

证券代码：430047

证券简称：诺思兰德

公告编号：2023-055



北京诺思兰德生物技术股份有限公司

（北京市海淀区上地开拓路5号A406室）

2023年度向特定对象发行股票 募集说明书（草案）

二〇二三年六月

声 明

本公司及控股股东、实际控制人、全体董事、监事、高级管理人员承诺募集说明书不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其真实性、准确性、完整性承担相应的法律责任。

本公司负责人和主管会计工作的负责人、会计机构负责人保证募集说明书中财务会计资料真实、准确、完整。

对本公司发行证券申请予以注册，不表明中国证监会和北京证券交易所对该证券的投资价值或者投资者的收益作出实质性判断或者保证。任何与之相反的声明均属虚假不实陈述。

根据《证券法》的规定，本公司经营与收益的变化，由本公司自行负责，由此变化引致的投资风险，由投资者自行负责。

特别提示

本部分所述词语或简称与本募集说明书“释义”所述词语或简称具有相同含义。

一、本次向特定对象发行股票相关事项已经公司第六届董事会第二次会议审议通过，尚需公司股东大会审议通过以及北京证券交易所审核通过并经中国证监会作出同意注册的决定。

二、本次发行的发行对象的范围为符合中国证监会和北京证券交易所规定的合格投资者，即证券投资基金管理公司、证券公司、信托投资公司、财务公司、保险机构投资者、合格境外机构投资者，以及其他符合法律法规规定的法人、自然人或其他机构投资者等。证券投资基金管理公司、证券公司、合格境外机构投资者、人民币合格境外机构投资者以其管理的二只以上产品认购的，视为一个发行对象；信托公司作为发行对象的，只能以自有资金认购。

本次向特定对象发行股票的所有发行对象均以人民币现金的方式并以相同的价格认购本次发行的股票。

最终发行对象由股东大会授权董事会在通过北京证券交易所审核并经中国证监会同意注册后，按照中国证监会、北京证券交易所相关规定，根据竞价结果与本次发行的保荐机构（主承销商）协商确定。若国家法律、法规对向特定对象发行股票的发行对象有新的规定，公司将按新的规定进行调整。

三、公司本次向特定对象发行股票的定价基准日为发行期首日，本次发行价格不低于定价基准日前二十个交易日公司股票交易均价的百分之八十（定价基准日前二十个交易日股票交易均价=定价基准日前二十个交易日股票交易总额/定价基准日前二十个交易日股票交易总量）。若公司股票在本次发行定价基准日至发行日期间发生派息、送股、资本公积金转增股本等除权、除息事项，则本次发行的发行价格将进行相应调整。

本次发行的最终发行价格将由股东大会授权董事会在通过北京证券交易所审核并经中国证监会同意注册后，按照中国证监会和北京证券交易所相关规定，根据竞价结果与本次发行的保荐机构（主承销商）协商确定，但不低于前述发行底价。

四、本次向特定对象发行股票募集资金总额不超过 25,000.00 万元，拟投入如下项目：

单位：万元

项目	项目投资总额	本次拟投入募集资金金额	实施主体
药物研发项目	21,128.20	10,572.80	发行人
其中：NL003III 期	12,312.53	4,290.46	发行人
NL005III 期	5,815.67	3,282.34	发行人
其他研发项目	3,000.00	3,000.00	发行人
生物工程新药产业化项目	21,086.47	10,427.20	诺思兰德生物制药
补充流动资金	3,000.00	3,000.00	发行人
偿还银行贷款	1,000.00	1,000.00	发行人
总计	46,214.67	25,000.00	

注 1：药物研发项目中 NL003 项目在前次公开发发行时已募集 7,021.00 万元；公司于 2023 年 4 月 26 日发布《部分变更募集资金用途公告》（公告编号：2023-028），决定暂停 NL002 项目的开发，将 NL002 项目前次公开募集资金中的 1,001.07 万元变更为 NL003 项目募集资金。

注 2：生物工程新药产业化项目在前次公开发发行时已募集 8,044.76 万元，本次募集资金建设内容为 1#质检楼（不含装修）、3#仓库（不含装修）、4#自研药车间（仅建设原液车间）及其附属工程。

如本次向特定对象发行实际募集资金净额少于上述项目拟投入募集资金金额，公司将根据实际募集资金净额，按照项目的轻重缓急等情况，调整并最终决定募集资金的具体投资项目、优先顺序及各项目的具体投资额，募集资金不足部分由公司自筹资金方式解决。

在本次向特定对象发行募集资金到位之前，公司可根据项目进度的实际需要以自筹资金先行投入，并在募集资金到位之后按照相关法规规定的程序予以置换。

五、本次向特定对象发行股票的发行数量按照募集资金总额除以发行价格确定，且不超过 30,000,000 股（含本数），若按照截至本募集说明书签署日公司已发行股份总数测算，占比 11.64%，最终发行数量未超过发行前公司总股本的 30.00%，在前述范围内，最终发行数量将在本次发行经过北京证券交易所审核通过并经中国证监会同意注册后，由公司董事会根据公司股东大会的授权及发行时的实际情况，与本次发行的保荐机构（主承销商）协商确定。

若本次发行的股份总数因监管政策变化或根据发行批复文件的要求予以调整的，则本次发行的股票数量届时将相应调整。若公司在本次董事会决议公告日至发行日期间发生派息、送股、资本公积金转增股本等除权除息事项或因其他原

因导致本次发行前公司总股本发生变动及本次发行价格发生调整的，则本次向特定对象发行股票的发行数量及发行数量上限将作相应调整。

六、本次发行完成后，公司股权分布符合北京证券交易所的上市要求，不会导致不符合股票上市条件的情形发生，不会导致公司控股股东和实际控制人发生变化。

七、本次发行的发行对象认购的股份自发行结束之日 6 个月内不得转让。本次发行对象所取得本次发行的股份因公司分配股票股利、资本公积金转增等形式所衍生取得的股份亦应遵守上述股份锁定安排。限售期结束后的股份转让将按届时有效的法律法规和中国证监会、北京证券交易所的相关规定执行。

相关法律法规和规范性文件对发行对象所认购股票的限售期及限售期届满后转让股票另有规定的，从其规定。

八、本次向特定对象发行股票完成后，本次发行前公司滚存的未分配利润由公司新老股东按照发行后的股份比例共享。

九、董事会特别提醒投资者仔细阅读本募集说明书“第五节 关于本次发行对公司影响”之“七、本次发行相关特有风险的说明”有关内容，注意投资风险。

目 录

声 明	2
特别提示	3
目 录	6
第一节 释义	7
第二节 发行人基本情况	10
第三节 本次证券发行概要	45
第四节 报告期内的主要财务数据和指标	74
第五节 关于本次发行对公司影响	82
第六节 备查文件	88

第一节 释义

一、一般名词释义

发行人、公司、本公司、诺思兰德	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司
本募集说明书	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司2023年度向特定对象发行股票募集说明书
本次发行、本次向特定对象发行、本次向特定对象发行股票	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司2023年度向特定对象发行人民币普通股（A股）股票的行为
前次公开发行	指	股票向不特定合格投资者公开发行并在精选层挂牌
诺思兰德生物制药	指	北京诺思兰德生物制药有限公司，系发行人控股子公司（曾用名：北京诺思兰德医药科技有限公司，简称：医药科技）
汇恩兰德	指	北京汇恩兰德制药有限公司，系发行人控股子公司
欧康维视	指	欧康维视生物（1477.HK）以及控制的企业
人福医药	指	人福医药集团有限公司，本文中指代中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射医学研究所/武汉光谷人福生物医药有限公司/人福医药集团股份公司
实际控制人	指	许松山、许日山，两人系兄弟关系、一致行动人
国家药监局	指	国家药品监督管理局
股东大会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司股东大会
董事会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司董事会
监事会	指	北京诺思兰德生物技术股份有限公司监事会
中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
北交所	指	北京证券交易所
报告期	指	2021年度、2022年度、2023年1-3月
报告期各期末	指	2021年12月31日、2022年12月31日、2023年3月31日
元、万元	指	人民币元、人民币万元
《公司章程》	指	《北京诺思兰德生物技术股份有限公司章程》
《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》

二、专业名词释义

临床研究/临床试	指	指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，
----------	---	-----------------------------

验		以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性
CRO	指	Contract Research Organization 的缩写，即医药行业合同研究组织，为医药研发提供合同外包服务，外包服务内容主要包括临床试验方案和病例报告表的设计和咨询，临床试验监查工作，数据管理，统计分析等药品研发相关的专业外包服务
GMP	指	Good Manufacturing Practice 的缩写，药品生产质量管理规范
NL002	指	注射用重组人改构白介素-11
NL003	指	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液
NL005	指	注射用重组人胸腺素 β 4，适应症为急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤
NL005-1	指	重组人胸腺 β 4 滴眼液，适应症为干眼症，为 NL005 的新适应症开发项目
NL005-2	指	注射用重组人胸腺 β 4，适应症为急性呼吸窘迫综合征，为 NL005 的新适应症开发项目
NL201	指	注射用重组人凝血因子 VIIa
CGT	指	细胞和基因治疗
CMO	指	Contract Manufacture Organization 的缩写，即全球生物制药合同生产，以合同定制形式为制药企业提供中间体、原料药、制剂的生产以及包装等服务
CDMO	指	Contract Development and Manufacturing Organization 的缩写，即合同定制研发及生产组织，主要指药品生产或研发企业接受医药企业的委托，提供化学或生物合成的药品工艺开发、中间体制造、原料药研发和生产等服务
NDA	指	New Drug Application，新药上市申请
MAH	指	Marketing Authorization Holder 的缩写，即药品上市许可持有人
外周动脉疾病/PAD	指	Peripheral artery diseases, PAD 是因肢体动脉狭窄或闭塞而引起的外周血管常见的、严重威胁健康的一类疾病，主要包括动脉硬化性闭塞症(简称 ASO)和血栓闭塞性脉管炎(简称 TAO)等由各种原因导致的下肢动脉狭窄或闭塞、血流灌注不足，从而导致下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡或坏疽等缺血表现的一类疾病
严重下肢缺血性疾病/CLI	指	Critical limb ischemia, CLI 是外周动脉疾病终末期的严重表现，可引起显著的死亡率升高、肢体丧失、疼痛以及生存质量的降低
肝细胞生长因子/HGF	指	Hepatocyte growth factor, 是一种具有多生物学功能的蛋白类生长因子，具有促血管生成、促肝再生、抗肝纤维化等多种生物学功能
急性心肌梗死/AMI	指	Acute myocardial infarction, 是在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久

		地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。临床表现为胸痛，急性循环功能障碍，反映心肌急性缺血、损伤和坏死一系列特征性心电图演变以及血清心肌酶和心肌结构蛋白的变化
心肌梗死所致缺血再灌注损伤/MIRI	指	Myocardial ischemia reperfusion injury, 心肌梗死患者接受再灌注治疗能有效减少心肌梗死面积，但恢复血流供应后还会因氧化过激、钙离子超载、炎症反应等原因导致心肌细胞的二次损伤
经皮冠状动脉介入治疗/PCI	指	Percutaneous coronary intervention, 是指经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔，从而改善心肌的血流灌注的治疗方法
STEMI	指	ST segment elevation myocardial infarction, 是指 ST 段抬高型心肌梗死，具有典型的缺血性胸痛，持续超过 20 分钟，血清心肌坏死标记物浓度升高并有动态演变，心电图具有典型的 ST 段抬高的一类急性心肌梗死
创新药	指	含有新的结构、具有明确药理作用且具有临床价值的药品
生物药	指	也被称为生物制品（biologics），是指应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源组织和液体等生物材料制备的用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品
药品注册批件	指	国家药监局批准某药品生产企业生产某品种药物而颁发的法定文件

注：本募集说明书中部分合计数与各加数直接相加之和在尾数上如有差异，均系四舍五入原因造成。

第二节 发行人基本情况

一、发行人概况

中文名称	北京诺思兰德生物技术股份有限公司
英文名称	Beijing Northland Biotech Co.,Ltd.
成立日期	2004年6月3日（有限责任公司成立）
	2008年6月16日（股份有限公司设立）
股本总额	257,718,203 元
法定代表人	许松山
股票简称和代码	诺思兰德；430047
股票上市地	北京证券交易所
住所	北京市海淀区上地开拓路5号A406室
联系电话	010-82890893
传真号码	010-82890892
网址	www.northland-bio.com
电子信箱	gaojie@northland-bio.com
经营范围	技术开发、技术转让、技术服务、技术咨询、技术推广；投资及资产管理；组织文化艺术交流活动（不含演出）；销售生物制品；技术进出口、货物进出口、代理进出口；委托生产药品、食品；零售药品；批发药品；销售食品。（市场主体依法自主选择经营项目，开展经营活动；销售食品、批发药品、零售药品以及依法须经批准的项目，经相关部门批准后依批准的内容开展经营活动；不得从事国家和本市产业政策禁止和限制类项目的经营活动。）

二、股权结构、控股股东及实际控制人情况

（一）公司股本结构

截至2023年3月31日，公司总股本为257,718,203股，股本结构如下：

股份性质	股份数量（股）	比例（%）
一、有限售条件股份	71,795,413	27.86
其中：境内自然人持股	71,795,413	27.86
二、无限售条件股份	185,922,790	72.14
其中：国有法人	320,200	0.12
境内非国有法人	21,506,634	8.35

股份性质	股份数量（股）	比例（%）
境内自然人	148,123,658	57.48
境外自然人	111,602	0.04
基金、理财产品	15,860,696	6.15
三、股份总数	257,718,203	100.00

注：有限售条件股份包括公司第一期股权激励计划向激励对象授予的 150.50 万股限制性股票。

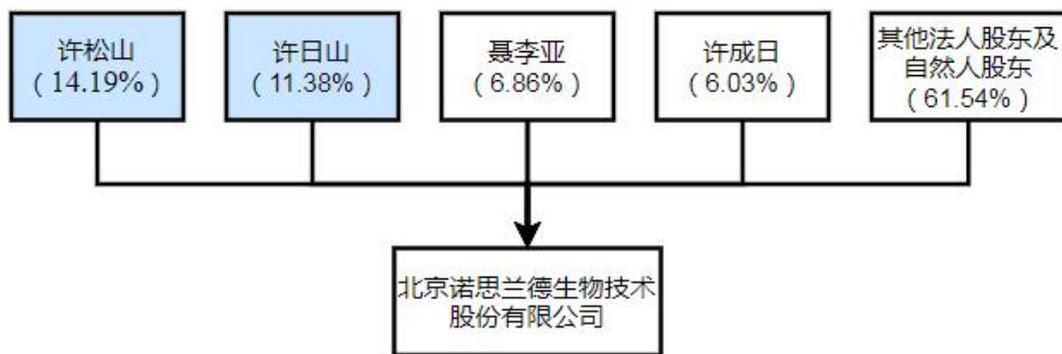
（二）前十大股东持股情况

截至 2023 年 3 月 31 日，公司前十大股东情况如下：

序号	股东名称	股东性质	持股比例（%）	持股数（股）	限售股份数量（股）
1	许松山	境内自然人	14.19	36,566,730	27,468,798
2	许日山	境内自然人	11.38	29,325,957	21,994,468
3	聂李亚	境内自然人	6.86	17,675,951	13,269,464
4	许成日	境内自然人	6.03	15,532,008	-
5	李相哲	境内自然人	4.51	11,613,689	-
6	马素永	境内自然人	3.64	9,373,650	7,030,238
7	武汉启迪东湖创业投资有限公司	境内非国有法人	2.21	5,700,000	-
8	中国银行股份有限公司—富国积极成长一年定期开放混合型证券投资基金	基金、理财产品	1.79	4,607,371	-
9	沈超英	境内自然人	1.43	3,688,888	-
10	北京爱科时代科技有限公司	境内非国有法人	1.40	3,610,000	-
合计			53.43	137,694,244	69,762,968

（三）发行人控股股东及实际控制人基本情况

截至本募集说明书签署日，公司控股股东、实际控制人对公司持有股权及控制关系如下图所示：



截至本募集说明书签署日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山为公司董事长、总经理，持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.19%；许日山为公司董事，持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.38%；许松山和许日山为兄弟关系并于 2020 年 3 月签署了《一致行动协议》，为一致行动人，两者共持有公司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.57%，为公司共同控股股东及实际控制人。

三、产品或服务的主要内容、主要业务模式

（一）公司产品或服务的主要内容

发行人为创新型生物制药企业，主要产品为生物工程新药（基因治疗药物、重组蛋白质类药物）和眼科药物，并依托自身技术平台提供技术转让和技术服务。生物工程新药为发行人重点开发的产品，但因其开发周期长、投入大，发行人同步开发了滴眼液化学仿制药。该类药物资金投入小、周期短、资金回笼快，可为生物工程新药的开发和公司持续运营提供资金支持。此外，发行人充分利用现有滴眼液生产技术和产能优势提供 CMO/CDMO 服务，以增加造血功能、缓解资金压力。

截至本募集说明书签署日，发行人正在研发 11 个生物工程新药对应 13 个适应症，其中基因治疗药物 5 个、重组蛋白质类药物 6 个；2 项 III 期临床研究、1 项 II 期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段。发行人在研产品功能覆盖下肢缺血性疾病、急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤、急性呼吸窘迫综合征、肿瘤化疗导致的血小板减少症、2 型糖尿病、绝经后妇女骨质疏松症、甲型

血友病、干眼症等多个治疗领域。发行人研发梯度合理，具有较高的成熟度；其中多个药品在心血管疾病等治疗领域取得了重要的突破。

眼科药物方面，发行人现阶段主要研发和生产抗菌、抗过敏、干眼症和抗青光眼等适应症的滴眼液仿制药。截至本募集说明书签署日，发行人已通过 2 条滴眼液生产线 GMP 认证/检查，拥有 6 个滴眼液产品注册批件，盐酸奥洛他定滴眼液中选国家第四批集采，玻璃酸钠滴眼液、酒石酸溴莫尼定滴眼液、盐酸莫西沙星滴眼液等产品销售及 CMO/CDMO 收入实现稳步增长。同时，公司紧随市场需求，不断丰富和完善滴眼液仿制药产品线，拓宽产品应用领域。地夸磷索钠滴眼液等多个品种处于注册评审阶段、多个滴眼液仿制药处于研发阶段。

1、生物工程新药

截至本募集说明书签署日，生物工程新药产品处于研发阶段，其管线整体进展情况如下：

类型	在研产品	注册分类	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
基因治疗	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液 (NL003)	1 类	下肢缺血性疾病	缺血性溃疡	→		
				静息痛	→		
				间歇性跛行	→		
	注射用重组人甲状旁腺激素裸质粒 (Y001)	1 类	绝经后妇女骨质疏松症	→			
	注射用重组人胰高血糖素样肽-1 裸质粒 (Y002)	1 类	2 型糖尿病	→			
	重组发热伴血小板减少综合征布尼亚病毒 DNA 疫苗注射液 (Y005)	1 类	预防发热伴血小板减少综合征 (SFTS)	→			
重组 PD-L1 抑制剂活菌胶囊 (NL006)	1 类	结直肠癌	→				
重组蛋白	注射用重组人胸腺素 β4 (NL005)	1 类	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤	→			
	重组人胸腺素 β4 滴眼液 (NL005-1)		干眼症	→			

类型	在研产品	注册分类	适应症	临床前	I 期	II 期	III 期
	注射用重组人胸腺素β4 (NL005-2)		急性呼吸窘迫综合征	→			
	注射用重组人改构白介素-11 (NL002)	2 类	肿瘤化疗导致的血小板减少症	→			
	注射用重组人凝血因子 VIII (NL202)	3 类	血友病 A 患者出血的控制和预防	→			
	注射用重组人凝血因子 VIIa (NL201)	3 类	血友病患者的出血发作及预防	→			

注 1: NL003 适应症“间歇性跛行”可待“缺血性溃疡”、“静息痛”任一适应症通过新药上市审批后, 申请直接开展扩大适应症研究。

公司已建立丰富研发管线, 并在积极举措重点保障临床研究项目进度的同时, 持续完善技术平台与在研项目开发方案, 不断提升研发管线成熟度。因此, 基于重点项目优先投入的原则, 并结合试验难度及现阶段资金状况综合考虑后, 公司于 2023 年 4 月 26 日发布《北京诺思兰德生物技术股份有限公司关于公司部分募投项目变更及延期的公告》(公告编号: 2023-030), 决定暂停 NL002 项目的开发。经调整后, 截至本募集说明书签署日, 公司临床阶段产品、本次募集资金重点推进的临床前在研产品概况、研发进展、开发计划、产品优势/成果等情况具体如下:

(1) 临床阶段产品

1) 重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液

药品名称	重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液
项目代号	NL003
注册分类	治疗用生物制品 1 类
剂型	注射液
药物规格	2mg/1mL/瓶
知识产权	一类通过质粒载体介导的基因治疗重组载体 (ZL201810371281.X); 人肝细胞生长因子突变体及其应用 (ZL201910010091.X)
适应症	严重下肢缺血性疾病 (CLI), 包括缺血性溃疡和静息痛, 可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症
政府支持	十一五、十三五“重大新药创制”科技重大专项、G20 后备企业培育项目、中关村国家自主创新示范区重大高精尖成果产业化项目
研发进展	2008 年: I 期临床批文; 2011 年: II 期临床批文; 2017 年: III 期临床批文, 现正在开展 III 期临床试验, 处于受试者入组阶段
开发计划	计划 2023 年完成缺血性溃疡、静息痛两个适应症项目的全部受试者

	入组，2024 年递交 NDA
作用机理	通过在缺血部位的局部肌肉注射 NL003，质粒转染横纹肌细胞并持续表达和分泌具有促进血管生长作用的肝细胞生长因子 HGF 蛋白，促进新生血管再生，在缺血部位形成侧支循环，建立“分子搭桥”机制，增加缺血部位的血流供应，以达到治疗缺血性疾病的目的
产品优势/成果	a) 从结构方面看，本品含有内含子序列，在高表达量的同时可表达两个异构体，具有协同效应，产生更高的生物学活性；b) 从安全性方面看，本品采用局部肌肉注射，由于 HGF 蛋白的半衰期较短，因此本品为局部表达，只能在给药部位表达 HGF，不影响其他组织细胞，安全性高，并且临床前药代动力学试验和毒理学试验，I 期和 II 期临床试验研究证明了本品的安全性；c) 从有效性方面看，II 期临床试验中，通过 CLI 的疼痛完全消失率以及溃疡完全愈合率两项有效性指标来看，治愈率较好；d) 从项目成熟度方面看，本项目已经建立 500L 生产规模工艺及完善的质量标准；且已进入 III 期临床试验研究，成熟度好；e) 与传统手术治疗比较，本品治疗方式简便，病人依从性高

2) 注射用重组人胸腺素β4

药品名称	注射用重组人胸腺素β4
项目代号	NL005
注册分类	治疗用生物制品 1 类
剂型	冻干粉针
药物规格	0.1mg/支
知识产权	授权专利：携带人胸腺素β4 基因的重组质粒（ZL200510105792.X），胸腺素β4 衍生物及其应用（ZL200510103293.7），胸腺素β4 衍生物及其应用（ZL200680025339.0），胸腺素β4 衍生物及其应用（韩国）（KR10-0984635），胸腺素β4 衍生物及其应用（美国）（US7816321 B2），胸腺素β4 衍生物及其应用（欧洲）（EP1908779），胸腺素β4 衍生物及其应用（日本）（JP5180074）
适应症	急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤（MIRI）
政府支持	十一五、十二五、十三五国家“重大新药创制”科技重大专项、G20 工程创新研究项目、首都市民健康项目
研发进展	2015 年：I、II 期临床批文；2019 年：完成 I 期临床研究；2022 年 1 月，完成临床 IIa 期试验，现正在开展 IIb 期临床试验，本次 IIb 期临床试验已完成全部受试者入组
开发计划	计划 2024 年获取 III 期试验实施批准并开展 III 期临床研究
作用机理	NL005 采用静脉注射方式给药，重组人胸腺素β4 可通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能，从而达到治疗疾病的目的
产品优势/成果	a) 本项目已进入 IIb 期临床研究阶段，较系统地完成了药学、药代动物试验等临床前研究，并已完成人体 I 期、IIa 期临床试验；b) 临床前研究结果表明，NL005 对 MIRI 动物模型有明显的治疗作用

	且治疗效果优于对照药，并且临床使用剂量较低；I 期、IIa 期临床试验结果表明，NL005 具有较好的安全性和耐受性，且观察到初步疗效；c) 项目已建立稳定的中试制备工艺和完善的质量标准，具备产业化的能力。目前批次生产规模为：发酵规模达到 100L，纯化每批次处理 2.5kg 菌体，纯化收率 > 1mg/g 湿菌体，收获 > 2.5g 目的蛋白，理论可制备成品约 25,000 支
--	---

(2) 本次募集资金重点推进的临床前在研产品

公司始终将生物工程新药（基因治疗药物、重组蛋白质类药物）研发作为重点发展方向，依托现有技术平台，围绕已有项目开展新适应症开发，并进行新的药物筛查验证试验探索。基于此，公司以未被满足的临床需求为出发点，在考虑项目成熟度的前提下，将注射用重组人胸腺素 β 4 的新适应症开发项目（NL005-1、NL005-2）、注射用重组人凝血因子 VIIa 项目（NL201）作为本次募集资金重点推进的临床前在研产品，上述项目具体情况如下：

NL005-1、NL005-2 是公司基于 NL005 项目的生物学活性开展的新适应症开发项目。胸腺素 β 4 是人体内天然存在的一种小肽类物质，近年来为药物研究的热点，已有研究证明胸腺素 β 4 在促进创伤和角膜损愈合、心肌修复、促进组织再生血管生成、促心外膜祖细胞分化、促进细胞迁移、抗细胞凋亡、调控炎症等方面起到重要作用。NL005-1 的适应症为干眼症，已有研究表明胸腺素 β 4 可用于干眼症、神经营养性角膜炎等眼科疾病的治疗，公司 NL005-1 项目已完成处方筛选并确定制剂处方，正在开展制剂工艺研究。NL005-2 适应症为急性呼吸窘迫综合征（ARDS），鉴于 ARDS 发病机理的复杂性，采取多靶点治疗的综合措施可能是降低 ARDS 高死亡率的主要途径，胸腺素 β 4 具有的多种生物学活性与 ARDS 的机理吻合度较高，理论上可从多个途径和环节对 ARDS 发挥调整和治疗作用。公司 NL005-2 项目已完成一个肺损伤动物模型的药效学评价试验，表明本品对该模型的肺损伤具有改善作用，目前正在启动第二个动物模型的药效学研究。

NL201 是依托公司现有哺乳动物细胞表达平台研发的项目，重组人凝血因子 VIIa（FVIIa）的适应症为罕见病，主要用于血友病患者的出血发作及预防，FVIIa 是外源性凝血途径的重要分子，通过与组织因子结合，触发凝血酶原向凝血酶的转化，凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，形成不溶性凝块，从而发挥止血的

作用。目前，除诺和诺德研发的 FVIIa（商品名为诺其）产品外，国内尚无其他同类产品获批上市，且由于该药物制备工艺难度较大，目前已申报临床数量很少。NL201 项目已完成工程菌的构建、筛选，并建立了规范的种子库，通过小试研究，解决了生产工艺的关键技术和参数，尤其是解决了 FVIIa 制品重组表达量低和氧化产物高的难题，已初步建立了 30L 生产工艺，正在进行质量研究，若本产品研发成功，可为患者提供价格可以接受的高效血凝产品。

2、眼科药物产品（化学仿制药）

截至本募集说明书签署日，发行人已通过 2 条滴眼液生产线 GMP 认证/检查；已上市销售的眼科药物产品有“酒石酸溴莫尼定滴眼液”、“玻璃酸钠滴眼液（国药准字 H20193204，该药品注册证于 2022 年 7 月完成向欧康维视的转让）”、“盐酸奥洛他定滴眼液”、“盐酸莫西沙星滴眼液”；已取得药品注册证可上市销售的药品有“平衡盐溶液（供灌注用）”、“玻璃酸钠滴眼液（0.1%，多剂量）”、“玻璃酸钠滴眼液（0.1%，单剂量）”；待批的药品有“酒石酸溴莫尼定滴眼液（化学药品 4 类）”、“地夸磷索钠滴眼液（3%）”。已上市销售的眼科药物产品具体情况如下：

1) 酒石酸溴莫尼定滴眼液

药品名称	酒石酸溴莫尼定滴眼液
批准文号	国药准字 H20163241
注册分类	化学药品
剂型	眼用制剂
药物规格	5ml:10mg
适应症	用于降低开角型青光眼及高眼压症患者的眼压
产品获批时间	2016 年 7 月
作用机制	酒石酸溴莫尼定是一种选择性的肾上腺素能 α_2 受体激动剂。本品具有双重作用机制，既能通过抑制局部去甲肾上腺素释放、减少房水生成同时又能促进房水经巩膜色素层吸收而实现降低眼内压的效果。同时，本品还具有独特的视网膜神经节细胞保护作用
产品特点	本品防腐剂含量较低，长期使用更安全；“吹灌封”三合一全自动无菌生产线生产，最大程度保证产品质量；独特的双重瓶盖开启系统，用药剂量精确；本品属国家医保目录（2019 版）乙类品种

2) 盐酸奥洛他定滴眼液

药品名称	盐酸奥洛他定滴眼液
批准文号	国药准字 H20203419

注册分类	化学药品 4 类
剂型	眼用制剂
药物规格	0.1% (5ml: 5mg, 以 C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ 计)
适应症	用于治疗过敏性结膜炎的体征和症状
产品获批时间	2020 年 8 月
作用机制	奥洛他定是新型的组胺 H1 受体选择性拮抗剂, 具有稳定肥大细胞、抑制组胺释放的作用, 属于双效抗过敏药物, 能抑制 I 型速发型过敏反应。奥洛他定抑制肥大细胞炎症介质的释放, 并减少花生四烯酸的释放, 干扰磷脂酶 A2 活性, 能抑制人体结膜上皮细胞分泌的促炎因子活性, 以减轻变态反应引起的血管通透性增加、炎性渗出和水肿, 缓解炎症反应。另外, 奥洛他定对 α-肾上腺素能受体, 多巴胺受体, 毒蕈碱 I 型和 II 型受体及 5-羟色胺受体亲和力较低, 对中枢神经系统和心血管系统无明显的不良反应
产品特点	本品疗效可靠、使用安全, 临床上已经成为治疗过敏性结膜炎的首选药物; 本品属国家医保目录 (2019 版) 乙类品种

3) 盐酸莫西沙星滴眼液

药品名称	盐酸莫西沙星滴眼液
批准文号	国药准字 H20223332
注册分类	化学药品 4 类
剂型	眼用制剂
药物规格	5ml:25mg (0.5%, w/v) (按 C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₄ 计)
适应症	用于治疗由敏感微生物引起的细菌性结膜炎
产品获批时间	2022 年 5 月 25 日
作用机制	莫西沙星能够抑制拓扑异构酶 II (DNA 促旋酶) 和 IV。拓扑异构酶是控制 DNA 拓扑和在 DNA 复制、修复和转录中关键的酶; 莫西沙星是具有广谱活性和杀菌作用的 8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药。莫西沙星在体外显示出对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸菌和非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌具有广谱抗菌活性。
产品特点	包括莫西沙星在内的喹诺酮类药物的作用机制不同于大环内酯类、氨基糖苷类和四环素类抗菌素。莫西沙星和这些抗菌药间无交叉耐药性。在全身应用的莫西沙星和一些其他喹诺酮类药物之间可以观察到交叉耐药性。

4) 玻璃酸钠滴眼液 (该药品注册证于 2022 年 7 月完成向欧康维视的转让)

药品名称	玻璃酸钠滴眼液 ¹
------	----------------------

¹2019 年 12 月 3 日, 汇恩兰德与欧康维视签订《产品转让合作协议》, 将玻璃酸钠滴眼液的药品注册证、技术资料转让给欧康维视, 转让费用为 2,500.00 万元。在药品注册证书完成转让前, 仍由汇恩兰德享有作为本产品药品上市许可持有人应享有和承担的法律法规规定的权利和义务; 过渡期内, 欧康维视作为本品在全国范围内的独家总代理商, 全权负责本产品在全国范围内的销售、市场推广和准入等工作。2022 年 7 月, 汇恩兰德收到国家药品监督管理局核准签发的《药品补充申请批准通知书》完成药品注册证的转让; 转让完成后, 汇恩兰德以 CMO 的方式, 按照与欧康维视签订的协议规范生产和提供玻璃酸钠滴眼液药品。

批准文号	国药准字 H20193204
注册分类	化学药品
剂型	眼用制剂
药物规格	0.3% (0.8ml:2.4mg)
适应症	用于干燥综合征、干眼综合征等内隐性疾病患者治疗
产品获批时间	2019年7月
作用机制	玻璃酸钠可与纤维连接蛋白结合，通过该作用促进上皮细胞的连接和伸展。此外，由于其分子内可保有众多的水分子，因而具有保水性
产品特点	本品不含防腐剂，使用安全；无菌制剂，采用“吹灌封”一体化无菌自动生产线生产，最大程度保证产品质量，保证产品的无菌性；临床上使用的大部分产品浓度为0.1%，而本品玻璃酸钠含量为0.3%，经临床长期疗效观察，临床专家认为，高浓度的玻璃酸钠滴眼剂疗效更佳；本品采用日抛型包装，使用和携带方便；本品属国家医保目录（2019版）乙类品种

（二）公司主要业务模式

1、研发模式

（1）研发策略

发行人根据医药产业国际发展趋势，把握国内疾病防治形势，以满足临床需求为导向，以创新科技为支撑，对行业热点领域产品进行创新性研究开发。发行人按照“生产一批、研发一批、构思一批”的研发思路，依托已建立并持续优化和提升的六大核心技术平台和技术，以基因治疗药物和重组蛋白质类药物、眼科用药为研发重点，以药品疗效为根本，采取多个项目并进的策略，深耕心血管疾病、代谢性疾病、罕见病和眼科疾病等领域，旨在为疾病治疗提供安全、有效、质量可控的临床可及药物。

发行人在坚持自主研发的同时，通过共同研发、技术转让、股权投资、委托试验等多种方式，与国内外一流药物研发机构、高等院校和医疗机构建立了长期稳定的技术合作关系，通过积极整合内外部研发资源，完成新产品开发和技术成果的转化，达到开发成本、效率的优化。同时，发行人加强项目专利申报工作，尽早形成全面而有效的知识产权保护。

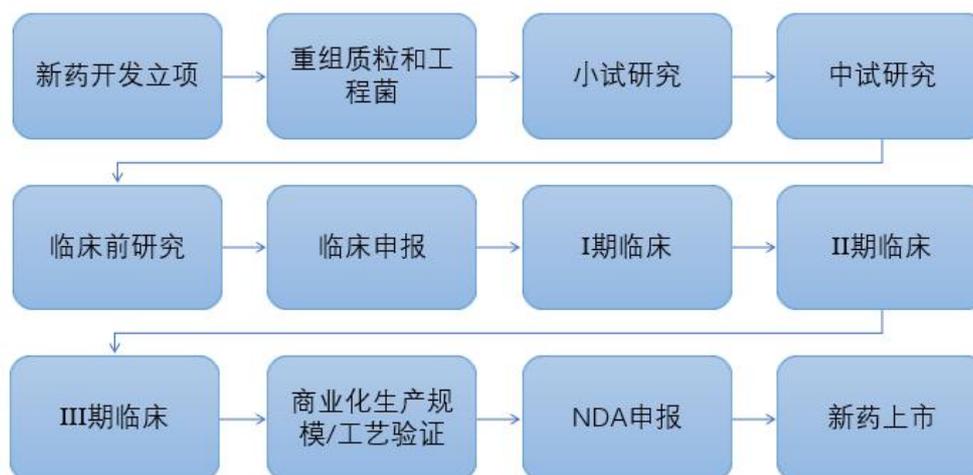
（2）研发机构

发行人重视研发和创新，构建了完整的药物研发体系、专业的研发技术团队，

专门设立了研发中心对药物技术、质量、成药性、安全性、临床前与临床以及产业化等进行开发研究。

(3) 研发流程

生物工程新药研发流程如图所示：



眼科药物产品（化学药）研发流程如图所示：



2、采购模式

为保障公司所需物资的正常供应，规范采购流程，降低采购成本，提高采购效率，发行人制定了《采购管理制度》《招标管理制度》《供应商管理制度》《合同管理制度》等，由运营管理部 and 药品事业部负责采购执行。采购部门严格按照公司制度要求，依据各项试验研究计划、眼科药物产品销售计划和委托订单，结合生产计划、实际库存情况等作出采购原材料品种、规格、数量等安排。发行人从选择供应商开始严把质量关，由采购部门、生产部门、质量部门、研发部门等协商筛选供应商，对供应商进行综合考察后，选择实力雄厚、资质较好的生产企业作为公司的长期供应商。公司采购的原材料，须经质量部门检测通过后方可入

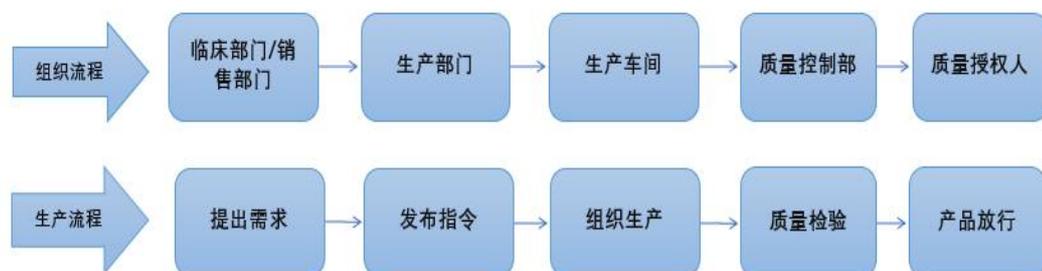
库。



3、生产模式

发行人生物工程新药目前处于药物研发阶段，尚未开展商业化、规模化的生产业务，临床试验所用的样品采取委托方式生产。发行人综合考虑受托生产方资质、GMP认证、生产工艺、生产设备、生产环境、产品质量等因素确认受托生产方，并委派专人参与和指导生产制备过程，确保产品品质；待发行人生物工程新药产业化基地建成后，公司将逐步实现自产自销。

眼科药物及受托加工产品由汇恩兰德生产部门根据销售计划、CMO/CDMO订单，并综合安全库存制订生产计划、组织生产。目前汇恩兰德已建成“吹灌封”全自动无菌滴眼剂生产车间，获得药品生产许可证、GMP认证/检查；公司按照现行GMP要求，在原材料处理、药品生产到产品包装的整个产品制造周期中严格控制风险；在生产过程中遵循具体的操作规程、检验标准、过程控制以及相关管理要求，对每批次原料、产品进行严格的质量检验，在确保质量检验合格、生产过程合规，并完成所有记录和报告的审核批准后才能入库和对外销售。



4、销售模式

发行人自主研发的生物工程新药目前处于药物研发阶段，报告期未开展销售业务。针对即将商业化的生物工程新药，发行人拟设立生物药物销售部门提前开

展商业化准备，积极开展药物经济学研究和市场调研工作，制定有效的药品营销策略和措施，适时组建专业化营销团队，开展市场准入、市场教育与学术推广活动，形成药品销售、配送、学术推广、信息反馈的“四位一体”的销售模式，以药品疗效为根本，积极开拓目标市场，最大限度地缩短药品商业化销售前的时间，尽早实现药品销售快速扩大市场占有率。同时，发行人将根据我国生物医药市场的特点、原研药物/同类药物及竞争对手的价格，综合考虑各品种的差异化竞争优势、患者可及性、支付手段、医保合作以及药物经济学原则等多重因素，制定具有竞争力的价格策略，在减轻患者的经济负担的同时，实现最优的投资回报和最大的社会效益，树立良好的企业形象，打造有竞争力及影响力的生物医药品牌。

发行人滴眼液产品为处方药，属于必须凭执业医师的处方才可调配、购买和使用的药品，公司通过参加全国各省市药品招标采购活动、学术推广活动等进行推广，并通过具备资质的药品流通商将产品销售至医院、药店等终端，从而最终销售给患者。鉴于公司现阶段可上市销售品种少、公司营销队伍尚未健全、对于市场的掌控能力相对薄弱等情况，公司授予欧康维视境内独家总代理权，负责玻璃酸钠滴眼液、酒石酸溴莫尼定滴眼液的市场推广工作²，公司授予青松医药集团股份有限公司境内独家总代理权，负责盐酸奥洛他定滴眼液、盐酸莫西沙星滴眼液的市场推广工作；同时，公司积极组建销售管理团队，学习和研究先进的营销模式和成功经验，制定符合公司实际情况的销售策略和实施方案，逐步建立有效的药品销售体系，提高眼科用药品的销售业绩。

5、采用目前经营模式的原因、影响经营模式的关键因素及未来变化趋势

公司目前采用的经营模式是公司在结合所处医药制造行业特点、自身以生物工程新药（基因治疗药物、重组蛋白质类药物）研发作为重点发展方向的业务布局、目前所处的发展阶段等多种因素综合考量后确定的，公司根据自身经营管理

²2019年12月3日，汇恩兰德与欧康维视签订《产品转让合作协议》，将0.3%单剂量玻璃酸钠滴眼液（国药准字H20193204）的药品注册证、技术资料转让给欧康维视。在药品注册证书完成转让前，仍由汇恩兰德享有作为本产品药品上市许可持有人应享有和承担的法律法规规定的权利和义务；过渡期内，欧康维视作为本品在全国范围内的独家总代理商，全权负责本产品在全国范围内的销售、市场推广和准入等工作；2022年7月，汇恩兰德收到国家药品监督管理局核准签发的《药品补充申请批准通知书》完成药品注册证的转让；转让完成后，汇恩兰德以CMO的方式，按照与欧康维视签订的协议规范生产和提供玻璃酸钠滴眼液药品。

经验及科学的管理方式，形成了现有的采购、生产、销售及研发模式，符合自身发展需要及行业特点。

国家药品生产监管体制、医药流通管理体制、新药研发管理体制、药品招标投标采购管理制度、医药行业市场状况等是影响公司经营模式的关键因素。截至本募集说明书签署日，发行人已形成了独立、规范的符合生物医药产业特征的研发、采购、生产体系，并将建立健全符合医药行业特征的销售体系；未来也将随着相关制度、体制的变化而随之变化，确保公司经营模式严格遵循相关法律、法规的要求。

四、所处行业的主要特点及行业竞争情况

发行人是一家创新型生物制药企业，专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产与销售，根据《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司属于医药制造业（C27）生物药品制品制造（C276）之生物药品制造（C2761）。

（一）发行人所处行业的主要特点

1、行业市场情况

医疗保健作为人类的基本需求，具有一定的刚性特征。随着全球经济发展、社会老龄化程度的加深，人们的保健意识逐渐提升，医疗保健需求持续增长，从而引领全球医药市场保持良好的增长态势。根据弗若斯特沙利文报告，2020年全球医药市场规模已达1.30万亿美元，在老龄化、社会医疗卫生支出和研发投入等因素的共同影响下，全球医药市场规模预计于2025年增长至1.71万亿美元，于2030年进一步攀升至2.11万亿美元。

全球医药市场由化学药和生物药两大板块组成，其中，生物药具有远高于化学药市场的增速水平。弗若斯特沙利文分析，受生物药疗效增强、生物技术发展、研发投入以及生物药批准不断增加等因素驱动，预计全球生物药市场规模将由2020年的0.29万亿美元增长至2025年的0.53万亿美元，并于2030年增长至0.80万亿美元，生物药领域是全球医药市场的强劲增长动能。

2016-2030E 全球医药市场规模（单位：10 亿美元）



资料来源：弗若斯特沙利文

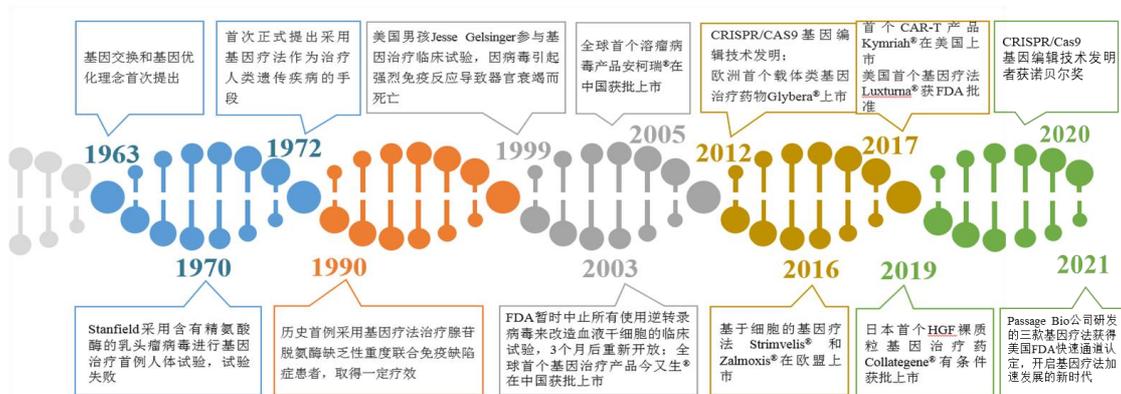
随着中国经济的快速发展及居民收入长足稳定的提高，中国已经成为仅次于美国的世界第二大药品消费市场。在过去几年，中国医药市场保持着超过全球医药市场的增速。根据弗若斯特沙利文报告，受人口出生率的降低和预期寿命的提高双重因素影响，我国老龄化速度远高于全球水平，2017-2021 年，国家统计局数据显示，我国 65 岁以上人口从 1.6 亿人增长到 2.0 亿人，老龄人口占比从 11.4% 扩大至 14.2%。此外，据中商产业研究院、弗若斯特沙利文报告统计，2017-2021 年，中国的医疗卫生总支出从 5.3 万亿元人民币增加到 7.9 万亿元人民币；医药研发投入也从 143 亿美元快速增长至 290 亿美元，复合年增长率达到 19.4%；2022 年中国药品市场总体规模达到 1.85 万亿元，预计总体保持增长趋势，2023 年进一步增至 1.97 万亿元。由此可见，人口老龄化、“三胎政策”开放等问题促进人们对医疗服务的需求不断增长，我国医药研发投入不断增加，医疗行业有望继续保持稳定发展。

中国生物药市场正迎来黄金发展阶段。2022 年 5 月，国家发展和改革委员会印发《“十四五”生物经济发展规划》，将生物医药产业位列四大重点发展领域之首。据弗若斯特沙利文统计，中国生物药市场规模 2021 年已达 0.46 万亿元人民币，预计到 2030 年将增长为 1.32 万亿元人民币，2022-2030 年（估计）复合年增长率为 11.6%。政策的引领伴随着我国生物医药技术的不断发展、患者可支付能力的提高、患者群体的增长以及医保覆盖范围的扩大，中国生物药市场发展前景可观。

2、发行人所处细分领域概览

(1) 基因治疗药物

基因治疗（Gene therapy）是指将外源（正常或野生型）基因导入靶细胞，以纠正或补充因基因缺陷和异常所引起的疾病，从而达到治疗疾病目的的技术方法。基因治疗的概念存在狭义和广义，狭义上来说，是指采用具有正常功能的基因置换或增补患者体内具有缺陷的基因，从而实现疾病治疗的目的；广义上来说，是指将某些遗传物质转移至患者体内，使其在体内表达，从而达到疾病治疗的目的的新技术方法；此外，基因治疗还包括从 DNA 水平采取的治疗某些疾病的措施和新技术。



基因治疗发展历程

经过几十年的发展，基因疗法已开始改善癌症和各种遗传性疾病患者的生活。2012年，欧洲首个载体类基因治疗药物 Glybera 获得批准，成为基因治疗领域的里程碑。受益于 CGT 新药的持续上市与不断增加的治疗需求，全球 CGT 市场规模具有良好发展前景。根据弗若斯特沙利文报告，截至 2021 年 6 月欧美已批准 14 个基因治疗药物，在 2021 年之后，全球 CGT 市场规模仍保持快速增长趋势，预计 2025 年全球整体市场规模为 305.4 亿美元，2020-2025 年（估计）全球 CGT 市场复合年增长率为 71%。

中国 CGT 行业经过前期的持续探索，已有新药陆续获批上市，截至 2022 年 6 月，国家药品监督管理局（NMPA）已批准的在售 CGT 药物有 4 个，其中 2 个为基因治疗药物。此外，根据 ASGCT 数据及华安证券研究所报告，截至 2022 年 7 月，美国和中国分别拥有 1201 个和 699 个 CGT 临床试验项目，远超其他国家，我国的 CGT 新药研发进展在全球位于前列。弗若斯特沙利文分析，未来中

国 CGT 市场规模仍将保持快速增长趋势，预测于 2025 年整体市场规模达到 25.9 亿美元，2020-2025 年（估计）中国 CGT 市场复合年增长率为 276%。

全球及中国 CGT 市场规模 2016-2025（估计） ←

复合年均增长率	全球CGT市场规模	中国CGT市场规模
2016-2020	153%	12%
2020-2025E	71%	276%



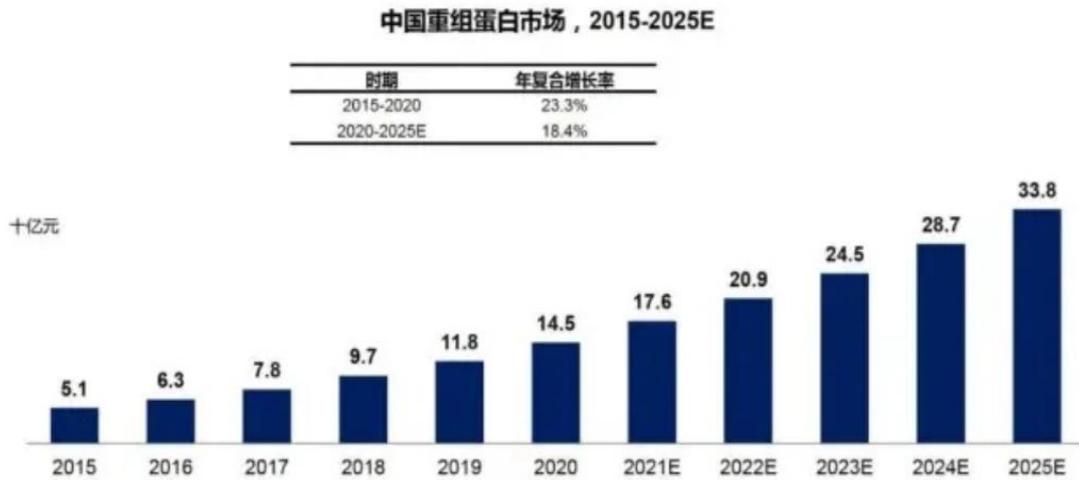
资料来源：弗若斯特沙利文

(2) 重组蛋白质类药物细分领域概览

重组蛋白质类药物指应用基因重组技术，获得连接有可以翻译成目的蛋白的基因片段的重组载体，之后将其转入可以表达目的蛋白的宿主，从而表达特定的重组蛋白分子，用于弥补机体由于先天基因缺陷或后天疾病等造成的体内相应功能蛋白的缺失。常用的表达体系包括大肠杆菌表达体系、酵母表达体系、哺乳动物细胞表达体系等。重组蛋白药物主要有肽类激素、细胞因子、血浆蛋白因子、重组酶及融合蛋白等类别。

20 世纪基因工程技术的发展开启了重组蛋白药物光辉璀璨的发展历史，重组蛋白类药物是指利用基因工程技术，改造“工程菌”或“工程细胞”，使其批量表达出人体功能蛋白或其突变体，用于弥补机体由于先天基因缺陷或后天疾病等造成的体内相应功能蛋白的缺失。20 世纪 90 年代是重组蛋白类药物的黄金年代，1982 年第一个重组蛋白类药物——重组人胰岛素上市，随后又有重组人生长激素以及各种重组人细胞因子类等重要药物相继上市，这些重组蛋白药物的研发上市推动了生物药高速发展。

随着国内生物制药行业的蓬勃发展，重组蛋白市场发展势头良好。根据弗若斯特沙利文报告，2015-2020 年全球重组蛋白市场年复合增长率为 9%，而中国重组蛋白市场年复合增长率为 23.3%，增速远超同期全球市场。

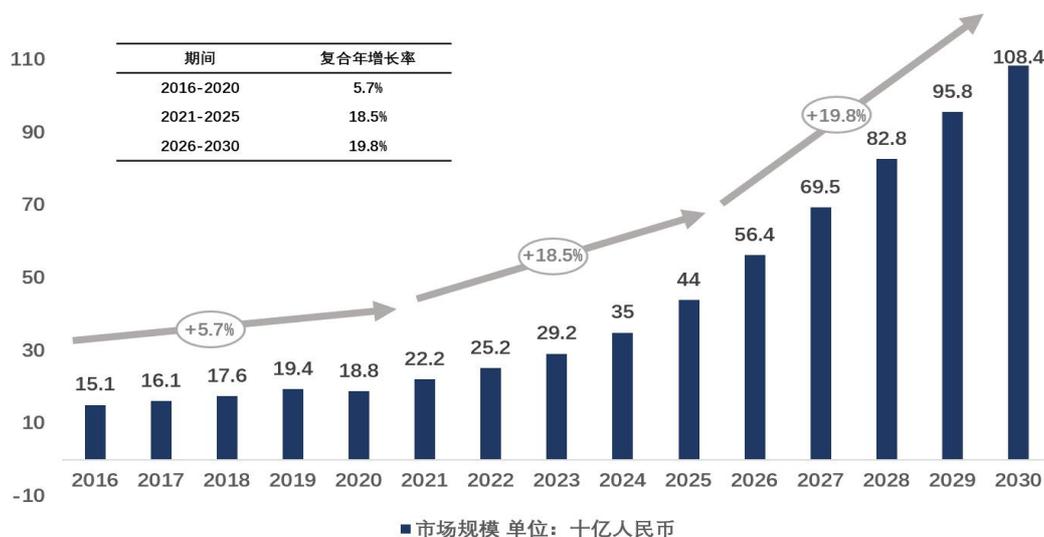


资料来源：弗若斯特沙利文

(3) 眼科药物行业概览

中国眼科药物市场正处于起步阶段，未来市场空间广阔。据弗若斯特沙利文统计，2016-2020 年，中国眼科药物的市场规模由 151 亿人民币增长至 188 亿人民币，复合年增长率为 5.7%。在电子产品的广泛应用、生活方式转变以及人口老龄化等因素的叠加下，我国眼科疾病的治疗需求日趋旺盛，用药市场不断扩大。同时，在眼科医疗行业相关利好政策、资本持续助力、创新技术开发等引领下，弗若斯特沙利文预计，中国眼科药物市场规模将于 2025 年达到 440 亿人民币，于 2030 年攀升至 1,084 亿人民币，预计未来中国眼科药物市场规模增速将超过同期全球眼科药物市场的增长。

中国眼科药物市场规模，2016，2030E



资料来源：弗若斯特沙利文

3、行业发展趋势

(1) 行业监管体制趋于严格

随着我国药品监管部门成为 ICH（国际人用药品注册技术协调会）正式成员以及一系列药品注册、管理办法的修订实施，药品行业呈现出越来越严格的监管要求，对于药品生产企业在药品研发、药品生产及质量管控等方面的标准进一步提高，这将有利于提高药品质量安全水平，促进行业有序竞争和优胜劣汰，提高行业门槛。

(2) “原料药、制剂”一体化

原料药是用于生产各类制剂的原料药物，是制剂中的有效成分。原料药的生产除需要具备生产许可外，也需要具备产品批准文号。因此，制剂制造企业需要向具备对应原料药生产批文的企业进行原料药采购，一旦原料药供应商停止向其提供产品，将会对制剂制造企业的产品生产产生重大不利影响，尤其对于独家许可生产的原料药品种，制剂制造企业只能够放弃该产品的生产。鉴于上述原因，以及随着医药行业竞争的逐步深化，各企业逐步开始积极部署“原料药、制剂”一体化生产，既保证了原料的稳定供应，也降低了企业的生产成本，成熟的一体化经营模式，可以为企业带来更高的利润回报。

(3) 医药产品研发创新化

新药产品研发投入较大、研发周期较长，因此多数企业选择生产仿制药，以快速实现经济效益，目前仿制药占我国药品生产的比重在 95%以上。与仿制药相对应的是具有专利保护的创新性新药（即原研药）。随着国内部分企业资金实力的不断提升及研发创新能力的持续增强，其通过自主开发或与外部专业机构合作开发的方式，积极对创新性新药进行研究开发，部分产品通过临床试验得到广泛验证，产品上市后得到市场广泛认可。同时，根据《中国医疗保险》新闻发布会内容，集采“以量换价”效果明显，其中“中选仿制药”价格下降最为显著。未来，仿制药盈利空间的压缩将迫使更多医药生产企业进行新药的研发，随着国内医药制造企业技术能力的持续提高，我国创新性新药的数量和种类将会进一步增加，行业将呈现产品研发创新化趋势。

（4）技术不断提升，生产工艺向集成化、简单化、自动化方向发展

生物药行业核心技术的发展趋势是将现代生物学技术，包括基因工程、发酵工程、细胞工程和蛋白质工程广泛地应用于生物医药行业，构建高效表达基因工程菌/工程细胞株，实现基因工程菌/工程细胞株的高密度、高表达、高活性发酵培养工艺，简化生产工艺，进行技术改造升级，提高技术标准。生产工艺向集成化、简单化、自动化方向发展，提高生产效率，降低生产成本。治疗效果向靶向、长效方向发展，逐步降低药物的副作用，提高疗效，提高患者的依从性。

（5）药品市场推广规范化

药店和医院是医药产品销售的终端，一定程度能够影响购买者的消费选择。因此，部分医药制造企业为扩大自有产品销量，抢占市场份额，往往通过销售提成的方式，提升药店及医院药房推广本企业产品的意愿，从而影响行业的正当竞争。随着国内部分企业新药研发水平的提升，消费者对医药产品知识的不断丰富，以及我国医疗保险覆盖药品及人群的逐步扩大，消费者能够一定程度根据自身症状对药品做出选择，减少药店及医院药房以销售提成为目的的产品销售。“两票制”的实施、药品带量采购以及 DRGs（按疾病诊断相关分组）逐步在国内的推广，将共同促进药品市场推广规范化。

4、行业主要特点

（1）行业的技术特点

药品研发上市需要经过临床前研究、临床试验、新药审批、试生产、大规模生产等环节，需要投入大量的资金和人力；由于事关人民生命安全，医药产品的生产需要符合严格的技术标准，对生产设备、工艺流程的要求都较高，任何一环节出现问题就会影响整个项目。因此，医药行业属于技术密集型、资金密集型、人才密集型行业。生物药从研发到成果转化有着很多环节，特别是基因治疗、重组蛋白质类治疗产品每个环节都有繁琐的审批程序，加上产品培养与市场开发难度较大，因此相对传统药物，其开发周期具有较高的不确定性。产品从研究阶段到投向市场期间面临着成本高、周期长、失败率大等诸多风险，这也导致其市场价格相对传统药物较高，对患者依从度造成较大影响。但伴随着我国医疗体系健全，基因治疗产品可以尽早的进入医保报销范围，这将保证更多的患者得到基因治疗产品针对性的治愈。

（2）行业的周期性、区域性和季节性特点

与整体医药行业相同，作为需求刚性特征最为明显的行业之一，基因治疗产品、重组蛋白质类治疗药物和眼科药物市场基本不存在明显的周期性和季节性。区域性方面，基因治疗产品、重组蛋白质类治疗药物使用患者在中国并没有明显的区域性分布特点，但对于价格较高的生物药来说，经济发达地区的居民健康意识更强、收入水平更高、对药品的需求更大、医保可负担范围更广，因此一般更集中于经济较发达的地区；由于数码产品长时间的使用会对眼部健康造成影响，对于经济较为发达的地区，数码产品覆盖率更高，因此眼科用药的销售更集中于经济较为发达的地区。

（3）行业特有的经营模式

1) 严格的生产和经营模式

由于药品涉及到公众的生命安全，其生产受到药品管理部门的严格监管。根据《中华人民共和国药品管理法》，药品生产企业须经药品监督管理部门批准并颁发《药品生产许可证》。在企业进行药品生产前，需经药品监督管理部门批准进行临床试验，临床试验完成后提交药品注册申请并经审批通过发给药品注册批件；符合国家新药证书核发许可条件的药品，发给《新药证书》。同时，药品生

产企业必须严格按照《药品生产质量管理规范》等组织实施生产。药品的流通与销售也受到严格的监管，需严格按照《药品流通监督管理办法》组织实施。

2) MAH 模式

药品上市许可持有人（MAH）制度是国际较为通行的药品上市、审批制度，是一项与世界接轨的制度，在一定程度上可以缓解“捆绑”管理模式下出现的问题，从源头上抑制药企低水平重复建设，提高新药研发的积极性，促进委托生产的发展，推进我国医药产业快速发展。MAH 制度的核心是将药品上市许可与药品生产许可分离，让医药市场各要素灵活流动，对医药研发外包的影响尤为显著。

3) 研发外包模式

随着技术革命和经济全球化的发展，医药企业的研发活动正在从研发全球化阶段向研发外包转变，医药外包组织已经贯穿到药品生命周期的全流程。根据前瞻产业研究院报告，制药研发外包可分为两类：合同研究服务(CRO)、合同生产服务/合同开发生产服务(CMO/CDMO)，CMO/CDMO 行业主要提供产品生产时所需要的工艺开发、配方开发、临床用药、化学或生物合成的原料药生产、中间体制造制剂生产及包装等，服务于下游制药公司。CRO 的工作可以覆盖新药研发及试验的各个环节，按照覆盖的药物研发环节的不同，CRO 又可以分为临床前 CRO 和临床 CRO。CRO 和 CMO 相对于企业内部完成研发生产等环节来说，其主要的优势在于可以节省研发成本，缩短研发周期，并充分利用资源，从而提高研发效率。

4) “两票制”下流通模式

我国“两票制”制度下，形成了药品生产企业到流通企业开一次发票，流通企业到医疗机构开一次发票的药品流通模式。该种模式能有效减少药品流通环节，提高流通效率，降低药品虚高价格；加强药品监管，实现质量、价格可追溯；减少药品流通环节，净化流通环境，打击非法挂靠、商业贿赂、偷逃税款等行为；并且促使相关企业转型升级，做大做强，提高行业集中度，促进产业发展。

5) “带量采购”模式

医院采购药品时，通常采用集中采购的方式，近几年更是采用了“带量采购”的采购模式。带量采购的核心是以量换价。在试点地区公立医疗机构报送的采购量基础上，按照试点地区所有公立医疗机构年度药品总用量的 60%-70%估算采购总量，进行带量采购，量价挂钩、以量换价，形成药品集中采购价格，试点城市公立医疗机构或其代表根据上述采购价格与生产企业签订带量购销合同。剩余用量，各公立医疗机构仍可采购省级药品集中采购的其他价格适宜的挂网品种。从宏观来说，一致性评价叠加带量采购政策，整个医药行业高定价、高毛利、高费用、高回扣，大量代表密集覆盖的推广模式即将终结。

（二）发行人主要竞争优势

1、深耕行业多年，积累了丰富的药物研发经验并掌握了多项核心技术

发行人自成立以来，一直致力于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的开拓，积累了丰富的药物研发经验，自主建立了六大核心技术平台，掌握了基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、哺乳动物细胞表达、生物制剂生产工艺及其规模化生产技术以及眼科药物开发的核心技术。

（1）发行人构建的 PCK 基因载体属于非病毒性载体，可在真核细胞内有效表达目的基因，且在大肠杆菌中易于大量复制，具有表达率高、表达时间较长、制备容易、无过敏源等优点，免疫原性和毒性低、安全性高。（2）发行人裸质粒基因治疗药物制备培养规模达 500L，达到了规模化生产要求。（3）发行人利用重组融合蛋白技术，成功表达和纯化了不同类型的融合蛋白，最终获得目的蛋白，解决了目的蛋白低的生产技术难点。（4）发行人“高密度发酵-超滤-层析”的生物大分子生产技术，具有工艺简单、产率高、成本低、兼容性大等优点，已成功应用于公司开发的新药项目。（5）发行人通过对天然结构的胸腺素 β 4 进行改构，创造性地发明了具有更高生物活性和使用价值的天然 β 4 突变体，实验表明其心梗的使用剂量降低，可明显提高临床使用的方便性，具有较大的经济效益和社会效益。（6）发行人通过对工艺的提升和优化，建立了高效的发酵、纯化、制剂工艺，具有易控制、产量高、流程简单的特点；通过规模工艺放大，可实现产业化生产。（7）发行人掌握了“吹灌封”一体化无菌自动化生产工艺，并建

成生产单剂量、多剂量滴眼液生产线，现已通过 GMP 认证/检查。此外，发行人建立了严格的制备规程和质量标准，生产质量可靠而稳定。

截至本募集说明书签署日，发行人已取得 30 项授权专利，其中境内授权发明专利 18 项、外观设计 1 项、实用新型 5 项，境外授权专利 6 项；发行人先后承担国家重大新药创制专项课题 8 项、政府间国际科技创新合作重点专项课题 1 项以及多项省级和区级课题；“获得高效重组蛋白衍生物的方法和生产工艺”荣获中国商业联合会科学技术奖、全国商业科技进步奖一等奖；“重组人胸腺素 β 4 衍生物及其应用”荣获中国专利优秀奖；发行人是国家高新技术企业，曾荣获国家火炬计划重点高新技术企业证书，具备科技创新能力和坚实的科研基础，被北京市科学技术委员会认定为“北京市科技研发机构”、“北京市裸质粒工程技术中心”和“北京市国际科技合作基地”。

2、在研管线丰富，实现多个疾病治疗领域的突破

发行人充分发挥在基因载体构建、工程菌构建、微生物表达、生物纯化等方面的技术优势以及“吹灌封”全自动无菌滴眼液生产线的技术和产能优势，在基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药领域，形成了合理的产品结构和产品链。截至本募集说明书签署日，发行人在研 11 个生物工程新药对应 13 个适应症，其中基因治疗药物 5 个、重组蛋白质类药物 6 个。公司核心药物已进入商业化前期，计划 2025 年后陆续推进新药的上市销售；公司多个药品在心血管疾病等领域取得了重要的突破，差异化的产品管线拥有独特的竞争力。

3、优秀的研发及管理团队，具有持续研究和创新的能力

发行人坚持“以人为本”的发展理念，注重多学科专业人员协同进行技术探索与创新，通过自主培养和引进人才，不断提升团队的竞争力和经营能力。经过近 20 年的发展，发行人建立了一支高素质研发及管理团队，涵盖研发、临床、注册、生产、质量管理、知识产权、资本运营、企业管理等方面，具有坚实的专业知识和多样化的专业技能。截至 2023 年 3 月 31 日，公司共有研发人员 50 人，占公司员工总数的 32.26%，公司共有博士 4 人，硕士 21 人，公司的研发技术团队结构合理，分工明确，是奠定公司技术实力的基石。公司管理团队具有丰富的

医药科研、生产管理和资本运作经验，且忠诚度较高，为公司经营决策的及时性、有效性及稳定运营提供了重要保障。

4、集聚广泛的合作资源，为研发项目提供技术保障

发行人聚焦于生物工程新药的研发和产业化，建立了完善的技术合作机制和临床研发网络，与国内外一流药物研发机构、高等院校和医疗机构建立了长期稳定的技术合作关系，能及时跟踪生物技术的国际发展方向和动态，积极引进先进技术和标准，保证公司药物研发的技术水平并符合药物研发国际规范。

通过 NL003、NL005 等临床阶段研发项目，公司目前已与 40 余家医疗机构建立了合作关系，借助合作机构较强的研究项目管理能力、先进的临床前试验基础设施以及临床试验的技术和经验等，为公司在研产品的高质量运行和技术成果的转化打下了坚实的基础，同时合作机构也可为公司后续新药研发提供药品基础性、应用性研究，可持续为公司提供资源平台支持。发行人有效地整合了内外部资源，降低了研发前期大量的固定投入，同时确保了研发项目的顺利开展和产业化，实现了新产品开发成本和开发效率的平衡，为公司持续创新提供技术支持。

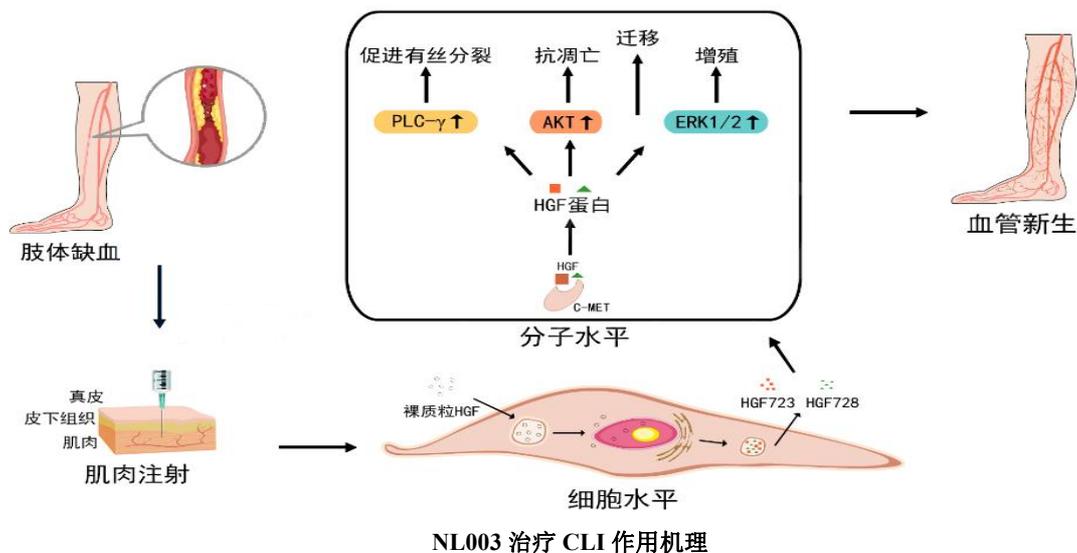
（三）发行人主要产品市场竞争情况

1、重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）

（1）主要产品简介

NL003 是公司研发的处于临床 III 期研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病（Critical limb ischemia, CLI），包括静息痛和溃疡，也可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症。通过在缺血部位的局部肌肉注射本品，质粒转染横纹肌细胞并持续表达和分泌具有血管生长作用的肝细胞生长因子 HGF 蛋白³，促进新生血管再生，在缺血部位形成侧支循环，建立“分子搭桥”机制，增加缺血部位的血流供应，以达到治疗缺血性疾病的目的。

³肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)是一种具有多生物学功能的蛋白类生长因子，具有促血管生成、促肝再生、抗肝纤维化等多种生物学功能。



(2) 市场需求

在外周动脉疾病（Peripheral artery diseases, PAD）中，下肢缺血性疾病在临床上最为常见，是由各种原因导致的下肢动脉狭窄或闭塞、血流灌注不足，从而导致下肢间歇性跛行、疼痛、溃疡或坏疽等缺血表现的一类疾病。

据弗若斯特沙利文数据，2021 年中国 PAD 患者已达 5,187.20 万人，随着年龄增长,发生外周动脉疾病的风险在逐渐增加,在中国老龄化进程等因素影响下,未来外周动脉疾病的患病人数仍将持续增加,预计 2025 年患病人数增长至 5,656.26 万人,2030 年进一步增长至 6,230.44 万人。

中国外周动脉疾病患病人数，2017-2030E



数据来源：弗若斯特沙利文

CLI 是下肢 PAD 进展至最为严重的缺血阶段，在临床症状上主要以腿部和脚部静息痛、溃疡及坏疽为主，随疾病的进展，感染、溃疡和坏疽逐渐恶化，严重者需要进行截肢，给患者和社会造成极大的负担。《Stem Cells International》文献表明，在 PAD 患者中，10%-20%的患者可发展为 CLI⁴，我国 CLI 患病率尚无公开数据报道。据 Sage Group 分析，2017 年我国 4,200-6,000 万 PAD 患者中，560-630 万人患有 CLI⁵，以此折算 PAD 患者中 CLI 患病率约为 9.33%-15%。结合《中国普外基础与临床杂志》（2022 年 8 月第 29 卷）文献总结，约 10%的 PAD 患者甚至进一步发展为 CLI，临床表现为静息痛、溃疡或者坏疽。因此，采取 PAD 患者中 10%发展为 CLI 的合理患病率推测，2025 年我国 CLI 患者人数可达 566 万人。

（3）竞争情况

目前，国内尚无针对 CLI 药物治疗市场相关数据，且我国尚无 CLI 的有效治愈药物，临床应用药物主要为控制疾病危险因素和疾病症状的药物，如抗血小板和抗凝药物、降压药、降糖药等，其临床应用药物中，针对 CLI 治疗的药物市场难以统计。

全球范围内，仅有一款同类型产品获批用于 CLI 的溃疡治疗，即为 AnGes 研发的 Bepermingenepersplasmid（商品名 Collategene®）。该药物是 AnGes 研发生产的全球第一个用于 CLI 治疗的基因治疗产品，于 2019 年 3 月获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）有条件批准上市，用于在标准药物治疗不足且难以进行血运重建的慢性动脉闭塞患者的溃疡治疗。截至本募集说明书签署日，Collategene®产品尚未在中国进行注册申报。人福医药正在研发的重组质粒-肝细胞生长因子注射液为 NL003 的主要竞品，目前与 NL003 同处于 III 期临床研究阶段。

（4）上市计划

⁴ Baocheng X , Houlong L , Yusheng Z , et al. Autologous Stem Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Stem Cells International, 2018, 2018:1-12.

德国血管学协会. 周围动脉疾病诊断和治疗指南. 2011.

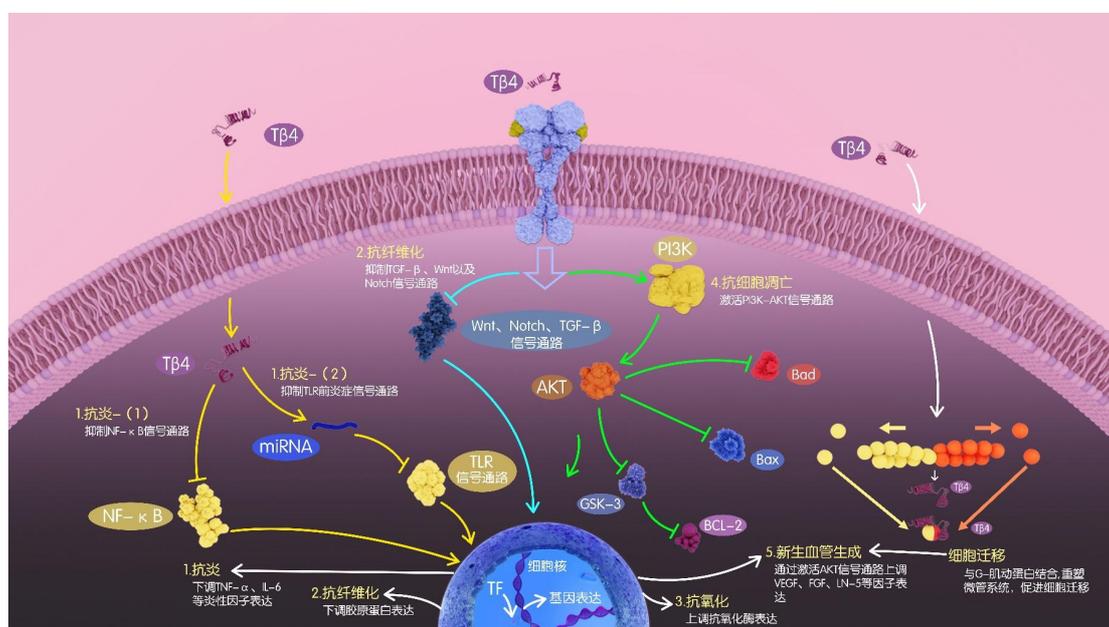
⁵<https://vascularnews.com/new-analysis-suggests-peripheral-artery-disease-affects-42-60-million-chinese-citizens/>

根据《药品注册管理办法》《药品注册核查工作程序（试行）》等规定，临床试验结束向国家药品监督管理局药品审评中心提出药品上市许可申请后，需经形式审查、材料补正（或有）、药品上市许可申请审评（药品注册核查、药品注册检验可同步开展并在审评时限届满四十日前完成）、相关行政许可证件颁发等步骤。根据药渡数据统计，2021年获批上市销售的一类生物创新药审批周期为9-18个月。如公司NL003项目在2023-2024年完成病例入组并提交NDA，有望2025年取得药品注册批件。根据现行规定，在进行药品注册核查时可同步开展GMP检查，减少了上市批准后再进行GMP检查的环节，药品取得注册批件后即可组织生产销售。

2、注射用重组人胸腺素β4（NL005）

（1）产品简介

NL005是发行人处于临床II期研究阶段的重组蛋白药物，主要用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤（MIRI）。NL005采用静脉注射方式给药，重组人胸腺素β4可通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能，从而达到治疗疾病的目的。



NL005 药物作用机理

（2）市场需求

急性心肌梗死（Acute myocardial infarction, AMI）是在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致的部分心肌急性坏死。临床表现为胸痛，急性循环功能障碍，反映心肌急性缺血、损伤和坏死的一系列特征性心电图演变以及血清心肌酶和心肌结构蛋白的变化⁶。

国内心肌梗死的主要措施有经皮冠状动脉介入治疗（PCI）、静脉溶栓治疗、冠状动脉旁路移植手术（CABG）等再灌注疗法。当 AMI 的心肌组织再次得到血液灌注后其结构和功能能够得到恢复，患者的病情可以得到缓解，但在临床中发现很多患者在恢复血液灌注后，其器官和组织的功能不但没有得到恢复，反而引起更加严重的损伤，包括出现严重的心律失常、原有的梗死面积扩大、心室功能低下加重等表现。这种在缺血基础上恢复血液灌注后组织损伤反而加重，甚至发生不可逆性损伤的现象称为急性心肌梗死缺血再灌注损伤（Myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI）。

据弗若斯特沙利文报告统计，2016-2020 年中国 PCI 手术量由 666.5 千台上升至 1,058.7 千台，复合年增长率为 12.26%。在人均寿命延长、居民医疗卫生支出增长、医疗技术日渐提升等驱动因素作用下，PCI 手术量将保持增长态势。沙利文分析，至 2025 年中国 PCI 手术量预计上升至 2,069.0 千台，2020-2025 年（估计）复合年增长率为 14.34%。此外，相较其他发达国家和地区（如美国、欧洲等地区），中国每百万人的 PCI 手术数量仍存在较大差距，未来随 PCI 在我国的应用渗透提升，MIRI 治疗具有较大的市场增长潜力。

⁶陈灏珠.实用内科学，第 12 版[M].人民卫生出版社，2005，1479.

中国PCI手术量及预测，2016-2030E



注：2019年和2020年PCI手术量已经将新冠病毒疾病的影响以及2020年10月集中采购的影响考虑在内。该预测基于截至2020年第三季度的可用数据。

数据来源：弗若斯特沙利文

2022年7月2日，在第二十五届全国介入心脏病学论坛（CCIF 2022）上北京大学第一医院霍勇教授发布了2021年中国大陆冠心病介入治疗数据。数据显示，2021年我国接受PCI手术的冠心病患者中AMI患者占比超过35%，而上述AMI患者中ST段抬高型心肌梗死（STEMI）占60%以上。根据可统计网报数据，2009-2021年我国STEMI患者直接PCI的比例增幅超过100%，尤其近五年上升趋势显著，说明PCI手术在AMI患者，尤其是STEMI患者治疗中的地位已愈加重要。

（3）竞争情况

MIRI目前无有效治疗药物获批上市，临床上MIRI的评估与治疗是近年来的研究热点之一，如何充分和有效地利用已知的MIRI机制来预防或治疗缺血性心脑血管疾病，是国内亟待解决的临床问题。

截至2023年3月31日，尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。国内处于临床阶段的项目仅有1个，如下表所示：

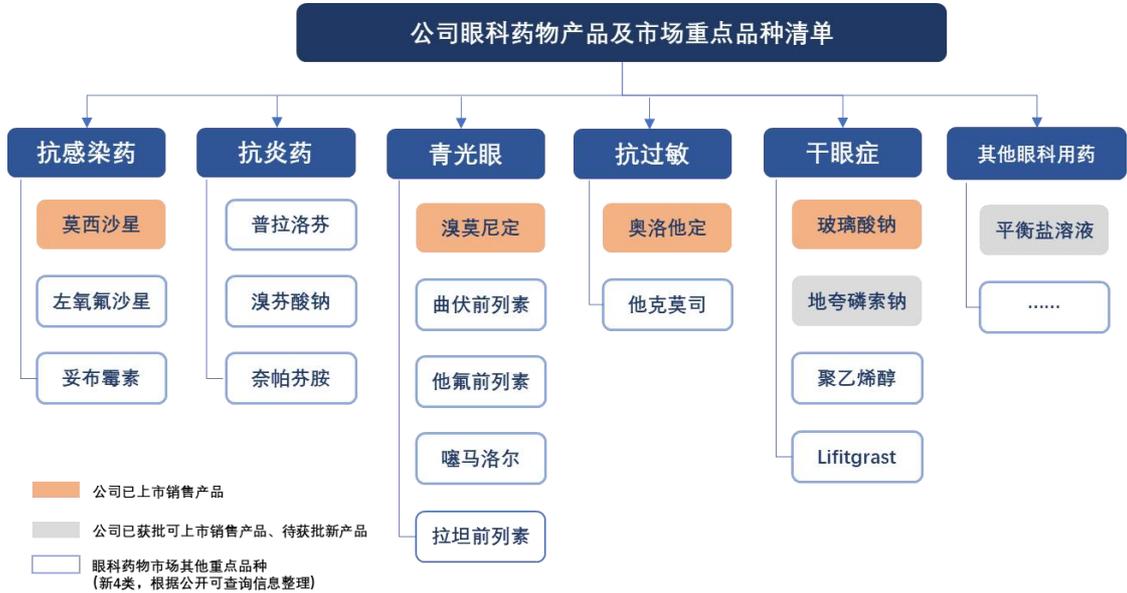
药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶	北京泰德制药股份有限公司	临床IIa期	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源：药物临床试验登记与信息公示平台

3、眼科药物产品

眼科用药主要包括抗感染、抗炎抗过敏、白内障、青光眼、视疲劳干眼症和眼底病变（视网膜、眼底血管、视神经纤维等病变）六大用药。其中，玻璃酸钠

滴眼液、盐酸奥洛他定滴眼液为公司收入占比较高的主要眼科药物产品；地夸磷索钠滴眼液为公司待获批的重要新品类。



资料来源：根据公开可查询信息、公司眼科药物产品情况整理

由于不同眼科适应症治疗药物的细分市场及竞争情况存在差异性，因此，从干眼症药物、眼科抗过敏药物角度，分别统计公司主要眼科药物产品对应的市场及竞争情况如下：

(1) 干眼症治疗药物

1) 产品简介

目前国内的干眼症治疗药物以人工泪液为主流，人工泪液类产品作为能够补充泪液中水液成分的药物，具有起效快、能够瞬间提高舒适度的优点。在此基础上，除补充水液，还以促进自身泪液分泌、促进和修复自身细胞分泌泪液为治疗手段，且具备一定抗炎以及角膜上皮修复作用的粘液素分泌促进剂类产品是干眼症治疗药物的新一代延伸。目前，公司针对干眼症治疗药物已有人工泪液产品玻璃酸钠滴眼液实现上市销售，且有归属于粘液素分泌促进剂产品的地夸磷索钠滴眼液待获批，上述产品概况如下：

玻璃酸钠滴眼液是一种人工泪液，主要成分为玻璃酸钠。基于玻璃酸钠与纤维连接蛋白结合的作用机制，可促进上皮细胞的连接和伸展，同时由于其分子内可保有众多的水分子因而具有保水性，玻璃酸钠滴眼液在眼科方面被用于干眼症，

缓解干眼症状。根据《中国干眼专家共识（2020年）》，干眼症的治疗目标是缓解症状，保护视功能，尽可能去除病因，根据干眼的类型和程度进行长期和个体化治疗，对于轻度干眼，可按需使用人工泪液，局部使用促进泪液分泌剂，必要时进行眼睑物理治疗。根据药融云统计，玻璃酸钠滴眼液目前我国干眼症用药中占比已超过 80%，是治疗干眼症的主要药物。

地夸磷索钠滴眼液不同于传统人工泪液，可促进水液及黏蛋白的分泌，同时改善泪膜各层成分，全面提高泪膜稳定性，且具有修复角膜上皮的作用可治疗干眼症引起的眼表损伤，此外，针对参与干眼发病机制中的炎症环节，地夸磷索钠滴眼液可抑制炎症通路和炎性因子的表达。文献研究表明，地夸磷索钠滴眼液是目前中国唯一具有促进黏蛋白分泌作用的局部促泌药物，《2020年亚洲干眼协会干眼共识》亦将其作为目前水液缺乏型干眼的一线治疗药物，以及治疗黏蛋白缺乏型干眼的首选之一。

2) 市场需求

引起干眼症的病因较复杂，包括但不限于生活习惯、年龄相关的内分泌因素、精神心理因素、环境污染、全身性疾病、眼局部病变、使用药物的影响。《中国干眼专家共识（2020年）》中指出我国的发病率已经达到 21%-30%，有着庞大的患者群体，干眼症已成为现代社会常见眼病。

根据弗若斯特沙利文报告，中国干眼药市场近年来增长迅速，从 2016 年的 19 亿元增长到 2020 年的 30 亿元，复合年增长率为 11.3%，预计 2025 年和 2030 年干眼药市场规模将分步达到 69 亿元和 180 亿元，2020-2025 年以及 2025-2030 年的年复合增长率将分别达到 18.2%和 21.2%。

中国干眼症药物市场规模及增速，2016-2030E¹

单位：十亿人民币



数据来源：弗若斯特沙利文

3) 竞争情况

国内玻璃酸钠滴眼液市场仍然以国外企业为主，大部分市场份额由德国悟兹法姆药业和参天制药占据，但随玻璃酸钠滴眼液纳入第四批集采品种、国内药企仿制药的陆续申报上市，进口厂家市场份额已出现下滑。根据米内网数据，德国悟兹法姆药业市场份额已从2018年的42.25%下滑至2022年上半年的23.66%。2023年5月，汇恩兰德申报的新4类玻璃酸钠滴眼液（0.1%，5ml:5mg）上市申请已获批准，视同通过一致性评价，是拥有该批文的10家国产企业之一，未来将继续凭借优质低价的优势参与玻璃酸钠滴眼液市场竞争。

地夸磷索钠滴眼液原研为参天制药，因专利在2022年9月前仍处于保护期内，地夸磷索钠滴眼液前期市场主要由参天制药独占。但随其专利到期，仿制药品种逐步获批上市，国产厂商有望实现逐步替代。根据药融云数据库统计，地夸磷索钠滴眼液目前仅4家国内企业通过一致性评价，中国药品审评统计中，除两家企业外多数提交药品上市申请的时间晚于2022年，诺思兰德地夸磷索钠滴眼液于2021年10月提交申请并获受理，有望取得先发优势参与地夸磷索钠滴眼液市场竞争。

(2) 眼科抗过敏药物

1) 产品简介

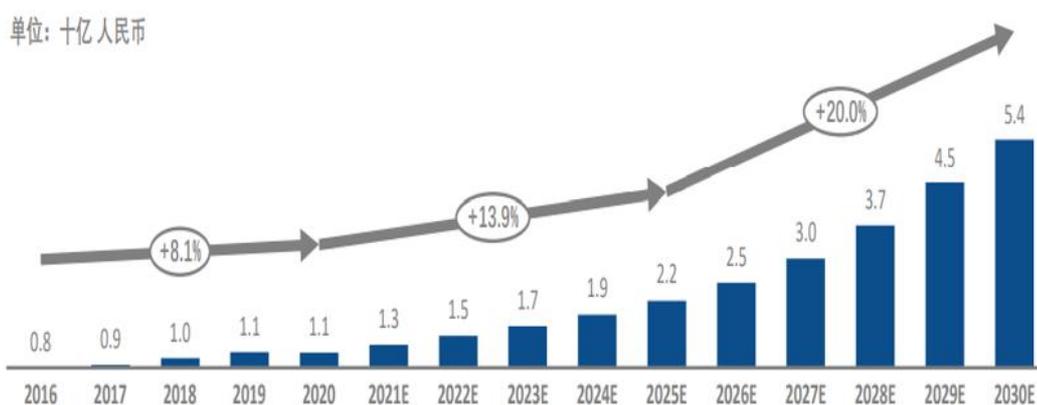
盐酸奥洛他定滴眼液是目前临床上治疗过敏性结膜炎的首选基础药物，具有稳定肥大细胞胞膜、拮抗组胺的双效作用机制。奥洛他定滴眼液的主要成分是盐酸奥洛他定，该药物属于组胺 H1 受体拮抗剂中的一类型，可以抑制肥大细胞释放组胺，同时能够拮抗组胺 H1 受体的高选择性，除此之外，奥洛他定滴眼液能够有效抑制化学介质的释放⁷，大大减轻炎症反应发生。根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022 年）》，本产品属于减充血药及抗过敏药乙类品种。

2) 市场需求

过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)是结膜对外界变应原产生超敏反应的一种炎症性疾病，是临床上常见的过敏性疾病之一。据流行病学资料统计，过敏性结膜炎的全球发病率为 30%~40%⁸。弗若斯特沙利文报告显示，2020 年，我国过敏性结膜炎患者人数约为 2.6 亿，患病群体庞大。

根据弗若斯特沙利文统计预测，中国眼科抗过敏药物市场具备较强增长潜力，市场规模预计 2025 年和 2030 年分步达到 22 亿元和 54 亿元，2020-2025 年以及 2025-2030 年的年复合增长率将分别达到 13.9%和 20.0%。

中国眼科抗过敏药物市场规模及预测，2016-2030E⁹



资料来源：弗若斯特沙利文

3) 竞争情况

⁷ 钟佐淮.奥洛他定联合普拉洛芬治疗过敏性结膜炎[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(12):152+154.DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2020.12.089.

⁸ 蔡乐琪,李晔,柯婉仪等.过敏性结膜炎发病机制的研究进展[J].眼科学报,2022,37(04):342-347.

盐酸奥洛他定滴眼液原为诺华（Novartis）开发的第四代隆诺酮类药物，诺华占有盐酸奥洛他定滴眼液市场的主要份额，但随盐酸奥洛他定滴眼液纳入第四批国家集采品种，根据米内网数据，诺华市场份额已自 2014 年的 95.70% 下降至 2022 年上半年的 50.23%。根据药融云数据库统计，目前盐酸奥洛他定滴眼液通过一致性评价的企业仅 4 家，汇恩兰德作为通过一致性评价且中选第四批集采的生产企业之一，具备竞争优势。

第三节 本次证券发行概要

一、本次发行的目的

（一）加快新药研发进度，增加项目研发管线

公司自设立以来，持续进行生物创新药产品的研发，开发了丰富且具有行业特色的基因治疗和重组蛋白质类药物的产品管线。发行人正在研发11个生物工程新药对应13个适应症，其中正在开展2项III期临床研究、1项II期临床研究，其余多个创新项目处于临床前研究阶段。本次发行募集资金部分用于研发投入，将加快公司以NL003、NL005项目为主的创新药的研发进程，同时筛查和验证候选药物，以拓展公司在研药的临床试验广度和深度，为公司实现更多可产业化的产品奠定基础。

（二）加快新药产业化落地，实现收入规模增长

为保证长远发展，公司自成立以来持续进行研发投入，开展多项生物工程新品种的研发。其中，NL003项目目前处于临床III期研究阶段，若公司NL003项目在2024年提交NDA，则有望2025年取得药品注册批件。目前，NL003产品临床III期样品生产通过CMO的方式外协完成，质量可靠的商业化产品是创新药物完成产业化的关键步骤，是创新药物能够在市场上持续推广应用的物质基础。本项目建设将大幅提升公司生物工程药物的生产能力，保障公司实现创新药物NL003的产业化落地，将公司的创新优势充分转化为产品优势，提升药品生产环节的核心竞争力，拓展收入来源，实现收入规模增长。

（三）满足公司营运资金需求，改善资本结构，提升公司抗风险能力

随着未来公司业务规模的进一步扩大，公司的资金需求不断上升，因此需要有充足的流动资金来支持公司日常经营与研发投入。本次发行募集资金部分用于补充流动资金及偿还银行贷款，有利于公司股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标的提升改善，进一步提升资本实力；同时降低资产负债率，改善资本结构，财务风险下降；同时利用资本市场在资源配置中的作用，扩大业务规模，提高公司的抗风险能力和持续经营能力，推动公司持续稳定、健康长远发展。

二、发行对象及公司现有股东优先认购安排

（一）发行对象

截至本募集说明书签署日，本次发行尚未确定具体发行对象，因而无法确定发行对象与公司的关系。具体发行对象与公司之间的关系将在本次发行结束后公告的发行情况报告书中予以披露。

1、发行对象的范围

本次发行对象的范围为符合中国证监会及北京证券交易所规定的合格投资者，即证券投资基金管理公司、证券公司、信托投资公司、财务公司、保险机构投资者、合格境外机构投资者以及其他符合法律法规规定的法人、自然人或其他机构投资者等。其中证券投资基金管理公司、证券公司、合格境外机构投资者、人民币合格境外机构投资者以其管理的二只以上产品认购的，视为一个发行对象；信托投资公司作为发行对象的，只能以自有资金认购。

本次发行的所有发行对象均以同一价格、以现金方式认购本次向特定对象发行的股票。

2、发行对象的确定方法

最终发行对象将在公司通过北京证券交易所审核，并取得中国证监会同意注册批复后，遵照中国证监会及北京证券交易所的相关规定，由公司董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，根据本次发行申购报价情况，以竞价方式遵照价格优先等原则与主承销商协商确定。若国家法律、法规对向特定对象发行股票的发行对象有新的规定，公司将按新的规定进行调整。

（二）公司现有股东优先认购安排

根据《公司章程》第十七条第三款规定：“公司发行新股票时，公司现有股东不享有发行股票的优先认购权。”因此，本次发行无优先认购安排。

三、发行价格或定价方式

(一) 发行股票的种类和面值

本次发行的股票为人民币普通股（A股），每股面值为人民币1.00元。

(二) 发行方式和发行时间

本次发行采取向特定对象发行方式，公司将在中国证监会做出同意注册决定的有效期内择机实施。

(三) 定价基准日、发行价格及定价原则

本次向特定对象发行股票的定价基准日为发行期首日，发行价格不低于定价基准日前20个交易日公司股票交易均价的80%。

定价基准日前20个交易日公司股票交易均价=定价基准日前20个交易日公司股票交易总额/定价基准日前20个交易日公司股票交易总量。

在定价基准日至发行日期间，上市公司若发生派息、送红股、资本公积金转增股本等除权、除息事项，本次发行价格将作相应调整。

假设调整前发行价格为 P_0 ，每股送股或转增股本数为 N ，每股派息/现金分红为 D ，调整后发行底价为 P_1 ，则：

(1) 派发现金股利： $P_1=P_0-D$

(2) 送红股或转增股本： $P_1=P_0/(1+N)$

(3) 两项同时进行： $P_1=(P_0-D)/(1+N)$

最终发行价格在取得北京证券交易所审核通过并获得中国证券监督管理委员会同意注册后，按照中国证券监督管理委员会和北京证券交易所的相关规定，由公司董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，根据本次发行申购报价情况，以竞价方式遵照价格优先等原则与主承销商协商确定，但不低于前述发行底价。

四、发行数量

本次向特定对象发行的股票数量将按照募集资金总额除以发行价格确定，且不超过 30,000,000 股（含本数），若按截至公司第六届董事会第二次会议决议公告日公司股本总数 257,718,203 股测算，占比 11.64%，未超过发行前公司总股本的 30%。在上述范围内，最终发行数量在本次发行申请通过北京证券交易所审核并获得中国证监会同意注册后，由董事会或董事会授权人士在股东大会的授权范围内，以竞价方式遵照价格优先等原则根据实际认购情况与本次发行的保荐机构（主承销商）协商确定。

在本次发行董事会决议公告日至发行日期间，若公司发生送红股、资本公积金转增股本、股权激励、股票回购注销等事项引起公司股份变动的，本次发行股份数量的上限将进行相应调整。

若国家法律、法规或其他规范性文件对向特定对象发行股票的发行股票数量有最新的规定或监管意见，公司将按最新规定或监管意见进行相应调整。

五、发行对象关于持有本次向特定对象发行股票的限售安排及自愿锁定的承诺

本次向特定对象发行股票，发行对象认购的股份自发行结束之日起6个月内不得转让。本次发行对象所取得本次发行的股份因公司分配股票股利、资本公积金转增等形式所衍生取得的股份亦应遵守上述股份锁定安排。限售期届满后发行对象减持认购的本次发行的股票按中国证监会及北京证券交易所的有关规定执行。

若相关法律法规和规范性文件对发行对象所认购股票的限售期及限售期届满后转让股票另有规定的，从其规定。

六、本次发行是否构成关联交易

截至本募集说明书签署日，公司尚未确定本次发行的发行对象，因而无法确定发行对象与公司是否存在关联关系，具体将在发行结束后公告的发行情况报告中披露。

七、本次发行是否将导致公司控制权发生变化

截至本募集说明书签署日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.19%；许日山持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.38%；许松山和许日山为兄弟关系，并于 2020 年 3 月签署了《一致行动协议》，为一致行动人，两者共持有公司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.57%，为公司共同控股股东及实际控制人。

根据发行方案中本次发行股票的数量上限 30,000,000 股（含本数）测算，本次发行完成后许松山、许日山合计控制本公司 22.90% 的股份，且公司股权结构比较分散，二人合计持有的发行人股份所享有的表决权足以对发行人股东大会决议产生重大影响，仍为公司的实际控制人。

因此，本次发行不会导致公司的控制权发生变化。

八、报告期内募集资金的使用情况

（一）前次公开发行股票实际募集资金到位情况

经中国证券监督管理委员会《关于核准北京诺思兰德生物技术股份有限公司向不特定合格投资者公开发行股票批复》（证监许可〔2020〕2473号）核准。首次发行采用战略投资者定向配售（以下简称“战略配售”）、网下向符合条件的投资者询价配售（以下简称“网下发行”）和网上向开通新三板精选层交易权限的合格投资者定价发行（以下简称“网上发行”）相结合的方式进行。该次发行初始发行募集资金与超额配售部分募集资金分别于2020年11月13日和2020年12月23日到位，出资情况已经中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）审验并出具了中审亚太验字（2020）010098F号《验资报告》和中审亚太验字（2020）010098G号验资报告。公司发行人民币普通股41,126,749股，发行价格为人民币6.02元/股，募集资金总额24,758.30万元，扣除发行费用（不含税）1,857.54万元，实际募集资金净额为22,900.76万元。公司对募集资金采取了专户储存管理。该次发行未募足，实际募集资金到账及项目资金分配情况如下：

单位：万元

项目	拟募集资金金额	实际募集资金到账金额	资金缺口
生物工程创新药研发项目	15,526.00	11,856.00	3,670.00
生物工程新药产业化项目	12,506.39	8,044.76	4,461.63
补充流动资金	3,000.00	3,000.00	0.00
总计	31,032.39	22,900.76	8,131.63

（二）前次公开发行股票募集资金使用情况及结余情况

截至 2023 年 3 月 31 日，前次公开发行募集资金使用情况为：直接投入募集资金项目 15,842.06 万元（含公司以募集资金置换预先已投入募集资金投资项目的自筹资金 1,211.79 万元），支付发行费用 1,857.54 万元（含公司以募集资金置换预先已支付发行费用的自筹资金 72.17 万元），银行利息收入扣除银行手续费净额 759.33 万元。2023 年 3 月 31 日募集资金专户余额为 7,818.03 万元。

截至 2023 年 3 月 31 日，前次公开发行募集资金使用及结余情况如下：

单位：万元

募集资金明细	金额
2020 年 12 月 23 日募集资金初始净额	22,900.76
减：募集资金项目投入	15,842.06
其中：生物工程创新药研发项目	10,179.96
生物工程新药产业化项目	2,662.10
补充流动资金	3,000.00
减：变更用途	
加：银行利息收入扣除银行手续费净额	759.33
2023 年 3 月 31 日募集资金专户余额	7,818.03

注：2020 年 12 月 23 日募集资金初始净额为扣除发行费用（不含税）1,857.54 万元后的金额。

（三）报告期内募集资金置换情况

公司 2020 年 12 月 11 日召开第五届董事会第七次会议和第五届监事会第五次会议，审议通过了《关于使用募集资金置换预先投入募投项目及已支付发行费用的自筹资金的议案》，同意公司以 2020 年向不特定合格投资者公开发行股票的募集资金置换预先投入募投项目及预先支付发行费用的自筹资金，置换资金总额为人民币 1,283.96 万元，其中置换预先投入募投项目合计人民币 1,211.79 万元，置换实际已支付的各项发行费用 72.17 万元。保荐机构中泰证券发表了关于使用募集资金置换预先投入募投项目及已支付发行费用的自筹资金的核查意见，中审

亚太会计师事务所（特殊普通合伙）已对公司以自筹资金预先投入募集资金投资项目及发行费用情况进行了鉴证，并出具中审亚太审字（2020）010787号《北京诺思兰德生物技术股份有限公司募集资金置换专项鉴证报告》，公司对于前次公开发行募集资金置换情况履行了必要的法律程序，符合《非上市公众公司监督管理办法》和《全国中小企业股份转让系统股票向不特定合格投资者公开发行并在精选层挂牌规则（试行）》等相关规定，符合中国证监会《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》等相关法规的要求。

（四）闲置募集资金使用情况说明

2022年8月19日，公司召开第五届董事会第二十一次会议和第五届监事会第十六次会议审议通过了《关于公司使用部分闲置募集资金进行现金管理的议案》。为了提高闲置募集资金使用效率，合理利用资金获取较好的投资回报，公司在保证募集资金投资项目实施的资金需求及募集资金使用计划正常进行的前提下，拟使用额度不超过人民币1亿元的暂时闲置募集资金进行现金管理，包括但不限于向金融机构购买结构性存款产品等。现金管理期限自公司董事会审议通过之日起12个月内有效，如单笔产品的存续期超过董事会决议有效期，则决议的有效期自动顺延至该笔交易终止之日止。在前述额度和期限内，资金可以循环滚动使用。

2023年3月31日募集资金专户余额中，公司使用闲置募集资金购买结构性理财产品的余额为3,000.00万元。

九、本次募集资金用途及募集资金的必要性、合理性、可行性

（一）本次募集资金的使用计划

本次发行的募集资金总额不超过人民币25,000.00万元（含），将投资于以下项目：

单位：万元

项目	项目投资总额	本次拟投入募集资金金额	实施主体
药物研发项目	21,128.20	10,572.80	发行人
其中：NL003III期	12,312.53	4,290.46	发行人
NL005III期	5,815.67	3,282.34	发行人
其他研发项目	3,000.00	3,000.00	发行人

生物工程新药产业化项目	21,086.47	10,427.20	诺思兰德生物制药
补充流动资金	3,000.00	3,000.00	发行人
偿还银行贷款	1,000.00	1,000.00	发行人
总计	46,214.67	25,000.00	

注1：药物研发项目中 NL003 项目在前次公开发行人时已募集 7,021.00 万元；公司于 2023 年 4 月 26 日发布《部分变更募集资金用途公告》（公告编号：2023-028），决定暂停 NL002 项目的开发，将 NL002 项目前次公开募集资金中的 1,001.07 万元变更为 NL003 项目募集资金。

注2：生物工程新药产业化项目在前次公开发行人时已募集 8,044.76 万元，本次募集资金建设内容为 1#质检楼（不含装修）、3#仓库（不含装修）、4#自研药车间（仅建设原液车间）及其附属工程。

生物工程新药产业化项目实施所涉及的土地使用权为诺思兰德生物制药所有，因此生物工程新药产业化项目的实施主体为发行人子公司诺思兰德生物制药。

“生物工程新药产业化项目”建设地点为北京市通州区，项目实施用地已取得国有土地使用证（京通国用（2012出）第00013号），同时，该项目已完成项目信息备案（京通经信局备【2020】045号），并取得了北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115号）。其他项目不涉及固定资产投资及建设，不涉及用地情况，不属于《企业投资项目核准和备案管理条例》和《环境影响评价法》等相关规定应履行项目备案及环评的范围，无需履行有关项目备案及环评程序。

在本次向特定对象发行股票募集资金到位之前，公司将根据项目进度的实际情况以自有资金先行投入，并在募集资金到位后予以置换。若本次募集资金净额少于上述项目拟投入募集资金总额，公司将根据实际募集资金数额，按照项目的轻重缓急等情况，调整并最终决定募集资金投入的优先顺序及各项目的具体投资额，募集资金不足部分由公司以自有资金、银行借款等其他方式解决。

在上述募集资金投资项目范围内，公司董事会可根据项目的实际需求，按照相关法规规定的程序对上述项目的募集资金投入金额进行适当调整。

2023年6月5日公司召开第六届董事会第二次会议，审议通过了本次向特定对象发行公司股票相关事项，本募投项目募集资金使用不包含董事会前投入，并将此事项提交2023年第一次临时股东大会审议。

（二）本次募集资金投资项目的必要性、合理性、可行性分析

1、药物研发项目

（1）项目基本情况

创新药研发周期较长，根据对公司截至 2024 年末药物研发项目资金需求的测算，本次发行药物研发项目拟投入 10,572.80 万元，即本次募集资金投向药物研发项目的实施期为 1.5 至 2 年，实施主体为诺思兰德。实施内容主要为 NL003 项目 III 期临床试验、NL005 项目 III 期临床试验以及其他研发项目的开发。本项目旨在提升公司生物工程新药的研发能力，加快研发项目的进展，产出研发成果。

（2）项目实施的必要性

1) 加快新药研发进度，增加项目研发管线

相较于非专利药品，虽然具有自主知识产权的创新药在专利保护期内受到相应的保护，在药品招投标以及终端选用药等药品销售环节中拥有一定的优势，但创新药也具有高投入、高收益、高风险、长周期的特征，因此研发创新药对企业研发和资金实力都有着更高的要求，一定程度提高了准入门槛。

公司自设立以来，持续进行生物创新药产品的研发，开发了丰富且具有行业特色的基因治疗和重组蛋白质类药物的产品管线。截至本募集说明书签署日，发行人正在研发 11 个生物工程新药对应 13 个适应症，其中基因治疗药物 5 个、重组蛋白质类药物 6 个；2 项 III 期临床研究、1 项 II 期临床研究、其余多个创新项目处于临床前研究阶段。发行人研发梯度合理，具有较高的成熟度；其中多个药品在心血管疾病、罕见病治疗领域取得了重要的突破。本项目使用募集资金投入到研发项目当中，将加快公司创新药的研发进程，拓展公司在研药的临床试验广度和深度，为公司实现更多可产业化的产品奠定基础。

2) 加强生物工程药研发能力，提高公司的竞争力

全球医药市场主要由化学药和生物药两大板块组成。化学药针对即时性病情具有良好的效果，但需要肝肾代谢，长期以往对肝肾的伤害极强，毒副作用较高；同时，患者服用次数较多后易产生耐药性，存在药性失效的可能。而生物药是源于人体内的活性物质，无需通过肝肾代谢，毒副作用小，进入人体内能迅速产生药理反应，具有更强的疗效。生物药的研发与大规模制备远比化学药复杂，研发

成本和售价较高，因此早年的药物市场是化学药为主导。近年来，随着居民健康意识的提升和收入水平的提高以及国家政策的支持，生物药市场规模逐渐发展壮大。

公司是专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产及销售的创新型生物制药企业。目前，公司生物药仍处于药品研发阶段，公司主要竞争力也来源于在研产品管线。随着生物药市场的竞争日渐激烈，公司需要不断投入研发费用，增加公司在生物工程药方面的研发能力。本项目的实施可确保处于临床阶段研发项目的稳步推进，同时推动公司主要临床前研究项目尽快达到临床试验条件，进一步丰富公司研发管线，从而提高公司竞争力，确保公司在未来的市场具有竞争优势。

3) 研发产品将为患者带来更佳的治疗方案

我国疾病谱由急性传染病转变为慢性非传染性疾病（慢性病），心脑血管疾病、恶性肿瘤、慢性呼吸系统疾病等成为主要死因。NL003 项目主要用于治疗严重下肢缺血性疾病（CLI），对于 CLI 患者目前主要治疗方法还是通过手术或器械的方式进行，但由于尚无其他有效治疗手段，保守治疗、无法进行手术治疗或手术失败患者直接面临截肢风险。据文献统计，CLI 患者的截肢率为 10%-40%，截肢后的患者 5 年死亡率仍高达 70%，给国家、社会及家庭带来沉重的负担。NL003 项目对比传统的治疗方式，是在基因治疗新思路下针对肢缺血性疾病的无创治疗手段，项目的进行能填补国内在该类疾病基因治疗的空白，改善 CLI 患者截肢率、病死率高的临床问题。NL005 项目主要用于治疗心肌梗死所致缺血再灌注损伤，研究表明再灌注治疗常诱发 MIRI，扩大心肌梗死面积，甚至导致 STEMI 患者死亡。根据文献分析，引起缺血再灌注损伤的机制复杂，损伤形成过程涉及多种因素，目前唯一的治疗方法是外科手术。NL005 采用静脉注射方式给药，重组人胸腺素 β 4 可通过血液循环到达心脏的再灌注损伤部位，通过调控炎症、阻止心肌细胞凋亡、缺血部位新生血管及组织修复功能，从而达到治疗疾病的目的，目前已完成 IIb 期临床试验入组，在 MIRI 治疗需求不断提升而目前在全球范围内尚无有效治疗的上市药物或方法的背景下，项目具有较高的社会效益及经济效益。

（3）项目实施的可行性

1) 行业相关鼓励发展政策为项目实施提供指引

公司所处的生物药市场增长迅速。根据弗若斯特沙利文预测，全球生物药市场预计将由 2021 年的 0.34 万亿美元增至 2030 年的 0.80 万亿美元，复合年增长率接近 10.17%。中国生物药市场仍处于发展初期，但具有强劲的增长潜力，增速领先于医药市场的整体情况。2021 年，中国生物药市场规模达 0.46 万亿元人民币。随着我国政策引领、生物医药技术的不断发展、患者可支付能力的提高、患者群体的增长以及医保覆盖范围的扩大，预计至 2030 年中国生物药市场规模将进一步扩大至 1.32 万亿元人民币，复合年增长率达 11.60%。

同时，随着药品审评审批速度加快、《中华人民共和国专利法》层面对专利补偿制度的探索、药品上市许可持有人制度（MAH）的出台、医保目录的动态调整及国家层面的创新药医保谈判等政策的出台，创新药从研发、生产到最终上市销售均享有全方位的政策红利，创新药的发展迎来前所未有的发展机遇。基于此，本项目的实施拥有良好的市场环境 with 政策环境，具备可行性。

2) 公司丰富的研发经验为项目实施提供有力支持

作为专注于生物工程药物研发的高新技术企业，公司深耕生物医药行业近二十年，积累了丰富的生物工程新药研发经验，拥有一支药物研发全产业链高素质研发及管理团队，开发了丰富并且具有特色的基因治疗药物产品管线，具有多个自主知识产权的生物工程新药，具备独立承担药物筛选、药学研究、临床研究与生产工艺放大等药物研发和产业化的技术体系及能力。

3) 公司研发技术平台为项目实施提供技术保障

公司拥有裸质粒基因治疗药物的研发平台、目的基因筛选及工程菌构建的研发平台、微生物表达重组蛋白质药物研发平台、生物技术药物工艺放大和规模化生产的研发平台等技术平台。公司产品研发以满足公司业务发展为目的，结合公司掌握的六大核心技术平台开展研发活动，在生物工程新药研发方面输出研发成果。

4) 本次及与前次公开发行募投研发项目的差异、关联度及其可行性

NL003 为发行人核心研发项目，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病

(Critical limb ischemia, CLI)，包括静息痛和溃疡患者，也可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症。NL003 项目属于前次公开发行募集资金投入项目之一，前次公开发行募集资金实际到账分配资金 7,021.00 万元。公司于 2023 年 4 月 26 日发布《部分变更募集资金用途公告》（公告编号：2023-028），决定暂停开发 NL002 项目，将 NL002 项目前次公开发行募集资金中的 1,001.07 万元变更为 NL003 项目募集资金。截至 2023 年 3 月末，NL003 已投入资金 6,528.31 万元。目前，NL003 的 III 期试验正在有序推进，因试验的目标适应症属于慢性进展性疾病，前期国内多地突发公共卫生事件的严峻复杂形势对患者招募产生较大影响，且为了保证临床试验的质量坚持入组标准不放松等多种因素影响下，III 期临床试验出现了较预期延迟的情况。公司计划 2023 年完成 NL003 两个适应症的临床试验的入组工作。本次拟投入募集资金金额 4,290.46 万元用于临床 III 期因进度延迟导致前期人员费用等增加产生的新增资金需求，主要用于样品制备、临床费用及人员、差旅等费用。

NL005 项目为发行人前次公开发行募投项目之一，前次公开发行募集资金实际到账分配资金 1,835.00 万元，截至 2023 年 3 月末已全部使用完毕。公司于 2023 年 4 月 26 日发布《部分变更募集资金用途公告》（公告编号：2023-028），决定暂停开发 NL002 项目，将 NL002 项目前次公开发行募集资金中的 879.00 万元变更为 NL005IIIb 期临床试验项目募集资金。目前，该项目已完成 IIb 期临床试验完成全部受试者入组工作，该项目计划 2023 年完成 IIb 期临床试验并于 2024 年取得 III 期临床试验批准并开展 III 期临床试验。本次拟投入募集资金金额 3,282.34 万元以满足临床 III 期部分资金需要。

截至 2023 年 3 月末，其他研发项目前次公开发行募集资金已全部使用完毕，无法满足未来 1-2 年其他研发管线的资金需求。公司作为专业从事基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药的研发、生产及销售创新型生物制药企业，主要竞争力来源于在研产品管线，公司需要不断投入研发，在保障临床阶段研发项目有序推进的同时，亦需推动主要临床前研究项目尽快达到临床试验条件，进一步丰富公司研发管线。公司本次拟投入募集资金金额 3,000.00 万元用于注射用重组人胸腺素 β 4 的新适应症开发项目（NL005-1、NL005-2）、注射用重组人凝血因子 VIIa 项目（NL201）等重点临床前研发项目及药物筛选、药品基础性、应用

性研究等日常研发活动，主要包括研究人员费用、研发材料费用及第三方委托服务费等。

（4）项目投资测算

根据各项目研发进度的不同，本次募集资金安排如下表所示：

单位：万元

序号	研发项目	研发阶段	拟投入募集资金金额
1	NL003	临床 III 期	4,290.46
2	NL005	临床 III 期	3,282.34
3	其他研发项目	——	3,000.00
合计			10,572.80

（5）项目实施计划

1) 重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）

NL003 是公司研发的处于临床 III 期研究阶段的裸质粒基因治疗产品，主要开发适应症为严重下肢缺血性疾病（Critical limb ischemia, CLI），包括静息痛和溃疡，也可进一步开发间歇性跛行的下肢缺血性疾病适应症，属于基因治疗药物。根据弗若斯特沙利文数据，在中国老龄化进程等因素影响下，预计 2025 年 PAD 患病人数将持续增长至 5,656.26 万人，结合文献分析数据推测，2025 年我国 CLI 患者可达 566 万人。

我国现阶段尚无 CLI 的有效治愈药物，临床应用药物主要为控制疾病危险因素和疾病症状的药物。全球范围内，仅有 Collatogene® 一款同类型产品获批用于 CLI 的溃疡治疗，该产品尚未在中国进行注册申报。此外，截至本募集说明书签署日，国内仅有人福医药正在研发的重组质粒-肝细胞生长因子注射液为 NL003 的主要竞品，目前与 NL003 同处于 III 期临床研究阶段。

目前，公司 NL003 项目正在开展 III 期临床试验，处于受试者入组阶段。截至 2023 年 3 月末，静息痛适应症项目已完成受试者入组比例超 60%，缺血性溃疡适应症项目已完成受试者入组比例超 70%，该项目计划于 2023 年完成缺血性溃疡、静息痛两个适应症项目的全部受试者入组，2024 年递交 NDA，预计实施进度如下：

NL003项目实施进度表								
项目实施阶段		2023年			2024年			
		Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
CLI-静息痛	III期静息痛试验完成全部受试者入组及访视(300例)							
	III期静息痛试验数据清理/数据库锁定统计分析/总结							
	新药申请与审批							
CLI-溃疡	III期溃疡试验完成全部受试者入组及访视(240例)							
	III期静息痛试验数据清理/数据库锁定统计分析/总结							
	新药申请与审批							

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

2) 注射用重组人胸腺素β4 (NL005)

NL005 是治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤 (MIRI) 治疗用生物制品 1 类新药, 属于重组蛋白质类药物。根据弗若斯特沙利文报告预测, 在人均寿命延长、居民医疗卫生支出增长、医疗技术日渐提升等驱动因素作用下, 中国 PCI 手术量将于 2025 年达到 206.9 万台, 于 2030 年进一步攀升至 320.6 万台, MIRI 治疗具有较大的市场空间。

目前国内尚无急性心肌梗死所致缺血再灌注损伤的有效治疗药物上市。根据药物临床试验登记与信息公示平台, 国内处于临床阶段的项目仅有 1 个, 如下表所示:

药物名称	研发厂家	临床阶段	适应症	试验登记号
PC-SOD (磷脂化重组人铜锌超氧化物歧化酶)	北京泰德制药股份有限公司	临床 IIa 期进行中	减少心肌再灌注损伤	CTR20160764

数据来源: 药物临床试验登记与信息公示平台

截至本募集说明书签署日, NL005 项目已经完成 IIa 期临床试验工作, 正在开展 IIb 期临床试验, 本次 IIb 期临床试验已完成全部受试者入组。统计分析结果显示, 根据心肌缺血时间设置的亚组分析中, 通过 CMR(心脏磁共振检查)观察的心肌梗死面积变化数据上, 中剂量组显著优于安慰剂组。安全性方面, 各剂量组的不良事件发生率无统计学差异, 未观察到严重不良反应, 安全性良好。该项目作为首次以目标适应症患者为观察对象的研究, 达到了初步探索给药安全性、有效剂量范围、评价指标选定等目的, 为开展后续研究提供了依据。NL005 用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症的 IIb 期临床试验由中国医学科学院阜外医院牵头, 在全国 14 家研究中心共同开展, 共计完成受试者入组 96 例。本

次试验采用了多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验设计，将进一步评价不同剂量组注射用重组人胸腺素β4 用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症的初步疗效及安全性。

该项目计划于 2023 年完成 IIb 期临床试验总结报告，于 2024 年取得 III 期临床试验批准并开展 III 期临床研究，预计实施进度如下：

NL005项目实施进度表							
项目实施阶段	2023年			2024年			
	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
IIb期完成全部受试者入组及访视	■						
IIb期数据清理/数据库锁定/统计分析/总结报告	■	■	■				
III期方案制定，与CDE进行沟通			■				
中心筛选，供应商选定，组长单位获取伦理批件			■	■	■		
所有中心启动				■	■	■	
筛选入组（40%）					■	■	■

注：Q1、Q2、Q3、Q4分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度

2、生物工程新药产业化项目

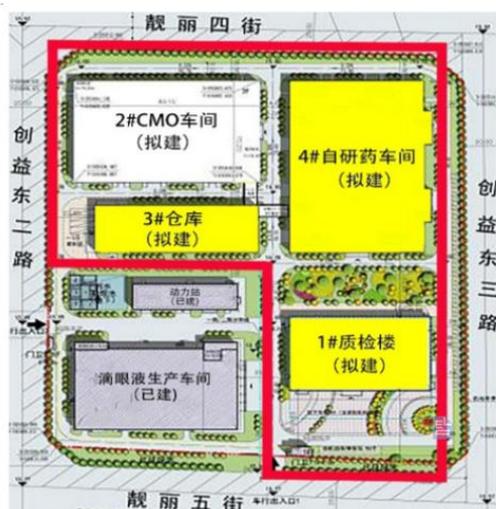
（1）项目基本情况

生物工程新药产业化项目实施主体为诺思兰德生物制药（曾用名“医药科技”），本项目已经北京市通州区经济和信息化局“京通经信局备【2020】045号”备案，且已取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115号），该项目将在公司位于北京市通州区经济开发区东区靓丽五街3号的自有土地实施。

根据业务规划及资金安排等，公司采取“整体设计和分项建设”的方案，计划第一期建设优先满足重组人肝细胞生长因子裸质粒注射液（NL003）产品的生产需求。本次募投项目总投资规模为 21,086.47 万元（包括前次公开发行时本项目已募集资金 8,044.76 万元），本次拟募集资金 10,427.20 万元，存在资金缺口 2,614.51 万元。公司根据实际情况和轻重缓急的原则，建设 1#质检楼（不含装修）、3#仓库（不含装修）、4#自研药车间（含装修）及其附属工程，并购置安装其原

液车间的设备、QC 实验仪器、公用动力设备，以达到原液车间生产条件，尽早开展 NL003 产品上市前生产工艺放大与验证工作，加快实现 NL003 产品自产。

本期建设内容均为满足 NL003 上市前生产工艺放大与验证的必备设施，其具体用途如下所示：



注：1#质检楼（不含装修）：用于生产管理人员办公、产品质量检测以及后续研发等。
3#仓库（不含装修）：用于原材料、产成品等存货的存储。
4#自研药车间（含装修）：用于 NL003 产品生产；本期仅建设原液车间。

注：黄色区域为本次募投项目建设内容

（2）新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况

2019 年 12 月，子公司诺思兰德生物制药委托韩国（株）绿十字 EM 公司为公司新药产业化项目制作项目总体规划设计方案，建设内容包括：联合生产厂房（自研药车间、CMO 车间、中转库）、中试车间、研发中心、办公楼等。2020 年 5 月，诺思兰德生物制药按照该规划设计方案向北京市通州区经济和信息化局提交了生物药物产业化项目立项及申请文件并进行了备案。公司前次公开发行募投项目“生物工程新药产业化项目”为上述备案项目的一部分，拟建设内容包括自研药车间、中转库、办公楼及其他附属工程，暂未安排 CMO 车间、中试车间、研发中心等的建设。

在总体规划设计方案的基础上，公司委托中国医药集团联合工程有限公司开展项目详细规划和施工图设计。由于生产车间和中转库的建筑防火等级不同，而原规划设计对联合生产厂房建筑防火等级未做区分，导致原规划自研药车间、CMO 车间、中转库组成联合生产厂房的布局不符合国内建筑消防规定。此外，联合体建筑面积较大，按原募投计划先建设自研药车间、中转库，后期再建设

CMO 车间（非募投项目），分期施工难度较大，因此公司对规划布局进行了优化调整。

调整前后的规划布局及“生物工程新药产业化项目”建设内容变化如下图所示：

调整前后规划布局及募投项目建设内容变化对比图



注：1#质检楼计划用于质检、研发及综合办公；2#CMO 车间计划未来用于对外提供生产、研发服务；3#仓库计划用于存货存储；4#自研药生产车间计划用于公司自研药的生产

上图中红色边框内的部分为产业化项目整体规划的内容，调整前后黄色区域分别为前次公开发行及本次募投项目“生物工程新药产业化项目”拟建设的内容，非黄色区域不是募投项目拟建设内容。前次公开发行募投项目拟建设内容（如左图所示）包括自研药车间、中转库、办公楼，本次募投项目拟建设内容（如右图所示）包括 1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间以及附属工程，其中 1#质检楼、3#仓库仅建设主体工程，4#自研药车间在完成主体工程的基础上对其进行装修，并购置安装其原液车间的设备、QC 实验仪器、公用动力设备，以达到原液车间能够开展 NL003 上市前生产工艺放大与验证的条件。

调整前（如左图所示）的自研药车间、中转库、CMO 车间组成联合生产厂房。调整后（如右图所示），将中转库从联合厂房中独立出来作为 3#仓库单独建设，将自研药车间与中试车间合并为 4#自研药车间进行建设，将办公楼、R&D

与餐厅合并为1#质检楼进行建设，同时增加了地下停车场，提高了土地资源利用效率。

2021年8月，公司将已完成的规划方案提交专家评审会，并按照专家评审会意见对规划方案进行调整和完善。2021年9月，诺思兰德生物制药向北京市规划和自然资源委员会通州分局申请生物药物产业化项目纳入“多归合一”协同平台办理综合会商意见事项。2021年11月，该项目取得北京市生态环境保护局出具的关于本项目的环境影响报告书的批复（京环审【2021】115号）。2022年1月，该项目取得北京市规划和自然资源委员会颁发的《建设工程规划许可证》。根据取得的规划许可，批准后的设计方案建设内容及拟投资情况与原设计方案对比如下：

工程名称	调整前方案				工程名称	调整后设计方案				变动情况	
	规划建设内容		前募拟建设内容			规划建设内容		本次募投拟建设内容			
	建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)		建筑面积 (m ²)	建筑 层数	建筑面积 (m ²)	投资金额 (万元)	变动面积 (m ²)	变动投资金 额(万元)
自研药车间	10,742.00	2	10,742.00	3,222.60	自研药车间	13,281.00	2	13,281.00	7,186.87	2,539.00	3,964.27
中试车间	4,896.00	2	——	——							
CMO 车间	10,742.00	2	——	——	CMO 车间	10,410.00	2	——	——	——	——
中转库	4,000.00	2	2,000.00	572.00	仓库	3,941.00	2	3,941.00	2,531.96	1,941.00	1,959.96
办公楼	4,350.00	4	4,350.00	1,200.60	质检楼	16,909.00	4	16,909.00	8,210.95	12,559.00	7,010.35
R&D 中心	4,350.00	4	——	——							
餐厅	1,120.00	2	——	——							
附属工程	——	——	——	1,029.00	附属工程	——	——	——	1,073.70	——	44.70
合计	40,200.00		17,092.00	6,024.20		44,541.00		34,131.00	19,003.48	17,039.00	12,979.28

注：除附属设施外，上表中的“——”不是募投项目拟建设内容。

如上表所示，为满足NL003项目产业化实施，调整后拟建设内容包括质检楼、仓库、自研药车间及附属工程，较前次公开发行投资总额增加14,467.27万元，主要为建筑工程费增加12,979.28万元所致。投资总额增加具体分析如下：

1) 单位建设成本上涨：公司原设计方案中，建筑物拟采用钢筋混凝土结构，但依据2020年8月北京市住建委印发的《北京市发展装配式建筑2020年工作要点》，新建工业项目装配式建筑的装配率需达到50%。为达到上述要求，公司将项目的建筑结构形式变更为钢结构。与钢筋混凝土结构相比，钢结构的造价较高，使公司募投项目土建工程单位建设成本增加。与此同时，2021年，公司与施工

单位参照当时钢材市场价格估算施工成本并签署了施工合同，但 2021 年钢材价格相对较高，根据查阅兰格钢铁网站钢材价格信息，2021 年末综合钢材价格指数较 2019 年末上涨幅度为 31.71%，使单位建设成本进一步增加。此外，单位人工费用的上涨也进一步拉高了土建工程单位建设成本。

2) 建筑面积增加：①自研药车间：本次拟建设的自研药车间建筑面积为 13,281 m²，较前募拟建设自研药车间增加 2,539 m²；②本次拟建设的质检楼建筑面积为 16,909m²，较前募拟建设的办公楼增加 12,559 m²；上述两项合计增加建设面积 15,098 m²。

3) 独立仓库的建设：仓库由原来一层的中转库调整为独立的高架立体库，货位较原设计增加 60%，同时建筑面积较中转库增加 1,941.00 m²，优化后的仓库能较好地满足后期扩产和 CMO 服务的各种物料存放，独立仓库的建设使公司土建工程建设成本增加。

公司新药产业化项目自启动以来规划设计及变更均已履行了相应的报批报备手续。该项目于 2020 年 5 月取得了备案文件，于 2021 年 11 月取得了环境影响报告书的批复（京环审【2021】115 号），于 2022 年 1 月取得了《建设工程规划许可证》，于 2022 年 4 月与总承包商签署了《建设工程施工合同》并已取得施工许可证。

（3）项目实施的必要性

1) 满足生物工程新药产业化的需要

为保证长远发展的需要，公司自成立以来持续进行研发投入，开展多项生物工程新品种的研发。其中，NL003 项目目前处于临床 III 期研究阶段，公司计划 2024 年递交 NDA。

目前，NL003 产品临床 III 期样品生产通过 CMO 的方式外协完成；其生产（发酵）规模为 500L。本项目建设中，NL003 产品的设计生产（发酵）规模为 2000L。鉴于生物工程新药生产工艺的特性，需要对其进行产品质量的一致性评价，该一致性评价需要 6-8 个月的时间。优先建设原液车间有利于顺利实现工艺放大并提前完成产品质量一致性评价，缩短项目整体生产转移的时间，加快 NL003 产品产业化进程。

能够实现大批量稳定供应、质量可靠的商业化产品是创新药物完成产业化的关键步骤，是创新药物能够在市场上持续推广应用的物质基础。本项目建设规划产能 120 万支，建成后将大幅提升公司生物工程药物的生产能力，保障公司实现创新药物 NL003 的产业化落地，将公司的创新优势充分转化为产品优势。

2) 满足战略发展的需要

公司定位为一家专注于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药物的研发、生产及销售的高新技术企业，制定了适合自身发展的产品研发和成果转化战略，从研发具有自主知识产权的新产品、新技术及具体成果产业化等方面展开部署。生物工程新药产业化项目的建设是公司开展持续经营的需要，同时也是公司实现国内业务战略布局的重要载体。本项目实施将加大公司生物工程新药生产配置的投入，升级公司现有布局，提升药品生产环节的核心竞争力，满足公司战略发展的需要。

3) 拓展收入来源、增加收入规模的需要

报告期内，公司收入来源主要为技术转让及滴眼液产品的生产销售。由于产品尚在研发阶段，公司产品销售收入来源相对狭窄，对其他业务收入依赖性较大，NL003 上市销售将有效改变公司收入结构，打造自身的核心产品竞争力。

本项目的实施旨在实现 NL003 的产业化，衔接 NL003 完成研发和新药上市的产业化进程，进而迅速拓展收入来源，实现收入规模的增长。

(4) 项目实施的可行性

1) 政策可行性

近年来，我国政府主管部门出台了一系列政策，扶持和鼓励医药行业开展创新药品的研发和产业化。经修订的《药品注册管理办法》、《关于药品注册审评审批若干政策的公告》《药品上市许可持有人制度试点方案》《“十四五”规划和 2035 年远景目标纲要》《“十四五”医药工业发展规划》《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》等政策中，都对具有明显临床价值、技术水平和国际接轨的创新药物的产业化提出了鼓励和扶持。

生物医药产业作为国家战略性新兴产业,具有知识密集型、高附加值的特点,对于提升我国产业发展水平,优化产业结构有着不可低估的作用。本项目为生物工程药产业化项目,完全符合国家促进生物医药行业发展的鼓励政策。

2) 技术可行性

公司专注于基因治疗药物、重组蛋白质类药物和眼科用药物的研发,依托六大研发平台和众多经验丰富的高层次研发人员,经过近二十年的发展,取得了较多的技术成果。NL003 是公司自主研发的治疗用生物制品 1 类药品、基因治疗药物, NL003 项目获得了国家“十一五”、“十三五”重大新药创制科技重大专项的专项荣誉。生物药物的工艺研究通常要经过小试、中试、再到商业化生产规模放大的过程。NL003 项目目前处于临床 III 期,通过对产品的技术积累及开展中试生产,公司已经建立完善的 NL003 生产工艺流程及 16 项产品质量标准。该项目产品已经过不同规模的工艺放大研究,目前 500L 发酵规模的生产工艺已经确定并经过多批次生产,以及系统的工艺验证,现工艺具有高度的稳定性和可靠性;本项目为常规的大肠杆菌制备工艺,主要采用关键工艺参数不变、线性放大的原则,工艺放大难度较小;公司的技术积累为本项目的实施奠定扎实的技术基础。

3) 市场可行性

根据弗若斯特沙利文 PAD 患病人群数据、文献分析数据测算,2025 年我国 CLI 患者人数可达 566 万人。对于 CLI 患者目前主要治疗方法还是通过手术或器械的方式进行,国内由于尚无其他有效治疗手段,保守治疗、无法进行手术治疗或手术失败患者直接面临截肢风险。NL003 项目对比传统的治疗方式,是在基因治疗新思路下针对肢缺血性疾病的无创治疗手段,项目的进行能填补国内在该类疾病基因治疗的空白,改善 CLI 患者截肢率、病死率高的临床问题。目前我国尚无 CLI 的有效治愈药物, NL003 现已进入 III 期临床试验,成熟度好,有望成为国内首个可治愈 CLI 的药物,为 CLI 患者提供全新的安全有效的用药选择。因此,基于良好的市场空间及竞争环境,产业化项目实施具备市场可行性。

(5) 项目投资测算

本项目总投资规模为 21,086.47 万元,主要包括设备购置费、安装工程费、建筑工程费及其他费用。公司根据实际情况和轻重缓急的原则,在建设 1#质检楼、

3#仓库、4#自研药车间及其附属工程的基础上，对4#自研药车间进行装修，并购置和安装其原液车间中的工艺设备、QC实验仪器、公用动力设备，以达到原液车间生产的条件。根据北京安诚建工程造价咨询有限公司出具的投资估算书，本项目投资估算如下：

序号	项目	估算金额 (万元)	占比	备注
1	建筑及装修工程	19,003.48	——	
	减：1#质检楼装修费	3,719.95		本次募投项目不包括质检楼装修工程
	3#仓库装修费	657.78		本次募投项目不包括仓库装修工程
	建筑及装修工程(本次投资)	14,625.75	69.36%	
2	设备购置及安装	4,940.09	23.43%	
3	其他费用	1,520.63	7.21%	
建设项目总投资		21,086.47	100.00%	

本项目各项支出的必要性及所需资金的测算依据具体如下：

1) 建筑及装修工程

本项目建筑及装修工程费用为14,625.75万元，建设内容包括自研药车间、质检楼（不含装修）、仓库（不含装修）及其他附属工程等。由于公司尚未有生物工程药生产销售，首次建设涉及较多基础设施导致建筑及装修支出较大但具有必要性。建筑及装修工程部分的投资金额编制依据包括：①国家、行业和地方政府的有关规定；②工程勘察与设计文件，图示计量或有关专业提供的主要工程量和主要设备清单；③行业部门、项目所在地工程造价管理机构或行业协会等编制的投资估算指标、概算指标（定额）、工程建设其他费用定额（规定）、综合单价、价格指数和有关造价文件等；④类似工程的各种技术经济指标和参数；⑤工程所在地的同期的工、料、机市场价格，建筑、工艺及附属设备的市场价格和有关费用等；⑥北京造价信息和材料市场价等。

具体投资明细、测算依据及与前次公开发行建设内容的差异如下：

单位：万元、万元/m²、万元/项

序号	工程名称	工程明细	单位	工程量	单价	本次估算金额	本次与前次公开发行建设内容的差异
1	质检楼	土建工程	m ²	16,908.88	0.2656	4,491.00	将办公楼、R&D 与餐厅合并为质检楼进行建设，但不包括装修；预算增加 3,290.40 万元
		装修工程	m ²		——		

2	仓库	土建工程	m ²	3,941.13	0.4755	1,874.19	将联合厂房中的中转库作为独立仓库进行建设,但不包括装修;预算增加 1,302.19 万元
		装修工程	m ²		—	—	
3	自研药品生产车间	土建工程	m ²	13,281.35	0.3482	4,624.90	将自研药车间与中试车间合并为自研药车间进行建设,预算增加 3,964.27 万元
		装修工程	m ²		0.1929	2,561.96	
4	污水处理站	—	项	1	330.00	330.00	附属工程规划建设未进行调整,预算增加 44.70 万元
5	消防水池	—	项	1	43.70	43.70	
6	其他配套工程	厂区电力工程	项	1	220.00	220.00	
		厂区道路	项	1	200.00	200.00	
		厂区景观绿化	项	1	100.00	100.00	
		其他		—	—	180.00	
合计						14,625.75	

注：本次与前次公开发行建设内容具体差异详见本募集说明书之“九、（二）、2、（2）新药产业化项目自启动以来规划设计及变更、投资情况”。

2) 设备购置及安装

本项目的设备购置及安装费用为4,940.09万元，主要用于购买原液车间工艺设备、QC实验仪器以及公用动力设备等，均为满足NL003产品上市前工业放大与工艺验证的必备设备，综合考虑NL003产品研发进度、上市时间及资金状况，现阶段暂不购置制剂车间工艺设备。设备购置及安装费用主要依据相关厂商提供的报价资料，部分设备结合市场行情价格综合测算，具体投资明细、测算依据及与前次公开发行建设内容的差异如下：

单位：万元

序号	设备名称	本次估算金额	本次估算依据	本次与前次公开发行建设内容的差异
1	原液车间工艺设备	2,568.69	原液车间工艺设备包括发酵系统×1、前处理及配液系统×1、层析系统×3、超滤系统×2以及其他配套设备，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算	（1）本次设备的自动化程度提高，市场价格上涨；（2）公司拟增加超滤系统一套。原液车间工艺设备增加预算 1,000.00 万元
2	QC 实验仪器	1,146.40	QC 实验仪器包括稳定性试验箱、恒温恒湿培养箱、HPLC（万向罩）、GC（万向罩）、湿热灭菌柜、电	无变化

			脑、冰柜、TOC 仪、电子天平、电泳仪、凝胶成像仪、通风橱、PCR 仪、VHP 传递窗、集菌仪、液氮罐、马弗炉、转膜仪、自动容器具清洗机、红外检测仪、紫外分光光度计、渗透压检测仪、荧光酶标仪、通风橱、自动洗板机、荧光定量 PCR 仪、卡尔费休水分测定仪、立式压力蒸汽灭菌锅、照度试验箱等，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算	
3	公用动力设备	1,225.00	公用动力设备包括锅炉及辅助系统、电梯、变配电系统、工艺管道系统、压缩空气制备、纯化水机组、注射水机组、水冷螺杆机、纯蒸汽机组、冷冻水、冷却水循环系统等，根据预估的所需设备的数量与单价（厂商报价或市场行情）进行测算	无变化
4	制剂车间工艺设备	---	---	本次募投项目暂不建设制剂车间，本次发行较前次公开发行减少预算 1,225.00 万元
合计		4,940.09		

3) 其他费用

本项目的其他费用为1,520.63万元，主要包括项目设计费、建设单位管理费、工程造价咨询费、工程监理费、其他政府规费及其他等，具体投资明细及测算依据如下：

序号	费用类别	估算金额(万元)	备注
1	项目设计费	280.00	签约合同价
2	建设单位管理费	225.35	依据《关于印发基本建设项目建设成本管理规定的通知》（财建[2016]504号文八折测算
3	工程造价咨询费	160.91	施工期全过程造价咨询费用，依据《北京建设工程造价咨询服务参考费用》京价协(2015)011号文八折测算
4	工程监理费	120.00	依据甲方市场询价
5	其他政府规费（市政配套费）	650.00	住建类收费标准
6	其他	84.37	
合计		1,520.63	

本次募投项目总投资规模为21,086.47万元，公司本项目本次募集资金与前次公开发行时已募集资金共计18,471.96万元，资金缺口2,614.51万元，公司拟采用长期借款、再融资及自有资金等方式补充该募投项目所需要的资金。

综上所述，本项目各项支出具有必要性，投资金额测算具有合理性。

（6）项目实施计划

项目规划建设期 30 个月，公司将在建设期内完成办公场地的建筑及装修工程、硬件设备的购置及安装、GMP 体系建立、人员招聘及培训和试运行等。本项目旨在实现公司生物工程新药的产业化，使公司收入结构得到有效改善，进而提升公司营业收入水平。

本项目拟建设内容如下：1#质检楼、3#仓库、4#自研药车间及其附属工程的土建工程、4#自研药车间的装修工程及 4#自研药车间中原液车间工艺设备的购置及安装。

本项目预计建设进度安排如下：

项目实施阶段	2023年			2024年				2025年
	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1
建筑及装修工程								
设备购置及安装（原液车间）								
设施设备验证/GMP体系建立								
人员招聘及培训								
试运行								

注 1：Q1、Q2、Q3、Q4 分别表示项目建设的第一季度、第二季度、第三季度、第四季度；

注 2：建筑及装修工程中不含 1#质检楼、3#仓库的装修工程。

3、补充流动资金

（1）项目基本情况

本次募集资金除用于上述“生物工程新药产业化项目”、“药物研发项目”外，公司综合考虑了行业发展趋势、自身经营特点、财务状况以及未来规划等经营情况，拟使用募集资金 3,000.00 万元用于补充流动资金，以增强公司的资金实力，降低财务风险，满足公司日常经营需要。

（2）补充流动资金的必要性

1) 公司经营规模扩大，经营性流动资金需求日益增加

报告期内及期后，公司持续加大研发的投资以及人员的规模不断增长使公司对日常运营资金的需求不断增加，因此公司需要补充一定规模的流动资金以保障

公司的正常运营和业务发展规划的顺利实施。

2) 满足公司发展战略，增强公司的综合竞争力的需要

充足的营运资金是公司业务发展的基础，是抵御市场竞争风险、应对市场变化、实现公司战略的需要。公司未来发展战略的实施，需要充足的资金作为支撑。营运资金到位后，公司的资金实力得到增强，可以保证生产经营的顺利开展，提升公司的整体实力和抗风险能力。

(3) 补充流动资金规模合理性

公司拟使用本次向特定对象发行募集资金 3,000.00 万元补充流动资金。补充流动资金金额测算依据和测算过程如下：

1) 基本假设

公司处于产品研发阶段，公司主要产品尚未实现销售收入，考虑到药物研发周期长以及药品研发成功后市场推广，公司目前及未来 2-3 年主要支出为研发费用、管理费用以及销售费用，据此预测未来流动资金需求。

2) 测算步骤与计算公式

A. 确定未来两年的管理费用支出和销售费用支出

管理费用付现支出预测增长率：扣除公司折旧或摊销等非付现费用后，公司 2020 年、2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月付现管理费用分别为 854.18 万元、948.72 万元、1,083.69 万元、364.61 万元，预计 2023 年管理费用合计付现支出 1,220.78 万元。管理费用付现支出 2021 年较 2020 年增长 11.07%，2022 年较 2021 年增长 14.23%，两年平均增长率为 12.65%。

结合公司目前的管理费用实际支出及增长情况、未来的发展规划、人员规模的增长及人工等成本增加等因素，假设 2023-2024 年管理费用付现支出增长率均为 12.65%。

销售费用付现支出预计：根据公司目前新药研发进度以及公司未来市场开拓资金需求等，预计 2023 年 6 月至 2024 年 12 月的销售费用付现支出合计为 320.00 万元，为销售人员的职工薪酬。

B.确定需要的流动资金总量

截至 2023 年 3 月末,前次公开发行募集资金补充流动资金金额 3000 万元已使用完毕,本次流动资金缺口=需补充的流动资金总量=预测期流动资金需要

3) 具体测算过程

根据管理费用的增长情况,对未来两年的流动资金需求测算如下:

单位:万元

项目	实际发生				预算发生	
	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年 1-3 月	2023 年 6-12 月	2024 年
管理费用	856.23	959.36	1,114.28	368.03	729.96	1,405.80
其中:累计折旧和摊销	2.05	10.63	30.58	3.41	17.84	30.58
管理费用支出	854.18	948.72	1,083.69	364.61	712.12	1,375.216
销售费用支出					112.00	208.00
合计	854.18	948.72	1,083.69	364.61	824.12	1,583.21

流动资金缺口=需补充的流动资金总量=预测期流动资金需要 2,407.33 万元。

注:上表中的管理费用不含股份支付金额,2022 年管理费用中不含已支付保荐费用

经测算,公司 2023 年 6-12 月及 2024 年度所需流动资金缺口为 2,407.33 万元。诺思兰德为研发主体,无稳定收入来源,考虑本次募集资金需预留资金用于支付中介机构费用,因此公司拟通过本次向特定对象发行股票的方式募集资金 3,000.00 万元用于补充流动资金。公司在综合考虑流动资金需求缺口、市场融资环境及未来战略规划等因素来确定本次募集资金中用于补充流动资金的规模,整体规模适当。

4、偿还银行贷款

(1) 项目基本情况

公司拟将本次向特定对象发行股票募集资金中的 1,000.00 万元用于偿还银行贷款。

单位:万元

借款行	借款主体	当前余额(本金)	拟用募集资金偿还	起始日	到期日	使用情况	综合财务费用率
-----	------	----------	----------	-----	-----	------	---------

			金额				
中信 银行	诺思 兰德	1,000.00	1,000.00	2023-4-2 7	2024-3- 7	全部用于 研发、人 员工资、 日常经营 支出	3.75%

(2) 偿还银行贷款的必要性与合理性

1) 优化资本结构，提高抗风险能力

根据 iFinD 的资讯数据统计，截至 2023 年 3 月末，医药制造业上市公司的流动比率平均值为 3.31 倍，速动比率平均值为 2.57 倍。截至 2023 年 3 月末，公司流动比率和速动比率则分别为 2.04 倍和 1.70 倍，低于行业的平均水平。与同行业上市公司相比，公司目前的资本结构抗风险能力相对较弱，长远不利于公司进一步发展壮大和实现股东利益最大化。

通过本次发行部分募集资金用于偿还银行贷款，有利于公司稳健经营，改善公司资本结构，风险抵御能力将得到提高。

2) 降低公司财务费用，改善盈利水平

近年来，公司业务持续发展带来对流动资金的需求不断增加，公司利用债权融资和股权融资相结合的方式筹集资金，但由此产生的财务费用也相应降低了公司的盈利水平。

通过本次发行募集部分资金用于偿还银行贷款，可以改善公司财务状况，为公司业务的进一步发展提供资金保障，有利于提高公司持续经营能力，从而进一步增强公司持续回报股东的能力，符合公司股东利益最大化的目标。

(3) 偿还计划

公司计划根据募集资金到位具体时间及相关费用的结算周期，综合考虑融资成本后，本着节约财务费用的原则，最终确定具体偿还时间。

十、本次发行募集资金专项账户的设立情况以及保证募集资金合理使用的措施

(一) 本次发行募集资金专项账户的审议情况

公司于2023年6月5日召开第六届董事会第二次会议、第六届监事会第二次会议，审议通过《关于设立募集资金专项存储账户并签署募集资金三方监管协议的

议案》，并提交2023年第一次临时股东大会审议。

（二）保证募集资金合理使用的措施

发行人已根据中国证监会及北交所的相关规定制定《募集资金管理制度》，建立了募集资金存储、使用、监管和责任追究的内部控制制度，明确募集资金使用的分级审批权限、决策程序、风险控制措施及信息披露要求。

发行人本次发行募集资金将存放于董事会指定的募集资金专项账户中，该募集资金专项账户作为认购账户，不得存放非募集资金或用作其他用途，并在认购结束后与保荐机构、存放募集资金的商业银行签订《募集资金三方监管协议》，由保荐机构、存放募集资金的商业银行、公司共同监管募集资金按照承诺用途和金额使用。

本次发行募集资金到账后，公司将根据《募集资金管理制度》等相关规定，保障募集资金用于承诺的募集资金投向，并定期对募集资金进行内部检查、配合保荐机构和存放募集资金的商业银行对募集资金使用的情况进行检查和监督，切实履行相关决策监督程序、风险控制措施及信息披露义务。

十一、本次发行前上市公司滚存未分配利润的安排

本次向特定对象发行完成后，本次发行前公司滚存的未分配利润由公司新老股东按照发行后的股份比例共享。

十二、本次发行需要履行的国资、外资等相关主管部门审批、核准或备案等程序的情况

公司不属于国有投资企业或外商投资企业，本次发行公司无需履行国资、外资等相关主管部门的审批、核准或备案程序。

截至本募集说明书签署日，本次发行尚未确定具体发行对象，如果最终确定的发行对象涉及国资、外资等相关主管部门的审批、核准或备案等程序，公司将要求投资者严格按照相关要求执行。

第四节 报告期内的主要财务数据和指标

一、公司近两年及一期主要财务数据和指标

项目	2023年3月31日	2022年12月31日	2021年12月31日
总资产（万元）	35,183.67	34,523.13	35,059.95
其中：应收账款（万元）	94.00	103.00	1,243.32
预付账款（万元）	1,375.92	1,140.55	791.78
存货（万元）	1,617.80	1,438.29	860.16
总负债（万元）	12,470.05	10,616.94	7,077.23
其中：应付账款（万元）	6,035.03	4,266.78	1,631.92
归属于母公司所有者的净资产（万元）	18,601.53	19,844.07	24,230.62
归属于母公司所有者的每股净资产（元/股）	0.72	0.77	0.94
资产负债率（%）	35.44	30.75	20.19
资产负债率（母公司）（%）	12.61	11.23	9.35
流动比率（倍）	2.04	2.63	5.69
速动比率（倍）	1.70	2.26	5.21
项目	2023年1-3月	2022年度	2021年度
营业收入（万元）	1,238.53	6,465.46	5,685.59
研发费用（万元）	1,344.93	5,640.48	4,319.93
归属母公司所有者的净利润（万元）	-1,565.33	-6,761.68	-5,156.67
毛利率（%）	53.56	64.95	73.33
每股收益（元/股）	-0.06	-0.26	-0.20
加权平均净资产收益率（%） （依据归属于母公司所有者的净利润计算）	-8.21	-32.07	-20.45
加权平均净资产收益率（%） （依据母公司所有者的扣除非经常性损益后的净利润计算）	-8.37	-33.53	-22.97
经营活动产生的现金流量净额（万元）	-628.31	-2,423.85	-2,691.80
每股经营活动产生的现金流量净额（元/股）	-0.02	-0.09	-0.10
应收账款周转率（次）	11.91	9.35	6.02
存货周转率（次）	0.38	1.96	2.51

注：2021年、2022年的财务报表已经中审亚太会计师事务所（特殊普通合伙）审计并出具了标准无保留的审计意见；2023年1-3月财务报表未经审计。

二、主要财务数据和指标变动分析说明

（一）主要资产负债表项目分析

1、总资产、总负债、净资产、每股净资产

公司 2022 年末资产总额较 2021 年末减少 536.82 万元，降幅 1.53%，主要由以下因素综合影响所致：（1）随着公司研发项目 NL003 和 NL005 的持续推进及研究中心数量增加，公司 2022 年研发投入较大，导致货币资金、交易性金融资产较 2021 年末减少 3,669.42 万元；（2）2022 年 7 月玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视后，对其销售模式发生变更，由原根据客户签收全额确认收入和应收账款调整为先取得部分预付款后再生产和提供药品，销售模式的变更导致公司应收账款较 2021 年末减少 1,140.32 万元；（3）子公司诺思兰德生物制药生物工程新药产业化项目建设开展，建筑安装费等大幅增长导致在建工程较 2021 年末增加 4,584.34 万元。公司 2023 年 3 月末资产总额较 2022 年末增加 660.54 万元，增幅 1.91%，主要由以下因素综合影响所致：（1）公司日常经营、研发项目正常开展等经营活动导致相应货币资金减少约 739.91 万元；（2）随着公司药品销售收入增长及销售订单的增加，公司产成品等增加导致存货增加 179.50 万元；（3）子公司诺思兰德生物制药生物工程新药产业化项目继续建设中，发生的建筑安装费等计入在建工程的费用增加 1,235.40 万元。

公司 2022 年末总负债较 2021 年末增加 3,539.71 万元，增幅 50.02%，主要由以下因素综合影响所致：（1）子公司诺思兰德生物制药公司根据监理单位出具的施工进度确认在建工程的同时，确认应付给总包单位中建安装集团有限公司施工款项导致应付账款增加 2,583.41 万元；（2）公司子公司汇恩兰德公司自 2022 年 7 月开始，玻璃酸钠滴眼液销售模式变更，取得预收委托生产玻璃酸钠滴眼液款项增加，导致公司 2022 年末合同负债较 2021 年末增加 978.52 万元。公司 2023 年 3 月末总负债较 2022 年末增加 1,853.11 万元，增幅 17.45%，主要由以下因素综合影响所致：（1）应付账款较 2022 年末增加 1,768.25 万元，主要原因系子公司诺思兰德生物制药公司根据施工进度计提应付工程款导致期末应付中建安装集团有限公司款项增加 1,131.53 万元；（2）2023 年 1-3 月预收欧康维视生物医药（上海）有限公司委托生产玻璃酸钠滴眼液款项导致期末合同负债较 2022 年

末增加 209.16 万元；（3）公司支付 2022 年年终金导致应付职工薪酬减少 276.58 万元。

公司 2022 年末归属于母公司所有者的净资产较 2021 年末减少 4,386.55 万元，降幅 18.10%，归属于母公司所有者的每股净资产较 2021 年末减少 0.17 元，主要原因系公司 2022 年亏损较大。公司 2023 年 3 月末归属于母公司所有者的净资产较 2022 年末减少 1,242.54 万元，降幅 6.26%，归属于母公司所有者的每股净资产较 2022 年末减少 0.05 元，主要原因系公司主要研发项目处于研发阶段，持续研发投入导致亏损增加所致。

2、应收账款

公司 2022 年末应收账款较 2021 年末减少 1,140.32 万元，降幅 91.72%，主要原因系 2022 年 7 月子公司汇恩兰德收到国家药品监督管理局核准签发的《药品补充申请批准通知书》，玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视生物医药（上海）有限公司，汇恩兰德改变玻璃酸钠滴眼液销售模式，由原根据客户签收全额确认收入和应收账款调整为收取预付款后以 CMO 方式生产和提供产品，导致公司应收账款较 2021 年末减少。公司 2023 年 3 月末应收账款较 2022 年末减少 9.00 万元，降幅 8.74%，变动较小。

3、预付款项

公司 2022 年末预付款项较 2021 年末增加 348.78 万元，增幅 44.05%，主要原因系随着公司研发项目进展，预付给医院及委托研发机构款项增多，其中因在研项目 NL003 开展试验，预付北京昭衍新药研究中心股份有限公司项目启动资金 305.66 万元；公司 2023 年 3 月末预付账款较 2022 年末增加 235.37 万元，增幅 20.64%，原因系以下因素综合影响：（1）2023 年一季度预付 NL003、NL005 的临床试验费金额较大；（2）2023 年 1 月预付给北京市海淀区保障性住房发展有限公司一年的租金，截至 3 月末预付租金余额较 2022 年末增加 34.33 万元。

4、存货

公司 2022 年末存货较 2021 年末增加 578.13 万元，增幅 67.21%，公司 2023 年 3 月末存货较 2022 年末增加 179.50 万元，增幅 12.48%，主要原因系随着公司

药品销售收入增长及销售订单的增加，公司生产用原材料、在产品 and 产成品等增加所致。

5、在建工程

公司 2022 年末在建工程较 2021 年末增加 4,584.34 万元，增幅 1138.91%，公司 2023 年 3 月末在建工程较 2022 年末增加 1,234.40 万元，增幅 24.77%，主要系子公司诺思兰德生物制药生物工程新药产业化项目建设开展，发生的建筑安装费等计入在建工程的费用增加所致。

6、应付账款

2022 年末应付账款较 2021 年末增加 2,634.86 万元，增幅 161.46%，主要原因系子公司生物制药公司根据监理单位出具的施工进度确认在建工程的同时，确认应付给总包单位中建安装集团有限公司施工款项导致应付账款增加。公司 2023 年 3 月末应付账款较 2022 年末增加 1,768.25 万元，增幅 41.44%，原因系子公司生物制药公司根据施工进度计提应付工程款导致期末应付中建安装集团有限公司款项增加，公司研发项目进展以及子公司汇恩兰德销售增加导致期末应付临床试验费、材料费、市场推广费等费用增加所致。

（二）主要利润表项目分析

1、营业收入

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月营业收入分别为 5,685.59 万元、6,465.46 万元、1,238.53 万元，其中公司 2022 年营业收入较 2021 年增加 779.87 万元，增幅 13.72%，主要原因系：一方面随着子公司汇恩兰德滴眼液产品的不断市场推广，公司滴眼液产品销量增长，导致药品销售收入增加；另一方面汇恩兰德提供的受托研发生产服务增加，导致 CMO/CDMO 项目收入增加。2023 年 1-3 月营业收入较 2022 年同期减少 233.19 万元，同比下降 15.48%，主要原因系：2022 年 7 月子公司汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视生物医药（上海）有限公司，汇恩兰德自 2022 年 7 月开始玻璃酸钠滴眼液销售模式发生变更，由药品销售变更为 CMO 业务，结算价格降低，销售收入减少。

2、研发费用

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月研发费用分别为 4,319.93 万元、5,640.48 万元、1,344.93 万元,2022 年研发费用较 2021 年增加 1,320.55 万元,增幅 30.57%,主要原因系公司研发项目 NL003 和 NL005 持续推进,其中,主要在研项目 NL005IIb 期在 2022 年 6 月份启动;为加快 NL003 项目入组进度,本期增加了临床试验中心,因而公司研发投入随之增长。此外,2022 年 NL003 新增临床样品,根据临床领用进度逐步摊销亦导致研发费用增加。

3、归属于母公司所有者的净利润

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月归属于母公司所有者的净利润分别为 -5,156.67 万元、-6,761.68 万元、-1,565.33 万元,报告期内,公司持续亏损,主要原因:(1)报告期内,公司处于药物研发阶段,公司主要产品尚未实现销售收入,现阶段的营业收入主要来源于子公司销售滴眼液产品、CMO/CDMO 项目收入及技术转让收入。2022 年,子公司滴眼液产品收入及 CMO/CDMO 项目收入较 2021 年虽然增长,但营业收入仍未能覆盖成本费用,同时随着滴眼液产品销售收入的增加,公司产生的市场推广费仍较高,销售费用维持在较高水平;(2)公司作为新药研发企业,随着公司在研项目临床试验进程持续推进,公司不断加大研发投入,2022 年研发用材料投入、委托服务费及临床试验费等相关费用较 2021 年上升,公司研发费用金额较大;(3)子公司土地及厂房等长期资产折旧摊销金额较大,导致公司固定成本费用金额较大。公司 2023 年 1-3 月报告期内归属于上市公司股东的净利润为-1,565.33 万元,主要因公司目前仍处于研发阶段,随着研发项目推进,研发投入增加导致亏损增加。

4、每股收益

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月每股收益分别为-0.20 元、-0.26 元、-0.06 元。2022 年较 2021 年亏损有所上升,主要系 2022 年公司研发投入增加导致研发费用增加,营业亏损所致。

(三) 公司结构性存款明细

报告期内,公司分别与北京银行和杭州银行签订结构性存款协议购买了结构

性存款产品。截至2023年3月31日，公司购买的结构性存款产品余额具体情况如下：

产品名称	产品年化收益率	起止期限	期限	金额(万元)
杭州银行“添金宝”结构性存款产品(TLBB20231962)	2.7%	2023.03.17-2023.04.17	31天	3,000.00

(四) 经营活动产生的现金流量净额对比分析

公司 2021 年、2022 年经营活动产生的现金流量净额分别为-2,691.80 万元、-2,423.85 万元，均为经营活动现金净流出，主要原因系报告期内，公司处于药物研发阶段，公司主要产品生物工程新药尚未实现销售收入，现阶段的营业收入主要来源于子公司销售滴眼液产品、CMO/CDMO 项目收入及技术转让收入。公司销售商品、提供劳务收到的现金远低于购买商品、接受劳务、支付给职工的工资、支付研发费用等现金支出。

2022 年经营活动产生现金流量净流出较 2021 年减少 267.95 万元，主要由以下因素综合影响所致：（1）随着公司销售规模的增加，销售商品、提供劳务收到的现金增加 3,580.58 万元；相应地，公司购买的原材料增加等导致购买商品、接受劳务支付的现金增加 2,065.44 万元；（2）公司收到政府补助及往来款等导致公司收到其他与经营活动有关的现金增加 1,590.59 万元；（3）随着公司研发项目的推进、研究中心数量增加公司研发投入随之增长导致支付其他与经营活动有关的现金增加 2,252.56 万元；（4）随着公司员工待遇的提高，公司支付给职工以及为职工支付的现金增加 736.89 万元。

公司 2023 年 1-3 月经营活动产生的现金流量净额为-628.31 万元，上年同期经营活动产生的现金流量净额 172.73 万元，差异原因主要系公司上年同期收到政府补助 1,000.00 万元导致公司收到其他与经营活动有关的现金较大，而 2023 年 1-3 月无此项现金流入。

(五) 主要财务指标对比分析

1、盈利能力分析

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月毛利率分别为 73.33%、64.95%、53.56%，呈现出逐期下降趋势。2022 年毛利率较 2021 年下降 8.38 个百分点，2023 年 1-3 月毛利率较 2022 年下降 11.39 个百分点，主要原因系 2022 年 7 月子公司汇恩兰德玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视生物医药（上海）有限公司，汇恩兰德自 2022 年 7 月开始玻璃酸钠滴眼液销售模式发生变更，由药品销售变更为 CMO 业务，结算价格降低，由此导致玻璃酸钠滴眼液毛利率降低，从而拉低营业收入综合毛利率。

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月加权平均净资产收益率分别为-20.45%、-32.07%、-8.21%。其中，2022 年加权平均净资产收益率较 2021 年变化较大，主要系：一方面公司 2021 年亏损较 2022 年少，另一方面，2020 年 11 月、12 月收到首发募集资金导致 2021 年期初净资产较高，从而导致 2021 年加权平均净资产较高。以上因素导致两年的加权平均净资产收益率变化较大。

2、偿债能力分析

公司 2021 年末、2022 年末、2023 年 3 月末的资产负债率分别为 20.19%、30.75%、35.44%，流动比率分别为 5.69 倍、2.63 倍、2.04 倍，速动比率分别为 5.21 倍、2.26 倍、1.70 倍，2022 年末的资产负债率上升，流动比率、速动比率下降的主要原因系：（1）公司 2022 年亏损较大；（2）子公司生物制药公司根据监理单位出具的施工进度确认在建工程的同时，确认应付给总包单位中建安装集团有限公司施工款项导致应付账款大幅增加。

3、营运能力分析

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月应收账款周转率分别为 6.02 次、9.35 次、11.91 次，其中 2022 年应收账款周转率较 2021 年有所上升，主要原因系：一方面，2022 年公司营业收入增加；另一方面，2022 年 7 月子公司汇恩兰德收到国家药品监督管理局核准签发的《药品补充申请批准通知书》，玻璃酸钠滴眼液药品上市许可持有人由汇恩兰德变更为欧康维视生物医药（上海）有限公司，汇恩兰德自 2022 年 7 月开始玻璃酸钠滴眼液销售模式发生变更，由原根据客户签收全额确认收入和应收账款调整为先取得部分预付款后再受托生产药品，销售模式的变更导致公司应收账款较 2021 年末减少。

公司 2021 年、2022 年、2023 年 1-3 月存货周转率分别为 2.51 次、1.96 次、0.38 次，2022 年存货周转率较 2021 年有所下降，主要由以下因素综合影响：子公司汇恩兰德销售订单以及 CMO 项目订单增加，日常需储备的原辅料及库存商品均会增加，其次由于进口原料到货周期长、年底原材料和物料等需要提前备货等因素，均导致期末生产用原材料、药品在产品和产成品等增加，从而拉低了 2022 年的存货周转率。2023 年 1-3 月存货周转率较 2022 年下降，主要原因系：2023 年第一季度订单增加，截至 3 月末部分产品尚未发出，导致生产形成的库存增加。

第五节 关于本次发行对公司影响

一、本次发行完成后对上市公司经营管理的影响，上市公司的业务及资产的变动或整合计划

本次发行的募集资金计划用于药物研发项目、生物工程新药产业化项目、补充流动资金及偿还银行借款，将有助于公司推进新产品研发进度，保障公司创新药研发资金需求。本次发行完成后，公司的货币资金、股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标均有一定程度的提高，公司的主营业务保持不变。因此，本次发行将完善公司资产负债结构，提升公司的盈利能力、偿债能力和抗风险能力。

二、本次发行完成后，上市公司财务状况、持续经营能力及现金流量的变动情况

本次定向发行后，公司的资本结构得到优化，现金流更加充裕，运营资金压力有所缓解。公司股本规模、总资产、净资产、每股净资产等财务指标均有一定程度的提高，资产负债率下降，资金实力进一步提升，财务风险下降，持续经营能力、偿债能力进一步增强。

三、本次发行完成后，上市公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人存在同业竞争、潜在同业竞争以及可能存在关联交易等变化情况

截至本募集说明书签署日，由于本次发行的对象尚未确定，因而无法确定公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务是否存在同业竞争、潜在同业竞争或关联交易。公司与发行对象及发行对象的控股股东和实际控制人从事的业务是否存在同业竞争、潜在同业竞争或关联交易将在发行结束后公告的发行情况报告书中予以披露。

四、通过本次发行引入资产的，是否导致增加本公司的债务或者或有负债

公司本次发行不存在引入新资产的安排，不会增加公司的债务或者或有负债。

五、本次发行前后上市公司控制权变动情况

截至本募集说明书签署日，公司控股股东、实际控制人为自然人许松山、许日山；许松山持有公司 36,566,730 股股份，占公司总股本的 14.19%；许日山持有公司 29,325,957 股股份，占公司总股本的 11.38%；许松山和许日山为兄弟关系，为一致行动人，两者共持有公司 65,892,687 股股份，占公司总股本的 25.57%，为公司共同控股股东及实际控制人。

根据发行方案中本次发行股票的数量上限测算，本次发行完成后，许松山、许日山合计控制本公司 22.90%的股份，因公司股权结构比较分散，二人合计持有的发行人股份所享有的表决权足以对发行人股东大会的决议产生重大影响，仍为公司的实际控制人。

本次发行不会导致公司控股股东及实际控制人发生变化。

六、本次发行对其他股东权益的影响

本次股票发行完成后，公司的总资产及净资产规模均有所提升，公司整体财务状况将得到进一步改善，财务实力增强，对其他股东权益或其他类别股东权益有积极的影响。

七、本次发行相关特有风险的说明

（一）产业化项目投资风险

1、生物工程新药产业化项目实施风险

本次募投项目的产业化项目为生物工程新药产业化项目。生物工程新药产业化项目能否顺利完成竣工验收，设备安装、调试能否按预计时间完成以及药品商业化生产前是否符合GMP标准将对公司产业化进度产生直接影响。若项目建设

进度不及预期或未能按计划取得相关药品生产许可,可能导致本次募投项目实施进度不及预期。尽管发行人在制定募集资金投资项目时基于当时的国家政策、经济形势、市场环境、建设成本进行了详细的可行性分析和论证,但是相关项目在执行过程中仍然存在因宏观经济形势发生重大变化,相关产品市场需求、产品价格变动、项目管理不善、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异的可能性,因此,发行人产业化项目存在项目实施进度不及预期、实施方案或资金用途发生变更、项目实施失败等风险。

2、产业化盈利不及预期拖累业绩的风险

发行人生物工程新药产业化项目的必要性和可行性分析是基于当前生物工程新药产业化需要、产业政策、技术背景、市场环境及公司发展战略目标等因素,预期能产生良好的经济效益。募集资金投资项目实施后,公司将新增固定资产折旧及摊销,在募集资金投资项目建成投产达到预期收益水平前,项目的新增折旧及摊销将会对公司盈利能力产生不利影响。公司未来产业化盈利情况取决于公司药品研发进度、药品上市获批情况、产业化实施进度、药品生产、市场推广及销售、市场空间、竞争对手及竞品等多方面因素。此外,随着新药研发进度的推进,后续研发、临床、注册等活动的展开,研发费用将随之增加,对公司经营业绩也会在一定期间内产生不利影响。若上市后收入无法按计划增长可能导致公司较长时间难以实现盈利,进而可能对公司未来经营业绩产生重大不利影响。

(二) 产品管线研发及商业化相关风险

截至本募集说明书签署日,公司在研生物药均处于临床试验阶段或临床前研究阶段,现有产品管线中产品的开发成功及其他候选新药的研究均存在不确定性。如公司无法成功完成现有产品管线的临床开发、符合严格监管标准的药品生产、取得监管批准在研药物商业化或开发其他新候选药物或上述事项受到重大推迟,公司产品管线的研发业务与新药产业化实施均将受到较大影响。

1、与 NL003 有关的风险

公司正在开发的注射用重组人肝细胞生长因子裸质粒(NL003)目前处于缺血性溃疡、静息痛的III期临床试验阶段,受突发公共卫生事件等因素影响项目研发进度不及预期。虽然公司已制定较为可行的措施,但临床试验本身存在的难度

及外部环境不确定性均可能对公司如期完成计划带来较大的不确定性；由于药品存在固有的研发风险及审批风险，如因公司的临床进度或产品疗效不及预期无法如期获准上市，可能存在较长时间内难以实现产业化的风险；由于目前国内尚无同类产品上市，首批上市产品可能需要经历较长时间的市场教育过程，上市初期的销售收入可能增长缓慢。同时，已有其他公司类似竞争药物正在同步开展临床试验，竞争对手可能先于公司向市场推出同类产品，也可能损害或延迟公司产品成功商业化的进度。综上所述，NL003项目存在研发进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。

2、与 NL005 有关的风险

本次发行部分募集资金将主要用于NL005项目III期临床研究，公司正在开发的NL005是重组蛋白质药物，用于治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤适应症，目前NL005项目正在开展IIb期临床试验且已完成全部受试者入组。尽管重组人胸腺素 β 4在急性心肌梗死缺血再灌注损伤的早期临床试验及IIa临床试验中表现出良好的药物安全性、有效性及人体的耐受性，但IIa临床试验研究结果无法完全预示后续临床试验中的有效性及安全性结果；目前本次IIb临床试验已完成全部受试者入组，但因试验采用的是随机双盲设计，现阶段无法得出统计结果。此外，临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与临床试验机构等第三方的合作、临床试验中心的启动、试验所需资金筹集情况、患者招募、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各阶段的进度，任何政策变动、临床方案调整或变更、监管机构沟通时间延长、临床试验效果不及预期或失败等，都可能对临床试验的如期完成和在研药物开发的顺利推进造成不利影响。因此，NL005项目存在后续临床试验进度及结果不及预期的风险。

3、与临床前阶段在研药物有关的风险

公司尚有注射用重组人胸腺素 β 4的新适应症开发项目（如：NL005-1、NL005-2）、注射用重组人凝血因子VIIa项目（NL201）等多项创新生物药处于临床前研究阶段。公司制定了较高的临床前研发目标，并通过在人员、费用、时间方面进行较多的投入，但这些具备较强创新性的研发项目研发结果不确定性仍然较大，公司若不能前瞻性地根据临床用药需求确定研发方向、组织各学科专业人才通力协作以提高研发效率、获得持续的资金支持，均会导致因临床前研究结

果不足以支持进行新药临床试验申请或相关申请未能获得监管机构审批通过，从而无法获得临床试验批件，无法进入临床研究阶段并最终上市的风险。若出现上述情况，发行人可能无法收回临床前研发成本，可能对发行人的经营情况和财务状况产生较大不利影响。因此，临床前阶段在研药物研发进度及结果均存在不及预期的风险。

（三）存在累计未弥补亏损及持续亏损的风险

创新药研发资金投入大、周期长。2021 年度、2022 年度和 2023 年 1-3 月，公司归属于母公司普通股股东的净利润分别为-5,156.67 万元、-6,761.68 万元和-1,565.33 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-5,790.44 万元、-7,070.38 万元和-1,595.39 万元，截至 2023 年 3 月 31 日，公司累计未分配利润为-30,422.25 万元。截至本募集说明书签署日，公司尚未盈利且存在累计未弥补亏损，主要原因是公司仍处于产品研发阶段、研发支出较大。未来一段时间，公司仍将存在累计未弥补亏损及持续亏损。

（四）公司可能无法获得足够的营运资金

在研药品产生销售收入之前，公司需要完成临床开发、监管审批、市场推广等经营活动。自成立以来，公司的业务运营已耗费大量资金。2021 年度、2022 年度和 2023 年 1-3 月，公司经营活动所产生的现金流量净额分别为-2,691.80 万元、-2,423.85 万元和-628.31 万元。公司将在在研药物发现、推动在研药物的临床前研究、临床开发及商业化等诸多方面继续投入大量资金。公司新药成功上市前，公司营运资金主要依赖于外部融资，如经营发展所需开支超过可获得的外部融资，将可能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维持公司正常经营，公司将被迫推迟、削减研发项目或未来的在研药品商业化进度，将可能对公司业务造成重大不利影响。

（五）实际控制人控制的风险

截至 2023 年 3 月 31 日，公司实际控制人许松山、许日山通过直接方式合计控制公司 25.57%的股份。根据本次发行方案中发行股票的数量上限测算，本次发行完成后，许松山、许日山持股比例将进一步降低至 22.90%。实际控制人持

股比例较低可能导致公司未来股权结构发生变化以及实际控制人调整,进而影响公司经营政策的稳定性、连续性。

(六) 募集资金不能按照计划投入募投项目的风险

发行人虽然已对本次募集资金制订了切实可行资金使用计划,但募投项目实施过程仍存在诸多不确定性,如临床试验的完成进度取决于主管部门审批、与第三方的合作、研究过程中方案执行、药物供应、数据处理及统计分析以及过程中与监管机构沟通等各个环节进度;临床前研究属于早期研究阶段,研究不确定性相对较高;产业化实施过程中也会存在因宏观经济形势发生重大变化,相关产品市场需求、人工及物料价格变动、项目管理不善、项目实施进度、项目投资成本与预期存在差异的可能性。同时,公司募投项目实施已受到国内突发公共卫生事件的影响,外部环境变动及临床试验本身存在的难度等亦可能对公司募投项目资金需求及使用安排带来不确定性。

综合上述因素,公司募投项目实施进度与计划可能存在偏差、资金需求亦可能发生变化,相应导致项目实际投入与预期安排存在差异。因此,本次募集资金存在不能按照计划投入募投项目的风险。

(七) 审批风险

本次发行方案已经公司董事会审议通过,尚需公司股东大会审议通过、北京证券交易所审核通过以及中国证监会作出同意注册决定后方可实施,前述审批事项的结果、时间存在不确定性。

(八) 发行风险

公司本次向特定对象发行股票的发行结果将受到证券市场整体情况、公司股票价格走势、投资者对本次发行方案的认可程度等多种内外部因素的影响。因此,公司本次向特定对象发行股票存在发行募集资金不足甚至发行失败的风险。

第六节 备查文件

- 一、第六届董事会第二次会议决议；
- 二、第六届监事会第二次会议决议；
- 三、其他与本次发行有关的重要文件。

北京诺思兰德生物技术股份有限公司

董事会

2023年6月5日