

民生证券股份有限公司关于博瑞生物医药（苏州）股份有限公司 变更募集资金投资项目产品种类的核查意见

民生证券股份有限公司（以下简称“民生证券”或“保荐机构”）作为博瑞生物医药（苏州）股份有限公司（以下简称“博瑞医药”或“公司”）向不特定对象发行可转换公司债券并在科创板上市的保荐机构，根据《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等法律、行政法规、部门规章及业务规则，对博瑞医药可转债募集资金投资项目产品种类变更的事项进行了认真、审慎的核查，核查情况如下：

一、募集资金基本情况

经中国证券监督管理委员会《关于同意博瑞生物医药（苏州）股份有限公司向不特定对象发行可转换公司债券注册的批复》（证监许可[2021]3551号）同意注册，公司向不特定对象共计发行465万张可转换公司债券，每张面值为人民币100元，按面值发行。本次发行合计募集资金人民币465,000,000元，扣除不含税的发行费用人民币8,168,820.75元后，募集资金净额为人民币456,831,179.25元。上述募集资金已全部到账并经公证天业会计师事务所（特殊普通合伙）审验，出具了“苏公W[2022]B005号”验资报告。

公司对募集资金采用了专户存储制度，募集资金到账后，已全部存放于经董事会批准开设的募集资金专项账户中，公司已与保荐机构、存储募集资金的商业银行签订了募集资金专户存储三方监管协议。

二、募集资金投资项目情况

根据《博瑞生物医药（苏州）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》，本次发行的可转债募集资金净额将投资于以下项目：

单位：人民币万元

序号	募投项目名称	原预计需投入金额	拟投入募集资金金额	截至2022年末累计使用募集资金金额
----	--------	----------	-----------	--------------------

1	博瑞生物医药（苏州）股份有限公司吸入剂及其他化学药品制剂生产基地和生物医药研发中心新建项目（一期）	56,681.17	46,500.00	30,323.92
合计		56,681.17	46,500.00	30,323.92

注：博瑞生物医药（苏州）股份有限公司吸入剂及其他化学药品制剂生产基地和生物医药研发中心新建项目（一期）建设主体为公司，项目建成后拟由公司之全资子公司博瑞制药（苏州）有限公司进行生产运营。

调整后具体投入情况如下：

单位：万元

序号	项目	原预计需投入金额	原拟投入本次募集资金金额	变更后预计需投入金额	变更后拟投入本次募集资金金额
一	建设投资				
1	建筑工程	10,001.81	10,001.81	11,288.46	11,288.46
2	设备购置安装及净化装修费	38,351.79	36,498.19	38,395.23	35,211.54
3	其他工程费用	2,665.95	-	2,613.16	-
4	预备费	2,550.98	-	2,506.05	-
二	铺底流动资金	3,110.64	-	2,831.28	-
合计		56,681.17	46,500.00	57,634.18	46,500.00

本次募集资金项目涉及的原有产品种类及用途如下：

序号	产品名称	规格	设计能力	主要用途
1	沙美特罗替卡松干粉吸入剂	50μg/250μg	200 万盒/年	治疗可逆性阻塞性气道疾病
2		50μg/500μg	200 万盒/年	
3	依维莫司片	5mg	1000 万片/年	治疗晚期肾细胞癌
4	地诺孕素片	2mg	1000 万片/年	治疗子宫内膜异位症
5	拉尼米韦干粉吸入剂	20mg	500 万瓶/年	治疗流感病毒

序号	产品名称	规格	设计能力	主要用途
6	磷酸奥司他韦胶囊	75mg*10	1000 万盒/年	治疗流感病毒
7	磷酸奥司他韦干混悬剂	6mg/mL*10	500 万袋/年	治疗流感病毒
8	磷酸奥司他韦干糖浆	3%	1000 万瓶/年	治疗流感病毒

三、本次募投项目产品种类变更的具体情况

（一）本次募投项目产品种类调整计划

随着公司药物研发工作的持续推进，根据公司实际研发情况及研发计划，为提高募集资金使用效率，公司拟对博瑞生物医药（苏州）股份有限公司吸入剂及其他化学药品制剂生产基地和生物医药研发中心新建项目（一期）（以下简称“募投项目”）所涉产品种类进行调整，变更后详情如下：

序号	产品名称	规格	设计能力	主要用途
1	沙美特罗替卡松干粉吸入剂	50 μ g:250 μ g	200 万盒/年	治疗可逆性阻塞性气道疾病
2		50 μ g:500 μ g	200 万盒/年	
3	噻托溴铵吸入粉雾剂	18 μ g（以噻托溴铵托计）每瓶 30 喷	400 万盒/年	慢性阻塞性肺疾病（COPD）的维持治疗
4	噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂	每瓶 60 喷，每喷含噻托溴铵 2.5 μ g 和奥达特罗 2.5 μ g	200 万盒/年	慢性阻塞性肺疾病（COPD）的维持治疗
5	伏环孢素软胶囊	30 粒/盒	40 万盒/年	成人活动性狼疮性肾炎治疗
6	生物医药 CDMO	/	-	ADC 产品

（二）本次募投项目产品种类变更原因

公司持续优化产能建设，根据产品临床价值、商业价值及研发进度等，将生产资源较为稀缺的高技术壁垒产品置于产业化布局的优先位置，保障其商业化进程。

依维莫司是由诺华研发的一款哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂，于2009年在美国获批上市，是FDA批准的首个mTOR抑制剂。地诺孕素片是全球首个专治子宫内膜异位症的孕激素，通过多种作用机制治疗子宫内膜异位症。截至2022年12月31日，地诺孕素片处于稳定性阶段。依维莫司片公司作为受托生产企业已与申报，目前已获国家药品监督管理局受理。上述产品的剂型均属于片剂，系常规剂型品种，为提高资金使用效率，公司拟依托现有产线或通过委托生产等形式完成上述产品的生产，不再利用募集资金单独进行生产线建设。

奥司他韦和拉尼米韦同属神经氨酸酶抑制剂，可以选择性地抑制A型和B型流感病毒的神经氨酸酶，通过抑制新形成的病毒从受感染细胞中释放，抑制病毒的扩增。截至2022年12月31日，磷酸奥司他韦干糖浆申报已获国家药品监督管理局受理，磷酸奥司他韦胶囊、磷酸奥司他韦干混悬剂已获得药品注册证书。目前磷酸奥司他韦胶囊、磷酸奥司他韦干混悬剂市场上获批企业较多，公司现有奥司他韦产能预计未来能够满足市场需求，无需进行产能扩建。同时因磷酸奥司他韦胶囊、磷酸奥司他韦干混悬剂获批家数较多，预计拉尼米韦产品市场空间亦会受到影响。为合理配置研发资源，公司在药械组合平台优先推进COPD维持治疗领域的开发及产业化。

2、新增药械组合产品

药械组合产品系指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品，包括经口吸入、经鼻入脑、眼科喷雾、预充针、注射笔、贴剂、微针等形式。药械组合产品涉及药学、医学、表面科学、材料工程、机械设计等多学科，研发难度高，且其适应症广泛，具有较好的临床价值和商业价值。公司依托药械组合平台，重点开发经口吸入、眼科喷雾、经鼻入脑三个方向。

本次新增产品噻托溴铵吸入粉雾剂、噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂均用于慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，以下简称“COPD”或“慢阻肺”）的维持治疗。COPD是一种常见的以持续气流受限为特征的可以预防 and 治疗的疾病，气流受限进行性发展，与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎性反应增强有关。COPD是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和（或）

肺气肿，可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性疾病。与有害气体及有害颗粒的异常炎症反应有关，致残率和病死率很高。

（1）新增噻托溴铵吸入粉雾剂

噻托溴铵是一个长效抗胆碱能药物。通过和支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合，噻托溴铵可抑制副交感神经末端所释放的乙酰胆碱的胆碱能（支气管收缩）作用。其对毒蕈碱受体亚型 M1~M5 有相似的亲和力。在呼吸道中，噻托溴铵竞争性且可逆性的抑制 M3 受体，可引起平滑肌松弛。此作用呈剂量依赖性，并可持续 24 小时以上。作用时间长可能是由于其与 M3 受体解离非常慢。其解离半衰期显著长于异丙托溴铵。作为四价铵抗胆碱能药物，噻托溴铵在吸入给药时是局部（支气管）选择性的，由此可达到治疗效果而不至于产生全身性抗胆碱能作用。其支气管扩张作用基本上是局部性（气道）作用，而非全身性作用。

2014 版《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 指南）继续强调以噻托溴铵为代表的长效抗胆碱能药物依然是治疗慢阻肺的主要推荐药物。

噻托溴铵吸入粉雾剂为胶囊型干粉吸入剂，胶囊型干粉吸入剂是指将微粉化药物与适宜的载体以胶囊形式经适当的吸入装置，能够主动吸入雾化至肺部的制剂。一般认为 1-10 μm 的药物微粒才能到达肺部发挥作用，低于此粒径范围的容易随呼吸带出，大于此粒径范围的容易在消化道沉降，空气动力学直径在 3 μm 左右的颗粒为肺泡区递送的最佳粒径。国内目前除原研进口上市外，尚无其他厂家品种通过一致性评价。

（2）新增噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂

噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂是在噻托溴铵的基础上研发出来的双支气管扩张剂。它在传承经典的基础上，又创新性地加入了全新的长效 β_2 受体激动剂（LABA）——奥达特罗。持久有效的噻托溴铵和快速起效的奥达特罗同时作用于引起支气管舒张的两大通路，机制互补，协同增效，有助于进一步改善疾病控制、缓解疾病负担。噻托溴铵奥达特罗吸入喷雾剂通过独创的软雾吸入装置

给药，该装置能主动喷雾、易于患者吸入，同时能够稳定递送药物，确保高效肺部沉积，有利于保证药物的疗效。最新的《慢阻肺诊断、治疗与预防全球倡议（GOLD）》指南也明确指出，在预防慢阻肺急性加重方面，支扩剂联合用药比支扩剂单药治疗更有效。由于其产业化工艺与验证过程具有高度专属性、复杂性，加之药物递送装置的特殊性，仿制难度较大。目前国内尚无仿制药上市。

3、新增伏环孢素软胶囊

伏环孢素软胶囊用于成人活动性狼疮性肾炎（LN）的治疗，由 Aurinia（加拿大奥里尼亚制药公司）研发，于 2021 年 1 月获 FDA 批准在美国上市。伏环孢素是一种环孢素类似物，结构修饰后活性提高 3-4 倍，并且相关代谢产物清除得更快，这样使得 PK/PD 关系更容易预测。与环孢素相比，伏环孢素还具有对胆固醇和甘油三酯的影响更小，糖尿病风险更低的优势。

在关键 III 期临床试验中，接受 voclosporin 联合标准疗法（SoC）的患者在第 52 周达到完全肾脏缓解的比例几乎是对标准疗法对照组的 2 倍（40.8% vs 22.5%），而且尿蛋白肌酐比值（UPCR）下降的速度是对照组的 2 倍。UPCR 是用于监测肾脏中蛋白质水平的标准方法。早期干预和肾脏缓解可改善长期预后，防止不可逆转的肾脏损害。

LN 一直缺少有效治疗药物。2020 年 12 月 17 日，GSK 开发的贝利尤单抗新适应症获批，用于正在接受标准疗法的 LN 患者，是 FDA 批准的首个用于治疗狼疮性肾炎的药物。伏环孢素是一种新型钙调磷酸酶抑制剂，是美国首个获批与免疫抑制剂背景治疗联合使用，用于治疗 LN 的口服药物。目前国内尚无仿制药上市。

4、新增生物医药 CDMO（ADC 药物）

抗体偶联药物（ADC）是近年来偶联药物领域广受关注的新药研发领域。

公司依托偶联药物技术平台，原创设计具有主动靶向作用的偶联药物。这类药物是由疗效明确的药物、具有肿瘤主动靶向的多肽或抗体，和具有肿瘤被动靶向的高分子载体偶联而成，该类药物的显著特点是能将药物最大限度地运送到靶区，使药物在靶区浓集直接作用于病变组织，延长药物作用时间，减少

用药量和药物的毒副作用。通过提升药物的靶向性和对肿瘤组织的穿透性，大幅提高在肿瘤局部的暴露量，进而有望高效低毒的治疗肿瘤。

然而 ADC 药物的生产有着较高的技术壁垒，其生产涉及抗体、高活性毒素、偶联方法和纯化等一系列关键技术，技术难度大、工艺要求高，而且对人员安全须做到严密防护，生产过程全流程严格监控。基于其较大的市场需求及该类生产资源的稀缺性，公司拟进行生物医药 CDMO 建设，用于 ADC 项目的研发、商业化生产。公司依托偶联药物平台积极布局 ADC 药物，也能够利用 CDMO 平台的生产经验加速公司自身产品的研发、商业化生产进度。

5、变更后经济效益分析

经测算，变更产品种类后的募投项目“博瑞生物医药（苏州）股份有限公司吸入剂及其他化学药品制剂生产基地和生物医药研发中心新建项目（一期）”预计达产后计算期平均销售收入约 190,401.00 万元，预计达产后计算期平均净利润约 24,907.31 万元，内部收益率 36.16%（税后），静态投资回收期 5.09 年（含建设期）

四、对公司的影响及风险提示

公司本次变更募投项目部分产品种类，有利于公司相关研发项目的顺利实施和推进，为公司产品研发及产业化提供了资金支持，提高了募集资金使用效率，有利于公司长远发展，不存在损害公司及股东利益的情形。

本次募投项目产品种类变更涉及的产品尚处研发阶段，可能产生研发失败的风险。发行人已组建业务研发团队，推进相关制剂的研发工作，并根据募投项目主要制剂产品的不同情况拟定了研发和获取药品注册批件的计划，但是药品注册批件需经过多个环节，经历较长周期，面临一定的不确定性。因此，募投项目产品亦存在无法如期获得药品注册批件的风险。

五、独立董事及监事会的意见

（一）独立董事意见

经审议，独立董事认为：公司本次变更可转债募投项目产品种类是公司自身发展战略及实际经营需要做出的审慎决定，并与现阶段公司的生产经营状况

相匹配，有利于公司的长远发展，且履行了必要的审议和决策程序。本次募投项目变更符合《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等相关法律法规的规定，符合公司及全体股东的利益，不存在损害股东特别是中小投资者利益的情形。

（二）监事会意见

经审议，监事会认为：公司本次对可转债募投项目产品种类进行变更，有利于公司提高整体研发效率和资金使用效率，加快推进研发项目进度，符合公司未来长远发展的战略要求，符合全体股东的利益，不存在损害公司和股东利益的情形。本次变更调整履行了必要的决策程序，符合《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等相关规定。

五、保荐机构核查意见

公司本次部分募投项目实施内容变更事项已经董事会、监事会审议通过，独立董事发表了明确同意的独立意见，该事项符合《上海证券交易所科创板股票上市规则》《上市公司监管指引第2号——上市公司募集资金管理和使用的监管要求》《上海证券交易所科创板上市公司自律监管指引第1号——规范运作》等规范性文件的规定，且履行了必要的审批程序。公司本次募投项目产品种类变更不存在损害公司和股东利益的情形。本事项尚需提交公司股东大会审议。

综上，本保荐机构对博瑞医药变更募集资金投资项目产品种类事项无异议。

(民生证券股份有限公司关于博瑞生物医药(苏州)股份有限公司变更募集资金投资项目产品种类的核查意见)

保荐代表人:



黄丹青



邵航

