

国浩律师（杭州）事务所
关 于
江苏诺泰澳赛诺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的
补充法律意见书（三）



國浩律師（杭州）事務所
GRANDALL LAW FIRM (HANGZHOU)

地址：杭州市上城区老复兴路白塔公园 B 区 2 号、15 号国浩律师楼 邮编：310008

Grandall Building, No.2 & No.15, Block B, Baita Park, Old Fuxing Road, Hangzhou, Zhejiang 310008, China

电话/Tel: (+86)(571) 8577 5888 传真/Fax: (+86)(571) 8577 5643

电子邮箱/Mail: grandallhz@grandall.com.cn

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

二〇二〇年十月

国浩律师（杭州）事务所
关于江苏诺泰澳赛诺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的
补充法律意见书（三）

致：江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司

作为具有从事法律业务资格的律师事务所，国浩律师（杭州）事务所接受江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司的委托，担任江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司首次公开发行人民币普通股股票并在科创板上市的特聘专项法律顾问，于2020年6月12日为江苏诺泰澳赛诺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出具了《国浩律师（杭州）事务所关于江苏诺泰澳赛诺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的法律意见书》（以下简称《法律意见书》）和《国浩律师（杭州）事务所关于江苏诺泰澳赛诺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的律师工作报告》（以下简称《律师工作报告》）；于2020年9月8日，根据上海证券交易所上证科审（审核）[2020]463号《关于江苏诺泰澳赛诺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审核问询函》（以下简称《首轮问询函》）以及发行人财务报表更新情况及经营等事项变化情况出具了《补充法律意见书（一）》；于2020年10月10日，根据上海证券交易所上证科审（审核）[2020]755号《关于江苏诺泰澳赛诺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二轮审核问询函》出具了《补充法律意见书（二）》。

因发行人财务数据调整，2020年9月30日，中天运会计师事务所（特殊普通合伙）对发行人2017年度、2018年度、2019年度及2020年1-6月的财务报表进行审计并出具了中天运[2020]审字第90710号《审计报告》，本所律师就《补充法律意见书（一）》中根据中天运[2020]审字第90687号《审计报告》（以下简称“原审计报告”）核查的有关事项进行补充核查，并对《首轮问询函》相关问题部分回复内容进行更新，出具本补充法律意见书。

本所律师同意将本补充法律意见书作为发行人本次发行并在科创板上市必

备的法定文件随其他材料上报上海证券交易所,本补充法律意见书仅供发行人本次发行并在科创板上市的目的使用,不得用作任何其他用途。

本补充法律意见书系对《律师工作报告》《法律意见书》及《补充法律意见书(一)》《补充法律意见书(二)》的补充,《律师工作报告》《法律意见书》及《补充法律意见书(一)》《补充法律意见书(二)》中与本补充法律意见书不一致的部分以本补充法律意见书为准。

除非文义另有所指,本补充法律意见书所使用的简称与《律师工作报告》《法律意见书》及《补充法律意见书(一)》《补充法律意见书(二)》中的含义相同。

正 文

第一部分 反馈问题回复

一、《首轮问询函》关于发行人股权结构、董监高基本情况问题 3:

公开资料显示,公司控股股东、实控人持股或任职的其他企业涉及数量众多的行政处罚、诉讼纠纷事项。此外,公司、实控人和财务总监因财务数据追溯调整违反规定,于 2018 年被股转公司出具监管意见函。公司和实控人因在收购澳赛诺时未披露关联方且未履行相关审议程序,于 2019 年被股转公司出具警示函。

请发行人说明:(1)是否建立了完备的内控制度和信息披露制度并有效实施;(2)被股转公司出具监管意见函和警示函是否涉及发行人、实控人信息披露重大违法行为,公司、控股股东和实控人是否存在其他可能被处罚或被认定为重大违法的事项,是否满足注册管理办法第 13 条的规定。

请发行人律师就上述事项发表核查意见。

回复如下:

(一)是否建立了完备的内控制度和信息披露制度并有效实施

就此问题,本所律师履行了如下核查程序:

- 1、查阅发行人《信息披露管理制度》及相关内部控制制度;
- 2、中天运会计师出具的中天运[2020]核字第 90436 号《内部控制鉴证报告》;
- 3、查阅发行人于全国中小企业股份转让系统公开披露的相关公告文件;
- 4、查阅发行人报告期内股东大会、董事会及监事会会议材料。

本所律师核查后认为:

发行人已制定《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》《独立董事制度》《关联交易决策制度》《信息披露管理制度》《财务管理制度》等一系列内部控制制度,相关内部控制制度分别已经发行人董事会或股东大会审议通过。

根据前述制度要求,发行人自 2017 年 1 月 1 日至今共计召开股东大会 26 次、董事会 35 次、监事会 23 次,相关会议决议已于全国中小企业股份转让系统公告。根据《全国中小企业股份转让系统挂牌公司信息披露规则》及发行人制定

的《信息披露管理制度》的规定，发行人履行了信息披露义务，对于前期已披露的信息存在差错或遗漏的，已及时进行了更正或补充信息披露，相应更正或补充信息披露事项已经发行人董事会或股东大会审议通过，不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

根据中天运会计师出具的中天运[2020]核字第 90436 号《内部控制鉴证报告》，发行人按照《企业内部控制基本规范》及相关规定于 2020 年 6 月 30 日在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效的内部控制。

本所律师认为，发行人已建立完备的内控制度和信息披露制度并有效实施。

(二) 被股转公司出具监管意见函和警示函是否涉及发行人、实控人信息披露重大违法行为，公司、控股股东和实控人是否存在其他可能被处罚或被认定为重大违法的事项，是否满足注册管理办法第 13 条的规定

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、查阅股转公司出具的《监管意见函》及《警示函》；
- 2、查阅报告期内发行人及其子公司所在地市场监督、税务、海关、国土、社保、住房公积金管理中心、环保、公安等管理部门及法院、仲裁机构出具的证明文件；发行人控股股东、实际控制人所在地公安部门、法院、仲裁机构出具的证明文件；
- 3、取得发行人及控股股东、实际控制人关于不存在重大违法事项出具的书面承诺函；
- 4、查阅发行人报告期内营业外支出明细；
- 5、取得发行人、赵德毅、赵德中出具的书面承诺函；
- 6、对中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）等司法网站上的公开信息进行了检索查询，并通过百度（<https://www.baidu.com>）搜索“诺泰生物”、“赵德毅”、“赵德中”加“处罚”等相关关键词检索是否存在行政处罚的情况；
- 7、中天运会计师出具的中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》。

本所律师核查后认为：

1、被股转公司出具监管意见函和警示函是否涉及发行人、实控人信息披露重大违法行为

根据《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》《全国中小企业股份转让系统自律监管措施和纪律处分实施细则》的规定，股转公司向发行人及时任董

事长赵德毅、时任财务总监章志根出具《监管意见函》不属于对其采取自律监管措施及违规处分的情形，向发行人、实际控制人赵德毅及赵德中出具《警示函》属于对其采取自律监管措施的情形但不属于违规处分的情形。

本所律师认为，发行人、发行人实际控制人赵德毅及赵德中等相关责任方已采取积极行动对上述信息披露瑕疵进行弥补，上述违规行为情节轻微，未造成不良影响后果，不属于重大违法违规行为。

2、公司、控股股东和实控人是否存在其他可能被处罚或被认定为重大违法的事项

(1) 根据发行人及其子公司所在地市场监督、税务、海关、国土、社保、住房公积金管理中心、环保、公安等主管部门出具的证明，并经本所律师核查，发行人及其子公司于报告期内不存在重大违法行为，截至目前不存在未了结的诉讼、仲裁事项，不存在其他可能被处罚或被认定为重大违法的事项。

(2) 根据连云港市公安局开发区分局大浦派出所、连云港经济技术开发区人民法院、连云港仲裁委员会出具的证明，并经本所律师公开检索，发行人实际控制人赵德毅、赵德中于报告期内不存在违法犯罪记录和行政处罚，截至目前不存在未了结的诉讼、仲裁事项，不存在其他可能被处罚或被认定为重大违法事项。

(3) 经本所律师公开搜索中国裁判文书网、江苏省高级人民法院网站、浙江省高级人民法院网站、中国执行信息公开网、中国证券监督管理委员会网站、证券期货市场失信记录查询平台等网站，发行人实际控制人赵德毅、赵德中控制的其他企业于报告期内不存在行政处罚，该企业历史上曾存在与其经营相关的民事诉讼，但金额较小且均已经结案，截至目前不存在未了结的诉讼、仲裁事项。

本所律师认为，公司、控股股东及实际控制人不存在其他可能被处罚或被认定为重大违法的事项。

3、是否满足注册管理办法第 13 条的规定

本所律师针对《注册管理办法》第 13 条规定的相关条件，逐项分析如下：

(1) 发行人生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策。

根据中天运会计师出具的中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》、发行人说明并经本所律师核查，发行人目前的主营业务为多肽药物及小分子化学药物的自主研发与定制研发生产，符合法律法规和《公司章程》的规定。根据《国民经济行业分类》(GB/T4754-2017)，发行人属于“医药制造业(C27)”；根据中

国证监会《上市公司行业分类指引（2012 修订）》，发行人属于“医药制造业（C27）”；根据国家发改委《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》（2016 年版），公司从事的业务属于“4.1 生物医药产业”之“4.1.3 化学药品与原料药制造”和“4.1.6 生物医药服务”；根据国家统计局发布的《战略性新兴产业分类（2018）》，公司从事的业务属于“4.1 生物医药产业”之“4.1.2 化学药品与原料药制造”和“4.1.5 生物医药相关服务”，发行人业务所处行业符合国家产业政策。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第一款的规定。

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

根据发行人的营业外支出明细、发行人及其控股股东、实际控制人出具的承诺、公安、司法及政府主管部门出具的证明以及本所律师通过互联网进行的信息查询，最近 3 年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第二款的规定。

（3）发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近 3 年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形。

根据发行人董事、监事和高级管理人员出具的承诺、公安、司法部门出具的证明以及本所律师通过查询互联网信息，发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近 3 年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第三款的规定。

综上所述，本所律师认为发行人满足《注册管理办法》第 13 条的规定。

二、《首轮问询函》关于发行人核心技术 8：

根据招股书，公司是一家聚焦多肽药物及小分子化药的生物医药企业，但

是在多肽产品中仅在国内取得 4 个品种的合成方法发明专利，其余个别品种仅取得了提高稳定性或纯化方法的发明专利。此外，发行人多个专利为受让取得。

请发行人说明：（1）多肽产品发明专利的形成过程和使用的业务领域；（2）部分多肽品种未取得合成方法发明专利的原因，现有多肽品种合成方法已由竞争对手取得专利的情况，对发行人相关业务的影响；（3）发行人是否具备多肽类产品完整的工艺路线和完备的知识产权体系，量化对比发行人与竞争对手多肽类产品专利对比情况；（4）多肽产品销往欧美地区是否存在法律障碍和侵犯知识产权风险；（5）受让取得专利的原因和应用情况，相关技术是否为特定业务、产品或工艺路线的主要技术，发行人是否具备完整的技术研发能力。

请发行人律师就上述事项核查并发表明确意见。

回复如下：

（一）多肽产品发明专利的形成过程和使用的业务领域

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、查阅发行人及其子公司拥有的专利证书；
- 2、发行人出具的书面说明。

本所律师核查后认为：

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共拥有 11 项多肽产品相关发明专利，均由发行人自主研发取得，具体形成过程及使用的业务领域情况如下：

序号	发明专利名称	专利号	申请日	形成过程	使用的业务领域
1	一种利拉鲁肽的合成方法	201810819366X	2018.07.24	2018 年公司进一步进行利拉鲁肽药学研究时，开展了多肽片段液相合成和固相合成相结合的技术策略研究，找到了长链多肽困难合成的解决方案。该技术通过引入酯二肽（Depsipeptide）解决了利拉鲁肽困难序列的合成问题，极大的提高了粗肽的纯度和收率。公司于 2018 年 7 月申请了相关合成发明专利，并于 2020 年 6 月获得授权。	可应用于利拉鲁肽的研发生产，目前已经应用
2	一种索玛鲁肽的合成方法	201810820144X	2018.07.24	2018 年公司进一步进行利拉鲁肽药学研究时，开展了多肽片段液相合成和固相合成相结合的技术策略研究，找到了长链多肽困难合成的解决方案。该技术通过引入酯二肽（Depsipeptide）解决了利拉鲁肽困难序列的合成问题，极大的提高了粗肽的纯度和收率。公司将该项技术策略在索玛鲁肽合成路线上开展了验证比对，以验证该技术路线的普适性，经验证，该技术也适用于索玛鲁肽的合成。公司于 2018 年 7 月申请了索玛鲁肽相关的合成方法发明专利，并于 2020 年 6 月获得授权。	可应用于索玛鲁肽的研发生产，目前已经应用

序号	发明专利名称	专利号	申请日	形成过程	使用的业务领域
3	一种替度鲁肽的合成方法	2018116539087	2018.12.31	2018 年公司在进行利拉鲁肽药学研究时,开展了长链多肽片段液相合成和固相合成相结合的技术策略研究,找到了长链多肽困难合成的解决方案,以此技术策略在替度鲁肽合成路线上开展了验证比对,验证该技术路线的普适性。2018 年 12 月,公司申请了替度鲁肽的合成发明专利,2020 年 05 月获得专利授权。	可应用于替度鲁肽的合成,目前暂未应用
4	一种提高比伐芦定药物稳定性的方法	2016110840546	2016.11.30	2015 年公司开展比伐芦定工艺研究,由于该多肽化合物不稳定,容易降解,为解决该问题,2016 年公司开展了比伐芦定稳定性问题的研究,找到了控制多肽原料药降解的方法。经实验验证,利用该方法生产的比伐芦定原料药制成的制剂,质量及稳定性有了显著的提高,提高了产品的均一性,降低了用药风险。公司于 2016 年 11 月提交发明专利申请,于 2019 年 2 月获得授权。	可应用于比伐芦定的研发生产
5	一种提高多肽原料药稳定性的方法	2016105534786	2016.07.14	2015 年公司开展比伐芦定工艺研究,由于该多肽化合物不稳定,容易降解,为解决该问题,2016 年公司开展了比伐芦定稳定性问题的研究,找到了控制多肽原料药降解的方法,经研究,该方法不仅可用于比伐芦定原料药,还可用于奥曲肽、兰瑞肽、依替巴肽等多肽原料药,将多肽药物成盐后,获得含有补偿离子的多肽溶液,然后通过超低温真空冷冻干燥法制备得到目标多肽产品,解决了多肽原料药长期放置易降解的问题,提高了产品的均一性,降低了用药风险。公司于 2016 年 7 月提交发明专利申请,于 2019 年 2 月获得授权。	可应用于多肽仿制药及创新药的研发生产,目前已广泛应用
6	一种利拉鲁肽的合成方法	2015107353329	2015.11.03	2015 年公司开展利拉鲁肽工艺研究,并进行工艺路线探索,发明了一种利拉鲁肽的合成方法,通过片段缩合成中间体(采用特殊的分段策略)、去保护、裂解、纯化和冻干进行利拉鲁肽的制备,方法更为合理、成本大大降低。公司于 2015 年 11 月提交发明专利申请,于 2018 年 10 月获得授权。	可应用于利拉鲁肽的研发生产,目前已经应用
7	一种地特胰岛素的纯化方法	2013101070971	2013.03.29	2012 年,公司开展地特胰岛素的工艺研究,当时地特胰岛素及其它脂肪酸链修饰的胰岛素类似物的制备纯化基本上都采用反相高效液相色谱的方式,对设备的要求较高,需要整套能够耐受高压的色谱系统,而且制备过程中会使用大量的乙腈等有机试剂,成本较高而且不环保;样品在反相制备柱上的吸附较强,导致回收率不高,且容易对反相制备柱造成不可逆的损坏。公司将原料由去 B30 的重组人胰岛素和十四烷基脂肪酸-N-琥珀酰亚胺酯一步反应制得的地特胰岛素溶液;纯化采用离子交换层析方法进行,探索出一种成本更低、回收率更高、操作更方便的地特胰岛素的纯化方法。公司于 2013 年 3 月申请了发明专利,并于 2015 年 6 月获得了授权。	可应用于地特胰岛素的研发生产,目前暂未应用
8	一种戈舍瑞林的合成方法	2010100395474	2010.01.05	2009 年公司开展了戈舍瑞林的研发,当年完成了小试工艺探索及相关的技术储备,掌握了一致具有创新性的合成方法。公司	可应用于戈舍瑞林的研发生产

序号	发明专利名称	专利号	申请日	形成过程	使用的业务领域
				于 2010 年提交发明专利申请, 2013 年 6 月获得授权。	产, 目前暂未应用
9	一种罗莫肽的合成方法	2009101557242	2009.12.22	2009 年, 公司开展了罗莫肽的工艺研究, 当时的技术均采用全液相的合成方式, 存在着一些缺点: 如合成周期长, 中间体纯化操作繁琐; 反复使用贵金属钯为催化剂, 成本高昂; 合成所得粗产品纯度低, 不易得到纯度高的终产品, 即便得到, 收率也极低。公司克服了原有技术的不足, 研发了一种操作简单, 合成周期短, 反应收率高, 纯度好, 产品质量高的合成新方法。2009 年 12 月, 公司申请了发明专利, 并于 2012 年 5 月获得授权。	可应用于罗莫肽的研发生产, 目前暂未应用
10	一种索玛鲁肽的合成方法	201611095162.3	2016.12.02	2016 年, 公司开展了索玛鲁肽固液相结合制备技术的研发, 设计了一定的片段策略, 采用的 3 个片段在完成液相合成后再用于固相合成, 后 2016 年完成小试实验技术储备, 在合成纯度、质量等方面具有较强的技术优势。基于上述优势, 公司于 2016 年 12 月申请发明专利保护。2020 年 8 月获得发明专利授权。	可应用于索玛鲁肽的研发生产, 目前已经应用
11	一种戈舍瑞林的合成法	201611198771.1	2016.12.22	2014 年, 公司开展了戈舍瑞林的研究, 对戈舍瑞林原有工艺进行了进一步研究, 改进了工艺路线, 显著提高了戈舍瑞林的收率和纯度。2016 年 12 月, 公司申请发明专利保护, 作为公司的技术储备, 并于 2020 年 8 月获得专利授权。	可应用于戈舍瑞林的研发生产, 目前暂未应用

本所律师认为, 发行人多肽产品发明专利均由发行人自主研发取得, 可应用于相关多肽产品的研发生产过程中。

(二) 部分多肽品种未取得合成方法发明专利的原因, 现有多肽品种合成方法已由竞争对手取得专利的情况, 对发行人相关业务的影响

就此问题, 本所律师履行了如下核查程序:

- 1、登陆中国及多国专利审查信息查询网站 (<http://cpquery.sipo.gov.cn/>) 检索竞争对手取得的相关专利情况;
- 2、访谈发行人相关技术人员;
- 3、取得发行人对其主要工艺与相关专利的技术比对说明;
- 4、登陆中国裁判文书网 (<https://wenshu.court.gov.cn>) 检索发行人专利侵权诉讼情况。

本所律师核查后认为:

根据发行人的说明并经本所律师核查,发行人目前重点布局的多肽原料药包括利拉鲁肽、索玛鲁肽、依替巴肽、醋酸兰瑞肽、醋酸奥曲肽、醋酸西曲瑞克、醋酸阿托西班、比伐芦定和胸腺法新等 9 个品种,其中除利拉鲁肽、索玛鲁肽外的 7 个品种均未取得合成方法专利,主要因为未取得合成方法专利的品种均采用固相逐一偶联技术进行合成,相关合成方法步骤属于行业通用技术,无需申请专利进行保护;在具体合成制备过程中,发行人在多肽偶联、裂解等方面掌握了一定的技术诀窍如申请专利,则需全部公开,可能面临被模仿的风险,综合考虑上述情况,为确保相关具体工艺技术的保密性,发行人未申请合成方法专利,并以技术秘密的形式实施保护。

根据截至 2020 年 7 月末本所律师从“中国及多国专利审查信息查询网站”(http://cpquery.sipo.gov.cn/)网络检索情况,发行人与主要竞争对手在发行人重点布局的多肽品种的合成方法专利情况如下:

(1) 在利拉鲁肽方面,发行人取得 2 项合成方法专利,即:一种利拉鲁肽的合成方法(2015107353329)、一种利拉鲁肽的合成方法(201810819366X);深圳翰宇药业股份有限公司取得了 5 项合成方法专利,即:利拉鲁肽的固相合成方法(2011102713423)、一种合成利拉鲁肽的方法(2012103699663)、一种利拉鲁肽的合成方法(2013100782381)、一种利拉鲁肽的合成方法(2013100782409)、利拉鲁肽的固相制备方法(2013102432062)等;成都圣诺生物科技股份有限公司取得了 2 项合成方法专利,即:利拉鲁肽的制备方法(2013102014112)、一种合成利拉鲁肽的方法(2014102655826)等;海南双成药业股份有限公司及中肽生化有限公司未取得合成方法专利。

(2) 在索玛鲁肽方面,发行人取得 2 项合成方法专利,即:一种索玛鲁肽的合成方法(201810820144X)及一种索玛鲁肽的合成方法(2016110951623);深圳翰宇药业股份有限公司取得了 1 项合成方法专利,即:一种萨摩鲁泰的固相合成方法(2012105014069)等;成都圣诺生物科技股份有限公司、海南双成药业股份有限公司及中肽生化有限公司均未取得合成方法专利。

(3) 在比伐芦定方面,发行人未取得合成方法专利;深圳翰宇药业股份有限公司取得了 1 项合成方法专利,即:一种比伐芦定的制备方法(2012104280125)等;成都圣诺生物科技股份有限公司取得了 2 项合成方法专利,即:比伐芦定的制备方法(2011101706691)、一种比伐芦定的制备方法(2012100309567);海南双

成药业股份有限公司取得了 1 项合成方法专利，即：一种多肽固相合成比伐芦定粗品的制备方法(200910051311X)；中肽生化有限公司未取得合成方法专利。

(4) 在胸腺法新方面，发行人未取得合成方法专利；深圳翰宇药业股份有限公司取得了 1 项合成方法专利，即：一种合成胸腺法新的方法(201310256576X)；海南双成药业股份有限公司取得了 2 项合成方法专利，即：一种多肽胸腺法新的合成方法(2011100698768)、一种固相合成胸腺法新的方法(201410105039X)；成都圣诺生物科技股份有限公司与中肽生化有限公司未取得合成方法专利。

(5) 在依替巴肽方面，发行人未取得合成方法专利；深圳翰宇药业股份有限公司取得了 4 项合成方法专利，即：一种固相法制备 Eptifibatide 的方法(2009101049940)、一种制备爱啡肽的方法(2012101790643)、一种爱啡肽的制备方法(2013102633413)、一种爱啡肽的制备方法(2013106764315)等；成都圣诺生物科技股份有限公司取得了 1 项合成方法专利，即：一种依非巴特的制备方法(2012100251975)；海南双成药业股份有限公司及中肽生化有限公司未取得合成方法专利。

(6) 在阿托西班方面，发行人、成都圣诺生物科技股份有限公司、海南双成药业股份有限公司及中肽生化有限公司未取得合成方法专利；深圳翰宇药业股份有限公司取得了 1 项合成方法专利，即：一种制备醋酸阿托西班的方法(2010106047906)。

(7) 在兰瑞肽、奥曲肽、西曲瑞克方面，发行人及深圳翰宇药业股份有限公司、成都圣诺生物科技股份有限公司、海南双成药业股份有限公司、中肽生化有限公司均未取得合成方法专利。

从上述情况可见，对于依替巴肽、兰瑞肽、奥曲肽、西曲瑞克、阿托西班、比伐芦定和胸腺法新等发行人未取得合成方法专利的品种，同行业公司取得的合成方法专利也相对较少，且相关专利的申请时间大多集中在 2014 年及以前。由于上述多肽合成过程中所需的原料物质、合成方法步骤均属于行业通用技术，发行人的具体工艺条件与相关发明专利的权利要求均存在一定差异，故发行人相关产品不存在侵犯上述竞争对手发明专利的情况。经本所律师核查，发行人不存在与同行业公司发生的知识产权侵权诉讼或纠纷。

综上所述,本所律师认为,发行人部分多肽品种未取得合成方法发明专利主要因为该等多肽品种的合成方法步骤属于行业通用技术,无需申请专利进行保护,且在具体合成制备技术方面,为确保相关具体工艺技术的保密性,发行人未申请合成方法专利,并以技术秘密的形式实施保护;发行人部分竞争对手已在相关多肽产品领域取得了发明专利,但发行人的具体工艺条件与相关发明专利的权利要求均存在一定差异,不会影响发行人相关业务的正常开展。

(三) 发行人是否具备多肽类产品完整的工艺路线和完备的知识产权体系,量化对比发行人与竞争对手多肽类产品专利对比情况

就此问题,本所律师履行了如下核查程序:

1、登陆中国及多国专利审查信息查询网站(<http://cpquery.sipo.gov.cn/>)检索竞争对手取得的相关专利情况;

2、查阅发行人取得的专利证书;

3、访谈发行人相关技术人员;

4、取得发行人出具的说明。

本所律师核查后认为:

1、发行人具备多肽类产品完整的工艺路线和完备的知识产权体系

(1) 在多肽原料药规模化生产的各个环节,发行人掌握了先进的核心技术。多肽原料药的工艺路线总体包括合成(包括肽树脂的制备、肽树脂裂解,得到粗肽溶液)、纯化、冻干等,发行人掌握了多肽类产品完整的工艺路线,并在主要工艺环节掌握了相应的核心技术。具体而言:

工艺环节		公司的技术情况	具体情况及相关专利体现
合成工艺	合成工艺与优化策略	开发了多肽药物的最优合成策略、掌握了伪脯二肽(Psuedoproline)和酯二肽(depsi-petide)类短肽片段的规模化大生产液相合成技术、多肽结构中带有侧链的液相合成和与主链的对接技术	公司对多肽序列的结构研究深入,从多肽空间构型角度出发,杜绝盲目分段,采用更为合理的多肽序列分段策略,设计开发了合理的短肽片段及插入位点,通过特殊的短肽片段插入来扭曲多肽空间构型,达到破坏长链多肽困难序列或困难肽段的结构,从而避免了保护氨基酸的困难合成,提高了合成效率,降低了偶联中杂质的产生,提高了纯度与收率。同时,公司拥有强大的小分子液相合成技术,自主开发了规模化、低成本液相合成伪脯二肽和酯二肽类短肽片段的合成技术。公司掌握了多肽侧链修饰拼接技术,利用液相合成技术将侧链提前修饰到片段中,能够解决侧链偶联困难问题,减少并去除相应侧链修饰中的缺失肽等杂质。 公司在该工艺环节的核心技术体现在专利:一种利拉鲁肽的合成方法(2015107353329)、一种索玛鲁肽

			的合成方法(2016110951623)、一种利拉鲁肽的合成方法(201810819366X)、一种索玛鲁肽的合成方法(201810820144X)等多项发明专利中。
	环化与修饰技术	多肽结构中带有侧链的液相合成和与主链的对接技术	公司掌握了多肽侧链修饰拼接技术,利用液相合成技术将侧链提前修饰到片段中,能够解决侧链偶联困难问题,减少并去除相应侧链修饰中的缺失肽等杂质。
		假稀释协同修饰技术	该技术用于多肽分子内成环、结构修饰等方面。解决了行业内需要高度稀释原料才能获得分子内成环或者修饰的难题,避免了二聚体、多聚体等的产生,同时降低了三废、提高了反应效率和产品纯度。
	过程优化与控制	多维度替代法合成技术、多肽规模化生产关键参数控制技术	公司将Q-Exactive 高分辨质谱和PEAKS 测序软件结合用于多肽的规模化大生产中,能够对合成过程进行高精度监控和控制,极大的降低了多肽大规模合成中副反应不可控的风险,尤其是对长肽和困难序列合成过程进行有效的监测与质量控制,极大的提高了多肽大生产中产品的纯度与收率。
纯化工艺		反相串联色谱创新性应用技术	公司创新的将串联色谱应用理念引入间歇色谱应用中,并广泛应用于公司多肽产品的纯化中,极大提升了多肽纯化的能力,提高了产品的纯度与收率,大量减少了纯化中溶剂的使用与废液的产生,有效地降低了生产成本,具备较强的竞争优势。
冻干工艺		提高多肽原料药稳定性方法	对多数企业而言,多肽药物的稳定性开发通常从制剂开发开始,公司高度关注原料药稳定性的改进,通过调整多肽药物中水分、补偿离子含量冻干得到多肽产品,提高了产品的均一性与稳定性。 公司在该工艺环节的核心技术体现在发明专利一种提高比伐卢定药物稳定性的方法(2016110840546)、一种提高多肽原料药稳定性的方法(2016105534786)中。

(2) 在多肽制剂方面,发行人建立了完整的制剂研发技术体系

在制剂方面,发行人拥有制剂研发生产的完整技术体系,建立了基于精准高效的制剂给药技术平台,掌握了一系列行业通用的先进技术,包括多肽药物及小分子药物缓控释技术、多肽药物制剂生产及无菌保障技术、多肽制剂相容性研究技术等,能够保障公司多肽制剂产品的研发。

(3) 在重点布局的多肽产品方面,发行人掌握了成熟的技术工艺

多肽的合成是一个重复添加氨基酸的过程,固相合成是目前多肽合成中使用最常用、最成熟的技术。对于依替巴肽、醋酸兰瑞肽、醋酸奥曲肽、醋酸西曲瑞克、醋酸阿托西班牙均等仅含有 8-10 个氨基酸不等的短肽,以及比伐卢定、胸腺法新等中长肽,发行人采用行业通用的固相依次偶联进行合成,掌握了成熟的合成方法和生产工艺。

对于利拉鲁肽和索玛鲁肽,其主链均由 31 个氨基酸组成,都含有经修饰的

侧链以及特殊困难序列,采用通常的固相合成依次偶联进行合成存在合成效率低、杂质谱复杂、纯化难度大、收率低等问题,发行人对利拉鲁肽和索玛鲁肽的多肽序列结构研究深入,从多肽空间构型角度出发,采用更为合理的多肽序列分段策略,设计开发了合理的短肽片段及插入位点,采用液相合成短肽片段后再进行固相合成,避免了困难序列合成,提高了合成效率,降低了偶联中杂质的产生,提高了纯度与收率。相关合成方法和理念已取得一种利拉鲁肽的合成方法(2015107353329)、一种索玛鲁肽的合成方法(2016110951623)、一种利拉鲁肽的合成方法(201810819366X)、一种索玛鲁肽的合成方法(201810820144X)等多项发明专利。

在发行人重点布局的多肽产品领域,发行人的技术工艺成熟稳定,截至本补充法律意见书出具之日,发行人的注射用胸腺法新已获批上市,依替巴肽注射液正在国家药监局审批,醋酸奥曲肽已取得 GMP 证书;发行人的醋酸兰瑞肽、醋酸奥曲肽、比伐芦定、利拉鲁肽、依替巴肽已取得美国 FDA 的 DMF 编号,并已通过完整性审核。其中,普利制药引用发行人比伐芦定、依替巴肽原料药的制剂已在欧洲地区及美国获批上市,还有多家制剂厂商引用发行人醋酸兰瑞肽、依替巴肽的制剂已在美国或欧洲地区提交注册申报,可以综合体现发行人在多肽原料药领域掌握了成熟的技术工艺。

综上,本所律师认为,发行人具备多肽类产品完整的工艺路线和完备的知识产权体系。

2、发行人与竞争对手多肽类产品专利对比情况

根据截至 2020 年 7 月末本所律师从“中国及多国专利审查信息查询网站”(http://cpquery.sipo.gov.cn/)网络检索情况,发行人与主要竞争对手在多肽类产品领域的发明专利情况如下:

品种	发行人	深圳翰宇药业股份有限公司	成都圣诺生物科技股份有限公司	海南双成药业股份有限公司	中肽生化有限公司
利拉鲁肽等公司布局的 9 大品种领域的合成发明专利	4	13	5	3	-
其他多肽专利	7	141	18	3	10
多肽专利合计	11	154	23	6	10

根据发行人的说明以及深圳翰宇药业股份有限公司公开披露资料,深圳翰宇药业股份有限公司在多肽类产品领域的发明专利数量较多,主要原因是其多肽类产品品种较多,且布局时间相对较早。此外,发行人在申请多肽合成方法专利时,更为注重深度合成策略设计并有选择性地对具备应用价值、能够形成技术壁垒的核心工艺进行申请专利保护,也导致发行人的发明专利数量相对较少。虽然发行人在多肽类产品方面的发明专利总数少于深圳翰宇药业股份有限公司及成都圣诺生物科技股份有限公司,但发行人在重点布局的长链修饰多肽药物利拉鲁肽、索玛鲁肽产品上已经取得发明专利,对于其他合成工艺相对简单的短肽或中长肽,发行人未申请发明专利,但发行人的合成工艺亦未侵犯其他竞争对手的相关专利。

据此,本所律师认为,虽然发行人在多肽类产品方面取得的发明专利总数少于部分竞争对手取得的专利数量,但该情况不影响发行人相关产品的正常生产和销售。

(四) 多肽产品销往欧美地区是否存在法律障碍和侵犯知识产权风险。

就此问题,本所律师履行了如下核查程序:

- 1、取得发行人提供的关于销往欧美地区的多肽产品清单及用途的说明;
- 2、查阅发行人目前取得的多肽产品相关专利证书;
- 3、查阅发行人与客户签订的购销合同;
- 4、检索发行人外销的多肽产品于目的国申请的专利情况;
- 5、访谈发行人相关工作人员;
- 6、取得发行人出具的书面确认函;
- 7、连云港智翔知识产权服务有限公司出具的《专利侵权风险分析报告》。

本所律师核查后认为:

1、多肽产品销往欧美地区是否存在法律障碍

发行人多肽产品销往欧美地区的方式分为:直接销售、通过境内代理商销售、销售给境内制剂客户,客户生产的制剂产品销往欧美地区(简称为“通过制剂客户销售”)。

(1) 直销销往欧美地区

发行人目前直接销往欧美的多肽产品均用做下游客户仿制药研发使用,终端制剂产品尚未上市销售供患者使用,发行人直接销往欧美的多肽产品不适用进口

国当地药品监管部门关于药品注册和批准的相关规定,而是参照进口国关于入境化学品的监管规定对下游客户进口发行人产品进行监管。根据发行人与境外客户的约定以及交易习惯,发行人出口的产品均由客户负责在进口国内清关,发行人不承担清关义务。据此,本所律师认为,发行人多肽产品销往欧美地区不存在法律障碍。

(2) 通过境内代理商销售及通过制剂客户销售

发行人通过境内代理商销售主要为发行人通过北京洲际新泽医药科技有限公司将醋酸兰瑞肽及依替巴肽原料药销往欧美地区,下游制剂厂商使用发行人原料药生产的注射用兰瑞肽及依替巴肽注射液已递交药品注册申请文件,依替巴肽注射液已获批上市销售。发行人通过制剂客户销售主要为发行人向海南普利制药股份有限公司生产并在欧美地区上市销售的依替巴肽注射液和注射用比伐芦定提供依替巴肽及比伐芦定原料药。

如下游制剂厂商引用发行人原料药用于制剂的注册申报或用于上市销售供患者使用,发行人应当按照药品上市地药品监管相关法律法规规定履行或配合下游制剂厂商药品注册审评程序。

① 发行人多肽原料药于美国取得的资质情况

根据美国食品药品监督管理局(FDA)的规定,进入美国市场的原料药通常需要进行药物主文件(DMF)登记,在DMF登记完成后,原料药厂商需要通过FDA对药品生产企业是否符合现行药品生产质量管理规范cGMP的现场检查,在美国FDA审核通过后,该原料药获准进入美国市场。

发行人向美国食品药品监督管理局递交和登记的药物主文件(DMF登记)情况如下:

原料药名称	DMF 编号	类型	状态	完整性审核日期
醋酸兰瑞肽	029693	原料药	已激活	2016.12.21
醋酸奥曲肽	029710	原料药	已激活	2018.1.4
比伐芦定	032281	原料药	已激活	2019.2.15
依替巴肽 [注]	023786	原料药	已激活	2015.9.9
利拉鲁肽	034104	原料药	已激活	2019.11.5

注 1: 依替巴肽系由代理商北京洲际新泽医药科技有限公司代为申报,由发行人提供生

产场所;

发行人于 2019 年 1 月接受了 FDA 官员的现场检查, FDA 对发行人依替巴肽原料药、醋酸兰瑞肽原料药、醋酸奥曲肽原料药和比伐芦定原料药的生产情况进行了检查, 检查范围包括质量、设施和设备、生产、物料、包装和标签、实验室管理系统等, 检查结果为零缺陷 (“NAI”) 通过, 确认发行人原料药生产符合 FDA 的 cGMP 标准。

②发行人多肽原料药于欧盟地区取得的资质情况

按照欧盟相关法规的要求, 药品制剂的制造商为取得上市许可需向药品注册地药监部门提交关于制剂产品所使用的原料药的基本情况的支持性技术文件, 即原料药主文件档案 (ASMF)。根据欧洲药物管理档案程序的要求, ASMF 只能在递交制剂药品上市许可证申请时递交。经欧洲的药品评审机构验证申请人递交的申请文件是真实有效的, 则给予一个 ASMF 登记号 (Reference No.), 原料药的生产厂家可以将原料药销售至制剂厂家, 用于药品制剂生产。

发行人出口欧盟地区原料药由下游制剂厂商申报取得的 ASMF 登记情况如下:

原料药名称	ASMF 号	制剂上市许可注册地
醋酸兰瑞肽[注 1]	3519	希腊
	Sukls77844/2019	捷克
依替巴肽[注 2]	MFD-46708-1-08350-0001	英国
	03347	荷兰
比伐芦定	4211	德国
	03726	荷兰

注 1、2: 醋酸兰瑞肽及依替巴肽系由代理商北京洲际新泽医药科技有限公司作为登记的原料药厂商, 由发行人提供生产场所。

发行人销往欧美地区的多肽原料药均已完成原料药登记程序。本所律师认为, 发行人多肽原料药通过境内代理商及通过制剂客户销往欧美不存在法律障碍。

综上所述, 本所律师认为, 发行人的多肽产品销往欧美地区不存在法律障碍。

2、是否存在侵犯知识产权风险

从专利类型上来看, 与药品生产相关的专利主要分为化合物专利以及化合物

制造工艺专利。

美国及欧盟地区对原研药化合物专利的保护期限为二十年,在原研药化合物专利保护期限届满后,仿制药可以获批上市销售;在原研药化合物专利保护期限届满前,根据 **Bolar** 例外原则^[注1],化合物专利到期前他人未经专利权人的同意,合理用于研发和以获取药品管理部门所要求的数据等信息的行为,包括研发和试验等,视为不侵犯专利权。发行人销往欧美的多肽原料药仅供下游制剂厂商生产已获批上市的仿制药或供研发阶段的仿制药研发及注册申报使用,据此,发行人多肽产品在欧美地区不存在侵犯原研药化合物专利权的风险。

根据本所律师对发行人相关工作人员访谈及发行人出具的书面确认函,发行人具备独立的多肽产品合成工艺技术且相关工艺技术均系自主研发,不存在侵犯他人合成工艺专利的情况。发行人充分尊重他方知识产权,在生产及对外销售原料药前,已通过对国外专利文献检索、分析等手段,确认自身使用的多肽产品的合成工艺与相关专利技术不同,以避免侵犯他方知识产权。

就发行人出口产品中所包含的化合物合成工艺技术,发行人委托连云港智翔知识产权服务有限公司检索了美国和欧盟地区的相关原料药合成工艺专利情况并与发行人相关技术进行了比对,同时就发行人在美国和欧盟地区是否存在专利诉讼问题进行了检索。根据连云港智翔知识产权服务有限公司出具的《专利侵权风险分析报告》及发行人出具的书面确认函,发行人多肽产品销往欧美地区不存在侵犯知识产权的风险,不存在因侵犯他方知识产权而被第三方提起诉讼或仲裁的案件。

综上所述,本所律师认为,发行人多肽产品销往欧美地区不存在侵犯知识产权的风险。

(五) 受让取得专利的原因和应用情况, 相关技术是否为特定业务、产品或工艺路线的主要技术, 发行人是否具备完整的技术研发能力

就此问题, 本所律师履行了如下核查程序:

1、登陆中国及多国专利审查信息查询网站 (<http://cpquery.sipo.gov.cn/>) 检索发行人受让取得的专利情况;

2、查阅发行人取得的专利证书;

¹Bolar 例外原则: Bolarexemption, 是指在专利法中对药品专利到期前他人未经专利权人的同意而进口、制造、使用专利药品进行试验, 以获取药品管理部门所要求的数据等信息的行为视为不侵犯专利权的例外规定, 该原则是由 Bolarv.Roche 案(1983 年)催生的专利侵权例外规定。

- 3、查阅发行人受让专利的合同、付款凭证；
- 4、访谈发行人相关技术人员；
- 5、查阅发行人员工名册；
- 6、查阅发行人的组织结构图；
- 7、查阅发行人取得的药品相关资质证书；
- 8、取得发行人出具的书面说明。

本所律师核查后认为：

1、受让取得专利情况

截至本补充法律意见书出具之日，发行人及子公司受让取得的专利具体情况

如下：

序号	专利名称	申请号	申请日	类型	受让方	出让方	受让取得的原因	应用情况，相关技术是否为特定业务、产品或工艺路线的主要技术
1	一种阿那曲唑的新的制备方法	2007100686266	2007.05.17	发明	新博思	杜焕达	该项专利于2007年5月提交申请，于2011年9月获得授权。由于相关技术实际由新博思的研发团队研发取得，由新博思原先的实际控制人杜焕达作为专利权人进行申请，因此可能涉及职务发明，故2015年3月杜焕达将专利权转让至新博思。	该技术应用于阿那曲唑的制备，是发行人阿那曲唑生产过程中的主要技术。2018年度、2019年度，发行人阿那曲唑分别实现销售收入51.92万元、197.28万元。该技术实际由新博思的研发团队研发取得，相关专利权转让至新博思时新博思尚未成为公司控股子公司。
2	一种尼达尼布的制备方法	2015109853733	2015.12.25	发明	医药技术公司	新博思	发行人内部子公司之间专利技术的储备调整。	该专利可应用于尼达尼布的制备，目前，发行人尚未从事该产品相关的研发工作，该项专利尚未应用。
3	一种下料可控的化工物料除铁装置	2018204491858	2018.03.31	实用新型	发行人	专利代理机构出售，原权利人非发行人关联方	该等实用新型计划用于下料、物料传送、物料混合，以及阀门、消防水带、空气监测、喷头、废料燃烧等相关生产辅助领域，有助于提升相关生产效率、提高安全性，故发行人受让了相关专利	部分专利已应用于发行人的生产辅助设施，相关技术并非为特定业务、产品或工艺路线的主要技术。
4	一种固体废物处理的燃烧装置	2018200916312	2018.01.19	实用新型	发行人			
5	一种防堵塞阀门定位装置	2018200598682	2018.01.15	实用新型	发行人			
6	一种化工实验用品传送设备	2018200413883	2018.01.11	实用新型	发行人			
7	一种生物新材料生产用混合搅拌机	201721909947X	2017.12.30	实用新型	发行人			
8	一种化工用消防水带便携装置	2017218420853	2017.12.26	实用新型	发行人			
9	一种空气环境监测器	2017218371518	2017.12.25	实用新型	发行人			

序号	专利名称	申请号	申请日	类型	受让方	出让方	受让取得的原因	应用情况, 相关技术是否为特定业务、产品或工艺路线的主要技术
10	一种高温过滤材料加工用基础毡材水刺装置	2017215227549	2017.11.15	实用新型	发行人			

本所律师认为, 发行人受让取得的专利中, 除“一种阿那曲唑的新的制备方法”系发行人产品阿那曲唑的主要技术外, 其他受让取得的专利技术并非特定业务、产品或工艺路线的主要技术。

2、发行人具备核心技术的自主研发能力

(1) 发行人核心技术来源

发行人构建了多肽规模化生产技术平台、手性药物技术平台、绿色工艺技术平台、制剂给药技术平台、多肽类新药研发技术平台等五个核心技术平台, 掌握了一系列核心技术, 相关核心技术均为发行人现有研发团队自主研发取得, 具体情况如下:

技术平台	核心技术	核心技术来源
基于固液融合的多肽规模化生产技术平台	固-液相结合的多肽合成技术	发行人与澳赛诺的研发团队相互融合, 自主研发取得
	多肽规模化生产关键参数控制技术	主要依靠发行人的研发团队自主研发取得
	反相串联色谱创新性应用技术	
	控制多肽药物比表面积纳米缓释微粉制备技术	
基于精准控制的手性药物技术平台	过渡金属络合物的均相催化不对称合成技术	主要依靠澳赛诺的研发团队自主研发取得
	用于手性化合物合成的固定化酶催化技术	
	复杂不对称手性药物开发和质量控制技术	发行人及子公司的研发团队相互融合, 自主研发取得
基于本质安全的绿色工艺技术平台	基于叠缩合成技术的原料药绿色工艺技术	发行人及子公司的研发团队相互融合, 自主研发取得
	规模化生产中高选择性金属化反应的应用技术	主要依靠澳赛诺的研发团队自主研发取得
	利用分子蒸馏和精馏的大规模分离纯化技术	
	高压氨化反应技术	
	连续流反应技术	
	有机炔类化合物大规模合成技术	
基于精准高效	多肽药物及小分子药物缓控释技术	新博思及发行人的研发团队相互

的制剂给药技术平台	原辅料粉体工程及控制技术	融合，自主研发取得
	多肽药物制剂生产及无菌保障技术	
	多肽制剂相容性研究技术	
	基于 QbD 的制剂高效开发技术	
多肽类新药研发技术平台	-	发行人及子公司的研发团队相互融合，自主研发取得

(2) 发行人的研发体系

经过发行人多年积累以及发行人与澳赛诺、新博思的有效整合，发行人逐步构建了完整的研发创新体系。在 CDMO 方面，发行人能够快速响应客户需求，自主完成各种复杂高难度化合物的生产工艺研发，并突破生产工艺中涉及的合成、纯化方法等具体技术难题，从而快速、高效、绿色、低成本的向创新药企提供相关中间体产品。在自主选择产品方面，发行人基于自身研发实力，以临床需求为导向，自主选择具有较高技术壁垒和市场前景的药品进行自主研发，逐步构建了从药物发现、药学研究、工艺开发、临床前研究、临床研究到注册申报的完整药物研发体系，推动公司研发成果的快速产业化。在具体研发机构上，公司通过整合发行人及各子公司的研发资源，组建了杭州研究院，实现了在制药产业链各环节的技术融合。

(3) 发行人的研发团队

根据发行人提供的员工名册，报告期内，发行人的研发人员数量逐年增多。截至 2020 年 6 月，发行人拥有研发人员 159 人，占员工总数的 17.79%，其中博士 8 人、硕士 32 人，从源头上保证发行人的自主研发实力。

(4) 发行人的研发成果

基于上述核心技术、研发体系和研发团队，在 CDMO 业务方面，发行人每年向艾滋病、肿瘤、关节炎等多个重大疾病治疗领域、处于临床 I-III 期或商业化阶段的合计 30 余个新药研发项目，提供高级医药中间体的定制研发生产服务；在自主选择产品方面，发行人正在推进 17 种多肽及小分子化药原料药或制剂的研发，并已有 7 个品种的原料药已取得美国 FDA 的 DMF 编号，2 个品种的多肽原料药支持的制剂已经在欧洲地区及美国获批上市，6 个品种的原料药已经在 CDE 登记，2 个品种的原料药已取得国内 GMP 证书，1 个品种的制剂已于国内获批上市，2 个品种的制剂目前正在接受国家药监局审评审批。

截至本补充法律意见书出具日,发行人共取得 67 项专利,其中发明专利 30 项,实用新型专利 37 项,另有多项专利正处于申请过程中。

据此,本所律师认为,发行人具备完整的技术研发能力。

三、《首轮问询函》关于发行人核心技术 11:

招股书披露,公司围绕糖尿病、心血管疾病及肿瘤疾病等治疗领域,以多肽药为主、以小分子化药为辅,自主选择并重点布局了利拉鲁肽、索玛鲁肽等近 20 种高端仿制药。公司制剂产品均为原料药-制剂一体化品种,目前已取得药品注册批件 2 项,其中乙酰螺旋霉素片药品注册批件是在 2015 年取得,将于今年到期,注射用胸腺法新是在 2019 年取得,已于 2020 年开始销售。

但是招股书同时显示,公司仅有 12 种仿制药品种,且无肿瘤疾病相关品种,多肽类与小分子化药类品种数量相仿,制剂产品尚未进入商业化阶段,并将原料药划入仿制药进行披露。此外,公司重点研究的产品,已有多家企业提交上市申请或取得注册批件。

请发行人就上述披露矛盾的内容更正招股书。

请发行人说明:(1)上述 12 个品种是否均属于仿制药的范畴,相关研发目前是否按计划周期正常推进,如有夸大,请按实质情况披露;(2)发行人在发展过程中是否存在技术来源于客户的情况,相关技术是否被用于各类自主选择品种的研发与生产;(3)自主选择品种与 CDMO/CMO 服务项目重合的具体情况,研发过程是否存在使用 CDMO/CMO 项目技术成果、研究发现的,是否存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的风险;(4)结合前述事项以及所选品种市场竞争状况,说明发行人选择自主产品的商业策略,是否具备独立筛选确立研究项目的能力,相关产品是否存在对外销售的法律障碍或潜在风险;(5)发行人制剂产品研发生产各环节是否均为自主完整,研发团队配置和取得专利情况,是否掌握完整的制剂研发技术体系;(6)乙酰螺旋霉素片药品的销售情况,制约其销售的主要因素;(7)注射用胸腺法新已于 2020 年开始销售是否准确,结合市场竞争情况和医药行业政策分析是否存在销售不及预期的风险。

请发行人律师就问题(2)-(5)核查并发表明确意见。

回复如下:

(一)发行人在发展过程中是否存在技术来源于客户的情况,相关技术是

否被用于各类自主选择品种的研发与生产。

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、查阅发行人受让取得的专利对应的专利转让合同、付款凭证；
- 2、取得发行人提供的自主选择产品清单；
- 3、查阅发行人与报告期内主要 CDMO/CMO 客户签订的业务合同
- 4、取得发行人出具的书面确认函。

本所律师核查后认为：

根据发行人受让取得专利的转让合同，发行人不存在从客户处受让专利技术的情况。根据发行人与客户签订的业务合同以及发行人的说明，发行人 CDMO 项目对应的具体高级中间体产品具有不同的分子结构，发行人需根据客户提出的目标化合物的结构和技术指标要求，自主研发生产工艺，在绝大多数项目中，客户不提供生产工艺或仅提供实验室阶段的生产工艺，发行人需在综合考虑工艺路线的可行性、能否放大生产、产品质量是否符合要求的基础上，设计稳定可靠的生产工艺，并尽量降低生产成本，提高生产效率，提高生产过程的绿色环保和安全性，仅在少量 CMO 项目中，发行人需根据客户提供的生产工艺进行放大生产，此类工艺技术含量相对较低。根据发行人的说明并经本所律师核查，发行人在 CDMO 项目相关生产工艺的自主研发过程中，逐步积累形成了基于精准控制的手性药物技术平台和基于本质安全的绿色工艺技术平台，并掌握了一系列先进核心技术，这些技术可以广泛应用于多种复杂高难度化合物的合成生产，不仅可用于发行人 CDMO 业务，也可以应用于自主选择的高难度小分子化药的研发生产。

发行人定制类产品业务主要是 CDMO 业务，CMO 业务收入占比较低，发行人 CDMO 业务实施过程中涉及的核心技术均由公司自主研发取得，不存在技术来源于客户的情况；对于自主选择产品，发行人均基于自身研发实力，自主筛选产品品种，并利用自主研发的相关技术进行产品研发，亦不存在技术来源于客户的情况。

综上所述，本所律师认为，发行人在发展过程中不存在技术来源于客户的情况，被应用于自主选择产品的相关技术均系发行人自主研发取得。

（二）自主选择品种与 CDMO/CMO 服务项目重合的具体情况，研发过程是否存在使用 CDMO/CMO 项目技术成果、研究发现的，是否存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的风险。

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、取得发行人自主选择产品与 CDMO/CMO 服务重合的产品清单；
- 2、查阅澳赛诺与 GLOBAL PHARMA SOURCING, LLC 签订的业务合同；
- 3、发行人出具的书面说明；
- 4、登陆中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）检索发行人及其子公司侵权纠纷情况。

本所律师核查后认为：

除澳赛诺向代理商 GLOBAL PHARMA SOURCING, LLC（以下简称“GPhS”）销售的碘海醇中间体 APC046、APC050 外，发行人及其子公司于报告期内 CDMO/CMO 业务涉及的产品与自主选择产品不存在重合的情况。

2017 年 4 月，澳赛诺曾与 GPhS 签订代理协议，双方未对知识产权归属进行约定，但约定了对于由 GPhS 开发的相关产品，澳赛诺授予 GPhS 独家代理权。鉴于该协议在实际执行过程中，GPhS 代理的澳赛诺 APC046、APC050 产品因下游客户需求量较低，GPhS 向澳赛诺的实际购买量少于计划采购量，导致澳赛诺 APC046、APC050 产品产生了大额库存。就此情况，GPhS 与澳赛诺签署了补充协议，约定：自代理协议生效之日起至 2020 年 9 月 30 日期间，GPhS 许可澳赛诺向除 GPhS 以外的第三方销售 APC046、APC050 产品，并豁免执行代理协议中关于澳赛诺授予 GPhS 独家代理权的相关约定，GPhS 不可撤销地放弃追究澳赛诺向第三方销售 APC046、APC050 产品的相关责任；自 2020 年 10 月 1 日起，如澳赛诺向 GPhS 以外的第三方销售 APC046、APC050 产品，在澳赛诺实现销售并收到第三方支付款项之日起 30 日内，澳赛诺需向 GPhS 支付 APC046、APC050 产品销售收入的 3%作为许可费。

根据上述代理协议及补充协议的约定，本所律师认为，澳赛诺不存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的情形。

在分子结构方面，发行人自主选择的仿制药中间体、原料药及制剂产品是基于市场情况和自身研发实力而自主选择的市场上已经上市销售的产品，相关产品的分子结构均已公开；发行人自主选择的多肽创新药研发项目，是基于发行人多年的多肽仿制药研发积累，由发行人研发团队自主设计开发的具有原创性的多肽化合物，与 CDMO 相关产品在化学分子结构上存在本质差异。除 APC046、APC050 存在重合外，发行人不存在以 CDMO 相关产品或其分子结构为基础进

行进一步自主研发的情况，发行人目前在研的自主选择产品与 CDMO 相关产品不存在任何相关性。

在具体制备技术方面，发行人在 CDMO 项目相关生产工艺的自主研发过程中，逐步积累形成了基于精准控制的手性药物技术平台和基于本质安全的绿色工艺技术平台，并掌握了一系列先进的核心技术，这些核心技术由发行人自主研发取得，不存在来源于客户的情况，且具有一定的普适性，并非为特定 CDMO 产品而专门开发，与发行人向客户提供的特定 CDMO 产品的合成工艺存在本质差异。这些技术不仅可以应用于多种复杂高难度化合物的研发生产，也能够为发行人自主选择的小分子化药合成工艺的研发提供技术支持，不存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的情形。

综上所述，本所律师认为，除碘海醇中间体 APC046、APC050 外，发行人自主选择品种与 CDMO/CMO 服务项目不存在重合的情况，根据澳赛诺与 CDMO/CMO 客户签订的相关协议，澳赛诺对外销售 APC046、APC050 产品不存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的情形，除此之外，发行人自主选择产品研发过程不存在使用 CDMO 项目技术成果、研究发现的，发行人不存在侵犯客户知识产权或违反协议约定的风险。

（三）结合前述事项以及所选品种市场竞争状况，说明发行人选择自主产品的商业策略，是否具备独立筛选确立研究项目的的能力，相关产品是否存在对外销售的法律障碍或潜在风险。

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、取得发行人出具的书面说明；
- 2、查阅发行人《项目立项流程管理规程》等研发相关制度；
- 3、抽查发行人研发项目的项目调研报告、项目可行性分析报告及项目建议书；
- 4、查阅发行人的药品生产许可证、GMP 认证证书、药品注册批件等相关资质证书；
- 5、登陆中国裁判文书网（<http://wenshu.court.gov.cn/>）检索发行人及其子公司专利诉讼情况。

本所律师核查后认为：

- 1、发行人主要基于市场情况和自身研发实力而自主选择产品进行研发

发行人自主选择品种与发行人 CDMO 业务不存在相关性。发行人基于自身研发实力以及相关品种的市场情况,选择具有较高技术壁垒和良好市场前景的仿制药原料药及制剂进行自主研发。

由于发行人自主选择的仿制药原料药及制剂具有相对较高的技术壁垒,市场竞争总体较为缓和,除部分品种已有少数仿制药制剂获批上市外,其余品种尚未有仿制药制剂获批上市。发行人主要自主选择品种的市场竞争情况及发行人的商业策略情况如下:

治疗领域	名称	市场竞争格局	商业策略
糖尿病	利拉鲁肽	■ 在国内市场,利拉鲁肽的化合物专利已于 2017 年 8 月到期,目前降糖药利拉鲁肽注射液仅有原研企业丹麦诺和诺德公司(NovoNordisk)的产品(商品名:诺和力)上市销售,尚未有仿制药获批,成都圣诺生物科技股份有限公司、深圳翰宇药业股份有限公司等企业已向国家药监局提交仿制药上市申请。 ■ 在原料药方面,根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表,目前全球有 6 家公司(包括发行人在内)取得了利拉鲁肽原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核,有 3 家企业在 CDE 原辅包登记平台登记(均为国产)。	■ 在制剂方面,取得生产批件,并利用原料药-制剂一体化带来的质量和成本优势,与国内企业进行竞争,并适时拓展国际市场。 ■ 在原料药方面,利用固液融合技术带来的成本和质量优势,着重拓展境外制剂客户,争取更多的客户引用发行人的原料药进行制剂研发和申报,抢占全球市场份额。
	索玛鲁肽	■ 索玛鲁肽在国内的化合物专利将于 2026 年到期,制剂专利将于 2031 年到期,目前全球还未有仿制药获批。在国内,索玛鲁肽目前还未取得上市许可,原研企业丹麦诺和诺德公司正在进行临床试验。 ■ 在原料药方面,目前全球尚无企业取得美国 FDA 的 DMF 编号或在 CDE 原辅包登记平台登记。	■ 在制剂方面,加紧研发,争取国内首仿地位,适时拓展国际市场。 ■ 在原料药方面,利用固液融合技术带来的成本和质量优势,及早布局海外市场,争取更多的客户引用发行人的原料药进行制剂研发和申报,抢占全球市场份额。
	苯甲酸阿格列汀	■ 苯甲酸阿格列汀是国内制药企业布局最多的 DPP-4 抑制剂之一,目前国内仅有亚宝药业集团股份有限公司等 3 家公司在 2019 年 11 月以来先后取得了仿制药注册批件。	■ 在制剂方面,利用公司的原料药-制剂一体化带来的成本优势,以及国家带量采购政策,拓展市场。同时,结合发行人的多肽类降糖药,形成口服与注射剂协同学术推广的方法开拓市场。 ■ 在原料药方面,仅供发行人自主制剂使用。
	依帕司他	■ 目前,依帕司他片制剂国内已有 3 家企业取得注册批件,并有 1 家已通过一致性评价; ■ 在原料药方面,目前国内已有 7 家企业已在 CDE 原辅包登记平台登记(均为国产)。	■ 是目前唯一获批上市的醛糖还原酶抑制剂,作为糖尿病周围神经病变的对因治疗药物,得到国内外推荐,可结合发行人的多肽类、小分子类降糖药,通过协同学术推广的方法开拓市场。 ■ 在原料药方面,仅供发行人自主制剂使用。
心血管疾病	比伐芦定	■ 在制剂方面,除原研企业外,仅有深圳信立泰药业股份有限公司等 4 家仿制药获批。 ■ 在原料药方面,根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表,目前全球有 7 家公司(包括发行人在内)取得了比伐芦定原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核,有 8 家企业在 CDE 原辅包登记平台登记(含进口 2 家)。	■ 在制剂方面,取得生产批件,利用原料药-制剂一体化带来的成本优势,以及国家带量采购政策,拓展市场。 ■ 在原料药方面,利用发行人的成本优势,争取制剂客户的关联引用,抢占全球市场份额。

	依替巴肽	■ 在制剂方面, 国内原研产品未上市销售, 仅有深圳翰宇药业股份有限公司等 2 家公司的仿制药获批。 ■ 在原料药方面, 根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表, 目前全球有 10 家公司 (包括发行人的代理商北京洲际新泽医药科技有限公司) 取得了依替巴肽原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核, 有 6 家企业在 CDE 原辅包登记平台登记 (均为国产)。	■ 在制剂方面, 取得生产批件, 利用原料药-制剂一体化带来的成本优势, 以及国家带量采购政策, 拓展市场。 ■ 在原料药方面, 利用发行人的成本优势, 争取制剂客户的关联引用, 抢占全球市场份额。
	奥美沙坦酯氨氯地平	■ 在制剂方面, 原研药已于 2018 年 7 月在国内获批上市, 目前尚无仿制药获批, 已有南京正大天晴及进口企业提交仿制药上市申请。 ■ 在原料药方面, 根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表, 目前全球有 20 家公司取得了奥美沙坦酯原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核, 有多家企业已在 CDE 原辅包登记平台登记。	■ 在制剂方面, 利用目前尚无仿制药获批的实际情况, 加紧研发, 争取早日取得生产批件。 ■ 在原料药方面, 由于奥美沙坦酯原料药供应充足, 生产厂家较多, 公司制剂计划引用其他厂家的原料药进行研发。
肿瘤	醋酸兰瑞肽	■ 在制剂方面, 目前全球仅有原研药上市销售, 尚无仿制药获批。 ■ 在原料药方面, 根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表, 目前全球取得醋酸兰瑞肽原料药 DMF 编号并通过完整性审核的仅有发行人及瑞士 Bachem 两家公司; 尚无国内生产企业在 CDE 登记。	■ 在制剂方面, 暂无研发计划。 ■ 该品种对原料药有特殊要求, 目前全球取得 DMF 编号的企业较少, 发行人计划利用技术优势, 不断拓展客户, 争取制剂客户的关联引用, 抢占全球市场份额。
	醋酸奥曲肽	■ 在制剂方面, 醋酸奥曲肽注射液原研药于 2004 年获批上市, 目前已有众多仿制药获批, 注射用醋酸奥曲肽微球原研药也已在国内上市, 但还未有仿制药获批。 ■ 在原料药方面, 根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表, 目前全球有 11 家公司 (包括发行人在内) 取得了醋酸奥曲肽原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核; 已在 CDE 登记的国内生产企业超过 15 家 (含发行人)。	■ 在制剂方面, 启动高端剂型 (微球剂型) 研发, 取得生产批件, 利用原料药-制剂一体化优势, 拓展市场。 ■ 在原料药方面, 利用发行人成本优势, 争取更多的高端剂型客户的关联引用, 抢占市场份额。
	氟维司群	■ 在制剂方面, 目前国内仅有原研厂家的制剂上市销售, 尚无仿制药获批, 正大天晴药业集团股份有限公司、江苏豪森药业集团有限公司已向国家药监局提交仿制药上市申请。 ■ 在原料药方面, 根据美国 FDA 网站披露的 DMF 列表, 目前全球有 8 家公司取得了氟维司群原料药的 DMF 编号并已通过完整性审核。在原料药方面, 已有 5 家企业在 CDE 原辅包登记平台登记 (含进口 3 家)。	■ 在制剂方面, 取得生产批件, 利用原料药-制剂一体化带来的成本优势, 拓展市场; ■ 该品种原料药对生产线要求较高, 发行人将利用技术和生产优势积极拓展相关高级中间体、原料药市场, 争取制剂客户的关联引用。
其他领域及相关品种	胸腺法新	■ 在制剂方面, 除原研企业外, 目前国内已有发行人及成都地奥九泓制药厂等 14 家企业的注射用胸腺法新仿制药获批, 但尚未有仿制药通过一致性评价, 其中拥有原料药批文的有 7 家 (包括发行人在内), 市场竞争相对充分。 ■ 在原料药方面, 已在 CDE 登记的国内生产企业有 12 家 (含发行人)。	■ 在制剂方面, 利用原料药-制剂一体化带来的成本优势、已经提交一致性评价的产品优势, 以及国家带量采购政策, 拓展市场。 ■ 在原料药方面, 利用发行人的成本优势拓展国内、东南亚、韩国的制剂客户, 争取制剂客户的关联引用, 拓展市场份额。
	磷酸奥司他韦	■ 在制剂方面, 除原研企业外, 目前仅有宜昌东阳光长江药业股份有限公司、上海中西三维药业有限公司的仿制药获批, 其中宜昌东阳光长江药业股份有限公司占据了 90% 左右的市场份额, 成都倍特药业股份有限公司、石药集团有限公司、四川科伦药业股份有限公司等已提交仿制药上市申请。 ■ 在磷酸奥司他韦干混悬剂制剂方面, 目前尚无仿制药获批, 已有多家国内企业提交仿制药上市申请。	■ 在制剂方面, 取得生产批件, 并利用原料药-制剂一体化带来的成本优势, 以及国家带量采购政策, 拓展市场。 ■ 在原料药方面, 利用发行人在小分子化药合成与规模化生产方面的技术和生产优势, 积极拓展奥司他韦中间体、原料药市场, 争取制剂客户的关联引用, 拓展市场份额。

	■ 在原料药方面,根据美国FDA网站披露的DMF列表,目前全球有8家公司取得了磷酸奥司他韦原料药的DMF编号并已通过完整性审核;有9家企业在CDE原辅包登记平台登记(含进口6家)。	
醋酸西曲瑞克	■ 在制剂方面,国内除原研企业外,目前仅有深圳翰宇药业股份有限公司的仿制药获批,丽珠医药集团股份有限公司等企业已提交仿制药上市申请。 ■ 在原料药方面,根据美国FDA网站披露的DMF列表,目前全球有1家公司取得了醋酸西曲瑞克原料药的DMF编号并已通过完整性审核;已在CDE登记的国内生产企业有3家(均为国产)。	■ 在制剂方面,取得生产批件,并利用原料药-制剂一体化带来的成本优势,拓展市场。 ■ 在原料药方面,利用发行人的技术优势和成本优势,争取制剂客户的关联引用,拓展市场份额。
醋酸阿托西班	■ 在制剂方面,国内除原研企业外,目前仅有深圳翰宇药业股份有限公司、海南中和药业股份有限公司、成都圣诺生物科技股份有限公司等四家公司的仿制药获批,另有多家企业已提交仿制药上市申请; ■ 在原料药方面,已在CDE登记的国内生产企业有6家(均为国产)。	■ 在制剂方面,取得生产批件,并利用原料药-制剂一体化带来的成本优势,拓展市场。 ■ 在原料药方面,仅供发行人自主制剂使用。
匹可硫酸钠	■ 在制剂方面,国内除原研企业外,目前尚无仿制药获批,尚无仿制药提交注册申请; ■ 在原料药方面,根据美国FDA网站披露的DMF列表,目前全球有3家公司取得了匹可硫酸钠原料药的DMF编号并已通过完整性审核;有2家企业在CDE原辅包登记平台登记(均为进口)。	■ 在制剂方面,尽快取得生产批件,并利用原料药-制剂一体化带来的成本优势,拓展市场。 ■ 在原料药方面,仅供发行人自主制剂使用。
盐酸帕洛诺司琼	■ 除原研企业外,国内有13家已取得注册批件,并有多家已提交一致性评价申请; ■ 在原料药方面,国内已有多家企业已在CDE原辅包登记平台登记(含进口)。	■ 在制剂方面,尽快取得生产批件,并利用发行人的原料药-制剂一体化带来的成本优势,拓展市场。 ■ 在原料药方面,仅供发行人自主制剂使用。
聚乙二醇钾散	■ 目前,国内尚无厂家取得注册批件,仅有原研企业取得注册批件;	■ 该项目研发周期短、研发投入低,无需进行BE试验,且产品临床评价较高,重点在于市场推广。

除上表披露的商业策略外,发行人未来将根据相关品种的市场情况、产品管线的研发进展情况,将部分产品以对外合作、对外出售等方式进行商业化。

2、公司具备独立筛选确立研究项目的能力

对于自主选择产品的研发,发行人建立了《项目立项流程管理规程》等相关制度,由各研发管线业务部门、注册申报部信息管理室、战略与技术委员会等部门经项目调研、可行性分析后共同确定研发项目,在项目立项阶段,发行人就能充分考虑项目相关专利、市场、技术、投入产出等各方面的因素,能够有效降低后续研发风险。

3、相关产品是否存在对外销售的法律障碍或潜在风险

发行人对外销售的相关制剂产品已取得药品注册批件,对外销售的原料药已

于原料药、药用辅料和药包材登记平台进行登记,具备对外销售的相关资质。发行人在进行仿制药市场信息调研时,会从专利的角度对仿制药研发生产项目进行分析,对于发行人已立项的仿制药相关产品,部分产品的原研药专利已过专利保护期,发行人仿制药相关产品的研发、生产、销售不存在侵犯原研药知识产权的风险;部分产品的原研药专利尚在专利保护期内,发行人仿制药产品仅用于研发用途,而非商业化用于病人的治疗,根据《中华人民共和国专利法》的相关规定,不视为侵犯专利权的情形,据此,发行人对外销售仿制药相关产品不存在侵犯相关原研药专利权的情况。

根据发行人出具的确认函及本所律师登陆中国裁判文书网(<http://wenshu.court.gov.cn/>)检索发行人及其子公司专利诉讼情况,报告期内,发行人及其子公司不存在因侵犯知识产权而被第三方提起诉讼或仲裁的情况。

据此,本所律师认为,发行人相关产品不存在对外销售的法律障碍或潜在风险。

综上所述,本所律师认为,发行人对自主选择产品均制订了相应的商业策略,具备独立筛选确立研究项目的的能力,相关自主选择产品对外销售不存在法律障碍或潜在风险。

(四) 发行人制剂产品研发生产各环节是否均为自主完整,研发团队配置和取得专利情况,是否掌握完整的制剂研发技术体系。

就此问题,本所律师履行了如下核查程序:

- 1、查阅发行人多肽产品研发流程图;
- 2、查阅发行人取得的 GMP 认证及美国 FDA 的 GMP 认证文件;
- 3、查阅发行人及其子公司的员工名册;
- 4、查阅发行人及其子公司取得的专利证书;
- 5、查阅发行人核心技术人员简历及其与发行人或其子公司签署的劳动合同。

本所律师核查后认为:

- 1、发行人制剂产品的研发流程

发行人的制剂品种均为原料药—制剂一体化品种,有助于降低制剂产品的成本,符合仿制药行业发展趋势,在原料药及制剂的研发过程中,发行人研究院相关部门与连云港生产基地紧密配合,形成了完整的制剂研发体系。

以发行人口服固体制剂研发流程为例,具体情况如下:

研发流程	具体工作	负责部门
项目立项	信息调研	注册申报部-信息管理室 制药研发中心
	项目立项	注册申报部-信息管理室 制药研发中心 战略与技术委员会
参比制剂	参比制剂的采购	综合管理部
小试处方研究	处方前研究：参比制剂解析、处方对比，原辅料相容性，理化，杂质分析等；处方筛选；工艺优化；小试确认；预稳定性，预影响因素考察	制药研发中心-制剂研究室
质量研究	成品方法开发，标准制定；原辅料、中间体方法开发，标准制定；辅料方法验证；成品方法验证；辅料方法转移；成品方法转移	质量管理中心 连云港生产基地 QC
中试生产	供应商审计	连云港生产基地质量部
	软件准备；设备改造（如涉及）	制药研发中心-制剂研究室 连云港生产基地
	中试物料采购	综合管理部
	中试生产	制药研发中心-制剂研究室 连云港生产基地
验证生产	验证文件的起草（工艺规程，批生产记录，设备清洗规程、工艺验证方案、清洗验证方案等）；设备改造	制药研发中心-制剂研究室 连云港生产基地
	验证物料的采购	连云港生产基地
	工艺验证	制药研发中心-制剂研究室 连云港生产基地
稳定性研究	自制及原研样品的稳定性试验	连云港生产基地 QC 质量管理中心
中期检查	药学部分工艺资料的撰写和审核	制药研发中心-制剂研究室 注册申报部
	药学部分质量资料的撰写和审核	质量管理中心 注册申报部
	概述和非临床资料的撰写和审核	注册申报部
BE 试验	寻找临床单位，签订合同；预实验；BE 备案；正式试验；数据统计及 BE 报告	制药研发中心-临床研究室
自查和申报	自查报告（含连云港工厂工作）	连云港生产基地 质量管理中心
	国内注册申报	注册申报部
国家审评审批	CDE 审评	注册申报部
	临床现场核查	制药研发中心-临床研究

		室
	注册研制和生产现场检查，含动态批生产	连云港生产基地 研究院
	省药检院检测	注册申报部

从上述研发流程可见，在仿制药研发过程中，除 BE 试验需由发行人委托外部专业机构完成外，发行人制剂产品的其他研发环节均由公司自主完成。

根据发行人的说明并经本所律师核查，发行人在研的制剂中，部分需进行临床研究（含 BE 试验），根据监管规定，临床研究（含 BE 试验）各参与方需在研究过程中遵守《药物试验质量管理规范》，并需要在符合 GCP 认证的医疗机构开展。此外，在部分制剂研发过程中，对于结构确证、包材相容性测试等需要使用专业检测设备（如核磁共振仪等）的研发活动，由于相关专业检测设备价格昂贵、运行维护费用高，发行人对这些设备的使用频率不高，为节约成本，发行人也会委托给第三方检测机构实施。对于上述研发工作，大多数医药企业均不具备试验条件，无法开展相关研究工作，因此将上述研发工作委托给具备相关资质或设施的单位进行研究在医药研发领域较为普遍。

据此，本所律师认为，发行人在仿制药研发过程中，将 BE 试验委托外部专业机构完成符合行业惯例，有助于提高发行人的研发效率，降低研发成本。

2、发行人制剂产品的生产情况

发行人已经获批及正在研发的制剂均为原料药-制剂一体化品种，在连云港生产基地，发行人拥有多肽原料药生产车间、小分子化药原料药生产车间和制剂生产车间，部分车间并已通过 GMP 检查，制剂产品及其原料药均由连云港生产基地自主生产。

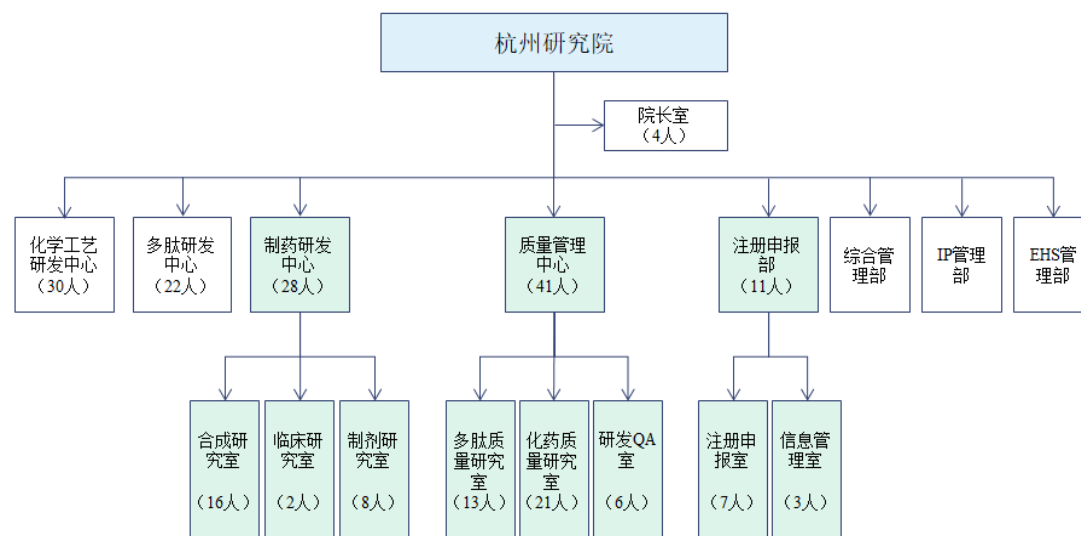
对于发行人已经获批的注射用胸腺法新（品种为冻干粉针剂），其原料药在连云港生产基地 101 车间生产，制剂在 202 车间生产。2019 年 12 月，江苏省药品监督管理局对公司冻干粉针剂（注射用胸腺法新）进行了 GMP 现场检查，认为发行人生产的冻干粉针剂符合《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）的要求，批准发行人注射用胸腺法新可以进行商业化生产和销售。发行人正在接受国家药品监督管理局审评审批的依替巴肽注射液在 101 车间进行原料药生产，在 202 车间进行制剂生产。

发行人正在接受国家药品监督管理局审评审批的苯甲酸阿格列汀片(品种为片剂),在 103 车间进行原料药生产,在 201 车间进行制剂生产。2020 年 7 月,发行人通过了苯甲酸阿格列汀片的注册研发和生产现场核查及 GMP 合规性检查,待取得药品注册批件后,可进行商业化生产。

据此,本所律师认为,发行人建立了较为完善的制剂产品生产体系。

3、发行人在制剂方面的研发人员配置

根据发行人的组织机构图,发行人制剂研发主要由杭州研究院下属的制药研发中心、质量管理中心、注册申报部等部门负责。杭州研究院的组织机构如下:



注:上表中制药研发中心除二级部门的人员外,还有一名副总监、一名临床监察经理,合计 28 人;质量管理中心、注册申报部除二级部门的人员外,分别还有一名总监,合计分别 41 人、11 人。

(1) 制药研发中心以新博思的研发团队为基础,整合了发行人的制剂研发团队,负责开展小分子化药相关的合成、多肽及小分子化药制剂等相关的研发工作。制药研发中心由王万青担任负责人,并拥有核心技术人员丁建圣,截至 2020 年 6 月,共配置 28 人,其中包括合成研究室 16 人、临床研究室 2 人、制剂研究室 8 人及 1 名总监、1 名临床监察经理,近 80%拥有本科及以上学历。

(2) 质量管理中心负责开展产品质量研究及研发质量保证等相关工作。公司组建了一支专业化的质量管理团队,建立了国内领先的研究操作流程和质量控制体系,特别在基因毒杂质、聚合物、元素及金属杂质、残留溶剂、原料晶型、包材相容性、生产组件相容性、配伍稳定性、溶出度研究等多个共性技术领域制定了规范统一的质量标准和标准操作程序,符合国际国内研发的较高标准和法规

市场的较高要求,有利于保证研发项目的质量,提高项目的完成效率。质量管理中心由罗金文担任负责人,该中心拥有核心技术人员朱伟英,截至2020年6月末配置41人,其中多肽质量研究室13人、化药质量研究室21人、研发QA室6人及1名总监,85%以上拥有本科及以上学历。

(3)注册申报部负责统筹协调研究院各中心的产品注册、申报及项目管理等相关工作,由罗金文担任负责人,截至2020年6月,共配置11人,包括注册申报、信息管理等方面的专业人员,均具有本科及以上学历。

(4)除上述制剂研发直接相关的部门外,在制剂研发所需的原料药方面,多肽研发中心负责多肽原料药的研发,并与制剂研发部门统筹推进多肽制剂的研发。化学工艺研发中心凭借在小分子化药合成方面的技术优势,为发行人小分子化药原料药、多肽原料药的研发提供辅助技术支持,参与解决相关技术难题。

此外,连云港生产基地作为药品生产场所,全面参与药品研发过程中的质量研究、中试生产、验证生产、稳定性研究、自查和申报,以及审评审批过程中监管部门的现场检查等相关工作。

发行人与制剂研发相关的负责人及核心技术人员罗金文、王万青、丁建圣、朱伟英等在制剂研发方面具有丰富的经验。其中,罗金文曾在CDE从事化学药品技术审评工作,参与国家“十三五”重大新药创制专项、国家自然科学基金、浙江省科技厅重大科技专项等课题10余项,主持完成20余个化学药的质量研究和6个化学仿制药的生物等效性研究工作,主持完成10余个化药品种的中国药典标准起草和标准提高工作;熟悉药品注册法规和技术要求,在药品质量研究、质量控制和注册申报方面具有丰富经验。王万青多年从事药品研发工作,曾获得约20个3类新药的临床批件,主持一个1类化药的研究工作,并获得临床批件。朱伟英具有多年的药品研发质量管理经验,曾参与完成浙江省教育厅项目、浙江省分析基金等3项科研工作。丁建圣曾主持完成十余个化学药研究和开发工作,完成多个仿制药申报。

据此,本所律师认为,发行人在制剂研发方面研发组织机构健全、人员专业完整,相关负责人及核心技术人员研发经验丰富,发行人具备制剂研发所需的完整人才体系。

4、发行人在制剂方面的专利情况

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共拥有 67 项专利，其中发明专利 30 项，实用新型专利 37 项。发行人的发明专利主要涉及制剂以及相关原料药、中间体的新工艺技术、合成方法等，其中制剂方面的发明专利有“一种反相色谱分离盐酸帕洛诺司琼注射液有关物质的方法”（2017106742136）。发行人的实用新型专利主要涉及仪器设备的改进，可通用于多种项目的实施过程，其中可用于制剂的专利有：“一种多向运动混合装置”（2015202230949）、“带可调式刮粉装置的湿法混合制粒机”（2015204724835）、“一种带刮粉装置的湿法混合制粒机”（2015204724765）、“一种自带气源的干雾灭菌器（2015200488246）、“一种带刻度可定位的药物溶出仪取样装置”（201621370357X）、“一种便于拆装旋转压片机冲模的摇杆装置”（2018214335663）、“一种可实时自动补液的溶出仪”（2019202591127）等。

5、发行人掌握完整的制剂研发技术体系

在制剂领域，发行人着力打造基于精准高效的制剂给药技术平台，通过多肽药物及小分子药物缓控释技术、原辅料粉体工程及控制技术、多肽药物制剂生产及无菌保障技术、多肽制剂相容性研究技术、基于 QbD 的制剂高效开发技术等核心技术的应用，能够开发出多种给药途径、多种剂型的制剂产品，不仅能够高效推进发行人自主选择制剂产品的研发，还能为客户提供医药定制研发服务。

综上所述，本所律师认为，发行人制剂产品研发生产各环节中，除临床研究需委托外部专业机构完成外，其他研发生产环节均为自主完成；发行人制剂研发组织机构健全、人员配备专业，并已取得了部分制剂相关专利，发行人掌握了完整的制剂研发技术体系。

四、《首轮问询函》关于公司治理与独立性 18:

招股书披露，报告期内，发行人存在较多关联方资金往来。

请发行人披露：（1）发行人是否建立了完善的财务内部控制制度，资金往来是否对内控制度有效性构成重大不利影响；（2）发行人及子公司是否对关联方资金支持存在重大依赖，如未来不再进行资金拆借，是否会影响发行人及子公司现金流和持续经营能力；（3）关联方提供资金的来源，各项资金往来是否履行了相关法律程序。

请发行人律师、会计师对上述行为的合规性以及目前公司内控制度的完善

性及有效性发表意见。

回复如下：

就此问题，本所律师履行了如下核查程序：

- 1、查阅发行人《公司章程》《防范控股股东及其关联方资金占用管理制度》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《关联交易管理制度》《独立董事制度》；
- 2、查阅发行人《内部控制自评报告》；
- 3、取得发行人控股股东、实际控制人出具的《关于不占用公司资金的承诺函》；
- 4、查阅中天运会计师出具的中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》及中天运[2020]核字第 90436 号《内部控制鉴证报告》；
- 5、查阅关联交易相关协议；
- 6、查阅发行人与关联方资金往来凭证；
- 7、查阅发行人董事会、监事会及股东大会审议关联交易的相关会议决议文件；
- 8、取得发行人与关联方关于资金往来的说明。

本所律师核查后认为：

（一）发行人与关联方资金往来的合规性

1、报告期内发行人与关联方资金往来情况

（1）发行人向关联方拆入资金

报告期内，发行人因资金周转之需而向关联方拆入资金，系其为公司生产规模日益扩大，为了生产厂区建设、生产设备采购等需求，向关联方临时拆借资金，且发行人与关联方签订《借款合同》并按照银行同期贷款利率对拆入时间较长的部分资金计提支付利息，不存在《最高人民法院关于审理民间借贷案件适用法律若干问题的规定》第十四条及合同法第五十二条的情形。截至申报基准日，发行人拆入关联方资金事项已全部清理完毕。

（2）发行人向关联方拆出资金

根据发行人说明并经本所律师核查，2017 年，发行人子公司睿哲管理与诺德管理在未先扣除企业所得税的情况下，按利润总额向其原股东上将管理、潘婕、宇信管理、睿信管理进行利润分配。2019 年，发行人已经全部追回前述利润分配中的超额分配款项。

上述拆出资金事项不属于关联方恶意占用发行人款项的情形,未对发行人生产经营、发行人及发行人其他股东的利益造成实质性的重大不利影响。

2、关联方提供资金的来源,各项资金往来履行的相关法律程序

(1) 发行人各项资金往来履行的相关法律程序

2019年11月21日,发行人召开第二届董事会第五次会议,审议通过《关于确认公司2016年1月1日至2019年9月30日期间关联交易的议案》,关联董事已对上述相关议案回避表决。发行人全体独立董事就上述议案发表独立意见,认为发行人与关联方自2016年1月1日至2019年9月30日期间发生的关联交易遵循了平等、自愿、等价、有偿的原则,有关协议或合同确定的条款公允、合理,关联交易的价格不存在损害发行人及其他非关联股东的利益的情况。

2019年11月21日,发行人召开第二届监事会第四次会议,审议通过《关于确认公司2016年1月1日至2019年9月30日期间关联交易的议案》,关联监事已对上述议案回避表决。

2019年12月6日,发行人召开2019年第五次临时股东大会,审议通过《关于确认公司2016年1月1日至2019年9月30日期间关联交易的议案》,关联股东已对上述议案回避表决。

2020年5月20日,发行人召开第二届董事会第十次会议,审议通过《关于补充确认关联交易的议案》,对2017年、2018年、2019年发生的尚需履行内部审议程序的关联交易进行了更正与补充确认,关联董事已对上述相关议案回避表决。发行人全体独立董事就上述议案发表独立意见,认为发行人与关联方之间的关联交易属于日常性关联交易,遵循了平等、自愿、等价、有偿的原则,关联交易定价公允、合理,不存在损害公司及其他非关联股东利益的情形。

2020年5月20日,发行人召开第二届监事会第六次会议,审议通过《关于补充确认关联交易的议案》,关联监事已对上述议案回避表决。

2020年6月4日,发行人召开2020年第三次临时股东大会,审议通过《关于补充确认关联交易的议案》,关联股东已对上述议案回避表决。

发行人与关联方的各项资金往来已经发行人董事会和股东大会审议确认,关联董事及关联股东均回避表决,发行人监事会及独立董事亦就该等关联交易发表了认可的法律意见。

(2) 关联方提供资金的来源

根据关联方提供的说明并经本所律师核查,报告期内,关联方提供资金的来源具体情况为:五星生物、伏隆贸易、鹏亭贸易、宇信管理、芳杰化工、潘婕、诚意管理、上将管理、睿信管理系发行人非同一控制下企业合并子公司澳赛诺之前的股东,以上关联方向发行人提供资金的来源为澳赛诺对于 2017 年 1 月之前经营利润分红所得;恒德控股、诺泰投资、杭州毅清资产管理有限公司、中毅集团向发行人提供资金的来源系自身经营利润所得。

综上所述,本所律师认为,发行人与关联方的各项资金往来行为合法、有效。

(二) 目前发行人内控制度的完善性及有效性

根据发行人说明并经本所律师核查,发行人已经制定《防范控股股东及其关联方资金占用管理制度》,明确发行人严格限制控股股东、实际控制人及其关联方的非经营性资金占用行为;同时发行人在《公司章程》《关联交易管理制度》《独立董事制度》《股东大会议事规则》及《董事会议事规则》等制度中规定了关联交易的审批权限,表决程序及回避制度。发行人与关联方上述资金往来行为已按相关制度履行了审议程序。

发行人控股股东、实际控制人赵德毅与赵德中已出具《关于不占用公司资金的承诺函》,承诺其及其控制的公司及其他经济组织不存在占用发行人及其子公司资金的情况,且承诺未来将不会以资金拆借、委托贷款、委托投资、开具无真实交易背景的承兑汇票、代偿债务等方式占用发行人及其子公司资金。

中天运会计师出具的中天运[2020]核字第 90436 号《内部控制鉴证报告》认为:“发行人《企业内部控制基本规范》及相关规定于 2020 年 6 月 30 日在所有重大方面保持了与财务报表相关的有效的内部控制。”

根据发行人说明、中天运会计师出具的中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》并经本所律师核查,截至 2020 年 6 月 30 日,发行人未再次发生关联方资金拆借的情形。

综上所述,本所律师认为,目前发行人内控制度完善并能够有效执行。

五、《首轮问询函》其他 29:

29.3 招股书披露,建德生产基地未持有剧毒化学品从业单位备案证明。

请发行人说明发生上述事项的原因,公司是否具备生产经营所需各项资质。请发行人律师就上述事项核查并发表明确意见。

回复如下:

(一) 澳赛诺新生产基地持有《剧毒化学品从业单位备案登记表》

就此问题, 本所律师履行了如下核查程序:

1、查阅了发行人子公司澳赛诺提供的《剧毒化学品储存场所技防设施验收表》;

2、查阅了发行人子公司澳赛诺提供的《剧毒化学品从业单位备案登记表》。

本所律师核查后认为:

根据发行人提供的资料并经本所律师核查, 澳赛诺位于建德市下涯镇丰和路 18 号的公司剧毒化学品仓库已于 2020 年 1 月 17 日通过了建德市公安局治安管理大队关于剧毒化学品储存场所技防设施的验收, 并于同日取得了建德市公安局治安管理大队出具《剧毒化学品从业单位备案登记表》, 发行人子公司澳赛诺已具备剧毒化学品从业单位资质。

(二) 公司具备生产经营所需各项资质

就此问题, 本所律师履行了如下核查程序:

1、查阅了发行人及其子公司提供的《药品生产许可证》、境内药品 GMP 证书、境内药品注册批件、境内原料药登记、境外原料药 DMF 及兽药 VMF 登记、《危险化学品经营许可证》等与发行人生产经营相关的证书、批件或登记文件。

本所律师核查后认为:

发行人生产经营所需各项资质情况如下:

1、药品生产许可证

根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》的相关规定, 国家对药品生产企业实行许可制度, 药品生产企业须经企业所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准并颁发《药品生产许可证》。

根据发行人提供的资料及其书面确认, 并经本所律师核查, 发行人于报告期初已取得了江苏省食品药品监督管理局核发的编号为苏 20160318 的《药品生产许可证》, 并于 2019 年 5 月 20 日取得了江苏省食品药品监督管理局换发的编号为苏 20160318 的《药品生产许可证》, 许可生产范围为冻干粉针剂、小容量注射剂(非最终灭菌)、硬胶囊剂、片剂、原料药***, 证书有效期至 2020 年 12 月 31 日。

2、药品认证及注册批件

①境内药品 GMP 认证

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例》《药品生产质量管理规范认证管理办法》的相关规定，药品生产企业应当按照国务院药品监督管理部门制定的《药品生产质量管理规范》组织生产，药品监督管理部门对药品生产企业是否符合该规范进行 GMP 认证，对于认证合格的企业，颁发药品 GMP 认证证书。

截至本补充法律意见书出具日，发行人获得的药品 GMP 认证情况如下：

公司名称	证书编号	颁证机构	许可或认证范围	有效期限至
发行人	JS20150437	江苏省食品药品监督管理局	硬胶囊剂	2020.6.22
发行人	JS20160600	江苏省食品药品监督管理局	片剂	2021.9.22
发行人	JS20190978	江苏省药品监督管理局	原料药 (胸腺法新)	2024.1.2
发行人	JS20191113	江苏省药品监督管理局	原料药 (醋酸奥曲肽)	2024.8.6

根据《国家药监局关于贯彻实施<中华人民共和国药品管理法>有关事项的公告》(2019 年第 103 号)，自 2019 年 12 月 1 日起，取消药品 GMP 认证，不再受理 GMP 申请，不再发放药品 GMP 证书，凡现行法规要求进行现场检查的，2019 年 12 月 1 日后应当继续开展现场检查，并将现场检查结果通知企业。

发行人冻干粉针剂(注射用胸腺法新)已接受江苏省药品监督管理局的 GMP 现场检查。2019 年 12 月 26 日，江苏省药品监督管理局连云港检查分局出具《关于冻干粉针剂 GMP 认证情况说明》，发行人冻干粉针剂(注射用胸腺法新)符合《药品生产质量管理规范》(2010 年修订)的要求，并已完成 GMP 认证公示，可以开展商业化生产和销售。

②境内药品注册批件

根据《药品注册管理办法》相关规定，国家食品药品监督管理局对药品生产实行注册管理，药品生产企业生产的药品在取得药品注册批件后方可上市销售。

截至本补充法律意见书出具日，发行人已取得的药品注册批件如下：

序号	证书编号	颁证机构	药品名称及剂型	规格	有效期限至
1	国药准字 H20153279	国家食品药品监 督管理总局	乙酰螺旋霉素片 片剂	0.1g	2020.12.1
2	国药准字 H20193335	国家药品监督管 理局	注射用胸腺法新 注射剂	1.6mg	2024.11.17

③境内原料药登记情况

根据《食品药品监管总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(食品药品监管总局公告 2017 年第 146 号)的规定,各级食品药品监督管理部门不再单独受理原料药、药用辅料和药包材注册申请,国家食品药品监督管理总局药品审评中心建立原料药、药用辅料和药包材登记平台与数据库,有关企业或者单位可通过登记平台按本公告要求提交原料药、药用辅料和药包材登记资料,获得原料药、药用辅料和药包材登记号,待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。

截至本补充法律意见书出具日,发行人已于原料药、药用辅料和药包材登记平台登记的原料药情况如下:

原料药名称	登记号	与制剂共同审评审批结果
醋酸奥曲肽	Y20180001746	已批准在上市制剂使用
胸腺法新	Y20170001373	已批准在上市制剂使用
比伐芦定	Y20190000290	已批准在上市制剂使用
依替巴肽	Y20180001360	尚未通过与制剂共同审评审批
苯甲酸阿格列汀	Y20180000506	已批准在上市制剂使用
磷酸奥司他韦	Y20200000736	尚未通过与制剂共同审评审批

④境外原料药 DMF 及兽药 VMF 登记情况

原料药出口到海外市场需要接受进口国药品监管部门的监管,履行进口国相应的药品注册和检查程序。根据美国食品药品监督管理局(FDA)的规定,药品制剂厂家必须使用由符合动态药品生产质量管理规范(cGMP)要求的原料药供应商提供的原料药。为方便下游用户(药品制剂厂家)查找选择以及出于保护商业秘密的目的,进入美国市场的原料药通常需要进行药物主文件(DMF)登记,即原料药厂商向 FDA 申报原料药生产、加工、包装和储存过程中使用的设施、工艺或原料的详细信息;在 DMF 登记完成后,原料药厂商需要通过 FDA 对药品生产企业是否符合现行药品生产质量管理规范 cGMP 的现场检查,在美国 FDA 审核通过后,该原料药获准进入美国市场。据此,发行人原料药出口到美国供下游药品制剂厂家使用,需要向 FDA 完成如下两个阶段的申报与批准:一是 DMF 文件登记;二是根据美国药品制剂厂家提出的申请, FDA 对发行人进行 cGMP 符合性现场检查。

截至本补充法律意见书出具日，发行人原料药进行 DMF 登记的情况如下：

药品名称	DMF 编号	类型	状态	完整性审核日期
醋酸兰瑞肽	029693	原料药	已激活	2016.12.21
醋酸奥曲肽	029710	原料药	已激活	2018.1.4
比伐芦定	032281	原料药	已激活	2019.2.15
依替巴肽 [注 1]	023786	原料药	已激活	2015.9.9
利拉鲁肽	034104	原料药	已激活	2019.11.5
氟维司群	033902	原料药	已激活	尚未通过
奥司他韦 [注 2]	033907	原料药	已激活	尚未通过

注 1：依替巴肽系由代理商北京洲际新泽医药科技有限公司代为申报，由发行人提供生产场所；

注 2：氟维司群及奥司他韦尚未通过完整性审核，尚未被收录在“可被引用”列表中。

发行人于 2019 年 1 月接受了美国 FDA 官员的现场检查，FDA 对发行人依替巴肽原料药、醋酸兰瑞肽原料药、醋酸奥曲肽原料药和比伐芦定原料药的生产情况进行了检查，检查范围包括质量、设施和设备、生产、物料、包装和标签、实验室管理系统等，检查结果为零缺陷（“NAI”）通过，确认发行人原料药生产符合 FDA 的 cGMP 标准。

发行人抗球虫兽药二硝托胺已于美国 FDA 进行了兽药主文件（VMF）登记，编号为 006338，类型为 V，已通过完整性审核。

3、危险化学品经营许可证

根据《危险化学品安全管理条例》相关规定，国家对危险化学品经营实行许可制度，未经许可，不得经营危险化学品。

截至本补充法律意见书出具日，发行人及其子公司已取得的危险化学品经营许可情况如下：

公司名称	证书编号	颁证机构	许可或认证范围	有效期限至
发行人	苏（连）危化经字（开）01711 号	连云港经济技术开发区安全生产监督管理局	一般危化品：甲醇、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃；易制毒化学品：硫酸、甲苯***	2021.1.15
澳赛诺	浙杭（建）安经字（2018）12000139 号	杭州市建德市安全生产监督管理局	不带储存经营（批发无仓储经营）其他危险化学品：甲醇、硫酸、1-	2021.4.17

			氯-2, 3-环氧丙烷、正丁醇、氨溶液[含氨>10%]	
--	--	--	-----------------------------	--

4、剧毒化学品从业单位备案证明

发行人已根据《易制毒化学品管理条例》的相关规定，向连云港市公安局办理使用剧毒化学品的备案手续，并取得备案编号 005892 的《剧毒化学品从业单位备案证明》，许可使用乙酸汞、2-氯乙醇、甲基磺酰氯、迭氮（化）钠、三氧化（二）砷、氧化汞、氯化汞，有效期至 2021 年 3 月 18 日。

澳赛诺已根据《易制毒化学品管理条例》的相关规定，向建德市公安局办理使用剧毒化学品的备案手续，并取得《剧毒化学品从业单位备案登记表》，许可生产、经营、储存、使用叠氯化钠、甲基磺酰氯、氯甲酸甲酯、氯甲基甲醚，备案时间为 2020 年 1 月 17 日，有效期为三年。

5、对外贸易许可

根据《中华人民共和国海关法》第十一条第一款的规定，进出口货物收发货人、报关企业办理报关手续，必须依法经海关注册登记。未依法经海关注册登记，不得从事报关业务。根据《中华人民共和国对外贸易法》第九条的规定，从事货物进出口或者技术进出口的对外贸易经营者，应当向国务院对外贸易主管部门或者其委托的机构办理备案登记；但是，法律、行政法规和国务院对外贸易主管部门规定不需要备案登记的除外。

经本所律师核查，根据上述规定，发行人及从事出口业务的子公司已经取得以下与对外贸易经营活动相关的资质：

公司名称	资质名称	证书编号	签发日期
发行人	对外贸易经营者备案登记表	02244142	2017 年 7 月 20 日
发行人	中华人民共和国海关报关单位注册登记证书	3207260292	2017 年 8 月 17 日
澳赛诺	对外贸易经营者备案登记表	02307803	2019 年 1 月 9 日
澳赛诺	中华人民共和国海关报关单位注册登记证书	33019699UY	2019 年 2 月 12 日

6、排污许可证

根据《中华人民共和国环境保护法》第四十五条的规定，实行排污许可管理的企业事业单位和其他生产经营者应当按照排污许可证的要求排放污染物；未取得排污许可证的，不得排放污染物。

根据发行人提供的资料及其书面确认,并经本所律师核查,截至本补充法律意见书出具之日,公司及其子公司取得的《排污许可证》情况如下:

序号	持证单位	证书编号	发证单位	有效期至
1	发行人	91320700687197435800 1P	连云港经济技术开发区环境保护局	2020 年 12 月 21 日
2	澳赛诺	91330100796684734200 1P	建德市环境保护局	2020 年 12 月 17 日

7、发行人子公司在境外取得业务资质的情况

截至本补充法律意见书出具之日,发行人在香港设有子公司睿丹香港。根据公司的说明,睿丹香港未开展任何业务,在香港无需取得特定许可,且已启动注销程序,已于 2020 年 7 月 29 日取得香港税务局局长出具的《不反对撤销公司注册的通知书》,拟于 2020 年注销完毕。

根据香港邓兆驹律师出具的法律意见书,睿丹香港已取得了必要的政府审批、登记及备案,在香港合法存续,没有受到过任何行政处罚,没有重大违法违规行。

综上所述,截至本补充法律意见书出具之日,发行人已就其目前的生产经营活动取得全部相关资质、许可、认证。

第二部分 本次发行并在科创板上市的实质条件

本所律师已在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书(一)》中详细披露了发行人具备本次发行并在科创板上市的实质条件。

本所律师对照《公司法》《证券法》《科创板注册管理办法》及《科创板上市规则》等法律、行政法规和规范性文件规定的首次公开发行股票并在科创板上市的条件,对发行人于本补充法律意见书出具日是否仍满足各实质条件重新进行了逐项核查,具体如下:

(一) 发行人符合《公司法》规定的有关条件

1、发行人符合《公司法》第九十五条关于有限公司变更为股份公司的规定:

根据诺泰有限关于同意整体变更的股东会决议,发行人系由诺泰有限按截至2015年8月31日按经审计的账面净资产折股整体变更为股份有限公司,折合的股本总额为5,000万元,低于发行人折股时的净资产51,292,121.81元。

本所律师认为,发行人整体变更为股份公司时,折合的实收股本总额未高于诺泰有限的净资产额,发行人整体变更行为符合《公司法》第九十五条的规定。

2、发行人符合《公司法》第一百二十六条关于股份发行的规定:

根据发行人2019年第五次临时股东大会审议通过的与本次发行并在科创板上市相关的议案,发行人本次发行的股票仅限于人民币普通股一种,每一股份具有同等权利,每股发行价格和条件相同,任何单位或个人所认购的股份,每股支付价额相同。

本所律师认为,发行人本次发行并在科创板上市符合《公司法》第一百二十六条的规定。

3、发行人符合《公司法》第一百三十三条关于公司发行新股股东大会相关决议的规定:

发行人本次发行并在科创板上市已获发行人2019年第五次临时股东大会审议通过,对本次发行股票的种类、数额、发行价格、起止日期等事项作出决议。

本所律师认为,发行人本次发行并在科创板上市符合《公司法》第一百三十三条的规定。

(二) 发行人符合《证券法》规定的有关条件

1、发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第十条和第二十六条规

定的公开发行股票应当聘请具有保荐资格的证券公司担任保荐人并由证券公司承销:

经本所律师核查,发行人已与南京证券签订了承销及保荐协议,根据该协议,发行人聘请南京证券作为本次发行并在科创板上市的保荐人,并委托其承销本次发行的股票。

本所律师认为,发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第十条和第二十六条之规定。

2、发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第十二条规定的公司首次公开发行新股的条件:

(1) 根据发行人的组织结构图、《公司章程》及历次股东大会、董事会、监事会会议资料、发行人的内部控制制度、《内控鉴证报告》等文件,发行人已设立了股东大会、董事会和监事会,依法选聘了独立董事,选举了职工代表监事,聘任了总经理、副总经理、董事会秘书和财务总监等高级管理人员,并根据公司业务运作的需要设置了相关的职能部门。本所律师认为,发行人具备健全且运行良好的组织机构,符合《证券法》第十二条第一款第(一)项的规定。

(2) 根据《企业信用报告》、发行人的主要财产的产权证书、员工名册、组织结构图、发行人各职能部门简介、发行人主要业务合同、最近2年股东大会、董事会、监事会会议资料、发行人董事的聘任合同、高级管理人员及核心技术人员与发行人签署的劳动合同、发行人所在地政府主管部门出具的证明文件、发行人及其董事、监事、高级管理人员和核心技术人员的说明并经本所律师核查,发行人资产完整,不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷,业务、人员、财务机构独立,发行人最近2年主营业务、董事、高级管理人员及核心技术人员没有发生重大不利变化,发行人不存在重大偿债风险、重大担保、诉讼、仲裁等或有事项、经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项。根据中天运[2020]审字第90710号《审计报告》,发行人2017年度、2018年度、2019年度、2020年1-6月份归属于母公司所有者的净利润(以扣除非经常性损益前后孰低者为计算依据)分别为40,543,714.24元、24,174,781.57元、42,580,226.28元及31,121,869.92元。本所律师认为,发行人具有持续经营能力,符合《证券法》第十二条第一款第(二)项的规定。

(3) 根据根据中天运[2020]审字第90710号《审计报告》,发行人最近三年

财务会计报告均被出具无保留意见审计报告。本所律师认为，发行人符合《证券法》第十二条第一款第（三）项的规定。

（4）根据发行人及其控股股东、实际控制人出具的承诺及相关政府主管机关出具的证明并经本所律师对发行人及其控股股东、实际控制人涉案情况的网络检索，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪。本所律师认为，发行人符合《证券法》第十二条第一款第（四）项的规定。

（5）经本所律师核查，发行人符合中国证监会规定的其他条件，即《科创板注册管理办法》规定的发行条件（详见本补充法律意见书第二部分“本次发行并在科创板上市的实质条件之（三）发行人符合《科创板注册管理办法》规定的发行条件”章节披露的相关内容）。本所律师认为，发行人符合《证券法》第十二条第一款第（五）项的规定。

本所律师认为，发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第十二条的规定。

3、发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第四十七条第一款规定的公司申请证券上市交易的条件：

经本所律师核查，发行人符合证券交易所上市规则规定的上市条件，即《科创板上市规则》规定的有关条件（详见本补充法律意见书第二部分“本次发行并在科创板上市的实质条件之（四）发行人符合《科创板上市规则》规定的有关条件”章节披露的相关内容）。

本所律师认为，发行人本次发行并在科创板上市符合《证券法》第四十七条第一款的规定。

（三）发行人符合《科创板注册管理办法》规定的发行条件

1、发行人具备本次发行的主体资格，符合《科创板注册管理办法》第十条的规定：

根据发行人的营业执照、工商登记资料及发行人最近三年股东大会、董事会及监事会会议资料，发行人系依法设立且持续经营 3 年以上的股份有限公司，具备健全且运行良好的组织结构，相关机构和人员能够依法履行职责。

2、发行人会计工作基础规范、内部控制制度健全有效，符合《科创板注册管理办法》第十一条的规定：

根据中天运会计师出具的中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》、发行人及其董事、监事、高级管理人员出具的承诺并经本所律师核查,发行人会计基础工作规范,财务报表的编制和披露符合企业会计准则和相关信息披露规则的规定,在所有重大方面公允地反映了发行人的财务状况、经营成果和现金流量,并由中天运会计师出具了无保留意见的审计报告。

根据中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》、中天运[2020]核字第 90436 号《内部控制鉴证报告》、发行人的内部控制制度、发行人及其董事、监事、高级管理人员出具的承诺以及本所律师的核查,截至 2020 年 6 月 30 日,发行人内部控制制度健全且被有效执行,能够合理保证财务报告的可靠性、生产经营的合法性、营运的效率与效果。

3、发行人业务完整,具有直接面向市场独立持续经营的能力,符合《科创板注册管理办法》第十二条规定的条件:

(1) 根据发行人现行有效的《公司章程》、重大业务合同及发行人出具的关于主营业务及业务流程的书面说明,发行人的主营业务为多肽药物及小分子化药自主研发与定制研发生产;根据发行人的主要财产清单、产权证书、取得凭证、员工名册、组织结构图及发行人各职能部门简介并经本所律师核查,发行人资产完整,业务及人员、财务、机构独立;根据发行人控股股东、实际控制人出具的避免同业竞争的承诺函、发行人控股股东、实际控制人及其控制的企业的工商登记资料及发行人与关联方最近三年的关联交易协议等资料,发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业之间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争,不存在严重影响独立性或者显示公平的关联交易(详见《法律意见书》《律师工作报告》及《补充法律意见书(一)》“发行人的独立性”章节披露的相关内容)。

本所律师认为,发行人符合《科创板注册管理办法》第十二条第(一)项的规定。

(2) 根据发行人的工商登记资料及业务合同,发行人的主营业务为多肽药物及小分子化学药物的自主研发与定制研发生产,发行人最近 2 年内主营业务没有发生重大不利变化;根据发行人最近 2 年股东大会、董事会、监事会会议资料、发行人董事的聘任合同、高级管理人员及核心技术人员与发行人签署的劳动合同及发行人出具的说明并经本所律师核查,发行人最近 2 年内董事、高级管理人员

及核心技术人员没有发生重大不利变化;根据发行人工商登记资料、《公司章程》、最近两年股东大会、董事会会议资料及发行人股东出具的确认函,发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰,最近 2 年实际控制人均为赵德毅与赵德中,没有发生变更,不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷(详见《法律意见书》《律师工作报告》及《补充法律意见书(一)》“发行人的发起人和股东(追溯至发行人的实际控制人)”“发行人的业务”及“发行人董事、监事、高级管理人员和核心技术人员及其变化”章节披露的相关内容)。

本所律师认为,发行人符合《科创板注册管理办法》第十二条第(二)项的规定。

(3) 根据中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》、发行人主要财产的权利证书、机器设备的采购合同、款项支付凭证、商标局出具的《商标档案》、知识产权局出具的专利法律状态证明、发行人所在地政府主管部门出具的证明文件、发行人及其董事、监事、高级管理人员和核心技术人员的说明并经本所律师核查,发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷,重大偿债风险,重大担保、诉讼、仲裁等或有事项,经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项(详见《法律意见书》《律师工作报告》及《补充法律意见书(一)》“发行人的主要财产”“发行人的重大债权债务”及“诉讼、仲裁或行政处罚”章节披露的相关内容)。

本所律师认为,发行人符合《科创板注册管理办法》第十二条第(三)项的规定。

4、发行人本次发行并在科创板上市符合《科创板注册管理办法》第十三条规定的条件:

(1) 根据中天运[2020]审字第 90710 号《审计报告》及发行人说明,发行人目前的主营业务为多肽药物及小分子化学药物的自主研发与定制研发生产,符合法律法规和《公司章程》的规定。根据《国民经济行业分类》(GB/T4754-2017),发行人属于“医药制造业(C27)”;根据中国证监会《上市公司行业分类指引(2012 修订)》,发行人属于“医药制造业(C27)”;根据国家发改委《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》(2016 年版),公司从事的业务属于“4.1 生物医药产业”之“4.1.3 化学药品与原料药制造”和“4.1.6 生物医药服务”;根据国家统计局发布的《战略性新兴产业分类(2018)》,公司从事的业务属于“4.1 生物医

药产业”之“4.1.2 化学药品与原料药制造”和“4.1.5 生物医药相关服务”，发行人业务所处行业符合国家产业政策。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第一款的规定。

(2) 根据发行人的营业外支出明细、发行人及其控股股东、实际控制人出具的承诺、公安、司法部门出具的证明以及本所律师通过互联网进行的信息查询，最近3年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第二款的规定。

(3) 根据发行人董事、监事和高级管理人员出具的承诺、公安、司法部门出具的证明以及本所律师通过查询互联网信息，发行人董事、监事和高级管理人员不存在最近3年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形。

本所律师认为，发行人符合《科创板注册管理办法》第十三条第三款的规定。

(四) 发行人符合《科创板上市规则》规定的有关条件

1、经本所律师核查后确认，发行人符合中国证监会规定的发行条件，即《科创板注册管理办法》规定的条件，符合《科创板上市规则》第2.1.1条第一款第(一)项的规定。

2、根据发行人现行有效的《营业执照》《公司章程》，发行人目前股本总额为15,988.785万元，本次发行后股本总额不低于3,000万元，符合《科创板上市规则》第2.1.1条第一款第(二)项的规定。

3、经本所律师核查后确认，发行人目前的总股本为15,988.785万股，根据发行人2019年第五次临时股东大会决议，发行人本次拟向社会公开发行的股票数量为不超过5,329.595万股，不低于发行人本次发行后股份总数的25%，符合《科创板上市规则》第2.1.1条第一款第(三)项的规定。

4、发行人选择的具体上市标准为“预计市值不低于人民币10亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币1亿元”，根据南京证券出具的《关于江苏诺泰澳赛诺生物制药股份有限公司预计市值的分析报告》并经发行人确认，发行人预计市值不低于10亿元；根据中天运[2020]审字第90710号《审计报告》，

按照合并报表口径，发行人 2019 年度营业收入不低于人民币 1 亿元，且归属母公司所有者的净利润（以扣除非经常性损益前后孰低者为计算依据）为正，符合《科创板上市规则》第 2.1.1 条第一款第（四）项及第 2.1.2 条第一款第（一）项规定。

综上所述，本所律师核查后认为，发行人本次发行并在科创板上市除尚需按照《证券法》第九条、《科创板注册管理办法》第四条的规定取得上海证券交易所的审核同意并报经中国证监会履行发行注册程序，以及按照《证券法》第四十六条、《科创板上市规则》第 1.3 条的规定获得上海证券交易所审核同意并签署上市协议外，符合《公司法》《证券法》《科创板注册管理办法》《科创板上市规则》规定的公开发行股票并在科创板上市的条件。

——本补充法律意见书正文结束——

签署页

(本页无正文,为《国浩律师(杭州)事务所关于江苏诺泰澳赛诺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的补充法律意见书(三)》之签署页)

本补充法律意见书正本伍份,无副本。

本补充法律意见书的出具日为二零二零年十月十日。

国浩律师(杭州)事务所

经办律师:项

也

负责人: 颜华荣

朱佳楠

宋慧清

宋慧清