

证券代码：002603 证券简称：以岭药业公告编号：2012-007

## 石家庄以岭药业股份有限公司

### 关于使用超募资金合作开发一类创新药物的公告

本公司及董事会全体成员保证信息披露内容的真实、准确和完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

#### 一、公司募集资金基本情况

经中国证券监督管理委员会（证监许可[2011]1068号）文核准，石家庄以岭药业股份有限公司公开发行人民币普通股（A股）6,500万股，发行价格为每股人民币34.56元，募集资金总额为224,640万元，扣除发行费用后募集资金净额为人民币215,639.40万元。上述资金到位情况已经中勤万信会计师事务所验证，并出具了（2011）中勤验字第07047号《验资报告》。根据公司《首次公开发行A股股票招股说明书》，募集资金投资项目总投资为168,923.71万元，本次公开发行股票超募资金为46,715.69万元。公司已对募集资金采取了专户存储。

#### 二、前次使用超募资金情况

结合公司生产经营情况和公司募集资金使用计划，为了提高募集资金的使用效率，促进公司业务的拓展和提升，改善公司的财务状况，在保证募集资金投资项目的资金需求前提下，2011年11月8日公司召开第四届董事会第十五次会议审议通过了《关于利用部分超募资金永久补充流动资金的议案》，同意公司利用超募资金人民币15,000万元永久补充流动资金。

截止本次公告披露日，公司尚有31,715.69万元超募资金尚未使用。

#### 三、关于使用超募资金合作开发一类创新药物的基本情况

为了丰富公司产品，全面提升企业的综合实力，增强核心竞争力，提高抵御市场风险的能力，经过审慎调研和详细咨询，公司决定分别与广东中科药物研究有限公司、上海先行医药开发有限公司、保定恒新生物制品技术开发有限公司合作开发一类创新药物。

合作项目预计总投资金额为 13,800 万元，公司本次决定以超募资金 9,800 万元支付合作开发项目新药上市前的各阶段研发资金，其余产品上市后的合作费用 4,000 万元待产品上市后公司将以自有资金支付。

各项目计划以超募资金投入情况如下：

单位：人民币万元

序号	项目名称	合作方	合作方式	项目总投资	本次使用超募资金支付
1	苯胺洛芬注射液项目	广东中科药物研究有限公司	委托研究、分期投入、共同开发，发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有	4,800	4,800
2	治疗缺血性心脑血管疾病 XY03 项目			3,800	1,800
3	多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 (XY02) 项目	上海先行医药开发有限公司		1,000	1,000
4	新型双吡啶生物碱类抗肿瘤新药 (XY01) 项目			1,100	1,100
5	抗真菌一类新药 XY04 项目	保定恒新生物制品技术开发有限公司		3,100	1,100
	合计	-	-	13,800	9,800

### (一) 苯胺洛芬注射液项目

公司决定使用超募资金 4,800 万元，与广东中科药物研究有限公司共同开发苯胺洛芬注射液项目。

#### 1、项目简介

苯胺洛芬及苯胺洛芬注射液是由广东中科药物研究有限公司（以下简称“广州中科”）研究开发出的一种非甾体抗炎镇痛药，化学名为 4-联苯乙酸-三羟甲基氨基甲烷、联苯乙酸氨丁三醇，适用于术后、各种癌症、外伤等病症的镇痛与抗炎，属化药 1.1 类新药，于 2010 年已获得了临床批件（临床批件号分别为 2010L03019 和 2010L03020）。已获得 2 项国内专利授权，美国专利已完成第二次答复意见。

#### 2、合作方概况

广东中科药物研究有限公司位于广州市高新技术产业开发区，2008 年通过全国统一的高新技术企业认定，以化学创新药物的研究和开发为主要业务范围，注册资本 500 万元，法定代表人王伟。该公司与本公司无任何关联关系。

### 3、合作方式、投资金额

本项目合作方式为委托研究、分期投入、共同开发，发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有。该项目总投资金额为 4,800 万元。

### 4、项目风险分析

(1) 政策风险：通过临床前药理试验证明该项目具有较好的有效性和安全性，对照美国 2009 年上市新药布洛芬注射液具有一定的优势，项目相关的新化合物专利已经获得授权，从技术层面开看技术转让的风险较小。

(2) 市场竞争风险：该项目属于国际独创的化学创新药物，已列入国家“十二五”重大新药创制专项，并获得 2008 年科技部创新基金、2011 年广东省科技重大专项、2009 年广州市科技支撑计划项目立项，为国家重点扶持和资助的项目，化合物专利已经获得授权，较美国 2009 年上市新药布洛芬注射液具有一定的优势和特点，市场竞争风险较小。

(3) 专利许可风险：与该项目相关的 2 项专利一并转让，不存在专利许可的风险。

(4) 生产风险：该项目的制剂形式为灭菌水溶液，制备简单，质量易控，不需要特殊的技术和设备，依靠专利化合物的保护，没有生产风险。

(5) 市场风险：目前在临床上大多采用中枢镇痛药进行癌症和术后疼痛的治疗，由于术后和癌症疼痛来源于两个方面，一是神经的损伤，二是组织损伤引起的炎症反应，后者将持续至术后较长一段时期，因此单用中枢类镇痛药不能抑制炎症反应的发生，世界卫生组织提倡以镇痛抗炎药为主的治疗方案，然而目前用于静脉注射的抗炎镇痛药很少，美国于 2009 年批准布洛芬注射液上市用于中重度镇痛以减少中枢类镇痛药的用量，该项目较布洛芬注射液比较有一定的优势，据以上分析该项目的市场风险较小。

## （二）治疗缺血性心脑血管疾病 XY03 项目

公司决定与广东中科药物研究有限公司共同开发治疗缺血性心脑血管疾病 XY03 项目。本次使用超募资金 1,800 万元用以支付获得新药证书和生产批件前的研发费用。

### 1、合作方简介

广东中科药物研究有限公司情况介绍见前述“非甾体抗炎镇痛药苯胺洛芬注射液项目”合作方简介。

### 2、项目概况

XY03 为治疗缺血性心脑血管疾病的新化合物，是已经上市药物的体内活性代谢物，可溶于水，适于制备注射剂型。该新化合物实体经过 SciFinder、Derwent 数据库检索为新化合物，国际范围内未见相关的报道，具有较为明确的治疗缺血性心脑血管疾病的作用，并初步判断其药效和安全性较目前一线临床用药具有显著的优势和特点，具备申报国际专利的条件，并有望成为获得国际知识产权新药。

### 3、合作方式、投资金额

本项目合作方式为委托研究、分期投入、共同开发，发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有。

该项目总投资金额为 3,800 万元人民币，其中获得新药证书和生产批件前以超募资金支付 1,800 万元，上市后以自有资金支付 2,000 万元。

### 4、项目风险分析

（1）政策风险：首先通过 SciFinder、Derwent 数据库检索为新化合物，以保证化合物的国际原创性，其次该化合物的工艺研究已基本完成，样品经过药理试验证明较目前的临床一线用药具有较为明显的优势和特点，有效性和安全性方面就目前所掌握的数据来看均优于阳性对照药，预期国际、国内专利可以获得授权，技术风险在于将目前的样品纯度提高，进一步进行合成工艺的优化研究，将其以较低的成本实现工业化生产。

（2）市场竞争风险：该项目属于国际独创的化学创新药物，预期将会获得

专利的保护，该化合物较目前临床一线用药具有较为明确的优势和特点，如能够顺利完成临床前研究和临床研究，该产品较对照药具有更强的竞争力。

(3) 专利许可风险：与该项目相关的专利一并转让，不存在专利许可的风险。

(4) 生产风险：该项目的制剂形式为注射剂型，其制剂形式属于一般无菌灌装或冻干工艺，可以实现工业化生产，原料药的纯度和工艺改进仍需进一步的完善，但考虑到该化合物为小分子化合物，全合成，结构较为简单，预期能够实现工业化生产。

(5) 市场风险：在世界范围内，缺血性心脑血管疾病一直是致残率和致死率都很高的疾病，而且 80%以上的脑卒中都是脑缺血性疾病造成的结果。由于缺血性脑卒中的发病机制复杂，严重危害人类健康，因此，寻求理想的脑卒中治疗药物是心脑血管医药领域研究的热点之一，该产品在药效和安全性方面就目前所掌握数据来看较临床一线用药具有明显的优势和特点，如能够顺利完成研究工作并上市的话，将有望成为我国化学创新药物走向国际市场的一个机遇。

### (三) 多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 (XY02) 项目

公司决定使用超募资金 1,000 万元，与上海先行医药开发有限公司（以下简称“上海先行”）共同开发多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 (XY02) 项目。

#### 1、合作方简介

上海先行医药开发有限公司位于上海市张江高科技园区，主要经营范围为药品、医药中间体、植物提取物、保健食品的研发，自有研究成果的转让，医药中间体（除药品）的销售，并提供相关的技术咨询和技术服务。公司注册资本 100 万元，法定代表人为杨惠芳。该公司与本公司无任何关联关系。

#### 2、项目概况

用于恶性肿瘤治疗的第一个作用于 VEGFR、PDGFR 的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂，其治疗窗小毒性较大的不足吸引人们对其进行改造升级，以期获得新一代产品。新一代产品均着眼于提高安全性，降低副作用，消除过强组织蓄积性。

这类产品有可能成为换代产品，具有良好开发前景，如开发成功将产生巨大经济和社会效益。该项目设计了一系列创新化合物，以期解决毒性偏大、组织蓄积性强问题，得到可专利保护新一代多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂。

### 3、市场前景

Sutent（舒尼替尼, sunitinib）是美国辉瑞（Pfizer）公司开发的新型抗癌新药，2007年Sutent销售额达到约6亿美元，2008年已超过10亿美元。目前辉瑞公司正在做Sutent针对5大癌症（肺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、和肠癌）的临床III期试验，有望成为年销售数十亿美元的重磅炸弹药物。Sutent已在中国上市，每床用药金额超过50,000元/床/月。Sutent虽然取得巨大成功，但也存在明显不足，主要表现在：其临床前研究几乎没有治疗窗，临床存在明显剂量限制性毒性，

XY02是对市场一线抗肿瘤药物的仿创型开发，侧重克服现有产品的不足，推出下一代替代产品，如产品开发成功，有可能成为Sutent的换代产品，将产生巨大经济和社会效益。

### 4、项目风险分析

XY02是在目前已上市产品骨架结构基础上进行结构修饰改造而形成的仿创型产品，相对开发风险较小。但是，因为属于创新药研究与开发项目，仍具有一定风险，体现在尚未完全确定药物候选物，需要进行前期筛选和优化。如果未发现理想药物候选物，项目将终止。

仿创型新药开发也会面对较激烈的竞争者，需要密切关注相关研发进展，跟踪专利状况，尽可能提早申请专利。

XY02为双方共同选题、合作开发项目，项目分阶段实施，设立多个控制节点，跟踪评估研发进展，如果未达到设计要求，即终止后续开发，可有效控制风险。

项目前期投入较低，仅占总额的约10%，且基本都用于项目的试验研究，后续支付给上海先行医药开发有限公司的费用则为成果补偿金，是在完成节点目标、取得研究成果后才行支付，没有成功，则并不需要支付。

替尼类药物的开发是目前的一个热点,有可能引起国家食品药品监督管理局的重点关注,没有实质性的技术提升的产品将难以获得最终的批准,因此,政策的因素也是风险之一。

#### 5、合作方式、投资金额

本项目合作方式为委托研究、分期投入、共同开发,发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有。

本项目分三个阶段投资开发,分别是药物候选物发现阶段、新药临床前开发阶段、临床研究及新药申报阶段。其中,公司将承担全部研究所需资金,上海先行以技术支持及技术指导方式参与项目投资。公司需提供或支付上海先行研究开发资金及成果收益补偿,共计人民币 1,000 万元。

#### (四) 新型双咪唑生物碱类抗肿瘤新药 (XY01) 项目

公司决定使用超募资金 1,100 万元,与上海先行医药开发有限公司共同开发新型双咪唑生物碱类抗肿瘤新药 (XY01) 项目。

##### 1、合作方概况:

上海先行医药开发有限公司介绍见前述“多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 (XY02) 项目”合作方简介。

##### 2、项目概况

长春碱类是临床广泛应用的一类抗肿瘤药物,其疗效肯定,特别是长春瑞宾已成为治疗非小细胞肺癌的一线药物,取得巨大成功。但此类药物还是存在选择性差、毒副作用较大的不足,特别是骨髓抑制、神经毒性较明显,有待进一步优化升级,开发具有更高治疗指数的下一代产品。上海先行 HLH 课题组设计了系列新型长春碱类衍生物,通过体内外活性筛选,优选出候选化合物 F-XA7 进行新药临床前开发。

##### 3、市场前景

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的疾病,据世界卫生组织调查表明,全球肿瘤患者比例约占 6.89%,而每年新增肿瘤患者为 1.78%,生存数近 4000 万人。

根据世界卫生组织曾披露的癌症发展趋势预计 2015 年发达国家癌症死亡人数将为 300 万人，发展中国家为 600 万人，全年预计死亡人数达 900 万人。国家卫生部统计资料表明，目前中国恶性肿瘤患病率达到 1.15~1.27%，因恶性肿瘤死亡居全部死因的第二位。据估计目前全国肿瘤患者总数约为 450 万人左右，每年新增肿瘤病人 200 万人，死亡 130 多万人。急需安全有效的抗肿瘤药物进行治疗，以保障人民生命安全及提高肿瘤患者的生活质量。XY01 是对市场一线抗肿瘤药物的仿创型开发，侧重克服现有产品的不足，推出下一代替代产品，目前该类产品的年销售额已超过 10 亿元，新一代药物市场前景广阔。

#### 4、项目风险分析

XY01 生物是在目前已上市产品骨架结构基础上进行结构修饰改造而形成的仿创型产品，相对开发风险较小。但是，因为属于创新药研究与开发项目，仍具有一定风险，体现在尚未完全确定药物候选物，需要进行前期筛选和优化。如果未发现理想药物候选物，项目将终止。

仿创型新药开发也会面对较激烈的竞争者，需要密切关注相关研发进展，跟踪专利状况，尽可能提早申请专利。

XY01 生物为双方共同选题、合作开发项目，项目分阶段实施，设立多个控制节点，跟踪评估研发进展，如果未达到设计要求，即终止后续开发，可有效控制风险。

项目前期投入较低，仅占总额的约 10%，且基本都用于项目的试验研究，后续支付给上海先行医药开发有限公司的费用则为成果补偿金，是在完成节点目标、取得研究成果后才行支付，没有成功，则并不需要支付。

#### 5、合作方式、投资金额

本项目合作方式为委托研究、分期投入、共同开发，发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有。

该项目分三个阶段投资开发，分别是药物候选物发现阶段、新药临床前开发阶段、临床研究及新药申报阶段。其中，公司将承担全部研究所需资金，上海先行以技术支持及技术指导方式参与项目投资。公司需提供或支付上海先行研究开发

资金及成果收益补偿，共计人民币 1,100 万元。

### （五）抗真菌一类新药 XY04 项目

公司决定与保定恒新生物制品技术开发有限公司（以下简称“保定恒新”）共同开发抗真菌一类新药 XY04 项目。本次使用超募资金 1,100 万元用以支付获得新药证书和生产批件前的研发费用。

#### 1、合作方概况

保定恒新生物制品技术开发有限公司位于保定市高新技术产业开发区，经营范围为化学和生物创新药物的研究和开发，注册资本 10 万元，法定代表人为杨博。该公司与本公司无任何关联关系。

#### 2、项目概况

保定恒新 XY04 项目是针对真菌感染开展的结构全新的抗真菌药物研究（属于化学药第 1.1 类新药），预期产品为新型抗真菌药物。该项目研究已进行了 8 年多，化合物是课题组设计合成的、结构全新的系列化合物，相关研究成果已经申报了多项发明专利，包括：国际发明专利（申请号：PCT/CN2010/000471）和国家发明专利（申请号为 200910137455.7 和 200910203152.0），具有自主知识产权。与目前市场畅销的抗真菌药物比较，本专利中的化合物与目前市场广泛适用的达克宁相比，具有更为广泛的抗真菌活性。

#### 3、市场前景

中国的调查表明，真菌感染的发病率达 78%。按照 9.98 亿发病人群，每个患者平均用药金额 61 元，10%的就诊率计算，理论市场容量达 60.9 亿。抗真菌药物在中国医院用药市场销售规模自 2003 年以来一直保持两位数的增长。2009 年增长了 25.33%，销售金额为 34.78 亿元。

目前临床上常用的咪唑类抗真菌药物主要有氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、咪康唑和益康唑。酮康唑等芳乙基环状缩酮类化合物是治疗浅部真菌感染的首选药物，但对血脑屏障的穿透性较差，不适宜用于治疗真菌性脑膜炎；咪康唑口服吸收较差，静脉使用可引起血栓性静脉炎；剩下的药物使用时都有比较严重的副作

用。本专利有更好效果和较小的副作用，产品研究成功以后将会对市场有很大的冲击力。

#### 4、项目风险分析

(1) 政策风险：该项目存在的问题是基于新药不诱导耐药发生的原则，CDE原则上会要求先进行全身抗感染的研究，如先申报局部抗真菌药物，需数据支撑其全身的弱点或生物利用度较低。

(2) 技术转让的风险：通过临床前药理试验证明该项目具有较好的有效性和安全性，从技术层面开看技术转让的风险较小。

(3) 专利许可风险：与该项目相关的 2 项专利一并转让，不存在专利许可的风险。

(4) 生产风险：该项目的制剂形式为膏剂，制备简单，质量易控，不需要特殊的技术和设备，依靠专利化合物的保护，没有生产风险。但原料需要化学合成，本公司没有化学合成药物的生产经验，大生产转移存在一定风险。

(5) 市场风险：目前在临床上大多采用达克宁等治疗皮肤表面真菌。由于真菌的耐药性，达克宁的有效性越来越低。而该类化合物是结构全新的，目前市场上还未见类似结构的化合物使用，因此该项目具有一定的市场竞争优势，达克宁等老产品是其竞争的主要产品。

#### 5、合作方式、投资金额

本项目合作方式为委托研究、分期投入、共同开发。发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有。

该项目总投资金额为 3,100 万元人民币，其中获得新药证书和生产批件前以超募资金支付 1,100 万元，上市后以自有资金支付 2,000 万元。

#### 四、合作项目投资资金支付计划

对于上述五个合作项目，公司将按照最大限度控制创新药物开发投资风险的原则，根据项目进展的不同关键阶段，分期支付合作资金，每个阶段都要进行专家咨询和论证，以确定项目是否继续进行。

上述五个合作项目总投资金额为 13,800 万元，公司决定以超募资金 9,800 万元支付合作开发项目新药上市前的各阶段研发资金，其余产品上市后的合作费用 4,000 万元将以公司自有资金支付。

五个合作项目投资资金支付计划列示如下：

单位：万元

项目 支付金额 阶段	苯胺洛芬 注射液	治疗缺血 性心脑血管 管疾病 XY03	多靶点受 体酪氨酸 激酶抑制 剂 XY02	新型双吡 咪生物碱 类抗肿瘤 新药 XY01	抗真菌一 类新药 XY04	合计	支付资金 来源
一、上市前	4,800	1,800	1,000	1,100	1,100	9,800	超募资金
1、先导化合物		70	50	50	60	230	超募资金
2、候选药物		180	70	70	80	400	超募资金
3、临床前研究		450	380	480	460	1,770	超募资金
4、临床批件	1,200	500	200	200	200	2,300	超募资金
5、一期临床	1,800					1,800	超募资金
6、二期临床	1,100	400	100	100	100	1,800	超募资金
7、三期临床	500	100	100	100	100	900	超募资金
8、生产批件	200	100	100	100	100	600	超募资金
二、上市后		2,000			2,000	4,000	自有资金
总计	4,800	3,800	1,000	1,100	3,100	13,800	-

## 五、对公司的影响

公司对上述项目已进行了较为充分地调研与分析，其风险性较小，且制定了一定的风险防范措施，项目是安全可行的。

合作开发项目可以借助项目合作单位的研发优势，提升公司创新药物研发实力，有利于进一步丰富公司产品线，有助于提高公司未来产品竞争力和盈利能力，符合公司长远发展规划，为公司未来持续稳健发展奠定基础。

## 六、相关审核及批准程序

1、公司第四届董事会第十七次会议审议通过了《关于使用超募资金合作开发一类创新药物的议案》。

2、公司独立董事对此事发表独立意见：同意以超募资金 9,800 万元，采取

委托研究、分期投入、共同开发，发明专利、新药证书和生产批件等项目成果由公司独家拥有的合作方式，分别与广东中科药物研究有限公司、上海先行医药开发有限公司、保定恒新生物制品技术开发有限公司合作开发一类创新药物。

（独立意见内容详见披露于巨潮资讯网的《关于第四届董事会第十七次会议相关议案的独立意见》）

3、公司保荐机构中信证券股份有限公司出具了《关于石家庄以岭药业股份有限公司使用超募资金合作开发一类创新药物的保荐意见》：中信证券对以岭药业使用超募资金合作开发一类创新药物无异议。

（保荐意见内容详见披露于巨潮资讯网的《中信证券关于石家庄以岭药业股份有限公司使用超募资金合作开发一类创新药物的保荐意见》）。

#### **七、备查文件：**

- 1、公司第四届董事会第十七次会议决议；
- 2、独立董事发表的独立意见；
- 3、保荐机构出具的保荐意见。

特此公告。

石家庄以岭药业股份有限公司

董事会

2012年3月1日