

证券代码：000931

证券简称：中关村

公告编号：2015-074

北京中关村科技发展（控股）股份有限公司 关于华素制药向军科院六所购买原料药及制剂临床批件 的公告

一、交易概述

1、本公司控股子公司北京中关村四环医药开发有限责任公司之控股子公司北京华素制药股份有限公司（简称：华素制药）拟以人民币叁佰陆拾万元的价格向中国人民解放军军事医学科学院（简称：军科院）毒物药物研究所（简称：军科院六所）购买盐酸二甲氨基苯酚原料药（化药 3.1 类）及制剂（化药 2 类）的临床批件，同时，双方联合申报新药证书和生产批件。

根据《深圳证券交易所股票上市规则》、《上市公司重大资产重组管理办法》等相关规定，本次交易不构成关联交易，也不属于重大资产重组。

2、根据《深圳证券交易所股票上市规则》、《公司章程》等相关规定，此项交易无需提交董事会审批，有关《盐酸二甲氨基苯酚原料药及制剂技术转让合同》已于 2015 年 9 月 16 日签署。

3、本次交易不必征得债权人同意或其他第三方同意。交易不存在诸如资产产权权属不清等重大法律障碍。

二、交易对方的基本情况

1. 交易对方：军科院六所是 1958 年 5 月由军科院药物、化学、药理三系合并而成，是国内三大药物研究所中最早且唯一按全学科完整配置的研究所，是国家新药研发的主要机构和骨干力量，隶属于军科院。建所以来，共获得国家军队新药证书 73 个，其中国家一类新药证书 7 个。目前，毒物药物研究形成了以抗毒、抗神经精神疾病、抗病毒及超级菌研究为优势特色的创新药物研发体系，以 7 个博士学位授权点、8 个硕士学位授权点、3 个博士后流动站为依托的人才培养体系。拥有国家重点实验室、国家工程技术研究中心、国家战略药品研发基地、国家药品安全评价和食品安全风险评估等五个

国家级创新药物研发平台，是我国创新药物研究的一支重要力量。

2、军科院及军科院六所与本公司及本公司前十名股东在产权、业务、资产、债权债务、人员等方面无关联关系，也没有其他可能或已经造成本公司及控股子公司对其利益倾斜的其他关系。

三、交易标的基本情况

1、交易标的概述

军科院六所将盐酸二甲氨基苯酚原料药及制剂的临床批件转让给华素制药，双方联合申报新药证书和生产批件。

以下内容引自军科院六所出具的《盐酸二甲氨基苯酚注射液基本情况介绍》：

(1) 基本情况

药品名称：盐酸二甲氨基苯酚注射液

注册分类：化药2类

剂型：注射剂

规格：2ml：0.2g

曾用名：4-二甲氨基苯酚，4-DMAP，DMAP等

适应症：无机氰（氰化钾、氰化钠）及有机氰（丙烯腈等）中毒急救

用法用量：肌肉注射，每次2mL（1支），一般不重复给药。

临床试验批件编号：

盐酸二甲氨基苯酚注射液：化药2类，2011L01523；

盐酸二甲氨基苯酚：化药3类，2011L01542；

药品现有状态：已通过伦理审核并获准启动临床试验，伦理批件号[2014]临伦审第016号；临床试验方案已在国家食品药品监督管理局公示备案（编号：CTR20140486）。

(2) 本品拟应用临床适应症特点及立项依据

①需求分析

以氢氰酸、氰化钾、氰化钠及丙烯腈等为代表的氰(腈)化物在冶金、制革、制药、电镀、有机玻璃及塑料生产中有着广泛的应用，在生产、运输、储存及使用等各项环节

中稍有不慎，即可出现泄漏而导致大规模人员中毒事件的发生。此外，由于氰化物本身具有毒性强、来源广泛及施放方便等特点，所以极有可能被恐怖分子所利用而成为恐怖袭击的工具。因此，凡在生产中涉及无机氰（氰化钾、氰化钠、氯化氰、溴化氢、亚铁氰化物、硫氰酸等）及有机氰（乙腈、氰酸钾酯、苯胺腈、氰基乙酸酯）的企业，如冶金、印染、石化、制药、电镀等，以及国家反恐部门，均对氰化物中毒治疗药物提出非常迫切需求。有鉴于此，在国家卫计委2009年出台的国家基本药物目录中，亦将氰化物中毒治疗药物列入了国家基本药物目录。

②本品与列入国家基本药物目录药物相比优势

大剂量氰化物中毒后几分钟，即可出现以呼吸循环功能抑制、昏迷及抽搐等为特点的严重中毒症状，如不及时救治，在中毒后几分钟乃至数十分钟，便可导致中毒人员死亡。氰化物本身所具有的毒性特点，对其治疗药物提出了更高的要求，即理想的氰化物中毒治疗药物，应具有在染毒现场给药，且在给药后迅速起效的特点。

相对于氰（腈）化物中毒治疗药物所提出的中毒现场给药、给药后快速起效的特殊要求，目前列入国家基本药物目录的氰（腈）化物中毒治疗药物（亚甲蓝注射液，硫代磷酸钠注射液）均存在明显缺陷。主要体现在两个方面：首先，在给药途径上，两者均为静脉注射，要求由专业医务人员操作，因此必须将中毒人员送至专业医疗机构才能完成给药，在此过程中需耗费大量时间，无法满足快速救治需求。且氰（腈）化物一旦中毒后，病人最为突出表现是循环衰竭、血管萎缩，导致注射困难。因此即使送至医疗机构，亦无法短时实施静脉注射。其次，在起效时间上，依据药效学及药代动力学研究结果，亚甲蓝及硫代硫酸钠从注射至起效时间需50分钟，相对于氰（腈）化物中毒致死时间（15-30分钟）而言，上述两种药物起效时间难以满足氰（腈）化物中毒救治需求。因此，两种目前主要用于轻、中度氰（腈）化物中毒救治，对重度氰（腈）化物中毒病人，二者缺乏有效治疗效果。

与亚甲蓝及硫代硫酸钠不同，盐酸二甲氨基苯酚注射液给药途径为肌注给药，因此可以直接配备在生产现场，必要时，普通操作工人经过简单培训即可完成现场给药。更为重要的是，药效学及药代动力学研究结果均已证实，盐酸二甲氨基苯酚注射液从给药到起效时间只需3-5分钟，因此能够很好满足现场给药、给药后迅速起效的特殊救治需

求。也正是这个原因，国家卫生部曾在2005年专门给国家食品药品监督管理局发函，明确提出对本品的迫切需求。在本品申报过程中，依据国家卫生部要求，国家食品药品监督管理局给本品开放了绿色通道，从申报至上会审评只用了三个月。

(3) 本品在临床研究中可能存在风险及今后应用的认可度

①有效性

近年来，由于急性氰化物中毒病人的增多及地方对军队特需药品了解的深入，盐酸二甲氨基苯酚注射液也曾在国家及军队相关部门的批准下，应用于地方急性氰化物中毒病人的现场紧急救治，并取得理想的治疗效果。现有公开发表文献已有多例盐酸二甲氨基苯酚注射液应用于氰（腈）化物中毒病人救治报道（附件1）。从附件可以看出，多例中、重度氰（腈）化物中毒病人在使用申报单位研发的盐酸二甲氨基苯酚注射液进行治疗，所有病人全部存活，且病人未出现明显不良反应。表明申报单位研发的盐酸二甲氨基苯酚注射液肌注给药、对急性氰化物中毒病人具安全、有效治疗效果。

②安全性

本品存在的主要不良反应为局部注射部位的刺激性，可引起局部注射部位疼痛。在国家药品审评中心组织的审评会上，与会专家曾对此不良反应进行过专项讨论，意见主要集中在两个方面：一、本品尽管可导致局部注射部位疼痛，但它是救治效果最佳的“救命药”，且只用一次。因此，相对于药物应用所产生的效益而言，该不良反应是可以忽略的。二、本品所引发的不良反应是自愈性的，经过2天至1周时间，此不良反应是可以恢复的，因此无需过度关注药物的不良反应。更为重要的是，本品既往已在10名健康受试者上进行过安全性验证，依据临床试验结果，本品所引发的不良反应在3天内基本可以恢复；在95例氰化物中毒病人救治上，本品给药后，未见引发严重后遗症的不良反应。详见附件1（相关结果已在公开文献发表）。

③临床试验中可能存在的风险

在国家食品药品监督管理局颁发的新药临床试验批件上，并未对本品安全性研究提出专项要求，要求研究的重点主要集中在药代动力学研究上。而申报单位过去已建立完成本品的药代动力学检测方法，因此本品在临床研究上不存在任何技术障碍。

④国家权威专著对本品的认可度

在国内近年出版的权威临床药物使用手册,包括:江明性主编的《新编实用药理学》;陈新谦、金有豫及汤光主编的《新编药理学》;李焕德及张毕奎主编的《解毒药物治疗学(第二版)》;万新祥、陈志良及刘强主编的《军事药理学》,徐腾达、于学忠主编的《现代急症诊断治疗学》均将我单位研发的盐酸二甲氨基苯酚注射液列为新型氰化物中毒特效治疗药物。

上述杂志所列举的盐酸二甲氨基苯酚注射液均为申报单位自行合成的产品,其对盐酸二甲氨基苯酚注射液的用法、用量、不良反应等与本品的使用说明书中所列举内容基本一致。详见附件1。

(4) 本品的特色和优势

①本品新颖性高。本品注册分类为化学药品2类,为完全意义的创新药物。

②本品疗效确切、无明显不良反应。如前所述,95例氰(腈)化物中毒病人实际应用结果表明。本品无论在给药途径及起效时间,均能很好满足氰(腈)化物中毒所提出的现场给药、给药后迅速起效的特殊要求;在实际应用中抗毒疗效显著,且应用病人未出现与给药相关严重不良反应。

③本品关注度大。本品为国内公认的唯一一个适用于中、重度氰化物、丙烯腈中毒特效急救药物,除用于工业用氰(腈)类毒物解毒外,在应对化学恐怖方面亦有着非常明确需求。因其所具有的迫切需求、不可替代性和良好治疗效果,国家卫计委、国家公安部均对该品种给予广泛关注。如国家反恐怖工作组曾在2010年给国家食品药品监督管理局出具《关于商情加快盐酸二甲氨基苯酚注射液审评工作的函(国反恐办函[2010]169号)》,明确提出将该品种作为特殊审批品种要求。因此,本品一旦获得生产批件,即可列入国家特殊品种储备计划,由国家定期采购。研发该品种,在获取经济效益同时,更具有重要社会意义,可显著提升企业科技含量高、社会责任感强的良好形象。

④本品研发风险极小,临床研究所需经费极低。如临床批件所描述的,本品临床试验只需完成药代动力学研究即可,不需开展耐受性研究及临床有效性研究,预计所需研究经费总计低于100万元;而申报单位过去已建立完成本品的药代动力学检测方法,因此本品在临床研究上不存在任何技术障碍。

⑤本品营销成本极低。与其它临床常见药品不同,本品为特殊用药。基于国家卫计

委及国家公安部等对本品种认可，本品一旦研发成功，将很快被列入国家基本药物目录，并由政府部门专项采购配发。此外，相对于现有临床应用的同类治疗药物，本品在疗效及应用的便宜性方面具有绝对优势和排他性，且在既往应用过程中，企业已对本品有了相当程度了解，因此无需开展针对性营销措施。

(5) 本品既往在国家相关部门储备情况

①国家反恐部门及军队储备情况

北京、上海、广州等多个城市反恐部门均储备了本品。以北京为例，年储备量为21,000支/年；上海比北京少，不到10,000支/年；其他重点城市年储备量总和在10,000-20,000支/年之间。军队总体储备量要超过国家，因保密原因，具体储备数字未列出。

②地方企业储备情况

除作为反恐应急产品储备外，国内多家在生产中涉及无机氰及有机氰的企业，亦储备了本品，体量在10,000-20,000支/年之间。需要说明的是，由于本品目前作为军队特需药品管理，因保密原因，本品在地方的应用需经过企业所在城市药监部门、安监部门、总后卫生部及国家药监部门联合审批，申请购买手续极为烦琐，因此尽管许多企业均对本品有着明确需求，但因购买手续烦琐等原因，未能购买本品。除此之外，本品生产单位生产本品的主要目的是为了军队及国家反恐部门专项应用，生产数量是计划性的。因此尽管企业有购买需求，因数量有限，往往无法获取。依此推算，本品在地方企业的使用量要远超上述数字。附件2列举了一些有代表性的企业近年来申请购买本品的基本情况。

附件 1、盐酸二甲氨基苯酚临床应用有效性及安全性总结

附件 2、发函购买盐酸二甲氨基苯酚注射液部分代表性企业目录。

2、本次交易由华素制药与军科院六所根据行业水平协商定价。

3、本次交易中不涉及债权债务转移的情况。

四、交易协议的主要内容：

甲方：北京华素制药股份有限公司

乙方：中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所

(一) 项目合作的内容和范围

乙方转让给甲方的技术内容为“盐酸二甲氨基苯酚原料药及注射液”项目，具体如下：

1. 盐酸二甲氨基苯酚原料药及注射液的临床前研究技术及资料；
2. 盐酸二甲氨基苯酚临床研究批件

(二) 转让经费与支付方式

1. 经费总额为：人民币叁佰陆拾万元（360万元）。
2. 经费由甲方分四个阶段支付给乙方。

具体支付方式和时间如下：

- 1) 签订合同后，20个工作日内，甲方支付乙方合同款的30%，即人民币壹佰零捌万元（108万元）；
- 2) 乙方按照合同要求，转交本项目全套临床前申报资料（纸版原件壹套及电子版），对甲方进行技术指导，完成原料药及制剂的工艺交接（甲方生产的产品符合质量标准的要求，批量为申报生产的量），甲方完成3批样品工艺验证并检验合格后，20个工作日内，支付乙方合同款的15%，即人民币伍拾肆万元（54万元）；
- 3) 甲方完成临床样品制备后，乙方协助甲方完成临床试验合同签订、获得伦理会批件、启动病例入组，并完成CDE临床试验登记后，20个工作日内，甲方支付乙方合同款的15%，即人民币伍拾肆万元（54万元）；
- 4) 乙方协助甲方完成全部临床试验及生产报批，通过研制现场核查并获得国家药品审评中心受理号后，20个工作日内，甲方支付乙方合同款的30%，即人民币壹佰零捌万元（108万元）；
- 5) 甲方获得国家食品药品监督管理局颁发的生产批件和/或新药证书后，20个工作日内，甲方支付乙方合同款的10%，即人民币叁拾陆万元（36万元）。

(三) 成果权属与分享

1、本合同生效且甲方如期支付乙方项目技术转让经费首付款后，本合同“第一条”中所述项目内容所有权即归甲方所有。

2、本项目由甲、乙双方共同署名申请新药证书，新药证书所有权归甲方，乙方具有署名权，具体署名排序为甲方第一，乙方第二；新药证书发放后，双方约定甲方持有新药证书正本、乙方持有新药证书副本。生产批件归甲方独家所有。乙方不得利用新药证书及该项目技术开展以获取商业利益为目的的生产与销售。

3、本项目获得生产批件及新药证书后，如甲方根据自身企业情况，将生产批件及新药证书转让给第三方，乙方应积极配合办理转让相关手续；如新药证书署名需要变更，甲方应确保乙方继续保留署名权，确保乙方与转让后的第三方各自单独持有署名变更后的新药证书；如甲方不能确保乙方继续保留署名权及持有权，乙方有权拒绝新药证书转让。

五、涉及本次交易的其他安排：无

六、本次交易的目的和对公司的影响：

二甲氨基苯酚为国内公认的唯一一个适用于中、重度氰化物、丙烯腈中毒特效急救药物，除用于工业用氰（腈）类毒物解毒外，在应对化学恐怖方面亦有着非常明确的需求。本品一旦获得生产批件，即可列入国家特殊品种储备计划，由国家定期采购。该品种的研发，具有重要社会意义，可显著提升企业科技含量高、社会责任感强的良好形象。本项目现已获得盐酸二甲氨基苯酚原料及注射液的临床研究批件，后续研发难度与风险均较低。

第五届董事会2015年度第十二次临时会议确立了公司战略发展方向是以“医药大健康产业”为核心构建公司未来业务，本次收购二甲氨基苯酚原料药及制剂临床批件是公司落实未来发展战略、实现可持续发展的举措之一，有利于丰富产品线，提升企业核心竞争力。本次交易对公司当期财务状况和经营情况不会产生影响，预计在未来将对公司的财务状况和经营情况产生积极影响。

七、备查文件

- 1、军科院六所出具的《盐酸二甲氨基苯酚注射液基本情况介绍》及其附件1-2；
- 2、盐酸二甲氨基苯酚原料药及注射液的临床批件复印件；
- 3、《盐酸二甲氨基苯酚原料药及制剂技术转让合同》。

特此公告

北京中关村科技发展（控股）股份有限公司

董 事 会

二〇一五年九月十六日