
北京市嘉源律师事务所
关于江苏亚虹医药科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市之
补充法律意见书（二）



嘉源律师事务所
JIA YUAN LAW OFFICES

西城区复兴门内大街 158 号远洋大厦 4 楼
中国·北京

目 录

一、《第二轮审核问询函》问题 2 关于专利	3
二、《第二轮审核问询函》问题 4 关于合作研发	8

致：江苏亚虹医药科技股份有限公司

北京市嘉源律师事务所
关于江苏亚虹医药科技股份有限公司
首次公开发行股票并在科创板上市之
补充法律意见书（二）

嘉源(2021)-01-515

敬启者：

根据发行人与本所签订的《专项法律顾问协议》，发行人聘请本所担任其本次发行上市的专项法律顾问，为发行人提供本次发行上市与中国法律法规相关的法律服务，本所为本次发行上市出具了嘉源(2021)-01-239号《北京市嘉源律师事务所关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源(2021)-01-237号《北京市嘉源律师事务所关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）和嘉源(2021)-01-449号《北京市嘉源律师事务所关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）。

上交所于2021年8月10日出具了《关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市申请文件的第二轮审核问询函》（上证科审（审核）（2021）495号）（以下简称“《第二轮审核问询函》”）。本所根据《第二轮审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的法律事项进行了补充核查。基于上述补充核查，本所出具《北京市嘉源律师事务所关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“本补充法律意见书”）。

本补充法律意见书中所使用的术语、名称、缩略语，除非另有明确说明，与其在《律师工作报告》《法律意见书》和《补充法律意见书（一）》中的含义相同。本所在《律师工作报告》《法律意见书》和《补充法律意见书（一）》中所作的各项声明，适用于本补充法律意见书。

基于上述内容，本所出具补充法律意见如下：

一、《第二轮审核问询函》问题 2 关于专利

根据问询回复，发行人已获取境内外授权发明专利合计 24 项，若按照基于同一优先权申请在不同国家/地区获批视为同族专利，合并后为 7 个。（1）授权许可协议对于发行人就 JHU 授权许可专利进行研发而衍生形成的相关专利权属问题未作明确约定。根据境外律师出具的法律意见，发行人有权禁止 JHU 制造、使用、进口和销售发行人授权引进后申请的相关专利对应的产品；（2）发行人在获得化合物（适应症）专利授权许可后，通过申请 APL-1202 联合用药用途（包括联合化疗、BCG 和 PD-1 单抗）、晶型、盐型及工艺等相关的专利构筑了针对 APL-1202 全方位的知识产权保护体系；（3）2020 年，因发行人在光敏剂领域研究布局的需要，发行人通过江苏师范大学的代理人（北京高航联合科技有限公司）购买了两项专利。

请发行人：（1）说明在 JHU 授权许可后，发行人申请的 APL-1202 相关专利是否属于衍生形成的专利，该等专利权属尚未明确约定的情形是否会导致发行人核心专利存在重大权属纠纷；发行人与 JHU 关于衍生专利对应的产品商业化安排是否有明确约定、是否存在 JHU 享有收益分成的情形；（2）发行人未持有 APL-1202 化合物专利的情形下，对该产品的专利保护措施是否充分，2029 年授权专利到期后其他企业能否进行商业化开发、是否影响发行人该产品的市场空间、生产经营是否面临重大不利影响；（3）购买专利的基本情况，光敏剂在产品体系中的重要性程度、发行人是否有独立研发该类产品的能力、是否存在外部技术依赖；（4）发行人三大核心技术平台为靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台。发行人取得的专利是否基于发行人的核心技术平台研发取得，是否属于形成核心技术和主营业务收入的发明专利。

请发行人在招股说明书及其他申报文件中明确取得形成核心技术和主营业务收入的发明专利数量。

请保荐机构、发行人律师说明发行人核心产品的知识产权权属是否清晰、衍生专利的商业化安排是否存在纠纷或潜在纠纷，仅通过境外律师出具法律意见书的核查手段是否充分，请说明核查结论及其依据，并发表明确意见。

回复：

（一）发行人申请的 APL-1202 相关专利归属于发行人独占拥有，权属约定清晰明确；发行人与 JHU 关于该等专利对应的产品商业化安排不存在纠纷或潜在纠纷

1、发行人申请的 APL-1202 相关专利归属于发行人独占拥有，知识产权权属清晰

发行人申请的 APL-1202 相关专利均为基于对 APL-1202 的后续研究与开发形成的专利。截至本补充法律意见书出具之日，发行人已获授权的与 APL-1202 相关的专利具体如下：

序号	专利名称	专利号	国家/地区
1	含硝羟喹啉前药的药物组合物及其制备方法和应用	ZL202010475953.9	中国
2	硝羟喹啉前药及其用途	ZL201980004913.1	中国
3	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	ZL201480025681.5	中国
4	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	US9758484	美国
5	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	AU2014232722	澳大利亚
6	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	CA2907338	加拿大
7	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	英国
8	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	德国
9	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	法国
10	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	意大利
11	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	EP2970128	西班牙
12	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	JP6273349	日本
13	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	BR112015022849-6	巴西
14	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	MX357888	墨西哥
15	硝羟喹啉碱加成盐及其用途	HK1214589	香港

序号	专利名称	专利号	国家/地区
16	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	AU2017240074	澳大利亚
17	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2209363	韩国
18	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	KR10-2238343	韩国
19	硝羟喹啉和其类似物与化学疗法和免疫疗法在癌症治疗中的组合用途	JP6869324	日本

发行人拥有的 APL-1202 相关专利均为发行人自主研发形成，发明人中不涉及 JHU 相关人员。根据《JHU 授权许可协议》适用法域的境外律师出具的法律意见，公司有权禁止 JHU 制造、使用、进口和销售发行人授权引进后申请的相关专利对应的产品。

根据 JHU 出具的确认函，JHU 确认上述 APL-1202 相关专利由发行人独占拥有，未经发行人许可，JHU 不得实施上述 APL-1202 相关专利，即为生产经营目的制造、使用、许诺销售、销售、进口上述 APL-1202 相关专利产品，或者使用上述 APL-1202 相关专利方法以及使用、许诺销售、销售、进口依照上述 APL-1202 相关专利方法直接获得的产品；JHU 确认其与发行人之间就上述 APL-1202 相关专利的权属不存在任何纠纷。

此外，根据发行人的确认、发行人提供的专利证书、代理机构出具的境外专利查册清单、JHU 所在地法院的查册结果、发行人所在地法院及仲裁机构的证明及境外子公司法律意见书并经公开信息渠道查询，发行人与 JHU 不存在与 APL-1202 相关知识产权的重大权属纠纷。

综上，在 JHU 授权许可后，发行人申请的 APL-1202 相关专利均为基于对 APL-1202 的后续研究与开发形成的专利。根据 JHU 出具的确认函并经本所核查，发行人申请的上述 APL-1202 相关专利归属于发行人独占拥有，权属约定清晰明确，发行人与 JHU 不存在重大权属纠纷。

2、发行人与 JHU 关于发行人申请的 APL-1202 相关专利对应的产品的商业化安排以及收益分成约定明确，双方不存在与上述商业化安排相关的纠纷或潜在纠纷

根据《JHU 授权许可协议》，发行人申请的上述 APL-1202 相关专利对应产品属于许可产品。发行人与 JHU 在《JHU 授权许可协议》中关于许可产品的商业化安排及收益分成有明确约定，在 JHU 专利有效期内，具体情况如下：

（1）商业里程碑安排

1) 中国内地及香港地区

发行人将向 JHU 支付许可费、年使用费和里程碑款项（包括新专利申请、研发进度和销售金额等里程碑）以及销售提成，其中许可费 1,000 美元，年使用费 2,000-7,500 美元不等（随时间递增），里程碑款项合计约 393.50 万美元。

2) 美国及欧洲地区

发行人将向 JHU 支付许可费、年使用费和里程碑款项（包括新专利申请、研发进度和销售金额等里程碑）以及销售提成，其中许可费 10,000 美元，年使用费 10,000-15,000 美元不等（随时间递增），里程碑款项合计约 422 万美元。

（2）收益分成

针对许可区域内（即中国内地、香港地区、美国、欧洲）出售的许可产品或提供的许可服务，以及针对 JHU 专利权利未涵盖的、许可区域之外（即中国内地、香港地区、美国、欧洲之外的其他地区）出售的许可产品或提供的许可服务，发行人将分别按照对应的比例向 JHU 支付提成使用费。

根据发行人的确认、发行人提供的专利证书、代理机构出具的境外专利查册清单、JHU 所在地法院的查册结果、发行人所在地法院及仲裁机构的证明及境外子公司法律意见书并经公开信息渠道查询，发行人与 JHU 不存在关于发行人申请的 APL-1202 相关专利对应的产品商业化安排相关的纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人与 JHU 关于发行人申请的 APL-1202 相关专利对应的产品商业化安排以及收益分成约定明确，双方不存在与上述商业化安排相关的纠纷或潜在纠纷。

（二）本所对发行人核心产品的知识产权权属是否清晰、衍生专利的商业化安排是否存在纠纷或潜在纠纷的核查手段充分

如前所述，本所除取得 JHU 授权许可协议适用法域的境外律师出具的法律意见外，还取得了 JHU 出具的确认函、发行人提供的专利证书、代理机构出具的境外专利查册清单、JHU 所在地法院的查册结果、发行人所在地法院及仲裁机构的证明及境外子公司法律意见书等多项核查底稿，核查手段充分。

（三）核查程序

为核查发行人核心产品的知识产权权属是否清晰、衍生专利的商业化安排是否存在纠纷或潜在纠纷，本所履行了如下核查程序：

- 1、查阅公司与专利授权方 JHU 签署的授权许可协议；
- 2、取得了 JHU 就 APL-1202 相关专利权属问题出具的确认函；
- 3、取得了境外律师就发行人与 JHU 签署的境内、外专利授权许可协议出具的法律意见；
- 4、走访国家知识产权局对发行人的境内专利进行查册；
- 5、取得代理机构出具的境外专利查册清单；
- 6、取得发行人已授权和申请中的专利清单台账、专利证书；
- 7、通过公开检索中国裁判文书网、中国及多国专利信息查询网等网站核查发行人与 APL-1202 相关的专利等主要无形资产是否存在纠纷；
- 8、取得发行人所在地法院和仲裁委员会出具的证明、JHU 所在地法院的查册结果、境外子公司法律意见书。

（四）核查意见

综上，本所认为：

1、发行人申请的上述 APL-1202 相关专利归属于发行人独占拥有，产品知识产权权属清晰，发行人与 JHU 关于发行人申请的 APL-1202 相关专利对应产品的商业化安排以及收益分成约定明确，不存在纠纷或潜在纠纷；

2、除取得《JHU 授权许可协议》适用法域的境外律师出具的法律意见外，本所还取得了 JHU 出具的确认函、JHU 所在地法院的查册结果、发行人所在地法院及仲裁机构的证明以及境外子公司法律意见书等多项核查底稿，核查手段充分。

二、《第二轮审核问询函》问题 4 关于合作研发

根据“重大新药创制”科技重大专项（课题名称:1 类新药 APL-1202 片治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床前和临床研究）相关材料，亚虹医药和中国军事医学科学院合作的抗肿瘤药效学研究发现，APL-1202 对肿瘤细胞的生长具有抑制作用，并在动物原位癌模型中显示对泌尿道肿瘤（如膀胱癌和肾癌）明显的抑制效果。

请发行人说明：（1）与中国军事医学科学院合作的基本情况、合作方的主要研发内容、研发成果，APL-1202 的临床前研究是否主要依靠合作方、发行人是否具备自主研发能力，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对中国军事医学科学院是否存在重大依赖；（2）招股书及问询回复中未说明与中国军事医学科学院合作研发事项的原因，相关申报文件是否准确、完整；发行人与 APL-1202 产品自主研发的相关表述是否客观、准确。

请保荐机构、发行人律师对合作研发事项进行核查，并对发行人是否具备自主研发能力、相关专利权属约定是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷等发表明确核查意见。

回复：

根据发行人提供的资料和说明并经本所核查，发行人设立初期（2010 年至 2012 年）曾经委托军事医学科学院放射与辐射医学研究所（以下简称“军科院放射所”）开展 APL-1202 体内外抗肿瘤药效学研究（以下简称“本次合作”“本项研究”或“本项委托研究”）。根据双方签署的有关合同，并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，本次合作为委托研究，军科院放射所为发行人的第三方

研发服务供应商，研究结果和知识产权均归发行人所有，本次合作不属于合作研发。

根据发行人的确认和军科院放射所项目负责人访谈确认，本项委托研究属于 APL-1202 临床前研究中药效学研究的**部分工作，发行人承担了实验方案设计、动物模型建立、实验结果分析等核心工作，军科院放射所作为 CRO 承担了具体的实验操作部分。除此之外，军科院放射所未参与发行人其他的研发活动，APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力。

（一）发行人与中国军事医学科学院合作的基本情况、研发内容和研发成果

1、本项委托研究的基本情况

根据发行人的说明，发行人针对 APL-1202 的作用机制、药效学、毒理学、药理学、转化科学等方面开展了大量临床前研究工作，包括 APL-1202 抗肿瘤活性、新机制、新用途的研究，并按照临床申报的要求开展了药理学、药理学、毒理学等方面的研究和评估。其中，在药效学研究环节，发行人制定 APL-1202 药效学研究方案，出于成本、效率等方面的考虑，并基于行业惯例，将部分实验的具体执行委托 CRO 进行。

据此，2010 年，发行人与军科院放射所签署协议，委托军科院放射所于 2010 年至 2012 年期间开展 APL-1202 体内外抗肿瘤药效学研究的**部分相关实验，合同金额 50 万元。军科院放射所于 2012 年向发行人交付研究成果。

根据双方签署的相关合同，并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，本项研究为委托性研究，不涉及受试物上市后的经济利益，不属于合作研发，研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有，军科院放射所有保密义务，未经发行人同意，军科院放射所不得将有关研究内容以任何方式提供给第三方。

2、本项委托研究的主要内容及研究成果

根据发行人提供的资料和说明，本项委托研究的主要内容、研究成果如下：

序号	研究内容	主要研究成果	发行人分工	军科院放射所分工
1	检测 APL-1202 各暴露浓度对细胞生长的抑制效应	APL-1202 对膀胱癌、肾癌细胞和 HUVEC 细胞有较高的抑制效应，对部分其他类型细胞也有较好的抑制效应。	(1) 确定试验方案、建立动物模型方案；(2) 提供主要实验药品、实验研究经费和有关受试药品资料和前期工作的有关研究资料；(3) 给予实验研究必要的技术指导。	负责具体实验操作：(1) 以人员投入、技术设备和公用消耗等进行实验研究； (2) 出具研究报告。
2	评价 APL-1202 对人癌细胞裸鼠移植瘤生长的影响	APL-1202 对人肾癌细胞的裸鼠移植瘤、对人膀胱癌的裸鼠膀胱移植瘤的生长有较好的抑制效应。		

(二) **APL-1202** 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力，与军科院放射所就相关专利权权属约定清晰，不存在纠纷或潜在纠纷

1、APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力

(1) 发行人自主开展了 **APL-1202** 的临床前研究工作，通过 **CRO** 供应商提高研发工作效率

根据发行人的说明，在 **APL-1202** 的临床前研究过程中，发行人自主开展了作用机制、药理、毒理、药学、转化医学等多方面研究工作，确定了将 **NMIBC** 作为首选临床开发的适应症。

出于成本、效率、合规性等方面的考虑，发行人对研发进行整体设计并主导研发的全进程，自行承担如化合物结构设计与优化及合成、药物作用机制研究、动物模型建立、生物学评价方案设计、药代动力学研究方案设计等关键性工作，同时将非核心的、可替代性的工作委托第三方 **CRO** 公司完成，从而减少公司在

部分研发工作中投入的成本及精力，亦属于行业惯例。

（2）军科院放射所仅作为 CRO 参与 APL-1202 临床前研究中药理学研究之药效学的部分工作，APL-1202 临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形

根据发行人的确认、双方签署的相关合同并经与军科院放射所项目负责人访谈确认，在 APL-1202 临床前研究过程中，军科院放射所仅作为 CRO 参与了 APL-1202 体内外抗肿瘤药效学研究的部分实验工作。在该项研究中，发行人承担实验方案设计、动物模型建立、实验结果分析等核心工作，军科院放射所承担了具体的实验操作部分等非核心、可替代性的工作。

该项委托研究属于发行人就 APL-1202 开展系统性临床前研究中药理学之药效学研究的部分工作，除上述委托研究事项外，军科院放射所未参与发行人 APL-1202 临床前研究的其他环节，未参与发行人的其他研发活动。

（3）发行人作为课题责任单位自主完成“1 类新药 APL-1202 片治疗非肌层浸润性膀胱癌的临床前和临床研究”（简称“15 专项”）的“重大新药创制”项目

根据卫生计生委《新药专项 2015 年事后立项事后补助课题清单》、“15 专项”事后立项事后补助课题支出情况专项审计报告（课题编号“2015ZX09106-008”），发行人为该课题唯一的参加单位及责任单位承担了“15 专项”项目全部研究工作，本课题无协作单位，无对外拨付经费的情况。

根据发行人提供的资料及确认，“15 专项”涉及到 APL-1202 的药效学研究、药学研究等临床前研究工作，发行人完成了考核指标要求的所有研究任务，并获得国家食品药品监督管理局颁发的 APL-1202 的临床试验批件。

在“15 专项”中，发行人始终为所承担的科研项目的唯一责任单位，不存在其他参与单位或人员。相关知识产权和成果归属发行人，均不涉及共有知识产权。发行人在承担项目活动工作中，存在向第三方 CRO 采购研发服务的情形。根据相关协议，相关成果归发行人所有，合同约定明确，权利归属清晰。

（4）发行人具备自主研发能力

根据发行人的说明，发行人构筑了覆盖药物发现及机制研究、临床前开发、药学研究、转化医学研究、中国和全球临床试验、法规与注册申报的完整研发体

系，并构建了包括靶向免疫调节正常化（TIMN）技术平台、前药和精准药物递送（PADD）技术平台、基于片段组合的蛋白降解嵌合体（FASTac）技术平台在内的多个研发技术平台。

在上述核心技术的应用下，在临床前研究领域，发行人进行了广泛的深入研究，开展了大量自主研发工作。发行人利用上述核心技术平台研发形成了目前在研管线中的主要候选药物，并持续利用该等核心技术平台深入探索药物的作用机理并进行药物筛选和评价，为发行人后续开发新的候选药物和形成新的临床管线奠定基础。针对在研药品，公司累计已获得多项发明专利授权。除已授权专利外，发行人还有多项在审查中的发明专利，覆盖新药结构、晶型、制备工艺、用途、制剂配方等。

此外，发行人的各研发负责人员均拥有行业相关的专业背景或拥有多年的行业内工作经验，对于药物的研发工作具备深厚的行业和专业背景知识。

综上，APL-1202 的临床前研究不存在依靠军科院放射所的情形，发行人在核心技术平台及核心管线的研发方面对军科院放射所不存在重大依赖，发行人具备自主研发能力。

2、发行人与军科院放射所就相关专利权权属约定清晰，不存在纠纷或潜在纠纷

根据发行人与军科院放射所签署的相关合同，并经军科院放射所项目负责人访谈确认，本项研究为委托性研究，不涉及受试物上市后的经济利益，本项研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有。

根据发行人和军科院放射所项目负责人访谈确认、发行人所在地法院及仲裁机构的查册结果并经公开信息渠道查询，发行人与军科院放射所不存在纠纷或潜在纠纷。

综上，发行人具备自主研发能力，研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有，与军科院放射所的知识产权权属约定清晰，不存在纠纷或潜在纠纷。

（三）核查程序

为核查发行人与军科院放射所合作事项，发行人是否具备自主研发能力、相关专利权权属约定是否清晰、是否存在纠纷或潜在纠纷，本所履行核查程序如下：

- 1、查阅发行人与军科院放射所签署的委托研究协议、军科院放射所出具的研究报告；
- 2、查阅发行人“15 专项”相关文件；
- 3、与军科院放射所项目负责人访谈，了解双方的业务基本情况、研发内容、研发成果、知识产权约定、是否存在纠纷等事项；
- 4、与发行人管理层访谈，了解公司 APL-1202 临床前研究、核心技术平台及核心管线的研发方面的相关事项；
- 5、取得发行人所在地法院、仲裁委员会出具的证明；
- 6、通过公开检索中国裁判文书网等网站核查发行人与军科院放射所是否存在纠纷。

（四）核查意见

综上，本所认为：

发行人与军科院放射所的合作事项属于委托研究，不属于合作研发，发行人具备自主研发能力；军科院放射所作为发行人CRO供应商，受托研究产生的试验结果和相关知识产权归发行人所有，发行人与军科院放射所关于相关专利权属约定清晰；发行人与军科院放射所不存在纠纷或潜在纠纷。

本补充法律意见书正本三份。

本补充法律意见书仅供本次发行上市之目的使用，任何人不得将其用作任何其他目的。

特此致书！

（此页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于江苏亚虹医药科技股份有限公司首次公开发行股票并在科创板上市之补充法律意见书（二）》之签字页）

北京市嘉源律师事务所



负责人：颜羽

颜羽

经办律师：傅扬远

傅扬远

武成

武成

2021年8月30日