北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
法律意见书

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

释 义

除非本法律意见书中另有所说明，下列词语之特定含义如下：

1	发行人、公司或泓博医药	指	上海泓博智源医药股份有限公司
2	泓博有限	指	发行人的前身上海泓博智源医药技术有限公司，于 2016 年 1 月整体变更为泓博医药
3	人民币普通股、A 股	指	在中国境内发行、在中国境内证券交易所上市并以人民币认购和交易的普通股股票
4	本次发行上市、本次发行	指	发行人本次在中国境内首次公开发行人民币普通股股票并在深交所创业板上市
5	子公司	指	纳入发行人合并报表范围内的企业
6	开原泓博	指	泓博智源（开原）药业有限公司，系发行人子公司
7	苏州景泓	指	苏州景泓生物技术有限公司，系发行人子公司
8	发行人持股 5%以上的股东	指	截至本法律意见书出具之日，直接持有发行人 5%以上股份的股东，包括泓博智源（香港）医药技术有限公司、安荣昌、沈阳富邦投资有限责任公司、蒋胜力、北京中富基石投资中心（有限合伙）、鼎泰海富投资管理有限公司、深圳盈运通贰号投资合伙企业（有限合伙）和上海鼎蕴投资管理咨询合伙企业（有限合伙）
9	中国证监会	指	中国证券监督管理委员会
10	深交所	指	深圳证券交易所
11	《公司法》	指	《中华人民共和国公司法》
12	《证券法》	指	《中华人民共和国证券法》
13	《管理办法》	指	《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》

14	《上市规则》	指	《深圳证券交易所创业板股票上市规则》
15	《章程指引》	指	《上市公司章程指引》
16	中国法律法规	指	《公司法》、《证券法》、《管理办法》、《上市规则》、《公开发行证券公司信息披露的编报规则第12号－公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》以及其他截至律师工作报告及法律意见书出具之日中国已经公布并生效的有关法律、行政法规、部门规章以及中国证监会或深交所颁布的其他规范性文件
17	《公司章程》	指	现行有效的《上海泓博智源医药股份有限公司章程》
18	《公司章程（草案）》	指	本次发行上市后适用的《上海泓博智源医药股份有限公司章程（草案）》
19	《招股说明书》	指	发行人为本次发行上市编制的《上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市招股说明书》
20	《发起人协议书》	指	公司发起人于2015年11月14日签署的《上海泓博智源医药股份有限公司发起人协议书》
21	本所	指	北京市嘉源律师事务所
22	律师工作报告	指	本所为本次发行上市出具的《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（嘉源(2021)-01-035）
23	本法律意见书	指	本所为本次发行上市出具的《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（嘉源(2021)-01-034）
24	保荐机构、中信证券	指	中信证券股份有限公司
25	立信	指	立信会计师事务所（特殊普通合伙）

26	《审计报告》	指	立信为本次发行上市出具的《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA10007 号）
27	《内部控制鉴证报告》	指	立信为本次发行上市出具的《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA10011 号）
28	《内部控制自我评价报告》	指	《上海泓博智源医药股份有限公司内部控制自我评价报告（截止 2020 年 9 月 30 日）》
29	中国	指	中华人民共和国，仅为本法律意见书之目的，不包括香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区
30	香港	指	中国香港特别行政区
31	境内	指	中国境内
32	元、万元、亿元	指	除特别注明外，均指人民币元、万元、亿元
33	报告期	指	2017 年度、2018 年度、2019 年度及 2020 年 1-9 月

注：本法律意见书若出现总数与各分项数值之和尾数不符的情况，均为四舍五入原因造成。

目 录

释 义 1

目 录 4

一、 本次发行上市的授权和批准 7

二、 发行人发行股票的主体资格 11

三、 本次发行上市的实质条件 11

四、 发行人的设立 16

五、 发行人的独立性 17

六、 发起人、股东和实际控制人 17

七、 发行人的股本及其演变 17

八、 发行人的业务 18

九、 关联交易与同业竞争 18

十、 发行人的主要财产 19

十一、 发行人的重大债权债务 20

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并 20

十三、 发行人公司章程的制定与修改 20

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 21

十五、 发行人董事、监事、高级管理人员及其变化 21

十六、 发行人的税务 22

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护 22

十八、 发行人募集资金的运用 23

十九、 发行人的业务发展目标 23

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚 23

二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价 24

二十二、 律师认为需要说明的其他问题 24

二十三、 结论意见 24

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书

嘉源(2021)-01-034

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，包括但不限于就本次发行上市出具律师工作报告及法律意见书。

本法律意见书依据中国法律法规的有关规定，按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽责精神出具。

为出具法律意见书及律师工作报告之目的，本所对本次发行上市的相关法律事项进行了调查，查阅了本所认为出具本法律意见书及律师工作报告所需查阅的文件，包括但不限于本次发行上市的授权和批准、发行人发行股票的主体资格、本次发行上市的实质条件、发行人的设立、发行人的独立性、发起人、股东和实际控制人、发行人的股本及其演变、发行人的业务、关联交易与同业竞争、发行人的主要财产、发行人的重大债权债务、发行人重大资产变化及收购兼并、发行人公司章程的制定与修改、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作、发行人董事、监事、高级管理人员及其变化、发行人的税务、发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护、发行人募集资金的运用、发行人的业务发展目标、诉讼、仲裁或行政处罚、发行人《招股说明书》法律风险的评价等方面的有关记录、资料和证明，以及有关中国法律法规，并就有关事项向董事会成员及高级管理人员作了询问并进行了必要的讨论。

在前述调查过程中，本所得到发行人如下保证：发行人已提供了本所认为出具本法律意见书及律师工作报告必需的、真实、准确、完整的原始书面材料、副本材料或口头证言，不存在任何遗漏或隐瞒；其所提供的所有文件及所述事实均为真实、准确和完整；发行人所提供的文件及文件上的签名和印章均是真实的；发行人所提供的副本材料或复印件与原件完全一致。

本所依据本法律意见书及律师工作报告出具之日以前已经发生或存在的事实及中国法律法规，并基于对有关事实的了解和对中国法律法规的理解发表法律意见。

在本所进行合理核查的基础上，对于出具本法律意见书及律师工作报告至关重要而又无法得到独立的证据支持的事实，或者基于本所专业无法作出核查及判断的重要事实，本所依赖政府有关部门、公司、公司股东、公司雇员或者其他有关方出具的证明文件作出判断，并出具相关意见。

本所仅就与本次发行上市有关的法律问题发表意见，并不对有关审计、资产评估、投资决策等发表意见。本所在本法律意见书及律师工作报告中对有关会计报表、审计报告和评估报告中某些数据和结论的引述，不表明本所对这些数据、结论的真实性和准确性作出任何明示或暗示的保证。对本次发行上市所涉及的财务数据、投资分析等专业事项，本所未被授权、亦无权发表任何评论。

本所及本所经办律师依据《证券法》、《律师事务所从事证券法律业务管理办法》、《律师事务所证券法律业务执业规则》和《公开发行证券公司信息披露的编报规则第 12 号－公开发行证券的法律意见书和律师工作报告》等规定及本法律意见书及律师工作报告出具之日以前已经发生或者存在的事实，严格履行了法定职责，遵循了勤勉尽责和诚实信用原则，进行了充分的核查验证，保证本法律意见书及律师工作报告所认定的事实真实、准确、完整，所发表的结论性意见合法、准确，不存在虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并承担相应法律责任。

根据中国证监会于 2007 年 11 月 20 日发布的关于印发《<律师事务所从事证券法律业务管理办法>第十一条有关规定的适用意见——证券期货法律适用意见第 2 号》的通知（证监法律字[2007]14 号）的相关规定，本所仅向发行人为本次发行上市之目的出具法律意见，不得同时向保荐机构及承销商为其履行独立法定职责、勤勉尽职义务或减免法律责任之目的出具任何法律意见。本所同意公司按中国证监会或上交所的审核要求，在其《招股说明书》中部分引用本法律意见书

及律师工作报告的意见及结论，但该引述不应采取任何可能导致对本所意见的理解出现偏差的方式进行，并且就引用部分应取得本所经办律师的审阅确认。

本法律意见书仅供发行人本次发行上市之目的使用，不得用作任何其他目的。本所同意将本法律意见书作为发行人本次发行上市所必备的法定文件，随本次发行上市其他申请材料一起上报，并依法对所出具的法律意见承担责任。

本所作为本次发行上市的专项法律顾问，已按照律师行业公认的业务标准、道德规范和勤勉尽职精神，对本次发行上市及发行人为此提供或披露的资料、文件和有关事实以及所涉及的法律问题进行了合理、必要及可能的核查与验证，并在此基础上出具法律意见如下：

一、 本次发行上市的授权和批准

(一) 董事会的批准

2020年10月10日，发行人召开第二届董事会第七次会议，审议通过了《关于公司首次公开发行人民币普通股（A股）并在创业板上市的议案》、《关于提请股东大会授权董事会全权办理公司首次公开发行人民币普通股（A股）并在创业板上市有关事宜的议案》、《关于公司首次公开发行人民币普通股（A股）募集资金投资项目及其可行性分析的议案》等与本次发行上市相关的议案，并同意将该等议案提交发行人2020年第三次临时股东大会审议。

(二) 股东大会的批准

2020年10月29日，发行人召开2020年第三次临时股东大会，发行人实际出席会议的股东（或股东代表）共12名，代表发行人有表决权股份50,650,847股，占发行人股本总额的87.90%，经出席会议的全体股东一致同意，审议通过了《关于公司首次公开发行人民币普通股（A股）并在创业板上市的议案》、《关于提请股东大会授权董事会全权办理公司首次公开发行人民币普通股（A股）并在创业板上市有关事宜的议案》、《关于公司首次公开发行人民币普通股（A股）募集资金投资项目及其可行性分析的议案》等与本次发行上市相关的议案。

(三) 本次发行上市的方案

根据发行人2020年第三次临时股东大会审议通过的发行方案及相关议案，本次发行上市方案的主要内容如下：

1. 发行股票的种类：本次发行上市的股票种类为中国境内人民币普通股（A股）。

2. 发行股票的面值：本次发行上市的股票每股面值为人民币 1.00 元。

3. 发行股票的数量：本次发行上市全部为公开发行新股，公司原股东在本次发行上市中不公开发售股份。

公司本次拟向社会公开发行不超过 1,925 万股（含 1,925 万股）的人民币普通股（A 股），公开发行股票数量不低于本次发行上市后公司股份总额的 25%。如公司在本次发行上市前发生送股、资本公积转增股本等除权事项，则拟发行的股份数量将作相应调整。

本次发行上市设定超额配售选择权，主承销商行使超额配售选择权而发行的股票为本次发行的一部分，本次发行股票的数量应当根据超额配售选择权的行使结果相应增加，且行使超额配售选择权而发行的股票数量不超过本次发行上市股票数量（不含采用超额配售选择权发行的股票数量）的15%。

本次实际发行的股票数量将根据公司的资金需求、发行时证券市场的具体情况等，由股东大会授权董事会或董事会授权人士根据法律法规的规定、证券监管部门的批准情况和市场情况确定。

4. 发行对象：本次发行上市的发行对象为符合资格的询价对象和在深圳证券交易所开户并持有创业板交易账户的境内自然人、法人等投资者（国家法律、法规禁止购买者除外）或证券监管部门认可的其他投资者。

5. 定价方式：本次发行定价将在充分考虑公司现有股东利益的基础上，遵循市场化原则，根据本次发行时中国证券市场状况，由公司和主承销商根据向符合国家法律法规和证券监管部门规定条件的询价对象的询价结果确定，或届时通过证券监管部门认可的其他方式确定。

6. 发行方式：本次发行采用网下向询价对象配售和向网上资金申购的适格投资者定价发行相结合的方式，或证券监管部门认可的其他发行方式进行（包括但不限于向战略投资者配售股票、直接定价发行），最终的股票发行方式由公司和主承销商协商确定。

7. 战略配售：本次发行可以采用战略配售，战略配售的对象原则上不超过三十五名，公司的高级管理人员与核心员工可以通过设立资产管理计划参与本次发行战略配售，最终是否采用战略配售由公司和主承销商协商确定。

8. 承销方式：本次发行上市由保荐机构（主承销商）以余额包销方式承销。

9. 上市地点：本次发行上市的上市地点为深交所创业板。

10. 费用承担：本次发行上市的保荐费、承销费、律师费、审计及验资费、信息披露费等相关费用由公司承担，在发行新股所募集资金中扣减。

11. 募集资金用途：本次发行上市募集资金在扣除发行费用后，拟用于临床前新药研发基地建设项目和补充流动资金。

12. 决议有效期：本次发行上市决议自提交股东大会审议通过之日起 24 个月内有效。若在此有效期内公司取得中国证监会同意注册本次发行的决定，则本次发行决议有效期自动延长至本次发行完成。

(四) 本次发行上市的授权

根据发行人 2020 年第三次股东大会审议通过的《关于提请股东大会授权董事会全权办理公司首次公开发行人民币普通股（A 股）并在创业板上市有关事宜的议案》，公司股东大会授权董事会全权办理与本次发行上市有关的事项，包括但不限于：

1. 办理本次发行上市的申报事宜及相关程序性工作，包括但不限于向有关政府部门、监管机构和证券交易所、证券登记结算机构办理审批、登记、备案、注册、同意等手续；签署、执行、修改、完成与本次发行上市相关的所有必要的文件（包括但不限于招股意向书、招股说明书、保荐协议、承销协议、上市协议、声明与承诺、各种公告等）；

2. 根据中国证监会、证券交易所的要求和证券市场的实际情况，在股东大会审议通过的发行方案内，具体决定本次发行的发行数量、发行对象、发行价格、定价方式、发行方式、战略配售、超额配售选择权、发行时间等内容；

3. 根据本次发行上市方案的实施情况、市场条件、政策调整以及监管部门的意见或建议，对本次发行的方案具体内容进行必要调整；

4. 在股东大会审议通过的募集资金投资项目的投资总额范围内，决定项目的具体实施方案；由董事会根据公司的实际经营需要，在充分论证募集资金投资项目可行性的基础上，对公司首次公开发行股份募集资金项目的投向及募集资金规模等相关事项进行变更、增减或其他形式的调整；本次发行上市的募集资金到位前，根据项目的实际进度，以自有或自筹资金组织实施项目建设；本次发行上市募集资金到位后，使用募集资金置换前期投入募集资金投资项目的自有资金、银行贷款等间接融资；确定募集资金专项存储账户；签署募集资金监管协议；在本次发行上市完成后具体实施本次募集资金投向；签署在募集资金投资项目实施过程中涉及的重大合同等；

5. 根据本次发行上市方案的实施结果和监管机构的意见或建议，对《公司章程》和有关内部制度的相关条款进行适应性修改，并办理工商注册变更登记和商务主管部门备案等主管登记/备案事宜；

6. 在本次发行完成后，在中国证券登记结算有限责任公司办理股权登记结算等相关事宜，包括但不限于股权托管登记、流通锁定等事宜；

7. 聘请公司本次发行上市的承销保荐机构、法律顾问、审计机构等中介机构，与中介机构协商确定服务费用并签署聘用协议；

8. 在出现不可抗力或其他足以使本次发行计划难以实施、或者虽然实施但会对公司带来极其不利后果之情形，可酌情决定本次发行计划的中止或终止；

9. 办理与本次发行上市有关的恰当和合适的其他全部事宜。

上述授权自股东大会批准之日起 24 个月内有效。若在此有效期内公司取得中国证监会同意为本次发行注册的决定，则本次授权有效期自动延长至本次发行完成。

公司股东大会授权董事会在获得上述授权的前提下，除有关法律、法规及规范性文件以及《公司章程》另有规定外，将上述各项授权转授予公司董事长及董事长所授权之人士行使。

(五) 发行人本次发行上市尚待通过深交所创业板上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

综上，本所认为：

1. 发行人的董事会和股东大会已依据《公司章程》规定的程序作出批准本次发行上市的相关决议，决议的内容合法、有效。

2. 发行人股东大会已授权董事会及其获授权人士全权办理本次发行上市的有关具体事宜，该等授权范围、程序合法有效。

3. 本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

二、 发行人发行股票的主体资格

1. 发行人系由泓博有限整体变更设立的股份有限公司，其持续经营期限超过三年。

2. 发行人依法有效存续，不存在中国法律法规及《公司章程》规定需要终止的情形。

3. 发行人具备申请本次发行上市的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

发行人本次发行上市属于股份有限公司首次向社会公众公开发行人民币普通股股票并在深交所创业板上市交易。经本所经办律师核查，发行人具备《公司法》、《证券法》、《管理办法》、《上市规则》等法律、法规及其他规范性文件规定的申请首次公开发行股票并在深交所创业板上市的实质条件，具体如下：

(一) 本次发行上市符合《公司法》规定的实质条件

1. 根据发行人的工商档案和《公司章程》，发行人的股份采取股票形式，每一股股份的金额相等，符合《公司法》第一百二十五条的规定。

2. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟发行的股票为每股面值 1.00 元的人民币普通股（A 股），本次发行定价将在充分考虑公司现有股东利益的基础上，遵循市场化原则，根据本次发行时中国证券市场状况，由公司和主承销商根据向符合国家法律法规和证券监管部门规定条件的询价对象的询价结果确定，或届时通过证券监管部门认可的其他方式确定。发行人本次发行上市的每一股份的发行条件和价格相同，每一股份具有同等权利，任何认购人所认购股份每股均应当支付相同的价额，且本次发行价格预计不低于本次发行的股票面值，符合《公司法》第一百二十六条、第一百二十七条的规定。

3. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人股东大会已就本次发行股票的种类、发行数量、发行对象、定价方式、发行与上市时间等事项作出决议，并授权董事会及其获授权人士在股东大会审议通过的发行方案内，具体决定本次发行的相关事项，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

(二) 本次发行上市符合《证券法》规定的实质条件

1. 根据发行人与中信证券签署的《上海泓博智源医药股份有限公司（作为发行人）与中信证券股份有限公司（作为保荐机构）关于首次公开发行人民币普通股（A 股）并在创业板上市之保荐协议》，发行人拟聘请具有保荐资格的中信证券担任本次发行上市的保荐机构，符合《证券法》第十条第一款的规定。

2. 根据发行人的《公司章程》、组织结构图及发行人设立后的相关会议文件，并经本所经办律师核查，发行人已依法设立了股东大会、董事会和监事会，并在董事会下设置了战略与投资委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会四个专门委员会，建立了独立董事、董事会秘书制度及董事会专门委员会制度，聘请了总经理、副总经理、财务负责人和董事会秘书等高级管理人员。公司具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责（详见律师工作报告正文“十四、发行人股东大会、董

事会、监事会议事规则及规范运作”），符合《证券法》第十二条第一款第一项的规定。

3. 根据《审计报告》及发行人的书面确认，发行人最近两年连续盈利，具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第二项的规定。

4. 根据《审计报告》，立信认为《审计报告》后附的财务报表在所有重大方面按照企业会计准则的规定编制，公允反映了公司 2017 年 12 月 31 日、2018 年 12 月 31 日、2019 年 12 月 31 日、2020 年 9 月 30 日的合并及母公司财务状况以及 2017 年度、2018 年度、2019 年度、2020 年 1-9 月份的合并及母公司经营成果和现金流量，且立信已针对发行人最近三年财务会计报告出具无保留意见的《审计报告》，符合《证券法》第十二条第一款第三项的规定。

5. 根据相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和发行人实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件、发行人及其控股股东和实际控制人的书面确认，以及本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第四项的规定。

6. 如本部分第（四）节所述，发行人本次发行上市符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条第一款的规定。

(三) 本次发行上市符合《管理办法》规定的实质条件

1. 发行人符合《管理办法》第十条规定的实质条件：

如律师工作报告正文“二、发行人发行股票的主体资格”所述，发行人系由泓博有限按照经审计净资产折股整体变更设立的股份有限公司，是依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司（详见律师工作报告正文“四、发行人的设立”），符合《管理办法》第十条第一款和第二款的规定。

如本部分第（二）节第 2 项所述，发行人具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责（详见律师工作报告正文“十四、发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作”），符合《管理办法》第十条第一款的规定。

2. 根据《审计报告》、《内部控制鉴证报告》、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务专业人士所能够作出的理解和判断，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合《企业会计准则》和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映发行人的财务状况、经营成果和现金流量，且立信已出具标准无保留意见的《审计报告》，符合《管理办法》第十一条第一款的规定。

3. 根据《内部控制鉴证报告》、发行人第二届董事会第八次会议审议通过的《内部控制自我评价报告》、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务、管理专业人士所能够作出的理解和判断，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，且立信已出具无保留结论的《内部控制鉴证报告》，符合《管理办法》第十一条第二款的规定。

4. 根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易（详见律师工作报告正文“五、发行人的独立性”），符合《管理办法》第十二条第一项的规定。

5. 根据《审计报告》、发行人的工商档案、发行人最近两年股东大会、董事会会议文件及发行人和实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近两年主营业务、控制权和管理团队稳定，最近两年主营业务没有发生重大不利变化（详见律师工作报告正文“八、发行人的业务”）；最近两年董事、高级管理人员没有发生重大不利变化（详见律师工作报告正文“十五、发行人董事、监事、高级管理人员及其变化”）；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近两年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷（详见律师工作报告正文“六、发起人、股东和实际控制人”），符合《管理办法》第十二条第二项的规定。

6. 根据《审计报告》、发行人提供的资料及书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项

（详见律师工作报告正文“十、发行人的主要财产”、“十一、发行人的重大债权债务”、“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”），符合《管理办法》第十二条第三项的规定。

7. 根据发行人最新有效的《营业执照》、《公司章程》、《审计报告》及相关政府主管部门出具的证明，发行人的经营范围为“新药及相关生物技术的研究、开发、自有技术转让，提供相关技术服务和咨询（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）”；发行人主要经营药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人实际经营的业务未超出登记的经营范围，发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定（详见律师工作报告正文“八、发行人的业务”和“十七、发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护”），符合国家产业政策，符合《管理办法》第十三条第一款的规定。

8. 根据《审计报告》、相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，最近三年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《管理办法》第十三条第二款的规定。

9. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《管理办法》第十三条第三款的规定。

(四) 本次发行上市符合《上市规则》规定的实质条件

1. 如本部分第（三）节所述，发行人本次发行上市符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第一项的规定。

2. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，发行人本次发行上市后的股本总额不低于 3,000 万元，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第二项的规定。

3. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，股份总数为 5,762.3333 万股；根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟公开发行股票的数量不超过 1,925 万股（含 1,925 万股，未考虑本次发行的超额配售选择权），占发行后股本比例不低于 25%。本次发行上市完成后，发行人公开发行的股份数达到发行人股份总数的 25%以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第三项的规定。

4. 根据《审计报告》及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近一轮融资投后估值约为 18 亿元，预计上市后市值不低于 10 亿元，最近一年（即 2019 年度）经审计的净利润（以扣除非经常性损益前后的孰低者为准）为正且营业收入不低于 1 亿元，符合《上市规则》第 2.1.2 条第二项的规定。

综上，经逐条核查，本所认为：

发行人本次发行上市符合《公司法》、《证券法》、《管理办法》及《上市规则》等规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

四、 发行人的设立

1. 发行人系由泓博有限整体变更设立的股份有限公司。发行人设立的程序、资格、条件、方式等符合当时中国法律法规的规定。

2. 发行人设立过程中所签订的《发起人协议书》符合当时中国法律法规的规定。

3. 发行人在设立过程中履行了必要的审计、评估、验资程序，符合当时中国法律法规的规定。

4. 发行人创立大会暨第一次股东大会的召开程序及会议决议符合当时中国法律法规的规定。

五、 发行人的独立性

1. 发行人资产独立完整，在人员、财务、机构、业务等方面独立于主要股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业。

2. 发行人具有完整的业务系统和直接面向市场独立持续经营的能力。

六、 发起人、股东和实际控制人

1. 发行人的发起人于公司发起设立时均依法存续，具有中国法律法规规定的担任发起人的资格，发行人的发起人数量、设立时发起人的住所和发起人的出资比例均符合有关中国法律法规的规定。

2. 全体发起人已投入发行人的资产产权关系清晰，各发起人将该等资产投入发行人不存在法律障碍，全体发起人投入到发行人的资产的财产权已转移完毕。

3. 截至本法律意见书出具之日，发行人现有 18 名股东均具备现行中国法律法规规定的担任发行人股东的资格。

4. 发行人的实际控制人为 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力，发行人最近两年内实际控制人没有发生变更。

七、 发行人的股本及其演变

1. 发行人及其前身泓博有限均依法设立，并已经履行了必要的法律程序，公司注册资本已足额缴纳。

2. 发行人前身泓博有限的设立及设立后历次股权变动合法、合规、真实、有效。

3. 发行人历次股权变动均履行了必要的法律程序，获得了必要的批准或同意，并依法办理了相应的工商变更登记、商务部门批准、备案或信息报送手续，符合当时中国法律法规的规定。

4. 截至本法律意见书出具之日，发行人现有股东所持发行人股份不存在被冻结、查封、保全、设定质押的情况。

5. 发行人历史沿革中存在股份代持的情形，但该等股份代持已清理完成；截至本法律意见书出具之日，除自然人股东钱祥丰外，发行人其他股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股份代持的情形。

八、 发行人的业务

1. 发行人主营业务为药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产。发行人的经营范围符合中国法律法规的规定，发行人实际从事的业务未超过工商主管部门核准登记的经营范围。

2. 截至本法律意见书出具之日，发行人已根据中国法律法规的规定就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。

3. 发行人不涉及在中国境外设立实体并在境外开展业务的情形。

4. 发行人最近两年的主营业务没有发生过变更，且发行人主营业务突出。

5. 发行人不存在持续经营的实质性法律障碍。

九、 关联交易与同业竞争

1. 发行人报告期内所发生的重大关联交易已经发行人董事会和股东大会确认，并获独立董事认可，该等关联交易没有显失公允，不存在严重损害公司股东权益及公司利益的情形。

2. 发行人制定了关联交易决策程序和管理制度，相关规定合法有效，发行人已采取必要的措施对非关联股东的利益进行保护。发行人的控股股东、实际控制人已就规范和减少关联交易作出了明确的承诺。

3. 发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其

他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，发行人的控股股东、实际控制人已就避免潜在的同业竞争作出了明确的承诺。

4. 发行人已在《招股说明书》中对有关关联交易和潜在同业竞争的承诺或措施进行了充分披露，无重大遗漏或重大隐瞒。

十、 发行人的主要财产

1. 发行人子公司开原泓博共拥有 2 项国有建设用地使用权和 11 项房屋所有权，开原泓博已就前述不动产权取得不动产权证书。

2. 发行人共租赁 4 项房屋用于生产经营，租赁面积合计约 22,848.61 平方米，发行人与出租方就租赁房屋签署的租赁合同合法有效。其中，发行人租赁的 2 项房屋租赁合同未办理租赁备案，但不会对发行人的生产经营造成重大不利影响，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

3. 发行人及其子公司合法拥有并有权使用律师工作报告披露的自有知识产权，并有权使用第三方授权的知识产权。

4. 发行人及其子公司的主要生产经营设备的取得符合中国法律法规的规定。

5. 发行人及其子公司的主要财产系通过购买、申请注册、租赁等方式取得，发行人及其子公司已就其需要办理权属证书的主要自有财产取得相应的权属证书。发行人及其子公司的主要财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

6. 除律师工作报告披露的主要财产受限情形外，律师工作报告披露的发行人及其子公司的主要财产的权利行使无限制，不存在担保或权利受到限制的情况，不存在授权或许可第三方使用的情况。

7. 截至本法律意见书出具之日，发行人共有 2 家境内全资子公司、1 家境内参股企业。发行人的子公司、参股企业不存在法律上需要终止的情形，发行人合法持有子公司、参股企业的股权或财产份额，该等股权或财产份额不存在质押、冻结及设定其他第三方权益的情形。

十一、 发行人的重大债权债务

1. 发行人正在履行且适用中国法律法规的重大合同的内容合法、有效，合同的履行不存在潜在纠纷或重大法律障碍；发行人正在履行且适用境外法律的上述重大合同均为发行人在正常业务活动中签署的业务合同，根据合同相对方及发行人的书面确认，发行人与业务合同相对方在业务合作中未发生争议、纠纷。

2. 发行人不存在报告期内虽已履行完毕、但可能存在潜在纠纷的重大合同。

3. 发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的侵权之债。

4. 除律师工作报告披露的关联交易情况外，报告期内，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与关联方之间不存在互相担保的情况。

5. 律师工作报告所列示的发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

1. 发行人及其前身泓博有限的历次增资扩股和股权转让行为符合当时中国法律法规的规定，并已依法履行有关法律手续。

2. 截至本法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购等行为的计划。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

1. 发行人报告期内的《公司章程》的制定及修改已履行了相关法定程序。

2. 发行人现行有效的《公司章程》的内容符合现行中国法律法规的规定。

3. 发行人根据《公司法》、《证券法》、《章程指引》、《上市规则》及其他相关中国法律法规的规定为本次发行上市制定的《公司章程（草案）》已履行了相关法定程序，内容符合中国法律法规的规定。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

1. 发行人已依法建立了股东大会、董事会和监事会及经理、董事会秘书等规范的法人治理结构并制定了相关制度，具有健全的组织机构。

2. 发行人已制定股东大会、董事会、监事会议事规则，并制定了本次发行上市后适用的议事规则（草案），该等议事规则和议事规则（草案）符合中国法律法规的要求。

3. 发行人报告期内的历次股东大会、董事会、监事会会议召集、召开程序符合当时适用的中国法律法规及《公司章程》的规定。发行人报告期内的历次股东大会、董事会和监事会会议的决议内容及其签署合法、合规、真实、有效。

4. 发行人报告期内的股东大会或董事会的历次授权或重大决策行为合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人董事、监事、高级管理人员及其变化

1. 发行人现任董事、监事及高级管理人员的产生程序及任职资格符合中国法律法规以及《公司章程》的规定。

2. 发行人董事、监事及高级管理人员最近两年的变化已履行了必要的法律程序，符合中国法律法规及《公司章程》的规定。发行人最近两年董事、高级管理人员未发生重大不利变化。

3. 发行人现任独立董事的任职资格符合中国证监会的有关规定，其职权范围未违反中国法律法规的规定。

十六、 发行人的税务

1. 发行人及其子公司已经依法办理税务登记。报告期内，发行人及其子公司执行的主要税种、税率符合中国法律法规的要求。

2. 报告期内，发行人及其子公司享受的税收优惠政策、财政补贴政策合法、合规、真实、有效。

3. 报告期内，发行人子公司苏州景泓存在逾期未缴纳税款的情形，苏州景泓已采取补救措施并积极整改完毕，该等情形不属于重大违法违规行为；除上述情形外，报告期内，发行人及其子公司未受到税务部门作出的重大行政处罚。

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护

1. 报告期内，发行人子公司开原泓博存在 5 项环境保护方面的行政处罚，开原泓博已采取补救措施并积极整改完毕，该等行政处罚不属于开原泓博的重大行政处罚，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍（详见律师工作报告正文“二十、诉讼、仲裁或行政处罚”之“（一）发行人及其子公司涉及重大诉讼、仲裁及行政处罚的情况”）。发行人及其子公司最近三年没有因违反环境保护方面的中国法律法规而受到重大行政处罚的情况。

2. 报告期内，发行人子公司开原泓博存在生产的替格瑞洛中间体等产量超过环境影响报告批复产量（详见律师工作报告正文“十七、发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护”之“（一）环境保护”），但未及时重新报批建设项目的环境影响评价文件的情形；开原泓博已聘请第三方就扩产环评事宜编制环境影响报告，正在履行环境影响评价报批程序，开原泓博上述超产能的情形不构成重大违法违规行为，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

3. 发行人的主要产品符合国家及行业质量标准；报告期内，发行人及其子公司不存在因违反产品质量技术监督管理方面的中国法律法规而受到重大行政处罚的情况。

4. 开原泓博 2017 年度、2018 年度、2019 年度未为员工缴纳住房公积金及发

行人存在部分员工未缴社会保险、住房公积金的情形不属于重大违法行为，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。报告期内，发行人及其子公司不存在因违反社会保险及住房公积金缴纳方面的中国法律法规而受到重大行政处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

1. 发行人本次发行募集资金拟用于临床前新药研发基地建设项目和补充流动资金。发行人本次发行募集资金投资项目已获得发行人 2020 年第三次临时股东大会的批准。

2. 发行人本次发行募集资金有明确的使用方向，且用于发行人的主营业务，本次发行募集资金拟投资的项目符合国家产业政策。

3. 发行人本次发行上市的募投项目“临床前新药研发基地建设项目”实施地点位于上海市浦东新区合庆镇庆达路 315 号 23 幢，发行人拟通过租赁的方式取得前述募投项目实施地点的房屋使用权；截至本法律意见书出具之日，发行人已就前述募投项目取得政府主管部门项目立项备案文件和环评批复文件。

十九、 发行人的业务发展目标

1. 发行人在《招股说明书》中所述的业务发展目标与其主营业务相一致。

2. 发行人在《招股说明书》中所述的业务发展目标符合中国法律法规的规定，不存在潜在的法律风险。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

1. 截至 2020 年 9 月 30 日，发行人及其子公司不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人的生产经营或本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁。

2. 报告期内，发行人子公司开原泓博存在环境保护、安全生产、住建方面的行政处罚，该等行政处罚不属于重大行政处罚，发行人已采取补救措施并积极整改完毕，该等处罚不会对发行人的持续经营产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成实质性法律障碍；报告期内，发行人及其子公司不存在重大行政处罚案件。

3. 截至 2020 年 9 月 30 日，发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；报告期内，发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在重大行政处罚案件。

4. 截至 2020 年 9 月 30 日，发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；报告期内，发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在重大行政处罚案件。

二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价

本所未参与《招股说明书》的制作，但参与了对《招股说明书》的讨论，并对其作了总括性的审阅，对《招股说明书》中引用本法律意见书和律师工作报告的相关内容作了特别审查。

经本所经办律师核查，发行人《招股说明书》不会因引用本法律意见书和律师工作报告的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏引致的法律风险。

二十二、 律师认为需要说明的其他问题

经本所经办律师核查，发行人无其他需要特别说明的问题。

二十三、 结论意见

经本所经办律师对发行人提供的材料及有关事实的审查，本所认为，发行人

本次发行上市的申请，符合《公司法》、《证券法》、《管理办法》及《上市规则》规定的相关条件，本次发行上市尚待通过深交所创业板上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

本法律意见书正本三份。

本法律意见书仅供公司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！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》的签署页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

陈 强

2021 年 3 月 1 日

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
补充法律意见书（一）

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

目 录 **1**

第一部分：关于审核问询的回复 **4**

一、 《审核问询函》问题 1：关于上市标准 4

二、 《审核问询函》问题 2：关于行业情况和竞争力 8

三、 《审核问询函》问题 3：关于核心技术和生产流程 25

四、 《审核问询函》问题 4：关于订单获取方式和经营合法合规性 31

五、 《审核问询函》问题 5：关于发行人股东和历史沿革 65

六、 《审核问询函》问题 6：关于股份代持和对赌条款 83

七、 《审核问询函》问题 7：关于控股股东和实际控制人 95

八、 《审核问询函》问题 8：关于股权激励 103

九、 《审核问询函》问题 9：关于独立性 116

十、 《审核问询函》问题 10：关于员工 122

十一、 《审核问询函》问题 11：关于知识产权 126

十二、 《审核问询函》问题 12：关于生产设备、土地和房产 130

十三、 《审核问询函》问题 13：关于税收优惠和政府补助 134

十四、 《审核问询函》问题 14：关于募集资金 140

第二部分：关于补充核查期间的补充意见 **143**

一、 本次发行上市的批准和授权 143

二、 发行人本次发行上市的主体资格 143

三、 本次发行上市的实质条件 143

四、 发行人的设立 148
五、 发行人的独立性 148
六、 发起人、股东和实际控制人 148
七、 发行人的股本及演变 149
八、 发行人的业务 150
九、 关联交易及同业竞争 152
十、 发行人的主要财产 155
十一、 发行人的重大债权债务 157
十二、 发行人重大资产变化及收购兼并 163
十三、 发行人公司章程的制定与修改 163
十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 164
十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化 164
十六、 发行人的税务及财政补贴 164
十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护 166
十八、 发行人募集资金的运用 167
十九、 发行人的业务发展目标 167
二十、 诉讼、仲裁或行政处罚 167
二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价 168
二十二、 律师认为需要说明的其他问题 168
二十三、 结论意见 168

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）

嘉源(2021)-01-283

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）-01-035 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源（2021）-01-034 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 4 月 2 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的审核问询函》（审核函[2021]010430 号）（以下简称“《审核问询函》”）。本所律师根据《审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的问题进行了补充核查。同时，根据有关法律法规，发行人委托审计机构对发行人截至 2020 年 12 月 31 日的财务状况进行了审计。为使本所出具的法律意见能够反映发行人在原报告期截止日（即 2020 年 9 月 30 日）至 2020 年 12 月 31 日期间（以下简称“补充核查期间”）的法律事项变化情况，本所针对需要律师补充核查、说明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上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）》（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，除特别说明者外，与其在《律师工作报告》《法律意见书》中的含义相同。本所在《律师工作报告》《法律意见书》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：

第一部分：关于审核问询的回复

一、 《审核问询函》问题 1：关于上市标准

申报材料显示：

（1）发行人选择的上市标准为《深圳证券交易所创业板股票上市规则（2020 年修订）》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”；

（2）公司最近一次融资的投后估值为 183,703.19 万元。公司最近一年扣非净利润为 4,296.67 万元，营业收入为 24,519.97 万元；

（3）参考同行业可比上市公司及行业的市盈率（PE），按照公司 2019 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润 4,296.67 万元计算，假设发行市盈率（PE）在 60-100 倍之间，预计首次公开发行后市值区间约为 25.78-42.97 亿元。

请发行人：

（1）补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露；

（2）补充披露应对发行失败的相关措施与预案，包括但不限于投资者权益保护方案等，并请实际控制人就发行失败后的投资者保护作出相应承诺。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露

发行人本次发行上市选择的上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人所处行业及主营业务及其说明，A 股可比同行业上市公司为康龙化成、美迪西、药石科技、凯莱英和皓元医药，可比上市公司及行业市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）情况如下：

可比公司	市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）
康龙化成	140.53
美迪西	151.14
药石科技	135.26
凯莱英	117.34
可比公司中位值	**137.90**
可比公司平均值	**136.07**
行业中位值	**138.60**
行业平均值	**130.64**

注 1：①以上数据来自 Wind 资讯，扣非后的市盈率（TTM）=总市值/前推 12 个月扣除非经常性损益后的净利润，数据截至 2021 年 4 月 30 日；②行业的数据选择为中证指数行业分类中的制药与生物科技服务，剔除 PE 为负和高于 500 倍的异常值后的中位数和平均数。

注 2：皓元医药在 2021 年 4 月 30 日前未发行上市。

按照中证指数行业分类以及本次发行所选板块首发市盈率计算：中证指数行业分类中医药生物包括生物科技、制药和制药与生物科技服务。其中制药与生物科技服务类别中，2019 年以来至 2021 年 4 月底，IPO 发行 4 家，平均首发市盈率为 67.86 倍。中证指数行业分类中医药生物类别中，从 2020 年 9 月（创业板注册制实施后）到 2021 年 4 月底，剔除未盈利企业后，IPO 发行 17 家，平均首发市盈率为 56.07 倍；创业板从 2020 年 9 月到 2021 年 4 月底，IPO 发行 100 家，平均首发市盈率为 30.73 倍。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），公司 2020 年营业收入为 28,298.96 万元，不低于 1 亿元，且 2020 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润为 4,462.31 万元。根据以上同行业可比公司截至 2021 年 4 月 30 日市盈率（PE）及相关行业发行市盈率信息，假设发行市盈率（PE）在 30 至 80 倍之间，计算市值分别如下：

单位：亿元

预计市盈率	预计市值
30	13.39

预计市盈率	预计市值
40	17.85
50	22.31
60	26.77
70	31.24
80	35.70

基于上述测算，发行人符合《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的上市标准，“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人本次发行上市选择的具体上市标准为预计市值不低于 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元。发行人最近一年扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润为 4,462.31 万元，营业收入为 28,298.96 万元，最近一轮股权转让整体估值为 18.37 亿元。发行人的预计市值建立在 2020 年业绩及公开市场投资者对于同行业公司市场估值水平基础上。若公司经营业绩出现下滑，或同行业公司市场估值水平出现较大变动，可能存在公司发行后市值无法满足《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的第二套上市标准中“预计市值不低于人民币 10 亿元”，从而导致发行失败的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对上述发行失败的风险作出了进一步分析和披露。

（二） 补充披露应对发行失败的相关措施与预案，包括但不限于投资者权益保护方案等，并请实际控制人就发行失败后的投资者保护作出相应承诺

1、应对发行失败的相关措施与预案

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，针对发行失败的可能性，发行人制定的相关措施与预案如下：

（1）在中国证监会作出注册决定后至股票上市交易前，如公司发生重大事项，可能导致其不符合发行条件、上市条件或者信息披露要求的，公司应当暂停发行；已经发行的，暂缓上市。

（2）在初步询价结束后，公司预计发行后总市值不满足在招股说明书中明确选择的上市标准的，应当根据《深圳证券交易所创业板首次公开发行证券发行

与承销业务实施细则》的相关规定中止发行。中止发行后，在中国证监会同意注册决定的有效期内，且满足会后事项监管要求的前提下，经向深圳证券交易所备案，方可重新启动发行。

（3）如公司因不符合发行条件而被中国证监会撤销注册的，股票尚未发行的，公司应当停止发行；股票已经发行尚未上市的，公司应当按照发行价并加计银行同期存款利息返还给已缴纳股票申购款的投资者。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对上述应对发行失败的相关措施与预案进行了补充披露。

2、实际控制人就发行失败后的投资者保护作出的相应承诺

经本所经办律师核查，发行人实际控制人 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力已就发行失败后的投资者保护作出相应承诺，具体如下：

（1）如发行人依据相关法律法规的要求被中国证监会、深圳证券交易所等监管机构要求暂停发行、中止发行或暂缓上市的，实际控制人承诺立即促使发行人执行相应的措施和预案。如果监管机构另有规定的，从其规定。

（2）如涉及向投资者返还其已缴纳款项及资金利息的，本人将促使发行人履行相应的决策程序并按时足额返还款项。

（三） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 获取发行人同行业可比公司市盈率信息、中证指数医药生物及其细分行业制药与生物科技服务分类的平均发行市盈率信息。

2、 根据上述参考数据，计算发行人发行市盈率区间，并计算发行人的预计发行市值。

3、 取得发行人关于本次发行后预计市值确定标准的书面说明。

4、 取得发行人关于应对发行失败的相关措施与预案的书面说明。

5、 获取发行人实际控制人就发行失败后的投资者保护的承诺。

（四） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人已就发行失败风险进行了相应提示，就发行失败制定了相应的投资者保护措施与应对预案，相应内容已在发行文件中予以公开披露。

2、 发行人实际控制人已就发行失败后的投资者保护作出相应承诺。

二、 《审核问询函》问题 2：关于行业情况和竞争力

申报材料显示：

（1）报告期内，公司药物发现收入占主营业务收入的比例分别为 44.51%、46.47%、38.01%和 47.26%，商业化生产占比分别为 36.79%、33.39%、47.82%和 44.49%，申报材料认定发行人所属行业为“研究和试验发展”；

（2）报告期内，公司销售以境外地区为主，主要销售地区包括印度及美国；

（3）公司是全球主要的替格瑞洛中间体供应商，公司自行研发的心血管类、抗病毒类等药物中间体已经在细分市场占有一定的市场份额；

（4）公司商业化生产主要产品替格瑞洛中间体用于替格瑞洛制剂的生产。目前，替格瑞洛已纳入 2020 年第三批全国药品集中采购，根据中标结果，其价格降幅较大，可能导致公司替格瑞洛中间体国内销售价格下降、毛利率下降；

（5）发行人的竞争优势包括全方位一站式服务优势、小分子药物化学及工艺开发优势、客户优势和人才优势；竞争劣势为国内市场销售占比低、商业化产品品种较少。

请发行人：

（1）补充披露药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等 3 类业务的内在关系及其演变情况；

（2）补充披露公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势；

（3）补充披露海外客户的开拓方式；

（4）补充披露药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度的具体内容，以及对发行人的影响情况；

（5）根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充披露药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等 3 类业务的内在关系及其演变情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人的药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等 3 类业务的内在关系及其演变情况如下：

第一阶段（从 2007 年至 2010 年）：药物发现服务阶段

公司自成立以来长期致力于技术壁垒高、难度大、技术附加值高的小分子药物化学研究服务。凭借创始人及所带领的药物化学团队在创新药发现，特别是药物化学方面的技术优势，为海外众多创新药研发企业提供从苗头化合物到先导化合物研发以及临床候选药物筛选服务，满足其在创新药物发现阶段的化合物设计、优化、合成等方面的研发需求。公司在此期间积累了丰富的研发和实验经验，为后续进行工艺开发奠定了基础。

第二阶段（从 2010 年至 2014 年）：药物发现和工艺研究与开发服务阶段

公司在向客户提供药物发现服务的过程中，逐步建立起合成工艺开发和研究服务体系，为全球医药公司提供一系列药物开发服务，覆盖临床前到新药上市许可申请，包括突破已有合成路径、开拓创新性合成工艺路线、实现从临床前到新药上市许可申请定制优化。公司通过研究与开发低成本、安全、环保、稳健可靠的合成工艺，为实现从公斤级到吨级的中间体及原料药的商业生产奠定基础。

第三阶段（2014 年至今）：药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产阶段

随着公司工艺研发业务的不断发展和成熟，为了不断满足创新药和仿制药客户对于工艺开发及生产的需求，公司通过收购开原泓博，向下游延伸出商业化生产业务。作为创新药 CRO（Contract Research Organization，即合同研究组织）业务的延伸，公司通过其工艺开发优势，围绕国内外客户的创新药定制生产及仿制药自主产品的生产需求搭建中间体和原料药生产平台，承接客户临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产服务以及自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品，以满足国内外市场需求。至此，公司具备了涵盖药物发现、工艺研究与开发及商业化生产的涉及药物研发和生产全阶段的技术平台和服务体系。

药物发现属于药物研发的起始阶段，在筛选和发现先导化合物并最终确定临床候选化合物的同时，研发人员需要开始对工艺进行研究和优化，并根据法规要求，在申请临床研究前完成 CMC（Chemistry, Manufacturing and Controls，化学、生产和控制，主要指新药研发过程中生产工艺、质量研究、稳定性研究等药学研究资料的收集及控制工作）各项研究，且在药物的临床试验阶段，持续的进行工艺开发，为商业化生产做准备。一旦药物进入临床阶段，药物的生产需求会逐步增加，包括根据开发的工艺进行生产以及在确定工艺路线后进行定制生产。此外，在药物获得批准上市后，还需要具备一定生产能力和技术条件的工厂进行大规模商业化生产。公司上述主要业务分属于药物研发的不同阶段，且互有联系，形成满足药物研发不同阶段需求的小分子药物研发和生产一站式服务。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对上述药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等 3 类业务的内在关系及其演变情况进行了补充披露。

（二） 补充披露公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势

1、公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况

（1）药物发现和工艺研究与开发的相关情况

根据发行人的说明，公司主营业务中的药物发现和工艺研究与开发均主要为新药研发提供技术服务，且在新药研发阶段中主要处于临床前阶段。其中，药物发现业务包含为客户提供项目早期调研、靶点选择、新药设计与发现及药物筛选等服务，通过设计、筛选和优化苗头化合物及先导化合物，并进行结构改良及

初步的安全性评估，获得具备知识产权、成药性优异的候选化合物。公司的工艺研究与开发服务包括工艺路线的筛选和验证、结构的鉴定和确证、盐型研究、晶型研究、质量研究、稳定性研究等。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，CRO 服务市场通常包括临床前 CRO 和临床 CRO 两类服务。

根据弗若斯特沙利文的数据，全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%，预期 2024 年将达到 339 亿美元。根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），公司 2019 年药物发现和工艺研究与开发业务收入为 12,653.99 万元，以 2019 年全年平均汇率计算，约为 0.18 亿美元，发行人业务规模相对较小，市场份额占比较低。同行业可比公司中，康龙化成 2019 年实验室服务和 CMC 收入为 328,108.50 万元，按上述汇率折算约为 4.76 亿美元，占全球临床前 CRO 市场的 2.16%。美迪西 2019 年药物发现与药学研究和临床前研究收入为 44,868.49 万元，按上述汇率折算约为 0.65 亿美元，占全球临床前 CRO 市场的 0.30%。

根据弗若斯特沙利文的数据，中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%，预计 2024 年将增长至 84 亿美元。根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），公司 2019 年药物发现和工艺研究与开发业务国内收入约为 0.01 亿美元，业务规模相对较小，市场份额占比较低。同行业可比公司中，康龙化成主营业务以临床前 CRO 业务为主，其 2019 年主营业务国内收入为 47,840.15 万元，按上述汇率折算约为 0.69 亿美元，占国内临床前 CRO 市场的 2.17%。美迪西主营业务均为临床前 CRO 业务，其 2019 年主营业务国内收入为 32,572.88 万元，按上述汇率折算约为 0.47 亿美元，占国内临床前 CRO 市场的 1.48%。（2）公司商业化生产的相关情况

根据发行人的说明，公司商业化生产主要包括自主产品生产和定制化生产，其中自主产品生产的品种主要为替格瑞洛系列中间体，2017 年至 2020 年其收入占公司商业化生产业务比例分别为 40.61%、74.15%、81.68%和 87.33%。替格瑞洛全球化合物专利于 2019 年底到期，在专利到期前各仿制药厂商便开始提前采购原料药中间体以备制剂生产，因此该产品国内外市场需求从 2019 年开始有较大幅度的增加。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，截至目前，尚未有公开披露的关于替格瑞洛系列中间体全球销售数据或中国出口替格瑞洛系列中间体数量的数据。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，中国国内于 2020 年 8 月和 2021 年 2 月分别进行了替格瑞洛片 90mg 规格和 60mg 规格的带量采购。

根据全国第三批药品集中采购中选结果，替格瑞洛片 90mg 集采中标企业为上海汇伦江苏药业有限公司（以下简称“上海汇伦”）、石药集团欧意药业有限公司（以下简称“石药集团欧意药业”）、深圳信立泰药业股份有限公司（以下简称“信立泰”）、南京正大天晴制药有限公司（以下简称“正大天晴”）、浙江海正药业股份有限公司（以下简称“海正药业”）、扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司（以下简称“扬子江”）共计 6 家企业。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司为上海汇伦、石药集团欧意药业、信立泰、正大天晴和扬子江 5 家中选企业的替格瑞洛系列中间体合格供应商。

根据全国第四批药品集中采购中选结果，替格瑞洛片 60mg 集采中标企业为信立泰、正大天晴、海正药业和上海汇伦 4 家企业。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司为信立泰、正大天晴和上海汇伦 3 家中选企业的替格瑞洛系列中间体合格供应商。

根据上述替格瑞洛片 90mg 和 60mg 集采中标结果及发行人的说明，替格瑞洛片中标企业带量采购承诺的首年采购量以及测算中间体需求量如下：

规格	集采承诺首年采购制剂数量（万片）	原料药测算数量（公斤）[注 1]	中间体测算数量（公斤）			
			按原研专利文献单耗测算	按 70%摩尔收率测算	按 60%摩尔收率测算	按 50%摩尔收率测算
90mg	15,924.76	14,332.28	47,153.21	36,312.73	42,364.85	50,837.82
60mg	482.89	289.73	953.22	734.08	856.42	1,027.71
合计	16,407.65	14,622.02	48,106.44	37,046.81	43,221.28	51,865.53
公司产品占比[注 2]	-	-	51.39%	66.73%	57.19%	47.66%

注 1：原料药数量系根据替格瑞洛片相应规格直接计算。

注 2：公司产品销量系按照 2020 年第四季度及 2021 年第一季度向上述企业销售量年化模拟计算替格瑞洛系列中间体全年向上述企业的销售量。

根据发行人的说明，由于上述全国药品集中采购从 2020 第三季度开始招标，2020 年第四季度开始实施，因此按照公司 2020 年第四季度和 2021 年第一季度向上述中标企业销售模拟计算全年销售量为 24,720.00 公斤。按照全国药品第三

批和第四批药品集中采购替格瑞洛片承诺首年采购量，根据原研专利文献、70%摩尔收率、60%摩尔收率和50%摩尔收率测算替格瑞洛中间体市场需求量分别为48,106.44公斤、37,046.81公斤、43,221.28公斤和51,865.53公斤，相应计算公司替格瑞洛系列中间体的市场份额占比分别为51.39%、66.73%、57.19%和47.66%，平均占比为55.74%。

根据国家药品集中采购的方案，中标企业获得的承诺采购量的市场占比约为60%-70%。若按照中标企业获得的承诺采购量的市场占比60%测算，公司替格瑞洛系列中间体国内市场占有率约为33.45%。

根据发行人的说明，由于替格瑞洛片90mg集中采购从2020年8月开始招标，2020年11月以后开始实施；60mg集中采购从2021年2月开始招标，2021年4月开始实施；因此预计2021年集中采购形成的采购量较2020年实际采购量会有较大幅度的提升，公司对上述企业的替格瑞洛系列中间体的供货数量也会较2020年有所增加，发行人的替格瑞洛系列中间体的市场份额有望进一步提升。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对公司3类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况进行了补充披露。

2、结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在3类业务上的竞争优劣势

（1）公司在药物发现和工艺研究与开发业务上的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司药物发现和工艺研究与开发国内外主要竞争对手包括药明康德、康龙化成等大型的业务全面的CRO公司，也包括美迪西等以国内客户为主的中型CRO公司。

经本所经办律师核查药明康德、康龙化成、美迪西招股说明书或年度报告，上述公司披露的可比业务规模、优势业务和技术、核心竞争力以及客户和服务情况如下：

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
药明康德	2020 年中国区实验室服务营业收入为 85.46 亿元，毛利率为 42.06%；小分子新药工艺研发及生产业务营业收入为 52.82 亿元，毛利率为 41.22%。	1、拥有目前全球规模最大、经验最为丰富的小分子化学药研发团队之一，拥有国内规模最大、研发实力最强的工艺研发团队之一； 2、涉及在小分子化合物发现服务、药物分析及测试服务、中国地区细胞和基因治疗产品 CTDMO 服务，构建“一体化、端到端”的新药研发服务平台； 3、公司通过全球 29 个营运基地和分支机构，为来自全球 30 多个国家的超过 4,200 家客户提供服务（活跃客户）。
康龙化成	2020 年药物发现与研究营业收入为 32.63 亿元，毛利率为 42.74%，药物开发与生产营业收入为 18.51 亿元，毛利率为 32.73%。	1、拥有全球范围内在规模上和经验上均处于领先地位的实验室化学服务队伍；CMC（小分子 CDMO）团队在化学合成和生产技术方面重点加强高通量化学反应筛选平台、流体化学技术和生物酶催化技术的应用。在新药发现和生物科学方面，建立并完善了包括基因编码化合物库（DEL）、化学蛋白质组学平台、在体影像技术平台以及 3D 细胞微球及类器官筛选平台等技术平台； 2、拥有贯穿整个新药研发过程和商业化阶段的全面化学技术平台、贯穿新药研发整个阶段的药物代谢动力学研发服务平台、完整的从药物发现到 POC（临床概念验证）一体化平台； 3、在中国、美国、英国拥有 16 家运营实体，超过 11,000 名员工，其中超过 9,800 名研发、生产技术和临床服务人员为全球超过 1,500 家的客户提供服务。
美迪西	2020 年药物发现与药学研究营业收入为 3.55 亿元，毛利率为 37.14%；临床前研究营业收入为 3.11 亿元，毛利率为 45.52%。	1、美迪西是国内较早为国际客户提供临床前动物实验的 CRO 公司之一，国内较早提供结构生物学及化学生物学服务的 CRO 公司之一，也是国内较早提供整套同时符合中国 GLP 和美国 GLP 标准的新药临床研究申报的 CRO 公司之一； 2、建立了集化合物合成、化合物活性筛选、结构生物学、药学研究、药效学评价、药代动力学和毒理学安全性评价为一体，符合国际标准的综合服务技术平台； 3、在免疫肿瘤药物、抗体及抗体药物偶联物研发领域具有相对优势。

1）发行人与药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构的竞争优劣势

根据发行人的说明，相比较药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构，公司药物发现以及工艺研究与开发业务优势如下：

作为新药研发技术服务供应商，公司药物发现服务由于能够提供新药设计思路以及对后续研发中产生的问题提出有效的解决方案，获得了诸多美国生物医药企业的信任并与其进行常年合作。相对于药明康德、康龙化成，虽然公司业务规模、人员、实验室面积相对较小，但是药物发现服务毛利率仍然高于或与上述大型 CRO 可比业务毛利率相当，体现出公司在药物发现业务领域的独特技术优势和议价能力。

公司经过十余年发展，在与国内外众多生物医药公司合作的过程中，逐步积累新药开发的技术和服务经验，形成向国内外中小型生物医药企业提供全方位托管式服务的优势，即公司全程参与客户研发项目，以资深药物化学家、资深药物代谢学家、资深有机合成化学家为核心，建立了完善的新药研发管理团队，并由公司高级新药研发管理人员以及计算机辅助药物设计学家全方位指导项目的进展，通过多部门、多学科资深核心人员的紧密协作，快速分析和解读客户新药研发项目中所产生的数据，及时向客户沟通，并提出切实可行的方案和建议，从而节省客户的时间和成本，提高整个项目的研发效率。

根据发行人的说明，公司药物发现以及工艺研究与开发业务与药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构比较劣势主要体现为：

首先，相比较药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构，公司药物发现和工艺研究与开发收入规模较小，业务覆盖种类亦有限。

其次，公司的药物发现以及工艺研究与开发业务未涉及部分细分业务，如药物安全性评价、药物分析、材料科学/预制剂、制剂开发及生产和分析开发服务等。

最后，由于公司目前药物发现以及工艺研究与开发业务实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目。

2）发行人与中型 CRO 公司美迪西的竞争优劣势

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究与开发业务优势如下：

公司药物发现以及工艺研究与开发业务客户长期以国外客户为主。2017 年至 2020 年上述业务国外客户收入占比分别为 93.12%、93.99%、95.79%和 88.52%。2017 年至 2020 年美迪西全部业务国外客户收入占比分别为 26.38%、26.00%、27.40%和 28.45%。公司药物发现以及工艺研究与开发业务国外客户主要为美国的生物医药企业。生物医药产业是美国高科技产业发展的核心动力之一，目前美国无论在新药研发公司数量，新药研发企业的经验和能力或是在研新药数量方面均处于全球领先地位。公司常年与美国生物医药公司紧密合作，并获得其对公司提供的研发技术服务的认可，体现出公司较强新药研发技术优势和服务能力。

公司药物发现业务由于参与结构设计和优化以及深度构效关系研究，同时提供包括基于计算机辅助的药物设计、全托管式研发等服务项目和模式，相对毛利率较高。2017 年至 2020 年，公司药物发现业务毛利率分别为 47.50%、40.97%、45.02%和 43.85%。2017 年和 2018 年美迪西药物探索业务毛利率分别为 36.79%和 32.92%，2019 年和 2020 年美迪西未单独披露药物探索业务的毛利率，其药物探索与药学研究业务毛利率分别为 36.22%和 37.14%。

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究劣势主要体现为：收入规模以及涉及业务领域少于美迪西。

（2）发行人在商业化生产中的定制化生产业务上的竞争优劣势

1）发行人与凯莱英、药石科技、皓元医药的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查凯莱英、药石科技、皓元医药招股说明书及年度报告，凯莱英、药石科技和皓元医药公开信息披露其可比业务规模、优势业务和技术、核心竞争力以及客户和服务情况如下：

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
凯莱英	2020 年商业化阶段（定制研发生产）收入为 12.23 亿元，毛利率为 45.28%。	1、广泛覆盖新药从临床早期阶段到商业化的 CMC 服务，包括高级中间体、原料药、制剂等的研发和 cGMP 标准规模化生产；主要服务的药物涉及病毒、感染、肿瘤、心血管、神经系统、糖尿病等多个重大疾病治疗领域；截至 2019 年末，公司已经在天津、敦化、阜新、上海建立了多个研发和生产基地，反应釜体积超过 2,300m³； 2、专注于制造技术与工艺的不断创新和优化，掌握连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等国际前沿化学合成技术；

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
		3、凯莱英是国内唯一一家覆盖美国前五大制药公司从临床到商业化 CDMO 服务的公司，并建立了覆盖全球主流制药企业的市场营销网络。
药石科技	2020 年公斤级以上产品销售收入为 8.05 亿元，毛利率为 38.13%。	1、药石科技基于分子砌块领域积累的产品和化学技术能力，继续提供实验室级别分子砌块的同时，逐步建设和加强了药物分子砌块、下游关键中间体、原料药、制剂的工艺研究和开发能力，并通过子公司山东药石和参股公司浙江晖石药业有限公司的生产基地，开展药物分子砌块、关键中间体、原料药和制剂的中试和商业化规模生产； 2、药石科技已经搭建的以连续流化学、固定床技术、生物和化学催化、智能制造为代表的前沿技术能力，已经帮助众多项目解决规模化生产难题、缩短开发生产周期、降低成本。
皓元医药	2020 年分子砌块和工具化合物销售收入为 31,702.53 万元，毛利率为 63.40%；原料药和中间体销售收入为 27,252.12 万元，毛利率为 30.66%。	1、拥有高活性原料药（HPAPI）开发平台、多手性复杂药物技术平台、维生素 D 衍生物药物原料药研发平台、特色靶向药物开发平台、药物固态化学研究技术平台及分子砌块和工具化合物库开发孵化平台等多项拥有自主知识产权的技术平台； 2、目前自主合成的分子砌块和工具化合物已超过 42,000 种，已完成工艺研发并延伸为原料药及中间体的产品超过 100 种，其中 88 个产品已具备产业化基础； 3、分子砌块和工具化合物业务所服务的客户众多，涵盖全球大部分生物医学研究机构及医药公司。

根据发行人的说明，相比较凯莱英和药石科技，虽然公司商业化业务在产能产量、销售规模、涉及产品品种与凯莱英、药石科技等国内 CDMO 和 CMO 业务早期进入者存在一定差异，但是在制造技术与工艺方面，公司同样能够熟练运用连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等国际前沿化学合成技术，目前也正在将连续性反应技术和生物转化技术运用至定制化生产的业务中。

2）发行人与皓元医药的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，替格瑞洛系列中间体也是皓元医药商业化产品之一。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查皓元医药招股说明书及信息披露文件，2019 年和 2020 年公司与皓元医药替格瑞洛中间体产品销售金额、毛利率及客户比较如下：

项目	公司	2020 年	2019 年
销售收入（万元）	皓元医药	2,152.85	1,196.55
	泓博医药[注]	9,944.07	9,649.86
毛利率	皓元医药	29.76%	29.86%
	泓博医药	35.81%	32.30%
客户	皓元医药	海正药业、信立泰	
	泓博医药	Sun Pharmaceutical Industries Ltd、Dr.Reddy's Laboratories Limited、MSN Organics Pvt Ltd、上海汇伦、石药集团、信立泰、正大天晴、扬子江、乐普药业、天宇药业等	

注：上述金额未扣除因退货计提的预计负债。

根据发行人的说明，相比较皓元医药，公司替格瑞洛系列产品销售规模较大，且毛利率高于皓元医药，主要原因为公司开发和生产该产品较早，技术工艺较为成熟，成本具有一定优势，公司是国内外多家替格瑞洛原料药生产企业的合格供应商。根据皓元医药公开披露的信息，皓元医药的替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持。公司可以提供替格瑞洛中间体全部 3 个片段的销售，且在辽宁省开原市拥有生产基地，经过多年的工艺开发，拥有该系列产品较为丰富的生产经验，可以以较低的成本满足国内外药企的需求。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况对 3 类业务上的竞争优劣势进行了补充披露。

（三） 补充披露海外客户的开拓方式

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人海外客户的开拓方式具体如下：

1、泓博医药的海外客户开拓方式

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，泓博医药主要从事药物发现和工艺研究与开发业务。公司设有市场部，负责与国外各大医药公司进行业务联系。此外，公司药物化学部和工艺部负责人也参与国外重要业务的拓展工作。业

务拓展人员对目标客户进行不定期拜访，了解客户需求，并向其展示公司的服务能力及成功案例；同时，对已经有合作的客户，业务拓展人员会根据服务项目的具体情况提供有针对性的拜访营销；此外，公司还通过参加国内外医药行业展会、已有客户介绍的形式扩大影响力以及拓展客户资源。对于海外客户，公司主要由市场部、业务负责人通过参加行业会议、展会等积累市场商务数据，了解合作方的新药研发阶段并主动匹配研发需求；公司还以高效、专业化的服务赢得客户信赖，通过客户之间的口碑传播获得新的客户。

2、开原泓博的海外客户开拓方式

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，开原泓博主营业务是原料药中间体的生产和销售。公司建立了与产品特性相适应的营销模式。公司产品销售包括直接销售和通过贸易销售两种模式；报告期内，通过贸易商销售的产品销售收入占比较小。对于海外客户，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访进行客户接洽。此外，公司还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对其海外客户的开拓方式进行了补充披露。

（四） 补充披露药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度的具体内容，以及对发行人的影响情况

1、药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度的具体内容

（1）《国家组织药品集中采购和使用试点方案》

2019 年 1 月 1 日，国务院办公厅印发了《国家组织药品集中采购和使用试点方案》（以下简称“《集中采购方案》”），通过组织试点地区形成联盟，以联盟地区公立医疗机构为集中采购主体，来探索跨区域联盟集中带量采购。《集中采购方案》提出，选择北京、天津、上海等 11 个城市，从通过质量和疗效一致性评价的仿制药对应的通用名药品中遴选试点品种，实施国家组织药品集中采购和使用试点制度，完善药品集中采购机制和以市场为主导的药品价格形成机制。

（2）《关于国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围的实施意见》

2019 年 9 月 25 日，国家医保局等 9 部门联合下发《关于国家组织药品集中采购和使用试点扩大区域范围的实施意见》，组织试点城市和先行跟进试点的省份之外 25 省（区）和新疆建设兵团形成联盟，开展跨区域联盟集中带量采购。

在总结评估“4+7”试点的基础上，进一步完善政策，促进医药市场有序竞争和健康发展。具体措施包括：一是带量采购，以量换价。按照联盟地区所有公立医疗机构、军队医疗机构和自愿参加的社会办医保定点医药机构药品用量年度药品总用量的 50%-70%估算采购总量，进行带量采购，以量换价，形成采购价格，相关医药机构或其代表与中选企业签订带量购销合同。二是招采合一，保证使用。联盟地区各相关医疗机构优先使用中选药品，并根据带量购销合同约定，在协议期内完成合同用量。三是质量优先，保障供应。中选企业是保障质量和供应的第一责任人，相关部门加强全链条质量监管以及生产和库存监测，确保药品质量和供应。四是保证回款，降低交易成本。医疗机构作为药款结算第一责任人，应按合同规定与企业及时结算，减轻药企交易成本。严查医疗机构不按时结算药款问题。

（3）《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》

2021 年 1 月 28 日，国务院办公厅发布了《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》，对下一步药品集中带量采购常态化、制度化做出重要部署，从明确覆盖范围、完善采购规则、强化保障措施、完善配套政策等七大方面着手，共计 20 条措施，其中对于药品范围，要求按照保基本、保临床的原则，重点将基本医保药品目录内用量大、采购金额高的药品纳入采购范围，逐步覆盖国内上市的临床必需、质量可靠的各类药品，做到应采尽采。对通过（含视同通过，下同）仿制药质量和疗效一致性评价的药品优先纳入采购范围。符合条件的药品达到一定数量或金额，即启动集中带量采购。积极探索“孤儿药”、短缺药的适宜采购方式，促进供应稳定；对于企业范围，要求已取得集中带量采购范围内药品注册证书的上市许可持有人（药品上市许可持有人为境外企业的，由其依照《中华人民共和国药品管理法》指定履行药品上市许可持有人义务的中国境内的企业法人），在质量标准、生产能力、供应稳定性等方面达到集中带量采购要求的，原则上均可参加。参加集中带量采购的企业应对药品质量和供应保障作出承诺；对于医疗机构范围，要求所有公立医疗机构（含军队医疗机构）均应参加药品集中带量采购，医保定点社会办医疗机构和定点药店按照定点协议管理的要求参照执行。

（4）《关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》

2017 年 11 月 23 日，原国家食品药品监管总局发布了《关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》（2017 年第 146 号），公告要求，自公告发布之日起，各级食品药品监督管理部门不再单独受理原料药、药用辅料和药包材注册申请，国家食品药品监督管理总局药品审评中心（以下简称“药审中心”）建立原料药、药用辅料和药包材登记平台（以下简称“登记平台”）与数据库，

有关企业或者单位可通过登记平台按本公告要求提交原料药、药用辅料和药包材登记资料，获得原料药、药用辅料和药包材登记号，待关联药品制剂提出注册申请后一并审评；药品制剂申请人可选用已有登记号的原料药、药用辅料和药包材进行研究，提出上市申请或者变更原料药、药用辅料和药包材申请。药品制剂与原料药、药用辅料和药包材不是同一申请人的，药品制剂申请人应当在申报资料中提供原料药、药用辅料和药包材上市许可持有人或者企业的授权使用书；药品制剂申请人应当对选用原料药、药用辅料和药包材的质量负责，充分研究和评估原料药、药用辅料和药包材变更对其产品质量的影响，按照国家食品药品监督管理总局有关规定和相关指导原则进行研究，按要求提出变更申请或者进行备案。

（5）《关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》

2019 年 7 月 15 日，原国家食品药品监管总局发布《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》，进一步明确原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器（以下简称“原辅包”）与药品制剂关联审评审批和监管有关事宜。公告要求：①原辅包的使用必须符合药用要求，主要是指原辅包的质量、安全及功能应该满足药品制剂的需要。原辅包与药品制剂关联审评审批由原辅包登记人在登记平台上登记，药品制剂注册申请人提交注册申请时与平台登记资料进行关联；因特殊原因无法在平台登记的原辅包，也可在药品制剂注册申请时，由药品制剂注册申请人一并提供原辅包研究资料。②药品制剂注册申请人或药品上市许可持有人对药品质量承担主体责任，根据药品注册管理和上市后生产管理的有关要求，对原辅包供应商质量管理体系进行审计，保证符合药用要求。③原辅包登记人按照登记资料技术要求在平台登记，获得登记号。其中，原料药在登记前应取得相应生产范围的《药品生产许可证》，并按照原食品药品监管总局《关于发布化学药品新注册分类申报资料要求（试行）的通告》（2016 年第 80 号）要求进行登记；④药品制剂注册申请与已登记原辅包进行关联，药品制剂获得批准时，即表明其关联的原辅包通过了技术审评，登记平台标识为“A”；未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的标识为“I”。⑤仿制或进口境内已上市药品制剂所用的原料药，原料药登记人登记后，可进行单独审评审批，通过审评审批的登记状态标识为“A”，未通过审评审批的标识为“I”。审评审批时限和要求按照现行《药品注册管理办法》等有关规定执行。⑥原料药标识为“A”的，表明原料药已通过审评审批。原料药登记人可以在登记平台自行打印批准证明文件、质量标准和标签等，用于办理 GMP 检查、进口通关等。未进行平台登记而与药品制剂注册申报资料一并提交研究资料的原料药，监管部门在药品制剂批准证明文件中标注原料药相关信息，可用于办理原料药 GMP 检查、进口通关等。

（6）《药品注册管理办法》关于原料药的并联审批

根据国家市场监督管理总局 2020 年 1 月 22 日公布且自 2020 年 7 月 1 日起实施的《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号），国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批制度。在审批药品制剂时，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。药品审评中心建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器信息登记平台，对相关登记信息进行公示，供相关申请人或者持有人选择，并在相关药品制剂注册申请审评时关联审评。药品制剂申请人提出药品注册申请，可以直接选用已登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器；选用未登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器的，相关研究资料应当随药品制剂注册申请一并申报。

2、药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度对发行人的影响情况

根据发行人的说明，国家近年来推行的药品集中采购政策对仿制药企业形成较大的成本压力的同时，鼓励具有创新和具有临床价值药品的开发，从而有助于增加国内医药企业对于新药研发技术服务的需求。对于中小型医药研发企业，由于其自身团队人员精简，研发设备有限且更追求效率，通常会选择合同研发外包的方式，将药品研发外包给专业的研发机构，从而加速 CRO 行业的发展。

此外，“带量采购”加剧了市场的竞争，倒逼制药企业进一步降低制造成本，包括降低其原料药和中间体的采购价格，进而影响公司进入药品集中采购品种原料药中间体产品的价格及盈利水平。

根据发行人的说明，国家对于原料药的关联审评审批制度要求原料药生产企业先进行登记注册，获得登记号后，待关联药品制剂提出注册申请后一并审评，且要求药品注册申请人或药品上市许可持有人对药品质量承担主体责任，根据药品注册管理和上市后生产管理的有关要求，对原辅包供应商质量管理体系进行审计，保证符合药用要求。同时，对于仿制或者进口境内已上市药品制剂所用的原料药，原料药登记人登记后，可以进行单独审评审批。此外，制剂企业如变更原料药和药包材供应商，需要按有关技术指导原则和标准就变更对制剂的影响进行评估，并及时按相关要求向药审中心进行备案或提出补充申请。因此，公司原料药完成与申请药品制剂的关联审批后，通常可以保证较为稳定的原料药需求，将有利于公司原料药的生产和销售。与此同时，由于原料药生产企业可以单独进行审评审批，制剂申请企业在药品制剂注册申请时可以选择已完成审批的原料药供

应商进行关联，且在药品上市后可以根据需要增加原料药供应商，也在一定程度上加大了原料药供应商的竞争，将对原料药供应商产品的质量、成本、供货稳定性提出更高的要求。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度对发行人的影响情况进行了补充披露。

（五） 根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策

根据《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）之“2. 分类原则与方法”，当上市公司某类业务的营业收入比重大于或等于 50%，则将其划入该业务相对应的行业。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的确认，公司主要业务包括药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产；其中药物发现和工艺研究与开发属于药物研发技术服务；发行人报告期内收入及相关业务占比情况如下：

单位：万元

项目	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
研发技术服务	16,463.66	12,653.99	8,238.43	8,225.93
主营业务收入	27,850.15	24,250.21	12,368.41	13,014.33
占比	58.18%	51.61%	65.48%	62.75%

注：研发技术服务包括药物发现以及工艺研究与开发业务。

如上表所示，公司药物发现以及工艺研究与开发业务两项业务报告期内收入金额分别为 8,238.43 万元、12,653.99 和 16,463.66 万元，营业收入在主营业务中的占比分别为：65.48%、51.61%和 58.18%，其比重均大于 50%。

根据发行人的说明，发行人根据《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法将所述行业归入行业分类中的“M73 研究和试验发展”行业，公司行业分类准确。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中结合《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法补充披露其行业分类情况。

（六） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 对发行人实际控制人、主要业务负责人进行访谈，了解公司业务内在关系和演变情况；访谈业务负责人、市场部负责人，了解海外客户开拓方式。

2、 查阅、分析公司主要业务所处行业的市场规模，主要竞争对手的招股说明书及年度报告，分析发行人主要竞争对手的业务规模、业务优势、核心竞争力、客户及服务等方面的特点，并与发行人进行比较。

3、 获取2020年第三批和第四批药品集中采购替格瑞洛片的中标企业和中标价格信息。

4、 查阅药品集中采购、原料药关联审评审批相关制度。

5、 查阅《上市公司行业分类指引》（2012 年修订），检查公司行业分类是否准确。

6、 取得发行人就相关事项的专项说明。

（七） 核查结论

经核查，基于本所经办律师作为非财务和业务专业人士的理解和判断，本所认为：

1、 发行人已在《招股说明书》中补充披露主要业务的内在关系和演变情况。

2、 发行人已在《招股说明书》中补充披露3类业务市场占有率情况，并结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况披露3类业务的竞争优劣势。

3、 发行人已在《招股说明书》中补充披露海外客户的开拓方式。

4、 发行人已在《招股说明书》中补充披露原料药集中采购、原料药关联审评审批等近期医药行业重大改革制度的具体内容，以及对发行人的影响情况。

5、 根据《上市公司行业分类指引》(2012年修订)，公司行业分类准确。

三、 《审核问询函》问题3：关于核心技术和生产流程

申报材料显示：

（1）公司原料药中间体的生产模式分为自主产品生产及定制生产；

（2）公司有药物发现平台、工艺开发平台和原料药生产平台3个业务平台，对应有机杂环骨架构建技术等核心技术；

（3）公司CRO业务根据合同的约定，主要核心技术形成的专利均为客户所有。

请发行人补充披露：

（1）药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式，服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况，是否存在相关纠纷或潜在纠纷；

（2）报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况；

（3）核心技术是否均为自主研发，是否为行业内通用技术；

（4）公司CRO业务合同约定主要核心技术形成专利均为客户所有的原因和合理性，是否符合行业惯例。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式，服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况，是否存在相关纠纷或潜在纠纷

1、药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人药物发现以及工艺研究与开发服务按照服务结算模式不同，其服务成果如下：

药物发现业务中FTE（Full Time Equivalent，全职人力工时，也称相当全时工作量，是对从事科技活动人员投入量的一种测算方法。按客户要求，在一定服务期间内，配置不同级别的研发人员提供服务。按工时计费模式，即依据与客户约定的研发人员数量、工时和合同约定费率进行收费）结算模式业务的服务成果包括定期的研发成果汇报以及实验记录等；FFS（Fee-For-Service，客户定制服务，

主要以按项目收费的方式进行。客户有明确的服务需求并向公司提交订单，公司针对该订单提供报价、服务并收取相关费用）结算模式业务的服务成果通常为合成的化合物样品及分析数据。

工艺研究与开发业务中，FTE 结算模式业务的服务成果包括研发成果汇报以及实验记录等；FFS 结算模式业务的服务成果通常为技术文件以及样品。

2、服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人药物发现以及工艺研究与开发服务公司根据结算模式的不同，其合同双方分工、责权权利约定具体如下：

（1）FTE 结算模式：

双方分工：客户提出需要研发服务的期限、研究内容、FTE 个数、以及 FTE 的价格。公司根据合同要求，提供相应的研发人员从事研发技术服务并提供工作记录。

1）客户的权利和义务

客户的权利：客户有权利了解研发进度；了解研发过程中存在的问题并与公司共同讨论解决方案；到公司履行合同地点检查技术服务的进展、过程记录、阶段性工作成果等；享有合同项下所有的研发成果。

客户的义务：客户需要按照合同的约定，定期与公司结算并支付技术服务费。

2）公司的权利和义务

公司的权利：公司作为技术服务的提供方，有权按照合同约定收取技术服务费。

公司的义务：公司需要保证研究数据真实、可靠、完整；实验记录及时、清晰、完整；需要提供足够的实验室条件和设备；在提供技术服务的过程中，就客户提出的问题进行讨论和解答；配合客户进行现场检查，并履行相应的保密义务。

（2）FFS 结算模式：

双方分工：客户提出需要研发服务的目的、交付物以及应达到的技术指标。公司根据合同要求，组织相应研发技术服务并提供研发成果。

1）客户的权利和义务

客户的权利：客户有权了解项目进展；了解研发过程中存在的问题并与公司共同讨论解决方案；根据合同约定享有专利所有权；对公司提交的服务成果进行验收。

客户的义务：客户需要按照合同的约定支付技术服务费。

2）公司的权利和义务

公司的权利：公司作为技术服务的提供方，有权按照合同约定收取技术服务费；

公司的义务：根据客户对最终结果的要求拟定具体的实验方案，或者按照客户的要求或初拟的实验方案进行实验，并将实验的结果（一般为化合物或实验报告）在约定的研发周期内提交给客户；在提供技术服务的过程中，就客户提出的问题进行讨论和解答；履行相应的保密义务。

3、服务过程中发行人和客户不存在相关纠纷或潜在纠纷

根据发行人的说明，并经本所经办律师访谈发行人报告期内药物发现、工艺研究与开发服务业务的主要客户，查询中国裁判文书网网站、信用中国网站、企业信用信息公示系统网站、发行人所在地人民法院网站、企查查、天眼查等第三方网站的公开信息，报告期内，公司与药物发现、工艺研究与开发服务业务的主要客户均签订业务合同，并按照合同提供研发技术服务，履行相应的权利和义务，发行人与客户不存在关于服务成果、分工、权责划分相关的纠纷。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式、服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况以及纠纷情况进行了补充披露。

（二） 报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，公司商业化生产业务中原料药中间体自主产品生产和定制生产金额和占比情况如下：

单位：万元

项目	2020 年		2019 年		2018 年		2017 年	
	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）
自主产品生产	10,835.48	95.16	11,237.49	96.91	3,808.50	92.22	4,647.29	97.05
定制生产	551.01	4.84	358.73	3.09	321.48	7.78	141.12	2.95
商业化生产合计	11,386.49	100.00	11,596.22	100.00	4,129.98	100.00	4,788.41	100.00

公司定制生产产品主要包括按照客户提供或者自行开发的工艺路线，为客户定制生产的产品。报告期内，该部分业务整体呈上升趋势。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况进行了补充披露。

（三） 核心技术是否均为自主研发，是否为行业内通用技术

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，公司的核心技术涉及创新药物分子设计、药物分子筛选、现代合成技术、原料药生产工艺、绿色化学等，其主要技术来源均为通用技术。公司通常依据自身的开发经验和技术积累，形成对通用技术的优化方案，并将这些优化和改进的技术工具应用到新药发现、工艺开发和生产过程中去，以达到客户要求的药物研发和生产的目标，提高药物研发和生产的效率、降低成本。

根据发行人的说明，就现代合成技术而言，现代有机合成化学经过近两百年的发展，已包括理论上所有化合物的合成路线，目前已经成为一个非常成熟的学科，并演变成一种通用技术。但与此同时，合成化学目前在应用过程中也存在着很多瓶颈和挑战，例如如何能够实现高效、精准的合成，涉及包括化学选择性，即考虑合成的成本以及产生的“三废”、非对映选择性和对映选择性，即考虑手性化合物的合成等诸多选择性问题。同时，在合成化学实际应用时还需考虑合成化学的效率，即是否能够真正实现目标分子有效的工业化，能否降低生产的成本。基于此，研发人员需要在合成化学的通用知识和技术上进行优化和改进才能解决大量的实际问题。

根据发行人的说明，就计算机辅助药物设计（CADD）而言，CADD 目前已经发展成为一门完善的学科和业界的通用技术，它大大提高了药物开发的效率。在进行先导化合物的设计时，通常会采用多种 CADD 技术方法，如通过定量构效方法、药效团模型方法或者基于受体结构的药物分子设计方法等。其中，基于

受体结构的药物分子设计既可以从蛋白质结构出发用基于分子对接的数据库搜索方法进行先导化合物的寻找，也可以从复合物的相互作用信息，得到药效团模型，进而从药效团模型出发进行药物设计，还可以从蛋白质结构出发，用片断生长的方法进行全新药物分子的设计即从头设计方法。因此，只有基于 CADD 这门通用技术，进行改进和优化才能满足大量的实际新药项目的研发需求。

综上，公司所拥有的核心技术的基础虽然都是业内已公开的通用技术，但通用技术无法直接应用到新药研发项目中去，需要研发人员依据自身的经验以及认知，对这些通用技术进行优化和改进。这些优化和改进是基于公司大量已研和在研项目，长期实践并且总结得到的，且可以应用在实际研发项目中，并不能简单的从通用技术中直接得来，故作为公司的核心技术。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对核心技术的自主研发情况进行了补充披露。

（四） 公司 CRO 业务合同约定主要核心技术形成专利均为客户所有的原因和合理性，是否符合行业惯例

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司作为技术服务提供商，会与客户在合同中约定提供服务过程中形成的技术成果和知识产权的归属。公司的药物发现以及工艺研究与开发业务中，合同通常详细约定客户研发的目的、内容，要求的时间、提交的成果以及专利的归属等双方的权利和义务。由于 CRO 公司完全是根据客户的要求，通过运用各项技术完成客户交付的研发任务，且客户全程了解并主导研发进度和过程，因此双方通常在合同中约定，客户完全享有服务提供方在履行合同中形成的知识产权。

经本所经办律师核查药明康德、康龙化成、美迪西招股说明书，发行人同行业 CRO 公司业务合同约定主要核心技术形成专利均为客户所有的情况如下：

公司名称	关于知识产权归属的披露情况
药明康德	发行人在为客户提供 CRO 服务时，所有工作成果是客户的独有财产，客户完全拥有该等工作成果的任何和所有知识产权，包括所有专利、著作权、商标和商业秘密，以及该等工作成果体现或附带的任何想法、概念、设计、发明和表述的其他专有权利。
康龙化成	发行人作为从事药物发现及 CMC 业务的 CRO 一体化服务供应商，定位于药物研发生产的外包服务，研发成果的知识产权全部归客户所有，因此不会与制药行业客户构成潜在的竞争关系。

公司名称	关于知识产权归属的披露情况
美迪西	公司在向客户提供临床前研究服务的过程中，所形成的相关产品的知识产权均归属于客户，公司严禁将客户的知识产权用于其他客户的相关产品的开发和自有技术的开发。

基于上述，公司 CRO 业务合同与客户约定的关于核心技术专利的归属符合行业惯例。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对 CRO 业务合同约定主要核心技术形成专利的归属情况及合理性进行了补充披露。

（五） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅发行人药物发现、工艺研究与开发的主要合同，了解服务成果的体现方式、服务过程中发行人和客户的分工以及责权划分、对知识产权申请权的约定。

2、 对发行人药物发现、工艺研究与开发主要客户进行访谈，并查询中国裁判文书网网站、信用中国网站、企业信用信息公示系统网站、发行人所在地人民法院网站、企查查、天眼查等第三方网站的公开信息，了解发行人与相关客户是否存在纠纷。

3、 获取发行人商业化生产业务收入明细，计算自主产品及定制生产产品的金额和占比。

4、 对发行人主要业务负责人进行访谈，了解技术是否为行业内通用技术。

5、 查阅药明康德、康龙化成、美迪西招股说明书，了解发行人同行业可比上市公司 CRO 业务合同对知识产权的归属情况的约定。

（六） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人已在《招股说明书》中补充披露药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式，服务过程中发行人和客户的合同对于具体分工、责权利划分情况，不存在相关纠纷或潜在纠纷。

2、 发行人已在《招股说明书》补充披露报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况。

3、 公司核心技术均基于行业内通用技术的优化应用。

4、 公司CRO业务合同对于知识产权归属的约定符合发行人业务模式及行业惯例。

5、 发行人已在《招股说明书》中就上述相关事项进行了补充披露。

四、 《审核问询函》问题4：关于订单获取方式和经营合法合规性

申报材料显示：

（1）公司产品奥拉西坦通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案，公司拥有有效期内的产品在境外注册有5种，其中欧洲适用性证书（CEP）1种，美国DMF备案4种；

（3）开原泓博已获得《排污许可证》，无需取得危险化学品安全使用许可证；

（4）报告期内，开原泓博发生过5起环保处罚以及1起安全生产事故，合计处罚金额为71.24万元；

（5）2019年4月，开原住房和城乡建设局对开原泓博未按照有关规定履行招标投标手续直接委托施工单位，处罚款42,616元，对相关工程因存在未办理施工许可证擅自开工行为处以罚款5,000元，并责令改正，补办有关手续；

（6）报告期内，开原泓博存在生产的替格瑞洛中间体等产量超过环境影响报告批复产量，但未及时重新报批建设项目的环境影响评价文件的情形；

（7）欧盟第2011/62/EU号指令（以下简称62号令）自2013年7月2日起正式实施，要求自62号令正式实施之日起，国别豁免名单之外的原料药出口国（含中国），还需提供出口国药监部门的官方证明，该产品方可进入欧盟市场。

发行人主要销售地为印度、美国和欧盟，招股书未披露印度市场原料药中间体生产销售管理制度。

请发行人补充披露：

（1）原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况，在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况；

（2）除奥拉西坦外，公司其他原料药是否办理相关注册登记，仅有 1 个产品通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案的原因，其他产品的注册登记备案情况；

（3）印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可；

（4）进入欧盟市场的产品获得药监部门官方证明的情况；

（5）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效；

（6）发行人已建、在建、拟建项目是否属于高耗能高排放项目，是否需履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况，是否存在被关停的情况或被关停风险；

（7）是否曾发生环保事故、重大群体性环保事件或受到环保行政处罚，及执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道，生产经营和募投项目是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求；

（8）开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险；

（9）是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及对应执行情况，报告期内公司是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为；

（10）是否存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况，如存在，说明原因和整改情况，是否存在被处罚风险；

（11）发行人客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属是否存在关联关系，是否存在代垫费用或利益输送情形。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况，在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况

1、原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况

（1）中国原料药注册登记相关制度和要求

2017 年 12 月，原国家食品药品监督管理总局发布《国家食品药品监督管理总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》（食品药品监管总局公告 2017 年第 146 号），自公告发布之日起，各级食品药品监督管理部门不再单独受理原料药注册申请，国家食品药品监督管理总局药品审评中心（以下简称“药审中心”）建立原料药、药用辅料和药包材登记平台（以下简称“登记平台”）与数据库，有关企业或者单位可通过登记平台按要求提交原料药登记资料，药审中心对登记资料进行完整性审查，资料符合要求的，由药审中心进行公示并给出原料药登记号，待关联药品制剂提出注册申请后一并审评。

2019 年 7 月 15 日，国家药品监督管理局公布《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》（2019 年第 56 号），进一步明确原料药、药用辅料、直接接触药品的包装材料和容器与药品制剂关联审评审批和监管的有关事宜。原辅包材料与药品制剂关联审评审批由原辅包登记人在登记平台上登记，药品制剂注册申请人提交注册申请时与平台登记资料进行关联；因特殊原因无法在平台登记的原辅包材料，也可在药品制剂注册申请时，由药品制剂注册申请人一并提供原辅包研究资料。药品制剂注册申请与已登记原辅包进行关联，药品制剂获得批准时，即表明其关联的原辅包通过了技术审评，登记平台标识为“A”；未通过技术审评或尚未与制剂注册进行关联的标识为“I”。仿制或进口境内已上市药品制剂所用的原料药，原料药登记人登记后，可进行单独审评审批。

《中华人民共和国药品管理法（2019 年修订）》明确原料药的关联审评审批制度，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。

根据国家市场监督管理总局 2020 年 1 月 22 日公布且自 2020 年 7 月 1 日起实施的《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第 27 号），国家药品监督管理局建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器关联审评审批

制度。药品审评中心建立化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器信息登记平台，对相关登记信息进行公示，供相关申请人或者持有人选择，并在相关药品制剂注册申请审评时关联审评。药品制剂申请人提出药品注册申请，可以直接选用已登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器；选用未登记的化学原料药、辅料及直接接触药品的包装材料和容器的，相关研究资料应当随药品制剂注册申请一并申报。

经本所经办律师核查国家药品监督管理局药品审评中心网站，基于我国原料药注册登记的上述制度和要求，截至本补充法律意见书出具之日，经与药品制剂一并审评审批，发行人子公司开原泓博获得批准在上市制剂使用的原料药为“奥拉西坦（登记号：Y20170000126）”。报告期内，发行人未在中国国内开展原料药的商业化销售，符合我国原料药注册登记相关制度和要求。

（2）欧洲适用性证书相关制度和要求

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对欧洲适用性证书相关制度和要求进行了补充披露，相关情况如下：

欧洲药典适用性证书（CEP，Certificate of Suitability to Monograph of European Pharmacopoeia，以下简称“CEP 证书”）是欧洲药品质量管理局（EDQM，European Directorate for the Quality of Medicines）针对原料药的药品质量管理文件（DMF）进行审核后向原料药生产厂家颁发的药物适用性证书，用以证明生产厂家所申报的原料药产品符合欧洲药典的标准要求。生产厂家就原料药产品获得 CEP 证书后，绝大部分欧盟成员国和部分非欧盟成员国的药品制剂生产厂家可使用该取得 CEP 证书的原料药。

根据 2007 年 2 月 21 日通过的欧洲议会公共卫生委员会（局部协定）决议 AP-CSP（07）1 号《欧洲药典适用性证书（修订版）》，CEP 证书适用于欧洲药典所收载的原料药及制剂辅料，可由生产厂家直接申请。每一 CEP 证书的申请文件由两名指定评审员审评，CEP 证书直接颁发给申请人。根据 EU DIRECTIVES 2001/83/EC、EU DIRECTIVES 2001/82/EC 的相关规定，欧洲药品质量管理局可以在授予 CEP 证书之前或之后的任何时间决定对申请人进行现场检查，但并非所有生产厂商申请 CEP 证书都需要进行现场检查。一个原料药一旦取得 CEP 证书，即可以用于欧洲药典委员会成员国内的所有药物制剂生产厂家的制剂生产。取得 CEP 证书后，企业可以根据某些成员国的进口要求，向欧盟单个成员国申请 GMP。欧盟法律规定，欧洲药品质量管理局或有关药政管理部门会依据风险大小选定现场检查的地点。

经本所经办律师核查欧洲药品质量管理局网站，基于欧洲适用性证书的上述制度和要求，截至本补充法律意见书出具之日，发行人子公司开原泓博已就其原料药产品 Levocarnitine（即“左卡尼汀”）获得欧洲药品质量管理局授予的 CEP 证书。报告期内，发行人未向欧盟市场出口原料药，符合欧洲适用性证书相关制度和要求。

（3）美国 DMF 备案的相关制度和要求

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对美国 DMF 备案的相关制度和要求进行了补充披露，相关情况如下：

美国 DMF（Drug Master File，DMF）备案系向美国 FDA 提供有关在制造、加工、包装、储存、批发人用药品活动中所使用的生产设施、工艺流程、质量控制及其所用原料、包装材料等详细且保密信息的文件资料，使得在不披露上述文件资料的前提下，使得使用用户可以在向美国 FDA 提交各种药品申请时引用 DMF 备案。美国 DMF 备案并非依据法律法规对申请者提出的强制要求，原料药企业可以自主决定是否申请 DMF 备案。美国 FDA 接收 DMF 备案不代表其同意或不同意 DMF 备案文件的内容。只有当 DMF 备案的使用用户向美国 FDA 进行制剂药品申报时（如药物临床试验申请、新药注册申请、简化新药申请、生物制品注册申请）及其修正或补充后，美国 FDA 才开始审查 DMF 备案文件的技术性内容。

经本所经办律师核查美国 FDA 网站，基于美国 DMF 备案的上述制度和要求，截至本补充法律意见书出具之日，发行人子公司开原泓博已就其原料药及关键中间体产品取得 4 项处于“A”（Active，活跃）的 DMF 备案，包括替格瑞洛（备案编号：34918）、替格瑞洛中间体（备案编号：28110）、替格瑞洛中间体（备案编号：28111）和替格瑞洛中间体（备案编号：28112）。报告期内，发行人未向美国市场销售原料药及关键中间体，符合美国 DMF 备案的相关制度和要求。

根据发行人的说明，截至本补充法律意见书出具之日，发行人主要自主生产的产品为替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体及维帕他韦中间体，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区。公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，无需根据《中华人民共和国药品管理法》的规定就相关产品在中国境内进行原料药注册登记备案。公司向印度和欧洲地区销售关键中间体产品，亦不适用欧洲适用性证书、美国 DMF 备案及印度药品注册的相关制度和要求，无需根据欧洲适用性证书、美国 DMF 备案及印度药品注册的相关制度和要求办理登记或备案。根据发行人的说明，发行人基于未

来产品销售的前瞻性布局，就未来可能在中国境内、欧洲、美国商业化销售的产品相应提交了中国原料药注册登记备案、欧洲适用性证书申请、美国 DMF 备案，并根据我国原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关制度和要求就该等产品取得了相应的注册或备案。

基于上述，截至本补充法律意见书出具之日，发行人现有业务的开展符合我国原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的要求。

2、在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况

经本所经办律师核查，发行人已在招股说明书的原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况，具体如下：

截至报告期末，公司在中国境内通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案情况如下：

序号	品种名称	登记号	登记人	备注	有效期
1	奥拉西坦	Y20170000126	开原泓博	CYHS1200179	长期有效

截至报告期末，公司拥有的有效期内的产品境外注册情况如下：

序号	品种名称	资质类型	编号	持证人	认证地	有效期
1	LEVOCARNITINE	适用性证书（CEP）	R1-CEP-2014-044-Rev-00	开原泓博	欧洲	2025.04.07
2	TICAGRELOR	DMF 备案	34918	开原泓博	美国	长期有效
3	TICAGRELOR INTERMEDIATE（CAS:376608-65-0）	DMF 备案	28110	开原泓博	美国	长期有效
4	TICAGRELOR INTERMEDIATE（CAS:145783-15-9）	DMF 备案	28111	开原泓博	美国	长期有效
5	TICAGRELOR INTERMEDIATE（CAS:376608-71-8）	DMF 备案	28112	开原泓博	美国	长期有效

注：就上表中的 DMF 备案，原料药厂家每年需向美国 FDA 递交一份年报，以保证 DMF 备案处于“A”（Active，活跃）。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求以及发行人符合要求的相关情况进行了补充披露，并在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露了相关登记或备案的有效期情况。

（二） 除奥拉西坦外，公司其他原料药是否办理相关注册登记，仅有 1 个产品通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案的原因，其他产品的注册登记备案情况

经本所经办律师核查国家药品监督管理局药品审评中心网站，截至本补充法律意见书出具之日，除已批准的“奥拉西坦（登记号：Y20170000126）”外，发行人已提交备案申请，尚未通过与制剂共同审评审批的原料药包括“左卡尼汀（登记号：Y20170000309）”、“苯磺酸氨氯地平（登记号：Y20170000530）”和“替格瑞洛（登记号：Y20190021511）”。

根据《中华人民共和国药品管理法》的规定，禁止使用未按照规定审评、审批的原料药生产药品。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人商业化生产业务中，主要商业化产品包括替格瑞洛、帕拉米韦、维帕他韦系列中间体等，发行人无需根据《中华人民共和国药品管理法》的规定就相关产品在中国境内进行原料药注册登记备案。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对原料药注册登记备案的相关情况进行了补充披露。

（三） 印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可

1、印度市场原料药中间体生产销售管理制度

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对印度市场原料药中间体生产销售管理制度的相关情况进行了补充披露，相关情况如下：

就印度市场的原料药生产销售而言，印度卫生和家庭福利部 2001 年 8 月 24 日发布的 GSR.No.604（E）通告规定：外国生产商必须为向印度出口的药品的生产厂房以及向印度出口的药品申请注册证书，外国生产商可委托印度政府认可的印度代理公司办理注册申请；管理条款明确、详细规定了注册证书所需文件，注册证书从发放之日起 3 年内有效。

就印度市场的医药中间体生产销售而言，医药中间体不适用于药品注册、批准的相关规定，一般适用入境化学品的监管规定。印度的化学品监管政策主要是危险化学品监管，以及对炸药、农药等法律法规特别规定的实行进口许可管理的化学品。根据印度市场医药中间体生产销售的管理制度，报告期内，发行人向印度出口的医药中间体产品不属于危险化学品以及实行进口许可管理的化学品。

2、发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可

（1）中国境内开展生产经营所须的资质和许可情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人在中国境内开展的产品销售业务主要为医药中间体的销售。

医药中间体是原料药等化学物质合成工艺过程中的中间产物，之后既可用于合成原料药，也可能用于合成其他化学品或中间体。医药中间体不属于药品，医药中间体的销售不适用我国药品监管的相关法律法规，无需取得《药品生产许可证》《药品经营许可证》或办理 GMP 认证。

（2）中国境外开展生产经营所须的资质和许可情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人在中国境外开展的产品销售业务包括医药中间体的销售和原料药的销售。

发行人的产品实现境外销售，需要根据《中华人民共和国海关报关单位注册登记管理规定》《对外贸易经营者备案登记办法》《出入境检验检疫报检企业管理办法》办理出口业务资质。截至本补充法律意见书出具之日，发行人或其子公司已根据前述法律法规的要求相应取得《中华人民共和国海关报关单位注册登记证书》《对外贸易经营者备案登记表》及《出入境检验检疫报检企业备案表》。

1）医药中间体的境外销售

医药中间体不适用进口地药品注册管理部门关于药品注册和批准的监管规定，而是适用进口国家和地区关于入境化学品的监管规定。由于医药中间体的质量直接影响到最终药品的质量，各原料药及制剂生产厂商均会制订严格的医药中间体采购标准，一般都设有供应商产品质量评测、认证体系，只有在经过严格的审查及现场检查后，才会将供应商列入合格供应商名单。

据此，报告期内，发行人在中国境外开展医药中间体销售业务无需取得特定国家或地区的资质和许可。

2）原料药的境外销售

对于原料药而言，全球医药市场按照药品文件注册要求的不同，大体可分为规范市场和非规范市场。通常，规范市场是指具有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如美国、欧洲、日本、中国等；非规范市场是指一些欠发达的国家或地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。规范市场采购原料药时，要求采购企业和进口国药政部门对供应商进行严格的审查，同时供应商要制作详细、完备的产品规范说明文件，程序繁杂；而非规范市场采购原料药时，对供应商的要求比规范市场低。

就规范市场而言，报告期内，由于相关产品原研厂商的授权专利未全部到期，发行人未向欧盟、美国等规范市场进行原料药销售。就非规范市场而言，报告期内，发行人存在少量向包括孟加拉国、伊朗在内的非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药，报告期各期的销售金额分别为 0 万元、123.69 万元、279.93 万元和 45.31 万元。鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。

基于上述，发行人已取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对印度市场原料药中间体生产销售管理制度进行了补充披露，并披露了发行人取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可情况。

（四） 进入欧盟市场的产品获得药监部门官方证明的情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，公司及子公司仅向欧洲销售医药中间体，未曾向欧盟市场出口原料药，无需就进入欧盟市场的医药中间体产品获得药监部门官方证明。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对进入欧盟市场的产品获得药监部门官方证明的情况进行了补充披露。

（五） 开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效

1、开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况

根据发行人提供的开原泓博环保处罚及安全生产事故的相关资料，并经本所经办律师访谈作出处罚的环保或安全生产主管部门、查阅相关政府部门出具的合规证明文件，报告期内，开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况如下：

（1）2017 年 4 月环保行政处罚之一

2017 年 4 月 30 日，开原市环境保护局作出开环罚[2017]010 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博水污染处理设施未正常运行，违反《中华人民共和国水污染防治法》第二十一条第二款和《中华人民共和国环境保护法》第四十二条第四款的规定，责令开原泓博立即停止违法行为，并作出罚款 384 元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系因水污染处理设施中总排口阀门安装在地下，长时间与水汽接触出现了阀门腐蚀情况，导致了阀门不能正常开闭，环保主管部门认定开原泓博水污染处理设施未正常运行。在受到上述行政处罚后，开原泓博已修复了总排口阀门，重新修缮阀门井，以便操作者及时方便开闭总排口阀门，并要求污水处理站的操作人员定期对阀门进行巡检；通过对中间水池溢流口进行拆除，增加蝶阀、新铺设管线至应急池，解决直排隐患；同时，增设了排水管线至调节池。

（2）2017 年 4 月环保行政处罚之二

2017 年 4 月 30 日，开原市环境保护局作出开环罚[2017]011 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博未按照国家有关规定，在申报登记时弄虚作假，违反其时生效的《中华人民共和国固体废物污染环境防治法》第五十三条第一款的规定，责令开原泓博立即停止违法行为、重新申报有关事项，并作出罚款 10 万元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系开原泓博的废气吸收塔的废液进入污水处理系统，被环保主管部门认定为“未如实向所在地县级以上地方人民政府环境保护行政主管部门申报危险废物的种类、产生量、流向、贮存、处置等有关资料”，属于没有按照相关规定进行危险废物登记和申报。在受到上述行政处罚后，开原泓博已按规定重新对生产过程中废气处理环节产生的废液的种类、数量、流向、贮存、处置情况进行申报登记，并将以上材料报送至开原市环保主管部门。

（3）2017 年 5 月环保行政处罚

2017 年 5 月 6 日，开原市环境保护局作出开环罚[2017]015 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博未采取相应防范措施，造成危险废物流失，违反其时生效的《中华人民共和国固体废物污染环境防治法》第五十五条的规定，责令开原泓博立即停止违法行为，并作出罚款 10 万元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系按照《开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境影响报告书》废气处理环节产生的废液属于危险废物，其主要成分为：水、甲醇、乙醇、丙酮等，部分废液被车间的员工误操作排入了污水处理系统，被环保主管部门认定为未采取相应防范措施造成了危险废物流失。在受到上述行政处罚后，开原泓博对生产车间操作人员重新进行危险废物培训，培训内容包括：危险废物的产生、处置、保存等相关法律法规和标准等；修订危险废物管控制度，建立危险废物管控制度和危险废物接受、处置台账，完善危险废物的产生环节、储存环节、运输环节的标记、标识；危险废物储存间实行双人双锁管理；对各种类危险废物实行分类、分开储存；对液态的危险废物修建围堰和泄漏收集坑，保证危险废物的储存安全；与具有危险废物处置资质的处置单位签订处置协议，所有危险废物均委托给处置单位进行处置。

（4）2018 年 6 月环保行政处罚

2018 年 6 月 12 日，铁岭市环境保护局作出铁市环监罚字[2018]第 5 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博锅炉总排口废气超过大气污染物排放标准，违反其时生效的《中华人民共和国大气污染防治法》第十八条的规定，责令开原泓博加强监管，保证稳定达标排放大气污染物，并作出罚款 20 万元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系开原泓博当时使用的燃煤锅炉在起炉过程中出现了燃料燃烧不充分的情况，煤粉直接进入了尾气系统，尾气中的颗粒物短时间浓度升高，尾气治理设施未能完全将煤粉颗粒物充分吸收、脱除，造成了尾气中颗粒物超标的现象，被环保主管部门认定为废气超过大气污染物排放标准。在受到上述行政处罚后，开原泓博聘请环保专家制定了锅炉改造方案，对锅炉改造项目进行环境影响评价，并在取得环保主管部门的批复后，拆除原有燃煤锅炉和尾气治理设施，新建天然气锅炉，配套软水器、加药装置等，并与当地政府和燃气公司沟通、协调，引入天然气管线并配套天然气调压站等；天然气锅炉建成后，企业组织了环保主管部门和第三方检测单位开展了环保验收工作，并取得了环保主管部门的验收意见。

（5）2018 年 12 月环保行政处罚

2018 年 12 月 3 日，开原市环境保护局作出开环罚[2018]024 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博未依法提交建设项目环境影响评价文件，擅自开工建设，违反其时生效的《中华人民共和国环境影响评价法》第二十二条第一款和第二十五条的规定，责令开原泓博立即停止建设，并作出罚款 1.2 万元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系开原泓博为了有序收集生产车间产生的各类废水，在生产车间外修建了 4 个约 36m³的污水收集池，但在自建水池过程中未按规定提交建设项目环境影响评价文件。在受到上述行政处罚后，开原泓博按照开原市环境保护局的要求，立即停止施工建设，聘请环境保护专家对新建水池进行评估，并编制了环境影响评价报告文件，在取得了环保主管部门的批复后开始施工建设，水池建成后，企业组织了环保主管部门和第三方检测单位开展环保验收工作，并取得了环保主管部门的验收意见。

（6）2018 年 3 月安全生产行政处罚

2018 年 3 月 23 日，开原市安全生产监督管理局作出（开）安监罚[2018]事故-001 号《行政处罚决定书》，认定开原泓博对工作人员组织安全生产教育培训不到位、事故隐患排查治理工作不到位，导致 2017 年 10 月 3 日发生一起一般生产安全事故，造成一人死亡，违反《中华人民共和国安全生产法》第二十五条第一款和第三十八条第一款的规定，对开原泓博作出罚款 30 万元的行政处罚。

开原泓博发生上述行政处罚的原因系开原泓博于 2017 年 10 月发生一起生产安全责任事故，事故发生的直接原因为员工李某违反单位安全生产规章制度，身穿易产生静电毛衣往返反应釜作业，导致发生爆燃，李某死亡；事故发生的间接原因为开原泓博对工作人员进行安全生产教育不到，督促和检查本单位安全生产工作不到位，未及时消除安全生产隐患。在受到上述行政处罚后，开原泓博临时停止了生产活动，对所有员工进行重新培训；购入防爆型对讲机，便于员工沟通；购入并安装静电报警器，在抽料时，将静电报警器与物料连接，及时导除静电；将抽料使用的管线全部更换为导静电软管，便于静电导除；加装惰性气体（氮气）保护装置，抽料时将氮气通入物料容器内，使得物料挥发产生的气体在没有氧气的情况下不具备燃烧、爆炸的条件；聘请安全专家对生产工艺和改造内容进行风险评估。

根据作出上述行政处罚的铁岭市环境保护局、开原市环境保护局和开原市应急管理局分别出具的证明，并经本所经办律师访谈上述政府主管部门的工作人员，确认开原泓博已就上述行政处罚所述事项相应完成了整改。

2、多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效

根据发行人的说明，报告期内，开原泓博多次发生环保违法违规行为主要系环境保护各项制度不够完备，且个别工作人员缺乏足够的环境保护意识。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，在上述环境保护和安全生产行政处罚发生后，发行人进一步建立健全了与环境保护、安全生产相关的内部控制制度，主要包括：

环境保护方面，为保障公司制定的环保管理制度得到有效执行，发行人专门设立了安全环保部（EHS 部）负责全公司的安全、环境保护工作，配备了环保专职管理人员和操作人员，并制定了较为完善的环保制度，如《环保应急预案》《废水管理制度》《废气管理制度》《危险废物管理规程》《环境事故管理制度》等。发行人同时配置了环保管理人员负责公司废水和危险废弃物等的环保管理工作，设立 EHS 管理委员会监督并检查公司 EHS 制度的执行情况。

安全生产方面，发行人通过“安全生产标准化三级企业”的建设和运行，完善了各项安全管理制度，包括：《安全生产责任制》《安全生产奖惩制度》《特殊作业管理制度》《EHS 变更管理制度》《安全应急预案》《应急救护操作规程》《安全、职业健康事故管理》《职业病健康管理制度》及《EHS 组织机构管理规程》等，持续改进安全生产状况，保证公司安全的生产工作环境。

基于上述，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在环境保护和安全生产方面的重大管理漏洞和内控失效情形。

（六） 发行人已建、在建、拟建项目是否属于高耗能高排放项目，是否需履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况，是否存在被关停的情况或被关停风险

1、发行人已建、在建、拟建项目不属于高耗能高排放项目

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，泓博医药主要提供新药研发服务。根据国家统计局《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司从事的业务属于“M 科学研究和技术服务业”中的“7340 医学研究和试验发展”行业。

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人子公司开原泓博主要经营原料药中间体的研发、生产与销售业务，主要商业化产品包括

替格瑞洛、帕拉米韦、维帕他韦系列中间体等。根据国家统计局《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司从事的业务属于“C 制造业”中的“2710 化学药品原料药制造”行业。参照原《上市公司环保核查行业分类管理名录》，开原泓博从事的业务属于“制药”行业中的“化学药品制造（含中间体）”行业。根据开原泓博的所持有的《排污许可证》所界定的行业类别，环保主管部门将开原泓博所属行业类别界定为“化学药品原料药制造”行业。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人已建、在建、拟建项目情况如下：

序号	建设主体	项目名称	建设地点
已建项目			
1	泓博医药	新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 2 楼
2		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼
3		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼 1 楼
4		上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路 2#2 楼实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼 2 楼
5	开原泓博	开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号
6		泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号（西厂区）
7		泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号
8		泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目	
9		泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目	
10		PLV 和 BALI-04 中试反应项目	
11		替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目	
在建、拟建项目			
12	发行人	新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 7 号楼

序号	建设主体	项目名称	建设地点
13		临床前新药研发基地建设项目	上海市浦东新区庆达路315号23幢
14	开原泓博	年产134吨高端原料药及其中间体项目	辽宁省开原市开原工业区北环路3号

根据国家发改委于2007年7月25日发布的《全国清理高耗能、高排放行业专项大检查包括六项主要内容》《国务院关于进一步加强淘汰落后产能工作的通知》（国发[2010]7号）、国家发改委和工业和信息化部发布的《关于进一步加强高耗能高排放和产能过剩行业固定资产投资项目管理坚决制止违规建设行为的通知》（发改产业[2010]1635号）等相关规范性文件的规定，国家发改委、工业和信息化部等主管部门要求开展清理的“高耗能高排放”行业主要包括电解铝、铁合金、钢铁、电石、烧碱、水泥、黄磷、锌冶炼等范围。发行人已建、在建、拟建项目不属于主管部门要求开展清理的“高耗能高排放”行业的建设项目。

根据原环境保护部于2018年1月12日发布《环境保护综合名录》（2017年版），依据国务院印发的《“十三五”生态环境保护规划》（国发[2016]65号）关于“修订完善环境保护综合名录，推动淘汰高污染、高环境风险的工艺、设备与产品”的有关要求，原环境保护部拟定了“高污染、高环境风险”产品名录（2017年版）。发行人已建、在建、拟建项目所涉及的主要产品均未被列入“高污染、高环境风险”产品名录。

根据国务院于2018年6月27日发布的《打赢蓝天保卫战三年行动计划》的要求，“加大秋冬季工业企业生产调控力度，各地针对钢铁、建材、焦化、铸造、有色、化工等高排放行业，制定错峰生产方案，实施差别化管理”。根据工业和信息化部于2018年7月23日发布的《坚决打好工业和通信业污染防治攻坚战三年行动计划》的规定，“各地针对钢铁、建材、焦化、铸造、电解铝、化工等高排放行业，科学制定错峰生产方案，实施差别化管理，并将错峰生产方案细化到企业生产线、工序和设备”。根据国家发展改革委办公厅2020年2月下发的《关于明确阶段性降低用电成本政策落实相关事项的函》，“经商国家统计局，按照国民经济行业分类、国民经济和社会发展统计公报的行业分类，高耗能行业范围为：石油、煤炭及其他燃料加工业，化学原料和化学制品制造业，非金属矿物制品业，黑色金属冶炼和压延加工业，有色金属冶炼和压延加工业，电力、热力生产和供应业。”泓博医药属于《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017）项下“7340 医学研究和试验发展”行业，开原泓博属于《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017）项下“2710化学药品原料药制造”行业，均不属于《打赢蓝

天保卫战三年行动计划》《坚决打好工业和通信业污染防治攻坚战三年行动计划》《关于明确阶段性降低用电成本政策落实相关事项的函》界定的“高排放”或“高耗能”行业，其已建、在建、拟建项目不属于高排放、高耗能行业的建设项目。

根据生态环境部办公厅于 2021 年 4 月 15 日发布的《关于加强高耗能、高排放项目生态环境源头防控的指导意见（征求意见稿）》，坚决遏制高耗能、高排放（以下简称“两高”）项目盲目发展，加强“两高”项目生态环境源头预防，推动行业绿色转型，重点关注火电、石化、化工、钢铁、建材、有色冶炼等 6 大行业的项目。发行人已建、在建、拟建项目未落入上述需要遏制发展、从生态环境源头预防的“两高”项目。

发行人主营业务为药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人的主营业务不属于《产业结构调整指导目录（2019 年本）》所列的限制类或淘汰类行业，符合国家产业政策和有关生态环境保护相关法律、行政法规的规定。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不属于高耗能高排放项目。

基于上述，发行人已建、在建、拟建项目不属于高耗能高排放项目。

2、发行人已建、在建、拟建项目履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
已建项目						
1	泓博医药	新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 2 楼	《外商投资项目备案意见表》（沪张江园区管外备[2014]35 号）	《关于新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2015]61 号）	《关于新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目验收的审批意见》（沪浦环保许评[2015]2522 号）
2		新型抗肿瘤、	上海市浦	《上海市外商投	《关于新型抗肿	《关于新型抗肿

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
		抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目	东新区仁庆路509号2号楼	资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420165E2202001，国家代码：2016-310000-73-03-000405）	瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2016]1196号）	瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目验收的审批意见》（沪浦环保许评[2016]3059号）
3		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路509号2号楼1层	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420175E2202002，国家代码：2017-310000-73-03-009754）	《关于上海泓博智源医药股份有限公司新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2017]1600号）	自主验收
4		上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路2#2楼实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路509号2号楼2层	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420185E2202001，国家代码：2018-310000-73-03-001846）	《关于上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路2#2楼实验室扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2018]284号）	自主验收
5	开原泓博	开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目[注]	辽宁省开原市开原工业区北环路3号	《辽宁省铁岭市企业投资项目备案确认书》（开原市（发）备[2010]25号）	《关于<开原亨泰制药股份有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境影响报告书>的批复》（铁市环审函[2012]3号）	《关于开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境保护验收意见》（铁市环验函[2015]15号）
6		泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目	辽宁省开原市开原工业区北环路3号（西厂区）	不适用[注1]	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目环境影响报告表>的审批意见》（开环审[2018]12	《关于泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
					号）	的意见》（开环验字[2019]8 号）
7		泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号	《关于＜年产 210 吨高端原料药、中间体及创新药 CDMO 项目>项目备案证明》（铁开原发改备[2018]15 号）[注]	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目环境影响报告表>的审批意见》（开环审[2018]30 号）	《关于泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收的意见》（开环验字[2019]21 号）
8		泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目			《关于<泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目环境影响报告表>的审批意见》（开环审[2018]31 号）	《关于泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收的意见》（开环验字[2019]22 号）
9		泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目		《关于<替格瑞洛及其中间体建设项目>项目备案证明》（铁开原经备[2017]2 号）	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目环境影响报告书>的批复》（铁市环审函[2019]7 号）	自主验收； 《关于泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目（固废部分）环境保护验收意见》（铁岭市生态环境局）
10		PLV 和 BALI-04 中试反应项目		不适用[注 2]	不适用[注 3]	《关于开原亨泰制药有限公司 PLV 和 BALI 中试反应补充项目环境保护验收意见》
11		替格瑞洛和				《关于开原亨泰

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
		帕拉米韦 5 的中试反应项目				制药有限公司替格瑞洛和帕拉米韦 5 中试反应补充项目环境保护验收意见》
在建、拟建项目						
1	泓博医药	新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 7 号楼	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420195E2202001，国家代码：2019-310000-73-03-004749）	《关于上海泓博智源医药股份有限公司新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2019]483 号）	调试阶段
2		临床前新药研发基地建设项目	上海市浦东新区庆达路 315 号 23 幢	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420205E3101001，国家项目代码：2020-310115-73-03-009063）	《上海市浦东新区生态环境局关于临床前新药研发基地建设项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2020]583 号）	尚未验收
3	开原泓博	年产 134 吨高端原料药及其中间体项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号	关于《年产 134 吨高端原料药及其中间体项目》项目备案证明（开原工信备[2021]2 号）	正在履行环境影响评价报批程序	尚未验收

注 1：购买该块土地时已有地上建筑物，包括仓库、锅炉房、食堂、宿舍、门卫，后续建设不涉及固定资产投资。

注 2：根据《辽宁省企业投资项目备案暂行办法》第九条，企业在取得项目备案确认文件后，建设项目如发生重大变更，应当到出具项目备案确认文件的政府投资主管部门重新办理备案手续。有下列情形之一的，为项目建设发生重大变更：（一）建设地点发生变更；（二）主要

建设内容发生变化；（三）项目总投资超过原备案数额30%以上；（四）拟新征用地面积超过原备案数额10%以上；（五）投资主体发生变化。鉴于开原泓博PLV和BALI-04中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应项目系在原有“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”基础上进行建设，原有建设地点、建设内容等未发生变化，不涉及依据《辽宁省企业投资项目备案暂行办法》需要重新办理备案的情形。

注3：根据《中华人民共和国环境影响评价法》及《建设项目环境保护管理条例》的规定，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。根据开原泓博就开原泓博PLV和BALI-04中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应项目向铁岭市环境保护局提交的建设项目环境影响补充报告，该等中试反应项目系在开原泓博“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”原有建设内容、产品方案及生产规模、设备、原辅材料、生产工艺等均不发生变化的情形下增加中试反应，不属于《中华人民共和国环境影响评价法》及《建设项目环境保护管理条例》规定的建设项目重大变动，无需重新报批建设项目环境影响评价文件。铁岭市环境保护局已于2018年1月26日和2018年4月25日分别出具《关于开原亨泰制药有限公司PLV和BALI中试反应补充项目环境保护验收意见》和《关于开原亨泰制药有限公司替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应补充项目环境保护验收意见》，同意开原泓博在“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”基础上增加中试反应项目。

根据铁岭市生态环境局2021年5月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV和BALI-04中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险。

综上所述，除上述在建、拟建项目“新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目”和本次发行上市的募投项目“临床前新药研发基地建设项目”正在建设过程中，尚未完成环保竣工验收，“年产134吨高端原料药及其中间体项目”处在环境影响评价阶段外，发行人及子公司的已建项目均已履行了固定资产投资项目审批、核准或备案和环评手续。

3、发行人已建、在建、拟建项目是否存在被关停的情况或被关停风险

截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司已就上述已建项目履行了完备的审批、核准、备案、环评等程序，不存在因未履行审批、核准、备案、环评等程序而被关停的情况及被关停的风险。

根据铁岭市生态环境局2021年5月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV和BALI-04中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应项目均已取

得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的上述在建项目“新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目”和本次发行上市的募投项目“临床前新药研发基地建设项目”尚在建设过程中，未完成环保竣工验收手续，“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”处在环境影响评价阶段。若发行人及其子公司的在建、拟建项目无法完成环境影响评价手续，未来可能被环保主管部门责令关停。

若发行人或其子公司严重违反建设项目环境保护或安全生产的要求，或发生重大环境保护或安全生产事故，将存在被关停的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对已建、在建、拟建项目的相关情况进行了补充披露，并补充披露了已建、在建项目可能被责令关停的风险。

（七） 是否曾发生环保事故、重大群体性环保事件或受到环保行政处罚，及执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道，生产经营和募投项目是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求

1、是否曾发生环保事故、重大群体性环保事件

根据相关环保主管部门出具的合规证明及发行人的说明，并经本所律师访谈相关环保主管部门工作人员、检索发行人及其子公司所在地环保主管部门网站等公开网络信息，报告期内，发行人不存在发生环保事故、重大群体性环保事件的记录。

2、是否曾受到环保行政处罚

如本补充法律意见书上文“（五）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效”所述，报告期内，发行人子公司存在 5 项环保行政处罚；除此之外，未曾发生环保事故或重大群体性环保事件。

3、有关公司执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道

根据发行人提供的说明并经本所经办律师截至本法律意见书出具之日在百度、新浪、搜狗、微信、天眼查、企查查等网站输入“上海泓博智源医药股份有

限公司”、“泓博医药”、“泓博医药 IPO”、“泓博医药 环保处罚”等关键词进行搜索，有关公司执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道主要包括：

日期	媒体	标题
2017 年 8 月 18 日	辽宁日报、中国青年网	《中央第三环境保护督察组群众信访举报转办和边督边改公开情况一览表（重点案件补充办理情况）》
2021 年 3 月 10 日	界面新闻	《CRO 泓博智源冲创业板：研发投入占比下降，子公司屡受环保处罚》
2021 年 3 月 24 日	澎湃新闻、大舜财经	《泓博智源近半成业务销售受阻，子公司涉严重环境违法遭环保督查》
2021 年 3 月 25 日	雪山财经	《泓博医药 IPO：设备被抵押，屡遭环保处罚，数据疑似造假》
2021 年 4 月 9 日	经济参考报	《泓博医药 IPO 信息披露或存瑕疵》
2021 年 4 月 14 日	新浪财经	《泓博智源 IPO：严重环境违法避重就轻实控人卷入受贿案未披露》
2021 年 4 月 20 日	花朵财经	《安全投入不到位，环保严重违规，不重研发的泓博医药为何得到高瓴的青睐？》

经本所经办律师核查，上述有关公司执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道的关注要点如下：

（1）开原泓博多次受到行政处罚

上述新闻报道涉及的发行人的环保处罚事项共计 6 项，包括 1 项报告期外的环保处罚和 5 项报告期内的行政处罚。

针对发行人子公司报告期外生产无环保手续产品的违法行为，开原市环境保护局于 2015 年对开原泓博罚款 10 万元，发行人已停止生产未办理环评手续的产品，并相应缴纳了罚款。

针对发行人报告期内的环保行政处罚事项，发行人已在《招股说明书》中予以披露，具体情形详见本补充法律意见书上文“（五）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效”所述。

（2）实际控制人安荣昌卷入环保官员刑事案件

上述新闻报道及对应的《刑事判决书》显示 2011 年至 2017 年，被告人鹿某利用其担任开原市环保局局长职务的便利，在环保审批、监管过程中为请托人谋取利益，其中向开原泓博索取财物 1 次，金额 80 万元，向安荣昌控制的开原亨泰营养科技有限公司索取财物 5 次，累计索取金额 135 万元。

经本所经办律师核查上述环保官员刑事案件相关的《刑事判决书》，“被告人鹿某身为国家工作人员，利用职务上的便利，多次索取他人财物，为他人谋取利益，其行为已构成受贿罪，且属具有其他特别严重情节。”在上述刑事案件中，开原泓博不存在主动行贿行为，安荣昌以证人身份被卷入环保管员刑事案件，不存在违法违规行为。

根据开原市人民检察院针对上述案件的专项说明，开原市人民检察院以辽铁开检公诉刑诉（2018）265 号起诉书指控鹿某犯贪污罪、受贿罪向开原市人民法院提起公诉。开原泓博、安荣昌非上述案件被告人。开原市人民检察院未收到监察机关、公安机关移送起诉的针对开原泓博、安荣昌的诉讼案件。开原市人民检察院未曾对开原泓博、安荣昌提起过诉讼。

根据安荣昌提供的无犯罪记录证明及安荣昌的书面确认，截至本补充法律意见书出具之日，安荣昌不存在刑事犯罪记录。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中补充披露上述事项。

（3）开原泓博受到环保督察组的督查督办

上述新闻报道提及发行人子公司开原泓博于 2017 年被群众多次向中央环境保护督察举报存在环境违法行为，根据《中央环境保护督察边督边改信息公开情况》存在环保违规行为。

经本所经办律师核查，2017 年 8 月 7 日，辽宁省环境保护厅已出具关于解除环保违法案件挂牌督办的通知，经环保主管部门核查，开原泓博的整治基本达到督办要求，同意解除挂牌督办。挂牌督办涉及的报告期内的行政处罚事项，已在《招股说明书》中披露。

综上，上述新闻媒体报道内容主要系对《招股说明书》中披露的有关瑕疵事项的部分摘录和解读，或对与发行人及其实际控制人关联的事项进行报道和解读，上述新闻媒体报道提及的处罚及督办案件均已完结，发行人已及时完成整改且获

得作出处罚的政府主管部门认可，媒体报道的发行人环保相关事项不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

4、生产经营是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求

发行人主营业务为药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人的主营业务不属于《产业结构调整指导目录（2019 年本）》所列的限制类或淘汰类行业，符合国家产业政策和有关生态环境保护相关法律、行政法规的规定。经本所经办律师核查，报告期内，发行人的生产经营存在不符合环保规定的情形，相关情况如下：

（1）发行人存在环保行政处罚事项

如本补充法律意见书上文“（五）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效”所述，报告期内，发行人子公司存在 5 项环保行政处罚。

根据开原市环境保护局 2020 年 8 月 3 日及 2020 年 12 月 10 日出具的《证明》，报告期内，开原市环境保护局共对开原泓博作出 4 项行政处罚，行政处罚决定书文号分别为：开环罚[2017]010 号、开环罚[2017]011 号、开环罚[2017]015 号、开环罚[2018]024 号，开原泓博均已将罚款足额缴纳完毕并已按要求及时整改到位，上述违法行为情节轻微、罚款数额较小，未导致严重的环境污染、重大的人员伤亡或恶劣的社会影响，上述违法行为不构成重大违法违规行为，上述行政处罚亦不属于重大行政处罚。除上述事项外，报告期内开原泓博不存在其他受到开原市环境保护局行政处罚的情形。

根据铁岭市生态环境局 2020 年 7 月 30 日及 2020 年 1 月 20 日出具的《证明》，报告期内，铁岭市生态环境局共对开原泓博作出 1 项行政处罚，行政处罚决定书文号为铁市环监罚字[2018]第 5 号，开原泓博已足额缴纳罚款，并已按要求及时整改到位，上述违法行为情节轻微、罚款数额较小，未导致严重的环境污染、重大的人员伤亡或恶劣的社会影响，上述违法行为不构成重大违法违规行为，亦不属于重大行政处罚。除上述事项外，报告期内开原泓博不存在其他受到铁岭市生态环境局行政处罚的情形。基于上述，开原泓博上述环境保护方面的行政处罚不属于开原泓博的重大行政处罚，发行人已采取补救措施并积极整改完毕，该处罚不会对发行人的持续经营产生重大不利影响，亦不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

（2）发行人存在部分产品产量超过环评批复产量的情况

如本补充法律意见书下文“（八）开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险”所述，报告期内，发行人子公司存在部分产品产量超过环评批复产量的情况。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，开原泓博近三年未曾发生环保事故、重大群体性环保事件，不存在因严重违反国家和地方有关环境保护方面法律、法规、规章及规范性文件而受到环保行政处罚的情形，开原泓博的生产经营符合国家和地方生态环境保护政策，符合生态环境主管部门的要求。

综上，报告期内，发行人的生产经营符合国家和地方产业政策；报告期内，发行人在生产经营过程中存在受到环保处罚的情形，但该等环保处罚不属于开原泓博的重大行政处罚，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍；报告期内，发行人存在部分产品产量超过环评批复产量的情况，但该等超产能事项不属于重大环境违法违规行为。

5、募投项目是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求

经本所经办律师核查，我国新药研发呈现良好的发展形势，国家连续出台系列支持新药创制的政策及改革措施，如药品注册分类改革、药品审评审批制度改革、仿制药一致性评价制度、药品上市许可持有人制度（MAH）、药品带量采购政策等，鼓励医药行业提升新药研发能力，将促进 CRO 行业长远发展。

根据国家发展改革委办公厅、工业和信息化部办公厅、国家卫生健康委员会办公厅、国家药品监督管理局办公厅 2018 年 5 月 31 日发布的《关于组织实施生物医药合同研发和生产服务平台建设专项的通知》，重点支持一批高水平、国际化的综合性生物医药合同研发和生产服务平台建设，着力提升生物医药研发和生产服务能力，促进生物产业倍增发展，培育生物经济新业态新模式；重点支持具有较强行业影响力、高标准质量保证体系、健全公共服务机制的优势企业，在药学研究、临床前安全性评价、新药临床研究等细分领域建设合同研发服务平台，优先支持能提供多环节、国际化服务的综合性一体化合同研发服务平台。

根据上海市人民政府 2021 年 1 月 30 日发布的《上海市国民经济和社会发展第十四个五年规划和二〇三五年远景目标纲要》，提升生物医药产业链协同水平。加速产业链集聚发展，高标准规划打造以“张江药谷”为引领、临港新片区

等为依托的“1+5+X”生物医药产业基地新布局，鼓励推广合同研发及生产等组织模式。

本次发行上市的募投项目包含临床前新药研发基地建设项目和补充流动资金。就“临床前新药研发基地建设项目”，发行人已取得上海市浦东新区发展和改革委员会出具的《上海市外商投资项目备案证明》，通过上海市浦东新区发展和改革委员会企业投资项目备案；发行人已取得上海市浦东新区生态环境局出具的《上海市浦东新区生态环境局关于临床前新药研发基地建设项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2020]583 号），上海市浦东新区生态环境局从环保角度原则同意发行人“临床前新药研发基地建设项目”建设。

基于上述，发行人的募投项目符合国家和地方产业政策和环保规定，符合相关主管部门的要求。

（八） 开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险

根据公司提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，开原泓博产品产量是否超过环评批复产量的具体情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	实际生产产量（公斤/年）			
			2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
1	奥拉西坦	80,000.00	——	——	——	——
2	左乙拉西坦	100,000.00	——	——	——	——
3	替格瑞洛原料药	3,500.00	229.18	219.91	335.30	500.46
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800.00	1,585.03	2,677.41	11,675.81	10,887.35
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800.00	2,246.34	3,680.67	14,533.91	26,479.06
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200.00	1,659.23	4,464.31	7,815.41	14,146.64
7	PLV	500.00	646.774	270.95	944.31	2.04
8	Bali-04	549.00	1,425.87	2,785.25	——	——

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	实际生产产量（公斤/年）			
			2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
9	帕拉米韦 5	400.00	213.715	381.085	443.83	1,351.95

根据发行人的说明，开原泓博经环评批复的替格瑞洛原料药产量为 3,500 公斤/年。根据各期替格瑞洛原料药实际产量，报告期内，替格瑞洛原料药空闲批复产能分别为 3,270.82 公斤、3,280.09 公斤、3,164.70 公斤和 2,999.54 公斤，将上述剩余产能折算为可用于生产替格瑞洛中间体 TKB、TKG 和 TKMD 的产量并与相应中间体经单独环评批复的产量合计后，报告期内，替格瑞洛中间体 TKB、TKG 和 TKMD 经环评批复可生产产量如下：（1）中间体 TKB：10,649.66 公斤、10,657.73 公斤、10,557.20 公斤和 10,413.31 公斤；（2）中间体 TKG：14,332.49 公斤、14,342.50 公斤、14,217.88 公斤、14,039.50 公斤；（3）中间体 TKMD：9,231.80 公斤、9,237.56 公斤、9,165.88 公斤和 9,063.29 公斤。

根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》（环办环评[2018]6 号）中《附件 2：制药建设项目重大变动清单（试行）》，医药中间体制造建设项目可参照制药建设项目执行，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续。

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境保护管理条例》，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。建设单位未依法重新报批或者报请重新审核环境影响报告书、报告表，擅自开工建设的，由县级以上生态环境主管部门责令停止建设，根据违法情节和危害后果，处建设项目总投资额百分之一以上百分之五以下的罚款，并可以责令恢复原状；对建设单位直接负责的主管人员和其他直接责任人员，依法给予行政处分。

依据环办环评[2018]6 号，开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况。因此，2020 年初开原泓博开始着手办理扩产环评申请工作，但受 2020 年上半年疫情影响，与主管机关沟通和汇报工作进度延迟。开原泓博于 2020 年 7 月与第三方辽宁早大华境环境科技有限公司签署合同，委托其编制环境影响评报告书，启动“年产 134 吨高端原料药及中间体建设项目”申请报批程序。

2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》（辽环综函[2020]506 号），要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批。经开原泓博向开原市政府汇报扩产环评存在的困难，2020 年 12 月，开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要（第 133 期），会议意见包括：原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。未调整完规划和用地性质之前，项目不得开工建设。原则同意开原泓博扩建项目等建设项目的实施，上述项目的实施中，企业必须建设与技改和扩建配套的污水、废气等处理设施，各项污染物实现达标排放。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人所生产的替格瑞洛中间体及 PLV、Bali-04、帕拉米韦系列等中试产品由于工艺改进，其产量超过环境影响报告书批复的产量。开原泓博上述产量提升系利用其原有生产线技改实施，以产品结构调整、工艺改进等方式实现，不涉及新建生产项目的情况；项目生产过程中，开原泓博已同时配套建成了相关环境保护设施，排污指标未超标，不存在超标排放和造成环境污染事故等情况。

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博已聘请第三方就扩产环评事宜编制环境影响报告，正在履行环境影响评价报批程序，并已获开原市人民政府市长办公会会议纪要原则同意。但由于开原泓博所在产区尚未完成化工园区规划认定，截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博扩产环评申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。发行人承诺，在相关环境影响评价手续办理完成前，将严格按照现有环评批复要求组织生产。如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到当地环保部门的批准，则替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能将受到环评批复产能限制，如市场需求持续增长，开原泓博将无法以自有产能满足市场需求，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

根据发行人聘请的第三方环评机构辽宁早大华境环境科技有限公司 2021 年 1 月出具的《泓博智源（开原）药业有限公司环境保护核查技术报告》，报告期内，开原泓博主要污染物废水、废气及噪声均能做到达标排放，开原泓博的主要环保设施完备且处于稳定运行状态，均做到了与主体生产设施同步正常运行。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《情况说明》，开原泓博上述部分产品产量超过环评批复产量事项不属于重大环境违法违规行为。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，确认开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV 和 Bali-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不属于高耗能高排放项目，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险；开原泓博总设计年产能为 210.8 吨，2020 年实际生产总量为 53.365 吨，经产排污技术论证，企业总产量、排放浓度及排放量均满足环评及批复要求，不存在被生态环境主管部门处罚的风险；开原泓博生产经营符合国家和地方生态环境保护政策，符合生态环境主管部门的要求。

综上所述，鉴于开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况，开原泓博于 2020 年及时启动了扩产环评申请工作，并取得开原市政府原则同意。但是，受疫情影响和辽宁省化工行业环保新政实施，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程仍存在不确定性。在环保手续办理完成前，开原泓博将严格按照现有环评批复要求组织生产。开原泓博存在产能无法满足市场需求增长的经营风险。

鉴于开原泓博产量提升系利用其原有生产线技改实施，以产品结构调整、工艺改进等方式实现，不涉及新建生产项目的情况。开原泓博总产量、排放浓度及排放量均满足环评及批复要求。开原泓博上述部分产品产量超过环评批复产量事项不属于重大环境违法违规行为，不存在被生态环境主管部门处罚的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对子公司开原泓博超批复产量生产风险的相关情况进行了补充披露。

（九） 是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及对应执行情况，报告期内公司是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为

发行人在日常的经营过程中，高度重视廉政建设和反商业贿赂问题，从业务、财务等方面制定了一系列制度防范商业贿赂和不正当竞争，该等措施包括：

（1）制定《员工手册》，规定“3.1 共同努力、杜绝商业贿赂腐败行为；3.1.1 公司人员不得直接或经第三方，向任何人或接受任何人以任何形式或名义支付的回扣、礼金、报酬、返利等现金或有价票据；3.1.2 公司人员不得接受任何供应商、服务提供者、业务伙伴、业务关系部门以及其他与公司相关人员提供的‘置业’、‘就业’、‘国内外旅游’等给付财务外的其它利益开支；3.1.3 公司人员不得向公司主动索取自用的公司产品或其它实物礼品；3.1.4 员工的直系亲属等不得

以顾问、专家等任何名义参与供应商、服务提供者、业务伙伴、业务关系部门的经营；3.2.1 公司任何人如有违反，公司有权给与辞退处理，并不支付任何经济补偿”。

（2）制订并实施了《财务报销管理制度》《采购管理制度与工作流程》《市场部业务流程管理制度》《泓博医药出差管理制度》等，对费用报销、采购价格、产品售价等方面进行严格控制、对相关费用及支出进行预算审批管理。发行人员工在申请出差费用时需要填制《零用金报支单》，注明报销人姓名、所在部门、职务、出差起止地点、出差事由、起止日期及金额等，并经审批人复核按照公司规定的审批权限审批后到财务部报销；财务部定期/不定期组织相关财务人员对公司财务账簿、凭证、报表进行复核，检查费用及其他支出是否真实、合规，审批手续是否完备，抽查大额银行存款支出的合法、合规性等。

（3）设立内部审计部门，定期对公司的内部各业务审批流程、单据、合同以及财务数据进行检查，对检查中发现的不符合公司规定以及法律法规规定的事项，予以上报公司管理层以及审计委员会。

（4）定期开展员工培训，明确要求员工在与客户交往中，不得采用财物或者其他手段贿赂对方单位或者个人。

（5）公司控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员、主要销售人员已出具《关于反商业贿赂的承诺函》，承诺将严格遵守国家有关反商业贿赂的相关法律、法规规定，如《中华人民共和国反不正当竞争法》《关于禁止商业贿赂行为的暂行规定》等法律、法规、规章或其他规范性文件的相关规定；严格遵守公司内部关于反商业贿赂的相关规定，在与客户或供应商业务往来过程中，保证不以任何形式，包括但不限于通过业务招待费、咨询服务费、佣金、回扣、费用报销等方式接受或给付对方单位及个人财物或其他利益；如违反上述承诺，愿意接受公司罚款、降职、降薪、免职等处罚方式，以及执法执纪部门的其他处理。

根据发行人及子公司对应的市场监督管理部门出具的合规证明及发行人出具的书面确认，并经本所经办律师查询中国裁判文书网网站、信用中国网站、企业信用信息公示系统网站、发行人所在地人民法院网站、企查查、天眼查等第三方网站的公开信息，发行人报告期内不存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规记录。

（十） 是否存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况，如存在，说明原因和整改情况，是否存在被处罚风险

发行人是一家新药研发以及商业化生产一站式综合服务商，致力于药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产。

1、药物发现、制药工艺的研究开发

经本所经办律师的核查，泓博医药主要从事药物发现和制药工艺的研究与开发业务，其中药物发现包括药物化学研究、合成化学研究以及药物代谢动力学研究；工艺研究与开发包括工艺化学和工艺开发以及原料药 CMC 研究。

泓博医药的业务属于药物的研究与开发，仅涉及实验室合成少量化合物，不直接涉及已上市药品及其原料药的生产和销售，不是药品生产或经营企业。因此，泓博医药无需取得与药品生产、销售相关资质。

2、原料药中间体的商业化生产

经本所经办律师的核查，发行人子公司开原泓博主要从事原料药中间体的商业化生产业务，包括定制化生产（CMO）及自主产品的研发、生产及销售。

（1）关于原料药中间体的生产

医药中间体不属于药品，其生产行为不适用药品的相关规定，而主要适用有关化学品生产的有关规定，根据化学品种类的不同，适用法律、法规和政策的不同要求。

根据《危险化学品生产企业安全生产许可证实施办法》及《危险化学品目录》，依法设立且取得工商营业执照或者工商核准文件从事生产最终产品或者中间产品列入《危险化学品目录》的企业，应当依照依法取得危险化学品安全生产许可证。未取得安全生产许可证的企业，不得从事危险化学品的生产活动。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，开原泓博生产的最终产品及中间产品未被列入《危险化学品目录》，开原泓博无需取得危险化学品安全生产许可证。

根据《危险化学品安全管理条例（2013 修订）》，使用危险化学品从事生产并且使用量达到规定数量的化工企业（属于危险化学品生产企业的除外，下同），应当依法取得危险化学品安全使用许可证。根据《危险化学品使用量的数量标准（2013 年版）》，使用危险化学品从事生产并且使用量达到规定数量的化工企业（属于危险化学品生产企业的除外），应当依法取得危险化学品安全使用许可证。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，开原泓博使用危险化学品从事生产涉及的类别包括：氢气（CAS 号：1333-74-0）、甲苯（CAS 号：108-

88-3）、甲醇（CAS 号：67-56-1）、乙酸乙酯（CAS 号：141-78-6），但开原泓博使用危险化学品从事生产的数量较少，均未达到《危险化学品使用量的数量标准（2013 年版）》规定的最低年设计使用量，开原泓博无需取得危险化学品安全使用许可证。

（2）关于原料药中间体的销售

就原料药中间体销售业务，发行人已取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可。就发行人的原料药中间体销售业务取得的资质情况，详见本补充法律意见书上文“（三）印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可”之“2、发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可”部分所述。

据此，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司已就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。发行人及其子公司不存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况。

（十一） 发行人客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属是否存在关联关系，是否存在代垫费用或利益输送情形

经本所经办律师核查，发行人股东 WEALTHVALUE 的实际控制人为 CHAN Adriel Wenbwo，CHAN Adriel Wenbwo 间接持有 WEALTHVALUE 100%股权。发行人 2020 年度的前五大客户之一的 VivaStar Biosciences Limited 的重要控制人为陈谭庆芬。经本所经办律师公开检索，发行人股东 WEALTHVALUE 的实际控制人 CHAN Adriel Wenbwo 系发行人 2020 年度的前五大客户之一的 VivaStar Biosciences Limited 的重要控制人陈谭庆芬的祖母，两人存在近亲属关系。

经本所经办律师核查，VivaStar Biosciences Limited 系晨兴集团（Morninigside Group）投资设立的医药研发企业，从事抗肿瘤等药物的研发。公司间接股东 HONGJIAN ZHANG 任职于晨兴集团，作为投资顾问参与该企业研发项目的管理。VivaStar Biosciences Limited 系发行人 2020 年度的前五大客户之一。

根据发行人提供的资料、书面说明并经本所律师通过公开渠道、实地走访、视频访谈等方式的核查，除上述情形外，发行人报告期各期主要客户、供应商与

发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属不存在关联关系，不存在代垫费用或利益输送情形。

（十二） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅中国原料药注册登记相关法律法规，登录国家药品监督管理局药品审评中心网站，核查发行人及其子公司原料药与药品制剂一并审评审批的情况。

2、 查阅欧洲适用性证书相关的法律法规，登录欧洲药品质量管理局网站了解欧洲 CEP 制度的相关情况，核查发行人及其子公司的原料药产品获授予 CEP 证书的情况。

3、 查阅美国 DMF 备案相关的法律法规，登录美国 FDA 网站了解美国 DMF 备案制度的相关情况，核查发行人及其子公司的原料药产品进行美国 DMF 备案的情况。

4、 相关法律法规、美国 DMF 备案的相关法律法规、印度市场原料药中间体生产销售管理制度。

5、 查阅发行人及其子公司原料药注册登记备案证书、产品境外注册证书。

6、 查阅发行人及其子公司通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案。

7、 查阅发行人及子公司报告期内所有行政处罚决定书、罚款缴纳凭证、整改报告，行政主管部门就上述行政处罚出具的非重大专项说明及合规证明。

8、 查阅发行人环境保护和安全生产相关的各项制度、《员工手册》。

9、 查阅发行人已建、在建、拟建项目对应的审批、核准、备案、环评文件，获取了铁岭市生态环境局针对开原泓博已建在建项目的情况说明。

10、 网络核查发行人有关执行国家产业政策和环保守法情况的网络媒体报道。

11、 查阅第三方环评机构辽宁早大华境环境科技有限公司出具的《泓博

智源（开原）药业有限公司环境保护核查技术报告》。

12、 获取了铁岭市生态环境局针对开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的情况说明。

13、 获取了开原市人民政府办公室《市长办公会议纪要》（第 133 期）。

14、 获取了开原泓博与辽宁早大华境环境科技有限公司签定的扩建环评项目协议以及《泓博智源（开原）药业有限公司年产 134 吨替格瑞洛及其中间体项目环境影响报告书》。

15、 获取了开原市人民检察院针对开原泓博和安荣昌涉及案件的专项说明。

16、 查阅报告期内各期前主要客户、供应商的交易合同和访谈问卷；获取 VivaStar Biosciences Limited 的法律意见书。

17、 查阅 WEALTHVALUE 的法律意见书，并查阅 WEALTHVALUE 的调查问卷及股权结构图。

18、 取得安荣昌的无犯罪记录证明。

19、 发行人、发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员出具的承诺文件。

（十三） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人符合原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求。

2、 发行人在中国境内已取得相应的原料药注册登记证书、产品境外注册证书，且均在有效期内。

3、 发行人无需根据《中华人民共和国药品管理法》的规定就现有产品在中国境内进行原料药注册登记备案。

4、 发行人已在《招股说明书》补充披露印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人已取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可。

5、 发行人未向欧盟市场出口原料药，无需取得药监部门官方证明。

6、 发行人子公司开原泓博存在的环保处罚和一般安全事故已整改完毕，不属于重大行政处罚。

7、 发行人已建立较为完备的环境保护制度，内控制度健全且有效。

8、 除新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目和临床前新药研发基地建设项目正在建设，尚未完成环保竣工验收，年产 134 吨高端原料药及其中间体项目处在环境影响评价阶段外，发行人及子公司其他生产线建设项目均已履行了较为完备的固定资产投资项目审批、核准、备案和环评手续。

9、 发行人的生产经营和募投项目符合国家和地方产业政策；报告期内，发行人子公司开原泓博存在环保行政处罚，且存在部分产品产量超过环评批复产量的情况，但前述情形不构成发行人的重大违法违规行为。

10、 开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况已在《招股说明书中》披露，存在被处罚的风险，相关风险已在招股说明书中作出提示。

11、 发行人已制定商业贿赂方面的内部制度，执行情况良好，报告期内发行人不存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为。

12、 发行人及其子公司已根据中国法律法规的规定就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。发行人及其子公司不存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况。

13、 除本补充法律意见书披露的情形外，发行人各期主要客户、供应商与发行人、发行人控股股东、实际控制人、董事、监事、高级管理人员及其关系密切的家庭成员不存在关联关系，不存在代垫费用或利益输送情形。

五、 《审核问询函》问题 5：关于发行人股东和历史沿革

申报材料显示：

（1）2007 年 11 月，美国泓博投资设立发行人前身泓博有限，注册资本 150 万美元；

（2）2008 年 6 月，泓博国际（BVI）出资设立香港泓博，泓博控股（Cayman）收购泓博国际（BVI）全部股权；

（3）2008 年 8 月，美国泓博将其所持有泓博有限 100%股权作价 82 万美元转让给香港泓博，发行人变更为香港泓博全资子公司；

（4）2013 年 6 月，香港泓博将其持有的泓博有限 15%股权以 22.50 万美元的价格转让给蒋胜力；同时，泓博有限增资，新增注册资本由安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力和中富成长以其持有的开原泓博 100%股份认购，开原泓博变更为发行人子公司，发行人由外商投资企业变更为中外合资企业。

请发行人：

（1）补充披露境外股东设置多层架构的背景、原因、必要性和合理性；

（2）补充披露公司是否曾申报境外交易所公开发行，如存在，请补充披露申报情况；

（3）补充说明美国泓博、泓博国际（BVI）、泓博控股（Cayman）的股本演变和历史沿革情况；

（4）补充说明安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资履行程序的情况，泓博有限的估值确定方式，该估值与蒋胜力同时间从香港泓博处受让股权的估值比较情况，泓博有限、开原泓博当时的股东之间是否存在纠纷或潜在纠纷；

（5）补充披露 2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者是否符合法律法规的主体资格要求，履行外汇管理、外资登记、返程投资等程序的情况及其合法合规性；

（6）补充披露发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人，是否符合当时有效的外商投资企业主体资格要求；

（7）补充说明除 PING CHEN 外，其他间接外资股东入股公司的背景和原因，其直接间接股东或权益人是否为发行人的主要客户或供应商；

（8）补充披露直接或间接持有发行人股份的主体是否具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，发行人股东是否以发行人股权进行不当利益输送。

请保荐人、发行人律师进行全面深入核查并发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充披露境外股东设置多层架构的背景、原因、必要性和合理性

根据发行人提供的资料及说明，2008 年下半年，参与发行人境外多层持股架构搭建的最终持股股东分别为 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力；除蒋胜力外，其他最终持股股东均为外籍自然人。

在发行人境外融资过程中，发行人实际控制人根据境外投资者的建议及最终持股股东的国籍情况设置了境外多层股权架构，该等股权架构主要系境外主体基于商业惯例并结合自身实际情况为向发行人进行投资而设置。在境外多层股权架构的搭建过程中，发行人的境外投资者充分考虑了境外不同司法辖区营商环境，并参考了市场较为普遍的境外股权架构，发行人多层境外股权架构的设置具有合理性。

（二） 补充披露公司是否曾申报境外交易所公开发行，如存在，请补充披露申报情况

根据发行人出具的书面说明，并经本所经办律师核查，发行人不存在曾申报境外交易所公开发行的情形。

（三） 补充说明美国泓博、泓博国际（BVI）、泓博控股（Cayman）的股本演变和历史沿革情况

1、美国泓博

根据境外律师出具的关于美国泓博的尽职调查报告，2007 年 10 月 3 日，美国泓博在美国新泽西州成立，其设立时由 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 分别认购 3 万美元、3 万美元以及 4 万美元初始出资。

美国泓博设立时的股权结构如下：

序号	股东	出资额（万美元）	持股比例（%）
1	PING CHEN	3.00	30.00
2	HONGJIAN ZHANG	3.00	30.00
3	MICHAEL GAO	4.00	40.00
合计		**10.00**	**100.00**

美国泓博设立后的股东及股权结构未发生变化，并于 2010 年 5 月 16 日被公司注册登记机关撤销登记。

2、泓博国际

根据境外律师出具的关于泓博国际的法律意见书，2008 年 5 月 16 日，泓博国际在英属维尔京群岛成立，其设立时由 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力分别认购泓博国际 30 股普通股、30 股普通股、20 股普通股和 20 股普通股。

泓博国际设立时的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	30.00	30.00
2	HONGJIAN ZHANG	30.00	30.00
3	MICHAEL GAO	20.00	20.00
4	蒋胜力	20.00	20.00
合计		**100.00**	**100.00**

2008 年 6 月 30 日，PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力分别以其持有的泓博国际 30 股普通股、30 股普通股、20 股普通股和 20 股普通股，认购泓博控股 1,500 股普通股、1,500 股普通股、1,000 股普通股以及 1,000 股普通股。

上述股份转让完成后，泓博国际的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	泓博控股	100.00	100.00
合计		**100.00**	**100.00**

自 2008 年 6 月 30 日起，泓博国际的股东及股权结构未发生变化。

3、泓博控股

根据境外律师出具的关于泓博控股的法律意见书，2008 年 5 月 16 日，泓博控股在开曼群岛成立，成立时开曼公司注册代理机构 Offshore Incorporations（Cayman） Limited 获得泓博控股设立时发行的 1 股普通股，并于同日转让给 PING CHEN。同日，PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋

胜力分别认购泓博控股 1,499 股普通股、1,500 股普通股、1,000 股普通股以及 1,000 股普通股。

上述股份认购完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	1,500.00	30.00
2	HONGJIAN ZHANG	1,500.00	30.00
3	MICHAEL GAO	1,000.00	20.00
4	蒋胜力	1,000.00	20.00
合计		**5,000.00**	**100.00**

2008 年 6 月 30 日，PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力分别以其持有的泓博国际 30 股普通股、30 股普通股、20 股普通股和 20 股普通股，认购泓博控股 1,500 股普通股、1,500 股普通股、1,000 股普通股和 1,000 股普通股。

上述股份认购完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	3,000.00	30.00
2	HONGJIAN ZHANG	3,000.00	30.00
3	MICHAEL GAO	2,000.00	20.00
4	蒋胜力	2,000.00	20.00
合计		**10,000.00**	**100.00**

2008 年 9 月 3 日，HONEYCOMB、Peter Tze-chung Tung、Yung Wen Cheng、Yuko Kuriyama、Carleen Coad Menkes 和 Hiu King Kenneth Kon 分别出资 45 万美元、10 万美元、5 万美元、5 万美元、5 万美元和 5 万美元认购泓博控股 858 股普通股、191 股普通股、95 股普通股、95 股普通股、95 股普通股和 95 股普通股。

上述股份认购完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	3,000.00	26.25
2	HONGJIAN ZHANG	3,000.00	26.25
3	MICHAEL GAO	2,000.00	17.50

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
4	蒋胜力	2,000.00	17.50
5	HONEYCOMB	858.00	7.51
6	Peter Tze-chung Tung	191.00	1.67
7	Yung Wen Cheng	95.00	0.83
8	Yuko Kuriyama	95.00	0.83
9	Carleen Coad Menkes	95.00	0.83
10	Hiu King Kenneth Kon	95.00	0.83
合计		**11,429.00**	**100.00**

2008 年 12 月 19 日，泓博控股进行如下股份认购及股份转让：（1）PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力认购泓博控股 3,000 股普通股、3,000 股普通股、2,000 股普通股以及 2,000 股普通股；（2）HONEYCOMB、Peter Tze-chung Tung、Yung Wen Cheng、Yuko Kuriyama、Carleen Coad Menkes 和 Hiu King Kenneth Kon 分别以 45 万美元、10 万美元和、5 万美元、5 万美元、5 万美元和 5 万美元认购泓博控股 3,144 股普通股、698 股普通股、349 股普通股、349 股普通股、349 股普通股和 349 股普通股；（3）Yung Wen Cheng 向 HONEYCOMB 转让 222 股普通股，Hiu King Kenneth Kon 向 HONEYCOMB 转让 444 股普通股。

上述股权认购及转让完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	6,000.00	22.50
2	HONGJIAN ZHANG	6,000.00	22.50
3	HONEYCOMB	4,668.00	17.50
4	MICHAEL GAO	4,000.00	15.00
5	蒋胜力	4,000.00	15.00
6	Peter Tze-chung Tung	889.00	3.33
7	Yuko Kuriyama	444.00	1.67
8	Carleen Coad Menkes	444.00	1.67
9	Yung Wen Cheng	222.00	0.83
合计		**26,667.00**	**100.00**

2016 年 1 月 18 日，泓博控股回购蒋胜力持有的泓博控股 4,000 股普通股。

上述股份回购完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	6,000.00	26.47
2	HONGJIAN ZHANG	6,000.00	26.47
3	HONEYCOMB	4,668.00	20.59
4	MICHAEL GAO	4,000.00	17.65
5	Peter Tze-chung Tung	889.00	3.92
6	Yuko Kuriyama	444.00	1.96
7	Carleen Coad Menkes	444.00	1.96
8	Yung Wen Cheng	222.00	0.98
合计		**22,667.00**	**100.00**

自 2016 年 1 月 18 日起，泓博控股的股东及股权结构未发生变化。

（四） 补充说明安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资履行程序的情况，泓博有限的估值确定方式，该估值与蒋胜力同时间从香港泓博处受让股权的估值比较情况，泓博有限、开原泓博当时的股东之间是否存在纠纷或潜在纠纷

1、安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资履行程序的情况

2013 年 6 月 20 日，泓博有限唯一股东香港泓博作出股东决定，同意泓博有限的注册资本由 150 万美元增至人民币 2,112.97 万元，新增注册资本由安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力和中富成长以其持有的开原泓博 100%股份认购。

2013 年 6 月 20 日，香港泓博与安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力、中富成长签订《增资协议》及《增资协议的补充协议》，约定泓博有限注册资本由 150 万美元（按照缴款当日中国人民银行公布的基准汇率折算为人民币 1,056.4850 万元）增至人民币 2,112.97 万元，新增注册资本人民币 1,056.4850 万元由增资方以其各自所持开原泓博的股权作价共同认缴。本次股权增资中，开原泓博的 100%的股权作价金额为人民币 3,994.11 万元（为开原泓博评估基准日 2012 年 9 月 30 日的净资产账面值），计入泓博有限注册资本的金额为人民币 1,056.4850 万元，溢价部分人民币 2,937.6250 万元计入泓博有限的资本公积。

2013 年 6 月 20 日，泓博有限董事会作出决议，同意本次增资后的股东签署的《上海泓博智源医药技术有限公司章程》和《合资经营合同》。

2013 年 6 月 20 日，泓博有限股东就本次增资事宜签署《上海泓博智源医药技术有限公司章程》。

2013 年 7 月 5 日，北京中天华资产评估有限责任公司出具中天华资评报字[2013]第 1169 号《上海泓博智源医药技术有限公司拟收购开原亨泰制药股份有限公司的股权资产评估报告》，以 2012 年 9 月 30 日为评估基准日，开原泓博的净资产评估值为 5,117.82 万元，净资产账面值为 3,994.11 万元。

2013 年 9 月 16 日，上海市商务委员会出具沪商外资批[2013]3809 号《市商务委关于同意上海泓博智源医药技术有限公司股权转让及股权增资的批复》，同意泓博有限注册资本由 150 万美元增加至人民币 2,112.9700 万元，新增注册资本人民币 1,056.4850 万元由开原泓博全体股东以其持有的开原泓博 100%股权以人民币 3,994.1100 万元的价格出资，溢价部分计入泓博有限资本公积，增资部分在办理本次工商营业执照变更之时全部缴清；同意泓博有限由港商独资企业变更为中外合资企业，计价币种由美元变更为人民币；同意泓博有限 2013 年 6 月 20 日的合资合同、公司章程。

2013 年 9 月 18 日，泓博有限取得上海市人民政府换发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

2014 年 1 月 7 日，北京中泓应泰会计师事务所出具中泓应泰验字[2014]第 001 号《验资报告》，审验截至 2014 年 1 月 7 日，泓博有限已收到由安荣昌、富邦投资、蒋胜力、中富基石、盈运通、中富成长缴纳的合计作价 3,994.11 万元的股权出资，其中新增注册资本 1,056.4850 万元，溢价部分计入资本公积。

2014 年 1 月 28 日，泓博有限办理完成本次增资的工商变更登记手续，并取得上海市浦东新区市场监管局换发的《企业法人营业执照》。

本次增资完成后，泓博有限的股权结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例（%）
1	香港泓博	898.0123	898.0123	42.5000
2	安荣昌	312.0688	312.0688	14.7692
3	富邦投资	273.0612	273.0612	12.9231
4	蒋胜力	242.9915	242.9915	11.5000
5	中富基石	175.5392	175.5392	8.3077
6	盈运通	146.2830	146.2830	6.9231

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例（%）
7	中富成长	65.0140	65.0140	3.0769
合计		**2,112.9700**	**2,112.9700**	**100.0000**

2、安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资时泓博有限的估值确定方式，该估值与蒋胜力同时间从香港泓博处受让股权的估值比较情况，泓博有限、开原泓博当时的股东之间是否存在纠纷或潜在纠纷

安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资系以其持有的开原泓博股权对泓博有限出资，增资价格由发行人原股东与开原泓博股东根据泓博有限和开原泓博当时的净资产规模、盈利状况和发展前景协商一致确定，对应增资价格为3.78元/1元出资额。

根据发行人的说明，发行人本次收购开原泓博过程中进行了评估，并由北京中天华资产评估有限责任公司出具了评估报告。2013年7月1日，北京中泓应泰会计师事务所有限公司出具专项审计报告，截至2012年9月30日开原泓博的资产总计为6,989.23万元，净资产为3,994.11万元。开原泓博股东以开原泓博100%股权作价3,994.11万元向泓博有限增资，占泓博有限增资后股权比例的50%。开原泓博当时处于亏损状态，而泓博有限虽然资产规模较小，但盈利能力较好，且从事的CRO业务增长态势良好，因此双方根据当时开原泓博和泓博有限的经营情况和未来发展确定了此增资价格和泓博有限的估值。

2013年蒋胜力从香港泓博受让发行人股份的定价参考泓博有限当时的注册资本确定，对应股权转让价格为1.00元/1元出资额。蒋胜力从香港泓博处受让泓博有限股权的背景为蒋胜力原通过泓博控股、泓博国际及香港泓博间接持有泓博有限15%股权，通过本次转让将蒋胜力间接持有的公司股权转变为直接持有。

根据发行人的说明，鉴于上述两次交易性质不同，两次交易价格存在差异具备合理性。

经本所经办律师核查，在上述增资及股权转让过程中，泓博有限当时的唯一股东为香港泓博，开原泓博当时的股东为蒋胜力、安荣昌、中富基石、中富成长、富邦投资和盈运通。根据泓博有限、开原泓博当时的股东或其股权受让方的确认，泓博有限、开原泓博当时的股东之间就增资及股权转让事宜不存在纠纷或潜在纠纷。

（五） 补充披露2013年6月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者是否符合法律法规的主体资格要求，履行外汇管理、外资登记、返程投资等程序的情况及其合法合规性

1、2013年6月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者是否符合法律法规的主体资格要求

2013年6月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，发行人股东安荣昌、蒋胜力为中国籍自然人。

根据当时生效的《中外合资经营企业法》及其实施细则的有关规定，我国为了扩大国际经济合作和技术交流，允许外国公司、企业和其它经济组织或个人，按照平等互利的原则，经中国政府批准，在中国境内，同中国的公司、企业或其它经济组织共同举办合营企业。

根据上海市浦东新区人民政府颁布的《境内自然人在浦东新区投资设立中外合资、中外合作经营企业试行办法》（浦府综改[2010]1号）及《关于继续实施<浦东新区退役士兵安置工作暂行规定>等6件行政规范性文件的通知》（浦府[2012]84号），为了扩大国际经济合作和技术交流，深化浦东综合配套改革试点，允许境内自然人按照平等互利的原则，在浦东新区试点同外国公司、企业、其他经济组织或个人共同举办中外合资、中外合作经营企业；外商投资企业变更使得境内自然人成为中外合资、中外合作经营企业股东的，按《境内自然人在浦东新区投资设立中外合资、中外合作经营企业试行办法》办理。

2013年9月16日，上海市商务委员会出具沪商外资批[2013]3809号《市商务委关于同意上海泓博智源医药技术有限公司股权转让及股权增资的批复》，同意香港泓博将其持有的泓博有限15%股权转让给蒋胜力；同意泓博有限新增注册资本由开原泓博全体股东（含安荣昌、蒋胜力）以其持有的开原泓博100%股权出资认购。

2013年9月18日，泓博有限取得上海市人民政府换发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

发行人系注册于上海市浦东新区的企业，2013年6月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者安荣昌、蒋胜力的主体资格符合《境内自然人在浦东新区投资设立中外合资、中外合作经营企业试行办法》的规定，且发行人已就增资事项取得了上海市商务委员会的批复与上海市人民政府核发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

基于上述，2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者符合法律法规的主体资格要求。

2、2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，履行外汇管理、外资登记、返程投资等程序的情况及其合法合规性

（1）关于外汇管理事项

2013 年 6 月，香港泓博将其持有的泓博有限 15%股权以 22.5 万美元的价格转让给蒋胜力。2013 年 12 月，蒋胜力于国家外汇管理局上海市分局办理了外汇登记，取得了业务登记凭证，业务类型为 FDI 境内机构转股外转中。

2013 年 6 月，泓博有限的注册资本由 150 万美元增至人民币 2,112.97 万元。新增注册资本由安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力和中富成长以其持有的开原泓博 100%股份认购。本次增资的对价系境内公司的股权，不涉及资金跨境流通，因此无需履行外汇登记手续。

基于上述，发行人股东已就 2013 年 6 月转股及增资事宜履行了必要的外汇登记手续。

（2）关于外资登记事项

就 2013 年 6 月转股及增资事宜，泓博有限已于 2013 年 9 月 16 日取得上海市商务委员会核发的沪商外资批[2013]3809 号《市商务委关于同意上海泓博智源医药技术有限公司股权转让及股权增资的批复》，并于 2013 年 9 月 18 日取得上海市人民政府换发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

基于上述，发行人已就 2013 年 6 月转股及增资事宜履行了必要的外资登记手续。

（3）关于返程投资事项

2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业过程中，增资方为开原泓博的全体股东安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力和中富成长，股权转让的受让方为蒋胜力，增资方及股权受让主体为中国籍自然人或设立在中国境内的主体，泓博有限 2013 年 6 月转股及增资不属于返程投资，无需履行返程投资相关备案登记手续。

基于上述，发行人股东无需因 2013 年 6 月转股及增资事宜而履行返程投资登记手续。

（六） 补充披露发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人，是否符合当时有效的外商投资企业主体资格要求

如上文所述，根据上海市浦东新区人民政府颁布的《境内自然人在浦东新区投资设立中外合资、中外合作经营企业试行办法》（浦府综改[2010]1 号）及《关于继续实施<浦东新区退役士兵安置工作暂行规定>等 6 件行政规范性文件的通知》（浦府[2012]84 号），为了扩大国际经济合作和技术交流，深化浦东综合配套改革试点，允许境内自然人按照平等互利的原则，在浦东新区试点同外国公司、企业、其他经济组织或个人共同举办中外合资、中外合作经营企业。

2015 年 12 月 22 日，发行人取得上海市商务委员会出具的《市商务委关于同意上海泓博智源医药技术有限公司改制为外商投资股份有限公司等事项的批复》（沪商外资批[2015]4540 号），并于 2015 年 12 月 29 日取得上海市人民政府换发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

发行人系注册于上海市浦东新区的企业，发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人，要求符合《境内自然人在浦东新区投资设立中外合资、中外合作经营企业试行办法》的规定，且整体变更事项已取得了上海市商务委员会的批复与上海市人民政府核发的《中华人民共和国台港澳侨投资企业批准证书》。

基于上述，发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人符合当时有效的外商投资企业主体资格要求。

（七） 补充说明除 PING CHEN 外，其他间接外资股东入股公司的背景和原因，其直接间接股东或权益人是否为发行人的主要客户或供应商

1、其他间接外资股东入股公司的背景和原因

泓博控股的股东中，HONGJIAN ZHANG 与实际控制人之一 PING CHEN 曾为同事关系。MICHAEL GAO 为公司实际控制人之一蒋胜力原贸易业务伙伴，HONEYCOMB、Peter Tze-chung Tung（中文名：童致中，中国香港籍）、Yung Wen Cheng（中文名：郑詠文，中国香港籍）、Yuko Kuriyama（日本籍）以及 Carleen Coad Menkes（美国籍）为财务投资人。其中 HONEYCOMB 注册于英属维京群岛，实际控制人为 Mingxia Fu（中文名：傅明侠，中国香港籍）。上述除 PING

CHEN 外的间接外资股东与公司的董事、监事、高级管理人员以及境内股东不存在关联关系。

2007 年至 2008 年期间，PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 及蒋胜力作为共同创业的伙伴，共同间接设立泓博有限。发行人设立初期，HONEYCOMB 等间接外资股东看好 PING CHEN 及公司的发展前景，通过泓博控股对发行人进行投资。

2、直接间接股东或权益人是否为发行人的主要客户或供应商

根据发行人出具的确认，并经本所经办律师对泓博控股的间接外资股东进行访谈或书面确认，以及对发行人报告期内的主要客户、供应商进行交叉比对，泓博控股的间接外资股东不属于发行人报告期内的主要客户或供应商。

（八） 补充披露直接或间接持有发行人股份的主体是否具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，发行人股东是否以发行人股权进行不当利益输送

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 18 名股东，具体情况如下：

序号	股东	持股数量（万股）	持股比例（%）	股东类别
1	香港泓博	2,125.0000	36.8774	境外法人股东
2	安荣昌	588.5000	10.2129	自然人股东
3	富邦投资	476.0000	8.2605	境内法人股东
4	蒋胜力	435.0000	7.5490	自然人股东
5	中富基石	415.5000	7.2106	合伙企业股东
6	鼎泰海富	388.3333	6.7392	境内法人股东
7	盈运通贰号	346.0000	6.0045	合伙企业股东
8	鼎蕴投资	298.0000	5.1715	员工持股平台
9	珠海载恒	202.9486	3.5220	合伙企业股东
10	中富成长	154.0000	2.6725	合伙企业股东
11	WEALTHVALUE	113.0000	1.9610	境外法人股东
12	西安泰明	94.0000	1.6313	合伙企业股东
13	惠每康盈	47.0514	0.8165	合伙企业股东

序号	股东	持股数量（万股）	持股比例（%）	股东类别
14	李达	40.0000	0.6942	自然人股东
15	王春雷	24.7000	0.4286	自然人股东
16	徐峻	9.3000	0.1614	自然人股东
17	宏泰阳投资	3.0000	0.0521	境内法人股东
18	钱祥丰	2.0000	0.0347	自然人股东
合计		5,762.3333	100.0000	-

1、自然人股东

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 6 名自然人股东，分别为安荣昌、蒋胜力、李达、王春雷、徐峻、钱祥丰。其中，安荣昌、蒋胜力系发行人实际控制人，李达、王春雷、徐峻、钱祥丰系通过股转系统交易成为公司股东的外部投资人。

钱祥丰系发行人新三板挂牌期间通过二级市场购入股份产生的新股东，发行人无法与其取得联系，未取得其填写的相关调查问卷或出具的确认函。

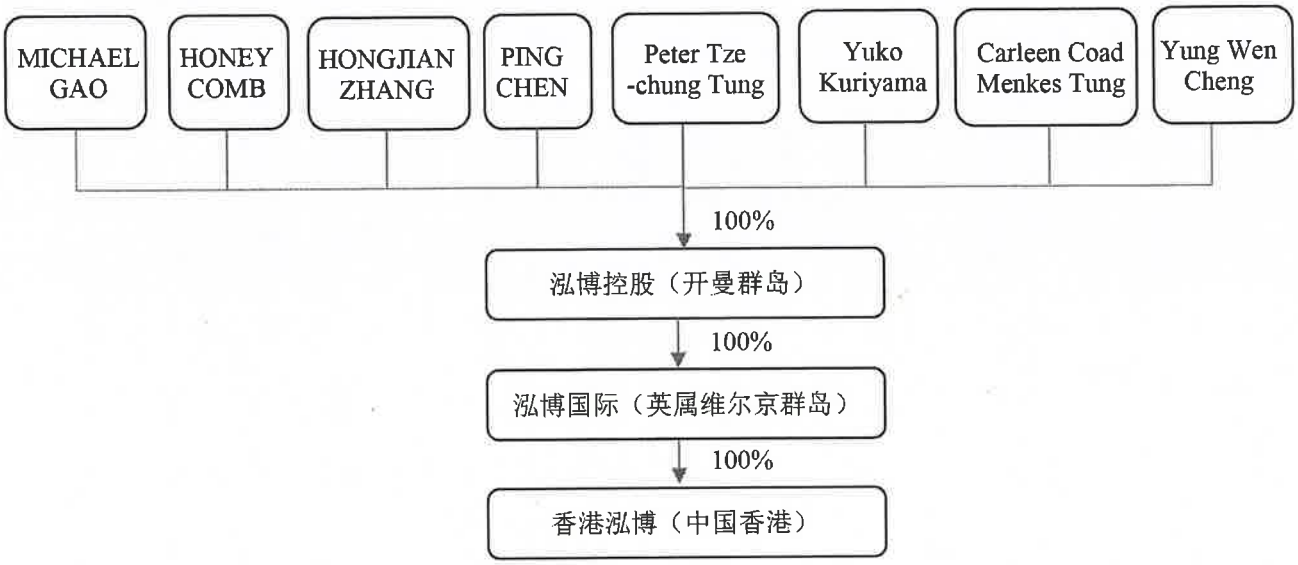
根据发行人自然人股东（钱祥丰除外）填写的调查问卷及出具的确认函，发行人自然人股东具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员亦不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

2、境外法人股东

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 2 名境外法人股东，分别为香港泓博、WEALTHVALUE。其中，香港泓博系发行人的控股股东，WEALTHVALUE 系发行人的外部投资人。

（1）关于香港泓博及其直接及间接股东

截至本补充法律意见书出具之日，香港泓博的直接及间接股东情况如下：



根据境外律师出具的关于香港泓博及其直接及间接机构股东泓博国际、泓博控股、HONEYCOMB 的境外法律意见书，香港泓博及其直接及间接机构股东泓博国际、泓博控股、HONEYCOMB 均依据各自注册地的法律有效设立并合法存续。

根据境外律师出具的关于 HONEYCOMB 的境外法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，HONEYCOMB 持有发行人间接控股股东泓博控股 20.5938%股份，M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 持有 HONEYCOMB 100%股份且为名义股东，JP Morgan Trust Company（Bahamas） Limited（代表“Trustee of the Genesis Trust”）系 M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 的实际权益人；Trustee of the Genesis Trust 系中国香港籍自然人 Mingxia Fu 设立的家族信托，该家族信托的委托人为 Mingxia Fu，受托人为 JP Morgan Trust Company（Bahamas）Limited，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和子女。香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，系境外较为常见的股权架构安排。

根据泓博控股的自然人股东 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 填写的调查问卷，并经与泓博控股的自然人股东书面或访谈确认，泓博控股的自然人股东均系外籍自然人，真实持有泓博控股的股份。

根据香港泓博及其直接及间接机构股东泓博国际、泓博控股、HONEYCOMB 的登记注册文件、香港泓博填写的调查问卷及出具的确认函、本次发行中介机构出具的确认文件，并经与泓博控股的股东书面或现场访谈确认，香港泓博及其直接或间接股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

2）关于 WEALTHVALUE 及其直接或间接股东

根据境外律师出具的关于 WEALTHVALUE 的境外法律意见书、WEALTHVALUE 填写的调查问卷及出具的确认函、股权结构图，以及本次发行中介机构出具的确认文件，WEALTHVALUE 依据中国香港法律有效设立并合法存续，具备法律、法规规定的股东资格，WEALTHVALUE 及其直接或间接股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员亦不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

3、境内法人股东

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 3 名境内法人股东，分别为富邦投资、鼎泰海富、宏泰阳投资，除富邦投资由发行人实际控制人安荣昌参股外，境内法人股东均为发行人的外部投资人。

根据发行人境内法人股东的工商登记档案、填写的调查问卷和出具的确认函，发行人法人股东及其股东具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员亦不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

4、员工持股平台

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 1 名员工持股平台股东，为鼎蕴投资。

根据发行人员工持股平台鼎蕴投资及其全体合伙人填写的调查问卷和出具的确认函，鼎蕴投资及其全体合伙人具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

5、合伙企业股东

截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 6 名合伙企业股东，分别为中富基石、盈运通贰号、珠海载恒、中富成长、西安泰明、惠每康盈，均为发行人的外部投资人。

根据发行人合伙企业股东的工商登记档案、填写的调查问卷、出具的确认函和中国证券投资基金业协会公示信息，发行人合伙企业股东及其直接合伙人（“第一层间接股东”）具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及

其负责人、高级管理人员、经办人员亦不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

经本所经办律师核查，中信证券通过已经中国证券投资基金业协会备案的相关金融产品间接持有公司合伙企业股东权益，间接持股比例低于 0.01%，该等投资行为系相关金融产品管理人所作出的独立投资决策，并非中信证券主动针对公司进行投资。除上述情形外，本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员与发行人直接或间接股东不存在其他关联关系。

根据发行人及其股东（钱祥丰除外）出具的确认函、本所经办律师对股东进行的访谈，发行人及其股东不存在以发行人股份进行不当利益输送的情形。

（九） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 核查发行人直接及间接境外股东美国泓博、香港泓博、泓博国际、泓博控股、HONEYCOMB、WEALTHVALUE 的登记注册文件。

2、 查阅境外律师出具的关于发行人直接及间接境外股东美国泓博、香港泓博、泓博国际、泓博控股、HONEYCOMB、WEALTHVALUE 的境外法律意见书。

3、 取得发行人间接股东 HONEYCOMB 的书面确认。

4、 取得泓博控股的自然人股东 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 填写的调查问卷，并与泓博控股的自然人股东书面或访谈确认。

5、 查阅发行人的工商档案。

6、 核查发行人境内机构股东的工商档案、发行人境外股东的登记证明文件、发行人自然人股东的身份证明文件，上述股东（钱祥丰除外）填写的访谈问卷及出具的确认函。

7、 核查发行人机构股东提供的股权结构图，并通过查询国家企业信用信息公示系统、天眼查、企查查等公开网站核查发行人直接及间接股东情况。

8、 就发行人机构股东，检索中国证券投资基金业协会官网相关基金产品的备案情况和管理人登记情况。

9、 取得发行人相关机构股东出具的不属于私募基金的情况说明。

10、 核查发行人员工持股平台鼎蕴投资及其全体合伙人填写的调查问卷和出具的确认函。

11、 取得本次发行的中介机构出具的确认文件。

12、 查阅发行人就发行人股东持股相关事项出具的《承诺函》。

（十） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人控股股东的境外架构系股东基于商业惯例并结合自身实际情况为向发行人进行投资而设置，该等境外股权架构的设置具有合理性。

2、 发行人控股股东香港泓博、泓博国际、泓博控股所直接或间接持有的发行人股份，以及 PING CHEN 通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有的发行人股份权属清晰，不存在争议或潜在纠纷。

3、 发行人不存在曾申报境外交易所公开发行的情形。

4、 安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资时泓博有限的估值确定方式系发行人原股东与开原泓博股东根据公司发展前景协商一致确定；蒋胜力从香港泓博受让发行人股份的定价参考注册资本确定。两次交易性质不同，价格存在差异具备合理性。泓博有限、开原泓博当时的股东之间就增资及股权转让事宜不存在纠纷或潜在纠纷。

5、 2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者符合法律法规的主体资格要求；本次增资的对价系境内公司的股权，不涉及资金跨境流通，因此无需履行外汇登记手续；泓博有限已履行变更为中外合资企业对应的外资登记手续；2013 年转股及增资不属于返程投资，无需履行返程投资相关备案登记手续。

6、 发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人符合当时有效的外商投资企业主体资格要求。

7、 发行人已补充说明美国泓博、泓博国际（BVI）、泓博控股（Cayman）的股本演变和历史沿革情况。

8、 泓博控股层面的其他间接外资股东不属于发行人的主要客户或供应商。

9、 直接或间接持有发行人股份的主体具备法律、法规规定的股东资格；中信证券及其持股 5%以上股东中国中信有限公司间接持有发行人少量股份，不存在利益输送的情形；除本补充法律意见书披露的情形外，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

10、 发行人股东不存在以发行人股权进行不当利益输送的情形。

六、 《审核问询函》问题 6：关于股份代持和对赌条款

申报材料显示：

（1）子公司开原泓博 2011 年增资时存在对赌条款。相关合同签署于 2011 年 11 月和 2013 年 4 月。2019 年 10 月，安荣昌和富邦投资向盈运通和中富成长提出收购请求，盈运通、中富成长已书面形式拒绝接受回购，根据协议约定，盈运通、中富成长的相关权利自动终止；

（2）公司曾存在股份代持：2010 年 12 月，开原泓博其时股东将所持部分开原泓博股份赠予公司及公司核心团队 5 人，由蒋胜力代持。2013 年 12 月，公司收购开原泓博完成后，安荣昌承诺以其持有的公司 14.7692%股份中 3.00%用于激励公司及子公司的核心员工，预留股份登记在安荣昌名下。2015 年 9 月、2020 年 6 月，公司通过鼎蕴投资分别进行了两次股权激励，完成股份代持清理。

请发行人：

（1）补充说明开原泓博的股本演变和历史沿革情况；

（2）补充披露安荣昌、富邦投资与盈运通、中富成长签署对赌条款的背景和原因，协议的具体内容和签署方；

（3）补充披露签署对赌条款时，发行人与开原泓博的关系，其是否作为对赌条款当事人，将相关时间条件约定为“发行人 A 股上市前”的背景和原因；

（4）补充披露对赌条款是否有效终止，是否存在恢复条款，是否存在其他对赌协议或条款；

（5）补充说明 2010 年 12 月相关股东将所持部分开原泓博股份赠予公司及 PING CHE 等 5 人，并由蒋胜力代持的背景和原因；

（6）补充说明 2013 年 12 月，安荣昌承诺以其持有的部分股份用于激励公司及子公司核心员工，并将预留股份登记在其名下的原因。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充说明开原泓博的股本演变和历史沿革情况

1、2008 年 9 月，开原泓博设立

2008 年 8 月 22 日，富邦投资、安荣昌、陈刚、李春风、张东升签署《开原富邦化工股份有限公司章程》，约定富邦投资、安荣昌、陈刚、李春风、张东升共同发起设立开原泓博，其中富邦投资认购 520 万股股份、陈刚认购 140 万股股份、李春风认购 140 万股股份、张东升认购 140 万股股份、安荣昌认购 60 万股股份。

2008 年 8 月 22 日，开原泓博召开创立大会，审议通过关于公司筹办情况的报告，审议通过了公司章程，选举了公司董事会成员及监事会成员，审核公司设立费用。

2008 年 8 月 26 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具铁正会所验字[2008]81 号《验资报告》，截至 2008 年 8 月 26 日止，开原泓博已收到各投资方首次缴纳的出资款合计 500 万元，开原泓博的实收资本为 500 万元。

2008 年 9 月 1 日，铁岭市工商局核发了注册号为 211200004008267 的《企业法人营业执照》。

开原泓博设立时的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	520	260	52%
2	陈刚	140	70	14%
3	李春风	140	70	14%
4	张东升	140	70	14%

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
5	安荣昌	60	30	6%
合计		1,000	500	100%

2、2009 年 7 月，增加实收资本

2009 年 6 月 24 日，开原泓博召开股东大会，决议将公司名称由“开原富邦化工股份有限公司”变更为“开原亨泰制药股份有限公司”，并于同日通过公司章程修正案。

2009 年 6 月 24 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具了铁正会所验字[2009]91 号《验资报告》，截至 2009 年 6 月 24 日止，开原泓博已收到各投资方第 2 期缴纳的注册资本合计 500 万元，实收资本 500 万元。截至 2009 年 6 月 24 日止，开原泓博全体股东本次出资连同第 1 期出资，累计实缴注册资本为 1,000 万元，开原泓博的实收资本为 1,000 万元，占注册资本总额的 100%。

本次增加实收资本后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	520	520	52%
2	陈刚	140	140	14%
3	李春风	140	140	14%
4	张东升	140	140	14%
5	安荣昌	60	60	6%
合计		1,000	1,000	100%

3、2010 年第一次增资

2010 年 10 月 8 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意开原泓博注册资本增加至 1,480 万元，新增注册资本由股东安荣昌、陈刚、李春风、张东升认缴，并通过了公司章程修正案。

2010 年 10 月 19 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具了铁正会所验字[2010]105 号《验资报告》，截至 2010 年 10 月 19 日止，开原泓博已收到安荣昌、陈刚、李春风、张东升缴纳的新增注册资本（实收资本）合计 480 万元，以货币出资 480 万元。截至 2010 年 10 月 19 日止，变更后的累计注册资本 1,480 万元，实收资本 1,480 万元。

2010 年 10 月 19 日，开原泓博完成了本次增资的工商变更登记。

本次增资完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	520	520	35.14%
2	陈刚	280	280	18.92%
3	李春风	280	280	18.92%
4	张东升	280	280	18.92%
5	安荣昌	120	120	8.10%
合计		**1,480**	**1,480**	**100%**

4、2010 年 10 月，第二次增资

2010 年 10 月 22 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意开原泓博注册资本增加至 2,000 万元，新增注册资本由股东富邦投资认缴，并通过了公司章程修正案。

2010 年 10 月 26 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具了铁正会所验字[2010]109 号《验资报告》，截至 2010 年 10 月 26 日止，开原泓博已收到富邦投资缴纳的新增注册资本（实收资本）520 万元，以货币出资 520 万元；变更后的累计注册资本 2,000 万元，实收资本 2,000 万元。

2010 年 10 月 27 日，开原泓博完成了本次增资的工商变更登记。

本次增资完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	1,040	1,040	52%
2	陈刚	280	280	14%
3	李春风	280	280	14%
4	张东升	280	280	14%
5	安荣昌	120	120	6%
合计		**2,000**	**2,000**	**100%**

5、2010 年 12 月，第三次增资

2010 年 12 月 15 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意开原泓博注册资本增加至 2,600 万元，新增注册资本由新股东中富基石认缴，并通过了公司章程修正案。

2010 年 12 月 30 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具的编号为铁正会所验字[2010]146 号《验资报告》，确认截至 2010 年 12 月 30 日，开原泓博已收到中富基石缴纳的新增注册资本（实收资本）600 万元，均以货币出资；变更后的累计注册资本 2,600 万元，实收资本 2,600 万元。中富基石实际缴纳出资额 1,200 万元，其中计入注册资本 600 万元，计入资本公积 600 万元。

2011 年 1 月 12 日，开原泓博完成了本次增资的工商变更登记。

本次增资完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	1,040	1,040	40%
2	中富基石	600	600	23.07%
3	陈刚	280	280	10.77%
4	李春风	280	280	10.77%
5	张东升	280	280	10.77%
6	安荣昌	120	120	4.62%
合计		**2,600**	**2,600**	**100%**

6、2011 年 11 月，第一次股权转让

2011 年 11 月 10 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意陈刚将所持有的开原泓博 280 万股股份（对应持股比例 10.7692%）以 350 万元转让给股东安荣昌，李春风将所持有的开原泓博 280 万股股份（对应持股比例 10.7692%）以 350 万元转让给安荣昌，张东升将所持有的开原泓博 280 万股股份（对应持股比例 10.7692%）以 350 万元转让给安荣昌，同日，新股东召开股东大会并通过了公司章程修正案。

2011 年 11 月 10 日，陈刚、李春风、张东升分别与安荣昌签订了《股权转让协议书》。

2011 年 11 月 15 日，开原泓博完成了本次股权转让的工商变更登记。

本次股权转让完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	富邦投资	1040	1040	40%
2	安荣昌	960	960	36.9231%
3	中富基石	600	600	23.0769%
合计		**2,600**	**2,600**	**100%**

7、2011 年 12 月，第二次股权转让、第四次增资

2011 年 12 月 6 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意富邦投资将所持有的开原泓博 200 万股以 200 万元转让给蒋胜力，中富基石将所持有的开原泓博 60 万股以 60 万元转让给蒋胜力，同意公司注册资本增加至 3250 万元，新增注册资本由中富成长认缴 200 万元，盈运通认缴 450 万元。

2011 年 12 月 6 日，富邦投资、中富基石分别就本次股权转让与蒋胜力签订了《股权转让协议书》。

2011 年 12 月 9 日，新股东召开股东大会并通过了公司章程修正案。

2011 年 12 月 8 日，铁岭华正会计师事务所有限公司出具了铁正会所验字[2011]043 号《验资报告》，截至 2011 年 12 月 8 日，开原泓博已收到新增注册资本（实收资本）合计 650 万元，盈运通实际缴纳出资额 2,070 万元，用于注册资金 450 万元，其余 1,620 万元计入资本公积，中富成长缴纳出资额 920 万元，用于注册资金 200 万元，其余 720 万元计入资本公积。截至 2011 年 12 月 8 日，变更后的累计注册资本 3250 万元，实收资本 3250 万元。

2011 年 12 月 9 日，开原泓博召开股东大会并作出决议，同意修改公司章程。

2011 年 12 月 12 日，开原泓博完成了本次股权转让及增资事项的工商变更登记。

本次股权转让及增资完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
1	安荣昌	960	960	29.54%

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	持股比例
2	富邦投资	840	840	25.85%
3	中富基石	540	540	16.61%
4	盈运通	450	450	13.85%
5	蒋胜力	260	260	8%
6	中富成长	200	200	6.15%
合计		**3,250**	**3,250**	**100%**

8、2013 年 10 月，泓博有限收购开原泓博、公司类型变更

2013 年 10 月 28 日，开原泓博召开临时股东大会并作出决议，同意公司股东将所持有的开原泓博全部股份转让给泓博有限，股权作价以北京中泓应泰会计师事务所有限公司 2013 年 7 月 1 日出具的中泓应泰专审字（2013）第 002 号《审计报告》所载净资产账面价值 3994.11 万元为基础确定。股权转让完成后，泓博有限持有开原泓博 100%股权。

2013 年 10 月 28 日，安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力、中富成长分别与泓博有限就本次股权转让签订了《股权转让合同》。

2013 年 10 月 28 日，开原泓博股东泓博有限作出股东决定，同意开原泓博的公司类型由“股份有限公司”变更为“有限责任公司”。同日，泓博有限通过了变更后的公司章程。

2013 年 10 月 29 日，开原泓博完成了本次股权转让及公司类型变更的工商变更登记并取得了开原市工商局颁发的注册号为 211200004008267 的《企业法人营业执照》。

本次股权转让完成后，开原泓博的股本结构如下：

序号	股东	认缴出资额（万元）	实缴出资额（万元）	出资比例
1	泓博有限	3,250	3,250	100%
合计		**3,250**	**3,250**	**100%**

（二） 补充披露安荣昌、富邦投资与盈运通、中富成长签署对赌条款的背景和原因，协议的具体内容和签署方

1、安荣昌、富邦投资与盈运通、中富成长签署对赌条款的背景和原因

2011 年 11 月，盈运通、中富成长作为外部投资者因看好开原泓博的业务发展共同增资开原泓博；其中，盈运通出资 2,070 万元认缴开原泓博 450 万元注册资本，中富成长出资 920 万元认缴开原泓博 200 万元注册资本。

在盈运通、中富成长对开原泓博投资过程中，经盈运通、中富成长与开原泓博的原股东友好协商，共同签署了涉及对赌条款的交易协议。

2、对赌协议的具体内容和签署方

时间	协议名称	签署方	对赌协议的内容
2011 年 11 月 25 日	《增资合同书》	开原泓博、盈运通、中富成长、安荣昌、蒋胜力、富邦投资、中富基石	1、投资方（即盈运通、中富成长）以 4.6 元/股的价格认购开原泓博的新增注册资本 650 万元。 2、在发生特定情形时，盈运通、中富成长作为投资方有权要求开原泓博回购及/或创始股东（即安荣昌、富邦投资）收购全部投资方的股份： （1）在 2012 年 12 月 31 日前开原泓博及安荣昌、富邦投资未能按约定达成经营指标或出现违约事项； （2）开原泓博未能在 2015 年 3 月 31 日前向中国证监会提交首次公开发行股票并上市的申报材料；如果延迟上市明显有利于增加股东权益，经创始股东及开原泓博提出书面意见并得到投资方书面同意，递交上市申报材料的时间可以延迟六个月； （3）在开原泓博成功上市前，开原泓博的主营业务发生重大偏离，进入与主营业务无直接关系的行业或领域； （4）可能导致安荣昌长期不能正常管理开原泓博或实际控制人地位发生变化的情况出现。 3、在触发回购事件时，投资方（即盈运通、中富成长）可在其回购/收购通知中要求以下列方式（投资方可在下列方式中多项任选一种或多种方式）回购或收购其股份，投资方要求开原泓博回购投资方的股份，创始股东（即安荣昌、富邦投资）承担连带责任。创始股东

时间	协议名称	签署方	对赌协议的内容
			承诺在投资方要求回购/收购的通知发出 120 天之内应完成回购/收购的全部程序： （1）要求开原泓博回购投资方持有的股份； （2）要求创始股东收购投资方持有的股份； （3）要求开原泓博和创始股东联系第三方收购投资方持有的股份。
2013 年 4 月 25 日	《增资合同书之回购条款的特别约定》	开原泓博、盈运通、中富成长、安荣昌、富邦投资	鉴于 2013 年开原泓博拟与发行人进行合并重组，盈运通、中富成长与安荣昌、富邦投资就 2011 年 11 月 25 日签署的《增资合同书》项下“股份回购和收购”进行调整和修改，主要包括： 1、开原泓博与发行人合并后的主体（即发行人）在首次公开发行股票并上市前，盈运通、中富成长有权要求安荣昌、富邦投资收购盈运通、中富成长所持有的发行人全部或部分股权。 2、开原泓博与发行人合并后的主体（即发行人）在首次公开发行股票并上市前，安荣昌、富邦投资有权提出收购盈运通、中富成长所持有的全部或部分股权。 3、安荣昌、富邦投资向盈运通、中富成长提出收购股权请求时，盈运通、中富成长有权拒绝全部或部分收购请求，但盈运通、中富成长拒绝安荣昌、富邦投资的收购请求将不再享有上述第 1 项所述的权利。
2016 年 3 月 16 日	《关于上海泓博智源医药股份有限公司之投资合作备忘录》	香港泓博、富邦投资、安荣昌、蒋胜力、中富基石、盈运通贰号、鼎蕴投资及中富成长	1、鉴于 2015 年 6 月盈运通将其持有发行人的股权转让给盈运通贰号，盈运通在发行人享有的权利和应承担的义务随股权转让而转由盈运通贰号享有和承担。 2、各方确认，备忘录的任何约定，均不能免除安荣昌、富邦投资在《增资合同书》和《增资合同书之回购条款的特别约定》项下对中富成长、盈运通贰号所持发行人股份的回购义务。

基于上述《增资合同书》和《增资合同书之回购条款的特别约定》的约定，2019 年 10 月，安荣昌和富邦投资向盈运通贰号和中富成长提出收购发行人股份的请求，盈运通贰号、中富成长分别于 2019 年 11 月书面形式拒绝安荣昌和富邦投资的收购请求。根据《增资合同书之回购条款的特别约定》和《关于上海泓博智源医药股份有限公司之投资合作备忘录》的约定，安荣昌、富邦投资向盈运通贰号、中富成长提出收购股权请求时，盈运通贰号、中富成长有权拒绝全部或部分收购请求，但盈运通贰号、中富成长拒绝安荣昌、富邦投资的收购请求将不再享有在发行人上市前要求安荣昌、富邦投资回购其所持发行人股权的权利。

据此，截至 2019 年 11 月，安荣昌、富邦投资与盈运通贰号、中富成长之间关于发行人的对赌约定已自动终止，双方之间不存在仍具有法律效力的对赌安排。

（三） 补充披露签署对赌条款时，发行人与开原泓博的关系，其是否作为对赌条款当事人，将相关时间条件约定为“发行人 A 股上市前”的背景和原因

《增资合同书》和《增资合同书之回购条款的特别约定》分别签署于 2011 年 11 月 25 日和 2013 年 4 月 25 日，上述协议签署于发行人收购开原泓博之前，签署对赌条款时，开原泓博股东已将所持部分开原泓博股份赠予公司及 PING CHEN 等 5 人，并由蒋胜力代为持有，发行人并未作为对赌条款签署当事人。

开原泓博、盈运通、中富成长、安荣昌、富邦投资、中富基石签署《增资合同书之回购条款的特别约定》将相关时间条件约定为“发行人 A 股上市前”主要系当时开原泓博拟与发行人拟进行重组合并，安荣昌、富邦投资和盈运通、中富成长基于重组后发行人未来 A 股上市的预期而做出的商业安排。

《关于上海泓博智源医药股份有限公司之投资合作备忘录》签署于 2016 年 3 月 16 日，上述备忘录签署于发行人收购开原泓博之后，签署备忘录时，开原泓博为发行人的全资子公司，但发行人并非备忘录的签署方。

（四） 补充披露对赌条款是否有效终止，是否存在恢复条款，是否存在其他对赌协议或条款

根据《增资合同书之回购条款的特别约定》和《关于上海泓博智源医药股份有限公司之投资合作备忘录》约定，安荣昌、富邦投资向盈运通贰号、中富成长提出收购发行人股权的申请时，盈运通贰号、中富成长有权拒绝安荣昌、富邦投资的全部或部分收购请求，但拒绝收购的该部分或全部股权不再享有要求安荣昌、富邦投资回购的权利。

2019 年 10 月，安荣昌和富邦投资向盈运通贰号和中富成长提出收购请求，盈运通贰号、中富成长分别于 2019 年 11 月书面形式拒绝接受安荣昌和富邦投资的收购请求。根据《增资合同书之回购条款的特别约定》的上述约定，盈运通贰号、中富成长要求安荣昌和富邦投资回购其所持发行人股份的权利自动终止。

根据发行人出具的说明并经本所经办律师对安荣昌、富邦投资、盈运通、中富成长进行访谈，对赌协议已有效终止，不存在恢复条款；除上述提及的对赌协议外，发行人不存在其他对赌协议或条款。

（五） 补充说明 2010 年 12 月相关股东将所持部分开原泓博股份赠予公司及 PING CHEN 等 5 人，并由蒋胜力代持的背景和原因

根据 2010 年 12 月相关股东签署的《股权赠予协议》，发行人与 PING CHEN 博士为首的研发团队具有世界级的药品研发实力，并且有能力帮助开原泓博带来持续的后续产品的开发和研究能力；发行人同意为开原泓博提供持续的研发支持。基于加强发行人与开原泓博研发合作的背景，相关股东将所持部分开原泓博股份赠予公司及 PING CHEN 等 5 人。

上述股权受赠后，为便于受赠股权的统一管理，简化开原泓博股权变更的工商变更登记手续，决定由熟悉工商变更事务的受赠对象蒋胜力代为持有。

（六） 补充说明 2013 年 12 月，安荣昌承诺以其持有的部分股份用于激励公司及子公司核心员工，并将预留股份登记在其名下的原因

2013 年 12 月，在发行人收购开原泓博完成后，开原泓博的原实际控制人安荣昌成为发行人的实际控制人之一，为支持发行人的发展，激励重组后的公司员工，安荣昌自愿以其持有的部分股份用于激励公司及子公司核心员工。

因当时未确定明确的激励对象，安荣昌承诺用于股权激励的发行人股份作为预留股份登记在其本人名下，待发行人具体实施股权激励时再实际办理工商变更登记手续。

经本所经办律师核查，安荣昌承诺用于股权激励的发行人股份已通过鼎蕴投资层面于 2015 年和 2020 年分别实施的两次股权激励转让给股权激励对象，截至本补充法律意见书出具之日，不存在登记在安荣昌名下的预留股份。

（七） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅开原泓博的工商登记档案、公司章程。

2、 查阅安荣昌、富邦投资与盈运通、中富成长签署的对赌协议，并与上述股东进行访谈。

3、 查阅与股权代持形成及解除相关的协议文件，如股权赠予协议、代持股权还原及股权激励方案、股权激励协议。

4、 查询中国裁判文书网、信用中国网站、中国执行信息公开网、发行人及其子公司所在地人民法院网站，核查是否存在发行人相关的股权纠纷案件记录。

5、 与发行人实际控制人进行访谈，了解发行人历史沿革中股份代持、股份预留及解除情况。

6、 取得发行人对有关事项的说明。

（八） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 签署对赌条款时，发行人与开原泓博不存在股权上的关系，发行人并未作为对赌条款当事人。

2、 2019 年 10 月，安荣昌、富邦投资和盈运通贰号、中富成长的对赌协议已有效终止，不存在恢复条款；除上述提及的对赌协议外，发行人不存在其他对赌协议或条款。

3、 2010 年 12 月，发行人与开原泓博为加强研发合作，决定由开原泓博其时的股东将所持有的部分开原泓博的股份赠予发行人及发行人的核心团队。为便于开原泓博的股份管理，开原泓博其时的股东及前述股份受赠对象决定由蒋胜力代为持有前述受赠股份；截至本补充法律意见书出具之日，前述由蒋胜力代为持有的受赠股份均已转让给相关受赠对象或发行人的员工。

4、 2013 年 12 月，因当时未确定明确的激励对象，安荣昌承诺用于股权激励的发行人股份作为预留股份登记在其本人名下；安荣昌承诺用于股权激励的发行人股份已通过鼎蕴投资层面于 2015 年和 2020 年分别实施的两次股权激励转让给股权激励对象；截至本补充法律意见书出具之日，不存在登记在安荣昌名下的预留股份及股份代持。

七、 《审核问询函》问题 7：关于控股股东和实际控制人

申报材料显示：

（1）2008 年 9 月，香港泓博受让美国泓博持有的泓博有限 100%股权，蒋胜力通过泓博控股间接持有泓博有限股权。除蒋胜力外，泓博有限其余股东均非境内居民。根据当时有效返程投资规定，蒋胜力需进行外汇登记，蒋胜力未办理；

（2）公司股权较为分散且单一持股比例较低，香港泓博持有公司 36.8774%股份，为公司的直接控股股东；

（3）PING CHEN 持有香港泓博母公司泓博控股 26.4702%股份，并获得持有泓博控股 26.4702%股份的股东 HONGJIAN ZHANG、20.5938%股份的股东 HONEYCOMB 及 17.6468%股份的股东 MICHAEL GAO 的全权委托。相关委托协议有效期至 2024 年 12 月 31 日；

（4）安荣昌和蒋胜力分别直接持有公司 10.2129%、7.5490%股份，根据 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力分别于 2013 年 12 月 31 日、2016 年 12 月 31 日、2020 年 5 月 21 日签署的《一致行动人协议》，约定各方作为泓博医药的共同实际控制人，若协议各方对上述事项的决议存在分歧的，应当以 PING CHEN 的意见为一致行动意见期限至 2024 年 12 月 31 日。PING CHEN、安荣昌、蒋胜力作为一致行动人合计控制公司 59.8108%股份；

请发行人：

（1）补充披露发行人及其实际控制人之一蒋胜力未办理相关外汇登记的具体情况，未办理的原因，是否存在行政处罚风险，对发行人和实际控制人蒋胜力的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍；

（2）补充披露蒋胜力投资泓博控股及受让泓博有限股权的资金来源及支付情况，泓博控股回购蒋胜力股份的价格及支付情况，外汇登记和税收缴纳情况；

（3）补充说明 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 的背景、原因和合理性，“全权委托”的含义，具体包括何种权利、义务和责任，

（4）补充披露发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰、稳定；

（5）补充披露 PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议、3 个实际控制人一致行动人协议期限均为 2024 年 12 月 31 日的原因和合理性，该期限与相关股东股份锁定和减持承诺期限“发行上市之日起 36 个月内”不一致可能产生的风险及其解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充披露发行人及其实际控制人之一蒋胜力未办理相关外汇登记的具体情况，未办理的原因，是否存在行政处罚风险，对发行人和实际控制人蒋胜力的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

经本所经办律师核查，2008 年 5 月，蒋胜力作为股东之一在 BVI 和开曼分别参与投资设立泓博控股和泓博国际；2008 年 6 月至 2008 年 12 月期间，发行人搭建境外持股架构，蒋胜力持有泓博控股股份，泓博控股持有泓博国际 100%股份，泓博国际持有香港泓博 100%股份，香港泓博持有发行人 100%股份；2008 年 9 月至 2008 年 12 月期间，泓博控股在境外增资引入 HONEYCOMB 等外部投资人，并通过泓博国际、香港泓博对发行人进行实缴出资；2008 年 9 月至 2016 年 1 月期间，蒋胜力通过泓博控股间接持有泓博国际、香港泓博和发行人股份；2016 年 1 月，泓博控股回购蒋胜力所持泓博控股全部股份，回购完成后，蒋胜力不再通过泓博控股间接持有发行人股份；前述期间内，蒋胜力为中国籍自然人。

根据蒋胜力参与上述境外投资期间生效的《国家外汇管理局关于境内居民通过境外特殊目的公司融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》（汇发[2005]75 号，以下简称“75 号文”）和《国家外汇管理局关于境内居民通过特殊目的公司境外投融资及返程投资外汇管理有关问题的通知》（汇发[2014]37 号，以下简称“37 号文”），蒋胜力参与上述境外投资并由泓博控股在境外融资并投资发行人的行为，涉及 75 号文和 37 号文项下的“返程投资”，需要办理境内个人境外投资外汇登记。

根据蒋胜力的说明，因对 75 号文和 37 号文项下的“返程投资”的理解存在差异，当时未意识到需要办理个人境外投资外汇登记。蒋胜力未就其上述境外投资办理境内个人境外投资外汇登记，但已于 2016 年 1 月主动消除上述境外投资情形，截至本补充法律意见书出具之日，蒋胜力不再通过泓博控股间接持有发行人股份。

经本所经办律师查询外汇主管部门官方网站，并与发行人及其实际控制人蒋胜力确认，截至本补充法律意见书出具之日，发行人或蒋胜力不存在因蒋胜力未办理境内个人境外投资外汇登记而被行政处罚的情形。

根据《中华人民共和国行政处罚法》，“违法行为在二年内未被发现的，不再给予行政处罚。法律另有规定的除外。前款规定的期限，从违法行为发生之日起计算；违法行为有连续或者继续状态的，从行为终了之日起计算”。鉴于蒋胜力的上述境外投资情形已于 2016 年 1 月主动终止，截至本补充法律意见书出具之日，上述情形已过《中华人民共和国行政处罚法》规定的行政处罚追诉时效。据此，本所经办律师认为，蒋胜力因未办理境内个人境外投资外汇登记而被行政处罚的风险较小。

根据蒋胜力于 2020 年 10 月出具的承诺函，承诺若发行人未来因其未办理个人境外投资外汇登记而遭受处罚或因此受到经济损失的，其将足额补偿发行人由此所遭受的经济损失。

基于上述，蒋胜力历史上存在的境外投资未办理境内个人境外投资外汇登记事宜而被行政处罚的风险较小，不会对发行人和实际控制人蒋胜力构成重大不利影响，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

（二） 补充披露蒋胜力投资泓博控股及受让泓博有限股权的资金来源及支付情况，泓博控股回购蒋胜力股份的价格及支付情况，外汇登记和税收缴纳情况

2008 年 5 月，蒋胜力作为股东之一在 BVI 和开曼分别参与投资设立泓博控股和泓博国际，但未实际对泓博控股和泓博国际出资，不存在资金出境行为。

2013 年 6 月，香港泓博将其持有的泓博有限 15%股权以 22.5 万美元的价格转让给蒋胜力，资金来源系蒋胜力自有资金。此次股权转让款支付已办理外汇登记。

2016 年 1 月，泓博控股以 22.5 万美元回购蒋胜力持有的泓博控股 4,000 股股份，价款由泓博控股直接支付给蒋胜力境内账户，相关转让税款已缴纳完毕。

（三） 补充说明 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 的背景、原因和合理性，“全权委托”的含义，具体包括何种权利、义务和责任

根据表决权委托协议，并经本所经办律师核查，鉴于受托方（PING CHEN）与委托方（HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO）长期的友好

合作与一致的商业理念，就泓博控股的日常经营决策及公司股东会决议一直保持一致意见，且 PING CHEN 担任泓博控股的董事长兼执行总裁，更为熟悉泓博控股的经营情况，为保持泓博控股稳定且持续的发展，进一步保障其经营决策的一致性和稳定性，并提高决策效率，故委托方将其所持泓博控股所有股权的表决权委托给受托方。

根据境外律师出具的《HONEYCOMB 法律意见书》、HONEYCOMB 及 Trustee of the Genesis Trust 的受托人的书面确认，委托方 HONEYCOMB 持有泓博控股 20.5938%股份，M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 持有 HONEYCOMB 100%股份且为名义股东，JP Morgan Trust Company（Bahamas）Limited（代表"Trustee of the Genesis Trust"）系 M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 的实际权益人；Trustee of the Genesis Trust 系中国香港籍自然人 Mingxia Fu（中文名：傅明侠）设立的家族信托，该家族信托的委托人为 Mingxia Fu，受托人为 JP Morgan Trust Company（Bahamas） Limited，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和子女。该家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

根据表决权委托协议，"全权委托"的含义为委托方（HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO）将其在泓博控股层面的股东会上对应持股比例的表决权委托给受托方（PING CHEN），但委托方仍保留对应持股比例的分红权。

HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 所签署的协议及协议具体情况如下：

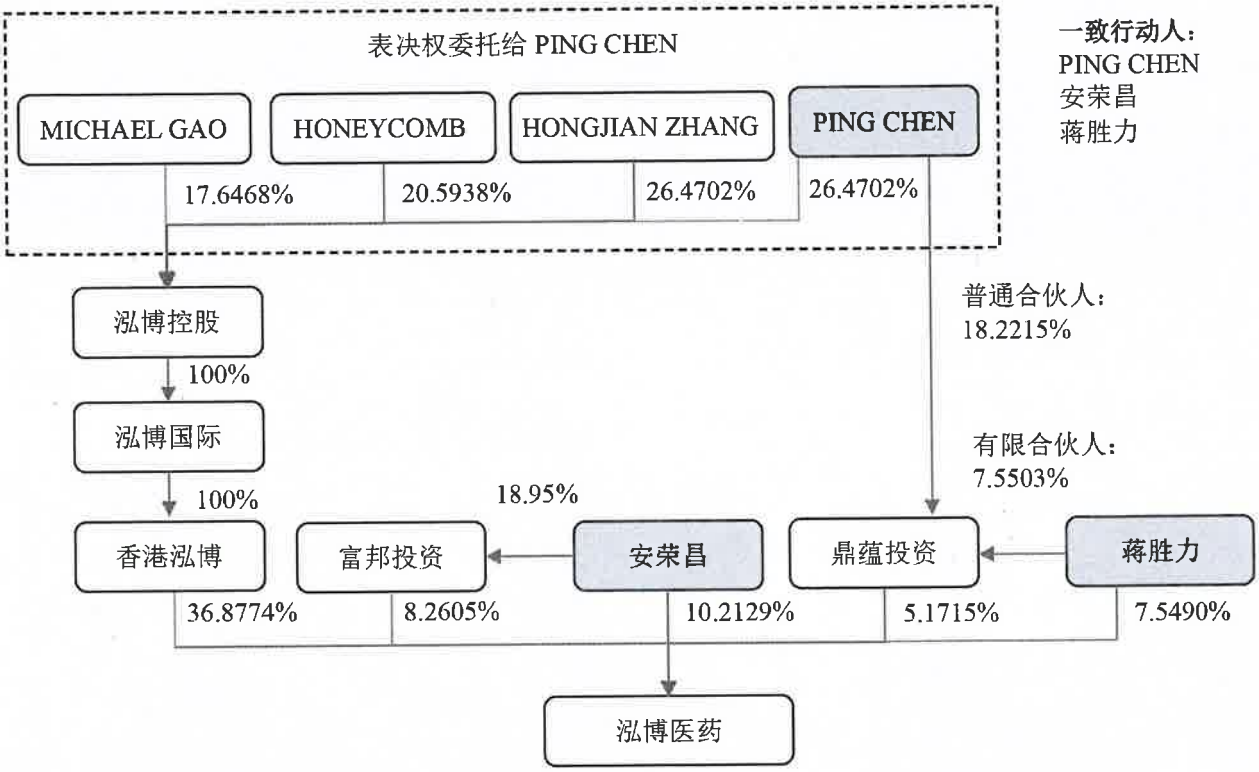
签署时间	委托方	受托方	委托内容	委托期限	原因	备注
2016.12.6	HONGJIAN ZHANG	PING CHEN	泓博控股 26.47%股权所对应全部的表决权	2016.12.6 至 2023.12.31	受托方与委托方长期的友好合作与一致的商业理念，就泓博控股的日常经营决策及公司股东会决议保持意见一致	PING CHEN 仅行使表决权；HONGJIAN ZHANG 保留收益权、处分权等股东自益权，知情权、提案权、诉讼权等股东共益权以及参会权（但不行使表决权）
2017.1.1	HONEYCOMB		泓博控股 20.59%股权所对应全部的表决权	2017.1.1 至 2023.12.31		PING CHEN 仅行使表决权；HONEYCOMB 保留分红权
2017.1.1	MICHAEL GAO		泓博控股 17.65%股	2017.1.1 至 2023.12.31		PING CHEN 仅行使表决权；

签署时间	委托方	受托方	委托内容	委托期限	原因	备注
			权所对应全部的表决权			MICHAEL GAO 保留分红权
2020.11.10	HONGJIAN ZHANG	PING CHEN	泓博控股 26.47% 股权所对应全部的表决权	2016.12.6 至 2024.12.31		委托表决期限延长
2020.11.2	HONEY COMB		泓博控股 20.59% 股权所对应全部的表决权	2017.1.1 至 2024.12.31		
2020.11.2	MICHAEL GAO		泓博控股 17.65% 股权所对应全部的表决权	2017.1.1 至 2024.12.31		

（四） 补充披露发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰、稳定

发行人的直接控股股东为香港泓博，间接控股股东为泓博国际和泓博控股，实际控制人为 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人直接或间接持有发行人股份的情况如下：



泓博控股股东中 HONEYCOMB 的间接股东中存在境外家族信托计划，相关情形如下：HONEYCOMB 持有发行人间接控股股东泓博控股 20.5938%股份，M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 持有 HONEYCOMB 100%股份且为名义股东，JP Morgan Trust Company（Bahamas） Limited（代表"Trustee of the Genesis Trust"）系 M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 的实际权益人；Trustee of the Genesis Trust 系中国香港籍自然人 Mingxia Fu 设立的家族信托，该家族信托的委托人为 Mingxia Fu，受托人为 JP Morgan Trust Company（Bahamas） Limited，受益人为 Mingxia Fu 及其家庭成员。

鉴于，（1）Trustee of the Genesis Trust 系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，系境外较为常见的股权架构安排；（2）Trustee of the Genesis Trust 的委托人和受益人之间存在亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷；（3）Trustee of the Genesis Trust 不属于发行人的控股股东或实际控制人，亦未直接持有发行人或发行人控股股东的股份，不会对发行人控制权稳定性和实际控制人认定造成重大不利影响；因此，Trustee of the Genesis Trust 在发行人间接控股股东泓博控股的股东层面持股不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

根据境外律师出具的关于泓博控股、泓博国际、香港泓博的法律意见书，并经发行人实际控制人之一 PING CHEN 的书面确认，发行人控股股东香港泓博、泓博国际、泓博控股所直接或间接持有的发行人股份，以及 PING CHEN 通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有的发行人股份权属清晰、稳定，不存在争议或潜在纠纷。

（五） 补充披露 PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议、3 个实际控制人一致行动人协议期限均为 2024 年 12 月 31 日的原因和合理性，该期限与相关股东股份锁定和减持承诺期限“发行上市之日起 36 个月内”不一致可能产生的风险及其解决措施。

PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议、3 个实际控制人一致行动协议期限均约定为 2024 年 12 月 31 日系基于各方对发行人 2021 年 12 月 31 日前完成首次公开发行股票并上市的预计。

若 PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议期限与相关股东股份锁定和减持承诺期限“发行上市之日起 36 个月内”不一致，全权委托协议期限届满后，发行人可能存在实际控制人变更风险，但不影响公司股东满足其股份锁定要求。

（六） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅境外律师出具的关于发行人直接及间接境外股东美国泓博、香港泓博、泓博国际、泓博控股的尽职调查报告或境外法律意见书。

2、 查询外汇主管部门官方网站，查询蒋胜力是否存在外汇违法违规记录。

3、 查阅蒋胜力就未办理相关外汇登记出具的专项承诺函。

4、 查阅 PING CHEN 与 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO 于 2017 年 1 月分别签署的表决权委托协议、于 2020 年 11 月分别签署的表决权委托协议补充协议。

5、 查阅发行人于中小企业股份转让系统挂牌时披露的《公开转让说明书》。

6、 查阅发行人、开原泓博的工商档案。

7、 查阅发行人股东入股涉及的股权转让协议、增资协议等交易文件。

8、 核查 2008 年 9 月香港泓博入股的股权转让协议、价款支付完成证明文件。

9、 核查 2013 年 6 月蒋胜力入股的股权转让协议、价款支付凭证、完税凭证。

10、 核查 2013 年 6 月蒋胜力、安荣昌、中富基石、中富成长、富邦投资、盈运通入股的增资协议、评估报告、验资报告、自然人转让方的所得税完税凭证。

11、 查阅发行人实际控制人之一 PING CHEN 出具的关于发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属情况的书面确认。

12、 查阅 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力作为实际控制人签署的一致行动协议。

（七） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 蒋胜力已于 2016 年 1 月主动消除境外投资情形，截至本补充法律意见书出具之日，发行人或蒋胜力不存在因蒋胜力未办理境内个人境外投资外汇登记而被行政处罚的情形。蒋胜力历史上存在的境外投资未办理境内个人境外投资外汇登记事宜不属于重大违法行为，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

2、 蒋胜力投资泓博控股及受让泓博有限股权，蒋胜力未有资金出境行为。

3、 2013 年 6 月，香港泓博将其持有的泓博有限股权转让给蒋胜力，资金来源系蒋胜力自有资金，此次股权转让款支付已办理外汇登记。2016 年 1 月，泓博控股回购蒋胜力持有的泓博有限股份，价款由泓博控股直接支付给蒋胜力境内账户，由于此次转让价格与初始投资成本一致，故此次转让不需缴税。

4、 PING CHEN 与 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO 分别签署的表决权委托协议及补充协议载明，“全权委托”的含义为委托方（HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO）将其在泓博控股层面的股东会上对应持股比例的表决权委托给受托方（PING CHEN），但委托方仍保

留对应持股比例的分红权。

5、 发行人控股股东香港泓博、泓博国际、泓博控股所直接或间接持有的发行人股份，以及 PING CHEN 通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有的发行人股份权属清晰、稳定，不存在争议或潜在纠纷。

6、 PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议、3 个实际控制人一致行动协议期限均约定为 2024 年 12 月 31 日系基于各方对发行人 2021 年 12 月 31 日前完成首次公开发行股票并上市的预计。若该期限与相关股东股份锁定和减持承诺期限“发行上市之日起 36 个月内”不一致，则全权委托协议期限届满后，发行人可能存在实际控制人变更风险，但不影响公司股东满足其股份锁定要求。

八、 《审核问询函》问题 8：关于股权激励

申报材料显示：

（1）发行人存在员工持股平台鼎蕴投资；

（2）2015 年 9 月和 2020 年 6 月，发行人通过鼎蕴投资进行了两次股权激励。2015 年 9 月第一轮股权激励实施完成后，各方一致同意将鼎蕴层面的预留财产份额（45.3125%认缴出资，对应发行人 2.90%股份）转让给包括蒋胜力、安荣昌在内的鼎蕴投资设立前发行人的原股东；

（3）2020 年 6 月，PING CHEN 减资，其对应鼎蕴投资股份转让给外部投资人。合伙协议及股权激励协议未约定份额转让只能转给已有合伙人或其他公司员工。

请发行人：

（1）补充说明鼎蕴投资自设立以来的股权变动情况，合伙人的任职情况及股份变动的原因；

（2）补充说明鼎蕴投资合伙人确定标准、管理模式、决策程序、存续期及期满后所持有股份的处置办法和损益分配方法、股份锁定期、变更和终止的情形；

（3）说明 2015 年 9 月各方一致同意将鼎蕴投资层面的预留财产份额转让给鼎蕴投资设立前发行人原股东，2020 年 6 月 PING CHEN 减资，其对应鼎蕴投资股份转让给外部投资人的背景和原因；

（4）补充披露合伙人认购份额的出资方式和资金来源，是否按照约定及时足额缴纳出资或办理财产权转移手续，是否存在股份代持情形；

（5）对照《深圳证券交易所创业板股票首次公开发行上市审核问答》（以下简称"《审核问答》"）的相关内容，说明是否符合员工持股相关要求。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充说明鼎蕴投资自设立以来的股权变动情况，合伙人的任职情况及股份变动的原因

1、2015 年 5 月，鼎蕴投资设立

为进一步明晰发行人的股权结构，并落地拟实施的股权激励计划，发行人其时的股东一致同意以蒋胜力代持的发行人 3.4%的股份和登记在安荣昌名下用于股权激励的发行人 3%的预留股份与 PING CHEN 共同出资设立员工持股平台鼎蕴投资，并通过在持股平台实施股权激励计划最终清理股份代持和股份预留。

2015 年 5 月 4 日，PING CHEN、蒋胜力、安荣昌签署《合伙协议》，决定共同出资设立鼎蕴投资，PING CHEN 认缴出资 5.0001 万元，全部以货币出资；蒋胜力认缴出资 199.8307 万元，全部以蒋胜力所持有发行人 3.4%的股权出资；安荣昌认缴出资 176.3212 万元，全部以安荣昌所持有发行人 3%的股权出资。

2015 年 5 月 18 日，鼎蕴投资办理完成设立的工商登记手续，并取得上海市工商行政管理局核发的《营业执照》。根据该营业执照，鼎蕴投资设立时的基本情况如下：

名称	上海鼎蕴投资管理咨询合伙企业（有限合伙）
注册号	310000500569044
类型	外商投资有限合伙企业
主要经营场所	中国（上海）自由贸易试验区金沪路 1143 号 356 室
执行事务合伙人	PING CHEN

成立日期	2015 年 5 月 18 日
合伙期限	2015 年 5 月 18 日至 2025 年 5 月 17 日
经营范围	投资管理咨询。（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）

鼎蕴投资设立时的合伙人出资及合伙人任职情况如下：

序号	合伙人	合伙人类型	认缴出资额（元）	出资比例	职务
1	PING CHEN	普通合伙人	50,001	1.31%	董事长、总经理
2	蒋胜力	有限合伙人	1,998,307	52.43%	董事、副总经理、董事会秘书
3	安荣昌	有限合伙人	1,763,212	46.26%	董事
合计			**3,811,520**	**100.00%**	-

鼎蕴投资设立完成后，蒋胜力、安荣昌在发行人直接持股层面的股份代持和股份预留转变为在鼎蕴投资层面的间接股份代持和股份预留。

2、2015 年 9 月，第一次变更

2015 年 9 月 28 日，鼎蕴投资持股平台股权第一次变动，本次持股平台股权变动分为两部分：

第一部分为还原蒋胜力、安荣昌在鼎蕴投资层面代为持有的 17.44%认缴出资（对应发行人 1.20%股权），蒋胜力及安荣昌该部分认缴出资转让给其实际所有人 PING CHEN 和 ZHEN-WEI CAI 以实现代持还原；

第二部分为实施第一轮股权激励，蒋胜力、安荣昌将鼎蕴投资 35.94%认缴出资（对应发行人 2.30%股权）转让给 ZHEN-WEI CAI、周鼎、董学军、王伟华、李娟、徐全文、庄大浪等合计 7 名激励对象，激励股份（折合泓博医药股份）共计 75 万股。

上述代持还原及股权激励涉及的股权转让具体情形如下：

序号	转让方	受让方	转让份额（万元）	对应鼎蕴投资出资比例	对应发行人股权比例
1	安荣昌	PING CHEN[注]	54.5549	14.31%	1.00%

序号	转让方	受让方	转让份额（万元）	对应鼎蕴投资出资比例	对应发行人股权比例
2	蒋胜力	ZHEN-WEI CAI	11.9110	3.13%	0.20%
第一部分合计			**66.4659**	**17.44%**	**1.20%**
3	蒋胜力	ZHEN-WEI CAI	47.6440	12.50%	0.80%
4		周鼎	29.7775	7.81%	0.50%
5		董学军	23.8220	6.25%	0.40%
6		王伟华	11.9110	3.13%	0.20%
7		李娟	11.9110	3.13%	0.20%
8		徐全文	5.9555	1.56%	0.10%
9		庄大浪	5.9555	1.56%	0.10%
第二部分合计			**136.9765**	**35.94%**	**2.30%**

注：本次本应还原给 PING CHEN 的鼎蕴投资 15.63%财产份额（对应发行人 1.00%股份），但实际只还原鼎蕴投资 14.31%财产份额（对应发行人 0.92%股份），原因为 PING CHEN 本人对鼎蕴投资货币出资的 1.31%财产份额（对应发行人 0.08%股份）与实际还原的鼎蕴投资 14.31%财产份额（对应发行人 0.92%股份）合计已达到应还原给 PING CHEN 的受赠股份比例（即对应发行人 1.00%股份），PING CHEN 作为发行人实际控制人同意其受让鼎蕴投资 14.31%财产份额后，视同其受赠股份的代持已全部还原，其本人对鼎蕴投资货币出资的 5.0001 万元（对应鼎蕴投资 1.31%财产份额、对应发行人 0.08%股份）用于发行人未来的股权激励。

2015 年 9 月 28 日，安荣昌与 PING CHEN 签署《转让协议》，就上述财产份额转让事宜进行了约定。蒋胜力分别与 ZHEN-WEI CAI、周鼎、董学军、王伟华、李娟、徐全文、庄大浪签署《转让协议》，就上述财产份额转让事宜进行了约定。

在上述 PING CHEN、ZHEN-WEI CAI 受赠股份还原、第一轮股权激励实施完成后，鼎蕴投资层面的剩余 45.31%认缴出资（对应发行人 2.90%股份）全部预留用于发行人未来的股权激励。鉴于公司未来实施股权激励的时间具有不确定性，各方一致同意将鼎蕴投资层面的预留财产份额转让给包括蒋胜力、安荣昌在内的鼎蕴投资设立前发行人的原股东，转让方与受让方的具体情况如下：

序号	转让方	受让方	转让份额（万元）	对应鼎蕴投资出资比例	对应发行人股份比例
1	蒋胜力	香港泓博	26.4959	6.95%	0.45%
2	安荣昌	香港泓博	102.5896	26.91%	1.72%
3		富邦投资	5.3879	1.41%	0.09%
4		中富基石	3.4615	0.91%	0.06%
5		盈运通贰号	2.8865	0.76%	0.05%
6		中富成长	1.2823	0.34%	0.02%
合计			142.1037	37.28%	2.39%

2015 年 9 月 28 日，蒋胜力与香港泓博签署《转让协议》，就上述财产份额转让事宜进行了约定；安荣昌分别与香港泓博、富邦投资、中富基石、盈运通贰号、中富成长签署《转让协议》，就上述财产份额转让事宜进行了约定。

因蒋胜力、安荣昌在鼎蕴投资设立前为发行人的原股东，原登记在蒋胜力、安荣昌名下的鼎蕴投资财产份额的剩余部分（对应鼎蕴投资 8.03%财产份额，对应发行人 0.51%股份）继续由其本人持有，与转让给发行人其他股东的鼎蕴投资财产份额一并预留用于发行人未来的股权激励。

上述股权激励财产份额预留完成后，鼎蕴投资层面预留用于未来股权激励的财产份额情况如下：

序号	合伙人	对应鼎蕴投资出资比例	对应发行人股份比例
1	香港泓博	33.87%	2.17%
2	蒋胜力	6.41%	0.41%
3	安荣昌	1.62%	0.10%
4	富邦投资	1.41%	0.09%
5	中富基石	0.91%	0.06%
6	盈运通贰号	0.76%	0.05%
7	中富成长	0.34%	0.02%
合计		**45.31%**	**2.90%**

2015 年 9 月 28 日，PING CHEN、蒋胜力、安荣昌、香港泓博、中富基石、盈运通贰号、中富成长、富邦投资、ZHEN-WEI CAI、周鼎、董学军、王伟华、李娟、徐全文、庄大浪就本次股权变动事宜共同签署《合伙协议》。

2015 年 11 月 16 日，鼎蕴投资办理完成变更的工商登记手续，并取得上海市工商局核发的《营业执照》。

本次代持还原及股权激励完成后，鼎蕴投资的合伙人出资及合伙人任职情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	出资比例	职务
1	香港泓博	129.09	33.87%	——
2	蒋胜力	24.45	6.41%	董事、副总经理、董事会秘书
3	中富基石	3.46	0.91%	——
4	盈运通贰号	2.89	0.76%	——
5	中富成长	1.28	0.34%	——
6	安荣昌	6.16	1.62%	董事
7	富邦投资	5.39	1.41%	——
8	PING CHEN	59.56	15.63%	董事长、总经理
9	ZHEN-WEI CAI	59.56	15.63%	副总经理
10	周鼎	29.78	7.81%	药化部总监（前员工）
11	庄大浪	5.96	1.56%	开原泓博工程师（前员工）
12	董学军	23.82	6.25%	监事、开原泓博总工程师
13	王伟华	11.91	3.13%	开原泓博研发主任（前员工）
14	李娟	11.91	3.13%	开原泓博研发总监（离职后返聘）
15	徐全文	5.96	1.56%	开原泓博工程师（前员工）
合计		**381.15**	**100.00%**	——

3、2020 年 6 月，第二次变更

2020 年 6 月，发行人通过鼎蕴投资进行新一轮股权激励。激励对象为 PING CHEN、蒋胜力、ZHEN-WEI CAI、董学军 4 名原持股员工及李海峰、张媛等 36 名新持股员工，激励股份（折合泓博医药股份）共计 164.5 万股。

2020 年 6 月 21 日，鼎蕴投资全体合伙人通过变更决定，同意香港泓博、周鼎、李娟、安荣昌、徐全文、富邦投资、中富基石、中富成长、盈运通贰号分别

向陈刚、李海峰、张媛等 36 名主体转让所持有的合伙企业财产份额，其他合伙人放弃优先购买权，同意香港泓博、周鼎、李娟、安荣昌、徐全文、富邦投资、中富基石、中富成长、盈运通贰号因财产份额转让退伙，并增加前述 36 名主体为合伙企业有限合伙人；因原合伙人王伟华已过世，决定王伟华退伙，并同意向王伟华的继承人退还王伟华的全部财产份额并与王伟华的继承人签署《退伙协议》；同意普通合伙人 PING CHEN 减少对合伙企业的出资 142,930 元，同意由合伙企业与 PING CHEN 就减少出资事宜签署《减资协议》。

2020 年 6 月 21 日，香港泓博、周鼎、李娟、安荣昌、徐全文、富邦投资、中富基石、中富成长、盈运通贰号分别与陈刚、李海峰、张媛等 36 名主体签署《财产份额转让协议》，就上述财产份额转让事宜进行约定。

上述财产份额转让及股权激励具体情况如下：

转让方	受让方	交易价款金额（元）	本次转让的财产份额（元）	本次转让的鼎蕴投资的财产份额比例
香港泓博	PING CHEN	1,793,000	194,147	5.0935%
	ZHEN-WEI CAI	660,000	71,466	1.8750%
	李海峰	1,100,000	119,110	3.1250%
	张媛	880,000	95,288	2.5000%
	季竞竞	660,000	71,466	1.8750%
	马光宁	110,000	11,911	0.3125%
	叶伟平	550,000	59,555	1.5625%
	林财川	550,000	59,555	1.5625%
	王庆	110,000	11,911	0.3125%
	李世成	550,000	59,555	1.5625%
	孙佩华	550,000	59,555	1.5625%
	姜飞	440,000	47,644	1.2500%
	吴嗣林	440,000	47,644	1.2500%
	何晓晶	187,000	20,249	0.5313%
	杨建章	330,000	35,733	0.9375%
	周树宝	330,000	35,733	0.9375%
	李红海	330,000	35,733	0.9375%
	李蓓蕾	330,000	35,733	0.9375%
	田峻山	330,000	35,733	0.9375%
	马晓初	275,000	29,778	0.7813%

转让方	受让方	交易价款金额（元）	本次转让的财产份额（元）	本次转让的鼎蕴投资的财产份额比例
	杨成文	330,000	35,733	0.9375%
	蒋胜力	217,239	23,525	0.6172%
	唐新星	385,000	41,689	1.0938%
	高兴柱	330,000	35,733	0.9375%
	荀凤强	52,415	5,676	0.1489%
	李秋丽	101,563	11,000	0.2886%
周鼎	徐旭	330,000	35,733	0.9375%
	陈刚	1,320,000	142,932	3.7500%
	董学军	550,000	59,555	1.5625%
	郑群剑	550,000	59,555	1.5625%
李娟	项晓亮	220,000	23,822	0.6250%
	徐尹文	220,000	23,822	0.6250%
	郑书良	220,000	23,822	0.6250%
	叶凤娟	220,000	23,822	0.6250%
	杨吉宁	220,000	23,822	0.6250%
安荣昌	汤娟	550,000	59,555	1.5625%
	李秋丽	18,766	2,030	0.0533%
徐全文	冯张利	550,000	59,555	1.5625%
富邦投资	荀凤强	497,585	53,879	1.4136%
中富基石	王鹏	275,000	29,778	0.7813%
	李秋丽	44,682	4,837	0.1269%
中富成长	苏晓晔	110,000	11,911	0.3125%
	李秋丽	8,415	912	0.0239%
盈运通贰号	郑向磊	220,000	23,822	0.6250%
	李秋丽	46,574	5,043	0.1323%

2020 年 6 月 29 日，鼎蕴投资办理完成变更的工商登记手续，并取得上海市市场监管局核发的《营业执照》。

本次转让完成后，鼎蕴投资的合伙人出资及合伙人任职情况如下：

序号	合伙人	财产份额（万元）	出资比例	职务
1	PING CHEN	64.68	18.22%	董事长、总经理

序号	合伙人	财产份额（万元）	出资比例	职务
2	ZHEN-WEI CAI	66.70	18.79%	副总经理
3	董学军	29.78	8.39%	监事、开原泓博总工程师
4	蒋胜力	26.80	7.55%	董事、副总经理、董事会秘书
5	陈刚	14.29	4.03%	开原泓博总经理
6	李海峰	11.91	3.36%	副总经理
7	张媛	9.53	2.68%	市场部经理
8	季竞竞	7.15	2.01%	药化部经理
9	叶伟平	5.96	1.68%	药化部总监
10	林财川	5.96	1.68%	后勤部总监
11	李世成	5.96	1.68%	财务负责人
12	孙佩华	5.96	1.68%	监事、药代部总监
13	郑群剑[注]	5.96	1.68%	前质量总监
14	汤娟	5.96	1.68%	开原泓博财务总监
15	冯张利	5.96	1.68%	开原泓博生产经理
16	荀凤强	5.96	1.68%	开原泓博研发总监
17	庄大浪	5.96	1.68%	开原泓博工程师
18	姜飞	4.76	1.34%	药化部总监
19	吴嗣林	4.76	1.34%	工艺部总监
20	唐新星	4.17	1.17%	药化部组长
21	杨建章	3.57	1.01%	工艺部总监
22	周树宝	3.57	1.01%	药化部组长
23	李红海	3.57	1.01%	药化部组长
24	李蓓蕾	3.57	1.01%	药化分析组组长
25	田峻山	3.57	1.01%	药化部组长
26	杨成文	3.57	1.01%	药化部总监
27	高兴柱	3.57	1.01%	药化部组长
28	徐旭	3.57	1.01%	工艺部组长
29	马晓初	2.98	0.84%	药化部组长
30	王鹏	2.98	0.84%	药化部组长
31	项晓亮	2.38	0.67%	药化部组长
32	徐尹文	2.38	0.67%	药化部组长
33	郑书良	2.38	0.67%	药化部组长

序号	合伙人	财产份额（万元）	出资比例	职务
34	叶凤娟	2.38	0.67%	财务经理
35	李秋丽	2.38	0.67%	事务经理
36	郑向磊	2.38	0.67%	开原泓博 EHS 经理
37	杨吉宁	2.38	0.67%	开原泓博注册经理
38	何晓晶	2.02	0.57%	工艺部质量组长
39	马光宁	1.19	0.34%	药化部总监
40	王庆	1.19	0.34%	行政部总监
41	苏晓晔	1.19	0.34%	会计
合计		354.95	100.00%	——

注：截至本补充法律意见出具之日，郑群剑已从发行人处离职。

2020 年 6 月，鼎蕴投资第二次变更完成后，鼎蕴投资层面的间接股份代持和股份预留清理完毕。

（二） 补充说明鼎蕴投资合伙人确定标准、管理模式、决策程序、存续期及期满后所持有股份的处置办法和损益分配方法、股份锁定期、变更和终止的情形

根据鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》和《合伙协议》，鼎蕴投资合伙人确定标准、管理模式、决策程序、存续期及期满后所持有股份的处置办法和损益分配方法、股份锁定期、变更和终止的情形具体如下：

序号	情形	具体内容
1	合伙人确定标准	激励对象应为公司及其子公司任职的高级管理人员、中层管理人员、技术骨干以及董事会认可的其他优秀员工，且自愿参与本次股权激励。
2	管理模式及决策程序	经全体合伙人一致同意，委托普通合伙人 PING CHEN 为有限合伙企业的执行事务合伙人，对外代表合伙企业，其他合伙人不执行合伙企业事务。
3	存续期及期满后所持有股份的处置办法和损益分配方法	存续期限为十年（即至 2025 年 5 月 17 日），自合伙企业成立之日起算，经执行事务合伙人单方面决定并通知其他各合伙人，合伙期限的经营期限可以延长。合伙企业期限届满，合伙人决定不再经营，合伙企业应当解散。激励对象根据其所持合伙企业的财产份额间接享有对公司的相应权益。合伙企业所获收入扣除合伙企业费用及相关税费后的可分配收入应按照合伙人实缴出资比例进行分配。合伙企业的亏损由各合伙人根据其实缴出资额按比例承担。

序号	情形	具体内容
4	股份锁定期	激励对象登记为合伙企业合伙人的工商变更登记完成之日起三年为服务期，在公司上市或服务期届满前（以孰晚者为准），除《股权激励协议》和《合伙协议》另有约定或经执行事务合伙人书面同意外，激励对象不得主动要求退伙、出售或转让其所持有的合伙企业财产份额。
5	变更和终止的情形	发生《股权激励协议》约定的回购事项时，经执行事务合伙人书面决定，执行事务合伙人或其指定的其他人士有权（但无义务）回购激励对象持有的全部或部分合伙企业财产份额；执行事务合伙人未回购且未指定其他人士回购的，合伙企业有权（但无义务）退还激励对象所持有的全部或部分合伙企业财产份额。 尽管有上述规定，激励对象因达到法定退休年龄而从公司离职的，经执行事务合伙人同意，激励对象可以继续持有合伙企业财产份额，也可以与合伙企业、执行事务合伙人协商回购事宜，回购价格具体以届时交易双方协商的价格为准。 在合伙企业存续期间，满足特定情形下，合伙人可以退伙、当然退伙或被决议除名；满足特定情形下，合伙企业应当解散。

（三） 说明2015年9月各方一致同意将鼎蕴投资层面的预留财产份额转让给鼎蕴投资设立前发行人原股东，2020年6月PING CHEN减资，其对应鼎蕴投资股份转让给外部投资人的背景和原因

1、2015年9月，各方一致同意将鼎蕴投资层面的预留财产份额转让给鼎蕴投资设立前发行人原股东的背景和原因

2015年9月，发行人通过鼎蕴投资实施完第一轮股权激励后，鼎蕴投资层面的剩余45.3125%认缴出资（对应发行人2.90%股份）全部预留用于发行人未来的股权激励。

鉴于公司未来实施股权激励的时间具有不确定性，各方一致同意将鼎蕴层面的预留财产份额转让给鼎蕴投资设立前发行人的原股东，即发行人其时除鼎蕴投资外的其他全体股东。

2、2020年6月，PING CHEN减资，其对应鼎蕴投资股份转让给外部投资人的背景和原因

2020年6月，珠海载恒、惠每康盈因看好公司业务发展拟对公司进行投资，为避免进一步稀释现有股东持有的发行人股份，本次投资以股份转让的方式进行。

本次投资过程中，除富邦投资、鼎泰海富、鼎蕴投资、王春雷、徐峻转让全部或部分发行人股份外，公司的其他股东当时均无减持股份的意向。为满足珠海载恒、惠每康盈对发行人投资额度的需求，同时考虑到 PING CHEN 个人资金需要，PING CHEN 通过鼎蕴投资向惠每康盈转让少量发行人股份。

（四） 补充披露合伙人认购份额的出资方式和资金来源，是否按照约定及时足额缴纳出资或办理财产权转移手续，是否存在股份代持情形

根据鼎蕴投资合伙人的出资缴付凭证、填写的调查问卷及出具的确认函，并经本所经办律师核查，鼎蕴投资设立时的认缴出资总额为 381.1520 万元，其中 PING CHEN 认缴出资 5.0001 万元，全部以货币出资；蒋胜力认缴出资 199.8307 万元，全部以其代为持有的发行人 3.40%股权出资；安荣昌认缴出资 176.3212 万元，全部以其承诺用于员工股权激励的发行人 3.00%股权出资；鼎蕴投资作为发行人的员工持股平台，参与股权激励的合伙人取得合伙份额的出资方式系现金出资，资金来源系各合伙人自有或自筹的合法资金，各合伙人已按照约定及时足额缴纳认购款项或转让款项，并办理财产权转移手续，不存在股份代持情形。

（五） 对照《深圳证券交易所创业板股票首次公开发行上市审核问答》（以下简称“《审核问答》”）的相关内容，说明是否符合员工持股相关要求

1、根据《审核问答》，发行人实施员工持股计划，应当严格按照法律、法规、规章及规范性文件要求履行决策程序，并遵循公司自主决定、员工自愿参加的原则，不得以摊派、强行分配等方式强制实施员工持股计划。

根据鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》，发行人 2019 年年度股东大会审议通过《关于上海泓博智源医药股份有限公司股权激励方案的议案》，同意发行人实施股权激励计划，激励对象通过受让并持有合伙企业合伙份额的方式间接持有发行人股票，本次股权激励遵循公司自主决定、员工自愿参加的原则，不以摊派、强行分配等方式强制实施。

2、根据《审核问答》，参与持股计划的员工，与其他投资者权益平等，盈亏自负，风险自担，不得利用知悉公司相关信息的优势，侵害其他投资者合法权益。员工入股应主要以货币出资，并按约定及时足额缴纳。按照国家有关法律法规，员工以科技成果出资入股的，应提供所有权属证明并依法评估作价，及时办理财产转移手续。

根据鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》及《合伙协议》，参与股权激励的员工，与其他投资者权益平等，盈亏自负，风险自担。激励对方以自有或自

筹的合法资金参与本次股权激励，公司及其子公司不为激励对象提供资金支持或担保。

3、根据《审核问答》，发行人实施员工持股计划，可以通过公司制企业、合伙制企业、资产管理计划等持股平台间接持股，并建立健全持股在平台内部的流转、退出机制，以及所持发行人股权的管理机制。

根据鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》，发行人 2019 年年度股东大会审议通过《关于上海泓博智源医药股份有限公司股权激励方案的议案》，同意发行人实施股权激励计划，激励对象通过受让并持有合伙企业合伙份额的方式间接持有发行人股票。鼎蕴投资合伙人通过签署《股权激励协议》，已建立健全持股在平台内部的流转、退出机制，以及所持发行人股权的管理机制。

4、根据《审核问答》，参与持股计划的员工因离职、退休、死亡等原因离开公司的，其间接所持股份权益应当按照员工持股计划章程或协议约定的方式处置。

根据鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》，参与持股计划的员工因离职、死亡等原因离开公司的，经执行事务合伙人书面决定，执行事务合伙人或其指定的其他人士有权（但无义务）回购激励对象持有的全部或部分合伙企业财产份额；激励对象因达到法定退休年龄而从公司离职的，经执行事务合伙人同意，激励对象可以继续持有合伙企业财产份额，也可以与合伙企业、执行事务合伙人协商回购事宜。

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人员工持股平台中含 1 名离职激励对象，其他合伙人均为发行人在职员工。根据《股权激励协议》的约定，执行事务合伙人或其指定的其他人士有权（但无义务）回购离职激励对象持有的全部或部分合伙企业财产份额。据此，该离职激励对象目前仍持有鼎蕴投资的财产份额符合持股计划协议的约定。

综上，发行人员工持股情况符合《审核问答》的要求。

（六） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅鼎蕴投资的工商登记档案、公司章程。

2、 查阅与股权代持形成及解除相关的协议文件，如股权赠予协议、代持

股权还原及股权激励方案、股权激励协议。

3、 查阅发行人股东（钱祥丰除外）、鼎蕴投资的合伙人的出资缴付凭证、其填写的调查问卷、就所持发行人股份或鼎蕴投资的财产份额出具的确认函。

4、 查询中国裁判文书网、信用中国网站、中国执行信息公开网、发行人及其子公司、鼎蕴投资所在地人民法院网站，核查是否存在发行人相关的股权纠纷案件记录。

5、 查阅鼎蕴投资合伙人签署的《股权激励协议》及《合伙协议》。

6、 与发行人实际控制人进行访谈，了解发行人历史沿革中股份代持、股份预留及解除情况。

7、 取得发行人对有关事项的说明。

（七） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 鼎蕴投资作为发行人的员工持股平台，参与股权激励的合伙人取得合伙份额的出资方式系现金出资，资金来源系各合伙人自有或自筹的合法资金，各合伙人已按照约定及时足额缴纳认购款项，并及时办理财产权转移手续，不存在股份代持情形。

2、 发行人员工持股情况符合《审核问答》的要求。

九、 《审核问询函》问题 9：关于独立性

申报材料显示：

（1）公司关联方较多，实际控制人之一安荣昌控制或者施加重大影响的企业包括开原亨泰精细化工厂（普通合伙）、开原亨泰营养科技有限公司（曾用名“开原亨泰化工有限公司”）、浙江昂利泰制药有限公司等；

（2）安荣昌持有沈阳海泰精细化工科技开发有限公司 50%股权，并担任其执行董事，该公司已于 2000 年 3 月 9 日吊销，但尚未注销；

（3）报告期内，上海泓博为关联方浙江昂利泰制药有限公司、愈磐生物科技（苏州）有限公司提供工艺研发服务；

（4）2017 年 4 月，公司与浙江昂利康制药股份有限公司、厦门中富股权投资管理有限公司共同出资设立厦门中富康泓投资合伙企业（有限合伙），公司认缴 150 万元，占认缴出资总额的 46.88%，其他两名股东认缴比例分别为 46.88%和 6.25%，执行事务合伙人为厦门中富股权投资管理有限公司。厦门中富股权投资管理有限公司为董事费征的配偶周飞控制并担任董事长的企业，浙江昂利康制药股份有限公司为公司实际控制人之一安荣昌担任董事的企业。

请发行人：

（1）结合《审核问答》相关要求，补充披露发行人控股股东、实际控制人及其亲属控制的企业，是否存在与发行人从事相同或相似业务的情形，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争；

（2）补充披露发行人与关联方共同投资厦门中富康泓投资合伙企业（有限合伙）的背景和原因，是否可能构成对关联方的利益输送；

（3）补充披露沈阳海泰精细化工科技开发有限公司吊销的原因以及尚未注销的原因，是否存在重大违法违规行为以及对安荣昌的董事任职资格的影响。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 结合《审核问答》相关要求，补充披露发行人控股股东、实际控制人及其亲属控制的企业，是否存在与发行人从事相同或相似业务的情形，是否存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争

根据发行人提供的资料及控股股东、实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人及其亲属控制或施加重大影响的除发行人及其子公司以外的其他企业情况如下：

（1）实际控制人之一 PING CHEN 及其亲属控制或施加重大影响的其他企业

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
1	鼎蕴投资	PING CHEN 担任执行事务合伙人的企业；	员工持股平台，无实际业务； 不存在同业竞争

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
		持有公司 5%以上股份	
2	江苏艾特克阻燃材料有限公司	PING CHEN 胞弟陈同持有45%股权并担任总经理的企业	高效环保型氢氧化镁阻燃剂产品的研发，生产和营销； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
3	青海艾特克盐湖科技有限公司	PING CHEN 胞弟陈同担任董事兼总经理的企业	新型镁基材料及其衍生物与制品的研发、制造、销售； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争

（2）实际控制人之一安荣昌及其亲属控制或施加重大影响的其他企业

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
1	开原亨泰精细化工厂（普通合伙）	安荣昌持有 70%合伙份额并担任执行事务合伙人的合伙企业	主要经营食品添加剂生产； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
2	开原亨泰营养科技有限公司（曾用名“开原亨泰化工有限公司”）	安荣昌持有 70%股权的企业	主要经营食品添加剂生产； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
3	开原亨泰进出口有限公司	安荣昌通过开原亨泰营养科技有限公司间接持有其 70%股权	自营和代理各类商品和技术的进出口服务； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
4	浙江昂利泰制药有限公司	安荣昌担任董事的企业；安荣昌通过沈阳富亨泰投资有限公司间接持有其 15.3%股权	氨基酸类营养药（α-酮酸）原材料的生产、销售和研发； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
5	沈阳富亨泰投资有限公司	安荣昌持有其 51%股权并担任执行董事兼经理；公司监事董学军持有其 29%股权并担任监事	投资平台，无实际业务； 不存在同业竞争
6	富邦投资	报告期内，安荣昌曾持有其	投资平台，无实际业务；

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
		30%以上股权，曾经担任其执行董事兼经理；持有公司 5%以上股份	不存在同业竞争
7	开原大有生物化工有限公司	安荣昌的胞兄安荣付持有其100%股权并担任其执行董事兼总经理；安荣昌担任其监事	营养保健品原料（氨酪酸）的生产、销售； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
8	沈阳市新中基石材经销处	安荣昌的姐夫徐文控制的个体工商户	石材批发零售； 不存在同业竞争
9	铁岭市银州区樱子制衣店	安荣昌儿媳的母亲任英控制的个体工商户	服装零售； 不存在同业竞争
10	铁岭市银州区樱之服装店	安荣昌儿媳的母亲任英控制的个体工商户	服装零售； 不存在同业竞争
11	铁岭市银州区育星服装店	安荣昌儿媳的母亲任英控制的个体工商户	服装零售； 不存在同业竞争
12	铁岭市银州区丝路服装店	安荣昌儿媳的母亲任英控制的个体工商户	服装零售； 不存在同业竞争
13	沈阳海泰精细化工科技开发有限公司	安荣昌持有 50%的股权并担任执行董事的企业，已于 2007 年 4 月 9 日吊销，未注销	已吊销，无实际业务； 不存在同业竞争

（3）实际控制人之一蒋胜力及其亲属控制或施加重大影响的其他企业

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
1	临海市图兴机械加工厂	蒋胜力胞弟蒋胜图控制的个体工商户	主要从事机械零件、零部件加工； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
2	临海市伟途机械加工厂	蒋胜力胞弟蒋胜图控制的个体工商户	主要从事机械零件、零部件加工； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争
3	台州市椒江垚展餐饮店	蒋胜力胞弟蒋胜强控制的个体工商户	主要从事餐饮服务； 主营业务与发行人业务存在较大

序号	名称	关联关系	主营业务及同业竞争情况
			差异，不存在同业竞争
4	台州经济开发区米丽食品店	蒋胜力弟媳米丽达控制的个体工商户	主要从事餐饮服务； 主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在同业竞争

基于上述公司目前实际从事的业务情况及发行人控股股东、实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人与控股股东、实际控制人及其亲属控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

（二） 发行人与关联方共同投资厦门中富康泓投资合伙企业（有限合伙）的背景和原因，是否可能构成对关联方的利益输送

经本所经办律师核查中富康泓的工商档案，并查询国家企业信用信息公示系统网站，2017 年 4 月，公司与浙江昂利康制药股份有限公司、关联方厦门中富股权投资管理有限公司基于共同看好创新药以及创新药研发服务领域的业务前景，共同出资设立中富康泓，注册资本为 320 万元，其中：公司认缴 150 万元，占认缴出资总额的 46.88%，浙江昂利康制药股份有限公司认缴 150 万元，占认缴出资总额的 46.88%，厦门中富股权投资管理有限公司认缴 20 万元，占认缴出资总额的 6.25%。2021 年 5 月，关联方厦门中富股权投资管理有限公司退出中富康泓，其同一实际控制下的北京中富智业咨询有限公司成为中富康泓的股东，认缴中富康泓 20 万元，占认缴出资总额的 6.25%。

截至本补充法律意见书出具之日，中富康泓对外投资苏州必宜生物科技有限公司一家公司，投资金额为 300 万，持股 13.50%；苏州必宜生物科技有限公司成立于 2017 年 5 月，是一家生物科技服务商，主要提供临床试验服务、医学事务、临床试验监察、数据管理与生物统计分析及临床试验专案管理。

根据发行人的说明，公司与关联方共同投资均系各方基于市场判断和战略规划做出的投资决策，均是基于公允合理的市场条件，不构成对关联方的利益输送。

（三） 补充披露沈阳海泰精细化工科技开发有限公司吊销的原因以及尚未注销的原因，是否存在重大违法违规行为以及对安荣昌的董事任职资格的影响

根据发行人的说明，沈阳海泰精细化工科技开发有限公司 2000 年成立后业务开展不及预期，逐渐处于歇业状态，2007 年因未按期办理工商年检，被沈阳市

铁西区市场监督管理局吊销，至今仍处于吊销状态。该公司股东为三人（安荣昌50%、苏学成20%、贾春祥30%），除安荣昌外，其他暂时无法取得联系，因此工商注销手续目前无法办理。

经本所经办律师访谈沈阳市铁西区政务服务中心并取得《企业机读档案登记资料》，沈阳海泰精细化工科技开发有限公司因未按期办理工商年检吊销后已无实际经营，该公司不存在重大违法违规行为。

根据《公司法》第一百四十六条，担任因违法被吊销营业执照、责令关闭的公司、企业的法定代表人，并负有个人责任的，自该公司、企业被吊销营业执照之日起未逾三年，不得担任公司的董事。经本所经办律师核查，沈阳海泰精细化工科技开发有限公司被吊销的原因系未按期办理工商年检，且被吊销至今已超过10 年，安荣昌不会因曾担任沈阳海泰精细化工科技开发有限公司法定代表人而影响董事任职资格。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 取得并核查控股股东、实际控制人及其亲属控制的企业营业执照、工商档案等资料，访谈实际控制人了解上述企业的主营业务、实际经营情况及同业竞争情况，访谈了解投资设立中富康泓的背景及原因。

2、 通过公开渠道检索，了解控股股东、实际控制人及其亲属控制的企业的基本情况及股权结构。

3、 取得并核查发行人控股股东、实际控制人签署的调查问卷。

4、 取得并核查实际控制人出具的关于避免同业竞争的承诺，了解实际控制人为避免同业竞争采取的具体措施。

5、 查阅中富康泓的合伙协议及其工商资料，取得中富康泓的财务报表及审计报告。

6、 查阅发行人审议对外投资设立中富康泓事项的会议文件。

7、 调取了沈阳海泰精细化工科技开发有限公司的工商档案。

8、 登录国家企业信用信息公示系统检索查询沈阳海泰精细化工科技开发有限公司是否存在重大违法违规的情况以及注销后是否存在纠纷。

9、 访谈沈阳市铁西区政务服务中心关于沈阳海泰精细化工科技开发有限公司吊销原因、是否存在重大违法违规的情况及吊销后是否存在纠纷。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人控股股东、实际控制人及其亲属控制的企业，主营业务与发行人业务存在较大差异，不存在与发行人从事相同或相似业务的情形，不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

2、 发行人与关联方共同投资中富康泓是基于共同看好创新药以及创新药研发服务领域的业务前景，未构成对关联方的利益输送。

3、 沈阳海泰精细化工科技开发有限公司因未按期办理工商年检处于吊销未注销状态，该公司吊销后已无实际经营，不存在重大违法违规行为，不影响安荣昌的董事任职资格。

十、 《审核问询函》问题 10：关于员工

申报材料显示：

（1）截至 2017 年 12 月 31 日、2018 年 12 月 31 日、2019 年 12 月 31 日及 2020 年 9 月 30 日，公司及其子公司合计在册员工人数分别为 337 人、374 人、487 人和 590 人；

（2）公司核心技术人员分别为 PING CHEN、董学军、ZHEN-WEI CAI、李海峰。

请发行人：

（1）分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况；

（2）补充披露与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况；

（3）结合公司核心技术人员的任职经历、原任职公司签署的劳动合同、竞业禁止协议情况，补充披露发行人及其子公司、核心技术人员是否存在与他方关于商业秘密等相关纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司行政及管理人员和销售人员服务于公司全部业务，生产人员及辅助人员均从事原料药中间体商业化生产业务；截至 2020 年 12 月 31 日，发行人从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况如下：

专业类别	从事业务	2020.12.31	
		员工人数	占员工总数比例
行政及管理人员	行政与管理	83	13.43%
生产人员及辅助人员	商业化生产	182	29.45%
研发与技术人员	药物发现	253	40.94%
	工艺研究与开发	71	11.49%
	商业化生产	20	3.24%
销售人员	销售	9	1.46%
合计		**618**	**100.00%**

（二） 补充披露与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查凯莱英、药石科技、康龙化成、美迪西的年度报告，截至 2020 年 12 月 31 日，公司与同行业可比公司的员工结构情况如下：

专业类别	凯莱英		药石科技		康龙化成		美迪西		皓元医药		平均比例	泓博医药	
	人数	比例	人数	比例	人数	比例	人数	比例	人数	比例		人数	比例
行政及管理人员	638	11.65%	136	17.82%	1,081	9.82%	178	10.84%	149	16.99%	13.42%	83	13.43%
生产人员及辅助人员	2,173	39.68%	403	52.82%	212	1.93%	-	-	131	14.94%	27.34%	182	29.45%
研发与技术人员	2,607	47.60%	194	25.43%	9,615	87.31%	1372	83.56%	472	53.82%	59.54%	344	55.66%
销售人员	59	1.08%	30	3.93%	104	0.94%	92	5.60%	125	14.25%	5.16%	9	1.46%
合计	**5,477**	**100%**	**763**	**100%**	**11,012**	**100%**	**1,642**	**100%**	**877**	**100.00%**	**100%**	**618**	**100%**

根据发行人的说明，公司各职能员工占比均处于行业居中水平，与可比公司不存在显著差异。公司生产人员占比高于行业平均，研发人员占比低于行业平均，主要系子公司开原泓博从事商业化生产业务，生产人员较多。同行业可比公司中，美迪西主要从事临床前 CRO 业务，无生产人员，康龙化成 CMC（小分子 CDMO）中原料药和制剂工艺开发生产批量较小，因此生产人员占比较小，导致同行业生产人员占比较低，研发人员占比较高。公司销售人员占比低于行业平均，主要系公司客户相对集中，且主要客户未发生重大变动，所需销售人员较少。

（三） 结合公司核心技术人员的任职经历、原任职公司签署的劳动合同、竞业禁止协议情况，补充披露发行人及其子公司、核心技术人员是否存在与他方关于商业秘密等相关纠纷或潜在纠纷

根据发行人核心技术人员 PING CHEN、ZHEN-WEI CAI、董学军和李海峰提供的调查问卷及确认，公司核心技术人员中 PING CHEN 和 ZHEN-WEI CAI 曾于美国百时美施贵宝制药公司（BMS）任职，分别于 2007 年、2010 年从 BMS 离职，其与 BMS 未签署现行有效的竞业禁止协议，其二人在公司从事的 CRO 业务与其在百时美施贵宝从事的新药研发业务不同。董学军曾任职于开原亨泰营养科技有限公司，离职时与开原亨泰营养科技有限公司未签署竞业禁止协议。李海峰曾任职于江苏威奇达药业有限公司（曾用名“上海现代制药海门有限公司”），离职协议中约定 2018 年 3 月至 2020 年 3 月，不得进入威奇达药业相同产品的企业任职，或从事相同产品的相关工作，江苏威奇达药业有限公司产品与公司产品不同，李海峰未违反上述竞业禁止约定。

公司核心技术在于为客户提供整体的小分子药物研发和生产解决方案，包括先导化合物的设计及优化、临床候选药的甄选、关键中间体及临床候选药的工艺开发、放大及商业化生产等，主要通过自主积累形成。公司接受客户的委托，依据其研究需求和行业规范，开展新药研究服务，逐步积累药物工艺研发和优化的经验。公司核心技术人员不涉及附带原任职单位职务发明入职公司的情形。

经本所经办律师查询中国裁判文书网、中国执行信息公开网等公开网站，公司及子公司、核心技术人员与原任职单位不存在商业秘密等相关的诉讼或纠纷记录。

基于上述，公司及子公司、核心技术人员与原任职单位不存在商业秘密等相关的纠纷。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅了公司及子公司报告期各期的员工花名册。

2、 查阅了同行业上市公司的年度报告及其他公开信息。

3、 取得并查阅了核心技术人员填写的调查表。

4、 对核心技术人员原任职单位相关负责人员进行了访谈，确认其对核心技术人员在发行人处的任职无异议，也确认不存在知识产权或劳动合同方面的纠纷。

5、 通过中国裁判文书网、中国执行信息公开网等公开网站，对发行人及子公司、核心技术人员是否存在因违反保密义务或竞业禁止义务涉及诉讼的情形进行了查询。

6、 对发行人管理层和核心技术人员进行了访谈，了解发行人的核心技术、核心生产环节，获取并查阅发行人的研发管理制度和流程性文件、研发计划、主要专利和核心技术的形成过程文件，了解发行人主要专利和核心技术的形成过程。

7、 获取并查阅发行人的技术服务台账和主要合同的文件，了解发行人技术服务内容。

8、 取得并查阅了发行人专利证书和发明专利申请文件，核查公司已获

得和在申请的专利情况，并通过中国国家知识产权局网站，对发行人及子公司、核心技术人员名下的专利情况进行了查询。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人已在《招股说明书》中披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况。

2、 发行人已在《招股说明书》中披露发行人与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况。

3、 发行人核心技术人员在发行人处任职未违反其与原任职公司签署的劳动合同、竞业禁止协议，发行人及其子公司、核心技术人员不存在与他方关于商业秘密等相关的纠纷。

十一、 《审核问询函》问题 11：关于知识产权

申报材料显示：

（1）截至 2020 年 9 月 30 日，发行人及其子公司未拥有注册商标，拥有 22 项已授权的境内发明专利和 1 项已授权的境外发明专利；

（2）根据开原泓博与杭州酶易生物技术有限公司于 2019 年 6 月 18 日签署的《技术实施许可合同》，许可期限截至 2028 年 11 月 15 日；

（3）公司在向客户提供临床前研究服务的过程中，所形成的相关产品的知识产权均归属于客户，且被严禁用于其他客户的相关产品的开发和公司自有技术的开发。

请发行人补充披露：

（1）境内外专利之间的关系，有无实质差异；

（2）专利、核心技术的形成过程，目前专利的使用情况，发行人及其员工是否存在侵犯他人知识产权的情况；

（3）开原泓博与杭州酶易生物技术有限公司《技术实施许可合同》的具体内容，许可使用目的，与发行人核心技术的关系，发行人对该许可技术是否存在重大依赖；

（4）与客户之间是否存在知识产权相关纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 境内外专利之间的关系，有无实质差异

截至本补充法律意见书出具之日，公司已获得 1 项境外授权发明专利，即“Process for Preparation of Lactone Derivatives and Intermediates Thereof”，对应发行人已在中国境内申请的发明专利“制备内酯衍生物及其中间体的方法”。

公司境外发明专利的申请过程是在国内申请专利的基础上，聘请专业的专利代理机构经翻译和格式性调整后再向境外相关国家专利审查部门进行的申请。虽然境外各国关于发明专利的权属范围略有不同，但公司境外申请的发明专利均与境内对应的发明专利具有相同的技术内涵及技术原理，不存在实质差异。

（二） 专利、核心技术的形成过程，目前专利的使用情况，发行人及其员工是否存在侵犯他人知识产权的情况

经本所经办律师核查，发行人的专利均为自主研发所得，不存在外部受让专利的情形。

根据发行人的说明，发行人的专利、核心技术主要形成于发行人及开原泓博的实际业务经营过程中，包括发行人在药物合成领域不断改进工艺形成的专利技术以及开原泓博在从事原料药中间体研发、生产过程中就该等生产工艺形成的多项专利。发行人一贯支持和鼓励员工自主创新，寻求现有工艺技术的优化方案，不断提升现有技术水平。在产品生产或研发过程中，发行人的生产及研发团队在遇到工艺及技术难题时，也将利用长期积累的实践经验，寻求适当的解决方案。在此过程中，发行人适时选择具备新颖性、创造性和实用性的技术方案提交专利注册申请，形成自有的专利和核心技术。

根据发行人的说明及发行人的专利主要发明人出具的确认函，专利发明人不存在将属于前雇主的职务发明投入发行人的情形，未利用前雇主的物质技术条

件完成发行人的发明创造，专利发明人与前雇主及其它第三方不存在与发行人的知识产权相关的争议或纠纷。

经本所经办律师核查中国裁判文书网网站、信用中国网站、企业信用信息公示系统网站、发行人所在地人民法院网站、企查查、天眼查等第三方网站的公开信息，并核查发行人及发行人的专利主要发明人出具的确认函，发行人不存在现有专利及技术相关的诉讼案件记录；在发行人专利、核心技术的形成过程及目前专利的使用过程中，发行人及子公司及其员工不存在侵犯他人知识产权的情况。

（三） 开原泓博与杭州酶易生物技术有限公司《技术实施许可合同》的具体内容，许可使用目的，与发行人核心技术的关系，发行人对该许可技术是否存在重大依赖

1、技术实施许可合同的具体内容

根据子公司开原泓博与杭州酶易生物技术有限公司于 2019 年 6 月 18 日签署的《技术实施许可合同》，杭州酶易生物技术有限公司将其持有的“一种制备手性 2-氯-3,4-二氟苯乙醇的方法”（专利申请号：201510905829.0）以普通许可的方式许可给开原泓博使用，该技术于 2015 年 12 月 9 日申请发明专利。

该技术是一项普通实施许可，该使用许可是非独占的、非独家的、不可转让的、不可再许可（指杭州酶易生物技术有限公司许可开原泓博在合同规定的期限、地区、技术范围内实施合同技术的同时，杭州酶易生物技术有限公司保留使用该技术的权利，并且可以继续许可开原泓博以外的任何单位或个人使用该技术），许可期限为 10 年，自 2018 年 11 月 15 日起至 2028 年 11 月 15 日止。

2、许可使用目的

杭州酶易生物技术有限公司是一家生物酶的制造及开发应用的公司。该公司开发了一种生物酶并可应用于制备手性 2-氯-3，4-二氟苯乙醇。开原泓博购买杭州酶易生物技术有限公司的生物酶，杭州酶易生物技术有限公司提供酶应用技术，开原泓博有权利用该技术实施 2-氯-3，4-二氟苯乙醇的制备，并负有保密义务，未经杭州酶易生物技术有限公司的同意，不得许可合同第三方实施该专利或向第三方泄漏相关的技术资料。

3、与发行人核心技术的关系

根据发行人的说明，该技术是酶催化在医药中间体工艺开发应用技术，该技术在较好控制了手性异构体生成的同时，反应条件也比较温和。发行人生产核

心技术绿色化学及清洁工艺技术包括利用不对称合成技术，物料综合利用技术等，该技术为发行人不对称合成技术中酶化学技术应用的一个案例。发行人从杭州酶易生物技术有限公司授权使用的技术不属于发行人的核心技术组成部分。

4、发行人对该许可技术是否存在重大依赖

根据发行人的说明，在开原泓博的生产过程中，亦可使用公司原有的化学合成方法和技术，且该项授权的生物酶制造技术比较成熟，市场上可以提供相同或相似的生物酶制造技术的企业较多；因此，开原泓博对该许可技术不存在重大依赖。

（四） 与客户之间是否存在知识产权相关纠纷或潜在纠纷

经本所经办律师访谈发行人主要客户及发行人业务负责人，通过发行人所在地人民法院网站、中国裁判文书网、企查查、天眼查等第三方网站进行查询，并经发行人确认，报告期内，发行人及子公司与客户之间不存在知识产权相关纠纷或潜在纠纷。

（五） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅发行人及子公司已取得的境内外专利证书。

2、 访谈发行人主要客户及发行人业务负责人，查询了发行人所在地人民法院网站、中国裁判文书网、企查查、天眼查等第三方网站的公开信息，获取发行人出具的书面确认。

3、 查阅开原泓博与杭州酶易生物技术有限公司《技术实施许可合同》。

（六） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 公司境外申请的发明专利均与境内对应的发明专利具有相同的技术内涵及技术原理，不存在实质差异。

2、 在发行人专利、核心技术的形成过程及目前专利的使用过程中，发行人及子公司及其员工不存在侵犯他人知识产权的情况。

3、 发行人对《技术实施许可合同》项下的许可技术不存在重大依赖。

4、 发行人及子公司与客户之间不存在知识产权相关纠纷或潜在纠纷。

十二、 《审核问询函》问题 12：关于生产设备、土地和房产

申报材料显示：

（1）发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权。子公司开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权；

（2）发行人未就其租赁的上海市浦东新区合庆工业区仁庆路 509 号 7 号楼一层及二层、上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢办理租赁备案。

请发行人补充披露：

（1）被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵押权实现的情形等情况， 抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险；

（2）相关租赁房产未办理备案的背景和原因，是否存在被处罚风险，是否有解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵押权实现的情形等情况，抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的主要财产所有权或使用权受限情况如下：

序号	抵押人	抵押权人	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物	被抵押土地/房产面积（m2）	在经营中的作用
1	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	2019.12.26-2025.12.26	1,000.00	全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备	/	药物发现的检测分析
2	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	2021.5.17-2022.5.16	1,000.00	辽（2018）开原市不动产权第 0004424 号	2,651.34	合成车间
					辽（2018）开原市不动产权第 0004425 号	102.70	变电所
					辽（2018）开原市不动产权第 0004426 号	2,711.76	办公楼
					辽（2018）开原市不动产权第 0004427 号	31.46	守卫室
					辽（2018）开原市不动产权第 0004428 号	1,138.27	综合仓库
					辽（2018）开原市不动产权第 0004429 号	766.49	动力站

为担保发行人自 2019 年 12 月 26 日至 2025 年 12 月 26 日期间与中国银行股份有限公司上海市南汇支行发生的最高额 1,000 万元债权，发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给中国银行股份有限公司上海市南汇支行，相关设备均正常使用中。截至本补充法律意见书出具之日，发行人已分别于 2021 年 1 月 11 日、2021 年 4 月 12 日将前述借款项下的主债权清偿完毕。

为担保开原泓博自 2021 年 5 月 17 日至 2022 年 5 月 16 日期间与葫芦岛银行股份有限公司金融街支行发生的最高额 1,000 万元债权，开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权（对应不动产权证书编号：

辽（2018）开原市不动产权第 0004429 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004428 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004427 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004426 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004425 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004424 号）抵押给葫芦岛银行股份有限公司金融街支行。上述借款合同金额相对较小，发行人具备偿还能力。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）以及发行人的说明，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人流动货币资金为 111,275,080.04 元，经营活动产生的现金流量净额为 54,451,710.63 元，短期借款金额为 22,657,397.26 元，具有较强的偿债能力。

基于上述，发行人不存在抵押权被行使的风险。

（二） 相关租赁房产未办理备案的背景和原因，是否存在被处罚风险，是否有解决措施

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人作为承租方向第三方承租的用于生产经营且未办理租赁备案的主要物业情况如下：

出租方	位置	面积（m^2）	产权证书编号	租赁期限	租赁用途	租赁备案办理
上海唐举实业有限公司[注]	上海市浦东新区合庆工业区仁庆路 509 号 7 号楼一层及二层	4,180.99	沪房地浦字（2011）第 013856 号、沪房地浦字（2011）第 013796 号	2019.05.01 -2027.12.31	研发办公	否
上海杰昌实业有限公司	上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢	11,738.23	沪（2018）浦字不动产权第 031911 号	2020.11.01 -2021.07.31（预租） 2021.08.01 -2026.07.31（租赁）	工业	否

注：上海唐举实业有限公司作为出租房屋的转租方，但已获授权转租房屋。

根据发行人的说明，发行人未就其租赁的上海市浦东新区合庆工业区仁庆路 509 号 7 号楼一层及二层办理租赁备案的原因主要系该房屋为转租房屋，原出租方不予配合，导致无法办理租赁备案；发行人未就其租赁的上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢办理租赁备案主要系该房屋处于预租期，未正式使用该等房屋，待预租期届满正式投入使用后，届时发行人将办理备案登记。

根据《中华人民共和国城市房地产管理法》《商品房屋租赁管理办法》等相关规定，违反房屋租赁登记备案相关要求的，由直辖市、市、县人民政府建设（房地产）主管部门责令限期改正；单位逾期不改正的，可处以 1,000 元以上 10,000 元以下罚款。基于上述，发行人存在因未办理租赁备案而被行政处罚的风险。

依据《中华人民共和国民法典》和《最高人民法院关于审理城镇房屋租赁合同纠纷案件具体应用法律若干问题的解释》等相关规定，房产租赁合同未经登记备案并不影响该等租赁合同的法律效力。

发行人的控股股东香港泓博、实际控制人 PING CHEN、蒋胜力和安荣昌作为承诺人，就发行人及其子公司上述租赁房产备案事宜，承诺如下："如果因公司及其控股子公司租赁房产存在权属瑕疵或未办理租赁备案登记手续等原因，导致公司及其子公司被主管政府部门处罚，或无法继续租赁该等房屋而必须搬迁，由此给公司及其子公司造成经济损失的，本承诺人承诺对公司及子公司予以补偿。"基于上述，发行人上述租赁房产未办理备案登记不会对发行人的生产经营造成重大不利影响，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

（三） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅被抵押土地、房产、设备对应的《抵押合同》《流动资金借款合同》《最高额综合授信合同》。

2、 查阅被抵押土地和房产对应的不动产权证书。

3、 查阅发行人的《企业信用报告》。

4、 查阅发行人签署的租赁合同。

5、 取得了发行人控股股东香港泓博、实际控制人 PING CHEN、蒋胜力和安荣昌就发行人及子公司租赁房产备案事宜的承诺。

（四） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人签署的抵押合同不存在抵押权被行使的风险。

2、 发行人的上述租赁物业未办理登记备案事宜不影响租赁合同的法律

效力，不会对发行人的生产经营造成重大不利影响，不会对本次发行上市构成实质性法律障碍。

十三、 《审核问询函》问题 13：关于税收优惠和政府补助

申报材料显示：

（1）发行人持有《技术先进型服务企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税；

（2）发行人及其子公司开原泓博持有《高新技术企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税，发行人《高新技术企业证书》已届有效期；

（3）报告期内，公司其他收益分别为 96.35 万元、381.23 万元、246.57 万元和 218.01 万元，主要为与日常活动相关的政府补助。

请发行人补充披露：

（1）通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖；

（2）相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖

1、发行人已于 2020 年 11 月 18 日取得复审后的《高新技术企业证书》

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人已于 2020 年 11 月 18 日通过高新技术企业复审，并取得了上海市科学技术委员会、上海市财政局、国家税务总局上海市税务局核发的《高新技术企业证书》（证书编号：GR202031005654），有效期三年。公司 2020 年度至 2022 年度享受按 15%缴纳企业所得税。

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，经对照《高新技术企业认定管理办法》及《高新技术企业认定管理工作指引》相关认定条件，泓博医药、开原泓博符合高新技术企业认定条件，具体情况如下：

序号	认定条件	泓博医药	开原泓博	是否符合
1	企业申请认定时须注册成立一年以上	成立于 2007 年	成立于 2008 年	符合
2	企业通过自主研发、受让、受赠、并购等方式，获得对其主要产品（服务）在技术上发挥核心支持作用的知识产权的所有权	2020 年末，已获得 20 项国内外专利授权[注 1]	2020 年末，已获得 3 项国内专利授权[注 1]	符合
3	对企业主要产品（服务）发挥核心支持作用的技术属于《国家重点支持的高新技术领域》规定的范围	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“1.创新药物技术”	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“2.手性药物创制技术”	符合
4	企业从事研发和相关技术创新活动的科技人员占企业当年职工总数的比例不低于 10%	2020 年末，职工总数为 381 人，从事相关活动人员共 325 人，超过 10%	2020 年末，职工总数为 236 人，从事相关活动人员共 39 人，超过 10%[注 2]	符合
5	企业近三个会计年度（实际经营期不满三年的按实际经营时间计算，下同）的研究开发费用总额占同期销售收入总额的比例符合如下要求： 1.最近一年销售收入小于 5,000 万元（含）的企业，比例不低于 5%； 2.最近一年销售收入在 5,000 万元至 2 亿元（含）的企业，比例不低于 4%； 3.最近一年销售收入在 2 亿元以上的企业，比例不低于 3%。 其中，企业在中国境内发生的研究开发费用总额占全部研究开发费用总额的比例不低于 60%	2020 年度销售收入为 1.65 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	2020 年度销售收入为 1.18 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	符合
6	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	符合
7	企业创新能力评价应达到相应要求	具有较强的科技成果转化能力，企业创新能力符合相应要求[注 3]		符合
8	企业申请认定前一年内未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为	未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为		符合

注 1：泓博医药共获 20 项国内外专利授权，其中包含 2 项与开原泓博共有专利；开原泓博共获 3 项国内专利授权，未包含与泓博医药共有专利

注 2：开原泓博从事研发和相关技术创新活动的科技人员包括研发与技术人员，以及质量控制人员。质量控制人员亦参与产品的生产工艺流程的技术创新工作。

注 3：根据上海致群会计师事务所出具的沪致专审字（2020）第 GX000257 号《专项审计报告》，2017 年至 2019 年度发生的高新技术项目研发费用占销售（服务）收入总额超过 4%。

综上，泓博医药和开原泓博满足高新技术企业认定的相关条件，且预计具有一定可持续性。公司及子公司在继续保持满足各项高新技术企业认定条件的情况下，再次申请认定为高新技术企业不存在实质性障碍。

2、发行人及其子公司对税收优惠不存在重大依赖

依据《关于将技术先进型服务企业所得税政策推广至全国实施的通知》（财税[2017]79 号）、《中华人民共和国企业所得税法》及《中华人民共和国企业所得税法实施条例》，公司及子公司开原泓博享受按 15%缴纳企业所得税。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的确认，报告期内，公司税收优惠占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
所得税税收优惠金额	547.26	316.63	146.41	184.02
利润总额	5,521.55	5,202.26	1,141.31	1,489.61
所得税税收优惠金额/利润总额	9.91%	6.09%	12.83%	12.35%

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，若未来公司主要税收优惠政策发生变化，将一定程度上对公司业绩产生不利影响，但鉴于报告期内公司各项税收优惠金额占利润总额相对较低，相关税收政策变动可能对发行人未来业绩产生的影响较小，公司对税收优惠不存在重大依赖。

（二） 相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人及其子公司计入其他收益的政府补助明细如下：

单位：万元

项目	补助对象	政策依据	2020年度	2019年度	2018年度	2017年度	与资产相关/与收益相关
上海市服务外包专项资金	发行人	2017年度上海市承接国际服务外包业务资金申报通知、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知、2019年度上海市承接国际服务外包业务资金申报指南、关于拨付2020年度国家服务外包业务发展资金以及市服务贸易发展专项资金的通知	54.66	11.84	10.12	32.64	与收益相关
出口贴息	发行人	上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2017年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商规[2017]2号）、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商服贸[2018]240号）、2019年度上海市技术出口业务资金申报指南	29.98	107.30	67.08	43.00	与收益相关
上海市科技创新券	发行人	上海市科委关于试点开展上海市科技创新券工作的通知（沪科[2015]105号）	-	8.22	15.22	10.00	与收益相关
专利资助费	发行人	《上海市企事业专利工作试点示范单位认定和管理办法（试行）》（沪知局[2012]133号）	-	0.25	52.79	3.02	与收益相关
上海市科技小巨人工程	发行人	上海市科学技术委员会、上海市经济和信息化委员会《关于印发<上海市科技小巨人工程实施办法>的通知》（沪科合[2015]8号）	-	-	200.00	-	与收益相关
稳岗补贴	发行人	上海市失业保险稳岗返还申请审核表	8.55	6.02	4.64	-	与收益相关

项目	补助对象	政策依据	2020年度	2019年度	2018年度	2017年度	与资产相关/与收益相关
张江高科技园区科技专项资金配套	发行人	上海市张江高科技园区管理委员会关于印发《上海市张江高科技园区科技专项配套与奖励办法》的通知	-	-	15.00	-	与收益相关
贷款保费补贴	发行人	《关于开展2018-2019年度科技金融保费补贴工作的通知》	-	5.26	-	-	与收益相关
外经贸发展专项资金	发行人	上海市商务委员会《关于做好上海市2018年度外经贸发展专项资金（中小企业国际市场开拓资金）申报工作的通知》（沪商财[2018]203号）	-	1.04	-	-	与收益相关
培训补贴	发行人	人力资源社会保障部、财政部《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》、人力资源社会保障部办公厅《关于大力开展以工代训工作的通知》	0.12	-	-	-	与收益相关
复工复产补贴	发行人	浦东新区人力资源和社会保障局、浦东新区财政局关于印发《浦东新区关于支持企业复工复产扩大就业的若干措施》的通知	3.30	-	-	-	与收益相关
出口信用保险保费支持资金	开原泓博	《辽宁省出口信用保险扶持发展资金管理办法》	-	7.80	16.36	5.69	与收益相关
关于协助办理全省R&D经费增量奖励后补助资金	开原泓博	辽宁省企业R&D经费投入后补助实施细则（辽科发[2019]32号）	-	24.00	-	-	与收益相关
关于拨付省全面开放专项资金	开原泓博	铁岭市财政局《关于清算2018年省全面开放专项资金（货物贸易奖励）的通知》（铁市财预指字[2019]123号）	35.38	36.00	-	-	与收益相关
开原市财政局平台建设及人才项目奖励	开原泓博	2018年度《铁岭市推进人才集聚的若干政策措施（试行）》	-	20.00	-	-	与收益相关

项目	补助对象	政策依据	2020年度	2019年度	2018年度	2017年度	与资产相关/与收益相关
工业奖补资金	开原泓博	铁岭市人力资源事务服务中心-工业奖补资金	149.13	-	-	-	与收益相关
辽宁省企业研发投入后补助资金	开原泓博	辽宁省科学技术厅《关于2020年拟下达辽宁省企业研发投入后补助资金的公示》	20.00	-	-	-	与收益相关
公益性岗位就业服务中心代训补贴	开原泓博	铁岭市人力资源和社会保障局、铁岭市财政局《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》（铁市人社发[2020]74号）	17.64	-	-	-	与收益相关
科技奖励经费	苏州景泓	吴江经济技术开发区2016年科技奖励经费	-	-	-	2.00	与收益相关
合计			**318.75**	**227.73**	**381.21**	**96.35**	-

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号）及发行人的确认，报告期内，公司及子公司享受的政府补助均具备明确的法律或政策依据，相关政府补助合法合规。根据发行人的说明，公司获得的上述各项政府补助主要系各级政府对公司产业、稳岗、纳税、研发等政策的落实，由于相关政策不固定及相关补贴需要公司满足特定条件等原因，公司能否持续获得的补贴存在不确定性。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号）及发行人的确认，报告期内，公司计入其他收益的政府补助金额占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2020年	2019年	2018年	2017年
政府补助金额	318.75	227.73	381.21	96.35
利润总额	5,521.55	5,202.26	1,141.31	1,489.61
政府补助金额/利润总额	5.77%	4.38%	33.40%	6.47%

经本所经办律师核查，报告期内，发行人的利润主要来源于发行人正常的生产经营活动。发行人享受的政府补助金额占同期利润总额的比例分别为6.47%、33.40%、4.38%和5.77%，随着公司利润规模增大，占比整体呈下降趋势。因此，发行人对上述政府补助不存在较大依赖。

（三） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅了发行人及子公司《高新技术企业证书》等税收优惠相关文件及高新技术企业复审申请文件。

2、 查询了《高新技术企业认定管理办法》《高新技术企业认定管理工作指引》等相关规定，检索了高新技术企业认定网。

3、 查阅了报告期内发行人政府补助的政策文件、记账凭证及银行回单等文件。

（四） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人已于 2020 年 11 月 18 日取得复审后的《高新技术企业证书》，对税收优惠不存在重大依赖。

2、 发行人报告期内其他收益中确认的相关政府补助合法、有效，不具有可持续性，发行人对政府补助不存在重大依赖。

十四、 《审核问询函》问题 14：关于募集资金

申报材料显示：

（1）公司本次拟公开发行不超过 1,925 万股 A 股，发行募集资金扣除发行费用后，将用于临床前新药研发基地建设项目和补充流动资金；

（2）临床前新药研发基地建设项目建设，拟租赁位于上海浦东新区合庆镇庆达路 315 号 23 幢的房产，共计 11,738.23 平方米，扩大公司作业面积，已与业主签订租赁协议和取得环保批复。

请发行人补充披露：

（1）募集资金规模、投资方向和业务发展的匹配性，是否将改变主营业务；

（2）临床前新药研发基地建设项目实施和使用主体，新增的产能规模情况；

（3）“补充流动资金”的需求测算合理性和具体使用安排。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 募集资金规模、投资方向和业务发展的匹配性，是否将改变主营业务

1、募集资金规模和业务发展的匹配性

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人本次发行上市募集资金总额为 47,706.89 万元，分别用于临床前新药研发基地建设项目 38,706.89 万元和补充流动资金 9,000.00 万元，募集资金规模与业务发展相匹配。

2、募集资金投资方向和业务发展的匹配性

根据《招股说明书》和发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，本次募集资金分别用于临床前新药研发基地建设项目和补充流动资金。以上募集资金投资项目紧密围绕公司的主营业务，是公司依据行业发展趋势和未来发展规划做出的战略性安排。

基于上述，公司募集资金规模、投资方向与业务发展相匹配，与公司主营业务密切相关，不会改变主营业务。

（二） 临床前新药研发基地建设项目实施和使用主体，新增的产能规模情况

根据《招股说明书》和发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，本次发行上市的募投项目临床前新药研发基地建设项目的实施和使用主体均为泓博医药。

本次临床前新药研发基地建设项目拟通过租赁方式取得位于上海浦东新区合庆镇庆达路 315 号 23 幢的房产及其设施作为项目用地，通过建设医药临床前研发实验基地，将新增实验室、分析室、制备室、准备室等研发试验场地以及办公、仓储等配套场所，并引入先进的实验仪器、设备，并新增优秀的研发人员、研发服务产能，进一步扩大公司研发服务能力，本项目业务模式与泓博医药报告期内业务模式保持一致。

（三） “补充流动资金”的需求测算合理性和具体使用安排

根据《招股说明书》和发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人已就补充流动资金进行测算，并对补充流动资金的具体使用安排进行了披露。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅本次发行上市募投项目的可行性分析报告。

2、 取得发行人关于“补充流动资金”的需求测算合理性和具体使用安排的说明。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 发行人本次募集资金规模、投资方向与业务发展相匹配，不会改变主营业务。

2、 临床前新药研发基地建设项目实施和使用主体均为泓博医药，新增的产能规模为服务产能，产能规模与业务发展速度相匹配。

3、 发行人已就补充流动资金进行测算，并对补充流动资金的具体使用安排进行了披露。

第二部分：关于补充核查期间的补充意见

一、 本次发行上市的批准和授权

截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市的批准和授权情况与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致，本次发行上市已获得的批准和授权仍在有效期内。本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

二、 发行人本次发行上市的主体资格

截至本补充法律意见书出具之日，发行人依法有效存续，不存在根据法律法规或《公司章程》规定需要终止的情形。发行人的主体资格没有发生变化，仍具备申请本次发行上市的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

根据《公司法》《证券法》《管理办法》《上市规则》等法律、法规及其他规范性文件的规定，本所经办律师对截至本补充法律意见书出具之日发行人本次发行上市的实质条件是否发生变化进行了逐项核查。现根据核查的最新情况对发行人本次发行上市的实质条件更新如下：

（一）本次发行上市符合《公司法》规定的实质条件

1. 根据发行人的工商档案和《公司章程》，发行人的股份采取股票形式，每一股股份的金额相等，符合《公司法》第一百二十五条的规定。

2. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟发行的股票为每股面值 1.00 元的人民币普通股（A 股），本次发行定价将在充分考虑公司现有股东利益的基础上，遵循市场化原则，根据本次发行时中国证券市场状况，由公司和主承销商根据向符合国家法律法规和证券监管部门规定条件的询价对象的询价结果确定，或届时通过证券监管部门认可的其他方式确定。发行人本次发行上市的每一股份的发行条件和价格相同，每一股份具有同等权利，任何认购人所认购股份每股均应当支付相同的价额，

且本次发行价格预计不低于本次发行的股票面值，符合《公司法》第一百二十六条、第一百二十七条的规定。

3. 根据发行人2020年第三次临时股东大会会议决议，发行人股东大会已就本次发行股票的种类、发行数量、发行对象、定价方式、发行与上市时间等事项作出决议，并授权董事会及其获授权人士在股东大会审议通过的发行方案内，具体决定本次发行的相关事项，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

（二）本次发行上市符合《证券法》规定的实质条件

1. 根据发行人与中信证券签署的《上海泓博智源医药股份有限公司（作为发行人）与中信证券股份有限公司（作为保荐机构）关于首次公开发行人民币普通股（A股）并在创业板上市之保荐协议》，发行人拟聘请具有保荐资格的中信证券担任本次发行上市的保荐机构，符合《证券法》第十条第一款的规定。

2. 根据发行人的《公司章程》、组织结构图及发行人设立后的相关会议文件，并经本所经办律师核查，发行人已依法设立了股东大会、董事会和监事会，并在董事会下设置了战略与投资委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会四个专门委员会，建立了独立董事、董事会秘书制度及董事会专门委员会制度，聘请了总经理、副总经理、财务负责人和董事会秘书等高级管理人员。公司具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《证券法》第十二条第一款第一项的规定。

3. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号）及发行人的书面确认，发行人最近两年连续盈利，具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第二项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号），立信认为《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号）后附的财务报表在所有重大方面按照企业会计准则的规定编制，公允反映了公司2018年12月31日、2019年12月31日、2020年12月31日的合并及母公司财务状况以及2018年度、2019年度、2020年度的合并及母公司经营成果和现金流量，且立信已针对发行人最近三年财务会计报告出具无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号），符合《证券法》第十二条第一款第三项的规定。

5. 根据相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见

书》和发行人实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件、发行人及其控股股东和实际控制人的书面确认，以及本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第四项的规定。

6. 如本部分第（四）节所述，发行人本次发行上市符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条第一款的规定。

（三）本次发行上市符合《管理办法》规定的实质条件

1. 发行人符合《管理办法》第十条规定的实质条件：

发行人系由泓博有限按照经审计净资产折股整体变更设立的股份有限公司，是依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，符合《管理办法》第十条第一款和第二款的规定。

如本部分第（二）节第 2 项所述，发行人具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《管理办法》第十条第一款的规定。

2. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA13054 号）、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务专业人士所能够作出的理解和判断，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合《企业会计准则》和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映发行人的财务状况、经营成果和现金流量，且立信已出具标准无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），符合《管理办法》第十一条第一款的规定。

3. 根据《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA13054 号）、发行人第二届董事会第九次会议审议通过的《内部控制自我评价报告》、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务、管理专业人士所能够作出的理解和判断，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，且立信已出具无保留结论的《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA13054 号），符合《管理办法》第十一条第二款的规定。

4. 根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，发行人资产完整，业务及

人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《管理办法》第十二条第一项的规定。

5. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、发行人的工商档案、发行人最近两年股东大会、董事会会议文件及发行人和实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近两年主营业务、控制权和管理团队稳定，最近两年主营业务没有发生重大不利变化；最近两年董事、高级管理人员没有发生重大不利变化；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近两年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，符合《管理办法》第十二条第二项的规定。

6. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、发行人提供的资料及书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《管理办法》第十二条第三项的规定。

7. 根据发行人最新有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及相关政府主管部门出具的证明，发行人的经营范围为“新药及相关生物技术的研究、开发、自有技术转让，提供相关技术服务和咨询（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）”；发行人主要经营药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人实际经营的业务未超出登记的经营范围，发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策，符合《管理办法》第十三条第一款的规定。

8. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，最近三年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《管理办法》第十三条第二款的规定。

9. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《管理办法》第十三条第三款的规定。

（四）本次发行上市符合《上市规则》规定的实质条件

1. 如本部分第（三）节所述，发行人本次发行上市符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第一项的规定。

2. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，发行人本次发行上市后的股本总额不低于 3,000 万元，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第二项的规定。

3. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，股份总数为 5,762.3333 万股；根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟公开发行股票的数量不超过 1,925 万股（含 1,925 万股，未考虑本次发行的超额配售选择权），占发行后股本比例不低于 25%。本次发行上市完成后，发行人公开发行的股份数达到发行人股份总数的 25%以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第三项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近一轮融资投后估值约为 18 亿元，预计上市后市值不低于 10 亿元，最近一年（即 2020 年度）经审计的净利润（以扣除非经常性损益前后的孰低者为准）为正且营业收入不低于 1 亿元，符合《上市规则》第 2.1.2 条第二项的规定。

综上，经逐项核查，本所认为：

发行人本次发行上市符合《公司法》、《证券法》、《管理办法》及《上市规则》等规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

四、 发行人的设立

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》和《法律意见书》“四、发行人的设立”相关内容所述事实情况及本所就发行人设立出具的法律意见均未发生变化。

五、 发行人的独立性

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在人员、财务、机构、业务等独立性方面没有发生实质性变化。发行人资产独立完整，在人员、财务、机构、业务等方面独立于主要股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业，具有完整的业务系统和直接面向市场独立持续经营的能力。

六、 发起人、股东和实际控制人

经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》披露的发行人现有股东的情况变化如下：

1、鼎蕴投资

截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东鼎蕴投资作为发行人的员工持股平台，其合伙人及出资情况未发生变化，但其合伙人郑群剑已从发行人处离职。

2、珠海载恒

截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东珠海载恒的合伙人情况变化，珠海载恒变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	深圳高瓴天成三期投资有限公司	1.0000	0.0154	普通合伙人
2	深圳高瓴慕祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	3,166.9852	48.7483	有限合伙人

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
3	厦门高瓴瑞祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	3,086.9514	47.5164	有限合伙人
4	深圳高瓴坤祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	241.6634	3.7198	有限合伙人
合计		**6,496.6000**	**100.0000**	-

3、中富成长

截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东中富成长的合伙人及出资情况发生变化，中富成长的有限合伙人龚彦如认缴出资额减少至 40 万元，原有限合伙人徐义国退出合伙，中富成长变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	北京中富投资管理有限公司	600.0000	20.0000	普通合伙人
2	中富创业投资（北京）有限公司	2360.0000	78.6667	有限合伙人
3	龚彦如	40.0000	1.3333	有限合伙人
合计		**3,000.0000**	**100.0000**	-

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，除上述变化情况外，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》和《法律意见书》披露的发行人的发起人、现有股东、控股股东、实际控制人的情况未发生变化。发行人现有 18 名股东的资格均符合现行法律法规的规定。

七、 发行人的股本及演变

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的股本未发生变化。发行人现有股东所持发行人股份不存在被冻结、查封、保全、设定质押的情况。除自然人股东钱祥丰未能取得联系无法充分核查外，发行人其他股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股份代持的情形。

八、 发行人的业务

（一）发行人经营范围和经营方式

根据发行人提供的资料及其确认，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的经营范围和经营方式、拥有的主要业务资质和经营许可未发生变化。

（二）发行人境外业务

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在中国境外无全资、控股或参股子公司，不涉及在中国境外设立实体开展业务的情形。

（三）发行人业务变更情况

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，发行人的主营业务最近两年未发生变更。

（四）发行人主营业务突出

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），发行人最近两年的主营业务收入和利润均主要来自主营业务，发行人的主营业务突出。

（五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据发行人现行有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及其确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人为依法设立并有效存续的股份有限公司，不存在依据中国法律法规及《公司章程》的规定须终止经营的情形，不存在影响其持续经营能力的重大不利情形。

（六）发行人的主要客户、供应商

1、前五大客户

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2020 年前五大客户情况更新如下：

年度	序号	客户名称	销售金额	占营业总收入的比例
2020 年度	1	Agios Pharmaceuticals, Inc.	3,590.61	12.69%
	2	Viva Star Biosciences Limited	2,263.89	8.00%
	3	Sun Pharmaceutical Industries Ltd.	2,164.42	7.65%
	4	Nuvalent, Inc.	1,938.10	6.85%
	5	Dr.Reddy's Laboratories Limited	1,622.21	5.73%
	合计		**11,579.23**	**40.92%**

2、前五大供应商

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2020 年前五大供应商情况更新如下：

年度	序号	供应商名称	采购金额	占采购金额的比例
2020 年度	1	苏州元兴生物医药有限公司	1,070.85	9.73%
	2	沈阳飞凯化学科技有限公司	890.17	8.09%
	3	山东博苑医药化学有限公司	611.33	5.55%
	4	西安凯立新材料股份有限公司	466.13	4.23%
	5	吉林省新天龙实业股份有限公司	367.02	3.33%
	合计		**3,405.50**	**30.93%**

综上，经逐项核查，本所认为：

1、发行人的经营范围符合中国法律法规的规定，发行人实际从事的业务未超过工商主管部门核准登记的经营范围。

2、截至本补充法律意见书出具之日，发行人已根据中国法律法规的规定就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。

3、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不涉及在中国境外设立实体并在境外开展业务的情形。

4、发行人补充核查期间内的主营业务没有发生过变更，且发行人主营业务突出。

5、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在持续经营的实质性法律障碍。

九、 关联交易及同业竞争

（一）发行人的关联方

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除《律师工作报告》和《法律意见书》已披露的关联方情况之外，发行人的主要关联方的变化情况如下：

1、已披露的关联方的变化情况

序号	关联方	关联关系	变化原因
1	开原大有生物化工有限公司	实际控制人安荣昌的弟弟安荣付持有其 100%股权并担任其执行董事	安荣昌于 2021 年 5 月起不再担任其监事
2	中富康泓	参股企业，联营企业	中富康泓的执行事务合伙人由厦门中富股权投资管理有限公司变更为同一实际控制的北京中富智业咨询有限公司

2、补充披露的关联方的情况

序号	关联方	关联关系
1	临海市图兴机械加工厂	实际控制人蒋胜力的兄弟蒋胜图控制的个体工商户
2	临海市伟途机械加工厂	实际控制人蒋胜力的兄弟蒋胜图控制的个体工商户
3	台州市椒江垚展餐饮店	实际控制人蒋胜力的兄弟蒋胜强控制的个体工商户
4	台州经济开发区米丽食品店	实际控制人蒋胜力的弟媳米丽达控制的个体工商户

序号	关联方	关联关系
5	台州经济开发区米丽熟食加工店（已于 2020 年 4 月 1 日注销）	实际控制人蒋胜力的弟媳米丽达报告期内曾控制的个体工商户

3、新增关联方的情况

序号	关联方	关联关系
1	武汉华科福赛新能源有限责任公司	现任监事王辉祖担任其董事
2	北京全景视觉网络科技股份有限公司	现任监事王辉祖担任其董事
3	愈磐生物科技（北京）有限公司	愈磐生物 100%持股的企业；间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 担任其执行董事兼经理

（二）发行人的重大关联交易

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、《招股说明书》及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，2020 年度，发行人发生的重大关联交易情况如下：

1、购销商品、提供和接受劳务的关联交易

出售商品/提供劳务情况表

单位：元

关联方	关联交易内容	2020 年度
昂利泰	提供劳务	318,099.05
愈磐生物	提供劳务	1,170,754.69

根据发行人的说明，发行人为昂利泰、愈磐生物提供工艺研发服务的定价系根据市场价格，上述关联交易为公司日常生产经营业务需要，且金额和占营业收入的比重较小，对公司财务状况和经营成果影响较小。

2、关联担保情况

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，2020 年度，发行人的关联担保（含合并报表范围内的担保）具体情形如下：

单位：元

时间	担保方	被担保方	担保事由	担保金额	担保期间	是否履行完毕
2020 年度	发行人	开原泓博	短期借款	10,013,291.67	2020.05.15 -2021.05.14	否
	发行人、陈刚	开原泓博	短期借款	2,632,107.07	2020.09.25 -2021.09.25	否

注：陈刚系发行人实际控制人安荣昌的近亲属、开原泓博的执行董事兼经理。

3、关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2020 年度
关键管理人员薪酬	5,922,679.07

4、关联方应收款项

单位：元

关联方	2020.12.31
昂利泰	60,000.00

（三）同业竞争

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人实际控制的除发行人及其子公司以外的其他企业的基本情况及主营业务情况未发生变化，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

综上，经逐项核查，本所认为：

1、发行人报告期内与关联方发生的重大关联交易没有显失公允，不存在严重损害公司股东权益及公司利益的情形。

2、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

十、 发行人的主要财产

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司拥有或使用的主要财产的情况更新如下：

（一）发行人的物业权益

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人未新增取得物业权益，《律师工作报告》披露的发行人拥有或使用的物业权益情况未发生变化。

（二）发行人拥有的知识产权

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人未新增取得注册的知识产权，《律师工作报告》披露的发行人拥有或许可的知识产权情况未发生变化。

（三）发行人的主要生产经营设备

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要生产经营设备的取得符合中国法律法规的规定。

（四）主要财产的取得方式

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要财产系通过购买、申请注册、租赁等方式取得，发行人及其子公司已就其需要办理权属证书的主要自有财产取得相应的权属证书。

（五）主要财产的产权状况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的主要财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

（六）主要财产所有权或使用权的受限制情况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的主要财产所有权或使用权受限情况更新如下：

权利人	受限资产	权利受限情况
开原泓博	国有建设用地使用权	为担保开原泓博自 2021 年 5 月 17 日至 2022 年 5 月 16 日期间与葫芦岛银行股份有限公司金融街支行发生的最高额 1,000 万元债权，开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权（对应不动产权证书编号：辽（2018）开原市不动产权第 0004429 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004428 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004427 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004426 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004425 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004424 号）抵押给葫芦岛银行股份有限公司金融街支行，上述不动产抵押已办理抵押登记。
开原泓博	房屋所有权	
发行人	生产设备	为担保发行人自 2019 年 12 月 26 日至 2025 年 12 月 26 日期间与中国银行股份有限公司上海市南汇支行发生的最高额 1,000 万元债权，发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给中国银行股份有限公司上海市南汇支行，上述动产抵押已办理抵押登记。

除本补充法律意见书披露的主要财产受限情形外，《律师工作报告》披露的发行人及其子公司的主要财产的权利行使无限制，不存在担保或权利受到限制的情况，不存在授权或许可第三方使用的情况。

（七）子公司及参股公司

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 2 家境内全资子公司、1 家境内参股企业，《律师工作报告》披露的发行人境内子公司的基本情况未发生变化，参股企业中富康泓的基本情况发生变更。

根据公司提供的资料，并经本所经办律师核查，中富康泓的执行事务合伙人变更为“北京中富智业咨询有限公司”；经营范围变更为“一般项目：以自有资金从事投资活动。（除依法须经批准的项目外，凭营业执照依法自主开展经营活动）”。中富康泓变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	北京中富智业咨询有限公司	20.00	6.2500	普通合伙人

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
2	发行人	150.00	46.8750	有限合伙人
3	浙江昂利康制药股份有限公司	150.00	46.8750	有限合伙人
合计		**320.00**	**100.0000**	-

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的子公司、参股企业不存在法律上需要终止的情形，发行人合法持有子公司、参股企业的股权或财产份额，该等股权或财产份额不存在质押、冻结及设定其他第三方权益的情形。

十一、 发行人的重大债权债务

（一）重大合同

1、销售合同

根据发行人提供的资料，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人及其子公司与主要客户签订的尚在履行的 500 万以上销售合同或销售框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	提供服务/销售产品	签署日期	合同期间
1	发行人	Agios Pharmaceuticals, Inc.	研发服务	2020.12.11	2021.01.01-2021.12.31
2	开原泓博	石药集团中诚医药物流有限公司	医药中间体	2020.04.21	未约定合同期间，在执行中
3	发行人	Nuvalent, Inc.	研发服务	2020.04.01	2020.04.01-2021.03.31
4	发行人	Viva Star Biosciences Limited	研发服务	2019.10.01	2019.10.01-2021.06.30

2、采购合同

根据发行人提供的资料，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人及其子公司与主要供应商签订的正在履行的 200 万以上采购合同或采购框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	采购类别	签署日期	合同期间
1	开原泓博	沈阳飞凯化学科技有限公司	TKG 原材料	2020.11.23	2020.11.23-2021.11.22

2	开原泓博	江西诚志生物工程有限公司	D-核糖	2020.10.26	2020.10.26-2021.10.31
3	开原泓博	沈阳飞凯化学科技有限公司	TKG 原材料	2020.03.17	2020.03.17-2021.03.16

3、借款合同

根据发行人提供的资料，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人及其子公司正在履行的借款合同具体情况如下：

序号	合同名称及编号	借款人	贷款人	借款金额（万元）	借款期限	担保方	担保合同
1	《流动资金借款合同》（编号：南汇 2019 年流字第 19278100-01 号）	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	480	借款期限：12 个月，自实际提款日起算实际放款日：2020 年 1 月 10 日	发行人	《最高额抵押合同》（编号：南汇 2019 年最高抵字第 19278100 号）
						上海市中小微企业政策性融资担保基金管理中心	《保证合同》（120320191150027 号）
2	《流动资金借款合同》（编号：南汇 2020 年流字第 19278100-01 号）	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	520	2020.04.10-2021.04.09	发行人	《最高额抵押合同》（编号：南汇 2019 年最高抵字第 19278100 号）
						上海市中小微企业政策性融资担保基金管理中心	《保证合同》（120320201150002 号）
3	《流动资金借款合同》（LD016120070700001）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	375	2020.07.07-2021.05.14	发行人	《保证合同》（HSX0029607-保证）
						开原泓博	《抵押合同》（Y660116022827 9）
4	《流动资金借款合同》（LD016120070100026）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	348	2020.07.01-2021.05.14	发行人	《保证合同》（HSX0029607-保证）
						开原泓博	《抵押合同》（Y660116022797 7）
5	《流动资金借款合	开原泓博	葫芦岛银行股份有	277	2020.06.22-2021.05.14	发行人	《保证合同》（HSX0029607-

序号	合同名称及编号	借款人	贷款人	借款金额（万元）	借款期限	担保方	担保合同
	同》（LD016120062200062）		限公司金融街支行				保证）
						开原泓博	《抵押合同》（Y6601160226790）

注：截至本补充法律意见书出具之日，发行人子公司开原泓博对表中所列借款已经全部清偿完毕，并与葫芦岛银行股份有限公司金融街支行重新签订《流动资金借款合同》（LD01612105170015），借款金额为1,000万元，借款期限自2021年5月17日至2022年5月16日；为担保开原泓博该笔1000万元债权，开原泓博与葫芦岛银行股份有限公司金融街支行《抵押合同》（Y6601160263352）将其持有的1项国有建设用地使用权、6项房屋（构筑物）所有权（对应不动产权证书编号：辽（2018）开原市不动产权第0004429号、辽（2018）开原市不动产权第0004428号、辽（2018）开原市不动产权第0004427号、辽（2018）开原市不动产权第0004426号、辽（2018）开原市不动产权第0004425号、辽（2018）开原市不动产权第0004424号）抵押给葫芦岛银行股份有限公司金融街支行。

4、授信合同

根据发行人提供的资料，截至2020年12月31日，发行人及其子公司正在履行的授信合同具体情况如下：

合同名称及编号	受信人	授信人	综合授信额度（万元）	综合授信额度使用期限	担保方	担保合同
《最高额综合授信合同》（葫芦岛银行金融街支行授字第HSX0029607号）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	1,000	2020.05.15-2021.05.14	发行人	《最高额保证合同》（HSX0029607-保证）
						《最高额抵押合同》（HSX0029607-抵押）

5、担保合同

根据发行人提供的资料，截至2020年12月31日，发行人及其子公司正在履行的担保合同具体情况如下：

合同名称及编号	保证人	被担保人	债权人	担保债权最高额限度（万元）	担保债权期限
《最高额保证合同》（HSX0029607-保证）	发行人	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	1,000	2020.05.15-2021.05.14

合同名称及编号	保证人	被担保人	债权人	担保债权最高额限度（万元）	担保债权期限
《保证合同》（Y6601160221879）	发行人	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	1,000	2020.05.15-2021.05.14

6、抵押合同

根据发行人提供的资料，截至2020年12月31日，发行人及其子公司正在履行的抵押合同具体情况如下：

序号	合同名称及编号	抵押人	抵押权人	主债权合同编号	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物
1	《最高额抵押合同》（编号：南汇2019年最高抵字第19278100号）	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	《流动资金借款合同》（编号：南汇2019年流字第19278100-01号）、《流动资金借款合同》（编号：南汇2020年流字第19278100-01号）	2019.12.26-2025.12.26	1,000	全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计8套设备
2	《抵押合同》（Y6601160228279）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	《流动资金借款合同》（LD01612007070001）	2020.07.07-2021.05.14	375	辽（2018）开原市不动产权第0004429号；辽（2018）开原市不动产权第0004428号；辽（2018）开原市不动产权第0004427号；辽（2018）开原市不动产权第0004426号；辽（2018）开原市不动产权第
3	《抵押合同》（Y6601160227977）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	《流动资金借款合同》（LD01612007010026）	2020.07.01-2021.05.14	348	
4	《抵押合同》（Y6601160226790）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	《流动资金借款合同》（LD01612006220062）	2020.06.22-2021.05.14	277	
5	《最高额抵押担保合同》（HSX0029607-抵押）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	《最高额综合授信合同》（葫芦岛银行金融街支行授字第HSX0029607号）	2020.05.15-2021.05.14	1,000	

序号	合同名称及编号	抵押人	抵押权人	主债权合同编号	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物
							0004425号；辽（2018）开原市不动产权第0004424号

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人正在履行且适用中国法律法规的上述重大合同的内容合法、有效，合同的履行不存在潜在纠纷或重大法律障碍；发行人正在履行且适用境外法律的上述重大合同均为发行人在正常业务活动中签署的业务合同，根据合同相对方及发行人的书面确认，发行人与业务合同相对方在业务合作中未发生争议、纠纷；发行人不存在补充核查期间虽已履行完毕、但可能存在潜在纠纷的重大合同。

（二）重大侵权之债

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方之间的重大债权债务关系及相关担保的情况

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）、发行人的确认及本所经办律师核查，除已在本补充法律意见书“九、关联交易及同业竞争”中披露的情形外，补充核查期间，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与合并报表之外的关联方之间不存在其他互相担保的情况。

（四）金额较大的其他应收、应付款

1、其他应收款

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），截至 2020 年 12 月 31 日，发行人期末余额前四名的其他应收款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额（元）	占其他应收款项期末余额合计数的比例（%）
上海杰昌实业有限公司	押金及备用金	2,249,338.32	57.43
威杰仓储（上海）有限公司	押金及备用金	774,306.00	19.77
上海唐举实业有限公司	押金及备用金	457,818.40	11.69
上海张江医疗器械产业发展有限公司	押金及备用金	434,927.68	11.11
合计		3,916,390.40	100.00

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应收款项均因正常的经营活动发生。

2、其他应付款

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人的书面确认，截至 2020 年 12 月 31 日，发行人期末余额前五名的其他应付款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额（元）	占其他应付款项期末余额合计数的比例（%）
阜新环发废弃物处置有限公司	尚未支付的费用	227,736.79	21.65
上海雁勇物业管理有限公司	尚未支付的费用	176,301.66	16.76
上海张江医疗器械产业发展有限公司	尚未支付的费用	164,752.41	15.66
上海利客豪餐饮管理有限公司	尚未支付的费用	130,021.50	12.36
上海佳茂保安服务有限公司	尚未支付的费用	48,533.00	4.61
合计		747,345.36	71.05

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应付款项均因正常的经营活动发生。

综上，本所认为：

1、发行人正在履行且适用中国法律法规的重大合同的内容合法、有效，合同的履行不存在潜在纠纷或重大法律障碍；发行人正在履行且适用境外法律的上述重大合同均为发行人在正常业务活动中签署的业务合同，根据合同相对方及发行人的书面确认，发行人与业务合同相对方在业务合作中未发生争议、纠纷。

2、自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在报告期内虽已履行完毕、但可能存在潜在纠纷的重大合同。

3、自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

4、补充核查期间，除本补充法律意见书已经披露的情形之外，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与关联方之间不存在互相担保的情况。

5、截至 2020 年 12 月 31 日，《律师工作报告》、本补充法律意见书所列示的发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在合并、分立、增资扩股、减少注册资本、收购或出售资产的行为。

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购等行为的计划。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人对现行有效《公司章程》及上市后适用的《公司章程（草案）》未进行修改，发行人《公司章程》及《公司章程（草案）》内容符合中国现行有关法律、法规的规定。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

根据发行提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人共召开1次股东大会、1次董事会、1次监事会，未对公司的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》和《监事会议事规则》进行修改。

经本所经办律师核查发行人提供的上述股东大会、董事会及监事会会议资料，发行人前述股东大会、董事会及监事会会议的召集、召开情况均符合法律法规或《公司章程》的规定，决议内容及其签署合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人董事、监事和高级管理人员及其任职资格未发生变化。

十六、 发行人的税务及财政补贴

（一）发行人执行的主要税种、税率

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号）、《关于上海泓博智源医药股份有限公司主要税种纳税情况说明的专项审核报告》（信会师报字[2021]第ZA13055号）及发行人的书面确认，补充核查期间，发行人及开原泓博执行的主要税种、税率未发生变化，发行人子公司苏州景泓2020年适用的企业所得税税率变更为20%。

（二）税收优惠政策

根据发行人的书面确认、《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA13053号），并经本所经办律师核查，补充核查期间，发行人享有的税收优惠政策情况更新如下：

2020年11月18日，发行人通过高新技术企业复审，并取得了上海市科学技术委员会、上海市财政局、国家税务总局上海市税务局核发的《高新技术企业

证书》（证书编号：GR202031005654），有效期三年。公司 2021 年度至 2023 年度享受按 15%缴纳企业所得税。

苏州景泓 2020 年度汇算清缴满足小微型微利企业条件，根据《财政部、税务总局关于实施小微企业普惠性税收减免政策的通知》（财税[2019]13 号）的规定，对于小型微利企业年应纳税所得额不超过 100 万元的部分，减按 25%计入应纳税所得额，按 20%的税率缴纳企业所得税；对年应纳税所得额超过 100 万元但不超过 300 万元的部分，减按 50%计入应纳税所得额，按 20%的税率缴纳企业所得税。发行人子公司苏州景泓 2020 年度按 20%税率缴纳企业所得税。

除本补充法律意见书披露的情形外，发行人《律师工作报告》和《法律意见书》中所述其他享有的税收优惠政策未发生变化。

（三）财政补贴

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号）及发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，2020 年发行人及其子公司享受的单笔金额在 10 万元以上（含 10 万元）财政补贴具体情况如下：

补贴对象	项目	政策依据	金额/万元
发行人	上海市服务外包专项资金	2017 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报通知、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知、2019 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报指南、关于拨付 2020 年度国家服务外包业务发展资金以及市服务贸易发展专项资金的通知	54.66
发行人	出口贴息	上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2017 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商规[2017]2 号）、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商服贸[2018]240 号）、2019 年度上海市技术出口业务资金申报指南	29.98
开原泓博	关于拨付省全面开放专项资金	铁岭市财政局《关于清算 2018 年省全面开放专项资金（货物贸易奖励）的通知》（铁市财预指字[2019]123 号）	35.38
开原泓博	工业奖补资金	铁岭市人力资源事务服务中心-工业奖补资金	149.13
开原泓博	辽宁省企业研发投入后补助资金	辽宁省科学技术厅《关于 2020 年拟下达辽宁省企业研发投入后补助资金的公示》	20.00

补贴对象	项目	政策依据	金额/万元
开原泓博	公益性岗位就业服务中心代训补贴	铁岭市人力资源和社会保障局、铁岭市财政局《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》（铁市人社发[2020]74 号）	17.64
开原泓博	开原市 2019 年受灾企业享受突破辽西北发展专项投资	开原市发展和改革局《关于下达开原市 2019 年受灾企业享受突破辽西北发展专项投资计划的通知》（开发改投资[2020]14 号）	26.00
合计			332.79

（四）依法纳税情况

根据国家税务总局上海市浦东新区税务局于 2021 年 4 月 9 日出具的《无欠税证明》（沪税浦四十一无欠税证[2021]10 号），截至 2021 年 4 月 6 日在税收征管信息系统未发现发行人有欠税情形。

根据国家税务总局开原市税务局第二税务所于 2020 年 12 月 31 日出具的《证明》，自 2017 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日，开原泓博按时进行纳税申报并缴纳税款，经查询金税三期系统无欠税，暂未发现涉税违法行为，未受到税务行政处罚。

根据国家税务总局苏州市吴江区税务局第一税务分局于 2021 年 4 月 9 日出具的《涉税证明》，截至 2021 年 3 月 31 日，系统内无苏州景泓的欠税信息；自 2020 年 10 月 1 日至 2021 年 3 月 31 日，系统内暂无苏州景泓因违反税务法律、法规及规章被行政处罚的记录。

综上，本所认为：

发行人及其子公司在补充核查期间执行的主要税种、税率符合中国法律法规的要求，享受的税收优惠政策、财政补贴政策合法、合规、真实、有效。发行人及其子公司在补充核查期间依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护

（一）发行人的环境保护

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反环境保护方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（二）发行人的产品质量、技术标准

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，发行人的主要产品符合国家有关产品质量、技术标准，补充核查期间内，没有因产品质量方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（三）发行人的劳动保护

根据发行人及其子公司主管社会保险及住房公积金部门出具的证明、发行人的确认并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反社会保险及住房公积金缴纳方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，公司募集资金的运用及募集资金项目已取得的批准、许可情况未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

十九、 发行人的业务发展目标

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的业务发展目标未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

根据发行人提供的资料及确认、发行人及其子公司相关政府部门出具的证明，并经本所经办律师核查（受限于中国境内尚未建立全国统一的诉讼、仲裁、行政处罚相关信息查询系统），自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人的生产经营或本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁。

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在重大行政处罚案件。

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在重大行政处罚案件。

二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价

本所未参与《招股说明书》的制作，但对其作了总括性的审阅，对《招股说明书》中引用《法律意见书》《律师工作报告》和本补充法律意见书的相关内容作了特别审查。

本所认为，发行人《招股说明书》不会因引用《法律意见书》《律师工作报告》和本补充法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

二十二、 律师认为需要说明的其他问题

根据发行人提供的书面资料及经本所经办律师核查，发行人无其他需要特别说明的重大法律问题。

二十三、 结论意见

经本所经办律师对发行人提供的材料及有关事实的审查，本所认为，发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《管理办法》及《上市规则》规定的相关条件，本次发行上市尚待通过深交所创业板上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

本补充法律意见书正本一式三份。

特此致书！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）》的签署页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

陈 强

2021 年 5 月 28 日

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
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、 《审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务.....3

二、 《审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务.....17

三、 《审核问询函》问题 3：关于经营合法合规性.....27

四、 《审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查.....38

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）

嘉源(2021)-01-451

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)-01-035 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源(2021)-01-034 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、嘉源(2021)-01-283 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书(一)》(以下简称“《补充法律意见书(一)》”)。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 7 月 13 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（审核函[2021] 010828 号）（以下简称“《审核问询函》”）。本所律师根据《审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的问题进行了补充核查，并出具《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业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，除特别说明者外，与其在《律师工作报告》《法律意见书》《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》《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、 《审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司海外销售占主营业务的比重分别为 79.82%、81.28%和 78.53%，主要销售地区包括印度及美国；

（2）公司协助海外生物制药公司开发了 20 个临床候选药，报告期内为国内外客户提供了约 100 个创新药工艺研究与开发项目；

（3）公司药物研发实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目；

（4）全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%；中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%。

根据公开信息，2021 年 7 月 2 日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）。

请发行人：

（1）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

（2）补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

（3）补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

（4）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

（5）结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

（6）在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

（7）补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一） 以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

1、协助客户开发临床候选药情况

根据发行人的说明，“临床候选药”是指新药通过药物发现形成满足基本生物活性的最优化合物后，经过工艺研究与开发以及人体外或动物体内安全、有效性评价后，形成的满足临床试验申报条件和标准的候选药物。

根据发行人的说明，截至 2020 年底，公司协助客户开发的 20 个临床候选药情况如下：

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
1	Hydra Biosciences, Inc.	疼痛	PR-HX	first in class [注 2]	2013 年-2017 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
2	Spero Therapeutics, Inc. [注 3]	细菌感染	PR-SPR	first in class	2015 年-2018 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
3	Zafgen, Inc.	超重和肥胖	PR-ZGN-1	first in class	2014 年-2019 年	完成临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
4	Zafgen, Inc.	普拉德-威利综合征	PR-ZGN-2	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
5	Zafgen, Inc.	糖尿病和肥胖	PR-ZGN-3	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	镰状细胞性贫血	PR-AG-5	first in class	2017 年-2020 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
7	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-2	first in class	2012 年-2020 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
8	Agios Pharmaceuticals, Inc.	急性髓系白血病	Ivosidenib/ PR-AG-1	first in class	2011 年-2018 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
9	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-3	first in class	2015 年-2021 年	申报 IND	同靶点未有批准的药物
10	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-4	first in class	2016 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
11	Agios Pharmaceuticals, Inc.	丙酮酸激酶缺乏症	Mitapivat / PR-AG-7	first in class	2017 年-2018 年	申报 NDA	同靶点未有批准的药物
12	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-6	first in class	2017 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
13	Anacor Pharmaceuticals, Inc.	特异反应性皮炎	Crisaborole/ PR-ANA	first in class	2008 年-2009 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
14	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-1	first in class	2014 年-2018 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
15	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-2	first in class	2014 年-2016 年	临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
16	上海赞荣医药科技有限公司	肿瘤	PR-ZN	非 first in class	2018 年-2019 年	临床 I 期试验	来那替尼（Neratinib）
17	德琪（浙江）医药科技有限公司	肿瘤	PR-ATG	未披露	2019 年-现在	临床前研究	-
18	Viva Star Biosciences Limited	纤维化	PR-VS	未披露	2018 年-2021 年	申报 IND	-
19	Nuvalent, Inc.	肿瘤	PR-NVL	非 first in class	2018 年-现在	临床前研究	劳拉替尼（Lorlatinib）

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
20	Perfuse Therapeutics, Inc	眼部疾病	PR-PER	非 first in class	2019 年-2021 年	申报 IND	艾多南坦（Edonentan）

注 1：上述化合物代码是公司对该化合物的内部代码编号，并非客户对其化合物的代码；

注 2：First in class 即同类首创。被授予 First-in-class 的药物是指使用全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物。它是一种彻底创新的方法，第一个能够治疗该疾病的药物；[1]

注 3：Spero Therapeutics, Inc.曾用名为 Spero Opco Inc.

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司协助客户完成的 20 个临床候选药大多数为全新作用机制的全球性创新药。由于创新性强，难度高，因此对于 CRO 专业服务能力也有较高的要求。

2、新药工艺研究与开发业务项目情况

根据发行人的说明，公司新药工艺研究与开发主要涉及药物发现阶段形成候选化合物后的合成工艺路线的开发和优化、定制合成、定制放大等。其中工艺路线研究、开发及优化等多采用 FTE 模式，周期通常在 3 个月至 1 年，工艺定制合成、放大等多采用 FFS 模式，周期通常在 1 个月至 6 个月。具体项目的服务周期除与服务内容相关外，还与难易程度、客户要求相关。

根据发行人的说明，由于客户需要通过大量的筛选来形成最优的工艺路线，因此客户一个药物或者适应症可能对应多个工艺研发项目，同时一个工艺研发项目的成果也可能会应用到客户的多个药物。此外，报告期内，大部分项目通常仅涉及新药的一个关键中间体的研究开发或合成，因此公司无法获知该中间体片段用于何种新药以及该新药的适应症等信息。同时，客户出于知识产权和商业秘密保护的缘故，通常不会告知该项目对应的新药情况，公开渠道也无法查询到该等信息。

根据发行人的说明，2017 年至 2020 年，公司新药工艺研究与开发项目情况如下：

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	7	阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	工艺定制合成、工艺放大
2	Agios Pharmaceuticals, Inc.	26	肿瘤等	工艺路线优化、定制合成、工艺放大

[1] Lanthier et al. 2013; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2015b

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
3	BeiGene, Ltd.	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
4	Caraway Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
5	Chemdiscover LLC	1	未知	工艺定制合成
6	Eli Lilly And Company	1	未知	工艺定制合成
7	Foghorn Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺路线研究
8	FULCRUM THERAPEUTICS, INC.	2	未知	工艺定制合成
9	Goldfinch Biopharma, Inc.	1	未知	工艺定制合成
10	High Hope Pharm Co., Limited	10	糖尿病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
11	Hydra Biosciences, Inc.	3	疼痛、炎症等	工艺定制合成
12	Jnana Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
13	Kezar Life Sciences, Inc.	1	未知	工艺路线研究
14	Nuvalent, Inc.	7	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
15	Perfuse Therapeutics, Inc.	9	眼部疾病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
16	Plexxikon, Inc.	1	未知	工艺路线研究
17	Prevail Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
18	Viva Star Biosciences Limited	4	纤维化等	工艺路线研究、定制合成
19	Zafgen, Inc.	6	普拉德-威利综合征、超重和肥胖等	工艺路线研究、定制合成
20	Zion Pharma Limited	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
21	北京普祺医药科技有限公司	4	未知	工艺路线研究、定制合成
22	迪哲（江苏）医药有限公司	2	未知	工艺定制合成
23	上海赞荣医药科技有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
24	苏州赞荣医药科技有限公司	1	未知	工艺优化
25	苏州泽璟生物制药股份有限公司	1	未知	工艺优化和定制合成
26	愈磐生物科技（苏州）有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
合计		**105**		

根据发行人的说明，报告期内，公司为众多新药研发企业提供工艺研究与开发服务，积累了大量新药工艺研究、工艺优化以及工艺合成的经验，协助客户完

成从实验室研究到临床候选药的跨越，为最终形成临床候选药并申报临床奠定基础。

经本所经办律师核查，发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。

（二） 补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

根据发行人的说明，新药研发过程是指从实验室发现活性化合物后不断优化改进和评价直至发展成为安全有效的药物的系统工程，其包含了发现和开发两大阶段。发现阶段主要包括作用机理的研究、大量化合物合成、活性化合物筛选、化合物优化到候选药物的过程。候选药物的确定标志着分子设计、化学合成、生物评价循环反馈的完成，达到了新药开发的标准。确定了候选药物之后，即可开展新药开发研究，对候选药物进行规范、系统的评价。新药开发可分为临床前和临床研究两个阶段，临床前开发主要对候选药物进行人体外或动物体内安全、有效性评价以及工艺质量研究，从而为临床研究提供临床候选药物，是药物进入临床试验阶段不可或缺的一步。

根据发行人的说明，形成临床候选药是临床前研究的主要成果，此外还涉及申请临床所需要的时间以及成本；参照同行业公司临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期以及费用区间的算术平均值计算，且将形成临床候选药作为临床前研究的主要工作，形成临床前候选药周期占整个新药研发周期的比例约为41%，所支出的费用占比为48%。

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司的药物发现业务主要涉及从苗头化合物以及先导化合物的发现和优化直至获得候选化合物。工艺研究与开发业务通常在获得候选化合物之后的临床前研究阶段开展，同时也延伸至临床候选药形成后的临床I期和II期试验阶段，包括研究和开拓创新性合成工艺路线，实现从临床前到新药上市许可申请的定制优化以及完成原料药生产工艺研究、质量研究及稳定性研究等药学研究。因此，公司新药研发业务覆盖形成临床候选药的药物发现以及部分临床前药物开发阶段，同时也涉及临床候选药形成之后持续的工艺改进和优化。

（三） 补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司自 2007 年成立后，初期主要是凭借创始人及所带领的药物化学团队在创新药发现，特别是药物化学方面的服务能力和经验积累，为海外众多创新药研发企业提供从苗头化合物到先导化合物研发以及临床候选药物筛选服务。鉴于公司创始团队均具有多年的海外药企的工作经历和新药研究背景，熟悉海外新药研发企业的需求以及工作方式，能够向这些客户提供高质量、高水平的研发服务，因此公司创始团队回国后在上海建立实验室，但是主要新药研发服务客户均在境外。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，由于公司主要提供的新药研发服务主要集中于临床前阶段，不涉及临床阶段人体或人体组织的样本测试和分析以及临床试验服务，公司研发成果主要以实验记录、化合物样品、技术文件等形式提供，因此公司可以通过在上海的实验室，根据客户的研发需求开展研发活动，向境外的新药研发客户提供服务。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查同行业可比公司的信息披露文件，以 CRO 业务为主的同行业可比公司，其实验室分布、设备、人员配置比较情况如下：

同行业可比公司	实验室分布	2020 年收入	设备	人员配置	中美双报项目
美迪西	实验室位于上海	2020 年药物发现与药学研究营业收入为 35,497.82 万元，临床前研究营业收入为 31,063.95 万元，合计为 66,561.77 万元。	截至 2020 年末设备原值为 27,329.51 万元，设备净值为 19,416.42 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 1,372 人	2020 年，按照中美双报标准要求进行的项目收入为 14,404.93 万元，占公司主营业务收入的 21.64%。
康龙化成	在中国、英国和美国设立有实验室。其中中国实验室位于北京、西安和宁波	2020 年药物发现与研究营业收入为 326,271.43 万元，药物开发与生产营业收入为 185,133.49 万元，合计为 511,404.92 万元。	截至 2020 年末专用设备原值为 201,959.58 万元，专用设备净值为 117,407.60 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 9,615 人	未披露
公司	实验室位于上海	2020 年药物发现和工艺研究与开发药物合计为 16,463.66 万元。	截至 2020 年末母公司专用设备原值为 3,207.86 万元，专用设备净值为 2,127.89 万元。	截至 2020 年末，研发人员为 344 人	不适用

其中，康龙化成在美国和英国均建有实验室，主要是服务于康龙化成海外的临床研究服务，包括临床试验服务、现场管理服务、监管生物分析服务及放射性标记科学以及生物分析业务。公司没有上述业务，因此通过上海的实验室即可提供药物发现以及工艺研究与开发服务。此外，由于公司新药研发业务的主要客户为美国的新药研发企业，这些企业的药物上市申请地通常首选欧美成熟市场，较少涉及“中美双报”。我国本土新药研发企业通常会希望同时在我国和欧美成熟市场同时进行临床申报。同时，由于公司新药研发业务集中在药物发现以及临床前的工艺研究与开发阶段，不涉及药理、毒理研究以及协助客户进行临床申报，因此不适用“中美双报”的项目分类。

根据发行人的说明，与同行业可比公司比较，公司在人员、设备等方面规模相对较小，与收入规模相匹配。按照人均产出计算，公司与上述可比公司近似。公司设备原值相对较低，主要原因是公司不涉及临床前的药理和毒理研究，通过采购技术服务的方式完成必要的生物检测工作，而上述业务和工作所需的仪器和设备价值相对较高。公司根据自身的服务优势、资金实力、人员数量选择和开展业务，以在有限的资源下，获得更多的收益。

（四） 补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，2017 年至 2020 年，公司药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产业务重叠客户情况如下：

单位：万元

序号	客户名称	2020 年度			2019 年度			2018 年度			2017 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	77.12	76.92	-	268.71	-	-	244.20	-	-	643.39	737.36	-
2	Agios Pharmaceuticals, Inc.	2,844.02	746.58	-	2,842.98	968.05	-	2,615.39	1,303.56	-	2,741.90	756.64	-
3	Caraway Therapeutics,Inc.	1,139.93	-	-	792.75	-	-	262.72	11.77	-	-	-	-
4	Nuvalent,Inc.	1,127.72	810.39	-	898.05		-	353.40	-	-	-	-	-
5	Viva Star Biosciences Limited	1,748.83	515.07	-	886.58	33.81	-	25.94	17.09	-	-	-	-
6	FULCRUM THERAPEUTICS,INC.	-	-	-	-	70.89	-	-	44.73	-	391.59	-	-
7	Goldfinch Biopharma,Inc.	-	-	-	-	-	-	13.03	8.04	-	26.71	-	-
8	Hydra Biosciences,Inc.	-	-	-	-	-	-	-0.07	67.14	-	289.68	309.39	-
9	Jnana Therapeutics,Inc.	862.12	-	-	755.00	-	-	311.38	-	-		9.89	-
10	Zafgen,Inc.	-	-	-	17.93	197.11	-	410.43	529.04	-	500.51	155.66	-
11	Perfuse Therapeutics,Ins	18.25	238.33		93.17	31.39	-	-	-	-	-	-	-
12	Zion Pharma Limited	146.35	18.25		302.74	1,197.76	-	-	-	-	-	-	-
13	杭州阿诺生物	-	33.02	-	-	-	-	2.83	4.67	-	5.57	-	-

序号	客户名称	2020年度			2019年度			2018年度			2017年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
	医药科技股份有限公司												
14	江苏先声药业有限公司	3.49	37.33	-	-	87.46	-	-	-	0.82		-	-
15	先声药业有限公司	3.77	4.72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	愈磐生物科技（苏州）有限公司	113.21	3.87	-	-	310.36	-	-	-	-	-	-	-
17	迪哲（江苏）医药有限公司	-	-	-	25.05	11.32	-	1.47	59.64	-		-	-
18	上海赞荣医药科技有限公司	272.73	-	-	-	3.77	-	205.38	81.50	-		-	-
19	康化（上海）新药研发有限公司	0.61	-	-	3.30	-	-	1.23	0.42	-		-	-
20	ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED	-	-	9.85	-	-	143.93	-	5.27	50.14	-	-	173.05
21	Dr.Reddy's Laboratories Ltd	0.88	-	1,621.33	-	-	233.71	-	-	535.60	-	-	302.94
22	High Hope Pharm Co., Limited	-	-	292.26	-	214.08	-	-	146.70	-	-	56.30	-
23	INTAS PHARMACEUTICALS LTD	-	-	1,179.14	-	2.04	589.65	-	-	15.19	-	-	-
24	Unichem Laboratories ltd	-	-	-	-	2.01	19.02	-	0.68	347.69	-	-	3.44

序号	客户名称	2020年度			2019年度			2018年度			2017年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
25	江苏柯菲平医药股份有限公司	1.70	-	-	-	3.30	0.09	-	1.42	-	-	-	-
26	杭州民生药物研究院有限公司	13.08	-	7.88	-	-	-	-		-	-	-	-
27	江苏恒瑞医药股份有限公司	-	-	10.41	-	-	12.04	-	9.91	-	-	-	-
28	上海遐瑞医药科技有限公司	-	-	124.12	-	-	35.07	-	-	135.81	94.34		46.36
29	温州海鹤药业有限公司	-	16.76	1.86	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	万邦德制药集团股份有限公司	-	-	105.13	-	-	84.53	-	-	213.89	-	100.00	59.32
31	浙江昂利康制药有限公司	-	-	--	-	-	20.80	-	-	30.77	-	37.74	37.15
合计		**8,373.81**	**2,501.24**	**3,351.97**	**6,886.25**	**3,133.36**	**1,138.82**	**4,447.32**	**2,291.57**	**1,329.91**	**4,693.69**	**2,162.98**	**622.27**

注1：上述重叠客户中，ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED、Dr.Reddy's Laboratories Ltd、INTAS PHARMACEUTICALS LTD、Unichem Laboratories Ltd、上海遐瑞医药科技有限公司、江苏柯菲平医药股份有限公司、温州海鹤药业有限公司、万邦德制药集团股份有限公司、浙江昂利康制药有限公司等客户的工艺及商业化生产业务为仿制药工艺开发、杂质合成鉴定及产品生产项目。

注2：江苏先声药业有限公司系先声药业有限公司的子公司。

经本所经办律师核查，发行人已结合与 Viva Star Biosciences Limited、上海赞荣医药科技有限公司、High Hope Pharm Co., Limited 等客户的业务合作，通过案例说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的情况。

根据发行人的说明，根据公司各业务所服务的药物研发阶段，公司通过参与前期的药物发现研究服务，待确定候选化合物后，继续为其提供后续工艺开发服务，从而实现从实验室研究到临床用药的跨越，并在临床试验阶段持续改进工艺，为进一步放大生产做准备。此外，公司通过参与药物的工艺研究与开发，为客户开发创新工艺路线，并可以根据客户需求为其进行定制生产，从而满足新药研发企业和仿制药生产企业的药物开发和生产需求。

综上，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司通过自身的上述业务，服务于药物研发的不同阶段，可以为客户提供药物研发和生产的一站式综合服务。

（五） 结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

经本所经办律师核查，发行人已结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，就拓展国内市场的壁垒和应对措施进行了补充说明，并在《招股说明书》中进行了相应的风险提示。

（六） 在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》第一节释义部分中对上述专业术语进行了补充披露。

（七） 补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

2021 年 7 月 2 日，国家药监局药品审评中心发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则（征求意见稿）》（以下简称“《征求意见稿》”）。《征求意见稿》强调，以患者为核心的抗肿瘤药物研发的理念不仅仅体现在对患者的需

求、反馈、信息的收集、分析和方法学的完善，而是从确定研发方向到开展临床试验都应贯彻以临床需求为导向的理念、开展以患者为核心的药物研发，从而实现患者获益的最大化。比如，《征求意见稿》提到，“当计划选择安慰剂或 BSC（最佳支持治疗）作为对照药时，则应确保该适应症在临床中确无标准治疗；当有 BSC 时，应优选 BSC 作为对照，而非安慰剂”，以及当选择阳性药物作为对照组时，“应尽量为受试者提供临床实践中最佳治疗方式/药物，而不应为提高临床试验成功率和试验效率，选择安全有效性不确定，或已被更优的药物所替代的治疗手段。”

根据本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，上述指导原则鼓励在进一步提高肿瘤药物有效性，改善安全性的基础上，深入挖掘了解患者的需求，引导药物研发，并将各项要求明细化，将进一步促进国内肿瘤药物临床研究的规范化，为进一步与发达国家临床标准接轨打下坚实基础。该政策长远有助于鼓励有临床价值的真创新，减少同质化竞争，为国内新药开发在更高层次上参与全球市场上的竞争做出引导。

根据发行人的说明，《征求意见稿》对于公司 CRO 业务而言，主要影响包括：

1、长期提升新药研发外包渗透率。新药研发与申报难度的提升凸显了 CRO 专业化分工的价值，整体上将进一步提高新药研发外包渗透率。公司将抓住该机遇，继续扩大服务能力，增加服务产能，提高市场占有率。

2、有利于具有技术优势、能够提供高质量高效率服务的 CRO 公司。新药研发与申报难度的提升将使得那些在某些领域具有服务优势和服务能力的 CRO 企业受益。公司在小分子临床前研究核心技术在于为客户提供创新药领域中药物化学及工艺化学关键难题解决方案，通过参与目标化合物的设计和修饰工作，协助客户完成临床候选药，实现整体方案的优化。公司利用多年服务海外医药研发企业积累的技术经验和形成的服务能力，可以为国内新药研发企业提供更具价值的新药研发服务，使得其申报的项目满足国家对于新药研发和申报的各项指导原则和要求。

3、主要影响国内新药研发客户。由于公司自成立之初即以服务海外客户为主，多数收入来自海外，海外客户不受该政策的影响。对于国内客户来说，上述政策可能影响部分创新能力较差的药企的研发投入与意愿，而管线丰富的头部药企受影响较小。未来，随着公司不断扩展国内客户，部分国内研发企业可能会受其影响减少申报项目。公司将在继续保持海外客户服务规模和水平的基础上，增加与国内头部药企的合作广度和深度。

（八） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 获取公司报告期内药物发现和工艺研究与开发业务所有新药研发项目明细以及商业化生产销售明细。

2、 对主要项目负责人进行访谈，同时查询主要客户以及 FDA 等网站，了解相关药物适应症以及药物研发进度。

3、 通过公开信息查询药物研发各阶段周期及支出占比。

4、 查询同行业可比公司CRO业务相关的实验室分布、设备和人员配置、中美双报信息。

5、 获取国内 CRO 市场空间及未来发展趋势的数据，同时对公司主要业务负责人进行访谈，了解扩展国内市场的壁垒和应对措施。

6、 通过公开信息查询以及访谈主要业务负责人获取相关专用术语的解释。

7、 访谈主要业务负责人，了解《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）对公司业务的影响。

（九） 核查结论

经核查，基于本所经办律师作为非医药行业和财务专业人士的理解和判断，本所认为：

1、 发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。

2、 发行人已补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况。

3、 发行人实验室位于上海但主要服务境外客户主要源于公司创始团队的海外工作背景以及公司临床前研究业务的特点；与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面差异源于业务类型差异，具有合理性。

4、 发行人已经补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，根据上述重叠情况，发行人可以为客户提供从药物发现到工艺研究和开发以及根据客户需求提供定制生产的一站式服务。

5、 发行人已经补充说明拓展国内市场在规模与产能、业务种类以及建立口碑方面的壁垒以及相关应对措施，包括通过上市融资募投项目建设、引进各类人才和设备，逐步向下游延申，丰富服务种类以及通过提供高质量、高品质的服务建立自身的品牌等，并在《招股说明书》提示了拓展国内业务的风险。

6、 发行人已在《招股说明书》第一节释义的专业术语部分，补充披露相关术语名词的含义。

7、 发行人已补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

二、 《审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司商业化生产包括新药定制化生产（CMO）及自主仿制药产品的研发、生产及销售，自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品；

（2）公司商业化生产产品包括替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体等 3 类，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区；

（3）根据全国第三批、第四批药品集中采购中选结果，公司为替格瑞洛片 90mg 集采中标 6 家企业中 5 家的合格供应商，为替格瑞洛片 60mg 集采中标 4 家企业中 3 家的合格供应商；

（4）报告期各期，替格瑞洛中间体收入占商业化生产业务比例分别为 74.15%、81.68%和 87.33%，可比公司皓元医药替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持；

（5）公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，向孟加拉国、伊朗等非规范市场销售原料药；

（6）开原泓博的主要生产设备为过滤洗涤干燥机，原值为 77.84 万元，公司拥有 11 处不动产权，均位于开原，拥有的房产权利人均为开原泓博；

（7）对于原料药中间体的生产和销售业务，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访客户拓展业务，此外，还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

请发行人补充说明：

（1）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

（2）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

（3）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

（4）帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

（5）在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

（6）结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

（7）海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一） 定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

根据发行人的说明，报告期内，公司定制化新药生产主要涉及为客户生产新药临床试验阶段以及上市后商业化生产所需的中间体。上述定制生产新药业务涉

及的客户包括Patheon Austria GmbH & Co KG、江苏恒瑞医药股份有限公司、High Hope Pharm Co., Limited、Usino Pharmaceutical Company Limited、杭州民生药物研究院有限公司、杭州中美华东制药有限公司等9家国内外制药企业，合计提供18个中间体项目的定制生产。出于保护知识产权和商业秘密等原因，大部分客户未在合同中或者向公司披露上述中间体涉及药物的类别、适应症以及是否开展生产销售等情况。

根据发行人的说明，报告期内，公司主要自主开发的仿制药产品品种如下：

序号	药物名称和种类[注1]	适应症	截至2020年末是否开展生产销售
1	替格瑞洛原料药[注2]、中间体	抗凝血	中间体已经开始生产销售
2	维帕他韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
3	索非布韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
4	石杉碱甲原料药、中间体	中、老年良性记忆障碍及各型痴呆、记忆认知功能及情绪行为障碍	中间体已经开始生产销售
5	帕拉米韦原料药	抗流感病毒	中间体已经开始生产销售
6	奥拉西坦原料药	用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	否[注3]
7	左卡尼汀原料药	用于防治左卡尼汀缺乏，如慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏	否
8	法匹拉韦原料药、中间体	新型和复发性流感	中间体已经开始生产销售

注1：公司自主开发仿制药品种中，除奥拉西坦原料药在国内取得原料药注册登记外，截至2020年末，其他品种原料药均处于研发或申报注册阶段。上述原料药品种未在国内外法规市场进行商业化生产和销售。

注2：替格瑞洛原料药报告期内曾向非法规市场销售。

注3：报告期内，公司曾向制剂企业销售奥拉西坦和左卡尼汀原料药样品用于上述产品的开发和注册。

（二） 公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司主要产品替格瑞洛系列中间体系用于替格瑞洛原料药及制剂的生产。一般原料药厂商出于供货安全的考虑，

会挑选超过 1 家中间体供应商，且在进行原料药注册时将中间体供应商列入其中。因此，对于全国第三批、第四批药品集中采购替格瑞洛片中标的制剂厂商，其替格瑞洛中间体的供应商一般会超过 1 家，公司并非上述企业唯一的供应商。

根据发行人的说明，就该产品市场竞争情况看，目前只有皓元医药公开披露了其替格瑞洛中间体的销售规模，与公司比较情况如下：

单位：万元

公司名称	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
皓元医药	2,152.85	1,196.55	-	--
公司	9,924.36	9,472.08	3,062.54	1,944.65

注：皓元医药替格瑞洛中间体产品包括多个品种，其未公开披露所有品种 2018 年和 2017 年的合计销售收入。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，除此之外，目前根据公开检索的相关产品环评公示信息，替格瑞洛系列中间体产品境内生产厂家包括：

公司名称	状态	产品种类
江西瑞雅药业有限公司	建成已经投产	一个中间体片段
安徽诺全药业有限公司	部分产能建成已经投产，部分产能在环评审批中	三个中间体片段
福建凯昕药业有限公司	环评审批中	二个中间体片段
陕西蒲城万德科技有限公司	环评审批中	二个中间体片段

上述企业均未公开披露其替格瑞洛中间体产品的销售收入及客户情况。

根据公开披露的信息，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少。

（三） 发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

1、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高

根据发行人的说明，公司替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势主要包括：技术和成本优势、产品优势和客户优势。

根据皓元医药公开披露的信息，由于皓元医药无自有厂房以及规模生产条件，

因此针对替格瑞洛中间体产品，由皓元医药提供技术支持，由外协供应商负责物料采购和生产。该产品技术门槛体现在需要通过一定的工艺过程在实现规模生产并保证质量的同时达到低成本、高效率、低排放。虽然皓元医药由于不具备规模生产条件而采用外协的方式，但是皓元医药负责提供技术支持，从而使得外协工厂可以根据其提供的工艺技术路线生产，达到一定的技术门槛，并在一定程度上实现上述目标。

根据发行人的说明，该产品同行业可比公司采用外协方式与该产品的技术门槛无强关联性。同时，由于公司在该产品工艺技术上具有优势，且拥有自己的规模生产设施，因此可以实现较低的成本，而皓元医药采取外协方式生产，成本相对较高。

2、商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

根据发行人的说明，公司目前商业化生产的主要品种为替格瑞洛系列中间体，报告期内其销售收入占商业化生产业务比重分别为 40.61%、74.15%、81.68%和87.16%，其他产品如维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体整体销售收入占比相对较低。虽然公司未来仍具有生产维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体等产品的能力，且有开发、注册和生产其他如替格瑞洛原料药、左卡尼汀原料药等产品的计划，但是短期内，随着替格瑞洛专利到期，国内外替格瑞洛中间体产品需求量较大，公司商业化生产业务仍然以替格瑞洛中间体产品为主。公司商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对产品单一和集中的风险进行了补充披露。

（四） 帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

1、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的原因

根据发行人的说明，报告期内，公司替格瑞洛产品销售收入占比较高，维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售收入占比较低，主要是由于公司研发替格瑞洛产品较早，具有一定的技术优势，随着该产品全球化合物专利的到期，国内外市场需求增加，在产能有限的情况下，公司将更多的资源用来生产和销售这一优势产品，实现收益最大化，从而使得公司其他产品销售占比相对较低。

根据发行人的说明，相对于替格瑞洛系列中间体，帕拉米韦中间体报告期内

销售占比较低，主要原因在于该产品主要制剂厂商较少，整体市场需求小于替格瑞洛中间体产品，且公司在替格瑞洛中间体产品市场更具有优势，使得报告期内，帕拉米韦中间体产品销售收入虽然有所增加，但是占比不高。

根据发行人的说明，报告期内，公司维帕他韦中间体产品收入整体呈下降趋势，且 2020 年销售较少，主要由于进行维帕他韦制剂商业化生产的企业较少，需求不连续，加之替格瑞洛产品需求增加等因素，使得该产品从 2017 年以后销售收入占比呈下降趋势。

2、可比公司两类产品销售情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，同行业可比公司中均未生产并销售上述两类产品。

根据正济医药《招股书说明书（申报稿）》（2020 年 12 月 3 日申报受理后，2020 年 12 月 23 日撤回 IPO 申请）披露的信息，2017 年-2020 年上半年，其帕拉米韦中间体产品的销售收入为 110.43 万元、407.49 万元、1,575.36 万元和 1,467.27 万元；维帕他韦中间体产品的销售收入为 699.14 万元、3,304.62 万元、5,582.01 万元和 2,181.79 万元。

3、公司的产品优势

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司在帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体的优势主要体现在技术优势，具体包括：

（1）帕拉米韦中间体

在整体工艺路线设计方面，中间体不需要层析纯化，反应条件温和，收率高，后处理方便，适于工业化放大生产。生产过程中，通过采用大位阻的保护基团，在手性加成反应时以较高的收率得到所需的手性构型的中间体，同时采用高非对映选择性反应以减少反应步骤。此外，该产品部分工序采用“一锅法”反应，省却了中间复杂的后处理过程，操作简单，提高了收率，较好控制了原料成本。

（2）维帕他韦中间体

在整体工艺路线设计方面，该产品采用成本较低且容易取得的起始原料、温和易操作的生产工艺，简短的合成路线，非常适于工业化生产。公司采取新颖的合成路线，缩短了合成路线，部分反应步骤无需纯化“一锅法”，减少了纯化工

序；减少了贵金属催化剂的使用量，大大降低了成本。产品纯化通过筛选合适溶剂，减少了溶剂种类，减少废液量，缩短反应周期。

（五） 在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，开原泓博虽然已经取得了奥拉西坦的原料药共同审评审批的注册登记（登记号：Y20170000126），但是在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产，主要原因为该产品立项申请时间较早，整个原料药申报和审批的时间较长，在获得注册后，根据当时申报的生产工艺，成本优势不明显，加之公司替格瑞洛系列中间体产品市场需求呈上升趋势，因此未进一步开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化的生产和销售业务。

（六） 结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

经本所经办律师核查，报告期内，公司商业化生产主要产品均在开原泓博自有厂房内生产。发行人已结合使用资产和设备的情况，就替格瑞洛系列中间体产品、维帕他韦系列中间体产品、帕拉米韦系列中间体产品主要生产流程及其使用的设备情况进行了补充说明。

（七） 海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

1、海外代理商及贸易公司的合作历程

（1）海外代理商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过代理商获得客户订单，涉及的产品主要为替格瑞洛系列中间体以及维帕他韦系列中间体。早期的海外代理商主要包括 P. D. P. Global 以及 DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED，涉及的客户包括 SUN PHARMARCEUTICALS INDUSTRIES LIMITED、MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd、Honour Lab Ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、Laurus Labs Limited 等印度及欧洲的制药企业。随着公司业务的发展以及新客户及订单的增加，后续代理商数量有所增加，但是整体代理商涉及的销售收入占当期主营业务收入的比例较低。

根据发行人的说明，报告期内公司支付佣金折合人民币金额累计 5 万元以上

的海外代理商共 5 家，公司与其合作历史如下：

序号	代理商名称	合作历史
1	P.D.P Global	从 2015 年开始合作，对应客户为 MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd. 、 KRKA, d. d., Novo mesto 、 ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED 等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
2	Hangzhou Huarong Pharm Co., Limited	从 2020 年开始合作，对应客户为 ZEP COMPANY LIMITED，产品为维帕他韦系列中间体
3	RRWAVE PTE LTD.	从 2020 年开始合作，对应客户为 ARASA Pharmaceuticals AG，产品为法匹拉韦中间体
4	DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED	从 2017 年开始合作，对应客户为 Natco Pharma Limited 、 HETERO LABS LIMITED 、 Dr.Reddy's Laboratories Ltd.等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
5	TOO KIMIA	从 2019 年开始合作，对应客户为 KRKA, d. d., Novo mesto，产品为替格瑞洛系列中间体

（2）贸易商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过贸易商销售，其销售的终端客户包括 Teva Pharmaceutical Industries Ltd.、ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A.（POLAND）、Lantech Pharmaceticals Ltd.、Mylan Laboratories Limited、Donga Pharmaceutical Co., Ltd.、Laurus Labs Ltd.、湖南凯铂生物药业有限公司等制药企业或医药研发公司，涉及产品主要为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体。报告期内，通过贸易商实现的收入占当期主营业务收入比例均在 10%以下。

根据发行人的说明，报告期内，公司各期前五大贸易商汇总共 13 家，公司与其合作历史如下：

序号	贸易商名称	合作背景及历史
1	上海优合生物科技有限公司	从 2019 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
2	High Hope Pharm Co., Limited	从 2017 年开始合作，对应服务和产品为新药的工艺研发和定制生产
3	RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
4	上海遐瑞医药科技有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
5	AC FAR EAST CO., LTD.	从 2020 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
6	ZEP COMPANY LIMITED	从 2018 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体

序号	贸易商名称	合作背景及历史
7	南京德福迪化学技术有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
8	南京合汇生科医药有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
9	苏州杰邦生物科技有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
10	江苏巨和实业有限公司	从 2012 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
11	ASAMBLY CHEMICALS（HK）COMPANY LIMITED	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
12	浙江易众化工有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体、替格瑞洛系列中间体、帕拉米韦系列中间
13	VITAJOY USA INC	从 2017 年开始合作，对应产品为 Alpha-羟基亮氨酸钙

2、通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售金额及占比情况如下：

单位：万元

客户性质	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年
通过代理商实现收入	780.52	3,138.31	425.54	2,574.85
通过贸易商实现收入	1,052.03	2,047.32	808.33	466.84
小计	**1,832.55**	**5,185.62**	**1,233.87**	**3,041.69**
主营业务收入	**27,850.15**	**24,250.21**	**12,368.41**	**13,014.33**
占比	**6.58%**	**21.38%**	**9.98%**	**23.37%**

经本所经办律师核查，报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售占比整体呈下降趋势。

（八） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 获取开原泓博定制化生产生产销售明细以及自主研发项目明细，并通过与市场部以及自研项目主要负责人访谈，了解上述业务涉及的新药及仿制药情况。

2、 通过公开信息查询皓元医药替格瑞洛中间体销售情况以及国内替格瑞洛中间体产能经过环评批复或者正在履行环评批复的企业情况。

3、 通过与市场部以及开原泓博生产负责人进行访谈，了解公司商业化生产主要品种的优势以及韦帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售占比较低的原因。

4、 获取奥拉西坦原料药立项以及注册文件，同时访谈开原泓博生产负责人了解未生产和销售该产品的原因。

5、 获取开原泓博主要产品生产流程文件，同时访谈开原泓博生产负责人，了解各生产流程使用的相关资产/设备。

6、 对海外代理商及贸易公司进行访谈，同时访谈市场部负责人，了解上述代理和贸易商的合作历程。

7、 获取发行人报告期内通过代理商及贸易商实现销售的销售明细，同时计算各期主营业务收入占比。

（九） 核查结论

经核查，基于本所经办律师作为非医药行业和财务专业人士的理解和判断，本所认为：

1、 发行人已经补充说明定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况。

2、 发行人不是全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商。就目前公开披露的信息，发行人已经补充说明替格瑞洛中间体其他供应商情况。根据目前披露的替格瑞洛中间体产能环评批复情况，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段能力的企业也较少。

3、 发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势体现在技术和成本、产品种类以及客户数量；可比公司采取外协采购与该产品技术门槛无强关联性；公司已在《招股说明书》中补充披露商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

4、 发行人帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的主要原因系公司替格瑞洛系列中间体产品优势明显且市场需求增加，公司生产资源向该产品集中；发行人已经补充说明可比公司生产该两类产品的情况；发行人在该两类

产品上的竞争优势主要体现在部分生产技术环节以提高效率并降低成本。

5、 发行人中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务系发行人该产品从立项、申报到获得审批时间较长，其申报时工艺路线已无成本优势所致。

6、 发行人已经补充说明发行人商业化生产的具体流程，发行人生产设备可以支持其商业化产品的大规模生产。

7、 发行人已经补充说明海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况，报告期内整体呈下降趋势。

三、 《审核问询函》问题3：关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

（1）根据环境保护部办公厅2018年1月30日印发的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续；

（2）2020年8月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批；

（3）开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批，原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施；

（4）由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

（5）如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

请发行人：

（1）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

（2）补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况；

（3）以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

（4）补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题回复：

（一） 结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

1、开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”的相关情况

开原泓博拟建项目“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”建设地点位于开原泓博现有厂区辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号，拟利用开原泓博的现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模。本项目系年产 134 吨高端原料药及其中间体改建项目，项目拟建主要产品包括替格瑞洛中间体 TKG、替格瑞洛中间体 TKB、替格瑞洛中间体 TKMD、帕拉米韦 5、左卡尼汀、Bali-04、PLV、新药研发中试产品等。截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博拟建项目“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

（1）重新报批建设项目属于改建和技术改造项目，不属于新建项目

根据国家统计局对“固定资产投资”作出的指标解释，固定资产投资按建设性质分，按整个建设项目情况来确定。建设项目的性质一般分为新建、扩建、改建和技术改造、单纯建造生活设施、迁建、恢复、单纯购置。新建、扩建、改建和技术改造项目的划分情况如下：

分类	分类标准
新建	新建指从无到有“平地起家”开始建设的项目。如有的单位原有基础很小，经过建设后新增的固定资产价值超过该企业、事业、行政单位原

分类	分类标准
	有固定资产价值（原值）三倍以上的，也应作为新建。
扩建	扩建指在厂内或其他地点，为扩大原有产品的生产能力（或效益）或增加新的产品生产能力，而增建的生产车间（或主要工程）、分厂、独立的生产线等项目。行政、事业单位在原单位增建业务性用房（如学校增建教学用房、医院增建门诊部、病房等）也作为扩建。 现有企、事业单位为扩大原有主要产品生产能力或增加新的产品生产能力，增建一个或几个主要生产车间（或主要工程）、分厂，同时进行一些更新改造工程的，也应作为扩建。
改建和技术改造	改建指现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目。改建项目包括企业、事业单位为适应市场变化的需要，而改变企业的主要产品种类（如军工企业转民用产品等）的建设项目；原有产品生产作业线由于各工序（车间）之间能力不平衡，为填平补齐充分发挥原有生产能力而增建但不增加主要产品生产能力的建设项目。 技术改造是指企业、事业单位在现有基础上用先进的技术代替落后的技术，用先进的工艺和装备代替落后的工艺和装备，以改变企业落后的技术经济面貌，实现以内涵为主的扩大再生产，达到提高产品质量、促进产品更新换代、节约能源、降低消耗、扩大生产规模、全面提高社会经效益的目的。技术改造具体包括以下内容：机器设备和工具的更新改造；生产工艺改革、节约能源和原材料的改造；厂房建筑和公共设施的改造；保护环境进行的“三废”治理改造；劳动条件和生产环境的改造等。

根据开原市工业和信息化局 2021 年 1 月 20 日出具的《关于<年产 134 吨高端原料药及其中间体项目>项目备案证明》（开原工信备[2021]2 号），并经查询全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系利用现有车间及生产线进行建设，通过技术改造扩大生产规模，系年产 134 吨高端原料药及其中间体改建项目，且已按照内资（工业技改）项目已完成备案审批。基于上述项目拟建内容和备案情况，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”符合“现有企业、事业单位对原有设施进行技术改造或更新（包括相应配套的辅助性生产、生活福利设施）的建设项目”特征，按固定资产投资建设性质划分，应归类为改建和技术改造项目，不属于新建项目。

基于上述，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造项目，不属于新建项目报批。

（2）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质

根据《中华人民共和国环境影响评价法》，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。建设项目的环境影响报告书、报告表作为环境影响评价文件，由建设单位按照国务院的规定报有审批权的生态环境主管部门审批。建设项目的环境影响评价文件未依法经审批部门审查或者审查后未予批准的，建设单位不得开工建设。

根据原环境保护部办公厅 2016 年 12 月 24 日发布的《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环境影响评价文件审批原则的通知》，化学药品（包括医药中间体）建设项目环境影响评价文件的审批适用《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》，建设项目需符合环境保护相关法律法规和政策要求，符合医药行业产业结构调整、落后产能淘汰等相关要求。项目应符合国家和地方的主体功能区规划、环境保护规划、产业发展规划、环境功能区划、生态保护红线、生物多样性保护优先区域规划等的相关要求。

基于上述规定，开原泓博重新报批建设项目虽不属于新建项目，但重新报批建设项目的环境影响评价文件与报送新建项目环境影响评价文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批。该项目作为化学药品（包括医药中间体）建设项目，重新报批环评手续适用《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》的上述审批要求。

2、开原泓博建设项目环境影响评价工作的调整情况

根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》（环办环评〔2018〕6 号）中《附件 2：制药建设项目重大变动清单（试行）》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续。开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况。因此，2020 年初，开原泓博开始着手办理建设项目环评申请工作，但受 2020 年上半年疫情影响，与主管机关沟通和汇报工作进度延迟。开原泓博于 2020 年 7 月与第三方辽宁早大华境环境科技有限公司签署合同，委托其编制环境影响评报告书，启动“年产 134 吨高端原料药及中间体建设项目”申请报批程序。

2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》（辽环综函[2020]506 号），要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批。经开原泓博向开原市政府汇报扩产环评存在的困难，2020

年 12 月，开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要（第 133 期），会议意见包括：原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。未调整完规划和用地性质之前，项目不得开工建设。原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施，上述项目的实施中，企业必须建设与技改和扩建配套的污水、废气等处理设施，各项污染物实现达标排放。但开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。开原泓博扩产环评申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。

在继续推进建设项目环评申请的同时，开原泓博就此事项多次积极与当地环保主管部门汇报和沟通。经开原泓博与当地环保主管部门沟通，为客观评估开原泓博已有建设项目产品产量调整对生态环境的影响，开原泓博于 2021 年 5-6 月期间在当地环保主管部门的指导下开展了建设项目环境影响后评价工作，且环境影响后评价报告已完成当地环保主管部门备案程序。

3、开原泓博环境影响后评价报告的相关情况

为进一步满足市场需求和开发新技术产品，开原泓博经过多年发展，在不超过批复总产能的情况下，对产品间产量进行了调整，但产品种类未发生变化。为更好地评估和论证建设项目产品产量变化对环境的影响，确保开原泓博的可持续发展，开原泓博于 2021 年 5 月委托辽宁早大华境环境科技有限公司编制了《泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告》（以下简称“《环境影响后评价报告》”）并进行了环评公示。

根据辽宁早大华境环境科技有限公司 2021 年 6 月出具的《环境影响后评价报告》，开原泓博的项目建设规模与竣工环境保护验收时一致，工程采取的环境保护措施与原环境影响评价基本相符。环境影响后评价认为，开原泓博现状环境影响可接受，在落实各项环境保护补救方案和改进措施后，环境影响将进一步减轻。根据《环境影响后评价报告》，环境影响后评价阶段相关产品产量的变化情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	《环境影响后评价报告》记载的产量（公斤/年）
1	奥拉西坦	80,000.00	5,000.00
2	左乙拉西坦	100,000.00	10,000.00
3	替格瑞洛原料药	3,500.00	38,000.00

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	《环境影响后评价报告》记载的产量（公斤/年）
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800.00	35,000.00
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800.00	50,000.00
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200.00	30,000.00
7	PLV	500.00	500.00
8	Bali-04	549.00	6,000.00
9	帕拉米韦 5	400.00	5,000.00
10	左卡尼汀	540.00	30,000.00
合计		**211,289.00**	**209,500.00**

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》的相关规定，环境影响后评价是指编制环境影响报告书的建设项目在通过环境保护设施竣工验收且稳定运行一定时期后，对其实际产生的环境影响以及污染防治、生态保护和风险防范措施的有效性进行跟踪监测和验证评价，并提出补救方案或者改进措施，提高环境影响评价有效性的方法与制度。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，开原泓博报送的《环境影响后评价报告》符合《中华人民共和国环境影响评价法》的相关要求，开原泓博在认真落实《环境影响后评价报告》提出的环境影响保护措施后，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

基于上述，开原泓博可以按照经铁岭市生态环境局备案的《环境影响后评价报告》组织生产。依据《环境影响后评价报告》的产能规划，发行人产能可以满足当前替格瑞洛系列中间体等产品市场需求。

（二） 补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况

1、化工园区规划认定的进展情况

根据 2018 年 9 月发布的《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》，化工园区必须同时满足前述认定办法规定的必备条件，经化工园区管理部门自评合格后，向所在市人民政府申报有关材料；各市人民政府收到化工园区申报材料后，委托评估咨询机构组织专家组开展评估，

出具评估报告；各市人民政府将评估合格的化工园区名单和评估报告，以及对存在问题的整改措施，以正式文件报送省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造工作领导小组办公室（以下简称“省领导小组办公室”）。省领导小组办公室定期汇总各市人民政府上报情况，会同有关部门组织专家审核，审核结果报省领导小组审定，向社会公示，分批次发布全省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区名单。

根据辽宁省生态环境厅 2020 年 8 月发布的《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求严格化工项目环境准入，化工类项目应进入化工园区的化工产业范围，各级生态环境部门或环评审批部门不得在化工园区外审批新建、扩建化工项目。

根据辽宁省人民政府网站于 2020 年 12 月 2 日发布的《关于辽宁省第一批化工园区认定名单的公示》，辽宁省第一批拟认定的化工园区有 21 家，未包含开原泓博所在的开原市经济开发区。

根据开原市人民政府办公室于 2020 年 12 月 23 日印发的《关于经济开发区规划环评修订相关问题的会议纪要》，就开原市经济开发区规划环评修订有关问题，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。

根据《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》对于化工园区规划认定程序的规定，开原泓博所在开发区化工园区申请的认定工作，需由园区管理部门自评合格后向所在市人民政府申报，并履行专家咨询评估、逐级上报、专家审核、社会公示、分批发布等多项程序。截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来能否被认定为化工园区存在不确定性。

2、开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

如上文所述，就开原泓博建设项目涉及的产品间产能调整事宜，开原泓博的环保主管部门铁岭市生态环境局已于 2021 年 6 月对开原泓博报送的《环境影响后评价报告》进行备案，同意开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。据此，开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作不会影响开原泓博正常的生产经营。

（三） 以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价

申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

如上文所述，开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。根据发行人的书面说明，基于开原泓博 2020 年相关产品的销量及产品单价情况，结合发行人对相关产品的销量及产品单价变动情况的合理预期，按《环境影响后评价报告》所载环境影响后评价阶段的产能，开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况测算如下：

品种	《环境影响后评价报告》记载的产量（吨/年）	2020 年		2021 年预测		2022 年预测		2023 年预测	
		销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）
奥拉西坦	5	0.0000	0.00	0.0500	11.06	0.0000	0.00	5.0000	900.00
左乙拉西坦	10	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.0000	0.00
替格瑞洛	38	0.2174	252.57	0.5761	462.11	3.0000	2,250.00	5.0000	3,500.00
替格瑞洛中间体 TKG	50	18.7887	6,374.39	26.7728	6,413.16	30.0000	6,750.00	50.0000	11,250.00
替格瑞洛中间体 TKB	35	9.4731	2,034.59	13.8813	1,702.74	19.0000	2,234.97	35.0000	4,075.05
替格瑞洛中间体 TKMD	30	9.2582	971.59	17.3321	1,350.86	20.0000	1,600.00	30.0000	2,400.00
PLV	0.5	0.0000	0.00	0.1200	168.00	0.4800	672.00	0.4800	672.00
BALI-04	6	0.0000	0.00	3.3000	346.27	3.5000	350.00	5.0000	500.00
帕拉米韦化合物 5	5	0.9318	474.45	0.4330	229.47	1.0000	480.00	2.0000	960.00
左卡尼汀	30	0.0000	0.00	0.5600	140.93	2.0000	400.00	4.0000	800.00
其他[注 1]	0	2.7790	1,278.91	8.7619	2,164.01	10.0000	2,450.00	10.0000	2,450.00
合计	**209.5**	**41.4482**	**11,386.50**	**71.7872**	**12,988.61**	**88.9800**	**17,186.97**	**146.4800**	**27,507.05**

注 1：其他产品主要是 TK-1,TKG-7 等中间产物。

注 2：上述 2021 年-2023 年的销量和收入预测不代表企业最终能实现的销量和收入。

基于上述测算，开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》的要求组织生产，即使开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

（四） 补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

1、外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性

（1）关于替格瑞洛原料药

根据《药品生产监督管理办法》，在中华人民共和国境内上市药品的生产及监督管理活动，应当遵守《药品生产监督管理办法》；经批准或者通过关联审评审批的原料药应当自行生产，不得再行委托他人生产。据此，若开原泓博生产在中国境内上市的原料药，不得再行委托他人生产。但报告期内，开原泓博未取得中国药品主管部门核发的替格瑞洛原料药批件，未生产及销售在中国境内上市的替格瑞洛原料药。

根据发行人的说明，报告期内，发行人存在少量向境外非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药。鉴于境外非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。基于境外非规范市场的上述特点，发行人可以外购、外协方式增加替格瑞洛原料药的产能。

（2）关于替格瑞洛原料药中间体、中试产品

根据《中华人民共和国药品管理法》，药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药、化学药和生物制品等。而替格瑞洛原料药中间体属于原料药合成工艺过程中的中间物质，属于医药精细化学品；中试产品属于产品正式投产前的小规模测试产品，不涉及大规模商业化生产；替格瑞洛原料药中间体、中试产品均不属于《中华人民共和国药品管理法》界定的药品（含原料药），不适用药品（含原料药）关于外购或委托生产的要求。

根据发行人的说明，原料药中间体、中试产品外购或外协方式系同行业公司提升产能的可选措施之一，相关情况如下：

上市公司	外购或外协方式情况
皓元医药	医药原料药和中间体的生产模式分为实验室生产模式和委外生产模式。公司根据客户订单量的大小和对生产体系需求不同，分别选择在实验室和外协加工工厂进行订单生产和试制。

上市公司	外购或外协方式情况
	对于客户几十千克至吨位的产品需求，公司目前尚未完成自有的规模化生产工厂的建设，部分产品的规模化生产主要通过委托具备生产能力和资质的企业生产。在实验室完成产品工艺开发和工艺放大参数优化后，将项目转移至合作工厂进行生产。公司与外协单位签订框架合作协议，公司提供生产项目的工艺路线和技术指导，外协单位按照公司订单约定的数量和质量标准进行生产。
博瑞医药	公司产品管线丰富且市场需求情况较好，但现阶段生产经营规模较小，部分产品受限于产能无法完全通过自行生产来满足客户需求；公司部分产品的生产工序较为复杂，若全部自行生产，将过多占用公司的研发和生产资源。基于以上考虑，公司在生产过程中，对于部分产品，除自行生产以外，也会将原材料交付给具备资质和生产能力的厂家进行生产。

根据发行人的说明，市场上存在能为发行人提供替格瑞洛原料药及中间体、中试产品或委托生产服务的供应商，必要时发行人可与该等供应商建立业务联系，从而避免出现产能无法满足客户订单需求的情况。

基于上述，开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求具备可行性。

2、开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产

如上文所述，开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。《环境影响后评价报告》所载的相关产品产能基本可以满足未来一段时间内开原泓博的产能增量需求。

（五） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 查阅开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”项目备案文件，核实拟建项目的建设地点、建设规模及建设内容等情况。

2、 查阅《中华人民共和国环境影响评价法》《关于印发水泥制造等七个行业建设项目环境影响评价文件审批原则的通知》《制药建设项目环境影响评价文件审批原则（试行）》《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》等法律法规，了解重新报批环评文件和环境影响后评价所应满足的实质要求。

3、 查询国家统计局关于“固定资产投资”的指标解释，了解“新建、扩建、改建和技术改造项目”的划分标准。

4、 登录全国投资项目在线审批监管平台和辽宁省投资项目在线审批监管平台，核实开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”备案类别。

5、 查阅辽宁早大华境环境科技有限公司编制的《环境影响后评价报告》，查阅铁岭市生态环境局出具的备案情况说明，核实环保主管部门对开原泓博环境影响后评价阶段的生产要求。

6、 查阅《辽宁省城镇人口密集区危险化学品生产企业搬迁改造承接化工园区评估认定办法》，了解辽宁省化工园区认定的依据和程序。

7、 检索辽宁省化工园区认定的公开新闻，核实开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况。

8、 取得发行人提供的基于环境影响后评价的产能情况所预计的开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况。

9、 查阅《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规针对药品（原料药）、中间体、中试产品的外购、外协生产的相关要求。

10、 取得发行人关于替格瑞洛原料药及中间体、中试产品外购、外协生产相关情况的说明。

11、 通过检索同行业上市公司的信息披露文件，了解同行业公司原料药或医药中间体委托生产的情况。

（六） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 建设单位重新报批建设项目的环境影响评价文件与报送新建项目环境影响评价文件均属于有审批权的生态环境主管部门对建设项目的审批，开原泓博“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”系改建和技术改造项目，不属于新建项目报批。

2、 开原泓博已完成建设项目环境影响后评价工作，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

3、 开原泓博所在开发区尚未完成化工园区规划认定工作，且未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。

4、 鉴于开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，即使开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

5、 开原泓博按照《环境影响后评价报告》要求组织生产，可以满足未来一段时间内开原泓博的产能增量需求。开原泓博通过外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求亦具备可行性。

四、 《审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查

申报材料及审核问询回复显示：

（1）发行人控股股东香港泓博股东存在多层架构，其股东泓博国际于设立于英属维京群岛，泓博控股设立于开曼群岛；

（2）香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系公司外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托。

请发行人：

（1）补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

（2）结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

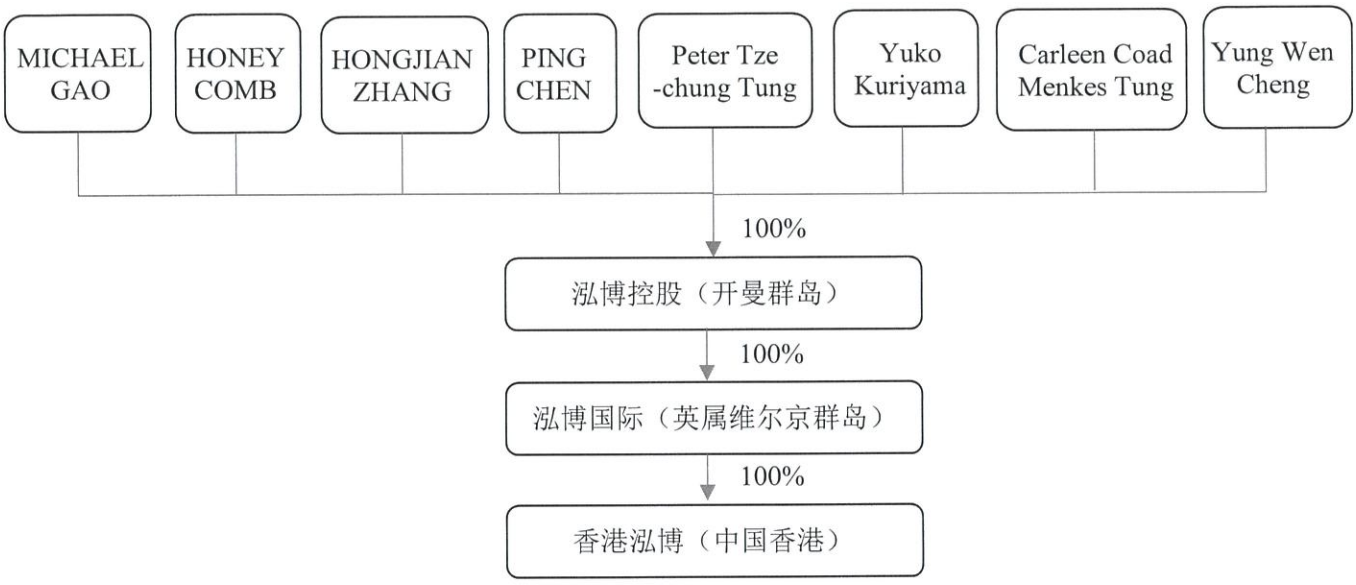
请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

问题回复：

（一） 补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东

注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

截至本补充法律意见书出具之日，发行人控股股东香港泓博的多层股权架构情况如下：



1、设置多层股权架构的原因、合法性及合理性

根据发行人提供的资料及说明，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛，综合考虑了如下因素：

（1）控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份。如《补充法律意见书一》所述，2008 年下半年，参与发行人境外多层持股架构搭建的最终持股股东分别为 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 和蒋胜力；除蒋胜力外，其他最终持股股东均为外籍自然人。截至本补充法律意见书出具之日，香港泓博经穿透后的最终持股股东均为外籍人士，不存在中国籍自然人。

（2）控股股东香港泓博间接投资人的建议和要求。控股股东香港泓博的多层股权架构搭建于 2008 年下半年，在多层股权架构搭建前，发行人的唯一股东为设立于美国新泽西州的美国泓博。发行人设立之初，为争取境外投资人 Mingxia Fu（中文名：傅明侠，中国香港籍）及其他境外投资人的天使投资，根据境外投资人 Mingxia Fu 的建议和要求，采取了境外投资人易于理解和接受的“中国香港-英属维尔京群岛-开曼群岛-境外投资人”持股架构。

（3）考虑境外不同司法辖区营商环境和税收政策。一方面，中国香港为国际金融中心，具备完善成熟的经济环境及法规制度，且相较于注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司，中国境内外商投资和工商登记部门对注册于中国香港的股东认可度更高；同时，考虑到中国香港与中国内地当时已签署《内地与香港关于建立更紧密经贸关系的安排》和《内地和香港特别行政区关于对所得避免双重征税和防止偷漏税的安排》，在满足一定的条件下，香港公司从中国境内子公司取得的股息可以申请所得税优惠，因此以香港泓博作为发行人的直接股东。另一方面，考虑到注册于英属维尔京群岛或开曼群岛的离岸公司设立及变更登记便捷、拥有税收政策优势，且采用多层股权架构可以在一定程度上隔离法律风险，因此以注册于英属维尔京群岛的泓博国际、注册于开曼群岛的泓博控股作为间接持股主体。

基于上述原因，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛具备合理性。

根据香港嘉源律师事务所出具的关于香港泓博的法律意见书及香港泓博的登记注册文件，香港泓博系依据设立时生效的《公司条例》（香港法例第 32 章）在香港注册成立的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博国际的法律意见书及泓博国际的登记注册文件，泓博国际系依据英属维尔京群岛 2004 年商业公司法有效成立且依据英属维尔京群岛有效存续的公司；根据 Harney Westwood & Riegels 出具的关于泓博控股的法律意见书及泓博控股的登记注册文件，泓博控股系依据开曼公司法合法设立且有效存续的豁免有限责任公司。基于上述，控股股东及其股东泓博国际、泓博控股的设立及存续均符合所在地的相关法律法规，控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛具备合法性。

2、香港泓博上层股东持股的真实性

根据境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及登记注册文件，并经本所经办律师访谈发行人直接及间接控股股东，对泓博控股的股东进行访谈或书面确认，香港泓博穿透后的最终持股股东中，Mingxia Fu 及其近亲属通过境外家族信托计划间接持有泓博控股的股权，其他最终持股股东分别以自身名义持有对应公司的股权，香港泓博穿透后的股东持股权属清晰，持股具备真实性。

3、发行人如何确保公司治理和内控的有效性

经本所经办律师核查，发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后即建立了股东大会、董事会、监事会等公司治理架构，并聘请了总经理、副总经理、财务负责人、董事会秘书等高级管理人员；随着发行人内部治理架构的不断完善，发行人于 2020 年 8 月建立了独立董事制度，并在董事会下设了审计委员会、提名委员会、战略与投资委员会、薪酬与考核委员会等 4 个专门委员会。

发行人自 2016 年 1 月改制变更为股份有限公司后，制定并逐步完善了《公司章程》《股东大会议事规则》《董事会议事规则》《监事会议事规则》及董事会专门委员会工作细则等较为完备的公司治理制度，已建立符合《公司法》《证券法》等中国法律法规要求的公司治理结构和运行有效的内控制度，能够确保公司治理和内控的有效性。

2016 年 5 月至 2019 年 12 月期间，公司股票在股转系统挂牌并公开转让，公司股票在股转系统挂牌转让期间，在股转公司及主办券商的监督下，公司依据《非上市公众公司监督管理办法》《全国中小企业股份转让系统业务规则（试行）》等相关规定，逐步建立并完善了公司治理制度，提升了内部控制的有效性。

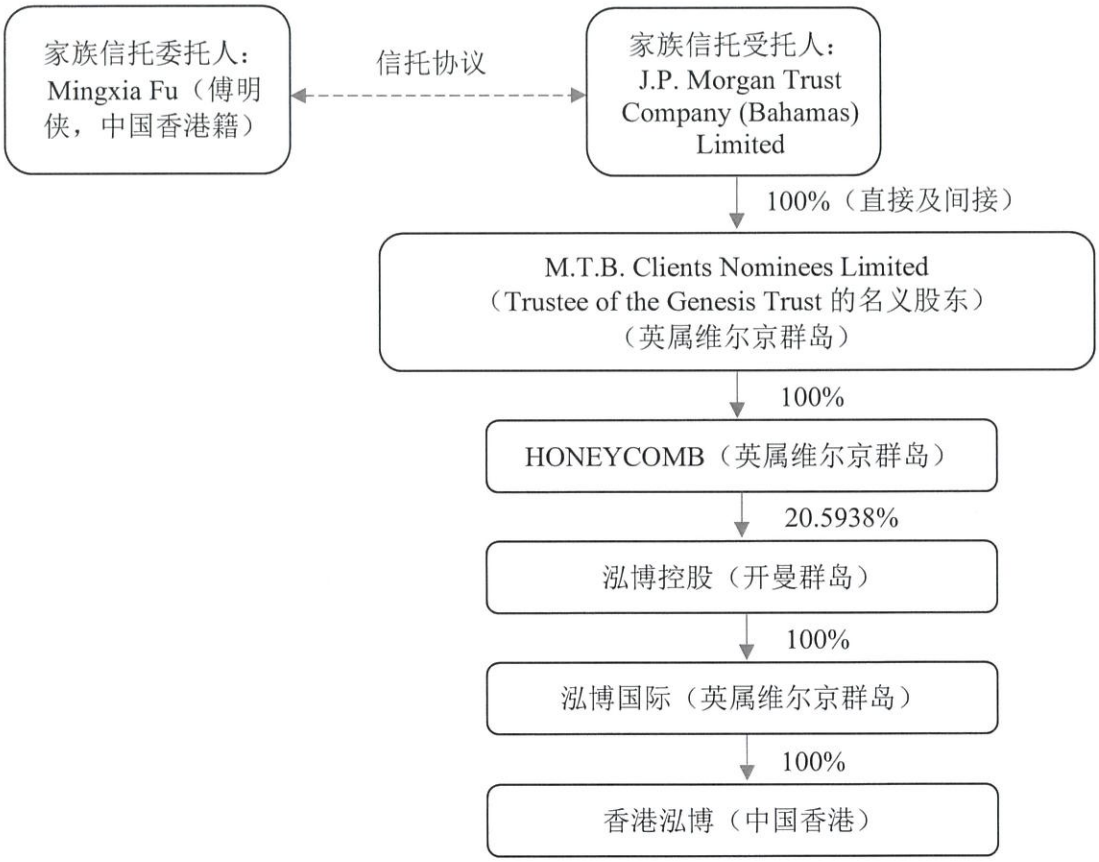
发行人控股股东香港泓博的多层股权架构于 2008 年下半年搭建完毕，最终持股股东数量较少，股权结构较为简单，并最终通过发行人的直接股东香港泓博行使相应的股东权利，前述境外架构设置不会对发行人的公司治理及内控的有效性产生重大不利影响。

基于上述，发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

（二） 结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

1、境外家族信托股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东。

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100%股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

经本所经办律师核查，A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中亦涉及境外家族信托的情形，具体情形如下：

公司名称	境外家族信托持股情况
晶晨股份（688099.SH）	截至晶晨股份上市之日，晶晨股份的间接控股股东晶晨集团设立于开曼群岛，晶晨集团通过晶晨开曼（设立于开曼群岛）、晶晨控股（设立于中国香港）间接持有晶晨股份 39.53%股份。 截至晶晨股份上市之日，晶晨集团的股东中有 1 名信托股东，即“Chuang Family Trust Dated June 26, 2001”（以下简称“Chuang Family Trust”），持有晶晨集团的股份为62,500股，占晶晨集团已发行股本的比例为0.28%。Chuang Family Trust 成立于 2001 年 6 月 26 日，委托人为中国台湾地区自然人庄大能先生及其妻子美国籍自然人 Grace Huei-Huan Hu Chuang 女士，

公司名称	境外家族信托持股情况
	受益人为美国籍自然人 Allan Chuang、Enoch Chi-An Chuang 及 Peter Chien-An Chuang，受益人均系委托人的子女，Chuang Family Trust 为庄大能先生的家族信托。
芯原股份（688521.SH）	截至芯原股份上市之日，芯原股份的第一大股东 VeriSilicon Limited 设立于开曼群岛，直接持股芯原股份 17.9079%股份。 作为 VeriSilicon Limited 股东、以 Wayne Wei-Ming Dai（戴伟民）及其配偶为委托人、以其子女为受益人的信托基金为 Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 和 Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust。截至 2019 年 6 月 30 日，Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,206,301 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 5.0772%；Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,088,374 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 4.5808%。
佳力图（603912.SH）	截至佳力图上市之日，佳力图的第二大股东安乐集团设立于百慕大，安乐集团直接持有佳力图 36.04%股份。 截至佳力图上市之日，潘乐陶先生以其持有的安乐集团股权委托 HSBC International Trustee Limited 设立的信托产品持有安乐集团 84.63%股权，受益人为潘乐陶先生和其家庭成员。
盛美股份（A20142.SH，已过会）	截至 2021 年 5 月 31 日，纳斯达克上市公司美国 ACMR 系盛美股份的控股股东，美国 ACMR 设立于特拉华州，持有盛美股份 91.67%股份。 截至 2021 年 5 月 31 日，盛美股份的实际控制人为 HUI WANG，HUI WANG（王晖）及其儿子 BRIAN WANG、女儿 SOPHIA WANG 分别持有美国 ACMR 部分股权，并通过两个家族信托——David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust（生存信托）及 David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust（不可撤销信托）持有美国 ACMR 部分股权，通过美国 ACMR 间接控股盛美股份。截至 2020 年 12 月 31 日，David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust 持有美国 ACMR 合计 206,667 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 1.22%；David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust 持有美国 ACMR 60,000 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 0.36%，持有美国 ACMR 7,334 股 B 类普通股，占美国 ACMR B 类普通股比例为 0.41%。

基于 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，结合上述已上市案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

2、境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

经本所经办律师核查，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定不构成重大不利影响，主要原因包括：

（1）境外家族信托非发行人的直接股东，亦不属于发行人间接控股股东泓博控股的直接股东。如上文所述，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东，其无法直接参与发行人或发行人控股股东泓博控股的股东（大）会决策，不会对发行人控股权的权属清晰造成影响。

（2）境外家族信托股东不属于发行人的实际控制人，该家族信托系发行人间接股东泓博控股的外部财务投资人，不参与和干涉发行人或发行人控股股东泓博控股的日常经营活动。

（3）境外家族信托股东系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和后代，委托人和受益人之间存在近亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

（4）泓博控股的股东 HONEYCOMB 基于长期合作及共同的商业理念，已将所持泓博控股全部股份对应的表决权委托给发行人实际控制人之一 PING CHEN，由 PING CHEN 代 HONEYCOMB 行使对泓博控股的日常决策和会议决议的权力。据此，在表决权委托期间，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 及其下属公司 HONEYCOMB 均不直接行使泓博控股的决策权。

（5）泓博控股的股东 HONEYCOMB 及境外家族信托股东的委托人 Mingxia Fu 均认可 PING CHEN 对泓博控股和发行人的实际控制，不存在关于泓博控股和发行人的股权纠纷。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》，发行人在创业板上市的发行条件之一为控制权稳定，控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。基于上述境外家族信托股东间接持有发行人股权的实际情况，境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的上述发行条件。

（三） 按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

本所已按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定对股东情况进行补充核查，并将提交《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司是否存在证监会系统离职人员入股行为的专项核查意见》。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 审阅境外律师针对香港泓博、泓博国际、泓博控股出具的境外法律意见书及境外公司的登记注册文件，核实前述境外主体设立及存续的情况及合法性。

2、 向发行人及实际控制人之一 PING CHEN 访谈了解控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因及背景，核实持股的真实性，是否存在争议纠纷。

3、 取得发行人关于设置多层股权架构的原因、合法性及合理性的说明。

4、 查验控股股东香港泓博最终持股股东的境外身份证明，核实其是否为中国籍自然人。

5、 对香港泓博最终持股股东进行访谈或书面确认，核实香港泓博、泓博国际、泓博控股的历史股权变动情况，了解香港泓博境外股权架构的搭建过程。

6、 查阅发行人报告期内的董事会、股东大会、监事会会议文件，查验发行人公司治理架构情况及内控制度建设情况。

7、 查阅发行人董事会审议通过的内部控制评价报告及立信针对发行人出具的内部控制鉴证报告。

8、 查阅境外律师针对 HONEYCOMB 出具的境外法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，核实境外家族信托股东持有发行人股份的情况。

9、 核查 A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中涉及境外家族信托的案例，分析该等案例与发行人境外家族信托股东持股的异同。

10、 结合发行人境外家族信托股东持股的实际情况，分析境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的理由较为充分，具备合法性及合理性。香港泓博穿透后的最终持股股东中，Mingxia Fu 及其近亲属通过境外家族信托计划间接持有泓博控股的股权，其他最终持股股东分别以自身名义持有对应公司的股权，持股具备真实性。

2、 发行人已建立较为完备的公司治理制度和运行有效的内控制度，发行人控股股东的境外股权架构未对发行人的公司治理和内控有效性产生重大不利影响。

3、 结合已上市或已过会案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

4、 香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍。

5、 本所已按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定对股东情况进行补充核查，并将提交专项说明。发行人直接或间接持有 0.01%以上股份（对应直接或间接持有发行人 5,762 股以上股票）股东中不存在《第 2 号指引》所规定的证监会系统离职人员，发行人不存在证监会系统离职人员入股发行人的媒体质疑。

本补充法律意见书正本一式三份。

特此致书！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）》的签署页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

陈 强

2021年 7月24日

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
补充法律意见书（三）

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

目 录.....1
第一部分 关于《第三轮审核问询函》问题回复.....5
一、 《第三轮审核问询函》问题1：关于经营合法合规性.....5
二、 《第三轮审核问询函》问题2：关于对赌条款和实际控制人.....13
第二部分 关于补充核查期间的补充意见.....22
一、 本次发行上市的批准和授权.....22
二、 发行人本次发行上市的主体资格.....22
三、 本次发行上市的实质条件.....22
四、 发行人的设立.....27
五、 发行人的独立性.....27
六、 发起人、股东和实际控制人.....27
七、 发行人的股本及演变.....30
八、 发行人的业务.....30
九、 关联交易及同业竞争.....32
十、 发行人的主要财产.....35
十一、 发行人的重大债权债务.....36
十二、 发行人重大资产变化及收购兼并.....40
十三、 发行人公司章程的制定与修改.....40
十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作.....40
十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化.....41
十六、 发行人的税务及财政补贴.....41
十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护.....42
十八、 发行人募集资金的运用.....43

十九、 发行人的业务发展目标.....43
二十、 诉讼、仲裁或行政处罚.....43
二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价.....44
二十二、 律师认为需要说明的其他问题.....44
二十三、 结论意见.....44
第三部分 《第一轮审核问询函》问题回复更新事项.....45
一、 《第一轮审核问询函》问题 1：关于上市标准.....45
二、 《第一轮审核问询函》问题 2：关于行业情况和竞争力.....47
三、 《第一轮审核问询函》问题 3：关于核心技术和生产流程.....57
四、 《第一轮审核问询函》问题 4：关于订单获取方式和经营合法合规性..58
五、 《第一轮审核问询函》问题 10：关于员工.....74
六、 《第一轮审核问询函》问题 12：关于生产设备、土地和房产.....77
七、 《第一轮审核问询函》问题 13：关于税收优惠和政府补助.....79
第四部分 《第二轮审核问询函》问题回复更新事项.....86
八、 《第二轮审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务.....86
九、 《第二轮审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务.....95
十、 《第二轮审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查.....103

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）

嘉源(2021)-01-534

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)-01-035 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源(2021)-01-034 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、嘉源(2021)-01-283 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、嘉源(2021)-01-451 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 9 月 3 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第三轮审核问询函》（审核函[2021]011090 号）（以下简称“《第三轮审核问询函》”）。本所经办律师根据《第三轮审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的问题进行了补充核查。

根据有关中国法律法规和深交所的审核要求，发行人委托审计机构对发行人截至 2021 年 6 月 30 日的财务状况进行了审计。为使本所出具的法律意见能够反映发行人在原报告期截止日（即 2020 年 12 月 31 日）至 2021 年 6 月 30 日期间

（以下简称“补充核查期间”）的法律事项变化情况，本所经办律师针对需要律师补充核查、说明的法律事项进行了补充核查。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 4 月 2 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的审核问询函》（审核函[2021]010430 号）（以下简称“《第一轮审核问询函》”）、于 2021 年 7 月 13 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（审核函[2021] 010828 号）（以下简称“《第二轮审核问询函》”），本所经办律师在已出具的《补充法律意见书(一)》和《补充法律意见书（二）》基础上针对《第一轮审核问询函》和《第二轮审核问询函》中需要律师补充核查的法律事项进行了更新核查。

基于上述补充和更新核查，本所出具《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）》（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，除特别说明者外，与其在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》中的含义相同。本所在《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》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：

第一部分 关于《第三轮审核问询函》问题回复

一、 《第三轮审核问询函》问题 1：关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

（1）由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，因此开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

（2）报告期内，发行人存在少量向非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药；

（3）鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。基于非规范市场的上述特点，发行人可以外购、外协方式增加替格瑞洛原料药的产能；

（4）根据相关判决书，2011 年至 2017 年，被告人鹿某利用其担任开原市环保局局长职务的便利，在环保审批、监管过程中为请托人谋取利益，其中向开原泓博索取财物 1 次，金额 80 万元，向安荣昌控制的开原亨泰营养科技有限公司索取财物 5 次，累计索取金额 135 万元。在上述刑事案件中，开原泓博不存在主动行贿行为，安荣昌以证人身份参与环保官员刑事案件，开原泓博及安荣昌均未涉及环境保护相关的诉讼案件，不存在违法违规行为。

请发行人：

（1）补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请办理进展情况，是否存在实质障碍及对发行人的影响；

（2）补充说明非规范市场的定义是否符合行业惯例，可比公司和竞争对手在非规范市场销售原料药的情况；

（3）补充说明在非规范市场销售原料药是否存在被追究法律责任的风险；

（4）结合安荣昌参与环保官员刑事案件等情况，补充说明发行人及其子公司在环保审批、接受监管过程中是否存在违法违规行为，是否存在被追究法律责任的风险。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请办理进展情况，是否存在实质障碍及对发行人的影响

根据发行人的书面说明，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，由于开原泓博所在开发区内的企业根据与政府部门的沟通，拟以“化工组团”方式编制总体规划环评，需考虑因素较多，申请耗时较长，单个企业难以控制整个规划进度。目前当地政府尚未完成化工园区规划认定工作，且开原泓博所在开发区未来是否能被认定为化工园区存在不确定性。因此，开原泓博扩产环评申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性，开原泓博产能增加环境影响评价申请存在不能获批的风险。经本所经办律师核查，发行人已在招股说明书中充分披露“开原泓博扩产环评批复存在不确定性及扩产受限的风险”。

根据发行人的书面说明，基于开原泓博扩产环评批复存在的不确定性，开原泓博存在产能无法满足市场需求增长的经营风险。但基于以下因素，即使开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，亦不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响：

1、开原泓博已完成环境影响后评价相关工作

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境影响后评价管理办法（试行）》的相关规定，环境影响后评价是指编制环境影响报告书的建设项目在通过环境保护设施竣工验收且稳定运行一定时期后，对其实际产生的环境影响以及污染防治、生态保护和风险防范措施的有效性进行跟踪监测和验证评价，并提出补救方案或者改进措施，提高环境影响评价有效性的方法与制度。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，开原泓博报送的《环境影响后评价报告》符合《中华人民共和国环境影响评价法》的相关要求，开原泓博在认真落实《环境影响后评价报告》提出的环境影响保护措施后，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

基于上述，开原泓博可以按照经铁岭市生态环境局备案的《环境影响后评价报告》组织生产。依据《环境影响后评价报告》的产能规划，发行人产能可以满足当前替格瑞洛系列中间体等产品市场需求。

2、《环境影响后评价报告》所载产能基本可以满足开原泓博未来一段时间内的产能增量需求

根据发行人的书面说明，基于开原泓博 2020 年相关产品的销量及产品单价情况，结合发行人对相关产品的销量及产品单价变动情况的合理预期，按《环境影响后评价报告》所载环境影响后评价阶段的产能，即便开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

3、外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求具备可行性

根据发行人的说明，原料药中间体、中试产品外购或外协方式系同行业公司提升产能的可选措施之一，市场上存在能为发行人提供替格瑞洛原料药中间体、中试产品或委托生产服务的供应商，必要时发行人可与该等供应商建立业务联系，从而避免出现产能无法满足客户订单需求的情况。

基于上述，截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性，开原泓博产能增加环境影响评价申请存在不能获批的风险，存在产能无法满足市场需求增长的经营风险。但开原泓博已完成环境影响后评价工作，《环境影响后评价报告》所载产能基本可以满足开原泓博未来一段时间内的产能增量需求，即便开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门环境影响评价批准，亦不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

（二） 补充说明非规范市场的定义是否符合行业惯例，可比公司和竞争对手在非规范市场销售原料药的情况

根据发行人的书面说明，并经本所经办律师查询部分医药行业上市公司的招股说明书对“非规范市场”或“非法规市场”的定义，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，发行人申报文件中对“非规范市场”的定义符合行业惯例。经本所经办律师核查，发行人招股说明书披露的可比公司和竞争对手均未披露其在非规范市场销售原料药的情况。

经本所经办律师核查，部分医药行业上市公司的招股说明书对“非规范市场”或“非法规市场”的定义或描述情况如下，该等医药行业上市公司存在向非规范市场销售原料药的情况：

公司	主营业务	招股说明书对“非规范市场”的定义或描述	非规范市场销售情况
东亚药业（605177）	主要从事化学原料药、医药中间体的研发、生产和销售。	对于原料药而言，全球医药市场按照药品文件注册要求的不同，大体可分为规范市场和非规范市场，两者没有明确的定义和区分。通常，规范市场是指具有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如美国、欧洲、日本、中国等；非规范市场是指一些欠发达的国家或地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。规范市场采购原料药时，要求采购企业和进口国药政部门对供应商进行严格的审计，同时供应商要制作详细、完备的产品规范说明文件，程序非常繁杂；而非规范市场采购原料药时，对供应商的要求比规范市场低，因此在规范市场销售的原料药价格通常要高于非规范市场。	在部分非规范市场诸如俄罗斯、南美地区等通过经销商进行交易
奥锐特（605116）	主要从事特色原料药和医药中间体的研发、生产和销售。	全球医药市场按照对药品文件注册要求的不同，可分为规范市场和非规范市场。规范市场是指有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如北美、欧盟、日本等；非规范市场是指一些欠发达的国家和地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。在规范市场，各国监管机构对原料药企业的技术研发水平、生产工艺状况、产品质量等方面具有较高的要求。制剂企业在批量采购原料药前会进行严格审查，原料药供应商需要提交详细且完备的产品注册材料，全套流程较为复杂。相比而言，非规范市场的监管环境则较为宽松。	原料药产品在非洲、南美等非规范市场均有销售
博瑞医药（688166）	从事高技术壁垒的医药中间体、原料药和制剂产品的研发和生产业务。	全球医药市场按照对药品文件注册要求的不同，可分为规范市场和非规范市场。二者没有明确的定义和区分。通常意义上，规范市场是指有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如北美、欧盟、日本等；非规范市场是指一些欠发达的国家和地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。规范市场采购原料药时，要求采购企业和当地药政部门对供应商进行严格的审计，同时供应商要制做详细、完备的产品规范说明文件，程序非常繁杂；而非规范市场采购原料药对供应商的要求比规范市场要低得多。	向非规范市场销售恩替卡韦原料药，非规范市场产品由于质量标准低于规范市场，因此销售价格较低

公司	主营业务	招股说明书对“非规范市场”的定义或描述	非规范市场销售情况
天宇股份（300702）	主营业务为化学原料药及中间体的研发、生产和销售。	公司产品销售的市场按照监管要求及准入门槛的高低可以分为法规市场与非法规市场，其中法规市场主要包括美国、欧洲、日本等国家或地区，非法规市场主要包括南美、印度、中东等国家或地区。通常情况下，最终产品销往法规市场的价格要显著高于非法规市场的价格，主要是由于在法规市场原料药及中间体厂商的销售需要满足当地的注册要求甚至包括 GMP 的现场检查，因而对供应商的质量管理体系提出了很高的要求，在此种情形下能够进入法规市场销售的生产厂商数量会远小于非法规市场，竞争激烈程度也相应较低，市场报价水平较高。	存在向南美、中东等国家或地区销售原料药的情况，低于法规市场价格
发行人	主营业务为药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产。	对于原料药而言，全球医药市场按照药品文件注册要求的不同，大体可分为规范市场和非规范市场。通常，规范市场是指具有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如美国、欧洲、日本、中国等；非规范市场是指一些欠发达的国家或地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。规范市场采购原料药时，要求采购企业和进口国药政部门对供应商进行严格的审查，同时供应商要制作详细、完备的产品规范说明文件，程序繁杂；而非规范市场采购原料药时，对供应商的要求比规范市场低。	存在向非规范市场销售替格瑞洛原料药的情况

（三） 补充说明在非规范市场销售原料药是否存在被追究法律责任的风险

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人存在向非规范市场销售少量原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药，报告期各期的销售金额分别为 123.69 万元、279.93 万元、45.31 万元和 0 元。

根据发行人报告期内非规范市场客户的书面确认，发行人向该等客户销售原料药产品不违反该等客户所在国家的法律法规，发行人未曾亦不会因报告期内的销售业务合作被该等客户所在国家的政府主管部门追究法律责任，双方之间亦不存在关于销售业务合作的争议纠纷。

如本补充法律意见书《审核问询函》问题 1 第（二）项回复所述，部分医药行业上市公司同样存在向非规范市场销售原料药的情况，该等上市公司的披露文

件均未显示曾因原料药销售业务而被非规范市场国家或地区的政府主管部门追究法律责任。

基于上述，发行人报告期内在非规范市场销售原料药被产品进口国政府主管部门追究法律责任的风险较低。

（四） 结合安荣昌参与环保官员刑事案件等情况，补充说明发行人及其子公司在环保审批、接受监管过程中是否存在违法违规行为，是否存在被追究法律责任的风险

根据开原市人民法院（2019）辽 1282 刑初 1 号《刑事判决书》，2015 年 7 月，鹿某利用担任开原市环保局局长职务的便利，在对开原泓博“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”竣工环境保护验收的预验收过程中，为开原泓博谋取利益，向开原泓博索要 80 万元，占为己有。开原泓博股东安荣昌及负责人陈刚在上述案件审理过程中作为证人提供证言。

根据开原市人民检察院针对上述案件的专项说明，开原市人民检察院以辽铁开检公诉刑诉（2018）265 号起诉书指控鹿某犯贪污罪、受贿罪向开原市人民法院提起公诉。开原泓博、安荣昌非上述案件被告人。开原市人民检察院未收到监察机关、公安机关移送起诉的针对开原泓博、安荣昌的诉讼案件。开原市人民检察院未曾对开原泓博、安荣昌提起过诉讼。

经本所经办律师核查，上述《刑事判决书》提及的开原泓博“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”的建设单位为开原泓博，于 2012 年 1 月 6 日取得铁岭市环境保护局出具的《关于<开原亨泰制药股份有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境影响报告书>的批复》（铁市环审函[2012]3 号），并于 2015 年 8 月 14 日取得铁岭市环境保护局出具的《关于开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境保护验收意见》（铁市环验函[2015]15 号）。上述《刑事判决书》作出后，根据“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”原审批单位铁岭市生态环境局（即原铁岭市环境保护局）于 2021 年 5 月 24 日出具的《情况说明》，开原泓博原有“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”已完成环境影响报告批复审批，开原泓博的生产经营符合国家和地方生态环境保护政策，符合生态环境主管部门的要求。

根据上海市浦东新区城市管理行政执法局生态环境执法支队针对上海泓博出具的《关于上海泓博智源医药股份有限公司环保行政管理情况的证明》，并经本所经办律师核查上海市生态环境局网站、上海市浦东新区生态环境局网站、信

用中国网站、国家企业信用信息公示系统等网站，报告期内不存在上海泓博在环保审批、接受监管过程中违法违规行为的记录。

根据铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局针对开原泓博出具的《证明》，并经本所经办律师核查铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局网站、信用中国网站、国家企业信用信息公示系统等网站并访谈铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局相关业务负责人，除已披露的开原泓博环境保护相关的行政处罚外，报告期内不存在开原泓博在环保审批、接受监管过程中违法违规行为的记录。

基于上述，除已披露的开原泓博环境保护相关的行政处罚外，发行人及其子公司开原泓博在环保审批、接受监管过程中不存在违法违规行为，不存在因此被追究法律责任的风险。

（五） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 取得发行人出具的关于开原泓博产能增加环境影响评价申请办理进展情况及对生产经营影响的书面说明。

2、 查阅铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，核实环保主管部门对开原泓博环境影响后评价的意见。

3、 查阅开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况测算数据，了解发行人未来一定时间内产能增加计划。

4、 查询部分医药行业上市公司的招股说明书对“非规范市场”或“非法规市场”的定义及描述，了解该等上市公司在非规范市场进行原料药销售的情况及被追究法律责任的情况。

5、 取得发行人报告期内非规范市场客户的书面确认，核查发行人向该等客户销售原料药产品是否违反该等客户所在国家的法律法规。

6、 通过公开网络及媒体报道查询是否存在关于发行人因向非规范市场销售原料药产品而被追究法律责任的记录或报道。

7、 查阅开原市人民法院（2019）辽 1282 刑初 1 号《刑事判决书》，核实

涉及开原泓博环保审批的相关情况。

8、 获取了开原市人民检察院针对开原泓博和安荣昌涉及案件的专项说明。

9、 查阅开原泓博“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”相关的立项、环评、审批文件，取得原审批单位铁岭市生态环境局出具的《情况说明》，核实环评批复的有效性。

10、 取得上海市浦东新区城市管理行政执法局生态环境执法支队针对上海泓博出具的《关于上海泓博智源医药股份有限公司环保行政管理情况的证明》，并核查上海市生态环境局网站、上海市浦东新区生态环境局网站、信用中国网站、国家企业信用信息公示系统等网站。

11、 取得铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局针对开原泓博出具的《证明》，核查铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局网站、信用中国网站、国家企业信用信息公示系统等网站，并访谈铁岭市生态环境局、铁岭市生态环境局开原分局相关业务负责人。

12、 取得发行人就相关情况出具的情况说明。

（六） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性，开原泓博产能增加环境影响评价申请存在不能获批的风险，存在产能无法满足市场需求增长的经营风险。但开原泓博已完成环境影响后评价工作，《环境影响后评价报告》所载产能基本可以满足开原泓博未来一段时间内的产能增量需求，即便开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

2、 发行人招股说明书对“非规范市场”的定义符合行业惯例，部分境内原料药生产企业亦存在向非规范市场销售原料药的情况。

3、 发行人报告期内在非规范市场销售原料药被产品进口国政府主管部门追究法律责任的风险较低。

4、 除已披露的开原泓博环境保护相关的行政处罚外，发行人及其子公司开原泓博在环保审批、接受监管过程中不存在违法违规行为，不存在因此被追究法律责任的风险。

二、 《第三轮审核问询函》问题 2：关于对赌条款和实际控制人

申报材料及审核问询回复显示：

（1）安荣昌持有富邦投资 18.95%股份，富邦投资持有发行人 8.26%股份。报告期内，安荣昌曾持有富邦投资 30%以上股权，担任其法定代表人、执行董事兼经理。

（2）2019 年 10 月，安荣昌和富邦投资向盈运通贰号（盈运通股权受让方）和中富成长提出收购公司股份的请求，盈运通贰号、中富成长于 2019 年 11 月书面形式拒绝接受收购。

（3）根据约定，盈运通贰号、中富成长拒绝后不再享有在公司上市前要求安荣昌、富邦投资回购其所持公司股份的权利。据此，截至 2019 年 11 月，安荣昌、富邦投资与盈运通贰号、中富成长之间关于公司的对赌约定已自动终止，双方之间不存在仍具有法律效力的对赌安排。

根据公开信息，安荣昌报告期曾持有富邦投资 36.40%股份，为单一最大持股股东。

请发行人：

（1）补充说明安荣昌报告期转让富邦投资股份的背景和原因，相关股份转让对实际控制人控制的股份数量和比例的影响，安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制股份的背景、原因和合理性，是否为刻意规避股份限售期等要求；

（2）补充说明除在公司上市前要求回购股份外，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后是否存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利；

（3）对赌约定自动终止是否经有关方书面确认，盈运通贰号、中富成长与安荣昌、富邦投资等主体之间是否存在关于对赌条款的争议、纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 补充说明安荣昌报告期转让富邦投资股份的背景和原因，相关股份转让对实际控制人控制的股份数量和比例的影响，安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制股份的背景、原因和合理性，是否为刻意规避股份限售期等要求

1、安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本的情况

根据富邦投资的工商登记档案及提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，安荣昌不存在转让富邦投资股权的情形，存在减少富邦投资注册资本的情形。2017 年至今，安荣昌所持富邦投资股权的变化情况如下：

时间	富邦投资的注册资本出资总额（万元）	安荣昌持有富邦投资的出资额（万元）	安荣昌持有的富邦投资的股权比例（%）	变化原因
2017 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 5 日	500	0	0	—
2019 年 12 月 6 日至 2020 年 9 月 1 日	500	182.0	36.40	受让股权
2020 年 9 月 2 日至今	368.4	69.8	18.95	减资

经本所经办律师核查，2020 年 6 月 30 日，富邦投资作出股东会决议，全体股东一致同意将富邦投资注册资本由 500 万元减少至 368.4 万元，其中安荣昌减少出资 112.2 万元（对应富邦投资减资前 22.44%股权，对应发行人 2.52%股份），梁嘉良减少出资 19.4 万元（对应富邦投资减资前 3.88%股权，对应发行人 0.43%股份）；富邦投资上述减资事项已经其股东会审议通过，依法进行了减资公告。2020 年 9 月 2 日，富邦投资就上述减资事项办理完毕工商变更登记手续。根据富邦投资及其全体股东出具的书面说明，安荣昌及梁嘉良定向减资已经全体股东一致同意且各方确认对上述减资事项均不存在纠纷或潜在纠纷。

2、安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本的背景和原因，相关股份变动对实际控制人控制的股份数量和比例的影响

根据发行人、安荣昌及富邦投资出具的书面说明，2020 年 6 月，发行人上市申请前拟引入知名外部投资人珠海载恒、惠每康盈，为避免进一步稀释现有股东持有的发行人股份，本次引入投资人以股份转让的方式进行。在发行人股东均看好公司业务发展的情况下，为满足珠海载恒、惠每康盈对发行人投资额度的需求，

富邦投资、鼎泰海富、鼎蕴投资、王春雷、徐峻向珠海载恒、惠每康盈转让了少量发行人股份。

在富邦投资层面，安荣昌及梁嘉良定向减资以相应减少所间接持有的发行人股份，其他股东所持有的富邦投资股权及其对应间接持有的发行人股权未发生变化。富邦投资层面未按照股东持股比例减资的原因为：（1）安荣昌为支持发行人引入知名外部投资人，结合自身的资金需求情况，且避免因引入外部投资人而影响实际控制人控制的发行人持股数量和持股比例，安荣昌通过富邦投资减持部分发行人股份，以维持其直接持有的发行人股份数量不变；（2）富邦投资的其他股东中，除梁嘉良因自身资金需求间接减持部分发行人股份外，其他股东均无变现需求且十分看好发行人未来业务发展，无意减持发行人股份。如上文所述，富邦投资本次定向减资已经其全体股东一致同意且各方确认对上述减资事项均不存在纠纷或潜在纠纷。

经本所经办律师核查，报告期内，富邦投资及其股东减持发行人股份的具体情况如下：

转让方	受让方	对应发行人的股份数量（万股）	对应发行人的股权比例（%）	对应富邦投资层面减持的出资额（万元）	对应富邦投资层面减持的股权比例（%）
富邦投资	珠海载恒	144.9486	2.52	112.2	22.44
	惠每康盈	25.0514	0.43	19.4	3.88
合计		**170.0000**	**2.95**	**131.6**	**26.32**

在富邦投资向珠海载恒、惠每康盈转让发行人170万股股份后，安荣昌及富邦投资的另一名股东梁嘉良在富邦投资层面进行减资，相应减少其间接持有的发行人股份。富邦投资的上述股权变动前后，其股权结构变化情况及其股东间接持有发行人股份的变化如下：

序号	股东	富邦投资股权变动前				富邦投资股权变动后			
		认缴出资额（万元）	持股比例（%）	间接持有发行人股份数（股）	间接持有发行人股份比例（%）	认缴出资额（万元）	持股比例（%）	间接持有发行人股份数（股）	间接持有发行人股份比例（%）
1	安荣昌	182.00	36.4	2,351,440	4.08	69.80	18.95	901,954	1.57

序号	股东	富邦投资股权变动前				富邦投资股权变动后			
		认缴出资额（万元）	持股比例（%）	间接持有发行人股份数（股）	间接持有发行人股份比例（%）	认缴出资额（万元）	持股比例（%）	间接持有发行人股份数（股）	间接持有发行人股份比例（%）
2	刘恩名	81.90	16.38	1,058,148	1.84	81.90	22.23	1,058,148	1.84
3	张翠	75.00	15.0	969,000	1.68	75.00	20.36	969,000	1.68
4	董学军	61.10	12.22	789,412	1.37	61.10	16.59	789,412	1.37
5	程海峰	50.00	10.0	646,000	1.12	50.00	13.57	646,000	1.12
6	梁嘉良	40.00	8.0	516,800	0.90	20.6	5.59	266,286	0.46
7	戚燕	10.00	2.0	129,200	0.22	10.00	2.71	129,200	0.22
合计		**500.00**	**100.00**	**6,460,000**	**11.21**	**368.40**	**100.00**	**4,760,000**	**8.26**

此外，安荣昌、董学军除通过富邦投资间接持有发行人股份外，还直接或间接持有发行人股份。其中，安荣昌直接持有发行人 5,885,000 股股份，董学军通过鼎蕴投资间接持有发行人 250,001 股股份。结合上述股权结构变化情况，安荣昌、董学军在富邦投资股权变动前后，合计持有发行人股份的变化如下：

序号	股东	富邦投资股权变动前			富邦投资股权变动后		
		通过富邦投资持有发行人股份比例（%）	除富邦投资外持有发行人股份比例（%）	合计（%）	通过富邦投资持有发行人股份比例（%）	除富邦投资外持有发行人股份比例（%）	合计（%）
1	安荣昌	4.08	10.21	14.29	1.57	10.21	11.78
2	董学军	1.37	0.43	1.80	1.37	0.43	1.80

经本所经办律师核查，发行人及富邦投资的上述股份变动前，安荣昌持有富邦投资 36.40%股权，报告期内持股自始未超过 50%，且仅在 2019 年底到 2020 年 9 月初持股超过 30%。富邦投资股东持股较为分散，安荣昌持有的富邦投资的出资额不足以对富邦投资的股东会实现控制。发行人实际控制人控制的发行人股份数量和比例未因安荣昌减少对富邦投资的出资额而发生变化。

3、安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制股份的背景、原因和合理性

（1）安荣昌控制富邦投资的阶段（2008 年 6 月 30 日至 2019 年 12 月 6 日）

2008 年 6 月 30 日至 2016 年 3 月 6 日期间，安荣昌持有富邦投资 450 万元注册资本出资额，持股比例为 90%。在此期间内，安荣昌担任富邦投资的执行董事和法定代表人。

富邦投资的现有股东张翠系安荣昌的前妻。安荣昌在与张翠解除婚姻关系时，双方未就共同所有的富邦投资股权进行分割，鉴于泓博医药于 2016 年 1 月申请新三板挂牌，应张翠的要求，安荣昌于 2016 年 3 月 7 日将双方共同所有的富邦投资股权登记至张翠名下。在安荣昌将双方共同所有的富邦投资股权登记至张翠名下后至 2019 年 12 月 6 日期间，双方共有的富邦投资股权维持在 50%以上。考虑到安荣昌对富邦投资的注册登记事宜较为熟悉，且富邦投资并无实际经营业务，同意由安荣昌继续担任富邦投资的执行董事和法定代表人。

根据富邦投资的《公司章程》，股东会会议由股东按照出资比例行使表决权。股东会会议做出修改公司章程、增加或者减少注册资本的决议，以及公司合并、分立、解散或者变更公司形式的决议，必须经代表三分之二以上表决权的股东表决通过。

根据富邦投资的《公司章程》的上述约定，并经本所经办律师核查，2008 年 6 月 30 日至 2019 年 12 月 6 日期间内，安荣昌直接或与张翠合计持有富邦投资 50%以上股权，且在此期间内安荣昌担任富邦投资的执行董事和法定代表人，安荣昌依据其持有的表决权可以对富邦投资的股东会和重大事项实施控制，为富邦投资的实际控制人。

（2）安荣昌不控制富邦投资的阶段（2019 年 12 月 6 日至今）

2019 年 12 月 6 日，考虑到发行人准备从新三板摘牌并明确上市进程，为进一步明晰安荣昌与其前妻张翠之间的财产关系，经安荣昌与张翠协商，双方同意就共同所有的富邦投资股权进行分割，安荣昌受让张翠向其转让的富邦投资 36.40%股权，重新成为富邦投资的股东。2020 年 6 月，安荣昌通过富邦投资间接减持发行人部分股份，其持有富邦投资的股权比例由 36.40%变更为 18.95%。

2020 年 12 月 7 日，安荣昌辞去富邦投资的执行董事职务，不再在富邦投资任职，同时不再担任法定代表人。

根据富邦投资的《公司章程》及其股东出具的说明，股东会会议由股东按照出资比例行使表决权。股东会会议做出修改公司章程、增加或者减少注册资本的

决议，以及公司合并、分立、解散或者变更公司形式的决议，必须经代表三分之二以上表决权的股东表决通过，其他事项必须经代表半数以上表决权的股东表决通过。

根据富邦投资的《公司章程》的上述约定，并经本所经办律师核查，2019 年 12 月 6 日后（即安荣昌与其前妻张翠分割共有的富邦投资股权后），富邦投资不存在持股超过 50%的控股股东，且股东持股较为分散，且 2020 年 6 月富邦投资的股权变动后安荣昌已不是富邦投资第一大股东，安荣昌持有的富邦投资的出资额不足以对富邦投资的股东会实现控制。尽管 2019 年 12 月 6 日至 2020 年 12 月 6 日期间安荣昌担任富邦投资的执行董事，但该等职务由全体股东一致同意选举产生，安荣昌作为富邦投资的执行董事需对股东会负责，其无法独立决定富邦投资的重大事项。因此，自 2019 年 12 月 6 日至今，安荣昌不再是富邦投资的实际控制人。

根据富邦投资及其股东出具的书面说明，富邦投资的全体股东均真实持有富邦投资的股权，依据各自的出资额行使表决权，各股东之间均未就持有富邦投资股权事宜签署一致行动协议或达成一致行动安排，富邦投资目前不存在控股股东和实际控制人。

基于上述，截至本补充法律意见书出具之日，安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制股份具备合理性。

4、安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本不存在刻意规避股份限售期等要求

（1）安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本系正常的商业安排

根据发行人、安荣昌及富邦投资出具的书面说明，安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本的原因为富邦投资的股东将其通过富邦投资所持有的发行人股份定向转让给珠海载恒、惠每康盈以满足其对发行人投资额度的需求，安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本综合考虑了其自身的资金需求和股权变动对发行人实际控制权的影响，属于正常的商业安排。

（2）安荣昌系通过减资而非股权转让方式减少对富邦投资的出资，富邦投资各股东均真实持股

根据富邦投资及其股东出具的书面说明，安荣昌及梁嘉良系通过减资而非股权转让的方式减少所持有的富邦投资的出资，富邦投资的股东真实持有富邦投资的股权，不存在代安荣昌间接持有发行人股份从而刻意规避股份限售期的安排。

（3）相关股东的股份锁定符合监管要求

根据安荣昌出具的《关于股份锁定的承诺函》，自本次发行上市之日起36个月内，不转让或者委托他人管理本次发行上市前本人直接或间接持有的公司股份，也不提议由公司回购该部分股份。据此，安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份亦受其出具的《关于股份锁定的承诺函》的约束，符合《上市规则》第2.3.4条的规定。

根据珠海载恒、惠每康盈出具的《关于股份锁定的承诺函》，承诺其所持发行人股份自取得之日起36个月内不得转让。据此，珠海载恒、惠每康盈自富邦投资处受让的股份的锁定符合《监管规则适用指引—关于申请首发上市企业股东信息披露》关于上市申请前12个月内新增股东的股份锁定要求。

（二） 补充说明除在公司上市前要求回购股份外，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后是否存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利

根据盈运通贰号、中富成长、安荣昌、富邦投资出具的《关于上海泓博智源医药股份有限公司股权相关事项的确认函》及发行人的书面确认，除已终止的在发行人上市前要求安荣昌及/或富邦投资回购其所持发行人股份的安排外，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后不存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利安排。

鉴于盈运通贰号、中富成长在发行人上市前要求安荣昌及/或富邦投资回购其所持发行人股份的安排已终止，截至本补充法律意见书出具之日，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后均不存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利。

（三） 对赌约定自动终止是否经有关方书面确认，盈运通贰号、中富成长与安荣昌、富邦投资等主体之间是否存在关于对赌条款的争议、纠纷或潜在纠纷

根据盈运通贰号、中富成长、安荣昌、富邦投资出具的《关于上海泓博智源医药股份有限公司股权相关事项的确认函》，盈运通贰号、中富成长与安荣昌、富邦投资之间关于发行人的对赌安排已彻底终止，各方之间不存在关于发行人股份或对赌安排的争议、纠纷或潜在纠纷。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、 核查富邦投资的工商登记档案及提供的资料，核实富邦投资报告期

内的股权变动情况。

2、 取得发行人、安荣昌及富邦投资出具的书面说明，核查安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本的背景和原因。

3、 取得安荣昌、安荣昌前妻张翠以及富邦投资法定代表人出具的《关于泓博医药及富邦投资股权相关事项的情况说明》。

4、 对安荣昌前妻张翠进行访谈，确认其持有以及转让富邦投资股权的背景和真实性。

5、 结合富邦投资的《公司章程》及其股东出具的书面说明，核实富邦投资的实际控制人认定情况，了解安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制股份的背景、原因和合理性。

6、 查阅安荣昌就持有发行人股份出具的《关于股份锁定的承诺函》。

7、 查阅珠海载恒、惠每康盈就持有发行人股份出具的《关于股份锁定的承诺函》。

8、 查阅盈运通贰号、中富成长、安荣昌、富邦投资出具的《关于上海泓博智源医药股份有限公司股权相关事项的确认函》。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、 安荣昌报告期内减少富邦投资注册资本主要系为满足外部投资人对发行人投资额度的需求，且结合了安荣昌自身的资金需求，属于正常的商业安排；相关股份变动未影响实际控制人控制的发行人股份数量和比例，安荣昌通过富邦投资间接持有的发行人股份未计算至实际控制人控制的股份具备合理性，不存在刻意规避股份限售期等要求的情形。

2、 除已终止的在发行人上市前要求安荣昌及/或富邦投资回购其所持发行人股份的安排外，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后不存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利安排。鉴于盈运通贰号、中富成长在发行人上市前要求安荣昌及/或富邦投资回购其所持发行人股份的安排已终止，截至本补充法律意见书出具之日，盈运通贰号、中富成长在上市前和上市后均不存在关于发行人股权、现金补偿等其他特殊权利。

3、 关于发行人的对赌约定自动终止已经盈运通贰号、中富成长、安荣昌、富邦投资书面确认，盈运通贰号、中富成长与安荣昌、富邦投资等主体之间不存在关于对赌条款的争议、纠纷或潜在纠纷。

第二部分 关于补充核查期间的补充意见

一、 本次发行上市的批准和授权

截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市的批准和授权情况与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致，本次发行上市已获得的批准和授权仍在有效期内。本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

二、 发行人本次发行上市的主体资格

截至本补充法律意见书出具之日，发行人依法有效存续，不存在根据法律法规或《公司章程》规定需要终止的情形。发行人的主体资格没有发生变化，仍具备申请本次发行上市的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

根据《公司法》《证券法》《管理办法》《上市规则》等法律、法规及其他规范性文件的规定，本所经办律师对截至本补充法律意见书出具之日发行人本次发行上市的实质条件是否发生变化进行了逐项核查。现根据核查的最新情况对发行人本次发行上市的实质条件更新如下：

（一）本次发行上市符合《公司法》规定的实质条件

1. 根据发行人的工商档案和《公司章程》，发行人的股份采取股票形式，每一股股份的金额相等，符合《公司法》第一百二十五条的规定。

2. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟发行的股票为每股面值 1.00 元的人民币普通股（A 股），本次发行定价将在充分考虑公司现有股东利益的基础上，遵循市场化原则，根据本次发行时中国证券市场状况，由公司和主承销商根据向符合国家法律法规和证券监管部门规定条件的询价对象的询价结果确定，或届时通过证券监管部门认可的其他方式确定。发行人本次发行上市的每一股份的发行条件和价格相同，每一

股份具有同等权利，任何认购人所认购股份每股均应当支付相同的价额，且本次发行价格预计不低于本次发行的股票面值，符合《公司法》第一百二十六条、第一百二十七条的规定。

3. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人股东大会已就本次发行股票的种类、发行数量、发行对象、定价方式、发行与上市时间等事项作出决议，并授权董事会及其获授权人士在股东大会审议通过的发行方案内，具体决定本次发行的相关事项，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

（二）本次发行上市符合《证券法》规定的实质条件

1. 根据发行人与中信证券签署的《上海泓博智源医药股份有限公司（作为发行人）与中信证券股份有限公司（作为保荐机构）关于首次公开发行人民币普通股（A 股）并在创业板上市之保荐协议》，发行人拟聘请具有保荐资格的中信证券担任本次发行上市的保荐机构，符合《证券法》第十条第一款的规定。

2. 根据发行人的《公司章程》、组织结构图及发行人设立后的相关会议文件，并经本所经办律师核查，发行人已依法设立了股东大会、董事会和监事会，并在董事会下设置了战略与投资委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会四个专门委员会，建立了独立董事、董事会秘书制度及董事会专门委员会制度，聘请了总经理、副总经理、财务负责人和董事会秘书等高级管理人员。公司具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《证券法》第十二条第一款第一项的规定。

3. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的书面确认，发行人最近两年连续盈利，具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第二项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），立信认为《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）后附的财务报表在所有重大方面按照企业会计准则的规定编制，公允反映了公司 2018 年 12 月 31 日、2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日及 2021 年 6 月 30 日的合并及母公司财务状况以及 2018 年度、2019 年度、2020 年度及 2021 年 1-6 月期间的合并及母公司经营成果和现金流量，且立信已针对发行人最近三年财务会计报告出具无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），符合

《证券法》第十二条第一款第三项的规定。

5. 根据相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和发行人实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件、发行人及其控股股东和实际控制人的书面确认，以及本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第四项的规定。

6. 如本部分第（四）节所述，发行人本次发行上市符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条第一款的规定。

（三）本次发行上市符合《管理办法》规定的实质条件

1. 发行人符合《管理办法》第十条规定的实质条件：

发行人系由泓博有限按照经审计净资产折股整体变更设立的股份有限公司，是依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，符合《管理办法》第十条第一款和第二款的规定。

如本部分第（二）节第 2 项所述，发行人具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《管理办法》第十条第一款的规定。

2. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA15488 号）、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务专业人士所能够作出的理解和判断，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合《企业会计准则》和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映发行人的财务状况、经营成果和现金流量，且立信已出具标准无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），符合《管理办法》第十一条第一款的规定。

3. 根据《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA15488 号）、发行人第二届董事会第九次会议审议通过的《内部控制自我评价报告》、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务、管理专业人士所能够作出的理解和判断，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，且立信已出具无保留结论的《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2021]第 ZA15488 号），符合《管理办法》第十一

条第二款的规定。

4. 根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《管理办法》第十二条第一项的规定。

5. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、发行人的工商档案、发行人最近两年股东大会、董事会会议文件及发行人和实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近两年主营业务、控制权和管理团队稳定，最近两年主营业务没有发生重大不利变化；最近两年董事、高级管理人员没有发生重大不利变化；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近两年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，符合《管理办法》第十二条第二项的规定。

6. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、发行人提供的资料及书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《管理办法》第十二条第三项的规定。

7. 根据发行人最新有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及相关政府主管部门出具的证明，发行人的经营范围为“新药及相关生物技术的研究、开发、自有技术转让，提供相关技术服务和咨询（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）”；发行人主要经营药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人实际经营的业务未超出登记的经营范围，发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策，符合《管理办法》第十三条第一款的规定。

8. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，最近三年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不

存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《管理办法》第十三条第二款的规定。

9. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《管理办法》第十三条第三款的规定。

（四）本次发行上市符合《上市规则》规定的实质条件

1. 如本部分第（三）节所述，发行人本次发行上市符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第一项的规定。

2. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，发行人本次发行上市后的股本总额不低于 3,000 万元，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第二项的规定。

3. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，股份总数为 5,762.3333 万股；根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟公开发行股票的数量不超过 1,925 万股（含 1,925 万股，未考虑本次发行的超额配售选择权），占发行后股本比例不低于 25%。本次发行上市完成后，发行人公开发行的股份数达到发行人股份总数的 25%以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第三项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近一轮融资投后估值约为 18 亿元，预计上市后市值不低于 10 亿元，最近一年（即 2020 年度）经审计的净利润（以扣除非经常性损益前后的孰低者为准）为正且营业收入不低于 1 亿元，符合《上市规则》第 2.1.2 条第二项的规定。

综上，经逐项核查，本所认为：

发行人本次发行上市符合《公司法》、《证券法》、《管理办法》及《上市规则》等规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，本次发行上市尚待

通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

四、 发行人的设立

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》和《法律意见书》“四、发行人的设立”相关内容所述事实情况及本所就发行人设立出具的法律意见均未发生变化。

五、 发行人的独立性

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在人员、财务、机构、业务等独立性方面没有发生实质性变化。发行人资产独立完整，在人员、财务、机构、业务等方面独立于主要股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业，具有完整的业务系统和直接面向市场独立持续经营的能力。

六、 发起人、股东和实际控制人

经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》披露的发行人现有股东的情况变化如下：

1、珠海载恒

截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东珠海载恒的合伙人情况发生变化，珠海载恒变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	深圳高瓴天成三期投资有限公司	1.0000	0.0154	普通合伙人
2	深圳高瓴慕祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	2,967.1178	45.6719	有限合伙人

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
3	厦门高瓴瑞祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	2,893.9487	44.5456	有限合伙人
4	深圳高瓴坤祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	283.4479	4.3630	有限合伙人
5	深圳高瓴恒祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	351.0856	5.4041	有限合伙人
合计		**6,496.6000**	**100.0000**	-

2、西安泰明

截至本补充法律意见书出具之日，发行人股东西安泰明的合伙人情况发生变化，西安泰明的原有限合伙人王玮韡退出合伙，新增有限合伙人马小宁，西安泰明变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	宁波泽亦投资管理合伙企业（有限合伙）	200.00	0.3953	普通合伙人
2	杭州泰格股权投资合伙企业（有限合伙）	8,000.00	15.8103	有限合伙人
3	上海长三角协同优势产业股权投资合伙企业（有限合伙）	7,200.00	14.2292	有限合伙人
4	中金启元国家新兴产业创业投资引导基金（有限合伙）	7,000.00	13.8340	有限合伙人
5	宁波可宁创业投资合伙企业（有限合伙）	6,000.00	11.8577	有限合伙人
6	宁波乔欣股权投资合伙企业（有限合伙）	5,800.00	11.4625	有限合伙人
7	苏州工业园区生物产业发展有限公司	5,000.00	9.8814	有限合伙人
8	上海创业投资有限公司	4,000.00	7.9051	有限合伙人
9	宁波文平立本投资合伙企业（有限合伙）	2,000.00	3.9526	有限合伙人

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
10	杭州复林创业投资合伙企业（有限合伙）	2,000.00	3.9526	有限合伙人
11	上海东方证券创新投资有限公司	2,000.00	3.9526	有限合伙人
12	西藏汇千企业管理有限公司	600.00	1.1858	有限合伙人
13	马小宁	500.00	0.9881	有限合伙人
14	周兵	300.00	0.5929	有限合伙人
合计		**50,600.00**	**100.0000**	-

3、中富成长

根据北京市房山区市场监督管理局2021年5月14日向中富成长核发的《营业执照》，并经本所经办律师核查国家企业信用信息公示系统，发行人股东中富成长的主要经营场所发生变化，截至本补充法律意见书出具之日，中富成长变更后的工商登记基本情况如下：

名称	北京中富成长股权投资中心（有限合伙）
统一社会信用代码	91110108576880194H
主体类型	有限合伙企业
经营场所	北京市房山区北京基金小镇大厦E座376
执行事务合伙人	北京中富投资管理有限公司
成立时间	2011年6月21日
合伙期限	2011年6月21日至2031年6月20日
经营范围	投资管理；资产管理；投资咨询、企业管理咨询；组织文化艺术交流活动（演出除外）；承办展览展示活动；技术服务。（“1、未经有关部门批准，不得以公开方式募集资金；2、不得公开开展证券类产品和金融衍生品交易活动；3、不得发放贷款；4、不得对所投资企业以外的其他企业提供担保；5、不得向投资者承诺投资本金不受损失或者承诺最低收益”；市场主体依法自主选择经营项目，开展经营活动；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。）

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，除上述变化情况外，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》和《法律意见书》披露的发行人的发起人、现有股东、控股股东、实际控制人的情况未发生变化。发行人现有 18 名股东的资格均符合现行法律法规的规定。

七、 发行人的股本及演变

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的股本未发生变化。发行人现有股东所持发行人股份不存在被冻结、查封、保全、设定质押的情况。除自然人股东钱祥丰未能取得联系无法充分核查外，发行人其他股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股份代持的情形。

八、 发行人的业务

（一）发行人经营范围和经营方式

根据发行人提供的资料及其确认，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的经营范围和经营方式、拥有的主要业务资质和经营许可未发生变化。

（二）发行人境外业务

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在中国境外无全资、控股或参股子公司，不涉及在中国境外设立实体开展业务的情形。

（三）发行人业务变更情况

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，发行人的主营业务最近两年未发生变更。

（四）发行人主营业务突出

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），发行人最近两年的主营业务收入和利润均主要来自主营业务，发行人的主营业务突出。

（五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据发行人现行有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及其确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人为依法设立并有效存续的股份有限公司，不存在依据中国法律法规及《公司章程》的规定须终止经营的情形，不存在影响其持续经营能力的重大不利情形。

（六）发行人的主要客户、供应商

1、前五大客户

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2021 年 1-6 月前五大客户情况更新如下：

年度	序号	客户名称	销售金额（万元）	占营业总收入的比例
2021 年 1-6 月	1	Nuvalent, Inc.	1,216.76	6.36%
	2	Agios Pharmaceuticals, Inc.	1,176.74	6.15%
	3	HANGZHOU RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	995.69	5.21%
	4	Caraway Therapeutics, Inc.	882.43	4.61%
	5	上海博芮特医药科技有限公司	872.84	4.56%
	合计		**5,144.46**	**26.90%**

2、前五大供应商

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2021 年 1-6 月前五大供应商情况更新如下：

年度	序号	供应商名称	采购金额（万元）	占采购金额的比例
2021 年 1-6 月	1	安徽联创生物医药股份有限公司	202.8	4.39%
	2	上海佳足实业有限公司	181.45	3.93%
	3	上海毕得医药科技股份有限公司	140.13	3.03%
	4	沈阳飞凯化学科技有限公司	134.09	2.90%
	5	山东博苑医药化学股份有限公司	131.51	2.85%
	合计		**789.98**	**17.09%**

综上，本所认为：

1、发行人的经营范围符合中国法律法规的规定，发行人实际从事的业务未超过工商主管部门核准登记的经营范围。

2、截至本补充法律意见书出具之日，发行人已根据中国法律法规的规定就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。

3、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不涉及在中国境外设立实体并在境外开展业务的情形。

4、发行人补充核查期间内的主营业务没有发生过变更，且发行人主营业务突出。

5、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在持续经营的实质性法律障碍。

九、 关联交易及同业竞争

（一）发行人的关联方

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除《律师工作报告》和《法律意见书》已披露的关联方情况之外，发行人的主要关联方的变化情况如下：

1、已披露的关联方的变化情况

序号	关联方	关联关系	变化原因
1	中富私募基金管理（南京）有限公司（曾用名“江苏中富投资顾问有限公司”）	现任董事费征担任其董事；费征及其配偶周飞通过北京中富投资集团有限公司与其配偶的弟弟周翔合计直接及间接持有其100%股权；周飞担任董事长，周翔担任总经理	关联方名称发生变更

2、新增关联方的情况

序号	关联方	关联关系
1	唯久生物技术（苏州）有限公司	间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 担任其董事长兼总经理
2	Viva Star Biosciences Inc.	间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 间接持有其 22.22%股权并担任其董事
3	PlutusSpring LLC	间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 持有其 100%股权
4	Viva Star Biosciences Limited	Viva Star Biosciences Inc.控制的企业；间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 担任其董事

（二）发行人的重大关联交易

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、《招股说明书》及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，2021 年度 1-6 月，发行人发生的重大关联交易情况如下：

1、购销商品、提供和接受劳务的关联交易

出售商品/提供劳务情况表

单位：元

关联方	关联交易内容	2021 年度 1-6 月
昂利泰	提供劳务	193,396.22

根据发行人的说明，发行人为昂利泰提供工艺研发服务的定价系根据市场价格，上述关联交易为公司日常生产经营业务需要，且金额和占营业收入的比重较小，对公司财务状况和经营成果影响较小。

2、关联担保情况

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，2021 年度 1-6 月，发行人的关联担保（含合并报表范围内的担保）具体情形如下：

单位：元

时间	担保方	被担保方	担保事由	担保金额	担保期间	是否履行完毕
2021 年度 1-6 月	发行人	开原泓博	短期借款	672,980.85	2021.01.07-2022.01.07	否
	发行人	开原泓博	短期借款	150,231.46	2021.01.08-2022.01.08	否
	发行人	开原泓博	短期借款	1,491,599.15	2021.01.26-2022.01.26	否
	发行人	开原泓博	短期借款	1,779,272.76	2021.02.05-2021.09.25	否
	发行人	开原泓博	短期借款	2,631,701.61	2020.12.21-2021.12.01	否

3、关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2021 年度 1-6 月
关键管理人员薪酬	3,423,437.86

（三）同业竞争

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人实际控制的除发行人及其子公司以外的其他企业的基本情况及主营业务情况未发生变化，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

综上，本所认为：

1、发行人报告期内与关联方发生的重大关联交易没有显失公允，不存在严重损害公司股东权益及公司利益的情形。

2、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

十、 发行人的主要财产

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司拥有或使用的主要财产的情况更新如下：

（一）发行人的物业权益

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人未新增取得物业权益，《律师工作报告》披露的发行人拥有或使用的物业权益情况未发生变化。

（二）发行人拥有的知识产权

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人未新增取得注册的知识产权，《律师工作报告》披露的发行人拥有或许可的知识产权情况未发生变化。

（三）发行人的主要生产经营设备

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要生产经营设备的取得符合中国法律法规的规定。

（四）主要财产的取得方式

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要财产系通过购买、申请注册、租赁等方式取得，发行人及其子公司已就其需要办理权属证书的主要自有财产取得相应的权属证书。

（五）主要财产的产权状况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其子公司的主要财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

（六）主要财产所有权或使用权的受限制情况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至 2021 年 6 月 30 日，《补充法律意见书（一）》披露的发行人及其子公司的主要财产所有权或使用权受限情况未发生变化。

（七）子公司及参股公司

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 2 家境内全资子公司、1 家境内参股企业，《律师工作报告》披露的发行人境内子公司及参股公司的基本情况未发生变化。

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的子公司、参股企业不存在法律上需要终止的情形，发行人合法持有子公司、参股企业的股权或财产份额，该等股权或财产份额不存在质押、冻结及设定其他第三方权益的情形。

十一、 发行人的重大债权债务

（一）重大合同

1、销售合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其子公司与主要客户签订的尚在履行的 500 万以上销售合同或销售框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	提供服务/销售产品	签署日期	合同期间
1	发行人	EPIZYME, INC.	研发服务	2020.11.18	2021.01.01-2021.12.31
2	发行人	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	研发服务	2021.01.05	2021.01.01-2021.12.31
3	发行人	Santi Therapeutics, Inc.	研发服务	2021.02.20	2021.01.01-2021.12.31
4	发行人	Avilar Therapeutics, Inc.	研发服务	2021.02.20	2021.01.01-2021.12.31
5	发行人	Recludix Pharma, Inc.	研发服务	2021.03.05	2021.03.05-2022.08.31
6	发行人	Nuvalent, Inc.	研发服务	2021.03.10	2021.04.01-2022.03.31
7	发行人	Oncopia Therapeutics, Inc.	研发服务	2021.04.02	2021.04.05-2022.04.04

序号	合同签署方	合同对方	提供服务/销售产品	签署日期	合同期间
8	发行人	Zion Pharma Limited	研发服务	2021.04.22	2021.05.01-2022.10.31
9	发行人	Acerand Therapeutics International (Hong Kong) Limited	研发服务	2021.05.05	2021.04.26-2022.04.25
10	发行人	Servier Pharmaceuticals LLC	研发服务	2020.12.14	2020.12.14-2021.09.30
11	发行人	Nuvalent, Inc.	研发服务	2021.05.31	2021.05.31-2021.11.30
12	发行人	Ensem Therapeutics Limited.	研发服务	2021.06.15	2021.06.16-2023.06.15
13	发行人	扬子江药业集团有限公司广州海瑞药业有限公司	研发服务	2021.03.22	2021.03.20-2022.06.19
14	发行人	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	研发服务	2021.07.15	2021.07.15-2021.09.14
15	发行人	烨辉医药科技（上海）有限公司	研发服务	2021.02.01	2021.02.01-2022.11.30

2、采购合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其子公司与主要供应商签订的正在履行的 200 万以上采购合同或采购框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	采购类别	签署日期	合同期间
1	开原泓博	沈阳飞凯化学科技有限公司	TKG 原材料	2020.11.23	2020.11.23-2021.11.22
2	开原泓博	江西诚志生物工程有限公司	D-核糖	2020.10.26	2020.10.26-2021.10.31

3、借款合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，《补充法律意见书（一）》披露的发行人及其子公司正在履行的借款合同未发生变化。

4、授信合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，《补充法律意见书（一）》披露的发行人及其子公司正在履行的授信合同未发生变化。

5、担保合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，《补充法律意见书（一）》披露的发行人及其子公司正在履行的担保合同未发生变化。

6、抵押合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 6 月 30 日，《补充法律意见书（一）》披露的发行人及其子公司正在履行的抵押合同未发生变化。

（二）重大侵权之债

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方之间的重大债权债务关系及相关担保的情况

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、发行人的确认及本所经办律师核查，除已在本补充法律意见书“九、关联交易及同业竞争”中披露的情形外，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与合并报表之外的关联方之间不存在其他互相担保的情况。

（四）金额较大的其他应收、应付款

1、其他应收款

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），截至 2021 年 6 月 30 日，发行人期末余额前五名的其他应收款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额	占其他应收款项期末余额合计数的比例（%）
上海杰昌实业有限公司	押金及备用金	2,249,338.32	54.55
威杰仓储（上海）有限公司	押金及备用金	774,306.00	18.78
上海唐举实业有限公司	押金及备用金	457,818.40	11.10
上海张江医疗器械产业发展有限公司	押金及备用金	434,927.68	0.55
杨永学	备用金	10,000.00	0.24

单位名称	款项性质	期末余额	占其他应收款项期末余额合计数的比例（%）
合计		3,926,390.40	95.22

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应收款项均因正常的经营活动发生。

2、其他应付款

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的书面确认，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人期末余额前五名的其他应付款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额	占其他应付款项期末余额合计数的比例（%）
上海雁勇物业管理有限公司	尚未支付的费用	246,317.25	17.42
阜新环发废弃物处置有限公司	尚未支付的费用	173,798.38	12.29
上海浦旭餐饮服务有限公司	尚未支付的费用	141,186.50	9.99
北京泛思特国际运输代理有限公司	尚未支付的费用	110,936.50	7.85
上海佰瀚国际物流有限公司	尚未支付的费用	59,528	4.21
合计		731,766.63	51.76

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应付款项均因正常的经营活动发生。

综上，本所认为：

1、发行人正在履行且适用中国法律法规的重大合同的内容合法、有效，合同的履行不存在潜在纠纷或重大法律障碍；发行人正在履行且适用境外法律的上述重大合同均为发行人在正常业务活动中签署的业务合同，根据合同相对方及发行人的书面确认，发行人与业务合同相对方在业务合作中未发生争议、纠纷。

2、自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人不存在报告期内虽已履行完毕、但可能存在潜在纠纷的重大合同。

3、自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

4、截至 2021 年 6 月 30 日，除本补充法律意见书已经披露的情形之外，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与关联方之间不存在互相担保的情况。

5、截至 2021 年 6 月 30 日，本补充法律意见书所列示的发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在合并、分立、增资扩股、减少注册资本、收购或出售资产的行为。

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购等行为的计划。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人对现行有效《公司章程》及上市后适用的《公司章程（草案）》未进行修改，发行人《公司章程》及《公司章程（草案）》内容符合中国现行有关法律、法规的规定。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

根据发行提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人共召开 1 次股东大会、1 次董事会、1 次监事会，未对公司的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》和《监事会议事规则》进行修改。

经本所经办律师核查发行人提供的上述股东大会、董事会及监事会会议资料，发行人前述股东大会、董事会及监事会会议的召集、召开情况均符合法律法规或《公司章程》的规定，决议内容及其签署合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至 2021 年 6 月 30 日，发行人董事、监事和高级管理人员及其任职资格未发生变化。

十六、 发行人的税务及财政补贴

（一）发行人执行的主要税种、税率

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）、《关于上海泓博智源医药股份有限公司主要税种纳税情况说明的专项审核报告》（信会师报字[2021]第 ZA15487 号）及发行人的书面确认，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其子公司开原泓博执行的主要税种、税率未发生变化。

（二）税收优惠政策

根据发行人的书面确认、《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），并经本所经办律师核查，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人及其境内子公司享受的主要税收优惠政策变化情况如下：

根据财税[2019]13 号文件规定，对小型微利企业年应纳税所得额不超过 100 万元的部分，减按 25%计入应纳税所得额，按 20%的税率缴纳企业所得税；对年应纳税所得额超过 100 万元但不超过 300 万元的部分，减按 50%计入应纳税所得额，按 20%的税率缴纳企业所得税。子公司苏州景泓 2020 年度汇算清缴满足小型微利企业条件按 20%税率缴纳企业所得税，2021 年 1-6 月暂按 20%税率缴纳企业所得税。

除上述变化外，发行人《律师工作报告》、《法律意见书》和《补充法律意见书（一）》中所述其他享有的税收优惠政策未发生变化。

（三）财政补贴

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，2021 年 1-6 月发行人及其子公司享受的单笔金额在 10 万元以上（含 10 万元）财政补贴具体情况如下：

补贴对象	项目	政策依据	金额/万元
发行人	专利补贴	《上海市知识产权局关于公布 2018 年度上海市专利工作试点示范项目验收通过单位的通知》（沪知局[2020]119 号）	12
合计			12

（四）依法纳税情况

根据国家税务总局上海市浦东新区税务局于 2021 年 8 月 18 日出具的《涉税信息查询结果告知书》，截至 2021 年 8 月 18 日在税收征管信息系统未发现发行人有欠税情形。

根据国家税务总局开原市税务局第二税务所于 2021 年 8 月 19 日出具的《证明》，自 2017 年 1 月 1 日至 2021 年 8 月 19 日，开原泓博按时进行纳税申报并缴纳税款，经查询金税三期系统无欠税，暂未发现涉税违法行为，未受到税务行政处罚。

根据国家税务总局苏州市吴江区税务局第一税务分局于 2021 年 8 月 23 日出具的《无欠税证明》，截至 2021 年 8 月 20 日，系统内无苏州景泓的欠税信息。

综上，本所认为：

发行人及其子公司在补充核查期间执行的主要税种、税率符合中国法律法规的要求，享受的税收优惠政策、财政补贴政策合法、合规、真实、有效。发行人及其子公司在补充核查期间依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护

（一）发行人的环境保护

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反环境保护方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（二）发行人的产品质量、技术标准

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，发行人的主要产品符合国家有关产品质量、技术标准，补充核查期间内，没有因产品质量方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（三）发行人的劳动保护

根据发行人及其子公司主管社会保险及住房公积金部门出具的证明、发行人的确认并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反社会保险及住房公积金缴纳方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，公司募集资金的运用及募集资金项目已取得的批准、许可情况未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

十九、 发行人的业务发展目标

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的业务发展目标未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

根据发行人提供的资料及确认、发行人及其子公司相关政府部门出具的证明，并经本所经办律师核查（受限于中国境内尚未建立全国统一的诉讼、仲裁、行政处罚相关信息查询系统），自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人的生产经营或本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁。

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在重大行政处罚案件。

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在重大行政处罚案件。

二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价

本所未参与《招股说明书》的制作，但对其作了总括性的审阅，对《招股说明书》中引用《法律意见书》《律师工作报告》和本补充法律意见书的相关内容作了特别审查。

本所认为，发行人《招股说明书》不会因引用《法律意见书》《律师工作报告》和本补充法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

二十二、 律师认为需要说明的其他问题

根据发行人提供的书面资料及经本所经办律师核查，发行人无其他需要特别说明的重大法律问题。

二十三、 结论意见

经本所经办律师对发行人提供的材料及有关事实的审查，本所认为，发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《管理办法》及《上市规则》规定的相关条件，本次发行上市尚待通过深交所创业板上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

第三部分 《第一轮审核问询函》问题回复更新事项

一、 《第一轮审核问询函》问题 1：关于上市标准

申报材料显示：

（1）发行人选择的上市标准为《深圳证券交易所创业板股票上市规则（2020 年修订）》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”；

（2）公司最近一次融资的投后估值为 183,703.19 万元。公司最近一年扣非净利润为 4,296.67 万元，营业收入为 24,519.97 万元；

（3）参考同行业可比上市公司及行业的市盈率（PE），按照公司 2019 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润 4,296.67 万元计算，假设发行市盈率（PE）在 60-100 倍之间，预计首次公开发行后市值区间约为 25.78-42.97 亿元。

请发行人：

（1）补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露；

（2）补充披露应对发行失败的相关措施与预案，包括但不限于投资者权益保护方案等，并请实际控制人就发行失败后的投资者保护作出相应承诺。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一）补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露

发行人本次发行上市选择的上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人所处行业及主营业务及其说明，A 股可比同行业上市公司为康龙化成、美迪西、药石科技和凯莱英，可比上市公司及行业市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）情况如下：

可比公司	市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）
康龙化成	188.01
美迪西	212.39
药石科技	149.27
凯莱英	132.93
皓元医药	161.15
可比公司中位值	**161.15**
可比公司平均值	**168.75**
行业中位值	**153.19**
行业平均值	**152.49**

注：①以上数据来自 Wind 资讯，扣非后的市盈率（TTM）=总市值/前推 12 个月扣除非经常性损益后的净利润，数据截至 2021 年 6 月 30 日；行业的数据选择为中证指数行业分类中的制药与生物科技服务，剔除 PE 为负和高于 500 倍的异常值后的中位数和平均数。

按照中证指数行业分类以及本次发行所选板块首发市盈率计算：中证指数行业分类中医药生物包括生物科技、制药和制药与生物科技服务。其中制药与生物科技服务类别中，2019 年以来至 2021 年 6 月底，IPO 发行 6 家，平均首发市盈率为 47.99 倍。中证指数行业分类中医药生物类别中，从 2020 年 9 月（创业板注册制实施后）到 2021 年 6 月底，剔除未盈利企业后，IPO 发行 24 家，平均首发市盈率为 47.78 倍；创业板从 2020 年 9 月到 2021 年 6 月底，IPO 发行 130 家，平均首发市盈率为 28.59 倍。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号），公司 2020 年营业收入为 28,298.96 万元，不低于 1 亿元，且 2020 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润为 4,869.14 万元。根据以上同行业可比公司截至 2021 年 6 月 30 日市盈率（PE）及相关行业发行市盈率信息，假设发行市盈率（PE）在 30 至 80 倍之间，计算市值分别如下：

单位：亿元

预计市盈率	预计市值
30	13.39

预计市盈率	预计市值
40	17.85
50	22.31
60	26.77
70	31.24
80	35.70

基于上述测算，发行人符合《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的上市标准，“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人本次发行上市选择的具体上市标准为预计市值不低于 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元。发行人最近一年扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润为 4,869.14 万元，营业收入为 28,298.96 万元，最近一轮股权转让整体估值为 18.37 亿元。发行人的预计市值建立在 2020 年业绩及公开市场投资者对于同行业公司市场估值水平基础上。若公司经营业绩出现下滑，或同行业公司市场估值水平出现较大变动，可能存在公司发行后市值无法满足《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的第二套上市标准中“预计市值不低于人民币 10 亿元”，从而导致发行失败的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对上述发行失败的风险作出了进一步分析和披露。

二、 《第一轮审核问询函》问题 2：关于行业情况和竞争力

申报材料显示：

（1）报告期内，公司药物发现收入占主营业务收入的比例分别为 44.51%、46.47%、38.01%和 47.26%，商业化生产占比分别为 36.79%、33.39%、47.82%和 44.49%，申报材料认定发行人所属行业为“研究和试验发展”；

（2）报告期内，公司销售以境外地区为主，主要销售地区包括印度及美国；

（3）公司是全球主要的替格瑞洛中间体供应商，公司自行研发的心血管类、抗病毒类等药物中间体已经在细分市场占有一定的市场份额；

（4）公司商业化生产主要产品替格瑞洛中间体用于替格瑞洛制剂的生产。目前，替格瑞洛已纳入2020年第三批全国药品集中采购，根据中标结果，其价格降幅较大，可能导致公司替格瑞洛中间体国内销售价格下降、毛利率下降；

（5）发行人的竞争优势包括全方位一站式服务优势、小分子药物化学及工艺开发优势、客户优势和人才优势；竞争劣势为国内市场销售占比低、商业化产品品种较少。

请发行人：

（1）补充披露药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等3类业务的内在关系及其演变情况；

（2）补充披露公司3类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在3类业务上的竞争优劣势；

（3）补充披露海外客户的开拓方式；

（4）补充披露药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度的具体内容，以及对发行人的影响情况；

（5）根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（二）补充披露公司3类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在3类业务上的竞争优劣势

1、公司3类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况

（1）药物发现和工艺研究与开发的相关情况

根据发行人的说明，公司主营业务中的药物发现和工艺研究与开发均主要为新药研发提供技术服务，且在新药研发阶段中主要处于临床前阶段。其中，药物发现业务包含为客户提供项目早期调研、靶点选择、新药设计与发现及药物筛选等服务，通过设计、筛选和优化苗头化合物及先导化合物，并进行结构改良及初步的安全性评估，获得具备知识产权、成药性优异的候选化合物。公司的工艺研究与开发服务包括工艺路线的筛选和验证、结构的鉴定和确证、盐型研究、晶型研究、质量研究、稳定性研究等。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，CRO 服务市场通常包括临床前 CRO 和临床 CRO 两类服务。根据弗若斯特沙利文的数据，全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%，预期 2024 年将达到 339 亿美元。中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%，预计 2024 年将增长至 84 亿美元。根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA13053 号），公司 2019 年药物发现和工艺研究与开发业务收入为 12,653.99 万元，以 2019 年全年平均汇率计算，约为 0.18 亿美元，发行人业务规模相对较小，市场份额占比较低。

（2）公司商业化生产的相关情况

根据发行人的说明，公司商业化生产主要包括自主产品生产和定制化生产，其中自主产品生产的品种主要为替格瑞洛系列中间体，2017 年至 2020 年其收入占公司商业化生产业务比例分别为 40.61%、74.15%、81.68%和 87.33%。替格瑞洛全球化合物专利于 2019 年底到期，在专利到期前各仿制药厂商便开始提前采购原料药中间体以备制剂生产，因此该产品国内外市场需求从 2019 年开始有较大幅度的增加。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，截至目前，国外市场尚未有关于替格瑞洛系列中间体全球销售数据或中国出口替格瑞洛系列中间体数量的数据。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，中国国内于 2020 年 8 月和 2021 年 2 月分别进行了替格瑞洛片 90mg 规格和 60mg 规格的带量采购。

根据全国药品集中采购中选结果，替格瑞洛片 90mg 集采中标企业为上海汇伦江苏药业有限公司（以下简称“上海汇伦”）、石药集团欧意药业有限公司（以下简称“石药集团欧意药业”）、深圳信立泰药业股份有限公司（以下简称

“信立泰”）、南京正大天晴制药有限公司（以下简称“正大天晴”）、浙江海正药业股份有限公司（以下简称“海正药业”）、扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司（以下简称“扬子江”）共计 6 家企业。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司为上海汇伦、石药集团欧意药业、信立泰、正大天晴和扬子江 5 家中选企业的替格瑞洛系列中间体合格供应商。

根据全国药品集中采购中选结果，替格瑞洛片 60mg 集采中标企业为信立泰、正大天晴、海正药业和上海汇伦 4 家企业。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司为信立泰、正大天晴和上海汇伦 3 家中选企业的替格瑞洛系列中间体合格供应商。

根据上述替格瑞洛片 90mg 和 60mg 集采中标结果及发行人的说明，替格瑞洛片中标企业带量采购承诺的首年采购量以及测算中间体需求量如下：

规格	集采承诺首年采购制剂数量（万片）	原料药测算数量（KG）[注 1]	中间体测算数量（KG）			
			按原研专利文献单耗测算	按 70%摩尔收率测算	按 60%摩尔收率测算	按 50%摩尔收率测算
90mg	15,924.76	14,332.28	47,153.21	36,312.73	42,364.85	50,837.82
60mg	482.89	289.73	953.22	734.08	856.42	1,027.71
合计	16,407.65	14,622.02	48,106.44	37,046.81	43,221.28	51,865.53
公司产品占比[注 2]	-	-	51.39%	66.73%	57.19%	47.66%

注 1：原料药数量系根据替格瑞洛片相应规格直接计算。

注 2：70%摩尔收率、60%摩尔收率、50%摩尔收率指 1 摩尔原料可以获得 0.7 摩尔、0.6 摩尔、0.5 摩尔产品。

注 3：公司产品销量系按照 2020 年第四季度及 2021 年第一季度向上述企业销售量合计乘 2 模拟计算替格瑞洛系列中间体全年向上述企业替格瑞洛系列中间体销售量。

根据发行人的说明，由于上述全国药品集中采购从 2020 第三季度开始招标，2020 年第四季度开始实施，因此按照公司 2020 年第四季度和 2021 年第一季度向上述全国药品集中采购中标企业销售模拟计算全年销售量为 24,720.00 公斤。按照全国药品第三批和第四批药品集中采购替格瑞洛片承诺首年采购量，根据原研专利文献、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率测算替格瑞洛中间体市场需求量分别为 48,106.44 公斤、37,046.81 公斤、43,221.28 公斤和 51,865.53

公斤，相应计算公司替格瑞洛系列中间体的市场份额占比分别为 51.39%、66.73%、57.19%和 47.66%，平均占比为 55.74%。

根据国家药品集中采购的方案，中标企业获得的承诺采购量的市场占比约为 60%-70%。若按照中标企业获得的承诺采购量的市场占比 60%测算，，并根据公司产品在上述集采中标企业的采购占有率，计算公司替格瑞洛系列中间体国内市场占有率分别为 30.83%、40.04%、34.32%和 28.60%。

根据发行人的说明，由于替格瑞洛片 90mg 集中采购从 2020 年 8 月开始招标，2020 年 11 月以后开始实施；60mg 集中采购从 2021 年 2 月开始招标，2021 年 4 月开始实施；因此预计 2021 年集中采购形成的采购量较 2020 年实际采购量会有较大幅度的提升，公司对上述企业的替格瑞洛系列中间体的供货数量也会较 2020 年有所增加，发行人的替格瑞洛系列中间体的市场份额有望进一步提升。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况进行了补充披露。

2、结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势

（1）公司在药物发现和工艺研究与开发业务上的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司药物发现和工艺研究与开发国内外主要竞争对手包括药明康德、康龙化成等大型的业务全面的 CRO 公司，也包括美迪西等以国内客户为主的中型 CRO 公司。

经本所经办律师核查药明康德、康龙化成、美迪西招股说明书或年度报告，上述公司披露的可比业务规模、优势业务和技术、核心竞争力以及客户和服务情况如下：

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
药明康德	2020 年中国区实验室服务营业收入为 85.46 亿元，毛利率为 42.06%；小分子新药工艺研发及生产业务营业收入为 52.82 亿元，毛利率为 41.22%。	1、拥有目前全球规模最大、经验最为丰富的小分子化学药研发团队之一，拥有国内规模最大、研发实力最强的工艺研发团队之一； 2、涉及在小分子化合物发现服务、药物分析及测试服务、中国地区细胞和基因治疗产品 CTDMO 服务，构建“一体化、端到端”的新药研发服务平台； 3、公司通过全球 29 个营运基地和分支机构，为来自全球 30 多个国家的超过 4,200 家客户提供服务（活跃客户）。
康龙化成	2020 年药物发现与研究营业收入为 32.63 亿元，毛利率为 42.74%，药物开发与生产营业收入为 18.51 亿元，毛利率为 32.73%。	1、拥有全球范围内在规模上和经验上均处于领先地位的实验室化学服务队伍；CMC（小分子 CDMO）团队在化学合成和生产技术方面重点加强高通量化学反应筛选平台、流体化学技术和生物酶催化技术的应用。在新药发现和生物科学方面，建立并完善了包括基因编码化合物库（DEL）、化学蛋白质组学平台、在体影像技术平台以及 3D 细胞微球及类器官筛选平台等技术平台； 2、拥有贯穿整个新药研发过程和商业化阶段的全面化学技术平台、贯穿新药研发整个阶段的药物代谢动力学研发服务平台、完整的从药物发现到 POC（临床概念验证）一体化平台； 3、在中国、美国、英国拥有 16 家运营实体，超过 11,000 名员工，其中超过 9,800 名研发、生产技术和临床服务人员为全球超过 1,500 家的客户提供服务。
美迪西	2020 年药物发现与药学研究营业收入为 3.55 亿元，毛利率为 37.14%；临床前研究营业收入为 3.11 亿元，毛利率为 45.52%。	1、美迪西是国内较早为国际客户提供临床前动物实验的 CRO 公司之一，国内较早提供结构生物学及化学生物学服务的 CRO 公司之一，也是国内较早提供整套同时符合中国 GLP 和美国 GLP 标准的新药临床研究申报的 CRO 公司之一； 2、建立了集化合物合成、化合物活性筛选、结构生物学、药学研究、药效学评价、药代动力学和毒理学安全性评价为一体，符合国际标准的综合服务技术平台； 3、在免疫肿瘤药物、抗体及抗体药物偶联物研发领域具有相对优势。

1）发行人与药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构的竞争优劣势

根据发行人的说明，相比较药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构，公司药物发现以及工艺研究与开发业务优势如下：

作为新药研发技术服务供应商，公司药物发现服务由于能够提供新药设计思路以及对后续研发中产生的问题提出有效的解决方案，获得了诸多美国生物医药企业的信任并与其进行常年合作。因此，相对于药明康德、康龙化成，虽然公司业务规模、人员、实验室面积相对较小，但是药物发现服务毛利率仍然高于或与上述大型 CRO 可比业务毛利率相当，体现出公司在药物发现业务领域的独特技术优势和议价能力。

公司经过十余年发展，在与国内外众多生物医药公司合作的过程中，逐步积累新药开发的技术和服务经验，形成向国内外中小型生物医药企业提供全方位托管式服务的优势，即公司全程参与客户研发项目，以资深药物化学家、资深药物代谢学家、资深有机合成化学家为核心，建立了完善的新药研发管理团队，并由公司高级新药研发管理人员以及计算机辅助药物设计学家全方位指导项目的进展，通过多部门、多学科资深核心人员的紧密协作，快速分析和解读客户新药研发项目中所产生的数据，及时向客户沟通，并提出切实可行的方案和建议，从而节省客户的时间和成本，提高整个项目的研发效率。

根据发行人的说明，公司药物发现以及工艺研究与开发业务与药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构比较劣势主要体现为：

首先，相比较药明康德、康龙化成等大型 CRO 机构，公司药物发现和工艺研究与开发收入规模较小，业务覆盖种类亦有限。

其次，公司的药物发现以及工艺研究与开发业务未涉及部分细分业务，如药物安全性评价、药物分析、材料科学/预制剂、制剂开发及生产和分析开发服务等。

最后，由于公司目前药物发现以及工艺研究与开发业务实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目。

2）发行人与中型 CRO 公司美迪西的竞争优劣势

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究与开发业务优势如下：

公司药物发现以及工艺研究与开发业务客户长期以国外客户为主。2018 年至 2021 年上半年上述业务国外客户收入占比分别为 93.99%、95.79%、88.52%和 84.96%。2018 年至 2021 年上半年美迪西全部业务国外客户收入占比分别为 26.00%、27.40%、28.45%和 25.19%。公司药物发现以及工艺研究与开发业务国外客户主要为美国的生物医药企业。生物医药产业是美国高科技产业发展的核心动力之一，目前美国无论在新药研发公司数量，新药研发企业的经验和能力或是在研新药数量方面均处于全球领先地位。公司常年与美国生物医药公司紧密合作，并获得其对公司提供的研发技术服务的认可，体现出公司较强新药研发技术优势和服务能力。

公司药物发现业务由于参与结构设计和优化以及深度构效关系研究，同时提供包括基于计算机辅助的药物设计、全托管式研发等服务项目和模式，相对毛利率较高。2018 年至 2021 年上半年，公司药物发现业务毛利率分别为 40.97%、45.02%、43.85%和 41.02%。2018 年美迪西药物探索业务毛利率为 32.92%，2019 年和 2020 年美迪西未单独披露药物探索业务的毛利率，其药物探索与药学研究业务毛利率分别为 36.22%和 37.14%。美迪西未披露其 2021 年上半年药物探索与药学研究业务毛利率。

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究劣势主要体现为：收入规模以及涉及业务领域少于美迪西。

（2）发行人在商业化生产中的定制化生产业务上的竞争优劣势

1）发行人与凯莱英、药石科技的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查凯莱英、药石科技招股说明书及年度报告，凯莱英和药石科技业务规模、优势业务和技术、核心竞争力以及客户及服务情况如下：

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
凯莱英	2020 年商业化阶段（定制研发生产）收入为 12.23 亿元，毛利率为 45.28%。	1、广泛覆盖新药从临床早期阶段到商业化的 CMC 服务，包括高级中间体、原料药、制剂等的研发和 cGMP 标准规模化生产；主要服务的药物涉及病毒、感染、肿瘤、心血管、神经系统、糖尿病等多个重大疾病治疗领域；截至 2019 年末，公司已经在天津、敦化、阜新、上海建立了多个研发和生产基地，反应釜体积超过 2,300m³； 2、专注于制造技术与工艺的不断创新和优化，掌握连续性反应

竞争对手	业务规模	研发、技术、服务、工艺等优势
		技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等国际前沿化学合成技术； 3、凯莱英是国内唯一一家覆盖美国前五大制药公司从临床到商业化 CDMO 服务的公司，并建立了覆盖全球主流制药企业的市场营销网络。
药石科技	2020 年公斤级以上产品销售收入为 8.05 亿元，毛利率为 38.13%。	1、药石科技基于分子砌块领域积累的产品和化学技术能力，继续提供实验室级别分子砌块的同时，逐步建设和加强了药物分子砌块、下游关键中间体、原料药、制剂的工艺研究和开发能力，并通过子公司山东药石和参股公司浙江晖石药业有限公司的生产基地，开展药物分子砌块、关键中间体、原料药和制剂的中试和商业化规模生产； 2、药石科技已经搭建的以连续流化学、固定床技术、生物和化学催化、智能制造为代表的前沿技术能力，已经帮助众多项目解决规模化生产难题、缩短开发生产周期、降低成本。

根据发行人的说明，相比较凯莱英和药石科技，虽然公司商业化业务在产能产量、销售规模、涉及产品品种与凯莱英、药石科技等国内 CDMO 和 CMO 业务早期进入者存在一定差异，但是在制造技术与工艺方面，公司也能够熟练运用连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等国际前沿化学合成技术，目前也正在将连续性反应技术和生物转化技术运用至定制化生产的业务中。

2）发行人与皓元医药的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司商业化生产中自主产品主要为替格瑞洛系列中间体，该产品也是皓元医药商业化产品之一。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查皓元医药招股说明书及信息披露文件，2019 年和 2020 年公司与皓元医药替格瑞洛中间体产品销售金额、毛利率及客户比较如下：

项目	公司	2020 年	2019 年
销售收入（万元）	皓元医药	2,152.85	1,196.55
	泓博医药[注]	9,944.07	9,649.86

项目	公司	2020 年	2019 年
毛利率	皓元医药	29.76%	29.86%
	泓博医药	35.81%	32.30%
客户	皓元医药	海正药业、信立泰	
	泓博医药	Sun Pharmaceutical Industries Ltd、Dr.Reddy's Laboratories Limited、MSN Organics Pvt Ltd、上海汇伦、石药集团、信立泰、正大天晴、扬子江、乐普药业、天宇药业等	

注：上述金额未扣除因退货计提的预计负债。

根据发行人的说明，相比较皓元医药，公司替格瑞洛系列产品销售规模较大，且毛利率高于皓元医药，主要原因为公司开发和生产该产品较早，技术工艺较为成熟，成本具有一定优势，公司是国内外多家替格瑞洛原料药生产企业的合格供应商。根据皓元医药公开披露的信息，皓元医药的替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持。公司可以提供替格瑞洛中间体全部 3 个片段的销售，且在辽宁省开原市拥有生产基地，经过多年的工艺开发，拥有该系列产品较为丰富的生产经验，可以以较低的成本满足国内外大型药企的需求。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况对 3 类业务上的竞争优劣势进行了补充披露。

（五）根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策

根据《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）之“2. 分类原则与方法”，当上市公司某类业务的营业收入比重大于或等于 50%，则将其划入该业务相对应的行业。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的确认，公司主要业务包括药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产；其中药物发现和工艺研究与开发属于药物研发技术服务；发行人报告期内收入及相关业务占比情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
研发技术服务	12,274.73	16,463.66	12,653.99	8,238.43
主营业务收入	18,883.568	27,850.15	24,250.21	12,368.41
占比	65.00%	58.18%	51.61%	65.48%

注：研发技术服务包括药物发现以及工艺研究与开发业务。

如上表所示，公司药物发现以及工艺研究与开发业务两项业务报告期内收入金额分别为 8,238.43 万元、12,653.99、16,463.66 万元和 12,274.73 万元，营业收入在主营业务中的占比分别为：65.48%、51.61%、58.18%和 65.00%，其比重均大于 50%。

根据发行人的说明，发行人结合《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法将所述行业归入行业分类中的“M73 研究和试验发展”行业，公司行业分类准确。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中结合《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法补充披露其行业分类情况。

三、 《第一轮审核问询函》问题 3：关于核心技术和生产流程

申报材料显示：

（1）公司原料药中间体的生产模式分为自主产品生产及定制生产；

（2)公司有药物发现平台、工艺开发平台和原料药生产平台 3 个业务平台，对应有机杂环骨架构建技术等核心技术；

（3）公司 CRO 业务根据合同的约定，主要核心技术形成的专利均为客户所有。

请发行人补充披露：

（1）药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式，服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况，是否存在相关纠纷或潜在纠纷；

（2）报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况；

（3）核心技术是否均为自主研发，是否为行业内通用技术；

（4）公司 CRO 业务合同约定主要核心技术形成专利均为客户所有的原因和合理性，是否符合行业惯例。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（二） 报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，公司原料药中间体自主产品生产和定制生产金额和占比情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月		2020 年		2019 年		2018 年	
	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）
自主产品生产	6,084.29	92.06	10,967.39	95.16	11,237.49	96.91	3,808.50	92.22
定制生产	524.55	7.94	551.01	4.84	358.73	3.09	321.48	7.78
商业化生产合计	6,608.84	100.00	11,386.49	100.00	11,596.22	100.00	4,129.98	100.00

公司定制生产产品主要包括按照客户提供或者自行开发的工艺路线，为客户定制生产的产品。报告期内，该部分业务整体呈上升趋势。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况进行了补充披露。

四、 《第一轮审核问询函》问题 4：关于订单获取方式和经营合法合规性

申报材料显示：

（1）公司产品奥拉西坦通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案，公司拥有有效期内的产品在境外注册有 5 种，其中欧洲适用性证书（CEP）1 种，美国 DMF 备案 4 种；

（3）开原泓博已获得《排污许可证》，无需取得危险化学品安全使用许可证；

（4）报告期内，开原泓博发生过 5 起环保处罚以及 1 起安全生产事故，合计处罚金额为 71.24 万元；

（5）2019 年 4 月，开原住房和城乡建设局对开原泓博未按照有关规定履行招标投标手续直接委托施工单位，处罚款 42,616 元，对相关工程因存在未办理施工许可证擅自开工行为处以罚款 5,000 元，并责令改正，补办有关手续；

（6）报告期内，开原泓博存在生产的替格瑞洛中间体等产量超过环境影响报告批复产量，但未及时重新报批建设项目的环境影响评价文件的情形；

（7）欧盟第 2011/62/EU 号指令（以下简称 62 号令）自 2013 年 7 月 2 日起正式实施，要求自 62 号令正式实施之日起，国别豁免名单之外的原料药出口国（含中国），还需提供出口国药监部门的官方证明，该产品方可进入欧盟市场。

发行人主要销售地为印度、美国和欧盟，招股书未披露印度市场原料药中间体生产销售管理制度。

请发行人补充披露：

（1）原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况，在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况；

（2）除奥拉西坦外，公司其他原料药是否办理相关注册登记，仅有 1 个产品通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案的原因，其他产品的注册登记备案情况；

（3）印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可；

（4）进入欧盟市场的产品获得药监部门官方证明的情况；

（5）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效；

（6）发行人已建、在建、拟建项目是否属于高耗能高排放项目，是否需履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况，是否存在被关停的情况或被关停风险；

（7）是否曾发生环保事故、重大群体性环保事件或受到环保行政处罚，及执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道，生产经营和募投项目是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求；

（8）开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险；

（9）是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及对应执行情况，报告期内公司是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为；

（10）是否存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况，如存在，说明原因和整改情况，是否存在被处罚风险；

（11）发行人客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属是否存在关联关系，是否存在代垫费用或利益输送情形。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（三） 印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可

1、印度市场原料药中间体生产销售管理制度

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对印度市场原料药中间体生产销售管理制度的相关情况进行了补充披露，相关情况如下：

就印度市场的原料药生产销售而言，印度卫生和家庭福利部 2001 年 8 月 24 日发布的 GSR.No.604（E）通告规定：外国生产商必须为向印度出口的药品的生产厂房以及向印度出口的药品申请注册证书，外国生产商可委托印度政府认可的

印度代理公司办理注册申请；管理条款明确、详细规定了注册证书所需文件，注册证书从发放之日起 3 年内有效。

就印度市场的医药中间体生产销售而言，医药中间体不适用于药品注册、批准的相关规定，一般适用入境化学品的监管规定。印度的化学品监管政策主要是危险化学品监管，以及对炸药、农药等法律法规特别规定的实行进口许可管理的化学品。根据印度市场医药中间体生产销售的管理制度，报告期内，发行人向印度出口的医药中间体产品不属于危险化学品以及实行进口许可管理的化学品。

2、发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可

（1）中国境内开展生产经营所须的资质和许可情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人在中国境内开展的产品销售业务主要为医药中间体的销售。

医药中间体是原料药等化学物质合成工艺过程中的中间产物，之后既可用于合成原料药，也可能用于合成其他化学品或中间体。医药中间体不属于药品，医药中间体的销售不适用我国药品监管的相关法律法规，无需取得《药品生产许可证》《药品经营许可证》或办理 GMP 认证。

（2）中国境外开展生产经营所须的资质和许可情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人在中国境外开展的产品销售业务包括医药中间体的销售和原料药的销售。

发行人的产品实现境外销售，需要根据《中华人民共和国海关报关单位注册登记管理规定》《对外贸易经营者备案登记办法》《出入境检验检疫报检企业管理办法》办理出口业务资质。截至本补充法律意见书出具之日，发行人或其子公司已根据前述法律法规的要求相应取得《中华人民共和国海关报关单位注册登记证书》《对外贸易经营者备案登记表》及《出入境检验检疫报检企业备案表》。

1）医药中间体的境外销售

医药中间体不适用进口地药品注册管理部门关于药品注册和批准的监管规定，而是适用进口国家和地区关于入境化学品的监管规定。由于医药中间体的质量直接影响到最终药品的质量，各原料药及制剂生产厂商均会制订严格的医药中

间体采购标准，一般都设有供应商产品质量评测、认证体系，只有在经过严格的审查及现场检查后，才会将供应商列入合格供应商名单。

据此，报告期内，发行人在中国境外开展医药中间体销售业务无需取得特定国家或地区的资质和许可。

2）原料药的境外销售

对于原料药而言，全球医药市场按照药品文件注册要求的不同，大体可分为规范市场和非规范市场。通常，规范市场是指具有较完备的法律法规、运作机制规范成熟的市场，如美国、欧洲、日本、中国等；非规范市场是指一些欠发达的国家或地区，其产业政策不完善，市场运作不规范，如非洲、南美等。规范市场采购原料药时，要求采购企业和进口国药政部门对供应商进行严格的审查，同时供应商要制作详细、完备的产品规范说明文件，程序繁杂；而非规范市场采购原料药时，对供应商的要求比规范市场低。

就规范市场而言，报告期内，由于相关产品原研厂商的授权专利未全部到期，发行人未向欧盟、美国等规范市场进行原料药销售。就非规范市场而言，报告期内，发行人存在少量向包括孟加拉国、伊朗在内的非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药，报告期各期的销售金额分别为 123.69 万元、279.93 万元、45.31 万元和 0 万元。鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。

基于上述，发行人已取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对印度市场原料药中间体生产销售管理制度进行了补充披露，并披露了发行人取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可情况。

（六） 发行人已建、在建、拟建项目是否属于高耗能高排放项目，是否需履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况，是否存在被关停的情况或被关停风险

1、发行人已建、在建、拟建项目不属于高耗能高排放项目

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，泓博医药主要提供新药研发服务。根据国家统计局《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司从事的业务属于“M 科学研究和技术服务业”中的“7340 医学研究和试验发展”行业。

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人子公司开原泓博主要经营原料药中间体的研发、生产与销售业务，主要商业化产品包括替格瑞洛、帕拉米韦、维帕他韦系列中间体等。根据国家统计局《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017），公司从事的业务属于“C 制造业”中的“2710 化学药品原料药制造”行业。参照原《上市公司环保核查行业分类管理名录》，开原泓博从事的业务属于“制药”行业中的“化学药品制造（含中间体）”行业。根据开原泓博的所持有的《排污许可证》所界定的行业类别，环保主管部门将开原泓博所属行业类别界定为“化学药品原料药制造”行业。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人已建、在建、拟建项目情况如下：

序号	建设主体	项目名称	建设地点
已建项目			
1	泓博医药	新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 2 楼
2		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼
3		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼 1 楼
4		上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路 2#2 楼实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 2 号楼 2 楼
5		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验扩建项目	上海市浦东新区仁庆路 509 号 7 号楼
6	开原泓博	开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号
7		泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号（西厂区）
8		泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号
9		泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造	

序号	建设主体	项目名称	建设地点
		项目	
10		泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目	
11		PLV 和 BALI-04 中试反应项目	
12		替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目	
在建、拟建项目			
13	泓博医药	临床前新药研发基地建设项目	上海市浦东新区庆达路 315 号 23 幢
14	开原泓博	年产 134 吨高端原料药及其中间体项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号

根据国家发改委于 2007 年 7 月 25 日发布的《全国清理高耗能、高排放行业专项大检查包括六项主要内容》《国务院关于进一步加强淘汰落后产能工作的通知》（国发[2010]7 号）、国家发改委和工业和信息化部发布的《关于进一步加强高耗能高排放和产能过剩行业固定资产投资项目管理坚决制止违规建设行为的通知》（发改产业[2010]1635 号）等相关规范性文件的规定，国家发改委、工业和信息化部等主管部门要求开展清理的“高耗能高排放”行业主要包括电解铝、铁合金、钢铁、电石、烧碱、水泥、黄磷、锌冶炼等范围。发行人已建、在建、拟建项目不属于主管部门要求开展清理的“高耗能高排放”行业的建设项目。

根据原环境保护部于 2018 年 1 月 12 日发布《环境保护综合名录》（2017 年版），依据国务院印发的《“十三五”生态环境保护规划》（国发[2016]65 号）关于“修订完善环境保护综合名录，推动淘汰高污染、高环境风险的工艺、设备与产品”的有关要求，原环境保护部拟定了“高污染、高环境风险”产品名录（2017 年版）。发行人已建、在建、拟建项目所涉及的主要产品均未被列入“高污染、高环境风险”产品名录。

根据国务院于 2018 年 6 月 27 日发布的《打赢蓝天保卫战三年行动计划》的要求，“加大秋冬季工业企业生产调控力度，各地针对钢铁、建材、焦化、铸造、有色、化工等高排放行业，制定错峰生产方案，实施差别化管理”。根据工业和信息化部于 2018 年 7 月 23 日发布的《坚决打好工业和通信业污染防治攻坚战三年行动计划》的规定，“各地针对钢铁、建材、焦化、铸造、电解铝、化工等高排放行业，科学制定错峰生产方案，实施差别化管理，并将错峰生产方案细化到企业生产线、工序和设备”。根据国家发展改革委办公厅 2020 年 2 月下发

的《关于明确阶段性降低用电成本政策落实相关事项的函》，“经商国家统计局，按照国民经济行业分类、国民经济和社会发展统计公报的行业分类，高耗能行业范围为：石油、煤炭及其他燃料加工业，化学原料和化学制品制造业，非金属矿物制品业，黑色金属冶炼和压延加工业，有色金属冶炼和压延加工业，电力、热力生产和供应业。”泓博医药属于《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017）项下“7340 医学研究和试验发展”行业，开原泓博属于《国民经济行业分类》（GB/T4754-2017）项下“2710 化学药品原料药制造”行业，均不属于《打赢蓝天保卫战三年行动计划》《坚决打好工业和通信业污染防治攻坚战三年行动计划》《关于明确阶段性降低用电成本政策落实相关事项的函》界定的“高排放”或“高耗能”行业，其已建、在建、拟建项目不属于高排放、高耗能行业的建设项目。

根据生态环境部办公厅于 2021 年 4 月 15 日发布的《关于加强高耗能、高排放项目生态环境源头防控的指导意见（征求意见稿）》，坚决遏制高耗能、高排放（以下简称“两高”）项目盲目发展，加强“两高”项目生态环境源头预防，推动行业绿色转型，重点关注火电、石化、化工、钢铁、建材、有色冶炼等 6 大行业的项目。发行人已建、在建、拟建项目未落入上述需要遏制发展、从生态环境源头预防的“两高”项目。

发行人主营业务为药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人的主营业务不属于《产业结构调整指导目录（2019 年本）》所列的限制类或淘汰类行业，符合国家产业政策和有关生态环境保护相关法律、行政法规的规定。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不属于高耗能高排放项目。

基于上述，发行人已建、在建、拟建项目不属于高耗能高排放项目。

2、发行人已建、在建、拟建项目履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
已建项目						

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
1	泓博医药	新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区瑞庆路528号9幢甲号2楼	《外商投资项目备案意见表》（沪张江园区管外备[2014]35号）	《关于新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2015]61号）	《关于新型抗肿瘤及常见疾病药物研发实验室项目验收的审批意见》（沪浦环保许评[2015]2522号）
2		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目	上海市浦东新区仁庆路509号2号楼	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420165E2202001，国家代码：2016-310000-73-03-000405）	《关于新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2016]1196号）	《关于新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室项目验收的审批意见》（沪浦环保许评[2016]3059号）
3		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路509号2号楼1层	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420175E2202002，国家代码：2017-310000-73-03-009754）	《关于上海泓博智源医药股份有限公司新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实验室扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2017]1600号）	自主验收
4		上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路2#2楼实验室扩建项目	上海市浦东新区仁庆路509号2号楼2层	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420185E2202001，国家代码：2018-310000-73-03-001846）	《关于上海泓博智源医药股份有限公司仁庆路2#2楼实验室扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2018]284号）	自主验收
5		新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾病药物研发实	上海市浦东新区仁庆路509号7号楼	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107	《关于上海泓博智源医药股份有限公司新型抗肿瘤、抗感染药物及常见疾	自主验收

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
		验扩建项目		420195E2202001，国家代码：2019-310000-73-03-004749）	病药物研发实验扩建项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2019]483 号）	
6	开原泓博	开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目[注]	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号	《辽宁省铁岭市企业投资项目备案确认书》（开原市（发）备[2010]25 号）	《关于<开原亨泰制药股份有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境影响报告书>的批复》（铁市环审函[2012]3 号）	《关于开原亨泰制药有限公司奥拉西坦及左乙拉西坦项目环境保护验收意见》(铁市环验函[2015]15 号）
7		泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号（西厂区）	不适用[注 1]	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目环境影响报告表>的审批意见》（开环审[2018]12 号）	《关于泓博智源（开原）药业有限公司西厂区建设项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收的意见》（开环验字[2019]8 号）
8		泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目	辽宁省开原市开原工业区北环路 3 号	《关于<年产 210 吨高端原料药、中间体及创新药 CDMO 项目>项目备案证明》（铁开原发改备[2018]15 号）[注]	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目环境影响报告表>的审批意见》（开环审[2018]30 号）	《关于泓博智源（开原）药业有限公司污水站改造项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收的意见》（开环验字[2019]21 号）
9		泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目			《关于<泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目环境影响报告表>的审批意见》(开环审[2018]31 号）	《关于泓博智源（开原）药业有限公司锅炉改造项目固体废物污染防治设施竣工环境保护验收的意见》（开环验

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
						字[2019]22 号）
10		泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目		《关于<替格瑞洛及其中间体建设项目>项目备案证明》（铁开原经备[2017]2 号）	《关于<泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目环境影响报告书>的批复》（铁市环审函[2019]7 号）	自主验收； 《关于泓博智源（开原）药业有限公司替格瑞洛及其中间体建设项目（固废部分）环境保护验收意见》（铁岭市生态环境局）
11		PLV 和 BALI-04 中试反应项目		不适用[注 2]	不适用[注 3]	《关于开原亨泰制药有限公司 PLV 和 BALI 中试反应补充项目环境保护验收意见》
12		替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目				《关于开原亨泰制药有限公司替格瑞洛和帕拉米韦 5 中试反应补充项目环境保护验收意见》
在建、拟建项目						
1	泓博医药	临床前新药研发基地建设项目	上海市浦东新区庆达路 315 号 23 幢	《上海市外商投资项目备案证明》（上海代码：31011566939107420205E3101001，国家项目代码：2020-310115-73-03-009063）	《上海市浦东新区生态环境局关于临床前新药研发基地建设项目环境影响报告表的审批意见》（沪浦环保许评[2020]583 号）	尚未验收
2	开原泓博	年产 134 吨高端原料药及其中间体	辽宁省开原市开原工业区北	关于《年产 134 吨高端原料药及其中间体项目》	正在履行环境影响评价报批程序[注 4]	尚未验收

序号	建设主体	项目名称	建设地点	发改备案	环评批复	环评验收
		项目	环路 3 号	项目备案证明（开原工信备[2021]2 号）		

注 1：购买该块土地时已有地上建筑物，包括仓库、锅炉房、食堂、宿舍、门卫，后续建设不涉及固定资产投资。

注 2：根据《辽宁省企业投资项目备案暂行办法》第九条，企业在取得项目备案确认文件后，建设项目如发生重大变更，应当到出具项目备案确认文件的政府投资主管部门重新办理备案手续。有下列情形之一的，为项目建设发生重大变更：（一）建设地点发生变更；（二）主要建设内容发生变化；（三）项目总投资超过原备案数额 30%以上；（四）拟新征用地面积超过原备案数额 10%以上；（五）投资主体发生变化。鉴于开原泓博 PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目系在原有“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”基础上进行建设，原有建设地点、建设内容等未发生变化，不涉及依据《辽宁省企业投资项目备案暂行办法》需要重新办理备案的情形。

注 3：根据《中华人民共和国环境影响评价法》及《建设项目环境保护管理条例》的规定，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。根据开原泓博就开原泓博 PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目向铁岭市环境保护局提交的建设项目环境影响补充报告，该等中试反应项目系在开原泓博“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”原有建设内容、产品方案及生产规模、设备、原辅材料、生产工艺等均不发生变化的情形下增加中试反应，不属于《中华人民共和国环境影响评价法》及《建设项目环境保护管理条例》规定的建设项目重大变动，无需重新报批建设项目环境影响评价文件。铁岭市环境保护局已于 2018 年 1 月 26 日和 2018 年 4 月 25 日分别出具《关于开原亨泰制药有限公司 PLV 和 BALI 中试反应补充项目环境保护验收意见》和《关于开原亨泰制药有限公司替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应补充项目环境保护验收意见》，同意开原泓博在“奥拉西坦及左乙拉西坦项目”基础上增加中试反应项目。

注 4：为更好地评估和论证建设项目产品产量变化对环境的影响，确保开原泓博的可持续发展，开原泓博于 2021 年 5 月委托辽宁早大华境环境科技有限公司编制了《泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告》（以下简称“《环境影响后评价报告》”）并进行了环评公示。根据铁岭市生态环境局 2021 年 6 月 24 日出具的《关于<泓博智源（开原）药业有限公司环境影响后评价报告>的备案情况说明》，开原泓博报送的《环境影响后评价报告》符合《中华人民共和国环境影响评价法》的相关要求，开原泓博在认真落实《环境影响后评价报告》提出的环境影响保护措施后，在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险。

综上所述，除本次发行上市的募投项目“临床前新药研发基地建设项目”正在建设过程中，尚未完成环保竣工验收，“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”处在环境影响评价阶段外，发行人及子公司的已建项目均已履行了固定资产投资项目审批、核准或备案和环评手续。

3、发行人已建、在建、拟建项目是否存在被关停的情况或被关停风险

截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司已就上述已建项目履行了完备的审批、核准、备案、环评等程序，不存在因未履行审批、核准、备案、环评等程序而被关停的情况及被关停的风险。

根据铁岭市生态环境局 2021 年 5 月出具的《证明》，发行人子公司开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV 和 BALI-04 中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦 5 的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市的募投项目“临床前新药研发基地建设项目”尚在建设过程中，未完成环保竣工验收手续，“年产 134 吨高端原料药及其中间体项目”处在环境影响评价阶段。若发行人及其子公司的在建、拟建项目无法完成环境影响评价手续，未来可能被环保主管部门责令关停。

若发行人或其子公司严重违反建设项目环境保护或安全生产的要求，或发生重大环境保护或安全生产事故，将存在被关停的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对已建、在建、拟建项目的相关情况进行了补充披露，并补充披露了已建、在建项目可能被责令关停的风险。

（八） 开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险

根据公司提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，开原泓博产品产量是否超过环评批复产量的具体情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	实际生产产量（公斤/年）				
			2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年 1-6 月
1	奥拉西坦	80,000.00	——	——	——	——	——
2	左乙拉西坦	100,000.00	——	——	——	——	——
3	替格瑞洛原料药	3,500.00	229.18	219.91	335.30	500.46	——
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800.00	1,585.03	2,677.41	11,675.81	10,887.35	3,026.84
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800.00	2,246.34	3,680.67	14,533.91	26,479.06	8,168.43
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200.00	1,659.23	4,464.31	7,815.41	14,146.64	5,172.51
7	PLV	500.00	646.774	270.95	944.31	2.04	——
8	Bali-04	549.00	1,425.87	2,785.25	——	——	3,396.87
9	帕拉米韦 5	400.00	213.715	381.085	443.83	1,351.95	——

根据发行人的说明，开原泓博经环评批复的替格瑞洛原料药产量为 3,500 公斤/年。根据各期替格瑞洛原料药实际产量，报告期内，替格瑞洛原料药空闲批复产能分别为 3,280.09 公斤、3,164.70 公斤、2,999.54 公斤和 3,500.00 公斤，将上述剩余产能折算为可用于生产替格瑞洛中间体 TKB、TKG 和 TKMD 的产量并与相应中间体经单独环评批复的产量合计后，报告期内，替格瑞洛中间体 TKB、TKG 和 TKMD 经环评批复可生产产量如下：（1）中间体 TKB：10,657.73 公斤、10,557.20 公斤、10,413.31 公斤和 10,849.33 公斤；（2）中间体 TKG：14,342.50 公斤、14,217.88 公斤、14,039.50 公斤和 14,580.00 公斤；（3）中间体 TKMD：9,237.56 公斤、9,165.88 公斤、9,063.29 公斤和 9,374.17 公斤。

根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 29 日发布的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》（环办环评[2018]6 号）中《附件 2：制药建设项目重大变动清单（试行）》，医药中间体制造建设项目可参照制药建设项目执行，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续。

根据《中华人民共和国环境影响评价法》和《建设项目环境保护管理条例》，建设项目的环境影响评价文件经批准后，建设项目的性质、规模、地点、采用的生产工艺或者防治污染、防止生态破坏的措施发生重大变动的，建设单位应当重新报批建设项目的环境影响评价文件。建设单位未依法重新报批或者报请重新审核环境影响报告书、报告表，擅自开工建设的，由县级以上生态环境主管部门责令停止建设，根据违法情节和危害后果，处建设项目总投资额百分之一以上百分之五以下的罚款，并可以责令恢复原状；对建设单位直接负责的主管人员和其他直接责任人员，依法给予行政处分。

依据环办环评[2018]6 号，开原泓博 2019 年中试产品 PLV 已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况。因此，2020 年初开原泓博开始着手办理扩产环评申请工作，但受 2020 年上半年疫情影响，与主管机关沟通和汇报工作进度延迟。开原泓博于 2020 年 7 月与第三方辽宁早大华境环境科技有限公司签署合同，委托其编制环境影响评报告书，启动“年产 134 吨高端原料药及中间体建设项目”申请报批程序。

2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》（辽环综函[2020]506 号），要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批。经开原泓博向开原市政府汇报扩产环评存在的困难，2020 年 12 月，开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要（第 133 期），会议意见包括：原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批。未调整完规划和用地性质之前，项目不得开工建设。原则同意开原泓博扩建项目等建设项目的实施，上述项目的实施中，企业必须建设与技改和扩建配套的污水、废气等处理设施，各项污染物实现达标排放。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人所生产的替格瑞洛中间体及 PLV、Bali-04、帕拉米韦系列等中试产品由于工艺改进，其产量超过环境影响报告书批复的产量。开原泓博上述产量提升系利用其原有生产线技改实施，以产品结构调整、工艺改进等方式实现，不涉及新建生产项目的情况；项目生产过程中，开原泓博已同时配套建成了相关环境保护设施，排污指标未超标，不存在超标排放和造成环境污染事故等情况。

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博已聘请第三方就扩产环评事宜编制环境影响报告，正在履行环境影响评价报批程序，并已获开原市人民政府市长办公会会议纪要原则同意。但由于开原泓博所在产区尚未完成化工园区规划认定，截至本补充法律意见书出具之日，开原泓博扩产环评

申请尚未获得当地环保部门受理，后续环境影响评价手续的办理进程存在不确定性。发行人承诺，在相关环境影响评价手续办理完成前，将严格按照现有环评批复要求组织生产。如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到当地环保部门的批准，则替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能将受到环评批复产能限制，如市场需求持续增长，开原泓博将无法以自有产能满足市场需求，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

根据发行人聘请的第三方环评机构辽宁早大华境环境科技有限公司2021年1月出具的《泓博智源（开原）药业有限公司环境保护核查技术报告》，报告期内，开原泓博主要污染物废水、废气及噪声均能做到达标排放，开原泓博的主要环保设施完备且处于稳定运行状态，均做到了与主体生产设施同步正常运行。

根据铁岭市生态环境局2021年5月出具的《情况说明》，开原泓博上述部分产品产量超过环评批复产量事项不属于重大环境违法违规行为。

根据铁岭市生态环境局2021年5月出具的《证明》，确认开原泓博已建的奥拉西坦及左乙拉西坦生产线项目、替格瑞洛及其中间体建设项目、PLV和Bali-04中试反应项目、替格瑞洛和帕拉米韦5的中试反应项目均已取得环评、验收等环保手续，已建项目不再需要履行审批、核准、备案、环评等程序，不属于高耗能高排放项目，不存在被生态环境主管部门关停的情况或被关停的风险；开原泓博总设计年产能为210.8吨，2020年实际生产总量为53.365吨，经产排污技术论证，企业总产量、排放浓度及排放量均满足环评及批复要求，不存在被生态环境主管部门处罚的风险；开原泓博生产经营符合国家和地方生态环境保护政策，符合生态环境主管部门的要求。

综上所述，鉴于开原泓博2019年中试产品PLV已达到重新报批环评手续标准，且预期后续年度替格瑞洛中间体也将存在实际产量超过环评批复产量的情况，开原泓博于2020年及时启动了扩产环评申请工作，并取得开原市政府原则同意。但是，受疫情影响和辽宁省化工行业环保新政实施，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程仍存在不确定性。在环保手续办理完成前，开原泓博将严格按照现有环评批复要求组织生产。开原泓博存在产能无法满足市场需求增长的经营风险。

鉴于开原泓博产量提升系利用其原有生产线技改实施，以产品结构调整、工艺改进等方式实现，不涉及新建生产项目的情况。开原泓博总产量、排放浓度

及排放量均满足环评及批复要求。开原泓博上述部分产品产量超过环评批复产量事项不属于重大环境违法违规行为，不存在被生态环境主管部门处罚的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对子公司开原泓博超批复产量生产风险的相关情况进行了补充披露。

（十一） 发行人客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属是否存在关联关系，是否存在代垫费用或利益输送情形

经本所经办律师核查，发行人股东 WEALTHVALUE 的实际控制人为 CHAN Adriel Wenbwo，CHAN Adriel Wenbwo 间接持有 WEALTHVALUE 100%股权。发行人 2020 年度的前五大客户之一的 VivaStar Biosciences Limited 的重要控制人为陈谭庆芬。经本所经办律师公开检索，发行人股东 WEALTHVALUE 的实际控制人 CHAN Adriel Wenbwo 系发行人 2020 年度的前五大客户之一的 VivaStar Biosciences Limited 的重要控制人陈谭庆芬的祖母，两人存在近亲属关系。

经本所经办律师核查，VivaStar Biosciences Limited 原为晨兴集团（Morninigside Group）投资设立的医药研发企业，从事抗肿瘤等药物的研发。公司间接股东 HONGJIAN ZHANG 任职于晨兴集团，通过 PlutusSpring LLC 持有 VivaStar Biosciences Inc.22.22%股份，VivaStar Biosciences Inc.持有 Viva Star Biosciences Limited100%股份，HONGJIAN ZHANG 目前担任 VivaStar Biosciences Inc.的董事。此外，VivaStar Biosciences Limited 系发行人 2020 年度的前五大客户之一。

根据发行人提供的资料、书面说明并经本所律师通过公开渠道、实地走访、视频访谈等方式的核查，除上述情形外，发行人报告期各期主要客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属不存在关联关系，不存在代垫费用或利益输送情形。

五、 《第一轮审核问询函》问题 10：关于员工

申报材料显示：

（1）截至 2017 年 12 月 31 日、2018 年 12 月 31 日、2019 年 12 月 31 日及 2020 年 9 月 30 日，公司及其子公司合计在册员工人数分别为 337 人、374 人、487 人和 590 人；

（2）公司核心技术人员分别为 PING CHEN、董学军、ZHEN-WEI CAI、李海峰。

请发行人：

（1）分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况；

（2）补充披露与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况；

（3）结合公司核心技术人员的任职经历、原任职公司签署的劳动合同、竞业禁止协议情况，补充披露发行人及其子公司、核心技术人员是否存在与他方关于商业秘密等相关纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司行政及管理人员和销售人员服务于公司全部业务，生产人员及辅助人员均从事原料药中间体商业化生产业务；截至 2021 年 6 月 30 日，发行人从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况如下：

专业类别	从事业务	2021.6.30	
		员工人数	占员工总数比例
行政及管理人员	行政与管理	85	12.30%
生产人员及辅助人员	商业化生产	173	25.04%
研发与技术人员	药物发现	323	46.74%
	工艺研究与开发	82	11.87%

专业类别	从事业务	2021.6.30	
		员工人数	占员工总数比例
	商业化生产	20	2.89%
销售人员	销售	8	1.16%
合计		691	100.00%

（二） 补充披露与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查凯莱英、药石科技、康龙化成、美迪西的年度报告，截至 2020 年 12 月 31 日，公司与同行业可比公司的员工结构情况如下：

专业类别	凯莱英		药石科技		康龙化成		美迪西		平均比例	泓博医药	
	人数	比例	人数	比例	人数	比例	人数	比例		人数	比例
行政及管理人员	638	11.65%	136	17.82%	1,081	9.82%	178	10.84%	12.53%	83	13.43%
生产人员及辅助人员	2,173	39.68%	403	52.82%	212	1.93%	-	-	23.61%	182	29.45%
研发与技术人员	2,607	47.60%	194	25.43%	9,615	87.31%	1372	83.56%	60.98%	344	55.66%
销售人员	59	1.08%	30	3.93%	104	0.94%	92	5.60%	2.89%	9	1.46%
合计	**5,477**	**100%**	**763**	**100%**	**11,012**	**100%**	**1,642**	**100%**	**100%**	**618**	**100%**

注：同行业可比公司未披露截至 2021 年 6 月 30 日员工情况。

根据发行人的说明，公司各职能员工占比均处于行业居中水平，与可比公司不存在显著差异。公司生产人员占比高于行业平均，研发人员占比低于行业平均，主要系子公司开原泓博从事商业化生产业务，生产人员较多。同行业可比公司中，美迪西主要从事临床前 CRO 业务，无生产人员，康龙化成 CMC（小分子 CDMO）中原料药和制剂工艺开发生产批量较小，因此生产人员占比较小，导致

同行业生产人员占比较低，研发人员占比较高。公司销售人员占比低于行业平均，主要系公司客户相对集中，且主要客户未发生重大变动，所需销售人员较少。

六、 《第一轮审核问询函》问题 12：关于生产设备、土地和房产

申报材料显示：

（1）发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权。子公司开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权；

（2）发行人未就其租赁的上海市浦东新区合庆工业区仁庆路 509 号 7 号楼一层及二层、上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢办理租赁备案。

请发行人补充披露：

（1）被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵押权实现的情形等情况， 抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险；

（2）相关租赁房产未办理备案的背景和原因，是否存在被处罚风险，是否有解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵押权实现的情形等情况，抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的主要财产所有权或使用权受限情况如下：

序号	抵押人	抵押权人	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物	被抵押土地/房产面积（m2）	在经营中的作用
1	发行人	中国银行股份有限	2019.12.26 -2025.12.26	1,000.00	全数字化核磁共振谱仪、液相色谱	/	药物发现的检测分

序号	抵押人	抵押权人	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物	被抵押土地/房产面积（m2）	在经营中的作用
		公司上海市南汇支行			串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备		析
2	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	2021.5.17-2022.5.16	1,000.00	辽（2018）开原市不动产权第 0004424 号	2,651.34	合成车间
					辽（2018）开原市不动产权第 0004425 号	102.70	变电所
					辽（2018）开原市不动产权第 0004426 号	2,711.76	办公楼
					辽（2018）开原市不动产权第 0004427 号	31.46	守卫室
					辽（2018）开原市不动产权第 0004428 号	1,138.27	综合仓库
					辽（2018）开原市不动产权第 0004429 号	766.49	动力站

为担保发行人自 2019 年 12 月 26 日至 2025 年 12 月 26 日期间与中国银行股份有限公司上海市南汇支行发生的最高额 1,000 万元债权，发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给中国银行股份有限公司上海市南汇支行，相关设备均正常使用中。截至本补充法律意见书出具之日，发行人已分别于 2021 年 1 月 11 日、2021 年 4 月 12 日将前述借款项下的主债权清偿完毕。

为担保开原泓博自 2021 年 5 月 17 日至 2022 年 5 月 16 日期间与葫芦岛银行股份有限公司金融街支行发生的最高额 1,000 万元债权，开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权（对应不动产权证书编号：辽（2018）开原市不动产权第 0004429 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004428

号、辽（2018）开原市不动产权第 0004427 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004426 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004425 号、辽（2018）开原市不动产权第 0004424 号）抵押给葫芦岛银行股份有限公司金融街支行。上述借款合同金额相对较小，发行人具备偿还能力。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）以及发行人的说明，截至 2021 年 6 月 30 日，发行人流动货币资金为 73,204,512.62 元，经营活动产生的现金流量净额为 20,951,398.48 元，短期借款金额为 12,286,933.37 元，具有较强的偿债能力。

基于上述，发行人不存在抵押权被行使的风险。

七、 《第一轮审核问询函》问题 13：关于税收优惠和政府补助

申报材料显示：

（1）发行人持有《技术先进型服务企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税；

（2）发行人及其子公司开原泓博持有《高新技术企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税，发行人《高新技术企业证书》已届有效期；

（3）报告期内，公司其他收益分别为 96.35 万元、381.23 万元、246.57 万元和 218.01 万元，主要为与日常活动相关的政府补助。

请发行人补充披露：

（1）通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖；

（2）相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖

1、发行人已于 2020 年 11 月 18 日取得复审后的《高新技术企业证书》

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人已于 2020 年 11 月 18 日通过高新技术企业复审，并取得了上海市科学技术委员会、上海市财政局、国家税务总局上海市税务局核发的《高新技术企业证书》（证书编号：GR202031005654），有效期三年。公司 2021 年度至 2023 年度享受按 15%缴纳企业所得税。

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，经对照《高新技术企业认定管理办法》及《高新技术企业认定管理工作指引》相关认定条件，泓博医药、开原泓博符合高新技术企业认定条件，具体情况如下：

序号	认定条件	泓博医药	开原泓博	是否符合
1	企业申请认定时须注册成立一年以上	成立于 2007 年	成立于 2008 年	符合
2	企业通过自主研发、受让、受赠、并购等方式，获得对其主要产品（服务）在技术上发挥核心支持作用的知识产权的所有权	2020 年末，已获得 20 项国内外专利授权[注 1]	2020 年末，已获得 3 项国内专利授权[注 1]	符合
3	对企业主要产品（服务）发挥核心支持作用的技术属于《国家重点支持的高新技术领域》规定的范围	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“1.创新药物技术”	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“2.手性药物创制技术”	符合
4	企业从事研发和相关技术创新活动的科技人员占企业当年职工总数的比例不低于 10%	2020 年末，职工总数为 381 人，从事相关活动人员共 325 人，超过 10%	2020 年末，职工总数为 236 人，从事相关活动人员共 39 人，超过 10%[注 2]	符合

序号	认定条件	泓博医药	开原泓博	是否符合
5	企业近三个会计年度（实际经营期不满三年的按实际经营时间计算，下同）的研究开发费用总额占同期销售收入总额的比例符合如下要求： 1.最近一年销售收入小于 5,000 万元（含）的企业，比例不低于 5%； 2.最近一年销售收入在 5,000 万元至 2 亿元（含）的企业，比例不低于 4%； 3.最近一年销售收入在 2 亿元以上的企业，比例不低于 3%。 其中，企业在中国境内发生的研究开发费用总额占全部研究开发费用总额的比例不低于 60%	2020 年度销售收入为 1.65 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	2020 年度销售收入为 1.18 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	符合
6	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	符合
7	企业创新能力评价应达到相应要求	具有较强的科技成果转化能力，企业创新能力符合相应要求[注 3]		符合
8	企业申请认定前一年内未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为	未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为		符合

注 1：泓博医药共获 20 项国内外专利授权，其中包含 2 项与开原泓博共有专利；开原泓博共获 3 项国内专利授权，未包含与泓博医药共有专利

注 2：开原泓博从事研发和相关技术创新活动的科技人员包括研发与技术人员，以及质量控制人员。质量控制人员亦参与产品的生产工艺流程的技术创新工作。

注 3：根据上海致群会计师事务所出具的沪致专审字（2020）第 GX000257 号《专项审计报告》，2017 年至 2019 年度发生的高新技术项目研发费用占销售（服务）收入总额超过 4%。

综上，泓博医药和开原泓博满足高新技术企业认定的相关条件，且预计具有一定可持续性。公司及子公司在继续保持满足各项高新技术企业认定条件的情况下，再次申请认定为高新技术企业不存在实质性障碍，公司享受的企业所得税优惠税率具有可持续性。

2、发行人及其子公司对税收优惠不存在重大依赖

依据《关于将技术先进型服务企业所得税政策推广至全国实施的通知》（财税[2017]79 号）、《中华人民共和国企业所得税法》及《中华人民共和国企业所得税法实施条例》，公司及子公司开原泓博享受按 15%缴纳企业所得税。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的确认，报告期内，公司税收优惠占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
所得税税收优惠金额	46.14	547.26	316.63	146.41
利润总额	2,673.98	5,521.55	5,202.26	1,141.31
所得税税收优惠金额/利润总额	1.73%	9.91%	6.09%	12.83%

经本所经办律师核查，报告期内公司税收优惠金额较小，占比较低，对经营成果影响较小，公司对税收优惠不存在重大依赖。

（二） 相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第 ZA15484 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人及其子公司计入其他收益的政府补助明细如下：

单位：万元

项目	政策依据	2021 年 1-6 月	2020 年度	2019 年度	2018 年度	与资产相关/与收益相关
上海市服务外包专项资金	2017 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报通知、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知、2019 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报指南、关于拨付 2020 年度国家服务外包业务发展资金以及市服务贸易发展专项资金的通知	-	54.66	11.84	10.12	与收益相关
出口贴息	上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2017 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商规[2017]2 号）、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商服贸[2018]240 号）、2019 年度上	-	29.98	107.30	67.08	与收益相关

项目	政策依据	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度	与资产相关/与收益相关
	海市技术出口业务资金申报指南					
上海市科技创新券	上海市科委关于试点开展上海市科技创新券工作的通知（沪科[2015]105号）	-	-	8.22	15.22	与收益相关
专利资助费	《上海市企事业专利工作试点示范单位认定和管理办法（试行）》（沪知局[2012]133号）	-	-	0.25	52.79	与收益相关
出口信用保险保费支持资金	《辽宁省出口信用保险扶持发展资金管理办法》	-	-	7.80	16.36	与收益相关
科技奖励经费	吴江经济技术开发区2016年科技奖励经费	-	-	-	-	与收益相关
上海市科技小巨人工程	上海市科学技术委员会、上海市经济和信息化委员会《关于印发<上海市科技小巨人工程实施办法>的通知》（沪科合[2015]8号）	-	-	-	200.00	与收益相关
稳岗补贴	上海市失业保险稳岗返还申请审核表	-	8.55	6.02	4.64	与收益相关
张江高科技园区科技专项资金配套	上海市张江高科技园区管理委员会关于印发《上海市张江高科技园区科技专项配套与奖励办法》的通知	-	-	-	15.00	与收益相关
贷款保费补贴	《关于开展2018-2019年度科技金融保费补贴工作的通知》	-	-	5.26	-	与收益相关
外经贸发展专项资金	上海市商务委员会《关于做好上海市2018年度外经贸发展专项资金（中小企业国际市场开拓资金）申报工作的通知》（沪商财[2018]203号）	-	-	1.04	-	与收益相关
关于协助办理全省R&D经费增量奖励后补助资金	辽宁省企业R&D经费投入后补助实施细则（辽科发[2019]32号）	-	-	24.00	-	与收益相关
关于拨付省全面开放专项资金	铁岭市财政局《关于清算2018年省全面开放专项资金（货物贸易奖励）的通知》（铁市财预指字[2019]123号）	-	35.38	36.00	-	与收益相关
开原市财政局平台建设及人	2018年度《铁岭市推进人才集聚的若干政策措施（试行）》	-	-	20.00	-	与收益相关

项目	政策依据	2021年1-6月	2020年度	2019年度	2018年度	与资产相关/与收益相关
才项目奖励						
工业奖补资金	铁岭市人力资源事务服务中心-工业奖补资金	-	149.13	-	-	与收益相关
培训补贴	人力资源社会保障部、财政部《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》、人力资源社会保障部办公厅《关于大力开展以工代训工作的通知》	0.33	0.12	-	-	与收益相关
复工复产补贴	浦东新区人力资源和社会保障局、浦东新区财政局关于印发《浦东新区关于支持企业复工复产扩大就业的若干措施》的通知	1.60	3.30	-	-	与收益相关
辽宁省企业研发投入后补助资金	辽宁省科学技术厅《关于2020年拟下达辽宁省企业研发投入后补助资金的公示》	-	20.00	-	-	与收益相关
公益性岗位就业服务中心代训补贴	铁岭市人力资源和社会保障局、铁岭市财政局《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》（铁市人社发[2020]74号）	-	17.64	-	-	与收益相关
一次性吸纳就业补贴	上海市人力资源和社会保障局、上海市教育委员会、上海市财政局《关于进一步做好本市稳就业工作有关事项的通知》（沪人社规[2020]15号）	0.60	-	-	-	与收益相关
专利补贴	上海市知识产权局《关于认定2018年上海市企事业专利工作试点示范单位的通知》（沪知局[2018]91号）	12.00	-	-	-	与收益相关
合计		**14.53**	**318.75**	**227.73**	**381.21**	-

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA15484号）及发行人的确认，报告期内，公司及子公司享受的政府补助均具备明确的法律或政策依据，相关政府补助合法合规。根据发行人的说明，公司获得的上述各项政府补助主要系各级政府对公司产业、稳岗、纳税、研发等政策的落实，由于相关政策不固定及相关补贴需要公司满足特定条件等原因，公司能否持续获得的补贴存在不确定性。

根据《审计报告》（信会师报字[2021]第ZA15484号）及发行人的确认，报告期内，公司计入其他收益的政府补助金额占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
政府补助金额	14.53	318.75	227.73	381.21
利润总额	2,673.98	5,521.55	5,202.26	1,141.31
政府补助金额/利润总额	0.54%	5.77%	4.38%	33.40%

经本所经办律师核查，报告期内，发行人的利润主要来源于发行人正常的生产经营活动。发行人享受的政府补助金额占同期利润总额的比例分别为33.40%、4.38%、5.77%和 0.54%，随着公司利润规模增大，占比整体呈下降趋势。因此，发行人对上述政府补助不存在较大依赖。

第四部分 《第二轮审核问询函》问题回复更新事项

八、 《第二轮审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司海外销售占主营业务的比重分别为 79.82%、81.28%和 78.53%，主要销售地区包括印度及美国；

（2）公司协助海外生物制药公司开发了 20 个临床候选药，报告期内为国内外客户提供了约 100 个创新药工艺研究与开发项目；

（3）公司药物研发实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目；

（4）全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%；中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%。

根据公开信息，2021 年 7 月 2 日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）。

请发行人：

（1）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

（2）补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

（3）补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

（4）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

（5）结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

（6）在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

（7）补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（一）以表格方式列示协助客户开发的20个临床候选药和提供工艺研究开发服务的100个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

1、协助客户开发临床候选药情况

根据发行人的说明，“临床候选药”是指新药通过药物发现形成满足基本生物活性的最优化合物后，经过工艺研究与开发以及人体外或动物体内安全、有效性评价后，形成的满足临床试验申报条件和标准的候选药物。

根据发行人的说明，截至2021年6月末，公司协助客户开发的20个临床候选药情况如下：

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
1	Hydra Biosciences, Inc.	疼痛	PR-HX	first in class [注2]	2013年-2017年	完成临床I期试验	同靶点未有批准的药物
2	Spero Therapeutics, Inc. [注3]	细菌感染	PR-SPR	first in class	2015年-2018年	完成临床I期试验	同靶点未有批准的药物
3	Zafgen, Inc.	超重和肥胖	PR-ZGN-1	first in class	2014年-2019年	完成临床II期试验	同靶点未有批准的药物

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
4	Zafgen, Inc.	普拉德-威利综合征	PR-ZGN-2	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
5	Zafgen, Inc.	糖尿病和肥胖	PR-ZGN-3	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	镰状细胞性贫血	PR-AG-5	first in class	2017 年-2020 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
7	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-2	first in class	2012 年-2020 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
8	Agios Pharmaceuticals, Inc.	急性髓系白血病	Ivosidenib/ PR-AG-1	first in class	2011 年-2018 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
9	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-3	first in class	2015 年-2021 年	申报 IND	同靶点未有批准的药物
10	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-4	first in class	2016 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
11	Agios Pharmaceuticals, Inc.	丙酮酸激酶缺乏症	Mitapivat / PR-AG-7	first in class	2017 年-2018 年	申报 NDA	同靶点未有批准的药物
12	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-6	first in class	2017 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
13	Anacor Pharmaceuticals, Inc.	特异反应性皮炎	Crisaborole/ PR-ANA	first in class	2008 年-2009 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
14	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-1	first in class	2014 年-2018 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
15	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-2	first in class	2014 年-2016 年	临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
16	上海赞荣医药科技有限公司	肿瘤	PR-ZN	非 first in class	2018 年-2019 年	临床 I 期试验	来那替尼（Neratinib）
17	德琪（浙江）医药科技有限公司	肿瘤	PR-ATG	未披露	2019 年-现在	临床前研究	-
18	Viva Star Biosciences Limited	纤维化	PR-VS	未披露	2018 年-现在	申报 IND	-
19	Nuvalent, Inc.	肿瘤	PR-NVL	非 first in class	2018 年-现在	临床前研究	劳拉替尼（Lorlatinib）

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
20	Perfuse Therapeutics, Inc	眼部疾病	PR-PER	非 first in class	2019 年-2021 年	IND 申报	艾多南坦（Edonentan）

注 1：上述化合物代码是公司对该化合物的内部代码编号，并非客户对其化合物的代码；

注 2：First in class 即同类首创。被授予 First-in-class 的药物是指使用全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物。它是一种彻底创新的方法，第一个能够治疗该疾病的药物；[1]

注 3：Spero Therapeutics, Inc.曾用名为 Spero Opco Inc.

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司协助客户完成的 20 个临床候选药大多数为全新作用机制的全球性创新药。由于创新性强，难度高，因此对于 CRO 专业服务能力也有较高的要求。

2、新药工艺研究与开发业务项目情况

根据发行人的说明，公司新药工艺研究与开发主要涉及药物发现阶段形成候选化合物后的合成工艺路线的开发和优化、定制合成、定制放大等。其中工艺路线研究、开发及优化等多采用 FTE 模式，周期通常在 3 个月至 1 年，工艺定制合成、放大等多采用 FFS 模式，周期通常在 1 个月至 6 个月。具体项目的服务周期除与服务内容相关外，还与难易程度、客户要求相关。

根据发行人的说明，由于客户需要通过大量的筛选来形成最优的工艺路线，因此客户一个药物或者适应症可能对应多个工艺研发项目，同时一个工艺研发项目的成果也可能会应用到客户的多个药物。此外，报告期内，大部分项目通常仅涉及新药的一个关键中间体的研究开发或合成，因此公司无法获知该中间体片段用于何种新药以及该新药的适应症等信息。同时，客户出于知识产权和商业秘密保护的缘故，通常不会告知该项目对应的新药情况，公开渠道也无法查询到该等信息。

根据发行人的说明，2018 年至 2021 年 6 月末，公司新药工艺研究与开发项目情况如下：

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	3	阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	工艺定制合成、工艺放大

[1] Lanthier et al. 2013; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2015b

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
2	Acerand Therapeutics Internatonal(Hong Kong)Limited	1	未知	工艺路线优化、定制合成
3	Appicine Therapeutics (HK) Limited	1	未知	工艺路线研究
4	Agios Pharmaceuticals, Inc./ LES LABORATOIRES SERVIER 注	27	肿瘤等	工艺路线优化、定制合成、工艺放大
5	BeiGene, Ltd.	8	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
6	Caraway Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
7	Chemdiscover LLC	1	未知	工艺定制合成
8	Eli Lilly And Company	1	未知	工艺定制合成
9	Foghorn Therapeutics, Inc.	2	未知	工艺路线研究
10	FULCRUM THERAPEUTICS, INC.	2	未知	工艺定制合成
11	Goldfinch Biopharma, Inc.	1	未知	工艺定制合成
12	High Hope Pharm Co., Limited	11	糖尿病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
13	Hydra Biosciences, Inc.	1	疼痛、炎症等	工艺定制合成
14	Kezar Life Sciences, Inc.	1	未知	工艺路线研究
15	Nuvalent, Inc.	15	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
16	Perfuse Therapeutics, Inc.	11	眼部疾病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
17	Plexxikon, Inc.	1	未知	工艺路线研究
18	Prevail Therapeutics, Inc.	2	未知	工艺定制合成
19	Viva Star Biosciences Limited	5	纤维化等	工艺路线研究、定制合成
20	Zafgen, Inc.	5	普拉德-威利综合征、超重和肥胖等	工艺路线研究、定制合成
21	Zion Pharma Limited	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
22	北京普祺医药科技有限公司	4	未知	工艺路线研究、定制合成
23	迪哲（江苏）医药有限公司	2	未知	工艺定制合成
24	上海赞荣医药科技有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
25	苏州赞荣医药科技有限公司	1	未知	工艺优化
26	苏州泽璟生物制药股份有限公司	1	未知	工艺优化和定制合成
27	愈磐生物科技（苏州）有限公	1	肿瘤等	工艺定制合成

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
	司			
28	百济神州（苏州）生物科技有限公司	2	未知	工艺定制合成
合计		118	—	

注：Servier 于 2021 年 4 月 1 日完成收购 Agios Pharmaceuticals Inc.的肿瘤业务。其中 LES LABORATOIRES SERVIER 作为 Servier 集团的下属公司，承接了部分原 Agios Pharmaceuticals Inc.的业务。

根据发行人的说明，报告期内，公司为众多新药研发企业提供工艺研究与开发服务，积累了大量新药工艺研究、工艺优化以及工艺合成的经验，协助客户完成从实验室研究到临床候选药的跨越，为最终形成临床候选药并申报临床奠定基础。

经本所经办律师核查，发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。

（四） 补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，2018 年至 2021 年上半年，公司药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产业务重叠客户情况如下：

单位：万元

序号	客户名称	2021年1-6月			2020年度			2019年度			2018年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	-	-	-	77.12	76.92	-	268.71	-	-	244.20	-	-
2	Acerand Therapeutics Internatonal(Hong Kong)Limited	597.43	39.40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Agios Pharmaceuticals, Inc.	801.78	374.96	-	2,844.02	746.58	-	2,842.98	968.05	-	2,615.39	1,303.56	-
4	Caraway Therapeutics,Inc.	882.43	-	-	1,139.93	-	-	792.75	-	-	262.72	11.77	-
5	Nuvalent,Inc.	639.08	577.68	-	1,127.72	810.39	-	898.05		-	353.40	-	-
6	Viva Star Biosciences Limited	566.85	230.00	-	1,748.83	515.07	-	886.58	33.81	-	25.94	17.09	-
7	Goldfinch Biopharma,Inc.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.03	8.04	-
8	Zafgen,Inc.	-	-	-	-	-	-	17.93	197.11	-	410.43	529.04	-
9	Perfuse Therapeutics,Ins	-	7.56	-	18.25	238.33		93.17	31.39	-	-	-	-
10	Zion Pharma Limited	84.47	-	-	146.35	18.25		302.74	1,197.76	-	-	-	-
11	杭州阿诺生物	-	-	35.95	-	33.02	-	-	-	-	2.83	4.67	-

序号	客户名称	2021年1-6月			2020年度			2019年度			2018年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
	医药科技股份有限公司												
12	江苏先声药业有限公司	23.87	-	-	3.49	37.33	-	-	87.46	-	-	-	0.82
13	先声药业有限公司	-	-	-	3.77	4.72	-	-	-	-	-	-	-
14	愈磐生物科技（苏州）有限公司	-	-	-	113.21	3.87	-	-	310.36	-	-	-	-
15	迪哲（江苏）医药有限公司	-	-	-	-	-	-	25.05	11.32	-	1.47	59.64	-
16	上海赞荣医药科技有限公司	45.30	-	-	272.73	-	-	-	3.77	-	205.38	81.50	-
17	苏州赞荣医药科技有限公司	211.48	11.03	-	-	19.43	-	-	-	-	-	-	-
18	康化（上海）新药研发有限公司	-	-	-	0.61	-	-	3.30	-	-	1.23	0.42	-
19	ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED	-	-	27.24	-	-	9.85	-	-	143.93	-	5.27	50.14
20	Dr.Reddy's Laboratories Ltd	-	-	1.86	0.88	-	1,621.33	-	-	233.71	-	-	535.60
21	High Hope Pharm Co., Limited	-	29.57	-	-	-	292.26	-	214.08	-	-	146.70	-

序号	客户名称	2021年1-6月			2020年度			2019年度			2018年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
22	INTAS PHARMACEUTICALS LTD	-	-	68.55	-	-	1,179.14	-	2.04	589.65	-	-	15.19
23	Unichem Laboratories ltd	-	-	-	-	-	-	-	2.01	19.02	-	0.68	347.69
24	江苏柯菲平医药股份有限公司	-	-	-	1.70	-	-	-	3.30	0.09	-	1.42	-
25	杭州民生药物研究院有限公司	51.49	-	-	13.08	-	7.88	-	-	-	-		-
26	江苏恒瑞医药股份有限公司	-	-	-	-	-	10.41	-	-	12.04	-	9.91	-
27	温州海鹤药业有限公司	-	6.32	-	-	16.76	1.86	-	-	-	-	-	-
合计		**3,904.18**	**1,276.52**	**133.60**	**7,511.69**	**2,520.67**	**3,122.73**	**6,131.26**	**3,062.46**	**998.44**	**4,136.02**	**2,179.71**	**949.44**

注：上述重叠客户中，ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED、Dr.Reddy`s Laboratories Ltd、INTAS PHARMACEUTICALS LTD、Unichem Laboratories Ltd、上海遐瑞医药科技有限公司、江苏柯菲平医药股份有限公司、温州海鹤药业有限公司、万邦德制药集团股份有限公司、浙江昂利康制药有限公司等客户的工艺及商业化生产为仿制药工艺开发、杂质销售及生产项目。

经本所经办律师核查，发行人已结合与 Viva Star Biosciences Limited、上海赞荣医药科技有限公司、High Hope Pharm Co., Limited 等客户的业务合作，通过案例说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的情况。

根据发行人的说明，根据公司各业务所服务的药物研发阶段，公司通过参与前期的药物发现研究服务，待确定候选化合物后，继续为其提供后续工艺开发服务，从而实现从实验室研究到临床用药的跨越，并在临床试验阶段持续改进工艺，为进一步放大生产做准备。此外，公司通过参与药物的工艺研究与开发，为客户开发创新工艺路线，并可以根据客户需求为其进行定制生产，从而满足新药研发企业和仿制药生产企业的药物开发和生产需求。

综上，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司通过自身的上述业务，服务于药物研发的不同阶段，可以为客户提供药物研发和生产的一站式综合服务。

九、 《第二轮审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司商业化生产包括新药定制化生产（CMO）及自主仿制药产品的研发、生产及销售，自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品；

（2）公司商业化生产产品包括替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体等 3 类，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区；

（3）根据全国第三批、第四批药品集中采购中选结果，公司为替格瑞洛片 90mg 集采中标 6 家企业中 5 家的合格供应商，为替格瑞洛片 60mg 集采中标 4 家企业中 3 家的合格供应商；

（4）报告期各期，替格瑞洛中间体收入占商业化生产业务比例分别为 74.15%、81.68%和 87.33%，可比公司皓元医药替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持；

（5）公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，向孟加拉国、伊朗等非规范市场销售原料药；

（6）开原泓博的主要生产设备为过滤洗涤干燥机，原值为 77.84 万元，公司拥有 11 处不动产权，均位于开原，拥有的房产权利人均为开原泓博；

（7）对于原料药中间体的生产和销售业务，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访客户拓展业务，此外，还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

请发行人补充说明：

（1）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

（2）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

（3）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

（4）帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

（5）在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

（6）结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

（7）海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等

根据发行人的说明，报告期内，公司定制化新药生产主要涉及为客户生产新药临床试验阶段以及上市后商业化生产所需的中间体。上述定制生产新药业务涉

及的客户包括 Patheon Austria GmbH & Co KG、江苏恒瑞医药股份有限公司、High Hope Pharm Co., Limited、Usino Pharmaceutical Company Limited、杭州民生药物研究院有限公司、杭州中美华东制药有限公司等 9 家国内外制药企业，合计提供 18 个中间体的定制生产。出于保护知识产权和商业秘密等原因，客户未在合同中或者向公司披露上述中间体涉及药物的类别、适应症以及是否开展生产销售等情况。

根据发行人的说明，报告期内，公司主要自主开发的仿制药产品品种如下：

序号	药物名称和种类[注 1]	适应症	截至 2020 年末是否开展生产销售
1	替格瑞洛原料药[注 2]、中间体	抗凝血	中间体已经开始生产销售
2	维帕他韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
3	索非布韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
4	石杉碱甲原料药、中间体	中、老年良性记忆障碍及各型痴呆、记忆认知功能及情绪行为障碍	中间体已经开始生产销售
5	帕拉米韦原料药	抗流感病毒	中间体已经开始生产销售
6	奥拉西坦原料药	用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	否[注 3]
7	左卡尼汀原料药	用于防治左卡尼汀缺乏，如慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏	否
8	法匹拉韦原料药、中间体	新型和复发性流感	中间体已经开始生产销售
9	罗沙司他原料药	慢性肾病透析患者贫血或非透析的肾性贫血	否

注 1：公司自主开发仿制药品种中，除奥拉西坦原料药在国内取得原料药注册登记外，截至 2020 年末，其他品种原料药均处于研发或申报注册阶段。上述原料药品种未在国内外法规市场进行商业化生产和销售。

注 2：替格瑞洛原料药报告期内曾向非法规市场销售。

注 3：报告期内，公司曾向制剂企业销售奥拉西坦和左卡尼汀原料药样品用于上述产品的开发和注册。

（二） 公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司主要产品替格瑞洛系列中

间体系用于替格瑞洛原料药及制剂的生产。一般原料药厂商出于供货安全的考虑，会挑选超过 1 家中间体供应商，且在进行原料药注册时将中间体供应商列入其中。因此，对于全国第三批、第四批药品集中采购替格瑞洛片中标的制剂厂商，其替格瑞洛中间体的供应商一般会超过 1 家，公司并非上述企业唯一的供应商。

根据发行人的说明，就该产品市场竞争情况看，目前只有皓元医药公开披露了其替格瑞洛中间体的销售规模，与公司比较情况如下：

单位：万元

公司名称	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
皓元医药	-	2,152.85	1,196.55	-
公司	5,927.78	9,924.36	9,472.08	3,062.54

注 1：皓元医药替格瑞洛中间体产品包括多个品种，其未公开披露所有品种 2018 年和 2017 年的合计销售收入。

注 2：皓元医药未披露其 2021 年上半年替格瑞洛中间体销售数据。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，除此之外，目前根据公开检索的相关产品环评公示信息，替格瑞洛系列中间体产品境内生产厂家包括：

公司名称	状态	产品种类
江西瑞雅药业有限公司	建成已经投产	一个中间体片段
安徽诺全药业有限公司	部分产能建成已经投产，部分产能在环评审批中	三个中间体片段
福建凯昕药业有限公司	环评审批中	二个中间体片段
陕西蒲城万德科技有限公司	环评审批中	二个中间体片段
上海汇伦湖北制药有限公司	环评审批中	三个中间体片段
山东京新药业有限公司	环评审批中	三个中间体片段

上述企业均未公开披露其替格瑞洛中间体产品的销售收入及客户情况。

根据公开披露的信息，目前国内具有环评批复的生产能力的企业数量不多，拥有同时生产所有中间体片段的较少。

（三） 发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

1、发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高

根据发行人的说明，公司替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势主要包括：技术和成本优势、产品优势和客户优势。

根据皓元医药公开披露的信息，由于皓元医药无自有厂房以及规模生产条件，因此针对替格瑞洛中间体产品，由皓元医药提供技术支持，由外协供应商负责物料采购和生产。该产品技术门槛体现在需要通过一定的工艺过程在实现规模生产并保证质量的同时达到低成本、高效率、低排放。虽然皓元医药由于不具备规模生产条件而采用外协的方式，但是皓元医药负责提供技术支持，从而使得外协工厂可以根据其提供的工艺技术路线生产，达到一定的技术门槛，并在一定程度上实现上述目标。

根据发行人的说明，该产品同行业可比公司采用外协方式与该产品的技术门槛无强关联性。同时，由于公司在该产品工艺技术上具有优势，且拥有自己的规模生产设施，因此可以实现较低的成本，而皓元医药采取外协方式生产，成本相对较高。

2、商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

根据发行人的说明，公司目前商业化生产的主要品种为替格瑞洛系列中间体，报告期内其销售收入占商业化生产业务比重分别为 74.15%、81.68%、87.16%和89.69%，其他产品如维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体整体销售收入占比相对较低。虽然公司未来仍具有生产维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体等产品的能力，且有开发、注册和生产其他如替格瑞洛原料药、左卡尼汀原料药等产品的计划，但是短期内，随着替格瑞洛专利到期，国内外替格瑞洛中间体产品需求量较大，公司商业化生产业务仍然以替格瑞洛中间体产品为主。公司商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对产品单一和集中的风险进行了补充披露。

（四） 帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势

1、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的原因

根据发行人的说明，报告期内，公司替格瑞洛产品销售收入占比较高，维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体销售收入占比较低，主要是由于公司研发替格瑞洛产品较早，具有一定的技术优势，随着该产品全球化合物专利的到期，

国内外市场需求增加，在产能有限的情况下，公司将更多的资源用来生产和销售这一优势产品，实现收益最大化，从而使得公司其他产品销售占比相对较低。

根据发行人的说明，相对于替格瑞洛系列中间体，帕拉米韦中间体报告期内销售占比较低，主要原因在于该产品主要制剂厂商较少，整体市场需求小于替格瑞洛中间体产品，且公司在替格瑞洛中间体产品市场更具有优势，使得报告期内，帕拉米韦中间体产品销售收入虽然有所增加，但是占比不高。

根据发行人的说明，报告期内，公司维帕他韦中间体产品收入整体呈下降趋势，且 2020 年销售较少，主要由于进行维帕他韦制剂商业化生产的企业较少，需求不连续，加之替格瑞洛产品需求增加等因素，使得该产品销售收入占比呈下降趋势。

2、可比公司两类产品销售情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，同行业可比公司中均未生产并销售上述两类产品。

根据正济医药《招股书说明书（申报稿）》（2020 年 12 月 3 日申报受理后，2020 年 12 月 23 日撤回 IPO 申请）披露的信息，2018 年-2020 年上半年，其帕拉米韦中间体产品的销售收入为 407.49 万元、1,575.36 万元和 1,467.27 万元；维帕他韦中间体产品的销售收入为 3,304.62 万元、5,582.01 万元和 2,181.79 万元。

3、公司的产品优势

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司在帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体的优势主要体现在技术优势，具体包括：

（1）帕拉米韦中间体

在整体工艺路线设计方面，中间体不需要层析纯化，反应条件温和，收率高，后处理方便，适于工业化放大生产。生产过程中，通过采用大位阻的保护基团，在手性加成反应时以较高的收率得到所需的手性构型的中间体，同时采用高非对映选择性反应以减少反应步骤。此外，该产品部分工序采用“一锅法”反应，省却了中间复杂的后处理过程，操作简单，提高了收率，较好控制了原料成本。

（2）维帕他韦中间体

在整体工艺路线设计方面，该产品采用成本较低且容易取得的起始原料、温和易操作的生产工艺，简短的合成路线，非常适于工业化生产。公司采取新颖的合成路线，缩短了合成路线，部分反应步骤无需纯化“一锅法”，减少了纯化工序；减少了贵金属催化剂的使用量，大大降低了成本。产品纯化通过筛选合适溶剂，减少了溶剂种类，减少废液量，缩短反应周期。

（七） 海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

1、海外代理商及贸易公司的合作历程

（1）海外代理商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过代理商获得客户订单，涉及的产品主要为替格瑞洛系列中间体以及维帕他韦系列中间体。早期的海外代理商主要包括 P. D. P. Global 以及 DAFFODIL CHEM-TECH LIMITED，涉及的客户包括 SUN PHARMARCEUTICALS INDUSTRIES LIMITED、MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd.、Honour lab ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、Laurus Labs Limited 等印度及欧洲的制药企业。随着公司业务的发展以及新客户及订单的增加，后续代理商数量有所增加，但是整体代理商涉及的销售收入占当期主营业务收入的比例较低。

根据发行人的说明，报告期内公司支付佣金折合人民币金额累计 5 万元以上的海外代理商共 5 家，公司与其合作历史如下：

序号	代理商名称	合作历史
1	P.D.P Global	从 2015 年开始合作，对应客户为 MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED 等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
2	Hangzhou Huarong Pharm Co., Limited	从 2020 年开始合作，对应客户为 ZEP COMPANY LIMITED，产品为维帕他韦系列中间体
3	RRWAVE PTE LTD.	从 2020 年开始合作，对应客户为 ARASA Pharmaceuticals AG，产品为法匹拉韦中间体
4	TOO KIMIA	从 2019 年开始合作，对应客户为 KRKA, d. d., Novo mesto ，产品为替格瑞洛系列中间体
5	FOREST-PHARM CO. LIMITED.	从 2021 年开始合作，对应客户为 Honour lab ltd.，产品为替格瑞洛系列中间体
6	Sky Enterprises	从 2019 年开始合作，对应客户为 Shree Jee Laboratory Pvt. Ltd.，产品为替格瑞洛系列中间体

（2）贸易商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过贸易商销售，其销售的终端客户包括 Teva Pharmaceutical Industries Ltd.、ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A.（POLAND）、Lantech Pharmaceticals Ltd.、Mylan Laboratories Limited、Donga Pharmaceutical Co., Ltd.、Laurus Labs Ltd.、湖南凯铂生物药业有限公司等制药企业或医药研发公司，涉及产品主要为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体。报告期内，通过贸易商实现的收入占当期主营业务收入比例均在 15%以下。

根据发行人的说明，报告期内，公司各期前五大贸易商汇总共 12 家，公司与其合作历史如下：

序号	贸易商名称	合作背景及历史
1	上海优合生物科技有限公司	从 2019 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
2	High Hope Pharm Co., Limited	从 2017 年开始合作，对应服务和产品为新药的工艺研发和定制生产
3	RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
4	上海遐瑞医药科技有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
5	AC FAR EAST CO., LTD.	从 2020 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
6	ZEP COMPANY LIMITED	从 2018 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
7	南京德福迪化学技术有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
8	南京合汇生科医药有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
9	苏州杰邦生物科技有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
10	江苏巨和实业有限公司	从 2012 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
11	上海博芮特医药科技有限公司	从 2021 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
12	杭州企创化工有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体

2、通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，报告期内，通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售金额及占比情况

如下：

单位：万元

客户性质	2021 年 1-6 月	2020 年	2019 年	2018 年
通过代理商实现收入	434.07	780.52	3,138.31	425.54
通过贸易商实现收入	2,540.78	1,052.03	2,047.32	808.33
小计	**3,018.99**	**1,832.55**	**5,185.62**	**1,233.87**
主营业务收入	**18,883.57**	**27,850.15**	**24,250.21**	**12,368.41**
占比	**15.99%**	**6.58%**	**21.38%**	**9.98%**

经本所经办律师核查，报告期内，公司通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售占比 2020 年下降后，2021 年上半年又有所上升，主要是公司为开拓替格瑞洛系列中间体国内市场，新增加贸易上海博芮特医药科技有限公司，其当期采购金额较高。

十、 《第二轮审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查

申报材料及审核问询回复显示：

（1）发行人控股股东香港泓博股东存在多层架构，其股东泓博国际于设立于英属维京群岛，泓博控股设立于开曼群岛；

（2）香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系公司外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托。

请发行人：

（1）补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

（2）结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

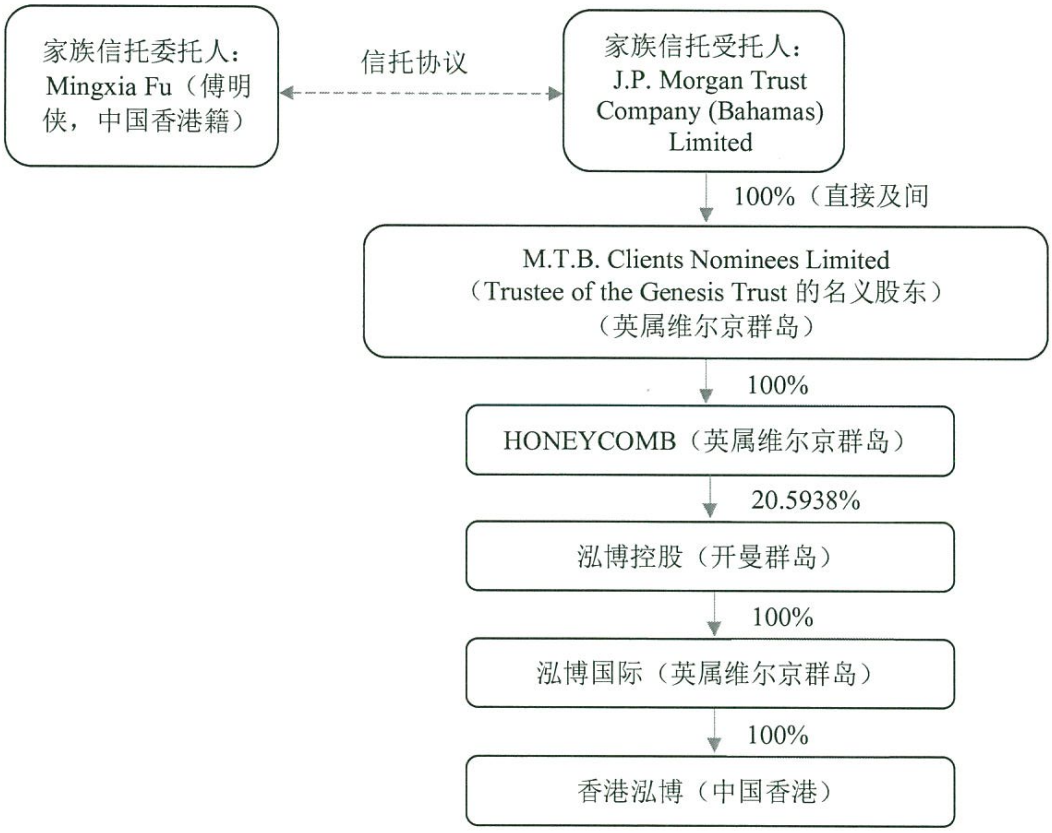
请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

问题更新回复：

（二） 结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

1、境外家族信托股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东。

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100%股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

经本所经办律师核查，A 股上市公司或已过会 A 股上市发行人的股权架构中亦涉及境外家族信托的情形，具体情形如下：

公司名称	境外家族信托持股情况
晶晨股份（688099.SH）	截至晶晨股份上市之日，晶晨股份的间接控股股东晶晨集团设立于开曼群岛，晶晨集团通过晶晨开曼（设立于开曼群岛）、晶晨控股（设立于中国香港）间接持有晶晨股份 39.53%股份。 截至晶晨股份上市之日，晶晨集团的股东中有 1 名信托股东，即“Chuang Family Trust Dated June 26, 2001”（以下简称“Chuang Family Trust”），持有晶晨集团的股份为 62,500 股，占晶晨集团已发行股本的比例为 0.28%。Chuang Family Trust 成立于 2001 年 6 月 26 日，委托人为中国台湾地区自然人庄大能先生及其妻子美国籍自然人 Grace Huei-Huan Hu Chuang 女士，受益人为美国籍自然人 Allan Chuang、Enoch Chi-An Chuang 及 Peter Chien-An Chuang，受益人均系委托人的子女，Chuang Family Trust 为庄大能先生的家族信托。
芯原股份（688521.SH）	截至芯原股份上市之日，芯原股份的第一大股东 VeriSilicon Limited 设立于开曼群岛，直接持股芯原股份 17.9079%股份。 作为 VeriSilicon Limited 股东、以 Wayne Wei-Ming Dai（戴伟民）及其配偶为委托人、以其子女为受益人的信托基金为 Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 和 Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust。截至 2019 年 6 月 30 日，Brandon Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,206,301 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 5.0772%；Tiffany Dai 2019 Irrevocable Trust 持有 VeriSilicon Limited 的股份为 1,088,374 股，占 VeriSilicon Limited 已发行股本的比例为 4.5808%。
佳力图（603912.SH）	截至佳力图上市之日，佳力图的第二大股东安乐集团设立于百慕大，安乐集团直接持有佳力图 36.04%股份。 截至佳力图上市之日，潘乐陶先生以其持有的安乐集团股权委托 HSBC International Trustee Limited 设立的信托产品持有安乐集团 84.63%股权，受益人为潘乐陶先生和其家庭成员。
盛美股份（注册生效）	截至 2021 年 5 月 31 日，纳斯达克上市公司美国 ACMR 系盛美股份的控股股东，美国 ACMR 设立于特拉华州，持有盛美股份 91.67%股份。 截至 2021 年 5 月 31 日，盛美股份的实际控制人为 HUI WANG，HUI WANG（王晖）及其儿子 BRIAN WANG、女儿 SOPHIA WANG 分别持有美国 ACMR 部分股权，并通过两个家族信托——David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust（生存信托）及 David HuiWang & Jing Chen Irrevocable Trust（不可撤销信托）持有美国 ACMR 部分股权，通过美国 ACMR 间接控股盛美股份。截至 2020 年 12 月 31 日，David HuiWang & Jing Chen Family Living Trust 持有美国 ACMR 合计 206,667 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 1.22%；David HuiWang & Jing Chen

公司名称	境外家族信托持股情况
	Irrevocable Trust 持有美国 ACMR 60,000 股 A 类普通股，占美国 ACMR A 类普通股比例为 0.36%，持有美国 ACMR 7,334 股 B 类普通股，占美国 ACMR B 类普通股比例为 0.41%。

基于 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，结合上述已上市案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

2、境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

经本所经办律师核查，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定不构成重大不利影响，主要原因包括：

（1）境外家族信托非发行人的直接股东，亦不属于发行人间接控股股东泓博控股的直接股东。如上文所述，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东，其无法直接参与发行人或发行人控股股东泓博控股的股东（大）会决策，不会对发行人控股权的权属清晰造成影响。

（2）境外家族信托股东不属于发行人的实际控制人，该家族信托系发行人间接股东泓博控股的外部财务投资人，不参与和干涉发行人或发行人控股股东泓博控股的日常经营活动。

（3）境外家族信托股东系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和后代，委托人和受益人之间存在近亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

（4）泓博控股的股东 HONEYCOMB 基于长期合作及共同的商业理念，已将所持泓博控股全部股份对应的表决权委托给发行人实际控制人之一 PING CHEN，由 PING CHEN 代 HONEYCOMB 行使对泓博控股的日常决策和会议决议的权力。据此，在表决权委托期间，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 及其下属公司 HONEYCOMB 均不直接行使泓博控股的决策权。

（5）泓博控股的股东 HONEYCOMB 及境外家族信托股东的委托人 Mingxia Fu 均认可 PING CHEN 对泓博控股和发行人的实际控制，不存在关于泓博控股和发行人的股权纠纷。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》，发行人在创业板上市的发行条件之一为控制权稳定，控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。基于上述境外家族信托股东间接持有发行人股权的实际情况，境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定未造成重大不利影响，不会构成本次发行上市的法律障碍，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》的上述发行条件。

本补充法律意见书正本一式三份。

特此致书！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）》的签署页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

陈 强

2021 年 10 月 8 日

北京市嘉源律师事务所
关于上海泓博智源医药股份有限公司
首次公开发行股票并在创业板上市之
补充法律意见书（四）

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

第一部分 关于审核问询的回复 5

一、 《第四轮审核问询函》问题 1：关于相关协议 5

二、 《第四轮审核问询函》问题 2：关于间接家族信托股东 10

第二部分 关于补充核查期间的补充意见 19

一、 本次发行上市的批准和授权 19

二、 发行人本次发行上市的主体资格 19

三、 本次发行上市的实质条件 20

四、 发行人的设立 24

五、 发行人的独立性 24

六、 发起人、股东和实际控制人 25

七、 发行人的股本及演变 29

八、 发行人的业务 30

九、 关联交易及同业竞争 32

十、 发行人的主要财产 35

十一、 发行人的重大债权债务 37

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并 41

十三、 发行人公司章程的制定与修改 41

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作 42

十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化 42

十六、 发行人的税务及财政补贴 43

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护 44

十八、 发行人募集资金的运用 45

十九、 发行人的业务发展目标 45

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚 45

二十一、发行人《招股说明书》法律风险的评价 46

二十二、律师认为需要说明的其他问题 46

二十三、结论意见 46

第三部分 《第一轮审核问询函》问题回复更新事项 47

第四部分 《第二轮审核问询函》问题回复更新事项 76

第五部分 《第三轮审核问询函》问题回复更新事项 95

致：上海泓博智源医药股份有限公司

北京市嘉源律师事务所

关于上海泓博智源医药股份有限公司

首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（四）

嘉源(2021)-01-792

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)-01-035 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之律师工作报告》（以下简称“《律师工作报告》”）、嘉源(2021)-01-034 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之法律意见书》（以下简称“《法律意见书》”）、嘉源(2021)-01-283 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（一）》（以下简称“《补充法律意见书（一）》”）、嘉源(2021)-01-451 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（二）》（以下简称“《补充法律意见书（二）》”）、嘉源(2021)-01-534 号《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（三）》（以下简称“《补充法律意见书（三）”》，与《律师工作报告》《法律意见书》《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》合称为“律师工作报告及原法律意见书”）。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 12 月 13 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第四轮审核问询函》（审核函[2021]011364 号）（以下简称“《第四轮审核问询函》”）。本所律师根据《第四轮审核问询函》的要求，对需要律师补充核查的问题进行了补充核查。

根据有关法律法规，发行人委托审计机构对发行人截至 2021 年 12 月 31 日的财务状况进行了审计。为使本所出具的法律意见能够反映发行人在原报告期截止日（即 2021 年 6 月 30 日）至 2021 年 12 月 31 日期间（以下简称“补充核查期间”）的法律事项变化情况，本所针对需要律师补充核查、说明的法律事项进行了补充核查。

深交所创业板上市审核中心于 2021 年 4 月 2 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的审核问询函》（审核函[2021]010430 号）（以下简称“《第一轮审核问询函》”）、于 2021 年 7 月 13 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第二轮审核问询函》（审核函[2021]010828 号）（以下简称“《第二轮审核问询函》”）、于 2021 年 9 月 3 日出具了《关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市申请文件的第三轮审核问询函》（审核函[2021]011090 号）（以下简称“《第三轮审核问询函》”），本所经办律师在已出具的《补充法律意见书（一）》《补充法律意见书（二）》和《补充法律意见书（三）》基础上针对《第一轮审核问询函》《第二轮审核问询函》和《第三轮审核问询函》中需要律师补充核查的法律事项进行了更新核查。

基于上述补充和更新核查，本所出具《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（四）》（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，除特别说明者外，与其在律师工作报告及原法律意见书中的含义相同。本所在律师工作报告及原法律意见书中所作的各项声明，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：

第一部分 关于审核问询的回复

一、 《第四轮审核问询函》问题 1：关于相关协议

申报材料及审核问询回复显示：

（1）2013 年 12 月 31 日、2016 年 12 月 31 日和 2020 年 5 月 21 日，PING CHEN、安荣昌、蒋胜力签订一致行动人协议，协议期限至 2024 年 12 月 31 日。

（2）2016 年、2017 年和 2020 年，泓博控股相关股东签订表决权委托协议，协议期限至 2024 年 12 月 31 日。委托协议签订后，PING CHEN 获得了持有泓博控股 26.4702%股份的股东 HONGJIAN ZHANG，20.5938%股份的股东 HONEYCOMB 及 17.6468%股份的股东 MICHAEL GAO 的全权委托。

请发行人补充说明：

（1）一致行动协议及表决权委托协议是否符合境内、境外现有相关法律法规的规定；

（2）境外法律对全权委托效力的相关规定，HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO 与陈平关于全权委托的约定是否合法有效，协议约定的全权委托是否可撤销；

（3）一致行动协议及表决权委托协议的有效期与股份限售承诺期限不一致存在的风险及其解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 一致行动协议及表决权委托协议是否符合境内、境外现有相关法律法规的规定

1、一致行动协议

根据 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力于 2020 年 5 月 21 日签署的《一致行动人协议》及 2021 年 12 月 14 日签署的《一致行动人协议之补充协议》（以下合称“一致行动协议”），PING CHEN、安荣昌、蒋胜力作为泓博医药的共同实际控制人，在决定泓博医药日常生产经营及其他重大事项决策等诸方面保持一致行动。

经本所经办律师核查，前述一致行动协议权利义务清晰，不存在《民法典》规定的导致民事法律行为无效的情形，一致行动协议合法有效。

根据《首发业务若干问题解答》和《深圳证券交易所创业板股票首次公开发行上市审核问答》，“共同控制人签署一致行动协议的，应当在协议中明确发生意见分歧或纠纷时的解决机制”。根据一致行动协议的约定，若协议各方对相关事项的决议存在分歧的，应当协商，达成一致行动意见；协商不成的，以 PING CHEN 的意见为一致行动意见；与一致行动协议有关或因一致行动协议引起的任何争议，如无法通过协商解决，均应提交泓博医药注册地有管辖权的人民法院诉讼解决。据此，一致行动协议已明确发生意见分歧或纠纷时的解决机制，符合《首发业务若干问题解答》和《深圳证券交易所创业板股票首次公开发行上市审核问答》的前述规定。

根据《深圳证券交易所创业板股票上市规则》，“签署一致行动协议共同控制公司的，应当在协议中明确共同控制安排及解除机制”。根据一致行动协议的约定，PING CHEN、安荣昌、蒋胜力三人作为泓博医药的共同实际控制人，若 2024 年 12 月 31 日前泓博医药完成本次发行上市的，一致行动协议的有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天。据此，一致行动协议已明确共同控制安排及解除机制，符合《深圳证券交易所创业板股票上市规则》的前述规定。

综上，一致行动协议符合境内现有相关法律法规的规定，协议合法有效。

2、表决权委托协议

2022 年 3 月 8 日，HONEYCOMB 将其持有的泓博控股的全部股份转让给 Genesis Ventures Investments Limited（以下简称“GENESIS”），HONEYCOMB 不再持有泓博控股的任何股权；同日，GENESIS 作为泓博控股的新股东，与 PING CHEN 签署了表决权委托协议。

根据 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议，HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的全部股份的表决权委托给 PING CHEN 行使。

泓博控股系一家根据开曼群岛法律登记注册成立的公司，上述表决权委托系泓博控股股东对所持股权的表决权进行的约定。泓博控股的《公司章程》未对股东表决权委托作出禁止性规定，股东可以根据其自身意愿对所持股份对应的表决权进行处置或安排。根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 依据泓博

控股登记注册地开曼群岛的法律出具的法律意见，确认上述表决权委托协议不违反开曼群岛的法律。

根据上述表决权委托协议的约定，表决权委托协议受中国香港特别行政区法律管辖，并依其解释。任何因表决权委托协议引起或与表决权委托协议相关的争议，若不能通过友好协商解决，均应提交香港国际仲裁中心依据中国香港特别行政区法律解决。基于上述约定，表决权委托协议适用中国香港特别行政区法律，且争议解决机构为香港国际仲裁中心。表决权委托系泓博控股的股东对表决权的自主安排，系意思自治的体现，协议双方的意思表示真实。中国香港特别行政区法律并不禁止表决权委托协议选择适用香港法，且在中国香港特别行政区法律项下，未对该等表决权委托安排作出禁止性规定。此外，香港国际仲裁中心的仲裁规则亦允许协议双方选择其作为争议解决机构。根据香港嘉源律师事务所依据表决权委托协议约定适用法律出具的法律意见，确认上述表决权委托协议不违反中国香港特别行政区法律的规定。

综上，上述表决权委托协议不违反泓博控股注册地法律及表决权委托协议约定适用法律的相关规定。

（二） 境外法律对全权委托效力的相关规定，HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO 与陈平关于全权委托的约定是否合法有效，协议约定的全权委托是否可撤销

1、境外法律对全权委托效力的相关规定，HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 关于全权委托的约定是否合法有效

如上文所述，HONEYCOMB 已将其持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，并且 GENESIS 作为泓博控股的新股东，与 PING CHEN 签署了表决权委托协议。

根据 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议，各方已在协议中对全权委托行使表决权作出约定，具体情形如下：

（1）HONGJIAN ZHANG 与 PING CHEN 的表决权委托协议约定，HONGJIAN ZHANG 将所持有的泓博控股 26.47%股权所对应的全部表决权委托给 PING CHEN 行使；在委托期限内，PING CHEN 有权根据届时有效的法律法规和泓博控股的章程等法律文件，行使包括但不限于如下权利：1）召集、主持

和出席泓博控股的股东会会议；2）针对所有根据相关法律法规和泓博控股章程需要股东会讨论、决议的事项行使表决权。

（2）MICHAEL GAO 与 PING CHEN 的表决权委托协议约定，在泓博控股的任何一次股东会议上，PING CHEN 可以行使 MICHAEL GAO 所持有的泓博控股 17.65%股权的表决权。

（3）GENESIS 与 PING CHEN 签署的表决权委托协议约定，GENESIS 将其持有的泓博控股的 20.59%股权的表决权全权委托给 PING CHEN 行使。GENESIS 将继续拥有泓博控股 20.59%股权的所有权、收益权、处分权、知情权等股东权益。

根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 依据泓博控股登记注册地开曼群岛的法律出具的法律意见，确认表决权委托协议不违反开曼群岛的法律。

根据香港嘉源律师事务所依据表决权委托协议约定适用法律出具的法律意见，确认表决权委托协议不违反中国香港特别行政区法律的规定。

综上，上述表决权委托协议不违反泓博控股注册地法律及表决权委托协议约定适用法律的相关规定。

2、协议约定的全权委托是否可撤销

根据 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议，除非出现极端负面的情形或经双方协商一致，协议项下的表决权委托均不得被单方撤销，具体情形如下：

（1）HONGJIAN ZHANG 与 PING CHEN 的表决权委托协议约定，在 1）PING CHEN 出现严重违法、违规以及违反泓博控股章程规定的行为，2）PING CHEN 出现严重损害 HONGJIAN ZHANG 利益的行为，3）因法律法规的变化等原因致使表决权委托的目的不能实现的，HONGJIAN ZHANG 有权提前终止表决权委托；除此之外，未经双方一致同意，任何一方不得单方面解除表决权委托协议。

（2）MICHAEL GAO 与 PING CHEN 的表决权委托协议约定，除非双方一致同意，任何一方均不得单方变更或终止表决权委托。

（3）GENESIS 与 PING CHEN 签署的表决权委托协议约定，除非经 PING CHEN 书面同意，本次表决权委托为不可撤销的委托。

综上，除非出现极端负面的情形或经双方协商一致，上述表决权委托协议项下的委托不可被委托方单方撤销。

（三） 一致行动协议及表决权委托协议的有效期与股份限售承诺期限不一致存在的风险及其解决措施

经本所经办律师核查，PING CHEN、安荣昌、蒋胜力原签署的一致行动协议和 HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 原签署的表决权委托协议的有效期均截止 2024 年 12 月 31 日。为增强发行人上市后实际控制权的稳定性，同时考虑到本次发行上市的时间安排，各方一致同意在原协议截止期限的基础上进一步延长有效期至上市后三年，即若发行人 2024 年 12 月 31 日前完成上市的，协议有效期均将覆盖上市申报期间及上市后三年。各方自愿延长一致行动协议及表决权委托协议的有效期，不以发行人承诺于 2024 年 12 月 31 日前完成上市作为前提，也并非相关各方对于发行人上市的对赌安排。经调整后，一致行动协议及表决权委托协议的有效期情况如下：

1、一致行动协议与股份限售承诺期限

根据 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力于 2021 年 12 月 14 日签署的《一致行动人协议之补充协议》，各方一致同意若《一致行动人协议》有效期内（即 2024 年 12 月 31 日前）泓博医药完成本次发行上市的，《一致行动人协议》的有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天。

综上，在本次发行上市过程中，一致行动协议的有效期与发行人实际控制人所持发行人股份的股份限售承诺期限一致。

2、表决权委托协议与股份限售承诺期限

根据 HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别于 2021 年 12 月 15 日签署的《表决权委托协议之修订》，表决权委托双方均同意若表决权委托协议有效期内（即 2024 年 12 月 31 日前）泓博医药完成本次发行上市的，表决权委托的有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天。根据 GENESIS 与 PING CHEN 于 2022 年 3 月 8 日签署的《表决权委托协议》，表决权委托双方均同意表决权委托协议有效期至泓博医药上市之日起三年的最后一天。

综上，在本次发行上市过程中，表决权委托协议的有效期与发行人实际控制人所持发行人股份的股份限售承诺期限一致。

（四） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、查阅 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力签署的《一致行动人协议》及《一致行动人协议之补充协议》。

2、查阅 HONEYCOMB 与 GENESIS 签署的相关股份转让文件。

3、查阅 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议及修订。

4、取得境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 依据开曼群岛的法律针对泓博控股出具的法律意见书。

5、取得香港嘉源律师事务所依据表决权委托协议约定适用法律出具的法律意见书。

6、查阅发行人实际控制人出具的《股份锁定承诺》，并与一致行动协议及表决权委托协议的有效期进行比对。

（五） 核查结论

经核查，本所认为：

1、一致行动协议符合境内现有相关法律法规的规定，协议合法有效；根据境外律师出具的境外法律意见书，表决权委托协议不违反泓博控股注册地法律及表决权委托协议约定适用法律的相关规定。

2、除非出现极端负面的情形或经双方协商一致，上述表决权委托协议项下的委托不可被委托方单方撤销。

3、一致行动协议和表决权委托协议的有效期与发行人实际控制人所持发行人股份的股份限售承诺期限一致。

二、 《第四轮审核问询函》问题 2：关于间接家族信托股东

申报材料及审核问询回复显示：

（1）泓博控股股东 HONEYCOMB 为境外家族信托股东。

（2）M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100%股份，其为家族信托“Trustee of the Genesis Trust”的名义股东。该境外家族信托系外部投资人 Mingxia Fu（中文名傅明侠，中国香港籍）出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶、后代。

（3）根据表决权委托协议，家族信托股东 HONEYCOMB 将其持有泓博控股 20.5938%股份的表决权全部委托给实际控制人之一 PING CHEN。

请发行人补充说明：

境外家族信托及表决权委托安排是否影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，发行人是否符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况是否构成本次发行上市的法律障碍。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题回复：

（一） 境外家族信托是否影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，发行人是否符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况是否构成本次发行上市的法律障碍。

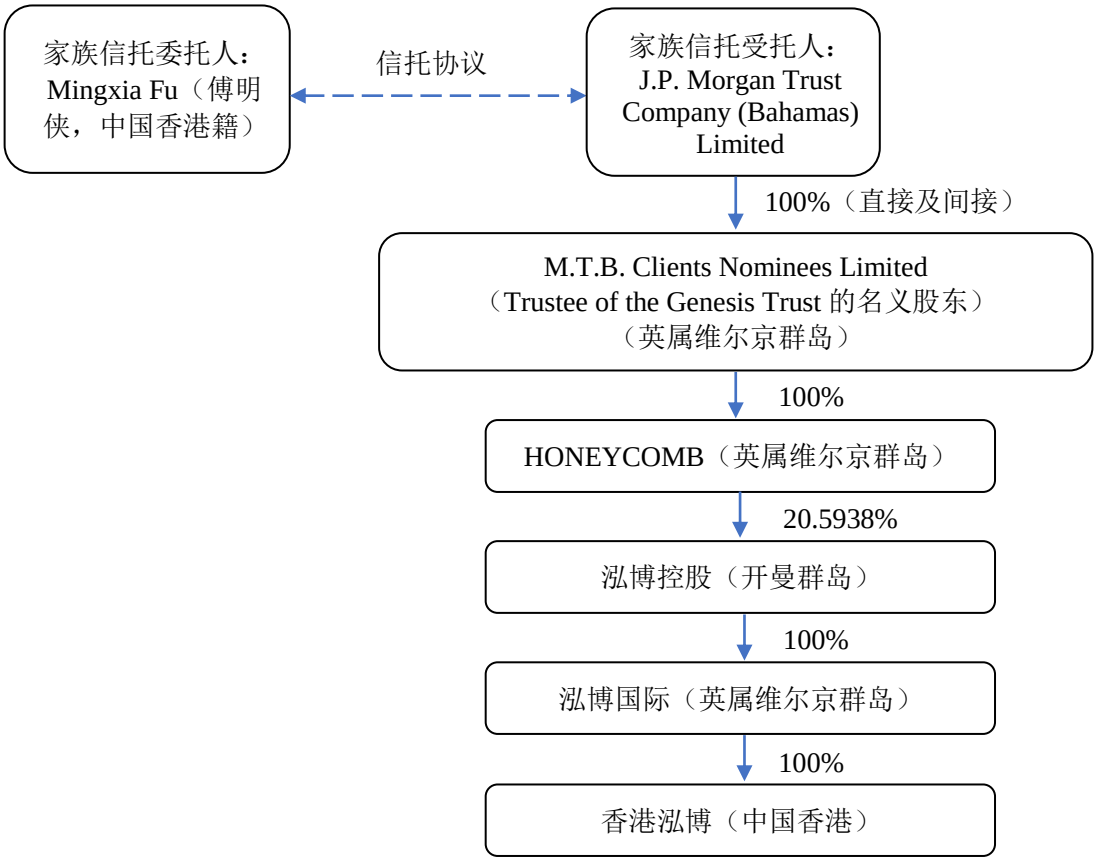
根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，为进一步明晰发行人间接控股股东泓博控股的上层股权结构，泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月将其所持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，完成了对境外家族信托架构的拆除（以下简称“境外家族信托拆除”）。截至本补充法律意见书出具之日，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东不涉及境外家族信托安排。

1、境外家族信托拆除前，境外家族信托不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰

境外家族信托的存在不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，主要原因如下：

（1）境外家族信托股东具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，在境外家族信托拆除前，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，在境外家族信托拆除前，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 JP Morgan Trust Company（Bahamas）Limited（代表“Trustee of the Genesis Trust”）系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的上层股东。

根据 VISTRA LEGAL （BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100%股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

经本所经办律师核查，部分 A 股上市公司的股权架构中亦涉及境外家族信托的情形，如晶晨股份（688099.SH）、芯原股份（688521.SH）、佳力图（603912.SH）、盛美上海（688082.SH）、三生国健（688336.SH）等。基于 VISTRA LEGAL（BVI）

LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，结合上述 A 股已上市案例的类似情况，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 可以作为英属维尔京群岛公司 HONEYCOMB 的股东和发行人的间接股东。

（2）境外家族信托未直接持有发行人控股股东的股权

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，在境外家族信托拆除前，发行人直接控股股东香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如前文所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的上层股东。

鉴于在境外家族信托拆除前，境外家族信托未直接持有发行人控股股东的股权，其无法直接参与发行人控股股东的股东会会议表决和经营管理决策，未对发行人控股股东的股权清晰造成不利影响。

（3）发行人控股股东、实际控制人未直接或间接通过境外家族信托持有发行人股份

经本所经办律师核查，发行人的直接控股股东为香港泓博，间接控股股东为泓博国际和泓博控股，发行人的共同实际控制人为 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力。在境外家族信托拆除前，泓博控股的股东 HONEYCOMB 为外部投资人，不属于发行人的控股股东或实际控制人。发行人的控股股东或实际控制人未直接或间接持有 HONEYCOMB 的任何股权，发行人的控股股东或实际控制人所持股权亦不涉及境外家族信托。

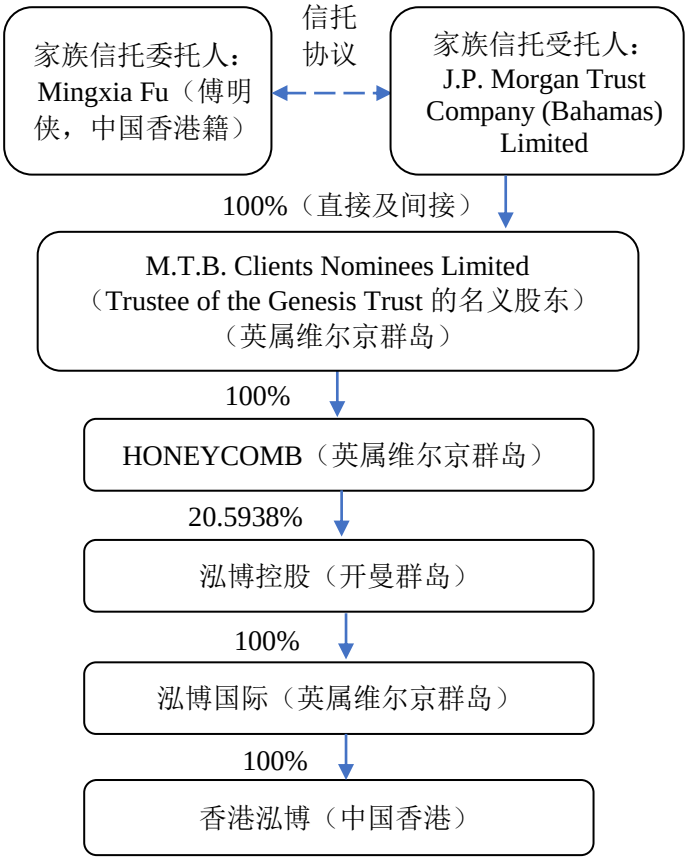
（4）控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份不存在因境外家族信托而产生的争议或潜在纠纷

根据泓博控股及其股东 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 于 2021 年 12 月 15 日出具的确认函及 HONEYCOMB 于 2021 年 12 月 16 日出具的确认函，前述股东直接持有的泓博控股的股权及通过泓博控股间接持有的泓博医药的股权权属清晰，不存在争议或潜在纠纷，不涉及任何诉讼、仲裁事项。

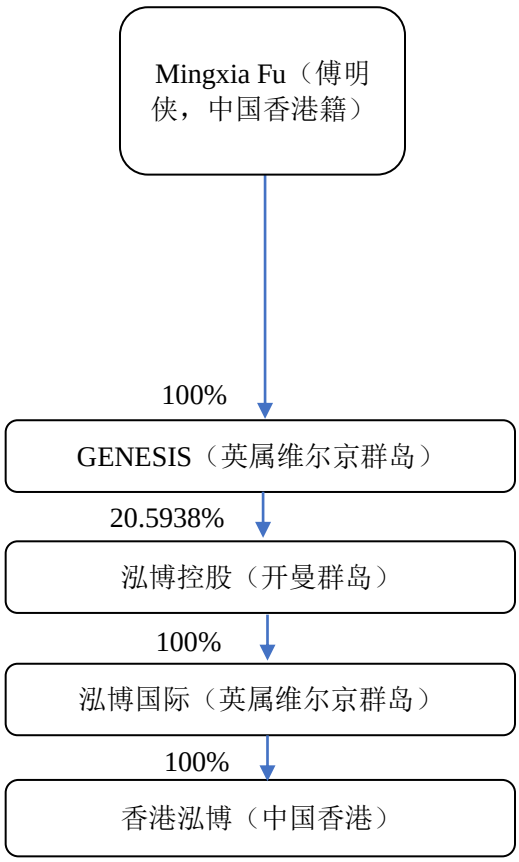
2、发行人的境外家族信托架构已经拆除，不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰

（1）境外家族信托的拆除情况

如上文所述，为进一步明晰发行人间接控股股东泓博控股的上层股权结构，泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月进行了境外家族信托拆除。境外家族信托的委托人 Mingxia Fu（傅明侠）基于个人投资安排和税务筹划考虑，通过其持股 100%的境外公司 GENESIS 受让了 HONEYCOMB 所持有的泓博控股的全部股份。境外家族信托拆除前后，发行人控股股东的股权架构对比情况如下：



拆除前的股权架构



拆除后的股权架构

在境外家族信托架构拆除过程中，HONEYCOMB 将其持有的泓博控股 20.5938%股份转让给 GENESIS，该股份转让行为可能构成《关于非居民企业间接转让财产企业所得税若干问题的公告》（国家税务总局公告 2015 年第 7，以下简称“7 号文”）项下的非居民企业间接转让中国境内财产，需就股份转让行为申报及缴纳企业所得税。根据《中华人民共和国企业所得税法》、7 号文及《关于非居民企业所得税源泉扣缴有关问题的公告》（国家税务总局公告 2017 年第 37 号）的规定，GENESIS 作为股份转让价款的支付方，为非居民企业间接转让

财产企业所得税的扣缴义务人，扣缴义务人应当向主管税务部门申报和解缴代扣税款。发行人及其控股股东、实际控制人非前述间接转让中国境内财产的交易主体，均不负有境外家族信托架构拆除过程中企业所得税的申报或缴纳义务。

根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 于 2022 年 3 月 15 日出具的法律意见，截至 2022 年 3 月 15 日，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	股东性质	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	自然人	6,000	26.4702
2	HONGJIAN ZHANG	自然人	6,000	26.4702
3	GENESIS	境外公司	4,668	20.5938
4	MICHAEL GAO	自然人	4,000	17.6468
5	Peter Tze-chung Tung	自然人	889	3.9220
6	Yuko Kuriyama	自然人	444	1.9588
7	Carleen Coad Menkes	自然人	444	1.9588
8	Yung Wen Cheng	自然人	222	0.9794
合计			**22,667**	**100.0000**

（2）泓博控股的新股东 GENESIS 所持泓博控股的股份不涉及境外家族信托

如上文所述，HONEYCOMB 所持有的泓博控股的全部股份已于 2022 年 3 月转让给 GENESIS。根据 GENESIS 提供的资料，GENESIS 系一家依据英属维尔京群岛法律注册成立的有限公司，成立时间为 2022 年 1 月 26 日，已发行股份为 1 股普通股，GENESIS 的唯一股东为中国香港籍自然人 Mingxia Fu，GENESIS 所持泓博控股的股份不涉及境外家族信托安排。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条要求，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近二年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上，在境外家族信托拆除前，境外家族信托的存在未影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰；在境外家族信托拆除后，发行人控股股东上层经穿透后已不涉及境外家族信托安排；最近二年发行人实际控制人均为 PING CHEN、蒋胜力和安荣昌，实际控制人未发生变更，且

不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况不会构成本次发行上市的法律障碍。

（二） 表决权委托安排是否影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，发行人是否符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况是否构成本次发行上市的法律障碍。

表决权委托安排的存在不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，主要原因如下：

1、表决权委托协议不违反泓博控股登记注册地的法律

如上文所述，根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 依据泓博控股登记注册地开曼群岛的法律出具的法律意见，表决权委托协议不违反开曼群岛的法律。

2、表决权委托协议不违反协议约定的适用法律

如上文所述，根据香港嘉源律师事务所依据表决权委托协议约定适用法律出具的法律意见，表决权委托协议不违反中国香港特别行政区法律的规定。

3、表决权委托协议系股东真实意思表示，且持续稳定执行

发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONGJIAN ZHANG、GENESIS（其实际控制人 Mingxia Fu）、MICHAEL GAO 基于与 PING CHEN 长期的合作关系及一致的经营理念，共同认可 PING CHEN 为泓博控股的实际控制人，将所持泓博控股的股权对应的表决权委托给 PING CHEN 行使，表决权委托系各方真实意思表示。

泓博控股层面的表决权委托的存续时间较长，委托具有持续稳定的特点。

4、控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份不存在因表决权委托安排而产生的争议或潜在纠纷

根据泓博控股及其股东 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 于 2021 年 12 月 15 日出具的确认函及 GENESIS 于 2022 年 3 月 14 日出具的确

认函，前述股东均知悉泓博控股存在表决权委托安排，对该等表决权安排不存在任何异议，其所持泓博控股的股权未因表决权委托安排产生任何纠纷。

5、表决权委托协议已对争议解决方式作出安排

根据 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议，在各方因表决权委托协议发生争议且无法通过友好协商解决的情形下，任何因协议引起或与协议相关的争议均可通过仲裁予以解决。据此，表决权委托协议已对极端情形下的争议解决方式作出安排。

基于上述，表决权委托安排的存在未影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况不会构成本次发行上市的法律障碍。

（三） 核查程序

针对上述事项，本所的核查过程及核查程序如下：

1、查阅 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，核实境外家族信托在拆除前持有发行人股份的情况。

2、核查发行人及其控股股东的股东名册、工商登记档案或登记注册文件、境外律师针对发行人控股股东出具的境外法律意见书等，核实发行人控股股东及其实际控制人所持发行人股份是否涉及境外家族信托。

3、查阅泓博控股的登记注册资料、HONEYCOMB 与 GENESIS 的股份转让文件等，查验泓博控股境外家族信托拆除情况。

4、获取泓博控股的新股东 GENESIS 的登记注册资料，查验其登记注册情况及股东持股情况。

5、取得泓博控股及其股东 PING CHEN、HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 出具的确认函，核实前述股东持有泓博控股的股权及泓博控股间接持有的发行人股份是否存在争议或潜在纠纷。

6、查阅 HONGJIAN ZHANG、GENESIS、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别签署的表决权委托协议及其修订情况。

7、查阅境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 依据开曼群岛的法律出具的法律意见，确认泓博控股的境外家族信托拆除后的股权结构，并确认表决权委托协议是否违反泓博控股登记注册地法律。

8、查阅香港嘉源律师事务所依据表决权委托协议约定适用法律出具的法律意见，确认表决权委托协议是否违反中国香港特别行政区法律的规定。

9、核查 A 股上市公司的股权架构中涉及境外家族信托的案例，分析该等案例与发行人境外家族信托股东持股的异同。

（四） 核查结论

经核查，本所认为：

1、泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月对境外家族信托架构进行了拆除。在境外家族信托拆除前，境外家族信托不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰；截至本补充法律意见书出具之日，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东不涉及境外家族信托安排。

2、上述表决权委托安排未影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况不会构成本次发行上市的法律障碍。

第二部分 关于补充核查期间的补充意见

一、 本次发行上市的批准和授权

截至本补充法律意见书出具之日，发行人本次发行上市的批准和授权情况与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致，本次发行上市已获得的批准和授权仍在有效期内。本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

二、 发行人本次发行上市的主体资格

根据上海市市场监督管理局于 2021 年 11 月 9 日向发行人核发的《营业执照》，并经本所经办律师核查国家企业信用信息公示系统，发行人住址变更后的基本情况如下：

名称	上海泓博智源医药股份有限公司
统一社会信用代码	91310000669391074C
公司类型	股份有限公司（台港澳与境内合资、未上市）
住所	上海市浦东新区庆达路 315 号 23 幢
法定代表人	PING CHEN
注册资本	5,762.3333 万元
成立日期	2007 年 12 月 14 日
营业期限	2007 年 12 月 14 日至不约定期限
经营范围	新药及相关生物技术的研究、开发、自有技术转让，提供相关技术服务和咨询（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人依法有效存续，不存在根据法律法规或《公司章程》规定需要终止的情形。截至本补充法律意见书出具之日，发行人除住址发生变更之外，其他有关主体资格的情况没有发生变化，仍具备申请本次发行上市的主体资格。

三、 本次发行上市的实质条件

根据《公司法》《证券法》《管理办法》《上市规则》等法律、法规及其他规范性文件的规定，本所经办律师对截至本补充法律意见书出具之日发行人本次发行上市的实质条件是否发生变化进行了逐项核查。现根据核查的最新情况对发行人本次发行上市的实质条件更新如下：

（一）本次发行上市符合《公司法》规定的实质条件

1. 根据发行人的工商档案和《公司章程》，发行人的股份采取股票形式，每一股股份的金额相等，符合《公司法》第一百二十五条的规定。

2. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟发行的股票为每股面值 1.00 元的人民币普通股（A 股），本次发行定价将在充分考虑公司现有股东利益的基础上，遵循市场化原则，根据本次发行时中国证券市场状况，由公司和主承销商根据向符合国家法律法规和证券监管部门规定条件的询价对象的询价结果确定，或届时通过证券监管部门认可的其他方式确定。发行人本次发行上市的每一股份的发行条件和价格相同，每一股份具有同等权利，任何认购人所认购股份每股均应当支付相同的价额，且本次发行价格预计不低于本次发行的股票面值，符合《公司法》第一百二十六条、第一百二十七条的规定。

3. 根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人股东大会已就本次发行股票的种类、发行数量、发行对象、定价方式、发行与上市时间等事项作出决议，并授权董事会及其获授权人士在股东大会审议通过的发行方案内，具体决定本次发行的相关事项，符合《公司法》第一百三十三条的规定。

（二）本次发行上市符合《证券法》规定的实质条件

1. 根据发行人与中信证券签署的《上海泓博智源医药股份有限公司（作为发行人）与中信证券股份有限公司（作为保荐机构）关于首次公开发行人民币普通股（A 股）并在创业板上市之保荐协议》，发行人拟聘请具有保荐资格的中信证券担任本次发行上市的保荐机构，符合《证券法》第十条第一款的规定。

2. 根据发行人的《公司章程》、组织结构图及发行人设立后的相关会议文件，并经本所经办律师核查，发行人已依法设立了股东大会、董事会和监事会，

并在董事会下设置了战略与投资委员会、审计委员会、提名委员会、薪酬与考核委员会四个专门委员会，建立了独立董事、董事会秘书制度及董事会专门委员会制度，聘请了总经理、副总经理、财务负责人和董事会秘书等高级管理人员。公司具备健全且运行良好的组织机构，相关机构和人员能够依法履行职责，符合《证券法》第十二条第一款第一项的规定。

3. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的书面确认，发行人最近两年连续盈利，具有持续经营能力，符合《证券法》第十二条第一款第二项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），立信认为《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）后附的财务报表在所有重大方面按照企业会计准则的规定编制，公允反映了公司 2019 年 12 月 31 日、2020 年 12 月 31 日及 2021 年 12 月 31 日的合并及母公司财务状况以及 2019 年度、2020 年度及 2021 年年度的合并及母公司经营成果和现金流量，且立信已针对发行人最近三年财务会计报告出具无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），符合《证券法》第十二条第一款第三项的规定。

5. 根据相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和发行人实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件、发行人及其控股股东和实际控制人的书面确认，以及本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人及其控股股东、实际控制人最近三年不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，符合《证券法》第十二条第一款第四项的规定。

6. 如本部分第（四）节所述，发行人本次发行上市符合《上市规则》规定的上市条件，符合《证券法》第四十七条第一款的规定。

（三）本次发行上市符合《管理办法》规定的实质条件

1. 发行人符合《管理办法》第十条规定的实质条件：

发行人系由泓博有限按照经审计净资产折股整体变更设立的股份有限公司，是依法设立且持续经营三年以上的股份有限公司，符合《管理办法》第十条第一款和第二款的规定。

如本部分第（二）节第 2 项所述，发行人具备健全且运行良好的组织机构，

相关机构和人员能够依法履行职责，符合《管理办法》第十条第一款的规定。

2. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2022]第 ZA10391 号）、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务专业人士所能够作出的理解和判断，发行人会计基础工作规范，财务报表的编制和披露符合《企业会计准则》和相关信息披露规则的规定，在所有重大方面公允地反映发行人的财务状况、经营成果和现金流量，且立信已出具标准无保留意见的《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），符合《管理办法》第十一条第一款的规定。

3. 根据《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2022]第 ZA10391 号）、发行人第二届董事会第九次会议审议通过的《内部控制自我评价报告》、发行人的书面确认以及本所经办律师作为非财务、管理专业人士所能够作出的理解和判断，发行人内部控制制度健全且被有效执行，能够合理保证公司运行效率、合法合规和财务报告的可靠性，且立信已出具无保留结论的《内部控制鉴证报告》（信会师报字[2022]第 ZA10391 号），符合《管理办法》第十一条第二款的规定。

4. 根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，发行人资产完整，业务及人员、财务、机构独立，发行人具有完整的业务体系和直接面向市场独立经营的能力，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争，以及严重影响独立性或者显失公平的关联交易，符合《管理办法》第十二条第一项的规定。

5. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、发行人的工商档案、发行人最近两年股东大会、董事会会议文件及发行人和实际控制人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近两年主营业务、控制权和管理团队稳定，最近两年主营业务没有发生重大不利变化；最近两年董事、高级管理人员没有发生重大不利变化；控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近两年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，符合《管理办法》第十二条第二项的规定。

6. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、发行人提供的资料及书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人不存在主要资产、核心技术、商标等的重大权属纠纷，重大偿债风险，重大担

保、诉讼、仲裁等或有事项，经营环境已经或者将要发生的重大变化等对持续经营有重大不利影响的事项，符合《管理办法》第十二条第三项的规定。

7. 根据发行人最新有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及相关政府主管部门出具的证明，发行人的经营范围为“新药及相关生物技术的研究、开发、自有技术转让，提供相关技术服务和咨询（依法须经批准的项目，经相关部门批准后方可开展经营活动）”；发行人主要经营药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体的商业化生产，发行人实际经营的业务未超出登记的经营范围，发行人的生产经营符合法律、行政法规的规定，符合国家产业政策，符合《管理办法》第十三条第一款的规定。

8. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、相关政府主管部门出具的证明、境外律师出具的《香港泓博法律意见书》和实际控制人的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，最近三年内，发行人及其控股股东、实际控制人不存在贪污、贿赂、侵占财产、挪用财产或者破坏社会主义市场经济秩序的刑事犯罪，不存在欺诈发行、重大信息披露违法或者其他涉及国家安全、公共安全、生态安全、生产安全、公众健康安全等领域的重大违法行为，符合《管理办法》第十三条第二款的规定。

9. 根据发行人董事、监事和高级管理人员的无犯罪记录证明或公证文件及其书面确认，并经本所经办律师对网络公开信息所作的核查，发行人的董事、监事和高级管理人员不存在最近三年内受到中国证监会行政处罚，或者因涉嫌犯罪被司法机关立案侦查或者涉嫌违法违规被中国证监会立案调查，尚未有明确结论意见等情形，符合《管理办法》第十三条第三款的规定。

（四）本次发行上市符合《上市规则》规定的实质条件

1. 如本部分第（三）节所述，发行人本次发行上市符合中国证监会规定的发行条件，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第一项的规定。

2. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，发行人本次发行上市后的股本总额不低于 3,000 万元，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第二项的规定。

3. 根据发行人现行有效的《营业执照》和《公司章程》，发行人本次发行前的股本总额为 5,762.3333 万元，股份总数为 5,762.3333 万股；根据发行人 2020 年第三次临时股东大会会议决议，发行人本次拟公开发行股票的数量不超过 1,925 万股（含 1,925 万股，未考虑本次发行的超额配售选择权），占发行后股本比例不低于 25%。本次发行上市完成后，发行人公开发行的股份数达到发行人股份总数的 25%以上，符合《上市规则》第 2.1.1 条第一款第三项的规定。

4. 根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人最近一轮融资投后估值约为 18 亿元，预计上市后市值不低于 10 亿元，最近一年（即 2021 年度）经审计的净利润（以扣除非经常性损益前后的孰低者为准）为正且营业收入不低于 1 亿元，符合《上市规则》第 2.1.2 条第二项的规定。

综上，经逐项核查，本所认为：

发行人本次发行上市符合《公司法》、《证券法》、《管理办法》及《上市规则》等规定的申请首次公开发行股票并上市的各项实质条件，本次发行上市尚待通过深交所发行上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

四、 发行人的设立

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，《律师工作报告》和《法律意见书》“四、发行人的设立”相关内容所述事实情况及本所就发行人设立出具的法律意见均未发生变化。

五、 发行人的独立性

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在人员、财务、机构、业务等独立性方面没有发生实质性变化。发行人资产独立完整，在人员、财务、机构、业务等方面独立于主要股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业，具有完整的业务系统和直接面向市场独立持续经营的能力。

六、 发起人、股东和实际控制人

（一）现有股东

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人现有股东的情况变化如下：

1、安荣昌

根据发行人实际控制人安荣昌提供的资料及其确认，安荣昌的住址发生变更，其更新后的住址为沈阳市皇姑区黄河南大街***号***。

2、珠海载恒

根据发行人股东珠海载恒提供的资料及其确认，发行人股东珠海载恒的合伙人情况发生变化，新增有限合伙人深圳高瓴思祺股权投资基金合伙企业（有限合伙），珠海载恒变更后的合伙人出资情况如下：

序号	合伙人	认缴出资额（万元）	占合伙企业权益比例（%）	合伙人性质
1	深圳高瓴天成三期投资有限公司	1.0000	0.0154	普通合伙人
2	深圳高瓴慕祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	2,765.0830	42.5620	有限合伙人
3	厦门高瓴瑞祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	2,723.6046	41.9235	有限合伙人
4	深圳高瓴坤祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	264.1476	4.0659	有限合伙人
5	深圳高瓴恒祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	472.7414	7.2768	有限合伙人
6	深圳高瓴思祺股权投资基金合伙企业（有限合伙）	270.0234	4.1564	有限合伙人
合计		**6,496.6000**	**100.0000**	-

3、WEALTHVALUE

根据发行人股东 WEALTHVALUE 提供的资料及其确认，发行人股东 WEALTHVALUE 的董事发生变化，原董事邓朗星和韩洁冰不再担任董事，由张家豪担任新董事，WEALTHVALUE 变更后的基本情况如下：

名称	Wealthvalue HK Limited
公司类别	私人有限公司
注册编号	2274753
成立日期	2015 年 8 月 13 日
注册办事处地址	22nd Floor, Hang Lung Centre, 2-20 Paterson Street, Causeway Bay, Hong Kong
业务性质	控股公司
已发行股份数	1 股
董事	张家豪

（二）控股股东和实际控制人

经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人控股股东和实际控制人的情况变化如下：

1、泓博控股

根据发行人提供的资料及其确认，并根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 出具的法律意见，发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 于 2022 年 3 月 8 日将其持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，泓博控股变更后的股东及股权结构情况如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	6,000	26.4702
2	HONGJIAN ZHANG	6,000	26.4702
3	GENESIS	4,668	20.5938
4	MICHAEL GAO	4,000	17.6468
5	Peter Tze-chung Tung	889	3.9220
6	Yuko Kuriyama	444	1.9588
7	Carleen Coad Menkes	444	1.9588
8	Yung Wen Cheng	222	0.9794

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）
合计		**22,667**	**100.0000**

2、PING CHEN

根据发行人实际控制人 PING CHEN 提供的资料及其确认，PING CHEN 的护照号码发生变更，其更新后的护照号码为 64278****。

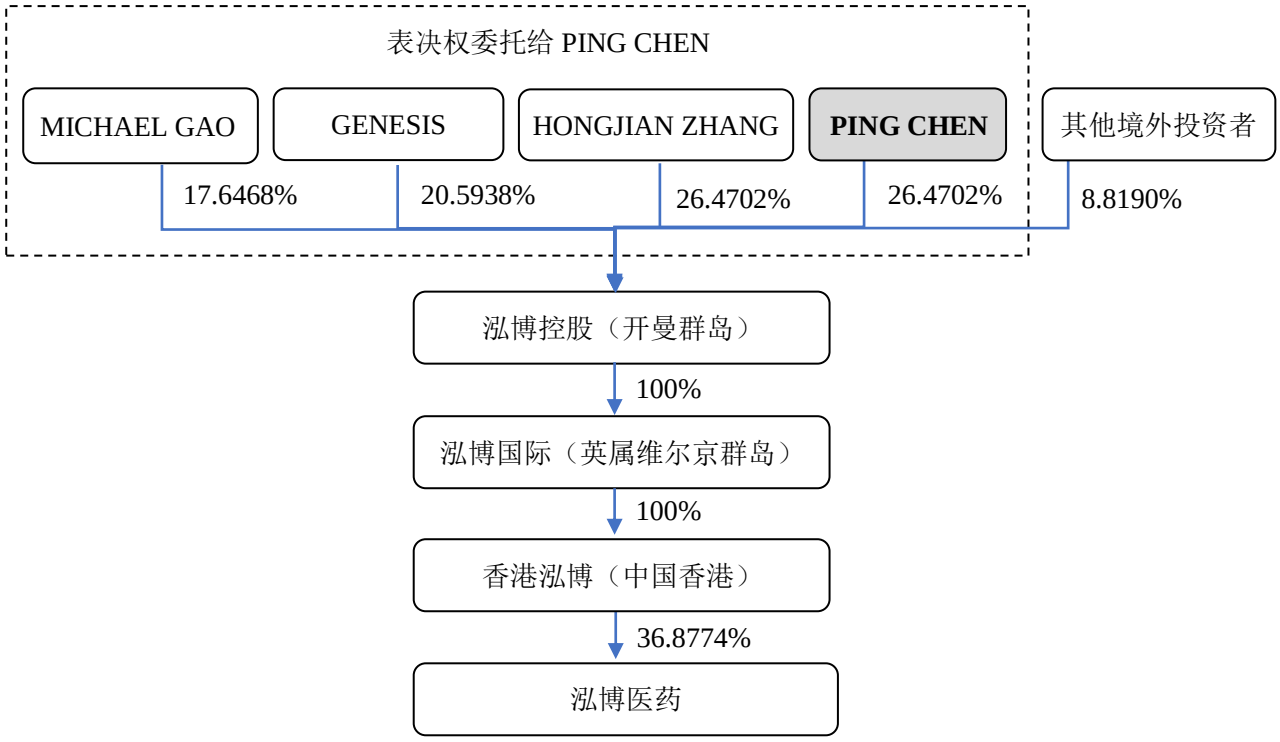
3、安荣昌

安荣昌的基本情况变化详见本补充法律意见书“第二部分 关于补充核查期间的补充意见”之“六、发起人、股东和实际控制人”之“（一）现有股东”。

4、发行人的境外架构

2022 年 3 月 8 日，泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 将其持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，完成了对境外家族信托架构的拆除，自此 HONEYCOMB 不再持有泓博控股的任何股权。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东不涉及境外家族信托安排。发行人境外家族信托拆除后的境外股权架构情况如下：



5、实际控制人的认定

经本所经办律师核查，PING CHEN、安荣昌、蒋胜力原签署的一致行动协议和 HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 原签署的表决权委托协议的有效期均截止 2024 年 12 月 31 日。为增强发行人上市后实际控制权的稳定性，同时考虑到本次发行上市的时间安排，各方一致同意在原协议截止期限的基础上进一步延长有效期。

根据 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力于 2021 年 12 月 14 日签署的《一致行动人协议之补充协议》，各方一致同意若《一致行动人协议》有效期内（即 2024 年 12 月 31 日前）泓博医药完成本次发行上市的，《一致行动人协议》的有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天。

根据 HONGJIAN ZHANG、MICHAEL GAO 与 PING CHEN 分别于 2021 年 12 月 15 日签署的《表决权委托协议之修订》，表决权委托双方均同意若表决权委托协议有效期内（即 2024 年 12 月 31 日前）泓博医药完成本次发行上市的，表决权委托的有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天。2022 年 3 月 8 日，HONEYCOMB 将其持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS。同日，GENESIS 作为泓博控股的新股东，与 PING CHEN 签署了表决权委托协议，约定 GENESIS 将其持有的泓博控股的全部股份的表决权委托给 PING CHEN 行使，并约定表决权委托协议有效期至泓博医药上市之日起三年的最后一天。

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，除上述变化情况外，截至本补充法律意见书出具之日，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人的发起人、现有股东、控股股东、实际控制人的其他情况未发生变化。发行人现有 18 名股东的资格均符合现行法律法规的规定。

七、 发行人的股本及演变

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的股本未发生变化。发行人现有股东所持发行人股份不存在被冻结、查封、保全、设定质押的情况。除自然人股东钱祥丰未能取得联系无法充分核查外，发行人其他股东持有的发行人股份均系真实持有，不存在股份代持的情形。

八、 发行人的业务

（一）发行人经营范围和经营方式

根据发行人提供的资料及其确认，截至本补充法律意见书出具之日，发行人子公司开原泓博新增一项已批准在上市制剂使用的原料药，具体情况如下：

序号	品种名称	登记号	登记人
1	替格瑞洛	Y20190021511	开原泓博

除上述情形外，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人及其子公司的经营范围和经营方式、其他拥有的主要业务资质和经营许可未发生变化。

（二）发行人境外业务

根据发行人提供的资料及其确认，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人在中国境外无全资、控股或参股子公司，不涉及在中国境外设立实体开展业务的情形。

（三）发行人业务变更情况

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，发行人的主营业务最近两年未发生变更。

（四）发行人主营业务突出

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），发行人最近两年的主营业务收入和利润均主要来自主营业务，发行人的主营业务突出。

（五）发行人不存在持续经营的法律障碍

根据发行人现行有效的《营业执照》《公司章程》《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及其确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人为依法设立并有效存续的股份有限公司，不存在依据中国法律法规及《公司章程》的规定须终止经营的情形，不存在影响其持续经营能力的重大不利情形。

（六）发行人的主要客户、供应商

1、前五大客户

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2021 年度前五大客户情况更新如下：

年度	序号	客户名称	销售金额（万元）	占营业总收入的比例
2021 年度	1	Nuvalent, Inc.	4,113.39	9.18%
	2	Servier Group	3,148.64	7.02%
	3	Oncopia Therapeutics, Inc.	2,115.63	4.72%
	4	Caraway Therapeutics, Inc.	1,938.66	4.33%
	5	Epizyme, Inc.	1,881.45	4.20%
	合计		**13,197.76**	**29.45%**

2、前五大供应商

根据发行人提供的资料及确认并经本所律师核查，发行人 2021 年度前五大供应商情况更新如下：

年度	序号	供应商名称	采购金额（万元）	占采购金额的比例
2021 年度	1	上海佳足实业有限公司	413.2	3.42%
	2	国投生物能源销售有限公司	357.5	2.95%
	3	安徽联创生物医药股份有限公司	331.5	2.74%
	4	上海毕得医药科技股份有限公司	314.87	2.60%
	5	江苏恒润制药有限公司	309.73	2.56%
	合计		**1,726.81**	**14.27%**

综上，本所认为：

1、发行人的经营范围符合中国法律法规的规定，发行人实际从事的业务未超过工商主管部门核准登记的经营范围。

2、截至本补充法律意见书出具之日，发行人已根据中国法律法规的规定就其业务经营取得相应的业务资质及经营许可，其目前的经营方式符合中国法律法规和《公司章程》的规定。

3、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不涉及在中国境外设立实体并在境外开展业务的情形。

4、发行人补充核查期间内的主营业务没有发生过变更，且发行人主营业务突出。

5、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在持续经营的实质性法律障碍。

九、 关联交易及同业竞争

（一）发行人的关联方

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除律师工作报告及原法律意见书披露的关联方情况之外，发行人的主要关联方的变化情况如下：

1、已披露的关联方的变化情况

序号	关联方	关联关系	变化原因
1	沈阳富亨泰投资有限公司	实际控制人安荣昌持有其 51%股权，并担任其执行董事兼经理；公司监事董学军持有其 40%股权并担任其监事	公司监事董学军对其持股比例由 29%变更为持股比例 40%
2	愈磐生物	间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 曾担任其董事长兼总经理	间接持股 5%以上的股东 HONGJIAN ZHANG 于 2021 年 12 月 20 日起不再担任其董事长兼总经理
3	HONEYCOMB	曾通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有发行人 5%以上股份	Honeycomb 将其间接持有的发行人股份转让予 MINGXIA FU 100%持有的公司 Genesis Ventures Investments Limited，

序号	关联方	关联关系	变化原因
			HONEYCOMB 不再持有泓博控股的任何股权

2、新增关联方情况

序号	关联方	关联关系
1	Genesis Ventures Investments Limited	通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有发行人 5%以上股份，间接持有发行人 5%以上股份的股东 MINGXIA FU 担任其董事
2	All-Stars Investment Limited	间接持有发行人 5%以上股份的股东 MINGXIA FU 担任其 Managing Partner
3	Genesis Investment Group Limited	间接持有发行人 5%以上股份的股东 MINGXIA FU 持有其 100%的股份，并担任其董事
4	北京中富瀛鑫股权投资中心（有限合伙）	董事费征与其配偶周飞合计间接持股 95.90%，北京中富投资管理有限公司担任执行事务合伙人
5	北京中富科创股权投资中心（有限合伙）	董事费征与其配偶周飞合计间接持股 99.84%，北京中富投资管理有限公司担任执行事务合伙人
6	寰球云创（厦门）科技服务有限公司	董事费征与其配偶周飞合计间接持股 90%

3、发行人的重大关联交易

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、《招股说明书》及发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人 2021 年度发生的重大关联交易情况如下：

（1）购销商品、提供和接受劳务的关联交易

出售商品/提供劳务情况表

单位：元

关联方	关联交易内容	2021 年度
昂利泰	提供劳务	202,830.18

根据发行人的说明，发行人为昂利泰提供工艺研发服务的定价系根据市场价格，上述关联交易为公司日常生产经营业务需要，且金额和占营业收入的比重较小，对公司财务状况和经营成果影响较小。

（2）关联担保情况

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，发行人 2021 年度发生的关联担保（含合并报表范围内的担保）具体情形如下：

单位：元

时间	担保方	被担保方	担保事由	担保金额	担保期间	是否履行完毕
2021 年度	发行人、陈刚	开原泓博	短期借款	673,084.49	2021.01.7 -2022.01.7	否
	发行人、陈刚	开原泓博	短期借款	150,254.60	2021.01.08 -2022.01.08	否
	发行人、陈刚	开原泓博	短期借款	1,491,833.09	2021.01.26 -2022.01.26	否

注：陈刚系发行人实际控制人安荣昌的近亲属、开原泓博的执行董事兼经理。

（3）关键管理人员薪酬

单位：元

项目	2021 年度
关键管理人员薪酬	7,687,279.72

（三）同业竞争

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人实际控制的除发行人及其子公司以外的其他企业的基本情况及主营业务情况未发生变化，发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

综上，本所认为：

1、发行人报告期内与关联方发生的重大关联交易没有显失公允，不存在严重损害公司股东权益及公司利益的情形。

2、发行人与控股股东、实际控制人及其控制的除发行人及其子公司以外的其他企业间不存在对发行人构成重大不利影响的同业竞争。

十、 发行人的主要财产

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人及其子公司拥有或使用的主要财产变化情况如下：

（一）发行人的物业权益

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人未新增取得物业权益，发行人使用的部分物业权益情况发生变化，具体情况如下：

出租方	位置	面积（m^2）	产权证书编号	租赁期限	租赁用途	租赁备案办理
上海杰昌实业有限公司	上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢	11,347.15 [注1]	沪（2018）浦字不动产权第 031911 号	2021.08.01 -2031.03.31	工业	是
上海张江医疗器械产业发展有限公司	上海市张江高科技园区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 1-6 层房屋	2,548.84	沪房地浦字（2007）第 051765 号、沪房地浦字（2007）第 051787 号、沪房地浦字（2007）第 051759 号、沪房地浦字（2007）第 049526 号、沪房地浦字（2007）第 049529 号、沪房地浦字（2007）第 049527 号	2020.10.15 -2021.9.30 [注2]	项目经营	是

（二）发行人拥有的知识产权

自《律师工作报告》和《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，开原泓博通过受让的方式新增取得发明专利一项，具体情况如下：

[1] 根据发行人与上海杰昌实业有限公司签订的《补充协议》及《补充协议（二）》，双方就原《房屋租赁/预租合同》项下关于上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢房屋的租赁面积及租赁期限的约定作出变更，约定租赁面积变更为 11,347.15 平方米，租赁期限延长至 2031 年 3 月 31 日。

[2] 根据发行人与上海张江医疗器械产业发展有限公司签订的《关于租赁关系提前终止的协议》，双方同意就上海市张江高科技园区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 1-6 层房屋的原《房屋租赁合同》及该房屋的租赁关系于 2021 年 9 月 30 日提前终止。

专利名称	专利号	专利权人	申请日	授权日	专利类型	取得方式
以氨基酸作为连接臂的聚乙二醇齐墩果酸衍生物及其制备方法和应用	201611189746.7	开原泓博	2016.12.21	2019.04.23	发明专利	受让

（三）发行人的主要生产经营设备

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要生产经营设备的取得符合中国法律法规的规定。

（四）主要财产的取得方式

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，发行人及其子公司的主要财产系通过购买、申请注册、租赁等方式取得，发行人及其子公司已就其需要办理权属证书的主要自有财产取得相应的权属证书。

（五）主要财产的产权状况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司的主要财产不存在产权纠纷或潜在纠纷。

（六）主要财产所有权或使用权的受限制情况

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，除本补充法律意见书下述“十一、发行人的重大债权债务”披露的情形外，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人及其子公司的主要财产所有权或使用权受限情况未发生变化。

（七）子公司及参股公司

根据发行人提供的资料及确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人共有 2 家境内全资子公司、1 家境内参股企业，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人境内子公司及参股公司的基本情况未发生变化。

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的子公司、参股企业不存在法律上需要终止的情形，发

行人合法持有子公司、参股企业的股权或财产份额，该等股权或财产份额不存在质押、冻结及设定其他第三方权益的情形。

十一、 发行人的重大债权债务

（一）重大合同

1、销售合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司 2021 年度与主要客户签订的尚在履行的 500 万以上销售合同或销售框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	提供服务/销售产品	签署日期	合同期间
1	发行人	Epizyme, Inc.	研发服务	2021.12.24	2022.01.01-2022.12.31
2	发行人	Servier Group	研发服务	2021.12.22	2021.12.22-2022.12.31
3	发行人	Agios Pharmaceuticals, Inc.	研发服务	2021.09.09	2021.08.23-2022.12.31
4	开原泓博	上海汇伦江苏药业有限公司	医药中间体	2021.01.20	合同生效后 12 个月内

2、采购合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司 2021 年度与主要供应商签订的正在履行的 200 万以上采购合同或采购框架协议具体情况如下：

序号	合同签署方	合同对方	采购类别	签署日期	合同期间
1	开原泓博	江苏恒润制药有限公司	TKB 原材料	2021.03.04	2021.03.04-2022.03.03
2	开原泓博	沈阳飞凯化学科技有限公司	TKG 原材料	2021.08.20	2021.08.20-2022.08.19

3、借款合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司 2021 年度正在履行的借款合同具体情况如下：

序号	合同名称及编号	借款人	贷款人	借款金额（万元）	借款期限	担保方	担保合同
1	《流动资金借款合同》（编号：2021 年南贷字 71025 号）	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	1,000	2021.12.10-2022.12.09	-	-
2	《流动资金借款合同》（LD01612105170015）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	1,000	2021.05.17-2022.05.16	-	-

4、授信合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司 2021 年度正在履行的授信合同具体情况如下：

合同名称及编号	受信人	授信人	综合授信额度（万元）	综合授信额度使用期限	担保方	担保合同
《授信额度协议》（编号：2021 年南授字 71003 号）	发行人	中国银行股份有限公司上海市南汇支行	1,500	2021.12.07-2022.03.01	-	-

5、担保合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，律师工作报告及原法律意见书披露的发行人及其子公司正在履行的担保合同已因担保期限届满而履行完毕。

6、抵押合同

根据发行人提供的资料，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人及其子公司 2021 年度正在履行的抵押合同具体情况如下：

序号	合同名称及编号	抵押人	抵押权人	主债权合同编号	主债权期间	被担保最高债权额（万元）	抵押物
1	《抵押合同》（Y6601160263352）	开原泓博	葫芦岛银行股份有限公司金融街支行	《流动资金借款合同》（LD01612105170015）	2021.05.17-2022.05.16	1,000	辽（2018）开原市不动产权第0004429号；辽（2018）开原市不动产权第0004428号；辽（2018）开原市不动产权第0004427号；辽（2018）开原市不动产权第0004426号；辽（2018）开原市不动产权第0004425号；辽（2018）开原市不动产权第0004424号

（二）重大侵权之债

根据发行人的确认并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

（三）发行人与关联方之间的重大债权债务关系及相关担保的情况

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、发行人的确认及本所经办律师核查，除已在本补充法律意见书“九、关联交易及同业竞争”中披露的情形外，补充核查期间，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与合并报表之外的关联方之间不存在其他互相担保的情况。

（四）金额较大的其他应收、应付款

1、其他应收款

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），截至 2021 年 12 月 31 日，发行人 2021 年度期末余额前四名的其他应收款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额	占其他应收款项期末余额合计数的比例（%）
上海杰昌实业有限公司	押金及保证金	2,249,338.32	51.80
威杰仓储（上海）有限公司	押金及保证金	774,306.00	17.83
上海临港奉贤经济发展有限公司	押金及保证金	661,260.46	15.23
上海唐举实业有限公司	押金及保证金	457,818.40	10.54
合计		**4,142,723.18**	**95.40**

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应收款项均因正常的经营活动发生。

2、其他应付款

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的书面确认，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人 2021 年度期末余额前五名的其他应付款明细如下：

单位名称	款项性质	期末余额	占其他应付款项期末余额合计数的比例（%）
上海雁勇物业管理有限公司	尚未支付的费用	308,358.31	16.55
上海佰瀚国际物流有限公司	尚未支付的费用	235,890	12.66
上海浦旭餐饮服务有限公司	尚未支付的费用	205,740.50	11.04
阜新环发废弃物处置有限公司	尚未支付的费用	160,950.76	8.64
WYZ Pharma solutions LLC	预提费用	159,392.50	8.56
合计		**1,070,332.07**	**57.45**

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，上述其他应付款项均因正常的经营活动发生。

综上，本所认为：

1、发行人正在履行且适用中国法律法规的重大合同的内容合法、有效，合同的履行不存在潜在纠纷或重大法律障碍；发行人正在履行且适用境外法律的上

述重大合同均为发行人在正常业务活动中签署的业务合同，根据合同相对方及发行人的书面确认，发行人与业务合同相对方在业务合作中未发生争议、纠纷。

2、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在报告期内虽已履行完毕、但可能存在潜在纠纷的重大合同。

3、截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在因环境保护、知识产权、产品质量、劳动安全、人身权等原因产生的重大侵权之债。

4、补充核查期间，除本补充法律意见书已经披露的情形之外，发行人与合并报表之外的关联方之间不存在其他重大债权债务关系，与关联方之间不存在互相担保的情况。

5、截至 2021 年 12 月 31 日，本补充法律意见书所列示的发行人金额较大的其他应收款、其他应付款均因正常的生产经营活动发生，合法有效。

十二、 发行人重大资产变化及收购兼并

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在合并、分立、增资扩股、减少注册资本、收购或出售资产的行为。

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人不存在拟进行的重大资产置换、资产剥离、资产出售或收购等行为的计划。

十三、 发行人公司章程的制定与修改

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，2021 年 10 月 29 日，因发行人注册地址由“上海市浦东新区瑞庆路 528 号 9 幢甲号 2 层”变更为“上海市浦东新区庆达路 315 号 23 幢”，发行人召开 2021 年第二次临时股东大会，对公司章程中涉及发行人注册地址的条款进行了修订，并通过相应的章程修正案。本次章程修订已办理工商登记备案手续。

截至本补充法律意见书出具之日，除上述修订外，发行人对现行有效《公司章程》及上市后适用的《公司章程（草案）》的其他条款未进行修改，发行人《公司章程》及《公司章程（草案）》内容符合中国现行有关法律、法规的规定。

十四、 发行人股东大会、董事会、监事会议事规则及规范运作

根据发行提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查，补充核查期间，发行人共召开 1 次股东大会、2 次董事会、2 次监事会，未对公司的《股东大会议事规则》《董事会议事规则》和《监事会议事规则》进行修改。

经本所经办律师核查发行人提供的上述股东大会、董事会及监事会会议资料，发行人前述股东大会、董事会及监事会会议的召集、召开情况均符合法律法规或《公司章程》的规定，决议内容及其签署合法、合规、真实、有效。

十五、 发行人董事、监事和高级管理人员及其变化

2022 年 1 月 18 日，因发行人第二届董事会、监事会任期届满，发行人召开 2022 年第一次临时股东大会，进行董事会换届选举，选举 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力、费征、程立、邵春阳、尤启冬为发行人第三届董事会董事，其中程立、邵春阳、尤启冬为独立董事，任期三年；选举刘国东、董学军、王辉祖为发行人监事，与发行人职工代表大会选举产生的职工监事孙佩华、何晓晶共同组成发行人第三届监事会，任期三年。

2022 年 3 月 18 日，发行人召开第三届监事会第一次会议，选举刘国东为监事会主席。

2022 年 3 月 18 日，发行人召开第三届董事会第一次会议，选举 PING CHEN 为公司董事长，聘任 PING CHEN 为总经理，蒋胜力为副总经理及董事会秘书，李世成为财务负责人，ZHEN-WEI CAI、李海峰为副总经理。

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，自《律师工作报告》及《法律意见书》出具之日至本补充法律意见书出具之日，发行人董事、监事和高级管理人员及其任职资格未发生变化。

十六、 发行人的税务及财政补贴

（一）发行人执行的主要税种、税率

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）、《关于上海泓博智源医药股份有限公司主要税种纳税情况说明的专项审核报告》（信会师报字[2022]第 ZA10392 号）及发行人的书面确认，补充核查期间，发行人及其子公司开原泓博执行的主要税种、税率未发生变化。

（二）税收优惠政策

根据发行人的书面确认、《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），并经本所经办律师核查，补充核查期间，律师工作报告及原法律意见书中披露的发行人所享有的税收优惠政策未发生变化。

（三）财政补贴

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，2021 年度发行人及其子公司享受的单笔金额在 10 万元以上（含 10 万元）财政补贴具体情况如下：

补贴对象	项目	政策依据	金额/万元
发行人	上海市科技创新券	2021 年 7 月 7 日上海市浦东新区科技和经济委员会颁布的关于批准 2020 年度浦东新区科技发展基金科技创新券专项资金项目（第三批）立项的通知（浦科经委[2021]55 号）	10
发行人	专利资助费	2021 年 10 月 18 日上海市浦东新区知识产权局颁布的《关于公布 2018 年度浦东新区科技发展基金知识产权资助资金专利试点示范配套项目完成单位的通知》（沪知局[2020]119 号）	28
发行人	上海市服务外包专项资金	2021 年 9 月 9 日上海市商务委员会发布的《2021 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）拟支持企业（单位）公示》	85.6939
开原泓博	关于拨付省全面开放专项资金	2020 年 11 月 19 日铁岭市财政局发布的《关于下达省全面开放专项资金的通知》（铁市财预指字[2020]323 号）	53.414
合计			**177.1079**

（四）依法纳税情况

根据国家税务总局上海市浦东新区税务局第四十一税务所于2022年2月23日出具的《涉税信息查询结果告知书》，经系统查询，截至2022年1月，发行人税务申报正常、无欠税、无税收（规费）违法行为登记。

根据国家税务总局开原市税务局第二税务所于2022年1月18日出具的《证明》，自2017年1月1日至2022年1月18日，开原泓博按时进行纳税申报并缴纳税款，经查询金税三期系统无欠税，暂未发现涉税违法行为，未受到税务行政处罚。

根据发行人提供的资料及其书面确认，并经本所经办律师核查国家税务总局网站、国家税务总局江苏省电子税务局网站、国家企业信用信息公示系统、信用中国网站等公开网站的公开信息，补充核查期间，未发现苏州景泓存在因违反有关税收的中国法律法规而受到重大行政处罚的记录。

综上，本所认为：

发行人及其子公司在补充核查期间执行的主要税种、税率符合中国法律法规的要求，享受的税收优惠政策、财政补贴政策合法、合规、真实、有效。发行人及其子公司在补充核查期间依法纳税，不存在被税务部门处罚的情形。

十七、 发行人的环境保护、产品质量、技术等标准、劳动保护

（一）发行人的环境保护

根据发行人提供的资料及确认，并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反环境保护方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（二）发行人的产品质量、技术标准

根据发行人提供的资料及其确认，并经本所经办律师核查，发行人的主要产品符合国家有关产品质量、技术标准，补充核查期间内，没有因产品质量方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

（三）发行人的劳动保护

根据发行人及其子公司主管社会保险及住房公积金部门出具的证明、发行人的确认并经本所经办律师核查，补充核查期间内，发行人及其子公司没有因违反社会保险及住房公积金缴纳方面的中国法律法规而受到行政处罚的情况。

十八、 发行人募集资金的运用

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，公司募集资金的运用及募集资金项目已取得的批准、许可情况未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

十九、 发行人的业务发展目标

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人的业务发展目标未发生变化，与《律师工作报告》和《法律意见书》中披露的信息一致。

二十、 诉讼、仲裁或行政处罚

根据发行人提供的资料及确认、发行人及其子公司相关政府部门出具的证明，并经本所经办律师核查（受限于中国境内尚未建立全国统一的诉讼、仲裁、行政处罚相关信息查询系统），截至本补充法律意见书出具之日，发行人及其子公司不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人的生产经营或本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的实际控制人、发行人持股 5%以上的股东不存在重大行政处罚案件。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在尚未了结的或可以预见的金额超过 100 万元，且对发行人本次发行上市构

成实质性障碍的重大诉讼、仲裁；发行人的董事长和总经理 PING CHEN 不存在重大行政处罚案件。

二十一、 发行人《招股说明书》法律风险的评价

本所未参与《招股说明书》的制作，但对其作了总括性的审阅，对《招股说明书》中引用律师工作报告及原法律意见书和本补充法律意见书的相关内容作了特别审查。

本所认为，发行人《招股说明书》不会因引用律师工作报告及原法律意见书和本补充法律意见书的相关内容而出现虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

二十二、 律师认为需要说明的其他问题

根据发行人提供的书面资料及经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人无其他需要特别说明的重大法律问题。

二十三、 结论意见

经本所经办律师对发行人提供的材料及有关事实的审查，本所认为，发行人本次发行上市的申请，符合《公司法》《证券法》《管理办法》及《上市规则》规定的相关条件，本次发行上市尚待通过深交所创业板上市审核以及取得中国证监会关于公开发行股票同意注册的决定。

第三部分 《第一轮审核问询函》问题回复更新事项

一、 《第一轮审核问询函》问题 1：关于上市标准

申报材料显示：

（1）发行人选择的上市标准为《深圳证券交易所创业板股票上市规则（2020 年修订）》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”；

（2）公司最近一次融资的投后估值为 183,703.19 万元。公司最近一年扣非净利润为 4,296.67 万元，营业收入为 24,519.97 万元；

（3）参考同行业可比上市公司及行业的市盈率（PE），按照公司 2019 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润 4,296.67 万元计算，假设发行市盈率（PE）在 60-100 倍之间，预计首次公开发行后市值区间约为 25.78-42.97 亿元。

请发行人：

（1）补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露；

（2）补充披露应对发行失败的相关措施与预案，包括但不限于投资者权益保护方案等，并请实际控制人就发行失败后的投资者保护作出相应承诺。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一）补充分析发行失败的可能性，对招股说明书风险因素章节“发行失败的风险”做进一步分析和披露

发行人本次发行上市选择的上市标准为《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项，即“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人所处行业及主营业务及其说明，A 股可比同行业上市公司为康龙化成、美迪西、药石科技和凯莱英，可比上市公司及行业市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）情况如下：

可比公司	市盈率（PE）倍数（扣除非经常性损益）
康龙化成	99.65
美迪西	132.24
药石科技	118.40
凯莱英	146.05
皓元医药	155.85
可比公司中位值	132.24
可比公司平均值	130.44
行业中位值	124.43
行业平均值	105.22

注：以上数据来自 Wind 资讯，扣非后的市盈率（TTM）=总市值/前推 12 个月扣除非经常性损益后的净利润，数据截至 2021 年 12 月 31 日；行业的数据选择为中证指数行业分类中的制药与生物科技服务，剔除 PE 为负和高于 500 倍的异常值后的中位数和平均数。

按照中证指数行业分类以及本次发行所选板块首发市盈率计算：中证指数行业分类中医药包括生物制品、化学药、中药和制药与生物科技服务。其中制药与生物科技服务类别中，2019 年以来至 2021 年底，IPO 发行 11 家，平均首发市盈率为 84.61 倍。中证指数行业分类中医药生物类别中，从 2020 年 9 月（创业板注册制实施后）到 2021 年底，剔除未盈利企业后，IPO 发行 30 家，平均首发市盈率为 55.68 倍；创业板从 2020 年 9 月到 2021 年底，IPO 发行 244 家，平均首发市盈率为 30.40。

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），公司 2021 年营业收入为 44,821.38 万元，不低于 1 亿元，且 2021 年扣除非经常性损益后归属于母公司股东净利润为 7,022.86 万元。根据以上同行业可比公司截至 2021 年 12 月 31 日市盈率（PE）及相关行业发行市盈率信息，假设发行市盈率（PE）在 30 至 80 倍之间，计算市值分别如下：

单位：亿元

预计市盈率	预计市值
30	21.07

预计市盈率	预计市值
40	28.09
50	35.11
60	42.14
70	49.16
80	56.18

基于上述测算，发行人符合《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的上市标准，“预计市值不低于人民币 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元”。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，发行人本次发行上市选择的具体上市标准为预计市值不低于 10 亿元，最近一年净利润为正且营业收入不低于人民币 1 亿元。发行人最近一年扣除非经常性损益后归属于母公司股东的净利润为 7,022.86 万元，营业收入为 44,821.38 万元，最近一轮股权转让整体估值为 18.37 亿元。发行人的预计市值建立在 2021 年业绩及公开市场投资者对于同行业公司市场估值水平基础上。若公司经营业绩出现下滑，或同行业公司市场估值水平出现较大变动，可能存在公司发行后市值无法满足《上市规则》第 2.1.2 条第（二）项规定的第二套上市标准中“预计市值不低于人民币 10 亿元”，从而导致发行失败的风险。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

二、 《第一轮审核问询函》问题 2：关于行业情况和竞争力

申报材料显示：

（1）报告期内，公司药物发现收入占主营业务收入的比例分别为 44.51%、46.47%、38.01%和 47.26%，商业化生产占比分别为 36.79%、33.39%、47.82%和 44.49%，申报材料认定发行人所属行业为“研究和试验发展”；

（2）报告期内，公司销售以境外地区为主，主要销售地区包括印度及美国；

（3）公司是全球主要的替格瑞洛中间体供应商，公司自行研发的心血管类、抗病毒类等药物中间体已经在细分市场占有一定的市场份额；

（4）公司商业化生产主要产品替格瑞洛中间体用于替格瑞洛制剂的生产。目前，替格瑞洛已纳入 2020 年第三批全国药品集中采购，根据中标结果，其价格降幅较大，可能导致公司替格瑞洛中间体国内销售价格下降、毛利率下降；

（5）发行人的竞争优势包括全方位一站式服务优势、小分子药物化学及工艺开发优势、客户优势和人才优势；竞争劣势为国内市场销售占比低、商业化产品品种较少。

请发行人：

（1）补充披露药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产等 3 类业务的内在关系及其演变情况；

（2）补充披露公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势；

（3）补充披露海外客户的开拓方式；

（4）补充披露药品集中采购、原料药的关联审评审批制度等近期医药行业重大改革制度的具体内容，以及对发行人的影响情况；

（5）根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（二）补充披露公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况；结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势

1、公司 3 类业务的市场占有率情况，替格瑞洛中间体和心血管类、抗病毒类等药物中间体的市场份额情况

（1）药物发现和工艺研究与开发的相关情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，CRO 服务市场通常包括临床前 CRO 和临床 CRO 两类服务。根据弗若斯特沙利文的数据，全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%，预期 2024 年将达到 339 亿美元。中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%，预计 2024 年将增长至 84 亿美元。根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号），公司 2019 年药物发现和工艺研究与开发业务收入为 12,653.99 万元，以 2019 年全年平均汇率计算，约为 0.18 亿美元，发行人业务规模相对较小，市场份额占比较低。

（2）公司商业化生产的相关情况

根据发行人的说明，公司商业化生产主要包括自主产品生产和定制化生产，其中自主产品生产的品种主要为替格瑞洛系列中间体，2019 年至 2021 年其收入占公司商业化生产业务比例分别为 81.68%、87.16%和 91.68%。替格瑞洛全球化合物专利于 2019 年底到期，在专利到期前各仿制药厂商便开始提前采购原料药中间体以备制剂生产，因此该产品国内外市场需求从 2019 年开始有较大幅度的增加。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，截至目前，国外市场尚未有关于替格瑞洛系列中间体全球销售数据或中国出口替格瑞洛系列中间体数量的数据。

根据上述替格瑞洛片 90mg 和 60mg 集采中标结果及发行人的说明，替格瑞洛片中标企业带量采购承诺的首年采购量以及测算中间体需求量如下：

规格	**集采承诺首年采购制剂数量（万片）**	**原料药测算数量（KG）**[注 1]	**中间体测算数量（KG）**[注 2]			
			按原研专利文献单耗测算	**按 70%摩尔收率测算**	**按 60%摩尔收率测算**	**按 50%摩尔收率测算**
90mg	15,924.76	14,332.28	47,153.21	36,312.73	42,364.85	50,837.82
60mg	482.89	289.73	953.22	734.08	856.42	1,027.71
合计	16,407.65	14,622.02	48,106.44	37,046.81	43,221.28	51,865.53
公司产品占比[注 3]	-	-	51.39%	66.73%	57.19%	47.66%

注 1：原料药数量系根据替格瑞洛片相应规格直接计算。

注 2：70%摩尔收率、60%摩尔收率、50%摩尔收率指 1 摩尔原料可以获得 0.7 摩尔、0.6 摩尔、0.5 摩尔产品。

注 3：公司产品销量系按照 2020 年第四季度及 2021 年第一季度向上述企业销售量合计乘 2 模拟计算替格瑞洛系列中间体全年向上述企业替格瑞洛系列中间体销售量。

2、结合国内外主要竞争对手的研发、技术、服务、工艺等情况，分别披露在 3 类业务上的竞争优劣势

（1）公司在药物发现和工艺研究与开发业务上的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司药物发现和工艺研究与开发国内外主要竞争对手包括药明康德、康龙化成等大型的业务全面的 CRO 公司，也包括美迪西等以国内客户为主的中型 CRO 公司。

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究与开发业务优势如下：

公司药物发现以及工艺研究与开发业务客户长期以国外客户为主。2019 年至 2021 年上述业务国外客户收入占比分别为 95.79%、88.44%和 82.70%。2019 年至 2021 年美迪西全部业务国外客户收入占比分别为 27.40%、28.45%和 25.19%。公司药物发现以及工艺研究与开发业务国外客户主要为美国的生物医药企业。生物医药产业是美国高科技产业发展的核心动力之一，目前美国无论在新药研发公司数量，新药研发企业的经验和能力或是在研新药数量方面均处于全球领先地位。公司常年与美国生物医药公司紧密合作，并获得其对公司提供的研发技术服务的认可，体现出公司较强新药研发技术优势和服务能力。

公司药物发现业务由于参与结构设计和优化以及深度构效关系研究，同时提供包括基于计算机辅助的药物设计、全托管式研发等服务项目和模式，相对毛利率较高。2019 年至 2021 年，公司药物发现业务毛利率分别为 45.02%、43.85%和 41.13%。2019 年和 2020 年美迪西未单独披露药物探索业务的毛利率，其药物探索与药学研究业务毛利率分别为 36.22%和 37.14%。美迪西未披露其 2021 年药物探索与药学研究业务毛利率。

根据发行人的说明，相比较美迪西，公司药物发现以及工艺研究劣势主要体现为：收入规模以及涉及业务领域少于美迪西。

（2）发行人在商业化生产中的定制化生产业务上的竞争优劣势

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司商业化生产中自主产品主要为替格瑞洛系列中间体，该产品也是皓元医药商业化产品之一。

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查皓元医药招股说明书及信息披露文件，2019 年和 2020 年公司与皓元医药替格瑞洛中间体产品销售金额、毛利率及客户比较如下：

项目	公司	2020 年	2019 年
销售收入（万元）	皓元医药[注 1]	2,152.85	1,196.55
	泓博医药[注 2]	9,944.07	9,649.86
毛利率	皓元医药	29.76%	29.86%
	泓博医药	35.81%	32.30%
客户	皓元医药	海正药业、信立泰	
	泓博医药	Sun Pharmaceutical Industries Ltd、Dr.Reddy’s Laboratories Limited、MSN Organics Pvt Ltd、上海汇伦、石药集团、信立泰、正大天晴、扬子江、乐普药业、天宇药业等	

注 1：上述金额未扣除因退货计提的预计负债。

注 2：皓元医药未披露其 2021 年替格瑞洛中间体产品上述信息。

（五）根据证监会《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）的相关规定，结合收入、利润构成等因素，补充披露行业分类是否准确，是否可能误导投资者判断和决策

根据《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）之“2. 分类原则与方法”，当上市公司某类业务的营业收入比重大于或等于 50%，则将其划入该业务相对应的行业。

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的确认，公司主要业务包括药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产；其中药物发现和工艺研究与开发属于药物研发技术服务；发行人报告期内收入及相关业务占比情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
研发技术服务	32,771.88	16,463.66	12,653.99
主营业务收入	44,643.92	27,850.15	24,250.21

项目	2021 年	2020 年	2019 年
占比	73.41%	58.18%	51.61%

注：研发技术服务包括药物发现以及工艺研究与开发业务。

如上表所示，公司药物发现以及工艺研究与开发业务两项业务报告期内收入金额分别为 12,653.99、16,463.66 万元和 32,771.88 万元，营业收入在主营业务中的占比分别为：51.61%、58.18%和 73.41%，其比重均大于 50%。

根据发行人的说明，发行人结合《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法将所述行业归入行业分类中的“M73 研究和试验发展”行业，公司行业分类准确。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中结合《上市公司行业分类指引》（2012 年修订）规定的分类原则与方法补充披露其行业分类情况。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

三、 《第一轮审核问询函》问题 3：关于核心技术和生产流程

申报材料显示：

（1）公司原料药中间体的生产模式分为自主产品生产及定制生产；

（2）公司有药物发现平台、工艺开发平台和原料药生产平台 3 个业务平台，对应有机杂环骨架构建技术等核心技术；

（3）公司 CRO 业务根据合同的约定，主要核心技术形成的专利均为客户所有。

请发行人补充披露：

（1）药物发现、工艺研究与开发服务成果的体现方式，服务过程中发行人和客户的具体分工、责权利划分情况，是否存在相关纠纷或潜在纠纷；

（2）报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况；

（3）核心技术是否均为自主研发，是否为行业内通用技术；

（4）公司 CRO 业务合同约定主要核心技术形成专利均为客户所有的原因和合理性，是否符合行业惯例。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（二）报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，报告期内，公司原料药中间体自主产品生产和定制生产金额和占比情况如下：

单位：万元

项目	2021 年		2020 年		2019 年	
	金额	占比（%）	金额	占比（%）	金额	占比（%）
自主产品生产	11,268.25	94.91	10,967.39	95.16	11,237.49	96.91
定制生产	603.79	5.09	551.01	4.84	358.73	3.09
商业化生产合计	11,872.04	100.00	11,386.49	100.00	11,596.22	100.00

公司定制生产产品主要包括按照客户提供或者自行开发的工艺路线，为客户定制生产的产品。报告期内，该部分业务整体呈上升趋势。

经本所经办律师核查，发行人已在《招股说明书》中对报告期原料药中间体自主产品生产和定制生产的金额和占比情况进行了补充披露。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

四、 《第一轮审核问询函》问题 4：关于订单获取方式和经营合法合规性

申报材料显示：

（1）公司产品奥拉西坦通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案，公司拥有有效期内的产品在境外注册有 5 种，其中欧洲适用性证书（CEP）1 种，美国 DMF 备案 4 种；

（3）开原泓博已获得《排污许可证》，无需取得危险化学品安全使用许可证；

（4）报告期内，开原泓博发生过 5 起环保处罚以及 1 起安全生产事故，合计处罚金额为 71.24 万元；

（5）2019 年 4 月，开原住房和城乡建设局对开原泓博未按照有关规定履行招标投标手续直接委托施工单位，处罚款 42,616 元，对相关工程因存在未办理施工许可证擅自开工行为处以罚款 5,000 元，并责令改正，补办有关手续；

（6）报告期内，开原泓博存在生产的替格瑞洛中间体等产量超过环境影响报告批复产量，但未及时重新报批建设项目的环境影响评价文件的情形；

（7）欧盟第 2011/62/EU 号指令（以下简称 62 号令）自 2013 年 7 月 2 日起正式实施，要求自 62 号令正式实施之日起，国别豁免名单之外的原料药出口国（含中国），还需提供出口国药监部门的官方证明，该产品方可进入欧盟市场。

发行人主要销售地为印度、美国和欧盟，招股书未披露印度市场原料药中间体生产销售管理制度。

请发行人补充披露：

（1）原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况，在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况；

（2）除奥拉西坦外，公司其他原料药是否办理相关注册登记，仅有 1 个产品通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案的原因，其他产品的注册登记备案情况；

（3）印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可；

（4）进入欧盟市场的产品获得药监部门官方证明的情况；

（5）开原泓博环保处罚及安全生产事故的原因及整改情况，多次发生环保违法违规行为的原因，发行人的相关内控制度是否建立健全和有效；

（6）发行人已建、在建、拟建项目是否属于高耗能高排放项目，是否需履行审批、核准、备案、环评等程序及履行情况，是否存在被关停的情况或被关停风险；

（7）是否曾发生环保事故、重大群体性环保事件或受到环保行政处罚，及执行国家产业政策和环保守法情况的媒体报道，生产经营和募投项目是否符合国家和地方产业政策和环保规定，是否符合相关主管部门的要求；

（8）开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险；

（9）是否制定关于商业贿赂方面的内部制度及对应执行情况，报告期内公司是否存在商业贿赂、不正当竞争等违法违规行为；

（10）是否存在未取得资质、许可、备案或超越资质、许可、备案范围进行生产经营的情况，如存在，说明原因和整改情况，是否存在被处罚风险；

（11）发行人客户、供应商与发行人、发行人股东、控股股东、实际控制人及其近亲属、董事、监事、高管人员及其近亲属是否存在关联关系，是否存在代垫费用或利益输送情形。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况，在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况

1、原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关管理制度和具体要求，发行人符合要求的相关情况

经本所经办律师核查国家药品监督管理局药品审评中心网站，基于我国原料药注册登记的上述制度和要求，截至本补充法律意见书出具之日，经与药品制剂一并审评审批，发行人子公司开原泓博获得批准在上市制剂使用的原料药为“奥拉西坦（登记号：Y20170000126）”和“替格瑞洛（登记号：Y20190021511）”。报告期内，发行人未在中国国内开展原料药的商业化销售，符合我国原料药注册登记相关制度和要求。

根据发行人的说明，截至本补充法律意见书出具之日，发行人主要自主生产的产品为替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体及维帕他韦中间体，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区。公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，无需根据《中华人民共和国药品管理法》的规定就相关产品在中国境内进行原料药注册登记备案。公司向印度和欧洲地区销售关键中间体产品，亦不适用欧洲适用性证书、美国 DMF 备案及印度药品注册的相关制度和要求，无需根据欧洲适用性证书、美国 DMF 备案及印度药品注册的相关制度和要求办理登记或备案。根据发行人的说明，发行人基于未来产品销售的前瞻性布局，就未来可能在中国境内、欧洲、美国商业化销售的产品相应提交了中国原料药注册登记备案、欧洲适用性证书申请、美国 DMF 备案，并根据我国原料药注册登记、欧洲适用性证书、美国 DMF 备案的相关制度和要求就该等产品取得了相应的注册或备案。

2、在原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况

经本所经办律师核查，发行人已在招股说明书的原料药注册登记情况和产品境外注册情况表格中补充披露有效期情况，具体如下：

截至本补充法律意见书出具之日，公司在中国境内通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案情况如下：

序号	品种名称	登记号	登记人	备注	有效期
1	奥拉西坦	Y20170000126	开原泓博	CYHS1200179	长期有效
2	替格瑞洛	Y20190021511	开原泓博	—	—

（二） 除奥拉西坦外，公司其他原料药是否办理相关注册登记，仅有 1 个产品通过与制剂共同审评审批的原料药注册登记备案的原因，其他产品的注册登记备案情况

经本所经办律师核查国家药品监督管理局药品审评中心网站，截至本补充法律意见书出具之日，除已批准的“奥拉西坦（登记号：Y20170000126）”和“替

格瑞洛（登记号：Y20190021511）”外，发行人已提交备案申请，尚未通过与制剂共同审评审批的原料药包括“左卡尼汀（登记号：Y20170000309）”和“苯磺酸氨氯地平（登记号：Y20170000530）”。

根据《中华人民共和国药品管理法》的规定，禁止使用未按照规定审评、审批的原料药生产药品。根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，截至本补充法律意见书出具之日，发行人商业化生产业务中，主要商业化产品包括替格瑞洛、帕拉米韦、维帕他韦系列中间体等，发行人无需根据《中华人民共和国药品管理法》的规定就相关产品在中国境内进行原料药注册登记备案。

（三）印度市场原料药中间体生产销售管理制度，发行人是否取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可

就规范市场而言，报告期内，由于相关产品原研厂商的授权专利未全部到期，发行人未向欧盟、美国等规范市场进行原料药销售。就非规范市场而言，报告期内，发行人存在少量向包括孟加拉国、伊朗在内的非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药，报告期各期的销售金额分别为、279.93 万元、45.31 万元和 0.97 万元。鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。

基于上述，发行人已取得实现销售的境内外国家和地区开展生产经营所须的资质和许可。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

（八）开原泓博部分产品产量超过环评批复产量的具体情况，是否存在被处罚的风险

根据公司提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，开原泓博产品产量是否超过环评批复产量的具体情况如下：

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	《环境影响后评价报告》记载的产量（公斤/年）	实际生产产量（公斤/年）		
				2019 年度	2020 年度	2021 年度
1	奥拉西坦	80,000	5,000	-	-	152.15
2	左乙拉西坦	100,000	10,000	-	-	-

序号	产品名称	经环评批复的产量（公斤/年）	《环境影响后评价报告》记载的产量（公斤/年）	实际生产产量（公斤/年）		
				2019 年度	2020 年度	2021 年度
3	替格瑞洛原料药	3,500	38,000	335.30	500.46	-
4	替格瑞洛中间体 TKB	7,800	35,000	11,675.81	10,887.35	6,859.63
5	替格瑞洛中间体 TKG	10,800	50,000	14,533.91	26,479.06	25,289.66
6	替格瑞洛中间体 TKMD	7,200	30,000	7,815.41	14,146.64	17,174.80
7	PLV	500	500	944.31	2.04	-
8	Bali-04	549	6,000	-	-	3,412.64
9	帕拉米韦 5	400	5,000	443.83	1,351.95	-
10	左卡尼汀	540	30,000	-	-	-

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

五、 《第一轮审核问询函》问题 5：关于发行人股东和历史沿革

申报材料显示：

（1）2007 年 11 月，美国泓博投资设立发行人前身泓博有限，注册资本 150 万美元；

（2）2008 年 6 月，泓博国际（BVI）出资设立香港泓博，泓博控股（Cayman）收购泓博国际（BVI）全部股权；

（3）2008 年 8 月，美国泓博将其所持有泓博有限 100%股权作价 82 万美元转让给香港泓博，发行人变更为香港泓博全资子公司；

（4）2013 年 6 月，香港泓博将其持有的泓博有限 15%股权以 22.50 万美元的价格转让给蒋胜力；同时，泓博有限增资，新增注册资本由安荣昌、富邦投资、中富基石、盈运通、蒋胜力和中富成长以其持有的开原泓博 100%股份认购，开原泓博变更为发行人子公司，发行人由外商投资企业变更为中外合资企业。

请发行人：

（1）补充披露境外股东设置多层架构的背景、原因、必要性和合理性；

（2）补充披露公司是否曾申报境外交易所公开发行，如存在，请补充披露申报情况；

（3）补充说明美国泓博、泓博国际（BVI）、泓博控股（Cayman）的股本演变和历史沿革情况；

（4）补充说明安荣昌、富邦投资等股东对泓博有限进行增资履行程序的情况，泓博有限的估值确定方式，该估值与蒋胜力同时间从香港泓博处受让股权的估值比较情况，泓博有限、开原泓博当时的股东之间是否存在纠纷或潜在纠纷；

（5）补充披露 2013 年 6 月增资使泓博有限变更为中外合资企业时，相关中方投资者是否符合法律法规的主体资格要求，履行外汇管理、外资登记、返程投资等程序的情况及其合法合规性；

（6）补充披露发行人整体变更时存在中国籍自然人股东作为发起人，是否符合当时有效的外商投资企业主体资格要求；

（7）补充说明除 PING CHEN 外，其他间接外资股东入股公司的背景和原因，其直接间接股东或权益人是否为发行人的主要客户或供应商；

（8）补充披露直接或间接持有发行人股份的主体是否具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，发行人股东是否以发行人股权进行不当利益输送。

请保荐人、发行人律师进行全面深入核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（三）补充说明美国泓博、泓博国际（BVI）、泓博控股（Cayman）的股本演变和历史沿革情况

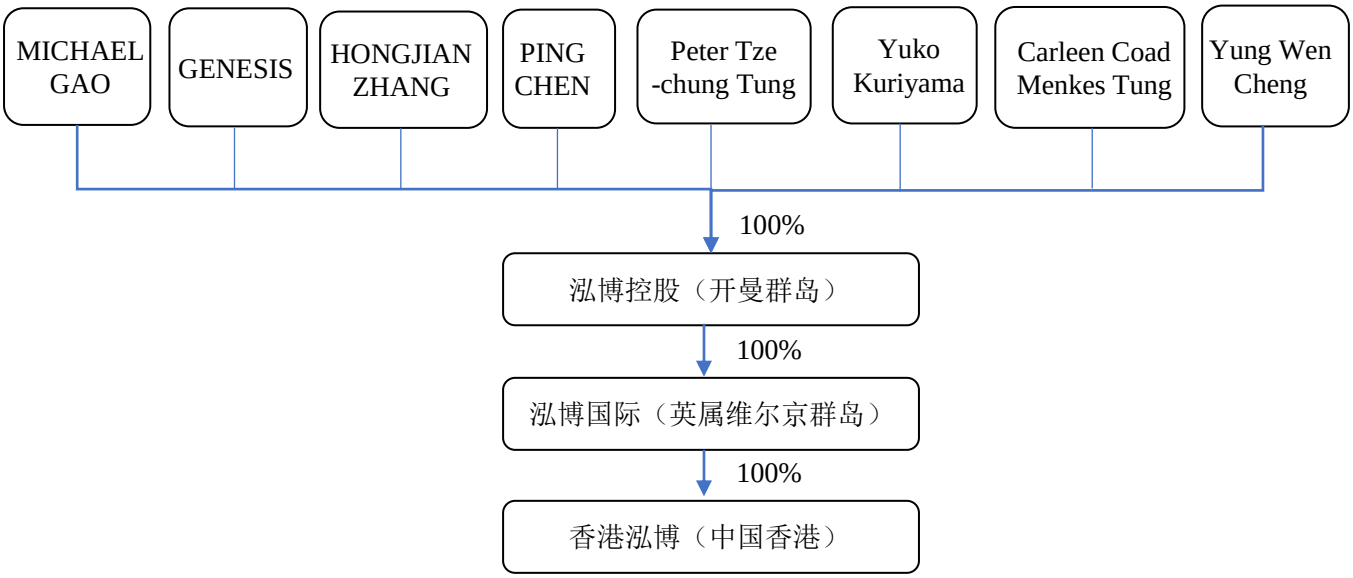
根据境外律师出具的关于泓博控股的法律意见书，2022 年 3 月 8 日，HONEYCOMB 将其所持的泓博控股 4,668 股普通股作价 2,200 万美元转让予 GENESIS。本次转让完成后，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	持股数量（股）	持股比例（%）

1	PING CHEN	6,000.00	26.47
2	HONGJIAN ZHANG	6,000.00	26.47
3	GENESIS	4,668.00	20.59
4	MICHAEL GAO	4,000.00	17.65
5	Peter Tze-chung Tung	889.00	3.92
6	Yuko Kuriyama	444.00	1.96
7	Carleen Coad Menkes	444.00	1.96
8	Yung Wen Cheng	222.00	0.98
合计		**22,667.00**	**100.00**

（八）补充披露直接或间接持有发行人股份的主体是否具备法律、法规规定的股东资格，与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员是否存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排，发行人股东是否以发行人股权进行不当利益输送

截至本补充法律意见书出具之日，香港泓博的直接及间接股东情况如下：



根据境外律师出具的关于香港泓博及其直接及间接机构股东泓博国际、泓博控股的境外法律意见书，香港泓博及其直接及间接机构股东泓博国际、泓博控股均依据各自注册地的法律有效设立并合法存续。泓博控股的股东 GENESIS 系一家依据英属维尔京群岛法律注册成立的有限公司，其唯一股东为中国香港籍自然人 Mingxia Fu。

泓博控股的自然人股东均系外籍或中国香港籍自然人，真实持有泓博控股的股份。

香港泓博及其直接或间接股东与本次发行中介机构及其负责人、高级管理人员、经办人员不存在亲属关系、关联关系、委托持股、信托持股或其他利益输送安排。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

六、 《第一轮审核问询函》问题 7：关于控股股东和实际控制人

申报材料显示：

（1）2008 年 9 月，香港泓博受让美国泓博持有的泓博有限 100%股权，蒋胜力通过泓博控股间接持有泓博有限股权。除蒋胜力外，泓博有限其余股东均非境内居民。根据当时有效返程投资规定，蒋胜力需进行外汇登记，蒋胜力未办理；

（2）公司股权较为分散且单一持股比例较低，香港泓博持有公司 36.8774%股份，为公司的直接控股股东；

（3）PING CHEN 持有香港泓博母公司泓博控股 26.4702%股份，并获得持有泓博控股 26.4702%股份的股东 HONGJIAN ZHANG、20.5938%股份的股东 HONEYCOMB 及 17.6468%股份的股东 MICHAEL GAO 的全权委托。相关委托协议有效期至 2024 年 12 月 31 日；

（4）安荣昌和蒋胜力分别直接持有公司 10.2129%、7.5490%股份，根据 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力分别于 2013 年 12 月 31 日、2016 年 12 月 31 日、2020 年 5 月 21 日签署的《一致行动人协议》，约定各方作为泓博医药的共同实际控制人，若协议各方对上述事项的决议存在分歧的，应当以 PING CHEN 的意见为一致行动意见期限至 2024 年 12 月 31 日。PING CHEN、安荣昌、蒋胜力作为一致行动人合计控制公司 59.8108%股份；

请发行人：

（1）补充披露发行人及其实际控制人之一蒋胜力未办理相关外汇登记的具体情况，未办理的原因，是否存在行政处罚风险，对发行人和实际控制人蒋胜力的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍；

（2）补充披露蒋胜力投资泓博控股及受让泓博有限股权的资金来源及支付情况，泓博控股回购蒋胜力股份的价格及支付情况，外汇登记和税收缴纳情况；

（3）补充说明 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 的背景、原因和合理性，“全权委托”的含义，具体包括何种权利、义务和责任，

（4）补充披露发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰、稳定；

（5）补充披露 PING CHEN 与境外股东之间约定的全权委托协议、3 个实际控制人一致行动人协议期限均为 2024 年 12 月 31 日的原因和合理性，该期限与相关股东股份锁定和减持承诺期限“发行上市之日起 36 个月内”不一致可能产生的风险及其解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（三）补充说明 HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 的背景、原因和合理性，“全权委托”的含义，具体包括何种权利、义务和责任

根据表决权委托协议，并经本所经办律师核查，鉴于受托方（PING CHEN）与委托方（HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、MICHAEL GAO）长期的友好合作与一致的商业理念，就泓博控股的日常经营决策及公司股东会决议一直保持一致意见，且 PING CHEN 担任泓博控股的董事长兼执行总裁，更为熟悉泓博控股的经营情况，为保持泓博控股稳定且持续的发展，进一步保障其经营决策的一致性和稳定性，并提高决策效率，故委托方将其所持泓博控股所有股权的表决权委托给受托方。

根据境外律师出具的《HONEYCOMB 法律意见书》、HONEYCOMB 及 Trustee of the Genesis Trust 的受托人的书面确认，委托方 HONEYCOMB 持有泓博控股 20.5938%股份，M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 持有 HONEYCOMB 100%股份且为名义股东，JP Morgan Trust Company（Bahamas）

Limited（代表“Trustee of the Genesis Trust”）系 M.T.B. CLIENTS NOMINEES LIMITED 的实际权益人；Trustee of the Genesis Trust 系中国香港籍自然人 Mingxia Fu（中文名：傅明侠）设立的家族信托，该家族信托的委托人为 Mingxia Fu，受托人为 JP Morgan Trust Company（Bahamas） Limited，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和子女。该家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

为进一步明晰发行人间接控股股东泓博控股的上层股权结构，HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月将其所持有的泓博控股的全部股份转让给 GENESIS，完成拆除境外家族信托架构。截至本补充法律意见出具之日，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东不涉及境外家族信托安排。同时，GENESIS 作为泓博控股的新股东，与 PING CHEN 签署了表决权委托协议。

根据表决权委托协议，“全权委托”的含义为委托方（HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、GENESIS 和 MICHAEL GAO）将其在泓博控股层面的股东会上对应持股比例的表决权委托给受托方（PING CHEN），但委托方仍保留对应持股比例的分红权。

HONGJIAN ZHANG、HONEYCOMB、GENESIS 和 MICHAEL GAO 将其持有的泓博控股的股份全权委托给 PING CHEN 的具体情况如下：

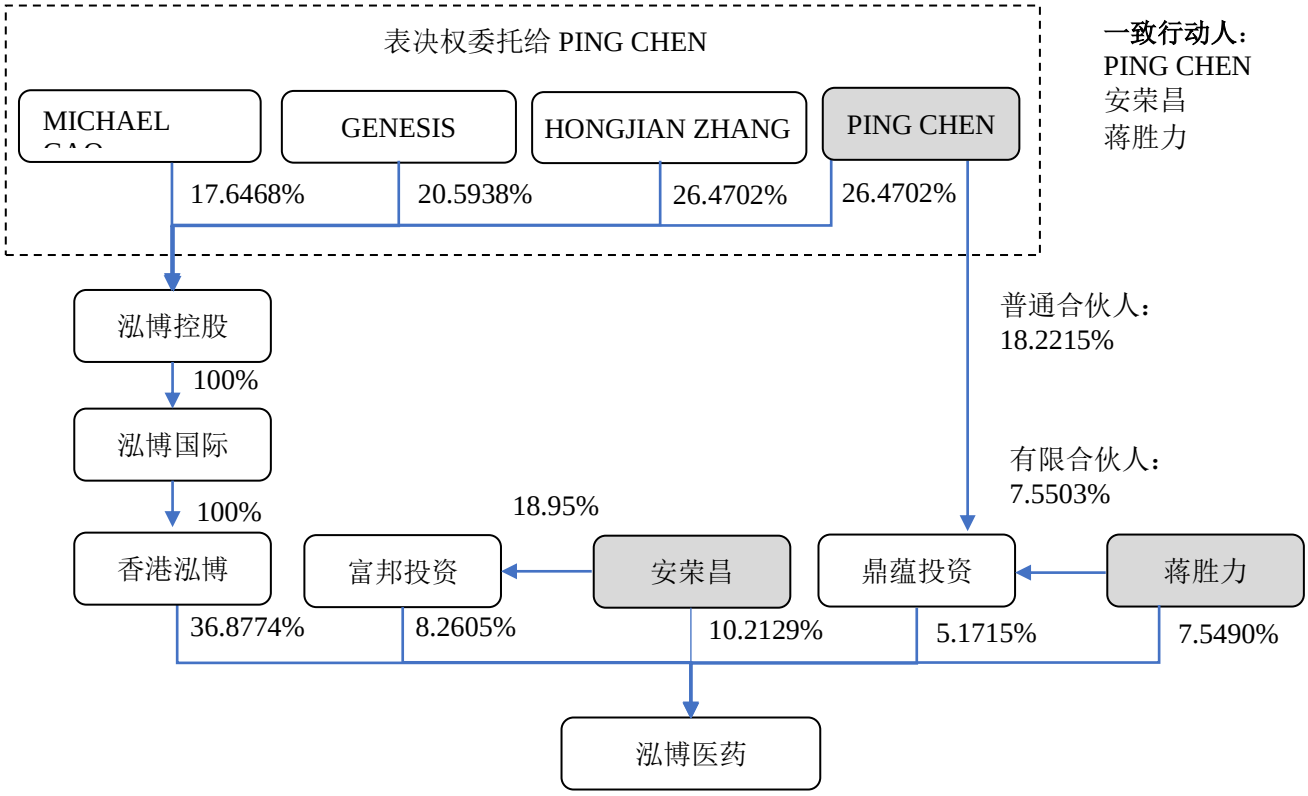
签署时间	委托方	受托方	委托内容	委托期限	原因	备注
2016.12.6	HONGJIAN ZHANG	PING CHEN	泓博控股 26.47% 股权所对应全部的表决权	2016.12.6 至 2023.12.31	受托方与委托方长期的友好合作与一致的商业理念，就泓博控股的日常经营决策及公司股东会决议保持意见一致	PING CHEN 仅行使表决权；HONGJIAN ZHANG 保留收益权、处分权等股东自益权，知情权、提案权、诉讼权等股东共益权以及参会权（但不行使表决权）
2017.1.1	HONEYCOMB		泓博控股 20.59% 股权所对应全部的表决权	2017.1.1 至 2023.12.31		PING CHEN 仅行使表决权；HONEYCOMB 保留分红权
2017.1.1	MICHAEL GAO		泓博控股 17.65% 股权所对应全部的表决权	2017.1.1 至 2023.12.31		PING CHEN 仅行使表决权；MICHAEL GAO 保留分红权
2020.11.10	HONGJIAN ZHANG	PING CHEN	泓博控股 26.47% 股权所对应全	2016.12.6 至 2024.12.31		委托表决期限延长

签署时间	委托方	受托方	委托内容	委托期限	原因	备注
			部的表决权			
2020.11.2	HONEYCOMB		泓博控股20.59%股权所对应全部的表决权	2017.1.1至2024.12.31		
2020.11.2	MICHAEL GAO		泓博控股17.65%股权所对应全部的表决权	2017.1.1至2024.12.31		
2021.11.15	HONGJIAN ZHANG	PING CHEN	泓博控股26.47%股权所对应全部的表决权	2016.12.6至2024.12.31（若有效期内泓博医药完成本次发行上市，有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天）		修改委托表决期限
2021.11.16	HONEYCOMB		泓博控股20.59%股权所对应全部的表决权	2017.1.1至2024.12.31（若有效期内泓博医药完成本次发行上市，有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天）		
2021.11.15	MICHAEL GAO		泓博控股17.65%股权所对应全部的表决权	2017.1.1至2024.12.31（若有效期内泓博医药完成本次发行上市，有效期限自动延长至泓博医药上市之日起三年的最后一天）		
2022.3.8	GENESIS		泓博控股20.59%股权所对应全部的表决权	2022.3.8至泓博医药上市之日起三年的最后一天		HONEYCOMB将所持泓博控股20.59%股权转让给GENESIS

（四）补充披露发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属是否清晰、稳定

发行人的直接控股股东为香港泓博，间接控股股东为泓博国际和泓博控股，实际控制人为 PING CHEN、安荣昌、蒋胜力。

截至本补充法律意见书出具之日，发行人的控股股东、实际控制人直接或间接持有发行人股份的情况如下：



根据境外律师出具的关于泓博控股、泓博国际、香港泓博的法律意见书，并经发行人实际控制人之一 PING CHEN 的书面确认，发行人控股股东香港泓博、泓博国际、泓博控股所直接或间接持有的发行人股份，以及 PING CHEN 通过泓博控股、泓博国际、香港泓博间接持有的发行人股份权属清晰、稳定，不存在争议或潜在纠纷。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

七、 《第一轮审核问询函》问题 10：关于员工

申报材料显示：

（1）截至 2017 年 12 月 31 日、2018 年 12 月 31 日、2019 年 12 月 31 日及 2020 年 9 月 30 日，公司及其子公司合计在册员工人数分别为 337 人、374 人、487 人和 590 人；

（2）公司核心技术人员分别为 PING CHEN、董学军、ZHEN-WEI CAI、李海峰。

请发行人：

（1）分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况；

（2）补充披露与同行业可比公司的生产人员人数、研发人员人数、销售人员人数、员工总数及比例的比较情况；

（3）结合公司核心技术人员的任职经历、原任职公司签署的劳动合同、竞业禁止协议情况，补充披露发行人及其子公司、核心技术人员是否存在与他方关于商业秘密等相关纠纷或潜在纠纷。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一）分别披露从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况

根据发行人的说明，并经本所经办律师核查，公司行政及管理人员和销售人员服务于公司全部业务，生产人员及辅助人员均从事原料药中间体商业化生产业务；截至 2021 年 12 月 31 日，发行人从事药物发现、制药工艺的研究开发以及原料药中间体商业化生产的员工人数情况如下：

专业类别	从事业务	2021.12.31	
		员工人数	占员工总数比例
行政及管理人员	行政与管理	92	11.22%
生产人员及辅助人员	商业化生产	166	20.24%

专业类别	从事业务	2021.12.31	
		员工人数	占员工总数比例
研发与技术人员	药物发现	425	51.83%
	工艺研究与开发	109	13.29%
	商业化生产	20	2.44%
销售人员	全部业务	8	0.98%
合计		**820**	**100.00%**

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

八、 《第一轮审核问询函》问题 12：关于生产设备、土地和房产

申报材料显示：

（1）发行人将其全数字化核磁共振谱仪、液相色谱串联质谱仪、液相色谱仪等合计 8 套设备抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权。子公司开原泓博将其持有的 1 项国有建设用地使用权、6 项房屋（构筑物）所有权抵押给银行，担保最高额 1,000 万元债权；

（2）发行人未就其租赁的上海市浦东新区合庆工业区仁庆路 509 号 7 号楼一层及二层、上海张江高科技园区庆达路 315 号 23 幢办理租赁备案。

请发行人补充披露：

（1）被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵押权实现的情形等情况，抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险；

（2）相关租赁房产未办理备案的背景和原因，是否存在被处罚风险，是否有解决措施。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一）被抵押土地和房产的面积、设备的使用情况、在经营中的作用、抵

押权实现的情形等情况，抵押债权信息，是否存在抵押权被行使的风险

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）以及发行人的说明，截至 2021 年 12 月 31 日，发行人流动货币资金为 108,440,466.60 元，经营活动产生的现金流量净额为 105,124,189.11 元，短期借款金额为 22,340,197.17 元，具有较强的偿债能力。

基于上述，发行人不存在抵押权被行使的风险。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

九、 《第一轮审核问询函》问题 13：关于税收优惠和政府补助

申报材料显示：

（1）发行人持有《技术先进型服务企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税；

（2）发行人及其子公司开原泓博持有《高新技术企业证书》，报告期内可按照 15%税率征收企业所得税，发行人《高新技术企业证书》已届有效期；

（3）报告期内，公司其他收益分别为 96.35 万元、381.23 万元、246.57 万元和 218.01 万元，主要为与日常活动相关的政府补助。

请发行人补充披露：

（1）通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖；

（2）相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（一） 通过高新技术企业复审是否存在障碍，对税收优惠是否存在重大依赖

1、发行人已于 2020 年 11 月 18 日取得复审后的《高新技术企业证书》

根据发行人的书面确认，并经本所经办律师核查，发行人已于 2020 年 11 月 18 日通过高新技术企业复审，并取得了上海市科学技术委员会、上海市财政局、国家税务总局上海市税务局核发的《高新技术企业证书》（证书编号：GR202031005654），有效期三年。公司 2021 年度至 2023 年度享受按 15%缴纳企业所得税。

根据发行人的确认，并经本所经办律师核查，经对照《高新技术企业认定管理办法》及《高新技术企业认定管理工作指引》相关认定条件，泓博医药、开原泓博符合高新技术企业认定条件，具体情况如下：

序号	认定条件	泓博医药	开原泓博	是否符合
1	企业申请认定时须注册成立一年以上	成立于 2007 年	成立于 2008 年	符合
2	企业通过自主研发、受让、受赠、并购等方式，获得对其主要产品（服务）在技术上发挥核心支持作用的知识产权的所有权	2021 年末，已获得 20 项国内外专利授权[注 1]	2021 年末，已获得 3 项国内专利授权[注 1]	符合
3	对企业主要产品（服务）发挥核心支持作用的技术属于《国家重点支持的高新技术领域》规定的范围	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“1.创新药物技术”	属于《国家重点支持的高新技术领域》中“二、生物与新医药”之“（三）化学药研发技术”之“2.手性药物创制技术”	符合
4	企业从事研发和相关技术创新活动的科技人员占企业当年职工总数的比例不低于 10%	2021 年末，职工总数为 603 人，从事相关活动人员共 534 人，超过 10%	2021 年末，职工总数为 217 人，从事相关活动人员共 38 人，超过 10%[注 2]	符合
5	企业近三个会计年度（实际经营期不满三年的按实际经营时间计算，下同）的研究开发费用总额占同期销售收入总额的比例符合如下要求： 1.最近一年销售收入小于 5,000 万元（含）的企业，比例不低于 5%； 2.最近一年销售收入在 5,000 万元至 2 亿元（含）的企业，比例不低于 4%； 3.最近一年销售收入在 2 亿元以上的企业，比例不低于 3%。 其中，企业在中国境内发生的研究开发费用总额占全部研究开发费用总额的比例不低于 60%	2021 年度销售收入为 3.24 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	2021 年度销售收入为 1.29 亿元，近三年研究开发费用占收入比例不低于 4%[注 3]	符合

序号	认定条件	泓博医药	开原泓博	是否符合
6	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	近一年高新技术产品（服务）收入占企业同期总收入的比例不低于 60%	符合
7	企业创新能力评价应达到相应要求	具有较强的科技成果转化能力，企业创新能力符合相应要求[注 3]		符合
8	企业申请认定前一年内未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为	未发生重大安全、重大质量事故或严重环境违法行为		符合

注 1：泓博医药共获 20 项国内外专利授权，其中包含 2 项与开原泓博共有专利；开原泓博共获 3 项国内专利授权，未包含与泓博医药共有专利

注 2：开原泓博从事研发和相关技术创新活动的科技人员包括研发与技术人员，以及质量控制人员。质量控制人员亦参与产品的生产工艺流程的技术创新工作。

注 3：根据上海致群会计师事务所出具的沪致专审字（2020）第 GX000257 号《专项审计报告》，2017 年至 2019 年度发生的高新技术项目研发费用占销售（服务）收入总额超过 4%。

综上，泓博医药和开原泓博满足高新技术企业认定的相关条件，且预计具有一定可持续性。公司及子公司在继续保持满足各项高新技术企业认定条件的情况下，再次申请认定为高新技术企业不存在实质性障碍，公司享受的企业所得税优惠税率具有可持续性。

2、发行人及其子公司对税收优惠不存在重大依赖

依据《关于将技术先进型服务企业所得税政策推广至全国实施的通知》（财税[2017]79 号）、《中华人民共和国企业所得税法》及《中华人民共和国企业所得税法实施条例》，公司及子公司开原泓博享受按 15%缴纳企业所得税。

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的确认，报告期内，公司税收优惠占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
所得税税收优惠金额	895.75	547.26	316.63
利润总额	8,623.27	5,521.55	5,202.26
所得税税收优惠金额/利润总额	10.39%	9.91%	6.09%

经本所经办律师核查，报告期内公司税收优惠金额较小，占比较低，对经营成果影响较小，公司对税收优惠不存在重大依赖。

（二） 相关政府补助是否合法、有效、可持续，发行人对政府补助是否存在重大依赖

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第 ZA10390 号）及发行人的确认，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人及其子公司计入其他收益的政府补助明细如下：

单位：万元

项目	政策依据	2021 年度	2020 年度	2019 年度	与资产相关/与收益相关
上海市服务外包专项资金	2017 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报通知、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知、2019 年度上海市承接国际服务外包业务资金申报指南、关于拨付 2020 年度国家服务外包业务发展资金以及市服务贸易发展专项资金的通知	85.69	54.66	11.84	与收益相关
出口贴息	上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2017 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商规[2017]2 号）、上海市商务委员会、上海市财政局关于印发《2018 年度国家外经贸发展专项资金（服务贸易）实施细则》的通知（沪商服贸[2018]240 号）、2019 年度上海市技术出口业务资金申报指南	-	29.98	107.30	与收益相关
上海市科技创新券	上海市科委关于试点开展上海市科技创新券工作的通知（沪科[2015]105 号）	10.00	-	8.22	与收益相关
专利资助费	《上海市企事业专利工作试点示范单位认定和管理办法（试行）》（沪知局[2012]133 号）	28.00	-	0.25	与收益相关
出口信用保险保费支持资金	《辽宁省出口信用保险扶持发展资金管理办法》	-	-	7.80	与收益相关
稳岗补贴	上海市失业保险稳岗返还申请审核表	-	8.55	6.02	与收益相关
贷款保费补贴	《关于开展 2018-2019 年度科技金融保费补贴工作的通知》	5.47	-	5.26	与收益相关
外经贸发展专项资金	上海市商务委员会《关于做好上海市 2018 年度外经贸发展专项资金（中小企业国际市场开拓资金）申报工作的通知》（沪商财[2018]203 号）	-	-	1.04	与收益相关
关于协助办理全省 R&D 经费增量奖励后补助资	辽宁省企业 R&D 经费投入后补助实施细则（辽科发[2019]32 号）	-	-	24.00	与收益相关

项目	政策依据	2021年度	2020年度	2019年度	与资产相关/与收益相关
金					
关于拨付省全面开放专项资金	铁岭市财政局《关于清算2018年省全面开放专项资金（货物贸易奖励）的通知》（铁市财预指字[2019]123号）	53.41	35.38	36.00	与收益相关
开原市财政局平台建设及人才项目奖励	2018年度《铁岭市推进人才集聚的若干政策措施（试行）》	-	-	20.00	与收益相关
工业奖补资金	铁岭市人力资源事务服务中心-工业奖补资金	-	149.13	-	与收益相关
培训补贴	人力资源社会保障部、财政部《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》、人力资源社会保障部办公厅《关于大力开展以工代训工作的通知》	0.45	0.12	-	与收益相关
复工复产补贴	浦东新区人力资源和社会保障局、浦东新区财政局关于印发《浦东新区关于支持企业复工复产扩大就业的若干措施》的通知	5.25	3.30	-	与收益相关
辽宁省企业研发投入后补助资金	辽宁省科学技术厅《关于2020年拟下达辽宁省企业研发投入后补助资金的公示》	-	20.00	-	与收益相关
公益性岗位就业服务中心代训补贴	铁岭市人力资源和社会保障局、铁岭市财政局《关于实施企业稳岗扩岗专项支持计划的通知》（铁市人社发[2020]74号）	-	17.64	-	与收益相关
一次性吸纳就业补贴	上海市人力资源和社会保障局、上海市教育委员会、上海市财政局《关于进一步做好本市稳就业工作有关事项的通知》（沪人社规[2020]15号）	0.60	-	-	与收益相关
合计		**188.88**	**318.75**	**227.73**	-

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第ZA10390号）及发行人的确认，报告期内，公司及子公司享受的政府补助均具备明确的法律或政策依据，相关政府补助合法合规。根据发行人的说明，公司获得的上述各项政府补助主要系各级政府对公司产业、稳岗、纳税、研发等政策的落实，由于相关政策不固定及相关补贴需要公司满足特定条件等原因，公司能否持续获得的补贴存在不确定性。

根据《审计报告》（信会师报字[2022]第ZA10390号）及发行人的确认，报告期内，公司计入其他收益的政府补助金额占利润总额的比例情况如下：

单位：万元

项目	2021 年	2020 年	2019 年
政府补助金额	188.88	318.75	227.73
利润总额	8,623.27	5,521.55	5,202.26
政府补助金额/利润总额	2.19%	5.77%	4.38%

经本所经办律师核查，报告期内，发行人的利润主要来源于发行人正常的生产经营活动。发行人享受的政府补助金额占同期利润总额的比例分别为 4.38%、5.77%和 2.19%，随着公司利润规模增大，占比整体呈下降趋势。因此，发行人对上述政府补助不存在较大依赖。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（一）》所述。

第四部分 《第二轮审核问询函》问题回复更新事项

一、 《第二轮审核问询函》问题 1：关于药物发现、工艺研究开发业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司海外销售占主营业务的比重分别为 79.82%、81.28%和 78.53%，主要销售地区包括印度及美国；

（2）公司协助海外生物制药公司开发了 20 个临床候选药，报告期内为国内外客户提供了约 100 个创新药工艺研究与开发项目；

（3）公司药物研发实验室位于上海，在海外尚无布局，也未承接中美双报项目；

（4）全球临床前 CRO 市场规模已由 2015 年的 153 亿美元增至 2019 年的 220 亿美元，年复合增长率为 9.5%；中国的临床前 CRO 市场增长迅速，已由 2015 年的 13 亿美元增长至 2019 年的 32 亿美元，年复合增长率为 25.2%。

根据公开信息，2021 年 7 月 2 日，国家药品监督管理局药品评审中心（CDE）公布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）。

请发行人：

（1）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

（2）补充说明临床候选药开发、创新药工艺研究开发的服务周期，在药品开发上市环节的时间周期和费用占比情况；

（3）补充说明实验室位于上海但客户主要在境外的背景和原因，与可比公司在实验室分布、设备和人员配置、中美双报项目数量等方面的比较情况；

（4）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

（5）结合国内业务的市场空间、增长速度和未来趋势，补充说明拓展国内市场的壁垒和应对措施，并充分提示相关风险；

（6）在招股说明书第一节释义的专业术语部分，补充披露苗头化合物、临床候选药物、多手性中心、盐型研究、晶型研究、70%摩尔收率、60%摩尔收率和 50%摩尔收率、连续性反应技术、生物转化技术、交叉偶联反应、极端温度/压力反应、有机金属反应、不对称合成反应、杂环反应、电化学反应、非贵金属催化反应、晶型筛选技术等名词的含义；

（7）补充说明《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》（征求意见稿）的主要内容和对行业的影响，对发行人业务的具体影响和应对措施。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（一）以表格方式列示协助客户开发的 20 个临床候选药和提供工艺研究开发服务的 100 个创新药名称、品种、适应症和开发时间，结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，补充说明发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势，在相关业务上的可替代性；

1、协助客户开发临床候选药情况

根据发行人的说明，“临床候选药”是指新药通过药物发现形成满足基本生物活性的最优化合物后，经过工艺研究与开发以及人体外或动物体内安全、有效性评价后，形成的满足临床试验申报条件和标准的候选药物。

根据发行人的说明，截至 2021 年，公司协助客户开发的 21 个临床候选药情况如下：

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
1	Hydra Biosciences, Inc.	疼痛	PR-HX	first in class [注 2]	2013 年-2017 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
2	Spero Therapeutics, Inc. [注 3]	细菌感染	PR-SPR	first in class	2015 年-2018 年	完成临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
3	Zafgen, Inc.	超重和肥胖	PR-ZGN-1	first in class	2014 年-2019 年	完成临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
4	Zafgen, Inc.	普拉德-威利综合征	PR-ZGN-2	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
5	Zafgen, Inc.	糖尿病和肥胖	PR-ZGN-3	first in class	2014 年-2019 年	临床前研究	同靶点未有批准的药物
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	镰状细胞性贫血	PR-AG-5	first in class	2017 年-2020 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
7	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-2	first in class	2012 年-2020 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
8	Agios Pharmaceuticals, Inc.	急性髓系白血病	Ivosidenib/ PR-AG-1	first in class	2011 年-2018 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
9	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-3	first in class	2015 年-2021 年	申报 IND	同靶点未有批准的药物
10	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-4	first in class	2016 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
11	Agios Pharmaceuticals, Inc.	丙酮酸激酶缺乏症	Mitapivat / PR-AG-7	first in class	2017 年-2018 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
12	Agios Pharmaceuticals, Inc.	肿瘤	PR-AG-6	first in class	2017 年-2019 年	临床 I 期试验	同靶点未有批准的药物
13	Anacor Pharmaceuticals, Inc.	特异反应性皮炎	Crisaborole/ PR-ANA	first in class	2008 年-2009 年	批准上市	同靶点未有批准的药物
14	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-1	first in class	2014 年-2018 年	临床 III 期试验	同靶点未有批准的药物
15	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	阵发性睡眠性血红蛋白尿症	PR-ACH-2	first in class	2014 年-2016 年	临床 II 期试验	同靶点未有批准的药物
16	上海赞荣医药科技有限公司	肿瘤	PR-ZN	非 first in class	2018 年-2019 年	临床 I 期试验	来那替尼（Neratinib）
17	德琪（浙江）医药科技有限公司	肿瘤	PR-ATG	未披露	2019 年-现在	临床前研究	-
18	Viva Star Biosciences Limited	纤维化	PR-VS	未披露	2018 年-现在	申报 IND	-
19	Nuvalent, Inc.	肿瘤	PR-NVL	非 first in class	2018 年-现在	临床前研究	劳拉替尼（Lorlatinib）
20	Perfuse Therapeutics	眼部疾病	PR-PER	非 first in	2019 年	IND 申	艾多南坦

序号	客户	适应症	上市药物名称/化合物代码[注 1]	新药类型	公司项目开发时间	截至目前进度	可比已上市药品
	, Inc			class	-2021 年	报	（Edonentan）
21	烨辉医药科技（上海）有限公司	肿瘤	PR-BN	first in class	2019 年-现在	临床前研究	同靶点未有批准的药物

注 1：上述化合物代码是公司对该化合物的内部代码编号，并非客户对其化合物的代码；

注 2：First in class 即同类首创。被授予 First-in-class 的药物是指使用全新的、独特的作用机制来治疗某种疾病的药物。它是一种彻底创新的方法，第一个能够治疗该疾病的药物；[3]

注 3：Spero Therapeutics, Inc.曾用名为 Spero Opco Inc.

根据发行人的说明，基于本所经办律师作为非医药行业专业人士的理解和判断，公司协助客户完成的 21 个临床候选药大多数为全新作用机制的全球性创新药。由于创新性强，难度高，因此对于 CRO 专业服务能力也有较高的要求。

根据发行人的说明，2019 年至 2021 年，公司新药工艺研究与开发项目情况如下：

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
1	Achillion Pharmaceuticals, Inc.	5	阵发性睡眠性血红蛋白尿症等	工艺定制合成、工艺放大
2	Acerand Therapeutics Internatonal(Hong Kong)Limited	2	未知	工艺路线优化、定制合成
3	Appicine Therapeutics (HK) Limited	1	未知	工艺路线研究
4	Allorion Therapeutics,Inc.	1	未知	工艺路线研究
5	Antengene (AUS) PTY. LTD.	1	未知	定制合成
6	Agios Pharmaceuticals, Inc.	24	肿瘤及罕见病等	工艺路线优化、定制合成、工艺放大
7	LES LABORATOIRES SERVIER 注	2	肿瘤等	工艺路线研究、定制合成
8	Servier Pharmaceuticals LLC 注	1	肿瘤等	工艺定制合成
9	BeiGene, Ltd.	9	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
10	Caraway Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
11	Chemdiscover LLC	1	未知	工艺定制合成
12	Eli Lilly And Company	1	未知	工艺定制合成
13	Epizyme, Inc.	7	未知	工艺路线研究、工艺优化、定制合成

[3] Lanthier et al. 2013; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2015b

序号	客户	项目个数	主要适应症	项目内容
14	Foghorn Therapeutics, Inc.	3	未知	工艺路线研究
15	FULCRUM THERAPEUTICS, INC.	1	未知	工艺定制合成
16	High Hope Pharm Co., Limited	11	糖尿病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
17	Kezar Life Sciences, Inc.	3	未知	工艺路线研究、定制合成
18	Nuvalent, Inc.	21	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
19	ORIL INDUSTRIE 注	12	肿瘤等	工艺优化、定制合成
20	Perfuse Therapeutics, Inc.	11	眼部疾病等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
21	Plexxikon, Inc.	1	未知	工艺路线研究
22	Prevail Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺定制合成
23	ProteoVant Therapeutics, Inc.	1	未知	工艺路线开发及优化
24	Viva Star Biosciences Limited	3	纤维化等	工艺路线研究、定制合成
25	Zafgen, Inc.	3	普拉德-威利综合征、超重和肥胖等	工艺路线研究、定制合成
26	Zion Pharma Limited	6	肿瘤等	工艺路线研究、工艺优化、定制合成
27	迪哲（江苏）医药有限公司	1	未知	工艺定制合成
28	上海赞荣医药科技有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
29	苏州赞荣医药科技有限公司	2	未知	工艺优化及定制合成
30	苏州泽璟生物制药股份有限公司	1	未知	工艺优化和定制合成
31	愈磐生物科技（苏州）有限公司	1	肿瘤等	工艺定制合成
32	安锐生物医药科技（广州）有限公司	1	肿瘤	工艺定制合成
33	百济神州（苏州）生物科技有限公司	3	未知	工艺定制合成
34	康龙化成（北京）新药技术股份有限公司	1	纤维化	工艺定制合成
合计		144		

注：Servier 于 2021 年 4 月 1 日完成收购 Agios Pharmaceuticals Inc.的肿瘤业务。其中 Servier Pharmaceuticals LLC 和 LES LABORATOIRES SERVIER 作为 Servier 集团的下属公司，承接了部分原 Agios Pharmaceuticals Inc.的业务。ORIL INDUSTRIE 也是 Servier 集团下属公司，从事 API 工艺开发和生产。

根据发行人的说明，报告期内，公司为众多新药研发企业提供工艺研究与开发服务，积累了大量新药工艺研究、工艺优化以及工艺合成的经验，协助客户完成从实验室研究到临床候选药的跨越，为最终形成临床候选药并申报临床奠定基础。

经本所经办律师核查，发行人已结合相关临床候选药、创新药的开发难度、上市进展、可比药品等情况，就发行人在药物发现和工艺研究与开发业务方面的竞争优势、在相关业务上的可替代性进行说明。

（四）补充说明药物发现、工艺研究开发业务以及原料药中间体生产销售业务之间的客户重叠情况，并结合前述情况说明提供临床阶段以及药品上市后关键中间体的定制化生产“一站式综合服务”的依据；

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，2019 年至 2021 年，公司药物发现、工艺研究与开发以及商业化生产业务重叠客户情况如下：

单位：万元

序号	客户名称[注 1]	2021 年			2020 年度			2019 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
1	Achillion Pharmaceuticals,Inc.	-	-	-	77.12	76.92	-	268.71	-	-
2	Acerand Therapeutics Internatonal(Hong Kong)Limited	1,303.58	156.12	-	-	-	-	-	-	-
3	Agios Pharmaceuticals, Inc.	1,012.85	708.09	-	2,844.02	746.58	-	2,842.98	968.05	-
4	Allorion Therapeutics, Inc.	971.47	78.02	-						
5	Epizyme, Inc.	1,610.51	270.94							
6	Nuvalent,Inc.	1,370.16	2,743.23	-	1,127.72	810.39	-	898.05		-
7	Viva Star Biosciences Limited	566.85	230.00	-	1,748.83	515.07	-	886.58	33.81	-
8	Servier Pharmaceuticals LLC	1,621.06	17.28							
9	Zafgen,Inc.	-	-	-	-	-	-	17.93	197.11	-
10	Perfuse Therapeutics,Ins	-	7.56	-	18.25	238.33		93.17	31.39	-
11	Zion Pharma Limited	424.99	-	-	146.35	18.25		302.74	1,197.76	-
12	杭州阿诺生物医药科技股份有限公司	-	1.56	35.95	-	33.02	-	-	-	-
13	江苏先声药业有限公司[注 2]	23.87	31.04	-	3.49	37.33	-	-	87.46	-

序号	客户名称[注 1]	2021 年			2020 年度			2019 年度		
		药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产	药物发现	工艺研究与开发	商业化生产
14	先声药业有限公司	175.61	378.76	-	3.77	4.72	-	-	-	-
15	愈磐生物科技（苏州）有限公司	-	-	-	113.21	3.87	-	-	310.36	-
16	迪哲（江苏）医药有限公司	-	-	-	-	-	-	25.05	11.32	-
17	上海赞荣医药科技有限公司	45.30	-	-	272.73	-	-	-	3.77	-
18	苏州赞荣医药科技有限公司	510.75	246.87	-	-	19.43	-	-	-	-
19	康化（上海）新药研发有限公司	-	624.79	-	0.61	-	-	3.30	-	-
20	Dr.Reddy's Laboratories Ltd	-	-	744.25	0.88	-	1,621.33	-	-	233.71
21	High Hope Pharm Co., Limited	18.79	149.54	-	-	-	292.26	-	214.08	-
22	INTAS PHARMACEUTICALS LTD	-	-	68.55	-	-	1,179.14	-	2.04	589.65
23	Unichem Laboratories ltd	-	-	-	-	-	-	-	2.01	19.02
24	江苏柯菲平医药股份有限公司	-	-	-	1.70	-	-	-	3.30	0.09
25	杭州民生药物研究院有限公司	52.91	-	-	13.08	-	7.88	-	-	-
26	温州海鹤药业有限公司	-	166.70	-	-	16.76	1.86	-	-	-
合计		**9,708.70**	**5,810.50**	**848.75**	**6,371.76**	**2,520.67**	**3,102.47**	**5,338.51**	**3,062.46**	**842.47**

注 1：上述重叠客户中，ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED、Dr.Reddy`s Laboratories Ltd、INTAS PHARMACEUTICALS LTD、Unichem Laboratories Ltd、江苏柯菲平医药股份有限公司、温州海鹤药业有限公司等客户的工艺及商业化生产为仿制药工艺开发、杂质销售及生产项目。

注 2：江苏先声药业有限公司系先声药业有限公司的子公司。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（二）》所述。

二、 《第二轮审核问询函》问题 2：关于原料药中间体生产销售业务

申报材料及审核问询回复显示：

（1）公司商业化生产包括新药定制化生产（CMO）及自主仿制药产品的研发、生产及销售，自主开发了多个化学结构高度复杂、多手性中心的仿制药产品；

（2）公司商业化生产产品包括替格瑞洛中间体、帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体等 3 类，商业化生产业务的客户主要位于中国境内、印度和欧洲地区；

（3）根据全国第三批、第四批药品集中采购中选结果，公司为替格瑞洛片 90mg 集采中标 6 家企业中 5 家的合格供应商，为替格瑞洛片 60mg 集采中标 4 家企业中 3 家的合格供应商；

（4）报告期各期，替格瑞洛中间体收入占商业化生产业务比例分别为 74.15%、81.68%和 87.33%，可比公司皓元医药替格瑞洛中间体以外协采购为主，皓元医药仅提供技术支持；

（5）公司在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务，向孟加拉国、伊朗等非规范市场销售原料药；

（6）开原泓博的主要生产设备为过滤洗涤干燥机，原值为 77.84 万元，公司拥有 11 处不动产权，均位于开原，拥有的房产权利人均为开原泓博；

（7）对于原料药中间体的生产和销售业务，公司主要由市场部通过参加行业展会、直接拜访客户拓展业务，此外，还通过海外代理商及贸易公司开拓海外业务。

请发行人补充说明：

（1）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等；

（2）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势；

（3）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险；

（4）帕拉米韦中间体和维帕他韦中间体销售占比较低的背景和原因，可比公司生产该两类产品的情况，发行人在该两类产品上的竞争优势；

（5）在中国境内暂未开展包括奥拉西坦在内的原料药商业化生产及销售业务的背景和原因；

（6）结合使用资产和设备的情况，补充说明发行人商业化生产的具体流程；

（7）海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（一）定制化新药生产、自主开发的仿制药产品情况，包括但不限于药物类别、名称、适应症、是否开展生产销售等

根据发行人的说明，报告期内，公司主要自主开发的仿制药产品品种如下：

序号	药物名称和种类[注 1]	适应症	截至 2021 年末是否开展生产销售
1	替格瑞洛原料药[注 2]、中间体	抗凝血	中间体已经开始生产销售
2	维帕他韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
3	索非布韦原料药、中间体	丙肝	中间体已经开始生产销售
4	石杉碱甲原料药、中间体	中、老年良性记忆障碍及各型痴呆、记忆认知功能及情绪行为障碍	中间体已经开始生产销售
5	帕拉米韦原料药	抗流感病毒	中间体已经开始生产销售
6	奥拉西坦原料药	用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗	否[注 3]
7	左卡尼汀原料药	用于防治左卡尼汀缺乏，如慢性肾衰病人因血液透析所致的左卡尼汀缺乏	否[注 4]
8	法匹拉韦原料药、中间体	新型和复发性流感	中间体已经开始生产销售

注 1：公司自主开发仿制药品种中，除奥拉西坦原料药在国内取得原料药注册登记，左卡尼汀原料药获得 CEP 证书外，截至 2021 年末，其他品种原料药均处于研发或申报注册阶段。上述原料药品种未在国内外法规市场进行商业化生产和销售。

注 2：替格瑞洛原料药报告期内曾向非法规市场销售。

注 3：报告期内，公司曾向制剂企业销售奥拉西坦和左卡尼汀原料药样品用于上述产品的开发和注册。

注 4：左卡尼汀原料药虽然取得 CEP 证书，但是报告期内尚未向欧洲销售。

（二）公司是否为全国第三批、第四批药品集中采购中替格瑞洛片相关入选企业的唯一供应商，除皓元医药外，替格瑞洛中间体其他供应商情况和市场竞争态势

根据发行人的说明，就该产品市场竞争情况看，目前只有皓元医药公开披露了其替格瑞洛中间体的销售规模，与公司比较情况如下：

单位：万元

公司名称	2021 年	2020 年	2019 年
皓元医药	-	2,152.85	1,196.55
公司	10,883.86	9,924.36	9,472.08

注 1：皓元医药替格瑞洛中间体产品包括多个品种，其未公开披露所有品种 2018 年和 2017 年的合计销售收入。

注 2：皓元医药未披露其 2021 年替格瑞洛中间体销售数据。

（三）发行人替格瑞洛系列中间体生产销售的竞争优势，可比公司采取外协采购为主是否说明该产品技术门槛不高，商业化生产业务是否存在产品单一和集中的风险

根据发行人的说明，公司目前商业化生产的主要品种为替格瑞洛系列中间体，报告期内其销售收入占商业化生产业务比重分别为 81.68%、87.16%和 91.68%，其他产品如维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体整体销售收入占比相对较低。虽然公司未来仍具有生产维帕他韦系列中间体、帕拉米韦系列中间体等产品的能力，且有开发、注册和生产其他如替格瑞洛原料药、左卡尼汀原料药等产品的计划，但是短期内，随着替格瑞洛专利到期，国内外替格瑞洛中间体产品需求量较大，公司商业化生产业务仍然以替格瑞洛中间体产品为主。公司商业化生产业务存在产品单一和集中的风险。

（七）海外代理商及贸易公司的合作历程，通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

1、海外代理商及贸易公司的合作历程

（1）海外代理商

根据发行人的说明，报告期内公司支付佣金折合人民币金额累计 5 万元以上的海外代理商共 7 家，公司与其合作历史如下：

序号	代理商名称	合作历史
1	P.D.P Global	从 2015 年开始合作，对应客户为 MSN Organics Pvt Ltd.、Dr.Reddy's Laboratories Ltd.、Unichem laboratories ltd.、KRKA, d. d., Novo mesto、ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED 等，产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
2	Hangzhou Huarong Pharm Co., Limited	从 2020 年开始合作，对应客户为 ZEP COMPANY LIMITED，产品为维帕他韦系列中间体
3	RRWAVE PTE LTD.	从 2020 年开始合作，对应客户为 ARASA Pharmaceuticals AG，产品为法匹拉韦中间体
4	TOO KIMIA	从 2019 年开始合作，对应客户为 KRKA, d. d., Novo mesto ，产品为替格瑞洛系列中间体
5	FOREST-PHARM CO. LIMITED.	从 2021 年开始合作，对应客户为 Honour lab ltd.，产品为替格瑞洛系列中间体
6	Sky Enterprises	从 2019 年开始合作，对应客户为 Shree Jee Laboratory Pvt. Ltd.，产品为替格瑞洛系列中间体
7	HIGH SOURCE TRADE(HONG KONG) LIMITD	从 2021 年开始合作，对应客户为 Honour Lab Ltd.，产品为替格瑞洛系列中间体

（2）贸易商

根据发行人的说明，报告期内，公司部分产品通过贸易商销售，其销售的终端客户包括 Teva Pharmaceutical Industries Ltd.、ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A.（POLAND）、Lantech Pharmaceticals Ltd.、Mylan Laboratories Limited、Donga Pharmaceutical Co., Ltd.、Laurus Labs Ltd.、湖南凯铂生物药业有限公司等制药企业或医药研发公司，涉及产品主要为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体和帕拉米韦系列中间体。报告期内，通过贸易商实现的收入占当期主营业务收入比例均在 10%以下。

根据发行人的说明，报告期内，公司各期前五大贸易商汇总共 10 家，公司与其合作历史如下：

序号	贸易商名称	合作背景及历史

序号	贸易商名称	合作背景及历史
1	上海优合生物科技有限公司	从 2019 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
2	High Hope Pharm Co., Limited	从 2017 年开始合作，对应服务和产品为新药的工艺研发和定制生产
3	RICHER CHEMICALS COMPANY LTD.	从 2014 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
4	上海遐瑞医药科技有限公司	从 2016 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
5	AC FAR EAST CO., LTD.	从 2020 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
6	ZEP COMPANY LIMITED	从 2018 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体、维帕他韦系列中间体
7	南京德福迪化学技术有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为维帕他韦系列中间体
8	南京合汇生科医药有限公司	从 2018 年开始合作，对应产品为帕拉米韦系列中间体
9	上海博芮特医药科技有限公司	从 2021 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体
10	杭州企创化工有限公司	从 2017 年开始合作，对应产品为替格瑞洛系列中间体

2、通过代理商和贸易公司实现的原料药中间体销售金额和占比情况

本所经办律师作为非财务专业人士，根据发行人的说明和会计师出具的核查意见，报告期内，通过代理商和贸易商实现的原料药中间体销售金额及占比情况如下：

单位：万元

客户性质	2021 年	2020 年	2019 年
通过代理商实现收入	628.37	780.52	3,138.31
通过贸易商实现收入	2,860.12	1,052.03	2,047.32
小计	**3,488.49**	**1,832.55**	**5,185.62**
主营业务收入	**44,463.92**	**27,850.15**	**24,250.21**
占比	**7.81%**	**6.58%**	**21.38%**

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（二）》所述。

三、 《第二轮审核问询函》问题 3：关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

（1）根据环境保护部办公厅 2018 年 1 月 30 日印发的《关于印发制浆造纸等十四个行业建设项目重大变动清单的通知》，化学合成类、提取类药品、生物工程类药品生产能力增加 30%及以上属于建设项目重大变动的情形，需要重新报批环评手续；

（2）2020 年 8 月，辽宁省生态环境厅发布《关于加强全省化工产业园区生态环境管理工作的通知》，要求省内非化工园区的化工企业新建、扩建不得审批；

（3）开原市人民政府市长办公会形成办公会议纪要，原则同意以“化工组团”方式编制经济开发区总体规划环评，报送辽宁省生态环境厅审批，原则同意泓博智源（开原）药业有限公司扩建项目等建设项目的实施；

（4）由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

（5）如果开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准，只能采用外购、外协等方法满足增量市场需求，进而对开原泓博后续业务拓展、盈利能力均产生不利影响。

请发行人：

（1）结合相关手续的实质要求，补充说明重新报批环评手续的法律性质，是否相当于新建项目报批；

（2）补充说明开原泓博所在开发区进行化工园区规划认定的进展情况；

（3）以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响；

（4）补充说明外购、外协方式满足替格瑞洛原料药及中间体、中试产品的产能增量需求的可行性。

请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见。

问题更新回复：

（三）以量化方式进行测算，并补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申

请无法得到属地环保部门批准对发行人生产经营和盈利能力的具体影响

如上文所述，开原泓博在污染物排放种类和污染物排放总量均不超过原有环评批复的前提条件下，可以按照《环境影响后评价报告》要求组织生产。根据发行人的书面说明，基于开原泓博 2020 年相关产品的销量及产品单价情况，结合发行人对相关产品的销量及产品单价变动情况的合理预期，按《环境影响后评价报告》所载环境影响后评价阶段的产能，开原泓博未来三年的产品销量及营业收入情况测算如下：

品种	《环境影响后评价报告》记载的产量（吨/年）	2020 年		2021 年		2022 年预测		2023 年预测	
		销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）	销量（吨/年）	收入（万元）
替格瑞洛	38	0.2174	252.57	0.1677	134.65	4.00	2,188.15	6.00	3,100.00
替格瑞洛中间体 TKG	50	18.7887	6,374.39	27.1561	6,778.43	28.00	7,517.42	36.00	9,557.00
替格瑞洛中间体 TKB	35	9.4731	2,034.59	10.5110	1,271.39	17.00	2,003.17	22.00	2,434.00
替格瑞洛中间体 TKMD	30	9.2582	971.59	17.7573	1,418.55	20.00	1,835.30	27.00	2,389.00
左卡尼汀	30	0.0000	0.00	0.9727	259.62	1.20	342.10	4.00	600.00
帕拉米韦化合物 5	5	0.9318	474.45	0.133	70.47	0.80	417.70	1.00	530.00
BALI-04	6	0.0000	0.00	3.3000	346.28	2.28	257.36	5.00	500.00
PLV	0.5	0.0000	0.00	0.0030	1.66	0.00	0.00	0.00	0.00
奥拉西坦	5	0.0000	0.00	0.0500	11.06	0.00	0.00	5.00	450.00
左乙拉西坦	10	0.0000	0.00	0.0000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
其他[注 1]	0	2.7790	1,278.91	5.5960	1,594.52	6.45	2,343.53	8.00	2,500.00
合计[注 2]	**209.5**	**41.4482**	**11,386.50**	**65.6468**	**11,886.63**	**79.73**	**16,904.72**	**146.48**	**22,060.00**

注 1：其他产品主要是 TK-1,TKG-7 等中间产物。

注 2：上述 2022 年-2023 年的销量和收入预测不代表企业最终能实现的销量和收入。

基于上述测算，开原泓博可以按照《环境影响后评价报告》的要求组织生产，即便开原泓博产能增加无法得到属地环保部门环境影响评价批准，不会对发行人生产经营和盈利能力产生重大不利影响。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（二）》所述。

四、 《第二轮审核问询函》问题 4：关于历史沿革和股东核查

申报材料及审核问询回复显示：

（1）发行人控股股东香港泓博股东存在多层架构，其股东泓博国际于设立于英属维京群岛，泓博控股设立于开曼群岛；

（2）香港泓博经穿透后的股东 Trustee of the Genesis Trust 系公司外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托。

请发行人：

（1）补充说明控股股东香港泓博设置多层股权架构，且其直接间接股东注册于英属维京群岛和开曼群岛的原因、合法性及合理性、持股的真实性，发行人如何确保公司治理和内控的有效性；

（2）结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

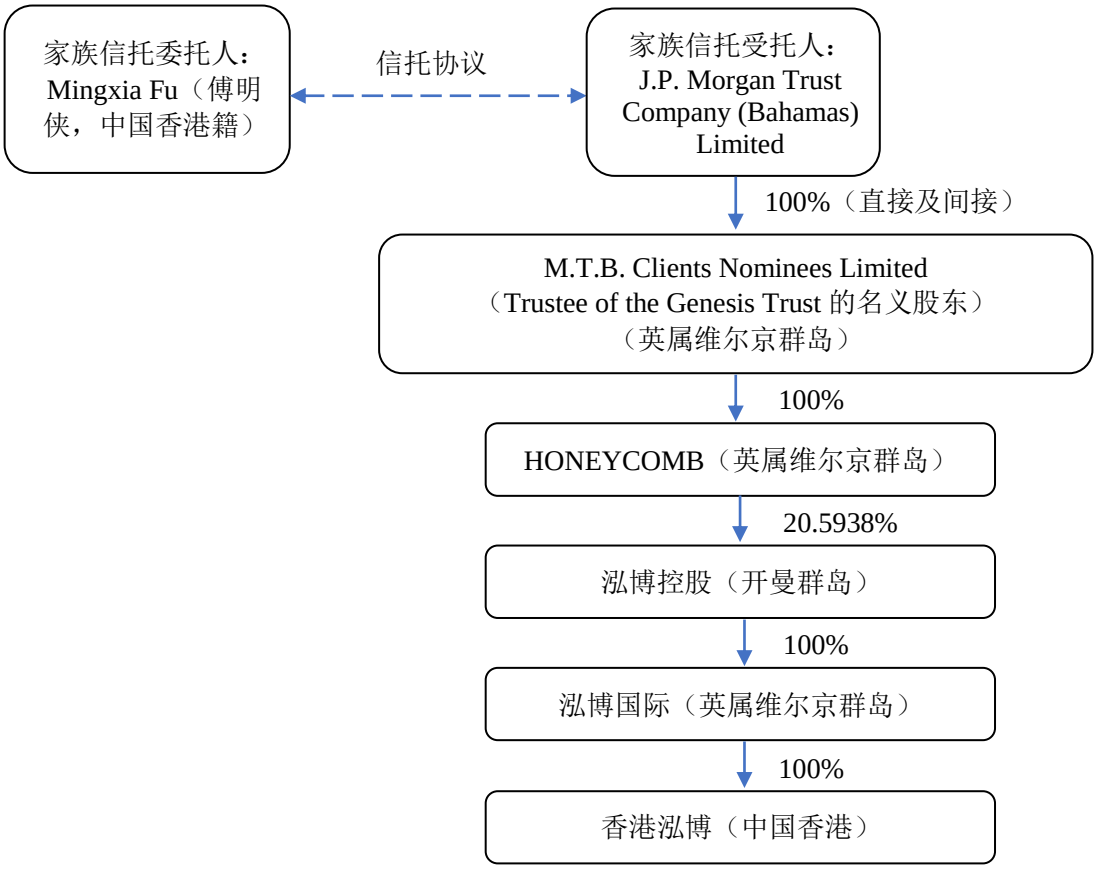
请保荐人、发行人律师核查并发表明确意见，并按照《监管规则适用指引——发行类第 2 号》规定，对股东情况进行补充核查，并提交专项说明。

问题更新回复：

（二）结合实际案例，补充说明和论证香港泓博经穿透后的境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 是否具备法律、法规规定的股东资格，其对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍。

1、境外家族信托拆除前，境外家族信托股东是否具备法律、法规规定的股东资格

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的登记注册文件、HONEYCOMB 的董事出具的声明及调查问卷，香港泓博经穿透后的股东 HONEYCOMB 的股权架构如下：



如上图所示，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东。

根据 VISTRA LEGAL（BVI）LIMITED 出具的关于 HONEYCOMB 的法律意见书及 HONEYCOMB 的书面确认，M.T.B. Clients Nominees Limited 持有 HONEYCOMB 的 100%股份，其所持 HONEYCOMB 不存在纠纷及潜在纠纷。

2、境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定的影响，是否构成本次发行上市的法律障碍

经本所经办律师核查，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东对发行人控股权权属清晰稳定不构成重大不利影响，主要原因包括：

（1）境外家族信托非发行人的直接股东，亦不属于发行人间接控股股东泓博控股的直接股东。如上文所述，香港泓博经穿透后的境外家族信托股东系发行人间接控股股东泓博控股的股东 HONEYCOMB 的股东，其无法直接参与发行人或发行人控股股东泓博控股的股东（大）会决策，不会对发行人控股权的权属清晰造成影响。

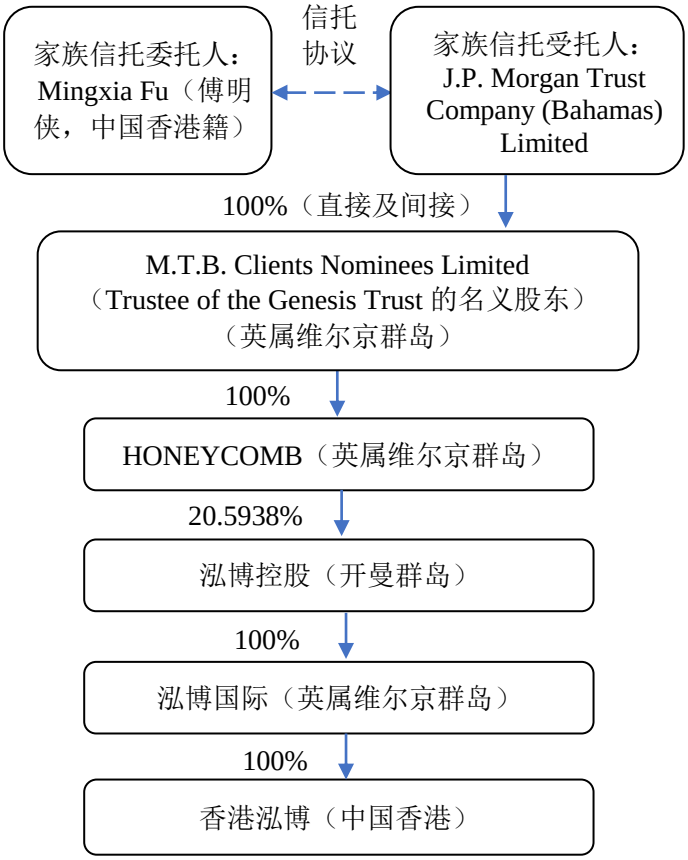
（2）境外家族信托股东不属于发行人的实际控制人，该家族信托系发行人间接股东泓博控股的外部财务投资人，不参与和干涉发行人或发行人控股股东泓博控股的日常经营活动。

（3）境外家族信托股东系发行人外部投资人 Mingxia Fu 出于家族财富传承和资产管理需要设立的家族信托，委托人为 Mingxia Fu，受益人为 Mingxia Fu 及其配偶和后代，委托人和受益人之间存在近亲属关系，家族信托的结构清晰、稳定，不存在争议或纠纷。

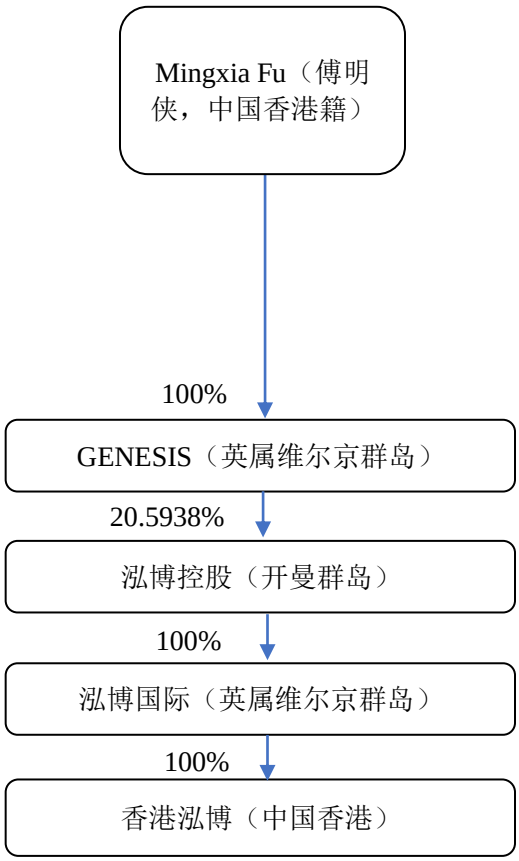
（4）泓博控股的股东 HONEYCOMB 基于长期合作及共同的商业理念，已将所持泓博控股全部股份对应的表决权委托给发行人实际控制人之一 PING CHEN，由 PING CHEN 代 HONEYCOMB 行使对泓博控股的日常决策和会议决议的权力。据此，在表决权委托期间，境外家族信托股东 Trustee of the Genesis Trust 及其下属公司 HONEYCOMB 均不直接行使泓博控股的决策权。

（5）泓博控股的股东 HONEYCOMB 及境外家族信托股东的委托人 Mingxia Fu 均认可 PING CHEN 对泓博控股和发行人的实际控制，不存在关于泓博控股和发行人的股权纠纷。

此外，为进一步明晰发行人间接控股股东泓博控股的上层股权结构，泓博控股上层涉及境外家族信托的股东 HONEYCOMB 已于 2022 年 3 月进行了境外家族信托拆除。境外家族信托拆除前后，发行人控股股东的股权架构对比情况如下：



拆除前的股权架构



拆除后的股权架构

根据境外律师事务所 Harney Westwood & Riegels 于 2022 年 3 月 15 日出具的法律意见，截至本补充法律意见出具之日，泓博控股的股权结构如下：

序号	股东	股东性质	持股数量（股）	持股比例（%）
1	PING CHEN	自然人	6,000	26.4702
2	HONGJIAN ZHANG	自然人	6,000	26.4702
3	GENESIS	境外公司	4,668	20.5938
4	MICHAEL GAO	自然人	4,000	17.6468
5	Peter Tze-chung Tung	自然人	889	3.9220
6	Yuko Kuriyama	自然人	444	1.9588
7	Carleen Coad Menkes	自然人	444	1.9588
8	Yung Wen Cheng	自然人	222	0.9794
合计			**22,667**	**100.0000**

根据 GENESIS 提供的资料，GENESIS 系一家依据英属维尔京群岛法律注册成立的有限公司，成立时间为 2022 年 1 月 26 日，已发行股份为 1 股普通股，GENESIS 的唯一股东为中国香港籍自然人 Mingxia Fu，GENESIS 所持泓博控股的股份不涉及境外家族信托安排。

根据《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条要求，发行人控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人的股份权属清晰，最近二年实际控制人没有发生变更，不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷。

综上，在境外家族信托拆除前，境外家族信托不影响控股股东和受控股股东、实际控制人支配的股东所持发行人股份权属的清晰；在境外家族信托拆除后，发行人控股股东上层经穿透后已不涉及境外家族信托安排；最近二年发行人实际控制人均为 PING CHEN、蒋胜力和安荣昌，实际控制人未发生变更，且不存在导致控制权可能变更的重大权属纠纷，发行人符合《创业板首次公开发行股票注册管理办法（试行）》第十二条的相关规定，相关情况不会构成本次发行上市的法律障碍。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（二）》所述。

第五部分 《第三轮审核问询函》问题回复更新事项

一、 《第三轮审核问询函》问题 1：关于经营合法合规性

申报材料及审核问询回复显示：

（1）由于所在开发区尚未完成化工园区规划认定，因此开原泓博产能增加环境影响评价申请尚未获得属地环保部门受理，后续办理进程存在不确定性；

（2）报告期内，发行人存在少量向非规范市场销售原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药；

（3）鉴于非规范市场对原料药销售没有明确和严格的注册评审和法规要求，发行人不需要通过原料药注册或 GMP 认证就可以在该等市场进行销售。基于非规范市场的上述特点，发行人可以外购、外协方式增加替格瑞洛原料药的产能；

（4）根据相关判决书，2011 年至 2017 年，被告人鹿某利用其担任开原市环保局局长职务的便利，在环保审批、监管过程中为请托人谋取利益，其中向开原泓博索取财物 1 次，金额 80 万元，向安荣昌控制的开原亨泰营养科技有限公司索取财物 5 次，累计索取金额 135 万元。在上述刑事案件中，开原泓博不存在主动行贿行为，安荣昌以证人身份参与环保管员刑事案件，开原泓博及安荣昌均未涉及环境保护相关的诉讼案件，不存在违法违规行为。

请发行人：

（1）补充说明开原泓博产能增加环境影响评价申请办理进展情况，是否存在实质障碍及对发行人的影响；

（2）补充说明非规范市场的定义是否符合行业惯例，可比公司和竞争对手在非规范市场销售原料药的情况；

（3）补充说明在非规范市场销售原料药是否存在被追究法律责任的风险；

（4）结合安荣昌参与环保官员刑事案件等情况，补充说明发行人及其子公司在环保审批、接受监管过程中是否存在违法违规行为，是否存在被追究法律责任的风险。

请保荐人、发行人律师发表明确意见。

问题更新回复：

（三）补充说明在非规范市场销售原料药是否存在被追究法律责任的风险

根据发行人提供的资料，并经本所经办律师核查，报告期内，发行人存在向非规范市场销售少量原料药的行为，销售的产品均为替格瑞洛原料药，报告期各期的销售金额分别为 279.93 万元、45.31 万元和 0.97 万元。

根据发行人报告期内非规范市场终端客户的书面确认，发行人向该等终端客户销售原料药产品不违反该等终端客户所在国家的法律法规，发行人未曾亦不会因报告期内的销售业务合作被该等客户所在国家的政府主管部门追究法律责任，双方之间亦不存在关于销售业务合作的争议纠纷。

根据发行人确认并经本所经办律师核查，除上述所列更新之外，本所关于上述事项的回复在补充核查期间未发生变化，具体情况见《补充法律意见书（三）》所述。

本补充法律意见书正本一式三份。

特此致书！

（本页无正文，系《北京市嘉源律师事务所关于上海泓博智源医药股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市之补充法律意见书（四）》的签署页）

北京市嘉源律师事务所

负 责 人：颜 羽

经办律师：傅扬远

陈 强

2022 年 3 月 23 日