

北京海润天睿律师事务所
关于浙江奥翔药业股份有限公司
非公开发行股票的法律意见
补充法律意见
(一)

(2020)海字第 099-1 号

中国 北京

朝阳区建国门外大街甲 14 号北京广播大厦 17 层

邮编：100022

电话：(010) 65219696

传真：(010) 88381869



海润天睿律师事务所
HAI RUN LAW FIRM

二〇二〇年九月

北京海润天睿律师事务所
关于浙江奥翔药业股份有限公司
非公开发行业股票的
补充法律意见

(一)

〔2020〕海字第 099-1 号

致：浙江奥翔药业股份有限公司

北京海润天睿律师事务所（以下简称“本所”）作为浙江奥翔药业股份有限公司（以下简称“发行人”、“奥翔药业”或“公司”）本次非公开发行股票（以下简称“本次发行”）的特聘专项法律顾问，已为发行人本次发行出具了〔2020〕海字第 099 号《北京海润天睿律师事务所关于浙江奥翔药业股份有限公司非公开发行股票的法律意见》（以下简称“原《法律意见书》”）、〔2020〕海字第 100 号《北京海润天睿律师事务所关于浙江奥翔药业股份有限公司非公开发行业股票的律师工作报告》（以下简称“原《律师工作报告》”）。

鉴于中国证券监督管理委员会于 2020 年 9 月 3 日下发了 202166 号《中国证监会行政许可项目审查一次反馈意见通知书》（以下简称“《反馈意见》”）。根据《反馈意见》的要求，本所出具本补充法律意见书。

对本补充法律意见书，本所律师声明如下：

本所律师已严格履行法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实信用原则，对发行人的行为以及本次发行申请的合法、合规、真实、有效进行了充分的核查验证，保证本补充法律意见书不存在虚假记载、误导性陈述及重大遗漏。除特别说明外，本补充法律意见书中所使用的术语、名称、缩略语与其在原《法律意见书》、原《律师工作报告》中的含义相同。本补充法律意见书须与原《法律意见书》一并使用，原《法律意见书》中未被本补充法律意见书修改的内容仍然有效。

问题一

本次非公开发行认购对象之一为申请人实际控制人郑志国。请申请人补充说明并披露：（1）是否明确实际控制人认购本次发行股份数量或者数量区间，是否符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定；（2）实际控制人认购资金来源，是否存在对外募集、代持、结构化安排或者直接间接使用申请人及其关联方资金用于本次认购等情形；（3）实际控制人及其一致行动人具有控制关系的关联方是否承诺从定价基准日前 6 个月至完成本次发行后 6 个月内不存在减持情况或减持计划，如否，请出具承诺并披露。请保荐机构及律师发表核查意见。

回复：

一、是否明确实际控制人认购本次发行股份数量或者数量区间，是否符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定

（一）相关规定

《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定如下：

“第十条 上市公司申请非公开发行股票，应当按照《管理办法》的相关规定召开董事会、股东大会，并按规定及时披露信息。

第十一条 董事会决议确定具体发行对象的，上市公司应当在召开董事会的当日或者前一日与相应发行对象签订附条件生效的股份认购合同。前款所述认购合同应载明该发行对象拟认购股份的数量或数量区间、认购价格或定价原则、限售期，同时约定本次发行一经上市公司董事会、股东大会批准并经中国证监会核准，该合同即应生效。”

（二）是否明确实际控制人认购本次发行股份数量或者数量区间，是否符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定

1、公司本次发行符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条的规定

公司分别召开第二届董事会第十九次会议和 2020 年第二次临时股东大会审议通过本次发行的相关议案，并按照规定及时披露相关信息，符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条的规定。

2、公司本次发行符合《上市公司非公开发行实施细则》第十一条的规定

2020年7月24日，公司召开第二届董事会第十九次会议审议通过了相关议案，当日公司与实际控制人郑志国签署了《附条件生效的股份认购协议》；2020年9月10日，公司召开第二届董事会第二十一次会议审议通过了《关于〈浙江奥翔药业股份有限公司2020年度非公开发行股票预案（修订稿）〉的议案》《关于公司与郑志国签署〈附条件生效的股份认购协议之补充协议〉暨关联交易事项的议案》，当日公司与实际控制人郑志国签署了《〈附条件生效的股份认购协议〉之补充协议》。上述协议载明了相关条款：

（1）发行对象拟认购股份的数量或数量区间

郑志国认购金额不低于8,000.00万元，不超过10,000.00万元，最终认购金额由认购人与发行人在本次发行前协商确定，最终认购股票数量为认购金额除以最终发行价格。

（2）认购价格或定价原则

本次非公开发行股票的定价基准日为发行期首日，发行价格将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）。最终发行价格将在公司取得中国证监会关于本次非公开发行的核准批文后，由公司董事会根据股东大会的授权，按照相关法律、法规和规范性文件的规定，根据发行对象申购报价情况，遵照价格优先的原则，与本次非公开发行的保荐机构（主承销商）协商确定。

认购人不参与本次发行定价的询价过程，但承诺接受其他发行对象申购竞价结果并与其他发行对象以相同价格认购本次发行的股票。若本次发行未能通过上述询价方式产生发行价格，则郑志国同意按本次发行的发行底价（即发行期首日前20个交易日公司股票交易均价的80%）参与认购。

公司的股票在定价基准日至发行日期间有派息、送股、资本公积转增股本等除权、除息或发行价格政策调整等事项的，本次发行底价将作相应调整。

（3）限售期

认购人认购的本次非公开发行股票自本次非公开发行结束之日起18个月内

(以下简称“限售期”)不得转让。

(4) 协议的生效

本协议自发行人法定代表人或授权代表签字并加盖公章且认购人签字之日起成立，自下列条件均具备的情况下方始生效：

A、发行人股东大会通过决议，批准本次非公开发行的所有事宜；

B、发行人本次非公开发行取得中国证监会核准。

上市公司在召开第二届董事会第十九次会议的当日与郑志国签订《附条件生效的股份认购协议》，在召开第二届董事会第二十一次会议的当日与郑志国签订《〈附条件生效的股份认购协议〉之补充协议》。上述合同载明了郑志国拟认购股份的数量区间、定价原则、限售期，同时约定本次发行一经上市公司股东大会批准并经中国证监会核准，该合同即应生效。本次发行符合《上市公司非公开发行实施细则》第十一条的规定。

综上所述，本次发行明确了实际控制人认购本次发行股份数量或者数量区间，本次发行符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定。

二、实际控制人认购资金来源，是否存在对外募集、代持、结构化安排或者直接或间接使用申请人及其关联方资金用于本次认购等情形

根据郑志国先生出具的承诺，郑志国用于认购本次非公开发行股票的资金系自有资金及其他符合法律、行政法规、规范性法律文件规定允许的合法方式自筹的资金，不存在对外募集、代持、结构化安排，不存在直接或间接使用上市公司及其他关联方资金用于本次认购的情形。

三、实际控制人及其一致行动人具有控制关系的关联方是否承诺从定价基准日前 6 个月至完成本次发行后 6 个月内不存在减持情况或减持计划，如否，请出具承诺并披露

(一) 郑志国控制的关联方情况

截至本补充法律意见书出具之日，上市公司控股股东、实际控制人郑志国先生除奥翔药业及下属子公司外，无其它控制的企业。

(二) 郑志国从定价基准日前六个月至今不存在减持

本次发行的定价基准日为发行期首日。郑志国自 2020 年 1 月 1 日至本补充法律意见书出具之日，不存在减持公司股票行为。

(三) 郑志国从定价基准日前六个月至本次发行后六个月内不存在减持计划

郑志国于 2020 年 9 月 10 日出具承诺，具体内容如下：

“一、本人及本人控制的关联方，自 2020 年 1 月 1 日至本声明承诺函出具之日，不存在减持奥翔药业股份的情形；

二、本人及本人控制的关联方，自本承诺函出具之日起至本次发行后六个月内，不存在减持奥翔药业股份的计划。”

四、核查过程及核查意见

本所律师查阅了相关法律、法规和规范性文件，查阅了发行人的董事会文件和股东大会文件，取得了相关协议，取得了郑志国出具的承诺函。经核查，本所律师认为：

(一) 本次发行明确了实际控制人认购本次发行股份数量区间，本次发行符合《上市公司非公开发行股票实施细则》第十条和第十一条的规定；

(二) 实际控制人用于认购本次非公开发行股票的资金系自有资金及其他符合法律、行政法规、规范性法律文件规定允许的合法方式自筹的资金，不存在对外募集、代持、结构化安排，不存在直接或间接使用上市公司及其他关联方资金用于本次认购的情形；

(三) 实际控制人及其具有控制关系的关联方从 2020 年 1 月 1 日至本反馈意见回复出具之日，不存在减持公司股票行为；控股股东、实际控制人及其具有控制关系的关联方已出具承诺，从承诺出具之日起至本次发行后六个月内不存在减持计划。

问题二

报告期内，申请人境外销售占比较高。请申请人补充说明并披露，境外销售涉及的主要产品及地区，国际贸易摩擦是否会对申请人生产经营及本次募投项目实施产生重大不利影响，是否有应对措施，相关风险是否充分披露。请保荐机构及律师发表核查意见。

回复：

一、境外销售涉及的主要产品及地区

（一）公司主营业务收入按地区分类情况

报告期内，公司主营业务收入按地区分类构成如下：

单位：万元

项目	2020年1-6月		2019年度		2018年度		2017年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
境内	8,722.83	42.13%	7,837.60	25.51%	4,476.10	18.35%	5,702.22	23.77%
境外	11,981.21	57.87%	22,892.02	74.49%	19,912.41	81.65%	18,285.89	76.23%
合计	20,704.04	100.00%	30,729.62	100.00%	24,388.51	100.00%	23,988.11	100.00%

报告期内，公司境外销售额分别为 18,285.89 万元、19,912.41 万元、22,892.02 万元、11,981.21 万元，占主营业务收入的比例分别为 76.23%、81.65%、74.49%、57.87%。2018 年度境外销售收入较 2017 年度增长 8.89%，2019 年度境外销售收入较 2018 年度增长 14.96%。公司主要客户为境外客户，公司强大的研发实力逐步为境外大型仿制药企业和原研药企业所认可，最近三年公司的境外销售收入保持持续增长。2020 年 1-6 月境外销售收入占比下降，主要系境内销售收入大幅增加所致。

（二）境外销售涉及的主要产品及地区

1、境外销售的主要产品

报告期内，公司每年向境外客户销售的前五大产品如下：

单位：万元

序号	2020年1-6月			
	产品名称	销售金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
1	CHP	2,628.65	12.70%	21.94%
2	ENT	2,020.43	9.76%	16.86%

3	PSK-PI	1,216.64	5.88%	10.15%
4	FBX	879.75	4.25%	7.34%
5	NBL	879.35	4.25%	7.34%
合计		7,624.82	36.83%	63.64%
序号	2019 年度			
	产品名称	销售金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
1	STX	5,411.83	17.61%	23.64%
2	CHP	3,203.32	10.42%	13.99%
3	ENT	2,363.62	7.69%	10.33%
4	NBL	1,395.98	4.54%	6.10%
5	FBX	1,302.95	4.24%	5.69%
合计		13,677.70	44.50%	59.75%
序号	2018 年度			
	产品名称	销售金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
1	STX	6,560.11	26.90%	32.94%
2	ENT	3,189.87	13.08%	16.02%
3	MGT	2,778.70	11.39%	13.95%
4	FBX	1,592.50	6.53%	8.00%
5	DEPB	781.05	3.20%	3.92%
合计		14,902.23	61.10%	74.83%
序号	2017 年度			
	产品名称	销售金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
1	CL001	4,285.24	17.86%	23.43%
2	ENT	2,706.87	11.28%	14.80%
3	FCA	1,696.95	7.07%	9.28%
4	ATN	1,463.18	6.10%	8.00%
5	PSK-PA	1,021.17	4.26%	5.58%
合计		11,173.41	46.57%	61.09%

报告期内，公司境外销售的前五大产品合计金额分别为 11,173.41 万元、14,902.23 万元、13,677.70 万元、7,624.82 万元，占当年主营业务收入的比例分别为 46.57%、61.10%、44.50%、36.83%，占境外销售收入的比例分别为 61.09%、74.83%、59.75%、63.64%。

2、境外销售的分地区情况

报告期内，公司境外销售的地域构成情况如下：

单位：万元

地区或国家	2020 年 1-6 月		
	金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例

日本	3,683.00	17.79%	30.74%
欧洲	6,345.36	30.65%	52.96%
美国	336.56	1.63%	2.81%
其他	1,616.28	7.81%	13.49%
合计	11,981.21	57.87%	100.00%
地区或国家	2019 年度		
	金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
日本	11,312.89	36.81%	49.42%
欧洲	9,261.77	30.14%	40.46%
美国	224.05	0.73%	0.98%
其他	2,093.31	6.81%	9.14%
合计	22,892.02	74.49%	100.00%
地区或国家	2018 年度		
	金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
日本	10,864.13	44.55%	54.56%
欧洲	6,214.89	25.48%	31.21%
美国	1,031.89	4.23%	5.18%
其他	1,801.50	7.39%	9.05%
合计	19,912.41	81.65%	100.00%
地区或国家	2017 年度		
	金额	占主营业务收入比例	占境外销售收入的比例
日本	6,029.03	25.13%	32.97%
欧洲	9,270.14	38.64%	50.70%
美国	1,271.07	5.30%	6.95%
其他	1,715.65	7.15%	9.38%
合计	18,285.89	76.23%	100.00%

由上表可知，公司境外主要销售地区为欧洲和日本。报告期内，公司向日本和欧洲客户销售的金额占主营业务收入的比例分别为 63.77%、70.03%、66.95%、48.44%，占境外销售收入的比例分别为 83.67%、85.77%、89.88%、83.70%。

二、国际贸易摩擦对发行人经营业绩的影响

2018 年 5 月以来，美国在国际贸易战略、进出口政策等方面呈现保护主义趋势，其全球贸易政策呈现出较强的不确定性，给我国出口企业的发展环境带来一定的不稳定因素。美国政府公布的加征关税商品清单涉及的医药产品主要为医疗器械及耗材，原料药、制剂产品均不在列，且公司对美国地区客户销售比例较低。因此，发行人所处的原料药行业中短期内不会受到贸易战的直接影响。

（一）国际贸易摩擦对公司采购的影响

基础化工、精细化工是化学原料药的上游产业，提供如醇、苯、酸等各类基础原材料。我国基础化工和精细化工行业已进入成熟期，供应链完善，产品种类较为齐全，医药生产所需的化工原料大部分可以自主配套。

发行人主要采购材料包括相应产品所需的医药中间体、精细化工产品和大宗化学原辅料，主要供应商均为国内企业。发行人的设备供应商有部分系国外企业，但大多系欧洲企业，采购金额也相对较小。

报告期内，公司三年前十大供应商中仅有一家国外供应商 ROMACO PHARMATECHNIK GMBH。该公司是一家德国公司，向其采购不受国际贸易摩擦的影响。2019 年公司向其采购机器设备，共计 778.56 万元，占当年采购总额的 2.69%。综上，国际贸易摩擦对公司采购影响较小。

（二）国际贸易摩擦对公司销售的影响

报告期内，公司主营业务收入分别为 23,988.11 万元、24,388.51 万元、30,729.62 万元、20,704.04 万元，公司境外销售额分别为 18,285.89 万元、19,912.41 万元、22,892.02 万元、11,981.21 万元，保持持续增长态势。

1、公司的境外销售地区主要是欧洲、日本

公司境外销售地区主要是欧洲和日本，报告期内，公司向欧洲和日本销售产生的主营业务收入分别为 15,299.17 万元、17,079.02 万元、20,574.66 万元、10,028.36 万元，占主营业务收入的比例分别为 63.77%、70.03%、66.95%、48.44%，占外销收入的比例分别为 83.67%、85.77%、89.88%、83.70%。

欧洲、日本均属于成熟、稳定的规范医药市场，市场空间大，医药企业多，准入门槛高，管理规范严格。公司自设立以来，一直致力于与该等地区的客户开展业务和合作。经过公司的不懈努力，公司已在该等地区市场建立了良好的口碑和声誉，优秀的研发能力和质量管理水平获得了市场的认可，并与诸多大型医药企业建立了良好、持续、稳定的合作关系，且合作深度、广度不断推进。该等地区的客户资源和业务机会系公司长期耕耘、传承积累的结果，客户关系稳定，合作情况良好，未来欧洲市场和日本市场仍是公司的主攻方向，报告期内公司与其

贸易往来未受到国际贸易摩擦的影响，并保持稳定增长。综上所述，国际贸易摩擦不会对公司向欧洲、日本市场的销售产生重大不利影响。

2、中美贸易摩擦不会对公司在美国的销售造成重大不利影响

(1) 原料药、制剂等商品不在加征关税清单之列

美国政府公布的加征关税商品清单涉及的医药产品主要为医疗器械及耗材，原料药、制剂产品均不在列。因此，发行人所处的原料药行业中短期内不会受到贸易战的直接影响。

(2) 公司对美国地区客户销售占比较低

2017年度、2018年度、2019年度、2020年1-6月，公司向美国客户的销售金额分别为1,271.07万元、1,031.89万元、224.05万元、336.56万元，占主营业务收入比例分别为5.30%、4.23%、0.73%、1.63%，占外销收入的比例分别为6.95%、5.18%、0.98%、2.81%，金额与占比均较小。

2018年度，公司向美国客户销售金额为1,031.89万元，其中向SPECGX LLC销售泊沙康唑金额为748.81万元。2019年度公司向美国客户销售金额大幅下降，主要是因为下游客户的制剂处于验证及注册报批阶段，采购量较小且不连续。

综上所述，公司所处化学原料药行业中短期内不会受到贸易战的直接影响，公司对美国的销售收入和占比亦较低，因此，中美贸易摩擦不会对公司在美国的销售造成重大不利影响。

综上所述，报告期内发行人营业收入持续增长，国际贸易摩擦不会对发行人的经营业绩产生重大不利影响。

三、国际贸易摩擦是否会对募投项目实施产生重大不利影响

本次非公开发行股份的募集资金总额为不超过42,000万元（含本数）。本次非公开发行的募集资金在扣除发行费用后将全部用于以下项目：

单位：万元

序号	项目	计划总投资	拟投入募集资金
1	特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目	44,910.63	42,000.00
	合计	44,910.63	42,000.00

本次募集资金投资项目特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目共

包含 5 个原料药产品和 7 个医药中间体产品。5 个原料药产品分别为拉坦前列素硝酸酯、非布司他、阿哌沙班、舒更葡糖钠、咪达普利盐酸盐，7 个医药中间体产品分别为 SK01、SK03、AGN-H、AGN-L、LA-05、BAL-01、BAL-02。

根据公司的市场调研和与客户的沟通情况，本次募投项目所涉产品的潜在客户或合作对象主要位于欧洲和日本，美国等国际贸易摩擦或国际关系风险较高的地区并非公司本次募投项目所涉产品的主要销售市场，而且本次募投项目所涉产品不在美国加征关税清单之内，因此国际贸易摩擦不会对本次募投项目实施产生重大不利影响。

四、是否存在相关应对措施

针对现有及潜在的国际贸易摩擦，公司采取了以下应对措施：

（一）公司将持续巩固并深化现有客户关系，按照不同客户的产品方向，供应符合相应质量标准的产品，充分满足客户的市场需求，保证与客户的长期、稳定的合作关系；

（二）加大国内市场开拓，提升国内市场营业收入的规模；

（三）继续积极开拓欧洲、日本等规范市场的销售；

（四）加强销售人员的团队建设，加强销售人员与客户的沟通交流，做好跟踪和培养工作，并进一步完善销售管理流程，为公司销售规模的持续快速扩张提供后台保障；

（五）加大研发投入，持续开发新产品，获取新客户和新的业务合作机会；

（六）在做强做好现有仿制药原料药和中间体业务的同时，着手从单一原料药和中间体生产企业向原料药及制剂一体化生产企业的转型，开辟仿制药制剂和原研药制剂产品的全新赛道，进一步提升销售收入和盈利水平。

五、风险是否充分披露

本次发行的保荐机构已在《尽职调查报告》《发行保荐书》中对国际贸易摩擦相关风险披露如下：

“境外市场风险

近年来，国际贸易摩擦有所加剧，尤其是中美经贸摩擦给产业、经济运行均带来一定不确定性，如事态进一步扩大，全球市场都不可避免地受此系统性风险的影响。

报告期内，公司外销收入金额分别为 18,285.89 万元、19,912.41 万元、22,892.02 万元、11,981.21 万元，占主营业务收入的比例分别为 76.23%、81.65%、74.49%、57.87%，是公司收入的重要来源。原料药、制剂等商品不在美国政府公布的加征关税商品清单之列，且报告期内，公司向美国客户的销售金额分别为 1,271.07 万元、1,031.89 万元、224.05 万元、336.56 万元，占主营业务收入比例分别为 5.30%、4.23%、0.73%、1.63%，占外销收入的比例分别为 6.95%、5.18%、0.98%、2.81%，金额与占比均较小，受中美贸易战影响较小。

本次募集资金投资项目特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目共包含 5 个原料药产品和 7 个医药中间体产品。本次募投产品将主要销往欧洲、日本等规范市场，且产品不在加征关税清单之内，因此国际贸易摩擦不会对本次募投项目实施产生重大不利影响。

然而，若中美贸易摩擦进一步升级或公司主要境外销售国家或地区的政治形势、经济环境、贸易政策发生重大变化，公司难免受到系统性风险的影响。”

六、核查过程及核查意见

本所律师查阅了发行人境外销售、采购的相关资料；通过网络检索国际贸易摩擦的最新进展；查阅了募投项目可行性研究报告等文件。经核查，本所律师认为：

国际贸易摩擦风险主要是中美之间的贸易战，根据公开信息，原料药、制剂等医药行业出口商品不在美国加征关税清单之列。发行人境外采购的金额较低，境外销售客户中美国客户金额占比较低，本次募投项目的产品预计将主要销往日本和欧洲，且发行人已采取了如巩固深化现有客户关系、积极开拓欧洲、日本市场等多项针对性应对措施，国际贸易摩擦不会对公司生产经营及募投项目实施产生重大不利影响；关于国际贸易摩擦可能对发行人经营业绩及本次募投项目实施带来的影响，相关风险提示已充分披露。

问题三

本次非公开发行拟募集资金总额不超过 42,000 万元，投向特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目。请申请人补充说明并披露：（1）募投项目是否经有权机关审批或者备案，是否履行环评程序，是否取得项目实施全部资质许可，募投项目用地是否落实；（2）募投项目与公司主营业务的联系，是否属于拓展新业务或者生产新产品，是否符合行业政策和当前市场情况；（3）募投项目涉及的产品情况，是否已经研发成功或者实际生产，是否完成境内外上市审批注册或者备案，是否存在不确定性，项目实施风险是否充分披露。请保荐机构及律师发表核查意见。

回复：

一、募投项目是否经有权机关审批或者备案，是否履行环评程序，是否取得项目实施全部资质许可，募投项目用地是否落实

经公司 2020 年 7 月 24 日召开的第二届董事会第十九次会议、2020 年 8 月 6 日召开的 2020 年第二次临时股东大会审议通过，本次非公开发行股份的募集资金总额为不超过 42,000 万元（含本数）。本次非公开发行的募集资金在扣除发行费用后将全部用于以下项目：

单位：万元

序号	项目	计划总投资	拟投入募集资金
1	特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目	44,910.63	42,000.00
	合计	44,910.63	42,000.00

（一）募投项目已经有权机关备案

根据《企业投资项目核准和备案管理办法》以及《政府核准的投资项目目录》（以下简称“《核准目录》”），企业在中国境内投资建设的固定资产投资项 目，根据项目不同情况分别实行核准管理或备案管理。实行核准管理的具体项目范围以及核准机关、核准权限，由《核准目录》确定。除国务院另有规定外，实行备案管理的项目按照属地原则备案。各省级政府负责制定本行政区域内的项目备案管理办法，明确备案机关及其权限。“特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目”属于现行核准目录外的投资项目，应按属地原则备案。

根据《浙江省人民政府关于发布政府核准的投资项目目录（浙江省 2017 年本）的通知》（浙政发[2017]16 号），企业投资建设本核准目录内的固定资产投资项项目，须按照规定报送有关项目核准机关核准。企业投资建设本核准目录外的项目，实行备案管理。企业投资项目（内资项目和外商投资项目）备案工作应在全省统一的企业投资项目备案系统上开展。“特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目”属于核准目录外的项目，故应实行备案。

“特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目”已于 2020 年 1 月 15 日在台州市临海市经济和信息化局备案，项目代码：2020-331082-27-03-102347；符合国家和浙江省相关法律法规及规范性文件的规定。

（二）募投项目已经履行环评程序

公司已于 2020 年 3 月 18 日获得台州市生态环境局下发的《台州市生态环境局关于浙江奥翔药业股份有限公司特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目环境影响报告书的批复》（台环建[2020]6 号），已履行环评程序。

（三）无需其他资质许可

本次募集资金投资项目特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目共包含 5 个原料药产品和 7 个医药中间体产品，均属于公司的主营业务，无需取得其他资质许可。

（四）募投项目用地已落实

本次募投项目实施地在浙江奥翔药业股份有限公司厂区西侧，位于浙江省化学原料药基地临海园区内，属于国家级原料药生产基地。

公司已经以出让方式取得募投项目所在土地的使用权，土地出让金已全额支付，不动产权编号为（浙 2019）临海市不动产权第 0029575 号。

二、募投项目与公司主营业务的联系，是否属于拓展新业务或者生产新产品，是否符合行业政策和当前市场情况

（一）募投项目与公司主营业务的联系，是否属于拓展新业务或者生产新产品

本次非公开发行股份的募集资金总额为不超过 42,000 万元（含本数），募集资金在扣除发行费用后将全部用于“特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目”。

公司的主营业务为特色原料药及医药中间体的研发、生产和销售，以及为客户提供定制生产和研发业务。

本次募集资金投资项目特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目共包含 5 个原料药产品和 7 个医药中间体产品，均属于公司的主营业务范围，不属于拓展新业务。对于本次募投项目所涉产品，公司均已有较长时间的布局，截至目前均已实现销售或已与潜在客户达成合作意向，因此亦不属于生产新产品。

（二）是否符合行业政策和当前市场情况

1、公司的募集资金投资项目符合国家及地方相关产业政策

《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》将化学药品与原料药制造列为战略性新兴产业，发展抗病毒、抗耐药菌、抗深部和多重真菌、抗耐药结核杆菌、抗其他微生物（如衣原体、支原体、疟疾、寄生虫等）的新型抗感染药物，治疗肺癌、肝癌等我国高发肿瘤疾病的毒副作用小、临床疗效高的靶向、高选择性抗肿瘤药，防治高血压等心脑血管疾病及治疗糖尿病等内分泌及代谢疾病的作用机制新颖、长效速效、用药便捷的新型单、复方药物，治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、痛风、免疫低下等疾病以及移植排异反应的新型免疫调节剂。针对抑郁、焦虑、失眠、精神分裂等精神性疾病，阿尔茨海默氏病、帕金森氏病等神经退行性疾病，慢性神经性疼痛等，解除症状的新型速效药物和缓解病情的新型长效药物。儿童疾病治疗的新型药物，“孤儿病”治疗药物。药物生产的分离纯化、手性合成和拆分、生物催化合成、晶型制备，药物生产在线质量控制，药物信息等技术；制剂生产的缓释、控释、长效制剂，速释制剂，靶向释药，透皮和粘膜给药制剂等新剂型工艺技术。

《医药工业发展规划指南》中提出要坚持创新驱动，加强创新能力建设，完善协同创新体系，推动创新升级；坚持质量为先，把质量安全作为医药工业发展的生命线，强化企业质量主体责任，健全质量标准体系，严格质量安全监管，促进化学仿制药等重点领域质量提升；强化企业技术创新主体地位，发挥骨干企业

整合科技资源的作用，扶持掌握关键技术的研发型小企业发展；加快临床急需、新专利到期药物的仿制药开发，提高患者用药可及性。

本次募投项目属于国家发展和改革委员会《产业结构调整指导目录》（2019年本）“拥有自主知识产权的新药开发和生产，天然药物开发和生产，满足我国重大、多发性疾病防治需求的通用名药物首次开发和生产，药物新剂型、新辅料、儿童药、短缺药的开发和生产，药物生产过程中的膜分离、超临界萃取、新型结晶、手性合成、酶促合成、连续反应、系统控制等技术开发与应用，基本药物质量和生产技术水平提升及降低成本，原料药生产节能降耗减排技术、新型药物制剂技术开发与应用”为鼓励类项目。

《推动原料药产业绿色发展的指导意见》提出到 2025 年，产业结构更加合理，采用绿色工艺生产的原料药比重进一步提高，高端特色原料药市场份额显著提升；产业布局更加优化，原料药基本实现园区化生产，打造一批原料药集中生产基地；技术水平有效提升，突破 20 项以上绿色关键共性技术，基本实现行业绿色生产技术替代；绿色标准不断完善，建立原料药绿色工厂、绿色园区、绿色管理标准评价体系，发挥优势企业绿色发展引领作用；清洁生产水平明显提高，单位工业增加值能耗、二氧化碳排放量、用水量以及二氧化硫、氮氧化物、挥发性有机物等主要污染物排放强度逐步下降。

《台州市国民经济和社会发展第十三个五年规划纲要》提出要积极争创国家级高新区，推动省级现代医药高新园区创建国家级医药高新园区；做大做强现代医药等主导产业。

综上所述，公司的募集资金投资项目符合国家及地方相关产业政策。

2、公司具备承担本次募投项目的市场基础

本次募投项目产品均是经过公司反复的论证与判断后，筛选出的市场前景广阔、具有相当竞争优势的产品。在募投项目产品研发立项前，公司就开始联系潜在客户，征集客户的研发意向；研发过程中，公司继续保持与潜在客户的联络，了解其需求和标准，调整公司的研发规格。研发成功前的积极沟通，使得公司的研发进度与客户的项目进展相匹配，研发成功后，第一时间向潜在客户提供样品，经其确认质量合格后，入围合格供应商。研发立项前的反复论证以及研发过程中

与客户的积极联络，是募投项目产品具备良好市场前景的重要保证。

公司的质量控制体系和 cGMP 药品生产管理规范的执行情况符合向主要规范市场销售原料药和中间体产品的要求，不存在资质方面的重大障碍。同时，公司拥有资质良好的客户群体基础，公司目前已与诸多全球大型医药企业有过良好的合作经历，在国际市场上树立了良好的形象，公司与诸多客户均有意拓宽合作领域，加深合作程度。

募投项目产品良好的市场前景、公司自身过硬的资质水平以及宝贵的客户资源，为本次募投项目未来达产后顺利实现销售提供了良好的市场基础。

三、募投项目涉及的产品情况，是否已经研发成功或者实际生产，是否完成境内外上市审批注册或者备案，是否存在不确定性，项目实施风险是否充分披露

（一）募投项目涉及的产品情况

本次募集资金投资项目特色原料药及关键医药中间体生产基地建设项目共包含 5 个原料药产品和 7 个医药中间体产品。5 个原料药产品分别为拉坦前列素硝酸酯、非布司他、阿哌沙班、舒更葡糖钠、咪达普利盐酸盐，7 个医药中间体产品分别为 SK01、SK03、AGN-H、AGN-L、LA-05、BAL-01、BAL-02。

1、拉坦前列素硝酸酯（LTPB）

（1）拉坦前列素硝酸酯简介

拉坦前列素硝酸酯是拉坦前列素滴眼液（latanoprostene bunod ophthalmic solution）的重要原料药。该滴眼液是首款获批上市用于治疗青光眼的前列腺素类似物。该药物在青光眼的治疗上具有双重作用机制，既能作用于葡萄膜巩膜通路，又能通过释放一氧化氮作用于小梁网和许莱姆氏管，从而促进房水排出，降低眼压。

拉坦前列素滴眼液商品名为 Vyzulta，最初由 NicOx 与辉瑞公司合作研发，后授权给博士伦完成开发和商业化。该药于 2017 年 11 月经美国 FDA 批准上市。根据 IMS 医药数据库统计，2018 年 Vyzulta 全球销售收入达 2,665 万美元。

（2）市场前景

青光眼主要是由于眼压过高造成。眼压主要是依靠眼球中液体房水的正常循环来维持，若房水循环的任何一环发生阻碍，均会导致眼球内部压力异常增高而引起病理改变。持续的高眼压会压迫视神经，进而损害眼球组织和视功能，造成视力丧失，甚至失明。青光眼是一种常见的不可逆性致盲眼病。世界卫生组织预计，2020年全球青光眼患者将达到8000万，我国青光眼患者将达到2100万。

拉坦前列素滴眼液于2017年11月经美国FDA批准上市，鉴于良好的市场前景，目前市场上已有多家仿制药企业开始该滴眼液的仿制药研究开发工作，但由于该药上市时间晚，目前仿制药企业大多处于制剂研究的准备阶段。仿制药厂在研发、试制和申报仿制药的过程中，均需要拉坦前列素硝酸酯原料药。

目前，公司已完成拉坦前列素硝酸酯原料药的工艺和质量研究，并已开始向客户提供拉坦前列素硝酸酯原料药产品用于该滴眼液的仿制研发。若公司尽早的向下游客户提供样品和验证批产品，将有利于公司尽早进入下游客户的合格供应商名单，待专利挑战成功后或专利到期后，公司的拉坦前列素硝酸酯原料药即可实现商业化生产销售。

2、非布司他（FBX）

（1）简介

非布司他是由日本帝人公司（Teijin Pharma）研发的新一代黄嘌呤氧化酶抑制剂，适用于具有痛风症状的高尿酸血症的长期治疗。非布司他通过减少血清尿酸达到疗效，且在治疗浓度下不会抑制嘌呤和嘧啶的合成及代谢过程中的其他酶。

非布司他制剂商品名ULORIC，2009年3月13日首次在美国上市，2013年6月在中国获批上市，目前已在全球多个国家和地区上市，临床上用于治疗尿酸过高症（痛风），以及和茶碱联合治疗高尿酸血症。2012年，非布司他被《美国高尿酸血症痛风诊疗指南》推荐为一线降尿酸用药。非布司他制剂上市以后，年销售量快速增长，根据IMS医药数据库统计，2018年非布司他制剂全球销售额达13.71亿美元。

（2）市场前景

痛风是由单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病，其最重要的生化基础是

高尿酸血症。尿酸是嘌呤代谢的终产物，在次黄嘌呤→黄嘌呤→尿酸的级联反应中产生，转化的每一步都由黄嘌呤氧化酶所催化。非布司他通过高度选择性地抑制黄嘌呤氧化酶，减少体内尿酸合成，降低尿酸浓度，从而有效治疗痛风疾病。相比别嘌呤醇等其他治疗药物，非布司他降尿酸效果更强、安全性更好，自上市以来一直保持较快增长势头。

国内市场对非布司他的需求非常旺盛，据统计，痛风已成为我国第二大代谢类疾病，高尿酸血症患者的发病率高达 10%。目前国内已有包括复星医药（600196）、恒瑞医药（600276）在内的多家企业的非布司他制剂及原料药获批在国内上市，亦有很多企业在申报非布司他制剂及原料药的批号。

公司的非布司他主要用于出口美国、欧洲、日本等市场。非布司他在欧洲的化合物专利已于 2011 年到期，在美国的化合物专利于 2014 年到期；欧洲各国市场独占权 2018 年 4 月 21 日到期。公司优化了非布司他合成工艺，生产成本低，价格具有竞争性，目前已经成为原研厂家的原料药供应商；同时公司非常重视非布司他产品的国际市场开拓，是数家欧美大型仿制药企业合格供应商，非布司他已成为公司的重要产品。

（3）报告期内销售情况

公司的非布司他原料药主要销往欧洲、美国、日本等规范市场，并向欧洲、美国、加拿大等市场递交了 DMF 文件。报告期内非布司他 API 的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量（kg）	3,513.14	5,946.24	6,368.03	212.52
销售收入（万元）	991.04	1,438.42	1,613.13	120.15

3、阿哌沙班（APXB）

（1）阿哌沙班简介

阿哌沙班是全球第三个获批上市的口服 Xa 因子直接抑制剂，主要用于成年患者的择期髋关节或膝关节置换手术，预防其出现静脉血栓栓塞。Xa 因子是凝血级联反应中的关键调节因子，位于凝血酶的上端，而凝血级联反应是逐渐放大的过程。Xa 因子抑制剂发挥作用后，阻止了凝血的进一步放大效应，可获得更

好的抗凝效果。阿哌沙班不依赖于凝血酶的存在，因而不影响凝血酶的活性并保留凝血酶的止血作用。此外，阿哌沙班还能间接地通过诱导凝血酶来抑制血小板聚集。因而，阿哌沙班是一个直接、可逆、高选择性的 Xa 因子抑制剂。

阿哌沙班制剂商品名为艾乐妥，由百时美施贵宝与辉瑞联合开发，2011 年 5 月首次在欧洲获批上市，2012 年 12 月在日本、美国获批上市，2013 年进入中国，2017 年进入新版医保目录。阿哌沙班被国内权威指南《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南（2015 版）》、《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》等推荐用于预防静脉血栓栓塞。自上市以来，阿哌沙班制剂销量逐年上升，根据 IMS 医药数据库统计，2018 年阿哌沙班制剂全球销售收入达 100 亿美元。

（2）市场前景

血栓形成，即局部血液凝块形成，是引起心肌梗死和卒中等动脉疾病以及静脉血栓栓塞性疾病的主要原因。传统的抗凝血药物主要有华法林、肝素和低分子肝素。低分子量肝素和磺达肝癸钠为注射给药，存在安全性和给药不方便等问题；华法林曾是公认的作用明确、安全、价格低廉的口服抗凝药，但因治疗指数窄且起效慢，并与许多药物和食物存在相互作用，需要进行药物检测和剂量调整，因而限制了其应用。为克服传统抗凝药物的缺点，新型抗凝药物不断出现，阿哌沙班即是其中之一。由于阿哌沙班药物安全性好、治疗窗宽、药物相互作用的可能性小及其应用更为方便，因而有很大的市场前景。据 Evaluate Pharma 发布的 2018 年度全球药物市场报告，抗血栓用药阿哌沙班片入围 2024 年前五大全球畅销药物，预计 2024 年全球销售收入达 105.35 亿美元。

目前，公司的阿哌沙班原料药已完成工艺验证，产品质量合格。公司已通过数家仿制药客户如 Stada、Sandoz 等确认，进入合格供应商名单。

（3）报告期内销售情况

公司的阿哌沙班 API 已向欧洲、加拿大等市场递交了 DMF 文件。报告期内阿哌沙班 API 的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量 (kg)	0.45	2.70	—	7.56
销售收入 (万元)	2.90	17.59	—	48.69

4、舒更葡糖钠 (SUG)

(1) 简介

舒更葡糖钠是全球首个上市的用于逆转神经肌肉阻滞剂的选择性肌肉松弛拮抗剂，适用于拮抗罗库溴铵或维库溴铵诱导的神经肌肉阻滞。舒更葡糖钠 γ -环糊精的分子结构可以与罗库溴铵形成复合物，降低血液中游离的药物浓度，从而逆转罗库溴铵的神经肌肉阻滞作用。在临床手术麻醉中，舒更葡糖钠注射液可帮助全身麻醉患者精准、快速地逆转深度和中度肌肉松弛状态，促进患者恢复自主呼吸和肢体活动能力，帮助改善患者的术后转归。与目前临床应用最广的神经肌肉阻滞拮抗药物新斯的明对比，舒更葡糖钠注射液具有更好的有效性、安全性和经济性。

舒更葡糖钠制剂商品名为布瑞亭 (Bridion)，由默沙东公司研发，2008年7月首次在欧盟获批上市，2017年4月在中国获批上市，迄今为止已在包括美国和日本等多个国家注册上市。根据IMS医药数据库统计，2018年舒更葡糖钠制剂在全球范围实现销售收入7.74亿美元。

(2) 市场前景

随着医学发展，麻醉已经成为手术中常见的辅助治疗手段。对于全身麻醉，镇痛、镇静和肌松是3个必不可少的要素。以罗库溴铵为代表的肌松剂是外科手术常用的一种麻醉辅助用药，用于常规诱导麻醉期间气管插管以及维持手术中骨骼肌松弛。但手术结束后，需迅速逆转患者的肌松状态，使其恢复自主呼吸和肌肉功能，以免引发严重缺氧、上呼吸道梗阻等并发症，影响患者的术后康复。因此神经肌肉阻滞药物的快速逆转、患者自主呼吸和肌肉功能的迅速恢复成为临床医生重点关注的问题。舒更葡糖钠能够明显降低术后肌松药残留阻滞作用的发生率，显著提高罗库溴铵和维库溴铵临床应用的安全性，同时也显著提高麻醉质量。作为手术辅助性药物拮抗剂，舒更葡糖钠注射液广泛应用于各类需要麻醉的手术，市场需求旺盛。

舒更葡糖钠 API 的研究开发存在一定技术壁垒。一方面，舒更葡糖钠是多手性化合物，合成工艺的难度较大；另一方面，舒更葡糖钠为多糖化合物，反应位点多，反应过程复杂，需要严格控制反应条件和后处理条件，方能得到质量合

格的中间体，进而得到质量合格的 API。公司已经完成工艺和放大批验证，产品质量合格，符合 GMP 要求。

（3）报告期内销售情况

公司的舒更葡糖钠 API 主要销往欧洲、美国、日本等规范市场，报告期内舒更葡糖钠 API 的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量 (kg)	52.11	44.75	—	—
销售收入 (万元)	475.25	946.62	—	—

5、咪达普利盐酸盐 (IPLS)

（1）简介

咪达普利盐酸盐由日本田边制药株式会社研发，用于治疗原发性高血压及肾实质性病变所致继发性高血压。咪达普利盐酸盐是一种血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂，口服后在体内转换成活性代谢物咪达普利拉。咪达普利拉可抑制 ACE 的活性，阻止血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II，使外周血管舒张，降低血管阻力，产生降压作用。

咪达普利盐酸盐制剂商品名为达爽，最早于 1993 年在日本批准上市，1999 年在中国批准上市，2007 年在英国批准上市。根据 IMS 医药数据库统计，2018 年咪达普利盐酸盐制剂在全球范围实现销售收入 5,586.2 万美元。

（2）市场前景

高血压是指在静息状态下动脉收缩压/舒张压增高 ($\geq 140/90\text{mmHg}$)，常伴有脂肪和糖代谢紊乱以及心、脑、肾和视网膜等器官功能性或器质性改变，以器官重塑为特征的全身性疾病。高血压是最常见的慢性病，也是心脑血管病最主要的危险因素，是我国患病率最高、致残率最高和疾病负担重的慢性疾病。

随着社会老龄化和城市化进程加快，我国居民心脑血管病危险因素普遍暴露，心脑血管疾病发病率居高不下。根据《健康中国行动（2019-2030 年）》，心脑血管疾病是我国居民第一位死亡原因，全国现有高血压患者 2.7 亿，中国 18 岁及以上居民高血压患病率为 25.2%，血脂异常达到 40.4%，均呈现上升趋势。文件指出，到 2022 年和 2030 年，30 岁及以上居民高血压知晓率分别不低于 55%和

65%，高血压患者规范管理率分别不低于 60%和 70%，高血压治疗率、控制率持续提高。高血压人群数量较大，同时高血压是终身性疾病，需要长期规范治疗，可见对治疗该疾病的药物的需求量也将是一个巨大的市场，未来市场空间潜力较大。

公司的咪达普利盐酸盐产品系与 Osaka Synthetic Chemical Laboratories, Inc. 合作的合同定制生产业务（CMO）。客户向公司提供生产所需的工艺、质量控制等技术资料，安排专人进行技术的转移和交接，由公司负责生产并向其供货。目前，公司已经完成产品的小试工艺接受消化、工艺和放大批验证，产品质量合格，已完成客户验证，并与客户达成长期合作意向。

（3）报告期内销售情况

公司的咪达普利盐酸盐 API 主要销往日本等规范市场，报告期内咪达普利盐酸盐 API 的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量（kg）	211.90	—	—	—
销售收入（万元）	245.95	—	—	—

6、SK01、SK03

（1）SK01、SK03 简介

SK01 和 SK03 是治疗特应性皮炎（AD）或湿疹的一款重磅新药（代号：ZPL-389）的重要中间体。ZPL-389 是一种口服 H4 受体拮抗剂。组胺是免疫反应中的重要介质，组胺 H4 受体是近年来新发现的组胺受体，研究表明组胺 H4 受体参与了 AD 发病机制的多个环节，并在瘙痒、炎症、免疫调节等环节中起重要作用，因此组胺拮抗剂成为目前 AD 治疗药物的研发焦点之一。

ZPL-389 最先由英国生物制药公司 Ziarco 研发，于 2016 年被瑞士制药公司诺华收购，目前正处于 IIb 期临床试验阶段，在 H4 受体拮抗剂方面获得了统计学显著的积极结果。IIa 期临床试验结果显示，在 8 周时 EASI 评分降低了 50%，而安慰剂组则降低了 27%，SCORAD 评分减少了 43%，而安慰剂组减少了 26%。

（2）市场前景

特应性皮炎是一种常见的多因素引起的伴严重瘙痒的慢性、复发性、炎症性

皮肤病。AD 的发病机制复杂，涉及遗传因素和环境因素的交互影响。该病常常自婴幼儿发病，部分患者延续终生，因慢性复发性湿疹样皮疹、严重瘙痒、睡眠缺失、饮食限制以及心理社会影响而严重影响患者的生活质量。特应性皮炎的患者在成年人中有 5%-10%，在儿童中则达到 10%-15%。特应性皮炎的治疗方式包括外用药物治疗、系统治疗、紫外线疗法等。外用糖皮质激素是特应性皮炎的一线疗法，但长期使用糖皮质激素存在一定副作用，因此特应性皮炎口服药物治疗存在巨大医疗医药需求。

SK01、SK03 是属于公司的合同定制研发生产业务（CDMO），主要为诺华提供新药临床阶段所需中间体 SK01、SK03 的研发及生产服务，包括但不限于工艺路线设计、开发及优化、工艺分析、工艺验证、安全性评估、质量研究、中试级生产等。2019 年初公司开始 SK01、SK03 的研发工作，目前已完成工艺路线的开发、工艺和质量研究，产品质量稳定。公司已通过诺华的供应商质量体系审计，是新药 ZPL-389 中间体 SK01、SK03 的主要供应商。下游制剂客户在其新药研发及报批阶段即使用公司的中间体，这将提高其在后期商业化生产阶段对公司中间体的采购粘性，实现长期可持续发展。未来随着新药研发推进直至获批上市，下游制剂客户的制剂生产规模将越来越大，对公司中间体产品的需求亦将不断增加，该新药中间体将逐步进入商业化生产销售阶段。

（3）报告期内销售情况

报告期内公司 SK01、SK03 中间体的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
SK01				
销量（kg）	—	810.00	—	—
销售收入（万元）	—	357.98	—	—
SK03				
销量（kg）	—	315.00	—	—
销售收入（万元）	—	59.89	—	—

7、AGN-H、AGN-L

（1）AGN-H、AGN-L 简介

AGN-H 和 AGN-L 是由美国艾尔建公司研发的偏头痛新药的重要中间体。偏头痛是一种致残性的神经系统疾病，对环境刺激高度敏感，表现为周期性发作的

轻至重度头痛，伴有畏光、对声音敏感、恶心等症状。

Ubrogepant 是艾尔建开发的一种新型口服降钙素基因相关肽（CGRP）抑制剂，是全球首款口服 CGRP 小分子偏头痛药物，于 2019 年 12 月在美国获批上市，AGN-H、AGN-L 是该新药的重要中间体。CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的、有效的血管舒张神经肽。研究表明 CGRP 的释放水平在偏头痛发作时显著升高，而且与头痛程度正相关，因此被认为是偏头痛的重要诱因。CGRP 受体拮抗剂的主要优点是没有血管收缩作用，克服了很多现有偏头痛治疗药物存在的问题。

Atogepant 是艾尔建继 Ubrogepant 之后第二个在研 CGRP 受体拮抗剂，主要用于预防偏头痛，AGN-H 是 Atogepant 的重要中间体。Atogepant 与用于偏头痛急性治疗的 Ubrogepant 具有化学差异，前者具有更高的效力和更长的半衰期，使其非常适于偏头痛的预防性治疗。目前，Atogepant 已正式递交 ANDA 申请。

（2）市场前景

偏头痛是一种常见的阵发性神经系统疾病。随着生活节奏的加快和工作压力的增大，偏头痛的发病率呈现不断上升的态势。根据中国疼痛科学会调查，中国的偏头痛发病率达到 9.3%，全世界则有超过 10% 的人报告出现过偏头痛。偏头痛的影响远超过其身体表现。据 WHO 统计，偏头痛是世界上造成因残疾导致寿命损失的第六大原因，其显著干扰职业、教育、家务劳动、家庭和社会责任。

偏头痛治疗主要有急性治疗和预防性治疗两种方式。急性治疗指在发病时服药控制缓解症状，药物包括非特异性药物（非甾体类抗炎药及阿片类，如阿司匹林、布洛芬等）及特异性药物（曲普坦类及麦角类制剂等）；预防性治疗则需要长期服药以预防偏头痛发作，但目前国际上尚无统一预防性治疗指征，针对性药物也较少。曲普坦类药物被认为是目前较有效的特异性治疗药物，但是曲普坦类药物有很大的使用局限性，特别是对于严重心脑血管疾病患者，如心肌梗死、心绞痛、短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中等疾病患者，严禁使用曲坦类药物，因此市场仍然存在对新型偏头痛特异性药物的医学需求。

CGRP 作为偏头痛的一个关键病理因素，针对该靶点的新药已成为多年来获批上市的新型偏头痛特异性药物。目前，全球范围内值得关注的靶向 CGRP 药

物共有 7 款，其中包括 Ubrogapant 和 Atogepant。Evaluate Pharma 预测 CGRP 市场 2024 年可达到 50 亿美元，市场前景广阔。

AGN-H 产品是属于公司的合同定制研发生产业务（CDMO），主要为原研厂商艾尔建及其原料药供应商提供新药临床阶段所需中间体的研发及生产服务，包括但不限于工艺路线设计、开发及优化、工艺分析、工艺验证、安全性评估、质量研究、中试级生产等。AGN-L 产品是属于公司的合同定制生产业务（CMO），由原研厂商艾尔建向公司提供生产所需的工艺、质量控制等技术资料，安排专人进行技术的转移和交接，由公司负责生产并向其供货。AGN-H、AGN-L 系已经在生产的工艺成熟产品。随着艾尔建偏头痛新药研发推进、获批上市至商业化，其制剂生产规模将越来越大，对公司中间体产品的需求亦将不断增加，新药中间体将逐步进入商业化生产销售阶段。目前公司已经与艾尔建达成长期合作意向。

（3）报告期内销售情况

公司的 AGN-H、AGN-L 中间体主要销往法国、上海等地。报告期内 AGN-H、AGN-L 中间体的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
AGN-H				
销量（kg）	3,000.00	994.91	415.86	—
销售收入（万元）	2,189.31	1,207.84	498.26	—
AGN-L				
销量（kg）	—	85.00	—	—
销售收入（万元）	—	319.33	—	—

8、LA-05

（1）简介

LA-05 是肺癌靶向药奥希替尼的关键中间体。奥希替尼作为第三代酪氨酸激酶抑制剂（TKI），主要用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）突变阳性晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。

EGFR 基因是 NSCLC 中最常见的驱动基因之一。当 EGFR 受体受到相应配体作用后，可诱导受体形成同型或异型二聚体，引起胞外结构发生构象变化，进而激活胞内区酪氨酸激酶，使其残基磷酸化，进一步激活下游信号通路，导致肿瘤发生发展、增殖、侵袭和转移等。EGFR TKI 是一种小分子 EGFR 抑制剂，它

们通过内源性配体竞争性结合 EGFR，抑制酪氨酸激酶活化，进而阻断 EGFR 信号通路，抑制肿瘤细胞增殖转移，促进其凋亡。

奥希替尼是由英国阿斯利康公司研发，商品名为泰瑞沙，2015 年 11 月经美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，2017 年 3 月在中国获批上市。随着奥希替尼在美国、欧盟、日本陆续获批新适应症并被推荐为一线标准治疗方案后，其销售收入快速增长，2018 年全球销售收入达 18.6 亿美元，增长率高达 93%。

（2）市场前景

根据世界卫生组织下属国际癌症研究机构发布的 2018 年全球癌症统计数据《全球癌症报告》，肺癌属于癌症发病率前三，同时也是癌症死亡率第一。肺癌患者中，非小细胞肺癌患者数量最多，大约占到所有肺癌的 80%-85%。中国大陆地区 NSCLC 患者 EGFR 基因突变比例约为 30%。对于突变阳性的患者，EGFR TKIs 的疗效明显优于传统化疗，国内外专业指南都建议将 EGFR TKIs 作为 EGFR 敏感突变患者的一线治疗药物。然而，大多数患者服用一代或二代 EGFR TKIs 9-14 月后会产生耐药性，EGFR 的 20 号外显子 T790M 突变是最常见机制，发生率高达 50%。

奥希替尼作为不可逆的第三代 EGFR TKIs，可同时抑制 EGFR 敏感突变和 EGFR-T790M 耐药突变，与第一代和第二代 EGFR TKIs 相比，其穿透血脑屏障的能力更强，对合并中枢神经系统转移的患者具有很好的疗效。奥希替尼不仅打破了晚期 NSCLC 患者对一二代 EGFR TKIs 治疗耐药后无药可用的瓶颈，也改善了 EGFR 阳性晚期 NSCLC 患者的生存获益，因此奥希替尼在 NSCLC 靶向治疗中的地位不断提升。目前，奥希替尼还不存在直接竞争对手，进展最快的临床药物在疗效上也不如奥希替尼，因此奥希替尼具有良好的市场前景。据 Evaluate Pharma 预测，2024 年奥希替尼全球销售收入将达到 39.04 亿美元。

LA-05 产品是属于公司的合同定制研发生产业务（CDMO），主要为原研厂家阿斯利康的原料药供应商 LONZA.AG 提供新药临床阶段所需中间体的研发及生产服务。目前，LA-05 产品已通过客户供应商质量体系审计，公司与 LONZA.AG 已达成长期合作意向。

（3）报告期内销售情况

公司的 LA-05 中间体主要销往瑞士。报告期内 LA-05 中间体的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
销量 (kg)	—	4,726.00	—	—
销售收入 (万元)	—	626.99	—	—

9、BAL-01、BAL-02

(1) BAL-01、BAL-02 简介

BAL-01、BAL-02 是胆管癌新药 Derazantinib 的关键中间体。Derazantinib，代号 ARQ 087，是一种在研口服成纤维细胞生长因子受体（FGFR）激酶家族的小分子抑制剂，主要用于治疗肝内胆管癌。FGFR 在许多生理过程中发挥重要作用，如胚胎形成、血管生成、损伤修复等。在人体内，FGF/FGFR 通路的异常激活可以使肿瘤细胞以生长信号“自给自足”的方式维持生长，促进细胞增殖、上皮间质转化和血管生成，并推动肿瘤细胞的侵袭、转移和对治疗的耐受。Derazantinib 对 FGFR1、2、3 均有较强的拮抗作用，因此被称为泛 FGFR 激酶抑制剂。

Derazantinib 由 Roivant Sciences 研发，后授权给巴塞利亚药业有限公司完成开发和商业化，在 2015 年被美国和欧盟授予孤儿药资格，目前正在美国和欧洲进行治疗肝内胆管癌的 III 期临床试验。根据已经公布的数据，在针对胆管癌的 II 期临床结果显示，Derazantinib 治疗的客观缓解率为 21%，是阳性药物的 1 倍以上。

(2) 市场前景

胆管癌（CCA）是最常见的胆道恶性肿瘤，也是继肝细胞癌之后第二大最常见肝脏恶性肿瘤。CCA 统指胆管系统衬覆上皮发生的恶性肿瘤，根据解剖学部位，CCA 又可分为肝内胆管癌和肝外胆管癌。近年来胆管癌发病率呈逐年上升趋势，根治性手术是唯一的治愈手段，但由于该疾病早期无特征性临床表现，多数患者确诊即为晚期，约 2/3 的患者在初诊时已失去手术机会，5 年生存率约 10%。即使手术切除，胆管癌术后 1 年复发率仍高达 50%。到目前为止，胆管癌分子靶向治疗相关药物的临床试验都以早期研究为主，尚无突破性进展，因此以

胆管癌为适应症的靶向药物存在高度未满足的医疗需求。FGFR 抑制剂是胆管癌靶向治疗未来的发展方向之一，就目前全球研究进度而言，短期内只有 BGJ398 和 Derazantinib 值得期待。

BAL-01、BAL-02 产品是属于公司的合同定制生产业务（CMO），由客户向公司提供生产所需的工艺、质量控制等技术资料，安排专人进行技术的转移和交接，由公司负责生产并向其供货。目前，公司的 BAL-01、BAL-02 产品已通过客户审计，成为其合格供应商，双方已达成长期合作意向。未来随着胆管癌新药研发推进及获批上市，下游制剂客户的制剂生产规模将越来越大，对公司中间体的需求亦将不断增加，该新药中间体将逐步进入商业化生产销售阶段。

（3）报告期内销售情况

公司的 BAL-01、BAL-02 中间体主要销往瑞士。报告期内 BAL-01、BAL-02 中间体的具体销售情况如下：

项目	2020 年 1-6 月	2019 年度	2018 年度	2017 年度
BAL-01				
销量 (kg)	—	63.83	—	—
销售收入 (万元)	—	197.73	—	—
BAL-02				
销量 (kg)	—	59.94	—	—
销售收入 (万元)	—	321.05	—	—

（二）是否已经研发成功或者实际生产，是否完成境内外上市审批注册或者备案，是否存在不确定性，项目实施风险是否充分披露

1、是否已经研发成功或者实际生产

本次募投项目涉及的十二个产品，都已攻克了原专利工艺路线或开发出新的自主知识产权的路线，并已具备实际生产能力，具体情况如下：

序号	产品名称	技术储备情况
1	拉坦前列素硝酸酯	完成工艺和质量研究
2	非布司他	A、G、C 晶型均完成工艺验证，其中 A、G 晶型已递交 DMF 文件，C 晶型 DMF 文件正在准备中
3	阿哌沙班	完成工艺验证，已完成 DMF 文件申报
4	舒更葡糖钠	已完成工艺和放大批验证，准备 DMF 文件申报
5	咪达普利盐酸盐	已完成工艺和放大批验证，准备 DMF 文件申报

6	SK01	完成工艺和质量研究
7	SK03	完成工艺和质量研究
8	AGN-H	完成工艺和质量研究
9	AGN-L	完成工艺和质量研究
10	LA-05	完成工艺和质量研究
11	BAL-01	完成工艺和质量研究
12	BAL-02	完成工艺和质量研究

2、是否完成境内外上市审批注册或者备案

(1) 医药中间体产品

本次募投项目中医药中间体产品包括 SK01、SK03、AGN-H、AGN-L、LA-05、BAL-01、BAL-02。医药中间体属于化工产品，产品质量达到一定级别并通过下游客户的检验和审计，即可向其销售，无需注册或备案。

(2) 原料药产品

① 国外 DMF 文件递交情况

根据下游客户的制剂研发和申报上市阶段的不同，原料药销售可分为多个阶段。当下游客户的制剂尚处于实验室研发阶段时，通常只会向原料药企业采购少量的样品；当下游客户的制剂研发进入放大验证批时，原料药和中间体的采购量相应放大；当下游客户的制剂仿制药获批上市后，即开始商业化采购。在美国、欧洲、日本等规范市场，原料药生产企业需提交符合药政监管部门要求的原料药 DMF 文件，方可开展原料药的商业化销售。公司原料药产品 DMF 文件的递交主要根据下游制剂企业的研发和商业化程度而进行。

公司募投产品原料药包括拉坦前列素硝酸酯、非布司他、阿哌沙班、舒更葡糖钠、咪达普利盐酸盐，DMF 文件递交情况如下：

序号	产品名称	DMF 文件递交情况
1	拉坦前列素硝酸酯	计划于 2021 年递交 DMF 文件
2	非布司他	A、G 晶型已递交 DMF 文件，C 晶型 DMF 文件正在准备中
3	阿哌沙班	已完成 DMF 文件申报
4	舒更葡糖钠	计划于 2021 年递交 DMF 文件
5	咪达普利盐酸盐	计划于 2021 年递交 DMF 文件

② 国内审评审批情况

根据《中华人民共和国药品管理法（2019 修订）》相关规定，国务院药品监

督管理部门在审批药品时，对化学原料药一并审评审批，对相关辅料、直接接触药品的包装材料和容器一并审评，对药品的质量标准、生产工艺、标签和说明书一并核准。

公司已根据本次募投产品中原料药产品的国内销售计划，就部分原料药产品向国家药品监督管理局药品审批中心（CDE）递交审评审批申请，具体情况如下：

序号	国内原料药	登记号	登记/受理日期	状态
1	非布司他	Y20190000927	2019-09-13	I
2	舒更葡糖钠	Y20200000429	2020-05-15	I

注：I代表尚未通过与制剂共同审评审批的原料/辅料/包材。

综上所述，募投产品中医药中间体产品无需注册或备案，原料药产品中部分产品已向国家药品监督管理局药品审批中心（CDE）递交审评审批申请，同时已根据下游制剂企业的研发和商业化程度在国外已递交或计划递交 DMF 文件。

3、是否存在不确定性

本次募投项目涉及的十二个产品，都已攻克了原专利工艺路线或开发出新的自主知识产权的路线，并已实际生产。其中，医药中间体产品无需注册或备案，原料药产品已根据下游制剂企业的研发和商业化程度按计划推进境内外注册或备案工作，不存在重大不确定性。

（三）项目实施风险是否充分披露

本次发行的保荐机构已在《尽职调查报告》、《发行保荐书》中对募投项目实施的相关风险披露如下：

“募集资金投资项目实施风险

公司已就本次募集资金投资项目进行了详细的市场调研与严格的可行性论证，是基于市场环境、技术水平、客户需求做出的审慎决策。本次募投项目的实施会对公司发展战略、业绩水平、持续增长等方面产生重大影响。

但是，在募投项目实施过程中，如果工程进度、工程质量、投资成本等方面出现不利变化，将可能导致募投项目建设周期延长或者项目实施效果低于预期，进而对公司经营发展产生不利影响。”

四、核查过程及核查意见

本所律师查阅了本次募投项目相关的备案、环评、土地权属证书、DMF 文件等；实地查看了本次募投项目建设用地；与募投项目相关的业务人员进行了访谈，了解本次募投项目产品的情况。

经核查，本所律师认为：募投项目已经有权机关审批或者备案，已履行环评程序，本次募投项目产品无需取得其他资质许可，募投项目用地已落实；募投项目属于公司主营业务范围，不属于拓展新业务或者生产新产品，符合行业政策和当前市场情况；募投项目涉及的产品已经研发成功并实际生产，募投产品原料药产品已根据下游制剂企业的研发和商业化程度按计划推进境内外注册或备案工作，不存在重大不确定性，项目实施风险已充分披露。

本补充法律意见书正本壹式叁份，经签字并加盖公章后具有同等法律效力。

（本页以下无正文）

（本页无正文，为《北京海润天睿律师事务所关于浙江奥翔药业股份有限公司非公开发行股票补充法律意见（一）》的签署页）

北京海润天睿律师事务所（盖章）



负责人：（签字）

罗会远：

经办律师：（签字）

马继辉：

陈海东：

2020年9月10日