



成都苑东生物制药股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的 第三轮审核问询函之回复报告

保荐机构（主承销商）



中信证券股份有限公司
CITIC Securities Company Limited

广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

上海证券交易所：

贵所于 2019 年 6 月 3 日出具的上证科审（审核）〔2019〕212 号《关于成都苑东生物制药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三轮审核问询函》（简称“问询函”）已收悉，中信证券股份有限公司作为保荐人（主承销商），与发行人、发行人律师北京国枫律师事务所、申报会计师中汇会计师事务所（特殊普通合伙）对问询函所列问题认真进行了逐项落实，现回复如下，请予审核。

如无特别说明，本回复报告中的简称或名词的释义与招股说明书（申报稿）中的相同。

本回复报告的字体：

黑体：	问询函所列问题
宋体：	对问询函所列问题的回复
楷体：	对招股说明书的引用
楷体加粗：	对招股说明书的修改

目录

问题 1.关于产品和技术先进性.....	4
问题 2.关于在研 1 类新药与核心技术.....	45
问题 3.关于经营业绩.....	62
问题 4.关于市场推广服务.....	74
问题 5.关于带量采购政策对公司的具体影响.....	83
问题 6.关于相关产品的市场份额.....	89
问题 7.关于已上市产品的研发成果归属.....	100
问题 8.其他问题.....	107

问题 1. 关于产品和技术先进性

根据问询回复，发行人依据国家发改委发布的《增强制造业核心竞争力三年行动计划（2018-2020）》文件认定公司主要在产和在研产品属于高端药品。请发行人说明：（1）结合现有产品的市场规模、市场份额及临床疗效，说明发行人现有的首家化学仿制药、通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品是否属于发改委文件中“市场潜力大、临床价值高”的产品；（2）发行人依据国家发改委发布的《增强制造业核心竞争力三年行动计划（2018-2020）》认定现有产品属于高端药品，是否是对发改委文件的正确解读，发行人据此认定现有产品属于高端药品的相关依据是否充分。

请保荐机构核查并发表意见。

问题 1 之回复：

一、（1）结合现有产品的市场规模、市场份额及临床疗效，说明发行人现有的首家化学仿制药、通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品是否属于发改委文件中“市场潜力大、临床价值高”的产品。

回复：

截至报告期末，公司已拥有 3 个在产国内首家化学仿制药（盐酸纳美芬注射液、枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液），2 个首家通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品（富马酸比索洛尔片、布洛芬注射液），其市场规模和临床价值情况如下：

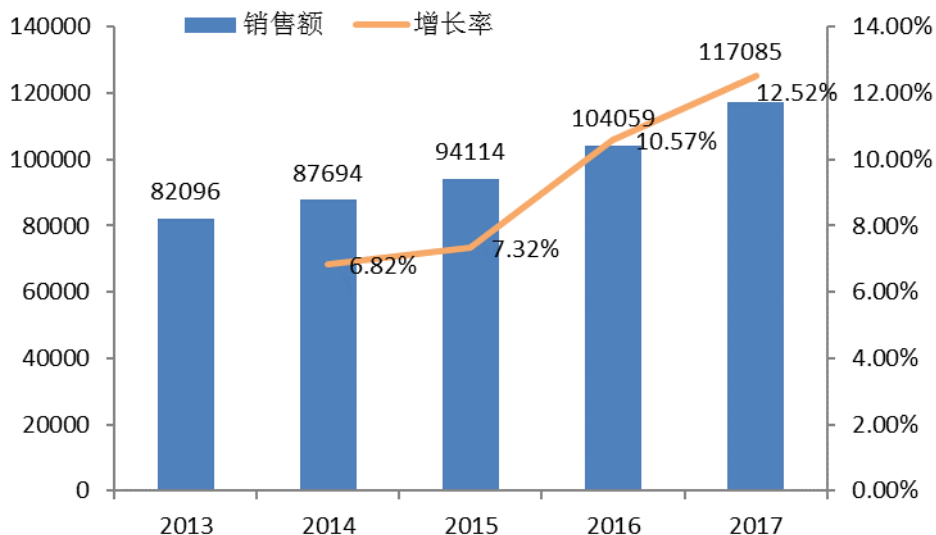
1、富马酸比索洛尔片

（1）市场规模情况

①富马酸比索洛尔片市场规模和市场份额

近年来，富马酸比索洛尔片市场规模持续增长。根据米内网 2017 年全国放大版数据库，富马酸比索洛尔片 2017 年市场规模 11.7 亿元，2017 年同比增长 12.52%。具体情况如下图：

2013-2017 年富马酸比索洛尔片化学药制剂市场规模和增长情况（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

根据米内网 2018 年重点城市样本医院数据库显示目前市场份额 6.84%，位居第三，作为首个通过一致性评价的 β 受体阻滞剂，市场增长空间大。市场份额占比情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	市场份额占比		
			2018 年	2017 年	2016 年
1	康忻	默克雪兰诺有限公司（原研）	69.82%	70.50%	72.33%
2	博苏	北京华素制药股份有限公司	21.65%	16.82%	16.57%
3	苏莱乐	苑东生物	6.84%	10.51%	8.7%
4	山益新	山德士（中国）制药有限公司	1.32%	1.63%	1.94%
5	新华达	岳阳新华达制药有限公司	0.00%	0.10%	0.14%

数据来源：米内网，注①2016、2017年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

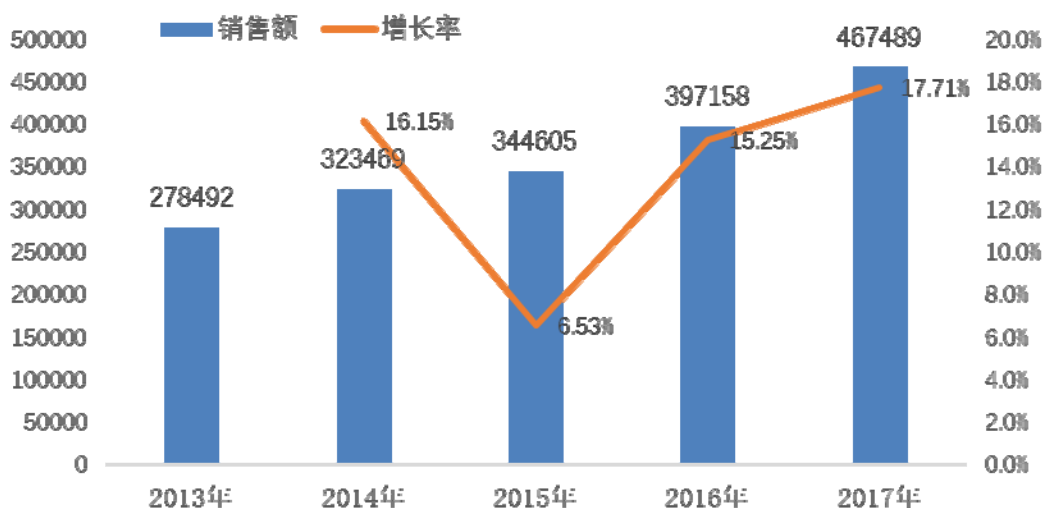
由于米内网 2018 年全国放大版数据库（包括基层医院数据）的市场份额数据尚未更新，所以 2018 年市场份额数据来源于米内网样本省市版数据库（主要是样本城市的重点医院数据）。公司该产品在基层医院的市场份额相对更高，所以统计口径变更后，公司上表中的 2018 年市场份额有所下降。但根据公司的财务数据，

公司富马酸比索洛尔片 2018 年的销售额依然保持增长。

②所在细分领域-β 受体阻滞剂的市场规模

富马酸比索洛尔片所在的细分领域为 β 受体阻滞剂，β 受体阻滞剂通过拮抗交感神经系统的过度激活而发挥降压作用，主要的降压机制涉及降低心排血量，改善压力感受器的血压调整节功能。β 受体阻滞剂市场规模较大，且近年来市场规模持续增长。据米内网全国放大版 2017 年放到大全国数据库，β 受体阻滞剂 2017 年市场规模为 46.7 亿元，同比增长 17.71%。

2013-2017 年米内网 β 受体阻滞剂市场规模和销售趋势（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017 年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018 年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

③受众人群数量和受众人群成长性分析

根据《中国心血管病报告 2018》，富马酸比索洛尔片用于高血压、冠心病（心绞痛）。心血管病现患病人数 2.9 亿，其中脑卒中 1300 万，冠心病 1100 万，肺原性心脏病 500 万，心力衰竭 450 万，风湿性心脏病 250 万，先天性心脏病 200 万，高血压 2.45 亿。

根据《高血压合理用药指南（第 2 版）》分析，高血压作为一种慢性非传染性疾病，也是我国患病率较高、致残率较高及疾病负担较重的慢性疾病。2016 年国家卫生计生委发布的数据显示：我国 18 岁及以上成人高血压患病率为 25.2%。尽管

近些年我国人群的高血压知晓率、治疗率、控制率已有改善，但仍处于较低水平。全国每年因血压升高所致的过早死亡人数高达 200 余万，每年直接医疗费用达 366 亿。

冠心病目前在我国的发病率呈逐年上升趋势，严重危害着人民群众的健康和生活。

（2）临床价值情况

各国高血压、冠心病等相关指南中推荐优先选择使用选择性的 β_1 受体阻滞剂。富马酸比索洛尔片和美托洛尔同属于选择性 β 受体阻滞剂，且美托洛尔上市时间较早，临床使用更为广泛。大型临床研究 CREATIVE 研究入组轻中度高血压病人，比较富马酸比索洛尔片与美托洛尔缓释片的临床疗效。另外有一项长达十五年，超过 10 万例患者的大规模真实世界研究，比较富马酸比索洛尔片组、其他 β 受体阻滞剂组与非 β 受体阻滞剂组，结果显示富马酸比索洛尔片组对于高血压患者的长期生存获益更佳。

公司的富马酸比索洛尔片于 2018 年 7 月获得通过仿制药质量和疗效一致性评价批件，表明公司的富马酸比索洛尔片与原研公司默克的富马酸比索洛尔片质量和疗效一致，且价格更低，极大的降低医保支出，提高了患者的依从性，符合国家以质量更优的仿制药替代专利到期的原研药的政策趋势，是高血压、冠心病、慢性心衰患者的更优选择。

①指南共识推荐

富马酸比索洛尔片被 20 多份国内外权威指南/共识推荐，是高血压一线用药，冠心病、心衰基础用药，收入 22 条临床路径。这些指南和共识是临床医生用药的依据和选择治疗方案的准绳。

《中国高血压防治指南 2018 年修订版》指出：常用降压药物包括钙通道拮抗剂（CCB）、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂 ARB、利尿剂和 β 受体阻滞剂五类，指南建议五大类降压药均可作为初始和维持用药的选择。

《冠心病合理用药指南第二版》中，苏莱乐（公司富马酸比索洛尔片）以商标名收录，指出 β 受体阻滞剂应作为稳定性心绞痛的初始治疗药物，且建议优先使用选择性 β_1 受体阻滞剂。

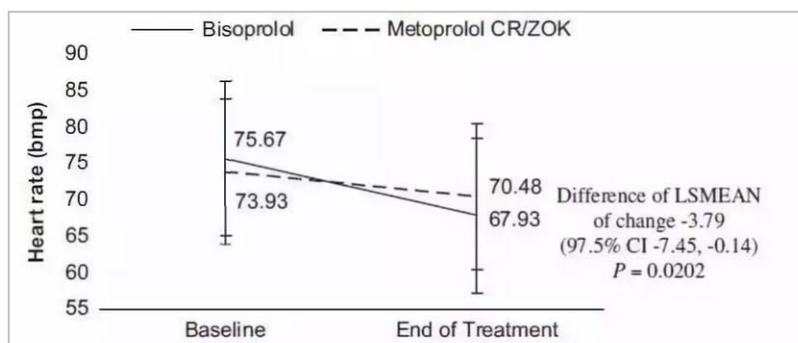
2017 年《高血压患者心率管理中国专家共识》优先推荐心脏高选择性长效 β_1

受体阻滞剂（如比索洛尔、美托洛尔缓释片）。

②临床效果

大型临床研究证实富马酸比索洛尔片降压和控制心率作用好，且可为高血压患者提供显著的长期生存获益。

在 186 例中国轻中度高血压人群中进行的比较富马酸比索洛尔片和美托洛尔缓释片对轻中度高血压患者的血压和心率控制研究（CREATIVE），比较了富马酸比索洛尔片和美托洛尔缓释片治疗 12 周对心率和血压的控制情况。结果显示，虽然两种药物降压疗效相当，但在降低最后 4 小时平均动态心率方面，富马酸比索洛尔片比美托洛尔缓释片更有效。



CREATIVE 研究：比索洛尔较美托洛尔缓释片更有效控制最后 4 小时心率

数据来源：1.Hypertens Res,2017,40(1):79-86.

2018 年发表的一项基于英国临床事件研究数据库（CPRD）、超过 10 万例患者的大规模真实世界研究表明，无论是与非 β 受体阻滞剂降压药相比，还是与其他 β 受体阻滞剂相比，比索洛尔均可为高血压患者提供显著的长期生存获益。



比索洛尔对比其它 β 受体阻滞剂及非 β 受体阻滞剂降压药的总死亡风险

数据来源：2.Sabidó M,et al.Pharmacol Res. 2018 Jan 31.pii:S1043-6618(17)31575-X. doi:

成都苑东生物的富马酸比索洛尔片于 2018 年 7 月获得仿制药质量和疗效一致性评价批件，并纳入《中国上市药品目录集》。证实成都苑东生物的富马酸比索洛

尔片与默克公司的富马酸比索洛尔片质量和疗效一致，可以相互替代。

③经济性

2017年1月国务院办公厅发布《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》中指出，对通过一致性评价的药品，及时向社会公布相关信息，并将其纳入与原研药可相互替代目录。

苑东生物苏莱乐®富马酸比索洛尔片与原研默克康忻®富马酸比索洛尔片各省中标价比较
(按5mg，每片的价格计算，单位：元/片)

省份	四川	北京	福建	贵州	海南	河南	湖北	湖南
苑东-苏莱乐®	2.26	1.55	1.49	1.55	2.26	1.56	1.549	1.78
默克-康忻®	2.979	2.85	2.835	2.85	3.035	2.85	2.932	2.85
省份	吉林	江苏	江西	辽宁	山东	山西	浙江	重庆
苑东-苏莱乐®	1.56	2.027	1.67	1.64	1.55	1.547	2.21	1.965
默克-康忻®	3.036	2.85	3.043	3.043	2.85	3.01	2.85	2.903

数据来源：各省招投标网站

由上表可见，成都苑东生物的苏莱乐®富马酸比索洛尔片日治疗费用显著低于德国默克的康忻®富马酸比索洛尔片，每片的价格便宜0.72-1.5元/片，且成都苑东生物的苏莱乐®富马酸比索洛尔片通过了仿制药质量和疗效一致性评价，质量和疗效与原研药一致，降低医保负担，符合国家以质量更优的仿制药替代专利到期的原研药的政策趋势，是高血压、冠心病、慢性心衰患者的更优选择。

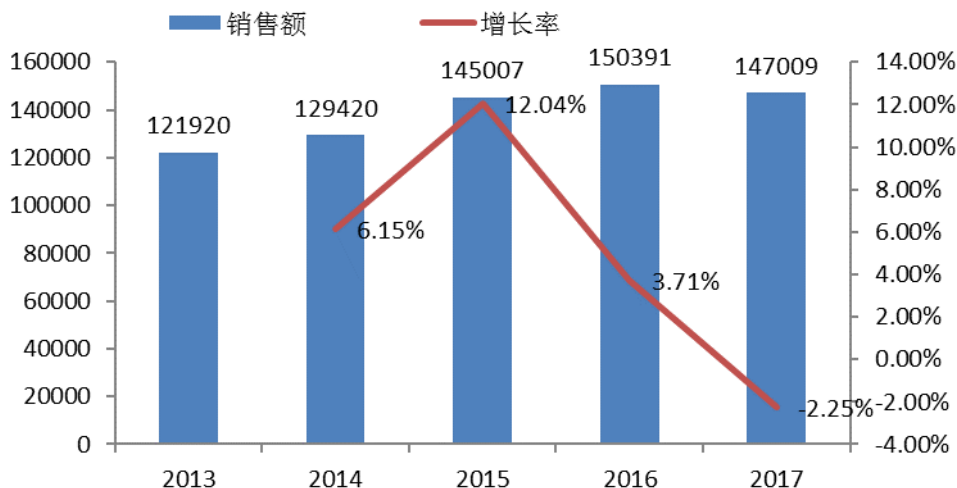
2、盐酸纳美芬注射液

(1) 市场规模情况

①盐酸纳美芬市场规模和市场份额

根据米内网2017年全国放大版数据库，盐酸纳美芬注射液2017年市场规模14.7亿元，同比增长-2.25%。

2013-2017年米内网全国盐酸纳美芬注射液市场规模和销售趋势（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

根据米内网 2018 年重点城市样本医院数据，公司的纳美芬注射液为国内首仿，市场份额 67.69%，位列第一。市场份额占比情况如下：

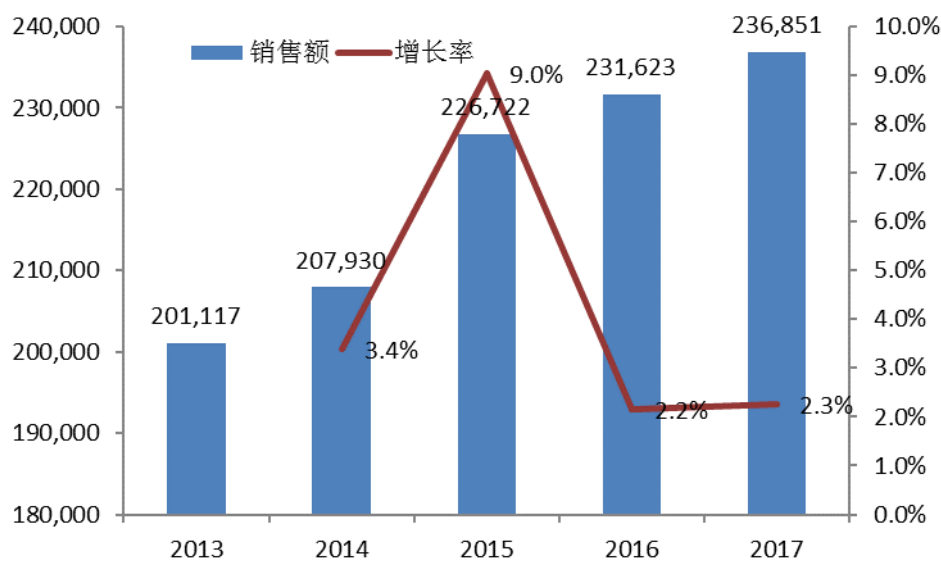
排名	品牌名称	生产企业	市场份额占比		
			2018 年	2017 年	2016 年
1	乐萌	成都天台山（公司的合作生产方）	67.69%	55.57%	47.93%
2	抒纳	海思科	14.58%	28.12%	33.9%
3	金美芬	灵宝市豫西药业有限责任公司	9.98%	13.58%	15.15%

数据来源：米内网，注①2016、2017年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

②所在细分领域-阿片受体拮抗剂的市场规模

根据 2017 年米内网全国放大版数据库，盐酸纳美芬注射液所在细分领域 2017 年市场规模 23.68 亿元，同比增长 2.3%。

2013-2017 年盐酸纳美芬注射液所在细分领域市场规模（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

阿片受体拮抗剂的市场竞争格局清晰，只有纳美芬纳洛酮和盐酸纳洛酮，具体情况如下：

排名	商品通用名	市场份额占比			
		2017年	2016年	2015年	2014年
1	盐酸纳美芬	62.07%	64.93%	63.96%	62.24%
2	盐酸纳洛酮	37.93%	35.07%	36.04%	37.76%

数据来源：米内网，注 1.市场规模数据来源于 2017 年全国放大版数据库（2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

③受众人群数量和受众人群成长性分析

盐酸纳美芬注射液的适应症为“用于完全或部分逆转阿片类药物的作用，包括由天然的或合成的阿片类药物引起的呼吸抑制”，主要用于术后阿片类药物引起的呼吸抑制的患者。目前全国住院手术人次为 4382.92 万人次，同比增长 10.05%，阿片类药物的应用十分广泛，该药副反应众多，尤以阿片类药物引起的呼吸抑制较为严重。术后阿片类药物引起的呼吸抑制是围手术期导致死亡和脑损害的重要原因。一项对 165 篇关于术后疼痛管理的文献所做的 Meta 分析研究发现，术后阿片类药物引起的呼吸抑制的发生率从 0.1 到 37% 不等，患病人数在 43.8-1621.7 万人。随着全国住院手术人次的不断增加，术后阿片类药物引起的呼吸抑制的患者将不断扩

大，阿片受体拮抗剂盐酸纳美芬注射液作为急救和重症的临床必需用药，市场规模也将维持增长。

（2）临床价值情况

纳美芬为新一代速效、长效、强效阿片受体拮抗剂，特异性及选择性较高，在神经保护治疗中得到了广泛应用，临床疗效优于纳洛酮，国内外指南及大量临床研究证实纳美芬用于急性酒精、安定、阿片类药物的中毒治疗，疗效显著。

①指南共识推荐

美国医院药师联合会（ASHP）推荐纳美芬为急救、解除呼吸抑制一线用药。盐酸纳美芬是一种高选择性、特异型的内源性阿片受体拮抗剂。可通过与过量的内源性阿片肽竞争，阻断集体在应激状态下引起的中枢神经、呼吸和循环系统等一系列病理反应。

②临床效果

根据孙洪涛的《盐酸纳美芬用于全身麻醉手术后催醒 50 例临床观察》，盐酸纳洛酮半衰期 1 小时，盐酸纳美芬半衰期 10.8 小时，因此盐酸纳美芬不需要连续多次给药。而盐酸纳洛酮作用时间短，一旦作用消失，容易使患者再度陷入昏睡和呼吸抑制；盐酸纳美芬主要对 μ 受体的亲和力是盐酸纳洛酮的 4 倍，对 κ 受体亲和力是盐酸纳洛酮的 28 倍。相较于盐酸纳洛酮，盐酸纳美芬注射液为新一代速效、长效、强效阿片受体拮抗剂。

③经济性

根据潘敏莺的《阿片受体拮抗剂治疗重度颅脑损伤的疗效评价及药物经济学分析》，盐酸纳洛酮和盐酸纳美芬的成本-效果比分别为 418.10、410.00，然而盐酸纳洛酮治疗方案较为繁琐，增加了医护负担，影响了患者的依从性。同时，盐酸纳美芬临床疗效优于盐酸纳洛酮，因此，盐酸纳美芬临床应用更具经济性。

3、枸橼酸咖啡因注射液

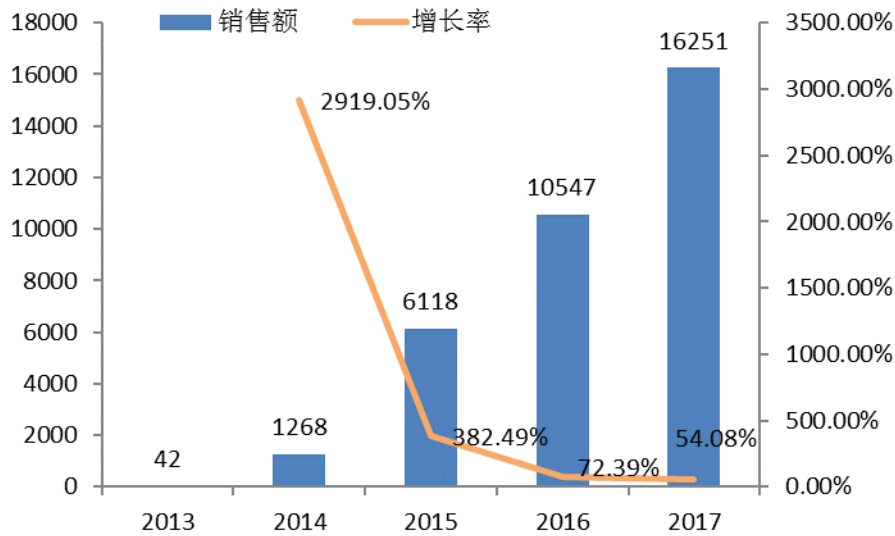
（1）市场规模情况

①枸橼酸咖啡因市场规模和市场份额

据米内网全国放大数据，枸橼酸咖啡因注射液 2017 年品类市场规模达到 1.6 亿元，同比增长 54.08%。公司的枸橼酸咖啡因注射液于 2017 年上市，为国内首仿，据米内网重点城市样本医院数据，2018 年市场份额 12.03%，位居市场第二位，市

场增长潜力较大。

2013-2017 米内网全国枸橼酸咖啡因注射液市场规模和销售趋势（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

枸橼酸咖啡因注射液的竞争格局较为清晰，只有两家企业。公司的枸橼酸咖啡因注射液为首仿产品，上市时间为2016年。公司该产品价格低于进口产品，上市后不断抢占进口产品的市场空间，市场占有率不断提升，具体情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	市场份额占比		
			2018年	2017年	2016年
1	倍优诺	意大利凯西制药公司	87.97%	95.97%	100.00%
2	善萌	苑东生物	12.03%	4.03%	0.00%

数据来源：米内网，注①2016、2017年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

②所在细分领域-治疗新生儿呼吸暂停药物的市场规模

枸橼酸咖啡因用于治疗早产儿呼吸暂停，所在适应症细分领域比较明确，但米内网等数据库尚无该细分领域统计数据。目前，枸橼酸咖啡因是唯一通过临床验证，在药品说明书上具备治疗新生早产儿呼吸暂停适应症的药物。

③受众人群数量及受众人群的成长性分析

新生儿呼吸暂停多发生于早产儿人群。根据国家卫健委《2018年我国卫生健康

事业发展统计公报》显示，2018年中国早产儿约为70万人，其中新生儿呼吸暂停发生率约23%，每年中国新生儿呼吸暂停约为16万人次。

（2）临床价值情况

呼吸暂停是早产儿常见的临床症状，特别是极低出生体重早产儿（<1000克），大约90%发生呼吸暂停。早产儿出现短暂呼吸中止（5至10秒）属正常情况，但反复、长时间发作可导致低氧血症，致缺氧性脑损伤、颅内出血及呼吸衰竭、肺出血，乃至死亡。呼吸暂停病情危急，需紧急处理。目前早产儿呼吸暂停的治疗措施包括非药物治疗和药物治疗。非药物治疗包括轻微呼吸暂停间歇发作的婴儿给予温和皮肤刺激，长期和经常性呼吸暂停补充氧气，氧气袋和面罩通气或气管插管和正压通气。如果呼吸暂停反复持续发作，必须实施药物治疗。枸橼酸咖啡因制剂，包括注射剂和口服溶液，于1997年12月31日在法国获准用于治疗早产新生儿呼吸暂停，于1999年9月21日获得美国FDA上市许可。目前，在欧美地区，枸橼酸咖啡因制剂已成为临床上治疗早产儿呼吸暂停的首选药物。国外儿科教科书将枸橼酸咖啡因制剂列入治疗早产儿呼吸暂停的首要药物。枸橼酸咖啡因及口服溶液也已被当前世界卫生组织核心基本药物标准目录以及儿童基本药物标准目录明确收载，并成为国外新生儿重症监护室（NICU）的常用药物之一。

①指南共识推荐

枸橼酸咖啡因是呼吸暂停（AOP）的推荐用药，获得了包括欧洲围产医学协会2019《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理指南》、美国儿科学会2016《早产儿呼吸暂停儿科医师管理指南》、中华医学会儿科学分会新生儿学组2006《早产儿管理指南》、及中华医学会儿科学分会新生儿学组2015《新生儿机械通气常规》在内的国际及国内指南推荐。

如美国儿科学会2016《早产儿呼吸暂停儿科医师管理指南》：枸橼酸咖啡因和氨茶碱在早产儿呼吸暂停的药物治疗中都有所应用，但由于枸橼酸咖啡因具有更长的半衰期，更高的治疗指数及不需要血药浓度检测的特性，更推荐使用枸橼酸咖啡因。

欧洲围产医学协会2019《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理指南》：在辅助撤机过程中应使用枸橼酸咖啡因（推荐级别：A1，为最高推荐级别）。

②临床效果

依据 Schmidt B 的《Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of

Prematurity》表明，枸橼酸咖啡因疗效显著，具有良好的安全性。5年的大规模临床研究显示，枸橼酸咖啡因在辅助撤机，减少早产儿支气管肺发育不良（BPD）、新生儿动脉导管未闭（PDA）、神经发育障碍的发生率方面均有显著作用，并且没有新增风险，具有良好的安全性。

依据张雁的《不同剂量枸橼酸咖啡因治疗早产儿呼吸暂停的临床效果》表明，高于标准剂量的枸橼酸咖啡因减轻呼吸暂停和提高撤机成功率的作用更优于标准剂量。对于提高早产儿呼吸暂停的临床疗效和撤机成功率来说，枸橼酸咖啡因每日维持剂量 10mg/kg 更优于 5mg/kg，同时并未增加不良反应发生。枸橼酸咖啡因对极低出生体重儿能降低其呼吸暂停发生率、提高撤机成功率，具有肺保护和脑保护作用，早期用药效果更优，高于标准剂量的枸橼酸咖啡因减轻呼吸暂停和提高撤机成功率的作用更优于标准剂量。

综上所述，枸橼酸咖啡因是目前唯一具有早产儿呼吸暂停适应症的药物，它具有快速长效控制早产儿呼吸暂停（AOP）的发作、不良反应少等特点。

③经济性

治疗早产儿呼吸暂停在临床上常用的治疗方案有机械通气和药物治疗（枸橼酸咖啡因是唯一在药品说明书上有治疗早产儿呼吸暂停适应症的药物）。根据 Dukhovny D 的《Economic Evaluation of Caffeine for Apnea of Prematurity》，枸橼酸咖啡因在治疗早产儿呼吸暂停上的经济效益优于传统的机械通气。早产儿发生呼吸暂停时，枸橼酸咖啡因治疗组与机械通气治疗组的成本效益分析表明，枸橼酸咖啡因是一种占主导地位的“双赢”的治疗方法，接受枸橼酸咖啡因治疗的早产儿可以同时具有更好的疗效和更低的医疗成本。枸橼酸咖啡因组和机械通气组早产儿的平均成本分别为 124466 加元和 133505 加元，枸橼酸咖啡因组可节省 9039 加元。

枸橼酸咖啡因因为法国原研，并未在中国上市。2013年 Alfa Wassermann 公司的枸橼酸咖啡因仿制药在中国上市。苑东生物的枸橼酸咖啡因为首家国产仿制药，2016年在国内上市。2018年进口仿制枸橼酸咖啡因市场份额为 88%，苑东生物的国产首仿枸橼酸咖啡因市场份额为 12%。因此，对比了全国进口仿制与国产首仿枸橼酸咖啡因类产品价格，国产首仿善萌中标价低于进口仿制药倍优诺。

省份/生产企业	成都苑东生物制药股份有限公司	意大利凯西制药公司
河南省	189.9	206.95

湖北省	189	206.95
山东省	189	206.95
西藏区	189	236

数据来源：各省招投标网网站

根据招投标网提供的数据，善萌中标价区间为 168.815-192.33 元，倍优诺中标价区间为 206.95-236 元，每支价格便宜 38.135-43.67 元。

综上所述，苑东生物的枸橼酸咖啡因善萌是临床必需药品，且价格低于进口仿制药倍优诺，不仅为国家节约了医疗费用，减轻了医保经济负担，同时能惠及更多的患儿家庭。

4、布洛芬注射液

(1) 市场规模情况

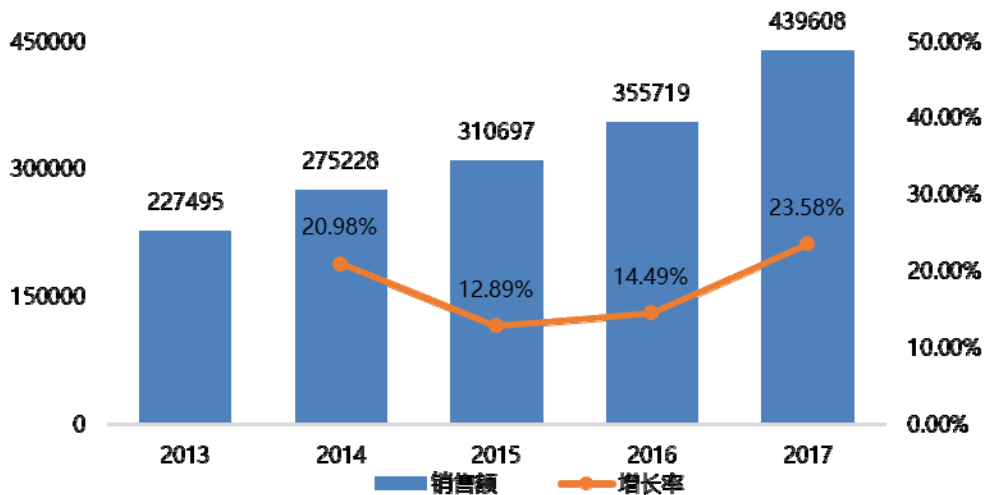
①布洛芬注射液的市场规模和市场份额

截至本招股说明书签署日，公司的布洛芬注射液为首仿独家上市品种，国内没有相关竞争产品。公司布洛芬注射液首仿上市的时间为 2018 年，仍处于市场培育期。由于为独家品种，所以公司该产品市场占有率为 100%。公司布洛芬注射液为同类产品中首家通过质量与疗效一致性评价产品。

②所在细分领域-非甾体抗炎药注射剂的市场规模

布洛芬注射液所在的细分领域为非甾体抗炎药注射剂。非甾体抗炎药是临床常用的兼具解热、镇痛和抗炎作用的一类药物，非甾体抗炎药注射剂临床使用也非常广泛。根据米内网 2013-2017 年全国放大版数据显示：所有非甾体抗炎药注射剂市场规模超过 10% 的增速，2017 年非甾体抗炎药注射剂市场规模为 43.96 亿元，同比增长 23.58%。

2013-2017 年米内网全国非甾体抗炎药注射剂的市场规模（单位：万元）



数据来源：米内网，注①2013-2017年市场份额规模来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新

③受众人群数量及受众人群的成长性分析

布洛芬注射液主要用于发热和镇痛。

通常情况，体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$ 常规采用物理退热；超过 39°C 采用口服退热药物或外用剂；对于高热不退的患者考虑注射剂。根据临床疾病的特点和年龄因素，儿童和中老年患者的临床治疗退热需求远高于成人，随着人口的自然增长和老龄化的社会因素叠加，未来需要静脉退热药物进行治疗的患者人群数量将呈增长趋势。

据《2017-2022年中国生物医药市场分析预测及发展趋势研究报告》，全国住院手术人次为4382.92万人次，同比增长10.05%，术后疼痛发病率高，术后镇痛市场潜力较大。术后疼痛涉及临床科室较多，不同手术类型的疼痛程度不同，其中中重度疼痛比例高达80%以上，主要集中在骨关节、创伤、胸科、颅脑等外科治疗领域，该部分患者镇痛需求强烈。

(2) 临床价值情况

国内在公司主导的药物上市前多中心临床研究结论显示：

布洛芬注射液用于围手术期镇痛：能有效减少阿片类药物用量，且针对环氧化酶具有均衡抑制作用，打靶、可能发生的消化道风险和心血管风险均较低，针对术后疼痛伴发热的患者尤其适用。

布洛芬注射液用于成人退热的优点：0.5小时起效，1小时降低体温1度的患者可达到70.59%，对于急性高热和超高热持续的患者以及不能口服给药的患者尤

其适用。

①指南推荐共识

布洛芬注射液上市后经国内多家临床单位使用，已经充分验证了药物的有效性和安全性，截止目前已被多个临床组织和协会以共识治疗指南的形式进行推荐。如《成人日间手术专家共识》；《The Diagnosis and Therapy of Degenerative Knee Joint Disease: Expert Consensus from the Chinese Pain Medicine Panel》，即《退行性膝关节病诊疗中国疼痛科专家共识》（英文版）；《肌筋膜疼痛综合征专家共识》以及《成人急性发热急诊诊治专家共识》等推荐临床使用。

②临床效果

成人退热治疗：布洛芬注射液上市后，针对成人急性高热和不能口服药物伴高热持续的中老年患者均能快速安全退热的治疗效果，对于急诊、门诊甚至部分住院病人的急性高热应用潜力巨大，与现有主要的静脉退热针剂相比，布洛芬注射液起效迅速，退热作用持久且安全性好。根据 Peter E 等《多中心随机安慰剂对照成人重症和非重症发热患者应用不同剂量布洛芬注射液退热研究》结果显示：成人重症和非重症发热患者应用布洛芬注射液单次给药退热作用显著，安全性好。

公司布洛芬注射液参考原研产品得到美国药品监督管理局 FDA 批准的儿童适应症后,正积极补充申报获批儿童适应人群，将会对发热的患儿体温迅速下降并提高患儿的治疗舒适度，治疗依从性更好。作为美国药品监督管理局 FDA 推荐的可用于 6 月龄以上婴幼儿急性发热的退热治疗药物之一，新的适应症拓展将会极大地满足医患需求。根据 Samia N.等《多中心随机研究：布洛芬注射液用于住院发热患儿疗效、安全性和药代动力学研究》结果显示：与口服对乙酰氨基酚组相比，布洛芬注射液组对儿童急性发热的退热效果更明显，维持正常体温持久。与对乙酰氨基酚相比，静脉注射布洛芬可使基线温度的变化大大降低。

成人镇痛治疗：根据 The American Anesthesiology™ 2014 Conference(2014 年美国麻醉学术大会)大会报道《布洛芬注射液用于腹腔镜胆囊切除术后患者单独或联合阿片类药物进行镇痛研究》结果显示：单独应用布洛芬注射液针对成人轻中度（术后）疼痛，或者联合阿片类药物针对围手术期术后镇痛，该产品能有效减轻患者的静息或运动状态下的疼痛评分，安全性高。与其他的常用药物相比较，该药物的起效时间短，镇痛效果明显，有效减少阿片类药物的用量从而减少阿片类药物的依赖风险和毒副作用。根据 Xintong Liu 等《随机对照双盲研究：布洛芬注射液用

于多种不同手术成人术后疼痛管理》指出：布洛芬注射液用于术后镇痛能减少吗啡用量 22%（400mg）；不同剂量治疗组的患者血尿常规/血生化/凝血功能/电解质和心电图改变无差别，带给患者安全且有效的镇痛。

③经济性

由北京大学医药管理国际研究中心牵头的布洛芬注射液药物经济学研究结果显示：布洛芬注射液治疗组相比对照组（赖氨匹林注射液和注射用氟比洛芬酯）具有显著的药物经济学优势，其增加了健康产出，增量成本效果比小于国内三倍人均 GDP 的支付阈值，具备显著的药物经济学优势。

综上，发行人现有的首家化学仿制药、通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品属于发改委文件中“市场潜力大、临床价值高”的产品。

一、（2）发行人依据国家发改委发布的《增强制造业核心竞争力三年行动计划（2018-2020）》认定现有产品属于高端药品，是否是对发改委文件的正确解读，发行人据此认定现有产品属于高端药品的相关依据是否充分。

一、对于国家相关文件的解读

（一）关于发改委有关高端药品定义文件的解读

在新一轮科技革命和产业变革蓬勃兴起，全球范围内创新资源快速流动，产业格局深度调整的背景下，为促进创新，突破制造业重点领域关键技术实现产业化，增强制造业核心竞争力，国家发改委 2017 年发布了《增强制造业核心竞争力三年行动计划(2018-2020 年)》（发改产业[2017]2000 号）。

《增强制造业核心竞争力三年行动计划(2018-2020 年)》中的“高端医疗器械和药品关键技术产业化”章节的具体内容如下：

“医疗器械和药品是推进健康中国建设的重要基础，也是建设制造强国的重点领域。提升中高端医疗器械和药品供给能力，是保障人民群众就医用药需求的重要支撑。产业化的重点任务是：

1、加快高端医疗器械产业化及应用。重点支持 PET-MRI、超声内窥镜、手术机器人、全实验室自动化检验分析流水线（TLA）等创新医疗器械产业化。支持具备一定基础的 PET-CT、CT、MRI 等高性能影像设备，高能直线加速器及影像引导

放射治疗装置等治疗设备，高通量基因测序仪、化学发光免疫分析仪、新型分子诊断仪器等体外诊断产品，全降解冠脉支架、神经刺激器、组织器官诱导再生和修复材料等新型植入介入产品，高端智能康复辅助器具、高精度即时检验系统（POCT）等产品升级换代和质量性能提升。

2、推动高端药品产业化及应用。针对肿瘤、心脑血管、糖尿病、免疫系统、病毒及耐药菌感染等重大疾病治疗领域，推动靶向性、高选择性、新作用机理的创新药物开发及产业化。支持市场潜力大、临床价值高的专利到期首家化学仿制药和生物类似药的开发及产业化，支持通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品产业升级。支持 2015 年以来已获新药证书或已申报新药生产的化学药 1-2 类新药（新化合物和改良型新药）、中药 1-6 类新药（含民族药）及新经典名方产品、国内首家上市的生物药产业化。

3、加强专业化技术服务平台建设。支持医疗器械、药品专业化咨询、研发、生产、应用示范服务平台建设，为行业提供关键技术开发、标准制订、质量检测和评价、临床研究、应用示范等公共服务，推动行业全面转型升级，促进产品质量性能提升，提高医药产业分工协作和生产集约化水平。”

其中，明确了“推动高端药品产业化及应用。针对肿瘤、心脑血管、糖尿病、免疫系统、病毒及耐药菌感染等重大疾病治疗领域，推动靶向性、高选择性、新作用机理的创新药物开发及产业化。支持市场潜力大、临床价值高的专利到期首家化学仿制药和生物类似药的开发及产业化，支持通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品产业升级。支持 2015 年以来已获新药证书或已申报新药生产的化学药 1-2 类新药（新化合物和改良型新药）、中药 1-6 类新药（含民族药）及新经典名方产品、国内首家上市的生物药产业化。”

根据文件，市场潜力大、临床价值高的专利到期首家化学仿制药，通过仿制药质量和疗效一致性评价的产品都是被纳入支持的高端药品。

综上，公司认为市场潜力大、临床价值高的首仿药品和通过一致性评价产品属于高端药品，对发改委相关文件的解读正确。公司根据上述发改委文件认定现有首仿药和通过一致性评价产品属于高端药品的依据充分。

（二）国务院等政府部门亦发布了一系列文件支持首仿药、仿制药质量一致性

评价

《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》（国食药监注[2013]34号）中明确：“开展仿制药质量一致性评价，全面提高仿制药质量是《国家药品安全“十二五”规划》的重要任务，是持续提高药品质量的有效手段，对提升制药行业整体水平，保障公众用药安全具有重要意义。各省级药品监督管理部门务必高度重视仿制药质量一致性评价工作，充分认识该项工作的重要性、复杂性和长期性，充分认识开展仿制药质量一致性评价对确保药品质量安全，促进医药经济结构调整和产业升级，进一步增强我国医药产业国际竞争能力的重要意义。应将仿制药质量一致性评价工作纳入“十二五”期间药品监管工作重点，加强组织领导，落实工作责任，按照国家食品药品监督管理局工作部署，结合本行政区域实际情况，制定具体实施方案，确保各项工作落到实处。”

《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》（国办发〔2016〕11号）中明确，“促进创新能力提升。加大科技体制改革力度，完善政产学研用的医药协同创新体系。加强原研药、首仿药、中药、新型制剂、高端医疗器械等创新能力建设，优化科技资源配置，打造布局合理、科学高效的科技创新基地。运用数据库、计算机筛选、互联网等信息技术，建设医药产品技术研发、产业化、安全评价、临床评价等公共服务平台。”

《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》（国发〔2016〕67号）中明确：“推动生物医药行业跨越升级。加快基因测序、细胞规模化培养、靶向和长效释药、绿色智能生产等技术研发应用，支撑产业高端发展。开发新型抗体和疫苗、基因治疗、细胞治疗等生物制品和制剂，推动化学药物创新和高端制剂开发，加速特色创新中药研发，实现重大疾病防治药物原始创新。”。

二、关于公司符合科创板定位的进一步说明

（一）公司坚持面向科技前沿

1、公司在产主要产品具备开发难度与技术性

（1）富马酸比索洛尔片

富马酸比索洛尔片为公司首家通过一致性评价的产品。

要保证富马酸比索洛尔片与原研产品体外药学质量一致及体内生物利用度等效，主要有以下三方面难度：

a.研究清楚并制备出与原研产品晶型一致的原料药是制剂一致的关键。鉴于不同的晶型或是不稳定晶型的转变都会导致体外溶出及体内生物等效的风险，而目前公开文献又暂未涉及富马酸比索洛尔任何晶型的相关报道，因而研究清楚原研产品的晶型并且制备相同晶型的原料药是开发该产品的主要难度之一。

b.处方工艺是确保产品有关物质和溶出曲线的关键。富马酸比索洛尔本身对湿、对热和光照均不稳定，如采用常规的湿法制粒而后压片的制备工艺极易导致有关物质升高，故公司采用工艺较为复杂的干法制粒压片工艺，而此工艺对于产品溶出曲线的控制又较难，所以该产品制剂处方工艺的设计和关键参数的控制是该产品开发的另一难点。

c.原辅料的粉体学研究及控制是确保产品质量均一稳定的关键。由于该产品采用干发制粒压片的制备工艺，其体外溶出曲线受物料本身的物理性质影响很大，故原辅料的粉体学研究及控制是确保产品质量均一稳定的关键。

基于上述问题，公司通过反向解析技术获得原研市售品为晶型 I，并通过筛选及结晶的方式的控制，成功的获得了比索洛尔原料药的稳定晶型 I。该晶型的原料具有工艺稳定、溶解性好、有关物质低且更稳定的优势，从而为该产品一致性评价确定了良好的物质基础。该核心技术均已申请专利，具体为：“一种富马酸比索洛尔晶型I及其制备方法，专利号为 ZL201610604361.6”，同时该原料已申报欧盟并获得欧盟 CEP 证书。其次，在该产品制剂工艺过程中公司设计了粉末直压的工艺，同时对该生产工艺进行研究，对混合的参数（混合方式、转速、时间）、物料粉体学指标（粒度、堆密度）及主压片参数（转速、硬度）进行了精益控制，产品稳定性和均一性均显著提升，同时确保了体外溶出与原研品一致性，为后续生物等效性的通过奠定了坚实的基础。该技术公司已申请专利保护，具体为“富马酸比索洛尔片剂组合物及其制备方法，专利号：ZL201310060430.8”。基于上述技术的保障，该产品于 2018 年 7 月 20 日获得国内首家一致性评价批件。

(2) 盐酸纳美芬注射液

盐酸纳美芬注射液为公司的首仿产品。

该产品质量稳定性的控制难度极大，处方工艺是关键。由于该产品主成分不稳定，在高温、光照条件均不稳定，有关物质增长明显。通过杂质谱分析，主要的降解杂质为双纳美芬。双纳美芬的生成主要是纳美芬的自氧化反应，通过自由基进行，而氧气、高温、光照、金属离子的浓度等因素均可促进该反应的进行，而传统的无菌灌装工艺、充氮及加入抗氧化剂等不能有效的抑制有关物质的增长，因此，该产品的稳定性是行业内公认的技术难题，因此该产品的处方工艺设计和关键参数的控制，有效保证产品的稳定是该产品开发的主要难度；这是该产品 1995 年在美国上市后一直未能被国内企业仿制的重要原因。

公司通过长期的研究，对该产品原料、辅料、工艺各影响因素进行了详细的筛选，最终确定了该产品以精准控制电导率的注射用水和合适的辅料组成的处方组合，同时对灌装关键参数如氮气充填压力、灌装速度进行了精益控制。该技术有效克服盐酸纳美芬注射液在放置过程中的降解，产品稳定性得到了显著改善，从而保证了该产品国内的首仿上市。目前，该技术公司已申请专利为“一种盐酸纳美芬注射液药物组合物及其制备方法”，专利号 ZL 201510395219.0。

(3) 枸橼酸咖啡因注射液

枸橼酸咖啡因注射液为公司的首仿产品。

该产品为注射剂，且主要用于治疗早产新生儿呼吸暂停，故对产品质量要求极高，特别是有关物质和不溶性微粒的控制既关键又难度大。因此，高要求的产品质量在一定程度上也为该产品的仿制设置了较高的技术障碍。

针对该产品的特殊性，公司自主发明提供一种新的枸橼酸咖啡因注射液药物组合物及其制备方法，通过对制剂缓冲体系、灭菌等关键点的控制与创新，使得产品处方及制剂工艺简便，易于操作，制备得到的产品质量可控，与原研相比有关物质质量更低，稳定性好，更适合于工业化生产。该发明技术有效保证了该产品在国内的首仿上市，并已请专利保护，具体为“一种枸橼酸咖啡因注射液药物组合物及其制备方法”，专利号为：201410840801.9。

(4) 布洛芬注射液

布洛芬注射液为公司的首仿产品并通过一致性评价。

布洛芬注射液为坎伯兰药物制剂有限公司(Cumberland Pharmaceuticals Inc.)研发并于 2009 年 6 月 11 日得到美国食品药品监督管理局的批准。该产品是首个获得批准的治疗疼痛和发热的静脉注射制剂。但该产品在临床使用中须稀释到葡萄糖或氯化钠输液中，而该产品原料药溶解性非常差，特别受输液的 pH 值影响极大，因此原研产品溶于国内输液中即会产生浑浊甚至沉淀。为避免出现此风险，并保证临床的安全性，该产品的处方设计和工艺控制是关键；同时该产品中已知杂质 I（4-异丁基苯乙酮）为布洛芬的主要降解产物，该杂质会引起中枢神经系统方面的不良反应，故该产品在经历高温灭菌时确保有关物质控制该杂质在较低的限度范围内难度较大。

公司借鉴 DOE(试验设计)的设计理念，对该产品的处方设计进行了系统的筛选和评估，建立了该产品处方工艺的控制技术：即以精氨酸作为助溶剂的，并按照特定的摩尔比制成，注射液的 pH 控制在精确的范围之内。本处方的设计对布洛芬注射液对高温和强光的耐受能力显著提高，具有更好的稳定性，且对血管也无刺激性，同时能够有效满足临床静脉滴注的要求。该技术运用确保了公司在众多仿制药企业中首先获得批准上市，并通过一致性评价，同时入选《中国上市药品目录集》。该处方已申请专利，具体为“布洛芬注射液组合物及其制备方法”，专利号 ZL201010293328.9。

(5) 乌苯美司胶囊

该产品为公司首个申请一致性评价，并获得临床批件的品种，有望成为国内首家通过一致性评价。

该产品为胶囊剂，且相关资料显示，该产品上市胶囊剂存在崩解和药物溶出缓慢等问题，在一定程度上影响了药物的生物利用度。因此，该产品一致性评价最大的难点在于和原研产品在药学和临床上的一致性，尤其是在杂质控制水平和生物利用度等效。具体来说，首先，从相关信息显示乌苯美司为多晶型药物，据文献报道，该药物存在 α 、 β 、 γ 三种晶型，但未有明确报道原研使用晶型，鉴于不同的晶型或是不稳定晶型的转变都会导致不同溶解行为，因而研究清楚原研的晶型状态或获得和原研一致的纯度符合要求的晶型是生物等效的首要前提；其次该产品为多手性化合物，且为多肽的结构，杂质多且结构复杂是该产品的另一特点，因此该产品

的杂质控制是药学一致的重要前提；最后，该产品属于难溶性药物，溶出曲线的控制比较难，所以该产品制剂处方工艺的设计和关键参数的控制是该产品开发的另一难点。

针对上述部问题，公司通过反向解析技术获得原研市售品为 γ 晶，并采用等电点梯度调节的析晶技术成功获取了原料药稳定的 γ 晶型，该技术使用避免了析晶过程中的爆发式析晶导致的对晶型不纯和杂质包裹，有效解决了原料药品型和杂质的问题，产品质量优于日本药典标准，从而为该产品一致性评价确定了良好的物质基础。该核心技术均已申请专利，具体为“一种高纯度乌苯美司的制备方法”专利号为：ZL201610621722.8，目前该原料已申报日本并获得 JP 登记证书。同时，公司设计了喷雾干燥制粒的工艺，通过内加崩解剂和外加崩解剂相结合，有效控制了胶囊的崩解速度，从而改善了产品溶出度。该技术条件下有效保证了产品的稳定性和溶出曲线与原研的一致性。目前该项目公司已经首家申报一致性评价，并获得临床批件。该工艺公司已进行专利保护，具体为“一种乌苯美司胶囊药物组合物及其制备方法”，专利号：ZL201310063849.9。

(6) 注射用复方甘草酸苷

该产品为甘草酸单铵盐 S、甘氨酸和 L-盐酸半胱氨酸组成的复方制剂。由于甘草酸苷在碱性条件下才具有良好的溶解性，但 L-盐酸半胱氨酸稳定性又较差，恰好在中性及碱性溶液中易被空气氧化为胱氨酸，微量铁及重金属及温度的催化均可促进其氧化，因此产品的稳定性是该产品重要挑战之一；同时该产品原研为注射剂，注射剂的生产工艺过程对产品的稳定性也是严峻的考验。因此，该产品处方及制备工艺的设计和控制在产品研发面临的重要的技术难题。

针对该品种，公司首先设计了抗氧剂和特定的 pH 调节剂的处方组合，找到了 L-盐酸半胱氨酸的稳定区间；同时，公司针对性的修改该产品的剂型为冻干剂型，从而设计了冷冻干燥的工艺，并对冻干曲线关键控制参数进行了精益控制。上述技术的开发，有效规避了产品生产过程中的高温灭菌等不稳定因素对产品质量的影响，同时冻干参数的精益控制又进一步保证了终产品的最终形态，从而解决了产品的稳定性和临床使用的复溶问题。

(7) 伊班膦酸钠注射液

该产品为双膦酸单钠盐，结构简单且易降解是该产品的主要特点，且受 pH 值影响尤其明显。故有关物质和不溶性微粒的控制在一定程度上也为该产品的仿制设置了较高的技术障碍

针对该品种，公司设计了在处方中使用醋酸-醋酸钠的缓冲体系，确保了产品 pH 值在稳定区间内的耐受性，从而有效保证了产品生产过程和储存期内的稳定性，有关物质得到显著控制，并减小静脉给药时产生的刺激性；同时，公司采用了特殊处理的安瓿作为内包装材料，提升了该产品与包材的相容性，减少了包材中相关物质的释放，从而有效保证了该产品的不溶性微粒。该技术公司已申请专利保护，具体为“一种伊班膦酸钠注射液组合物及其制备方法”，专利号 ZL201310180719.3。

2、公司围绕技术性强的高端药品进行布局

公司继续坚持以高端仿制药为基础、小分子创新药物为重点、大分子生物药谋发展的战略，围绕技术性强的高端药品进行布局。

（1）以高端仿制药为基础

公司围绕肿瘤、心脑血管、麻醉镇痛、糖尿病和儿童用药等重点领域，积极布局市场潜力大、临床价值高以及国家急需并鼓励开发的产品，形成重点领域产品群，同时推动在产产品质量和疗效一致性评价。公司现有 7 个在产产品正在开展一致性评价，包括枸橼酸咖啡因注射液、伊班膦酸钠注射液、乌苯美司胶囊等核心产品。通过首家上市和进口替代，有利于解决药品的可及性及可负担性。

公司 41 个在研项目中仿制药项目有 32 个，在肿瘤、心脑血管、麻醉镇痛、糖尿病和儿童用药等领域储备了多个临床价值高，并且有机会抢首仿的产品（如替格瑞洛分散片、硫酸吗啡盐酸纳曲酮缓释胶囊、盐酸美金刚缓释胶囊等），其中奥氮平片、盐酸美金刚缓释胶囊等已被纳入首先审评。公司关注国家急需和鼓励开发的产品，在研产品中的 EP-0030P 和 EP-0027OS 均被列入国家卫生健康委员会（原国家卫生计生委办公厅）牵头发布的鼓励研发申报儿童药品清单。公司依托缓控释技术平台，开发盐酸美金刚缓释胶囊、硫酸吗啡盐酸纳曲酮缓释胶囊和氨酚羟考酮缓释片等高端制剂产品，以技术壁垒为手段，实现产品的差异化。

32 个在研仿制药产品中，有 8 个产品已申报生产，其中有 2 个产品获得优先审

评，分别为盐酸美金刚缓释胶囊和奥氮平片。

原国家食品药品监督管理总局于 2016 年 3 月 4 日发布了《总局关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》（2016 年第 51 号），并于自公告发布之日起实施。因此公司 32 个在研仿制药产品均已按照或者后续将按照化学药品新注册分类申报，获批后视同通过质量和疗效一致性评价。

32 个在研仿制药产品中，截止 2019 年 5 月 31 日，有 14 个产品尚无同类产品申报/获批生产，占比为 43.75%，公司将力争首仿获批。

（2）以小分子创新药物为重点

为顺应国家高质量、创新发展战略，公司十分重视创新药研发，公司通过多年的创新药研发技术积累，已经具有创新药物结构设计合成及评价集成技术、药物晶型集成创新与产业化技术、缓控释制剂技术、制备工艺设计与精益控制技术 4 大类创新药关键核心技术。同时公司建立了创新药技术平台，该平台能支撑创新药研发的化合物结构设计及合成、药物筛选、临床前药效学评价、临床前药物代谢动力学、临床前药物安全性评价、中试放大及分离纯化、药物质量标准和质量控制、新制剂与新释药系统、药物临床评价等创新药研发技术，通过该平台申请了 24 个专利（其中 7 个国际专利）；目前公司在研创新药有 7 个 1 类新药（包括 1 个 1 类新药处于 I 期临床试验阶段，1 个 1 类新药处于 II 期临床试验阶段，2 个 1 类生物药），有 2 个 II 类新药；创新药领域为国家发改委发布《增强制造业核心竞争力三年行动计划(2018-2020 年)》规定的肿瘤（如 D0011）、心脑血管（如 CX3002）、糖尿病（如优格列汀）等重大疾病治疗领域，主要是靶向性、高选择性创新药物开发及产业化。

（3）以大分子生物药谋发展

公司将借助现有的研发、生产、销售一体化的产业链优势、完备的药物筛选体系及成药性评价体系，继续引入生物药研发领域的高端领军人才，建立国际化的生物药研发管理体系。在原有的长效蛋白药物技术平台上通过扩大核心团队，拓展人源化、全人的抗体技术平台及伴随诊断研发平台，通过自主研发与国际合作方式丰富生物药研发管线，加速公司生物药 EP-9001A 单抗注射液、D0011 长效融合蛋白注射液研发和产品上市进程。

（二）公司面向经济主战场

截至报告期末，公司已成功实现 16 个化学药制剂产品和 11 个化学原料药产品的产业化，其中在产首仿 3 个，首家通过一致性评价 2 个；多个原料药通过国际认证并出口国际市场。公司上市产品涵盖抗肿瘤、心血管、消化、麻醉镇痛、儿童用药等重点领域，并在市场上形成了一定的知名度。2018 年，公司已经实现销售收入 7.69 亿元，净利润达到 1.35 亿元。

公司主要产品市场规模较大，且公司市场份额较高。根据米内网样本省市版的数据，2018 年公司 7 个主要产品中的 3 个产品市场占有率排名第一，3 个产品市场占有率排名第二，1 个产品市场占有率排名第三；在除进口/原研产品外，2018 年公司 7 个主要产品中的 5 个产品市场占有率排名第一，2 个产品市场占有率排名第二。公司主要产品已实现较好的盈利效应

（三）公司面向国家重大需求

公司主要产品临床价值高，相关首仿和通过一致性评价产品，实现了进口替代，降低了患者支付负担，减轻医保压力，面向了国家和人民的需求。

1、富马酸比索洛尔片

富马酸比索洛尔片为公司首家通过一致性评价的产品。该产品一致性评价批件的取得，实现了该产品在质量和疗效上的本质提升并达到了和原研药质量疗效的一致，从而在临床使用过程中有效的替代原研药，可以很大程度上降低患者的用药费用，这无疑大大减轻了老百姓的经济负担，尤其对于那些需要长期用药的心脑血管病患者，大大提升了药物的可及性。

2、盐酸纳美芬注射液

纳美芬注射液作为一种新型可注射用的长效阿片类拮抗剂，具有作用时间长，用药剂量小，安全范围广，且对阿片受体无激动作用，不产生依赖性，高效低毒的优势。该品的首仿上市，及时填补国内新一代阿片受体拮抗剂市场空白，为临床急救抢救用药提供了新的选择；同时该品种仿制技术的突破也为同类型品种，如纳洛酮等的技术瓶颈的突破拓展了思路，提供了宝贵的经验借鉴。

3、枸橼酸咖啡因注射液

枸橼酸咖啡因注射液 1999 年在美国上市，作为临床唯一治疗早产儿呼吸暂停适应症的药物，《欧洲新生儿呼吸窘迫综合征管理指南》、美国儿科学会《早产儿呼吸暂停儿科医师管理指南》和中华医学会《早产儿管理指南》均将该药作为早产儿呼吸暂停防治首选推荐药物。而在我国，早产儿呼吸暂停领域尚无临床用药批准上市。该产品的上市，为国内早产儿呼吸抑制用药领域提供了更多的用药选择；同时质量优于进口，而价格更低的优点，一定程度上完全可以替代原研，并减少了国家医保费用支出。

4、布洛芬注射液

布洛芬注射液为公司的首仿产品并通过一致性评价。布洛芬注射液与布洛芬口服制剂相比,具有起效更迅速,还可应用于不能耐受口服给药的患者,如气管插管手术、昏迷状态、胃能动性下降、恶心、刚做过外科手术,或是其它因素而不能摄食、消化、吸收口服药物的患者的优势；其次，退热和镇痛双适应症，该产品联合阿片类药物使用能降低阿片类药物剂量，且与所有的非甾体镇痛药注射剂药物相比：心血管风险较小，安全性更高。FDA 批准了儿童应用（ ≥ 6 月龄）的适应症，将能更好满足儿童患者对退热和镇痛治疗的需求。该品种的获批，弥补了国内在急诊高热、超高热缺乏安全性高的注射剂药物（原有中药针剂和赖氨匹林注射剂严重不良反应报道多，有致死案例报道）的空白；同时，联合阿片类药物使用有效降低了阿片类药物剂量，降低了单用阿片类药物达到镇痛效果的同时而引起的恶心呕吐、便秘等不良反应，大大提升了患者的依从性。

5、乌苯美司胶囊

该产品为日本化药株式会社于 1987 年 6 月首次在日本获得上市批准，剂型为胶囊剂，商品名 Bestatin。乌苯美司能激活人体细胞免疫功能，刺激细胞因子的生成和分泌，促进抗肿瘤效应细胞的产生和增殖，该产品具有对人体非常安全，其不良反应轻，且发生率低的优势。该产品的一致性评价的获批，将大大实现该产品在质量和疗效上的本质提升，有效规避临床使用的有效性和安全性风险；同时，临床使用过程中也能有效的替代原研药，可以很大程度上降低患者的用药费用，尤其是肿痛患者，这无疑大大减轻了老百姓的经济负担。

6、注射用复方甘草酸苷

该产品具有临床使用广泛，见效快，疗效好，使用安全的优势，为肝病用药领域提供更多的选择，尤其是在慢性肝病的治疗方面起到积极的作用；同时该产品与传统抗病毒药的联合使用，又避免了长期使用抗病毒治疗导致的耐药的发生，甚至使病毒的复制反弹，导致病情加重方面起到了有效的预防作用。

7、伊班膦酸钠注射液

伊班膦酸钠属双膦酸盐化合物，大量临床试验表明：每周或每月 1 次使用与每日使用口服制剂疗效相当，同时也是目前第一个可直接静脉注射而不会导致肾功能损害的双膦酸盐。因此该产品具有疗效确切，安全性高，作用时间长的优势。公司三种规格（1ml:1mg、2ml:2mg、6ml:6mg）产品上市，丰富了该产品已有的上市品种，在为临床用药选择提供了更多的便捷性；同时疗效确切，安全性高，作用时间长的优势，也大大提升了患者用药的依从性。

（四）公司掌握具有自主知识产权的核心技术

1、药物晶型集成创新及产业化技术

药物晶型可以影响到药物的理化性质，进一步影响药物临床有效性、安全性以及质量。而优势晶型可以提高药物的生物利用度、减低毒副作用，提高晶型药物的质量标准，因此在研发早期进行多晶型的筛选、晶型稳定性研究、生物活性评价研究等，可以为优势晶型的选择提供科学依据和质量保障，同时避免使用无药效的晶型，节约研发成本，提高研发质量。

目前国内还缺乏成熟的从研发到工业化大生产全流程的系统性晶型研究评价体系。公司经过十多年的努力，形成了晶型研究全流程的平台技术，包括优势晶型发现、结晶工艺研究、共晶研究、定性定量分析检测、质量控制、成药性评价等关键技术，通过这些技术保障和质量控制能够充分保证晶型的稳定性和质量以及临床疗效，系统性地解决了国内国际制药产业的重大难题。

药物晶型集成创新与产业化技术对应的主要成果和应用情况包括：①应用在乌苯美司等产品开发中，实现原料药国际化高质量标准，出口日本；②通过固体核磁共振反向解析技术的研究，构建药物固态存在形式分析模型，应用到富马酸比索洛尔的处方工艺研究中，实现原料药国际化高质量标准，出口日本和欧洲，片剂国内首家通过质量与疗效一致性评价；③运用共晶技术，2 类新药沙库巴曲缬沙坦钙

钠获得临床批件，正在临床试验阶段；④用于优格列汀、CX3002 和甲磺酸乐伐替尼等在研药物的晶型筛选、鉴别、检测、结晶工艺等研究环节。

药物晶型集成创新与产业化技术相关的专利情况如下：

序号	专利授权号	发明名称	对应项目/药物
1	ZL 201610604361.6	一种富马酸比索洛尔I晶型及其制备方法	富马酸比索洛尔
2	ZL 201610622299.3	一种乌苯美司 δ 晶型及其制备方法	乌苯美司
3	ZL 201510758232.8	一种血管紧张受体拮抗剂和中性内肽酶抑制剂复合物	沙库巴曲缬沙坦钙钠
4	ZL 201610604361.6	一种富马酸比索洛尔I晶型及其制备方法	富马酸比索洛尔
5	ZL201410331993.0	一种黄嘌呤化合物的多晶型及其制备方法、用途	优格列汀

2、创新化合物结构设计合成及评价集成技术

创新药物的研发需要经历疾病靶点的发现和确认、先导化合物的筛选、构效关系研究、结构优化和修饰，候选化合物的确认、药理毒理、药代动力学研究、制剂研究、临床试验 I、II、III 期，新药上市申请和获批上市的基本流程。全球公认创新药物研发具有“高技术、高投入、高风险、长周期”的开发特点。

公司在研究疾病靶点成药性的基础上，通过计算机辅助药物设计技术，如同源模建、虚拟筛选、药效团模建、早期成药性预测等，缩短发现苗头化合物和先导化合物的时间；并将组合化学和高通量筛选等新技术，使用到先导化合物的发现和优化过程，获得具有治疗优势的创新化合物。公司自主建立了化合物库，用于药物筛选，包括虚拟筛选及高通量筛选，形成了独特的创新药研发模式。

由于化合物设计和优化需要进行大量筛选，其结果是不可预期的，具有不确定性和失败风险，优化后还需要通过系统的原料药合成研究、制剂研究、质量研究评价、临床研究等，循环进行反馈，最终才能获得具有预期效果的最佳药物。公司经过近十年的研发技术积累，逐渐形成了一套基于疾病靶点属性的创新化合物结构设计、合成及评价集成技术。其主要成果和应用情况包括：① 1 类创新药优格列汀和 CX3002 获得临床批件，正在进行临床试验；② 2 类新药沙库巴曲缬沙坦钙钠获得临床批件，正在进行临床试验。

公司取得多项化合物专利，其中 7 项为国际授权发明专利，具体情况如下：

序	专利授权号	发明名称	对应项目/药物
---	-------	------	---------

号			
1	ZL 201210205666.1	黄嘌呤衍生物	优格列汀
2	ZL 201610365388.4	黄嘌呤衍生物（分案）	优格列汀
3	PCT: US9255098B2	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
4	PCT:EP2865680B1	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
5	PCT:JP6080324B2	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
6	PCT:AU2013280099B2	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
7	PCT:RU2635109C2	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
8	PCT: CA2879850C	XANTHINE DERIVATIVE	优格列汀
9	ZL 201210205678.4	黄嘌呤衍生物	优格列汀
10	ZL 201310025800.4	黄嘌呤衍生物	优格列汀
11	ZL 201310025749.7	黄嘌呤衍生物	优格列汀
12	ZL 201310024815.9	黄嘌呤衍生物	优格列汀
13	ZL 201310025489.3	黄嘌呤衍生物	优格列汀
14	ZL 201310576837.6	一种吡啶类衍生物	CX3002
15	PCT:US9815833B2	PYRIDINE DERIVATIVE AND MEDICAL USE THEREOF	CX3002
16	ZL 201510193889.4	尿嘧啶衍生物	CX1002
17	ZL 201110396812.9	一种恶唑烷酮类化合物	CETP 抑制剂
18	ZL 201210205856.3	一种恶唑烷酮化合物及其制备方法	FXa 抑制剂
19	ZL 201210205700.5	一种噻唑类化合物及其制备方法	噻唑类
20	ZL 201210205622.9	一种反式-3-吡啶基-4-吡啶并二氮杂卓环 庚烷基-2,5-吡咯烷-2,5-二酮化合物及其制 备方法	酪氨酸激酶抑制剂
21	ZL 201210205892.X	一种嘌呤胺类化合物及其制备方法	嘌呤胺类
22	ZL 201210205893.4	一种 2,4-嘧啶二胺类化合物及其制备方法	2,4-嘧啶二胺类
23	ZL 201110393956.9	一种水溶性三醇胺的衍生物	丙泊酚衍生物
24	ZL 201510855653.2	一种氨溴索衍生物及应用	氨溴索衍生物

3、缓控释技术

缓控释技术指能使药在体内长时间内持续释放以达到血药浓度长时间恒定维持在有效浓度范围之内的制剂技术。由于普通制剂吸收特性造成血药浓度的谷峰现象，而缓释制剂释药缓慢，血药浓度平稳，在延长作用时间，减少毒副作用方面较普通制剂有较大的优越性。

公司缓控释技术的主要包括骨架型缓控释制剂技术、膜控型缓控释制剂技术、

长效注射剂技术。

（1）骨架型缓控释制剂技术

骨架型制剂是指药物和惰性固体骨架材料通过压制或融合技术制成片状、小粒来控制释药速率而起控释或缓释作用。公司的骨架型缓控释技术的优势体现在已研发成功骨架型缓控释双层片，即融合了骨架型缓释技术和双层片技术。双层片的每层含有不同的药物或辅料，速释层的药物首先在体内快速释放和吸收；缓释层的药物在体内缓慢释放和吸收，可较长时间维持有效血药浓度。因此，该剂型非常适合于按顺序释放的二种药物组成的复方制剂。公司的该项核心技术在国内领先，实现复方制剂中的二种药物的缓控释。

该技术已成功应用到氨酚羟考酮缓释片的研发。氨酚羟考酮缓释片于 2015 年获得国家药监局“麻醉药品和精神药品研制立项批件”，是由羟考酮和对乙酰氨基酚组成的复方缓释药物制剂，含有速释和缓释成份，速释成份的药物快速起效，可以实现 1 小时内缓解疼痛，缓释成份的药物稳定持续地释放药物，可以实现长达 12 小时的持续镇痛。

（2）膜控型缓控释制剂技术

公司的膜控型缓控释技术的优势体现在膜控型复方药物小丸技术。缓控释小丸技术特点是先制成含药丸芯，芯外包上一定厚度的包衣膜。药物释放速率主要由包衣膜控制，膜衣材料通常由在胃肠道中不溶解的聚合物和致孔剂组成，致孔剂遇水溶解或脱落而在包衣膜上形成微孔，使丸芯中的药物恒定释放，达到药物血药浓度平稳且生物利用度高。公司的膜控型复方药物小丸技术领先于国内水平，技术难度在于药物丸芯外层均匀覆盖另一种药物后再包上一定厚度的包衣膜。

该技术已成功应用到硫酸吗啡盐酸纳曲酮缓释胶囊的研发。硫酸吗啡盐酸纳曲酮缓释胶囊于 2011 年获得国家药监局“麻醉药品和精神药品研制立项批件”，是由阿片受体激动剂硫酸吗啡和阿片受体拮抗剂盐酸纳曲酮组成的复方缓释制剂，其技术特点为胶囊内装硫酸吗啡控释小丸，丸芯是盐酸纳曲酮，丸芯外覆盖硫酸吗啡。该技术具有遏制药物滥用的效果，若碾碎或咀嚼后服下，丸芯中的纳曲酮释出，拮抗吗啡的作用，从而遏制企图通过吸服或注射而获得欣慰感。

（3）长效注射剂技术

长效注射剂是指通过肌肉或其他软组织局部注射给药后，在局部或全身起缓释作用的制剂。长效注射剂能提供更平稳的血药浓度，能维持数日乃至数月治疗时间，同时降低注射的给药频率，提高患者用药的顺应性，实现患者自我管理，减少医疗负担。

公司的长效注射剂技术采用的是一种微粒制剂也称微粒给药系统。微粒给药系统指药物与生物可降解材料载体，经过一定的分散包埋技术制得具有一定粒径（微米级或纳米级）的微粒组成的药物制剂，具有掩盖药物的不良气味与口味、液态药物固态化、减少复方药物的配伍变化、提高难溶性药物的溶解度、提高药物的生物利用度、改善药物的稳定性、降低药物不良反应、延缓药物释放、提高药物靶向性等作用的药物制剂。

公司的长效注射剂技术先进性体现在微粒给药系统融合独特的辅料，实现搭载药物可缓慢释放长达 7 天至 6 个月，满足疾病特征的临床用药需求，降低医疗负担，提高患者的依从性继而提高疗效，国内尚无同类产品申报或上市。

公司缓控释技术主要成果和应用情况包括：①硫酸吗啡盐酸纳曲酮缓释胶囊是国内第一个被批准立项的遏制阿片类药物滥用的产品，并已获得临床批件，正在临床试验阶段；②盐酸美金刚缓释胶囊已申报生产并获得优先审评；③氨酚羟考酮缓释片、布比卡因美洛昔康缓释注射液正在进行药学研究。

公司该类核心技术以技术秘密的形式进行保护。

4、制备工艺设计与精益控制技术

该技术主要涉及原料药的制备工艺技术和制剂制备工艺技术。（1）原料药的制备工艺技术是药物开发的基础，具体包括对工艺路线设计、起始原料、试剂和有机溶剂的选择、反应条件及中间过程的控制、含量、杂质的分析控制、产品质量、经济效益、环境保护等方面进行综合评价；（2）制剂的制备工艺技术是将原料药加入一定的辅料并通过复杂的制备工艺制成疗效好、毒性小、性能稳定、便于服用和携带方便的各种剂型。具体包括，液体制剂、固体制剂、半固体及其他制剂处方设计筛选，和质量研究相结合的制备工艺研究、放大，到最终将所开发的产品处方和工艺移交给生产部门进行生产的全过程综合评价。

由于采用不同的原料合成、纯化、精制工艺会获得不同的产品质量，因此对制

备工艺全过程的控制才能保证生产工艺的稳定、可行；而采用不同的处方和工艺所获得制剂产品也会具有不同的稳定性和质量，并进一步影响到制剂产品的临床有效性和安全性。因此，公司在每个产品研发开始阶段都会进行充分调研，在原料和制剂的制备过程中对关键步骤、关键参数、处方种类用量、生产工艺等进行优化设计，确保原料和制剂产品相比现有技术安全性提高、环境更友好、质量优异、稳定性好、具有临床疗效更优的技术效果，同时有效降低研发和生产成本。

公司制备工艺技术对应的主要成果和应用情况包括：①原料药的生产领域，达到收率高、成本低、节能减排的效果；②制剂产品的生产领域，通过辅料处方筛选，达到原辅料更相容、药物稳定性更好、更适合工业化大规模生产的效果。目前公司的主要产品大部分都已应用对应的制备工艺技术，制备工艺技术为公司生产高质量产品提供了保障。

制备工艺技术相关的专利情况如下：

序号	专利授权号	发明名称	对应项目/药物
1	ZL 201610621722.8	一种高纯度乌苯美司的制备方法	乌苯美司
2	ZL 201110142191.1	一种甲基溴化铵类季铵盐的制备方法	格隆溴铵
3	ZL 201210026123.3	一种新型手性亚砷化合物和以该化合物制备埃索美拉唑的方法	埃索美拉唑
4	ZL 201210132388.1	一种测定双磷酸单钠盐化合物中钠离子含量的方法	伊班膦酸钠
5	ZL 201310060430.8	富马酸比索洛尔片剂组合物及其制备方法	富马酸比索洛尔片
6	ZL 201310063849.9	乌苯美司胶囊组合物及其制备方法	乌苯美司胶囊
7	ZL 201310664815.5	一种乌苯美司胶囊药物组合物及其制备方法	乌苯美司胶囊
8	ZL 201010028046.6	乌苯美司分散片组合物	乌苯美司分散片
9	ZL 201310180719.3	一种伊班膦酸钠注射液组合物及其制备方法	伊班膦酸钠注射液
10	ZL201010293328.9	布洛芬注射液组合物及其制备方法	布洛芬注射液
11	ZL 201410568712.3	一种右旋布洛芬注射液药物组合物及其制备方法	右旋布洛芬注射液
12	ZL 201410840801.9	一种枸橼酸咖啡因注射液药物组合物及其制备方法	枸橼酸咖啡因注射液
13	ZL 201410117923.5	一种注射用复方甘草酸苷药物组合物及其制备方法	注射用复方甘草酸苷
14	ZL 201310159617.3	一种盐酸法舒地尔注射液组合物及其制备方法	盐酸法舒地尔注射液
15	ZL 201410143687.4	一种盐酸纳洛酮注射液药物组合物及其制备方法	盐酸纳洛酮注射液

16	ZL 201410147880.5	一种注射用盐酸纳洛酮药物组合物及其制备方法	注射用盐酸纳洛酮
17	ZL 201310208550.8	卡培他滨片组合物及其制备方法	卡培他滨片
18	ZL 201410543181.2	一种注射用埃索美拉唑钠药物组合物及其制备方法	注射用埃索美拉唑钠
19	ZL 201610009632.3	一种瑞格列奈二甲双胍片药物组合物及其制备方法	瑞格列奈二甲双胍片
20	ZL 201510395219.0	一种盐酸纳美芬注射液药物组合物及其制备方法	盐酸纳美芬注射液
21	ZL 201310367184.0	一种注射用福沙匹坦二甲葡胺组合物及其制备方法	注射用福沙匹坦二甲葡胺
22	ZL 200810045003.1	夫西地酸钠组合物及冻干制剂制备方法	注射用夫西地酸钠
23	ZL 201410796447.4	一种硫酸氢氯吡格雷片药物组合物及其制备方法	硫酸氢氯吡格雷片
24	ZL 201610086769.9	一种注射用帕瑞昔布钠药物组合物及其制备方法	注射用帕瑞昔布钠
25	ZL 201310271670.2	一种奥氮平片组合物及其制备方法	奥氮平片
26	ZL 201510024276.8	一种甲磺酸达比加群酯胶囊药物组合物及其制备方法	甲磺酸达比加群酯胶囊

（五）公司拥有高效的研发体系

公司建立了完善的研发体系，形成了良好的技术创新机制，并为研发系统配置国际领先的仪器设备和各专业领域的高技术人才，为公司持续创新提供保障。

1、研发组织架构

公司设立有 2 个研发机构和 1 个生物药品研发公司，覆盖化学药原料药、化学药制剂、生物药的研发。化学药制剂研发中心设立在苑东生物，化学原料药研发部门设置在子公司青木制药，子公司优洛生物负责实施生物药品研发。公司的研发中心被认定为四川省企业技术中心，同时经博管办批准设立了成都高新区博士后科研工作站苑东生物分站。

2、研发仪器设备

公司拥有完备先进的研发仪器设备，包括质谱仪、X 射线衍射仪、高效液相色谱仪、气相色谱仪、液质联用仪、多用途流化床、差示扫描量热仪等各类先进仪器设备，并建有独立的中试放大车间，能够承接新药从小试到产业化的研究。

3、研发技术平台

公司建立有药物晶型技术平台、缓控释技术平台、特药技术平台、创新药技术

平、临床试验平台等关键技术平台，并配置了国际先进的仪器设备。通过平台的资源共享和体系优势，确保研发质量和效率。

4、研发管控体系

公司建立了包括立项、知识产权、化合物设计筛选、药理毒理研究、药学研究、临床试验、中试放大研究和注册申报等完整研发管控体系。运行机制方面，常规项目采用弱矩阵管理，重点项目采用强矩阵管理的模式，以合规性和科学性并重，以项目经理统筹串联，梳理项目导向，增强部门间协作。项目技术问题由各领域首席科学家组成技术委员会进行分析、决策，同时研发 QA 对研发全过程进行质量控制，进一步确保研发过程中的合规性和科学性。

为进一步加强研发的过程管理，公司建立了包括职能职责、管理规程、技术指南、业务流程及 SOP 等要素的管控体系，并形成一系列相关管控文件。

5、外部合作研发机制

公司坚持核心技术的自主研发，同时在部分研发工序上采用与国内外知名科研院所和有资质的 CRO 公司进行合作。公司建立了一整套合作机构筛选、评价、管控的机制，保证了高效的项目合作成果。

6、技术人员培养与激励机制

在技术人才培养方面，公司注重人才的发展，尤其是研发人才的培养。公司建立了管理序列与技术序列并行的双通道职业发展路径，依托苑东国际化培训体系、产学研实验室、博士后工作站、沈阳药科大学亦弘商学院等培养载体，对相关技术人员提供持续的培训。公司以首席科学家作为领军人才，研发团队形成了合理的人才梯队。

在技术人才激励方面，公司建立了包括短期激励、长期激励的全方位激励体系。在短期激励上，公司围绕项目推进实施绩效管理，奖励绩效优秀人员；在长期激励上，对骨干人员给予公司股权激励，吸引并留住技术人才，为技术创新人才提供职业发展与价值实现的平台。

7、研发投入力量

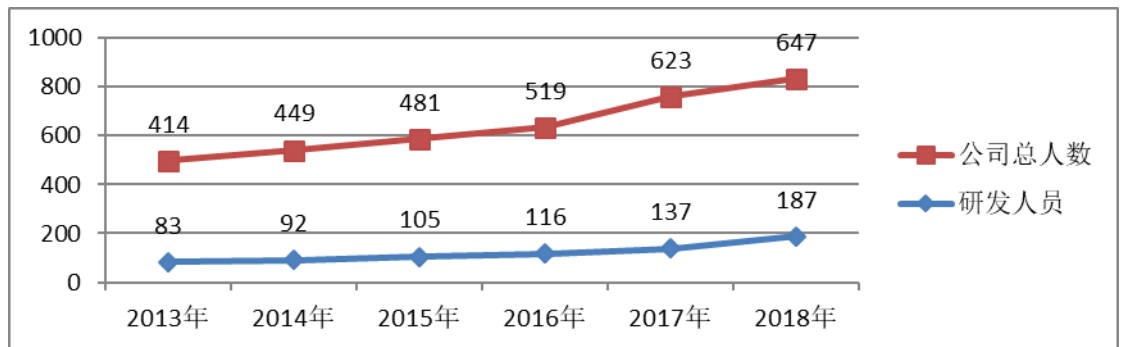
(1) 公司保持持续的高研发投入

公司自成立以来，大力投入高端药品的研发和产业化。公司近 6 年研发投入占营业收入比保持在 13%以上，远高于行业平均水平。2018 年公司研发投入达 12439.59 万元，同比增长约为 61%，占营业收入的比例高达 16.18%。

年份	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年
研发投入（万元）	2,492.74	2,796.83	3,349.53	4,555.77	7,722.48	12,439.59
占收入比	15.34%	13.40%	13.91%	13.45%	16.21%	16.18%

(2) 研发人员数量保持持续增长，占公司总人数接近 30%

最近几年，研发人员增长与公司总人数增长基本同步，截至 2018 年，研发中心 187 人，占公司总人数的 28.90%。同比 2013 年公司总人数增长 56.3%，研发人员增长 125.3%。研发人员中拥有多名国际引进的高端专业技术人才。



(3) 公司研发投入与主流创新药企业比较

公司重视研发投入，并配置了数量较多的研发人员，与中国部分主流创新药公司的对比情况如下：

序号	公司	股票代码	研发人员数量	研发费用（万元）
1	贝达药业	300558.SZ	359 (2018.12.31)	30,369.58
2	歌礼制药	1672.HK	34 (2018.7.12)	14,345.20
3	百济神州	6160.HK	732 (2018.7.20)	466,014.71
4	华领医药	2552.HK	57 (2018.6.30)	26,906.50
5	信达生物	1801.HK	327 (2018.10.09)	122,168.70
6	君实生物	1877.HK	111 (2018.6.30)	53,818.30
7	基石药业	2616.HK	116 (2019.2.11)	85,019.70
8	泽璟制药	-	105 (2019.3.31)	13,729.41

序号	公司	股票代码	研发人员数量	研发费用（万元）
9	苑东生物	-	187 (2018.12.31)	12,439.59

注：①数据来源：各公司招股文件、WIND 数据；②研发人员数量括号内为数据截止日期；③研发费用截止日期为 2018 年 12 月 31 日

（六）公司拥有市场认可的研发成果

截止报告期末，公司已累计拥有国内外授权发明专利 65 项，其中国际授权发明专利 7 项。公司累计承担国家重大新药创制专项、省级战略性新兴产业专项等省部级项目 30 余项。相关重点产品/技术所承担的科研项目及获得的奖项情况如下：

产品/技术	承担的重大科研项目	获得的奖项
枸橼酸咖啡因注射液	2018 年国家重大新药创制专项 2019 年四川省重大科技成果转化专项 2017 年四川省医药产业创新发展专项	入选四川创制药械名特优新产品名单
富马酸比索洛尔原料及制剂	2018 年国家重大新药创制专项 2015 年四川省战略性新兴产业项目 2017 年四川省医药产业创新发展专项	入选四川创制药械名特优新产品名单
D0011	2017 年四川省重大科技专项项目	
乌苯美司原料及制剂	2014 年四川省战略性新兴产业 2017 年四川省重点研发项目	入选四川创制药械名特优新产品名单
伊班膦酸钠原料及制剂	2012 年四川省重大科技成果转化专项	入选四川创制药械名特优新产品名单
优格列汀原料及制剂	2014 年四川省科技计划项目	

（七）公司具有相对竞争优势

1、核心技术突出，创新能力强

经过多年的技术积累，公司形成了药物晶型集成创新与产业化技术、创新药物结构设计合成及评价集成技术、缓控释技术、制备工艺设计与精益控制技术等 4 大类核心技术；公司的核心技术服务于公司创新药和仿制药的研发和产业化，相关技术水平处于行业前列。截止报告期末，围绕核心技术，公司已累计拥有国内外授权发明专利 65 项，其中国际授权发明专利 7 项；公司累计承担国家重大新药创制、省级战略性新兴产业专项等省部级项目 30 余项，其中公司自主研发的枸橼酸咖啡因注射液产业化和富马酸比索洛尔国际标准研究项目，纳入“国家重大新药创制专项”；公司在研创新药 9 个（1 类新药 7 个，2 类新药 2 个），其中 4 个产品进入临床试验，特别是国内首家申报的一周一次的长效口服降糖 1 类新药优格列汀片已完成 I

期临床试验，正在启动 II 期临床试验。

为打造技术优势，公司进行了持续性的高研发投入，报告期内公司的研发费用占营业收入的平均比例为 15.61%。

2、研发体系完善，创新保障力强

公司以高端品牌仿制药为基础，以创新药为重点，以生物药谋发展，从研发组织架构、研发仪器设备、研发技术平台、研发管控体系、外部合作研发机制、技术人员培养与激励机制等多方面建立了完善的研发体系，形成了良好的技术创新机制，并为研发系统配置国际领先的仪器设备和各专业领域的高技术人才，为公司持续创新提供保障。同时，公司设有两个化学药品研发机构及一个生物药研发公司，获批博士后科研工作站和四川省技术中心，拥有“四川省千人计划顶尖创新团队”及“四川省千人计划”多人。完善的研发体系和强大的创新能力为公司持续创新提供有力的保障。

3、产品特点突出，市场竞争力强

公司现有主要产品多数具备突出的特点与优势，市场占有率名列前茅。截至报告期末，公司已拥有 3 个在产国内首仿产品，2 个首家通过一致性评价产品。其中，布洛芬注射液被列入《中国上市药品目录集》作为标准制剂，富马酸比索洛尔片为首家通过一致性评价的 β -受体拮抗剂，枸橼酸咖啡因注射液纳入第一批优先审评审批的儿童用药品种目录。公司富马酸比索洛尔、乌苯美司等多个化学原料药产品已获得欧盟、日本、美国等国际主流市场的认证或注册受理。

4、产品储备丰富，迭代能力强

公司实施“研发一代、储备一代、转化一代”的研发策略，在研产品储备丰富。截至本招股说明书签署日，公司拥有 41 个在研产品，其中 8 个已进入申报上市阶段，其中盐酸美金刚缓释胶囊、奥氮平片被纳入优先审评，9 个已进入临床试验阶段；24 个处于药学研究阶段。公司的在研产品管线丰富，有力保障了公司未来持续推出新产品上市，以形成良性的产品迭代，为公司持续创造价值。

5、原料与制剂一体化，质量成本优势明显

公司形成了化学原料药与制剂一体化的研发与生产能力，多个化学制剂产品实

现了对应化学原料药的自主供应，这一优势具体体现在：（1）一致性评价和药品上市许可持有人制度都对原料药质控提出了更高要求，化学原料药与制剂一体化使公司对产品质量的全程控制能力更强；（2）化学原料药自供和规模化生产使公司对化学药制剂的生产成本有更强控制力，在面对大规模采购方面更具经济优势；（3）可有效避免市场上常见的原料药“被垄断”问题，有力的保障制剂产品的生产、供应；（4）关联审评审批将原料药与制剂进行了捆绑管理，对于公司这种自建原料药生产线的制剂企业，可以直接关联审评，不必对原料药进行登记，简化了部分程序，提高审评审批效率。

6、质量体系完善，产品质量保障能力强

公司十分重视质量控制，为西南地区首家通过无菌制剂新版 GMP 认证企业，四川省首家通过原料药新版 GMP 认证企业，原料药已通过欧盟认证及美国、日本多个客户的审计。

公司在采购、研发、生产和保障等各关键环节均建立了完善的质量管理体系，并严格执行。公司成立药物安全部，全面建立了药物警戒工作体系，从药品的研发到上市后全生命周期进行药品不良反应的监测和报告。

公司产品质量符合国家相关规定，报告期内未曾因产品质量问题受到主管机关处罚、警告或调查，不存在产品质量纠纷。

7、营销网络覆盖广，营销团队专业化程度高

公司建立了成熟且完善的营销体系，拥有覆盖全国的营销网络和专业化学术推广能力的营销团队。同时，公司与深耕区域市场的经销商建立了战略合作关系，进一步加强了营销能力。完善的营销体系和强大的营销能力，确保了公司销售规模的增长。

8、公司管理体系完善，核心团队经验丰富

公司已经建立包括研发、生产、采购、销售的全套管理体系，针对各环节建立了完善的制度并配备经验丰富的管理人员。公司核心管理团队稳定，并在医药行业均有超过 20 年的管理经验，具有丰富的研发、生产、市场、管理、技术经验，对行业发展趋势和市场需求有较强的把握能力，有力的保障了公司持续健康发展。

（八）公司具备技术成果有效转化为经营成果的条件

相比于其他仍处于研发阶段的企业，公司目前已进入稳健经营阶段，依靠自身的经营业绩就可以保障在研发方面的持续投入。

此外，公司募集资金重点投向创新与研发领域。公司募投项目中包括重大疾病领域创新药物系列产品产业化基地建设项目、药品临床研究项目、技术中心创新能力建设项目，在不考虑补充流动资金情况下，上述项目拟使用募投资金占比为90.03%。公司的募投项目主要集中在创新与研究领域。

（九）公司服务于国家战略

1、公司服务于医药行业供给侧结构改革的国家战略

仿制药一致性评价提高了仿制药质量，淘汰了落后产能，加速行业洗牌。现有的大量药品批文将会被淘汰，医药行业的并购将加速。公司的2个产品首家通过了一致性评价，多个产品正在开展一致性评价工作，布洛芬注射液被列入《中国上市药品目录集》作为标准制剂，多个高质量原料药通过国际认证。公司致力于高质量的药品供应，以自身行动推进我国医药制造业的高质量发展，服务于医药行业供给侧结构改革。

2、公司面向实现“进口替代”的国家战略

公司的布洛芬注射液为独家上市品种，填补了国内的空白。公司拥有3个在产首仿产品，实现了进口替代。同时，公司通过一致性评价的产品预计未来会不断抢占进口原研药的市场空间。

公司实现“进口替代”的产品有效降低了相关产品的价格，减轻了患者的经济负担和医保支付压力。

3、公司面向实现优质产品“走出去”的国家战略

公司以原料药为起点，不断开拓国际化道路。公司生产的富马酸比索洛尔原料药获得欧洲 CEP（欧洲药典适应性证书）证书、日本 MF（技术主文件）登记，生产的质量体系和制造体系通过日本客户的 GMP 审计；乌苯美司原料药完成日本 MF（技术主文件）登记、生产的质量系统和制造体系通过日本的 GMP 审计。

综上，公司坚持面向科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求。公司掌

握具有自主知识产权的核心技术；拥有高效的研发体系；拥有市场认可的研发成果；具有相对竞争优势；具备技术成果有效转化为经营成果的条件；服务于国家战略。公司符合《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》上海证券交易所科创板企业上市推荐指引。

公司 2018 年富马酸比索洛尔片、枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液等首仿或通过一致性评价产品收入占比达到 33.69%。枸橼酸咖啡因注射液处于快速成长期，布洛芬注射液仍处于市场导入期，预计未来销售收入增长较快，会推进公司首仿或通过一致性评价产品收入占比进一步提高。此外，公司在研产品部分产品可能成为首仿产品，全部在研仿制药在推进一致性评价，随着这些在研产品的上市，公司首仿或通过一致性评价产品收入占比进一步提高。

三、公司本次募集资金亦重点投向创新与研发领域

公司募投项目中包括重大疾病领域创新药物系列产品产业化基地建设项目、药品临床研究项目、技术中心创新能力建设项目，在不考虑补充流动资金情况下，上述项目拟使用募投资金占比为 90.03%。公司的募投项目主要集中在创新与研究领域。

综上，公司相关首仿和通过一致性评价产品符合发改委文件中对于高端药品的定义；公司主要产品具备开发难度，在研产品围绕可能成为首仿和通过一致性评价的仿制药、创新药、生物药等高端药品布局，符合面向科技前沿的科创板定位；公司主要产品形成一定的销售规模，市场份额排名靠前，符合面向经济主战场的科创板定位；公司相关产品满足了临床需求，实现了进口替代，节约了医保资金，符合面向国家重大需求的科创板定位；公司募集资金重点投向创新与研发领域；公司建立了完善的研发体系；公司的研发投入和研发人员数量可以和主流创新药研发公司进行比较。

二、请保荐机构核查并发表意见。

保荐机构查阅国家发改委发布的相关文件，对涉及高端药品的内容进行了重点分析；查阅相关数据库与相关文献，对公司相关产品的市场潜力和临床价值进行了核查。

经核查保荐机构认为，发行人现有的首家化学仿制药、通过仿制药质量和疗效

一致性评价的产品属于发改委文件中“市场潜力大、临床价值高”的产品；发行人对发改委文件的解读正确，发行人据此认定现有产品属于高端药品的相关依据充分。

问题 2. 关于在研 1 类新药与核心技术

根据招股说明书和问询回复，发行人在研产品中有 7 个 1 类新药，其中 2 个已进入临床试验阶段，CX3002 于 2016 年 11 月获得临床批件，2019 年 1 月开始 I 期临床；优格列汀片于 2015 年 7 月获得临床批件，目前已完成健康人单次和多次给药的安全性、耐受性、药代 / 药效动力学研究，拟计划开展 I/II 期研究。CX3002 片相同适应症已上市产品 3 个、处于临床阶段产品 1 个。优格列汀片相同适应症已上市产品 5 个、处于临床阶段产品 5 个。请发行人补充披露：（1）7 个在研 1 类新药的技术来源，公司是否具备相关技术储备和技术力量配备，相关产品的研发模式，是否存在合作研发，相关技术和产品的知识产权归属情况，是否存在专利纠纷等；（2）2 个已进入临床试验阶段的在研 1 类新药前期临床实验的情况，本期临床实验的主要风险。

请发行人：（1）结合 CX3002 片和优格列汀片的相同适应症已上市产品的获批情况与市场销售情况，说明发行人产品的市场前景，并对比说明发行人产品与其他相同适应症产品（包括已上市产品与处于临床阶段产品）的具体优劣势；（2）结合发行人现有核心技术的情况，说明发行人是否拥有创新药研发的关键核心技术。

请保荐机构核查并发表意见。

问题 2 之回复：

（一）请发行人补充披露：（1）7 个在研 1 类新药的技术来源，公司是否具备相关技术储备和技术力量配备，相关产品的研发模式，是否存在合作研发，相关技术和产品的知识产权归属情况，是否存在专利纠纷等；

发行人在招股说明书“第六节业务和技术”之“六、公司技术和研发情况”之“（二）研究开发情况”处补充披露如下：

“

5、在研 1 类新药项目的研发情况介绍

公司在研 1 类新药项目研发的基本情况如下：

序号	产品名称	注册分类	研发阶段	研发模式	技术来源	知识产权归属	应用的核心技术	依托的技术平台
----	------	------	------	------	------	--------	---------	---------

1	优格列汀片+原料药	化药1类	临床试验II期	自主研发	苑东生物	苑东生物		
2	CX3002片+原料药	化药1类	临床试验I期	临床前自主研发, 临床试验与浙江亚太药业股份有限公司合作研发	苑东生物	国际专利: 苑东生物与浙江亚太药业股份有限公司共有; 国内专利: 全部转让给浙江亚太药业股份有限公司	创新药物结构设计合成及评价集成技术; 药物晶型集成创新与产业化技术	创新药技术平台、药物晶型技术平台、临床试验平台
3	D0014	化药1类	药学研究	自主研发	苑东生物	苑东生物	创新药物结构设计合成及评价集成技术	创新药技术平台
4	D0025	化药1类	药学研究	自主研发	苑东生物	苑东生物		
5	D0022	化药1类	药学研究	自主研发	苑东生物	苑东生物		
6	EP-9001A单抗注射液	生物药1类	药学研究	自主研发	苑东生物	苑东生物	抗体构建技术、发酵和纯化技术	创新药技术平台
7	D0011长效融合蛋白注射液	生物药1类	药学研究	药物发现阶段与德国XL-PROTEIN GMBH公司合作研发; 药物开发阶段为自主研发	德国XL-PROTEIN GMBH公司开发PAS长效技术平台, 并授予苑东生物使用; 其他技术来自苑东生物	国际专利: 德国XL-PROTEIN GMBH公司; 国内专利: 苑东生物	PASylation长效技术	蛋白长效化平台、创新药技术平台

公司上述在研1类新药项目不存在专利纠纷情况。

公司研发中心是四川省经济和信息化委员会等五个部门认定的省级企业技术中心, 建立有经国家博管办批准设立的成都高新区博士后科研工作站成都苑东生物制药股份有限公司分站。该研发中心由八个职能部门构成了科学、高效的研发体系, 重点围绕糖尿病、抗肿瘤、麻醉镇痛、心脑血管等领域的新药及仿制药进行研究和开发。为支持和保障创新药物的研发, 公司设立有2个研发机构和1个生物药品研发公司, 覆盖化学药原料药、化学药制剂、生物药的研发。化学药制剂研发中心设

立在苑东生物，化学原料药研发部门设置在子公司青木制药，子公司优洛生物负责实施生物药品研发。并进行了相关技术储备并配备了相关的技术力量。

研发人员方面，经过 10 余年的发展，公司已形成了一支结构合理、经验丰富的科研队伍，具有较高的创新能力和团队协作精神，拥有多项发明专利和研发成果。目前研发中心有研发人员 187 余人，其中博士及博士后 10 人，硕士研究生 60 余人，其余均具备医药类专业本科以上学历，管理团队及技术负责人均具有较丰富的工作经验。这些来自国内外的专业人才，年龄及知识结构合理，技术与经验兼具。为支持和保障创新药物的研发，公司建立了一支高水平的创新药研发团队，是中共成都市委组织部认定的顶尖团队，也是四川省人才工作领导小组办公室认定的“千人计划”创新团队。公司坚持产、学、研相结合的方针，与四川大学华西药学院、中科院上海药物所、GCP 基地等国内知名科研院所的成功合作，实现了优势互补，打下了“自主研发为主，联合开发为辅”的良好基础。

研发设备方面，公司研发中心目前拥有超过 3,000 平米的实验室，配置了满足合成及制剂工艺研究、质量分析研究所需的高效液相色谱仪、气相色谱仪、液质联用仪 (LC-MS)、气质联用仪 (GC-MS)、红外分光光度仪、百万分之一精度的电子天平，以及晶型研究所需的粉末 X 射线衍射仪 (PXRD)、差式扫描量热仪 (DSC)、热重分析仪 (TGA) 等高端精密仪器、设备，为新产品的开发提供了有利的硬件保障。

技术储备方面，公司为高新技术企业，致力于化学药物的研发、生产和销售，已构建了涵盖糖尿病、抗肿瘤、麻醉镇痛、心脑血管等多维度、多层次的产品梯队和发展格局，报告期内合计取得 16 个制剂和 11 个原料药药品批准文号。近年来，公司加大了在创新药领域的研发力度，不断加强相关技术储备以实现从仿制药到创新药、生物药的转型升级目标。

公司经过多年的技术积累，形成了药物晶型集成创新与产业化技术、创新化合物结构设计合成及评价集成技术、缓控释技术、制备工艺设计与精益控制技术 etc 4 大类核心技术。其中，药物晶型集成创新与产业化技术、创新化合物结构设计合成及评价集成技术重点服务于公司的创新药研发。

另外，公司的 CRO 业务板块建立了高素质、专业化的管理运营团队，累积了大

量的平台、客户、医院、研究机构等渠道和研发资源，尤其在临床资源领域建立了药物临床试验机构数据档案，并建立了 GCP（Good Clinical Practice，药物临床试验质量管理规范）联盟，与四川大学华西医院、中日友好医院、北京朝阳医院、浙江大学医学院附属第二医院、吉林大学第一医院等知名医院合作开展了多项创新产品临床研究项目，丰富的临床研究经验和临床资源储备可以为公司的新药研发项目提供大量的临床研究技术支持。

因此，公司现有的科研队伍、产品制备与工艺改进方面的技术优势以及丰富的临床研究经验和临床资源使公司具备开展新药研发项目所需的技术储备。

”

(2) 2 个已进入临床试验阶段的在研 1 类新药前期临床实验的情况，本期临床实验的主要风险。

发行人在招股说明书“第六节业务和技术”之“六、公司技术和研发情况”之“（二）研究开发情况”处补充披露如下：

“

6、已进入临床试验阶段的在研 1 类新药的临床实验情况

(1) 优格列汀片+原料药项目

①前期临床实验的情况

本项目目前处于 II 期临床试验阶段，公司前期已完成了 2 项 I 期临床试验（Ia 和 Ib）。

Ia 期试验考察了健康人体单次口服优格列汀片的安全性、耐受性、药代动力学（PK）及药效动力学（PD）特征，为后期临床研究提供依据。

试验采用单中心、组内随机、双盲、安慰剂对照试验设计，最终入组 104 例健康受试者，按剂量递增原则，由低至高逐组（共 9 个剂量组）进行试验，探索其安全剂量范围、最大耐受剂量、药代动力学和药效动力学特点。具体分组见下表。

单次给药耐受性试验剂量递增方案

组别	剂量 (mg)	剂量递增比例 (%)	试验药物组人数	安慰剂组人数	试验
1	2.5	-	10	2	耐受性、PK

组别	剂量 (mg)	剂量递增比例 (%)	试验药物组人数	安慰剂组人数	试验
2	5	100	10	2	耐受性、PK
3	10	100	10	2	耐受性、PK
4	25	150	10	2	耐受性、PK、PD
5	50	100	10	2	耐受性、PK、PD
6	100	100	10	2	耐受性、PK、PD
7	200	100	10	2	耐受性、PK、PD
8	400	100	10	2	耐受性、PK、PD
9	600	50	6	2	耐受性

试验结果:

耐受性结果: 除 1 例受试者因血妊娠试验阳性退出试验外, 共 103 例健康受试者完成试验 (试验药物组 85 例, 安慰剂组 18 例), 各剂量组中无受试者不能耐受, 无受试者达到终止试验标准。

整个试验中共有 18 例 (18/103, 17.4%) 受试者发生 30 例次不良事件, 其中试验组 16 例 (16/85, 18.82%) 发生 27 例次, 安慰剂组 2 例 (1/18, 11.1%) 发生 3 例次。不良事件多为一过性改变, 均不呈剂量依赖性关系, 各组不良事件发生率之间差异无统计学意义。其中与试验药物相关的不良事件有 21 例次, 多为血常规、血生化等实验室指标异常, 与同类已上市 DPP-IV 抑制剂药物不良反应相似, 无非预期的不良反应发生。亦无严重不良反应发生。

结果显示优格列汀片单次给药在中国健康受试者中具有良好的安全性、耐受性, 单次口服给药中最大耐受剂量为 600mg。

药代动力学结果:

单次给药后, 优格列汀原型吸收较快, 约 3-5h 达峰, 达峰最早为 50mg 组, 达峰最晚为 10mg 组。消除半衰期较长, 约在 30-40h, 2.5mg 组最短, 100mg 组最长, 与剂量不呈比例关系。清除率范围在 8.4-16.5 (L/h), 2.5mg 组最高, 400mg 组最低。2.5-400mg 组的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 随着剂量的提高而增加。

优格列汀原型有 8.22%~25.0% 经肾排泄, 2.5mg 组排泄率最小, 400mg 组排泄率最大, 排泄率随着剂量提高而增加。优格列汀原型的肾脏排泄清除率为 1.07~2.70L/h, 即 17.83~45 ml/min, 5mg 组最小, 50mg 组最大。在尿液中, 优格列汀主要以原型形式存在, 极少以代谢物形式存在。

药效动力学结果:

25-400mg 各剂量组用药后 24h 对 DPP-IV 酶抑制率在 97%以上, 200-400mg 剂量组在用药后 168 小时对 DPP-IV 酶抑制率在 75.7%以上。

受试者单次服用 400 mg 以上剂量优格列汀片, 在给药后 168 小时 DPP-IV 活性抑制率维持在 80%左右。

药代动力学/药效动力学分析结果:

口服优格列汀片后优格列汀对 DPP-IV 的抑制作用未出现滞后现象, 随着优格列汀和血药浓度升高, 其对 DPP-IV 抑制作用也逐渐增强直至达到最大效应。

试验结论:

优格列汀单次口服给药在中国健康人中具有良好的安全性、耐受性, 单次口服给药最大耐受剂量为 600mg。试验结果显示不良事件发生率较低, 且未发现与剂量呈相关性。因此从 2.5mg 至 600mg, 单次给药优格列汀在中国健康人中具有良好的安全性和耐受性。

查阅优格列汀同类药物的相关文献, 为了获得稳定的疗效需要使用 DPP-IV 活性抑制率达到 80%或以上。优格列汀片 200mg 每周一次, DPP-IV 活性抑制率在给药后 168 h 为 75.7%; 优格列汀片 400 mg 每周一次, DPP-IV 活性抑制率在给药后 168 h 为 79.9%, 预计 200mg-400mg 每周服药一次可以稳定维持 DPP-IV 活性抑制率 80%左右, 可能为临床有效剂量。

Ib 期试验考察了健康人体多次口服优格列汀片的安全性、耐受性、药代动力学及药效动力学特征, 为制定 II 期临床试验给药方案提供依据。采用单中心、组内随机、双盲、安慰剂对照试验设计。根据临床前药理毒理学研究及 Ia 期临床试验结果, 并结合同类 DPP-IV 抑制剂临床研究结果, 拟定多次给药有效剂量为 200mg, 并在 100、200、400mg 3 个剂量组进行多次耐受性、药代动力学和药效动力学研究。试验分组见下表。

多次给药试验剂量方案

组别	剂量 (mg)	试验药物组人数	安慰剂组人数
1	100	10	2
2	200	10	2
3	400	10	2

试验结果:

耐受性结果：

试验共 36 例受试者入组（试验药物组 30 例，安慰剂组 6 例），所有受试者均完成了多次给药试验，无受试者不能耐受，无受试者达到终止试验标准。

试验中共有 26 例（26/36，72.2%）受试者发生 55 例次不良事件，其中试验组 24 例（24/30，80%）发生 53 例次，安慰剂 2 例（2/6，33.3%）发生 2 例次。不良事件严重程度均为 1 级，为一过性改变，均能在发生后 1 月内自行减轻或恢复。其中与试验药物相关的不良事件有 41 例次，多为血常规、血生化等实验室指标异常，与同类已上市 DPP-IV 抑制剂药物不良反应相似，无非预期的不良反应发生。亦无严重不良反应发生。各试验药物组不良事件发生率之间未发现因剂量增加而增加的趋势。

药代动力学结果：

多次给药后，优格列汀原型吸收较快，约 3.5h 达峰。消除半衰期较长，约在 23-32h 左右。清除率范围在 7.6-10.3(L/h)。100-400mg 组 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 参数随着剂量的上升而增加。蓄积指数在 1.0 左右。

药效动力学结果：

200mg、400mg 剂量组在多次用药后 168h 对 DPP-IV 酶抑制率在 80.0% 以上。

试验结论：

优格列汀多次口服给药在中国健康人中具有良好的安全性、耐受性，多次口服给药最大耐受剂量为 400mg。不良事件严重程度均为 1 级，均能自行恢复，未发生严重不良事件。

优格列汀多次给药相较单次给药，药代动力学特征相似，几乎无蓄积作用。

查阅优格列汀同类药物的相关文献，为了获得稳定的疗效需要使用 DPP-IV 活性抑制率达到 80% 或以上。优格列汀片多次给药（200mg 每周一次）后 DPP-IV 活性抑制率为 80.0%；优格列汀片多次给药（400mg 每周一次）后 DPP-IV 活性抑制率为 91.2%，各剂量组 DPP-IV 活性抑制率较单次给药均有升高且均高于 80%。故推测优格列汀片 200-400 mg 每周给药一次可以稳定维持 DPP-IV 活性抑制率，可能为临床有效剂量。

②本期临床实验的主要风险

优格列汀正在进行 II 期临床试验，本期临床实验的主要风险包括：

a. II 期临床试验主要对药品的有效性进行验证，作为一周一次 DPP-IV 长效抑

制剂，可能存在疗效未达到预期的风险；

b. 可能存在不良反应增加的风险；

c. 研发进展受同类产品竞争入组或其它不确定因素影响导致临床周期的延长和研发成本增加的风险；

d. 鉴于新药研发投入大、周期长，且容易受到不可预测因素影响，如果公司临床试验结果未达预设目标、临床试验进度和获批上市时间未达预期等，可能影响到公司前期研发投入的回收和经济效益的实现。

e. 医药企业在研发和生产的过程中，涉及到大量的技术诀窍和商业秘密，医药企业为了阻碍竞争产品的上市销售，保护自身的商业利益，必须采取严密的知识产权保护措施，申请大量专利，并运用专利保护策略在境内外实施全链条、全生命周期的专利布局，但不排除公司知识产权存在可能被侵害的风险。

(2) CX3002 片+原料药

①前期临床实验的情况

根据《开发中的新型口服抗凝血药-Xa 因子抑制剂》，Xa 因子抑制剂是近年来抗凝血药研究的热点之一。人体内的凝血途径分为内源性与外源性两条途径。在凝血级联反应中凝血因子 Xa 占据极其重要的位置：外源性和内源性凝血级联反应的交汇点，即凝血瀑布共同通路的起始位。凝血因子 Xa 能和 Va 在磷脂膜上结合形成凝血酶原酶复合物（prothrombinase complex），该复合物能够激活凝血酶原转变为凝血酶。凝血酶能够将纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体，从而导致血块的形成。可见，Xa 因子是凝血级联反应中的关键调节因子，位于凝血酶的上端，而凝血级联反应是逐级放大的过程。Xa 因子抑制剂发挥作用后，阻止了凝血的进一步放大效应，可获得更好的抗凝效果。

Xa 因子抑制剂的优势在于：①可口服给药，起效快；②治疗窗较宽；③与药物和食物间相互作用较小；④不需要常规实验室监测，因为 Xa 因子抑制剂不会影响体内现有凝血酶水平，对基本的凝血过程不会有较大影响；⑤与传统口服抗凝药物相比，Xa 因子抑制剂更加安全，出血风险更小。

阿哌沙班是一个直接、可逆、高选择性的 Xa 因子抑制剂，是目前新型口服抗凝药中，唯一一个同时显著降低三个重要终点——卒中或系统性栓塞、大出血及全因死亡的发生风险的品种。针对阿哌沙班的不足之处，CX3002 从减少表观分布容

积、降低组织出血风险、提高患者依从性等多方面进行全新结构设计而获得。

CX3002 目前处于临床 I 期研究，前期完成了临床前的药效、药代、毒理动物试验研究。

临床前药效研究：

抗凝药的临床前核心药效学指标和临床凝血功能检测指标包括活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血浆凝血酶原时间 (PT) 等。为了研究 CX3002 的抗凝作用，公司进行了 CX3002 对小鼠断尾出血时间及 APTT 和 PT 的作用的试验，并与阿哌沙班头对头比较。

试验采用了 KM 小鼠，50 只，雄性，体重 20~30 g。设置 CX3002 剂量为 2.5、5 和 7.5 mg/kg，阳性对照药阿哌沙班剂量为 7.5 mg/kg，溶剂对照组灌服 0.5% CMC-Na，小鼠断尾出血检测时间点为给药后 1 小时，APTT、PT 检测时间点为给药后 1.5 小时。

试验表明，小鼠灌胃给予 7.5 mg/kg 的 CX3002，相比与阿哌沙班，能明显延长小鼠 APTT 和 PT。同等剂量下，CX3002 对小鼠 APTT 和 PT 的延长作用比阿哌沙班强。如下表所示：

CX3002 与阿哌沙班的药效学对比 (小鼠灌胃 7.5 mg/kg)

检测指标	CX3002	阿哌沙班
APTT	25.3±2.9s	21.7±3.3s
PT	14.1±2.1s	12.3±0.6s

数据来源：CX3002 的申报资料

临床前药代动力学研究：

为了研究 CX3002 临床前药代动力学性质，公司进行了大鼠药代动力学研究试验，并与阿哌沙班头对头比较。

试验采用了 Wistar 大鼠 24 只，雌雄各半，分成 3 组，每组 8 只。分别通过单次口服给药 1、10 和 100 mg·kg⁻¹。于给药前 12 h 禁食，给药后 4 h 开始进食，期间自由饮水，于给药前、给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、36 h 和 48 h 取血。置于含有 EDTA-K2 的抗凝管中，4 °C 低温 2000 g 离心后取血浆，置于 -20 °C 冰箱中。Wistar 大鼠 8 只，雌雄各半。尾静脉推注本品给药 10 mg·kg⁻¹，于给药前、给药后 1 min、5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h 和 24 h 取血。置于含有 EDTA-K2 的抗凝管

中，4 °C 低温 2000 g 离心后取血浆，置于-20°C 冰箱中。为比较静脉注射给药后 CX3002 和阿派沙班的药代动力学特点，另取 Wistar 大鼠 8 只，雌雄各半，尾静脉推注阿派沙班给药 10 mg · kg⁻¹，于给药前、给药后 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h、24 h、36 h 和 48 h 取血。置于含有 EDTA-K2 的抗凝管中，4 °C 低温 2000 g 离心后取血浆，置于-20 °C 冰箱中。

试验结果显示 CX3002 的达峰时间和半衰期与阿派沙班均相当。但是，除胃肠道及其内容物（因经口灌胃给药）、肝脏、膀胱外，CX3002 在其余组织的暴露量都比血浆低，而 FDA 资料显示，阿派沙班在甲状腺、肺、肾、肾上腺、肺、脾等组织中的分布均高于血浆，表明 CX3002 组织分布少，相对阿派沙班降低了组织出血风险。

CX3002 与阿派沙班的药代动力学参数对比 (n=10)

检测指标	CX3002	阿派沙班
t _{1/2} (h)	3.897	4.070
T _{max} (h)	1	1
AUC _{last} (h · ng · mL ⁻¹)	3406.110	1324.589
表观分布容积 V _{ds} (L · kg ⁻¹) (大鼠单次静脉给药)	0.300 ± 0.095	1.19 ± 0.559

数据来源：CX3002 的申报资料

临床前体内排泄研究：

为了研究 CX3002 临床前体内排泄，公司进行了大鼠体内排泄研究试验。

试验采用了 8 只 Wistar 大鼠，雌雄各半，分别口服灌胃给药 10 mg · kg⁻¹ 后放代谢笼内，不同时间段收集尿与粪。测量尿液样品体积，置于-20°C 冰箱，待测。称量粪便样品的重量，之后加入 5 倍水匀浆，置于-20°C 冰箱，待测。9 只 Wistar 大鼠，雄性，2 % 戊巴比妥钠溶液麻醉，做胆管插管，胆汁引流。待大鼠清醒后，口服灌胃给药 10 mg · kg⁻¹，收集胆汁，样品置-20°C 冰箱，待测。

试验结果显示 Wistar 大鼠单次口服 CX3002 (10 mg · kg⁻¹) 后，胆汁、尿液、粪便中均可以检测出 CX3002，雌雄排泄量没有统计学差异。0~83 h 胆汁中收集到 CX3002 的量为给药量的 0.1338 ± 0.2333%，0~48 h 尿液中收集到 CX3002 的量为给药量的 0.0398 ± 0.0144 %，0~72 h 粪便中收集到 CX3002 的量为给药量的 83.988 ± 15.514%。粪便和尿液中共回收到 CX3002 合计 84.027 ± 15.510%，提示 CX3002 主要通过粪便以原药形式排出体外。

临床前毒理学研究：

为研究 CX3002 的毒性，公司进行了 CX3002 的单次给药急性毒性（小鼠、大鼠）、重复给药长期毒性（大鼠、犬给药 4 周长期毒性及伴随毒代动力学）等毒理学研究。

小鼠单次给药急性毒性试验给予 20 只小鼠 CX3002 5 g/kg，试验结果显示，小鼠灌胃给予 5 g/kg 的 CX3002 后未见明显异常。给药后第 7 天和第 14 天雌雄动物体重均有增加，第 14 天处死小鼠，经剖检肉眼观察，未见明显异常，CX3002 单次灌胃给予小鼠的最大耐受剂量（MTD） \geq 5 g/kg。

大鼠单次给药急性毒性试验给予 20 只大鼠 CX3002 5 g/kg，试验结果显示，大鼠灌胃给予 5 g/kg 的 CX3002 后未见明显异常。给药后第 7 天和第 14 天雌雄动物体重均有增加，第 14 天处死大鼠，经剖检肉眼观察，未见明显异常，CX3002 单次灌胃给予大鼠的最大耐受剂量（MTD） \geq 5 g/kg。

SD 大鼠每组 30 只，雌雄各半，给药剂量分别为 100、300、600 mg/kg，每天上午给药，连续给药 4 周。观察症状和检测指标包括：一般症状及指标、眼科学检查、血液学指标、血液生化指标、尿液检查、骨髓细胞检查、病理检查、毒代动力学研究等，结果显示：CX3002 100、300、600 mg/kg 连续灌胃给予大鼠 4 周，各剂量组未发现明显的药物相关的毒性反应，可导致 PT 和 TT 的轻度升高，与 CX3002 药效作用的延伸有关，作用可逆。在不考虑药效作用延伸的情况下，CX3002 重复给药对大鼠 4 周毒性研究的安全剂量（NOAEL）为 600 mg/kg，未发现供试品作用机制以外的脱靶毒性作用。

Beagle 犬每组 10 只，雌雄各半。低、中、高剂量组给药剂量分别为 50、150、300 mg/kg，连续口服给药 4 周。观察症状和检测指标包括：一般症状及指标、眼科学检查、心电图、血液学指标、血清生化指标、粪便隐血测定、尿液检查、骨髓细胞检查、组织病理学检查、毒代动力学研究，结果显示：CX3002 50 ~ 300 mg/kg 重复口服给予 Beagle 犬 4 周，可使受试动物的 PT、APTT 和 TT 剂量依赖性升高，系 CX3002 的药效作用的延伸和放大所致，但作用可逆。在不考虑 CX3002 药效作用延伸和放大的情况下，Beagle 犬重复口服给予 CX3002 的 NOAEL \geq 300 mg/kg。本次研究未发现供试品作用机制以外的脱靶毒性作用。

综上所述，临床前研究表明，APTT 和 PT 时间长于阿哌沙班，体内抗凝血作用更好；同剂量比较 CX3002 体内暴露为阿哌沙班 2.57 倍，半衰期相当；安全性上表观分布容积较阿哌沙班更小、组织暴露低，表明其组织出血风险低，具有较高的安全性。根据临床前的数据，可支撑 CX3002 的 I 期临床研究。

据科睿唯安 Cortellis 数据库统计，2018 年 Xa 因子抑制剂全球市场容量 139 亿美元。CX3002 作用机制明确、药效突出、表观分布容积低、安全范围宽，使其具有较高的有效性/安全系数，符合理想的抗凝药的发展要求，同时又代表着全新一代 Xa 因子抑制剂的发展方向，因此 CX3002 将满足极大的临床需求。

②本期临床实验的主要风险

CX3002 正在进行 I 期临床试验，本期临床实验的主要风险包括：

a. I 期临床试验主要对药品的安全性进行验证，可能安全性未达到预期的风险；

b. 研发进展受同类产品竞争入组或其它不确定因素影响导致临床周期的延长和研发成本的增加；

c. 可能存在高剂量组受试者不耐受的风险；

d. 医药企业在研发和生产的过程中，涉及到大量的技术诀窍和商业秘密，医药企业为了阻碍竞争产品的上市销售，保护自身的商业利益，必须采取严密的知识产权保护措施，申请大量专利，并运用专利保护策略在境内外实施全链条、全生命周期的专利布局，但不排除公司知识产权存在可能被侵害的风险。

”

(二) 请发行人：(1) 结合 CX3002 片和优格列汀片的相同适应症已上市产品的获批情况与市场销售情况，说明发行人产品的市场前景，并对比说明发行人产品与其他相同适应症产品（包括已上市产品与处于临床阶段产品）的具体优劣势；

1、优格列汀

(1) 市场前景分析

优格列汀为 DPP-IV 抑制剂，用于 2 型糖尿病治疗。据科睿唯安 Cortellis 数据库统计，2017 年 DPP-IV 抑制剂全球市场容量 67.23 亿美元。

已在中国上市的 DPP-IV抑制剂的情况如下：

序号	名称	生产企业	中国获批时间
1	西格列汀	默沙东	2009年
2	维格列汀	诺华	2011年
3	沙格列汀	百时美施贵宝	2011年
4	阿格列汀	武田	2013年
5	利格列汀	勃林格殷格翰	2013年

数据来源：cortellis

以上产品均为一天一次的短效 DPP-IV抑制剂。目前全球上市的 DPP-IV抑制剂仅有一周一次的长效产品曲格列汀，尚未在国内上市。

若优格列汀成功上市，将具有较大的市场前景。优格列汀具有独特的低肾脏排泄药物动力学性质，临床可提高糖尿病肾病患者的顺应性，给糖尿病患者带来更大的获益。

(2) 与已上市的可相同适应症产品的优劣势对比

公司的优格列汀主要优势如下：

①本品为非拟肽类 DPP-IV抑制剂，可特异性与 DPP-IV活性位点结合，从而灭活 DPP-IV，与拟肽类 DPP-IV抑制剂西格列汀、维格列汀、沙格列汀相比，有更高的选择性，靶外不良反应低。

②与一天一次用药的西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀相比，公司的优格列汀产品为一周一用药，依从性更好；

③与一周一次的曲格列汀相比，公司的优格列汀产品主要经肠道排泄，经肾脏排泄仅 8-25%，显著低于曲格列汀的 76.6%，更适合糖尿病肾病患者使用；

公司的优格列汀主要劣势如下：

鉴于新药研发投入大、周期长，且容易受到不可预测因素影响，临床试验进度滞后导致与已上市产品相比，上市时间滞后。

(3) 与处于临床试验阶段的相同适应症产品的优劣势对比

序号	药品名称	研发公司	研发进度
1	TQ-F3083	北京赛林泰，正大天晴	临床I期
2	苯甲酸复格列汀	复星医药	临床II期
3	酒石酸艾格列汀	绿叶制药	临床I期
4	盐酸依格列汀	北京四环制药	临床II期

序号	药品名称	研发公司	研发进度
5	HSK-7653 片	海思科制药	临床I期

优势：与一天一次用药的复格列汀、艾格列汀相比，优格列汀为一周一次，患者依从性更好。

与两周一次用药的 HSK-7653 片相比，HSK-7653 片尚处于 I 期临床，安全性及后期临床试验是否能达到预期效果未知。

劣势：由于不同的临床试验进度导致的获批上市时间不同，可能影响产品市场占有率和经济效益的实现。

2、CX3002

(1) 市场前景分析

据科睿唯安 Cortellis 数据库统计，2018 年 Xa 因子抑制剂全球市场容量 139 亿美元。

已上市的 Xa 因子抑制剂的情况如下：

序号	名称	生产企业	中国获批时间
1	阿哌沙班	施贵宝和辉瑞	2013 年
2	利伐沙班	拜耳	2009 年
3	依度沙班	第一三共	未上市

数据来源：cortellis

CX3002 作用机制明确、药效突出、表观分布容积低、安全范围宽，使其具有较高的有效性/安全系数，符合理想的抗凝药的发展要求，同时又代表着全新一代 Xa 因子抑制剂的发展方向，因此 CX3002 将满足极大的临床需求。

(2) 与相同适应症产品的优劣势对比

公司的 CX3002 主要优势如下：

①体内药效更好：抗凝药的临床前核心药效学指标和临床凝血功能检测指标，活化部分凝血活酶时间(APTT) 和血浆凝血酶原时间 (PT) 时间长于阿哌沙班，抗凝血作用更好；

②药代动力学性质更好：同剂量比较 CX3002 体内暴露为阿哌沙班 2.57 倍。

③安全性更高：表观分布容积是预测抗凝血类药物组织出血风险的一个重要指标，其数值越大，表明药物在组织中分布越多，从而在临床应用中越可能导致组织出血风险。动物实验结果表明，与阿哌沙班相比，同等剂量 (10mg/kg) 下，

CX3002 静脉给药后表观分布容积仅约为阿哌沙班的 1/4，说明 CX3002 更多的分布在血浆中，分布于组织中的含量相对较少，器官、组织的出血风险相对更低。

公司的 CX3002 主要劣势如下：

公司的 CX3002 与已上市 Xa 因子抑制剂药物相比，主要劣势为 CX3002 上市时间滞后，上市后市场竞争激烈。

(3) 与处于临床试验阶段的相同适应症产品的优劣势对比

序号	药品名称	研发公司	研发进度
1	知非沙班/Zifa01	天津药业研究院有限公司	临床 I 期

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心

目前知非沙班尚无相关药学研究信息公布。与知非沙班相比，CX3002 临床试验进度稍慢，知非沙班首例入组时间为 2018 年 07 月 18 日，CX3002 首例入组时间为 2019 年 01 月 14 日，后期加快招募入组速度，积极推进检测分析及统计，可以弥补进度不足。

(2) 结合发行人现有核心技术的情况，说明发行人是否拥有创新药研发的关键核心技术。

根据原国家食品药品监督管理总局于 2016 年 3 月发布的《化学药品注册分类改革工作方案》，化学一类新药是“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。”相比其他类型的药物，全球公认 1 类创新药物研发具有“高技术、高投入、高风险、长周期”的开发特点。创新药的研发是一项多学科、多专业的复杂的系统性工程，需要多单位、多公司的协力合作才能完成，非一家公司能独立完成全部研究，如临床前研究需要在国家认证的具有《药物非临床研究质量管理规范》(GLP) 资质的单位进行、临床研究需要在国家认证的具有《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 资质的临床试验机构完成。

创新药研发流程包括靶点的研究与确认、新药的结构设计、合成与筛选、先导化合物的优化、药物的早期成药性评价、药物的药学研究及药理毒理评价、药物的临床研究等，循环进行反馈，最终获得具有预期效果的最佳药物。各阶段均需要相应的技术及技术平台支撑，如化合物的结构设计及合成技术、药物筛选及相关技术、临床前药效学评价技术、临床前药物代谢动力学技术、临床前药物安全性评价

技术、中试放大及分离纯化技术、药物质量标准和质量控制技术、新药研发信息化技术、新制剂与新释药系统技术、药物临床评价技术等。

由于化合物设计和优化需要进行大量筛选，其结果是不可预期的，具有不确定性和失败风险，优化后还需要通过系统的原料药合成研究、制剂研究、质量研究评价、临床研究等，循环进行反馈，最终才能获得具有预期效果的最佳药物。

公司通过多年的创新药研发技术积累，已经具有创新药物结构设计合成及评价集成技术、药物晶型集成创新与产业化技术、缓控释制剂技术、制备工艺设计与精益控制技术 4 大类创新药关键核心技术。

①创新药物结构设计合成及评价集成技术：包括计算机辅助药物设计技术（同源模建、虚拟筛选、药效团模建、早期成药性预测）、集成合成平台及早期药效、药代、毒理研究等平台技术。该技术可支撑新药研发中的结构设计、合成与筛选、先导化合物的优化、药物的早期成药性评价等药物前期探索与发现阶段的研发。

②药物晶型集成创新与产业化技术：药物晶型是影响药品稳定性、安全性和有效性的关键要素之一，国家“医药工业十三五发展规划”将药物晶型研究列为提升药物质量安全的主要任务和重点技术；2015 年版《中国药典》第四部通则，正式制定了《药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》，以加强对晶型药物的质量控制。目前国内还缺乏成熟的从研发到工业化大生产全流程的系统性晶型研究评价体系。公司经过十多年的努力，形成了晶型研究全流程的平台技术，包括优势晶型发现、结晶工艺研究、共晶研究、定性定量分析检测、质量控制、成药性评价等关键技术，通过这些技术保障和质量控制能够充分保证晶型的稳定性和质量以及临床疗效。该技术可支撑新药研发中的药学研究阶段的晶型研究的研发。

③缓控释制剂技术：缓控释技术指能使药在体内长时间内持续释放以达到血药浓度长时间恒定维持在有效浓度范围之内的制剂技术。由于普通制剂吸收特性造成血药浓度的谷峰现象，而缓释制剂释药缓慢，血药浓度平稳，在延长作用时间，减少毒副反应方面较普通制剂有较大的优越性。公司缓控释技术的主要包括骨架型缓控释制剂技术、膜控型缓控释制剂技术、长效注射剂技术。该技术可支撑新药研发中的药学研究阶段的制剂研究的研发。

④制备工艺设计与精益控制技术：该技术主要涉及原料药的制备工艺技术和制

剂制备工艺技术。(1)原料药的制备工艺技术是药物开发的基础，具体包括对工艺路线设计、起始原料、试剂和有机溶剂的选择、反应条件及中间过程的控制、含量、杂质的分析控制、产品质量、经济效益、环境保护等方面进行综合评价;(2)制剂的制备工艺技术是将原料药加入一定的辅料并通过复杂的制备工艺制成效好、毒性小、性能稳定、便于服用和携带方便的各种剂型。具体包括，液体制剂、固体制剂、半固体及其他制剂处方设计筛选，和质量研究相结合的制备工艺研究、放大、到最终将所开发的产品处方和工艺移交给生产部门进行生产的全过程综合评价。该技术可支撑新药研发中的药学研究阶段的原料药合成研究、制剂研究、质量研究的研究。

对于新药研发的药物临床前的药理毒理评价及临床研究所需技术，公司采取委外研究的方式进行。

综上所述，公司在创新药的研发方面，通过自身具备的 4 大核心技术平台及委外研发的方式，可满足创新药研发的整个流程中所需技术。其主要成果和用情况包括：①1 类创新药优格列汀和 CX3002 获得临床批件，正在进行临床试验；②2 类新药沙库巴曲级沙坦钙钠获得临床批件，即将开展临床试验。

(三) 请保荐机构核查并发表意见。

保荐机构对发行人在研 1 类新药的技术来源、相关技术储备和技术力量配备情况进行了核查，查阅了相关合作研发协议，核查了发行人专利情况；对于已进入临床试验阶段的在研 1 类新药，核查相关试验方案、试验数据与试验结果；查询了 CX3002 片和优格列汀片的相同适应症已上市产品的获批情况与市场销售情况；查询了相关文献，对创新药研发所需关键核心技术情况进行了分析。

经核查，保荐机构认为公司具备相关技术储备和技术力量配备，相关产品的研发模式既有自主研发也有合作研发，相关技术和产品的知识产权归属清晰，不存在专利纠纷；发行人拥有创新药研发的关键核心技术。

问题 3. 关于经营业绩

招股书披露，报告期内公司的营业收入分别为 33,880.18 万、47,426.96 万、76,795.98 万，营业收入增长率分别为 40.75%、40.59%、61.39%；净利润同比增长 12.30%、109.77%，扣非归母净利润同比增长 16.46%、74.64%。毛利率分别为 79.62%、85.04%、88.64%，销售费用率分别为 42.91%、46.93%、53.60%，销售净利率分别为 16.92%、13.51%、17.56%；

同时，根据公开资料显示，2013-2015 年公司的营业收入分别为 16,249.99 万、20,874.41 万、24,071.79 万，毛利率分别为 42.46%、50.45%、55.30%，销售净利率分别为 9.07%、14.00%、15.63%，销售费用率分别为 10.74%、13.73%、13.91%，2014-2015 年营业收入增长率分别为 28.46%、15.32%；

请发行人（1）补充说明扣除“两票制”导致销售价格提高因素，报告期内营业收入增长较报告期前 3 年营业收入增长大幅增加的原因及合理性；（2）说明 2018 年发行人净利润和扣非归母净利润的增长远高于营业收入的增长（扣除价格因素）的原因；从各相关因素量化分析，说明净利润大幅增长的原因及合理性；（3）说明扣除价格因素，报告期内公司的毛利率与报告期前 3 年的比较差异及原因；说明（营业毛利-销售费用）/营业收入该项指标较报告期前 3 年是否有显著提高，说明该指标提高的原因；（4）说明报告期内销售净利率较报告期前 3 年销售净利率升高的原因及合理性；（5）报告期内应收账款周转率分别为 13.46、9.68、10.80；同行业可比上市公司平均值分别为 7.04、5.32、5.48；主要系公司对大部分的经销商采用的是款到发货的政策。根据上述情况说明公司对大部分的经销商采用款到发货的政策是否符合行业惯例；结合公司的市场地位，说明报告期内公司应收账款周转率大幅高于同行业公司的合理性；（6）报告期内经销商由规模较小的推广配送经销商换成规模较大的配送商，说明报告期内 2018 年应收账款周转率较 2017 年上升的原因，是否符合商业逻辑。

请保荐机构、申报会计师核查并发表意见。

问题 3 之回复：

（一）请发行人（1）补充说明扣除“两票制”导致销售价格提高因素，报告

期内营业收入增长较报告期前 3 年营业收入增长大幅增加的原因及合理性；（2）说明 2018 年发行人净利润和扣非归母净利润的增长远高于营业收入的增长（扣除价格因素）的原因；从各相关因素量化分析，说明净利润大幅增长的原因及合理性；（3）说明扣除价格因素，报告期内公司的毛利率与报告期前 3 年的比较差异及原因；说明（营业毛利-销售费用）/营业收入该项指标较报告期前 3 年是否有显著提高，说明该指标提高的原因；（4）说明报告期内销售净利率较报告期前 3 年销售净利率升高的原因及合理性；（5）报告期内应收账款周转率分别为 13.46、9.68、10.80；同行业可比上市公司平均值分别为 7.04、5.32、5.48；主要系公司对大部分的经销商采用的是款到发货的政策。根据上述情况说明公司对大部分的经销商采用款到发货的政策是否符合行业惯例；结合公司的市场地位，说明报告期内公司应收账款周转率大幅高于同行业公司的合理性；（6）报告期内经销商由规模较小的推广配送经销商换成规模较大的配送商，说明报告期内 2018 年应收账款周转率较 2017 年上升的原因，是否符合商业逻辑。

（1）补充说明扣除“两票制”导致销售价格提高因素，报告期内营业收入增长较报告期前 3 年营业收入增长大幅增加的原因及合理性；

报告期内，公司营业收入增长率分别为 40.75%、40.59%、61.39%，假设扣除“两票制”导致销售价格提高因素后，公司报告期内各期的营业收入增长情况如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年
营业收入 (A)	76,875.86	47,633.80	33,880.18
“两票制”导致价格提高对营业收入的影响金额 (B)	39,001.18	20,434.66	11,015.59
扣除“两票制”导致的价格因素后的营业收入 (C=A-B)	37,874.68	27,199.14	22,864.59
同比增长率	39.25%	18.96%	-
报告期内复合增长率	28.70%		

由上表可知，扣除“两票制”导致销售价格提高因素影响后，公司 2017 年、2018 年营业收入增幅分别为 18.96%、39.25%，报告期内复合增长率 28.70%；2014 年、2015 年营业收入增幅分别为 28.46%、15.32%，报告期前 3 年年均复合增长率 21.71%。公司报告期内营业收入增幅较报告期前 3 年有所提高，其中 2018 年营业

收入增幅超过报告期前3年年均复合增长率，主要原因如下：

(1) 公司现有产品的销量增长带动了公司营业收入的增加

报告期内各期，公司主要产品的销售数量保持了稳定增长，其中公司2018年主要产品销量较2017年度的变化情况具体如下：

产品名称	规格	2018年		2017年	收入影响金额 (万元)
		数量 (万盒/支)	同比 变动	数量 (万盒/支)	
富马酸比索洛尔片	规格1	237.17	27.13%	186.55	200.27
富马酸比索洛尔片	规格2	16.31	-	-	97.52
富马酸比索洛尔片	规格3	772.63	30.01%	594.27	1,071.03
乌苯美司胶囊	规格1	108.79	41.34%	76.97	553.18
乌苯美司胶囊	规格2	170.85	27.19%	134.33	1,274.37
乌苯美司胶囊	规格3	1.22	-	-	44.27
伊班膦酸钠注射液	规格1	12.05	88.87%	6.38	398.81
伊班膦酸钠注射液	规格2	10.90	89.57%	5.75	566.76
伊班膦酸钠注射液	规格3	3.01	39.35%	2.16	269.65
注射用复方甘草酸苷	规格1	241.44	14.50%	210.86	65.91
注射用复方甘草酸苷	规格3	398.80	21.50%	328.23	278.96
合计		1,973.17	27.67%	1,545.50	4,820.73

注：上述收入影响金额系参照2017年推广配送经销商价格计算。

由上表可知，2018年公司现有主要产品中乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液销量增幅均在30%以上，现有主要产品销售数量的增加带来了营业收入的增长。

(2) 报告期内新产品、新规格获批上市带来新的营业收入增长点

报告期内，公司取得枸橼酸咖啡因注射液和布洛芬注射液两个新产品批件。其中枸橼酸咖啡因注射液于2017年上市销售，2017年、2018年销量分别为10.56万支、30.70万支，分别贡献收入1,581.14万元、4,571.43万元，增长较快；布洛芬注射液于2018年7月取得生产批件，2018年10月上市销售，该产品系首仿独家上市，首家通过质量与疗效一致性评价，并列入《中国上市药品目录集》作为标准制剂，2018年销量1.40万支，贡献收入134.36万元。

(3) 除此之外，公司2018年原料药销售收入较2017年增长2,268.89万元，

2018年CX3002技术使用费收入增加1,000万元，两者合计较2017年增加3,268.89万元。

(2) 说明2018年发行人净利润和扣非归母净利润的增长远高于营业收入的增长(扣除价格因素)的原因；从各相关因素量化分析，说明净利润大幅增长的原因及合理性；

扣除价格因素后，公司2018年度利润表项目主要项目较2017年的增减变动情况如下：

单位：万元

项目	2018年		2017年		增减变动	
	金额	占营业收入比例	金额	占营业收入比例	金额	比例
营业收入 (扣除价格因素)	37,874.68	100.00%	27,199.14	100.00%	10,675.54	39.25%
毛利额 (扣除价格因素)	29,138.94	76.94%	20,075.33	73.81%	9,063.61	45.15%
其中：化学原料药	3,187.22	8.42%	1,377.79	5.07%	1,809.43	131.33%
化学药制剂	23,269.59	61.44%	17,605.99	64.73%	5,663.60	32.17%
技术服务	2,635.62	6.96%	934.59	3.44%	1,701.03	182.01%
管理费用	4,363.35	11.52%	5,165.21	18.99%	-801.86	-15.52%
其中：股权激励	150.00	0.40%	1,299.40	4.78%	-1,149.40	-88.46%
其他收益	5,812.03	15.35%	3,107.19	11.42%	2,704.84	87.05%
净利润	13,502.01	35.65%	6,436.56	23.66%	7,065.45	109.77%
扣非归母净利润	8,599.51	22.71%	4,924.10	18.10%	3,675.41	74.64%

由上表可知，公司扣除价格因素影响后的营业收入2018年较2017年增加了39.25%，而同期净利润增幅为109.77%、扣非归母净利润增幅为74.64%。公司2018年净利润和扣非归母净利润的增长率大大高于扣除价格因素影响后的营业收入增长率。

1、公司扣非归母净利润增长分析

公司2018年扣非归母净利润较2017年增加了3,675.41万元，增幅达74.64%，高于扣除价格因素后的营业收入增幅39.25%。扣非归母净利润大幅增长的主要原因是毛利率提升的影响，具体分析如下：

(1) 化学原料药销售及技术服务毛利额增加。一方面 2018 年公司化学原料药销售毛利额较 2017 年增加了 1,809.43 万元；另一方面公司 2018 年度技术服务收入对应的毛利额较 2017 年度增加了 1,701.03 万元，主要来源于 CX3002 技术服务收入的增加；上述两部分合计影响金额 3,510.46 万元，按 15%的所得税率计算对扣非后归母净利润的影响金额约为 2,983.89 万元。

(2) 化学药制剂产品销售结构变化，高毛利率产品销售占比提升的影响

“两票制”仅对公司的化学药制剂产品产生影响，“两票制”导致销售价格提高主要体现在化学药制剂产品方面。2018 年公司化学药制剂产品结构变化，枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液、伊班膦酸钠注射液等毛利率相对较高的产品收入占比持续提高，2018 年上述三个产品收入占比达到 20.6%，从而导致 2018 年毛利率较 2017 年有所提升；根据第（3）题中测算扣除价格影响因素后的化学药制剂毛利率情况，2018 年度扣除价格影响因素后的化学药制剂毛利率较 2017 年度提升了 3.63%，相应的毛利影响金额约为 1,112.40 万元，按 15%的所得税率计算对扣非归母净利润影响金额为 945.54 万元。

上述两个因素合计对扣非归母净利润影响金额约为 3,929.43 万元，与 2018 年扣非归母净利润较 2017 年增加额 3,675.41 万元处于可比范围内，具有合理性。

2、公司净利润增长分析

上述毛利率提升带来的营业毛利对扣非后归母净利润的影响，也构成了公司净利润增长的一部分，而公司净利润的增长则除了上述原因外，主要还受非经常性损益的影响所致，具体原因如下：

(1) 股份支付费用的确认导致 2017 年管理费用较大，影响了 2017 年的利润

公司 2017 年、2018 年分别确认了 1,299.40 万元、150 万元的股权激励费用，2018 年度股份支付费用较 2017 年减少了 1,149.40 万元，股份支付费用作为净利润的抵减项，从而导致 2017 年净利润相对较少。

(2) 政府补助收入的影响

2017 年和 2018 年，公司取得的各种政府补助收入分别为 3,179.58 万元和 6,001.93 万元，2018 年记入非经常性损益的政府补助收入较 2017 年度增加了

2,822.35 万元，增幅达 88.76%。

上述股份支付和政府补助收入两项非经常性损益影响因素合计 3,971.75 万元，按 15%的所得税率计算对净利润的影响金额约为 3,375.99 万元，与净利润变动额减去扣非后归母净利润变动额后的余额 3,390.04 万元基本一致。

(3) 说明扣除价格因素，报告期内公司的毛利率与报告期前 3 年的比较差异及原因；说明（营业毛利-销售费用）/营业收入该项指标较报告期前 3 年是否有显著提高，说明该指标提高的原因；

1、扣除价格因素后，报告期内公司毛利率与报告期前 3 年的比较分析

报告期内，公司综合毛利率分别为 79.26%、85.04%、88.64%，报告期前三年毛利率分别为 42.46%、50.45%、55.30%。毛利率差异主要受三个因素的影响：“两票制”模式下，销售价格提高；销量增长导致单位产品分摊的折旧摊销等固定成本持续下降；产品销售结构变化导致综合毛利率提高。

报告期内，公司按产品类型分类的毛利率情况如下：

项目	2018 年	2017 年	2016 年
化学原料药	71.53%	63.00%	42.87%
化学药制剂	89.41%	85.86%	80.68%
技术服务	97.82%	100%	-
主营业务毛利率	88.67%	85.08%	79.26%
其他业务毛利率	58.22%	75.89%	-
综合毛利率	88.64%	85.04%	79.26%

报告期内各期，公司 90%以上的营业收入来源于化学药制剂产品销售，所以综合毛利率变化主要受化学药制剂毛利率变化影响。此外，合作产品在“两票制”前后获取利润的方式发生变化，导致化学药制剂毛利率有所波动。剔除合作产品及价格因素影响后，报告期内公司化学药制剂产品毛利变化如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年
化学药制剂产品销售收入（不含合作产品）（A）	69,153.99	40,329.42	26,761.87
化学药制剂产品销售成本（不含合作产品）（B）	7,105.33	5,409.22	5,327.68
“两票制”导致的价格因素影响金额（C）	39,001.18	20,434.66	11,015.59

扣除“两票制”价格影响的销售收入 (D=A-C)	30,152.81	19,894.76	15,746.28
扣除“两票制”价格影响的毛利 (E=D-B)	23,047.48	14,485.54	10,418.60
毛利率 (F=E/D)	76.44%	72.81%	66.17%

注：因合作产品在“两票制”前后获取利润的方式发生变化，故此处将合作产品剔除后进行计算。

不考虑合作产品，公司化学药制剂产品在剔除“两票制”价格因素影响后的毛利率呈持续上升的趋势，从2013-2015年的53.09%、63.60%和64.08%上升至2016-2018年的66.17%、72.81%和76.44%，其中2016年较2015年毛利率变动不大，2017、2018年毛利率较2015年提升较多，主要原因如下：

(1) 销量持续提升导致产品单位生产成本下降

报告期内，公司主要产品销量较报告期前3年均上升，折旧摊销等固定费用的单位成本下降。报告期内，主要产品销量较报告期前增长较为显著，使得单位生产成本降幅较大。以2015年为基期，2017年、2018年主要产品单位成本变动情况如下：

产品	规格	2018年与2015年相比	2017年与2015年相比
富马酸比索洛尔片	规格1	-36.52%	-32.44%
富马酸比索洛尔片	规格3	-47.88%	-36.04%
乌苯美司胶囊	规格1	-38.40%	-29.18%
乌苯美司胶囊	规格2	-24.16%	-14.83%
伊班膦酸钠注射液	规格1	-14.85%	-40.49%
伊班膦酸钠注射液	规格2	-22.89%	-51.35%
伊班膦酸钠注射液	规格3	-29.96%	-48.90%

注：2015年公司主要产品中，富马酸比索洛尔片（规格2）、乌苯美司胶囊（规格3）、枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液尚未获批。

与2015年相比，单位成本变动对2017、2018年毛利率的影响分别为7.55%和5.10%。成本变动对毛利率的影响由成本影响金额/扣除价格因素后的营业收入计算得出。

(2) 产品结构变化导致综合毛利率提升

公司主要产品中枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液、伊班膦酸钠注射液等注射剂产品毛利率相对较高，其中枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液均为报告期内

获批上市的产品。报告期内，公司上述三个注射液产品的收入占比提高，从 2015 年收入占比 5.17% 提升至 2018 年的 20.88%，从而导致公司综合毛利水平有所提高。

与 2015 年相比，产品结构变化对 2017 年、2018 年毛利率影响分别为 0.87% 和 6.02%。产品结构变化对毛利率的影响由 \sum 单品种（当年收入占比-2015 年收入占比） \times 当年毛利率计算得出。

2、报告期（营业毛利-销售费用）/营业收入指标较报告期前 3 年的比较情况

2013-2018 年，公司（营业毛利-销售费用）/营业收入指标变动情况如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年	2013 年
营业毛利	68,140.12	40,509.99	26,852.58	13,311.26	10,530.31	6,899.30
销售费用	41,205.40	22,356.67	14,537.42	3,347.53	2,865.23	1,745.82
营业收入	76,875.86	47,633.80	33,880.18	24,071.79	20,874.41	16,249.99
（营业毛利-销售费用）/营业收入	35.04%	38.11%	36.35%	41.39%	36.72%	31.71%

由上表可知，报告期内公司（营业毛利-销售费用）/营业收入指标较报告期前 3 年未有较大差异，没有显著提高。报告期前 3 年，该指标逐年上升，主要系随着经营规模扩大，公司毛利率逐步提高，而销售费用率较为稳定；报告期内，该指标呈下降趋势，主要是因为公司产品毛利率增长低于销售费用率增长。

（4）说明报告期内销售净利率较报告期前 3 年销售净利率升高的原因及合理性；

2013-2018 年，公司销售净利率情况如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年	2013 年
营业收入	76,875.86	47,633.80	33,880.18	24,071.79	20,874.41	16,249.99
净利润	13,502.01	6,436.56	5,731.66	3,761.92	2,923.27	1,473.13
销售净利率	17.56%	13.51%	16.92%	15.63%	14.00%	9.07%

公司报告期内的销售净利率较报告期前 3 年有所提高，主要是由于净利润增幅高于销售收入增幅所致。2016-2018 年，公司营业收入的复合年均增长率为

47.26%，净利润的复合年均增长率为 53.11%，高于营业收入增长。公司报告期内净利润增幅较高主要是受非经常性损益和毛利率上升影响，具体分析如下：

(1) 报告期内非经常性损益金额较大

公司 2013-2018 年非经常性损益情况如下：

单位：万元

项目	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年	2013 年
非经常性损益	4,902.50	1,512.46	1,503.34	266.39	499.16	512.41
三年合计	7,918.30			1,277.96		

报告期内，公司非经常性损益金额较报告期前 3 年大幅增加，三年累计金额增长 519.60%，变动主要来自于公司取得的政府补助。

(2) 报告期内公司销售毛利率提升

报告期内，公司综合毛利率分别为 79.26%、85.04%、88.64%，报告期前三年分别为 42.46%、50.45%、55.30%。报告期内毛利率提升除了受到“两票制”的价格因素影响，主要来源于规模扩大导致的单位生产成本下降，以及高毛利率产品收入占比的不断提高，具体分析参见本题(3)之回复。

(5) 报告期内应收账款周转率分别为 13.46、9.68、10.80；同行业可比上市公司平均值分别为 7.04、5.32、5.48；主要系公司对大部分的经销商采用的是款到发货的政策。根据上述情况说明公司对大部分的经销商采用款到发货的政策是否符合行业惯例；结合公司的市场地位，说明报告期内公司应收账款周转率大幅高于同行业公司的合理性：

1、对大部分的经销商采用款到发货政策符合行业惯例

公开资料显示，同行业上市公司普遍采用款到发货的销售政策。部分报告期内上市的制药企业销售信用政策如下：

公司简称	上市时间	信用政策
昂利康	2018 年	两票制政策推行前，制剂业务采用款到发货及信用销售相结合的结算方式，两票制政策推行后，信用销售占比将逐步提升，主要系根据两票制要求，公司直接将制剂产品销售给配送商，该部分货款通常给予一定的信用期。
康辰药业	2018 年	公司主要采取预收方式与客户进行结算，仅对少数客户在考察后给予一定信用额度和信用期。随着“两票制”的逐步实

		施，公司客户结构中配送经销商占比大幅提升，公司通常给予配送经销商一定的信用额度。
润都股份	2018年	公司制剂产品销售主要执行先款后货的销售信用政策，但对广州医药、国药集团等知名医药配送商及少部分合作多年的经销商给予30-60天的信用期；公司原料药及医药中间体销售客户主要为合作多年的代理商，一般给予30-60天的信用期。
卫信康	2017年	公司销售主要采取先款后货的结算方式，其对经销商的信用政策是根据业务规模、合作时间、资信等情况，给予少数经销商一定额度的账期，一般不超200万、6个月。
海辰药业	2017年	公司严格控制应收账款回收风险，公司的应收账款账龄较短。公司销售以现款现货为主，少部分客户存在销售信用期，但回款期一般在3个月以内，因此公司应收账款平均占用余额较低，可以保持较高的应收账款周转率。

注：以上信息取自上市公司招股说明书。

公司对大部分的经销商采用款到发货政策，只对少数资信较好、规模较大的配送经销商给予一定的信用期，是医药行业通常采用的销售政策，符合行业惯例。

2、应收账款周转率较高的合理性

报告期内，公司与以仿制药为主业上市公司的应收账款周转率对比情况如下：

公司名称	2018年	2017年	2016年
海思科	5.78	5.77	12.64
普洛药业	6.02	5.50	5.92
恩华药业	5.11	4.97	4.57
恒瑞医药	5.00	5.02	5.02
海辰药业	9.52	10.02	14.94
润都股份	15.78	14.09	14.17
灵康药业	9.30	8.46	9.27
哈三联	11.58	9.48	10.33
德展健康	2.37	2.01	2.13
奥赛康	7.61	7.85	8.50
仿制药公司平均	7.81	7.32	8.75
苑东生物	10.80	9.68	13.46

注：应收账款周转率=营业收入÷平均应收账款账面价值，数据来源于上市公司年度报告、招股说明书及重组报告书。

报告期内，公司应收账款周转率略高于上述仿制药公司平均值，高于海思科、普洛药业、恩华药业、恒瑞医药四家可比公司，但低于润都股份、哈三联、海辰药

业等其他仿制药上市公司，处于合理范围。公司重视应收账款管理，只对少数资信较好、规模较大的配送经销商给予一定的信用期，严格控制应收账款回款风险，定期进行应收账款的催收，合作经销商信用良好且回款及时，使得应收账款周转率略高于行业平均。

根据米内网数据，报告期内公司主要产品市场占有率稳居前三名，在细分领域市场具有较强的产品竞争力，市场销售状况较好。公司一直采用相对稳健的经营策略，与下游客户采用款到发货的结算方式居多，2018年公司款到发货客户销售收入占营业收入比为57.45%，处于较高水平。公司产品终端销售情况良好，经销商现金流稳健，可以保证及时回款，较高的应收账款周转率具有合理性。

(6) 报告期内经销商由规模较小的推广配送经销商换成规模较大的配送商，说明报告期内2018年应收账款周转率较2017年上升的原因，是否符合商业逻辑。

报告期内，公司化学药制剂产品收入中，配送经销商占比分别为50%、74%和93%，2018年较2017年比例略有提升，报告期后期公司经销商结构已趋于稳定。

2017-2018年，公司营业收入、应收账款账面价值变动及配比情况如下：

单位：万元

项目	2018年		2017年
	金额	变动	金额
营业收入	76,875.86	61.39%	47,633.80
应收账款期末余额	9,053.84	74.65%	5,184.00
应收账款年平均值	7,118.92	44.68%	4,920.38
项目	2018年		2017年
应收账款/营业收入	11.78%		10.88%

计算应收账款周转率的分子是应收账款年平均值，在营业收入增长较快的情况下该指标存在一定的滞后性。2018年公司营业收入增幅达61.39%，应收账款年平均值增幅44.68%，营业收入增幅高于应收账款均值的增幅，使得2018年应收账款周转率较2017年有所上升。以应收账款期末余额计算，2018年公司应收账款期末余额/营业收入指标从2017年的10.88%增长至11.78%，仅略有上升。

公司建立了《应收账款管理程序》和《客户资信管理程序》，对客户授信和应收账款管理进行了明确；依据内控制度每年对经销商进行信用评级管理，按信用额

度及信用期限双重约束，通常情况下公司只对全国性主流商业、区域性龙头商业给予一定的信用额度及信用期限。如发生客户回款延迟或发货未回款金额超过资信额度，公司将采取催收、暂停发货、停止合作等一系列措施；报告期内公司严格按照信用期对客户进行催收款管理，应收账款回款情况良好。

同时，本题（5）中选取的仿制药上市公司在报告期内的应收账款周转率平均值分别为 8.75、7.32 和 7.81，与公司变动趋势保持一致，公司 2018 年应收账款周转率较 2017 年上升符合行业趋势，具有商业逻辑。

（二）请保荐机构核查并发表意见。

保荐机构、申报会计师执行的核查程序如下：

（1）对报告期前后的营业收入、毛利率、净利润等盈利指标执行了实质性分析程序，取得了主要产品的销量、收入和成本变动情况，了解报告期内收入和利润大幅增加的原因；对利润表主要项目进行了逐项分析，发现对盈利水平影响较大的科目并了解原因，分析盈利水平提升的合理性，并剔除个别影响因素进行重新的模拟测算；

（2）查阅了同行业上市公司的公开信息，了解其信用政策，计算其应收账款周转率，与发行人进行比较并分析差异原因；

（3）查阅发行人应收账款相关的内部控制制度，了解公司对不同经销商的信用政策，对应收账款和营业收入的配比情况进行了测算。

经核查，保荐机构、申报会计师认为：发行人报告期内营业收入增长较报告期前 3 年营业收入增长大幅增加具有合理性，发行人 2018 年净利润大幅增长具有合理性，报告期内销售净利率较报告期前 3 年销售净利率升高具有合理性，发行人对大部分的经销商采用款到发货的政策符合行业惯例，报告期内发行人应收账款周转率大幅高于同行业公司具有合理性，报告期内 2018 年应收账款周转率较 2017 年上升符合商业逻辑。

问题 4. 关于市场推广服务

根据公开资料及问询回复情况，发行人报告期内的主要推广服务商成立时间与发行人起始合作时间均非常接近。发行人的推广服务商嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司曾于 2017-2018 年 2 次因发票违法受到辽宁省法库县国家税务局行政处罚。

请保荐机构进一步核查并说明：（1）报告期内主要推广服务商的成立时间，结合主要推广服务商的成立时间及与发行人起始合作时间，说明推广服务商是否专门成立，专为发行人服务，说明推广服务商的具体服务内容及服务费用支付情况及支付对象；（2）推广服务商是否与发行人存在关联关系，是否存在发行人员工在推广服务商担任股东或重要管理人员的情形，推广服务商是否存在为发行人代垫成本费用的情形；（3）推广服务商学术推广会议相关组织和支出情况，包括召开频次、召开内容、平均参与人次、费用报销情况等；（4）推广服务商在营销活动中是否存在给予过相关医生、医务人员、医药代表或客户回扣、账外返利、礼品，是否存在承担上述人员或其亲属境内外旅游费用等变相商业贿赂行为；（5）上述发票违法行为是否与发行人相关，推广服务商在承担发行人产品的推广服务过程中，是否存在违法违规受到行政处罚；（6）发行人针对推广服务商的日常营销活动合规性的监督机制。

问题 4 之回复：

（一）请保荐机构进一步核查并说明：（1）报告期内主要推广服务商的成立时间，结合主要推广服务商的成立时间及与发行人起始合作时间，说明推广服务商是否专门成立，专为发行人服务，说明推广服务商的具体服务内容及服务费用支付情况及支付对象；（2）推广服务商是否与发行人存在关联关系，是否存在发行人员工在推广服务商担任股东或重要管理人员的情形，推广服务商是否存在为发行人代垫成本费用的情形；（3）推广服务商学术推广会议相关组织和支出情况，包括召开频次、召开内容、平均参与人次、费用报销情况等；（4）推广服务商在营销活动中是否存在给予过相关医生、医务人员、医药代表或客户回扣、账外返利、礼品，是否存在承担上述人员或其亲属境内外旅游费用等变相商业贿赂行为；（5）上述发票违法行为是否与发行人相关，推广服务商在承担发行人产品的推广服务过程中，是否

存在违法违规受到行政处罚；（6）发行人针对推广服务商的日常营销活动合规性的监督机制。

（1）报告期内主要推广服务商的成立时间，结合主要推广服务商的成立时间及与发行人起始合作时间，说明推广服务商是否专门成立，专为发行人服务，说明推广服务商的具体服务内容及服务费用支付情况及支付对象；

回复：

保荐机构通过对报告期各年度市场推广服务金额占比 60%的主要市场推广服务商进行实地走访，同时取得交易明细、合同复印件、往来款函证和无关联声明等材料，确认其与发行人业务往来的真实性以及费用金额的准确性；并取得了市场推广服务商的营业执照、工商档案及合规承诺函，对市场推广服务商的业务资质进行确认；检查发行人推广服务费主要推广服务商的相关发票及活动成果证明材料、资金支付凭证；抽查报告期内金额较大的市场推广服务费，调取相应凭证，核查销售费用所对应的销售推广活动业务资料。

经核查，报告期内各期发行人前五大主要推广服务商基本情况及合作概况如下：

1、报告期内公司前五大市场推广商的成立时间及与发行人起始合作时间、具体服务内容及服务费用支付情况及支付对象等信息如下表所示：

（1）2018 年度前五大市场推广商

单位：万元

公司名称	成立时间	开始合作时间	服务费用金额	具体服务内容	支付对象
成都奥力尔生物科技有限公司	2017年3月	2017年4月	2,233.18	主要在西南地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品开展学术推广、市场调研、信息收集、营销策划	成都奥力尔生物科技有限公司
广州铭德医药科技有限公司	2017年6月	2017年6月	2,104.61	主要在广西、广东等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展学术推广、病例收集、商务管理、咨询服务	广州铭德医药科技有限公司

上海历兹医药科技有限公司	2018年1月	2018年2月	1,595.36	主要在上海、浙江等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、盐酸法舒地尔注射液等产品开展产品推介、商务管理、营销策划、展览展示	上海历兹医药科技有限公司
湖南麦诚医药咨询服务有限公司	2017年1月	2017年1月	1,431.97	主要在湖南地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展产品推介、市场调研、信息收集、商务管理	湖南麦诚医药咨询服务有限公司
济南渊启生物科技有限公司	2017年12月	2018年1月	1,429.08	主要在山东、山西、辽宁等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、注射用复方甘草酸苷等产品开展学术推广、市场调研、营销策划、展览展示	济南渊启生物科技有限公司

(2) 2017年度前五大市场推广商

单位：万元

公司名称	成立时间	开始合作时间	服务费用金额	具体服务内容	支付对象
上海虹灼营销服务有限公司	2017年2月	2017年7月	898.25	主要在上海地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液等产品开展学术推广、市场调研、营销策划、信息收集	上海虹灼营销服务有限公司
北京青雨泽然生物科技有限公司	2017年1月	2017年2月	882.26	主要在北京、天津等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片等产品开展学术推广、商务管理、信息收集	北京青雨泽然生物科技有限公司
南京崇康医药科技有限公司	2017年5月	2017年6月	718.19	主要在江苏、安徽等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展学术推广、市场调研、信息收集	南京崇康医药科技有限公司
成都奥力尔生物科技有限公司	2017年3月	2017年4月	669.28	主要在西南地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品开展学术推广、市场调研、信息收	成都奥力尔生物科技有限公司

				集、营销策划	
湖南麦诚医药咨询服务 有限公司	2017年 1月	2017年1 月	654.22	主要在湖南地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展产品推介、市场调研、信息收集、商务管理	湖南麦诚医药咨询服务 有限公司

(3) 2016年度前五大市场推广商

单位：万元

公司名称	成立时间	开始合作时间	服务费用金额	具体服务内容	支付对象
河南赛麟医疗科技有限公司	2016年5月	2016年7月	423.41	主要在河南、河北等地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、伊班膦酸钠注射液、注射用复方甘草酸苷等产品开展学术推广、营销策划、市场调研、信息收集、商务管理	河南赛麟医疗科技有限公司
成都市添发医药科技有限公司	2016年8月	2016年8月	411.79	主要在四川地区对公司产品乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片开展学术推广、市场调研、信息收集、营销策划	成都市添发医药科技有限公司
北京东方康林医药科技有限公司	2014年7月	2016年10月	356.60	主要在北京地区对公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展学术推广、信息收集、营销策划。	北京东方康林医药科技有限公司
嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司	2014年9月	2016年12月	335.50	主要在辽宁等地区对公司乌苯美司胶囊、注射用夫西地酸钠等产品开展学术推广、展览展示、营销策划	嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司
河北皇青医药科技有限公司	2016年9月	2016年9月	301.13	主要在河北、天津等地区对公司产品乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、枸橼酸咖啡因注射液等产品开展学术推广、商务管理、营销策划	河北皇青医药科技有限公司

公司的主要推广服务商大多成立于 2016 至 2017 年，主要是随着“两票制”政策在全国的逐步施行，部分经销商逐步转型专注于市场推广服务工作，报告期内公司的主要推广服务商均不是专为发行人服务，除了与发行人合作外，还与其他医药企业有合作。

(2) 推广服务商是否与发行人存在关联关系，是否存在发行人员工在推广服务商担任股东或重要管理人员的情形，推广服务商是否存在为发行人代垫成本费用的情形；

保荐机构取得并检查了发行人与市场推广服务费相关的内控制度并进行了穿行测试；访谈发行人销售及市场相关负责人；保荐机构对报告期各年度市场推广服务金额合计占比前 60%的主要市场推广服务商进行实地走访，同时取得交易明细、合同复印件、往来款函证和无关联声明等材料，确认其与发行人业务往来的真实性以及费用金额的准确性；并取得了市场推广服务商的营业执照、工商档案及合规承诺函，对市场推广服务商的业务资质进行确认；检查发行人推广服务费主要推广服务商的相关发票及活动成果证明材料、资金支付凭证。

发行人制定了《推广服务商管理制度》，对推广服务商的准入、日常管理、支付标准和支付流程进行了明确。同时地区、大区经理根据市场需要，提出需要针对具体产品开展的活动类型及频次，编制《营销推广服务供应商新增申请表》，交销售总监批准；市场监察部根据销售部初选的营销服务推广供应商，按《营销推广服务供应商新增申请表》逐项进行资质审核和现场审核，认定合格方可备案；公司与经认定合格的推广服务公司签订《营销推广服务协议》，该协议为框架协议，约定了服务的主要内容和范围及双方的权利义务。

经核查，推广服务商与发行人不存在关联关系，不存在发行人员工在推广服务商担任股东或重要管理人员的情形，推广服务商不存在为发行人代垫成本费用的情形。

(3) 推广服务商学术推广会议相关组织和支出情况，包括召开频次、召开内容、平均参与人次、费用报销情况等；

保荐机构取得并检查了报告期内发行人主要的推广服务商学术推广会议组织和支出情况，并抽查了发行人及其控股子公司报告期内会议场次的会议费用，收集会议费明细清单、会议参会人员签到记录、会议照片、付款凭证。

报告期内公司推广活动主要委托专业的市场推广服务商来进行，报告期内各期推广服务商组织实施发生的推广服务费金额分别为 11,847.29 万元、18,589.22 万元和 37,836.01 万元，其中推广服务商组织实施发生学术推广会议费用金额分别为

7,018.10 万元、12,417.34 万元和 30,789.85 万元，报告期内各期，推广服务商学术推广会议的召开频次、召开内容、平均参与人次、费用报销情况等如下：

类别	2018 年	2017 年	2016 年
会议金额（万元）	30,789.85	12,417.34	7,018.10
召开场次	2,912	1,289	788
平均参与人数	118	108	105
场均费用（万元）	10.57	9.63	8.91

推广服务商学术推广会议主要是通过组织各类学术年会或以专题研讨、病例分享等形式介绍公司产品临床研究、药理药性、临床治疗方案，帮助参会人员更好地了解公司最新的临床研究、产品的临床使用方法，以扩大产品影响，提升公司形象并确保合理用药。

（4）推广服务商在营销活动中是否存在给予过相关医生、医务人员、医药代表或客户回扣、账外返利、礼品，是否存在承担上述人员或其亲属境内外旅游费用等变相商业贿赂行为；

保荐机构取得并检查了发行人与市场推广服务费相关的内控制度并进行了穿行测试；访谈发行人销售及市场相关负责人；报告期内，市场推广服务商为公司提供专业的市场推广服务，按照服务内容根据合同约定收取推广服务费，同时，推广服务商在与公司合作时，需与公司签署《营销推广服务协议》，公司推广服务协议中均对推广服务商的推广活动合规性和风险责任划分做出了明确约定，要求推广服务商的行为必须遵守国家相关的法律法规，不得以非法方式推广协议产品，或者在推广过程中从事违法违规活动。

同时公司制定了反商业贿赂相关的管理制度，推广服务商在与公司合作时，需向公司签署并出具承诺函，推广服务商签署的承诺函中明确要求推广服务商在开展业务过程中，承诺：“一、经济业务活动合法、合规、真实，不存在违反国家相关法律法规的行为；二、依法依规向主管税务机关申请和领购发票；三、能够正确区分和正确使用增值税专用发票、增值税普通发票及其他发票，不存在虚开发票行为；四、按照《税收征管法》相关规定，及时申报纳税；五、承担因自身导致的涉税违法责任，以及给自身和对方造成的损失；六、除上述列示情形外的其他方面，应符合国家法律法规相关规定。”

保荐机构通过对报告期各年度市场推广服务金额占比 60%的主要市场推广服务商进行实地走访，同时取得交易明细、合同复印件、往来款函证和无关联声明等材料，确认其与发行人业务往来的真实性以及费用金额的准确性；并取得了市场推广服务商的营业执照、工商档案及合规承诺函，对市场推广服务商的业务资质进行确认；检查发行人推广服务费主要推广服务商的相关发票及活动成果证明材料、资金支付凭证；抽查报告期内金额较大的市场推广服务费，调取相应凭证，核查销售费用所对应的销售推广活动业务资料。

经核查，通过上述对发行人关于反商业贿赂的内部控制的测试以及保荐机构履行的以上核查程序，发行人及保荐机构认为：推广服务商在营销活动中不存在给予过相关医生、医务人员、医药代表或客户回扣、账外返利、礼品，不存在承担上述人员或其亲属境内外旅游费用等变相商业贿赂行为。

(5) 上述发票违法行为是否与发行人相关，推广服务商在承担发行人产品的推广服务过程中，是否存在违法违规受到行政处罚；

保荐机构通过天眼查、企查查等 APP 搜索工作以及网络检索的形式了解嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司行政处罚的具体情况及相关税务规定，检查了推广服务商嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司与发行人实施的推广活动的主要材料；检查了发行人与嘉付宝（北京）信息技术有限公司的服务推广协议及嘉付宝（北京）信息技术有限公司出具的承诺函；取得并检查了嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司针对该行政处罚事项出具的专项确认书。

发行人的推广服务商嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司分别于 2017 年 12 月、2018 年 5 月收到辽宁省法库县国家税务局的行政处罚，行政处罚的具体情况如下：

行政处罚决定书文号	违法行为类型	处罚内容	税法规定的处罚
法库国税五台简罚 [2017] 42 号	违反规定携带、邮寄、运输空白发票或丢失、擅自毁损发票	发票违法	《中华人民共和国发票管理办法》第三十六条 跨规定的使用区域携带、邮寄、运输空白发票，以及携带、邮寄或者运输空白发票出入境的，由税务机关责令改正，可以处 1 万元以下的罚款；情节严重的，处 1 万元以上 3 万元以下的罚款；有违法所得的予以没收。丢失发票或者擅自
法库国税五台简罚 [2018] 36 号	违反规定携带、邮寄、运输空白发票	发票违法	

	或丢失、擅自毁损 发票		损毁发票的，依照前款规定处 罚。”
--	----------------	--	----------------------

由上述行政处罚决定书所提到的违法行为类型可以看出，嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司两次收到的当地税务局行政处罚均系发票遗失所致，与其开展的市场推广活动无关。同时，税务局对该公司的两次行政处罚，均不涉及与发行人之间的推广业务合作。

报告期内，嘉付宝（北京）信息技术有限公司为发行人提供的推广服务主要情况如下：

单位名称	成立时间	开始合作时间	具体服务内容
嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司	2014年 9月	2016年12月	在辽宁、北京等地区对公司产品开展学术推广及产品的市场调研

保荐机构通过取得并检查了发行人与嘉付宝（北京）信息技术有限公司的服务推广协议及嘉付宝（北京）信息技术有限公司出具的承诺函，在服务推广协议及承诺函中，发行人与该推广服务商约定了反商业贿赂条款及合规条款；同时取得了嘉付宝（北京）信息技术有限公司沈阳分公司针对该行政处罚事项出具的专项确认书，确认：“我公司分别于2017年12月、2018年5月受到辽宁省法库县国家税务局的行政处罚（法库国税五台简罚[2017]42号、法库国税五台简罚[2018]36号），两次处罚均系通过快递形式邮寄发票导致发票遗失，违反了发票管理“携带、邮寄、运输空白发票或丢失、擅自毁损发票”的相关规定。经我公司确认，上述违法行为与承接推广服务的合作方无关，亦不涉及与成都苑东生物制药股份有限公司之间的合作业务。”

因此，推广服务商嘉付宝（北京）信息技术有限公司受到行政处罚的事项与发行人产品的推广服务无关，其不存在因承担发行人产品的推广服务违法违规受到行政处罚的情形。

（6）发行人针对推广服务商的日常营销活动合规性的监督机制。

保荐机构取得并检查了发行人与市场推广服务费相关的内控制度并进行了穿行测试，查阅了发行人与推广服务商相关的内控制度政策等。

经核查，针对推广服务商建立了健全的内控制度和措施，同时，针对推广服务商的日常营销活动，发行人具有如下内控措施和监督机制：

1、公司市场监察部定期或不定期对推广服务商日常推广活动进行合规审计，实地查看并抽查其开展活动的相关资料；

2、公司在与推广服务商确定合作关系时，首先会对推广服务商的资质进行审查，确定其服务范围与业务需求符合，通过公开信息资料查询是否存在过违法违规行为。在综合考虑专业能力、合作意向并经实地查看访谈后，确定合适的推广服务商，确保其主体合法合规。

3、推广服务商应签署承诺函，承诺合法开展各项推广活动；公司与推广服务商签订年度推广协议，约定推广产品、推广区域、推广活动内容及支付标准，并对双方的权利义务及推广服务商的推广活动合规性和风险责任划分做出明确约定：“乙方在提供市场推广服务过程中要严格遵守国家相关的法律法规，包括但不限于药品管理、反贿赂和反垄断等。若因乙方违反国家法律法规造成的任何责任和损失，由乙方承担；因乙方违反法律法规，给甲方造成损失或遭受第三方权利主张，乙方应赔偿甲方损失或维护甲方的合法权益”。

4、在完成相关推广活动后，公司根据推广服务商开展业务活动的结算单进行结算，推广服务商需提供相应的推广活动材料与公司进行结算，包括但不限于提交会议通知、会议签到表、会议总结、活动照片及费用结算表等材料。

5、公司对推广服务商提供的服务内容及相关材料进行验收，确认合格后，公司据此结算并支付。

6、合作过程中，公司设立了市场监察部，由该部门专责对正在合作的推广服务商进行再次实地核查，以确保推广服务商按公司要求合规开展各项推广活动。

问题 5.关于带量采购政策对公司的具体影响

目前，公司未有产品被纳入集中采购目录；与公司主要产品相同适应症、疗效的其他品种暂时没有被纳入带量采购目录的情况。公司目前销售的化学药制剂产品全部需要参与招投标，根据公司目前产品的中标价格和第一批纳入带量采购产品价格平均降幅测算，公司主要产品纳入带量采购后，依然可以获得一定的利润。考虑带量采购保证了采购量，提升产品销售量；企业无需投入大量人力物力进行市场推广活动，中标带量采购对公司业绩造成负面影响的可能性较小。

请发行人进一步说明带量采购政策对发行人未来经营的具体影响和相关测算依据；结合发行人产品的同类药物较多、发行人无产品占据绝对优势市场份额、以及发行人参与招投标的情况和中标价的有关情况，进一步说明未来是否可能出现中标价接近或低于发行人生产成本的情形，若中标价低于公司生产成本或者产品未中标对公司的影响，发行人是否存在业绩大幅下滑的风险，是否对发行人的持续经营能力产生重大不利影响；若存在前述风险，请完善相关风险披露与重大事项提示。

请保荐机构核查并发表意见。

问题 5 之回复：

（一）请发行人进一步说明带量采购政策对发行人未来经营的具体影响和相关测算依据；结合发行人产品的同类药物较多、发行人无产品占据绝对优势市场份额、以及发行人参与招投标的情况和中标价的有关情况，进一步说明未来是否可能出现中标价接近或低于发行人生产成本的情形，若中标价低于公司生产成本或者产品未中标对公司的影响，发行人是否存在业绩大幅下滑的风险，是否对发行人的持续经营能力产生重大不利影响；若存在前述风险，请完善相关风险披露与重大事项提示。

1、带量采购政策对发行人未来经营的具体影响和相关测算依据

“4+7”城市联合采购办公室对集中采购拟中选结果的公示中显示，31 个试点药品有 25 个拟中选，与试点城市 17 年同品种药品最低价相比平均降幅 52%。按照公司 2018 年化学药制剂产品价格平均下降 52%估算，化学药制剂产品给公司带来的

毛利为 26,054.95 万元。公司 2018 年化学药制剂产品扣除与配送相关的推广服务费后，产生的毛利为 23,269.59 万元。根据公司目前产品的中标价格和第一批纳入带量采购产品价格平均降幅测算，公司化学药制剂产品纳入集采目录后与集采目录前带来的毛利变化不大，对公司未来经营不会造成重大影响。

考虑第一批带量采购产品价格下降幅度差异较大，同时药品集中采购可以保证采购量，进而提升产品销售量。假设公司主要产品全部中标带量采购，中标带量采购前后，以 2018 年公司财务数据作为测算基础，公司主要产品毛利变动的敏感性分析如下：

单位：万元

价格 销量	下降 20%	下降 30%	下降 40%	下降 50%	下降 60%	下降 70%
上升 10%	27,414.46	20,417.27	13,420.08	6,422.88	-574.31	-7,571.50
上升 20%	31,929.44	24,296.15	16,662.85	9,029.55	1,396.25	-6,237.05
上升 30%	36,444.43	28,175.02	19,905.62	11,636.21	3,366.80	-4,902.60
上升 40%	40,959.42	32,053.90	23,148.39	14,242.87	5,337.36	-3,568.16
上升 50%	45,474.41	35,932.78	26,391.16	16,849.54	7,307.91	-2,233.71
上升 60%	49,989.39	39,811.66	29,633.93	19,456.20	9,278.47	-899.26
上升 70%	54,504.38	43,690.54	32,876.70	22,062.86	11,249.02	435.18
上升 80%	59,019.37	47,569.42	36,119.47	24,669.52	13,219.58	1,769.63

注：表中列示数据为公司主要产品中标带量采购后产生毛利与公司主要产品中标前产生的毛利（扣除与配送相关的推广服务费）之间的差额。

按上表测算，即使公司产品中标后价格下降 60%-70%，公司仍可保有与现在扣除销售费用后相接近的毛利水平。但在极端情况下，若主要产品价格下降 70%以上，且销量没有大幅上升的情况下，中标带量采购会对公司经营业绩造成不利影响。

2、结合发行人产品的同类药物较多、发行人无产品占据绝对优势市场份额、以及发行人参与招投标的情况和中标价的有关情况，进一步说明未来是否可能出现中标价接近或低于发行人生产成本的情形，若中标价低于公司生产成本或者产品未中标对公司的影响，发行人是否存在业绩大幅下滑的风险，是否对发行人的持续经营能力产生重大不利影响

2012 年以来我国医药政策的主旋律之一就是医保控费，医药行业结构持续优

化。药品集中采购政策也是为健全药品价格形成机制、构建药品生产流通新秩序、控制医保费用支出而推出。此次政策较大可能是大趋势中的非革命性事件，是药品采购演化进程及行业控费降价大趋势中的一个新方式，多数引起大家普遍关注的规则在之前的安徽模式、上海模式和福建模式中均有出现。

此次招标的总金额小于 60 亿元，占全国的市场规模小于 0.5%，招标量占相应品种在 11 个城市的 30-50%份额，占全国约 10-15%，即使此次回款和带量情况良好，形成全国性的影响仍需 3-5 年时间。

带量采购政策设计的初衷是以价换量，利用通过一致性评价的仿制药去代替原研，同时降低仿制药的虚高价格，节省医保资金，而非压榨仿制药企业的生存空间。未来仿制药企业的竞争越来越依赖于成本优势和研发实力，要求仿制药企业一方面需在保证产品质量的前提下降低制造成本，通过精细化管理降低管理费用。另一方面需进行重磅、特色品种的研发项目储备，重点仿制壁垒高、市场被原研产品主导的品种。

公司产品竞品情况、公司产品市场份额情况及公司产品参与招投标的情况和中标价的有关情况如下：

序号	产品名称	规格	适应症	竞品数量(含原研)	竞品开展一致性评价数量	市场占有率(前三名)	公司主要产品中标省份数量	18年主要竞品全国最低中标价(元)	18年公司主要产品全国最低中标价(元)
1	乌苯美司胶囊	规格 1	配合化疗、放疗及联合应用于白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合症及造血干细胞移植后，以及其它实体瘤患者	3	0	浙江普洛康裕制药有限公司(48.96%)；苑东生物(27.09%) 国药集团川抗制药有限公司(17.13%)	30	6.34	6.41
		规格 2		4				18.65	19.50
2	伊班膦酸钠注射液	规格 1	用于治疗恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛；用于治疗伴有或不伴有骨转移的恶性肿瘤引起的高钙血症	4	0	苑东生物(35.27%) 河北医科大学生物医学工程中心(35.18%) 南京恒生制药有限公司(20.92%)	26	291.36	290.00
		规格 2		5				498.94	615.00
		规格 3		2				1441.22	1,441.22
3	富马酸比索洛尔片	规格 1	高血压、冠心病(心绞痛)。伴有左心室收缩功能减退(射血分数≤35%)的慢性稳定性心力衰竭	4	3	默克雪兰诺有限公司(69.82%) 北京华素制药股份有限公司(21.65%) 苑东生物	31	0.92	0.73
		规格 2		5				1.00	1.55

						(6.84%)			
4	注射用 复方甘 草酸苷	规格 1	治疗慢性肝病，改善 肝功能异常。可用于 治疗湿疹、皮肤炎、 荨麻疹	1	0	日本米诺发源制 药株式会社 (57.21%) 苑东生物 (11.73%) 瑞阳制药有限公司 (9.15%)	28	9.34	8.18
		规格 2		6				11.18	10.20
		规格 3		3				19.30	18.00
5	盐酸纳 美芬注 射液	规格 1	用于完全或部分逆转 阿片类药物的作用， 包括由天然的或合成 的阿片类药物引起的 呼吸抑制；用于已知 或疑似阿片类物质过 量的治疗，包括呼吸 抑制、意识障碍等	4	0	成都天台山（公 司的合作生产 方）（67.69%） 海思科 （14.58%） 灵宝市豫西药业 有限责任公司 （9.98%）	23	16.90	42.49
6	布洛芬 注射液	规格 1	用于成人治疗轻至中 度疼痛，作为阿片类 镇痛药的辅助用于治 疗中至重度疼痛；用 于成人发热的退热治 疗	0	0	公司的布洛芬注 射液为首仿独家 上市品种	23	-	99.50
		规格 2						-	169.15
7	枸橼酸 咖啡因 注射液	规格 1	用于治疗早产新生儿 原发性呼吸暂停	3	0	意大利凯西制药 公司（87.97%） 苑东生物 （12.03%）	15	236.00	168.82

数据来源：米内网药品一致性评价及招投标信息数据库，单价为最小计量单位

由上表可知，目前公司主要产品竞争品种较多。公司主要产品中，盐酸纳美芬注射液系国内首仿产品，进入市场较早，故中标价高于竞争对手同类产品。除盐酸纳美芬注射液之外，公司其他主要产品的全国最低中标价格低于主要竞品同品规全国最低中标价或与主要竞品同品规全国最低中标价相接近。综上所述，公司主要产品未来存在纳入集中采购目录的可能。若公司主要产品进入集采目录，且该品种未来有超过 3 家企业完成一致性评价后，虽然公司有着较为明显的成本优势，但仍不排除公司存在以接近成本价格进行中标或未中标带量采购的可能。

若公司产品未中标带量采购，根据现行规则，对于集中采购中标产品剩余用量部分，依据各试点地区落地的实施细则，大多允许医院采购梯度降价后的未中选品种，但数量不得超过中选品种，且需提高患者的自付比例。若公司未中标带量采购，并不意味着公司产品需退出当地市场，在适当降低销售价格后，公司仍可在试点区域进行销售。

若公司产品已接近成本价格中标，公司中标产品在带量地区带来的利润会有显著下降。但中标带量采购也意味着公司药品质量、价格体系以及生产、供应能力受

到了国家集中采购官方层面认证，有望建立一定的品牌优势，有利于在非带量市场的销售推广。

同时公司有多个主要产品市场占有率较高，最大单品乌苯美司胶囊收入占公司营业收入比例为 26.69%，单产品对公司收入贡献比例不大。且公司在研产品储备丰富并已布局生物药领域，预计未来除仿制药销售收入外，新药销售收入也将为公司收入做出贡献。综上所述，短期内个别产品未中标或中标价接近公司生产成本不会对公司生产经营造成重大不利影响。

此外，根据《中华人民共和国招标投标法》第三十三条：投标人不得以低于成本的报价竞标，也不得以他人名义投标或者以其他方式弄虚作假，骗取中标。公司投标价格不得低于公司成本价格。鉴于公司已拥有多个化学原料药和化学药制剂一体化品种批件，在成本上相较于其他同品种生产商具有一定的成本优势，在未来的集中采购中具有优势。

综上所述，公司产品未来有可能被纳入药品集中采购名单。若公司产品被纳入药品集中采购名单，公司未来不会以低于成本价竞标但存在中标价格接近成本价或未中标的可能进而对公司经营业绩产生影响。

公司已在招股说明书“重大事项提示”之“三、本公司特别提醒投资者注意‘风险因素’中的下列特别风险”之“（八）公司产品纳入集中采购目录的风险”及“第四节 风险因素”之“一、政策及行业监管风险”之“（六）公司产品纳入集中采购目录的风险”中补充披露如下：

2019年1月，国务院办公厅印发了《国家组织药品集中采购和使用试点方案》，选择北京、天津、上海等11个城市，从通过质量和疗效一致性评价的仿制药对应的通用名药品中遴选试点品种，施行药品集中采购制度：(1)根据每种药品入围的生产企业数量分别采取相应的集中采购方式：入围生产企业在3家及以上的，采取招标采购的方式；入围生产企业为2家的，采取议价采购的方式；入围生产企业只有1家的，采取谈判采购的方式；(2)在试点地区公立医疗机构报送的采购量基础上，按照试点地区所有公立医疗机构年度药品总用量的60%—70%估算采购总量，进行带量采购，量价挂钩、以量换价，形成药品集中采购价格，试点城市公立医疗机构或其代表根据上述采购价格与生产企业签订带量购销合同。剩余用量，各

公立医疗机构仍可采购省级药品集中采购的其他价格适宜的挂网品种;(3)通过招标、议价、谈判等不同形式确定的集中采购品种,试点地区公立医疗机构应优先使用,确保1年内完成合同用量。

截至本招股书签署日,公司未有产品纳入药品集中采购目录,但随着药品集中采购和使用试点方案的持续推进,公司的部分产品亦可能进入该目录,公司面临不中标或中标后产品价格下降导致经营业绩无法持续增长甚至大幅下滑的可能。

(二) 请保荐机构核查并发表意见。

保荐机构查询了发行人主要核心产品的可替代产品情况,并对相关可替代产品的价格与疗效进行分析;查阅了近年来国家对医药行业出台的相关政策;对发行人暂未开展一致性评价工作的产品情况进行了核查;查阅了带量采购目录,并对发行人主要产品相同适应症、疗效的其他品种纳入带量采购目录的情况进行了比对分析;对发行人参与招投标的情况,中标价的有关情况进行了核查。

经核查,保荐机构认为,公司未来产品可能出现中标价接近发行人生产成本的情形,并就相关风险在风险披露及重大事项提示中进行披露。

问题 6. 关于相关产品的市场份额

请发行人：（1）结合报告期内乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的市场份额及同类产品市场规模数据，说明上述 3 种产品销售数量增加的原因及对应产品市场份额、市场规模未大幅增加的情况下发行人相应产品销售数量大幅增加的合理性，请量化说明上述产品市场份额、市场规模、销售数量变动的匹配关系；（2）结合报告期内发行人与合作方合作产品的产量、合作产品终端销售价格及合作方盐酸纳美芬产品的市场销量，说明盐酸纳美芬注射液合作方除与发行人合作生产外，是否自主生产盐酸纳美芬产品，如是，发行人招股书中将盐酸纳美芬产品市场份额数据合并披露，并将盐酸纳美芬产品作为发行人市场占有率第一的产品披露是否准确；（3）结合市场份额数据，客观说明并披露主要产品的市场竞争地位。

请保荐机构核查并发表意见。

问题 6 之回复：

（1）结合报告期内乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的市场份额及同类产品市场规模数据，说明上述 3 种产品销售数量增加的原因及对应产品市场份额、市场规模未大幅增加的情况下发行人相应产品销售数量大幅增加的合理性，请量化说明上述产品市场份额、市场规模、销售数量变动的匹配关系；

回复：

公司招股说明书中所引用的主要产品市场规模的数据主要来源于米内网。米内网在统计市场规模数据时采用的是对样本医院或医疗机构抽样，然后根据抽样数据按照一定的计算规则来估算市场规模，因此和实际的市场规模数据可能会存在一定的偏差。所以用米内网市场规模和市场份额数据去计算相应产品的销量时也会存在一定的偏差。

由于米内网 2018 年全国放大版数据库的市场份额数据尚未更新，公司招股书披露的 2015-2017 年公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的同类产品市场规模的情况如下：

产品名称	2017年		2016年		2015年
	同类产品市场规模(万元)	同比变动	同类产品市场规模(万元)	同比变动	同类产品市场规模(万元)
乌苯美司胶囊	148,459	9.49%	135,592	12.49%	120,540
富马酸比索洛尔片	117,085	12.52%	104,059	10.57%	94,114
注射用复方甘草酸苷	309,737	7.40%	288,402	-2.69%	296,377

数据来源：米内网，全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据），2018年全国放大版数据库尚未发布。

同时，招股书披露了2015-2017年公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的公司产品市场份额的情况如下：

产品名称	2017年		2016年		2015年
	公司产品市场份额	同比变动	公司产品市场份额	同比变动	公司产品市场份额
乌苯美司胶囊	24.39%	12.09%	21.76%	10.57%	19.68%
富马酸比索洛尔片	10.51%	20.80%	8.70%	15.54%	7.53%
注射用复方甘草酸苷	12.82%	4.23%	12.30%	8.56%	11.33%

数据来源：米内网，全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）。

报告期内，乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的销售数量情况如下：

产品名称	2018年		2017年		2016年
	数量	同比变动	数量	同比变动	数量
乌苯美司胶囊（万粒）	4,062.90	30.61%	3,110.60	6.84%	2,911.55
富马酸比索洛尔片（万片）	18,404.69	30.95%	14,054.75	22.98%	11,428.88
注射用复方甘草酸苷（万支）	941.32	11.45%	844.63	-2.95%	870.34

公司2017年乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的销售数量、产品市场份额、市场规模等的增减变动情况如下表所示：

产品名称	公司产品销量同比变动	公司产品市场份额同比变动	同类产品市场规模同比变动
乌苯美司胶囊	6.84%	12.09%	9.49%
富马酸比索洛尔片	22.98%	20.80%	12.52%
注射用复方甘草酸苷	-2.95%	4.23%	7.40%

注：2018年乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的市场规模数据米内网尚未公布。

由上表可知：

①公司乌苯美司胶囊的销量增幅、市场份额增幅与同类产品的市场规模增幅相当；

②公司富马酸比索洛尔片的销量增幅与市场份额增幅相当，略高于同类产品市场规模增幅，主要原因系公司富马酸比索洛尔片系首个申报一致性评价的同类产品，较大幅度的提高了产品的市场知名度，客户增加；

③公司乌苯美司胶囊与富马酸比索洛尔片的市场份额、市场规模、销售数量变动匹配；公司的注射用复方甘草酸苷具有不同规格，由于小规格产品销售数量的下降导致2017年公司注射用复方甘草酸苷销量同比有小幅下降；但大规格产品销售数量的上升，且大规格产品市场价值相对较高，所以公司注射用复方甘草酸苷市场份额同比上升。具体情况如下：

产品名称	2018年		2017年		2016年
	数量	同比变动	数量	同比变动	数量
注射用复方甘草酸苷 20mg	241.44	14.50%	210.86	-8.29%	229.92
注射用复方甘草酸苷 40mg	301.08	-1.46%	305.55	-18.53%	375.04
注射用复方甘草酸苷 80mg	398.80	21.50%	328.23	23.68%	265.38

因此，公司注射用复方甘草酸苷的市场份额、市场规模、销售数量变动匹配。

(2) 结合报告期内发行人与合作方合作产品的产量、合作产品终端销售价格及合作方盐酸纳美芬产品的市场销量，说明盐酸纳美芬注射液合作方除与发行人合作生产外，是否自主生产盐酸纳美芬产品，如是，发行人招股书中将盐酸纳美芬产品市场份额数据合并披露，并将盐酸纳美芬产品作为发行人市场占有率第一的产品披露是否准确；

回复：

报告期内发行人合作产品盐酸纳美芬注射液合作方的产量及销量及其与市场份额的匹配情况如下：

单位：万支/瓶

项目	2018年	2017年	2016年
合作产品盐酸纳美芬注射液的产量	498.91	457.62	430.16
合作方盐酸纳美芬产品的市场销量	458.34	431.29	428.82
公司合作生产方盐酸纳美芬注射液市场份额	67.69%	55.57%	47.93%

市场份额数据来源：米内网，注①2016、2017年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）。

报告期内合作产品的产销量均保持了稳定增长，同期合作产品的市场份额亦保持了稳定增长，合作产品的产销量与市场份额的变动趋势一致，具有匹配性。

市场份额的数据来源为米内网，由于米内网在统计市场规模数据时采用的是对样本医院或医疗机构抽样，根据抽样数据去估算市场规模，因此和实际的市场规模数据会存在一定的偏差。所以用米内网市场规模和市场份额数据去计算相应产品的销量时也会存在一定的偏差。保荐机构亦通过 PDB 药物综合数据库查询了盐酸纳美芬的销售占比情况，PDB 药物综合数据库查询到的市场份额情况与米内网的数据基本一致，具有合理性。

同时，保荐机构通过走访合作方成都天台山，并取得了成都天台山关于盐酸纳美芬注射液生产情况的确认书文件，经成都天台山确认：“根据成都天台山与苑东生物签署的盐酸纳美芬注射液合作协议相关约定，苑东生物许可成都天台山使用相关技术，成都天台山按照苑东生物的要求实施生产盐酸纳美芬注射液，成都天台山除与苑东生物合作生产盐酸纳美芬注射液外，不存在自主生产盐酸纳美芬产品、亦不存在与苑东生物之外的其他第三方合作生产盐酸纳美芬产品的情形。所有盐酸纳美芬注射液均系根据合作协议安排生产”，因此，盐酸纳美芬注射液合作方成都天台山除与发行人合作生产外，不存在自主生产盐酸纳美芬产品的情形。

发行人及保荐机构已将成都天台山关于盐酸纳美芬注射液生产情况的确认书和米内网市场份额数据查询结果作为申报材料附件进行了申报提交。

(3) 结合市场份额数据，客观说明并披露主要产品的市场竞争地位。

回复：

发行人在招股说明书“第六节业务和技术”之“二、所处行业的基本情况”之“（四）公司主要产品的行业竞争情况”处补充披露如下：

“

乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷、伊班膦酸钠注射液、盐酸纳美芬注射液、枸橼酸咖啡因注射液、布洛芬注射液等产品在报告期内对公司收入贡献占比较大或近期销售收入增长较快，是公司的主要产品，其市场竞争情况（市场份额数据来源于米内数据库的“中国城市医院化学药终端竞争格局”，米内数据库按终端价格统计销售额，没有按销售量统计的口径，行业内其它权威数据库如中国医药工业信息中心的PDB数据库，也是按销售额口径统计）如下：

1、乌苯美司产品的竞争情况

乌苯美司制剂产品方面，公司主要竞争对手的市场份额情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018年中标价	市场份额占比		
					2018年	2017年	2016年
1	百士欣	浙江普洛康裕制药有限公司	自产	10mg:7.51-9.55 元/粒 30mg:18.95-24.9 元/粒	48.96%	49.83%	55.53%
2	齐力佳	苑东生物	自产	10mg:6.41-8.74 元/粒 30mg:19.5-28.29 元/粒	27.09%	24.39%	21.76%
3	万乐	国药集团川抗制药有限公司	外购，第三方提供	10mg:6.85-8.74 元/片 30mg:18.65-20.39 元/片	17.13%	19.72%	19.18%
4	立维宁	上海上药信谊药厂有限公司	自产	10mg : 6.34-9.11 元/片	4.33%	4.23%	2.69%
5	天地佳	四川绿叶制药股份有限公司	外购，发行人提供	30mg : 20.88-22.29 元/粒	1.70%	1.11%	0.26%

数据来源：米内网，注①2016、2017年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生医院终端数据）；②2018年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

浙江普洛康裕制药有限公司的乌苯美司胶囊为首仿产品，上市时间为1996年。公司乌苯美司胶囊市场占有率落后于浙江普洛康裕制药有限公司的主要原因是公司的乌苯美司胶囊于2009年上市，相对较晚。虽然公司乌苯美司胶囊上市时间晚于竞争对手，但市场占有率在报告期内持续增长，2018年市场占有率排名第二。

公司该产品处于主要市场竞争地位。

同类产品的主要竞争对手为国内厂商，未开展过头对头临床疗效比较，公司产品质量标准的部分指标高于中国药典标准要求，具体情况如下：

指标	中国药典（2015年版）	苑东生物	意义
有关物质	未控制	杂质 P022 ((2S)-2-[(2S, 3R)-3-氨基-2-羟基-4-环己基丁酰胺]-4-甲基戊酸) ≤0.5% 其它单个杂质：≤0.2% 总杂：≤0.8%	有关物质是药品质量控制的关键指标，其含量反映了药品的纯度。药品的纯度对药品的安全性有重大意义。
含量测定	本品含乌本美司 (C16H24N2O4) 应为标示量的 90.0%~110.0%	本品含乌本美司 (C16H24N2O4) 应为标示量的 93.0%~107.0%	药品的含量是药品质量控制的主要指标，其为标示量的范围越小表明药品的均一性越高。

2、富马酸比索洛尔产品的竞争情况

富马酸比索洛尔制剂产品方面，公司主要竞争对手的市场份额情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018 年中标价	市场份额占比		
					2018 年	2017 年	2016 年
1	康忻	默克雪兰诺有限公司	自产	5mg: 2.84-3.04 元/片 2.5mg: 1.65-1.79 元/片	69.82%	70.50%	72.33%
2	博苏	北京华素制药股份有限公司	外购，发行人提供	5mg: 1.56-2.22 元/片 2.5mg: 0.92-1.30 元/片	21.65%	16.82%	16.57%
3	苏莱乐	苑东生物	自产	5mg: 1.55-2.26 元/片 2.5mg: 0.73-1.5 元/片	6.84%	10.51%	8.7%
4	山益新	山德士（中国）制药有限公司	自产	5mg: 1.00-2.85 元/片	1.32%	1.63%	1.94%
5	新华达	岳阳新华达制药有限公司	外购，发行人提供	5mg: 1.64-2.6 元/片	0.00%	0.10%	0.14%

数据来源：米内网，注①2016、2017 年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018 年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

北京四环制药厂（北京华素制药股份有限公司的前身）的富马酸比索洛尔片为首仿产品，上市时间为 2002 年；默克雪兰诺有限公司的康忻于 1996 年进入中国市场。公司的苏莱乐 2008 年获批，上市时间较晚，造成了市场占有率低于前两者。

公司的富马酸比索洛尔片已首家通过一致性评价，截至招股说明书签署日，尚未其他同类产品通过一致性评价。公司在产品上市时间明显晚于竞争对手的情况下，依然取得前三名的市场占有率。近年公司该产品快速增长，可实现原研替代，处于有利的竞争地位。

由于 2018 年全国放大版数据库（包括基层医院数据）的市场份额数据尚未更新，所以 2018 年市场份额数据来源于米内网样本省市版数据库（主要是样本城市的重点医院数据）。公司该产品在基层医院的市场份额相对更高，所以统计口径变更后，公司上表中的 2018 年市场份额有所下降。但根据公司的财务数据，公司富马酸比索洛尔片 2018 年的销售额依然保持增长。

截至本招股书说明书签署日，苑东生物的富马酸比索洛尔片是同类产品中，唯一一家通过质量与疗效一致性评价的产品。

3、复方甘草酸苷产品的竞争情况

复方甘草酸苷制剂产品方面，公司主要竞争对手的市场份额情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018 年中标价	市场份额占比		
					2018 年	2017 年	2016 年
1	美能	日本米诺发源制药株式会社	自产	20ml:40mg : 16.5-18.8 元/支	57.21%	34.4%	31.77%
2	苏莱乐	苑东生物	外购，由陕西富捷药业有限公司提供	20mg : 8.18-10.06 元/支 40mg : 10.2-15 元/支 80mg : 18-23.62 元/支	11.73%	12.82%	12.3%
3	龙迪泰	瑞阳制药有限公司	外购，第三方提供	20mg : 9.34-10.00 元/支 40mg : 12.87-14.79 元/支 80mg : 20.98-22.25 元/支	9.15%	15.65%	15.35%
4	奈普康	福建省闽东力捷迅药业有限公司	外购，第三方提供	40mg : 13.52-15.25 元/支 80mg : 19.3-24 元/支	7.37%	9.00%	9.74%
5	卫伊兴	哈尔滨三联药业股份有限公司	外购，第三方提供	40mg : 11.18-12.71 元/支 80mg : 20.5-23.48 元/支 120mg : 27.37-34.2 元/支	2.54%	8.65%	7.2%

数据来源：米内网，注①2016、2017 年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018 年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

哈尔滨三联药业股份有限公司的注射用复方甘草酸苷为首仿产品，上市时间为 2006 年。该产品参与的竞争方较多，尤其在 2006 年-2008 年期间，超过 10 家厂家的近 20 个不同品规产品上市，市场份额被迅速瓜分。苑东生物的注射用复方甘草酸苷于 2008 年上市，公司该产品虽然上市时间较晚，但公司市场份额排名第二，在国内厂商中排名第一。公司该产品处于国内厂家领先地位。

同类产品的主要竞争对手包括国内和国外厂商，注射用复方甘草酸苷尚未列入中国药典和国外的药典，无法从公开渠道获取其他国内外厂商实际应用的质量标准，无法进行质量标准的比较。

4、伊班膦酸钠产品的竞争情况

在伊班膦酸钠制剂产品方面，公司主要竞争对手的市场份额情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018 年中标价	市场份额占比		
					2018 年	2017 年	2016 年
1	艾默坤	苑东生物	自产	1ml:1mg : 290-353.21 元/支 2ml:2mg : 615-622.6 元/支 6ml:6mg : 1441.22-1947 元/支	35.27%	20.94%	17.37%
2	艾本	河北医科大学 大学生物医学 工程中心	自产	1ml:1mg : 310-351.27 元/支 2ml:2mg : 498.94-644.89 元/支	35.18%	49.17%	60.04%
3	佳诺顺	南京恒生制药有限公司	自产	1ml:1mg : 291.36-350.54 元/支 2ml:2mg : 706.19-880 元 / 支 6ml:6mg : 1441.22-1947 元/支	20.92%	21.9%	20.62%
4	邦罗力	罗氏	自产	2ml:2mg : 1200-1509 元/支 6ml:6mg : 2746.22-2813.55 元/支	7.31%	7.13%	1.3%

数据来源：米内网，注①2016、2017 年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018 年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

南京恒生制药有限公司的伊班膦酸钠注射液为首仿产品，上市时间为 2001

年。河北医科大的艾本和南京恒生的佳诺顺均在 2001 年上市，罗氏的邦罗力于 2006 年进口中国，成都苑东生物的艾默坤上市时间晚于竞争对手。公司产品上市后不断抢占市场份额，报告期内市场份额持续提升。公司该产品在国内市场占比第一，处于市场领先地位。

同类产品的主要竞争对手包括国内和国外厂商，伊班膦酸钠及其制剂尚未列入中国药典和国外的药典，无法从公开渠道获取其他国内外厂商实际应用的质量标准，因此无法进行质量标准的比较。

5、盐酸纳美芬产品的竞争情况

在盐酸纳美芬制剂产品方面，公司主要竞争对手的市场份额情况如下：

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018 年中标价	市场份额占比		
					2018 年	2017 年	2016 年
1	乐萌	成都天台山 (公司的合作 生产方)	发行人提 供	1ml:100ug : 42.49-122.80 元/ 支 (非预充)	67.69%	55.57%	47.93%
2	抒纳	海思科	自产	1ml:100ug : 16.9- 132 元/支 (非预 充)、189 元/支 (预充式)	14.58%	28.12%	33.9%
3	金美芬	灵宝市豫西药 业有限责任公 司	自产	1ml:100ug : 48.49-103.45 元/ 支 (非预充) 51.6-143.62 元/支 (预充式)	9.98%	13.58%	15.15%

数据来源：米内网，注①2016、2017 年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库（包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据）；②2018 年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库（2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新）

公司的盐酸纳美芬注射液为首仿产品，上市时间为 2008 年。由于是首仿上市，在中标价略高于竞争对手同类产品的情况下，依然抢占了大部分市场份额。公司该产品在国内市场占比第一，居市场领导地位。

同类产品的主要竞争对手为国内厂商，未开展过头对头临床疗效比较，公司产品质量标准的部分指标高于中国药典标准要求，具体情况如下：

指标	中国药典（2015 年版）	苑东生物	意义
有关物质	其他单个杂质：≤ 0.2%	其它单杂≤0.15%	有关物质是药品质量控制的关键指标，其含量反映了药品的纯度。药品的纯度对药品的安
	总未知杂质：≤0.5%	其它总杂之和≤0.4%	

			全性有重大意义。
含量测定	本品含纳美芬 (C21H25NO3), 应为标示量的 90.0%~110.0%	本品含纳美芬 (C21H25NO3) 计应为标示量的 93.0~108.0%	药品的含量是药品质量控制的主要指标, 其为标示量的范围越小表明药品的均一性越高。

6、枸橼酸咖啡因产品的竞争情况

在枸橼酸咖啡因注射液方面, 公司主要竞争对手的市场份额情况如下:

排名	品牌名称	生产企业	对应原料药来源	2018 年中标价	市场份额占比		
					2018 年	2017 年	2016 年
1	倍优诺	意大利凯西制药公司	自产	1ml:20mg: 236 元/支	87.97%	95.97%	100.00%
2	善萌	苑东生物	外购, 由山东新华制药股份有限公司提供	1ml:20mg : 168.82-192.33 元/支	12.03%	4.03%	0.00%

数据来源: 米内网, 注①2016、2017 年市场份额占比数据来源于米内网全国放大版数据库 (包括城市公立、城市社区、县级公立、乡镇卫生院终端数据); ②2018 年市场份额占比数据来源于米内网样本省市版数据库 (2018 年全国放大版数据库的市场份额占比数据尚未更新)

公司的枸橼酸咖啡因注射液为首仿产品, 上市时间为 2016 年。公司该产品价格低于进口产品, 上市后不断抢占进口产品的市场空间, 市场占有率不断提升。公司产品国内市场份额占比第二, 可实现进口替代, 在国内厂家处于领先地位。

同类产品的主要竞争对手国外厂商, 未开展过头对头临床疗效比较, 公司产品质量标准的部分指标高于英国药典标准要求, 具体情况如下:

指标	英国药典 (2018 年版)	苑东生物	意义
有关物质	杂质 A (1,3-二甲基黄嘌呤)、D (3,7-二甲基黄嘌呤)、F (1,7-二甲基黄嘌呤) ≤0.10%	杂质 A (1,3-二甲基黄嘌呤)、C (1,3,9-三甲基黄嘌呤)、D (3,7-二甲基黄嘌呤)、F (1,7-二甲基黄嘌呤): ≤0.10%	有关物质是药品质量控制的关键指标, 其含量反映了药品的纯度。药品的纯度对药品的安全性有重大意义。
含量测定	含枸橼酸咖啡因 (C14H18N4O9) 应为标示量的 90.0%~110.0%	含枸橼酸咖啡因 (C14H18N4O9) 应为标示量的 95.0%~105.0%	药品的含量是药品质量控制的主要指标, 其为标示量的范围越小表明药品的均一性越高。

7、布洛芬产品的竞争情况

截至本招股说明书签署日, 公司的布洛芬注射液为首仿独家上市品种, 国内没有相关竞争产品。公司布洛芬注射液首仿上市的时间为 2018 年。由于为独家品

种，所以公司该产品市场占有率为 100%。公司布洛芬注射液为同类产品中首家通过质量与疗效一致性评价产品。公司该产品国内市场处于领导地位。

”

米内网原名中国医药经济信息网，始建于 1997 年 9 月，由原国家食品药品监督管理总局南方医药经济研究所主办。米内网整合了南方所的媒体和信息资源，提供专业权威的医药行业数据服务，建有 63 个大型医药信息数据库，内容涉及国内外医药行业各方面经济信息，是中国业内规模最大、建设最完善、内容最丰富的专业信息平台。因此，国内不少 A 股医药类上市公司在其招股说明书中引用了米内网的数据，如昂利康（证券代码：002940）、步长制药（证券代码：603858）、辰欣药业（证券代码：603367）、诚意药业（证券代码：603811）、大理药业（证券代码：603963）、华森制药（证券代码：002907）、黄山胶囊（证券代码：002817）、康辰药业（证券代码：603590）、昭衍新药（证券代码：603127）等。

用米内网的市场份额统计数据可以客观地反映公司产品的市场地位情况。

（二）请保荐机构核查并发表意见。

保荐机构通过米内网数据库查阅了发行人乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的市场份额及同类产品市场规模数据，对发行人相应产品销售数量进行了核查，并对相关数据的同比变动情况进行量化对比分析；保荐机构核查了报告期内发行人与合作方合作产品的产量、合作产品终端销售价格及合作方盐酸纳美芬产品的市场销量情况，查阅了合作方成都天台山的药品生产批件情况，以及发行人和成都天台山的相关合作协议；保荐人通过查阅米内网数据库查对发行人的市场排名情况进行了核查。

通过上述核查，保荐人认为，发行人乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷等产品的市场份额、市场规模、销售数量变动的相互匹配；盐酸纳美芬注射液合作方除与发行人合作生产外，没有自主生产盐酸纳美芬产品，发行人招股书中将盐酸纳美芬产品市场份额数据合并披露，并将盐酸纳美芬产品作为发行人市场占有率第一的产品披露准确。

问题 7. 关于已上市产品的研发成果归属

根据招股书披露，公司成立于 2009 年 6 月 1 日，但多个产品在公司成立时即获得生产批件或上市，其中乌苯美司胶囊于 2009 年上市，富马酸比索洛尔片 2008 年获批，注射用复方甘草酸苷 2008 年上市。报告期内三个产品的化学药制剂收入占当期收入比例约 60%

请发行人：（1）说明乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷产品的生产批件及上市申请的申请人及资质所有权人，发行人是否取得上述化学药制剂的生产批件；（2）说明乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷化学药制剂的研究历程，结合实际控制人、参与研发的核心技术人员的任职经历，说明发行人取得上述产品相关的专利技术等研发成果是否合法合规，上述研发成果归属是否存在纠纷。

请保荐机构、发行人律师核查，并就发行人主要产品的资质所有权、发行人取得研发成果的合规性、研发成果归属发表明确意见。

问题 7 之回复：

（一）请发行人：（1）说明乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷产品的生产批件及上市申请的申请人及资质所有权人，发行人是否取得上述化学药制剂的生产批件；（2）说明乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷化学药制剂的研究历程，结合实际控制人、参与研发的核心技术人员的任职经历，说明发行人取得上述产品相关的专利技术等研发成果是否合法合规，上述研发成果归属是否存在纠纷。

公司乌苯美司胶囊、富马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷化学药制剂系由现任公司董事长王颖，董事、副总经理袁明旭等在其任职于北京阳光期间带领研发团队研究成功。北京阳光系发行人控股股东、实际控制人王颖所控制的公司，成立于 2003 年 10 月 24 日，设立之初主要从事药品研发工作。此后北京阳光逐步转型，截至本问询函回复日，北京阳光的经营范围为：技术开发、技术转让、技术服务、技术培训；信息咨询（不含中介服务），不再从事药品研发工作。

根据《药品注册管理办法》的规定，彼时北京阳光尚未具备乌苯美司胶囊、富

马酸比索洛尔片、注射用复方甘草酸苷化学药制剂的生产资质，故与成都倍特药业有限公司、成都诺迪康生物制药有限公司、四川科瑞德制药有限公司等企业签署合作开发协议，委托上述企业进行上述主要产品的药品注册批件注册工作。在公司具备了生产上述产品的生产资质后，公司与上述企业分别签订了相关转移协议，将上述产品转移至公司名下。目前公司系上述产品的药品注册批件的资质所有人。

1、乌苯美司胶囊

乌苯美司胶囊系由现任公司董事长王颖，董事、副总经理袁明旭等作为核心研发人员带领北京阳光的研发团队研发完成的。该产品于 2004 年 7 月进行立项研发，2005 年底，研发团队完成了前期的技术研究，包括处方研究、工艺研究、质量标准研究、对照品研究、包材研究、稳定性研究。根据《药品注册管理办法》规定，取得药品批准文号需申请人持有《药品生产许可证》并具备生产条件，彼时北京阳光并不具备相应生产条件，故与成都倍特药业有限公司合作，由北京阳光负责研发，由成都倍特药业有限公司以其名义申请药品注册批件。

北京阳光于 2006 年 3 月与成都倍特药业有限公司签订《合作协议书》协议具体约定如下：

“第一条：甲方（指北京阳光润禾科技有限公司）负责该产品的研制及生产上市许可的注册，并以乙方（指成都倍特药业有限公司）的名义按法定程序向主管部门申报，相关费用全部由甲方承担。该产品研制和申报成功的知识产权及生产、经营权由甲方独家所有。无论乙方资产重组或股权转让均不得将本产品评估作价。本合作协议对乙方新股东具有法律效力，乙方有义务在资产重组和股权转让中确保本条款的实现。

第二条：申报该产品的生产、经营批件的全部费用由甲方承担，生产批件下达给乙方，该产品甲方委托给乙方生产，生产批件的所有权和使用权归甲方所有。该产品甲方委托给乙方生产，生产批件的所有权和使用权归甲方所有。

第三条：该产品申报的商标、专利、包装设计归甲方所有，其开支的费用全部由甲方负担。”

2009 年 11 月，成都倍特药业有限公司取得药品批准文号为“国药准字 H20094031”的药品注册批件，获批生产的剂型为 10mg。

2012年10月，公司与成都倍特药业有限公司、北京阳光及名阳药业签订《产品转移协议》，约定将乌苯美司胶囊转移至公司。

2013年1月，公司取得《药品补充申请批件》，药品批准文号为“国药准字H20094031”。

2017年11月，公司通过自主申请取得药品批准文号为“国药准字H20174109”的乌苯美司胶囊药品注册批件，获批生产的剂型为30mg。

公司目前持有药品批准文号为“国药准字H20094031”和“国药准字H20174109”的乌苯美司胶囊药品注册批件，前述批件有效期均为至2024年4月8日。

发行人通过自主申请，原始取得乌苯美司胶囊涉及的核心技术的专利权，具体情况如下：

核心技术名称	对应相关专利名称	专利申请日	专利权人
制备工艺设计与精益控制技术	一种乌苯美司胶囊药物组合物及其制备方法	2013.12.10	苑东生物
制备工艺设计与精益控制技术	乌苯美司胶囊组合物及其制备方法	2013.02.28	苑东生物

2、富马酸比索洛尔片

富马酸比索洛尔片系由现任公司董事长王颖，董事、副总经理袁明旭等作为核心研发人员带领北京阳光的研发团队研发完成。该产品于2004年3月立项研发，2004年底，研发团队完成了前期的技术研究，包括处方研究、工艺研究、质量标准研究、对照品研究、包材研究、稳定性研究。根据《药品注册管理办法》规定，取得药品批准文号需申请人持有《药品生产许可证》并具备生产条件，彼时北京阳光并不具备相应生产条件，故与四川科瑞德制药有限公司合作，由北京阳光负责研发，由四川科瑞德制药有限公司以其名义申请药品注册批件。

北京阳光于2005年1月与四川科瑞德制药有限公司签订《技术开发协议书》，协议约定如下：

“甲（指北京阳光润禾科技有限公司）乙（指四川科瑞德制药有限公司）双方将通过合作开发生产本合同所涉药品。甲方负责投资开发该产品，并负责以乙方名义落实生产批准文号。”

2008年1月，四川科瑞德制药有限公司取得药品批准文号为“国药准字H20083007”、“国药准字H20083008”的药品注册批件。

2009年6月，北京阳光与四川科瑞德制药有限公司、四川阳光等公司签订《委托品种转出协议》，转入四川阳光设立的药品生产企业。

2010年1月，公司取得《药品补充申请批件》，药品批准文号为“国药准字H20083007”和“国药准字H20083008”的药品注册批件。

公司目前持有药品批准文号为“国药准字H20083007”和“国药准字H20083008”的富马酸比索洛尔片药品注册批件，前述批件有效期均为至2022年5月7日。

公司通过自主申请，原始取得富马酸比索洛尔片涉及的核心技术的专利权，具体情况如下：

核心技术名称	对应相关专利名称	专利申请日	专利权人
制备工艺设计与精益控制技术	富马酸比索洛尔片剂组合物及其制备方法	2013.02.26	苑东生物

3、注射用复方甘草酸苷

注射用复方甘草酸苷系由现任公司董事长王颖，董事、副总经理袁明旭等作为核心研发人员带领北京阳光的研发团队研发完成。该产品于2004年5月立项研发；于2005年7月完成了前期的技术研究，包括处方研究、工艺研究、质量标准研究、对照品研究、包材研究、稳定性研究。根据《药品注册管理办法》规定，取得药品批准文号需申请人持有《药品生产许可证》并具备生产条件，彼时北京阳光并不具备相应生产条件，故与成都诺迪康生物制药有限公司合作，由北京阳光负责研发，由成都诺迪康生物制药有限公司以其名义申请药品注册批件。

北京阳光于2005年9月与成都诺迪康生物制药有限公司签订《合作协议书》，协议约定如下：

“第一条：乙方（指北京阳光润禾科技有限公司）负责该产品的研制及生产上市许可的注册，并以甲方（成都诺迪康生物制药有限公司）的名义按法定程序向主管部门申报，相关费用全部由乙方承担。该产品研制和申报成功的知识产权及生产、经营权由乙方独家所有。无论甲方资产重组或股权转让均不得将本产品评估作价。本合作协议对甲方新股东具有法律效力，甲方有义务在资产重组和股权转让中

确保本条款的事现。

第二条：申报该产品的生产、经营批件的全部费用由乙方承担，生产、经营批件下达给甲方，该产品乙方委托给甲方生产，生产、经营批件的所有权和使用权归乙方所有。

第三条：该产品申报的商标、专利、包装设计归乙方所有，其开支的费用全部由乙方负担。”

2008年9月，成都诺迪康生物制药有限公司取得药品批准文号为“国药准字 H20080538”、“国药准字 H20080539”、“国药准字 H20080540”的药品注册批件。

2013年5月，公司与成都诺迪康生物制药有限公司签订《产品转移协议》，约定将注射用复方甘草酸苷转移至公司。

2013年11月，公司取得“国药准字 H20080538”、“国药准字 H20080539”、“国药准字 H20080540”的药品注册批件。

公司目前持有药品批准文号为“国药准字 H20080538”、“国药准字 H20080539”、“国药准字 H20080540”的注射用复方甘草酸苷药品注册批件，前述批件有效期均为至2023年5月6日。

公司通过自主申请，原始取得注射用复方甘草酸苷涉及的核心技术的专利权，具体情况如下：

核心技术名称	对应相关专利名称	专利申请日	专利权人
制备工艺设计与精益控制技术	一种注射用复方甘草酸苷药物组合物及其制备方法	2014.03.27	苑东生物

就职于北京阳光前公司实际控制人王颖曾于1996年7月至2000年7月任职于成都康弘制药有限公司、2000年8月至2001年4月任职于中国医药工业有限公司、2002年10月至2006年7月任职于北京齐力佳科技有限公司等公司。参与研发的现任公司董事、副总经理袁明旭曾于1996年8月至2001年9月任成都康弘制药有限公司；2002年10月至2003年5月任职于四川奇峰药业股份有限公司。

中国医药工业有限公司现已更名为“中国医药投资有限公司”，其主营业务为药品、医疗器械的批发，并非以药品生产为主营业务。北京齐力佳科技有限公司的主营业务为医疗专业咨询，不以药品生产为主营业务。成都康弘制药有限公司系以中药生产为主营业务，与公司的产品、专利技术上不存在重叠。四川奇峰药业股份有

限公司目前无药品生产或经营的资质及批件，亦无药品相关专利，与公司的产品、专利技术上不存在重叠。

综上所述，公司已取得上述产品的注册批件，公司取得上述产品相关的专利技术
 术等研发成果合法合规，上述研发成果归属不存在纠纷。

(二) 请保荐机构、发行人律师核查，并就发行人主要产品的资质所有权、发
 行人取得研发成果的合规性、研发成果归属发表明确意见。

保荐机构、发行人律师核查了公司主要产品的药品注册批件、再注册批件、公
 司向国家药监局申报的注册文件、产品合作协议及相关转移协议、专利权证书等，
 并通过国家药品监督管理局网站、国家知识产权局中国及多国专利审查信息查询平
 台等网站进行网络核查，公司拥有除盐酸纳美芬外的主要产品的药品注册批件的所
 有权，公司通过自主申请或转让取得方式取得主要产品的药品注册批件，公司拥有
 主要产品涉及的核心技术的专利权，公司通过自主申请原始取得主要产品涉及的核
 心技术的相关专利权，公司拥有主要产品的研发成果的权属。

公司主要产品的药品注册批件情况如下：

序号	主要产品名称	药品注册批件文号	生产企业	取得方式
1	乌苯美司胶囊	国药准字 H20094031	苑东生物	转让取得
		国药准字 H20174109		自主申请
2	伊班膦酸钠注射液	国药准字 H20123090		自主申请
		国药准字 H20123094		自主申请
		国药准字 H20123095		自主申请
3	富马酸比索洛尔片	国药准字 H20083008		转让取得
		国药准字 H20083007		转让取得
4	注射用复方甘草酸苷	国药准字 H20080538		转让取得
		国药准字 H20080539		转让取得
		国药准字 H20080540		转让取得
5	枸橼酸咖啡因注射液	国药准字 H20163401		自主申请
		国药准字 H20184023		自主申请
6	布洛芬注射液	国药准字 H20183344		自主申请
		国药准字 H20183345	自主申请	
7	盐酸纳美芬注	国药准字 H20184007	成都天台山制	自主申请

序号	主要产品名称	药品注册批件文号	生产企业	取得方式
	注射液	国药准字 H20184018	药有限公司	自主申请
		国药准字 H20080645		自主申请

公司主要产品涉及的核心技术的相关专利权情况如下：

序号	主要产品名称	核心技术名称	对应相关专利名称	专利申请日	专利权人
1	乌苯美司胶囊	制备工艺设计与精益控制技术	一种乌苯美司胶囊药物组合物及其制备方法	2013.12.10	苑东生物
		制备工艺设计与精益控制技术	乌苯美司胶囊组合物及其制备方法	2013.02.28	苑东生物
2	伊班膦酸钠注射液	制备工艺设计与精益控制技术	一种伊班膦酸钠注射液组合物及其制备方法	2013.05.16	苑东生物
3	富马酸比索洛尔片	制备工艺设计与精益控制技术	富马酸比索洛尔片剂组合物及其制备方法	2013.02.26	苑东生物
4	注射用复方甘草酸苷	制备工艺设计与精益控制技术	一种注射用复方甘草酸苷药物组合物及其制备方法	2014.03.27	苑东生物
5	盐酸纳美芬注射液	制备工艺设计与精益控制技术	一种盐酸纳美芬注射液药物组合物及其制备方法	2015.07.08	苑东生物
6	枸橼酸咖啡因注射液	制备工艺设计与精益控制技术	一种枸橼酸咖啡因注射液药物组合物及其制备方法	2014.12.30	苑东生物
7	布洛芬注射液	制备工艺设计与精益控制技术	布洛芬注射液组合物及其制备方法	2010.09.27	四川阳光

经查验、保荐机构、发行人律师认为公司拥有除盐酸纳美芬药品注册批件外的主要产品的资质所有权，公司拥有主要产品涉及的核心技术的专利权，公司取得主要产品的研发成果合法合规，研发成果归属不存在纠纷。

问题 8. 其他问题

(1) 关于承诺事项

请发行人按照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第六十八条规定，规范欺诈发行股份回购承诺的内容表述，并在“投资者保护”章节充分披露相关承诺事项。

(2) 关于经销收入核查。请保荐机构进一步核查并说明：报告期内经销商对外销售与采购金额的差异是否影响发行人对经销收入的确认；回函是否存在不一致的情形，回函不一致销售收入、应收账款、预收账款占比，替代性程序的实施情况，回函不一致的情形是否影响发行人对经销收入的确认；针对未回函的经销商实施的替代性程序是否存在重大差异，相关差异是否影响发行人对经销收入的确认。

请保荐机构、申报会计师核查并对经销收入的确认发表明确意见。

问题 8 之回复：

(一) 请发行人按照《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第六十八条规定，规范欺诈发行股份回购承诺的内容表述，并在“投资者保护”章节充分披露相关承诺事项。

回复：

发行人在招股说明书“第十节投资者保护”之“三、公司、公司的股东、实际控制人、公司的董事、监事、高级管理人员及其他核心人员以及本次发行的保荐人及证券服务机构等作出的重要承诺与承诺履行情况”中更新披露如下：

“

……

(四) 公司对欺诈发行上市的股份购回承诺

1、本公司承诺：

(1) 保证公司本次公开发行股票并在科创板上市不存在任何欺诈发行的情形。

(2) 如公司不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市

的，公司将在中国证监会等有权部门确认后五个工作日启动股份购回程序，购回公司本次公开发行的全部新股。

2、公司控股股东、实际控制人王颖承诺：

(1) 保证公司本次公开发行股票并在科创板上市不存在任何欺诈发行的情形。

(2) 如公司不符合发行上市条件，以欺骗手段骗取发行注册并已经发行上市的，控股股东、实际控制人王颖将在中国证监会等有权部门确认后五个工作日启动股份购回程序，购回公司本次公开发行的全部新股。

……

”

(二) 关于经销收入核查。请保荐机构进一步核查并说明：报告期内经销商对外销售与采购金额的差异是否影响发行人对经销收入的确认；回函是否存在不一致的情形，回函不一致销售收入、应收账款、预收账款占比，替代性程序的实施情况，回函不一致的情形是否影响发行人对经销收入的确认；针对未回函的经销商实施的替代性程序是否存在重大差异，相关差异是否影响发行人对经销收入的确认。

回复：

(二) 关于经销收入核查。请保荐机构进一步核查并说明：

(1) 报告期内经销商对外销售与采购金额的差异是否影响发行人对经销收入的确认

经核查，报告期内经销商对外销售与采购金额的差异主要系经销商维持日常经营，年末存在滚动库存所致。报告期内，前十大经销商对外销售与采购金额的差异占同期采购金额比例为 3.52%、1.49%及 5.28%，占比较低。

经保荐机构、申报会计师核查，发行人对经销商的销售行为属于买断式销售，经销商确认交易后，发行人已将产品所有权上的主要风险报酬转移给经销商，发行人既没有保留与所有权相联系的继续管理权，也没有对已售出的产品实施有效控制，收入的金额能可靠计量，相关的产品成本能可靠计量，经济利益能够流入，发行人应当确认相关产品的经销收入。

保荐机构、申报会计师对发行人期后退货情况进行测试，经测试，未见异常情

况，不影响发行人销售收入的确认。

综上所述，保荐机构、申报会计师认为，报告期内经销商对外销售与采购金额的差异不影响发行人对经销收入的确认。

(2) 回函是否存在不一致的情形，回函不一致销售收入、应收账款、预收账款占比，替代性程序的实施情况，回函不一致的情形是否影响发行人对经销收入的确认

报告期各期，函证存在部分回函不一致的情形。其中：

报告期内各年度销售收入回函不一致所对应的回函金额和发函金额的合计差异分别为 79.59 万元、-175.27 万元和 483.70 万元，差异金额占发函金额的比例分别为 0.30%、-0.48%和 0.80%，差异金额及差异率均较小。

报告期内各年度应收账款回函不一致所对应的回函金额和发函金额的合计差异分别为 30.17 万元、18.38 万元和 99.08 万元，差异金额占发函金额的比例分别为 0.69%、0.37%和 1.21%，差异金额及差异率均较小。

报告期内各年度预收账款回函不一致所对应的回函金额和发函金额的合计差异分别为-281.60 万元、653.97 万元和-34.74 万元，差异金额占发函金额的比例分别为 -75.65%、26.94%和-7.50%，主要系客户确认采购交易与其账面记账不一致所致。

针对回函不一致的情况，保荐机构、申报会计师执行的替代程序如下：

(1) 分析回函金额与发函金额不一致的原因，经分析，主要系经销商确认采购金额与其账面记账不一致所致；

(2) 查证与回函不一致对应的销售订单、出库单、物流记录、签收确认单据、银行回单等资料，经查证，相关业务真实，发行人收入确认准确；

(3) 对发行人期后的退货情况进行测试，经测试，未见异常情况，不影响发行人销售收入的确认；

(4) 查证预收账款客户的期后交易确认情况，应收账款客户的期后回款情况，未见异常。

经执行以上替代程序，保荐机构、申报会计师认为，回函不一致的情形不影响发行人对经销收入的确认。

(3) 针对未回函的经销商实施的替代性程序是否存在重大差异，相关差异是

否影响发行人对经销收入的确认

保荐机构、申报会计师针对未回函的经销商，实施了替代测试和期后测试等替代性程序，并查证未回函经销商的工商信息，确认与经销商的交易真实；抽查了经销商的销售订单、出库单、物流记录、签收确认单据、银行回单等资料，替代性测试有效，不存在重大差异，不影响发行人对经销收入的确认。

（三）请保荐机构、申报会计师核查并对经销收入的确认发表明确意见。

保荐机构、申报会计师对经销收入执行了以下核查程序：

1、获取发行人的销售合同，查阅合同中关于产品发货、验收、退换货、是否存在销售返利及销售退回、双方的权利与义务等条款，访谈管理层，了解发行人收入确认情况是否符合企业会计准则规定。

2、比较同行业可比公司的收入确认政策，关注发行人与其在经销商模式下收入确认会计政策是否存在重大差异。

3、获取公司制定的《经销商管理程序》、《客户资信管理程序》、《销售合同管理程序》、《规范销售与发运管理制度》等一系列内控制度，查看了其中关于经销商的准入管理、合作管理、变更管理及终止合作管理程序，了解了经销商模式的定价机制、物流管理、退换货机制、销售存货信息系统管理等关键控制点的设计情况，访谈了公司业务及财务人员；并对以上情况进行控制测试，查证了经销商的业务资质、合同签订情况，查阅了定价、发货单、物流记录、退换货等情况，以识别内部控制是否得到有效执行。

4、对比报告期内主要经销商客户名单，分析报告期经销商数量变动及总体分布情况；对主要经销商进行背景调查，获取其工商登记资料，并分析其是否合理。

5、对主要经销商进行走访，对报告期内经销最终销售实现和经销商库存情况进行核查，被走访经销商每年与发行人的交易总量累计占发行人当年收入比例超过60%，核查的具体情况如下：

（1）对经销商实地走访，并实地查看其办公环境、仓库情况、经营规模、库存情况，询问其与发行人的总体交易情况、业务关系、业务模式、结算模式、与发行人是否存在关联关系、是否存在诉讼、仲裁等纠纷事项。实地走访时，获取主要经销商与发行人的交易明细、物流凭证、下游客户名单、与下游客户的销售明细等材料，并实地查看经销商库存情况。

(2) 在走访主要经销商的基础上，再选取报告期内各期的前十大经销商，取得并查阅每家经销商其所覆盖的主要终端医院客户，并随机抽取 2-3 家终端医院客户进行走访，通过走访了解并确认该经销商向该终端客户销售情况。

(3) 取得发行人报告期内各期经前十大经销商、主要新增经销商确认的终端销售及库存情况确认函。

(4) 获取主要经销商的商业购销协议，商业购销协议中包含“根据甲方要求，乙方提供账号密码，供甲方及时掌握产品流向及进销存情况”条款，发行人可以对经销商库存及最终销售情况进行查询。对经销商的库存及终端销售情况进行查证，抽查 37 家经销商 2018 年库存及销售情况，期末无库存商品积压情况。

经核查，报告期内各期发行人前 10 大经销商已对外销售金额占其向发行人采购金额的比例分别为 96.48%、98.51%和 94.72%，基本已实现最终销售，库存比例较低，主要系经销商维持日常经营所需。申报会计师认为，报告期内经销商最终销售及库存情况正常。

6、对主要客户销售额及余额进行函证(函证客户的选取标准：针对应收账款/预收账款余额 50 万元以上或者收入金额 50 万元以上的客户 100%发函，其余客户随机抽样发函)。对回函不一致和未回函的客户进行替代测试和期后测试，替代测试有效，不存在重大差异，不影响发行人对经销收入的确认。

7、对收入和成本执行分析性程序，包括：结合销售模式的变化，对各期各月度收入、成本、毛利波动进行分析，对主要产品各期销量、收入、成本、毛利率进行比较分析等。

8、对销售退回进行分析检查，确认销售退回的原因，进一步评价收入确认时点是否合理、收入确认金额是否准确。

9、结合存货监盘情况，对营业收入执行截止测试，确认收入是否记录在正确的会计期间。

10、对销售收入进行真实性测试，检查销售订单、发票、出库单、银行回款等相关资料和单据。抽样标准：各报告期期内，发生额在 100 万元以上的单笔收入 100%查证；发生额在 100 万元以下的单笔收入按照客户的收入规模分层抽样查证。

经核查，保荐机构、申报会计师认为，发行人经销收入的确认真实、完整，符合企业会计准则规定。

(本页无正文，系《成都苑东生物制药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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页)



成都苑东生物制药股份有限公司

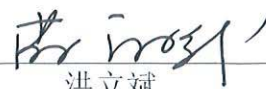
2019年6月13日

(本页无正文，系《成都苑东生物制药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三轮审核问询函之回复报告》之签字盖章页)

保荐代表人：



彭浏用



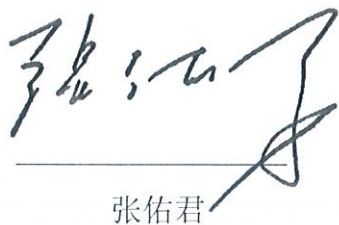
洪立斌



保荐机构（主承销商）董事长声明

本人已认真阅读成都苑东生物制药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三轮审核问询函之回复报告的全部内容，了解报告涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，问询函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长：_____



张佑君

