报告》

		告》，以及于 2021 年 5 月 19 日出具的《海普诺福韦和 CE-磷苯妥英钠药品项目专利尽职调查报告》
西安秦巴	指	西安秦巴药业有限公司
补充期间	指	2022 年 7 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日
《更新申报审计报告》	指	容诚会计师为本次发行上市于 2023 年 3 月 21 日出具的容诚审字[2023]215Z0010 号《审计报告》
报告期	指	本补充法律意见书正文第一部分报告期指 2018 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日；正文第二部分报告期指 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日；正文第三部分报告期指 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日
<b>专业名词解释</b>		
小分子药物	指	主要是指化学合成药物，通常指分子量小于 1000 的有机化合物
创新药	指	原研药，含有新的结构、具有明确药理作用的小分子或大分子，且具有临床价值的药品
靶向药	指	可以与特异性的靶点结合或者进入特定的组织、器官的药物
1 类新药	指	境内外均未上市的创新药。指含有新的结构明确的、具有药理作用的化合物，且具有临床价值的药品
前药	指	药物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物
CMC	指	Chemical Manufacturing and Control，化学成分生产和控制，主要指药物研发过程中生产工艺、杂质研究、质量研究、稳定性研究等药学研究工作
CRO	指	Contract Research Organization，合同研发组织，通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供专业化服务的一种学术性或商业性科学机构
CMO/CDMO	指	Contract Manufacturing Organization，Contract Development Manufacture Organization，医药生产外包服务机构，通过合同形式为制药企业在药物生产过程中提供专业化服务的企业，相关服务包括临床和商业化阶段的药物制备和工艺开发，涉



		及临床用药、中间体制造、原料药生产、制剂生产以及包装等
GMP	指	药品生产质量管理规范认证
GCP	指	药物临床试验质量管理规范
IND	指	申请临床研究批件
革新专利	指	澳大利亚专利类型，也称为短期专利，保护期为 8 年
临床试验	指	任何在人体进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性，主要包括临床 I 期、II 期、III 期和 IV 期试验
I 期临床试验	指	初步的临床药理学及人体安全性评价试验，其目的是观察人体对药物的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据
II 期临床试验	指	治疗作用初步评价阶段，其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。 根据目的不同，II 期临床有时可以分为 IIa 期和 IIb 期，IIa 期试验的研究目的主要为确定新药对患者的最佳服用剂量、最大耐受剂量等，并为 IIb 期提供更为精准的剂量和治疗方案；IIb 期临床试验主要目的为评估新药的有效性和安全性，并且评估研究终点、受试群体的选择，为 III 期临床试验设计提供依据
III 期临床试验	指	治疗作用确证阶段，其目的是进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药品上市许可申请的审查提供充分的依据，一般为具有足够样本量的随机盲法对照试验
NDA	指	申请新药上市
生物等效性试验、BE 试验	指	生物等效性以药代动力学参数为指标，比较同一种药物的相同或者不同剂型的制剂，在相同的试验条件下，其活性成分吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验
PK、药代动力学	指	Pharmacokinetic，药物代谢动力学，主要研究药物在机体内的

		吸收、分布、代谢及排泄的过程
HBV	指	乙型肝炎病毒
HepDirect 技术	指	一种肝靶向性前药释放技术
CE-磷苯妥英钠	指	一种用于控制原发性癫痫病人的痉挛症状，预防并治疗神经外科手术中惊厥的发作药物
Pradefovir、甲磺酸帕拉德福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类药物
MB07133	指	一种用于治疗晚期肝细胞癌的肝靶向药物
HTS、富马酸海普诺福韦	指	一种治疗慢性乙肝的肝靶向核苷类潜在长效性抑制药物
TDF	指	富马酸替诺福韦二吡呋酯
TAF	指	富马酸丙酚替诺福韦
PMEA	指	阿德福韦
严重不良事件	指	任何药物剂量下发生的或不正确使用医疗器械发生的未预期的医疗事件，包括：死亡；危及生命；需要住院治疗或延长住院时间、伤残、影响工作能力、导致先天畸形等事件
围手术期	指	围绕手术的一个全过程，时间段包括手术前、手术中及手术后，一般是指手术前 5-7 天至手术后 7-12 天
癫痫持续状态	指	癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发，或发作持续 30 分钟以上不自行停止
神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作	指	为 CE-磷苯妥英钠说明书载明的适应症之一，主要包括因颅脑外伤和颅脑肿瘤引起的脑外科围手术期和手术中引起的癫痫发作
全身性强直-阵挛性癫痫持续状态	指	临床常见的危险的癫痫状态强直-阵挛发作反复发生，意识障碍（昏迷）伴高热、代谢性酸中毒、低血糖休克、电解质紊乱（低血钾及低血钙等）和肌红蛋白尿等，可发生脑、心肝肺等多脏器功能衰竭，自主神经和生命体征改变
PD-1	指	程序性死亡受体 1，是一种重要的免疫抑制分子

注：除特别说明外，本补充法律意见书中所有数值保留四位或两位小数，如出现总数与各分项数值之和不符的情况，均为四舍五入原因造成。

**国浩律师（深圳）事务所**  
**关于西安新通药物研究股份有限公司**  
**首次公开发行股票并在科创板上市之**  
**补充法律意见书（三）**

编号：GLG/SZ/A4281/FY/2023-058

**致：西安新通药物研究股份有限公司**

国浩律师（深圳）事务所依据与发行人签订的《专项法律顾问合同》，担任发行人首次公开发行股票并在科创板上市的专项法律顾问，于 2021 年 11 月 29 日出具了《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”），并根据上交所下发的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕2 号，以下简称“《第一轮审核问询函》”）、《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审（审核）〔2022〕217 号，以下简称“《第二轮审核问询函》”），以及《法律意见书》《律师工作报告》记载的发行人相关法律情况变化及其他需要说明的事项出具了《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”），与《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《律师工作报告》统称“已出具律师文件”）。

**第一节 引 言**

发行人本次发行已于 2023 年 1 月 12 日通过科创板上市委员会 2023 年第 6 次审议会议审议。2023 年 2 月 17 日，中国证监会施行《首次公开发行股票注册管理办法》（以下简称“《首发管理办法》”）等全面实行股票发行注册制相关制度规则，同步废止《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》；同日，上交所发布全面实行股票发行注册制配套业务规则（前述规则以下合称为“注册制新规”）。此外，容诚会计师对发行人 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日的财务报表进行了审计，并出具了《更新申报审计报告》，且补充期间内发行人的相关情况亦发生了变化，本所律师根据注册制新规进行了补充核查，并针对补充期间已出具律师文件记载的发行人相关法律情况变化及其他需要说明的事项出具《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（三）》（以下简称“本补充法律意见书”）。

本所律师仅就发行人本次发行的合法性及相关法律问题发表意见，且仅根据中国现行法律发表法律意见，并不依据任何中国境外法律发表法律意见，若涉及到必须援引境外法律的，均引用境外律师提供的意见。本所律师不对发行人本次发行所涉及的会计、审计、资产评估、医药技术等专业事项和中国境外法律事项发表任何意见，本所在已出具律师文件及本补充法律意见书中对有关会计报表、审计和资产评估报告、预计市值的分析报告、技术文件、其他专业机构出具的报告或意见中某些数据或结论的引用，均为按照其他相关专业机构出具的报告或意见进行相关部分的引述，并需遵从其分别载明的假设、限制、范围、保留及相应出具之日的事实，本所律师对于该等专业事项及非中国法律事项仅履行了普通人一般的注意义务，并不意味着本所对这些数据、结论的真实性和准确性做出任何明示或者默示的保证，对于这些文件内容，本所律师并不具备核查和做出评价的适当资格。

本补充法律意见书是对已出具律师文件的补充，并构成其不可分割的组成部分。已出具律师文件中未发生变化的内容，本补充法律意见书将不再重复披露。除非上下文另有说明，本补充法律意见书中使用的简称、术语和定义，与其在已出具律师文件中的含义相同。本所在已出具律师文件中作出的所有声明同样适用于本补充法律意见书。

本所同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法律文件，

随同其他申报材料一起上报，并依法对本补充法律意见书承担相应的责任。本所同意发行人部分或全部在本次发行上市的《招股说明书》中自行引用或按上交所、中国证监会审核要求引用本补充法律意见书的内容，但发行人作上述引用时，不得因引用而导致法律上的歧义或者曲解。

本所律师根据《公司法》《证券法》《首发管理办法》《上市规则》《业务管理办法》《执业规则》《编报规则 12 号》等法律、法规和中国证监会的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，以事实为依据，以法律为准绳，开展核查工作，并出具本补充法律意见书如下：

## 第二节 正文

### 第一部分 《第一轮审核问询函》的回复

#### 问题 1：关于主营业务演变

根据招股说明书，发行人研发产品经历了从中药、仿制药向创新药转型的过程，当前经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，致力于创新药物研发。发行人目前拥有一个中药研究中心、一个中药业务生产基地以及 9 项中药相关发明专利，报告期内存在中药、仿制药销售合同及临床试验合同。

请发行人说明：（1）主营业务的演变发展脉络，并结合前述研究中心、生产基地、发明专利以及业务合同等事项，分析主营业务演变相关信息披露是否准确，是否持续从事中药、仿制药等相关业务；（2）报告期内提供的技术开发、技术转让和技术服务中，与中药、仿制药分别相关的收入金额及占比情况，采购红豆杉用于研发的原因，结合合同签订履行情况，分析中药、仿制药等相关业务未来安排；（3）发行人是否存在超经营范围开展业务的情形，如存在，请分析可能产生的法律后果；（4）发行人 2017 年 5 月受托开展“黄白通气颗粒”临床研究，一个月后又将 II 期临床研究委托博济医药开展的原因，结合主要合同条款说明上述销售与采购业务是否存在实质区别，是否存在其他受托研发后再委托研发的合同，发行人在上述合同中的获利情况，发行人报告期部分预收款项、合同负债挂账多年的原因，是否存在业务实质。

请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见。请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见。

回复：

一、请保荐机构和发行人律师就发行人主营业务演变相关信息披露的准确性发表明确核查意见

发行人是一家专注药物研发超过二十年的高新技术企业，现聚焦于乙肝、

肝癌等重大疾病领域，致力于研发具有自主知识产权、安全有效、以临床价值为导向的创新药物，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。在发行人的业务演变脉络中，经历了从“仿创结合，中西药并举”向全力推进创新药物研究的发展历程。

自成立以来，发行人的主营业务演变历经三个主要阶段：

### （一）阶段一（2000 年创立至 2010 年）：仿创结合，打磨团队，提升研发实力

2000 年，发行人创始团队基于在药物研发领域近 20 年从业经验及当时政策环境下，国内制药企业根据《药品生产质量管理规范》（1999 年 8 月 1 日实施）完成 GMP 认证后，急需新品种满足生产及临床用药需求的实际情况，设立新通有限，从事药物研发，建立起自主立项、研究开发、转让技术成果的主要经营模式。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

#### 1. 主要业务和研发范围

公司研究项目主要为原化药 1~6 类<sup>1</sup>项目和中药项目。公司的业务可分两种模式，一类业务为公司自主立项、自主研发，最终将取得的阶段性技术成果进行转让，该类业务为公司的主要业务；另一类为公司受客户委托，为其进行技术开发或提供技术服务。

#### 2. 经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，合同金额合计约 2.09 亿元，其中原化药项目合同金额约 1.67 亿元（含原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目<sup>2</sup>，合同金额约 0.34 亿元）、中药项目合同金额约 0.42 亿元。

#### 3. 专利获取及技术积累

<sup>1</sup> 此分类是根据 2002 年实施的《药品注册管理办法（试行）》、2005 年实施的《药品注册管理办法》及 2007 年实施的《药品注册管理办法》的相关规定进行的注册分类。

<sup>2</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。

公司取得化药和中药相关发明专利 10 项，其中化药相关发明专利 3 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近百件。

发行人为突破药物实验室小试工艺与工业化生产的瓶颈问题，提高研发的商业转化能力，自建口服固体制剂和冻干粉针制剂中试研究车间，为 CMC 研究平台的形成奠定了良好的基础。发行人成立全资子公司葛蓝新通，承担发行人药物研究的中试研究、临床样品制备等任务。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，积累了研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台；发行人深耕药品研发领域，熟悉国内法规政策，掌握药品研发管理流程，拥有项目研发管理经验，加快成果转化，同时建立临床试验管理团队。

## （二）阶段二（2011 年至 2017 年）：开始接受委托进行创新药研究

2010 年以后，国内创新药发展进入“快车道”，国家在创新药方面制定了积极的鼓励政策。根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人借鉴国外制药企业的成功经验，认为创新药的发展是未来中国医药产业发展的重大机遇，确立了“引进可控创新和自主独立创新”双轮驱动的研发策略，并探索走资本和技术相结合的道路。

公司于 2011 年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012 年至 2013 年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年至 2014 年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；2015 年通过收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国（包括香港、澳门及台湾）的许可使用权；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液；并按照国内法规要求，自主推进各



管线临床前研究及临床研究。此外，发行人引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

### 1.主要业务和研发范围

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人开始转型创新药研究，由于地处西部地区，转型创新药研究后面临巨大的资金压力，基于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务。

### 2.经营成果

公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同合计近 80 份，合同金额合计约 4.64 亿元，其中原化药项目合同金额约 3.84 亿元（其中原化药 1 类新药注射用低分子海参多糖项目、注射用 BEBT-908 项目<sup>1</sup>，合同金额约 0.02 亿元）、中药项目合同金额约 0.80 亿元。

### 3.专利获取及技术积累

发行人承担“国家科技重大专项”项目 7 项；累计取得发明专利及专利许可使用权 23 项，其中化药相关发明专利 7 项、化药创新药相关发明专利许可使用权 9 项、中药相关发明专利 7 项；研发成果累计取得临床批件、新药证书和生产批件近 30 件。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人进一步提高了 CMC 研究平台的技术储备及技术能力，创建了肝靶向创新药物研发平台，研发环节延伸至先导化合物的发现与优化、候选化合物评价与确立等，覆盖了新药研发的全流程。

## （三）阶段三（2017 年至今）：全力推进创新药物研发

2017 年《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《食

<sup>1</sup> 该项目的药品注册分类为原化药 1.1 类，而原化药 1.1 类符合《药品注册管理办法（2020 年版）》关于化药 1 类的定义，即“境内外均未上市的创新药”。

品药品监管总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》等系列政策的落地实施，为国内创新药企提供政策支持。

发行人陆续完成两轮融资，同时引进来自国内外著名医药企业的研发人员，在此基础上，发行人的研发团队和资金实力有了大幅度提升，进一步强化创新药临床研究技术力量，建立了一支高效的临床开发团队，包括注册、医学、临床运营、临床转化、医学写作、医学安全与药物警戒等，形成了发行人临床方案设计 & 开发平台。至此，发行人三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计 & 开发平台完整形成。发行人建立了完整的创新体系，包括化药临床前研究、临床研究、注册申报、商业转化等各板块。

发行人在该阶段的主要业务、研发范围、经营成果、专利获取及技术积累情况如下：

### 1. 主要业务和研发范围

在产品布局上，发行人已形成了丰富的产品管线，目前拥有 8 个产品处于不同研究阶段，其中 1 个产品已**获批上市**、1 个产品已完成 III 期临床试验的核心临床阶段**并完成 Pre-NDA 会议沟通**、1 个产品处于 II 期临床试验第二阶段、1 个产品处于 Ic/IIb 期临床试验阶段，1 个产品已**启动 I 期**临床试验。

发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两阶段，发行人在该阶段的技术转让、技术开发与技术服务等业务均大幅减少。

### 2. 经营成果

2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 20 余份，合同金额合计约 0.85 亿元，其中化药项目合同金额约 0.52 亿元（其中化学 1 类新药注射用 BEBT-260 项目、富马酸海普诺福韦片项目，合同金额约 0.12 亿元）、中药项目合同金额约 0.33 亿元。

### 3. 专利获取及技术积累

2017 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日，发行人取得已授权发明专利 4 项，国外革新专利 1 项，均与创新药相关，此外尚处于申请阶段的化药相关

发明专利 31 项，主要为创新药项目相关专利。此外，公司开始建设高附加值创新药原料药生产基地。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》“第五节 业务与技术”之“一、发行人主营业务、主要产品或服务的基本情况”之“（一）主营业务情况”中补充披露如下：

“.....

发行人成立以来历经三个主要阶段：

阶段一（2000 年创立至 2010 年），成立初期在“仿创结合，中西药并举”的研发道路上打磨团队，提升研发实力，能在高风险的新药研发领域找准药品研发方向，加快成果转化，向数十家医药企业转让公司所研发产品的临床批件、新药证书和生产批件。该阶段，发行人主要从事化学仿制药、中药研发，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同近 200 份，累计合同金额约 2.09 亿元。通过大量的药品临床前研究、中试研究、临床试验及注册申报工作，发行人积累了丰富的研究经验和核心技术，逐步形成了 CMC 研究平台。

阶段二（2011 年至 2017 年），公司于 2011 年开始接受委托进行创新药研究，当年与凯华公司达成合作，开展治疗乙肝的甲磺酸帕拉德福韦片和治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 的研究；同年，公司探索转型创新药研究，自主立项研究抗凝血药低分子海参多糖，后获得“十二五”国家重大新药创制项目；2012 年至 2013 年，公司独自申请了甲磺酸帕拉德福韦片 API 晶型、制备工艺关键控制点的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年至 2014 年，公司独自申请了注射用 MB07133 制药用途及配方、关键控制方法的发明专利，并取得国内临床批件；2013 年自主立项富马酸海普诺福韦片的新药研究；2015 年公司完成对凯华公司的全资收购，引进 HepDirect 技术；2017 年引进国内临床急需的预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作的 CE-磷苯妥英钠注射液并推进临床前研究及临床研究。该阶段，发行人建立肝靶向创新药物研发平台，在转型创新药研究的同时，出于平衡风险及为创新药研发提供资金的考虑，仍投入部分人力物力从事化学仿制药、中药研发业务，累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同 80 余份，合同金额合计约 4.64 亿元。

阶段三（2017 年至今），公司依据长期战略发展规划，引进来自国内外著

名药企的资深科学家，逐步建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。公司于2019年8月启动富马酸海普诺福韦片的临床试验，该药品是公司依托肝靶向创新药物研发平台研发的治疗慢性乙肝的潜在长效性药物。2021年10月，公司与信达生物达成了注射用MB07133和信迪利单抗注射液联合用药治疗晚期原发性肝癌的临床试验合作协议并于2022年启动I/IIa期临床试验。此外，公司自主研发的HBV核衣壳蛋白装配抑制剂已启动I期临床试验。该阶段，发行人全面转型创新药研发，将大部分资源投入创新药项目，主要研发项目为化药创新药项目。相较于前两个阶段，在该阶段化学仿制药、中药等业务均大幅减少，公司累计签署技术转让、技术开发及技术服务合同20余份，合同金额合计约0.85亿元。

公司现阶段聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，专注于创新药的研发及商业化，同时引进并开发一款国内临床未满足需求的癫痫药物。公司历史上委托研发主要为仿制药研发，在完成已签署的中药研发及委托研发合同后，将不再承接新的中药和仿制药研发业务。

.....”

综上所述，发行人主营业务演变相关信息披露准确。

## 二、请发行人律师就发行人是否存在超经营范围开展业务的情形以及潜在影响发表明确核查意见

### （一）发行人的经营范围

#### 1.新通药物的经营范围

根据新通药物的《营业执照》及工商档案，新通药物的经营范围为“新药研究、开发和技术转让（不含生产、销售）”，且自新通有限成立之日起，新通药物的经营范围未发生过变更。

#### 2.葛蓝新通的经营范围

根据葛蓝新通的《营业执照》及工商档案，葛蓝新通设立时的经营范围包括：片剂、颗粒剂、胶囊剂、冻干粉针剂的生产；新药研发、技术开发、技术转让和技术服务。自成立之日起，葛蓝新通前述经营事项未发生过变更。

### 3.凯华公司的经营范围

根据凯华公司法律意见书，凯华公司的业务范围为“生命科学、生物技术研发和投资”，且自成立之日起，凯华公司的业务范围未发生过变更。

## （二）发行人实际开展业务的情况

### 1.新通药物未从事药品生产、销售活动

根据新通药物出具的确认函，并经本所律师核查，自新通有限成立之日起至今，新通药物未从事药品生产、销售活动。

### 2.葛蓝新通从事药品生产及销售自产产品的活动符合法律、法规规定

葛蓝新通现拥有两个生产基地，分别为口服固体制剂和冻干粉针剂中试研究车间、前处理提取车间，承担发行人中试研究、临床样品制备等任务。

葛蓝新通自 2012 年开始生产乳康颗粒，并自同年开始销售其所生产的乳康颗粒。在向千禾药业转让乳康颗粒相关技术成果后，葛蓝新通不再生产乳康颗粒，仅销售乳康颗粒剩余存货。除销售自产的乳康颗粒外，葛蓝新通不存在销售其他药品的情形。

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，葛蓝新通从事药品生产活动已依法取得《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》及药品注册批准文件。

《药品流通监督管理办法》（2007 年 5 月 1 日生效）第九条规定，药品生产企业只能销售本企业生产的药品，不得销售本企业受委托生产的或者他人生产的药品。因此，葛蓝新通销售其所生产的乳康颗粒符合前述规定。

### 3.凯华公司未开展实质性业务

根据发行人的说明，并经本所律师核查，凯华公司于 2015 年被新通药物收购后，并未开展实质性业务活动。

## （三）发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况

西安市市场监督管理局高新区分局于 2021 年 7 月 21 日、2022 年 1 月 27 日、2022 年 7 月 19 日、**2023 年 2 月 7 日**出具的回复函载明，其未发现新

通药物、葛蓝新通自 2018 年 1 月 1 日至 **2023 年 2 月 7 日**被市场监管部门行政处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的商业、税收、环保、外汇、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

经本所律师核查，发行人不存在因超越经营范围即开展相关业务被主管部门处罚的情况。

综上所述，本所律师认为，发行人未超越经营范围开展药品生产、销售活动。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人董事长，了解公司设立以来业务开展情况及演变过程、在研产品的研发进展及成果；

（二）查阅发行人的组织架构图、员工名册；

（三）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（四）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（五）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度、发行人承担“国家科技重大专项”项目的相关资料；

（六）查阅发行人历次股权融资相关文件；

（七）查阅《招股说明书》《申报审计报告》；

（八）检索国家企业信用信息公示系统、企查查网站及发行人所在地市场监管部门的网站；

（九）查阅新通药物、葛蓝新通的《营业执照》、公司章程及工商档案；

（十）查阅凯华公司法律意见书、凯华公司的审计报告、发行人收购凯华公司的相关资料；

（十一）查阅葛蓝新通《药品生产许可证》《药品 GMP 证书》、药品注册批准文件，以及生产、销售乳康颗粒的相关资料；

（十二）查阅西安市市场监督管理局高新区分局出具的回复函；

（十三）查阅发行人出具的确认函。

### 问题 3：关于核心技术先进性

根据招股说明书，发行人掌握了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三项核心技术。其中，肝靶向创新药物研发平台是在发行人从 LGND 公司授权引进的 HepDirect 专利技术基础上形成，目前全球范围内未有 HepDirect 技术相关药物获批；对于 CMC 平台，发行人建立了“中药制剂中试 GMP 工艺工程技术研究中心”；发行人建立了高效的临床方案设计及开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。

请发行人说明：（1）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因；（2）发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备；（3）发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性等发表明确意见，说明依据和理由。

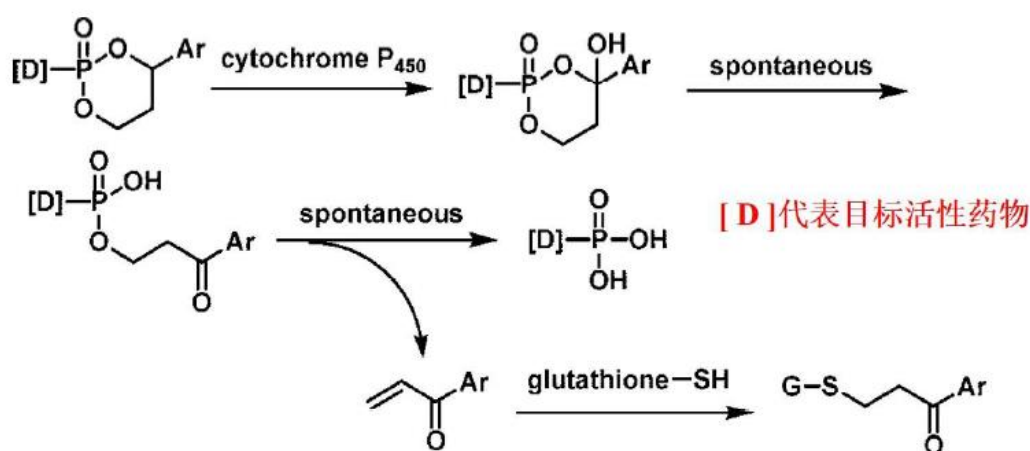
回复：

一、HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势以及当前在全球的应用情况，其靶向机制是否得到科研学术界的共同认可，目前尚无产品获批的原因

## （一）HepDirect 的技术原理、安全性、有效性、技术优势

### 1.HepDirect 的技术原理

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，HepDirect 技术是在活性药物分子上构造芳基磷酸环二酯结构，形成前药，该前药在血液及胃肠道中稳定，只有进入肝脏被在肝脏中特异性高表达的 CYP3A4 酶的作用下氧化、开环、才会释放出活性化合物，使其浓集于肝脏，从而产生肝组织的靶向性，显著提高药效，降低其在其他器官的暴露量和毒副作用，达



到增效减毒的作用。

### 2.HepDirect 技术的安全性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，HepDirect 技术是一类磷酸酯前药技术，于 2004 年发表在《美国化学学会杂志（Journal of the American Chemical Society）》。该文章阐明了 HepDirect 技术独特的化学结构使得该类前药可以特异性地被 CYP3A4 酶氧化，释放活性形式的核苷酸或核苷磷酸，发挥药理作用。由于 CYP3A4 酶主要在肝脏细胞中表达，以及前药活化后，带有电荷，活化产物会留在细胞内，从而实现药物的肝靶向。研究结果显示，由于该类前药的肝靶向作用，使得药物安全性增加，且没有发现与化合物相关的毒副作用<sup>1</sup>。

<sup>1</sup> Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P<sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect



发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期临床研究结果显示，不良事件轻微（多为 1 级），整个试验未发生与药物相关的严重不良事件（SAE），病人耐受性良好，未见明显的核苷（酸）类药物常见的肾脏影响、骨骼影响。

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 的 I 期临床研究结果显示，其具有较好的耐受性和安全性特征，未发现非预期的安全性事件。整体临床表现不良反应轻微，不良事件多为实验室检测异常，无相应的临床症状伴随；未见阿糖胞苷常见的毒副作用，如出血、感染或严重胃肠道不适等。

发行人应用 HepDirect 技术开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，受试者耐受性好，试验不良事件（AE）发生率低，绝大多数为轻度（1 级）不良事件，仅少数为 2 级不良事件，未发生严重不良事件（SAE）。不良事件发生频率未见剂量相关性，所有不良事件在未采取任何措施的情况下均恢复至正常。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809<sup>1</sup>的 II 期临床研究结果显示，该产品安全，耐受性良好，无严重不良事件发生<sup>2</sup>。

### 3.HepDirect 技术的有效性

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，发行人应用 HepDirect 技术开发的产品甲磺酸帕拉德福韦片肝靶向性明确，国内 III 期临床研究结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片疗效肯定，有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势，因此甲磺酸帕拉德福韦片在有效性方面具有一定优势。

---

Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver §[J]. Journal of the American Chemical Society, 2004

<sup>1</sup> VK2809 是运用 HepDirect 技术合成的甲状腺激素 β 受体激动剂前药，后由 Viking 开发、用于治疗非酒精性脂肪肝和血脂异常。

<sup>2</sup> Viking Therapeutics Announces Positive Top-Line Results from Phase 2 Study of VK2809 in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Elevated LDL-Cholesterol - Sep 18, 2018

发行人应用 HepDirect 技术开发的产品注射用 MB07133 肝靶向性明确，使得活性代谢产物阿糖胞苷浓集于肝脏从而发挥了抗实体瘤肝癌作用，提高了疗效，国内 I 期临床试验结果显示中位 PFS 达 5.59 个月。

发行人应用 HepDirect 技术自主开发的富马酸海普诺福韦片的 Ia 期临床研究结果显示，富马酸海普诺福韦片口服后被迅速吸收，转化为活性代谢产物替诺福韦；血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

Viking 应用 HepDirect 技术开发的脂肪肝适应症的产品 VK2809 的 II 期临床试验研究结果显示，接受 VK2809 治疗的患者，其 LDL-C 水平显著下降 20% 或更多，肝脏脂肪含量（通过 MRI-PDFF 评估）显著减少<sup>1</sup>。

#### 4. HepDirect 技术的优劣势

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，肝脏靶向技术开发的难点在于寻找新的肝脏特异性酶或生物靶点，且能筛选得到对该酶或生物靶点有特异选择性作用的特有官能团。HepDirect 技术不仅可以通过改善稳定性、脂溶性、通透性达到增加成药性作用，解决一些筛选的分子或已上市药物因生物利用度等问题不能成药或可以成药但疗效低的问题，而且对肝脏特异性 CYP4A3 酶具有特异选择性，从而提高药物活性成分在肝脏富集程度，减少在其它器官的暴露量，具有了肝靶向优势，解决一些筛选的分子因活性强、毒性也强进而不能成药的问题或已上市药物疗效不足及安全性的问题。

另一方面，HepDirect 技术的劣势在于其只能用于小分子化合物或小分子药物修饰，并且只能用于某些具有特定磷酸官能团结构的药物或分子，有待进一步研究扩大其应用范围，同时未有任何一款药物获批上市。

#### （二）HepDirect 技术当前在全球的应用情况

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员，截至本补充法律意见书出具之日，全球应用 HepDirect 技术进行药物研发的公司主要为

<sup>1</sup> *Id.*

发行人和 Viking，具体情况如下：

研发单位	主要产品	适应症	临床阶段
发行人	甲磺酸帕拉德福韦片	乙肝	已完成 III 期临床试验的核心临床阶段， <b>并已完成 Pre-NDA 会议沟通</b>
发行人	注射用 MB07133	肝癌	II 期临床试验
发行人	富马酸海普诺福韦片	乙肝	Ic/IIb 期临床试验
Viking	VK2809	脂肪肝	IIb 期临床试验（进行中）

**（三）HepDirect 技术靶向机制是否得到科研学术界的共同认可**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人提供的期刊文章，多个学术杂志或期刊登载了与 HepDirect 技术及基于该技术开发的产品相关的文章，具体如下：

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
1	Journal of the American Chemical Society (《美国化学学会杂志》)	Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P <sub>450</sub> 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph (on) ate-Based Drugs to the Liver	Mark D. Erion	Metabasis	2004	本文介绍了名为 HepDirect 前药的一种新型磷酸盐前药。该药物不仅可在肝脏中快速裂解，还能保持血浆和组织的稳定性，从而提高肝脏中的药物浓度。前药是被取代的环状 1,3-丙酯，专由主要在肝脏中表达的细胞色素 P <sub>450</sub> (CYP) 酶开展催化的氧化裂解反应。	期刊简介：《美国化学学会杂志》是美国化学学会主编的学术期刊。	226
2	Antiviral Chemistry and Chemotherapy (《抗病毒化学和化	Remofovir Mesylate: a Prodrug of PMEA with Improved Liver-targeting and Safety in Rats and Monkeys	Chin-Chung Lin	Valeant Pharmaceuticals International, Metabasis	2004	作为慢性乙型肝炎的一线治疗药物，阿德福韦酯 (Hepsera) 是由酯酶激活的阿德福韦 (PMEA) 前药。消除剂量限制性肾毒性需要 10mg/天的次优剂量。甲磺酸瑞莫福韦 (MB06866Q) (乙型肝炎病毒) 是	期刊简介：《抗病毒化学和化疗》是一本同行评议的开放获取期刊，关注抗病毒化合物的各个方面，包括其化学、治疗效果、生物化学、药理学、作用方式和病毒学。该期刊于 2008 年停刊。	40

<sup>1</sup> 数据来源：谷歌学术搜索 (Google Scholar)。

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						一种采用 HepDirect 技术通过 CYP3A4 激活的阿德福韦（PMEA）前药，可将阿德福韦（PMEA）投放到肝脏。因此，在大鼠和非人类灵长类动物中，甲磺酸瑞莫福韦具有肝靶向特性，并且比阿德福韦酯更安全。		
3	Journal of Hepatology （《肝病学杂志》）	Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Pradefovir Mesylate in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: 48-week Analysis of a Phase 2 Study	K.S. Lee	首尔延世大学医学院；新加坡国立大学医院；台湾高雄医学大学；韩国京畿道盆唐 CHA 医院；韩国釜山国立大学医院；国立台湾大学医学院附属医院（台北）；台湾三军总医院（台北）；台湾国立成功大学医学院；韩国首尔延世大学；台湾高雄长庚	2006	帕拉德福韦（PDV）是阿德福韦（PMEA）的 HepDirect 肝脏靶向前药，与阿德福韦酯（ADV）相比，潜在疗效更佳，肾毒性更低。	期刊简介：《肝病学杂志》系欧洲肝病学会官方期刊，系 SCI 25 期刊。	

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
				纪念医院；韩国首尔高丽大学医学中心(Anam)；韩国首尔高丽大学医学中心(Kuro)；台湾台北国泰综合医院；新加坡樟宜综合医院；中国医药大学附属医院（台中）；台湾花蓮慈济医学中心；台湾台中荣民总医院；台湾台北荣民总医院； Research & Education, Inc.；台湾中山大学附属医院（台中）；美国加利福尼亚大学尔湾分校（橙县）；Valeant Research & Development				

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
4	Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (《核苷、核苷酸和核酸》)	Liver Targeting of Hepatitis-B Antiviral K. Lamivudine Using the Hepdirect™ Prodrug Technology	Raja Reddy	Metabasis	2005	<p>已研发出名为 HepDirect 前药的新型磷酸盐和磷酸盐前药, 将药物定向投放到肝脏, 同时减少药物暴露于肝外组织。该技术支持肝脏选择性分解药物、激酶穿越细胞膜, 同时保持血浆和组织的高度稳定性, 从而提高肝脏中的药物浓度。拉米夫定 (LMV) 是一种核苷类似物, 目前获准治疗乙型肝炎感染者, 但因为其磷酸化效率低, 所以疗效有限且耐药性明显。拉米夫定 (LMV) 在大鼠和人肝细胞中未充分磷酸化为相应的三磷酸核苷。相较于拉米夫定 (LMV), 拉米夫定 (LMV) 单磷酸盐的 HepDirect 前药在大鼠肝细胞中产生的三磷酸盐高 34 倍, 比在已治疗大</p>	<p>期刊简介: 《核苷、核苷酸和核酸》重点关注核苷、核苷酸和核酸的化学和生物学领域, 系 SCIE 期刊。</p>	15

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						鼠的肝脏中产生的三磷酸盐高 320 倍。		
5	Journal of Medicinal Chemistry (《药物化学杂志》)	Pradefovir: A Prodrug that Targets Adefovir to the Liver for the Treatment of Hepatitis B	K Raja Reddy	Metabasis	2008	阿德福韦酯是治疗乙型肝炎的已上市药物。由于该药物具有肾毒性，所以其给药量应低于最大有效剂量。为改善阿德福韦的治疗指数，鉴于此类前药在肝脏内可被选择性激活，且提高活性代谢产物阿德福韦二磷酸（ADV-DP）在肝脏的水平和/或减少暴露于肾脏，因此对 1-芳基-1,3-丙烷基前药进行了合成。从多项体外和体内试验中发现了 HepDirect 前药(14, MB06866, 帕拉德福韦)，其表现出良好的口服生物利用度（F）42%，甲磺酸盐，大鼠）和将前药转化为阿德福韦二磷酸（ADV-DP）的速率。	期刊简介：《药物化学杂志》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系 SCI 期刊。	109



序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						使用放射性标记材料对大鼠进行的组织分布研究表明，环状 1-芳基-1,3-丙烷基前药可增强阿德福韦及其代谢物向肝脏的输送。与阿德福韦相比，帕拉德福韦在肝/肾脏中的占比率比阿德福韦酯提高了 12 倍。		
6	Journal of Medicinal Chemistry （《药物化学杂志》）	Synthesis and Biological Evaluation of a Series of Liver-selective Phosphonic Acid Thyroid Hormone Receptor Agonists and Their Prodrugs	Serge H. Boyer	Metabasis	2008	合成膦酸盐（PA）的甲状腺激素受体（TR）激动剂，利用以膦酸盐（PA）为基础的药物在肝外组织中的不良分布，改善治疗指数。与相应的羧酸类似物和 T(3) 不同，PA 22c 在大鼠肝脏中诱导出线粒体甘油 3-磷酸脱氢酶的最大活性，对肝脏具有选择性效力，且对心脏无影响。由于 PA 22c 的口服生物利用度低，合成了一组前药并在喂食胆固醇饲料的大鼠	期刊简介：《药物化学杂志》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括结构生物学研究、分子生物学研究等，系 SCI 期刊。	52

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						(CFR)试验中检查其口服疗效。肝脏激活的环状 1-(3-氯苯基)-1,3-丙烷基前药 (MB07811) 在喂食胆固醇饲料的大鼠 (CFR)(半数有效量 0.4 mg/kg, po) 体内拥有极佳的降脂活性, 且口服生物利用度 (40%, 大鼠) 高, 可用来研发治疗高胆固醇血症的药物。		
7	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	Targeting Thyroid Hormone Receptor-β Agonists to the Liver Reduces Cholesterol and Triglycerides and Improves the Therapeutic Index	Mark D. Erion	Metabasis	2007	描述了一种含有磷酸盐的甲状腺激素受体(TR)激动剂的细胞色素 P450 激活的 HepDirect 前药, 其显示既可提高肝脏内的甲状腺激素受体 (TR) 活性 (相较于肝外组织而言), 又能改善治疗指数。对比 MB07811 与 3,5,3'-三碘-L-甲状腺原氨酸 (T (3)) 和非肝靶向甲状腺激素受体 (TR) 激	期刊简介: 《美国科学院院报》是美国科学院官方期刊, 涵盖生物、物理、社会科学, 系 SCI 期刊。	228

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
	（《美国科学院院报》）					动剂 3,5-二氯-4-（4-羟基-3-异丙基苯氧基）苯乙酸（KB-141）在肝脏和六种肝外组织中甲状腺激素受体（TR）激动剂反应基因表达方面发挥的作用，进一步展现肝靶向性得到了加强。		
8	Molecular pharmacutics（《分子药理学》）	Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Cyclic Phosphates of 5-Aminosalicylic Acid as Cytochrome p450-Activated Prodrugs	Kristina M. Huttenen	东芬兰大学健康科学系 院药理学系	2013	将抗炎剂 5-氨基水杨酸（5-ASA）的四种新型环状磷酸盐设计并合成为细胞色素 P450（CYP）激活的 HepDirect 前药。这些前药以肠壁内部分为靶向，因为已知此类环状磷酸盐主要由 CYP3A 剂型激活，CYP3A 剂型在肝脏与小肠中都有表达，在结肠中表达较少。本研究表明，为实现 5-氨基水杨酸（5-ASA）环状磷酸前药所需的酶促裂解，芳环活化取代基	期刊简介：《分子药理学》隶属于美国化学学会，覆盖的科学领域包括物理和药物化学、生物化学和生物物理学、分子和细胞生物学，以及聚合物和材料科学，系 SCIE 期刊。	13

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						（比如氯）必不可少。然而，活化取代基的位置对化学稳定性影响较大。因此，在未来对 5-氨基水杨酸（5-ASA）的环状磷酸酯前药的研究中，需要考虑妥善平衡前药生物活化和化学稳定性。		
9	Topics in Current Chemistry （《当前化学专题》）	Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier	A J Wiemer	康涅狄格大学制药科学系、爱荷华大学化学和药理学系	2014	代谢主要涉及磷酸酯转化，包括形成核苷酸和寡核苷酸、碳水化合物、类异戊二烯和类固醇以及磷酸化蛋白质的通路。由于天然底物带有一种或多重负电荷，以这些酶为靶向的药物通常也必须带电荷，但带电小分子很难通过内吞作用以外的方式穿越细胞膜。由此产生了两难问题，需要大力研发有效的前药。该前药为携带极少电荷或不带电荷能穿越细胞膜，进	期刊简介：《当前化学专题》覆盖范围是化学科学的所有领域，包括生物学、医学、物理学和材料科学等相关学科，系 SCIE 期刊。	162

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						入靶细胞内释放母体药物的化合物。本文章介绍了前药剂型的最新研究，与其在已上市和研发中药物的应用的代表性示例。		
10	Journal of the American College of Cardiology (《美国心脏病学会杂志》)	A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of the Liver-Selective TR-Beta Agonist VK2809 (MB07811) in Hypercholesterolemic Subjects	Lian, Brian	Viking	2016	甲状腺激素是脂蛋白代谢的关键调节剂，尤其通过肝脏中核 T3 受体的 β 亚型发挥作用。VK2809 是高效甲状腺 β 激动剂的 HepDirect 前药。凭借细胞色素 P450 同工酶 3A4 的作用，在肝组织中选择性裂解 VK2809，释放出药理活性代谢物。对于动物，VK2809 能有效降低胆固醇和甘油三酯，并显著减少肝脏的脂肪含量。对于人类，先前的单次递增剂量研究展示了该药物振奋人心的安全性和耐受性。用小分子 VK2809 选择性激活	期刊简介：《美国心脏病学会杂志》是美国心脏病学会的官方期刊，涵盖的主题包括冠状动脉和瓣膜疾病、先天性心脏缺陷、血管外科手术、心脏病、药物治疗、新的诊断技术、实验室的发现以及新疗法的大型多中心研究，系 SCI 期刊。	11

序号	期刊名称	文章名称	第一作者	发表单位	发表年度	内容摘要	期刊简介	被引用次数 <sup>1</sup>
						甲状腺 β 可能是治疗高胆固醇血症的可行方法。		

#### （四）当前尚无产品获批的原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人核心技术人员金伟丽女士、Ligand 化学与制药副总裁，HepDirect 技术及相关产品由 Metabasis 自主研究，因受 2008 年金融危机影响，Metabasis 没有资金实力继续开展研发工作，相关临床阶段的产品研究全部暂停。2010 年 Ligand 收购 Metabasis 后，将 VK2809 授权给 Viking 继续开发，目前该药已进入 IIb 期临床试验阶段，将甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 在中国（含香港、澳门、台湾）区域内开发及商业化权益授权给凯华公司。

发行人先后通过与凯华公司项目合作和收购凯华公司的方式获得 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。根据国内法规要求，发行人基于对产品优化后的潜在价值判断，决定在国内重新开展临床前研究和临床研究，进一步提高产品的有效性和安全性，通过设计以临床价值为导向的临床方案，推进甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并**完成 Pre-NDA 会议沟通**、注射用 MB07133 进入 II 期临床试验第二阶段，联合用药进入 I/IIa 期临床试验，独立自主开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验阶段。

因此，当前尚无基于 HepDirect 技术开发的产品获批的原因主要系 Metabasis 发生财务危机未能持续推进 HepDirect 技术相关产品的临床研究，在 Viking、凯华公司取得 HepDirect 技术相关产品授权后，两家公司的临床研究进度直接决定了相关产品获批的进度，而发行人甲磺酸帕拉德福韦片有望成为首个基于 HepDirect 技术商业化的产品。

二、发行人认定核心技术的具体依据，结合核心管线来源和研发具体过程、中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术，发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备。

##### （一）发行人认定核心技术的具体依据

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人的核心技术是长期持续投入、研发积累、沉淀形成的特有技术，符合发行人自身特

点，能够不断地用于创新开发，是发行人赖以生存的基础和持续发展的动力。发行人认定核心技术的具体依据如下：

1.具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术，包括能形成技术壁垒，提升和突破产品性能的设计理念、研发经验、技术优势等。发行人三项核心技术平台的领先性和独创性如下：

核心技术平台	领先性和独创性
肝靶向创新药物研发平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 显著提高活性化合物在肝脏的浓度，降低其在其他器官的暴露量，达到增效减毒的作用，使肝病创新药的研究变得事半功倍；</li> <li>2. 推动了 HepDirect 技术在全球范围内的首次商业化应用；</li> <li>3. 依托该平台研发的两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划；</li> <li>4. 被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心、陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。</li> </ol>
CMC 研究平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 合成工艺的优化，大幅提高原料药的收率、降低成本，自主开发富马酸海普诺福韦片的可商业化 GMP 原料药生产工艺；</li> <li>2. 通过制剂处方工艺研究对注射用 MB07133 剂型进行改良；</li> <li>3. 对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片进行了大量药物晶型研发；</li> <li>4. 被陕西省科技厅评为“陕西省优秀工程技术研究中心”。</li> </ol>
临床方案设计及开发平台	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 临床试验已取得阶段性成果；</li> <li>2. CE-磷苯妥英钠注射液在保证安全性及有效性的基础上基于 BE 试验数据申请上市的策略，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程；</li> <li>3. 在临床药代动力学数据深度理解的前提下，探索了富马酸海普诺福韦药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。</li> </ol>

2.具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环



节，包括专利、专有技术、独家配方、关键工艺、技术秘密等。发行人三项核心技术平台的排他性和商业价值如下：

核心技术平台	排他性和商业价值
肝靶向创新药物研发平台	<p>1. 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1；</p> <p>2. 重新筛选得到成药性的最佳原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了开发和保护；</p> <p>3. 对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 更为精准的治疗适应症进行了专利保护；</p> <p>4. 发行人自主设计、合成、筛选近百个化合物，目前已确定 HBV 衣壳蛋白抑制剂临床候选化合物 XT1061。确定了甲磺酸帕拉德福韦片与 HBV 衣壳蛋白抑制剂 XT1061 的最佳剂量，有望通过联合用药形成一种新的治疗/治愈慢性乙肝的手段，其联合治疗技术已申请 PCT 专利。</p>
CMC 研究平台	<p>1. 独家配方，组合物专利：Pradefovir 晶体（ZL201210344333.7）、甲磺酸帕拉德福韦晶型及其应用（ZL202010376833.3）、阿糖胞苷前药 MB07133 晶型及其应用（ZL202010391424.0）、替诺福韦前药（HTS）新晶体（ZL201310283713.9）、稳定的磷苯妥英钠组合物及其制剂（ZL201610859672.7）；</p> <p>3. 关键工艺及技术秘密</p> <p>（1）化学合成工艺优化技术：通过合成工艺研发与多批次工艺确证、中试放大，确定关键工艺步骤、关键工艺参数并提高了原料药质量，使产品稳定、均一，工艺达到商业化生产规模。目前工艺成本较低、收率较高，同时规避危险工艺，形成成熟、稳定、环保、节能、适合商业化生产的原料药合成工艺；</p> <p>（2）盐型和晶型开发技术：通过制备不同的盐型与晶</p>

核心技术平台	排他性和商业价值
	型，筛选出可以成药的盐型与晶型；  （3）制剂开发技术：采用多种先进的制剂技术，提高药物生物利用度和稳定性，开发最优的制剂处方，从而保障优异的有效性和安全性。
临床方案设计及开发平台	优化临床设计方案，提升产品研发效率和质量，为发行人创造价值：  1. 甲磺酸帕拉德福韦片：II 期临床试验周期从 48 周缩短为 24 周，增加临床剂量，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；  2. 注射用 MB07133：采用多阶段融合性临床试验方案，确保高效顺利的试验进程，引入联合用药方案，拓宽产品研究路径，提高临床价值；  3. 富马酸海普诺福韦片：增加长效给药方案，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性；  4. CE-磷苯妥英钠注射液：通过和 CDE 的充分沟通，在有充足理论和法规支持的前提下，完成了临床前研究和生物等效性试验后已 <b>获批</b> 上市。

3.具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。发行人三项核心技术平台的可拓展性如下：

核心技术平台	可拓展性
肝靶向创新药物研发平台	1. 基于该平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝病相关产品进入临床试验阶段。甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 II 期临床试验第二阶段、Ic/IIb 期临床试验中；  2. 积极推进肝靶向药物 XTYW002 的临床前研究。
CMC 研究平台	1. 过去 20 余年的药物研发过程中为全国医药企业技术

核心技术平台	可拓展性
	<p>转让百余项，为上市制药公司、小微制药企业、小型研发机构、医院、高校科研院所在内的 200 多家单位提供了各环节合同研发服务千余次以上；</p> <p>2. 依托该平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势为发行人第一阶段发展带来经济效益，为第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持，目前已形成 9 条产品管线。</p>
临床方案设计及开发平台	<p>目前，发行人拥有 8 个主要产品，其中 1 个产品已获批上市，1 个产品已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并已完成 Pre-NDA 会议沟通、1 个产品处于 II 期临床试验第二阶段、1 个产品处于 Ic/IIb 期临床试验阶段，1 个产品已启动 I 期临床试验。</p>

（二）结合核心管线来源和研发具体过程，中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点等，分析三个核心技术平台与核心管线的关系和作用，核心技术先进性的具体体现，是否为创新药研发的通用或必要的技术。

### 1.核心管线来源和研发具体过程

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人核心管线的来源和具体研发过程如下：

#### （1）甲磺酸帕拉德福韦片

##### 1) 产品来源

发行人曾参与多个乙肝仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及乙肝市场空间和竞争格局，发行人在充分了解 HepDirect 技术并经过试验验证技术优势后，于 2011 年与凯华公司就甲磺酸帕拉德福韦开展合作研发。发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，具有成为一线用药的潜力，亦是临床亟需的创新药物，故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得甲磺酸帕拉德福韦相关专利/专有技术的许可使用权。

##### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人通过提升质量标准，对单个杂质及总杂限度控制更严格，并通过更换更方便运输和存储起始物料、优化苛刻的反应条件从原来的零下 60℃改为室温、降低甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响、改进缩合工艺提高产品立体选择性并降低异构体等研究和改进，最终在更环保的合成工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量。

在临床开发方面，发行人深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物 TDF 及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性及安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。在 I 期临床研究中，根据产品的药代动力学，扩大剂量范围，充分观察剂量线性特征，并与阿德福韦酯、TDF 药代动力学进行对照而非采用原方案的安慰剂；在 II 期临床研究中，发行人成功将探索性研究时间由常规的 48 周缩短为 24 周，在确保试验安全可靠的前提下，加速了试验进程。临床试验对照药均按治疗指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，凸显临床价值；III 期临床研究结果显示甲磺酸帕拉德福韦片的有效性与 TDF 相当，对乙肝病毒具有很强的抑制能力。在采用血清 HBV DNA 不同检测下限（20 IU/ml、29 IU/ml 和 69 IU/ml）标准分析数据显示甲磺酸帕拉德福韦片病毒抑制能力具有优势，尤其在 HBeAg 阳性病人中 HBV pgRNA 下降值显示甲磺酸帕拉德福韦片相比 TDF 具有显著优势。甲磺酸帕拉德福韦片副作用轻微（主要为 1 级和 2 级不良事件及相关实验室检查异常，病人表现耐受性及预后良好），病人耐受性好，与试验药物相关的不良事件显著低于 TDF，甲磺酸帕拉德福韦片对骨骼的影响表现出显著优势；在肾脏方面显

示出较好的安全性，尤其在中老年患者群体中优势更为明显；同时甲磺酸帕拉德福韦片对血脂影响低，长期用药心脑血管疾病隐患小。因此，甲磺酸帕拉德福韦片已达到主要和次要临床终点，产品获批概率高。

## （2）注射用 MB07133

### 1) 产品来源

发行人曾参与肝癌仿制药物的研发，通过市场调研，了解各个产品的优劣势，以及肝癌市场空间和竞争格局，发行人通过对该产品深入研究，发现该药物具有很高的成药性，亦是临床亟需的创新药物。故发行人于 2015 年通过收购凯华公司获得注射用 MB07133 相关专利/专有技术的许可使用权。

### 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了深入的全链条研究和二次改进开发，主要体现在原料药工艺、制剂工艺和临床开发等方面。

在原料工艺方面，发行人根据注射剂剂型要求，增加影响注射剂质量的关键指标，包括溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素等方面的控制，同时增加特定杂质的控制，产品质量和标准得到提高。此外，发行人通过增加反应监控保证生产工艺的稳定性、优化结晶工艺提高产品收率及纯度、增加对重金属的控制等，最终在更环保的工艺下将产品收率提升了数倍，成本显著降低。

在制剂工艺方面，原制剂为 80ml、100ml 的水溶液，需零下 20℃ 冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储，临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，有极大的临床应用价值。

在临床开发方面，发行人依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程。同时，发行人依据阶段性数据分析结果，引入与免疫药物 PD-1 联合用药设计方案。截至本补充法律意见书出具之日，注射用 MB07133 单药给药治疗临床研究进入 II 期临床试验第二阶段，与 PD-1 联用方案已启动 I/IIa 期临床试验。

### （3）富马酸海普诺福韦片

#### 1) 产品来源

富马酸海普诺福韦片的化合物来源于凯华公司获得的 HepDirect 技术及相关专利许可使用权，凯华公司未对其进行研发。2015 年，发行人通过收购凯华公司获得该产品的化合物专利许可使用权。

#### 2) 研发过程

在药物早期研究阶段，公司通过对不同构型化合物的筛选，确定并选择体内药效模型及生物活性测试方案。

在药物长效性机制研究方面，发行人设计实验方案，开展鸭模型及 HBV 转基因小鼠模型等动物药效实验。相关动物实验结果表明，富马酸海普诺福韦片能够很好地抑制 HBV 病毒的复制，停药后 2 周病毒载量无反弹，具有用于长效治疗的潜力。

在药学研究方面，发行人开发了稳定的盐型和晶型，并申请了相关专利；完成了合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并申请了相关专利。

在临床研究方面，发行人依据产品药代动力学特征、作用机制及目前临床指南，制定富马酸海普诺福韦片的临床研发方案，根据其 PK 特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。截至本补充法律意见书出具之日，富马酸海普诺福韦片正处于 Ic/IIb 期临床试验阶段。

### （4）CE-磷苯妥英钠注射液

#### 1) 产品来源

基于对 CE-磷苯妥英钠注射液、磷苯妥英钠和苯妥英钠的机理以及当时全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫发作市场的深入研究和判断，发行人认为产品具有较大的临床价值和商业化价值，2017 年 6 月从 Sedor 引进该产品。

## 2) 研发过程

发行人在产品引进后对药物进行了药学研究、非临床安全性研究和临床开发等方面的研究工作。

在药学研究方面，发行人根据国内设备情况对该产品制剂工艺进行了进一步优化，对其进行评估，重新确定了关键质量参数，并增加未知杂质控制的研究，尤其是杂质 E，该杂质为长期稳定性过程中降解杂质，根据相关规定，发行人对其进行了鉴定、研究和控制。

在非临床安全性研究方面，发行人根据 Pre-IND 沟通交流会议和书面回复的要求，在 Sedor 提供资料的基础上，完成了特殊安全性试验，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验等。

在临床研究方面，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品 2 类，按照当时施行的《药品注册管理办法》，需在国内进行 I、II、III 期临床试验。发行人通过大量的分析和研究，论证了本产品做 BE 试验的可行性，向 CDE 提交了 BE 试验方案，取得临床试验通知书，顺利推进临床研究。CE-磷苯妥英钠注射液已于 2023 年 3 月获批上市。

## 2. 中药、仿制药与创新药的研发和临床设计的异同点，以及公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点、发行人历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献如下：

### （1）中药与化药（包含仿制药和创新药）的研发异同点

#### 1) 相同点

化药与中药均为治疗疾病的药品，需保证药品的安全性、有效性和质量可控性，并需经过临床前药学研究、药理药效学研究、毒理学研究、稳定性研究、质量标准研究、临床研究、注册申报、批准上市。

#### 2) 不同点

化药是在现代医学理论指导下，从天然矿物、动植物中提取的有效成分，以及经过化学合成或生物合成而制得的药物，多为结构明确、靶点明确及作用机理明确的单一化合物。中药是在中医药理论指导下，用于防治疾病的植物、动物、矿物药。

## （2）创新药与仿制药的研发异同点

创新药研发是一个探索性的研究过程，是由未知开始，基于未被满足的临床需求，开展药物筛选与发现的研究工作。仿制药研发是以已上市原研药为参考目标，开发出与原研药安全性与有效性一致的药品。

### 1）相同点

创新药与仿制药研发过程中，均需要研发机构拥有较强的化学合成能力、药物制剂能力、化学数据分析能力和质量控制能力等。

### 2）不同点

通常，创新药的研究需要经过靶点作用机制的研究，先导化合物的设计与合成等药物早期研究，以及临床前药理研究、毒理研究等临床前研究，CMC研究、临床试验研究等完整的新药研发流程。仿制药研发不涉及药物早期研究，只涉及 CMC 研究，也无需进行完整的临床 I、II、III 期试验，主要涉及生物等效性试验或验证性临床实验研究等。

## （3）公司历史上仿制药及中药的研发对核心技术平台的贡献

CMC 研究平台是发行人在二十余年药物研发中逐渐形成，为发行人传统优势平台。在仿制药及中药研发中，发行人在药物合成工艺优化、制剂技术开发、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺转化等多面积累了丰富技术和经验，培养了一批既懂科研又懂产业化的复合型人才，为发行人创新药 CMC 研究积累了大量经验并形成了核心技术。

临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床设计开发平台。在仿制药及中药研发中，发行人熟悉国内药品研发法规政策和药品研发管理流程及方案设计，初步建立临床试验管理团队，为后续临床方案设计及开发平台形成奠定基础。



肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。公司在前期仿制药研发中积累的化学合成能力、药物制剂研发能力、化学数据分析能力和质量控制能力对肝靶向创新药物研发平台的形成做出贡献。

### **3.三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人三个核心技术平台与核心管线的关系、作用及先进性的具体体现列表如下：

核心技术平台		对应核心产品、相关专利、专有技术及其形成过程			
	关系	甲磺酸帕拉德福韦片	注射用 MB07133	富马酸海普诺福韦片	CE-磷苯妥英钠注射液
肝靶向 创新药 物研发 平台		➢ 基于该平台自主开发的甲磺酸帕拉德福韦片	➢ 基于该平台自主开发的注射用 MB07133	➢ 基于该平台自主开发的富马酸海普诺福韦片	/
	作用及其先进性的具体体现	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并 <b>已完成 Pre-NDA 会议沟通</b> ，目前为 HepDirect 技术全球研发进度最快的产品；	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的注射用 MB07133 单药已推进至 II 期临床试验第二阶段，与 PD-1 联用方案已启动 I/IIa 期临床试验； ➢ 通过制剂处方选择与工艺的优化，重新开发出冻干粉针剂型，	➢ 制备具有特定手性磷酸酯六元环结构通式化合物及关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1； ➢ 通过该平台开发的潜在长效性药物富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验阶段； ➢ 筛选了多种异构体，确定药效最优的手性异构体； ➢ 研究其代谢特点，自主完成临	/

	<p>➢ 重新筛选得到成药性最佳的原料药晶型、剂型、规格，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法也进行了开发和保护；</p> <p>➢ 对甲磺酸帕拉度韦更为精准的治疗适应症进行了专利保护；</p> <p>➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。</p>	<p>更利于存储与运输，提升了临床使用价值；</p> <p>➢ 重新筛选得到稳定性和生产可及性最佳的原料药晶型，同时对潜在具有生产价值的晶型、制备方法进行开发和保护；</p> <p>➢ 对MB07133更为精准的治疗适应症进行了专利保护；</p> <p>➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。</p>	<p>床前研究；</p> <p>➢ 筛选不同盐型、晶型进行专利保护，同时对可能得到接近生物等效性的多种晶型、制备方法进行了专利保护；</p> <p>➢ 除以上已获得授权保护范围的专利外，发行人对研发中特定杂质及杂质控制方法进行了专利申请。</p>	
CMC 研究平台	<p>➢ 基于该平台优化产品合成工艺，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。</p>	<p>➢ 基于该平台优化产品合成工艺，改变制剂剂型，提升安全性、有效性和便捷性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。</p>	<p>➢ 基于该平台优化产品构型，提升安全性和有效性，同时通过相关专利进一步保护产品权益。</p>	<p>➢ 基于该平台优化了CE-磷苯妥英钠注射液的制剂工艺及质量标准，提高了产品的稳定性。</p>
	<p>➢ 开发了稳定的晶型，并已向申请专利（ZL201210344333.7、ZL201210391424.0）；</p>	<p>➢ 开发了稳定的晶型，并已向申请专利（ZL202010391424.0）；</p>	<p>➢ 筛选多种异构体，确定药效最优的构型；</p>	<p>➢ 对制剂工艺参数完成了优化，并已向申请专利（</p>

<p><b>先进性具体体现</b></p>	<p>ZL202010376833.3)；</p> <p>➤ 发行人经过反复研究、设计，开发了一条节能、环保的合成路线，该路线不仅提供了可以产业化的关键中间体的生产技术，而且将关键反应立体选择性从5/2提高到70/3；收率提升超过3倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将杂质从≤8%优化至≤1%，提升了产品安全性。目前该原料药（API）已达商业化批量；</p> <p>➤ 通过制剂处方选择与工艺优化，使药物稳定性更好，并已申请专利（ZL201310349522.8）；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2020106328674）。</p>	<p>➤ 优化了原料药（API）合成当中一步关键步骤的合成工艺，有效降低反应放气速率，大幅降低了安全风险，为安全生产控制奠定了很好的基础；提升产品收率及纯度，将收率提升2倍；成本大幅降低；加强了杂质种类的控制，将总杂质从≤4%优化至≤1.5%，减少潜在毒性的影响，提高产品质量；</p> <p>➤ 通过制剂处方选择与工艺的优化，开发出冻干粉针剂型，更利于存储与运输，临床使用更方便，并已就制药用途申请专利（ZL201310350046.1）；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专</p>	<p>➤ 开发了稳定的盐型和晶型，并已申请专利（ZL201310283713.9、ZL202010376938.9）；</p> <p>➤ 进行代谢产物研究、合成工艺优化、制剂处方筛选与工艺研究等，获得可产业化的工艺；</p> <p>➤ 通过对产品深入了解，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101908767）。</p>	<p>ZL201610859672.7）。</p> <p>➤ 增加了杂质研究种类，提高了杂质的控制与检测水平，开发了专属性强的检测方法，并已申请专利（申请号：2021101898515）。</p>
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

			利（申请号：2020103770263）。		
临床方案设计及开发平台	关系	<p>➢ 基于该平台调整临床方案和对照药提升产品潜在价值，而且顺利通过方案优化加快了II期临床试验，缩短上市周期</p>	<p>➢ 基于该平台启动了联合用药，进一步提升产品冲击一线疗法的可能性</p>	<p>➢ 基于该平台完善对于潜在长效抑制的方案探索</p>	<p>➢ 基于该平台加速了CE-磷苯妥英钠注射液的上市进度，满足临床未满足的需求</p>
	作用及其先进性具体体现	<p>➢ 深入调研分析核苷酸类抗乙肝病毒的药物TDF及抗病毒药物阿德福韦酯（ADV）的相关药代、药效参数及临床的有效性安全性等数据，进行了拓展性临床自主研发。从I期到III期，从临床方案设计、试验剂量的选择及探索范围、临床试验的时限制定以及对照药的选择等，均进行了一系列的深入探索研究及优化，在进一步完善各试验数据完整性、确认可靠性的基础上，确保产品疗效肯定安全可靠，在满足CDE指</p>	<p>➢ 依据产品及适应症的特异性，采用多个阶段融合性临床试验方案，实时监测分析临床数据，确保高效顺利推进试验进程；</p> <p>➢ 依据阶段性数据分析结果，及其乐观的有效性、安全性特点，及时引入联合用药设计方案，确定其特有的临床价值。截至本补充法律意见书出具之日，本产品单药给药治疗临床研究进入II期第二阶段；本产品与PD-1联用方案启动I/IIa期临床试验。</p>	<p>➢ 依据产品药代动力学特征、作用机制及治疗指南制定本品差异化的临床研发方案；</p> <p>➢ 临床前研究显示，本品停药后2周病毒载量无反弹，而对照TDF组病毒已反弹至基线水平，此结果显示了本品可用于长效治疗的可能性。本品在临床研究方案设计时，根据其PK特点和临床前药效试验结果，在中间的剂量组增加了一组长效给药的剂量，进一步探索药物潜在的长效抑制病毒的趋势及可能性。</p>	<p>➢ 依据本产品系列疾病指南、领域专家共识，发行人临床团队进行了多方调研，详细比较分析美国日本等多国临床数据，显示磷苯妥英钠注射液虽未在国内外进口应用，在中国人体内的药代动力学、药效学表现与外国（美国及日本）文献报道数据基本一致，无人种差异。依据以上资料，发行人临床团队分析并论证了本产品做BE试验的可行性。在试验设计时将</p>

		<p>导原则且能充分展示产品特性（疗效及安全性）的前提下，优化了临床试验时限，探索性研究（II期临床试验）时间由常规的48周调整为24周，加速了试验进程。临床试验对照药均按指南选择了一线药物替诺福韦二吡呋酯（TDF），为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，确保了临床试验高效可行推进，凸显临床价值；</p> <p>➤ 在给药剂量方面，依据产品药代动力学特征，与阿德福韦酯药代动力学进行一一对照，充分发挥本品特异性肝靶向特征，在试验方案设计上实施了剂量探索范围的调整，最终确认了III期临床试验最佳给药剂量组。</p>			<p>试验分为了两个阶段：剂量探索阶段及生物等效验证阶段。试验方案报送CDE审核获批开展生物等效试验；</p> <p>➤ 方案设计获批后，临床团队严格把关试验进程的中每一个环节，实时分析数据，确保试验的高效顺利进行。目前本品已<b>获批</b>上市；</p> <p>➤ 整体来看，发行人基于专业团队丰富临床经验及专业知识，在符合法律法规的基础上，优化试验方案及实施过程，大大缩短了试验进程、提前了报审时间。</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.是否为创新药研发的通用或必要的技术

发行人核心技术包括肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，肝靶向创新药物研发平台是在一项特有的、在 HepDirect 专利技术基础上形成的结构设计、关键中间体制备、合成工艺优化、制剂技术开发、关键杂质控制等完善的肝脏靶向给药技术平台。HepDirect 技术是发行人自 Ligand 获得授权许可的一项具有竞争力的肝脏靶向性前药技术，发行人以 HepDirect 技术为基础，进行提高和创新研究，打造出独有的肝靶向创新药物研发平台，在此平台上推动了一系列创新药的研发，在每个研发阶段对新的创新点进行了有效的专利保护，同时也对生产工艺等专有技术采取了保密措施。因此，肝靶向创新药物研发平台是公司独有的技术平台，不属于创新药研发的通用型技术。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，CMC 研究平台为创新药研发的必要技术，相关化合物结构设计、分析、合成、制剂研发中有创新药研发的通用技术，但针对不同产品的特点，需要独立定制研发方案。发行人聚焦研发领域的新靶点进行化合物结构设计、优化、筛选；针对独有的核心化合物开发了稳定的盐型和晶型；经过 20 余年发展，发行人掌握了高效节能、绿色环保的产业化工工艺合成方法、制剂产业化工工艺研究技巧，能够高效推进新药药学研究、控制药物质量和成本、缩短药物研发周期、加快化合物进入临床，加快新药的商业化进程。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，临床方案设计及开发平台中的基础规则是通用的，但针对不同产品的作用机理和分子特性、疾病的流行病学特点、临床诊疗情况和患者需求、同类适应症的临床数据，特异性地针对不同产品研究产品研发策略，针对受试人群及适应症设计和确定临床试验的方案，合理设计入排标准与试验终点；针对不同产品制定临床试验执行过程中标准操作程序规范，把控试验进度和研究质量，实时监测临床试验数据，分析试验结果，高质量、高效率推进临床试验；制定数据统计分析计划，审核统计分析报告，撰写和审核临床试验总结报告，分析临床试验结果；不断采用新型、高效的临床设计，实现较高的临床开发效率，推进产品早日获批上市。

### （三）发行人是否掌握了完整的研发与生产技术储备

#### 1. 发行人掌握了完整的研发技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，发行人已掌握完整的研发技术储备，具体如下：

发行人经过 20 余年的发展，涵盖先导化合物的发现及优化、候选化合物的评价及确立、药物临床前及临床研究、药品注册申报、产业化及商业化等各个环节。研发管理流程清晰，具备创新药研发完整、可控的内控制度。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研发平台、临床方案设计及开发平台。

发行人加速引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队创新能力。截至 2022 年 12 月 31 日，发行人拥有研发人员 46 名，核心技术人员 5 名，主要研发人员均具有创新药研发背景。

作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，公司两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目 36 项，其中国家重大新药创制项目 7 项、国家级中小型企业创新基金 2 项、省部级课题 21 项、市级课题 6 项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的国家“重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的临床研究
3	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的研究开发



发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。通过发表多篇学术论文/会议文章，进一步体现发行人在创新药研究方面的实力。

序号	期刊/会议名称	文章名称	发表年度	与发行人主营业务的关系
1	Journal of Hepatology（《肝脏病学杂志》）	Pradefovir in Naive or Experienced Adult Patients with Chronic Infection of Hepatitis B Virus:Week24 Results from 23 Multicentre, Double-Blind, Randomised, Non-inferiority, Phase2 Trials	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
2	Antiviral Research（《抗病毒研究》）	Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Pradefovir for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection	2020 年	发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦相关科学研究
3	American Association for the Study of Liver Diseases2019（2019 年美国肝病研究学会年会）	Safety, Tolerability and Efficacy of MB07133, a Liver-Targeted Prodrug of Aracmp, in Patients with Primary Liver Cancer	2019 年	发行人核心产品注射用 MB07133 相关科学研究

综上所述，发行人已构建了具有先进性的核心技术平台，完善了人才和产品储备，取得了阶段性成果，具备完备的研发体系和独立自主的研发能力。

## 2.发行人掌握了完整的生产技术储备

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人董事长，针对预计未来 5 年内获批上市的核心产品，发行人目前的生产技术储备具体如下：

（1）CE-磷苯妥英钠注射液

公司已成功建立 CE-磷苯妥英钠注射液制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，具备顺利实施商业化生产的能力。

（2）甲磺酸帕拉德福韦片

公司已成功建立甲磺酸帕拉德福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了甲磺酸帕拉德福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。公司正在建设甲磺酸帕拉德福韦片的原料药生产基地。

（3）注射用 MB07133

公司已成功建立注射用 MB07133 原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了注射用 MB07133 原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施规模生产的能力。公司正在建设注射用 MB07133 原料药生产基地。

（4）富马酸海普诺福韦片

公司已成功建立富马酸海普诺福韦片原料药和制剂的全套 GMP 生产工艺及质量标准，开发了富马酸海普诺福韦片原料药的低成本、环保、原材料易获取的生产工艺，具备实施商业化规模生产的能力。

综上，发行人已掌握了完整的生产技术储备，计划使用本次发行募集资金建设原料药基地，并拟采用药品上市许可持有人模式委托合作伙伴进行制剂的生产和销售。

**三、发行人“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述是否准确，如否，请删除。**

根据发行人的说明，《招股说明书》中“发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台，具有丰富的中美两地临床开发的成功经验。”是基于以下两方面原因：（1）发行人临床研发团队中的核心研究人员曾有中国和美国开发新药项目的成功经验；（2）发行人研发团队在推进自主研发的项目 XTYW001 时，在临床前研究阶段已经按照中国和美国的注册要求进行研究梳理，计划进行中美双报，加快研发

进程，推进全球获批。但鉴于发行人目前无在美国临床开发的实际经历，出于谨慎性考虑，将在《招股说明书》中删除“具有丰富的中美两地临床开发的成功经验”的表述。

发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“五、发行人**板块定位情况**”之“（一）**发行人符合科创板支持方向**”及“第五节 业务与技术”之“六、公司的核心技术与研究开发情况”之“（一）核心技术来源、先进性、具体表征”之“3、临床方案设计及开发平台”等处修改如下：

“.....

发行人拥有一支具备丰富临床经验和专业技能的临床团队，建立了高效的临床设计开发平台。

.....”

#### 四、核查意见

综上所述，本所律师认为：

##### （一）发行人核心技术的认定准确

发行人认定核心技术的依据为：（1）具有领先性和独创性，能确保发行人保持行业先进水平的技术；（2）具有排他性和商业价值，能形成知识产权且可提升和突破研发关键环节；（3）具有可拓展性，能丰富发行人的研发管线，完善发行人的研发体系，提高发行人研发和生产的效率、质量和收益，形成较高临床价值的创新药品和商业价值，能够不断地用以创新开发，为发行人持续创造商业价值。

##### （二）发行人已建立并掌握了完备的核心技术体系

发行人已完整地形成了三大核心技术平台，即肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台，建立一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。

##### （三）发行人核心技术具有先进性

基于肝靶向创新药物研发平台的技术优势，发行人已研发出三款治疗肝

病相关产品进入临床试验阶段，甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并**已完成 Pre-NDA 会议沟通**，注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片分别处于 II 期临床试验第二阶段、Ic/IIb 期临床试验中，同时，发行人积极推进 XTYW001 的临床前研究并**已启动 I 期临床试验**。CMC 研究平台在化学合成工艺优化技术、盐型和晶型开发技术和制剂开发技术等方面的优势，该平台为发行人第一阶段发展带来经济效益，该平台为发行人第二、三阶段创新药的研发提供可靠的技术支持。依托临床方案设计及开发平台，发行人目前已有 4 款产品处于临床阶段，同时积极探索联合用药方案，现有临床试验数据均展现出较高的临床价值。

## 五、核查程序

就发行人核心技术的认定是否准确，发行人是否建立并掌握了完备的核心技术体系、核心技术是否具有先进性，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人涉及研发的相关规章制度及组织架构、员工名册和核心技术人员及研发团队主要成员的简历；

（二）对发行人董事长、研发人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

（三）查阅发行人提供的 HepDirect 技术、甲磺酸帕拉德福韦及 MB07133 的科学研究相关文献；

（四）查阅发行人承担“国家科技重大专项”项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

（五）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（六）查阅发行人的合同台账及业务合同；

（七）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（八）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 4：关于委托研发

根据申报材料，发行人研发及生产设备主要为色谱仪、溶出仪、变压器等，设备成新率较低，资产净值 117.74 万元；发行人与多家企业签订了临床研究委托协议以及合作研发协议，报告期内研发外包采购金额占研发投入的比重分别为 61.20%、57.57%、76.96%和 55.74%。

请发行人说明：（1）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动；（2）区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

请保荐机构和发行人律师核查上述问题，就发行人是否具备自主研发和持续创新能力发表明确意见，说明依据和理由。

回复：

一、研发设备的具体用途，与核心管线对应关系，成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动。

##### （一）研发设备的具体用途，与核心管线对应关系

根据发行人的说明，并经本所律师核查发行人的研发设备台账、采购凭证，截至2022年12月31日，发行人及其子公司拥有的原值在10万元以上的主要研发设备占研发设备整体原值比例达到73.11%，该等设备状况、具体用途与核心管线对应关系如下：

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
高效液相色谱仪	2012年9月 至2019年 10月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控；在药物开发阶段， 用于杂质研究和质量控制；在制 剂产品的处方工艺开发过程中， 用于产品的检测工作，评估产品 的质量；在药物生产阶段，用于 质量控制和稳定性考察。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012	10	396.82	49.43	12.46%	2022年
液相色谱仪质 谱联用仪	2016年9月	在药物发现阶段，对新的化学反 应进行监控，以及对新合成的分 子进行结构鉴定；在药物开发阶 段，用于杂质研究和质量控制； 在药物生产阶段，用于质量控制 和稳定性考察，评估产品的质量。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、 XTYW001、 XTYW002、	1	95.73	4.79	5.00%	2020年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
光电实验室净 化设备	2013年9月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	76.25	3.81	5.00%	不适用
溶出仪	2017年8月	在制剂产品的处方工艺开发过程 中，用于产品的检测工作，评估 产品的质量；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评 估产品的质量。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	2	74.36	3.72	5.00%	2022年
气相色谱仪	2014年1 月、2014年 9月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在制剂产品的处方 工艺开发过程中，用于产品的检 测工作，评估产品的质量；在药 物生产阶段，用于质量控制。	富马酸海普诺福韦片、 甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射 液、	2	54.06	2.70	5.00%	2022年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW001					
纳米激光粒度仪	2015年2月	在药物开发阶段，用于产品质量属性研究及控制；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的质量属性研究和检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量检测。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片、 XTYW001	1	37.18	1.86	5.00%	2022年
原子吸收分光光度计	2013年9月	在药物开发阶段，用于杂质研究和质量控制；在药物生产阶段，用于质量控制和稳定性考察，评估产品的质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	25.94	1.3	5.00%	2021年
多功能流化床实验机	2016年5月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	21.20	1.06	5.00%	不适用
真空冷冻干燥机	2015年10月	制剂产品的处方工艺开发，产品关键工艺参数的评估，中试放大。	注射用 MB07133	1	16.50	0.82	5.00%	不适用
旋转式压片机	2020年4月	制剂产品的处方工艺开发，产品	甲磺酸帕拉德福韦片、	1	16.64	8.21	49.33%	不适用



设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
		关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	富马酸海普诺福韦片、 XTYW001					
高效包衣机及 湿法混合制粒 机	2014 年 12 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	2	17.09	0.5	2.93%	不适用
三维运动混合 机及相关设备	2014 年 1 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	5	17.05	0.85	5.00%	不适用
多功能流化床	2014 年 5 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大。	XTYW001	1	12.82	0.64	5.00%	不适用
低温涡流破碎 机	2016 年 7 月	制剂产品的处方工艺开发，产品 关键工艺参数的评估，中试放大， 临床样品的生产。	甲磺酸帕拉德福韦片、 富马酸海普诺福韦片	1	11.37	0.57	5.00%	不适用
紫外可见分光 光度计	2013 年 4 月	在药物开发阶段，用于杂质研究 和质量控制；在药物生产阶段， 用于质量控制和稳定性考察，评	甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、	1	11.30	0.56	5.00%	2021 年

设备名称	投入使用时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
		估产品的质量。	CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、 XTYW011、 XTYW012					
冻干设备	2016年2月	制剂产品的处方工艺开发，产品中，用于工艺参数的评估，中试放大，保证产品质量。	注射用 MB07133、 CE-磷苯妥英钠注射液	1	13.5	0.68	5.00%	不适用
电位滴定仪	2021年12月	在药物开发阶段，质量研究；在制剂产品的处方工艺开发过程中，用于产品的检测工作，评估产品的质量；在药物生产阶段，用于质量控制。	甲磺酸帕拉德福韦片、 注射用 MB07133、 富马酸海普诺福韦片、 CE-磷苯妥英钠注射液、 XTYW001、 XTYW002、	1	20.44	16.56	81.00%	2021年

设备名称	投入使用 时间	主要用途	对应核心管线	数量 (台、组)	资产原值 (万元)	资产净值 (万元)	成新率	最新校 验时间
			XTYW011、 XTYW012					
合计	-	-	-	33	918.24	98.06	-	-

## （二）成新率较低的原因，能否保障公司自主开展创新药等研发活动

### 1.成新率较低的原因

成新率即设备的现行价值与其全新状态重置价值的比率，反映了设备的新旧程度。影响设备成新率的因素较多，包括购置时间、设计制造、物理材质、使用维护状态、修理改造周期、使用频率等。

根据发行人的说明，发行人研发设备成新率低的主要原因系购置时间久。发行人2011年开始转型创新药研究后，为满足核心产品的顺利推进和储备产品的研发，在充分利用原有研发设备的基础上，按照研发需求陆续购置了必需的研发设备，如上表所示，主要设备在2015年前后购置，而发行人设备的折旧年限为5年，因此成新率相对较低。

### 2.现有设备可以保障公司自主开展创新药等研发活动

根据发行人的说明，发行人在主导研发设计和进程的前提下，将临床前研究和临床试验的部分非核心及根据法律要求需由具备相关资质的机构完成的环节或事项，采取委外研究方式解决，相应研发工作所需专用设备由第三方机构自行解决，无需发行人购置。

此外，发行人聘请第三方专业机构按《药品生产质量管理规范》《中华人民共和国计量法》《中华人民共和国计量法实施细则》及仪器、仪表、量器、衡器相关的计量检定规程及计量校准规范对其自有研发设备进行检定和校准，并相应进行设备更新和维护保养，确保各研发设备的安全、有效运行，且发行人已接受过多个产品国家药监局药品注册现场核查工作，均顺利通过。

综上所述，发行人拥有的研发设备与核心管线的研发需求相匹配，成新率较低具有合理性，多个在研项目均顺利推进，未因设备成新率低影响研发进度，现有设备能够保障发行人自主开展创新药等研发活动。

二、区分产品和研究阶段，以表格简要列示发行人与第三方研发机构签订的协议及主要内容，分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖。

（一）截至2022年12月31日，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构签订的协议及主要内容

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人核心产品在不同研发阶段和第三方研发机构的合作情况如下：

1.甲磺酸帕拉德福韦片

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究		人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体PBPK模型实验方案	按照发行人提供的方案和思路，完成实验。	2013年12月与中国药科大学签订《技术开发合同书》、2014年12月签订《关于建立“中国药科大学-新通药物”联合药代动力学实验室协议》	中国药科大学接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦片体外试验、药代动力学、动物实验、人体PB/PK模型实验、人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	设计生殖毒三段研究方案	按照发行人提供的试验方案，开展毒理学研究并提供研究报告。	2020年12月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德韦生殖毒性研究，主要内容包括在NMMPA认证的GLP实验室中完成甲磺酸帕拉德韦的生殖毒性研究，出具符合NMMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产、工艺验证	1.原料工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料工艺规程； 4.I、II期临床试验原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		1.指导和监督CDMO生产原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和III期临床试验原料药生产。	2019年7月与凯莱英签订《技术服务合同》	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国食品药品监督管理局与NMPPA的法规标准，进行Pradefovir（ASYM-124462）工艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年7月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行Pradefovir（ASYM-124462）的一个批次的API生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
			按照发行人提供的工艺方案，在符合GMP条件的原料药车间进行工艺重现和产业化工艺验证。	2021年9月与浙江普洛康裕制药有限公司签订《甲磺酸帕拉德福韦项目研发及生产服务合同》	浙江普洛康裕制药有限公司在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合国际人用药品注册技术协调会（ICH）法规标准，进行甲磺酸帕拉德福韦项目工艺重现和相应的优化，完成多批API的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权

研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
临床 研究					权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2.制定制剂工艺规程； 3.临床用药生产； 4.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，制定临床研究方案。	无	无	无



研发阶段	具体研发活动	发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	实施临床研究	1. 监管临床研究期间的运营进度； 2. 医学策划，研究方案制定和调整，主导试验进程； 3. 药物安全性评估，药物警戒管理； 4. 研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 5. 试验过程中的数据结果监测分析； 6. 研究过程中疑难问题处理。	按照发行人及GCP等要求，推进临床试验，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	2018年1月与博济医药签订《技术开发（委托）合同》、2019年8月签订《技术开发（委托）合同》	博济医药接受发行人委托进行甲磺酸帕拉德福韦项目II期、III期临床研究，包括临床试验的组织、实施、监查、项目管理、内部稽查、资料回收、数据管理、统计分析、研究者会议、机构盖章等工作，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划、完成申报	1. 根据对法规政策的解读和运用，建立和把控注册策略，完成IND和III期临床试验补充申请的申报，并取得临床批件； 2. 临床研究期间变更的补充申请申报； 3. 研究期间与CDE沟通交流会议，会议资料的撰写和提交、一般性技术问题的咨询等，保证项目研究的合规性和研究顺利进行。	无	无	无

2.注射用MB07133

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	临床前研究	临床前药代实验及样品检测方法方案设计	根据发行人方案及要求完成实验	2014年12月与中国药科大学签署《技术开发合同书》	中国药科大学接受发行人委托进行注射用MB07133人体生物样本浓度测试及数据分析研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	非临床研究	根据法规要求和产品特征制定毒理试验的主要方案	根据发行人要求，在GLP试验室完成动物给药实验并获得数据。	2020年12月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行MB07133重复给药毒性研究，主要内容包括在NMPA认证的GLP实验室中完成MB07133的重复给药毒性研究，出具符合NMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料工艺开发及优化、临床样品生产	1.原料工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料工艺规程； 4.I期临床原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		究。			
		1.指导和监督CDMO生产II期临床用原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床原料药生产	2019年4月与康龙化成签订《委托实验合同》	康龙化成接受发行人委托进行MB07133 GMP条件下API的生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方 工艺开发 、工艺优 化及临床 样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化； 2.制定制剂工艺规程； 3. I期临床用药生产； 4.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
		1.指导和监督CMO生产II期临床用药； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行II期临床样品制备生产	2019年7月与成都通德药业有限公司签订《“注射用	成都通德药业有限公司接受发行人委托在GMP条件下生产注射用MB07133临床研究用药，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				MB07133”临床用药委托加工合同》	
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行； 3.掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动	就注射用MB07133研究方案开展临床服务	2015年12月与精鼎医药研究开发（上海）有限公司签订《工作订单》	精鼎医药研究开发（上海）有限公司受发行人委托就注射用MB07133研究方案开展临床服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		<p>；</p> <p>4.研究中心稽查、把控临床试验整体质量；</p> <p>5.试验过程中的数据结果监测分析；</p> <p>6.研究过程中疑难问题处理；</p> <p>7.按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监督；</p> <p>8.与艾昆纬医药科技（上海）有限公司终止合作后，由发行人自行推进II期第二阶段临床试验。</p>	<p>根据发行人方案进行MB07133项目II期第一阶段试验和第二阶段部分患者入组工作</p>	<p>2019年12月与艾昆纬医药科技（上海）有限公司签订《服务主协议》，2022年1月签订《服务终止协议》</p>	<p>艾昆纬医药科技（上海）有限公司接受发行人委托进行MB07133项目临床研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>
			<p>根据发行人方案提供注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务</p>	<p>2020年3月与普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司签订《临床试验委托合同》</p>	<p>普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司接受发行人委托提供一项在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究的现场管理服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			根据发行人要求提供注射用MB07133 II期临床数据管理与统计分析服务	2021年12月与北京康特瑞统计科技有限责任公司签订《临床试验数据管理与统计分析服务合同》	北京康特瑞统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机III期研究提供数据管理与统计分析服务，其应遵守保密条款约定，临床试验所获得的所有数据归发行人所有。
			根据发行人方案提供注射用MB07133联合用药的有效性和安全性的多剂量、开放、I/IIa期研究的临床研究服务	2022年6月与吉林大学签订《技术服务合同》	吉林大学接受发行人委托进行“评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放I/IIa期研究”39例有效病例的临床研究，其应遵守保密条款约定，相关技术成果归发行人所有。
				2022年1月与	普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司接受

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				普蕊斯（上海）医药科技股份有限公司签订《服务协议》	发行人委托为“在不可切除的晚期原发性肝癌受试者中评估注射用MB07133的有效性和安全性的多剂量、多中心、开放、随机II期研究”提供临床试验信息传递及推荐服务，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2022年2月与北京康特瑞科统计科技有限责任公司签订《临床试验数据管理与统计分析服务合同》	北京康特瑞科统计科技有限责任公司接受发行人委托为评估注射用MB07133联合信迪利单抗在原发性肝癌受试者中的安全性和有效性的多剂量、开放IIa期研究提供数据管理与统计分析服务，其应遵守保密条款约定，临床试验所获得的所有数据归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND的申报； 2.单药II期临床试验补充申请和联合用药IND申报，并取得临床批件； 3.研究期间与CDE沟通交流会议的资料的撰写和提交，一般性技术问题的咨询等，保证项目研究合规性和顺利注册申报。	无	无	无

### 3.富马酸海普诺福韦片

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
药物早期研究	候选化合物筛选及确定	不同构型化合物的合成,确定并选择体内药效模型生物活性测试方案。	按照发行人提供的试验方案完成试验	2013年3月与瀚盟生物技术（天津）有限公司签订《项目	瀚盟生物技术（天津）有限公司接受发行人委托进行TDF和HTS在大鼠肝脏和肾脏分布情况研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。



研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				目检测服务合同》	
				2014年12月与中国中医科学院中药研究所签订《技术服务合同》	中国中医科学院中药研究所接受发行人委托进行1.1类化学新药HTS样品抗乙肝病毒的体内药效学研究，具体为进行两种动物模型中抗HBV活性研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年1月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目XAXT-20181116技术服务工作，评价不同构型的化合物在AAV/HBV小鼠模型中抗HBV活性，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
非临床研究	药理、毒理、药效、	根据法规要求和产品特征制定药理、毒理、药效、药代动力学等试验方案，监督实验执	按照发行人要求实施实验，提供实	2015年12月与江苏鼎泰药物	江苏鼎泰药物股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司接受发行人委托进行HTS的

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
研究	药代动力学等	行过程，审核实验报告。	验报告。	研究股份有限公司、南京拜康医药技术开发有限公司签署《技术合同书》	非临床药代动力学研究，出具符合CFDA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2015年9月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博根据发行人要求进行HTS临床前动物的毒理学研究，出具符合CFDA申报要求的试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2016年5月与上海药明康德签订《技术服务合同》	上海药明康德接受发行人委托进行非临床试验项目 XAXT-20160412 技术服务工作，应用 AAV/HBV模型评价发行人候选化合物体内抗乙肝病毒药效，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
				2022年6月与山东欣博签订《技术服务合同书》	山东欣博按新药申报临床前研究技术要求、新药临床前研究技术指导原则的要求，在NMPA认证的GLP实验室中完成HTS的重复给药毒性研究，出具符合NMPA新药申报要求的全套试验资料，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
药学研究	原料药工艺开发及优化、临床样品生产	1.原料药工艺开发和优化； 2.中试放大研究； 3.制定原料药工艺规程； 4.1a期临床原料制备； 5.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。	无	无	无
		1.指导和监督CMO生产Ib/IIa期临床原料； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行工艺重现和Ib/IIa	2019年6月与凯莱英签订《技术服务合同	凯莱英在接受发行人提供的工艺基础上，结合自身设备，按照符合美国食品药品监督管理局与NMPA的法规标准，进行HTS(ASYM-124384)工

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
			期临床原料药生产	》	艺重现和相应的优化，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
				2019年6月与凯莱英签订《生产服务合同》	凯莱英接受发行人委托进行HTS(ASYM-124384)的一个批次的API生产，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
	制剂处方工艺开发、工艺优化及临床样品生产	1.开展制剂的处方筛选和优化、工艺开发和优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程； 3.生产临床样品； 4.制定质量标准，完成方法验证，进行稳定性考察。	无	无	无
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床	确定产品定位，确定试验思路和方案设计，	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	研究方案	制定临床研究方案。			
	实施临床研究	<p>1.监管临床研究期间的运营进度；</p> <p>2.医学策划，设计和撰写研究方案，实时分析研究结果，调整研究策略，主导临床试验进行；</p> <p>3.掌握产品安全性特征，执行药物警戒活动；</p> <p>4.研究中心稽查、把控临床试验整体质量；</p> <p>5.试验过程中的数据结果监测分析；</p> <p>6.研究过程中疑难问题处理；</p> <p>7.按照GCP要求，推进临床试验的进行，收集临床试验数据，并对数据进行监测；</p> <p>8.Ib/IIa期临床试验的实施均由发行人自主完成。</p>	按照发行人提供的临床研究方案及GCP等要求，开展Ia期临床研究。	<p>2019年5月与方达医药技术（上海）有限公司签订《服务协议》、2020年2月签订《补充协议》</p> <p>2021年12月与吉林大学第一医院签订《临床研究合同》</p>	<p>方达医药技术（上海）有限公司接受发行人委托从事评价富马酸海普诺福韦片在健康受试者中的多剂量单次给药安全性、耐受性及药代动力学研究，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p> <p>吉林大学第一医院接受发行人委托在I期药物临床试验病房内开展临床试验，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。</p>

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND申请的申报，并顺利取得临床试验通知书； 2.在临床研究期间，及时跟踪进度和法规变化，保证项目的研究合规性和研究顺利进行。	无	无	无

#### 4.CE-磷苯妥英钠注射液

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
非临床研究	毒理研究	制定特殊安全性试验方案，包括体外溶血性试验、全身主动过敏试验、被动皮肤过敏试验、静脉注射局部刺激试验和肌肉注射局部刺激试验。	根据发行人要求，在 GLP 试验室完成实验并获得数据。	2019年4月与山东欣博签署《技术服务合同书》	山东欣博接受发行人委托进行磷苯妥英钠注射液临床前制剂安全性研究，其应遵守保密条款约定。
药学研究	制剂处方工艺	1.制剂工艺优化、中试研究； 2.制定制剂工艺规程；	无	无	无

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
	开发、工艺优化及临床样品生产、工艺验证	3.制定质量标准，进行质量研究及稳定性研究。			
		1.指导和监督CMO生产临床用药、完成工艺验证； 2.解决技术难题及审核技术报告； 3.优化及升级质量标准，进行稳定性研究。	按照发行人提供的工艺方案进行临床样品制备生产，同时完成工艺验证	2020年3月与成都通德药业有限公司签订《产品委托试制协议书》	成都通德药业有限公司接受发行人委托进行CE-磷苯妥英钠注射液临床研究用样品生产及工艺验证，其应遵守保密条款约定，研究开发成果及相关知识产权归发行人所有。
临床研究	制定临床研究策略	临床研究策略制定，包括：技术应用，法规应用，项目运营、资金和风险管理。	无	无	无
	确定临床研究方案	确定产品定位，制定临床研究方案。	无	无	无
	实施临床研究	1.监管临床研究期间的运营进度； 2.研究中心稽查、把控临床试验整体质量； 3.试验过程中的数据结果监测分析；	根据发行人要求，按照GCP等规定，推进临床试验的	2020年9月与广东奇方、国信医药科技（北京）	国信医药科技（北京）有限公司接受发行人委托组织完成CE-磷苯妥英钠注射液肌肉注射人体生物等效性试验，其应遵守保密条款约定，研究

研发阶段	具体研发活动	该阶段发行人自主完成工作	委托第三方机构完成工作	与第三方机构之间协议签订情况	与第三方机构之间协议主要内容
		4.研究过程中疑难问题处理。	进行，收集临床试验数据，并对试验数据进行监查。	有限公司签订《技术服务合同书》	开发成果及相关知识产权归发行人所有。
注册申报	确定政策法规、注册策略、申报计划	1.完成IND申报； 2.与CDE沟通交流会议资料的撰写、资料的提交和会议召开，包括Pre-IND、临床研究期间临床试验方案变更和Pre-NDA沟通交流会议等，保证项目研究的合规性、缩短报批时间； 3.完成上市许可申请的申报。	无	无	无



## （二）分析发行人在产品研发过程中发挥的主要作用，是否对外部机构研发存在重大依赖

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的研发人员、查阅发行人与第三方机构之间签订的协议，发行人创新药物研发体系中核心研发环节均由发行人自主完成，在产品研发过程中发挥主要作用。发行人在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，委托第三方研发机构进行以下工作：（1）委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验；（2）委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）；（3）委托CRO进行部分临床试验。就前述委托研发活动，具体说明如下：

### 1.委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验

发行人制定试验方案，并委托第三方GLP实验室按此开展临床前药理、药效、毒理、药代试验。同时，发行人管理试验进程及监督试验执行，并对试验报告进行技术审核。

上述试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 2.委托第三方GMP生产车间生产临床样品（原料药、部分制剂）

发行人制定生产工艺方案，并委托第三方GMP生产车间按此进行临床样品的生产，并协助解决生产过程中的技术难点，最终经发行人检验原料、制剂符合质量标准，且各项记录报告符合要求，完成临床样品的签收。

上述生产活动，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

### 3.委托CRO进行部分临床试验

临床试验一般分为探索性临床试验和确证性临床试验。随着试验的不断深入，涉及的病例数、研究中心会随之增加。发行人一般依据病例数情况及计划涉及试验中心的多少决定是否需要CRO涉入。早期探索性试验或10个以下研究中心的临床试验基本由发行人自行承担。对于入组人数及研究中心众多的项目，发行人在

对项目进行有针对性的方案设计及整体把控的前提下，按需向CRO进行采购，将项目部分执行层面的非核心环节及有法规要求的事项委托CRO完成，委外内容不涉及发行人在研产品的核心技术。在委托CRO进行临床试验时，发行人临床研究中心负责监管临床研究期间的运营进度、研究中心稽查、把控临床试验整体质量、监测及分析试验过程中的数据结果、处理解决临床研究过程中疑难问题、审核统计分析计划、确定统计分析方法、审核统计分析报告及临床研究总结报告等。

发行人委托CRO进行的临床试验，在行业内有多家机构可以完成，供应商具有可替代性。发行人与供应商签订的合同明确约定各项研究成果归发行人所有，亦约定了保密条款，明确保密内容和双方的责任义务。

综上所述，在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行部分临床试验，符合行业惯例。以上第三方机构均具有可替代性，发行人与第三方机构签订的合同明确约定了保密条款及知识产权归属条款，确保发行人的权益。因此，发行人在产品研发过程中发挥了主导作用，不存在对第三方研发机构的重大依赖。

### 三、发行人是否具备自主研发和持续创新能力

根据发行人的说明，发行人建立了一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节，目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

目前，发行人拥有8个主要产品，其中1个产品已**获批**上市，1个产品已完成III期临床试验的核心临床阶段**并完成Pre-NDA会议沟通**、1个产品处于II期临床试验第二阶段、1个产品处于Ic/IIb期临床试验阶段、1个产品已**启动I期**临床试验。针对前述产品，发行人已取得发明专利**9**项。

在产品研发过程中，核心研发工作均由发行人自主完成；在制定方案、管理进程及监督执行的前提下，发行人委托第三方GLP实验室进行临床前药理、药效、毒理、药代试验，以及委托第三方GMP车间生产临床样品，符合法规要求和行

业惯例；在制定临床研究方案和管控临床试验进度、质量的前提下，发行人委托CRO进行临床试验，符合行业惯例。

同时，发行人引进来自国内外著名医药企业的研发人员，进一步提升研发团队的创新能力。**截至2022年12月31日**，发行人拥有研发人员**46**名，其中，核心技术人员**5**名，主要研发人员均具有创新药研发背景，发行人研发团队的建设有利于发行人自主创新能力的延续和提升。

综上所述，本所律师认为，发行人具备自主研发和持续创新能力。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）访谈发行人研发人员，了解公司研发活动的主要环节及研发设备的投入和使用情况，了解公司自主研发所必须的研发设备是否齐备且有效运行；

（二）实地调查发行人的部分重要研发设备；

（三）获取发行人研发设备明细表、固定资产折旧政策、原值在10万元以上的主要研发设备的采购凭证；

（四）查阅发行人的合作研发协议、委外研发合同、研发项目临床批件、临床试验方案、临床试验总结报告等，访谈相关研发项目负责人，了解发行人现有各管线的研发进度及合作研发情况、第三方研发机构对发行人产品研究的贡献和作用；

（五）查阅《药品注册管理办法》等相关法律法规，通过公开渠道了解新药研发的各个环节及涉及的重点工作内容；

（六）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 8：关于适用第五套上市标准

**8.4 请保荐机构、发行人律师对发行人是否满足第五套上市标准审慎核查并发表明确意见，说明依据和理由。**

回复：

《上市规则》第 2.1.2 条规定：“发行人申请在本所科创板上市，市值及财务指标应当至少符合下列标准中的一项：……（五）预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。

发行人满足上述第五套上市标准，具体如下：

### 一、预计市值不低于人民币 40 亿元

发行人最新一轮市场化融资的投后估值为 29.50 亿元，本轮融资完成后，发行人各项在研项目顺利推进；同时，依据现金流折现法（DCF 模型）对发行人估值进行测算，发行人估值亦不低于 40 亿元。

#### （一）市场化融资的估值情况

2020 年 10 月，发行人完成最新一轮融资，本轮融资完成后，发行人的估值达到 29.50 亿元。本轮融资由北京阜瑞、山东科创、西高投等众多机构投资入股，估值为市场化行为。

2021 年 6 月，发行人与中国药科大学签署两个项目的合作协议，丰富发行人临床前产品，拓展现有管线的潜在联合用药价值；2021 年 7 月，发行人完成了核心产品甲磺酸帕拉德福韦片 III 期临床试验的全部病人入组，并就核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液提交上市许可申请；2021 年 9 月，发行人获得 2 项关于甲磺酸帕拉德福韦、富马酸海普诺福韦的发明专利授权；2021 年 10 月，发行人和信达药业达成关于核心产品注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作，并已启动 I/IIa 期临床试验；2022 年 7 月，公司核心产品甲磺酸帕拉德福韦片完成 III 期临床试验的核心临床阶段并具备 NDA 申报条件；2022 年 8 月，公司在研的 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂 XTYW001 提交 IND 申请并已启动 I 期临床试验；2022 年 11 月，公司独自筛选并开发的富马酸海普诺福韦片进入 Ic/IIb 期临床试验，甲磺酸帕拉德福韦片已提交 Pre-NDA 会议沟通申请，并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈，同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请；2023 年 3 月，CE-磷苯妥英钠注射液获批上市。发行人完成最新一轮融资后，各在研项目顺利推进，进一步推动了公司价值持续提升。

## （二）运用估值方法进行测算

根据中信证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之预计市值的分析报告》，根据 DCF 模型对发行人估值进行测算，得到发行人的合理估值区间不低于 40 亿元。

综上所述，结合发行人的估值情况，基于对发行人市值的预先评估，预计公司发行后总市值不低于 40 亿元，符合上述市值指标。

## 二、主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果

### （一）主要业务或产品需经国家有关部门批准

发行人主营业务为创新药物研发，所研发的创新药物需经国家药品监管部门批准方可上市销售。公司目前产品管线聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域，处于临床 II 期及以上的主要产品及获批情况如下：

序号	药品名称	适应症	研发阶段	临床试验是否获国家有关部门批准
1	甲磺酸帕拉德福韦片	慢性乙肝	已完成 Pre-NDA 会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交新药上市申请	是
2	注射用 MB07133	晚期原发性肝癌	II 期临床试验第二阶段	是
3	CE-磷苯妥英钠注射液	治疗和预防癫痫	已获批上市	是
4	富马酸海普诺福韦片	慢性乙肝	临床 Ic/IIb 期	是

由上表可知，发行人主要产品开展临床试验均获得国家药品监管部门批准，对应产品未来上市销售需要取得国家药品监管部门核发的药品上市批准文件，符合“主要业务或产品需经国家有关部门批准”的规定。

### （二）市场空间大

关于发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海

普诺福韦片、CE-磷苯妥英钠注射液的市场空间，具体分析如下：

### 1.甲磺酸帕拉德福韦片

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片用于治疗慢性乙肝。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国慢性乙肝确诊人数为 2,710 万人；中国乙肝药物市场将从 2025 年的 156.9 亿元增长到 2030 年的 723.3 亿元；中国治疗慢性乙肝的核苷类似物药物市场将从 2025 年的 123.3 亿元增长到 2030 年的 183.7 亿元。结合发行人预测的甲磺酸帕拉德福韦片研发成功率，发行人测算出 2024 年-2028 年甲磺酸帕拉德福韦片销售收入分别为 0.5 亿元、4.3 亿元、7.4 亿元、13.7 亿元、15.1 亿元。

### 2.注射用 MB07133

发行人核心产品注射用 MB07133 用于治疗晚期原发性肝癌。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国肝细胞癌的新发病例数为 37.9 万人，中国肝癌药物市场预计将在 2025 年达到 252.8 亿元，并在 2030 年达到 452.1 亿元。结合发行人预测的 MB07133 研发成功率，发行人测算出 2026 年-2030 年注射用 MB07133 销售收入分别为 0.08 亿元、7.88 亿元、15.03 亿元、27.93 亿元、30.77 亿元。

### 3.CE-磷苯妥英钠注射液

发行人核心产品 CE-磷苯妥英钠注射液用于治疗全身性强直-阵挛性癫痫持续状态，预防和治疗神经外科围手术期和手术中引起的癫痫。根据弗若斯特沙利文的数据，2020 年中国癫痫持续状态患者及脑外科手术接受注射用抗癫痫药物预防患者人数分别为 75.3 万人和 68.7 万人；中国注射用抗癫痫药物市场将在 2025 年达到 48.0 亿元，并在 2030 年达到 145.2 亿元。结合发行人预测的 CE-磷苯妥英钠注射液成功率，发行人测算出 2023 年-2026 年 CE-磷苯妥英钠注射液销售收入分别为 0.26 亿元、1.48 亿元、3.36 亿元、5.96 亿元。

综上，发行人核心产品符合“市场空间大”标准。

（三）目前已取得阶段性成果，医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验

根据《国民经济行业分类》（GB/T 4754-2017），发行人所处行业属于“C 制造业”中的“医药制造业（C27）”。根据中国证监会 2012 年颁布的《上市公司行业分类指引》，发行人所处行业属于“医药制造业”（分类代码 C27）。

发行人核心产品甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片处于临床试验阶段具体情况如下：

1. 发行人针对治疗慢性乙肝的靶向药甲磺酸帕拉德福韦片已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并已于 2022 年 11 月提交关于上市申请、临床、药学、药理、统计、优先审评审批等方面的 Pre-NDA 沟通会议申请，并于 2023 年 2 月收到 CDE 的书面反馈，同意按照优先审评审批程序提交新药上市申请，预计于 2023 年提交上市许可申请。

2. 发行人针对治疗晚期原发性肝癌的注射用 MB07133 单独用药已进入 II 期临床试验第二阶段，发行人与信达生物达成关于该产品与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌的合作已启动 I/IIa 期临床试验。

3. 发行人针对治疗慢性乙肝的潜在长效性抑制剂富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验，预计于 2023 年获批启动 III 期临床试验，若该产品成功获批，将成为首个具有长效性抑制效果的乙肝治疗药物。

综上所述，本所律师认为，发行人预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果，满足医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验的要求。发行人符合第五套上市标准。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《招股说明书》《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市预计市值分析报告》、弗若斯特沙利文数据；

（二）查阅发行人最新一轮股权融资协议；

（三）查阅发行人与中国药科大学、信达药业签署的合作协议；

（四）查阅发行人在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（五）访谈发行人的董事长、研发负责人，了解发行人核心产品研究进度情况及市场空间；

（六）查阅发行人出具的确认函。

## 问题 16：关于重大诉讼

根据申报材料，席志坚（Xi Zhijian）为凯华公司前股东及公司前任高管，报告期内发行人与席志坚（Xi Zhijian）及其关联企业存在多项股权、知识产权纠纷，并涉及多项专利申请权，其中部分诉讼尚未完结。

请发行人说明：（1）各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展；（2）股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响；（3）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响；（4）保障发行人利益不受损害的具体措施。

请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

回复：

### 一、各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展

截至本补充法律意见书出具之日，发行人与席志坚（Xi Zhijian）（以下简称“席志坚”）及其关联企业涉及的诉讼共十一起（含两起未决诉讼），各项诉讼的背景和原因，主要内容以及当前进展如下表所示：



序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
1	原告席志坚与被告发行人、张登科的股权转让纠纷	席志坚原为发行人的员工，后与发行人协商一致解除劳动合同。席志坚主张被告曾承诺对其进行股权激励，且其满足约定行权条件，被告应履行承诺，向原告授予相应股权，故于2020年5月11日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	一审诉讼请求： (1) 发行人、张登科向原告转让发行人注册资本金21.6461万元。 (2) 发行人、张登科承担原告因本案支出的律师费、差旅费等合理支出共计10万元。 (3) 发行人、张登科承担本案全部诉讼费用。 二审诉讼请求： (1) 依法撤销陕西省西安市中级人民法院（2020）陕01民初560号民事判决。 (2) 发行人、张登科承担本案一、二审全部诉讼费用。	(1) 发行人与席志坚签订《劳动合同解除协议》时约定“本协议履行后，今后双方不存在任何法律纠纷”，已经明确作出了双方均不再要求对方履行解除协议约定以外义务的意思表示。 (2) 席志坚提起本案诉讼已经超过3年诉讼时效。 (3)即使不考虑诉讼时效期限，发行人承诺授权张登科向席志坚转让的股权均为西安二月蓝股权，并非发行人股权。根据双方的协议约定，无法得出可以直接将股权激励标的换算为发行人股权的结论。因此，席	(1) 2020年10月21日，西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。 (2) 2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。 (3) 2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
				志坚的诉讼请求不能成立。	
2	原告席志坚、柏拉阿图与被告阿图与柏拉阿图之间的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2020年1月22日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙01知民初26-31号系列案件。杭州市中级人民法院分别于2021年2月及3月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。原告认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于2021年4月13日在杭州市中级人民法院对发行人提起本案诉讼。	（1）发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼。 （2）发行人承担原告损失及合理支出暂计3,125.36万元。	准许原告席志坚、柏拉阿图撤诉。	（1）席志坚、柏拉阿图已申请撤诉。 （2）2021年9月2日，杭州市中级人民法院作出（2021）浙01知民初385号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。
3-7	原告发行人与被告	2019年底，发行人在专利检索过程中发现涉案专利申请与发行人	（1）申请号为201711408942.3、201711407838.2、201711408937.2、	（1）发行人提供的证据尚不足以证明涉案专利系席志坚在本	（1）2021年2月8日，杭州市中级人民法院作

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	柏拉图、席志坚的五起专利申请权属纠纷	相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，为维护自身合法权益，发行人于2020年1月22日在杭州市中级人民法院提起左述诉讼。	201710254377.3、201710254376.9的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。 (2)前述5项专利申请权归发行人所有，并专利授权后的专利权归发行人所有，并判令柏拉图将该等专利的专利申请权/专利权转让给发行人。 (3)被告承担案件全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与案件有关的其他费用。	职工工作中完成，或属于主要是利用其公司物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果。对于发行人主张涉案专利申请属于职务发明的诉讼请求不予支持。 (2)因涉案专利申请不属于职务发明，对发行人的其他诉讼请求亦不予支持。	出（2020）浙01知民初字第30号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求；2021年3月8日，杭州市中级人民法院作出（2020）浙01知民初字第26、27、28、31号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。 (2)2022年9月，最高人民法院作出（2021）最高法知民终863号、877号、895号、1002号、1019号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该等判决均为终审判决。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
8	原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的专利申请权权属纠纷		<p>(1) 申请号为 201711408931.5 的专利属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。</p> <p>(2) 前述专利申请权归发行人所有，专利授权后的专利权归发行人所有，并判令杭州国谋将该项专利的专利申请权/专利权转让给发行人。</p> <p>(3) 被告承担本案全部诉讼费用、财产保全费用、财产保全的担保费用及与本案有关的其他费用。</p>		<p>(1) 2021 年 3 月 8 日，杭州市中级人民法院作出 (2020) 浙 01 知民初字第 29 号民事判决书，判决驳回发行人的全部诉讼请求。</p> <p>(2) 2022 年 9 月 26 日，最高人民法院作出 (2021) 最高法知民终 1364 号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判。该判决为终审判决。</p>
9	原告柏拉阿图与被告发行人阿图、杭州国谋提起专利申请权的恶意提	2020 年 1 月 22 日，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即 (2020) 浙 01	<p>(1) 被告行为构成恶意提起知识产权诉讼。</p> <p>(2) 被告承担原告损失及合理支出暂计 5,125.36 万元。</p>	<p>准许原告柏拉阿图撤诉。</p>	<p>(1) 柏拉阿图已申请撤诉。</p> <p>(2) 2022 年 5 月 11 日，杭州市中级人民法院作</p>

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
	起知识产权诉讼损害责任纠纷	知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人上诉至最高人民法院。席志坚、柏拉阿图认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，于 2021 年 4 月 13 日在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷。其后，席志坚、柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院于 2021 年 9 月 2 日作出（2021）浙 01 知民初 385 号民事裁定书，裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。	案件审理过程中，原告请求将第（2）项诉讼请求变更为“被告承担原告经济损失及合理支出 100 元”。		出（2022）浙 01 知民初 78 号民事裁定书，裁定准许柏拉阿图撤诉。

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
		次以发行人提起（2020）浙01知民初26-31号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起本案诉讼。			
10	原告柏拉阿图与被告发行人的商业秘密纠纷	原告认为，席志坚于2014年5月20日创办原告并持续担任原告高管职务、从事肝靶向药物研发，被告在对此明知的情況下，聘请席志坚担任首席商务官，而席志坚在被告处任职期间，向被告披露了原告的商业秘密，被告将该等商业秘密使用于富马酸海普诺福韦片研发项目中，故于2022年1月25日在西安市中级人民法院提起本案诉讼。	<p>（1）被告立即停止侵犯原告商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取原告商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用原告的商业秘密。</p> <p>（2）被告赔偿原告经济损失500万元。</p> <p>（3）被告承担原告合理支出30万元。</p> <p>（4）被告承担本案的全部诉讼费用。</p>	<p>（1）柏拉阿图将其技术秘密信息确定为“丙型肝炎病毒抑制剂及应用的专利及CH0005、CH0110、CH0223、CH0006四个研发信息”，但上述专利信息在项目申报书仅有名称、授权国家、专利所有者等内容，上述四个项目均系正在开发的产品项目概括说明，所谓技术秘密均缺乏明确具体的实质性内容，故无法受到法律保护。</p>	<p>（1）西安市中级人民法院于2022年9月7日作出（2022）陕01知民初99号民事判决书，判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。</p> <p>（2）柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。</p>

序号	案件名称	背景和原因	主要诉讼请求	法院判决/裁定主要内容	当前进展
				(2) 没有证据显示发行人用不正当的手段获取案涉秘密，或者不正当披露、使用案涉秘密。发行人作为项目申报单位的行为并不足以认定构成侵权。 (3) 柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，不予支持。	
11	原告柏拉阿图与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷	2022 年 12 月，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起本案诉讼。	(1) 被告承担原告经济损失及合理支出共计 2,000 万元； (2) 被告承担本案诉讼费。	一审法院尚未作出判决/裁定。	发行人于 2023 年 2 月 20 日收到杭州市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作，截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

## 二、股权转让纠纷是否已完全了结，是否存在涉诉风险，并分析对实际控制人股权清晰稳定的影响

2020年10月21日，陕西省西安市中级人民法院作出（2020）陕01民初560号民事判决书，判决驳回席志坚的诉讼请求。

2020年11月9日，席志坚向陕西省高级人民法院提起上诉。2021年8月24日，陕西省高级人民法院作出（2021）陕知民终95号民事判决书，判决驳回上诉，维持原判，该判决为终审判决。

综上，本所律师认为，就席志坚与发行人、张登科的股权转让纠纷，陕西省高级人民法院已作出终审判决，席志坚提出的诉讼请求已全部被驳回。因此，上述案件已完全了结，不存在涉诉风险，不会对实际控制人股权清晰稳定产生影响。

## 三、涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线，相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

### （一）涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，是否涉及发行人核心技术和核心管线

经本所律师核查，涉诉知识产权及专利申请权的具体内容，以及涉及发行人核心技术和核心管线的具体情况如下：



序号	专利/专利权名称	专利申请号	申请人	主要内容	专利状态	涉及发行人核心技术和核心管线的情况
1	肝递送阿糖胞苷前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408942.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	逾期 视撤 失效	(1) 该专利申请权与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，利用的原型药物以及肝癌适应症相同。 (2) 该专利申请权权利要求保护的化合物结构相较于注射用 MB07133 的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利申请权研发出的产品（如有）是对注射用 MB07133 进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
2	肝递送吉西他滨前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711407838.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗肿瘤前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或与其它抗肿瘤药物联合在抗肿瘤中的应用，特别是在治疗肝癌（HCC）中的应用。	已获 授权	(1) 该专利与发行人注射用 MB07133 的研发思路和作用机制相似，肝癌适应症相同。 (2) 该专利与注射用 MB07133 利用的原型药物不同，其权利要求请求保护的化合物与注射用 MB07133 化合物的结构存在差异。
3	肝递送恩替卡韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408937.2	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了	已获 授权	(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同。 (2) 该专利与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片利

	酸酯化合物 及应用			了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。		用的原型药物不同，其权利要求申请保护的化合物与甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片化合物的结构存在差异。
4	肝递送抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201710254377.3	柏拉阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）、丁型肝炎病毒（HDV）和人类免疫缺陷病毒（HIV）及其引起的疾病中的应用。	已获授权	<p>(1) 该专利与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与富马酸海普诺福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利权利要求申请保护的化合物结构相较于富马酸海普诺福韦片的化合物结构增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求申请保护的化合物研发出的产品是对富马酸海普诺福韦片进行了一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。</p>
5	肝递送阿德福韦前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用	201711408931.5	杭州国谋	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送）（Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供了本发明化合物单独或其它抗病毒药物联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗乙型肝炎病毒（HBV）中的应用。	驳回失效	<p>(1) 该专利申请权与发行人甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片的研发思路和作用机制相似，乙肝适应症相同；与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同。</p> <p>(2) 该专利申请权权利要求申请保护的化合物结构相较于甲磺酸帕拉德福韦片的化合物结构，增加了氟原子，二者的化合物结构不同。依据该专利权利要求申请保护的化合物研发出的产品（如有）是对甲磺酸帕拉德福韦片进行了一</p>

						一定的化学结构修饰、改造的 me-too 类药物。
6	肝递送抗丙 肝前体药物 核苷环磷酸 酯化合物及 应用	2017102 54376.9	柏拉 阿图	提供基于肝脏特异性递送技术（肝递送） （Liver Specific Delivery(LSD)）的抗病毒前 体药物核苷环磷酸酯化合物及应用，还提供 了本发明化合物单独或与其它抗病毒药物 联合在抗病毒中的应用，特别是在治疗抗丙 型肝炎病毒（HCV）中的应用。	实质 审查	该专利申请权与发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福 韦片和富马酸海普诺福韦片的研究思路和作用机制相似，但 其适应症为丙肝，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦 无丙肝适应症产品的研发计划。

## （二）相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响

相关诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动不会产生重大不利影响，主要原因如下：

### 1. 发行人核心技术体系和核心产品拥有较为完善的知识产权体系

发行人一方面获得了 HepDirect 技术专利和甲磺酸帕拉德福韦、MB07133、富马酸海普诺福韦化合物专利及关键中间体制备专利的许可使用权，另一方面自主申请取得了注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症等的相关专利。并且，发行人已取得专利证书或专利实施许可合同备案证明，权属清晰。前述两方面共同组成了发行人前述核心在研产品的知识产权体系，形成专利壁垒和保护。

### 2. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利具有稳定性

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2020 年 3 月 26 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

根据北京邦信阳专利商标代理有限公司于 2021 年 5 月 19 日出具的《专利尽职调查报告》，发行人富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定。

### 3. 发行人核心在研产品注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在专利侵权风险

根据上述《专利尽职调查报告》，注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯上表第 1 至 5 项专利/专利申请权权利的风险。

综上，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动造成重大不利影响。

## 四、保障发行人利益不受损害的具体措施

根据发行人的说明，发行人将采取如下措施，保障发行人利益不受损害：

（一）通过申请更多专利保护发行人的核心技术体系。发行人已按照不同研发阶段产生的创新成果分别申请了相关专利，随着公司产品临床试验进度的推

进及更多产品管线的开发，公司将更加注重知识产权保护，除现有的技术保护措施外，还将加强核心技术专利的申请力度，切实保护发行人的相关技术成果，进一步提升发行人产品专利壁垒；

（二）发行人将加快肝靶向药物 XTYW002 的研发进度，同时，将密切跟踪技术发展趋势，鼓励研发团队开展前瞻技术研发；

（三）发行人将强化知识产权规划及对于行业竞争者核心技术知识产权的分析，加强知识产权风险防范；

（四）发行人已与核心技术人员签订《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，能够降低公司核心技术外泄风险；

（五）发行人已制定知识产权相关管理制度，指派专人负责知识产权的管理，并建立档案。同时，公司对靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理完成了知识产权管理体系认证。

综上，本所律师认为，发行人已采取具体措施保障发行人利益不受损害。

## 五、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书、法院传票等案件资料；

（二）查阅发行人出具的关于与席志坚及其关联企业诉争专利/专利申请权涉及发行人核心技术和核心管线情况的书面说明，以及该等诉讼对发行人核心技术体系和研发生产活动的影响的书面说明；

（三）访谈发行人的核心技术人员、知识产权事务负责人及法律事务负责人；

（四）查阅发行人相关专利的发明专利证书、专利实施许可合同及相关备案证明文件；

（五）查阅北京邦信阳专利商标代理有限公司出具的《专利尽职调查报告》；

（六）检索中国及多国专利审查信息查询网站；

（七）查阅发行人出具的关于保障发行人利益不受损害具体措施的书面说明；

（八）查阅发行人与核心技术人员签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》；

（九）查阅发行人的知识产权相关管理制度及管理档案；

（十）查阅发行人靶向抗乙肝、靶向抗肝癌、治疗/预防癫痫的新药研发的知识产权管理体系认证证书；

（十一）检索中国裁判文书网。

## 问题 18：关于土地使用权和租赁物业

根据招股说明书和申报材料，发行人目前在扶风县共拥有 2 项土地使用权，面积分别为 76,712.99m<sup>2</sup> 和 23,942.58m<sup>2</sup>。发行人与扶风县自然资源局分别于 2019 年、2020 年签订了两份土地出让合同，面积分别为 33,494.14m<sup>2</sup> 和 91,029.34m<sup>2</sup>。其中，对于第一份合同，发行人因未在约定时间内动工开发，存在被认定为构成闲置土地的潜在风险；发行人曾计划将该土地使用权对外转让，后因地方政府土地使用政策变化而终止。此外，发行人在咸阳市三原县大程镇西张村租赁一处物业作为提取车间和厂房。

请发行人说明：（1）招股说明书关于土地面积披露的准确性，如有错误请更正；（2）前述土地使用权的取得背景、出让合同的主要约定内容、当前用途以及是否已经出现违约迹象，如有，请分析可能发生的最大违约风险，是否符合预计负债的计提条件，并进一步论述是否会对发行人生产经营和财务数据产生重大不利影响；（3）前述土地使用政策变化的具体情况；（4）发行人前述租赁物业土地性质，租赁程序是否合法合规；（5）实际控制人关于保障发行人利益不受损害的具体措施以及履约能力。

请发行人律师就相关违约风险进行核查并发表明确意见。

回复：

### 一、土地出让合同的主要内容

2019年3月1日，新通有限与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂2018-18号），合同项下出让宗地坐落于扶风科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>，双方关于项目开工竣工时间及违约责任约定如下：

（1）本合同项下宗地建设项目在2019年2月15日前开工，在2021年2月15日前竣工；

（2）发行人造成土地闲置，闲置满一年不满两年的，应依法缴纳土地闲置费；土地闲置满两年且未开工建设的，出让人有权无偿收回国有建设用地使用权；

（3）发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期开工建设的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金，出让人有权要求发行人继续履约；发行人未能按照本合同约定日期或同意延建所另行约定日期竣工的，每延期一日，应向出让人支付相当于国有建设用地使用权出让价款总额3‰的违约金。

## 二、违约原因及违约风险分析

2018年6月，发行人与扶风县人民政府签订《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》，约定项目位于扶风县科技工业园迎宾路以东、东西大道以北，占地约50亩。2019年3月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号），取得宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>地块的土地使用权。

根据《城市用地分类与规划建设用地标准》（GB 50137-2011），“一类工业用地”为对居住和公共环境基本无干扰、污染和安全隐患的工业用地，“二类工业用地”为对居住和公共环境有一定干扰、污染和安全隐患的工业用地。发行人创新药物研究及高附加值原料药基地项目涉及原料药生产加工及提取，对居住和公共环境有一定干扰、污染，需使用二类工业用地作为项目用地，但上述宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>地块为一类工业用地，与前述要求不符。

2020年8月，发行人与扶风县人民政府签订《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》，载明由于

上述地块为一类工业用地，毗邻园区规划的中心商务区，不适合医药原料生产项目长远发展，双方协商重新选择地块实施该项目。2020年11月，发行人与扶风县自然资源局签订《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10号），取得宗地面积为91,029.34m<sup>2</sup>地块之土地使用权，位于扶风科技工业园北一路南侧、通宝路东侧。

基于上述情况，发行人未能按照《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）约定的开工竣工时间等进行建设。本所律师认为，发行人存在因未按时动工开发土地被认定为违反前述合同的潜在风险，该等情形是因为相关地块不符合发行人医药原料药项目用地要求所致。

2021年11月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将宗地面积为33,494.14m<sup>2</sup>土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司，转让价格含税总额为518.3万元。陕西新源国盛能源有限公司于2022年1月取得不动产权证书，前述土地使用权转移登记手续已办理完毕。

2022年3月1日，扶风县自然资源局出具《证明》，载明发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号），与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上所述，本所律师认为，上述土地出让合同项下的违约风险不会对本次发行上市构成实质性障碍。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅《国有建设用地使用权出让合同》（扶国土挂2018-18号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10号）；

（二）查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料



药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

（三）查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

（四）查阅扶风县自然资源局出具的《证明》；

（五）检索信用中国（陕西宝鸡）（<https://xybj.baoji.gov.cn/>）查询发行人是否存在与上述土地使用权有关的行政处罚信息及相关违法记录；

（六）查阅发行人控股股东、实际控制人张登科出具的承诺函。

## 问题 20：关于其他问题

**20.4 根据股东核查报告，发行人股东汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产管理有限公司（代表：鼎鑫 6 号私募投资基金投资）投资人数 179 人，与公开资料显示的股东登记人数存在较大差异。同时，存在部分人员未取得身份信息的情况，但是汉富瀚宽及其穿透后的上层股东具备法律、法规规定的股东资格。**

请保荐机构和发行人律师说明：（1）股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性；（2）认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分；（3）汉富瀚宽股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款；（4）根据实际情况进一步完善股东核查报告。

回复：

一、股东人数存在上述差异的原因，出资资金来源合法合规性

（一）股东人数存在上述差异的原因

经本所律师核查，汉富瀚宽工商登记的合伙人为汉富（北京）资本管理有限公司与诺远资产。其中，诺远资产系代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体被登记为汉富瀚宽的有限合伙人，登记于诺远资产名下的财产份额实际均由鼎鑫 6 号进行出资，该等财产份额的所有权亦属于鼎鑫 6 号。

因此，汉富瀚宽的有限合伙人诺远资产（代表：鼎鑫 6 号）上一层的投资人

数量应为鼎鑫 6 号投资人数量，与公开资料显示的诺远资产工商登记的股东数量存在较大差异。

## （二）出资资金来源合法合规性

经本所律师核查，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金系其向投资人募集所得。

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已出具《情况说明》，承诺：鼎鑫 6 号的募集对象、募集程序等均符合《私募投资基金募集行为管理办法》等法律法规规定，不存在非法募集等违法违规行为，鼎鑫 6 号的全体投资人用于认购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，该等财产的来源及用途符合法律法规和相关政策规定，不存在委托持有、信托持有、利益输送等情况。

鼎鑫 6 号的基金托管人恒泰证券股份有限公司已出具《关于资金来源合法合规性的说明》，载明：（1）鼎鑫 6 号全部投资人的认购资金均从各自名下银行账户转账至募集资金专用账户；（2）鼎鑫 6 号的全部投资人已承诺用于认购/申购基金份额的财产为其拥有合法所有权或处分权的资产，资金来源符合法律法规和相关政策规定。

综上，本所律师认为，鼎鑫 6 号对汉富瀚宽的出资资金来源合法合规。

## 二、认定汉富瀚宽及其穿透后的上层股东资格适格性的依据是否充分

根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》《关于进一步规范股东穿透核查的通知》等文件要求，本所律师对汉富瀚宽及其上层股东穿透核查至“直接或间接持有发行人股份数量不少于 10 万股”的主体。此外，本所律师补充获取了此前未提供身份信息的 6 名间接自然人股东（该等人士间接持有发行人股份数量均少于 10 万股）的身份信息，并向中国证监会陕西监管局进行了补充查询，确认汉富瀚宽穿透后的全部境内自然人股东均不属于证监会系统离职人员。

经本所律师核查，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备资格适格性，具体情况如下：

### （一）汉富瀚宽的资格适格性

经核查，汉富瀚宽为有效存续的有限合伙企业，不存在根据法律、法规或者其合伙协议需要终止或解散的情形；汉富瀚宽作为私募基金，已纳入国家金融监

管部门有效监管，已按照规定完成私募基金备案（基金编号：SY9744），其基金管理人汉富（北京）资本管理有限公司也已登记为私募基金管理人（登记编号：P1000829）；汉富瀚宽与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

综上，本所律师认为，汉富瀚宽具备成为发行人适格股东的资格。

## （二）汉富瀚宽穿透后的上层股东资格适格性

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，汉富瀚宽经工商登记的出资人情况如下：

序号	合伙人名称	类型	出资额（万元）	出资比例
1	汉富（北京）资本管理有限公司	普通合伙人	200.00	1.00%
2	诺远资产（代表：鼎鑫6号）	有限合伙人	19,800.00	99.00%
合计		-	20,000.00	100.00%

经核查，汉富瀚宽的合伙人中，持有发行人10万股以上的主体为诺远资产（代表：鼎鑫6号）。对于诺远资产（代表：鼎鑫6号）及其穿透后的上层股东资格适格性，具体核查情况如下：

### 1. 诺远资产（代表：鼎鑫6号）的资格适格性

（1）诺远资产代表鼎鑫6号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为

经核查，鼎鑫6号为契约型基金，其备案的基本情况如下：

基金名称	鼎鑫6号私募投资基金
基金编号	SW8775
成立时间	2017年8月9日
备案时间	2017年8月22日
基金类型	股权投资基金
基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
管理类型	受托管理

托管人名称	恒泰证券股份有限公司
-------	------------

鼎鑫 6 号的基金管理人诺远资产已在中国证券投资基金业协会登记为私募基金管理人，具体信息如下：

基金管理人名称	诺远资产管理有限公司
登记编号	P1032266
登记时间	2016 年 7 月 15 日
机构类型	私募股权、创业投资基金管理人

《私募投资基金合同指引 1 号（契约型私募基金合同内容与格式指引）》第二十条规定：“根据《私募办法》及其他有关规定订明私募基金管理人的权利，包括但不限于：……以私募基金管理人的名义，代表私募基金与其他第三方签署基金投资相关协议文件、行使诉讼权利或者实施其他法律行为”。《中国基金业协会关于发布私募投资基金合同指引的通知》进一步指出：“契约型基金本身不具备法律实体地位，其与基金管理人的关系为信托关系，因此契约型基金无法采用自我管理，且需由基金管理人代其行使相关民事权利”。

《鼎鑫 6 号私募投资基金基金合同》第十二条第（三）款约定：“全体基金份额持有人在此授权并同意：基金管理人有权代表本基金以自己的名义与相关方签署基金投资相关文件与协议。基金管理人仅代表本基金签署相关协议，相关协议的权利义务全部由本基金实际享有和承担。基金管理人代表本基金持有的财产份额实际归属于本基金，相关财产权益、投资收益、风险或亏损亦由本基金实际享有和承担”。

## （2）鼎鑫6号在客观上无法办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续

《中华人民共和国合伙企业法》第九条规定：“申请设立合伙企业，应当向企业登记机关提交登记申请书、合伙协议书、合伙人身份证明等文件”。《中华人民共和国市场主体登记管理条例》第十六条规定：“申请办理市场主体登记，应当提交下列材料：（一）申请书；（二）申请人资格文件、自然人身份证明；（三）住所或者主要经营场所相关文件；（四）公司、非公司企业法人、农民专业合作社（联合社）章程或者合伙企业合伙协议；（五）法律、行政法规和国务院市场监督管理部门规定提交的其他材料……”。

鼎鑫 6 号为契约型私募基金产品，本身不具有法律实体地位，在客观上无法

办理作为汉富瀚宽有限合伙人的工商登记手续。

（3）基金管理人代表契约型私募基金作为名义出资人属于行业惯例

经本所律师核查，澳华内镜(688212)、奥精医疗(688613)、阳光诺和(688621)等已过会的科创板企业均存在股东系契约型私募基金，并由其基金管理人作为名义出资人的情形，该等安排符合行业惯例。

综上，诺远资产代表鼎鑫 6 号作为工商登记主体持有汉富瀚宽财产份额的行为系基金管理人代表私募基金实施的有效法律行为，具有资格适格性。

**2.鼎鑫6号穿透后的上层股东资格适格性**

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的机构股东为北京诺远控股有限公司、汉富控股有限公司、珪泽实业有限公司、诺远资产。前述机构股东均为有效存续的有限责任公司，不存在根据法律、法规需要终止或解散的情形；诺远资产作为私募基金管理人，已纳入国家金融监管部门有效监管，已按照规定完成私募基金管理人登记（登记编号：P1032266）；前述机构股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，不存在以发行人股份进行不当利益输送的情况。

鼎鑫 6 号穿透后持有发行人 10 万股以上的自然人股东为孔淡崧、李明晖、韩学渊，前述人士不属于证监会系统离职人员，不属于法律法规规定禁止持股的主体，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，未以发行人股份进行不当利益输送。

综上，经核查，本所律师认为，汉富瀚宽及其穿透后持有发行人股份数量不少于 10 万股的上层股东具备成为发行人适格股东的资格。

**三、汉富璟晟股权转让的真实性，受让方是否实际支付价款**

因汉富璟晟未完成私募基金备案，不适合担任发行人的股东，同时，润耀辉华看好发行人发展前景，希望投资入股发行人。双方参考发行人最近一轮融资价格，协商确定转让价格为 51.80 元/注册资本。

2020 年 12 月 7 日，新通有限召开董事会并作出决议，同意汉富璟晟将其持有的新通有限 1.20% 的股权（对应注册资本 54.7335 万元）转让给润耀辉华。

2020年12月，汉富璟晟与润耀辉华签订《关于西安新通药物研究有限公司之股权转让协议》，约定汉富璟晟将其持有的新通有限1.20%的股权转让给润耀辉华。

经核查，润耀辉华已向汉富璟晟支付全部股权转让款。

经本所律师访谈汉富璟晟及润耀辉华，上述股权转让系双方真实意思表示。

综上，本所律师认为，上述股权转让行为真实，润耀辉华已实际支付股权转让款。

#### 四、根据实际情况进一步完善股东核查报告

本所律师已进一步完善股东核查报告，详见本所更新出具的《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露的专项核查意见》。

#### 五、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅汉富瀚宽的工商资料、合伙协议、股权穿透表、私募投资基金备案证明及其基金管理人的登记证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（二）查阅鼎鑫6号私募投资基金基金合同及鼎鑫6号投资人份额明细表；

（三）查阅诺远资产出具的关于穿透后股东人数差异及鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

（四）查阅恒泰证券股份有限公司出具的关于鼎鑫6号投资人资金来源合法合规性的说明文件；

（五）查阅汉富瀚宽穿透后持有发行人10万股以上股东的主体资格证明文件及/或工商资料、私募投资基金备案证明文件、私募基金管理人登记证明文件、出资证明文件，及其填写的股东调查表、承诺函；

（六）查阅汉富瀚宽填写的、针对穿透后持有发行人10万股以下股东的主体资格情况的调查表、承诺函，了解该等股东的主体资格情况；

（七）查阅汉富瀚宽穿透后全部自然人投资人的身份证明信息，且对于其中的境内自然人投资人取得中国证监会陕西监管局提供的《股东信息查询结果告知书》；

（八）访谈汉富瀚宽；

（九）检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站及中国证券投资基金业协会网站；

（十）查阅公司关于汉富璟晟向润耀辉华转让股权的董事会决议，汉富璟晟与润耀辉华签署的股权转让协议、股权转让款支付凭证；

（十一）查阅润耀辉华填写的股东调查表、承诺函；

（十二）访谈润耀辉华、汉富璟晟。

**20.5 根据股东核查报告，发行人股东泰州宇通及其实际控制人高明历史上存在多项代持。**

**请发行人：结合被代持人的从业经历、代持背景和原因，说明前述股权代持的真实性、合理性，是否已完全清理，以及价款支付情况。**

**请发行人律师核查并发表明确意见。**

**回复：**

### **一、高明代栾爱明持有发行人的股权**

经核查，在发行人直接股东层面，高明曾代栾爱明持有发行人的股权。

#### **（一）被代持人的从业经历**

栾爱明，1998 年至 2009 年为泰州市海陵区嘉年华大酒店的经营者，2008 年至 2016 年于江苏嘉玺国际大酒店有限公司任执行董事，2010 年至今于泰州国际大酒店有限公司任执行董事兼总经理。

#### **（二）代持背景和原因**

2020 年 8 月，新通有限进行了一轮股权融资，高明以 3,000.00 万元认购新通有限新增注册资本 46.3280 万元，其中，栾爱明委托高明投资 1,500.00 万元认购新通有限新增注册资本 23.1640 万元。

本次代持的原因系栾爱明因高明介绍而看好发行人发展前景，基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权。

### （三）代持的真实性、合理性

根据相关主体的资金往来凭证，以及高明与栾爱明签署的《解除股份代持关系之协议》《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，并经高明与栾爱明确认，高明代栾爱明持有发行人股权具有真实性。

高明与栾爱明系相识多年的朋友，高明已于 2018 年通过投资宇通医疗而间接投资发行人，同时栾爱明对外投资多家企业，具有投资发行人的资金实力。基于前述背景，栾爱明因看好发行人发展前景，并基于对高明的信任，委托高明代其持有前述股权具有合理性。

### （四）代持清理及价款支付情况

2021 年 6 月 20 日，高明与栾爱明签署了《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》，约定高明以 0 元的价格将其所持公司 0.51% 股份转让予栾爱明。同月，双方签署了《解除股份代持关系之协议》，确认解除股份代持关系。

2021 年 6 月 21 日，发行人召开 2020 年年度股东大会并作出决议，审议通过了《关于股东股权转让事项的议案》，高明拟将其代栾爱明持有公司 0.51% 的股份通过股份转让的方式还原至栾爱明名下，此次股权转让为代持还原。

2021 年 6 月，西安市市场监督管理局高新区分局对《西安新通药物研究股份有限公司章程修正案》进行了备案。

因栾爱明已通过向高明支付出资款，并由高明代其向发行人出资的方式履行了对发行人的出资义务，故本次股权代持还原不涉及价款支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，栾爱明已向发行人支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 二、高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗的股权

经核查，在发行人间接股东层面，高明曾代陆茸、徐浩宇、张书一持有发行人股东泰州宇通之执行事务合伙人宇通医疗的股权，李猛曾代陆茸持有宇通医疗



的股权。

### （一）被代持人的从业经历

陆茸，2011 年至 2020 年于江苏华力投资有限公司任董事，2014 年至今于泰州星翔商贸有限公司任执行董事兼总经理。

徐浩宇，2011 年至今于扬子江药业集团有限公司历任副董事长、董事长。

张书一，2014 年至 2015 年于江苏浩扬环保科技有限公司任技术员，2015 年至 2022 年 4 月于江苏圣泰建设有限公司任技术员，2022 年 5 月至今于扬子江药业集团有限公司安全环保部任职员。

### （二）代持背景和原因

#### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

泰州宇通设立时，其合伙人医药城基金、宇通医疗认缴泰州宇通的出资额分别为 7,000.00 万元、3,000.00 万元。2019 年 11 月，医药城基金认缴泰州宇通的出资额由 7,000.00 万元减少至 3,000.00 万元，宇通医疗认缴泰州宇通的出资额由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元。

为实际缴付前述新增的 4,000.00 万元出资额，宇通医疗拟将注册资本由 3,000.00 万元增加至 7,000.00 万元，高明、陆茸、徐浩宇、张书一因看好发行人的发展前景，分别认缴宇通医疗新增注册资本 1,485.80 万元、1,614.20 万元、600.00 万元、300.00 万元。

为操作方便，并基于对高明的信任，陆茸、徐浩宇、张书一均委托高明代其持有前述各自认缴的宇通医疗新增注册资本。但是，宇通医疗并未及时办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，导致宇通医疗工商登记的股权结构一直未体现高明代陆茸、徐浩宇及张书一持有股权的情况。

#### 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2017 年 12 月，宇通医疗设立，股东为高明和李猛。其中，李猛系代陆茸持有宇通医疗 30.00% 股权（对应宇通医疗 900.00 万元出资额），代持原因系为操作方便。

### （三）代持的真实性、合理性

### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

陆茸与高明系相识多年的朋友，有多家共同投资企业，具有共同投资合作的基础，且陆茸具备投资宇通医疗的资金实力。

徐浩宇与高明系相识多年的朋友，有共同投资企业，具有共同投资合作基础。同时，徐浩宇拥有丰富的医药行业从业经验，并具备投资宇通医疗的资金实力。

张书一与高明系相识多年的朋友，且张书一具备投资宇通医疗的资金实力。

综上，陆茸、徐浩宇及张书一均具备投资资金实力，为操作方便，并基于对高明的信任而委托高明代为持有宇通医疗股权，具有真实性、合理性。

### 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

李猛、陆茸均系高明的朋友，两人基于对高明的信任及操作便利而同意题述代持安排，具有真实性、合理性。

## （四）代持清理及价款支付情况

### 1.高明代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

为解决高明代陆茸、徐浩宇和张书一持有股权的问题以及宇通医疗新增注册资本 4,000.00 万元未及时办理工商变更登记的问题，宇通医疗于 2021 年 7 月办理了增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续，并将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，不再由高明代持。至此，高明与陆茸、徐浩宇、张书一解除了股权代持安排。

2021 年 8 月，高明与陆茸、徐浩宇、张书一签署《解除股权代持确认书》，前述人员对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况均无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸、徐浩宇、张书一的出资款已支付至宇通医疗，且宇通医疗于 2021 年 7 月办理增资至 7,000.00 万元的工商变更登记手续时，直接将陆茸、徐浩宇、张书一登记为显名股东，在代持清理过程中，不涉及款项支付。

综上，本所律师认为，前述股权代持真实、合理，已完全清理，陆茸、徐浩宇及张书一已向宇通医疗支付全部出资款，本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 2.李猛代陆茸持有宇通医疗股权

2021年6月,李猛与陆茸签署《泰州宇通医疗科技有限公司股权转让协议》,约定李猛将宇通医疗900.00万元的出资额以0元的价格转让予陆茸(陆茸已向宇通医疗支付900.00万元出资额)。2021年7月,前述股权转让的工商变更登记手续完成。至此,李猛与陆茸解除了股权代持安排。

2021年8月,李猛与陆茸签署《解除股权代持确认书》,双方对股权代持形成原因、演变过程、解除股权代持情况无任何纠纷、争议或潜在纠纷、争议。

因陆茸的出资款已支付至宇通医疗,本次股权代持还原不涉及款项支付。

综上,本所律师认为,前述股权代持真实、合理,已完全清理,陆茸的出资款已支付至宇通医疗,本次股权代持还原不涉及价款支付。

## 三、核查程序

就上述事项,本所律师主要履行了以下核查程序:

### (一) 高明代栾爱明持有发行人股权

1. 访谈高明、栾爱明等相关主体;
2. 查阅高明、栾爱明填写的股东调查表、承诺函;
3. 查阅栾爱明出具的从业经历说明;
4. 查阅高明、栾爱明对发行人的出资凭证;
5. 查阅高明、栾爱明具备投资发行人资金实力的证明文件;
6. 检索企查查网站,了解高明、栾爱明的对外投资情况;
7. 查阅高明与栾爱明签订的《关于西安新通药物研究股份有限公司之股权转让协议》《解除股份代持关系协议》;
8. 查阅发行人股东大会审议上述股权转让的相关文件;
9. 查阅股权代持解除涉及的相关工商备案资料。

### (二) 高明、李猛代陆茸、徐浩宇、张书一持有宇通医疗股权

1. 查阅泰州宇通、宇通医疗的工商资料;

2. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一、泰州宇通及宇通医疗填写的股东调查表、承诺函；
3. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一出具的从业经历说明；
4. 查阅高明、陆茸、徐浩宇、张书一对宇通医疗的出资凭证，以及宇通医疗对泰州宇通的出资凭证；
5. 查阅陆茸、徐浩宇、张书一具备投资发行人资金实力的证明文件；
6. 检索企查查网站，了解陆茸、徐浩宇、张书一的对外投资情况；
7. 访谈高明、李猛、陆茸、徐浩宇、张书一等相关主体；
8. 查阅宇通医疗股权代持解除所涉工商变更登记资料；
9. 查阅代持双方签订的《解除股权代持确认书》。

**20.7 根据律师工作报告，发行人就已就 3 项专利权设置最高额质押合同用于银行借款，担保日期截止日为 2021 年 8 月 25 日，但是仍在履行。**

请发行人说明：前述质押的具体情况，到期仍在履行的原因，相关专利权是否存在被转让的风险，如有，请充分分析对发行人核心技术体系及研发的影响，以及是否存在导致发行人主营业务相关专利不满足科创属性专利相关要求的风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、专利权质押的具体情况

2020 年 8 月 19 日，兴业银行与发行人签订《流动资金借款合同》，向发行人提供 1,000 万元借款，借款期限为 2020 年 8 月 31 日至 2021 年 8 月 30 日。

同日，兴业银行与发行人签订《最高额质押合同》，发行人以下列三项专利为上述借款提供质押担保，担保期限为 2020 年 8 月 26 日至 2021 年 8 月 25 日：

序号	专利名称	专利号	专利类型	质押登记生效日	质押登记编号	是否为 核心专利
1	用于治疗风热感冒的中 药组合物及其制备方法	ZL201210210 629.X	发明	2020 年 8 月26日	Y20206 1000013 2	否
2	一种含有原小檗碱型生 物碱的药物组合物	ZL200810150 509.9	发明			否
3	一种参舌组合物及其制 备方法	ZL200810018 024.4	发明			否

## 二、专利权质押到期仍在履行的原因

根据发行人出具的确认函，截至 2021 年 8 月 30 日，发行人已向兴业银行清偿上述借款本息，但由于发行人当时拟向兴业银行申请贷款额度，可能需要继续以专利权提供质押担保，为简化手续，发行人并未于专利权质押到期之日立即办理专利权质押解除手续，导致专利权质押到期后质押登记仍未解除。

## 三、相关专利权不存在被转让的风险

2022 年 2 月 14 日，国家知识产权局出具《专利权质押登记注销通知书》，予以注销上述专利权质押登记，该质权自 2022 年 2 月 14 日起消灭，专利质押已完全解除。

综上所述，本所律师认为，上述专利权质押所担保的债务已清偿，专利权质押注销登记手续已办理完毕，相关专利权不存在被转让的风险。

## 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅发行人专利质押相关的借款合同、质押合同、质押登记文件及还款凭证；

（二）查阅《专利权质押登记注销通知书》；

（三）查阅发行人的企业征信报告；

（四）查阅发行人出具的确认函。

**20.8 根据申报材料，发行人与股东、股东之间曾签署特殊权益安排，目前已全部解除并视为自始无效，未附有恢复条款。**

请发行人律师核查对赌协议清理情况并发表明确意见。

回复：

#### 一、对赌协议清理情况

经本所律师核查，发行人相关对赌协议的清理情况如下：

包含对赌条款的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在恢复条款
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2011 年 7 月 31 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》（签署日期为 2012 年 6 月 13 日）	张登科、西安二月蓝、晖美公司、康晨瑞信及新通有限	晖美公司和康晨瑞信的共同出售权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否
《股东协议》	张登科、西安海金沙、晖美公司及康晨瑞信	晖美公司和康晨瑞信的反摊薄权、共同出售权、优先清算权等特殊权益安排条款	2021 年 1 月 29 日，张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信签署《<股东协议>之补充协议》，一致同意左述对赌条款完全解除	否

包含对赌条款 的协议名称	协议各方	对赌条款	清理情况	是否存在 恢复条款
			并视为自始无效。	
《关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书》	张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟及新通有限	股权转让限制、共同出售权和优先购买权、优先认购权、反摊薄权及股权回购权等特殊权益安排条款	2021年1月29日,张登科、西安海金沙、晖美公司、康晨瑞信、泰州宇通、汉富瀚宽、润耀辉华及发行人签署《<关于西安新通药物研究有限公司之投资协议书>之补充协议》,一致同意左述对赌条款完全解除并视为自始无效。	否

综上,本所律师认为,截至本补充法律意见书出具之日,发行人历史上曾经存在的对赌协议均已清理。

## 二、核查程序

就上述事项,本所律师主要履行了以下核查程序:

- (一) 查阅关于特殊权益安排及其解除的相关协议;
- (二) 查阅发行人相关股东填写的调查表;
- (三) 查阅发行人《公司章程》;
- (四) 对发行人相关股东进行访谈;
- (五) 查阅发行人控股股东、实际控制人出具的相关承诺。

## 第二部分 《第二轮审核问询函》的回复

### 问题 1：关于甲磺酸帕拉德福韦片

1.2 根据问询回复，甲磺酸帕拉德福韦化合物结构专利已过保护期，目前 LGND 对发行人许可专利系用于保护原料药生产工艺及工艺参数，亦将于 2025 年到期。除此之外，发行人拥有三项自主申请的晶形、制备等相关专利。

请发行人说明：（1）截至目前国内是否存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线，发行人关于晶形、制备等相关专利是否存在较高壁垒，化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容；（2）收入预估表中认定发行人产品 2030 年才可能会面对仿制药竞争的依据是否充分和审慎。

请发行人律师就问题（1）核查并发表明确意见。

回复：

#### 一、截至目前国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线

根据凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人收购凯华公司的协议，发行人享有甲磺酸帕拉德福韦相关化合物在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权，国内不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的研发管线。

同时，根据发行人的说明，并经本所律师检索 CDE 药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统，处于临床阶段的产品中不存在其他关于甲磺酸帕拉德福韦相关化合物的在研产品。

本所律师认为，截至目前，国内不存在其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线。

#### 二、发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒

##### （一）晶型专利具有保护性



## 1. 发行人取得的晶型专利

### （1）甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺 关键控制点、应用	2032 年 9 月
原始取得	ZL202010376833.3	甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药晶型的应用，ZL202010376833.3、PCT/AU2022100062 为甲磺酸帕拉德福韦其它多种 API 晶型及其应用。发行人除对甲磺酸帕拉德福韦已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能挑战代替已采用晶型的其它 5 种新晶型。以上专利用于保护甲磺酸帕拉德福韦 6 种不同晶型及其制备方法、工艺参数。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，从现有技术来看，以上晶型专利具有较高的技术壁垒。主要体现在以下两方面：第一，发行人用 80 多种方法筛选了现有技术可以得到的新晶型，在前述 6 种不同晶型外得到甲磺酸帕拉德福韦新的晶型或得到的新晶型制剂达到与创新同等治疗效果的可能性较低；第二，发行人选用的晶型为工业化常用的溶剂，后续即使出现新的技术手段能绕开发行人专利获得新晶型且该晶型达到同样治疗效果，其难度大、成本高。

### （2）注射用 MB07133 获得许可的化合物专利与获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，注射用 MB07133 获得许可的化合物专利与获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
独占许可	ZL200380102686.5	MB07133 化合物及适应症专利	2023 年 10 月
原始取得	ZL202010391424.0	MB07133 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发行人已取得发明专利 ZL200380102686.5 的独占许可，该专利主要保护范围是 MB07133 的化学结构及肝癌、结肠直肠癌等癌症适应症。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL202010391424.0、PCT/AU2022100062 包含了注射用 MB07133 原料药 6 种不同晶型、制备工艺及应用。发行人除对注射用 MB07133 已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、制备方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了其它可能仿制的 5 种新晶型。

### （3）富马酸海普诺福韦片获得授权的晶型专利

根据发行人的说明，富马酸海普诺福韦片获得授权的晶型专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201310283713.9	海普诺福韦一种可适用成药的盐基及 API 晶型及其应用	2033 年 7 月
原始取得	ZL202010376938.9	海普诺福韦 API 晶型及其应用	2040 年 5 月
原始取得	AU2022100062	Crystal form for treating liver disease and use thereof	2028 年 11 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL202010376938.9、PCT/AU2022100062 为富马酸海普诺福韦其它多种 API 晶型及其应用。发行人除对富马酸海普诺福韦已经采用的晶型和制备工艺进行专利保护外，从稳定性、生物利用度方面深入研究了其它多种不同晶型，保护了可能挑战代替已采用晶型的其它 4 种新晶型。以上专利用于保

护富马酸海普诺福韦 5 种不同晶型及其制备方法、工艺参数。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201310283713.9 保护了一种在生物利用度和稳定性方面与富马酸海普诺福韦具有挑战代替的琥珀酸新盐型专利，并对制备方法、工艺参数进行了保护。

## 2. 晶型专利保护较高，提高开发门槛和成本

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，对于同一药物分子，其不同的晶型具有不同的结构和能量特征，因而具备不同的固态理化性质（如溶解性、稳定性、机械性质等）。这些因素都将直接影响到药物的溶解度或溶出速度，使生物利用度产生明显差异并进而影响疗效和安全性，其中片剂对晶型的要求尤为严苛。创新药研发的周期长，一款新药进入上市阶段后保护期较短，晶型保护延长保护期已成为创新药普遍采用的策略。

以同行业上市公司为例：贝达药业(300558.SZ)在投资者互动平台透露，埃克替尼的通式化合物专利已于 2023 年 3 月到期。除通式化合物专利外，埃克替尼还受晶型、制备方法等多方面专利保护。微芯生物（688321.SH）亦在投资者互动平台表示，西达本胺的化合物专利将于 2023 年 7 月到期，但其已在全球获得 23 项发明专利授权，构成了完善的专利保护网络，化合物专利到期后其他专利依旧能够对西达本胺形成良好的专利保护。

## 3. 晶型的保护案例

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，TDF、TAF、恩替卡韦（ETV）这三款药物为乙肝治疗一线药物；另外，江苏豪森药业集团有限公司的艾米替诺福韦片（TMF）已于 2021 年 6 月获批上市。由于 TDF、ETV 和 TAF 除国内化合物专利外无晶型专利的有效保护，导致在化合物专利到期后迅速出现首仿药物上市销售的情况。具体情况如下表所示：

名称	原研药物国内上市时间	国内首仿药物上市时间	国内化合物专利	国内化合物专利到期时间	国内晶型专利	国内晶型专利到期时间
ETV	2005 年 3 月	2010 年 1 月	无	无	无	无
TDF	2008 年 8 月	2017 年 6 月	无 <sup>1</sup>	无	无	无 <sup>2</sup>
TAF	2016 年 11 月	2021 年 7 月	ZL01813161.1; ZL200410097845.3	2021 年 7 月	无	无
TMF	2021 年 6 月	/	ZL201380039212.4	2033 年 7 月	ZL201410349141.4	2034 年 7 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，在美国，TAF 仍然无仿制药获批上市销售，可能的原因之一是海外的晶型专利未过期，具体情况如下：

名称	原研上市时间	美国首仿药物上市时间	国外晶型专利公开号	到期时间
TAF	2016 年 11 月	无	US8754065B2	2032 年 8 月

经过公开信息渠道查询，雷尼替丁、甲磺酸伊马替尼、达格列净、特班布林、培哌普利精氨酸盐、克立硼罗，均通过晶型保护专利有效延长了药品专利保护期，晶型专利具有一定保护作用。

## （二）制备专利具有一定保护作用

### 1. 甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的制备专利

根据发行人的说明，甲磺酸帕拉德福韦片获得授权的制备专利及其保护情况如下：

<sup>1</sup> 经法院判决 ETV 和 TDF 的专利在中国专利全部无效。

<sup>2</sup> TAF 在中国的晶型专利自 2014 年开始实质审查至今未获批。

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201210344333.7	Pradefovir API 晶型、制备工艺关键控制点、应用	2032 年 9 月
原始取得	ZL201310349522.8	Pradefovir 制药用途及配方控制等	2033 年 8 月

### （1）专利 ZL201210344333.7 的保护作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201210344333.7 包含 Pradefovir 原料药制备工艺关键控制点的应用，从现有技术来看，制备专利具有较高的技术壁垒，主要体现在制备方法采用工业化常用的溶剂和经济的制剂手段，制备成本较低，仿制难度较高，具有很高的市场竞争性。

### （2）专利 ZL201310349522.8 的保护作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发明专利 ZL201310349522.8 为发行人根据该药品临床应用开发的甲磺酸帕拉德福韦片在不同人群中的应用，通过对药品的使用、包装、剂型和制剂配方来展开保护，还包括了对联合用药的专利保护。该专利与晶型专利配合，提高专利保护壁垒。

## 2. 注射用 MB07133 获得授权的制备专利

根据发行人的说明，注射用 MB07133 获得授权的制备专利及其保护情况如下：

取得方式	专利号	保护范围简介	到期日期
原始取得	ZL201310350046.1	MB07133 制药用途及配方、关键控制方法等	2033 年 8 月

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发

明专利 ZL201310350046.1 为发行人根据该药品临床应用开发的注射用 MB07133 在不同人群中的应用，通过对药品的使用、包装、剂型和制剂配方案来展开保护，并对联合用药的专利进行保护。

### （三）专利律师意见

根据《专利尽职调查报告》，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片项目的专利布局基本完整，可以覆盖与该药品项目相关的主要目标方案。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人商务拓展部技术总监，发行人拥有的独占许可权和多项自主申请的晶型、制备等相关专利，可有效提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，有效提升潜在仿制药品的晶型原料药、制剂（包括配方和剂量）和药品使用等的设计难度，同时，发行人正在申请保护其质量控制的检测方法、特殊杂质组成等方面的专利，共同加大潜在仿制药通过一致性评价的难度。

### （四）发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒

同一药物的不同晶型在外观、溶解度、熔点、溶出度、生物有效性等方面可能会有显著不同，从而影响了药物的稳定性、溶解度、生物利用度及疗效，该种现象在口服固体制剂方面表现得尤为明显。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的晶型、制备等相关专利存在较高的壁垒，预计甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的晶型专利到期前，短时间内较难出现仿制。

为了更进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，发行人自主研发并申请了申请号为 CN202010632867.4 的发明专利，此专利申请为甲磺酸帕拉德福韦有关物质及其应用专利，旨在保护其质量控制的检测方法、特殊杂质及剂量设计、处方组成等，进一步提升甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，延长保护期。截至 2022 年 12 月 31 日，该专利正在申请过程中。

综上，本所律师认为，发行人关于晶型、制备等相关专利存在较高壁垒。

三、化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的不利影响，并根据实际情况补充完善重大事项提示相关内容

经本所律师核查，甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的化合物结构的中国专利已于 2020 年 3 月到期，注射用 MB07133 的化合物结构专利将于 2023 年 10 月到期，2 项关键中间体制备专利将于 2025 年 6 月到期。尽管以上三个产品以及其他正在申请中的专利为相关产品提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险。

综上所述，本所律师认为，化合物结构和原料药相关专利到期事项可能会对发行人产品未来商业化产生不利影响。

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（二）公司部分核心产品和 HepDirect 技术来自于授权引进”以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）技术风险”之“2、知识产权相关风险”中补充和更新披露如下：

“.....

（一）公司的甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的技术来源于合作方的授权，存在专利到期的风险

公司的甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的原理技术主要来源于授权引进的公司独占 HepDirect 技术及 5 项包含化合物结构专利和关键中间体制备的中国专利。自获得相关授权许可以来，公司与合作方均严格履行授权许可协议。报告期内，公司未与授权许可合作方发生过权属争议或其他法律纠纷。但未来如双方在协议履行方面产生争议导致技术授权状态发生变化，公司将可能面临实际无法继续在授权区域内独占使用相关技术的权利，或者继续使用将会陷入法律争议和纠纷的情形，进而产生知识产权利益风险，并最终对公司创新药物研发和后续注册上市产生不利影响。

同时，HepDirect 技术作为原理性技术，相关原理秘密已经公开，且上述化合物相关专利保护期已到期或即将在 2025 年到期，虽然公司针对上述 3 个产品申请了关于晶型、制药用途的相关专利并提供了知识产权保护，提升潜在仿制药品的仿制难度和仿制成本，但仍然存在仿制药仿制的风险，或对产品未来商业化

产生不利影响。

.....”

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人商务拓展部技术总监进行访谈，了解国内其他关于帕拉德福韦相关化合物的研发管线情况；

（二）对发行人董事长、商务拓展部技术总监进行访谈，了解发行人关于晶型、制备等专利布局情况及专利壁垒，了解化合物结构和原料药相关专利到期事项对发行人产品未来商业化的影响；

（三）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、专利权利要求书，以及在研产品的药物临床试验批件等研究进度相关资料；

（四）查阅《专利尽职调查报告》；

（五）查阅凯华公司与 LGND 签订的《许可协议》及《经修订和重述的许可协议》、发行人与凯华公司签订的《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、发行人与 Morningside Venture 签署之收购凯华公司的协议；

（六）检索药物临床试验登记与信息公示平台、药智数据库数据管理系统；

（七）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 3：关于持续研发能力

3.2 根据问询回复，发行人从 LGND 公司授权引进 HepDirect 技术及甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 的权益。其中，HepDirect 技术需要按照协议约定在限定区域、限定领域使用；甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 项目在发行人引进前已由 Metabasis 公司在美国分别完成了 II 期临床试验和 I 期临床试验，发行人引进后按要求在国内重新进行临床试验，目前分别处于 III 期、II 期临床试验阶段。此外，发行人授权引进了 CE-磷



苯妥英钠注射液产品，可以按三类化学药申报上市，但未独立自主进行过实质性改进。

请发行人说明：（1）HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，请发行人客观说明在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发；（2）发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发；（3）请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进，充分论述发行人是否具有自主持续研发能力。

请保荐机构、发行人律师对上述事项，说明依据和理由。

回复：

一、HepDirect 技术在发行人技术体系内是否发挥关键核心作用，授权方对 HepDirect 应用限定是否会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，发行人在引进后是否已经完整掌握该项技术并进行重大升级或应用于其他药物研发

（一）HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用

#### 1. 引进 HepDirect 技术启动创新药物研究，发挥关键作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人自 2011 年通过和凯华公司合作推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的研发，2015 年收购凯华公司，获得 HepDirect 专有技术及相关产品在中国的许可使用权，公司积极推动两款创新药的全链条研究，了解创新药开发的科学方法和 HepDirect 技术的重要机理，为发行人转型并聚焦创新药物研究和肝靶向技术平台的形成发挥关键作用。

2. 基于扎实的临床前研究、CMC 经验和临床设计能力显著提升产品价值，HepDirect 技术未发挥关键作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人

利用核心技术团队打造了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台和临床方案设计 & 开发平台，三个平台共同构成了发行人完整的新药开发技术体系，保证了发行人能自主开展从药物筛选到临床的完整研发活动。

发行人在产品引进后在原料药工艺、制剂工艺、产品质量和临床开发等方面对产品进行了深入的全链条研究和二次改进开发。发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析，将甲磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天，并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯变更为临床疗效更好的一线药物 TDF，甲磺酸帕拉德福韦已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并**已完成 Pre-NDA 会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交新药上市申请**，预计将于 2024 年获批上市。注射用 MB07133 通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值。注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验。发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦的开发至 Ic/IIb 期临床试验阶段。

发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 及富马酸海普诺福韦后，充分利用核心技术平台改进晶型、盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等药物开发的重要环节，并形成相应的专利保护和专有技术，通过临床方案的改进提升进一步提高了产品的临床应用价值和市场竞争力。公司两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。发行人的肝靶向技术平台改进和提升引进产品临床价值，HepDirect 技术未发挥关键作用。

### 3. 探索新产品开发和现有药物的联合用药方案，HepDirect 技术未发挥关键作用

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，随着发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，一方面，发行人也在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 技术的肝靶向递送机制。例如，发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目**已启动 I 期**临床试验。发行人独

立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。另一方面，发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗上的联合应用，积极探索注射用 MB07133 和免疫疗法的联合治疗，注射用 MB07133 与信迪利单抗联合用药治疗晚期原发性肝癌项目已进入 I/IIa 期临床试验阶段；同时在临床前阶段探索甲磺酸帕拉德福韦和 XTYW001 的联合用药，在动物模型上显示出优异的病毒抑制效果。

综上所述，HepDirect 技术对发行人开启创新药研究阶段发挥了关键作用，发行人通过对该技术原理的补充研究和深入学习，形成了肝靶向创新药物研发平台，结合 CMC 研究平台和临床方案设计及开发平台，不断丰富创新药研发所需的科研设备和研发团队，现已逐步形成独立的创新药研发体系。HepDirect 技术应用限定不会对发行人拓展该技术的使用产生不利影响，发行人不但对引进前产品作出了实质性改进和贡献，提升了原有药物甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 的临床价值和商业化价值，而且在探索不同药物机理下的联合用药并启动临床试验，如注射用 MB07133 和信迪利单抗联合用药、甲磺酸帕拉德福韦和 XTYW001 联合用药等，发行人积极开发新型作用机制的产品 XTYW001 并已启动 I 期临床试验，肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002 已启动临床前研究，因此在引进后发行人已经完整掌握该项技术并进行重大升级且应用于其他药物研发。

## （二）授权方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小，发行人已自主开发新一代肝靶向药物

根据凯华公司与 LGND 签署的《经修订和重述的许可协议》，凯华公司及发行人主要获得如下许可权利：

（1）帕拉德福韦在中国（含香港、澳门、台湾）许可专利要求保护的 HepB 领域的独占许可使用权；

（2）MB07133 在中国（含香港、澳门、台湾）许可专利要求保护的 HCC 领域的独占许可使用权；

（3）HepDirect 在中国（含香港、澳门、台湾）的 HepB 领域和 HCC 领域的独占许可使用权和在除美国、欧洲以外其他国家与地区的 HepB 领域和 HCC 领域的非独占许可使用权（含改进权），以便被许可方利用该等知识产

权在上述约定区域内开发、生产和销售应用适用范围内的许可技术项下的化合物及产品。

基于《经修订和重述的许可协议》，在乙肝及肝癌治疗领域内，发行人有权推进许可化合物及利用 HepDirect 技术进行乙肝及肝癌药物的开发，同时发行人有权对许可技术进行改进。

综上所述，LGND 对 HepDirect 应用限定用于乙肝及肝癌治疗领域会对发行人拓展 HepDirect 技术用于其他肝病领域产生一些不利影响。但目前发行人主要专注于乙肝及肝癌治疗领域的药物研发，此外，随着发行人自主探索开发新一代肝靶向药物，未来发行人在肝病领域并不局限于运用 HepDirect 技术进行药物研发。故上述应用限定不会对发行人产生实质性不利影响。

### （三）发行人引进后已经完整掌握该项技术并进行重大升级，同时应用于其他药物研发

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人通过主导或独立完成了对甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133 在作用机制、药理、毒理、药学、转化医学、临床开发等多方面的深入研究，并围绕甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 的大量科学研究逐步形成并建立了肝靶向技术平台，发行人在深入研究引进的 HepDirect 技术的基础上，已经掌握了该项技术，通过独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动引进前未被关注的富马酸海普诺福韦项目的开发进入 Ic/IIb 期临床研究，并改进提升多个在研项目：

（1）将甲磺酸帕拉德福韦片的给药剂量选择由引进前的 30mg/天增加到了目前的最佳给药剂量 45mg/天，使甲磺酸帕拉德福韦片具有了一线抗乙型肝炎病毒药物价值，甲磺酸帕拉德福韦片的 III 期 48 周统计分析报告显示其具有优异的有效性和安全性数据，并依据产品作用机制特点，启动甲磺酸帕拉德福韦与 XTYW001 的联合用药探索试验；

（2）通过对注射用 MB07133 制剂工艺研究，开发出冻干粉针剂型，大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并依据产品作用机制特点，确定的疗效及优异的安全性，积极拓展了与 PD-1 的联合用药方案。

（3）发行人进一步拓展了 HepDirect 技术在乙肝及肝癌治疗靶点上的应

用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001、XTYW002 等，其中 XTYW001 项目已启动 I 期临床试验。

综上，本所律师认为：（1）HepDirect 技术在发行人技术体系形成历史阶段发挥关键核心作用；（2）授权方对 HepDirect 应用限定对发行人拓展该技术的使用产生不利影响较小，发行人已自主开发新一代肝靶向药物；（3）发行人引进 HepDirect 技术后已经完整掌握该项技术并进行重大升级为肝靶向技术平台，同时应用于其他药物研发。

## 二、发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的核心技术人员，发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 和富马酸海普诺福韦片的化合物专利后重新完成了核心产品的临床前研究，并通过三大核心技术平台实质性的研发创新提升产品价值，在原有研发基础上在中国独立完成下一阶段的实质性研发，且未对授权引进方或合作研发方构成技术依赖。甲磺酸帕拉德福韦片项目已独立自主完成国内 I、II 期临床试验和 III 期临床试验的核心临床阶段并拟于 2023 年 4 月提交 NDA，注射用 MB07133 项目已独立自主完成国内 I 期和 II 期的第一阶段临床试验，并拓展和信迪利单抗的联合用药，富马酸海普诺福韦片已独立自主完成国内 Ia、Ib/IIa 期临床试验，具体情况如下：

### （一）甲磺酸帕拉德福韦片——自主研发进行实质性改进，未对授权引进方构成技术依赖

#### 1. 药物早期研究

发行人完成了多项人肝细胞药代动力学研究、动物实验、体外实验及人体 PD/PK 等机理机制产品特性的研究，以便指导后期临床试验方案设计；通过深入研究，进一步明确了 HepDirect 技术的先进性、安全性及其技术拓展性的必要性，为发行人后期启动富马酸海普诺福韦片研究提供开发基础。

#### 2. 药理毒理研究

发行人通过桥接实验研究证明，发行人生产的原料与美国原料质量属性

一致，根据法规要求，药理毒理数据可共用。发行人进一步补充了大鼠 III 段生殖毒性试验，验证了甲磺酸帕拉德福韦片安全性优势，符合 CDE 对药物研究要求。同时发现 TDF、TAF 和 TMF 在大鼠体内暴露量约为人用治疗剂量的 10 倍剂量肝脏肿瘤的发生率增加，而甲磺酸帕拉德福韦在 106 倍剂量时才有肿瘤增大的风险，进一步验证了产品的安全性。

### 3. 原料药工艺研究

（1）原料工艺：回避了苛刻的反应条件并节能降耗，反应条件从原来的零下 60℃ 优化为室温；减少了甲磺酸酯类基因毒性杂质的影响；改进缩合工艺提高产品立体选择性，异构体大幅度降低，增加手性催化剂，将关键反应立体选择性从 5/2 提高到 70/3。

（2）原料收率：优化后的收率比原工艺收率提高超过 3 倍，并通过对原合成路线的改良，用手性催化反应代替原合成路线中价格高昂的手性反应物，使成本大幅度降低。

（3）原料质量研究：有关物质中单个杂质及总杂限度控制更严格；含量结果要求更高；对 13 个基因毒性杂质进行研究和控制，提高了产品安全性。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节能，成本大幅降低。

### 4. 制剂工艺

甲磺酸帕拉德福韦片对水分敏感，遇水易降解。发行人进行了处方和工艺开发，通过辅料相容性试验，重新筛选了相容性更好的辅料种类，选择含水较低的片剂处方，采用粉末直压工艺，监控生产环境，避免在制剂中引入过多水分，将水分控制在一定范围内，改善其稳定性。对其进行了全面的质量研究，收紧杂质限度，提高了产品的质量，使甲磺酸帕拉德福韦片达到产业化上市工艺要求，质量可控、稳定性好。

### 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利，提高甲磺酸帕拉德福韦专利壁垒，提高市场竞争力，加强

了仿制药的仿制难度。

## 6. 临床研究

（1）通过深入分析临床前安全性、药代动力学及药效学数据，将临床早期试验探索剂量范围扩大，最终确定了最佳给药剂量 45mg/天而非原本引进时推荐的 30mg/天给药剂量。

（2）将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯换为临床疗效更好的一线药物 TDF，为产品的疗效及安全性提供更确凿的临床研究数据，保证了产品以一线治疗药物获批上市。

（3）缩短 II 期临床试验周期从 48 周优化为 24 周，加速临床试验进程。已完成的 II 期临床试验结果显示，甲磺酸帕拉德福韦片有效性与 TDF 相当，对肾脏的安全性优于 TDF。

发行人通过全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，与一线治疗药物头对头比较完成 III 期确证性临床试验并达到了主要和次要疗效终点，提升了产品商业化阶段的市场空间。

因此，发行人引进甲磺酸帕拉德福韦片后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。

**（二）注射用 MB07133——独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖**

### 1. 药物早期研究

发行人完成临床前药代实验及样品检测方法的开发。通过对注射用 MB07133 代谢机制深入研究，指导后期临床试验方案设计。

### 2. 药理毒理研究

根据法规要求，发行人在完成桥接实验后，进一步补充了 SD 大鼠 3 个周期重复给药毒性试验，对注射用 MB07133 安全性进一步确认，指导临床剂量设计，符合 CDE 对药物研究要求。

### 3. 原料药工艺研究

（1）原料工艺优化：优化结晶工艺，提高产品收率及纯度；增加对重金属的控制；进行充分的安全评估，优化工艺参数，保证生产的安全性。

（2）原料收率：优化后的收率比原工艺的收率提高 2 倍，使成本大幅降低。

（3）原料质量研究：发行人增加影响注射剂质量的关键指标：溶液澄清度与颜色、酸度、重金属、细菌内毒素的控制；同时有关物质增加特定杂质的控制，将总杂质从 $\leq 4\%$ 优化至 $\leq 1.5\%$ ，减少潜在毒性的影响，提高产品质量，发行人原料标准中控制的杂质种类更多，标准更严格，产品安全性更高。

发行人通过原料药工艺研究使产品质量稳定，达到产业化上市工艺要求，合成路线环保节能，成本大幅降低。

#### 4. 制剂工艺

（1）制剂处方工艺：原制剂为 80ml 的水溶液，需零下 20℃ 冷冻储存，临床给药前需将样品在室温条件下放至融化才能使用，临床使用、运输及储存均不方便。发行人经过研究，开发了冻干粉针剂型，便于运输和存储；临床使用时直接用氯化钠注射液配伍后即可使用，显著提高了临床应用价值。

（2）制剂标准：增加注射剂关键质量指标，溶液澄清度与颜色、酸度等的控制；新增了特定杂质的研究，并制定了杂质限度；优化后的制剂标准更严格，产品安全性更高。

发行人通过制剂工艺研究优化了剂型并大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，并达到产业化上市工艺要求，产品质量可控、稳定性好，更具市场竞争力。

#### 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利，提高 MB07133 专利壁垒，提高市场竞争力。

#### 6. 临床研究

（1）在开发注射用 MB07133 单药治疗方案的同时，发行人依据本产品



特性及优异的安全性，积极推动注射用 MB07133 与免疫疗法 PD-1 单抗联合疗法的临床试验开展。

（2）已完成了国内的 I 期和 II 期第一阶段临床试验，并顺利启动 II 期第二阶段临床试验。已完成的单药疗法 I 期临床试验结果显示，产品疗效肯定，安全性好：受试者中位无进展生存期（mPFS）为 5.59 个月，在同类已上市的二线单药治疗药物中注射用 MB07133 展现出了较优的有效性和安全性指标。

（3）基于注射用 MB07133 良好的疗效及优异的安全性，及机制互补的药物联合治疗可以明显改善癌症病人的存活率、生存时间及生活质量，发行人启动了注射用 MB07133 与信达生物信迪利单抗注射液联合用药开展 I/IIa 期临床试验，评估在晚期原发性肝癌受试者中的安全性和有效性。

发行人通过前期制剂工艺的重大改进及临床阶段全新的临床方案设计，坚持以临床价值为导向，探索更好疗效和安全性，更具市场前景。

## 7. 合作研发

发行人与信达药业合作开发注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联用方案系发行人自主设计临床方案、自主推进临床试验研究，信达药业仅提供免费用药信迪利单抗注射液，根据《临床试验合作、许可与供应协议》，双方按照该协议的条款与条件开展临床试验，评估新通药物产品注射用 MB07133、信达药业产品信迪利单抗注射液同时和/或按顺序给药在实体瘤癌症受试者中的安全性、药代动力学、药效学和初步疗效，共同研发用于治疗晚期原发性肝癌的联合疗法。发行人作为申办方负责临床试验推动并承担全部临床试验的费用，信达药业提供信迪利单抗注射液及必要技术信息，故本联合用药系在发行人主导下完成。

因此，发行人引进注射用 MB07133 后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。注射用 MB07133 与信迪利单抗联合疗法中，在公司的主导下作为申办方负责临床试验推动并承担全部临床试验的费用，故发行人未对合作研发方构成技术依赖。

（三）富马酸海普诺福韦片——独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖

## 1. 药物早期研究

发行人筛选合成多个异构体，确定候选化合物，设计筛选出了稳定的、具有长效作用的晶型。富马酸海普诺福韦片在血浆中原型药半衰期比目前同类前药明显延长，为长效给药提供支持性依据。

## 2. 药理毒理研究

发行人独立完成富马酸海普诺福韦片所有药理、毒理、药效、药代动力学等研究。

## 3. 原料药工艺研究

发行人独立开展富马酸海普诺福韦原料药的工艺开发、盐型研究、晶型研究、粒度研究、杂质、稳定性研究，以及分析方法研究和建立。

## 4. 制剂工艺

发行人基于富马酸海普诺福韦片的理化性质，同时结合药代动力学研究结果，筛选和确定了剂型和规格，开发了制剂处方和工艺，进行分析方法研究和稳定性研究，建立质量标准。

## 5. 知识产权

发行人申请了晶型及制备、制剂处方、联合用药及适应症、质量控制、检测方法等专利。

## 6. 临床研究

发行人独立自主设计了各个阶段的临床试验方案，富马酸海普诺福韦已完成的临床试验显示 HTS 的半衰期显著延长，富马酸海普诺福韦有潜在的长效性。

## 7. 合作研发

根据公司与广东奇方于 2019 年 5 月签署的《技术开发（合作）合同》，就富马酸海普诺福韦片项目，广东奇方提供研发经费和项目立项前的市场调研等工作，新通药物负责富马酸海普诺福韦片临床前研究、临床开发、注册申报等工作，因履行本合同所产生的研究开发技术成果及其相关知识产权归

新通药物所有，经新通药物同意广东奇方可以署名或共同申请专利。

因此，发行人引进授权方有关富马酸海普诺福韦片的化合物专利后独立自主研发进行实质性改进，提升产品价值，且未对授权引进方构成技术依赖。与广东奇方的合作研发中，广东奇方仅负责市场调研、可行性论证、销售策划等非研发类工作，发行人未对合作研发方构成技术依赖。

综上所述，本所律师认为，发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片授权引进后，在原有研发基础上完成多个阶段的实质性研发，并通过全新的临床方案设计、产品制剂工艺改进和专利保护等创新研发取得了多方面的实质性进展，有效的提升了产品的临床价值，更加有利于产品的产业化和 market 价值。

**三、请发行人结合前述问题以及未对引进 CE-磷苯妥英钠注射液产品进行过实质性改进，充分论述发行人是否具有自主持续研发能力**

（一）发行人虽在转型阶段引进多个产品，但区别于传统的 **License-in** 项目，发行人并未依赖技术授权方，均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值，推动临床至下一阶段，并持续丰富产品管线

#### **1. 基于引进 HepDirect 技术和相关产品后的实质性改进**

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长、核心技术人员，发行人在转型初期通过授权引进管线降低了研发风险，汲取了先进理念和研发技术，但发行人并未完全采用引进的研究结果和临床方案推进产品在国内的临床开发，而是在引进后对甲磺酸帕拉德福韦、注射用 MB07133 等做出实质性的改进和优化，具体例证详见本题回复之“二、发行人对甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 等管线授权引进后，是否在原有研发基础上完成下一阶段的实质性研发或创新研发”。发行人通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的临床应用价值，并基于引进产品的科研成果拓展了联合用药、新药物开发以及新平台打造等尝试，并未依托引进方的研发能力，独立完成国内所有的临床试验，已取得了初步成果。

发行人基于 HepDirect 技术开发的肝靶向创新药物研发平台，陆续开发了多个治疗肝脏相关疾病的药物，发行人通过对疾病的深入研究以及在药理、药效、药代、绿色合成路线、临床方案差异化开发等方面的充分分析，将甲

磺酸帕拉德福韦的给药剂量选择由引进前的 30mg/天确认为目前的最佳给药剂量 45mg/天，并将整体临床试验对照药由引进前的阿德福韦酯替换为临床疗效更好的一线药物 TDF，甲磺酸帕拉德福韦已完成 III 期临床试验的核心临床阶段并**已完成 Pre-NDA 会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交新药上市申请**，预计将于 2024 年获批上市。对于注射用 MB07133，发行人通过制剂工艺研究开发出冻干粉针剂型大幅度提升产品使用的便捷性，提高了临床应用价值，截至本补充法律意见书出具之日，注射用 MB07133 已推进至 II 期第二阶段临床试验，并积极拓展与 PD-1 联合用药且已启动 I/IIa 期临床试验。发行人基于对 HepDirect 技术代谢方面的深入研究，对代谢机制和代谢过程重新梳理，解决由于代谢缓慢或加快而不能适应常规体外代谢模型从而无法得到有效评估的问题，独立开发了潜在长效抗乙肝新药富马酸海普诺福韦。因此，自发行人引进 HepDirect 技术及相关产品后均独立自主研发进行实质性改进，未对授权引进方和合作研发方构成技术依赖。此外，在 HepDirect 技术应用的基础上，发行人对创新药的研发探索进一步趋于成熟，先后进一步拓展在乙肝及肝癌治疗靶点上的应用，如发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目**已启动 I 期临床试验**，并同步开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究。发行人独立设计的肝靶向多靶点酪氨酸激酶抑制剂 XTYW002，目前正在临床前研究中。此外，发行人加强对肝靶向技术自主研发和二次开发，在肝靶向药物研究经验及技术积累的基础上，探索开发新型的不同于 HepDirect 机制的肝靶向递送技术。

## 2. CE-磷苯妥英钠注射液引进技术后的重要贡献

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长、核心技术人员，对于 CE-磷苯妥英钠注射液，发行人充分发挥了自身在 CMC 技术平台以及在临床方案设计等方面的核心技术优势，在产品引进后进行了全面的临床前药学研究，不断优化产品质量，提升产品的安全性，为产品的快速顺利获批上市发挥了重要的作用，使得 CE-磷苯妥英钠注射液在满足国内法规对于产品上市申请相关要求的同时，加速了产品的上市进程，**该产品已于 2023 年 3 月获批上市**。合作研发伙伴广东奇方仅负责市场调研、可行性论证、销售策划等非研发类工作，发行人未对合作研发方构成技术依赖，发行人具体工作

如下：

（1）发挥 CMC 平台技术优势，降低杂质水平以保证产品质量，并建立了相应的质量体系，消除了产品推进的障碍

在引进 CE-磷苯妥英钠注射液的后续研究中，公司发现在 CE-磷苯妥英钠注射液中存在一降解杂质 E，且含量不满足中国药监管部门的相关要求，系 CE-磷苯妥英钠注射液获批上市的一大障碍，而 Sedor 仅将该杂质作为未知杂质控制，未对该杂质进行全面研究。

发行人发挥自身具备的 CMC 平台技术优势，对杂质 E 进行了深入研究，主要贡献如下：A、杂质鉴定，公司对该杂质进行全面分析，通过对反应机理的理解，推测出其结构，并通过化学合成的方式验证其结构；B、质量控制，通过对杂质 E 生成机理的深入理解，公司开发了针对生成该杂质的特定反应物的定量分析方法，加强对各辅料中特定反应物的检测和控制；C、优化制剂工艺，通过优化制剂工艺参数，进一步减少杂质 E 的生成，提高产品的安全性。

在上述工作的基础上，公司完善了 CE-磷苯妥英钠注射液在国内生产的质量体系，为产品的顺利推进打下了坚实的基础。

（2）发挥临床团队方案设计能力较强的优势，在对产品深入理解的基础上设计了合理的临床方案，加速了 CE-磷苯妥英钠注射液的上市进程

在临床方案设计方面，根据《药品注册管理办法》，磷苯妥英钠注射液未在中国上市，CE-磷苯妥英钠注射液在申报 IND 时属于化学药品 2 类，公司需按照法规要求在国内进行 I、II、III 期临床试验。

但该产品在国内开展临床时面临极大的难题：由于癫痫持续状态是一种严重的神经科急症，应紧急抢救，否则易致残甚至死亡，尤其是全身强直-阵挛性发作持续状态。CE-磷苯妥英钠注射液适应症为癫痫持续状态及预防手术及围手术期癫痫发作，基于癫痫持续状态的疾病特殊性与伦理考量，在患者中开展临床试验具有极大难度，临床试验至少需 5 年以上，且需要大量研发资金。

发行人临床团队基于对 CE-磷苯妥英钠注射液的深入研究及理解，通过

扎实的论据及与 CDE 充分沟通后，公司在申报 IND 时提交了生物等效性临床试验方案和说明，并获得了批准。

## （二）发行人具有专业的研发团队和药物开发经验，并打造了三大核心技术平台，开发了多个产品，具有自主持续研发能力

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，发行人专注药物研发超过二十年，聚焦于乙肝、肝癌等重大疾病领域。发行人依托自主研发体系和经验丰富的研发团队建立起一套完整的新药研发体系，涵盖先导化合物的发现与优化、候选药物的评价与确立、药物临床前研究及临床开发、药物注册申报及商业化等各个环节。目前形成了肝靶向创新药物研发平台、CMC 研究平台、临床方案设计及开发平台三大技术平台。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，从 2011 年开始，发行人在推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 研发过程中，不断深化 HepDirect 技术作用机制的理解和研究，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。2013 年，发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦的开发；2016 年发行人独立设计 HBV 核衣壳蛋白装配抑制剂靶点化合物，开发新药项目 XTYW001，该项目已启动 I 期临床试验，随着研究的深入将开展与甲磺酸帕拉德福韦片联合用药的探索性研究；2021 年，进行了注射用 MB07133 与免疫调节药物 PD-1 单抗治疗肿瘤联合用药开发，并已启动 I/IIa 期临床试验；目前正在研发的 XTYW002 是基于肝靶向创新药物研发平台技术进一步开发的项目。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，CMC 研究平台是发行人经过二十余年药物研发工作积累形成，系发行人传统优势平台，积累了发行人多年来在药物合成工艺开发/优化、制剂技术开发/优化、分析方法开发、关键杂质控制、实验室工艺到产业化工艺等方面的丰富技术和经验，为发行人发展做出了重大贡献。发行人在引进甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 后，利用 CMC 研究平台的优势，开发晶型、盐型、制备工艺、优势剂型、处方研究、杂质研究、质量控制方法等并形成相应的专利保护和专有技术，显著提升了产品的临床应用价值和市场竞争力。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人的董事长，临床方案设计及开发平台是发行人在多年药物临床试验实践中，依托科学的临床管理体系和具备丰富临床经验及专业技能的临床团队，建立起来的高效的临床方案设计开发平台。通过设计及优化临床试验方案，加快药品研发进程，提高药物临床使用价值。

发行人作为陕西省科技厅批准的陕西省创新药物研究中心，两个 1 类新药甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 被连续列入“十二五”、“十三五”国家重大新药创制计划。公司累计承担科研项目 36 项，其中国家重大新药创制项目 7 项、国家级中小型企业创新基金 2 项、省部级课题 21 项、市级课题 6 项。

公司独立或牵头承担与主营业务和核心技术相关的“国家重大科技专项”项目，具体情况如下：

序号	项目类别	项目名称
1	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的临床研究
2	2016 年十三五“重大新药创制”科技重大专项项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的临床研究
3	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	乙肝靶向 1.1 类新药—甲磺酸帕拉德福韦的研究开发
4	2015 年度十二五“重大新药创制”科技重大专项事后立项事后补助项目	肝癌靶向 1.1 类新药—注射用 MB07133 的研究开发

发行人承担的国家重大新药创制项目及陕西省多项重点研发项目顺利完成验收。发行人通过与高校合作，被列为陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心。

综上所述，本所律师认为，发行人虽然在转型阶段引进了多个产品，但区别于传统的 License-in 项目，发行人均通过引进后的自研、提升和创新实质性提高了引进产品的价值，推动临床至下一阶段，并持续丰富产品管线，发行人已具备完备的研发体系和独立自主的持续研发能力。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人董事长、核心技术人员进行访谈，了解公司技术发展、研发团队实力、产品特点及产品研发进度、核心技术平台形成过程及先进性等情况；

（二）查阅发行人提供的 HepDirect 技术及其应用的相关文献；

（三）查阅发行人承担“国家科技重大专项”等科研项目、被陕西省科技厅认定为陕西省创新药物研究中心及陕西省“四主体一联合”靶向技术创新药物校企联合研究中心的相关资料；

（四）查阅发行人取得的专利证书、专利申请受理通知书、知识产权许可相关协议；

（五）查阅发行人在研产品的药物临床方案、临床试验批件等研究进度相关资料；

（六）查阅发行人向监管部门提交的 IND 申请文件及沟通纪要，了解发行人临床部门在项目研发过程中发挥的作用；

（七）查询发行人向监管部门提交的药学研究资料，了解发行人 CMC 研发内容及在项目研发过程中发挥的作用；

（八）访谈国内公立医疗机构肝病科专家，了解发行人产品特点及产品研发进度；

（九）查阅发行人出具的确认函。

#### 问题 6：关于收购凯华公司

根据问询回复，1) 2011 年 1 月凯华公司与 LGND 签订《许可协议》，2011 年 7 月 Morningside Venture 全资子公司晖美公司以 5,000 万元取得发行人 23.25% 股权，2011 年 8 月发行人与凯华公司达成合作研发协议，2015 年 8 月发行人以 5,000 万元完成对凯华公司的全资收购；2) 收购凯华公司时其账面上对



**Pradefovir、MB07133** 等专利技术确认的无形资产金额为 **117.50** 万美元（折合人民币 **750.74** 万元），发行人合并报表确认的相关专利技术公允价值为 **4,845.62** 万元。

请发行人进一步说明：（1）凯华公司取得 **LGND** 许可、**Morningside Venture** 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向 **LGND** 取得授权的原因与考虑；（2）结合凯华公司向 **LGND** 支付的授权费 **122.11** 万美元、发行人对相关管线的研发投入 **603.36** 万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以 **5000** 万元收购凯华公司并确认相关无形资产 **4,845.62** 万元的公允性。

请保荐机构、发行人律师、申报会计师核查上述交易事项的公允性，并对是否存在利益输送发表明确意见。

回复：

一、凯华公司取得**LGND**许可、**Morningside Venture**入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排，发行人未直接向**LGND**取得授权的原因与考虑

（一）凯华公司取得**LGND**许可、**Morningside Venture**入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项之间是否为一揽子交易安排

1. 凯华公司取得**LGND**许可、**Morningside Venture**入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项时间表

凯华公司取得 **LGND** 许可、**Morningside Venture** 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的具体时间表如下：

时间	事项	备注
2011 年 3 月	凯 华 公 司 取 得 <b>LGND</b> 许可	凯华公司与 <b>LGND</b> 签订《许可协议》，获得 <b>HepDirect</b> 技术及帕拉德福韦、 <b>MB07133</b> 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。
2011 年 7 月	<b>Morningside Venture</b>	发行人与晖美公司（ <b>Morningside Venture</b> 持股

时间	事项	备注
	入股发行人	100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》，晖美公司向发行人投资 5,000.00 万元之等值美元。
2011 年 8 月	发行人与凯华公司达成合作研发	发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》，约定双方就帕拉德福韦和 MB07133 产品在中国境内进行研究及注册申报事宜开展合作。
2013 年 1 月	凯华公司成为 Morningside Venture 全资子公司	凯华公司经营不善，Morningside Venture 通过代偿原股东债务取得凯华公司剩余股份。
2015 年 3 月	发行人收购凯华公司	发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，以 5,000 万元对凯华公司进行全资收购。

## 2. 凯华公司取得LGND许可、Morningside Venture入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景和原因

### （1）凯华公司取得 LGND 许可的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈金伟丽女士、Morningside Venture 负责人员，凯华公司取得 LGND 许可的背景和原因如下：

LGND 是一家生物制药公司，专注于开发或收购一些助力制药公司发明和开发药物的技术。在药品开发过程中，LGND 专注于新药研发、早期新药开发、产品重新配方和结盟等领域，由其他制药公司进行后期开发、监督管理及商业化，LGND 在该过程中获得收益。

LGND 在获得 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术后，未对其进行研究开发，即向第三方合作伙伴进行授权。

凯华公司创始团队看好 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 在中国的发展前景，计划将其引进至中国并进一步推进至临床阶段。因缺乏资金持续推动该项目，凯华公司创始团队与在医药领域有丰富资源的 Morningside Venture 接洽并由 Morningside Venture 增资凯华公司。

2011年3月，凯华公司与LGND签订《许可协议》，获得上述专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

## （2）Morningside Venture 入股发行人的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员，Morningside Venture 入股发行人的背景和原因如下：

Morningside Venture 是一家全球布局的知名投资机构，生物医药是其重要的投资领域，其在医药领域积累了丰富的资源。2011年，发行人基于国家鼓励创新药研发及国产创新药发展将进入“快车道”的背景，计划转型创新药研发。在双方接触并充分了解后，Morningside Venture 认可发行人在国内药物研究及商业转化方面的丰富经验和技术优势，看好发行人的发展前景，同时发行人希望借助 Morningside Venture 在医药领域的丰富资源进入创新药行业。双方决定由 Morningside Venture 增资入股发行人。

2011年7月，发行人与晖美公司（Morningside Venture 持股 100%）签署《关于西安新通药物研究有限公司增资的协议书》。

Morningside Venture 入股发行人不以凯华公司取得 LGND 许可为前提，上述协议中亦不存在任何关于后续发行人与凯华公司达成合作研发或发行人收购凯华公司等事项的安排。

## （3）发行人与凯华公司达成合作研发的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，发行人与凯华公司达成合作研发的背景如下：

凯华公司基于推进帕拉德福韦、MB07133 在国内进入临床前研究、注册申报的需求，凯华公司股东 Morningside Venture 向其推荐了包含发行人在内的多家在国内具有临床研发及药品注册申报经验的研发机构。同时发行人看好该项目在中国的前景与发展，及凯华公司的科学家所具有的丰富的临床经验。双方经过谈判，最终达成合作。

2011年8月，发行人与凯华公司签订《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开

发合作协议》，由发行人投入资金、技术在国内进行研发申报并享有临床试验批件 43.8% 的权益。

发行人与凯华公司协商确定的合作模式为合作研发，合作研发为创新药开发行业的常见模式，选择以合作研发模式与凯华公司进行合作是充分考量了收益与风险的合理商业行为，上述协议中不存在后续发行人收购凯华公司等事项的安排。

#### （4）Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份的背景如下：

2011 年 11 月，凯华公司向 SAIF PARTNERS IV L.P 借款 200 万美元，用于支付凯华公司其他项目的部分许可费，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦以其持有的凯华公司股权提供质押担保。截至 2012 年 12 月，由于该等债务逾期且凯华公司无法偿还该债务，SAIF PARTNERS IV L.P 拟向上述自然人主张质押权。

为解决凯华公司债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，Morningside Venture 与席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦签订凯华公司重组协议，约定由 Morningside Venture 代为偿还凯华公司上述债务，席志坚、金伟丽、赵南明、张林琦将所持有的全部凯华公司股份（无论相关股份是否已经发行）以 10 美元对价转让给 Morningside Venture。

由于仅席志坚获配股份，金伟丽、赵南明、张林琦未实际获配股份，2013 年 1 月 15 日，席志坚将其持有的凯华公司 171.1112 万股普通股转让给 Morningside Venture，至此，Morningside Venture 持有凯华公司 100% 股权。

本次重组是为了解决凯华公司的债务问题及保障 Morningside Venture 前期投资，上述协议并不存在发行人收购凯华公司等事项的安排。

#### （5）发行人收购凯华公司的背景和原因

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，发行人收购凯华公司的背景如下：

凯华公司因经营困难无法继续维持，且 Morningside Venture 作为投资公司，

无意参与全资子公司凯华公司运营，希望转让凯华公司股权。凯华公司被收购前财务状况（未经审计）见下表：

单位：万美元

项目	2013年12月31日	2014年12月31日	2015年2月28日
资产总额	135.27	139.91	139.61
负债总额	124.15	124.15	124.05
所有者权益	11.12	15.76	15.56
项目	2013年度	2014年度	2015年1-2月
主营业务收入	0.00	22.76	0.00
净利润	-1.5	4.64	-0.19

另一方面，截至2015年3月，甲磺酸帕拉德福韦片项目在国内推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133项目在国内已取得临床试验批件，发行人看好上述产品在中国的市场前景，故提出收购意向。经过双方谈判，最终 Morningside Venture 决定将凯华公司出售给发行人。

2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权，价格为 5,000.00 万元之等值美元。2015 年 8 月，凯华公司完成股权变更登记事宜。

综上所述，2011年至2015年间，凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、Morningside Venture 收购凯华公司剩余股份、发行人收购凯华公司等事项发生时间跨度较长，各事项之间均具有独立的商业目的，并非是在考虑彼此影响的情况下订立的；各事项之间均具有独立的商业实质，并非整体才能达到一项完整的商业结果；各事项之间均有独立的商业安排，各项交易的发生并不取决于其他交易的发生；各事项之间均单独作价。本所律师认为，上述事项并非事先安排的一揽子交易。

## （二）发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

### 1. 凯华公司与LGND达成合作前，发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

根据发行人的说明、LGND 的邮件确认，并经本所律师访谈发行人控股股东

张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，在凯华公司与 LGND 达成合作前，发行人并未接触 LGND，亦未从其他方获知 LGND 拟就 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内进行授权许可的信息，因此发行人未曾获知此项业务机会并直接向 LGND 取得授权。

## 2. 凯华公司与LGND达成合作后，发行人未直接向LGND取得授权的原因与考虑

### （1） LGND对凯华公司的授权具有排他性

根据凯华公司与 LGND 签订的《经修订和重述的许可协议》，LGND 主要授予凯华公司及其关联公司如下许可权利：①HepB 化合物/产品的独占许可，即在 Pradefovir 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的帕拉德福韦，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HepB 领域的其他 HepB 化合物和 HepB 产品。②HCC 化合物/产品的独占许可，即 MB07133 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的 MB07133，以及 HepDirect 技术项下的独占许可，以在中国境内生产、委托生产、使用、销售、委托销售、进口和出口 HCC 领域的其他 HCC 化合物和 HCC 产品。

根据上述约定，LGND 对凯华公司的授权具有排他性，发行人无法直接向 LGND 取得授权。

### （2） 根据LGND授权凯华公司的协议，关联公司也获得与凯华公司相同的授权

根据《经修订和重述的许可协议》、LGND 许可协议法律意见书，凯华公司及其关联公司获得独占许可权利，且《经修订和重述的许可协议》将“关联公司”定义为“就特定主体而言，系指被该主体控制、控制该主体或与该主体共同受他方控制的任何主体（视具体情况而定）……‘控制’系指(a)直接或间接拥有相关实体百分之五十（50%）或以上的表决权”，这意味着发行人作为凯华公司的关联公司属于许可文件项下的被许可人。

综上所述，凯华公司及其关联公司均取得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权，因此，发行人选择通过收购凯华公司股权的方式获得 LGND 的授权而未直接向 LGND 取得授权。

二、结合凯华公司向LGND支付的授权费122.11万美元、发行人对相关管线的研发投入603.36万元，以及评估报告的主要假设及测算过程的准确性，进一步说明发行人以5,000万元收购凯华公司并确认相关无形资产4,845.62万元的公允性

### （一）发行人以5,000万元收购凯华公司的公允性

#### 1. Morningside Venture取得凯华公司的投入

根据发行人的说明，并经本所律师查阅 Morningside Venture 出资凭证、代偿债务支付凭证、凯华公司重组协议，以及访谈 Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士，Morningside Venture 对凯华公司的投入如下：

2011年6月，Morningside Venture 认购凯华公司4,500,000股 A 系列优先股，认购价格为300万美元。

2012年12月，Morningside Venture 根据凯华公司重组协议，代偿凯华公司自然人股东债务160.9万美元。

2013年1月，Morningside Venture 收购席志坚持有的凯华公司1,711,112股普通股，收购价格为10美元。

因此，Morningside Venture 取得凯华公司100%股权累计支付的成本为460.9010万美元。

#### 2. 凯华公司被发行人收购前的股权价值

根据发行人的说明，并经本所律师查阅发行人与 Morningside Venture 之间的股权转让框架协议、股权转让合同，以及访谈发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员，发行人收购凯华公司价格的协商过程如下：

2015年3月，发行人与 Morningside Venture 签署凯华公司收购协议时，凯华公司核心资产为甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133，其中甲磺酸帕拉德福

韦片推进至 Ib 期临床试验阶段，注射用 MB07133 已取得临床试验批件。此时甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 项目未来研发成功机率已高于凯华公司取得 LGND 许可及 Morningside Venture 取得凯华公司 100% 股权时，对应股权价值也高于上述时点。

研发项目名称	对应的专利及专有技术	凯华公司取得 LGND 许可时研发进度	发行人收购凯华公司时研发进度
甲磺酸帕拉德福韦片	Pradefovir 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 II 期临床试验，在中国境内未开展临床研究	在中国境内推进至 Ib 期临床试验阶段
注射用 MB07133	MB07133 相关专利及专有技术	Metabasis 公司在美国已完成 I 期临床试验，在中国境内未开展临床研究	在中国境内已取得临床试验批件

发行人与 Morningside Venture 综合考虑 Morningside Venture 对凯华公司的投入，以及上述研发管线的研发进度和市场预期，经过反复磋商谈判，最终确定收购价格。因此，本所律师认为，该等价格具备定价公允的合理基础。

## （二）确认相关无形资产 4,845.62 万元的公允性

发行人于 2015 年 8 月收购凯华公司，收购时凯华公司账面已对 Pradefovir、MB07133 等专利技术确认了无形资产。

### 1. 无形资产评估

发行人委托广东联信资产评估土地房地产估价有限公司对持有的专有技术（甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133）于评估基准日（即 2015 年 8 月 31 日）时的市场价值进行追溯性评估并于 2021 年 8 月 2 日出具了联信评报字【2021】第 F0230 号《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估说明》。该报告及说明的主要内容如下：

#### （1）评估范围与对象

评估的对象是新通药物持有的专有技术的市场价值。评估范围为新通药物于评估基准日时持有的专有技术，具体为甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133。



## （2） 评估基准日

本次评估的评估基准日为2015年8月31日。

## （3） 价值类型

本次评估的价值类型为市场价值。

## （4） 评估方法

无形资产的价值主要是通过产品的收益来体现，故本次评估适宜采用收益法。

## （5） 无形资产评估定价的具体指标及测算过程

### ①净利润

由于本次评估的“甲磺酸帕拉德福韦和注射用 MB07133”目前处于临床试验阶段，评估机构对公司的研发及销售人员进行访谈，根据其于医疗部门的沟通，预测该技术产品未来上市时间、未来上市时的销售价格。同时，依据研发过程中的原材料成本并参考行业内生产该类药品产品的辅料成本、人工成本及包装成本等预测未来年度技术产品的生产成本。根据目前市场上类似药品的销售情况，结合行业发展趋势、国家政策导向等因素进行综合分析调整，预测未来技术产品带来的净利润。

### ②折现率

折现率=无风险报酬率+专有技术使用风险报酬率+经营风险报酬率+财务风险报酬率=4.03%+（2.52%+3.00%+5.50%）=15.03%

### ③专有技术对公司净利润的贡献率

在确定专有技术对公司净利润的贡献率时，分析技术产品产生的利润，从理论上讲，对技术产品的利润做出贡献的资产分有形的和无形的，评估人员首先考察整体无形资产对销售净利润的贡献，然后根据公司的行业特点，通过对公司各部门人员了解，进行业绩及结构分析，再将无形资产贡献中再进一步细分为客户网络、营销网络、管理水平、技术无形资产和其他无形资产等贡献因素。

### ④药品研发成功率

据 Harris Williams middle market 统计，在药物研发过程中，进入药物研发管

道的5,000至10,000个先导化合物中，平均只有250个能够进入临床，平均只有1个能最终获得监管部门的新药批准，大量前期研发工作会以失败告终。

本次评估参考国际估算标准参考 Clinical Development Success Rates,2006-2015估算研发成功率。

“甲磺酸帕拉德福韦”于评估基准日处于 Ib 期临床试验阶段，按照折算标准，取其成功率为64.5%。

考虑上述研发成功率后，“甲磺酸帕拉德福韦”专有技术的评估结果为3,424.66万元。

采用上述方法，对“注射用 MB07133”专有技术的评估结果为1,662.04万元。

#### （6）评估结论

经过评估测算，评估基准日时，新通药物持有的专有技术的评估值为5,086.70万元。

## 2. 无形资产确认

凯华公司因未从事实际生产经营，不具备独立的投入、加工处理过程和产出能力，账面资产主要为 Pradefovir 相关专利及专有技术、MB07133相关专利及专有技术，从而发行人将此次收购作为资产收购处理。因此在合并层面，发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值部分作为 Pradefovir 及 MB07133的购买对价。具体计算过程如下：

单位：万元、万美元

项目	美元	人民币
收购支付价款①		5,000.00
凯华公司收购时净资产公允价值②	141.66	905.12
Pradefovir 及 MB07133 购买对价（③=①-②）		4,094.88
凯华公司 Pradefovir 及 MB07133 账面价值④		750.74
Pradefovir 及 MB07133 专利确认原值（⑤=③+④）		4,845.62

### （三）结合同行业研发管线交易案例分析交易价格与累计投入的关系

由于创新药未来较大的潜在收益，因此，创新药研发管线的价值通常远高于

其累计投入成本。通过分析对比同行业研发管线交易价格与累计投入的比例可以一定程度上分析发行人收购凯华公司交易价格的合理性。

发行人与 Morningside Venture 于2015年3月达成收购凯华公司协议时，甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133两项研发管线是凯华公司的主要资产。发行人收购凯华公司100%股权的交易价格5,000万元扣除其他资产负债净额154.38万元（凯华公司收购时净资产公允价值905.12万元扣减凯华公司 Pradefovir 及 MB07133账面价值750.74万元），相当于为相关无形资产支付了4,845.62万元的对价。截至收购协议达成之日，凯华公司向 LGND 支付的授权费122.11万美元，加上发行人之前投入研发支出累计金额为人民币603.36万元，折合人民币约1,389.60万元，转让对价折合人民币4,845.62万元，经计算增值率为248.71%。

经查询，类似市场交易案例如下：

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
君实生物	688180.SH/ 01877.HK	2022年1月10日，经君实生物与 Coherus 协商一致，Coherus 已启动行使可选项目之一 JS006的选择权的程序，以获得许可在 Coherus 区域开发 JS006或含有 JS006的任何产品用于治疗或预防人类疾病。 按照许可与商业化协议，Coherus 将向君实生物一次性支付3,500万美元执行费，款项不可退回；在达到相应的里程碑事件后，Coherus 将向君实生物支付累计不超过2.55亿美元的里程碑款，外加任何包含 JS006产品在 Coherus 区域内年销售净额18%的销售分成。	转让对价最高约 2.90 亿美元（不含销售提成费）； 累计投入约人民币 7,005.42万元	最高约 2,535.01% （不含销售提成费）
艾力斯	688578.SH	2021年6月30日，艾力斯与 ArriVent Biopharma Inc.,（以下简称“ArriVent”）签署附条件生效的《全球技术转让和授权协议》和《普通股认购协议》，并授	转让对价最高约 8.05 亿美元（不含销售提成费以	最高约 812.14% （不含销售提成费

公司简称	证券代码	交易内容	交易价格及累计投入	增值率 <sup>注</sup>
		<p>权 ArriVent 使用艾力斯相关专利和专有技术，在除中国大陆、台湾、香港和澳门外的地区独家开发（包括研发、生产、进口、出口、使用、销售等）伏美替尼的权利。</p> <p>根据上述交易，艾力斯将获得4,000万美元的首付款，累计不超过7.65亿美元的研发和销售里程碑款项（达到约定的研发或销售里程碑事件），销售提成费以及 ArriVent 一定比例的股份。</p>	<p>及股份对价）；</p> <p>累计投入约人民币57,013.05万元</p>	以及股份对价）
迪哲医药	688192.SH	<p>2020年8月，迪哲医药与 AZAB 签订《DZD3969 ASSIGNMENT AGREEMENT》（《DZD3969 转让协议》），向 AZAB 转让 DZD3969项目相关的知识产权权利。</p> <p>根据上述交易，迪哲医药与 AZAB 转让 DZD3969项目交易总价款为 20,188.58万元。</p>	<p>转让对价人民币20,188.58万元，转让前的累计研发投入为人民币8,980.50万元。</p>	125%
发行人/凯华公司	-	<p>2015年3月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》以5,000万元人民币对凯华公司进行全资收购，发行人支付价款超过凯华公司账面净资产公允价值部分作为 Pradefovir 及 MB07133的购买对价，无形资产公允价值为4,845.62万元。</p>	<p>转让对价人民币4,845.62万元，转让前的累计研发投入合计人民币1,389.60万元。</p>	248.71%

注：增值率=转让对价/转让前的累计投入-1。交易价格已按照签署协议时的汇率折算为人民币价格。

数据来源：上述公司信息披露公告文件

如上表分析，发行人与凯华公司之间交易的增值率在可比市场案例的增值率

范围之内，转让价格具有公允性。

发行人收购凯华公司一方面是基于对相关管线的市场前景和市场价值的判断，另一方面也希望建立海外研发平台。发行人与 Morningside Venture 基于凯华公司核心资产的研发进度和未来预期经反复磋商谈判，达成了以5,000万元人民币等值美元收购凯华公司100%股权的协议。结合凯华公司被收购前的累计研发投入和交易价格与市场类似交易的对比，发行人收购凯华公司的交易价格是公允的。交易价格5,000.00万元扣除凯华公司账面其他资产负债净额154.38万元的差额4,845.62万元确认为相关无形资产是公允的。综上所述，发行人收购凯华公司的价格具备定价公允的合理基础，不存在利益输送情形。

综上所述，本所律师认为，发行人以5,000万元收购凯华公司并确认相关无形资产4,845.62万元是公允的，不存在利益输送情形。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）对发行人控股股东张登科先生、Morningside Venture 负责人员、金伟丽女士进行访谈，了解凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司的背景、原因、定价依据，分析有关交易的商业目的和其他考虑因素；

（二）查阅凯华公司与 LGND 签订之《许可协议》《经修订和重述的许可协议》等许可文件、凯华公司向 LGND 支付许可费的付款凭证，以及 LGND 许可协议法律意见书；

（三）查阅晖美公司入股发行人相关协议、增资款项支付凭证及验资报告；

（四）查阅发行人与凯华公司于 2011 年 8 月签订之《新药 Pradefovir 和 MB07133 技术开发合作协议》、甲磺酸帕拉德福韦片项目相关临床试验批件、注射用 MB07133 项目相关临床试验批件；

（五）查阅发行人收购凯华公司的相关协议、境外投资备案文件及股权转让款支付凭证；

（六）查阅 Morningside Venture 关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等

事项的书面说明；

（七）查阅发行人关于凯华公司取得 LGND 许可、Morningside Venture 入股发行人、发行人与凯华公司达成合作研发、发行人收购凯华公司等事项的书面说明；

（八）查阅《西安新通药物研究股份有限公司持有专有技术的市场价值追溯性资产评估报告》；

（九）检索市场案例，对比其他公司研发管线交易中转让对价与累计研发投入的关系，分析发行人收购凯华公司对价的公允性。

## 问题 8：关于股份支付

根据申报材料，《西安海金沙合伙协议》经历多次修订，其中《合伙协议修正案》和《合伙协议补充说明》仅有执行事务合伙人张登科一人签名。

请发行人说明：（1）全面梳理西安海金沙合伙协议及股权激励计划中对合伙份额转让、转让价格、服务期或锁定期的约定及历次修订情况，分析股权激励计划设立及历次修订的性质（有利修改/不利修改或激励计划的取消/新设等）、对服务期认定及会计处理的影响；（2）自股权激励计划设立以来合伙份额变动情况、转让价格及其公允性，如转让价格不公允，是否实质上构成服务期或等待期，合伙协议及股权激励计划中对份额转让及转让价格的相关规定是否得到严格执行；（3）结合合伙协议相关条款，进一步说明协商转让价格的定价基础，如有限合伙人与执行事务合伙人就转让价格未协商一致的处理办法，有限合伙人是否能够以合理价格将财产份额转让给其他有限合伙人；（4）有限合伙人未签字确认的情况下，合伙协议历次修订及相关说明的法律效力。

请保荐机构、申报会计师对发行人股份支付会计处理是否符合准则规定发表明确意见，请发行人律师对问题（4）发表明确意见。

回复：

### 一、合伙协议历次修订及相关说明的签署情况

经本所律师核查，合伙协议历次修订及相关说明的签署情况如下：

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
1	《合伙协议》（第一次合伙协议）	2015.12.28	西安海金沙设立	全体合伙人	——
2	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第一次修正案）	2019.12.30	（1）合伙期限由 2015 年 12 月 28 日至 2025 年 12 月 27 日变更为长期； （2）出资额由 10 万元变更为 368.1282 万元；（3）执行事务合伙人由张登科变更为刘春梅	全体合伙人	——
3	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第二次修正案）	2019.12.31	有限合伙人金伟丽、李秀珍、张艳侠、高中强、张海峰、秦龙、王媛、刘妮妮、黄青玲、孙文军、王夕静、陈霞、温秀红、刘雁、王洪威、郭维博入股	执行事务合伙人	2019 年 12 月 31 日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，共同作出如下决议：（1）同意左述有限合伙入伙；（2）同意就变更事项修改合伙协议，并授权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。 2019 年 12 月 31 日，西安海金沙全体合伙人（包括张登科、刘春梅及左述全部有限

序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
					合伙人）签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》。 西安海金沙执行事务合伙人刘春梅就上述变更事项签署上述合伙协议修正案。
4	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第三次修正案）	2021.04.20	（1）有限合伙人张艳侠因去世退出西安海金沙；（2）出资额由 368.1282 万元变更为 361.2099 万元	全体合伙人（除张艳侠外）	——
5	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议》（第二次合伙协议）	2021.04.25	（1）出资额由 361.2099 万元变更为 368.1282 万元；（2）执行事务合伙人由刘春梅变更为张登科	全体合伙人	——
6	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议修正案》（第四次修正案）	2021.06.28	变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款	执行事务合伙人	2021 年 6 月 28 日，西安海金沙全体合伙人签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，共同作出如下决议：（1）修改合伙协议中关于有限合伙人的财产份额转让价格相关条款；（2）同意就变更事项修改合伙协议，并授



序号	文件名称	通过/签署日期	主要内容	签署主体	执行事务合伙人的签署程序（签署主体为执行事务合伙人的情形）
					权执行事务合伙人签署合伙协议修正案。 西安海金沙执行事务合伙人张登科就上述变更事项签署上述合伙协议修正案。
7	《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）合伙协议的补充说明》（补充说明）	2022.02.23	(1) 补充说明西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件；(2) 补充说明有限合伙人的退出条件	执行事务合伙人	2022年2月23日，西安海金沙执行事务合伙人张登科签署补充说明，对合伙协议中关于西安海金沙及全体合伙人锁定期届满后的减持条件，以及有限合伙人的退出条件作出补充说明。

## 二、仅有执行事务合伙人签署的合伙协议修正案及相关说明的法律效力

《中华人民共和国合伙企业法》第十九条规定：“修改或者补充合伙协议，应当经全体合伙人一致同意；但是，合伙协议另有约定的除外”。

第一次合伙协议第十四条约定：“新合伙人入伙时，经全体合伙人同意，并依法订立书面协议”。

第二次合伙协议第十九条约定：“本企业的下列事项应当经全体合伙人过半数同意且执行事务合伙人同意：（一）改变本企业的名称；（二）改变本企业的经营范围、主要经营场所的地点；（三）处分本企业的不动产；（四）转让或者处分本企业的知识产权；（五）以本企业名义为他人提供担保；（六）聘任合伙人以外的人担任本企业的经营管理人员；（七）因上述第（一）至（六）项而修改或者补充合伙协议”。

第二十条约定：“除本协议第十九条约定事项及本协议另有约定外，本企业其他事项（含修改或补充合伙协议）均由执行事务合伙人决定”。

第二次修正案的主要内容为金伟丽等有限合伙人入伙，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）入伙协议》，因此，由执行事务合伙人签署第二次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第一次合伙协议的上述约定。

第四次修正案的主要内容为变更有限合伙人的财产份额转让价格相关条款，就此事项，西安海金沙全体合伙人已签署《西安海金沙商务信息咨询合伙企业（有限合伙）变更决定书》，由执行事务合伙人签署第四次修正案符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

补充说明的主要内容为对减持条件、有限合伙人退出条件作出补充说明，执行事务合伙人签署补充说明符合《中华人民共和国合伙企业法》规定，以及第二次合伙协议的上述约定。

此外，西安海金沙全体合伙人已于2022年6月8日出具《确认函》，载明已充分阅读并认可由执行事务合伙人签署的第二次修正案、第四次修正案及补充

说明的全部内容，并同意授权执行事务合伙人签署，执行事务合伙人的签署行为符合《中华人民共和国合伙企业法》规定及合伙协议约定，对前述事项无任何异议，亦不存在任何纠纷。

综上，本所律师认为，仅有执行事务合伙人签署的合伙协议修正案及相关说明文件已经全体合伙人书面确认，该等签署行为符合相关法律法规规定及当时有效的合伙协议约定，因此，合伙协议的历次修订及相关说明具有法律效力。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅西安海金沙的工商档案、合伙协议的历次修订与补充说明文件；

（二）查阅西安海金沙全体合伙人出具的《确认函》；

（三）检索国家企业信用信息公示系统网站、企查查网站。

### 问题 9：关于其他

**9.1 根据问询回复，1）**发行人以柏拉阿图、席志坚等主体的部分专利申请与发行人存在研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形，系席志坚在发行人工作期间的职务发明为由提起诉讼，目前正在二审诉讼中；**2）**在审核期间，柏拉阿图亦就相关事项起诉发行人侵害商业秘密纠纷、恶意提起知识产权诉讼。

请发行人说明：（1）结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实；

（2）柏拉阿图等主体是否获得发行人相同或相似技术、药物授权，出现研发思路和作用机制相似、利用的原型药物以及适应症相同等情形的原因；如否，请发行人进一步分析发行人药物机制和核心技术是否具有先进性；（3）充分论证涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口；（4）请实际控制人补充保障发行人利益的相关措施。

请发行人：在招股说明书中披露前述案件的最新进展情况，并根据实际情

况简要分析对发行人的潜在风险。

请发行人律师就涉诉事项进行核查并发表明确意见。

回复：

一、结合席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况、对相关管线引进和研发发挥的具体作用，梳理前述诉讼案件的完整事实

#### （一）席志坚在凯华公司、发行人的历史持股和任职情况

##### 1.历史持股情况

##### （1）席志坚在凯华公司的历史持股情况

根据凯华公司法律意见书，2011年6月，凯华公司向席志坚发行171.1112万股普通股，席志坚成为凯华公司股东。2013年1月，席志坚将其持有的凯华公司171.1112万股普通股转让给Morningside Venture，不再持有凯华公司股份。

##### （2）席志坚在发行人的历史持股情况

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚未曾直接或间接持有发行人任何股份。

##### 2.历史任职情况

根据凯华公司法律意见书、席志坚辞任文件等，并经本所律师访谈相关人员，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚在凯华公司、发行人的历史任职情况如下：

任职单位	任职时间	任职职位	主要工作内容
凯华公司	2011年6月至2012年12月	董事	负责凯华公司的总体运营及管理
	2011年3月至2012年8月； 2015年5月至2016年12月	首席执行官 (CEO)	负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进
发行人	2015年5月至2016年12月	首席商务官	负责发行人的对外商务拓展及产品引进

## （二）对相关管线引进和研发发挥的具体作用

根据发行人提供的劳动合同等资料，并经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监及人力资源部经理，席志坚对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，具体如下：

### 1.甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，使得凯华公司获得 LGND 关于 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权。

发行人在推进甲磺酸帕拉德福韦片和注射用 MB07133 研发过程中，不断提高、改进 HepDirect 技术，逐步形成并建立了肝靶向创新药物研发平台。发行人通过对授权专利进行研究，独立进行多个异构体的合成筛选工作，自主研发并推动富马酸海普诺福韦片的开发。

2015 年 5 月，席志坚入职发行人担任首席商务官，基于席志坚在凯华公司上述管线引进环节中发挥的作用，及其履行首席商务官的职责所需，其知晓发行人甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用 MB07133 的研发进度及部分研发信息，但并未参与前述管线的研发工作。

### 2.CE-磷苯妥英钠注射液

席志坚入职发行人并担任首席商务官后，负责发行人的对外商务拓展及产品引进，协助发行人就引进 CE-磷苯妥英钠注射液与 Sedor 进行前期接洽。在席志坚于 2016 年 12 月离职后，其不再参与该项目的引进工作。

## （三）柏拉阿图的基本情况

经检索国家企业信用信息公示系统网站，截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图的基本信息如下：

公司名称	浙江柏拉阿图医药科技有限公司
注册资本	673.84 万元
成立日期	2010 年 8 月 20 日

住所	浙江省衢州市凯旋南路6号1幢A-118室
经营范围	医药技术、生物技术研发、技术咨询、成果转让；氟化学品的研发及技术转让服务；化工原料及产品（不含危险化学品及易制毒化学品）销售。

经检索网络公开信息，柏拉阿图主要业务方向是抗病毒药物和糖皮质激素药物的研发。截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图及其子公司在研产品包括乙肝适应症及过敏性鼻炎、哮喘和皮炎适应症产品。其中柏拉阿图共有两项药品的临床试验申请并已获得许可，分别为 PA1010 片及 PA3670 片，适应症均为慢性乙型肝炎；柏拉阿图持股 60% 的子公司安徽柏拉阿图医药科技有限公司共有三项药品的临床试验申请，分别为 **PA9159 吸入气雾剂、PA9159 鼻喷雾剂及 PA9159 乳膏**，其中，**PA9159 吸入气雾剂及 PA9159 鼻喷雾剂的临床试验申请**已获得许可，适应症分别为哮喘及过敏性鼻炎。

经检索企查查网站，截至本补充法律意见书出具之日，席志坚直接持有柏拉阿图 17.8084% 的股权，并担任柏拉阿图董事长、总经理，为柏拉阿图法定代表人。

#### （四）相关诉讼案件完整事实及最新进展

发行人所涉各项诉讼案件的完整事实及最新进展如下：

##### 1. 原告发行人与被告柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及原告发行人与被告杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷

在发行人收购凯华公司前，席志坚曾负责凯华公司的对外商务拓展及产品引进，促成凯华公司与 LGND 签署相关许可协议，约定 LGND 将 HepDirect 技术及帕拉德福韦、MB07133 相关专利/专有技术在中国（含香港、澳门、台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。

2014 年 9 月，发行人与 Morningside Venture 签署《关于 Chiva Pharmaceuticals, Inc. 股权转让的框架协议》，约定发行人向 Morningside Venture 收购凯华公司的股权。2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签订《股权转让合同》，并于 2015 年 8 月完成凯华公司收购工作。

根据发行人的说明，并经本所律师核查，2015 年 5 月，在发行人收购凯华

公司的背景下，基于席志坚曾担任凯华公司首席执行官的工作经验，以及公司对外商务拓展及产品引进方面高层次人才的需求，发行人与席志坚签订《劳动合同书》，聘请席志坚担任发行人的首席商务官。席志坚入职时，发行人已知悉其为柏拉阿图的股东，但考虑到未来潜在的产品引进及合作机会，发行人与席志坚协商并签署《补充协议》，约定认可席志坚为柏拉阿图股东，席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时向发行人披露其利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、抗丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目，发行人对此类项目享有优先购买权，席志坚在发行人履职期间，通过各种途径获取的各类信息，若需要为柏拉阿图使用，需事先汇报并征得发行人书面同意。同时，为保障发行人自身的知识产权和技术秘密，发行人与席志坚签署了《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》，约定席志坚在职期间（包括工作时间和非工作时间）执行发行人任务或主要利用发行人的物质技术条件所完成的职务发明，或者离职一年之内作出的与其在发行人的工作有关的发明创造，其专利权和知识产权属发行人所有。席志坚的《职位说明书》载明，其岗位概要为主持发行人的对外商务拓展及产品引进工作，并兼任凯华公司的首席执行官。

2017年3月，发行人和席志坚签订《劳动合同解除协议》，约定双方于2016年12月31日起解除劳动合同，席志坚离开发行人后不得泄露和使用发行人的商业秘密，严格执行双方签订的《关于商业秘密、知识产权、无利益冲突、竞业限制的协议》。

2019年底，发行人在专利检索过程中发现，席志坚从发行人处离职后，以其作为发明人之一，并以柏拉阿图、杭州国谋（系柏拉阿图全资子公司）作为申请人申请了涉案专利，且专利申请均于席志坚离职后一年内提出，与发行人相关许可专利和核心项目类似，发行人认为涉案专利申请系席志坚在发行人工作期间的职务发明，遂于2020年1月22日在杭州市中级人民法院提起上述诉讼，请求判令涉案专利/专利申请属于席志坚在发行人工作期间的职务发明，应归发行人所有。

被告主张：（1）在席志坚担任发行人首席商务官前，柏拉阿图已经完成涉案专利技术研发，且柏拉阿图系利用自身物质条件完成涉案专利技术方案，杭州国谋系从柏拉阿图受让取得涉案专利；（2）席志坚在发行人任职期间的实际工作内容仅涉及商务拓展及产品引进，且引进的药物均与涉案专利技术方案无

关；（3）席志坚在与发行人签订劳动合同之前已经明确告知经营柏拉阿图并开展涉案专利技术研发，因此，涉案专利/专利申请权不属于席志坚在发行人工作期间的职务发明。

杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出上述案件一审判决，认为，席志坚在发行人处担任首席商务官，劳动合同、岗位说明书中涉及的项目均为商务洽谈、技术引进相关的内容，与涉案专利的研发无关，发行人提交的证据尚不足以证明席志坚的本职工作包括研发涉案专利、涉案专利系席志坚在本职工作中完成，或属于主要是利用发行人物质技术条件完成的发明创造，应当承担举证不能的不利后果，遂判决驳回发行人的全部诉讼请求。其后，发行人就上述案件向最高人民法院提起上诉。

最高人民法院于 2022 年 9 月作出上述案件二审判决，认为：（1）根据在案证据，席志坚就职发行人期间，任职岗位为首席商务官，工作职责为商务拓展和产品引进等，并未涉及技术研发。发行人关于涉案申请系与席志坚在发行人承担的本职工作或者发行人分配的任务有关的发明创造的主张，缺乏事实依据；（2）发行人所称的席志坚主要利用的发行人物质技术条件指向的均为“替诺福韦等核苷类药物可以合成肝靶向药物”这一研发思路，而公开日为 2009 年 7 月 8 日、申请人为廖国超、名称为“肝靶向抗病毒前体药物环状磷酸酯及其应用”的专利申请的说明书已明确公开“替诺福韦等核苷类药物可以合成疗效高、毒性低的肝靶向药物”这一研发思路，故发行人所主张的物质技术条件属于该领域已公开的现有技术，并非其独自掌握的“不对外公开的技术资料”，遂判决驳回发行人上诉，维持原判，该等判决均为终审判决。

## **2.原告柏拉阿图等主体与被告发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷**

### **（1）柏拉阿图、席志坚第一次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼**

2020 年 1 月，发行人在杭州市中级人民法院对席志坚、柏拉阿图、杭州国谋提起专利申请权权属纠纷诉讼，即（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件。杭州市中级人民法院分别于 2021 年 2 月及 3 月作出一审判决，驳回发行人的全部诉讼请求。

柏拉阿图、席志坚认为发行人行为构成恶意提起知识产权诉讼，遂于 2021



年4月13日，在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷诉讼，案号为（2021）浙01知民初385号。

其后，柏拉阿图、席志坚申请撤诉，杭州市中级人民法院于2021年9月2日裁定准许席志坚、柏拉阿图撤诉。根据发行人的说明，就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图、席志坚就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

#### （2）柏拉阿图第二次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼

2021年12月，柏拉阿图第二次以发行人提起（2020）浙01知民初26-31号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷诉讼，案号为（2022）浙01知民初78号。

其后，柏拉阿图申请撤诉，杭州市中级人民法院遂于2022年5月11日裁定准许柏拉阿图撤诉。根据发行人的说明，就该次诉讼，发行人未曾与柏拉阿图就其撤诉行为达成任何书面或口头的协议或安排。

#### （3）柏拉阿图第三次起诉发行人恶意提起知识产权诉讼

2022年12月，柏拉阿图第三次以发行人提起（2020）浙01知民初26-31号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，在杭州市中级人民法院对发行人提起恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷诉讼，案号为（2023）浙01知民初27号。发行人于2023年2月20日收到杭州市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

### 3.原告柏拉阿图与被告发行人的侵害商业秘密纠纷

2022年1月，柏拉阿图在西安市中级人民法院对发行人提起侵害商业秘密纠纷诉讼。

#### （1）柏拉阿图起诉状的主要内容

柏拉阿图是从事新药研发的高新技术企业，自主研发肝靶向技术相关抗乙肝、丙肝、肝癌新药技术。席志坚于2014年5月20日创办柏拉阿图并持续担任其高管职务。根据席志坚与柏拉阿图签署的劳动合同，席志坚应当对柏拉阿图商业秘密履行保密义务，柏拉阿图已对其商业秘密采取了保密措施。

发行人从事仿制药和创新药研发，聚焦于慢性乙肝、肝癌等疾病领域。在席志坚任职于柏拉阿图期间，发行人在明知席志坚在柏拉阿图从事肝靶向药物研发的情况下，聘请席志坚担任首席商务官，负责商务拓展及新药项目引进工作，到任时间为2015年5月1日。发行人要求席志坚应将主要工作精力放在发行人的工作上，并及时披露利用自身资源开发的抗病毒（抗乙肝、丙肝及肝靶向类）、抗代谢疾病及抗癌创新药项目。

在发行人任职期间，席志坚向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，其中包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、CH0223、CH0006）研发信息，涉及柏拉阿图肝靶向技术抗乙肝、丙肝、肝癌新药。具体而言，CH0005是使用肝靶向技术的抗乙肝新药，将活性药物成分替诺福韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性同时降低人体的肾毒性和骨毒性。CH0110是使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。CH0223是抗丙肝NS5A蛋白抑制剂的一类新药。CH0006是抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体其他器官如肾脏、骨髓的毒性。柏拉阿图诉称发行人将前述商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目。

柏拉阿图请求法院判令：①发行人立即停止侵犯柏拉阿图商业秘密的行为，即立即删除以不正当手段窃取的柏拉阿图商业秘密，不得披露、使用或者允许他人使用柏拉阿图的商业秘密；②发行人赔偿柏拉阿图经济损失500万元；③发行人承担柏拉阿图合理支出30万元；④发行人承担该案的全部诉讼费用。

## （2）一审法院判决书的主要内容

西安市中级人民法院于2022年9月7日作出本案一审判决，判决书载明，柏拉阿图起诉提出，席志坚在发行人任职期间，向发行人披露了大量柏拉阿图的商业秘密，包括未公开的专利（丙型肝炎病毒抑制剂及应用）及多个项目（CH0005、CH0110、CH0223、CH0006）研发信息，但并未明确所称技术信息的具体内容。在经法庭询问后，柏拉阿图仅将该技术秘密笼统地确定为“项目申报书中载明的上述两类技术信息”。其所提供的项目申报书等有效证据资料中，没能反映丙型肝炎病毒抑制剂及应用专利、CH0005、

CH0110、CH0223、CH0006 具体信息，亦无关于上述项目明确具体的实质性内容。

法院认为，符合条件的技术信息和经营信息才可以成为商业秘密，采取了不正当的手段获取、披露、使用或者允许他人使用商业秘密才能认定为侵犯商业秘密的行为。本案中，第一，柏拉阿图将其技术秘密信息确定为“丙型肝炎病毒抑制剂及应用的专利及 CH0005、CH0110、CH0223、CH0006 四个研发信息”，但上述专利信息在项目申报书仅有名称、授权国家、专利所有者等内容，上述四个项目均系正在开发的产品项目概括说明，所谓技术秘密均缺乏明确具体的实质性内容，故无法受到法律保护；第二，没有证据显示发行人用不正当的手段获取案涉秘密，或者不正当披露、使用案涉秘密。发行人作为项目申报单位的行为并不足以认定构成侵权。柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，遂判决驳回柏拉阿图的全部诉讼请求。

根据发行人的说明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。

综上，本所律师认为，席志坚未曾直接或间接持有发行人任何股份，席志坚曾在凯华公司、发行人任职，对凯华公司及发行人引进相关管线发挥了作用，但未对发行人研发相关管线发挥作用，相关诉讼案件的完整事实已梳理。

## 二、涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口

涉诉案件对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益的具体影响如下：

### （一）发行人与柏拉阿图、席志坚的五起专利申请权权属纠纷，以及发行人与杭州国谋、席志坚的一起专利申请权权属纠纷

#### 1.对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部技术总监，发行人已就相关涉案管线建立了知识产权

体系，包括：（1）取得关于甲磺酸帕拉德福韦药品化合物结构、化合物晶型、药物制剂、制备方法、制药用途、检测方法的专利或专利独占许可使用权；（2）取得关于 MB01733 药品化合物结构、药物组合物和药物制剂、制备方法、制药用途的专利或专利独占许可使用权；（3）取得关于海普诺福韦药品化合物及其制备方法、盐型、晶型、药品中特异性杂质及其合成、控制、检测方法的专利或专利独占许可使用权。发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案。

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部技术总监，一方面，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片所涉有效专利总体比较稳定；另一方面，发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利不存在侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险。同时，就涉诉丙肝适应症专利申请权而言，发行人的核心管线无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。

因此，发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响。

## 2.对发行人产品研发上市的潜在不利影响

根据《专利尽职调查报告》，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部技术总监，首先，《专利尽职调查报告》中分析的发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片和富马酸海普诺福韦片所涉有效专利申请时间均早于涉诉专利/专利申请权，不存在前述有效专利侵犯涉诉乙肝及肝癌适应症相关专利/专利申请权权利的风险；其次，药品是否能够获批上市取决于其安全性、有效性，申请专利目的在于保护药品上市后的市场独占权益；最后，发行人关于甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133、富马酸海普诺福韦片的专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。

因此，发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响。

### 3.对发行人未来商业化权益的潜在不利影响和最大风险敞口

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监，若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小，原因如下：

（1）发行人相关产品的研发进度均领先于柏拉阿图和杭州国谋相关专利涉及的产品

经本所律师访谈发行人总经理、商务拓展部技术总监，根据新药研发的一般规律，对药物活性成分进行改造、替换需要较长时间重新评估可能增加的毒副作用，经评估确定其安全性后，才可能获批上市及销售。经本所律师检索国家药监局药品审评中心网站及药智网网站，截至本补充法律意见书出具之日，发行人相关产品研发进度均领先于柏拉阿图、杭州国谋相关专利涉及的产品，具体进度对比如下：

发行人产品	发行人研发进度	柏拉阿图/杭州国谋研发进度
甲磺酸帕拉德福韦片	2023年2月完成Pre-NDA会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交NDA。	截至本补充法律意见书出具之日，未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且与甲磺酸帕拉德福韦片利用的原型药物相同的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。
富马酸海普诺福韦片	2022年11月取得Ic/IIb期临床试验伦理批件，已进入Ic/IIb期临床试验。	截至本补充法律意见书出具之日，除PA1010于2020年3月获得I期临床试验批准外，未检索到其他以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与富马酸海普诺福韦片相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。

发行人产品	发行人研发进度	柏拉阿图/杭州国谋研发进度
注射用 MB07133	注射用 MB07133 单药于 2020 年 3 月取得 II 期临床试验伦理批件，已进入 II 期第二阶段临床试验； 注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药于 2022 年 1 月取得 I/IIa 期临床试验伦理批件，已进入 I/IIa 期临床试验。	截至本补充法律意见书出具之日，未检索到以柏拉阿图/杭州国谋名义提出的，且采用与注射用 MB07133 相关的涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）的临床试验申请获得批准或默示许可。

此外，根据发行人的说明，并经本所律师检索国家药监局药品审评中心网站及药智网网站，柏拉阿图研发的 PA3670 片的临床试验申请于 2022 年 9 月获得默示许可。根据网络公开信息，PA3670 片是恩替卡韦的前药，在体内肝组织中经代谢酶活化为恩替卡韦，适应症为慢性乙型肝炎的治疗，暂无法确认 PA3670 片是否为采用涉案专利/专利申请权研发出的产品。

## （2）发行人采用的 HepDirect 技术已经过长期试验验证

经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心主任及商务拓展部技术总监，HepDirect 技术采用的肝靶向官能团已经过长时间体内动物试验、人体试验，截至本补充法律意见书出具之日，甲磺酸帕拉德福韦片已完成 Pre-NDA 会议沟通，获准按照优先审评审批程序提交 NDA、注射用 MB07133 单药已进入 II 期第二阶段临床试验、注射用 MB07133 和信迪利单抗注射液联合用药已进入 I/IIa 期临床试验阶段、富马酸海普诺福韦片已进入 Ic/IIb 期临床试验阶段，试验结果显示相关产品具有良好的安全性和有效性。柏拉阿图、杭州国谋涉案专利/专利申请权在 HepDirect 技术相关原研药物结构中肝靶向官能团的苯环上增加氟原子修饰，根据新药研发的一般规律，需要较长时间重新评估前述修饰和改造可能增加的毒副作用，在评估完成前，其安全性处于不确定状态。

## （3）发行人采用 HepDirect 技术开发的抗乙肝新药符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则

经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心主任及商务拓展部技术总监，HepDirect 技术的核心是增加改构药物在人体血液中的稳定性，并在肝脏中被代谢。涉案专利/专利申请权的实施例载明增加氟原子后，药物在体外的活化加快、

代谢出活性成分的速率加快。一方面，活化加快意味着其不稳定性风险相应增加；另一方面，药物代谢出活性成分并非越快越好，合适的代谢速率才能保证药物发挥更大的疗效。目前乙肝无法根治，抗乙肝药物需要长期服用，增加药物持久疗效以有效降低抗乙肝药物耐药性和副作用。发行人富马酸海普诺福韦片的研发方向是降低代谢速率，持续释放活性物质，更持久、更安全的达到疗效，该研发符合以临床价值为导向的抗乙肝药物研发指导原则。

综上，本所律师认为：（1）发行人在上述案件中败诉后，虽无法基于职务发明的主张取得涉案专利/专利申请权，但不会对发行人关于注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片的知识产权体系产生潜在不利影响；（2）发行人在上述案件中败诉后，不会对发行人注射用 MB07133、甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片产品的研发上市产生潜在不利影响；（3）若涉案专利/专利申请权研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，从而对发行人相关产品的未来商业化权益造成潜在不利影响，但总体影响较小。

## （二）柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷

根据北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》，商业秘密有技术信息秘密及经营信息秘密两大类，根据柏拉阿图起诉状可知，柏拉阿图主张发行人侵犯其技术信息秘密，其在起诉时应当明确其技术秘密的具体保护范围，确定秘密信息的具体内容，而柏拉阿图在起诉状中对相关项目及专利仅进行概括性介绍，并未对其相关项目及专利的商业秘密保护范围进行明确界定；此外，柏拉阿图提交的起诉状及证据资料中对其所称商业秘密的介绍均为通识性描述及行业一般性常识，不具有秘密性和商业性。

西安市中级人民法院已于 2022 年 9 月 7 日作出本案一审民事判决书，认为柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，发行人已取得本案一审胜诉。

根据发行人的说明，并经本所律师访谈发行人总经理、化药研发中心合成部部长及商务拓展部总监，按照最坏结果原则预计，如发行人在本案二审程序中败诉，不会对发行人核心管线的知识产权体系和产品研发上市产生重大不利影响，

具体原因如下：

### 1.不会对发行人富马酸海普诺福韦片的产品研发上市造成重大不利影响

（1）发行人富马酸海普诺福韦片的重要研发阶段早于席志坚入职发行人时间

首先，发行人于 2013 年 2 月立项研究富马酸海普诺福韦片项目，于 2013 年 7 月自主申请了晶型专利“替诺福韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），并于 2015 年 9 月获得专利授权；其次，发行人的富马酸海普诺福韦片项目于 2014 年至 2015 年开展了体内关键药效学试验，并获得了关键实验数据；最后，2015 年 3 月，发行人与 Morningside Venture 签署《股权转让合同》，收购凯华公司 100% 股权，从而取得了富马酸海普诺福韦片化合物专利 ZL00807173.X 和关键中间体的工业化生产手性制备方法专利 ZL200580018611.8 及其分案专利 ZL201310268311.1 在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权。

柏拉阿图在起诉状中主张，席志坚系在发行人处任职期间向发行人披露了柏拉阿图的商业秘密，而席志坚于 2015 年 5 月入职发行人，柏拉阿图于 2017 年 5 月申请案涉专利丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）。

因此，发行人富马酸海普诺福韦片所涉立项、自主专利申请、关键药效学试验及获得相关专利及专有技术授权许可等重要研发阶段均早于席志坚入职发行人时间，即柏拉阿图主张席志坚向发行人披露案涉商业秘密的最早时间。

### （2）发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备

如上文关于专利申请权属纠纷对发行人知识产权体系的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人已就富马酸海普诺福韦片建立了知识产权体系，基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，所涉有效专利总体比较稳定。同时，LGND 仅将 HepDirect 技术在中国（包括香港、澳门及台湾）区域内的独占许可使用权授予凯华公司及其关联公司。因此，发行人富马酸海普诺福韦片的知识产权体系完备。

### （3）发行人富马酸海普诺福韦片不存在侵权风险

一方面，发行人关于富马酸海普诺福韦片自主申请的晶型专利“替诺福



韦前药（HTS）新晶体”（专利号：ZL201310283713.9），以及获得授权许可的有效专利的申请时间均早于柏拉阿图申请的丙型肝炎病毒抑制剂及应用（专利申请号：2017103587904）；另一方面，根据柏拉阿图涉案专利的专利说明书分析，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人富马酸海普诺福韦片。因此，富马酸海普诺福韦片不存在侵犯前述专利权利的风险。

2.不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响

虽然柏拉阿图仅诉称发行人将案涉商业秘密应用于富马酸海普诺福韦片项目，但是，出于谨慎性考虑，根据柏拉阿图对于案涉商业秘密内容的说明进行分析，本案不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响，具体原因如下：

柏拉阿图所称 商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
丙型肝炎病毒抑制剂及应用 （专利申请号：2017103587904）	根据专利说明书，该专利公开了可用作丙型肝炎病毒抑制剂的化合物，或其光学异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，可用于治疗丙型肝炎病毒感染或丙型肝炎疾病，也可做丙型肝炎病毒非结构5A（NS5A）蛋白抑制剂。	根据专利说明书，其药物靶点、作用机制、化合物结构及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0110	该项目是一种使用肝靶向技术的抗丙肝新药，能够将活性药物成分索氟布韦集中输送到肝脏，从而提高药物有效性并降低全身副反应。  除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	（1）该项目利用的原型药物为索氟布韦，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。  （2）发行人获得授权许可的HepDirect技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于2002年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说

柏拉阿图所称 商业秘密名称	柏拉阿图所称商业秘密内容	不会产生不利影响的原因
		明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。
CH0223	该项目是一种抗丙肝 NS5A 蛋白抑制剂的一类新药。 除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	根据左述信息，该项目的药物靶点、作用机制及适应症等药物技术信息均不涉及发行人核心技术和核心管线。
CH0006	该项目是一种抗肝细胞癌一类新药，使用肝靶向技术将活性药物吉西他滨集中输送到肝脏从而提高疗效，并降低对人体其他器官如肾脏、骨髓的毒性。 除此之外，柏拉阿图未对其具体内容作出进一步说明。	（1）该项目利用的原型药物为吉西他滨，不涉及发行人核心管线利用的原型药物，且该原型药物已经上市，不涉及技术秘密。 （2）发行人获得授权许可的 HepDirect 技术所涉专利“新的含磷前药”（专利号：ZL00807173.X）已于 2002 年公开，远早于席志坚入职发行人时间，且柏拉阿图未说明该项目所涉肝靶向技术的具体类型。

除上表分析内容外，如上文关于专利申请权权属纠纷对发行人知识产权体系、产品研发上市的潜在不利影响和最大风险敞口部分所述，发行人甲磺酸帕拉德福韦片、注射用 MB07133 所涉有效专利总体比较稳定，专利布局基本可以覆盖当前需要保护的技术方案，能够保证发行人在产品研发上市方面保持稳定。若发行人在本案中败诉，不会对发行人其他核心管线的知识产权体系和研发上市产生不利影响。

3.发行人核心管线不涉及丙肝适应症产品

就适应症而言，涉案商业秘密中，丙型肝炎病毒抑制剂及应用、CH0110 及 CH0223 的适应症为丙肝，发行人的核心管线为乙肝及肝癌适应症产品，无丙肝适应症产品，亦无丙肝适应症产品的研发计划。因此，不会对发行人核心管线产生不利影响。

#### 4. 发行人控股股东、实际控制人已出具损失赔偿承诺

柏拉阿图在本案中主张经济损失 500 万元及合理支出 30 万元，对此，发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人在本案中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，其将全额赔偿发行人因此受到的损失。

综上，本所律师认为，西安市中级人民法院已作出一审民事判决书，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求，本案不会对发行人核心管线的知识产权体系及产品研发上市产生重大不利影响，发行人最大风险敞口为柏拉阿图利用案涉商业秘密研发出的产品（如有）上市，可能加剧相关适应症产品的市场竞争，影响发行人对应产品所占市场份额，鉴于发行人相关产品管线的研发进度领先于柏拉阿图对应产品（如有）的进度，柏拉阿图相关产品对发行人产品未来商业化权益造成的潜在不利影响较小。

#### （三）柏拉阿图与发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷

柏拉阿图以发行人提起（2020）浙 01 知民初 26-31 号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由提起本案诉讼，其诉讼请求为发行人承担其经济损失、合理支出共计 2,000 万元及本案诉讼费用，并不涉及发行人的知识产权体系及具体产品。同时，发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人在本案中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，其将全额赔偿发行人因此受到的损失。

根据北京市鑫诺（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷之法律意见书》，柏拉阿图需承担发行人构成恶意诉讼的证明责任，而柏拉阿图本次提供的证据尚无法达到证明发行人恶意提起知识产权诉讼的证明目的，且其主张的预计经济损失无事实和法律依据，基于此，北京市鑫诺（西安）律师事务所研判柏拉阿图胜诉的可能性较低。

综上，本所律师认为，本案不会对发行人知识产权体系、产品研发上市以及未来商业化权益造成潜在不利影响。

#### 三、实际控制人补充保障发行人利益的相关措施

公司控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函如下，**承诺**就浙江柏拉阿图医药科技有限公司诉发行人侵害商业秘密纠纷案件【一审案号：（2022）陕01知民初99号】、**浙江柏拉阿图医药科技有限公司诉发行人恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷案件【一审案号：（2023）浙01知民初27号】**，若发行人在上述案件中败诉（包括一审、二审、再审），经司法机关生效裁判文书认定发行人需承担赔偿责任的，本人将全额赔偿发行人因此受到的损失，以保证发行人和发行人本次发行上市后的公众股东不因此遭受损失。

综上，本所律师认为，公司控股股东、实际控制人已出具补充保障发行人利益的承诺函，可进一步保障发行人免受损失。

#### 四、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

- （一）查阅发行人上述诉讼案件的起诉状、判决书、裁定书等案件资料；
- （二）查阅凯华公司法律意见书，以及席志坚于凯华公司、发行人的历史持股和任职的相关证明文件；
- （三）查阅席志坚对凯华公司及发行人相关管线引进发挥作用的相关证明文件；
- （四）查阅《专利尽职调查报告》；
- （五）查阅发行人就甲磺酸帕拉德福韦片、富马酸海普诺福韦片及注射用MB07133取得的药物临床试验批件、临床试验通知书；
- （六）查阅北京市京师（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司商业秘密纠纷法律意见书》；
- （七）**查阅北京市鑫诺（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷之法律意见书》；**
- （八）访谈发行人的总经理、化药研发中心主任、化药研发中心合成部部长、商务拓展部技术总监及人力资源部经理；
- （九）查阅发行人控股股东、实际控制人关于承担未决诉讼风险的承诺函；

（十）查阅发行人出具的确认函；

（十一）检索中国及多国专利审查信息查询网站、国家知识产权局网站、国家药监局药品审评中心网站及药智网网站。

**9.2 根据问询回复，发行人取得的 2020-10 号出让土地合同约定，出让价款为 1,365.44 万元，应在 2019 年 2 月 15 日之前开工，在 2021 年 2 月 15 日之前竣工，每延期一日开工或者竣工，应支付出让价款总额 3%的违约金。**

请发行人说明：前述土地的施工进度以及是否已经出现违约情形，如是，请分析发行人可能承担的违约风险。

请发行人律师核查并发表明确意见。

回复：

截至本补充法律意见书出具之日，发行人与扶风县自然资源局共签署两份土地出让合同，分别为《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号，以下简称“第一份土地出让合同”）及《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号，以下简称“第二份土地出让合同”）。

## 一、关于第一份土地出让合同

### （一）施工进度

2019 年 3 月，新通有限与扶风县自然资源局签订第一份土地出让合同，约定在 2019 年 2 月 15 日前开工，在 2021 年 2 月 15 日前竣工。

2021 年 11 月，发行人与陕西新源国盛能源有限公司签订《土地使用权转让合同》，约定将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司。2022 年 1 月，前述土地使用权转移登记手续办理完毕，陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书。

截至陕西新源国盛能源有限公司取得不动产权证书之日，发行人未就前述土地进行动工开发。

### （二）是否已经出现违约情形及违约风险

本所律师认为，在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之

前，发行人未动工开发，存在被认定为违约的潜在风险。

2022年3月，扶风县自然资源局出具《证明》，载明：（1）发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第一份土地出让合同与发行人不存在任何争议、纠纷，未曾追究过发行人任何违约责任、未对发行人做出过行政处罚；（2）上述土地使用权已依法转让至陕西新源国盛能源有限公司，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，双方对此不存在争议或纠纷。

经本所律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局与发行人就第一份土地出让合同不存在任何争议或潜在纠纷，不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或对发行人做出行政处罚。

发行人控股股东、实际控制人张登科已出具承诺函，承诺如发行人因违反第一份土地出让合同约定而被要求支付违约金或遭受其他任何损失，愿全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上，本所律师认为，在将上述土地使用权转让给陕西新源国盛能源有限公司之前，发行人未动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的《证明》并经本所律师访谈确认，扶风县自然资源局与发行人在第一份土地出让合同项下的权利义务业已结清，其不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究发行人违约责任或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

## 二、关于第二份土地出让合同

### （一）施工进度

2020年11月，新通有限与扶风县自然资源局签订第二份土地出让合同，出让宗地坐落于扶风科技工业园北一路南侧，通宝路东侧，用于发行人创新药物产业化生产基地项目建设，且应在2020年11月30日前开工，在2022年5月30日前竣工。

根据发行人提供的资料及说明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，就前述土地及项目建设，发行人已取得《不动产权证书》《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》、关于项目环境影响报告书的批复、项目详勘阶段岩土工程勘察报告、项目安全预评价报告、项目职业病危害预评价报告、项目社会稳定风险评估备案登记表等文件。**发行人已就上述项目建设所涉湿陷性地基处理工程与西安三建建筑工程有限公司签署《建设工程施工合同》，并已于2023年2月6日起开展前述相关工作。**

## （二）是否已经出现违约情形及违约风险

本所律师认为，发行人未按时动工开发土地，存在被认定为违约的潜在风险。

2022年4月8日，扶风县自然资源局向发行人出具《扶风县自然资源局关于限期动工开发的督办通知书》，限发行人于2022年4月30日之前动工开发建设。

发行人已于2022年4月29日分别向扶风县人民政府及扶风县自然资源局提交延期申请，申请将项目开工时间延期至2023年2月6日，竣工时间相应顺延。

2022年6月16日，扶风县人民政府出具《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》，载明因疫情等不可抗力对发行人研究和建设工作所造成的影响，同意发行人的建设延期申请，于2023年2月6日之前开工建设，竣工时间相应顺延。

2022年8月26日，扶风县自然资源局出具《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》，载明经扶风县人民政府批准，同意发行人延期申请，于2023年2月6日之前开工建设，竣工时间相应顺延。经本所律师访谈扶风县自然资源局工作人员，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚。

扶风县自然资源局于2022年8月24日、**2023年3月17日**出具《证明》，确认未曾追究过发行人任何违约责任且未对发行人做出过行政处罚，发行人不存在任何违反挂牌出让文件、竞买文件的情形，就第二份土地出让合同与发行人不存在任何争议、纠纷。

经本所律师检索信用中国（陕西宝鸡）网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站，未发现发行人存在与第二份土地出让合同有关的行政处罚信息。

发行人控股股东、实际控制人张登科先生已出具承诺函，承诺如发行人因违反第二份土地出让合同约定，包括但不限于未按期动工开发及竣工，而导致发行人受到任何行政处罚、被征缴土地闲置费、被要求缴付违约金或被无偿收回土地使用权而遭受损失，其将全额承担发行人遭受的损失及支付的一切相关费用，确保不会因此给发行人的生产经营造成不利影响。

综上，本所律师认为，发行人未按时动工开发，存在被认定为违约的潜在风险，但根据扶风县自然资源局出具的说明并经本所律师访谈确认，扶风县自然资源局不会因发行人延期动工开发或其他违约情形而追究其违约责任，或者向发行人征收土地闲置费或收回土地使用权，或对发行人做出行政处罚，而且，如发生发行人因此而遭受损失的情形，发行人控股股东、实际控制人张登科也将弥补发行人的损失，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响。

### 三、核查程序

就上述事项，本所律师主要履行了以下核查程序：

（一）查阅新通有限与扶风县自然资源局签订的《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：扶国土挂 2018-18 号）、《国有建设用地使用权出让合同》（合同编号：2020-10 号）；

（二）查阅《西安新通药物研究有限公司创新药物研究及高附加值原料药基地项目投资合同书》《创新药物研究及高附加值原料药基地项目（创新药物研发及生产基地项目）补充合同书》；

（三）查阅《土地使用权转让合同》、土地转让款支付凭证及土地使用权转移登记相关文件；

（四）查阅发行人就项目建设取得的《建设用地规划许可证》《建设工程规划许可证》等相关文件及资料；

（五）查阅扶风县自然资源局出具的《扶风县自然资源局关于限期动工开发的督办通知书》，发行人分别向扶风县人民政府、扶风县自然资源



局提交的延期申请，以及扶风县人民政府出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司建设延期申请的复函》、扶风县自然资源局出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司项目延期建设的说明》及《证明》；

（六）访谈扶风县自然资源局工作人员；

（七）查阅发行人控股股东、实际控制人张登科先生出具的承诺函；

（八）检索信用中国（陕西宝鸡）网站、自然资源部网站、陕西省自然资源厅网站、宝鸡市自然资源和规划局网站及扶风县人民政府网站。

## 第三部分 补充期间内发行人有关事项的更新

### 一、本次发行上市的批准和授权

发行人于 2021 年 9 月 10 日召开 2021 年第三次临时股东大会，审议通过了与本次发行上市有关的议案，本次发行上市决议自股东大会审议通过之日起 24 个月内有效。经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东大会作出的关于本次发行上市的批准和授权仍在有效期内，发行人未就本次发行上市作出新的批准和授权，亦未对原批准和授权内容作出撤销或变更。

本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人已就本次发行上市获得了其内部权力机构的批准和授权，但尚需中国证监会作出同意注册决定。

### 二、发行人本次发行上市的主体资格

经本所律师核查，发行人是依法设立、有效存续且持续经营 3 年以上的股份有限公司，具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，具备《公司法》及《首发管理办法》规定的公开发行股票的主体资格。

### 三、本次发行上市的实质条件

#### （一）发行人本次发行上市符合《公司法》规定的有关条件

根据发行人 2021 年第三次临时股东大会通过的发行方案，发行人本次发行的股票均为人民币普通股，每一股份具有同等权利，每股发行价格和条件相同，任何单位或者个人所认购的股份，每股应当支付相同价额，符合《公司法》第一百二十六条的规定。

发行人本次发行上市已获发行人 2021 年度第三次临时股东大会审议通过，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

#### （二）发行人本次发行上市符合《证券法》规定的有关条件

经本所律师核查，发行人已聘请中信证券担任其本次发行上市的保荐人，符合《证券法》第十条的规定。

发行人已按照《公司法》等法律、法规及发行人《公司章程》的规定设

立了股东大会、董事会、监事会，选举了独立董事、职工代表监事，聘任了董事会秘书、财务负责人等高级管理人员，并根据公司业务运作的需要设置了相关的职能部门，具备健全且运行良好的组织机构，符合《证券法》第十二条第一款第（一）项的规定。

发行人资产完整，业务、人员、财务、机构独立；发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近 2 年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷；发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，发行人具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第（二）项的规定。

本次发行上市的审计机构容诚会计师为发行人出具了无保留意见的《申报审计报告》，符合《证券法》第十二条第一款第（三）项的规定。

发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第（四）项的规定。

经本所律师核查，发行人符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条的规定。

### （三）发行人本次发行上市符合《首发管理办法》规定的发行条件

#### 1. 发行人符合《首发管理办法》第十条的规定

经本所律师核查，发行人是依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司，具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《首发管理办法》第十条的规定。

#### 2. 发行人符合《首发管理办法》第十一条的规定

发行人会计基础工作规范，报告期内财务报表的编制和披露符合企业会计准则和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量，最近 3 年财务会计报告由本次发行上市的审计机构容诚会

计师出具了无保留意见的审计报告，符合《首发管理办法》第十一条第一款的规定。

根据容诚会计师出具的《内控鉴证报告》及发行人出具的确认函，报告期内，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，注册会计师已出具了无保留结论的内部控制鉴证报告，符合《首发管理办法》第十一条第二款的规定。

### 3. 发行人符合《首发管理办法》第十二条的规定

发行人资产完整，业务、人员、财务、机构独立，与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，不存在严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《首发管理办法》第十二条第一款第（一）项的规定。

发行人主营业务、控制权、管理团队和核心技术人员稳定，最近2年内主营业务和董事、高级管理人员及核心技术人员均没有发生重大不利变化；发行人的股份权属清晰，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，最近2年实际控制人没有发生变更，符合《首发管理办法》第十二条第一款第（二）项的规定。

发行人不存在涉及主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《首发管理办法》第十二条第一款第（三）项的规定。

### 4. 发行人符合《首发管理办法》第十三条的规定

发行人主营业务是药物研发，发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策，符合《首发管理办法》第十三条第一款的规定。

最近3年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《首发管理办法》第十三条第二款的规定。

发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近3年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪正在被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规正在被中国证监

会立案调查且尚未有明确结论意见等情形，符合《首发管理办法》第十三条第三款的规定。

#### （四）发行人本次发行上市符合《上市规则》规定的上市条件

如上文所述，发行人本次发行符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（一）项的规定。

本次发行前，发行人的股本总额为 13,666.7655 万元；根据发行人本次发行方案，公开发行新股不低于发行后总股本的 25%。因此，发行人本次发行后的股本总额不低于 3,000 万元，公开发行的股份达到公司股份总数的 25%以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第（二）（三）项之规定。

发行人选择的具体上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第一款第（五）项规定的标准，即“预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件”。根据《招股说明书》、发行人出具的确认函、中信证券出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之预计市值的分析报告》并结合报告期内发行人的外部股权融资情况，预计发行人本次发行上市的市值区间不低于 40 亿元；发行人主要产品（药品）上市需经国家药品监督管理部门的批准，市场空间大，核心产品甲磺酸帕拉德福韦片已完成 Pre-NDA 会议沟通并获准按照优先审评审批程序提交 NDA、核心产品注射用 MB07133 单药已进入 II 期第二阶段临床试验。因此，发行人符合前述标准。

综上，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市除需由中国证监会作出同意注册决定外，符合《公司法》《证券法》《首发管理办法》和《上市规则》规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

#### 四、发行人的设立

由于审计过程中发现新的调整事项，对新通有限整体变更基准日净资产进行了调整。2022 年 11 月 17 日，容诚会计师出具《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2022]210Z0263 号），将新通有限截至 2020 年 8 月 31 日的净资产由 335,631,919.75

元调整为 337,379,468.68 元。截至 2020 年 8 月 31 日，发行人未分配利润为 -196,611,777.69 元，发行人整体变更为股份有限公司时存在累计未弥补亏损。

2022 年 11 月，广东联信资产评估土地房地产估价有限公司出具《西安新通药物研究有限公司拟整体变更设立股份有限公司事宜所涉及其经审计后全部资产及相关负债资产评估项目关于审计调整对评估值影响的专项说明》，将新通有限截至 2020 年 8 月 31 日的净资产评估值由 37,755.32 万元调整为 37,930.07 万元。

2022 年 11 月，发行人的全体发起人共同签订了《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议二》，一致同意将《发起人协议》第六条第（一）款及《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议》第一条修改为“根据容诚会计师于 2020 年 11 月 6 日出具的《股改审计报告》、2021 年 6 月 24 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2021]210Z0122 号）、2022 年 11 月 17 日出具的《关于西安新通药物研究股份有限公司前期会计差错事项对股改基准日净资产影响的说明》（容诚专字[2022]210Z0263 号），西安新通药物研究有限公司以截至 2020 年 8 月 31 日经审计的原账面净资产值 337,379,468.68 元，按照 1: 0.135028623 比例，折合为 45,555,885 股，净资产折合股本后的余额 291,823,583.68 元计入股份有限公司资本公积”。

发行人分别于 2022 年 11 月 17 日、2022 年 11 月 18 日召开第一届董事会第十四次会议及 2022 年第二次临时股东大会，审议通过《关于追溯调整股改基准日净资产的议案》，同意对股改基准日净资产进行追溯调整，调整后的净资产为 337,379,468.68 元，折合股份总数 45,555,885.00 股，其余部分计入资本公积。

本所律师认为，（1）发行人调整整体变更基准日净资产及折股比例事宜已履行必要的审议程序，不构成对发起人实质权利义务的调整，不影响发行人整体变更行为的合法有效性；（2）发起人签订的《<关于西安新通药物研究有限公司按原账面净资产值折股整体变更为股份有限公司之发起人协议书>之补充协议二》符合有关法律、法规和规范性文件的规定；（3）发行人追溯调整了整体变更基准日净资产，但调整后净资产仍高于发行人注册资本，对整体变更时的出资情况未产生出资不实的影响；（4）发行人整体变更为股份有限公司时存在累计

未弥补亏损，但变更过程中未出现净资产低于发行人注册资本的情况，不影响发行人注册资本的充实性。

五、发行人的独立性

经本所律师核查，补充期间内，发行人的独立性未发生变化，具有面向市场独立经营的能力。

六、发起人、股东和实际控制人

经本所律师核查，补充期间内，发行人的发起人、股东和实际控制人情况未发生变化。

七、发行人的股本及其演变

经本所律师核查，补充期间内，发行人的股本及其演变情况未发生变化。

八、发行人的业务

（一）发行人的经营范围和经营方式

1. 发行人的经营范围

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

2. 发行人的业务资质

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司新取得如下资质证书：

（1）药品注册证书

序号	上市许可持有人	药品名称	剂型/规格	证书编号	药品批准文号	审批机关	发证日期
1	葛蓝新通	磷苯妥英钠注射液用浓	注射剂 /2ml:100mg（按 C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>2</sub>	2023 S003 39	国药准字 H202332 74	国家药监局	2023.3 .15

序号	上市许可持有人	药品名称	剂型/规格	证书编号	药品批准文号	审批机关	发证日期
		溶液	计)				

## (2) 药物临床试验批件

序号	药物名称	批件号/受理号	申请人	药品类别	规格	注册分类	取得日期	临床试验阶段
1	XTYW001 胶囊	CXHL2200701	发行人、葛蓝新通	抗病毒	-	化药1类	2022.11.29	I 期

本所律师认为，发行人已经取得了从事主营业务所必需的资质证书，有权开展资质证书许可范围内的相关业务和经营活动，发行人的经营范围和经营方式符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

## (二) 发行人在中国大陆以外的经营

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有 1 家境外全资子公司凯华公司，除持有相关许可知识产权外，凯华公司未曾实质性开展生产经营活动。

## (三) 发行人的经营范围变更情况

经本所律师核查，补充期间内，发行人的经营范围未发生变化。

## (四) 发行人的主营业务

根据《招股说明书》《更新申报审计报告》及发行人出具的确认函，补充期间内，发行人的主营业务未发生变化。

报告期内，发行人主营业务收入如下：

单位：万元

项目	2022 年	2021 年	2020 年
主营业务收入	111.67	176.97	970.45



发行人的核心产品处于研发阶段，上述收入主要为技术服务、技术转让、技术开发相关项目的服务收入及乳康颗粒的销售收入。截至本补充法律意见书出具之日，发行人尚无核心产品上市销售。

本所律师认为，发行人主营业务突出。

#### （五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据法律、法规、规范性文件及发行人现行有效的《公司章程》的规定，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在需要终止或禁止、限制其开展目前业务的情形，不存在持续经营的法律障碍。

### 九、关联交易及同业竞争

#### （一）发行人的关联方

根据《公司法》《企业会计准则第 36 号—关联方披露》《上市规则》等法律、法规和规范性文件的规定，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人的关联方情况如下：

##### 1. 发行人的控股股东、实际控制人

发行人的控股股东、实际控制人为张登科。

##### 2. 其他直接或间接持有（控制）发行人 5%以上股份的主体

除发行人控股股东、实际控制人张登科外，其他直接或间接持有（控制）发行人 5%以上股份的主体如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	晖美公司	直接持有发行人 19.55%股份
2	Morningside Venture (I) Investments Limited	持有晖美公司 100%股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55%股份
3	Morningside Bio-Ventures Limited	持有 Morningside Venture (I) Investments Limited 100%股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55%股份
4	Morningside Holdings (Asia)	持有 Morningside Bio-Ventures Limited 100%股

序号	关联方姓名/名称	关联关系
	Limited	权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55%股份
5	陈谭庆芬家族信托	持有 Morningside Holdings (Asia) Limited 100% 股权，通过晖美公司间接持有发行人 19.55% 股份
6	陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）	陈谭庆芬家族信托的最终实际控制人，通过晖美公司间接控制发行人 19.55%股份
7	西安海金沙	直接持有发行人 8.08%股份
8	泰州宇通	直接持有发行人 6.01%股份
9	宇通医疗	持有泰州宇通 70%财产份额并担任执行事务合伙人，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01%股份
10	高明	直接持有发行人 0.51% 股份；持有宇通医疗 51.23% 股权，为宇通医疗控股股东，通过泰州宇通间接控制发行人 6.01%股份
11	康晨瑞信	直接持有发行人 5.87%股份
12	天津朗辉医药科技发展有限公司	持有康晨瑞信 80%股权，为康晨瑞信控股股东，通过康晨瑞信间接控制发行人 5.87%股份
13	徐珍	持有天津朗辉医药科技发展有限公司 99% 股权，为康晨瑞信实际控制人，通过康晨瑞信间接控制发行人 5.87%股份

### 3. 发行人的子公司

发行人拥有 2 家子公司，分别为葛蓝新通、凯华公司。

### 4. 发行人的董事、监事和高级管理人员

发行人的董事、监事和高级管理人员的具体情况如下：

序号	姓名	职务
1	张登科	董事长
2	金伟丽	董事
3	李秀珍	董事
4	刘春梅	董事

序号	姓名	职务
5	薛文煜	董事
6	帅小祥	董事
7	任俊杰	独立董事
8	丰雷	独立董事
9	王琦	独立董事
10	耿少敏	监事会主席
11	王代娣	监事
12	吴小翠	职工监事
13	张登科	总经理
14	金伟丽	高级副总经理
15	刘春梅	董事会秘书、副总经理
16	李秀珍	副总经理
17	TIAN YI	副总经理
18	刘雁	财务总监

#### 5. 前述第1项、第2项、第4项中关联自然人关系密切的家庭成员

前述第1项、第2项、第4项中关联自然人关系密切的家庭成员包括该等人员的配偶、年满18周岁的子女及其配偶、父母及配偶的父母、兄弟姐妹及其配偶、配偶的兄弟姐妹、子女配偶的父母。

#### 6. 其他关联方

发行人的其他关联方包括前述第1项、第2项（间接持有发行人5%以上股份的法人或其他组织除外）、第4项、第5项中关联法人或关联自然人直接或间接控制的，或者由前述关联自然人（独立董事除外）担任董事、高级管理人员的法人或其他组织（发行人及其控股子公司除外），以及本所律师依据实质重于形式的原则认定的关联方。除上述已披露的关联方外，报告期内，公司的其他关联方主要包括：

序号	关联方名称	关联关系
1	西安二月蓝	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事

序号	关联方名称	关联关系
2	太白红豆杉	发行人控股股东、实际控制人张登科控制并担任执行董事
3	江苏精稳营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
4	江苏玖兆商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
5	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）【曾用名：江苏乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）】	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
6	江苏乐博临床医学研究有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制
7	泰州新城营销策划有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
8	江苏益明荣药医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任董事长
9	盐城荣跃医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行事务合伙人
10	泰州优策广告传媒有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制并担任执行董事
11	泰州秉翔商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
12	泰州吉成医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
13	泰州嘉瑞商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
14	泰州泰启商贸有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
15	泰州远宇物资有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控制
16	泰州笃行医疗科技有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控

序号	关联方名称	关联关系
		制
17	泰州万向营销策划有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
18	泰州合创广告传媒有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
19	泰州玖茂农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
20	泰州高翔农业有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
21	上海余禄皋昇生物科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
22	上海和牧佳智能科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
23	江苏乐汇生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
24	江苏乐聚医药科技有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
25	上海稳胜市场营销策划事务所	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明控制
26	江苏乐堰生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的的自然人高明控制
27	江苏沃森生物技术有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的的自然人高明控制并担任执行董事、总经理
28	泰州宇恒装修有限公司	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
29	医药高新区佳瑞美广告设计服务部	间接控制发行人 5%以上股份的自然人高明关系密切的家庭成员控制
30	北京普瑞康鸿科技有限公司	直接持有发行人 5%以上股份的股东康晨瑞信控制
31	国耀医联（天津）健康顾问有限	间接控制发行人 5%以上股份的自然人徐珍控

序号	关联方名称	关联关系
	公司	制
32	天津国药明医医疗科技集团有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
33	天津河西国耀明医院有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
34	国药医联（天津）医院管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
35	天津国耀健康管理咨询有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
36	天津国耀明医医疗管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
37	天津国耀明医医疗合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
38	天津诺辉康鸿医药科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
39	天津朗瑞医药科技发展有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
40	北京朗辉信泽投资管理有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制
41	苏州维视通医疗器械仪器有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任总经理
42	苏州童康医疗科技有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任董事
43	北京同为时代生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任执行董事兼经理
44	民为贵生物科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
45	昆明康捷生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长兼总经理
46	上海兴之纬生物医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事长
47	上海斯迈康生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事

序号	关联方名称	关联关系
48	则正（上海）生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
49	北京沙东生物技术有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
50	杭州康万达医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
51	苏州欧米尼医药有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
52	成都海圻生物科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
53	世耀生物医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
54	南京三迭纪医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
55	联医医疗科技（北京）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
56	上海杏涛网络科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
57	北京罕友医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
58	唯久生物技术（苏州）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
59	广州再极医药科技有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
60	卓声咨询（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
61	江苏鼎泰药物研究（集团）股份有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
62	氩谷科技（上海）有限公司（已于 2023 年 2 月注销）	发行人董事薛文煜担任总经理
63	奥然生物科技（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
64	赞倍司生物技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事
65	泰州恒优医疗科技有限公司	发行人董事帅小祥控制
66	重庆市南川区新迪实业有限公司	发行人董事帅小祥关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理
67	西安润沣资本管理有限公司	发行人独立董事丰雷控制
68	西安国沣企业管理咨询有限公司	发行人独立董事丰雷控制
69	西安润沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制
70	西安嘉沣投资合伙企业（有限合	发行人独立董事丰雷控制

序号	关联方名称	关联关系
	伙)	
71	北京辉诚投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
72	河北辉诚股权投资基金管理有限公司	发行人独立董事王琦控制
73	石家庄蓝山股权投资基金中心（有限合伙）	发行人独立董事王琦控制
74	北京辉诚鑫华投资管理顾问有限公司	发行人独立董事王琦控制
75	陕西正昌美农业有限公司	发行人监事耿少敏关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
76	广州市先益农农业科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
77	江西先益农生物科技有限公司	发行人高级管理人员 TIAN YI 关系密切的家庭成员控制并担任执行董事
78	陕西达溪河新能源科技有限公司	发行人高级管理人员刘雁关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼总经理
79	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人陈谭庆芬（Chan Tan Ching Fen）及其关系密切的家庭成员直接或间接控制的，或由前述人员担任董事、高级管理人员的法人或其他组织。	

## 7. 报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织

报告期内，发行人曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织如下：

序号	关联方姓名/名称	关联关系
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司（已注销）
2	江苏贯通	发行人全资子公司（已注销）
3	农科孵化器	发行人参股子公司（已注销）
4	香港凯华	发行人子公司凯华公司的全资子公司（已注销）
5	上海悠群市场营销策划事务所	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明控



序号	关联方姓名/名称	关联关系
		制（已注销）
6	江苏乐汇企业管理服务有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人高明共同控制（已注销）
7	天津津科科技发展有限公司	直接持有发行人 5% 以上股份的股东康晨瑞信控制、发行人原董事王英实担任董事（已注销）
8	天津赛诺制药有限公司	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍曾担任董事、发行人原董事王英实担任执行董事兼经理、发行人原董事朱江曾担任董事长、发行人原监事朱小华曾担任董事
9	天津国耀明医第一医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
10	天津国耀明医第二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
11	天津国耀明医第三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
12	天津国耀明医第四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
13	天津国耀明医第五医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
14	天津国耀明医第六医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
15	天津国耀明医第七医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
16	天津国耀明医第八医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
17	天津国耀明医第九医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
18	天津国耀明医第十医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
19	天津国耀明医第十一医疗科技	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控

序号	关联方姓名/名称	关联关系
	合伙企业（有限合伙）	制（已注销）
20	天津国耀明医第十二医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
21	天津国耀明医第十三医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
22	天津国耀明医第十四医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
23	天津国耀明医第十五医疗科技合伙企业（有限合伙）	间接控制发行人 5% 以上股份的自然人徐珍控制（已注销）
24	无锡启华生物医药有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽控制（已注销）
25	北京茺兰生物科技有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任执行董事兼经理（已注销）
26	Salvia Biomedical Consulting LLC	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员控制并担任总经理（已注销）
27	威盛纳斯（苏州）医疗器械有限公司	发行人董事、高级管理人员金伟丽关系密切的家庭成员担任副总经理
28	兴明生物医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜担任董事（已注销）
29	上海泽生科技开发股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事金燕担任董事
30	上海科州药物研发有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
31	雅创医药技术（上海）有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
32	上海爱科百发生物医药技术股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
33	昆明科灵生物科技有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事、发行人原监事金燕曾担任董事
34	上海移宇科技股份有限公司	发行人董事薛文煜曾担任董事
35	西安泰沣医药投资合伙企业（有限合伙）	发行人独立董事丰雷控制（已注销）

序号	关联方姓名/名称	关联关系
36	国沅医药科技（北京）有限公司	发行人独立董事丰雷关系密切的家庭成员控制并担任经理（已注销）
37	石家庄展尚股权投资基金中心（有限合伙）【曾用名：石家庄冀财辉诚股权投资基金中心（有限合伙）】	发行人独立董事王琦曾控制
38	王英实	报告期内曾担任发行人董事
39	北京斯达菲医药科技有限公司（曾用名：北京纽兰伯医药科技有限公司）	发行人原董事王英实曾担任执行董事兼经理
40	成都中医大银海眼科医院股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事
41	湖南正和医院资产管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事
42	杭州盛世东方网络科技有限公司	发行人原董事王英实担任董事
43	本草利华投资管理有限公司	发行人原董事王英实担任董事，发行人原董事朱江曾担任董事
44	天津渤海医药市场中心股份有限公司	发行人原董事王英实担任董事（已注销）
45	朱江	报告期前 12 个月内曾担任发行人董事
46	金燕	报告期内曾担任发行人监事
47	北京旷博生物技术股份有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
48	武汉心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
49	上海心桥医疗科技有限公司	发行人原监事金燕曾担任董事
50	李旭	报告期内曾担任发行人监事
51	西安玄德医药科技有限公司	发行人原监事李旭控制并担任执行董事兼总经理
52	邓宇	报告期内曾担任发行人监事

序号	关联方姓名/名称	关联关系
53	张艳侠	报告期内曾担任发行人监事
54	王洪威	报告期内曾担任发行人监事
55	季明哲	报告期内曾担任发行人高级管理人员

除上表所列人士及企业外，报告期内曾存在关联关系的自然人、法人或其他组织还包括上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员关系密切的家庭成员，上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员于 2019 年 1 月 1 日至上述曾担任发行人董事、监事、高级管理人员辞职之日起 12 个月内直接或者间接控制的，或者担任董事、高级管理人员的法人或其他组织。

## （二）发行人与关联方之间的关联交易

根据《更新申报审计报告》《招股说明书》并经本所律师核查，发行人报告期内的重大关联交易情况如下：

### 1. 经常性关联交易

#### （1）采购商品、接受劳务

单位：元

关联方	关联交易内容	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		发生额	发生额	发生额
太白红豆杉	采购原料	0.00	50,000.00	350,000.00

#### （2）出售商品、提供劳务

单位：元

关联方	关联交易内容	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		发生额	发生额	发生额
泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	技术服务	360,000.00	0.00	265,719.44

#### （3）关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2022 年度	2021 年度	2020 年度
	发生额	发生额	发生额
关键管理人员薪酬	8,573,746.55	7,780,229.05	4,911,115.00

## 2. 偶发性关联交易

### （1）关联担保

担保方	担保金额（元）	担保方式	担保期间	履行情况
张登科	10,000,000.00	连带责任保证	2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕
王红	10,000,000.00		2019.5.15-2020.5.14	履行完毕
	10,000,000.00		2020.6.18-2021.6.17	履行完毕

### （2）资金拆借

向关联方拆出资金				
关联方	拆出日期	还款日期	金额（元）	拆借原因
金伟丽	2020.6.30	2020.7.1	50,000.00	临时拆借，用于资金周转
	2021.3.25	2021.6.24	510,200.00	代缴个人所得税
	2021.6.23	2021.6.24	135,000.00	代缴个人所得税
太白红豆杉	2012.3.5	2020.7.21	20,000.00	资金周转
	2012.12.4	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.1.24	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.3.8	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2013.9.13	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2014.7.22	2020.7.21	50,000.00	资金周转
	2017.1.20	2020.7.21	50,000.00	资金周转
张登科	2021.5.28	2021.6.29	1,069,476.38	代缴个人所得税及滞纳金
耿少敏	2011.1.27	2020.12.24	20,000.00	解决购房资金暂时不足
耿少敏	2011.1.27	2020.12.25	20,000.00	解决购房资金暂时不足
向关联方拆入资金				
关联方	拆入日期	还款日期	金额（元）	拆借原因

Morningside Venture (I) Investments Limited	2020.12.10	2021.6.7	10,423.56	代发行人支付海外费用
	2021.1.19	2021.6.16	10,451.12	代发行人支付海外费用
	2021.8.7	2022.1.28	4,718.02	代发行人支付海外费用
	2021.9.8	2022.1.28	2,582.16	代发行人支付海外费用
	2021.9.15	2022.1.28	1,785.20	代发行人支付海外费用
	2021.5.13	2022.1.28	12,751.40	代发行人支付海外费用
	2021.11.30	2022.1.28	12,751.40	代发行人支付海外费用

公司与关联自然人的资金拆出不计提利息，与太白红豆杉的资金拆出按照 1 至 5 年同期银行贷款利率 4.75% 计提利息。

### （3）关联方资产转让、债务重组情况

单位：元

关联方	交易内容	2022 年度	2021 年度	2020 年度
张登科	代为偿还个人借款及利息	发生额	发生额	发生额
		0.00	0.00	332,013.70

### 3. 关联方应收应付余额

单位：元

项目	关联方	2022.12.31	2021.12.31	2020.12.31
应收账款	泰州乐耶智能科技合伙企业（有限合伙）	360,000.00	0.00	0.00
预付款项	Salvia Biomedical Consulting LLC	0.00	0.00	1,160,693.58
应付账款	Morningside Venture (I) Investments Limited	0.00	34,588.18	10,423.56
其他 应付 款	张登科	0.00	2,562.00	0.00
	王代娣	0.00	4,448.46	0.00
	金伟丽	0.00	4,461.87	0.00

### （三）关联交易的公允性

经本所律师核查，报告期内，发行人与关联方之间的关联交易已根据《公司章程》及其他内部规章制度履行了必要的决策程序。本所律师认为，报告

期内发行人与关联方所发生的上述关联交易是根据发行人实际需要进行的，交易价格及条件均符合公允原则，关联方占用发行人的资金已归还，不存在严重影响发行人独立性或者显失公平的关联交易。

#### （四）关联交易决策程序

发行人在《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《独立董事制度》中，规定了关联股东、关联董事对关联交易的回避制度，明确了关联交易公允决策的程序。此外，发行人专门制定了《关联交易管理制度》，该制度就关联人的认定、关联交易的范围、关联交易的决策权限和审议程序、关联交易的内部报告程序等内容进行了具体规定。

本所律师认为，发行人已在其《公司章程》及其他内部规章制度中明确了关联交易的公允决策程序。

#### （五）同业竞争

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，公司控股股东、实际控制人张登科不存在与发行人经营同种或类似业务的同业竞争情况。

#### （六）关联交易和同业竞争的披露

经本所律师核查，发行人已在《招股说明书》中对关联交易和解决同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，无重大遗漏或重大隐瞒。

### 十、发行人的主要财产

#### （一）对外投资

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有 2 家子公司及 1 家分公司，对外投资情况未发生变化。

#### （二）不动产权

##### 1. 土地使用权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人拥有土地使用权的具体情况如下：

序号	不动产权证书编号	坐落	用途	取得方式	面积(m <sup>2</sup> )	使用期限	他项权利
1	陕(2021)西安市不动产权第0289029号	西安高新区瞪羚一路以西	工业用地	出让	3,647.10	2004.4.14-2054.4.13	无
2	陕(2021)扶风县不动产权第0000349号	扶风县绛帐镇扶风科技工业园北一路坐南西安新通药物研究股份有限公司	工业用地	出让	76,712.99	2020.11.11-2070.11.10	无

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人合法拥有上述土地使用权，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

## 2. 房屋所有权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有房屋所有权的情况未发生变化。

## （三）知识产权

### 1. 商标专用权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人新增注册商标情况如下：

序号	权利人	商标	注册号	专用权期限	取得方式	他项权利
1	公司	XINTONG PHARMA	62086693	2022.12.7-2032.12.6	原始取得	无
2	公司	<b>新通药物</b>	62061381	2022.12.7-2032.12.6	原始取得	无

《补充法律意见书（二）》中披露的1项商标当时未取得商标注册证书，截至本补充法律意见书出具之日，前述商标已取得商标注册证书。根据发行人出具的确认函，并经本所律师查询中国商标网，截至本补充法律意见书出具之日，发行人持有的注册商标不存在设置质押或其他权利限制的情形，亦不存在产权纠纷



或潜在纠纷。

## 2. 专利权及专利权/专有技术的许可使用权

### （1）专利权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人新增一项专利，具体如下：

专利名称	专利类型	专利号	申请日	授权公告日	权利人	取得方式	他项权利
一种新型联苯类衍生物及其制备方法与医药用途	发明	ZL 202110758087.9	2021.7.5	2022.12.9	发行人	继受取得	无

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人合法拥有上述专利，不存在设置担保或其他权利限制的情形，亦不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### （2）专利权/专有技术的许可使用权

经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司拥有专利权/专有技术许可使用权的情况未发生变化。

## 3. 作品著作权

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有作品著作权的情况未发生变化。

### （四）域名

经本所律师核查，补充期间内，发行人拥有域名的情况未发生变化。

### （五）主要生产经营设备

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人拥有的机器设备的账面价值为 2,014,092.29 元、运输工具的账面价值为 103,944.19 元、电子设备及其他设备的账面价值为 221,979.63 元。

经本所律师核查，发行人所拥有的主要机器设备不存在设定担保和其他权利限制的情形，不存在产权纠纷或潜在纠纷。

### （六）租赁房产

根据发行人的说明，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人新增一项租赁房产，具体情况如下：

承租人	出租人	房屋坐落	面积	用途	租金	租赁期限
发行人	北京华汇 房地产开 发中心	北京市朝阳区安立 路 78、80 号 15 层  1501 内 1501 室	406.5  m²	办公	7.15 元/天  /m²	2023.3.31-2026.  4.29

根据发行人的说明，发行人正在准备就上述房屋租赁合同申请办理房屋租赁登记备案。

除上述新增租赁房产外，发行人租赁的坐落于北京市朝阳区安立路 60 号院 5 号楼 1803 号的租赁房产对应的租赁合同已经续期，变更后的租赁期限为 2023 年 2 月 10 日至 2023 年 5 月 9 日，租金为 17,937.50 元/月。

（七）在建工程

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人在建工程为创新药物产业化生产基地项目，在建工程的账面余额为 2,315,653.01 元。

经本所律师核查，发行人已就上述项目建设所涉湿陷性地基处理工程与西安三建建筑工程有限公司签署《建设工程施工合同》，合同含税总价为 310 万元。发行人已于 2023 年 2 月 6 日起开展前述湿陷性地基处理施工，目前尚未确定上述项目的主体工程施工单位，未取得《建筑工程施工许可证》即开展了湿陷性地基处理施工。根据发行人出具的说明，其将在确定主体工程施工单位后立即申办《建筑工程施工许可证》。

扶风县住房和城乡建设局已于 2023 年 3 月 22 日出具《证明》，载明发行人上述项目所属的陕（2021）扶风县不动产权第 0000349 号地块相关建设工作，严格遵守国家及地方住建相关法律、法规及规范性文件，不存在任何因违反相关法律、法规及规范性文件的规定而受到其处罚的情形。

十一、发行人的重大债权债务

（一）重大合同

1. 销售合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司已经履行完毕和正在履行的重大销售合同（合同金额 500 万元及以上）情况未发生变化。

## 2. 临床服务及临床试验采购合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司新增正在履行的累计合同金额在 500 万元及以上的临床服务及临床试验采购合同/协议如下：

序号	采购方	供应商	合同名称	合同标的	合同金额 (万元)	履行期限	履行情况
1	发行人	山东欣博	技术服务合同书	HTS 安全性评价研究	479.00	2022.6.21 至合同履行完毕	正在履行
				HTS 兔生殖毒性研究	96.00	2022.10.28 至合同履行完毕	正在履行

## 3. 合作研发合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司正在履行和已经履行完毕的合作研发合同情况未发生变化。

## 4. 借款合同/授信合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司已经履行完毕的授信合同与借款合同情况未发生变化。

## 5. 担保合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司已经履行完毕的担保合同情况未发生变化。

## 6. 知识产权许可协议

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司正在履行的知识产权许可协议情况未发生变化。

## 7. 土地出让合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司正在履行的土地出让合同情况未发生变化。

8. 其他合作合同

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人及其子公司新增正在履行的其他合作合同如下：

主体	合作相对方	合同主要内容	合同金额	签署时间	履行情况
发行人	山东步长医药销售有限公司	发行人按照协议约定的条款和条件授权山东步长医药销售有限公司在中国大陆、香港和澳门独家经营销售代理 CE-磷苯妥英钠注射液。	-	2023.3.1	正在履行

综上，本所律师认为，上述重大合同均合法有效，不存在重大违法违规情况或潜在重大法律风险。

（二）侵权之债

报告期内，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因而产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方之间的重大债权债务及担保情况

报告期内，除本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”中披露的关联交易事项之外，发行人与关联方之间不存在重大债权债务及提供担保的情况。

（四）发行人金额较大的其他应收、应付款

根据《更新申报审计报告》，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人的其他应收款余额为 50,996.00 元、其他应付款余额为 130,948.91 元。

根据《更新申报审计报告》并经本所律师核查，报告期内，发行人金额较大的其他应收款、其他应付款系因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、发行人的重大资产变化及收购兼并

### （一）增资扩股

经本所律师核查，补充期间内，发行人未进行增资扩股。

### （二）重大资产变化及收购兼并

经本所律师核查，补充期间内，发行人未发生重大资产变化及收购兼并情况。

### （三）发行人拟进行的其他重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购的行为及计划。

## 十三、发行人公司章程的制定与修改

经本所律师核查，补充期间内，发行人《公司章程》《公司章程（草案）》的修改情况如下：

2023年2月22日，发行人召开2023年第一次临时股东大会，审议通过《关于修订公司章程的议案》《关于修订公司章程（草案）的议案》，同意就高级管理人员人数变更等事宜修订《公司章程》《公司章程（草案）》。

本所律师认为，发行人本次修改《公司章程》《公司章程（草案）》已履行法定程序，《公司章程》《公司章程（草案）》的内容符合现行法律、法规和规范性文件的规定。

## 十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

### （一）发行人的组织机构

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人高级管理人员发生变动（详见本补充法律意见书正文第三部分“十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”）。本所律师认为，发行人具有健全的组织机构。

### （二）股东大会、董事会、监事会议事规则

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的股东大会、董

事会、监事会议事规则未发生变化。

### （三）发行人股东大会、董事会、监事会运行情况

经本所律师核查，发行人自整体变更设立股份有限公司之日起至本补充法律意见书出具之日共召开股东大会 10 次（含创立大会）、董事会会议 19 次、监事会会议 15 次。该等会议召开程序符合相关法律、法规和规范性文件的规定，决议内容及签署合法、合规、真实、有效。

### （四）董事会专门委员会运行情况

经本所律师核查，补充期间内，发行人董事会各专门委员会的工作细则未发生变化。

## 十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人高级管理人员新增两名副总经理，分别为张强先生及郭维博先生，李秀珍女士因年龄原因不再担任公司副总经理，具体情况如下：

2023 年 2 月 15 日，发行人召开第一届董事会第十七次会议，全体董事一致同意聘请张强先生及郭维博先生为发行人副总经理，任期至第一届董事会任期届满之日。

2023 年 3 月 21 日，发行人召开第一届董事会第十九次会议，全体董事一致同意李秀珍女士辞任发行人副总经理。

根据张强先生及郭维博先生填写的调查表，并经本所律师核查，张强先生及郭维博先生不存在《公司法》第 146 条以及《首发管理办法》第 13 条规定的如下情形：（1）无民事行为能力或者限制民事行为能力；（2）因贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序，被判处有期徒刑，执行期满未逾五年，或者因犯罪被剥夺政治权利，执行期满未逾五年；（3）担任破产清算的公司、企业的董事或者厂长、经理，对该公司、企业的破产负有个人责任的，自该公司、企业破产清算完结之日起未逾三年；（4）担任因违法被吊销营业执照、责令关闭的公司、企业的法定代表人，并负有个人责任的，自该公司、企业被吊销营业执照之日起未逾三年；（5）个人

所负数额较大的债务到期未清偿；（6）最近 3 年内受到中国证监会行政处罚；（7）因涉嫌犯罪正在被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规正在被中国证监会立案调查且尚未有明确结论意见等情形。

本所律师认为，张强先生及郭维博先生的聘任程序和任职资格符合《公司法》及其他法律、法规、规范性文件和《公司章程》的规定。新增张强先生及郭维博先生担任副总经理系因发行人根据公司经营的实际需要增加高级管理人员，且郭维博先生系发行人内部培养产生；李秀珍女士系因年龄原因辞任副总经理职位，该等人员变动不会对发行人管理团队的稳定性造成重大不利影响，不构成《首发管理办法》第十二条所述的“重大不利变化”。

除上述事项外，发行人补充期间内的董事、监事、高级管理人员和核心技术人员情况未发生变化。

## 十六、发行人的税务

### （一）主要税种和税率

根据《更新申报审计报告》、发行人的书面确认并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司执行的主要税种和税率如下：

税种	计税依据	税率
增值税	应税销售收入	6%、13%
城市维护建设税	应纳流转税额	7%
教育费附加	应纳流转税额	3%
地方教育附加	应纳流转税额	2%
房产税	房产余值（房产原值的 80%）	1.2%
土地使用税	土地面积	5 元/平方米、14 元/平方米
发行人企业所得税	应纳税所得额	15%
葛蓝新通企业所得税	应纳税所得额	20%
凯华公司企业所得税	应纳税所得额	0%
香港凯华企业所得税	应纳税所得额	8.25%

经本所律师核查，发行人执行的上述主要税种、税率符合相关法律、法规和规范性文件的规定。

## （二）税收优惠

根据《财政部、税务总局关于实施小微企业普惠性税收减免政策的通知》（财税〔2019〕13号），葛蓝新通自2019年1月起其应纳税所得额不超过100万元的部分，减按25%计入应纳税所得额，按20%的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于2021年12月31日届满。

根据《国家税务总局关于落实支持小型微利企业和个体工商户发展所得税优惠政策有关事项的公告》（国家税务总局公告2021年第8号），葛蓝新通符合小型微利企业条件，补充期间内，其应纳税所得额不超过100万元的部分，减按12.5%计入应纳税所得额，按20%的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于2022年12月31日届满。

除上述变化外，补充期间内，发行人及其境内子公司享受的税收优惠未发生变化。

## （三）财政补贴

经本所律师核查，补充期间内，发行人及葛蓝新通享受的财政补贴如下：

序号	项目	金额（元）	文件依据
1	科创板拟上市企业知识产权合规项目	200,000.00	《关于下达2020年西安市知识产权运营服务体系第二批项目的通知》《西安市知识产权计划项目合同书》（项目名称：科创板拟上市企业知识产权合规项目）
2	财政贴息	200,000.00	《西安市科学技术局关于2022年科技金融促进工程第一批计划拟支持项目情况公示的通知》
3	2022年陕西省创新能力支撑计划第三批（创新药物中心）	300,000.00	《陕西省创新药物研究中心后补助协议》《陕西省科学技术厅关于公布陕西省创新药物研究中心评估结果的通知》



序号	项目	金额（元）	文件依据
4	2020 年度三次创业系列优惠政策（第五批）	8,000,000.00	《西安高新区支持企业上市发展若干政策》 《西安高新区管委会关于落实 2020 年度三次创业系列优惠政策（第五批）系列优惠政策的公示》
5	2022 年度国家外国专家项目（个人类）计划	300,000.00	《西安市科学技术局关于下达 2022 年度国家外国专家项目（个人类）计划和经费的通知》
6	市级引进海外高层次人才智力项目	200,000.00	《2021 年“西安英才计划”入选人才任务书》（编号：XAYC210013）
7	2021 年西安市专利转化专项计划	450,000.00	《2021 年西安市专利转化专项计划（第二批政策后补助）项目公示》
8	2020 年度三次创业系列优惠政策（第六批）	658,659.00	《西安高新区管委会关于落实 2020 年度三次创业系列优惠政策（第六批）系列优惠政策的公示》
9	失业保险扩岗补助	3,000.00	《陕西省人力资源和社会保障厅 陕西省教育厅 陕西省财政厅关于加快落实失业保险扩岗补助政策有关工作的通知》《西安市人力资源和社会保障局 西安市教育局 西安市财政局 转发关于加快落实失业保险扩岗补助政策有关工作的通知》
合计		10,311,659.00	——

#### （四）纳税情况

经本所律师核查，发行人及其子公司在补充期间内依法纳税，没有受到相关主管部门的重大行政处罚。

### 十七、发行人的环境保护和产品质量、技术等标准

#### （一）环境保护

根据西安高新技术产业开发区生态环境局出具的说明，2022 年 6 月 1 日至 2023 年 2 月 6 日，发行人及葛蓝新通在西安高新技术产业开发区内的办公活动能够遵守国家及地方相关环境保护法律法规，经查询，未有生态环境处罚情况。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反环境保护方面的法律、法规和规范性文件而受到处罚的情形，生产经营活动符合有关环境保护的要求。

根据发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人本次募集资金投资项目的环境保护情况未发生变化。

（二）产品质量和技术监督标准

西安市市场监督管理局高新区分局出具的回复函载明，未发现发行人、葛蓝新通自 2022 年 6 月 1 日至 2023 年 2 月 7 日被市场监管部门处罚、经营异常名录和严重违法失信企业名单信息。

北京市朝阳区市场监督管理局出具的《企业信息查询结果》载明，北京分公司自 2022 年 8 月 6 日至 2023 年 2 月 16 日无违反市场监督管理法律、法规受到该局行政处罚的案件记录。

根据上述文件、发行人出具的确认函并经本所律师核查，补充期间内，发行人及其子公司未因违反产品质量标准和技术监督方面的法律法规而受到重大处罚。

（三）劳动用工与社会保障

根据发行人提供的员工名册、与员工签订的劳动合同及退休返聘协议，以及发行人出具的确认函，截至 2022 年 12 月 31 日，发行人及其子公司、各分支机构在册员工总数为 101 人。

1. 发行人社会保险和住房公积金缴纳情况

报告期各期末，发行人为员工缴纳社会保险和住房公积金的基本情况如下：

单位：人

时间	员工人数	已缴/未缴	社会保险	住房公积金
2022.12.31	101	已缴人数	87	86

时间	员工人数	已缴/未缴	社会保险	住房公积金
		未缴人数	14	15
2021.12.31	92	已缴人数	77	77
		未缴人数	15	15
2020.12.31	86	已缴人数	71	74
		未缴人数	15	12

部分员工未缴纳社会保险的原因如下：

单位：人

原因	2022.12.31	2021.12.31	2020.12.31
退休返聘	13	13	9
当月新入职员工	0	0	2
原单位缴纳	1	1	1
社保关系未及时转入	0	1	1
自行缴纳	0	0	2
合计	14	15	15

部分员工未缴存住房公积金的原因如下：

单位：人

原因	2022.12.31	2021.12.31	2020.12.31
退休返聘	13	13	6
当月新入职员工	0	0	2
原单位缴纳	1	1	1
公积金关系未及时转入	0	0	1
自愿放弃缴纳	0	0	2
外籍员工无需缴纳	1	1	0
合计	15	15	12

2. 主管机关出具的证明

西安高新区社会保险基金管理中心于 2023 年 2 月 16 日出具《社会保险参保

缴费情况证明》，载明截止 2023 年 2 月 16 日，其没有接到劳动行政部门对发行人因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2023 年 2 月 16 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明发行人没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

西安高新区社会保险基金管理中心于 2023 年 2 月 16 日出具《社会保险参保缴费情况证明》，载明截止 2023 年 2 月 16 日，其没有接到劳动行政部门对葛蓝新通因违反社会保险有关法律法规而受到行政处罚的相关文书。西安住房公积金管理中心于 2023 年 2 月 16 日出具《住房公积金单位缴存证明》，载明葛蓝新通没有因违反住房公积金相关的法律、法规而受到过处罚。

北京市朝阳区人力资源和社会保障局于 2023 年 2 月 17 日出具《回复》，载明自 2022 年 8 月至 2023 年 1 月期间，未发现北京分公司存在因违反劳动保障法律法规和规章的行为而受到其给予的行政处理和行政处罚记录。北京住房公积金管理中心于 2023 年 2 月 23 日出具《企业上市合法合规缴存住房公积金信息查询结果》，载明 2022 年 8 月 1 日至 2023 年 2 月 9 日，北京分公司不存在被处罚信息，也不存在未完结案件。

根据凯华公司法律意见书，凯华公司没有违反开曼当地的环保、质量监督、劳动权益等法律法规，没有受到开曼当局或监管机构的任何形式的罚款或处罚。

综上，本所律师认为，补充期间内，发行人及其子公司不存在因违反有关劳动用工与社会保障方面的法律法规而受到处罚的情形。

## **十八、发行人募集资金的运用**

根据发行人提供的资料，并经本所律师核查，补充期间内，发行人募集资金的运用情况未发生变化。

## **十九、发行人业务发展目标**

本所律师审阅了《招股说明书》第七节“募集资金运用与未来发展规划”之“四、公司发展目标与战略规划”披露的公司未来发展目标与战略规划、未来三年具体发展目标、公司已采取的措施及实施效果等内容，本所律师认为，发行人的业务发展目标与其主营业务一致，符合国家法律、法规和规范性文件的规定，

不存在潜在的法律风险。

## 二十、诉讼、仲裁或行政处罚

### （一）发行人涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

#### 1. 发行人已完结的诉讼

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除已出具律师文件披露的内容外，发行人已完结的诉讼情况未发生变化。

#### 2. 发行人尚未完结的诉讼

经发行人确认并经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有六起尚未完结的诉讼，具体情况如下：

##### （1）张丽珍诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷

2022年7月13日，张丽珍以西安秦巴向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销西安秦巴与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于2022年11月14日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

##### （2）左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的债权人撤销权纠纷

2022年，左红斌以西安秦巴向葛蓝新通无偿转移财产的行为属于恶意逃避债务为由，向西安市雁塔区人民法院提起诉讼，请求判令：（1）撤销西安秦巴与葛蓝新通之间转让“脑心清胶囊”（国药准字Z20080121）、“百癣夏塔热片”（国药准字Z20063558）、“肾康宁胶囊”（国药准字Z20090698）、“复方气管炎片”（国药准字Z20026878）及“复方虎杖氨敏片”（国药准字H61022812）药品上市许可持有人的行为；（2）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承

担。

葛蓝新通于 2022 年 10 月 9 日收到西安市雁塔区人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

### （3）左红斌诉西安秦巴、葛蓝新通的技术合同纠纷

2022 年 8 月 11 日，左红斌以“脑心清胶囊”的技术成果及生产许可的药品注册批文（国药准字 Z20080121）的全部权益应归其所有为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）确认上述全部权益归左红斌所有；（2）撤销西安秦巴与葛蓝新通于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及 2019 年 5 月 7 日签订的《技术转让合同》；（3）解除左红斌与西安秦巴于 2008 年 11 月 5 日签订的《协议书》；（4）西安秦巴及葛蓝新通将“脑心清胶囊”的药品上市许可持有人变更至西安森格药业有限公司名下；（5）西安秦巴及葛蓝新通承担左红斌支付的律师费 2 万元；（6）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于 2022 年 11 月 10 日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

### （4）西安众森医药有限公司诉西安秦巴、葛蓝新通的其他科技成果纠纷

2023 年 1 月 5 日，西安众森医药有限公司以“胃力胶囊”（国药准字 Z20080137）及“肾康宁胶囊”（国药准字 Z20090698）两项药品的技术成果所有权及其药品注册批文的全部权益应归其所有为由，向西安市中级人民法院提起诉讼，请求判令：（1）确认上述药品的技术成果以及药品注册批文的全部权益归其所有；（2）撤销西安秦巴与葛蓝新通于 2021 年 1 月 20 日签订的《药品上市许可持有人变更协议》及 2019 年 5 月 7 日签订的《技术转让合同》；（3）西安秦巴及葛蓝新通返还上述药品的药品注册批件、药品补充申请批件、药品再注册批件、包材备案稿以及产品质量标准颁布件等全部政府文件；（4）西安秦巴及葛蓝新通申请将上述药品的上市许可持有人变更为西安森格药业有限公司；（5）本案全部诉讼费用由西安秦巴及葛蓝新通承担。

葛蓝新通于 2023 年 2 月 24 日收到西安市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

按照最坏结果原则预计，若葛蓝新通在上述四起案件中败诉，发行人最大风险敞口为葛蓝新通不再持有上述药品上市许可。鉴于上述药品均为中药，不涉及发行人的核心技术和核心管线，并且，根据《招股说明书》及发行人出具的确认函，发行人现阶段专注于创新药的研发及商业化，因此，本所律师认为，相关诉讼不会对发行人核心技术体系和研发生产活动产生重大不利影响。

#### （5）柏拉阿图诉发行人的侵害商业秘密纠纷

就柏拉阿图与发行人的侵害商业秘密纠纷一案，西安市中级人民法院已于2022年9月7日作出本案一审民事判决书，认为柏拉阿图主张发行人侵害商业秘密证据不足，理由不充分，判决驳回柏拉阿图全部诉讼请求。截至本补充法律意见书出具之日，柏拉阿图已就本案提起上诉，一审法院已向发行人送达柏拉阿图提交的上诉状。

#### （6）柏拉阿图诉发行人的恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷

2022年12月，柏拉阿图再次以发行人提起（2020）浙01知民初26-31号系列案件的行为构成恶意提起知识产权诉讼为由，向杭州市中级人民法院提起诉讼，请求判令：1）发行人承担柏拉阿图经济损失及合理支出暂计2,000万元；2）发行人承担本案诉讼费。

发行人于2023年2月20日收到杭州市中级人民法院送达的案件资料，已开展应诉工作。截至本补充法律意见书出具之日，本案尚在一审审理过程中。

根据北京市鑫诺（西安）律师事务所出具的《关于浙江柏拉阿图医药科技有限公司与西安新通药物研究股份有限公司恶意提起知识产权诉讼损害责任纠纷之法律意见书》，柏拉阿图需承担发行人构成恶意诉讼的证明责任，而柏拉阿图本次提供的证据尚无法达到证明发行人恶意提起知识产权诉讼的证明目的，且其主张的预计经济损失无事实和法律依据，基于此，北京市鑫诺（西安）律师事务所研判柏拉阿图胜诉的可能性较低。

综上所述，本所律师认为，上述诉讼不会对发行人的生产经营产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成法律障碍。

### 3. 重大行政处罚

经本所律师核查，补充期间内，发行人未受到重大行政处罚。

## （二）发行人的实际控制人、持股 5%以上的股东涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人的实际控制人张登科、持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

## （三）发行人董事长、总经理涉及诉讼、仲裁及行政处罚的情况

根据相关方出具的承诺函及发行人出具的确认函，并经本所律师核查，补充期间内，发行人董事长、总经理张登科不存在尚未了结的或可预见的重大诉讼、仲裁及行政处罚案件。

## 二十一、发行人招股说明书法律风险的评价

发行人《招股说明书》对本补充法律意见书及已出具律师文件的引用真实、准确，不存在因引用本补充法律意见书及已出具律师文件的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

## 二十二、需要说明的其他问题

### （一）构成重大不利影响的同业竞争

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”。

补充期间内，发行人的控股股东、实际控制人张登科及其近亲属全资或控股的企业（发行人及其子公司除外）情况未发生变化。发行人从事的业务与前述企业从事的业务不存在相同或相似性，不存在同业竞争的情形。

### （二）实际控制人

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人实际控制人认定情况未发生变化。

### （三）锁定期安排

经本所律师核查，发行人控股股东及实际控制人已按照要求作出股份锁定承



诺。发行人申报前六个月内不存在增资扩股或从控股股东或者实际控制人处受让股份的情形。

#### **（四）涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为**

经本所律师核查，报告期内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在违反国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域法律、行政法规或者规章，受到刑事处罚或者行政处罚的行为；发行人合并报表范围内的子公司不存在重大违法行为。

#### **（五）期权激励计划和员工持股计划**

经本所律师核查，发行人不存在上市后实施的期权激励计划；补充期间内，发行人员工持股计划相关情况未发生变化。

#### **（六）信息披露豁免**

由于发行人就《招股说明书》《第一轮审核问询函》《第二轮审核问询函》所回复的部分信息涉及商业秘密，披露后可能严重损害发行人利益，发行人已就前述事项出具信息披露豁免申请，并已由保荐机构出具信息披露豁免的专项核查意见。

经本所律师核查，发行人已根据《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书》第七条的要求申请信息披露豁免。发行人信息披露豁免符合相关规定，豁免披露后的信息不会对投资者决策判断产生重大影响，不存在泄密风险。

#### **（七）股东信息披露的核查要求**

本所律师已根据《监管规则适用指引——关于申请首发上市企业股东信息披露》《监管规则适用指引——发行类第 2 号》出具《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司股东信息披露的专项核查意见》。

#### **（八）历史上自然人股东人数较多**

经本所律师核查，发行人不存在工会、职工持股会及历史上自然人股东人数较多的情形。

### （九）对赌协议

经本所律师核查，发行人历史上存在的特殊权益安排已经终止，符合《监管规则适用指引——发行类第4号》的要求。

### （十）资产管理产品、契约型私募投资基金投资发行人

经本所律师核查，发行人不存在资产管理产品、契约型私募投资基金直接持有发行人股份的情形。

### （十一）出资瑕疵

泰州宇通、汉富瀚宽、汉富璟晟存在未按期缴付增资价款的情形，但发行人及相关股东未因前述股东未按期缴付增资价款事项受到商务主管部门、工商行政管理部门或其他相关部门的行政处罚，前述股东未按期缴付增资价款的情形不构成重大违法违规行为，该等股东与发行人及发行人当时的其他股东之间不存在纠纷或潜在纠纷，未对发行人的合法存续造成重大不利后果，不会对发行人本次发行上市造成实质性法律障碍。

虽然创业园发展中心向发行人增资未履行评估程序、转让所持发行人股权未履行审计及评估程序，但不属于国有资产管理方面的重大违法违规，不存在国有资产流失的情形，不构成发行人本次发行上市的实质性障碍。

### （十二）发行人资产来自于上市公司

经本所律师核查，发行人不存在资产来自于上市公司的情形。

### （十三）股权质押、冻结或发生诉讼仲裁

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人支配的发行人股权不存在质押、冻结或发生诉讼仲裁的情形。

### （十四）境外控制架构

经本所律师核查，发行人的实际控制人实现控制的条线不存在境外控制架构。

### （十五）诉讼或仲裁

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”。

本所律师认为，相关诉讼案件不会对发行人生产经营造成重大影响，不构成本次发行上市的法律障碍。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员和核心技术人员不涉及重大诉讼或仲裁事项。

#### （十六）资产完整性

经本所律师核查，发行人不存在租赁控股股东、实际控制人房产或商标、专利、主要技术来自于控股股东、实际控制人授权使用的情形。

#### （十七）关联方和关联交易

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“九、关联交易及同业竞争”。

经本所律师核查，发行人已按照《公司法》《企业会计准则》和中国证监会的相关规定认定并披露关联方、关联交易；报告期内，发行人关联交易具有必要性、合理性和公允性，不存在对发行人或关联方利益输送的情形，不影响发行人的独立性，不会对发行人产生重大不利影响；控股股东、实际控制人与发行人之间关联交易对应的营业收入、成本费用或利润总额不存在占发行人相应指标的比例超过 30% 的情形；发行人已发生关联交易的决策过程与《公司章程》相符，所涉关联董事、关联股东均回避表决，独立董事未发表不同意见。

#### （十八）董事、高级管理人员、核心技术人员变化

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“十五、发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”。

本所律师认为，发行人最近两年内董事、高级管理人员及核心技术人员未发生重大不利变化，对发行人的生产经营没有产生重大不利影响。

#### （十九）土地使用权

经本所律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在使用或租赁使用集体建设用地、划拨地、农用地、耕地、基本农田及其上建造的房产的情形。

#### （二十）环保问题的披露及核查要求

经本所律师核查，报告期内，公司未发生环境污染事故，未因违反环境保护方面法律法规而受到主管部门处罚；公司生产经营与募集资金投资项目符合国家和地方环保要求；公司已建项目和已经开工的在建项目均已履行环评手续；公司未发生环保事故或重大群体性的环保事件，不存在有关公司环保的负面媒体报道等。

### （二十一）发行人与关联方共同投资

经本所律师核查，发行人不存在与控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其亲属直接或者间接共同设立公司的情形。

### （二十二）社保、公积金缴纳

本所律师认为，发行人报告期内存在应缴未缴社会保险和住房公积金，但发行人控股股东、实际控制人已承诺全额承担由此所造成的公司及其子公司的相关费用开支及全部经济损失，并且，发行人报告期内未因此受到处罚，发行人应缴未缴社会保险和住房公积金不属于重大违法行为。

### （二十三）公众公司、H 股公司或境外分拆、退市公司申请 IPO

经本所律师核查，发行人不属于新三板挂牌/摘牌公司、H 股或境外上市公司、退市公司，亦不涉及境外分拆、退市、境外上市公司资产出售的情形。

### （二十四）首发相关承诺

经本所律师核查，发行人及其实际控制人、股东、董事、监事、高级管理人员及核心技术人员已就发行人本次发行并上市作出相关承诺及约束措施，内容符合《公开发行证券的公司信息披露内容与格式准则第 57 号——招股说明书》第九十三条、《监管规则适用指引——发行类第 4 号》第十九条等规范要求，合法有效。

### （二十五）合作研发

经本所律师核查，补充期间内，发行人的合作研发情况未发生变化。

### （二十六）继受取得或与他人共用专利、技术许可

#### 1. 继受取得的专利

### （1）基本情况

补充期间内，发行人及其子公司新增一项继受取得专利，具体情况如下：

专利名称	专利类型	专利号	权利人	转让方	转让时间	授权公告日
一种新型联苯类衍生物及其制备方法与医药用途	发明	ZL 202110758087.9	发行人	中国药科大学	2021.8.23	2022.12.9

### （2）继受取得专利的重要性，与所提供产品或服务的内在联系

根据发行人的说明，上述专利应用于发行人主要在研产品 XTYW012 项目研究。

### （3）继受取得专利的背景、过程，是否存在瑕疵、纠纷和潜在纠纷

发行人与中国药科大学分别于 2021 年 6 月 2 日、2021 年 7 月 26 日签订《技术转让合同》（项目名称：PD-L1 小分子靶点 1 类新药专利及技术转让）、《<关于 PD-L1 小分子靶点 1 类新药专利及技术转让合同>的补充协议》，约定将上述专利的申请人由中国药科大学变更为发行人。经本所律师核查，相关专利不存在瑕疵，发行人与中国药科大学不存在纠纷和潜在纠纷。

### （4）原权利人的基本信息

经本所律师核查，原权利人中国药科大学的基本信息如下：

名称	中国药科大学
性质	事业单位
统一社会信用代码	12100000466006834N
宗旨和业务范围	培养高等学历医药人才，促进卫生事业发展。药学类和工商管理类学科高等专科学历教育 药学类、基础药学类、生物工程类、工商管理类、经济学类和管理科学与工程类学科本科学历教育 药学类、基础药学类学科研究生班、硕士研究生和博士研究生学历教育 博士后培养 相关科学研究、继续教育、专业培训、学术交流与咨询服务
住所	江苏省南京市童家巷 24 号

开办资金	22,695 万元
有效期	自 2021 年 09 月 29 日至 2026 年 09 月 29 日

除上述事项外，发行人补充期间内继受取得专利情况未发生变化。

## 2. 与他人共有专利

补充期间内，发行人及其子公司不存在与他人共有专利的情况。

本所律师认为，发行人继受取得专利不存在瑕疵、纠纷和潜在纠纷，不影响发行人的独立性，对发行人持续经营不存在重大不利影响；发行人不存在与他人共有专利的情形。

## （二十七）经营资质及产品质量

### 1. 经营资质

具体核查情况详见本补充法律意见书正文第三部分“十、发行人的业务资质”。

本所律师认为，报告期内，发行人及其子公司已取得从事生产经营活动所必需的行政许可、备案、注册或者认证等，不存在被吊销、撤销、注销、撤回的重大法律风险或者存在到期无法延续的风险；不存在未取得资格即开展经营活动的情况。

### 2. 产品质量

经本所律师核查，发行人的主要核心产品处于研发阶段，尚未实现上市销售；报告期内，仅有乳康颗粒产品的生产和销售。为保证产品质量，公司建立并执行《安全生产管理规程》等有关产品质量管理的制度。

本所律师认为，发行人的产品质量符合相关强制性标准、行业标准及其他规定的要求、关于产品质量检测的内部控制制度有效，报告期不存在因产品质量问题导致的事故、纠纷、召回或涉及诉讼、行政处罚。

## （二十八）安全生产

经本所律师核查，发行人报告期内的生产经营总体符合国家和地方安全生产的法规和要求，未发生安全事故。

## （二十九）注销或转让重要关联方（含子公司）

### 1. 注销或转让重要关联方（含子公司）

经本所律师核查，报告期内注销重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情况如下：

序号	关联方名称	关联关系	注销原因
1	深圳秦鹏	发行人全资子公司	基于对当地政府补助的预期而设立，后政府补助未落地，两子公司又无实际生产经营，因此将其注销。
2	江苏贯通	发行人全资子公司	
3	香港凯华	发行人全资子公司凯华公司的全资子公司	未实际开展经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。
4	农科孵化器	发行人参股子公司	已停止经营活动，不具备存续的必要性，因此将其注销。

上述关联方在报告期内不存在违法违规行为，不构成控股股东、实际控制人的重大违法行为，不影响发行人董事、高级管理人员的任职资格。

报告期内，发行人不存在转让重要关联方（子公司、实际控制人控制的其他企业、与发行人报告期内存在关联交易的企业等）的情形。

## 2. 已注销关联方的注销程序是否合规

经本所律师核查，上述关联方的注销程序合规。

## 3. 已注销企业注销后资产、人员去向

江苏贯通、深圳秦鹏、香港凯华未实际开展生产经营活动，无资产、人员，不存在纠纷或潜在纠纷。

农科孵化器的资产已经清算小组采取拍卖等处置措施，处置完毕及支付清算费用后，相关库存现金及银行存款已按股东实缴出资比例分配给相关股东；农科孵化器已向员工支付遣散费用，该等员工未在发行人及其子公司处任职，与农科孵化器不存在纠纷及潜在纠纷。

## （三十）有关涉税事项

根据《财政部、税务总局关于实施小微企业普惠性税收减免政策的通知》（财税〔2019〕13号），葛蓝新通自2019年1月起其应纳税所得额不超过100万元的部分，减按25%计入应纳税所得额，按20%的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于2021年12月31日届满。

根据《国家税务总局关于落实支持小型微利企业和个体工商户发展所得税优惠政策有关事项的公告》（国家税务总局公告2021年第8号），葛蓝新通符合小型微利企业条件，补充期间内，其应纳税所得额不超过100万元的部分，减按12.5%计入应纳税所得额，按20%的税率缴纳企业所得税，前述税收优惠的执行期限已于2022年12月31日届满。

除此之外，发行人不存在税收优惠到期或即将到期的情形。

### **（三十一）劳务外包**

经本所律师核查，报告期内，发行人不存在劳务外包的情形。

### **（三十二）所处行业的信息披露**

经本所律师核查，发行人信息披露真实、准确、完整；报告期内新制定或修订、预计近期将出台的与发行人生产经营密切相关的主要法律法规、行业政策对发行人的日常经营不存在重大不利影响；发行人已结合行业特征、自身情况等，针对性、个性化披露实际面临的风险因素。

### **（三十三）红筹企业**

经本所律师核查，发行人不属于红筹企业申请在科创板发行股票或存托凭证的情形。

### **（三十四）药品及医疗器械公司信息披露**

经本所律师核查，发行人主营业务为药物研发。发行人《招股说明书》除遵循一般规定外，已根据《公开发行证券的公司信息披露编报规则第25号——从事药品及医疗器械业务的公司招股说明书内容与格式指引》规定，根据行业特点及自身业务等披露相关内容，有针对性地揭示了风险。

### **（三十五）数据安全和个人信息保护**

经本所律师核查，发行人不属于数字经济、互联网平台企业，不涉及数据开



发利用等数据处理活动的情形。

**（三十六）中小商业银行披露及核查要求**

经本所律师核查，发行人不属于中小商业银行。

**（三十七）涉农企业**

经本所律师核查，发行人不属于涉农企业。

**（三十八）存在特别表决权股份**

经本所律师核查，发行人不存在表决权差异或类似安排。

**（三十九）转板公司**

经本所律师核查，发行人不属于全国中小企业股份转让系统精选层挂牌公司在上交所科创板转板上市的情形。

**二十三、结论**

综上所述，本所律师认为：

发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《首发管理办法》及其他有关法律、法规和规范性文件关于股票公开发行并在科创板上市的有关条件。发行人本次发行上市尚需由中国证监会作出同意注册决定。

（以下无正文，为本补充法律意见书签署页）

### 第三节 签署页

（本页无正文，为《国浩律师（深圳）事务所关于西安新通药物研究股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（三）》签署页）


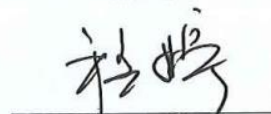
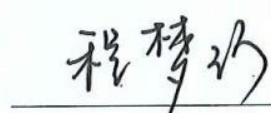
本补充法律意见书于2023年3月30日出具，正本一式肆份，无副本。



负责人：

  
马卓檀

经办律师：

  
吴爽  
  
程婷  
  
程梦珂