

康芝药业股份有限公司

关于对深圳证券交易所关注函的回复公告

本公司及董事会全体成员保证公告内容真实、准确、完整，没有虚假记载、误导性陈述或重大遗漏。

康芝药业股份有限公司（以下简称“康芝药业”或“公司”）于 2022 年 2 月 21 日收到深圳证券交易所创业板公司管理部出具的《关于对康芝药业股份有限公司的关注函》（创业板关注函〔2022〕第 125 号）（以下简称“关注函”）。公司对关注函中提到的问题逐项进行了认真核查，现将关注函有关问题回复公告如下：

一、请列示你公司在研产品注射用苏拉明钠适应症、所处研发阶段及上市进程等，说明你公司判断注射用苏拉明钠可能是潜在的治疗新冠原始毒株及变异毒株感染的药物的具体依据及相关依据的客观性与权威性，相关依据是否具有权威的理论基础，信息披露是否真实、准确、完整，并充分提示相关风险。

公司回复：

康芝药业自 2015 年起，通过与中科院上海巴斯德研究所的合作，研发注射用苏拉明钠治疗由肠道病毒 EV-A71 导致的儿童手足口病，并已获得国家药监局批准进入临床试验阶段。自从 2019 年 12 月出现新型冠状病毒导致的呼吸道感染和肺炎病例后，康芝药业研发团队马上联想到，肠道病毒与冠状病毒同属单股正链 RNA 病毒，而注射用苏拉明钠的广谱抗病毒活性有可能用于治疗新冠病毒感染。2020 年 2 月，广东省公共卫生研究院是国内最早从新冠肺炎病人中成功分离出 SARS-CoV-2 病毒株的研究单位之一，并迅速建立了在 vero-E6 细胞体系下的药物抑制活性检测系统。我公司迅速与广东省公共卫生研究院合作，对注射用苏拉明钠抗新冠病毒活性进行了测试。在病毒感染滴度为 MOI=0.1 的条件下，如图 1 所示，实验结果显示：

1. 注射用苏拉明钠能有效地抑制对 SARS-CoV-2 对 vero-E6 细胞的侵入，具有明显的剂量关系， EC_{50} 值为 25.2-57.7 μM ，而且加药越早，抑制作用更明显；
2. 注射用苏拉明钠对 vero-E6 细胞的细胞毒性不大，选择性指数（SI）为

12.2-5.3;

同时比较了武汉病毒所等其他研究机构的检测数据。在病毒感染滴度较注射用苏拉明钠试验降低一半的条件下,注射用苏拉明钠的抑制活性显著高于国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》里推荐的抗病毒药物利巴韦林(EC_{50} 25.2-37.4 μM : 109.5 μM), 并与文献记载的另一推荐抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦相当(EC_{50} 25.2-37.4 μM : 17 μM)。

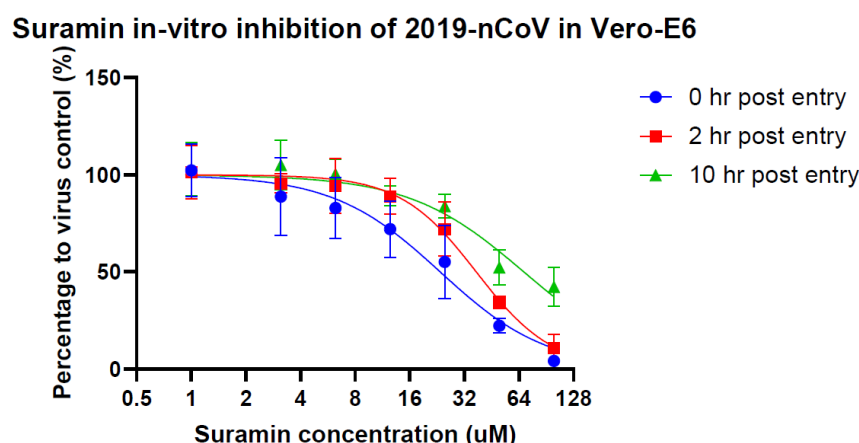


图 1: 注射用苏拉明钠对冠状病毒 SARS-CoV-2 的抑制作用

2020 年 2 月 16 日, 美国德克萨斯大学奥斯汀分校 Jason McLellan 教授(他的实验室在冠状病毒研究方面全球领先)带领的研究团队, 利用冷冻电镜技术解析了新型冠状病毒的 S 蛋白结构, 在顶级学术期刊《Science》里报道了处于预融合构象的 SARS-CoV-2 突刺蛋白三聚体的冷冻电镜(cryo-EM)结构, 其分辨率为 3.5Å。还进一步利用表面等离子共振技术 (SPR) 分析了 S 蛋白与 ACE2 的亲合力。他们发现, ACE2 蛋白与新型冠状病毒的亲合力是 SARS 病毒的 10 到 20 倍。新冠肺炎的基本传染数 R_0 则高达 3.77。显然, 单从传染能力上来说, 这次的新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 要远比比 SARS 病毒 (R_0 : 0.85-3) 强[1]。

美国 Jason McLellan 教授实验室, 应用表面等离子共振技术 (SPR) 和生物膜层干涉技术 (BLI), 发现注射用苏拉明钠能降低 SARS-CoV-2 的 S 蛋白受体结合结构域 (RBD-SD1) 与宿主细胞 ACE2 的结合程度, 如图 2 所示, 其抑制作用呈现初步的剂量相关性。

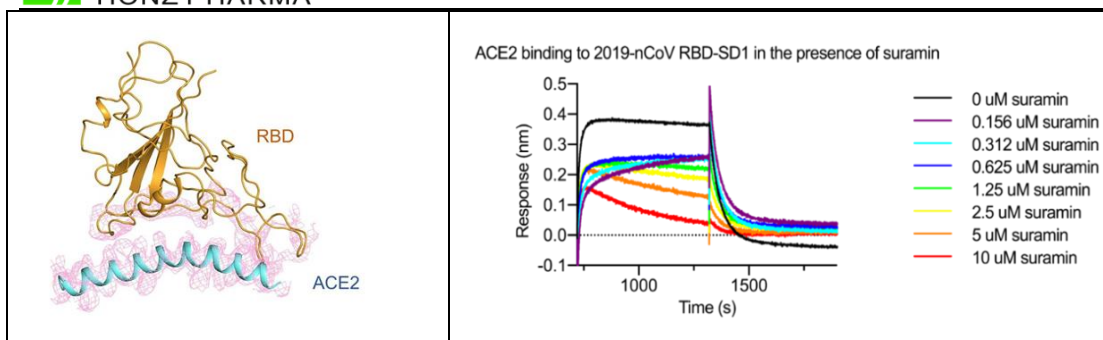


图 2：注射用苏拉明钠抑制 SARS-COV-2 病毒与宿主细胞 ACE2 受体的结合

随后，不同国家的实验室相继证实，苏拉明钠能抑制 SARS-COV-2 病毒进入宿主细胞及其早期复制[2][3][4]。

2021 年 3 月 5 日，中科院上海药物所徐华强课题组、中国医学科学院北京协和医院-清华大学医学院张抒扬课题组、中科院上海药物所余学奎课题组与中科院武汉病毒所张磊柯课题组合作，在 Nature Structural & Molecular Biology 期刊发表了题为:Structural basis for inhibition of the SARS-CoV-2 RNA polymerase by suramin 的研究论文。该研究报道了苏拉明钠是病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶（后简称 RdRp 酶）的有效抑制剂，可通过阻断 RNA 与该酶的结合来发挥作用。这是首个非核苷酸抑制剂与 RdRp 相互作用的结构解析。如图 3 所示，从解析的结构看，有两个苏拉明钠分子结合在 RdRp 酶的活性中心里，其中一个苏拉明钠分子占据了模板链结合的位点；另一个苏拉明钠分子占据了在引物链所在的催化活性中心的位置，揭示了苏拉明钠通过自身的强电负性的结构特点竞争性的抑制 RdRp 酶结合病毒基因序列，进而抑制了 RdRp 酶的活性，这与研究团队利用凝胶迁移功能实验检测到的结果一致。该研究对理解苏拉明钠抑制 RdRp 酶的分子机制奠定了结构基础，拓展了对非核苷类抑制剂作用机制的认识，从而推进靶向 RdRp 酶的非核苷类抑制剂的药物研发[5]。国外不同实验室也对苏拉明钠抑制新冠病毒 RdRp 酶的分子机制进行了类似研究，并获得相同的结论[6][7][8][9]。

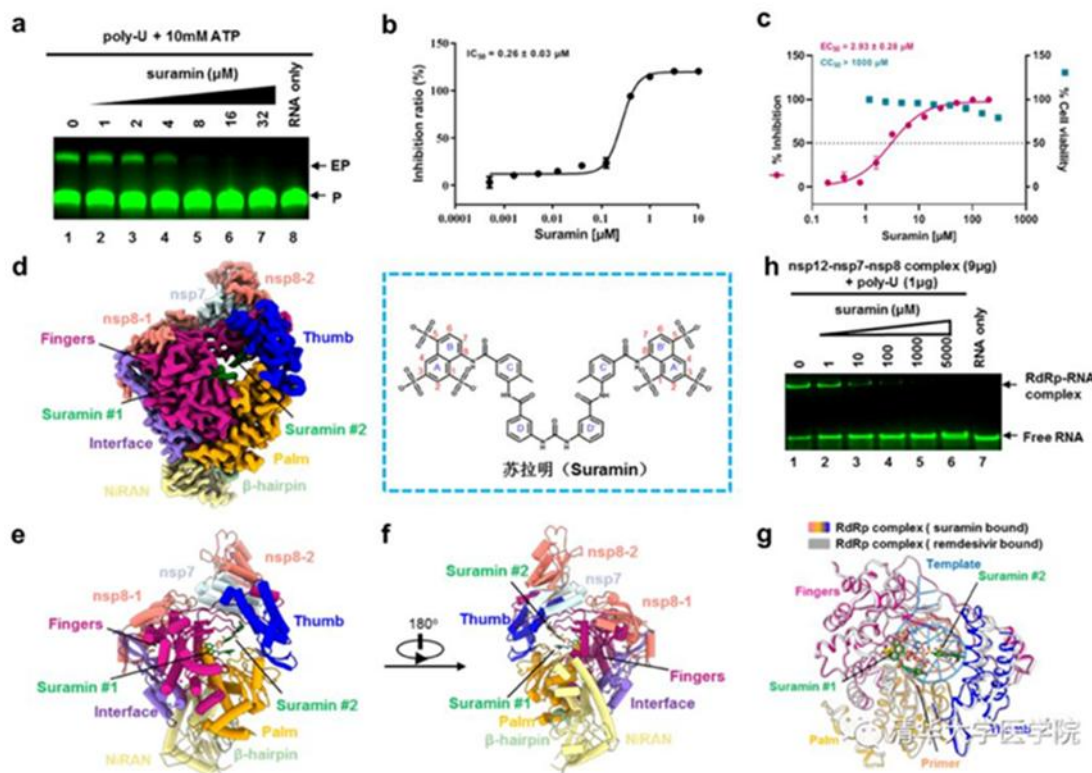


图 3：注射用苏拉明钠抑制 SARS-COV-2 病毒 RdRp 酶的分子机制

除了通过抑制 RdRp 酶机制，苏拉明钠还通过抑制 RNA 解旋酶机制来抑制新冠病毒。Nsp13RNA 解旋酶(RNA helicases)是一个包含了与 RNA 代谢（从翻译起始、核糖体形成、前 mRNA 拼接和 mRNA 降解）等多方面有关的蛋白质家族。RNA 解旋酶由水解 ATP 供给能量来解开 RNA 链。它们常常依赖于单链的存在，并能识别复制单链结构。解旋酶在冠状病毒中序列保守性较高，是进行广谱抗病毒药物筛选的理想靶点。英国 The Francis Crick 研究所的研究人员发现，苏拉明钠能高效抑制 SARS-CoV-2 的 Nsp13RNA 解旋酶， IC_{50} 值仅为 0.74-1.6 μM [10]，如图 4 所示。

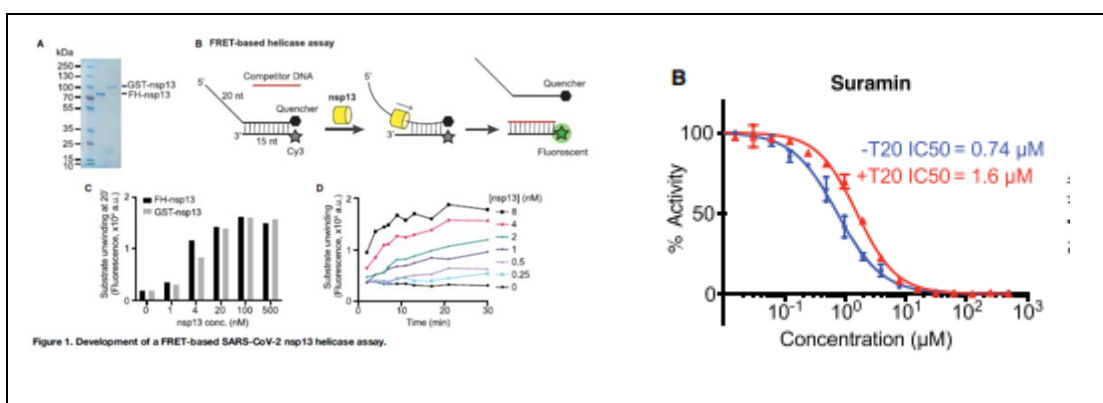


图 4：注射用苏拉明钠抑制对 SARS-COV-2 病毒 Nsp13RNA 解旋酶的抑制

除了通过抑制 RdRp 酶机制和抑制 RNA 解旋酶机制，苏拉明钠抑制新冠病毒还包括通过抑制 3CL 蛋白酶机制。如图 5 所示，3CL 蛋白酶(3C-like protease, 3CLpro)是在病毒自身编码中剪切和加工 RNA 的主要蛋白酶，目前已在 12 种病毒中（包括 SARS-CoV-2）发现了 3CL 蛋白酶。美国国立卫生研究所（NIH）的研究人员发现，苏拉明钠能高效抑制 SARS-CoV-2 的 3CL 蛋白酶，其 IC_{50} 值仅为 $6.5 \mu M$ [11]，如图 6 所示。随后在不同国家实验室的类似研究也证实，拉明钠对 SARS-CoV-2 病毒 3CL 蛋白酶具有明确的抑制作用 [12] [13]。

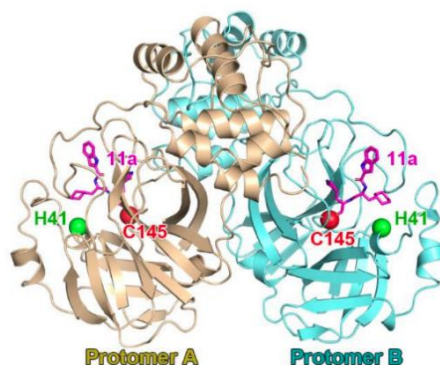


图 5: SARS-CoV-2 病毒的 3CL 蛋白酶

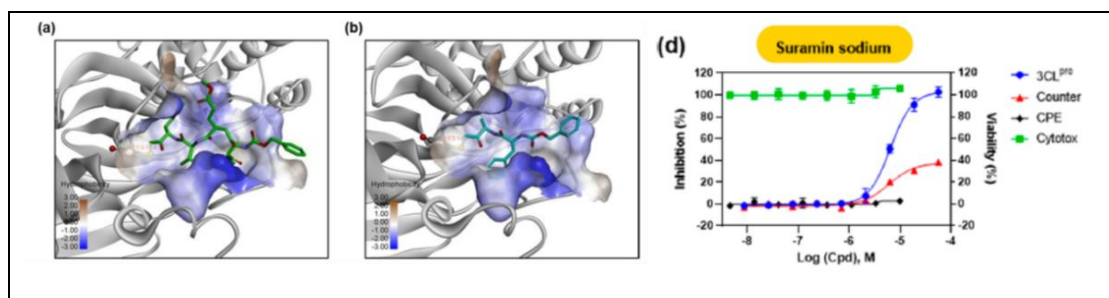


Table 1. Activity of 23 Identified Compounds against SARS-CoV-2 3CL^{pro}, and Their CPE and Cytotoxicity

compound name	3CL ^{pro} inhibition		SARS-CoV-2 CPE		Vero E6 cytotoxicity		stage of compound
	$IC_{50}(\mu M)$	max resp (%)	$EC_{50}(\mu M)$	efficacy (%)	$CC_{50}(\mu M)$	efficacy (%)	
walrycin B	0.26	86.6	3.55	51.43	4.25	99.67	research
hydroxocobalamin	3.29	89.56	N/A, >20	0	N/A, >20	0	US FDA approved
suramin sodium	6.5	99.49	N/A, >20	0	N/A, >20	0	clinical
Z-DEVD-FMK	6.81	90.48	N/A, >20	0	N/A, >20	0	research
LLL-12	9.84	82.98	N/A, >20	0	1.77	100	research
Z-FA-FMK	11.39	88.74	0.13	104.84	N/A, >20	0	research
DA-3003-1	2.63	70.64	4.47	53.77	7.74	112	research
CAY-10581	9.2	60.62	N/A, >20	0	N/A, >20	0	research
fascaplysin	9.96	63.44	N/A, >20	0	1.26	99.28	research
MG-115	12.7	74.89	0.023	72.01	1.13	115.48	research

图 6: 注射用苏拉明钠对 SARS-CoV-2 病毒 3CL 蛋白酶的抑制作用

综上，注射用苏拉明钠能抑制 SARS-CoV-2 病毒侵入宿主细胞及早期复制，且具有明显剂量关系。苏拉明钠还能抑制 SARS-CoV-2 在宿主细胞内复制需要的关键

酶，包括 RdRp 酶，RNA 解旋酶和 3CL 蛋白酶，因此具备 SARS-CoV-2 病毒多靶点抑制剂的药效学特性。作为与苏拉明钠同样为 RdRp 抑制剂的瑞德西韦(Remdesivir)和默纳匹拉韦(molnupiravir)均对新冠原始毒株及变异毒株有效[14]。作为与苏拉明钠同样为 3CL 蛋白酶抑制剂的奈玛特韦(Nirmatrelvir, 帕罗维德(PaxLovid)的主要成分)在分别进行的三项实验显示对新冠 Omicron 变种同样有效[15]。鉴于被苏拉明钠抑制的此类关键酶在不同冠状病毒株中相对保守，而该保守性通过同类关键酶的其他抑制剂对变异株同样有效的事实得以验证，基于以上证据，我们预测注射用苏拉明钠对不同 SARS-CoV-2 病毒变异株仍然有抑制活性，这也正是此次委托研究希望探究证实的内容。

综上所述，公司披露的相关信息是以世界上具有权威性的理论基础为依据，披露时也不断强调各项风险，因此公司信息披露是真实、准确、完整的，也多次充分提示了相关的风险。

公司研发项目注射用苏拉明钠开展以上的新适应症尚处于临床前研发阶段，后续需开展系列临床前和临床研究，并经国家药品审评部门审批通过后方可上市，新药研发进展及结果受到(包括但不限于)试验方案、受试者招募情况等众多因素影响，可能因临床(前)试验的安全性、有效性等问题而终止，导致研发进度或结果不及预期，如果最终未能通过注册审批，则可能导致研发失败，进而影响到公司前期投入的回收和效益的实现。因此药品研发具有周期长、风险大、投入高的特点，敬请广大投资者注意投资风险。

公司本次项目研发合作的安全性和疗效尚未得到充分验证，有待进一步的研究及临床数据验证，敬请广大投资者注意投资风险。

公司加大新药的研发投入力度对短期的盈利水平将有所影响，对公司未来经营业绩的影响需视项目研发、市场推广销售的实施情况而定，存在研发进度和市场推广无法达到预期效果的风险。敬请广大投资者注意投资风险。

附：参考文献

- [1]Wrapp D, Wang N, Kizzmekia S. et al., Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation, bioRxiv preprint 2020.02.11.
- [2]Identification and evaluation of the inhibitory effect of *Prunella vulgaris* extract on SARS-coronavirus 2 virus entry. Ao Z, Chan M, Ouyang MJ, Olukitibi TA, Mahmoudi M, Kobasa D, Yao X. PLoS One. 2021 Jun 9;16(6):e0251649.

- [3] Suramin Inhibits SARS-CoV-2 Infection in Cell Culture by Interfering with Early Steps of the Replication Cycle. Salgado-Benvindo C, Thaler M, Tas A, Ogando NS, Bredenbeek PJ, Ninaber DK, Wang Y, Hiemstra PS, Snijder EJ, van Hemert MJ. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jul 22;64(8):e00900-20.
- [4] Small-Molecule Inhibitors of the Coronavirus Spike: ACE2 Protein-Protein Interaction as Blockers of Viral Attachment and Entry for SARS-CoV-2. Bojadzic D, Alcazar O, Chen J, Chuang ST, Condor Capcha JM, Shehadeh LA, Buchwald P. *ACS Infect Dis*. 2021 Jun 11;7(6):1519-1534.
- [5] Structural basis for inhibition of the SARS-CoV-2 RNA polymerase by suramin. Yin W, Luan X, Li Z, Zhou Z, Wang Q, Gao M, Wang X, Zhou F, Shi J, You E, Liu M, Wang Q, Jiang Y, Jiang H, Xiao G, Zhang L, Yu X, Zhang S, Eric Xu H. *Nat Struct Mol Biol*. 2021 Mar;28(3):319-325. Epub 2021 Mar 5.
- [6] Identifying SARS-CoV-2 antiviral compounds by screening for small molecule inhibitors of nsp12/7/8 RNA-dependent RNA polymerase. Bertolin AP, Weissmann F, Zeng J, Posse V, Milligan JC, Canal B, Ulferts R, Wu M, Drury LS, Howell M, Beale R, Diffley JFX. *Biochem J*. 2021 Jul 16;478(13):2425-2443.
- [7] Suramin, penciclovir, and anidulafungin exhibit potential in the treatment of SARS-CoV-2 via binding to nsp12 of SARS-CoV-2. Dey SK, Saini M, Dhembala C, Bhatt S, Rajesh AS, Anand V, Das HK, Kundu S. *J Biomol Struct Dyn*. 2021 Nov 16:1-17. Online ahead of print.
- [8] Surface plasmon resonance approach to study drug interactions with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase highlights treatment potential of suramin. Mravinec M, Bajc G, Butala M. *J Virol Methods*. 2021 Dec;298:114283. Epub 2021 Sep 14.
- [9] In silico identification of promising inhibitor against RNA-dependent RNA polymerase target of SARS-CoV-2. Singh P, Tripathi MK, Yasir M, Khare R, Shrivastava R. *Mol Biol Res Commun*. 2021 Sep;10(3):131-140.
- [10] Identifying SARS-CoV-2 antiviral compounds by screening for small molecule inhibitors of nsp13 helicase. Zeng J, Weissmann F, Bertolin AP, Posse V, Canal B, Ulferts R, Wu M, Harvey R, Hussain S, Milligan JC, Roustan C, Borg A, McCoy L, Drury LS, Kjaer S, McCauley J, Howell M, Beale R, Diffley JFX. *Biochem J*. 2021 Jul

[11] Identification of SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitors by a Quantitative High-Throughput Screening. Zhu W, Xu M, Chen CZ, Guo H, Shen M, Hu X, Shinn P, Klumpp-Thomas C, Michael SG, Zheng W. ACS Pharmacol Transl Sci. 2020 Sep 4;3(5):1008-1016. eCollection 2020 Oct 9.

[12] The Repurposed Drugs Suramin and Quinacrine Cooperatively Inhibit SARS-CoV-2 3CL(pro) In Vitro. Eberle RJ, Olivier DS, Amaral MS, Gering I, Willbold D, Arni RK, Coronado MA. Viruses. 2021 May 10;13(5):873.

[13] Inhibition of SARS-CoV-2 3CL M(pro) by Natural and Synthetic Inhibitors: Potential Implication for Vaccine Production Against SARS-CoV-2. Ullah A, Ullah K. Front Mol Biosci. 2021 Apr 12;8:6408190.

[14] Meng, Bo, et al. "Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity." Nature (2022): 1-1.

[15] <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-vitro-efficacy-novel-covid-19-oral-treatment>

编号	期刊影响因子 IF*	标题	期刊附件链接网址	引用内容摘要	引用内容原文**
1	15.369	Structural basis for inhibition of the SARS-CoV-2 RNA polymerase by suramin	https://www.nature.com/articles/s41594-021-00570-0	1. 苏拉明与 SARS-CoV-2 RNA 依赖性的 RNA 聚合酶 (RdRp) 活性位点结合, 阻断 RNA 模板和引物链的结合。 2. 两种苏拉明分子的结合阻断了 RNA 模板-引物双分子与活性位点的结合以及三磷酸核苷酸进入催化位点, 从而直接抑制了 RdRp 的催化活性。 a. 苏拉明 1 号与 RdRp 的关键相互作用, 包括与保守的 RdRp 残基的氢键、电荷相互作用	1. Addition of 8 - 32 μM suramin nearly abolished the elongation of the primer strand. 2. The key interactions of suramin no. 1 with RdRp were summarized in Fig. 4c and Supplementary Table 1, including hydrogen bonds, charge interactions and hydrophobic packing interactions with conserved RdRp residues a. The key interactions of suramin no. 2 with RdRp are summarized in Fig. 4d and Supplementary Table 1, including hydrogen bonds, charge interactions and hydrophobic packing interactions. b. strand ranging from -4 to +1 positions (suramin no. 2 in Fig.

				和疏水堆积相互作用。 b. 苏拉明 2 号与 RdRp 的关键相互作用，包括氢键、电荷相互作用和疏水堆积相互作用。 3. 苏拉明衍生物抑制 SARS-CoV-2 RdRp。	5c). The binding of these two suramin molecules thus blocks the binding of the RNA template - primer duplex to the active site as well as the entry of nucleotide triphosphate into the catalytic site, which would result in the direct inhibition of the RdRp catalytic activity. 3. All eight tested suramin derivatives showed efficient inhibition of RdRp activity NF157, NF279 and NF449 are the most potent inhibitors with IC50 of 0.05 μM, about fivefold more potent than the parent drug.
2	6. 150	Structure genomic s of SARS-Co V-2 and its Omicron variant : drug design templates for COVID-19	https://www.nature.com/article/s/s41401-021-00851-w	1. RdRp 相对病毒突变相对保守 (Nsp12 作为一种依赖于 RNA 的 RNA 聚合酶发挥作用，是复制转录机制的核心组成部分。nsp12 亚基主要包含冠状病毒中几个高度保守的结构域，包括巢病毒特异性延伸结构 (NiRAN)、C 端聚合酶结构域和中间的界面结构域)。 2. 报道了第一个与非核苷酸抑制剂苏拉明复合的 SARS-CoV-2 RdRp 结构。 3. RdRp 有两个独立的苏拉明结合位点。一个苏拉明分子与模板 RNA 结合位点结合，直接阻断底物结合。另一个与催化位点附近的位点结合，从而通过空间位阻阻断 RNA 引物结合。 4. 这种独特的结合模式表明，在体外聚合酶活性抑制试验中，苏拉明的效力至少是三磷酸盐形式的瑞德西韦 (RDV-TP) 的 20 倍。	1. Nsp12 functions as an RNA-dependent RNA polymerase and is a core component of the replication-transcription machinery... The nsp12 subunit mainly contains several highly conserved domains in coronavirus, including a nidovirus-specific extension domain (NiRAN), a C-terminal polymerase domain and an interface domain in the middle. 2. Recently, the first structure of SARS-CoV-2 RdRp complexed with the non-nucleotide inhibitor, Suramin, was reported . 3. The RdRp harbors two independent Suramin binding sites. One suramin molecule binds to the template RNA binding site, directly blocking the substrate binding. The other one binds to the site near the catalytic site, thus blocking RNA primer binding by steric hindrance . 4. This unique binding pattern clarifies that Suramin is at least 20-fold potent than the triphosphate form of Remdesivir (RDV-TP) in polymerase activity inhibition assays in vitro.

3	3. 24	Identification and evaluation of the inhibitory effect of Prunella vulgaris extract on SARS-coronavirus 2 virus entry	https://journal.s.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0251649	1. 苏拉明对假型 GFP+ 病毒感染的有效抑制作用。 2. 苏拉明都对 SPΔ CG614 PVs 感染的进入步骤起作用。 3. NhPV 和苏拉明均能抑制 SARS-CoV2-SP/ACE2 相互作用和 SP-PVs 感染。 4. 苏拉明对 SARS-CoV-2 病毒感染的早期有抑制作用。	1. the pseudotyped GFP+ virus infection was efficiently inhibited by the presence of NhPV and Suramin. 2. Suramin exhibit strong inhibitory effect on infections mediated by SPΔ CD614-PVs, SPΔ CG614-PVs and SARS-CoV SP-PVs. 3. both NhPV and Suramin can inhibit SARS-CoV2-SP/ACE2 interaction and SP-PVs infection. 4. while for Suramin, a lower inhibitory effect (about 30% inhibition) was also observed... while Suramin significantly reduced SARS-CoV-2 virus replication at 200 μg/ml .
4	5. 191	Suramin Inhibits SARS-CoV-2 Infection in Cell Culture by Interfering with Early Steps of the Replication Cycle	https://journal.s.asm.org/doi/10.1128/AAC.00900-20	1. 苏拉明在 VERO E6 细胞中抑制 SARS-COV-2 复制。 2. 苏拉明可降低培养的人肺上皮细胞的病毒 RNA 载量和感染性病毒产量。 3. 苏拉明在病毒复制的早期阶段起作用。 4. 苏拉明抑制 SARS-CoV-2 在原发的人类上皮性气道细胞感染模型中的复制。	1. Suramin inhibits SARS-CoV-2 replication in Vero E6 cells. 2. Suramin reduces the viral RNA load and infectious virus yield in cultured human lung epithelial cells 3. Suramin acts at the early steps of viral replication. 4. Suramin inhibits SARS-CoV-2 replication in a primary human epithelial airway cell infection model.
5	5. 084	Small-Molecule Inhibitors of the	https://pubs.acs.org/doi/	1. 通过抑制 CoV 附着所需的相互作用（例如 SARS-CoV-2-S），具有抗病毒活性；ACE2 具有抑制明显炎症（抑制	1. on one hand, have antiviral activity by inhibiting the interaction needed for CoV attachment (e.g., SARS-CoV-2-S-ACE2) and, on the other, possess immunomodulatory activity to rein in

		Coronav irus Spike: ACE2 Protein - Protein Interac tion as Blocker s of Viral Attachm ent and Entry for SARS-Co V-2	10.10 21/ac sinfe cdis. 1c000 70?re f=pdf &	CD40) 的免疫调节活性 -CD40L) 或释放 T 细胞 对病毒感染细胞的细胞 毒性 (抑制 PD-1) - PD-L1)。 2. 有机染料库和相关的 新型类药物化合物, 鉴 定出几种小分子化合 物, 这些化合物显示出 对冠状病毒刺突蛋白及 其同源 ACE2 受体之间的 PPI 有希望的广谱 抑制作用。	overt inflam-mation (inhibiting CD40- CD40L) or to unleash T cell cytotoxicity against virus-infected cells (inhibiting PD-1-PD-L1). 2. screening of our library of organic dyes and related novel druglike compounds led to the identification of several small-molecule compounds showing promising broadspectrum inhibition of the PPI between coronavirus spike proteins and their cognate ACE2 receptor.
6	3.857	Identif ying SARS-Co V-2 antivir al compoun ds by screeni ng for small molecul e inhibit ors of nsp12/7 /8 RNA-dep endent RNA polymer ase	https ://po rtlan dpres s.com /bioc hemj/ artic le/47 8/13/ 2425/ 22914 8/Ide ntify ing-S ARS-C oV-2- antiv iral- compo unds- by	1. 苏拉明可能是真正的 RdRp 抑制剂。 2. 苏拉明在基于细胞的 检测中显示出对病毒生 长的显著抑制作用。 3. 苏拉明和苏拉明类似 物在体外抑制 SARS-CoV-2 RdRp 和 SARS-CoV-2 nsp13 解旋 酶。(参考附件 1)。	1. Therefore, these compounds were excluded from further analysis. The remaining 6 compounds inhibited RdRp with IC50 values of 0.43 - 56 μ M and showed no or only minor sensitivity to detergent, indicating they might be <i>bona fide</i> RdRp inhibitors. 2. We have expressed, purified and characterised a diverse array of SARS-CoV-2 RdRp complexes. 3. Our study identified GSK-650394, C646 and BH3I-1 as well as confirmed suramin and suramin-like compounds as <i>in vitro</i> inhibitors of SARS-CoV-2 RdRp activity.
7	2.835	Suramin , pencil ovir,	https ://ww w.tan dfonl	1. 发现苏拉明、喷昔洛 韦和阿尼芬净与 nsp12 结合的结合能与瑞德西 韦相似, 瑞德西韦已被	1. These drugs were docked onto the nsp12 protein, which reigns the RNA-dependent RNA polymerase activity of SARS-CoV-2, a key therapeutic target

		and anidulafungin exhibit potential in the treatment of COVID-19 via binding to nsp12 of SARS-CoV-2	ine.com/doi/10.1080/07391102.2021.2000498	用作 COVID-19 的疗法。	for coronaviruses. Docked complexes were reevaluated using MM-GBSA analysis and the top three inhibitor protein complexes were subjected to 100 ns long molecular dynamics simulation followed by another round of MM-GBSA analysis. The RMSF plots, binding energies and the mode of physicochemical interaction of the active site of the protein with the drugs were evaluated. Suramin, Penciclovir, and Anidulafungin were found to bind to nsp12 with similar binding energies as that of Remdesivir, which has been used as a therapy for COVID-19.
8	2.014	Surface plasmon resonance approach to study drug interactions with SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase highlights treatment potential of suramin	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093421002226?via=ihub	1. 苏拉明通过与 RdRp 结合来抑制病毒复制，从而引发位点与 RdRp 催化活性位点附近的 RNA 链发生冲突，并直接阻断 RNA 模板链的结合。 2. 苏拉明是 RdRp 与 RNA 结合的有效抑制剂。	1. RdRp mixed with suramin at a molar ratio of 1:2500 lost its ability to bind to RNA immobilized on the chip (Fig. 2C). This is consistent with previous experiments showing that suramin inhibits viral replication by binding to RdRp, thus eliciting site clashes with the RNA strand near the catalytic active site of RdRp and directly blocking the binding of the RNA template strand. 2. suramin is a potent inhibitor of RdRp binding to RNA.
9	1.374	<i>In</i>	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093421002226?via=ihub	1. 苏拉明显示出对抗	1. Suramin>5-Niro Cytidine

		<i>silico</i> identif ication of promisi ng inhibit or against RNA-dep endent RNA polymer ase target of SARS-Co V-2	://mb rc. sh irazu .ac.i r/art icle_ 6229. html	RdRp 酶的最佳潜力，苏拉明被发现是与蛋白质 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的最高对接分数。 2. 与其他化合物相比，苏拉明的 MM/GBSA 结合能也被发现最大。 3. 苏拉明被广泛用作抗癌药物和逆转录酶抑制剂，显示出其对抗 SARS-CoV-2 的 RdRp 酶的潜力。	triphosphate > F023 > Dihydropyrene Compound 53 > Ribavirin > NIC 04 > JTK 109 > Benzothiadiazines Compound 36>7-Deaza-2' -C-methyladenosine > Viramidine > 2-C-Methylcytidine > NIC 02 > Favipiravir > Meconic Acid > Baloxavir marboxil > PPNS. 2. This stable behaviour of suramin showed that it was stabled in the active site of RdRp... The docking result of all the selected compound suramin was also confirmed the maximum negative dock score of -7.83 Kcal/mol... Similarly, the MM/GBSA binding energy of suramin was also found to be a maximum -80.21 Kcal/mol compared to the others. 3. Suramin is widely used as an anticancer drug and reverse transcriptase inhibitor, showed their potential against the RdRp enzyme of SARS-CoV-2.
10	3.857	Identif ying SARS-Co V-2 antivir al compound s by screeni ng for small molecul e inhibit ors of nsp13 helicase	https ://po rtlan dpres s.com /bioc hemj/ artic le/47 8/13/ 2405/ 22914 7/Ide ntify ing-S ARS-C oV-2- antiv iral- compo unds- by	1. FPA-124 和苏拉明在体外对 nsp13 的 IC 50 较低，在基于细胞的测定中具有较低的抗病毒 EC。 2. 瑞德西韦和我们的 nsp13 抑制剂联合使用时，对病毒复制没有协同抑制作用。测试不同 nsp13 抑制剂之间以及 nsp13 抑制剂与平行筛选中鉴定的 SARS-CoV-2 酶抑制剂之间的潜在协同作用将是有益的。	1. We showed that FPA-124 and suramin have lower IC50 against nsp13 <i>in vitro</i> and lower antiviral EC50 in cell-based assays than the two published compounds... Other hits from the primary screen had a significant decrease in potency when assayed in detergent-containing buffers. 2. We validated suramin, suramin-like compounds and FPA-124 as nsp13 inhibitors that could be subjected to careful structural optimization to generate clinically more useful compounds in the hope of increasing antiviral potency and reducing cytotoxicity; no synergistic inhibition on viral replication when combining remdesivir and our nsp13 inhibitors.
11	5.11	Identif	https	1. 苏拉明 在 CPE 测	1. Hydroxocobalamin, suramin sodium,

		ication of SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitors by a Quantitative High-throughput Screening	://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acscptsc.1c00108	定中既无效，也不对 Vero E6 细胞产生细胞毒性。 2. 在本文中提及，苏拉明的抗病毒活性可能通过抑制病毒进入和复制发挥作用。苏拉明可以有效抑制 Dengue virus, Zika virus, Ebola virus 包膜介导的基因向宿主细胞的转移。多项研究还表明，苏拉明通过靶向病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶干扰病毒 RNA 合成。 3. 抑制 SARS-CoV-2 3CLpro 的 IC₅₀ 为 6.5 μM，远低于报道的人血浆浓度 97 - 181 μM (126 - 235 μg/ml)。 4. 苏拉明可能阻止 SARS-CoV-2 病毒进入细胞。	and Z-DEVP-FMK were neither effective in CPE assay, nor cytotoxic to Vero E6 cells. 2. Suramin is an old drug with extensive polypharmacology 20. Broad antiviral effects of suramin were reported including HIV, Dengue virus, Zika virus, Ebola virus, Hepatitis B and C viruses, Herpes simplex virus, Chikungunya virus, and Enterovirus 3. The IC₅₀ for inhibition of SARS-CoV-2 3CLpro is 6.5 μM, which is much lower than the reported human plasma concentration of 97-181 μM (126 - 235 μg/ml). 4. The antiviral activity of suramin may be exerted through inhibiting viral entry and replication. Suramin can efficiently inhibit Chikungunya virus and Ebola envelope-mediated gene transfer to host cells 21. Multiple studies have also revealed that suramin interferes with viral RNA synthesis by targeting viral RNA-dependent RNA polymerase 22, 23. A recent study by de Silva et al. proposed suramin might prevent SARS-CoV-2 viral entry into cells 24. Different from these previously reported various mechanisms of action, we found that suramin also targeted 3CLpro enzyme of SARS-CoV-2, which is a new mechanism of action for this drug.
12	5.048	The Repurposed Drugs Suramin and Quinacrine Cooperatively Inhibit	https://www.mdpi.com/1999-4915/13/5/873	1. 苏拉明在细胞培养物中对 SARS-CoV-2 具有抗病毒作用。 2. 苏拉明和奎纳克林对 SARS-CoV-2 的 3CLpro 有抑制作用 3. 对比奎纳克林，苏拉明作为一种非竞争性抑制剂，显示出一种变构抑制。 4. 与奎纳克林相互作用	1. Suramin was reported to bind to SARS-CoV-2 ns12 (RdRp), acting as a potent inhibitor of the RdRp by blocking the binding of RNA to enzymes 2. Suramin and quinacrine have inhibitory effects against the 3CLpro of SARS-CoV-2... Suramin acted as a noncompetitive inhibitor (Figure 3), showing a type of allosteric inhibition. 3. Suramin interaction caused a

		SARS-CoV-2 3CLpro In Vitro		相比，苏拉明与 SARS-CoV-2 3CLpro 的相互作用强约四倍。 5. 苏拉明的结合诱导 SARS-CoV-2 3CLpro 的构象变化。 6. 苏拉明（一种高度带负电荷的分子和非竞争性抑制剂）停靠在蛋白酶表面的带正电荷区域。 7. 苏拉明和奎纳克林协同抑制 SARS-CoV-2 3CLpro。	conformational change in the protein structure, which was demonstrated by a red-edge excitation shift (REES) of about 30 nm (330 to 360 nm) (Supplementary Figure S6A). 4. The suramin interaction with SARS-CoV-2 3CLpro was around four times stronger compared with the Quinacrine interaction. 5. The fluorescence and SPR experiments let us suggest that the binding of suramin induces conformational changes in SARS-CoV-2 3CLpro, which can increase the affinity of protein to quinacrine. 6. suramin (a highly negatively charged molecule and noncompetitive inhibitor) was docked in a positively charged region on the surface of the protease. 7. The 1:1 (v:v) combination of quinacrine and suramin possessed an effective anti-3CLpro activity, demonstrating the potential of repurposing drugs to stop the replication process of SARS-CoV-2.
13	5. 246	Inhibition of SARS-CoV-2 3CLMpro by Natural and Synthetic Inhibitors: Potential Implication for Vaccine	https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2021.640819/full	1. 天然(2S 白蛋白和絮凝蛋白)和合成抑制剂(苏拉明)对 3CLMpro 有抑制作用。 2. 3CLMpro 和抑制剂之间的相互作用主要是通过静电引力和两侧氨基酸残基的相互作用。 3. 所有三种抑制剂在结构域 II 和 III (3CL Mpro 氨基酸残基、Lys102、Pro108、Gln110、Asp155、Glu240 和 His246, 与 Suramin 和 S139、T139、G302、Q299 与 2S 白蛋白和絮凝蛋白之间结合。这些相互作用限制了域	1. Interaction Between SARS-CoV-2 3CL Mpro, 2S Albumin and Flocculating Protein. 2. The interactions between SARS-CoV-2 3CL Mpro, 2S albumin, and flocculating protein are largely electrostatic. In both cases, the ligands binding site is between the two domains (Domains II and III) of SARS-CoV-2 3CL Mpro. The LigPlot analysis shows a total of three hydrogen bonds between SARS-CoV-2 3CL Mpro and both 2S albumin and flocculation protein, while the number of hydrophobic interactions were 130 and 152 for 2S albumin and flocculating protein, respectively. 3. The binding energies for SARS-CoV-2 3CL Mpro, 2S albumin and flocculating

		Product ion Against COVID-19		III 中的时刻, 这对于二聚化和进一步对 SARS-COV2 3CL M pro 的功能很重要。作者提出这些抑制剂将通过阻止 3CL M pro 二聚化来抑制该酶。	protein were ~9.12 and ~5 kJ/mol, respectively . The other form of bond energies come from docking as indicated in Tables 1, 2. The amino acid residues involved in these interactions, include S139, T139, G302, Q299 (SARS-CoV-2 3CL Mpro), R143, Q97 (2S albumin) and Q15, and Q38 (Flocculating protein).
14	49.962	Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts tropism and fusogenicity.	https://www.nature.com/articles/s41586-022-04474-x	1. 抗病毒药物瑞德西韦和莫努匹韦对 Omicron BA.1 有效。 2. 新型冠状病毒刺突是病毒传染性的主要决定因素, 并通过与质膜或组织蛋白酶的 ACE2, 或 TMPRSS2 相互作用介导细胞进入体内。	1. Importantly, antiviral drugs remdesivir and molnupiravir retain efficacy against Omicron BA.1. 2. SARS-CoV-2 spike is a major determinant of viral infectivity and mediates cell entry via interaction with ACE2 and either TMPRSS2 at the plasma membrane or cathepsins in endosomes.
15	—	Pfizer Shares In Vitro Efficacy of Novel COVID-19 Oral Treatment Against Omicron Variant	https://www.pfizer.com/news/press-release-detail/pfizer-shares-vitro-efficacy-novel-covid-19-oral-treatment	1. Nirmatrelvir 的对 Omicron 和原始华盛顿毒株的 Ki 值都是 1 nM 左右, 提示同样有能力抑制病毒复制。 2. Nirmatrelvir 的对于 Omicron 的 EC50 值是 16nM, 对于原始华盛顿毒株的 EC50 值是 38nM, 再次确认抗病毒的稳健性。	1. Nirmatrelvir' s Ki - a measure of its ability to bind to an enzyme - was approximately 1 nanomolar (nM) (or Ki fold change <1) for both the Omicron and the original Washington variant (USA-WA1/2020) in this assay, indicating its continued ability to prevent in vitro viral replication. 2. Nirmatrelvir' s EC50 - a measure of drug potency showing a concentration that is effective in producing 50% of the maximal response - was 16 nM for the Omicron variant, compared to 38 nM for the USA-WA1/2020 variant, reaffirming its robust in vitro antiviral activity.

			t		
--	--	--	---	--	--

注：在本文语境中，苏拉明、苏拉明钠与注射用苏拉明钠可视为等同概念

* 通常“影响因子”大于 5 分意味着该文章在具有权威性的期刊上发表

** “引用内容原文”与“引用内容摘要”逐一对应，供读者检验

二、请补充说明你公司与广东省公共卫生研究院签署协议的具体内容，包括但不限于协议主体、协议期限、协议金额、相关方具体权利义务关系、违约责任及争议解决机制约定情况等主要合同条款，并说明上述事项是否达到相关信息披露标准，是否存在利用自愿性信息披露迎合市场热点炒作股价的情形。

公司回复：

（一）公司全资子公司广东康大制药有限公司（以下简称“甲方”）与广东省公共卫生研究院（以下简称“乙方”）签署“横向科研项目研究合作协议”的主要内容如下：

1. 协议主体：广东省公共卫生研究院及广东康大制药有限公司。
2. 项目名称：苏拉明钠对不同 SARS-CoV-2 病毒变异株的抑制药效及其最低药效浓度研究。
3. 项目内容：委托乙方进行苏拉明钠对不同 SARS-CoV-2 病毒变异株的抑制药效及其最低药效浓度研究。
4. 协议期限：项目执行周期：合同签订之日起至 2022 年 06 月 30 日。
5. 协议金额：由于涉及到商业秘密问题，公司不公开，特此说明。
6. 相关方具体权利义务关系：
 - （1）甲方负责提供注射用苏拉明钠以往相关研究数据和本研究的费用。
 - （2）乙方负责提供本实验用的 3 种 SARS-CoV-2 病毒株基因组序列，负责本项目计划书中约定的敏感性检测方案进行研究，提供病毒敏感性研究报告，以及负责保留相关研究原始资料 2 年，在甲方提出书面申请的前提下提供给药监机构进行数据真实性查验。
7. 违约责任
 - （1）任何一方没有履行或没有完全履行或没有适当履行本协议项下的任何义务，或者违反本协议的任何条款（包括但不限于该方在本协议项下的任何保证或承诺），无论是由于作为或是不作为，均构成违约，如任一方违约，守约方有权就其因此而遭受的所有直接损失、损害及产生的诉讼、索赔等费用、开支要求违约方做

出赔偿。

(2) 合同签订后甲方违约解除本协议，如甲方已支付款项，甲方已支付的款项乙方不予返还；如甲方未支付任何款项，甲方应向乙方支付本合同金额的 20% 作为违约金。

8. 争议解决机制约定情况等主要合同条款

(1) 协议解除

双方确定，出现下列情形，致使本协议的履行成为不必要或不可能的，可以解除本协议：

1) 不可抗力事件：不可抗力事件，指双方在签订本协议时无法预见、对其发生无法避免或对其后果无法克服而导致任何一方部分或完全地无法履行本协议任何条款的事件，包括地震、台风、洪水、水灾、战争、瘟疫、政府政策及任何其他前述无法预见、无法避免或克服的情形。

2) 因一方违约使协议不能继续履行或没有必要继续履行。

(2) 解决协议纠纷的方式

在履行本协议的过程中发生争议，应由双方通过友好协商解决。如协商无法解决的，双方约定交由广州市仲裁委员会裁决，仲裁地点为广州。

(3) 协议变更

对本协议条款的任何变更或补充必须以书面形式进行，且须经双方签署确认后方为有效。

9. 技术成果归属和分享

(1) 因开展本委托研究项目产生的技术资料所有权、研究开发成果及其技术秘密、知识产权等归属于甲方，有关使用和转让的权利归属及由此产生的利益归甲方所有。未经甲方书面同意，乙方不得擅自单方面报道或公开发表相关试验结果。

(2) 乙方应保证其所提供的检测数据、研究报告等不侵犯任何第三方人的合法权益。如有法院生效判决证明乙方侵犯第三方知识产权等相关权利的，乙方根据生效判决承担相应法律责任。

(3) 未经甲方书面同意，乙方不得以任何方式将本项目实施情况泄露给第三方，包括但不限于发表学术论文、与任何第三方进行本项目技术合作、擅自进行专利申请等方式。

(4) 双方确定，甲方有权利用乙方按照本协议约定提供的检测数据、研究报告等进行后续改进或再开发，由此产生的具有实质性或创造性技术进步特征的新的

(二) 根据《上市公司自律监管指引第 4 号——创业板行业信息披露》第三章生物产业第 3.1.1 及 3.1.3 第(八)条“本所或者公司认为可能对公司药品研发、注册产生重大影响的其他情形”,公司研发项目注射用苏拉明钠为化学药品 2.4 类,符合《上市公司自律监管指引第 4 号——创业板行业信息披露》3.1.1 条,在后续研发过程,公司需跟进其研发、注册的相关过程,达到 3.1.3 第(八)条时,公司应进行信息披露义务。

鉴于国际上有关苏拉明钠的相关研究成果,以及本次签署的横向科研项目研究合作协议涉及苏拉明钠对不同 SARS-CoV-2 病毒变异株的抑制药效及其最低药效浓度研究,再考虑到前期资本市场对 SARS-CoV-2 病毒的相关信息较为敏感,签署协议后因做实验等原因接触此信息的人员较多,特此公司判断本次签署的横向科研项目研究合作协议达到《上市公司自律监管指引第 4 号——创业板行业信息披露》3.1.3 第(八)条的披露要求,以进行披露,在公告中公司也加强了相关的风险提示,因此公司不存在自愿性信息披露迎合市场热点炒作股价的情形。后续公司也将继续跟进该研发项目的相关进展,严格根据相关法律法规的要求,履行信息披露义务。

三、请说明你公司注射用苏拉明钠各适应症截至目前研发所处阶段,研发投入情况,未来所需研发投入及尚需进行的研发步骤,结合你公司长期资本开支及短期营运资金安排,说明你公司资金是否足以支持注射用苏拉明钠各适应症研发,并结合可比公司研发进度及研发投入、市场竞争格局,对研发过程中面临的不确定性及可能存在的研发失败情形等进行充分的提示风险。

公司回复:

目前注射用苏拉明钠项目已获得国家药品监督管理局临床试验批件(2018 年,适用症为:治疗手足口病),注射用苏拉明钠治疗手足口病的 I 期临床试验已完成,公司将继续开展注射用苏拉明钠各适应症的后续临床研究。在获得本品的安全性和有效性的临床研究结果后,方能向国家药品监督管理局申请药品注册批件。

2021 年 9 月,公司顺利获得注射用苏拉明钠适应症为治疗急性肾损伤的 II 期临床试验许可。目前根据临床专家和美国合作方意见对临床方案完成了修订。

在新冠肺炎新适应症方面,注射用苏拉明钠已完成了人体安全性、耐受性和药代动力学研究,以及体外抗新冠病毒活性试验,并开展了探索性临床试验等。目前

正在针对新型冠状病毒的变异有效性进行研究。后期公司将全面评估和制定下一阶段苏拉明钠治疗新冠病毒感染的研发策略。

关于研发费用，前期共投入研发费用合计约 3,980.87 万元；后期主要是临床研究费用，由于临床试验的结果具有一定的不确定性，可能会因为结果不理想而终止，从而导致总体研发费用波动较大。根据后续的研发策略，预计后期研发费用 10000 万元左右。根据公司发展战略，以及长期资本开支、短期营运资金安排，目前公司资金足以支持注射用苏拉明钠近阶段的研发。

注射用苏拉明钠新冠肺炎适应症尚处于临床前研发阶段，后续需开展系列临床前和临床研究，并经国家药品审评部门审批通过后方可上市；注射用苏拉明钠治疗手足口病和急性肾损伤尚处于临床研究阶段，临床研究完成后方能向国家药品监督管理局申请药品注册批件。新药研发进展及结果受到(包括但不限于)试验方案、受试者招募情况等众多因素影响，可能因临床(前)试验的安全性、有效性等问题而终止，导致研发进度或结果不及预期，如果最终未能通过注册审批，则可能导致研发失败，进而影响到公司前期投入的回收和效益的实现。因此药品研发具有周期长、风险大、投入高的特点，敬请广大投资者注意投资风险。

鉴于注射用苏拉明钠安全性和疗效尚未得到充分验证，有待进一步的研究及临床数据验证，敬请广大投资者注意投资风险。

公司加大新药的研发投入力度对短期的盈利水平将有所影响，对公司未来经营业绩的影响需视项目研发、市场推广销售的实施情况而定，存在研发进度和市场推广无法达到预期效果的风险。敬请广大投资者注意投资风险。

四、你公司 2021 年前三季度实现收入 5.86 亿元，同比下滑 7.24%，实现归属于上市公司股东的净利润-4,160.55 万元，同比下滑 673.64%。请结合你公司所处行业及生产经营情况、主营产品所处市场供需变化等，分析说明你公司基本面是否发生重大变化，近期股价波动与基本面是否匹配，并对比同行业上市公司估值，就股价短期波动进行充分风险提示。

公司回复：

(一)公司 2021 年前三季度归属于母公司股东的净利润为亏损 4,160.55 万元，同比下滑 2,049.65%，主要原因是营业收入的减少以及费用投入的增加，具体如下：

1. 营业收入的减少主要由于公司在 2021 年 7 月完成医疗服务业务的出售，自 2021 年 8 月起，医疗板块不再纳入合并范围，2021 年前三季度营业收入中只包含

1—7 月的医疗服务业务收入。加之 2021 年原材料等生产物资价格的上涨，生产成本也随之提高，造成产品毛利率有所下降；

2. 费用的增加主要是销售费用的增加，主要原因是在 2021 年度，为推进“精品战略”落地，公司加大了市场推广等营销费用的投入，因而本年度销售费用较去年同期增长 37.66%。

(二) 公司基本面未发生重大变化。

目前，公司主营业务可分为医药、婴童康护用品及医用口罩等医疗器械。根据同行业上市公司已披露的相关数据，并结合公司近年来业务开展的具体情况，公司 2021 年前三季度营业收入为 58,614.25 万元，比去年同期下降 7.24%，营业收入的减少主要由于公司在 2021 年 7 月完成医疗服务业务的出售，公司生产经营、主营产品所处市场供需未发生重大变化。因公司于 2021 年 7 月完成医疗业务的出售，从 2021 年 8 月起，医疗板块财务数据不再纳入合并报表范围，2021 年前三季度营业收入中只包含 1—7 月的医疗服务业务收入。

因此，除 2021 年 7 月完成对医疗服务业务的出售【内容详见 2021 年 6 月 18 日披露的《关于公司出售广东康芝医院管理有限公司 100%股份的公告》（公告号 2021-036 号）】外，截至本回复出具之日，公司基本面未发生重大变化。就公司经营情况而言，公司主营业务及主要产品的下游市场需求近期未发生重大变化。敬请广大投资者理性分析、谨慎决策，注意投资风险。

公司和同行业上市公司动态市盈率和区间涨跌幅如下表：

证券简称	证券代码	动态市盈率 (截止目前)	股价变动情况（2021 年 12 月 24 至 2022 年 2 月 23 日）
605199	葫芦娃	77.19	-14.30%
300199	翰宇药业	-120.56	134.16%
300630	普利制药	38.83	-10.72%
000566	海南海药	-9.00	-9.45%
300086	康芝药业	-87.45	104.55%

注：数据来自东方财富网。

公司股价涨幅与同行业公司相比，近期公司股价累计涨幅大、换手率高、成交金额大，累计涨幅明显背离同行业指数。公司郑重提醒广大投资者注意公司股票二

二级市场交易风险、二级市场炒作风险。请广大投资者理性投资，并注意投资风险。审慎决策，谨慎投资。

同时，公司提示公司有存在行业平均利润率下降的风险，新产品、儿童药专用技术开发及其产业化风险，研发失败的风险，环境保护风险，公司规模扩大带来的管理风险，汇率波动风险，商誉减值风险，人力资源风险，及新型肺炎疫情带来的风险等经营风险（具体内容详见公司在巨潮资讯网(<http://www.cninfo.com.cn/>)上披露的《2021 年半年度报告》中第三节“管理层讨论与分析”之“十、公司面临的风险和应对措施”部分予以描述）。

敬请广大投资者理性投资，关注上述风险！

五、请核查说明你公司控股股东、实际控制人、持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员及其直系亲属近 3 个月买卖你公司股票的情况、未来 3 个月是否存在减持计划。

公司回复：

（一）近 3 个月买卖公司股票的情况

经询证控股股东、实际控制人、持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员获知：

公司持股 5%以上股份的股东广州高新区投资集团有限公司分别于 2021 年 12 月 30 日、2022 年 2 月 22 日及 2022 年 2 月 23 日减持公司股票 900 万股、400 万股及 47 万股，2022 年 2 月 23 日广州高新区投资集团有限公司误操作买入公司股票 2 万股。

除以上买卖外，公司未收到其他持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员及其直系亲属近 3 个月买卖公司股票的通知。

（二）未来三个月内减持计划

经询证控股股东、实际控制人、持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员获得：

1. 康芝药业 5%以上股份的股东广州高新区投资集团有限公司有减持计划

持有康芝药业 5%以上股份的股东广州高新区投资集团有限公司计划在自《关于公司股东减持计划预披露的公告》（公告编号：2021-068 号，披露日期为 2021 年 12 月 31 日）披露之日起十五个交易日后的六个月内（期间）以集中竞价方式减持康芝药业股份合计不超过 900 万股（占康芝药业总股本比例 2%），在任意连续

九十个自然日内，减持股份总数不超过公司股份总数的 1%。广州高新区投资集团有限公司已分别于 2022 年 2 月 22 日及 2022 年 2 月 23 日减持公司股票 400 万股及 47 万股。

2. 公司实际控制人洪江游先生间接持有的股票有减持计划

2017 年 11 月 23 日，公司实际控制人洪江游先生通过委托云南国际信托有限公司成立“云南国际信托有限公司一聚鑫 2026 号集合资金信托计划”，以集中竞价方式增持康芝药业股份 3,932,500 股，占公司总股本的 0.87%。因该信托计划存续期限将届满等原因，洪江游先生计划在未来三个月内通过大宗交易方式减持其通过“云南国际信托有限公司一聚鑫 2026 号集合资金信托计划”间接持有的康芝药业股份 3,932,500 股（占本公司总股本比例 0.87%）。

3. 公司控股股东海南宏氏投资有限公司持有的股票有减持计划

公司控股股东海南宏氏投资有限公司计划在未来三个月内（期间）以集中竞价或大宗交易方式减持康芝药业股份合计不超过 450 万股（占康芝药业总股本比例 1%）。后期公司将根据海南宏氏投资有限公司的减持计划及法规要求履行相应的信息披露义务。

除以上减持计划外，公司未收到其他持股 5%以上股东、董事、监事、高级管理人员及其直系亲属未来 3 个月卖出公司股票的计划通知。

持股 5%以上股东减持公司股票已严格遵守《深圳证券交易所股票上市规则》、《深圳证券交易所上市公司规范运作指引》、《深圳证券交易所上市公司股东及董事、监事、高级管理人员减持股份实施细则》等关于股份限制转让的规定，并履行相应信息披露要求，公司不存在内幕交易、操纵市场等情形。

公司将持续关注相关人员及股东减持计划的实施情况，督促相关投资者严格遵守有关法律法规及相关业务规则要求，及时履行信息披露义务。

公司存在后续因股东实施减持计划导致股价波动的可能，请广大投资者注意投资风险。

六、请列示你公司近期接受媒体采访、机构和投资者调研、回复投资者咨询、自媒体宣传等情况，说明是否存在违反信息披露公平性原则的情形。

公司回复：

经核实，公司严格按照国家法律法规和《深圳证券交易所创业板股票上市规则》等相关规则的规定，认真履行信息披露义务。

自 2021 年 11 月以来，公司未接受媒体邀约采访，未举办或参加机构和投资者调研活动。公司在回复投资者咨询及公司公众号、官网等宣传渠道的相关报道均按照企业实际情况、监管要求进行沟通交流，特别是对于近期投资者在深圳证券交易所互动易平台上对公司在研产品注射用苏拉明钠较为关注时，公司也通过在《关于股价异动的公告》、互动易及电话等回复中，强调此产品的研发状态、适应症及风险等。企业公众号、官网等均不涉及应披露而未披露的信息及相关报道，公司不存在违反信息披露公平性原则的情形。

公司提醒广大投资者：《证券时报》、《中国证券报》、《上海证券报》和巨潮资讯网（www.cninfo.com.cn）为本公司指定的信息披露媒体，公司所有信息均以公司在上述媒体刊登的公告为准。

在此郑重再次提醒广大投资者注意公司股票二级市场交易风险，避免进行炒题材、炒概念，审慎决策，谨慎投资。

七、请你公司结合前述问题的回复，自查说明是否存在信息披露违规的情形，是否存在主动迎合市场热点、炒作公司股价、配合股东减持的情形。

公司回复：

如前述问题的回复所述，公司在互动平台回复投资者问题是真实准确的，也不存在违反信息披露公平性原则的情形。公司在互动易平台回复时严格遵守上市公司信息披露相关规定，未透露或泄露上市公司信息披露规定中应披露且尚未披露的信息。同时，公司已在互动平台表示公司未存在应披露而未披露的事项，如有相关事项公司会及时进行披露，并做了相关的风险提示。

公司密切关注公司股票价格在二级市场的波动情况，针对公司股票交易发生异常波动，及时进行了核查说明并提示风险，并分别于 2021 年 12 月 28 日及 2021 年 12 月 30 日披露了《关于股价异动的公告》（2021-065 及 2021-066 号公告）。

近 3 个月，公司控股股东、实际控制人、董监高及其直系亲属未进行公司股份增减持。2021 年 12 月 30 日，持有公司 5%以上股份的股东广州高新区投资集团有限公司通过大宗交易方式减持康芝药业 900 万股，占公司总股本 2%，公司已于 2021 年 12 月 30 日披露了《关于公司股东减持股份的公告》（公告编号：2021-067 号），广州高新区投资集团有限公司的减持计划也已于 2021 年 12 月 31 日在巨潮资讯网进行了预披露。

综上，公司不存在信息披露违规的情形，也不存在主动迎合市场热点、炒作公司股价、配合股东减持的情形。后续公司将进一步加强信息披露的内控制度管理以及更加慎重回复互动易问题，更加严格地履行信息披露义务，做好投资者保护工作。

特此公告。

康芝药业股份有限公司

董 事 会

2022 年 2 月 23 日