



北京中关村科技发展（控股）股份有限公司

股票简称：中关村

股票代码：000931

上市地点：深圳证券交易所

# 北京中关村科技发展（控股）股份有限公司

## 非公开发行股票募集资金投资项目

### 可行性分析报告



二〇一五年三月



## 非公开发行股票募集资金投资项目

## 可行性分析报告

## 一、本次募集资金使用计划

本次发行募集资金总额不超过 120,000.00 万元人民币，募集资金在扣除发行费用后的净额将用于偿还控股股东国美控股借款本金、偿还中关村建设非经营性占款、偿还北京市自来水集团欠款、偿还子公司四环医药私募债、与军科院毒物药物研究所共建药物代谢平台、盐酸苯环壬酯和盐酸纳曲酮增加新适应症项目、收购山东华素少数股东权益、山东华素原料药及固体口服制剂生产线建设、华素制药品牌建设及补充流动资金等。具体如下：

单位：万元

序号	用途	金额
1	偿还控股股东国美控股借款本金	35,600.00
2	偿还中关村建设非经营性占款（专项用于其偿还银行贷款并解除担保）	14,000.00
3	偿还北京市自来水集团欠款	8,000.00
4	偿还子公司四环医药私募债	5,670.00
5	与军科院毒物药物研究所共建药物代谢平台	2,100.89
6	盐酸苯环壬酯和盐酸纳曲酮增加新适应症项目	4,950.00
7	收购子公司山东华素少数股东权益	1,500.00
8	山东华素原料药及固体口服制剂生产线建设	9,422.04
9	华素制药品牌建设	18,000.00
10	补充流动资金	20,757.07
合计		120,000.00

募集资金到位后，如扣除发行费用后的实际募集资金净额低于募集资金拟投入金额，不足部分公司将通过自筹资金解决。在本次非公

开发行募集资金到位之前，公司可以根据项目需要以自筹资金先行投入，在募集资金到位之后予以置换。

## 二、本次募集资金使用的必要性及可行性分析

### （一）偿还公司借款

#### 1、募集资金偿还公司借款的基本情况

本次拟以扣除发行费用后募集资金净额中的 63,270.00 万元用于偿还控股股东国美控股借款本金、中关村建设非经营性占款、北京市自来水集团的借款、子公司四环医药私募债。

#### 2、项目必要性分析

##### （1）优化资本结构、提高抗风险能力

近年来，公司运营资金来源主要依靠金融机构借款、控股股东国美控股借款以及外部借款，流动资金紧张，在一定程度上制约了公司的发展。同时，融资渠道的单一性使公司的资产负债率持续处于相对较高水平。截至 2013 年 12 月 31 日，公司合并口径的资产负债率达 71.51%（模拟剔除中关村建设的影响后），公司资产负债率相对较高，资产负债结构不尽合理，在一定程度上削弱了公司的抗风险能力。

本次募集资金偿还公司借款后，以 2013 年 12 月 31 日公司合并口径计算的资产负债率将从 71.51%降至 44.39%（模拟剔除中关村建设的影响后）。公司的偿债能力将得到大幅提高，有利于减轻公司债务负担，缓解流动资金压力，改善公司财务状况，提高公司的抗风险

能力，为公司未来的持续发展提供保障。

### **（2）降低借款规模，减少财务费用，提升公司盈利水平**

本次非公开发行股票募集资金到位后，公司借款可减少 63,270.00 万元，每年可节省约 4,300.00 万元的利息支出，大幅降低了公司的财务费用，减轻了公司财务负担，提升了公司的盈利水平。

### **（3）减少关联交易**

本次非公开发行股票募集资金到位后，公司将偿还控股股东的借款本金 35,600.00 万元，从而减少了关联交易。

## **（二）与军科院毒物药物研究所合作共建药物代谢平台**

### **1、项目基本情况**

#### **（1）非临床药物代谢动力学介绍**

非临床药代动力学研究是通过体外和动物体内的研究方法，揭示药物在体内的动态变化规律，获得药物的基本药代动力学参数，阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄（Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion，简称 ADME）的过程和特征。

非临床药代动力学研究在新药研发的评价过程中起着重要作用。在药物制剂学研究中，非临床药代动力学研究结果是评价药物制剂特性和质量的重要依据；在药效学和毒理学评价中，药代动力学特征可进一步深入阐明药物作用机制，也是药效和毒理研究动物选择的依据之一。同时，药物或活性代谢产物浓度数据及其相关药代动力学参数是产生、决定或阐明药效或毒性大小的基础，可提供药物对靶器官效

应（药效或毒性）的依据；在临床试验中，非临床药代动力学研究结果能为设计和优化临床试验给药方案提供有关参考信息。

## （2）军事医学科学院毒物药物研究所简介

军科院毒物药物研究所是 1958 年 5 月由军科院药物、化学、药理三系合并而成，是国内三大药物研究所中最早且唯一按全学科完整配置的研究所，是国家新药研发的主要机构和骨干力量，隶属于军科院。建所以来，共获得国家军队新药证书 73 个，其中国家一类新药证书 7 个。目前，毒物药物研究形成了以抗毒、抗神经精神疾病、抗病毒及超级菌研究为优势特色的创新药物研发体系，以 7 个博士学位授权点、8 个硕士学位授权点、3 个博士后流动站为依托的人才培养体系。拥有国家重点实验室、国家工程技术研究中心、国家战略药品研发基地、国家药品安全评价和食品安全风险评估等五个国家级创新药物研发平台，是我国创新药物研究的一支重要力量。

## （3）合作框架介绍

截至目前，华素制药和军科院毒物药物研究所（以下简称“毒物药物研究所”）已达成初步合作意向，但还有部分技术条款处于谈判中，双方尚未正式签署合作协议。目前，双方已达成的初步合作意向主要内容如下：

### ① 合作方式

由华素制药现金出资 1,000 万元成立全资子公司（以下简称“新公司”），具体名称以工商注册登记为准。毒物药物研究所为新公司提供药物代谢学的技术支持，但不以任何形式在新公司持股、参股，不

参与新公司的市场运作。

新公司运行初期，毒物药物研究所派研究人员参与、指导新公司药代相关项目工作，给予技术上的具体支持，协助新公司技术团队的建设以及全套药代动力学评价体系 SOP 的建立。新公司成立后，将作为毒物药物研究所国家级新药研发平台的一个分平台，毒物药物研究所为新公司主体实验室申请国家认证实验室提供技术支持。

### ② 新公司的经营范围及运营方式

新公司拟定的经营范围为：非临床药代动力学研究、毒代动力学研究和临床生物样品检测，以及承担委托或合作性质的药物类药性或成药性化合物 ADME 评价筛选。

华素制药为新公司提供管理团队支持，包括承揽项目、人力、财务、实验室质量管理及日常管理等工作。毒物药物研究所主要负责对项目或课题进行评估，从技术层面提出建议及定价方案，以评估报告形式提交华素制药，华素制药拥有定价决策权，但最终定价不低于毒物药物研究所建议价格的 90%。毒物药物研究所为新公司提供技术支持，从知识及技术层面提供指导，包括人员培训、方案设计、方法开发、对质量控制提出合理化建议、协助解决项目中出现的技术问题和报告审核等。

华素制药及毒物药物研究所约定，按照服务项目的具体情况及项目中双方贡献程度大小分配收益。

### ③ 核心技术人员配置

新公司成立后，毒物药物研究所将指派高级技术专家作为新公司

首席科学家负责技术管理。同时，毒物药物研究所还将指派具有国家重点实验室资质的药物代谢研究室技术团队为新公司提供知识技术层面的支持，培养技术人员并参与指导项目工作。

#### （4）新公司的主要技术特点

##### ①具有系统配套能力及广泛的适应性

新公司可全面开展药物发现阶段的待合成、筛选化合物、先导化合物、候选化合物药物代谢（ADME）的快速预测与评选，三大类药物（合成药物、生物技术药物、天然药物）的临床前药代动力学系统研究、药物的毒代动力学研究，以及临床新药评价的生物样品检测服务。

##### ②具有多层次特性

新公司拥有分子、细胞、组织器官和整体等多层次的药代研究模型和技术组合，适应新药研发的多种要求，有利于提高发现新药的命中率和研发的成功率。

##### ③具有多学科的技术组合优势

在药代学和毒理学学科基础上，新公司充分整合军科院药理学、生物化学、分子与细胞生物学、生物信息学、植物化学、药物设计与合成及分析化学等学科的相关技术，并通过与 Merck 与 PharmaLytics 公司药代实验室合作，吸收国外的先进技术，使新公司的多学科组合优势得以充分发挥。

##### ④应用放射性同位素标记技术进行非临床药代动力学研究

毒物药物所与核工业部共建的同位素实验室是国内唯一用于药物代谢研究的实验室。新公司成立后，可以利用此实验室应用放射性

同位素标记技术进行非临床药代动力学研究，公司在此方面将处于领域内前列。

## 2、项目建设的必要性分析

### （1）可以提高我国药物代谢研究水平

新药研发是一项周期长、投资大和风险高的研究项目，如何提高化合物合成筛选的命中率与新药研发的成功率已成为新药研发最为关注的课题。据统计，近 50% 的新药研发失败是由于口服生物利用度低、代谢稳定性差造成的；另外超过 40% 的失败原因是药物的安全性问题。因此，在药物设计及新药开发早期进行药物代谢研究将有助于获得安全、有效的治疗药物，降低候选药物的淘汰率；开展待选化合物代谢性质的预测，并指导合成代谢性质更好的有效药物。

近十多年来，国外药代预测研究发展十分迅速，新模型、新技术不断涌现，而国内除少数实验室建立一些体外模型之外，药代预测几乎还没有开展。为了紧跟国际前沿和加快我国创制新药研制的步伐，有必要建立相应的药代预测专业实验室，并通过此实验室的示范、技术服务和推广，带动全国药物代谢预测的开展。

### （2）通过药物代谢研究，更容易发现创新药，有利于新药研发

外源性物质进入人体后，通常在体内酶的作用下通过氧化、还原、水解和结合等反应将外源性物质转化成易排泄的形式，即生物转化 (biotransformation)。一般情况下，生物转化过程就是药理学活性化合物的失活过程，许多药物的代谢物具有较原型药更高的药理活性或者更理想的药代动力学性质，进而被开发成高效、低副作用的药物。



下表为部分代谢药物与原型药的对比情况。

原型药	代谢药物或参考代谢物合成的新药	代谢药物较原型药的比较优势
氯雷他定	地洛他定	H1 受体活性更强
非那西丁	扑热息痛(非那西丁的 0-脱乙基代谢物)	扑热息痛较非那西丁作用更强, 且不导致高铁血红蛋白血症及溶血性贫血
非镇静类抗组胺药特非那定	非索非那定	非镇静类抗组胺药特非那定阻碍心脏钾离子通道有时可导致严重的心律不齐, 而其活性代谢产物非索非那定无此缺点
焦磷酸盐	双膦酸盐	焦磷酸在体内到达病变位置前已被水解, 因此体内无抑制骨吸收作用。对焦磷酸进行结构改造时发现当以 P-C-P 键代替焦磷酸的 P-O-P 键时可得到双膦酸盐, 它与焦磷酸有相似的活性, 但在动物或人体内都不经代谢, 可以起到很好的抑制骨吸收的作用
6-巯基嘌呤	巯唑嘌呤	巯唑嘌呤较 6-巯基嘌呤能更好的在体内保持药效

### (3) 药物代谢研究的适用性广泛, 涉及新药研究的多个研究阶段

新药的临床前研究, 包括动物药代动力学研究和毒代动力学研究两大种类。新药的临床研究, 主要包括 I 期临床试验的人体药代动力学研究、目标适应症人群的药代动力学研究、特殊人群的药代动力学研究以及不同种族间的药代动力学研究; 此外, 还包括仿制药的健康人体的生物等效性研究等。由于药物代谢涉及到新药研究的多个阶段, 导致了其在新药研发过程中越来越受到重视。

### (4) 能有效的提高华素制药及公司医药板块的药物代谢研究水平, 并对其新药研制起到推进作用

通过与军科院毒物药物研究所共建的药物代谢平台, 华素制药的新药药代研究可以由新公司检测, 节省筛选药代合作单位的时间成本,

直接缩短研发周期；同时，华素制药还可以深度参与新公司承接的其他新药的药代动力学研究，提高现有人员的研究水平，开拓研发思路，对发现新药或者改造现有药物的结构起到明显的推动作用，从而提高华素制药的研发效率。

### 3、项目建设的可行性分析

#### （1）毒物药物研究所拥有完善的基础知识储备及丰富的研究经验

毒物药物研究所是我国较早开展药代研究的科研机构，在药代研究方面拥有完整的配套技术及人才，可针对不同药物选择最适合的检测技术。毒物药物研究所现有的药代平台在早期化合物预测模型建立方面已经成熟，临床前药代研究也具有很好的规范性，可独立完成新药研发全过程涉及的药物代谢研究及测试，是目前完成 1 类新药研究最多的药代平台。此外，在药物代谢转化研究方面，毒物药物研究所已开展多年研究，并在三个 1 类新药报批中率先提供部分代谢转化资料。毒物药物研究所的生物技术药物代谢研究在国内率先解决方法学和特点等关键问题，并处于行业领先地位；在中药复方的药代研究方面，毒物药物研究所已掌握的毛细管液相色谱 - 纳升电喷雾 - 串联质谱等精确质量分析与智能结构分析技术，并配合一般 LC-MS 定量检测，有可能较深入开展部分中药复方的药代动力学研究。

#### （2）本项目拥有充足的人员储备

本项目建成后，毒物药物研究所将指派在药代研究方面丰富经验的专家及科研技术团队为新公司提供技术及人力支持，保障了新公司

初期的平稳运营。

### （3）华素制药与军科院有着深厚的历史渊源

华素制药与军科院有着较深的历史渊源，其前身为军科院毒物药物研究所附属实验药厂，1989年注册为北京四环制药厂；1999年，移交给北京市政府，归属于北京市国有资产经营公司；1999年底，中关村收购北京四环制药厂；2001年，北京四环制药厂更名为北京四环医药科技股份有限公司；2007年，北京四环医药科技股份有限公司更名为北京华素制药股份有限公司。

上述历史渊源对华素制药和军科院毒物药物研究所双方的此次合作有着积极的推动作用

## 4、项目的投资概算

本项目的投资主要包括实验室的装修改造及相关仪器设备的购买两部分，其中仪器设备购买预算 1,543.85 万元，实验室装修预算 227.04 万元，流动资金 330.00 万，共计 2,100.89 万元，具体明细如下表所示。

### （1）仪器设备采购情况

序号	名称	型号规格	数量 (台)	单价 (万元/ 台)	总价(万 元)
1	液质联用仪	AB 公司 Qtrap 5500™ LC/MS/MS 系统	2	350	700.00
2	液质联用仪	Waters TQS LC/MS/MS	1	330	330.00
3	离心机	Thermo R21	2	3.2	6.40
4	离心机	湖南湘仪 L550	2	0.8	1.60
5	大鼠代谢笼	意大利米兰 LITA-54	12	0.8	9.60
6	离心浓缩仪	Labconco 离心浓缩仪	2	15	30.00



7	漩涡混合器	德国 IKA	6	1.5	9.00
8	低温冰箱-80	Thermo 公司 705	4	8	32.00
9	低温冰箱-40	海尔公司 DW-40L262	4	2	8.00
10	医用冷藏箱	海尔公司 HXC-608	4	1.5	6.00
11	天平	梅特勒-托利多-超越系列 XP 分析天平	3	8	24.00
12	开口式低温恒温液浴槽	美国爱科斯坦	2	0.8	1.60
13	组织匀浆仪	德国 IKA 电动组织匀浆器套装 T10	2	2.4	4.80
14	加样枪	吉尔森 1 u l-5ml	35	0.4	14.00
15	固相萃取仪	AutoTrace280 全自动大体积液体固相萃取仪	1	45	45.00
16	酶标仪	美国 Bio-Tek 宝特多功能酶标仪 ELX800	1	40	40.00
17	超纯水系统	Milli-Q Integral 纯水/超纯水一体化系统	1	22	22.00
18	UPS 电源	美国艾默生 GXE 1-3KVA	3	21	63.00
19	超声波 S300H	德国 Elma 超声波 S300H	1	5	5.00
20	液质用 35L 氮气纯化装置	氮气发生器 MAESTRO-35 LCMS	3	25	75.00
21	CO2 培养箱	Thermo Fisher Labserv CO2 培养箱	1	4	4.00
22	倒置显微镜	OLYMPUS 奥林巴斯显微镜 CX41	1	5	5.00
23	氮吹仪	美国 Orgnomation 氮吹仪	1	2.6	2.60
24	超净工作台	超净台	1	1.6	1.60
25	PH 计（酸度计）	赛多利斯 PB-10 标准型电化学分析仪/PH 计（酸度计）	1	1.8	1.80
26	超高效液相色谱	Waters ACQUITY UPLC H-CLASS 超高效液相色谱	1	75	75.00
27	Phoenix WinNonlin	美国 Pharsight 公司 6.2 版本	1	15	15.00
28	办公桌椅、文具等	-	-	-	11.85
合计			-	-	1,543.85

(2) 实验室装修情况

序号	名称	型号规格或者设计要求	数量	单价 (万元/ 台)	总价(万 元)
----	----	------------	----	------------------	------------



1	边台	1000*750*800mm; 台面板为12.7mm 厚富美家实芯理化板; 台面板下设倒流槽, 防止液体流入柜体中; 全钢结构; 柜体采用优质冷轧钢板; 优质三节承重滑轨; 优质定位铰链。	90 米	0.285 万元/米	25.65
2	中央台	1000*750*800mm; 台面板为12.7mm 厚富美家实芯理化板; 台面板下设倒流槽, 防止液体流入柜体中; 全钢结构; 柜体采用优质冷轧钢板; 优质三节承重滑轨; 优质定位铰链。	65 米	0.57 万元/米	37.05
3	钢制试剂架	1000*300*750mm; 钢制试剂架、12 mm 厚玻璃单面磨砂隔板, 高度可调。	60 米	0.045 万元/米	2.70
4	水盆	三口水龙头, PP 水盆	20 套	0.12 万元/套	2.40
5	大平台	1200*750*750mm; 大理石台面	5 米	0.25 万元/套	1.25
6	药品柜	900*450*1800; 钢制试剂架、12 mm 厚玻璃单面磨砂隔板, 高度可调。	26 个	0.25 万元/个	6.50
7	通风柜 (含风机出窗外)	1500*850*2350mm; 台面板为12.7mm 实芯理化板, 加厚外沿; 内衬板为6mm 厚抗倍特, 防酸碱耐腐蚀; 柜体全钢制, 以1.2mm 厚优质冷轧钢板为基材, 表面经过磷化酸洗、环氧树脂喷涂处理, 耐酸碱。	10 台	2.00 万元/台	20.00
8	原子吸收罩	400*400; 不锈钢原子吸收罩	4 个	0.20 万元/个	0.80
	细胞净化工程	-	1 套	30.00 万元/套	30.00
	气体管路	-	1 套	20.00 万元/套	20.00
9	管道、通风、办公位装修等	-	-	-	5.98
10	地砖、踢脚线、墙面清理及粉刷、吊顶、灯具	-	-	-	72.21



	及开关插座等				
11	其他小件	-	-	-	2.50
合计		-	-	-	227.04

## 5、项目的建设周期

本项目的建设时间为9个月，主要包括与毒物药物研究所进行技术服务谈判并签订合作协议、注册新公司、新公司人员招聘、实验室改造及专修、仪器设备采购等，具体进度如下表所示。

阶段	1	2	3	4	5	6	7	8	9
商业谈判、签订合作协议及新公司注册	■	■	■						
实验室改造及装修			■	■	■				
人员招聘			■	■	■	■			
仪器设备采购及安装					■	■	■	■	
新公司开始运营									■

## 6、项目的效益分析

### (1) 提升华素制药的品牌影响力

本项目建成后，新公司将作为军科院药物代谢国家级大平台的分平台，按照药代标准实验室进行设计、建设和管理，建成后即申请国家认证实验室，保证新公司的良好形象和研究工作的规范性。新公司成立国家认证的实验室，在一定程度上提高了华素制药的品牌影响力。

### (2) 提高华素制药的新药研发能力

由于药物代谢研究对新药开发具有较为明显的促进作用（详见本节“二、本次募集资金使用的必要性及可行性分析”之“（二）与军科院毒物药物研究所合作共建药物代谢平台”之“2、项目建设的必要性分析”之“（2）通过药物代谢研究，更容易发现创新药，有利于新药研发”），通过本项目的建设，华素制药能够通过药物代谢研究来

提高其新药研发的水平、效率和成功率。

### **（3）可以利用更先进的同位素标记技术对华素制药的新药进行药代测试**

同位素标记是未来新药研究中评价药物体内物质平衡的主要方法。美国 FDA 审评的新药中，有 85%以上在药物代谢和安全性评价中使用了放射性标记物，这其中包括临床药代研究。国内近年来也有数十种放射性标记化合物用于创新药物的动物药代研究。

目前，毒物药物研究所与核工业部共建的同位素实验室是国内唯一用于药物代谢研究的实验室。本项目建成后，新公司可以利用此同位素实验室进行药物代谢研究。

## **（三）盐酸苯环壬酯和盐酸纳曲酮增加新适应症项目**

### **1、盐酸苯环壬酯增加适应症项目**

#### **（1）项目提出的背景**

盐酸苯环壬酯片最早于 1993 年 9 月 25 日获得试生产批件《93 卫药试字 X-47 号》，1997 年 3 月获得正式生产批件《97 卫药准字 X-87》，2002 年国家食品药品监督管理局统一换发批准文号《国药准字 10970083》。公司现有盐酸苯环壬酯片的生产批文号《国药准字 10970083》，批准日期 2010 年 9 月 25 日，批准的治疗症状为晕动病。

苯环壬酯用于晕动病，预防晕车、晕船和晕机已上市多年。2012 年、2013 年及 2014 年 1-9 月，盐酸苯环壬酯片（商品名“飞赛乐”）的销售收入分别为 1,517.97 万元、3,529.35 万元及 2,788.40 万元，

增长迅速。由于眩晕症与晕动病的发病情况类似，均与前庭神经器官的病变有关，且已经有抗胆碱能作用机制的药物（东莨菪碱）用于抗眩晕，因此华素制药增加苯环壬酯抗眩晕项目（注册分类 1.6），研发风险相对较小。

## （2）我国眩晕症的发病情况

眩晕是机体对空间关系的定向感觉障碍，是一种运动幻觉，患者感觉外界物体或自身在旋转、移动或摇晃。武警总医院中美眩晕研究所单希征教授在 2014 年眩晕医学专业委员会成立大会上，关于眩晕的诊治战略思考中指出，眩晕作为临床症状占据门诊患者主诉中的第 2-3 位，眩晕的发病率约为 5%，一生中得过眩晕的人占 28%。据 Anderson 统计，生活在家中的老人，约有 50% - 60% 患有眩晕症，占老年门诊的 81% - 91%。国家统计局的统计数据显示，截至 2014 年底，我国 60 周岁及以上老年人口 21,242 万人，占总人口的 15.5%，65 周岁及以上人口 13,755 万人，占总人口的 10.1%。假如按照 65 岁以上的老人中有 50% 患有眩晕症进行简单测算，截至 2014 年底，我国患有眩晕症的老人约有 6,877.5 万人，防治形势非常严峻。

## （3）常见眩晕症介绍

眩晕为临床常见症状，常伴有平衡失调、站立不稳、眼球震颤、指物偏向、倾倒、恶心、呕吐、面色苍白、出汗及脉搏和血压的改变，严重影响了人们的日常生活。常见的眩晕症主要有以下几种：

### ①耳石症（良性阵发性位置性眩晕）

耳石症在临床上最为常见，多就诊于耳鼻咽喉科，临床表现眩晕



与头部位置有关，起病突然，开始为持续性眩晕，数天后缓解，转为发作性眩晕。但当头部处于某一位置时即出现眩晕，可持续数十秒，转向或反向头部位置时眩晕可减轻或消失。该症可见显著眼震，其眩晕持续时间差别很大，发病后多数在几小时或数日内自行缓解或消失。

## ②梅尼埃病

梅尼埃病的临床表现是眩晕呈间歇性反复发作，间歇数天、数月 and 数年不等，常突然发生，开始时眩晕即达到最严重程度，头部活动及睁眼时加剧，多伴有倾倒，因剧烈旋转感、运动感而呈惊恐状态，伴有耳鸣、耳聋、恶心、呕吐、面色苍白、脉搏缓慢、血压下降和眼球震颤。该病症每次持续时间数分钟至几小时不等，个别病人呈持续状态，连续数日；每次发作过后疲乏、思睡，间歇期平衡与听力恢复正常；多次发作后眩晕随患侧耳聋的加重反而减轻，发展到完全耳聋时眩晕也消失。

## ③后循环系统缺血性病变

按病症的临床表现分为以下几种：

### A、短暂缺血发作型

发作无定时，可一日内数次或数日 1 次，一般数分钟至半小时缓解或消失，轻者仅有眩晕、不稳，重者频繁发作，之后进展为完全性迷路卒中。

### B、进展性卒中型

发病后眩晕、耳鸣、耳聋持续进展加重，数日后达高峰。

### C、完全性卒中型

发病后数小时眩晕、不稳、耳鸣、耳聋达高峰，明显眼震，数周后症状可逐渐减轻，常遗有听力障碍头晕。

#### （4）我国眩晕症的治疗现状

我国内科治疗眩晕主要是卧床休息、心理疏导、缓解患者的紧张及恐惧情绪，同时控制水盐的摄入，减轻内耳水肿、低流量吸氧加药物对症治疗。治疗眩晕的常用西药有：①前庭抑制剂，主要通过抑制神经递质而发挥作用。目前临床上常用的前庭抑制剂主要分为抗组胺剂（倍他司汀、苯海拉明等）、抗胆碱能剂（东莨菪碱等）；②选择性的钙离子拮抗剂，主要通过降低血管阻力、血管通透性，减轻迷路水肿，增加耳蜗内小动脉血流量，改善内耳微循环，如（尼莫地平、氟桂利嗪）；③碳酸氢钠，中和病变区酸性代谢产物，释放 CO<sub>2</sub>，提高局部 CO<sub>2</sub> 局分压，扩张毛细血管，改善微循环，解除中、小动脉痉挛，提高机体碱储备，促进营养过程正常化；④利尿剂，通过改变内淋巴的渗透压，以减轻内耳和迷路神经的水肿，如（乙酰唑胺、氢氯噻嗪）；⑤止吐剂，胃复安和氯丙嗪等；⑥心理治疗，可消除眩晕造成的恐惧心理和焦虑、抑郁症状（抗抑郁药）。

从抗眩晕的治疗现状来看，选择性的钙离子拮抗剂、利尿剂和碳酸氢钠类药物临床主要是用于治疗高血压和胃酸过多，而止吐剂仅用于眩晕伴有呕吐症状的患者。前庭抑制剂虽然可以通过抑制神经递质发挥作用，但其缺点明显：不宜应用时间过长，否则会抑制中枢代偿机制的建立。

#### （5）盐酸苯环壬酯抗眩晕的作用机制及优势

盐酸苯环壬酯是 1980 年由军科院毒物药物研究所首次合成，1993 年获得试生产批件，至今全球只有华素制药拥有生产批文。目前临床用于抗眩晕的药物种类较多，其中钙离子拮抗剂、利尿剂主要是用于治疗高血压，而碳酸氢钠主要是中和胃酸，用于抗眩晕属于临床医生的经验用药，无大规模的临床试验研究证实。前庭抑制剂中抗组胺剂（苯海拉明等）、抗胆碱能剂（东莨菪碱等）虽有临床研究证实可用于抗眩晕，但副作用较大。苯环壬酯是中枢抗胆碱药，它能够通过血脑屏障，从而阻断乙酰胆碱对脑内毒覃碱受体（M 受体）和烟碱受体（N 受体）的激动作用。苯环壬酯通过拮抗胆碱酯酶抑制剂而抑制内源性乙酰胆碱引起的惊厥，能直接拮抗 M 受体激动剂引起的震颤和 N 受体激动剂引起的惊厥，还能加强戊巴比妥钠的催眠作用；在外周能阻断乙酰胆碱对 M 受体的激动作用，如抑制回肠收缩，扩大瞳孔，抑制唾液腺分泌；大剂量还能增快心率及呼吸率；对呼吸浓度和血压无明显影响，对外周 N 受体无明显拮抗作用。

军科院郑建全教授曾做过苯环壬酯与眩晕停治疗梅尼埃病急性发作的临床观察，研究结果表明，盐酸苯环壬酯治疗梅尼埃病急性发作所产生的急性眩晕和位置性眩晕的总有效率高达 90%以上，而眩晕停的总有效率只有 67.9%。

## （6）项目投资前景

盐酸苯环壬酯抗眩晕的目标市场定位于治疗由各种原因引起的眩晕，包括后循环缺血、梅尼埃病及良性阵发性位置性引起的眩晕。由于后循环缺血多由血栓引起，抗血栓药物药物的市场规模从侧面反

应了眩晕市场的规模。中康医药资讯数据显示，2013 年全球抗血栓药物市场销售额达 235 亿美元，占血液系统疾病药物销售额的 53.1%，占全球药物销售额的 2.7%。尽管目前全球抗血栓药物市场已经接近饱和，但是全球抗血栓药物市场依然具有较好的市场发展前景，预计 2018 年市场销售额将达到 259 亿美元<sup>1</sup>。此外，根据相关的抗眩晕行业研究报告显示<sup>2</sup>：2013 年，我国眩晕用药行业销售收入分别为 10.90 亿元，同比增长率为 32.3%、增长迅速。

### （7）投资概算

本项目计划投入 1,500.00 万元，具体研究内容及投资预算如下表所示：

单位：万元

研究阶段	研究内容	金额
临床前研究	盐酸苯环壬酯治疗眩晕的动物药效学研究	100
临床批件申请	注册审批（临床批件）	-
I 期临床	健康人体多次给药的耐受性及药代动力学研究，约 30 例	100
II 期临床	盐酸苯环壬酯用于眩晕患者安全性和有效性的探索研究，约 240 例	400
III 期临床	盐酸苯环壬酯用于眩晕患者的安全性和有效性的确证研究，约 480 例	800
药学研究	产品工艺优化及质量标准提升研究	100
生产批件申请	注册审批（生产批件）	-
合计		1,500

### （8）项目的进度计划

根据华素制药目前的研究计划，本项目申报临床、进入临床 I 期、

<sup>1</sup> 数据来源：Nature Review Drug Discovery, 2014, 13(8):571-572。

<sup>2</sup> 数据来源：北京市尚正明远信息技术研究中心出具的《抗眩晕行业报告》

临床Ⅱ期、临床Ⅲ期及生产批件的申请进度如下表所示。

研究阶段	临床前研究	临床批件申请	I期临床	Ⅱ期临床	Ⅲ期临床	药学研究	生产批件申请
进度	2014.1 2-	2016.07	2017.12	2018.06	2019.1 2-	2017.0 1-	2022.0 1-
	2016.0 6	- 2017.12	- 2018.06	- 2019.12	2021.1 2	2019.0 6	2023.1 2

## 2、盐酸纳曲酮增加适应症项目

### (1) 项目提出的背景

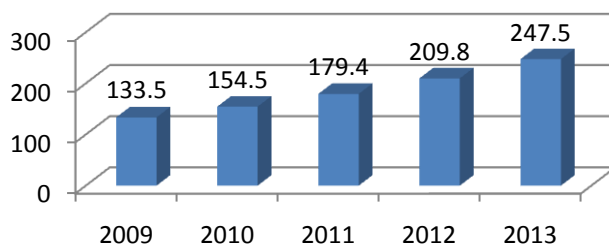
盐酸纳曲酮片最早于2000年4月23日由国家食品药品监督管理局统一换发批准文号为《国药准字 H20000296》。华素制药现有盐酸纳曲酮片5mg规格生产批文号国药准字 H20000296，批准日期是2010年9月25日；50mg规格生产批文号国药准字 H20000295，批准日期2011年1月8日，批准的治疗症状是作为阿片类依赖者脱毒后预防复吸的辅助药物。

盐酸纳曲酮片作为阿片类依赖者脱毒后预防复吸的辅助药物已上市多年，疗效也得到了市场的认可。本项目此次新增型毒品依赖适应症、酒精依赖症、克隆病症三种类似适应症的研发风险相对较小。

### (2) 新型毒品依赖适应症项目

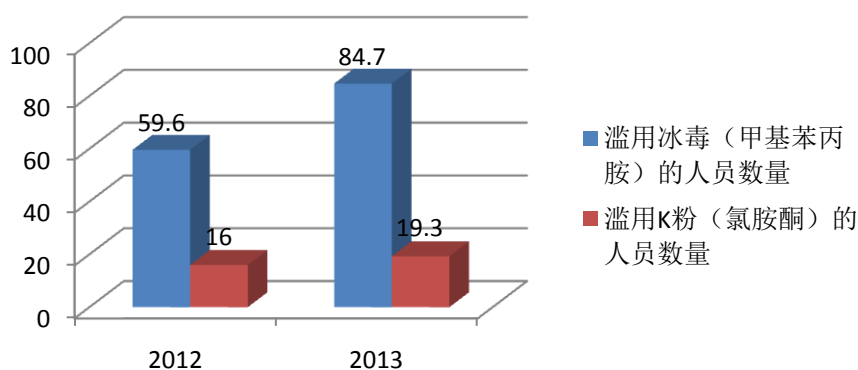
#### ① 新型毒品依赖发病情况

根据国家禁毒委2014年发布的《中国禁毒报告》，2009年至2013年，全国登记的吸毒人员数量如下图所示。

**2009年至2013年我国吸毒人员数量变化图**


由上图可知，2009年至2013年，我国登记在册的吸毒人数呈现快速增长的态势，年均复合增长率达到16.69%。2014年4月，国家禁毒委发布的最新数据显示，我国登记吸毒人数为258万人。按照世界公认的一个显性吸毒者背后有4-7个隐性吸毒人员的规律计算，目前我国吸毒总人口在1,000万以上，防治形势非常严峻。

此外，我国滥用新型毒品（主要指冰毒及K粉）的人数也在快速增长，2009年至2013年，我国滥用新型毒品的人数变化情况如下图所示。

**2012年及2013年我国滥用冰毒及K粉的人数变化图** (单位：万)


我国吸毒人数增长的同时，吸毒人群结构也在发生变化，新增人员多是冰毒、K粉、摇头丸等。由上图可知，2013年我国滥用冰毒及K粉的人数较2012年的增长率分别为42.11%及20.63%，均高于同期

登记的吸毒人数增长率。

### ②新型毒品的作用机制及其依赖症的症状表现

我国常见的新型毒品有冰毒（甲基苯丙胺）、k粉（氯胺酮）、摇头丸、安纳咖（苯甲酸钠咖啡因）、三唑仑、丁丙诺啡、止咳水等。冰毒、摇头丸、麻古均为苯丙胺类中枢兴奋剂，直接作用于大脑中枢神经系统，其机制为作用于单胺类神经细胞突触前膜，促进去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5羟色胺(5-HT)的释放，阻止单胺类神经递质的再吸收，抑制单胺氧化酶(MAO)的活性，从而使突触间隙 DA、NE、5-HT 水平升高，导致奖赏作用和欣快效应。

服用新型病毒后，人体会出现心率加快、血压升高、肌肉紧张、精神亢奋、兴奋冲动、情绪激惹、嗜舞、性欲亢进、偏执、幻觉、自我约束下降、甚至暴力倾向等。同时，由于新型毒品和传统毒品对人体的影响不同，停止使用后，躯体戒断症状不明显，因此很多人认为不会成瘾。但事实上，其具有很强的精神依赖性，长期、大量使用时会出现幻听及幻视等明显的精神症状，进而出现过激行为。

### ③新型毒品依赖症的治疗方法

目前，新型毒品的药物治疗研究进展缓慢，传统戒毒治疗药物仍是新型毒品依赖症的常用治疗方法，如美沙酮、丁丙诺啡以及阿片类拮抗剂等。全球临床试验登记网站 Clinicaltrial.gov 检索新型毒品依赖的临床研究发现，美国宾夕法尼亚大学 2010 年 4 月开展用 VIVITROL(长效纳曲酮注射液)治疗苯丙胺依赖的临床研究，研究计划包括：苯丙胺依赖者组 100 例，安慰剂组和 VIVITROL 组各 50 例；美

国 Alkermes, Inc (VIVITROL 原研公司) 在组织 VIVITROL (长效纳曲酮注射液) 治疗甲基苯丙胺依赖的临床研究; 美国三藩市公共卫生部也在开展纳曲酮用于甲基苯丙胺依赖的临床研究。

此外, 目前, 广东省珠海瑞桦戒毒所使用纳曲酮结合配套疗法解决新型毒品成瘾后的脱毒、戒毒收获了不错的效果。但是, 由于没有临床试验的开展, 无大量的临床数据支持, 未能获得 CFDA 的认可, 导致相应的药品不能得到广泛应用。

#### ④ 盐酸纳曲酮治疗新型毒品依赖的作用机制及优势

毒品成瘾是一种慢性复发性脑病, 与脑内多巴胺、阿片肽、 $\gamma$ -氨基丁酸能系统有关的奖赏系统是其神经生物学基础。纳曲酮是阿片受体的拮抗剂, 其作用机制是纳曲酮与阿片受体结合, 并不刺激脑内啡肽而产生欣快感, 从而阻断毒品带来的欣快感, 最终使吸毒者放弃吸食。盐酸纳曲酮口服后主要消除途径是被肝脏大量代谢, 约占吸收量的 95% 变为几种代谢产物, 其药理作用是阻断阿片受体。从药物代谢动力学来看, 盐酸纳曲酮及其代谢产物能发生肝肠循环, 即使再多吸几次毒品, 只要体内有足量的盐酸纳曲酮维持, 也不致产生身体依赖。

#### ⑤ 项目投资前景

国家禁毒委发布的《2013 年中国禁毒报告》显示, 2013 年我国滥用冰毒 (含片剂) 人员 84.7 万名, 氯胺酮人员 19.3 万人。根据世界公认的一个显性吸毒者背后有 4-7 个隐性吸毒人员的规律计算, 目前我国冰毒及氯胺酮的吸毒人口在 400 万以上, 该数字还在逐年增长,



吸食人群的年龄也趋于年轻化。因此研究和开发戒除新型毒品依赖的药物是很迫切的社会问题，其在给企业带来经济效益同时，将具有更加明显的社会效益。

### ⑥ 投资概算

本项目计划投入 1,400 万，具体研究内容及投资预算如下表所示：

单位：万元

研究阶段	研究内容	金额
临床前研究	纳曲酮治疗新型毒品依赖的动物药效学研究	100
临床批件申请	注册报批（临床）	-
II 期临床试验	纳曲酮治疗新型毒品依赖患者安全性和有效性的探索研究，约 240 例	400
III 期临床试验	纳曲酮治疗新型毒品依赖患者的安全性和有效性的确证研究，约 480 例	800
药学研究	产品工艺优化及治疗标准提升	100
生产批件申请	注册报批（生产）	-
合计		1,400

### ⑦ 项目的进度计划

根据华素制药目前的研究计划，本项目申报临床、临床 II 期、临床 III 期及生产批件的申请进度如下表所示。

研究阶段	临床前研究	临床批件申请	II 期临床	III 期临床	药学研究	生产批件申请
进度	2015.12- 2016.12	2015.12- 2017.12	2017.12- 2019.06	2019.06- 2021.06	2017.12- 2019.06	2021.06- 2022.12

## （3）克隆病适应症项目

### ① 低剂量纳曲酮的相关研究状况

近年来，经国外经研究证实，低剂量纳曲酮维持（1.5mg<sup>-</sup>4.5mg）可以推进自身免疫系统，帮助治疗克隆病、艾滋病、癌症和自身免疫

缺陷疾病等病症。目前，国外已开展的低剂量纳曲酮应用临床研究的病症有克隆（crohn's）病、多发性硬化症、癌症、及纤维肌瘤，具体情况如下表所示。

病症名称	研究国家	剂量	病例数	研究开始及计划完成时间	研究所处阶段	完成情况
小儿克隆病	美国	0.1 mg/kg，不超过4.5mg/每日，口服	预计30例，实际完成14例	2008.7-2013.5	2期	进行中 <sup>3</sup>
成人克隆病研究	美国	4.5mg/每日，口服	40例	2008.3-2013.5	2期	完成
成人克隆病研究	美国	4.5mg/每日，口服	36例	2013.3-2014.11	4期	进行中
恶性胶质瘤	美国	4.5mg/每日，1次，睡前口服	预计130例	2011.2-2015.3	2期	进行中
纤维肌痛	美国	3-4.5mg/每日，1次，睡前口服	53例	2014.3-2015.6	未标注	完成
癌症	美国	5mg/每日，1次	预计13例	2012.7-2014.3	2期	进行中
多发性硬化症	美国	4.5mg/每日，1次	80例	2007.7-2008.5	3期	完成
艾滋病	美国	3mg/每日，1次，睡前口服	171例	2008.3-2010.3	3期	完成

由上表可知，在低剂量纳曲酮的应用领域，用于治疗克隆（crohn's）病的临床研究相对较多，已在FDA临床试验注册登记的研究有3个，部分研究内容已经发表。鉴于其研究相对成熟，故华素制药选择克隆病作为低剂量纳曲酮应用项目的适应症。

## ②克隆病发病情况

<sup>3</sup> “进行中”是一种目前能在美国临床试验登记网站中查询到的状态，通过没有登记临床研究结果的状态就是进行中，下同。

克隆病是一种病因不明的慢性非特异性胃肠道肉芽肿性疾病，其病变部位可累及胃肠道的任何部位，但以末端回肠和右半结肠多见。克隆病在西方国家相当常见，国内发病率亦呈增加趋势。中华医学会消化病分会炎症性肠病学组组长胡品津在 2014 年 5 月 19 日世界炎症性肠病日来临之际指出，虽然大众对克隆病的名字还比较陌生，但在对过去 20 年中我国炎症性肠病患病情况调查发现，后十年的总病例数比前十年增长了 248.1%，其中克隆病增长高达 1,574.7%，已成为不罕见的罕见病。

### ③克隆病的临床表现

克隆病的临床表现取决于病变部位、范围及程度，以腹痛、腹泻、腹部包块为主要症状，且常伴有发热、营养障碍、贫血、关节炎、虹膜炎等肠外表现。

### ④克隆病的治疗方法及纳曲酮的治疗优势

克隆病治疗的目的是控制病情活动，维持缓解及防治并发症。药物治疗方案应根据其活动性、发病部位、病程及有无并发症而定，并根据过去药物治疗反应、不良反应情况及有无肠外表现等制定个体化治疗方案。现有常用于治疗克隆病的药物有类固醇激素、生物合成药物和抗  $\text{tnf } \alpha$ -单克隆抗体 infliximab 等。

2008 年美国宾州州立大学医学院 Hershey 医学中心公布的研究结果显示，用于治疗药物和酒精依赖的纳曲酮可能成为安全而有效的治疗克隆病的药物。研究发现，在接受治疗的 17 名患者中，有 89% 的中、重度患者的症状得到明显缓解，67% 的病人在为期 16 周的治疗

中某一阶段症状得以缓解。该项研究的负责人 Jill smith 博士说，与目前的克隆病治疗药物相比，低剂量的纳曲酮有明显优势，原因在于传统治疗药物如类固醇激素、生物合成药物和抗  $\text{tnf } \alpha$ -单克隆抗体 infliximab 会抑制免疫系统，而且常引起其他严重的副作用。

#### ⑤ 盐酸纳曲酮治疗克隆病的作用机制及优势

克隆病本身病因不明，可能与感染、遗传、体液免疫和细胞免疫有一定关系。克隆病表现为贯穿肠壁各层的增殖性病变，病理变化主要以炎症性、溃疡性病变为重。低剂量纳曲酮的药理作用主要有两个，一是通过引起免疫系统的 NK 细胞数量激增，包括 T4 和自然杀伤细胞，能提高免疫；二是刺激体内的脑啡肽和  $\beta$ -内啡肽系统。而盐酸纳曲酮片治疗克隆病的机制强调的是，内源性阿片肽和阿片拮抗剂刺激产生的组织的愈合和修复作用。

#### ⑥ 项目投资前景

克隆（crohn's）病虽然属于罕见病，但在 2014 年 5 月 19 日世界炎症性肠病日，有专家指出，过去 10 年中我国克隆（crohn's）病增长高达 1,574.7%，增长速度惊人。根据世界领先的制药、医疗行业研究咨询公司 Decision Resources 公司报道，克隆氏病治疗药市场从 2005 年到 2013 年动态增长率约为 73%。

#### ⑦ 投资概算

本项目计划投入 1,650.00 万，具体研究内容及投资预算如下表所示：

单位：万元



研究阶段	费用内容	金额
临床前研究	克隆病、多发性硬化症的动物药效学研究	200
临床批件申请	注册报批（临床）	-
I 期临床试验	健康人体多次给药的耐受性及药代动力学研究, 约 60 例	150
II 期临床试验	纳曲酮用于克隆病患者安全性和有效性的探索研究, 约 240 例	400
III 期临床试验	纳曲酮用于克隆病患者的安全性和有效性的确证研究, 约 480 例	800
药学研究	新规格的药学研究	100
生产批件申请	注册报批（生产）	-
<b>合计</b>		<b>1,650</b>

#### ⑧项目的进度计划

根据华素制药目前的研究计划, 本项目申报临床、进入临床 I 期、临床 II 期、临床 III 期及生产批件的申请进度如下表所示。

研究阶段	临床前研究	临床批件申请	I 期临床试验	II 期临床	III 期临床	药学研究	生产批件申请
进度	2016.07 - 2017.07	2017.07-2018.07	2018.07-2019.01	2019.01- - 2021.01	2021.01- 2023.12	2016.07 - 2017.07	2023.12- 2024.12

#### （4）酒精依赖适应症项目

##### ①酒精依赖病症的发病情况

酒精消费不仅能够导致人们患上慢性连续性的酒精依赖症, 还可增加人们罹患 200 多种疾病的危险, 这包括肝硬化和某些癌症。此外, 有害饮酒可导致暴力和损伤, 具有潜在的致死危险。2014 年 5 月 12 日世界卫生组织在日内瓦发布了 2014 年酒精与健康全球状况报告, 报告显示: 2012 年全世界因有害使用酒精造成了 330 万例死亡。2011 年 2 月 11 日, 世界卫生组织提出, 全球男性死亡总数的 6.2% 与酒精

相关，而女性死亡的相应百分比为 1.1%，其中全球每年有 32 万 15-29 岁的年轻人死于与酒精相关的原因，占该年龄组所有死亡总数的 9%。

四川大学华西公共卫生学院袁萍教授等人于 2011 年 7 月采用多阶段随机抽样方法抽取四川省成都市 2,151 名 18-34 岁男性青年为研究对象，采用基本情况调查表、酒精使用障碍筛查量表 (AUDIT) 和焦虑抑郁量表 (HAD) 进行入户自填式问卷调查，结果显示成都市男性青年酒精滥用检出率为 28.7%，18-20、21-25、26-30、31-34 岁酒精滥用检出率分别为 24.7%、26.2%、30.2%、33.0%<sup>4</sup>，酒精滥用比率较高，且随着年龄的增加有不断提高的趋势。

### ②酒精依赖症的作用机制及临床表现

酒精依赖间接或直接涉及大脑多个神经递质系统，如内源性阿片受体、 $\gamma$ -氨基丁酸、谷氨酸、多巴胺和 5-羟色胺等系统以及其他一些神经肽等。目前，虽然酒精依赖的具体机制仍未完全明了，但中脑腹侧背盖区 (VTA)-伏隔核 (Nac)-前额皮层 (PFC) 是成瘾性物质引起奖赏效应的最后通路，同时也是研究酒精依赖的重要脑区。

酒精依赖是长期过量饮酒引起的中枢神经系统严重中毒，临床表现为对酒的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验，停止饮酒后常感心中难受、坐立不安，或出现肢体震颤、恶心、呕吐、出汗等戒断症状，恢复饮酒则这类症状迅速消失。

### ③酒精依赖的药物治疗方法

在酒精依赖临床治疗上，目前主要的指导原则是减轻急性戒断症

<sup>4</sup> 《中国公共卫生杂志》2014 年 5 月第 30 卷第 5 期。

状以及降低复发率。现在临床上对酒瘾复发干预药物中，美国 FDA 批准用于酒精依赖辅助治疗的药物有三种：戒酒硫、阿坎酸和纳曲酮。

戒酒硫可显著提高那些主动寻求治疗的酒精依赖患者操守率，但该药物的顺从性影响其临床效果，因为它可产生较危险的戒酒硫 - 酒精反应并具有肝脏损害和中枢神经毒性危害，而导致实际上能付诸实施的病人较少并且可能有更多患者中断治疗。阿坎酸(acamprosate)为一合成化合物，是神经递质 GABA 的一种结构类似物，在欧洲已作为治疗酒精依赖与复发的临床用药（美国 FDA 于 2004 年已批准其为酒精依赖辅助治疗药物），其主要作用于中枢，然而阿坎酸治疗酒精依赖及复发的确切作用机制尚待充分阐明。

由于内源性阿片受体系统在酒精奖赏特性中发挥了关键性作用，因此阿片受体拮抗剂在酒精依赖治疗上机理明确，Ellen 等人的研究显示：在临床总体评价中，纳曲酮要优于戒酒硫和阿坎酸<sup>5</sup>。

#### ④ 盐酸纳曲酮治疗酒精依赖的作用机制及优势

纳曲酮是阿片受体拮抗剂，能明显减弱或完全阻断阿片受体，对 mu、delta、kappa 三种阿片受体均有阻断作用，对已戒断阿片瘾者能解除对阿片的身体依赖性，使其保持正常生活。纳曲酮作为阿片受体拮抗剂直接通过内源性阿片受体系统在酒精奖赏特性中发挥了关键性作用，治疗机理明确。2014 年 5 月 14 日《美国医学会杂志》的一项 Meta 分析研究显示，治疗酒精使用障碍（AUD）的药物疗效并不一致，在已被 FDA 批准治疗 AUD 的药物中，口服纳曲酮（50mg/d）在

<sup>5</sup> 《Alcohol》杂志 2010 年第 1 期

减少酒精使用方面的证据最为充分。

### ⑤项目投资前景

根据国家卫生和计划生育委员会 2010-2013 年中国居民营养与健康监测数据显示，我国成年居民的饮酒率达 35.1%，饮酒者平均酒精消耗量 22.4g/日，成年居民中过量饮酒率为 10.3%。2015 年 2 月北京市卫计委的数据显示北京市人群过量饮酒率达到 16%。国家统计局人口统计显示，2013 年我国 15-64 岁人口数量为 100,582 万人，则过量饮酒的人为 10,058 万，保守估计过量饮酒中只有 30%认识到并参与酒精依赖治疗，推算我国酒精依赖治疗人群有 3,000 万以上。

### ⑥投资概算

本项目计划投入 400 万，具体研究内容及投资预算如下表所示：

单位：万元

研究阶段	费用内容	费用
验证性临床研究	盐酸纳曲酮治疗酒精依赖患者的疗效观察，约 240 例	400
生产批件申请	注册报批（生产）	-
合计		400

### ⑦项目的进度计划

根据华素制药目前的研究计划，本项目的申请进度如下表所示。

研究阶段	实验性临床前研究	生产批件申请
进度	2015.10-2017.10	2017.10-2018.12

## （四）收购山东华素少数股东所持 20%股权

### 1、山东华素基本情况

#### （1）山东华素概况





公司名称	山东华素医药科技有限公司
公司类型	其他有限责任公司
住所	威海市羊亭镇个体私营经济工业园
法定代表人	侯占军
注册资本	10,000.00 万元
成立日期	2013 年 04 月 15 日
营业期限	2013 年 04 月 15 日至 2063 年 04 月 15 日
营业执照注册号	371000000001153
经营范围	医药技术研发。(依法禁止的项目除外,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)。

## (2) 股权结构情况

截至 2014 年 12 月 31 日,山东华素的股权结构情况如下表所示:

股东名称	出资情况		股权占比
	认缴出资额(万元)	实缴出资额(万元)	
北京华素制药股份有限公司	8,000.00	6,000.00	80%
华夏药业集团有限公司	2,000.00	1,500.00	20%

## 2、主要资产权属状况、主要负债情况及对外担保情况

### (1) 主要资产权属状况及主要负债情况

根据致同会计师事务所(特殊普通合伙)出具的“致同审字(2015)第 110ZC2444 号”审计报告,截至 2014 年 12 月 31 日,山东华素的主要资产及负债状况如下所示。

单位:元

项目	2014-12-31	项目	2014-12-31
流动资产:		流动负债:	
货币资金	430,439.33	应付账款:	106,570.00
预付账款	-	应付职工薪酬:	23,098.34
其他应收款	47,176,429.84	应交税费:	6,170.47
存货	-	其他应付款	849,468.05
流动资产合计:	47,606,869.17	流动负债合计:	985,306.86



非流动资产:		非流动负债:	
固定资产	1,427,201.52	非流动负债合计:	-
在建工程	-	负债合计:	985,306.86
其他非流动资产	25,149,200.00	所有者权益:	
非流动资产合计:	26,576,401.52	股本	75,000,000.00
		资本公积	
		盈余公积	
		未分配利润	-1,802,036.17
		股东权益合计:	73,197,963.83
资产总计:	74,183,270.69	负债和股东权益合计:	74,183,270.69

由上表可知，截至 2014 年 12 月 31 日，山东华素的主要资产为其他应收款、固定资产和其他非流动资产。其他应收款主要为应收中关村 4,000.00 万元的往来款；固定资产主要为运输工具和部分机器设备；其他非流动资产主要为按照协议约定支付给华夏药业的首期药品生产技术转让款 2,500.00 万元。山东华素的主要负债为其他应付款 84.95 万元，其他应付款主要是施工单位缴纳的保证金 55.50 万元和与北京华素的往来款 29.46 万元。

## (2) 对外担保情况

截至 2014 年 12 月 31 日，山东华素不存在对外担保情况。

## 3、与华夏药业的合作情况

根据华素制药与华夏药业 2012 年 12 月 31 日签署的《项目合作协议》（详见 2013 年 1 月 4 日，2012-081 号公告），双方拟共同成立山东华素，山东华素拟以 10,000.00 万元的价格购买华夏药业所属的盐酸贝尼地平、盐酸贝尼地平片（商品名“元治”）、格列吡嗪分散片（商品名“元坦”）及包装涉及的相关药品的生产技术、专利和注册



上表；此外，华夏药业所属的盐酸舍曲林片（商品名“津得斯”）药品生产技术若具备赠与所需全部条件，则华夏药业应无条件赠与山东华素。山东华素注册资本拟为 15,000.00 万，其中华素制药出资 12,000.00 万元，占注册资本的 80%；华夏药业出资 3,000.00 万元，占注册资本的 20%。

2013 年 4 月 15 日，山东华素成立，截至 2014 年 12 月 31 日，山东华素的注册资本为 10,000.00 万元，华素制药认缴 8,000.00 万元，实缴 6,000.00 万；华夏药业认缴 2,000.00 万，实缴 1,500.00 万。

#### 4、主要业务情况

截至本可行性分析报告公告日，山东华素的生产线尚未投入建设，且尚未开始正常运营，只有部分费用支出和固定资产投入。

#### 5、财务会计信息摘要

根据致同会计师事务所（特殊普通合伙）出具的“致同审字（2015）第 110ZC2444 号”审计报告，截至 2014 年 12 月 31 日，山东华素的资产负债表及利润表情况如下所示。

##### （1）资产负债表

单位：元

项目	2014-12-31	项目	2014-12-31
流动资产：		流动负债：	
货币资金	430,439.33	应付账款：	106,570.00
预付账款	-	应付职工薪酬：	23,098.34
其他应收款	47,176,429.84	应交税费：	6,170.47
存货	-	其他应付款	849,468.05
<b>流动资产合计：</b>	<b>47,606,869.17</b>	<b>流动负债合计：</b>	<b>985,306.86</b>
非流动资产：		非流动负债：	



固定资产	1,427,201.52	非流动负债合计:	-
在建工程	-	负债合计:	985,306.86
其他非流动资产	25,149,200.00	所有者权益:	
非流动资产合计:	26,576,401.52	股本	75,000,000.00
		资本公积	
		盈余公积	
		未分配利润	-1,802,036.17
		股东权益合计:	73,197,963.83
资产总计:	74,183,270.69	负债和股东权益合计:	74,183,270.69

(2) 利润表

单位: 元

项目	2014 年度
一、营业收入	-
减: 营业成本	-
营业税金及附加	-
销售费用	-
管理费用	1,154,370.30
财务费用	-445.63
资产减值损失	-193,499.28
加: 公允价值变动收益	-
投资收益	-
二、营业利润	-960,425.39
加: 营业外收入	-
减: 营业外支出	-
三、利润总额	-960,425.39
减: 所得税费用	-
四、净利润	-960,425.39

6、本次收购的必要性分析

山东华素原料药及固体口服制剂生产线建设是本次募投项目之一, 该生产线建成后主要用于盐酸贝尼地平片的生产。盐酸贝尼地平

片的适应症为原发性高血压，和华素制药现有的主要产品富马酸比索洛尔片具有相似的目标市场，均属于抗高血压类药物。近年来，我国抗高血压类药物市场需求增长迅速，且随着我国人口结构老龄化趋势不断加剧，未来的市场空间巨大。鉴于此，公司管理层对山东华素未来的发展前景看好，因此决定收购山东华素剩余的 20% 股权。

## 7、交易价格及定价依据

鉴于山东华素尚未开始运营，账面上只有部分费用支出和固定资产投资。北京华素制药股份有限公司和华夏药业集团有限公司协商后，同意按照华夏药业集团有限公司实际出资额 1,500.00 万元作为本次交易价格，即：北京华素制药股份有限公司以 1,500.00 万元收购华夏药业集团有限公司所持有的山东华素 20% 股权。

## （五）山东华素原料药及固体口服制剂生产线建设

### 1、项目基本情况

山东华素医药科技有限公司原料药及固体口服制剂生产线建设项目是山东中关村医药科技产业园的一期项目，其坐落于山东省威海市环翠区羊亭镇，占地约 42,068.8 m<sup>2</sup>（约 63 亩），总建筑面积为 21,450.93 m<sup>2</sup>。本项目主要建设内容包括固体制剂车间、原料药车间、仓库、综合楼及纯化水系统的装修净化工程，生产设备及检验仪器的采购。本项目建成后，将增加元治（盐酸贝尼地平片）的产能 8,898.26 万片（其中包括 2mg 规格的 3,968.64 万片，4mg 规格的 3,744.00 万片，8mg 规格的 3,198.72 万片），元坦（格列吡嗪分散片）的产能

4,262.40 万片，津得斯（盐酸舍曲林片）的产能 386.40 万片。

## 2、项目建设的必要性

### （1）本项目建设是完善华素制药治疗高血压类药物的产品种类的需要

目前，华素制药生产的治疗高血压药物主要为富马酸比索洛尔片（商品名“博苏”），该产品上市多年，且为华素制药取得了较好的经济效益。为进一步提高华素制药在治疗高血压领域的市场地位，公司引进了盐酸贝尼地平片（商品名“元治”）这一治疗原发性高血压的药物。该项目投产后，华素制药在治疗高血压领域的产品种类更加丰富，为其下一步的发展打下了坚实的基础。

### （2）为满足我国日益增长的心脑血管疾病用药需求

据《2012 世界卫生统计》显示，全球约三分之一成年人患有高血压，死亡人数达中风和心脏病致死人数的一半。心血管疾病是导致全球死亡和致残的首位原因，而约 60%以上的脑卒中和 50%的心脏病与高血压有关。

据中国疾控中心数据显示，我国 15 岁及以上人群高血压患病率 24%，全国高血压患者人数 2.66 亿，每 5 个成人中至少有 1 人患高血压病。同时，随着我国老龄人口的增加和心脑血管发病率的不断提高，导致对心脑血管用药的需求量也不断增加。《中国人口老龄化发展趋势预测研究报告》（由全国老龄工作委员会办公室出具）指出，2001—2020 年是我国快速老龄化阶段，到 2020 年，老年人口将达到 2.48 亿，在全国人口中比重不断扩大。随着我国老年人口数量的快

速增长，相应对心脑血管疾病用药的需求不断增加，为了满足不断增加的市场需求，华素制药有必要增加新的生产线，扩大现有产能。

### （3）进一步提高现有销售渠道的利用率

华素制药现有的主要产品富马酸比索洛尔片（商品名“博苏”）即为治疗高血压类药物，其已上市多年，拥有较为稳定的销售渠道及目标客户群体。本项目拟生产的盐酸贝尼地平片（商品名“元治”）的适应症为原发性高血压，能够与“博苏”形成协同效应，丰富了华素制药在心血管领域的产品种类。本项目投产后，可以充分利用华素制药现有的销售渠道，提高销售渠道的利用率。

## 3、项目建设的可行性

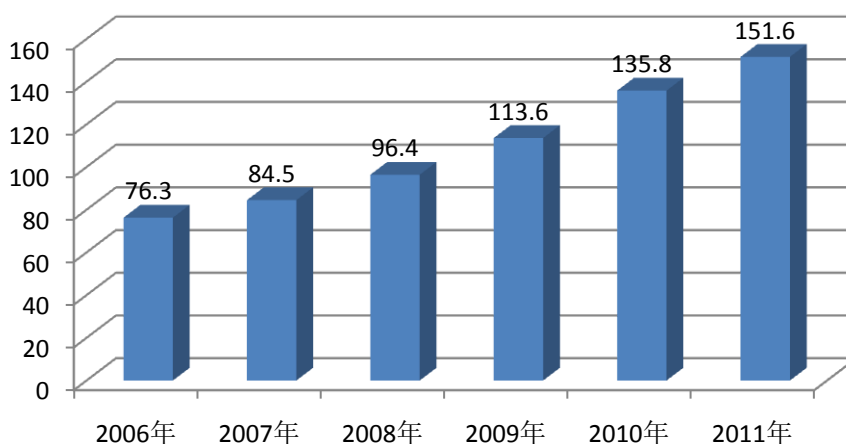
### （1）我国抗高血压药物市场规模增长迅速

高发病率导致抗高血压药物成为心血管类药物的第一大品种。2002年，全球抗高血压药品市场规模约为191亿美元，到2010年规模达到300亿美元左右，年复合增速为5.8%，随着2010年以后主要产品相继专利到期，预计行业增速将进入一个平坦期，到2017年市场规模将达到326亿美元，年复合增速为1.2%。

我国抗高血压药物在医院的销售规模自2003年以来一直稳步增长，2006年受到治理商业贿赂的环境影响增速放缓，2007年以来有所复苏，2011年销售规模达超过了151亿元<sup>6</sup>，具体变化情况如下表所示。

<sup>6</sup> 数据来源：米内网。

我国抗高血压药物市场规模变化情况图（单位：亿元）



## （2）华素制药具有丰富的行业经验

“博苏”作为华素制药的主要产品已上市多年，其运营模式较为成熟，华素制药也积累了丰富的行业经验。由于“元治”能够与“博苏”形成较为明显的协同效应，进一步丰富华素制药心血管领域的产品类型。华素制药原有的采购、生产、销售、管理等一系列运营经验可以用到“元治”这一新产品上，这就为本项目的实施提供了基本保障。

## 4、本项目产品的药理机制及优势

本项目建成投产后，主要生产盐酸贝尼地平片和格列吡嗪分散片两种药品。

### （1）盐酸贝尼地平片的药理机制及优势

贝尼地平的钙离子通道阻滞类型最多，实现了L、T、N三通道的均匀阻滞，平稳降压的同时，更能实现更多的心血管功能保护。针对亚洲人群的试验显示，贝尼地平可以有效治疗使用硝苯地平、氨氯地平、西尼地平治疗效果欠佳的高血压。贝尼地平的膜渗透机制能实现



安全持续的降压作用，不同于传统药物延长药物浓度时间的方法，第一次实现“7 小时药物分子清零，降压长达 24 小时，最少药物间相互作用机会”的新一代钙离子拮抗剂。此外，贝尼地平还可以更有效的降低外周血管阻力，实现强效降压。有临床实验数据指出，贝尼地平的血管选择性是氨氯地平的 19 倍，是非洛地平的 14.4 倍。贝尼地平通过三通道阻滞的独家药理机制，从动物离体血管实验开始到长达 15 年的临床研究，均证实了贝尼地平可有效的保护心脑血管功能，较传统药物更好的降低远期心脑血管风险，延缓甚至逆转肾功能的损害。截至目前，贝尼地平具有最低的踝部水肿发生率，据上万名东亚人群的临床研究证实，贝尼地平的踝部水肿发生率仅为 0.3%。同时，进一步临床实验亦证实，该产品的心悸、潮红、水肿发生率亦明显低于同类产品的水平，充分地体现了其优良的安全性与临床应用前景。

## （2）格列吡嗪分散片的作用机制及优势

格列吡嗪分散片为第二代磺脲类口服降血糖药，主要是促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素，尤其是促进葡萄糖刺激的胰岛素  $\beta$  细胞分泌。格列吡嗪分散片还有增强胰岛素作用，从而有效地降低血糖浓度和糖基化血红蛋白，并可改善高脂血症，降低甘油三酯和胆固醇水平，提高高密度脂蛋白胆固醇在总胆固醇中比率。同时，格列吡嗪分散片还可抑制血小板聚集和促进纤维蛋白溶解，因而对血管病变还可能有一定的防治作用。此外，格列吡嗪分散片服用方便，吸收迅速。

## （3）盐酸舍曲林片的作用机制及优势

盐酸舍曲林片主要用于治疗抑郁症相关症状，包括伴随焦虑、

有或无躁狂史的抑郁症。舍曲林在体外是神经元强效和特异的 5-羟色胺再摄取抑制剂，能导致动物体内 5-羟色胺效应的增强。舍曲林对神经元中去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取仅有极轻微的作用。在临床剂量下，舍曲林阻断人类血小板对 5-羟色胺的摄取。由于它选择性地抑制 5-羟色胺的再摄取，因此其并不增强儿茶酚类神经介质的活性。

#### 4、项目的投资规模

本项目预计投入 9,422.04 万元，其中建设投资（包括各车间及办公楼的装修费及设备购置、安装费）8,686.66 万元，铺底流动资金 735.38 万元，具体构成如下表所示。

序号	投资项目	金额(万元)	所占比例(%)
1	工程费用	7,889.30	83.73
1.1	装修及净化费	2,599.46	27.59
1.2	设备购置费	4,898.00	51.98
1.3	安装工程费	391.84	4.16
2	其它工程费	383.71	4.07
3	预备费	413.65	4.39
4	铺底流动资金	735.38	7.80
	合计	9,422.04	100.00

#### 5、项目建设的具体内容

本项目建设主要包括厂房、仓库及办公楼的装修、净化，生产设备的采购、安装，具体明细如下表所示。

##### (1) 厂房、仓库和办公楼的净化装修情况

序号	项目名称	金额(万元)
1	仓库净化装修工程	50.51
2	固体制剂车间净化装修工程	1,535.25



3	原料药车间净化装修工程	740.39
4	综合楼净化装修工程	258.91
5	纯化水系净化装修工程统	14.41
	合计	2,599.46

## (2) 设备采购情况

### ① 固体制剂车间设备购置明细表

序号	设备名称	设备规格	数量	单价 (万元)	总价 (万元)
1	称量罩系统	—	1	20.0	20
2	层流罩系统	—	2	10.0	20
3	湿法混合制粒机	LSH-250	1	22.0	22
4	湿法混合制粒机	LSH-250	1	32.0	32
5	热风烘箱	CT-C-II	1	7.0	7
6	摇摆制粒机	YK-160	1	1.3	1.3
7	热风烘箱	CT-C-0	1	4.0	4
8	流化床干燥机	GL-120	1	35.0	35
	空气过滤加热器	加热温度: 80℃	1		
	排风机	排风量: 4500m <sup>3</sup> /h	1		
9	高效粉碎机组	WF-30C	2	5.1	10.2
10	振荡筛	ZS-350	1	10.0	10
11	提升整粒机	NLT450	1	8.0	8
12	自动提升料斗混合机	HZD400A	1	27.0	27
13	自动提升料斗混合机	HZD1000A	1	36.0	36
14	固定提升转料整粒机	NTFZ300	1	10.0	10
15	固定提升加料机	NTG150	1	4.5	4.5
16	移动伸缩提升加料机	NTS150	1	5.4	5.4
17	固定提升加料机	NTG150	1	4.5	4.5
18	移动伸缩提升加料机	NTS150	1	4.5	4.5
19	移动伸缩提升加料机	NTS150	3	4.5	13.5
20	提升式混合料桶	—	60	1.2	72
21	高速压片机	PG61, GZPL-680	1	77.0	77



22	药用金属检测机	PH05CI	2	12.0	24
23	带除尘机	MCX700	1	2.5	2.5
24	上旋式筛片机	SZS-230	2	2.7	5.4
25	模具柜	PM400	1	4.1	4.1
26	高速模具	—	3	1.0	3
27	高速压片机	Fette-P3030	2	370.0	740
28	高效包衣机	BG150F	1	31.0	31
	包衣配浆罐	BJ-80	1		
29	包装线	CP600+P3200	2	870.0	1,740
30	铝塑泡罩包装机	GDPH200	1	115.5	115.5
31	铝铝泡罩包装机	DPH-260	1	78.0	78
32	动态称重仪	XS2	1	22.0	22
33	六面折叠裹包机	BZ25	1	22.0	22
34	二级码赋码机	自动赋码	1	20.0	20
35	胶带机	—	1	6.0	6
36	三级码赋码机	—	1	10.0	10
37	打包机	—	1	2.0	2
38	料斗清洗机	QD1000	1	59.0	59
39	移动清洗机	QXJ-2	1	9.0	9
40	洗衣干衣机组	—	2	0.32	0.64
41	不锈钢制品	—	1	100.00	100
42	地秤	精度：0.05-0.1Kg	1	0.15	0.15
43	台秤	精度：0.01Kg	1	0.14	0.14
44	磅秤	精度 50g	1	0.08	0.08
45	电子天平	精度 0.1g	3	0.2	0.6
46	电子秤	精度 0.02kg	2	0.15	0.3
47	电子秤	精度 0.1g	1	0.15	0.15
48	落地平板电子秤	0.1kg	1	15	15
49	空压机	LB45-10A 7.25m <sup>3</sup> /min	1	9.6	9.6
50	吸附式微热干燥机	SLAD-8MXF 8.5m <sup>3</sup> /min	1	1.80	1.8
51	三级过滤器	HC/HT/HA-8 8.5m <sup>3</sup> /min	3	0.2	0.6
52	储气罐	1m <sup>3</sup> /10kg	1	1.1	1.1



53	纯化水机组	W1000//HSRO+EDI	1	89.0	89
54	冷水机组	30HXC165B	2	40.0	80
55	冷却塔	CDW-125ASY-X	2	20.0	40
56	泵	—	8	1.0	8
合计			143		3,664.56

②原料药车间设备购置明细表

序号	设备名称	主要规格型号	数量	单价 (万元)	总价 (万元)
<b>一、缩合/酯化</b>					
1	反应罐	立式盆盖底 夹套	1	2.40	2.40
2	立式列管回流冷凝器	DN150.140.08.1000-3.5	1	0.86	0.86
3	计量罐	立式盆盖底	1	0.15	0.15
4	计量罐	立式盆盖底（丙酮）	1	1.7	1.70
5	压滤罐	压滤罐	1	2	2.00
6	盐水配制罐	立式盆盖底，夹套	1	1.6	1.60
7	乙醇计量罐	立式盆盖底	1	1.9	1.90
8	计量罐	立式盆盖底（丙酮）	1	1.7	1.70
9	反应罐	立式盆盖底 夹套	1	2.40	2.40
10	立式列管回流冷凝器	DN200.200.08.1000-5	1	1.09	1.09
11	立式列管回流冷凝器	DN200.200.08.1000-5	1	1.09	1.09
12	计量罐	立式盆盖底（二氯甲烷）	1	2.3	2.30
13	全翻盖装卸料密闭离心机	PQFB800N	1	9.45	9.45
14	接收地槽	方形	1	0.8	0.80
15	母液储罐	立式盆盖底	1	5.1	5.10
16	母液储罐	立式盆盖底	2	2.4	4.80
17	二氯甲烷储罐	立式盆盖底	1	2.4	2.40
18	烘箱	CT-C-I 防爆型 双门 双车	1	5	5.00
19	稀乙醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80



20	稀丙酮输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
21	稀二氯甲烷输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
<b>二、水解</b>					
22	反应罐	立式盆盖底 夹套	1	8.3	8.30
23	配碱罐	立式盆盖底, 夹套	1	5.9	5.90
24	立式列管回流冷凝器	DN200. 200. 08. 1000-5	1	10.9	10.90
25	水洗罐	立式盆盖底 夹套	1	11.7	11.70
26	全翻盖上卸料密闭离心机	PQFB800H	1	13.09	13.09
27	接收地槽	方形	1	0.8	0.80
28	母液储罐	立式盆盖底	1	3.6	3.60
29	稀甲醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
30	酸化罐	立式盆盖底, 夹套	1	3.30	3.30
31	立式螺旋缠绕式回流冷凝器	QL6. 55. 08. 750-3. 5	1	1.32	1.32
32	配酸罐	立式盆盖底 夹套	1	2.70	2.70
33	盐酸计量罐	立式盆盖底	2	0.15	0.30
34	计量罐	立式盆盖底	1	1.6	1.60
<b>三、水解物精制</b>					
35	溶解罐	立式盆盖底 夹套	1	11.7	11.70
36	立式列管回流冷凝器	DN100. 76. 08. 1000-2	1	0.61	0.61
37	压滤罐	压滤罐	1	2	2.00
38	计量罐	立式盆盖底 (甲醇)	1	1.5	1.50
39	浓缩罐	立式盆盖底 夹套	2	11.7	23.40
40	立式螺旋缠绕式冷凝器	QL9. 99. 08. 1000-8	2	2.11	4.22
41	周转罐	立式盆盖底 夹套	2	11.7	23.40
42	全翻盖上卸料密闭离心机	PQFB1000N	1	11.73	11.73
43	接收地槽	方形	1	0.8	0.80
44	母液储罐	立式盆盖底	2	3.6	7.20
45	稀甲醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
<b>四、精制</b>					
46	溶解罐	立式盆盖底 夹套	1	5.9	5.90



47	立式螺旋缠绕式回流冷凝器	QL5.36.08.1000-2.8	1	1.11	1.11
48	过滤器	1u	1	1	1.00
49	结晶罐	立式盆盖底 夹套	1	6	6.00
50	立式螺旋缠绕式回流冷凝器	QL5.36.08.1000-2.8	1	1.11	1.11
51	全翻盖上卸料密闭离心机	PQFB1000N	1	11.73	11.73
52	接收地槽	方形	1	0.8	0.80
53	母液储罐	立式盆盖底	1	2.4	2.40
54	稀乙醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
55	双锥真空干燥器	SZG-300	1	6.5	6.50
56	烘箱	CT-C-0 防爆型 单门 单车	1	4.00	4.00
<b>五、溶媒回收</b>					
57	醇类回收装置	生产能力 1700kg/h 包括：蒸馏塔、蒸馏釜、 冷凝器、冷却器、接收 罐等	1	72	72.00
58	回收醇类输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
59	回收丙酮输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
60	回收二氯甲烷输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
61	回收乙醇储罐	立式盆盖底	1	6.7	5.50
62	回收乙醇输送泵	磁力泵	1	0.9	0.90
63	回收甲醇储罐	立式盆盖底	1	6.7	5.50
64	回收甲醇输送泵	磁力泵	1	0.9	0.90
65	回收丙酮储罐	立式盆盖底	1	5.1	2.70
66	回收丙酮输送泵	磁力泵	1	0.9	0.90
67	回收二氯甲烷储罐	立式盆盖底	1	5.1	5.50
68	回收二氯甲烷输送泵	磁力泵	1	0.9	0.90
69	二氯甲烷储罐	立式盆盖底	1	6.5	5.50
70	稀二氯甲烷储罐	立式盆盖底	2	6.7	13.40
71	稀二氯甲烷输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
72	稀甲醇储罐	立式盆盖底	1	3.3	3.30
73	稀甲醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80



74	稀乙醇储罐	立式盆盖底	1	3.3	3.30
75	稀乙醇输送泵	磁力泵	1	0.8	0.80
76	不锈钢清洗罐	立式盆盖底	2	1.7	3.40
<b>六、辅助设备</b>					
77	真空缓冲罐	立式盆盖底	2	0.6	1.20
78	真空泵	往复式真空泵，耐腐蚀	3	5.6	16.80
79	纯化水系统	W500//HSR0	1	76	76.00
80	空压机	L18-8A 3.23m <sup>3</sup> /min	1	6	6.00
81	吸附式微热干燥机	SLAD-3MXF 3.8m <sup>3</sup> /min	1	1.2	1.20
82	三级过滤器	HC/HT/HA-3 3.6m <sup>3</sup> /min	3	0.15	0.45
83	储气罐	0.6m <sup>3</sup> /8kg	1	0.7	0.70
84	不锈钢制品	—	1	50	50.00
85	冷水机组	TWS90MCC2	1	40	40.00
86	冷却塔	CDW-75ASY-X	1	20	20.00
87	冷却水泵	—	8	1	8.00
88	制氮机	PSA-3.0	1	15	15.00
89	低温冷水机组	DLW-BS2-340Y	1	60	60.00
<b>合计</b>			10 9		666.01

③质量管理部设备购置明细表

序号	设备名称	生产厂家/型号	数量	单价（万元/个、台）	总价（万元）
1	高效液相色谱仪	安捷伦	1	51	51
2	气相色谱仪	安捷伦	1	52	52
3	总有机碳分析仪	GE	1	35	35
4	红外分光光度计	PE公司	1	23	23
5	紫外分光光度计	PE公司	1	8	8
6	智能药物溶出仪	天津天发	1	6	6
7	生物安全柜	47000	1	1.7	1.7
8	生物安全柜	苏净	1	4.7	4.7
9	电子调温电炉	龙口	1	0.012	0.012
10	电子调温电炉	龙口	5	0.012	0.06
11	高速离心机	上海卢湘	1	0.75	0.75





12	溶剂过滤器	天津奥特赛恩斯	1	0.25	0.25
13	三用紫外分析仪	上海康华	1	0.2	0.2
14	熔点仪	天大天发	1	6	6
15	调速多用振荡器	常州国华	1	0.2	0.2
16	自动旋光仪	上海物理光学仪器	1	3	3
17	电热恒温干燥箱	上海新苗	1	0.7	0.7
18	电热鼓风干燥箱	上海新苗	2	0.55	1.1
19	真空干燥箱	上海新苗	1	1.65	1.65
20	压力灭菌器	致微	1	3.5	3.5
21	压力灭菌器	致微	1	2	2
22	高温炉	龙口源邦	1	0.45	0.45
23	自动电位滴定仪	瑞士万通	1	11	11
24	酸度计	奥豪斯	1	0.5	0.5
25	偏光显微镜	南京永新	1	3	3
26	电子天平	奥豪斯	1	5	5
27	电子天平	奥豪斯	1	1.3	1.3
28	电子天平	奥豪斯	1	1.3	1.3
29	电子天平	奥豪斯	2	0.52	1.04
30	硬度测定仪	天大天发	1	2.6	2.6
31	保险箱	苏州安固	1	0.2	0.2
32	旋转仪粘度计	上海方瑞	1	0.6	0.6
33	脆碎度检查仪	天大天发	1	0.5	0.5
34	脆碎度检查仪	天大天发	1	0.5	0.5
35	药品冷藏箱	青岛海尔	1	0.9	0.9
36	冰箱	青岛海尔	1	0.32	0.32
37	铂金坩锅及铂金包头钳	天津	1	1.5	1.5
38	霉菌培养箱	上海	1	1.6	1.6
39	生化培养箱	上海新苗	2	1.6	3.2
40	恒温恒湿箱	施都凯	1	8.9	8.9
41	恒温恒湿箱	施都凯	2	8.9	17.8
42	卤素水分快速测定仪	奥豪斯	2	2	4
43	浮游菌采样器	苏州宏瑞	1	1.2	1.2
44	尘埃粒子计数器	苏州宏瑞	1	2.6	2.6



45	电导率仪	奥豪斯	1	0.4	0.4
46	超声波清洗机	昆山舒美	1	0.85	0.85
47	恒温水浴锅	上海新苗	2	0.15	0.3
48	恒温水浴锅	上海新苗	1	0.2	0.2
49	洗衣机	青岛海尔	1	0.33	0.33
50	韦氏比重秤	上海方瑞	1	0.45	0.45
51	电子温湿度记录仪	深圳华图	4	0.18	0.72
52	匀浆仪	金坛国旺	1	0.17	0.17
53	微生物检测薄膜过滤装置	杭州泰林	1	0.6	0.6
54	菌落计数器	杭州迅数	1	0.5	0.5
55	纯化水机	上海阳沦	2	3.5	7
56	试验台、试剂柜	—	1	40	40
57	不锈钢制品	—	1	5	5
合计			71		327.35

④ 工程部设备购置明细表

序号	设备名称	厂家、型号/配置	数量	单价（万元）	总价（万元）
1	电导率仪	DDS-308F	2	0.5	1
2	电子温度记录仪	ELR9018S	1	2	2
3	臭氧浓度检测仪	AP-S-03	1	0.6	0.6
4	数字风速仪	ST-733	1	0.6	0.6
5	转速表	DY2235A	1	0.4	0.4
6	噪声仪	TES-1352	1	0.2	0.2
7	照度仪	TES-1336	1	0.2	0.2
8	风量仪	FL-A1	1	0.5	0.5
9	滤芯完整性测试装置	Integtest V6.0	1	1.5	1.5
合计			10		7.00

⑤ 储运部设备明细表

序号	设备名称	规格型号	数量（台/个）	单价（万元）	总价（万元）
1	窄通道货位	—	1,880	0.016	30.08



2	托盘	—	2,500	0.026	65
3	三向堆垛拣选叉车	K15	1	120	120
4	配重式叉车	E20P	1	18	18
合计			4,382		233.08

## 6、项目的组织实施及计划进度

本项目的建设期为 32 个月（主要包括生产技术转让及生产许可证审批时间 26 个月），项目的主要内容包括厂房的净化及装修，设备采购及安装，药品生产技术转让及药品生产许可证申请，具体情况如下表所示。

阶段	1	2	3	4	5	6	7	8-13	14-15	16-20	21-31	32
厂房净化、装修	■	■	■	■	■							
设备采购		■	■	■								
设备调试安装					■	■						
申请药品生产许可证							■					
取得药品生产许可证								■	■	■		
元治等药品工艺验证									■			
元治等药品稳定性考察及质量对比、检验方法验证										■		
元治等药品生产技术转让及 GMP 认证审批											■	
元治等药品取得生产批文												■

## （六）华素制药品牌建设

### 1、项目基本情况

本项目由华素制药实施，主要针对华素制药两个主力 OTC 产品——华素片、飞赛乐及华素“愈创”牙膏的目标市场，通过广告、公关传播、娱乐营销和社会化营销等方式来进行品牌系统建设与提升，进而



提高华素制药的品牌影响力。本项目总投资额 18,000.00 万元，其中广告费用 13,724.00 万元，公关传播费用 2,054.00 万元，娱乐营销 1,100.00 万元，跨品牌合作费用 250.00 万元，制作费用 872.00 万元，资金来源全部为本次非公开发行股票募集资金，具体投入情况如下表所示：

序号	媒体类型	金额（万元）
1	一、广告	13,724.00
1.1	1、电视	7,200.00
1.1.1	(1) 省级卫视	2,900.00
1.1.2	(2) 都市频道	4,300.00
1.2	2、网络	1,500.00
1.3	3、户外广告	3,824.00
1.3.1	(1) 公交视频	1,147.20
1.3.2	(2) 公交车身	1,338.40
1.3.3	(3) 交通枢纽	764.80
1.3.4	(4) 户外大牌和 LED	573.60
1.4	4、广播广告	1,200.00
2	二、公关传播	2,054.00
2.1	1、百度	780.00
2.2	2、社会化营销	470.00
2.3	3、品牌活动	780.00
2.4	4、媒体维护费	24.00
3	三、娱乐营销	1,100.00
4	四、跨品牌合作	250.00
5	五、制作费	872.00
5.1	1、广告创意与拍摄	320.00
5.2	2、设计费	317.00
5.3	3、制作费	100.00
5.4	4、礼品费	90.00
5.5	5、网站、微网站建设	15.00
5.6	6、企业宣传册	30.00
	合计	18,000.00

## 2、项目建设的必要性分析

### （1）品牌建设是实施公司产品创新战略的需要

首先，品牌具有识别商品的功能，为广告宣传等促销活动提供了基础，对消费者购买商品起着导向作用；其次，有法律保护的商标专用权，将有力遏制不法竞争者对华素制药相关产品市场的侵蚀；第三，商誉好的商标，有利于新产品成功的进入市场。例如，正是基于华素制药的“华素片”在口、喉健康领域取得的良好业绩及“华素”的品牌优势，华素制药推出的“华素愈创牙膏”才能在上市的第一时间得到市场的广泛认可。

### （2）品牌建设是提高公司产品质量和企业形象的需要

品牌是药品质量内涵和市场价值的评估系数和识别徽记，是公司参与市场竞争的重要资本。公司为了在竞争中取胜，必然要精心维护品牌商誉，对产品质量愈加重视，时刻都以公司品牌声誉为重。创立名牌的过程必然是产品质量不断提高和树立良好企业形象的过程。华素制药通过二十多年的努力，在产品研发及质量管理上已经形成了一套现代化、科学化、规范化的管理体系。未来，在大健康领域，华素制药将在延续原有管理经验的基础上，不断提升和改进产品质量，以不断提升其品牌形象，实现公司的可持续发展。

### （3）品牌建设是保护消费者利益的需要

品牌在产品的销售过程中，是产品品质的基本保证。良好的品牌声誉给消费者提供了无形的产品质量保证，即使产品质量出现问题，消费者的损失也能得到及时的偿付。正是基于这样的认识，在华素制

药的发展过程中，公司重视产品质量及售后服务，努力提升“华素”品牌的声誉，在消费者心中形成了良好的口碑和知名度，也有效的维护了消费者的核心利益。公司的知名产品“华素片”及预防、治疗晕车的药品“飞赛乐”正是公司长期坚持不懈的塑造公司品牌的产物。

#### **（4）品牌建设是提高公司凝聚力的需要**

品牌建设是企业文化的重要组成部分，也是增强企业凝聚力和员工向心力的重要载体。具有知名品牌的公司在其运营管理中更容易统一员工的思想意志，员工对公司的认同感和归属感更强，易于形成强大的凝聚力。同时，强烈的认同感，能调动职工的积极性及主动性，也更能有效的提高生产率及产品质量。

### **3、项目建设的可行性分析**

#### **（1）强大品牌影响力**

药品品牌的形成主要源于长期以来消费者对药品疗效的认可及良好的消费体验。华素制药通过二十多年的行业积累和过硬的产品质量及疗效，“华素片”已成为国内口、喉健康行业知名的品牌之一。此外，晕车药品牌“飞赛乐”更是成为了预防、治疗晕动症的领导品牌。强大的牌影响力为本项目的顺利实施提供了基本保障。

#### **（2）丰富的品牌建设经验**

在二十多年的发展历程中，华素制药以过硬的产品品质和消费者的好体验为基础，在规模不断扩大的同时，逐渐形成了良好的口碑和知名度，创立了“华素”这一医药行业的知名品牌。为稳固及提升公司的品牌影响力，公司每年投入约 5,000.00 万元-6,000.00 万元

进行品牌宣传及推广，在塑造制药行业品牌方面有着丰富的经验，这些经验为本项目的实施提供了有力保障。

### （3）优秀的品牌管理团队

公司现有的品牌管理团队在具有丰富的医药行业品牌管理经验，在品牌定位、品牌设计、品牌推广等方面均积累了丰富的经验。此外，公司还先后聘请多名整合营销传播、品牌策划、公关关系管理等高级专业人才，充实品牌管理队伍。

除了加强内部品牌管理团队的建设外，公司近几年不断加强和外部优秀的品牌管理专业公司、公共关系管理专业公司、平面设计专业公司合作，弥补了自身品牌管理的不足，提升了品牌管理水平。优秀的品牌管理团队为本项目的顺利实施提供了强有力的人力资源保障。

## 4、项目建设具体内容与产品方案

### （1）广告传播

#### ①投放策略

序号	策略	具体内容
1	品牌空中化、产品地面化传播	选择央视作为品牌传播阵地，地面媒体作为产品传播阵地，既能广泛覆盖，又能渗入目标人群，深度传播产品理念，迅速提升知名度
2	互动化	深入分析用户购买动机，结合产品及用户喜好，策划互动活动，增强用户粘性
3	重点化	针对公司主要产品和主要市场，继续重点投入
4	促销化	配合终端药店促销活动，利用广告形式进行促销内容的广泛传播

#### ②地区选择策略

公司会为不同产品圈定不同的重点传播地区，选择当地受众最熟悉的媒介形式传递品牌及产品信息，具体投放地区如下表所示。



产品	重点城市	辅要城市
飞赛乐	北京、上海、广东、四川、浙江、江苏、山东、陕西、湖北	天津
华素愈创牙膏	北京、上海、广东、天津	四川、浙江、江苏 山东、陕西、湖北
华素片	四川、浙江、江苏	—

### ③ 投放媒体策略

序号	投放媒体	具体内容
1	中央电视台	以中央电视台作为品牌空中传播阵地，延续品牌传播习惯，采取“防守型”策略，保持知名度
2	省级卫视	做为品牌传播进攻阵地，传播品牌美誉度，提升消费者偏好度。以卫视的自制综艺节目和影视剧套播广告为主
3	都市频道	作为产品及品牌深度渗透的阵地。在产品的重点市场选择当地准强势频道，做医药健康类栏目冠名或强势栏目的中插广告
4	户外广告	拟在全国重点市场的市内公交视频、公交车身、公交站牌、户外大牌及LED、著名的旅游景点、高速公路沿线、长途大巴站、高铁枢纽站点、列车车厢等投放户外广告。计划在节假日出行高峰投放飞赛乐品牌广告；在一线城市口腔医院附近的公交站牌及户外投放愈创牙膏广告
5	互联网广告	结合产品销售季节，选择产品的销售旺季或牙膏重点推广周期，在大型门户网站投放品牌及产品广告
6	精准广告	结合公关活动和事件营销需求，投放 DSP 精准广告
7	视频电视广告	网台联动，内容为王；打造品牌传播生态闭环系统；媒体选择拟考虑优酷土豆、爱奇艺和腾讯视频，形式拟选择影视剧或综艺节目的贴片广告
8	广播广告	分析飞赛乐的消费者体验环节，在重点城市选择当地准强势广播平台投放广播广告；目前已经合作的广播媒体有中央人民广播电台文艺之声 FM106.6，计划投放的媒体包括中央人民广播电台音乐之声、羊城交通台等。

## (2) 公关传播

### ① 搜索引擎

公司拟加强搜索引擎营销（SEM）、搜索引擎优化（SEO）力度，



利用口碑营销和社会化营销，传播华素制药品牌。初步拟合作的平台有：百度、新浪、搜狐、网易、凤凰网、天涯论坛和西祠胡同等。

## ② 自营媒体

公司拟充分利用微博、微信，打造自媒体阵地，实现管理工具、舆情分析、SCRM 系统和大数据挖掘等社交媒体营销；同时，公司还计划通过自营媒体平台来对用户互动管理，实现对目标受众的广泛传播和持续教育（医生、店员、消费者）；开通微店，实现 OTC 全线产品的在线展示和销售；建设微网站，以官方微信作为入口，让网友了解华素品牌的基本信息以及大事件信息，并深入了解华素品牌及热点新闻和活动。

## （3）娱乐营销

公司将延续 2014 年华素愈创牙膏上市时关于“治愈”方面的定位，强化自身的“治愈”功能，对品牌进行人格化定位——洋溢着暖男气质的治愈系华叔。通过治愈系内容推送强化治愈属性，结合张信哲“情歌王子”的形象，继续赞助其【还爱·光年】世界巡回演唱会，使牙膏的治愈功能和张信哲情歌的心理治愈功能紧密结合，打造通过“张信哲治愈粉丝情伤—粉丝治愈张信哲—华素治愈大家”，强化多方参与者的“共情点”，并围绕“治愈张信哲”展开一系列营销，使牙膏的“治愈”功能定位深入人心。

## （4）跨品牌合作

公司将和银行、电信、航空公司、餐饮、滴滴打车和宝驾租车等公司开展跨品牌合作，提高华素系列产品的影响力并向销售转化。与

这些品牌的合作形式分为几种：第一、在银行、电信行业的客户端上，将华素愈创牙膏作为积分兑换礼品，供广大客户选择，提高产品曝光率并引导消费者试用；第二、在银行、电信行业的电子商城页面，将华素愈创牙膏作为优质产品推荐，并在电子商城售卖，提高华素产品的销售转化；第三、在航空公司（如海航）的商城上，销售华素愈创牙膏、飞赛乐，让用户在长途旅行中有更多的时间了解产品，同时产生购买意向；第四、与餐饮业合作。将牙膏试用装作为礼品赠送给高端餐饮行业消费的客户，尤其是以麻辣烫风味为主的川菜、湘菜、烧烤、火锅等餐厅，在消费者心目中树立吃完麻辣食品一定要用华素愈创牙膏保护口腔的观念；第五、与滴滴打车、宝驾租车等公司合作，将飞赛乐作为标准配套产品放在车内，免费提供给广大打车的客人或租车出行人员，提高产品的知名度和美誉度。

### （5）媒体制作

在华素制药的品牌建设及传播过程中，需要制作相应的物料配合，包括产品广告片、企业专题片、主题、促销海报、DM 单页、产品说明书、促销礼品、现场搭建等。目前，公司已经有华素片和飞赛乐的电视广告版本，在持续的品牌建设过程中，还需要制作华素愈创牙膏的电视广告片、病毒视频、广播广告、平面主题海报等。电视广告和病毒视频将以比稿的形式确定最后的供应商，平面设计公司已经签约国内知名的品牌顾问公司。其他的物料制作公司将根据实际需求和公司规定选择合适的供应商。

## 6、项目的组织方式、项目周期及实施进展情况

本项目计划投放周期为 36 个月，具体进度如下表所示。

项目名称	媒体类型	2016年												2017年												2018年												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
电视广告	卫视																																					
	地面频道																																					
网络广告	视频媒体																																					
	DSP																																					
户外广告	公交视频																																					
	车身广告																																					
	候车亭广告																																					
	高铁站广告																																					
	长途客运站																																					
	电梯海报																																					
广播	列车海报																																					
	广播广告																																					
公关传播	公关传播																																					
	SEO关键词优化																																					
	营销活动																																					
	娱乐营销																																					
品牌系统建设																																						

## 6、经济效益分析

本项目为非生产项目，虽然不直接产生经济效益，但通过本项目的实施，可以明显提高公司的品牌影响力，同时提升公司的销售业绩，为公司营业收入的稳步增长提供了基本保障。

### （七）补充流动资金

#### 1、项目基本情况

本次拟使用募集资金金额中的 20,757.07 万元补充流动资金，增强公司的资金实力。

#### 2、项目必要性分析

##### （1）降低资产负债率，提高投融资能力，拓展公司发展空间

公司目前的资产负债率较高，短期偿债压力较大。通过本次非公开发行募集资金补充营运资金，将会降低公司的资产负债率，使公司



的财务状况得到一定程度的改善，提高公司的资本实力，并使公司未来债务融资能力有所提高，有机会获得融资成本更低的资金，从而有助于支持公司经营业务发展。

## （2）增强资本实力，保障公司快速发展的资金需求

医药业务作为公司的主要业务板块，受到了公司管理层的高度重视，公司在未来的发展中将不断加大对医药板块的投入，对流动资金的需求也会大大增加。

### 三、本次募集资金运用对公司经营管理和财务状况的影响

本次非公开发行完成后，公司的资本实力和抗风险能力将得到进一步增强，有利于公司未来各项业务的发展和公司发展战略的实施，有利于提高公司的持续经营能力和盈利能力。本次募集资金运用后，公司净资产最多将增加 12 亿元，公司各项偿债指标如资产负债率将大幅下降、流动比率将大幅度提高，公司财务状况将大为改善，盈利能力和现金流水平也将得到提高。

### 四、本次募集资金投资项目涉及的报批事项

本次募集资金投资项目“山东华素原料药及固体口服制剂生产线建设”及“盐酸苯环壬酯和盐酸纳曲酮增加新适应症项目”尚需当地发改局、环保部门及药监等部门的备案或审批。

北京中关村科技发展（控股）股份有限公司

董 事 会

二〇一五年三月二十七日