中泰证券股份有限公司

关于

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

之

上 市 保 荐 书（修订稿）

保荐机构（主承销商）

中泰证券股份有限公司
ZHONGTAI SECURITIES CO.,LTD.

2023 年 8 月

声 明

中泰证券股份有限公司（以下简称“本保荐机构”、“保荐机构”或“中泰证券”）及其保荐代表人根据《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》”）、《北京证券交易所上市公司证券发行注册管理办法》（以下简称“《注册管理办法》”）和《北京证券交易所上市公司证券发行上市审核规则》等有关法律、行政法规和中国证券监督管理委员会（以下简称“中国证监会”）、北京证券交易所（以下简称“北交所”）的规定，诚实守信，勤勉尽责，严格按照依法制订的业务规则、行业执业规范和道德准则出具本上市保荐书，并保证所出具文件的真实性、准确性和完整性。

（本上市保荐书中如无特别说明，相关用语具有与《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》中相同的含义）

目 录

一、发行人基本情况.....3
二、本次发行情况.....16
三、保荐机构指定保荐代表人及其执业情况.....16
四、保荐机构是否存在可能影响公正履行保荐职责情形的说明.....17
五、保荐机构按照有关规定应当承诺的事项.....18
六、保荐机构对公司向特定对象发行股票合规性的说明.....19
七、对公司持续督导期间的工作安排.....20
八、保荐机构和相关保荐代表人的联系地址、电话和其他通讯方式.....21
九、保荐机构认为应当说明的其他事项.....21
十、保荐机构对本次向特定对象发行股票上市的推荐结论.....21

一、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

成立日期：2004-06-03

法定代表人：许松山

统一社会信用代码：911101087635404863

注册资本：258,767,903 元

公司注册地址：北京市海淀区上地开拓路 5 号 A406 室

邮编：100085

电话：010-82890893

传真：010-82890892

电子邮箱：gaojie@northland-bio.com

公司网站：www.northland-bio.com

股票上市交易所：北京证券交易所

股票简称：诺思兰德

股票代码：430047

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）发行人主营业务

诺思兰德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，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。生物工程新药为诺思兰德重点开发的产品，但因其开发周期长、投入大，公司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，诺思兰德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。

截至本上市保荐书出具日，诺思兰德正在研发 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。诺思兰德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。截至本上市保荐书出具日，发行人已通过 2 条滴眼液生产线 GMP 认证/检查，拥有 **7** 个眼科药物产品注册批件，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

截至本上市保荐书出具日，公司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	→			

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	→			
	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**申请直接开展 II/III 期临床试验或**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，截至本上市保荐书出具日，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**处于统计分析及总结阶段**

开发计划	计划**根据 IIb 期初步统计分析及总结，从机理研究、定量药理学研究、药效研究等方面，动物实验与补充临床试验的形式，进一步开展探索**
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 β4 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 β4 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 β4 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 β4 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 β4 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）

截至本上市保荐书出具日，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 α2 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 C21H23NO3 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 C21H24FN3O4 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]

[1]2019 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

（三）发行人主要财务数据及财务指标

公司 2021 年度、2022 年度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意见的《审计报告》，2023 年 1-3 月财务报表未经审计。公司的主要财务数据及财务指标如下：

1、主要财务数据

（1）最近两年一期合并资产负债表主要数据

单位：万元

项目	2023年3月31日	2022年12月31日	2021年12月31日
资产总计	35,183.67	34,523.13	35,059.95
负债合计	12,470.05	10,616.94	7,077.23
归属于母公司所有者权益合计	18,601.53	19,844.07	24,230.62
所有者权益合计	22,713.62	23,906.19	27,982.72

（2）最近两年一期合并利润表主要数据

单位：万元

项目	2023年1-3月	2022年度	2021年度
营业收入	1,238.53	6,465.46	5,685.59
营业利润	-1,583.94	-6,718.14	-5,412.25
利润总额	-1,578.95	-6,464.94	-5,299.22
净利润	-1,515.36	-6,451.66	-5,052.85
归属于母公司所有者的净利润	-1,565.33	-6,761.68	-5,156.67

（3）最近两年一期合并现金流量表主要数据

单位：万元

项目	2023年1-3月	2022年度	2021年度
经营活动产生的现金流量净额	-628.31	-2,423.85	-2,691.80

投资活动产生的现金流量净额	-3,115.14	570.71	15,989.80
筹资活动产生的现金流量净额	-	402.48	1,177.33
现金及现金等价物净增加额	-3,743.24	-1,449.39	14,465.30

2、主要财务指标

主要指标	2023年1-3月	2022年度	2021年度
流动比率（倍）	2.04	2.63	5.69
速动比率（倍）	1.70	2.26	5.21
资产负债率（母公司）	12.61%	11.23%	9.35%
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
销售净利率	-122.35%	-99.79%	-88.87%
每股净资产（元）	0.88	0.93	1.09
每股经营活动现金流量净额（元）	-0.02	-0.09	-0.10
每股净现金流量（元）	-0.15	-0.06	0.56

注：上述财务指标的计算方法说明如下：
流动比率=流动资产÷流动负债
速动比率=（流动资产-存货-预付款项-存货-其他流动资产）÷流动负债
资产负债率=（负债总额÷资产总额）×100%
应收账款周转率=营业收入÷平均应收账款余额
存货周转率=营业成本÷平均存货余额
每股净资产=期末股东权益÷期末总股本
每股经营活动现金流量=经营活动产生的现金流量净额÷期末总股本
每股净现金流量=现金及现金等价物净增加额÷期末总股本

（四）发行人研发投入情况

报告期内，发行人研发投入情况如下：

单位：万元、%

项目	2023 年 1-3 月	2022 年度	2021 年度
研发投入金额	1,344.93	5,640.48	4,319.93
研发投入占营业收入比例	108.59	87.24	75.98
研发支出资本化的金额	0.00	0.00	0.00
资本化研发支出占研发投入的比例	0.00	0.00	0.00

（五）发行人存在的主要风险

1、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能否符合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，但是相关项目在实施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。

2、产品管线研发及商业化相关风险

截至本上市保荐书出具日，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。**且生物创新药研发难度高、研发周期长，期间受到的影响因素较多，研发及市场均存在固有的不确定性，亦可能会导致项目研发完成或正式投产后出现失去技术先进性、市场竞争力的风险。**

（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；**NL003作为1类生物创新药，药品的安全性、有效性尚需进一步验证，仍存在临床试验效果不及预期、患者缺乏耐受性或者出现不良反应、临床方案调整或变更等固有的药品研发风险；此外，临床试验的实施还受到与临床试验机构等第三方的合作、试验所需资金筹集、主管部门审批及与监管机构沟通等诸多因素影响。**如因公司的临床进度、产品疗效、**试验实施**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**II期临床补充研究**，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**IIb期临床试验已完成数据揭盲，根据初步统计，IIb期临床试验的主要疗效指标评价结果未达到本次试验方案设定的预期，但在其它的能够反应有效性的指标中(如心肌梗死面积百分比、微循环阻塞面积、左心室舒张末期容积等)，仍观察到了高剂量组优于安慰剂组的结果，公司将根据统计分析结果优化试验方案，进一步推进II期临床研究。作为国内外尚无同类产品获批准上市的生物创新药，可借鉴的学术和临床成果甚少，具有较高的科研难度，因此NL005存在后续临床试验进展及效果不及预期等固有的研发风险；此外，NL005的III期临床试验的顺利开展取决于II期临床补充研究能否取得良好结果以及主管部门的审评审批,同时临床试验的实施还受**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**等诸多影响,上述因素均可能导致NL005后续临床试验及上市无法如期顺利完成。此外，尽管注射用重组人胸腺素β4目前国内外尚无已上市同类产品，但目前已有其它公司类似竞争药物正在同步开展临床试验，如因公司的临床进度或结果不及预期，若竞争对手先于公司向市场推出同类产品，将损害或延迟公司产品成功商业化的进度。因此，NL005项目存在后续临床试验进度滞后、研发失败及产业化不及预期等风险。**

（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β4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。

3、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。截至本上市保荐书出具日，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。

4、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。**预计本次发行募集资金仍无法满足NL003项目新药上市前的资金需求，**新药成功上市前的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。

5、实际控制人控制的风险

截至**本上市保荐书出具日**，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25.46%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22.82%。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**可能影响公司研发项目进度、后续生产以及**经营政策的稳定性、连续性。

6、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。

7、审批风险

本次发行方案已经公司董事会、股东大会审议通过，尚需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。

8、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。

二、本次发行情况

股票类型	人民币普通股（A 股）
每股面值	1.00 元
发行方式	向特定对象发行股票
定价基准日	发行期首日
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 80%（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公司股票交易总额÷定价基准日前二十个交易日公司股票交易总量）
发行数量	不超过 3,000.00 万股（含）
募集资金	不超过 23,080.00 万元（含）
发行对象	符合中国证监会及北京证券交易所规定的特定投资者，包括符合规定条件的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。
限售期	自发行结束之日起六个月内不得转让
上市地点	北京证券交易所
保荐人、主承销商	中泰证券股份有限公司

三、保荐机构指定保荐代表人及其执业情况

（一）保荐代表人

丁邵楠先生，保荐代表人，现任中泰证券股份有限公司投资银行业务委员会成长企业融资部高级副总裁，具有注册会计师非执业资格、法律职业资格。曾主持或参与的项目有：北京诺思兰德生物技术股份有限公司（430047.BJ）公开发行股票并在精选层挂牌项目、青岛泰德汽车轴承股份有限公司（831278.BJ）公开发行股票并在北交所上市项目、山推工程机械股份有限公司（000680.SZ）非公开发行股票项目、山东金泰集团股份有限公司（600385.SH）非公开发行股票项目、北京诺思兰德生物技术股份有限公司（430047.BJ）非公开发行股票项目、山东华阳迪尔化工股份有限公司（831304.BJ）公开发行股票并在北交所上市项目等。

王作维先生，保荐代表人，现任中泰证券股份有限公司投资银行业务委员会

成长企业融资部副总经理，曾主持或参与的项目有：北方华创科技集团股份有限公司（002371.SZ）非公开发行股票项目、中国旅游集团中免股份有限公司（601888.SH）非公开发行股票项目、安徽国风塑业股份有限公司（000859.SZ）非公开发行股票项目、通鼎互联信息股份有限公司（002491.SZ）公开发行可转换公司债券项目、山西证券股份有限公司（002500.SZ）非公开发行股票项目、江苏南方卫材医药股份有限公司（603880.SH）首次公开发行股票并上市项目、海南葫芦娃药业股份有限公司（605199.SH）首次公开发行股票并上市项目、鲁西化工集团股份有限公司（000830.SZ）2020 年度非公开发行股票项目、烟台民士达特种纸业股份有限公司（833394.BJ）公开发行股票并在北交所上市项目等

（二）本次证券发行项目协办人

崔振国先生，现任中泰证券投资银行业务委员会成长企业融资部副总经理、执行总经理。2009 年开始从事投资银行业务，曾主持或参与的项目有：迪尔化工（831304）公开发行股票并在北交所上市项目、观典防务（688287）科创板转板上市财务顾问项目、鲁西化工（000830）发行股份购买资产重大资产重组财务顾问项目、新玻电力（831892）公开发行股票并在北交所上市项目、赛特电工（832634）超 200 人非上市公众公司挂牌；负责完成镭之源、威马股份、佳能科技、力力惠、同方德诚、奥美环境、北京航峰、电盾科技等 30 余家新三板挂牌项目。本次作为北京诺思兰德生物技术股份有限公司向特定对象发行股票之项目协办人，协助项目保荐人履行相关职责。崔振国先生自从事投行业务以来无违法违规记录。

（三）本次证券发行项目组其他成员

其他参与本次保荐工作的项目组成员还包括：朱锋、王相伟、范丛杉、吴章勇、张梦圆、耿轶寒。

四、保荐机构是否存在可能影响公正履行保荐职责情形的说明

经核查，截至本上市保荐书签署之日，保荐机构不存在下列可能影响其公正履行保荐职责的情形：

1、保荐机构或其控股股东、实际控制人、重要关联方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；

2、发行人或其控股股东、实际控制人、重要关联方持有保荐机构或其控股股东、实际控制人、重要关联方股份的情况；

3、保荐机构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等情况；

4、保荐机构的控股股东、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；

5、保荐机构与发行人之间的其他关联关系。

五、保荐机构按照有关规定应当承诺的事项

（一）保荐机构承诺

1、保荐机构已按照法律、行政法规和中国证监会、北京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，同意推荐发行人证券发行上市，并据此出具本上市保荐书。

2、保荐机构对本次发行保荐的承诺如下：

（1）有充分理由确信发行人符合法律法规及中国证监会和北交所有关证券发行上市的相关规定；

（2）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；

（3）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；

（4）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；

（5）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；

（6）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；

（7）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；

（8）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》以及北京证券交易所依照《北京证券交易所证券发行上市保荐业务管理细则》采取的监管措施；

（9）中国证监会和北京证券交易所规定的其他事项。

保荐机构承诺，将遵守法律、行政法规和中国证监会对推荐证券上市的规定，自愿接受北京证券交易所的自律监管。

六、保荐机构对公司向特定对象发行股票合规性的说明

（一）发行人履行的决策程序

本次发行股票相关事项已经公司第六届董事会第二次会议、2023 年第一次临时股东大会、**第六届董事会第三次会议审议通过**，公司独立董事发表了独立意见，公司监事会发表了审核意见。

经核查，保荐机构认为，发行人符合《公司法》《证券法》等相关法律、法规规定的发行条件及程序的规定，发行人已取得本次发行股票所必需的内部有权机构之批准与授权。

（二）本次上市的主体资格

1、发行人系中国境内依法设立的股份有限公司，且已在北京证券交易所上市，具有本次向特定对象发行股票的上市主体资格。

2、依据发行人《营业执照》，并经保荐机构适当核查，保荐机构认为，发行人依法有效存续，不存在根据法律、法规、规范性文件及公司章程需要终止的情形。

（三）本次上市的条件

根据《证券法》，申请证券上市交易，应当符合证券交易所上市规则规定的条件。根据《北京证券交易所股票上市规则（试行）》相关规定“上市公司在股

票发行结束后，应当按照本所规定披露上市公告等相关文件，并向本所申请办理新增股份上市事宜”。

综上，发行人符合《证券法》《公司法》《北京证券交易所股票上市规则（试行）》等规定的上市条件。

七、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	在本次证券发行上市当年的剩余时间及其后2个完整会计年度内对发行人进行持续督导。
1、督导发行人建立健全并有效执行信息披露、公司治理、内部控制各项制度	1、督导发行人进一步完善并有效执行信息披露、公司治理、内部控制各项制度； 2、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况。
2、督导发行人有效执行并完善防止控股股东、实际控制人、其他关联方违规占用发行人资源的制度以及董事、监事、高级管理人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度	1、督导发行人进一步完善并有效执行防止控股股东、实际控制人、其他关联方违规占用发行人资源的相关制度； 2、督导发行人有效执行并进一步完善已有的防止董事、监事、高级管理人员利用职务之便损害发行人利益的内控制度； 3、与发行人建立经常性沟通机制，持续关注发行人上述制度的执行情况及履行信息披露义务的情况。
3、督导发行人有效执行并完善保障关联交易公允性和合规性的制度，并对关联交易发表意见	1、督导发行人进一步完善关联交易决策权限、表决程序、回避情形等工作规则； 2、督导发行人及时向本保荐机构通报将进行的重大关联交易情况，本保荐机构将对关联交易的公允性、合规性发表意见； 3、督导发行人严格执行有关关联交易的信息披露制度。
4、督促发行人及其控股股东、实际控制人信守承诺，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	1、督促发行人及其控股股东、实际控制人严格履行承诺； 2、督导发行人执行已制定的《募集资金管理制度》等制度，保证募集资金的安全性和专用性； 3、本保荐机构将定期派人了解发行人的募集资金使用情况、项目进展情况； 4、如发行人拟变更募集资金及投资项目等承诺事项，保荐机构要求发行人通知或咨询保荐机构，并督导其履行相关信息披露义务。
5、持续关注发行人为他人提供担保等事项，并发表意见	1、督导发行人执行已制定的《对外担保管理制度》等制度，规范对外担保行为； 2、持续关注发行人为他人提供担保等事项； 3、如发行人拟为他人提供担保，保荐机构要求发行人通知或咨询保荐机构，并督导其履行相关信息披露义务。
6、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	1、督导发行人严格按照有关法律、法规及规范性文件的要求，履行信息披露义务； 2、在发行人发生须进行信息披露的事件后，审阅信息披露文件及向中国证监会、北京证券交易所提交的其他文件。
7、中国证监会、证券交易所及保荐协议约定的其他工作	根据中国证监会、北交所的有关规定及保荐协议约定的其他工作，保荐机构持续督导发行人规范运作。
（二）保荐协议对保荐机构的权利、履行持续督导职责的其他主要约定	1、指派保荐代表人或其他保荐人工作人员列席发行人的股东大会、董事会和监事会会议； 2、督导发行人履行规范运作、信守承诺、信息披露等义务。

事项	工作安排
（三）发行人和其他中介机构配合保荐机构履行保荐职责的相关约定	1、发行人已承诺全力支持、配合保荐机构做好持续督导工作，及时、全面提供保荐机构开展保荐工作、发表独立意见所需的文件和资料； 2、发行人应聘请律师事务所和其他证券服务机构并督促其协助保荐机构在持续督导期间做好保荐工作。
（四）其他事项	无

八、保荐机构和相关保荐代表人的联系地址、电话和其他通讯方式

保荐机构（主承销商）：中泰证券股份有限公司

法定代表人：王洪

保荐代表人：丁邵楠 、王作维

联系地址：山东省济南市市中区经七路 86 号证券大厦

联系电话：0531-81911938

传真号码：0531-68889222

九、保荐机构认为应当说明的其他事项

保荐机构特别提醒投资者认真阅读《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》“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”，注意与发行人业务经营有关的风险以及其他投资者需关注的风险。

十、保荐机构对本次向特定对象发行股票上市的推荐结论

本保荐机构认为，发行人符合《公司法》《证券法》《北京证券交易所上市公司证券发行注册管理办法》《北京证券交易所股票上市规则（试行）》等法律、法规及规范性文件的相关规定。发行人向特定对象发行股票具备在北京证券交易所上市的条件，本保荐机构同意保荐发行人向特定对象发行股票上市交易，并承担相关保荐责任。

（以下无正文）

（本页无正文，为《中泰证券股份有限公司关于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之上市保荐书》之签章页）

项目协办人：

崔振国

保荐代表人：

丁邵楠　　王作维

内核负责人：

战肖华

保荐业务负责人：

姜天坊

保荐机构法定代表人：

王　洪

中泰证券股份有限公司

2023 年 8 月 11 日