关于深圳善康医药科技股份有限公司

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

保荐机构（主承销商）

国金证券股份有限公司
SINOLINK SECURITIES CO.,LTD.

二〇二三年十二月

上海证券交易所：

根据贵所于 2023 年 1 月 11 日下发的《关于深圳善康医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的审核问询函》（上证科审（审核）〔2023〕12 号）（以下简称“问询函”）的要求，深圳善康医药科技股份有限公司（以下简称“发行人”、“公司”、“善康医药”）会同保荐机构国金证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”）、发行人律师湖南启元律师事务所（以下简称“发行人律师”）、发行人会计师安永华明会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”），本着勤勉尽责、诚实守信的原则，就问询函所提问题逐条进行了认真核查和讨论，并完成了《关于深圳善康医药科技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》（以下简称“问询函回复”），同时按照问询函的要求对《深圳善康医药科技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）》（以下简称“招股说明书”）进行了修订和补充。

如无特殊说明，本问询函回复中简称与招股说明书中简称具有相同含义，涉及对申请文件修改的内容已用楷体加粗标明。

黑体加粗	问询函所列问题
宋体	对问询函所列问题的回复
楷体加粗	涉及修改招股说明书等申请文件的内容

在本问询函回复中，若合计数与各分项数值相加之和在尾数上存在差异，均为四舍五入所致。

目 录

目 录.....2
问题 1、关于控制权.....3
问题 2、关于核心产品纳曲酮植入剂研发情况.....37
问题 3、关于核心产品市场空间及商业化.....99
问题 4、关于纳曲酮植入剂的生产与募投项目.....178
问题 5、关于核心技术及来源.....202
问题 6、关于历史沿革和湖南赛沃.....268
问题 7、关于其他 5%以上股东.....300
问题 8、关于研发费用.....312
问题 9、关于股权激励和股份支付.....343
问题 10、关于预计市值.....358
问题 11、关于其他.....367

问题 1、关于控制权

根据招股说明书和相关申报材料，（1）发行人目前认定的实际控制人为尹述贵。尹述贵不直接持有发行人股权，通过合伙企业珠海小河/珠海小溪控制发行人 28.26%的股份表决权。包括尹述贵在内，珠海小河/珠海小溪的合伙份额曾存在较多代持；（2）远致富海方控制的表决权比例长期与尹述贵较为接近，且远致富海截至 2020 年 8 月为发行人第一大股东，目前远致富海方合计控制 21.48%的表决权；（3）发行人、尹述贵曾与其他股东之间签署协议，内容涉及公司治理等方面。其中远致富海方、深圳紫金港与尹述贵方于 2017 年签署的合作协议，就董事会席位构成和表决等事项进行了具体约定，同时约定董事会主席及法定代表人、财务负责人均由远致富海方委派，在尹述贵方行使期权时须维持远致富海第一大股东地位，尹述贵方设立合伙企业持有公司股权，尹述贵所持股权由他人代持等。2020 年 7 月至 12 月，远致富海提名的程厚博担任董事长；（4）2020 年初至 2022 年 2 月，珠海小河/珠海小溪提名的董事人数不到董事会半数。2022 年 2 月至今，发行人董事会总人数为 9 人，珠海小河/珠海小溪提名 4 名非独立董事和 3 名独立董事。

请发行人说明：（1）结合合伙企业相关法规规定以及合伙协议的具体约定情况，分析说明尹述贵具体如何控制珠海小河、珠海小溪；（2）尹述贵不直接持有公司股权以及存在代持的背景、和原因，外部投资人是否对上述事项有特定要求，相关代持是否已经彻底解除，是否存在其他特殊利益安排，股份权属是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷；（3）结合合作协议、股东特殊权利条款等在股权结构、公司治理以及经营决策等方面的主要约定，以及尹述贵可以实际支配的公司股份表决权情况，能够决定的董事会成员选任情况，对公司股东大会决议以及经营决策的影响情况，按照时间节点顺序分析说明尹述贵能否实际控制公司；（4）2022 年 2 月至今，非独立董事虽由珠海小河/珠海小溪提名，但其必须独立履职，在此情况下尹述贵能否决定董事会的决策结果；（5）结合上述问题，分析说明尹述贵是否拥有公司实际控制权，公司控制权认定是否准确以及最近 2 年内公司控制权是否发生变更；（6）逐一分析说明股东特殊权利条款或其他类似安排的主要内容和具体解除情况，是否已彻底清理和终止。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题，并对发行人的实际控制人认定、

控制权稳定性，是否符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条（二）的相关规定发表明确意见。

请提供与股东之间特殊条款相关的协议作为监管备查文件。

回复:

一、发行人说明事项

（一）结合合伙企业相关法规规定以及合伙协议的具体约定情况，分析说明尹述贵具体如何控制珠海小河、珠海小溪

尹述贵为珠海小河和珠海小溪唯一的普通合伙人兼执行事务合伙人，并分别直接持有珠海小河和珠海小溪 66.25%和 **29.5367%**的合伙份额。根据《合伙企业法》及珠海小河《合伙协议》、珠海小溪《合伙协议》的相关约定，尹述贵负责合伙事务的执行，有权决策、执行合伙企业的投资及其日常经营管理事项，对外代表合伙企业。因此尹述贵对珠海小河和珠海小溪构成实际控制，进而可以控制珠海小河和珠海小溪分别所持有的发行人 16.6754%和 11.5894%的股份，并可以有效行使对应表决权，具体如下：

1、《合伙企业法》中的相关规定

项目	具体条款
第六十七条	有限合伙企业由普通合伙人执行合伙事务。执行事务合伙人可以要求在合伙协议中确定执行事务的报酬及报酬提取方式。
第六十八条	有限合伙人不执行合伙事务，不得对外代表有限合伙企业。有限合伙人的下列行为，不视为执行合伙事务：（一）参与决定普通合伙人入伙、退伙；（二）对企业的经营管理提出建议；（三）参与选择承办有限合伙企业审计业务的会计师事务所；（四）获取经审计的有限合伙企业财务会计报告；（五）对涉及自身利益的情况，查阅有限合伙企业财务会计账簿等财务资料；（六）在有限合伙企业中的利益受到侵害时，向有责任的合伙人主张权利或者提起诉讼；（七）执行事务合伙人怠于行使权利时，督促其行使权利或者为了本企业的利益以自己的名义提起诉讼；（八）依法为本企业提供担保。

2、珠海小河、珠海小溪《合伙协议》中的相关约定

项目	具体条款
珠海小河《合伙协议》	第七条 合伙目的：作为深圳善康医药科技股份有限公司（以下简称“善康医药”）管理层的持股平台，对善康医药进行股权投资。
	第十四条 有限合伙企业由普通合伙人执行合伙事务。尹述贵为本企业执行事务合伙人，其他有限合伙人不参与执行合伙事务。
	第十五条 执行事务合伙人对外代表企业，拥有《合伙企业法》及本协议所约定的对于本合伙企业事务的排他的执行权利，包括但不限于：

项目	具体条款
	（1）决策、执行本企业的投资及其日常经营管理工作； （2）对本企业的财产进行投资、管理、运用、处置和回收； （3）采取本企业维持合法存续和开展经营活动所必需的一切行动； （4）开立、维持和撤销本企业的银行账户，开具支票和其他付款凭证； （5）聘用专业人士、中介及顾问机构对本企业提供服务； （6）保管并维持本企业的财务会计记录和账册； （7）为本企业的利益决定提起诉讼或应诉，进行仲裁；与争议对方进行协商、和解等，以解决本企业与第三方的争议； （8）根据法律规定处理本企业的涉税事项； （9）代表本企业对外签署文件、订立合同； （10）拟定本企业利润分配或者亏损分担的具体方案； （11）制定本企业具体管理制度或者规章制度； （12）出席或授权他人出席善康医药的股东大会，对善康医药的股东大会议案进行表决； （13）采取为实现合伙目的、维护或争取本企业合法权益所必需的其他行动； （14）法律及本协议授予的其他职权。
	第十六条 有限合伙人不执行本企业的合伙事务，不得对外代表本企业。任何有限合伙人均不得参与管理或控制本企业的投资业务及其他以本企业名义进行的活动、交易和业务，不得代表本企业签署文件，亦不得从事其他对本企业形成约束的行为……有限合伙人根据《合伙企业法》及本协议行使有限合伙人权利不应被视为有限合伙人参与管理或控制本企业的投资管理或其他活动…… 为避免歧义，前述行使权利的行为包括： （1）参与决定普通合伙人入伙、退伙； （2）对本企业的经营管理提出建议； （3）获取经审计的本企业财务会计报告； （4）对涉及自身利益的情况，查阅本企业财务会计账簿等财务资料； （5）其在本企业中的利益受到侵害时，向有责任的合伙人主张权利或者提起诉讼； （6）执行事务合伙人怠于行使权利时，督促其行使权利或者为了本企业的利益以自己的名义提起诉讼。
	第十八条 合伙企业下述事项由合伙人会议作出决议，实行合伙人一人一票，按照下述约定进行表决通过。 1、本企业下列事项应该经全体合伙人同意： （1）变更本企业主要经营场所； （2）变更本企业注册地； （3）变更本企业的名称； （4）以本企业名义为他人提供担保； （5）聘任合伙人以外的人担任本企业的经营管理人员； （6）批准本企业利润分配或者亏损分担的具体方案。 2、本企业下列事项的表决，须经执行事务合伙人和二分之一以上的有限合伙人一致同意： （1）合伙人的退伙； （2）合伙人的财产份额转让。
	第二十一条 经执行事务合伙人决定，可以增加或减少对合伙企业的出资。
	第二十三条第二款 非经执行事务合伙人书面同意或根据本协议约定，有限合伙人所持本企业的出资份额，不得转让给执行事务合伙人或其认可的其他

项目	具体条款
	合伙人之外的第三人。
珠海小溪《合伙协议》	第八条 合伙目的：作为深圳善康医药科技股份有限公司（“善康医药”）的员工持股平台，仅对善康医药进行股权投资。
	第十三条 经全体合伙人决定，尹述贵为本有限合伙企业执行事务合伙人，其他合伙人不参与执行合伙事务。 执行事务合伙人对外代表企业，拥有《合伙企业法》及本协议所约定的对于本合伙企业的独占实施及排他的执行合伙事务的权利，包括但不限于： （1）决策、执行本企业的投资及其日常管理工作； （2）对本企业的财产进行投资、管理、运用、处置和回收； （3）采取本企业维持合法存续和开展经营活动所必需的一切行动； （4）开立、维持和撤销本企业的银行账户，开具支票和其他付款凭证； （5）聘用专业人士、中介及顾问机构对本企业提供服务； （6）保管并维持本企业的财务会计记录和账册； （7）为本企业的利益决定提起诉讼或应诉，进行仲裁；与争议对方进行协商、和解等，以解决本企业与第三方的争议； （8）根据法律规定处理本企业的涉税事项； （9）代表本企业对外签署文件； （10）拟定本企业利润分配或亏损分担的具体方案； （11）制定本企业具体管理制度或者规章制度； （12）出席或授权他人出席善康医药的股东大会，对善康医药的股东大会议案进行表决； （13）变更本企业主要经营场所； （14）变更本企业注册地； （15）变更本企业的名称； （16）采取为实现合伙目的、维护或争取本企业合法权益所必需的其他行动； （17）按照本协议的约定决定同意有限合伙人的退伙和接纳新的有限合伙人入伙； （18）法律及本协议授予的其他职权。
	第十六条 合伙企业下述事项由合伙人会议作出决议，实行合伙人一人一票，经全体合伙人同意后通过： （1）以本合伙企业名义为他人提供担保； （2）聘任合伙人以外的人担任本合伙企业的经营管理人员； （3）本协议其他条款所约定需经全体合伙人一致同意的事项。
	第十九条 经执行事务合伙人决定，可以增加或者减少对合伙企业的出资。
	第二十条 有限合伙人不执行合伙事务，不得对外代表有限合伙企业。任何有限合伙人均不得参与管理或控制本企业的投资业务及其他以本企业名义进行的活动、交易和业务，不得代表本企业签署文件，亦不得从事其他对本企业形成约束的行为。 有限合伙人根据《合伙企业法》及本协议行使有限合伙人权利不应被视为有限合伙人参与管理或控制本企业的投资管理或其他活动，从而引致有限合伙人被认定为根据法律或其他规定需要对本企业之债务承担连带责任的普通合伙人。 为避免歧义，前述行使权利的行为包括： （1）参与决定普通合伙人入伙、退伙； （2）对本企业的经营管理提出建议； （3）获取经审计的本企业财务会计报告； （4）对涉及自身利益的情况，查阅本企业财务会计账簿等财务资料；

项目	具体条款
	（5）其在本企业中的利益受到侵害时，向有责任的合伙人主张权利或者提起诉讼； （6）执行事务合伙人怠于行使权利时，督促其行使权利或者为了本企业的利益以自己的名义提起诉讼。

3、综合《合伙企业法》以及合伙协议的具体约定，尹述贵对珠海小河、珠海小溪构成实际控制

根据《合伙企业法》相关规定，有限合伙企业由执行事务合伙人对外代表合伙企业执行合伙事务，有限合伙人不执行合伙事务。珠海小河为发行人创始团队持股平台、珠海小溪为发行人员工持股平台，珠海小河和珠海小溪的普通合伙人和执行事务合伙人均为尹述贵，且尹述贵分别持有珠海小河 66.25%和珠海小溪 29.5367%的合伙份额，远高于其他有限合伙人。

根据珠海小河、珠海小溪的《合伙协议》，其合伙目的为对善康医药进行股权投资。尹述贵作为其唯一的执行事务合伙人，对两家合伙企业的对外投资、日常经营管理、资产处置以及其他合伙事务具有排他性的决策和执行权，且有权增加或减少合伙企业的出资额。而有限合伙人则均不得参与管理或控制合伙企业的投资业务，也不得参与其他以合伙企业名义进行的活动、交易和业务。

珠海小河和珠海小溪作为发行人股东，其设立目的仅为持有发行人股份，未开展其他业务，对发行人股东（大）会表决权的行使属于执行事务合伙人尹述贵对外执行合伙事务的范畴，涉及发行人相关事项的决策不需要取得一定比例的有限合伙人的一致同意，由尹述贵作为执行事务合伙人代表合伙企业在善康医药独立行使股东权利。报告期内，珠海小河和珠海小溪通过其执行事务合伙人尹述贵参加了发行人的历次股东（大）会并进行了表决（回避表决情形除外），均形成了有效的表决结果。

综上，尹述贵作为合伙企业的执行事务合伙人，根据《合伙企业法》规定和《合伙协议》约定，有权独立决策和执行合伙企业的核心和重大事项，对外代表合伙企业，对珠海小河、珠海小溪具有实际控制权并构成了实际控制。

（二）尹述贵不直接持有公司股权以及存在代持的背景、和原因，外部投资人是否对上述事项有特定要求，相关代持是否已经彻底解除，是否存在其他特殊利益安排，股份权属是否清晰，是否存在纠纷或潜在纠纷

1、发行人实际控制人尹述贵不直接持有公司股权的背景原因及外部投资人约定情况

设立善康有限时，以尹述贵为核心的经营管理团队以共同设立持股平台的方式向善康有限进行投资，在公司设立之初，尹述贵未直接持股主要是基于以下考虑：（1）尹述贵先生作为公司经营管理团队的领头人，为保证经营管理团队的团结一致，采取了和其他几位经营管理团队成员共同成立持股平台而不单独直接持股的安排，以达到整个经营管理团队共进退的目的；（2）经营管理团队共同认可尹述贵的核心领导地位，愿意通过设立持股平台的方式强化尹述贵的控制地位，有利于决策的一致性和控制权的稳定性。

因此，尹述贵不直接持有公司股权系公司经营管理团队基于团队共进退、决策一致性、控制权稳定性考虑的自行约定，外部投资人对尹述贵持股安排并无特定要求。

2、关于涉及珠海小河、珠海小溪合伙份额代持的背景原因、代持解除及外部投资人约定

（1）关于涉及珠海小河合伙份额代持的背景原因、代持解除及外部投资人约定

珠海小河设立之初，尹述贵所持珠海小河的合伙份额采取了由他人代持的方式。尹述贵所持珠海小河合伙份额采取代持的背景原因和代持解除的情况如下（下述表格内深圳小河即珠海小河）：

代持发生时点	代持产生的原因	代持人	被代持人	代持出资额（万元）	代持解除过程和原因	代持解除出资额（万元）	代持完成解除时间
2017 年 9 月	公司成立之初，尹述贵出差频繁，办理工商等手续不便，故其委托罗雄兵代为持有相关合伙份额。	罗雄兵	尹述贵	381.25	2017 年 11 月 10 日，深圳小河召开合伙人会议，由于罗雄兵代尹述贵认缴的出资额尚未实缴，一致同意合伙人罗雄兵将其持有合伙企业 10%出资额以 1 元的名义价格转让给王实强。同日，相关方签订财产份额转让协议书并办理完成工商变更手续。本次份额转让系受实际权益人尹述贵指示转让给王实强，用于引入技术专家王实强。	50.00	2017 年 11 月
					2019 年 5 月 9 日，深圳小河召开合伙人会议，一致同意罗雄兵将其持有合伙企业 48.1926%出资额以 240.9631 万元的价格转让给尹述贵。同日，相关方签订财产份额转让协议书并办理完成工商变更手续。本次份额转让系尹述贵出于个人规划考虑，要求代持人罗雄兵将代尹述贵持有份额进行还原。	240.9631	2019 年 5 月
					2019 年 5 月 9 日，深圳小河召开合伙人会议，一致同意罗雄兵将其持有合伙企业 2.3947%出资额以 11.9736 万元的价格转让给平其能。同日，相关方签订财产份额转让协议书并办理完成工商变更手续。本次份额转让系受实际权益人尹述贵指示转让给平其能，用于引入技术专家平其能。	11.9736	2019 年 5 月
					2019 年 5 月 9 日，深圳小河召开合伙人会议，一致同意罗雄兵将其持有合伙企业 15.6627%出资额以 78.3133 万元的价格转让给黄秋珍。同日，相关方签订财产份额转让协议书并办理完成工商变更手续。本次份额转让系尹述贵出于个人规划考虑，要求代持人罗雄兵将代尹述贵持有份额转让给黄秋珍，由黄秋珍继续代尹述贵持有在深圳小河的出资额，本次转让无需实际支付价款。	78.3133	2019 年 5 月

代持发生时点	代持产生的原因	代持人	被代持人	代持出资额（万元）	代持解除过程和原因	代持解除出资额（万元）	代持完成解除时间
2019 年 5 月	尹述贵考虑到后续股份变动限制多，出于未来个人需求希望保持股权资产变动的灵活性和便利性的考虑，委托黄秋珍代持部分合伙份额。	黄秋珍	尹述贵	78.3133	2019 年 11 月 6 日，深圳小河召开合伙人会议，一致同意黄秋珍将其持有合伙企业 15.6627%出资额以 78.3133 万元的价格转让给尹述贵。同日，相关方签订财产份额转让协议书并办理完成工商变更手续。本次份额转让系公司因筹划上市需要，要求代持人黄秋珍将代尹述贵持有份额进行还原，本次转让无需实际支付价款。	78.3133	2019 年 11 月

综上，尹述贵在珠海小河中存在合伙份额代持情形主要系考虑工商变更的便利性和其自身持股灵活性需求作出的自主安排，具有合理性，外部投资人对代持事项并没有特定要求。

珠海小河合伙份额代持还原系因股权激励、个人规划考虑以及善康有限筹划上市的规范运作需要对代持事项进行规范。截至 2019 年 11 月，涉及珠海小河合伙份额的相关代持已经彻底解除，不存在其他特殊利益安排，股份权属清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

（2）关于涉及珠海小溪合伙份额代持的背景原因、代持解除及外部投资人约定等情况

珠海小溪系根据公司员工股权激励计划设立的持股平台，珠海小溪设立之初，采取了由尹述贵及员工孙微替激励对象代持激励份额的方式。珠海小溪存在合伙份额代持的背景和具体原因如下：

2019 年 4 月 30 日，善康有限股东会决议同意通过《深圳善康医疗健康产业有限公司第一期股权激励计划》，并同意成立一家有限合伙企业作为持股平台，由该持股平台认购善康有限新增的注册资本，其所持善康有限股权为第一期股权激励计划的激励股权来源。根据第一期股权激励计划的安排，需在激励对象缴款完毕后才在员工持股平台层面进行合伙人集中变更的工商登记，因此在缴款完成前，发行人安排珠海小溪层面的合伙份额登记在尹述贵和孙微的名下，由其代拟激励对象持有。在发行人第一期员工股权激励计划受激励对象缴款完成后，珠海小溪于 2022 年 4 月 29 日完成了合伙人变更的工商变更手续。工商变更完成后，第一期股权激励对象成为员工持股平台珠海小溪的合伙人，尹述贵和孙微对珠海小溪合伙份额的原相关代持安排已经彻底解除，不存在其他特殊利益安排，股份权属清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。前述珠海小溪设立之初的合伙份额代持事项系根据公司办理股权激励工商变更需要而自行约定的代持安排，外部投资人对于珠海小溪的份额代持事项并无特定要求。

综上，公司设立之初，尹述贵不直接持有公司股权系公司经营管理团队基于团队共进退、决策一致性、控制权稳定性考虑的自行约定；尹述贵在珠海小河设立之初通过他人代持合伙份额，系考虑工商变更的便利性和其自身持股灵

活性需求作出的自主安排；尹述贵在珠海小溪设立之初替激励对象代持合伙份额，系根据公司办理股权激励工商变更需要而自行约定的代持安排，外部投资人对前述事项没有特定要求。前述相关代持已经彻底解除，不存在其他特殊利益安排，股份权属清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

（三）结合合作协议、股东特殊权利条款等在股权结构、公司治理以及经营决策等方面的主要约定，以及尹述贵可以实际支配的公司股份表决权情况，能够决定的董事会成员选任情况，对公司股东大会决议以及经营决策的影响情况，按照时间节点顺序分析说明尹述贵能否实际控制公司

1、《合作协议》、股东特殊权利条款等在股权结构、公司治理以及经营决策等方面的主要约定

协议名称	特殊权利条款主要内容
2017 年 8 月签订的《合作框架协议》（即《合作协议》）	1、董事会由 5 名董事组成，其中远致富海方指派 2 名董事，深圳紫金港指派 1 名董事，深圳小河指派 2 名董事。董事会主席及法定代表人由远致富海方委派； 2、召开董事会应至少有 4 名董事参加方为有效；董事会的普通事项由出席的董事的多数票通过，投融资等重大决议须出席的董事的三分之二以上通过。 3、财务负责人由远致富海方委派； 4、创始团队人员参与善康有限的日常经营管理以及日常经营决策，善康有限的管理团队具体人员由善康有限选拔聘用。
	1、远致富海等投资机构在善康有限设立后对其进行增资，股权结构约定为远致富海持有 42.885%股权，深圳佳合持有 2.115%股权，深圳紫金港持有善康有限 15%股权，而创始团队持股平台持有善康有限 40%股权。 2、如果管理层行权后可能导致远致富海方股权比例低于尹述贵先生为首的管理团队、研发团队股权，则远致富海方有权将全部或部分股东借款转化为善康有限的股权；如果远致富海方将股东借款全部转股尚不能维持其第一大股东地位的，则远致富海及其关联方有权对善康有限进行新的增资以保证其第一大股东地位。
2017 年 12 月签订的《增资协议》	1、善康有限董事会由 5 名董事组成，其中 2 名董事由远致富海提名，2 名董事由现有股东（即珠海小河）提名，1 名董事由深圳紫金港提名。董事会主席由远致富海提名； 2、善康有限的财务负责人由远致富海方委派。
2019 年 11 月签订的《增资协议》	员工持股平台深圳小溪有权推荐 1 名代表出任公司的董事。
2019 年 12 月签订的《增资合同书》	鉴于远致富海作为创投基金并且是公司的第一大股东，可能对公司 IPO 上市造成影响，远致富海承诺两项整改事项： （一）在本次增资交割完成后 3 个月内，就调整远致富海在公司的持股状态事宜形成方案，并提交股东会审议，并在本次增资交割完成后 6 个月内按照股东会通过的方案完成持股状态调整，以期公司的第一大股东不再是创投基金、并购基金，或其他以退出获利为目的的主体； （二）在公司上市进程中，如因原股东中的远致富海中含有“三类股

协议名称	特殊权利条款主要内容
	东”份额问题对公司上市造成障碍，需要调整远致富海股权结构或转让其在公司所持股权，则在中介机构出具整改意见之日起 6 个月内，远致富海按照中介机构意见完成整改。
	深创投有权推荐 1 名代表出任公司的董事。
	公司股东（大）会对以下事项进行审议时，需由包括投资方深创投、广东红土、佛山红土、广州红土在内的代表股东三分之二以上表决权的同意：（1）审议批准超过 200 万元的关联交易方案；（2）对公司增加或者减少注册资本作出决议；（3）对公司合并、分立、解散、清算或者变更公司形式作出决议；（4）修订公司章程；（5）审议批准公司的利润分配方案和弥补亏损方案；（6）对公司超过 1,000 万元的对外投资作出决议；（7）审议批准交易金额占公司所有者权益 20%或交易金额超过 1,000 万元的重大资产购买、出售、租赁方案，但与业务经营相关的设备购置、工程装修等开支除外；（8）对公司借出资金、提供担保作出决议；对公司借入资金超过 1,000 万元作出决议；（9）对公司主营业务变更作出决议；（10）决定公司的上市计划和方案；（11）对公司购买或从事股票、期货、企业债券、信托产品、私募基金、非保本型理财产品、保险计划及其他金融衍生产品或投资作出决议，公司正常经营过程中为了现金的合理利用而购买的低于 5%年化利率的银行理财产品除外。
2020 年 6 月签订的《增资合同书》	潇湘君享有权推荐 1 名代表出任公司的董事。

注：上述表格中未列示历次签订特殊权利条款中重复和延续的条款

2、公司设立以来的实际控制人变化情况

公司设立以来共经历了三个阶段，具体情况如下：

阶段	时间	公司情况	备注
第一阶段	2017 年 10 月至 2018 年 1 月	根据《合作框架协议》约定，设立善康有限并进行股权架构搭建	-
第二阶段	2018 年 1 月至 2019 年 12 月	无实际控制人	公司设立初期，投资机构为保障资金安全，通过股权结构设置及董事会安排，对创始人尹述贵形成监督和制衡，削弱了尹述贵的实际控制权，并客观上导致了无实际控制人状态
第三阶段	2019 年 12 月至今	尹述贵为实际控制人	公司治理和经营发展步入正轨后，投资机构通过股权结构和董事会席位调整，原客观上导致公司处于无实际控制人状态的情形得以消除，明确尹述贵为公司实际控制人

（1）第一阶段（2017 年 10 月至 2018 年 1 月）：公司设立及股权架构搭建阶段

①善康有限成立的背景

湖南赛沃主要研发药物纳曲酮植入剂项目于 2012 年底开始进入临床Ⅰ期试验阶段。2017 年湖南赛沃获得Ⅱ、Ⅲ期临床试验批件后，由于（1）原投资人累计投入资金金额较大、周期较长，后续临床Ⅱ期试验的开展仍需要持续、大额的资金投入和较长的临床试验周期；（2）戒毒药物临床试验以吸毒人员为试验对象，这些吸毒人员临床依从性差、脱落率高，戒毒临床药物的使用也需要协调国家禁毒委、公安、司法等部门的支持，并严格遵守国家禁毒法规的规定；（3）临床试验开展的难度很高，药物研发、临床开展及新药注册面临较大不确定性。原投资人李金龙和李金禄面临较长的投资回收期和较大的投资回收压力且有移民的打算，有提前回笼资金的退股意向。

深圳市远致富海投资管理有限公司和深圳市紫金港资本管理有限公司作为专业的投资机构，与研发团队接洽后看好纳曲酮植入剂研发项目未来发展和在戒毒领域的广阔应用前景，并高度认可以尹述贵先生为核心的管理和研发团队，愿意以其旗下基金作为新一轮的投资人承接原投资人的股权，继续注资支持研发团队后续临床试验资金投入并推动该药物的产业化。恰逢以尹述贵先生为核心的管理和研发团队所从事的戒毒创新药产业高度与深圳市坪山区政府的招商引资方向契合，远致富海作为深圳市坪山区产业引导基金参股的投资机构希望将该项目引入深圳坪山。

2017 年 6 月，深圳市远致富海投资管理有限公司与湖南赛沃、李金龙、尹述贵、李金禄共同签署《股权收购框架协议》，各方达成初步意向，拟在深圳市坪山区新设立公司以 2,500.00 万元价格收购湖南赛沃全部股权及资产。

②2017 年 10 月，善康有限设立

2017 年 8 月，投资机构与尹述贵先生为首的管理和研发团队核心成员共同协商签署《合作框架协议》，对收购湖南赛沃的内容和方式进行进一步确认，各方约定由投资机构收购湖南赛沃全部股权，并以湖南赛沃对戒毒药物的研发成果为基础，与以尹述贵先生为首的湖南赛沃核心管理和研发团队成员在深圳市坪山区共同设立一家新的公司从事戒毒药物的研发、生产、销售。

2017 年 10 月 20 日，深圳小河签署《深圳善康医疗健康产业有限公司章程》，约定设立深圳善康医疗健康产业有限公司，注册资本 500.00 万元，其中深圳小

河认缴出资额 500.00 万元，占比 100%。

2017 年 10 月 24 日，善康有限办理完成公司设立登记手续，设立时的股权结构如下：

单位：万元

序号	股东名称	认缴出资额	实缴出资额	出资比例（%）
1	深圳小河	500.0000	0	100.00
合计		**500.0000**	**0**	**100.00**

③2018 年 1 月，有限公司第一次增资，注册资本增加至 1,250.0000 万元

2017 年 12 月 1 日，善康有限召开股东会，决议将注册资本增加至 1,250.0000 万元，新增注册资本人民币 750.0000 万元。其中：（1）远致富海以货币增资 1,643.9250 万元（其中 536.0625 万元计入注册资本，1,107.8625 万元计入资本公积）；（2）深圳紫金港以货币增资 575.0000 万元（其中 187.5000 万元计入注册资本，387.5000 万元计入资本公积）；（3）深圳佳合以货币增资 81.0750 万元（其中 26.4375 万元计入注册资本，54.6375 万元计入资本公积）。本次增资价格均为 3.07 元/每 1 元注册资本。

2017 年 12 月 7 日，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合与善康有限、深圳小河签订《增资协议》。

2018 年 1 月 9 日，善康有限办理完成工商变更登记手续。本次变更完成后，善康有限股权结构如下：

单位：万元

序号	股东名称	认缴出资额	实缴出资额	出资比例（%）
1	远致富海	536.0625	536.0625	42.885
2	深圳小河	500.0000	500.0000	40.000
3	深圳紫金港	187.5000	187.5000	15.000
4	深圳佳合	26.4375	26.4375	2.115
合计		**1,250.0000**	**1,250.0000**	**100.000**

至此，以尹述贵为核心的管理和研发团队与投资机构根据《合作框架协议》的约定完成了善康有限的设立及股权架构的搭建。

（2）第二阶段（2018 年 1 月至 2019 年 12 月）：无实际控制人阶段

2018 年 1 月至 2019 年 12 月，公司无实际控制人。该阶段公司实际经营管理由创始人尹述贵负责，公司核心经营管理团队及技术研发团队也由尹述贵负责组建。远致富海等投资机构作为财务投资人，自始至终并无控制公司和参与实际经营管理的意图，但在公司设立初期，远致富海等投资机构为保障其投资的资金安全，在股权架构、董事会设置及人员委派方面对创始人尹述贵进行了监督和制衡，削弱了尹述贵的实际控制权，并在客观上导致了以尹述贵为核心的管理团队无法对公司形成有效控制，使得公司处于无实际控制人状态。具体分析如下：

①远致富海等投资机构系以获取资本增值收益为目的的股权投资私募基金，其无意控制善康医药，且远致富海目前已进入清算期

根据远致富海合伙协议之‘7.1 投资目的和投资范围’约定：“合伙企业为通过向具有良好成长性和发展前景的新兴产业企业进行股权投资和与股权投资相关的债权投资，优化资本资源配置，树立行业内优秀的标杆企业，并在合伙企业投资退出后为全体合伙人获得资本增值收益”；合伙协议之‘7.5 投后管理’约定：“执行事务合伙人应当建立和完善对被投企业的投后管理流程和制度，持续监控被投资企业的发展情况和变化，采取必要的措施，防范和控制投资风险。”据此，该阶段的第一大股东远致富海系由基金管理人深圳市远致富海投资管理有限公司设立的以获取资本增值收益为目的私募股权投资基金。除尹述贵控制的深圳小河外，该阶段的公司股东远致富海、深圳紫金港均为专业投资机构。

2022 年 10 月 31 日，远致富海营业期限届满，由于远致富海合伙人拟通过加快推进所投项目退出清算以尽早实现其投资收益，全体合伙人无法就展期事项作出一致决议。2023 年 2 月 17 日，远致富海召开合伙人会议并形成决议：同意远致富海进入清算程序，清算期间，清算人将继续积极推进远致富海所投项目的退出工作，在项目实现完全退出前，将暂不予注销远致富海，远致富海主体资格仍然存续。

据此，远致富海等投资机构系专业财务投资机构，依赖所投项目的顺利退出以获取资本增值收益，其无意于对其所投资项目实施控制和实际经营管理，

出于防范和控制投资风险的投后管理工作需要，为保障其投资的资金安全，在善康有限设立初期，远致富海等投资机构在善康有限的股权架构、董事会设置及人员委派方面对创始人尹述贵进行了监督和制衡。

②从股权结构设置上，远致富海在该阶段拥有的公司股权表决权比例高于深圳小河的股权表决权比例

2018 年 1 月至 2019 年 12 月，公司的股权结构如下：

单位：万元

序号	股东名称	认缴出资额	实缴出资额	出资比例（%）
1	远致富海	536.0625	536.0625	42.885
2	深圳小河	500.0000	500.0000	40.000
3	深圳紫金港	187.5000	187.5000	15.000
4	深圳佳合	26.4375	26.4375	2.115
合计		**1,250.0000**	**1,250.0000**	**100.000**

有限公司阶段，股东会会议由股东按照认缴的出资比例行使表决权。2018 年 1 月至 2019 年 12 月，远致富海及其关联方深圳佳合合计持有善康有限 45%的股权，高于尹述贵控制的深圳小河持有善康有限 40%的股权，尹述贵依其控制的股权表决权不足以对股东会的决议产生决定性影响。

③董事会层面，远致富海保持其提名委派的董事数量与深圳小河委派的董事数量相同

根据善康有限《公司章程》约定“董事会决议的表决实行一人一票，参会的董事应当超过 4 人（不含 4 人），特殊事项需经参会董事 2/3 同意通过有效，其他事项由参会董事过半数同意通过即为有效”“公司经营管理机构经理由董事会聘任或者解聘”。

2018 年 1 月至 2019 年 11 月，善康有限董事共 5 人，其中远致富海提名的董事 2 人，深圳小河提名的董事 2 人，深圳紫金港提名的董事 1 人。远致富海和深圳小河提名的董事均未超过半数且人数相同，不存在单一股东能控制董事会的情形。

④经营管理层面，尹述贵团队和远致富海及其关联方形成不同的分工合作

根据《合作框架协议》搭建完股权架构后，经营管理层面，尹述贵团队和

远致富海及其关联方形成不同的分工合作，尹述贵团队主要进行善康有限的日常经营管理和日常经营决策；远致富海及其关联方主要通过委派外部董事与财务人员，一方面对善康有限提供公司规范运作和资本市场方面的指导，一方面为其投资资金安全实施监督和保障。

⑤特殊权利条款对实际控制人认定的影响

根据《合作框架协议》中的约定，“A、远致富海方享有委派 2 名董事和财务负责人的权利；B、如果管理层行权后可能导致远致富海方股权比例低于尹述贵先生为首的管理团队、研发团队股权，则远致富海方有权将全部或部分股东借款转化为善康有限的股权；如果远致富海方将股东借款全部转股尚不能维持其第一大股东地位的，则远致富海方有权对善康有限进行新的增资以保证其第一大股东地位。”

综上所述并根据对远致富海的访谈确认，远致富海作为财务投资人，自始至终并无控制公司的意图，其尊重尹述贵为核心的管理团队对公司的实际经营管理和决策。但其出于对其所投项目的风险防范和控制，维护投资资金安全的目的，通过在《合作框架协议》中对股权结构、公司治理等作出特别约定，致使在公司设立初期的股权架构及董事会设置方面所作的约定在客观上导致了以尹述贵为核心的管理团队无法对公司形成有效控制，使得公司在 2018 年 1 月至 2019 年 12 月期间处于无实际控制人状态。

（3）第三阶段（2019 年 12 月至今）：尹述贵为公司实际控制人

2019 年上半年，善康有限为寻求外部投资者进行融资接洽了深创投，拟引入深创投作为公司股东。一方面，尹述贵为首的管理团队在两年多的管理实践中对规范运作方面有了较成熟的经验，善康有限亦已在远致富海等投资机构的指导下建立了完善的公司治理结构，并拥有了健全的公司内部管理和控制制度，远致富海等投资机构有意相应调整对创始人尹述贵的监督和制衡机制；另一方面，深创投在尽调过程中发现远致富海作为创投基金且为公司的第一大股东，可能对善康有限未来 IPO 上市造成影响。综合两方面因素，各方一致认为在公司经营已经步入正轨、公司治理结构已经完善的情况下，远致富海相应调整对创始人尹述贵的制衡机制，进一步明确尹述贵公司实际控制人地位，既符合公

司的经营管理实际情况，也更有利于公司未来的长远发展。

为了明确并增强尹述贵的实际控制人地位，各方一致同意制定并实施了以下调整方案：①在股权方面，2019 年 12 月完成远致富海债转股和员工持股平台深圳小溪的入股事项，同时在员工持股平台的增资协议中明确约定了“员工持股平台基于本次增资而获得的股权享有法律法规、增资协议赋予股东的各项权利”。本次股权结构调整完成后，在股东会层面，尹述贵通过担任深圳小河和深圳小溪的执行事务合伙人并进行实际控制，合计控制善康有限 44.4581%表决权，远致富海和深圳佳合合计控制善康有限 41.6565%表决权，尹述贵控制的表决权比例首次高于远致富海控制的表决权比例；②在董事会架构方面，在 2019 年 11 月签署的员工持股平台《增资协议》中约定了“员工持股平台有权推荐 1 名代表出任公司的董事”。2019 年 11 月 20 日，善康有限召开股东会，新增深圳小溪委派董事王实强。深圳小溪增资后，董事会人数为 6 人，其中由深圳小河、深圳小溪提名的董事共 3 人，在各股东提名的董事人数上占相对多数。

本次调整完成变更后，原客观上导致以尹述贵为核心的管理团队无法对公司形成有效控制，使得公司处于无实际控制人状态的情形得以相应消除，尹述贵成为善康有限的实际控制人，具体情况分析如下：

《证券期货法律适用意见第 17 号》规定：“实际控制人是指拥有公司控制权、能够实际支配公司行为的主体。在确定公司控制权归属时，应当本着实事求是的原则，尊重企业的实际情况，以发行人自身的认定为主，由发行人股东予以确认。保荐机构、发行人律师应当通过核查公司章程、协议或其他安排以及发行人股东大会（股东出席会议情况、表决过程、审议结果、董事提名和任命等）、董事会（重大决策的提议和表决过程等）、监事会及发行人经营管理的实际运作情况，对实际控制人认定发表明确意见。”

《上市公司收购管理办法》第八十四条规定：“有下列情形之一的，为拥有上市公司控制权：（一）投资者为上市公司持股 50%以上的控股股东；（二）投资者可以实际支配上市公司股份表决权超过 30%；（三）投资者通过实际支配上市公司股份表决权能够决定公司董事会半数以上成员选任；（四）投资者依其可实际支配的上市公司股份表决权足以对公司股东大会的决议产生重大影响；（五）中国证监会认定的其他情形。”

《科创板上市规则》第 4.1.6 条规定：“上市公司应当根据股权结构、董事和高级管理人员的提名任免以及其他内部治理情况，客观、审慎地认定控制权归属。具有下列情形之一的，构成控制：（一）持有上市公司 50%以上的股份，但是有相反证据的除外；（二）实际支配上市公司股份表决权超过 30%；（三）通过实际支配上市公司股份表决权能够决定董事会半数以上成员的任免；（四）依其可实际支配的上市公司股份表决权足以对公司股东大会的决议产生重大影响；（五）可以实际支配或者决定上市公司的重大经营决策、重要人事任命等事项；（六）中国证监会和上交所认定的其他情形。”

根据上述关于认定实际控制人的相关规定和要求，秉承“实事求是，尊重企业的实际情况，以发行人的自身认定为主，由发行人股东予以确认”的认定原则，结合 2019 年 12 月以来公司主要股东持股情况、公司治理结构及规范运作情况、董事的提名及任免、特殊权利条款对实际控制人认定影响等情况综合判定，尹述贵依其持有的股份所享有的表决权已足以对股东大会的决议产生重大影响并可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为公司的实际控制人符合《上市公司收购管理办法》第八十四条第（四）项和《科创板上市规则》第 4.1.6 条第（四）项和第（五）项规定的情形。具体如下：

①从股权结构来看，2019 年 12 月至今，尹述贵实际控制的发行人股权表决权比例最高，结合其他股东均为财务投资目的不谋求实际控制权且在历次股东大会上均未持反对意见等情况，尹述贵依其持有的股份所享有的表决权已足以对股东大会的决议产生重大影响，认定尹述贵为实际控制人，符合《上市公司收购管理办法》第八十四条第（四）项及《科创板上市规则》4.1.6 条第（四）项规定的情形

2019 年 12 月至今，发行人的股权结构较为分散，历次股权变动后，尹述贵控制的股权比例与深圳市远致富海投资管理有限公司控制的股权比例接近，但均高于深圳市远致富海投资管理有限公司控制的股权，双方所控制的发行人股权具体变化情况如下：

期间	尹述贵所实际控制的股权比例[注]	深圳市远致富海投资管理有限公司所实际控制的股权比例[注]
2019/11/28 至 2019/12/9	44.46%	41.66%
2019/12/10 至 2020/5/9	39.12%	36.66%
2020/5/10 至 2020/7/27	35.78%	33.53%
2020/7/28 至 2020/10/7	34.12%	31.97%
2020/10/8 至 2021/7/19	32.82%	30.75%
2021/7/20 至 2022/4/27	26.71%	25.03%
2022/4/28 至 2022/6/14	31.00%	23.56%
2022/6/15 至今	28.26%	21.48%

注：尹述贵所直接控制的股权包括珠海小河和珠海小溪所持有的公司股权份额，深圳市远致富海投资管理有限公司所实际控制的股权包括远致富海、远致富海二期和深圳佳合所持有的公司股权份额。由于公司历次增资及股权转让过程中，存在已履行股东（大）会决议、增资或股权转让合同签署和资金划拨或股东（大）会确认等程序，相关新股东已实质享有股东权利但工商登记滞后的情况，因此上表的股权比例以相关股东实质享有股东权利时点计算。

根据不同阶段的公司章程，有限公司阶段，股东会会议由股东按照认缴的出资比例行使表决权；股份公司阶段，股东（包括股东代理人）以其所代表的有表决权的股份数额行使表决权。

综上，2019 年 12 月至今，尹述贵所控制的表决权比例均高于深圳市远致富海投资管理有限公司所控制的表决权比例，为第一大股东，结合其余股东投资公司的目的均为财务性投资，并出具了不谋求实际控制权的承诺且在历次股东大会上均未持反对意见等相关情况，从股权层面进一步分析，尹述贵依其可实际支配的公司股份表决权已足以对公司股东大会的决议产生重大影响，认定尹述贵为公司实际控制人，符合《上市公司收购管理办法》第八十四条第（四）项及《科创板上市规则》4.1.6 条第（四）项规定的情形。

②从公司实际经营管理层面看，2019 年 12 月至今，尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为实际控制人，符合《科创板上市规则》4.1.6 条第（五）项规定的情形

A、2019 年 12 月至今，董事会构成上，由珠海小河、珠海小溪提名的董事人数占各股东提名人数的相对多数

2019 年 12 月至今，公司董事会席位的变化情况如下：

单位：人

董事提名人	双方董事会席位情况			
	2019/11/20-2020/1/9	2020/1/10-2020/7/9	2020/7/10-2022/2/25	2022/2/26至今
珠海小河/珠海小溪	3	3	3	4
远致富海	2	2	2	2
董事会总人数	**6**	**7**	**8**	**6**[注]

注：非独立董事人数

2019 年 11 月 20 日至 2022 年 2 月 25 日，由珠海小河、珠海小溪提名的董事共 3 人，占各股东提名董事人数的相对多数。

2022 年 2 月 26 日股份公司成立组建新的董事会后，公司董事会由 9 名董事（含独立董事）组成，其中 6 名非独立董事中，4 名由珠海小河、珠海小溪提名，2 名由远致富海提名。尹述贵控制的珠海小河和珠海小溪提名的董事人数已超过非独立董事的半数，尹述贵能决定董事会的决策结果，具体分析详见本回复意见本问题之“（四）2022 年 2 月至今，非独立董事虽由珠海小河/珠海小溪提名，但其必须独立履职，在此情况下尹述贵能否决定董事会的决策结果”相关回复内容。

B、尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策，对发行人的经营方针、决策和业务运营起核心作用

尹述贵曾在湖南赛沃长期担任总经理职位，为善康医药创始团队的核心人员，负责公司各项工作的统筹与管理。尹述贵 2019 年 12 月以来在发行人经营管理层面发挥的主要作用包括：（i）组织讨论公司的发展战略、经营方针、年度计划、财务预算、投融资及日常经营工作等重大事项；（ii）督促、检查董事会决议的执行情况；（iii）对外代表公司签署或授权签署公司重大合同、文件；（iv）主导公司的研发方向，确定公司研发管线，并亲自主持研发项目立项、进展情况、重大专题讨论等会议，实时跟进研发项目进展；（v）主导和推进公司 IPO 进展工作，包括聘请上市相关中介机构、参与中介机构讨论会等；（vi）在日常工作中对公司的重要业务活动给予指示和监督。

公司其余股东对发行人投资都以财务投资为目的，均认可尹述贵对发行人重大经营决策并出具认可尹述贵实际控制权的文件，具体情况如下：

（A）2019 年 12 月至今，尹述贵提议的议案均无反对票

经核查 2019 年 12 月至今的股东（大）会会议记录和决议，尹述贵控制的珠海小河、珠海小溪所提出的议案无股东投出反对票；经核查 2019 年 12 月至今的董事会会议记录和决议，尹述贵所提出的议案无董事投出反对票；尹述贵能够对发行人股东（大）会、董事会决议产生重大影响。

（B）除珠海小河、珠海小溪外，发行人其余直接股东对发行人的投资都以财务投资为目的，并出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》

2020 年 1 月 1 日前入股发行人的股东远致富海、深圳紫金港、深圳佳合声明如下：

（a）2020 年 1 月 1 日至今，本企业对发行人的投资主要以实现投资收益为目的，在持有发行人（含发行人前身深圳善康医疗健康产业有限公司）股份或股权期间，本企业未曾在发行人股东（大）会、董事会、管理层会议上，就涉及审议发行人的任何议案、事项、协议或其他文件对尹述贵的决策提出反对意见，本企业 2020 年 1 月 1 日至今未实际控制发行人；

（b）本企业充分认可尹述贵在发行人的经营管理中发挥的核心领导作用，认可并尊重尹述贵的发行人实际控制人地位。

2020 年 1 月 1 日后入股发行人的其他股东声明如下：

（a）本企业对发行人的投资主要以实现投资收益为目的，在持有发行人（含发行人前身深圳善康医疗健康产业有限公司）股份或股权期间，本企业未曾在发行人股东（大）会、董事会、管理层会议上，就涉及审议发行人的任何议案、事项、协议或其他文件对尹述贵的决策提出反对意见，本企业未实际控制发行人；

（b）本企业充分认可尹述贵在发行人的经营管理中发挥的核心领导作用，认可并尊重尹述贵的发行人实际控制人地位。

（C）远致富海对有限公司阶段委派董事事项作出声明如下：

程厚博先生、贾文博女士、赵辉先生在担任善康有限董事/董事长期间，除履行董事/董事长职务参与董事会会议外，未具体参与公司的生产经营管理，未

曾在善康有限董事会会议上就涉及审议善康有限的任何议案、事项、协议或其他文件对尹述贵先生及其管理团队的决策提出反对意见，所任董事/董事长职务无法对善康有限董事会决议产生决定性作用，不会对尹述贵先生在善康有限及发行人经营管理中发挥的核心作用和在善康有限及发行人的控制地位产生实质影响。

因此，在重大经营决策方面，尹述贵对发行人的经营方针、决策和业务运营起核心作用。

C、尹述贵可以实际支配或决定公司的重要人事任命，对公司高级管理人员的提名和聘任起主导作用

除尹述贵外，公司现任高级管理人员共 6 人，分别为张涛、王实强、曲伟、孙志俊、廖晓风、郑维，均为尹述贵所提名和推荐。其中，张涛、孙志俊为尹述贵在深圳思沃/湖南赛沃任职总经理时共同创业的同事；王实强为尹述贵任职深圳思沃/湖南赛沃时外部合作单位的专家，尹述贵看好其科研实力邀请其加入发行人；曲伟、廖晓风、郑维分别为发行人首席技术官、董事会秘书和财务负责人，通过公开招聘信息应聘发行人，尹述贵主导上述三人的面试工作并认可其工作能力。

如上文所述，尹述贵能够通过董事会对高级管理人员的任免产生重大影响，并通过聘任的高级管理人员在具体管理层面落实股东大会、董事会决议内容。

D、相关特殊权利条款约定不会对实际控制人认定构成影响

2019 年 12 月至今，在股权结构、公司治理以及经营决策等方面的主要约定为公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意、潇湘君享享有委派 1 名董事的权利。上述特殊权利条款为股东出于维护投资资金安全目的保护性条款。截至本回复意见出具日，发行人特殊权利条款已通过签署解除协议彻底终止，并约定自始无效，不会对实际控制人认定构成影响。

综上，尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为公司实际控制人，符合《科创板上市规则》4.1.6 条第

（五）项规定的情形。

③结合发行人自身认定及投资机构股东主观意愿来看，发行人及全体股东均认可尹述贵的实际控制人地位

A、发行人出具《关于认可尹述贵为实际控制人的声明》

发行人出具《关于认可尹述贵为实际控制人的声明》，声明如下：本企业2020 年 1 月 1 日至今一直受尹述贵控制，尹述贵对本企业的经营方针、决策和业务运营起核心作用，是公司的主要经营者、负责人及实际控制人。

B、除珠海小河、珠海小溪外，发行人其余股东对发行人的投资都以财务投资为目的，并出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》

除珠海小河、珠海小溪外，发行人其余股东对发行人的投资都以财务投资为目的，并出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》，具体内容详见本回复意见本小题之“2、公司设立以来的实际控制人变化情况”之“（3）第三阶段（2019 年 12 月至今）：尹述贵为公司实际控制人”之“②从公司实际经营管理层面看，2019 年 12 月至今，尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为实际控制人，符合《科创板上市规则》4.1.6 条第（五）项规定的情形”之“B、尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策，对发行人的经营方针、决策和业务运营起核心作用”之“（B）除珠海小河、珠海小溪外，发行人其余直接股东对发行人的投资都以财务投资为目的，并出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》”相关回复内容。

C、除珠海小河、珠海小溪以外，其余股东已承诺不谋求发行人控制权，并出具《关于不谋求实际控制人地位的承诺》

除珠海小河、珠海小溪以外，其余股东已承诺不谋求发行人控制权，并出具《关于不谋求实际控制人地位的承诺》，承诺如下：

（A）自发行人股票首次公开发行并上市之日起三十六个月内，本企业将独立行使股东权利，不会以所持有的发行人股份单独或共同谋求发行人的控股股东、实际控制权地位，不会以委托、征集投票权、签订一致行动协议或达成类似协议、联合其他股东以其他任何方式单独或共同谋求发行人的控股股东、

实际控制权地位，不会协助或促使任何其他股东通过任何方式谋求发行人的控股股东、实际控制人地位；

（B）自发行人股票首次公开发行并上市之日起三十六个月内，本企业不增加在发行人董事会提名的董事数量。

（4）结论

综上，公司自根据《合作框架协议》约定完成股权架构搭建以来的实际控制人认定情况如下：

①2019 年 12 月以前，远致富海等投资机构为保障资金安全，通过股权结构设置及董事会安排，对创始人尹述贵形成监督和制衡，削弱了尹述贵的实际控制权，并客观上导致了公司处于无实际控制人状态；

②2019 年 12 月至今，从股权结构层面来看，尹述贵实际控制的发行人股份表决权比例最高，结合其余股东投资公司的目的均为财务性投资，并出具了不谋求实际控制权的承诺且在历次股东大会上均未持反对意见等情况，从股权层面进一步分析，尹述贵依其控制的股份所享有的表决权已足以对股东大会的决议产生重大影响，认定尹述贵为实际控制人，符合《上市公司收购管理办法》第八十四条第（四）项及《科创板上市规则》4.1.6 条第（四）项规定的情形；

③2019 年 12 月至今，结合股权结构、董事会成员委派及核心经营层管理成员的选聘来看，尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为实际控制人，符合《科创板上市规则》4.1.6 条之第（五）项规定的情形；

④2019 年 12 月至今，结合发行人自身认定及投资机构股东主观意愿来看，发行人及全体股东均认可尹述贵的实际控制人地位，符合公司的实际情况。

因此，2019 年 12 月至今，尹述贵为公司实际控制人，最近三年内，公司实际控制人未发生变化。

（四）2022 年 2 月至今，非独立董事虽由珠海小河/珠海小溪提名，但其必须独立履职，在此情况下尹述贵能否决定董事会的决策结果

2022 年 2 月至今，结合发行人公司章程等规章制度的规定、董事会人员提

名及构成情况以及董事会实际运行情况，尹述贵能决定董事会的决策结果，具体情况如下：

1、发行人公司章程制度的规定

根据发行人《公司章程》，董事会作出决议，必须经全体董事的过半数表决通过；特殊事项除应当经全体董事过半数通过外，还应当经出席董事会会议的三分之二以上的董事同意。

2、董事会人员提名及构成情况和实际运营情况

发行人董事会现有董事 9 名，其中 3 名为独立董事，6 名非独立董事。其 6 名非独立董事中，有 4 名由尹述贵控制的珠海小河和珠海小溪委派，另外 2 名由远致富海委派。

（1）尹述贵控制的持股平台委派的董事在公司治理和经营管理中发挥关键作用

目前由尹述贵控制的持股平台提名的董事共 4 名，分别为尹述贵、张涛、王实强和曲伟，上述 4 名董事在公司治理和经营管理中发挥的作用如下：

姓名	职务	发挥的作用	
		公司治理方面	经营管理方面
尹述贵	董事长、总经理	股份公司成立后，董事会均由尹述贵召集并主持。尹述贵亲自出席了历次董事会，勤勉尽责地履行职权，积极参与公司决策，对公司发展提出意见和建议；作为珠海小河和珠海小溪的执行事务合伙人出席历次股东（大）会并行使表决权	主持并制定公司发展战略，主导公司各项决策及规划，编制公司年度经营目标和组织公司日常经营管理制度。在核心产品纳曲酮植入剂等产品的研发过程中起到了主导作用
张涛	董事、副总经理	股份公司成立后，张涛亲自出席了历次董事会并列席了历次股东大会，勤勉尽责地履行职权，积极参与公司决策，对公司发展提出意见和建议，在历次董事会表决过程中均与尹述贵意见保持一致，在经营管理中未发生分歧	协助总经理制定公司发展战略，执行公司各项决策及规划，执行编制公司年度经营目标和组织公司日常经营管理制度。并积极参与了纳曲酮植入剂等产品的研发工作
王实强	董事、副总经理、总工程师	股份公司成立后，王实强亲自出席了历次董事会并	加入公司后，全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂等产品的关键

姓名	职务	发挥的作用	
		公司治理方面	经营管理方面
		列席了历次股东大会，勤勉尽责地履行职权，积极参与公司决策，对公司发展提出意见和建议，在历次董事会表决过程中均与尹述贵意见保持一致，在经营管理中未发生分歧	辅料合成、制剂处方工艺研究及产业化工作
曲伟	董事、副总经理、首席技术官	股份公司成立后，曲伟亲自出席了历次董事会并列席了历次股东大会，勤勉尽责地履行职权，积极参与公司决策，对公司发展提出意见和建议，在历次董事会表决过程中均与尹述贵意见保持一致，在经营管理中未发生分歧	主持公司研发工作，指导团队建设植入技术平台、吸入制剂平台和肠溶制剂平台；指导在研项目的非临床研究；负责纳曲酮植入剂酒精使用障碍新适应症项目的研发及注册申报

张涛、王实强、曲伟均认可尹述贵的核心领导地位，自 2022 年 2 月至今，发行人董事会依照公司章程及其他内部治理制度的规定，审议了聘任高级管理人员，选举董事会、董事会专门委员会成员，批准权限范围内的对外投资，召集股东大会等重大决策事项；在董事会审议程序及结果方面，历次董事会均由董事长尹述贵召集，尹述贵及其提名的董事均亲自出席了董事会并参与了表决（需回避情形除外）；尹述贵及其提名的董事表决意见均保持一致（需回避情形除外），前述人员表决意见与董事会最终决议结果一致，上述 4 名董事能够对发行人发展方向、重大人事任免、重要内部制度制定、各项经营管理方案制定及计划实施等方面产生重大影响，在发行人公司治理和经营决策中发挥关键作用。

（2）远致富海委派董事系投资机构的保护性安排

投资机构委派外部董事系较常见的保护性安排，主要目的在于防止被投资企业发生重大不良行为，并不是为了影响企业实际控制人的控制权。2022 年 2 月至今，虽然远致富海向发行人委派了董事，但该等董事均未实质性参与发行人日常经营，未在历次董事会上提出过反对意见，从未对发行人的董事会决议产生过实质性影响。在发行人现任董事中，远致富海委派的外部董事未超过发行人董事席位的三分之一，不能对发行人董事会决议产生实质性重大影响，且远致富海及其关联方已出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》和《关于不谋求实际控制人地位的承诺》，不会影响发行人实际控制人的控制权稳定。

综上，2022 年 2 月至今，尹述贵控制的持股平台委派的董事超过非独立董事半数且在公司治理和经营管理中发挥关键作用，远致富海委派董事系投资机构的保护性安排，人数未超过发行人董事席位的三分之一，不能对发行人董事会决议产生实质性重大影响，且远致富海已出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》和《关于不谋求实际控制人地位的承诺》，不会影响发行人实际控制人的控制权稳定，尹述贵能决定董事会的决策结果。

（五）结合上述问题，分析说明尹述贵是否拥有公司实际控制权，公司控制权认定是否准确以及最近 2 年内公司控制权是否发生变更

1、结合股权角度分析，尹述贵拥有公司实际控制权

（1）根据《合伙企业法》及珠海小河《合伙协议》、珠海小溪《合伙协议》的相关约定，尹述贵负责合伙事务的执行，有权决策、执行合伙企业的投资及其日常经营管理事项，对外代表合伙企业，尹述贵对珠海小河和珠海小溪构成实际控制；（2）最近 2 年尹述贵实际控制的发行人股权表决权比例最高，结合其他股东均为财务投资目的不谋求实际控制权且在历次股东大会上均未持反对意见等情况，尹述贵依其持有的股份所享有的表决权已足以对股东大会的决议产生重大影响，认定尹述贵为实际控制人，符合《上市公司收购管理办法》第八十四条第（四）项及《科创板上市规则》4.1.6 条第（四）项规定的情形；（3）公司设立之初，尹述贵不直接持有公司股权系公司经营管理团队基于团队共进退、决策一致性、控制权稳定性考虑的自行约定；尹述贵在珠海小河设立之初通过他人代持合伙份额，系考虑工商变更的便利性和其自身持股灵活性需求作出的自主安排；尹述贵在珠海小溪设立之初替激励对象代持合伙份额，系根据公司办理股权激励工商变更需要而自行约定的代持安排，外部投资人对前述事项没有特定要求。前述相关代持已经彻底解除，不存在其他特殊利益安排，股份权属清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

2、结合实际经营管理角度分析，尹述贵拥有公司实际控制权

（1）最近 2 年尹述贵可以实际支配或者决定公司的重大经营决策、重要人事任命等事项，认定尹述贵为实际控制人，符合《科创板上市规则》4.1.6 条第（五）项规定的情形；（2）尹述贵所提名的董事均认可尹述贵的核心领导地位，

在公司经营管理等各个重大方向均保持一致，且发挥重要作用；（3）远致富海等股东通过出于保护资金安全、协助公司提升规范治理水平角度考虑曾在相关协议中约定委派董事、财务负责人等事项，该等事项并不影响尹述贵在公司实际经营管理方面的核心地位，且相关特殊权利条款已全部彻底终止且自始无效。

3、结合发行人自身认定及投资机构股东主观意愿来看，发行人及全体股东均认可尹述贵的实际控制人地位

根据《证券期货法律适用意见第 17 号》的规定，实际控制人认定应秉承“以发行人的自身认定为主，由发行人股东予以确认”的原则，结合发行人自身认定及投资机构股东主观意愿来看，发行人及全体股东均认可尹述贵的实际控制人地位，具体情况如下：（1）发行人已出具《关于认可尹述贵为实际控制人的声明》；（2）除珠海小河、珠海小溪外，发行人其余股东对发行人的投资都以财务投资为目的，并出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》；（3）除珠海小河、珠海小溪以外，其余股东已承诺不谋求发行人控制权，并出具《关于不谋求实际控制人地位的承诺》。

综上，最近 2 年尹述贵拥有公司实际控制权，公司控制权认定准确、最近 2 年内公司控制权未发生变更。

（六）逐一分析说明股东特殊权利条款或其他类似安排的主要内容和具体解除情况，是否已彻底清理和终止

1、股东特殊权利条款或其他类似安排（以下统称“特殊权利条款”）的主要内容

发行人历史上曾存在与股东之间的特殊权利条款约定（股东特殊权利条款的主要内容详见本回复意见之“附件 历史上股东特殊权利条款的主要内容”），目前历史上特殊权利条款已彻底清理和终止，与特殊权利条款相关的协议签订及终止情况如下：

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	是否已彻底清理和终止
1	2017 年 8 月	《合作框架协议》	甲方：远致富海、深圳佳合 乙方：深圳紫金港 丙方：尹述贵、罗雄兵、贾少微、张涛	公司治理、优先认购权、反稀释权	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	是否已彻底清理和终止
			丁方：尹建华		
2	2017 年 12 月	《增资协议》	甲方：深圳小河 乙方：远致富海、深圳紫金港、深圳佳合 丙方：善康有限	公司治理	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
3	2019 年 11 月	《增资协议》	甲方：深圳小溪 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合 丙方：善康有限	公司治理	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
4	2019 年 12 月	《增资合同书》	甲方：深创投、广东红土、佛山红土、广州红土 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪 丙方：善康有限	公司治理、知情权、优先认购权、优先受让权、特殊受让约定、反稀释权、共同出售权、强制分红权、新股东平等待遇、关联转让权、上市前的创始管理团队股权转让限制、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
5	2020 年 6 月	《增资合同书》	甲方：红土君晟、潇湘君享 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土 丙方：善康有限	公司治理、知情权、优先认购权、优先受让权、特殊受让约定、反稀释权、共同出售权、新股东平等待遇、关联转让权、上市前的创始管理团队股权转让限制、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
6	2020 年 7 月	《股权转让协议》	甲方：远致富海 乙方：远致富海二期 丙方：善康有限	知情权	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	是否已彻底清理和终止
7	2020 年 7 月	《增资合同书》	甲方：人民网 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享 丙方：善康有限	公司治理、延迟缴款权、回购权、知情权、优先认购权、优先受让权、特殊受让约定、反稀释权、共同出售权、强制分红权、新股东平等待遇、关联转让权、上市前的创始管理团队股权转让限制、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
8	2020 年 10 月	《股权转让协议》	甲方：深圳紫金港 乙方：德清人民网 丙方：善康有限	知情权、强制分红权、关联转让权、共同出售权	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
9	2020 年 10 月	《增资合同书》	甲方：北京精筹 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享、远致富海二期、人民网 丙方：善康有限	公司治理、知情权、优先认购权、优先受让权、反稀释权、共同出售权、强制分红权、新股东平等待遇、关联转让权、上市前的创始管理团队股权转让限制、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复
10	2021 年 7 月	《增资合同书》	甲方：潇湘君盛、力远健鲲、华金领越、珠海凯领、国科瑞华、国科正道、深创投、广州红土、红土君晟 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享、远致富海二期、人民网、德清人民网、北京精筹 丙方：善康有限 丁方：尹述贵	公司治理、知情权、优先认购权、优先受让权、反稀释权、共同出售权、强制分红权、新股东平等待遇、关联转让权、上市前的创始管理团队股权转让限制、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	是否已彻底清理和终止
11	2022 年 6 月	《C 轮增资合同书》	甲方：金东投资、珠海思邈、珠海智善、龙岗金腾、潇湘君致、珠海精筹、国科瑞华、国科正道、深创投、力远健鲲 乙方：珠海小河、珠海小溪 丙方：善康医药 丁方：尹述贵	公司治理、知情权、优先认购权、优先受让权、反稀释权、共同出售权、强制分红权、新股东平等待遇、关联转让权、解散和清算、其他约定	是，已签订解除协议，相关特殊条款解除且自始无效，不可再恢复

2、股东特殊权利条款的具体解除情况

（1）2017 年 8 月签订的《合作框架协议》中的股东特殊权利条款解除情况

2022 年 11 月，远致富海、深圳佳合、深圳紫金港与尹述贵、罗雄兵、贾少微、张涛、尹建华签署了《合作框架协议部分条款之解除协议》，对下列事项进行确认：

①解除协议生效后，合作框架协议的特殊条款即告解除且自始无效，解除效力追溯至合作框架协议签署之日且对各方自始不具有任何法律约束力，各方中的相关一方就合作框架协议的特殊条款所承担的义务亦不可再恢复，各方不再另行达成特殊权利条款或其他利益安排；

②合作框架协议的特殊条款解除后，各方不存在就业绩承诺、股份回购及其他特殊股东权利条款等事宜（“特殊权利安排”）以其他协议或类似文书形式另做安排，且未设置任何其他替代性利益安排。远致富海、深圳佳合、深圳紫金港确保不会就合作框架协议的特殊权利安排向发行人、发行人实际控制人及其关联方主张任何权益；

③远致富海、深圳佳合、深圳紫金港同意无条件豁免发行人、发行人实际控制人及其关联方因触发合作框架协议的特殊条款的约定须承担的补偿义务等全部义务及责任（如有），目前及将来亦不会就合作框架协议的特殊条款向发行人、发行人实际控制人及其关联方主张任何权益；

④各方就合作框架协议的特殊条款签署、履行及解除事项互不追究对方的任何法律责任，确认不存在其他与合作框架协议的特殊条款相关的未结事项或

债权债务。

（2）历次增资协议和股权转让协议中的股东特殊权利条款解除情况

2022 年 11 月，发行人与历次增资协议和股权转让协议中的全体股东、发行人实际控制人签署了《善康医药相关特殊条款之解除协议》，对下列事项进行确认：

①解除协议生效后，历次增资协议和股权转让协议中的股东特殊权利条款（“原合同特殊条款”）即告解除且自始无效，解除效力追溯至含有原合同特殊条款的各协议或合同的签署之日且对各签订方自始不具有任何法律约束力，各方中的相关一方就原合同特殊条款所承担的义务亦不可再恢复，各方不再另行达成特殊权利条款或其他利益安排；

②原合同特殊条款解除后，各方不存在就业绩承诺、股份回购及其他特殊股东权利条款等事宜（“特殊权利安排”）以其他协议或类似文书形式另做安排，且未设置任何其他替代性利益安排。各股东确保不会就原合同特殊条款安排向发行人、发行人实际控制人及其关联方主张任何权益；

③各股东同意无条件豁免发行人、发行人实际控制人及其关联方因触发原合同特殊条款约定须承担的补偿义务等全部义务及责任（如有），目前及将来亦不会就原合同特殊条款向发行人、发行人实际控制人及其关联方主张任何权益；

④各方就原合同特殊条款签署、履行及解除事项互不追究对方的任何法律责任，确认不存在其他与原合同特殊条款相关的未结事项或债权债务。

据此，截至本回复意见出具之日，发行人历史上曾存在与股东之间的特殊权利条款约定已彻底清理和终止，协议各方就股东特殊权利条款未产生任何争议纠纷，亦不存在任何潜在争议纠纷。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师执行了如下主要核查程序：

1、查阅《合伙企业法》、珠海小河《合伙协议》、珠海小溪的《合伙协议》；查阅珠海小河和珠海小溪的工商登记资料；

2、查阅尹述贵代表珠海小河和珠海小溪行使所持发行人股份的表决权、提名权等股东权利的相关会议文件；

3、对尹述贵、远致富海进行访谈，了解尹述贵不直接持股及代持的背景原因、是否存在外部投资人约定情况、是否存在争议纠纷等情况；取得珠海小河其余合伙人关于尹述贵不直接持股背景原因的确认函；取得深圳紫金港关于尹述贵代持事项不存在外部投资人约定的说明文件；

4、查阅珠海小河工商资料；查阅尹述贵在珠海小河中存在代持的相关协议及相关资金往来记录；对尹述贵在珠海小河中的代持人罗雄兵、黄秋珍进行访谈，了解代持的背景原因、代持解除情况、是否存在争议纠纷等情况；登陆中国裁判文书网、中国执行信息公开网进行网络核查，确认发行人与珠海小河是否涉及股权纠纷案件；

5、查阅珠海小溪工商资料；查阅股权激励计划文件和员工认购协议书；对珠海小溪代持人孙微、尹述贵和被代持员工进行访谈，了解珠海小溪的背景原因、代持解除情况、是否存在争议纠纷等情况；登陆中国裁判文书网、中国执行信息公开网进行网络核查，确认发行人与珠海小溪是否涉及股权纠纷案件；

6、查阅了发行人设立以来的工商资料、历次股东（大）会、董事会文件；查阅了发行人历次《公司章程》和相关公司治理制度；取得了《合作框架协议》、发行人历次增资协议及股权转让协议并核查了发行人与股东之间签订的终止特殊权利条款的解除协议；对尹述贵、远致富海、湖南赛沃进行访谈，了解公司的历史沿革和实际控制人认定相关事项；查阅发行人出具的《关于认可尹述贵为实际控制人的声明》、公司股东出具的《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》、《关于不谋求实际控制人地位的承诺》及远致富海对有限公司阶段委派董事事项作出的声明；

7、查阅了《首次公开发行股票注册管理办法》、《证券期货法律适用意见第17号》的相关规定；

8、取得了发行人董事张涛、王实强、曲伟出具的《关于认同尹述贵实际控制人地位的确认》。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、尹述贵作为合伙企业的执行事务合伙人，根据《合伙企业法》规定和《合伙协议》约定，有权独立决策和执行合伙企业的核心和重大事项，对外代表合伙企业，对珠海小河、珠海小溪具有实际控制权并构成了实际控制；

2、尹述贵不直接持有公司股权以及存在代持的背景和原因具有合理性，外部投资人对上述事项没有特定要求，相关代持已经彻底解除，不存在其他特殊利益安排，股份权属清晰，不存在纠纷或者潜在纠纷；

3、结合合作协议、股东特殊权利条款等在股权结构、公司治理以及经营决策等方面的主要约定，以及尹述贵可以实际支配的公司股份表决权情况，能够决定的董事会成员选任情况，对公司股东大会决议以及经营决策的影响情况，发行人从公司设立至 2018 年 1 月为股权架构搭建阶段，2018 年 1 月至 2019 年 12 月无实际控制人，2019 年 12 月至今尹述贵实际控制公司；

4、2022 年 2 月至今，尹述贵控制的持股平台委派的董事超过非独立董事半数且在公司治理和经营管理中发挥关键作用，远致富海委派董事系投资机构的保护性安排，人数未超过发行人董事席位的三分之一，不能对发行人董事会决议产生实质性重大影响，且远致富海已出具《关于认同尹述贵实际控制人地位的声明》和《关于不谋求实际控制人地位的承诺》，不会影响发行人实际控制人的控制权稳定，尹述贵能决定董事会的决策结果；

5、发行人最近两年内实际控制人均为尹述贵，公司控制权认定准确，最近 2 年内公司控制权未发生变更；

6、发行人历史上曾存在与股东之间的特殊权利条款约定已彻底清理和终止，协议各方就股东特殊权利条款未产生任何争议纠纷，亦不存在任何潜在争议纠纷。

综上，发行人对实际控制人的认定准确，尹述贵对公司的控制权保持稳定，符合《首次公开发行股票注册管理办法》（2023 年 2 月 17 日，中国证监会发布全面实行股票发行注册制相关制度规则，《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》被《首次公开发行股票注册管理办法》所废止）第十二条第（二）

项的规定。

三、请提供与股东之间特殊条款相关的协议作为监管备查文件。

已将发行人与股东之间历次特殊条款相关协议作为附件提交。

问题 2、关于核心产品纳曲酮植入剂研发情况

根据招股说明书，（1）纳曲酮植入剂系在纳曲酮基础上研发的剂型改良型新药；（2）纳曲酮植入剂“预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸”适应症已纳入“突破性治疗品种”名单，目前已在国内完成Ⅱ期临床试验，并经 CDE 初步同意豁免Ⅲ期临床试验，发行人拟于 2022 年 12 月提交 NDA，预计 2023 年底前获批，同时发行人拟于 2023 年在美国提交该适应症的临床试验申请。“治疗酒精使用障碍”适应症已于 2022 年 8 月在国内获批开展Ⅱ期临床试验，预计 2025 年 NDA；（3）除药品相关监管法规外，毒品成瘾细分治疗领域还受到禁毒相关法律法规的约束。戒毒药物临床试验过程需要公安、禁毒部门、卫健委等相关部委及下属机构的协调与支持，实施难度及壁垒很高。发行人现持有丁丙诺啡植入剂的《麻醉药品和精神药品实验研究立项批件》。

请发行人披露：（1）明确纳曲酮植入剂的药品注册分类为改良型新药，并补充改良型新药特别是剂型改良新药的行业发展情况、核心技术特点和临床研发要求等信息；（2）按照行业惯例披露研发管线和适应症，明确公司目前处于临床研究阶段的产品单一及相应风险。

请发行人说明：（1）具体说明我国戒毒药物研发的监管要求。纳曲酮植入剂戒毒相关适应症临床试验的实施过程和试验情况，公安、禁毒部门和卫健委等部门在此过程中的作用和监管要求，相关临床试验“实施难度及壁垒很高”的具体体现；（2）原研药纳曲酮相对于其他戒毒药物的优劣势，选择纳曲酮进行剂型改良的主要考虑因素。结合国内对于改良型新药研发的一般要求，以及药品主管部门针对纳曲酮植入剂戒毒相关适应症研发的特定要求，说明临床试验方案以及各临床试验指标的具体含义和意义，分析目前已有的试验数据和结果能否符合相关要求，具有明显临床优势的体现；（3）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症 I 期和 II 期临床试验受试者较少、豁免 III 期临床试验以及被纳入“突

破性治疗品种”的背景和原因。NDA 的进展情况，与主管部门的沟通情况，主管部门的要求和主要意见；（4）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症获批上市还需履行的程序，各环节主要内容和风险，目前是否存在影响获批的重大不利事项，预计在 2023 年底前获批的具体依据，相关预测是否谨慎客观；（5）公司是否已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动是否遵守相应法律法规、是否符合相关资质认证要求。公司持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件的背景，研发纳曲酮植入剂是否亦须获取类似批件；（6）参照上述问题，说明戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症的研发要求、研发进展情况和关键时间节点。

请保荐机构核查上述问题并发表明确意见，请发行人律师核查问题（5）并发表明确意见。

请提供与药品主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件。

回复:

一、发行人补充披露事项

（一）明确纳曲酮植入剂的药品注册分类为改良型新药，并补充改良型新药特别是剂型改良新药的行业发展情况、核心技术特点和临床研发要求等信息；

发行人已经在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、公司的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）公司的主营业务情况”中补充披露：

“2、主要产品情况

（1）主要产品概况

报告期内，公司专注于以成瘾治疗为核心的创新药的研发工作，核心在研产品为纳曲酮植入剂。根据国家市场监督管理总局发布的《药品注册管理办法》及国家药监局发布的《关于发布化学药品注册分类及申报资料要求的公告》，纳曲酮植入剂的药品注册分类为化学药改良型新药。”

发行人已经在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、公司所处行业情况”之“（三）所属行业的发展情况和未来发展趋势，公司取得的科技成果与产

业深度融合的具体情况”补充披露：

“2、改良型新药细分市场发展情况分析

（1）中国改良型新药市场分析

根据国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年 12 月 30 日发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》（2020 年第 54 号），改良型新药是在已知活性成分（Active Pharmaceutical Ingredient,API）的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，具有明显临床优势的药品。与全新靶点和结构的创新药相比，改良型新药具有更多可以借鉴的已知活性成分药品的研究数据，可缩短临床研发的周期。随着制药工业技术的快速发展，改良型新药已成为当前新药研发的热点方向之一。化学药品改良型新药（以下简称“化药改良新药”）是重要的改良型新药类型。

现行《化学药品注册分类及申报资料要求》明确要求改良型新药应具备明确的临床优势。改良型新药是对已知活性成分的上市药品进行优化，被改良药品的结合靶点、作用机制、药效学数据、人体药代动力学数据、有效性证据和安全性特征均较为明确。因此，化药改良新药的临床研发可借鉴已上市药品的临床开发经验，立足于明确的临床需求——如现有已上市药品疗效待提高、毒性待改善或给药方式待优化等，进行优化。

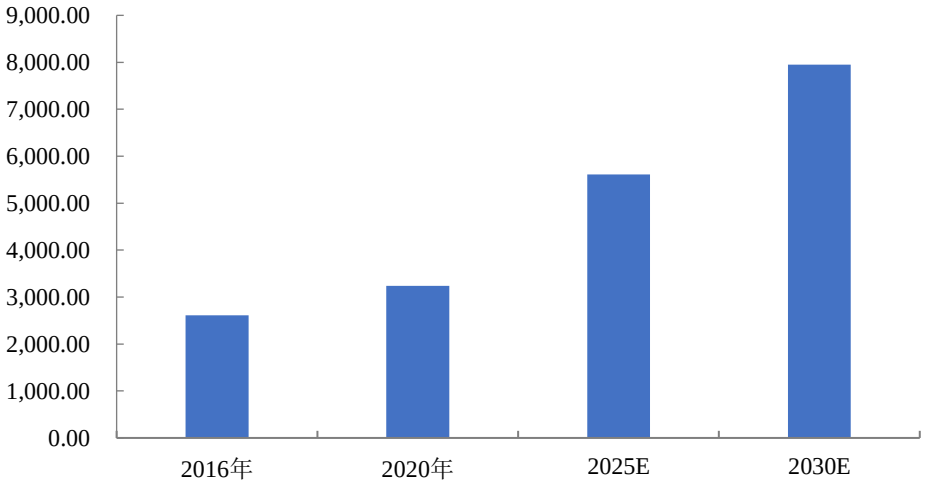
国家药品监督管理局 2020 年 6 月 29 日组织制定了《化学药品注册分类及申报资料要求》（2020 年第 44 号），二类药物指境内外均未上市的改良型新药，指在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应症等进行优化，且具有明显临床优势的药品。临床优势即患者未被满足的临床需求。在目标适应症中，对比已有的标准治疗，新药或新的治疗手段可显著提高疗效；或在不降低疗效的同时，显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险，或显著提高患者用药依从性。具体分类如下：

分类	说明
2.1	含有用拆分或者合成等方法制得的已知活性成份的光学异构体，或者对已知活性成份成酯，或者对已知活性成份成盐（包括含有氢键或配位键的盐），或者改变已知盐类活性成份的酸根、碱基或金属元素，或者形成其他非共价键衍生物（如络合物、螯合物或包合物），且具有明显临床优势的药品。
2.2	含有已知活性成份的新剂型（包括新的给药系统）、新处方工艺、新给药途径，且具有明显临床优势的药品。

分类	说明
2.3	含有已知活性成份的新复方制剂，且具有明显临床优势。
2.4	含有已知活性成份的新适应症的药品。

改良型创新药在中国医药市场起步较晚，但由于其更好的安全性、有效性或依从性，满足了临床未解决的需求，在行业技术进步、居民支付能力提升等驱动下，其市场规模快速地增长。根据弗若斯特沙利文相关数据，2016 年到 2020 年，中国改良型创新药市场规模从 2,613.90 亿元人民币增加到 3,239.90 亿元人民币，复合年均增长率为 5.50%；预计到 2025 年中国改良型创新药市场规模将达到 5,612.90 亿元人民币，2021-2025 年复合年均增长率为 11.60%；并将于 2030 年达到 7,951.70 亿元人民币，2026-2030 年复合年均增长率为 7.20%。

中国改良型新药销售金额（亿元人民币）



资料来源：弗若斯特沙利文分析

（2）美国改良型新药市场分析

根据 FDA 新药申请分类指南（NDA Classification Codes），与改良型新药相关的主要是 505b（2），505b（2）申请分为新分子实体、新的活性成分、新的剂型等 9 个类型。虽然整体分类思路与国内有相似之处，但分类更加多元，具体如下：

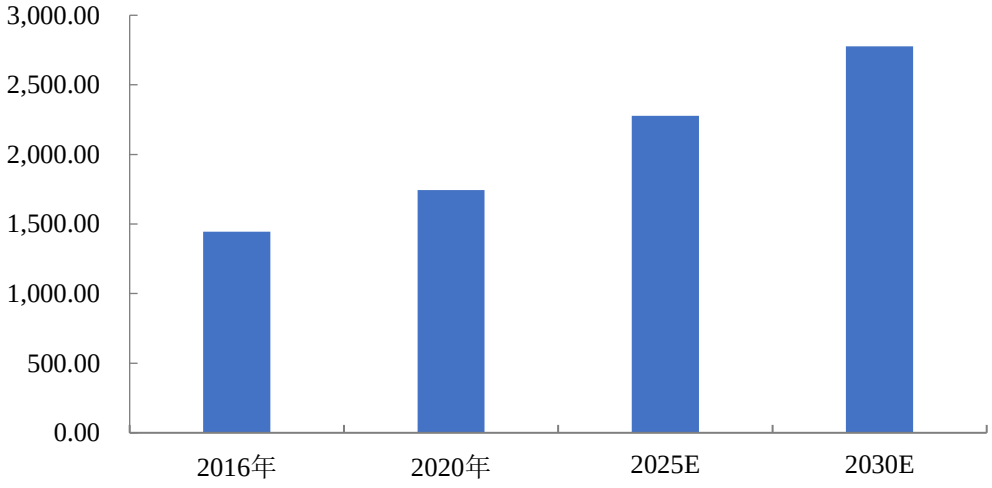
类别	类别名称	定义
Type 1	新分子实体 （New Molecular Entity）	不含任何已经通过 505 条款申请并在美国获批上市的药物中的活性成分
Type 2	新的活性成分（New Active Ingrediet	含有新的活性成分，但非新化学实体
Type 3	新剂型（New dosage form）	与已上市药物含相同活性成分，但剂型不同

类别	类别名称	定义
Type 4	新组合（New combination）	含两种或更多活性成分的新药物组合
Type 5	新剂型或其他差异（New formulation or other differences）	新剂型或其他（新适应症、新申请人、新厂商）不同于已上市产品的药物
Type 6	新适应症或声明（New indication or Claim, Same Applicant）	已于 2009 年 6 月之后不再使用，被 Type 9&10 替代
Type 7	已上市但未获 NDA 批准（Previously Marketed But Without an Approved NDA）	已在销售的含有活性部分而未被批准的药物
Type 8	由处方药到非处方药变更申请（Rxto OTC）	用于非处方药（OTC）营销的药品，包含先前已获批准或已在美国销售的活性成分
Type 9	新适应症或声明（New Indication or Claim, Drug Not to be Marketed Under Type 9 NDA After Approval）	Type9 型的 NDA 适用于为当前在“parent NDA”审评中且获得批准后不打算上市销售的产品提交的新适应症或声明
Type 10	新适应症或声明（New Indication or Claim. Drug to be Marketed Under Type 10 NDA After Approval）	已获批或正在审核的 NDA 药品的复制产品且获批后依据 10 类 NDA 进行销售

资料来源：FDA、弗若斯特沙利文分析

改良型新药总体上起源于美国，随着上世纪八九十年代美国制药行业的理念不断升级、技术持续进步、诊疗需求持续增长，改良型新药自美国开始起步，至今保持了较好的成长性。2016 年到 2020 年，美国改良型创新药市场规模从 1,445.00 亿美元增加到 1,743.10 亿美元，复合年均增长率为 4.80%；预计到 2025 年美国改良型创新药市场规模将达到 2,277.70 亿美元，2021-2025 年复合年均增长率为 5.50%；并将于 2030 年达到 2,776.50 亿美元，2026-2030 年复合年均增长率为 4.00%。

美国改良型新药销售金额（亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文分析

（3）核心技术特点和临床研发要求

随着新分子实体研发投入越来越高、失败风险越来越大、研发时间越来越长，创新药的研发效率逐渐下降，加上创新药专利到期导致的专利悬崖问题，创新药的销售增长也遭遇严重挑战；而药物递送理论和制剂技术的突破创新，使得改良型新药能够改善患者依从性、提高药物疗效、填补用药空缺、降低毒副作用，相对传统剂型更具有临床优势，又无需创新药大额、长期、高风险的投入，逐渐成为医药行业越来越受关注、且前景广阔的发展方向之一。

①与新分子实体相比，改良型新药的研发效率更高

开发一个新分子实体药需要从大量化合物中筛选苗头化合物，并开展大量临床前研究和临床研究，平均研发费用达数亿至数十亿美元，历时 10-15 年，而改良型新药是在已上市药物 API 基础上进行研发，可以参考已经批准的药物数据或已经发表的文献，从而避免大量重复实验。因此，改良型新药天然具有更高的研发效率、更集约的研发投入、更小的获批风险、更快的上市速度，有利于快速抢占市场先机。

②与仿制药相比，改良型新药技术壁垒高，生命周期长，回报率高

与仿制药相比，无论是分子结构改良、剂型改良、新复方制剂或者新适应症，改良型新药均具备更高的专业壁垒和更复杂的制造工艺；此外，在美国改良型新药具有较长的市场独占期；在中国市场，如果专利保护时间足够长,可以长期维持独家品种地位，延长了产品生命周期，可以避免过于激烈的市场竞争，并获得更高的回报水平。

具体对比情况如下：

药物类型	新分子实体创新药/505（b）（1）	改良型新药 505（b）（2）	仿制药 505（j）
研发时间	约 10-15 年	约 2-5 年	1-3 年
研发费用	数亿至数十亿美元	数百至上千万美元	通常数百万美元
成功关键	新化合物的研发	新辅料、新技术的研发	生物等效
必要研究	所有安全性、有效性	部分安全性、有效性	药学一致性、生物等效性
市场独占期	较长（视专利情况）	较长（视专利情况）	180 天（首仿药）
毛利率	高	高	一般

市场竞争	弱	弱	激烈
竞争壁垒	高	高	低

资料来源：弗若斯特沙利文分析

③改良型新药研发特点

A.更有针对性、更具灵活性

对于改良型新药而言，其通常瞄准现有上市药物中机制明确、疗效确切、但由于剂型设计导致临床治疗存在痛点的药物，通过剂型创新加以改良，无需局限于现有的、具体的适应症领域，因此可以对广泛的、具有重大临床改善需求的领域加以覆盖。由此，改良型新药药企在药物管线的开发、储备上具备更好的全局观与灵活度。

B.改良型新药对药物辅料及工艺要求很高

药物辅料是改良型新药的核心，整体看，对比创新药和仿制药，改良型新药独特的研发机制决定了改良型新药研发企业不仅需要对活性成分和相关适应症有非常深刻的理解，还需要能针对性地开发出提升疗效、安全性、依从性的药用辅料和生产工艺，需要建立辅料、工艺研发能力的核心技术平台，通过高技术壁垒形成高市场壁垒。”

（二）按照行业惯例披露研发管线和适应症，明确公司目前处于临床研究阶段的产品单一及相应风险。

关于研发管线和适应症，发行人在招股说明书之“第五节 业务与技术”之“一、公司的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）公司的主营业务情况”之“2、主要产品情况”之“（1）主要产品概况”补充披露如下：

序号	在研药品	药品类型	作用机理/靶点	管线代码	适应症	临床前研究	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	上市销售	重要里程碑
1	纳曲酮植入剂	改良型新药	阿片受体	SK1801	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸（中国）							2021年6月经CDE初步同意豁免III期临床直接报产，已于2022年12月向CDE提交SK1801的药品上市注册申请（NDA），并于2023年2月获正式受理，**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**
				SK1808	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸（美国）							预计**2024年二/三季度**向美国FDA提交IND申请
				SK2007	用于治疗酒精使用障碍							2022年8月获得II期临床试验批准通知书，**现**

序号	在研药品	药品类型	作用机理/靶点	管线代码	适应症	临床前研究	I期临床	II期临床	III期临床	NDA申请	上市销售	重要里程碑
					（中国）							**已完成全部临床中心的伦理过会及全部受试者的入组**
2	复方纳曲酮植入剂	改良型新药	阿片受体	SK1908	预防苯丙胺类新型毒品复吸（中国）	→						预计 2024 年提交 IND
3	伐尼克兰植入剂	改良型新药	烟碱型乙酰胆碱受体α4β2	SK2109	戒烟（中国）	→						预计 **2025** 年提交 IND
4	丁丙诺啡植入剂	改良型新药	KOR1、MOR1	SK2110	重度抑郁障碍（中国）	→						预计 2024 年提交 IND
5	纳曲酮肠溶微丸	改良型新药	阿片受体	SK2107	炎症性肠病（中国）	→						预计 2024 年提交 IND
6	异烟肼吸入制剂	改良型新药	结核分枝杆菌	SK2004	肺结核治疗（中国）	→						预计 **2025** 年提交 IND

关于目前处于临床研究阶段的产品单一的风险，发行人在招股说明书“第二节 概览”之“一、重大事项提示”之“（三）新药研发及商业化相关的风险”以及“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（二）经营风险”中修订及补充披露如下：

“1、目前处于临床研究阶段的产品单一的风险

发行人的核心产品为纳曲酮植入剂，该产品用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸适应症，已于 2022 年 12 月向 CDE 提交药品上市注册申请，于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理，**公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作，**并拟在美国开展临床试验。虽然经过多年的研发投入和持续努力，公司构建了以预防毒品复吸和治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物为核心，覆盖中枢神经系统疾病、传染病、自身免疫疾病等疾病治疗领域、多个在研药物的研发管线，但截至本招股说明书签署日，除纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸（中国市场、管线代码 SK1801）申请 NDA、纳曲酮植入剂用于治疗酒精使用障碍（中国市场、管线代码 SK2007）进入II期临床试验外，该产品海外市场的研发进展（美国市场、管线代码 SK1808）和其他产品的研发进展均处于临床前研究阶段。因此，公司目前处于临床研究阶段（及后续 NDA 申请）的产品仅为纳曲酮植入剂单一产品的两项适应症，在未来一段时期内，发行人将主要依赖于纳曲酮植入剂获批上市后预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸和治疗酒精使用障碍的适应症的商业化拓展，公司的盈利能力将受到单一产品、较少适应症的限制。”

二、发行人说明事项

（一）具体说明我国戒毒药物研发的监管要求。纳曲酮植入剂戒毒相关适应症临床试验的实施过程和试验情况，公安、禁毒部门和卫健委等部门在此过程中的作用和监管要求，相关临床试验“实施难度及壁垒很高”的具体体现；

1、具体说明我国戒毒药物研发的监管要求

（1）戒毒药物研发的监管体制

根据《中华人民共和国禁毒法》相关说明，禁毒工作实行政府统一领导，有关部门各负其责，社会广泛参与的工作机制。国务院设立国家禁毒委员会（简称“国家禁毒委”），负责组织、协调、指导全国的禁毒工作。国家禁毒委员会是 1990 年成立的中国最高的禁毒领导机构，共有包括公安部、国家药监局、国家卫健委等在内的 38 个成员单位。国家禁毒委员会办事机构为国家禁毒委员会办公室（简称国家禁毒办），国家禁毒办设立于公安部，具体任务包括：掌握全国各地区和政府各部门禁毒工作情况，就禁毒工作的政策、措施、计划、项目向禁毒委员会提出建议和方案；协调政府各部门之间在禁毒工作中的合作事项；对地方禁毒工作的开展提出指导性意见等；其具体工作由公安部禁毒局承办。因此，国内禁毒相关工作由多个部门负责。

戒毒药物研发属于禁毒工作的重要一环，相关药物研发要受到国家禁毒委（国家禁毒办）、公安部（禁毒局）的监管；同时，因为药物研发工作的特殊性，其也受到同为国家禁毒委成员单位的国家药品监督管理局（简称“国家药监局”）、国家卫生健康委员会（简称“国家卫健委”）监管。

各监管机构的基本情况及监管职能如下：

监管机构	机构介绍	戒毒药物研发过程中的监管职能
国家禁毒委（国家禁毒办）	国家禁毒委员会是 1990 年成立的中国最高的禁毒领导机构，共有包括公安部、国家药监局、国家卫健委等在内的 38 个成员单位。国家禁毒委员会主要负责研究制定禁毒方面的重要措施和政策，协调有关毒品的重大问题，统一领导全国的禁毒工作。国家禁毒委员会的办事机构为国家禁毒委员会办公室，设在公安部。办公室负责执行禁毒委员会的各项决定，开展日常	系我国禁毒的最高领导机构，其办事机构设在公安部，研究制定禁毒方面的重要措施和政策，在戒毒药物研发过程中，公安部门的监管作用主要体现在对受试人员（通常为吸毒成瘾患者）进行监管。

监管机构	机构介绍	戒毒药物研发过程中的监管职能
	工作。具体任务包括：掌握全国各地区和政府各部门禁毒工作情况，就禁毒工作的政策、措施、计划、项目向禁毒委员会提出建议和方案；协调政府各部门之间在禁毒工作中的合作事项；对地方禁毒工作的开展提出指导性意见等。	
公安部禁毒局	掌握毒品违法犯罪活动动态，拟订预防、打击对策；组织、指导、监督对毒品犯罪案件的侦查工作；承担对麻醉药品药用原植物、麻醉药品和精神药品流入非法渠道的查处工作；依法承担对易制毒化学品的管制等工作；组织、协调、指导地方公安机关开展吸毒人员管理工作；承办国际禁毒事宜；承办禁毒有关协调工作；承担国家禁毒委员会的日常工作，以国家禁毒委员会名义履行国际禁毒公约义务。	如果在强戒所开展临床试验，以吸毒人群为受试者，临床试验的开展将受到其监管。
国家药监局	国家药监局是国家市场监督管理总局管理的国家局，是负责管理药品、医疗器械、化妆品注册的主要国家级管理机构。国家药监局主要负责对药品、医疗器械、化妆品的安全监督管理、标准管理、注册管理、质量管理和上市后风险管理。	系戒毒药物研发的主要监管机构，全流程对药物的研制、注册及生产行为进行监督管理。
国家卫健委	国家卫健委是国务院组成部门。国家卫健委贯彻落实党中央关于卫生健康工作的方针政策和决策部署，在履行职责过程中坚持和加强党对卫生健康工作的集中统一领导。在药物及医疗监管领域，其职责主要是：组织制定国家药物政策和国家基本药物制度；开展药品使用监测、临床综合评价和短缺药品预警；提出国家基本药物价格政策的建议；参与制定国家药典，制定医疗机构、医疗服务行业管理办法并监督实施，建立医疗服务评价和监督管理体系。	作为我国卫生健康工作的主要监管部门，我国卫健委在戒毒药物研发方面的主要监管作用体现为： 1、在戒毒药物研发的临床试验环节，国家卫健委会同国家药监局制定了包括《药物临床试验质量管理规范》等在内的监管法规，并监督临床医疗机构严格遵守相关规定开展临床试验； 2、会同国家药监局制定包括国家药典在内的药品质量标准，为医药研发企业的药品质量研究提供重要指导； 3、在戒毒药物上市后的商业化领域，其负责制定和实施国家药物政策和国家基本药物制度，开展药品上市后的使用监测和临床综合评价工作。

（2）戒毒药物研发的监管规定

戒毒药物领域的研发主要参照行业通行的法律法规监管；有依赖性潜力药物相关的《药物非临床依赖性研究技术指导原则》、《药物临床依赖性研究技术指导原则（试行）》等可能涉及戒毒药物研发的专业法规正在完善，具体如下：

临床前研究阶段，一般药品需要遵守《药物非临床研究质量管理规范》、《实验动物许可证管理办法》、《实验动物管理条例》等相关法律法规；具有依赖性潜力的药物还需要遵守《药物非临床依赖性研究技术指导原则》。临床前研究充分遵守《药物非临床研究质量管理规范》相关法规，深圳思沃并未自行开展动物试验，委托进行动物试验的 CRO 机构已取得《实验动物使用许可证》，纳曲酮植入剂无潜在依赖性，因此不适用《实验动物许可证管理办法》、《实验动物管理条例》、《药物非临床依赖性研究技术指导原则》等法规。

临床研究阶段，一般药物需要遵守《药物临床试验机构管理规定》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、《中华人民共和国药品管理法》、《药物临床试验质量管理规范》；涉及到具有依赖性潜力的药物需要遵守《药物临床依赖性研究技术指导原则（试行）》，如涉及到麻醉、精神类药物还需遵守《麻醉药品和精神药品管理条例》。公司临床研究充分遵守《药物临床试验机构管理规定》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、《中华人民共和国药品管理法》、《药物临床试验质量管理规范》相关法规。

新药注册阶段，需要遵守《药品注册管理办法》、《中国药典》等法规。目前公司纳曲酮植入剂正处于注册审评审批阶段。

产品上市后，需要遵守《中华人民共和国药品管理法实施条例》组织生产；遵守《中华人民共和国药品管理法》组织销售经营。

具体情况如下：

阶段	相关法律法规	主管机构	相关流程或要求	戒毒药物是否有特别要求/公司具体情况
临床前研究	《药物非临床研究质量管理规范》（2017 年版）	原国家食品药品监督管理总局	该规范对药物非临床研究的组织机构和人员、设施、仪器设备和实验材料、实验系统、标准操作规程、研究工作的具体实施、资历档案等进行了具体规定。	否/研发过程中严格按照相关规范开展非临床研究
	《实验动物许可证管理办法》、《实验动物管理条例》	国家科学技术委员会	实验动物使用许可证适用于使用实验动物及相关产品进行科学研究和实验的组织和个人。	否/深圳思沃未自行开展动物试验，其委托进行动物试验的 CRO 机构已取得《实验动物使用许可证》
	《药物非临床依赖性研究技术指导原则》	国家药品审评中心	对药物临床依赖性研究的依赖性潜力评价分层策略、依赖性潜力早期评估、动物依赖性行为学试验、非临床依赖性试验结果综合分析与评价提出了指导原则。	是/核心产品纳曲酮植入剂为阿片受体拮抗剂，本身无成瘾性、不具有滥用潜力，因此无需参照相关指导原则
临床试验	《药物临床试验机构管理规定》	国家药品监督管理局、国家卫生健康委	开展药物临床试验，应当在具备相应条件的临床试验机构进行。药物临床试验机构实行备案管理。对戒毒等特殊药物需在特定机构开展药物临床试验，应当具有相应业务主管部门发放的机构资质，参照本规定管理。	是/临床试验机构具备相关资质
	《药物临床试验伦理审查工作指导原则》	原国家食品药品监督管理局	规范和指导伦理委员会的药物临床试验伦理审查工作，提高药物临床试验伦理审查工作质量	否/临床试验方案符合相关指导原则
	《中华人民共和国药品管理法》	国务院药品监督管理部门等	根据《中华人民共和国药品管理法》，开展药物临床试验应当经国务院药品监督管理部门批准。	否/临床试验方案符合相关要求
	《药物临床试验质量管理规范》（2020 年修订）	国家药品监督管理局、国家卫生健康委	该规范要求：保证药物临床试验过程规范，数据和结果的科学、真实、可靠，保护受试者的权益和安全制定的规范，是药物临床试验全过程的质量标准，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。	否/临床试验试验过程符合相关要求

阶段	相关法律法规	主管机构	相关流程或要求	戒毒药物是否有特别要求/公司具体情况
	《药物临床依赖性研究技术指导原则（试行）》	国家药品监督管理局	对药物临床依赖性研究的研究对象、研究时机、研究方法、说明书撰写要求提出了指导原则。	是/核心产品纳曲酮植入剂为阿片受体拮抗剂，本身无成瘾性、不具有滥用潜力，因此无需参照相关指导原则
	《麻醉药品和精神药品管理条例》（2016 修订）	国务院、药品监督管理部门、公安部门、卫生主管部门	开展麻醉药品和精神药品实验研究活动应经国务院药品监督管理部门批准；国家对麻醉药品和精神药品实行定点生产和定点经营制度。	是/核心产品纳曲酮植入剂不属于麻醉药品、精神药品，II 期临床试验用药氢吗啡酮属于精神药品，其实验研究、生产、经营、使用、储存、运输需要遵照相关法规，相关药品的管理主要由临床试验机构执行，符合相关要求
新药注册	《药品注册管理办法》（2020 年修订）	国家市场监督管理总局	申请药品注册，应当提供真实、充分、可靠的数据、资料和样品，证明药品的安全性、有效性和质量可控性。	否/无特殊要求，参照正常药品进行注册审评
	《中国药典》	国家药典委员会，国家药品监督管理局	由国家药典委员会负责审定，报国家药品监督管理局审批颁布。	否/无特殊要求，参照正常药品进行标准制定
生产	《中华人民共和国药品管理法实施条例》（2019 年修订）	国家药品监督管理局	该条例要求药品生产企业取得《药品生产许可证》，并按照《药品生产质量管理规范》的规定进行生产。	是（主要针对麻醉、精神类药品）/公司核心产品纳曲酮植入剂不属于麻醉药品、精神药品，参照正常药品进行管理
销售	《中华人民共和国药品管理法》；《药品经营许可证管理办法》（2017 年修正）	国家药品监督管理局	药品上市许可持有人可以自行销售其取得药品注册证书的药品；国务院对麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等有其他特殊管理规定的，依照其	是（主要涉及麻醉、精神类药品）/公司核心产品纳曲酮植入剂不属于麻醉药品、精神药品，参照正常

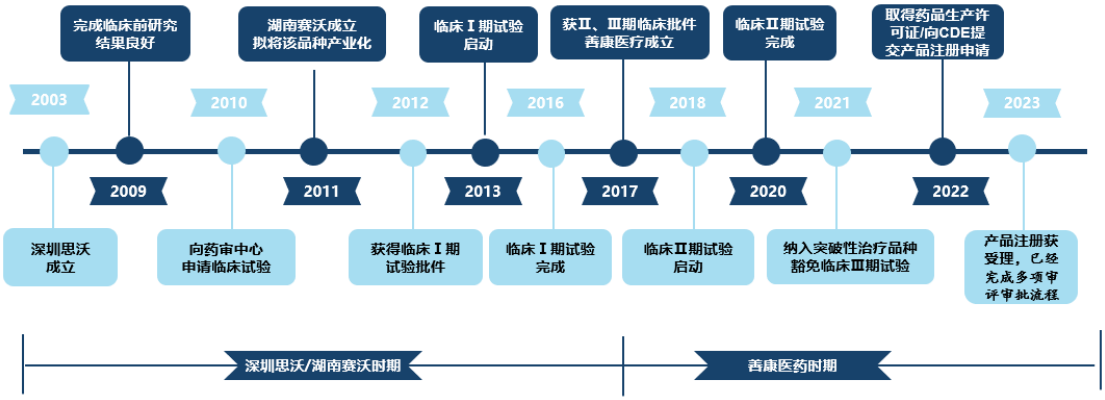
阶段	相关法律法规	主管机构	相关流程或要求	戒毒药物是否有特别要求/公司具体情况
			规定。	药品进行管理
医保	《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》（2021 年）	国家医保局、人力资源社会保障部	国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录。	否

综上，在我国戒毒药物研发过程中，国家药监局是主要监管单位，对戒毒药物的研制、注册及生产环节实施全流程的监督管理；国家卫生健康委员会主要在戒毒药物的临床研究、上市后的临床使用方面起到监督管理作用；国家禁毒委作为我国的最高禁毒领导机构，统一领导全国的禁毒工作，其主要办事机构公安部亦在戒毒药物的临床试验过程中对受试者、试验药物等进行监督管理。公司纳曲酮植入剂研发主要受药品研发的基本法律法规的监管。

2、纳曲酮植入剂戒毒相关适应症临床试验的实施过程和试验情况，公安、禁毒部门和卫健委等部门在此过程中的作用和监管要求，相关临床试验“实施难度及壁垒很高”的具体体现；

（1）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症临床试验的实施过程和试验情况

公司纳曲酮植入剂项目于 2004 年立项。2009 年，该项目完成临床前研究，研究结果良好；2012 年取得 I 期临床试验批件，拟定适应症为：阿片类物质依赖患者脱毒后的防复吸，该项目的 I 期临床试验于 2016 年完成；2017 年，湖南赛沃获得 II、III 期临床试验批件。善康医药成立后自湖南赛沃购买了该项目的核心资质、知识产权和技术成果，吸纳了纳曲酮植入剂项目的核心管理团队和研发团队。善康医药于 2018 年启动 II 期临床试验，并于 2020 年完成，临床效果良好。2021 年，该品种经 CDE 审核同意，纳入“突破性治疗”品种名单。2021 年，CDE 初步同意该品种豁免 III 期临床、提交报产申请，该品种于 2022 年 12 月向 CDE 提交药品上市注册申请，并于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理，**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**。过程如下：



①I 期临床试验

I 期临床试验的基本情况如下：

项目	说明
方案名称	纳曲酮植入剂在阿片类物质成瘾患者康复期志愿者中耐受性及药代动力学研究
批件申请时间	2012 年 11 月 29 日
批件名称	纳曲酮植入剂 I 期临床试验批件
批件号	2012L02581
试验设计	采用随机、双盲、安慰剂对照的剂量爬坡试验设计
研究单位	中南大学湘雅二医院
临床试验地点	湖北省荆州市公安局强制隔离戒毒所
合同研究组织、生物样本分析测试单位、数据管理与统计分析单位	湖南泰格湘雅药物研究有限公司
试验原理	测试纳曲酮植入剂植入后的药代动力学参数，并与盐酸纳曲酮片口服制剂进行对比

②II 期临床试验

II 期临床试验的基本情况如下：

项目	说明
方案名称	纳曲酮植入剂拮抗阿片类激动剂氢吗啡酮有效性和安全性的随机、双盲、单中心临床研究
批件申请时间	2017 年 4 月 24 日
批件名称	纳曲酮植入剂 II/III期临床试验批件
批件号	2017L01912
试验设计	随机、双盲、单中心
研究单位	中南大学湘雅二医院

项目	说明
临床试验地点	湖北省荆州市公安局强制隔离戒毒所
合同研究组织、生物样本分析测试单位、数据管理与统计分析单位	湖南慧泽生物医药科技有限公司、湖南泰新医药科技有限公司、上海谋思医药科技有限公司
试验原理	氢吗啡酮是一种阿片类物质，注射后可引起瞳孔收缩。在进行氢吗啡酮激发后，测试瞳孔直径的变化情况，以验证纳曲酮植入剂对氢吗啡酮的拮抗作用；同时，采用 VAS 问卷评分的方式，测试受试者植入纳曲酮植入剂后是否对氢吗啡酮仍有渴求，以验证药物效果

③III 期临床试验

2021 年，CDE 初步同意该品种豁免Ⅲ期临床、提交报产申请，公司于 2022 年 12 月向 CDE 提交该品种药品上市注册申请，并于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理。

（2）公安、禁毒部门和卫健委等部门在此过程中的作用和监管要求

根据上文分析，由于公司的核心产品纳曲酮植入剂不属于麻醉和精神药品，亦不具备滥用潜力，纳曲酮植入剂的研发主要遵守药物研发的一般规定。根据我国药物研发的监督管理体制，在药物研发过程中，药品监督管理部门是药品研发及注册管理的主要监督管理部门，卫健部门主要在药物临床试验过程中起到监督管理作用；同时，由于公司的两期临床试验地点为湖北省荆州市公安局强制隔离戒毒所，临床试验需遵守公安部门对于受试人员管理的相关规定，在纳曲酮植入剂研发过程中，相关监管部门的具体监管要求以及公司在研发过程中是否遵守相关规定的分析如下：

主管单位	作用和监管要求	公司在药物研发过程中是否遵守相关规定
药品监管部门	1、非临床研究方面：根据《中华人民共和国药品管理法》，药物非临床安全性评价研究机构应当遵守药物非临床研究质量管理规范。根据《实验动物许可证管理办法》，实验动物使用许可证适用于使用实验动物及相关产品进行科学研究和实验的组织和个人。 2、临床试验方面：根据《中华人民共和国药品管理法》，开展药物临床试验应当经国务院药品	公司在药物研发过程中严格遵守药品监管部门的相关规定，具体来说： 1、非临床研究：委托的非临床安全性评价的 CRO 企业已取得药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证；委托的动物试验机构取得了《实验动物使用许可证》。 2、临床研究：公司的纳曲酮植入剂戒毒适应症的两期临床试验均取得了国家药监局的临床试验批件，临床方案经湖南省药监部门备案，临床试验机构中南大学湘雅二医院已取得戒毒专业认定的药物临床试验机构资格认定证书。

主管单位	作用和监管要求	公司在药物研发过程中是否遵守相关规定
	监督管理部门批准。开展药物临床试验，应当在具备相应条件的临床试验机构进行。根据《药物临床试验机构管理规定》，药物临床试验机构实行备案管理。根据《药物临床试验机构管理规定》，对戒毒等特殊药物需在特定机构开展药物临床试验，应当具有相应业务主管部门发放的机构资质。	3、公司按照我国药品监管法律法规的要求建立了药物研发所必须的相应的人员、设施、场地等，确保临床前研究数据及临床试验数据真实、准确。
卫健部门	开展药物临床试验，应当符合伦理原则，并经临床研究机构的伦理委员会审查同意。作为纳曲酮植入剂临床研究机构中南大学湘雅二医院的主要监管机构，我国卫健部门对药物临床试验的开展过程实施监督管理。	纳曲酮植入剂的两期临床试验均通过了中南大学湘雅二医院的伦理委员会审查，在试验过程中，公司严格遵守临床试验的开展规范，未发生临床试验事故，符合相关监管要求。
禁毒部门（公安部门）	公司纳曲酮植入剂戒毒适应症的两期临床试验的实施地点均为湖北省荆州市公安局强制隔离戒毒所，受试人员为正在接受强制隔离治疗的人员，相关人员纳入公安部门的监管，公司在相关场所进行临床试验，同时需要符合公安部门对受试人员管理的相关规定。	在临床试验的实际实施过程中，接受我国公安部门的监督管理，临床试验的试验机构中南大学湘雅二医院取得了包含精神专业、戒毒专业在内的临床试验机构认定，并配备有具备精神卫生专业资质的医护人员，在临床试验过程中，遵守了公安部门对受试者的管理规定以及对麻醉药品和精神药品管理的相关法规。

（3）相关临床试验“实施难度及壁垒很高”的具体体现

①纳曲酮植入剂在临床试验过程中，得到相关监管机构的大力支持，方得以顺利实施

长期以来，以毒品和酒精为代表的精神活性物质成瘾对人民的生命健康、财产安全和社会的稳定等产生了极大威胁，而相关成瘾却缺乏有效的治疗手段和治疗药物。公司自成立以来，就以解决精神活性物质成瘾这一世界性难题为使命，通过多年的研发创新和对毒品成瘾及受体作用机理的深入研究，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术的纳曲酮长效缓控释植入剂，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性，有望填补目前国内阿片防复吸长效治疗领域的市场空白。该创新制剂的临床方案在国内尚属首次，且因其戒毒的特殊适应症、以吸毒患者为受试者的特殊人群、特殊的临床试验方案设计和特殊试验药品，使临床试验的设计和实施难度远超常规药物。

在项目实施过程中，该试验方案得到了公安部、湖北省禁毒委、湖北省公安厅、荆州市公安局、国家药监局的大力支持。同时，公司的临床试验方案亦经过中南大学湘雅二医院的伦理委员会审核通过，作为该医院监管和指导机构的湖南卫健委亦给予了支持。

临床试验方案的设计、制定和申请环节，通常情况下，患者应在开放、自由的条件下招募，但考虑到本临床受试者为吸毒人员，其配合试验的依从性较差，且植入剂作为超长效药物，临床试验的受试及随访周期可能长达一年左右，如果在开放自由的环境下进行试验，极有可能因受试者依从性差导致脱落率高或不能按时接受回访而造成数据缺失，进一步导致试验无果而终的情形；公司纳曲酮植入剂作为戒毒领域的创新剂型，为解决上述问题，采取了与常规模式不同的做法，将 I、II 期临床试验的地点设在强制隔离戒毒所内。I 期临床试验安慰剂组为处方辅料，需植入到患者腹部，单就安慰剂组患者来讲，其无法获得潜在收益，却要承受微创植入，因此可能不被接受；II 期临床试验主要观察纳曲酮植入剂拮抗阿片类激动剂氢吗啡酮的有效性和安全性，因为氢吗啡酮本身就具有较强的成瘾性，因此该方案有不被认可的风险；上述方案均获得 CDE 认可，充分表明了 CDE 对纳曲酮植入剂创新剂型的支持。2021 年 4 月，公司纳曲酮植入剂被纳入“突破性治疗品种公示”名单；2021 年 6 月，CDE 初步审核同意公司纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸适应症豁免 III 期研究递交报产申请；2022 年 10 月 17 日，CDE 官网公示同意公司纳曲酮植入剂产品可享受优先审评审批。

患者招募及临床试验现场实施环节，得到了湖北省禁毒委员会、湖北省公安厅监管总队、荆州市公安局监管支队、荆州市公安局强制隔离戒毒所等部门的大力支持。在临床试验启动前，公司向湖北省禁毒委员会进行汇报，申请由当地的公安局强制隔离戒毒所提供场地并配合试验，上述申请得到了湖北省禁毒委员会的大力支持，湖北省禁毒委员会向湖北省公安厅监管总队出具了《关于对纳曲酮植入剂临床试验工作给予支持的函》、湖北省公安厅监管总队进一步向荆州市公安局监管支队下发《关于配合开展戒毒临床试验的通知》函。在患者招募中，荆州市公安局强制隔离戒毒所相关领导和工作人员认真组织患者培训、强化患者思想教育，使患者出于防复吸治疗目的自愿参加试验，保证了临

床试验的顺利开展。在临床试验开展过程中，荆州市公安局强制隔离戒毒所进一步提供了如下支持：①包括专用办公室、手术室、抢救室、专用病房等试验用场地支持；②为临床试验提供必要的人员支持；③临床试验持续时间较长，需要戒毒所与司法部门协调待临床试验结束后，受试者再继续完成司法行政部门强制隔离戒毒场所强制执行的隔离戒毒；④强制戒毒所作为封闭机构，有严格的管理措施，但为保证试验成功实施，戒毒所允许试验相关人员、物资进出；⑤新型冠状病毒感染特殊期间给予了特殊支持，保证了临床试验的持续推进。

如上文所述，公司的纳曲酮植入剂作为一款戒毒领域的、长效缓控释的创新制剂，属于国家戒毒临床亟需药品，其临床试验地点设置在强制戒毒所内，在临床前研究、临床试验实施过程中，相关禁毒部门、公安部门、药品监管部门、卫健委等都给予了高度的支持，保证了临床试验的成功开展与实施。

②相关临床试验的方案设计和试验实施都具备很高难度

戒毒药物临床试验不同于一般药物，其需要针对吸毒成瘾患者开展临床试验，不仅要克服吸毒成瘾患者自律性差、依从度差、临床周期长的困难，而且临床试验过程需要公安、禁毒部门、司法等相关部委及下属机构的协调与支持。公司纳曲酮植入剂作为创新剂型，是国内首次开展的超长效缓控释戒毒药物临床试验，无法参考普通药物临床试验的成功经验，需要不断与药监部门沟通设计、制定独特的临床试验方案，与公安、禁毒部门、司法等政府相关部门沟通获得其支持，并指挥、协调其他临床试验组织、参与机构统筹安排、努力实施临床试验方案。公司纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸适应症的临床试验“实施难度及壁垒很高”主要体现在以下方面：临床试验方案（一）：开放还是定点；临床试验方案（二）：如何设置“安慰剂”组；临床试验时间长；临床风险大；管理难度大等方面，具体情况如下：

难度及壁垒	实施难度	壁垒
临床试验方案（一）：开放还是定点	通常情况下，患者应在开放、自由的条件下招募，但考虑到本临床受试者为吸毒人员，其配合试验的自律性差、依从性较差，且植入剂作为超长效药物，临床试验的受试及随访周期可能长达一年左右，如果在开放自由的环境下进行试验，极有可能因受试者依从性差导致脱落率高或不能按时接受回访而造成数据缺失，进一步导致试验无果而终的情形；公司纳曲酮植入剂作为戒毒领域的创新剂型，为解决上述问题，采取了与常规模式不同的做法，将临床试	如在开放、自由环境下招募患者，需要各参与方拥有较强的患者资源，支持长期试验的实施和完成，但因为患者的特殊性，预计完成试验仍有很大的难度。如在强戒所完成临床试验，需要药监部门对试验方案的认可，需要禁毒、公安、司法等部门对试验的大力协调和支

难度及壁垒	实施难度	壁垒
	验的地点设在强制隔离戒毒所内，需要得到药监、禁毒、公安、司法等相关部门的协调与支持。	持，不仅要求相关产品具有较好的临床疗效和巨大的社会价值，还需要公司具有较强的资源协调和管理能力，才能顺利完成临床试验。
临床试验方案（二）：如何设置“安慰剂”组	植入剂这种特殊剂型的安慰剂增加了制剂研究的难度和工作量：1、在 II 期临床试验中，需要生理盐水作为氢吗啡酮的“安慰剂”，但氢吗啡酮作为精神类药物受到严格管制，如果采取常规做法将相关药瓶“磨字”进行编盲处理的方式无法满足监管需求；各组织方创新性地将受试者进行编盲，设置了盲态组与非盲态组，两组人员按照预先编制的密码表进行操作，彻底解决了麻醉药品管理和设盲的矛盾，但是这使得原本就非常复杂的试验设计变得更为复杂和难于操作；2、在 II 期临床试验中，安慰剂激发的时间点设置了随机模式，进一步增加了试验的复杂程度和操作难度。	“安慰组”的设计非常考验公司及临床试验执行团队，不仅需要各方对产品非常熟悉、了解，能够设计出顶层的方案，满足监管需求的同时也能突出产品的疗效、安全性优势，也需要各方具备强大的执行能力，能根据现场具体情况随机应变、因地制宜地制定具体的操作计划，处理复杂、琐碎的细节问题。
临床试验时间长	I 期临床试验，主要目的是考察试验药物的安全性。试验设计分为“低、中、高”三个剂量组，只有在证明前序剂量组剂量充分安全的情况下才能开始后续剂量组试验，加上纳曲酮植入剂体内有效缓释时间长，单剂量组给药至疗效结束约需要半年时间，除给药环节外，每个受试者还需完成知情同意、体检、试验观察等流程，参与试验的时间可长达一年以上。即使是健康人群，参与和配合如此长时间的试验过程，其管控难度都是很大的。	主要难度体现在单个受试者参与试验时间长，在常规模式下难以保证受试者的依从性和配合性，需要公安、司法、禁毒等政府部门的强力协调与支持，疗效一般的普通产品难以获得政府跨体系的支持。
临床风险大	II 期临床试验采用了“模拟吸毒”的试验设计，使用氢吗啡酮代替海洛因。临床上，海洛因与氢吗啡酮的药效相似，注射后都会使人的瞳孔收缩，可以满足临床观测需求。氢吗啡酮有很强的镇静作用，可能引起如下不良反应：如呼吸抑制、呼吸暂停，并在较重程度上可出现循环抑制、呼吸骤停、休克、心跳骤停等。因此，试验过程中使用该药品，有非常大的风险。一旦使用不慎，受试者可能出现生命危险。在临床试验设计中，公司制定并安排严格遵守《临床风险控制计划》并做了相关培训和现场演练，在试验现场准备了急救药品、呼吸机、除颤仪等急救物资，务必严格确保临床试验中的受试者安全。	与多数、普通药品不同，在以吸毒患者为主要受试者人群中使用氢吗啡酮本身就具有较大风险。不仅需要相关产品具有较好的临床疗效和巨大的社会价值才能获批临床试验，也需要临床试验组织方具有较强的现场管理能力，做好突发情况下的应变。
管理难度大	受试者都是吸毒人员，有不同程度的人格问题甚至人格障碍，在试验中配合程度很低，配合试验的自律性差、依从性较差，比一般的临床试验需要更多的受试者管理工作。	一方面要求申报者有效协调临床试验参与方，做好长期的组织、安排工作；另一方面，也需要公安、司法、禁毒等政府部门的强力协调与支持。

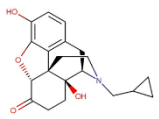
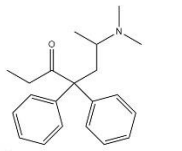
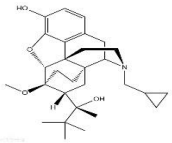
如上所述，公司纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸适应症的临床试验在临床试验方案设计、临床试验时间、临床风险、管理难度等方面具有较高的实施难度和壁垒。

（二）原研药纳曲酮相对于其他戒毒药物的优劣势，选择纳曲酮进行剂型改良的主要考虑因素。结合国内对于改良型新药研发的一般要求，以及药品主管部门针对纳曲酮植入剂戒毒相关适应症研发的特定要求，说明临床试验方案以及各临床试验指标的具体含义和意义，分析目前已有的试验数据和结果能否符合相关要求，具有明显临床优势的体现；

1、原研药纳曲酮相对于其他戒毒药物的优劣势，选择纳曲酮进行剂型改良的主要考虑因素。

（1）原研药纳曲酮相对于其他戒毒药物的优劣势

目前，用于阿片成瘾的治疗药物包括以阿片受体拮抗剂纳曲酮（口服、微球注射）为代表的拮抗疗法和以口服阿片受体激动剂美沙酮和丁丙诺啡为代表的替代疗法。主要药品的详细对比情况如下：

药物有效成分	纳曲酮	美沙酮	丁丙诺啡
分子结构			
分子式（分子量）	$C_{20}H_{23}NO_4$/341.401	$C_{21}H_{27}NO$/309.45	$C_{29}H_{41}NO_4$/490.07
首个药物获批上市时间（全球）	1984 年	1960S	1981 年
说明	对 μ，δ，κ 阿片受体均有阻断作用，靶向阿片受体系统，与 μ 阿片受体实现“强结合”，从而牢牢占据阿片受体，阻断外源及内源性阿片类物质作用。屏蔽了大部分的主观和客观影响，包括呼吸抑制，瞳孔缩小，欣快感及对毒品的渴求。	为 μ 阿片受体激动剂，20 世纪 60 年代初期发现此药具有治疗海洛因依赖脱毒和替代维持治疗的药效作用，使用“以小毒替代大毒”的方式，以成瘾性更低的精神活性物质替代阿片类毒品。	为部分 μ 阿片受体激动剂，被单独或与纳洛酮联用用于阿片成瘾的替代治疗，使用“以小毒替代大毒”的方式，以成瘾性更低的精神活性物质替代阿片类毒品。比美沙酮更少出现心电图 QT 间期延长。
治疗原理	阿片受体拮抗剂	阿片受体激动剂	阿片受体激动剂
成瘾性	无	CSA2[1] 高度潜在成瘾性	CSA3[1] 中度潜在成瘾性
优势	拮抗疗法无潜在成瘾性，从治疗机理方面有显著优势	是国内普遍采取的维持治疗模式	成瘾性、安全性方面略优于美沙酮
劣势	口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问	具有高度成瘾性，无法帮助吸毒患者实现完全戒毒，此外还有	具有中度成瘾性，无法帮助吸毒患者实现完全戒毒，此外还有潜在的

药物有效成分	纳曲酮	美沙酮	丁丙诺啡
	题，而注射用纳曲酮微球释放时间较短，不良反应较多，且未在国内上市	潜在的安全性问题	安全性问题

注 1：The Controlled Substances Act（CSA）《管制物质法案》是建立美国联邦药物政策的法规，根据该法规对某些物质的制造、进口、拥有、使用和分销进行监管，共分为 5 级，数值越低，成瘾性越强。

在替代疗法方面，服用美沙酮、丁丙诺啡等阿片受体激动剂存在潜在成瘾性和安全性问题：目前我国国内主要采用口服美沙酮及丁丙诺啡在康复阶段进行维持治疗（替代治疗），美沙酮和丁丙诺啡是人工合成的μ阿片受体激动剂。该类产品预防阿片成瘾复吸的原理是替代疗法：通过长期服用一种成瘾性较低的精神活性物质代替阿片等成瘾性较高的精神活性物质使得患者逐步摆脱对阿片的“心瘾”。虽然美沙酮和丁丙诺啡可以解决吸毒患者对阿片类毒品的依赖效应，提升其精神状态和生活质量，并有效减少疾病的传播；但该种治疗方式并未从根本上解决阿片成瘾患者的成瘾问题，阿片成瘾患者仍对精神活性物质存在依赖，也有可能引起新的精神活性物质滥用问题甚至进一步导致美沙酮泛滥等社会问题，无法从根本上解决吸毒患者的复吸问题；同时，基于其成瘾性，美沙酮在我国列入精神类药品管理，患者服用需要在指定的医疗场所进行，相关医疗场所需要花费较多人力物力进行监督管理；此外，美沙酮用量在超过个体耐受量时，有可能引起致命的呼吸抑制症状，存在潜在安全性问题[1]。

在拮抗疗法方面，主要是纳曲酮相关制剂：纳曲酮是一种阿片类物质拮抗剂，对μ，δ，κ阿片受体均有阻断作用。纳曲酮治疗阿片成瘾的基本原理是一方面纳曲酮对阿片受体有很强的亲和力（是海洛因、吗啡等阿片类毒品的 30-80 倍），可以阻断外源性的阿片类物质与阿片受体结合，通过拮抗作用靶向奖赏机制的关键通路，起到对阿片物质依赖和酒精使用障碍的治疗作用，对预防阿片复吸以及酒精使用障碍方面的治疗机理明确；另一方面，若在接受纳曲酮治疗后再使用阿片类物质，部分人群可能产生包括打哈欠、流涕、发冷、疼痛等在内的一系列戒断症状，进而起到防复吸的作用。纳曲酮作为无潜在成瘾性的阿片受体拮抗剂，治疗机理明确，能够较好的减少吸毒患者的“心瘾”问题，

[1] Gavin Bart MD, FACP, FASAM （2012） Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery, Journal of Addictive Diseases, 31:3, 207-225

具有较高的临床价值。纳曲酮在 1984 年获得美国 FDA 批准，用于阿片类成瘾患者防复吸治疗，在长期的临床使用中已经成为经典的防复吸治疗药物。

但目前获批的纳曲酮制剂也有一些问题，需要进一步改良。口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问题，而注射用纳曲酮微球释放时间较短，不良反应较多，且未在国内上市：

（A）口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低和不良反应较多等问题：a、患者依从性差：由于纳曲酮在体内的半衰期较短，纳曲酮片剂需要每天服用，戒毒意志不坚定者或者在其使用纳曲酮期间没有得到家庭/社会足够或有效的支持、帮助和监督，随时可能放弃服用纳曲酮而选择重新吸毒，导致患者的依从性差，复吸率高。美国国家药物滥用研究院（NIDA）的一项调查表明，在 276 名希望接受纳曲酮口服片剂治疗的患者中，能够坚持服药 60 天的只有 6%，能够坚持服药 9 个月的只有 2%；另一项调查显示 252 名街边海洛因成瘾患者在接受纳曲酮治疗过程中，坚持服药 60 天的只有 5%，没有人坚持到 9 个月[2]；b、口服纳曲酮生物利用度低：口服给药后，纳曲酮的首过效应明显，口服生物利用度约为 5%至 40%，相对生物利用度较低；c、不良反应较多：口服纳曲酮的给药量较大，每天给药量为 50mg；较大的给药量也容易使患者产生食欲下降、恶心、呕吐等胃肠系统症状，进一步降低了患者的依从性[3]；d、此外，国内的盐酸纳曲酮口服片剂已于 2015 年因生产车间搬迁等因素影响而停产；因此，在阿片成瘾的拮抗治疗领域，我国阿片成瘾患者面临无药可用的局面。

（B）国外已上市的注射用微球（Vivitrol®）无法解决患者依从性问题且不良反应相对较多

a、相关临床数据显示，国外已上市的注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）的作用时间短，缓释时间仅为 4 周，需要多次给药，仍无法解决患者依从性问题；b、注射用微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低；c、此外，该款产品尚未在我国上市，我国阿片成瘾患者亦无法

[2] Betty Tai, Ph.D. Jack Blaine,M.D., Naltrexone: An Antagonist Therapy for Heroin Addiction, National Institute on Drug Abuse National Institutes of Health, November 12-13,1997

[3] 刘志民，连 智，孙桂宽，鲍彦平，李晓东，宋森林，刘锐克.盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查[J] 中国药物依赖性杂志，2008, 17（6）:439-444

在康复治疗阶段使用该产品。

（2）选择纳曲酮进行剂型改良的主要考虑因素

①纳曲酮作为经典戒毒药物，机制明确、疗效显著，但目前临床上缺乏纳曲酮制剂

如上文所述，纳曲酮用于治疗毒品成瘾具有治疗机制明确，无成瘾性等优点，在治疗机理方面、成瘾性方面相比美沙酮、丁丙诺啡等药物活性成分均具有显著优势，具有较强的临床和社会价值。但目前纳曲酮注射微球尚未在中国上市，国产口服纳曲酮片已经停产，国内没有可以防阿片复吸的拮抗药物，仍然依赖以美沙酮为代表的替代疗法，其相应治疗所耗费的人力、物力资源较大，且有成瘾性和安全性问题。临床方面，迫切需要新型纳曲酮制剂满足治疗需求。

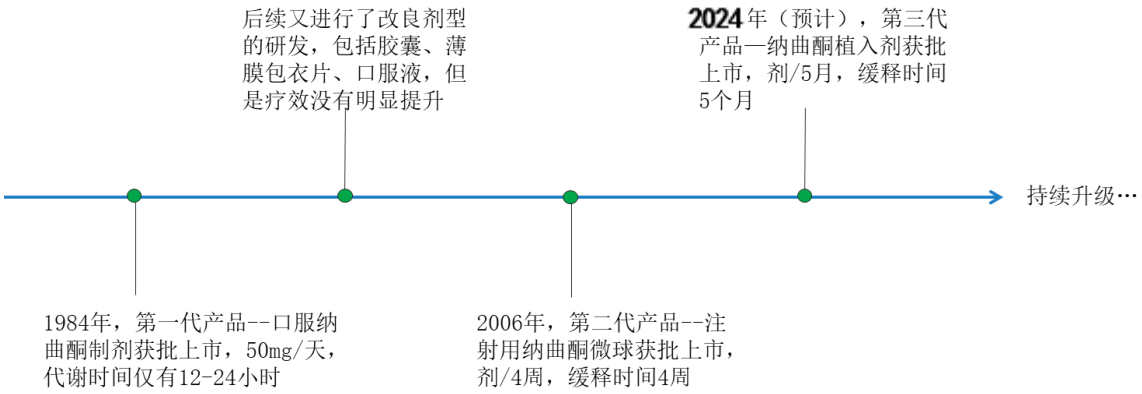
②市场需求大、产品空间大

阿片成瘾治疗是一个市场需求大、产品空间大的市场。存量市场方面，根据 IQVIA 数据显示，**2022 年**阿片成瘾治疗的全球主要市场销售额（仅考虑纳曲酮、美沙酮、丁丙诺啡和丁丙诺啡+纳洛酮复方等几种最常用的用于阿片物质防复吸药物活性成分）为 **26.89** 亿美元。潜在需求市场方面，考虑到目前的治疗方式在有效性、患者依从性、不良反应等方面的问题，阿片物质防复吸以及酒精使用障碍治疗的潜在市场尚未得到充分开拓；根据弗若斯特沙利文分析，中国 2021 年阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模约为 167.63 亿元，全球 2021 年阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模约为 1,766.54 亿元。**根据相关逻辑推算，考虑吸毒人群变化后，2022 年全球和国内阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模分别约为 1,737.59 亿元和 137.90 亿元。**根据各省（直辖市、自治区）禁毒管理机构披露的支出预算，我国 2022 年各省（自治区、直辖市）预计投入的强制戒毒预算合计超过 100 亿元。

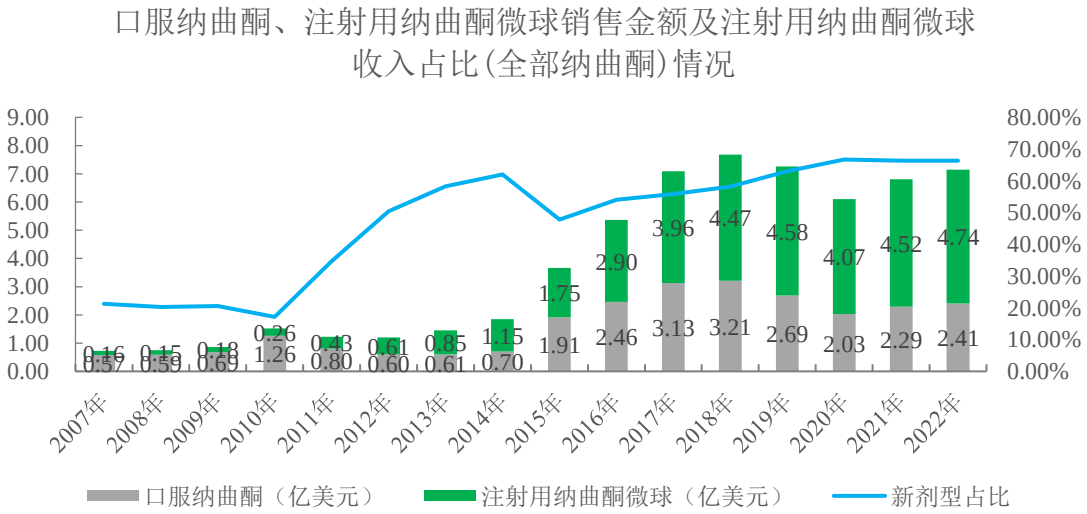
鉴于目前国内普遍采用的替代疗法，若能开发一款纳曲酮新剂型，不仅可以满足临床迫切需求，也将为降低毒品成瘾人数，提升社会整体福利贡献重要力量，具备明显的经济和社会价值。

③现有剂型的问题限制了纳曲酮在戒毒治疗中的应用，海外已有改良剂型上市，剂型升级替代趋势明确

基于纳曲酮对阿片受体的强拮抗作用，纳曲酮具备解决精神活性物质成瘾问题的广阔应用前景，但由于其口服剂型半衰期短、生物利用度相对较低、成瘾患者定期使用的依从性差等问题限制了其在临床中的应用，因此改良剂型的研发一直是主旋律。梳理纳曲酮制剂研发历史，主要如下：



根据 IQVIA 的数据，全球纳曲酮制剂的销售金额从 2007 年的 0.73 亿美元增长到 **2022 年**的 **7.15 亿**美元。注射用纳曲酮微球自 2006 年获批上市后，销售维持快速增长趋势，销售金额从 2007 年的 0.16 亿美元增长到 **2022 年**的 **4.74 亿**美元；自 2012 年起，其销售金额占纳曲酮销售金额的比例首次超过 50%后，一直维持较高比例，其销售金额的增长已经成为拉动纳曲酮收入增长的主要动力，体现出纳曲酮制剂领域内升级替代的现象。



虽然对比口服纳曲酮制剂，注射用微球（Vivitrol®）有了明显的升级，其缓释时间长达 4 周，明显长于普通口服制剂，一定程度上提升了患者的依从性，

但 4 周的缓释时间意味着患者仍然需要多次频繁给药，无法从根本上解决患者依从性问题，且该药需进行肌肉注射，注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低。此外，该药尚未在我国上市。因此，临床上迫切需要一款更优的产品来解决上述问题。

发行人核心研发团队通过对毒品成瘾及受体作用机理的深入研究，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术以及首款[4]在国家药监局备案的国产药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。作为最新一代纳曲酮创新制剂，有望解决此前制剂的临床不足，更好的发挥纳曲酮的临床治疗潜力，带动临床治疗水平的提升，该适应症已经于 2022 年 12 月提交上市注册申请，于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理，并享受优先审评审批政策，预计于 **2024 年二季度**获批上市。

2、结合国内对于改良型新药研发的一般要求，以及药品主管部门针对纳曲酮植入剂戒毒相关适应症研发的特定要求，说明临床试验方案以及各临床试验指标的具体含义和意义，分析目前已有的试验数据和结果能否符合相关要求，具有明显临床优势的体现

根据国家药品监督管理局药品审评中心 2020 年 12 月发布的《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》，其对改良型新药提出了明确的研发要求：在目标适应症中，对比已有的标准治疗，新药或新的治疗手段可显著提高疗效；或在不降低疗效的同时，显著降低当前用药患者的不良反应或用药的相关风险，或显著提高患者用药依从性。查询相关政策文件，未发现药品主管部门针对纳曲酮植入剂戒毒相关适应症的研发有其他特定要求。因此，公司纳曲酮植入剂作为改良型新药，需要满足改良型新药研发提升有效性、安全性或依从性的目标原则。

[4] 2023 年 2 月 17 日，广州帝奇医药技术有限公司、上海丽珠制药有限公司的聚（D,L-丙交酯）（供注射用）及聚（D,L-）丙交酯已在 CDE 的“药用辅料登记数据”分别备案，因此目前共有 3 款已备案的聚（D,L-丙交酯）辅料，目前尚未查询到该等辅料品种关联的原料备案信息。

（1）I 期临床试验方案及主要临床试验指标的意义

纳曲酮植入剂 I 期临床试验，研究目的为研究纳曲酮植入剂在体内的安全性和药代动力学情况，主要是评价纳曲酮植入剂给药后的耐受性及药动学特征，有两个目的，一是考察该药物是否安全，即所谓的“耐受性”；二是检测受试者体内药物成分的含量，评价药物在人体内释放是否能够达到“均衡、稳定”的缓释效果，即能够缓释时间长度。根据临床试验的设计，安全性主要指标为不良事件数量；药代动力学主要考察有效血药浓度和缓释时间，口服纳曲酮和纳曲酮植入剂组在安全性和药代动力学方面对比如下：

考察维度	组别	考察指标	指标说明	临床试验结果	意义
安全性	口服盐酸纳曲酮片组	不良事件	是指受试者在接受药物治疗或研究时所发生的，未能预见的医疗事件，但与所用药物不一定存在因果关系	32 例（口服纳曲酮）	口服纳曲酮仅考察了 7 天的不良反应，而植入纳曲酮的试验周期近 150 天，两组的不良事件数量接近，说明植入剂型安全性更好。
	纳曲酮植入剂植入组			36 例（均为“一过性”）	
药代动力学	纳曲酮植入剂植入组	有效血药浓度	通常指最低治疗浓度和最低中毒浓度之间的范围	快速达到有效血药浓度（1ng/ml），0.75g 及 1.5g 纳曲酮植入剂植入组的有效血药浓度峰值小于 6ng/ml，药物释放均衡、稳定	1、纳曲酮植入剂植入组有效血药浓度峰值较安慰剂组峰值低，且更加平稳、持久。 2、缓释时间远超口服盐酸纳曲酮片组，可以大幅提升依从性，从而提升疗效。
		缓释时间	指有效血药浓度的持续时间	近 150 天	
	口服盐酸纳曲酮片组	血药浓度峰值	用药后药物进入血液所达到的最大血液浓度	近 20ng/ml	
		药物半衰期	是药物在体内或血浆内浓度代谢一半所需要的时间	12-24 小时	

综上，不同剂量组剂量范围内，给予受试者纳曲酮植入剂后受试者均安全可耐受；药代动力学数据显示纳曲酮植入剂相比口服片剂在血药浓度的稳定性和释放时间方面具有较显著优势，符合改良型新药的研发原则。

（2）II 期临床试验方案及主要临床试验指标的意义

纳曲酮植入剂 II 期临床试验，主要为了考察纳曲酮植入剂拮抗阿片类激动

剂氢吗啡酮的有效性和安全性。氢吗啡酮是一种阿片类物质，注射后可引起瞳孔收缩。在进行氢吗啡酮激发后，测试瞳孔直径的变化情况，以验证纳曲酮植入剂对氢吗啡酮的拮抗作用；同时，采用 VAS 问卷评分的方式，测试受试者植入纳曲酮植入剂后是否对氢吗啡酮仍有渴求，以验证药物效果。有效性指标方面主要是接受氢吗啡酮激发挑战的人数比例、瞳孔直径、VAS 评分；安全性指标是不良事件等级。

考察维度	组别	考察指标	指标说明	临床试验结果	意义
有效性	高剂量组	氢吗啡酮激发挑战的人数比例	能够接受高剂量氢吗啡酮激发挑战的人数比例越高，说明纳曲酮植入剂对氢吗啡酮的拮抗作用越强，有效性越好	66.7%（植入后第 150 日）	纳曲酮植入后，接受高剂量氢吗啡酮激发挑战的人数比例较植入前明显提升，且高剂量组疗效更好
	低剂量组			33.3%（植入后第 150 日）	
	纳曲酮植入剂植入前			0.00%	
	高剂量组	瞳孔直径	由于氢吗啡酮注射后瞳孔产生收缩反应，使得瞳孔直径数据远离基值（纳曲酮植入剂植入前氢吗啡酮激发的瞳孔直径的中位斜率值），数据越靠近零轴说明对氢吗啡酮的拮抗效果越好	-0.008（植入后第 150 日）	纳曲酮植入剂植入后，瞳孔直径的中位斜率均较植入前大幅靠近零轴，说明纳曲酮植入剂在第 150 天仍对氢吗啡酮有较强拮抗作用，且高剂量组疗效更好
	低剂量组			-0.016（植入后第 150 日）	
	纳曲酮植入剂植入前			-0.033	
	高剂量组	VAS 评分	通过询问包括“你感觉到药物的作用吗？”，“你现在的愉悦感如何？”，“你喜欢这个药物吗？”等问题直接判断患者的主观感受，数据越靠近零轴说明对氢吗啡酮的主观渴求越弱	0.00（植入后第 150 日）	纳曲酮植入后，VAS 评分数据较植入剂前大幅靠近零轴，说明纳曲酮植入剂在植入 150 天后仍可拮抗受试者对氢吗啡酮的主观渴求效应，且高剂量组疗效更好
	低剂量组			0.02（植入后第 150 日）	
	纳曲酮植入剂植入前			0.16	
安全性	高剂量组	不良事件等级	是与药物的相关性判定为肯定有关、可能有关、很可能有关的不良事件	不良事件均为轻度或中度，结果均为“缓解”或“痊	高、低剂量组安全性接近，均较好
	低剂量组				

考察维度	组别	考察指标	指标说明	临床试验结果	意义
				愈”，且植入部位局部反应无严重（3级）反应	

从氢吗啡酮激发挑战的人数比例、瞳孔直径、VAS 评分等有效性指标看，无论是高剂量组或是低剂量组，在第 150 天均可有效拮抗氢吗啡酮，并降低受试者对其的主观渴求，同时，高剂量组（1.5g）的疗效明显优于低剂量组（0.9g）；安全性方面，高剂量组与低剂量组一致，符合改良型新药的研发原则。

（三）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症 I 期和 II 期临床试验受试者较少、豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的背景和原因。NDA 的进展情况，与主管部门的沟通情况，主管部门的要求和主要意见；

1、纳曲酮植入剂戒毒相关适应症 I 期和 II 期临床试验受试者较少、豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的背景和原因。

（1）纳曲酮植入剂临床试验的入组人数符合相关规定，满足临床试验需求

根据现行的临床实践，相关临床试验的入组较少的情况主要取决于以下情形：①适应症类型，如果是罕见疾病，因为其患者人数较少，可能存在临床试验受试者较少的情形；②改良型药物，因为疗效相对确切，可能存在临床试验受试者较少的情形；③特定的统计学需求，如治愈率、有效率等频率指标越大，需要的样本量越小，显著性水平越高、需要的样本量越小；④试验方案的设计，例如单臂临床试验通常需要受试者人数较少。

纳曲酮植入剂 I 期临床试验包含药代动力学和耐受性研究，其中包括了 3 个药物试验组，每组 10 例。病例数符合《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》建议的每组通常设计为 8-12 例。I 期临床中也设计了 6 例安慰剂对照，以便进一步对辅料的安全性进行评估，为药物的安全性判断提供一个参照。因此 I 期临床共包括了 36 例受试者，试验过程中有 2 例患者脱落后增补入组，共入组 38 例受试者。

纳曲酮植入剂 II 期临床试验包含药代动力学和药效研究。方案设计参考了纳曲酮注射微球（Vivitrol®）的药效临床试验，在 Vivitrol®临床研究中，3 个不

同剂量组共入组了 27 例患者。纳曲酮植入剂 II 期临床除了药效研究外，还包括了药代动力学研究。考虑到可能的脱落，将每个剂量组患者初步确定为 15 例，试验过程中有 1 例患者脱落后增补入组，共入组 31 例受试者。

相关临床试验人数得到了主管部门的认可：公司在制定、设计临床方案前均有与 CDE 请示沟通，得到 CDE 的认可；并在后续进一步获得了临床单位伦理委员会专家的认可，且成功备案；在后续与 CDE 多次沟通及申报注册环节，也未因该类问题而被质疑、问询或者补充试验，进一步佐证了受试者人数的合规性。

综上，纳曲酮植入剂 I 期、II 期临床试验入组人数系根据药物临床试验的相关原则、相关竞品的临床试验设计所制定，满足我国对于临床试验的相关要求，临床试验人数亦得到主管部门的认可。

（2）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症 I 期和 II 期临床试验受试者较少有其特殊的背景情况：

①受试者主要为吸毒人群，患者群体特殊、试验周期长

正常情况下，患者应在开放、自由的条件下招募，但考虑到本临床受试者为吸毒人员，其配合试验的自律性差、依从性较差，且植入剂作为超长效药物，临床试验的受试及随访周期可能长达一年左右，如果在开放自由的环境下进行试验，极有可能因受试者依从性差导致脱落率高或不能按时接受回访而造成数据缺失，进一步导致试验无果而终的情形。公司纳曲酮植入剂作为戒毒领域的创新剂型，为解决上述问题，采取了与常规模式不同的做法，经过药监、禁毒、公安、司法等相关部门的协调与支持，将临床试验的地点设在荆州市强制隔离戒毒所，其作为封闭管制场所和吸毒患者的特殊人群，其招募难度相对较高。此外，因为纳曲酮植入剂临床试验持续时间长于普通药物且相关临床试验地点存在特殊性，客观上也是造成受试者人数较少的因素之一。

②纳曲酮植入剂作为改良制剂，少量的受试者已经能在统计学层面证明其安全性、有效性

纳曲酮植入剂 I 期临床试验，评价纳曲酮植入剂给药后的耐受性及药动学特征，有两个目的，一是考察该药物是否安全，即所谓的“耐受性”；二是检测

受试者体内药物成分的血药浓度，评价药物在人体内释放是否能够达到“均衡、稳定”的缓释效果，能够持续缓释时间。安全性方面，在 0.75g~2.25g 剂量范围内，给予受试者纳曲酮植入剂后受试者均安全可耐受，其中发生频率比较高且与研究药物可能有关的不良事件主要为“植入部位局部反应”和“肝功能异常”，通过合理的合并药物治疗或适当的处理，所有不良事件均可恢复。药代动力学方面，植入剂血药浓度个体差异小，能在 4 个小时前达到有效血药浓度（1ng/ml），持续有效释放近 150 天，药物释放均衡、稳定。经推算 0.84g~1.47g 植入剂给药剂量可保证给药期间药物浓度保持在有效血药浓度（1ng/mL）以上水平。药代动力学数据显示纳曲酮植入剂相比口服片剂在血药浓度的稳定性和释放时间方面具有较显著优势。

纳曲酮植入剂 II 期临床试验，主要为了考察试验药物的疗效，即该药物能否阻断阿片类药物的激动作用，意图通过试验证明，受试者埋植纳曲酮后，再吸毒将没有原来那种“上头”的感觉，也体验不到海洛因的欣快感，从而放弃吸毒。在拮抗强度方面：1.5g 纳曲酮组在植入后第 30、60、90 天全部受试者能够接受最大剂量氢吗啡酮的挑战；在第 150 天，全部受试者能够接受 7.5mg 剂量氢吗啡酮的挑战，66.7%受试者能够接受最大剂量氢吗啡酮（相当于纯海洛因 68mg，已能覆盖绝大多数阿片成瘾患者的用量）挑战，疗效优于 0.9g 纳曲酮组。两个纳曲酮剂量组的主要评价指标显示与基线访视比差异均有统计学意义，说明纳曲酮植入给药 150 天依然能有效拮抗 13.5mg 氢吗啡酮。“瞳孔直径”试验中所有访视的全序列氢吗啡酮激发的中位斜率数据显示：在纳曲酮植入剂植入后的第 7 天注射氢吗啡酮后，相关斜率数据较植入前 7 天数值大幅接近零轴，提示纳曲酮对氢吗啡酮产生了拮抗作用，数据显示能保持拮抗作用达 150 天。VAS 评分试验中所有访视的全序列氢吗啡酮激发的中位斜率，数据显示纳曲酮植入剂对氢吗啡酮具有拮抗作用且有统计学意义，且 1.5g 纳曲酮对全序列氢吗啡酮的拮抗作用优于 0.9g 纳曲酮。

（3）豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的背景和原因。

①豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的背景与过程

2020 年 7 月 8 日，国家药品监督管理局发布了《突破性治疗药物审评工作程序（试行）》，“药物临床试验期间，用于防治严重危及生命或者严重影响生存

质量的疾病且尚无有效防治手段或者与现有治疗手段相比有足够证据表明具有明显临床优势的创新药或者改良型新药等，申请人可以在 I、II 期临床试验阶段,通常不晚于 III 期临床试验开展前申请适用突破性治疗药物程序。”公司评估认为，公司自主研发的纳曲酮植入剂阿片滥用是严重危及生命且严重影响生存质量的疾病，目前国内尚无有效防治手段，与盐酸纳曲酮片以及美国获批上市的注射用纳曲酮缓释微球相比，具有明显的临床优势，符合突破性治疗药物的定位。公司于 2021 年 2 月 23 日向 CDE 递交突破性治疗药物申请表，经充分论证，CDE 于 2021 年 4 月同意将纳曲酮植入剂纳入突破性治疗品种名单中。

2021 年 5 月 11 日，公司向 CDE 提出沟通交流申请，咨询“纳曲酮植入剂已完成临床Ⅰ期和Ⅱ期试验研究、群体药代动力学/药效学建模分析与研究总结，现新增纳曲酮植入剂医疗机构制剂的临床研究试验数据。从临床方面，已完成的临床研究数据及相关工作基础是否足以支持本品附条件上市？”在本次沟通交流申请中，公司提供了充足的证据证明纳曲酮植入剂的安全有效，CDE 反馈“初步审核同意豁免本品 III 期研究递交报产申请。”公司已于 2022 年 12 月向 CDE 提交新药注册申请，并于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理。

②豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的原因

A、目前我国在阿片类物质成瘾的脱瘾治疗领域尚无有效治疗手段

吸毒成瘾是一种严重危及生命的重大疾病与公共卫生问题，阿片类物质的成瘾治疗过程主要分为三个阶段，分别为脱毒治疗阶段、康复治疗阶段（脱瘾治疗）和后续照管阶段，其中脱瘾治疗阶段是整个成瘾治疗的关键阶段。目前国内外在脱毒治疗方面有相对成熟的方案，而在脱瘾治疗方面缺乏有效治疗方案。我国目前主要采取的是以美沙酮为代表的阿片受体激动剂进行维持治疗，无法从根本上戒除毒瘾，亦存在潜在的安全性问题和监管成本高的问题；现有的阿片拮抗剂盐酸纳曲酮片剂和注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）在不良反应、患者依从性等方面均存在一定问题，且由于国产盐酸纳曲酮片的停产以及 Vivitrol®未在我国上市，我国患者在阿片成瘾的拮抗治疗领域面临无药可用的局面。因此，我国亟需一款安全、患者依从性高、治疗效果好的药品以解决上述问题。

B、已完成的临床试验已充分证明产品的临床价值

如上文所述，公司已完成的纳曲酮植入剂 I 期临床试验和 II 期临床试验已从安全性、患者依从性、有效性等方面充分证实了纳曲酮植入剂在预防阿片类毒品复吸方面相比盐酸纳曲酮片剂和注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）等具有较大优势，临床价值高。

C、科研试用以及院内制剂临床试验研究数据，已经充分证明发行人纳曲酮植入剂产品的疗效及安全性

2020 年 12 月，公司第二次向 CDE 提交戒毒适应症相关沟通申请时，曾首次申请豁免 III 期临床试验，根据该次的书面及后续的视频会议沟通结果，CDE 初次未同意豁免 III 期临床试验，主要结论为：本品临床Ⅱ期试验设计合理，研究结果提示单次给药本品 1.5g 可有效持续 150 天拮抗外源性阿片类物质的激动效应。本品为全新给药途径的长效缓释制剂，现有临床研究数据尚不足以支持免三期临床试验，可能要继续开展临床研究，在临床方案上，专家可以提出简单的创新思路设计。双方达成一致，由申请人进一步提供资料。因此，根据上述沟通结果，CDE 总体认可公司的Ⅱ期试验设计及结果，该试验的临床方案设计参考了国外已获批的 Vivitrol®的临床设计，从“瞳孔直径”等客观指标方面提供了纳曲酮植入剂可长期、持续拮抗阿片类物质的重要证据，CDE 建议公司进一步提供更多关于产品有效性方面的客观证据以证明纳曲酮植入剂对防止吸毒患者复吸方面有直接作用。

根据 CDE 的要求及建议，公司在 2021 年 5 月申请的第三次书面沟通中，进一步补充提供了科研试用以及院内制剂临床试验的相关研究数据，并再次提交了豁免 III 期临床试验的申请，CDE 的临床部门综合考虑了产品的社会价值、I 期和 II 期临床试验的优异试验数据以及补充资料所揭示的纳曲酮植入剂的有效性后，最终初步同意公司产品豁免 III 期临床试验，提交报产申请。

该等补充资料的基本情况如下：

（A）科研试用时期的相关研究数据证明纳曲酮植入剂安全、有效

2020 年 1 月，国家药监局发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，该规定的正式发布标志着我国首次将真实世界研究数据作为

新产品获批上市的有效性和安全性的重要证据。根据该规定，真实世界数据是指来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据，可来源于包括但不限于卫生信息系统、医保系统、疾病登记系统及其他特殊数据源等在内的医疗卫生系统数据；同时，该规定明确指出，真实世界证据可应用于支持药物监管决策，涵盖上市前临床研发以及上市后再评价等多个环节。

因此，根据在视频沟通过程中 CDE 的建议，公司向 CDE 补充提交了在国家禁毒委员会支持下，并在湖北省禁毒委员会办公室监督及复查下完成的真实世界研究数据：

基于我国禁毒的严峻形势和缺乏有效治疗药物的局面，在纳曲酮植入剂形成初代产品及技术后、正式开展临床试验前，我国国家禁毒委曾批准该产品对吸毒成瘾患者进行科研试用：2007 年 7 月 13 日，国家禁毒委员会向湖北省禁毒委员会下发《关于对在湖北科研试用 1+3 长效抗复吸戒毒技术的批复》（禁毒办复[2007]03 号），批复同意湖北省禁毒委会同深圳思沃（原湖南赛沃全资子公司）、北京大学深圳医院对“1+3 长效抗复吸戒毒技术”在湖北省一定范围内遵循有关规定，开展科研试用。

2008 年 8 月 29 日，湖北省禁毒委完成了对相关科研试用事项的追踪检查，根据湖北省禁毒委员会办公室向国家禁毒委员会办公室提交的《“1+3”长效抗复吸戒毒技术科研试用情况汇报》，在湖北省开展“科研试用”、“1+3 长效抗复吸戒毒”，取得了阶段性成效。在湖北科研试用 879 例，经查无一例死亡、伤残，无一例医疗纠纷，经比较公正、客观的回访、追踪，采取现场突击吗啡尿检的方法进行测试，经“1+3”治疗后，能保持一年操守率的患者达 86%，能保持半年操守率的患者达 93%，能保持三个月操守率的患者达 96%。

综上，临床前湖北省禁毒委的科研试用结果，已经充分证明了纳曲酮植入剂产品的药效及安全性，也为后续临床的顺利开展奠定了基础；同时，上述研究数据虽在相关指引发布前完成，但相关数据是在我国禁毒机构监督、调查和统计下完成的，符合 CDE 关于支持真实世界研究数据推动药品研发上市的研究理念，该数据也为 CDE 提供了关于纳曲酮植入剂在防止吸毒成瘾患者复吸方面有效性的补充支持证据。

（B）院内制剂临床试验证明纳曲酮植入剂安全、有效

纳曲酮植入剂在 I 期临床试验过程中已经充分证明了其在阿片类毒品成瘾患者抗复吸领域的药效和安全性，但由于戒毒临床试验实施过程中需要公安、禁毒部门、卫健委等相关部门的协调与支持，临床实施难度大、周期长，湖南赛沃经营管理团队预计继续完成 II 期、III 期临床试验及最终取得药准字号实现销售可能会长达数年或十数年，后续持续的临床试验支出和研发投入将给公司带来巨大的资金压力。为了缓解潜在的资金压力，拓展收益来源，以支持公司临床和研发工作的正常进行，并同时解决目前阿片长效防复吸领域缺少有效药物的情形，湖南赛沃经营管理团队尝试与专业戒毒医院（朔州锦益康）开展“内部制剂”（又叫“院内制剂”）合作。2016 年 1 月，山西省食品药品监督管理局向朔州锦益康核发了《医疗机构制剂许可证》。

朔州锦益康在申请院内制剂批件时，曾于 2016 年完成纳曲酮植入剂用于阿片类药物依赖患者脱毒后防复吸治疗的临床试验研究，临床批件号（2016-L-0009）。该试验是在湖南赛沃的设计、指导和组织下完成的在开放环境下，通过尿检等手段证明公司产品有效性的临床试验，对公司产品的有效性提供了补充佐证数据。

该试验的具体情况如下，腹部皮下植入 1.5g 纳曲酮植入剂，完成病例 72 例。在病例筛选入组时以及给药后第 1、2、30、60、90 天后进行观察随访，通过对患者进行尿检、对尿检阳性患者进行纳洛酮激发试验、对患者进行心理渴求评分等方法综合评估产品的有效性。相关试验结果如下：

项目	指标说明	结果
有效性-主要评价指标	阿片类物质尿检阴性率，比文献资料显示的阿片类物质滥用者戒毒后 3 个月内的复吸率 95%低，且具有统计学意义，即为有效。	将失访病例判定为复吸病例，FAS 数据集（全分析集）3 个月内复吸率为 18.1%，经样本率与总体率差别的统计学检验，与总体率 95%比较，P＜0.05，有统计学差异。**试验组复吸率低于公认的复吸率，说明该药物显著有效，可明显降低阿片类物质依赖患者脱毒后的复吸率**。
有效性-次要评价指标（纳洛酮激发试验）	对访视时阿片类物质尿检阳性的受试者进行纳洛酮激发试验，如果纳洛酮激发试验并没有诱发戒断症	对访视时出现的 8 例吗啡尿检阳性的受试者进行纳洛酮激发试验，检测结果均为阴性，纳洛酮激发试验并没有诱发戒断症状，**说明受试者体内虽然有阿片类物质，但由于纳曲酮植入剂的存在并没有形成躯体依赖，从另一个方面证明了试验药物的有效。**

项目	指标说明	结果
	状，说明受试者体内虽然有阿片类物质，但由于纳曲酮植入剂的存在并没有形成躯体依赖，可以从另一个方面证明试验药物的有效。	
有效性-次要评价指标（心理渴求程度评分变化）	埋植药物后的心理渴求评分低于埋植前的基线水平，即为有效。	对治疗前后的心理渴求程度评分变化情况进行统计，受试者心理渴求程度值的平均数，在基线时为6.708，30 天末为 2.583，60 天末为 0.806，90 天末为 -0.611，用药前后差别有统计学意义（P<0.05），显示受试者对毒品的心理渴求程度呈现下降趋势，**说明阿片类物质依赖患者在给予纳曲酮植入剂后可以降低对毒品的渴求，减少复吸。**
有效性-访视期内有多少天使用过毒品及使用毒品的名称、用量	受试者完成访视的情况、通过问询调查尿检阳性受试者使用毒品的天数、使用量等，证明药物的有效性	对试验期内尿检阳性受试者的问询，发现受试者访视期内使用过的毒品均为海洛因，平均使用天数为 11.5 天，平均使用量为 0.5g/日，**阳性受试者的阿片使用量较用药前显著减少，说明该药物的有效性。**
安全性-不良反应	不良反应发生的比率、严重程度可说明药品的有效性	72 例受试者中，共有 6 例受试者发生不良事件，**发生率 8.33%，不良事件均为轻度。所有不良事件的发生均为“一过性”的，通过合理的合并药物治疗或适当的处理，所有不良事件均可恢复。**

研究结果表明：受试者在试验期内的复吸率明显低于文献资料显示的阿片类物质滥用者戒毒后 3 个月内的复吸率，说明纳曲酮植入剂用于脱毒后的阿片类药物依赖患者可以明显降低复吸率，证明该药物有显著疗效。受试者给予纳曲酮植入剂 1.5g 后均安全可耐受，发生的不良事件主要有睡眠障碍、四肢乏力、植入部位局部排异反应，基本与口服剂型或文献报导的不良反应相符，且程度较轻。所有不良事件的发生均为“一过性”的，通过合理的合并药物治疗或适当的处理，所有不良事件均可恢复。

综上，经过与 CDE 的持续沟通，基于纳曲酮植入剂产品的社会价值、临床价值，同时鉴于纳曲酮植入剂特殊的适应症、受试者人群、临床地点等方面限制，临床试验受试者数量相对较少，但上述受试者规模已经能在统计学层面充分显示纳曲酮植入剂显著的安全性、有效性以及相比主要竞品明显提升的依从性；科研试用以及山西朔州临床试验相关数据进一步验证了纳曲酮植入剂的有效性及安全性；因此，该产品后续进一步豁免 III 期临床试验，被纳入“突破性治疗品种”，并于 2022 年 10 月 17 日经 CDE 官网公示，同意公司纳曲酮植入

剂产品享受优先审评审批。

2、NDA 的进展情况，与主管部门的沟通情况，主管部门的要求和主要意见；

公司于 2022 年 12 月提交了纳曲酮植入剂上市许可注册申请：2022 年 12 月 20 日邮寄光盘资料，12 月 28 日 CDE 签收，2023 年 1 月 9 日收到补正通知，1 月 10 日邮寄补正资料，1 月 12 日 CDE 签收。2023 年 2 月 6 日，公司纳曲酮植入剂产品正式获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）受理，受理号：CXHS2300025。

关于纳曲酮植入剂的 NDA 申请，公司历次与 CDE 的沟通交流情况如下：

序号	时间	会议编号	会议类型	咨询学科	主管部门的要求和主要意见
1	2020 年 07 月	2020002133	III类会议	药学	就工艺变更（产地、设备、工艺参数、批量等）、原辅料来源变更等事项进行了沟通回复。
2	2020 年 12 月	2020004813	II类会议	所有专业	主要请示临床方面是否无需开展后续临床试验，并与 CDE 就相关问题进行了沟通讨论（要求进一步提供资料）；同时对药学研究信息与非临床研究信息进行技术讨论。
3	2021 年 05 月	2021001717	I类会议	临床、统计	经申请请示，CDE 初步审核同意豁免纳曲酮植入剂 III 期研究递交报产申请。
4	2021 年 09 月	2021004921	II类会议	药学	就纳曲酮植入剂产业化过程中的技术问题（包括工艺、质量标准等）进行沟通交流。
5	2022 年 09 月	2022004516	II类会议	临床	经申请请示，CDE 初步认可将纳曲酮植入剂纳入优先审评审批程序。
6	**2023 年 07 月**	**-**	**CDE 发起的专家咨询会**	**临床**	**向 CDE 临床部门及与会专家在审评过程中遇到的疑问进行汇报、回答，包括产品研发过程、临床研究和应用情况，产品与既往制剂在质量方面的异同，个别特殊原因导致的较快释放，是否具有肝脏毒性等问题等方面。CDE 审评人员和专家未提出异议，也未有其他建议。**

序号	时间	会议编号	会议类型	咨询学科	主管部门的要求和主要意见
7	2023 年 07 月	-	CDE 发起的专家咨询会	药学	向 CDE 药学部门及与会专家在审评过程中遇到的疑问进行汇报、回答，包括处理后的原料药粒径及其对释放行为、体内药代动力学的影响，关键生产工艺的具体细节（包括：微球制备工艺参数、粒径和形态，压片工艺参数及其对药代动力学影响，包衣工艺参数，辐照工艺参数等）和药学变更及其桥接研究情况等方面。CDE 审评人员和专家未提出异议；专家和 CDE 建议，后续可加强纳曲酮的粒径分布研究、对外加微球释放度的检测、进一步明确包衣温度、包衣晾干时间的上下限参数等，相关建议部分已经完成落实、剩余正在落实过程中，公司未来将根据正式审评报告建议完成全部要求。
8	2023 年 09 月	-	CDE 发起的会议	临床	就临床核查范围进行了讨论，CDE 给出了相关建议，公司正在落实相关建议。

注 1：除了第二次与第四次会议（会议编号：2020004813、2021004921）应邀与 CDE 召开了视频会议以外，其他均为收到 CDE 的书面反馈以及会议纪要。Ⅰ类会议，系指为解决药物临床试验过程中遇到的重大安全性问题和突破性治疗药物研发过程中的重大技术问题，或其他规定情形，而召开的会议；Ⅱ类会议，系指为药物在研发关键阶段而召开的会议；Ⅲ类会议，系指除Ⅰ类和Ⅱ类会议之外的其他会议。

注 2：对于 2023 年 7 月召开的 2 次专家咨询会，公司尚未取得专家咨询会的专家意见和会议纪要，主要原因系：

根据 CDE 颁布的《关于发布药品注册审评专家咨询委员会管理办法（试行）的公告》（2017 年第 27 号）第四十条，药审中心应当在完成技术审评后，将专家公开论证会的意见及技术审评报告在网站上予以公开。

根据 CDE 颁布的《<药品审评中心专业审评会议管理规范（试行）>等规范和工作程序的通知》，专家咨询会议会议纪要由主审报告人负责组织起草，征求相关参加审评部门意见后，经主审报告部门审核后具体落实。会议纪要应在中心技术审评系统中及时创建并体现在技术审评报告中。会议纪要必须准确、全面反映会议讨论的主要内容（包括不同观点和意见分歧），并应详细说明会议共识或处理建议的形成依据:会议纪要一旦形成应及时告知各参加会议人员。

截至本回复出具之日，虽然发行人 SK1801 注册审评审批的临床、药学专业审评已经结束，但 CDE 尚未公开上述专家咨询会的会议纪要和专家咨询会意见。发行人已对会议重要建议进行记录，并进行落实。

注 3：根据《药品审评中心与注册申请人沟通交流质量管理规范（试行）》，对于中心在审评品种，会议纪要由专业主审人/主审报告人负责起草，并随技术审评报告一起提交所在审评部部长。截至本回复出具之日，CDE 尚未提供或公开正式的临床核查会议的相关纪要，发行人已对会议重要建议进行记录，并已经根据会议精神进行了研究与落实，相关工作正在推进中。

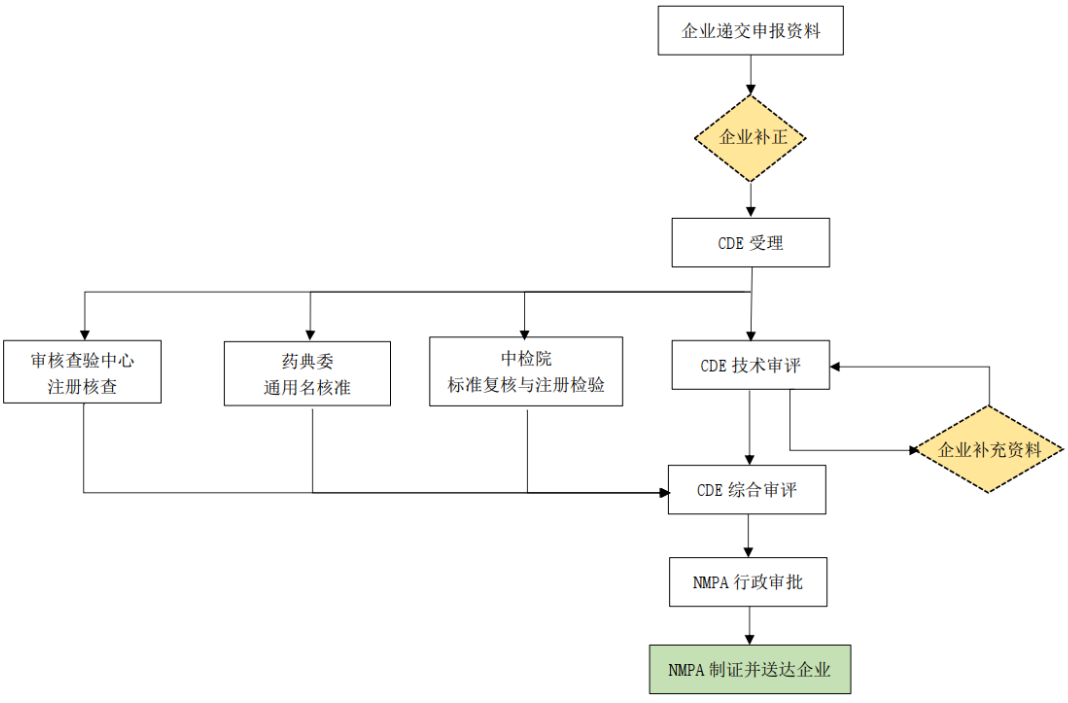
相关沟通后，公司认真组织材料回复、资料提交、落实 CDE 相关建议，主

要核心问题的处理得到了 CDE 的认可，公司于 2022 年 12 月提交了纳曲酮植入剂的上市许可注册申请，并于 2023 年 2 月 6 日获得 CDE 药品注册上市许可（NDA）的正式受理，**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作。**

（四）纳曲酮植入剂戒毒相关适应症获批上市还需履行的程序，各环节主要内容和风险，目前是否存在影响获批的重大不利事项，预计在 2023 年底前获批的具体依据，相关预测是否谨慎客观；

1、纳曲酮植入剂戒毒相关适应症获批上市还需履行的程序，各环节主要内容和风险，目前是否存在影响获批的重大不利事项

根据我国药品注册相关法律法规，我国药品注册审批环节包括：申报、受理（含材料补正）→技术审评、注册核查、注册检验（以上三个环节为并行，俗称“三合一审查”）和通用名核准（受理后开展，与三合一审查同步进行）→审批等流程，上述流程如下：



纳曲酮植入剂获批上市还需履行的程序、各环节主要内容、风险、发行人采取的主要措施、是否存在重大不利事项等具体情况如下表所示：

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
1	申报、受理（含材料补正）	受理人员对申请材料进行形式审查，符合要求的予以受理；申请材料不齐全或者不符合法定形式的，要求补正。	药品审评中心	已完成	2022 年 12 月-2023 年 2 月	申请材料不齐全或者不符合法定形式的，将被要求补正，若因临床前、临床试验数据存在重大瑕疵，则可能存在申请材料不被受理的风险。	严格按照法规要求准备申报材料，已获正式受理。	否
2	技术审评	对药品上市许可注册申请资料进行技术审评，确定研究的科学性、合理性、完整性等。	药品审评中心下属药学、药理毒理、临床、统计与临床管理等部门	**发行人在 CDE 申请人之窗系统信息显示，截至本回复出具之日，药学、药理毒理、临床、统计、临床药理等技术审评已结束；2023 年 7 月，CDE 根据审评审批过程中涉及的相关疑问召开了 2 次专家咨询会；目前正在进行综合评价（因沟通临床核查事**	-	由药学、药理毒理、临床、统计、临床药理部门分别就申报材料内容进行技术审评，若公司的药学、药理毒理、临床、统计等方面的材料不符合专业要求，则可能存在被相关部门要求补充材料、补充相关试验，甚至是撤回申请的风险。	1、对药学、药理毒理、临床、统计等方面的技术资料进行充分准备和审查，确保相关技术资料满足我国药品注册上市要求； 2、在产品递交上市许可注册申请之前，已与上述专业部门进行过充分沟通，就技术研究的完整性以及重点难点均进行了充分的讨论。 **3、2023 年 7 月，CDE 组织召开药学、临床专家咨询会，公司对相关疑问进行了沟通汇报。**	否

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
				项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时）				
3	注册核查	开展注册核查，核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，对研制现场和生产现场开展的核查活动。	国家药监局国家审核查验中心	进行中（**生产现场核查已于2023年5月19日结束，2023年6月取得了广东省药品监督管理局换发的生产许可证，符合GMP相关要求；临床现场核查正在沟通中**）	-	相关部门将核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，若发现材料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件存在问题，则可能要求公司进一步补充材料，补充相关试验，甚至是直接撤回申请。**公司在完成SK1801 II期临床试验后，经与CDE沟通，以湖北省科研试用和朔州锦益康院内制剂临床试验的相关结果作为纳曲酮植入剂有效性、安全性的支持证据申请豁免III期临床，获得CDE的初步同意。在临床核查环节，CDE期望将朔州锦益康院内制剂临床试验纳入临床核查范畴，因公司与朔州锦益康因合作纠纷和知识**	在纳曲酮植入剂研究过程中，公司秉承科学、严谨的态度，保证全过程信息真实、准确、完整和可追溯，并在项目递交之前展开了多轮自查，确保了申报资料中数据的一致性。故注册核查风险可控。**因公司与朔州锦益康存在合作纠纷，公司在争取其合作的同时，也采取了下列措施：第一、在朔州锦益康临床试验资料已经超过法定保存日期的情况下，积极争取作为院内制剂临床研究的主管机构山西省食品药品监督管理局的支持，山西省药监局审查、检验**	否

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
						产权问题产生诉讼，且锦益康亦认为该临床试验不属于注册性临床试验，难以获得对方的支持和配合，公司于 2023 年 6 月 25 日向 CDE 提交了《关于申请延迟核查的说明》。截至本回复出具之日，上述问题仍在沟通推进中，若不能妥善解决可能导致 SK1801 注册延迟。	核查朔州锦益康院内制剂临床试验的记录完整，可以作为朔州锦益康的临床核查的对象；第二、从目前法律规定来看，无论是法律、法规，还是规范性文件，均未明确规定国家局及其直属事业单位对医疗机构制剂进行批准后的核实性现场核查的程序；且现有法律法规也未明确规定 CDE 或者审核查验中心可以调阅省局记录和文件的法定程序，导致山西局保存的锦益康院内制剂临床研究数据无法获得采信，公司已经委托清华大学药学院及法学院相关领域独立第三方专家等独立第三方专家出具《关于纳曲酮植入剂临床试验核查问题的意见》对上述问题进行了论证、	

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
							并提出积极采信建议。第三、公司也委托对公司产品更加熟悉的属地直接管理机构深圳市市场监督管理局逐级协调上级主管部门解决上述困难。	
		在现场核查过程中，将同步进行上市前药品生产质量管理规范检查（即 GMP 符合性检查）。	广东省药品监督管理局				公司已于 2021 年 12 月接受了广东省局的药品生产许可证现场检查，并于 2022 年 1 月取得了《药品生产许可证》，在取得药品生产许可证后，进一步打磨和提升公司质量管理体系，按照《药品生产质量管理规范》严格对生产中心进行管理，目前质量体系已能够有效运转，各部门经过多次培训能够充分理解管理要求，并积极落实。**2023 年 6 月，获得了广东省药品监督管理局新换发的生产许可证，符合 GMP 相**	

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
							关要求。	
4	注册检验	开展注册检验，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。	中国食品药品检定研究院（简称“中检院”）	**已完成（公司曲酮植入剂制剂和关联的自研辅料聚（D,L-）丙交酯注册检验及标准复核工作已顺利通过注册检验）**	**2023 年 8 月**	相关部门将对产品标准和产品质量进行检验，若相关产品标准和产品质量不符合要求，可能要求公司进一步增加研发，甚至停止注册。	公司已构建了商业化生产条件，根据上市申请前工艺验证三批次的试验结果，各批次的产品质量稳定，满足我国药品监管部门的相关要求。	否
5	通用名核准	国家药典委员会开展通用名核准。由于纳曲酮植入剂是改良型新药，未曾收载入国家药典，国家药典委员会需要对申请人自行拟定的通用名进行核准。	国家药典委员会	**已完成**	**2023 年 4 月**	通用名核准流程仅是对产品商用名称进行核准的流程，对药品上市无实质性障碍。	不适用	否
6	行政审批	国家药监局开展行政审批，收到来自 CDE 的综合审评结论后，依据审评结论进行制证等行	国家药监局	待进行	-	在“三合一审查”通过后，后续审批流程仅是根据已核定的通用名以及根据“三合一”审查的结果进行制证的	不适用	否

序号	审评程序	主要工作内容	审评部门	进度	完成时间	相关风险	公司已采取的相关风险应对措施	是否存在影响获批的重大不利事项
		政审批流程。				流程，对药品上市无实质性风险。		

公司已于 2022 年 12 月向 CDE 提交 SK1801 的药品上市注册申请（NDA），并于 2023 年 2 月获正式受理，进入到后续的技术审评环节，由药品审评中心（以下简称“CDE”）的药学、药理毒理、临床、统计、临床药理部门分别就申报材料内容进行技术审评，并同时开展注册核查、注册检验等工作。截至本回复出具之日，技术审评方面，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评），2023 年 7 月 CDE 临床部和药学部等主要审评部门分别组织召开了专家咨询会，会上发行人对 CDE 审评员和专家的主要问题进行回答、汇报，并在会后对相关建议进行了落实，CDE 正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时）；注册检验方面，制剂和辅料分别于 2023 年 6 月和 8 月获得中检院出具的《药品检验报告书》、《药品标准复核意见》，结果均为符合规定；注册核查方面，公司于 2023 年 5 月 19 日完成了药学研制现场及生产现场核查以及 GMP 符合性检查。综上，该品种的审评审批进展总体较为顺利，目前影响产品获批进度的主要事项为临床试验核查。

临床试验核查方面，公司的注册性临床试验为由中南大学湘雅二医院开展的 I 期和 II 期临床试验，系本次临床核查的主要范围。2015 年 9 月至 2018 年 1 月，公司曾经与朔州锦益康开展纳曲酮植入剂的“医疗机构制剂”合作，前期开展了非注册性临床试验研究，相关研究成果被公司作为证明纳曲酮植入剂有效性和安全性补充证据提交给 CDE，CDE 方面出于全面、谨慎等方面原因希望对朔州锦益康院内制剂的临床试验进行同步核查。公司在明晰 CDE 相关要求后，积极联系朔州锦益康，努力争取其配合临床核查，但由于一

方面朔州锦益康因与公司有合作纠纷和知识产权诉讼，公司难以取得其积极配合；另一方面，对“医疗机构制剂”非注册性临床试验开展批准后的核查可能缺乏必要的法规或程序支持，因此截至本回复出具之日，尚未取得其肯定答复，也导致公司的注册性临床试验核查尚未开展。针对该问题，公司已于 2023 年 6 月 25 日向 CDE 提交了《关于延迟核查的说明》；同时，在争取其合作的同时，也与 CDE 保持密切沟通，2023 年 9 月 4 日，CDE 组织公司召开临床核查沟通会，会上 CDE 方面针对当前困境也提出了积极的解决办法，结合 CDE 的相关建议，在进一步争取朔州锦益康合作的同时，公司还采取了下列积极措施：第一、在朔州锦益康临床试验资料已经超过法定保存日期的情况下，积极争取作为院内制剂临床研究的主管机构山西省食品药品监督管理局的支持，山西省药监局审查、检验核查朔州锦益康院内制剂临床试验的记录完整，可以作为朔州锦益康的临床核查的对象；第二、从目前法律规定来看，无论是法律、法规，还是规范性文件，均未明确规定国家局及其直属事业单位对医疗机构制剂进行批准后的核实性现场核查的程序；且现有法律法规也未明确规定 CDE 或者审核查验中心可以调阅省局记录和文件的法定程序，导致山西局保存的锦益康院内制剂临床研究数据无法获得采信，公司已经委托清华大学药学院及法学院相关领域独立第三方专家出具《关于纳曲酮植入剂临床试验核查问题的意见》对上述问题进行了论证、并提出积极采信建议；第三、公司也委托对公司产品更加熟悉的属地直接管理机构深圳市市场监督管理局逐级协调上级主管部门解决上述困难。

综上，公司努力采取多种积极措施来解决因为公司和朔州锦益康的合作现状导致公司临床核查进展不顺畅的困难，综合考虑该品种的临床和社会价值、其他审评事项总体进展顺利、以及公司根据 CDE 的建议已采取了各项相关措施等因素，预计该事项不会成为影响获批的实质障碍；临床核查若顺利完成后，该品种的综合审评工作将可继续推进，并形成初步审评结论。

但截至本回复出具之日，公司尚未与 CDE、朔州锦益康方面就相关临床核查事项达成一致，若该问题未来无法妥善解决，可能导致 SK1801 商业化进程推迟的风险，发行人已经在招股说明书“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）、技术风

险”之“1、产品研发风险”之“（1）SK1801 审批进度不及预期的风险”**和“第三节 风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“(一)、技术风险”之“6、关于医疗机构制剂临床试验现场核查协调不顺导致 SK1801 商业化进程推迟的风险”补充**提示了相关风险。

2、预计在 2023 年底前获批的具体依据，相关预测是否谨慎客观

（1）按审评审批程序推测

公司纳曲酮植入剂于 2021 年 4 月被 CDE 列入突破性治疗药物，2022 年 10 月 17 日被纳入优先审评品种，技术审评时限为 130 日，远快于一般品种的 200 日。

公司于 2022 年 12 月提交了纳曲酮植入剂上市许可注册申请，于 2022 年 12 月 20 日邮寄光盘资料，28 日 CDE 签收，2023 年 1 月 9 日收到补正通知，1 月 10 日邮寄补正资料，1 月 12 日 CDE 签收，2 月 6 日，NDA 申请正式被受理，**截至本回复出具日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作。由于上述临床核查事项导致纳曲酮植入剂预计上市时间有所推迟，公司已在积极协调上述事项，结合目前该品种的注册进展，主要节点推测如下：**

内容			优先审评的时限要求	已完成/预计完成日期
申报、受理（补正）			5 日	2023 年 2 月 6 日
“三合一”审查	技术审评时限	技术审评时限	130 日	**药学、药理毒理、临床、统计、临床药理等技术审评已结束，正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时）**
		补充资料审评	1/4×130 日	**待综合评价的审评结论是否要补充资料**
	注册检验/标准复核		60 日（审评时限届满 40 日前完成）	**已完成：制剂于 2023 年 6 月 26 日完成，辅料于 2023 年 8 月 21 日完成**
	现场核查		受理后 25 日启动，审评时限届满 25 日前完成	**药学部分已经于 2023 年 6 月 27 日完成，正在沟通临床核查事项**
行政审批			20 日	**预计 2024 年二季度**
其他便利			经沟通交流确认后，可以补充提交技术资料；优先安排核查、检验通用名核准	**预计 2024 年二季度**

注：上述推测仅是根据审评审批程序进行的推测，实际审评程序复杂，上述推测不代

表承诺。

按照目前审评审批程序推测，公司纳曲酮植入剂可于**2024 年二季度**获批上市。**由于预测的获批上市时间推迟，公司已在招股书说明书等申报文件中对纳曲酮植入剂的预计上市时间进行更新。**

（2）参照纳入突破性治疗品种的可比案例，公司的纳曲酮植入剂在 2024 年二季度获得产品批件，具有合理性

目前，行业内已有多个产品纳入突破性治疗品种名单，它们的审评节奏也可以作为公司纳曲酮植入剂审评审批的参考，具体如下：

公司名称	产品名称	被纳入突破性治疗产品名单日期	纳入优先审评审批品种名单日期	上市注册申请承办日期	获得上市批准日期	上市注册申请到获得批准的时间长度（天）
恒瑞医药	瑞维鲁胺片	2021 年 9 月 2 日	2021 年 10 月 28 日	2021 年 11 月 1 日	2022 年 6 月 28 日	239
艾力斯	甲磺酸伏美替尼片	2021 年 11 月 30 日	2021 年 12 月 8 日	2021 年 12 月 17 日	2022 年 6 月 28 日	193
发行人	纳曲酮植入剂	2021 年 4 月 15 日	2022 年 10 月 17 日	2023 年 2 月 6 日	/	/

参照行业产品的审评审批的案例，公司纳曲酮植入剂可于**2024 年二季度**获批上市。

综上，按照优先审评审批的程序推测和参照行业产品的审评审批案例，公司纳曲酮植入剂可于**2024 年二季度**获批上市。另外，考虑到公司已经与药品审评中心、审核查验中心、中检院等主管机构做了大量的、积极的沟通工作，**且截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作，由于临床核查事项推迟，公司将预计获批上市时间调整至 2024 年二季度**。药品审评审批是极其复杂的工作，受多个因素影响，发行人已经在招股说明书“第三节风险因素”之“一、与发行人相关的风险”之“（一）技术风险”之“1、产品研发风险”之“（1）SK1801 审批进度不及预期的风险”提示了相关风险。

（五）公司是否已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动是否遵守相应法律法规、是否符合相关资质认证要求。公司持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件的背景，研发纳曲酮植入剂是否亦须获取类似批件

1、公司是否已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动是否遵守相应法律法规、是否符合相关资质认证要求

药物研发活动通常分为新药发现、临床前研究、临床试验、新药上市申请、上市后研究五个阶段，公司以纳曲酮植入剂为主的戒毒药物作为改良型药物，以已有化合物为主要活性成分，不涉及新药发现环节；此外，目前公司暂无药物研发进入上市后研究阶段。除上市后研究外，公司从事以纳曲酮植入剂为主的戒毒药物研发各阶段所需要的资质、认证要求如下：

研发阶段	适用前提	所需资质、认证	法规依据	研发主体	戒毒药物研发对应的资质、认证情况
新药发现	一般药物	/	根据《中华人民共和国药品管理法》，国家鼓励研究和创制新药，保护公民、法人和其他组织研究、开发新药的合法权益。	深圳思沃	纳曲酮植入剂作为改良型药物，以已有化合物为主要活性成分，不涉及新药发现环节
	戒毒药物		根据《国家食品药品监督管理局关于涉及行政审批的行政规章修改、废止、保留的决定》（中华人民共和国国家食品药品监督管理局令第 8 号，2004 年 7 月 1 日起施行），原《戒毒药品管理办法》已按照《行政许可法》的要求予以废止。		
临床前研究	非临床安全性评价研究	非临床研究质量管理规范（GLP）认证	根据《中华人民共和国药品管理法》，药物非临床安全性评价研究机构应当遵守药物非临床研究质量管理规范。	深圳思沃	深圳思沃未自行开展非临床安全性评价研究，其委托进行非临床安全性评价的 CRO 企业已取得药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证

研发阶段	适用前提	所需资质、认证	法规依据	研发主体	戒毒药物研发对应的资质、认证情况
	动物试验	实验动物使用许可证	根据《实验动物许可证管理办法》，实验动物使用许可证适用于使用实验动物及相关产品进行科学研究和实验的组织和个人。		深圳思沃未自行开展动物试验，其委托进行动物试验的CRO机构已取得《实验动物使用许可证》
	不涉及动物试验，亦不属于非临床安全性评价研究的临床前研究	无需专门资质	/		/
	戒毒药物	无额外规定	/		/
临床试验	一般药物	药物临床试验批件	根据《中华人民共和国药品管理法》，开展药物临床试验应当经国务院药品监督管理部门批准。	Ⅰ期临床试验由深圳思沃/湖南赛沃开展；Ⅱ期临床试验由发行人开展	深圳思沃/湖南赛沃及发行人开展药物Ⅰ期、Ⅱ期临床试验均已依法取得相关批件
		临床试验机构备案	根据《中华人民共和国药品管理法》，开展药物临床试验，应当在具备相应条件的临床试验机构进行。根据《药物临床试验机构管理规定》，药物临床试验机构实行备案管理。		深圳思沃/湖南赛沃及发行人委托进行临床试验的临床试验机构中南大学湘雅二医院已取得戒毒专业认定的药物临床试验机构资格认定证书
	戒毒药物	在特定机构开展临床试验	根据《药物临床试验机构管理规定》，对戒毒等特殊药物需在特定机构开展药物临床试验，应当具有相应业务主管部门发放的机构资质。		
新药上市申请	一般药物	无需专门资质	/	/	/
	戒毒药物			/	

根据上述表格，公司已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动遵守相应法律法规、符合相关资质认证要求，具体如下：

（1）深圳思沃/湖南赛沃研发期间，主要开展纳曲酮植入剂的临床前研究、I 期临床试验及 II/III 期临床批件的申请

纳曲酮植入剂项目于 2004 年由深圳思沃立项；2004-2009 年为纳曲酮植入剂项目临床前研究阶段，深圳思沃在进行纳曲酮植入剂临床前研究时，委托进行非临床安全性评价的 CRO 企业均已取得药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证；委托进行动物试验的 CRO 企业均已取得《实验动物使用许可证》。

2012 年深圳思沃取得纳曲酮植入剂 I 期临床试验批件，2012-2016 年深圳思沃开展了纳曲酮植入剂项目的 I 期临床试验，其委托进行临床试验的临床试验机构中南大学湘雅二医院已取得戒毒专业认定的药物临床试验机构资格认定证书。2016 年 11 月，深圳思沃完成企业注销登记手续，因深圳思沃系湖南赛沃的全资子公司，其包括 I 期临床批件在内的全部资产由湖南赛沃承继。2017 年 4 月，湖南赛沃与湖南省中医药研究院中药研究所联合申请并取得纳曲酮植入剂 II/III 期临床试验批件，湖南赛沃未开展 II/III 期临床试验。

（2）发行人研发期间，主要开展纳曲酮植入剂的 II 期临床试验

公司自 2017 年 12 月受让湖南赛沃所持纳曲酮植入剂 I 期临床试验批件、II/III 期临床试验批件后，开始纳曲酮植入剂的 II 期临床试验。该阶段，善康有限继续委托已取得戒毒专业认定的药物临床试验机构资格的中南大学湘雅二医院进行 II 期临床试验。

除上述纳曲酮植入剂的戒毒药物研发外，发行人于 2019 年开始从事适用于预防苯丙胺类新型毒品复吸的复方纳曲酮植入剂的管线研发，目前该戒毒药物研发尚处于临床前研究阶段；经核查，针对该产品的临床前研究，发行人委托进行非临床安全性评价的 CRO 企业已取得药物非临床研究质量管理规范（GLP）认证；委托进行动物试验的 CRO 企业已取得《实验动物使用许可证》。

信用广东已出具企业信用报告（无违法违规证明版），确认发行人报告期内，在药品监管领域不存在因违反药品监管相关法律法规而受到行政处罚的记录。

综上，公司已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，相关研发活动遵守相应法律法规、符合相关资质认证要求。

2、公司持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件的背景，研发纳曲酮植入剂是否亦须获取类似批件

盐酸丁丙诺啡是一种 KOR1 拮抗剂和 MOR1 激动剂[注5]，可用于重度抑郁症和至少服用两种药物仍无法缓解的难治性抑郁症患者。发行人拟通过改变给药途径制备成植入剂，减少给药频次，提高药物的生物利用度，改善患者依从性，同时维持稳定的血药浓度，从而降低药物不良反应，同时，植入的给药方式还能起到避免药物滥用的作用。目前该项目正在进行实验室制剂小试处方工艺探索以及初步药效学研究，预计于 2024 年向我国药品监管部门提交 IND 申请。

根据《麻醉药品和精神药品管理条例》第三条第一款，“本条例所称麻醉药品和精神药品，是指列入麻醉药品目录、精神药品目录（以下称目录）的药品和其他物质。精神药品分为第一类精神药品和第二类精神药品。”丁丙诺啡属于精神药品目录中的第一类精神药品受到管制，以丁丙诺啡作为研究对象的实验研究需要根据《麻醉药品和精神药品管理条例》第十条的规定经国务院药品监督管理部门批准。因此，发行人针对涉及丁丙诺啡的在研管线，依法向国家药品监督管理局提出申请并取得了盐酸丁丙诺啡植入剂的麻醉药品和精神药品实验研究立项批件。

纳曲酮未被列入麻醉药品目录、精神药品目录，不属于精神药品、麻醉药品，开展纳曲酮植入剂的实验研究活动无需取得麻醉药品和精神药品实验研究立项批件。

（六）参照上述问题，说明戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症的研发要求、研发进展情况和关键时间节点。

1、参照上述问题，说明戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症的研发要求

结合上述问题对戒毒适应症美国市场和酒精适应症市场进一步分析如下：

项目	戒毒适应症美国市场的研发要求	酒精适应症市场的研发要求	分析结果
是否有特殊监管要求	否，美国的《管制物质法案》将麻醉药品和精神药品作为管	否，纳曲酮植入剂作为非精神麻醉类药品，不	无特殊监管要求

注[5]：KOR1、MOR1 属于阿片受体种类。

项目	戒毒适应症美国市场的研发要求	酒精适应症市场的研发要求	分析结果
	制药品，共分为五类，其中第一类只限于科学研究，其余四类按照人身危害性和依赖性程度进行划分，并广泛应用于医疗领域。纳曲酮植入剂作为非精神麻醉类药品，不存在特殊准入要求	存在特殊准入要求	
纳曲酮植入剂治疗的优劣势	基于国内纳曲酮植入剂的研发成果，纳曲酮植入剂相比现有治疗药物在有效性、安全性及患者依从性等方面具有较大优势	我国国内目前缺乏对于酒精成瘾的治疗药物，纳曲酮用于戒酒的治疗机制明确，同时，纳曲酮的酒精适应症已在国外上市，纳曲酮植入剂戒毒适应症的相关研究成果已证实了该品种的安全性，纳曲酮植入剂在国内上市的预期较强	纳曲酮用于戒毒及戒酒成瘾治疗的机制明确，同时，基于国内纳曲酮植入剂临床前及临床试验的优异数据，顺利实现商业化的可行性高
相关临床试验设计及受试者要求	根据公司与 CRO 公司的沟通，拟开展 2 项 I 期临床试验，分别是纳曲酮植入剂单次给药剂量递增研究、纳曲酮植入剂单次给药相对生物利用度研究和 1 项III期临床试验，随机，双盲，以 Vivitrol®为对照的非劣效 III 期临床试验。I 期临床试验的人数计划为 64 人，III期临床试验的人数计划为 300 人。 与国内市场不同，国外由于吸毒成瘾患者人数较多，相关吸毒成瘾患者对持续参与临床试验的意愿也相对较高，因此，公司拟在开放环境下开展相关临床试验，无需相关政府部门的配合与协助，实施的可行性高	根据与 CDE、CRO 机构的沟通，拟分别开展 1 项受试者为 210 人的II期临床试验以及受试者为 400 人的III期试验。根据国内戒酒适应症的研发特点，戒酒人员受到的社会歧视较少，持续参与的可能性较高；因此，相关临床试验亦在开放环境下进行，拟以国内综合医院的精神科作为项目主办地点，在全国开展多中心的临床试验，公司已计划开展相关受试者招募工作，相关工作进展顺利	试验方案实施及受试者招募可行性高
相关适应症研发的资质要求	无特殊资质要求，需取得相关临床试验批件后开展临床试验，此外，生产场所需满足 cGMP 标准，公司亦积极开展相关认证工作	无特殊资质要求，需取得相关临床试验批件后开展临床试验	相关研发工作不受到相关资质限制

纳曲酮植入剂作为非精神、麻醉类药品，在我国开展戒酒适应症以及在美国开展戒毒适应症的临床试验均无需受到特殊监管的限制，公司亦具备了开展相关研发工作的资质要求；同时，公司在进行纳曲酮植入剂国内戒毒适应症临

床试验研究时已形成了丰富的成瘾治疗药物临床研究经验，并对相应的监管要求十分熟悉，有助于戒酒适应症以及戒毒适应症美国临床研究的开展。

2、纳曲酮植入剂戒毒适应症美国临床试验的具体进展、关键节点

纳曲酮植入剂阿片适应症美国临床进展情况：

2022 年 3 月 8 日公司与精鼎（Parexel）签署了协议，委托精鼎对善康纳曲酮植入剂药学、动物实验，I，II 期临床按照美国 FDA 的申报要求进行差距分析、法规策略分析等工作。

2022 年 3 月 15 日，双方召开了启动会议，随后公司于 6 月 30 日前完成了全部资料的准备。

2022 年 7 月和 8 月，双方多次召开差距分析会议，对所有技术问题进行了详细沟通并达成了一致意见。2022 年 10 月举行了法规策略会议，对项目的法规要求，临床策略，注册计划进行了充分沟通，明确了在美国的注册路径。目前正在按照 FDA 申报要求进行药学和非临床的补充研究，并进行临床方案的准备。

当地时间 2023 年 11 月 15 日，中美两国同意推动和加强中美各领域对话合作，包括成立中美禁毒合作工作组。一直以来，美国面临着毒品泛滥的严峻问题，同时也是全球最大的戒毒药物市场，公司纳曲酮植入剂拓展美国市场，不仅可以为美国患者提供新的治疗手段，同时也可以成为中美禁毒合作的桥梁纽带。2023 年 11 月下旬，在中国药物滥用防治协会的组织下，公司核心研发团队前往美国，与美国国立卫生研究院（National Institutes of Health）洽谈合作、研究方案，就美国药品注册政策法规与美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration）进行现场沟通。根据 FDA 相关法规要求及加速后续获批进程，截至本回复出具之日，发行人正在委托 CRO 公司进行核心辅料聚乳酸的毒理试验和动物体内代谢试验，其中动物体内代谢试验难度较大，原计划的观察期内无法实现预期结果，因此延长了观察期，此外，毒理学研究增加了部分研究内容，预计上述试验分别将于 2024 年一、二季度取得相关试验数据；因前期临床前试验进度不及预期及包括资料翻译等在内的前期准备工作量较大，并考虑到该适应症国内预计获批上市时间推迟的因素，导致公司原

定 2023 年底前提交海外临床试验申请的计划相应推迟，公司预计于 **2024 年二/三季度**向美国递交 IND 申请，2028 年完成全部临床试验并递交 NDA 申请，产品将于 2029 年获批上市。

临床阶段	试验方案	研究内容	预计完成时间	备注
I 期	纳曲酮植入剂单次给药剂量递增研究	750、1,500、2,250mg，皮下植入单次给药，每组 12 例。安慰剂 4 例。共 40 例。	2026 年	如果增加剂量组或者增加阳性对照组，则费用相应增加。
	纳曲酮植入剂单次给药相对生物利用度研究	以 Vivitrol®为对照，**mg 纳曲酮植入剂单次给药相对生物利用度研究。预计共 24 例。		纳曲酮对比剂量按照单次 PK 结果，结合 Vivitrol®剂量进行确定。
III期	随机，双盲，以 Vivitrol® 为对照的非劣效 III 期临床试验	纳曲酮植入剂：Vivitrol®=2：1，共 300 例阿片使用障碍患者。观察期 6 个月。	2028 年	按照 505（b）2 方案设计的 III 期临床。

3、纳曲酮植入剂戒酒适应症我国临床试验的具体进展、关键节点

纳曲酮治疗酒精使用障碍 II 期临床试验于 2022 年 8 月 15 日获得 CDE 的临床批准，并于 11 月 1 日获得组长单位伦理批件，11 月 13 日召开了全国启动会。2022 年 11 月 15 日完成了在中国临床试验网登记公示。**截至 2023 年 10 月末，该临床试验已经完成全部受试者的入组**，2024 年可取得总结报告，并与 CDE 沟通后开始III期临床研究。按照目前的临床开发计划，公司将于 2025 年完成全部临床试验并递交 NDA 申请，产品将于 2026 年获批上市。此外，待 II 期临床试验结束后，公司计划积极与 CDE 沟通，推动该适应症的附条件上市，若能获准，预计该适应症上市的时间可大幅提前。

相关临床试验及节点情况如下：

临床阶段	试验方案	研究内容	预计完成时间节点	备注
II 期	纳曲酮植入剂治疗酒精使用障碍剂量筛选试验	以安慰剂为对照，分别对 900、1,500mg 纳曲酮植入剂进行剂量筛选，每组 70 例，共计 210 例。	2024 年	将对两个剂量的疗效进行评估，为 III 期临床选择剂量并为样本量计算提供依据。
III 期	纳曲酮植入剂治疗酒精使用障碍确证性关键临	以安慰剂为对照，**mg 纳曲酮植入剂疗效安全性确证性临床，每组 200 例，共计 400	2025 年下半年	按照新药 III 期临床。

临床阶段	试验方案	研究内容	预计完成时间节点	备注
	床	例。观察期 6 个月。		

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了如下主要核查程序：

1、查询《中华人民共和国药品管理法》、《药物临床试验质量管理规范》等相关法律法规，获取我国戒毒药物研发的监管要求；查询公开资料、访谈公司首席技术官、临床医学部主管等，获得纳曲酮植入剂戒毒相关适应症临床试验的实施过程和试验情况，公安、禁毒部门和卫健委等部门在此过程中的作用和监管要求，相关临床试验“实施难度及壁垒很高”的具体体现等相关信息；

2、查询公开技术资料、文献、相关戒毒药品说明书、改良药研发的政策，访谈首席技术官，总经理，临床医学部主管，了解纳曲酮植入剂相对于其他戒毒药物的优劣势，选择纳曲酮进行剂型改良的主要考虑因素，国内对于改良型新药研发的一般要求，以及药品主管部门针对纳曲酮植入剂戒毒相关适应症研发的特定要求，临床试验方案以及各临床试验指标的具体含义和意义，目前已有的试验数据和结果能否符合相关要求，具有明显临床优势的体现等；

3、访谈公司临床医学部主管、首席技术官，获得纳曲酮植入剂戒毒相关适应症 I 期和 II 期临床试验受试者较少、豁免 III 期临床试验以及被纳入“突破性治疗品种”的背景和原因，NDA 的进展情况，与主管部门的沟通情况，主管部门的要求和主要意见；

4、取得了纳曲酮植入剂申请受理通知书**、制剂注册检验报告和标准复核报告、通过同步 GMP 符合性检查的证明文件（生产许可证）、辅料注册检验报告和标准复核报告、《关于申请延迟核查的说明》、《关于纳曲酮植入剂临床试验核查问题的意见》等重要审评审批证明文件及会议记录**，查询药品审评审批相关法规、类似药品的注册进度；访谈药政部经理，获得纳曲酮植入剂戒毒相关适应症获批上市还需履行的程序，各环节主要内容和风险，目前是否存在影响获批的重大不利事项；

5、查阅了戒毒药物研发相关法律法规规定；取得了发行人从事戒毒药物研

发相关的资质和认证，核查发行人是否符合相关法律法规规定的资质认证要求；取得了信用广东出具的关于发行人企业信用报告（无违法违规证明版），核查发行人在研发活动中是否存在违法违规情形；

6、查阅了《麻醉药品和精神药品管理条例》，了解公司持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件的背景，并对发行人研发纳曲酮植入剂是否需获取类似批件情况进行核查；

7、查询美国《管制物质法案》等法律法规，药品注册流程，访谈公司首席技术官、临床医学部主管、药政部经理，获得美国戒毒适应症、酒精成瘾治疗适应症的研发要求、研发进展情况和关键时间节点相关信息。

发行人律师执行了如下主要核查程序：

1、查阅了关于药物研发相关法律法规规定；取得了发行人从事戒毒药物研发相关的资质和认证，核查发行人是否符合相关法律法规规定的资质认证要求；取得了信用广东出具的关于发行人企业信用报告（无违法违规证明版），核查发行人在研发活动中是否存在违法违规情形；

2、查阅了《麻醉药品和精神药品管理条例》，了解公司持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件的背景，并对发行人研发纳曲酮植入剂是否需获取类似批件情况进行核查。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人纳曲酮项目研发严格按照《中华人民共和国药品管理法》和相关法律法规进行，符合相关法律的监管要求。发行人需要针对吸毒成瘾患者开展临床试验，不仅要克服吸毒成瘾患者自律性差、依从度差、临床周期长的困难，而且临床试验过程需要公安、禁毒部门、司法等相关部委及下属机构的协调与支持，实施难度及壁垒很高；

2、发行人选择纳曲酮进行剂型改良主要考虑纳曲酮戒毒疗效明确、拮抗治疗无成瘾性、安全性高、临床药物缺乏、市场需求大、产品空间大等因素；目前已有的试验数据和结果符合相关要求，具有明显临床优势；

3、发行人临床试验受试者较少主要系受试者为吸毒人群，纳曲酮植入剂为改良剂型，相关临床试验得到主管部门认可，且临床前的科研试用充分证明了产品的药效及安全性，豁免 III 期临床及纳入“突破性治疗品种”具有合理性。公司纳曲酮植入剂 NDA 申请已获 CDE 正式受理；

4、截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作，目前因与朔州锦益康的诉讼事项导致临床核查的进度滞后，发行人已采取各项措施进行应对，并补充在招股书明书中进行了风险提示，由于上述事项，发行人已将纳曲酮植入剂的预计获批上市时间由 2023 年底调整至 2024 年二季度，相关预测谨慎客观；

5、发行人已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动遵守相应法律法规、符合相关资质认证要求。发行人持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件系由于丁丙诺啡为精神药品，纳曲酮非精神药品或麻醉药品，因此发行人研发纳曲酮植入剂无需获得类似批件；

6、发行人已按照戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症的要求稳步开展相关研发工作。

经核查，发行人律师认为：

1、发行人已取得从事戒毒药物研发所必须的全部资质、认证。自纳曲酮植入剂开始研发至今，其相关研发活动遵守相应法律法规、符合相关资质认证要求。发行人持有丁丙诺啡植入剂实验研究立项批件系由于丁丙诺啡为精神药品，纳曲酮非精神药品或麻醉药品，因此发行人研发纳曲酮植入剂无需获得类似批件。

四、提交文件

发行人已随本问询回复一并提交与药品主管部门的沟通纪要等作为监管备查文件，**，并补充提交该药品受理后已完成的审评审批流程和重要沟通文件。**

问题 3、关于核心产品市场空间及商业化

根据招股说明书，（1）纳曲酮植入剂在戒毒领域的患者对象为阿片类毒品依赖人群，阿片类毒品成瘾人数从 2015 年的 98 万人下降至 2021 年的 55.6 万人；（2）阿片类毒品成瘾人群通常在自愿戒毒医院、精神疾病医院、社区戒毒机构和强制戒毒机构等特殊机构进行治疗。通常社区康复戒毒和强制戒毒机构由省级政府下属的戒毒管理机构进行管理，相关支出纳入财政预算；（3）纳曲酮植入剂拟用于脱瘾治疗阶段（康复治疗阶段）。目前国内外在脱瘾治疗方面缺乏有效治疗方案。脱瘾治疗包括药物治疗、手术治疗和心理治疗，通常联合使用。药物治疗包括以阿片受体拮抗剂纳曲酮为代表的拮抗疗法和以口服阿片受体激动剂美沙酮和丁丙诺啡为代表的替代疗法；（4）目前境外已上市多种脱瘾治疗药物，涵盖纳曲酮、丁丙诺啡和美沙酮等多种药物的口服、微球和注射等多种剂型。国内目前仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型；（5）发行人拟采取政府采购+直销+经销的组合销售模式。目前发行人已就后续采购与多地政府部门开展了初步洽商，同时与多个经销商开展后续的商业化销售的接洽；（6）国外市场方面，在除严格法规市场以外的一般市场，纳曲酮植入剂仅需履行我国药品的出口手续，并通过购买方验厂后通过特殊准入或是在当地注册后即可销售。

请发行人披露：我国戒毒治疗和戒毒药物使用的监管要求情况。脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付方式等方面的要求或特点，目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构），现阶段目标人群主要通过何种形式、价格和渠道获取药物或获得治疗，政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式在脱瘾治疗领域的地位，对公司未来销售方式和市场前景的影响。

请发行人说明：（1）登记在案的吸毒人员是否均需脱瘾治疗，脱瘾治疗的周期或时长，登记在案的吸毒人员逐年下降对公司相关产品未来市场前景的影响；（2）脱瘾治疗不同治疗方式包含的境内外已上市和在研产品情况，不同治疗方式和产品在有效性、安全性、依从性以及治疗费用等方面的比较情况，销售规模和市场份额情况，目前脱瘾治疗主要采用何种治疗方式或产品，主要存在哪些未被满足的临床需求；（3）纳曲酮植入剂使用和治疗的具体过程，对于

治疗人员、受治人员和治疗环境以及治疗周期、植入方式和植入频率等方面有无特殊要求，植入后是否有不良反应或不便于患者携带、活动，对安全性、有效性和依从性的影响。纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿、目标患者使用意愿的影响；（4）目前国内仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物的背景和原因，是否有其他在研长效药品，该领域在研药品较少的原因；（5）申报文件中引用的相关数据是否权威、客观，关于我国毒品和戒毒领域现状和趋势的相关表述是否与主管部门的权威表述一致。市场渗透率等市场空间测算过程中的各类参数来源和设置的合理性；（6）公司针对纳曲酮植入剂商业化的准备情况和成果，与政府部门、经销商的洽谈情况，政府采购将部分原先采购美沙酮、口服纳曲酮等传统药物的预算转向采购公司纳曲酮植入剂的可行性及预计转换比例，相关信息披露是否谨慎客观；（7）进入除严格法规市场以外的一般市场的门槛和难易程度，相关产品是否在我国注册上市后，即可直接在上述市场销售，或尚需履行其他程序，公司在上述市场拟采用的销售模式及准备情况，预计 2023 年即可产生收入、2024 年和 2025 年即可有较大规模收入的依据，相关信息披露是否谨慎客观；（8）参照上述问题，分析说明戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症市场相关情况。

请保荐机构核查上述问题，并对发行人是否符合市场空间大发表明确意见。

回复:

【回复】

一、发行人补充披露事项

请发行人披露：我国戒毒治疗和戒毒药物使用的监管要求情况。脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付方式等方面的要求或特点，目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构），现阶段目标人群主要通过何种形式、价格和渠道获取药物或获得治疗，政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式在脱瘾治疗领域的地位，对公司未来销售方式和市场前景的影响。

（一）我国戒毒治疗和戒毒药物使用的监管要求情况

发行人将在招股说明书“第五节 业务与技术”之“二、公司所处行业情况”之“（二）行业主管部门、行业监管体制、行业主要法律法规政策及对公司经营

发展的影响”补充披露：“

5、我国戒毒治疗和戒毒药物使用的监管要求情况

（1）我国戒毒治疗行业概况

禁毒是我国的一项基本战略，经过多年发展，我国已形成了包括强制戒毒、社区戒毒和社区康复、自愿戒毒在内的完整的吸毒成瘾患者救治体系和治疗渠道。

在患者可以接受戒毒治疗的渠道方面，根据患者接受治疗的自愿程度以及我国政府部门参与的程度不同可分为我国政府部门所主导的以公安部门查处的吸毒成瘾人员为救治对象，并以强制戒毒、社区戒毒等为代表的具有一定强制性质的戒毒措施（以下统称“政府主导戒毒”），和“患者自愿戒毒”两类，具体如下：

①政府主导戒毒

在“政府主导戒毒”方面，对于我国公安部门查处的吸毒成瘾人员的治疗，结合患者吸毒成瘾的严重程度的不同，我国已形成了包括强制戒毒、社区戒毒、社区康复在内的完整体系。政府主导戒毒的对象为公安机关查处的吸毒人员，根据吸毒成瘾严重程度的不同又分为“吸毒成瘾”和“吸毒成瘾严重”两类。根据我国《禁毒法》的规定，对“吸毒成瘾”人员，公安机关可以责令其接受社区戒毒，同时通知吸毒人员户籍所在地，或者现居住地的城市街道办事处、乡镇人民政府。社区戒毒的期限为三年。社区戒毒工作由我国各城市街道办事处、乡镇人民政府具体负责。我国现已建立了较完善的社区戒毒及社区康复体系，根据《中国禁毒报》[6]，截至 2017 年底，全国共建立社区戒毒社区康复工作办公室 34,854 个，全国社区戒毒执行率达 92.35%，社区康复执行率达 95.89%。接受社区戒毒的戒毒人员应当遵守法律、法规，自觉履行社区戒毒协议，并根据公安机关的要求，定期接受检测。对于吸毒成瘾严重[7]，通过社区戒

[6] 《中国禁毒报》创刊于 2014 年，系由国家禁毒委员会办公室、中国禁毒基金会、中国社会报社共同主办的禁毒专业报纸.

[7] 吸毒成瘾人员具有下列情形之一的，公安机关认定其吸毒成瘾严重：（一）曾经被责令社区戒毒、强制隔离戒毒（含《禁毒法》实施以前被强制戒毒或者劳教戒毒）、社区康复或者参加过戒毒药物维持治疗，再次吸食、注射毒品的；（二）有证据证明其采取注射方式使用毒品或者至少三次使用累计涉及两类

毒难以戒除毒瘾的人员，公安机关可以直接作出强制隔离戒毒的决定。接受强制戒毒的人员，需在 2 年内持续在公安部门或是司法部门下属的强制隔离戒毒所接受隔离治疗，强制隔离戒毒所由县级以上地方人民政府设置，在我国各省以及各省的主要城市均有分布，根据《中国禁毒报》，我国的强制戒毒所超过 700 家。在结束强制隔离治疗后，对于被解除强制隔离戒毒的人员，强制隔离戒毒的决定机关可以责令其接受不超过三年的社区康复。

由于我国对于解决毒品成瘾问题的重视和决心，在政府主导戒毒领域，主要采取的是政府负责治疗费用的方式，相应的治疗成本主要由当地财政承担，涉及的相关药物由当地政府部门进行统一采购。目前采取的主要治疗手段包括：通过物理隔离的方式使患者无法与毒品直接接触，对已查处的吸毒人员实行“网格化管理”，由政府人员长期对吸毒成瘾患者进行监督，对正在进行强制戒毒、社区戒毒和社区康复的人员进行心理疏导，利用药物对患者进行治疗等。目前我国“政府主导治疗”戒毒方式的主要痛点在于：（1）缺乏有效药物：我国目前主要采取的是以美沙酮为代表的替代疗法进行治疗，从治疗机理来看，治疗周期长，且无法使患者从根本上摆脱毒瘾；（2）监督及随访周期长，人力、物力成本高：由于美沙酮等替代治疗药物属于精神麻醉药品，具备潜在滥用可能性，患者仅能在固定场所定时、定量使用相关治疗药物，服用了美沙酮之后，患者亦可能同时服用阿片类物质；因此，亦需要耗费大量人力、物力对成瘾患者进行日常监督，并对其治疗药物的使用、流通环节进行监督管理。公司的纳曲酮植入剂作为阿片受体长效拮抗剂，能够有效提高吸毒成瘾患者用药的依从性；同时，从治疗机理来看，药物活性成分纳曲酮可以阻断外源性的阿片类物质与阿片受体结合，从而阻断阿片类物质产生的欣快感，若在接受纳曲酮治疗后同时使用阿片类物质，部分人群可能产生一系列戒断反应，从治疗机理方面可以防止阿片的进一步滥用，并有可能降低政府部门对于阿片成瘾患者的监管成本。若未来纳曲酮植入剂顺利获批上市，有望为我国提供一款安全、有效、患者依从性高的治疗药物，亦将为我国降低毒品成瘾治疗方面的政府投入做出贡献。

以上毒品的；（三）有证据证明其使用毒品后伴有聚众淫乱、自伤自残或者暴力侵犯他人人身、财产安全或者妨害公共安全等行为的。

②患者自愿戒毒

在患者自愿戒毒方面，国家鼓励吸毒成瘾人员自行戒除毒瘾。根据我国《禁毒法》等相关规定，吸毒人员可以自行到戒毒医疗机构接受戒毒治疗。对自愿接受戒毒治疗的吸毒人员，公安机关对其原吸毒行为不予处罚。因此，自愿戒毒主要针对的是尚未被公安机关部门查处的或是曾被有关部门查处并接受过治疗且治疗后已依法不受“政府主导戒毒”管控后复吸的自愿戒毒人员。目前自愿戒毒人员可接受治疗的机构主要包括自愿戒毒医院、综合医院的精神科、精神病医院以及美沙酮门诊等。在上述治疗手段中，除美沙酮门诊以外的三类治疗机构，是以患者自费为主的治疗方式，患者需要自行支付相关费用，上述三类机构所采取的治疗手段主要包括了心理疏导和美沙酮等替代治疗药物治疗等方式，治疗药物由上述治疗机构自行采购，根据国家卫健委等公开数据，上述三类治疗机构在我国分布较广，合计超过 5,000 家。而美沙酮门诊是政府部门主导设立的以自愿戒毒患者为主要对象的、并以美沙酮为主要治疗药物的治疗机构，根据甘肃省禁毒协会，我国从 2004 年开始实施社区美沙酮维持治疗以来，全国开设了 700 余个社区美沙酮维持治疗门诊，全国累计参加治疗人数已超过 40 万人。在该种治疗模式下，患者需每日定时定量在美沙酮门诊接受美沙酮维持治疗。该渠道下的治疗费用采取政府补贴和患者自费相结合的支付方式，在美沙酮的采购环节，由政府统一采购并拨付给医疗机构，在使用环节，患者需每日支付一定费用在美沙酮门诊服用美沙酮进行治疗，患者所实际支付费用与政府采购成本之间的差额为政府对患者的补贴。由于政府主导治疗具有一定强制性和惩罚性措施，吸毒成瘾人员在公安机关登记后亦可能面临社会关系方面的较大压力，从吸毒成瘾患者角度，自愿戒毒可能是患者更愿意接受的一种治疗方式。但在患者自愿戒毒方面，我国也面临着缺乏有效治疗手段和治疗药物的痛点，目前在自愿戒毒渠道我国患者亦仅能通过使用美沙酮等替代治疗药物进行治疗，无法从根本上戒除毒瘾；综上，在自愿戒毒渠道，我国亦亟需一款安全、有效的药物来解决上述问题。

（2）我国戒毒治疗和戒毒药物使用的监督管理体制

国家禁毒委员会是我国最高的禁毒领导机构，其成员包括国家卫健委、司法部、公安部等在内的 38 个单位。公安部为国家禁毒委的主要办事机构，负责

执行禁毒委员会的各项决定，开展日常工作，主要职能包括：①掌握全国各地区和政府各部门禁毒工作情况，就禁毒工作的政策、措施、计划、项目向禁毒委员会提出建议和方案；②协调政府各部门之间在禁毒工作中的合作事项；③对地方禁毒工作的开展提出指导性意见等。结合戒毒治疗渠道来看，各成员单位具有不同的职责划分：我国的吸毒成瘾患者接受戒毒治疗的途径包括自愿戒毒、社区戒毒及社区康复门诊和强制戒毒等治疗途径，上述治疗途径中，①包括自愿戒毒医院、综合医院的精神科、精神病医院以及美沙酮门诊等在内的自愿戒毒机构均系国家卫健委监督管理下的医疗机构；②社区戒毒和社区康复主要由地方街道办事处、乡镇人民政府负责实施，在实施过程中公安机关和司法行政、卫生行政、民政等部门对社区戒毒工作提供指导和协助；③强制戒毒渠道主要包括了我国公安部门以及司法部门下设的强制戒毒机构，由公安、司法部门负责监督管理。

（3）具体监管要求情况

目前，国内戒毒治疗和戒毒药物使用相关法律法规主要有《中华人民共和国禁毒法》、《吸毒成瘾认定办法（2016 修订）》、《戒毒条例（2018 修订）》、《戒毒治疗管理办法》、《麻醉药品和精神药品管理条例（2016 修订）》等，相关法律法规对戒毒治疗人员范围、成瘾认定、自愿戒毒、治疗机构、医护人员配置及要求、特定药品的生产、经营、定价做了明确要求，具体情况如下：

序号	监管领域	相关法律	监管要求
1	戒毒治疗人员范围	《中华人民共和国禁毒法》	吸毒成瘾人员应当进行戒毒治疗。
2	吸毒成瘾人员的认定	《中华人民共和国禁毒法》	吸毒成瘾人员范围：吸毒成瘾的认定办法，由国务院卫生行政部门、药品监督管理部门、公安部门规定。
		吸毒成瘾认定办法（2016 修订）	吸毒人员同时具备以下情形的，公安机关认定其吸毒成瘾： （一）经血液、尿液和唾液等人体生物样本检测证明其体内含有毒品成分； （二）有证据证明其有使用毒品行为； （三）有戒断症状或者有证据证明吸毒史，包括曾经因使用毒品被公安机关查处、曾经进行自愿戒毒、人体毛发样品检测出毒品成分等情形。（也对吸毒成瘾严重明确定义）
3	鼓励自愿戒毒	《中华人民共和国禁毒法》	吸毒人员可以自行到具有戒毒治疗资质的医疗机构接受戒毒治疗。吸食、注射毒品的，依法给予治安管理处罚。吸毒人员主动到公安机关登记或者到有资质的医疗机构接受戒毒治疗的，不予处罚。
		《戒毒条例（2018 修订）》	吸毒人员可以自行到戒毒医疗机构接受戒毒治疗。对自愿接受戒毒治疗的吸毒人员，公安机关对其原吸毒行为不予处罚。

序号	监管领域	相关法律	监管要求
4	戒毒治疗人员、机构资格	《戒毒治疗管理办法》	医师资格： （1）从事戒毒治疗的医师应当具有执业医师资格并经注册取得《医师执业证书》，执业范围为精神卫生专业。 （2）使用麻醉药品和第一类精神药品治疗的医师应当取得麻醉药品和第一类精神药品处方权。 护士资格： （一）经执业注册取得《护士执业证书》。 （二）经过三级精神病专科医院或者开设有戒毒治疗科的三级综合医院脱产培训戒毒治疗相关业务 3 个月以上。 机构资格： 1、医疗机构开展戒毒治疗至少应当有 1 名药学人员具有主管药师以上专业技术职务任职资格，并经过三级精神病专科医院或者开设有戒毒治疗科的三级综合医院培训戒毒治疗相关业务。 2、医疗机构开展戒毒治疗至少应当有 1 名药学人员取得麻醉药品和第一类精神药品的调剂权。 3、医疗机构开展戒毒治疗应当有专职的麻醉药品和第一类精神药品管理人员。
		《医疗机构戒毒治疗科基本标准（试行）》和《戒毒医院基本标准（试行）》等规定	对医疗机构开设戒毒科以及戒毒医院的机构设置、人员要求、设施设备等提出一系列具体要求。
5	属于精神药品类戒毒药物（美沙酮、丁丙诺啡等）的特定要求	《麻醉药品和精神药品管理条例（2016 修订）》	1、定点生产：国家对麻醉药品和精神药品实行定点生产制度，需取得麻醉药品和精神药品实验研究批准文件，拥有符合规定的麻醉药品和精神药品生产设施、储存条件和相应的安全管理设施等。 2、定点经营：国家对麻醉药品和精神药品实行定点经营制度。国务院药品监督管理部门应当根据麻醉药品和第一类精神药品的需求总量，确定麻醉药品和第一类精神药品的定点批发企业布局，并应当根据年度需求总量对布局进行调整、公布。 3、政府定价：麻醉药品和精神药品实行政府定价，在制定出厂和批发价格的基础上，逐步实行全国统一零售价格。具体办法由国务院价格主管部门制定。

上述法律法规规定了所有吸毒成瘾人员都应进行戒毒治疗，并鼓励吸毒成瘾人员主动到公安机关登记或自愿到有资质的医疗机构接受戒毒治疗，上述规定一方面从制度层面明确了戒毒治疗的必要性，充分体现了我国对于解决毒品成瘾问题的重视及决心，另一方面，上述规定也为公司纳曲酮植入剂商业化后的市场推广提供了重要的法律基础。同时，我国对于戒毒治疗的人员、机构资格等也进行了具体而明确的规定，戒毒治疗人员及机构均具备一定的准入门槛，清晰、明确的要求为戒毒药物上市后的规范治疗提供了制度保障。此外，我国对于麻醉药品和精神药品实施管制制度，由于纳曲酮植入剂的药物活性成分为阿片受体抑制剂，无成瘾性、不属于精神药品类戒毒药物，产品获批上市后的

生产、流通、使用等不会受到相关定点生产及定点经营制度的约束；纳曲酮植入剂亦不具备滥用可能性，药品上市后无需投入大量的人力、物力资源对药品的采购、流通、使用环节进行特别监管；因此，从产品特点方面来说，纳曲酮植入剂相对于美沙酮等现有的治疗药物具有天然优势。

（二）脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付方式等方面的要求或特点

发行人将在招股说明书“第五节 业务与技术”之 “二、公司所处行业情况”之“（二）行业主管部门、行业监管体制、行业主要法律法规政策及对公司经营发展的影响”补充披露：“

6、脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付方式等方面的要求或特点

（1）一般要求

脱瘾治疗在市场、采购、流通和支付方式方面，首先需遵守我国对于药品流通、支付的一般要求，主要如下：

事项	具体规定
药品生产准入	根据《中华人民共和国药品管理法（2019年修订）》，从事药品生产活动，应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品生产许可证。无药品生产许可证的，不得生产药品。
药品销售及药品经营	药品上市许可持有人可以自行销售其取得药品注册证书的药品，也可以委托药品经营企业销售。药品上市许可持有人从事药品零售活动的，应当取得药品经营许可证。从事药品批发活动，应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准，取得药品经营许可证。
国家基本医疗保险用药制度	基本医疗保险用药范围通过制定《基本医疗保险药品目录》（以下简称《药品目录》）进行管理，符合《药品目录》的药品费用，按照国家规定由基本医疗保险基金支付。国务院医疗保障行政部门建立完善动态调整机制，原则上每年调整一次。

公司已取得药品生产许可证，待核心产品纳曲酮植入剂取得药品注册证书后，即可开展自行销售或是通过具有药品经营资质的经销商进行销售。纳曲酮植入剂尚未纳入国家基本医疗保险用药名单。列入国家医保目录的药品可由社保支付全部或部分费用，因此，列入目录的药品更具市场竞争力。在纳曲酮植入剂获批上市后，公司计划通过与医保部门的谈判将该品种尽快纳入国家基本医疗保险用药名单，若最终顺利纳入，将有利于迅速提升产品上市后对患者的可及性以及产品的市场份额和销售收入。

（2）脱瘾治疗药物的特别要求

《医疗机构戒毒治疗科基本标准（试行）》、《戒毒医院基本标准（试

行）》、《麻醉药品和精神药品管理条例（2016 修订）》等相关法律法规对脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付等方面有明确规定，具体如下：

项目	要求或特点	与发行人业务关系
市场准入	脱瘾治疗机构：《医疗机构戒毒治疗科基本标准（试行）》和《戒毒医院基本标准（试行）》等法规对医疗机构从事戒毒药物以及戒毒医院的人员、设施设备、组织架构等提出了明确要求，虽然病床数量、医护人员数量方面要求不高，但是科室配置有一定要求，因此具有一定的进入门槛。	发行人业务下游
	脱瘾治疗药物生产企业：国家对麻醉药品和精神药品实行定点生产制度，需取得麻醉药品和精神药品实验研究批准文件，拥有符合规定的麻醉药品和精神药品生产设施、储存条件和相应的安全管理设施等；纳曲酮不属于麻醉药品和精神药品，无特殊要求，参照行业一般法律法规进行管理。	发行人业务领域
采购及流通	目前脱瘾治疗所使用药物（美沙酮等）具有一定成瘾性均为精神药品，国家对麻醉药品和精神药品实行定点经营制度，仅有拥有特定资质的企业才能经营。麻醉药品和精神药品实行政府定价，在制定出厂和批发价格的基础上，逐步实行全国统一零售价格。	与发行人业务无关，属于戒毒替代疗法
	纳曲酮无成瘾性，其采购及流通过程无需受到特别管控，遵守一般行业法律法规，即可自主经营。	发行人业务领域，属于戒毒拮抗疗法
支付方式	自愿戒毒：除美沙酮门诊政府在药品使用环节给予一定补贴外，相关诊疗费用由患者自行承担。	发行人业务领域
	社区戒毒、社区康复、强制隔离戒毒：相关诊疗费用主要由政府支付（政府有专门的财政预算，患者需少量支付美沙酮门诊的费用）。	

综上，公司核心产品为纳曲酮植入剂，不属于有成瘾性的精神药物，在生产准入、采购、流通等领域没有特殊要求，参照上述行业通行法律法规监管即可；在支付方式上，自愿戒毒的相关费用主要由患者自行承担、其他方式主要由政府承担（患者需少量支付美沙酮门诊的费用）。”

（三）目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构），现阶段目标人群主要通过何种形式、价格和渠道获取药物或获得治疗

发行人将在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、公司的主营业务、主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）公司的主营业务情况”之“2、主要产品情况”之（2）“核心在研产品”之“①SK1801—纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸”补充披露：“

“H、现阶段目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构）、政府采购的地位及影响

（A）现阶段目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构）

目前，戒毒人员主要通过自愿戒毒、社区戒毒、强制隔离戒毒和社区康复等形式获得治疗药物或获得治疗。公司纳曲酮植入剂的目标人群主要是其中的脱瘾治疗患者。自愿戒毒的渠道主要是自愿戒毒医院、精神病院、美沙酮门诊（实际情况中，社区和强制隔离戒毒也会设置美沙酮门诊，但整体美沙酮门诊管理模式更偏向自愿戒毒）；社区戒毒和社区康复的渠道主要是社区戒毒（康复）中心；强制隔离戒毒的主要渠道是强制隔离戒毒所。价格方面，除社区戒毒及社区康复缺乏数据外，不同渠道差异较大，美沙酮门诊患者每年仅需支付约 0.36 万元的费用，但其仅是短期的、部分的费用，因美沙酮仅为替代治疗，且有较强的成瘾性，因此长期看，其长期维持治疗需要较大支出，如果再考虑到患者无法完全回到正常生活以及社会照护、公安禁毒部门的持续监督管理等方面的支出，成本将更高；自愿戒毒（美沙酮门诊除外）每个治疗周期、阶段的费用高达数万甚至数十万元，其成本完全由患者自付，价格高昂，且目前缺乏有效防复吸治疗手段或药物，后续复吸率高；强制戒毒方面，因政府完全承担患者的治疗费，按照国家的强制戒毒预算及强制戒毒人员数量测算，平均每名患者年均成本高达 5.39 万元，若按计划隔离 2 年，强制戒毒成本将高达 10.78 万元，上述费用也没有考虑后续照护和可能复吸带来的新增费用，财政费用高昂。

目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构）的情况如下：

形式	说明	渠道（机构）	目前的治疗方式	价格	价款承担
自愿戒毒	国家鼓励吸毒成瘾人员自行戒除毒瘾。吸毒人员可以自行到戒毒医疗机构接受戒毒治疗	自愿戒毒医院、精神病院	针对患者的不同情况制定个性化的治疗方案：服用美沙酮口服液、丁丙诺啡舌下含片进行脱毒治疗；在脱毒之后的康复阶段，主要是针对各种稽延期症状进行对症治疗，无有效防复吸手段，复吸率高	数万、数十万/阶段、月、周期	患者自费
		美沙酮门诊	通过长期服用美沙酮的方式进行替代治疗，需每天服用美沙酮	10 元/人/日（0.36 万元/年）（该金额仅为患者	美沙酮由政府统一采购并统一补助，患者仅

形式	说明	渠道（机构）	目前的治疗方式	价格	价款承担
				自负部分）	需支付较低费用，政府财政承担的实际成本更高
社区戒毒及社区康复	1、对吸毒成瘾人员，县级、设区的市级人民政府公安机关可以责令其接受社区戒毒。 2、对解除强制隔离戒毒的人员，强制隔离戒毒的决定机关可以责令其接受不超过 3 年的社区康复	社区戒毒（康复）中心	主要通过强制监管和心理疏导相结合的方式治疗，尚无有效防复吸手段	未披露	政府预算
强制隔离戒毒	1、吸毒成瘾严重，通过社区戒毒难以戒除毒瘾的人员；2、吸毒成瘾人员自愿接受强制隔离戒毒	各省（直辖市、自治区）强制戒毒机构	通过药物治疗和物理隔离的方式强制戒毒 2 年	5.39 万元/年	财政预算

注：强制隔离戒毒费用计算方法为各地强制戒毒预算/公开强制隔离戒毒人数，系国家为强制隔离戒毒患者所负担的相关成本。我国未披露社区戒毒及社区康复的预算情况，故相应的费用难以测算。

综上，虽然目前患者有脱瘾治疗的途径，但是整体治疗费用较高、缺乏有效的防复吸手段，并可能进一步导致患者无法回归正常社会的人力资源损失以及政府、社会长期照护患者、公安禁毒部门监督管理患者导致的财富损失。防复吸难已经成为临床、社会的难题，开发一款有效防复吸的药品是解决上述问题的关键。公司的长效纳曲酮植入剂是经典戒毒药物纳曲酮采用“三重控释”制剂技术开发的最新改良剂型，可实现药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性，有望填补国内市场的空白，为解决临床、社会问题提供了新选择。”

（四）政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式在脱瘾治疗领域的地位，对公司未来销售方式和市场前景的影响。

发行人将在招股说明书“第五节 业务与技术”之“一、公司的主营业务、

主要产品或服务的基本情况，主营业务收入的主要构成”之“（一）公司的主营业务情况”之“2、主要产品情况”之“（2）核心在研产品”之“①SK1801—纳曲酮植入剂用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸”之“H、现阶段目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构）、政府采购的地位及影响”补充披露：

（B）政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式在脱瘾治疗领域的地位，对公司未来销售方式和市场前景的影响

《中国毒品形势报告》是由国家禁毒委员会发布的关于毒情数据统计的权威报告；2016 年-2019 年，该报告详细披露了当年吸毒人数、强制隔离戒毒人数、戒毒社区康复等详细数据，其他年份则未完全披露上述数据，因此上述年份的数据可以作为各治疗方式的统计依据，具体情况如下：

单位：万人

项目	2016 年		2017 年		2018 年		2019 年		平均比例
	人数	占比	人数	占比	人数	占比	人数	占比	
强制隔离戒毒	35.70	14.25%	32.10	12.57%	27.90	11.61%	22.00	10.24%	12.17%
戒毒社区康复	30.40	12.14%	26.00	10.18%	24.20	10.07%	30.00	13.97%	11.59%
自愿戒毒	184.40	73.61%	197.20	77.24%	188.30	78.33%	162.80	75.79%	76.24%
当年吸毒人数	250.50	100.00%	255.30	100.00%	240.40	100.00%	214.80	100.00%	100.00%

注：《中国毒品形势报告》仅公布了部分年份的强制隔离戒毒、戒毒社区康复人数，并未公布自愿戒毒情况，因此假设除强制隔离戒毒、戒毒社区康复外，剩余均为自愿戒毒。

根据上述数据，从整体看，自愿戒毒人员在我国的占比相对较高，2016 年-2019 年的平均占比为 76.24%，主要原因是：一方面，国家鼓励吸毒成瘾人员自行戒除毒瘾，对自愿接受戒毒治疗的吸毒人员，公安机关对其原吸毒行为不予处罚；另一方面，患者出于隐私保护等方面原因更愿意自行到相关医疗机构进行治疗。此外，自愿戒毒人员还包括部分自愿到美沙酮门诊就诊患者，该门诊是由政府主导运营，低价提供药物给患者。政府主导的强制隔离戒毒和社区康复人员占比相对较低，2016 年-2019 年的平均占比分别为 12.17%和 11.59%，在治疗手段方面，强制戒毒的治疗方式以物理隔离、药物治疗为主，而戒毒社区康复主要以强制监管和心理疏导为主。

因此脱瘾治疗领域，政府主导的政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式

主要包括强制隔离戒毒、戒毒社区康复以及自愿戒毒部分的美沙酮门诊就诊患者，强制隔离戒毒、戒毒社区康复患者数量虽然占比较低，但是毒品作为严重的社会问题，是需要政府部门建立复杂系统、每年花大量预算进行预防、处理的问题。政府主导的政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式是公司未来重点拓展的方向之一：第一、毒品成瘾会产生严重的社会问题，是政府大力管控的方向，且部分患者处于老少边穷地区，经济条件不支持自愿戒毒，因此未来长期是政府财政支持的方向；第二、政府主导的治疗方案，在相关预算约束下，会更加遵守相关临床指南、采用更加符合药物经济学[8]的方案、在学术方面和实践方面都将有较强的示范作用，如果能进入政府采购体系，将能为产品进入民营或专科医疗机构奠定技术、品牌基础；第三、目前因为缺乏有效的治疗药物，因此政府采购的药品均为替代疗法的传统产品，未来公司创新产品上市后有望带来治疗产品的升级、提供新的选择，相关政府部门综合考虑社会、政府、个人综合成本，可能优先采购公司产品替代传统产品，并为了彻底解决复吸问题进行大力推广，因此政府采购、统一治疗的比例未来可能会提升。在此背景下，为了充分支持国家的戒毒战略、体现公司的社会责任，公司销售给政府部门的产品价格会相对较低。

自愿戒毒方面，因为相关机构能提供更好的服务体验和保护个人隐私信息，因此未来是患者的重要诊疗途径，也是公司努力拓展的重要方向，该渠道的患者价格接受程度更高；在此渠道下，公司产品的销售价格相对较高。”

二、发行人说明事项

（一）登记在案的吸毒人员是否均需脱瘾治疗，脱瘾治疗的周期或时长，登记在案的吸毒人员逐年下降对公司相关产品未来市场前景的影响；

1、登记在案的吸毒人员是否均需脱瘾治疗，脱瘾治疗的周期或时长

（1）登记在案的吸毒人员是否均需脱瘾治疗

物质使用障碍的治疗与康复是一个长期过程，脱瘾治疗是其中的重要环节。主要原因包括：

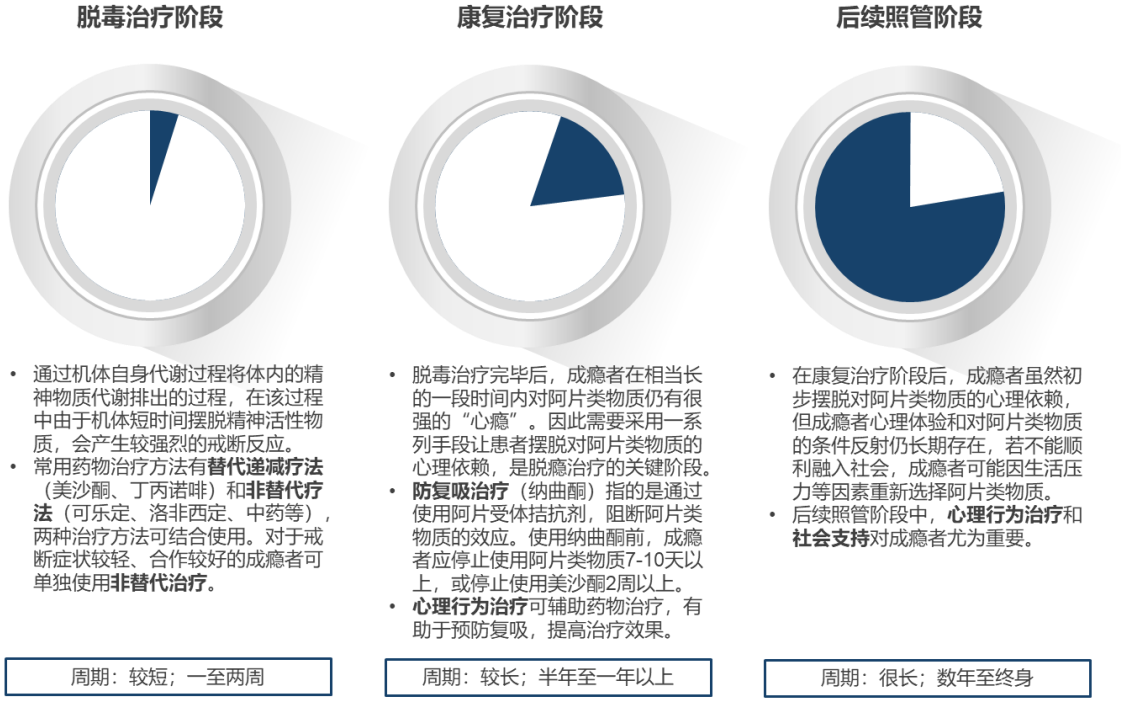
[8] 药物经济学的研究任务主要是通过成本分析对比不同的药物治疗方案或药物治疗方案与其他治疗方案的优劣，设计合理的临床药学监护方案，保证有限的社会卫生保健资源发挥最大的效用

①脱瘾治疗符合相关诊疗规范的要求

根据《精神障碍诊疗规范》（2020 年版），物质使用障碍是一种慢性、复发性、复杂性的脑部疾病，其发生发展与生物、心理、社会学因素有关。对物质使用障碍需采取预防为主、早期干预与治疗康复的三级防治模式。治疗与康复是一个长期的过程，包括急性脱毒、预防复发（即“心理脱瘾”）、社会心理康复三个密切联系的阶段，需采取生物、心理和社会的综合干预模式，治疗不仅仅针对成瘾物质使用问题，应采取整体治疗理念，改变维持物质使用相关认知行为模式及家庭社会环境。

②由于成瘾者长期成瘾后导致的神经环路改变和条件反射的形成，若不进行脱瘾治疗，将面临很高的复发率

阿片成瘾的治疗是一个长期、反复、持续的过程。临床医生应根据成瘾者使用物质的种类、剂量、途径、既往戒毒治疗情况等确认成瘾者阿片类物质使用障碍的严重程度，并结合成瘾者的个体情况选择治疗方式。阿片类物质的成瘾治疗过程主要分为三个阶段，分别为脱毒治疗阶段、康复治疗阶段（即“脱瘾治疗阶段”）和后续照管阶段，其中康复治疗阶段是整个成瘾治疗的关键阶段，具体如下：



资料来源：《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》，弗若斯特沙利文分析

狭义的“戒毒治疗”分为“生理脱毒”和“心理脱瘾”两个阶段，上图中

的第一个阶段—脱毒治疗阶段即“生理脱毒”，是指吸毒患者通过机体自身代谢过程将体内的精神活性物质代谢排出体外的过程，在使用非替代治疗方法强制生理脱毒的情况下，一般 1-2 周即可实现生理脱毒，但由于非替代治疗方法下的强制生理脱毒可能会给吸毒患者带来严重的戒断症状和强烈的生理不适反应，因此在实际生理脱毒过程中，为减轻患者痛苦、降低戒断反应程度，会采用替代递减疗法，对脱毒患者使用美沙酮、丁丙诺啡等药物。

“心理脱瘾”即上图中的第二个阶段—康复治疗阶段，又叫“脱瘾治疗”阶段。在第一个阶段的“生理脱毒”完成后，由于吸毒成瘾导致的大脑神经环路的改变和条件反射的形成，吸毒成瘾患者在相当长的一段时间内（半年甚至长达几年、十几年的时间）对阿片类毒品仍有很强的“心瘾”，一直怀念吸毒产生的快感。因为上述机制，在实际情况中，吸毒人群存在较高的复吸比例，根据中国药物滥用防治协会发布的《国家药物滥用监测年度报告（2016 年）》：2016 年，海洛因滥用人群有复发经历者占海洛因滥用人群总数的 63.1%，其中戒毒 3 次及以上者占复发人群的 23.0%，复吸超过 5 次者为复发人群的 8.3%。

因此，脱瘾治疗是戒毒治疗的关键阶段，登记在案的吸毒人员均需脱瘾治疗，具体有维持治疗和拮抗治疗两种治疗方式。

（2）脱瘾治疗的周期或时长

目前脱瘾治疗存在维持治疗和拮抗治疗两种治疗方式，具体如下：

治疗方法	代表性药物	治疗原理	适用环节
替代疗法	阿片受体激动剂美沙酮、丁丙诺啡	使用“以小毒替代大毒”的方式将阿片类毒品以成瘾性更低的精神活性物质替代的方法。	阿片的脱毒或后续维持治疗
拮抗疗法	阿片受体拮抗剂纳曲酮	使用竞争性拮抗剂纳曲酮与阿片受体实现“强结合”，从而牢牢占据阿片受体，抑制阿片受体作用，阻断外源及内源性阿片类物质作用。	阿片的防复吸治疗，即“脱瘾治疗”

维持治疗主要依靠美沙酮等阿片类激动剂药物，在专业戒毒医疗机构的指导下，通过定期服用前述激动剂药物，以减轻其对毒品的生理和精神依赖，目前中国较为普遍的维持治疗模式为患者自行前往美沙酮门诊，在相关人员监督下定量服用美沙酮口服液。

拮抗治疗主要依靠纳曲酮等拮抗剂药物，阻断毒品与人体受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而摆脱对毒品的精神依赖，达到戒毒防复吸的效果。

脱瘾治疗不同于机体的生理代谢过程，“心瘾”的戒除是一个长期、持续的过程，即使是轻度的成瘾患者，“心瘾”戒除也需要至少半年到一年的时间，而中重度成瘾患者“心瘾”的戒除往往需要几年、十几年甚至更长的时间。根据中国《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》相关说明，纳曲酮防复发用药时间长短依患者具体情况确定，原则上只要存在复发的可能，即可服用盐酸纳曲酮预防复发；建议服用盐酸纳曲酮时间至少半年以上。美沙酮维持治疗维持期长短因人而异，至少应在 1 年以上，绝大部分患者通常需要长期甚至终生维持用药。

2、登记在案的吸毒人员逐年下降对公司相关产品未来市场前景的影响；

（1）登记在册吸毒人员下降的原因

①在党中央、国务院的正确领导下，自 2015 年以来，登记在册吸毒人员数量呈现降低趋势

2007 年、2014 年和 2018 年我国分别通过/修订了《中华人民共和国禁毒法》、《中共中央国务院关于加强禁毒工作的意见》、《戒毒条例》，通过法治手段规范禁毒工作，将禁毒工作作为国家的重要战略进行实施：通过创新禁毒体制机制，完善毒品治理体系，强化禁毒基础保障，并采取了包括大力开展打击制毒犯罪专案工作，创新完善堵源截流工作机制，集中打击网络涉毒违法犯罪活动，深入实施青少年毒品预防教育工程，积极推进社区戒毒社区康复工程，持续深化禁毒重点整治工作等一系列措施。自 2015 年以来，我国登记在册吸毒人员呈现逐年降低趋势，毒品犯罪数量更是从 2015 年的 16.50 万起下降到 **2022** 年的 **3.50** 万起，下降幅度近 **80%**，吸毒人员数量和毒品犯罪数量的降低，体现了党中央、国务院的正确领导。

②我国仍面临较严重的毒品防范形势，需防范后续反弹的风险

2020 年 1 月以来，受宏观经济波动影响，国内毒品滥用情况变化较大，根据国家禁毒委员会发布的《中国毒情形势报告》，受毒品供应**大幅降低影响**，毒

品买不到、吸不起成为普遍现象；**当前全球毒潮持续泛滥，毒品产量、吸毒人数持续增多，毒品走私贩运活动持续加剧。随着我国全球公共卫生事件实施“乙类乙管”，国内毒品问题出现新情况新动向，中国禁毒斗争形势更加复杂多变。**

自 2022 年 12 月以来，我国宏观经济逐步向好，预计未来仍将面临严峻的毒品防控压力：一方面，我国毒品主要来自境外、多数来自“金三角”地区，该地区与我国接壤，将面临较大的输入压力；另一方面，新形势下，毒品吸食也呈现出新的趋势：滥用种类多样、吸食毒品替代物质增多、滥用场所更加隐蔽、利用网络平台在线吸毒增多，也增大了毒品防控的压力。

（2）登记在册吸毒人员人数下降对公司相关产品未来市场前景的影响

①我国吸毒人员统计以查处为基础，未考虑隐性吸毒人员

在吸毒人员统计方面，我国与西方国家存在很大不同，西方国家普遍采用按流行病学调查统计人数，而我国是严格按照公安机关查获数据统计。因为吸毒活动大多在隐蔽场所进行，且为挽救吸毒人员，国家鼓励毒品成瘾患者自主戒除毒瘾，对于自愿戒毒人员，公安机关对其原吸毒行为不予处罚。因此，在实际情况中，我国的吸毒人员统计是非常严格的，但该口径未统计隐性吸毒人员。为统计隐性吸毒人员的规模，国内相关权威研究人员及各研究机构多次尝试以区域样本来推算全国的隐性吸毒人员数量：根据 2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT[9]第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》相关数据，国内阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2~1:1.9，如果取 1:1.55 平均值，则 2021、2022 年隐性阿片类毒品滥用人员数量为 86.18 万人、**64.48 万人**，这部分隐性吸毒人员，也是未来国家禁毒防控和公司产品应用的重要目标人群。

单位：万人

统计口径	资料来源及数据说明	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年

[9] 系中国药物滥用防治协会，该协会为全国性行业协会，是我国在药物滥用防治方面的权威组织。协会成立于 1993 年 12 月，业务主管部门为中华人民共和国国家卫生健康委员会，协会的各任会长亦由时任卫生部部长、时任卫生部药政管理局局长以及原联合国国际麻醉品管制局第一副主席等权威人士担任，协会的登记部门为中华人民共和国民政部。协会宗旨为广泛团结全国卫生工作者以及其它部门中热心于药物滥用防治工作的志愿者，开展药物滥用(主要指毒品、麻醉药品、精神药品、酒精、烟草、有机溶剂)预防和治疗，同时协助国家行政部门按协会章程开展工作。

统计口径	资料来源及数据说明	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年
显性阿片类毒品滥用人数	公安查获登记，数据来源《中国毒情形势报告》	98.00	95.50	97.00	88.90	80.70	73.40	55.60	**41.60**
隐性阿片类毒品滥用人数	2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》：阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2-1:1.9（取 1:1.55 平均值）	151.90	148.03	150.35	137.80	125.09	113.77	86.18	**64.48**
合计		**249.90**	**243.53**	**247.35**	**226.70**	**205.79**	**187.17**	**141.78**	**106.08**

②仅以登记在册的国内复吸和新增吸毒人员来看，仍有一定数量规模，足够支持发行人产品销售空间

根据历年《中国禁毒报告》、《中国毒品形势报告》及《中国毒情形势报告》，2015 年以来我国复吸人员及新发现吸毒人员数量如下：

年份	复吸人员（万名）	新发现吸毒人员（万名）
2015 年	未披露	53.10
2016 年	60.00	44.50
2017 年	53.20	34.40
2018 年	50.40	25.30
2019 年	未披露	22.30
2020 年	未披露	15.50
2021 年	未披露	12.10
2022 年	**未披露**	**7.10**

由于吸毒人员追寻精神刺激及缺乏有效治愈药物等原因，戒毒后复吸人员数量仍较多，2018 年复吸人员数量为 50.40 万人；此外 2020 年 1 月以来，宏观经济波动导致毒品购买渠道受到影响的情况下，2020 年、2021 年**和 2022 年**的新发现吸毒人员仍有 15.50 万人、12.10 万人**和 7.10 万人**，目前宏观经济逐步向好，吸毒成瘾人数有反弹的可能。虽然近年吸毒登记人员数量在下降，但复吸和新增吸毒人员仍有较大的市场规模，根据预计市值相关测算，国内销售峰值对应的治疗病人数量为 7.30 万人，即使考虑公司纳曲酮植入剂因疗效较好可能导致存量患者数量进一步减少的情况下，上述复吸和新增吸毒人员数量仍能保证公司产品未来的市场空间。

③海外市场吸毒患者数量较多，市场巨大，相关市场开拓将进一步打开公司产品的销售空间

根据联合国毒品和犯罪问题办公室《2022 年世界毒品报告》、《2021 年世界毒品报告》**和《2023 年世界毒品报告》，2021 年**全球在过去一年内使用过毒品的人群大约为 **2.96** 亿人，较 **2011 年**增加了 **23%**，其中部分原因可归因于全球人口增长，如果仅根据人口变化预测，到 2030 年全球吸毒人数将增加到 3.05 亿人。在毒品使用人口分布方面，亚洲、北美洲、非洲是全球使用毒品人数最多的三个大洲，2018 年使用毒品人数估计达 20,600 万人，占全球使用毒品总人数的比例为 76.58%。

公司经充分调研，已经针对海外不同国家、市场的市场准入规则制定了不同的开发计划，且已经与阿联酋哈里尔集团、土耳其 Sentinus llac、**老挝的芒米赛药业**等部分海外市场客户签订了合作协议。由于海外市场患者数量较多，随着市场的开拓有望进一步打开成长空间。

④纳曲酮植入剂的新适应症正在研发中，有望进一步带来市场空间的增长

与阿片类物质成瘾机制相似，酒精成瘾也与奖赏环路的上调广泛相关，酒精通过影响 GABA 受体和/或 N-甲基-D 天冬氨酸受体而间接促进中脑腹侧被盖区中多巴胺能神经元的放电，从而增加投射靶区伏隔核内多巴胺的释放，上调奖赏环路的功能，引起成瘾。此外，酒精还可以通过包括提高阿片受体的敏感性、促进内源类阿片类物质的释放，促进阿片类激动剂的产生等三条途径激活阿片系统[10]，从而导致奖赏环路功能的上调，进而间接影响 GABA 受体，引起奖赏效应。因此，基于纳曲酮对于酒精成瘾的治疗明确机制以及纳曲酮植入剂已有研究所体现的缓释时间长等优点，纳曲酮植入剂在酒精使用障碍方面也有较好的潜力，公司已经启动了国内的临床试验，并进一步规划海外的临床试验。因为酒精使用障碍人数远超阿片成瘾人数，相关适应症市场空间也更大，有望进一步拓展纳曲酮植入剂的市场空间。

综上所述，在党中央、国务院的正确领导下，我国登记在册吸毒人员人数呈现下降趋势，但由于我国采取的是查处认定模式，未将人数更多的潜在吸毒

[10] 那田生，田群力.酒依赖与内源性阿片系统【J】国外医学精神病学分册 1996,,3（011）:164-167

人员数量统计在内，我国仍然面临着较为严峻的毒品防控形势。以国内复吸人员和新增吸毒人员为基础，考虑未来海外市场的拓展和新适应症的研发，以及公司产品的临床优势，目前登记在册吸毒人数下降不会对公司产品未来市场前景产生重大不利影响。

（二）脱瘾治疗不同治疗方式包含的境内外已上市和在研产品情况，不同治疗方式和产品在有效性、安全性、依从性以及治疗费用等方面的比较情况，销售规模和市场份额情况，目前脱瘾治疗主要采用何种治疗方式或产品，主要存在哪些未被满足的临床需求；

1、脱瘾治疗不同治疗方式包含的境内外已上市情况，不同治疗方式和产品在有效性、安全性、依从性以及治疗费用等方面的比较情况；

目前全球戒毒康复治疗环节的主要方法有维持治疗及防复吸治疗。维持治疗主要依靠美沙酮等阿片类激动剂药物，在专业戒毒医疗机构的指导下，通过定期服用前述激动剂药物，以减轻其对毒品的生理和精神依赖，目前中国较为普遍的维持治疗模式为患者自行前往美沙酮门诊，在相关人员监督下定量服用美沙酮口服液。戒毒防复吸治疗主要依靠纳曲酮等拮抗剂药物，阻断毒品与人体受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而摆脱对毒品的精神依赖，达到戒毒防复吸的效果。

在戒毒康复治疗领域，已上市主要竞品的基本情况对比如下：

主要指标	纳曲酮植入剂	注射用纳曲酮微球	盐酸纳曲酮口服片剂	美沙酮	盐酸丁丙诺啡舌下片	复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片	丁丙诺啡注射液	丁丙诺啡长效皮下注射剂	丁丙诺啡植入剂	对比结果
治疗原理	拮抗疗法	拮抗疗法	拮抗疗法	替代疗法	替代疗法	替代疗法	替代疗法	替代疗法	替代疗法	拮抗疗法无潜在成瘾性，从治疗机理方面有显著优势
精神依赖性	无成瘾性	无成瘾性	无成瘾性	CSA2[1]高度潜在成瘾性	CSA3 中度潜在成瘾性	CSA3 中度潜在成瘾性	CSA3 中度潜在成瘾性	CSA3 中度潜在成瘾性	CSA3 中度潜在成瘾性	纳曲酮无精神依赖性，相比美沙酮、丁丙诺啡等有显著优势
给药方式	皮下植入	肌肉注射	口服	口服	舌下含服	舌下含服	注射	皮下注射	皮下植入	口服方式患者接受度较高，但存在依从性差的问题，与皮下植入、肌肉注射等给药方式对比各有优劣
活性药物成分释放时	5 个月	4 周	12-24 小时	约 24 小时	约 31-35 小时	约 31-32 小时	约 1 个月	包括月度及周度给药两种规格	约 6 个月	纳曲酮植入剂、丁丙诺啡植

主要指标	纳曲酮植入剂	注射用纳曲酮微球	盐酸纳曲酮口服片剂	美沙酮	盐酸丁丙诺啡舌下片	复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片	丁丙诺啡注射液	丁丙诺啡长效皮下注射剂	丁丙诺啡植入剂	对比结果
长										入剂的有效物质释放周期最长，可有效解决患者依从性差的问题
用法用量	剂/5 个月	剂/4 周	50mg/天	约 60mg/天	诱导剂量 8mg-16mg/天；推荐维持剂量 16mg/天	诱导剂量 2mg-8mg/天 维持剂量 16mg/天	诱导剂量 300mg/月 维持剂量 100mg/月	诱导剂量 16-32mg/周 维持剂量 64mg-160mg/月	约 4 支/6 个月	纳曲酮植入剂、丁丙诺啡植入剂的给药频率最低，可有效解决患者依从性差的问题
患者依从性[2]	高	中	低	低	低	低	中	中	高	纳曲酮植入剂、丁丙诺啡植入剂在患者依从性方面有较强优势，但丁丙诺啡植入剂需二次手术取出，限制了其

主要指标	纳曲酮植入剂	注射用纳曲酮微球	盐酸纳曲酮口服片剂	美沙酮	盐酸丁丙诺啡舌下片	复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片	丁丙诺啡注射液	丁丙诺啡长效皮下注射剂	丁丙诺啡植入剂	对比结果
										临床应用
代表性药物	澳立康®	Vivitrol®	诺欣生®		Buprenorphine Hydrochloride®	赛宝松®	Sublocade®	Buvidal®	Sixmo®	-
是否在国内上市	尚未上市	否	是（但华素制药的口服片剂已停产）	是	是	已获批但尚未生产	否	否	否	仅少数产品在国内获批上市
最小治疗周期治疗费用	1.00 万元	5.65 万元	0.95 万元	0.36 万元	0.23 万元	2.27 万元	13.92 万元	0.97 万元	3.55 万元	短期相对部分替代疗法无优势；但替代疗法的治疗周期较长，考虑治疗周期后纳曲酮植入剂有优势；作为最新产品，治疗费用低于纳曲酮微球

资料来源：弗若斯特沙利文分析

注 1：The Controlled Substances Act（CSA）《管制物质法案》是建立美国联邦药物政策的法规，根据该法规对某些物质的制造、进口、拥有、使用和分销进行监管，共分为 5 级，数值越低，成瘾性越强。

注 2：患者依从性由用药频次判定，需每天用药的药物为低，需每周/数周用药的药物为中，需每数月用药的药物为高。

注 3：通常戒毒康复治疗环节还有心理行为治疗，但该服务难以标准定价，因此不作单独分析。
注 4：人民币兑美元汇率为 6.85:1；人民币兑英镑汇率为 6.82:1。
注 5：最小治疗周期是药品说明书推荐的最低治疗周期或临床试验的治疗周期。
注 6：海外药品价格信息来自 https://www.pharmacychecker.com/、https://www.drugs.com/。

根据上表分析，公司纳曲酮植入剂产品与上述竞品相比，在戒毒治疗领域的优势如下：

a、有效性：纳曲酮植入剂无成瘾性，拮抗疗法可帮助吸毒患者实现摆脱毒瘾

基于美沙酮和丁丙诺啡的上述竞品分别为阿片受体激动剂和部分激动剂，是吸毒患者脱毒/戒毒治疗的替代疗法，治疗过程类似于“以小毒替代大毒”，具有中度和高度成瘾性，成瘾维持期可长达数月、数年甚至终生，其治疗机理导致了该治疗方式无法帮助吸毒患者实现完全戒毒；而纳曲酮植入剂作为阿片受体的拮抗剂，能够有效阻断阿片类毒品与人体阿片受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而摆脱对毒品的精神依赖，达到戒毒防复吸的效果，且纳曲酮植入剂不良反应小，无成瘾性，适合临床长期使用，解除吸毒患者对阿片类物质的精神依赖，从而使得吸毒患者摆脱毒瘾。

b、依从性：纳曲酮植入剂可实现长效缓释效果，有效解决了口服片剂治疗过程中吸毒患者依从性差的痛点

纳曲酮作为强效戒毒药物已经在戒毒实践中得到了充分检验，但长期以来，吸毒患者依从性差的特点严重制约了口服纳曲酮片剂产品在戒毒领域的推广和应用。吸毒患者之所以染上毒品，一般是因为自律性差、家庭约束较弱、追求精神刺激等原因，而采用口服纳曲酮片剂进行防复吸治疗，需要吸毒患者从心理上主观同意戒毒，长期、规律性地每日按时服药，在此背景下吸毒患者持续用药的可能性较低。根据临床实践统计，在接受口服纳曲酮片剂给药的阿片类毒品依赖患者中，持续服药超过 6 个月的患者仅有 6%，持续服药超过 9 个月的患者仅有 2%，一旦停药则复吸率高达 90％以上[11]。吸毒患者依从性差、康复治疗过程中复吸率高的痛点严重制约了口服纳曲酮片剂产品在戒毒领域的临床应用和市场推广。

而发行人研发团队创新性开发出高分子辅料制备技术和“三重控释”制剂技术，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，埋植到患者体内后，实现了药物在患者体内长达 150 天均衡稳定的缓释效果，给药频率为 5 个月一

[11] Betty Tai, Ph.D. Jack Blaine,M.D., Naltrexone: An Antagonist Therapy for Heroin Addiction, National Institute on Drug Abuse National Institutes of Health, November 12-13,1997

次；而且纳曲酮植入剂因患者无法自行取出的特点而客观上实现了强制性药物拮抗戒毒的效果，赋予了患者较高的依从性，有效解决了口服纳曲酮片剂治疗过程中吸毒患者依从性差的痛点。

c、安全性：纳曲酮植入剂人体可降解吸收，不良反应较少，无需取出，临床优势明显

上述竞品中，注射用纳曲酮微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低。口服纳曲酮的给药量较大，每天给药量为 50mg；较大的给药量也容易使患者产生食欲下降、恶心、呕吐等胃肠系统症状。丁丙诺啡植入剂需要二次手术取出，患者接受度较差，限制了其临床方面的应用。公司的纳曲酮植入剂产品不良反应较少，且人体可降解吸收，无需取出，临床优势明显。

d、治疗费用：虽然短期治疗费用相对较高，但考虑长期治疗费用和隐性成本，纳曲酮植入剂仍有优势

（a）纳曲酮植入剂的最小治疗周期治疗费用高于口服盐酸丁丙诺舌下片、美沙酮等短效替代治疗药物，与丁丙诺啡长效皮下注射剂相当，但上述药物均是替代治疗药物，治疗过程类似于“以小毒替代大毒”，无法使患者彻底摆脱毒瘾，需要进行长期治疗，如果综合考虑维持疗法长期用药费用、无法彻底康复的各种隐性成本，纳曲酮植入剂治疗费用仍然有“药物经济学”优势。

（b）纳曲酮植入剂的最小治疗周期治疗费用与盐酸纳曲酮口服片剂相当，但由于口服片剂存在患者依从性差的问题，并未成为主流的治疗手段，纳曲酮植入剂在患者依从性方面有巨大优势；

（c）纳曲酮植入剂最小治疗周期的治疗费用远低于注射用纳曲酮微球、丁丙诺啡注射液、丁丙诺啡植入剂等长效替代/拮抗治疗药物，同时综合考虑纳曲酮植入剂在治疗机理、患者依从性、安全性等方面，纳曲酮植入剂具有很强的竞争优势。

综上所述，发行人的纳曲酮植入剂产品相比已上市的其他毒品成瘾治疗药物在治疗机理、药物活性成分释放周期、患者依从性及安全性等关键指标方面

均有较强的优势，有效克服了现有药物的治疗及临床痛点；综合考虑长期成本和隐性成本，纳曲酮植入剂也有治疗费用方面的优势；未来在发行人纳曲酮植入剂产品上市后，预计将取得良好的市场效果。

2、脱瘾治疗不同治疗方式包含的境内外在研产品情况，不同治疗方式和产品在有效性、安全性、依从性以及治疗费用等方面的比较情况；

（1）纳曲酮植入剂与目前Ⅲ期在研产品的对比情况

主要指标	SK1801 纳曲酮植入剂	美沙酮舌下喷雾	氯胺酮注射剂	阿米替法定	对比结果
治疗原理	拮抗疗法	替代疗法	与纳曲酮联用	与阿片类药物联合	拮抗疗法无潜在成瘾性，从治疗机理方面有显著优势
精神依赖性	无成瘾性	CSA2[1] 高度潜在成瘾性	有潜在成瘾性	单药无成瘾性；但是联合用药有潜在成瘾性	纳曲酮无精神依赖性，相比其他产品有显著优势
给药方式	皮下植入	舌下喷服	静脉注射	口服	舌下喷服方式患者接受度较高，但存在依从性差的问题
用药频率	5 个月/次	1 天/次	1 天/次	1 天/次	纳曲酮植入剂的用药频率最低，远低于其他产品，可有效解决患者依从性差的问题
用法用量	含 1.5g 纳曲酮	-	-	-	-
患者依从性	高	低	低	低	纳曲酮植入剂在患者依从性方面有较强优势

对比目前处于 III 期临床试验的药物，美沙酮虽然改变了剂型，但是其替代疗法的机制未改变，仍旧有成瘾性，且用药频率仍为高频，因此依从性问题也没有被解决；氯胺酮与阿米替法定均是联合用药，也未解决成瘾性和依从性问题。因此，公司纳曲酮植入剂具备有效性、安全性、依从性方面的优势；因为无法获得其他产品的未来定价，因此无法比较不同产品的治疗费用。

（2）公司纳曲酮植入剂与其他在研（已上市）纳曲酮植入剂对比情况

企业	Go Medical Industries Pty Ltd	Fidility Capital	Rusan Pharma	BioCorRx	发行人
国家	澳大利亚	俄罗斯	印度	美国	中国
代号/商品名	O'Neill Imlpants	Prodetoxone	Addtrex Implant	BICX104	澳立康
注册状态	I 期临床：2019 年 4 月至 2021 年 3 月。20 例健康人。 II 期临床：**2023 年 10 月 15 日启动 II 期临床（尚未招募），预计 2025 年 10 月 15 日完成**。一次性植入 2 支植入剂，愿意继续参加的可以在 3 个月结束后再植入 1 次。	已上市（俄罗斯）	已上市（印度）	2021 年 4 月开始 I 期临床，**2023 年 3 月完成**。	豁免III期临床，NDA 申报过程中
处方组成	**每支 OLANI 植入剂含 60%纳曲酮，共 1.86g 纳曲酮。**	盐酸纳曲酮碱 1,000mg，硬脂酸镁 11mg，曲安奈德乙酰胺 100mg	纳曲酮 765mg，硬脂酸 2mg，单硬脂酸甘油酯-40mg，PLGA35mg，Eudragit NE30D120mg -	含有 1g 纳曲酮和 11mg 硬脂酸镁	纳曲酮 1,500mg、聚乳酸 1,500mg、硬脂酸镁 15mg
有效时间	皮下植入，6 个月及以上	皮下植入，长效 3 个月	皮下植入，长效 3 个月	皮下植入，长效 3 个月	皮下植入，长效 5 个月

注：Fidility Capital、Rusan Pharma 的两款产品分别在俄罗斯和印度上市并销售，非主要市场的已上市产品，相关产品均是以纳曲酮为主要药物活性成分的品种，因此，也纳入对比范围。

对比俄罗斯、印度、美国 BioCorRx 公司的植入剂产品，该等品种的释放时间仅有 3 个月，在释放时间方面劣于公司。因为缺乏相关产品的公开资料，无法对其技术指标和治疗费用进行进一步分析。同时，俄罗斯及印度已上市产品均非在全球主要市场上市，根据公开数据显示，俄罗斯及美国 BioCorRx 的产品仅采用了硬脂酸镁作为辅料，硬脂酸镁是口服片剂压片所常用的辅料品种，根据公司的前期研发结果，若仅用该辅料作为缓控释制剂的核心辅料，难以达到相应均衡、稳定的缓释效果。

Go Medical 的 O'Neill Imlpants 发表了相关论文，因此可以在多方面与发行人纳曲酮植入剂进行对比，具体情况如下：

项目	Go Medical Industries Pty Ltd	公司
控释系统设计	未明确公开资料；	“微球-骨架-包衣”三重控释
药用辅料	直接外购	自制聚（D、L-）丙交酯，工艺质量更好
分子量	分子量更大	-
包衣工艺	喷雾干燥包衣，该包衣工艺无法形成有支撑力和内渗性的二次骨架，仅通过包衣膜和微球控制释放，易增加突释风险，植入剂批内和批间差异增大	浸渍包衣，包衣材料的粘度较大，技术壁垒高
药代动力学	根据其已公开的药代动力学曲线，该品种药代前期血药浓度较高存在突释，后逐步下降，未实现药物活性成分的均衡稳定释放，且个体差异较大	纳曲酮植入剂的药代动力学曲线显示，药物活性成分纳曲酮呈现持续平稳释放
不良反应	约 29.81%（322 例中有 96 例）的患者记录了植入部位炎症反应。其中 13.33%与植入物手术相关的 SAE，6.67%与植入剂相关不良反应	善康纳曲酮植入剂报道了约 21.3%的植入部位炎症反应（61 例中有 13 例）。其中大多数不需要干预或可通过口服药物处理。未发生非手术切除或手术切除事件。无植入部位相关 SAE 发生。
植入数量/粒径	20 片/8mm，创伤大	10 片/6.8mm，创伤小
商业化	仍处于 II 期临床	已经申报生产

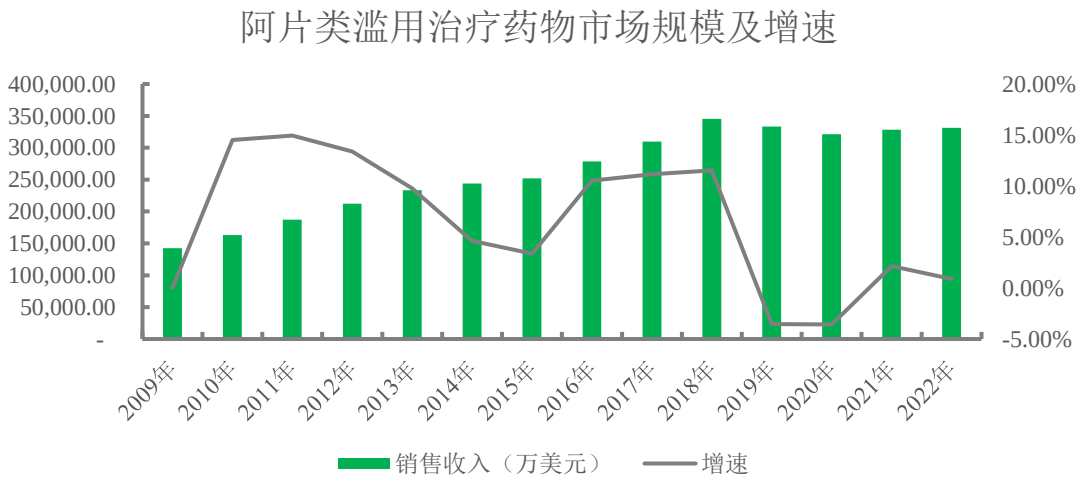
Go Medical 辅料系直接外购，可能与控释系统结合的效果不理想；分子量更大，可能导致难以完全降解，导致严重不良反应；采用简单的包衣工艺，可能导致制剂结构不佳；药代动力学方面，存在突释问题，且个体差异较大，对比发行人植入剂，同样的有效血药浓度需要更高的剂量；不良反应明显比例更高，且有严重不良反应事件；植入数量更多，尺寸更大，创伤更大；进度方面

也落后于公司产品。因此在已经公开的数据下，公司纳曲酮植入剂产品有疗效、安全性、进度方面的优势。

3、销售规模和市场份额情况，目前脱瘾治疗主要采用何种治疗方式或产品，主要存在哪些未被满足的临床需求；

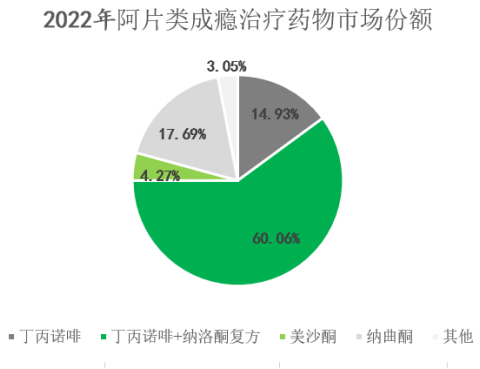
（1）销售规模和市场份额情况；

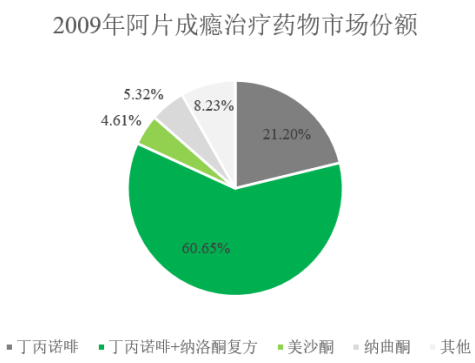
目前用于脱瘾的治疗药物包括以阿片受体拮抗剂纳曲酮（口服、微球注射）为代表的拮抗疗法和以口服阿片受体激动剂美沙酮和丁丙诺啡为代表的替代疗法。根据相关数据，2009 年-2022 年，全球脱瘾治疗药物（包括纳曲酮、美沙酮、丁丙诺啡等在内的各药物活性成分的各剂型销售额汇总）销售规模从 14.23 亿美元增长到 33.11 亿美元，年均复合增长率为 6.71%，主要来自丁丙诺啡+纳洛酮复方制剂、纳曲酮的增长。



数据来源：IQVIA

从市场份额看，2022 年丁丙诺啡+纳洛酮复方制剂占比最大，达到 60.06%，纳曲酮、丁丙诺啡、美沙酮的市场份额分别为 17.69%、14.93%和 4.27%。对比 2009 年，纳曲酮的市场份额从 2009 年的 5.32%增长到 2022 年的 17.69%。





复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片之所以市场占有率最高，主要是由于美国特殊的毒品防控形势导致。临床上，美沙酮和丁丙诺啡分别为阿片受体激动剂和部分激动剂，是最常见的维持治疗药物，自 1972 年起美国食品药品管理局（FDA）通过美沙酮可用于阿片类物质成瘾的治疗，使其迅速变成了治疗阿片类物质成瘾主要药物，美沙酮维持治疗开始广泛应用；2002 年获美国 FDA 批准用于阿片类药物依赖治疗。丁丙诺啡虽然获批较晚，但是也具备一定的优势：第一、丁丙诺啡从 μ 阿片受体解离缓慢，药效维持时间长，与完全激动剂比较，一旦停用，戒断症状和体征轻微；这种特性在允许快速戒断的药物戒断治疗中，患者没有明显的痛苦，使得丁丙诺啡具有优势；第二、美沙酮因为是完全激动剂，潜在成瘾性更高，由此导致了监控外滥用，导致死亡人数增加。因此丁丙诺啡获批上市后逐渐成为主要维持治疗药物。但丁丙诺啡作为维持治疗药物仍有多种剂型，如果是注射剂型，患者倾向直接静脉注射，但该种给药方式起效快，与直接吸毒无异；如果是普通口服制剂，患者也有动力将药物捣碎和溶解后注射使用，直接获得快感；而植入剂需要手术植入，且有安全性等问题。

复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片（赛宝松®）为丁丙诺啡和纳洛酮 4：1 的复方舌下含片。因为舌下给药时的丁丙诺啡具有良好的生物利用度，而纳洛酮的生物利用度很低。故舌下含服赛宝松进行维持治疗和丁丙诺啡维持治疗一致。但如果注射使用赛宝松，纳洛酮作为阿片受体拮抗剂的效果显现出来，出现强烈的阿片戒断症状。因此，赛宝松能有效防止阿片类成瘾者将该药物捣碎和溶解后注射使用。

在此背景下，复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片成为美国市场主要的戒毒维持治疗方式，并且依靠美国的市场地位成为全球市场的主要戒毒方式；但从治疗机

制看，作为维持治疗的复方丁丙诺啡纳洛酮舌下片无法帮助患者摆脱毒瘾，只是在没有有效治疗方式的情况下作出的“以小毒代替大毒”的无奈之举。

②纳曲酮为主要药物活性成分的药物剂型处于增长态势，但尚未成为主要治疗手段

纳曲酮销售金额从 2009 年的 0.76 亿美元增长到 **2022 年**的 **5.86** 亿美元，其市场份额从 2009 年的 **5.32%**增长到 **2022 年 17.69%**，主要来自纳曲酮注射微球的增长。纳曲酮注射微球将缓释时间提升到 4 周，但仍无法解决患者依从性问题，且其需进行肌肉注射，注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应。因此纳曲酮植入微球作为一款改良产品，解决了部分临床问题，随着产品的不断推广，其销售金额也在不断提升；同时也是因为其没有彻底解决患者依从性问题、安全性问题，导致其无法成为主要的治疗产品。

综上，目前全球脱瘾治疗市场仍以维持治疗为主，缺乏有效治疗药物；虽然有纳曲酮注射微球、丁丙诺啡植入剂等新产品上市，虽增长较快，但由于其依从问题导致的疗效相对有限，未能成为主要治疗方式；临床上缺乏缓释时间长、患者依从性好、生物利用度高和安全性好的治疗药物依旧是行业面临的主要矛盾，公司纳曲酮植入剂有望提供新的治疗选择。

（2）目前脱瘾治疗主要采用何种治疗方式或产品，主要存在哪些未被满足的临床需求；

目前全球戒毒康复治疗环节的主要方法有维持治疗及防复吸治疗：

①维持治疗主要依靠美沙酮等阿片类激动剂药物，在专业戒毒医疗机构的指导下，通过定期服用前述激动剂药物，以减轻其对毒品的生理和精神依赖，目前中国较为普遍的维持治疗模式为患者自行前往美沙酮门诊，在相关人员监督下定量服用美沙酮口服液。

②戒毒防复吸治疗主要依靠纳曲酮等拮抗剂药物，阻断毒品与人体受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而摆脱对毒品的精神依赖，达到戒毒防复吸的效果。两种方法的基本情况如下：

治疗方法	代表性药物	治疗原理	适用环节
替代疗法	阿片受体激动剂美沙酮、丁丙诺啡	使用“以小毒替代大毒”的方式将阿片类毒品以成瘾性更低的精神活性物质替代的方法。	阿片的脱毒或后续维持治疗
拮抗疗法	阿片受体拮抗剂纳曲酮	使用竞争性拮抗剂纳曲酮与阿片受体实现“强结合”，从而牢牢占据阿片受体，抑制阿片受体作用，阻断外源及内源性阿片类物质作用。	阿片的防复吸治疗，即“脱瘾治疗”

目前用于阿片成瘾的治疗药物包括以阿片受体拮抗剂纳曲酮（口服、微球注射）为代表的拮抗疗法和以口服阿片受体激动剂美沙酮和丁丙诺啡为代表的替代疗法。

在替代疗法方面，服用美沙酮、丁丙诺啡等阿片受体激动剂存在潜在成瘾性和安全性问题：目前我国国内主要采用口服美沙酮及丁丙诺啡在康复阶段进行维持治疗（替代治疗），美沙酮和丁丙诺啡是人工合成的μ阿片受体激动剂。该等产品预防阿片成瘾复吸的原理是替代疗法：通过长期服用一种成瘾性较低的精神活性物质代替阿片等成瘾性较高的精神活性物质使得患者逐步摆脱对阿片的“心瘾”。该种治疗方式并未从根本上解决阿片成瘾患者的成瘾问题，阿片成瘾患者仍对精神活性物质存在依赖，也有可能引起新的精神活性物质滥用问题；同时，基于其成瘾性，美沙酮在我国列入精神类药品管理，患者服用需要在指定的医疗场所进行，相关医疗场所需要花费较多人力物力进行监督管理；此外，美沙酮用量在超过个体耐受量时，有可能引起致命的呼吸抑制症状，存在潜在安全性问题。[12]

在拮抗疗法方面，口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问题，而注射用纳曲酮微球释放时间较短，不良反应较多，且未在国内上市：

（A）口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低和不良反应较多等问题：a、患者依从性差：由于纳曲酮在体内的半衰期较短，纳曲酮片剂需要每天服用，戒毒意志不坚定者或者在其使用纳曲酮期间没有得到家庭/社会足够或有效的支持、帮助和监督，随时可能放弃服用纳曲酮而选择重新吸毒，导致患者

[12] Gavin Bart MD, FACP, FASAM （2012） Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery, Journal of Addictive Diseases, 31:3, 207-225

的依从性差，复吸率高。美国国家药物滥用研究院（NIDA）的一项调查表明，在 276 名希望接受纳曲酮口服片剂治疗的患者中，能够坚持服药 60 天的只有 6%，能够坚持服药 9 个月的只有 2%；另一项调查显示 252 名街边海洛因成瘾患者在接受纳曲酮治疗过程中，坚持服药 60 天的只有 5%，没有人坚持到 9 个月[13]；b、口服纳曲酮生物利用度低：口服给药后，纳曲酮的首过效应明显，口服生物利用度约为 5％至 40％，相对生物利用度较低；c、不良反应较多：口服纳曲酮的给药量较大，每天给药量为 50mg；较大的给药量也容易使患者产生食欲下降、恶心、呕吐等胃肠系统症状，进一步降低了患者的依从性[14]；d、此外，国内的盐酸纳曲酮口服片剂已于 2015 年因生产车间搬迁等因素影响而停产；因此，在阿片成瘾的拮抗治疗领域，我国阿片成瘾患者面临无药可用的局面。

（B）国外已上市的注射用微球（Vivitrol®）无法解决患者依从性问题且不良反应相对较多

a、相关临床数据显示，国外已上市的注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）的作用时间短，缓释时间仅为 4 周，需要多次给药，仍无法解决患者依从性问题；b、注射用微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低；c、此外，该款产品尚未在我国上市，我国阿片成瘾患者亦无法在康复治疗阶段使用该产品。

综上，当前未被满足的临床需求主要是开发一款缓释时间长、患者依从性好、生物利用度高和安全性好的药物。为解决精神活性物质成瘾这一世界性难题，公司的核心管理团队和研发团队通过近二十年的不懈努力，自主研发出长效缓控释植入剂技术，并推动该技术在纳曲酮植入剂等产品中的临床应用和后续商业化。公司的纳曲酮植入剂植入体内后可缓慢释放药物成分，使纳曲酮在体内维持有效血药浓度长达 150 天，有效解决精神活性物质成瘾患者用药依从性差的问题，起到长效抗复吸效果，有望满足未被满足的临床需求，提供治疗的新选择。

[13] Betty Tai, Ph.D. Jack Blaine,M.D., Naltrexone: An Antagonist Therapy for Heroin Addiction, National Institute on Drug Abuse National Institutes of Health, November 12-13,1997

[14] 刘志民，连 智，孙桂宽，鲍彦平，李晓东，宋森林，刘锐克.盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查[J] 中国药物依赖性杂志，2008, 17（6）:439-444

（三）纳曲酮植入剂使用和治疗的具体过程，对于治疗人员、受治人员和治疗环境以及治疗周期、植入方式和植入频率等方面有无特殊要求，植入后是否有不良反应或不便于患者携带、活动，对安全性、有效性和依从性的影响。纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿、目标患者使用意愿的影响；

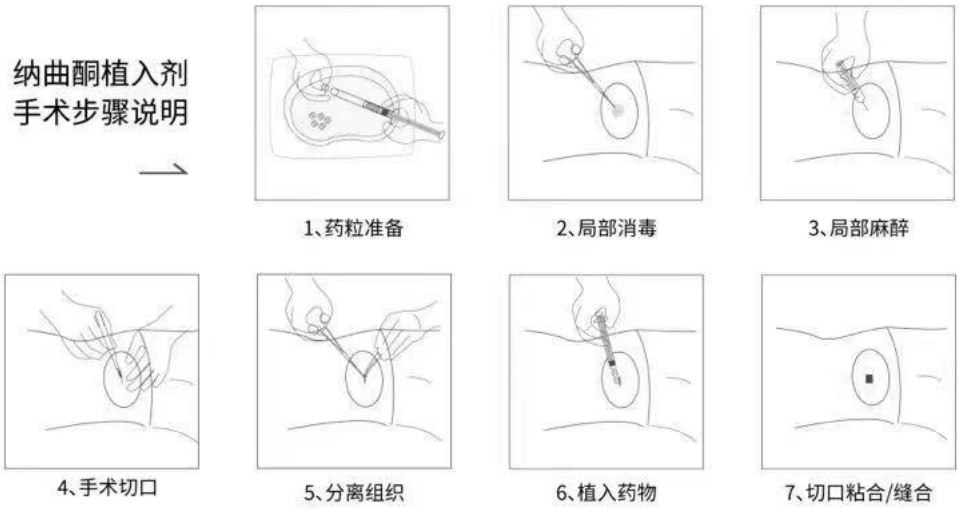
1、纳曲酮植入剂使用和治疗的具体过程

纳曲酮植入剂是公司经过多年研发推出的纳曲酮改良剂型，拟定适应症为用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸，产品获批后有望填补该细分领域的空白。其使用和治疗的具体过程如下：

（1）治疗前准备

患者治疗前须接受尿吗啡检测、纳洛酮激发试验和常规实验室检查（血尿常规、肝肾功能、凝血时间等），无明显异常，签订知情同意书后便可接受治疗。

（2）植入操作



纳曲酮植入操作如下：

①药粒准备：打开整理植入术器械包，开封植入剂包装和植入剂放置器包装，将药粒瓶放置在植入剂放置器内；

②局部消毒：由切口向四周消毒，消毒范围覆盖手术切口周围 15cm 的范围，完成后常规消毒铺巾；

③局部麻醉：医生用 10ml 一次性注射器取出并抽吸适量生理盐水，将 2%

利多卡因稀释至 1%。在下腹壁植入点皮肤上推注一个皮丘，而后穿针进至腹壁脂肪层间，不断推注利多卡因阻滞神经传导，使局部被麻醉而失痛；

④植入切口：在已经麻醉的下腹部皮肤上，用手术刀片割破植入点皮肤全层，植入切口约 1~2cm；

⑤分离组织：通过植入切口，向左右两侧分别分离皮下组织；

⑥植入药粒：用植入剂放置器将药片植入皮下，以切口为中心，左右各植入 5 片，药片与切口保持 2~3cm 距离，退出植入剂放置器；

⑦切口粘合：清洁消毒切口及周边，用组织粘合胶将皮肤切口粘合（或者缝合），敷以敷贴，操作结束。

上述植入过程一般 10~20 分钟，微创治疗，操作简便。

（3）植入后随访

患者出院后需保持伤口干燥，一周内伤口不能见水；术后对患者进行定期电话随访，关注病人伤口愈合情况和毒品使用情况，并鼓励患者彻底摆脱毒品依赖，通过植入后的随访跟踪病人身体和心理状态，巩固治疗效果。

综上，从治疗过程而言，接受纳曲酮植入剂治疗植入前准备简单，无特殊限制，植入操作便利、创伤小，并结合植入后的随访可进一步对患者进行术后跟踪及心理疏导，提升治疗效果。同时，植入后患者无法自行取出的特点，客观上又进一步提升了治疗的依从性和治疗效果，适合于自我控制能力较弱的成瘾患者治疗。

2、对于治疗人员、受治人员和治疗环境以及治疗周期、植入方式和植入频率等方面有无特殊要求

纳曲酮植入术是一个微创治疗，植入创口较小，对患者不会有明显影响，在一般的简易手术室或者治疗室，保证无菌环境下可以操作，整个治疗过程不超过二十分钟，术后两小时患者便可以出院。对于治疗人员、受治人员和治疗环境以及治疗周期、植入方式和植入频率等方面的具体要求如下：

项目	要求
治疗人员	相关医护人员需经过专门培训，公司已经编制了《纳曲酮植入术》相关培训材料；相关植入程序并不复杂，对于有外科手术经验的医护人员经过短暂培

项目	要求
	训后即可胜任
受治人员	患者治疗前须接受尿吗啡检测、纳洛酮激发试验和常规实验室检查（血尿常规、肝肾功能、凝血时间等），结果合格（主要是保证耐受、无禁忌症），签订知情同意书后便可接受治疗
治疗环境	在一般的简易手术室或者治疗室，保证无菌环境下可以操作
治疗周期	整个治疗过程不超过二十分钟，术后两小时患者便可以出院
植入方式	腹部微创切口切入
植入频率	一次性植入在体内维持一百五十天左右，部分患者因为自身原因有多次植入的需求，可以选择下腹部不同区域植入，一般治疗不超过三年

公司已经围绕纳曲酮植入的诊疗行为编制了详细的《纳曲酮植入术》相关培训材料，足够支持对医护人员的培训；部分重要内容也将在药品说明书中体现，相关材料与其他药品注册申请资料将共同接受 CDE 的审查；此外，对于患者端的支持和服务，公司也有专业的人员配置规划。

3、植入后是否有不良反应或不便于患者携带、活动，对安全性、有效性和依从性的影响

（1）植入后是否有不良反应或不便于患者携带、活动

根据纳曲酮植入剂的Ⅰ期临床试验数据，研究结果表明：在 0.75g~2.25g 剂量范围内，给予受试者纳曲酮植入剂后受试者均安全可耐受，其中发生频率比较高且与研究药物可能有关的不良事件主要为“植入部位局部反应”和“肝功能异常”，所有不良事件的发生均为“一过性”的，通过合理的合并药物治疗或适当的处理（如热敷），所有不良事件均可恢复。

根据纳曲酮植入剂的 II 期临床试验数据，受试者对纳曲酮植入剂的耐受性良好，0.9g 纳曲酮组与 1.5g 纳曲酮组发生的不良事件均为轻度或中度，结果均为“缓解”或“痊愈”。不良事件的发生未随纳曲酮剂量增加而增加，且未见剂量相关毒性反应，未见严重肝功能异常。

纳曲酮植入创伤小，整个植入过程只需一二十分钟可完成，植入后两小时即可出院；因植入部位为下腹部，植入区脂肪较厚、神经分布少、血供少、对外来异物反应性较低，植入药物后刺激、疼痛较小，只需一周内不做剧烈运动即可，不会对患者后续的携带、活动产生明显不便。植入一段时间后，药物与脂肪组织融合，完全可降解辅料和药物将逐步被吸收，直至完全降解，无需取

出，安全可靠。

因此，纳曲酮植入剂植入后，部分患者可能有中轻度的不良反应，所有不良反应均为“一过性”，短期内即可缓解或痊愈；除短期不能剧烈运动外，不会对患者携带、活动产生明显不便。

（2）对安全性、有效性和依从性的影响

①对安全性的影响

纳曲酮植入剂是公司核心研发团队通过对毒品成瘾及受体作用机理的深入研究、创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术以及完全可生物降解药用级聚（D,L-）丙交酯辅料、通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合开发出来的创新制剂。如前所述，纳曲酮植入剂植入后，部分患者可能有中轻度的不良反应，所有不良反应均为“一过性”，短期内即可缓解或痊愈。

对比之下，注射用微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低。口服纳曲酮的给药量较大，每天给药量为 50mg；较大的给药量也容易产生“突释效应”，短时间内血药浓度迅速升高，使患者产生食欲下降、恶心、呕吐等胃肠系统症状及其他不良反应。对比注射用微球和口服纳曲酮持续的不良反应，纳曲酮植入剂在安全性方面有明显优势。

②对有效性、依从性的影响

与其他普通药物不同，不同纳曲酮制剂的有效性主要通过依从性来实现。纳曲酮本身作为一种机制明确的经典阿片受体拮抗剂，对阿片受体有很强的亲和力（是海洛因、吗啡等阿片类毒品的 30-80 倍）。基于纳曲酮对阿片受体的拮抗效果，其被较广泛应用于阿片成瘾、酒精使用障碍的治疗中。传统制剂主要是剂型问题，导致患者依从性不佳，限制了纳曲酮的临床潜力。

以口服片剂为例，由于纳曲酮在体内的半衰期较短，纳曲酮片剂需要每天服用，戒毒意志不坚定者或者在其使用纳曲酮期间没有得到家庭/社会足够或有效的支持、帮助和监督，随时可能放弃服用纳曲酮而选择重新吸毒，导致患者的依从性差，复吸率高；此外口服纳曲酮还存在生物利用度低的劣势，口服给药后，纳曲酮的首过效应明显，口服生物利用度约为 5%至 40%。注射用纳曲

酮微球（Vivitrol®）在剂型方面作了改良，将纳曲酮包裹到微球内将缓释时间提升到 4 周，并将患者自行口服的用药途径改为到医疗机构由医护人员注射，对比口服制剂一定程度上提升了患者的依从性；但对比患者的脱瘾治疗时间，单剂 4 周的缓释时间还是较短，需要多次给药，仍无法解决患者依从性问题。

针对上述问题，公司研发团队通过对长效缓控释技术和高分子辅料的深入研究，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术以及完全可生物降解的药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，将经典纳曲酮制剂进一步改良为纳曲酮植入剂，可实现药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。

4、纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿、目标患者使用意愿的影响

针对纳曲酮植入剂的后期商业化销售，公司针对不同的销售场景制定了明确的定价，整体是自愿治疗（除美沙酮门诊）定价稍高，政府主导的强制隔离戒毒和社区戒毒、美沙酮门诊等途径价格稍低，上市初期平均出厂价格约为 1 万元/人份，后续各渠道价格将逐渐缓慢下降。

纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿、目标患者使用意愿的影响如下：

（1）纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿的影响：

毒品滥用会造成严重的社会问题，带来严重的经济损失。由吸毒而衍生出的贩毒、诈骗、盗窃、抢劫、卖淫等违法犯罪活动不断增多，“以卖养吸”、“以贩养吸”的情况非常突出。根据《2022 年中国毒情形势报告》：2022 年我国全年共破获毒品犯罪案件 3.5 万起，抓获犯罪嫌疑人 5.3 万名，上述毒品犯罪的发生对我国社会稳定造成了极大的威胁。

吸毒带来巨大的直接经济损失，《2014 年中国毒品形势报告》显示，一名吸毒人员年均花费至少 4 万至 5 万元购买毒品，按实际吸毒人数上千万估算，全国每年因吸毒造成的直接经济损失达 5,000 亿元。吸毒者丧失工作能力与正常生活，对吸毒者各种医疗费用，缉毒、戒毒力量的投入，药物滥用防治工作的开展，这些都给社会经济带来严重的损失：第一、为治理毒品问题，政府建

立了复杂的机构系统，我国每年在强制戒毒、社区康复以及美沙酮门诊等方面均投入了大量人力、物力成本，以强制戒毒为例，根据各省（直辖市、自治区）禁毒管理机构披露的支出预算，我国 2022 年各省（自治区、直辖市）预计投入的强制戒毒预算合计超过 100 亿元；第二，根据 2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》相关数据，截至 2019 年底，全国社区戒毒社区康复专职工作人员约 10.9 万名，按照 2021 年全国城镇非私营单位就业人员年平均工资 10.68 万元测算，在社区戒毒和社区康复领域，我国每年仅相关人力投入达 116.41 亿元；此外，还得考虑吸毒导致的人力资源损失和隐性照护成本等间接经济损失。因此站在政府相关部门角度，其最佳的选择可能是在“治疗、康复支出最少+人力资源损失、照护成本最少+毒品相关犯罪最少+经济损失最少”等多个约束下的最佳平衡，即在严厉防控的措施下，以最低的代价、最有效的治疗手段尽快让吸毒者戒除毒瘾，返回社会，创造价值。目前政府相关部门主要提供美沙酮门诊、强制隔离戒毒、社区戒毒、康复等手段，相关决策对社会各方面的影响主要如下：

具体看，美沙酮门诊虽然短期支出较少，但是因为成瘾性问题需要长期维持治疗，且患者无法彻底治愈回归社会，因此导致长期治疗成本和人力资源损失较高，后续一旦复吸，可能导致后续犯罪和毒品支出增加。强戒和社区戒毒主要是短期支出较高，政府需要承担治疗费、康复费、生活费等，相关人员短期无法回归社会，导致了较高的人力资源损失；因为缺乏有效的治疗药物，因此一旦复吸也可能增加相关犯罪和毒品支出。纳曲酮植入剂作为经典药物纳曲

酮的最新改良剂型，具有多种优点：植入体内后可缓慢释放药物成分，使纳曲酮在体内维持有效血药浓度长达 150 天，有效解决精神活性物质成瘾患者用药依从性差的问题，起到长效抗复吸效果；对比其他选择，初期年均 1.3 万元的治疗费用低于强制戒毒的支出，在政府接受范围内，可以帮助患者回归社会，尽快创造价值，更有望减少复吸问题，减少相关犯罪和毒品支出。

综上，纳曲酮植入剂有望为相关政府部门提供新的治疗选择，并带来更好的综合结果。

（2）纳曲酮植入剂预期治疗费用对目标患者使用意愿的影响如下：

站在目标患者及所在家庭视角，以客观理性的原则分析，目标患者及所在家庭有如下选择：①继续吸毒；②在自愿戒毒场所、美沙酮门诊、强制、社区戒毒场所接受传统药品的治疗；③在自愿戒毒场所、强制、社区戒毒场所接受纳曲酮植入剂的治疗。

在各种戒毒场所接受美沙酮等传统药物治疗：一方面，传统药物的治疗效果有限，以美沙酮为代表的替代疗法药物并不能从根本上解决吸毒成瘾问题，虽然年治疗成本较低，但考虑长期服用后的经济成本以及持续服药对患者本人身体健康所造成的损害均相对较高；另一方面，若是选择社区戒毒、社区康复等方式进行治疗，因社会歧视等因素可能会给患者造成较大的心理负担，容易导致患者放弃治疗，难以彻底康复、返回社会。基于上述两个原因，若采用传统药物治疗，患者可能进入吸毒-戒毒-复吸的循环，无论是从经济角度、患者身体健康角度还是社会关系角度，对患者来说都是在无其他更优治疗方式下的选择。

纳曲酮植入剂作为经典药物纳曲酮的最新改良剂型，具有多种优点：植入体内后可缓慢释放药物成分，使纳曲酮在体内维持有效血药浓度长达 150 天，有效解决精神活性物质成瘾患者用药依从性差的问题，起到长效抗复吸效果；且对比患者其他决策，相比继续吸毒的成本，初期年均 1.3 万元的治疗费用不仅在其接受范围内，还有望通过对患者的支持，帮助其康复、以较低的代价重返社会、创造更高社会价值。

具体对比分析如下：

因此，基于上述“药物经济学”的分析，对比其他产品、疗法或行为的短期支出、长期支出及机会成本，纳曲酮植入剂具有最高的“性价比”，而且纳曲酮为阿片类物质拮抗剂，可以有效阻断毒品与人体受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而真正摆脱对毒品的精神依赖，作为疗效最好的产品，预计会受到目标患者及所在家庭的欢迎。

（四）目前国内仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物的背景和原因，是否有其他在研长效药品，该领域在研药品较少的原因；

1、目前国内仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物的背景和原因，是否有其他在研长效药品

根据药智网搜索，除纳曲酮植入剂外，我国目前正在进行阿片类成瘾治疗临床试验药物的基本情况如下：

药物类型	试验分期	试验分类	药物名称	试验状态	申办单位	类型
化药	I 期	药代动力学/药效动力学试验	丁丙诺啡纳洛酮舌下片	进行中（尚未招募）	天津药物研究院有限公司；天津药物研究院药业有限责任公司	已有制剂的仿制或进口
	II 期	安全性和有效性	复方盐酸丁丙诺啡舌下片	已完成	北京大学中国药物依赖性研究所；河北奥星集团药业有限公司	已有制剂的仿制或进口
			盐酸丁丙诺啡纳洛酮	进行中（招募完成）	南昌立健药业有限公司	已有制剂的仿制或进口

药物类型	试验分期	试验分类	药物名称	试验状态	申办单位	类型
			舌下片			
			盐酸丁丙诺啡盐酸纳洛酮舌下片	已完成	宜昌人福药业有限责任公司	已有制剂的仿制或进口
			盐酸噻吩诺啡片	进行中（尚未招募）	中国人民军事医学科学院毒物药物研究所；北京紫都宏业科技发展有限公司	全新化合物研发
	III 期	安全性和有效性	盐酸丁丙诺啡纳洛酮舌下片	已完成	Reckitt Benckiser Healthcare（Uk）Ltd；北京汇智泰康医药技术有限公司	已有制剂的仿制或进口
	其他	安全性和有效性	盐酸纳美芬注射液	进行中（招募中）	成都天台山制药有限公司	已有制剂的仿制或进口
		生物等效性试验/生物利用度试验	丁丙诺啡纳洛酮舌下片	进行中（尚未招募）	宜昌人福药业有限责任公司	已有制剂的仿制或进口
中药	I 期	其他	亨昌戒毒瘾丸	进行中（尚未招募）	深圳市日月昌科技有限公司	中药新药研发
	I 期	**安全性、耐受性、药代动力学特征及初步疗效**	**断金戒毒胶囊**	**患者入组**	**亿帆医药股份有限公司**	**中药新药研发**
	III 期	安全性和有效性	归元片	暂停或中断	中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所；亚宝药业集团股份有限公司	中药新药研发

数据来源：药智网

梳理上述公开渠道的国内药品临床信息，目前国内在研的临床药品主要包括三类：（1）国外已上市药品的仿制或是国内进口，主要是以盐酸丁丙诺啡纳洛酮为主要药物活性成分的数款药物，相关药物主要是对国外已有药品的模仿

或是进口，研发难度相对较低，且均非长效制剂；（2）包括亨昌戒毒瘾丸、归元片在内的中药新药研发，目前中药对于成瘾治疗的药理机制尚未完全明确，上述药品的临床阶段亦较为早期，处于 I 期进行中或是 III 期中断的状态；（3）全新靶点或新化合物的研发，主要是中国人民军事医学科学院毒物药物研究所以及北京紫都宏业科技发展有限公司的盐酸噻吩诺啡片的开发，但该药物自 2015 年以来，临床阶段始终停留在 II 期临床的患者尚未招募阶段，整体进展较为缓慢，由于其确认药物治疗效果的 II 期临床试验尚未开展，相关药物的治疗效果尚不得而知，根据给药途径推测，该药品亦为短效治疗药物。

综上，结合在研药品分析，目前我国在研的戒毒药物较少，且并无对公司形成重大竞争关系的长效缓控释制剂。

2、该领域已上市和在研药品较少的原因

如上文所述，目前我国已上市的药品仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物，而在研产品也相对较少，并且主要还是围绕替代疗法药物和中药进行研发，相关局面是由我国戒毒治疗药物领域的进入壁垒高以及成瘾治疗药物研发难度大所共同导致的。

（1）戒毒治疗药物研发领域进入壁垒高，导致行业内的企业相对较少

目前我国创新药物项目研发选择相对集中，主要集中在肿瘤、感染、代谢、呼吸系统疾病、血液、免疫、消化等领域。总体来看，从事戒毒领域的药物研发企业相对较少。上述局面主要是由于戒毒治疗药物研发领域在研发、政策、人才、技术等方面进入壁垒较高所致：

第一：毒品成瘾属于复杂性脑部疾病，开发成瘾方面的药物面临着重大挑战，这些挑战包括难以开发疾病的临床前模型（动物模型难以模拟临床或与临床相关度不高）、需要药物穿过血脑屏障（需要保证脑部靶部位的血药浓度，对制剂技术提出较高要求）、对相关病理生理学的理解有限、难以评估靶标参与（与剂量相关的靶标参与度低，理论上作用靶点与实际药物作用的可能不一致）、临床表型的异质性（同一个基因突变可导致临床表型的不同，个体差异大，从而不同患者的临床表现不一样）、对神经生物学表型异质性的理解有限（不能准确找到成瘾致病基因或易感基因）、缺乏临床量表的敏感性（会影响临床诊断和

评估），增加安慰剂效应（安慰剂组也有疗效，和药物组疗效统计学上无法拉开差距）等。因此，开发成瘾治疗药物比开发其他治疗领域的药物更困难、更耗时、更昂贵，回报率低，一直以来是投资薄弱的领域。

第二，戒毒治疗的渠道较其他传统药物而言较为特殊，吸毒成瘾患者、治疗机构和治疗体制相对其他疾病治疗领域的特殊性决定了细分行业参与者需要对成瘾治疗的患者特点、治疗手段和治疗体制等具备深入、全面的认识，方能准确把握市场方向。

第三，相比传统药物研发，戒毒临床试验亦具备特殊性，需要在公安、卫健、药监等部门的支持下才能完成相关临床试验，如前文所述，公司纳曲酮植入剂戒毒适应症的 I 期、II 期临床试验设计、制定、实施过程中得到了禁毒、公安、药监及卫健等部门的大力支持，临床试验的开展具备较高难度。

第四，成瘾领域缺乏产业复合型人才。目前成瘾方面的研究人才较少，学术界主要集中在中国军事医学科学院，北京大学中国药物依赖性研究所等科研机构，同时，由于相关研究的高研发壁垒导致持续专注戒毒领域研究的产业界企业较少。成瘾药物的开发依赖于学术界和产业界的密切配合，因此，成瘾方面人才匮乏是一个重要的限制因素。

综上，由于戒毒治疗药物领域具有较高进入壁垒，该细分领域以外的药物研发企业进入该领域的所耗费的时间、资金方面的成本均较高，导致了从事相关研究的企业相对较少。

（2）研发企业进入成瘾治疗领域后，面临着较高的药物研发难度

成瘾治疗药物现有的研究主要围绕着候选药物通过调控机体的奖赏机制进而使得患者摆脱成瘾，在对于奖赏机制调控药物的研究中，阿片类物质为代表的毒品通过激活阿片受体系统最终导致机体物质成瘾作为物质成瘾最经典的模型，亦是研究的热点方向。因此，对于成瘾治疗药物研究，目前的主要研究方向包括了：①针对阿片受体系统以及奖赏机制，重新开发新靶点、新药物；②对现有的治疗药物进行剂型改良：对于美沙酮、丁丙诺啡等替代治疗药物，主要是如何防止相关药物的滥用，例如通过丁丙诺啡与纳洛酮联用以防止患者将丁丙诺啡用于静脉注射；而对于治疗潜力尚未完全发挥的拮抗治疗药物（如纳

曲酮），主要研发方向为通过改变药物剂型及给药方式以提高患者用药的依从性。结合以上开发方向，成瘾治疗药物的研发难度体现在以下方面：

①开发创新靶点和药物的难度高、代价大

新靶点的发现依赖于生物学基础研究的进一步发展，过去数十年来，相较于经典的阿片受体模型，缺乏突破性的基础研究结果及靶点发现。而全新化合物研发需要结合现有靶点从头设计、筛选出候选潜力化合物，在现有治疗药物美沙酮、丁丙诺啡及纳曲酮等治疗机制较为明确的情况下，开发较现有治疗药物更优的全新化合物，所涉及的研发难度较高，投资回报亦可能较低。因此多年以来，虽然海内外多家公司也进行了相关产品的研发，但是因为相关适应症独特的靶点和信号通路，从头开发新靶点的难度较高，尚未有较现有经典治疗药物更有临床价值的药品上市。

②改良技术有挑战，可选药物较少，开发难度大

全球范围内，公认的阿片类戒毒药物是纳曲酮，丁丙诺啡和美沙酮。国内戒毒药物研发主要集中在上述三种药物的仿制或进口、长效制剂改良以及中药的开发等方面。其中丁丙诺啡和美沙酮属于阿片激动剂，一方面由于该等药物具有成瘾性，根据国家精神麻醉药品管理制度以及相关法律法规，需要获得立项批件才可开发。另一方面，替代疗法防复吸效果也有限，例如美沙酮仍需常年服用，且会诱发焦虑等新的精神障碍疾病。在纳曲酮方面，华素制药也上市过口服制剂，但存在口服制剂的依从性较差，口服量较大（每日 50mg）引起的不良事件发生率很高等问题，因此，针对纳曲酮的开发就集中在长效制剂的开发。而长效缓控释制剂的开发壁垒很高，除公司外，国内仅有绿叶制药和丽珠医药等少数企业具备成熟的产业化微球平台，尚无更长释药周期的长效制剂企业参与者。中药虽然有多个产品获批或被使用，但相关品种的治疗机制和治疗效果尚不明确，亦非可带来巨大临床价值提升的产品。

具体到纳曲酮的改良难度方面，从技术路径来看主要包括了以 Alkermes 公司已上市的纳曲酮注射微球（Vivitrol®）为代表的微球路径以及以公司纳曲酮植入剂代表的植入剂路径。微球产品可实现 1 个月左右的缓释时间，而植入剂产品通过“微球+骨架+包衣”三重控释系统相结合，可在体内实现 150 天以上的

均衡稳定、释放，具有更高的临床价值和技术难度。微球产品方面，我国军事医学科学院曾参照 Vivitrol®开发产品并进行临床试验，但由于微球载药量低，药物加上载体 PLGA 的用量较大所导致的临床不良反应问题，该项目已停止。从技术特点来说，微球产品仅能在体内实现一个月以上的释放，开发难度已然较高。公司的植入剂产品研发需要克服可降解生物材料的选择和可及性（需恰当选择适当分子量以及降解时间的材料，并不断优化改进生产工艺使得相关材料的质量标准达到药用级标准）、突释效应（植入后短时间内可能产生突释或快速释放易引起血药浓度超出安全窗，从而引起毒副作用）、体内外相关性差（体外释放数据难以准确预测体内释放行为，从而需要反复通过动物药代动力学试验来筛选处方，给研究造成难度）、无菌及内毒素控制（需全程无菌生产或辐照灭菌）、产业化放大效应（参数较多，工艺繁琐，难以线性放大以及稳定生产）、产品需降低植入后局部反应、开发周期过长等问题，才能在机体内实现稳定、长效的缓释效果，具备更高的研发壁垒。

（五）申报文件中引用的相关数据是否权威、客观，关于我国毒品和戒毒领域现状和趋势的相关表述是否与主管部门的权威表述一致。市场渗透率等市场空间测算过程中的各类参数来源和设置的合理性；

1、申报文件中引用的相关数据是否权威、客观，关于我国毒品和戒毒领域现状和趋势的相关表述是否与主管部门的权威表述一致

申报文件中引用的相关数据主要来自国家禁毒委发布的《历年中国毒情形势报告》、联合国毒品和犯罪办公室发布的《历年世界毒品报告》、国家卫健委发布的《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》和《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》、弗若斯特沙利文报告《全球及中国成瘾治疗市场研究报告》和 IQVIA 等。

上述机构均为相关领域有权威的政府主管部门或有影响力的咨询机构，因此数据是权威的、客观的。关于我国毒品和戒毒领域现状和趋势的相关表述也基本来自上述报告或指南、规范，因此与主管部门的权威表述一致。

相关数据来源说明情况如下：

数据来源	类别	基本情况	引用的主要内容	内容是否权威客观
《历年中国毒情形势报告》	政府主管机构报告	国家禁毒委：国家禁毒委员会是 1990 年成立的中国最高的禁毒领导机构，主要负责研究制定禁毒方面的重要措施和政策，协调有关毒品的重大问题，统一领导全国的禁毒工作	吸毒人员数量、阿片类成瘾人员数量、合成毒品吸毒人数等	是
《历年世界毒品报告》	政府间国际组织报告	联合国毒品和犯罪问题办公室：是联合国主管禁毒和预防犯罪事务的机构，建立于 1997 年。其由联合国药物管制规划署和国际预防犯罪中心合并而成，通过其广泛的外地办事处网络在世界各地开展工作，旨在领导全世界打击非法药物及国际犯罪	全球吸毒人数等	是
《2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告》	全国性行业协会	中国药物滥用防治协会为全国性行业协会，是我国在药物滥用防治方面的权威组织。协会成立于 1993 年 12 月，业务主管部门为中华人民共和国国家卫生健康委员会，协会的各任会长亦由时任卫生部部长、时任卫生部药政管理局局长以及原联合国国际麻醉品管制局第一副主席等权威人士担任，协会的登记部门为中华人民共和国民政部。协会宗旨为广泛团结全国卫生工作者以及其它部门中热心于药物滥用防治工作的志愿者，开展药物滥用（主要指毒品、麻醉药品、精神药品、酒精、烟草、有机溶剂）预防和治疗，同时协助国家行政部门按协会章程开展工作。	阿片类滥用人群显隐比例、全国社区戒毒社区康复专职工作人员等	是
《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》	政府主管机构发布的诊疗指南	中华人民共和国国家卫生健康委员会：成立于 2018 年 3 月，前身为国家卫生和计划生育委员会，贯彻落实党中央关于卫生健康工作的方针政策和决策部署，在履行职责过程中坚持和加强党对卫生健康工作的集中统一领导	规范和统一了阿片类物质使用障碍的诊断标准和方法，明确了治疗目的、治疗方法和有效治疗的基本要素，增加了药物维持治疗和防复发治疗干预的内容	是
《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》	政府主管机构发布的诊疗指南	中华人民共和国国家卫生健康委员会：成立于 2018 年 3 月，前身为国家卫生和计划生育委员会，贯彻落实党中央关于卫生健康工作的方针政策和	阿片类物质、酒精使用障碍、诊断、治疗等指导原则	是

数据来源	类别	基本情况	引用的主要内容	内容是否权威客观
		决策部署，在履行职责过程中坚持和加强党对卫生健康工作的集中统一领导		
弗若斯特沙利文报告《全球及中国成瘾治疗市场研究报告》	知名咨询机构	Frost & Sullivan，即弗若斯特沙利文咨询公司，全球企业增长咨询公司，是一家国际著名的市场研究、出版和培训公司	包括酒精依赖人员人数、中国 2021 年阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模、中国酒精依赖药物治疗需求市场规模等	是
IQVIA	知名咨询机构	艾昆纬（纽交所代码：IQV）是全球领先的信息、创新技术和研发外包服务企业，致力于通过运用数据和科学，助力医疗健康行业客户为患者提供更好的解决方案。在信息及分析方面：IQVIA 拥有庞大的全渠道、跨周期的医药医疗行业数据资产，帮助客户提供深入的市场分析和洞见。数据产品包括在研管线数据库、全球医药交易数据库、全球药物综合信息、全球市场预测数据库，以及中国医院药品统计报告、中国零售药店统计报告、肿瘤分析数据库等。	阿片成瘾治疗的全球主要市场销售额、酒精成瘾治疗的全球主要市场销售额等	是
药智网	知名行业网站	药智网是国内较早对医药数据开展深度加工，大数据挖掘、成果输出与赋能的大数据服务商。药智网历经十余载发展，形成了集药智数据、药智咨询、药智传媒、康洲智通、康洲汇通、药智汇、药智通、药智人才、PDI 峰会、药智沙龙、产业大脑等解决方案于一体的产业互联网综合服务平台。	临床阶段的主要竞品信息	是
中国禁毒报	行业权威报刊	《中国禁毒报》创刊于 2014 年，系由国家禁毒委员会办公室、中国禁毒基金会、中国社会报社共同主办的禁毒专业报纸。	我国社区戒毒及社区康复工作开展情况，强制戒毒所开设情况	是
甘肃省禁毒协会	权威行业协会	甘肃省禁毒协会，成立于 2010 年，其业务主管单位为甘肃省公安部门，会长由甘肃省禁毒部门领导担任。	我国美沙酮门诊开展情况	是

2、市场渗透率等市场空间测算过程中的各类参数来源和设置的合理性

《中国毒情形势报告》是由国家禁毒委员会发布的、关于毒情数据统计的权威报告；2016 年-2019 年，该报告详细披露了当年吸毒人数、强制隔离戒毒人数、戒毒社区康复等详细数据，其他年份则未完全披露上述数据，因此上述年份的数据可以作为各治疗方式的统计依据，具体情况如下：

单位：万人

项目	2016 年		2017 年		2018 年		2019 年		平均比例
	人数	占比	人数	占比	人数	占比	人数	占比	
强制隔离戒毒	35.70	14.25%	32.10	12.57%	27.90	11.61%	22.00	10.24%	12.17%
戒毒社区康复	30.40	12.14%	26.00	10.18%	24.20	10.07%	30.00	13.97%	11.59%
自愿戒毒	184.40	73.61%	197.20	77.24%	188.30	78.33%	162.80	75.79%	76.24%
当年吸毒人数	250.50	100%	255.30	100%	240.40	100%	214.80	100%	100%

注：《中国毒情形势报告》仅公布了部分年份的强制隔离戒毒、戒毒社区康复人数，并未公布自愿戒毒情况，因此假设除强制隔离戒毒、戒毒社区康复外，剩余均为自愿戒毒。

在吸毒人员统计方面，我国与西方国家存在很大不同，西方国家普遍采用按流行病学调查统计人数，而我国是严格按照公安机关查获。如前所述，发行人基于科学、谨慎的原则，根据 2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》相关数据，即国内阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2-1:1.9，以此推算国内隐性吸毒人群，如果取 1:1.55 平均值，则 2021 年、**2022 年**隐性阿片类毒品滥用人员数量为 86.18 万人、**64.48 万人**，2021 年、**2022 年**阿片类吸毒人员数量为 141.78 万人、**106.08 万人**。海外阿片类物质使用障碍患者人数来自联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2022 年世界毒品报告》。

单位：万人

统计口径、类型	资料来源及数据说明	2021 年	2022 年
显性阿片类毒品滥用	公安查获登记，数据来源《中国毒情形势报告》	55.60	**41.60**
隐性阿片类毒品滥用	2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》：阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2-1:1.9（取 1:1.55 平均值）	86.18	**64.48**
基于污水流行病学调查	虽然 Wang、Peng Du、Jing Li、Khan 等多名学者以国内部分城市为样本做了基于城市污水的毒品流行病学研究，但相关数据并未得到广泛的引用与认可。	-	-
合计	-	**141.78**	**106.08**

以上述权威报告的数据及基于相关数据的合理、谨慎的假设预测后续年度吸毒人数及患者的各就诊途径人数占比。因为国内酒精使用障碍患者、海外市场吸毒人员、海外市场酒精使用障碍患者数量较多，因此公司纳曲酮植入剂治疗相关适应症仅做整体预测。具体渗透率的主要计算过程如下**（由于《2022 年中国毒情形势报告》已披露，公司已按照 2022 年度最新吸毒人群数据作为预测基数数据并更新计算渗透率数据）：**

单位：万人

区域	适应症	场景	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年	2031 年	2032 年
中国	阿片类物质使用障碍	目标强制隔离戒毒人数	0.00	0.25	0.40	0.50	0.60	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90
		强制戒毒人数	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28
		强制戒毒渗透率	0.00%	1.64%	2.62%	3.27%	3.93%	4.58%	4.91%	5.23%	5.56%	5.89%
		目标美沙酮门诊和戒毒康复社区人数	0.00	0.40	0.60	0.80	1.00	1.20	1.30	1.40	1.50	1.60
		美沙酮门诊和戒毒康复社区人数	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82
		美沙酮门诊和戒毒康复社区渗透率	0.00%	2.70%	4.05%	5.40%	6.75%	8.10%	8.77%	9.45%	10.12%	10.80%
		目标自愿戒毒患者人数	0.00	0.55	0.90	1.30	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80
		自愿戒毒人数	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98	75.98
		自愿戒毒渗透率	0.00%	0.72%	1.18%	1.71%	2.37%	3.16%	3.95%	4.74%	5.53%	6.32%
		阿片类物质使用障碍患者人数	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08	106.08
		渗透率（合计）	0.00%	1.13%	1.79%	2.45%	3.21%	4.05%	4.76%	5.47%	6.17%	6.88%
	酒精使用障碍	目标治疗患者人数	0.00	0.00	0.00	0.20	0.40	0.60	0.80	1.00	1.30	1.50
		酒精依赖人数	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581	3,581
		酒精使用障碍渗透率	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%	0.03%	0.04%	0.04%
海外	阿片类物质使用障碍	目标治疗患者人数	0.00	0.50	1.20	1.80	2.50	30	5.50	7.50	8.50	9.50
		阿片类物质使用障碍患者人数	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84	1,113.84
		渗透率	0.00%	0.04%	0.11%	0.16%	0.22%	2.69%	0.49%	0.67%	0.76%	0.85%

注：此处自愿戒毒不包含美沙酮门诊，仅包含精神医院或者戒毒专科医院的就诊人数；因为每年有新增吸毒患者和治愈患者，就目前看新增患者人数仍然较多，足够覆盖治愈患者，因此以 2022 年国内阿片类使用障碍患者作为后续年份预测基础。全球阿片类物质使用障碍患者人数参照全球阿片类

使用人数 **6,000 万人***阿片类物质成瘾率*潜在成瘾人群自愿戒毒比例确定，其中阿片类物质成瘾率参考文献“Opioid Use Disorder, Alexander M. Dydyk; Nitesh K. Jain; Mohit Gupta”；自愿戒毒比例参考文献“ Overcoming Addiction Paths toward recovery”。

综上，渗透率等基础数据均来自权威部门的年度报告，相关预测谨慎、合理，最终的结果亦显示，阿片类物质使用障碍适应症销售峰值对应的国内渗透率为 **6.88%**，海外渗透率为 **0.85%**，酒精使用障碍国内渗透率为 0.04%，也符合谨慎性、合理性原则。

（六）公司针对纳曲酮植入剂商业化的准备情况和成果，与政府部门、经销商的洽谈情况，政府采购将部分原先采购美沙酮、口服纳曲酮等传统药物的预算转向采购公司纳曲酮植入剂的可行性及预计转换比例，相关信息披露是否谨慎客观；

1、公司针对纳曲酮植入剂商业化的准备情况和成果

公司针对纳曲酮植入剂商业化准备主要体现在以下两方面：第一、是商业化生产工艺的相关准备；第二、是产品上市后的市场推广的相关准备，具体如下：

（1）完成商业化生产工艺的研究

在公司成立后，在中试阶段生产工艺的基础上，公司完成了商业化生产工艺的研究工作，为公司产品的注册上市奠定了基础。由于商业化生产工艺较前期工艺在参数方面发生一定变更，对影响纳曲酮皮下植入制剂质量属性的生产工艺关键因素，中试产品与关键临床批次产品生产是否涉及生产工艺环节调整及对产品质量产生的影响说明如下：

①影响纳曲酮皮下植入制剂质量属性的生产工艺关键因素

从纳曲酮植入剂的生产环节看，核心辅料聚（D,L-）丙交酯辅料的合成、制微球、压片、包衣是其核心生产环节，相关的生产工艺关系到产品的质量属性；此外，配套的质量分析体系和质量控制标准也是上述生产工艺的核心组成部分。公司纳曲酮植入剂核心生产环节、关键工艺步骤、关键工艺参数和设备及相关说明情况如下：

环节	工艺步骤	关键工艺参数和设备	说明
核心辅料生产	合成	引发剂用量	特定分子量及其特定分子量分布系数的高分子辅料的合成是一项复杂的工作，催化剂和引发剂用量、
		抽真空时间	

环节	工艺步骤	关键工艺参数和设备	说明
		反应器体积	抽真空时间、反应器体积、反应温度、时间、真空度等多项工艺参数可能会对高分子辅料的分子量及其分布系数、反应速率、杂质、水分产生影响，需要大量试验摸索，不断优化改进后确定。
		反应温度	
		反应时间	
		反应罐内真空度	
		定制设备	通用设备无法满足研发、生产需求，需要根据公司个性化的需求定制生产。
制粒	包合	包合温度	包合温度直接决定固化时间，影响微球成型。
		干燥温度	干燥温度直接影响微球的有机溶剂残留。
		定制设备	通用设备无法满足公司需求，公司自行设计了微球制备系统设备，委托外部公司定制生产。
压片	压片	主压设定位置	公司采用的压片机通过主压位置控制压片压力，进而控制裸片硬度，而硬度影响骨架释放。
		定制设备	通用设备无法满足公司需求；压片模具为公司自行设计，委托外部公司定制生产。
包衣	包衣	包衣浸渍时间	包衣浸渍时间决定了膜控的效果，直接影响纳曲酮植入剂的缓释效果。
		包衣液浓度	不同浓度影响膜控效果。
		定制设备	通用设备无法满足公司需求；浸渍包衣系统设备为公司自行设计，委托外部公司定制生产。
质控标准	所有环节	产品性状、有效成分含量、杂质、体外释放检验、残留溶剂、水分、内毒素、裸片硬度、辐照剂量等	纳曲酮植入剂生产流程较长，每个环节产品的质量都可能对最终产品产生较大的影响，因此需要在多个环节对相关产品进行质量检验和控制。经过多年研发，公司建立了一整套纳曲酮植入剂产品的分析评价体系和质量标准体系，保证了核心工艺环节的产品质量。

在核心辅料聚（D,L-）丙交酯辅料的合成环节，公司主要目标是合成特定分子量的聚（D,L-）丙交酯辅料，并保证其分子量分布系数在理想的范围内，使得药用辅料能发挥出期望的性能。引发剂用量、抽真空时间、反应器体积、反应温度、时间、真空度等多项工艺参数会对高分子辅料的分子量及其分布系数、反应速率、杂质含量、水分含量产生影响，是生产工艺的关键参数；为保证制得理想的、合格的药用辅料，需对上述生产工艺及其关键参数进行研发攻关。

在制剂生产环节，主要是“微球-骨架-包衣”三重控释系统的加工：第一、制微球的包合环节，包合温度直接决定固化时间，影响微球成型，干燥温度直接影响微球的有机溶剂残留，决定制剂的品质；第二、在压片环节，为了获得理想的裸片硬度进而获得期望的骨架控释效果，需要寻找合适的压力设置；第

三、包衣膜作为第一层控释系统，需要理想的厚度和孔径，而浸渍时间、包衣液浓度是影响上述参数的核心变量。上述工艺参数均需要在公司基础研究成果上进一步开展大量试验，才能获得理想的结果。同时，为了获得理想的辅料和制剂产品，市场上通用的设备无法满足公司的研发、生产需求，公司依据自身需求，自行设计了相关设备，委托外部公司定制生产。上述定制设备与专属工艺高效配合，保证公司核心生产环节的完成。

此外，纳曲酮植入剂生产流程较长，每个环节的质量都可能对最终产品产生较大的影响，需要制定分析评价体系和质量标准体系，保证了核心工艺环节的产品质量；经过长期积累，公司建立了一整套纳曲酮植入剂产品的分析评价体系和质量标准体系，可对所有环节的工艺、产品质量进行动态监测，保证工艺流程被有效执行。

②中试产品与关键临床批次产品生产是否涉及生产工艺环节调整及对产品质量产生的影响

公司纳曲酮制剂研发过程中，主要在核心辅料生产方式、盐酸纳曲酮原料、制粒、压片、包衣、检测方法等方面和环节有调整变更，对产品质量影响如下：

项目	分类	临床前	临床 I 期	临床 II 期	商业化生产	对产品质量的影响
核心辅料 -- 聚(D,L-)丙交酯	-	自主设计、定制开发			自行生产	自行生产辅料将更能保证核心辅料的大规模供应，产品质量更加稳定、可控。
原料--盐酸纳曲酮	-	意大利 S.A.L.A.R.S S.p.A		印度 Sun Pharmaceutical	法国 Sanofi Chimie	对产品质量影响较小，但对公司未来拓展海外市场有便利。
关键工艺-制粒	设备	包合罐		反应釜等	进一步增加了配液系统	设备原理相似，但变更后的设备更加符合大规模商业化生产需求
	参数	根据不同设备，不断优化搅拌速度、水浴温度、干燥温度、干燥时间等参数				不影响产品质量，需要根据新设备系统的特点探索最佳工艺参数
关键工艺-压片	设备	某型号压片机			某型号全自动高速压片机	设备原理相似，但变更后的设备更加自动化，更加符合大规模商业化生产需求
	参数	商业化生产环节大幅提升了裸片硬度				裸片硬度提升保证纳曲酮植入剂骨架结构更加稳固，不会因为崩塌导致突释，性能更佳

项目	分类	临床前	临床 I 期	临床 II 期	商业化生产	对产品质量的影响
关键工艺-包衣	设备	手工包衣	半自动包衣机	半自动包衣机	全自动浸渍包衣机	从原来的手工操作变成半自动包衣技术，再发展到商业化全自动包衣技术，药片破损率越来越小，到近乎无损伤，性能更佳；自动化技术可以实现规模化、商业化生产
	参数	浸渍时间基本一致，商业化生产环节对包衣液浓度进一步优化				进一步优化了包衣液浓度，包衣效果更佳
检测方法	加速释放度	采用水浴摇床法测定			采用溶出度仪	变更后的方法重复性较好
	无菌	将植入剂直接接种至培养基中			将样品粉碎后再接种至培养基中	变更后的方法可以检测到植入剂内部的无菌度

A、核心辅料聚(D,L-)丙交酯生产方式的变更

公司通过早期研究，决定采用“微球-骨架-包衣”三重控释系统和聚（D,L-）丙交酯作为药用辅料。因公司前期研发投入较大、场地资源有限，公司采取的是自行设计及定制开发的方式进行生产，用于纳曲酮植入剂的临床前药理毒理、I 期临床试验、II 期临床试验的研究。后续随着公司发展壮大，公司有能力自行建设聚（D,L-）丙交酯生产线，并建立了商业化生产体系，形成了药用级辅料产品，同时随着公司纳曲酮植入剂有望获批上市，未来对辅料的需求量将更大且需要更好的满足监管需求，公司将核心辅料由委托外部厂商生产转变为自行生产。

B、核心原料药盐酸纳曲酮采购来源变更

公司于 2004 年开始纳曲酮植入剂的立项研发时，采购意大利 S.A.L.A.R.S S.p.A 生产的盐酸纳曲酮原料药用于研发，因此临床前研究与 I 期临床试验的原料药均采购自上述公司；在进入 II 期临床阶段前，国内新增印度太阳制药的盐酸纳曲酮原料药获批，为了后续采购供应方便，公司将原料药供应商变更为已通过技术审评获批上市的印度太阳制药，因此公司 II 期临床试验的原料药主要来自印度太阳制药；后续，法国赛诺菲公司生产的盐酸纳曲酮原料药也完成 CDE 登记，公司对赛诺菲生产与印度太阳生产的盐酸纳曲酮进行质量对比，二者并无明显区别，但赛诺菲能够提供更加稳定的供应，且本品后续将递交美国和欧盟注册，为后续工作考虑将原料药供应商变更为法国赛诺菲。

C、制粒设备及工艺参数变更

在设备层面上，升级了更适合大规模商业化生产的设备，并根据不同设备，不断优化搅拌速度、水浴温度、干燥温度、干燥时间等参数，实现最佳的制粒效果。

D、压片设备及工艺参数变更

在设备层面上，升级了自动化等级更高的设备，更适合大规模商业化生产。同时，公司在商业化生产阶段大幅提升了压片的硬度，保证纳曲酮植入剂外层结构更加稳固，不会因为崩塌导致突释，性能更佳。

E、包衣设备及工艺参数变更

在设备层面，公司采用了独特的浸渍包衣路线，从原来的手工操作变成半自动包衣技术，再发展到商业化全自动包衣技术，药片破损率越来越小，到近乎无损伤，性能更佳；公司不断提升自动化技术水平，保证实现规模化、商业化生产。在工艺参数层面，公司进一步优化了包衣液浓度，使包衣效果更佳。

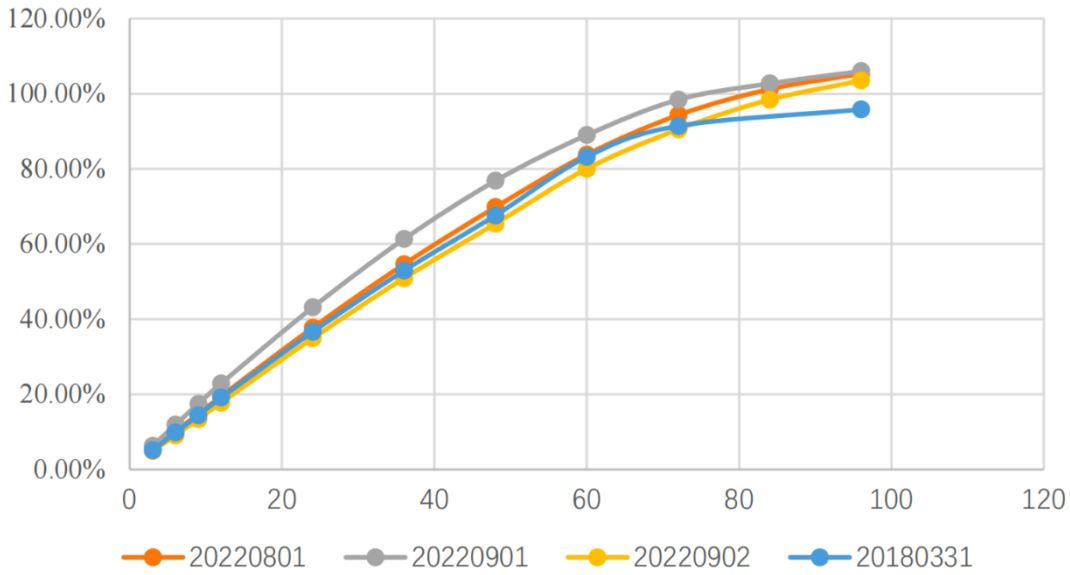
F、检测方法

商业化生产前，公司主要采用水浴摇床法测定加速释放度、采用将植入剂直接接种至培养基中测定细菌；商业化生产后，公司对上述检测方法进行了提升，采用溶出度仪测定加速释放度，变更后的方法重复性较好；将样品粉碎后再接种至培养基中测定细菌，可以更好的测定植入剂内部的无菌度。检测方法提升后可以更好检测公司制剂产品的质量。

综上，公司在纳曲酮植入剂商业化生产工艺突破阶段，在核心辅料生产方式、盐酸纳曲酮原料、制粒、压片、包衣、检测方法等方面和环节有调整变更，整体看，调整后的工艺更加适合大规模商业化生产，更加符合公司产品的商业化战略，部分参数得到了进一步改进和优化，有望提升制剂的性能。

对于上述调整变更，公司及时向 CDE 进行了请示汇报，根据 CDE 建议补充通过产品质量试验以及体外药物释放度试验等体外桥接试验，证明变更后的纳曲酮植入剂质量与变更前基本保持一致，符合药典相关要求。产品质量试验桥接试验数据显示，商业化放大工艺生产的产品与中试工艺生产的产品在色谱

图谱、法定标准物质、残留溶剂、无菌指标等方面均符合药典相关要求。体外药物释放度试验结果显示，虽然公司对生产工艺进行了调整，但并未改变纳曲酮植入剂的释放行为，具体如下图所示：



上图为中试工艺样品（2018 年 3 月）和商业化生产放大工艺样品（2022 年 8 月-9 月三批次数据）在 0.1M HCI 中的体外加速释放曲线对比（横轴单位为小时）。根据加速释放试验要求，3 小时的释放量不得过 10%；24 小时的累积释放量应为 25%~50%；72 小时的累积释放量应在 70%以上。结合上图对比可见，虽然生产的工艺参数随着批量放大进行了微调，但对产品的释放行为无影响。

截至本回复意见出具之日，公司纳曲酮植入剂已经被 CDE 纳入“突破性治疗品种公示”名单、豁免 III 期临床试验、纳入优先审评审批程序，其上市许可申请已经获得 CDE 受理，**公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**。

（2）公司制定了纳曲酮植入剂上市后的商业推广政策

公司已于 2022 年 12 月向 CDE 提交 SK1801 品种的药品上市注册申请，并于 2023 年 2 月 6 日获得正式受理，根据我国药品注册审评审批的相关流程，材料正式受理后，需经过“技术审评、现场核查、注册检验”的三合一检查及同步完成的通用名核准流程并通过后续的综合审批后即可在国内上市销售。由于

公司的纳曲酮植入剂品种作为突破性治疗品种已纳入优先审评审批名单，按相关规定药品审评流程缩短至 130 日（系工作日），且当前国内阿片成瘾适应症尚无有效治疗手段，本品与国际已上市同类别品种具有明显临床治疗优势，综合以上因素，公司预计该品种将在**2024 年二季度**获批。

针对该品种的上市申请，发行人已进行了较充足的准备以确保后续的产品注册流程顺利通过，具体如下：（1）目前该品种已经完成了工艺验证，产品生产工艺稳定，质量可控；（2）公司硬件设备与文件体系均满足 GMP 要求，为确保现场核查的顺利通过奠定了基础；（3）公司已与 CDE 有过多次良好的沟通，各个技术审评部门对产品的研究较为熟悉，有助于产品尽快完成审评工作。

针对该品种的商业化销售，结合纳曲酮植入剂的研发进展，发行人已开始筹建营销中心，抽调具有丰富销售及管理经验的专职人员负责中心的组建。截至本回复意见出具日，发行人已完成了纳曲酮植入剂（商品名“澳立康”）的外包装设计，开展了充分的、深入的市场调研，编制了学术推广资料及临床植入方案，制订了详细的营销计划。

公司已在深圳坪山按照 GMP 标准建成了一条年产 5 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，并取得了药品生产许可证，公司的自主生产能力为纳曲酮植入剂获批后的商业化进程提供了重要保障；同时，公司本次在科创板上市的募集资金拟用于投入创新药高端制剂生产基地建设项目，拟建成一条年产 20 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，该项目建成后将进一步扩大公司的生产能力。**为落实深圳市市场监督管理局 2023 年 5 月对发行人 SK1801 现场核查出具的相关建议，同时鉴于公司纳曲酮植入剂即将获批上市，公司预计产品上市后在全球范围内有较好的需求，可能导致初期已建成产能不足且募集资金建设产能尚需时间才能达产导致无法满足市场需求的情形，公司于 2023 年下半年启动了坪山生产基地的技改项目，在已建成的 5 万瓶/年产能基础上，拟新增 5 万瓶/年的产能，达产后坪山生产基地产能将增加到 10 万瓶/年。此外，除正在申报注册的“纳曲酮植入剂”外，公司还储备了多个在研药物，如用于预防苯丙胺类新型毒品复吸的“复方纳曲酮植入剂”、治疗戒烟“伐尼克兰植入剂”、治疗重度抑郁障碍的“丁丙诺啡植入剂”等产品，已陆续进入中试及动物研究阶段，所需的聚丙交酯类辅料用量将大幅增加，为保证后续研发用辅料能够及时、稳定供应且不挤**

占纳曲酮植入剂商业生产用辅料产能，公司拟新建高端药用辅料生产线建设项目增加辅料产能，新增产能为 1,000Kg/年。

为顺利实现上述商业化计划，公司已开始着手组建国内、国际销售队伍，公司拟利用本次公开发行募集资金在南京、广州、武汉、北京、西安、成都、沈阳建立营销办事处，形成覆盖全国华东、华南、华中、华北、西北、西南、东北等多个地区的营销网络，一方面有助于公司及时洞察并积极响应国内外不同地区的市场变化趋势，从而不断优化营销战略，提高营销效率；另一方面有利于公司收集药品推广过程中的反馈信息，以便能更好地进行新药的研发，持续满足客户的临床用药需求。

具体的营销战略上，首先，发行人将积极探索各种创新的营销方式，搭建多层次的医生、患者教育相关的学术交流平台，通过多层次、多回合的学术交流和典型病例疗效分析，更加高效地传递产品的优势和价值；第二，增加医生的临床应用经验，积累更多的产品疗效及安全性数据，并推动相关诊疗手段尽早纳入中国权威临床实践指南；第三，阶段推进，差异化营销，先以试点区域、重点区域为突破，实行不同模式、不同区域的差异化营销，以重点患者为案例样板逐步向其他类型患者渗透；第四，公司将探索和外部机构的合作，建立包含咨询、诊断、培训、指导等环节的服务支持平台，更好地为医生、患者提供服务。

综上，公司针对纳曲酮植入剂商业化做了充分的准备工作，包括产品上市注册申请、包装设计、市场调研、学术推广资料等，确定了营销战略，正在按计划实施。

（3）具体推广方式及已取得的成果

①国内市场

A、具体推广方式

在国内市场方面，公司采取政府采购+直销+经销的组合模式，国内市场的目标患者包括正在采取自愿戒毒、社区戒毒和社区康复以及强制戒毒的患者，上述患者目前接受治疗的主要方式、痛点、采用纳曲酮植入剂防复吸的优势及公司计划采取的推广方式具体如下：

类型	适用范围	覆盖人群和渠道	目前的治疗方式	目前治疗方式存在的主要痛点	采用纳曲酮植入剂防复吸治疗的优势	拟采取的推广方式
自愿戒毒	国家鼓励吸毒成瘾人员自行戒除毒瘾。吸毒人员可以自行到戒毒医疗机构接受戒毒治疗。	全国的自愿戒毒医院、精神病院	服用美沙酮口服液、丁丙诺啡舌下含片进行脱毒治疗。在脱毒之后的康复阶段，主要是针对各种稽延期症状进行对症治疗，无有效防复吸手段，复吸率高	无有效的防复吸治疗手段，复吸率高	为自愿戒毒患者在康复阶段提供有效、可及的治疗手段，降低患者复吸率	直销+经销的方式进行销售，计划通过行业协会组织的大型学术会议、专家讲座、销售人员直接推广等各种方式推广纳曲酮植入剂。
		全国的美沙酮门诊	通过长期服用美沙酮的方式进行替代治疗，需每天服用美沙酮	1、每天服用，便利性较低； 2、需要每天监控患者的服用，占据了大量人力、物力资源； 3、无法彻底戒断，需要持续服用数年乃至终身，患者有偷用阿片类毒品的风险	1、提供有效、可及的治疗手段； 2、纳曲酮植入后可长期起效，避免长期服用美沙酮导致的滥用问题，减少政府、社会资源的耗费	计划从政府层面推动政府采购以及自有销售人员、经销商推广相结合的方式进行推广和后续服务
社区戒毒及社区康复	1、对吸毒成瘾人员，县级、设区的市级人民政府公安机关可以责令其接受社区戒毒。 2、对解除强制隔离戒毒的人员，强制隔离戒毒的决定机关可以责令其接受不超过 3 年的社区康复。	全国正在接受社区戒毒和社区康复的人员	主要通过强制监管和心理疏导相结合的方式治疗，尚无有效防复吸手段	1、无有效的防复吸治疗手段，复吸率高； 2、需要耗费大量的人力物力资源	同上	同上
强制隔离戒毒	1、吸毒成瘾严重，通过社区戒毒难以戒除毒瘾的人员； 2、吸毒成瘾人员接受强制隔离戒毒	各省（直辖市、自治区）均有相应的强制戒毒机构，系政府机关	通过药物治疗和物理隔离的方式强制戒毒 2 年	1、尚无有效防复吸治疗手段； 2、采取物理隔离的方式治疗，资源耗费大，患者逆反程度高，可能引发后续社会问题； 3、强制戒毒结束后需进行社区康复，资源耗费大，且复吸率高	同上	同上

B、已取得的商业化推广成果

在做好市场调研与营销规划的基础上，鉴于公司纳曲酮植入剂即将有望获批上市，公司也提前进行了商业化的推广工作。

在直销模式的政府采购方面，主要包括政府主导的社区戒毒及社区康复、强制隔离戒毒、美沙酮门诊等。公司以毒品问题较严重的地区为重点拓展区域，如云南省、广东省的粤西地区，四川省的大凉山地区等，已开展与当地的公安、司法等政府部门的初步接洽，初步沟通结果显示，现有的治疗手段或药物在安全性、有效性、患者依从性等方面都存在一定缺陷，无法真正解决复吸难题；同时，相关部门也面临因毒情导致的人力、物力等方面资源消耗的压力，相关政府部门期待一款安全、有效、患者依从性高的产品以解决当地的吸毒成瘾问题，对纳曲酮植入剂临床试验结果和产品优势表示了肯定，待公司的纳曲酮植入剂正式获批上市后，即可正式洽谈采购事宜。

在直销模式的非政府采购渠道方面，主要包括自愿戒毒医院、精神病院、大型综合性医院的精神科等自愿戒毒机构。湖北、湖南、广东是目前我国戒毒机构较为发达的地区，同样公司以上述为试点，已**经与**包括武汉武中精神病院、武汉华佑医院、武汉东方戒毒医院、广州华佑医院等在内的**多家**戒毒医疗机构**签订了意向协议**。

在经销模式方面，公司已经与多个经销商开展后续的商业化销售的接洽，其中既包括全国性的商业公司（国药集团、复星医药、华润医药的下属子公司），也有细分领域具有影响力的专业型公司，公司将结合产品的注册进度进一步推动国内经销模式的后续落地。

②国际市场

根据公司前期调研，国际市场包括欧美日等需额外进行临床试验的严格法规市场和其他除严格法规市场以外的一般市场等两类。

A、欧美日等需额外进行临床试验的严格法规市场

需要额外进行临床试验的国家（地区）主要包括以美国为主的欧美日等国家，公司计划启动纳曲酮植入剂的美国临床试验申报工作，通过美国临床试验后，即可在主要严格法规市场国家启动产品注册和后续商业化工作。

此外，鉴于欧美严重的毒品滥用形势，公司正在计划通过国际戒毒合作项目简化在纳曲酮植入剂在欧美国家的注册流程（包括但不限于优先审评、优惠的开放注册条件等），并申请相关项目资助，争取以较小的研发支出实现产品的快速上市；商业化方面，公司也有计划与当地大型、有丰富渠道、品牌资源的医药企业和医药流通企业进行合作，快速进行市场推广和渗透。

B、除严格法规市场以外的一般市场

根据公司初步市场调研，除严格法规市场以外的一般市场包括尼日利亚、巴基斯坦、伊朗等数十个国家（地区）。根据我国药品出口及上述目标国家（地区）的相关规定，公司产品在上述市场销售需履行我国药品的出口手续，并通过购买方验厂后通过特殊准入或是在当地注册后方可销售，公司正在积极推进上述目标市场的合作。虽然该类国家并非发达国家，整体经济水平相对较弱，但仍有一定数量的高端患者人群，具备一定的市场空间。对于该类国家、地区，公司一方面计划通过当地经销商进行市场开拓，另外一方面也会通过对外合作的方式进行市场开拓。

依托公司纳曲酮植入剂良好的疗效，公司已经成功实现了海外市场的初步破局，公司分别与土耳其的 Sentinus llac 公司、阿联酋的哈里尔集团、**老挝的芒米赛药业**签订了长期合作协议，根据与上述公司的独家经销协议，在纳曲酮植入剂在我国注册获批并获得该国进口许可的后续年份意向采购量如下：

单位：瓶

销售计划	土耳其的 Sentinus llac 公司	阿联酋的哈里尔集团	老挝的芒米赛药业
第 1 年	12,500	2,500	**100**
第 2 年	15,500	3,500	**300**
第 3 年	17,000	4,000	**600**
第 4 年	17,500	4,000	**800**
第 5 年	20,000	4,000	**1,000**

注：公司同时授予芒米赛药业在缅甸、柬埔寨、越南和泰国区域的纳曲酮植入剂非独家经销权。

在上述客户中，土耳其位于欧亚大陆的交汇处，是欧洲、亚洲经济、文化交流的重要桥梁，并毗邻叙利亚、伊朗等毒品问题较严重的国家，面临较大的

毒品防控压力。同时，2021 年该国人口达 8,468 万人，国内生产总值 8,027 亿美元，人均国内生产总值 9,539 美元，具备一定的经济发展水平。公司拟以土耳其为重点市场，并向周围国家、区域拓展，Sentinus llac 公司系土耳其较大的医药代理商之一，是土耳其医保部门主要的纳曲酮供应商，并具备丰富的客户资源。阿联酋的哈里尔集团位于阿联酋的迪拜，迪拜是中东地区的经济金融中心，是中东地区旅客和货物的主要运输枢纽，医疗业及旅游业发达，迪拜也是中东地区吸毒成瘾患者进行戒毒的重要地点。哈里尔集团与迪拜、阿布扎比的卫生部门有长期合作，与阿布扎比缉毒局，国家康复中心有长期业务往来，在当地医疗市场具有较强影响力，预计未来业务推广可得到包括卫生局，缉毒局及国家康复中心等机构的技术支持，有能力为公司纳曲酮植入剂开展市场推广。**老挝是一个位于中南半岛北部的内陆国，北邻中国，南接柬埔寨，东临越南，西北毗邻缅甸，西南毗邻泰国，国土面积 23.68 万平方公里，人口 758 万，首都万象。老挝是世界贸易组织成员国、东盟成员国，是中国—东盟自贸区成员（10+1）及大湄公河次区域（GMS）合作成员。老挝位于“金三角”核心地带，面临严峻的毒品防控态势，因此虽然其面积相对较小、人口相对较少，对发行人的纳曲酮植入剂也有一定的需求。**因此，待公司的纳曲酮植入剂正式获批之后，上述销售均具有较强的可行性。

除上述已签订经销协议的国家以外，公司目前正在与其他国家（地区）的经销商进行洽谈，主要包括东南亚地区国家（缅甸、老挝、泰国、菲律宾等）、非洲国家（肯尼亚，尼日利亚，乌干达，加纳等）、中亚国家（伊朗，乌兹别克斯坦等）以及俄罗斯。自 2023 年 1 月以来，公司组织精干营销人员，遴选当地影响力较大的渠道商客户，加快了海外客户市场的现场拜访。截至本回复意见出具之日，公司已完成对伊朗的 Faranshimi Pharma（法兰世美药业）、乌兹别克斯坦的 Well Pharma（顺利药业）以及老挝的 Phokam Pharma（佛卡姆药业）等客户的现场拜访；根据初步拜访结果，上述客户均对公司纳曲酮植入剂产品给予高度评价，表现出较强的合作意向，表示待纳曲酮植入剂在我国获批后，即可正式洽谈合作事宜。上述国家均处于或靠近“金三角”、“金新月”等毒品的主要产地，本国面临严重的毒品防控形势，若公司未来能与相关客户签订正式销售协议，将为公司未来海外的销售提供重要保障。因此，未来随着公司纳曲

酮植入剂在国内的注册进度进一步推进，海外市场渠道有望进一步拓展。

2、与政府部门、经销商的洽谈情况，政府采购将部分原先采购美沙酮、口服纳曲酮等传统药物的预算转向采购公司纳曲酮植入剂的可行性及预计转换比例，相关信息披露是否谨慎客观；

（1）与政府部门、经销商的洽谈情况；

自愿戒毒、社区戒毒、康复、美沙酮门诊、强制隔离戒毒均是公司未来拓展的重点方向。具体来讲，公司计划在国内采取直销为主，经销为辅的销售模式：一方面，公司将建立一支专业的营销队伍，除了向禁毒管理机构、经销商进行必要的学术支持外，还将直接拓展多层次、社会化的市场。发行人将聚焦成瘾治疗领域，坚持走专科化学术推广路线，树立发行人在成瘾治疗市场的领导地位。另一方面，部分经销商在自愿戒毒医疗机构、精神疾病医疗机构及强制戒毒机构有较好的渠道、品牌资源和较大的市场影响力，公司也会选择与该部分经销商合作加快市场拓展。

纳曲酮植入剂是国内首个有望获批上市的长效缓控释阿片类物质防复吸的戒毒药物，具有非常高的壁垒，公司自成立以来一直专注于该产品的研发，成功攻克了高分子辅料处方及制备、“三重控释”技术、工业化生产工艺技术等方面的难题，所开发出的纳曲酮植入剂不仅无成瘾性，有望帮助吸毒患者摆脱毒瘾，其长效缓控释效果还可以克服现有剂型患者依从性差、安全性不高等缺点，具有良好的临床和社会价值。如前所述，对比当前产品或疗法，纳曲酮植入剂也有明显的“药物经济学”优势，受到政府、经销商、患者的欢迎与重视。

截至本回复意见出具之日，公司与区域政府部门的谈判正在进行中。经销商层面，公司已经与多个经销商开展后续的商业化销售的接洽，其中既包括全国性的商业公司，也有细分领域具有影响力的专业型公司，详见本小题“1、公司针对纳曲酮植入剂商业化的准备情况和成果”。

（2）政府采购将部分原先采购美沙酮、口服纳曲酮等传统药物的预算转向采购公司纳曲酮植入剂的可行性及预计转换比例，相关信息披露是否谨慎客观；

①预算转向纳曲酮植入剂的可行性

禁毒是我国的一项基本战略，禁毒战略事关国家兴衰、民族兴旺。毒品等

精神活性物质的成瘾已成为影响人民健康、经济发展、社会安定的重大社会问题。

如本小题第（三）点“之 4、纳曲酮植入剂预期治疗费用对相关部门机构采购意愿、目标患者使用意愿的影响”的相关回复，基于我国较为严峻的禁毒形势，我国每年为禁毒投入的巨大成本，毒品成瘾给我国人民身体健康和社会经济带来的巨大损失，目前我国在戒毒的脱瘾治疗领域缺乏有效药物的局面，在纳曲酮植入剂上市后，相关政府部门采购纳曲酮植入剂是在“治疗、康复支出最少+人力资源损失、照护成本最少+毒品相关犯罪最少+经济损失最少”等多个约束下的最佳平衡，因此，相关政府部门将传统药物预算转向采购公司纳曲酮植入剂可行性高。

②预计转换比例，相关信息披露是否谨慎客观；

为治理毒品问题，我国每年在强制戒毒、社区康复以及美沙酮门诊等方面均投入了大量人力、物力成本，以强制戒毒为例，根据各省（直辖市、自治区）禁毒管理机构披露的支出预算，我国 2022 年各省（自治区、直辖市）预计投入的强制戒毒预算合计超过 100 亿元。但上述数据是强制戒毒的整体口径数据，未再进一步披露详细数据，因此无法获得美沙酮、纳曲酮等具体药品的预算。

公司在制定销售计划时，依据 2016 年-2019 年国家禁毒委员会发布的《中国毒情形势报告》中详细披露的当年吸毒人数、强制隔离戒毒人数、戒毒社区康复等人数平均比例制定了未来的各具体场景下的纳曲酮植入剂渗透率与转换比例。渗透率=特定戒毒场景下的患者人群中愿意接受纳曲酮植入剂治疗的患者人数/特定戒毒场景下的患者人数，因此渗透率和转换比例为同一数字，具体情况如下：

单位：万人

场景	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年	2031 年	2032 年
目标强制隔离戒毒人数	0.00	0.25	0.40	0.50	0.60	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90
强制戒毒人数	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28	15.28
强制戒毒渗透率	0.00%	1.64%	2.62%	3.27%	3.93%	4.58%	4.91%	5.23%	5.56%	5.89%
目标美沙酮门诊和戒毒康复社区人数	0.00	0.40	0.60	0.80	1.00	1.20	1.30	1.40	1.50	1.60

场景	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年	2031 年	2032 年
美沙酮门诊和戒毒康复社区人数	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82	14.82
美沙酮门诊和戒毒康复社区渗透率	0.00%	2.70%	4.05%	5.40%	6.75%	8.10%	8.77%	9.45%	10.12%	10.80%

销售峰值对应的强制戒毒和美沙酮门诊、戒毒康复社区渗透率分别为 5.89%和 10.80%，渗透率相对较低，结合纳曲酮植入剂的疗效，该预测是客观谨慎的。

（七）进入除严格法规市场以外的一般市场的门槛和难易程度，相关产品是否在我国注册上市后，即可直接在上述市场销售，或尚需履行其他程序，公司在上述市场拟采用的销售模式及准备情况，预计 2023 年即可产生收入、2024 年和 2025 年即可有较大规模收入的依据，相关信息披露是否谨慎客观；

1、进入除严格法规市场以外的一般市场的门槛和难易程度，相关产品是否在我国注册上市后，即可直接在上述市场销售，或尚需履行其他程序

根据公司初步市场调研，除严格法规市场以外的一般市场包括尼日利亚、巴基斯坦、伊朗、土耳其、阿联酋、印度等数十个国家（地区）。虽然该类国家并非发达国家，整体经济水平相对较弱，但仍有一定数量的高端患者人群，具备一定的市场空间。根据我国药品出口及上述目标国家（地区）的相关规定，公司产品在上述市场销售需履行我国药品的出口手续以及通过特殊准入或是在当地注册后方可销售，相关程序说明如下：

（1）满足我国药品出口要求

《药品出口销售证明管理规定》主要适用于①中国境内的药品上市许可持有人；②药品生产企业已批准上市药品的出口以及未在我国注册的药品；③药品上市许可持有人、药品生产企业按照药品生产质量管理规范要求生产的，且符合与我国有相关协议的国际组织要求的企业。根据该规定，出口药品上市许可持有人、药品生产企业药品出口时，应向所在地省级药品监督管理部门提交《药品出口销售证明申请表》后即可对外销售，根据该规定，对于已批准上市的药品、已批准上市药品的未注册规格，应当分别提交相应的《药品出口销售证明申请表》，同时提交以下资料：

资料名称	公司是否符合条件
药品上市许可持有人证明文件或者药品生产企业的《药品生产许可证》正、副本（均为复印件）	是
已批准上市药品的药品注册证书（复印件）	纳曲酮植入剂注册后即可符合
境内监管机构近 3 年内最近一次相关品种接受监督检查的相关资料（均为复印件）	纳曲酮植入剂注册时将同步接受广东药监局的现场检查，通过检查后即可符合
《营业执照》（复印件），申请者承诺书，省级药品监督管理部门另行公示要求提交的其他资料等	是
按照批签发管理的生物制品须提交《生物制品批签发合格证》（复印件）；	不适用

综上，待公司的纳曲酮植入剂的注册上市申请经过我国药品监管部门审批后，公司即可满足相应产品出口证明办理的资料需求，相关证明办理不存在实质性障碍。

（2）满足进口国药品进口要求

公司的纳曲酮植入剂若要在严格法规市场以外的一般市场进行销售，需达到进口国药品进口的相关要求，主要制度包括了特殊准入或是履行药品完整注册程序两类，两种注册体制的基本情况及对比如下：

项目	特殊准入	履行药品注册程序
定义	当地病人的某些疾病对某种药物有需求，但当地未有任何可用的药品，或者当地药品达不到治疗要求。这种情况下，当地可以通过特殊准入的形式，进口已经在生产国或其他国家已注册的药品进行临床使用	按照进口国药品注册的程序要求完成完整的药品注册程序
注册时间	较短（通常为 1-6 个月左右）	较长（通常为 1-数年左右）
销售限制	仅能针对申请扩大用药或同情用药等特殊准入的个人病人或病人团体使用，不可作为一般商业销售行为进行销售。	完成注册后无销售限制

①特殊准入的相关规定

特殊准入方面，以公司已签订经销协议的土耳其和阿联酋为例，均有相关的特殊准入规定，具体如下：

项目	土耳其	阿联酋
适用范围	被保险人和受益人认为治疗必需的药品，其医疗费用由土耳其社保及医保部门承担，但在该国未取得许可或虽然取得许可但因各	患者治疗所必须的药品，且在当地未有同类型药品可供选择，或者当地存在类似产品但产品性能疗效或质量达不到治疗要求的，

项目	土耳其	阿联酋
	种原因未生产或进口，但可从国外获得的药品	即可寻求进口其他国家已取得注册的药品对患者进行治疗
准入程序	患者向土耳其药剂师协会提交的药物请求连同必要的文件由土耳其药剂师协会进行审查。检查作为药品供应基础的文件是否完整。如果上述文件没有缺陷，则由土耳其药剂师协会启动并完成从国外采购药品的程序，并将药品交付给患者。	由医疗机构向药物管制科（DCS）、卫生监管部门（HRS）、迪拜卫生局（DHA）等提交需求。需求受理后5个工作日内答复。取得许可后，医疗机构可向该国持有所需未注册药品特殊许可的私立医院或向授权经销商购买使用。
准入期	无特殊要求，长期有效	许可有效期1个月，可续期

以上述两个国家为例，纳曲酮植入剂均未在该等国家上市，该等国家患者亦无同类产品可选择，因此，公司的纳曲酮植入剂符合相关国家特殊准入的条件。在公司纳曲酮植入剂在国内获批上市以后，公司亦计划在当地经销商的配合下，推动纳曲酮植入剂在上述国家的特殊准入工作。综上，通过特殊准入方式进入相关市场销售具有可行性，但仍需根据要求向相关部门提供申请资料，通过审查后方可在相关国家市场销售，因此，具有一定的准入门槛。对于其他具有特殊准入政策的国家，公司亦正在积极研究相关国家的特殊准入法规要求并接洽相关国家的经销商，并希望借助当地经销商的力量推动该产品在相关国家的特殊准入。

②直接注册方面

不同国家的注册政策亦存在一定差别，但一般市场法规国家总体认可我国的临床试验数据及药品质量标准，纳曲酮植入剂在我国注册后可在相关国家启动药品注册工作，代表性的国家的相关注册政策如下：

国家名称	主管部门	大致流程	所需时间
土耳其	土耳其卫生部	土耳其药品和医疗器械局（TITCK）提交申请、初步评审、缺陷更正（如有）、GMP检查、二次评审（如有）	210日内
阿联酋	卫生与预防部（MOHAP）	向卫生与预防部（MOHAP）提交申请，初步评审、缺陷更正（如有）、二次评审（如有）	45个工作日
尼日利亚	尼日利亚联邦国家食品和药品管理控制局	提交申请、文档验证、设施检查/采样、实验室分析、最终评审、批准注册	120日
乌兹别克斯坦	乌兹别克斯坦卫生部下属药品和新医疗技术质量控制部	提交申请、CTD 文档验证、设施检查/采样、实验室分析、最终评审、批准注册	270日

国家名称	主管部门	大致流程	所需时间
老挝	老挝食药监局（FDD）	创新剂型的产品注册，需提交原产国的产品注册证、自由销售证书等行政文件，质量文件和药代动力学数据。	90 日

由上表可见，上述国家注册的流程、所需时间等存在一定差异，公司的产品在国内获批上市后可结合相关国家的药品注册要求在相关国家申请药品注册，注册获批后纳曲酮植入剂方可在相关市场销售。综上，通过直接注册方式进入相关市场销售具有可行性，但仍需根据进口国的药品注册相关规定提交相关材料，根据相关注册要求履行核查程序、回复、补充资料、履行批准程序等，待注册程序完成后，公司的纳曲酮植入剂方可在相关国家市场销售，因此，具有一定的准入门槛。

2、公司在上述市场拟采用的销售模式及准备情况

对于该类国家、地区，公司一方面计划通过当地经销商进行市场开拓，另外一方面也会尝试通过对外合作的方式进行市场开拓。依托公司纳曲酮植入剂良好的疗效，公司已经成功实现了海外市场的初步破局，公司分别与土耳其的 Sentinus llac 公司、阿联酋的哈里尔集团、**老挝芒米赛药业**签订了长期合作协议，具体情况如下：

区域	客户名称	采购内容	合同形式	签订时间	是否约定销售计划
土耳其	Sentinus llac	纳曲酮植入剂	《独家代理协议》	2022 年 10 月	是
阿联酋	哈里尔集团	纳曲酮植入剂	《独家经销商协议》	2022 年 8 月	是
老挝	**芒米赛药业**	**纳曲酮植入剂**	**《独家经销商协议》**	**2023 年 7 月**	**是**

除上述已签订经销协议的国家以外，目前正在与其他国家（地区）的经销商进行洽谈，主要包括东南亚地区国家（缅甸、泰国、菲律宾等）、非洲国家（肯尼亚，尼日利亚，乌干达，加纳等）、中亚国家（伊朗，乌兹别克斯坦等）以及俄罗斯，未来随着公司纳曲酮植入剂在国内的注册进度进一步推进，海外市场的销售拓展将进一步扩大。

3、预计 2023 年即可产生收入、2024 年和 2025 年即可有较大规模收入的依据，相关信息披露是否谨慎客观；

如前所述，公司纳曲酮植入剂已经于 2022 年 12 月向 CDE 提交药品上市注册申请，于 2023 年 2 月 6 日获得正式受理。由于公司的纳曲酮植入剂品种作为

突破性治疗品种已纳入优先审评审批名单，按相关规定药品审评流程缩短至130 日（系工作日），**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作。**且当前国内阿片成瘾适应症尚无有效治疗手段，本品与国际已上市同类别品种相比具有明显临床治疗优势，综合以上因素，公司预计将在**2024 年二季度**取得产品注册证书。

鉴于纳曲酮植入剂是相关市场首个有望获批上市的长效缓控释阿片类物质防复吸的戒毒药物，具有非常高的壁垒，公司自成立以来一直专注于该产品的研发，成功攻克了高分子辅料处方及制备、“三重控释”技术、工业化生产工艺技术等方面的难题，所开发出的纳曲酮植入剂不仅无成瘾性，有望帮助吸毒患者摆脱毒瘾，其长效缓控释效果还可以解决现有剂型患者依从性差、安全性不高等问题，具有良好的临床和社会价值。公司已经启动了海内外商业化销售计划，相关市场患者人数众多，且缺乏有效的治疗药物，公司产品定价相对竞争产品有整体优势，预计产品获批上市后可以快速形成销售。截至本回复意见出具之日，已经与国内外的客户签订了销售协议，未来有望快速贡献业绩。

综上，2024 年和 2025 年即可有较大规模收入的依据是相关适应症市场空间较大、公司纳曲酮植入剂有较好的疗效、更易被政府、患者接受的治疗费用，相关信息披露谨慎客观。同时鉴于公司纳曲酮植入剂短期审评审批政策及商业化拓展方面的不确定性，公司基于谨慎性考虑，假设 2023 年不产生收入，并调整相关表述。

（八）参照上述问题，分析说明戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症市场相关情况。

结合上述问题，对戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症治疗人群的潜在范围、是否均需要接受脱瘾治疗、患者接受治疗意愿等情况说明如下：

项目	戒毒适应症美国市场	酒精适应症国内市场	分析结果
戒瘾治疗人群潜在范围	**1、美国面临严重阿片滥用危机** 美国疾控中心的数据显示，	根据弗若斯特沙利文分析，截至 2021 年，我国酒精依赖人数高达 3,581 万人，酒精依	相关适应症的市场空间大

项目	戒毒适应症美国市场	酒精适应症国内市场	分析结果
	美国 2018 年药物滥用致死人数超过 6.7 万，其中阿片类滥用致死人数接近 4.7 万，占到药物滥用致死人数的将近 70%。1999 年至 2018 年之间，有将近 45 万美国人因滥用阿片类药物死亡。另外据美国卫生与公众服务部发布消息，2018 年约 1,000 万名 12 周岁以上美国人曾滥用过阿片类药物。 **2、美国 FDA 获批后，将打开全球市场空间：** 纳曲酮植入剂在美国获批后，即可在包括严格法规市场在内的全球市场通过特殊准入或直接注册的方式进行销售。2020 年，全球曾经有 6,100 万人使用（非医疗用途）过阿片类物质。2020 年阿片类物质使用障碍治疗占所有吸毒障碍治疗的 40%，阿片类物质造成的健康寿命年损失以及对身体的危害在所有毒品中排名第一。全球阿片成瘾患者脱瘾治疗的市场空间巨大。	赖是一种复杂性脑病，可造成包括消化系统、神经系统、循环系统等在内的一系列严重危害，给我国人民身心健康带来重大威胁，相关药品治疗市场的空间大。	
是否需要接受相关脱瘾治疗	是，如上文所述，脱瘾治疗是阿片成瘾治疗中的关键环节。	是，高复发率是酒精依赖临床治疗中面临的重大挑战，酒精依赖人员的自主控制能力较弱，且由于长期饮酒导致的患者条件反射效应的形成，仅通过患者自身力量或是仅通过心理疏导难以摆脱酒精成瘾。 根据既往研究结果，酒精依赖治疗后 3 个月的复发率为 60%-70%，治疗后 1 年的复发率为 80%-90%[15]，尤其是未经药物治疗的酒精依赖者，其戒断症状越重，越容易冲动，并且越容易引起焦虑抑郁等负面情绪的累积，	相关患者仅靠自身力量或是仅通过心理疏导无法摆脱成瘾，需接受药物治疗

[15] 朱 冉，倪照军，张 顺，庞良俊，王传升，鲍彦平，孙洪强.临床特征对酒精依赖复发的影响:前瞻性队列研究[J]北京大学学报（医学版），2019, 51（3）:519-524 以及 Seo S，Mohr J，Beck A，et al．Predicting the future relapse of alcohol-dependent patients from structural and functional brain images［J］．Addict Biol，2015，20（ 6）: 1042－1055

项目	戒毒适应症美国市场	酒精适应症国内市场	分析结果
		从而导致复饮行为发生，因此预防复发的治疗十分必要。	
是否具有有效的治疗手段	在美国，阿片成瘾患者脱瘾的治疗手段主要为通过丁丙诺啡相关制剂进行替代治疗，Vivitrol®等纳曲酮制剂进行拮抗治疗，但相关药物都存在一定缺陷，无法彻底解决成瘾后复吸问题	目前国内并无戒酒药物上市，结合纳曲酮植入剂已有研究结果分析，纳曲酮植入剂相比于国外已上市的盐酸纳曲酮片、双硫仑、阿坎酸钙等在治疗效果、患者依从性等方面有较大潜在优势	亟需一款安全有效的药物解决成瘾问题
患者接受治疗的意愿	强，阿片类毒品对个人身体健康、家庭关系以及社会关系都造成了重大负面影响，患者接受治疗的意愿强	强，酒精依赖亦对个人身体健康、家庭关系、社会关系都造成了重大负面影响，患者接受治疗的意愿强	患者治疗意愿高
纳曲酮植入术对其生活的影响	纳曲酮植入剂对其生活的影响较小，接受治疗后获益较高	纳曲酮植入剂对其生活的影响较小，接受治疗后获益较高	纳曲酮植入的过程与国内戒毒适应症的过程基本相同，接受纳曲酮植入后对其生活影响小
目标人群获得治疗的渠道、方式	自行到医院、诊所等接受治疗，政府统一治疗的作用相对较低	自行到综合医院的精神科、精神病医院和自愿戒毒（戒酒）机构等接受治疗，政府统一治疗的作用相对较低	治疗渠道与公司的销售计划相契合
进入相关目标市场的方式	完成美国临床试验，通过FDA注册	完成国内临床试验，通过注册	需通过相关临床试验后方能上市销售

由上表可见，戒毒适应症美国市场和酒精适应症国内市场与戒毒适应症的国内市场类似，具有市场空间大的特点；同时基于物质成瘾对患者个人生活、家庭关系、社会关系造成的重大影响，患者接受成瘾治疗的需求很强；由于阿片、酒精等精神活性物质导致的患者神经通路的变化，仅依靠患者自身力量或是心理疏导的手段难以达到防止复发的目的，患者均需要通过相应药物进行脱瘾治疗方能摆脱物质成瘾，而相关市场缺乏相应有效治疗药物，存在巨大的市场空白。纳曲酮植入剂植入后对其个人正常生活的影响较小，且具有较高的获益-风险比。在目标人群获得治疗的渠道、方式方面，主要以患者自主到相关医疗机构接受治疗的方式为主，政府统一治疗的占比相对较低，公司的纳曲酮植入剂戒毒适应症国内市场的相关渠道亦包括了精神病院、综合医院的精神科、自愿戒毒机构等，同时，公司积极开拓国外严格市场以外国家的销售，为产品

在美国 FDA 获批后的全球销售奠定基础。因此，纳曲酮植入剂戒毒适应症在国内市场获批后，随着销售渠道的逐步拓展、医生及患者对纳曲酮植入剂治疗的理解和接受程度的逐步提升，也将给在戒毒适应症美国市场以及戒酒适应症国内市场的产品注册上市后的市场销售提供较大助力。

综上，纳曲酮植入剂的戒毒适应症美国市场和戒酒适应症的美国市场的市场空间大，纳曲酮植入剂上市后的市场前景良好。

三、核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了如下主要核查程序：

1、查阅了《精神障碍诊疗规范》（2020 年版）、《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》等公开文献、诊疗规范、诊疗指南，访谈发行人首席技术官、临床医学部主管，获得吸毒人员的治疗方式，脱瘾治疗的周期或时长等相关信息；

2、查阅《中国毒情形势报告》等公开资料，访谈公司高级管理人员，获得近年来吸毒人员数量下降的原因、背景；访谈公司高级管理人员，获得相关情况对公司未来的前景影响、应对策略和市场开拓计划；

3、查询药智网、公开报告、文献，访谈公司首席技术官、临床医学部主管、副总经理、药政部主管等人员，获得脱瘾治疗不同治疗方式包含的境内外已上市和在研产品情况，不同治疗方式和产品在有效性、安全性、依从性以及治疗费用等方面的比较情况，销售规模和市场份额情况，目前脱瘾治疗主要采用何种治疗方式或产品，主要存在哪些未被满足的临床需求等信息；

4、访谈公司首席技术官、临床医学部主管，查阅公司临床试验方案及总结报告和相关手术培训材料等，获得纳曲酮植入剂使用和治疗的具体过程，对于治疗人员、受治人员和治疗环境以及治疗周期、植入方式和植入频率等方面有无特殊要求，植入后是否有不良反应或不便于患者携带、活动，对安全性、有效性和依从性的影响；

5、查阅公开资料，访谈公司高级管理人员，获得吸毒对社会、家庭、个人、

政府带来的影响，当前的戒毒康复治疗手段，政府的戒毒支出、各戒毒康复途径的治疗费用；

6、查询药品临床、注册信息以及文献、报道，访谈公司首席技术官、临床医学部主管，获得目前国内仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物的背景和原因，是否有其他在研长效药品，该领域在研药品较少的原因；

7、查询国家禁毒委发布的《历年中国毒情形势报告》、联合国毒品和犯罪办公室发布的《历年世界毒品报告》、国家卫健委发布的《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》和《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》、弗若斯特沙利文报告《全球及中国成瘾治疗市场研究报告》等报告，检查关于我国毒品和戒毒领域现状和趋势的相关表述是否与主管部门的权威表述一致；访谈公司副总经理、首席技术官、临床医学部总经理，获得公司未来商业拓展计划、研发计划；

8、查阅《历年中国毒情形势报告》等资料获得戒毒康复的各治疗手段及占比；访谈公司副总经理获得公司纳曲酮植入剂商业化的准备情况和成果，与政府部门、经销商的洽谈情况，政府采购将部分原先采购美沙酮、口服纳曲酮等传统药物的预算转向采购公司纳曲酮植入剂的可行性及预计转换比例；

9、访谈公司高级管理人员，获得进入除严格法规市场以外的一般市场的门槛和难易程度，公司在上述市场拟采用的销售模式及准备情况，拟实现的销售计划等；利用公开信息渠道，查询相关国家的药品注册程序；查询公开信息，获得相关国家的人口数量、人均可支配收入、吸毒人群数量等信息。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人已就戒毒治疗和戒毒药物使用的监管要求情况，脱瘾治疗在市场准入、采购、流通和支付方式等方面的要求或特点，目标人群获取治疗药物或获得治疗的形式、价格和渠道（机构），现阶段目标人群主要通过何种形式、价格和渠道获取药物或获得治疗，政府统一采购或政府低价/免费治疗等方式在脱瘾治疗领域的地位，对公司未来销售方式和市场前景的影响等问题在招股说明书中进行了补充披露，相关信息披露谨慎、客观；

2、脱瘾治疗是戒毒治疗的关键阶段，依据相关诊疗规范，并基于吸毒成瘾人员戒毒后的高复发率，登记在案的吸毒人员均需脱瘾治疗，具体包括维持治疗和拮抗治疗两种治疗方式，脱瘾治疗至少需要半年到一年的时间，甚至终身用药；

3、在党中央、国务院的正确领导下，我国登记在册吸毒人员人数呈现下降趋势，但由于我国采取的是查处认定模式，未将人数更多的潜在吸毒人员数量统计在内，我国仍然面临着较为严峻的毒品防控形势。以国内复吸人员和新增吸毒人员为基础，考虑未来海外市场的拓展和新适应症的研发，以及公司产品的临床优势，目前登记在册吸毒人数下降不会对公司产品未来市场前景产生重大不利影响；

虽然境内外已经有多个脱瘾治疗药物已经获批上市，也有较多的在研品种，但目前主要市场份额被维持治疗产品占据，临床上缺乏有效的治疗产品。发行人的纳曲酮植入剂产品相比已上市的其他毒品成瘾治疗药物在治疗机理、有效物质释放周期、患者依从性及安全性等关键指标方面均有较强的优势，有效克服了现有药物的治疗及临床痛点；综合考虑长期成本和隐性成本，纳曲酮植入剂也有治疗费用方面的优势；未来在发行人纳曲酮植入剂产品上市后，预计将取得良好的市场效果；

4、纳曲酮植入术是一个微创治疗，基本没有出血或少许出血，对患者不会有明显影响；医护人员需要接受简单培训，患者检查结果符合要求即可；手术在一般的简易手术室或者治疗室，保证无菌环境下可以操作，整个治疗过程不超过二十分钟，术后两小时患者便可以出院。纳曲酮植入剂植入后，部分患者可能有中轻度的不良反应，所有不良反应均为“一过性”，短期内即可缓解或痊愈；除短期不能剧烈运动外，不会对患者携带、活动产生明显不便。对比竞争产品，纳曲酮植入剂在安全性、有效性和依从性方面也有优势；

基于“药物经济学”的分析，对比其他产品、疗法或行为的短期支出、长期支出及机会成本，纳曲酮植入剂具有最高的“性价比”，而且纳曲酮为阿片类物质拮抗剂，可以有效阻断毒品与人体受体的结合，使得患者在吸毒后无法产生快感，从而真正摆脱对毒品的精神依赖，作为疗效最好的产品，预计会受到相关政府部门、目标患者及所在家庭的欢迎；

5、目前我国已上市的药品仅有丁丙诺啡舌下片及美沙酮口服剂型两种替代疗法药物，而在研产品也相对较少，并且主要还是围绕替代疗法药物和中药进行研发，相关局面是由我国戒毒治疗药物领域的进入壁垒高以及成瘾治疗药物研发难度大所共同导致的；

6、招股说明书引用数据以及我国毒品和解读领域现状和趋势的相关表述均引自相关领域有权威的政府主管部门或有影响力的咨询机构，因此相关数据权威、客观。预计市值测算中，市场渗透率等基础数据均来自权威部门的年度报告，相关参数充分考虑了公司及行业的情况，相关预测谨慎、合理；

7、公司针对纳曲酮植入剂商业化做了充分的准备工作，包括完成商业化生产工艺的研究、产品上市注册申请、包装设计、市场调研、学术推广资料等，确定了营销战略，正在按计划实施。对比当前产品或疗法，纳曲酮植入剂有明显的“药物经济学”优势，受到政府、经销商、患者的欢迎与重视。销售峰值对应的强制戒毒和美沙酮、戒毒康复渗透率分别为 **5.89%**和 **10.80%**，渗透率相对较低，结合纳曲酮植入剂的疗效，该预测是客观谨慎的；同时，考虑短期审评审批和商业化进度的不确定，公司基于谨慎性原则，调整了 2023 年的预测收入和相关表述；2024 年和 2025 年即可有较大规模收入的依据是相关适应症市场空间较大、公司纳曲酮植入剂有较好的疗效、更易被政府、患者接受的治疗费用，相关信息披露谨慎客观。

8、公司的纳曲酮植入剂在国内注册获批后即可在国内销售，若要在境外的除严格法规市场以外的一般市场销售，则需履行我国的药品出口手续以及进口国的特殊准入或直接注册手续后方可在相关市场销售。从总体看，在上述纳曲酮植入剂在国内获批后在一般市场销售具备可行性，但仍需履行进口国的申报、反馈、核查、批复等准入或注册手续，具有一定的准入门槛。公司已经启动了海内外商业化销售计划，相关市场患者人数众多，且缺乏有效的治疗药物，公司产品定价相对竞争产品有整体优势，预计产品获批上市后可以快速形成销售。同时，已经与国外的客户签订了销售协议，国内客户也在积极洽谈中，结合海外市场的销售计划，公司的核心产品上市后将有望快速贡献业绩，相关信息披露谨慎客观；

9、戒毒适应症美国市场、酒精成瘾治疗适应症市场与戒毒适应症的国内市

场类似，具有市场空间大、患者治疗需求高、有效治疗手段少等特点，纳曲酮植入剂的相关适应症上市后将具有良好的市场前景；

10、结合以上问题的分析：（1）纳曲酮植入剂的戒毒及戒酒适应症的目标患者数量多，市场容量大；（2）目前对于戒毒及戒酒适应症的治疗药物存在依从性低、不良反应多等情况，存在巨大的未被满足的临床需求，结合治疗机理、有效物质释放周期、患者依从性及安全性等角度分析，纳曲酮植入剂相比竞品具有较强竞争优势；（3）公司已针对纳曲酮植入剂商业化做了充分的准备工作，且取得了初步成效，商业化前景乐观；综上所述，公司的核心产品纳曲酮植入剂符合市场空间大的要求。

问题 4、关于纳曲酮植入剂的生产与募投项目

根据招股说明书和保荐工作报告，（1）发行人已建成了年产 5 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，本次募集资金拟建年产 20 万瓶的生产线；（2）发行人纳曲酮主要采购自齐奥化工及其关联方云尚本草、深彻洋化工，其中深彻洋化工已注销，国内盐酸纳曲酮口服片剂已于 2015 年因生产车间及环保因素影响而停产；（3）本次发行人拟募集资金约 13 亿元，其中新药研发项目约 7 亿元，创新药高端制剂生产基地建设项目 4.7 亿元。

请发行人说明：（1）公司现阶段纳曲酮的来源情况，是否依赖单一供应商，现有供应商注销对纳曲酮供应的影响，后续大规模商业化生产所需纳曲酮的供应准备情况，能否满足需求；（2）纳曲酮植入剂研发生产过程中是否存在高环境风险或高污染等情形，是否符合环保相关法规规定，公司在此方面采取的措施及有效性；（3）纳曲酮植入剂产能的预计消化情况，20 万瓶生产线建设的必要性，建设完成后是否将存在长期产能闲置；（4）结合发行人在研管线布局及历史研发投入情况，新药研发项目拟使用募集资金规模的合理性；（5）结合问题（3）和（4），进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有生产经营规模、财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

请保荐机构核查上述问题并发表明确意见。

回复:

一、发行人说明事项

（一）公司现阶段纳曲酮的来源情况，是否依赖单一供应商，现有供应商注销对纳曲酮供应的影响，后续大规模商业化生产所需纳曲酮的供应准备情况，能否满足需求；

1、公司现阶段盐酸纳曲酮来源情况

报告期内，公司主要通过武汉云尚本草医药有限公司及其关联单位（以下简称“武汉云尚本草”）采购盐酸纳曲酮，实际生产厂家为法国赛诺菲（Sanofi），武汉云尚本草为法国赛诺菲在中国国内的授权经销商。报告期内公司向武汉云尚本草采购盐酸纳曲酮的金额分别为 226.94 万元、619.47 万元、619.47 万元和 1,300.88 万元，占当期盐酸纳曲酮采购额的比例分别为 90.16%、100.00%和 100.00%和 100.00%。

法国赛诺菲是一家全球领先的医药健康企业，是世界 500 强企业和首批进入中国的跨国制药企业，是全球盐酸纳曲酮的核心生产厂商之一。

2、公司的盐酸纳曲酮采购不存在依赖单一供应商的情况

（1）报告期内，公司主要通过武汉云尚本草采购法国赛诺菲的盐酸纳曲酮，系公司根据当前发展阶段和实际情况主动选择的结果，并不存在对单一供应商的依赖：

①公司纳曲酮植入剂产品尚未进入商业化生产阶段，盐酸纳曲酮总体需求量不大情况下同时向多家采购的必要性不高

报告期内，公司主打产品 SK1801（“纳曲酮植入剂”—用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）尚处于研发阶段，于 2022 年 12 月提交产品上市注册申请，目前正处于药品注册申请审评审批环节，注册申请工作正稳步推进；SK2007（“纳曲酮植入剂”—用于治疗酒精使用障碍适应症）尚处于 II 期临床试验阶段，上述两款产品尚未正式开展商业化生产和销售，对盐酸纳曲酮的总体需求量较小，同时向多家供应商采购盐酸纳曲酮的必要性不高，也不符合成本经济性原则。

②公司主要向法国赛诺菲及其授权经销商采购盐酸纳曲酮系公司主动选择的结果，有利于原料供应的及时性、稳定性，不存在对单一供应商的依赖

法国赛诺菲是全球盐酸纳曲酮的核心生产厂商之一，也是首批进入中国的跨国制药企业，产品质量较好。且法国赛诺菲长期布局中国市场，产品供应的稳定性和及时性较好。公司报告期内主要通过法国赛诺菲在国内的授权经销商武汉云尚本草采购盐酸纳曲酮产品，系公司主动选择的结果。公司与武汉云尚本草（包含其关联单位）合作时间较长，双方建立了良好的沟通交流机制，合作较为顺畅，建立了长期稳定合作关系，有利于保障公司原料供应的及时性和稳定性。

综上，公司报告期内主要通过武汉云尚本草采购法国赛诺菲的盐酸纳曲酮系公司根据所处发展阶段和经营实际情况主动选择的结果，并不存在对单一供应商的依赖。

（2）盐酸纳曲酮系成熟的化学合成药物，国内外生产厂家较多，供应来源丰富，不存在采购渠道受限于单一厂商或供应商的情形：

盐酸纳曲酮于上世纪 60 年代在美国被合成，是经典的阿片受体拮抗剂，对阿片受体有很强的亲和力（是海洛因、吗啡等阿片类毒品的 30-80 倍），并于 1984 年被美国食品和药品监督管理局（FDA）批准用于治疗阿片类毒品成瘾。上世纪 90 年代初期，美国纳曲酮专利失效，中国人民解放军军事医学科学院毒物研究所开始着手仿制与研发国产纳曲酮，开启了纳曲酮国产化进程。

自纳曲酮首次被合成至今，历经近 60 年的时间，国内外已经形成了稳定、丰富的生产和供应来源。从全球范围来看，国外盐酸纳曲酮生产厂家较多，代表性厂家包括法国赛诺菲（Sanofi）、印度太阳药业（Sun Pharmaceutical）、意大利萨拉斯（Salars）等；从国内来看，盐酸纳曲酮的代表性厂商包括重庆朗天制药有限公司（该厂商主要以出口相关原料为主）、北京华素制药股份有限公司（已停产）等，国内厂商经过近 30 年的发展，产品质量也逐步与国际厂商趋同，为盐酸纳曲酮的采购来源提供了更多可能。

因此，盐酸纳曲酮系成熟的化学合成药物，国内外生产厂商较多，生产和供应来源丰富，采购渠道选择较多，公司所用的盐酸纳曲酮原料不存在采购渠

道受限于单一厂商或供应商的情形，不存在对单一供应商的依赖。

3、现有供应商注销对公司盐酸纳曲酮供应不存在实质性影响

报告期内，公司盐酸纳曲酮供应商之一上海深彻洋化工科技有限公司（以下简称“上海深彻洋”）于 2020 年 8 月 11 日注销。上海深彻洋为武汉云尚本草的关联企业，注销上海深彻洋系供应商基于自身业务管理和资源整合需求，将销售业务在不同销售平台之间的优化转移。供应商基于自身需要对经营主体及架构的调整，对公司与武汉云尚本草的正常合作不存在实质性影响。

此外，武汉云尚本草及上海深彻洋并非盐酸纳曲酮的生产商，其为原厂商法国赛诺菲的国内代理商，原厂商可根据实际经营需要更换代理商，因此某家国内代理商的注销不会实质影响原厂商继续向国内市场供货。

自上海深彻洋 2020 年注销至今，公司盐酸纳曲酮供应稳定，公司原料采购未因上海深彻洋的注销而产生实质性影响。

4、后续大规模商业化生产所需纳曲酮的供应准备情况，能否满足需求

（1）公司设计产能满产状态纳曲酮耗用量占全球总产量比例很低，原料供应充足

公司已在深圳坪山按照 GMP 标准建成了一条年产 5 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，公司本次在科创板上市的募集资金拟用于投入创新药高端制剂生产基地建设项目，设计纳曲酮植入剂年产能为 20 万瓶。**为落实深圳市市场监督管理局 2023 年 5 月对发行人 SK1801 现场核查出具的相关建议，同时鉴于公司纳曲酮植入剂即将获批上市，公司预计产品上市后在全球范围内有较好的需求，可能导致初期已建成产能不足且募集资金建设产能尚需时间才能达产导致无法满足市场需求的情形，公司于 2023 年下半年启动了坪山生产基地的技改项目，在已建成的 5 万瓶/年产能基础上，拟新增 5 万瓶/年的产能，达产后坪山生产基地产能将增加到 10 万瓶/年。**按照目前已建成以及未来拟筹建的纳曲酮植入剂生产线合计设计年产能为 30 万瓶。**此外，除正在申报注册的“纳曲酮植入剂”外，公司还储备了多个在研药物，如用于预防苯丙胺类新型毒品复吸的“复方纳曲酮植入剂”、治疗戒烟“伐尼克兰植入剂”、治疗重度抑郁障碍的“丁丙诺啡植入剂”等产品，已陆续进入中试及动物研究阶段，所需的聚丙交酯类辅料**

用量将大幅增加，为保证后续研发用辅料能够及时、稳定供应且不挤占纳曲酮植入剂商业生产用辅料产能，公司拟新建高端药用辅料生产线建设项目增加辅料产能，新增产能为 1,000Kg/年。公司按照目前生产工艺技术和盐酸纳曲酮投入产出比，计算的满产状态下盐酸纳曲酮的耗用量如下：

项目	单位	数量
每批次盐酸纳曲酮投入量（A）	克	5,000.00
每批次纳曲酮植入剂成品产出（B）	瓶	1,400.00
每瓶纳曲酮植入剂成品耗用盐酸纳曲酮数量（C=A/B）	克/瓶	3.57
设计产能（D）	瓶	**300,000**
实现满产时盐酸纳曲酮耗用量（E=C*D/1000）	公斤	**1,071.00**

当公司实现现有以及募集资金投资项目设计年产能合计 **30** 万瓶的满产状态时，相应耗用的盐酸纳曲酮为 **1,071** 公斤。

根据弗若斯特沙利文信息，仅法国赛诺菲一家的盐酸纳曲酮年度产能就高达 10 吨以上，发行人未来募投项目满产状态下的盐酸纳曲酮耗用量仅为法国赛诺菲年产能的 **10%**左右。除此之外，全球盐酸纳曲酮生产厂家还包括印度太阳药业（Sun Pharmaceutical）、意大利萨拉斯（Salars）、马林克罗制药（Mallinckrodt Pharmaceuticals）、Manus Aktteva Biopharma LLP 等众多知名大厂，盐酸纳曲酮原料供应充足，不存在因公司大规模商业化生产而导致原料供应受限的情形。

（2）公司已通过多种渠道拓展盐酸纳曲酮采购来源，为后续大规模商业化生产提前进行了采购布局

公司与武汉云尚本草签订了为期 5 年（合作期限自 2023 年 2 月 1 日至 2028 年 1 月 31 日）的《战略合作框架协议》，根据该战略合作框架协议，武汉云尚本草承诺每年向公司提供不低于 1,000 公斤的盐酸纳曲酮，具体采购数量以乙方的实际需求和采购合同为准。此外，协议约定武汉云尚本草将通过法国赛诺菲（Sanofi）、印度太阳药业（Sun Pharmaceutical）、意大利（Salars）等多家生产商采购盐酸纳曲酮，以保证满足公司未来商业化生产对盐酸纳曲酮的需求。因此，公司进一步拓展了盐酸纳曲酮的采购渠道，未来商业化生产所需的盐酸

纳曲酮供给不存在障碍。

综上所述，后续进入大规模商业化生产后，公司设计产能满产状态盐酸纳曲酮耗用量占全球总产量占比很低，原料供应充足；全球盐酸纳曲酮供应商可选择范围较广，公司一方面不断巩固与现有供应商的合作关系，另一方面持续接洽新的供应商和供应渠道，提前进行采购布局，更换供应商和供应渠道不存在实质性障碍。因此，公司后续大规模商业化生产所需的盐酸纳曲酮在供应方面不存在实质性障碍，能够满足公司研发及大规模商业化生产需求。

（二）纳曲酮植入剂研发生产过程中是否存在高环境风险或高污染等情形，是否符合环保相关法规规定，公司在此方面采取的措施及有效性；

1、发行人现有项目研发及生产过程中不存在高环境风险或高污染等情形，是否符合环保相关法规规定

（1）纳曲酮植入剂研发生产过程中不存在高环境风险或高污染等情形

经查阅《环境保护综合名录（2021 年版）》，纳曲酮植入剂不属于其规定的高污染、高环境风险产品。从生产工艺角度来说，公司产品生产所使用的原材料、辅料用量较小、本身不存在高环境污染性；且生产是在洁净区中进行，有独立的空气净化系统；同时，生产过程在密闭容器或管道中进行，直接泄露并造成环境污染的风险较低；对于生产过程中产生的废水、废气等主要污染物，通过管道收集进入相应处理系统。因此，结合公司的生产工艺、生产环境、生产过程控制及相应的环保设施来看，公司研发生产过程中亦不存在高环境风险或高污染的情形。

（2）相关部门已出具相关环保证明

根据深圳市生态环境局于 2022 年 9 月 19 日出具的《关于深圳朗越行科技有限公司及其关联公司等 16 家单位环保守法情况的复函》载明：“深圳善康医药科技股份有限公司自 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日在全市无环保行政处罚记录”。根据深圳市生态环境局于 2023 年 3 月 6 日出具的《关于深圳市永隆行汽车服务有限公司及其关联公司等 43 家单位环保守法情况的复函》载明：“深圳善康医药科技股份有限公司自 2022 年 7 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日在全市无环保行政处罚记录。”**根据深圳市生态环境局于 2023 年 9 月 22 日出具**

的《深圳市生态环境局关于反馈深圳翰宇药业股份有限公司等 35 家单位生态环境守法情况的复函》载明：“深圳善康医药科技股份有限公司自 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日在全市无环保行政处罚记录。”

2、公司在此方面采取的措施及有效性

公司在研发及生产过程中针对产生液体污染物、大气污染物、噪声、固体污染物等均采取了有效的措施，污染物排放符合相关法律法规要求，具体如下：

（1）深圳坪山研发生产基地所采取的环境保护措施及其有效性

公司研发环节所涉及的主要污染物、排放标准、污染物处理方式以及涉及的主要处理设备如下：发行人研发过程中产生的液体污染物主要为研发废水，包括清洗废液、测试废液、有机废液等；相关污染物不直接排放，收集后交由有相应处理资质的单位外运处理、处置，所涉及的污染设施、处置设备主要系各类废水储罐、废液储罐、废液收集间等。发行人研发过程中产生的大气污染物主要为粉尘，总 VOCs、氯化氢、颗粒物、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮等，发行人通过冷凝回收、UV 光解、活性炭吸附等方法将相关污染物处理成符合广东省《大气污染物排放限值》等排放标准的气体后直接排放，所涉及的环保设备主要包括冷凝回收系统、UV 光解箱、活性炭吸附箱等。噪声方面，发行人通过选用低噪声设备，合理布局、采用隔声装置等方式降低噪声，噪声标准符合《工业企业厂界环境噪声排放标准》（GB12348-2008）中的 3 类区标准限值。发行人研发过程中产生的固废废物主要涉及一般工业废物和危险固体废物，发行人收集相关污染物后交由有相应处理资质公司处理，所涉及的环保设施、设备主要系存储相关固体废物的场所及容器。

（2）长沙创新药高端制剂生产基地建设项目拟采取的环境保护措施及其有效性

①废气

本项目产生的废气主要有二氯甲烷、乙酸乙酯、NH_3、H_2S、VOCS，VOCS 满足《制药工业大气污染物排放标准》（GB37823—2019）表 1 标准，污水处理站产生的 NH_3、H_2S 满足《恶臭污染物排放标准》（GB14554-93）表 2 中标准，乙酸乙酯、二氯甲烷满足《大气污染物综合排放标准》（DB31/993-2015

标准要求）。

②废水

本项目废水包括工艺废水、设备清洗废水、生活污水、初期雨水等。主要污染因子为 pH、CODcr、BOD、SS、氨氮等。按雨污分流、污污分流、分质处理、达标排放原则，本项目合计最大废水排放量 41.157t/d，11747.306t/a，综合废水水质为 CODcr：765.71mg/L，氨氮：13.19mg/L。综合污水由厂内废水处理站处理达标排放。高浓度 CODcr 污水经芬顿催化氧化预处理后与低浓度废水、生活污水混合进入综合调节池将 pH 调节至中性，进入主体处理工程，主体采用“水解酸化+厌氧生物处理+好氧生物处理”的废水处理工艺。污水经厂区污水处理站处理后达《污水综合排放标准》（GB1978-1996）三级标准后经园区管网排至东城污水处理厂。

③噪声

项目噪声源主要来自生产过程中各种设备和设施运行时的噪声，如风机分级系统噪声等。项目在建设过程中对高噪声设备设置基础减振处理，在传声途径通过隔声、界面吸声、屏障遮挡等措施。通过采取减振、消声、隔声等措施后，各厂界噪声可满足 GB12348-2008《工业企业厂界环境噪声排放标准》中相应标准的要求。

④固体废弃物

本项目有一般工业固废、危险废物和生活垃圾。一般工业固废中的废包装材料收集后外售。危险废物在厂内暂存，并委托有资质单位处置。生活垃圾收集后由环卫部门处理。

上述措施的实施，有效确保了公司生产经营过程中污染物的妥善处理，报告期内，公司及子公司不存在因污染物违规排放受到环保部门行政处罚的情形。

（三）纳曲酮植入剂产能的预计消化情况，20 万瓶生产线建设的必要性，建设完成后是否将存在长期产能闲置；

1、全球阿片类物质成瘾危害大、患者数量多，纳曲酮植入剂潜在市场空间大

根据联合国毒品和犯罪问题办公室《2021 年世界毒品报告》和《2022 年世界毒品报告》，以阿片类毒品为代表的毒品滥用已成为威胁人民生命健康、财产安全和社会安定的重要问题：2019 年阿片类物质引发的死亡占所有药物直接引发死亡的 69%，阿片类物质使用障碍造成的健康寿命年损失为 1,290 万年，占所有吸毒障碍造成的健康寿命年损失的 71%；2020 年阿片类物质使用障碍治疗占所有吸毒障碍治疗的 40%，阿片类物质造成的健康寿命年损失以及对身体的危害在所有毒品中排名第一，同时阿片类毒品的滥用也会导致和加剧各种违法犯罪活动的发生。

阿片类物质是全球被滥用的较多的毒品之一，**2021** 年全球有 **6,000 万人**使用过阿片类物质，使用该毒品人数位列滥用毒品种类人数第二位。中国方面，近年来的阿片类成瘾登记在册人数呈现减少趋势，但实际人数及绝对规模仍然较高，2021 年度、**2022 年度**我国登记在册的阿片成瘾人数为 55.6 万人、**41.60 万人**，如果参考权威报告考虑未登记的隐性成瘾人员，预计阿片成瘾人数为 141.78 万人、**106.08 万人**；我国毒品防控仍然面临较为严峻的形势。

全球阿片类物质成瘾危害大、患者数量多，孕育了巨大的市场空间，根据弗若斯特沙利文分析：结合 WHO 发布的全球阿片类物质使用人数，以及成瘾率和自愿戒毒比例，推算 2021 年全球阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模约为 1,766.54 亿元；国内方面，2021 年阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模约为 167.63 亿元。**根据相关逻辑推算，考虑吸毒人群变化后，2022 年全球和国内阿片类物质脱瘾治疗潜在市场规模分别约为 1,737.59 亿元和 137.90 亿元。**纳曲酮植入剂潜在患者人群数量多，市场空间大，为其大规模销售奠定了较好的基础。

2、阿片成瘾缺乏有效治疗药物、手段，纳曲酮植入剂有望提供治疗的新选择

目前用于阿片成瘾的治疗药物包括以阿片受体拮抗剂纳曲酮（口服、微球注射）为代表的拮抗疗法和以口服阿片受体激动剂美沙酮和丁丙诺啡为代表的替代疗法。

在替代疗法方面，服用美沙酮、丁丙诺啡等阿片受体激动剂存在潜在成瘾性和安全性问题：目前我国国内主要采用口服美沙酮及丁丙诺啡在康复阶段进行维持治疗（替代治疗），美沙酮和丁丙诺啡是人工合成的μ阿片受体激动剂。该等产品预防阿片成瘾复吸的原理是替代疗法：通过长期服用一种成瘾性较低的精神活性物质代替阿片等成瘾性较高的精神活性物质使得患者逐步摆脱对阿片的“心瘾”。该种治疗方式并未从根本上解决阿片成瘾患者的成瘾问题，阿片成瘾患者仍对精神活性物质存在依赖，也有可能引起新的精神活性物质滥用问题；同时，基于其成瘾性，美沙酮在我国列入精神类药品管理，患者服用需要在指定的医疗场所进行，相关医疗场所需要花费较多人力物力进行监督管理；此外，美沙酮用量在超过个体耐受量时，有可能引起致命的呼吸抑制症状，存在潜在安全性问题。[16]

在拮抗疗法方面，口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问题，而注射用纳曲酮微球释放时间较短，不良反应较多，且未在国内上市：

（1）口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低和不良反应较多等问题：①患者依从性差：由于纳曲酮在体内的半衰期较短，纳曲酮片剂需要每天服用，戒毒意志不坚定者或者在其使用纳曲酮期间没有得到家庭/社会足够或有效的支持、帮助和监督，随时可能放弃服用纳曲酮而选择重新吸毒，导致患者的依从性差，复吸率高；②口服纳曲酮生物利用度低：口服给药后，纳曲酮的首过效应明显，口服生物利用度约为 5%至 40%，相对生物利用度较低；③不良反应较多：口服纳曲酮的给药量较大，每天给药量为 50mg；较大的给药量也容易使患者产生食欲下降、恶心、呕吐等胃肠系统症状，进一步降低了患者的依从性

[16] Gavin Bart MD, FACP, FASAM （2012） Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery, Journal of Addictive Diseases, 31:3, 207-225

[17]；④此外，国内的盐酸纳曲酮口服片剂已于 2015 年因生产车间搬迁等因素影响而停产；因此，在阿片成瘾的拮抗治疗领域，我国阿片成瘾患者面临无药可用的局面。

（2）国外已上市的注射用微球（Vivitrol®）无法解决患者依从性问题且不良反应相对较多

①相关临床数据显示，国外已上市的注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）的作用时间短，缓释时间仅为 4 周，需要多次给药，仍无法解决患者依从性问题；②注射用微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低；③此外，该款产品尚未在我国上市，我国阿片成瘾患者亦无法在康复治疗阶段使用该产品。

发行人核心研发团队通过对毒品成瘾及受体作用机理的深入研究，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术以及首款在国家药监局备案的国产药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。作为最新一代纳曲酮创新制剂，有望解决此前制剂的临床不足，替代目前广泛使用的传统治疗产品，更好的发挥纳曲酮的临床治疗潜力，带动临床治疗水平的提升；基于较好的市场潜力和未被满足的治疗需求，预计纳曲酮植入剂获批上市后，可以快速形成规模销售，并且不断增长。

3、酒精依赖新适应症拓展，将进一步打开市场空间

近年来我国酒精依赖人群规模呈现上升趋势。根据弗若斯特沙利文分析，随着中国 15 岁及以上人口占比和酒精依赖的患病率逐年增加，2017-2021 年中国酒精依赖人群从 2,865 万人增长至 3,581 万人，预计 2026 年将进一步增长至 4,858 万人，期间年均复合增长率为 6.29%。酒精依赖患者为摆脱酒瘾的困扰，长期以来一直在寻求有效的脱瘾治疗手段。然而，除了心理疗法及行为疗法，中国目前暂无获批的药物可应用于酒精依赖的治疗，仅有酒精依赖治疗药物

[17] 刘志民，连 智，孙桂宽，鲍彦平，李晓东，宋森林，刘锐克.盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查[J] 中国药物依赖性杂志，2008, 17（6）:439-444

（阿坎酸钙）以及发行人的纳曲酮植入剂处于临床试验阶段，因此中国用于酒精依赖治疗的药物仍然处于空白。

研究表明，纳曲酮作为一种阿片受体拮抗剂，对μ阿片受体具有极高的亲和力，能明显减弱或完全阻断阿片受体结合，能够减少酒精引起的奖赏回路的激活，减少伏隔核中多巴胺的释放，从而减少了酒精的奖赏效应和患者的饮酒渴求。1994 年纳曲酮被美国 FDA 批准为酒精依赖治疗的辅助用药。因此，公司纳曲酮植入剂酒精依赖适应症获批上市后，有望填补于酒精依赖治疗的药物的空白，满足广大酒精依赖患者的治疗需求；因此，酒精依赖新适应症的获批上市将进一步打开纳曲酮植入剂的市场空间。

4、公司为纳曲酮植入剂制定了详细的营销计划，预计产品上市后可快速形成销售

截至本回复意见出具之日，发行人已完成了纳曲酮植入剂（商品名“澳立康”）的外包装设计，开展了充分的、深入的市场调研，编制了学术推广资料及临床植入方案，制订了详细的营销计划。公司纳曲酮植入剂属于全球创新产品，且临床患者对象为阿片类毒品依赖人群，受众较为特殊，通常在自愿戒毒医院、精神疾病医院、社区戒毒机构和强制戒毒机构等特殊机构进行治疗。鉴于销售场景较为复杂，公司针对不同场景设计了不同的销售模式。

在国内市场方面，公司采取政府采购+直销+经销的组合模式，国内市场的目标患者包括正在采取自愿戒毒、社区戒毒和社区康复以及强制戒毒的患者，针对上述患者目前接受治疗的主要方式和痛点、突出纳曲酮植入剂的临床优势。具体的营销战略上，首先，发行人将积极探索各种创新的营销方式，搭建多层次的医生、患者教育相关的学术交流平台，通过多层次、多回合的学术交流和典型病例疗效分析，更加高效地传递产品的优势和价值；第二，增加医生的临床应用经验，积累更多的产品疗效及安全性数据，并推动相关诊疗手段尽早纳入中国权威临床实践指南；第三，阶段推进，差异化营销，先以试点区域、重点区域为突破，实行不同模式、不同区域的差异化营销，以重点患者为案例样板逐步向其他类型患者渗透；第四，公司将探索和外部机构的合作，建立包含咨询、诊断、培训、指导等环节的服务支持平台，更好地为医生、患者提供服务。公司已开始着手组建国内、国际销售队伍，公司拟利用本次公开发行募集

资金在南京、广州、武汉、北京、西安、成都、沈阳建立营销办事处，形成覆盖全国华东、华南、华中、华北、西北、西南、东北等多个地区的营销网络。

国际市场方面，需要额外进行临床试验的国家（地区）主要包括以美国为主的欧美日等国家，公司计划启动纳曲酮植入剂的美国临床试验申报工作，通过美国临床试验后，即可在主要严格法规市场国家启动产品注册和后续商业化工作。除严格法规市场以外的一般市场包括尼日利亚、巴基斯坦、伊朗等数十个国家（地区）。根据我国药品出口及上述目标国家（地区）的相关规定，公司产品在上述市场销售需履行我国药品的出口手续，并通过购买方验厂后通过特殊准入或是在当地注册后方可销售。公司计划依托当地具有渠道、资源和市场影响力的经销商进行商业化销售，截至目前，公司已与包括阿联酋、土耳其、尼日利亚等多个国外经销商洽谈后续商业化销售的合作事项，且与阿联酋、土耳其、**老挝**等国家的客户签订了合作协议。

5、预测公司纳曲酮植入剂有较好的销售预期，销售峰值对应的渗透率较低，产能可消化

综合上述因素，预计公司纳曲酮植入剂未来有较好的销售预期，结合公司商业化拓展计划及预计市值相关预测，公司未来在各细分市场的销售情况及市场渗透率情况如下：

单位：瓶

区域	适应症	场景	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年	2031 年	2032 年
中国	阿片类物质使用障碍	强制戒毒渠道销售数量	0	3,250	5,200	6,500	7,800	9,100	9,750	10,400	11,050	11,700
		强制戒毒渗透率	0.00%	**1.64%**	**2.62%**	**3.27%**	**3.93%**	**4.58%**	**4.91%**	**5.23%**	**5.56%**	**5.89%**
		美沙酮门诊和戒毒康复社区销售数量	0	5,200	7,800	10,400	13,000	15,600	16,900	18,200	19,500	20,800
		美沙酮门诊和戒毒康复社区渗透率	0.00%	**2.70%**	**4.05%**	**5.40%**	**6.75%**	**8.10%**	**8.77%**	**9.45%**	**10.12%**	**10.80%**
		自愿戒毒渠道销售数量	0	7,150	11,700	16,900	23,400	31,200	39,000	46,800	54,600	62,400
		自愿戒毒渗透率	0.00%	**0.72%**	**1.18%**	**1.71%**	**2.37%**	**3.16%**	**3.95%**	**4.74%**	**5.53%**	**6.32%**
		渗透率（合计）	0.00%	**1.13%**	**1.79%**	**2.45%**	**3.21%**	**4.05%**	**4.76%**	**5.47%**	**6.17%**	**6.88%**
	酒精使	酒精使用障碍	0.00	0.00	0.00	2,000	4,000	6,000	8,000	10,000	13,000	15,000

区域	适应症	场景	2023 年	2024 年	2025 年	2026 年	2027 年	2028 年	2029 年	2030 年	2031 年	2032 年
	用障碍	渗透率销售数量										
		酒精使用障碍渗透率	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.01%	0.02%	0.02%	0.03%	0.04%	0.04%
海外	阿片类物质使用障碍	销售数量	0	6,500	15,600	23,400	32,500	39,000	71,500	97,500	110,500	123,500
		渗透率	0.00%	**0.04%**	**0.11%**	**0.16%**	**0.22%**	**2.69%**	**0.49%**	**0.67%**	**0.76%**	**0.85%**
合计			0	**22,100**	**40,300**	**59,200**	**80,700**	**100,900**	**145,150**	**182,900**	**208,650**	**233,400**

注：此处自愿戒毒不包含美沙酮门诊，仅包含精神医院或者戒毒专科医院的就诊人数；因为每年有新增吸毒患者和治愈患者，就目前看新增患者人数仍然较多，足够覆盖治愈患者，因此以 2021 年国内阿片类使用障碍患者作为后续年份预测基础。

公司已在深圳坪山按照 GMP 标准建成了一条年产 5 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，并取得了药品生产许可证，公司的自主生产能力为纳曲酮植入剂获批后的商业化进程提供了重要保障；同时，公司本次在科创板上市的募集资金拟用于投入创新药高端制剂生产基地建设项目，拟建成一条年产 20 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，该项目建成后将进一步扩大公司的生产能力。**为落实深圳市市场监督管理局 2023 年 5 月对发行人 SK1801 现场核查出具的相关建议，同时鉴于公司纳曲酮植入剂即将获批上市，公司预计产品上市后在全球范围内有较好的需求，可能导致初期已建成产能不足且募集资金建设产能尚需时间才能达产导致无法满足市场需求的情形，公司于 2023 年下半年启动了坪山生产基地的技改项目，在已建成的 5 万瓶/年产能基础上，拟新增 5 万瓶/年的产能，达产后坪山生产基地产能将增加到 10 万瓶/年。**因此，不考虑其他因素，未来公司纳曲酮植入剂的产能为 30 万瓶。

综上，在阿片类物质使用障碍适应症销售峰值对应的国内渗透率为 **6.88%**、海外渗透率为 **0.85%**、酒精使用障碍国内渗透率为 0.04%的谨慎预测下，对应销量为 23.34 万瓶。因此，纳曲酮植入剂有较好的销售预期，20 万瓶生产线是为了满足市场需求而建设的，是必要的；谨慎预测公司销量能达到 23.34 万瓶，占合计产能 **30** 万瓶的 **77.80%**，产能可被有效消化，建设完成后不存在长期产能闲置的情形。

（四）结合发行人在研管线布局及历史研发投入情况，新药研发项目拟使用募集资金规模的合理性；

1、公司在研管线布局及历史研发投入情况

报告期内，公司专注于以成瘾治疗为核心的创新药的研发工作，核心在研产品为纳曲酮植入剂。以下是公司处于注册申请准备阶段、临床阶段、临床前研究阶段主要产品的基本情况：

序号	项目代码	产品名称	疾病领域	适应症	地区	报告期内所处研发阶段
1	SK1801	纳曲酮植入剂	精神活性物质成瘾	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸	中国	已于 2022 年 12 月向 CDE 提交 NDA 申请，并于 2023 年 2 月获正式受理，**公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**
	SK1808				美国	预计 **2024 年二/三季度**向美国 FDA 提交 IND 申请
	SK2007			用于治疗酒精使用障碍	中国	2022 年 8 月获得临床 II 期临床试验批准通知书，已获得组长单位的伦理批件，并于 2022 年 11 月完成了临床试验登记，**现已完成全部临床中心的伦理过会及全部受试者的入组**
2	SK1908	复方纳曲酮植入剂	精神活性物质成瘾	预防苯丙胺类新型毒品复吸	中国	预计 2024 年提交 IND
3	SK2109	伐尼克兰植入剂	精神活性物质成瘾	戒烟	中国	预计 **2025** 年提交 IND
4	SK2110	丁丙诺啡植入剂	中枢神经系统疾病	用于重度抑郁障碍	中国	预计 2024 年提交 IND
5	SK2107	纳曲酮肠溶	自身免疫	炎症性肠病	中国	预计 2024 年提交

序号	项目代码	产品名称	疾病领域	适应症	地区	报告期内所处研发阶段
		微丸	病治疗			IND
6	SK2004	异烟肼吸入制剂	传染病	肺结核治疗	中国	预计 2025 年提交 IND

报告期内，公司主要研发项目费用发生情况列示如下：

序号	项目代码	项目进度	研发费用（万元）			
			2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
1	SK1801/SK1808	NDA 申请[1]	**1,623.19**	3,953.06	2,199.54	1,532.27
2	SK1908	临床前研究	**337.90**	450.42	218.80	103.47
3	SK2004	临床前研究	**117.32**	358.91	337.34	150.21
4	SK2007	II 期临床研究	**784.60**	510.13	105.09	11.45
5	SK2110	临床前研究	**60.54**	274.62	58.93	5.01
6	SK2107	临床前研究	**55.83**	238.82	113.57	-
7	SK2109	临床前研究	**168.57**	281.47	57.74	-
8	其他在研项目	临床前研究及立项前研究探索	**974.88**	1,066.33	763.97	279.23
合计			**4,122.83**	**7,133.75**	**3,854.99**	**2,081.63**

注[1]：上表中项目进度“NDA 申请”仅针对在研管线 SK1801。

2、本次新药研发项目拟使用募集资金规模测算依据及合理性

本次新药研发项目均紧紧围绕上述主要研发项目进行，本次新药研发项目涉及的研发管线未来研发阶段资金总需求包括了临床前研究、临床研究和相关注册费用。其中临床前研究投入结合在研管线实际研发需求，并参考公司历史研发投入预测，主要包括技术开发费，材料费等，临床试验费用为公司根据计划各临床试验阶段入组受试者人数，并结合临床方案设计、历史经验等因素确定单例受试者平均试验成本，进而测算出各项目临床试验费用，注册费用为公司根据行业惯例确定。本次新药研发项目涉及的研发管线未来研发阶段所需资金数额、具体测算依据，以及拟使用募集资金的分配情况如下：

单位：万元

序号	项目代码	未来研发阶段	资金需求	测算依据	拟使用募集资金	拟使用募集资金与后续总资金需求差额原因
1	SK1808	临床前研究、I 期临床、III 期临床、注册	23,124.00	临床前研究：1,000 万元；I 期临床：计划招募 64 人，人均临床试验费用 66 万元/人；III 期临床：计划招募 300 人，人均临床试验费用 53 万元/人；	16,354.00	通过本次募集资金使用，公司拟完成 SK1808 临床前研究、I 期临床、部分 III 期临床（合计入组 300 人，

序号	项目代码	未来研发阶段	资金需求	测算依据	拟使用募集资金	拟使用募集资金与后续总资金需求差额原因
				注册费用：2,000 万元。		募投项目入组 210 人），剩余 III 期临床及后续新药注册上市的费用拟使用自有资金投入。
2	SK2007	II 期临床、III 期临床、注册	9,810.00	II 期临床：计划招募 210 人，人均临床试验费用 16 万元/人；III 期临床：计划招募 400 人，人均临床试验费用 16 万元/人；注册费用：50 万元。	9,810.00	/
3	SK1908	临床前研究、I 期临床、II 期临床、III 期临床、注册	16,520.00	临床前研究：1,170 万元；I 期临床：计划招募 70 人，人均临床试验费用 30 万元/人；II 期临床：计划招募 480 人，人均临床试验费用 15 万元/人；III 期临床：计划招募 400 人，人均临床试验费用 15 万元/人；注册费用：50 万元。	11,970.00	通过本次募集资金使用，公司拟完成 SK1908 临床前研究、I 期临床、II 期临床、部分 III 期临床（合计入组 400 人，募投项目入组 100 人），剩余 III 期临床及后续新药注册上市的费用拟使用自有资金投入。
4	SK2110	临床前研究、I 期临床、II 期临床、III 期临床、注册	11,472.00	临床前研究：820 万元；I 期临床：计划招募 60 人，人均临床试验费用 30 万元/人；II 期临床：计划招募 240 人，人均临床试验费用 16.3 万元/人；III 期临床：计划招募 300 人，人均临床试验费用 16.3 万元/人；注册费用：50 万元。	9,710.50	通过本次募集资金使用，公司拟完成 SK2110 临床前研究、I 期临床、II 期临床、部分 III 期临床（合计入组 300 人，募投项目入组 195 人），剩余 III 期临床及后续新药注册上市的费用拟使用自有资金投入。
5	SK2109	临床前研究、I 期临床、II 期临床、III 期临床、注册	12,134.00	临床前研究：900 万元；I 期临床：计划招募 40 人，人均临床试验费用 30 万元/人；II 期临床：计划招募 240 人，人均临床试验费用 15.6 万元/人；III 期临床：计划招募 400 人，人均临床试验费用 15.6 万元/人；注册费用：50 万元。	11,928.00	通过本次募集资金使用，公司拟完成 SK2109 临床前研究、I 期临床、II 期临床、部分 III 期临床（合计入组 400 人，募投项目入组 390 人），剩余 III 期临床及后续新药注册上市的费用拟使用自有资金投入。
6	SK2004	临床前研究、I 期临床、II 期临床、III 期临床、注册	12,282.00	临床前研究：520 万元；I 期临床：计划招募 60 人，人均临床试验费用 20 万元/人；II 期临床：计划招募 320 人，人均临床试验费用 14.1 万元/人；III 期临床：计划招募 400 人，人均临床试验费用 15 万元/人；注册费用：50 万元。	11,032.00	通过本次募集资金使用，公司拟完成 SK2110 临床前研究、I 期临床、II 期临床、部分 III 期临床（合计入组 400 人，募投项目入组 320 人），剩余 III 期临床及后续新药注册

序号	项目代码	未来研发阶段	资金需求	测算依据	拟使用募集资金	拟使用募集资金与后续总资金需求差额原因
						上市的费用拟使用自有资金投入。
合计			85,342.00		70,804.50	

注：公司的募投项目投入金额系根据截至 2027 年研发项目的预计投入情况制定，相关研发项目 2028 年以后的投入公司拟以自有资金继续投入，因此上述资金需求与使用募集资金金额存在一定差异。

（1）临床试验入组病例数选取依据

新药研发项目中，临床试验各期拟入组人数主要按照以下总体原则进行测算：①药品临床研究的法律法规及指引等规范性文件；②监管机构针对具体临床试验中样本量的相关要求；③公司以达到临床试验主要终点指标为目标，基于合理的统计假设，通过科学的统计分析方法测算所得的临床样本量（不同在研管线临床试验所需受试者人数主要取决于在研管线与试验参照之间疗效差异的可区分/分辨程度）。

（2）临床试验入组病例单例受试者费用预测依据

本次新药研发项目在研管线各临床试验阶段单例受试者费用主要根据受试者观察周期及需要参与的事项，参考 CRO 公司报价进行预估。一般情况下，受试者观察周期越长，所需参与的事项越多，单例受试者费用投入预计越高，同时，若单项试验入组的人数较多，则由于规模效应，单人平均费用会相对降低；不同市场区域的临床试验费用亦存在一定差异，国外临床费用会高于国内临床费用。

（3）本次新药研发项目费用投入情况与公司历史对比

本次新药研发项目预计使用募集资金投资 70,804.50 万元，主要由于 6 款在研药品管线研究推进，公司需要投入的非临床费用和临床费用明显增加，从而产生较大的资金需求。随着多款产品陆续进入新的临床试验阶段，且资金需求较高的Ⅱ期、Ⅲ期临床试验的研发项目增多，需要投入的研发费用和临床费用较大。

目前，公司 SK1801 已完成所有临床试验，已进入 NDA 申请阶段。SK1801 的 II 期临床试验于 2020 年完成，临床试验费为 569.43 万元，单例费用约 18.37 万元，III 期临床被豁免。本次新药研发项目中适应症与 SK1801 相同或类似的

在研管线包括 SK1808（阿片类毒品防复吸）、SK1908（新型毒品防复吸），主要研究内容和费用投入情况如下：

项目代码	地区	适应症	I 期临床试验		II 期临床试验		III 期临床试验	
			研究内容	费用投入	研究内容	费用投入	研究内容	费用投入
SK1808	美国	阿片类毒品防复吸	PK 研究、以 Vivitrol®为对照相对生物利用度研究等	入组人数：64 例；单例费用：约 66 万元/例	/	/	纳曲酮植入剂在阿片依赖患者中的随机，双盲，阳性药对照非劣效 III 期临床研究	募投项目期间入组人数 210 人（所需入组人数合计 300 人），单例费用 53 万/人
SK1908	中国	新型毒品防复吸	纳曲酮/利培酮植入剂的耐受性和 PK 研究、纳曲酮/利培酮植入剂在苯丙胺依赖患者中的单次给药 PK 及耐受性研究	入组人数：70 例；单例费用 30 万/人	纳曲酮/利培酮植入剂在苯丙胺依赖患者中不同组分剂量研究、纳曲酮/利培酮植入不同剂量剂疗效安全性探索研究	入组人数：480 人；单例费用 15 万/人	纳曲酮/利培酮植入剂对甲基苯丙胺依赖患者的随机双盲，安慰剂对照 III 期临床研究	募投项目期间入组人数 100 人（所需入组人数合计 400 人），单例费用 15 万/人

本次新药研发项目费用投入规划与公司历史研发投入存在差异的原因主要包括以下两方面：

①受试者人数差异

SK1801 豁免了 III 期临床，且 II 期试验的人数相对较少。此外，SK1801 药品疗效表现（戒毒瘾/防复吸）较为明显，且药品研发为国家大力支持，故临床申报 IND 时以较少的临床受试者获批。

相较 SK1801，根据临床方案设计，SK1808 需完成 I 期临床试验及 III 期临床试验，其 I 期临床试验阶段需完成包括递增 PK 研究、以 Vivitrol®为对照相对生物利用度研究等多项研究，III 期临床试验则计划以 Vivitrol®为对照的非劣效 III 期临床试验，拟入组 300 人，与 SK1801 的临床试验方案相比需要更多的临床受试者。

与 SK1801 相比，SK1908 适应症同样为防复吸，但其属于复方制剂，同时包含纳曲酮及利培酮两种药物活性成分，需要对二者的作用进行析因分析，并研究两个药物之间是否有相互作用，故其 I 期临床试验和 II 期临床试验均分别

包括 2 项试验，故相比公司 SK1801 的临床试验需要更多的临床受试者。

②单例受试者平均试验成本差异

近年临床试验 CRO 及医院费用增长较快，SK1801 临床试验于早前完成，费用较低。此外，不同国家临床试验受试者费用存在差异。根据沙利文统计，通常国际多中心临床试验费用高于国内临床试验的费用，发达地区的人均试验费用高于发展中国家；SK1808 计划于美国完成临床试验，其单例受试者费用预计高于在国内完成临床试验的 SK1801。

综上，本次募投项目在研管线临床费用投入与公司历史研发费用投入情况存在差异具有合理性。

（五）结合问题（3）和（4），进一步论证募集资金数额和投资项目是否与发行人现有生产经营规模财务状况、技术水平和管理能力等相适应，发行人是否具备运用和管理大额资金的条件和能力。

公司本次申请公开发行 999.4740 万股人民币普通股（不含采用超额配售选择权发行的股票数量），实际募集资金金额将由最终确定的发行价格和发行数量决定。实际募集资金扣除发行费用后的净额全部用于与公司主营业务相关的项目。按投资项目的轻重缓急，公司拟投入以下项目：

序号	项目名称	项目代码	研发产品名称	投资金额
1	新药研发项目	SK1808	纳曲酮植入剂（美国）	16,354.00
		SK2007	纳曲酮植入剂	9,810.00
		SK1908	纳曲酮/利培酮植入剂	11,970.00
		SK2110	丁丙诺啡植入剂	9,710.50
		SK2109	伐尼克兰植入剂	11,928.00
		SK2004	异烟肼吸入剂	11,032.00
		小计		**70,804.50**
2	创新药高端制剂生产基地建设项目	-	-	47,889.69
3	营销网络建设项目	-	-	8,043.06
4	补充流动资金项目	-	-	6,000.00
合计		-	-	**132,737.25**

1、本次发行募集资金数额和投资项目与公司生产经营规模相适应

目前，公司已在深圳坪山按照 GMP 标准建成了一条纳曲酮植入剂生产线，但年产能较为有限，仅为 5 万瓶（每瓶为 1 人份），**虽然公司为落实深圳市市场监督管理局 2023 年 5 月对发行人 SK1801 现场核查出具的相关建议和为满足潜在市场需求于 2023 年下半年启动技改，预计未来将新增 5 万瓶/年纳曲酮植入剂的产能，但**由于公司纳曲酮植入剂是国内唯一一款进入临床阶段的长效戒毒药物，且同时包括阿片类物质抗复吸治疗及酒精使用障碍治疗两个适应症，面对我国当前戒毒及酒精使用障碍治疗领域较大的用药需求，公司纳曲酮植入剂现有产能将难以满足后续公司产品上市后的商业化生产需求。通过本次募投项目的实施，公司拟新建 GMP 生产车间、多功能制剂车间，并配套检验中心、原料药前处理车间、仓库等生产辅助工程，打造创新药高端制剂生产基地，推动核心产品纳曲酮植入剂商业化落地并扩大产品产能，抢占市场竞争先机；同时，满足公司部分在研管线临床试验阶段的研发需求，加快新药研发及商业化进程。

2、本次发行募集资金数额和投资项目与公司财务状况相适应

报告期内，公司尚未有产品获得商业销售批准，且尚未产生任何产品销售收入。目前，公司多数在研管线仍处于临床试验或临床前研究阶段。公司药物研发周期普遍较长，需要大量资金支持，在不考虑外部融资的情况下，仅依靠自有资金难以支撑企业日常研发投入。同时，随着公司核心产品纳曲酮植入剂商业化进程的进一步推进，公司销售规模预计逐步扩张，拉动公司对流动资金的需求增长。本次募集资金能够有效缓解公司流动资金压力，对公司未来创新药物的研发、商业化生产和销售等方面提供持续资金支持。

3、本次发行募集资金数额和投资项目与公司现有技术水平相适应

公司主要从事以预防阿片类毒品复吸、治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物等创新药的研发、生产和销售，是一家拥有自主知识产权和全球视野的国际化创新药研发企业，致力于打造成瘾治疗的“中国方案”。

通过多年的研发积累，公司已形成了以长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，构建了以预防毒品复吸/治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物为核心，覆盖中枢神经系统疾病治疗、传染病治疗、自身免疫疾

病治疗等疾病治疗领域药物的研发管线。公司的植入剂产品由“微球-骨架-包衣”三重控释系统组成：①包衣提供第一层控释，控制药物外渗速率，稳定片剂结构；②聚合物骨架提供第二层控释，有效降低微球的释放面积，增加释药的稳定性；③微球作为第三层控释：通过对微球粒径和载药量的精确控制以达到最佳释放时长。三重机理的相互结合可实现植入后立即释放药物达到有效血药浓度，且不产生“突释”，达到均衡稳定释放的效果。截至本回复意见出具之日，公司已取得国内专利 **19** 项，其中发明专利 **14** 项、实用新型专利 4 项、外观设计专利 1 项，已取得国际发明专利 2 项。

此外，通过外部引进和内部培养，针对研发环节，公司已形成由技术专家、核心管理人员，以及研发人员组成的人才梯队格局。公司的专家团队由来自成瘾治疗、药理学、药物缓释及控释剂型研究领域的权威人士组成，能够协助公司确立研发课题并提供技术指导，引领研发项目的顺利推进。核心管理人员均具有丰富的创新药研发项目管理经验，熟悉新药研发各个环节，有助于公司提高研发效率。同时，公司集聚了一批专业素质过硬、项目经验丰富，且富有创新开拓精神的高端研发人才，学术背景涵盖高分子合成、药理学、药剂学、制药工程等专业领域，同时具备小试、中试、临床前研究、临床试验、注册、工艺质量研究等各个环节的核心能力，能够高效完成研发任务，助力公司研发战略落地。

4、本次发行募集资金数额和投资项目与公司现有管理能力相适应

针对药物研发，公司已设立药物研究院专项负责新药研发，下设从项目立项调研、辅料、制剂开发研究、临床前研究、临床试验到药物注册与综合管理的多个专业技术部门，各部门权责清晰，相互协作，以保障公司研发项目的高效开展。研发流程方面，针对改良型新药，公司已建立覆盖早期研究到后续商业化生产的全产业链技术平台，具备从临床前研究、临床试验，到上市后研究等新药研发全流程的技术能力。研发管理制度方面，公司制定了完善的研发和质量管理体系，发布并设立了包括《研发中心项目管理制度》、《研发部培训管理制度》《研发中心药学研究质量手册》等在内的一系列研发相关内控制度，有助于公司实现针对研发各环节的有效管理，最大程度降低研发风险，并提高研发效率。

针对研发技术产业化，公司建立了药品生产质量管理体系，通过一整套系统的管理规程（SMPs）和标准操作规程（SOPs）文件来保障能够持续稳定的生产出质量稳定可靠的药品，具备新药上市批准后的商业化生产条件。

综上所述，本次募集资金数额和投资项目与公司现有生产经营规模财务状况、技术水平和管理能力等相适应。

5、公司具备运用和管理大额资金的条件和能力

针对本次募集资金管理，公司已制定《募集资金管理制度》并经股东大会审议通过，并对募集资金的存储、募集资金的使用及管理、募集资金投向变更、募集资金使用管理监督等内容进行了规定。本次发行完成后，公司的募集资金将严格按照相关制度的规定，存储于专项账户集中管理，在保荐机构和证券交易所监督下按计划使用，实行专款专用。

内部控制管理方面，公司建立了完善的治理制度和稳定的管理体系，形成了权责明确、相互制衡、科学规范的决策体系和制度。安永会计师对公司内部控制进行了审核并出具《内部控制审核报告》（安永华明（2023）**专字第70055960_H02号**），认为：**2023年6月30日**公司在内部控制评估报告中所述与财务报表相关的内部控制在所有重大方面有效地保持了按照《企业内部控制基本规范》建立的与财务报表相关的内部控制。

综上所述，公司具备运用和管理大额资金的条件和能力。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了如下主要核查程序：

1、获取并检查报告期内发行人盐酸纳曲酮的采购合同、采购入库单、采购发票等资料，函证并走访盐酸纳曲酮主要供应商，确认发行人报告期内盐酸纳曲酮的采购来源情况，以及通过访谈供应商确认个别供应商注销的原因，综合评估对发行人盐酸纳曲酮的供应是否存在影响；

2、获取并检查发行人与武汉云尚本草签订的《战略合作框架协议》中关于盐酸纳曲酮的年度保有供应量、多渠道供应来源情况等关键合作条款；

3、了解并估算发行人在现有技术工艺条件下，未来满产（每年 **30** 万瓶纳曲酮植入剂）情况下盐酸纳曲酮的消耗量；

4、取得并查阅《环境保护综合名录（2021 年版）》；

5、取得并查阅深圳市生态环境局开具的环保守法证明；

6、查阅公司生产项目的环评报告、环评批复、环评验收文件等，了解公司的污染物产生环节及相关污染物的处理方式、设备；

7、走访公司的研发场所，实地查看相关污染物的处理设施及污染物的实际排放情况；

8、访谈公司管理层，了解公司募集资金项目的基本情况，了解其必要性和合理性，了解公司募集资金的管理运用能力，了解公司的未来发展方向，募集资金投资项目是否与未来发展方向相匹配；

9、取得并查阅了公司募集资金投资项目测算明细表，募投项目相关可行性研究报告。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、发行人有能力、有条件拓展盐酸纳曲酮采购渠道，发行人不存在依赖单一供应商的情形；现有供应商注销系代理商内部的业务整合与经营架构调整，对发行人的盐酸纳曲酮供应不存在实质性影响；盐酸纳曲酮系成熟的化学合成物并且全球盐酸纳曲酮生产较多，能够满足发行人未来大规模商业化生产的需求；

2、发行人纳曲酮植入剂研发生产过程中不存在高环境风险或高污染情形，发行人已经采取了有效的环保措施，研发及生产符合环保相关法规规定；

3、发行人纳曲酮植入剂未来产能消化预计不存在实质性障碍，募投项目产能建设具有必要性，建设完成后不会存在长期产能闲置的情形；

4、发行人新药研发项目使用募集资金的规模合理；

5、发行人募集资金数额和投资项目与发行人现有生产规模、财务状况、技

术水平和管理能力相适应，发行人具备运用和管理大额资金的条件和能力。

问题 5、关于核心技术及来源

问题 5.1、关于核心技术情况

根据招股说明书，（1）发行人主要技术产品来源于湖南赛沃。纳曲酮植入剂运用了长效缓控释技术。招股说明书披露的支持和鼓励长效缓控释技术的相关产业政策均为 2016 年及以前出台；（2）发行人长效缓控释植入剂平台核心技术包括高分子辅料制备技术、制剂技术、商业化生产工艺技术和复方植入剂技术等。发行人开发了药用级聚（D,L-）丙交酯合成技术，建立了三重控释系统，完成了纳曲酮植入剂商业化生产的工艺研究工作，形成了复方长效缓控释植入剂技术并完成小试工艺研究；（3）发行人对外采购的主要内容包括设备、技术服务和纳曲酮。

请发行人说明：（1）公司取得湖南赛沃主要资产后，研发取得的阶段性成果情况，公司自主研发能力的具体体现；（2）结合纳曲酮植入剂研发和生产的具体流程和关键环节、公司相关专利或其他知识产权的具体内容，以及外购设备、技术服务和原料药情况，分析说明公司自身核心技术以及外购设备、技术服务和原料药在上述研发生产过程中各自发挥的作用；（3）药用级聚（D,L-）丙交酯和三重控释系统在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用，相关制备方法、参数和设备优化具体如何体现其具有较高技术壁垒，相关技术在其他产品上的可拓展性；（4）长效缓控释技术的研发历史及发展情况，目前的最新发展方向；植入剂在药品研发和长效化领域的应用情况，公司植入剂技术相对于同类技术或其他长效缓控释技术具有先进性的体现；（5）公司已具备纳曲酮植入剂商业化生产技术的具体依据，具备商业化生产能力是否为纳曲酮植入剂注册上市的前提条件。

请保荐机构核查问题（1）并发表明确意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）公司取得湖南赛沃主要资产后，研发取得的阶段性成果情况，公司自主研发能力的具体体现；

公司取得湖南赛沃主要资产后，研发取得的阶段性成果情况以及公司自主研发能力的体现情况如下：

1、纳曲酮植入剂 II 期临床试验顺利实施完成以及豁免 III 期临床试验，说明公司的研发团队在成瘾治疗领域具备丰富的实践经验

公司成立后，完成了纳曲酮植入剂戒毒适应症的 II 期临床试验、试验结果良好，并基于前期良好的试验结果，推动该品种豁免 III 期临床，截至目前，该品种的上市申请已获 CDE 受理。纳曲酮植入剂为创新剂型，纳曲酮植入剂的临床试验是国内首次开展的超长效缓控释戒毒药物临床试验，无法参考普通药物临床试验的成功经验，需要不断与药监部门沟通设计、制定独特的临床试验方案，与公安、禁毒部门、司法等政府相关部门沟通获得其支持，并指挥、协调其他临床试验组织、参与机构统筹安排、努力实施临床试验方案。在 II 期临床试验中，公司采用了“模拟吸毒”的试验设计，具有临床试验时间长、试验风险大、管理难度大等特点。在公安、禁毒部门、司法等部门的充分支持下，公司的核心研发团队顺利组织完成了纳曲酮植入剂 II 期临床试验，在 II 期临床试验后，公司基于产品的优异临床试验结果推动该品种的 III 期临床试验豁免，在我国药品监管部门的充分支持下，该适应症的上市申请已获得受理。基于纳曲酮植入剂产品在戒毒方面的优异临床数据，公司推动该品种的国际化注册以及戒酒适应症的开拓工作，目前戒酒适应症已启动国内的 II 期临床试验工作。

纳曲酮植入剂 II 期临床试验的顺利完成，说明了公司的核心研发团队在成瘾治疗的长效药物领域积累了丰富的临床试验实施经验，为公司包括纳曲酮植入剂戒酒适应症等成瘾治疗药物的研发奠定了坚实的基础。纳曲酮植入剂 III 期临床试验的豁免，一方面说明了公司的纳曲酮植入剂具有较高的临床价值和社会价值，另一方面说明，公司的核心研发团队对成瘾治疗产品具有深入的理解，产品在戒毒治疗领域具有良好的疗效。

2、长效缓控释植入剂技术的不断优化及创新，说明公司的核心技术团队在长效缓控释植入剂领域具备持续的技术创新能力

公司自成立以来，随着纳曲酮植入剂的研发和新产品的研发工作，不断优化完善长效缓控释植入剂技术，具体体现在：

（1）不断优化完善并形成了包括辅料制备技术在内的纳曲酮植入剂的商业化生产工艺

在公司成立以前，纳曲酮植入剂可实现中试级别的生产工艺和生产技术，但尚未形成大规模商业化生产的稳定技术。纳曲酮植入剂为复杂制剂，包含辅料制备技术在内的生产环节有数十个生产环节，辅料合成、精制、压片、包衣等关键生产环节所涉及的工艺指标众多，中试级别生产到商业化生产的生产设备变化很可能导致产品的关键指标发生变化或是不能持续稳定重现，纳曲酮植入剂的商业化生产具有较高的研发壁垒。公司成立后，通过持续的研发创新和不断的工艺改进，最终攻克并形成了纳曲酮植入剂的商业化工艺生产技术，根据公司“工艺验证”批次产品的检验结果，公司的纳曲酮植入剂和自产辅料的各项工艺指标均达到相关药物标准，并稳定重现。

（2）在纳曲酮植入剂基础上进一步研发形成了复方长效植入剂技术，并在SK1908产品上实现两种药物活性成分的同步释放

纳曲酮植入剂实现了单一药物活性成分的长效、均衡稳定释放，在很多疾病治疗领域中，往往会涉及两种及以上药物活性成分联用的情形，因此复方长效植入剂技术的市场空间广泛。公司在 SK1908 产品研发过程中攻克了复方长效植入剂技术，进一步拓展了公司长效缓控释植入剂技术的应用空间。

以 SK1908 产品为例，两种药物活性成分在生物学活性、分子量、溶解度、油水分配系数等方面均有较大差异，需要合理设计药物活性成分的配比以及特殊的制备工艺，才能达到在复方植入剂中均衡、稳定且同步的释放，从而获得预期的防复吸效果。公司通过多单元膜控骨架释放系统，可实现两种药物活性成分同步稳定释放 3-6 个月，且无突释效应；同时，组方中加入适量可生物降解的辅料，营造局部良性的制剂微环境，降低了植入后的局部反应；利用创新制剂手段，规避了复方中两种药物成分的相互作用，提高药物的安全性。通过

该等技术手段，公司已在该品种中实现了两种药物活性成分均衡稳定释放 180 天以上的效果。

（3）公司成立后，形成了较多的在研管线和新型药物制剂技术，说明公司的研发团队在改良型新药领域具备持续的研发创新能力

公司成立以后，除原有的核心产品纳曲酮植入剂以及长效缓控释植入剂技术的持续研发推进以外，积极开拓新型药物制剂技术在成瘾治疗、中枢神经系统疾病治疗、传染病治疗、自身免疫疾病治疗等领域的应用。在新型药物制剂技术方面，围绕改良型新药的制剂创新，公司又开发出包括吸入制剂、肠溶制剂在内的多种药物制剂技术。在新产品管线方面，除纳曲酮植入剂外，公司已新形成了包括 SK1908（预防新型毒品复吸）、SK2109（戒烟）、SK2110（治疗重度抑郁障碍）、SK2107（治疗炎症性肠病）以及 SK2004（肺结核治疗）等 5 个主要在研研发管线；此外，还有较多新研发管线处于前期探索阶段。在产品研发过程中，公司十分注重知识产权保护工作，除购自湖南赛沃的专利外，公司成立后已取得 **9** 项国内发明专利，2 项国际发明专利，实用新型专利 4 项，外观设计专利 1 项，申请中的**国内**发明专利 **15** 项。上述新技术、新产品、新专利的形成说明公司的研发团队在核心产品纳曲酮植入剂以及核心技术长效缓控释植入剂领域的持续研发以外，在新产品和新技术的持续开发方面亦具备了持续的研发创新能力，将推动公司的产品管线不断拓展和经营能力的持续提升。

（二）结合纳曲酮植入剂研发和生产的具体流程和关键环节、公司相关专利或其他知识产权的具体内容，以及外购设备、技术服务和原料药情况，分析说明公司自身核心技术以及外购设备、技术服务和原料药在上述研发生产过程中各自发挥的作用；

1、纳曲酮植入剂研发和生产的具体流程和关键环节，以及外购设备、技术服务和原料药情况

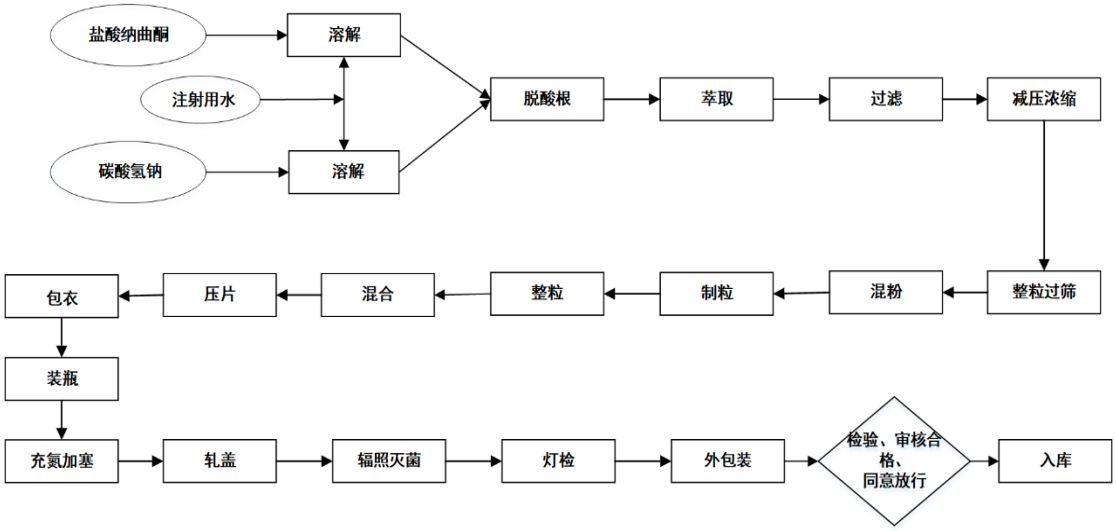
（1）纳曲酮植入剂研发的具体流程和关键环节

纳曲酮植入剂是公司研发的一款改良型新药，核心难点在于设计理想的控释系统、筛选合适的药用辅料，实现缓释时间长、患者依从性好、生物利用度高和安全性好的效果，改善传统纳曲酮制剂的问题，提升产品的治疗潜力。因

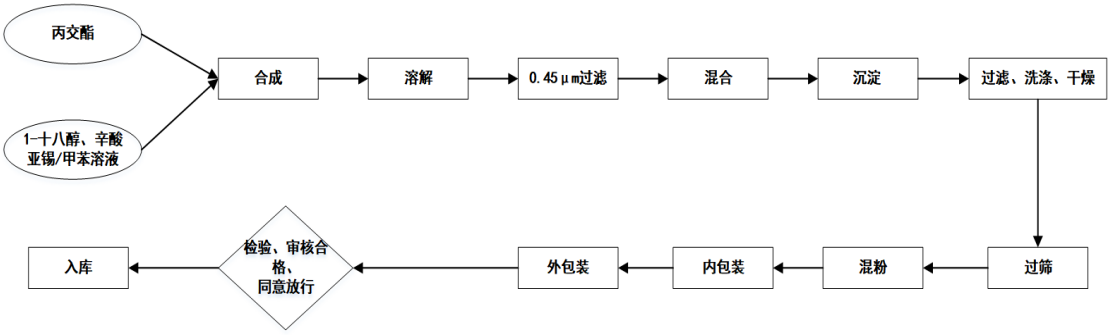
此其研发的具体流程为：设计理想控释系统和辅料筛选、临床前研究、临床试验申请、临床试验、注册申请、注册获批。其中的关键环节是设计理想控释系统和筛选辅料，并需要根据后续情况进一步优化和制定相关的控制标准、确定工艺参数。

（2）纳曲酮植入剂和聚（D,L-）丙交酯辅料的生产流程

①纳曲酮植入剂的生产流程



②聚（D,L-）丙交酯辅料的生产流程



辅料控释系统的设计、药用辅料的材料筛选、高分子缓释辅料的分子量筛选、合成、精制以及制剂的制粒、压片、包衣等环节系研发和生产的关键环节，这些环节所涉及的技术环节、工艺控制指标较多，系影响纳曲酮植入剂产品质量的关键环节。

（3）外购设备、技术服务和原料药情况

生产工艺设备采购方面，对于工艺用水制备系统、中硼硅管制注射剂瓶洗烘灌联动线系统、液相色谱仪、溶出仪等在内的通用研发、生产设备，公司直

接采取外购方式取得，对于微球制备系统、药用辅料合成系统及 API 前处理系统、高效包衣机等涉及到公司关键生产环节的生产设备，市场上现有的通用设备无法满足公司的个性化生产需求，公司均自行设计，向相关厂商定制生产，并签订了保密协议。

材料采购方面，公司产品生产所用的盐酸纳曲酮、丙交酯等主要原料以外购的方式取得，上述原料均为成熟原料，市场供应充足。

技术服务方面，上述流程及环节中，按照行业惯例，通常临床试验需要与临床研究中心、临床试验服务商展开合作，采购临床试验相关服务；上述服务不涉及核心技术研发。

2、公司相关专利或其他知识产权的具体内容

对于纳曲酮植入剂，公司通过包括发明、实用新型等在内的各项专利保护其相关制剂配方、生产工艺、专用设备等，公司纳曲酮植入剂的相关专利及具体保护内容情况如下：

序号	专利号/申请号	发明名称	专利类型	专利申请日	专利类型	具体保护内容
1	200610152903.7	一种用于戒毒的长效缓释制剂及其制备方法和用途	发明	2006-09-19	制剂及制备方法	全面保护纳曲酮植入剂的制剂配方及制备方法
2	201110457641.6	一种长效纳曲酮植入剂及其制备方法	发明	2011-12-31	制剂及制备方法	全面保护纳曲酮植入剂的制剂配方及制备方法
3	201821357310.9	用于连续单片包膜机的风洞干燥装置	实用新型	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的工艺设备
4	201821358200.4	一种植入剂包膜及干燥装置	实用新型	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的工艺设备
5	201810963228.9	一种纳曲酮植入剂微球压片工艺	发明	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂压片环节的技术工艺
6	201810963225.5	一种纳曲酮植入剂包膜工艺及其应用	发明	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的技术工艺
7	201810961459.6	一种纳曲酮植入剂的制备方法	发明	2018-08-22	制剂及制备方法	全面保护纳曲酮植入剂的制剂配方及制备方法
8	201821358213.1	一种植入剂包膜装置	实用新型	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的工艺设备

序号	专利号/申请号	发明名称	专利类型	专利申请日	专利类型	具体保护内容
9	201821358212.7	植入剂自动包膜装置	实用新型	2018-08-22	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的工艺设备
10	16/137,532	一种植入剂包膜及干燥装置	发明（美国）	2018-09-20	工艺设备	保护纳曲酮植入剂包衣环节的技术工艺
11	16/137,546	一种纳曲酮植入剂的制备方法	发明（美国）	2018-09-21	制备方法	全面保护纳曲酮植入剂的制剂配方及制备方法

3、分析说明公司自身核心技术以及外购设备、技术服务和原料药在上述研发生产过程中各自发挥的作用；

针对纳曲酮植入剂，公司自身的核心技术主要是长效缓控释植入剂技术，公司经过多年研发，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术以及首款在国家药监局备案的国产药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。长效缓控释植入剂技术包括高分子辅料的制备技术、高壁垒的制剂技术、商业化生产工艺技术等。

辅料控释系统的设计、药用辅料的材料筛选、高分子缓释辅料的分子量筛选、合成、精制以及制剂的制粒、压片、包衣等环节系研发和生产的关键环节，相关环节技术要求、技术、专利及外购产品与服务的关系如下：

阶段	环节	相应的技术	相关环节技术要求	相应专利/技术秘密	外购产品/服务的说明
药用辅料研发	控释系统的设计	高分子辅料制备技术	需要根据不同药物活性成分和具体适应症，以理想的体内代谢过程为目标设计相应的控释系统	技术秘密（未申请专利）	无
	药用辅料的材料筛选	高分子辅料制备技术	需要根据控释系统的预期功能选择合适的药用辅料	技术秘密（未申请专利）	基础原料为 D,L-丙交酯，采购自荷兰普拉克品牌；该原料为基础化工原料，供应厂商较多。需进行后续加工才能使用，不涉及核心技术。
	高分子缓释辅料的分子量确定	高分子辅料制备技术	需要根据控释系统的预期功能确定药用辅料的分子量	技术秘密（未申请专利）	无
	高分子缓释辅料的合成、精制、工艺参数	高分子辅料制备技术	自行开发合成路线、优化工艺参数	技术秘密（未申请专利）	合成路线、工艺参数需要企业自行开发，通用设备无法满足公司需求，合成反应设备和精制设备等均系公司自行设计，委托外部企业定制生产，签订了相关保密协议；相关设备的设计、定制体现了公司核心技术。
纳曲酮植入剂生产	原料前处理	无	自行确定前处理路线	一般技术（未申请专利）	自行确定前处理路线，技术相对简单；盐酸纳曲酮购自法国赛诺菲公司，需要进一步前处理后使用，不涉及核心技术。
	制粒（制微球）	“三重控释”制剂技术	微球是植入剂的第三重控释，微球制备包合工艺需要公司自行开发，特殊工艺需要定制化设	1、CN200610152903.7：一种用于戒毒的长效缓释制剂及其制备方法和用途； 2、CN201110457641.6：一种长效纳曲酮植入剂及其制备方法；	需要自行设计微球的生产工艺，通用设备无法满足公司需求；微球制备系统设备为公司自行设计，委托外部公司定制生产，与该公司签订

阶段	环节	相应的技术	相关环节技术要求	相应专利/技术秘密	外购产品/服务的说明
			备。	3、CN201810961459.6：一种纳曲酮植入剂的制备方法；4、16/137,546：一种纳曲酮植入剂的制备方法	了相关保密协议；相关设备的设计、定制体现了公司核心技术。
	压片	“三重控释”制剂技术	骨架为植入剂的第二重控释，本品为柱状片，片剂压制过程中要严格控制压片压力，片剂的硬度，需要特殊的工艺与设备。	1、CN200610152903.7：一种用于戒毒的长效缓释制剂及其制备方法和用途； 2、CN201110457641.6：一种长效纳曲酮植入剂及其制备方法； 3、CN201810963228.9：一种纳曲酮植入剂微球压片工艺； 4、CN201810961459.6：一种纳曲酮植入剂的制备方法； 5、16/137,546：一种纳曲酮植入剂的制备方法	通用模具无法满足公司需求；压片模具为公司自行设计，委托外部公司定制生产；相关设备的设计、定制体现了公司核心技术。
	包衣	“三重控释”制剂技术	包衣后形成的包衣膜为本品的第一重控释，采用浸渍包衣路线，需要定制化的设备。	1、CN200610152903.7：一种用于戒毒的长效缓释制剂及其制备方法和用途 2、CN201110457641.6：一种长效纳曲酮植入剂及其制备方法 3、CN201821357310.9：用于连续单片包膜机的风洞干燥装置 4、CN201821358200.4：一种植入剂包膜及干燥装置 5、CN201810963225.5：一种纳曲酮植入剂包膜工艺及其应用 6、CN201810961459.6：一种纳曲酮植入剂的制备方法 7、CN201821358213.1：一种植入剂包膜装置 8、CN201821358212.7：植入剂自动包膜装置 9、16/137,532：一种植入剂包膜及干燥装置 10、16/137,546 一种纳曲酮植入剂的制备方法	需要自行设计包衣路线，通用设备无法满足公司需求；浸渍包衣系统设备为公司自行设计，委托外部公司定制生产，与该公司签订了相关保密协议；相关设备的设计、定制体现了公司核心技术。

阶段	环节	相应的技术	相关环节技术要求	相应专利/技术秘密	外购产品/服务的说明
	商业化生产工艺	商业化生产工艺技术	经过大量试验，确定关键技术参数，实现各批次产品的释放度、含量、有关物质、无菌等重要指标稳定重现。	技术秘密（未申请专利）	整体工艺依赖上述定制生产设备，相关设备的设计、定制体现了公司核心技术。
临床试验	临床试验	无	与主管机构沟通、汇报临床试验方案，并获得认可；与各组织方一起实施临床试验。	无	采购外部机构临床试验相关服务，不涉及核心技术研发；但是特殊的临床试验方案能得到认可，能从侧面反映公司产品的核心技术和潜在疗效。

经过多年攻关，公司掌握了纳曲酮植入剂相关的高分子辅料的制备技术、高壁垒的制剂技术、商业化生产工艺技术等。公司通过基础研究与试验，以理想的体内代谢过程为目标设计相应的控释系统、筛选合适的药用辅料材料、确定理想的分子量、合成药用辅料并形成相应的工艺参数；其后公司加工原料获得原料药，通过微球制粒、骨架压片、膜包衣等复杂的工艺将药用辅料与原料药制成制剂，并攻克了大规模商业化生产的工艺难题。相关技术、工艺属于纳曲酮长效植入剂的高度定制开发结果，将填补国内市场空白，因此现有通用生产设备无法满足公司研发、生产需要。公司根据自身的技术、工艺需求，自行设计相关设备，由相关设备生产厂家定制化生产。公司与相关厂商签订了保密协议，同时由于是高度定制化设备，且核心参数、工艺掌握在公司手中，从外部采购设备不会造成公司核心技术的泄漏。因此，生产设备是公司重要的基础设备，虽然其为外购，但核心技术均掌握在公司方面，外部公司根据公司的需求和设计定制化生产，在研发和生产过程中，公司自身核心技术占据主导地位。

对于盐酸纳曲酮和丙交酯等主要原料，公司均选择外购，一方面系上述产品作为基础化工原料，公司可以通过公开市场足量采购，另一方面系公司聚焦于核心技术的研发，暂未涉足原料药的研发、生产。且盐酸纳曲酮和丙交酯作为基础化工原料，仅是公司原料药和药用辅料的原料，公司根据控释系统的需要确定药用辅料的分子量，开发后续的辅料和制剂合成、加工工艺；因此，虽然公司外购了盐酸纳曲酮和丙交酯，但后续核心技术均掌握在公司方面，在研发和生产过程中，公司自身核心技术占据主导地位。

在临床试验环节，公司也向外部机构采购临床试验相关服务，但该类服务主要服务于临床试验，不涉及核心技术；但是公司纳曲酮植入剂适应症特殊，临床方案设计也较特殊，特殊的临床试验方案能得到认可，从侧面反映公司产品的核心技术和潜在疗效。

综上，在研发和生产过程中，公司存在外购设备、技术服务、原料药的情形，相关设备、技术服务、原料药是公司相关环节的基础要素；公司拥有纳曲酮植入剂研发和生产的完整核心技术，可支配上述设备、技术服务、原料药等基础要素，因此在研发和生产环节，公司自身核心技术发挥主导作用。

（三）药用级聚（D,L-）丙交酯和三重控释系统在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用，相关制备方法、参数和设备优化具体如何体现其具有较高技术壁垒，相关技术在其他产品上的可拓展性；

纳曲酮植入剂作为改良型新药，对比传统纳曲酮制剂患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问题，其最大的临床价值是：实现了纳曲酮药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性；而上述长效且均衡稳定释放效果主要依靠三重控释系统和药用级聚（D,L-）丙交酯来实现的。

1、三重控释系统在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用

（1）三重控释系统的设计起源

在实际的研发实践中，不同材料、不同分子量、不同结构设计的控释系统的功能不同，需要根据不同药物活性成分和具体适应症，以理想的体内代谢过程为目标设计相应的控释系统。

针对阿片成瘾适应症，纳曲酮虽然有明确的治疗机制，但受限于剂型，仍存在较多的问题，限制了其临床应用：第一、口服纳曲酮存在患者依从性差、生物利用度低、不良反应较多等问题；第二、注射用纳曲酮微球虽然将药物释放时间延长到了一个月，较口服片剂大大延长，但仍无法满足患者治疗的依从性要求，且不良反应较多；因此，开发一款缓释时间长、患者依从性好、生物利用度高和安全性好的纳曲酮药物是解决上述问题的关键。

在研发过程中，发行人充分调研了行业领域的相关成果。在长效植入领域，最成功的应用是在长效避孕药领域，以世界公认的 LNG（levonorgestrol，即左炔诺孕酮，一种强效孕激素，仅微剂量即可达到高效避孕作用）植入剂产品（包括后续升级、仿制产品）为例，第一代产品主要采用 6 根医用硅橡胶管（管长 34.0mm，外径 2.4mm，内径 1.57mm，内装 LNG 微晶（<20um）36mg），在局麻下于妇女的左上臂或前臂内侧皮下植入，植入剂有效期为 5 年。虽然该产品实现了很长的有效期，但也有明显的缺点：如控释辅料材料不佳导致药物释放速率较慢、需要植入根数较多、体积较大，辅料不可降解、取出时易断裂。针对第一代产品的问题，研究者对其结构和工艺进行了明显的改进：即将管型

改为药物微晶与硅橡胶骨架的均匀混合物小棒，药物与硅橡胶比例为 50:50，在此均匀混合物小棒外的橡胶薄膜，称为包膜型（该植入剂每根长 4.4cm，外径 2.4mm，每根含约 75mg，2 根为一组，总药量为 150mg）。第二代产品虽然较一代产品有明显升级，但仍然需要手术取出。

在纳曲酮长效制剂领域，目前较成功的产品是美国 Alkermes 公司研制的纳曲酮缓释微球注射剂（Vivitrol®），以聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA，Polylactide-co-glycolide）包裹纳曲酮形成微球，纳曲酮含量约为 35%，2006 年获得美国 FDA 的新药批准，用于治疗酒精依赖，2010 年获批准用于治疗阿片类药物依赖，每 4 周或一个月肌内注射 380mg。虽然相比传统口服纳曲酮制剂，注射微球剂型将释放时间大幅提升到 4 周，但相对治疗周期而言作用时间仍较短，需要多次给药，无法解决患者依从性问题；此外，注射用微球需进行肌肉注射，且注射量较大，可能产生注射部位肌肉疼痛、关节疼痛、注射部位出现皮疹或感染等不良反应，不良反应发生频率较高且病人耐受程度较低。

其他产品方面，采用微球技术的醋酸亮丙瑞林微球注射液最长可以实现 6 个月的缓释周期，采用渗透泵技术的醋酸亮丙瑞林植入剂最长可以实现 12 个月的缓释周期。不同药物针对不同适应症，有不同的理想释放周期，因此不同长效缓控释制剂采用的控释系统和材料均不相同，具体如下：

产品	LNG 孕激素植入剂	醋酸亮丙瑞林植入剂	醋酸亮丙瑞林微球注射液	注射用纳曲酮微球	纳曲酮植入剂
商品名	Norplant®	Viadur®	Lupron Depot®	Vivitrol®	O'Neill Imlpants
获批时间	1975 年	2000 年（美国）（已停产）	1989 年（美国）	2006 年（美国）	尚未获批
适应症	避孕	晚期前列腺癌	晚期前列腺癌	阿片类物质成瘾、酒精成瘾	阿片类物质成瘾
控释系统	骨架（硅橡胶）	渗透泵（钛合金）	微球（PLGA/PLA）	Medisorb 技术（微球体技术，PLGA）	未明确公开资料
释药周期	5 年	12 个月	6 个月（最长）	1 个月	6 个月及以上
剂型	植入剂（不可降解）	植入剂（不可降解）	注射剂	注射剂	植入剂

综上，参照行业领域的相关研究成果，可以为公司纳曲酮植入剂提供一些经验方面的借鉴，但 LNG 植入剂采用不可降解的药用辅料，纳曲酮注射微球则有释放周期、不良反应较多等问题，其他长效缓控释制剂的缓控释系统和辅料

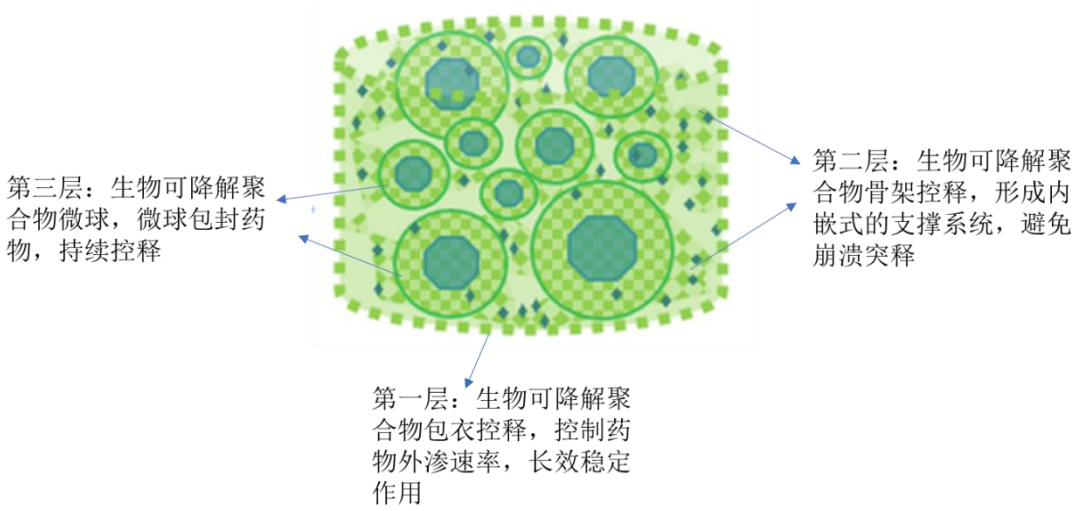
也无法满足纳曲酮制剂缓释时间长、患者依从性好、生物利用度高和安全性好等需求，仍需公司以理想的体内代谢过程为目标设计相应的控释系统、寻找合适的药用辅料。

根据缓控释系统开发理论和已经获批上市的新剂型药物情况，缓控释通常可以通过以下系统实现：如微囊与微球、纳米粒、脂质体、骨架、膜包衣、渗透泵等。如前述第二代 LNG 植入剂采用了骨架和膜包衣技术，注射用纳曲酮微球采用了微球技术，其他产品也采取了某特定、单一的控释系统。公司研发初期，疗效较为理想、材料可降解的长效缓控释制剂主要是醋酸亮丙瑞林微球注射液（已经获批上市）、注射用纳曲酮微球（早期研究资料）等微球产品，因此研发团队将微球作为首选的控释系统；但单纯的包载纳曲酮的微球无法达到理想的释放周期（仅可释放 1 个月时间，理想的维持治疗周期为半年左右），且从改善依从性的角度，纳曲酮制剂更宜制成植入剂，因此为了进一步延长药物的释放周期，提升潜在患者的依从性，研发团队考虑引入植入剂常用的骨架缓控释结构；研发团队将包载纳曲酮的微球、纳曲酮、可降解辅料混合压片，形成了“微球-骨架”的植入剂雏形，但仍然无法达到理想的释放周期，且存在突释、结构不稳定、药效浓度变化大等问题。为解决上述问题，研发团队在“微球-骨架”控释系统外层再次增加了“包衣”控释系统，可降解的高分子辅料包衣层具有均匀的厚度、孔径，体液通过孔径渗透进入制剂内层，以理想的速度刻蚀“微球-骨架”系统，材料缓慢降解释放药物，解决了释放周期短、突释、结构不稳定、药效浓度变化大等问题，使药物在体内实现长期、均衡的释放。

公司通过对长效缓控释植入剂技术的深入研究，以理想的体内代谢过程为目标，将包衣、骨架、微球等经典技术进行创新组合，创新性开发出具有自主知识产权的“三重控释”制剂技术，开发出的纳曲酮植入剂实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。

（2）三重控释系统的具体构成

公司的植入剂产品由“微球-骨架-包衣”三重控释系统组成，由外层到内层分别是包衣、骨架、微球，具体结构示意图如下：



包衣提供第一层控释，将骨架裸片在特定浓度、特定分子量的聚（D,L-）丙交酯溶液浸泡后，在其表面形成有微孔的包衣膜，可以将内层的骨架、微球包裹在包衣内。植入体内后随着体液渗透进入与内层骨架、微球接触产生反应，骨架和微球中的药物可以缓慢释放到周围组织中。包衣膜工艺参数对于控制药物外渗速率非常重要，特别是包衣膜厚度、孔径大小等，任何一处细微的缺陷都有可能引起药物的突释，继而产生严重的毒副作用。为加强对包衣膜的工艺控制，公司对浸渍包衣工艺进行了创新，使制得的包衣能发挥理想的性能。

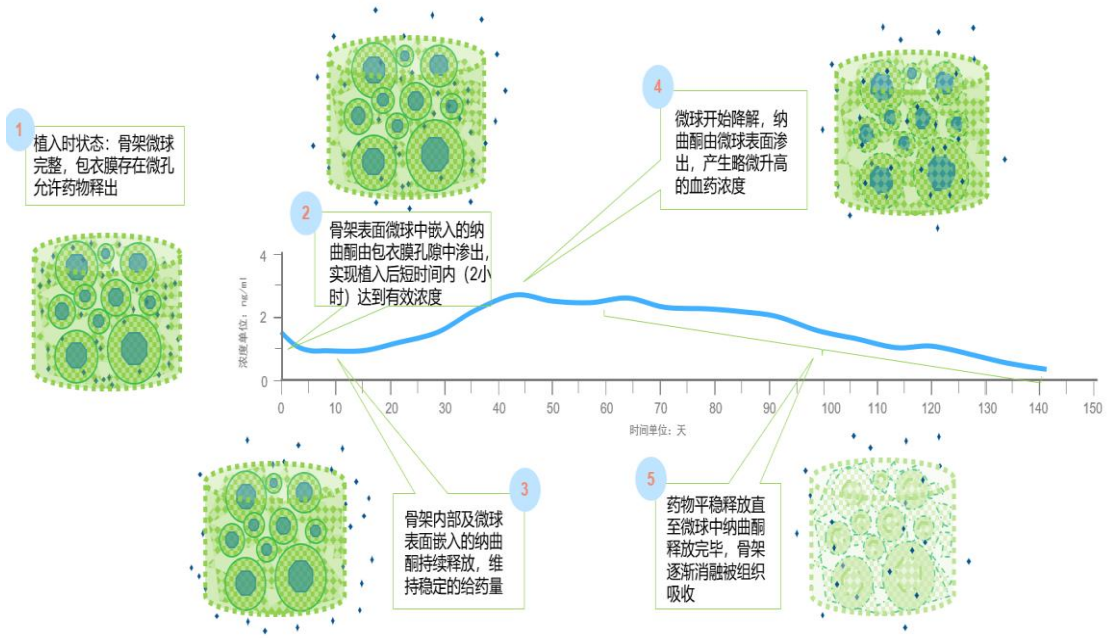
骨架提供第二层控释，骨架由特定分子量的聚（D,L-）丙交酯制成，控释作用如下：第一，提供了内嵌式的支撑系统，防止制剂结构崩溃导致的微球突释效应；第二，骨架中含有纳曲酮活性成分，植入体内后随着体液渗透进入与骨架内部、微球表面接触产生反应，骨架内部和微球表面药物可以通过包衣层微孔缓慢释放到周围组织中；第三，将微球压缩在骨架中，仅当骨架结构被体液蚀刻到一定时间后，微球才开始降解释放药物，在此之前微球内部药物无法释放。

微球提供了第三层控释，常规微球制剂仅可以提供一个月左右的缓释，如利培酮微球、Vivitrol®纳曲酮微球，无法满足开发需求，需要对微球结构进行进一步改进优化，使得药物的释放速度进一步减慢。公司通过选择理想分子量的聚（D,L-）丙交酯材料，定制化微球生产设备，通过大量处方和工艺优化试验，最终克服了诸如突释，析晶，放大效应等难点，使得制剂内含有特定粒径分布和高载药量的微球，在降解过程中不仅能维持有效的血药浓度，还能达到最佳释放时长。

在研发过程中，发行人不断筛选控释技术和可生物降解的辅料，优化系统，创新性地融合了储库和溶蚀技术，最终形成可生物降解的“微球-骨架-包衣”三重控释系统：该系统的难点在于控释系统的设计，公司通过大量的试验，筛选出合适的技术并不断优化升级，同时也在不断摸索最佳的生产设备、工艺参数，克服了植入剂制备过程中的析晶、突释、放大效应、微球压片、无菌、浸渍包衣等技术难点，最终达到均衡稳定有效释放长达 150 天的效果，实现了对传统产品和技术的超越。

（3）三重控释系统如何在具体治疗过程中发挥作用

具体治疗过程中，在微球、骨架、包衣三重系统的控制和配合下，药物活性成分可实现：①快速达到有效血药浓度：在植入后 2 小时内，骨架微球完整，由于包衣膜存在微孔，纳曲酮可释出，在较短时间内实现有效浓度，且包衣膜的存在可避免“突释”效应；②长效恒速释放：给药初期，在微球、骨架、包衣的配合下，纳曲酮持续释放，并维持稳定的释放量，给药中后期，微球开始溶蚀释放药物，血药浓度略微升高，包衣将血药浓度控制在安全、有效的范围内，以实现长效、持续的释放效果；③辅料安全、可降解：药物平稳释放至纳曲酮释放完毕，骨架逐渐消融被组织吸收。具体代谢过程如下：



2、药用级聚（D,L-）丙交酯在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用

（1）聚（D,L-）丙交酯辅料的筛选过程

不同成分的药用辅料，其物理、化学、生物特性均不同，需要根据控释系统的预期功能选择合适的药用辅料。随着新材料学科和工艺的发展，制药行业已经能根据性能需求开发预期功能的高分子辅料。高分子材料作为药物载体具有如下先决条件：（1）适宜的载药能力；（2）载药后有适宜的释药能力；（3）无毒、无抗原性，并具有良好的生物相容性；（4）具备适宜的分子量和物理化学性质；开发目标是利用高分子聚集态结构特点和溶解、溶胀及降解性质，通过溶出、扩散、溶蚀、降解、渗透、离子交换、高分子挂接，达到药物的缓释、控释目的。随着新材料的发展，目前已经有多种材料可应用在控释系统上，如环糊精、聚乙二醇、磷酯、聚乳酸系列（PLA、PLGA、PDLA）、乳酸与其他难溶性成分的嵌段聚合物、前述不可降解的硅橡胶等。综上，药用辅料有多种选择，必须综合对比分析各材料的性能、优势，并经过大量试验对比筛选，才能确定理想的药用辅料；因此，药用辅料的选择也具有较高的技术壁垒。

各辅料主要合成路径、产品来源、典型应用场景、主要理化性质、优点、缺点对比情况如下：

产品类型	环糊精	聚乙二醇	磷脂	聚乳酸	聚乳酸与其他难溶成分的嵌段聚合物	硅橡胶等
合成路径	淀粉酶解	乙二醇聚合	-	丙交酯聚合	聚乳酸与其他难溶高分子材料嵌段聚合	有多种合成路径
产品来源	合成、天然	合成	天然	合成	合成	合成
典型应用场景	包合制剂	缓释辅料的两亲性材料之一	磷脂是重要的两亲物质，卵磷脂是脂质体药物主要辅料之一	药物辅料、医疗器械的涂层	复杂药用辅料	硅橡胶人造气管、人造肺、人造骨、硅橡胶十二指肠管等
主要理化性质	疏水性空洞内可嵌入各种有机化合物，形成包接复合物	视分子量情况不同：无毒、无刺激性，广泛应用于各种药	具有两亲性，可进行水解反应，乙酰基化，羟	可生物降解，生物相容性、光泽度、透明性、	视具体处方组份而定	良好的电绝缘性、耐氧抗老化性、耐光抗老化性以及防霉

产品类型	环糊精	聚乙二醇	磷脂	聚乳酸	聚乳酸与其他难溶成分的嵌段聚合物	硅橡胶等
		物制剂	基化，酰基化，磺化，饱和化，活化等反应	手感和耐热性好		性、化学稳定性等
优点	环糊精在水中的溶解度较好，包结能力较高	能与许多极性较高的物质配伍	它们是生物膜的重要组分、乳化剂和表面活性剂	机械性能及物理性能良好，相容性与可降解性良好	定制开发，能满足特定功能预期	耐低温性能良好、耐热性能、透气性好，氧气透过率高、生理惰性
缺点	结构较少，衍生物开发潜力较小	对低极性的物质配伍性差	天然磷脂寿命短、易被氧化、稳定性差等缺点	分子量、结构不同，需要投入较高的研发成本进行定制开发	需要投入较高的研发成本进行定制开发	不可降解

公司纳曲酮植入剂研发时，国内外已经有大量关于纳曲酮改良剂型研发的相关论文，但上述研发技术均未实现最终商业化，该等文献中使用了 PLA、PLGA 等类型的聚乳酸辅料。聚乳酸是一种亲脂性的可生物降解聚合物，原料易从玉米淀粉或甘蔗等可再生资源中获得，具有良好的生物相容性和较低的生产成本，已广泛应用于医药领域，如医疗器械、药物输送载体和再生工程支架等。聚乳酸分为右旋聚乳酸（PDLA），左旋聚乳酸（PLLA），外消旋聚乳酸（PDLLA）（即聚（D,L-）丙交酯），聚乳酸衍生品主要包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA，Polylactide-co-glycolide）等。虽然部分细节技术参数并未在文献中公布，但也为公司早期研发提供了经验的借鉴和指导。在当时背景下，公司主要以聚乳酸及其衍生产品为目标筛选药用辅料，综合对比分析各材料的性能、优势，并经过大量试验对比筛选，公司初步发现：①聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）虽然当时已经广泛应用于长效微球缓释制剂，但是其无法达到植入剂要求的释放时间，且无法作为包衣材料；②聚左旋聚乳酸（PLLA）通常降解太慢，无法达到有效治疗浓度；③聚右旋聚乳酸（PDLA）方面，由于人体内没有代谢 D-乳酸的酶，聚右旋乳酸（PDLA）降解的 D-乳酸会累积导致酸中毒，产生神经毒性作用，一般不常用作药用辅料；④聚（D,L-）丙交酯具有优良的生物相容性和可生物降解性能，在体内代谢的最终产物是水和二氧化碳，中间产

物乳酸也是体内正常糖代谢的产物，不会在重要器官聚集，是 FDA 批准使用的药用辅料；且公司经过大量试验，相关结果能满足公司的研发需求，因此公司选择了以聚（D,L-）丙交酯作为药用辅料。

（2）药用级聚（D,L-）丙交酯在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用

如前所述，药用级聚（D,L-）丙交酯是公司纳曲酮植入剂“微球-骨架-包衣”三重控释系统的核心辅料和核心基础，药物的释放依靠三重控释系统“包衣-骨架-微球”不同层级的控释机制精准控制，聚（D,L-）丙交酯在不同层级的控释机制中均扮演着重要的作用：包衣过程中配制特定浓度的聚(D,L-)两交的乙酸乙醋溶液，用特殊的工艺过程浸渍纳曲酮植入剂药片，可以形成带微孔的表面，保证在疗效时间内骨架不崩塌，控制药物外渗速率；骨架中的聚（D,L-）丙交酯能够使得植入剂被逐渐蚀刻，以使骨架包含的药物持续释放、微球持续分解；聚（D,L-）丙交酯不仅是微球形成的关键辅料，而且能够在微球降解过程中的扩散和溶蚀中起到决定作用，从而使得在微球降解过程中不仅能维持有效的血药浓度而且能达到最佳释放时长。

“微球-骨架-包衣”三重控释系统的核心辅料均是聚（D,L-）丙交酯，其分子量和分布系数需要在特定范围内，以满足理想的控释效果，还需满足药用标准。纵观公司药用辅料的研发历程，公司需综合可及性、材料性能等多方面因素筛选合适的可降解生物材料，确定其分子量及其分布系数，不断优化相关系数使其达到理想区间，不断改进技术工艺，满足越来越严格的技术要求，不断解决可能的突释、不良反应等问题，并接受临床试验环节、药品审评机构的严格考验，相关研发具有较高的壁垒。截至本回复意见出具日，公司的聚（D,L-）丙交酯是目前首款在国家药监局备案的国产聚（D,L-）丙交酯辅料，并随同纳曲酮植入剂的上市申请进行关联审评。公司的聚（D,L-）丙交酯辅料上市后可为同行业公司的研发和临床试验需求提供符合药用标准的聚（D,L-）丙交酯辅料产品，也为公司未来经营业绩的增长提供新的助力。

3、相关制备方法、参数和设备优化具体如何体现其具有较高技术壁垒

三重控释系统和聚（D,L-）丙交酯分别是公司针对长效纳曲酮植入剂、以

理想的体内代谢过程为目标设计出的控释系统和实现控释系统效果的核心药用辅料，是经过大量试验、反复优化形成的研究成果，药品上市后有望填补国内市场的空白。其控释系统设计、辅料材料、不同层级控释载体的分子量、制备方法、工艺参数和设备优化均具有较高的技术壁垒，具体说明如下：

（1）三重控释系统的制备方法、参数和设备优化过程具有较高技术壁垒

控释系统是纳曲酮植入剂最核心的设计，要保证纳曲酮理想的释放过程。公司以理想的体内代谢过程为目标，广泛借鉴行业研发成果与思路，经过大量的试验、尝试，将多种控释手段创新性地集合起来，研发出了“微球-骨架-包衣”三重控释系统，植入体内后，三重控释系统可以有效分工、协同组合、各司其职，实现了长期、均衡、动态持续的释放效果。对比已经获批上市产品的控释系统，该类产品控释系统相对简单、控释效果不佳，无法实现理想的控释效果。三重控释技术是公司针对纳曲酮化合物经过多年研发设计出的控释系统，将多种控释技术进行创新组合，在国内产业化应用方面尚未见报道，具有创新性；竞争者如想开发同类产品，也需要将多种控释技术进行组合，投入大量研发人员、资金，进行长期探索，才有可能完成控释系统的设计，因此控释系统设计具有较高的技术门槛。相关设计的难度参见本题“1、三重控释系统在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中具体如何发挥作用”。

制粒、压片、包衣是三重控释系统制备的核心环节，研发和生产过程涉及多项定制化设备以及技术工艺的配合，研发难度很高，相关工艺、参数和设备优化过程如下：

①制粒

制粒是将药物活性成分与药用辅料聚（D,L-）丙交酯结合，制成载药微球的过程。在纳曲酮植入剂立项初期，世界范围内已经有多项研究应用相关辅料开发成载药微球，进一步开发成各种长效注射微球制剂，亮丙瑞林微球注射液等产品也充分验证了微球制剂在长效缓控释领域的应用潜力。因此，深圳思沃团队根据公开文献资料并咨询了国内外专家，拟将微球作为核心缓释系统之一，并逐步攻克了制粒技术。

制粒技术经过了小试技术、中试技术和商业化放大技术的迭代过程，商业

化制粒技术的最终形成为纳曲酮植入剂的均衡、稳定释放奠定了基础。在小试阶段、中试阶段、商业化放大阶段，生产设备容积、产品产量等逐步提升，公司在该过程中亦不断优化、改进工艺参数、质量分析体系，具体如下：

项目	主要成果	生产设备容积	产品产量
小试阶段	初步确定了小试的工艺路线并形成了小试阶段的生产工艺，在小试生产中形成了载药量 46%的微球，且包合质量较好。	5 升	150g/批
中试阶段	完成了小试到中试阶段因生产设备放大而导致的工艺参数的变更及重新确定，并完善了工艺及分析体系，产品应用于临床试验并取得了良好的试验效果。	20 升	500g/批
商业化放大阶段	商业化放大阶段，生产设备及产品产量的要求均较中试阶段有很大提升，通过大量试验克服了设备放大所导致的工艺质量问题，重新确定了部分技术参数和质量分析体系。	220 升	5.5kg/批

在小试研发阶段，研发团队经过一系列试验，初步确定了小试的工艺路线：第一、确定制微球所用的连续相（先后筛选了 PVA（聚乙烯醇）、PEG（聚乙二醇）、蔗糖、氯化钠等工艺助剂）和分散相（先后筛选了二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯等溶剂）溶液配方、浓度配比、投料比例，相关参数直接影响能否成球以及载药率包封率；第二、筛选制微球的温度、溶剂挥发的温度、搅拌桨桨型、挥发搅拌的转速、冷却条件、洗涤条件以及干燥温度等参数。同时，研发团队还初步开发了辅料的检验方法和质量标准，微球释放度测量方法可以直观评价微球的包合质量及体外释放速度，研发团队采用长期释放和快速释放两种方法测量微球在中性、强酸性、强碱性等不同配方的溶液中的释放速度。经过不断优化，在小试生产中可以制得含药量高达 46%的微球，且包合质量较好。

但是，微球作为高端复杂制剂，其最大的难点在于放大；实践证明，国内有大量的实验室研究成果，但产业化成果较少，真正制约其产业化发展的难点就在放大。主要体现在微球的制备工艺复杂、工艺路线长，从实验室研究到产业化生产的过程不是简单的线性放大。为了保证放大过程中产品的一致性，要进行大量的技术研究和攻关，包括关键工艺参数的识别、调整和优化，以及工艺验证、技术转移过渡直至工业规模化生产。以纳曲酮植入剂小试到中试为例，小试阶段采用的包合罐体积 5 升左右，一天只能制作 150g 左右的微球；中试阶段包合罐采用 20 升的玻璃反应釜，整个反应釜包括恒温水浴装置、连续相循环

装置，还新增了膜乳化装置，一批次约可生产 500g 的微球。但仅仅小试到中试的放大，很多工艺参数已经不再适用，公司需要重新确定连续相的流速、搅拌速度、挥发时间、过滤装置等参数，并确定新增的 SPG 膜（多孔玻璃膜）两侧压力差参数，才能保证中试产品质量与小试产品质量相当。

到了商业化生产工艺改进阶段，微球包合罐进一步放大到 220 升，并且是两个包合罐交替运行以达到较高的产能，多项参数需要重新确定。首先，要解决新设备导致的问题：如新罐体必须密闭运行、新罐体较大可能导致搅拌不充分出现预乳互相粘连成块的情况、挥发不充分导致过滤后粘结成块、甚至堵塞滤孔的情况，上述问题可能直接导致收率不足、载药量下降、甚至整批原辅料报废。经过善康医药团队反复摸索，重新优化各设备的工艺参数：第一、重新确定了连续相配制时 PVA 溶解温度及时间；第二、重新筛选连续相循环速度，与分散相的输送相匹配，使得每回合制微球的时间偏差控制在 1 分钟之内，合适的循环速度保证制乳速度既不会过快不利于溶剂挥发及微球固化，也不会过慢导致微球粒径下降；第三、重新筛选了搅拌速度、挥发时间、夹套加热温度、冷却静置的温度、搅拌转速、三合一过滤的负压压力以及压缩空气压力等参数；第四、用三合一直接干燥的方式替代原本的真空干燥箱干燥方式，筛选了三合一梯度升温真空干燥、正反吹方式、干燥时间等；此外，还增加除菌过滤器，分散相输送从蠕动泵改用精密比例阀控制的气压压力输送，使得分散相可以精确输送至 SPG 膜（多孔玻璃膜）。以上各工艺参数条件综合起来构成了纳曲酮微球商业化生产的生产工艺。同时，在质量控制方面，商业化阶段也针对微球的多个维度质量要求进行了研究并开发出相应的方法，比如优化了原有的微球释放度检测方法，使之有更高的区分力；新增马尔文粒度测试仪和扫描电子显微镜，可以更好的检测微球的粒径分布和微观形态表征；新增了微球溶剂残留项目，进一步保证微球的人体使用安全性。

②压片

因为常规微球制剂无法满足纳曲酮的缓释时间要求，公司在微球系统外增加了骨架缓释系统。骨架系统的加工需要使用压片工艺。

常规的压片是指将粉碎过筛的药物原料与骨架材料、粘合剂、润滑剂等混合均匀，用适当的设备压成块状或大片状，然后再将其破碎成大小适宜的颗粒

进行压片。对于普通制剂来讲，该工序较为简单；但是对于长效植入剂而言，各参数会对药物的释放效果产生明显的影响，包括直径、硬度、厚度、形状，需要进行大量释放试验考察相关参数对释放效果的影响，确定理想的参数，上述参数筛选及影响对比如下表：

优化参数	优化前	优化后	对比
直径	5mm	6.8mm	比表面积更小缓释速度更慢
硬度	常规硬度	高	高硬度药片释药更慢
厚度	普通扁柱形	长柱形药片	长柱形释药更慢
形状	直角	弧顶	选择弧顶可以有效保证植入后相邻两植入剂药片片间的溶出物通畅流动

注：比表面积是指单位质量物料所具有的总面积，单位是 m^2/g。

③包衣

前述的微球、骨架系统仍难以达到纳曲酮植入剂理想的释放周期，公司在骨架系统外层进一步增加了包衣系统。包衣是纳曲酮植入剂制备的核心环节之一，在工艺研发过程中，公司发现传统的设备和工艺无法满足生产需要，因此公司进行了大量的优化、改进工作。针对纳曲酮植入剂的包衣环节，具体是配制特定浓度的聚（D,L-）丙交酯的乙酸乙酯溶液，并实现如下目标：第一、使乙酸乙酯溶液渗入药片内，使微球之间黏合成约 130 微米厚度的牢固骨架，进一步完善第二层控释系统；第二、在药片表层形成一层约 20 微米厚度、完整的、均匀的膜，形成第一层缓控释系统。对于后者，由于合成的聚（D,L-）丙交酯辅料分子量高达 8 万以上，溶液黏性很强，纳曲酮药片容易互相黏连或者是与包衣器具黏连，如工艺不当强行剥离易造成包衣破损，导致后续植入后水分加速渗入形成药物突释，无法实现理想的释放效果。

首先，是工艺路线，常规制剂对包衣工艺要求相对较低，因此采用常规的喷雾包衣即可实现理想的效果。对于纳曲酮植入剂，包衣作为第一层缓控释系统发挥长效缓控释的关键作用，而传统的喷雾包衣工艺无法解决纳曲酮植入剂包衣难题，一方面是溶液中特定成分难以充分进入药片内部形成特定结构，另一方面是溶液黏性很强，很难通过喷雾方式在药片表面形成特定结构的膜；浸渍包衣可以通过工艺参数设计，实现理想的释放效果。公司浸渍包衣工艺技术与传统喷雾包衣技术对比情况如下：

工艺	喷雾包衣	浸渍包衣	对比
设备	包衣锅	定制设备	定制化设备需要个性化研发，研发更难，成本更高
加工过程	借助溶剂将包衣材料制成溶液或水分散液喷雾包裹在制剂表面，待溶剂蒸发后形成衣膜	用有机溶剂制成溶液或制成水分散体，将制剂浸渍在溶液中，在制剂表面形成包衣	喷雾包衣技术相对成熟，浸渍包衣用于少数高端、复杂制剂，工艺需要专门开发
包衣形成过程	喷雾雾滴落在药片并黏结在药片表面，药片翻动雾滴反复黏结最终黏结成完整的膜	药片浸入溶液中，聚合物粘附在药片表面，一次性形成完整的膜	浸渍包衣工艺下，一次性成膜，降低了因反复黏结过程而导致的包膜不完整的情形
特点	膜较厚，不致密，易崩解	可以通过参数控制形成厚度理想、致密、有均匀孔径的膜	浸渍包衣工艺下，膜的性能更加理想
释放效果	公司曾同步探索过喷雾包衣工艺，根据研究结果，若采取该包衣工艺，纳曲酮植入剂前期释放很慢，无法达到有效血药浓度；后期释放越来越快，导致释放过快（第一天 0.2%左右释放度，而后快速增长，每天超过 2%，持续仅 70 天左右），因此，无法达到均衡、稳定的控制释放	前期快速释放，快速达到有效血药浓度；后期持续、稳定释放药物（第一天 0.5%释放度，后期稳定释放，不超过 1.2%，持续释放 150 天）	浸渍包衣工艺下，产品具有更加理想的释放效果

其次，因为是创新制剂的独特环节，传统的设备和工艺技术无法满足公司生产需要。公司的核心技术团队经过近 20 年探索和研究，根据工艺步骤、要求自行设计设备，不断优化参数、流程，成功解决了包衣技术的瓶颈，实现了包衣技术从无到有，从手工到规模化、商业化的生产过程。公司的包衣技术发展过程如下：

包衣机	形成时期	实现方式	说明
第一代包衣技术（手工操作）	深圳思沃	手工操作模式下，用镊子夹取药片浸渍于包衣溶液中，之后将药片取出，置于喷涂特氟龙涂层的器皿上进行干燥收集	手工操作、生产效率低，药片破损率高，达不到商业化生产的要求
第二代包衣技术（半自动包衣机）	湖南赛沃	半自动包衣机设计了三爪夹具，夹住药片的上下端，浸入包衣溶液进行浸渍，再将药片推到涂有特氟龙的铝板上进行晾干收集	通过机械装置初步实现了连续化生产，但部分环节仍需要人工操作，效率不高，容易出错；夹具的爪针针头偏大、不够锋利，也会导致包衣破损，对于商业化生

包衣机	形成时期	实现方式	说明
			产而言，仍需进一步优化
商业化包衣技术（全自动包衣机）	善康医药	将三爪夹具升级为同轴对称单针夹具，其针尖更加锋利，进一步降低了夹具对包衣的损伤；并且通过仿真机械手控制技术和微电子定位技术，实现了自动化生产	夹具针头更微小，对包衣几乎无损伤，实现理想释放；自动化技术可实现规模化、商业化生产

（2）聚（D,L-）丙交酯辅料的制备方法、参数和设备优化过程具有较高技术壁垒

以公司纳曲酮植入剂为例，在筛选出核心药用辅料聚（D,L-）丙交酯后，因为该辅料仅是针对纳曲酮植入剂三重控释系统进行的高度定制化研发，因此公开市场难以直接获得辅料成品，需要面临自行研发、合成，包括制备方法、工艺参数、设备选择等问题。

核心药用辅料聚（D,L-）丙交酯属于高分子聚合物，涉及多种合成路线和开环催化技术，需要公司自行开发经济、可靠、清洁的制备方法。在合成过程中，需要确定产品工艺参数、物料配比、以及成品质量控制标准如分子量与分布系数、单体残留、水分、溶剂残留、重金属残留、炽灼残渣、旋光度等关键指标，聚（D,L-）丙交酯辅料的优化过程如下：

①分子量优化过程

对于高分子药用辅料而言，分子量影响其多项理化性能，决定其预期功能：一般分子量越大，其黏度、硬度、强度越高、链段长度越长、也越难加工；分子量越小，则反之。对发行人纳曲酮植入剂来讲，聚（D,L-）丙交酯的分子量将直接决定微球的粒径和载药量、包衣的厚度和孔径等核心技术参数，该类参数进一步决定纳曲酮植入剂微球的体内降解速度、包衣的渗透速度，是药物体内释放效果的核心参数。

虽然部分文献也披露了部分技术参数，但是相关技术参数并不适合公司的控释系统，无法形成理想的释放效果。早期，行业内能生产聚（D,L-）丙交酯的公司极少，相关的技术检测手段也较匮乏，公司仅能从个别跨国公司处采购辅料，通过试验依据其黏性等特征筛选其分子量，数据表明，相关分子量数据

与文献数据有较大差异，而与控释系统具有高度匹配性。在临床前研究及临床研究阶段，研发团队结合早期阶段的技术经验积累，将分子量从黏度系数表征的分子量优化到通过 GPC（凝胶渗透色谱法）测量的分子量，通过自主设计、定制开发并委托生产的方式形成了药用级辅料产品。在善康医药成立后，由于委托生产方的产能及工艺技术无法满足公司后续商业化生产需求，且公司具有自建相应聚（D,L-）丙交酯生产线的能力，因此公司根据自身商业化生产需要，自主购置了符合商业化生产标准的辅料生产设备并建立了辅料生产线，通过近百次的、与制剂性能相关的试验（包括小试、中试、商业化放大），实现了药用级聚（D,L-）丙交酯的商业化生产，并最终优化形成了理想的分子量区间，保证了纳曲酮植入剂的理想释放效果。

②分子量分布系数的优化过程

高分子材料实际上是不同分子量的混合体。通常所说的分子量大小是指的平均分子量。分子量分布这一专用述语是用来表示该聚合物中各种分子量大小的跨度。分子量分布越窄即跨度越小，表明高分子材料质量分布越集中，其物化性质更加接近、统一；分布越宽则表示质量分布越分散，其物化性质更加多元。

与常规辅料不同，对于公司纳曲酮植入剂来讲，聚（D、L）丙交酯的分子量分布系数并非越大越好，也并非越小越好，而是需要一个理想区间，在该区间内，微球粒径大小并不相同，即部分粒径大、结构稳定、降解慢、释放慢，部分粒径小、结构不稳定、降解快、释放快，从而形成一个动态的、持续的、稳定的释放效果。该分布系数也并非来自文献，而是依赖大量的试验数据，在商业化生产阶段，公司通过近百次的试验确定了理想的分子量分布系数。

③技术工艺的优化过程

在整个药用辅料研发过程中，公司经历了直接外购、委托加工、自主生产药用辅料的过程，相关的技术工艺也经历了小试、中试、商业化放大的迭代。包括工艺、设备优化、质量分析等方面的技术工艺也在不断完善，特别是在商业化放大阶段，公司自建了药用辅料生产车间，通过大量的试验，进一步优化了合成环节的真空度、温度、精制环节的温度等参数，最终形成了辅料的商业

化生产工艺，可实现：（1）形成了完整的商业化生产辅料分析体系，可保持良好的批间差水平，质检结果显示，各批次间的分子量、分子量分布系数等关键指标保持稳定；（2）杂质指标方面，达到了较高水平，其中炽灼残渣控制在0.05%以内（我国医疗器械用聚乳酸辅料的标准为 0.2%，我国药典的标准为0.1%），多批次试验结果未检出相应丙交酯残留（丙交酯残留标准制定为<0.5%），较高的杂质控制水平将保证制剂效果更加理想、副反应更小，更符合未来商业化生产的需求。

此外，因为通用设备无法满足公司的研发、生产需要，公司根据合成路线、技术方法、质量标准和工艺参数要求厂商进行定制化生产，包括反应釜、精制设备、干燥设备等，以满足特殊的生产需要；且上述多数设备未申请专利，主要以商业秘密存在，在公司相关标准和参数不公开的情况下，可以有效保护关键技术。

因此，相关制备方法、参数和设备优化的选择和确定过程也有较高的技术壁垒。

综上，通过持续的研发，公司核心的工艺参数如平均分子量、分子量分布系数得到了持续优化，炽灼残渣、丙交酯残留等杂质指标逐步降低，将降低产品的不良反应，使得辅料质量进一步提升。

（3）长效缓控释制剂的研发周期长，公司的核心团队具备丰富的行业经验并构建了全套的产品质量分析体系，形成了研发经验壁垒

长效缓控释制剂的研发壁垒还体现在研发周期长，竞争对手模仿的难度很高等方面：产品研发完毕后，需通过体外的加速、慢速释放试验测试及动物体内药代动力学及安全性评价试验测试其产品质量及释放效果（其中，加速释放试验周期 5-30 天，慢速释放试验周期 5-6 个月，动物药代动力学以及安评试验周期 9-12 个月），且由于生产工艺涉及的关键控制环节众多，可能影响产品质量的原因众多，分析难度大，重新摸索所耗费的研发周期很长。在近二十年的研究过程中，公司的核心团队一方面已对产品研制各环节的各工艺有了深入的了解，研发过程中若出现产品相关质量问题，可快速通过回溯性分析找出相应问题的原因并进行相应调整，提高研发效率；另一方面，公司的核心团队亦建

立了一整套纳曲酮植入剂产品的分析评价体系，用以评估产品质量和指导植入剂的研发工作，因此，公司的核心团队在长效缓控释植入剂技术方面亦构建了较强的行业经验和技术壁垒。

综上，相关制备方法、参数和设备优化均是公司在长期研发过程中，以特定目标为方向、在特定条件下，通过大量试验不断优化升级才最终形成，具有较高的先进性。

三重控释系统和聚（D,L-）丙交酯分别是公司针对长效纳曲酮植入剂、以理想的体内代谢过程为目标设计出的控释系统和实现理想控释效果的核心药用辅料，其控释系统设计、辅料材料、制备方法、工艺参数和设备优化均具有较高的技术壁垒。

4、相关技术在其他产品上的可拓展性

三重控释系统和聚（D,L-）丙交酯分别是公司针对长效纳曲酮植入剂、以理想的体内代谢过程为目标设计出的控释系统和实现控释系统效果的核心药用辅料，所开发出的纳曲酮植入剂实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。除戒毒适应症以外，还有多种疾病存在当前治疗药品或手段患者依从性差的问题，如酒精成瘾、新型毒品滥用、抑郁症、精神分裂症、自身免疫疾病、传染病等，具体药物及适应症情况如下：

序号	管线代码	产品名称	疾病领域	适应症
1	SK1801	纳曲酮植入剂	精神活性物质成瘾	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸
	SK1808			
	SK2007			用于治疗酒精使用障碍
2	SK1908	复方纳曲酮植入剂	精神活性物质成瘾	预防苯丙胺类新型毒品复吸
3	SK2109	伐尼克兰植入剂	精神活性物质成瘾	戒烟
4	SK2110	丁丙诺啡植入剂	中枢神经系统疾病	重度抑郁障碍
5	SK2107	纳曲酮肠溶微丸	自身免疫病治疗	炎症性肠病
6	SK2004	异烟肼吸入制剂	传染病	肺结核治疗

对于纳曲酮植入剂的中国酒精使用障碍适应症和美国预防阿片类物质成瘾

患者脱毒后的复吸适应症，纳曲酮植入剂将直接申请、开展临床试验。

对于 SK1908 复方纳曲酮植入剂、SK2109 伐尼克兰植入剂、SK2110 丁丙诺啡植入剂，该类产品均为植入剂产品，鉴于公司成立以来专注于纳曲酮植入剂的研发，已经掌握了以理想的体内代谢过程为目标设计控释系统和开发实现控释系统效果所需核心药用辅料的能力和思路，掌握了确定多重控释载体的分子量、制备方法和工艺参数的技术壁垒，形成了以长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，研发团队也在不断丰富；因此纳曲酮植入剂的研发为公司后续植入产品提供了经验指导、团队支持、平台技术支持，将加速相关产品的研发。

至于 SK2107 纳曲酮肠溶微丸等纳曲酮口服制剂和 SK2004 异烟肼吸入制剂虽然不能直接获得植入剂剂型开发的技术支持，但其控释系统设计、辅料选择、制备方法、工艺参数等方面仍能提供间接经验的指导。

（四）长效缓控释技术的研发历史及发展情况，目前的最新发展方向；植入剂在药品研发和长效化领域的应用情况，公司植入剂技术相对于同类技术或其他长效缓控释技术具有先进性的体现；

1、长效缓控释技术的研发历史及发展情况，目前的最新发展方向

（1）药物剂型的发展

药物都应制成一定的剂型，以制剂的形式应用于治疗、预防或诊断疾病，而制剂的有效性、安全性、合理性和精密性等，则反映了医药的水平，决定了用药的效果。要提高药物的疗效、降低药物的毒副作用和提高治疗的依从性，对药物制剂不断提出了更高的要求，药物的新剂型和新技术也正发挥愈来愈大的作用。随着科学技术的飞速发展，各学科之间相互渗透，互相促进，新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和药物载体的修饰、单克隆抗体的应用等，大大促进了药物新剂型与新技术的发展和完善。20 世纪 90 年代以来，药物新剂型与新技术已进入了一个新的阶段。可以认为，这一阶段的特点是理论发展和工艺研究已趋于成熟，药物新型的给药系统（drug delivery systems,DDS）在临床较广泛的应用也随即开始。

根据《药物新剂型与新技术》的相关说明，药物剂型的第一代是简单加工

供口服与外用的膏丹丸散；随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业的机械化与自动化，产生了片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等第二代剂型；以后发展到以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关这一概念为基础的第三代的缓释、控释剂型，它们不需要频繁给药、能在较长时间内维持体内药物有效浓度，称为缓释、控释给药系统；欲使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞，提高疗效并降低全身毒副作用，又发展为第四代的靶向给药系统；而反映时辰生物学技术与生理节律同步的脉冲式给药，根据所接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药，即在发病高峰时期在体内自动释药的给药系统，可以认为是第五代。

因此，除了创新药以外，药物新剂型的研发也一直是医药产业的关注重点。但由于疾病的复杂性及药物性质的多样性，适合于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合于另一种疾病和药物，因此必须针对特定药物开发满足治疗需求的药代动力学给药系统；如治疗心血管疾病的药物最好制成缓释、控释给药系统，抗癌药宜于制成靶向给药系统，胰岛素更宜于制成自调式或脉冲式给药系统等。虽然，在相当长的时期内，第二代剂型仍将是人们使用的主要剂型，但是第二代剂型会不断与第三、第四、第五代等新剂型、新技术相结合，形成具有新内容的给药系统。

（2）长效缓控释技术

缓释制剂（sustained-release preparation）系指在规定的释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率减少一半或有所减少，且能显著增加患者依从性的制剂。当然，药典中是出于对药品质量控制的角度进行定义的。缓控释制剂的本质在于不但能够在体外释放介质中缓慢释放，更加能够在体内保持缓慢释放，达到缓效、长效的目的。

控释制剂（controlled-release preparation）系指在规定的释放介质中，按要求缓慢地恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率减少一半或有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳且能显著增加患者依从性的制剂。广义地讲，控释制剂还包括控制药物释放方位和时间的制剂，典型的控释制剂包括零级释药的渗透泵制剂、脉冲释药的微丸制剂、结肠定位递药系统、自动诉节释药的胰岛素给药器、靶向制剂、透皮吸收制剂等。

缓控释制剂与普通制剂相比，其主要特点在于活性药物释放缓慢，吸收入血后可维持较长时间的有效治疗血药浓度。各专业文献、指南未对长效做明确定义，从实际情况看，长效是一个相对概念。

概括缓控释制剂的优点如下：①使用方便：对半衰期短的或需要频繁给药的药物，可以减少服药次数，大大提高了患者的顺应性，使用方便；②释药徐缓：使血药浓度平稳，避免峰谷现象，有利于降低药物的毒副作用，特别是治疗指数低的药物；③毒副作用小：由于减少了血药浓度的峰谷现象，故可减少某些药物的毒副作用，减少耐药性的发生；④疗效好：缓控释制剂可发挥药物的最佳治疗效果；⑤可定时、定位释药：某些缓控释制剂可以按要求定时、定位释放，更加适合疾病的治疗。

然而，缓控释制剂也具有其局限性，其生产工艺较为复杂，技术难度高，成本较高。

目前，国内外已上市的缓控释制剂达数百种，其剂型包括片剂、胶囊、栓剂、渗透泵、透皮贴剂、植入剂、黏膜黏附剂及注射剂（如微球、纳米粒和脂质体等）等多种形式。

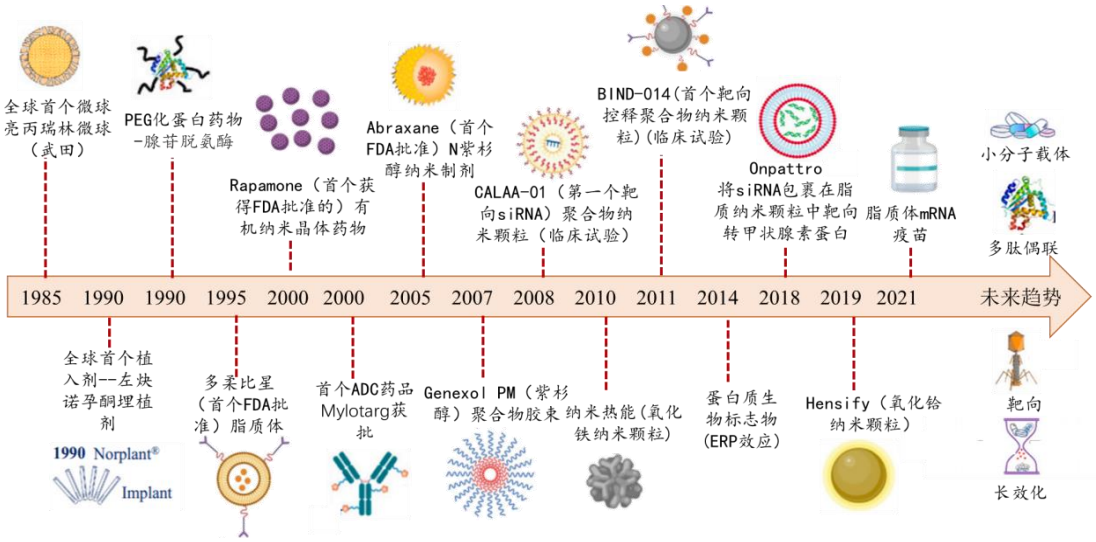
（3）长效缓控释技术的研发历史及发展情况，目前的最新发展方向

虽然口服制剂也可以利用膜控、骨架、渗透泵等系统开发出代谢时间远超常规剂型的制剂，但口服制剂必须通过胃肠道途径吸收的机制决定了其缓释时间较短，通常仅为数天，因此不被认为是长效缓控释产品。长效缓控释技术通常使用微囊或微球、纳米粒、脂质体等高分子给药系统，将药物活性成分包载起来，通过特定预期功能设计的高分子给药系统逐步降解释放药物活性成分，实现缓控释的效果，时间最长可达数月至数年；因此，长效缓控释技术依赖高分子给药系统的设计，其发展历史即是高分子给药系统的发展历程，而高分子给药系统主要以纳米给药系统为主。以公司纳曲酮植入剂为例，其三重控释系统就使用了微球、骨架、包衣等系统。

①高分子纳米给药系统不断发展，长效缓控释（靶向）药物不断涌现

自 1985 年，日本武田亮丙瑞林微球作为首个长效缓控释产品获批上市后，全球范围内不断有新给药系统的长效缓控释产品上市，长效缓控释技术的研发

已经成为一个热点，该体系主要包括微球、植入剂、PEG 化蛋白药物、脂质体、纳米晶体、ADC、胶束、聚合物纳米颗粒等。长效缓控释技术具有长循环、靶向、缓控释的特点，可克服现有药物制剂生物利用率低、稳定性差、药物作用时间短、不良反应严重等缺陷，是产业化应用较好的方向之一。近年来，长效缓控释技术开始在多个前沿疗法和药物中广泛使用，如 Onpattro 将 siRNA 包裹在脂质纳米颗粒中靶向转甲状腺素蛋白用于治疗遗传性疾病转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性（hATTR）引起的多发性神经病变，Onpattro 是首个获批的 RNA 疗法，有较好的应用前景；Moderna 公司研发的 mRNA 新冠疫苗也是由脂质纳米粒（LNP）包裹；脂质纳米颗粒在产品中的递送作用彰显了其应用潜力。

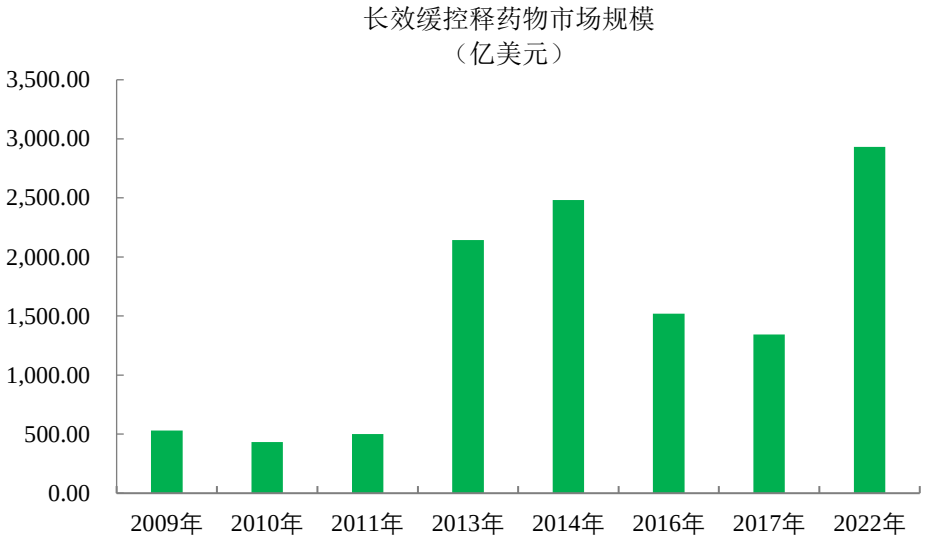


资料来源：《Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond》、《nanomedicines accessible in the market for clinical interventions》等

根据上述文献说明，虽然目前长效缓控释技术已经被广泛应用在多种制剂中，但是仍有较大的提升空间，一方面，其优点还可以被进一步强化，如长效化、靶向功能；另一方面，新药物、新疗法的出现，给高分子纳米给药系统带来新的发展机遇，如多肽偶联技术等。

②长效缓控释药物蓬勃发展，国内已经有多个产品上市

根据相关文献预测，2009 年长效缓控释药物市场规模约 530 亿美元，2017 年市场增长到 1,344 亿美元，预计 2022 年进一步增长到 2,931 亿美元。长效缓控释药物全球市场份额从 2014 年的 15%增长到 2019 年的 22%。



资料来源：《nano medicine saccessible in the market for clinical interventions》

虽然，对比海外发达国家和地区，国内医药研发起步较晚、整体实力相对落后，但在长效缓控释领域，国内公司并不落后，如前所述的经典改良药物如紫杉醇、多柔比星、亮丙瑞林微球，国内也有多个产品获批，部分产品的疗效甚至超过海外产品。相较于耗时长、投入高和成功率低的传统新药研发特点，改良型新药具有显著优势，包括：一是可以延长产品的生命周期；二是独家品种，市场竞争优势明显；三是符合我国的政策导向。国内**企业**获批的脂质体、微球、植入剂、胶束等缓控释产品如下：

产品	类型	公司	获批年份
注射用紫杉醇脂质体	脂质体	绿叶制药	2003
注射用两性霉素 B 脂质体	脂质体	上药新亚	2003
氟尿嘧啶植入剂	植入剂	先声中人	2003
碘[125I]密封籽源	植入剂	原子高科	2004
左炔诺孕酮硅胶棒	植入剂	绿丹药业	2005
全氟丙烷人血白蛋白微球注射液	微球	康润药业	2008
盐酸多柔比星脂质体注射液	脂质体	复旦张江	2008
注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球	微球	博恩特	2009
注射用醋酸亮丙瑞林微球	微球	丽珠制药	2009
左炔诺孕酮硅胶棒	植入剂	达华药业	2009
盐酸多柔比星脂质体注射液	脂质体	石药欧意	2011
盐酸多柔比星脂质体注射液	脂质体	金远药业	2012
注射用全氟丙烷人血白蛋白微球	微球	力卓药业	2019

产品	类型	公司	获批年份
注射用利培酮微球（II）	微球	绿叶制药	2021
注射用紫杉醇聚合物胶束	胶束	上海谊众	2021
盐酸米托蒽醌脂质体注射液	脂质体	石药中诺	2022
布比卡因脂质体注射液	脂质体	恒瑞医药	2022

资料来源：NMPA

如上表所述，国内**企业**目前有 4 个植入剂产品获批，分别是绿丹药业和达华药业的左炔诺孕酮硅胶棒，原子高科的碘[125I]密封籽源，先声中人的氟尿嘧啶植入剂。左炔诺孕酮硅胶棒为 Norplant 系列产品的国内仿制品，主要用于长效避孕，采用了不可降解材料，体积较大、有不良反应、需要手术取出，技术相对落后，市场需求也较少。碘[125I]密封籽源适应症为对于浅表、胸腹腔内肿瘤的放射治疗，主要依靠放射原理治疗，相关药物不需要经过人体代谢，不涉及复杂的控释系统。氟尿嘧啶植入剂，主要用于食管癌、结、直肠癌、胃癌等肿瘤治疗，据资料报道，肿瘤患者单次皮下植入本品 0.5g/m^2 后，血药浓度达峰时间为 25.20 小时，血药峰浓度为 2.204μg/ml，消除半衰期为 126.18 小时，植药 10 天内血药浓度可维持 0.1μg/ml 以上，由此可见该植入剂缓释时间较短。公司的纳曲酮植入剂采用“微球-骨架-包衣”三重控释系统和可生物降解的聚（D,L-）丙交酯辅料，可实现药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，在控释系统设计、辅料、释放时间等指标方面优于上述产品。

2、植入剂在药品研发和长效化领域的应用情况；

（1）植入剂的定义、优点

植入剂（implants）系指将药物与辅料制成的小块状或条状的供植入体内的无菌固体制剂。植入剂一般采用特制的注射器植入，也可用手术皮下植入。和其他常规的给药方法相比，皮下控释给药有其独特的优点。具体优点如下：

①长效作用，应用植入给药方式，给药剂量比较小，血药浓度比较平稳且持续时间可长达数月其至数年，避免一些药物的迅速代谢，延长其体内半衰期。

②恒释作用，由于聚合物骨架的阻滞作用，系统中的药物呈现恒定释放，有效避免药物突释，消除因间歇给药和药量不均匀而产生的峰、谷现象，可以维持恒定的血药浓度，释药速率甚至可以接近零级动力学（指药物在体内以恒

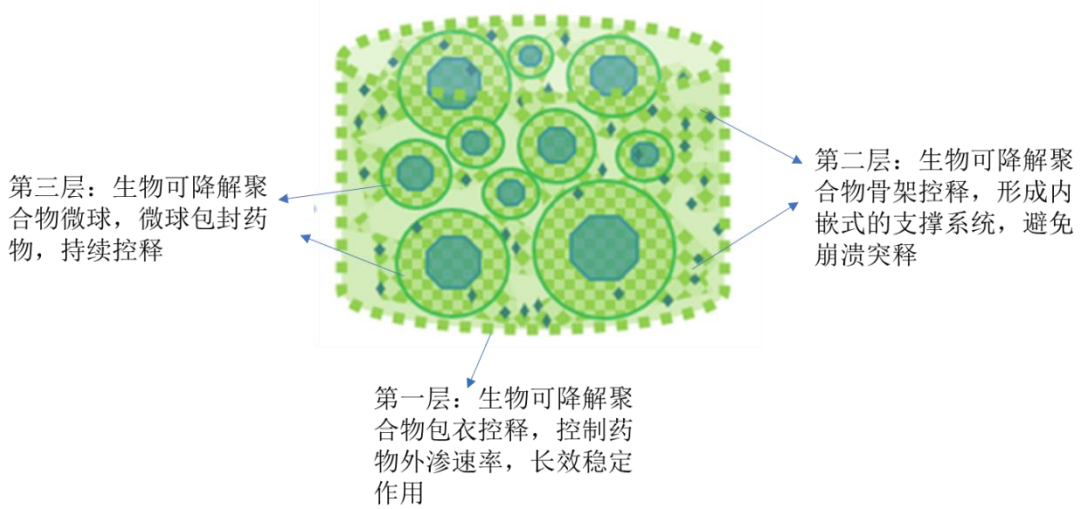
定的速率消除，即不论血浆药物浓度高低，单位时间内消除的药物量不变），减少了药物的毒副作用。

③减毒作用，植入剂通过提高病灶部位的药物浓度、延长药物与病变组织的作用时间来提高疗效，同时，通过减少或避免给全身正常组织供药来降低或消除全身性不良反应；皮下组织较疏松，富含脂肪，神经分市较少，对于外来异物的反应性较低，植入药物后的刺激、疼痛较小，可避免某些剂型给药后引起的不适、痛苦等。

④高生物利用度，植入剂不像经皮给药那样受到表皮角质层的吸收屏障限制，又不像口服给药那样，由于胃肠道吸收和肝脏的首过代谢作用而造成生物利用度方面的差异性大，也不像静脉给药那样由于作用时间短而需频繁注射。用皮下植入方式给药，药物很容易吸收进入体循环，因而生物利用度高，难以用其他途径给药的药物可通过植入途径给药。

⑤可及时中止给药，若发现有严重的过敏反应或副作用可随时终止给药，一旦去除植入物，机体可很快恢复。

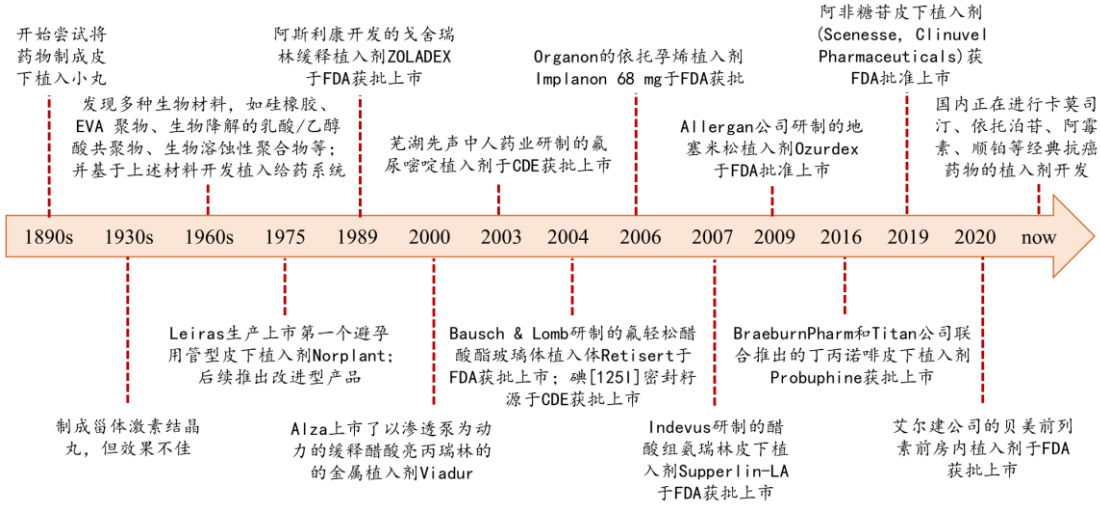
皮下植入给药系统按其释放机制可分为：膜通透控释型、骨架扩散控释型、骨架溶蚀控释型、渗透压驱动释放型及蒸气压驱动释放型。根据临床需要可以制成柱形、小球形等。通常是以生物材料为基础结构，将药物分散在其中，植入体内后靠不同的机制释放药物。以公司纳曲酮植入剂为说明，该产品由“微球-骨架-包衣”三重控释系统组成，由外层到内层分别是包衣、骨架、微球，具体结构示意图如下：



（2）植入剂在药品研发和长效化领域的应用情况

综合植入剂的优点，其特别适用于下列场景：（1）首过效应强的药物；（2）半衰期很短或很长的药物；（3）需要长期服用的药物；（4）服药依从性差的药物等。

梳理植入剂的发展历史，主要过程如下：



据文献报道，19 世纪 90 年代就有将药物制成皮下植入小丸达到长期、连续给药目的的尝试，但是受限于可植入生物材料的发展，行业发展缓慢：20 世纪 30 年代有研究者尝试将甾体激素分散于骨架材料胆固醇中，但皮下吸收个体差异很大；19 世纪 60 年代发现多种生物材料，如硅橡胶、EVA 聚物、生物降解的乳酸/乙醇酸共聚物、生物溶蚀性聚合物等；基于前述材料的发现和研发，植入剂产品首先在长效避孕领域取得突破，1975 年美国人口理事会研制成了第一个用于避孕的管型皮下植入剂（Implant，也称皮下埋植剂，商品名为 Norplant），由芬兰 Leiras 药厂生产上市，并在 1984 年推出了第二代产品，后续 2006 年欧加农又开发了单根植入剂产品。1989 年开始，阿斯利康推出了戈舍瑞林植入剂，后续 Alza 和 Indevus 又分别推出亮丙瑞林和组胺瑞林植入剂；与避孕植入剂活性成分类似，戈舍瑞林、亮丙瑞林、组胺瑞林也是激素类成分，可以用于治疗前列腺癌相关疾病。

2000 年以后，眼部植入剂是行业的研发热点之一。眼是人体中最精密的器官之一，它具有独特的解剖学和生理学特点。通常以晶状体平面为界，将眼分为眼前段和眼后段。眼部给药制剂是指直接用于眼部发挥局部治疗作用或经眼

部进入体循环，发挥治疗作用的药物制剂。眼部给药是治疗眼局部疾病的主要给药途径，与全身给药相比，其更利于药物在靶部位富集并能减少全身不良反应。目前市售眼用制剂 90%以上为滴眼液和软膏剂等传统剂型，主要缺陷为生物利用度低、不良反应较大、患者顺应性差。近年来，眼部给药系统临床应用上取得了很大进展，许多以延长药物在眼表滞留时间、增加眼表组织的渗透性和提高眼部靶组织的生物利用度为目的的新剂型已上市，主要有氟轻松玻璃体内植入剂、贝美前列素前房内植入剂、地塞米松眼后房给药系统植入装置等植入剂产品。

与国外以性激素、眼疾病为重点研发方向不同，虽然国内公司也在相关领域进行了布局，如仿制长效避孕植入剂产品或引入海外眼科产品，但国内公司也在肿瘤等形成了自身的优势领域。如 2003 年中人药业推出氟尿嘧啶植入剂，2004 年原子高科于推出碘[125I]密封籽源植入剂，可以将该产品植入肿瘤部位，针对性进行放疗、化疗。根据公开数据，国内仍有卡莫司汀、依托泊苷、阿霉素、顺铂等多个经典抗癌药物的植入剂在研发过程中。

（3）长效缓控释技术在戒毒领域的应用

物质成瘾会造成个人健康、家庭和谐、社会安定等方面的一系列严重问题，其中毒品成瘾是物质成瘾中危害最严重的。对个体而言，毒品会对人体的各个系统产生严重且不可逆的伤害，还会对机体免疫系统产生破坏，使得吸毒者易合并其他各种躯体和精神疾病，如各种内脏疾病、艾滋病、肝炎、结核等各种传染病。中观层面，毒品成瘾对婚姻关系、家庭财产等婚姻和家庭的各个方面都有较大的损害：吸毒对婚姻关系具有破坏作用，并阻碍婚姻关系的形成。宏观层面，毒品影响社会稳定与发展：由吸毒而衍生出的贩毒、诈骗、盗窃、抢劫、卖淫等违法犯罪活动不断增多，“以卖养吸”、“以贩养吸”的情况非常突出；吸毒者丧失工作能力与正常生活，对吸毒者各种医疗费用，缉毒、戒毒力量的投入，药物滥用防治工作的开展，这些都给社会经济带来严重的损失。

因此毒品相关犯罪一直是各国政府强烈打击的领域，在打击相关犯罪的同时，各国也在积极努力治疗吸毒人员，让其尽快返回社会。就中国政府而言，在上述事项方面做得更加努力：国内出台了多项严格法规，对毒品相关犯罪采取了最严格的刑罚，使中国毒品相关犯罪率处于全球较低水平；建立了自愿戒

毒、强制戒毒、社区戒毒与社区康复的立体治疗与康复体系和机构，保证患者能得到治疗。

虽然国内外已经有多种药物和疗法获批上市用于戒毒治疗，但存在有效率差、生物利用率低、不良反应多、依从性差的问题，导致临床上缺乏有效的治疗药物。而植入剂的开发在 20 世纪 70 年代才取得突破，且早期以性激素的避孕和肿瘤为主要研发方向，在戒毒领域的探索较晚。2000 年前后，以发行人为代表的相关公司开始以经典药物为基础，探索改良型新药的开发。目前产业化或产业化较快的主要是阿尔凯默斯 2006 年推出的注射用纳曲酮微球（Vivitrol®）、BraeburnPharm 和 Titan 公司 2016 年联合推出的丁丙诺啡植入剂 Probuphine®和发行人未来有望获批的纳曲酮植入剂。与上述公司及产品不同，公司在立项初就有较高的定位，如长效化、安全性，要能真正解决长效缓释和吸毒患者依从性问题，因此虽然上述产品上市较早，但不能代表行业最先进的成果。注射用纳曲酮微球选择以微球作为长效缓控释的技术手段，虽然将释放时间从传统口服剂型的 24 小时大幅提升到 30 天左右，但仍旧无法解决患者依从性问题。丁丙诺啡植入剂本身就面临成瘾性问题，无法让患者彻底摆脱毒瘾，且后续要手术取出，对患者伤害大。

发行人选择了纳曲酮作为治疗成分，纳曲酮系经典的阿片受体拮抗剂，对阿片受体有很强的亲和力（是海洛因、吗啡等阿片类毒品的 30-80 倍）；发行人以理想的体内代谢过程为目标，不断优化控释系统，创新性开发出了具有自主知识产权的“三重控释”控释系统，以及完全生物可降解、安全性好的药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，治疗效果远超纳曲酮微球、丁丙诺啡植入剂。

3、公司植入剂技术相对于同类技术或其他长效缓控释技术具有先进性的体现；

与公司植入剂产品技术类似的有 Titan 公司研发的丁丙诺啡植入剂、Go Medical 公司在研的纳曲酮植入剂（O’Neill Imlpants），其他长效（长效是相对概念，相对传统制剂而言）缓控释技术产品选取了阿尔凯默斯（ALKS）的纳曲酮注射微球（Vivitrol®）、上海谊众的紫杉醇胶束（紫晟）、绿叶制药的紫杉醇脂

质体（力扑素），具体对比如下：

类型	同类技术产品			其他长效缓控释技术		
产品名称	纳曲酮植入剂（澳利康）	丁丙诺啡植入剂	纳曲酮植入剂（O'Neill Imlpants）	纳曲酮注射微球（Vivitrol®）	紫杉醇胶束（紫晟）	紫杉醇脂质体（力扑素）
开发公司	发行人	Titan & Braeburn	Go Medical	阿尔凯默斯（ALKS）	上海谊众	绿叶制药
上市时间	**2024 年**（预计）	2016 年	尚在 II 期临床	2006 年	2021 年	2003 年
缓控释技术平台	“微球-骨架-包衣”三重控释系统（植入剂）	ProNeura 技术（由一个小型坚固的植入物组成，该植入物由乙烯-醋酸乙烯酯或 EVA 与一种药物的混合物制成）	植入剂技术	Medisorb 技术（微球体技术）	胶束	脂质体
辅料	聚（D、L）丙交酯	乙烯-醋酸乙烯共聚物（EVA）	聚乳酸（直接外购）	聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA，Polylactide-co-glycolide）	甲氧基聚乙二醇 2000-聚丙交酯共聚物	卵磷脂、胆固醇、苏氨酸等
大小/粒径	直径 6.8mm/片	2.5-3.0mm（虽然切口小，但需要将 4 根火柴棒大小的植入剂塞入，安全性低）	直径 8mm	79.33+2.03μm	~20nm	~400nm
植入数量/注射剂量	10 片	4 支	10-20 片	剂	按患者体表面积	按患者体表面积
植入部位/注射部位	腹部	手臂	腹部	肌肉注射	静脉滴注	静脉滴注
释放	“速释”+“缓释”（可以有效浓度长期释放）	缓释	缓释（存在突释）	缓释	-	-
缓释时间	5 个月	6 个月	6 个月	30 天	消除半衰期平均为 16.6~19.8 小时	消除半衰期平均为 5.3-17.4 小时
生物可降解	是	否,需要手术取出	是	是	是	是

类型	同类技术产品			其他长效缓控释技术		
载药量	50.0%	71.4%	60.0%	33.7%	-	-
靶向作用	无	无	无	无	无	肝聚集
生物相容性	较好	较差	一般	一般	较好	较好
副作用	给药部位出现疼痛、肿胀、瘀伤、瘙痒或泛红，均为一过性	Probuphine 治疗最常见的副作用包括植入部位疼痛、瘙痒、发红以及头痛、抑郁、便秘、恶心、呕吐、背痛、牙痛及口咽痛，不良反应较严重，且植入、取出的风险被关注	给药部位出现疼痛、肿胀、瘀伤、瘙痒或泛红	注射部位出现疼痛、肿胀、瘀伤、瘙痒或泛红，并且在两周内没有改善	中性粒细胞降低、白细胞降低、血小板降低、红细胞和血红蛋白降低；皮肤及皮下组织类疾病；全身过敏反应；胃肠系统疾病；乏力、疼痛、发热；各类神经系统疾病；食欲下降；肌痛	过敏反应；骨髓抑制；神经毒性；心血管毒性；胃肠道反应：恶心，呕吐；肝脏毒性；80%脱发率；局部反应
适应症	阿片类物质、酒精使用障碍	阿片类物质使用障碍	阿片类物质使用障碍	阿片类物质、酒精使用障碍	非小细胞肺癌	卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌
竞争格局	国内有望首家；对比海外潜在竞争对手产品，有疗效优势	独家剂型，但面临其他剂型的竞争	面临其他厂商和剂型的竞争	独家剂型，其他剂型竞争较弱	独家剂型，但面临其他剂型的竞争	独家剂型，但面临其他剂型的竞争
市场前景	2023 年 2 月进入国内 NDA 阶段；全球的注册、销售正在拓展中。	2020 年 10 月 19 日，Titan 宣布停止该产品在美国的商业化销售，因为多个负面因素影响药物吸收和利用。	-	**2022** 年销售金额为 **4. 74** 亿美元	2022 年销售金额为 2.36 亿元（第一个完整销售年度）	2019 年样本医院口径 14.80 亿元

公司植入剂技术相对于同类技术或其他长效缓控释技术具有先进性体现在如下方面：

（1）控释系统的开发、设计能力

控释系统是长效缓控释技术的核心，在研发过程中需要根据不同药物活性成分和具体适应症，以理想的体内代谢过程为目标设计相应的控释系统，关乎着改良药品疗效的实现。发行人核心研发团队通过对毒品成瘾及受体作用机理的深入研究，创新性开发出具有自主知识产权的“微球-骨架-包衣”三重控释系统，实现了纳曲酮药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，显著提升了戒毒药物的治疗效果及患者依从性。对比紫杉醇胶束、紫杉醇脂质体、纳曲酮注射微球等使用胶束、脂质体、微球等单一控释系统的改良制剂，公司的纳曲酮植入剂创新地将微球、骨架、包衣等控释系统进行有效组合，使产品具有多种控释系统的优点，保证药物实现长效、均衡、稳定释放，成功解决了现有纳曲酮制剂生物利用度低、不良反应多、释放时间短、患者依从性差等问题。

对比同类适应症的 Titan 公司研发的丁丙诺啡植入剂，Go Medical 公司在研的纳曲酮植入剂（O’Neill Imlpants），公司的“微球-骨架-包衣”三重控释系统也有领先：丁丙诺啡植入剂使用的 ProNeura 技术只是将药物与辅料混合形成坚固的植入物，采用不可降解辅料，植入位置为手臂，由此造成较多不良反应和安全性问题，所以该产品虽然获批上市，但最终因为控释系统设计问题导致销售不佳，并退出市场（美国）；O’Neill Imlpants 整体的控释系统与公司有相似之处，但其直径较大、植入片数多，增加患者的手术创伤风险。

公司控释系统的开发、设计能力主要体现在公司长效缓控释制剂技术的“三重控释”制剂技术方面。

（2）辅料处方及分子量筛选能力

控释系统功能的实现依赖于药用辅料，需要依据不同药物特性和给药周期，选择不同类型和分子量的缓释辅料，其处方组成和分子量是制剂能否成功的关键因素之一，因此通常辅料的处方和分子量需要定制化筛选。聚（D,L-）丙交

酯是与公司“三重控释”系统配套开发的辅料，也是首款在国家药监局备案的国产药用级聚（D,L-）丙交酯辅料。聚（D,L-）丙交酯是一种具有优良的生物相容性和可生物降解的聚合物，在体内代谢的最终产物是水和二氧化碳，中间产物乳酸也是体内正常糖代谢的产物，不会在重要器官聚集，是 FDA 批准使用的医药辅料，具有很高的安全性和生物相容性。公司采购外部原料后，精制了特定分子量的聚合物辅料，充分实现控释系统预设的释放效果。对比之下，Titan 采用了乙烯-醋酸乙烯共聚物，该辅料不可降解，引起不良反应和安全性等多种问题；Go Medical 辅料为直接外购，可能与控释系统结合的效果不理想，分子量更大，可能导致难以完全降解，导致严重不良反应；其他产品筛选了两亲性聚合物辅料，技术原理有较大差异，与公司聚（D,L-）丙交酯辅料可比性较小。

公司辅料处方及分子量筛选能力主要体现在公司长效缓控释制剂技术的高分子辅料制备技术方面。

（3）先进的商业化生产工艺技术

复杂的控释系统及配套的辅料最终依靠先进的生产工艺才能转化为理想疗效的产品。以公司聚（D,L-）丙交酯辅料为例，开发出符合药用标准、分子量、分布系数都达到缓释效果的辅料，涉及到近百种工艺参数的控制，研发难度很高。公司通过不断的研发实践，已形成了一套包括定制化设备、关键技术参数控制在内的商业化生产工艺技术，可实现各批次产品的释放度、含量、有关物质、无菌等重要指标稳定重现，使纳曲酮植入剂疗效得到理想呈现。公开资料仅可获得 Go Medical 相关工艺，其采用简单的包衣工艺，可能导致制剂结构不佳；公司在研发过程中发现，现有设备和技术无法满足需求，因此自行设计了浸渍包衣系统设备，采用浸渍包衣工艺，包衣材料的粘度较大，形成厚度均匀、带有微孔的第一层控释包衣层。

综上，长效缓控释制剂多为针对特定领域未被满足的治疗需求而开发，市场竞争格局较好，肿瘤、阿片成瘾等市场空间较大，如果产品开发得当，有较好的商业化前景；但如果无法满足需求，产品价值也较小，如丁丙诺啡植入剂。对比已经上市或在研的植入剂产品，公司控释系统设计更加科学、辅料功能更

加理想、生产工艺更加先进，因此产品释放效果更好、疗效更佳、副作用和不良反应较轻，充分体现了公司在控释系统开发、设计，辅料处方和分子量筛选，商业化生产工艺技术等方面先进性。且公司将上述技术实现了平台化，形成了长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，未来可以进一步拓展到中枢神经系统疾病、自身免疫疾病、传染病等多种疾病治疗领域。

（五）公司已具备纳曲酮植入剂商业化生产技术的具体依据，具备商业化生产能力是否为纳曲酮植入剂注册上市的前提条件。

1、公司已具备纳曲酮植入剂商业化生产技术的具体依据

（1）公司已取得了药品生产许可证，完成了纳曲酮植入剂商业化生产的生产设施准备以及 GMP 质量控制体系的建立

公司完成了纳曲酮植入剂商业化生产的生产设施准备，商业化生产需要符合特定条件的生产设施，公司已经根据自身的生产工艺需要定制了生产设备，并在深圳坪山按照 GMP 标准建成了一条年产 5 万瓶的纳曲酮植入剂生产线，完善了各项生产管理、质量管理体系，于 2022 年 1 月 17 日取得广东省药品监督管理局核发的粤 20220002 号《药品生产许可证》。**2023 年 5 月 19 日，公司完成了注册审评审批的生产和药学研制现场核查，2023 年 6 月，公司取得广东省药品监督管理局换发的药品生产许可证，许可证载明：“经对植入剂车间植入剂生产线进行药品生产质量管理规范符合性检查，本次检查范围“植入剂”符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》要求”。**

（2）已完成纳曲酮植入剂申报前的工艺验证工作，“工艺验证”产品质量稳定、可靠

公司在现有聚（D,L-）丙交酯和纳曲酮植入剂生产线上，进行了多批次的商业化规模的生产和工艺验证工作，包括聚（D,L-）丙交酯和纳曲酮植入剂的工艺验证批次经检验在各项关键指标方面都符合药品标准，且质量稳定、可靠。

（3）纳曲酮植入剂已完成注册检验工作，检验结果符合规定

公司的纳曲酮植入剂制剂于 2023 年 6 月 26 日获得中检院《药品检验报告书》、《药品标准复核意见》，结果为符合规定；关键辅料聚（D,L-）丙交酯于

2023 年 8 月 21 日获得中检院《药品检验报告书》、《药品标准复核意见》，结果为符合规定。

2、具备商业化生产条件为纳曲酮植入剂注册上市的前提条件。

根据《药品注册管理办法》规定，商业化生产条件系药品注册上市环节药品注册核查所核查的重要内容之一：“药品注册核查，是指为核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，对研制现场和生产现场开展的核查活动，以及必要时对药品注册申请所涉及的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器生产企业、供应商或者其他受托机构开展的延伸检查活动。”同时，该办法规定：“申请药品上市许可时，申请人和生产企业应当已取得相应的药品生产许可证。”

公司已取得了药品生产许可证，**许可证载明：“经对植入剂车间植入剂生产线进行药品生产质量管理规范符合性检查，本次检查范围“植入剂”符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》要求”**，并具备了商业化的生产能力，满足我国药品注册条件的基本要求。

二、核查程序及核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了如下主要核查程序：

1、访谈公司临床医学部主管、首席技术官、总经理，获得公司取得湖南赛沃主要资产后，研发取得的阶段性成果情况，公司自主研发能力的具体体现等相关信息；

2、访谈公司总工程师、首席技术官、采购主管，获得纳曲酮植入剂研发和生产的具体流程和关键环节、公司相关专利或其他知识产权的具体内容，以及外购设备、技术服务和原料药情况，公司自身核心技术以及外购设备、技术服务和原料药在上述研发生产过程中各自发挥的作用；

3、访谈公司总工程师、首席技术官，获得药用级聚（D,L-）丙交酯和三重控释系统在纳曲酮植入剂研发和治疗过程中的作用，相关制备方法、参数和设备优化具体如何体现其具有较高技术壁垒，相关技术在其他产品上的可拓展性；

4、查询公开文献资料、相关产品说明书、新闻报道、研究报告、相关经典教材，访谈公司临床医学部主管、首席技术官，总经理，获得长效缓控释技术的研发历史及发展情况，目前的最新发展方向，植入剂在药品研发和长效化领域的应用情况，公司植入剂技术相对于同类技术或其他长效缓控释技术具有先进性的体现；

5、查询《药品注册管理办法》等法律法规，访谈公司药政部主管、总经理、总工程师，获得公司纳曲酮植入剂商业化生产技术，具备商业化生产能力是否为纳曲酮植入剂注册上市的前提条件等信息。**取得并查阅广东省药品监督管理局换发的药品生产许可证以及纳曲酮植入剂注册检验过程中中检院出具的《药品检验报告书》和《药品标准复核意见》。**

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、纳曲酮植入剂 II 期临床试验顺利实施完成以及豁免 III 期临床试验，说明公司的研发团队在成瘾治疗领域具备丰富的实践经验；长效缓控释植入剂技术的不断优化及创新，说明公司的核心技术团队在长效缓控释植入剂领域具备持续的技术创新能力；公司成立后，形成了较多的在研管线和新型药物制剂技术，说明公司的研发团队在改良型新药领域具备持续的研发创新能力；

2、在研发和生产过程中，公司存在外购设备、技术服务、原料药的情形，相关设备、技术服务、原料药是公司相关环节的基础要素；公司拥有纳曲酮植入剂研发和生产的完整核心技术，可支配上述设备、技术服务、原料药等基础要素，因此在研发和生产环节，公司自身核心技术发挥主导作用；

3、三重控释系统和聚（D,L-）丙交酯分别是公司针对长效纳曲酮植入剂、以理想的体内代谢过程为目标设计出的控释系统和实现控释系统效果的核心药用辅料，其控释系统设计、辅料材料、不同层级控释载体的分子量、制备方法、工艺参数和设备优化均具有较高的技术壁垒。对于 SK1908 复方纳曲酮植入剂、SK2109 伐尼克兰植入剂、SK2110 丁丙诺啡植入剂，纳曲酮植入剂的研发为公司后续植入产品提供了经验指导、团队支持、平台技术支持，将加速相关产品的研发。至于 SK2107 纳曲酮肠溶微丸等纳曲酮口服制剂和 SK2004 异烟肼吸入

制剂虽然不能直接获得植入剂剂型开发的技术支持，但其控释系统设计、辅料选择、制备方法、工艺参数等方面仍能提供间接经验的支持；

4、发行人以理想的体内代谢过程为目标，不断优化控释系统，创新性开发出了具有自主知识产权的“三重控释”控释系统，以及完全生物可降解、安全性好的药用级聚（D,L-）丙交酯辅料，通过与经典戒毒药物活性成分纳曲酮的有效结合，实现了药物在患者体内长达 150 天长效且均衡稳定释放的效果，治疗效果远超纳曲酮微球、丁丙诺啡植入剂。公司纳曲酮植入剂在稳定释放、载药量、缓释时间、可降解性、生物相容性等方面，相比行业内同类技术具有先进性；

5、发行人已取得了药品生产许可证，**许可证载明：“经对植入剂车间植入剂生产线进行药品生产质量管理规范符合性检查，本次检查范围“植入剂”符合《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》要求”，同时，纳曲酮植入剂制剂和辅料已通过注册检验**，并具备了商业化的生产能力，满足药品注册条件的基本要求。

问题 5.2、关于核心技术来源

根据招股说明书，（1）发行人核心技术人员王实强为国家科学技术进步奖获奖者，曾任湖南省中医药研究院中药研究所（简称中药研究所）副所长，目前已辞任副所长但仍担任研究员；（2）中药研究所为纳曲酮植入剂Ⅰ期和 II 期临床试验的共同申请方，是纳曲酮植入剂药学部分的受托研究方；（3）王实强曾作为中药研究所项目负责人负责纳曲酮植入剂早期实验室级别、中试级别的药学研究，加入发行人后全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，制剂处方工艺研究及产业化工作。

请发行人说明：（1）纳曲酮植入剂及相关技术的来源情况。主要研发人员及在上述技术产品研发过程中各自发挥的作用，相关人员目前的任职情况。纳曲酮植入剂药学研究的主要内容。公司及湖南赛沃、中药研究所、王实强在上述技术产品研发中发挥的作用，公司技术产品的研发是否对王实强存在重大依赖；（2）王实强担任中药研究所副所长期间参与公司纳曲酮植入剂研发，目前为公司董事、高管和核心技术人员，同时仍担任中药研究所研究员。上述事项

是否符合相关法规规定以及中医药研究院内部管理规定；（3）公司国内相关发明专利是否均已授权，或处于待授权状态，相关发明专利应用于主营业务的情况。公司对核心技术产品的知识产权保护情况，相关保护是否充分。核心技术产品来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷；（4）王实强国家科学技术进步奖的具体情况，是否与公司技术产品存在联系。

请发行人律师核查问题（2）（3）并发表明确意见。

回复：

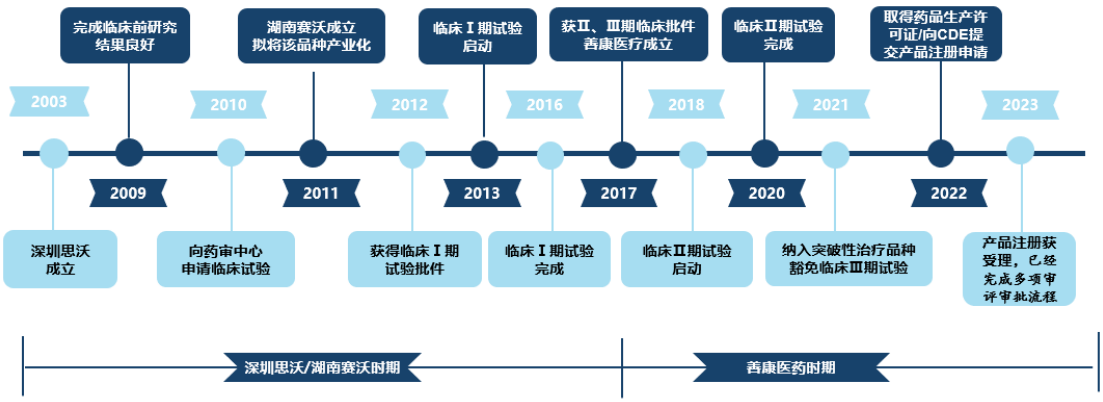
一、发行人说明事项

（一）纳曲酮植入剂及相关技术的来源情况。主要研发人员及在上述技术产品研发过程中各自发挥的作用，相关人员目前的任职情况。纳曲酮植入剂药学研究的主要内容。公司及湖南赛沃、中药研究所、王实强在上述技术产品研发中发挥的作用，公司技术产品的研发是否对王实强存在重大依赖；

1、纳曲酮植入剂及相关技术的来源情况，主要研发人员及在上述技术产品研发过程中各自发挥的作用，相关人员目前的任职情况

（1）纳曲酮植入剂的研发过程

纳曲酮植入剂以及随该产品研发形成的长效缓控释植入剂技术系公司及公司核心团队自主研发形成，纳曲酮植入剂的具体研发过程如下：



纳曲酮植入剂项目的临床前和 I 期临床试验研究工作于湖南赛沃（含其子公司深圳思沃）阶段完成：纳曲酮植入剂项目于 2004 年立项。2009 年，该项目完成临床前研究，研究结果良好；2012 年取得 I 期临床试验批件，拟定适应

症为：阿片类物质依赖患者脱毒后的防复吸；该项目的 I 期临床试验于 2016 年完成，2017 年湖南赛沃获得 II、III 期临床试验批件。善康医药成立后自湖南赛沃购买了该项目的核心资质、知识产权和技术成果，吸纳了纳曲酮植入剂项目的核心管理团队和研发团队。善康医药于 2018 年启动II期临床试验，并于 2020 年完成，临床效果良好。2021 年 4 月，该品种经 CDE 审核同意，纳入“突破性治疗”品种名单。2021 年 6 月，CDE 初步同意该品种豁免III期临床、提交报产申请。在取得豁免III期临床同意后，由于 III 期临床试验样品通常应在具备商业化工艺标准的 GMP 车间中生产，而公司直接豁免了III期临床试验，相应的商业化生产条件尚未成熟，因此，公司后续持续的进行 GMP 生产车间的建设以及商业化生产工艺的研究。公司于 2022 年 1 月取得了广东省药监局颁发的《药品生产许可证》，取得许可证后，为进一步确保通过 CDE 的“三合一审查”，公司开展了多批次的产品质量验证研究工作，以进一步优化生产工艺并验证公司的商业化生产条件和商业化生产工艺是否可达到产品注册要求，完成相应工作后，公司于 2022 年 12 月向 CDE 提交该品种的注册上市申请，并于 2023 年 2 月获正式受理，**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**。

（2）核心产品、技术形成的具体过程，主要研发人员及在上述技术产品研发过程中各自发挥的作用，相关人员目前的任职情况

长效缓控释植入剂技术是伴随着纳曲酮植入剂产品的研发而形成的，结合该技术的工艺改进流程，从总体而言，可分为三个阶段：

由上图可见，在第一阶段，研发团队在尹述贵带领下，在国内外已初步研究的各类长效缓控释技术的基础上，咨询国内外各专家意见，形成了纳曲酮植入剂的初代产品，形成了小试生产技术，在后续的两个阶段，尹述贵继续带领项目核心团队持续开展项目研发工作，并最终形成了可商业化生产的长效缓控释植入剂技术并推动该品种的注册申报工作。在这个过程中，该项目的研发团队也不断发展壮大，已形成了涵盖改良型新药研发过程所涉及的药学研究（含生产工艺研究、分析方法研究）、临床前研究、临床研究在内的完整的研发体系。

上述过程中产品的研发历程、技术的形成及迭代情况以及相关人员的主要作用，现任职的具体情况如下：

阶段	产品研发历程	技术形成及迭代历程	主要研发人员在上述技术产品研发各自发挥的作用，相关人员在善康医药目前任职情况
第一阶段	**初代产品形成：**在综合参考国内外长效缓控释植入剂技术公开发表文献的基础上，并征询了国内外多名专家的意见，通过不断的尝试，确定了纳曲酮植入剂的工艺路线，持续的进行参数优化，形成了初代纳曲酮植入剂产品以及小试生产工艺技术。	**1、长效缓控释植入技术设计理念形成，**确定了纳曲酮植入剂的工艺路线，形成小试生产工艺。 **2、辅料：**根据国内外大量文献调研结果，不断进行各种辅料的筛选，初步确定聚 D,L-丙交酯作为辅料，因当时国内外尚无药用级聚 D,L-丙交酯，因此该阶段外购医疗器械用原料聚 D,L-丙交酯，通过长效制剂的释放度试验不断筛选最佳的辅料质量参数。	**尹述贵：**自 1998 年开始专职从事戒毒治疗行业，在长期的戒毒药物研发及市场推广工作中，积累了对行业及主要产品的深刻认知，针对毒品对社会、家庭、人员的巨大伤害和现有治疗手段无法彻底解决吸毒成瘾难题的现状，认为相关领域存在巨大的未被满足的治疗需求和市场机遇，立志于打造戒毒治疗的中国方案，在广泛参与行业调研后，认为纳曲酮长效缓控释制剂具有良好的临床价值和应用潜力。为将上述产品进行产业化开发，尹述贵于 2003 年创立了深圳思沃，并根据重点突破方向组建了初始的研发团队；尹述贵统筹战略方向，带领研发团队综合参考国内外已经公开发表的长效缓控释技术文献（如 Alkermes、Go Medical 相关产品），并对国内外知名专家进行广泛咨询、调研，经过研发团队的不断努力初步确定了纳曲酮植入剂的工艺路线以及形成了初代植入剂产品和实验室阶段的生产工艺技术，并形成了早期的技术平台。 **张涛：**通过戒毒市场调研和查阅国内外文献，并在咨询各方面专家意见的基础上，论证和确定了纳曲酮植入剂的工艺路线，采购仪器设备、招聘人员，组织开展实验室研究，对药学研究的参数优化提出思路和建议，在此阶段主持设计和定制了实验室级别的微球包合反应装置、恒温水浴释放的测定装置等，并将部分检验项目进行委外，组织形成了初具体系的药学研发团队。 **贾少微：**作为医学专家参与该项目，在产品设计方面，从学术上进行调研和论证及临床需求方面提出纳曲酮植入剂的建议释放时间；在动物实验方面，指导设计和进行动物实验，评估药物的安全性和有效性；研究和制订植入剂临床使用各项规范，比如植入部分的选择、埋植手术的标准操作流程、术前术后的护理等。 **孙志俊：**动物实验的设计、药物植入操作、动物实验中药物安全性和有效性的观察和评价；制定治疗方案并不断优化、参与研究和制订植入剂临床使用各项规范，比如植入部分的选择、埋植手术的标准操作流程、术前术后的护理等，对制剂提出临床需要和改进思路。 **刘庆哲：**具体负责实验室药学研究，小试设备（如压片模具、开发微球恒温反应器等）的定制和开发，通过释放度试验等手段进行初代产品质量研究。 **黄丽：**具体负责实验室药学研究，研究制剂分析体系等。
第二阶段	**1、完成药学处方工艺优化工作：**在药学研究方面，积极与业内专家沟通，在湖南中医药研究院中药研	**1、长效缓控释植入技术进一步优化，**参照国内药品注册要求形成了中试放大技术，该阶段的技术在	**尹述贵：**在该阶段，尹述贵先生继续带领团队开展纳曲酮植入剂的研发工作，一方面，由于公司的创始研发团队在制药开发方面经验尚缺，初代纳曲酮植入剂产品需根据我国药品注册上市的要求进一步进行制剂处方优化以及工艺优化，因此联系湖南省中医药研究院中药研究所进一步协助公司完成相关药品制剂研究工作，在该机构的协助下，参照我国药品的注册标准，进一步完善了具体药品制剂的处方，达到了药品申报的通用技术要求。另一方面，其带领团队完成了纳曲酮植入剂的 I 期临

阶段	产品研发历程	技术形成及迭代历程	主要研发人员在上述技术产品研发各自发挥的作用，相关人员在善康医药目前任职情况
	究所的配合下，持续指导开展药学工艺研究工作。 **2、临床前研究完成：**在湖南中医药研究院已优化形成的制剂处方和生产工艺的基础上，制定了临床前研究方案，并在CRO机构的配合下完成了相关临床前研究工作。 **3、临床I期完成：**根据当时国内外最新的临床试验设计方案结合产品特性完成了临床方案设计，并协调开展了Ⅰ期临床试验的实施工作，取得II/III期临床试验批件。	小试工艺的基础上形成了中试生产工艺，对制剂释放度方面亦形成了解决方案。 **2、辅料：**在前期辅料研究的基础上，结合已筛选出的辅料各项质量参数，如杂质（丙交酯残留量、炽灼残渣）；分子量、分子量分布系数、粘度系数等，通过自主设计与定制开发相结合的方式形成了药用级辅料产品。	床试验，并推动该品种获得II /III期临床试验批件。 **王实强：**带领湖南省中医药研究院中药研究所的研发团队，协助完成新药临床前研究资料。在此阶段，确定了进入临床试验阶段的制剂处方，在小试设备上确定工艺流程和工艺参数，初步确定质量标准和分析方法，形成了中试级别的生产工艺，为纳曲酮植入剂进入临床试验奠定了基础。 **张涛：**组织申报科技项目，咨询王实强等外部专家意见，对药学研究的参数优化提出思路和建议；设计和建设植入剂车间，满足临床用药的生产条件。 **贾少微：**研究和制订临床试验受试者入组前的脱毒方案、入排标准和治疗方案并进一步优化植入剂临床使用操作规范；在朔州医疗机构制剂的申报中，组织开展临床试验，并进行总结和申报。 **孙志俊：**纳曲酮植入剂的Ⅰ期临床试验的具体实施，作为申办方现场代表，参与试验过程中的协调和管理；在朔州医疗机构制剂临床试验中，参与试验过程中的协调和管理。 **刘庆哲：**实验室药学研究，具体负责制备I期临床试验用样品；参与中试车间的设计和建设；设计和定制了中试级别的大量试验设备。 **黄丽：**实验室药学研究，制剂分析，研究团队的后勤管理，在中试车间建设和样品制备过程中不断优化产品质量标准。 **严福乔：**实验室药学研究，参与I期临床试验用样品的制作，参与中试车间的设计和建设；设计和定制了中试级别的大量试验设备。 **张璇：**药物质量分析工作，升级检测方法，参与制定质量标准。
第三阶段	**1、临床方面：**完成了该项目的II期临床研究工作，并推动该品种豁免III期临床研究工作； **2、药学研究方面：**进一步开展并完成了	**1、完成了纳曲酮植入剂商业化生产工艺的研究工作并确定了质量标准和分析方法**，标志着长效缓控释植入剂技术的最终形成。	核心管理、研发团队 **尹述贵（现任公司董事长、总经理）：**在该阶段，尹述贵积极为公司引入了包括曲伟、李远等在内的一系列研发人才，形成了完善的研发体系和研发团队，进一步带领团队开展纳曲酮植入剂的II期临床试验工作，主导并推动该品种豁免了III期临床，并完成了商业化生产工艺的研究工作。 **王实强（现任公司董事、副总经理、总工程师）：**在公司全职从事研发工作，在该阶段其全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，指导建设了符合GMP规范的工厂，负责完成商业化生产级别的制剂处方工艺研究及产业化工作。

阶段	产品研发历程	技术形成及迭代历程	主要研发人员在上述技术产品研发各自发挥的作用，相关人员在善康医药目前任职情况
	补充研究以及工艺优化：随着对产品认识的加深以及中国加入ICH后制药行业技术法规要求的细化，公司根据CDE以及FDA的要求及建议补充进行药学研究，在这个过程中持续对相应生产工艺参数进行优化，包括各辅料的投料范围研究，各工序的工艺参数范围研究，不同原辅料来源对产品质量影响的研究，原料药晶型对制剂质量影响的研究等。 进一步优化并形成了质量标准和分析方法，以满足现行法规要求。对质量标准进行多次升版，不仅满足相关法规的要求，更能客观的反映出产品质量。	**2、辅料：**根据业务发展需要自行生产，按照药用辅料的要求，从小试、中试、大生产进一步优化并形成了药用级辅料的商业化生产工艺。对辅料的杂质、分子量分布、黏度系数、杂质含量等关键指标进一步优化升级，完成质量标准和检测方法的制定，在国家药监局网站完成药用级辅料的登记备案工作。	**曲伟（现任公司董事、副总经理、首席技术官），**作为首席技术官，全面领导公司研发工作，在纳曲酮植入剂研究方面，在加入公司后全面负责并协调药学补充研究工作，使其满足目前中国的技术指导原则要求。 **张涛（现任公司董事、副总经理），**作为申办方负责人，组织开展了纳曲酮植入剂的II期临床试验；参与纳曲酮植入剂商业化生产设备的设计、选型，GMP车间设计和建设；参与辅料反应釜、微球设备、包衣设备等关键设备的选型和定制的决策； **孙志俊（现任公司副总经理、临床医学主管），**负责纳曲酮植入剂的II期临床试验的具体实施，作为申办方现场代表，参与试验过程中的协调和管理； **李远（现任公司监事、总经理助理），**作为主要人员完成了纳曲酮植入剂商业化生产工艺的研究工作，包括设备选型、调试，工艺优化等；负责纳曲酮植入配套装置的设计、定制生产。 **贾少微（珠海小河的创始合伙人、发行人聘请的退休返聘人员，医学总监），**在纳曲酮植入剂的临床试验中，从临床风险控制和临床试验综合管理方面给予专业指导。 除以上核心管理团队、核心技术团队人员以外，自公司成立以来，亦有若干主要人员在药物制剂研究、药物分析研究、工艺研究及设备定制等方面发挥了重要作用，具体如下： 一、药物制剂研究 **颜携国（药学主管）：**自项目进入临床II期样品制备以来，作为药学项目负责人参与纳曲酮植入剂的药学相关研究，按照最新药学研究规范对处方工艺风险进行评估，并根据风险评估结果提供参数优化建议； **严福乔（植入剂项目主管）：**参与完成该项目的产业化放大的药学研究工作，按照最新药学研究规范对处方工艺风险进行评估，并根据风险评估结果提供参数优化建议； **黄丽（研发部主管）：**继续参与完成了该项目的药学研究工作，并负责该项目的物料采购和后勤保障工作； 二、药物分析研究 **刘国辉（分析主管）：**主导了产品质量标准升版和分析方法优化工作，负责不同原辅料来源对产品质量影响的研究，原料药晶型对制剂质量影响的研究，进一步优化并形成了质量标准和分析方法，以满足现行法规要求； **张璇（分析研究员）：**持续进行该项目的质量分析研究工作，协助开展不同原辅料来源对产品质量影响的研究，原料药晶型对制剂质量影响的研究；

阶段	产品研发历程	技术形成及迭代历程	主要研发人员在上述技术产品研发各自发挥的作用，相关人员在善康医药目前任职情况
			三、工艺研究及设备定制 **徐源东（总工程师助理）：**参与该项目的商业化生产工艺研究工作：根据纳曲酮植入剂特殊的生产工艺对商业化生产阶段的定制制粒设备、定制包衣设备进行设备选型以及设计，对生产车间布局设计； **刘俊武（生产部经理）：**在聚乳酸辅料研究和纳曲酮植入剂商业化生产设备的选型和定制上，发挥了重要作用。同时，在大生产车间中进行带料试机，确定纳曲酮制粒工序在大生产设备上的初步参数范围； **刘庆哲（植入剂车间主管）：**纳曲酮植入剂中试生产技术到商业化生产技术的技术转移中发挥重要作用，在大生产车间中进行带料试机，确定纳曲酮制粒工序在大生产设备上的参数范围。

由上表可见，公司董事长尹述贵领导的核心管理团队、核心技术团队全程负责了纳曲酮植入剂及长效缓控释植入剂技术的研发工作：包括尹述贵、张涛、孙志俊、贾少微等在内的核心成员全程主导了该项目的研发工作，王实强、曲伟、李远等核心团队成员在加入项目团队后，亦在药学研究、商业化生产工艺研究等方面对该项目有很大贡献；除上述核心研发（管理人员）以外，亦包括若干主要研发人员，在药物制剂研究、药物分析研究、商业化生产工艺研究及设备定制等方面对该项目做出了一定贡献。

2、纳曲酮植入剂药学研究的主要内容

改良型新药的开发过程，通常包括了药学研究、非临床研究（通过动物试验，进行药效学研究和安全性评价等）、临床研究等。其中，药学研究的主要研究内容包括：处方的摸索优化和确定，生产工艺的摸索和工艺参数的优化确定，质量标准的方法开发优化验证，杂质谱的研究，稳定性考察等，系改良型新药研发的重要环节。

纳曲酮植入剂的药学研究工作自 2004 年开始即持续开展，深圳思沃、湖南赛沃的主要贡献为初步构建了三重缓控释理念，并形成了纳曲酮植入剂初代产品。根据国内临床试验需要，2007 年开始深圳思沃/湖南赛沃持续负责该项目的临床前研究和临床试验工作，并根据需要委托湖南中医药研究院中药研究所结合国内临床试验需求进一步完善产品的配方、工艺参数等，善康医药成立后，公司根据国内临床试验的最新要求亦进一步完善了相关工艺参数并开展了部分补充研究工作，推动该品种质量标准和分析方法、商业化生产工艺的完善等，该项目各阶段药学研究的主要内容如下：

时间	药学研究的主要内容
2004 年-2007 年	初步构建了三重缓控释理念，通过持续的优化创新，形成了初代纳曲酮植入剂产品以及小试阶段的生产工艺技术。
2007 年-2017 年	整体负责纳曲酮植入剂的临床前研究方案的设计以及实验开展的跟进，根据当时国内外最新的临床试验设计方案结合产品特性完成了临床方案设计，并协调开展了Ⅰ期临床试验的实施工作，同时积极与业内专家沟通，根据相关研究结果指导药学工艺研究工作。
2017 年至今	进一步开展补充研究以及工艺优化：随着对产品认识的加深以及中国加入 ICH 后制药行业技术法规要求的细化，根据 CDE 以及 FDA 的要求及建议补充进行药学研究，在这个过程中持续对相应生产工艺参数进行优化，包括各辅料的投料范围研究，各工序

时间	药学研究的主要内容
	的工艺参数范围研究，不同原辅料来源对产品质量影响的研究，原料药晶型对制剂质量影响的研究等。 进一步优化质量标准和分析方法，以满足现行法规要求，包括：溶出方法的区分力研究，有关物质分析方法优化，杂质的安全性研究，元素杂质研究，潜在基因毒性杂质研究，包材相容性研究等，对无菌产品质量标准中的安全性重点指标无菌和细菌内毒素分析方法进行优化。对质量标准进行多次升版，不仅满足相关法规的要求，更能客观的反映出产品质量。

3、公司及湖南赛沃、中药研究所、王实强在上述技术产品研发中发挥的作用，公司技术产品的研发是否对王实强存在重大依赖

（1）公司及湖南赛沃、中药研究所、王实强在上述技术产品研发中发挥的作用

公司及湖南赛沃、中药研究所、王实强在纳曲酮植入剂研发中起到的主要作用如下：

主体	纳曲酮植入剂研发过程中起到的主要作用
湖南赛沃（含深圳思沃）	1、自主研发形成了纳曲酮植入剂的制备方法，根据该方法制备的纳曲酮植入剂在动物体内可缓释达到 1 年以上，并不断优化。 2、主导完成临床前研究工作：包括临床前药学试验、临床前药代动力学试验、临床前毒理学试验等。 3、推动该品种进入临床试验。主导完成了该产品的I期临床试验工作，推动该品种获得II期/III 临床批件。
善康医药	1、主导完成了该产品的II期临床试验工作； 2、推动该品种豁免 III 期临床； 3、完成了该产品从中试阶段到商业化生产的补充药学研究，并形成了商业化的生产工艺。
湖南中医药研究院中药研究所	在深圳思沃已创建纳曲酮植入剂的基本制备方法的基础上，由于国内临床试验需要，受深圳思沃委托，参照国内制药标准完成了纳曲酮植入剂中试阶段的药学研究（项目负责人为王实强）。在此阶段，确定了进入临床试验阶段的制剂处方，在小试设备上确定工艺流程和工艺参数，初步确定质量标准和分析方法，形成了中试级别的生产工艺，为纳曲酮植入剂进入临床试验奠定了基础。
王实强	曾作为湖南省中医药研究院的项目负责人在深圳思沃已形成的初代产品和三重缓控释理念基础上进一步参照我国临床试验的要求进一步完成了纳曲酮植入剂实验室级别、中试级别的药学研究。加入公司后，全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，制剂处方工艺研究及产业化工作。

（2）公司技术产品的研发是否对王实强存在重大依赖

①王实强对纳曲酮植入剂及长效缓控释植入剂技术的形成起到关键作用

王实强在纳曲酮植入剂研发过程中曾起到关键作用，主要贡献包括了：（1）

在聚（D，L）辅料丙交酯方面，其领导公司技术团队完成了公司聚（D,L-）丙交酯辅料从立项、小试到商业化生产工艺的研究工作。（2）在纳曲酮植入剂的药学研究方面，其作为湖南省中医药研究院的项目负责人负责纳曲酮植入剂早期实验室级别、中试级别的药学研究，加入公司后，又带领公司团队完成了纳曲酮植入剂商业化生产工艺的研究工作，对公司纳曲酮植入剂及长效缓控释植入剂技术的形成起到了关键作用。

②虽然王实强对公司核心技术及产品的贡献较大，但公司的研发工作对其不存在重大依赖

A、公司拥有相关产品和技术的知识产权

如上文所述，王实强作为核心人员对纳曲酮植入剂及长效缓控释植入剂技术的形成过程中起到了关键作用，但无论是其作为湖南中医药研究院的研究员时期因单位受托参与该研发项目或是加入公司后作为公司的总工程师负责项目研发工作，该项目的所有知识产权均归公司所有，相关知识产权权属清晰，并不归属于王实强本人。

B、公司的研发团队日趋完善，具备较强的研发能力，并不依赖个人。

截至 2023 年 6 月末，公司已拥有研发人员 **103** 人，其中核心技术人员 5 人。经过多年的持续研发实践，公司已拥有了成熟、高效的研发管理模式，有力地保障了公司的持续创新。公司通过内部培养和外部人才引进，形成了一支拥有丰富行业经验、高效研发能力的研发队伍，具备多样化的专业技能，涵盖药物设计、小试、中试、临床前研究、临床试验、注册、工艺质量研究、知识产权保护等各个环节。

在研发团队中，王实强作为公司的总工程师，在公司中主要负责的是其纳曲酮植入剂（SK1801/SK2007/SK1808）等研发管线的研发工作，公司的相关技术研发工作对其个人并不存在重大依赖，主要原因包括：

一方面，在近 20 年的持续研发过程中，公司已形成了长效缓控释植入剂技术的完整技术研发平台，在该技术平台的形成及运作过程中，各研发人员分工协作，各司其职，例如，在纳曲酮植入剂商业化生产工艺研究过程中，王实强主要承担总体负责和方向性指导工作，而公司的其他主要生产工艺研究人员

（李远、徐源东、刘俊武、刘庆哲）在公司商业化生产工艺的研究和最终确定、定制化设备的选型和确定等方面都发挥了重大作用。综上，该技术平台的最终形成是公司研发团队集体智慧和努力的成果，在这个过程中，通过研发团队的通力协作、互相学习，公司构建了一支专业过硬、经验丰富的研发团队。因此，即使在该技术平台形成过程中曾发挥过重要作用的部分关键人员发生离职情形，公司也能够依托于已形成的完整技术平台和已打造的高素质研发团队持续从事长效缓控释植入剂研发工作。

另一方面，随着公司研发团队技术实力的逐步拓展，除纳曲酮植入剂外，公司亦在新型毒品、戒烟等成瘾治疗领域，中枢神经系统疾病治疗领域、传染病治疗领域等开展产品布局，并新立项并持续推进了包括 SK1908、SK2109、SK2110、SK2004 等在内的一系列新研发管线，该等研发管线均由公司其他研发人员负责。

综上，虽然王实强对公司核心技术及产品的贡献较大，但结合公司已形成的技术平台、技术团队以及新研发管线等各个方面分析，公司的研发工作对其不存在重大依赖。

（二）王实强担任中药研究所副所长期间参与公司纳曲酮植入剂研发，目前为公司董事、高管和核心技术人员，同时仍担任中药研究所研究员。上述事项是否符合相关法规规定以及中医药研究院内部管理规定

1989 年 7 月至 **2023 年 4 月**，王实强先后任湖南省中医药研究院中药研究所助理研究员、副研究员、研究员、副所长（副所长职务期间为 2001 年 12 月至 2018 年 2 月），**王实强于 2023 年 4 月达到法定退休年龄，退休后与湖南中医药研究院中药研究所的人事劳动关系已终止**；2018 年 3 月至 2022 年 2 月，任善康有限总工程师、董事（董事职务于 2019 年 11 月起担任）；2022 年 2 月至今，任善康医药董事、副总经理、总工程师。

王实强先生参与公司纳曲酮植入剂研发项目可分为两个阶段：1、在发行人成立以前，负责纳曲酮植入剂的药学部分研究；2、在发行人成立以后，在发行人处全职从事研发工作，全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，制剂处方工艺研究及产业化工作。具体情况如下：

1、在发行人成立以前，王实强曾作为湖南省中医药研究院委派的项目负责人参与纳曲酮植入剂药学部分研究

纳曲酮植入剂临床前研究阶段，深圳思沃与湖南省中医药研究院签署《技术开发（委托）合同》，约定深圳思沃委托湖南省中医药研究院研究开发“纳曲酮植入剂药学研究”项目，王实强作为湖南省中医药研究院委派的项目负责人参加了纳曲酮植入剂的药学部分研究。此次系王实强基于技术开发委托合同关系而参与纳曲酮研发项目，不存在兼职情形，符合中医药研究院内部规定，无需适用《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》等相关兼职规定。

2、在发行人成立以后，王实强在发行人处全职从事研发工作，并基于个人保留退休待遇需求，同时保留中药研究所研究员职位，王实强于 2023 年 4 月达到法定退休年龄，退休后与中药研究所的人事劳动关系已终止

2018 年 2 月，王实强辞去湖南省中医药研究院中药研究所副所长的领导职务，仅保留其研究员职务，**2023 年 4 月王实强达到法定退休年龄，退休后其与中药研究所的人事劳动关系已终止。**2018 年 3 月，王实强入职善康有限**全职从事研发工作。**2018 年 3 月至 **2023 年 4 月**，王实强存在作为湖南省中医药研究所研究员并在发行人处任职的情形。

王实强作为湖南省中医药研究所研究员并在发行人处任职的情形符合关于科研所人员兼职的相关规定，具体情况如下：

相关规定	发文单位	相关主要内容	适用情况
《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》（中组发［2013］18 号）	中组部	对“党政领导干部”在企业兼职进行规范管理，而“其他领导干部”参照 18 号文执行（并非按照 18 号文执行），各地区各部门各单位可根据 18 号文精神，按照干部管理权限，制定相应的管理实施办法进行规范管理。	王实强在 2018 年 2 月之前担任副所长，为科研所内设机构领导人员，属于 18 号文中的“其他领导干部”范畴。2018 年 2 月后，王实强辞去领导干部职务，由于其不属于中央管理的干部，因此辞去副所长职
《执行中组发［2013］18 号文件有关问题的答复意见》	中组部	明确了 18 号文中“党政领导干部”、“其他领导干部”等界定范围及相关执行规范，其中，“其他领导干部”主要包括国有企业、国有金融企业等单位及其内设机构和子公司的领导人员，以及未列入参照公务员	

相关规定	发文单位	相关主要内容	适用情况
		法管理的事业单位及其内设机构的领导人员。	务后可不再按照领导人员管理，无需适用《关于进一步规范党政领导干部在企业兼职（任职）问题的意见》等相关党政领导干部在企业兼职（任职）规定。
《关于改进和完善高校、科研院所领导人员兼职管理有关问题的问答》（《组工通讯》2016 年第 33 期）	中组部	除中央管理的干部外[18]，高校、科研院所领导班子中的“双肩挑”[19]人员、所属的院系所和内设机构领导人员不担任领导职务后，其兼职可不再按照领导人员管理。	
《中华人民共和国促进科技成果转化法》（2015 年修正）	人大常委	国家鼓励研究开发机构、高等院校与企业及其他组织开展科技人员交流，根据专业特点、行业领域技术发展需要，聘请企业及其他组织的科技人员兼职从事教学和科研工作，支持本单位的科技人员到企业及其他组织从事科技成果转化活动。	相关法律法规支持科研院所的科研人员通过兼职、在职创业、离岗创业等方式进行科技成果转化。
《关于支持和鼓励事业单位专业技术人员创新创业的指导意见》（人社部规〔2017〕4 号）	人社部	支持和鼓励事业单位专业技术人员离岗创新创业。对离岗创办科技型企业的，按规定享受国家创业有关扶持政策。事业单位与离岗创业人员应当订立离岗协议，约定离岗事项、离岗期限、基本待遇、保密、成果归属等内容，明确双方权利义务，同时相应变更聘用合同。离岗创业项目涉及原单位知识产权、科研成果的，事业单位、离岗创业人员、相关企业可以订立协议，明确收益分配等内容。	
《人力资源社会保障部关于进一步支持和鼓励事业单位科研人员创新创业的指导意见》（人社部发〔2019〕137 号）	人社部	加大对兼职创新、在职创办企业人员的政策支持。兼职创新、在职创办企业人员可以在兼职单位或者创办企业申报职称。到企业兼职创新的人员，与企业职工同等享有获取报酬、奖金、股权激励的权利，国家另有规定的从其规定。	

[18] 中央管理的干部又称“中管干部”。指在中组部备案的干部，其任免权在中共中央，中组部在“中管干部”任命上有建议权，一般“中管干部”为副部级以上。

[19] “双肩挑人员”是指同时在管理岗位和专业技术岗位两类岗位上任职的人员。

综上，2018 年 3 月至 **2023 年 4 月**王实强作为中药研究所研究员并在发行人处兼职的情形符合相关法律法规的规定。

根据王实强本人说明，2018 年 3 月至今王实强均在发行人全职从事研发工作，**2018 年 3 月至 2023 年 4 月王实强**在湖南省中医药研究院中药研究所担任研究员职务系其为保留退休待遇所担任的名誉职位，**王实强在 2023 年 4 月已达到法定退休年龄，退休后与中药研究所的人事劳动关系已终止。**

湖南省中医药研究院已出具《确认函》，确认王实强在善康医药任职情况不违反湖南省中医药研究院相关内部规章，不违反湖南省中医药研究院与其签订的人事合同，不存在与湖南省中医药研究院产生竞业禁止或利益冲突的情形；王实强在善康医药的任职以及领薪行为已履行相关程序，湖南省中医药研究院未发现违反有关法律法规、规范性文件和相关政策的规定的情况。因此，王实强在发行人任职情况已履行相关程序并且不违反研究院相关内部规章。

综上，王实强担任中药研究所副所长期间参与公司纳曲酮植入剂研发，目前为公司董事、高管和核心技术人员，同时 **2018 年 3 月至 2023 年 4 月王实强曾**担任中药研究所研究员，**上述兼职情形**符合《中华人民共和国促进科技成果转化法》《关于支持和鼓励事业单位专业技术人员创新创业的指导意见》等相关法规规定，不存在违反湖南省中医药研究院内部管理规定的情形。**王实强在 2023 年 4 月已达到法定退休年龄，退休后与中药研究所的人事劳动关系已终止。**

（三）公司国内相关发明专利是否均已授权，或处于待授权状态，相关发明专利应用于主营业务的情况。公司对核心技术产品的知识产权保护情况，相关保护是否充分。核心技术产品来源是否合法合规，是否存在纠纷或潜在纠纷

1、公司国内相关发明专利授权情况以及相关发明专利应用于主营业务的情况

截至本回复意见出具日，发行人国内相关发明专利共有 **14** 项已获得授权，**15** 项正在申请中。

发行人的主营业务为主要从事以预防阿片类毒品复吸、治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物等创新药的研发、生产和销售，是一家拥有自主知识产权和全球视野的国际化创新药研发企业，致力于打造成瘾治疗的“中国方案”。

发行人国内相关发明专利的授权状态及应用于发行人主营业务的情况具体如下：

序号	专利名称	专利号/申请号	申请日期	状态	是否应用于发行人主营业务	对应发行人主营业务领域
1	一种用于戒毒的长效缓释制剂及其制备方法和用途	200610152903.7	2006/9/19	已授权	是	精神活性物质成瘾
2	一种长效纳曲酮植入剂及其制备方法	201110457641.6	2011/12/31	已授权	是	精神活性物质成瘾
3	双硫仑植入剂及其制备方法	201510270204.1	2015/5/22	已授权	是	精神活性物质成瘾
4	一种利培酮植入剂及其制备方法	201510291005.9	2015/6/1	已授权	是	中枢神经系统疾病
5	一种纳曲酮植入剂的制备方法	201810961459.6	2018/8/22	已授权	是	精神活性物质成瘾
6	一种纳曲酮植入剂包膜工艺及其应用	201810963225.5	2018/8/22	已授权	是	精神活性物质成瘾
7	一种纳曲酮植入剂微球压片工艺	201810963228.9	2018/8/22	已授权	是	精神活性物质成瘾
8	一种帕利哌酮植入剂及其制备方法	201811322736.5	2018/11/8	已授权	是	中枢神经系统疾病
9	一种氟哌噻吨美利曲辛微球及其制备方法	202011091871.0	2020/10/13	已授权	是	中枢神经系统疾病
10	一种治疗重度抑郁症的组合物	202011400073.1	2020/12/2	已授权	是	中枢神经系统疾病
11	一种用于治疗空洞型肺结核的长效缓释凝胶	202011401013.1	2020/12/2	已授权	是	传染病
12	一种用于治疗肺结核的异烟肼干粉吸入剂	202011412789.3	2020/12/4	已授权	是	传染病
13	一种用于减轻或消除阿片戒断综合症的药物组合物及应用	202011431216.5	2020/12/7	已授权	是	精神活性物质成瘾
14	**纳曲酮和利培酮的复方缓释植入剂及其制备方法和应用**	**202211195550.4**	**2022/9/28**	**已授权**	**是**	**精神活性物质成瘾**
15	一种植入剂包膜装置	201810963227.4	2018/8/22	待授权	是	精神活性物质成瘾
16	植入剂自动包膜装置及包膜工艺	201810961447.3	2018/8/22	待授权	是	精神活性物质成瘾
17	一种植入剂包膜及干燥装置	201810962647.0	2018/8/22	待授权	是	精神活性物质成瘾
18	一种聚乳酸微球中微量聚乙烯醇的定量提取和分析方法	202011271147.6	2020/11/13	待授权	是	精神活性物质成瘾；中枢神经系统疾病

序号	专利名称	专利号/申请号	申请日期	状态	是否应用于发行人主营业务	对应发行人主营业务领域
19	一种难溶性植入剂无菌检查方法及无菌过滤装置	202110642280.6	2021/6/9	待授权	是	精神活性物质成瘾；中枢神经系统疾病
20	一种治疗行为成瘾的组合物	202111044170.6	2021/9/7	待授权	是	行为成瘾
21	一种用于治疗肿瘤的盐酸纳曲酮微丸及其制备方法	202210312641.5	2022/3/28	待授权	是	自身免疫病治疗
22	一种治疗胰腺癌的联用药物及其应用	202210835461.5	2022/7/15	待授权	是	肿瘤及自身免疫病治疗
23	包含伐尼克兰的缓释制剂及其制备方法	202210976295.0	2022/8/15	待授权	是	精神活性物质成瘾
24	一种长效缓控释植入剂的制备方法	202210981508.9	2022/8/15	待授权	是	精神活性物质成瘾；中枢神经系统疾病
25	一种多奈哌齐缓释植入剂及其制备方法和用途	202211283427.8	2022/10/20	待授权	是	中枢神经系统疾病
26	纳曲酮原位凝胶鼻喷剂及其制备方法和应用	202211382960.X	2022/11/7	待授权	是	呼吸系统疾病
27	**丁丙诺啡植入剂及其制备方法**	**202310472238.3**	**2023/4/25**	**待授权**	**是**	**中枢神经系统疾病**
28	**药物组合物在制备防止大麻复吸的药物中的应用**	**202311655939.7**	**2023/12/1**	**待授权**	**是**	**精神活性物质成瘾**
29	**一种纳曲酮和利培酮复方缓释组合物[注]**	**202011243436.5**	**2020/12/10**	**待授权**	**是**	**精神活性物质成瘾**

注：第 29 项专利系 PCT 国际申请进入中国

综上，发行人的国内相关发明专利均应用于主营业务。

2、发行人对核心技术产品知识产权的保护情况

（1）公司采取了专利及技术秘密相结合的方式，对公司核心技术产品进行全方位的保护

公司主要从事以预防阿片类毒品复吸、治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物等创新药的研发、生产和销售，是一家拥有自主知识产权和全球视野的国际化创新药研发企业，致力于打造成瘾治疗的“中国方案”。公司的核心产品纳曲酮植入剂，公司核心技术为以长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系

统创新研发平台。

在专利保护方面：公司通过申请国内外发明专利以及实用新型专利和外观设计专利对核心技术、改良型新药的配方和制备方法等方面进行有效的专利保护，例如在公司核心技术长效缓控释植入剂技术方向，发行人共取得相关国内外发明专利 **11** 项及国内实用新型专利 4 项，上述专利在公司生产研发关键环节起到关键保护作用。

在技术秘密保护方面：核心产品纳曲酮植入剂研发和生产涉及到辅料控释系统的设计、药用辅料的材料筛选、高分子缓释辅料的分子量筛选、合成以及精制以及制剂的制粒、压片、包衣等多个关键环节，这些环节所涉及的技术环节、工艺控制参数指标较多，系影响纳曲酮植入剂产品质量的关键环节，公司在这些关键环节上建立了多层级的技术秘密保护机制：（1）对于关键环节的研发记录、实验和技术控制参数，采取了必要的 IT 数据加密方式；（2）公司研发和生产过程施行严格的保密措施，例如规定在生产现场非生产人员不得进入车间、针对不同工序的人员设置对应权限的门禁系统、对于核心的生产环节设置双重门禁；（3）为了避免员工泄露因工作原因知悉的知识产权相关信息，发行人与重要的管理和技术研发人员均签订了《员工保密与竞业禁止限制协议书》和《保密协议》；（4）公司采购的生产设备大部分系公司根据自身的技术、工艺需求定制化生产，公司与相关厂商签订了保密协议，同时由于是高度定制化设备，且核心参数、工艺掌握在公司手中，从外部采购设备不会造成公司核心技术的泄漏；（5）公司与委托的 CRO 机构签订的技术服务合作合同中对保密信息的范围作出明确规定，并约定服务过程中涉及的知识产权归属。

（2）公司内部已建立完善的知识产权管理制度

公司已制定知识产权相关管理制度，对公司知识产权的归属和保密制度作了明确的约定。在此基础上，公司指派专人负责知识产权的管理，在已有的内部制度基础上进一步优化对知识产权的保护工作，不断完善知识产权管理体系和知识产权管理文件，强化员工对公司知识产权的保护意识。

（3）公司关于知识产权的维权情况

公司在经营研发过程中一旦发现有知识产权受到侵犯的情形，会立即采取

相应的维权措施，具体情况详见本回复意见“问题 6 关于历史沿革和湖南赛沃”之“（六）未结诉讼的进展情况及影响”相关回复内容，上述诉讼并没有导致公司核心技术的泄露。

综上，公司对核心技术产品的知识产权相关保护充分。

3、核心技术产品来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷

公司目前的核心技术产品为纳曲酮植入剂（分别用于预防阿片类毒品成瘾患者脱毒后的复吸和用于治疗酒精使用障碍两个适应症），公司完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，核心技术产品来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。具体情况详见本回复意见之“问题 6、关于历史沿革和湖南赛沃”之“一、发行人说明事项”之“（二）发行人是否完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，是否存在纠纷或潜在纠纷。发行人后续能否独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书，是否需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，是否存在障碍”相关回复内容。

（四）王实强国家科学技术进步奖的具体情况，是否与公司技术产品存在联系。

王实强研究方向主要包括“长效控释制剂的研究与开发”和“中草药有效成分的提取、分离、鉴定”两大领域。

王实强获得国家科学技术进步奖的项目为中药超微粉体关键技术的研究及产业化，证书号为 2009-J-234-2-08-R07，奖励等级为二等。超微粉体技术为将物质经过超微粉碎后进行应用的高新技术，用于中药饮片的加工生产可节省大量药材资源，取得较好的社会和经济效益。该项研究采用不同粉碎技术（气流粉碎、振动粉碎、低温粉碎）对 400 味常用中药进行破壁粉碎，通过干法或湿法制粒制成单味中药超微饮片，解决了中药超微粉体的技术关键，为确保其使用安全与有效提供了保证。王实强获得的上述国家科学技术进步奖系其“中草药有效成分的提取、分离、鉴定”领域的研发成果，而非“长效控释制剂的研究与开发”领域的研发成果。

发行人技术产品主要与长效缓控释技术相关，而与王实强上述国家科学技

术进步奖项目涉及的超微粉体技术不存在联系。根据王实强个人出具的确认函，该项国家科学技术进步奖与公司技术产品之间不存在联系。

基于王实强获得的国家科学技术进步奖与公司技术产品之间不存在联系，为了更清晰准确地阐述发行人的主营业务情况，发行人已在招股说明书中“第四节 发行人基本情况”中发行人董事、监事、高级管理人员及核心技术人员的简要情况章节和“第五节 业务与技术”中公司主营业务情况章节中删除关于“王实强获得科学技术进步奖”的相关表述。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

发行人律师执行了如下主要核查程序：

1、查阅了湖南省中医药研究院中药研究所、王实强和善康有限签订的工作人员工作协议书、王实强的简历、调查表、**退休证明文件**及其出具的说明；

2、查阅了深圳思沃和湖南中医药研究院签订的《技术开发（委托）合同》；

3、查阅了科研所人员兼职的相关法律规定；

4、查阅了湖南省中医药研究院出具的关于王实强任职及知识产权归属的确认函；

5、查阅了发行人的专利文件清单、专利证书、专利申请受理通知书以及发行人出具的关于专利应用于主营业务的说明并核对互联网公开信息；

6、查阅了发行人保密制度并访谈了发行人信息专利部负责人，取得了发行人出具的关于生产研发方面知识产权保护措施的说明；

7、查阅了发行人与员工签订的《员工保密与竞业禁止限制协议书》《保密协议》和与 CRO 机构签订的相关技术服务合同。

（二）核查意见

经核查，发行人律师认为：

1、王实强担任中药研究所副所长期间参与公司纳曲酮植入剂研发，目前为公司董事、高管和核心技术人员，同时 **2018 年 3 月至 2023 年 4 月王实强曾**担

任中药研究所研究员，**上述兼职情形**符合《中华人民共和国促进科技成果转化法》《关于支持和鼓励事业单位专业技术人员创新创业的指导意见》等相关法规规定，不存在违反湖南省中医药研究院内部管理规定的情形。**王实强在 2023 年 4 月已达到法定退休年龄，退休后与中药研究所的人事劳动关系已终止；**

2、发行人目前拥有国内已授权发明专利 14 项，待授权发明专利 15 项，发行人发明专利均用于公司主营业务。发行人对核心技术产品的知识产权保护充分，核心技术产品来源合法合规，不存在纠纷或潜在纠纷。

问题 6、关于历史沿革和湖南赛沃

根据招股说明书，（1）发行人主要技术产品来源于湖南赛沃。湖南赛沃成立于 2011 年，系尹述贵与李金龙、李金禄等人成立的一家戒毒药物研发企业；（2）远致富海等新投资人先以 2500 万元价格收购湖南赛沃的全部股权及资产，并与尹述贵在深圳新设善康有限，善康有限再以约 300 万元收购湖南赛沃主要资产，继续从事戒毒药物研发；（3）善康有限收购的湖南赛沃资产包括发明专利、专利申请、注册商标和临床批件以及部分固定资产。临床批件的申请人分别为深圳思沃（湖南赛沃子公司）与湖南省中医药研究院中药研究所（以下简称中药研究所）以及湖南赛沃与中药研究所；（4）目前，发行人以及湖南赛沃存在两宗未结诉讼，对手方均为朔州锦益康。湖南赛沃与朔州锦益康曾约定从事纳曲酮植入剂内部制剂的研发生产相关事项；（5）2019 年 12 月，远致富海等股东以对发行人 2000 万元债权转股。

请发行人说明：（1）湖南赛沃的基本情况，包括历史沿革情况，主要资产、人员和技术产品情况，投资人背景情况。除被发行人收购的资产外，湖南赛沃其他主要资产、人员和技术产品的去向和现状；（2）发行人是否完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，是否存在纠纷或潜在纠纷。发行人后续能否独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书，是否需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，是否存在障碍；（3）远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格差异较大的原因及合理性，上述事项是否存在纠纷或潜在纠纷，善康有限收购

湖南赛沃主要资产价格是否公允，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求；（4）湖南赛沃的业务开展情况，从事内部制剂业务的情况，湖南赛沃及其主要人员在经营过程中是否存在违法违规情形或风险，另行成立善康有限的合理性，关于上述事项的说明是否充分完整，是否存在应披露未披露事项；（5）公司借入资金时是否从债权方实际获得了资金及资金的实际使用情况，债转股价格的公允性，债转股相关事项履行的决策和审批程序，是否合法合规；（6）未结诉讼的进展情况及影响。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题并发表明确意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）湖南赛沃的基本情况，包括历史沿革情况，主要资产、人员和技术产品情况，投资人背景情况。除被发行人收购的资产外，湖南赛沃其他主要资产、人员和技术产品的去向和现状

1、湖南赛沃的历史沿革情况

（1）2011 年 5 月，湖南赛沃成立，注册资本 1,000.00 万元

2011 年 5 月，发起人李金龙、尹述贵、李金禄共同召开创立大会暨第一次股东大会，同意设立湖南赛沃药业股份有限公司。湖南赛沃设立时注册资本为 1,000.00 万元，其中股东李金龙认缴注册资本 480.00 万元，占比为 48.00%，股东尹述贵认缴注册资本 420.00 万元，占比 42.00%，股东李金禄认缴注册资本 100.00 万元，占比 10.00%。

2011 年 5 月，发起人李金龙、尹述贵、李金禄共同签署《公司章程》。

2011 年 5 月，湖南茗荃联合会计师事务所出具湘茗荃会验字（2011）NY-54 号《验资报告》，验证截至 2011 年 5 月 12 日，湖南赛沃已收到全体股东首次缴纳的注册资本（实收资本）合计人民币 300.00 万元整，其中李金龙以货币出资 144.00 万元，尹述贵以货币出资 126.00 万元，李金禄以货币出资 30.00 万元。

2011 年 5 月，湖南赛沃获得宁乡县工商行政管理局核发的《营业执照》。湖南赛沃成立时的股份结构及其出资情况如下：

序号	股东姓名	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	出资比例（%）
1	李金龙	480.00	144.00	48.00
2	尹述贵	420.00	126.00	42.00
3	李金禄	100.00	30.00	10.00
合计		**1,000.00**	**300.00**	**100.00**

（2）2013 年 3 月，企业类型变更为有限公司

2013 年 3 月，湖南赛沃召开股东会，同意公司的名称变更为湖南赛沃药业有限公司，企业类型变更为有限责任公司。

2013 年 3 月，湖南赛沃完成工商变更登记手续。本次企业类型变更为有限公司后，湖南赛沃的股权结构未发生变更。

（3）2013 年 5 月，注册资本由 1,000.00 万元减少至 300.00 万元

2013 年 3 月，湖南赛沃召开股东会，同意公司注册资本由 1,000.00 万元减少至 300.00 万元，公司股东各方按同等比例减资。本次减资后股东李金龙认缴出资额由 480.00 万元减至 144.00 万元（减少认缴注册资本 336.00 万元）；股东尹述贵认缴出资额由 420.00 万元减至 126.00 万元（减少认缴注册资本 294.00 万元）；股东李金禄认缴出资额由 100.00 万元减至 30.00 万元（减少认缴注册资本 70.00 万元）。

2013 年 3 月，湖南赛沃在《当代商报》上发布了《湖南赛沃药业有限公司减少注册资本公告》。

2013 年 5 月，湖南美好未来联合会计师事务所出具湘美好未来会验字（2013）NY-41 号《验资报告》，验证截至 2013 年 5 月 10 日，湖南赛沃已减少注册资本 700 万元，其中减少李金龙认缴出资 336.00 万元，减少尹述贵认缴出资 294.00 万元，减少李金禄认缴出资 70.00 万元。变更后的注册资本与实收资本均为 300.00 万元。

2013 年 5 月，湖南赛沃完成工商变更登记手续。本次变更完成后，湖南赛沃股权结构如下：

序号	股东姓名	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	出资比例（%）
1	李金龙	144.00	144.00	48.00
2	尹述贵	126.00	126.00	42.00
3	李金禄	30.00	30.00	10.00
合计		**300.00**	**300.00**	**100.00**

（4）2015 年 6 月，第一次股权转让

2015 年 5 月，湖南赛沃召开股东会，同意股东尹述贵将其所持公司 42.00%的股权以 126.00 万元的价格转让给尹建华。尹建华系尹述贵的弟弟，由于尹述贵长期出差，因此由尹建华代为持有股权，本次转让双方未实际支付对价。

同日，尹述贵与尹建华签署《股权转让协议》。

2015 年 6 月，湖南赛沃完成工商变更登记手续。本次变更完成后，湖南赛沃股权结构如下：

序号	股东姓名	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	出资比例（%）
1	李金龙	144.00	144.00	48.00
2	尹建华	126.00	126.00	42.00
3	李金禄	30.00	30.00	10.00
合计		**300.00**	**300.00**	**100.00**

（5）2017 年 9 月，第二次股权转让

2017 年 8 月，湖南赛沃召开股东会，一致同意李金龙、尹建华、李金禄将其持有的湖南赛沃 100.00%股权转让给远致富海、深圳紫金港和深圳佳合，具体情况如下：

转让方	受让方	转让出资额（万元）	转让对价（万元）	价格
李金龙	远致富海	88.425	736.875	8.33 元/注册资本
	深圳佳合	10.575	88.125	
	深圳紫金港	45.000	375.000	
尹建华	远致富海	126.000	1,050.000	
李金禄	深圳紫金港	30.000	250.000	

同日，李金龙、尹建华、李金禄与远致富海、深圳佳合、深圳紫金港、湖南赛沃签署《湖南赛沃药业有限公司股权转让协议》。

2017 年 9 月，湖南赛沃完成工商变更登记手续。本次变更完成后，湖南赛沃股权结构如下：

序号	股东姓名	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	出资比例（%）
1	远致富海	214.425	214.425	71.475
2	深圳佳合	10.575	10.575	3.525
3	深圳紫金港	75.000	75.000	25.000
合计		**300.000**	**300.00**	**100.000**

2、主要资产、人员和技术产品情况

2017 年进行股权转让及资产处置时，湖南赛沃因资金原因难以继续开展纳曲酮植入剂的研究活动，因此逐步缩减人员，暂停研发活动，除核心管理团队人员外，仅有少量的研发人员和实验员，主要固定资产为车辆、办公用品、中试车间设备（如空压机、包衣机）、药学试验设备（如激光测径仪、轧盖机）、内部制剂生产设备（如净化工程线、液湘色普仪），主要无形资产为所申请的专利技术、注册商标及纳曲酮植入剂临床批件。

在进行股权转让及资产处置时，湖南赛沃主要技术产品为纳曲酮植入剂相关的专利技术。此外，湖南赛沃未开展研发并形成其他技术产品。

3、投资人背景情况

（1）湖南赛沃收购事项完成前投资人背景情况

湖南赛沃的设立人为尹述贵、李金龙、李金禄。其中，尹述贵为湖南赛沃的核心创始人，也是湖南赛沃的实际经营者和管理负责人，负责组建并实际管理湖南赛沃的经营团队和核心研发团队，李金龙、李金禄为专业投资人。2015 年 6 月，尹述贵将其持有的湖南赛沃股权转让给其弟弟尹建华，本次转让实际为尹建华替尹述贵代持湖南赛沃的股权。

李金龙与李金禄为尹述贵早期的商业合作伙伴，也是专业投资人。李金龙和李金禄系兄弟关系，在通信、软件、信息、传媒、服装、批发零售业等多个领域均有投资，因看好戒毒药物研制的项目前景，与尹述贵合作开展该戒毒药物项目的研发。

（2）湖南赛沃收购事项完成后投资人背景情况

2017 年 9 月，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合完成对湖南赛沃的收购。远致富海和深圳紫金港为专业的投资机构，与研发团队接洽后看好纳曲酮植入剂研发项目未来发展和在戒毒领域的广阔应用前景，深圳佳合为远致富海的管理层跟投平台。

4、除被发行人收购的资产外，湖南赛沃其他主要资产、人员和技术产品的去向和现状

通过《资产转让协议》，湖南赛沃将其名下具有继续使用价值的主要固定资产及无形资产均转让给发行人，转让完成后，湖南赛沃剩余的固定资产基本无价值，已做报废处理。发行人成立后，原湖南赛沃主要员工与湖南赛沃解除了劳动关系，与发行人签署劳动合同，湖南赛沃仅剩一名员工处理工商等行政事务。湖南赛沃已将纳曲酮植入剂的相关技术全部转让给发行人，在进行股权转让及资产处置后，湖南赛沃不存在其他技术产品。

（二）发行人是否完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，是否存在纠纷或潜在纠纷。发行人后续能否独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书，是否需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，是否存在障碍

1、发行人完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷

（1）发行人已完整受让湖南赛沃所持有的纳曲酮植入剂临床Ⅰ期、Ⅱ/Ⅲ期批件及所涉专利技术

纳曲酮植入剂最初由深圳思沃开始研发。2012 年 11 月，深圳思沃与湖南省中医药研究院中药研究所共同作为申请人取得纳曲酮植入剂的Ⅰ期药物临床试验批件。2016 年 11 月，深圳思沃完成企业注销登记手续，因深圳思沃系湖南赛沃的全资子公司，其权利义务与资产由湖南赛沃承继。

2017 年 12 月，湖南赛沃召开股东会决议将包含纳曲酮植入剂临床试验批件在内的无形资产（5 项发明专利、1 项专利申请、10 项注册商标和 2 项临床批件）和部分固定资产（机器设备为主）转让给善康有限。

2017 年 12 月，湖南赛沃与发行人签订《资产转让协议》，湖南赛沃将其名

下的部分无形资产（5 项发明专利、1 项专利申请、10 项注册商标和 2 项临床批件）和部分固定资产（机器设备为主）转让给善康有限。

2017 年 12 月，发行人（甲方）与湖南赛沃（乙方）签订《关于纳曲酮植入剂临床试验批件的转让协议》，约定“乙方将纳曲酮植入剂 I 期、Ⅱ/Ⅲ期药物临床批件及其所有相关的知识产权（包括技术资料等）转让给甲方……乙方必须配合甲方完成在食品药品监督管理局等主管机构办理临床批件权利人变更的所有相关法律手续。本协议签署后，甲方即有权作为申办方完成纳曲酮植入剂Ⅱ/Ⅲ期临床试验工作，所有的费用由甲方承担；由此获得的所有知识产权归甲方所有。在甲方进行纳曲酮Ⅱ/Ⅲ期临床试验过程中，如果需要乙方提供情况说明或资质证明，乙方应积极配合。”

根据《药品注册管理办法》第二十九条第三款，“申办者发生变更的，由变更后的申办者承担药物临床试验的相关责任和义务。”因此，湖南赛沃将临床批件转让给发行人符合法律法规相关规定，纳曲酮植入剂临床试验的后续责任和义务由发行人承担。

2017 年 12 月，湖南赛沃与发行人已就转让的各项已授权专利及专利申请权分别签订《专利权转让合同》、《专利申请权转让合同》，将相关专利/专利申请的全部权益（包括优先权）转让给发行人。截至目前，上述相关专利及专利申请权的转让已并取得了中华人民共和国国家知识产权局出具的手续合格通知书，完成了专利权人/申请人的变更手续。

综上，发行人已完整取得纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权。

（2）湖南省中医药研究院中药研究所作为纳曲酮植入剂药学部分的受托研究方，并作为纳曲酮植入剂的Ⅰ期、Ⅱ/Ⅲ期药物临床试验批件共同申请人，根据《技术开发（委托）合同》及其出具的确认函，明确其不拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利

湖南省中医药研究院中药研究所为纳曲酮植入剂药学部分的受托研究方。2007 年 4 月，深圳思沃与湖南省中医药研究院签订《技术开发（委托）合同》，合同约定：研究开发成果的知识产权和申请专利的权利归属于深圳思沃；湖南省中医药研究院不得自行将研究开发成果转让给第三方；深圳思沃有权利用研

究开发成果进行后续改进，由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果及其权利归属，由深圳思沃享有。

2012 年 11 月，深圳思沃与湖南省中医药研究院中药研究所共同作为申请人取得纳曲酮植入剂的Ⅰ期药物临床试验批件。2017 年 4 月，湖南赛沃与湖南省中医药研究院中药研究所共同作为申请人取得纳曲酮植入剂的Ⅱ/Ⅲ期药物临床试验批件。

根据湖南省中医药研究院 2022 年 8 月出具的《湖南省中医药研究院关于深圳善康医药科技股份有限公司相关事项的确认函》，其确认：

“1、除上述《技术开发（委托）合同》所约定本院研究开发人员所享有的署名权和取得有关荣誉证书、奖励的权利（完成上述合同项目后，本院参与本项目的研究开发人员享有在有关技术成果文件上写明技术成果完成者的权利和取得有关荣誉证书、奖励的权利。奖励排名本院第一名、第四名，其它名次由委托方决定）外，本院对受委托完成的纳曲酮植入剂药学研究的研究开发成果、知识产权不享有任何经济权益，本院对善康医药享有的纳曲酮植入剂研究的研发成果、知识产权的相关权益无异议，不存在任何现有或潜在的异议、纠纷和权利主张。

2、本院对纳曲酮植入剂的药物临床试验批件（含一、二、三期）不享有任何经济权益和权利主张。

3、如未来纳曲酮植入剂申请药品注册证书，本院无权主张作为纳曲酮植入剂的药品注册证书申请人，无权主张作为纳曲酮植入剂的药品上市许可持有人，对纳曲酮植入剂药品注册证书和药品上市许可不享有任何权益，不存在任何现有或潜在的异议、纠纷和权利主张。

4、前述《技术开发（委托）合同》所约定的研发工作已于 2012 年 11 月完成，除该合同所约定的临床前药学研究工作以外，本院未以任何其他形式参与纳曲酮植入剂项目的研发过程。

5、本院与善康医药及其前身善康有限、深圳思沃、湖南赛沃之间就纳曲酮植入剂的研究项目、相关知识产权、临床批件、药品注册证书及药品上市许可等相关事项不存在任何纠纷或潜在纠纷。”

根据上述确认函，湖南省中医药研究院确认了其不拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，与发行人之间不存在纠纷或潜在纠纷。

同时，经“中国裁判文书网”、“全国法院被执行人信息查询系统”、“国家企业信用信息公示系统”等公示系统进行网络核查，善康医药与湖南赛沃、湖南省中医药研究院之间无相关的诉讼、争议等纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人已完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷。

2、发行人后续能否独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书，是否需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，是否存在障碍

（1）公司已独立提交纳曲酮植入剂的新药注册申请并获得受理，该过程无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合

公司纳曲酮植入剂 I 期临床批件、II/III 期临床批件的申请人非单一申请人，两个临床批件申请人分别为深圳思沃（湖南赛沃子公司）与湖南省中医药研究院中药研究所（以下简称“中药研究所”）以及湖南赛沃与中药研究所。2022 年 12 月，公司独立向 CDE 提交纳曲酮植入剂的新药注册申请并于 2023 年 2 月获得正式受理。

公司有权独立向 CDE 提交纳曲酮植入剂的新药注册申请，具体如下：

①发行人作为唯一权利人，完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷

发行人完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，系前述技术和相关知识产权、临床批件的唯一权利所有人，不存在纠纷或潜在纠纷，具体详见本小题之“1、发行人完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷”相关回复。

②独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书符合药品监管相关法规要求

2020 年 4 月，CDE 发布《药审中心关于药品上市注册申请确认持有人有关

事宜的通知》，主要内容如下：“新修订的《药品管理法》实施后提出的药品注册申请，不再受理两个和两个以上主体共同作为上市注册申请人的上市注册申请，上市注册申请批准后，该注册申请人自然成为上市许可持有人。”

根据《药品管理法》的相关规定，药品上市许可持有人享有依法从事研制、生产、经营等活动的权利并承担对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责的义务。

根据上述规定，善康医药作为纳曲酮植入剂有关技术知识产权和临床批件的唯一权利所有人，独立申请纳曲酮植入剂新药注册证书符合《药品管理法》的基本要求。纳曲酮植入剂产品上市注册申请批准后，善康医药自然成为唯一的上市许可持有人，享有依法从事研制、生产、经营等活动的权利并承担对药品研制、生产、经营、使用全过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责的义务。

③公司已就批件转让事项与申报主体情况与 CDE 进行沟通并获得认可

在善康有限成立后，公司及时将纳曲酮植入剂临床批件依法转让情况与申报主体情况向 CDE 进行详细说明，公司历次与 CDE 的沟通交流均以善康有限/善康医药的名义进行。

在提交纳曲酮植入剂新药证书申请文件环节，公司向 CDE 提交了包括纳曲酮植入剂药学研究、临床试验、非临床研究等在内的全套研究资料，并对公司与湖南赛沃或中药研究所的关系以及双方之间所涉及药物、处方、工艺、不存在专利权属纠纷等事项进行了充分的阐述说明。

公司批件转让事项与申报主体情况获得了 CDE 的实质性认可，公司独立提交的纳曲酮植入剂的新药注册申请顺利获得 CDE 受理。

综上，在受理阶段，公司已独立提交纳曲酮植入剂的新药注册申请并获得受理，无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。

（2）获得受理后，公司纳曲酮植入剂新药注册申请后续审评程序中可能需要湖南赛沃或中药研究所配合或协助的情况

根据我国药品注册相关法律法规，新药注册申请通过受理环节后，后续药

品注册证书审评程序包括技术审评、注册核查、注册检验（以上三个环节为并行，俗称“三合一审查”）、通用名核准和行政审批。后续药品注册证书审评程序各个环节主要工作内容、是否需要湖南赛沃或中药研究所配合、协助事项等具体情况如下：

序号	审评程序	主要工作内容	是否存在可能需要湖南赛沃或中药研究所配合事项	需要协助或配合事项是否存在障碍
1	技术审评	对药品上市许可注册申请资料进行技术审评，确定研究的科学性、合理性、完整性等。	否，若公司的药学、药理毒理、临床、统计等方面的材料不符合专业要求，则可能存在被相关部门要求补充材料、补充相关试验。 根据《资产转让协议》以及《技术开发（委托）合同》，湖南赛沃和中药研究所已将有关纳曲酮植入剂的全部技术资料和研发成果转让至发行人，因此若被相关部门要求补充材料、补充相关试验应由发行人自行进行补充，无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。	不适用
2	注册核查	开展注册核查，核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件，检查药品研制的合规性、数据可靠性等，对研制现场和生产现场开展的核查活动。在现场核查过程中，将同步进行上市前药品生产质量管理规范检查（即 GMP 符合性检查）。	**可能有需要中药研究所配合事项:** **有需要中药研究所配合的事项的主要是研制现场核查环节，研制现场核查是指**药品监督管理部门对所受理的药品注册申请的研制情况进行实地确证，对原始记录进行审查，确认申报资料真实性、准确性和完整性，研制现场核查一般以临床试验相关批次为起点，直至商业规模生产工艺验证批次前为止。必要时，可前溯至研究立项、处方筛选、工艺优化等研究内容。 由于湖南赛沃的技术成果及临床批件等已转让给善康医药并由善康医药负责纳曲酮植入剂的后续研究工作，因此所涉及的研制现场核查义务由善康医药承接，研制现场核查原则上无需湖南赛沃进行协助或配合。 中药研究所参与了纳曲酮植入剂部分药学研究，属于临床前研究阶段，一般情形下无需对中药研究所进行研制现场核查。若对中药研究所进行研制现场核查，中药研究所需配合向审核查验中心提供药学部分研究数据的真实性、一致性以及可追溯性。	否，中药研究所已出具确认函，愿意在纳曲酮植入剂新药注册申请的后续流程中予以协助或配合。
			生产现场检查：药品监督管理部门对所受理药品注册申请批准上市前的样品批量生产过程等进行实地检查，确认其是否与核定的或申报的生产工艺相符合，湖南赛沃和中药研究所未涉及样品批量生产环节，因此无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。	不适用

序号	审评程序	主要工作内容	是否存在可能需要湖南赛沃或中药研究所配合事项	需要协助或配合事项是否存在障碍
3	注册检验	开展注册检验，包括标准复核和样品检验。标准复核，是指对申请人申报药品标准中设定项目的科学性、检验方法的可行性、质控指标的合理性等进行的实验室评估。样品检验，是指按照申请人申报或者药品审评中心核定的药品质量标准对样品进行的实验室检验。	检查部门已按规定将抽取样品送至中国食品药品检定研究院公司，该样品由公司提供，不涉及湖南赛沃与中医药研究所，无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。	不适用
4	通用名核准	国家药典委员会开展通用名核准。由于纳曲酮植入剂是改良型新药，未曾收载入国家药典，国家药典委员会需要对申请人自行拟定的通用名进行核准。	通用名核准流程仅是对产品商用名称进行核准的流程，无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。	不适用
5	行政审批	国家药监局开展行政审批，收到来自CDE的综合审评结论后，依据审评结论进行制证等行政审批流程。	在“三合一审查”通过后，后续审批流程仅是根据已核定的通用名以及根据“三合一”审查的结果进行制证的流程，无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合。	不适用

根据上表所述，公司后续药品注册证书申请流程中仅注册核查环节可能需要中药研究所配合或协助，中药研究所已出具确认函，愿意在纳曲酮植入剂新药注册申请的后续流程予以协助或配合，不存在障碍。

综上，发行人已完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷。发行人目前已独立完成纳曲酮植入剂新药注册证书的申请工作并获得国家药品监督管理局药品审评中心的受理，申请受理过程中无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，不存在障碍。发行人后续药品注册证书申请流程中仅注册核查环节可能需要中药研究所配合或协助，中药研究所已出具确认函，愿意在纳曲酮植入剂新药注册申请的后续流程中予以协助或配合，不存在障碍。

（三）远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格差异较大的原因及合理性，上述事项是否存在纠纷或潜在纠纷，善康有限收购湖南赛沃主要资产价格是否公允，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求

1、远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格差异较大的原因及合理性

远致富海、深圳佳合和深圳紫金港收购湖南赛沃全部股权及资产的交易对价为 2,500 万元，善康有限收购湖南赛沃主要资产的交易对价为 303.06 万元（其中，部分无形资产对价 218.32 万元，部分固定资产对价 84.74 万元），交易价格差异较大的原因如下：

（1）远致富海等投资方收购对价中除了湖南赛沃资产对价外，还包含了经营管理团队的价值

远致富海和深圳紫金港作为专业的股权投资机构，之所以投资收购湖南赛沃，一方面是看好纳曲酮植入剂研发项目未来发展和在戒毒领域的广阔应用前景，另一方面是高度认可以尹述贵先生为核心的经营管理团队价值。因此，远致富海等投资方收购湖南赛沃的对价中，既包括资产对价，还包含了对以尹述贵先生为核心的经营管理团队的对价。

而善康有限收购湖南赛沃主要资产的对价仅为部分无形资产及固定资产的对价，未包含经营管理团队的对价，因此两次收购价格差异较大，符合两次收购交易的初衷和实际情况，具有合理性。

（2）远致富海等投资方收购的是湖南赛沃的全部有形资产、无形资产及平台资源，而善康有限收购的仅为部分资产，导致两次收购对价存在一定差异

远致富海等投资机构整体收购湖南赛沃全部股权及资产，完成收购后远致富海等投资机构取得了湖南赛沃的所有有形及无形资产，包括各类机器设备等有形资产，专利、商标、临床批件等无形资产以及研发技术积累及研发合作关系等重要资源。收购完成后，远致富海等投资机构获得了以缓控释技术为核心的药物递送系统创新研发平台资源。

相对而言，善康有限收购的仅为湖南赛沃的部分资产，既未包含全部资产，

也未包含平台资源价值。

因此，远致富海等投资方收购的是平台资源以及未来进入相关市场的切入点和市场机会，而善康有限收购的是单纯的资产，二者在收购的目的、标的、资产范围存在较大差异，导致收购价格存在较大差异，具有合理性。

（3）远致富海等投资方收购湖南赛沃的对价系与原投资人根据市场交易原则公平协商的结果，控制权收购的交易对价存在一定溢价符合市场交易规律

鉴于原投资人拟退出，远致富海等新的投资人看好纳曲酮植入剂研发项目未来戒毒市场前景及以尹述贵为核心的经营管理团队，为防止收购周期过长影响经营团队的稳定性和研发项目的连续性，在湖南赛沃控制权收购过程中，新投资人与原投资人在公平协商的基础上，也按照市场交易原则对控制权收购给出了一定的交易溢价，符合一般市场规律，具有合理性。

综上所述，远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格差异较大具有合理性。

2、上述收购事项不存在纠纷或潜在纠纷

（1）远致富海等投资机构收购湖南赛沃股权及资产

2017 年 8 月，湖南赛沃召开股东会，一致同意现有全部股东将其所持有的湖南赛沃股权分别转让给远致富海等投资机构，合计转让价款为 2,500 万元人民币。

2017 年 8 月，远致富海等投资机构与湖南赛沃原股东签订《湖南赛沃药业有限公司股权转让协议》，各方就相关股权转让事宜达成一致。

2017 年 9 月，湖南赛沃办理完毕本次股权转让的工商变更登记手续；2017 年 11 月，远致富海等投资机构完成股权收购款共计 2,500 万元的支付。

据此，远致富海等投资机构收购湖南赛沃股权及资产履行了股东会审议程序，并已办理完毕股权转让款的支付及股权转让的工商变更登记手续，程序合法合规。

（2）善康有限收购湖南赛沃主要资产

2017 年 12 月，深圳市玄德资产评估事务所（普通合伙）出具深玄评字

【2017】058 号《善康有限拟进行资产收购所涉及的湖南赛沃无形资产价值评估报告》，验证评估基准日为 2017 年 10 月 31 日，对本次收购所涉及的无形资产价值完成评估。

2017 年 12 月，善康有限召开股东会，同意公司根据评估报告深玄评字【2017】058 号《善康有限拟进行资产收购所涉及的湖南赛沃无形资产价值评估报告》确定的价格 218.32 万元受让湖南赛沃对应的无形资产；同意公司以 84.74 万元的价格（根据账面净资产值确定）受让湖南赛沃的部分固定资产（机器设备为主）。

2017 年 12 月，善康有限与湖南赛沃签订《湖南赛沃药业有限公司资产转让协议》，该协议就其中的固定资产和无形资产转让事项明确了买卖双方的权利与义务，双方就本次收购相关事项达成一致。

2018 年 2 月 8 日，善康有限完成上述资产收购对价的支付。

截至 2018 年 7 月，上述交易涉及的固定资产已经完成交付，相关商标、专利等无形资产已完成权属变更登记手续。

远致富海等投资机构收购湖南赛沃股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产不存在纠纷或潜在纠纷。

3、善康有限收购湖南赛沃主要资产价格是否公允，相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求

（1）善康有限收购湖南赛沃主要资产的定价依据及公允性

①固定资产以账面净资产值作为定价依据，定价公允

经交易双方根据市场交易原则协商一致，善康有限本次收购湖南赛沃的部分固定资产（主要是机器设备）以账面净资产值确定，合计金额 84.74 万元，交易定价公允。

②无形资产以评估报告作为定价依据，定价公允

经交易双方协商一致，善康有限收购收购湖南赛沃无形资产以评估值作为定价依据。根据深圳市玄德资产评估事务所（普通合伙）出具的深玄评字【2017】058 号《善康有限拟进行资产收购所涉及的湖南赛沃无形资产价值评

估报告》，本次交易涉及的无形资产的总评估价格为 218.32 万元，并以该价格作为本次收购无形资产的交易对价。

根据《资产评估准则》，资产评估基本方法主要包括成本法、收益法和市场法，考虑到评估时点纳曲酮植入剂尚处于研发阶段，未来商业化生产和销售具有较大的不确定性，预测和量化未来产品销售产生的收益和风险等综合因素的证据尚不充分，因此深圳市玄德资产评估事务所（普通合伙）采用成本法对上述资产进行评估符合收购时点的实际情况，具有合理性，以该评估值作为交易定价依据，定价公允。

综上所述，善康有限收购湖南赛沃主要资产的定价依据合理，价格公允。

（2）收购上述资产的相关会计处理符合《企业会计准则》的要求

①收购固定资产的会计处理

善康有限在对上述所收购的固定资产进行初始确认时，以成本价（即收购对价 84.74 万元）计量并确认固定资产相关科目，符合《企业会计准则》第 4 号——固定资产之第七条“固定资产应当按照成本进行初始计量”的规定。

②收购无形资产的会计处理

善康有限收购上述无形资产后进行了费用化会计处理，主要原因如下：

根据《企业会计准则第 6 号-无形资产》及其应用指南的规定，“无形资产同时满足下列条件的，才能予以确认：A、与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业；B、该无形资产的成本能够可靠地计量。”“企业在判断无形资产产生的经济利益是否很可能流入时，应当对无形资产在预计使用寿命内可能存在的各种经济因素作出合理估计，并且应当有明确证据支持。”

具体到公司实际情况而言，公司购买纳曲酮植入剂等专利技术与临床批件的目的是用于纳曲酮植入剂项目 SK1801 的继续研发（临床试验），以实现药品上市，而非将项目直接用于销售。一方面，《资产转让协议》签订时，SK1801 项目仅完成 I 期临床，II 期临床试验尚未开展，II 期临床试验的研发及药品注册、商业化生产及药品上市后的销售情况等均存在较大不确定性，不满足“与该无形资产有关的经济利益很可能流入企业”的规定；另一方面，发行人成立后，

自主研发形成的各项发明专利亦基于谨慎性原则未作为无形资产核算。

综上，收购固定资产的会计处理符合《企业会计准则》的规定；同时，基于谨慎性原则和会计处理的一惯性原则，在交易发生时点，未将此次受让的纳曲酮植入剂临床批件确认为无形资产，符合《企业会计准则》的规定。

（四）湖南赛沃的业务开展情况，从事内部制剂业务的情况，湖南赛沃及其主要人员在经营过程中是否存在违法违规情形或风险，另行成立善康有限的合理性，关于上述事项的说明是否充分完整，是否存在应披露未披露事项

1、湖南赛沃的业务开展情况

湖南赛沃成立于 2011 年，系一家戒毒药物研发企业，其主要研发产品为纳曲酮植入剂。纳曲酮植入剂项目于 2004 年由深圳思沃立项；2009 年，该项目完成临床前研究，研究结果良好。2011 年，湖南赛沃成立后，收购深圳思沃 100%股权，协助深圳思沃继续进行纳曲酮植入剂的实验研究。2012 年深圳思沃与湖南省中医药研究院中药研究所联合申请并取得纳曲酮植入剂 I 期临床试验批件，拟定适应症为：阿片类物质依赖患者脱毒后的防复吸；该项目的 I 期临床试验于 2016 年完成；2016 年 11 月，深圳思沃完成企业注销登记手续，因深圳思沃系湖南赛沃的全资子公司，其权利义务与资产由湖南赛沃承继。2017 年 4 月，湖南赛沃与湖南省中医药研究院中药研究所联合申请并取得纳曲酮植入剂Ⅱ/Ⅲ期临床试验批件，2017 年 12 月湖南赛沃将上述 I 期临床试验批件、Ⅱ/Ⅲ期临床试验批件转让给发行人。此后，湖南赛沃未再实际开展业务。

2、从事内部制剂业务的情况及其合规性

（1）从事内部制剂业务的背景

纳曲酮植入剂在 I 期临床试验过程中已经充分证明了其在阿片类毒品成瘾患者抗复吸领域的药效和安全性，但由于戒毒临床试验实施过程中需要公安、禁毒部门、卫健委等相关部门的协调与支持，临床实施难度大、周期长，湖南赛沃经营管理团队预计继续完成 II 期、III 期临床试验及最终取得药准字号实现销售可能会长达数年或十数年，后续持续的临床试验支出和研发投入将给公司带来巨大的资金压力。为了缓解潜在的资金压力，拓展收益来源，以支持公司临床和研发工作的正常进行，并同时解决目前阿片长效防复吸领域缺少有效药

物的情形，湖南赛沃经营管理团队尝试与专业戒毒医院开展“内部制剂”（又叫“院内制剂”）合作，具体模式为湖南赛沃向专业戒毒医院提供纳曲酮植入剂相关的生产技术和服务，专业戒毒医院据此向主管部门申请内部制剂批件，并从事内部制剂生产和院内处方销售，专业戒毒医院根据使用数量向湖南赛沃支付生产技术服务费。

（2）内部制剂业务的开展过程和开展情况

①开展过程

2015 年 9 月，湖南赛沃与专业戒毒医院朔州锦益康签订《技术支持和服务合作协议》，约定：以朔州锦益康为主体进行内部制剂申报工作，湖南赛沃提供申报所需的技术支持和服务。纳曲酮植入剂内部制剂获批后由湖南赛沃负责技术支持和服务，朔州锦益康按使用数量向湖南赛沃支付生产技术服务费。该内部制剂的生产权归属朔州锦益康，该内部制剂的全部知识产权归属湖南赛沃。合作期限至湖南赛沃申报新药的纳曲酮植入剂获得国家新药证书、生产批准证书后，并开始工业化生产时终止。

2016 年 1 月，山西省食品药品监督管理局向朔州锦益康核发了《医疗机构制剂许可证》，并于 2018 年 3 月向朔州锦益康换发《医疗机构制剂许可证》。2016 年 7 月，山西省食品药品监督管理局向朔州锦益康核发了纳曲酮植入剂的《医疗机构制剂注册批件》，并于 2019 年 6 月向朔州锦益康核发了纳曲酮植入剂的《医疗机构制剂再注册批件》。

②具体开展情况

根据朔州锦益康于 2021 年 4 月出具的《纳曲酮植入剂医疗机构制剂临床应用情况》载明：“本医院于 2016 年获得山西省药监局批准的医疗机构制剂文号（晋药制字 FH20160001），按照相关标准生产纳曲酮植入剂，并根据需要临床应用于本院戒毒患者，共使用 893 人次。分别为 2017 年 300 人次，2018 年 287 人次，2019 年 192 人次，2020 年 114 人次。临床应用三年多来，均为戒毒患者主动要求使用这种治疗，总体安全，没有发生医疗事故、医疗纠纷，临床上表现出良好的防复吸效果，受到患者和家属的广泛好评，取得了很好的社会效益，为本地区和周边的禁毒事业做出了贡献。”

（3）内部制剂业务的合规性

根据国家食品药品监督管理局颁布的《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》，医疗机构制剂是指医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂。根据《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》第二条，“在中华人民共和国境内申请医疗机构制剂的配制、调剂使用，以及进行相关的审批、检验和监督管理，适用本办法”。

鉴于湖南赛沃与朔州锦益康合作进行的内部制剂业务属于医疗机构制剂的配制与临床研究使用，在内部制剂业务合作中，朔州锦益康作为医疗机构应适用《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中对医疗机构的监管要求，而湖南赛沃仅作为技术支持和服务方，不适用《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中的监管要求。医疗机构朔州锦益康在内部制剂业务合作期间已取得相关许可资质和批件，符合《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中对医疗机构制剂配置和临床研究使用的监管要求，具体情况如下：

（1）朔州锦益康申请医疗机构制剂时已依法取得《医疗机构执业许可证》（登记号为 PDY85014514060211A5391），且持有《医疗机构制剂许可证》（编号为晋 20160003H），配置范围为植入剂。朔州锦益康具备申请医疗机构制剂的主体资格。

（2）2016 年 1 月，朔州锦益康取得山西省食品药品监督管理局核发的《医疗机构制剂临床研究批件》，批件号为 2016-L0009，制剂名称为纳曲酮植入剂。2016 年 1 月，朔州锦益康伦理委员会审阅同意纳曲酮植入剂用于阿片类药物依赖患者脱毒后防复吸治疗的临床试验研究。在进行临床试验研究时，相关受试者签署了知情同意书，遵守了《药物临床试验质量管理规范》的要求。朔州锦益康实施医疗机构制剂临床研究的行为合法合规。

（3）2016 年 7 月，朔州锦益康获得山西省食品药品监督管理局核发的纳曲酮植入剂《医疗机构制剂注册批件》，批件号为 2016-0780，制剂的批准文号为晋药制字 FH20160001，有效期至 2019 年 7 月 11 日。2019 年 6 月，朔州锦益康获得山西省食品药品监督管理局换发的纳曲酮植入剂《医疗机构制剂再注册批件》，批件号为 2019-1150，制剂的批准文号不变，有效期延长至 2022 年 6 月

27 日。因此，在湖南赛沃与朔州锦益康合作期间，朔州锦益康生产和销售内部制剂时始终持有合法有效的纳曲酮植入剂注册批件。

综上，一方面，在内部制剂业务合作中，湖南赛沃仅作为技术支持和服务方，不适用《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》中对医疗机构的监管要求；另一方面，湖南赛沃与朔州锦益康合作进行的内部制剂业务合法合规，医疗机构朔州锦益康在与湖南赛沃合作期间具备相关许可资质且取得了相关批件。湖南赛沃不存在因参与内部制剂业务而受到行政处罚的风险。

（4）内部制剂业务的相关诉讼情况

2016 年，朔州锦益康获得纳曲酮植入剂医疗机构制剂注册批件并开始生产和销售该内部制剂。2017 年 12 月，湖南赛沃与善康有限签订《资产转让协议》，约定湖南赛沃将名下的部分无形资产（包括 5 项专利权和 2 项临床批件）转让给善康有限。双方办理了相关资产的交割过户登记手续。自此，湖南赛沃与朔州锦益康合作的院内制剂所涉的相关技术已转让至善康有限。

2018 年 1 月起，因朔州锦益康要求变更制剂参数延长药品疗效时间进行生产，湖南赛沃/善康有限经评估后未予同意，2018 年 3 月，朔州锦益康向山西省食品药品监督管理局申请换发《医疗机构制剂许可证》，朔州锦益康在湖南赛沃或善康有限技术负责人没有参与的情形下自行安排了生产和销售该内部制剂，且拒不支付生产技术服务费，并依据湖南赛沃提供的资料自行申请专利。经多次沟通未果后，湖南赛沃/善康有限认为朔州锦益康的行为已经实际上明确表示不再履行《技术支持和服务合作协议》，已构成根本违约。考虑到善康有限并非《技术支持和服务合作协议》的签署主体，亦未就该合同项下权利义务的转移与湖南赛沃、朔州锦益康签订三方协议。为有效维护善康医药的合法权利，善康医药与湖南赛沃达成一致，由湖南赛沃以其名义对朔州锦益康提起诉讼。湖南赛沃于 2022 年 2 月向长沙市中级人民法院提起诉讼，要求解除原《技术支持和服务合作协议》，并要求朔州锦益康支付生产技术服务费 267.90 万元。

2022 年 12 月，长沙市中级人民法院依据诉讼双方提供的证据文件作出一审判决，主要判决如下：①确认原告（湖南赛沃）与被告（朔州锦益康）于 2015 年 9 月 3 日签订的《技术支持和服务合作协议》于 2022 年 4 月 26 日解除；

②判决被告向原告支付技术服务费 177.90 万元。

2023 年 1 月，朔州锦益康就该案向湖南省高级人民法院提起二审上诉。**2023 年 5 月，湖南省高级人民法院作出二审判决，驳回上诉，维持原判。截至本回复意见出具日，朔州锦益康尚未向公司支付技术服务费。**

鉴于湖南赛沃已于 2017 年将纳曲酮植入剂相关的知识产权和临床批件转让给善康有限，不再从事纳曲酮植入剂相关业务。除朔州锦益康外，湖南赛沃不存在与其他专业戒毒医院开展内部制剂业务合作的情况。

3、湖南赛沃及其主要人员在经营过程中是否存在违法违规情形或风险

经检索中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国检察网、禁毒委、卫健委、药监局等网站，查询了湖南赛沃的涉诉及行政处罚案件情况；取得湖南赛沃原主要经营人员尹述贵、张涛的无犯罪记录证明，湖南赛沃及其原主要人员在湖南赛沃经营过程中不存在因违法违规行为而涉诉、受到行政处罚或被立案调查情形。

根据湖南赛沃出具的说明：“本公司自 2018 年 1 月至今未实际开展业务。本公司、本公司子公司及本公司董事、监事、高级管理人员自设立至今不存在因开展药品研发、临床试验等活动违反药品监督管理、医疗卫生健康管理等相关法律法规而受到相关单位行政处罚的情形。”

2023 年 2 月 15 日，长沙高新技术产业开发区管理委员会市场监督管理局出具《无违法违规公示记录证明》载明：经查询“国家企业信用信息公示系统（湖南）”，未发现湖南赛沃自 2019 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日存在行政处罚公示记录及失信限制公示记录。

2023 年 8 月 7 日，湖南湘江新区管理委员会商务和市场监管局出具《无违法违规公示记录证明》载明：经查询“国家企业信用信息公示系统（湖南）”，未发现湖南赛沃自 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日存在行政处罚公示记录及失信限制公示记录。

2023 年 **7 月 26 日**，国家税务总局湖南湘江新区税务局出具《无欠税证明》（**湘新税 无欠税证[2023]594 号**）载明：经查询税收征管信息系统，截至 2023 年 **7 月 23 日**，未发现湖南赛沃有欠税情形。

根据《中华人民共和国行政处罚法（2021 年修订）》第三十六条“违法行为在二年内未被发现的，不再给予行政处罚；涉及公民生命健康安全、金融安全且有危害后果的，上述期限延长至五年。法律另有规定的除外。前款规定的期限，从违法行为发生之日起计算；违法行为有连续或者继续状态的，从行为终了之日起计算。”的规定，湖南赛沃自 2018 年 1 月 1 日至今未开展业务，至今已超过 5 年，根据上述规定，湖南赛沃已过行政处罚追诉期间，不存在因潜在违法违规行为受到行政处罚的风险。

综上，湖南赛沃及其主要人员在经营过程中不存在违法违规情形或风险。

4、另行成立善康有限的合理性

湖南赛沃主要研发药物纳曲酮植入剂项目于 2012 年底开始进入临床 I 期试验阶段。2017 年湖南赛沃获得 II、III期临床试验批件后，由于（1）原投资人累计投入资金金额较大、周期较长，后续临床 II 期试验的开展仍需要持续、大额的资金投入和较长的临床试验周期；（2）戒毒药物临床试验以吸毒人员为试验对象，这些吸毒人员临床依从性差、脱落率高，戒毒临床药物的使用也需要协调国家禁毒委、公安、司法等部门的支持，并严格遵守国家禁毒法规的规定；（3）临床试验开展的难度很高，药物研发、临床开展及新药注册面临较大不确定性，原投资人李金龙和李金禄面临较长的投资回收期和较大的投资回收压力且有移民的打算，有提前回笼资金的退股意向。

尹述贵先生作为湖南赛沃的核心创始人，也是湖南赛沃的实际经营者和管理负责人，负责组建并实际管理湖南赛沃的经营团队和核心研发团队，一直在湖南赛沃担任总经理职务，对湖南赛沃的经营方针、管理决策、研发方向和业务运营起核心作用，看好纳曲酮植入剂产品在戒毒领域的应用前景，愿意带领研发团队继续完成药物研发和产业化，并致力于打造“成瘾治疗的中国方案”。深圳市远致富海投资管理有限公司和深圳市紫金港资本管理有限公司作为专业的投资机构，与研发团队接洽后看好纳曲酮植入剂研发项目未来发展和在戒毒领域的广阔应用前景，并高度认可以尹述贵先生为核心的经营管理团队，愿意以其旗下基金作为新一轮的投资人承接原投资人的份额，继续注资支持研发团队后续临床试验资金投入并推动该药物的产业化。

2017 年 8 月，远致富海、深圳佳合、深圳紫金港（以下简称“投资机构”）与尹述贵先生为首的管理团队、研发团队核心成员共同协商签署了《合作框架协议》，约定由投资机构收购湖南赛沃全部股权，并以湖南赛沃对戒毒药物的研发成果为基础，与以尹述贵先生为首的湖南赛沃核心管理团队、研发团队成员在深圳市坪山区共同设立一家新的公司经营戒毒药物的研发、生产、销售以及戒毒医疗服务相关事业。

另行成立善康有限的主要考虑因素如下：（1）原投资者李金龙、李金禄不打算继续从事湖南赛沃相关业务，倾向以股权转让方式向新一轮的投资人转让股权，实现资金回笼和退出；（2）深圳市坪山区政府有招商引资需求，且以尹述贵先生为核心的创业团队所从事的戒毒创新药产业高度契合深圳市坪山区政府的招商引资方向，远致富海作为深圳市坪山区产业引导基金参股的投资机构希望将该项目引入深圳坪山；（3）深圳为创新之都，注册地设立在深圳更有利于后续吸引到更多优秀的医药类人才和资本，并且深圳市政府部门重视科技创新企业的发展，相关的政府支持政策较多，在深圳市设立善康有限更有利于公司未来的发展；（4）收购湖南赛沃资产而非股权的主要考虑：鉴于湖南赛沃跨省涉及的工商、税务、社保等政府部门审批程序较为复杂，经各方协商一致，原股东从湖南赛沃退股，以尹述贵先生为核心的管理和研发团队与新一轮的投资人采取在深圳市坪山区新设主体的方式，承接湖南赛沃的业务和资产。

据此，善康有限各创始股东采取新设公司并收购湖南赛沃资产的方案综合考虑了原投资者、新入股的机构股东和创始团队各方的诉求、在深圳新设公司的区位优势、公司未来发展战略等因素，符合实际情况，具有合理性。如上所述，湖南赛沃及其原主要人员在经营过程中不存在因违法违规行为而涉诉、受到处罚或被立案调查情形。善康有限创始股东不存在通过另行设立善康有限规避原经营主体湖南赛沃的违法违规经营的情形。

根据对湖南赛沃和原主要经营人员的访谈，取得湖南赛沃和原主要经营人员的无违法违规证明、无犯罪记录证明等文件并查阅相关法规，湖南赛沃及其主要人员在经营过程中不存在违法违规情形或风险。另行成立善康有限具有合理性，关于上述事项的说明已充分完整，不存在应披露未披露事项。

（五）公司借入资金时是否从债权方实际获得了资金及资金的实际使用情况，债转股价格的公允性，债转股相关事项履行的决策和审批程序，是否合法合规

1、发行人借入资金时是否从债权方实际获得了资金及资金的实际使用情况

（1）发行人借入资金时从债权方实际获得资金情况

发行人借入资金时，从债权方实际获得了资金，各方资金到账的时点及金额如下：

债权方	到账金额（万元）	到账时点
远致富海	1,429.50	2018.12.20
深圳紫金港	500.00	2018.12.12
深圳佳合	70.50	2018.12.20
合计	**2,000.00**	-

（2）发行人从债权方获得资金的实际使用情况

发行人获得的资金主要用于发行人的经营研发，具体使用情况如下：

序号	资金用途	金额（万元）
1	购买设备、建设工厂	1,157.28
2	支付员工薪酬	349.29
3	日常经营性费用及支出	493.44
总计		**2,000.00**

2、债转股价格的确定依据及其公允性

（1）2018 年 12 月，善康有限、深圳小河与远致富海、深圳紫金港、深圳佳合签署《借款协议》

鉴于善康有限成立时间较短，为了支持其实际经营需要，远致富海（甲方一）、深圳紫金港（甲方二）、深圳佳合（甲方三）与善康有限（乙方）、深圳小河（丙方）于 2018 年 12 月签订《借款协议》，约定甲方向善康有限提供借款 2,000.00 万元，其中远致富海提供借款 1,429.50 万元，深圳紫金港提供借款 500.00 万元，深圳佳合提供借款 70.50 万元。借款期限为 36 个月，在借款期限及其延期内按年息 6%单利计算利息，借款利息自借款发放之日起计算，按年度结算。

《借款协议》中对债转股事项进行了约定：在甲方全额放款满 6 个月后至乙方还清全部借款本息之前，如果乙方有股权融资需求，甲方有权要求将上述借款全部或部分优先转化为乙方公司股权，转股价格为届时其他外部投资人价格的 80%，但应不低于转股时乙方上一轮股权融资的价格。

2018 年 12 月，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合按照上述《借款协议》的约定以现金形式支付借款。

（2）2019 年 11 月，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合与善康有限、其他原股东签订《增资协议（债转股）》

2019 年 11 月 28 日，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合与善康有限、其他原股东签订《增资协议（债转股）》，主要条款如下：

本次增资股东有权将股东借款优先转化为善康有限的股权，转股价格为届时其他外部投资人投资价格的 80%。现深创投决定对善康有限以 3.30 亿元投前估值进行增资。因此，各方一致同意，本次增资股东以借款债权金额人民币 2,000.00 万元按照本次增资完成前公司估值 2.64 亿元的计算方式认购公司人民币 108.9015 万元的新增注册资本，增资款超过新增注册资本的部分计入资本公积。本次增资的价格为 18.37 元/注册资本。

综上，本次债转股增资价格根据各方签订的协议所协商确定，具有公允性。

3、债转股相关事项履行的决策和审批程序，是否合法合规

（1）远致富海、深圳紫金港和深圳佳合向善康有限提供借款履行的决策和审批程序

2018 年 12 月，善康有限召开股东会作出决议，分别向股东方远致富海、深圳紫金港和深圳佳合借款人民币 1,429.50 万元、人民币 500.00 万元、人民币 70.50 万元（借款金额总计为人民币 2,000.00 万元），借款利率为 6%，借款期限 36 个月，上述借款的借款性质为可转债，远致富海、深圳佳合及深圳紫金港有权选择在合适的时机将上述借款转换为公司的股权，债转股的具体条件由各方在转股时另行协商。

2018 年 12 月，善康有限、珠海小河与远致富海、深圳紫金港、深圳佳合

签署《借款协议》。

2018 年 12 月，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合按照上述《借款协议》的约定以现金形式支付借款。

2020 年 5 月，深圳正先会计师事务所（特殊普通合伙）出具《专项审计报告》（深正先审字[2020]第 0231 号），经审验，2018 年 12 月 12 日至 2018 年 12 月 20 日期间，远致富海、深圳紫金港、深圳佳合共借款给善康有限合计人民币 2,000.00 万元。

（2）债转股履行的决策和审批程序

2019 年 11 月，善康有限召开股东会作出决议，将注册资本增加至 1,546.4015 万元，新增注册资本人民币 108.9015 万元。其中：（1）远致富海以借款 1,429.50 万元按债转股形式增资（其中 77.8373 万元计入注册资本，1,351.6627 万元计入资本公积），增资价格 18.37 元/注册资本；（2）深圳紫金港以借款 500.00 万元按债转股形式增资（其中 27.2254 万元计入注册资本，472.7746 万元计入资本公积），增资价格 18.37 元/注册资本；（3）深圳佳合以借款 70.50 万元按债转股形式增资（其中 3.8388 万元计入注册资本，66.6612 万元计入资本公积），增资价格为 18.37 元/注册资本。

2019 年 12 月，善康有限就上述增资完成工商变更登记手续办理。

2020 年 5 月，深圳正先会计师事务所（特殊普通合伙）出具《验资报告》（深正先验资字[2020]第 0008 号），经审验，截至 2019 年 12 月 30 日，善康有限注册资本中 1,569.7743 万元已实缴完毕，以货币、债权出资；剩余 187.5 万元注册资本尚未实缴，实缴义务人为股东深圳小溪。

2022 年 1 月，沃克森对此次债转股进行追溯评估，出具沃克森国际评报字（2022）第 0005 号《债转股所涉及的债务价值资产评估报告》。

综上所述，发行人债转股相关事项经过发行人股东会决议通过，履行了必要的决策和审批程序，但由于发行人上述债转股的转股价格来源于《借款协议》进行的约定，未单独进行资产评估，存在程序上的瑕疵，2022 年由沃克森出具的《债转股所涉及的债务价值资产评估报告》对债权价值进行了追溯评估，弥补了程序瑕疵，因此发行人债转股相关事项已履行必要的决策和审批程序，符

合法律法规要求。

（六）未结诉讼的进展情况及影响

截至本回复意见出具日，善康医药存在与朔州锦益康之间的两起相关未结诉讼，案件进展情况及影响如下：

1、湖南赛沃诉朔州锦益康合同纠纷案

（1）诉讼进展情况

2022 年 2 月，湖南赛沃以合同纠纷案由向长沙市中级人民法院起诉朔州锦益康，主要诉讼请求如下：①请求判决解除原被告于 2015 年 9 月 3 日签订的《技术支持和服务合作协议》；②请求判决被告支付原告生产技术服务费 267.90 万元。

2022 年 12 月，长沙市中级人民法院作出一审判决，主要判决如下：①确认原告与被告于 2015 年 9 月 3 日签订的《技术支持和服务合作协议》于 2022 年 4 月 26 日解除；②判决被告向原告支付技术服务费 177.90 万元。

2023 年 1 月，朔州锦益康就该案向湖南省高级人民法院提起二审上诉。**2023 年 5 月，湖南省高级人民法院作出二审判决，驳回上诉，维持原判。截至本回复意见出具日，被告尚未向公司支付技术服务费。**

（2）诉讼影响分析

2023 年 5 月，湖南省高级人民法院作出二审判决，驳回上诉，维持原判。公司已胜诉，该案不会对发行人的正常生产经营构成重大不利影响，不构成本次发行的法律障碍。

2、善康医药、湖南赛沃诉朔州锦益康、北京佗林医药专利权属纠纷案

（1）诉讼进展情况

2022 年 8 月，湖南赛沃、善康医药以专利权权属纠纷案由向长沙市中级人民法院起诉朔州锦益康及北京佗林医药，诉讼请求如下：①请求判令涉案专利（申请名为“一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法”，申请号为 CN202110172832.1 的发明专利）申请权/专利权归两原告所有；②判令两被告赔偿两原告合理开支 10 万元；③判令两被告承担本案诉讼费、财产保全费。

2022 年 9 月，长沙市中级人民法院根据湖南赛沃、善康医药提起的财产保全申请作出（2022）湘 01 知民初 378 号《民事裁定书》，主要裁定如下：①暂停申请名为“一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法”、申请号为“CN202110172832.1”发明专利申请的初步审查、实质审查程序，授予专利权程序；②暂停办理申请名为“一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法”、申请号为“CN202110172832.1”发明专利的放弃、变更、转移专利权或专利申请权手续，专利权质押手续。

截至本回复意见出具日，该案尚在长沙市中级人民法院审理过程中。

（2）诉讼影响分析

该案系基于朔州锦益康及北京佗林医药申请的名为“一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法”专利涉嫌侵犯发行人专利权所提起的诉讼，关于该诉讼案件分析如下：

①2015 年 9 月 3 日，湖南赛沃与朔州锦益康签订《技术支持和服务合作协议》，约定：以朔州锦益康为主体进行纳曲酮植入剂内部制剂申报工作，湖南赛沃提供申报所需的技术支持和服务。纳曲酮植入剂内部制剂获批后由湖南赛沃负责技术支持和服务，朔州锦益康按使用数量向湖南赛沃支付生产技术服务费。该内部制剂的生产权归属朔州锦益康，该内部制剂的全部知识产权归属湖南赛沃。

2016 年，朔州锦益康获得纳曲酮植入剂医疗机构制剂注册批件并开始生产和销售该内部制剂。2017 年 12 月 21 日，湖南赛沃与善康有限签订《资产转让协议》，约定湖南赛沃将名下的部分无形资产（包括 5 项专利权和 2 项临床批件）转让给善康有限。双方办理了相关资产的交割过户登记手续。自此，湖南赛沃与朔州锦益康合作的院内制剂所涉的相关技术已转让至善康有限。

2018 年 1 月起，因朔州锦益康要求变更制剂参数延长药品疗效时间进行生产，湖南赛沃/善康有限经评估后未予同意，朔州锦益康在湖南赛沃或善康有限技术负责人没有参与的情形下自行安排了生产和销售该内部制剂，且拒不支付生产技术服务费。2021 年 2 月 8 日，朔州锦益康及北京佗林医药向国家知识产权局申请“一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法”的专利。

长沙中级人民法院就“湖南赛沃诉朔州锦益康合同纠纷案”作出的一审判决书中查明事实部分载明：“被告于 2021 年 2 月 8 日向国家知识产权局申请‘一种纳曲酮二元皮下植入剂及其制备方法’的专利，国家知识产权局于 2022 年 2 月 15 日对此作出了第一次审查意见通知书。庭审中，合议庭询问被告申请的专利是否属于纳曲酮植入剂的发明，被告回答‘应该属于纳曲酮植入剂制备方法’。合议庭询问被告申请专利的发明技术来源，被告回答‘需要庭后核实’。此后，被告未在本院指定的期限内反馈其核实情况。”另判决书法院认为部分载明：“被告在合同履行过程中，擅自更换原告的技术人员，自行采购原辅材料，拒不支付技术服务费，自行进行纳曲酮植入剂或类似的品种的研发并申报专利，这些行为是对双方约定的合作模式的重大改变，足以表明其不履行主要债务，原告依法可以解除合同，故本院对原告要求解除《技术支持与服务合作协议》的诉讼请求予以支持。”

据此，如被告申请的该专利所载技术最终被认定为来源于湖南赛沃与朔州锦益康合作期间湖南赛沃所提供的技术，则根据前述湖南赛沃与朔州锦益康的合作协议，该技术成果知识产权应归湖南赛沃享有。如该案发行人最终胜诉，则证明朔州锦益康案涉专利侵犯发行人专利权，朔州锦益康将被迫停止侵权行为，未来将不会对发行人生产经营造成实质性影响。

②如该案发行人诉讼请求最终未获得法院判决支持，则证明案涉专利不涉及侵犯发行人专利权，说明案涉专利与发行人已有专利之间存在技术上的实质性差异；假定朔州锦益康可依据案涉专利技术继续申请内部制剂的生产和销售，该行为亦不会对发行人生产经营造成重大不利影响，原因如下：

A、内部制剂仅限于本院内使用，不能对外销售，生产和使用规模非常有限

根据《中华人民共和国药品管理法实施条例》第二十四条第一款“医疗机构配制的制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告”之规定，假定朔州锦益康后续基于该专利生产用于戒毒的院内制剂，其亦仅能在朔州锦益康戒毒医院的院内治疗使用，不能在市场上进行销售或变相销售，朔州锦益康戒毒医院的院内生产和使用量非常有限，不会对发行人市场拓展和产品销售造成实质性不利影响。

B、戒毒药物临床壁垒高、商业化生产难度高，朔州锦益康要取得药品注册证书并上市销售难度非常大

一方面，戒毒药物临床试验以吸毒人员为试验对象，这些吸毒人员临床依从性差、脱落率高，戒毒临床药物的使用也需要协调国家禁毒委、公安、司法等部门的支持，并严格遵守国家禁毒法规的规定，临床试验开展的难度很高，药物研发、临床开展及新药注册面临较大不确定性；另一方面，在湖南赛沃与朔州锦益康合作时期，尚未建立完善的商业化生产技术，因此，朔州锦益康仅掌握了实验室中试水平的纳曲酮制备技术，无法形成商业化生产能力以满足药品上市要求。发行人成立后，核心技术团队在湖南赛沃已有研究的基础上，通过大量的试验，优化形成了包括关键辅料、定制化设备以及关键工艺控制在内的一整套商业化生产技术，并取得了《药品生产许可证》。上述商业化技术的形成是建立在发行人核心技术团队近 20 年以来对长效缓控释植入剂技术的深入理解以及公司成立以后大量的工艺摸索基础上，朔州锦益康从头建立商业化生产工艺的难度很高。因此，即使该案发行人败诉，朔州锦益康戒毒医院要取得药品注册证书并上市销售也需要很长的时间周期，中短期内对发行人市场开拓和产品销售不会带来实质性不利影响。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师执行了如下主要核查程序：

1、查询了湖南赛沃自设立至今的工商档案；

2、取得《湖南赛沃药业有限公司股权转让协议》并访谈湖南赛沃控股股东远致富海，了解湖南赛沃进行股权转让和资产处置时的主要资产、人员和技术产品情况；

3、通过访谈尹述贵、取得尹述贵和投资机构出具的《调查表》、通过“企查查”、“天眼查”等公示系统对湖南赛沃历史上的投资人进行了网络检索，了解湖南赛沃历史上投资人的背景情况；

4、取得《资产转让协议》、湖南赛沃员工花名册、发行人受让湖南赛沃资产前后的财务报表，并对湖南赛沃控股股东远致富海进行访谈，了解湖南赛沃

其他主要资产、人员和技术产品的去向和现状；

5、查阅《药品注册管理办法》、取得《资产转让协议》、《关于纳曲酮植入剂临床试验批件的转让协议》、《专利权转让合同》、《专利申请权转让合同》、专利权人/申请人变更的手续合格通知书、发行人提供的专利证书、专利登记簿副本等文件，取得湖南赛沃资产转让的股东会决议，对发行人是否完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利情况进行核查；

6、取得纳曲酮植入剂的Ⅰ期、Ⅱ/Ⅲ期药物临床试验批件；查阅湖南省中医药研究院与深圳思沃签订的《技术开发（委托）合同》、湖南省中医药研究院出具的确认函，对纳曲酮植入剂的Ⅰ期、Ⅱ/Ⅲ期药物临床试验批件的权属情况进行核查；

7、通过“中国裁判文书网”、“全国法院被执行人信息查询系统”、“国家企业信用信息公示系统”等公示系统进行网络检索，核查善康医药与湖南赛沃、湖南省中医药研究院之间是否存在相关的诉讼、争议等纠纷或潜在纠纷；

8、查询了 CDE 上市申请流程的相关法规，取得了发行人出具的关于独立完成纳曲酮植入剂新药注册证书的申请工作的说明，取得了中药研究所愿意在新药注册申请后续审评程序中协助或配合的确认函；

9、对湖南赛沃控股股东远致富海进行访谈，了解收购湖南赛沃的全部股权及资产与善康有限收购湖南赛沃资产的背景和原因，分析价格差异较大的原因和合理性；

10、对湖南赛沃、湖南赛沃控股股东远致富海进行了访谈、取得善康有限收购湖南赛沃资产的款项支付凭证、深圳佳合和深圳紫金港关于股权转让的说明，确认远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产过程不存在纠纷及潜在纠纷；

11、取得收购湖南赛沃资产时财务报表和资产评估报告，分析善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格公允性；

12、查阅《企业会计准则》，分析善康有限收购湖南赛沃主要资产相关会计处理是否符合《企业会计准则》的要求；

13、取得了湖南赛沃业务开展情况及院内制剂业务的书面说明；

14、对湖南赛沃原主要经营人员进行访谈，了解湖南赛沃原业务开展情况及经营过程是否存在违法违规情形，并取得原主要经营人员的无犯罪记录证明；取得朔州锦益康从事院内制剂业务的相关资质文件，分析院内制剂业务的合规性；

15、查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网、中国检察网、禁毒委、卫健委、药监局等网站，检索湖南赛沃及其原主要人员在湖南赛沃经营过程中是否存在违法违规行为而涉诉、受到行政处罚或被立案调查情形；

16、取得湖南赛沃出具的设立至今不存在因开展药品研发、临床试验等活动违反药品监督管理、医疗卫生健康管理等相关法律法规而受到相关单位行政处罚的书面说明；取得市场监督管理局、税务局关于湖南赛沃报告期内无违法违规记录的证明；

17、对尹述贵、远致富海和湖南赛沃进行访谈，了解另行成立善康有限的原因并分析合理性；

18、取得了借入资金的相关银行凭证和发行人的序时账、科目余额表，了解发行人从债权方实际获得资金的实际使用情况。

19、取得了与债转股事项相关的《借款协议》、《增资协议（债转股）》，对债转股价格的公允性进行分析；

20、查阅了关于债转股事项审批的三会文件、《验资报告》、《专项审计报告》和《债转股所涉及的债务价值资产评估报告》，对债转股的决策和审批程序合规性进行分析；

21、取得了公司未结诉讼的相关诉讼文件，分析未结诉讼对发行人的影响。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、湖南赛沃将其名下具有继续使用价值的主要固定资产及无形资产均转让给发行人，转让完成后，湖南赛沃剩余的固定资产基本无价值，已做报废处理。发行人成立后，原湖南赛沃主要员工与湖南赛沃解除了劳动关系，与发行人签

署劳动合同，湖南赛沃仅剩一名员工处理工商等行政事务。湖南赛沃已将纳曲酮植入剂的相关技术全部转让给发行人，在进行股权转让及资产处置后，湖南赛沃不存在其他技术产品；

2、发行人已完整拥有纳曲酮植入剂及有关技术的知识产权、临床批件以及后续新药注册证书的相关权利，不存在纠纷或潜在纠纷。发行人目前已独立完成纳曲酮植入剂新药注册证书的申请工作并获得国家药品监督管理局药品审评中心的受理，申请受理过程中无需湖南赛沃或中药研究所协助或配合，不存在障碍。发行人后续药品注册证书申请流程中仅注册核查环节可能需要中药研究所配合或协助，中药研究所已出具确认函，愿意在纳曲酮植入剂新药注册申请的后续流程中予以协助或配合，不存在障碍；

3、远致富海等收购湖南赛沃的全部股权及资产，与善康有限收购湖南赛沃主要资产的价格差异较大的原因具有合理性，上述事项不存在纠纷或潜在纠纷，善康有限收购湖南赛沃主要资产价格公允，相关会计处理符合《企业会计准则》的要求；

4、湖南赛沃及其主要人员在经营过程中不存在违法违规情形或风险。另行成立善康有限具有合理性，关于上述事项的说明充分完整，不存在应披露未披露事项；

5、公司借入资金时从债权方实际获得了资金，债转股价格具有公允性，债转股相关事项已履行完毕合法合规的决策和审批程序，合法合规；

6、发行人的未决诉讼不会对发行人正常生产经营构成重大不利影响，不会对本次发行构成实质障碍。

问题 7、关于其他 5%以上股东

根据招股说明书，（1）远致富海、远致富海二期和深圳佳合合计持有发行人股份 21.4838%，其中远致富海和远致富海二期系深圳市远致富海投资管理有限公司（以下简称远致富海投资）作为执行事务合伙人的合伙企业，深圳佳合系其员工跟投平台；（2）远致富海营业期限已于 2022 年 10 月 31 日届满，远致富海投资承诺将尽力促成远致富海的展期，如不能顺利展期而进入清算期的，

承诺采取相关措施以满足远致富海的有效存续及对所持善康医药股票限售期和减持的相关规定；（3）发行人未曾在股转系统挂牌。远致富海的直接股东中存在招商财富 1 号资管计划和 2 号资管计划，合计间接持有发行人 8.28%的股份，上述资管计划于 2022 年 10 月 31 日届满到期。资管计划管理人招商财富承诺在法律法规等规范性文件规定及资产管理合同约定的方式范围内，将尽合理商业努力调整资管计划存续期限；（4）深圳佳合股东穿透后最终持有人为 2 名自然人。

请发行人说明：（1）远致富海投资就相关事项与有限合伙人的沟通情况和后续安排，若拟展期，说明具体展期安排、需履行的程序、是否存在重大障碍、预计完成时间，若不展期，目前普通合伙人的单方承诺是否有约束力，具体如何确保远致富海按规定履行股份锁定期或减持要求，异议合伙人如果拟退出，退出价格确定方式及资金来源，是否存在争议或潜在争议；（2）深圳佳合作为远致富海员工跟投平台最终持有人仅有 2 名的合理性，是否存在代持或其他利益安排。

请保荐机构、发行人律师核查上述问题并发表明确意见；请保荐机构、发行人律师按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关要求对三类股东相关事项进行核查，说明是否符合相关监管要求，“尽合理商业努力调整资管计划存续期限”等承诺和安排是否足以确保三类股东符合现行锁定期和减持规则要求发表明确意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）远致富海投资就相关事项与有限合伙人的沟通情况和后续安排，若拟展期，说明具体展期安排、需履行的程序、是否存在重大障碍、预计完成时间，若不展期，目前普通合伙人的单方承诺是否有约束力，具体如何确保远致富海按规定履行股份锁定期或减持要求，异议合伙人如果拟退出，退出价格确定方式及资金来源，是否存在争议或潜在争议

1、远致富海已就进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜召开合伙人会议并形成决议

截至本回复意见出具日，远致富海持有公司 496.6720 万股股份，占总股本的 16.5644%。远致富海营业期限已于 2022 年 10 月 31 日届满，深圳市远致富海投资管理有限公司（以下简称“远致富海投资”）作为远致富海的基金管理人，积极与远致富海有限合伙人协商沟通展期事项，根据远致富海合伙协议的约定，展期需要全体合伙人一致同意通过。

由于远致富海合伙人拟通过加快推进所投项目退出清算以尽早实现其投资收益，远致富海全体合伙人无法就展期事项作出一致决议。为了确保远致富海按规定履行股份锁定期或减持要求，2023 年 2 月 17 日，远致富海召开合伙人会议并形成决议：同意远致富海进入清算程序，清算期间，清算人将继续积极推进远致富海所投项目的退出工作，在项目实现完全退出前，将暂不予注销远致富海，远致富海主体资格仍然存续。在远致富海已投项目上市满 12 个月之前或远致富海所持股份根据相关法律法规、监管要求或自愿作出的锁定期届满之前（以孰晚日为准），远致富海不会对所持项目的股份进行处置和清算，不会对远致富海进行解散注销，以满足远致富海的有效存续及对所持项目股份限售期和减持的相关规定。

根据《深圳远致富海新兴产业投资企业（有限合伙）之合伙协议》8.1.1 条约定：“合伙人会议为合伙企业的最高权力机构，由执行事务合伙人召集并主持。合伙人会议讨论决定如下事项：……（5）合伙企业的解散及清算事宜”。8.1.2 条约定：“合伙人会议讨论第 8.1.1 款事项时，由合计持有实缴出资总额三分之二以上的合伙人通过方可作出决议”。

远致富海就进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜形成的合伙人会议已经持有实缴出资总额三分之二以上的合伙人同意通过，符合《深圳远致富海新兴产业投资企业（有限合伙）之合伙协议》的规定。

2、远致富海处于清算期并不影响其作为发行人股东的资格，远致富海在完成注销登记之前，其主体资格仍有效存续，并依法享有民事权利能力和民事行为能力

《中华人民共和国民法典》第一百零二条规定：“非法人组织包括个人独资企业、合伙企业、不具有法人资格的专业服务机构等。”由于远致富海属于合伙

企业，因此远致富海适用《中华人民共和国民法典》关于非法人组织的相关规定。

《中华人民共和国民法典》第一编第三章之第一百零七条规定：“非法人组织解散的，应当依法进行清算”，但未对非法人组织处于清算期间的主体存续状态作出明确规定。根据《中华人民共和国民法典》第一百零八条“非法人组织除适用本章规定外，参照适用本编第三章第一节的有关规定”之规定，非法人组织的清算期主体存续状态参照适用法人的相关规定，具体如下：

《中华人民共和国民法典》第一编第三章第一节之第五十九条规定：“法人的民事权利能力和民事行为能力，从法人成立时产生，到法人终止时消灭。”第七十二条规定：“清算期间法人存续，但不得从事与清算无关的活动……清算结束并完成法人注销登记时，法人终止；依法不需要办理法人登记的，清算结束时，法人终止。”

因此，清算为企业依法分配剩余财产的行为，为注销的法定前置程序，完成注销登记前市场主体资格依然存续。因此，虽然远致富海的营业期限已到期并进入清算程序，但合伙期限到期清算并不意味着远致富海完成注销并丧失市场主体资格。远致富海在完成注销登记之前，其主体资格仍有效存续，并依法享有民事权利能力和民事行为能力。

3、结论

综上所述，远致富海已就进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜形成有效的合伙人会议决议，可满足远致富海对所持善康医药股票限售期和减持的相关规定，远致富海处于清算期并不影响其作为发行人股东的资格，远致富海在完成注销登记之前，其主体资格仍有效存续，并依法享有民事权利能力和民事行为能力。如远致富海异议合伙人拟通过自行寻求意向受让方，将其所持合伙份额转让实现退出的，亦不会影响远致富海按规定履行股份锁定期或减持要求。

（二）深圳佳合作为远致富海员工跟投平台最终持有人仅有 2 名的合理性，是否存在代持或其他利益安排

1、深圳佳合作为远致富海员工跟投平台最终持有人仅有 2 名的合理性

深圳佳合为深圳市远致富海投资管理有限公司（以下简称“远致富海投资公司”）管理层设立的跟投平台，为实现“共同投资、共担风险”的目的，远致富海投资公司允许达到一定层级的人员通过深圳佳合进行跟投，深圳佳合作为管理层跟投平台对跟投人员具有约束和激励作用，因此深圳佳合最终持有人仅有 2 名管理层人员具有合理性。

2、是否存在代持或其他利益安排

深圳佳合系远致富海投资公司为实现“共同投资、共担风险”的目的，根据远致富海投资公司跟投制度的相关规定做出的跟投安排，系远致富海投资公司内部的自行约定及内部利益安排。该内部利益安排的相关方已出具不构成代持的确认函，具体情况如下：

深圳佳合 2 名最终持有人对以下事项进行的确认如下：

一、深圳佳合投资管理企业（有限合伙）和/或深圳市佳合投资管理有限公司系深圳市远致富海投资管理有限公司的管理层跟投平台，本人在担任深圳市远致富海投资管理有限公司总经理/副总经理期间，基于投资机构内部规定间接持有深圳善康医药科技股份有限公司股份。

二、本人系深圳市佳合投资管理有限公司和/或深圳佳合投资管理企业（有限合伙）相应出资额的最终持有人，未受其他方委托直接或间接持有深圳市佳合投资管理有限公司股权、深圳佳合投资管理企业（有限合伙）合伙份额或深圳善康医药科技股份有限公司股份的情形。

三、截至本函出具日，本人所直接持有的深圳市佳合投资管理有限公司股权和/或深圳佳合投资管理企业（有限合伙）合伙份额不存在任何纠纷或者潜在纠纷。

根据深圳佳合及其执行事务合伙人深圳市佳合投资管理有限公司、远致富海投资公司出具的承诺函：

1、深圳佳合是为深圳市远致富海投资管理有限公司的管理层人员设立的跟投平台。

2、深圳市远致富海投资管理有限公司达到一定层级的管理层人员通过深圳佳合进行跟投，真实、最终持有善康医药的股份，不存在代持或其他利益安排的情形。截至本函出具日，深圳市远致富海投资管理有限公司管理层所直接持有的深圳佳合出资额以及通过深圳佳合间接持有的善康医药股份不存在任何纠纷或潜在纠纷。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构和发行人律师执行了如下主要核查程序：

1、查阅了远致富海的《合伙协议》和工商信息；查阅了远致富海就延期清算注销事宜形成的合伙人会议决议情况；

2、查阅了深圳佳合的工商登记文件；取得了深圳佳合出具的《基本情况调查表》；

3、取得了深圳佳合 2 名最终持有人、深圳佳合及深圳佳合执行事务合伙人深圳市佳合投资管理有限公司、深圳市远致富海投资管理有限公司出具的确认函。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

1、远致富海已就进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜形成有效的合伙人会议决议，可满足远致富海对所持善康医药股票限售期和减持的相关规定，远致富海处于清算期并不影响其作为发行人股东的资格，远致富海在完成注销登记之前，其主体资格仍有效存续，并依法享有民事权利能力和民事行为能力。如远致富海异议合伙人拟通过自行寻求意向受让方，将其所持合伙份额转让实现退出的，亦不会影响远致富海按规定履行股份锁定期或减持要求；

2、深圳佳合作为远致富海投资公司管理层跟投平台,最终持有人仅有 2 名具有合理性，该管理层持股平台的跟投安排系远致富海投资公司内部的自行约定及内部利益安排，不构成代持或其他利益安排情形。

三、请保荐机构、发行人律师按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关要求对三类股东相关事项进行核查，说明是否符合相关监管要求，“尽合理商业努力调整资管计划存续期限”等承诺和安排是否足以确保三类股东符合现行锁定期和减持规则要求发表明确意见。

（一）按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关要求对三类股东相关事项进行核查，说明是否符合相关监管要求

2023 年 2 月 17 日，中国证监会发布全面实行股票发行注册制相关制度规则，自公布之日起施行。根据 2023 年 2 月 17 日发布的《上海证券交易所股票发行上市审核规则》第八十七条的规定，自该规则发布之日起，2019 年 3 月 24 日发布的《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》（上证发〔2019〕36 号）同时废止。2023 年 2 月 17 日，证监会发布《监管规则适用指引——发行类第 4 号》对资产管理产品、契约型私募投资基金投资发行人的核查及披露要求作出了进一步的规定。

根据《监管规则适用指引——发行类第 4 号》，资产管理产品以及契约型私募投资基金直接持有发行人股份的，中介机构和发行人应核查披露相关信息。发行人不存在资产管理产品、契约型私募投资基金产品直接持有发行人股份的情形，但是发行人间接股东中存在资产管理计划，因此保荐机构和发行人律师将相关情形比照《监管规则适用指引——发行类第 4 号》进行核查如下：

1、中介机构应核查确认公司控股股东、实际控制人、第一大股东不属于资产管理产品、契约型私募投资基金

经核查，发行人无控股股东，发行人实际控制人为自然人尹述贵，发行人第一大股东为珠海小河，均不属于资产管理产品、契约型私募投资基金。

2、资产管理产品、契约型私募投资基金为发行人股东的，中介机构应核查确认该股东依法设立并有效存续，已纳入国家金融监管部门有效监管，并已按照规定履行审批、备案或报告程序，其管理人也已依法注册登记

（1）资管计划产品依法设立并有效存续，已纳入国家金融监管部门有效监管

①资管计划产品依法设立

经核查，根据《证券投资基金法》等相关法律法规的规定以及《资产管理计划说明书》、《资产管理计划合同》的约定，1 号资管计划和 2 号资管计划符合成立条件，分别于 2016 年 9 月 5 日和 2016 年 8 月 30 日依法设立。

②资管计划产品有效存续，纳入国家金融监管部门有效监管

经核查，资管计划的存续期于 2022 年 10 月 31 日已届满到期，招商财富于 2022 年 12 月出具确认函：“截至目前，资管计划仍纳入国家金融监管部门有效监管。本公司作为资管计划管理人，在法律法规等规范性文件规定以及资产管理合同约定的方式范围内，将尽合理商业努力调整资管计划存续期限。资管计划向委托人的分配及完成清算需要通过合伙企业届时根据合伙协议的约定完成变现、分配及解散清算后最终实现。”2023 年 2 月 17 日，招商资管计划在远致富海关于进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜的合伙人会议决议上已投赞成票，同意在远致富海已投项目上市满 12 个月之前或远致富海所持股份根据相关法律法规、监管要求或自愿作出的锁定期届满之前（以孰晚日为准），远致富海不会对所持项目的股份进行处置和清算，不会对远致富海进行解散注销，以满足远致富海的有效存续及对所持股份限售期和减持的相关规定。

资管计划系管理人根据资管计划合同约定进行相关内部管理活动，并以管理人名义对外实施相关法律行为。目前资管计划产品处于清算期，但在资管计划完成清算前，其仍由管理人进行相关对内及对外的经营管理活动，不影响资管计划的合法存续，资管计划在完成清算前仍纳入国家金融监管部门有效监管，具体分析如下：

A、资管计划产品适用《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》相关规定

《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》第二条规定：“在中华人民共和国境内，证券期货经营机构非公开募集资金或者接受财产出资，设立私募资产管理计划（以下简称资产管理计划）并担任管理人，由托管机构担任托管人，依照法律法规和资产管理合同的约定，为投资者的利益进行投资活动，适用本办法。”

1 号资管计划、2 号资管计划属于由证券期货经营机构招商财富依法设立并

担任管理人的资产管理计划，适用《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》相关规定。

B、资管计划产品管理人有权根据与投资者、托管人签订的资产管理合同对内实施管理活动，并有权以管理人名义代表投资者利益对外实施相关法律行为

《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》第十二条规定：“证券期货经营机构从事私募资产管理业务，应当履行以下管理人职责：……（八）以管理人名义，代表投资者利益行使诉讼权利或者实施其他法律行为”。

《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》第二十七条规定：“证券期货经营机构募集资产管理计划，应当与投资者、托管人签订资产管理合同。资产管理合同应当包括《证券投资基金法》第九十二条、第九十三条规定的内容。资产管理合同应当对巨额退出、延期支付、延期清算、管理人变更或者托管人变更等或有事项，作出明确约定。”

《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》第五十七条规定：“资产管理计划终止的，证券期货经营机构应当在发生终止情形之日起五个工作日内开始组织清算资产管理计划财产……证券期货经营机构应当在资产管理计划清算结束后五个工作日内将清算报告报证券投资基金业协会。”

结合上述规定，在符合相关法律法规等政策规定及资产管理合同约定的前提下，资管计划管理人有权根据与投资者、托管人签订的资产管理合同对内实施管理活动，并有权以管理人名义代表投资者利益对外实施相关法律行为。结合《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 1 号专项资产管理计划资产管理合同》和《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 2 号专项资产管理计划资产管理合同》和招商财富出具的确认函，资管计划向委托人的分配及完成清算需要通过合伙企业届时根据合伙协议的约定完成变现、分配及解散清算后最终实现，资管计划的分配和清算随合伙企业远致富海的分配及清算进展而确定。因此，资管计划虽然存续期已到期，但在其完成清算完成前，资管计划管理人仍有权以管理人名义从事对内及对外的经营管理活动，不影响资管计划的合法

存续，资管计划在完成清算前仍纳入国家金融监管部门有效监管。

（2）资管计划产品已按照规定履行审批、备案或报告程序，其管理人也已依法注册登记

根据 1 号资管计划、2 号资管计划及其管理人招商财富提供的资料，资管计划均已根据《中华人民共和国证券投资基金法》等法律法规、规范性文件及自律规则的要求在中国证券投资基金业协会完成备案并取得《资产管理计划备案证明》文件；资管计划管理人招商财富已取得中国证券监督管理委员会颁发的《经营证券期货业务许可证》。

3、发行人应当按照首发信息披露准则的要求对资产管理产品、契约型私募投资基金股东进行信息披露。通过协议转让、特定事项协议转让和大宗交易方式形成的资产管理产品、契约型私募投资基金股东，中介机构应对控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其近亲属，本次发行的中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否直接或间接在该等资产管理产品、契约型私募投资基金中持有权益进行核查并发表明确意见

经核查，发行人已按照要求在《招股说明书》中对资产管理产品股东情况进行信息披露。经核查招商财富提供的 1 号资管计划和 2 号资管计划权益人清单，发行人的实际控制人，董事、监事、高级管理人员及其近亲属，本次发行的中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在直接或间接在资管计划中持有权益的情形。

4、中介机构应核查确认资产管理产品、契约型私募投资基金已作出合理安排，可确保符合现行锁定期和减持规则要求

根据《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 1 号专项资产管理计划投资说明书》和《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 2 号专项资产管理计划投资说明书》约定，“计划财产清算小组成员由资产管理人、资产托管人组成。计划财产清算小组负责资产管理计划财产的保管、清理、估价、变现和分配。计划财产清算小组可以依法进行必要的民事活动。”且 1 号资管计划和 2 号资管计划委托人认购签署资管合同时均出具承诺，“除合伙协议明确约定合伙企业禁止从事的事项外，委托人同意授权资产管理人代表全体委托人行使有限合伙人

的相关决策权限，并自愿承担由资产管理人根据前述授权进行投资决策产生的相关风险和责任。委托人承诺当发生合伙企业向本计划分配非现金资产的情形时，接受管理人按照本合同的约定的方式进行非现金分配或延期。”

根据招商财富（代表资管计划）2022 年 10 月出具的确认函：“如招商资管计划存续期在善康医药上市之日起 12 个月内（或监管机构要求的股票锁定期内，下同）已届满到期的，本公司承诺在发行人上市后 12 个月内不主动要求深圳远致富海新兴产业投资企业（有限合伙）减持其持有的善康医药股票；招商资管计划在间接持有善康医药股份至上市之日起 12 个月内，不向深圳远致富海新兴产业投资企业（有限合伙）提出对其持有的善康医药股票进行清算出售的要求，以满足有关善康医药股票限售期和减持的相关规定。”

2023 年 2 月 17 日，招商资管计划在远致富海进入清算期并延期处置所投资项目股份及延迟注销事宜的合伙人会议决议上已投赞成票，同意在远致富海已投项目上市满 12 个月之前或远致富海所持股份根据相关法律法规、监管要求或自愿作出的锁定期届满之前（以孰晚日为准），远致富海不会对所持项目的股份进行处置和清算，不会对远致富海进行解散注销，以满足远致富海的有效存续及对所持股份限售期和减持的相关规定。

综上，资管计划管理人的承诺和安排可确保资产管理计划产品股东符合现行锁定期和减持规则要求，善康医药的股权结构不会因此受到不利影响。

综上，发行人的资产管理计划产品股东符合《监管规则适用指引——发行类第 4 号》的相关监管要求。

（二）“尽合理商业努力调整资管计划存续期限”等承诺和安排是否足以确保三类股东符合现行锁定期和减持规则要求

“尽合理商业努力调整资管计划存续期限”承诺系为了满足资产管理产品股东依法设立并有效存续的要求。目前资管计划产品处于清算期，但在资管计划完成清算前，其仍由管理人进行相关对内及对外的经营管理活动，不影响资管计划的合法存续，资管计划在完成清算前仍纳入国家金融监管部门有效监管。

结合《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 1 号专项资产管理计划投资说明书》和《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 2 号专项资产管理计

划投资说明书》约定以及招商财富出具的确认函，管理人招商财富已出具的承诺和安排足以确保其符合现行锁定期和减持规则要求，具体分析详见本小题之“（一）按照《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》的相关要求对三类股东相关事项进行核查，说明是否符合相关监管要求”之“4、中介机构应核查确认资产管理产品、契约型私募投资基金已作出合理安排,可确保符合现行锁定期和减持规则要求”的回复内容。

（三）核查程序及核查意见

1、核查程序

保荐机构和发行人律师执行了如下主要核查程序：

（1）查询了《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》、《关于规范金融机构资产管理业务的指导意见》（银发〔2018〕106 号）、《上海证券交易所股票发行上市审核规则》、《监管规则适用指引——发行类第 4 号》、《证券期货经营机构私募资产管理业务管理办法（2023 修订）》等法律法规及规范性文件；

（2）取得并核查了招商财富出具的关于资管计划有效存续与满足锁定期的两份确认函；

（3）取得并核查了招商财富的《经营证券期货业务许可证》、资管计划的备案证明、权益人清单、《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 1 号专项资产管理计划资产管理合同》、《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 2 号专项资产管理计划资产管理合同》及其附件、《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 1 号专项资产管理计划投资说明书》、《招商财富-深圳远致富海新兴产业股权投资 2 号专项资产管理计划投资说明书》。

2、核查意见

经核查，保荐机构和发行人律师认为：

经核查，《上海证券交易所科创板股票发行上市审核问答（二）》已废止，发行人资产管理产品股东相关事项符合《监管规则适用指引——发行类第 4 号》相关要求，资产管理计划现有承诺足以确保符合现行锁定期和减持规则要求。

问题 8、关于研发费用

根据招股说明书及申报材料，（1）报告期内发行人研发费用分别为 1,713.74 万元、2,081.63 万元、3,854.99 万元和 2,864.45 万元；除股份支付费用外，占比较高的分别是职工薪酬、临床试验和技术服务费、折旧及摊销、材料费；（2）报告期内职工薪酬持续增长主要系研发项目取得阶段性成果，研发人员数量持续增加所致；（3）报告期内，发行人临床试验和技术服务费发生额分别为 379.28 万元、242.06 万元、269.31 万元和 248.28 万元。

请发行人披露：各研发项目预算情况，各项目预算金额是否存在较大差异并说明原因。

请发行人说明：（1）分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内研发投入情况，各研发环节的投入占比情况，与研发进展的匹配性，并分析研发投入与所形成的核心技术的关系，研发投入的归集是否恰当；（2）发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况；（3）研发人员薪酬归集方法，研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式，是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；（4）报告期内临床试验和技术服务费支出金额较低的原因，结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性；（5）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

请保荐机构和申报会计师：（1）对上述事项核查并发表明确意见；（2）对报告期内研发投入的归集是否准确、相关数据来源及计算是否合规进行核查，并发表明确意见。

回复：

一、发行人补充披露事项

（一）各研发项目预算情况，各项目预算金额是否存在较大差异并说明原因。

已在招股说明书“第六节 财务会计信息与管理层分析”之“十、经营成果分析”之“（五）期间费用分析”之“3、研发费用的构成及变化情况”之“（3）研发项目总体情况”补充披露如下：

报告期内，公司主要研发项目费用发生情况及预算列示如下：

单位：万元

序号	项目代码	项目进度	研发费用				报告期内累计投入（A）	项目总预算（B）	差异（C=A-B）
			2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度			
1	SK1801/SK1808	NDA 申请[1]	**1,623.19**	3,953.06	2,199.54	1,532.27	**9,308.06**	10,592.00	**-1,283.94**
2	SK1908	临床前研究	**337.90**	450.42	218.80	103.47	**1,110.59**	5,796.00	**-4,685.41**
3	SK2004	临床前研究	**117.32**	358.91	337.34	150.21	**963.78**	2,520.00	**-1,556.22**
4	SK2007	II期临床研究	**784.60**	510.13	105.09	11.45	**1,411.27**	**3,360.00**	**-1,948.73**
5	SK2110	临床前研究	**60.54**	274.62	58.93	5.01	**399.10**	2,582.20	**-2,183.10**
6	SK2107	临床前研究	**55.83**	238.82	113.57	-	**408.22**	2,402.00	**-1,993.78**
7	SK2109	临床前研究	**168.57**	281.47	57.74	-	**507.78**	7,870.00	**-7,362.22**
8	其他在研项目	临床前研究及立项前研究探索	**974.88**	1,066.33	763.97	279.23	**3,084.41**	**50,217.80**	**-47,133.39**
合计			**4,122.83**	**7,133.75**	**3,854.99**	**2,081.63**	**17,193.21**	**85,340.00**	**-68,146.79**

注 1：以 SK1801 的项目进度为该适应症的项目进度。

注 2：上表主要项目预算系公司制定的初始预算，与募投项目计划投入金额存在一定的差异，主要系募投项目的临床试验方案在初始预算方案的基础上进行更为详细的调整，因此相关单例受试者成本差异、受试者人数差异等综合因素导致二者存在差异。

注 3：报告期内 SK2007 项目预算较初始预算有所增加，主要系试验人数由 100 人增加至 210 人。

①研发项目预算金额与报告期内实际发生额差异原因分析

A、SK1801/SK1808纳曲酮植入剂项目实际投入与预算差异原因

报告期内，SK1801/SK1808累计研发投入为**9,308.06**万元，报告期内实际投入金额与预算金额差异为**-1,283.94**万元，差异率为**-12.12%**，差异主要原因为：

该研发项目从2018年立项并逐步开展研发工作，2018年-2019年的累计研发

投入金额为1,668.53万元。因此，从2018年立项至**2023年6月30日**累计研发投入金额为**10,976.59**万元，实际投入金额占预算金额比重为**103.63%**，从整体实际投入与预算占比情况而言，差异率属于正常范围；

B、SK2007纳曲酮植入剂项目实际投入与预算差异原因

SK2007纳曲酮植入剂项目用于治疗酒精使用障碍，报告期内该项目主要研究阶段处于临床前研究阶段，主要研发工作内容为临床前研究阶段相关的工作，陆续开展的研发活动包括桥接试验、释放机理研究、处方工艺筛选、小试放大、微球制备、撰写临床申报资料等。2022年8月，公司获得该项目II期临床试验批准通知书。

随着SK2007进入II期临床试验阶段，相应的研发投入逐步增加，**2023年上半年正式开展II期临床试验现场工作**。伴随SK2007项目的II期临床试验的开展推进，相关研发投入将持续增加。

C、其他主要项目预算差异

公司其他主要研发项目尚处于临床前研究阶段，包括SK1908（“复方纳曲酮植入剂”—用于预防苯丙胺类新型毒品复吸）、SK2109（“伐尼克兰植入剂”—用于戒烟）、SK2110（“丁丙诺啡植入剂”—用于治疗重度抑郁障碍）、SK2107（“纳曲酮肠溶微丸”—炎症性肠病）、SK2004（“异烟肼吸入制剂”—肺结核治疗）。

报告期内，公司的核心在研项目为SK1801纳曲酮植入剂项目，由于SK1801在未来短期内商业化预期较为明确，因此将更多资源投入到SK1801项目；与此同时，公司在SK1801研发过程中形成了以长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，具备在中枢神经系统疾病、自身免疫疾病、传染病等多种疾病治疗领域的应用潜力，具有较好的商业化应用前景，因此公司以该平台为基础，协调研发资源对其他主要研发项目陆续开展临床前研究工作。未来随着临床前研究的完成并根据研发进展开展各期临床试验，相关项目的研发投入将持续增加。

②不同研发项目之间预算差异原因分析

公司主要研发项目中，SK1801（含SK1808）、SK1908和SK2109的**初始**预算

金额分别为10,592.00万元、5,796.00万元和7,870.00万元，高于其他主要在研项目的预算，主要原因如下：

不同研发项目预算差异系多种因素综合影响所致，公司在编制研发项目预算的时候，需综合考虑不同剂型开发难度、临床前研究方案、临床实验方案、入组试验病例的数量及其招募难度、生产工艺技术研发难度等各方面因素，由于不同研发项目应用于不同适应症，使得不同产品研发在上述各方面因素存在差异，进而影响不同项目研发预算。

SK1801纳曲酮植入剂（用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）在报告期内除了进行II期临床试验以外，还进行纳曲酮植入剂生产工艺研究。公司在报告期前已积累了纳曲酮植入剂实验室阶段制备技术和经验，为了解决商业化生产条件下关键生产环节辅料生产、制微球、包衣等的核心工艺问题，公司在前期实验室制备所积累的技术和经验基础上，进一步开展纳曲酮植入剂生产工艺研究。因此，该项目的预算较高具有合理性。

SK1908（预防苯丙胺类新型毒品复吸）和SK2109（戒烟）两个项目由于其适应症对应的人员群体具有特殊性，导致受试者人数较多、试验方案复杂、试验周期较长、具体工艺技术研究成本高等多项因素使得项目预算较高。例如，SK1908针对吸毒人群，受试者招募难度和随访难度较大，脱落率较高，需要较多的入组试验人数以满足要求；SK2109伐尼克兰口服制剂的用药流程为服用12周戒除后建议增加1个12周疗程，考虑伐尼克兰的药物特点及其用药方式，该项目临床试验方案设想按照单12周组+双12周组进行对照试验，因此入组试验人数较多以及试验周期较长。因此，SK1908和SK2109预算较高系各方面因素差异综合导致，具有合理性。

二、发行人说明事项

（一）分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内研发投入情况，各研发环节的投入占比情况，与研发进展的匹配性，并分析研发投入与所形成的核心技术的关系，研发投入的归集是否恰当；

1、分项目、分阶段、分支出详细说明报告期内研发投入情况，研发投入的归集是否恰当

报告期内，发行人专注于以成瘾治疗为核心的创新药的研发工作，核心在研产品为 SK1801 纳曲酮植入剂，发行人针对 SK1801 纳曲酮植入剂（用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）研发项目进行了 II 期临床试验、生产工艺研究以及非临床相关的研究开发工作。

除此之外，发行人经过多年的研发积累，形成了长效缓控释植入剂技术平台，并以此依托，逐步开展了以成瘾治疗、中枢神经系统疾病治疗、自身免疫疾病治疗、传染病治疗等多个适应症的新药研发项目的研究开发工作，包括 SK2007（“纳曲酮植入剂”—用于治疗酒精使用障碍）、SK1908（“复方纳曲酮植入剂”—用于预防苯丙胺类新型毒品复吸）、SK2109（“伐尼克兰植入剂”—用于戒烟）、SK2110（“丁丙诺啡植入剂”—用于治疗重度抑郁障碍）、SK2107（“纳曲酮肠溶微丸”—炎症性肠病）、SK2004（“异烟肼吸入制剂”—肺结核治疗）等。

报告期内，发行人主要研发项目分阶段、分支出情况如下：

（1）SK1801/SK1808 分阶段、分支出情况如下

单位：万元

期间	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度		2020 年度		
	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	II 期临床研究
职工薪酬	**622.12**	922.28	344.87	711.61	106.34	466.39	63.52	118.58
材料费	**90.03**	870.41	-	399.90	-	241.47	-	-
折旧及摊销	**378.99**	659.19	119.85	335.81	14.81	204.41	10.19	-
股权激励	**196.81**	370.16	103.33	271.78	77.00	66.54	3.30	7.39
临床试验及技术服务费	**100.12**	111.98	131.34	-	10.16	-	-	192.65
水电费	**86.78**	110.86	12.43	79.38	-	21.13	-	-

期间	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度		2020 年度		
	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	生产工艺研究	非临床研究	II 期临床研究
租赁费[注2]	-	-	-	1.05	-	48.32	2.73	-
注册费	**43.20**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**	**-**
其他[注1]	**105.14**	141.74	54.62	139.14	52.56	45.63	6.16	33.86
合计	**1,623.19**	**3,186.62**	**766.44**	**1,938.67**	**260.87**	**1,093.89**	**85.90**	**352.48**

注 1：支出类型“其他”包括专利费、检测费、修理维护费、图书资料费等。

注 2：公司于 2021 年 1 月 1 日适用新租赁准则，2021 年度和 2022 年度与使用权资产相关的费用计入折旧与摊销。

报告期内，SK1801 研发项目的主要研究阶段包括 II 期临床试验、生产工艺研究和非临床研究相关工作。

①SK1801 项目 II 期临床试验：

SK1801 研发项目的 II 期临床试验主要现场试验工作期间为 2019 年至 2020 年 5 月，报告期内 II 期临床试验期间发生的主要费用包括临床试验费、相关人员的职工薪酬及股权激励费用等。2020 年度 II 期临床试验相关研发支出金额整体不高，主要系该临床试验主要现场工作从 2019 年初开展，2020 年上半年已接近尾声。

②SK1801 项目生产工艺研究：

对于 SK1801 纳曲酮植入剂生产工艺研究方面，公司在湖南赛沃阶段已完成纳曲酮植入剂实验室阶段制备的基础上，进一步开展该产品商业化生产工艺的研究，意在解决商业化生产条件下关键生产环节辅料生产、制微球、包衣等的核心工艺问题，进一步推动长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台的建立和提升。

因此，在进行 SK1801 项目 II 期临床试验的同时，公司同步开始对纳曲酮植入剂及其辅料的生产工艺研究工作，鉴于 2020 年 II 期临床试验完成并取得良好的试验结果，以及 CDE 豁免 SK1801 产品 III 期临床试验事项逐步明确，发行人加大了对 SK1801 纳曲酮植入剂及其辅料的研发投入。报告期内，发行人针对 SK1801 纳曲酮植入剂项目开展了设备选型研究、小试放大研究、工艺验证、工艺转移等重要研发工作。发行人于 2022 年 12 月向 CDE 提交 SK1801 产品的上市注册申请并在 2023 年 2 月获得 CDE 受理，药品注册申请工作正在稳步推

进。基于报告期内扎实的研发投入和各阶段工艺研发工作的循序渐进的开展并取得良好成果，SK1801 产品的生产工艺得到不断改进和优化，为药品上市后的商业生产奠定了坚实的基础。

报告期内，SK1801 项目的生产工艺研究的主要费用包括职工薪酬、折旧及摊销、股权激励费用、材料费等。

A、职工薪酬：**2020 年度、2021 年度和 2022 年度**，生产工艺研究阶段的职工薪酬发生额分别为 466.39 万元、711.61 万元和 922.28 万元，随着公司加大对 SK1801 项目生产工艺研究的投入以及各项研发工作的开展，生产工艺研究相关的人员投入逐步增加，生产工艺研发的职工薪酬呈现上升趋势。**2020 年末、2021 年末和 2022 年末**，生产工艺研发中心的人员分别为 15 人、22 人和 39 人，随着不断增加的人力投入，SK1801 生产工艺研究工作相关的职工薪酬随之增长。

B、折旧及摊销：**2020 年度、2021 年度和 2022 年度**，生产工艺研究阶段的折旧及摊销发生额分别为 204.41 万元、335.81 万元和 659.19 万元，随着报告期内生产工艺研发中心的设备陆续增加、厂房改造完成等事项，相应的折旧及摊销费用因此增加。

C、股权激励费用：**2020 年度、2021 年度和 2022 年度**，生产工艺研发阶段的股权激励费用发生额分别为 66.54 万元、271.78 万元和 370.16 万元。报告期内，随着公司授予期权数量的增加、各批次期权价值的提高，股权激励费用整体呈现上升趋势。

D、材料费：**2020 年度、2021 年度和 2022 年度**，生产工艺研究耗用的材料费分别为 241.47 万元、399.90 万元和 870.41 万元，主要耗用材料盐酸纳曲酮、丙交酯等。随着公司分阶段开展设备选型研究、小试放大研究、工艺验证、工艺转移等研发工作，相应材料耗用持续增加。

③SK1801/SK1808 非临床研究：

除此之外，发行人根据 SK1801 各阶段的研发进展情况，同时进行了非临床研究的相关工作，包括但不限于 SK1801 豁免 III 期临床的申报工作、申请药品上市注册申请准备工作、**接受药品上市注册审评审批**、委托第三方机构提供相关技术服务、研究进展研讨及总结会等费用，以及 SK1808 申请美国临床试

验前的差距分析、申报策略等服务的费用，相应发生非临床研究工作的职工薪酬、技术服务费、折旧及摊销等费用。

A、职工薪酬：2021 年度和 2022 年度非临床研究的职工薪酬费用增加较多，主要系公司申请豁免 III 期临床试验申请工作、2022 年底向 CDE 提交 SK1801 药品上市注册申请，相应期间集中人员进行申报工作的准备发生相应的职工薪酬费用等；**在 2023 年 1-6 月期间，SK1801 项目主要开展接受药品上市注册申请的“三合一”审查工作及其相关试验验证工作等，与之相应地发生相关职工薪酬。**

B、临床试验及技术服务费：2022 年度非临床研究相关的技术服务费主要系委托外部专业机构提供针对 SK1801 纳曲酮植入剂新药申请的资料撰写服务、针对 SK1808 拟在美国进行临床试验的相关差距分析、申报策略等服务。**2023 年 1-6 月所发生的技术服务费主要为药品上市注册审评审批阶段聘请独立第三方进行药品检验检测所发生的支出，以及其他各项检测试验服务等支出。**

C、材料费：2023 年 1-6 月发生的材料费用主要为在该期间开展与药品上市注册环节相关的试验活动和以及其他相关验证工作所耗用的材料。

D、其他相关费用：如上所述，公司在 2023 年 1-6 月期间主要开展药品上市注册审评审批工作以及相关试验验证工作，相应发生折旧及摊销费用、股权激励费用、水电费、注册费等，其中注册费系 SK1801 纳曲酮植入剂申请境内生产药品注册上市许可获受理后按照规定要求缴纳的注册费。

（2）SK2007 分阶段、分支出情况如下：

单位：万元

期间	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度	2020 年度
	II 期临床研究	临床前研究	II 期临床研究	临床前研究	临床前研究
职工薪酬	**143.09**	92.32	63.29	47.67	3.60
临床试验及技术服务费	**342.33**	13.50	177.26	6.61	5.08
股权激励	**34.34**	22.22	36.64	28.70	0.02
折旧及摊销	**59.76**	19.85	29.02	13.58	1.80
水电费	**11.39**	2.81	5.22	1.41	0.17
材料费	**136.43**	1.03	1.66	1.24	0.11

期间	2023 年 1-6 月	2022 年度		2021 年度	2020 年度
	II 期临床研究	临床前研究	II 期临床研究	临床前研究	临床前研究
租赁费[注 2]	-	-	-	0.13	0.40
其他[注 1]	57.26	22.73	22.58	5.75	0.27
合计	784.60	174.46	335.67	105.09	11.45

注 1：支出类型“其他”包括专利费、检测费、修理维护费、图书资料费等。

注 2：公司于 2021 年 1 月 1 日适用新租赁准则，2021 年度和 2022 年度与使用权资产相关的费用计入折旧与摊销。

SK2007（纳曲酮植入剂—用于治疗酒精使用障碍）项目已获得 CDE 同意豁免 I 期临床试验，直接进入Ⅱ期临床试验，于报告期内完成临床前研究工作，并于 2022 年 8 月获得临床Ⅱ期临床试验批准通知书，II 期临床试验工作正在逐步开展，报告期内主要研发支出为职工薪酬、临床试验和技术服务费。

2022 年度研发支出大幅增加，主要系 SK2007 项目获得临床 II 期试验批准通知书后，公司开始逐步开展 II 期临床试验相关的前期工作，包括临床试验医院筛选、组长单位机构立项、伦理资料上会等 CRO 机构提供的服务，以及启动 II 期临床试验前期准备工作所发生的职工薪酬、股权激励费用等相关费用支出。**2023 年 1-6 月研发支出大幅增加，系 SK2007 启动 II 期临床试验现场工作，受试者相继入组，随着试验开展发生相应的临床试验费、职工薪酬、材料费等。**

（3）其他主要项目分阶段、分支出情况如下：

单位：万元

项目	费用支出	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		临床前	临床前	临床前	临床前
SK1908	职工薪酬	112.62	168.02	97.25	52.10
	股权激励	51.67	77.12	28.54	8.93
	折旧及摊销	50.04	70.10	32.47	16.85
	临床试验及技术服务费	83.79	89.88	24.17	8.72
	材料费	21.56	19.24	18.72	5.30
	水电费	5.29	11.71	3.37	1.57
	租赁费	-	-	0.32	3.73
	其他	12.93	14.35	13.96	6.27
	合计	337.90	450.42	218.80	103.47
SK2004	职工薪酬	53.32	120.89	112.40	84.26

项目	费用支出	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		临床前	临床前	临床前	临床前
	临床试验及技术服务费	**23.85**	80.17	104.63	0.90
	折旧及摊销	**17.73**	51.87	45.21	33.98
	股权激励	**8.73**	68.37	35.68	8.43
	材料费	**5.23**	6.60	7.80	5.03
	水电费	**1.08**	8.69	4.69	3.21
	租赁费	**-**	-	0.44	7.61
	其他	**7.39**	22.32	26.49	6.79
	合计	**117.32**	**358.91**	**337.34**	**150.21**
SK2110	职工薪酬	**26.97**	101.03	24.92	2.35
	临床试验及技术服务费	**7.09**	48.61	-	-
	股权激励	**4.59**	38.88	8.06	0.01
	折旧及摊销	**11.80**	40.41	3.86	1.22
	材料费	**6.36**	29.91	0.35	0.07
	水电费	**0.72**	6.67	0.40	0.11
	租赁费	**-**	-	0.04	0.27
	其他	**3.01**	9.11	21.30	0.98
	合计	**60.54**	**274.62**	**58.93**	**5.01**
SK2107	职工薪酬	**25.59**	82.52	43.03	-
	临床试验及技术服务费	**11.89**	74.15	38.33	-
	折旧及摊销	**10.11**	33.77	12.75	-
	股权激励	**3.48**	24.95	8.28	-
	材料费	**2.03**	6.43	4.97	-
	水电费	**0.58**	5.72	1.32	-
	租赁费	**-**	-	0.12	-
	其他	**2.16**	11.28	4.77	-
	合计	**55.83**	**238.82**	**113.57**	**-**
SK2109	职工薪酬	**78.04**	104.85	30.56	-
	股权激励	**13.21**	58.46	9.13	-
	折旧及摊销	**32.14**	45.74	9.06	-
	材料费	**32.94**	27.73	4.58	-
	临床试验及	**2.94**	23.53	-	-

项目	费用支出	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
		临床前	临床前	临床前	临床前
	技术服务费				
	水电费	**2.26**	7.70	0.94	-
	租赁费	**-**	-	0.09	-
	其他	**7.03**	13.46	3.38	-
	合计	**168.57**	**281.47**	**57.74**	**-**

注 1：支出类型“其他”包括专利费、检测费、修理维护费、图书资料费等。

注 2：公司于 2021 年 1 月 1 日适用新租赁准则，2021 年度和 2022 年度与使用权资产相关的费用计入折旧与摊销。

报告期内，除了 SK1801 纳曲酮植入剂项目外，发行人其他研发管线处于临床前研究阶段或刚进入临床试验研究阶段。其中，SK2007（纳曲酮植入剂—用于治疗酒精使用障碍）项目于报告期内完成临床前研究工作，并于 2022 年 8 月获得临床 II 期临床试验批准通知书，**2023 年上半年启动 II 期临床试验现场工作，**II 期临床试验工作正在稳步开展。其他在研管线尚处于临床前研究阶段，各项研发工作持续推进。

报告期内，公司其他主要在研项目的研发支出主要由职工薪酬、股权激励费用、材料费、临床试验费及技术服务费、折旧及摊销等费用构成。临床前药物研究的主要研发活动为处方工艺开发、药代实验、动物实验、释放度研究、小试研究等活动。因此，与 SK1801 项目的生产工艺研究相比，总体上材料费投入相对较低，费用支出主要为人员投入相关的职工薪酬以及相应的股权激励费用，聘请 CRO 提供相关实验的技术服务以及研发设备和建筑物的折旧及摊销。总体而言，处于临床前研究阶段的各主要项目相关支出与各研发项目所处阶段相匹配。

发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度，严格按照研发项目、研发阶段以及支出用途据实列支研发支出，研发人员、资产、费用划分清晰，研发投入归集恰当。

2、各研发环节的投入占比情况、与研发进展的匹配性

报告期内，发行人各研发环节投入及其占比情况、主要费用类型列示如下：

单位：万元

研发环节	主要投入类型	2023 年 1-6 月		2022 年度		2021 年度		2020 年度	
		研发投入	占比	研发投入	占比	研发投入	占比	研发投入	占比
SK1801 项目生产工艺研究	职工薪酬、材料费、折旧及摊销、股权激励费用、技术服务费	-	-	3,186.62	44.67%	1,938.67	50.29%	1,093.89	52.55%
SK1801 项目 II 期临床研究	临床试验费、职工薪酬、股权激励费用	-	-	-	0.00%	-	0.00%	352.48	16.93%
SK1801/SK1808 项目非临床研究	职工薪酬、股权激励费用、技术服务费	**1,623.19**	**39.37%**	766.44	10.74%	260.87	6.77%	85.90	4.13%
SK2007 项目临床前研究	职工薪酬、材料费、折旧及摊销、股权激励费用	-	-	174.46	2.45%	105.09	2.73%	11.45	0.55%
SK2007 项目 II 期临床研究	职工薪酬、材料费、折旧及摊销、股权激励费用、临床试验及技术服务费	**784.60**	**19.03%**	335.67	4.71%	-	0.00%	-	0.00%
其他项目临床前研究	职工薪酬、技术服务费、折旧及摊销、技术服务费、材料费、股权激励费用	**1,715.04**	**41.60%**	2,670.56	37.44%	1,550.36	40.22%	537.91	25.84%
合计		**4,122.83**	**100.00%**	**7,133.75**	**100.00%**	**3,854.99**	**100.00%**	**2,081.63**	**100.00%**

（1）以 SK1801 为主的相关各研发环节投入情况

报告期内，发行人开展的 SK1801 生产工艺研究、II 期临床试验和非临床研

究工作的研发投入，合计占各期研发总投入占比分别为 73.61%、57.06%、55.41%**和 39.37%**。

2020 年，SK1801（用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）开展 II 期临床试验的同时，同步开始对纳曲酮植入剂及其辅料的生产工艺研究工作，2020 年 5 月完成 II 期临床试验现场工作并取得良好效果并且豁免 III 期临床试验事项比较明确，发行人逐步加大了对 SK1801 项目的商业生产工艺研究的研发投入，在报告期内分阶段、分步骤开展了设备选型研究、小试放大研究、工艺验证、工艺转移等重要研发工作。除此之外，发行人根据 SK1801 的研发进展，开展了豁免 III 期临床试验申报工作、申请药品上市注册申请工作、辅料检测和动物体内代谢试验等委外服务、研发进展和总结会等非临床相关研究工作。**2023 年上半年，SK1801 项目的研发支出主要为接受药品上市注册申请的“三合一”审查工作及其相关试验验证工作等**。因此，上述研发环节的研发投入系与 SK1801 的研发紧密相连，与 SK1801 项目的研发进展相匹配。

（2）SK2007 各研发环节投入情况

报告期内，SK2007（用于治疗酒精使用障碍）各研发环节的研发投入占各期研发总投入的比例分别为 0.55%、2.73%、7.16%**和 19.03%**，研发投入比例持续增加。公司针对 SK2007 项目逐步开展临床前研究工作，并于 2022 年 8 月取得 II 期临床试验的批准通知书，II 期临床试验相关工作逐步开展，截止 2022 年底已完成了临床试验医院筛选、组长单位机构立项、伦理资料上会等相关前期准备工作。**2023 年上半年，在完成上述前期准备工作后，SK2007 启动 II 期临床试验现场工作，受试者相继入组，随着试验正式开展研发支出相较前期呈现明显增长趋势。**

（3）其他研发项目临床前研究环节投入情况

临床前研究的研发投入是对除了 SK1801、SK2007 以外的其他在研项目的研发投入，包括 SK1908、SK2109、SK2110、SK2107、SK2004 等，其他相关研发项目在报告期内尚处于临床前研究阶段，研发支出主要包括职工薪酬、材料费、技术服务费等，尚未开展临床试验。SK1908 正在开展包括制剂开发、药效学、药代动力学、毒理研究等在内的一系列临床前研究工作，SK2109 已完成

验室制剂小试工艺探索正在进行药代动力学研究，SK2110 正在进行实验室制剂小试处方工艺探索以及初步药效学研究，SK2107 已完成实验室小试阶段正在进行 GMP 中试工艺参数探索以及药效的初步验证，SK2004 已完成实验室小试阶段并进入中试阶段，研发投入与研发项目进展相匹配。

3、分析研发投入与所形成的核心技术的关系

公司核心技术平台系自主研发形成，研发投入涉及的主要环节包括药物发现、临床前研究和 IND 申请、临床试验、新药 NDA 申请等。通过多年的持续研发，公司已形成了长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，该平台包括长效缓控释植入剂技术和新型药物制剂技术两大类核心技术。其中，长效缓控释植入剂技术具体包括高分子辅料制备技术、“三重控释”制剂技术、商业化生产工艺技术和复方植入剂技术等细分技术；新型药物制剂技术具体包括吸入制剂技术、热熔挤出技术、肠溶制剂技术等细分技术。

公司基于新药项目开展立项及研发投入，核心技术平台的构建和完善来源于公司通过多年的新药研发投入所形成的技术积累以及不断的改进和优化，公司主要新药研发项目的研发投入与所形成或利用的核心技术的关系如下：

新药研发投入领域	报告期内研发投入金额（万元）	适应症	形成或利用的核心技术	核心技术对研发项目的贡献
SK1801/SK1808 纳曲酮植入剂	**9,308.06**	预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸	长效缓控释植入剂技术	通过该技术，大大提高了植入剂给药方式的效率和效果：①长效作用赋予了长达数月的释放时间，解决了患者无法长期坚持自主用药的临床痛点；②发挥恒释作用，维持稳定的血药浓度，减少药物的毒副作用。该技术平台以创新性的药物递送技术为基础，将临床急需、疗效明确、患者用药依从性差的药物，制备成生物利用度更高、血药浓度更平稳、依从性更好、不良发生率更低的改良型长效植入制剂，使传统药物焕发新的临床价值，多适应症应用前景广阔。
SK2007 纳曲酮植入剂	**1,411.27**	治疗酒精使用障碍	长效缓控释植入剂技术	
SK1908 复方纳曲酮植入剂	**1,110.59**	预防苯丙胺类新型毒品复吸	长效缓控释植入剂技术	
SK2109 伐尼克兰植入剂	**507.78**	戒烟	长效缓控释植入剂技术/新型药物制剂技术（热熔挤出技术）	长效缓控释植入剂技术对研发项目的贡献详见上述分析。通过热熔挤出技术，可实现：①提高药物分散效果；②解决有机试剂残留问题；③连续化加工提高生产效率。热熔挤出技术具有高密度、低孔隙率的特点，结合公司长效缓控释植入剂技术，可制备高
SK2110 丁丙诺啡植	**399.10**	治疗重度抑	长效缓控释	

新药研发投入领域	报告期内研发投入金额（万元）	适应症	形成或利用的核心技术	核心技术对研发项目的贡献
入剂		郁障碍	植入剂技术/新型药物制剂技术（热熔挤出技术）	载药量的缓控释药物递送系统，提高药物与载体的相容性、稳定性，更为精确地调节药物释放，进一步提高公司植入剂给药方式的效率和效果，拓展更多适应症领域。
SK2107 纳曲酮肠溶微丸	408.22	治疗炎症性肠病	新型药物制剂技术（肠溶制剂技术）	通过肠溶制剂技术，将纳曲酮制备成肠溶微丸，充分发挥纳曲酮的免疫调节效果，有效抑制结肠炎。通过将口服固定剂进行改良，以肠溶定位的方式，将纳曲酮递送至靶部位，以实现局部发挥作用，提高生物利用度。
SK2004 异烟肼吸入制剂	963.78	治疗肺结核	新型药物制剂技术（吸入制剂技术）	进一步优化产品给药效果：①给药装置小，便于患者携带，其他给药方式都是液体剂型；②药物稳定性相对较高，固体剂型可以保证药物的稳定性；③使用简单，患者使用的依从性比较高。目前国内仅有仿制单药的吸入粉雾剂上市，尚未有原研的粉雾剂技术和产品，粉雾剂技术主要由国外的阿斯利康、葛兰素史克等厂家掌握。目前公司已自主研发出吸入粉雾剂技术，并结合异烟肼产品开展临床前试验，相关临床前试验结果显示公司的吸入剂产品质量稳定，药物效果良好。

公司通过持续研发投入形成了长效缓控释植入剂技术为核心的药物递送系统创新研发平台，在此基础上，结合不同适应症的研发，不断引入各类新型药物制剂技术等核心技术。新适应症药物研发催生对新技术的需求，引入和提升新技术进一步提高药物研发的效果，药物研发与核心技术形成相辅相成，共同促进。报告期内，公司研发投入与核心技术的形成及完善具有匹配性。

（二）发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况；

1、研发人员和研发部门的认定标准

发行人研发人员的认定标准系根据员工所属部门及具体工作职责作为研发人员的划分标准，将直接从事研发项目活动的专业人员、技术人员、辅助人员、研发部门或项目管理人员认定为研发人员。发行人根据研发活动的业务特点、需求、管理等因素，将研发人员划分至相应的研发机构，包括药物研究院和生

产工艺研发中心，药物研究院下设部门主要包括制剂部、合成部、分析部、药理毒理部、药代部、临床医学部、药政部、质量管理部等，生产工艺研发中心下设的质量部及生产部的职能亦为从事生产工艺转移相关研究，主要研发部门设置及主要职能如下：

研发机构	部门	主要职能
药物研究院	制剂部	负责化合物剂型的攻关，开展中试放大和产业化研究。包括处方前研发、制剂研发和临床试验药品的制备
	合成部	负责制剂用辅料的探索，开展辅料的合成路线筛选、工艺参数考察、稳定化制备的推进
	分析部	负责化合物和制剂的分析方法的开发、优化、验证、确认、转移，质量标准的起草和稳定性研究
	药理毒理部	负责拟立项项目的基础研究，在研项目的药效学和毒理学方面的设计、组织实施、数据分析和报告汇总
	药代部	负责拟定动物给药方案、药代分析方法开发、血液样本的检测、形成实验报告，协助临床药代动力学研究工作
	临床医学部	建立健全公司临床试验体系，供应商名单、临床试验 CRO 的筛选及监督管理，临床试验项目进行有效管理；组织实施医学监查，与质量部门密切合作，共同保证临床试验质量，实施药物临床试验警戒，根据 GVP 的要求，建立公司研发期间药物警戒体系
	药政部	负责新项目咨询、协助 IND 和 NDA 申报、新法规贯宣、商业化项目再注册和变更，以及商务合作的政策解释支持
	质量管理部	建立研究院的质量管理体系，并通过质量体系中的质量策划、控制、保证和改进实现在研项目的研发全流程活动、及时处理研发相关的质量问题并报告审核
生产工艺研发中心	生产部	小试放大生产试验、生产工艺转移及研究样品制备等
	质量部	负责生产工艺转移物料及产品取样和检验，发现质量问题后的分析、改善，及时反馈质量问题，不合格信息的及时传递，以及对产品相关的人，环境，设备的控制

注：公司目前主要产品均处于研发阶段，尚未开展商业化生产和销售，生产工艺研发中心亦从事小试放大、生产工艺转移、研究样品制备**及配合药品上市注册“三合一”检查**等研发相关工作，属于研发机构。

2、报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况

报告期各期末，发行人按照主要工作内容划分的研发人员数量及同期主要在研项目数量如下：

项目	2023 年 6 月 30 日	2022 年 12 月 31 日	2021 年 12 月 31 日	2020 年 12 月 31 日
药物研发人员	**65**	62	37	24
生产工艺技术研发人员	**38**	39	22	15
研发人员合计	**103**	**101**	**59**	**39**
处于临床前研究阶段的主要研发项目数量	**6**	6	7	4
处于临床试验阶段、商业化生产工艺研究阶段的主要研发项目数量	**1**	1	1	1
处于 NDA 阶段的主要研发项目数量	**1**	1	0	0
研发项目合计	**8**	**8**	**8**	**5**

注：2022 年 8 月，CDE 批准公司 SK2007 纳曲酮植入剂用于治疗酒精使用障碍适应症直接进入 II 期临床研究，因此 2021 年末和 2020 年末计入临床前阶段研发项目数量。

报告期内，随着公司研发项目进展不断深入，研发项目数量增加以及各主要研发项目逐步取得阶段性进展，因此研发人员的数量随着研发活动的推进而变动，整体研发人员数量变动与研发项目进展的变化相匹配。

（1）药物研发人员数量变动分析

报告期内，药物研发人员主要为药物研究院的研发人员，主要负责药物发现、合成研发、药物分析、制剂开发、药效学和药理毒理研究分析等各项临床前研发项目的具体工作。报告期各期末，公司药物研发人员数量分别为 24 人、37 人、62 人**和 65 人**，呈现逐年增长趋势，主要系报告期内公司各研发项目持续推进、逐步拓展不同适应症研究新增研发项目产生的药物研发人员需求增加所致，公司主要的新药研发项目在报告期内研发过程及进展情况如下：

项目	产品名称	适应症	项目研发过程
SK1908	复方纳曲酮植入剂	预防苯丙胺类新型毒品复吸	报告期内，公司开展了工艺路线摸索、处方工艺开发、药代实验、微粒制备工艺参数及其制备的研究、小试生产及其各项释放度试验等研发工作
SK2007	纳曲酮植入剂	用于治疗酒精使用障碍	报告期内，公司对该项目陆续开展桥接试验、释放机理研究、处方工艺筛选、小试放大、微球制备、撰写临床申报资料等工作，并于 2022 年 8 月获得 II 期临床试验批准通知书，已获得组长单位的伦理批件，并于 2022 年 11 月完成了临床试验登记，**截至 2022 年末**已获得了 9 个临床研究机构的伦理批准及

项目	产品名称	适应症	项目研发过程
			资料准备、药物准备、耗材准备及主要 CRO 机构合同的签署，**截至 2023 年 6 月末受试者已相继入组，II 期临床试验正有序开展**。
SK2004	异烟肼吸入制剂	肺结核治疗	公司于 2019 年开展初步探索性研究，并于 2020 年开始正式投入研究。报告期内，公司对该项目开展了制剂处方摸索（包括使用不同辅料进行验证）、喷雾干燥剂工艺参数研究和优化、小试桥接试验及其稳定性考察研究、中试批次验证、动物试验等各项具体研发工作。
SK2107	纳曲酮肠溶微丸	炎症性肠病	报告期内，公司对该项目陆续开展了原辅料相容性试验、包衣处方筛选与确定、包衣和肠溶层工艺上下限的工艺筛选、处方稳定性放置和考察、小试试验等。
SK2109	伐尼克兰植入剂	戒烟	报告期内，公司对项目陆续开展了处方工艺开发、释放度分析研究、样品分子量测定、制定大鼠 PK 试验方案及预实验、调整和优化处方方案等研究工作。
SK2110	丁丙诺啡植入剂	重度抑郁障碍	公司于 2020 年开展初步探索性研究，并于 2021 年正式投入研究开发。报告期内，公司针对该项目陆续开展了处方工艺开发、防滥用试验、筛选 CRO 进行大鼠 PK 预实验等各项研究工作。

报告期内，公司针对上述主要研发项目逐步开展各项研发工作，随着各项目的研究阶段逐步推进，整体研发工作量随之增加，为了适应公司拓展不同研发管线的研发需求，相应药物研发人员的数量随之增加，与在研项目进展情况相匹配。

（2）生产工艺技术研发人员数量变动分析

报告期内，SK1801 纳曲酮植入剂研发项目在进行 II 期临床试验现场工作的同时，公司同步开展与生产工艺研究开发相关的各项研究工作，包括设备选型研究、小试放大等研究活动。

基于 SK1801 纳曲酮植入剂项目完成 II 期临床试验，临床试验结果良好，且随着 CDE 豁免 SK1801 产品 III 期临床试验事项的逐步明确，SK1801 产品的商业化进程提前，公司因此加大了对 SK1801 商业化生产所需的工艺研究工作，包括各项工艺验证以及生产工艺的改进和优化。此外，生产工艺研发中心人员同时担负其他临床前研究项目的药品生产开发试制研究工作。因此，随着报告期内 SK1801 项目有步骤地进入商业化前的生产工艺研究并逐步深入开展以及其他各项研发管线临床前研究工作的开展，与 SK1801 生产工艺研究和其他研

发项目临床前药品试制等研发工作量逐步增加，因此生产工艺研发人员数量逐步增加。**2023 年 1-6 月，生产工艺技术研发人员主要从事配合药品上市注册“三合一”检查、其他在研项目临床样品试制等研究工作。**报告期各期末，公司生产工艺技术研发人员数量分别为 15 人、22 人、39 人**和 38 人**，与公司研发项目数量增加和 SK1801 产品的商业化进程相匹配。

（三）研发人员薪酬归集方法，研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式，是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；

1、研发人员薪酬归集方法

报告期内，公司将直接从事研发项目活动的专业人员、技术人员、辅助人员、研发部门或项目管理人员认定为研发人员。此外，对于从事研发活动并同时兼任公司董监高的研发人员，按照其是否专职从事研发工作确定是否对其薪酬进行分摊。对于专职从事研发工作的董监高人员，其薪酬全额计入研发费用；对于同时承担管理职责的董监高人员，其薪酬结合工作计划安排、实际工作内容、工作时长等因素分摊至研发费用和管理费用。

2、研发人员中是否存在董监高的情况及具体的工资分摊方式

报告期内，发行人研发人员担任董监高的情况列示如下：

序号	姓名	职位	是否为核心技术人员	人员基本情况、研发具体贡献	是否专职从事研发工作
1	王实强	董事、副总经理、总工程师	是	拥有超过二十年的长效控释制剂的研究与开发经验，擅长药物分离、鉴定，曾获国家科技进步二等奖 1 项，湖南省科技进步一等奖、二等奖、三等奖各 1 项。曾作为湖南省中医药研究院的项目负责人负责纳曲酮植入剂早期实验室级别、中试级别的药学研究。加入公司后，全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，制剂处方工艺研究及产业化工作。	是
2	曲伟	董事、副总经理、首席技术官	是	北京大学博士学历，公共卫生与预防医学领域博士后、深圳市领军人才、珠海市青年优秀人才，在医药研究、开发领域有近二十年的工作经验。公司药物研究院负责人，全面主持公司研发工作，指导团队建	是

序号	姓名	职位	是否为核心技术人员	人员基本情况、研发具体贡献	是否专职从事研发工作
				设植入技术平台、吸入制剂平台和肠溶制剂平台；指导在研项目的非临床研究；负责纳曲酮植入剂酒精使用障碍新适应症项目的研发及注册申报。	
3	张涛	董事、副总经理	是	深圳市高层次专业人才后备人才，过去十余年来全程参与了纳曲酮植入剂项目的研发工作。作为申办方负责人，组织开展纳曲酮植入剂的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验；并参与公司其他在研项目的立项和讨论。	否，除参与研发工作外，张涛还负责公司的日常经营管理
4	孙志俊	副总经理、临床医学部主管	是	过去十余年全程参与了纳曲酮植入剂项目的研发工作，具体负责完成纳曲酮植入剂的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验的具体实施，作为申办方现场代表，参与试验过程中的协调和管理，同时负责其他各项研发项目与临床试验相关的各项工作。	是
5	李远	监事、总经理助理	是	在生物医药研究领域拥有十余年工作经验。加入公司后，作为主要人员完成了纳曲酮植入剂商业化生产工艺的研究工作，包括设备选型、调试，工艺优化等；并负责完成了公司多项发明专利的撰写、申报、授权工作。	是

上述担任董监高的 5 名研发人员中，王实强、曲伟、孙志俊和李远 4 人在报告期内专职从事研发工作，发行人将上述人员的薪酬全额计入研发费用；张涛作为公司的核心技术人员之一，除参与研发工作外，还负责公司的日常经营管理，其薪酬的 50%计入研发费用。具体说明如下：

王实强作为公司的总工程师，全面负责并指导完成了纳曲酮植入剂的关键辅料合成，制剂处方工艺研究及产业化工作，其薪酬全额计入研发费用；

曲伟作为公司的研发总监，负责统筹各主要研发管线的方案制定、技术问题的协调沟通、推进研发管线的研发进度等重要工作，其薪酬全额计入研发费用；

孙志俊作为公司临床医学部主管，主要负责纳曲酮植入剂研发项目的临床试验以及其他研发管线与临床试验相关的各项工作，对公司各研发项目与临床相关的工作开展与推进发挥重要作用，其薪酬全额计入研发费用；

李远专职从事研发工作，主要从事研究成果向生产研发成果转化的重要工作，长期致力于公司生产研发过程中相关的设备工艺选型与改进、药品生产的工艺优化改进等方面发挥关键性作用，其薪酬全额计入研发费用。

张涛作为公司副总经理和核心技术人员，全程参与了纳曲酮植入剂项目的研发工作，并作为申办方负责人，组织开展纳曲酮植入剂的Ⅰ期和Ⅱ期临床试验。就具体工作而言，其从事的研发工作内容主要包括各项研发活动牵头、组织研发活动的开展、参加研发项目立项和评审会议、听取和审议研发项目进展情况、为研发项目协调资源配备等。除此之外，张涛还负责公司的日常经营管理，发行人结合其工作计划安排、实际工作内容、工作时长等因素，其薪酬50%计入研发费用，50%计入管理费用，具有合理性。

除上述情形外，发行人其他研发人员中不存在董事、监事、高级管理人员的情况。

3、是否存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；

发行人将直接从事研发项目活动的专业人员、技术人员、辅助人员、研发部门或项目管理人员认定为研发人员。发行人根据研发活动的业务特点、需求、管理等因素，将研发人员划分至相应的研发机构，包括药物研究院和生产工艺研发中心，药物研究院下设部门包括制剂部、合成部、分析部、药理毒理部、药代部、临床医学部、药政部、质量管理部等，详见本问题回复之“（二）发行人研发人员和研发部门的认定标准，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配情况”之“1、研发人员和研发部门的认定标准”的说明。

发行人制定了《研发中心项目管理制度》等与研发相关的各项内部控制制度，对研发项目的开展推进及费用核算等方面进行严格管理，报告期内相关制度得到有效执行。报告期内，发行人无商业化生产和销售，作为新药研发型企业，报告期内药物研究院和生产工艺研发中心均参与到各项研发项目的研发工作中。其中，生产工艺研发中心主要从事 SK1801 纳曲酮植入剂生产工艺的研发改进，药物研究院主要从事公司各个研发管线的药物研发工作。发行人药物研究院和生产工艺研发中心的研发人员均直接参与各项研发活动，将相关人员薪酬计入研发费用。公司核心技术人员、董事兼副总经理张涛先生同时参与研

发工作和日常管理工作，发行人结合其工作计划安排、实际工作内容、工作时长等因素，将其薪酬 50%计入研发费用，50%计入管理费用。除张涛外，发行人不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用的情形，不存在非研发部门人员参与研发工作的情形。

（四）报告期内临床试验和技术服务费支出金额较低的原因，结合发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况，说明发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性；

1、报告期内临床试验和技术服务费支出金额较低的原因

报告期内，发行人临床试验和技术服务费主要包括纳曲酮植入剂不同适应症的 II 期临床试验费用以及其他研发管线开展临床前研究的技术服务费。

报告期内，临床试验及技术服务费构成如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
临床试验费	**342.33**	177.26	-	192.65
技术服务费	**394.55**	686.52	269.31	49.41
合计	**736.88**	**863.78**	**269.31**	**242.06**

2020 年度临床试验费为 SK1801 纳曲酮植入剂 II 期临床试验费，主要包括委托临床试验医院进行临床研究以及委托专业机构进行临床试验数据统计分析、临床 CRC/CRA 等技术服务；2022 年度临床试验费为 SK2007 开展 II 期临床试验前期准备工作产生的费用，该项目于 2022 年 8 月取得 II 期临床试验批准通知书，II 期临床试验逐步开展，当年度委托 CRO 机构进行临床医院筛选、组长单位立项、伦理资料上会等与其 II 期临床试验前期准备工作相关的技术服务费；**2023 年上半年，SK2007II 期临床试验的受试者相继入组，临床试验现场工作逐步开展，发生相应的临床试验费**。除此之外，技术服务费主要为各研发管线在研发过程中委托专业机构进行临床前药效学研究、药代动力学研究、安全性研究、毒理研究、CMC 研究等服务。

（1）SK1801 临床试验费支出金额较低的原因

①报告期前已开展相关临床试验

SK1801 项目的 II 期临床试验的主要现场试验工作于 2019 年初开展，至 2020 年 5 月结束现场研究工作，2020 年度 II 期临床试验已接近尾声。除此之外，SK1801 在报告期内仅开展 II 期临床试验，I 期临床试验在报告期前已经完成。由于 SK1801 在报告期内仅进行 II 期临床试验阶段的部分工作，因此该项目的临床试验费较低。

②入组试验人数较少

报告期内，SK1801 项目完成 II 期临床试验的受试者人数情况如下：

年度	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
完成 II 期临床试验的受试者人数（人）	-	-	-	12

注：II 期临床试验主要现场工作从 2019 年开始，当年度完成试验的受试者人数为 19 人。

临床试验费高低与临床试验人数直接相关，从上表可以看出，SK1801 项目 II 期临床试验入组试验人数较少，主要原因包括：A、该项目试验方案参照纳曲酮注射微球（Vivitrol®）的药效临床试验（3 个不同剂量组共入组了 27 例患者）；B、受试者主要为吸毒人群，患者群体特殊、试验周期长；C、纳曲酮植入剂作为改良制剂，少量的受试者已经能在统计学层面证明其安全性、有效性；D、公司在制定、设计临床方案前均有与 CDE 请示沟通，得到 CDE 的认可。

综上，由于 SK1801 在报告期前已开展 I 期临床试验和 II 期临床试验的部分工作、入组试验人数较少，导致报告期内 SK1801 临床试验费支出金额较少。

（2）SK2007 临床试验费支出金额较低的原因

发行人 SK2007 管线于 2022 年 8 月取得 II 期临床试验批准通知书，并着手开展临床试验工作，截至 2022 年末，仅完成临床医院筛选、组长单位立项、伦理资料上会等临床试验前期准备工作；**在完成前期准备工作之后，2023 年上半年启动 II 期临床试验现场工作，受试者相继入组，该临床试验正稳步推进，相应的研发支出伴随临床试验的开展逐步增加。报告期内，SK2007 的研发支出金额分别为 11.45 万元、105.09 万元、510.13 万元和 784.60 万元，该项目研发支出在报告期内具有阶段性特征，研发支出金额增长与研发进度相匹配。**随着 SK2007 临床试验的进一步开展，预计未来年度临床试验费将逐步增长。

（3）发行人处于临床前阶段管线的主要研究工作由发行人自主完成，采购外部研究机构的服务较少，相应的技术服务费支出较少

发行人其他主要研发项目报告期内正处于临床前研究阶段或刚进入临床试验的阶段，具体情况如下：

管线代码	所处研发阶段	实际进展	重要里程碑
SK1808	临床前研究	按照美国 FDA 的申报要求完成了差距分析	预计 **2024 年二/三季度**向美国 FDA 提交 IND 申请
SK1908	临床前研究	正在开展包括制剂开发、药效学、药代动力学、毒理研究等在内的一系列临床前研究工作	预计 2024 年提交 IND
SK2004	临床前研究	已完成实验室小试阶段并进入中试阶段	预计 2025 年提交 IND
SK2007	临床 II 期	进入 II 期临床试验阶段（取得批准通知书前进行临床前研究）	2022 年 8 月获得临床II期临床试验批准通知书，已获得组长单位的伦理批件，并于 2022 年 11 月完成了临床试验登记，**现已完成全部临床中心的伦理过会及全部受试者的入组**
SK2107	临床前研究	已经完成实验室小试阶段正在进行 GMP 中试工艺参数探索以及药效的初步验证	预计 2024 年提交 IND
SK2109	临床前研究	已完成验室制剂小试工艺探索正在进行药代动力学研究	预计 **2025** 年提交 IND
SK2110	临床前研究	正在进行实验室制剂小试处方工艺探索以及初步药效学研究	预计 2024 年提交 IND

上述研发项目在临床前阶段的研发活动主要涉及药理毒理研究、药效学研究、实验室小试或中试等研究活动，前期的研究探索活动主要由公司内部研发团队自行完成，采购委外研发服务较少。临床前委外研发的工作内容主要为动物实验及其相关数据分析等，单个管线临床前阶段相关技术服务费支出不大，因此这部分临床前阶段所需的技术服务费支出总体上相对较少。

综上，发行人临床试验费、技术服务费与发行人研发项目数量以及各研发项目所处研发阶段及其研发工作性质有关，报告期内仅有两个项目进入临床试验阶段，其中 SK1801 纳曲酮植入剂项目 I 期临床试验已在报告期外完成，报告期内仅进行 II 期临床试验并取得豁免 III 期临床。SK2007 豁免 I 期临床试验并于 2022 年 8 月获得临床 II 期临床试验批准通知书，逐步开展 II 期临床试验相关研究工作，截至 2022 年底仅开展部分与 II 期临床试验相关的前期准备工作，**2023 年上半年受试者相继入组，临床试验现场工作正式启动**。其他基于缓控释

植入剂技术平台的研发项目报告期内仍处于内部探索或临床前研究阶段，因此报告期内发行人临床试验及技术服务费相对较低，与公司研发管线实际情况相匹配，具有合理性。

2、发行人研发支出与同行业可比公司的比较情况

公司主要从事以预防阿片类毒品复吸、治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物等创新药的研发和产业化，核心产品 SK1801 豁免 III 期临床后提交 NDA，但尚未上市销售，公司 SK1801 产品是国内唯一一款将进入商业化阶段的长效戒毒药物，国内同行业无竞品药物上市销售，也无完全可比的同行业上市公司。

因此，在确定可比公司时，公司选取经营情况较为相近，主要产品尚处于临床试验阶段，尚未产生营业收入或主要产品于近期取得上市许可，且以改良型新药研发为主的创新药研发企业进行对比。

发行人**最近完整三个年度的研发支出**与可比公司研发支出情况如下：

单位：万元

项目	报告期内研发费用（剔除股份支付费用）合计	报告期内主要研发项目平均数量	单个研发项目平均支出	报告期[注1]
上海谊众	4,818.01	1	4,818.01	报告期为 2018 年度至 2020 年度
力品药业[注2]	12,856.60	9	1,428.51	报告期为 2019 年度至 2021 年度
发行人	11,413.03	8	1,426.63	报告期为 2020 年度至 2022 年度

注 1：为提高同行业可比公司的可比性，考虑经营情况、企业规模、资金状况等特点，同行业公司研发支出以其申报 IPO 的三年报告期作为比较数据的选取；

注 2：力品药业研发支出包含资本化金额，由于力品药业研发支出资本化部分未披露股份支付费用的情况，因此其资本化的研发支出以全额纳入计算。

根据对比，公司在研发费用规模以及研发项目数量上与力品药业相对较为接近，明显高于上海谊众，主要原因为上海谊众研发项目较为单一，在报告期内主要进行紫杉醇胶束 III 期临床试验及新药注册申请。

上海谊众在报告期内仅针对紫杉醇胶束进行 III 期临床试验，报告期内在研项目数量仅为 1 个，且单个项目研发投入较高；力品药业报告期内在研项目为 9 个，不同产品之间所处阶段各不相同，存在已批准上市的、处于临床研究阶段的以及临床前研究或 IND 阶段，以及相同产品不同适应症也存在不同的研发阶段，单个研发项目平均投入相对较低。

公司以缓控释植入剂技术平台为依托，积极拓展以该技术平台为基础的不同适应症研发管线。核心产品纳曲酮植入剂 SK1801（用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）上市申请已获受理，纳曲酮植入剂 SK2007（用于治疗酒精使用障碍）于 2022 年 8 月获得临床Ⅱ期临床试验批准通知书并逐步开展 II 期临床试验相关工作，**于 2023 年上半年启动临床试验现场工作，**其他主要在研管线正处于临床前研究阶段。

虽然上述可比公司与发行人同为改良型新药研发为主，经营情况较为相近，但受企业规模、技术平台、在研产品类别、研发阶段、开展年份、试验方案设计等多方面因素影响，公司与可比公司在研发支出总体规模、研发项目数量以及单个研发项目支出方面存在一定差异，具有合理性。

3、发行人如何有效保持技术创新和技术先进性，研发投入是否能够满足公司发展的需要，研发创新能力的持续性；

发行人致力于以预防阿片类毒品复吸、治疗酒精使用障碍为代表的成瘾治疗药物等创新药的研发、生产和销售，通过自主研发长效缓控释植入技术为核心的药物递送系统创新研发平台，建立了有效的研发创新机制。公司未来将采取多项举措不断完善现有创新研发平台和研发创新机制，并通过持续的研发投入保持公司的技术创新和技术先进性。具体措施如下：

（1）持续推动公司自主研发的长效缓控释植入剂技术平台的技术创新和应用创新，不断拓展和丰富研发管线

公司通过多年的研发积累所形成的长效缓控释植入技术为核心的药物递送系统创新研发平台，是公司有效保持技术创新和技术先进性的基础。长效缓控释植入剂平台核心技术包括：高分子辅料的制备技术、高壁垒的制剂技术、商业化生产工艺技术、复方植入剂技术等，关于长效缓控释植入剂技术，发行人共取得相关国内发明专利 9 项及国内实用新型专利 4 项，美国发明专利 2 项，该技术在 SK1801 产品临床试验中取得了良好效果，并已豁免 III 期临床直接提交 NDA 申请。

公司高度重视技术创新，未来公司将总结利用长效缓控释植入剂技术在 SK1801 产品的成功实践经验，基于自主研发的长效缓控释植入剂技术平台，积

极推动现有技术平台的持续技术创新和应用创新，不断拓展研发管线，进一步丰富不同适应症的药物治疗产品，为后续新药研发提供有力保障。

（2）通过 SK1801 商业化效益累积和上市募集资金，持续增加研发投入以保持技术领先优势

公司专注于成瘾治疗领域的创新药物研发，围绕长效缓控释植入剂核心技术平台，按照“近期—中期—远期”的阶段来规划产品战略，储备了梯队化、系列化、递进式的研发管线体系，并结合公司未来业务发展方向，设立了以物质成瘾治疗领域为主，中枢神经系统疾病、呼吸系统疾病、自身免疫等疾病治疗领域为辅的多条在研管线。

2020~2022 年，公司研发投入分别为 2,081.63 万元、3,854.99 万元和 7,133.75 万元，年复合增长率 85.12%，研发投入持续快速增长。随着公司用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸的纳曲酮植入剂 SK1801 完成新药注册工作，纳曲酮植入剂商业化进程将加速推进，并将为公司带来持续的效益累积，公司的资金实力将得到进一步加强，在不断增加研发投入的基础上有力保证公司的技术创新和技术先进性。

公司通过坚持不懈的探索与研究，已搭建具有自主知识产权的长效缓控释植入剂研发与商业化平台，通过改良传统药物的给药方式、提升用于治疗不同疾病问题的药物效果和安全性，并适时强化对药用辅料核心制备技术、制剂技术以及商业化生产工艺研究的投入，使得公司植入剂技术具有较高竞争壁垒且难以复制。公司拟通过本次首次公开发行的募集资金，进一步加速 SK1808、SK2007、SK1908、SK2110、SK2109 等植入剂产品的研发进程，保持公司在长效缓控释植入剂领域的技术领先优势；另一方面，加大 SK2004（肺结核）等在研管线的研发投入，以拓展公司在传染病领域的产品布局并不断改进包括吸入制剂技术在内的新型药物递送技术，从而更好地适应市场多样化的治疗用药需求，为公司后续业务板块扩张提供必要技术支持。

（3）进一步健全研发机构组织体系

公司已建立完善的研发机构，药物研究院下设制剂部、合成部、分析部、药理毒理部、药代部、临床医学部、药政部、质量管理部等部门，涵盖改良型

新药研发的药学研究、非临床研究、药品注册、临床试验管理、综合保障等功能；并设立了包括《研发中心项目管理制度》、《研发部培训管理制度》《研发中心药学研究质量手册》等在内的一系列研发相关内控制度，涵盖研发过程中的项目管理、临床管理、质量管理、人员、材料、文件管理等关键研发流程。

未来随着研发管线的增加和研发团队的不断壮大，公司将根据实际研发需要，进一步完善和健全研发机制和组织体系，为公司技术的持续创新提供制度基础。

（4）建立良性有序的激励机制，进一步引进优秀人才，组建经验丰富、高素质的研发团队

公司已组建了具备扎实的专业素养和丰富的新药开发经验的技术团队，公司通过给予研发人员股权激励，建立研发激励制度，采取包括研发项目里程碑奖励、研发人员职务晋升等措施，提升研发团队的稳定性和人员的积极性；同时，公司还积极引进符合公司要求的高端人才，进一步扩充研发队伍。

（5）积极与行业专家深度合作

在合作交流方面，公司注重在业界开展技术交流战略合作，以提升自身研发水平，包括与国内外知名药企、知名研发服务企业、高等院校的研发合作和交流。在合作交流过程中，积极听取行业内资深权威专家的意见或建议，充分发挥行业内资深权威专家的经验优势，探索公司产品研发方向及新适应症，更好地推进在研产品临床前及临床研究工作开展。此外，在与行业专家保持合作过程中，有利于发行人及时了解行业最新研究动向、发展趋势、技术创新等重要信息，并据此制定优化研究方案，进一步保持高效的技术研发及创新，提高自身技术先进性。

综上，通过上述技术平台创新、丰富研发管线、持续加大研发投入、进一步健全研发组织体系和激励机制、强化研发团队建设及与行业专家深度合作等措施的实施，将有助于发行人有效保持技术创新和技术先进性，SK1801 商业化后的效益累积和募集资金将确保公司未来年度有足够的研发投入以支撑研发创新能力的持续性。

（五）说明研发内控制度及执行情况，如何准确地划分和核算各项研发支出，是否存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

1、发行人建立了较为完善的研发内控制度，并已得到有效执行

为规范研发流程、准确核算研发支出，发行人制定了《研发中心项目管理制度》、《研发物料管理制度》、《研发费用核算管理办法》等研发相关内控制度，涵盖研发过程中的项目管理、临床管理、人员管理、材料管理与领用等关键研发活动。

发行人根据《研发中心项目管理制度》对研发项目的立项、研发过程、结项等活动进行管理，包括立项前调研、形成调研成果、可行性论证、撰写立项报告并进行审批、填写研发项目《进度汇总表》、项目关键节点评审项目进展情况等管理措施。

发行人研发部门、财务部门对各项研发费用分别在业务口径和财务核算口径进行审核，确保研发费用入账的相关性、合理性和准确性，对经审核、审批通过的研发费用支出由财务部计入研发费用相关科目。

2、发行人的研发费用归集及分配准确

报告期内，公司严格按照《企业会计准则》及公司研发内控制度的规定对研发费用进行归集与核算，明确研发费用核算范围，主要包括研发人员的薪酬、股权激励费用、临床试验及技术服务费、材料费、折旧及摊销等费用。发行人按照研发项目归集研发费用，对于可直接归属于具体研发项目的直接计入相关研发项目支出，对于职工薪酬、股权激励费用等无法直接归属于具体项目的采用项目工时等合理分配方式进行分摊，研发费用与其他费用能够合理明确区分。

3、各项研发支出的核算

职工薪酬及股权激励费用：公司研发人员定期统计和填报研发工时，包括期间内的各项目具体工时数以及研发工作内容，经研发部门负责人审批后提交至财务部。财务部将研发人员的薪酬与股权激励费用归集至研发费用，并根据研发人员研发工时统计表将相关薪酬与股权激励费用分配至具体的研发项目。

材料费用：研发部门领用材料时，除由研发部门相关人员签字外，领料单

均标识领料部门、项目编号及用途、领料日期等信息，月末财务部根据研发领料单确认研发费用的材料费，同时根据领料单的项目编号将材料费分配至具体的研发项目。

临床试验及技术服务费：研发部门业务经办人员定期获取供应商的临床试验或技术服务费的与履约进度及成果相关的履约进度单、实验报告等文件并提交财务部，财务部根据上述履约进度单、实验报告等材料按照履约进度确认相应的临床试验及技术服务费。此外，财务部将履约进度及成果资料与相关合同进行匹配，直接计入相应的研发项目。

折旧及摊销：研发部门严格按照相关设备仪器管理制度对研发设备仪器采购、验收、卡片编制等进行管理，租入的房屋建筑物明确区分研发用途，财务部门对上述研发用途资产所产生的折旧及摊销费用进行单独归集，计入研发费用，根据不同研发项目工时分摊至具体研发项目。

房租及物业、水电费：公司研发部门与其他职能部门各自使用单独的经营办公场所，相关房屋及物业、水电费能够单独区分归集，研发部门经营办公所产生的相关费用计入研发费用，根据不同项目研发工时分摊至具体的研发项目。

综上所述，发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度并得到有效执行，严格按照研发投入的性质、用途进行据实列支，研发相关的人员、资产、费用能够清晰准确划分，财务部门严格审核研发费用入账依据的准确性和完整性，报告期内执行情况良好，不存在应计入其他费用的项目支出计入研发费用的情形。

三、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构和申报会计师执行了如下主要核查程序：

1、获取可比公司相关数据，比较发行人与可比公司在研发投入、研发管线数量及其所处阶段等情况，并对比较结果进行分析；

2、了解与研发支出相关的内部控制，评价其设计与执行是否有效，并测试相关内部控制的运行有效性；

3、获取并检查发行人研发费用台账、研发工时统计表及其研发工作内容填报、领料单据等；检查折旧、摊销等费用计提的准确性；

4、获取并检查研发项目相关的可行性研究报告、立项报告、进度汇报、结项报告等相关项目资料；

5、获取研发人员花名册、研发工时统计表及其研发工作内容填报，核对其所属部门及工作内容；获取研发人员工资分摊表，结合员工花名册对研发人员薪酬的归集和分摊进行复核；

6、检查临床试验费和技术服务费相关的重要合同、发票、履约进度支持性文件、付款单据；

7、对主要供应商进行走访和函证，针对大额的研发费用，复核支持性文件以评估其是否具有商业实质，检查费用发生是否真实；

8、对存货的期末结存进行监盘，确认账实一致；

9、通过抽样检查期后支付的费用，对研发费用进行截止性测试。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、报告期内，发行人研发投入归集恰当，相关数据来源及计算合规。研发投入与研发进展具有匹配性，通过持续的研发投入形成了以长效缓控释植入剂技术平台和新型药物制剂技术，研发投入与核心技术的形成及完善具有匹配性；

2、发行人对研发人员和研发部门的认定标准合理，报告期各期研发人员数量与在研项目匹配；

3、发行人研发人员薪酬归集方法合理，董监高研发人员工资分摊合理，核心技术人员、董事、副总经理张涛承担了研发及管理职能，薪酬根据实际工作情况在研发费用和管理费用分摊。除此之外，不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；

4、发行人报告期内临床试验费和技术服务费支出金额较低的原因具有合理性，研发投入能够满足公司的发展需要和研发创新能力的持续性；

5、发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度并得到有效执行。发行人能准确划分和核算各项研发支出，不存在将应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

经核查，申报会计师认为：

1、报告期内，发行人研发投入归集恰当，相关数据来源及计算合规。研发投入与研发进展具有匹配性，研发投入与所形成的核心技术的关系与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致；

2、发行人对研发人员和研发部门的认定标准合理，发行人说明中报告期各期研发人员数量与在研项目匹配性与我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致；

3、发行人研发人员薪酬归集方法合理，董监高研发人员工资分摊合理，核心技术人员、董事、副总经理张涛承担了研发及管理职能，薪酬根据实际工作情况在研发费用和管理费用分摊。除此之外，不存在将非研发部门人员薪酬计入研发费用、兼职研发的情形；

4、发行人报告期内临床试验费和技术服务费支出金额较低的原因具有合理性，发行人说明中关于发行人研发支出与可比公司的比较情况以及通过持续的研发投入保持发行人的技术创新和技术先进性的内容和我们在审计申报财务报表及执行核查程序中取得的资料及了解的信息一致；

5、发行人已建立健全有效的研发相关内部控制制度并得到有效执行。发行人能准确地划分和核算各项研发支出，不存在应计入其他费用项目的支出计入研发费用的情形。

问题 9、关于股权激励和股份支付

根据招股说明书及申报材料，（1）报告期内，发行人确认的股权激励费用金额分别为 497.39 万元、206.99 万元、1,028.74 万元和 1,301.13 万元，根据被授予员工的岗位职责，分别归集至管理费用和研发费用；（2）2019 年确认的股权激励费用高于 2020 年度，系 2019 年深圳小河原股东将其各自持有的部分财

产份额转让给公司的专家平其能，确认相应的股份支付费用所致，剔除该影响，发行人确认的股权激励费用总体呈现上升趋势，主要系公司在报告期内各年度分批次授予期权，期权授予数量增加以及不同批次期权价值变动所致。

请发行人说明：（1）各批次股权激励计划的实施情况，包括但不限于时间、金额、实施平台、激励对象、实缴出资情况及资金来源、股票期权公允价值的计算方法、过程和结果，并结合激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，说明各批次股权激励计划服务期认定是否准确；（2）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与激励计划约定一致；（3）各年度确认的股份支付费用的会计处理，股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，是否存在研发人员和管理人员兼职的情况，会计处理是否符合准则规定；（4）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据。

请发行人将持股平台合伙协议、员工股权激励计划协议作为本问询回复附件一并提交。

请保荐机构、申报会计师核查以上事项，并对发行人股份支付相关会计处理的准确性发表明确意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）各批次股权激励计划的实施情况，包括但不限于时间、金额、实施平台、激励对象、实缴出资情况及资金来源、股票期权公允价值的计算方法、过程和结果，并结合激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，说明各批次股权激励计划服务期认定是否准确；

1、各批次股权激励计划的实施情况，包括但不限于时间、金额、实施平台、激励对象、实缴出资情况及资金来源

发行人报告期内共实施了两期股权激励计划，分别为《深圳善康医疗健康产业有限公司第一期股权激励计划》（“第一期股权激励计划”）与《深圳善康医疗健康产业有限公司第二期股权激励计划》（“第二期股权激励计划”），通过授予期权的方式对激励对象进行激励，具体情况如下：

（1）第一期股权激励计划

2019 年 4 月 30 日公司股东会决议批准了第一期股权激励计划，公司通过珠海小溪向符合条件的员工授予本公司股票期权。本激励计划于 2019 年 4 月 30 日、2020 年 12 月 10 日、2021 年 5 月 28 日和 2021 年 11 月 26 日共分 4 次股票期权授予，被授予员工的出资款根据不同授予批次进行分批缴纳并于 2021 年 11 月完成出资，资金来源为自有或自筹资金。

①第一期第一批次授予

第一期第一批次（2019 年 4 月 30 日授予）				
序号	**激励对象**	**授予数量（万股）**	**购买价格（元/股）**	**出资金额（万元）注**
1、	尹述贵	16.45	1.3733	22.5908
2、	张涛	5.50	1.3733	7.5532
3、	廖晓风	1.00	1.3733	1.3733
4、	邹艳	1.80	1.3733	2.4719
5、	王实强	3.00	1.3733	4.1199
6、	孙志俊	3.00	1.3733	4.1199
7、	李远	2.00	1.3733	2.7466
8、	其余 18 名普通员工注	29.75	1.3733	39.4823
	合计	**62.50**		**84.4579**

注：由于各期各批次授予的人数较多，本表除单独列示董监高具体对象以外，其余普通员工合并列示，下述其他各批次的表格按照同口径列示。普通员工中存在未行权的情形，因此授予数量与购买价格计算所得金额与出资金额存在差异，下述其他各批次差异原因与此相同。

②第一期第二批次授予

第一期第二批次（2020 年 12 月 10 日授予）				
序号	**激励对象**	**授予数量（万股）**	**购买价格（元/股）**	**出资金额（万元）**
1、	尹述贵	10.15	4.0231	40.8345
2、	张涛	4.00	4.0231	16.0924
3、	邹艳	1.20	4.0231	4.8277
4、	王实强	1.50	4.0231	6.0347
5、	孙志俊	1.20	4.0231	4.8277
6、	李远	1.30	4.0231	5.2300
7、	廖晓风	1.30	4.0231	5.2300

第一期第二批次（2020 年 12 月 10 日授予）				
序号	激励对象	授予数量（万股）	购买价格（元/股）	出资金额（万元）
8、	曲伟	4.00	4.0231	16.0924
9、	其余 59 名普通员工	38.85	4.0231	119.4862
	合计	**63.50**		**218.6556**

③第一期第三批次授予

第一期第三批次（2021 年 5 月 28 日授予）				
序号	激励对象	授予数量（万股）	购买价格（元/股）	出资金额（万元）
1、	张涛	3.30	4.6912	15.4810
2、	邹艳	1.30	4.6912	6.0986
3、	孙志俊	1.80	4.6912	8.4442
4、	李远	1.50	4.6912	7.0368
5、	廖晓风	1.50	4.6912	7.0368
6、	曲伟	6.00	4.6912	28.1472
7、	其余 74 名普通员工	51.90	4.6912	180.7990
	合计	**67.30**		**253.0436**

④第一期重新授予

鉴于第一期股权激励计划中存在个别员工未行权或因员工离职需要回购期权的情形，根据第一期股权激励计划的授权约定，员工持股平台持有公司股权对应的被注销的期权、未获行权的期权及获回购的股权对应的合伙企业财产份额由股东会授权总经理分配给激励对象。2021 年 11 月 26 日，发行人总经理决定对第一期股权激励计划未获行权的期权及回购的期权向尹述贵进行授予，授予股票期权 31.09 万股，授予价格为 4.6912 元/股。

（2）第二期股权激励计划

2021 年 12 月 10 日，发行人 2021 年第七次股东会决议批准了第二期股权激励计划，公司通过珠海小溪、珠海小湖向符合条件的员工授予本公司股票期权。本激励计划于 2021 年 12 月 10 日和 2022 年 6 月 16 日共实施 2 次股票期权授予，被授予员工的出资款根据不同授予批次分批缴纳并于 2022 年 6 月完成出资，资金来源为自有或自筹资金。

①第二期第一批次授予

第二期第一批次（2021 年 12 月 10 日授予）				
序号	**激励对象**	**授予数量（万股）**	**购买价格（元/股）**	**出资金额（万元）**
1、	尹述贵	64.12	4.6912	300.7997
2、	张涛	0.80	4.6912	3.7530
3、	邹艳	4.70	4.6912	22.0486
4、	王实强	4.50	4.6912	21.1104
5、	孙志俊	3.00	4.6912	14.0736
6、	李远	4.20	4.6912	19.7030
7、	廖晓风	5.20	4.6912	24.3942
8、	曲伟	3.90	4.6912	18.2957
9、	其余 84 名普通员工	69.58	4.6912	246.6633
	合计	**160.00**		**670.8416**

②第二期重新授予

2022 年 6 月 16 日，根据第二期股权激励计划的授权约定，发行人对第二期股权激励计划未获行权的期权进行重新授予，向 5 名发行人员工进行授予，授予股票期权 17 万股。

第二期重新授予（2022 年 6 月 16 日授予）				
序号	**激励对象**	**授予数量（万股）**	**购买价格（元/股）**	**出资金额（万元）**
1、	尹述贵	7.90	9.0304	71.3402
2、	郑维	1.00	9.0304	9.0304
3、	周立莹	0.20	9.0304	1.8061
4、	王云华	0.60	9.0304	5.4182
5、	颜携国	7.30	9.0304	65.9219
	合计	**17.00**		**153.5168**

2、股票期权公允价值的计算方法、过程和结果

发行人的第一期股权激励计划和第二期股权激励计划授予激励对象的权益工具均为股票期权，作为以权益结算的股份支付进行结算。发行人聘请第三方专业资产评估机构沃克森（北京）国际资产评估有限公司采用布莱克-斯科尔斯（Black-Scholes）期权定价模型对第一期股权激励计划第一批至第三批和第二期第一批在授予日每股期权的公允价值进行评估，并对上述各批次期权激励出具《深圳善康医疗健康产业有限公司实施期权激励涉及的期权市场价值的评估

报告》,对于第一期股权激励计划和第二期股权激励计划重新授予的公允价值，由发行人采用布莱克-斯科尔斯（Black-Scholes）期权定价模型确定。授予日各批次期权的公允价值评估模型及参数的计算过程如下：

$C=SN(d_1)-Xe^{-rT}N(d_2)$

其中：C=期权价值；S=授予日价格；N=正态累计概率分布函数；X=行权价格；r=无风险收益率；T=期权剩余存续期限（年）。

主要参数公式：

$$d_1=\frac{ln(S/X)+(r+\sigma 2/2)T}{\sigma\sqrt{T}},\quad d_2=\frac{ln(S/X)+(r-\sigma 2/2)T}{\sigma\sqrt{T}}=d1-\sigma\sqrt{T}$$

其中：ln=自然对数函数；T=期权剩余存续期限（年）；σ=波动率。

评估过程中使用的主要参数情况列示如下：

主要参数	第一期期权				第二期期权		说明
	第一批	第二批	第三批	重新授予	第一批	重新授予	
授予日	2019 年 4 月 30 日	2020 年 12 月 10 日	2021 年 5 月 28 日	2021 年 11 月 26 日	2021 年 12 月 10 日	2022 年 6 月 16 日	
标的股份授予日价格[S]	21.34	21.34	38.19	38.19	38.19	102.42	按照授予日相近的投资者入股价格确定
行权价格[X]	1.3733	4.0231	4.6912	4.6912	4.6912	9.0304	按照行权购买当期上年末每股净资产价格确定
无风险利率[r]	1.50%	1.10%	1.30%	1.50%	1.10%	1.18%	按照中国人民银行制定的金融机构存款基准收益率确定
预计波动率[σ]	28.57%	22.77%	23.44%	15.42%	18.13%	7.33%	采用化学制药、医药行业指数作为计算基础

根据布莱克-斯科尔斯（Black-Scholes）期权定价模型及相关参数，公司第一期和第二期各批次每份期权价格分别为：

期次	批次	公允价值（元/每份期权）
第一期期权	第一批	19.9838
	第二批	17.3265
	第三批	33.5271
	重新授予	33.5010
第二期期权	第一批	33.5123

期次	批次	公允价值（元/每份期权）
	重新授予	93.3902

3、结合激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款，说明各批次股权激励计划服务期认定是否准确

（1）发行人股权激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款

根据第一期股权激励计划及第二期股权激励计划的相关规定，发行人股权激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款以及涉及的关键时点情况如下：

项目	第一期股权激励计划条款	第二期股权激励计划条款	备注
1、激励计划有效期	“本激励计划有效期为本激励计划通过股东会之日起 60 个月”。	“本激励计划有效期为本激励计划通过股东会之日起 36 个月”。	第一期股权激励计划有效期届满日为 2024 年 4 月 30 日；第二期股权激励计划有效期届满日为 2024 年 12 月 10 日。
2、激励计划有效期内的转让规定	“本激励计划有效期内，激励对象不得对内、对外转让、赠与期权或合伙份额，激励对象继承人无权继承或合伙份额”。	“本激励计划有效期内，激励对象不得对内、对外转让、赠与期权或合伙份额，激励对象继承人无权继承或合伙份额”。	
3、激励计划有效期届满至成功上市日期间的转让规定（二者孰晚，预计成功上市日早于激励计划有效期届满日）	“自本激励计划有效期届满之日起至公司成功进行证券市场资本运作前，激励对象可以将其持有的员工持股平台的财产份额转让给员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人（自然人），**转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台财产份额的 50%，转让价格由双方协商确定**”。	“自本激励计划有效期届满之日起至公司成功进行证券市场资本运作前，激励对象可以将其持有的员工持股平台的财产份额转让给员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人（自然人），**转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台财产份额的 50%，转让价格由双方协商确定**”。	有效期届满日之后，可对内转让不超过 50%的份额，转让价格由双方协商确定。因此，授予期权前 50%的份额服务期为授予日至激励计划有效期届满日（注：预计上市日为公司成功首次公开发行股票并上市的最佳估计，预计时间为**2024 年 12 月 31 日**[注1]）

项目	第一期股权激励计划条款	第二期股权激励计划条款	备注
4、成功上市后 36 个月内的转让规定	“本激励计划有效期届满且公司成功进行证券市场资本运作，则激励对象可依法处分已解锁的股票，但在公司进入资本市场运作后的 36 个月内（或公开承诺锁定期内，以长者为准），员工持股平台不得转让所持相关权益，激励对象所持相关权益拟转让退出的，只能向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的部分合伙份额，**转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台合伙份额的 50%，转让价格由双方协商确定**，不得对外转让合伙份额”。	“本激励计划有效期届满且公司成功进行证券市场资本运作，则激励对象可依法处分已解锁的股票，但在公司进入资本市场运作后的 36 个月内（或公开承诺锁定期内，以长者为准），员工持股平台不得转让所持相关权益，激励对象所持相关权益拟转让退出的，只能向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的部分合伙份额，**转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台合伙份额的 50%，转让价格由双方协商确定**，不得对外转让合伙份额”。	成功上市满 36 个月之后，可全部进行转让，转让价格由双方协商确定。即在上市满 36 个月时点，员工所持份额可以实现 100%解锁。结合第 4 点期权计划有效期内只能解锁 50%的规定，授予期权剩余 50%的份额服务期为授予日至成功上市 36 个月届满日。
5、成功上市 36 个月之后的转让规定	“公司成功进行资本市场运作后的 36 个月之后（或公开承诺锁定期后，以长者为准），激励对象可通过员工持股平台转让或减持公司股票，同时可向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的**全部或部分合伙份额，转让价格由双方协商确定**”。	“公司成功进行资本市场运作后的 36 个月之后（或公开承诺锁定期后，以长者为准），激励对象可通过员工持股平台转让或减持公司股票，同时可向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的**全部或部分合伙份额，转让价格由双方协商确定**”。	

注 1：公司根据 2023 年资本市场动态情况调整首次公开发行股票上市计划，并合理估计未来成功完成首次公开募股的可能性及完成时点，将原预计上市时点从 2023 年 10 月 31 日调整至 2024 年 12 月 31 日，因此，公司根据重估后上市时点确定等待期，对截至 2023 年 6 月 30 日累计应确认的股份支付费用扣减前期累计已确认金额作为当期应确认的股份支付费用，相关调整对公司的经营业绩无重大影响。

注 2：2023 年 10 月 31 日和 2023 年 11 月 16 日，公司分别召开第一届董事会第十二次会议和 2023 年第一次临时股东大会，审议通过《关于公司员工股权激励计划修正案的议案》，该议案对第一期股权激励计划和第二期股权激励计划（简称“股权激励计划”）中员工持股平台人员在股权激励计划有效期届满后在职（含离职后竞业限制期）且持有激励股份期间出现严重损害公司利益、未按照员工持股平台的规定将持有的已解锁的公司股票进行私自转让、出售、交换、质押、担保、偿还债务等负面情形，公司有权要求相关人员按照公司要求将届时持有的持股平台合伙份额转让给普通合伙人或其指定的第三人，回购价格根据激励对象行权成本价与届时公司净资产值孰低确定；如激励对象因前述情形给公司造成实际损失的，公司有权扣减相应损失，上述修订案不影响等待期的确定。

（2）发行人各批次股权激励计划服务期认定准确

根据上述“1、发行人期权激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款”及本回复意见本题“（二）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与激励计划约定一致”之“1、对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定”中的相

关转让条件、转让价格、转让时间、离职回购等限制条款，发行人未明确约定激励对象的服务期限，但实质上设定了隐含服务期，激励对象隐含服务期分为两部分：

①激励对象在有效期届满日之后（成功上市满 36 个月之前），可以在员工持股平台内转让不超过 50%的份额，转让价格由双方协商确定，即激励对象可以公允价值对 50%及以内的期权份额进行转让，因此该 50%期权份额的服务期为授予日至有效期届满日；

②激励对象在成功上市满 36 个月之后，可以在员工持股平台内转让 100%的份额，转让价格由双方协商确定，即激励对象可以公允价值对 100%期权份额进行转让，因此剩余 50%期权份额的服务期为授予日至成功上市满 36 个月。

发行人第一期股权激励计划和第二期股权激励计划服务期具体认定情况及依据列示如下：

A、第一期股权激励计划服务期认定情况及依据

分摊对象	项目	第一期 第一批	第一期 第二批	第一期 第三批	第一期 重新授予
前 50%期权份额	分摊开始日（授予日）	2019 年 4 月 30 日	2020 年 12 月 10 日	2021 年 5 月 28 日	2021 年 11 月 26 日
	分摊结束日（有效期届满日）	2024 年 4 月 30 日	2024 年 4 月 30 日	2024 年 4 月 30 日	2024 年 4 月 30 日
	依据	“自本激励计划有效期届满之日起，激励对象可以将其持有的员工持股平台的财产份额转让给员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人（自然人），转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台财产份额的 50%，转让价格由双方协商确定”			
剩余 50%期权份额	分摊开始日（授予日）	2019 年 4 月 30 日	2020 年 12 月 10 日	2021 年 5 月 28 日	2021 年 11 月 26 日
	分摊结束日（成功上市满 36 个月）	**2027 年 12 月 31 日**	**2027 年 12 月 31 日**	**2027 年 12 月 31 日**	**2027 年 12 月 31 日**
	依据	“公司成功进行资本市场运作后的 36 个月之后（或公开承诺锁定期后，以长者为准），激励对象可通过员工持股平台转让或减持公司股票，同时可向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的全部或部分合伙份额，转让价格由双方协商确定”			

B、第二期股权激励计划服务期认定情况及依据

分摊对象	项目	第二期第一批	第二期重新授予
前 50%期权份额	分摊开始日（授予日）	2021 年 12 月 10 日	2022 年 6 月 16 日
	分摊结束日（有效期届满日）	2024 年 12 月 10 日	2024 年 12 月 10 日
	依据	“自本激励计划有效期届满之日起，激励对象可以将其持有的员工持股平台的财产份额转让给员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人（自然人），转让数量不超过激励对象通过股权激励获得的员工持股平台财产份额的 50%，转让价格由双方协商确定”	
剩余 50%期权份额	分摊开始日（授予日）	2021 年 12 月 10 日	2022 年 6 月 16 日
	分摊结束日（成功上市满 36 个月）	**2027 年 12 月 31 日**	**2027 年 12 月 31 日**
	依据	“公司成功进行资本市场运作 36 个月之后，激励对象可通过员工持股平台转让或减持公司股票；同时可向本激励计划内员工或其他符合条件的员工转让其所持员工持股平台的全部或部分合伙份额，转让价格由双方协商确定”	

综上所述，发行人第一期和第二期股权激励计划通过设置转让条件、转让价格、转让时间、离职回购等限制性条款，设定了隐含服务期。除此之外，发行人股权激励计划不存在其他构成实质性等待期的情形，发行人服务期的认定具有准确性。

（二）对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定，报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与激励计划约定一致；

1、对激励对象离职后回购价格和回购期限的相关约定

根据第一期股权激励计划和第二期股权激励计划的相关规定，服务期内，发行人员工因离职触发回购期权的情形如下：

序号	类型	适用情形	回购价格	回购期限
1	激励计划有效期内发生中性情形	（1）死亡、丧失行为能力（宣告死亡或失踪）； （2）丧失劳动能力的； （3）激励对象患病或非因工负伤，在规定的医疗期满后不能从事原工作，也不能从事由公司另行安排的工作的； （4）合同届满，公司决定不再续聘或重新签署合同的； （5）与公司协商一致解除劳动、劳务、顾问合同、退休返聘协议的； （6）公司总经理认定的其他情形。	回购价格=购买价格（X）+购买价格（X）*中国银行一年期同期存款利率（单利）*持股天数/365，持股天数=退出日-购买日（根据行权情况分段计算利息）	已登记的股权由员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人于退出日起十个工作日内完成回购。

序号	类型	适用情形	回购价格	回购期限
2	激励计划有效期内发生负面情形	（1）激励对象单方解除劳动合同； （2）激励对象由于自身原因不再胜任公司工作岗位，由公司辞退或降职的； （3）激励对象行权考核期内考核未达标（经总经理确认可延期行权或累计行权的除外）； （4）激励对象存在《中华人民共和国劳动合同法》第三十九条的情形之一的； （5）激励对象任职期间，未经公司允许从事与公司有竞争性的业务活动、与公司任何在职或离职三年内的人员进行任何形式的合资合作的； （6）激励对象从事任何违法行为，且受到刑事处罚； （7）激励对象有不忠诚于公司的行为，包括但不限于从公司辞职并受雇于与公司业务有直接或间接竞争的其他公司或实体，或从与公司的关联交易中获得利益（但事先向公司披露并经公司执行董事批准的除外）； （8）激励对象实质违反其与公司之间的任何协议，包括但不限于泄露公司商业秘密、本协议内容（包括拍照、复制等）、有关本次股权激励计划公司未对外公开说明的内容等保密信息，实质上没有履行或拒绝履行作为公司员工的义务（但因激励对象死亡或丧失劳动能力的除外）； （9）激励对象违反公司任何规章制度并给公司的财产、声誉或其他员工或董事、股东造成损失、损害或伤害； （10）激励对象有其他任何对公司业务、声誉或财务状况造成严重不良影响的行为； （11）公司总经理认为的其他行为。	回购价格=购买价格与届时公司每股净资产孰低	已登记的股权由员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人于退出日起十个工作日内完成回购。
3	激励计划有效期届满后至成功上市满36个月	自本激励计划有效期届满之日起，激励对象与公司解除劳动关系，激励对象须将其已持有的员工持股平台财产份额转让给员工持股平台普通合伙人或其指定的第三人（自然人）。（注：根据本回复意见“问题 9、（一）、3、之（1）发行人期权激励计划中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况的相关条款”的规定，前 50%期权份额在激励计划有效期届满后实现解锁，剩余 50%期权份额在上市满 36 个月解锁，因而此处回购约定系针对剩余 50%期权份额）	回购价格=购买价格（X）+购买价格（X）*12%（单利）*持股天数/365，持股天数=退出日-行权日（根据行权情况分段计算利息）	根据双方协商确定

2、报告期内激励对象离职及股份转让情况，是否与激励计划约定一致

报告期内，行权后离职的员工共计 **11** 人，股份转让情况如下：

批次	离职人员	离职时间	回购情况	是否与约定一致
第一期第一批	杨磊	2021-3-31	属于负面情形原因离职，按照购买价格与届时公司每股净资产孰低进行回购	是
第一期第二批/第三批	杨家玉	2021-12-31		是

批次	离职人员	离职时间	回购情况	是否与约定一致
第一期第二批/第三批	李春华	2021-12-31		是
第一期第二批/第三批	张光远	2021-12-31		是
第一期第二批/第三批	杨鑫	2021-12-31		是
第一期第一批/第二批/第三批	刘为公	2022-5-31	属于中性情形原因离职，按照购买价格（X）+购买价格（X）*中国银行一年期同期存款利率（单利）*持股天数/365（持股天数=退出日-购买日）进行回购	是
第一期第三批	刘记辰	2022-6-28		是
第一期第三批	王海燕	2022-7-15		是
第一期第三批	王浩	2022-8-31		是
第一期第二批/第三批 第二期第一批	**王先兵**	**2023-4-1**		**是**
第一期第一批/第二批/第三批	孙微	2022-3-31	期权保留，未回购	否

上述离职人员当中，除了授予给孙微的期权得到保留以外，其他离职人员均按照期权激励计划的相关约定进行回购。

2022 年 3 月，财务经理孙微因个人原因申请辞去公司财务部经理的职务，其辞任后不再担任公司任何职务。在公司成立之初，公司重要股东远致富海委派孙微协助公司建立并完善财务核算体系及内控制度；在委派期间孙微女士的工作得到充分认可，为了进一步全面推进公司的财务工作，孙微于 2019 年 4 月正式入职公司。由于孙微女士在公司任职期间，勤勉尽责、恪尽职守，为公司的发展发挥了积极作用，而且离职后仍持续关注和支持公司发展。因此，为感谢孙微女士任职期间为公司所做的贡献及付出，公司拟计划保留孙微已行权的 4.30 万股员工股权激励份额。

2022 年 3 月 28 日和 2022 年 4 月 13 日，公司分别召开第一届董事会第二次会议和 2022 年第二次临时股东大会审议通过《关于同意孙微保留其已行权的员工股权激励份额的议案》，将其已行权的 4.30 万股员工股权激励份额予以保留。

鉴于孙微在任职期间为公司做出了突出贡献，公司在经过综合评估之后，对已授予给孙微的期权予以灵活安排并得到保留，并经过董事会和临时股东大会的审议审批，符合程序规定，未损害其他员工及股东的利益。

（三）各年度确认的股份支付费用的会计处理，股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，是否存在研发人员和管理人员兼职的情况，会计处理是否符合准则规定；

1、各年度确认的股份支付费用的会计处理

根据《企业会计准则第 11 号—股份支付》及其应用指南的规定，对于权益结算的涉及职工的股份支付，应当按照授予日权益工具的公允价值计入成本费用和资本公积（其他资本公积），不确认其后续公允价值变动。等待期内每个资产负债表日，企业应当根据最新取得的可行权职工人数变动等后续信息作出最佳估计，修正预计可行权的权益工具数量。在可行权日，最终预计可行权权益工具的数量应当与实际可行权数量一致。根据上述权益工具的公允价值和预计可行权的权益工具数量，计算截至当期累计应确认的成本费用金额，再减去前期累计已确认金额，作为当期应确认的成本费用金额。

根据《企业会计准则第 11 号——股份支付》第五条规定，授予后立即可行权的换取职工服务的以权益结算的股份支付，应当在授予日按照权益工具的公允价值计入相关成本或费用，相应增加资本公积。

发行人实施的股权激励计划作为以权益结算股份支付进行核算。根据上述规定，发行人结合股权激励计划的条款约定，采用布莱克-斯科尔斯期权定价模型对授予日的期权价值进行评估，将以权益结算的股份支付费用按照授予日的公允价值在等待期（服务期）内直线摊销。对于每个资产负债表日，发行人合理估计上市成功日的时点，并根据重新预计的上市成功时点确认是否需要调整等待期的长度，并据此确认当期应确认的股份支付费用。对于预计可行权权益工具数量的确认，发行人于等待期内的每个资产负债表日，结合历史离职率与首次公开上市日的最佳估计为基础预计可行权的权益工具数量。发行人在等待期内的每个资产负债表日，根据最新取得的可行权职工人数变动等后续信息做出最佳估计，扣除离职员工的失效期权，并修正预计可行权的权益工具数量。

2、股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据，是否存在研发人员和管理人员兼职的情况，会计处理是否符合准则规定

公司根据激励对象所属部门、任职情况、日常工作内容等，将股份支付费

用分别计入管理费用或研发费用。

报告期内，发行人将直接从事研发项目活动的专业人员、技术人员、辅助人员、研发部门或项目管理人员认定为研发人员，上述相关人员的薪酬全部计入研发费用。公司核心技术人员、董事兼副总经理张涛先生同时参与研发工作和日常管理工作，发行人结合其工作计划安排、实际工作内容、工作时长等因素，其薪酬 50%计入研发费用，50%计入管理费用。除该情形外，发行人不存在其他研发人员和管理人员兼职的情况。

综上，公司根据期权定价模型计算期权公允价值，在等待期内各资产负债表日计算当期的股份支付费用，并结合被激励对象所从事的岗位和部门进行分摊，相关会计处理符合企业会计准则的相关规定。

（四）股份支付费用确认为经常性或非经常性损益的情况和相关依据；

报告期内，发行人股份支付费用确认为经常性损益与非经常性损益的情况如下：

单位：万元

项目	2023 年 1-6 月	2022 年度	2021 年度	2020 年度
确认为经常性损益的金额	**1,171.43**	2,739.16	834.84	206.99
确认为非经常性损益的金额	**-**	244.07	193.90	-
合计	**1,171.43**	**2,983.23**	**1,028.74**	**206.99**

根据《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益（2008）》，非经常性损益是指与公司正常经营业务无直接关系，以及虽与正常经营业务相关，但由于其性质特殊和偶发性，影响报表使用人对公司经营业绩和盈利能力做出正常判断的各项交易和事项产生的损益。

根据中国证监会《2018 年上市公司年报会计监管报告》的规定，股权激励计划等待期内摊销确认的相关费用应作为经常性损益披露，取消股权激励计划确认的加速行权费用应作为非经常性损益披露。

根据中国证监会发布的《监管规则适用指引——发行类第 5 号》问题 5-1 增资或转让股份形成的股份支付的相关说明，股份立即授予或转让完成且没有明确约定等待期等限制条件的，股份支付费用原则上应一次性计入发生当期，

并作为偶发事项计入非经常性损益。设定等待期的股份支付，股份支付费用应采用恰当方法在等待期内分摊，并计入经常性损益。

根据上述规定，发行人将报告期内在等待期内摊销确认的股权激励费用确认为经常性损益，报告期内孙微离职后保留的股权作为加速行权确认的股权激励费用以及报告期内期权授予后因取消而加速行权的股权激励费用**等**确认为非经常性损益。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构和申报会计师执行了如下主要核查程序：

1、获取并查阅发行人股权激励计划的相关董事会决议、股东大会决议、股权激励方案、持股平台合伙协议、离职员工合伙份额转让协议、激励对象认购协议书及实缴出资的流水等文件，根据股权激励计划文件中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况等具体条款，判断股权激励服务期的认定是否准确；

2、获取并查阅发行人关于期权价值的评估报告和计算过程文件，确认期权价值评估选用的评估方法、参数选择的合理性，复核期权价值计算的准确性；

3、对参与股权激励的员工进行访谈确认，了解各批次股权激励的背景与主要内容；

4、根据第一期和第二期股权激励计划中关于回购条款和回购期限等具体条款，结合发行人已离职员工激励份额的处理情况，判断离职员工股份转让与股权激励计划约定是否一致，确认离职员工股份转让特殊处理的原因及其合理性；

5、获取股份支付费用计算表，结合股权激励相关协议的具体约定，复核各年度股份支付费用的计算及分摊的准确性，检查股份支付费用计入不同损益项目的计算是否正确；

6、获取发行人编制的非经常性损益计算表，检查经常性损益与非经常性损益的划分是否符合《公开发行证券的公司信息披露解释性公告第 1 号——非经常性损益》等文件的相关规定。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、通过了解股权激励计划、员工持股平台合伙协议等约定中关于服务期、锁定期、份额转让及定价情况等相关条款，各批次股权激励计划服务期均按照激励计划的相关条款确定，服务期认定准确；

2、发行人股票期权公允价值系采用布莱克-斯科尔斯（Black-Scholes）期权定价模型对授予日每股期权的公允价值进行评估，评估方法、相关计算的参数选取合理，评估结果合理反映授予日期权的公允价值；

3、报告期内，除了孙微外，激励对象离职及股份转让情况与协议约定一致。鉴于孙微在任职期间为公司做出了突出贡献，公司在经过综合评估之后，对已授予给孙微的期权予以灵活安排并得到保留，并经过董事会和临时股东大会的审议审批，符合程序规定，具有合理性；

4、各年度确认的股份支付费用的会计处理符合企业会计准则的规定，股份支付费用在管理费用、研发费用等科目的分摊依据合理，核心技术人员、董事、副总经理张涛承担了研发及管理职能，相应的股份支付费用根据实际工作情况在研发费用和管理费用分摊，分摊合理；

5、股份支付费用确认为经常性和非经常性损益的相关依据具有合理性。

三、提交文件

公司已将持股平台合伙协议、员工股权激励计划协议作为本问询回复附件一并提交。

问题 10、关于预计市值

根据招股说明书及申报材料，（1）发行人本次发行前最后一轮外部融资发生于 2022 年 6 月，融资完成后投后估值为 30.71 亿元；（2）发行人采用收益法测算，预计市值为 53.30 亿元。

请发行人说明：（1）2022 年 6 月以来主要管线进展情况；（2）本次发行预计市值与 2022 年 6 月增资的投后估值差异较大的合理性；（3）采用收益法测算

预计市值过程中，国内外市场各渠道患者数量、销售渗透率、销售价格等数据的具体测算依据，并说明所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算；（4）结合上述问题，进一步说明“预计市值不低于人民币 40 亿元”的依据和理由。

请保荐机构对发行人是否满足第五套上市标准预计市值相关要求进行核查并发表明确意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）2022 年 6 月以来主要管线进展情况；

2022 年 6 月以来公司主要管线进展情况如下：

序号	在研药品	药品类型	技术来源	作用机理/靶点	管线代码	适应症	2022 年 6 月底进展	2023 年 12 月底进展
1	纳曲酮植入剂	改良型新药	自主研发	阿片受体	SK1801	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸（中国）	准备 NDA 申报	公司纳曲酮植入剂，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料

序号	在研药品	药品类型	技术来源	作用机理/靶点	管线代码	适应症	2022 年 6 月底进展	2023 年 12 月底进展
								的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作
					SK1808	用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸（美国）	临床前	临床前
					SK2007	用于治疗酒精使用障碍（中国）	临床申请	**II 期临床受试者已完成入组**
2	复方纳曲酮植入剂	改良型新药	自主研发	阿片受体	SK1908	预防苯丙胺类新型毒品复吸（中国）	临床前	临床前
3	伐尼克兰植入剂	改良型新药	自主研发	烟碱型乙酰胆碱受体 α4β2	SK2109	戒烟（中国）	临床前	临床前
4	丁丙诺啡植入剂	改良型新药	自主研发	KOR1、MOR1	SK2110	重度抑郁障碍（中国）	临床前	临床前
5	纳曲酮肠溶微丸	改良型新药	自主研发	阿片受体	SK2107	炎症性肠病（中国）	临床前	临床前
6	异烟肼吸入制剂	改良型新药	自主研发	结核分枝杆菌	SK2004	肺结核治疗（中国）	临床前	临床前

在 SK1801 管线的国内市场注册方面，发行人已于 2022 年 12 月正式提交产品注册申请，并于 2023 年 2 月获得正式受理，**截至本回复出具之日，公司纳曲酮植入剂专业审评已经结束（包括药学、药理毒理、临床、统计与临床药理等专业审评）、正在进行综合评价（因沟通临床核查事项，该项工作处于暂停状态，待相关事项完成后恢复计时），已经完成制剂和辅料的注册检验及标准复核、药学研制现场及生产现场核查工作**；在 SK1808 管线（纳曲酮植入剂美国 FDA 试验）方面，已确定了临床试验方案，拟于 **2024 年二/三季度**向美国 FDA 提交临床试验申请；在 SK2007 管线方面，公司已于 2022 年 8 月正式取得该品种的 II 期临床试验通知书，相关临床试验已在开展过程中，**目前临床试验受试者已全部入组**。

（二）本次发行预计市值与 2022 年 6 月增资的投后估值差异较大的合理性；

2022 年 6 月，善康医药完成最新一轮融资，注册资本由 2,733.8269 万元增

至 2,998.4219 万元，投资机构为金东投资、珠海思邈、珠海智善、龙岗金腾、潇湘君致、珠海精筹、国科瑞华、国科正道、深创投、力远健鲲，本次增资价格均为 102.42 元/注册资本，整体估值为 30.71 亿元（投后）。调整 2023 年收入预测数据**并根据 2023 年全年财务预测以及预计资本性投资情况更新相关测算**后，公司本次发行预计市值为 **52.69 亿元**，与上述最近一年新增股东投后估值差异的主要原因包括：

1、2022 年 6 月以后，发行人现有管线研发进展顺利，相比 2022 年 6 月，已有较大进展

2022 年 6 月以后，发行人现有管线研发进展顺利，新增多项关键里程碑节点：

（1）核心管线 SK1801（“纳曲酮植入剂”—用于预防阿片类物质成瘾患者脱毒后的复吸）于 2022 年 10 月经 CDE 公示同意，享受新药上市优先审评审批，药品上市许可申请的审评时限缩短至一百三十日（为工作日），公司于 2022 年 12 月向 CDE 正式提交新药上市申请（NDA），并于 2023 年 2 月 6 日被 CDE 正式受理（NDA 受理号：CXHS2300025），预计 **2024 年二季度**可以取得新药批文并上市销售。该药品上市后，将成为国内唯一一款进入商业化阶段的长效戒毒药物，将填补目前国内阿片防复吸长效治疗领域的市场空白。

（2）SK1808 管线（纳曲酮植入剂美国 FDA 试验）方面，已于 2022 年下半年确定了临床试验方案，拟于 **2024 年二/三季度**向美国 FDA 提交临床试验申请；

（3）在 SK2007 管线方面，公司已于 2022 年 8 月正式取得该品种的 II 期临床试验通知书，相关临床试验已在开展过程中，进展顺利。

发行人其他在研管线进展情况详见本题“一、发行人说明事项”之“（一）2022 年 6 月以来主要管线进展情况”的相关回复。

2、股份流通性预期改善

受益于科创板对未盈利生物医药上市的支持、鼓励政策，2022 年 12 月公司向上海证券交易所提交了首次公开发行股票并在科创板上市的申请材料，股份流通性预期将得到较大改善。

（三）采用收益法测算预计市值过程中，国内外市场各渠道患者数量、销售渗透率、销售价格等数据的具体测算依据，并说明所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理，相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性，是否基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算；

1、国内外市场各渠道患者数量、销售渗透率、销售价格等数据的具体测算依据

（1）国内外市场各渠道患者数量

《中国毒情形势报告》是由国家禁毒委员会发布的、关于毒情数据统计的权威报告；2016 年-2019 年，该报告详细披露了当年吸毒人数、强制隔离戒毒人数、戒毒社区康复等详细数据，其他年份则未完全披露上述数据，因此上述年份的平均数据可以作为各治疗方式的统计依据，具体情况如下：

单位：万人

项目	2016 年		2017 年		2018 年		2019 年		平均比例
	人数	占比	人数	占比	人数	占比	人数	占比	
强制隔离戒毒	35.70	14.25%	32.10	12.57%	27.90	11.61%	22.00	10.24%	12.17%
戒毒社区康复	30.40	12.14%	26.00	10.18%	24.20	10.07%	30.00	13.97%	11.59%
自愿戒毒	184.40	73.61%	197.20	77.24%	188.30	78.33%	162.80	75.79%	76.24%
当年吸毒人数	250.50	100.00%	255.30	100.00%	240.40	100.00%	214.80	100.00%	100.00%

注：《中国毒情形势报告》仅公布了部分年份的强制隔离戒毒、戒毒社区康复人数，并未公布自愿戒毒情况，因此假设除强制隔离戒毒、戒毒社区康复外，剩余均为自愿戒毒。

在吸毒人员统计方面，我国与西方国家存在很大不同，西方国家普遍采用按流行病学调查统计人数，而我国是严格按照公安机关查获。如前所述，发行人基于科学、谨慎的原则，根据 2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》相关数据，即国内阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2-1:1.9，以此推算国内隐性吸毒人群，如果取 1:1.55 平均值，则 2021 年、**2022 年**隐性阿片类毒品滥用人员数量为 86.18 万人、**64.48 万人**，2021 年、**2022 年**阿片类吸毒人员数量为 141.78 万人、**106.08 万人**。海外阿片类物质使用障碍患者人数来自联合国毒品和犯罪问题办公室发布

的《2022 年世界毒品报告》。

单位：万人

统计口径、类型	资料来源及数据说明	2021 年	2022 年
显性阿片类毒品滥用	公安查获登记，数据来源《中国毒情形势报告》	55.60	41.60
隐性阿片类毒品滥用	2020 年全国药物滥用防治研讨会暨 CADAPT 第 19 届学术会议报告《毒品滥用形势与戒毒康复工作》：阿片类毒品滥用人群显隐比例为 1:1.2-1:1.9（取 1:1.55 平均值）	86.18	64.48
基于污水流行病学调查	虽然 Wang、Peng Du、Jing Li、Khan 等多名学者以国内部分城市为样本做了基于城市污水的毒品流行病学研究，但相关数据并未得到广泛的引用与认可。	-	-
合计		141.78	106.08

因海外国家数量较多、且缺乏海外具体国家的各渠道患者数量，不对海外市场各渠道患者数量作统计、预测。

（2）销售渗透率

以上述权威报告的数据及基于相关数据的合理、谨慎的假设预测后续年度吸毒人数及患者的各就诊途径人数占比。因为国内酒精使用障碍患者、海外市场吸毒人员、海外市场酒精使用障碍患者数量较多，因此公司纳曲酮植入剂治疗相关适应症仅做整体预测。具体渗透率情况详见本问询回复第 3 题“二、发行人说明事项”第（五）点的相关回复。

（3）患者年均植入次数

根据中国药物滥用防治协会发布的《国家药物滥用监测年度报告（2016 年）》相关数据，2016 年国内海洛因滥用人群有复发经历者占海洛因滥用人群总数的 63.1%；根据公司“1+3 长效抗复吸戒毒”科研试用相关数据，植入后能保持半年操守率的患者达 93%，推算半年复吸率 7%；根据公司产品院内制剂临床试验数据，FAS 数据集 3 个月内复吸率为 18.1%（将失访病例判定为复吸病例），上述不同场景、不同随访时间段的平均复吸率为 29.4%。因为公司纳曲酮植入剂此前尚未进行多中心、大数量的临床试验，考虑到商业化销售后将向全国市场拓展，并向吸毒情况严重的区域重点拓展，公司和政府将鼓励意志不坚定的患者进行巩固治疗（二次植入）以实现彻底戒断。因此，综合考虑平均复吸率和巩固治疗因素，假设接受纳曲酮植入剂治疗患者年均植入量为 1.3 瓶。

（4）销售价格

销售价格主要是公司考虑当前戒毒药物供需格局、不同区域患者支付能力、不同销售模式、同类竞争产品定价水平、治疗周期、疗效等多种因素后制定的。

2、所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型是否谨慎合理

相关参数、底层数据、所依据的假设主要来自国家禁毒委发布的《历年中国毒情形势报告》、联合国毒品和犯罪办公室发布的《历年世界毒品报告》、国家卫健委发布的《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》和《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》、弗若斯特沙利文报告《全球及中国成瘾治疗市场研究报告》和 IQVIA 等。

渗透率、销售价格是基于发行人商业战略、行业竞争格局的假设，其中细分市场最高渗透率为 **10.80%**。所引用的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型使用模型是谨慎的。

3、相关参数、数据的来源是否具有客观性和权威性

相关参数、数据主要来自国家禁毒委发布的《历年中国毒情形势报告》、联合国毒品和犯罪办公室发布的《历年世界毒品报告》、国家卫健委发布的《阿片类物质使用相关障碍诊断治疗指导原则》和《精神障碍诊疗规范（2020 年版）》、弗若斯特沙利文报告《全球及中国成瘾治疗市场研究报告》和 IQVIA 等。

4、是否基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算

测算过程中，公司充分考虑了当前戒毒药物供需格局、不同区域患者支付能力、不同销售模式、同类竞争产品定价水平、治疗周期、疗效等多种因素，因此是测算基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况。

（四）结合上述问题，进一步说明“预计市值不低于人民币 40 亿元”的依据和理由。

1、收益法测算结果为 52.69 亿元，预测结果客观、谨慎

如本题第（3）问的相关回答，调整 2023 年收入预测数据**并根据 2023 年全年财务预测以及预计资本性投资情况更新相关测算**后，按照收益法公司预计市值为 **52.69 亿元**，相关参数选择合理，预测结果客观、谨慎。

2、参照可比公司的估值情况，公司的预计市值具有合理性

因为公司产品尚未上市、尚未产生收入，缺乏全面的、可对比的经营和财务数据，本次评估选择交易案例比较法。以同为改良药为主营业务且在科创板上市的上海谊众（688091.SH）和拥有同类成瘾治疗业务纳斯达克上市公司阿尔凯默斯（ALKS.O）为交易案例，以其二级市场估值评估善康的预计估值。

（1）上海谊众（688091.SH）

上海谊众致力于抗肿瘤药物改良型新药的研发及产业化，拥有高分子材料、药物制剂、生物学等背景的高科技人才，掌握纳米药物载体和药用高分子辅料合成的核心关键技术，在纳米给药系统领域具有独特的创新性。自成立以来，发行人坚持自主创新，针对已上市的疗效确切、适应症广、临床需求大的抗肿瘤药物，独创性地研发了改良型新药紫杉醇胶束。

近三年主要财务数据：

单位：万元

项目	2020/12/31/2020 年	2021/12/31/2021 年	2022/12/31/2022 年
收入	0.00	407.75	23,595.70
净利润	-2,184.69	-399.71	14,285.49
总资产	25,881.00	120,056.19	135,459.36
净资产	24,350.63	117,533.98	131,917.83
研发费用	1,789.31	1,323.98	792.59

（2）阿尔凯默斯（ALKS.O）

阿尔凯默斯是一家全面整合的全球生物制药公司，应用其专业科学知识和专有技术，创新发展可以提高患者疗效的药物。公司拥有多样化的管线组合，用于处理中枢神经系统（CNS）混乱症状，诸如上瘾、精神分裂及抑郁症等。

近三年主要财务数据：

单位：万元（美元）

项目	2020/12/31/2020 年	2021/12/31/2021 年	2022/12/31/2022 年
收入	103,875.60	117,375.10	111,179.50
净利润	-11,086.10	-4,816.90	-15,826.70
总资产	194,973.00	202,448.40	196,397.80
净资产	106,698.20	111,258.40	104,375.30

项目	2020/12/31/2020 年	2021/12/31/2021 年	2022/12/31/2022 年
研发费用	39,458.80	40,652.60	39,384.20

为了避免短期波动对市值造成影响，选择了 2022 年 1 月 1 日-2022 年 12 月 5 日的日均市值作为基础指标。

公司名称	市值（亿元、亿美元）
上海谊众	114.88
阿尔凯默斯	42.05 亿美元（295.9 亿元人民币）
平均	205.42

注：2022 年 1 月 3 日至 2022 年 12 月 5 日期间，阿尔凯默斯股本数量不断增长，市值=期初股本数量*区间成交单价；美元兑换人民币汇率为中国人民银行公布的 2022 年 12 月 5 日人民币汇率中间价。

虽然公司与上海谊众、阿尔凯默斯在产品管线、商业化进度、市场板块方面有一定差异，但相关公司市值仍可以作为公司的参考。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构执行了如下主要核查程序：

1、取得并查阅纳曲酮植入剂的产品上市许可受理通知书、临床试验Ⅱ期试验通知书等，了解纳曲酮植入剂的注册和临床试验进展；

2、通过访谈公司管理层，取得相关研发项目的里程碑文件等方式了解公司主要研发项目的研发进展；

3、通过查阅公开市场资料，了解戒毒、戒酒国内外市场的基本情况，纳曲酮植入剂的产品竞争优势；

4、取得公司的市场销售计划、产品定价文件、财务预算数据等，并访谈公司管理层，对相应参数的合理性进行核查。

（二）核查意见

经核查，保荐机构认为：

1、2022 年 6 月以来，公司的主要管线研发进展顺利，进一步提升了公司的持续经营能力和预计市值水平；

2、本次发行预计市值与 2022 年 6 月增资的投后估值差异较大，主要是由于公司 2022 年 6 月以来的研发进展顺利、股份流通性**预期**改善，具有合理性；

3、采用收益法测算预计市值过程中，所涉及的包括国内外市场各渠道患者数量、销售渗透率、销售价格等数据的具体测算依据在内的参数、底层数据、所依据的假设以及使用的模型谨慎、合理，相关参数、数据的来源具有客观性和权威性，并基于发行人产品优劣势、所处细分市场的竞争情况进行测算；

4、发行人满足“预计市值不低于人民币 40 亿元”的相关要求。

问题 11、关于其他

问题 11.1、关于国有股东标识

根据招股说明书，人民网的证券账户应标注国有股东相关标识，目前尚待取得上级主管部门的审批意见。请发行人说明：国有股东标识的办理进展，预计完成时间。

一、发行人说明事项

根据《上市公司国有股权监督管理办法》（国资委财政部令第 36 号）的相关规定，发行人股东人民网属于需要标注为“SS”的国有股东。

截至本回复意见出具之日，发行人国有股权管理方案已经人民网上级单位人民日报社提交财政部主管部门，尚待取得财政部主管部门的审批意见。截至目前财政部主管部门和人民日报社未向人民网反馈任何办理障碍或无法取得批复的问题，预计将于**向证监会提交注册申请前**办理完成。

除投资发行人外，人民网也对外投资了科创板企业亚信安全科技股份有限公司（以下简称“亚信安全”），亚信安全股东人民日报传媒广告有限公司（以下简称“人民日报传媒”）及人民网属于《管理办法》第三条规定的应界定为国有股东的情形，亚信安全人民日报传媒及人民网证券账户应标识为“SS”。亚信安全于 2021 年 3 月申报科创板 IPO，申报时尚未取得人民日报传媒及人民网证券账户的国有股权标识。根据亚信安全问询回复披露的信息，截至 2021 年 5 月 31 日，亚信安全国有股权管理方案已经人民日报传媒上级单位人民日报社审核

通过并提交财政部，2021 年 9 月 27 日，财政部出具《财政部关于批复亚信安全科技股份有限公司国有股权管理方案的函》（财教函[2021]77 号），亚信安全的国有股权管理方案已取得财政部的批复同意。

根据亚信安全的案例，发行人取得国有股权标识批复不存在办理障碍，发行人及人民网将及时与财政部主管部门沟通，履行相应流程。

问题 11.2、关于易制毒化学品

根据招股说明书，发行人曾因易制毒化学品相关事项被行政处罚。请发行人说明：易制毒化学品管理措施及有效性，目前是否存在因类似问题被处罚的风险。

一、发行人说明事项

公司在报告期内被深圳市坪山区公安局处罚主要是由于易制毒化学品的管理不当所导致的，公司采取了以下措施加强易制毒化学品的管理：1、公司内部制定了《易制毒危险化学品管理规程》、《危险化学品应急处置方案》等规章制度，设立了易制毒化学品安全管理委员会对易制毒化学品的管理和使用进行监督；2、公司在日常经营中制定了易制毒化学品分类储存、双人双锁双收发、全天候实时监控等多项安全管理规范，并要求从事易制毒化学品安全管理的人员需持有《安全生产知识和管理能力考核合格证》；3、公司要求相关人员将易制毒化学品使用、运输、管理等情况及时、准确、完整地上传至公司“易制毒化学品管理信息系统”和公安系统“易制毒化学品管理服务平台”；4、公司要求相关人员及时履行易制毒化学品相关备案程序；5、公司积极组织易制毒化学品管理知识培训，不定期开展易制毒化学品防盗抢等应急情况演练。

2021 年 1 月 1 日至今，公司共接受了多次公安局开展的不定期易制毒执法抽查，未再因易制毒化学品管理而再次受到处罚。

根据深圳市公安局坪山分局于 2023 年 **8 月 11 日**出具的《关于深圳善康医疗健康产业有限公司行政处罚相关事项的说明》：“经我局相关工作人员检查，深圳善康医疗健康产业有限公司在 2020 年收到《行政处罚决定书》{深坪公（龙田）行罚决字[2020]34368 号}后，及时采取了补救措施，且按照法律、法

规的规定及时进行了整改，并缴纳完毕罚款。因此，我单位认为，该公司 2020 年被我单位处以行政处罚的违法行为情节显著轻微，且能及时落实整改措施。随后我单位对深圳善康医疗健康产业有限公司进行了多次不定时复查，至今暂未发现该公司因该处罚相同行为而产生安全生产问题及引发的投诉和再次行政处罚。”

综上，发行人整改措施取得了有效成果，公司不存在因类似问题被处罚的风险。

问题 11.3、关于长期待摊费用

根据招股说明书，（1）报告期各期末，发行人长期待摊费用期末余额分别为 949.19 万元、1,069.97 万元、2,812.66 万元和 3,196.26 万元，长期待摊费用增加主要系研发实验室、GMP 车间和办公场所装修及改造相关的支出增加所致。

请发行人说明：（1）报告期各期长期待摊费用的构成及摊销的核算情况，相关核算是否符合企业会计准则的规定；（2）以表格形式列示报告期内长期待摊费用的支出明细、支付对象以及入账依据，是否混入其他支出，是否均为工程相关供应商。

请保荐机构、申报会计师对上述问题进行核查并发表核查意见。

回复：

一、发行人说明事项

（一）报告期各期长期待摊费用的构成及摊销的核算情况，相关核算是否符合企业会计准则的规定；

1、报告期内，公司长期待摊费用构成及其摊销情况

单位：万元

项目名称	年/期初余额	本年/期增加	本年/期摊销	其他变动[注]	年/期末余额
2023 年 1-6 月					
6-8 层实验室装修改造	207.81	-	63.76	-	144.05

项目名称	年/期初余额	本年/期增加	本年/期摊销	其他变动[注]	年/期末余额
C2 栋装修改造_BIM 设计、水电设备等基础工程	**223.42**	**-**	**16.74**	**-**	**206.68**
C2 栋装修改造_消防事故水池	**85.06**	**-**	**5.61**	**-**	**79.45**
C2 栋装修改造_楼体幕墙工程等	**279.84**	**-**	**16.04**	**-**	**263.80**
连廊 2-3 楼装修改造	**60.79**	**-**	**12.61**	**-**	**48.18**
深圳坪山 GMP 生产车间建设	**1,523.73**	**-**	**97.23**	**-**	**1,426.50**
坪山长方工业园 A 栋实验室建设	**517.36**	**-**	**72.19**	**-**	**445.17**
坪山长方工业园 A 栋 405-407 实验室装修	**-**	**90.03**	**4.50**	**-**	**85.53**
其他	**5.24**	**15.10**	**3.90**	**-**	**16.44**
合计	**2,903.25**	**105.13**	**292.58**	**-**	**2,715.80**
2022 年度					
6-8 层实验室装修改造	350.69	-	142.88	-	207.81
C2 栋装修改造_BIM 设计、水电设备等基础工程	256.90	-	33.48	-	223.42
C2 栋装修改造_消防事故水池	96.28	-	11.22	-	85.06
C2 栋装修改造_楼体幕墙工程等	311.92	-	32.08	-	279.84
连廊 2-3 楼装修改造	87.81	-	27.02	-	60.79
深圳坪山 GMP 生产车间建设	1,699.55	-	175.82	-	1,523.73
坪山长方工业园 A 栋实验室建设	-	625.64	108.28	-	517.36
其他	9.50	12.47	16.73	-	5.24
合计	**2,812.66**	**638.11**	**547.51**	**-**	**2,903.25**
2021 年度					
6-8 层实验室装修改造	478.21	-	127.52	-	350.69
C2 栋装修改造_BIM 设计、水电设备等基础工程	290.38	-	33.48	-	256.90
C2 栋装修改造_消防事故水池	107.49	-	11.21	-	96.28
C2 栋装修改造_楼体幕墙工程等	-	320.83	8.91	-	311.92
连廊 2-3 楼装修改造	114.83	-	27.02	-	87.81

项目名称	年/期初余额	本年/期增加	本年/期摊销	其他变动[注]	年/期末余额
深圳坪山 GMP 生产车间建设	-	1,758.16	58.61	-	1,699.55
租赁保证金及厂房租赁复原成本折现差额	68.57	-	-	-68.57	-
其他	10.50	3.81	4.81	-	9.50
合计	**1,069.97**	**2,082.80**	**271.55**	**-68.57**	**2,812.66**
2020 年度					
6-8 层实验室装修改造	605.73	-	127.52	-	478.21
C2 栋装修改造_BIM 设计、水电设备等基础工程	323.86	-	33.48	-	290.38
C2 栋装修改造_消防事故水池	-	112.17	4.68	-	107.49
连廊 2-3 楼装修改造	-	126.09	11.26	-	114.83
租赁保证金及厂房租赁复原成本折现差额	18.15	52.94	2.52	-	68.57
其他	1.45	11.49	2.44	-	10.50
合计	**949.19**	**302.69**	**181.90**	**-**	**1,069.97**

注：发行人于 2021 年 1 月 1 日起适用新租赁准则，由于会计政策变更承租人根据租赁合同将租赁资产恢复至租赁条款约定状态预计将发生的成本以及租赁保证金折现差额计入使用权资产的初始计量成本。

根据《企业会计准则应用指南》，长期待摊费用核算企业已经发生但应由本期和以后各期负担的分摊期限在 1 年以上的各项费用，如以经营租赁方式租入的固定资产发生的改良支出等。

报告期内，发行人长期待摊费用核算的内容主要为经营租入房屋建筑物的装修费用、GMP 车间建设及其相关配套工程等装修改造支出，发行人将上述支出计入长期待摊费用核算符合《企业会计准则》的规定。

2、长期待摊费用摊销符合企业会计准则的规定

发行人长期待摊费用在受益期内按直线法分期摊销。对于摊销期限，发行人按照合同约定的剩余租赁期限与预计尚可使用年限孰短确定。其中，GMP 车间和 C2 栋厂房整体装修改造按照 10 年使用期限规划设计，发行人据此确定的预计尚可使用年限为 10 年；对于实验室和办公室等装修改造，发行人根据装修改造以及预计租赁情况确定的预计尚可使用年限为 5 年。

长期待摊费用主要项目具体摊销年限情况列示如下：

具体项目	类型	摊销年限	摊销依据
6-8 层实验室装修改造	实验室装修	5 年	剩余租赁期限与预计尚可使用年限孰短
C2 栋装修改造_BIM 设计、水电设备等基础工程	GMP 车间配套改造	10 年	
C2 栋装修改造_消防事故水池	GMP 车间配套改造	10 年	
C2 栋装修改造_楼体幕墙工程等	GMP 车间配套改造	10 年	
连廊 2-3 楼装修改造	办公楼装修	4.7 年	
深圳坪山 GMP 生产车间建设	GMP 车间主体工程	10 年	
坪山长方工业园 A 栋实验室建设	实验室装修	4.3 年	
坪山长方工业园 A 栋 405-407 实验室装修	**实验室装修**	**3.4 年**	

发行人确认的长期待摊费用摊销期符合实际经营情况，长期待摊费用的摊销核算符合《企业会计准则》的规定。

综上所述，发行人长期待摊费用的核算内容、摊销期限、摊销方式等相关核算符合企业会计准则的规定。

（二）以表格形式列示报告期内长期待摊费用的支出明细、支付对象以及入账依据，是否混入其他支出，是否均为工程相关供应商。

报告期内，发行人长期待摊费用主要支出情况列示如下：

单位：万元

项目名称	支出类型	增加金额	支付对象	入账依据	是否为相关工程供应商
2023 年 1-6 月					
坪山长方工业园 A 栋 405-407 实验室装修	**实验室装修**	**90.03**	**深圳三江机电工程有限公司**	**竣工验收**	**是**
	占本期支出的比例	**85.64%**			
2022 年度					
坪山长方工业园 A 栋实验室建设	装修建设工程	499.46	深圳市亿锦航环境科技有限公司	竣工验收	是
	消防工程	38.45	深圳市金灿消防装饰工程	消防备案	是
	环保工程	15.54	深圳市盛世环保科技有限公司	检测报告	是

项目名称	支出类型	增加金额	支付对象	入账依据	是否为相关工程供应商
	装修设计	9.43	山东省医药工业设计院有限公司	设计图纸	是
	环境评估	7.74	深圳市环境工程科学技术中心有限公司	检测报告	是
	监理工程	4.72	深圳市龙建建设监理有限公司	监理日志	是
	反腐蚀工程	4.68	深圳市坪山区云海装饰工程部	竣工验收	是
	零星工程	2.86	零星供应商	竣工验收	是
	建设期间资本化费用	42.76	不适用	资本化条件	不适用
	小计	**625.64**			
	占本年支出的比例	**98.05%**			
2021 年度					
C2 栋装修改造_楼体幕墙工程等	楼体幕墙工程	207.53	深圳市科建建设集团有限公司	竣工验收	是
	消防工程	104.11	深圳市金灿消防装修工程有限公司/深圳市希尔赛贸易有限公司	消防备案	是
	楼梯改造设计	6.23	深圳中建集团有限公司	验收单	是
	零星工程	2.96	零星供应商	竣工验收	是
	小计	**320.83**			
深圳坪山 GMP 生产车间建设	车间建设工程	1,192.82	湖南长海科技发展有限公司	竣工验收	是
	废气处理工程	358.76	深圳市瑞秋卡森环保科技有限公司	竣工验收	是
	消防工程	29.99	深圳市金灿消防装修工程有限公司	消防备案	是
	监理工程	26.42	深圳市龙建建设监理有限公司	监理日志	是
	零星工程	10.57	零星供应商	竣工验收	是
	安全鉴定	5.38	深圳市太科检测有限公司	鉴定报告	是
	建设期间资本化费用	134.22	不适用	资本化条件	不适用
	小计	**1,758.16**			
	合计	**2,078.99**			
	占本年支出的比例	**99.82%**			

项目名称	支出类型	增加金额	支付对象	入账依据	是否为相关工程供应商
2020 年度					
C2 栋装修改造_消防事故水池	消防事故水池	112.17	广东联顺佳工程有限公司深圳坪山分公司	竣工验收	是
连廊 2-3 楼装修改造	装修工程	101.74	深圳东道建设集团有限公司	竣工验收	是
	消防工程	12.56	深圳市金灿消防装饰工程有限公司	消防备案	是
	装修设计	5.37	深圳洲际建筑装饰集团有限公司	设计图纸	是
	零星工程	6.42	零星供应商	竣工验收	是
	小计	**126.09**			
承租费用	租赁保证金及厂房租赁复原成本折现差额	52.94	不适用	《企业会计准则第 22 号-金融工具确认和计量》	不适用
	合计	**291.20**			
	占本年支出的比例	**96.20%**			

报告期内，发行人长期待摊费用主要支出类型为 GMP 车间建设及其相关配套工程、实验室装修改造、厂房及办公室装修改造等各项经营活动所需的装修改造相关的装修工程、消防工程、装修设计、配套设备设施等工程建设类支出，各工程建设类支出对象为工程供应商，相关供应商所提供的服务与其经营范围、资质等方面相匹配，不存在混入其他支出的情形。

二、核查程序和核查意见

（一）核查程序

保荐机构和申报会计师执行了如下主要核查程序：

1、了解发行人长期待摊费用的会计政策，根据发行人所处行业及业务特点，评估相关会计政策的合理性；

2、获取并检查长期待摊费用主要项目业务合同，检查合同约定的关键条款、履约进度节点、合同金额等信息，判断长期待摊费用核算的相关业务与发行人实际经营情况的匹配性；

3、现场查看发行人 GMP 厂房、实验室、办公楼的装修改造情况，了解相

关装修改造工程的实施进度和完工情况；

4、获取装修改造经营场所的相关租赁合同，查看合同约定的租赁期限，与预计可使用年限进行比较，复核发行人长期待摊费用摊销期限的合理性；

5、对长期待摊费用的主要供应商进行函证和走访，确认长期待摊费用主要供应商的业务范围、经营情况、资质、提供服务能力等方面的情况，判断相关供应商提供服务的真实性和合理性；

6、获取长期待摊费用主要项目的履约进度资料，结合业务合同相关条款和现场查看情况，判断发行人长期待摊费用入账时点、入账金额等会计处理的准确性及合理性；

7、获取发行人长期待摊费用计算表，复核长期待摊费用摊销计算的准确性。

（二）核查意见

经核查，保荐机构和申报会计师认为：

1、发行人长期待摊费用的核算内容、摊销期限、摊销方式等相关核算符合企业会计准则的规定；

2、报告期内，发行人长期待摊费用主要为工程相关支出，不存在混入其他支出的情形，主要工程相关支出支付对象均为工程供应商。

保荐机构总体意见：对本回复材料中的发行人回复（包括补充披露和说明的事项），本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

（本页无正文，为《深圳善康医药科技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》之盖章页）

深圳善康医药科技股份有限公司

2023 年 12 月 22 日

法定代表人、董事长声明

本人已认真阅读深圳善康医药科技股份有限公司本次审核问询函回复报告的全部内容，确认本审核问询函回复报告回复的内容真实、准确、完整，不存在虚假记载，误导性陈述或重大遗漏，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。

法定代表人（董事长）：

尹述贵

深圳善康医药科技股份有限公司

2025 年 12 月 22 日

（本页无正文，为国金证券股份有限公司关于《深圳善康医药科技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》之签章页）

保荐代表人：

郭延韡 王学霖

国金证券股份有限公司

2023 年 12 月 22 日

国金证券股份有限公司董事长声明

本人已认真阅读深圳善康医药科技股份有限公司本次审核问询函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，审核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。

法定代表人（董事长）：

冉云

国金证券股份有限公司

2023年 12月 22日

附件：历史上股东特殊权利条款的主要内容

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
1	2017 年 8 月	《合作框架协议》	甲方：远致富海、深圳佳合 乙方：深圳紫金港 丙方：尹述贵、罗雄兵、贾少微、张涛 丁方：尹建华	公司治理	1、董事会由 5 个席位组成，其中甲方指派 2 名董事，乙方指派 1 名董事，丙方指派 2 名董事。董事会主席及法定代表人由甲方委派。坪山公司召开董事会应至少有 4 名董事参会方为有效；2、财务负责人由甲方委派。
				优先认购权与反稀释权	1、公司在上市前如果进行再次股权融资或丙方拟转让股权的，同等条件下，甲方和乙方享有优先认购权，其认购价格不得高于该轮股权融资或股权转让中其他投资人的认购价格； 2、公司在上市前如果需要再次进行股权融资，融资时的整体估值不得低于甲乙两方本次增资时的整体估值，但经批准的员工股权激励等情形除外； 3、如果管理层行权后可能导致甲方股权比例低于丙方，则甲方有权将全部或部分股东借款转化为坪山公司的股权；如果甲方将股东借款全部转股尚不能维持其第一大股东地位的，则甲方有权对坪山公司进行新的增资以保证其第一大股东地位，增资的金额和价格由坪山公司股东协商而定，但在该等增资时对坪山公司的整体估值不可低于上一轮股权融资时的整体估值。
2	2017 年 12 月	《增资协议》	甲方：深圳小河 乙方：远致富海、深圳紫金港、深圳佳合 丙方：善康有限	公司治理	1、董事会由 5 名董事组成，其中 2 名董事由远致富海提名，2 名董事由现有股东提名，1 名董事由深圳紫金港提名，董事会主席由远致富海提名的董事担任；2、财务负责人由远致富海委派。
3	2019 年 11 月	《增资协议》	甲方：深圳小溪 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合 丙方：善康有限	公司治理	深圳小溪有权推荐 1 名代表出任公司的董事。
4	2019 年 12 月	《增资合同书》	甲方：深创投、广东红土、佛山红土、广州红土 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪 丙方：善康有限	公司治理	1、甲方有权推荐 1 名代表出任公司的董事；2、公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、佛山红土、广州红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意。
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				特殊受让约定	远致富海承诺调整持股状态，以期公司的第一大股东不再是创投基金；承诺在公司上市进程中如因“三类股东”问题造成障碍，按照中介机构意见完成整改。针对整改方案涉及的远致富海对除其关联方之外的转让，在同等条件下，原股东以外的其他现有股东、股

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
					东方及二者的关联方/指定的第三方享有第一顺位的优先受让权，如有多个股东方均要求受让的，按照各自出资比例进行受让。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				上市前的创始管理团队股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经股东方书面同意，远致富海、深圳小河及深圳佳合不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权变化的质押等其它行为。管理团队（指尹述贵、张涛、王实强、贾少微、孙志俊、平其能、尹建华，下同）不得直接或间接增加或减少其在公司的持股数，但因经批准的股权激励计划导致的变动除外。
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻恢复效力。
5	2020 年 6 月	《增资合同书》	甲方：红土君晟、潇湘君享 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土 丙方：善康有限	公司治理	1、甲方有权推荐 1 名代表出任公司的董事；2、公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意。
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				特殊受让约定	远致富海承诺调整持股状态，以期公司的第一大股东不再是创投基金；承诺在公司上市进程中如因“三类

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
					股东”问题造成障碍，按照中介机构意见完成整改。针对整改方案涉及的远致富海对除其关联方之外的转让，在同等条件下，原股东以外的其他现有股东、股东方及二者的关联方/指定的第三方享有第一顺位的优先受让权，如有多个股东方均要求受让的，按照各自出资比例进行受让。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				上市前的创始管理团队股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经股东方书面同意，远致富海、深圳小河及深圳佳合不得直接或间接转让其所持有的全部或部分公司股权，及进行可能导致公司控股权变化的质押等其它行为。管理团队（指尹述贵、张涛、王实强、贾少微、孙志俊、平其能、尹建华，下同）不得直接或间接增加或减少其在公司的持股数，但因经批准的股权激励计划导致的变动除外。
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻恢复效力。
6	2020 年 7 月	《股权转让协议》	甲方：远致富海 乙方：远致富海二期 丙方：善康有限	知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
7	2020 年 7 月	《增资合同书》	甲方：人民网 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享	公司治理	公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意。
				延迟缴款权	股东方享有延迟缴款权。本次投资款在公司触发以投前估值 6 亿元人民币（含）以上完成融资，且投资者已签署交易文件并缴付投资款后 30 个自然日内完成实缴。
				回购权	（1）股东方自实际缴纳投资款之日起 180 日内有权

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
			丙方：善康有限		通知要求公司回购其约定金额对应的部分股权且丙方同意回购，若未在回购通知期内书面提出回购要求，则视为主动放弃回购权。 （2）至 2022 年 12 月 31 日，若公司未能以投前估值不低于 6 亿元人民币（含）完成融资且股东方未完成实缴的，则股东方有权在 2023 年 4 月 30 日前书面要求公司以符合法律法规规定的程序和价格回购甲方所持股权。若未在 2023 年 4 月 30 日前书面提出回购要求，则视为主动放弃回购权。
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				特殊受让约定	远致富海承诺调整持股状态，以期公司的第一大股东不再是创投基金；承诺在公司上市进程中如因“三类股东”问题造成障碍，按照中介机构意见完成整改。针对整改方案涉及的远致富海对除其关联方之外的转让，在同等条件下，原股东以外的其他现有股东、股东方及二者的关联方/指定的第三方享有第一顺位的优先受让权，如有多个股东方均要求受让的，按照各自出资比例进行受让。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				上市前的创始管理团队股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经股东方书面同意，管理团队（指尹述贵、张涛、王实强、贾少微、孙志俊、尹建华，下同）不得直接或间接增加或减少其在公司的持股数，但因经批准的股权激励计划导致的变动除外。
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻恢复效力。
8	2020 年 10 月	《股权转让协议》	甲方：深圳紫金港 乙方：德清人民网 丙方：善康有限	知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
9	2020 年 10 月	《增资合同书》	甲方：北京精筹 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享、远致富海二期、人民网 丙方：善康有限	公司治理	公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意。
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				上市前的创始管理团队股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经股东方书面同意，管理团队（指尹述贵、张涛、王实强、贾少微、孙志俊、尹建华，下同）不得直接或间接增加或减少其在公司的持股数，但因经批准的股权激励计划导致的变动除外。

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻恢复效力。
10	2021 年 7 月	《增资合同书》	甲方：潇湘君盛、力远健鲲、华金领越、珠海凯领、国科瑞华、国科正道、深创投、广州红土、红土君晟 乙方：远致富海、深圳小河、深圳紫金港、深圳佳合、深圳小溪、深创投、广东红土、佛山红土、广州红土、红土君晟、潇湘君享、远致富海二期、人民网、德清人民网、北京精筹 丙方：善康有限 丁方：尹述贵	公司治理	1、公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意；2、华金领越有权向公司委派一名董事会观察员和一名监事、国科瑞华有权向公司委派一名董事会观察员。
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				上市前的创始管理团队股权转让限制	投资完成后、公司上市前，未经股东方书面同意，管理团队股东及管理团队（指尹述贵、张涛、王实强、贾少微、孙志俊、平其能、尹建华，下同）不得直接或间接增加或减少其在公司的持股数，但因经批准的股权激励计划导致的变动除外。
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻

序号	签署时间	协议名称	合同方	相关特殊条款	主要内容
					恢复效力。
11	2022 年 6 月	《C 轮增资合同书》	甲方：金东投资、珠海思邈、珠海智善、龙岗金腾、潇湘君致、珠海精筹、国科瑞华、国科正道、深创投、力远健鲲 乙方：珠海小河、珠海小溪 丙方：善康医药 丁方：尹述贵	公司治理	公司股东（大）会审议批准超过 200 万元的关联交易方案、决定公司的上市计划和方案等事项时，应由包括深创投、广东红土、广州红土、佛山红土在内的代表股东 2/3 以上表决权的同意
				知情权	公司应按股东方要求的格式及时提供公司年度合并审计报告等资料和信息。
				优先认购权	公司新增注册资本的，投资方在同等条件下对全部或部分新增注册资本享有优先认购权。
				优先受让权	除创始股东对外转让股权外，原股东进行股权转让的，股东方在同等条件下享有优先受让权。
				反稀释权	如果公司以低于约定的投资后估值增加注册资本或者原股东以低于约定的投资后估值转让其持有的注册资本，则原股东应将差价补偿给股东方，直至股东方的投资价格与该次新增加注册资本或股权转让的相同；但经批准的员工股权激励等情形除外。
				共同出售权	原股东拟转让其所持公司股权时，股东方有权与原股东以相同的价格、条款和条件向意向受让方等比例地出售所持公司股权。
				强制分红权	股东方付款之日起满 5 年公司未能完成上市的，在公司有可分配利润的情况下至少每年应当完成一次利润分配。
				新股东平等待遇	如公司给予任何新引入的股东或与股东方同时进行工商变更的其他股东优于股东方的权利或条件，则股东方将自动享有该等权利和条件，公司/原股东有义务将该等新引入的股东所享有的相关权利义务告知股东方。
				关联转让权	股东方/原股东有权将其所持股权全部或部分转让给其关联方，各方同意并放弃优先受让权。
				解散和清算	当公司出现公司停止主要经营活动长达一年等情形时应当成立清算组进行清算。
				其他约定	特殊权利条款应当完整的载入投资完成后的公司章程和变更为股份有限公司签订的《发起人协议》等相关文件。特殊权利条款在公司提交首次公司发行股票并上市的申请之日中止执行；在公司未完成上市时即刻恢复效力。