

中信证券股份有限公司

关于海创药业股份有限公司

首次公开发行股票并在科创板上市之

上市保荐书

保荐人（主承销商）



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

广东省深圳市福田区中心三路8号卓越时代广场（二期）北座

二〇二一年四月

声 明

保荐人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或释义与《海创药业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》中一致。

目 录

一、发行人基本情况	3
二、本次发行情况	36
三、保荐代表人、项目协办人及其它项目组成员情况	37
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职责情形的说明	38
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	39
六、保荐人对发行人是否符合科创板定位的专业判断	40
七、保荐人对公司是否符合上市条件的说明	40
八、保荐机构按照有关规定应当承诺的事项	41
九、对公司持续督导期间的工作安排	42
十、保荐机构认为应当说明的其他事项	43
十一、保荐机构对本次股票上市的推荐结论	43

上海证券交易所：

海创药业股份有限公司（以下简称“海创药业”、“发行人”、“公司”）拟申请首次公开发行股票并在科创板上市。中信证券股份有限公司（以下简称“中信证券”、“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》（以下简称“《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、发行人基本情况

（一）发行人基本情况概览

公司中文名称：	海创药业股份有限公司
公司英文名称：	Hinova Pharmaceuticals Inc..
注册资本：	人民币 74,255,598 元
法定代表人：	Yuanwei Chen（陈元伟）
成立日期：	2013 年 2 月 5 日
公司住所：	四川省成都市高新区科园南路 5 号蓉药大厦 1 栋 4 层附 2、3 号
邮政编码：	610041
联系电话：	028-85058465
传真号码：	028-85058465
公司网址：	www.hinovapharma.com
电子信箱：	ir@hinovapharma.com

公司证券事务部负责信息披露和投资者关系管理事务，负责人为董事会秘书代丽和证券事务代表李霞、李太笃。

（二）主营业务

海创药业是一家基于氘代技术和 PROTAC 靶向蛋白降解等技术平台，以开发具有重大临床需求的 Best-in-class（同类最佳）、First-in-class（国际首创）药物为目标的国际化创新药企业。

公司专注于肿瘤、代谢性疾病等重大治疗领域的创新药物研发，秉承“创良药，济天下”的战略理念，以为患者提供安全、有效且可负担的药物为重点，致力于研发与生产具有全球权益的创新药物。

公司注重研发创新,拥有一支由国家级人才专家 YUANWEI CHEN(陈元伟)博士带领的多位资深海归博士组成的,具有多个新药成功开发经验和国内外知名药企从业经历的研发团队。公司核心技术团队对癌症和代谢性疾病等多个重大疾病的机理具有深入研究和理解,在靶标选择、化合物设计、生物模型设计、临床前研究、临床方案设计及临床研究等方面具有丰富经验和科学敏感性。成立至今,公司凝聚技术优势,逐步自主构建并完善了氘代药物研发平台、PROTAC 靶向蛋白降解技术平台、靶向药物发现与验证平台及先导化合物优化筛选平台四大核心技术平台,具体如下:(1)氘代药物研发平台——该平台拥有包括氘代药物发现、氘代位点选择、氘代药物设计、优化与工艺研究等技术,在氘代药物立项、筛选及临床路径开发上具备丰富的经验。截至 2021 年 3 月 31 日,公司自主申请了氘代相关专利 84 项,其中授权 22 项。该平台上,公司拥有 HC-1119、HP530 等多项重大创新药物,其中 HC-1119 正同步开展两个临床 III 期试验;(2)PROTAC 靶向蛋白降解技术平台——PROTAC 技术利用双功能小分子靶向降解目标蛋白,被认为是生物医药领域的革命性技术,可靶向不可成药靶点及解决药物耐药性问题。公司 2016 年开始进行 PROTAC 药物研发,在解决 PROTAC 分子的稳定性、口服生物利用度、PK 方面已积累了较丰富的经验,目前已有多个品种在临床前研究阶段。公司在研产品 HP518 是一个作用于 AR、治疗耐药性前列腺癌的 PROTAC 药物,具有良好的口服 PK 特性,目前正处于 IND 申报研究阶段,预计 2021 年进入临床试验阶段。(3)靶向药物发现与验证平台——该平台系公司面向重大未满足临床需求药物研发的技术基础。基于存在未被满足临床需求的病症,通过文献调研以及大数据分析,公司可寻找新的致病机制及其相关的靶点,建立疾病模型,并通过高通量筛选及虚拟筛选等手段来实现对于先导化合物的发现。在此平台上,公司积累了有效的体内外筛选模型,可对靶点以及先导化合物进行发现与验证;(4)先导化合物优化筛选平台——该平台拥有基于结构化学与计算机辅助药物设计相结合的药物研发体系,通过该平台能高效完成候选化合物(PCC)的筛选和确定。

截至 2021 年 3 月 31 日,依托于上述核心技术平台,公司通过自主研发与合作引进,构建了丰富的产品管线,共有 10 项在研产品。其中,1 项产品(HC-1119)正同步开展两个临床 III 期试验,包括全球多中心的临床 III 期试验和中国境内的

临床 III 期试验，1 项产品（HP501）已进入临床 II 期试验，1 项产品（HP558）已在欧洲完成临床 I 期试验，正在中国申报 IND、准备启动临床 II 期试验，3 项产品（如 HP518 等）正处于 IND 申报研究阶段，其中 HP518 预计 2021 年进入临床试验阶段，4 项产品处于临床前研究阶段。

其中进入临床试验阶段的产品管线及 PROTAC 管线情况如下：

治疗领域	产品名称	适应症	临床区域	研发进度	核心竞争优势	商业权益	备注
肿瘤	HC-1119	一线治疗： 转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）	美国、欧洲、加拿大、中国等区域	全球 III 期	HC-1119 为 AR 抑制剂，较恩扎卢胺具有以下优势：①有效性高；②安全性好；③病人依从性更好；④专利有效期更长。	全球	HC-1119 的研究被列入国家“重大新药创制”科技重大专项
		末线治疗： 阿比特龙/化疗后的 mCRPC	中国境内	中国 III 期			
代谢性疾病	HP501	一线治疗： 单药治疗-高尿酸血症/痛风	中国境内	中国 II 期	HP501 为 URAT1 抑制剂，具有以下优势：①有效性好；②安全性更高。	全球	/
肿瘤	HP558	食管癌	欧洲	欧洲 I 期，中国境内 IND 申报阶段	HP558 为 First-in-class 的生长因子共受体 CD44v6 抑制剂，具有以下优势：①可同时抑制肿瘤生长及转移；②与化疗药物联用表现出了良好的协同作用；③具有良好的安全性及耐受性；④单药治疗已初步观察到了疗效，并可进一步研究其联合用药的效果。	大中华区（中国大陆、香港、澳门及中国台湾）	/
肿瘤	HP518	标准治疗失败的 mCRPC	-	IND 申报研究阶段	HP518 是用于治疗耐药性前列腺癌的 AR PROTAC 分子，具有以下优势：①稳定性好；②具有良好的口服生物利用度；③降解 AR 活性高，DC ₅₀ 达到 pmol 级。	全球	/

截至 2021 年 3 月 31 日，公司已拥有 51 项专利授权，包括中国境内授权 27 项和境外授权 24 项。公司在肿瘤和代谢性疾病领域重点布局，重点搭建了氘代药物研发平台、PROTAC 靶向蛋白降解技术平台、靶向药物发现与验证平台与先导化合物优化筛选平台，形成了较强的研发优势和丰富的技术储备。

（三）核心技术

公司的核心技术来源于公司研发团队多年的研发积累，核心竞争力在于创新药物的研发能力，公司依托自主研发的氘代药物研发平台、PROTAC 靶向蛋白降解技术平台、靶向药物发现与验证平台、先导化合物优化与筛选平台和经验丰富的研发团队。公司能够在靶点发现与验证、先导化合物发现、药物分子设计、化学合成工艺及制剂开发和临床方案设计及开发等方面提升在研产品的成功率并且缩短药品研发周期。

公司主要核心技术平台情况如下：

1、氘代药物研发平台

（1）氘代技术简介

氘（Deuterium, D），或重氢，是氢（Hydrogen, H）自然存在的稳定同位素，已被用于药物研究。氘携带氢缺乏的中子，具有与氢类似的化学性质，但氘能与碳形成低频率且比与碳氢键更稳定、能承受化学或酶促裂解的化学键（即 C-D）。氘比氢有较小的摩尔体积（少 $0.140 \text{ cm}^3/\text{mol}$ ）和较低的亲脂性（ $\Delta\log\text{Poct} = -0.006$ ）。并且，氘比氢重 2 倍，C-D 键比 C-H 键短 $0.005 \text{ \AA}$ （ $1 \text{ \AA} = 1 * 10^{-10} \text{ m}$ ）。碳-氘键的低振动拉伸频率使其与碳-氢键相比基态能量更低，促使其在氧化反应中更稳定。

表：氢和同位素之间的物理化学差异

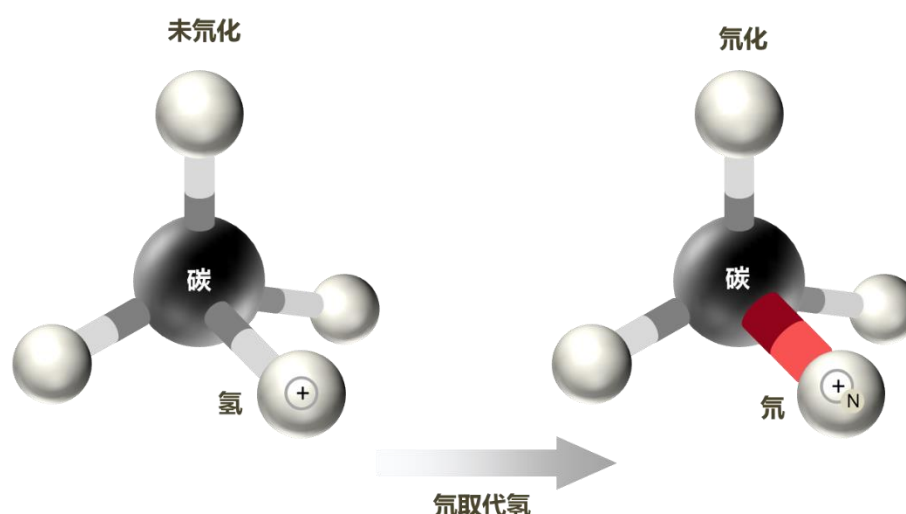
化学结构式	名称	自然界天然丰度	稳定性
${}^1_1\text{H} \equiv \text{H}$	氢	99.98%	稳定
${}^2_1\text{H} \equiv \text{D}$	氘	0.0156%	氢中最稳定同位素
${}^3_1\text{H} \equiv \text{T}$	氚	微量	有放射性 半衰期约为 12.3 年 β 衰变

数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

氘代技术最初期的研究在 1961 年证明了氘代 N-甲基氢对吗啡酶氧化的抑制作用，并从此广受制药界关注。由于碳-氢键的断裂是药物代谢过程中的共同特征，而碳-氘键的断裂更为困难，因此氘代化合物代谢速率变慢，可以增加活性药物的半衰期或/和暴露量，从而降低给药频率或给药剂量。这种替代还可以通过减少有毒代谢产物的形成来降低毒性。Reintern 或 McCarty 分别于 1976 年和

1978 年发布的专利证明了氕替代调节药物代谢¹。

图：氕代原理示意图



数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

（2）氕代药物的优势与其挑战性

1) 优势

氕代药物是将药物分子结构中特定位点的氢原子替换为氕原子的一类药物。此类药物改构的主要目的是在不损失药物活性的前提下，通过改善其药代动力学特征或/和代谢谱等，最终达到降低给药频率或给药剂量、提高患者服药依从性、减小药物不良反应最终使临床获益的目的。

氕代化合物是可以获得专利授权的全新药物。并非所有药物都适合进行氕代，成功对某药物进行氕代需要研发团队对氕代技术的深刻理解。氕代药物的优势可细分为以下几点：

①增加药物暴露量：第一个被 FDA 和 NMPA 批准上市的氕丁苯那嗪是丁苯那嗪的氕代化合物，用于治疗亨廷顿舞蹈病。氕代丁苯那嗪减缓酶代谢的速率，延长药物在体内作用的时间。氕代后，药物的半衰期从 2~8 小时延长至 9~10 小时。在保留疗效的情况下，氕代丁苯那嗪的给药剂量和给药频率均下降，且毒副作用减轻，患者的耐受性提高。

¹Reinhold, DF. Processes for asymmetric conversion of 3-fluoro-L-alanine and 2-deutero-3-fluoro-L-alanine to their D-isomers. 1976. USPTO 3,950,411** Pioneering example of drug deuteration many years ahead of later developments.

McCarty LP. Compositions and methods for anesthetizing an animal using deuterated analogues of halothane and chloroform. 1978 USPTO 4,069,346. ** Pioneering example of drug deuteration many years ahead of later developments.

②减少特定代谢产物，改善代谢谱：抗抑郁药帕罗西汀在体内可形成高活性的卡宾，卡宾可增加主要经 CYP2D6 代谢的药物在体内积蓄的风险，帕罗西汀的双氘代化合物难以被 CYP2D6 氧化，由此明显减少卡宾的形成，解除帕罗西汀与其他 CYP2D6 代谢药物间的相互作用。

③减少相互转化，稳定立体异构体：多种药物由手性分子构成，在合成时往往得到一对对映异构体组成的消旋体。不同对映异构体可能具有不同的药理学特性。例如沙利度胺，其（R）-异构体有镇静作用，而（S）-异构体具有致畸作用。通过消旋体拆分获得单一优选对映体可提高药物的有效性并降低其毒副作用。当手性中心还有氢原子时，对映异构体间转换速率较快，难以得到稳定的单一优选对映体，而利用氘取代手性中心的氢，可以稳定手性中心和优选对映体，减少构型互换。

④降低首过效应，增加口服生物利用度：右美沙芬与奎尼丁联用是用于治疗假性延髓情绪综合征。右美沙芬的肝首过效应较强，在体内经 CYP2D6 快速代谢为去甲基代谢产物，单用右美沙芬口服生物利用度较低，在强代谢者中生物利用度仅为 1%-2%。奎尼丁作为特异性 CYP2D6 抑制剂，与右美沙芬联用，可以减少右美沙芬的首过效应，从而增加其生物利用度。但奎尼丁造成的 CYP2D6 抑制作用及 QT 间期延长不良反应使该联用方法的应用受到一定程度的限制。临床试验阶段药物 AVP-786 是右美沙芬的氘代化合物，其改善了口服生物利用度，结果显示，在体外实验中，AVP-786 经 CYP2D6 的代谢速度相较右美沙芬降低了 3-5 倍。

2) 挑战性

药物有多种的给药形式，例如注射给药，口服给药，透皮给药等。不能首先进入肝脏进行代谢的药物则难以体现氘代效应。药物的清除有多种途径，代谢只是药物清除的一种形式。药物代谢又有 I 相代谢和 II 相代谢。氘代策略只适用于会发生 C-H 键断裂的 I 相代谢的情况。因此，氘代策略的适用范围有一定的局限性，并不是所有的药物都适于氘代。

药物的氘代位点有较大的不确定性。首先，一个药物分子并不是任何位点都适于进行氘代，必须在代谢敏感位点进行氘代才有可能产生同位素效应。对代谢

敏感位点的判定具有不确定性。其次，药物分子中 C-H 键在 CYP 酶催化下的断裂要历经多个步骤，只有在 C-H 的断裂为限速步骤时才有可能体现同位素效应。对 C-H 键的断裂是否为限速步骤的判断有不确定性。再其次，药物分子进行氘代后有可能会发生代谢途径的转移，即通过全新的代谢途径进行代谢，从而导致不能产生期望的氘代效应。是否会发生代谢转移是不可预期的，具有不确定性。

此外，在临床前动物研究中的氘代效应与临床研究中的相关性难以确定，是氘代药物开发中面临的最大挑战。

(3) 公司氘代药物研发平台的先进性

公司的氘代药物研发平台建立了包括氘代药物设计、筛选、合成、工艺和制剂研发、临床前评价、临床研发等一系列技术体系，并通过该技术平台建立了丰富的氘代药物产品管线，具体优势如下：

1) 具有丰富的氘代药物研发经验

公司形成了以具有多年新药研发经验专家领导的，以博士、硕士研究生人员为主体的研发团队。氘代策略并不适用于所有的化合物，正确的立项是项目成功的关键。公司研发团队建立了氘代项目药物设计、筛选、研发流程，在氘代项目评估，筛选，立项上积累了丰富的成功经验，研究开发的氘代药物已进入临床研究，形成了氘代药物的产品管线，具有持续性开发氘代药物的能力。

2) 可高效判断适于氘代的代谢敏感位点

氘代效应不是用 D 简单取代任何一个代谢相关 C-H 键的 H 就能发生的。因实际中影响生物系统的因素很多，氘代所导致的药代动力学改变一定程度具有复杂与不可预测性。公司研发团队对药物代谢、氘代特性有深刻的了解，能高效判断适于氘代的代谢敏感位点，提高研发效率。

3) 具有科学的氘代药物设计能力

公司研发团队在氘代药物研发平台上，结合可行有效的氘代位点选择，通过科学构思与理性策略，构建具有预期活性和更佳药代动力学的新化学实体分子。公司通过对氘代药物的作用机理的分析和理解，确定可值得开发的药物靶点，然后基于对靶点蛋白的深入理解、拟开发适应症的要求及氘代药物的特性，提出药

物分子的设计目标，建立了一套完整、简便的临床前评价体系，能够快速、精准地筛选出安全有效的氘代化合物。氘代药物的氘代效应从体外到体内、从动物到人体存在不可预见性，公司经过多年的理论探索和实践积累，已经形成成功率高、实用性强、研发速度快的氘代药物分子设计和发现技术。

4) 具有先进的氘代化合物合成技术

公司开发了一系列复杂氘代化合物合成技术，可实现快速、高效、低成本的氘代化合物合成，并以专利形式得到知识产权的保护。

5) 具有氘代药物临床开发的深刻理解

氘代化合物在保留药物疗效的同时，主要改变了药物在体内的代谢情况，因此临床研究重点在于对药代动力学性质的研究、找出与原药物相似血浆暴露量的用药剂量，从而可以快速推进氘代品种的临床研究进度。公司在开发 HC-1119 的过程中逐渐积累了氘代药物临床开发策略、针对氘代药物的特点与监管部门进行沟通的经验。公司用 HC-1119 的国内 I 期临床数据与 FDA 及 NMPA 沟通，将 HC-1119 快速推进至全球多中心临床 III 期研究及中国的临床 III 期研究阶段。

2、PROTAC 靶向蛋白降解技术平台

(1) PROTAC 技术简介

传统的小分子药物通过结合于靶蛋白，调节其功能而达到治疗疾病的目的。抑制蛋白质功能可以从基因水平上（DNA 编辑技术）、转录水平上（siRNA 和 ASO）以及蛋白水平上（抑制剂和 TPD）来实现。蛋白降解靶向嵌合体（Proteolysis targeting chimera, PROTAC）技术利用双功能小分子靶向降解目标蛋白（TPD），被认为是生物医药领域的革命性技术，可靶向不可成药靶点及解决药物耐药性问题。PROTAC 技术诞生于 2001 年，已广泛被用于生物医药的基础研究及药物开发。由于分子量相对较大，解决药物的口服生物利用度及稳定性一直是 PROTAC 药物研发面临的挑战。截至 2021 年 3 月 31 日，尚未有 PROTAC 药物上市，全球进入临床的 PROTAC 口服药物已有 5 个，分别为 ARV-110、ARV-471、CC-94676、CFT7455 和 KT-474。早期的临床数据已验证了 PROTAC 药物的有效性和安全性，在不久的将来，多个 PROTAC 药物有望获批上市，惠及患者。

传统小分子药物和单抗药物，都需持续占据靶蛋白的活性位点以阻断其功能，

属于“占位驱动（Occupancy driven）”，这类药物需要满足一定的剂量、足够长的半衰期、足够高的亲和力等条件，易引发副作用大、脱靶毒性和耐药性等问题。而 PROTAC 只是提供结合活性，促进靶蛋白与 E3 连接酶接近从而引发泛素化，进而促使靶点蛋白降解这一事件，属于“事件驱动（Event driven）”，不需要直接抑制目标蛋白的功能活性，药物也不需要与目标蛋白长时间和高强度的结合，因此可以靶向表面光滑缺乏小分子结合区域的蛋白，及很多无法用小分子调控或抗体无法到达的靶点。作为靶点蛋白的识别部分不需要具有抑制或激活靶点蛋白的功能，只要是能和靶点蛋白结合的配体分子就具有用于进一步开发成为 PROTAC 化合物的潜力。

几种典型药物类别体内作用机制的对比分析

药物类型	传统小分子药物	单抗药物	siRNA	PROTAC
细胞内靶点	√	X	√	√
全身给药	√	√	X	√
组织穿透性	√	弱	弱	√
靶向支架蛋白	X	√	√	√
消除致病蛋白	X	X	√	√
口服生物利用度	√	X	X	√
易于开发高效/ 高选择药物	弱	√	√	√
催化性机理	X	X	√	√
口服给药	√	X	X	√

数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

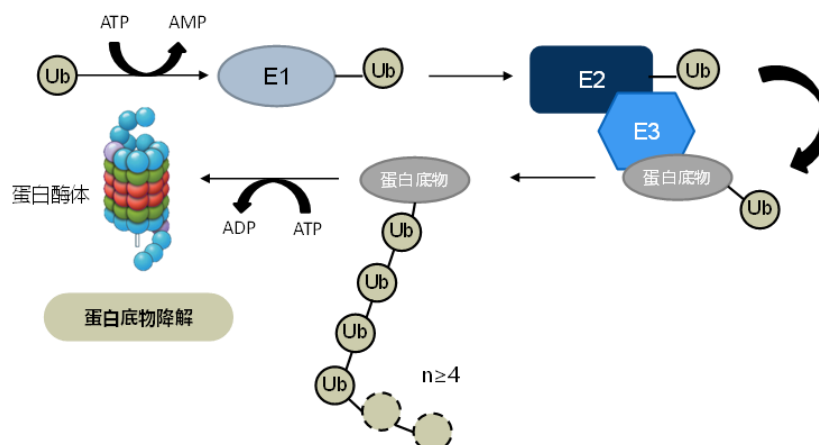
（2）PROTAC 技术的作用机理

1) 泛素-蛋白酶体系统（UPS）实现靶向蛋白降解的作用机理和步骤

PROTAC 技术的靶向蛋白降解功能是通过泛素-蛋白酶体系统（Ubiquitin-proteasome system, UPS）实现的，UPS 是细胞内蛋白质降解的主要途径之一。UPS 降解蛋白可以简单地分为三个步骤：首先，由一种泛素连接酶给目标蛋白加上泛素标签；经过多轮泛素化形成多聚泛素蛋白；多聚泛素蛋白被蛋白酶体识别并被降解。

泛素修饰是一个由 3 类酶进行的 ATP 依赖性过程。泛素激活酶（E1）与泛素（Ubiquitin, Ub）形成一个硫酯键，泛素是一种高度保守的 76-氨基酸蛋白质。

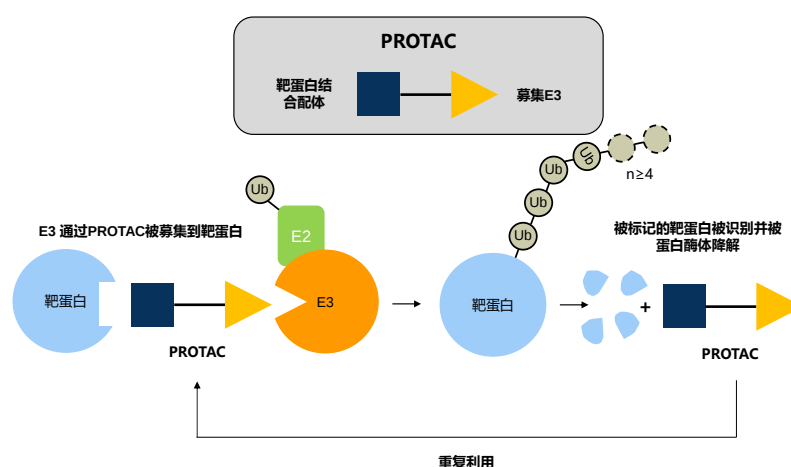
这种反应随后可使泛素与泛素结合酶（E2）结合，E2 再将泛素传递给相应的泛素连接酶（E3）。E3 连接酶可直接或间接地促进泛素转移到蛋白底物上，在泛素羧基端和底物蛋白上的赖氨酸残基之间形成异肽键，或转移到已与蛋白底物相连的泛素上形成多聚泛素链。蛋白酶体可识别和展开多聚泛素化底物，并将其降解为小肽。这种反应发生在蛋白酶体复合体的柱芯，肽键水解使用核心苏氨酸残基作为催化亲核体。



数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

2) 诱导实现泛素-蛋白酶体系统降解的方案和作用机理

一个 PROTAC 分子包括两个关键的结构域：与需要降解的靶蛋白特异结合的结构域和与 E3 泛素化连接酶结合的结构域，二者通过特定的连接体（linker）相连（如图）。PROTAC 分子通过上述两个关键结构域将需要降解的蛋白与 E3 泛素化连接酶拉近，促进靶蛋白的泛素化，而实现靶蛋白的降解。



数据来源：文献研究，弗若斯特沙利文分析

(3) PROTAC 技术的优势与其挑战性

1) PROTAC 技术的优势

PROTAC 分子具有选择性高、降解活性强等特点，利用 PROTAC 技术可以开发更多的药物靶点，解决药物的耐药性问题，具有广泛的应用前景。

①选择性高、降解活性强

PROTAC 分子要与靶蛋白、泛素连接酶形成三元复合物，在特定的构象条件下才能使靶蛋白泛素化及降解。有研究发现，小分子激酶抑制剂能不同程度抑制多种蛋白激酶的活性，但形成 PROTAC 分子后降解靶蛋白的选择性大大提高。由于 PROTAC 分子降解蛋白后能被循环利用因此催化活性大大提高。通常小分子抑制剂抑制活性 IC_{50} 在 nmol 级，而 PROTAC 分子 DC_{50} 能达到单位数的 nmol 级甚至 pmol 级。

②广泛的靶点蛋白和蛋白配体

研究显示，目前药物开发的靶点不到 20%，有高达 80% 的蛋白质靶点是传统药物研发手段无法干预的。原因之一是大多数蛋白质靶点缺乏能够直接参与蛋白质功能调节的结合腔。目前小分子药物主要通过与蛋白质中的活性结合腔结合，竞争性阻止内源性底物进入结合腔，从而达到阻断蛋白质功能的目的。但这种药物研发模式很难应用到缺乏相应结合腔的蛋白质中，且对于存在于细胞内部的蛋白质，目前也很难开发相应的抗体药物。靶向蛋白质降解可以通过靶蛋白表面上的任何结合位点介导，而不是局限于单个可识别的活性位点，因此更容易开发简单有效和选择性高的配体，使没有成药性的蛋白质具有成药价值。

人类蛋白质组中共有 600 多种 E3 连接酶（CRBN，VHL，IAP，MDM2，DCAF15，DCAF16，RNF114 等），其中只有不到 10 种被用于开发 PROTAC 药物。将配体库扩展到具有各种结构特性的 E3 连接酶，更深入地理解 E3 连接酶在疾病中的表达谱，系统地分析其成为配体的可能性，使 PROTAC 技术在药物开发中具有更广阔的空间。

③解决小分子药物的耐药性问题

传统的小分子抑制剂在疾病治疗中常会发生靶蛋白的代偿性增加或突变，从

而产生耐药性。PROTAC 分子通过降解靶蛋白，完全消除其功能，可以解决小分子抑制剂常出现的耐药性问题。例如：PROTAC 分子 MT-802 被验证可以有效克服依鲁替尼产生的耐药性。研究发现，80%的慢性淋巴白血病患者在接受依鲁替尼治疗后都会发生 C481S 突变，2018 年 Crew 研究组发现 MT-802 可有效克服这一耐药性；此外，目前已进入临床 II 期研究的 AR PROTAC 药物 ARV-110 已经证明在患者体内能有效降解恩扎卢胺治疗引起的带有突变的 AR，有望能解决恩扎卢胺治疗前列腺癌的耐药问题。然而，PROTAC 分子治疗本身是否会产生耐药性，有待进一步研究。

④除肿瘤治疗领域的其他领域的治疗潜力

除肿瘤外，PROTAC 还有应用于其他治疗领域的潜力。例如在病毒感染领域，NS3 蛋白已被证实是治疗丙型肝炎病毒（HCV）感染的重要靶点。PROTAC 分子 DGY-08-097 可以有效降解 NS3，不仅包括野生型 NS3，也包括 NS3 突变体。这些结果表明 PROTAC 技术可用于抗病毒治疗药物的研发。除此之外，PROTAC 还被发现潜在用于治疗神经退行性疾病的可能性。Tau 蛋白在神经元细胞中起着稳定微管、在蛋白运输中起着提供轨道并维持细胞形态的作用。Tau 失调使多种神经退行性疾病的特征，例如阿尔兹海默症和额颞叶痴呆。针对 Tau 降解的 PROTAC 代表性的降解物 QC-01-175 可以有效降解神经元中的野生型和突变 Tau。因此，用 PROTAC 降解 Tau 可能成为治疗神经退行性疾病的新策略。

2) PROTAC 技术的挑战性

尽管 PROTAC 技术用于药物开发具有广阔前景，但是对于该技术的临床应用，学术界仍然存在许多担忧。这些问题包括 PROTAC 药物是否脱靶、细胞通透性、口服生物利用度、分子稳定性和药物自身治疗产生的耐药性。另外，如何优化连接体的长度和组成等问题的存在也使得 PROTAC 化合物的优化较为困难。

（4）公司 PROTAC 靶向蛋白降解技术平台的先进性

公司对靶向蛋白降解技术具有深刻了解。公司的靶向蛋白降解 PROTAC 靶向蛋白降解技术平台整合了生物学、药物化学、计算化学等学科，公司可以快速评估 PROTAC 化合物的蛋白降解活性，设计目标化合物，结合药理学，药代动力学评估能力对 PROTAC 分子进行发现、筛选、优化和开发 PROTAC 药物。截

至 2021 年 3 月 31 日，已申请 PROTAC 技术境内外专利 10 项，获授权 2 项。具体优势如下：

1) PROTAC 药物发现团队经验丰富

公司在 2016 年即开始了靶向蛋白降解领域的探索，是中国最早开展 PROTAC 领域研究的团队之一。公司已经开展了多个 PROTAC 项目的研究，并成功开发口服 PROTAC 分子（HP518）进入 IND 申报研究阶段，在 PROTAC 领域积累了丰富的经验。

2) 可快速评估化合物的蛋白降解活性

经过研发团队在靶向蛋白降解领域的技术积累，公司建立了以酶联免疫吸附实验（ELISA）、蛋白质免疫印迹实验（Western blot）等技术快速评估化合物的蛋白质降解活性的能力。此外，公司针对化合物的蛋白质降解动力学、蛋白质降解机制研究建立了筛选评价体系，结合多种肿瘤细胞抑制实验，具备快速评估筛选 PROTAC 化合物的能力。

3) 高效的 PROTAC 分子设计、成药性筛选和优化

公司通过运用计算机辅助设计、虚拟筛选等现代手段，结合研发人员对 PROTAC 分子特性的理解，设计目标分子结构，使设计的化合物能够较快达到较高的蛋白降解活性，推动研发进程。公司还开发和储备了不同结构、不同长短的连接体化合物库。此外，公司建立了高效的药物优化体系，包括对 PROTAC 化合物的体外活性筛选、成药性理化性质的优化、体内药理学和药代动力学的评估、动物模型药效学评估等。

4) PROTAC 化合物的制剂研发经验

PROTAC 化合物由于分子量大、水溶性差，其制剂开发也极具挑战性。尽管目前 PROTAC 的文献很多，但其制剂开发方面的文献则寥寥无几。公司团队对 PROTAC 化合物的制剂进行了多方面的研究和探索，建立了辅料筛选和制剂处方优化流程，在 PROTAC 制剂方面积累了相当的经验。

3、靶向药物发现与验证平台

公司具有优秀的创新药物的研发能力。在新药研发过程中，关键环节是选择

最合适的靶点进行药物研发。一个好的靶点需要有效、安全且符合临床和商业需求，以及“可成药性”。公司的研发团队是由一批跨国公司中具有丰富经验的科学家组成，其中包括生物学、药物化学、药代动力学、药理学研究和临床等各方面的专家，具备扎实的科研理论基础、丰富的药物研发经验、前沿的国际视野，推进新药靶点的识别与验证，为产品管线的顺利研发奠定了基础。

通过靶向药物发现与验证平台，公司构建了一套多方位的药物项目评价体系和以生物学、药物化学、临床研究等多领域专家组成的团队，用以选择最合适的项目进行研发，从临床需求出发全方位评估和验证靶点。靶向药物发现与验证平台主要包括以下研究能力：未满足的临床需求评估能力；评估临床开发的可行性；生物学研究及化合物筛选能力；动物模型和临床上的概念验证能力；评估产品竞争性；评估商业上的可行性；先导化合物的发现和验证能力。

①未满足的临床需求评估能力：药物开发的最终目的是解决未被满足的临床需求。公司专注于布局肿瘤、代谢性疾病等领域，为市场尚未满足的临床需求提供治疗选择。在药物研发立项时，公司专注于与临床医生沟通，发现现有治疗手段的局限性，重点对存在未被满足临床需求的疾病领域进行研发攻关。

②评估临床开发的可行性：由于新药开发周期长、资金需求量大，在立项时还要提前考察药物临床开发的可行性。

③生物学验证能力：公司建立了生物化学、分子生物学、细胞生物学等实验平台，结合外部 CRO 动物模型对癌症和代谢性疾病领域的药物研发靶点能快速验证。

④评估产品竞争性：公司将对相同适应症全球同类的产品管线及里程碑产品情况进行分析，判断后来药物的竞争力。

⑤评估商业上的可行性：公司由内部团队和外部委托专业公司对新药未来的市场前景进行调研和评估。

⑦先导化合物的发现和验证能力：公司有生物团队和药物化学团队共同协作，运用多种现代手段发现先导化合物，包括基于文献的先导化合物的发现，通过筛选化合物库的先导化合物的发现，基于结构的化合物设计，基于片段的先导化合物的发现等。

公司用于化合物的发现与验证的主要技术手段包括：

①高通量筛选：高通量筛选可短时间内筛选出靶向亲和力高的化合物。

②虚拟筛选：虚拟筛选是基于专业的应用软件，从药效基团和分子建模进行化合物数据库虚拟筛选。开发 PROTAC 的一大挑战是从成千上万种有可能的化合物中找出与疾病相关的且可给药的 PROTAC 化合物，虚拟筛选有助于通过研发团队设定的分析目标选出特定的化合物。

③基于片段的药物发现：基于片段的药物设计可挑选有利的片段组合或延伸得到新药物分子，获得高活性的候选药物。

④基于结构的药化设计：基于结构的药物设计是从配体和靶点的三维结构出发，以分子识别为基础进行的药物设计。通过预测小分子与蛋白质靶标结合和计算两者的结合亲和力来支持苗头化合物的发现和结构优化。通过进行定向构效关系（QSAR）研究，对化合物的各种生物活性、毒性、药物的各种药代动力学参数和生物利用度以及分子的各种物理化学性质进行优化。

4、先导化合物优化筛选平台

公司的先导化合物优化筛选平台主要优化先导化合物的靶标特异性、选择性、安全性和药代动力学等特性，进而得到具备最佳性质的临床前候选化合物，具体情况如下：

（1）先导化合物的靶向的精准性以及靶向性

药物靶标指的是和药物分子相作用的生物靶点，当它和药物作用时能够产生对疾病的治疗效果。药物靶点包括蛋白质、核酸等生物大分子。药物靶标的发现和验证是药物发现过程中最重要的一步。

验证的范围从体外生物学研究到模拟疾病的全动物模型的体内验证，分析药物对生物标记物和蛋白表达等数据的影响，再到临床阶段对于靶标调节的验证。

（2）先导化合物的药代动力学、药效学以及体内外毒理学研究。优化先导化合物得到临床前候选化合物。选定的先导化合物一般还未达到临床前候选化合物的标准，还需要进一步的优化，通过先进的有机合成结合计算机辅助设计的方法，优化其靶标特异性、选择性以及它们的药代动力学和安全性等特性，同时保

持其有利特征，进而得到具备最好性质的临床前候选化合物。

（四）研发水平

1、研发投入情况

报告期内，公司研发投入情况如下：

单位：万元

项目	2020 年	2019 年度	2018 年度
研发投入	42,893.17	11,609.50	4,893.45
营业收入	-	422.65	356.19
占营业收入比例	不适用	2,746.84%	1,373.83%

注：公司核心产品均处于在研状态，尚未形成销售收入，研发投入占营业收入的比例不具有参考性。

2、正在研发的项目情况

截至本保荐书签署日，公司主要有 10 项在研产品，9 项是由公司自主研发的新药，1 项是合作引进新药。其中，HC-1119 的转移性去势抵抗性前列腺癌的末线治疗已于 2019 年获 NMPA 批准进入临床 III 期试验，预计于 2022 年提交 NDA；转移性去势抵抗性前列腺癌的一线治疗已于 2019 年获得 FDA 和 NMPA 批准进入全球多中心的临床 III 期试验，预计于 2023 年提交 NDA；HP501 的单药治疗高尿酸血症/痛风适应症已于 2020 年进入临床 II 期试验，预计 2021 年启动临床 III 期试验；HP558 是 First-in-class 的生长因子共受体 CD44v6 抑制剂，在欧洲已完成 I 期临床试验，正在中国申报 IND，预计 2021 年启动临床 II 期试验；HP518 是针对 AR 的 PROTAC 药物，能同时降解野生型 AR 和突变型 AR，有良好的口服生物利用度，具有解决前列腺癌耐药性的潜力，预计 2021 年进入临床试验阶段。

公司主要在研项目情况如下：

治疗领域	药品	技术来源	作用靶点	适应症	现阶段临床开发区域	研发阶段						重要里程碑
						临床前研究	IND申报	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	NDA 申请	
肿瘤	HC-1119	自主研发	AR	转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）	全球							预计 2023 年提交 NDA
				阿比特龙/化疗后的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）	中国							预计 2022 年提交 NDA
				转移性激素敏感性前列腺癌（mHSPC）	尚未开展							预计 2024 年提交 NDA
				非转移性去势抵抗性前列腺癌（nmCRPC）	尚未开展							预计 2024 年提交 NDA
				与 PARPi 联用：转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）	尚未开展							预计 2022 年启动 II 期
	HP558	合作引进	CD44v6	食管癌	尚未开展							预计 2021 年启动 II 期
	HP518 (Protac)	自主研发	AR	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）	尚未开展							预计 2021 年启动 I 期
	HC-X029 (Protac)	自主研发	AR-sv	标准治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌（mCRPC）的末线治疗	尚未开展							预计 2023 提交 IND
	HC-X035 (Protac)	自主研发	SHP2	KRAS 突变的癌症	尚未开展							预计 2023 提交 IND
	HP537	自主研发	CBP/p300	多发性骨髓瘤，急性髓性白血病，乳腺癌	尚未开展							预计 2022 提交 IND
	HC-X027	自主研发	BET	三阴乳腺癌、血液肿瘤、多发性骨髓瘤、骨髓纤维化症	尚未开展							预计 2023 提交 IND
	HP530	自主研发	FAK	胰腺癌、多种实体瘤	尚未开展							预计 2022 提交 IND

治疗领域	药品	技术来源	作用靶点	适应症	现阶段临床开发区域	研发阶段						重要里程碑
						临床前研究	IND申报	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期	NDA 申请	
代谢性疾病	HP501	自主研发	URAT1	单药治疗-高尿酸血症/痛风	中国							预计 2021 年启动 III 期
				联合 XO 抑制剂-高尿酸血症/痛风	尚未开展							预计 2022 年启动 II 期
				联合 XO 抑制剂-慢性肾病	尚未开展							预计 2022 年启动 II 期
	HP515	自主研发	THRβ	非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)	尚未开展							预计 2023 提交 IND

注：

1、HC-1119 是恩扎卢胺的氘代药物，恩扎卢胺已有充分的临床试验数据显示其有效性和安全性，目前批准的适应症有：化疗失败的 mCRPC，未经化疗的 mCRPC，转移的激素敏感性前列腺癌 (mHSPC) 和未转移的去势抵抗性前列腺癌 (nmCRPC)。结合氘代药物特性，公司计划在获得 HC-1119 针对 mCRPC 的 III 期数据后与监管机构沟通讨论，争取使 HC-1119 在无需进一步开展针对其他适应症的关键性临床试验 (Pivotal trial) 的情况下，获批恩扎卢胺已批准的所有适应症。因此针对适应症 nmCRPC 和 mHSPC，相应的研发进度与 mCRPC 一致，但标识为非实心箭头。

2、HC-1119 获得中国境内临床 I 期试验数据后，经 FDA 同意，直接进入临床 III 期，故临床 I 期及 II 期部分为虚线。

3、HC-1119 获得中国境内临床 I 期试验数据后，经中国药监部门同意，直接进入临床 III 期，故临床 II 期部分为虚线。

4、HC-1119 及 HP501 的联合用药临床研究 (HC-1119 与 PARP 抑制剂联用，HP501 与 XO 抑制剂联用) 可直接进入临床 II 期研究。因此相应的研发阶段标识为非实心箭头。

5、HP558 已在欧洲完成了 I 期临床试验研究，正与 NMPA 沟通，在中国启动临床 II 期试验。因此相应的研发阶段标识为非实心箭头。

（五）主要经营和财务数据及财务指标

1、主要经营情况

海创药业是一家基于氘代和 PROTAC 等技术平台，以开发具有重大临床需求的 Best-in-class（同类最佳）、First-in-class（全球首创）药物为目标的国际化创新药企业。公司建立了完善的研发及采购体系，随着公司在研管线的推进，生产和销售体系亦在逐步建设中。

2、主要财务数据及财务指标

报告期内，公司的主要财务指标如下：

主要财务指标	2020.12.31	2019.12.31	2018.12.31
流动比率（倍）	5.93	0.50	1.68
速动比率（倍）	5.93	0.50	1.68
资产负债率（合并）	16.98%	180.03%	53.14%
资产负债率（母公司）	17.01%	212.67%	54.02%
应收账款周转率（次）	-	-	-
存货周转率（次）	-	75.67	3.69
息税折旧摊销前利润（万元）	-48,767.82	-10,969.31	-3,720.67
归属于公司股东的净利润（万元）	-48,984.95	-11,170.46	-3,857.87
归属于公司股东扣除非经常性损益后的净利润（万元）	-45,592.38	-12,526.98	-5,219.83
研发投入占营业收入比例	-	2,746.80%	1,373.82%
每股经营活动产生的现金流量（元）	-3.28	-2.75	-2.13
每股净现金流量（元）	15.07	0.51	-0.23
归属于发行人股东的每股净资产（元）	13.28	-1.22	2.50

注：公司核心产品均属于在研状态，尚未形成销售收入，研发投入占营业收入比例不具有参考性。

上述财务指标计算公式如下：

- 1、流动比率=流动资产/流动负债；
- 2、速动比率=（流动资产-存货）/流动负债；
- 3、资产负债率=总负债/总资产；
- 4、应收账款周转率=营业收入/应收账款平均余额；
- 5、存货周转率=营业成本/存货平均余额；
- 6、息税折旧摊销前利润=净利润+企业所得税+利息支出+折旧费用+摊销费用；
- 7、研发投入占营业收入的比例=研发支出÷营业收入；
- 8、每股经营活动产生的现金流量=经营活动产生的现金流量净额/当期总股本；
- 9、每股净现金流量=现金及现金等价物净增加额/当期总股本；

10、归属于发行人股东的每股净资产=期末归属于发行人股东的净资产/当期总股本。

（六）发行人存在的主要风险

1、技术风险

（1）新药临床前及临床研究相关风险

新药研发过程包括临床前研究、临床试验和申请生产等阶段，新药研发具有周期长、投入大、影响因素多、风险高等特点。如公司临床前研究项目无法获监管部门批准、未取得临床试验批件、临床试验阶段项目未能按计划推进、临床试验阶段项目结果不达预期、申报生产阶段未获批准等，可能导致公司药物研发项目进展放缓、乃至研发失败的风险。

公司核心产品 HC-1119 目前正在中国和全球分别进行两项 III 期临床试验，HP501 正在中国进行临床 II 期试验。尽管 HC-1119 及 HP501 在临床前和前期临床试验中均表现出良好的安全性和有效性，但临床前研究及前期临床研究结果不能完全预示临床试验的最终结果。因此，HC-1119 及 HP501 是否能通过临床 III 期试验存在不确定性。

（2）药物注册审批风险

我国根据《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等规定严格实行药品注册制，禁止生产、销售未经批准的药品。药品注册流程程序复杂、耗时长、不确定性大，且近年来药品审批注册的政策不断发生变化，注册要求也不断提高。在提交新药注册申请后，监管部门可能会不认可临床试验相关数据的完整性、有效性以及临床试验的执行过程等；审批政策要求可能会出现变化导致研究结果不足以支持相关药品获批上市；监管部门对新药注册的审评力度和审批速度可能存在不确定性等。

综合考虑上述情况，公司在研药品在申请上市阶段均可能因各种原因导致无法按照预期时间通过审评审批甚至无法通过审评审批，从而影响公司在研药品实现商业化的进度及预期，对公司业务造成不利后果。

（3）药品生产风险

在公司研发生产基地正式投产运行之前，将委托具有 GMP 资质的药品生产企业生产临床用试验样品及未来的商业化生产。公司在建的研发生产基地及生产

设施须接受监管机构的持续监督和检查，并确保符合届时有效的 GMP 标准。创新药的商业化生产工艺复杂，对生产人员技术能力具备较高要求，未来在生产过程中还可能因为设备设施故障、人为失误、缺乏重要原材料或其他因素影响药品的正常规模化生产，导致公司无法提供足够并符合监管机构标准的商业化需求，进而造成公司产品的商业化可能出现重大延迟，并对公司的业务及经营业绩产生不利影响。

（4）技术升级及产品迭代风险

海创药业是一家基于氘代和 PROTAC 靶向蛋白降解等技术平台，以开发具有重大临床需求的 Best-in-class（同类最佳）、First-in-class（国际首创）药物为目标的国际化创新药企业。创新药物研发受人类对现有各类疾病及未来可能出现的新疾病的治疗需求影响，需要医药研发技术水平不断提升来共同推动。近年来生命科学和药物研究手段日新月异，未来有可能在公司药物治疗领域内诞生更具竞争优势的创新药物，取代公司在研药物，成为治疗诸如癌症、代谢类等病症的首选药物。这将会带来技术升级迭代风险，对公司新药研发产生重大冲击。具体包括：

对于发行人核心产品之一 HC-1119 而言，如果短期内出现其他未预知的重大技术突破，不排除存在发行人产品及 AR 抑制剂疗法被替代的风险；另外，长期来看，随着技术进步，不排除在 AR 抑制剂市场出现更好的产品或市场上出现更好的疗法使得发行人 HC-1119 甚至 AR 抑制剂疗法被替代的风险。

对于发行人另一核心产品 HP501 而言，如果短期内出现其他未预知的重大技术突破，不排除存在发行人产品及 URAT1 抑制剂疗法被替代的风险；另外，长期来看，随着技术进步，不排除在 URAT1 抑制剂市场出现更好的产品或市场上出现更好的疗法使得发行人 HP501 甚至 URAT1 抑制剂疗法被替代的风险。

（5）核心技术人员流失的风险

技术人才储备是药品研发和经营的核心竞争力之一，公司高度重视核心技术人员发掘培养，形成了 YUANWEI CHEN（陈元伟）、XINGHAI LI（李兴海）、WU DU（杜武）、樊磊、匡通滔及汪宗宝组成的核心技术团队。为了吸引及稳定人才队伍，公司可能需要提供更高薪酬、进行股权激励及其他福利，有可能对公

司短期内的财务状况及经营业绩产生一定不利影响。此外，目前企业间技术人才的争夺十分激烈，如果公司的核心人员出现流失以及相关技术泄密可能对公司研发及商业化目标的实现造成不利影响，从而可能对公司的生产经营和业务战略产生不利影响。

（6）知识产权风险

1）知识产权未能被有效保护的风险

公司主营业务属于创新药研发领域，其知识产权保护涉及多方面。虽然公司已经寻求通过在全球范围内提交专利申请以及结合使用商业秘密等方法来保护具有商业重要性的在研药品及技术，但不排除公司知识产权仍存在可能被侵害或保护不充分的风险。若公司无法为在研药品取得及维持知识产权保护，或所取得的知识产权保护范围不够广泛，第三方可能通过不侵权的方式开发与公司相似或相同的产品及技术并直接与公司竞争，从而对公司产品成功实现商业化的能力造成不利影响。

此外，由于发明专利申请程序耗时长且复杂、各国家（地区）专利审核政策不同、审查时间存在差异，以及相关专利的新颖性和创造性、实用性能否被审核认可等原因，公司正在申请的发明专利可能无法获得授权或无法按期获得授权，相关技术可能无法从专利角度获得有效保护。

2）侵犯第三方知识产权的风险

公司在研产品管线及相关技术可能存在公司目前并不知悉的第三方专利或专利申请，且因公司主营业务领域的动态发展，很可能会出现与公司业务方面有关的其他专利公布。一般而言，医药行业容易涉及专利及其他知识产权方面的诉讼、其他索赔及法律程序，公司存在被指控侵犯第三方专利权的风险。若第三方对公司提起的侵犯知识产权的索赔得到争议解决机构的支持，公司可能需要停止侵权药品的生产、销售并支付赔偿。

公司在研产品 HC-1119 等小分子候选新药为氙代药物。由于氙代药物是药物经过氙代后得到的，因此氙代药物涉及可能存在和对照药物专利及其知识产权方面的诉讼及其他索赔或法律程序的风险，公司无法完全排除因研发氙代药物相关技术产品可能产生的专利侵权而被竞争对手等相关方起诉的风险。若公司氙代

药物未来涉及专利纠纷，相关争议或诉讼可能会导致公司产生额外开支甚至支付赔偿，妨碍公司研发、生产或销售候选药物，进而可能对公司的新药研发速度业务及营业状况造成重大不利影响。

（7）临床试验受试者纠纷的风险

在药物临床实验中，受试者往往面对的是安全性及有效性尚未得到充分、有效验证的药物，不管如何控制试验的过程，受试者都不可避免地面临试验风险，若因临床试验造成受试者损害，则可能发生相应的赔偿纠纷。我国《药物临床试验质量管理规范》规定，“申办者应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证，并与临床试验的风险性质和风险程度相适应。但不包括研究者和临床试验机构自身的过失所致的损害。申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用，以及相应的补偿。”

对于由试验所需的药物、治疗或者检验而导致疾病、不良反应或者伤害的，试验医生和试验发起人将确定受试者的疾病、不良反应或者伤害是否由于试验的因素引起。临床试验机构会对参加临床试验的受试者提供与临床试验的风险性质和风险程度相适应的保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。虽然公司已为受试者购买了相应保险，且截至本保荐书签署日公司临床试验阶段尚未出现严重受试者损害导致的司法纠纷事件，但不排除未来可能因严重受试者损害导致公司被提起诉讼从而面临相关法律纠纷的风险。

2、经营风险

（1）市场竞争风险

公司进展最快的核心产品 HC-1119 属于 AR 抑制剂。截至本保荐书签署日，已有 AR 抑制剂同类药物在国内获批上市销售，并有多同类药物处于不同的临床试验阶段。HC-1119 获批上市销售后，不仅面临与上述品种的直接竞争，未来还将与原研品种各自化合物专利到期后的仿制药展开竞争。相比 HC-1119，已上市产品在市场推广、已纳入医保、医生用药习惯等方面的竞争优势，可能将加大发行人产品面临的市场竞争难度。此外，若 HC-1119 的临床进展和审批进度落后于其他竞品，或公司无法建立有效的商业化销售团队或委托专业的商业化团队

进行销售，产品的销售收入可能无法达到预期，从而对公司的业务、财务状况、经营业绩及前景产生不利影响。

（2）医药行业政策相关风险

医药产业是我国重点发展的行业之一，与人民生命健康高度相关。医药产业亦因此长期处于强监管状态，其监管部门包括国家及各级市场监督管理部门和卫生部门，其在各自的权限范围内，制订相关的政策法规，对医药行业实施严格监管。

随着中国医疗卫生体制改革的逐步推进、社会医疗保障体制的不断完善，医药行业政策亦将不断调整、优化，医疗卫生市场政策亦可能发生重大变化。如公司不能及时调整经营策略以适应医疗体制政策变化和医药行业监管规则，将对公司经营产生不利影响。

（3）药品价格政策调整风险

根据《中华人民共和国药品管理法》规定，依法实行市场调节价的药品，药品的生产企业、经营企业和医疗机构应当按照公平、合理和诚实信用、质价相符的原则制定价格，为用药者提供价格合理的药品。根据《关于印发推进药品价格改革意见的通知》（发改价格[2015]904号）规定，除麻醉药品和第一类精神药品外，取消药品政府定价，完善药品采购机制，发挥医保控费作用，药品实际交易价格主要由市场竞争形成。这一通知虽然取消了发改委价格司对药品制定最高零售限价的职能，但药品价格仍受到多种因素限制，包括患者临床需求、医生认知程度、医保支付标准、国家或地方政府招标采购机制及包括商业保险在内的第三方支付标准等，未来药品价格形成机制可能会出现进一步改革，最终格局尚存在不确定性。

根据《关于进一步规范医疗机构药品集中采购工作的意见》《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》等规定，现行药品招标采购与配送管理主要实行以政府主导、以省（自治区、直辖市）为单位的医疗机构网上药品集中采购模式。若未来公司药品参与各省（自治区、直辖市）集中采购，投标未中标或中标价格大幅下降，将可能对公司经营业绩产生不利影响。

此外，随着国家药价谈判、医保目录调整和带量采购等政策的相继出台，部

分药品的终端招标采购价格逐渐下降，各企业竞争日益激烈，公司未来上市药品可能面临降价风险，从而对公司未来的药品收入造成潜在负面影响。

（4）未被列入医保目录或被调出医保目录风险

列入医保目录的药品可由社保支付全部或部分费用，因此列入医保目录的药品更具市场竞争力。国家医保目录会不定期根据治疗需要、药品使用频率、疗效及价格等因素进行调整，且越来越注重药品的临床治疗价值。公司研发的新药将积极响应国家政策争取纳入国家医保目录，但公司无法确保产品能够进入医保目录，也无法保证医保报销水平，亦无法保证进入医保后降价幅度。如公司开发的产品上市后未被列入目录，或列入医保目录后被调出目录，则可能导致相应产品或适应症的销售不能快速放量增长或者销售额出现波动。

（5）核心产品 HC-1119 的竞争产品恩扎卢胺的化合物专利受到专利挑战，公司面临与恩扎卢胺仿制药发生潜在竞争的风险

根据公开信息查询，2018 年 10 月，上海复星医药（集团）股份有限公司旗下子公司上海复星星泰医药科技有限公司成功挑战了恩扎卢胺“二芳基乙内酰脲化合物”发明专利（ZL200680025545.1）。截至 2021 年 3 月 31 日，国家知识产权局网站显示该专利的法律状态为专利维持，目前尚未有公开信息显示专利权人对该等专利挑战提起行政诉讼或尚未取得行政诉讼的一审判决结果。

根据现行有效的《中华人民共和国专利法》，如果专利被国家知识产权局宣布专利无效，在专利权人通过行政诉讼驳回专利局宣告前，恩扎卢胺的原研厂商无法通过起诉其他仿制药企业来制止恩扎卢胺仿制药的上市销售。

截至 2021 年 3 月 31 日，国家药品监督管理局网站公示信息显示，国内已有 4 家公司进行恩扎卢胺软胶囊仿制药申请，公示的试验进程具体如下：

药物名称	公司名称	适应症	受理号	受理日期*
恩扎卢胺软胶囊	江苏豪森	晚期/转移性去势抵抗性前列腺癌	CYHS2000369	2020-06-02
恩扎卢胺软胶囊	齐鲁制药	去势抵抗性前列腺癌（CRPC），转移性去势敏感性前列腺癌（mCSPC）	CYHS2100268	2021-03-10

药物名称	公司名称	适应症	受理号	受理日期*
恩扎卢胺软胶囊	四川科伦	去势抵抗性前列腺癌（CRPC），转移性去势敏感性前列腺癌（mCSPC）	CYHS2100265	2021-03-10
恩扎卢胺软胶囊	沈阳红旗	已扩散或复发的晚期男性去势耐受前列腺癌	CYHS2100266	2021-03-10

虽然根据国家知识产权局网站查询，HC-1119 的竞争产品恩扎卢胺的化合物专利在中国将于 2026 年到期，但由于该专利目前处于专利维持状态，如在公司核心产品 HC-1119 上市前，恩扎卢胺专利权人无法通过行政诉讼驳回专利局关于恩扎卢胺专利无效的宣告，则公司产品上市时可能即刻面临与恩扎卢胺仿制药之间的竞争。由于仿制药价格通常显著低于原研药，该等竞争将影响公司核心产品 HC-1119 的市场份额及定价策略，进而可能会对公司的生产经营产生不利影响。

（6）业务合规风险

公司已建立了符合相关法律法规的合规管理体系，但不能完全排除公司产品上市后，下游客户或个别员工在药品购销活动中存在不正当的商业行为，这可能会影响到公司的品牌声誉，严重时甚至可能导致公司被监管部门列入不良记录名单，并影响公司产品参与药品集中采购招标资格，将对公司经营产生不利影响。

（7）药品质量控制风险

药品质量直接关系到用药者的健康和生命安全，责任重大。药品的质量和最终疗效取决于原材料采购、制剂生产、运输、贮存和使用等多个环节，任一环节的疏漏都有可能对药品质量产生不利影响，不排除未来仍有可能出现产品质量问题甚至造成医疗事故，给公司经营产生不利影响。

（8）研发技术服务及原材料供应风险

公司的业务经营需要大量的研发前及研发阶段的技术服务以及临床试验对照药、原料药、药用辅料以及其他研发试剂耗材等原材料供应。若研发技术服务及原材料的价格大幅上涨，公司的经营成本将相应上涨。如果在自然灾害或经济环境、市场供求关系等因素发生较大变化的情况下，研发技术服务及原材料供应

商不能及时、足额、保质的提供合格的服务或产品，或者供应商经营状况恶化，亦或是与发行人的业务关系发生变化，将影响发行人的正常生产经营活动，公司的持续盈利能力将会受到不利的影响。

（9）全球化经营风险

中国（包括香港、澳门及中国台湾）以外的国际市场是公司发展战略和潜在增长的重要组成部分，同时，公司在美国、澳大利亚设有全资孙公司或者三级子公司，主要负责公司在研产品的境外临床试验。境外公司可能因为国际政治、经济、市场环境以及境外法律、相关政策发生变化，导致公司在境外的研发和商业化活动受到不利影响。同时，中国与美国等国家的贸易关系以及由此可能导致的对技术转移、跨境投资、贸易等方面施加的额外限制，将会对公司业务拓展、未来海外业务经营造成不利影响。

（10）新型冠状病毒肺炎疫情对公司产生的经营风险

新型冠状病毒肺炎疫情的爆发对全球范围内人类的日常生活、医院正常运营等方面均产生了一定的负面影响。由于新冠肺炎疫情的蔓延，许多病患担心前往医院就诊时不慎受到感染，部分癌症患者的就诊受到一定程度影响，因此可能对公司已开展和拟开展的临床试验患者随访、试验进度造成不利影响。此外，新冠肺炎疫情在全球范围内的传播，使得全球经济面临下行压力，从而可能对公司未来研发、境外临床试验等活动造成一定负面影响。

目前鉴于国内疫情形势逐渐好转，公司在研产品国内临床试验正常开展，但海外疫情愈发严峻，公司在研产品海外临床试验进度可能受阻，进而对公司的国际化进程以及公司产品在全球范围内的上市销售产生一定影响。

3、内控风险

（1）业务合规管理风险

截至2020年12月31日，公司拥有95名员工。随着公司资产规模、经营规模的不断扩大，研发及产品商业化进程的发展，公司需要增加大量的员工，同时对研发、财务、人力、合规等各方面管理均提出了更高的要求。公司的内控管理会影响未来增长的能力，以及公司在研产品成功商业化及未来业绩持续增长的能力。若公司无法通过提高管理团队的经营能力、招聘新员工、扩大人才队伍等方

式来满足公司业务发展的需求，则公司可能无法实现研发及商业化目标。

（2）向关联方资金拆借的风险

报告期内，公司因搭建红筹架构需要，存在与关联方 Affinitis Co.、海创同力、陈元伦、XINGHAI LI（李兴海）、海创开曼、盈创动力、天禧投资进行资金拆借的情形。2018 年末及 2019 年末，公司应收关联方借款及利息余额分别为 41.47 万元及 271.55 万元。截至 2020 年 11 月，公司应收上述关联方款项已经全部清偿，2020 年末公司已不存在应收关联方借款及利息余额。

虽然公司已制定关于规范关联方资金往来的相应政策，但如果公司未来不能严格按照有关法律法规以及内控制度的要求规范运作，仍可能存在第三方或关联方占用公司资金从而损害公司或中小股东利益的风险。

4、财务风险

（1）营运资金不足的风险

在研药物产生销售收入前，公司需要在临床开发、注册审批、市场推广等诸多方面投入大量资金。报告期内，公司经营活动产生的现金流量净额分别为 -1,775.13 万元、-8,143.43 万元及 -24,366.30 万元。成功上市前，公司营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对公司的资金状况造成压力。截至报告期末，公司货币资金余额为 113,858.64 万元，资产负债率为 16.98%，短期偿债能力良好，但如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，公司将被迫推迟、削减或取消公司的研发项目，影响在研药品的商业化进度，从而对公司业务前景、财务状况及经营业绩造成重大不利影响。

（2）股权激励导致股份支付金额持续较大的风险

为进一步建立、健全公司的激励机制，促使员工勤勉尽责地为公司的长期发展服务，公司设立了海创同力、Hinova LLC 等多个员工持股平台，并进行了多次股权激励，导致公司累计未弥补亏损大幅增加。尽管股权激励有助于稳定人员结构以及留住核心人才，但股权激励可能导致当期股份支付金额较大，从而对当期及未来几年净利润造成不利影响。作为创新药研发企业，公司未来可能推出新的股权激励安排，如公司后续实施新的股权激励安排将继续产生新的股权激励费

用，进而对公司未来经营业绩产生不利影响。

（3）折旧和摊销增加的风险

根据本次募集资金投资计划，本次募集资金投资项目建成后，每年新增较多的折旧和摊销费用。尽管在编制募集资金投资项目可行性研究报告时，公司已充分考虑折旧和摊销费用增加的运营成本，但是由于市场发展、宏观经济、行业政策等具有不确定性，可能会使公司募集资金投资项目建成后难以在预计周期内实现收益，项目新增的折旧和摊销费用将会直接影响公司的盈利能力。

（4）公司核心产品之一 HC-1119 的 50%项目权益系从四川海思科受让取得，且公司尚未完成第三期付款

HC-1119 系公司自主研发的新药产品，2016 年 HC-1119 项目即将进入临床试验阶段，需要大量资金支持进行临床试验，海创有限考虑到自身资金情况、融资能力、四川海思科的资金优势和其在医药行业的经验与渠道优势，于 2016 年 9 月及 10 月分别与四川海思科签署《框架合作协议》和《恩杂鲁胺氘代物专利实施许可协议》，两份协议约定：海创有限授予四川海思科及其指定的关联公司作为 HC-1119 项目在中国境内唯一的研发、生产及销售主体，授权四川海思科独占实施许可专利的权利。双方各占项目收益的 50%，以四川海思科向海创药业支付专利许可费的方式进行项目权益分配。同时四川海思科承担 HC-1119 项目境内全部临床试验支出。2016 年 10 月，海创有限与四川海思科之间签署了《关于<专利实施许可协议>的补充协议》，协议约定如果 2023 年 3 月 30 日之前本协议所涉专利产品获得上市药品注册批件或 2023 年 3 月 30 日之前，除本协议所涉专利产品外，中国境内上市竞争产品的竞争企业的数量不超过 2 家，则权益分成比例由海创有限与四川海思科各占税前利润的 50%修改为 40%比 60%。由于至解除协议（定义见下文）签署日，上述两款条件均未发生，因此《关于<专利实施许可协议>的补充协议》亦未实际执行。

2020 年 9 月公司与四川海思科签署了《<恩杂鲁胺氘代物专利实施许可协议>及相关协议之解除协议》（以下简称“解除协议”）。经双方友好协商，四川海思科将原获授的 HC-1119 及以其为活性成分的各种药物制剂专利产品及专利方法（以下合称“HC-1119 专利产品”）的独占实施许可权、因专利产品在中国境内

产生的新的技术成果及其知识产权的共同所有权及其对临床试验、所涉药品申请药品注册证及新药证书、研发权、生产权、销售权、商业化权、商标（通用名）及其他知识产权等全部权利转让给公司，转让对价总额为人民币 2.6 亿元，分三期支付。第三期付款金额为人民币 1.5 亿元，条件为公司取得 HC-1119 的境内临床 III 期研究报告且公司于上海证券交易所、深圳证券交易所或其他国际公认的证券交易所上市后 45 个自然日内支付。

截至 2021 年 3 月 31 日，公司尚未完成第三期付款，如公司未来达到解除协议的第三期付款条件，公司需在上市后 45 个自然日向四川海思科支付 1.5 亿元人民币，鉴于支付金额相对较高，可能届时会对公司上市当年的货币资金、支付其他与经营活动有关的现金等报表科目造成影响，进而对公司经营产生一定不利影响。

5、法律风险

（1）经营资质无法取得的风险

根据《中华人民共和国药品管理法》、《药品生产质量管理规范》等法律法规的规定，医药生产或经营企业须取得药品生产许可证、药品注册批件等许可证或执照，该等文件均有一定的有效期。虽然公司核心产品尚处于研发阶段，尚未取得药品生产许可证、药品注册批件等证照，但当公司取得上述证照且上述有效期满后，届时公司需接受药品监督管理部门等相关监管机构的审查及评估，以延续上述文件的有效期限。若公司无法在规定的时间内获得产品的再注册批件，或未能在相关执照、认证或者登记有效期届满时换领新证或变更登记，届时公司将不能继续生产有关产品，从而对公司的正常经营造成不利影响。

（2）安全生产风险

公司主营业务属于医药制造业，可能涉及使用有害及易燃易爆的物品及原材料。截至本保荐书签署日，公司尚未开展生产亦未发生重大安全事故，但仍存在因设备及工艺不完善、物品保管及操作不当和自然灾害等原因而造成意外安全事故的潜在风险，可能因此受到相关安全监督管理部门的处罚，并被要求整改，进而对公司的正常生产经营活动产生潜在不利影响。同时，尽管公司已为员工缴纳社会保险以支付员工因公受伤产生的费用，但该保险可能无法提供足够的赔偿以

应对潜在的责任。此外，为适应不断提高的安全生产监管要求，公司将可能需要承担不断上升的合规成本，进而在一定程度上增加公司的日常运营成本。

（3）环境保护风险

根据《中华人民共和国环境保护法》和《国家环境保护“十三五”科技发展规划纲要》，医药制造业属于重点污染源行业。公司业务经营可能涉及固体废物及生物废弃物的合理处置，在生产经营中存在着“三废”排放与综合治理的合规性要求。报告期内，公司尚未开展生产，因研发活动产生的“三废”相对较少，公司亦未曾因委托处置危废的第三方不具有经营资质而受到处罚。未来公司的日常经营仍然存在违反环保法规的潜在风险，可能因此受到相关环境保护主管部门的处罚，进而对公司的正常生产经营活动产生潜在不利影响。此外，若未来国家或地方政府颁布新的法律法规，进一步提高环保监管要求，将进一步增加公司的环保支出，进而将在一定程度上增加公司的日常运营成本，可能对公司的经营业绩产生不利影响。

6、发行失败的风险

本次发行的结果将受到证券市场整体情况、投资者对公司价值的判断、投资者对本次发行方案的认可程度等多种因素的影响。由于科创板采用市场化定价的方式确定发行价格，有可能存在发行认购不足从而导致发行失败的风险。公司在首次公开发行后总股本将超过 9,000 万股，若网下初始发行比例低于本次公开发行股票数量的 80%，或网下投资者申购数量低于网下初始发行量的，则存在中止发行的风险。

另外，根据《上海证券交易所科创板股票发行与承销实施办法》规定，发行人预计发行后总市值不满足其在保荐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。中止发行后，在中国证监会同意注册决定的有效期内，且满足会后事项监管要求的前提下，公司需经向上海证券交易所备案，才可重新启动发行。如果在中国证监会做出注册决定后 12 个月内，发行人的询价结果都无法支持其选择的市值标准，公司将面临股票发行失败的风险。

7、存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

公司自成立以来持续进行创新药的研发，尚未实现产品的商业化生产和销售。

报告期内，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-3,857.87 万元、-11,170.46 万元和-48,984.95 万元，扣除非经常性损益后归属于母公司普通股股东的净利润分别为-5,219.83 万元、-12,526.98 万元和-45,592.38 万元。截至 2020 年末，公司未分配利润为-38,836.32 万元。

公司报告期内尚未盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是公司自设立以来即从事药物研发活动，该类项目研发周期长、资金投入大。公司持续投入大量研发费用导致公司累计未弥补亏损不断增加。此外，公司由于股权激励产生的股份支付费用也导致公司累计未弥补亏损大幅增加。公司的研发费用预计将持续处于较高水平，同时公司未来产品上市后的商业化进展亦存在一定的不确定性。

公司在未来一段时间内将持续亏损且存在累计未弥补亏损的情形将导致公司存在如下潜在风险：

① 未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配的风险

截至本保荐书签署日，发行人仍处于产品研发阶段，未来几年将存在持续大规模的研发投入，研发费用将持续处于较高水平，且股权激励产生股份支付费用，若公司核心产品的上市进程受到较大程度的延迟或无法获得上市批准、获批上市后商业化进展不达预期，上市后未盈利状态预计持续存在且累计未弥补亏损可能继续扩大，因此，公司未来一定期间无法盈利或无法进行利润分配，对股东的投资收益造成一定程度的不利影响。

② 收入无法按计划增长的风险

由于药品审评审批环节较多、周期较长、不确定性较大，核心产品新药上市进程可能受到较大程度的延迟或无法获得上市批准；核心产品获批上市后，如在市场拓展、学术推广、医保覆盖等方面的进展未达预期，或团队招募及发展不达预期，则将影响公司未来的商业化能力，如药品商业化后公司收入未能按计划增长，可能导致亏损进一步增加。

③ 产品或服务无法得到客户认同的风险

药品获批上市到销售放量，需要经过医院招标、医保准入等一系列环节。若公司的销售团队不能紧跟政策动向，把握市场竞争态势，或销售团队的市场推广能力不达预期，未来获准上市的药物未能在医生、患者、医院或医疗领域其他各

方取得市场认可，将对公司实现产品商业化并获得经济效益造成不利影响。

④资金状况、研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面受到限制或影响的风险

公司无法实现盈利，导致现金流紧张，会对研发投入、业务拓展、人才引进、团队稳定等方面产生影响。在研药物产生销售收入前，公司需要在临床开发、监管审批、市场推广等诸多方面投入大量资金。在药物成功上市前，公司营运资金依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将会对公司的资金状况造成压力。如公司无法在未来一定期间内取得盈利或筹措到足够资金以维持营运支出，公司将被迫推迟、削减或取消公司的研发项目，影响在研药品的商业化进度，从而对公司业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

若公司经营活动无法维持现金流，将对公司的产品研发和在研药品商业化进度造成不利影响，影响或迟滞公司现有在研药品的临床试验开展，不利于公司在研药品有关的销售及市场推广等商业化进程，可能导致公司无法及时向供应商或合作伙伴履约等，并对公司业务前景、财务状况及经营业绩构成重大不利影响。

公司资金状况面临压力将影响公司持续向员工发放并提升其薪酬，从而影响公司未来吸引人才和稳定现有团队，从而可能会阻碍公司研发及商业化目标的实现，并损害公司进一步扩大业务范围的战略能力。

公司未来可能持续处于未盈利状态或累计未弥补亏损继续扩大，进而可能导致触发《上海证券交易所科创板股票上市规则》规定的退市条件，而根据《科创板上市公司持续监管办法（试行）》，公司触及终止上市标准的，股票直接终止上市。

8、募集资金投资项目风险

（1）募集资金投资项目未能实现预期经济效益的风险

公司本次募集资金投资项目的可行性分析是基于当前政策及市场环境、行业趋势以及公司实际情况做出的。由于宏观经济形势及行业政策具有不确定性，公司募集资金投资项目存在工期延后、产能不能完全消化和预期收益不能完全实现的风险。

（2）募集资金投资项目的用地风险

本次发行的募集资金投资项目“研发生产基地建设项目”实施地点在成都天府国际生物城。公司与成都天府国际生物城管理委员会签订了《投资合作协议》，成都天府国际生物城管理委员会承诺将根据项目实施进度，在符合相关法律规定的前提下，依法公开出让位于国际生物城面积约 58 亩的土地。公司须按规定参与竞买，依法取得土地使用权。公司计划按相关规定依法取得该土地使用权。截至本保荐书签署日，公司已向有关部门磋商，正在积极落实过程中，但尚未进入相关程序，上述项目的实施进度和实施效果存在一定的不确定性。上述项目在后续的投资进度可能受取得实施地土地所有权证的进度影响，从而造成募集资金投资项目的实施风险。

二、本次发行情况

（一）本次发行的基本情况			
股票种类	人民币普通股（A 股）		
每股面值	人民币 1.00 元		
发行股数	【】股	占发行后总股本比例	25%
其中：发行新股数量	【】股	占发行后总股本比例	25%
股东公开发售股份数量	不适用	占发行后总股本比例	不适用
发行后总股本	【】股		
每股发行价格	【】元		
发行人高级管理人员、员工参与战略配售情况	【】		
保荐机构相关子公司参与战略配售	保荐机构将安排相关子公司参与本次发行战略配售，具体按照上交所相关规定执行。保荐机构及其相关子公司后续将按要求进一步明确参与本次发行战略配售的具体方案，并按规定向上交所提交相关文件		
发行前每股净资产	13.28 元（按 2020 年 12 月 31 日经审计的归属于母公司所有者权益除以本次发行前总股本计算）	发行前每股收益	不适用

发行后每股净资产	【】元（按 2020 年末经审计的归属于母公司所有者权益加上本次发行募集资金净额之和除以本次发行后总股本计算）	发行后每股收益	不适用
发行市净率	【】倍（按每股发行价格除以发行后每股净资产）		
发行市盈率	不适用		
发行方式	本次发行采用向战略投资者定向配售、网下向符合条件的投资者询价配售和网上向持有上海市场非限售 A 股股份和非限售存托凭证市值的社会公众投资者定价发行相结合的方式进行		
发行对象	符合资格的战略投资者、询价对象以及已开立上海证券交易所股票账户并开通科创板交易的境内自然人、法人等科创板市场投资者，但法律、法规及上海证券交易所业务规则等禁止参与者除外		
承销方式	余额包销		
公开发售股份股东名册	不适用		
发行费用的分摊原则	本次发行不涉及原股东公开发售股份，不涉及发行费用分摊，发行费用全部由发行人承担		
募集资金总额	【】万元		
募集资金净额	【】万元		
募集资金投资项目	创新药研发项目		
	研发生产基地建设项目		
	发展储备资金项目		
发行费用概算	【】		
（二）本次发行上市的重要日期			
初步询价日期	【】年【】月【】日		
刊登发行公告日期	【】年【】月【】日		
申购日期	【】年【】月【】日		
缴款日期	【】年【】月【】日		
股票上市日期	【】年【】月【】日		

三、保荐代表人、项目协办人及其它项目组成员情况

（一）保荐代表人

洪立斌：现任中信证券投资银行管理委员会执行总经理，保荐代表人；2007 年加入中信证券，拥有多年的投资银行工作经验，作为项目负责人或保荐代表人先后参与了山东步长制药股份有限公司 IPO、广州金域医学检验集团股份有限公司 IPO、爱美客技术发展股份有限公司创业板 IPO、成都苑东生物制药股份有限

公司科创板 IPO、广东凯普生物科技股份有限公司非公开发行股票、上海科华生物工程股份有限公司可转换债券、悦康药业集团股份有限公司科创板 IPO 等医药类项目，此外还负责或参与了北京恒通创新赛木科技股份有限公司 IPO、利群商业集团股份有限公司 IPO、华扬联众数字技术股份有限公司 IPO 等非医药类项目。

胡朝峰：现任中信证券投资银行管理委员会高级经理，保荐代表人，作为项目主要成员先后参与了广东凯普生物科技股份有限公司非公开发行股票项目、万达信息股份有限公司可转换公司债券项目以及多个重大资产重组项目。

（二）项目协办人

黄卓恺：2018 年加入中信证券，现任中信证券投资银行管理委员会高级经理，作为项目组成员参与爱美客技术发展股份有限公司 IPO、悦康药业集团股份有限公司 IPO、蓝帆医疗股份有限公司可转债及公司债、某医疗服务企业财务顾问、某境外医疗器械企业股权投资、某大型国企医疗版块战略咨询等项目。

（三）项目组其他成员

王栋、张杨、肖向南、何源、刘珈成、赵洞天、沈子权、许晨鸣。

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职责情形的说明

（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

保荐机构将安排相关子公司参与本次发行战略配售，具体按照上交所相关规定执行。保荐机构及其相关子公司后续将按要求进一步明确参与本次发行战略配售的具体方案，并按规定向上交所提交相关文件。

截至本发行保荐书出具日，除通过以自有、资管或募集资金投资的已经基金业协会备案的相关金融产品间接持有发行人股份外，保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在持有发行人或其控股股东、重要关联方股份的情况。

除此之外，保荐人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在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。

本保荐人不存在可能影响公正履行保荐职责情形。

（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

截至本上市保荐书签署日，发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方不存在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

截至本上市保荐书签署日，保荐人的保荐代表人及其配偶，董事、监事、高级管理人员，不存在持有发行人或其控股股东、实际控制人及重要关联方股份的情况，亦不存在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

截至本上市保荐书签署日，本保荐人的控股股东、实际控制人、重要关联方与发行人控股股东、实际控制人、重要关联方不存在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

截至本上市保荐书签署日，本保荐人与发行人之间不存在其他关联关系。

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

2021年1月，发行人召开了第一届董事会第七次会议，全体董事出席会议，审议通过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1月，发行人召开了2021年第一次临时股东大会，全体股东出席会议，审议通过了首次公开发行股票并在科创板上市相关议案。

综上，本保荐机构认为，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、国家战略、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，服务于医药行业供给侧结构性改革，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《关于在上海证券交易所设立科创板并试点注册制的实施意见》、《科创板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》、《科创属性评价指引（试行）》及《上海证券交易所科创板企业发行上市申报及推荐暂行规定（2021年4月修订）》等文件、法规中对于科创企业的定位要求。

七、保荐人对公司是否符合上市条件的说明

海创药业股票上市符合《公司法》、《证券法》和《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 74,255,598 元，发行后股本总额为人民币 99,015,598 元，本次发行后海创药业股本总额不少于人民币 9,000 万元；

（二）本次公开发行股份总数为 24,760,000 股，占发行后股份总数的 25%，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

2020 年 8 月及 2020 年 9 月，发行人进行了第四次、第五次增资，增资后整体估值达到 47.43 亿元。本轮投资由建银资本、深圳投控等众多知名投资机构投资入股，融资为市场化行为，估值系市场化定价结果。

采用市研率法与发行人所处行业可比上市公司进行对比、采用 DCF 现金流量折现法测算，并对 WACC 值和永续增长率进行合理区间的敏感性分析，结合发行人主要在研产品的进展情况，得到发行人的合理估值区间不低于 40 亿元。

综上所述，发行人预计首次公开发行并上市后的市值区间不低于 40 亿元。

2、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》、《上市规则》等相关法律法规，发行人选择具体上市标准如下：（五）预计市值不低于人民币 40 亿元，主要业务或产品需经国家有关部门批准，市场空间大，目前已取得阶段性成果。医药行业企业需至少有一项核心产品获准开展二期临床试验，其他符合科创板定位的企业需具备明显的技术优势并满足相应条件。

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、保荐机构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	工作安排
（一）持续督导事项	在本次发行股票上市当年的剩余时间及其后三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控股股东、实际控制人、其他关联机构违规占用发行人资源的制度	强化发行人严格执行中国证监会相关规定的意识，进一步完善各项管理制度和发行人的决策机制，协助发行人执行相关制度；通过《保荐协议》约定确保保荐人对发行人关联交易事项的知情权，与发行人建立经常性信息沟通机制，持续关注发行人相关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管人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度	督导发行人有效执行并进一步完善内部控制制度；与发行人建立经常性信息沟通机制，持续关注发行人相关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	督导发行人尽可能避免和减少关联交易，若有关的关联交易为发行人日常经营所必须或者无法避免，督导发行人按照《公司章程》、《关联交易管理制度》等规定执行，对重大的关联交易本机构将按照公平、独立的原则发表意见
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、证券交易所提交的其他文件	与发行人建立经常性信息沟通机制，督促发行人负责信息披露的人员学习有关信息披露的规定
5、持续关注发行人募集资金的专户存储、投资项目的实施等承诺事项	督导发行人按照《募集资金管理制度》管理和使用募集资金；定期跟踪了解项目进展情况，通过列席发行人董事会、股东大会，对发行人募集资金项目的实施、变更发表意见
6、持续关注发行人为他人提供担保等事项，并发表意见	督导发行人遵守《公司章程》、《对外担保管理制度》以及中国证监会关于对外担保行为的相关规定
7、持续关注发行人经营环境和业务状况、股权变动和管理状况、市场营销、核心技术以及财务状况	与发行人建立经常性信息沟通机制，及时获取发行人的相关信息
8、根据监管规定，在必要时对发行人进行现场检查	定期或者不定期对发行人进行回访，查阅所需的相关材料并进行实地专项核查
（二）保荐协议对保荐人的权	有权要求发行人按照证券发行上市保荐有关规定和保荐协议约

事项	工作安排
利、履行持续督导职责的其他主要约定	定的方式，及时通报与保荐工作相关的信息；在持续督导期间内，保荐人有充分理由确信发行人可能存在违法违规行以及其他不当行为的，督促发行人做出说明并限期纠正，情节严重的，向中国证监会、上海证券交易所报告；按照中国证监会、上海证券交易所信息披露规定，对发行人违法违规的事项发表公开声明
（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	发行人及其高管人员以及为发行人本次发行与上市提供专业服务的各中介机构及其签名人员将全力支持、配合保荐人履行保荐工作，为保荐人的保荐工作提供必要的条件和便利，亦依照法律及其它监管规则的规定，承担相应的责任；保荐人对发行人聘请的与本次发行与上市相关的中介机构及其签名人员所出具的专业意见存有疑义时，可以与该中介机构进行协商，并可要求其做出解释或者出具依据
（四）其他安排	无

十、保荐机构认为应当说明的其他事项

无其他需要说明的事项。

十一、保荐机构对本次股票上市的推荐结论

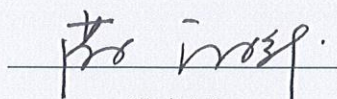
作为海创药业首次公开发行股票并在科创板上市的保荐人，中信证券承诺，本保荐人已按照法律法规和中国证监会及上海证券交易所的相关规定，对发行人及其控股股东、实际控制人进行了尽职调查、审慎核查，充分了解发行人经营状况及其面临的风险和问题，履行了相应的内部审核程序。

本保荐人认为，海创药业申请其股票上市符合《公司法》、《证券法》及《上市规则》等法律、法规的有关规定，海创药业股票具备在上海证券交易所科创板上市的条件。中信证券已取得相应支持工作底稿，愿意推荐海创药业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。

（以下无正文）

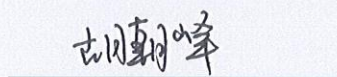
(此页无正文,为《中信证券股份有限公司关于海创药业股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之上市保荐书》签字盖章页)

保荐代表人:



洪立斌

2021 年 4 月 30 日



胡朝峰

2021 年 4 月 30 日

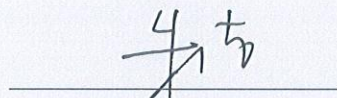
项目协办人:



黄卓恺

2021 年 4 月 30 日

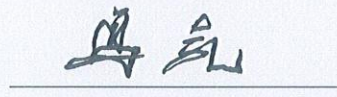
内核负责人:



朱洁

2021 年 4 月 30 日

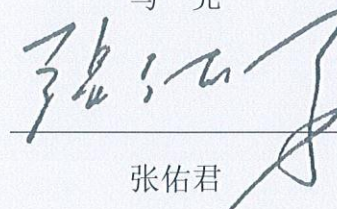
保荐业务负责人:



马尧

2021 年 4 月 30 日

法定代表人:



张佑君

2021 年 4 月 30 日

保荐机构公章:

