

西部证券股份有限公司

关于

湖南华纳大药厂股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市

之

上市保荐书

保荐机构（主承销商）



西部证券股份有限公司

WESTERN SECURITIES CO., LTD.

（陕西省西安市新城区东大街319号8幢10000室）

声明

西部证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”、“保荐人”、“西部证券”）及其保荐代表人已根据《中华人民共和国公司法》（以下简称《公司法》）、《中华人民共和国证券法》（以下简称《证券法》）等法律法规和中国证监会及上海证券交易所的有关规定，诚实守信，勤勉尽责，严格按照依法制定的业务规则和行业自律规范出具上市保荐书，并保证所出具文件真实、准确、完整。

如无特别说明，本上市保荐书中的简称与《湖南华纳大药厂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》中的简称具有相同含义。

上海证券交易所:

湖南华纳大药厂股份有限公司(以下简称“华纳药厂”、“发行人”“公司”)拟申请首次公开发行股票并在科创板上市。西部证券股份有限公司(以下简称“西部证券”、“保荐人”或“保荐机构”)认为发行人的上市符合《公司法》《证券法》及《上海证券交易所科创板股票上市规则》的有关规定,特推荐其股票在贵所科创板上市交易。现将有关情况报告如下:

一、发行人概况

（一）发行人基本情况

公司名称：湖南华纳大药厂股份有限公司

英文名称：HUNANWARRANT PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

注册资本：7,030.00 万元

法定代表人：黄本东

成立日期：2001 年 4 月 30 日

住所：湖南浏阳生物医药园区

统一社会信用代码：914301007279773228

邮编：410331

电话：0731-85910599

传真：0731-85910568

互联网网址：<http://www.warrant.com.cn>

电子信箱：lmc@warrant.com.cn

负责信息披露和投资者关系的部门：董事会办公室

负责人：李孟春

电话：0731-85910568

经营范围：中药饮片加工；中成药生产；中药材种植；农产品销售；药品研发；科技信息咨询服务；其他科技推广和应用服务业；销售本公司生产的产品（国家法律法规禁止经营的项目除外；涉及许可经营的产品需取得许可证后方可经营）；化学药品原料药、化学药品制剂、卫生材料及医药用品、有机化学原料、其他非危险基础化学原料的制造。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）。

（二）主营业务

公司是一家以化学原料药、化学药制剂和中药制剂的研发、生产与销售为主营业务的高新技术企业，已具备片剂、胶囊、颗粒、散剂、干混悬剂、吸入溶液剂、小容量注射剂、滴眼剂、冻干粉针剂等多种剂型和化学原料药的生产能力。公司研发坚持“仿创”结合，坚持以患者为中心、以临床需求为导向。

截至本上市保荐书出具日，公司已取得化学药物制剂注册批件 35 个、中药制剂 19 个注册批件和化学原料药注册备案登记号为 A 的产品 30 个，产品涵盖消化、呼吸、抗感染等重点治疗领域。公司已拥有新药证书 17 个，拥有独家制剂品种 1 个：多库酯钠片；独家剂型品种 4 个：法罗培南钠颗粒、盐酸甲氯芬酯分散片、人参蜂王浆咀嚼片、金鸡分散片；一致性评价过评产品 3 个：蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散、磷霉素氨丁三醇散（首家过评），一致性评价在审评产品 1 个：枸橼酸铋钾胶囊；有 32 个药品被列入国家医保目录；有 13 个药品被列入国家基本药物目录。蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散两个品种入围国家集采目录并中标。

公司坚持自主创新，并保持持续的研发投入。截至本上市保荐书出具日，公司已累计拥有授权且有效的发明专利 16 项；累计承担国家发改委、科技部、省市科技重大专项、省级战略性新兴产业专项等各级项目近 30 余项，其中：甲磺酸帕珠沙星原料药产业化分别获国家发改委高技术产业专项、科技部国家级火炬计划项目；三类新药多库酯钠获国家发改委通用名化学药发展专项；2011 年获得国家发展和改革委员会颁发的“国家高技术产业化示范工程”；2019 年公司因主导产品胶体果胶铋原料药及其制剂被工信部评为第一批专精特新“小巨人企业”。此外，公司先后荣获湖南省“全省加速推进新型工业化二等奖”一项，长沙市科技进步奖一等奖两项，二等奖两项等。公司在消化、呼吸、抗感染、儿童用药等领域重点布局，并形成了较强的研发优势和丰富的技术储备。公司在研产品 58 个，其中 1 类创新药 3 个（包括 1 个 1 类创新药处于临床试验阶段），2 类改良型新药 3 个（其中多库酯钠颗粒已受理审评、恩替卡韦颗粒在研高端化学药被纳入优先审评）。另外，公司还有 13 个品种正在进行仿制药一致性评价工作，预计在 2021 年年内可完成 5 项以上仿制药产品的一致性评价申报。

（三）核心技术和研发情况

公司坚持“以创新为引领、以质量为保障、以服务为依托、走专业化发展道路”的经营战略；持续夯实以化学仿制药为主体的化学药物产业链和以创新中成药+植提原料为龙头的中药产业链，不断提升企业品牌形象、信誉、市场占有率，构建企业在行业的比较优势，打造企业核心竞争力。

化学制剂研发创新方面，公司将凭借湖南华纳大药厂科技开发有限公司等自主研发技术平台，持续开展高端化学仿制药、改良型化学新药的研发，并不断提升自主研发技术平台的化学药物仿制、改良研发能力，保持公司在化学仿制药领域的领先地位；同时，通过自主研发为主，结合研发外包、合作、引进等方式，布局原创型新药的研发，促进公司从“仿制型”药品制造企业向“仿创结合型”药品创制企业的转型。中药制剂研发方面，公司积极参布局一类复方中成药的研发，打造中成药的品牌龙头产品，积极推进植提原料产品的工艺研发与国际注册，打造绿色植提原料产业平台。

1、核心技术情况

公司自成立以来坚持以市场需求为导向，坚持技术优化，把新产品的研发作为企业发展的核心驱动力，实现企业的长期持续发展。经过多年的技术积累，公司形成了，如手性药物技术平台、微丸释药技术平台、铋剂工程技术平台、肺部吸入给药平台技术、绿色提取技术平台、制备工艺和质量控制技术六大核心技术平台。公司主要产品中应用的核心技术来自于自主研发。

（1）手性药物技术平台

手性药物是指分子结构中存在手性中心的药物，一个手性中心就对应两个对映异构体。由于药物的药理作用是通过与体内的大分子之间严格的手性识别和匹配而实现的，在许多情况下，一个异构体可能是有效的，而另一个异构体可能是无效甚至是有害的。比如在 20 世纪 60 年代，镇静药沙利度胺（thalidomide，又名“反应停”）事件，药品中只有（R）-对映体具有缓解妊娠反应作用，而（S）-对映体是一种强力致畸剂，在妊娠第 1~2 个月内服用会导致胎儿畸形。

疗效高、毒副作用小、用药量少是当前药物研究的发展趋势。手性药物正满足了这个要求，因而成为未来新药研发的方向。单一构型的手性分子药物，比消

旋体药物更加安全、高效，且易于控制质量和成本。

手性药物的生产方法，主要有化学拆分法，不对称合成法和发酵法/酶法等。其中这些方法也有一些不足之处，公司在产品开发中，在这几方面都进行了大量的研究和探索，已积累了丰富的经验，并成功上线多种手性药物。归纳为如下三种新的手性药物合成技术：（1）高原子经济性拆分法；（2）高效型不对称合成法；（3）酶催化合成法。

1) 高原子经济性拆分法

手性拆分是用手性拆分试剂将混旋体拆分成左旋体和右旋体，其局限性有如下几点：第一，拆分所用的原料是消旋体，只有一半是目标产物，另一半是副产物，所以单次拆分的收率最多只有 50%，整体收率偏低；第二，拆分需要消耗大量的手性拆分试剂，原子经济性不强；第三，由于单次拆分的手性纯度较低，往往需要多次拆分，才能使产物的光学纯度符合药品的质量要求，导致收率降低、耗时费力。

为了解决拆分法中的这些缺陷，公司通过多年的研究和探索，逐渐形成了“高原子经济性拆分法”这一技术，这一技术的核心内容主要包括异构体消旋化再拆分、拆分剂再利用和无拆分剂结晶法。并已经稳定运用在公司产品的手性药物拆分中。该技术的内容和优点如下：

传统拆分法	高原子经济性拆分法	优势
异构体副产物作为废弃物处置	通过化学方法进行消旋化，回收成为原料	提高了原料的利用率，既降低了物料成本，也减少了三废的排放
拆分剂作为废弃物处置	拆分剂在回收、精制后，继续使用；	降低了物料成本，考虑到很多拆分剂是有机胺类，大大降低了废水的污染，提高原料利用率
一次拆分接下一次，直到纯度合格	开发了无拆分剂结晶法，拆分和重结晶联用，减少拆分次数	操作得以简化，节省拆分时间

在硫酸氢氯吡格雷的研发中，原有工艺存在着异构体副产物和拆分剂未回收利用的问题。公司通过运用“高原子经济性拆分法”的异构体消旋化再拆分技术，根据 2-(2-氯苯基)甘氨酸甲酯容易在碱性条件下发生消旋的特点，用碱处理拆分母液中的 R 型异构体，使之全部消旋，生成起始原料 2-(2-氯苯基)甘氨酸，从而大大降低了物料成本，符合绿色化学的要求。

在右布洛芬的研发过程中，公司发现布洛芬的拆分效率较低，需要 4 次拆分才能获得光学纯度合格的产品。通过“高原子经济性拆分法”的拆分剂再利用技术和无拆分剂结晶法，完成对拆分剂 S-(-)-苯乙胺的回收和再利用，同时公司通过 1 次拆分和 2 次重结晶，产品即达到了光学纯度的要求，简化了操作流程。

在盐酸贝尼地平的研发过程中，由于盐酸贝尼地平的分子中含有 2 个手性中心，理论上是不能使用拆分法的，但考虑到目标产物与异构体杂质存在溶解性、结晶性上的差距，公司巧妙的设计和使用无拆分剂结晶法，通过重结晶的溶剂选择和操作控制，成功的从消旋体中将目标手性产品拆分出来，而且晶型、粒度也符合质量要求，收率接近 40%。

2) 高效型不对称合成法

不对称合成法是指在手性催化剂的作用下，选择性的生成单一构型产品的合成方法，同时也包括了使用单一构型的手性原料来合成手性药物的方法。不对称合成法的优点是收率高，副产物少，是一种更先进的手性药物合成方法，但是也存在着催化剂价格昂贵、反应条件不易控制、手性纯度不高、手性中心容易消旋等问题。

对于不对称合成法，公司也进行了大量的研究工作，开发出了“高效型不对称合成法”这一技术，并在生产中进行了广泛运用，该技术的内容和优点如下：

传统不对称合成法	高效型不对称合成法	优势
未对消旋进行控制，导致产品光学纯度下降	对消旋化问题，专门制定了质量控制策略和相应的条件筛选，精细控制	从全局考虑，更容易控制产品的光学纯度
一般只关注手性异构体杂质，未对其他杂质进行研究	通过对反应机理的研究和杂质结构确证，了解杂质的起源，再调整反应条件，减少副反应和杂质生成	产品更易纯化，收率提高，质量稳定

在乙酰半胱氨酸的研发中，公司发现半胱氨酸的手性中心在酸、碱、加热等条件下，很容易发生消旋反应，导致手性纯度下降；公司通过工艺优化，对 PH 值和反应温度进行精确的把控，成功地控制了消旋反应，保证产品的光学纯度符合相关工艺要求。

在左奥硝唑的研发中，原有工艺中最突出的问题是环氧乙烷的开环选择性反应，三元环的两个反应位点都可以参与反应，因此副反应较严重，杂质较多且难

以除去。通过工艺优化，公司对催化剂、反应温度、物料配比等进行了详细的研究，确定了最优的反应条件，减少了杂质的生成，提高了反应收率。

在磷霉素氨丁三醇的研发中，按照原有工艺，磷霉素的环氧三元环非常容易发生开环副反应，生成较多的杂质，严重影响了收率和纯度；通过 PH 值控制和溶剂选择，公司尽量减少了副反应，产物杂质较少，易于纯化。在甘磷酸胆碱的研发中，由于原料 R-氯甘油活性较高，反应位点较多，控制不当会产生很多杂质，影响终产品的质量，公司通过精确控制反应温度条件和纯化 pH 控制，使杂质水平控制的远低于韩国药监局要求标准，保证了产品的质量合格。

3) 酶催化合成法

酶 (enzyme) 是由活细胞产生的、对其底物具有高度特异性和高度催化效能的蛋白质或 RNA。酶法合成是指使用酶来高效和特异地催化化学反应，得到手性药物。

在研究酶法的过程中，大部分合成开发直接购买酶来使用，这样一则成本较高，二则生产受制于酶供应商，三则酶的活性收到运输、季节等的影响而不稳定。因此，公司开发了“酶催化合成法”这一技术，该技术主要通过菌种筛选，培养匹配的对反应特定选择性的酶，并应用于特定产品的合成和开发。目前此技术已运用在重酒石酸间羟胺的研发上。

重酒石酸间羟胺的分子中含有 2 个手性中心，对应 4 个立体异构体，无论是化学拆分法还是不对称合成法均存在较大难度。公司在重酒石酸间羟胺的合成过程中，采用了发酵法来合成手性中心，运用“酶催化合成法”这一技术，通过多次的菌株筛选，找到了适合反应的菌株，可以稳定、高产率的产生专一选择性酶。该酶可以高效地催化间羟基苯甲醛与乙醛反应，生成了具有手性活性的关键中间体，以此关键中间体为基础在后续反应得到具有 2 个特定手性中心的目标产品。

序号	主要产品名称	核心技术名称	对应相关专利名称	技术取得方式
1	乙酰半胱氨酸	高效型不对称合成法	乙酰半胱氨酸对映异构体的分离检测方法	自主研发
2		高效型不对称合成法	一种乙酰半胱氨酸化合物及含有该化合物的吸入用乙酰半胱氨酸溶液	自主研发

序号	主要产品名称	核心技术名称	对应相关专利名称	技术取得方式
3	磷霉素氨丁三醇	高效型不对称合成法	一种制备高含量磷霉素氨丁三醇的方法	自主研发
4		高效型不对称合成法	一种简捷制备磷霉素氨丁三醇的方法	自主研发
5	甘磷酸胆碱	高效型不对称合成法	一种制备L- α -甘油磷脂酰胆碱的方法	自主研发

(2) 微丸释药技术平台

微丸是一种直径 0.5mm ~ 2.5mm 的球形或类球形制剂，微丸释药技术是能使药物在体内按照预设血药浓度释药的一种制剂技术。该技术既可以达到掩盖药物特殊气味的目的，同时还可以使药物均匀释放，改善药物临床使用的顺应性、稳定性、提升药物的临床治疗效率，减少药物的毒副作用等。

公司持续在微丸的配方、工艺、工程设备配套等环节开展研究和创新，积累了丰富的微丸释药技术知识、经验，平台优势逐步确立，并包括维生素 D₃ 微丸粉末、多库酯钠颗粒、琥珀酸亚铁颗粒、兰索拉唑肠溶片等产品上获得有效运用。

序号	主要产品名称	目标	优势
1	VD ₃ 微丸粉末	解决VD ₃ 稳定性、分散性问题	VD ₃ 的稳定性大幅提高，60℃30天含量几乎不下降，保证了产品质量，且分散均匀。
2	多库酯钠颗粒	解决多库酯钠掩味、难溶释放问题	解决了药物味苦、涩、刺激性大、口感差等问题，提高了儿童用药的安全性和顺应性
3	琥珀酸亚铁颗粒	解决琥珀酸亚铁掩味、氧化问题	提高了稳定性，高铁含量低，具有掩味功能，口感好，解决了临床上牙齿染色的问题
4	兰索拉唑肠溶片	解决兰索拉唑稳定性、肠溶释放问题	包衣膜完整、致密，提高了耐酸性，在pH1.2条件下2小时释放量<5%，降低了非作用部位吸收后的不良反应。

1) 微丸载药技术平台

微丸载药分为丸芯载药、丸芯包裹载药等载药模式，其牵涉配方、粉末粒径选择、工艺、工程技术等系统技术的集成。公司重点探索丸芯载药相关技术参数的摸索和积累，从微量药物、难溶性药物的均匀分散，热敏、光敏、湿敏等稳定性差的药物的配方工艺，以及微丸的稳定成型、粒径控制、筛选、干燥等等，实现了从小试到中试到生产系统的较为成熟的配套，并已成功运用到 VD₃ 粉、多库酯钠、琥珀酸亚铁等产品的研发之中。

2) 微丸包衣技术平台

微丸包衣技术，指对微丸进行包衣，使微丸能够有效调节其释放特性，掩盖

不良气味，提高稳定性等。微丸粒径微小，包衣的均匀性成为该技术的核心控制点。成品微丸的杂质控制、释药控制、掩味控制等均通过均匀的包衣工艺、工程控制来实现。公司经过大量试验探索和工程系统的定制改造，形成了通过控制气流速度、气流量、气流温度、湿度等模式控制包衣均匀性与稳定性的一整套工程技术标准，系统解决了微丸包衣技术的工程化问题，该技术能够使药物达到延迟释放、掩味或提高稳定性等目的。

（3）铋剂工程技术平台

1) 原料药工程技术

铋被称为绿色金属，做药用已有超过 200 年的历史；特别是在 80 年代 Hp 被发现之后，铋剂四联疗法逐渐成为胃炎、胃溃疡治疗的标准方案，铋剂在根除 Hp 中的价值也逐步得到医学界的广泛认同，市场容量持续增长。

铋剂根据其结合基团不同，可将铋剂分为三代，即小分子无机铋、中分子有机铋、大分子络合铋。

公司经过多年的研究和积累，铋剂原料药的优势地位逐步显现，并已成为国内胶体酒石酸铋、胶体果胶铋原料药最大的生产平台，枸橼酸铋钾等铋剂原料药产品也在备案登记之中，未来渴望成为规模最大、品种最齐的铋剂生产平台。

通过不断的工艺、工程设备的配套优化，公司在生产铋剂原料要的过程中，铋的转化率可以达到 99% 以上，大大减少了含铋废水、固废的排放，也减低了生产成本。同时，通过反应过程的温度、搅拌速度、反应时间、PH 调节剂的选择，保障了产品胶态性能的稳定，产成品的分散性、堆密度等指标稳定，游离铋浓度得到有效控制（内控标准大大优于 USP 药典游离铋标准 $40 \mu\text{g/g}$ 的水平）。

2) 铋剂制剂技术平台

铋剂传统剂型比较单一，只有胶囊剂、颗粒剂，如枸橼酸铋钾胶囊、胶体果胶铋胶囊、枸橼酸铋钾颗粒、胶体果胶铋颗粒等，临床使用受到一定的限制。公司根据铋剂的作用特点，着力与铋剂新剂型的研究，立项了改良型新药胶体果胶铋干混悬剂、凝胶剂等新剂型。通过制剂技术的运用，使原料均匀的分散在辅料表面，遇水溶液后形成均匀、分散、稳定的混悬液、凝胶，并在胃酸条件下快速形成均匀的胶体溶液，黏附在胃表面快速起效，其中的矫味剂能调节出儿童最能

接受的口感，提高铋剂的疗效与顺应性。胶体果胶铋干混悬剂已经上市销售并获得市场认可。这些制剂技术根据市场需要，还可以进一步应用于枸橼酸铋钾、胶体酒石酸铋等产品之中。

3) 铋剂质量分析控制技术

铋剂原料、制剂的质量控制技术是保证铋剂临床应用进一步拓展的基础。铋剂的胶态性能与产品疗效相关，而铋剂中微量的游离铋的存在，又可能增加血铋浓度，带来重金属蓄积的风险。建立有针对性的质控指标和对应的、稳定的检测方法，并进而将建立的相关指标、方法纳入《中国药典》，是公司长期研究的课题。

多年的积累，公司在枸橼酸铋钾、胶体酒石酸铋、胶体果胶铋原料及制剂质量标准的研究层面取得有意义的突破，如对游离铋的控制，根据不同铋剂产品特性，制定不同的样品分离方式，并采原子吸收法进行定量分析，建立了有效的铋剂检查方法，这套新的标准计划随一致性评价升格为国家标准。

以上相关研究成果已申请如下专利：

主要技术产品	相关专利申请号	专利名称
胶体果胶铋 胶体果胶铋干混悬剂 胶体果胶铋胶囊	201610009844.1	一种胶体果胶铋的制备方法及其药物组合物黏附性的控制方法
	201610008417.1	一种胶体果胶铋药物组合物的质量控制及其半乳糖醛酸含量的测定方法
	201610008789.4	一种胶体果胶铋药物组合物的质量控制方法
	201610009845.6	一种胶体果胶铋药物组合物的质量和安全性的控制方法
	201610008769.7	一种胶体果胶铋药物合物及其质量控制方法

由此，公司搭建并完善了铋剂从原料药工艺，到制剂工艺，再到质量控制三大模块的铋剂研究技术，对铋剂产品质量进行全面把控及提升，形成了公司铋剂工程技术平台。

(4) 肺部吸入给药平台技术

肺部吸入给药是将气溶胶技术与呼吸系统解剖、生理、组织学等特性有效结合，发挥局部或全身作用，具有起效快、用量少、使用方便、不良反应少，患者依从性好等特点。肺部直接给药技术门槛较高，评价方法特殊，且涉及多学科和

多领域工程问题，而非传统的单纯药学问题，因而目前国内市场上基本上被几家外企所垄断。近年来，公司致力于供雾化器使用的吸入溶液的开发与产业化研究，搭建领先的肺部给药平台技术，建立可持续性发展和具有前瞻性的产品链。

1) 药物粒子肺部沉积控制技术

在临床使用过程中，吸入溶液剂的肺部沉积量常小于药物的标示量，因而无法达到预定疗效。研究表明，药物粒子在肺部的沉积率及分布情况依赖于粒径大小及其粒径分布情况，吸入给药后粒径 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 才可以到达肺泡产生较好临床疗效。公司在吸入溶液剂的研发过程中，建立了一套有效的配方筛选与工艺控制方法，通过控制溶液 pH 值、溶液的表面张力、溶液的粘度等，达到控制雾化微细粒子粒径的目的，保持雾化吸入时的粒径 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 的微细粒子百分数（FPF）可达到 70% 以上，显著增加了药物粒子在肺部的靶向沉积率，提高临床疗效，

公司乙酰半胱氨酸吸入溶液应用这些技术，有效解决了该品含羧基和巯基、呈弱酸性，易在分子间发生聚合，影响药物吸入时粒子的粒径、以及在低 pH 值条件下易引起咳嗽甚至气道痉挛等问题。产品上市后，获得市场好评。

2) 热敏药物生产质量控制工艺技术

肺部吸入给药的产品普遍稳定性较差，杂质、溶液颜色、无菌保证水平（SAL）的生产控制形成跷跷板效应，同步控制存在技术门槛。这也是国内企业进入较少的原因之一。

公司根据吸入溶液剂的特点，对生产设备进行了系统的定制化改造：

① 可有效隔离空气中氧元素的配制、灌封系统；

② 适用于快速升温、分段式快速降温的终端灭菌系统；

③ 通过采用控制塑料粒料、延时粒料的预处理过程等工艺，定制改造的低温塑料安瓿吹制系统；

④ 生产成套设备管道的定期钝化工艺，自主解决生产过程中管道金属离子逃逸产生的质量影响。

通过以上工艺技术的生产应用，有效解决了产品质量控制问题：如乙酰半胱氨酸结构中巯基的分子间缩合和断裂生成的杂质问题；沙丁胺醇结构中含酚羟基

易氧化,设备中金属元素逃逸的催化作用问题;产品无菌保证水平保障问题(SAL 可达 10^{-6}),有效解决了吸入溶液剂产品的质量稳定性和临床使用安全性的重大问题。

(5) 绿色提取技术平台

中药和植物提取中,提取溶媒比通常比较大,原子经济性不佳,成品脱溶中,由于时间长,温度偏高,容易引起质量变化;提取一般溶剂比都比较高,传统的溶媒回收方式能耗较高,提取后的废渣的有效处理,在高环保要求的大政策背景下已经成为制约提取的一个关键问题。为了解决这些问题,公司通过对一些主要产品的研究。完成了逆流提取和多效浓缩联合技术、高效脱溶技术、溶媒精制技术和药渣综合利用技术的开发和运用。

1) 逆流提取和多效浓缩联合技术

中药材和植物的提取中,大溶剂量比的提取,原子经济性不佳。如何更节能又高效的进行提取,一直都是提取行业中的一个重要难题。公司通过长期的研发和生产经验,设计开发了逆流提取和多效浓缩联合运用的技术。逆流提取技术,通过将提取液快速浓缩,所得的新鲜溶剂继续用于提取,实现始终保持高浓度差的提取过程,显著提高提取效率并减少溶媒使用量。

基于这一技术,公司自主设计并建设了联用系统。通过泵送管道系统将提取釜与多效浓缩设备连接,冷凝溶剂又接入提取釜形成闭环系统。提取液通过管道系统进入多效浓缩器后,完成溶媒快速浓缩,并重新用到提取釜,实现持续的新鲜提取,显著的提高了提取效率,减少了溶剂量比和能耗。

公司设计建设的这套系统应用面很广,公司裸花紫珠、金鸡、黄连等提取物都采用此联用技术。该设备体系计划申请专利保护。

传统方法	逆流提取和多效浓缩联合技术	优势
大溶剂量比的提取,原子经济性不佳	通过将提取后的提取液快速浓缩所得的新鲜溶剂继续进行提取,实现高浓度差的高效传质。	提高了提取效率,减少了溶剂量比和能耗

2) 喷雾和冷冻干燥技术

从中药材和植物的提取液得到提取物干品,常常脱溶中长时间高温,容易影响产品质量和生产规模。为了解决这个难点,公司运用基于研发和生产中的经验,

在生产中，采用了预热喷雾干燥技术。不同的产品品种，其物料经过不同温度的快速预热后，料液经雾化后，仅需数秒钟就可蒸发 95%-98%的水份。特别适用于公司热敏性物料的干燥。所得产品具有良好的均匀度，不容易破坏产品，产品质量好。同时针对不同的产品，公司通过预热温度控制和关键进风和出风温度等关键工艺参数研究和设置，实现不同产品不同的特征参数，较好实现对产品粒径、密度、水份的有效控制。

一些对热更敏感的中药材或植物提取物和发酵或生物提取产品，其脱溶技术一直都是难点，容易导致产品质量的不均一和质量偏差。公司为解决这个问题，将提取和发酵所得料液，通过大容量冻干设备处理。产品研发中，不同产品，选择不同的水和物料比，得到最佳冻干曲线，从而高效实现低温下产品的脱溶，产品质量安全可控。

公司黄连提取物产品已经获得韩国药监局注册批件，其官方的质量标准中指纹图谱非常难达到，在公司提取工艺开发中，公司通过提取工艺设计结合冻干技术，所得产品完成符合韩国官方要求，为公司产品进入国际市场打开了一个新的通道。

方法	情况对比	优势
传统方法	脱溶中长时间高温，容易影响产品质量和生产规模	产品质量更可控，稳定，效率高，单位时间产量大
喷雾干燥技术	物料经过快速预热后，料液经雾化后，仅需数秒钟就可蒸发 95%-98%的水份	
冷冻干燥技术	大容量冻干设备处理，单次处理量大，质量稳定，冻干效果好	

3) 溶媒精制回收技术

提取溶媒使用量非常大，常规的精馏柱体系能耗高，单位时间处理量小。公司采用超重力床设备，结合连续溶媒加热，实现了对溶剂的节能高效初级精制。这个精制技术能使得吨溶媒的能量消耗降低至原来的三分之一，同时产出效率提高一倍，从而显著的降低的生产成本，又高效的获得了可再使用的合格溶媒。

传统方法	逆流提取和多效浓缩联合技术	优势
常规的精馏柱体系能耗高，单位时间处理量小	超重力床设备，结合连续溶媒加热，实现了对溶剂的节能高效初级精制	吨溶媒的能量消耗降低至原来的三分之一，同时产出效率提高一倍，显著的降低的生产成本

4) 药渣综合利用技术

中药和植物提取后，大量残余的残渣是提取企业最难的问题之一。废弃药渣合理合规处置成为制约中药生产企业乃至园区绿色可持续发展的一个难题。

中药植物提取生产所产生的废弃中药渣一般无法实现无害化处理，对环境存在很大的污染性，不符合固体废弃物无害化处理要求。公司从污染防治和资源循环利用角度出发，开发了中药植提药渣循环处理利用技术，将生产中产生的废弃中药植提药渣进行脱水、干燥、制粒，变成可燃烧的生物质燃料，生物质燃料通过锅炉燃烧转换为蒸汽热能，蒸汽热能循环用于中药植物提取生产，从而实现废弃药渣再生循环利用，达到节能降耗、资源循环利用、无害处理的目的。目前公司所有提取产品都采用了这个绿色节能技术。

传统方法	药渣综合利用技术	优势
填埋法，对环境存在很大的污染性，不符合固体废弃物无害化处理要求	废弃药渣再生循环利用，达到节能降耗、资源循环利用、无害处理	绿色，节能，变废为宝

(6) 制备工艺和质量控制技术

原料药的制备工艺是药品生产的基础，为了更好的提高药品的制备工艺水平，公司研发实行 Quality by Design (QbD，质量源于设计的理念，以加强原料药制备工艺全程的质量控制。

为保证原料药的质量合格，需要从以下几个环节来加以控制：1) 反应物品的选择、所选择试剂的质量以及纯度都需要采取必要的措施加以控制。2) 必须搭建起对中间体环节质量的方法控制。3) 对生产工艺的中间体过程控制方法进行周密的验证。4) 对于原料药的生产终点质量进行严格的监控。

公司在开发原料药的制备工艺过程中，始终坚持以质量为导向，对每步反应所产生的杂质都进行了详细的研究，同时从生产的角度出发，不断简化操作，归纳为如下三项技术：1) QbD 工艺优化技术；2) 结晶控制技术；3) “原位无分离”生产技术。

1) QbD 工艺优化技术

QbD 工艺优化技术是一种系统的研发方法，其以预先设定目标为起始，基于可靠的科学和质量风险管理，强调对产品和生产过程的理解，及对工艺的控制。

传统的制备工艺只关注了目标产物和物料成本,通过最后的精制步骤来控制产品的质量,缺乏对工艺整体的把控,这就存在较大的质量风险,且安全、环保等方面无法兼顾。QbD 工艺优化技术从全局考虑,对整个研发过程进行设计和指导,从起始物料开始,就考虑杂质的产生和转移,加上反应液中控和中间体、产品质量控制,建立起完备的质量体系,保证产品的质量合格。在质量控制技术方面,公司采取 TLC、HPLC、GC 等多种方法结合使用,既能准确把握反应进度和产品纯度,又能节省分析时间,提高生产的稳定性。

在酮咯酸氨丁三醇的制备工艺开发过程中,在重复原研工艺时,公司发现该工艺大量使用了剧毒、危险试剂,纯化方法多采用柱层析纯化和高真空精馏纯化,难以在工业上应用,且该工艺得到的产品杂质很多,收率偏低,颜色也不合格。公司研发中充分遵循了 QbD 理念,坚持质量控制贯穿全过程,从挑选起始物料起,优先选择有商业化供应的原料,并对原料和中间体的质控标准进行了精确的研究和确立,对反应过程中产生的杂质进行了详细的解析,确定了主要杂质的结构和产生机理,然后针对性的调整了反应条件,减少了杂质的产生,并且对中间体杂质的流向也进行了跟踪,确保杂质研究的全面性。经过这一系列工艺优化,提高了反应整体收率,使生产工艺稳定、可控。该技术的内容和优点如下:

原合成工艺	改进后的工艺	优势
使用了有毒、危险试剂	通过改变路线、调整反应条件,避免了危险试剂的使用	更安全、环保
易产生杂质	通过杂质分析,了解了主要杂质(例如氧化杂质)产生的原因,相应调整了反应条件,减少了杂质的生成	收率更高,杂质减少,易于纯化和控制
产品颜色偏深	通过工艺优化,增加了碱性脱色步骤,颜色合格	更符合原料药的要求
需要柱层析纯化和高真空精馏纯化	采用重结晶纯化	操作简便,易于生产

2) 结晶控制技术

原料药的晶型和粒度是固体药品的重要指标之一,对药物的稳定性、生物利用度及疗效都有较大的影响,也会极大的影响后续的制剂生产。因此,在原料药生产中,必须对晶型和粒度进行严格的控制。结晶技术作为工业上最常用的提纯方法,然后又是最复杂的技术。传统上往往将纯度和收率作为首要考虑点,容易忽视晶型和粒度等因素,且过程中没有进行准确的质量控制,导致结晶生产缺乏

稳定性和重复性。而公司开发的“结晶控制技术”，通过对结晶条件的全面筛选和精确控制，增加了相应的质量控制措施，具有如下的优点：

传统方法	结晶控制技术	优势
无法兼顾晶型、粒度等，容易出现混晶，从而影响到疗效；粒度则需要通过粉碎、过筛等额外的手段来实现，导致收率降低	在保证纯度的前提下，通过精准的条件控制，使产品以合适的晶型和粒度析出	简化操作，提高收率，质量稳定

在右布洛芬的研发中，公司创造性的开发了过饱和结晶技术，基于此技术设计了特制的转晶釜，将过饱和的右布洛芬溶液通过精确控温析晶，每个操作分步骤都有精准的质控措施，可以接近定量的收率获得右布洛芬晶体，晶型与参比制剂要求完全一致，且晶体的粒度也符合制剂的要求，重现性好，适合工业化的生产。

3) “原位无分离”生产技术

工艺优化的目的之一是尽量简化操作流程，而在传统的工艺理念中，每一步反应都要经过后处理和提纯，才能投入下一步反应，这样会导致工艺操作冗长而繁复。公司开发了“原位无分离”生产技术，在缜密的质量控制前提下，将多步反应的后处理省略，进行连续的投料和反应，具有如下优点：

传统方法	“原位无分离”生产技术	优势
每步反应都必须后处理，操作繁琐且浪费资源	多步反应合并，只需要一次后处理	操作非常简便，也降低了成本

在异丙托溴铵的生产工艺优化中，有两步反应的中间体是油状物，很难有效转移，而且稳定性较差，不宜长时间存放，因此，公司将原来的4步反应，通过“原位无分离”的操作，合并为同一反应设备反应，每一步的反应终点都用HPLC、TLC等质控手段进行把控，确保反应正常进行，操作大大简化，收率显著提高，而且质量控制更简单，成品质量更好。

2、公司具备创新药研发能力

(1) 研发机构的设置

公司设立湖南华纳大药厂科技开发有限公司作为研发平台，其中下设临床监查中心、实验研究中心、项目管理中心、湖南省手性药物工程研究中心等，实验中心下设药物研究所和食品研究所。工作内容涵盖化药、中药、提取物、保健品

及食品的药学研究、临床研究、注册申报等各个环节，其研发机构设置及主要职能如下：

部门	主要职责
实验研究中心	负责化药、中药、提取物、保健品及食品的立项调研及药学研究工作，主要内容包括小试研究方案的拟定、实施、总结报告及 CTD 申报资料的撰写；中试研究方案的拟定、实施，总结报告及 CTD 申报资料的撰写，并完成与生产基地的技术转移等。
湖南省手性药物工程研究中心	负责新研究开发的化学原料药的工艺开发及已批准产品的技术改进，主要内容包括小试工艺路线筛选、工艺参数摸索、优化，中试放大工艺参数摸索、优化，以及完成与生产基地的技术转移等。
项目管理中心	负责公司研发项目的立项管理、注册管理、研发外协管理、知识产权管理等，主要内容包括参与品种立项、组织完成产品研发质量审核及结题验收、完成注册申报、跟踪审评进度和政策法规、配套完成项目实施过程中的知识产权的申请、维护等。
临床监查中心	负责制定公司开发产品的临床研究年度计划和预算，并组织实施；负责所有临床项目的临床研究工作，包括方案的制定、临床研究基地的选择、CRO 合作与管理、合同的审核、临床监查、临床研究进度控制等，确保临床研究能够按计划按时间完成，试验数据真实可靠，并且试验过程符合法规及 GCP 要求；

(2) 研发团队

1) 研发人员构成

公司注重研发团队建设，研发投入持续增长，研发人员专业领域涉及药物化学、药物制剂、药物分析、临床医学等各个学科。截至 2019 年 12 月 31 日，公司共有研发及技术人员 187 人，占公司总人数的 24.44%，本科及以上学历占 74.86%。

公司按照专业方向、以项目组为中心、以课题组为单元，有序开展项目的工艺、药学、分析、临床研究。结合公司未来发展战略，公司将持续加大科研经费、人员、设备等方面的投入，引进高素质技术人才，并不断优化研发团队的人才、专业结构，致力于打造国内一流化学药物仿制与创新研究平台。

2) 核心技术人员情况

优秀的研发人才团队是决定公司产品开发方向是否具备前瞻性及可持续性的重要构成。公司在研发各环节配备相应的技术带头人，均在各自负责领域具有扎实的专业基础和丰富的工作经验：公司总体研发政策、研发管理由董事长兼总经理黄本东及副董事长徐燕负责，他们熟悉药品研发和生产，能有效地对研发全过程进行组织协调；药品研发项目管理、临床研究的组织由周志刚负责；药物合

成、制剂处方工艺及产品产业化工作由皮士卿博士与谭跃博士负责。公司的研发团队人员配备合理，合作良好，能够高效地完成公司的研发项目。截至本上市保荐书出具日，公司核心技术人员的工作职责和对公司研发的具体贡献情况如下：

序号	姓名	职位	研发工作职责	研发项目贡献
1	黄本东	董事长、总经理	负责公司整体研发战略目标的规划	主持国内独家品种多库酯钠原料及片、聚乙二醇 4000 散、胶体果胶铋干混悬剂、甲磺酸帕珠沙星、吗替麦考酚酯胶囊、双氯芬酸钠缓释片等项目
2	徐燕	副董事长、科技开发公司总经理	负责公司研发资源的组织和药品研发及注册过程中注册和法规的把控	主持 1.3 类新药左奥硝唑原料及片剂、法罗培南钠颗粒、二甲双胍格列吡嗪片等项目
3	周志刚	科技开发公司副总经理	负责药品研发项目管理及临床研究的组织	主持吸入用乙酰半胱氨酸溶液、米力农注射液等项目及恩替卡韦颗粒生物等效性试验,枸橼酸铋钾胶囊人体安全性试验等
4	皮士卿	手性药物副总经理/手性药物工程中心总经理	负责原料药工艺开发和技改	主持或主要负责法罗培南钠原料、泮托拉唑钠一倍水、倍半水原料、枸橼酸托法替布等项目
5	谭跃	手性药物副总经理/科技开发公司副总经理	负责原料及制剂的药学研究	主持或主要负责克霉唑，双氯芬酸钠、替格瑞洛、盐酸西替利嗪、酮咯酸氨丁三醇、琥珀酸等项目

黄本东： 董事长兼总经理；男，1964 年出生，毕业于华西医科大学（现四川大学），药物化学硕士，高级工程师；2014 年获评长沙市科技创新创业领军人才，2018 年被评为湖南省市级领军人才。黄本东先生长期从事企业管理及科研工作，具有较高的学术及经营管理水平，始终将技术创新作为企业发展的核心理念，作为发明人申请发明专利并获授权 10 项，现已取得多个新药证书及生产批件，并获得省、市级科技进步奖，为湖南省新药研发事业的发展做出了较大的贡献。

徐燕： 副董事长；男，1965 年出生，毕业于沈阳药科大学制药系；多年来

一直从事新药研究开发，2016 年被评为长沙市科技创新领军人才，2018 年被评为湖南省市级领军人才。作为发明人申请发明专利并获授权 7 项，现已有多个一类、二类、四类新药取得新药证书及生产批件，并有多品种获得省、市级科技进步奖，为湖南省新药研发事业的发展做出了较大的贡献。

周志刚：湖南华纳大药厂科技开发有限公司副总经理；男，1980 年出生，药学专业，执业药师、工程师，毕业于中南大学，一直从事药物研发注册工作，曾获第二届“长沙药学青年科技奖”；作为文章的第一作者发表论文 4 篇；作为第一发明人或合作者，申请技术发明专利近 10 项，目前已获得国家专利局授权保护的技术发明专利共 8 项；负责组织 2019 年湖南省创新创业投资项目“高品质乙酰半胱氨酸肺部靶向新剂型的研发及智能化产业化”的实施。

皮士卿：湖南华纳大药厂手性药物有限公司副总经理兼湖南省手性药物工程研究中心有限公司总经理；1968 年出生，男，毕业于浙江大学，化学工程与工艺学博士，高级工程师，中南大学兼职硕士生导师；深耕于药物合成、药物化学领域多年，拥有超过 20 年的化学药工艺研究及产业化放大经验，2014 年曾获得浙江省科学技术进步二等奖。主持开展心血管类、消化系统类、抗病毒等多项新药研发项目，并取得临床批件等阶段性成果；参与了国家一类新药左奥硝唑原料药及制剂产业化等多个重大项目；对现有生产品种例如磷霉素氨丁三醇、泮托拉唑钠等产品进行了大量的技术攻关与质量提升工作；作为发明人申请并获多项发明专利的授权，该发明专利在公司生产中取得了明显的经济效益。

谭跃：湖南华纳大药厂手性药物有限公司副总经理；男，1982 年出生，南开大学有机化学专业博士，德国慕尼黑大学博士后，高级工程师。在药物分子设计与合成、医药和农药类杂环化合物（尤其是含 N，S，O 等杂环）的合成、化合物的合成工艺优化、工艺放大及商业生产转移等方面有深厚的造诣；以第一作者等身份于欧洲化学等发表 3 篇外文文献，被 SCI 收录；作为第一发明人拥有 4 项专利；带领团队完成多项有机合成难题攻关，主持了克霉唑、替格瑞洛、双氯芬酸钠等原料药及琥珀酸等辅料的开发和转移注册项目，获得了部分相关药品的备案登记号。

上述核心技术人员对于公司研发全流程均有各自分工，在公司研发体系内组建成各方面较为完善的研发核心团队。

3) 保密及激励措施

公司在药品研发及生产过程中形成了设计资料、产品配方、制备工艺与方法、管理模式、研发合作机构名单、研发战略等信息，公司采用技术秘密以及商业秘密的方式进行保护，具体措施包括核心项目以代号命名、研发人员不得将阶段性研发成果的试验记录与数据的电子版或纸质版携带出实验室、与主要核心技术员工约定保密条款以及竞业禁止协议。

公司运用产品研发奖励、专利申请奖励、科研项目申报奖励等多元化激励措施，鼓励核心技术人员积极进行产品和技术创新，极大地调动核心技术人员的积极性和创造性；同时公司还设置了完善的人才培养与晋升机制，全面对公司员工进行正向激励，促进企业与员工共同发展。为此公司制定了《科技创新及技术进步奖励规程》、《研发人员绩效考核方案》等相关制度。

(3) 研发条件配置

公司研发中心目前拥有近 10,000 平米的实验室，配置了满足合成及制剂工艺研究、质量分析研究所需的电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）、高效液相色谱仪（HPLC）、超高效液相色谱仪（UPLC）、气相色谱仪（GC）、超高效液质联用仪（UPLC-MS）、紫外-可见分光光度计、百万分之一精度的电子天平，以及自动溶出仪等高端精密仪器、设备，为新产品的开发提供了有利的硬件保障。

3、公司核心技术、产品的先进性及具体表征

(1) 公司核心技术的先进性

核心技术平台	技术名称	技术来源	技术先进性及具体表征	具体产品应用情况
手性药物技术平台	高原子经济性拆分法	自主研发	通过异构体副产物和拆分剂的回收，以及拆分与结晶联用，提高物料的利用率，降低了物料成本	硫酸氢氯吡格雷，右旋布洛芬、盐酸贝尼地平
	高效型不对称合成法	自主研发	通过反应条件的精确控制，减少了消旋反应，降低了杂质水平，保证产品的光学纯度合格	乙酰半胱氨酸、左奥硝唑、磷霉素氨丁三醇、甘氨酸胆碱
	酶催化合成法	自主研发	通过菌株的筛选和培养，生成高特异性的酶，高效地催化不对称合成反应，可大大减少三废污染，环境友好	重酒石酸间羟胺
微丸释药技术平台	微丸载药技术平台	自主研发	重点探索丸芯载药相关技术参数的摸索和积累，从微量药物、难	维生素 D3 微丸粉末、多库酯钠

核心技术平台	技术名称	技术来源	技术先进性及具体表征	具体产品应用情况
			溶性药物的均匀分散，热敏、光敏、湿敏等稳定性差的药物的配方工艺，以及微丸的稳定成型、粒径控制、筛选、干燥等等，实现了从小试到中试到生产系统的较为成熟的配套	颗粒、琥珀酸亚铁颗粒、兰索拉唑肠溶片
	微丸包衣技术平台	自主研发	通过控制气流速度、气流量、气流温度、湿度等模式控制包衣均匀性与稳定性的一整套工程技术标准，系统解决了微丸包衣技术的工程化问题，该技术能够使药物达到延迟释放、掩味或提高稳定性等目的	维生素 D3 微丸粉末、多库酯钠颗粒、琥珀酸亚铁颗粒、兰索拉唑肠溶片
铋剂工程技术平台	原料药工程技术	自主研发	国内胶体酒石酸铋、胶体果胶铋原料药最大的生产平台，铋的转化率可以达到 99% 以上，大大减少了含铋废水、固废的排放，游离铋标准 40 $\mu\text{g/g}$ 的水平	胶体酒石酸铋、胶体果胶铋
	铋剂制剂技术平台	自主研发	通过使原料均匀的分散在辅料表面，遇水溶液后形成均匀、分散、稳定的混悬液、凝胶，并在胃酸条件下快速形成均匀的胶体溶液，黏附在胃表面快速起效，其中的矫味剂能调节出儿童最能接受的口感，提高铋剂的疗效与顺应性	胶体果胶铋干混悬剂
	铋剂质量分析控制技术	自主研发	对游离铋的控制，根据不同铋剂产品特性，制定不同的样品分离方式，并采原子吸收法进行定量分析，建立了有效的铋剂检查方法，这套新的标准计划随一致性评价升格为国家标准。	枸橼酸铋钾胶囊、胶体果胶铋胶囊
肺部吸入给药平台技术	药物粒子肺部沉积控制技术	自主研发	建立了一套有效的配方筛选与工艺控制方法，通过控制溶液 pH 值、溶液的表面张力、溶液的粘度等，达到控制雾化微细粒子粒径的目的，保持雾化吸入时的粒径 1~5 μm 的微细粒子百分数 (FPF) 可达到 70% 以上，显著增加了药物粒子在肺部的靶向沉积率，提高临床疗效	吸入用乙酰半胱氨酸溶液
	热敏药物生产质量控制工艺技术	自主研发	定制化的可有效隔离空气中氧元素的配制、灌封系统；适用于快速升温、分段式快速降温的终端灭菌系统；低温塑料安瓿吹制系统；生产成套设备管道的定期钝化工艺，自主解决生产过程中管道金	吸入用乙酰半胱氨酸溶液，吸入用沙丁胺醇溶液

核心技术平台	技术名称	技术来源	技术先进性及具体表征	具体产品应用情况
			属离子逃逸产生的质量影响。	
绿色提取技术平台	逆流提取和多效浓缩联合技术	自主研发	通过设计和建设对提取和浓缩的闭环联用体系，实现持续的新鲜溶媒提取，显著的提高了提取效率，减少了溶剂量比和能耗。	裸花紫珠、金鸡、黄连等提取物
	喷雾和冷冻干燥技术	自主研发	提取和发酵所得料液，通过大容量冻干设备和喷雾设备处理，并严格控制工艺条件，高效实现低温下产品的脱溶，产品质量安全可控	黄连提取物，复方夏枯草提取物，裸花紫珠提取物和健胃消食片提取物
	溶媒精制回收技术	自主研发	采用超重力床设备，结合连续溶媒加热，实现了对溶剂的节能高效初级精制。使得吨溶媒的能量消耗降低至原来的三分之一，同时产出效率提高一倍，从而显著的降低的生产成本	所有提取物
	药渣综合利用技术	自主研发	废弃药渣再生循环利用，达到节能降耗、资源循环利用、无害处理的效果	所有提取物
制备工艺和质量控制技术	QbD 工艺优化技术	自主研发	通过系统的工艺优化设计和质量控制，对工艺中可能存在的杂质进行研究，保证产品的质量安全，提高了反应整体收率，使生产工艺稳定、可控	酮咯酸氨丁三醇
	结晶控制技术	自主研发	通过对结晶条件的全面筛选和精确控制，保证产品的晶型和粒度符合要求，工艺重现性好，适合工业化的生产	右旋布洛芬
	“原位无分离”生产技术	自主研发	在缜密的质量控制下，将多步反应的后处理略去，进行连续的投料和反应，操作大大简化，收率显著提高	异丙托溴铵，甲磺酸帕珠沙星

(2) 公司产品的先进性

公司已拥有新药证书 17 个，拥有独家制剂品种 1 个：多库酯钠片；独家剂型品种 4 个：法罗培南钠颗粒、盐酸甲氯芬酯分散片、人参蜂王浆咀嚼片、金鸡分散片；一致性评价过评产品 3 个：蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散、磷霉素氨丁三醇散（首家过评），一致性评价在审评产品 1 个：枸橼酸铋钾胶囊；有 32 个药品被列入国家医保目录；有 13 个药品被列入国家基本药物目录。蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散两个品种入围国家集采目录并中标。

4、核心技术的科研实力和成果情况

(1) 承担及参与的主要科研项目

序号	时间	项目名称	项目类别	授予部门
1	2019年	高品质乙酰半胱氨酸肺部靶向新剂型的研发及智能化产业化	湖南省创新创业技术投资项目	湖南省科技厅
2	2018年	抗病毒药物溴夫定原料药和制剂的研究开发	重点研发计划项目	长沙市科技局
3	2018年	利用复合新技术生产甘油磷脂酰胆碱	省工业转型升级专项项目	湖南省工信厅
4	2017年	年产30吨国家一类新药左奥硝唑原料药及制剂产业化	长沙市科技重大专项	长沙市科技局
5	2016年	年产5吨新型抗菌手性药物法罗培南钠原料药及制剂产业化	长沙市科技重大专项	长沙市科技局
6	2011年	年产20吨新型抗菌药物普芦利沙星原料药	产业结构调整中央预算内投资计划专项	国家发改委
7	2008年	国家三类新药吗替麦考酚酯原料药及分散片产业化项目	湖南省科技厅重点项目	湖南省科技厅
8	2005年	年产50吨手性药物甲磺酸帕珠沙星原料药产业化	国家高技术产业专项	国家发改委

(2) 获得的主要科技成果及获奖情况

序号	科技成果	认定单位	项目/产品名称	所处应用阶段	认定时间
1	科技进步奖（二等奖）	长沙市科技局	年产10亿片多库酯钠制剂及原料药产业化	已产业化	2016年
2	科技进步奖（一等奖）	长沙市科技局	年产50吨手性药物甲磺酸帕珠沙星原料药产业化	已产业化	2005年

5、核心技术产品收入占主营业务收入的比例

公司核心技术在已上市及在研产品中均有应用，在提高生产效率、提升产品质量、降低的生产成本等方面起到关键作用，增强了公司产品市场竞争力。报告期内，已应用公司核心技术的产品实现对外销售收入占比情况如下：


单位：万元

项目	2019年度	2018年度	2017年度
核心技术产品收入	72,174.59	52,241.26	32,058.19
主营业务收入	82,161.00	59,178.02	37,394.28
核心技术产品收入占比	87.85%	88.28%	85.73%


公司产品主要为分布在消化、呼吸、抗感染等领域，主要产品及用途如下：

1、消化类

序号	产品	图示	主要用途
1	胶体果胶铋干混悬剂		适用于治疗消化性溃疡，特别是幽门螺杆菌相关性溃疡，亦可用于慢性浅表性和萎缩性胃炎。
2	胶体果胶铋胶囊		适用于治疗消化性溃疡，特别是幽门螺杆菌相关性溃疡，亦可用于慢性浅表性和萎缩性胃炎。
3	胶体酒石酸铋胶囊		适用于治疗消化性溃疡，特别是幽门螺杆菌相关性溃疡；亦可用于慢性结肠炎、溃疡性结肠炎所致腹泻及慢性浅表性和萎缩性胃炎。
4	枸橼酸铋钾胶囊		用于慢性胃炎及缓解胃酸过多引起的胃痛、胃灼热感（烧心）和反酸。
5	多库酯钠片		用于慢性功能性便秘。
6	聚乙二醇4000散		成人及 8 岁以上儿童（包括 8 岁）便秘的症状治疗。
7	蒙脱石散		用于成人及儿童急、慢性腹泻。
8	泮托拉唑钠肠溶片		适用于活动性消化性溃疡（胃、十二指肠溃疡）、反流性食管炎和卓-艾氏综合征。
9	泮托拉唑钠肠溶胶囊		适用于活动性消化性溃疡（胃、十二指肠溃疡），反流性食管炎和卓-艾氏综合症。

序号	产品	图示	主要用途
10	兰索拉唑肠溶片		适用于胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾（Zollinger-Ellison）综合征（胃泌素瘤）。

2、抗感染类


序号	产品	图示	主要用途
1	磷霉素氨丁三醇散		1、本品用于治疗敏感的大肠埃希氏菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、枸橼酸杆菌属、肠杆菌属、奇异变形杆菌引起的下列感染：1) 急性单纯性尿路感染。2) 无症状菌尿症。2、本品用于预防外科手术或下尿路诊断过程引起的感染（例如：经尿道相关切除术）。
2	法罗培南钠颗粒		主要用于对法罗培南敏感的细菌所致的儿童下列感染性疾病的治疗。 1、儿童患者：本品适用于对法罗培南敏感的葡萄球菌属、链球菌属、肺炎链球菌、肠球菌属等引起的儿童下列感染性疾病的治疗。 2、成人患者：本品适用于对法罗培南敏感的葡萄球菌属、链球菌属、肺炎链球菌、肠球菌属等引起的成人下列感染性疾病的治疗。
3	克霉唑阴道片		用于念珠菌性外阴阴道病。
4	左奥硝唑片		用于治疗由敏感厌氧菌（脆弱拟杆菌、狄氏拟杆菌、卵园拟杆菌、多行拟杆菌、普通拟杆菌、梭状芽孢杆菌、真杆菌、消化球菌和消化链球菌、幽门螺杆菌、黑色素拟杆菌、梭杆菌、CO ₂ 噬纤维菌、牙龈类杆菌等）和泌尿生殖道毛滴虫感染引起的感染性疾病，包括： 1、口腔感染：牙周炎、根尖周炎、冠周炎。 2、滴虫性阴道炎。

3、其它化药产品

序号	产品	图示	主要用途
----	----	----	------

1	琥珀酸亚铁片		用于缺铁性贫血的预防和治疗。
2	双氯芬酸钠缓释片		用于：1、缓解类风湿关节炎、骨关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、风湿性关节炎等各种慢性关节炎的急性发作期或持续性的关节肿痛症状；2、各种软组织风湿性疼痛等；3、急性的轻、中度疼痛如：手术、创伤、劳损后等的疼痛，原发性痛经，牙痛，头痛等。
3	硝苯地平缓释片		用于治疗慢性稳定型心绞痛（劳累型心绞痛）；血管痉挛型心绞痛（心绞痛、变异型心绞痛）；原发性高血压。
4	二甲双胍格列吡嗪片		用于2型糖尿病的初始治疗，用于改善单独采取饮食、运动疗法不能充分控制血糖的2型糖尿病。
5	吗替麦考酚酯分散片		用于预防同种肾移植病人的排斥反应，及治疗难治性排斥反应，可与环孢素和肾上腺皮质激素同时应用。
6	吸入用乙酰半胱氨酸溶液		治疗浓稠粘液分泌物过多的呼吸道疾病如：急性支气管炎、慢性支气管炎及其病情恶化者、肺气肿、粘稠物阻塞症以及支气管扩张症。
7	米力农注射液		适用于急性失代偿性心力衰竭患者的短期静脉治疗。

4、中药产品

序号	产品	图示	主要用途
1	银杏叶分散片		活血化瘀通络。用于淤血阻络引起的胸痹心痛、中风、半身不遂、舌强语蹇；冠心病稳定型心绞痛、脑梗死见上述证候者。

2	银杏叶片		活血化瘀通络。用于淤血阻络引起的胸痹心痛、中风、半身不遂、舌强语蹇；冠心病稳定型心绞痛、脑梗死见上述证候者。
3	裸花紫珠分散片		消炎，解毒，收敛，止血。用于细菌感染引起的炎症，急性传染性肝炎，呼吸道和消化道出血。
4	健胃消食片		主治脾胃虚弱所致的食积，症见不思饮食，噯腐酸臭，脘腹胀满；消化不良见上述证候者。
5	前列安通胶囊		清热利湿，活血化瘀。用于湿热瘀阻证，症见尿频、尿急、排尿不畅，小腹胀痛等。
6	正清风痛宁片		祛风除湿，活血通络，消肿止痛。用于风寒湿痹病，症见肌肉酸痛，关节肿胀、疼痛、屈伸不利、僵硬、肢体麻木；类风湿性关节炎、风湿性关节炎见上述证候者。

自设立以来，发行人主要从事药品制剂和各类原料药的研发、生产和销售。发行人主要制剂类产品为胶体果胶铋干混悬剂、胶体果胶铋胶囊、吸入用乙酰半胱氨酸溶液、健胃消食片、蒙脱石散、泮托拉唑钠肠溶片、泮托拉唑钠肠溶胶囊、多库酯钠片、裸花紫珠分散片、磷霉素氨丁三醇散、银杏叶分散片、银杏叶片等，主要原料药类产品为胶体果胶铋、泮托拉唑钠、甲磺酸帕珠沙星、吗替麦考酚酯等。发行人设立以来，主营业务、主要产品及主要经营模式未发生重大变化。

报告期内，发行人营业收入主要来自于主营业务。发行人主营业务收入主要来源于医药制剂产品的销售。报告期内，公司主营业务收入的构成情况如下：

单位：万元

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
药品制剂	63,695.10	77.52%	45,604.35	77.06%	27,607.77	73.83%

项目	2019 年度		2018 年度		2017 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比
其中：胶体果胶铋干混悬剂	8,798.35	10.71%	7,350.43	12.42%	5,340.58	14.28%
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	7,512.50	9.14%	201.63	0.34%	-	-
琥珀酸亚铁片	6,040.60	7.35%	3,603.14	6.09%	1,466.23	3.92%
双氯芬酸钠缓释片	4,660.60	5.67%	3,502.33	5.92%	1,950.16	5.22%
磷霉素氨丁三醇散	4,386.04	5.34%	3,933.03	6.65%	1,631.48	4.36%
克霉唑阴道片	2,819.78	3.43%	2,286.11	3.86%	1,604.08	4.29%
胶体果胶铋胶囊	2,736.35	3.33%	2,446.61	4.13%	1,871.24	5.00%
胶体酒石酸铋胶囊	2,566.65	3.12%	2,048.18	3.46%	393.97	1.05%
裸花紫珠分散片	3,416.84	4.16%	3,977.45	6.72%	1,871.79	5.01%
银杏叶分散片	3,101.64	3.78%	2,623.51	4.43%	2,895.89	7.74%
健胃消食片	2,536.91	3.09%	1,746.99	2.95%	1,910.75	5.11%
其他制剂	15,118.84	18.40%	11,884.94	20.08%	6,671.60	17.84%
原料药及中间体	16,617.33	20.23%	11,951.04	20.20%	9,666.85	25.85%
其中：胶体果胶铋	3,105.84	3.78%	2,745.67	4.64%	2,952.72	7.90%
甘磷酰胆碱	2,690.20	3.27%	1,401.75	2.37%	742.48	1.99%
泮托拉唑钠	2,557.75	3.11%	2,608.75	4.41%	2,291.23	6.13%
其他原料药	8,263.54	10.07%	5,194.87	8.77%	3,680.42	9.84%
植物提取物及食品	1,848.57	2.25%	1,622.63	2.74%	119.65	0.32%
合计	82,161.00	100.00%	59,178.02	100.00%	37,394.28	100.00%

5、发行人处于研发阶段的项目

(1) 新药研发管线

截至本上市保荐书出具日，公司新药研发管线图如下所示：

(1) 创新药

药物名称	临床应用	药物类别	适应症	临床前	IND	I 期	II/III 期	NDA	上市	来源
左奥硝唑片及原料药	抗感染药物	创新药	抗感染	■						技术引进
HND-01	抗肿瘤、类风湿性关节炎	创新药	抗肿瘤、类风湿性关节炎	■						自主研发
HND-02	抗肿瘤、类风湿性关节炎	创新药	抗肿瘤、类风湿性关节炎	■						自主研发
乾清颗粒	治疗风热感冒	创新药	治疗感冒	■						自主研发

(2) 改良型新药

药物名称	临床应用	药物类别	适应症	临床前	IND	I 期	III 期	NDA	上市	来源
恩替卡韦颗粒	抗病毒，一线乙肝首选药物	改良新药	抗病毒	■						自主研发
多库酯钠颗粒	治疗便秘	改良新药	便秘	■						自主研发
琥铂酸亚铁颗粒	治疗缺铁性贫血	改良新药	抗贫血	■						自主研发

(2) 正在研发的项目情况

公司围绕呼吸系统、消化系统、抗感染、儿童用药等重点治疗领域进行在研产品线布局。公司在研产品储备丰富，形成了较强的产品迭代能力。截至本上市保荐书出具日，在研项目有 58 个，其中消化系统 13 个，呼吸系统 11 个，抗感染 7 个，儿童用药领域 3 个，其它类 24 个。其中 1 类新药有 3 个，2 类新药有 3 个。公司正在研发的项目及其进展情况如下：

序号	治疗领域	名称	适应症	注册分类	研发阶段	申报/预计申报时间	同品种国内上市数量(企业)	同品种通过一致性评价数量(企业)
1	消化系统	复方聚乙二醇电解质散(III)	用于大肠内窥镜检查和大肠手术前处置时的肠道内容物的清除	化药4类	药学研究	2021年	1 (IPSEN Consumer HealthCare)	-
		富马酸沃诺拉赞片+原料	消化性溃疡和胃食管反流病	化药3类	药学研究	2022年	-	-
		碳[13C]-尿素片+原料	幽门螺杆菌检测	化药3类	药学研究	2022年	1 (北京海德润医药集团有限公司)	-
		铝镁加咀嚼片	中和胃酸药	化药3类	完成立项	2022年	-	-
		铝镁加混悬液	中和胃酸药	化药4类	完成立项	2022年	1 (扬州一洋制药有限公司)	-
		西甲硅油乳剂+原料	用于胃肠道胀气,造影剂悬液的添加剂	化药4类	完成立项	2022年	2 (江苏汉晨药业有限公司、Berlin-Chemie AG)	-
		美沙拉嗪肠溶片+原料	溃疡性结肠炎、节段性回肠炎	化药3类	药学研究	2022年	1 (葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司)	-
		盐酸阿考替胺片+原料	功能性消化不良	化药3类	药学研究	2023年	-	-
2	呼吸系统	吸入用盐酸左沙丁胺醇溶液+原料	哮喘、慢性阻塞性肺病	化药3类	药学研究	2021年	1 (健康元药业集团股份有限公司)	-
		吸入用硫酸沙丁胺醇吸入溶液+原料	哮喘、慢性阻塞性肺病	化药4类	药学研究	2021年	4 (上海信谊金朱药业有限公司、GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. 等)	-
		吸入用异丙托溴铵溶液+原料	慢性阻塞性肺病	化药4类	药学研究	2021年	2 (山东京卫制药有限公司、Boehringer Ingelheim Pharma GmbH)	-

序号	治疗领域	名称	适应症	注册分类	研发阶段	申报/预计申报时间	同品种国内上市数量(企业)	同品种通过一致性评价数量(企业)
							& Co. KG)	
		吸入用复方异丙托溴铵溶液	哮喘和慢性阻塞性肺疾病	化药4类	药学研究	2021年	2 (健康元药业集团股份有限公司、SCS Boehringer Ingelheim Comm.V)	-
		吸入用盐酸氨溴索溶液	急慢性呼吸道疾病,如急性慢性支气管炎、肺炎等引起的痰液粘稠、排痰困难	化药4类	药学研究	2021年	1 (Hanmi Pharm.Co.,Ltd.)	-
		孟鲁司特钠片	哮喘的预防和长期治疗	化药4类	完成立项	2022年	5 (四川大冢制药有限公司等、Merck Sharp & Dohme B.V.等)	2 (上海安必生制药技术有限公司、石药集团欧意药业有限公司)
		多索茶碱注射液+原料	本品用于支气管哮喘、喘息性慢性支气管炎及其他支气管痉挛引起的呼吸困难	化药4类	药学研究	2022年	>10 (瑞阳制药有限公司、重庆药友制药有限公司等)	-
3	抗感染	注射用硫酸艾沙康唑鎊+原料	侵袭性真菌感染,如侵袭性曲霉菌病(IA)和侵袭性毛霉菌病(IM)	化药3类	药学研究	2023年	-	-
		奥硝唑注射液	硝基咪唑类抗生素	化药4类(原化药6类)	审评审批	2015年	5 (河北仁合益康药业有限公司、国药集团国瑞药业有限公司等)	-
		溴夫定片+原料	带状疱疹	化药4类	药学研究	2021年	1 (Berlin-Chemie AG)	-
		巴洛沙韦片+原料	抗病毒药/流感	化药3类	药学研究	2023年	-	-

序号	治疗领域	名称	适应症	注册分类	研发阶段	申报/预计申报时间	同品种国内上市数量(企业)	同品种通过一致性评价数量(企业)
4	儿童用药	恩替卡韦颗粒	乙肝首选药	化药2类	审评审批	2019年	-	-
		多库酯钠颗粒	便秘	化药2类	完成临床前研究	2024年	-	-
		琥珀酸亚铁颗粒(儿童型)	抗贫血(IDA)	化药2类	完成立项	2023年	-	-
5	其他类	硫辛酸注射液	糖尿病周围神经病变引起的感觉异常	化药4类(原化药6类)	审评审批	2014年	>10 (北京四环科宝制药有限公司、STADAPHARM GmbH 等)	-
		复合磷酸氢钾注射液	用于完全胃肠外营养疗法中作为磷的补充剂	化药4类(原化药6类)	审评审批	2014年	8 (百正药业股份有限公司、山西普德药业有限公司等)	-
		维D钙咀嚼片	用于妊娠和哺乳期妇女、更年期妇女、老年人、儿童等的钙补充剂,并帮助防治骨质疏松症。	化药4类(原化药6类)	审评审批	2014年	1 (A&Z Pharmaceutical, Inc.)	-
		氟马西尼注射液	用于逆转苯二氮草类药物所致的中枢镇静作用	化药3类	药学研究	2020年	>10 (瑞阳制药有限公司、福安药业集团宁波天衡制药有限公司)	-
		右旋布洛芬干混悬剂+原料	解热镇痛	化药3类	药学研究	2021年	-	-
		重酒石酸间羟胺注射液+原料	防治急性低血压	化药3类	药学研究	2021年	>10 (上海禾丰制药有限公司、上海福达制药有限公司等)	-
		替格瑞洛片+原料	本品用于急性冠脉综合征患者	化药4类	药学研究	2021年	8 (石药集团欧意药业有限公司、深圳信立泰	5 (深圳信立泰药业股份有限

序号	治疗领域	名称	适应症	注册分类	研发阶段	申报/预计申报时间	同品种国内上市数量(企业)	同品种通过一致性评价数量(企业)
							药业股份有限公司等)	公司、南京正大天晴制药有限公司等)
		酮咯酸氨丁三醇注射液+原料	关节炎(特别是 RA、OA)和各种炎症引起的疼痛	化药3类	药学研究	2022年	6 (成都倍特药业股份有限公司、四川美大康佳乐药业有限公司等)	-
		盐酸贝尼地平片+原料	原发性高血压	化药4类	药学研究	2022年	3 (山东华素制药有限公司、Kyowa Hakko Kirin Co.,Ltd.等)	-
		舒更葡糖钠注射液+原料	麻醉术后肌松药	化药4类	药学研究	2023年	1 (Merck Sharp & Dohme Limited)	-
		乾清颗粒	感冒	中药1类	临床研究	2023年	-	-
		左卡尼汀口服溶液+原料	慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏。	化药4类	药学研究	2022年	8 (湖南明瑞制药有限公司、ALFASIGMA S.p.A.等)	-
		地夸磷索钠滴眼液+原料	用于经诊断为伴随泪液异常的角结膜上皮损伤的干眼患者	化药4类	药学研究	2023年	1 (Santen Pharmaceutical Co.,Ltd.)	-
		瑞巴派特滴眼液	治疗干眼	化药3类	药学研究	2023年	-	-
		HND-1	抗肿瘤、类风湿性关节炎(RA)	化药1类	临床前研究	2028年	-	-
		HND-2	抗肿瘤、类风湿性关节炎(RA)	化药1类	临床前研究	2028年	-	-

备注：按新注册分类审评通过的视同通过一致性评价

(3) 一致性评价工作情况

公司根据国家药监局一致性评价相关政策法规的要求，结合产品特点及市场情况，布局分批开展一致性评价工作，共分2个阶段。

(1) 第一阶段已开展品种

序号	药品名称	批准文号	一致性评价工作进展	同类药品通过一致性评价情况	同类药品首家通过一致性评价时间	同类药品申报一致性评价情况
1	聚乙二醇4000散	国药准字H20052078	已批准	已有4家同类药品通过一致性评价(我司为第3家)、1家进口原研	2018.12.25	已有4家同类药品申报一致性评价
2	蒙脱石散	国药准字H20093089	已批准	已有14家同类药品通过一致性评价(我司为第7家)、1家地产化	2018.6.22	已有24家同类药品申报一致性评价
3	磷霉素氨丁三醇散	国药准字H20034043	已批准	仅我司1家通过一致性评价、1家原研进口(颗粒)	2020.6.12	已有3家同类药品申报一致性评价
4	枸橼酸铋钾胶囊	国药准字H20033756	已申报	无同类药品通过一致性评价	-	仅有我司1家申报一致性评价
5	琥珀酸亚铁片	国药准字H20133230	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
6	双氯芬酸钠缓释片	国药准字H20067776	待申报	已有1家同类药品通过一致性评价	2020.1.7	已有1家同类药品申报一致性评价
7	胶体果胶铋胶囊	国药准字H20043253	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
8	胶体果胶铋干混悬剂	国药准字H20052104	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
9	吗替麦考酚酯胶囊	国药准字H20080016	待申报	已有1家同类药品通过一致性评价、1家地产化产品, 1家进口原研	2020.5.15	已有3家同类药品申报一致性评价
10	泮托拉唑钠肠溶片	国药准字H20059019	待申报	无同类药品通过一致性评价、1家进口原研	-	已有2家同类药品申报一致性评价
11	硝苯地平缓释片	国药准字H20084558	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价

序号	药品名称	批准文号	一致性评价工作进展	同类药品通过一致性评价情况	同类药品首家通过一致性评价时间	同类药品申报一致性评价情况
12	兰索拉唑肠溶片	国药准字 H20084414	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
13	法罗培南钠颗粒	国药准字 H20080152	待申报	无同类药品通过一致性评价、1家原研进口	-	无同类药品申报一致性评价
14	多库酯钠片	国药准字 H20080620	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
15	二甲双胍格列吡嗪片	国药准字 H20090082	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
16	吸入用乙酰半胱氨酸溶液	国药准字 H20183186	待申报	无同类药品通过一致性评价	-	无同类药品申报一致性评价
17	米力农注射液	国药准字 H20203078	待申报	除1家进口药品外，无其他同类药品通过一致性评价	-	1家申报一致性评价

注：表中统计至 2020 年 6 月 14 日

固体制剂：

公司已有蒙脱石散、聚乙二醇 400 散、磷霉素氨丁三醇散三个品种通过了仿制药一致性评价；枸橼酸铋钾胶囊仿制药一致性评价目前正在审评中。

双氯芬酸钠缓释片、硝苯地平缓释片、琥珀酸亚铁片（免 BE）、吗替麦考酚酯胶囊、泮托拉唑钠肠溶片、胶体果胶铋胶囊 6 个品种已基本完成相关药学评价工作、拟进入临床评价阶段；除胶体果胶铋胶囊因需做有效性临床，预计 2024 年完成一致性评价注册申请外，其他品种预计将于 2021 年完成仿制药一致性评价的注册申请；

还有兰索拉唑肠溶片、法罗培南钠颗粒、多库酯钠片、二甲双胍格列吡嗪片等几个品种启动一致性评价工作。

无菌制剂：

吸入用乙酰半胱氨酸溶液的一致性评价的药学研究工作已经基本完成，预计

可在 2020 年年内完成申请注册；公司新近获生产批件的米力农注射液的一致性评价工作已经启动，计划 2022 年申请注册。

(2) 第二阶段拟开展品种

序号	药品名称	批准文号	同类药品通过一致性评价情况	同类药品首家通过一致性评价时间	同类药品申报一致性评价情况
1	盐酸甲氯芬酯胶囊	国药准字 H20093897	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
2	硝酸毛果芸香碱片	国药准字 H20100117	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
3	复方磷酸氢钠片	国药准字 H20040207	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
4	小儿碳酸钙 D3 颗粒	国药准字 H20193005	除 1 家进口药品外，无其他同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
5	吗替麦考酚酯分散片	国药准字 H20070280	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
6	泮托拉唑钠肠溶胶囊	国药准字 H20064069	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
7	胶体酒石酸铋胶囊	国药准字 H20084326	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
8	盐酸甲氯芬酯分散片	国药准字 H20080768	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
9	维生素 E 烟酸酯胶囊	国药准字 H20063191	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
10	茴拉西坦胶囊	国药准字 H20066685	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价
11	醋氨己酸锌胶囊	国药准字 H20093401	无同类药品通过一致性评价		无同类药品申报一致性评价

注：表中统计至 2020 年 6 月 14 日

待第一阶段品种完成一致性评价注册申报后，第二阶段品种根据竞争对手和市场情况逐步启动，预计，公司既有化学药物固体制剂的仿制药一致性评价工作可在 2025 年前后全部完成。

后续按照原化药注册分类批准的仿制药（即未按照一致性评价标准申请的）仿制药，均规划在获得仿制药注册批件之后，适时启动一致性评价工作。

6、研发投入

公司历来重视自主技术的升级创新，保持新产品研发上市对公司业务发展的推动作用，在研发管线布局方面巩固现有优势产品领域，并计划加大资金投入开

展新药研发工作。报告期内公司研发投入情况具体如下：

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
研发投入	4,542.64	2,561.53	1,519.62
营业收入	82,464.89	61,324.81	37,487.42
研发投入占营业收入比例	5.51%	4.18%	4.05%

报告期内，公司研发投入金额持续快速增长，研发投入占比在公司收入规模大幅增加的基础上仍持续提升。

(四) 近三年主要财务数据和财务指标

1、资产负债表主要数据

单位：万元

项目	2019 年 12 月 31 日	2018 年 12 月 31 日	2017 年 12 月 31 日
资产总计	85,144.47	73,201.65	62,631.90
其中：流动资产	39,598.04	29,058.50	20,886.34
固定资产	36,008.83	37,110.53	34,357.97
无形资产	4,140.00	4,273.23	4,295.46
负债总计	29,827.48	27,376.77	24,249.96
其中：流动负债	26,867.96	24,724.28	21,596.65
所有者权益	55,316.98	45,824.88	38,381.93
其中：归属母公司的所有者权益	55,316.98	45,824.88	38,381.93

2、利润表主要数据

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年度	2017 年度
营业收入	82,464.89	61,324.81	37,487.42
营业利润	12,772.69	10,422.87	5,603.12
利润总额	12,765.36	10,412.09	7,174.06
净利润	11,601.10	8,848.94	5,975.86
其中：归属于发行人股东的净利润	11,601.10	8,848.94	5,975.86
扣除非经常性损益后归属于发行人股东的净利润	10,936.98	6,724.80	4,241.10

3、现金流量表主要数据

单位：万元

项目	2019 年度	2018 年	2017 年
经营活动产生的现金流量净额	11,666.27	6,479.91	5,624.70
投资活动产生的现金流量净额	-2,521.20	-4,001.16	-3,762.39
筹资活动产生的现金流量净额	-3,566.28	-4,022.18	791.60
现金及现金等价物净增加额	5,574.82	-1,522.15	2,646.30

4、主要财务指标

财务指标	2019 年/ 2019 年末	2018 年/ 2018 年末	2017 年/ 2017 年末
流动比率（倍）	1.47	1.18	0.97
速动比率（倍）	0.76	0.62	0.51
资产负债率（母公司）	32.17%	36.65%	38.39%
资产负债率（合并）	35.03%	37.40%	38.72%
应收账款周转率（次/期）	10.36	10.79	11.16
存货周转率（次/期）	1.48	1.56	1.87
息税折旧摊销前利润（万元）	15,385.42	12,814.52	9,267.81
归属于公司普通股股东的净利润（万元）	11,601.10	8,848.94	5,975.86
扣除非经常损益后归属于公司普通股股东的净利润（万元）	10,936.98	6,724.80	4,241.10
研发投入占营业收入的比例	5.51%	4.18%	4.05%
每股经营活动产生的现金流量（元）	1.66	0.92	0.80
每股净现金流量（元）	0.79	-0.22	0.38
归属于公司普通股股东的每股净资产（元）	7.87	6.52	5.46

（五）发行人存在的主要风险

1、市场风险

（一）市场竞争风险

目前，我国药品生产企业数量众多，市场集中度较低，市场竞争激烈，而且，随着我国医药市场的不断开放，国外优势医药企业、优势产品将更多地进入国内市场，加之国家宏观政策引导的医药企业兼并、重组正加速行业整合步伐，医药市场的竞争格局正发生着深刻的变化。尽管公司目前产品线较为丰富、产品结构

基本均衡、建立了一定的仿制药、改良型新药的研发能力，但重点产品销售仍面临国内外其他医药企业的激烈竞争。公司如不能继续强化自身综合业务优势，进一步丰富产品结构，进一步提高企业的研发能力，公司将面临医药市场竞争加剧、自身竞争优势弱化引致的相关风险。

（二）产品中标价格下降的风险

药品作为与人民健康保障关系重大的特殊商品，其价格受国家政策影响较大。随着国家医改的统筹推进，由国家医保局主导的国家集采+省级集采模式正在逐步替代传统的省级招标挂网模式，这意味着药品价格形成机制正在发生质的变化。质量（一致性评价）+成本（原料制剂一体化）的优势成为仿制药品的生存前提，仿制药品价格的合理回归已是必然趋势。加上卫健委加速推动的基药广覆盖政策（三级医院 60%、二级医院 80%、基层医疗机构 90%的基药占比要求），将进一步扩大进入基药目录的仿制药产品的市场份额，以量换价，以保障民众的基本用药的需求。

因此，公司大部分产品在未来调整价格不可避免。未来公司只能通过原料药的配套优势获取更大的市场份额，并通过同步削减销售费用，来对冲公司药品价格下降的风险，减少价格下降对公司盈利能力与持续经营能力的影响。

（三）原材料供应及价格波动风险

公司原料药生产成本中，原材料占比较大，如生产胶体果胶铋的果胶与硝酸铋，生产泮托拉唑钠的苯并咪唑与吡啶盐酸盐等。尽管目前原材料市场供应充足，但长期看，其市场出现阶段性波动风险因素始终存在：如环保因素、石油价格波动因素、安全风险因素等等，需要建立合理的安全库存应对原材料供应短期波动风险。

同样，化药制剂产品的原材料也面临同样的压力，部分中药制剂产品所需的中药材则随人力成本上升呈总体上涨态势。报告期内，公司产品的直接材料占主营业务成本的比例较高。如果未来市场供求关系出现异常变化导致公司所需原材料的价格出现大幅增长或短缺，而公司又不能有效转移或解决原材料价格波动的压力，将在一定程度上影响到公司的盈利水平。

2、经营风险

（一）产品质量控制的风险

质量是企业核心生命线。公司严格按照 GMP 规范要求，建立了产品质量管理体系，严格按照相关技术标准、运行标准规范对药品生产、检验、仓储等实施质量全流程管理，确保每批产品的生产过程受控、产品质量符合国家质量标准。由于发行人产品线较长，各项产品生产工艺复杂程度不一，生产过程控制难以避免偏差的出现，风险管控的压力始终存在：如公司采购原辅料的批间差异、生产人员、设备、环境的一致性控制影响、药品存储运输等过程中出现因某些偶发因素等，均可能给产品质量带来风险，并可能由此带来被监管部门处罚的风险，对公司的市场信誉造成损害，进而对公司的持续经营造成重大不利影响。

（二）资产、业务规模扩大引致的管理风险

公司在发展过程中，已积累了一批管理人才、技术人才及市场营销人才，形成了初步的人才梯队，人才团队发展状况与公司目前发展规模基本适应。但本次发行完成后，随着募集资金投资资金的到位、募投项目的逐步实施，公司资产规模将大幅增加，业务规模亦将随之扩大，公司对各类专业人才与管理人才的需求将大幅增加。因此，公司将在一定程度上面临各层次专业人才与管理人才的瓶颈压力。如果公司人力资源规划、投入、以及在人才引进、培养、管理等环节脱节，不能有效化解公司快速成长所面临的人力资源瓶颈，将对公司生产经营构成不利影响，从而制约公司发展。

（三）经销商管理风险

公司在销售方面采取配送商、连锁直供和经销商相结合的方式，销售范围覆盖全国大部分省、自治区及直辖市。公司产销规模的进一步扩大及营销网络的逐步扩建完善对经销商的日常管理及风险控制提出了更高的要求。如果经销商发生经营不善、违法违规等行为，或者与公司发生纠纷、合作终止等情形，可能对公司的产品销售与市场推广产生负面影响。

（四）实际控制人不当控制的风险

本次发行前，公司实际控制人黄本东通过华纳医药控制公司 53.08% 的股份，

并担任公司董事长，处于实际控制地位。公司已经制定了“三会”议事规则、《关联交易管理办法》、《对外投资管理办法》等一系列内控制度，并建立独立董事制度，但不能排除其可能利用控制地位对公司经营决策、财务决策、重要人事任免等进行不当控制或干涉，损害公司及其他股东的利益。

（五）医药行业许可证被取消或无法展期的风险

根据相关法律法规的规定，医药生产企业的经营活动需向有关政府部门申请并取得诸多许可证及执照，主要包括药品生产许可证、药品注册批件等。该等证书有效期届满时公司需接受有关部门的重新评估，以延续公司该等证书的有效期。如公司在检查或评估当中未能持续满足相应的行政许可重续条件，在相关执照、认证登记有效期届满时不能及时换领新证或更新登记，或无法在规定时间内获得产品批准文号的再注册批件，公司将不能够继续生产有关产品，从而对公司正常生产经营构成不利影响。

（六）GMP 认证取消后因检查不符合标准规范而停产的风险

2019年12月1日，新的《药品管理法》正式实施。药品GMP认证正式退出历史舞台。取消GMP认证标志着国家食品药品监督管理局监管职能的转变与监管思路的厘清，由认证监管逐渐转向日常监管，更加注重全过程监管，药品生产企业将面临更加常态化和严苛的检查。在GMP认证取消趋势的近两年，飞行检查的频次明显增多，已显示出常态化趋势，检查力度日益趋严。公司作为药品生产企业在未来会面临日益频繁的飞行检查，需要在日常生产活动中更加严格地按照质量标准规范生产药品，否则将面临因检查生产不符合标准规范而停产的风险。

（七）国家基药目录和国家医保目录调整的风险

公司主导产品多数进入了国家基药目录或国家医保目录。国家基药目录是医疗机构配备使用药品的依据，并要求根据医院等级按照986的标准配置基药占比；因此，列入国家基药目录能让药品拥有更广的市场覆盖面，从而促进销量增长。国家基药目录和医保目录会不定期根据药品更新换代、使用频率、疗效及价格等因素进行调整。因此，不能完全排除公司相关产品被调出目录而影响其销售的情形出现。如公司开发的新产品或新适应症未被列入目录或已列入目录中的产

品或适应症被调出目录，则可能导致该产品或适应症的销售不能快速放量或者销售额出现波动。

（八）限抗政策导致产品受限的风险

针对抗菌药物滥用所造成的危害，自 2011 年开始，我国启动了对抗菌药物临床处方运用的专项整治，并陆续出台了规范抗菌药物使用的各项监管政策。这些政策的实施，促进了抗菌药物市场的合理回归。随着国内抗菌药临床使用规范度的提升，抗菌药物的临床处方趋于合理，抗菌药物滥用现象已得到初步控制，抗菌药物市场的发展趋势已趋于稳定。

公司在销的抗菌类药物产品有磷霉素氨丁三醇散、克霉唑阴道片、法罗培南钠颗粒及左奥硝唑片，均为口服抗菌药物，相对注射剂而言，受“限抗令”的冲击较小。但随着未来抗菌药物临床应用规范度的进一步提升，公司生产的抗菌药物销售收入存在下降的风险。

（九）主要产品被纳入国家或各地重点监控产品目录的风险

国家卫健委于 2019 年 7 月 1 日发布《关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）的通知》，随后各地方卫健委根据国卫办医函（2019）558 号要求制定了重点监控合理用药目录。第一批国家重点监控合理用药目录名单共包含了 20 种药品，且国家医保目录（2019 版）已将该批药品移出了国家医保目录，导致相关产品市场销售额受到影响。

目前公司尚不存在被纳入国家及各地重点监控合理用药目录的药品品种，但随着国家医药监管政策的变化以及公司新产品的持续推出，不排除未来公司产品可能被纳入重点监控产品目录而导致公司产品销售收入出现下滑的风险。

3、行业政策变化的风险

医药行业是关系国计民生的一个特殊行业，受关注程度、受监管程度较高；药监局、卫健委、医保局等部门分工协作，对药品从研发、生产、流通、使用、支付等的各个环节进行监管。因此，企业的发展与政策环境的调整变化关系密切。

近些年，国家陆续出台了《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见》《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》《国务院办公厅

关于进一步深化基本医疗保险支付方式改革的指导意见》《4+7 城市药品集中采购文件》《联盟地区药品集中采购文件》《全国药品集中采购文件》《关于开展第二批国家组织药品集中采购和使用工作的通知》以及《关于印发按疾病诊断相关分组付费国家试点城市名单的通知》等政策意见，促进我国医药市场的集约、规范、健康、有序发展。目前，我国正处于上述各项行业政策全面实践时期，随着这些政策的贯彻、落实，将对医药行业的市场供求关系、企业的经营模式、产品技术研发及药品价格形成机制产生较大影响。若公司不能采取有效措施应对医药行业政策的重大变化，不能提高自身的核心竞争力，公司的生产经营有可能受到重大不利影响。

4、环境保护风险

保护环境是每一个企业和公民的基本义务。公司主营业务中原料药生产、中药提取等，均属于对环保治理配套设施要求较高、对治理人员专业要求较严格的领域，公司本着对社会负责的态度，严格按照国家有关环保法规及相应标准规划建设饱和的配套设施，配备专业技术人员，组建有效的组织架构展开科学治理，并取得了较好的成效。报告期内未受到任何环保处罚。但随着新《环境保护法》的正式施行，国家治理理念进一步提升，企业主体责任得到更进一步的落实，公司对环保治理的投入将会持续增加，以适应不断提升的环保治理规范要求。治理成本的增加将可能对公司盈利能力产生影响。

5、技术风险

（一）核心技术人员流失的风险

人才是公司最核心的资源，研发团队是公司持续创新和后续研发的重要基础。一个稳定、高素质的技术人才团队是维持公司核心竞争力的重要保障。截至 2019 年 12 月 31 日，公司拥有研发及技术人员 187 人。若公司不能维持核心技术人员团队的稳定性，并不断吸引优秀技术人员加盟，公司可能无法保持技术竞争优势。如果公司未来存在核心技术人员流失的情况，将会对公司的正常经营、研发进展、市场竞争力及未来发展产生不利影响。

（二）核心技术泄密风险

公司作为高新技术企业，掌握了一系列核心技术，如核心技术外泄，将给公司带来一定的经营风险。为此，公司采取了一系列措施防止核心技术外泄，比如与核心技术人员签署《保密协议》及《竞业限制协议》，严格规定了技术人员的保密职责；加强日常经营管理中保密制度建设，积极加强知识产权保护等。尽管公司采取了上述防范措施，但未来如果公司保密制度未能得到有效执行，或者出现重大疏忽、恶意串通、舞弊等行为而导致公司的核心技术泄露，将对公司的核心竞争力产生风险，从而给公司带来直接或间接的经济损失。

（三）一致性评价风险

2016年3月，国务院办公厅印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（以下简称“《意见》”），对已批准上市的仿制药质量和疗效一致性评价工作作出部署。《意见》要求，“化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，凡未按照与原研药品质量和疗效一致原则审批的，均须开展一致性评价。”

2018年12月28日，国家药监局发布了《国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2018年第102号），根据《公告》提出的合理调整相关工作时限和要求，“化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药，自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在3年内完成一致性评价”。

公司已经根据《意见》、《公告》精神，在国家药监局一致性评价办公室所颁布的相关技术政策指导下，全面启动了公司相关产品的一致性评价工作。公司已有蒙脱石散、聚乙二醇4000散、磷霉素氨丁三醇散三个产品通过仿制药一致性评价；枸橼酸铋钾胶囊已完成评价注册申请；琥珀酸亚铁片（免BE）、双氯芬酸钠缓释片、硝苯地平缓释片、吗替麦考酚酯胶囊、泮托拉唑钠肠溶片、胶体果胶铋胶囊、吸入用乙酰半胱氨酸溶液（免BE）等产品已完成相关药学评价研究，进入BE或临床评价阶段，将陆续完成注册申请；还有法罗培南钠颗粒、多库酯钠片、兰索拉唑肠溶片、二甲双胍格列吡嗪片等产品启动一致性评价研究工作。公司在售产品的一致性评价已分期分批全面展开。但是一致性评价工作时间紧、任务重、投入集中，未来3年是公司一致性评价集中投入期，尽管有政府一致性评价专项资金补贴，但也难免会对公司当期费用造成较大压力，进而对公司

的盈利能力造成影响。

（四）新药研发的风险

仿制药、改良型新药的研发一般需要经历前期论证研究、实验室研究、生产中试研究、临床试验、注册申请等环节，如果顺利的话，一个仿制药从立项到注册批准的周期一般在 4-5 年左右，且国内目前仿制药的注册成功率相较欧美而言更低；投资周期长、投资风险大等现实情形均不可忽视。如果是创新药物，其研发内容更多，所需要消耗的资金更大、研发周期更长、试验结果的不确定性更高、投资风险敞口更大。加上产品注册成功并不意味着市场的成功，因此，公司面对新药研发的高投入、长周期、不确定性，对未来经营业绩的可持续增长存在较大影响。

6、财务风险

（一）原材料价格波动风险

公司原料药生产成本中，原材料占比较大，如生产胶体果胶铋的果胶与硝酸铋，生产泮托拉唑钠的苯并咪唑与吡啶盐酸盐等。尽管目前原材料市场供应充足，但长期看，其市场出现阶段性波动风险因素始终存在：如环保因素、石油价格波动因素、安全风险因素等等，需要建立合理的安全库存应对原材料供应短期波动风险。

同样，化药制剂产品的原材料也面临同样的压力，部分中药制剂产品所需的中药材则随人力成本上升呈总体上涨态势。报告期内，公司产品的直接材料占主营业务成本的比例较高。如果未来市场供求关系出现异常变化导致公司所需原材料的价格出现大幅增长或短缺，而公司又不能有效转移或解决原材料价格波动的压力，将在一定程度上影响到公司的盈利水平。

（二）偿债能力下降的风险

为满足市场对公司产品日益增长的需求，公司自 2014 年开始逐步启动中药制剂及配套 5,000 吨中药材提取加工建设项目一期工程、年产 1,000 吨高端原料药生产基地项目一期工程等一系列重大工程建设，这些项目所需资金量较大，工程周期较长，主要通过自有资金的方式进行投入，公司面临一定的偿债压力。公

公司一直讲求诚信经营，重信誉、守信用，重视维系银企关系，与多家银行建立了良好的合作关系。但随着募集资金投资项目建设实施及公司产销规模逐步扩大，公司资金需求将进一步增加，若未来公司所需资金不能得到有效、及时补充，公司发展可能面临一定的偿债风险。

（三）应收账款发生坏账的风险

报告期内，随着公司业务规模的扩大和药品销售的增长，公司应收账款呈现上升趋势，2017年至2019年各期末应收账款账面价值分别为3,920.47万元、7,441.51万元和8,477.28万元，未来随着公司销售收入的增长，应收账款余额可能会进一步增加，若客户因各种原因不能及时或无能力支付货款时，公司将面临发生坏账的风险，对公司业绩和生产经营产生不利影响。

（四）税收优惠政策变动风险

公司在2011年、2014年、2017年被连续认定为高新技术企业，报告期内公司享受高新技术企业所得税优惠政策，企业所得税减按15%税率计缴。根据国家现行的税收优惠政策和公司目前的经营状况，在可预见的未来公司享受的税收优惠具有可持续性。但若未来国家调整高新技术企业的相关优惠政策，或其他原因导致公司不再符合高新技术企业的认定条件，公司将无法继续享受企业所得税优惠税率，从而对经营业绩和盈利水平产生不利影响。

（五）市场推广费进一步增加导致盈利能力下降的风险

为促进公司业务规模的持续成长，老产品市场份额的提升与新产品的市场导入、推广，均将会使公司的专业化推广费用进一步增加。如果公司产品推广目标不能有效达成，或销售增长规模不能消化市场推广费用的增加，将会对公司的盈利水平和未来发展产生不利影响。

7、募投项目风险

（一）募集资金投资项目实施风险

公司本次的募集资金投资项目包括“年产1,000吨高端原料药物生产基地建设项目（一期）续建”、“年产1,000吨高端原料药物生产基地建设项目（二期）续建”、“年产30亿袋颗粒剂智能化车间建设项目”、“中药制剂及配套质量

检测中心建设项目”、“药物研发项目”五个项目。相关项目在实施过程中，存在宏观经济形势或国家政策法规发生重大变化、相关产品市场需求、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异或自然灾害等的可能性，从而使公司的相关项目面临终止、停滞或无法按计划实施的风险。

（二）产能增加与新产品上市后的销售风险

公司的募投项目实施后，将进一步增加现有各种产品的产能。公司已对募投项目进行了审慎的研究，并聘请专业机构进行了可行性研究。根据目前我国药品市场的快速增长趋势及上述产品的市场供求状况，公司通过进一步丰富各产品群系列、拓宽拓深市场营销渠道、加强药品营销及学术推广力度等一系列措施，能够保证各生产线建设项目完成后新增产能顺利地和市场消化。但是市场环境的变化具有不确定性，因此公司新增产能存在市场营销风险。项目达产后，如果公司开拓市场的措施不能适应市场变化的需要，则面临一定的产品销售风险，有可能导致产能过剩、产品销售不畅、产能空置等情况，进而导致募投项目的投资回报、收入规模和盈利水平的增长不及预期。

（三）固定资产折旧增加导致利润下降的风险

公司本次募集资金投资项目涉及较大规模的生产基地建设及其他资本性支出，新增的固定资产主要为机器设备。募集资金投资项目实施完工后，随新建项目投产，公司销售市场逐步开发，项目分年达产利润逐步体现，但公司固定资产及年计提资产折旧金额也将大幅度增加。因此，项目建设完成后，新增的固定资产折旧对当期利润可能存在不利影响。

（四）净资产收益率下降的风险

2017年、2018年和2019年公司归属于公司普通股股东（扣除非经常性损益后）的加权平均净资产收益率分别为11.98%、15.71%和21.78%。本次发行完成后，公司净资产将比报告期末有显著提升，由于募集资金投资项目尚需要时间进行建设，项目收益不能立刻显现，公司全面摊薄净资产收益率将有所下降，因此公司存在发行后净资产收益率下降的风险。

8、发行失败风险

根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施管理办法》，发行人预计发行后总市值未达到本招股说明书中明确选择的市值与财务指标上市标准的，应当中止发行。公司本次发行拟适用《上市规则》第 2.1.2 条第（一）项之上市标准：“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近两年净利润均为正且累计净利润不低于人民币 5,000 万元，或者预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

本次公开发行的结果将受到证券市场整体情况、投资者对公司的价值判断、投资者对本次发行方案的认可程度等多种因素的影响，本次发行存在认购不足或者发行后总市值未能达到预计市值上市条件而发行失败的风险。

二、本次发行情况

股票种类	人民币普通股（A 股）		
每股面值	人民币 1 元		
发行股数	不超过 2,350 万股	占发行后总股本比例	不低于 25%
其中：发行新股数量	不超过 2,350 万股	占发行后总股本比例	不低于 25%
股东公开发售股份数量	-	占发行后总股本比例	-
发行后总股本	不超过 9,380 万股		
每股发行价格	【】元/股		
发行市盈率	【】倍（按照【】年经审计的扣除非经常性损益前后孰低的归属于母公司股东的净利润除以本次发行前总股本计算）		
	【】倍（按照【】年经审计的扣除非经常性损益前后孰低的归属于母公司股东的净利润除以本次发行后总股本计算）		
发行前每股净资产	7.85 元/股（不含少数股东权益，以 2019 年 12 月 31 日经审计的净资产和发行前总股本计算）	发行前每股收益	1.54 元/股（按照 2019 年度经审计的扣除非经常性损益前后孰低的归属于母公司股东的净利润除以本次发行前总股本计算）
发行后每股净资产	【】元/股（不含少数股东权益，以【】年【】月【】日经的审计净资产加上预计募集资金净额和发行后总股本计算）	发行后每股收益	【】元/股（按照【】年度经审计的扣除非经常性损益前后孰低的归属于母公司股东的净利润除以本次发行前总股本计算）

发行市净率	【】倍（按照发行价格除以发行前每股净资产计算）
	【】倍（按照发行价格除以发行后每股净资产计算）
发行方式	采用网下向询价对象询价配售和网上资金申购定价发行相结合的方式，或采用中国证监会、上海证券交易所等监管部门认可的其他发行方式
发行对象	本次发行对象为符合资格的询价对象和在上海证券交易所人民币普通股（A股）证券账户上开通科创板股票交易权限的符合资格的自然人、法人及其他机构（国家法律、行政法规、所适用的其他规范性文件及公司须遵守的其他监管要求所禁止者除外），中国证监会或上海证券交易所另有规定的，按照其规定处理
承销方式	余额包销
拟公开发售股份 股东名称	-
发行费用的分摊 原则	-
募集资金总额	【】万元
募集资金净额	【】万元
募集资金投资项目	年产 1000 吨高端原料药生产基地（一期）项目续建
	年产 1000 吨高端原料药生产基地（二期）项目续建
	年产 30 亿袋颗粒剂智能化车间建设项目
	中药制剂及配套质量检测中心建设项目 药物研发项目
发行费用概算	承销保荐费用：【】 审计及验资费用：【】 律师费用：【】 用于本次发行的信息披露及发行手续费用：【】

三、保荐代表人、项目协办人及项目其他组成员情况

本保荐机构指定薛冰、瞿孝龙作为本次发行的保荐代表人,指定彭鹏为发行人本次发行的项目协办人。保荐代表人、项目协办人和项目组人员的保荐业务执业情况如下:

薛冰：从业证书编号 S0800114090012。本项目保荐代表人。律师、金融法硕士。主持或经办的项目包括南新制药、九典制药、华凯创意 IPO 项目；尔康制药非公开发行、武钢股份公司债券、湖北联投公司债券、数字认证新三板挂牌、嘉禾生物新三板挂牌项目等。

瞿孝龙：从业证书编号 S0800712100011。本项目保荐代表人。注册会计师、经济学学士。拥有多年的证券研究和投资银行业务经验，先后担任银鸽投资（600069）非公开发行股票的项目协办人；担任保龄宝（002286）、利民股份

(002734)、盐津铺子(002847)、科创信息(300730)首次公开发行项目保荐代表人；担任亚光电子(300123)重大资产重组项目主办人。

彭鹏：注册会计师，具有一般证券执业资格，本项目协办。五年以上投资银行业务经验，西部证券投资银行华南部总监。从业项目经验包括：南新制药(688189)、华致酒行(300755)等科创板、创业板首次公开发行股票并上市项目；华凯创意(300592)和九典制药(300705)的持续督导工作；新亚胜(项目负责人)、巴罗克、汇杰股份等新三板挂牌项目。同时具备多年会计师事务所工作经验，作为主要项目人员参与审计的上市公司项目有梦洁家纺、多喜爱、现代投资等。

项目组其他成员：赵真、杨珂、刘俊瑶

四、保荐人与发行人的关联关系、保荐人及其保荐代表人是否存在可能影响公正履行保荐责任情形的说明

保荐机构不存在下列可能影响其公正履行保荐职责的情形：

(一) 保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方持有或者通过参与本次发行战略配售持有发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况；

(二) 发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方持有保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况；

(三) 保荐人的保荐代表人及其配偶，董事、监事、高级管理人员，持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份，以及在发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方任职的情况；

(四) 保荐人的控股股东、实际控制人、重要关联方与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方相互提供担保或者融资等情况；

(五) 保荐人与发行人之间的其他关联关系。

五、保荐人对发行人是否就本次证券发行上市履行相关决策程序的说明

（一）董事会

2020年5月28日，公司召开第二届董事会第五次会议，审议通过了公司申请首次公开发行股票并在科创板上市的相关议案。

（二）股东大会

2020年6月12日，公司召开2020年第一次临时股东大会，审议通过了关于公司首次公开发行股票并在科创板上市的相关议案。

综上，本保荐人认为，发行人本次公开发行股票并在科创板上市已获得了必要的批准和授权，履行了必要的决策程序，决策程序合法有效。

六、保荐人对发行人是否符合科创板定位的专业判断

保荐机构通过对公司主要产品和所处行业发展趋势、生产经营和财务状况、研发投入和核心技术等方面进行核查，并对以下方面进行了重点分析与核查：①公司的核心技术情况；②公司研发体系的情况；③公司的研发成果情况；④公司的竞争优势情况；⑤公司技术成果有效转化为经营成果的情况；⑥公司服务于经济高质量发展、服务于创新驱动发展战略、服务于可持续发展战略、服务于供给侧结构性改革的情况。

经核查，保荐机构认为，公司产品面向国家医疗健康领域重大需求，具有核心技术和持续创新能力，具备将技术成果有效转化为经营成果的条件，经营稳健，成长性良好。

保荐机构认为，公司符合《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》等法律、规范性文件以及《上海证券交易所科创板企业上市推荐指引》中对于科创板企业的定位要求。

七、保荐人对公司是否符合上市条件的说明

华纳药厂股票上市符合《公司法》《证券法》和《上海证券交易所科创板股

票上市规则》规定的上市条件：

（一）发行前公司股本总额为人民币 7,030 万元，发行后股本总额为人民币 9,380 万元，本次发行后华纳药厂股本总额不低于人民币 3,000 万元；

（二）本次公开发行股份总数为 2,350 万股，占发行后股份总数的 25.00%，公司公开发行的股份不低于本次发行后股份总数的 25%；

（三）市值及财务指标

1、市值结论

综合华纳药厂报告期内外部股权融资估值、可比上市公司比较法、收益法得到的评估结果，华纳药厂预计市值不低于 10 亿元。

2、财务指标

发行人 2018 年、2019 年扣除非经常性损益后的净利润分别为 6,724.80 万元、10,936.98 万元，累计扣除非经常性损益后的净利润为 17,661.78 万元；公司 2019 年营业收入为 82,464.89 万元。

3、标准适用判定

依据《上海证券交易所科创板股票发行上市审核规则》《上海证券交易所科创板股票上市规则》等相关法律法规，发行人选择具体上市标准如下：（一）预计市值不低于人民币 10 亿元，最近两年净利润均为正且累计净利润不低于人民币 5000 万元，或者预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元。

综上所述，发行人满足所选择的上市标准。

本次股票发行申请尚需上海证券交易所审核并由中国证监会作出同意注册决定。

八、保荐人按照有关规定应当承诺的事项

（一）保荐人已按照法律法规和中国证监会及上海证券交易所的规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解了发行人

经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序，已具备相应的保荐工作底稿支持，同意推荐发行人证券发行并上市，并据此出具本上市保荐书。

(二) 保荐人有充分理由确信发行人符合法律法规及中国证监会有关证券发行上市的相关规定。

(三) 保荐人有充分理由确信发行人申请文件和信息披露资料不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。

(四) 保荐人有充分理由确信发行人及其董事在申请文件和信息披露资料中表达意见的依据充分合理。

(五) 保荐人有充分理由确信申请文件和信息披露资料与证券服务机构发表的意见不存在实质性差异。

(六) 保荐人保证所指定的保荐代表人及本保荐机构的相关人员已勤勉尽责，对发行人申请文件和信息披露资料进行了尽职调查、审慎核查。

(七) 保荐人保证保荐书与履行保荐职责有关的其他文件不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏。

(八) 保荐人保证对发行人提供的专业服务和出具的专业意见符合法律、行政法规、中国证监会的规定和行业规范。

(九) 保荐人自愿接受中国证监会依照《证券发行上市保荐业务管理办法》采取的监管措施。

九、对公司持续督导期间的工作安排

事项	安排
(一) 持续督导事项	在本次发行股票上市当年的剩余时间及以后3个完整会计年度内对发行人进行持续督导。
1、督导发行人有效执行并完善防止大股东、其他关联方违规占用发行人资源的制度	1、强化发行人严格执行中国证监会和上海证券交易所有关规定的意识，督导发行人有效执行并进一步完善已有的防止大股东、其他关联方违规占用发行人资源的制度； 2、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况
2、督导发行人有效执行并完善防止高级管理人员利用职务之便损害发行人	1、督导发行人有效执行并进一步完善已有的防止高级管理人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度；

事项	安排
利益的内控制度	2、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况。
3、督导发行人有效执行并完善保障关联交易公允性和合规性的制度，并对关联交易发表意见	1、督导发行人有效执行并进一步完善关联交易决策权限、表决程序、回避情形等工作规则； 2、督导发行人及时向保荐机构通报将进行的重大关联交易情况，保荐机构将对关联交易的公允性、合规性发表意见； 3、督导发行人严格执行有关关联交易的信息披露制度。
4、督导发行人履行信息披露的义务，审阅信息披露文件及向中国证监会、上海证券交易所提交的其他文件	1、督导发行人严格按照《公司法》《证券法》及《上海证券交易所科创板股票上市规则》等有关法律、法规及规范性文件的要求，履行信息披露义务； 2、在发行人发生须进行信息披露的事件后，审阅信息披露文件及向中国证监会、上海证券交易所提交的其他文件。
5、持续关注发行人募集资金的使用、投资项目的实施等承诺事项	1、督导发行人执行已制定的《募集资金管理制度》等规定，保证募集资金的安全性和专用性； 2、持续关注发行人募集资金的专户储存、投资项目的实施等承诺事项。
6、持续关注发行人为他人提供担保等事项，并发表意见	1、督导发行人严格按照中国证监会和上海证券交易所所有文件的要求规范发行人担保行为的决策程序； 2、要求发行人对所有担保行为与保荐人进行事前沟通。
（二）保荐协议对保荐人的权利、履行持续督导职责的其他主要约定	按照保荐制度有关规定积极行使保荐职责；严格履行保荐协议、建立通畅的沟通联系渠道。
（三）发行人和其他中介机构配合保荐人履行保荐职责的相关约定	会计师事务所、律师事务所持续对发行人进行关注，并进行相关业务的持续培训。
（四）其他安排	无

十、保荐人认为应当说明的其他事项

无其他需要说明的事项。

十一、保荐人对本次股票上市的推荐结论

西部证券作为华纳药厂本次证券发行上市的保荐机构，遵循诚实守信、勤勉尽责的原则，根据法律、法规和中国证监会及上海证券交易所的有关规定，对发行人进行了充分的尽职调查。经过审慎核查，保荐机构认为，华纳药厂申请其股票上市符合《公司法》《证券法》及《上海证券交易所科创板股票上市规则》等法律、法规及规范性文件的有关规定，其股票具备在上海证券交易所科创板上市的条件，同意推荐华纳药厂的股票在上海证券交易所科创板上市交易，并承担相关保荐责任。

请予批准！

（以下无正文）

(此页无正文,为《西部证券股份有限公司关于湖南华纳大药厂股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之上市保荐书》之签字盖章页)

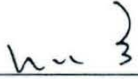
项目协办人: 
彭 鹏 2020年 6月22日

保荐代表人: 
薛 冰 2020年 6月22日


瞿孝龙 2020年 6月22日

内核负责人: 
倪晋武 2020年 6月22日

保荐业务负责人: 
范江峰 2020年 6月22日

保荐机构总经理: 
何 方 2020年 6月22日

保荐机构董事长、法定代表人: 
徐朝晖 2020年 6月22日

