

长春百益制药有限责任公司拟收购无形资产
涉及的长春百克生物科技股份有限公司的
技术无形资产评估说明

北方亚事评报字[2013]第 122 号

(共 2 册, 第 2 册 资产评估说明)

北京北方亚事资产评估有限责任公司

二零一三年六月十四日

目 录

第一部分 关于《资产评估说明》使用范围的声明	3
第二部分 企业关于进行资产评估有关事项的说明	4
一、委托方与产权持有者概况	4
二、关于经济行为的说明	7
三、关于评估对象和评估范围的说明	7
四、关于评估基准日的说明	8
五、可能影响评估工作的重大事项说明	8
六、资产清查情况	8
七、资料清单	9
第三部分 资产核实情况的说明	11
一、评估对象和评估范围的说明	11
二、资产核实情况总体说明	11
第四部分 关于评估依据的说明	13
第五部分 评估技术说明	15
一、委估技术概况	15
二、委估技术发明人简介	19
三、委估技术产品概况	21
四、行业及市场分析	37
五、影响委估技术资产价值因素分析	46
六、评估假设	50
七、评估方法	51
八、评估计算	52
第六部分 评估结论及其分析	67
一、 评估结论	67
二、 评估结论成立的条件	67
三、 评估结论的瑕疵事项	67
四、 评估基准日的期后事项说明及对评估结论的影响	68
五、 评估结论的效力、使用范围及有效期	68

第一部分 关于《资产评估说明》使用范围的声明

本资产评估说明仅供财产评估主管机关、企业主管部门审查资产评估报告书和检查评估机构工作之用。非为法律、行政法规规定，材料的全部或部分内容不得提供给其他任何单位或个人，不得见诸公开媒体。

北京北方亚事资产评估有限责任公司

二零一三年六月十四日

第二部分 企业关于进行资产评估有关事项的说明

一、委托方与产权持有者概况

本项目委托方为长春百益制药有限责任公司，产权持有者为长春百克生物科技股份有限公司。

（一）委托方概况

企业名称：长春百益制药有限责任公司（以下简称“百益制药”）

住 所：高新区晨晖街 85 号

注 册 号：22010701000005159

法定代表人：孔维

注册资金：陆仟万元

实收资本：贰仟贰佰贰拾伍万元整

公司类型：有限责任公司

成立日期：2004 年 3 月 4 日

经营范围：药品研究、开发、技术咨询、技术转让（以上各项法律、行政法规、国务院规定禁止的不准经营；需经专项审批的项目未经批准之前不准经营）。

（二）产权持有者概况

企业名称：长春百克生物科技股份有限公司（以下简称“百克生物”或“公司”）

住 所：高新开发区火炬路 1260 号

注 册 号：2201070100000999

法定代表人：安吉祥

注册资金：壹亿叁仟万元

实收资本：壹亿叁仟万元

公司类型：股份有限公司（未上市）

成立日期：2004 年 3 月 4 日

经营范围：药物和保健食品、功能食品研究、开发及技术咨询、技术服务；生产疫苗（冻干水痘减毒活疫苗）（生产许可证期限 2015-12-31 日止）（国家法律

法规禁止的不得经营；应经专项审批的项目未获批准之前不得经营）*。

1、产权持有者简介

百克生物坐落于长春市高新技术产业开发区，是集新药研发、生产、销售于一体的高科技企业。2007 年，百克生物出资 4000 万元收购了吉林迈丰生物药业有限公司。2010 年 7 月，百克生物投资设立了百益制药。2008 年 6 月，百克生物生产的冻干水痘减毒活疫苗正式投放市场，取得了良好的经济和社会效益。自 2008 年产品上市至今，共纳税近 1 亿元，累计实现收入 9.8 亿元，净利润 2.4 亿元。

百克生物重视创新环境的建设和新产品的开发，每年都投入相当份额的资金来进行创新工作，累计研发投入 1.4 亿元。百克生物具备完备的生物疫苗、基因工程药物和多肽药物的实验室研究和中试条件，拥有近 5000 平方米的实验室和中试车间，包括：生物洁净室、生物实验室、分析实验室、动物试验室、PCR 室、发酵室、暗室、中心仪器室和符合 GMP 标准的生物疫苗中试车间、基因工程药物中试车间、多肽药物中试车间以及制水间、空调设备间等辅助设施，引进各类大型先进实验用设备 500 余台（套）。

公司成立以来，开展了包括预防性艾滋病疫苗在内的多个创新生物技术产品、化学药品的研究开发，累计立项研发项目 50 余项，已经获得生产批件 2 项，临床批件 12 项。目前，公司重点研究项目 11 项，其中疫苗类项目 9 项，多肽类项目 2 项。累计申请专利 34 项，获得发明专利授权 11 项。

百克生物是吉林省科技厅等部门认定的“高新技术企业”，是“吉林省现代疫苗工程研究中心”、“吉林省疫苗科技创新中心”、“长春国家生物产业基地疫苗工程研究中心”、“省级企业技术中心”、“吉林省 AAA 级‘守合同重信用’企业”、“吉林省质量诚信企业”、“长春市百强中小企业”、“长春市知识产权示范企业”、“长春市百强民营企业”。

2、产权持有者股权结构

百克生物成立于 2004 年 3 月，法定代表人安吉祥。公司为股份公司，由 4 位法人单位和 2 位自然人发起设立。

表一： 股权结构表

序号	发起人	认购股份（万元）	比例
1	长春高新技术产业（集团）股份有限公司	6000	46%
2	长春迪奥科技有限责任公司	4000	31%
3	长春君威生物技术有限公司	650	5%
4	上海盈兆置业有限公司	400	3%
5	魏学宁	1300	10%
6	余盛	650	5%
合计		13000	100%

3、产权所有者近年收支情况

公司近年主营业务增长放缓，主营业务收入增长率由 2011 年的 16.08% 下降到 4.93%；产品销售利润率略有下降，2010 年至 2012 年分别为 93%、91% 和 90%；由于公司新增贷款和技术研发投入不断增加，2012 年的管理费用和财务费用较 2011 年分别增长 21.64% 和 115.38%；结合以上原因，公司近两年的营业利润率基本稳定。

表二： 公司近年收支结构表 单位：万元

序号	项目/年度	2010 年	2011 年	2012 年
1	一. 主营业务收入	15,600.81	18,109.79	19,003.50
2	主营业务收入净额	15,600.81	18,109.79	19,003.50
3	减：主营业务成本	930.30	1,530.03	1,683.37
4	主营业务税金及附加	93.91	120.76	136.81
5	二. 主营业务利润	14,576.60	16,459.00	17,183.32
6	加：其它业务利润	0.00	0.00	
7	减：营业费用	5,649.73	8,882.62	8,508.32
8	管理费用	2,924.35	4,215.27	5,127.56
9	财务费用	15.94	179.80	387.26
10	资产减值损失	404.08	958.76	937.59
11	三. 营业利润	5,582.50	2,222.55	2,222.59
12	加：投资收益	(33.95)	(37.07)	(116.41)
13	营业外收入	141.31	2,406.45	679.39
14	减：营业外支出	931.46	609.57	115.11
15	四. 利润总额	4,758.40	3,982.36	2,670.46
16	减：所得税	644.19	574.76	364.78
17	五. 净利润	4,114.21	3,407.60	2,305.68
序号	项目/年度	2010.12.31	2011.12.31	2012.12.31
1	总资产	32,919.90	43,499.58	52,683.03
2	净资产	23,684.42	27,092.04	28,480.47

3	产品销售利润率	93%	91%	90%
4	营业利润率	36%	12%	12%
5	总资产利润率	12%	8%	4%
6	净资产利润率	17%	13%	8%

二、关于经济行为的说明

1、百克生物 2013 年第三次临时股东大会决议通过的《关于向长春百益制药有限责任公司转让无形资产的议案》；

2、委托方与我公司签订的《资产评估业务委托约定书》。

三、关于评估对象和评估范围的说明

本次评估的对象是百克生物的无形资产组合价值，评估范围是“免疫调节化合物和相关方法”等 2 项专利技术和 7 项非专利技术无形资产。评估范围具体如下：

（一）免疫调节化合物和相关方法，专利号为 ZL03826203.7，申请日为 2003 年 1 月 29 日，专利权人是百克生物；

（二）一种艾塞那肽微球缓释制剂、其制备方法及其应用，专利申请号为 201310133644.3，申请日为 2013 年 4 月 17 日，申请人是百克生物；

（三）一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法，专利申请号为 201210025364.6，申请日为 2012 年 2 月 6 日，申请人是百克生物；

（四）次血红素的纯化方法，专利申请号为 200910151910.9，申请日为 2009 年 7 月 2 日，申请人是百克生物；

（五）次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途，专利申请号为 201210179242.2，申请日为 2012 年 6 月 1 日，申请人是百克生物；

（六）艾塞那肽原料的制备方法，临床批件号为 2008L03799，批准日为 2008 年 7 月 28 日，申请人是百克生物；

（七）艾塞那肽制剂的制备方法，临床批件号为 2008L03809，批准日为 2008 年 7 月 28 日，申请人是百克生物；

（八）Exendin-4 新活性异构体及其应用，专利号为 200810086476.6，申请日为 2008 年 3 月 13 日，专利权人是百克生物；

（九）一种增加脱乙酰化酶表达量的方法，专利申请号为：201010143063.5，

申请日为 2010 年 4 月 7 日，申请人是百克生物。

纳入评估范围的资产和评估业务委托约定书约定的评估范围一致。

本次委估的专利技术无形资产的法律权属资料由百克生物提供，并对所提供的法律权属资料的真实性、合法性和完整性承担责任。

四、关于评估基准日的说明

评估基准日确定为 2013 年 4 月 30 日。

评估基准日由委托方确定，选择上述时点为此次评估基准日，是为了有利于评估结果有效地服务于经济行为，尽量减少和避免评估基准日后的调整事项，合理选择作价依据、价格标准、分析方法和分析参数。

五、可能影响评估工作的重大事项说明

美国 Lilly 公司于 2000 年在中国申请“新型 exendin 激动剂制剂及给药方法”的专利（ZL 00804847.9），对艾塞那肽液体及冻干剂型进行全面保护，艾塞那肽的浓度（50ug/ml～4mg/ml）及制剂常用辅料如多元醇、碳水化合物、缓冲盐、防腐剂等均在其权利要求范围。对此，公司聘请北京北翔知识产权代理有限公司进行该专利的有效性分析，分析结果为：

1、权利要求 1——39 相对于 W09830231A 号专利和 W09808871A 号专利没有创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定；

2、权利要求 1——39 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；

3、权利要求 1 缺少必要技术特征，不符合专利法实施细则第 21 条第 2 款的规定。

另外，公司在处方摸索阶段就尽可能降低与专利的相似程度，从而在诉讼中争取相对有利的形势。

除以上事项外，不存在影响委估技术无形资产的重大合同、重大诉讼事项，不存在抵押、质押、担保及其他或有负债、或有资产等对评估结果产生重大影响的事项。

六、资产清查情况

（一）资产的种类及概况

本次评估的资产为百克生物拥有的“免疫调节化合物和相关方法”等2项专利技术和7项非专利技术无形资产。

（二）清查工作的组织情况

为配合本次资产评估，本单位为此成立了以有关领导为组长的资产清查领导小组，资产清查工作按要求顺利完成。

（三）清查结论

百克生物拥有的“免疫调节化合物和相关方法”等2项专利技术和7项非专利技术无形资产所有权人均为百克生物。

七、资料清单

在本次资产评估过程中，向评估人员提供了所需的资产评估资料，并保证所提供的资料真实、完整、可靠。

- （一）资产权属文件复印件；
- （二）专利证书复印件；
- （三）委估专利技术和非专利技术相关技术资料；
- （四）委估专利技术和非专利技术未来收益预测资料；
- （五）其他资料。

（本页为签字盖章页，无正文）

委托方： 长春百益制药有限责任公司

法定代表授权人：

被评估单位： 长春百克生物科技股份有限公司

法定代表授权人：

二〇一三年六月八日

第三部分 资产核实情况的说明

一、评估对象和评估范围的说明

本次评估的对象是百克生物的无形资产组合价值，包括其拥有的“免疫调节化合物和相关方法”等 2 项专利技术和 7 项非专利技术无形资产。评估范围具体如下：

（一）免疫调节化合物和相关方法，专利号为 ZL03826203.7，申请日为 2003 年 1 月 29 日，专利权人是百克生物；

（二）一种艾塞那肽微球缓释制剂、其制备方法及其应用，专利申请号为 201310133644.3，申请日为 2013 年 4 月 17 日，申请人是百克生物；

（三）一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法，专利申请号为 201210025364.6，申请日为 2012 年 2 月 6 日，申请人是百克生物；

（四）次血红蛋白的纯化方法，专利申请号为 200910151910.9，申请日为 2009 年 7 月 2 日，申请人是百克生物；

（五）次血红蛋白六肽衍生物及其制备方法和用途，专利申请号为 201210179242.2，申请日为 2012 年 6 月 1 日，申请人是百克生物；

（六）艾塞那肽原料的制备方法，临床批件号为 2008L03799，批准日为 2008 年 7 月 28 日，申请人是百克生物；

（七）艾塞那肽制剂的制备方法，临床批件号为 2008L03809，批准日为 2008 年 7 月 28 日，申请人是百克生物；

（八）Exendin-4 新活性异构体及其应用，专利号为 200810086476.6，申请日为 2008 年 3 月 13 日，专利权人是百克生物；

（九）一种增加脱乙酰化酶表达量的方法，专利申请号为：201010143063.5，申请日为 2010 年 4 月 7 日，申请人是百克生物。

纳入评估范围的资产和评估业务委托约定书约定的评估范围一致。

二、资产核实情况总体说明

评估机构在收到委托方提供的资料后，对本次评估的资产进行了核实。

评估人员收集了相关技术资料及有关国际国内资料。查阅了委托方提供的委托技术的技术特点、先进性等相关资料。

经核实，百克生物拥有的“免疫调节化合物和相关方法”专利技术的专利权人于 2010 年 6 月 9 日由李惟变更为百克生物。“艾塞那肽原料药的制备方法”等其他 8 项技术所有权人为百克生物，评估人员查阅了相关技术资料和研发费用支付凭证，并现场勘查了技术研发室。

在现场核实中，评估人员了解到美国 Lilly 公司于 2000 年在中国申请“新型 exendin 激动剂制剂及给药方法”的专利（ZL 00804847.9），对艾塞那肽液体及冻干剂型进行全面保护，艾塞那肽的浓度（50ug/ml~4mg/ml）及制剂常用辅料如多元醇、碳水化合物、缓冲盐、防腐剂等均在其权利要求范围。对此，公司聘请北京北翔知识产权代理有限公司进行该专利的有效性分析，分析结果为：

1、权利要求 1——39 相对于 W09830231A 号专利和 W09808871A 号专利没有创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定；

2、权利要求 1——39 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；

3、权利要求 1 缺少必要技术特征，不符合专利法实施细则第 21 条第 2 款的规定。

另外，公司在处方摸索阶段就尽可能降低与专利的相似程度，从而在诉讼中争取相对有利的形势。

第四部分 关于评估依据的说明

本次评估工作中所遵循的具体法律依据、准则依据、行为依据、权属依据、取价依据和其他依据主要包括以下内容：

一、经济行为依据

1、百克生物 2013 年第三次临时股东大会决议通过的《关于向长春百益制药有限责任公司转让无形资产的议案》；

2、委托方与我公司签订的《资产评估业务委托约定书》。

二、法律法规依据

1、国务院[1991]91 号令《国有资产评估管理办法》；

2、原国家国有资产管理局国资办发[1992]36 号《国有资产评估管理办法施行细则》；

3、《企业国有资产监督管理暂行条例》（国务院第 378 号）；

4、《企业国有资产评估管理暂行条例》（国资委令第 12 号）；

5、《国有资产评估管理若干问题的规定》（财政部第 14 号令）；

6、《企业国有产权转让管理暂行办法》（国务院国资委 财政部第 3 号令）；

7、《中华人民共和国公司法》（2005 年 10 月 27 日第十届全国人民代表大会常务委员会第十八次会议修订）；

8、《中华人民共和国专利法》（2008 年 12 月 27 日中华人民共和国第十一届全国人民代表大会常务委员会第六次会议修订）；

9、《中华人民共和国企业国有资产法》（主席令 2008 年第 5 号）；

10、财政部、国家知识产权局《关于加强知识产权资产评估管理工作若干问题的通知》 财企[2006]109 号；

11、财政部、中国人民银行、国家税务总局和原国家国有资产管理局制定的有关企业财务、会计、金融、税收和资产管理方面的政策、法规。

三、准则依据

1、财政部财企[2004]20 号批准发布的《资产评估准则—基本准则》和《资产

评估职业道德准则-基本准则》(2004年2月25日发布,2004年5月1日执行);

2、中国注册会计师协会会协[2003]18号《中国注册会计师协会关于印发<注册资产评估师关注评估对象法律权属指导意见>的通知》;

3、中国资产评估协会关于印发《资产评估准则—评估报告》等7项资产评估准则的通知(中评协[2007]189号,2007年11月28日发布,2008年7月1日起执行);

4、《资产评估准则—无形资产》、《专利资产评估指导意见》(中评协(2008)217号,2008年11月28日发布,2009年7月1日起执行);

5、《企业国有资产评估报告指南》(2008年11月28日发布,2009年7月1日起执行)。

四、产权依据

- 1、百克生物营业执照、组织机构代码证、税务登记证;
- 2、委估技术专利登记证书;
- 3、百克生物对委托技术的说明;
- 4、其他产权资料。

五、取价依据

- 1、百克生物提供的委托技术的说明和未来收益预测表;
- 2、评估机构收集的其它有关委估技术的信息及各种技术参数资料。

第五部分 评估技术说明

专利和非专利资产评估业务的评估对象是指技术资产权益，包括技术所有权和使用权。技术使用权的具体形式包括独占许可、独家许可、普通许可和其他许可形式。本次技术资产的评估对象为技术的所有权。

本次评估的对象是百克生物的无形资产组合，包括其拥有的“免疫调节化合物和相关方法”等2项专利技术和7项非专利技术无形资产。通过现场的核实工作，评估人员对委估技术的存在状况、研发过程、技术性能、产品特点等进行了调查和了解，并认真审阅了相关文件资料，现就委估技术情况简介如下：

一、委估技术概况

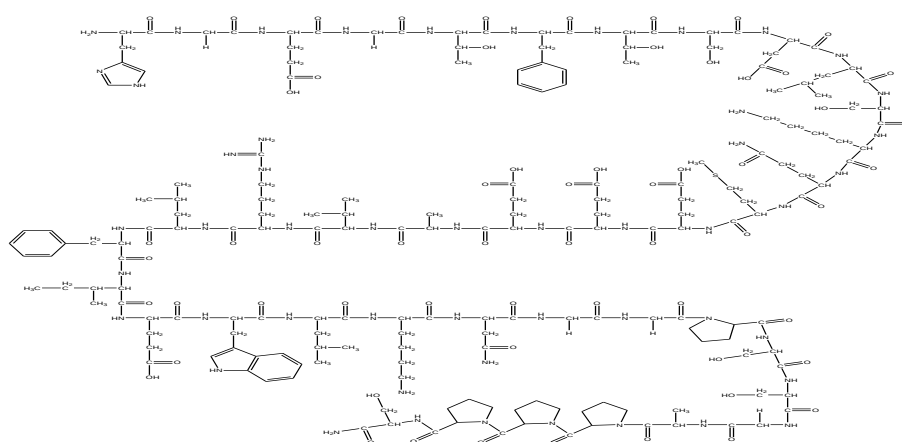
（一）“艾塞那肽原料药的制备方法”等7项非专利技术

1、艾塞那肽原料药的制备方法非专利技术

委估技术发明目的在于制备用于 2 型糖尿病患者降糖药物制剂的艾塞那肽原料药。

艾塞那肽为 39 肽化合物，其化学结构确定，分子式为 $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$ ，分子量为 4186.61。理化性质稳定，制备过程简便，生产过程易进行质量控制。适应症为用于未应用胰岛素的 2 型糖尿病患者。

图一： 艾塞那肽化学结构图



艾塞那肽药理作用机制新颖，是第一个上市的新型肠降血糖素类似物，它可

以模拟人体内自然分泌的激素，从而调节血糖水平，该作用是葡萄糖依赖性的。公司经过多年的试验研究，目前该产品制剂已经取得临床批件。

2、艾塞那肽制剂的制备方法非专利技术

委估技术发明目的旨在制备用于 2 型糖尿病患者降糖的艾塞那肽制剂。技术产品分为艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）和艾塞那肽制剂（水针剂）。

公司于 2008 年 7 月获得艾塞那肽人体临床研究批件，是国内第一个获得临床批件的厂家。2012 年 11 月，注射用 Exenatide 临床试验已在北京大学第一临床医院等 8 家三甲医院率先完成，目前正在准备申报新药证书阶段。

作用特点为：

- ①增加胰岛素的生物合成及葡萄糖依赖性促胰岛素分泌；
- ②刺激 β 细胞增生和再生，抑制 β 细胞凋亡从而增加 β 细胞的数量；
- ③抑制胰高血糖素的分泌；
- ④抑制肝糖生成，但不会引起严重低血糖；
- ⑤抑制餐后胃肠道动力及分泌功能；
- ⑥降低食欲，减少食物的摄入。



3、一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用

委估技术发明目的在于提供一种艾塞那肽的长效制剂的制备方法，可实现 2 周给药一次。

中试 3 批稳定性考察已经进行 5 个月，中试生产工艺已经确定，质量研究正在进行中。

4、一种胸腺素 α 1及其类似物的制备方法

委估技术发明目的在于提供一种胸腺素 α 1及其类似物的制备方法，技术产品可抗乙肝，调节免疫力。

胸腺素 α -1 (thymosin α -1, 胸腺素 α 1) 为由 28 个氨基酸残基构成的多肽，临床上主要用于慢性乙型肝炎治疗及免疫损害病者的疫苗免疫应答增强剂，为化学药品 6 类。

胸腺素 α 1 是由胸腺上皮细胞和胸腺内分泌细胞产生的高度保守的活性肽，广

泛存在于从哺乳动物到昆虫、真菌、原生生物的组织细胞中。胸腺素 α 1最早是由Goldstein等从牛胸腺素组分5（TF5）中分离出，含28个氨基酸，分子量3108KD，等电点4.2，无二硫键与糖基化，经体内修饰后N端乙酰化。分子式为C129H215N33O55 其结构式为：

N-Acetyl-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH

技术产品在临床上的应用主要有三方面：

- (1) 病毒性传染病的治疗，对乙型肝炎、丙型肝炎的疗效尤为突出；
- (2) 肺癌及黑色素瘤等一些恶性肿瘤的治疗；
- (3) 机体免疫机能的增强等。

该技术的中试生产工艺建立，制剂处方已经确定，质量研究正在进行。

5、次血红素的纯化方法

次血红素（Deuterohemin）系血红素（Heme, Hame, Protoheme）的同系物。它具有与血红素相类似的生物学功能，可作为一些具有生物催化作用的酶类如过氧化氢酶、过氧化物酶和细胞色素酶等的辅基。在例如人工合成过氧化物酶模拟物时，由于血红素上的乙烯基很容易被过氧化物氧化，使得血红素自身对过氧化物不稳定。在设计过氧化物酶的模拟物时必须消除血红素辅基的这种不稳定性。

该技术纯化工艺简便，无需特别设备和层析载体（例如聚酰胺、硅胶等），也避免使用大量有毒溶剂，对环境不会造成污染。本发明的工艺使得纯化周期大幅缩短，产品纯度可达90%以上，收率可达85%以上，即使在普通实验室也可实现公斤级的次血红素的制备。由此可见，本发明工艺的纯化效率较现有的层析纯化方法有显著提高。

6、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途

次血红素6肽是微过氧化物酶11的短肽模拟物，体外酶学活性测定实验结果显示其可达到微过氧化物酶11活性的98%。微过氧化物酶11是细胞色素C的水解物，能够有效清除自由基。但其只能通过水解方式获得，不易制备纯品，且价格昂贵。只能用于基础研究方面使用。次血红素6肽是通过化学合成方法获得，可大量制备，而且纯度高，样品性质均一稳定，是可进行药物开发的重要支撑。

已有相当数量的文献报道，2型糖尿病与自由基密切相关，胰岛细胞内自由基引起的细胞损伤是2型糖尿病发生发展的一个重要因素。因此对自由基的有效清除可能会对2型糖尿病的防治有重要作用。

7、一种增加脱乙酰化酶表达量的方法

2型糖尿病是与衰老相关的代谢性疾病，目前已取得一系列实验证据证明了与衰老相关的SIRT1基因及其蛋白质产物脱乙酰化酶与胰岛素抵抗相关。

该技术揭示出艾塞那肽及其类似物可增加脱乙酰化酶的表达量。艾塞那肽及其类似物通过调节SIRT1直接或间接地参与胰岛素与其受体结合后的信号转导，通过胰岛素受体底物1(IRS1)的脱磷酸化，特别是SIRT1使IRS-2脱乙酰化调节IRS-2的酪氨酸磷酸化对胰岛素分泌进行调节；另外，SIRT1蛋白酶活性的增加能够调整细胞氧化还原状态，使脑损伤病症得到改善。

(二)“免疫调节化合物和相关方法”等2项专利技术

1、免疫调节化合物和相关方法

本发明的目的在于制备一种免疫调节剂，辅助肿瘤患者的治疗。

委估技术用固相合成法合成的由28个氨基酸组成的免疫活性肽。即以胸腺肽 α 1(Thymosin Alpha1，简称为胸腺素 α 1)为模板，在其结构基础上，为了增加其体内酶解稳定性进行了 β 氨基酸替换，将其第2、6位的 α 天冬氨酸替换为 β 天冬氨酸。现有试验结果表明，免疫调节化合物在活性和功能上均与胸腺素 α 1相似。

委估技术已获得中国发明专利证书：

免疫调节化合物和相关方法

专利号：ZL03826203.7

申请日：2003年1月29日

公开日：2006年8月16日

授权日：2010年6月9日

发明人：李惟、郭莉莉、罗杰 W 罗斯克

专利权人：长春百克生物科技股份有限公司

专利权人地址：吉林省长春市高新开发区火炬路1260号

2、Exendin-4新活性异构体及其应用

本发明专利目的在于设计并制备一种exendin-4活性异构体，用于2型糖尿病治疗药物。

由于exendin-4为多肽，做为肽类药物其具有较差的膜通透性、易被酶类水解、易清除、在某些情况下难溶解及易聚集，这些特性使得肽类作为口服治疗药物时具有较低的生物利用度。

本发明主要对exendin-4的结构进行了修饰，设计了活性肽异构体，在exendin-4原有结构的基础上，将其氨基酸序列中部分氨基酸用相应的 β -、 γ -氨基酸代替，并对它们的活性、体外稳定性进行了测定，对它们的药理药效进行了研究。结果表明，这些异构体在保持了原有活性的基础上体内外稳定性大大提高，这一发明为exendin-4活性机理的研究及新药开发提供了理论依据。

委估技术已获得中国发明专利证书：

Exendin-4新活性异构体及其应用

专利号：ZL200810086476.6

申请日：2008年03月13日

公开日：2008年10月08日

授权日：2011年10月19日

发明人：李惟、陈洁、王丽萍、孔维、王丽凤

专利权人：长春百克生物科技股份有限公司

专利权人地址：吉林省长春市高新开发区火炬路1260号

二、委估技术发明人简介

（一）首席科学家：李 惟 教授

性别：男 年龄：74岁 籍贯：辽宁省锦州市

学位学历：博士 专业：生物化学、药学 毕业学校：吉林大学、日本国京都大学

其它职务：《吉林大学学报（理学版）》生命科学分编委会主编

主要经历：

李惟教授 1962 年从吉林大学化学系本科毕业，1965 年获得吉林大学生物化学专业硕士学位，1981 年留学日本，于 1983 年获日本京都大学药学博士学位。主要研究领域为肽类药物筛选与设计、肽的化学合成、蛋白质折叠与对接研究。1983 年起发表研究性论文 80 余篇，出版“蛋白质分子基础”，“蛋白质结构基础”教材和专著 4 部，获专利 4 项。主持召开了国际学术会议——第四届蛋白质与生物技术讨论会（2002）、第五届国际蛋白质与生物技术讨论会（2005）。1993 年起享受国务院政府特殊津贴。

2005 年李惟教授亲自指导组建了长春百克多肽药物研究室，立项研究艾塞那肽、亮丙瑞林、胸腺五肽等多肽药物，后扩大为长春百克化药研发中心。

（二）技术总监：王丽凤 博士

性 别：女 年龄：51 岁 籍贯：长春市

学位学历：博士 专业：生物化学 毕业学校：吉林大学

主要经历：

王丽凤博士于吉林大学化学系本科、硕士毕业，曾任解放军军需大学化学教研室副主任、副教授，后师从李惟教授从事多肽类新药的结构设计、筛选、合成及开发研究工作，申请多肽新药发明专利 5 项，发表论文两篇。2005 年获得博士学位后加盟长春百克，担任过多肽合成室主任、化药研发中心副主任，主持多肽新药的研发工作，在多肽原料药制备方面具有丰富的经验，是百益制药多肽技术的带头人。

（三）其他技术人员

表三：其他技术人员名单

员工	职务	年龄	学历/职业资格	专业	在原公司职务岗位
董庆光	研究员	37	硕士，在读博士	生化药学	百克化药研发中心，研究员
王梦舒	研究员	30	硕士，在读博士	生化药学	百克化药研发中心，研究员
蔡 辉	研究员	50	硕士	化学	解放军军需大学化学教研室，主任
张丽娜	纯化组组长	30	本科	生物工程	百克化药研发中心，实验员
杨 旭	助理研究员	29	硕士	制药工程	百克化药研发中心，实验员
孟 钢	研究员	34	本科	药物制剂	金塞药业，研究员
郭 博	研究员	30	硕士	生物物理学	百克化药研发中心，助理研究员
盛秋双	研究员	31	硕士	药剂学	百克化药研发中心，研究员
李纪龙	研究员	29	硕士	生物化工	
张 斌	研究员	32	本科	应用化学	迪瑞药业，研究员

龚殿鹏	助理研究员	31	硕士	有机化学	百克化药研发中心，助理研究员
孙艳艳	研究员	29	硕士	药物分析	百克化药研发中心，研究员
于振波	研究员	27	硕士	药理学	百克化药研发中心，研究员
纪晓影	研究员	27	硕士	药物分析	深圳东阳光药业有限公司，研究员

三、委估技术产品概况

（一）技术背景分析

1、艾塞那肽相关技术背景

艾塞那肽是由Amylin公司与Eli Lilly公司共同研究开发的新型降血糖药物，2005年4月已由美国FDA批准上市，商品名为Byetta™（倍它，通用名exenatide）是全新类型的糖尿病治疗药物，是首个肠降糖素类药物。研究者最初从Gila 畸形蜥蜴及墨西哥珠状蜥蜴唾液分泌物中分离出一种叫做exendin-4的化学物质，是由39个氨基酸组成的多肽。研究表明exendin-4为GLP-1激动剂，具有促胰腺分泌胰岛素作用、降低甘油三酯水平和延迟胃酸分泌活性等药理作用。现已通过化学法或基因工程法合成获得，将其命名为exenatide，药名“倍它”，为皮下注射针剂，每日用药2次，目前国内用于二甲双胍、磺酰脲类或二甲双胍与磺酰脲类联合应用不能充分控制血糖的II型糖尿病患者。exenatide在国外已经被批准用于新发糖尿病病人，我国正在进行方面临床研究。与此同时，长效制剂Exenatide LAR已经完成III期临床研究。

Liraglutide（利拉鲁肽）是诺和诺德公司开发的一种GLP-1类似物，其在天然GLP-1的分子结构上更换了一个氨基酸，并增加了一个16碳棕榈酰脂肪酸侧链，从而在保留天然GLP-1功效的同时克服了其易降解的缺点。通过这种分子改变，liraglutide仅需每日1次注射就能起到良好的降糖作用，并提供多种降糖以外的益处。已经在欧美上市，预计明年在我国上市。

其他国外在研的GLP-1受体激动剂类药物包括：Lixisenatide：塞诺菲安万特公司，III期临床研究，一天一次；Taspuglutide：罗氏公司，III期临床研究结束，一周一次。目前由于超敏反应而暂停，但据说引起超敏反应的原因是溶媒，估计上市不会太远；Albiglutide：GSK公司，III期临床研究；Semaglutide：诺和公司，一周一次，III期临床研究。

2、一种胸腺素 α 1及其类似物的制备方法和免疫调节化合物和相关方法的技

术背景

胸腺素最早是由雪兰诺公司从小牛胸腺提取的一种胸腺因子，1980年在意大利上市，后来在欧美注册和临床。1997年，塞生(sciclone)公司开发的胸腺素 α 1也获准上市，并已在24个国家批准用于慢性乙型肝炎(HBV)的治疗，在欧、美、日等国家也用于治疗丙型肝炎(HCV)、肝细胞癌及免疫疾病，塞生公司的胸腺肽和胸腺素 α 1已在我国注册。据统计，近几年，我国胸腺素制品市场不断扩大，产销量增长率较快，我国受sars病毒感染影响后，胸腺素市场需求量急速上升，销售一路畅通，市场总量在4000万毫克左右，其增量部分已超过了25%左右。胸腺素 α 1对健康人群具有增强免疫力和抗衰老作用，对保障人民生命健康和提高人民生活质量具有巨大作用。

作为一类新药，百克生物于2008年对免疫调节化合物开始对其进行临床前研究。目前，对免疫调节化合物的制备工艺研究，结构确证研究、原料药的质量研究、原料药的稳定性研究及原料药活性等研究基本完成；对免疫调节化合物制剂处方研究、制备工艺研究以及制剂的质量研究、制剂的稳定性研究也完成大部。由于免疫调节化合物是胸腺素 α 1的类似物，其在结构上差异很小，所以对胸腺素 α 1原料药及制剂的制备及质量研究具有一定的参考价值。

1999年美国塞生公司生产的胸腺素 α 1注射剂日达仙首先进入中国市场，随之先后有7家国内医药企业获得胸腺素 α 1原料药及制剂的生产文号。目前，国内年销售量为500—600万支。

3、次血红蛋白六肽相关技术背景

次血红蛋白六肽(DhHP-6)是含有次血红蛋白和组氨酸残基的合成六肽化合物。是根据抗坏血酸过氧化物酶的结构，微过氧化物酶MP-9结构，以及以次血红蛋白为靶分子筛选噬菌体展示肽库所得到的保守序列，是化学合成的过氧化物酶的模拟酶。与天然的过氧化物酶蛋白相比，短肽过氧化物模拟酶DhHP-6的化学稳定性强，但生物稳定性相对较差，该酶中与底物的结合部位——六肽序列极易被蛋白酶裂解成各种氨基酸残片，造成酶的生物利用度低。

为将DhHP-6开发成临床应用的高效抗氧化药物，需要延长该短肽过氧化物模拟酶的体内半衰期，增强抗酶解的稳定性，降低免疫原性和抗原性。

DhHP-6潜在的药物治疗应用前景已见报道。中国专利CN200710056312.4报道了次血红蛋白短肽化合物及在抗白内障药物制备中的用途。中国专利CN200910066991.2报道了次血红蛋白短肽化合物在抗脑缺血药物制备中的用途。中国专利CN200610131682.5报道了三价铁卟啉短肽化合物在抗冠心病药物制备中的用途。吉林大学2008年王迪硕士论文对DhHP-6抗2型糖尿病作用及机理做了研究。

（二）委估技术概况

1、艾塞那肽相关技术概况

（1）艾塞那肽原料药的制备方法非专利技术

目前该技术已较成熟，等具有符合 GMP 条件的生产车间建成即可申报生产。委估技术已获国家食品药品监督管理局《药品补充申请批件》，申请内容为：①合成树脂、偶联试剂及氨基酸衍生物、纯化工艺的流动相体系；②质量标准：补充高效液相的方法作为氨基酸比值测定方法。

艾塞那肽原料药质量标准：

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

C184H282N50060S 4186.61

外观：白色粉末

含水量：≤7%

醋酸盐含量(HPLC 法)：≤7%

氨基酸组成：±10%理论值

纯度（两种 HPLC 法）：≥96.0%

单一最大杂质：

检测方法 1：指定杂质 1≤1.5%，其他杂质≤1.0%

检测方法 2：指定杂质 2≤1.5%，其他杂质≤1.0%

含量（无水、无醋酸）：95%-103%

细菌内毒素：≤5EU/mg

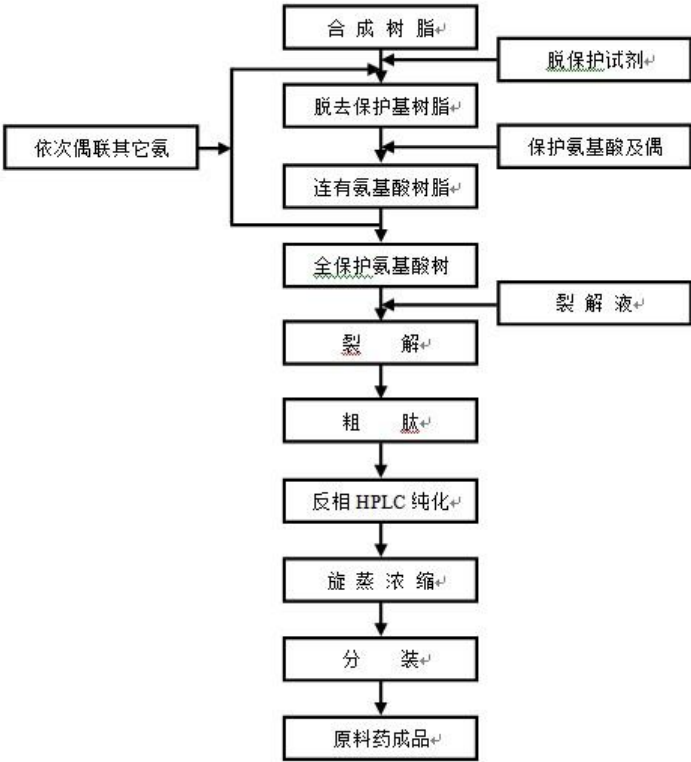
包装：塑料瓶（多肽专用）或者玻璃西林瓶

短期储存：避光、干燥，2-8℃储存

长期储存：避光，干燥，-20℃储存

有效期：2.0 年

图二：艾塞那肽原料药生产流程



表四：艾塞那肽产品与胰岛素比较

	艾塞那肽	胰岛素
适应症	用二甲双胍和（或）磺酰脲类不能有效控制血糖的 2 型糖尿病患者。 国外：还包括进行运动和饮食控制治疗的初发 2 型糖尿病患者。 不能替代胰岛素的治疗，禁用于糖尿病并发症。	2 型糖尿病有以下情况：1）口服药控制不佳；2）有糖尿病慢性并发症；3）肝、肾功能不全；4）消瘦、体重在理想体重的 90% 以下；5）非酮症性高渗性昏迷，乳酸性酸中毒，酮症酸中毒。6）合并感染、创伤、大手术等应激状态。
作用特点	增强葡萄糖依赖的胰岛素分泌 减少餐后胰高血糖素分泌 延缓胃排空，减少食物摄入，减轻体重 恢复 1 相胰岛素分泌 增加 β 细胞量（动物模型），改善 β 细胞功能	外源性胰岛素的补充， 不同种类的胰岛素作用有所区别 增加食物摄入，增加体重
疗效	可显著降低空腹血糖、餐后血糖	降低血糖

	HbA1c	显著降低 HbA1c 小于 6.5%患者比例大于甘精胰岛素	降低 HbA1c
	体重	体重降低	体重增加
	血脂及血压	改善脂肪分布，总脂肪降低 11%，腰围降低 5% 降低血压，对于收缩压的改善明显优于甘精胰岛素 调节血脂：降低甘油三酯，低密度脂蛋白，血清总胆固醇，增加高密度脂蛋白	
不良反应	低血糖反应	总低血糖发生率较胰岛素显著降低 与二甲双胍合并治疗时低血糖较少发生 与磺酰脲类合并易发生低血糖反应，可通过降低磺酰脲类用量降低低血糖反应	常见
	其他	恶心、呕吐、腹泻、抖动、头晕、头痛、消化不良等。 恶心主要见于使用早期，多数随时间延长而逐渐消失。	水肿（4-6 周）、眼屈光不正、皮下脂肪萎缩或肥大、过敏

（2）艾塞那肽制剂的制备方法

委估技术较成熟，三期临床已完成，通过临床总结会（揭盲成功）。委估技术已获国家食品药品监督管理局《药品补充申请批件》，申请内容为：①处方更改：制剂处方中增加右旋糖酐-40 和甘露醇的量，其他不变；稀释溶媒处方中掉依地酸二钠和盐酸半胱氨酸，增加 pH 调节剂磷酸二氢钠；②质量标准修订：pH 值、有关物质。

技术产品是一种模拟肠降血糖素的药物，与人胰高血糖素样肽-1（GLP-1）的效果类似，艾塞那肽可促进葡萄糖依赖的胰岛素分泌，抑制不适当的葡萄糖依赖的胰高血糖素分泌，减慢胃排空，改善外周组织对胰岛素的敏感性，充分控制血糖。

技术产品 10μg 皮下注射的达峰时间是 2.1 小时，达峰浓度为 211pg/mL，药时曲线下面积（AUC_{0-inf}）为 1036pg•h/mL。腹部、大腿、上臂皮下注射本品生物利用度相当。本品平均清除率为 9.1L/h，主要通过肾小球滤过排出，其次通过蛋白质降解，平均消除半衰期为 2.4 小时。

艾塞那肽制剂质量标准

（冻干粉针剂、水针剂）

水分：≤7.0%。

单一最大杂质:

指定杂质 $\leq 1.5\%$

其他杂质 $\leq 1.0\%$

总杂质 $\leq 5.0\%$

含量: $90.0\% \sim 110.0\%$

细菌内毒素: $\leq 10\text{EU/mg}$

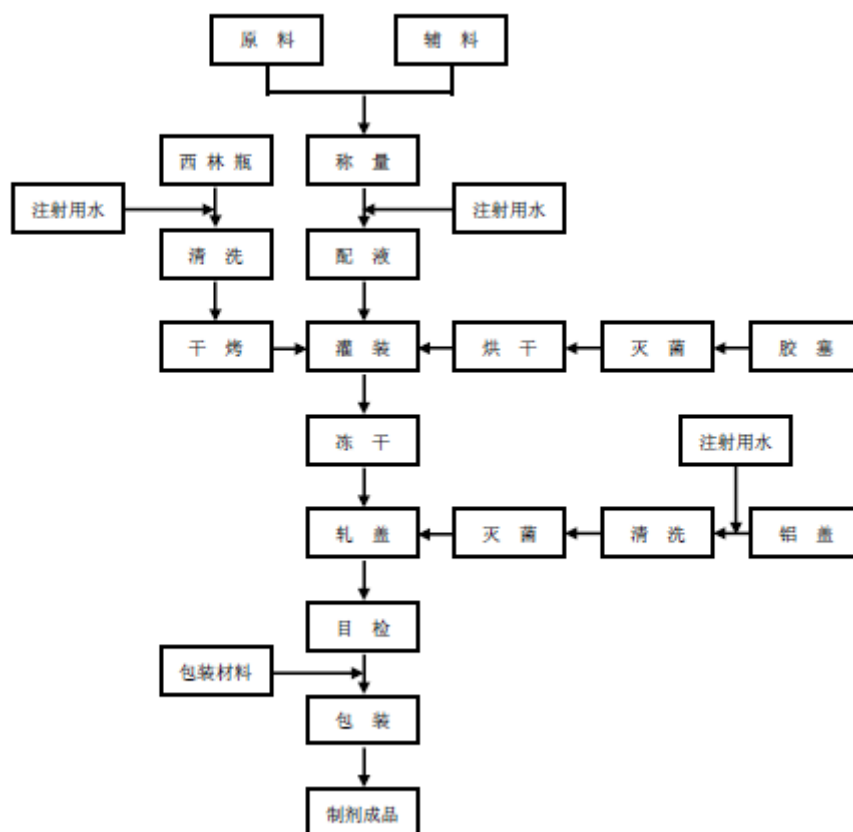
类别: 抗糖尿病药

规格: $100\mu\text{g}$

贮藏: 遮光、密闭、 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 保存

有效期: 2.0 年

图三: 艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）生产流程



(3) 一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用

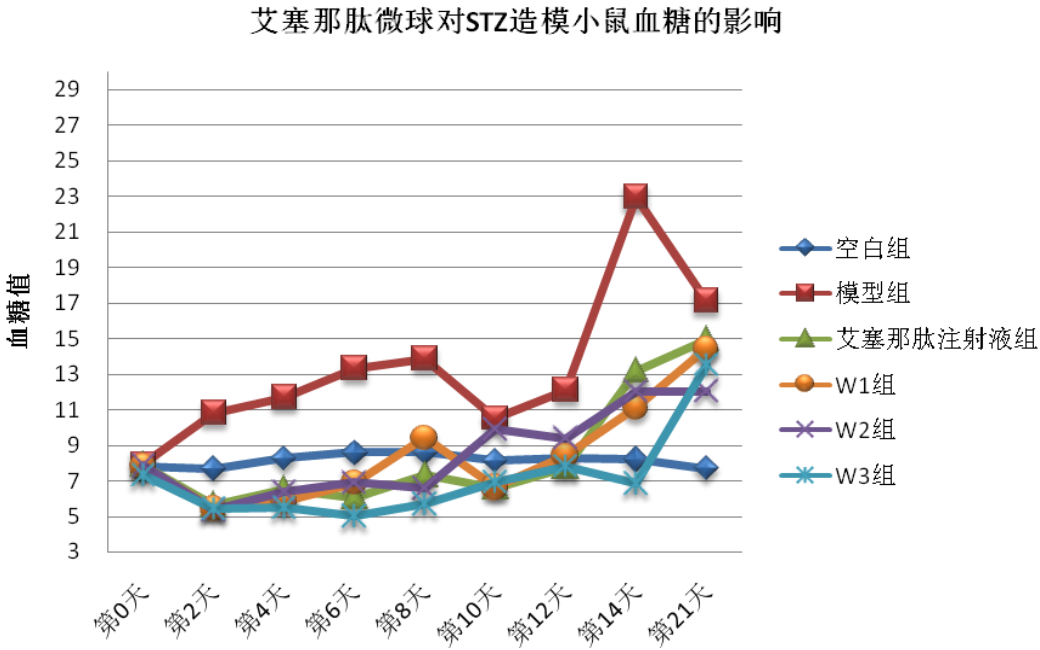
注册类别: 化药 5 类

适应症：2 型糖尿病

特点：艾塞那肽的长效制剂，2 周给药一次

研制阶段：临床前研究，中试放大

图四：



结论：空白组血糖正常；与模型组相比，W1、W2、W3 组均能降低血糖，且均达到艾塞那肽注射液组的理想效果。

表五：中试放大试验结果

批次 参数	20121128	20121211	20121216	20121220
载药量	3.9%	4.3%	4.42%	4.25%
包封率	95%	98%	95%	97%
粒径	14μ m	15μ m	13μ m	15μ m
收率	67%	83%	88%	87%

表六：动物初步药代动力学实验结果

时间	0 hour	1hour	2hour	6hour	12hour
血中浓度 (ng/ml)	1.6608	1.2031	2.7890	3.4652	3.1062

时间	1d	2d	7d	14d	21d
血中浓度 (ng/ml)	4.6465	2.4223	3.1456	2.5242	0.3652

结论：与常规试剂（10 微克皮下注射，2 次/d，T_{max}=2.1h，C_{max}=211pg/mL）进行简单的比较，微球在大鼠体内浓度均达到 ng/mL，初步判断微球动物体内能维持 2 周有效。

（4）一种增加脱乙酰化酶表达量的方法

委估技术为艾塞那肽及其类似物在调节 SIRT1 基因以增加脱乙酰化酶表达量的应用技术，揭示了艾塞那肽及其类似物在糖尿病治疗方面的作用。此技术揭示了 SIRT1 促进胰岛素分泌的部分机理。在过表达 SIRT1 的 β 细胞中由于抑制 UCP2 而增加 ATP 的生成量，升高 ATP 水平导致细胞膜去极化，以及 Ca²⁺依赖性的胞吐效应促进胰岛素分泌。使用过表达 SIRT1 的 BEST0 小鼠和缺少 SIRT1 表达的小鼠与正常鼠对比实验也得出同样的结论。该技术还揭示出 SIRT1 直接或间接地参与胰岛素与其受体结合后的信号转导，主要通过胰岛素受体底物 1 (IRS1) 的脱磷酸化，特别是 SIRT1 使 IRS-2 脱乙酰化调节 IRS-2 的酪氨酸磷酸化，并使胰岛素信号传递过程中的一个重要成员 AKt 活化来实现的。

该技术的研究和应用，为艾塞那肽及其类似物在糖尿病治疗等方面的应用提供了有力的理论依据和技术支撑。

（5）Exendin-4 新活性异构体及其应用

Exendin-4 是由美国西南部的希拉毒蜥唾液腺中分泌的一种多肽，含有 39 个氨基酸残基，与人的 GLP-1 有 53% 的同源性，与 GLP-1 受体有高度亲合性并具有相似的生理功能。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-likepeptide1, GLP-1) 是一种肠促胰岛素，GLP-1 能够刺激胰岛 β 细胞再生，促进胰岛素分泌，抑制胰高血糖素的释放，减慢胃排空速率，抑制食物摄入。其促胰岛素分泌作用是根据血糖水平进行的，故可降低低血糖的发生率，且对其他促胰岛素分泌剂不敏感的 2 型糖尿病病人仍有降糖作用，同时 GLP-1 还可以减轻 2 型糖尿病患者的体重，是一类全新的糖尿病治疗药物。由于 GLP-1 容易被二肽酶 IV-Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-IV) 水解，血浆半衰期为 1-2 分钟，使其无法作为临床药物使用。

Exendin-4 具有促进胰岛素分泌的作用、降低甘油三酯水平和延迟胃酸分泌活

性等药理作用，此外 Exendin-4 还能促进胰岛 β 细胞增生、刺激 β 细胞新生及抑制 β 细胞凋亡的功能。在哺乳动物中可以抵制二肽基肽酶的水解。其血浆中的半衰期要比 GLP-1 更长。因此在治疗 2 型糖尿病方面比 GLP-1 具有很多潜在的优势。

目前人工合成的 Exendin-4 已由 Amylin 公司与 EliLilly 公司共同研究开发为新型降血糖药物，2005 年 4 月已由美国 FDA 批准上市，用于二甲双胍、磺酰脲类或二甲双胍和磺酰脲类联合应用不能充分控制血糖的 2 型糖尿病患者。

由于 exendin-4 为多肽，做为肽类药物其具有较差的膜通透性、易被酶类水解、易清除、在某些情况下难溶解及易聚集，这些特性使得肽类作为口服治疗药物时具有较低的生物利用度。作为外部给药的多肽，在胃肠、血液及其它组织中对蛋白水解酶的敏感性使其快速清除，显著降低了在应答过程中的功效，所以提高肽类药物的稳定性是非常重要的。

本发明主要对 exendin-4 的结构进行了修饰，设计了活性肽异构体，在 exendin-4 原有结构的基础上，将其氨基酸序列中部分氨基酸用相应的 β -、 γ -氨基酸代替，并对它们的活性、体外稳定性进行了测定，对它们的药理药效进行了研究。结果表明，这些异构体在保持了原有活性的基础上体内外稳定性大大提高，这一发明为 exendin-4 活性机理的研究及新药开发提供了理论依据。

本公司自 2001 年起对专利中一优选序列进行相应的原料药制备方法研究、结构确证研究，对其细胞活性、动物活性与 exendin-4 进行了对比研究，并获得了理想的结果。

2、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法和免疫调节化合物和相关方法

(1) 一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法非专利技术

注册类别：化药 6 类

适应症：免疫调节剂，抗乙肝

特点：质量优于国内产品

研制阶段：实验室小试

申报时间：制剂车间建成后报产

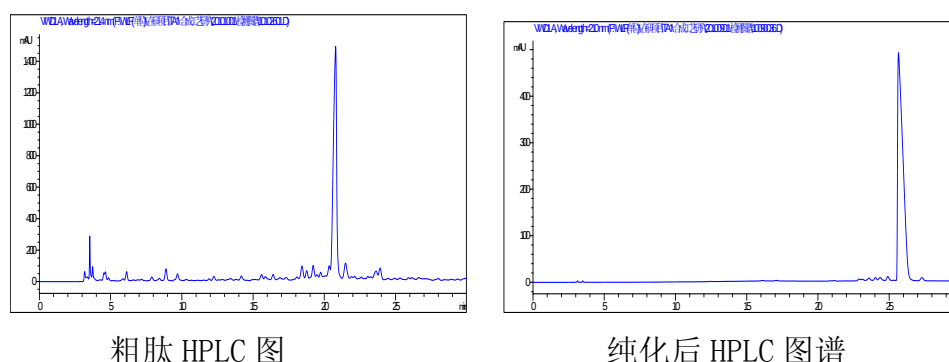
多肽合成通常分为液相合成法和固相合成法两大类。由于液相合成法步骤繁多，现在多采用固相合成法。

固相合成的优点主要表现在最初的反应物和产物都是连接在固相载体上，因此可以在一个反应容器中进行所有的反应，便于自动化操作，加入过量的反应物可以获得高产率的产物，同时产物很容易分离。固相合成法大大的减轻了每步产品提纯的难度。固相合成方法有两种，即 Fmoc 法和 Boc 法。

结合 Fmoc 法和 Boc 法两种合成方法的优缺点，在胸腺素 α 1 的合成工艺中，公司采用 Fmoc 氨基酸衍生物，以活化脂法偶联形成肽键，以二甲基甲酰胺（DMF）为反应溶剂，以 20%哌啶脱除 Fmoc 保护基，以三氟乙酸脱除氨基酸侧链保护基，同时从树脂上切下肽，以冷乙醚沉淀得胸腺素 α 1 粗品，粗品用反相高效液相色谱法（RP-HPLC）纯化后冷冻干燥，纯化后的胸腺素 α 1 再用醋酸转型、冷冻干燥得到醋酸型胸腺素 α 1 纯品。

现在，公司合成胸腺素 α 1 粗肽纯度 65%—70%，粗肽收率 85%—90%。

图五 胸腺素 α 1 粗肽纯度和粗肽收率图



纯化后纯度 95%左右，最单一杂质 1%左右，总收率为 10%左右。

（2）免疫调节化合物和相关方法专利技术

注册类别：化药1.1类

适应症：免疫调节剂，肿瘤的辅助治疗

特点：半衰期较胸腺素 α 1长（1.5倍），产品稳定性好

研制阶段：临床前研究，稳定性研究阶段

公司已经完成了有关物质、旋光度、含量、内毒素等研究工作。与应用化学

研究所和产品质量测试中心合作，开展了质谱、残留溶剂、肽图、重金属含量测定研究及相关的方法学研究。

公司开展了原料药加速及长期稳定性留样实验。结果表明原料药4℃存放12个月后纯度降为93.11%，较零时值降低4.61%，-20℃存放12个月后纯度降为97.67%，较零时值降低0.05%（零时为97.72%）。

在活性研究方面，研究人员采用体外活性测定和体内活性研究的方法。

①体外活性测定

采用体外玫瑰花结实验、细胞增殖实验及诱生IL-2活性测定三种方法，对免疫调节化合物活性进行测定。

②免疫调节化合物体内活性研究

以小鼠为动物模型，对免疫调节化合物三个剂量组（0.2、0.02、0.01mg/kg）在小鼠体内抑瘤率、胸腺指数、血清IL-2水平及T淋巴细胞转化功能进行了测定，并用市售胸腺素α₁产品迈普新、日达仙（0.2mg/kg）做为阳性对照。

免疫调节化合物抑瘤率测定：免疫调节化合物对小鼠体内辅助环磷酰胺的抑瘤作用，三个剂量组与模型组（只给环磷酰胺）相比均有提高，且中剂量组与两对照组作用相当。结果见下表（n=10）：

表七：免疫调节化合物抑瘤率测定

分组	模型组	迈普新组	日达仙组	免疫调节化合物高	免疫调节化合物中	免疫调节化合物低
抑瘤率% ±SD	79.40± 12.6	80.80± 12.4	85.20± 7.5*	89.60± 7.8**	84.90± 7.3*	79.10± 11.2

*与模型组相比P<0.05，**与模型组相比P<0.01

3、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途和次血红素的纯化方法

（1）次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途非专利技术

注册类别：化药1类

适应症：2型糖尿病

特点：目前没有通过清除自由基而降血糖的药物，因此对其机理探索是全新的基础研究工作，通过获得相关的研究成果可能发现新的治疗2型糖尿病的途径。

研制阶段：实验室小试

采用肽类分子位点变构的修饰方法，用 N-甲基氨基酸替换多肽序列中某些位点的普通氨基酸。即把连接氨基酸的肽键-CONH-中的 H 以 CH₃ 取代，从而形成部分位置氮甲基化的分子。氮甲基化修饰后的位点处，肽键的氮原子上的氢原子被甲基取代，阻断了蛋白酶对该处肽键的裂解，该分子可强有效地抵抗各类蛋白质水解酶的水解，如血清中以及胃肠道中的各种酶类。这样就提高了多肽的生物稳定性，并延长了体内半衰期。对多肽分子位点变构的氮甲基化修饰是开发肽类药物的口服制剂和长效制剂的理想途径。本技术还制备了一系列氮甲基化的 DhHP-6 衍生物。酶学实验测定结果表明，这些氮甲基化的短肽具有显著的抗酶解稳定性，因此具有潜在的药物开发前景。

表八： DhHP-6 单氮甲基化衍生物 MTT 法胰岛 β -细胞增殖活性测定结果

浓度 μm	1 组(DhHP-6)		2 组 (0010)		3 组 (0100)		4 组 (1000)		5 组 (0001)	
	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%
20	0.345	50.6	0.259	13.1	0.233	1.7	0.201	-12.2	0.242	5.6
40	0.348	51.9	0.341	48.9	0.258	12.6	0.186	-18.7	0.264	15.1
60	0.388	59.8	0.382	66.8	0.286	24.8	0.189	-17.4	0.283	23.4
80	0.354	54.5	0.419	82.9	0.293	27.9	0.172	-24.8	0.289	26.5
100	0.421	83.8	0.465	103	0.288	25.7	0.191	-16.5	0.297	29.6
阴性对照		0.229								

实验结论：DhHP-6 随浓度升高呈梯度增殖，阳性和阴性对照差异明显。

表九： DhHP-6 双氮甲基化衍生物 MTT 法胰岛 β -细胞增殖活性测定结果

浓度 μm	1 组 DhHP-6		2 组 (1100)		3 组 (1010)		4 组 (0110)		5 组 (1001)		6 组 (0101)		7 组 (0011)	
	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%	OD 值	增殖率%
20	0.640	55.7	0.506	23.1	0.525	27.7	0.408	-0.7	0.415	1.3	0.441	7.5	0.409	-0.6
40	0.597	45.2	0.479	16.5	0.501	21.8	0.457	11.1	0.432	5.5	0.456	11.3	0.415	1.2
60	0.648	57.6	0.536	30.4	0.481	17	0.496	20.6	0.464	13.3	0.490	19.5	0.442	7.9
80	0.756	83.9	0.544	32.3	0.518	26	0.479	16.5	0.476	16.2	0.503	22.6	0.490	19.6
100	0.784	90.5	0.587	42.8	0.556	35	0.570	38.6	0.503	22.8	0.515	25.7	0.522	27.3
阴性对照		0.41												

实验结论：DhHP-6 随浓度升高呈梯度增殖，阳性和阴性对照差异明显。

表十： DhHP-6 及其氮甲基化衍生物在血清中稳定性测定结果

	DHP6 +blood *	1000 +blood	1100 +blood	0100 +blood	0010 +blood	1010 +blood	0110 +blood	1110 +blood
时间	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%
0	97.25	89.8	97.69	96.82	97.3	92.65	94.47	94.31
6	93.3	85.21	93.35	88.49	97.23	92.49	94.29	94.24
12	86.99	81.27	84.4	86	96.4	92.5	94.28	94.2
18	83.23	79.35	73.21	85.3	95.29	92.4	94.57	94.15
24	78.81	75.47	70.92	81.38	95.09	92.02	94.41	94.13

* 注：为小鼠血清

讨论：稳定性排序 0110、1010、0010>1110>1000、0100>DhHP-6>1100，说明肽链经 N-Me 化修饰后，DhHP-6 稳定性提高。由于肽链 N 端被次血红素 Dh 封闭，肽链能有效抵抗血清中氨肽酶降解。测定结果显示，所有 Val-NMe-Glu 的肽链稳定性均很好，推测羧肽酶是血清中稳定性的主导者，因为其最适底物需要 2 个肽键，所以肽键 Val-CONH-Glu 经 N-甲基修饰生成 Val-CONCH₃-Glu 键，血清中稳定性显著提高。而 1000 和 1100 不能保护 C 端氨基酸，所以这两个肽链的稳定性较差。

表十一： DhHP-6 及其氮甲基化衍生物在肠匀浆提取液中抗酶解稳定性测定结果

	DHP6+gut *	0100+gut	1000+gut	1100+gut	0010+gut	0110+gut	1010+gut	1110+gut
时间 (hr)	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%	含量%
0	97.02	95.78	88.84	94.94	94.91	94.45	93.33	94.31
0.33	20.63	25.74	63.01	68.3	nd	nd	nd	nd
0.67	10.66	10.03	46.18	57.99	nd	nd	nd	nd
1	1.82	2.97	23.46	45.78	nd	nd	91.41	nd
2	1.54	2.16	2.91	28.83	85.35	87.89	89.65	92.45
3	1.82	1.94	2.28	19.8	nd	nd	87.11	nd
4	nd	nd	nd	nd	73.72	79.04	84.33	90.38
6	1.32	1.43	1.23	3.98	57.54	69.6	79.40	87.76
8	nd	nd	nd	nd	49	62.39	73.35	84.02
t _{1/2} (h)	0.184	0.204	0.396	1.367	8.077	13.051	23.023	49.50

* 注：gut 为肠匀浆提取液

讨论：稳定性排序基本与血清中一致，肠内丰富的水解酶，使肽链降解较血清严重，DhHP-6 在 20min 有 80%被酶降解，而 DhHP-6 氮甲基化衍生物（除 0100 外）对肠道酶水解的稳定性比 DhHP-6 显著提高，多氮甲基化修饰的衍生物对肠道

酶水解的稳定性明显优于单氮甲基化修饰衍生物，说明抗酶解能力与氮甲基化的数量相关，另外不同位点的氮甲基化对保护 DhHP-6 的贡献有差别，其中 Val-CONH-Glu 至关重要，His-CONH-Thr 次之，推测主要是羧肽酶在水解肽链起主导作用，此外还有其他内肽酶的参与，按一级降解反应拟合，计算半衰期 1010 为 DhHP-6 的 125 倍，具有很好的应用前景。

（2）次血红素的纯化方法非专利技术

委估技术较成熟，是次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途非专利技术的原料基础。已有的次血红素分离纯化工艺通常采用柱层析技术，例如聚酰胺载体的柱层析、硅胶柱层析技术。但将层析技术应用于次血红素的分离纯化时往往存在一些不足，例如，层析载体的使用量大，通常需使用有毒的洗脱溶剂，例如苯等。以硅胶柱层析纯化方法为例，每分离纯化 1 克次血红素粗品就需要载体硅胶 2400 克，可纯化出的纯品次血红素为 0.4 克，收率约为 40%。按此比例计算，制备 1000 克次血红素纯品，就需要柱层析硅胶 6000 千克（6 吨）。若层析载体与洗脱溶剂的用量比例按 1:10 计算，制备上述产量的次血红素需要 60 吨洗脱溶剂。因此，以层析技术进行次血红素纯化的现有方法不适于大规模的低成本工业化生产。本技术的纯化工艺简便，无需特别设备和层析载体（例如聚酰胺、硅胶等），也避免使用大量有毒溶剂，对环境不会造成污染。本工艺使得纯化周期大幅缩短，产品纯度可达 90%以上，收率可达 85%以上，即使在普通实验室也可实现公斤级的次血红素的制备。

（三）委估技术先进性分析

当评价一项新的技术时，会首先关注的是这项技术的可靠度和效能，然后才会考虑成本的问题。

1、艾塞那肽相关技术

经过多年的实践摸索，公司技术团队在多肽生产技术上形成了自己独有的优势。不仅在多肽生产工艺放大上具备了批量生产的能力（每批次产量可达 Exenatide 260g），更为关键的是在多个产品的质量方面达到了国内最高水平。以 Exenatide 成品质量比较为例：

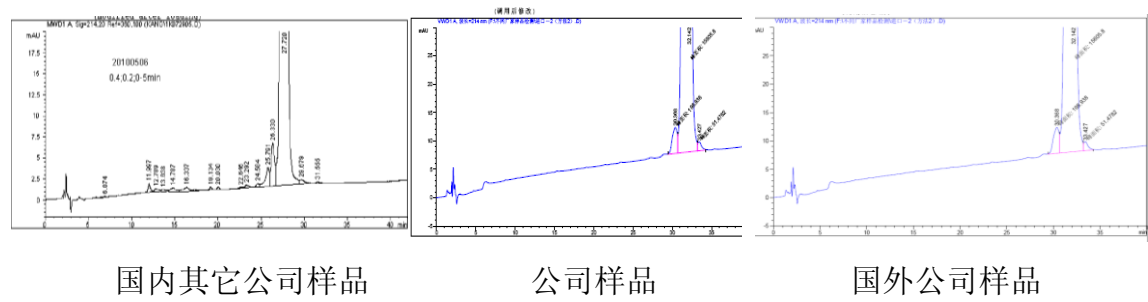
表十二： 艾塞那肽 样品有关物质比较(样品纯度 HPLC 检测结果)

样品	国内其它公司	国外公司	百益制药
----	--------	------	------

批次		1	2	3	1	2	3	1	2	3
检测方法一	主峰前杂质含量, %						0.4772			0.2189
	主峰前杂质含量, %	0.4206	1.0180	0.8795		0.4824	0.9831	0.3033	0.2582	0.4502
	主峰含量, %	98.6486	97.9854	97.2802	98.5108	98.9794	98.5398	99.2188	99.1416	98.8713
	主峰后杂质含量, %	0.3069	0.3831	1.0787	0.9211	0.3600		0.3039	0.2873	0.1208
	主峰后杂质含量, %				0.2307					
检测方法	主峰前杂质含量, %	0.6150	0.6170	0.3349						
	主峰前杂质含量, %	1.2319	1.2691	0.8996	0.4524	0.2546	1.1575		0.2958	0.2835
	主峰含量, %	96.8800	96.7062	97.0979	96.8835	98.4207	97.4210	99.4438	99.0700	99.0458
	主峰后杂质含量, %	0.1759	0.1977	0.3555	0.3702	0.3247	0.3743	0.3575	0.3658	0.3635
	主峰后杂质含量, %			0.3251	0.3225					0.2138

图六：

度 HPLC 检测结果



2、一种胸腺素α 1 及其类似物的制备方法和免疫调节化合物和相关方法

免疫调节化合物在黑色素瘤的治疗方面作用明显，与胸腺素α 1 相比免疫调节化合物具有更长的半衰期，因此达相同疗效时其用量远低于胸腺素α 1 的用量，是一种比普通的胸腺素α 1 更为高效的药物。从生产成本上看，免疫调节化合物由于用量少，其生产成本远低于普通的胸腺素α 1，因此在未来价格上将会有明显的竞争优势，该药品一旦研制成功并上市，必将对胸腺素α 1 的市场形成强烈的冲击。另外，免疫调节化合物的药理安全方面研究目前还是一片空白，因此该药物安全方面存在的未知风险也是所要面临的问题。

表十三：

免疫调节化合物技术分析

研究情况	优势
化合物：拥有自己专利	自主知识产权，一类新药
制剂：冻干粉针25℃保存，有效期预期5年以上。 注射液2~8℃保存，有效期预期2年。	制剂与市售注射用胸腺法新（Ta1，2~8℃有效期3年）相比，稳定性优势明显
初步药效：Sta1 0.3-1.2mg/kg对正常小鼠和化疗所致免疫低下小鼠的免疫器官有明显的保护作用； 能够增强正常小鼠和化疗所致免疫低下小鼠的非特异性免疫和细胞免疫功能； Sta1 0.6-1.2mg/kg对环磷酰胺抗小S180肿瘤和顺铂抗小鼠lewis肺癌的增效作用非常显著。	新适应症，用于肿瘤（肺癌）化疗的辅助治疗，且疗效显著。
初步毒理：急毒单次最大给药（61mg/kg）未见毒性。 单周7天连续给药（0.6mg/kg），未见毒性。	安全性良好

3、次血红蛋白六肽衍生物及其制备方法和用途和次血红蛋白的纯化方法

肽类化合物是各类蛋白酶水解的底物，它们易被血液及组织中的多种蛋白酶降解。如氨基酸肽酶、羧基肽酶、二肽裂解酶、内切酶等。多肽这种被酶降解的特性是其作为药物开发的致命弱点。多肽类药物的生物利用度大都极低，其原因就是肽类物质体内半衰期很短，已经用于临床治疗的肽类药物的半衰期有些也仅仅为几十秒。它们被注射到体内，在到达作用靶点之前绝大部分已被各种蛋白酶水解成各种碎片。因此，将生物活性肽直接开发成用于临床治疗的肽类药物的受到很大限制。

DhHP-6 是含有次血红蛋白和组氨酸残基的合成六肽化合物。是根据抗坏血酸过氧化物酶的结构，微过氧化物酶 MP-9 结构，以及以次血红蛋白为靶分子筛选噬菌体展示肽库所得到的保守序列，是化学合成的过氧化物酶的模拟酶。与天然的过氧化物酶蛋白相比，短肽过氧化物模拟酶 DhHP-6 的化学稳定性强，但生物稳定性相对较差，该酶中与底物的结合部位——六肽序列极易被蛋白酶裂解成各种氨基酸残片，造成酶的生物利用度低。

为将 DhHP-6 开发成临床应用的高效抗氧化药物，需要延长该短肽过氧化物模

拟酶的体内半衰期，增强抗酶解的稳定性，降低免疫原性和抗原性。采用化学修饰和改变剂型等方法能在不同程度上解决这些问题。DhHP-6 与聚乙二醇（PEG）共价连接修饰和制备 DhHP-6 载药微球剂型是目前解决 DhHP-6 体内半衰期，延长生物利用度的两种途径。PEG 化学修饰方法一方面高分子量的聚合物聚乙二醇（分子量 5000-5000 道尔顿）的连接，减少了药物的肾排出，延长了体内代谢时间，另一方面大分子聚乙二醇对体内蛋白酶具有一定的遮挡和屏蔽作用，降低了蛋白酶对肽链的降解作用。但是，PEG 屏蔽蛋白酶的同时也降低了肽链的活性部位与受体的结合机会，造成 PEG 修饰的药物与原药相比活性大幅度降低。一般仅为原药的百分之几到百分之十几。而载药微球则对制备工艺要求严格。本技术采用肽类分子位点变构的修饰方法，用 N-甲基氨基酸替换多肽序列中某些位点的普通氨基酸。即把连接氨基酸的肽键-CONH-中的 H 以 CH₃ 取代，从而形成部分位置氮甲基化的分子。氮甲基化修饰后的位点处，肽键的氮原子上的氢原子被甲基取代，阻断了蛋白酶对该处肽键的裂解，该分子可强有效地抵抗各类蛋白质水解酶的水解，如血清中以及胃肠道中的各种酶类。这样就提高了多肽的生物稳定性，并延长了体内半衰期。对多肽分子位点变构的氮甲基化修饰是开发肽类药物的口服制剂和长效制剂的理想途径。本发明制备了一系列氮甲基化的 DhHP-6 衍生物。酶学实验测定结果表明，这些氮甲基化的短肽具有显著的抗酶解稳定性，因此具有潜在的药物开发前景。

次血红素作为制造次血红素六肽及其衍生物的重要原料，本技术采用的方法纯化获得的次血红素纯度可达 90%以上，并且本纯化工艺简便，无需特别设备和层析载体（例如聚酰胺、硅胶等），也避免使用大量有毒溶剂，对环境不会造成污染；本工艺使得纯化周期大幅缩短，产品纯度可达 90%以上，收率可达 85%以上，即使在普通实验室也可实现公斤级的次血红素的制备，为次血红素的生产纯化提供了一种成本低、易于工业化生产的优良工艺。

四、行业及市场分析

（一）宏观经济分析

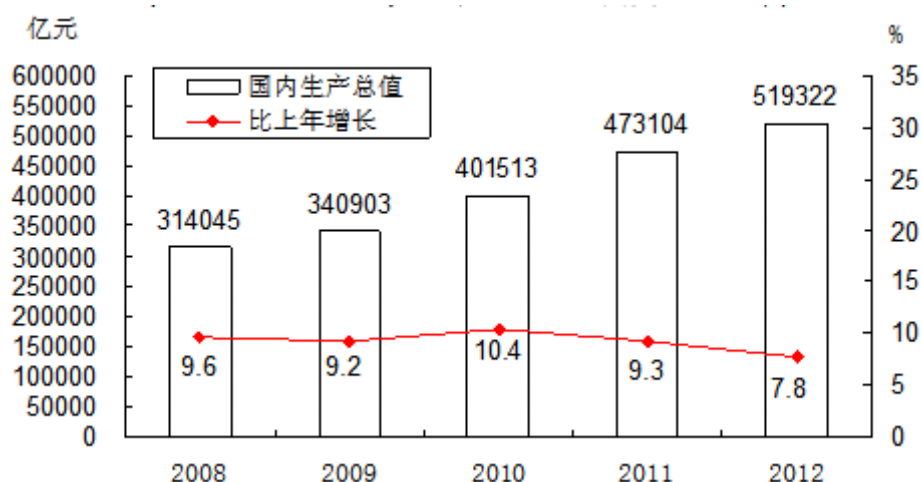
宏观经济直接和间接地引导或约束微观经济的运行，企业运行发展会直接或间接地受到宏观经济的影响。因此，分析中国的宏观经济形势，预测中国宏观经济

形势的未来趋势是企业价值预测的基础组成部分。

2012 年全年国内生产总值 519322 亿元，比上年增长 7.8%。其中，第一产业增加值 52377 亿元，增长 4.5%；第二产业增加值 235319 亿元，增长 8.1%；第三产业增加值 231626 亿元，增长 8.1%。第一产业增加值占国内生产总值的比重为 10.1%，第二产业增加值比重为 45.3%，第三产业增加值比重为 44.6%。

中国国民经济持续快速发展，2008-2012 年 GDP 情况见下图：

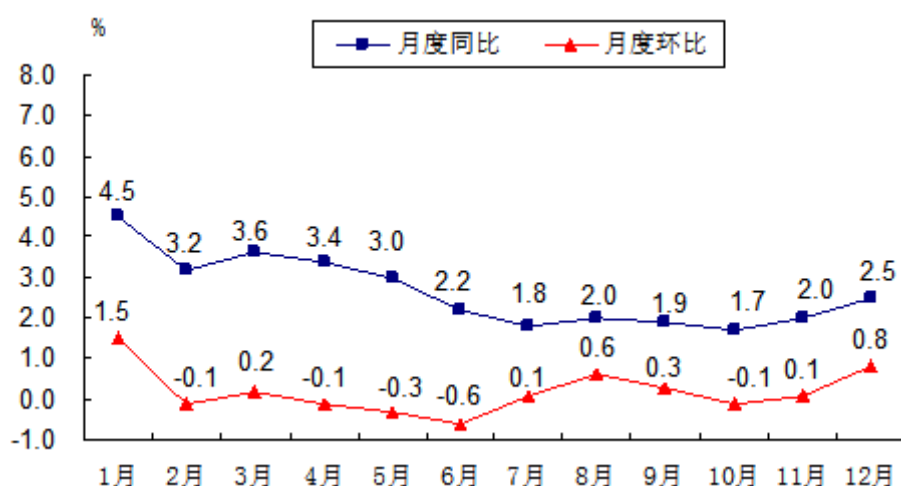
图七： 2008-2012 年国内生产总值及其增长速度



资料来源：国家统计局

全年居民消费价格比上年上涨 2.6%，其中食品价格上涨 4.8%。固定资产投资价格上涨 1.1%。工业生产者出厂价格下降 1.7%。工业生产者购进价格下降 1.8%。农产品生产者价格上涨 2.7%。

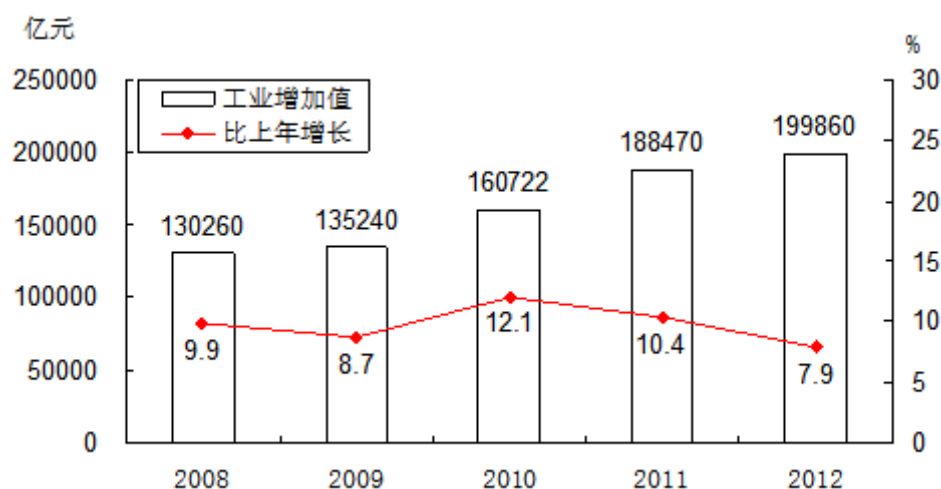
图八： 2012 年居民消费价格月度涨跌幅度



资料来源：国家统计局

2012 年全部工业增加值 199860 亿元，比上年增长 7.9%。规模以上工业增加值增长 10.0%。在规模以上工业中，国有及国有控股企业增长 6.4%；集体企业增长 7.1%，股份制企业增长 11.8%，外商及港澳台商投资企业增长 6.3%；私营企业增长 14.6%。轻工业增长 10.1%，重工业增长 9.9%。

图九： 2008-2012 年国内生产总值及其增长速度



资料来源：国家统计局

2012 年，规模以上工业中，农副食品加工业增加值比上年增长 13.6%，纺织业增长 12.2%，通用设备制造业增长 8.4%，专用设备制造业增长 8.9%，汽车制造业增长 8.4%，计算机、通信和其他电子设备制造业增长 12.1%，电气机械和器材

制造业增长 9.7%。六大高耗能行业增加值比上年增长 9.5%，其中，非金属矿物制品业增长 11.2%，化学原料和化学制品制造业增长 11.7%，有色金属冶炼和压延加工业增长 13.2%，黑色金属冶炼和压延加工业增长 9.5%，电力、热力生产和供应业增长 5.0%，石油加工、炼焦和核燃料加工业增长 6.3%。高技术制造业增加值比上年增长 12.2%。

全年全社会固定资产投资 374676 亿元，比上年增长 20.3%，扣除价格因素，实际增长 19.0%。其中，固定资产投资（不含农户）364835 亿元，增长 20.6%；农户投资 9841 亿元，增长 8.3%。东部地区投资 151742 亿元，比上年增长 16.5%；中部地区投资 87909 亿元，增长 24.1%；西部地区投资 88749 亿元，增长 23.1%；东北地区投资 41243 亿元，增长 26.3%。

年末广义货币供应量（M2）余额为 97.4 万亿元，比上年末增长 13.8%；狭义货币供应量（M1）余额为 30.9 万亿元，增长 6.5%；流通中现金（M0）余额为 5.5 万亿元，增长 7.7%。

2013 年一季度，我国国内生产总值达到 118855 亿元，同比增长 7.7%，而环比则增长 1.6%，我国经济总体上仍处于高速增长下的平稳状态。面对复杂多变的国内外环境，今年，我国将坚持稳中求进的工作总基调，以提高经济增长质量和效益为中心，继续实施积极的财政政策和稳健的货币政策，不断加强和改善宏观调控，加快转变政府职能，加快转型升级和结构调整，国民经济运行总体平稳。

（二）行业分析

1、多肽药物行业分析

多肽药物是指通过化学合成、基因重组或动植物中提取的具有特定治疗作用的多肽，是多肽在医药领域的具体应用。多肽的生物活性广泛而重要，能够广泛作用于内分泌系统、免疫系统、消化系统、心血管系统、血液系统、肌肉骨骼系统等，并具有“副作用小、疗效好、消耗低、产出高”等优势，因此，虽然多肽作为药物的开发史只有短短 40 年，但发展却十分迅速，目前已成为市场开发的热点。

多肽药物的制备目前主要有化学合成、基因重组和从动植物中提取三种方法。由于多肽类物质在生物体内含量甚微，提取时纯度也不够，限制了从动植物中提

取多肽药物的临床应用。化学合成中的固相法合成技术的产生，极大推动了多肽药物的发展。基因重组是指由于不同 DNA 链的断裂和连接而产生 DNA 片段的交换和重新组合，从而形成新 DNA 分子的过程。基因重组在多肽药物中主要用于长肽的制备。

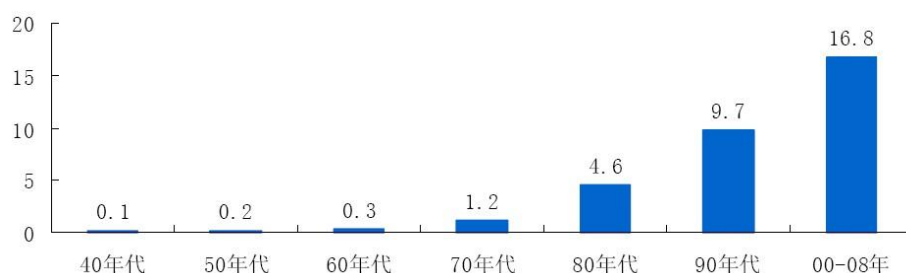
依据多肽类药物的作用和分泌部位，可以分为加压素及其衍生物、催产素及其衍生物、促皮质素及其衍生物、下丘脑-垂体肽激素、消化道激素、其他激素和活性肽等。

固相多肽合成技术的产生，极大推动了多肽药物的发展。目前国际上已经形成药物的有：治疗糖尿病的胰岛素；治疗脑神经疾病（老年痴呆等）和甲状腺疾病的促甲状腺素释放激素；治疗自身免疫性甲状腺病的甲状腺刺激激素；治疗前列腺癌和生殖系统肿瘤的黄体激素释放激素；治疗风湿性关节炎的促肾上腺皮质激素；产科用药催产素；治疗尿崩症的去氨加压素；升高血压用药后叶加压素；治疗胃肠道大出血的生长抑素；治疗老年疾病和侏儒症的人生长激素；妇、产科用的绒毛膜促性腺激素、人绝经期促性腺激素、泌乳素；抗焦虑用的促肾上腺皮质激素释放因子；治疗低血糖的胰高血糖素；促进骨钙生成的降钙素；治疗心血管疾病的利钠激素；提高机体免疫力的胸腺激素（胸腺五肽、胸腺法新）等约 50 多个品种，并约有一、二百种多肽类新药已进入临床前和临床研究阶段。畅销的有胸腺五肽、胸腺法新、生长抑素、去氨加压素、鲑鱼降钙素、奥曲肽、艾塞那肽、普兰林肽、亮丙瑞林、戈舍瑞林、爱啡肽、比伐卢定、特立帕肽、卡帕松、Fuzeon、齐考诺肽等。其中，不少多肽药物上市后立即成为年销售超数亿美元的重磅药品，如降钙素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、爱啡肽、卡帕松等。

在 20 世纪 70 年代每年进入临床研究的多肽候选新药数量为 1.2 个，80 年代为 4.6 个，90 年代为 9.7 个，而 2000-2008 年之间为 16.8 个，进入临床研究的多肽候选新药数量在稳步增加。

图十：

每年进入临床研究的多肽新化学结构分子



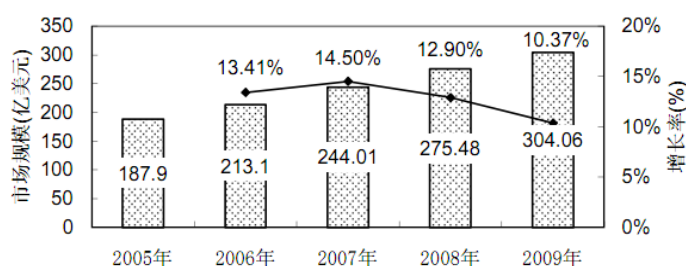
资料来源：J. Reichert, P Pechon, A. Tartar, M .K. Dunn 《多肽医药产品开发趋势——一个对已进入临床开发阶段的多肽医药产品的全面定量分析》，摘自《肽治疗基金会 2010 年报告摘要》。

随着生物技术和遗传工程领域的迅速发展，人们可以在短期内合成更多的多肽药物，因此多肽药物在不久的将来可能取代越来越多的现存药物，成为各医药公司新药研发的重要方向之一。2009 年 6 月，在美国印第安纳召开的第 21 届美国国际多肽会议上，辉瑞制药执行副总裁 William Ringo 在报告中指出，多肽药物因其较传统药物的开发成功率高很多，是后基因组时代新药研究领域最受关注的热点之一，已经成为辉瑞制药在今后新药研发的重要方向。全球其他制药巨星，像默克公司（Merk）、罗氏公司（Roche）、礼来公司（Eli Lilly）等近些年来已经在多肽新药的研发领域投入巨资，而且近几年已经陆续有多肽新药上市。可见，多肽药物已成为新药研发的重要方向之一，正如美国著名科学家、诺贝尔奖获得者朱棣文博士评述 21 世纪的生物工程时提到：“下一世纪的生物工程就是研究基因工程与蛋白质工程，21 世纪是多肽的世纪”。

2、糖尿病治疗药物市场分析

据 IMS 统计，2005 年全球糖尿病治疗药物市场规模达到 188.42 亿美元，较 2004 年的 167.98 亿美元，增长 12.17%；2006 年为 213.09 亿美元，增长 13.09%；2007 年为 242.83 亿美元，增长 13.96%；2008 年，糖尿病治疗药物的市场规模为 272.67 亿美元，增长 12.29%；2009 年突破 300 亿，达 304.06 亿美元。在全球药品市场中排第 4 位。预计其未来将以 10~15%的速度增长。越来越多的新药和不断增多的糖尿病患者将继续推动本类药物销售额的增长。

图十一： 2005—2009 年全球糖尿病药物市场规模



（来源：IMS）

在我国，2010 年 3 月《新英格兰医学杂志》发表了美国杜兰大学（Tulane University）的研究人员和他们的中国同事在中国进行的一项基于大规模人群的糖尿病研究结论：估计 9240 万名 20 岁以上的成年人（人口的 9.7%）有糖尿病，而 1482 万名成年人有前驱糖尿病。而中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组主办的我国第一个针对 2 型糖尿病患者自我管理现状及影响因素的调查报告称：“使用口服药的 2 型糖尿病患者中，根据医生诊断，有 1/3 需要开始胰岛素治疗，但他们却因使用不便、担心成瘾、害怕疼痛等各种原因没有遵循医生的用药建议。”

随着糖尿病患病率的增加，人们生活水平的提高以及医疗水平的提高，我国糖尿病用药市场规模逐年扩容，从 2002 年到 2008 年，糖尿病用药市场规模一直处于稳定增长态势，由 2002 年的 41.87 亿元上升到 2008 年的 85.2 亿元，2006 年糖尿病用药市场规模增速略有放缓，到了 2007 年突然发力，市场规模增长 20.98%。2008 年继续增长了 13.68%，规模达到 85.2 亿元。2009 年规模近百亿，达到了 98.06 亿元，同比增长了 15.09%。2010 年和 2011 年的增长率逐渐加速，分别为 16.10%和 17.87%。

图十二： 2006-2011 年我国糖尿病用药市场规模及增长率



我国糖尿病治疗药物市场份额主要被外资、合资企业所主导。2009 年市场份额排名前六位的均为外资及合资企业，其中丹麦诺和诺德公司以 28.38% 的市场份额排名第一位，主要的代表品种有胰岛素和瑞格列奈，其市场份额逐年增加；德国拜耳公司以 18.96% 的市场份额排名第二位，代表品种为阿卡波糖，其市场份额较 2008 年有所下降；法国塞诺菲安万特公司和美国礼来公司分别以 9.07% 和 7.04% 的市场份额排名于第三、第四位；杭州中美华东制药有限公司和北京万辉双鹤药业有限责任公司是市场份额挤进前十的本土企业，分列第七和第十位。

3、艾塞那肽的市场分析

艾塞那肽是第一个被美国食品药品监督管理局（FDA）和中国国家食品与药品监督管理局（SFDA）批准的胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂，具有全新的降糖机制，2009 年在中国上市前美国本土处方量已达 740 多万张，销售收入一度超过 10 亿美元。由于其对胰岛细胞保护性的作用机理，为 2 型糖尿病患者带来了全新的希望。

（1）跨国药企纷纷进军 GLP-1。

2012 年 8 月，百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）以 53 亿美元（每股 31 美元）完成对艾米林制药公司（Amylin）的收购要约后，阿斯利康（AstraZeneca）

及百时美施贵宝又宣布，作为两公司糖尿病药物联盟的一部分，阿斯利康已向艾米林支付一笔高达 32 亿美元的首付款，共同开发并市场化艾米林公司的糖尿病药物组合，同时，合作中所产生的利润或亏损将由两公司平均承担。

艾米林公司旗下畅销 2 型糖尿病药物包括，2005 年推出的百泌达（Byetta）及今年初获批上市的 Byetta 的长效药，即周服一次的 Bydureon。

此外，已上市的 GLP-1 类产品还包括诺和诺德的 Victoza（Liraglutide，中文名称“利拉鲁肽”）。

跨国药企在研的 GLP-1 类药品有：

塞诺菲：Lyxumia（lixisenatide），Lyxumia+Lantus（甘精胰岛素）

Ipsen 和罗氏公司：Taspoglutide

葛兰素史克：Albiglutide

诺和诺德：Victoza+Levemir（胰岛素）

GSK——Albiglutide

（2）国内药企加速研制艾塞那肽相关药物

在国内，百克生物的注射用艾塞那肽临床试验已经完成，东莞宝丽键公司促胰岛素分泌素（exendin-4）正在进行大规模临床研究，江苏豪森的一类新药聚乙二醇洛塞那肽被批准进入临床；海南双成药业有限公司的注射用艾塞那肽也被批准临床，同时有消息称内蒙科诺准备申报艾塞那肽注射液。

4、市场竞争状况

（1）同类竞争产品

治疗糖尿病主要有口服降糖药、GLP-1 类药物、胰岛素等产品，口服降糖药价格便宜，存储、携带、使用方便，适合于糖尿病初期控制血糖；胰岛素价格适中，适合于 1 型糖尿病及其他药物难以控制血糖的 2 型糖尿病，优点是降糖迅速，注射笔使用方便，但使用不当易造成低血糖，需监测血糖调整剂量；GLP-1 类药物（如艾塞那肽）为葡萄糖依赖性降低血糖，改善β 细胞功能，降低体重，缺点是价格高。

（2）同业竞争企业

美国礼来公司（Eli Lilly and Company）：是一家全球性的以研发为基础的

医药公司，总部位于美国印地安那州印第安纳波利斯市。礼来在中国涉及许多医药领域，如抗生素、中枢神经、肿瘤、内分泌等。其在中国上市的有：希刻劳、稳可信、百优解、再普乐、欣百达、择思达、健择、力比泰、易维特、希爱力、人工胰岛素优泌林及其最佳伴侣优伴等。

该公司主要产品——降血糖药物 Byetta®（百泌达）2006 年至 2009 年销售情况：

表十四：百泌达 2006 年至 2009 年销售统计

时间	全球销售额（百万美元）
2006 年	649
2007 年	967
2008 年	1075
2009 年	797

瑞士巴亨公司（Bachem）：是世界上合成多肽产品最大最著名的生产企业，有着 30 多年开发和生产合成多肽原料药的经验，在世界合成多肽市场占有垄断地位。巴亨(Bachem)具有世界上最大的液相和固相多肽合成能力，拥有新型大规模固相合成和片段缩合技术以及大规模高压高效液相高效层析（HPLC）和冷冻干燥等下游处理能力，在美国和欧洲批准上市的多肽药品中大部分均由巴亨生产和提供原料药。Bachem 公司是美国礼来公司生产 Byetta®（百泌达）的原料药供应商之一。

海南双成药业有限公司：成立于 2000 年，2012 年 7 月公司在深交所上市，专业从事多肽类药物研发、生产和销售。其主打产品胸腺肽α 1 占有国内 1/3 的市场份额。目前拥有 1 个多肽原料药车间、2 个冻干粉针车间、1 个固体制剂车间。主要产品：注射用胸腺肽α 1、注射用胸腺五肽、注射用生长抑素。海南双成药业是继长春百克之后在国内第二家获得艾塞那肽临床批准的厂家。

百克生物：公司不仅在多肽生产工艺放大上具备了批量生产的能力，而且在产品的质量方面达到了国际水平。公司技术团队在多肽制备技术上创造了一套独特的方法，建立了多种多肽原料药生产工艺，并申请了 1 项多肽制备专利。

五、影响委估技术资产价值因素分析

（一）影响委估技术价值的法律因素分析

我国先后出台了《中华人民共和国专利法》、《中华人民共和国专利法实施细则》、《中华人民共和国专利产品法》、《中华人民共和国著作权法》等法律法规，加强对知识产权的保护工作。自 2006 年以来，我国连续多年发布《中国保护知识产权行动计划》，在国内外产生了广泛影响，对推动我国知识产权保护工作、宣传知识产权保护成就发挥了重要作用。国务院 2008 年发布《国家知识产权战略纲要》，明确到 2020 年把我国建设成为知识产权创造、运用、保护和管理水平较高的国家，5 年内自主知识产权水平大幅度提高，运用知识产权的效果明显增强，知识产权保护状况明显改善，全社会知识产权意识普遍提高。

1、法律状态对专利资产价值的影响

专利权是指申请技术经专利局审查，授予的权利，其中，发明经过的审查为实质性审查。依据我国《专利法》第十一条的规定，“发明和实用新型专利权被授予后，除专利法另有规定的以外，任何单位或者个人未经专利权人许可，都不得实施其专利”。发明专利期限为二十年，自专利申请日起算。实用新型专利期限为十年，自专利申请日起算。

（二）影响委估技术价值的技术因素分析

1、替代性：与评估对象类似或更好的替代技术出现，会对评估对象的使用在时间上和空间上造成威胁，会使评估对象的收益期限大打折扣。

委估技术在制备方法上具有创新性，目前市场上存在替代性产品，但是公司的技术产品在质量和成本方面占有优势。未来存在新的替代产品出现的可能，但是药品的研发周期较长，近年出现的可能性较低。

2、先进性：技术先进性是指委估技术和现有技术相比较的领先程度，一般通过技术性能指标及成本节约额体现。

公司生产的多肽产品具有杂质种类少、纯度高、活性好等特点。用两种非常严格的 HPLC 方法同时检测公司生产及国内外其它公司生产的艾塞那肽产品，结果显示，公司生产的艾塞那肽杂质含量明显低于其它产品。

3、创新性：指委估技术和现有技术相比具有的创造性和新颖性。

委估技术产品在制备方法和处方上具有创新性，技术稳定性和效用方面达到国际领先水平。公司采用自制方法对技术产品进行活性检测，具有创新性。

4、成熟度：技术成熟度是指技术与工业应用之间的距离。

委估技术中，艾塞那肽原料的制备方法、艾塞那肽制剂的制备方法和一种增加脱乙酰化酶表达量的方法等三项技术的研发试验已经较成熟，预计 2015 年进入生产阶段；一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用、次血红素的纯化方法、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法、免疫调节化合物和 Exendin-4 新活性异构体及其应用等六项技术尚未进行临床试验，预计 2020 年投入生产。

5、实用性：是指技术能够制造或者使用，并且能够产生积极效果。

委估技术产品具有促胰腺分泌胰岛素作用、降低甘油三酯水平和延迟胃酸分泌活性等药理作用，受众群体广泛，实用性较强。

6、防御性：技术防御力是指潜在替代技术产生的壁垒程度，它主要由委估技术的复杂性及所需资金决定。

委估技术的研制技术较复杂，需投入研发人员、资金和设备要求较高，而且试验和审批周期较长。另外，各药企技术有较严格的保密措施，壁垒程度高，防御性强。

7、垄断性：垄断是影响专利价值的重要因素之一，一项专利的垄断，可能使得该专利的价格在一定程度上背离价值规律，从而影响整个技术市场的发展。

该技术属于国内领先水平，在国内同类技术中，目前具有一定的垄断性。

公司于 2008 年 7 月获得艾塞那肽人体临床研究批件，是国内第一个获得临床批件的厂家，产品在市场上有先入性。

通过以上分析，得出如下结论：

（1）委估技术属于国内领先水平。

（2）委估技术通过了临床试验或中试，技术基本成熟。

（二）影响非专利资产价值的经济因素分析

1、成本因素对非专利资产价值的影响

委托评估技术属于生物制剂，开发过程中人力资源投入较大，试验周期较长。未来产品的投入过程中营业费用和管理费用将占较大比例。

2、收益因素对委估技术价值的影响

委估技术用于降低 2 型糖尿病患者血糖。在美国，艾塞那肽相关产品 2006 年销售额为 6.5 亿美元，2007 年销售额为 9.7 亿美元，2008 年为 10.8 亿美元。2009 年 8 月礼来公司生产的艾塞那肽获准在中国上市，其商品名为“百泌达®”。礼来产品目前的销售价格是 1800 元/600 μ g（一位患者一个月的用量）。按目前原料药成本 1.4 万元/g，包材成本 2.3 元/支计算，直接成本为 10.7 元/支（不算人工、水电等）。如果按照进口产品价格的 70%作为注射液的零售价格，约为 1260 元/支，出厂价格约为 273.9 元/支。在我国糖尿病患者估计达到 9240 万人。因此，委估技术投入应用后会有显著的经济效益和社会效益。

3、市场因素对委估技术价值的影响

现有艾塞那肽类药物是礼来公司的艾塞那肽注射液，预计近年即将上市的有诺和的利拉鲁肽、礼来的艾塞那肽长效制剂。国内将和百克生物同期上市的品种估计有东莞宝丽键的促胰岛素分泌素、海南双成的注射用艾塞那肽。预计未来几年，各厂商加大对新药的研发力度，外加新的生产厂家增多，将不断有新型艾塞那肽类药物投入市场，产品价格会逐渐降低。

（三）影响技术的实施经营条件分析

委估技术产品在申报生产时需具有符合 GMP 条件的生产车间。建设生产车间将需要 1.5 年，这影响了委估技术产品投入市场的进度。在技术和人员方面，公司在多肽新药创新、多肽合成制备技术及工艺放大技术、多肽制剂（尤其是微球制剂技术）方面已建立了一支较强的研发和管理团队，而且在新产品研制方面有良好的合作伙伴。因此艾塞那肽原料药的制备方法、艾塞那肽制剂的制备方法和一种增加脱乙酰化酶表达量的方法等三项非专利技术将在 2015 年产业化。一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用、次血红素的纯化方法、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法、免疫调节化合物和 Exendin-4 新活性异构体及其应用等六项技术尚未进行临床试验，预计 2020 年投入生产。

另外，美国 Lilly 公司于 2000 年在中国申请“新型 exendin 激动剂制剂及给药方法”的专利（ZL 00804847.9），对艾塞那肽液体及冻干剂型进行全面保护，艾塞那肽的浓度（50 μ g/ml $\sim$ 4mg/ml）及制剂常用辅料如多元醇、碳水化合物、缓

冲盐、防腐剂等均在其权利要求范围。对此，公司聘请北京北翔知识产权代理有限公司进行该专利的有效性分析，分析结果为：

1、权利要求 1——39 相对于 W09830231A 号专利和 W09808871A 号专利没有创造性，不符合专利法第 22 条第 3 款的规定；

2、权利要求 1——39 得不到说明书的支持，不符合专利法第 26 条第 4 款的规定；

3、权利要求 1 缺少必要技术特征，不符合专利法实施细则第 21 条第 2 款的规定。

另外，公司在处方摸索阶段就尽可能降低与专利的相似程度，从而在诉讼中争取相对有利的形势。

六、评估假设

由于委估技术所处运营环境会不断变化，从而影响委估技术的价值，所以评估人员必须建立一些假设以充分支持我们所得出的评估结论。采用的主要假设为：

（一）一般假设

1. 交易假设；
2. 公开市场假设；
3. 资产持续使用假设；
4. 专利和非专利技术应用企业持续经营假设。

（二）特殊假设

1. 中国现有的政治、法律、经济和金融条件将不发生大的变化；
2. 中国当前的税收法律将不发生大的变化，主要税种及其税率保持不变，所有有效的法律法规将被遵守；
3. 委估技术在预期寿命内，不会因为其他相关技术的重大突破而影响其寿命；
4. 技术应用企业能按预计的经营计划进行委估技术的应用，委估技术应用项目能按企业发展规划顺利的运营并达到预定的效果；
5. 无不可抗力对委估技术项目造成重大不利影响；
6. 委估技术产权清晰，不存在产权瑕疵事项；
7. 无重大诉讼对委估技术项目造成重大不利影响。

评估人员根据资产评估的要求，认定这些前提条件在评估基准日时成立，当未来经济环境发生较大变化和前提条件改变时，评估人员将不承担由于前提条件改变而推导出不同评估结果的责任。

七、评估方法

资产评估基本方法包括成本法、市场法和收益法。进行无形资产评估时，要根据评估目的、评估对象、价值类型、评估时的市场条件及被评估对象在评估过程中的条件、资料收集情况等相关条件，分析三种资产评估基本方法的适用性，恰当选择一种或多种资产评估基本方法。

市场法是指将评估对象与参考企业、在市场上已有交易案例的企业等权益性资产进行比较以确定评估对象价值的评估思路。市场法的使用需要有一个充分发育活跃的交易市场，选取的参照项目与被评估资产的经济指标、技术特征具有可比性，同时资料是可收集到的。本次评估范围内的无形资产可比参照物较难收集，不具备采用市场法的条件。

成本法是从资产重置的角度确定无形资产价值。其适用条件为：（1）具备可以利用的历史资料；（2）形成资产的价值耗费是必需的，并且应该体现社会或行业的平均水平，即资产的价值取决于资产的成本。

经核实，委估技术先进、实用性强，投产后会具有很好的产业化前景。但是，一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用、次血红素的纯化方法、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法、免疫调节化合物和 Exendin-4 新活性异构体及其应用等六项技术尚未进行临床试验，未来的生产销售具有不确定性。因此，出于稳健性原则，本次评估中对上述六项技术采用成本法。

收益法是通过估算资产寿命期内预期收益并以适当的折现率折算成现值，以此确定资产价值的一种方法。由于委估技术处于国内领先水平，产品应用前景较为广阔。通过对委估技术分析，结合该技术应用情况，根据无形资产的价值类型、技术特点、评估目的以及外部市场环境等情况，本次对艾塞那肽原料的制备方法、艾塞那肽制剂的制备方法和一种增加脱乙酰化酶表达量的方法等三项非专利技术无形资产价值的估算采用收益法。

八、评估计算

（一）成本法

1、评估模型

$$P = C + R$$

式中：P——评估值

C——重置成本

R——利润

2、评估模型中各主要参数的选取

（1）成本C的确定

成本C由人员费用、设备成本、材料费用、管理费用等构成，具体包括：

$$C=C1+\beta C2+\beta C3+\beta C4+\beta C5+\beta C6+\beta C7$$

其中：

C——重置成本；

β ——价格调整系数；

C1——工资：研究员、副研究员、工程师等的工资；

C2——人工费：非百克生物在编人员的人工费，包括外聘专家、学生等费用；

C3——设备成本：百科生物用于委估技术的试验检测设备固定资产折旧费用；

C4——材料费用：用于原料、辅料，检验材料和其他材料的费用，以及样品制备；

C5——测试加工费用：主要为样品的检验费用；

C6——管理费用：主要包括差旅费、知识产权费用和文献信息费用；

C7——外协费用：外单位协作开发费用。

表十五：委估技术开发费用重置成本

项目名称	研究员	副研究员	工程师	助理	为项目工 作月数	工资重置成 本	人工费重 置成本	设备费用	材料费用	外协费用	管理费用	测试费用	其他费用	合计 (单位：元)
	10000 元/ 月	8000 元/ 月	5000 元/ 月	2000 元/ 月										
一种胸腺素α 1 及其类似物的制备方法	1	1	2	2	16.99	543,680.00	604,713.61	152,369.38	507,897.94	63,487.24	63,487.24	126,974.49	25,394.90	1,544,324.80
一种艾塞那肽微球缓释制剂、其制备方法及其应用	1	1	1	5	18.18	600,083.00	631,472.95	449,752.13	1,499,173.77	374,793.44	187,396.72	374,793.44	74,958.69	3,592,341.13
次血红素的纯化方法	1	1	1	1	12.06	301,608.33	317,385.27	107,477.89	358,259.63	89,564.91	44,782.45	89,564.91	17,912.98	1,024,948.03
次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途	1		1	2	12.06	229,222.33	241,212.80	82,774.43	275,914.77	68,978.69	34,489.35	68,978.69	13,795.74	786,144.48
Exendin-4 新活性异构体及其应用	1		1	2	12.06	229,222.33	241,212.80	103,381.40	344,604.66	86,151.17	43,075.58	86,151.17	17,230.23	921,807.01
免疫调节化合物和相关方法	1	2	1	3	14.59	539,891.67	600,500.00	321,692.12	1,072,307.08	268,076.77	134,038.39	268,076.77	53,615.35	2,718,306.48

工资重置成本根据委估技术人员综合投入时间估算。其他费用重置成本根据各项费用投入和价格调整系数测算。在计算价格调整系数时, 1999 年的数据来自中国统计年鉴, 2000 年后数据来自 WIND 咨询。委估技术的价格调整系数分别为 1.11、1.05 和 1.11。

3、成本 R 的确定

委估技术开发利润按照委估技术开发费用重置成本的 16%估算。

表十六： 资金成本和利润

专利名称	起时间	止时间	重置成本	利润 R
				16%
一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法	2005/1/1	2013/4/30	1,544,324.80	247,091.97
一种艾塞那肽微球缓释制剂、其制备方法及其应用	2004/6/1	2013/4/30	3,592,341.13	574,774.58
次血红蛋白的纯化方法	2007/6/1	2013/4/30	1,024,948.03	163,991.68
次血红蛋白六肽衍生物及其制备方法和用途	2007/6/1	2013/4/30	786,144.48	125,783.12
Exendin-4 新活性异构体及其应用	2007/6/1	2013/4/30	921,807.01	147,489.12
免疫调节化合物和相关方法	2006/3/5	2013/4/30	2,718,306.48	434,929.04

4、委估技术评估值

委估技术的评估值包括技术费用的重置成本、资金成本和利润三部分组成：

表十七： 成本法评估值计算表 单位：万元

专利名称	重置成本	利润	合计
		16%	
一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法	1,544,324.80	247,091.97	1,791,416.77
一种艾塞那肽微球缓释制剂、其制备方法及其应用	3,592,341.13	574,774.58	4,167,115.72
次血红蛋白的纯化方法	1,024,948.03	163,991.68	1,188,939.71
次血红蛋白六肽衍生物及其制备方法和用途	786,144.48	125,783.12	911,927.59
Exendin-4 新活性异构体及其应用	921,807.01	147,489.12	1,069,296.13
免疫调节化合物和相关方法	2,718,306.48	434,929.04	3,153,235.52
合计	10,587,871.93	1,694,059.51	12,281,931.44

综上所述，一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用、次血红素的纯化方法、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法、免疫调节化合物和 Exendin-4 新活性异构体及其应用等六项技术的市场价值为 1,228.19 万元（取整）。

因为委估技术尚未产业化，目前没有相同技术应用；另外，委估技术相对于现在正使用的技术有很大的创新性；而且，委估技术法律上可使用年限较长。综合上述分析，委估技术现在未出现贬值，所以本次评估不考虑委估技术的贬值因素。

（二）收益法

1、评估模型

$$V = \alpha \cdot \sum_{t=1}^n F_t \cdot (1+i)^{-t}$$

式中：V——委估技术资产价值

F_t ——委估技术产品未来各年收益额

α ——分成率

i ——折现率

n ——委估技术的经济年限

t ——序列年期

2、评估模型中各主要参数的选取

（1）委估技术经济寿命

1) 委估技术经济寿命年限确定的依据

①技术寿命。技术寿命是指由于科学技术的发展，不断出现技术上更先进，经济上更合理的替代技术，使现有技术丧失使用价值。

②技术成熟度。技术成熟度是指技术与工业应用之间的距离。

③法定寿命。法律未规定委估技术的使用寿命。

④委估技术产品寿命。委估技术经济寿命与运用该技术的产品寿命有关。

2) 委估技术的寿命判断

委估技术目前属于国内领先技术。考虑到相关技术发展的步伐加快，特别是

技术更新的周期缩短，在不久的将来可能会出现技术更先进、性能更优越的替代技术及其产品，因此根据此次委估技术的成熟度、先进性和技术更新周期，确定其评估基准日后的技术寿命可延续到 2022 年底。

3、未来收益的预测

根据 SFDA 南方医药经济研究所的统计，2008 年、2009 年和 2010 年我国医药工业的销售利润率为 10.69%、11.03%和 11.67%。化学合成多肽行业的销售利润率高于行业平均水平，2008 年、2009 年和 2010 年的销售利润率分别为 43.76%、40.70%和 63.93%，远高于医药行业平均销售利润率。

2013 年 5 月至 2014 年为投资项目建设期，公司自 2015 年开始生产委估技术产品。由于未来市场竞争将加大，艾塞那肽原料药的销售单价将从 20000 元/g 下降到 16000 元/g。

一种增加脱乙酰化酶表达量的方法与艾塞那肽制剂的制备方法用于生产艾塞那肽制剂。艾塞那肽制剂分为水针剂和冻干粉针剂。

艾塞那肽制剂（水针剂）的销售单价将从 180.0 元/支下降到 160 元/支。百克生物将委托吉林华康药业股份有限公司生产艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）。百克生物将提供艾塞那肽原料药，并以 8 元/支的价格支付加工费。

通过对委估技术市场应用前景的分析，结合委托方未来发展规划，评估人员对委估技术在经济年限内的项目收入及成本费用进行了预测，具体预测如下表所示：

表十八： 委估技术产品未来销售收入预测表 单位：万元

年度/项目	产品名称	生产能力	销售量	销售单价(元)	销售收入(万元)
2015 年	艾塞那肽原料药	5000g	120	20000.0	240.00
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	0	0	0.00
	小计				240.00
2016 年	艾塞那肽原料药	5000g	180	18000.0	324.00
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	30	180.0	5400.00
	小计				5724.00
2017 年	艾塞那肽原料药	5000g	252	18000.0	453.60
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	60	160.0	9600.00
	小计				10053.60
2018 年	艾塞那肽原料药	5000g	328	16000.0	524.80
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	90	160.0	14400.00

	小计				14924.80
2019 年	艾塞那肽原料药	5000g	426	16000.0	681.60
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	126	160.0	20160.00
	小计				20841.60
2020 年	艾塞那肽原料药	5000g	511	16000.0	817.60
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	164	160.0	26240.00
	小计				27057.60
2021 年	艾塞那肽原料药	5000g	562	16000.0	899.20
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	197	160.0	31520.00
	小计				32419.20
2022 年	艾塞那肽原料药	5000g	600	16000.0	960.00
	艾塞那肽制剂（水针剂）	300 万支	217	160.0	34720.00
	小计				35680.00

表十九：委托加工产品收入预测表

年度/项目	产品名称	销售量（万支）	销售单价（元）	委托加工销售收入（万元）
2015 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	120	21.0	1320.00
	小计	120		1320.00
2016 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	180	20.0	1836.00
	小计	180		1836.00
2017 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	252	19.0	2318.40
	小计	252		2318.40
2018 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	328	18.0	2755.20
	小计	328		2755.20
2019 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	394	18.0	7092.00
	小计	394		7092.00
2020 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	461	18.0	8298.00
	小计	461		8298.00
2021 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	526	18.0	9468.00
	小计	526		9468.00
2022 年	艾塞那肽制剂（冻干粉针剂）	568	18.0	10224.00
	小计	568		10224.00

表二十：成本预测表 单位：万元

年度/项目	产品名称	直接材料	动力	工资及附加	制造费用	合计
2015 年	艾塞那肽原料药	17.73	1.66	15.71	36.90	72.00
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计	17.73	1.66	15.71	36.90	72.00

2016 年	艾塞那肽原料药	1195.24	108.00	812.87	907.08	3023.18
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2017 年	艾塞那肽原料药	1494.36	175.20	812.87	907.08	3389.51
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2018 年	艾塞那肽原料药	1864.81	225.60	812.87	907.08	3810.36
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2019 年	艾塞那肽原料药	1988.56	240.00	812.87	907.08	3948.51
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2020 年	艾塞那肽原料药	2581.65	240.00	812.87	907.08	4541.59
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2021 年	艾塞那肽原料药	3093.21	240.00	812.87	907.08	5053.16
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					
2022 年	艾塞那肽原料药	3404.33	240.00	812.87	907.08	5364.28
	艾塞那肽制剂（水针剂）					
	小计					

本次评估，未来净收益额以净利润额为计算口径进行计算。评估人员根据委托方提供的发展规划及其他资料，结合委估技术产品未来市场竞争情况，并充分考虑委托方的现有条件和投融资计划，对委估技术产品未来年度的收益进行了预测。本次评估结论是在预期收益如期实现的前提条件下成立。

通过查询 wind 资讯数据可知，与公司同类的上市公司翰宇药业和双成药业近年的销售毛利率在 75%左右，平均净利润率高达 44%左右。公司 2015 年至 2022 年期间净利率逐渐达到行业平均水平 44%左右。营业费用、管理费用参考同行业通化东宝、双成药业和智飞生物三家上市公司 2010 年-2012 年三年平均费用比率的平均值，并结合公司项目情况计算。

表二十一： 生物制剂三家上市公司平均费用情况统计表

指标名称（2010 年-2012 年三年平均）	通化东宝	双成药业	智飞生物	三家平均
销售费用/营业总收入(%)	34.84%	4.58%	18.57%	19.33%
管理费用/营业总收入(%)	16.52%	11.90%	10.06%	12.83%
财务费用/营业总收入(%)	2.27%	-2.07%	-3.36%	-1.05%

由上表可知生物科技业三家上市公司营业费用、管理费用 2010 年、2011 年、2012 年所占营业总收入的平均比例分别为 19.3%、12.83%。由于新建投资项目在产品推广和技术研发改进的投入较大，本次评估参考以上上市公司近三年平均费用比率，结合公司项目情况进行预测公司营业费用、管理费用分别为 22%和 23%。项目前期投入资金为自有资金，预计在 2015 年新增贷款 1500 万元用于补充流动资金，在 2016 年底还清贷款。具体预测情况见下表：

表二十二：费用估算表 单位：万元

项目/年份		2013 年 6-12 月	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
营业费用	广告费			10.3	49.9	81.66
	运输费			5.83	28.27	46.27
	工资及福利			35.01	169.65	277.63
	差旅费			7.21	34.93	57.16
	招待费			11.67	56.55	92.54
	推广费			264.26	1280.66	2095.82
	包装费			5.15	24.95	40.83
	其他			3.43	16.63	27.22
	小计	0	0	342.86	1661.54	2719.13
管理费用	工资及福利	148.61	495.38	45.93	222.57	364.23
	办公费	2	2	5.02	24.34	39.84
	差旅费	3	12	3.95	19.13	31.3
	折旧费			6.82	33.04	54.07
	业务招待费	3	6	6.46	31.3	51.22
	摊销费用			36.24	175.62	287.4
	技改项目费			48.44	234.74	384.15
	研发费用	342.6	303	175.81	852.01	1394.32
	临床观察费			11.48	55.64	91.06
	其他	67.3	80.3	18.66	90.42	147.97
	小计	566.51	898.68	358.81	1738.81	2845.56
财务费用	短期贷款利息支出净额 (平均利率 6 %)			90	90	
	汇兑损失及手续费					
	其他					
	小计			90	90	
合计		566.51	898.68	791.67	3490.35	5564.69

续表：

项目/年份		2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年
营业费用	广告费	116.69	184.36	233.35	276.46	302.97
	运输费	66.12	104.47	132.23	156.66	171.68
	工资及福利	396.74	626.83	793.38	939.95	1030.09
	差旅费	81.68	129.05	163.34	193.52	212.08
	招待费	132.25	208.94	264.46	313.32	343.36
	推广费	2994.99	4731.95	5989.24	7095.69	7776.14
	包装费	58.34	92.18	116.67	138.23	151.48
	其他	38.9	61.45	77.78	92.15	100.99
	小计	3885.71	6139.23	7770.45	9205.98	10088.79

管理费用	工资及福利	520.5	822.37	1040.87	1233.16	1351.41
	办公费	56.93	89.95	113.85	134.88	147.81
	差旅费	44.73	70.67	89.45	105.97	116.14
	折旧费	77.26	122.07	154.5	183.05	200.6
	业务招待费	73.2	115.65	146.37	173.41	190.04
	摊销费用	410.71	648.9	821.31	973.04	1066.35
	技改项目费	548.96	867.34	1097.79	1300.6	1425.32
	研发费用	1992.54	3148.12	3984.58	4720.69	5173.38
	临床观察费	130.12	205.59	260.22	308.29	337.85
	其他	211.45	334.09	422.85	500.97	549.01
	小计	4066.4	6424.75	8131.79	9634.06	10557.91
财务费用	短期贷款利息支出 净额(平均利率 6%)					
	汇兑损失及手续费					
	其他					
	小计					
合计		7952.11	12563.98	15902.24	18840.04	20646.7

表二十三：

未来收益预测表

单位：万元

项目/年份	2013 年 6-12 月	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
一、主营业务收入			240.00	5724.00	10053.60
减：主营业务成本			72.00	3023.18	3389.51
主营业务税金及附加			22.10	120.91	195.47
二、主营业务利润			145.90	2579.91	6468.62
加：其他业务利润			1320.00	1836.00	2318.40
减：营业费用	0.00	0.00	342.86	1661.54	2719.13
管理费用	566.51	898.68	358.81	1738.81	2845.56
财务费用	0.00	0.00	90.00	90.00	0.00
三、营业利润	-566.51	-898.68	674.23	925.56	3222.33
四、利润总额	-566.51	-898.68	674.23	925.56	3222.33
减：所得税				-182.08	483.35
五、净利润	-566.51	-898.68	674.23	1107.64	2738.98

续表：

项目/年份	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年
一、主营业务收入	14924.80	20841.60	27057.60	32419.20	35680.00
减：主营业务成本	3810.36	3948.51	4541.59	5053.16	5364.28
主营业务税金及附加	283.36	473.40	624.81	758.05	758.05
二、主营业务利润	10831.08	16419.69	21891.20	26607.99	29557.67
加：其他业务利润	2755.20	7092.00	8298.00	9468.00	10224.00
减：营业费用	3885.71	6139.23	7770.45	9205.98	10088.79
管理费用	4066.40	6424.75	8131.79	9634.06	10557.91
财务费用	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
三、营业利润	5634.17	10947.71	14286.96	17235.95	19134.97
四、利润总额	5634.17	10947.71	14286.96	17235.95	19134.97
减：所得税	845.13	1642.16	2143.04	2585.39	2870.25
五、净利润	4789.05	9305.56	12143.91	14650.56	16264.72

表中主营业务收入按公司技术产品市场份额来确认，营业费用取收入的 22%，管理费用取收入的 23%，财务费用年息 6% 计算贷款利息，城市建设维护税为 7%，教育费附加为 3%，地方教育费附加 2%，所得税为 15%，增值税税率为 17%。

4、分成率的计算

无形资产对未来收益分成率是指委估无形资产对企业未来收益的贡献大小。本次评估中，考虑到委估技术应用时间不长，可选参考分析的经营数据较少，考虑到国内 A 股市场相类似上市企业较多，而上市公司的市场价值和相关财务数据比较容易获得，因此本次采用了分析可比公司资本结构的方法来估算委估无形资产的分成率。

（1）可比公司的选择

基于现场工作中对委估技术的核查了解，本次选择的可比上市公司的条件如下：

- 1) 可比公司是相关近似行业的上市公司；
- 2) 可比公司仅发行 A 股股票；
- 3) 可比公司的生产规模为与委托技术将来规模接近。

（2）可比公司的选择

根据上述可选条件，我们选择的可比上市公司如下：

可比公司一：

通化东宝药业股份有限公司，股票简称：通化东宝，股票代码：600867。

可比公司二：

海南双成药业股份有限公司，股票简称：双成药业，股票代码：002693。（2012年8月上市）

可比公司三：

重庆智飞生物制品股份有限公司，股票简称：智飞生物，股票代码：300122。

（3）分成率的确定

在企业经营中，无形资产对企业的贡献都是通过间接销售模式实现收益，因此，无形资产产生的收益可以用无形资产的价值在公司资本结构中所占的比率来估算其产生的收益。一般认为企业的资本结构与同行业的上市公司相比应相同或近似。为此，评估中参考可比公司的资本结构确定使用无形资产公司应有的资本结构，并进而估算知识产权—专利技术的贡献率或提成率。

通过对可比上市公司前三年财务数据的统计计算，三家可比公司的资本结构如下表所示：

表二十四：可比公司资本结构表

序号	对比对象	股票代码	流动资金比重 %			非流动资产比重%			无形资产比重 %		
			2010	2011	2012	2010	2011	2012	2010	2011	2012
1	通化东宝	600867	15.01%	17.79%	12.82%	35.00%	24.72%	23.84%	49.99%	57.49%	63.34%
2	双成药业	002693.SZ	56.20%	34.02%	63.87%	45.14%	66.74%	21.80%			14.33%
3	智飞生物	300122.SZ	59.07%	49.83%	41.50%	2.41%	4.15%	15.25%	38.52%	46.02%	43.25%
4	平均值		37.04%	33.88%	39.40%	18.71%	31.87%	20.30%	44.26%	34.25%	40.31%
5	三年平均		36.77%			23.62%			45.44%		

由上表可以看出，可比公司前三年资本结构的平均值为流动资金 36.77%，非流动资产（不含无形资产）23.62%，无形资产 39.60%。考虑到上述可比公司与本次委托方的产品近似，假设委托方的未来资本结构类似于可比公司的平均资本结构。由于上述三家可比公司资本结构中的无形资产价值是企业所有无形资产价值的反映，包括企业拥有的技术类资产、商标、商誉等无形资产，通过对可比公司近年经营情况、财务数据、行业状况的分析，我们认为委估技术在上述类型的无形资产中起到了十分重要的作用，本次对委估技术在整体无形资产中的比重按 80%

估算。

根据上述分析，结合三家可比公司的有关年报数据，经统计可以得到以下数据：

表二十五：可比公司技术分成率测算表

序号	对比公司名称	股票代码	年份	整体无形资产在资本结构中所占比例	专利技术无形资产所占比重	专利技术无形资产在资本结构中所占比重
1	通化东宝	600867	2010	49.99%	80.00%	39.99%
			2011	57.49%	80.00%	45.99%
			2012	63.34%	80.00%	50.67%
2	双成药业	002693.SZ	2012	14.33%	80.00%	11.46%
3	智飞生物	300122.SZ	2010	38.52%	80.00%	30.82%
			2011	46.02%	80.00%	36.82%
			2012	43.25%	80.00%	34.60%

注：因双成药业于 2012 年 8 月在深交所上市，故只计算 2012 年的技术分成率。

表二十六：委估技术分成率（贡献率）统计表

年份	企业名称	通化东宝	双成药业	智飞生物
2010	分成率	39.99%		30.82%
2011	分成率	45.99%		36.82%
2012	分成率	50.67%	11.46%	34.60%
每年平均	分成率	45.55%	11.46%	34.08%
平均值	分成率	30.36%		

根据以上分析，委估技术的分成率按净利润收入的 30.36% 计算。

5、序列年期

本次评估基准日为 2013 年 4 月 30 日，则 2013 年 5 月至 12 月为 $t_1=0.67$ ，2013 年为 $t_2=1.67$ ，2014 年为 $t_3=2.67$ ……依此类推。

6、折现率

折现率是将未来收益还原或转换为现值的比率，折现率是一种特定条件下的资产收益率，反映了资产的风险收益水平。此次评估，未来收益额以净利润为计算口径，相应地，折现率以净资产收益率为计算口径，由此而得出的评估值内涵为所有者权益价值。折现率计算采用资本定价模型（CAPM）。CAPM 表明，投资者会

要求额外的回报，对从股票市场回收的总体风险相关的任何风险进行补偿。从股票市场回收的总体风险相关的风险被称为系统风险，并由一个称为 β 的参数进行度量，而其他风险被称为非系统风险。在此次评估中，我们根据项目的具体情况，折现率计算采用了扩展的资本定价模型，用于计算折现率的 CAPM 公式如下：

$$Re=Rf+\beta (Rm-Rf)+\alpha$$

其中：

Re—资本成本（即折现率）

Rf—无风险回报率

β —贝塔因子，一个对敏感度和项目风险与看作一个整体的市场之间关系的统计学度量。

Rm—预期市场回报率

α —技术项目实施风险

本次评估中，无风险报酬率选取距评估基准日到期年限 10 年期以上的国债到期收益率 3.88%（复利收益率）作为无风险收益率。市场超额收益率（ $Rm-Rf$ ）取 wind 资讯查询的 1999 年到 2011 年沪深 300 指数的几何平均超额收益率 6.48%。贝塔因子取近 100 周生物制药科技类上市公司的平均值 1.1225。

在技术项目实施过程中，还存在技术风险、管理风险、资金风险、市场风险等不确定性因素，经综合考虑，本次技术无形资产项目的实施风险取 5%。

则，委估技术无形资产项目的折现率计算如下：

$$Re=Rf+\beta (Rm-Rf)+\alpha$$

$$=3.88\%+ 1.1225 \times 6.48\%+5\%$$

$$=16.15\%$$

即，委估技术无形资产项目折现率为 16.15%。

7、分析计算

将上述各参数代入计算模型，具体计算见下表：

表二十七：委估技术资产评估计算表 单位：人民币万元

项目/年份	2013 年 6-12 月	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年
未来收益额	-566.51	-898.68	674.23	905.37	2738.98
分成率	30.36%	30.36%	30.36%	30.36%	30.36%
分成额	-171.99	-272.84	204.70	274.87	831.55
序列年期	0.67	1.67	2.67	3.67	4.67
折现率	16.15%	16.15%	16.15%	16.15%	16.15%
折现系数	0.9046	0.7788	0.6705	0.5773	0.4970
折现额	-155.58	-212.49	137.25	158.68	413.28
合计	5549.20				

续表：

项目/年份	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年
未来收益额	4789.05	9305.56	12143.91	14650.56	16264.72
分成率	30.36%	30.36%	30.36%	30.36%	30.36%
分成额	1453.95	2825.17	3686.89	4447.91	4937.97
序列年期	5.67	6.67	7.67	8.67	9.67
折现率	16.15%	16.15%	16.15%	16.15%	16.15%
折现系数	0.4279	0.3684	0.3172	0.2731	0.2351
折现额	622.15	1040.79	1169.48	1214.72	1160.92
合计					

综上所述，百克生物拥有的艾塞那肽原料的制备方法、艾塞那肽制剂的制备方法和一种增加脱乙酰化酶表达量的方法等三项非专利技术无形资产的市场价值为人民币 5549.20 万元。

第六部分 评估结论及其分析

一、评估结论

经过上述各步骤的分析和计算，得出以下结论：

在评估基准日 2013 年 4 月 30 日，百克生物拥有的一种艾塞那肽微球缓释制剂及其制备方法及其应用、次血红素的纯化方法、次血红素六肽衍生物及其制备方法和用途、一种胸腺素 α 1 及其类似物的制备方法、免疫调节化合物和 Exendin-4 新活性异构体及其应用等六项技术无形资产采用成本法估算的市场价值为 1,228.19 万元；百克生物拥有的艾塞那肽原料的制备方法、艾塞那肽制剂的制备方法和一种增加脱乙酰化酶表达量的方法等三项非专利技术无形资产的市场价值为人民币 5549.20 万元。因此，委估技术市场价值为 6,777.39 万元，大写为人民币陆仟柒佰柒拾柒万叁仟玖佰元整。

二、评估结论成立的条件

（一） 评估结论系根据前述原则、依据、前提、方法、程序而得出，只有在上述原则、依据、前提存在的条件下成立；

（二） 本评估结论是反映评估对象在本次评估目的下，根据公开市场原则确定的现行价值，没有考虑抵押、担保事宜，以及特殊的交易方可能追加付出的价格等对评估价值的影响，也未考虑国家宏观经济政策发生变化以及遇有自然力和其他不可抗力对资产价格的影响。当前述条件以及评估中遵循的持续经营原则等发生变化时，评估结论一般会失效；

（三） 由百克生物提供的与评估相关的所有资料，是编制本报告的基础，应对其真实性负责。

三、评估结论的瑕疵事项

（一） 本报告提出的评估结果是在委托方提供必要的资料基础上形成的，评估人员对委托方提供的有关评估对象法律权属资料和资料来源进行了必要的查验，并有责任对查验的情况予以披露。但本报告所依据的权属资料之真实性、准确性和完整性由委托方负责并承担相应的责任。

（二）本次评估结果是反映评估对象在本次评估目的下，根据公开市场的原则确定的百克生物纳入评估范围的无形资产的市场价值，未考虑已经办理的或正在办理的抵押、担保等可能造成的影响，未对资产评估增值做任何纳税准备，也未考虑可能存在的抵押、担保、或有负债、未决诉讼或任何其他可能存在的或有事项所可能产生的任何影响，没有考虑将来可能承担的抵押、担保事宜，以及特殊的交易方可能追加付出的价格等对评估价格的影响，同时，本报告也未考虑国家宏观经济政策发生变化以及遇有自然力和其它不可抗力对资产价格的影响。

（三）本次评估结果基于本报告及其说明所陈述的有关假设基础之上，此等数据将会受多种市场因素影响而变化。评估人员对市场变化的情况不承担发表意见的责任，同时评估人员也没有义务为了反映报告日后的事项而进行任何修改。当前述条件以及评估中遵循的各种原则发生变化时，评估结果一般会失效。

四、评估基准日的期后事项说明及对评估结论的影响

本评估结果是对 2013 年 4 月 30 日这一评估基准日委托评估资产价值的客观公允反映，本公司对这一基准日以后的委估资产价值发生的重大变化不负任何责任。发生评估基准日期后重大事项时，不能直接使用本评估结论。

在评估基准日期后，且评估结果有效期内，若资产数量、价格标准发生变化并对资产评估结果产生明显影响时，委托方应及时聘请评估机构重新确定评估值；若资产价格的调整方法简单、易于操作时，可由委托方在资产实际作价时进行相应调整。

评估基准日后，若资产数量及作价标准发生变化，对评估结论造成影响时，不能直接使用本评估结论，须对评估结论进行调整或重新评估。

五、评估结论的效力、使用范围及有效期

（一）本评估结论系评估专业人员依据国家有关规定出具的意见，具有法律规定的效力；

（二）本评估说明仅供资产评估主管机关、公司主管部门审查资产评估报告书和检查评估机构工作之用，非为法律、行政法规规定，材料的全部或部分内容不得提供给其他任何单位和个人，不得见诸于公开媒体；

（三）评估结论的有效使用期限为自 2013 年 4 月 30 日至 2014 年 4 月 29 日

止，超过一年，需重新进行资产评估。