

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

关于与广东省中医院签订 《技术开发（转让）合同》的公告

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

风险提示：鉴于药物研发的复杂性、风险性和不确定性，各阶段研究均具有风险性，公司将及时履行信息披露义务，请投资者注意投资风险。

1、本研究项目现处在临床前研究阶段，存在不能达到研究目标的可能性风险，存在临床前研究结果不能向国家食品药品监督管理总局申请或不能按期向国家食品药品监督管理总局申请药品注册申报工作的可能性风险；

2、本研究项目存在通过药品注册申报形式审查后在技术审评阶段过程中中止的可能性风险；

3、本研究项目存在新药审批的过程中临床试验不能通过及临床实验周期较长的可能性风险，该项目的临床研究将根据批准后的临床实验方案进行，该研究将分为多个阶段，公司将及时对周期时间进行信息披露，每个阶段均存在风险性和重大的不确定性；

4、本合同的履行不会对公司目前经营产生重大影响。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司（以下简称“公司”或“甲方”）于 2017 年 2 月 28 日与广东省中医院（以下简称“中医院”或“乙方”）签订《技术开发（转让）合同》（以下简称“合同”），双方共同参与“治疗寻常型银屑病中药 6.1 类新药芍苓片（暂定名）的研究开发”项目。公司为甲方，中医院为乙方，双方经过平等协商，在真实、充分地表达各自意愿的基础上，根据《中华人民共和国合同法》的规定，达成协议，并由双方共同恪守。

根据《公司章程》及公司相关制度的规定，本合同的签署不需要通过公司董事会及股东大会的审议。本合同的签订不构成关联交易，也不构成《上市公司重大资产重组管理办法》规定的重大资产重组。

一、交易对方基本情况

广东省中医院（广州中医药大学第二临床医学院）始建于 1933 年，是我国近代史上最早的中医医院之一，被誉为“南粤杏林第一家”。目前，医院已发展成为一家拥有五间三甲医院及三个分门诊的大型综合性中医院。广东省中医药科学院和广东省中医药研修院也落户在该院，该院已成为全国年服务患者人数最多、全国规模最大、实力最强的中医医院之一。

为了充分继承和发扬中医药，医院成立了名医工作室、传统疗法中心和治未病中心，努力挖掘整理古文献中的精华，努力挖掘整理全国名老中医的学术思想、临床经验、独到技术，努力挖掘整理本医院优秀中医药人才的经验，努力挖掘整理具有中医特色的治疗手段，不断挖掘整理民间安全有效的单方、验方。在国家中医药管理局的支持下，医院建立了全国唯一一个“中医适宜技术推广基地”，成为全国中医特色疗法的集散地。医院还致力于科技创新，拥有五个国家级基地、研究室、省部级重点实验室。

广东省中医院与本公司不存在关联关系。

二、项目简介

银屑病顽固难治，被列为当今世界皮肤科领域的重要研究课题，是全世界皮肤科重点防治疾病之一。据调查，银屑病的发病率占世界人口的 0.1%~3%，黄种人发病率为 0.1%~0.3%，我国银屑病患者已经达到 650 万人。目前市场上尚没有对本病治疗效果非常理想的药物。

芍苓片为国医大师、著名皮肤病专家禰国维教授治疗银屑病的经验方，已作为医疗机构制剂在广东省中医院使用十余年，经临床验证以及实验研究证实，疗效确切，目前是广东省中医院治疗银屑病的常规用药。芍苓片以“活血祛瘀消斑、祛风除湿止痒”组方，具有独特的优势，有良好的开发前景。

临床前研究显示：

- 1、芍苓片具有抑制炎症刺激的角质细胞的增生，抑制小鼠阴道上皮的过度增殖、鼠尾鳞片的分化不全等特征。
- 2、芍苓片可有效缓解心得安导致的豚鼠银屑病模型以及转基因银屑病鼠的皮肤状况，与甲胺碟呤组相比无显著差异。
- 3、对于豚鼠耳肿胀炎症模型，芍苓片可显著降低其肿胀程度，与阳性对照

药环孢素相比无显著差异。

4、芍苓片对于右旋糖酐 40 所致的小鼠瘙痒，有明显缓解作用，强度与苯海拉明相当。

5、对于 IL-23 刺激的 C57 小鼠银屑病模型，芍苓片可显著缓解其皮损症状，其疗效与环孢素组相比无显著差异。

6、芍苓片含药血清给予 Hecat 细胞，可微弱而持续的抑制 Hecat 细胞生长，使其 G1 期显著减少，G2/M 期显著延长。

7、对患者代谢组分析的数据显示，干预 3 个月后患者的代谢组 PLS 趋势向正常人靠近。机制研究显示，芍苓片可通过调节患者的免疫系统，调节 IL-6、IL17、缺氧因子等因素而整体改善银屑病皮损状况。

芍苓片作为医疗机构制剂临床研究显示：

1、芍苓片治疗寻常型银屑病的临床探索性研究

采用描述性研究的方法，观察芍苓片治疗寻常型银屑病的临床疗效及安全性。纳入寻常型银屑病患者 22 例，按照治疗方案予以芍苓片口服，进行为期 2 个月的临床观察，记录银屑病面积与严重程度指数 (PASI 评分)、皮肤病生活质量评分 (DLQI 评分) 及不良事件。结果：治疗后 1 个月、2 个月的 PASI 评分下降，与疗前相比差异均有统计学意义 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。治疗后 1 月，受试对象的 DLQI 评分平均下降了 10%；疗后 2 个月，DLQI 评分平均下降了 12%，且三种证型的 DLQI 评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，风热证的评分最高，血瘀证次之，血燥证最低。全部观察病例在服药过程中无不良事件发生。结论：初步认为芍苓片治疗寻常型银屑病安全有效，值得深入研究。

2、耳穴疗法联合芍苓片优化方治疗寻常型银屑病疗效观察

采用同期简单随机对照方法，对 85 例符合纳入标准的寻常型银屑病患者，按简单随机法 1:1 分为治疗组 43 例 (耳穴疗法+中药芍苓片) 和对照组 42 例 (中药芍苓片)，治疗 8 周。结果 PASI 改善率达 74.4%，且对部分患者的观察者综合评估 (OLS)、瘙痒评分 (VAS)、皮肤病生活质量评分 (DLQI)、抑郁自评量表 (SDS)、焦虑自评量表 (SAS) 有改善趋势。

3、芍苓片治疗血瘀型银屑病的疗效观察及代谢组学研究

采用自身前后对照的研究方法，对 41 例血瘀型寻常型银屑病患者，给予芍苓片水煎剂 3 个月，观察 PASI、VAS、DLQI、SAS、SDS 等结局指标，同时收集血

液及尿液标本，进行代谢组学检查，结果证明本方在改善患者皮损等主要结局指标的同时对患者的代谢进行了调整。

三、合同主要内容

第一条 本合同合作研究开发项目的要求如下：

1、研发目标：按国家食品药品监督管理总局（以下简称：CFDA）《药品注册管理办法》（局令第 28 号）附件 1 中药、天然药物注册分类 6.1 类新药规定完成临床前研究的申报资料，并最终获得临床试验批件和新药证书及生产批件。

2、技术内容：

- （1）完成临床前研究工作并完成临床研究申报资料；
- （2）获得临床试验批件和新药证书及生产批件。

3、技术方法和路线：

按照 CFDA《药品注册管理办法》（局令第 28 号）附件 1 中药、天然药物注册分类 6.1 类新药的相关要求及相关指南要求进行。

第二条 在本合同研究开发项目中，甲方为新药申请人（药品生产企业申请人和新药证书申请人），乙方为合作研究机构（新药临床批件和新药证书申请人）形式，共同向 CFDA 完成申报临床研究资料并获得生产批件为目的，开展合作研究工作。合作双方分工承担如下工作：

甲方：

- （1）承担本项目在中国新药申报所需的全部费用；
- （2）负责本项目临床研究工作并承担临床研究费用；
- （3）负责提供用于临床前安全性评价所需放大生产的场地、设备和原辅料及经费等条件，配备技术人员和操作人员，负责大生产样品的制备；
- （4）负责提供新药临床试验的样品和申报生产三批样品；
- （5）甲方负责、乙方协助实施临床批件注册申请、答辩及资料补充等工作；
- （6）负责完成临床批件中需要补充完成的试验工作及费用；
- （7）承担作为新药药品生产企业申请人和新药证书申请人需承担的其它事项。

乙方：

- （1）负责本项目临床前研究规范化药效学评价、制剂处方工艺和质量研究、

毒理安全性评价等研究工作及任务；

（2）负责答复 CFDA 药品审评中心（CDE）提出关于本项目临床前研究的相应审评意见及补充试验工作；

（3）完成所负责研究工作按《药品注册管理办法》（局令第 28 号）附件 1 中药、天然药物注册分类 6.1 类新药相关要求的临床申报资料撰写。

第三条 合作双方确定，甲方按如下方式支付乙方本合同项目的研究开发经费及转让费：

1、本项目的研究开发经费及转让费合计为人民币壹仟捌佰万元整（¥18,000,000.00 元）；

2、甲方根据研究进度分四次支付乙方研究开发经费及转让费；

3、乙方收到每期费用后一周内向甲方开具等额增值税专用发票。

具体研究阶段和期限如下：

（1）合同签订生效后 10 个工作日内，甲方向乙方支付人民币壹佰万元整（¥1,000,000.00 元）；

（2）2018 年 6 月 30 日前乙方完成临床前研究，向甲方移交该品种的申报资料。甲方申报获得注册申请受理通知书后 10 个工作日内，向乙方支付人民币壹仟万元整（¥10,000,000.00 元）；

（3）获得中药新药临床批件后 10 个工作日内，甲方向乙方支付人民币伍佰万元整（¥5,000,000.00 元）；

（4）获得新药证书后 10 个工作日内，甲方向乙方支付人民币贰佰万元整（¥2,000,000.00 元）。

（5）该项目按以上阶段付款，在阶段目标无法达成时，甲方不再支付后期阶段费用；乙方不再退还甲方已经支付的研究开发经费及转让费。甲乙双方根据无法达成阶段目标的原因承担各自的责任。

第四条 如甲方在本新药临床前研究或临床研究完成后，决定不再继续开发本新药，则甲乙双方共同协商转让事宜，转让后的金额分配，应保证乙方利益不受损失。

第五条 乙方已经申报该药国内发明专利。甲方支付完本合同全部费用后，乙方将与本产品相关的国内发明专利转让给甲方，转让后相应的专利维持费和转让手续费由甲方支付。

第六条 在本合同履行中，甲方理解目前仅完成了前期研究、药理筛选、初步急性毒性等工作，在下一步的新药研究开发中存在的风险，在按 CFDA 相关规定的每一研究阶段结束后，均需形成完成阶段的总结研究报告并经双方签字确认。若在某一研究阶段的结果达不到 6.1 类新药的要求并导致本项目开发终止，乙方应以书面的形式尽快通知甲方。甲方不再支付后期阶段费用；乙方不再退还甲方已经支付的研究开发经费及转让费。同时终止本合同的履行。

第七条 合作双方确定，因履行本合同所产生的研究开发成果及其相关知识产权权利及具体相关利益的分配办法如下：

1、甲乙双方就本品开发的风险及知识产权状况进行充分交流和跟踪，以确保研究开发成果不侵犯任何第三方的合法权益。本项目启动后，如果已申请专利在中国不能获得授权，甲方已经投入且经双方确认阶段的研究经费乙方不再退还甲方，同时终止本合同的履行。项目的所有权及涉及的知识产权全部归乙方所有，甲方应退还所有已获得的乙方技术资料，并对已获得的乙方技术资料有保密义务。在项目正常开展情况下，由于甲方维护不当原因导致专利申请失败，甲方已付款项乙方不再退返，并应支付完本合同所有款项。专利授权后被国家知识产权局宣布无效或被终止的，双方协商共同应对专利侵权问题。

2、签署本合同后，双方可共同署名，按照国家、省、市等各类项目经费申请类别申请研究项目，获得的经费只得用于本项目不同阶段的研究，甲方和乙方按申请时的约定分配经费。任何一方在地方政府申请的科研基金和资助，由申请方支配。所有从国家、省部级获得的科研经费不计入本合同的总金额内，甲方仍需按合同总金额分期支付给乙方。

3、乙方所有本项目的参研人员，享有在有关技术成果文件上署名和取得有关荣誉证书、奖励、发表论文的权利。对于奖励金额及获奖署名次序以贡献大小为依据。具体另行签署协议。

第八条 合作双方确定，按以下标准对本合同最终完成的研究开发工作成果进行验收：获得 CFDA 临床试验批件和新药证书。

第九条 双方确定：

1、甲方按照本合同提供的研究开发成果，进行后续改进产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果及其权利归属，由甲乙双方共同享有，具体另行协调。

2、乙方拥有继续对本品种进行科学研究和进一步创新发展的权利。由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的技术成果及其权利归乙方享有，甲

方在同等条件下有优先购买的权利，标的另定。

3、乙方拥有就此品种扩大适应症的研发权利，如甲方希望就此进一步合作，则甲方在同等条件下有优先购买的权利，具体内容及标的双方另行签订合同。

4、乙方此品种已申请 PCT 国际专利，乙方有意愿推进此品种进入国际市场（如：美国、欧盟、日、韩等国）。如甲方希望就此进一步合作，则甲方在同等条件下有优先购买的权利，具体内容及标的双方另行签订合同。

第十条 双方约定本合同其他相关事项为：芍苓片为暂定名，今后取得 CFDA 新药正式名称与其不一致的，不影响双方本合同权利义务。

四、对本公司的影响

合同的履行符合公司战略发展目标的要求，在中药传承创新方面有重要意义。本次公司通过技术转让获得的“治疗寻常型银屑病中药 6.1 类新药芍苓片（暂定名）的研究开发”项目如获得批准上市后，将丰富公司的产品结构，有利于提高公司的竞争力和持续盈利能力，对公司的战略布局起到积极作用。

合同的履行对公司短期财务状况、经营成果不会产生较大影响。

五、备查文件

1、《技术开发（转让）合同》。

特此公告。

贵州百灵企业集团制药股份有限公司

董 事 会

2017 年 2 月 28 日