

湖南华纳大药厂股份有限公司



关于湖南华纳大药厂股份有限公司 向不特定对象发行可转换公司债券的 审核中心意见落实函的回复报告

保荐机构（主承销商）



安信证券股份有限公司
Essence Securities Co., Ltd.

深圳市福田区福田街道福华一路 119 号安信金融大厦

二〇二三年二月

上海证券交易所：

贵所《关于湖南华纳大药厂股份有限公司申请向不特定对象发行可转换公司债券的审核中心意见落实函》（上证科审（再融资）〔2023〕22 号）（以下简称“落实函”）已收悉。湖南华纳大药厂股份有限公司（以下简称“华纳药厂”、“公司”、“发行人”）会同保荐机构安信证券股份有限公司（以下简称“保荐机构”或“安信证券”）和天健会计师事务所（特殊普通合伙）（以下简称“申报会计师”），对贵所落实函中提出的问题进行了落实，补充了有关资料，并对募集说明书等申请文件进行了相应的修改、补充（修改、补充部分用楷体加粗的字体标明）。现就贵所落实函中提出的问题回复如下，请予审核。

如无特别说明，本回复中使用的简称或名词释义与《湖南华纳大药厂股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券募集说明书》（以下简称“《募集说明书》”）中的释义一致。

本回复中的字体代表以下含义：

落实函所列问题	黑体（加粗）
对问题的回答	宋体（不加粗）
对募集说明书的修改、补充	楷体（加粗）

本回复中若出现总计数尾数与所列数值总和尾数不符的情况，均为四舍五入所致。

目录

问题 1:	4
附: 保荐机构关于发行人回复的总体意见	19

问题 1：

请发行人说明：（1）本次募投产品之一双氯芬酸钠缓释片未能在首家厂商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作，该产品被纳入本次募投的合理性及可行性，对本次募投和公司生产经营的影响，是否投向科技创新领域。（2）结合主管部门关于一致性评价的监管要求、同类竞品申请和通过一致性评价的情况，进一步说明公司已通过和正在推进一致性评价的药品情况及其对公司经营的影响，本次募投项目其他涉及产品是否存在不能及时通过一致性评价的风险。

请保荐机构与申报会计师核查并发表明确意见。

回复：

一、 发行人说明

（一）本次募投产品之一双氯芬酸钠缓释片未能在首家厂商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作，该产品被纳入本次募投的合理性及可行性，对本次募投和公司生产经营的影响，是否投向科技创新领域

1、双氯芬酸钠缓释片被纳入本次募投的合理性及可行性

（1）双氯芬酸钠缓释片被纳入本次募投的合理性

截至本回复出具日，公司双氯芬酸钠缓释片一致性评价的具体情况如下：

产品名称	公司产品一致性评价进展	同类竞品通过（或视同通过）一致性评价家数	同类竞品首家通过一致性评价时间	一致性评价限定时间	已申报尚未获批的家数
双氯芬酸钠缓释片	已于 2022 年 12 月向 CDE 提交一致性评价补充申请，目前处于待受理状态	2 家	2020 年 1 月	2023 年 1 月	0 家

注 1：数据来源于 CDE 官网《中国上市药品目录集》和米内网；

注 2：已申报尚未获批的家数（含发行人自身）仅包含一致性评价补充申请，不包含新注册分类仿制药申请；

注 3：鉴于公司双氯芬酸钠缓释片一致性评价补充申请尚未获得受理，故未包含在已申报尚未获批的家数里。

根据《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》（2018 年第 102

号)的规定:“化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药,自首家品种通过一致性评价后,其他药品生产企业的相同品种原则上应在3年内完成一致性评价。逾期未完成的,企业经评估认为属于临床必需、市场短缺品种的,可向所在地省级药品监管部门提出延期评价申请,经省级药品监管部门会同卫生行政部门组织研究认定后,可予适当延期。逾期再未完成的,不予再注册”。

公司原则上最晚应于2023年1月前完成双氯芬酸钠缓释片的一致性评价工作,尽管该药品的一致性评价已处于逾期状态,但公司从该产品的适应症、市场规模、技术先进性等方面综合考虑后,仍将其列入本次募投项目,其主要原因如下:

1) 双氯芬酸钠缓释片符合本次募投项目的选品策略

本次募投项目的选品策略包括选择消化、抗感染等公司现有重点治疗领域的产品及公司已着手布局的心脑血管系统及感觉系统领域用药,上述治疗领域广阔的市场前景可为公司产品开拓提供足够的发展空间;选择公司有机会成为该产品前几家获取生产批件或通过一致性评价的;选择公司已取得相应原料药登记号,可利用原料制剂一体化优势的产品。

本次募投产品双氯芬酸钠缓释片属于肌肉、骨骼系统药物中的抗炎和抗风湿用药,具有解热镇痛的作用,主要用于缓解类风湿关节炎、骨关节炎的关节肿痛、各种软组织风湿性疼痛。双氯芬酸钠缓释片所属的抗炎和抗风湿亦为公司重点治疗领域,该领域拥有庞大的用药人群和市场规模。双氯芬酸钠缓释片为公司重点制剂产品。报告期各期,公司双氯芬酸钠缓释片实现销售收入分别为4,660.60万元、7,588.93万元、6,698.26万元和6,575.25万元,保持在较高水平。根据米内网数据,2021年公司双氯芬酸钠缓释片在国内城市公立医院、城市社区、县级公立医院及乡镇卫生院终端和中国城市实体药店的市场占有率分别为20.40%和24.70%,排名分别为第二和第三。根据弗若斯特沙利文数据,2020年我国类风湿关节炎患者发病人数约600万人,预计2025年发病人数将达到620万人。根据米内网统计,2021年我国公立医疗机构市场(含中国城市公立医院、县级公立医院、社区卫生中心及乡镇卫生院)中类风湿关节炎药物的销售额约为410亿元。

截至本回复出具日，双氯芬酸钠缓释片仅有 2 家企业通过一致性评价，尚无已申报尚未获批的企业，该药品通过一致性评价的企业数量较少。公司已于 2022 年 12 月向 CDE 提交双氯芬酸钠缓释片一致性评价补充申请，目前处于待受理状态，公司将其列入募投产品旨在发挥公司的技术优势，抢占市场先机。

此外，公司已进行双氯芬酸钠缓释片原料药双氯芬酸钠的备案登记（登记号 Y20220000113）。公司将双氯芬酸钠缓释片列入募投产品，一方面将为公司践行原料制剂一体化的高端化药产业链发展战略发挥积极作用，另一方面公司将通过充分发挥原料药制剂一体化优势，保持或扩大公司在该产品的市场份额领先地位。

2）双氯芬酸钠缓释片具有技术先进性，符合国家产业政策

双氯芬酸钠缓释片属于缓释制剂，符合《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》和《“十四五”医药工业发展规划》中鼓励发展缓控释技术的范畴。公司为达到与原研产品质量和疗效一致性，通过控制原料药粒径、骨架型缓释技术、独特的致孔剂组合技术、筛选优化处方、工艺参数，确保产品有关物质和溶出曲线与原研一致等工艺和技术，实现了产业化应用及产品质量的稳定，具体情况参见本问“3、双氯芬酸钠缓释片属于科技创新领域”。

综上，公司选择双氯芬酸钠缓释片作为募投产品符合本次募投项目的选品策略和国家产业政策，具有合理性。

（2）双氯芬酸钠缓释片纳入本次募投的可行性

虽然一致性评价的相关法规要求“自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在 3 年内完成一致性评价。逾期未完成的，企业经评估认为属于临床必需、市场短缺品种的，经省级药品监管部门会同卫生行政部门组织研究认定后，可予适当延期”，但鉴于一致性评价的资源、难度等多方面原因，一致性评价的实际开展期限较长。从目前一致性评价实际审评情况来看，市场上存在化学药品自首家过评三年后仍可正常延期申报一致性评价补充申请的情况，具体如下：

产品名称	同类竞品首家通过一致性评价时间	一致性评价限定时间	限定时间后申报企业数量	是否属于国家短缺药品或国家临床必需短缺药品重点监测清单
阿莫西林胶囊	2018 年 4 月	2021 年 4 月	12 家，其中湖南安邦	否

产品名称	同类竞品首家通过一致性评价时间	一致性评价限定时间	限定时间后申报企业数量	是否属于国家短缺药品或国家临床必需易短缺药品重点监测清单
			制药股份有限公司、海口奇力制药股份有限公司已于 2022 年通过一致性评价	
厄贝沙坦片	2017 年 12 月	2020 年 12 月	1 家, 浙江诺得药业有限公司于 2021 年 3 月申报, 2021 年 10 月通过一致性评价	否

如上表所示, 上述药品均不属于国家短缺药品或国家临床必需易短缺药品重点监测清单, 但自首家通过一致性评价三年后仍可正常延期申报一致性评价补充申请, 且已有部分企业顺利通过一致性评价。

公司双氯芬酸钠缓释片虽然无法在首家厂商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作, 但从目前一致性评价实际审评情况来看, 公司双氯芬酸钠缓释片仍可继续申报, 公司已于 2022 年 12 月提交一致性评价补充申请, 截至本回复出具日, 该申请尚待 CDE 受理。此外, 对于延期后仍未按时通过的, 可能导致药品批件无法再注册, 但并不会立即注销药品批件, 按现行规定, 药品批件有效期为 5 年, 公司双氯芬酸钠缓释片的注册批件有效期至 2025 年 12 月, 公司预计 2024 年内通过一致性评价, 因此, 公司失去该药品批件再注册资格的风险较小。

综上, 本次募投项目将双氯芬酸钠缓释片纳入募投产品具有可行性。

2、对本次募投和公司生产经营的影响

(1) 双氯芬酸钠缓释片未在规定时间内完成一致性评价对本次募投的影响

虽然双氯芬酸钠缓释片已有同类竞品通过一致性评价而公司无法在规定时间内完成一致性评价工作, 但由此导致公司失去该药品批件再注册资格的风险较小, 且该产品在本次募投项目完全达产后预计销售收入 12,389.00 万元, 占募投项目达产后可实现收入的比重为 4.33%, 收入占比较低。因此, 双氯芬酸钠缓释片未在规定时间内完成一致性评价不会对募投项目的效益产生重大影响。

除纳入效益预测的 19 个产品外, 本次募投项目还包含部分预计于 2026 年至 2030 年间取得药品注册批件的在研产品 (因不确定性较大, 基于谨慎性原则,

未纳入本次募投项目的效益预测)。即使双氯芬酸钠缓释片因未完成一致性评价工作而导致失去再注册资格,由于相同或相似生产流程与工艺的制剂产品可共用生产线生产,公司将通过生产其他产品确保募投项目收益。

(2) 双氯芬酸钠缓释片未在规定时间内完成一致性评价对公司生产经营的影响

双氯芬酸钠缓释片未能在规定时间内完成一致性评价对公司生产经营的影响较小,主要原因系:1)虽然公司双氯芬酸钠缓释片无法在首家厂商通过一致性评价后3年内完成一致性评价工作,但监管部门不会立即注销该药品批件,该产品药品注册批件有效期至2025年12月,批件有效期内公司尚可正常销售该药品,且公司已于2022年12月提交一致性评价补充申请,截至本回复出具日,该申请尚待CDE受理,公司预计能够在申请再注册批件前完成一致性评价,不会对该产品生产销售产生重大不利影响。2)截至本回复出具日,国内仅有两家生产企业的双氯芬酸钠缓释片已通过一致性评价,目前尚无其它企业的双氯芬酸钠缓释片一致性评价补充申请处于审评审批状态。入围国家带量采购的品种原则上以通过(含视同通过)质量和疗效一致性评价为前提,第四批国家集采开始要求3家以上企业参与。按照一致性评价审评周期推算,未来1年左右内无法针对该产品开展国家集中带量采购,且公司预计于2024年通过双氯芬酸钠缓释片的一致性评价,因此公司双氯芬酸钠缓释片因未在规定时间内完成一致性评价而不能参与国家集中采购导致其销售情况受影响的可能性较小。

综上所述,双氯芬酸钠缓释片未能在规定时间内完成一致性评价对公司生产经营的影响较小。

3、双氯芬酸钠缓释片属于科技创新领域

2017年2月,国家发改委发布《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》,化学药品与原料药制造中“制剂生产的缓释、控释、长效制剂等新剂型工艺技术”入选该目录。

2022年1月,工业和信息化部、国家发展和改革委员会等九部门联合发布了《“十四五”医药工业发展规划》,其中关于医药产业化技术攻关工程方面明确指出重点开发具有高选择性、长效缓控释等特点的复杂制剂技术,包括微球等注射剂,缓控释、多颗粒系统等口服制剂。

本次募投产品双氯芬酸钠缓释片属于第三代强效非甾体类抗炎药，与其他非甾体类药物相比，具有较强的抗炎作用和较高的安全性。经动物实验证明，其抗炎作用强度为吲哚美辛的 4 倍，氟灭酸的 2 倍；镇痛作用为氟灭酸的 3 倍，甲灭酸的 2 倍，与吲哚美辛相似；退热作用为吲哚美辛的 4 倍，萘普生的 110 倍¹。

双氯芬酸钠常规的口服剂型不能有效控制释放，导致血药浓度波动大，峰谷现象明显，需频繁给药，对胃粘膜损伤较大，副作用明显。将其制备成缓释制剂后，可控制药物的释放，延长药物作用时间，减少胃肠道刺激，且服用方便，减少患者服用次数，提高临床用药的依从性。

双氯芬酸钠缓释片为缓释制剂，BCS 分类为 II 类（低溶解、高渗透），为达到与原研产品质量和疗效一致性，公司自主研发以下制剂技术进行控制：

（1）控制原料药粒径。原料的粒径分布对原料的体外溶出及体内生物等效均有显著影响，公司通过技术攻关掌握了原料的最佳粒径分布等关键信息，再通过固化原料的来源、采用超微粉碎等技术进行粒度控制，确定了该产品良好的物质基础。

（2）采用骨架型缓释技术。缓释制剂主要有骨架型和贮库型两种，药物以分子或微晶、微粒的形式均匀分散在各种载体材料中，形成骨架型缓释制剂。熔融制粒技术属于骨架型缓释技术中的一种，因其从混合到制粒一步完成，不使用粘合剂，不使用有机溶媒，且无需干燥工序，比常规的湿法制粒更方便、经济。

公司双氯芬酸钠缓释片采用自主研发技术，通过运用混合骨架材料熔融技术，即将十六醇和十八醇按精准比例混合后再熔融制粒形成骨架，该技术的应用解决了采用单一蜡质材料十六醇作为缓释骨架而在临床应用中易坍塌的弊端，具有显著优势。

（3）独特的致孔剂组合技术。骨架型缓释制剂释药需通过形成亲水性通道，常规采用蔗糖、乳糖等单一水溶性较强的辅料，公司通过在采用蔗糖为主要致孔剂的基础上，加入一定量的粘合剂聚维酮 K30，利用其遇水先形成凝胶然后再缓慢溶解的特性，有效的延缓了药物通过由致孔剂打开通道的速度，解决了药物突释的现象，也降低了蔗糖因长期放置吸潮而改变亲水通道的风险。

（4）筛选优化处方、工艺参数，确保产品有关物质和溶出曲线与原研一致。

¹ 数据来源：李学良,霍琛.双氯芬酸钠肠溶片和外用乳胶剂治疗急性闭合性软组织损伤的疗效比较[J].天津药学,2006(03):29-30

双氯芬酸钠 BCS 分类为 II 类（低溶解、高渗透），产品体外溶出曲线受物料本身的物理性质影响很大，故原辅料的粉体学研究及控制极其重要，对工艺设备和过程控制的精细化程度极高，所以公司对该产品生产工艺进行了精细研究，对制粒混合的参数（熔融制粒温度、转速、时间）、物料粉体学指标（粒度、堆密度）、压片参数（转速、硬度）、包衣参数（片床温度、喷液速度）进行了精益控制，产品稳定性和均一性均显著提升，同时确保了体外溶出与原研产品一致性。

综上，本次募投产品中双氯芬酸钠缓释片属于缓释制剂，符合《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》和《“十四五”医药工业发展规划》中鼓励发展缓控释技术的范畴，属于科技创新领域。

（二）结合主管部门关于一致性评价的监管要求、同类竞品申请和通过一致性评价的情况，进一步说明公司已通过和正在推进一致性评价的药品情况及其对公司经营的影响，本次募投项目其他涉及产品是否存在不能及时通过一致性评价的风险

1、主管部门关于一致性评价的监管要求

根据国务院或国家药品监督管理局出具《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》《国家药品监督管理局关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》《国家药监局关于开展化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的公告》等关于仿制药一致性评价工作的相关政策，化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药（含化学药品注射剂）需自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在 3 年内完成一致性评价。逾期未完成的，企业经评估认为属于临床必需、市场短缺品种的，可向所在地省级药品监管部门提出延期评价申请，经省级药品监管部门会同卫生行政部门组织研究认定后，可予适当延期。逾期再未完成的，不予再注册。

2、公司化药产品一致性评价开展情况

按照现行的注册分类，截至本回复出具日，公司共拥有 37 个已上市的化药制剂品种（40 个化学仿制药的注册批件），根据相关政策要求并结合自身实际情况以及市场情况，其中 2 个品种无需开展一致性评价，7 个品种已通过一致性评

价，14 个品种根据市场情况被列为重点项目优先推进，其余 14 个品种因参比制剂暂未公布、相关政策尚不明确及市场情况等原因被列入第二阶段开展一致性评价或暂时无法开展一致性评价工作，后续公司将根据竞争对手、市场情况及相关政策调整推进其余品种一致性评价工作。公司化药产品一致性评价开展具体情况如下：

（1）公司已完成的一致性评价情况

截至本回复出具日，公司已有蒙脱石散、聚乙二醇 4000 散、磷霉素氨丁三醇散、枸橼酸铋钾胶囊、泮托拉唑钠肠溶片、吗替麦考酚酯胶囊、琥珀酸亚铁片 7 个产品通过一致性评价。

（2）公司正在推进一致性评价的药品情况

公司已根据相关政策要求并结合自身实际情况就一致性评价工作作出合理安排，分两个阶段有序开展。

截至本回复出具日，公司共有 14 个品种正在进行第一阶段一致性评价工作，具体情况如下：

序号	产品名称	公司产品一致性评价进展	同类竞品通过（或视同通过）一致性评价家数	同类竞品首家通过一致性评价时间	一致性评价限定时间	已申报尚未获批的家数
1	硫辛酸注射液	已于 2022 年 8 月向 CDE 申报，目前处于审评审批中	9 家	2020 年 8 月	2023 年 8 月	1 家
2	法罗培南钠颗粒	临床研究	0 家	-	-	0 家
3	双氯芬酸钠缓释片	已于 2022 年 12 月向 CDE 申报，目前处于待受理状态	2 家	2020 年 1 月	2023 年 1 月	0 家
4	硝苯地平缓释片	已于 2022 年 10 月向 CDE 提交一致性评价补充申请，目前处于审评审批中	0 家	-	-	1 家
5	胶体果胶铋胶囊	已完成临床试验，预计	0 家	-	-	0 家

		2023 年进行申报				
6	胶体果胶铋干混悬剂	已于 2023 年 2 月向 CDE 申报，目前处于待受理状态	0 家	-	-	0 家
7	二甲双胍格列吡嗪片	临床研究	0 家	-	-	2 家
8	奥硝唑注射液	已于 2022 年 10 月向 CDE 申报，目前处于审评审批中	15 家	2021 年 7 月	2024 年 7 月	1 家
9	米力农注射液	已完成非临床安全性评价，预计 2023 年进行申报	10 家	2020 年 12 月	2023 年 12 月	0 家
10	兰索拉唑肠溶片	药学研究	0 家	-	-	0 家
11	多库酯钠片	药学研究	0 家	-	-	0 家
12	泮托拉唑钠肠溶胶囊	目前处于药学研究阶段，预计 2024 年进行申报	1 家	2022 年 11 月	2025 年 11 月	1 家
13	枸橼酸铋钾颗粒	药学研究	0 家	-	-	2 家
14	复合磷酸氢钾注射液	药学研究	0 家	-	-	0 家

注 1：数据来源于 CDE 官网《中国上市药品目录集》和米内网；

注 2：已申报尚未获批的家数（含发行人自身）仅包含一致性评价补充申请，不包含新注册分类仿制药申请。

由上表可见，公司目前正在推进一致性评价的 14 个品种中，9 个品种尚无同类竞争通过一致性评价，5 个产品已有同类竞品通过一致性评价而公司产品未通过一致性评价，分别为硫辛酸注射液、双氯芬酸钠缓释片、米力农注射液、奥硝唑注射液和泮托拉唑钠肠溶胶囊。除双氯芬酸钠缓释片以外，其余产品公司预计能够在限定时间内完成一致性评价工作。公司双氯芬酸钠缓释片无法在首家厂商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作，但该产品药品注册批件有效期

至 2025 年 12 月，且公司已于 2022 年 12 月提交一致性评价补充申请，截至本回复出具日，该申请尚待 CDE 受理，公司预计能够在申请再注册批件前完成一致性评价。此外，虽然一致性评价的相关法规要求“自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在 3 年内完成一致性评价。逾期未完成的，企业经评估认为属于临床必需、市场短缺品种的，经省级药品监管部门会同卫生行政部门组织研究认定后，可予适当延期”，但鉴于一致性评价的资源、难度等多方面原因，一致性评价的实际开展期限较长。从目前一致性评价实际审评情况来看，市场上存在化学药品自首家过评三年后仍可正常延期申报一致性评价补充申请的情况。因此，上述情况不会对公司经营业绩产生重大不利影响。

除前述公司已通过和正在推进一致性评价的药品外，公司另有 8 个品种计划在第二阶段开展一致性评价工作以及 6 个品种暂未开展一致性评价，其中第二阶段开展一致性评价工作的 8 个品种主要系尚无参比制剂的产品，公司待参比制剂明确后启动一致性评价工作；暂未开展一致性评价工作的品种为公司未来可能视情况战略性放弃对其开展一致性评价工作的产品，该类产品一致性评价政策尚未明确或销售收入占比较小、市场容量小和竞争激烈。

3、一致性评价政策对公司经营的影响

报告期内，按一致性评价完成情况分类，公司各类在销化学药品制剂产品收入及占公司主营业务收入的比例情况如下：

单位：万元、%

产品名称	2022 年 1-9 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
	金额	占比	金额	占比	金额	占比	金额	占比
已通过	22,660.39	24.69	26,365.65	23.24	21,777.48	23.50	14,621.50	17.80
正在推进	23,566.49	25.68	30,023.07	26.46	27,851.44	30.05	24,709.94	30.08
其中：已有同类竞品通过一致性评价而公司产品尚未完成	7,501.27	8.17	7,907.72	6.97	9,615.72	10.37	5,798.13	7.06
第二阶段	19,112.21	20.83	20,794.28	18.33	12,581.47	13.57	7,360.92	8.96

产品名称	2022 年 1-9 月		2021 年度		2020 年度		2019 年度	
开展								
暂未开展	2,352.40	2.56	2,829.29	2.49	2,698.33	2.91	2,850.81	3.47
无需进行	-	-	84.29	0.07	115.18	0.12	63.15	0.08
合计	67,691.49	73.77	80,096.58	70.59	65,023.90	70.15	49,606.33	60.38

公司已根据有关规定同时结合产品销售、市场竞争等综合情况对需要进行一致性评价的品种积极开展一致性评价工作。截至报告期末，公司已通过一致性评价的品种销售收入占各期主营业务收入的比例分别为 17.80%、23.50%、23.24% 和 24.69%；正在推进一致性评价工作的品种销售收入占各期主营业务收入的比例分别为 30.08%、30.05%、26.46%和 25.68%，其中已有同类竞品通过一致性评价而公司产品尚未完成的品种合计销售收入占各期主营业务收入的比例分别为 7.06%、10.37%、6.97%和 8.17%，占比相对较低，对公司经营业绩影响较小。其中，收入较大的双氯芬酸钠缓释片，公司已于 2022 年 12 月提交一致性评价补充申请，公司预计能够在申请再注册批件前完成一致性评价。

综上所述，一致性评价政策对于公司整体经营情况以及未来收入持续增长不存在重大不利影响。

4、本次募投项目其他涉及产品是否存在不能及时通过一致性评价的风险

截至本回复出具日，本次募投项目扩产产品中公司已完成泮托拉唑钠肠溶片、吗替麦考酚酯胶囊、枸橼酸铋钾胶囊和琥珀酸亚铁片的一致性评价工作。公司募投产品中尚未完成一致性评价而已有同类竞品完成的产品仅为双氯芬酸钠缓释片，该产品未能在首家厂商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作，由于双氯芬酸钠缓释片的注册批件有效期至 2025 年 12 月，公司预计 2024 年内通过一致性评价，公司失去该药品批件再注册资格的风险较小，不会对募投项目的效益产生重大影响。

除此之外，公司本次募投项目扩产产品中尚未完成一致性评价且尚无同类竞品完成的具体情况如下：

产品名称	公司产品一致性评价进展	已申报尚未获批的家数
多库酯钠片	目前处于药学研究阶段，预计 2024 年进行申报	0 家

产品名称	公司产品一致性评价进展	已申报尚未获批的家数
二甲双胍格列吡嗪片	目前处于临床研究阶段，预计 2023 年进行申报	2 家
胶体酒石酸铋胶囊	已完成立项，待国家政策明确后开展	0 家
胶体果胶铋胶囊	已完成临床试验，预计 2023 年进行申报	0 家
硝苯地平缓释片	已于 2022 年 10 月向 CDE 提交一致性评价补充申请，目前处于审评审批中	1 家

注 1：数据来源于 CDE 官网《中国上市药品目录集》和米内网；

注 2：已申报尚未获批的家数（含发行人自身）仅包含一致性评价补充申请，不包含新注册分类仿制药申请。

截至本回复出具日，上述产品在市场中有相同品种通过一致性评价。虽部分产品已有企业申报了一致性评价补充申请，一致性评价的审评时限一般为 120 个工作日，但针对不同药品的实际情况，评审通过时间存在一定的不确定性。因此，公司上述产品一致性评价暂不受具体限定时间限制，完成时间较为充裕。

截至本回复出具日，本次募投项目在研产品一致性评价具体情况如下：

产品名称	公司产品一致性评价进展	同类竞品通过（或视同通过）一致性评价家数	同类竞品首家通过一致性评价时间	已申报尚未获批的家数
富马酸伏诺拉生片	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	1 家	2022 年 7 月	0 家
盐酸贝尼地平片	已于 2023 年 1 月向 CDE 申报，目前处于审评审批中	1 家	2022 年 8 月	1 家
盐酸阿罗洛尔片	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	1 家	2021 年 12 月	0 家
地夸磷索钠滴眼液	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	4 家	2022 年 5 月	0 家
溴夫定片	已于 2021 年 12 月向 CDE 申报，目前处于审评审批中	0 家	-	0 家
法罗培南钠片	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	0 家	-	0 家
头抱托仑匹酯颗粒	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	0 家	-	0 家
盐酸头孢卡品酯颗粒	目前处于药学研究阶段，预计 2023 年进行申报	0 家	-	0 家
替格瑞洛片	已于 2021 年 5 月向 CDE 申报，目前处于审评审批中	27 家	2018 年 7 月	0 家

产品名称	公司产品一致性评价进展	同类竞品通过 (或视同通过) 一致性评价家数	同类竞品首家 通过一致性评 价时间	已申报尚未 获批的家数
	中			

注 1：数据来源于 CDE 官网《中国上市药品目录集》和米内网；

注 2：已申报尚未获批的家数（含发行人自身）仅包含一致性评价补充申请，不包含新注册分类仿制药申请。

本次募投项目涉及的在研产品，公司严格参照参比制剂进行研发，根据《化学药品注册分类及申报资料要求》，上述在研产品获得药品注册证书即可视同通过仿制药一致性评价。

根据公司过往的申报经验来看，报告期内暂无审核结果为不批准的情况，公司已申报药品具有较高的审核通过率。本次募投项目在研产品的药品注册申请及扩产产品的一致性评价补充申请在申报后，公司将密切关注相关产品的审批流程，根据 CDE 的要求完善相关工作，预计相关产品申报后获得药品注册批文和通过一致性评价不存在实质性障碍。

综上，截至本回复出具日，本次募投项目扩产产品中泮托拉唑钠肠溶片、吗替麦考酚酯胶囊、枸橼酸铋钾胶囊和琥珀酸亚铁片已通过一致性评价，其他扩产产品除双氯芬酸钠缓释片外，尚无同类竞品完成一致性评价，且本次募投项目中的在研产品在获得药品注册证书即可视同通过仿制药一致性评价，因此，本次募投项目其他涉及产品不能及时通过一致性评价的风险较小。

即使本次募投项目个别产品无法如期取得药品注册批件、未按计划完成一致性评价或已有同类竞品通过一致性评价而募投产品在规定时限内未完成一致性评价工作而导致失去再注册资格，由于相同或相似生产流程与工艺的制剂产品可共用生产线生产，公司将通过生产其他产品确保募投项目收益。

公司已在募集说明书“第三节 风险因素”之“六、与本次募集资金投资项目相关的风险”中对募投项目涉及的一致性评价风险进行了补充披露，具体如下：

“（五）募投项目涉及产品一致性评价风险

根据现行仿制药质量和疗效一致性评价的评价对象要求，化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药，自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在 3 年内完成一致性评价。

截至本募集说明书签署日，公司募投产品双氯芬酸钠缓释片未能在首家厂

商通过一致性评价后 3 年内完成一致性评价工作，由于该药品的注册批件有效期至 2025 年 12 月，公司预计 2024 年内通过一致性评价，公司失去该药品批件再注册资格的风险较小，但客观上仍存在无法通过一致性评价的风险。

除此之外，本次募投项目其他产品亦存在无法如期取得药品注册批件、未按计划完成一致性评价或已有同类竞品通过一致性评价而本次募投产品在规定时限内未完成一致性评价工作的风险，从而导致相关药品失去再注册资格、无法参加国家集中带量采购，对本次募投项目的效益实现带来不利影响。”

二、 中介机构核查意见

（一）核查程序

针对上述事项，保荐机构及申报会计师履行了如下核查程序：

1、查阅仿制药一致性评价相关法律法规及产业政策，访谈公司核心技术人员，了解公司产品（含本次募投产品）的一致性评价进展情况及未来规划；

2、登陆 CDE 官方网站、米内网等，查询公司产品（含本次募投产品）及同类药品的一致性评价情况，获取公司已通过一致性评价产品的药品补充申请批准通知书或证书；

3、访谈公司管理层、查阅行业报告、市场公开信息和米内网等第三方数据库，了解双氯芬酸钠缓释片的适应症、市场规模及技术先进性，分析公司将其纳入本次募投项目的合理性；

4、查阅首家品种通过一致性评价三年后仍进行一致性评价申请的市场案例，向发行人管理层了解双氯芬酸钠缓释片不能规定时间内通过一致性评价的应对措施，分析公司将其纳入本次募投项目的可行性；

5、查阅本次募投项目的可行性研究报告，定量分析双氯芬酸钠缓释片未在规定时间内完成一致性评价对本次募投项目及公司生产经营的影响；

6、查询《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》《“十四五”医药工业发展规划》等国家与行业政策，比对双氯芬酸钠缓释片是否属于科技创新领域。

（二）核查意见

经核查，保荐机构及申报会计师认为：

1、虽然本次募投产品之一双氯芬酸钠缓释片未能在首家厂商通过一致性评

价后 3 年内完成一致性评价工作，但公司综合考虑其适应症、市场规模、技术先进性后，将其选为募投产品具有合理性；公司失去双氯芬酸钠缓释片批件再注册资格的风险较小，将其纳入募投产品具有可行性；

2、双氯芬酸钠缓释片在本次募投项目完全达产后预计销售收入占本次募投项目可实现收入的比重较低，不会对本次募投项目的效益产生重大影响；双氯芬酸钠缓释片未能在规定时间内完成一致性评价对公司生产经营的影响较小；

3、双氯芬酸钠缓释片为缓释制剂，符合《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录》和《“十四五”医药工业发展规划》中鼓励发展缓控释技术的范畴，属于科技创新领域；

4、公司已根据有关规定同时结合产品销售、市场竞争等综合情况积极有序推进相关产品一致性评价工作，除双氯芬酸钠缓释片缓释片外，其余产品预计能够在限定时间能完成一致性评价工作，一致性评价政策对于公司整体经营情况以及未来收入持续增长不存在重大不利影响；

5、截至本回复出具日，本次募投项目扩产产品中泮托拉唑钠肠溶片、吗替麦考酚酯胶囊、枸橼酸铋钾胶囊和琥珀酸亚铁片已通过一致性评价，其他扩产产品除双氯芬酸钠缓释片外，尚无同类竞品完成一致性评价，且本次募投项目中的在研产品在获得药品注册证书即可视同通过仿制药一致性评价，因此，本次募投项目其他涉及产品不能及时通过一致性评价的风险较小。公司已在募集说明书对募投项目涉及的一致性评价风险进行了补充披露。

附：保荐机构关于发行人回复的总体意见

对本回复材料中的公司回复，本保荐机构均已进行核查，确认并保证其真实、完整、准确。

（以下无正文）

（本页无正文，为湖南华纳大药厂股份有限公司《关于湖南华纳大药厂股份有限公司关于向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核中心意见落实函的回复报告》之盖章页）



发行人董事长声明

本人已认真阅读湖南华纳大药厂股份有限公司本次审核中心意见落实函回复报告的全部内容，本人承诺本意见落实函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

董事长、法定代表人：



黄本东

湖南华纳大药厂股份有限公司

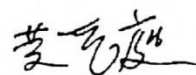


（本页无正文，为安信证券股份有限公司《关于湖南华纳大药厂股份有限公司关于向不特定对象发行可转换公司债券申请文件的审核中心意见落实函的回复报告》之签章页）

保荐代表人：



陈哲



黄艺庭



保荐机构总经理声明

本人已认真阅读湖南华纳大药厂股份有限公司本次审核中心意见落实函回复报告的全部内容，了解意见落实函回复涉及问题的核查过程、本公司的内核和风险控制流程，确认本公司按照勤勉尽责原则履行核查程序，意见落实函回复报告不存在虚假记载、误导性陈述或重大遗漏，并对上述文件的真实性、准确性、完整性、及时性承担相应法律责任。

保荐机构总经理：


王连志

