

北京市竞天公诚律师事务所

关 于

博瑞生物医药（苏州）股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

补充法律意见书(三)

競天公誠律師事務所
JINGTIAN & GONGCHENG

北京市朝阳区建国路 77 号华贸中心 3 号写字楼 34 层 邮编：100025

电话：（86-10） 5809-1000 传真：（86-10） 5809-1100

2019 年 8 月

目录

释 义	1
问题 1.关于带量采购	8
问题 2.关于对赌协议	12
问题 3.关于专利	21
问题 10.关于委托研发	24
问题 11.其他问题第（1）小问.....	32
问题 11.其他问题第（2）小问.....	34

释 义

除非另有说明，本补充法律意见书中相关词语具有以下特定含义：

发行人、公司、博瑞医药	指	博瑞生物医药（苏州）股份有限公司
博瑞有限、博瑞基因	指	博瑞生物医药技术(苏州)有限公司（设立时名称为博瑞基因生物技术（苏州）有限公司），系发行人变更设立为博瑞生物医药（苏州）股份有限公司之前使用的公司名称
信泰制药	指	信泰制药（苏州）有限公司
广泰生物	指	苏州广泰生物医药技术有限公司
博瑞泰兴、森然化工	指	博瑞生物医药泰兴市有限公司，原名称为江苏森然化工有限公司
重庆乾泰	指	重庆乾泰生物医药有限公司
深圳鹏瑞康	指	深圳鹏瑞康医药科技有限公司，现已注销。
博瑞香港	指	博瑞生物（香港）有限公司
博瑞欧洲	指	BrightGene Europe GmbH
博瑞印尼	指	PT. Brightgene BioMedical Indonesia
爱科赛尔	指	苏州爱科赛尔生物医药有限公司
DNA	指	DNAlite Therapeutics Inc.
博瑞创投	指	苏州博瑞创业投资管理企业（有限合伙），现名称已变更为苏州博瑞鑫稳管理咨询合伙企业（有限合伙）
龙驹创联	指	苏州龙驹创联创业投资企业（有限合伙）
新建元创投	指	苏州工业园区新建元生物创业投资企业（有限合伙）
新建元二期	指	苏州工业园区新建元二期创业投资企业（有限合伙）
茗嘉一期	指	宁波梅山保税港区茗嘉一期投资合伙企业（有限合伙）
中誉赢嘉	指	苏州中誉赢嘉健康投资合伙企业（有限合伙）
德睿亨风	指	苏州德睿亨风创业投资有限公司
久诚华科	指	常州久诚华科创业投资中心（有限合伙）
苏州国发	指	苏州高新国发创业投资有限公司

禾裕科贷	指	苏州市禾裕科技小额贷款有限公司
高铨创投	指	苏州高铨创业投资企业（有限合伙）
国发天使	指	苏州国发天使创业投资企业（有限合伙）
上海建信	指	上海建信创业投资有限公司，原名称为上海建信股权投资有限公司
国鸿智言、国鸿智臻	指	上海国鸿智言创业投资合伙企业(有限合伙)，原名称为上海国鸿智臻投资合伙企业（有限合伙）
广州领康	指	广州领康投资合伙企业（有限合伙）
上海诺恺	指	上海诺恺创业投资合伙企业（有限合伙）
南京盈银	指	南京盈银投资有限责任公司
梧桐三江	指	苏州梧桐三江创业投资合伙企业（有限合伙）
中金佳泰	指	中金佳泰（天津）股权投资基金合伙企业（有限合伙）
先进制造	指	先进制造产业投资基金（有限合伙），原名称为国投先进制造业产业投资基金(有限合伙)
国投创新	指	国投创新（北京）投资基金有限公司
华泰一号	指	南京华泰大健康一号股权投资合伙企业（有限合伙）
华泰二号	指	南京华泰大健康二号股权投资合伙企业（有限合伙）
南京道兴	指	南京道兴投资管理中心（普通合伙）
深圳岩壑	指	深圳市岩壑创投股权投资基金企业（有限合伙）
西藏天晟	指	西藏天晟泰丰药业有限公司
Eli Lilly	指	Eli Lilly And Company
LAV Prosperity	指	LAV PROSPERITY (HONG KONG) CO., LIMITED
红杉智盛	指	宁波梅山保税港区红杉智盛股权投资合伙企业（有限合伙）
弘鹏投资	指	宁波保税区弘鹏股权投资合伙企业（有限合伙）
Giant Sun	指	Giant Sun Investments HK Limited
广发投资	指	广发乾和投资有限公司
擎石投资	指	珠海擎石投资合伙企业（有限合伙）
隆门投资	指	苏州隆门医药投资合伙企业（有限合伙）
境成高锦	指	苏州境成高锦股权投资企业（有限合伙）

凯利维盛	指	天津凯利维盛股权投资合伙企业
正大天晴	指	正大天晴药业集团股份有限公司，原名称为江苏正大天晴药业股份有限公司
润众制药	指	连云港润众制药有限公司
ANDA 申请	指	全称为“Abbreviative New Drug Application”，是指根据美国《食品、药品和化妆品法》（FDCA）及美国联邦管理法 21 CFR Part 21 的规定，向美国 FDA 提交的适用于专利期过后的通用名药的注册申请
公司章程、发行人章程	指	发行人设立时及其后不时修订的《博瑞生物医药（苏州）股份有限公司章程》
《公司章程（草案）》	指	经发行人于 2019 年 3 月 18 日召开的 2019 年第二次临时股东大会通过的《博瑞生物医药（苏州）股份有限公司章程（草案）》，该《公司章程（草案）》将于本次发行及上市完成后正式生效成为发行人的公司章程
报告期、最近三年及一期	指	2016 年 1 月 1 日至 2019 年 3 月 31 日的期间
最近三年	指	2016 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的期间
最近两年/最近 2 年	指	2017 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日的期间
本次发行、本次发行及上市	指	发行人首次公开发行境内人民币普通股（A 股）股票并在科创板上市之行为
本次募集资金投资项目	指	博瑞生物医药泰兴市有限公司原料药和制剂生产基地（一期）建设项目
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》
《首发办法》	指	《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》
《上市规则》	指	《上海证券交易所科创板股票上市规则》
预期市值	指	指发行人股票公开发行后按照总股本乘以发行价格计算出来的发行人股票名义总价值
《编报规则 12 号》	指	《公开发行证券的公司信息披露的编报规则第 12 号-公开发行

		证券的法律意见书和律师工作报告》
《业务管理办法》	指	《律师事务所从事证券法律业务管理办法》
《执业规则》	指	《律师事务所证券法律业务执业规则（试行）》
元/万元	指	人民币元/人民币万元，中国法定货币单位
美元/万美元	指	美金/万美金，美国法定货币单位
港元/万港元	指	港币元/港币万元，香港特别行政区法定货币单位
中国	指	中华人民共和国，且仅为本补充法律意见书的目的，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
上交所	指	上海证券交易所
基金业协会	指	中国证券投资基金业协会
保荐机构、联席主承销商、民生证券	指	民生证券股份有限公司，本次发行及上市的保荐机构及联席主承销商
联席主承销商、中信证券	指	中信证券股份有限公司，本次发行及上市的联席主承销商
公证天业会计师事务所	指	江苏公证天业会计师事务所（特殊普通合伙），本次发行及上市的审计机构，现名称已变更为公证天业会计师事务所（特殊普通合伙）
公证天业会计师事务所苏州分所	指	江苏公证天业会计师事务所（特殊普通合伙）苏州分所
江苏中天资产	指	江苏中企华中天资产评估有限公司，原名称为江苏中天资产评估事务所有限公司
本所	指	北京市竞天公诚律师事务所
本所律师	指	本所为本次发行及上市指派的经办律师，即在本补充法律意见书签署页“经办律师”一栏中签名的律师程铭、吴永全
《招股说明书（申报稿）》	指	发行人为本次发行及上市制作的《博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市招股说明书（申报稿）》
《首轮问询函回复》	指	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票

		并在科创板上市申请文件的审核问询函的回复》
《第二轮问询函回复》	指	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》
《内部控制鉴证报告》	指	公证天业会计师事务所为本次发行及上市于 2019 年 3 月 11 日出具的苏公 W【2019】E1081 号《内部控制鉴证报告》及于 2019 年 6 月 1 日出具的苏公 W[2019]E1280 号《内部控制鉴证报告》
《预计市值分析报告》	指	民生证券股份有限公司出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之预计市值分析报告》
《审计报告》	指	公证天业会计师事务所为本次发行及上市于 2019 年 3 月 11 日出具的苏公 W【2019】A191 号《审计报告》、于 2019 年 6 月 1 日出具的苏公 W【2019】A1122 号《审计报告》以及于 2019 年 7 月 29 日出具的苏公 W[2019]A1178 号《审计报告》
《律师工作报告》	指	本所为本次发行及上市项目，于 2019 年 4 月 1 日出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》
《法律意见书》	指	本所为本次发行及上市项目，于 2019 年 4 月 1 日出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》
《补充法律意见书》	指	本所为本次发行及上市项目，于 2019 年 6 月 21 日出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书》
《补充法律意见书（二）》	指	本所为本次发行及上市项目，于 2019 年 7 月 11 日出具的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》

北京市竞天公诚律师事务所
关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市
之
补充法律意见书（三）

致：博瑞生物医药（苏州）股份有限公司

北京市竞天公诚律师事务所接受博瑞生物医药（苏州）股份有限公司的委托，担任博瑞医药首次公开发行股票并在科创板上市的特聘专项法律顾问，并于2019年4月1日就发行人本次发行及上市事宜出具《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》及《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》，于2019年6月21日出具《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书》，于2019年7月11日出具《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》。

鉴于上海证券交易所于2019年7月26日下发了《关于博瑞生物医药（苏州）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》（以下简称“《第三轮审核问询函》”），本所律师根据《证券法》、《公司法》、《首发办法》、《编报规则第12号》等法律、法规和中国证监会的有关规定，按照《业务管理办法》、《执业规则》的要求及律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神，以事实为依据，以法律为准绳，开展核查工作，就《第三轮审核问询函》的相关事宜进行核查，并出具本补充法律意见书。

本所律师在《法律意见书》、《律师工作报告》、《补充法律意见书》、《补充法律意见书（二）》中所述的法律意见书出具依据、律师声明事项、释义等相关内容仍然适用于本补充法律意见书；在本补充法律意见书中，除非上下文另有说明，所使用的简称与《法律意见书》、《律师工作报告》、《补充法律意见书》、

《补充法律意见书（二）》中使用的简称和定义具有相同含义。

问题 1.关于带量采购

根据问询回复，原料药与制剂厂商黏性较大。就恩替卡韦单产品而言，“4+7”药品带量采购在上海的预中标正大天晴药业集团股份有限公司的恩替卡韦分散片以 0.62 元的价格获预中选资格，中标价格较此前下降约 90%。正大天晴药业集团股份有限公司下属南京正大天晴制药有限公司系发行人恩替卡韦原料药的境内主要客户，南京正大天晴制药有限公司并未中标本轮 4+7 集采。根据未经审计的数据，2019 年 1-6 月，发行人向南京正大天晴制药有限公司销售恩替卡韦原料药的金额为 293.26 万元，单价 26.54 万元/千克；2018 年同期向南京正大天晴销售恩替卡韦原料药的金额为 232.60 万元，单价 38.57 万元/千克。

请发行人进一步说明：（1）基于原料药与制剂厂商黏性较大，带量采购下若作为发行人客户的制剂厂商未中标，是否可能导致发行人销售量和收入大幅下降；（2）结合正大天晴集团恩替卡韦分散片中标带量采购的价格较此前下降约 90%，2019 年上半年发行人向其下属公司南京正大天晴销售恩替卡韦原料药的单价下降超过 30%的情况，进一步说明某一药品中标带量采购且价格下降较大的情况下，是否可能导致市场上同类药品的价格整体下降；结合上述情况，进一步说明即使中标制剂厂商非发行人客户，但若发行人中间体和原料药对应的制剂产品及其同类药品中标带量采购且价格下降较大的情况下，是否可能对发行人产品的销售价格产生影响，进而对发行人生产经营产生影响；（3）请发行人量化说明带量采购政策可能对发行人生产经营产生的影响，并在招股书中完善相关事项的风险揭示和重大事项提示。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

（一）基于原料药与制剂厂商黏性较大，带量采购下若作为发行人客户的制剂厂商未中标，是否可能导致发行人销售量和收入大幅下降；

针对带量采购的品种，如果带量采购范围持续扩大，对于未中标的制剂厂商而言，会影响其收入和销量，因而可能会引致发行人对应品种原料药或中间体的销售量和收入下降。

由于发行人重点覆盖技术门槛较高的专利到期仿制药原料药及其中间体和

高难度合成仿制药原料药及其中间体，所支持下游制剂纳入带量采购范围的品种相对较少。截至本问询回复出具日，发行人国内销售的品种仅有恩替卡韦对应的制剂产品纳入带量采购范围，其下游主要客户并未中标本轮 4+7 集采。根据未经审计的数据，2019 年 1-6 月，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入为 1,559.90 万元，2018 年同期境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入为 1,839.01 万元，同比下降 15.18%，按照 2019 年 1-6 月恩替卡韦境内收入同比下降幅度推算，在保持 2018 年收入结构及金额不变的情况下，发行人恩替卡韦原料药及中间体的销售收入预计减少 641.90 万元，对全年营业收入将带来约 1.58% 的下降。2016 年至 2019 年 1-3 月，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入占发行人全部销售收入比重分别为 15.37%、11.11%、10.38%、8.10%，由此可见，随着发行人持续创新带来的新产品收入贡献增大，恩替卡韦对于发行人业务规模的增长影响逐步减小。

(二) 结合正大天晴集团恩替卡韦分散片中标带量采购的价格较此前下降约 90%，2019 年上半年发行人向其下属公司南京正大天晴销售恩替卡韦原料药的单价下降超过 30% 的情况，进一步说明某一药品中标带量采购且价格下降较大的情况下，是否可能导致市场上同类药品的价格整体下降；结合上述情况，进一步说明即使中标制剂厂商非发行人客户，但若发行人中间体和原料药对应的制剂产品及其同类药品中标带量采购且价格下降较大的情况下，是否可能对发行人产品的销售价格产生影响，进而对发行人生产经营产生影响；

1. 带量采购对药品价格的影响

带量采购政策旨在通过保证药品采购量，探索临床用药的合理定价。以通过一致性评价的仿制药对应的通用名药品作为试点，淡化仿制药在临床治疗应用中的差异化，消除学术推广的影响，强调在药品质量一致基础上的价格优势，从而，在保证中标企业经济利益的同时，有效降低临床用药价格。

带量采购政策将对我国仿制药行业产生深远的影响。从短期来看，一方面，仿制药企业为保证能够进入目标市场采购名录，降低终端销售价格将成为趋势；另一方面，施行带量采购后，仿制药企业的销售模式将发生改变，省去了以往较多的中间销售环节，节省了大量的学术推广支出。在带量采购政策实施后，以价换量和销售费用的节省使得中标品种的盈利能力并不必然出现明显下降。同时，

药品的终端销售价格将出现显著的下降，制剂厂商对于生产成本的管控也将有所加强。

由于药品终端销售价格的下降空间主要来自于流通经销环节的资源节省，对于原料药生产商而言，带量采购对制剂价格的影响不会直接同等幅度传导至原料药供货价格，但是，由于制剂价格与生产成本的差距缩小，制剂厂商对于原料药供货价格的敏感度会提高。

以正大天晴药业集团股份有限公司下属南京正大天晴制药有限公司为例。该公司系发行人恩替卡韦原料药的境内主要客户，并未中标本轮 4+7 集采。根据未经审计的数据，2019 年 1-6 月，发行人向该公司销售恩替卡韦原料药的金额为 293.26 万元，单价 26.54 万元/千克；2018 年同期向该公司销售恩替卡韦原料药的金额为 232.60 万元，单价 38.57 万元/千克，发行人对南京正大天晴恩替卡韦原料药的销售单价同比下降 31.19%，2018 年全年，公司恩替卡韦原料药的平均销售价格为 31.69 万元/千克，发行人 2019 年 1-6 月对南京正大天晴恩替卡韦原料药的销售单价相对 2018 年全年恩替卡韦原料药均价的下降幅度为 16.25%。恩替卡韦产品仿制药上市时间较长，国内市场竞争较为充分，报告期内销售单价整体呈下降趋势，从原料药的实际销售价格下降幅度来看，亦远低于制剂中标带量采购的价格降幅。

2.量采购政策对发行人中间体和原料药业务的影响

在带量采购政策影响下，药品中标价大幅下降，可能会带动市场同类药品价格整体降低。尽管药品终端销售价格的下降空间主要来自于流通经销环节的资源节省，但对于原料药生产商而言，由于制剂价格与生产成本的差距缩小，制剂厂商对于原料药供货价格的敏感度会提高，终端市场价格的下降会对上游原料药及中间体市场价格产生负面影响。因此，发行人中间体和原料药的国内销售价格及销售量可能会受到带量采购政策的一定不利影响。

但是，鉴于发行人的产品结构、业务布局以及技术储备，带量采购政策不会对发行人经营产生重大不利影响。

首先，下游终端市场药品价格的大幅降低主要是减少了制剂厂商的销售费用等支出，制剂厂商对于原料药的采购需求仍然相对稳定，故上游原料药市场价格下降空间有限，不会出现类比制剂价格的降幅。同时，为保质保量完成在中标地

区的供货，制剂厂商通常会选择产能和质量稳定的上游原料药企业作为长期合作伙伴，从而使得优质上游原料药企业在产业链中的地位有所提升。

其次，发行人立足于参与国际制药市场竞争。报告期内，发行人主营业务收入近半均来自于其境外业务，该类业务不受国内带量采购影响，故境外客户需求不断增长亦有利于对冲国内带量采购可能导致的不利影响。

第三，发行人重点覆盖技术门槛较高的专利到期仿制药原料药及其中间体和难度合成仿制药原料药及其中间体，主要产品在我国市场短期内仍有望保持较为宽松的竞争环境。而带量采购目前重点针对国内通过一致性评价家数较多的产品开展，与发行人现有产品重合度较低。同时，发行人在研产品布局仍基于高难度合成带来的稀缺品种。此类高端仿制药的市场定位在于通过突破原研品种的制备工艺壁垒取得相应市场溢价，短期内不会出现众多仿制药品种上市，受带量采购政策影响相对较小。

第四，在带量采购政策下，原料药的重要性在产业链中逐渐显现；发行人产品布局广泛，并已延伸至下游制剂产品；制剂上市并通过一致性评价后，发行人可独自参与带量采购竞标。未来，发行人作为原料药和终端制剂一体化企业，相比单纯的制剂厂商将拥有更大的经营自主权，受到的价格影响也相对较小。

(三) 请发行人量化说明带量采购政策可能对发行人生产经营产生的影响，并在招股说明书中完善相关事项的风险揭示和重大事项提示。

1.截至本补充法律意见书出具之日，发行人国内销售的品种仅有恩替卡韦对应的制剂产品纳入带量采购范围，其余品种在短期内纳入带量采购范围可能性较低。

2018年1-6月，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入为1,839.01万元，实现毛利689.97万元，2019年1-6月，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入同比下降279.11万元，销售毛利同比下降362.03万元。2018年度发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入4,228.60万元，占当年营业收入比例为10.38%，实现毛利1,508.21万元，占当年毛利比例为6.33%，以2018年全年的收入和毛利为基数按比例推算，发行人恩替卡韦原料药及中间体的销售收入全年预计减少641.90万元，占2018年营业收入的比例为1.58%；销售毛利全年预计减少791.37万元，占2018年销售毛利的比例为3.32%。

综上，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入及毛利对发行人整体业绩贡献有限，结合发行人产品结构、业务布局以及技术储备等因素，发行人后续其他品种纳入带量采购范围或受其重大影响的可能性相对较小，带量采购政策不会对发行人生产经营产生重大不利影响。发行人就相关政策影响已做进一步补充风险提示。

2.经核查，发行人已在招股说明书之“重大事项提示”章节中对相关带量采购风险进行补充披露，具体如下：

“2019年1-6月，发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入同比下降279.11万元，销售毛利同比下降362.03万元，以2018年全年的收入和毛利为基数按比例推算，发行人恩替卡韦原料药及中间体的销售收入全年预计减少641.90万元，占2018年营业收入的比例为1.58%，销售毛利全年预计减少791.37万元，占2018年销售毛利的比例为3.32%。带量采购目前重点针对国内通过一致性评价家数较多的产品开展，与发行人现有产品重合度较低，但发行人其他品种依然存在未来纳入带量采购政策范围的可能性。”

综上所述，本所律师认为，发行人现有产品中恩替卡韦原料药对应制剂产品已经纳入带量采购范围，销售数量和销售价格受带量采购政策影响有所下降。发行人境内恩替卡韦原料药及中间体销售收入及毛利对发行人整体业绩贡献比例不高且报告期内逐年下降，结合发行人产品结构、业务布局以及技术储备等因素，带量采购政策不会对发行人生产经营产生重大不利影响；发行人已在招股说明书中充分揭示相关政策风险。

问题 2.关于对赌协议

请发行人完善关于对赌协议主要事项的披露，如协议执行情况、对赌协议清理情况等，二轮问询回复中有关对赌协议内容和清理情况等的引述条款，请具体披露相关内容。

请发行人进一步说明：（1）发行人所有对赌协议或对赌条款是否已彻底清理；若仍存在对赌协议或对赌条款，请对照是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第十个问答的规定，对赌协议不符合审核问答规定的，请予清理，并在招股说明书中补充披露；（2）发行人所有曾签署的对赌协议的对赌各方是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）对赌协议相关事项对本次发

行上市的影响。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

(一) 关于对赌协议主要事项的披露

1.袁建栋与中金佳泰、国鸿智臻、广州领康、高铨创投、刘旭方、杨健、南京盈银、梧桐三江、上海诺恺、博瑞创投、禾裕科贷签署的含对赌条款的协议

协议名称	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司股权增资协议之补充协议》
签署时间	2015年9月16日
协议各方	甲方：中金佳泰、国鸿智臻、广州领康、高铨创投、刘旭方、杨健、南京盈银、梧桐三江、上海诺恺、博瑞创投、禾裕科贷 乙方：袁建栋
对赌条款主要内容	<p>第一条 股份回购</p> <p>（一）当出现以下情况之一时，则甲方有权要求乙方回购甲方所持有的全部公司股份：</p> <p>1、不论任何主观或客观原因，标的公司不能在2020年12月31日前完成在国内证券交易所实现首次公开发行股票并上市（以下简称“上市”，且不含在全国中小企业股份转让系统挂牌），该等原因包括但不限于标的公司经营业绩方面不具备上市条件，或由于公司历史沿革方面的不规范未能实现上市目标，或由于参与公司经营的乙方存在重大过错、经营失误等原因造成公司无法上市等；</p> <p>2、在2020年12月31日之前的任何时间，乙方或公司明示放弃本协议项下的标的公司上市安排或工作；</p> <p>（二）本协议项下的股份回购价格等于：</p> <p>1、甲方的全部出资额以及自从实际缴纳出资日起至乙方实际支付回购价款之日按年利率10%计算的利息（单利），但应扣除甲方自标的公司或乙方收取的分红款项或投资补偿款。</p> <p>2、具体计算公式为：回购价款=出资额*（1+10%*N）-甲方自标的公司或乙方累计已收取的分红款项或投资补偿款。N是指，投资者投资款到</p>

	账日至回购方的回购款汇入甲方账户之日期间的天数除以 365 天计算。
执行情况	截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款约定的股份回购条件未曾触发，且不存在袁建栋按照对赌条款履行回购义务的情形。协议各方就上述对赌条款的履行事宜，未产生任何纠纷。
对赌条款清理情况	根据中金佳泰、国鸿智臻、广州领康、高铨创投、刘旭方、杨健、南京盈银、梧桐三江、上海诺恺、禾裕科贷分别与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投于 2019 年 7 月签署的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司相关协议之终止协议（二）》，截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款已终止执行且自始无效，协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。

2.袁建栋与上海诺恺签署的含对赌条款的协议

协议名称	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司股份认购及增资协议之补充协议》
签署时间	2015 年 9 月 16 日
协议各方	甲方：上海诺恺 乙方：袁建栋
对赌条款主要内容	<p>第一条 股份回购</p> <p>（一）当出现以下情况之一时，则甲方有权要求乙方回购甲方所持有的全部公司股份：</p> <p>1、不论任何主观或客观原因，标的公司不能在 2017 年 6 月 30 日前实现新三板挂牌，该等原因包括但不限于标的公司经营业绩方面不具备挂牌条件，或由于公司历史沿革方面的不规范未能实现挂牌目标，或由于参与公司经营的乙方存在重大过错、经营失误等原因造成公司无法挂牌等；</p> <p>2、在 2017 年 6 月 30 日之前的任何时间，乙方或标的公司明示放弃本协议项下的标的公司上市安排或工作；</p> <p>（二）本协议项下的股份回购价格等于：</p> <p>1、甲方的全部出资额以及自从实际缴纳出资日起至乙方实际支付回购</p>

	<p>价款之日按年利率 10% 计算的利息（单利），但应扣除甲方自标的公司或乙方收取的分红款项或投资补偿款。</p> <p>2、具体计算公式为：回购价款=出资额*（1+10%*N）-甲方自标的公司或乙方累计已收取的分红款项或投资补偿款。N 是指，投资者投资款到账日至回购方的回购款汇入甲方账户之日期间的天数除以 365 天计算。</p>
对赌条款执行情况	截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款约定的股份回购条件虽已触发，但不存在袁建栋按照对赌条款履行回购义务的情形。协议各方就上述对赌条款的履行事宜，未产生任何纠纷。
对赌条款清理情况	根据上海诺恺与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投于 2019 年 7 月签署的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司相关协议之终止协议（二）》，截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款已终止执行且自始无效，协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。

3.袁建栋、钟伟芳及博瑞创投与先进制造、国投创新、华泰一号、华泰二号、南京道兴签署的含对赌条款的协议

协议名称	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司之投资方权利协议》
签署时间	2017 年 1 月 11 日
协议各方	<p>创始人：袁建栋、钟伟芳、博瑞创投</p> <p>投资方：先进制造、国投创新、华泰一号、华泰二号、南京道兴</p>
对赌条款主要内容	<p>3.1 利润承诺及补偿</p> <p>3.1.1 本次投资完成（以投资方的投资款支付之日为准）后，公司和创始人共同且连带的向投资方承诺 2016、2017、2018 年会计年度（“承诺期”）的公司税后净利润分别不低于 3,000 万元、4,800 万元和 8,000 万元（“承诺净利润”）。若公司在承诺期内的任一会计年度的净利润没有达到承诺净利润的，则投资方有权要求创始人及其一致行动人以其所持有公司的股份给予投资方补偿。补偿的计算标准如下：</p> <p>2016 年的补偿股份比例为：（投资方本次投资金额/公司本次投资后估值）÷（当年度实际净利润/当年度承诺净利润）- 投资方本次投资获得</p>

的公司股份比例。

2017年以及2018年的补偿股份比例为： $(\text{投资方本次投资金额}/\text{公司本次投资后估值}) \div (\text{当年度实际净利润}/\text{当年度承诺净利润}) - (\text{投资方本次投资获得的公司股份比例} + \text{之前年度已经补偿的股份比例})$ 。

3.4 回购条款

3.4.1 自《增资协议》规定的交割日起算满5年或出现以下任一情形时：

(i) 在《增资协议》规定的交割日起60个月内，公司合格首次公开发行股票并上市的申请未获得中国证券监督管理委员会（“证监会”）审核通过或核准，或未能在交易所上市交易；

(ii) 在《增资协议》规定的交割日起24个月内，因公司或者创始人的原因，导致公司无法向证监会提出合格首次公开发行股票并上市的申请；

(iii) 因可归责于公司或创始人的原因以致公司上市无法在《增资协议》规定的交割日起60个月内实现且无法补救；

(iv) 公司或创始人为本次投资提供之相关资料、信息与实际发生重大偏差或公司或创始人在信息披露过程中存在隐瞒、重大遗漏、误导、虚假陈述或涉嫌欺诈；

(v) 公司或创始人存在严重违反就本次投资正式签署的交易文件或股东间另行约定的行为或者违反相关陈述、保证或承诺事项或者公司章程的行为；

(vi) 公司、创始人或公司管理层出现重大诚信问题且未纠正，包括但不限于公司出现投资方不知情的账外现金销售收入、资金占用、有失公允的关联交易、由于公司、创始人或管理层的故意而造成的重大的内部控制漏洞等；

(vii) 公司现行主要业务发生重大变化，或者公司丧失或者无法继续取得运营现有主营业务的必要经营资质；

(viii) 公司实际控制人发生变更；

(ix) 创始人或其一致行动人被申请破产或被依法追究刑事责任；

(x) 公司关键员工从公司离职或退股且对公司经营产生重大影响；

	<p>(xi)其他因可归责于公司或创始人的原因致使投资方的利益遭受重大损失的情形。</p> <p>3.4.2 投资方有权要求创始人或其一致行动人回购投资方届时所持的所有全部或部分股份，回购价款为按投资方要求公司和/或创始人回购的股份所对应的投资方本次投资金额加上年化 10%单利利率计算的金额（最终应计算至该名投资人对应的回购事项完成之日），本次投资完成后至该等回购完成期间投资方所收到的公司的现金分红款予以扣除。</p>
<p>对赌条款 执行情况</p>	<p>1.截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款约定的利润承诺及补偿事宜虽已触发，但先进制造、国投创新、华泰一号、华泰二号、南京道兴均未就利润承诺及补偿事宜向发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投提出任何申请或主张，且不存在发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投按照对赌条款约定履行补偿义务的情形。协议各方就上述利润承诺及补偿条款的履行事宜，未产生任何纠纷。</p> <p>2.截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款约定的股份回购条件未曾触发，且不存在袁建栋、钟伟芳、博瑞创投按照对赌条款约定履行回购义务的情形。协议各方就上述回购条款的履行事宜，未产生任何纠纷。</p>
<p>对赌条款 清理情况</p>	<p>1.根据先进制造与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投于 2019 年 3 月签署的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司投资相关协议之补充协议》及先进制造书面确认，截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款涉及的协议各方相关权利义务已自动终止，协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。</p> <p>2.根据华泰一号、华泰二号、南京道兴与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投于 2019 年 7 月签署的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司相关协议之终止协议（二）》，截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款已终止执行且自始无效，协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。</p>

4.袁建栋、钟伟芳及博瑞创投与红杉智盛、Giant Sun、弘鹏投资、广发投资、

擎石投资签署的含对赌条款的协议

协议名称	《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司之增资协议》
签署时间	2018年11月22日
协议各方	<p>实际控制人：袁建栋</p> <p>控股股东：袁建栋、钟伟芳、博瑞创投</p> <p>公司：博瑞医药</p> <p>投资人：红杉智盛、Giant Sun、弘鹏投资、广发投资、擎石投资</p>
对赌协议主要内容	<p>9.1 赎回事件</p> <p>如果（1）2022年12月31日前公司未实现合格上市；或（2）集团成员由于环保、安全生产或其他因素发生停产，对公司主营业务和财务业绩产生重大不利影响，且不能短时间内恢复的；（3）未经投资人事先书面同意，公司的实际控制人发生变更的；或（4）实际控制人或核心员工违反本协议或其他交易文件约定从公司离职且对公司主营业务造成重大不利影响的，或出现重大个人诚信问题或违法行为，包括但不限于因实际控制人或核心员工故意或重大过失造成公司出现账外现金销售收入和/或出现重大内部控制漏洞等，并给公司经营造成重大不利影响；或（5）任何公司其他股东要求控股股东和/或公司购买或回购其持有的公司任何股份；或（6）控股股东和/或公司在任何重大方面违反本协议或其他交易文件项下的任何陈述、保证或承诺，并对投资人造成任何重大不利影响（任一项称为“赎回事件”），则在本第9.1款项下，投资人有权要求公司及实际控制人以中国法律允许的方式积极配合，通过特别分红、减少公司注册资本或其他方式按照9.2款的约定赎回价格赎回或回购投资人对公司的部分或全部投资额，或促使第三方收购投资人所持有的全部或部分公司股份（投资人在本第九条下的权利称“赎回权”）。</p> <p>9.2 赎回价格</p> <p>若发生本协议9.1款项下的赎回事件，任一投资人赎回价款=该投资人的投资金额×（1+N×10%）-公司自交割日至公司向该投资人支付赎回价款之日期间已向该投资人实际支付的所有累计已分配红利；</p>

	其中‘N’指交割日至公司向该投资人支付赎回价款之日期间的年度数，按照实际投资天数/365天的比例计算。
对赌协议 执行情况	截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款约定的股份回购条件未曾触发，且不存在袁建栋、钟伟芳、博瑞创投按照对赌条款约定履行回购义务的情形。协议各方就上述对赌条款的履行事宜，未产生任何纠纷。
对赌协议 清理情况	根据红杉智盛、Giant Sun、弘鹏投资、广发投资、擎石投资分别与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投于2019年7月签署的《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司相关协议之终止协议（二）》，截至本补充法律意见书出具之日，上述对赌条款已终止执行且自始无效，协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。

(二) 发行人所有对赌协议或对赌条款是否已彻底清理；若仍存在对赌协议或对赌条款，请对照是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第十个问答的规定，对赌协议不符合审核问答规定的，请予清理，并在招股说明书中补充披露

1.2019年3月，先进制造与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投签署《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司投资相关协议之补充协议》，确认各方已签署的关于博瑞医药的特别股东权利条款自发行人向中国证券监督管理委员会江苏监管局提交首次公开发行股票并上市的辅导验收申请之日起终止。

2.2019年7月，红杉智盛、弘鹏投资、华泰一号、广发投资、中金佳泰、高铨创投、德睿亨风、茗嘉一期、Giant Sun、龙驹创联、新建元二期、广州领康、国鸿智言、久诚华科、苏州国发、禾裕科贷、隆门投资、西藏天晟、龚斌、梧桐三江、杨健、上海诺恺、国发天使、境成高锦、深圳岩壑、华泰二号、南京道兴、擎石投资分别与发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投签署《关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司相关协议之终止协议（二）》，确认各方已签署的关于博瑞医药的特别股东权利条款将终止执行且自始无效；协议各方之间亦不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款；任何一方不会基于该等特别股东权利条款向其他任何一方主张任何权利或要求其他任何一方履行任何义务，也不会以违反该等特别股东权利条款为由提请任何主张或起诉，或要求其承担任何责任。

经核查，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与相关股东已通过签署终止协议的方式对各方已签署的对赌条款进行彻底清理；发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东之间不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款。

(三) 发行人所有曾签署的对赌协议的对赌各方是否存在纠纷或潜在纠纷

根据发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东已签署的终止协议（具体内容详见“本补充法律意见书之问题 2.关于对赌协议之（二）发行人所有对赌协议或对赌条款是否已彻底清理；若仍存在对赌协议或对赌条款，请对照是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第十个问答的规定，对赌协议不符合审核问答规定的，请予清理，并在招股说明书中补充披露”）以及发行人各股东书面确认，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东就各方之间已签署协议的履行事宜，未产生任何纠纷或潜在纠纷。

经核查，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东就各方之间已签署协议的履行事宜不存在纠纷或潜在纠纷。

(四) 对赌协议相关事项对本次发行上市的影响

根据发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东已签署的终止协议（具体内容详见“本补充法律意见书之问题 2.关于对赌协议之（二）发行人所有对赌协议或对赌条款是否已彻底清理；若仍存在对赌协议或对赌条款，请对照是否符合《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》第十个问答的规定，对赌协议不符合审核问答规定的，请予清理，并在招股说明书中补充披露”），截至本补充法律意见书出具之日，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东已签署的对赌、回购、估值调整或类似条款已全部终止，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余各股东之间不存在正在履行的对赌、回购、估值调整或类似条款，不存在发行人作为对赌条款当事人的情形，不存在对赌条款可能导致发行人控制权变化的情形，不存在对赌条款与市值挂钩的情形，不存在严重影响发行人持续经营能力或者其他严重影响投资者权益的情形。

经核查，本所律师认为，发行人及袁建栋、钟伟芳、博瑞创投与发行人其余

各股东曾签署对赌协议的相关事项不会对本次发行上市构成不利影响。

问题 3.关于专利

问询回复中就发行人与正大天晴签订的《克里夫定合作开发终止备忘录》、《克里夫定专利权属分配协议》列示了 2009 年 9 月 29 日、2019 年 6 月 17 日两个签署时间，并在“双方权利义务”“专利权的适用和利益分配”内容中列示完全相反的内容。

请发行人进一步说明：（1）发行人与正大天晴上述备忘录或协议分别对应的具体签署日期和相应内容，避免信息披露混淆；（2）根据问询回复正大天晴已将克里夫定相关共有专利转给发行人独家持有，请发行人进一步说明相关专利变更登记手续办理的最新进展情况，是否已完成变更登记；（3）克里夫定专利相关产品产生的收入和利润在报告期内各期占发行人营业收入和净利润的比例；（4）根据问询回复，双方一致同意将泰诺福韦双特戊酯六项专利转为正大天晴独家持有，请发行人进一步说明相关专利变更登记手续办理的最新进展情况，是否已完成变更登记。

请发行人补充披露：（1）根据问询回复，恩替卡韦涉及的六项专利由发行人（含信泰制药）与正大天晴（含润众制药）共有，但对发行人的权利有相关限制，请发行人在招股说明书相关章节补充披露发行人现有专利中因协议约定等受到的权利限制情况；（2）发行人已将相关技术或专利转让给其他方的，请发行人按照相关协议签署和专利转让的最新进展情况，修改招股说明书相关章节的内容。

请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

（一）发行人与正大天晴上述备忘录或协议分别对应的具体签署日期和相应内容，避免信息披露混淆；

1.发行人与正大天晴签订的《克里夫定合作开发终止备忘录》

具体条款	条款内容
协议各方	甲方：正大天晴

	乙方：博瑞医药
签署时间	2009年9月29日
双方权利义务	双方同意终止克里夫定合作开发项目，双方于2007年6月13日签署的《技术转让合同书》于本备忘录签署之日起自行终止。甲方已付给乙方的20万元前期款不再追回，合同约定的剩余480万元后续付款不再续付。
专利权的适用和利益分配	不涉及

2. 发行人与正大天晴签订的《克里夫定专利权属分配协议》

具体条款	条款内容
协议各方	甲方：正大天晴 乙方：博瑞医药
签署时间	2019年6月17日
双方权利义务	两项克里夫定专利转让给乙方涉及的转让工作及费用由乙方负责，甲方配合。协议签订后，上述两项克里夫定专利的维护工作及费用由乙方负责。
专利权的适用和利益分配	经双方友好协商，一致同意将双方共同拥有的上述克里夫定两项专利（专利号为2005100408488及2009102587673）转为乙方独家持有。

（二）根据问询回复正大天晴已将克里夫定相关共有专利转给发行人独家持有，请发行人进一步说明相关专利变更登记手续办理的最新进展情况，是否已完成变更登记

根据发行人提供的资料，截至本补充法律意见书出具之日，克里夫定相关专利的变更登记手续已办理完毕，具体情况如下：

序号	专利名称	专利号	类别	申请日期	变更登记手续办理情况
1	L-核苷的前体药物	2005100408488	发明	2005年7月1日	已取得变更手续合格通知书

2	L-核苷的前体药物	2009102587673	发明	2005年7月1日	已取得变更手续合格通知书
---	-----------	---------------	----	-----------	--------------

（三）克里夫定专利相关产品产生的收入和利润在报告期内各期占发行人营业收入和净利润的比例

根据发行人提供的资料，报告期内，克里夫定专利相关产品产生的收入和利润均为0元。

经核查，克里夫定专利相关产品产生的收入和利润在报告期内各期占发行人营业收入和净利润的比例均为0%。

（四）根据问询回复，双方一致同意将泰诺福韦双特戊酯六项专利转为正大天晴独家持有，请发行人进一步说明相关专利变更登记手续办理的最新进展情况，是否已完成变更登记。

根据发行人提供的资料，截至本补充法律意见书出具之日，泰诺福韦双特戊酯相关专利的变更登记手续正在办理过程中，具体情况如下：

序号	专利名称	专利号	类别	申请日期	变更登记手续办理情况
1	核苷酸类似物前体药物及其制剂	2006800207782	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中
2	泰诺福韦的晶体	2011101429010	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中
3	泰诺福韦组合物	2011101429275	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中
4	泰诺福韦的固体	2011101429487	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中
5	泰诺福韦衍生物及用途	2011101429468	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中
6	泰诺福韦的晶体	2011101429504	发明	2006年6月9日	尚在办理变更登记手续过程中

(五) 请发行人补充披露：（1）根据问询回复，恩替卡韦涉及的六项专利由发行人（含信泰制药）与正大天晴（含润众制药）共有，但对发行人的权利有相关限制，请发行人在招股说明书相关章节补充披露发行人现有专利中因协议约定等受到的权利限制情况；（2）发行人已将相关技术或专利转让给其他方的，请发行人按照相关协议签署和专利转让的最新进展情况，修改招股说明书相关章节的内容。

1.经核查，发行人已在招股说明书第六节“业务与技术”中补充披露：未经正大天晴、连云港润众书面同意，博瑞医药、信泰制药无权使用发行人（含信泰制药）与正大天晴（含润众制药）共有的恩替卡韦相关专利。

2.经核查，原先由发行人与正大天晴共有的克里夫定相关专利已取得变更手续合格通知书，专利权人已变更为发行人，发行人已在招股说明书第六节“业务与技术”中将上述专利补充披露为发行人独有的专利；原先由发行人与正大天晴共有的泰诺福韦双特戊酯相关专利的专利转让变更登记手续尚未办理完毕，发行人已在招股说明书第六节“业务与技术”中补充披露：泰诺福韦双特戊酯相关专利正在办理专利权人变更手续，待变更手续完成后，发行人将不再作为上述专利的专利权人。

问题 10.关于委托研发

根据问询回复，发行人存在委托研发。

请发行人进一步说明：（1）关于委托研发的主要协议约定情况，包括但不限于各方权利义务分配和费用承担、相关研究成果的权利归属情况等；（2）发行人核心技术对委托研发是否存在依赖，发行人持续经营能力是否依赖于委托研发或相关单位；委托研发事项是否存在纠纷或潜在纠纷。请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

（一）关于发行人委托研发项目的具体情况

根据发行人提供的资料，发行人委托研发费支出超过 100 万元的委托研发项目（以下简称“发行人主要委托研发项目”）主要分为三类，具体如下：

1.关于创新药的临床前研究

创新药的临床前研究需要在通过国家药物非临床研究质量管理规范（药物

GLP) 认证的实验室进行。这类临床前研究主要是测试和证明创新药在动物模型上的有效性、安全性, 探索剂量和疗效的关联性等。这类委托试验不改变创新药物的分子构成、生产工艺、制剂配方等核心技术, 且委托研发所产生的数据、技术成果均归属于发行人所有。

2. 关于仿制药的委托研究

公司关于仿制药的委托研究主要涉及包材相容性试验、人体生物等效试验、皮肤透皮性试验等。包材相容性试验是用于测试和验证注射剂药品和内包材是否发生吸附和迁移; 人体生物等效性实验目的是验证仿制药与参比药品以同样的速度和程度被人体吸收利用程度, 是仿制药质量的验证性实验, 必须在国家认证的药品临床基地开展; 皮肤透皮性实验主要用于考察外用搽剂在健康动物皮肤上的药物吸收时间和吸收量, 从而验证该药的疗效, 需要在国家安评认证的 GLP 实验室完成。

上述实验通常由制药企业委托专业机构开展研究。

3. 关于工艺片段开发、技术优化以及美国 ANDA 申请等其他项目

发行人主要致力于高技术壁垒的仿制药开发, 合成工艺复杂, 涉及步骤较多, 因此将部分前端工艺片段和部分技术参数优化的工作进行委托研发, 以有效提高研发效率, 集中研发资源攻克关键技术节点。

此外, 为降低发行人制剂产品在美国开发和上市的不确定性, 发行人亦委托具有制剂注册经验以及制剂 cGMP 生产质量体系的专业公司为发行人提供药品开发、注册等服务。

(二) 关于委托研发的主要协议约定情况

根据发行人提供的资料, 发行人主要委托研发项目的情况如下:

1. 关于创新药的临床前研究

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
苏州圣苏新药开发有限公司	创新药 BGC0222 的药代动力学、药效学研究等	<p>1. 双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责提供供试品并支付研发费用; 受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2. 相关研究成果的权利归属情况: 涉及本协议研究内容的专利权和论文发表权均</p>

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
		归发行人所有。
昭衍（苏州）新药研究中心有限公司	创新药 BGC0222 的临床前毒性剂量探索、临床前安全性评价等	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责提供支持本次研究的供试品、对照品和试验特殊用品（必要时）、相关研究资料并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 本项目实施过程中，受托方以任何形式生成或取得其于服务过程中的所有项目信息、数据、检测方法，专利申请权等全部知识产权、技术秘密的使用权、转让权均属于发行人所有。</p>

2.关于仿制药的委托研究

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
北京诺和德美医药科技有限公司	奥司他韦的人体生物等效性预实验	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责提供技术资料并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 本项目实施过程中，受托方以任何形式生成或取得其于服务过程中的所有项目信息、数据、检测方法的知识产权均属于发行人所有。未经发行人书面许可，受托方不得在本项目之外使用上述知识产权或向第三方透露相关知识产权。</p>
长沙晶易医药科技有限公司	吡美莫司的乳膏体外透皮研究	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责提供技术资料并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况：</p>

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
		因履行本协议所产生的研究开发成果、技术秘密及其相关知识产权包括专利的申请权和专利权等权利全部归发行人独家拥有，未经发行人许可，受托方不得使用、转让、泄露。
南京从一医药科技有限公司	恩替卡韦片的人体生物等效性试验	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责提供试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的资料和数据并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 因履行本协议所产生的研究开发成果及相关知识产权全部归发行人独家拥有，包括但不限于专利申请权、使用权和转让权等。发行人有权利用上述研发成果进行后续开发，由此产生的新的技术成果由发行人独自享有。未经发行人书面同意，受托人不得在任何任何学术会议、刊物上发表研究论文、研究成果或与第三方交流药品人体生物等效性试验资料。</p>
Lambda Therapeutic Research Ltd	阿托伐他汀钙的人体生物等效试验	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责支付研究开发经费；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 研发产生的所有数据及成果均归发行人所有。相关样品的生物学分析方法归属于受托方所有。</p>

3.关于合成工艺片段开发以及美国 ANDA 申请等其他项目

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
成都西岭源药业有	艾日布林的中间体技	1.双方权利义务分配和费用承担:

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
限公司	术开发及合成优化	<p>发行人负责提供合称路线中的有关物料并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况：</p> <p>因履行相关协议产生的新的研究开发成果及相关新的知识产权均由发行人享有。未经发行人书面同意，受托方不得将上述研究开发成果及相关知识产权转让给任何第三方或授权第三方使用，但公开文献报道的方法、技术、成果等不受此限制。</p> <p>任何一方对上述研究开发成果进行后续改进而产生的新的技术成果归改进方享有。</p>
盐城恰爱娜生物科技有限公司	艾日布林的中间体技术开发及合成优化	<p>1.双方权利义务分配和费用承担：</p> <p>发行人负责支付研究开发经费；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况：</p> <p>涉及本协议研究内容的所有技术知识产权归发行人所有。受托方不得以任何形式转移给非发行人批准的第三方。</p>
海南华益泰康药业有限公司	阿托伐他汀钙的ANDA开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担：</p> <p>发行人负责提供研发所需的原料药、参比制剂、中试及注册批生产所需原辅料及包材并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况：</p> <p>研发产生的研究开发数据及用该数据申请的相关知识产权包括专利的申请权和专利权等权利全部归发行人拥有，未经发行人许可，受托方不得使用、转让、泄露；研发开发成果进行后</p>

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
		续开发产生的技术成果均归发行人独自享有。
深圳市恩赞生物医药有限公司	多杀菌素的工艺技术 开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责为研发提供所需的物料、场地、人员、设备并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 因履行本协议所产生的研究开发成果、技术秘密及其相关知识产权包括专利的申请权和专利权等权利全部归发行人独家拥有，未经发行人许可，受托方不得使用、转让、泄露。</p>
海南华益泰康药业有限公司	恩替卡韦的 ANDA 开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责提供研发所需的原料药、辅料、包材、参比制剂、专用色谱柱、及标准品等并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 受托方为本项目项下产品开发的数据均归发行人所有，未经发行人同意，受托方不得向第三方转让或透露该数据。</p>
广安一新医药科技有限公司	达巴万星中间体的研 制开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责相应的目标化合物结构以及质量和数量要求并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 本项目产生的研发成果（含专利申请权）均归发行人所有。</p>
盐城恰爱娜生物科技有限公司	特拉万星的工艺开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责相应的目标化合物结构以及质量和</p>

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
		<p>数量要求并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 本项目产生的研发成果（含专利申请权）均归发行人所有。</p>
盐城恰爱娜生物科技有限公司	奥利万星的工艺开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责相应的目标化合物结构以及质量和数量要求并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 本项目产生的研发成果（含专利申请权）均归发行人所有。</p>
苏州大学	侧链用硫辛酸修饰的亲水性聚合物为载体的药物制剂技术	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责技术资料、原始数据并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 本项目产生的相关技术成果包括新技术成果和知识产权由发行人和受托方共有，但发行人拥有独家使用权。</p>
苏州大学	基于含双硫五元环功能基团聚碳酸酯纳米药物制剂技术	<p>1.双方权利义务分配和费用承担： 发行人负责技术资料、原始数据并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况： 因履行本协议所产生的研究开发成果、技术秘密及其相关知识产权包括专利的申请权和专利权等权利全部归发行人独家拥有，未经发行人许可，受托方不得使用、转让、泄露。发行人有权利用上述研发成果进行后续开发，由此产</p>

委托研发单位	委托研发内容	协议主要内容
		生的新的技术成果由发行人独自享有。
上海皓元医药股份有限公司	替格瑞洛原料药的工艺技术转让	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责支付技术转让费用；受托方负责将替格瑞洛原料药工艺技术转让给发行人并指导发行人完成注册申报工作。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 本协议项下的替格瑞洛原料药工艺技术均归属于发行人所有。</p>
海南华益泰康药业有限公司	阿卡波糖片剂中国和美国市场注册开发	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责提供研发所需的原料药、辅料、包材、参比制剂、专用色谱柱、及标准品等并支付研发费用；受托方负责进行研究并交付研发成果。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 受托方为本项目项下产品开发的数据均归发行人所有，未经发行人同意，受托方不得向第三方转让或透露该数据。</p>
无锡凯夫制药有限公司	固体口服制剂及冻干制剂车间 GMP 技术咨询	<p>1.双方权利义务分配和费用承担: 发行人负责提供有关资料、技术咨询报告、图纸等并支付咨询费用；受托方负责提供咨询报告。</p> <p>2.相关研究成果的权利归属情况: 不适用。</p>

(三) 发行人核心技术对委托研发是否存在依赖，发行人持续经营能力是否依赖于委托研发或相关单位；委托研发事项是否存在纠纷或潜在纠纷

1.根据发行人提供的资料，报告期内，发行人委托研发费用占发行人当期研发费用总额的比例如下：

单位：万元

项目	2019年1-3月	2018年度	2017年度	2016年度
委托研发费	789.24	2,503.61	1,192.95	292.75
研发费用总额	2,541.29	9,611.50	8,081.16	5,357.65
委托研发费占比	31.06%	26.05%	14.76%	5.46%

2.根据发行人提供的资料，除恩替卡韦片人体生物等效性试验项目、恩替卡韦片 ANDA 开发项目、吡美莫司乳膏体外透皮研究项目涉及发行人报告期内的主要产品外，其余主要委托研发项目均不涉及发行人的主要产品。

恩替卡韦片人体生物等效性试验项目以及吡美莫司乳膏体外透皮研究项目系为发行人委托专业的临床 CRO 公司在国家认证的药品临床基地开展，不涉及相关产品的核心生产工艺；恩替卡韦片 ANDA 开发项目系发行人委托专业机构为发行人产品的美国 ANDA 申请提供服务，亦不涉及相关产品的核心生产工艺。

3.根据发行人以及主要委托研发项目的受托方出具的书面证明文件，发行人与受托方就委托研发事项不存在纠纷或潜在纠纷。

综上所述，本所律师认为，发行人核心技术对委托研发不存在依赖，发行人持续经营能力不依赖于委托研发或相关单位；发行人与受托方就委托研发事项不存在纠纷或潜在纠纷。

问题 11.其他问题第（1）小问

（1）根据问询回复，2014年6月发行人在国内提交了卡泊芬净制剂和原料药申报生产许可，目前在审评中。目前，该产品在国内有默沙东 1 家原研获批，恒瑞医药和正大天晴 2 家仿制药获批，原料药 2 家恒瑞医药和正大天晴获批。请发行人进一步说明：卡泊芬净制剂和原料药申请一直未获批准的原因。请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复：

（一）发行人卡泊芬净原料药和制剂的注册申请流程

1.发行人卡泊芬净原料药（收审号：CXHS1300292）的注册申请流程

日期	事项
----	----

2013年10月23日	收到《药品注册申请受理通知书》
2017年6月14日	收到《补充资料通知》
2017年9月29日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》
2018年8月15日	收到《第2次补充资料通知》
2019年1月2日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》
2019年5月13日	收到《申请药品生产现场检查通知书》

截至本补充法律意见书出具之日，发行人正在等待监管部门来生产场地现场检查。

2. 发行人卡泊芬净制剂（规格：50mg；收审号：CYHS1301631）的注册申请流程

日期	事项
2013年10月23日	收到《药品注册申请受理通知书》
2017年6月14日	收到《补充资料通知》
2017年9月29日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》
2018年8月8日	收到《第2次补充资料通知》
2019年4月19日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》

截至本补充法律意见书出具之日，发行人正在等待药品审评部门的审评意见。

3. 发行人卡泊芬净制剂（规格：70mg；收审号：CYHS1301632）的注册申请流程

日期	事项
2013年10月23日	收到《药品注册申请受理通知书》
2017年6月14日	收到《补充资料通知》
2017年9月29日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》
2018年8月8日	收到《第2次补充资料通知》
2019年4月19日	完成补充资料并收到《药审中心接受资料回执单》

截至本补充法律意见书出具之日，发行人正在等待药品审评部门的审评意见。

（二）卡泊芬净原料药和制剂申请一直未获批准的原因

根据国务院于2015年8月9日发布的《国务院关于改革药品医疗器械审评

审批制度的意见》（国发[2015]44号），我国存在药品注册申请积压的情形。

发行人在卡泊芬净原料药和制剂申请进入实质审查后，已按照监管部门的要求完成补充资料（具体过程详见“本补充法律意见书之问题 11 其他问题第（1）小问之（一）发行人卡泊芬净原料药和制剂的注册申请流程”）。

根据国家药品监督管理局药品审评中心于 2019 年 5 月 13 日下发的《申请药品生产现场检查通知书》，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心将于近期对发行人卡泊芬净原料药进行药品生产现场检查。

根据国家药品监督管理局于 2018 年 5 月 11 日发布的《关于加强化学仿制药注射剂注册申请现场检查工作的公告》（2018 年第 20 号），发行人卡泊芬净制剂申请属于“首次申报化学药注射剂型，相应生产线尚未生产过其他品种”的情形，需等待药品审评部门的审评意见。

在上述监管部门生产现场检查完成后，发行人卡泊芬净原料药和制剂的注册申请还需通过省级药检机构复核检验、国家药品监督管理局药品审评中心三合一审评。

综上所述，本所律师认为，截至本补充法律意见书出具之日，发行人卡泊芬净原料药和制剂申请正处在监管部门正常审批过程中，不存在违反药品注册法律法规的情形。

问题 11.其他问题第（2）小问

（2）根据问询回复，发行人《出口欧盟原料药证明文件》（编号：JS150003）的有效期至 2018 年 2 月 24 日，在上述证照过期前已办理新的资质许可文件。请发行人就上述证照事项在招股说明书相关章节补充披露。请保荐机构、发行人律师进行核查，并发表明确意见。

回复

经核查，发行人已在招股书第六节“业务与技术”就上述证照事项补充披露如下：

（4）出口欧盟原料药证明文件

①2015 年 2 月 25 日，信泰制药取得江苏省食品药品监督管理局下发的《出口欧盟原料药证明文件》（编号：JS150003）；生产地址：苏州工业园区星湖街

218 号 C25 楼、C26 楼、C28 楼；出口原料药范围：阿加曲班、醋酸卡泊芬净；有效期至 2018 年 2 月 24 日。

信泰制药在上述《出口欧盟原料药证明文件》到期前已申请办理新的资质许可文件，并已及时取得江苏省食品药品监督管理局下发的《出口欧盟原料药证明文件》（编号：JS180006）；生产地址：苏州工业园区星湖街 218 号 C25 楼、C26 楼、C28 楼；出口原料药范围：醋酸卡泊芬净；有效期至 2020 年 5 月 5 日。

②2017 年 12 月 8 日，信泰制药取得江苏省食品药品监督管理局下发的《出口欧盟原料药证明文件》（编号：JS170031）；生产地址：苏州工业园区星湖街 218 号 C25 楼、C26 楼、C28 楼；出口原料药范围：阿尼芬净；有效期至 2020 年 12 月 7 日。

（本页无正文，为《北京市竞天公诚律师事务所关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（三）》的签署页）


本补充法律意见书于2019年8月1日出具，正本一式四份，无副本。



负责人：赵洋



经办律师：程铭



吴永全

