

梅花生物科技集团股份有限公司

关于全资子公司大连汉信生物制药有限公司

签署噬菌体技术开发合同的公告

本公司董事会及全体董事保证本公告内容不存在任何虚假记载、误导性陈述或者重大遗漏，并对其内容的真实性、准确性和完整性承担个别及连带责任。

重要内容提示：

●特别风险提示：项目开发是否达到预期进度存在不确定性；大连汉信是否能取得新药证书和药品注册批件，以及新药证书和药品注册批件的取得时间，需要根据国家食品药品监督管理局的审批结果和程序确定，国家食品药品监督管理局对新药的审批进度不属于公司可控范围，存在不确定性，提醒广大投资者注意投资风险。

为了进一步丰富公司产品线，缩短临床前研发期限，节约研发投入，加快项目的开发速度，公司全资子公司拉萨梅花生物投资控股有限公司（以下简称拉萨梅花）的全资子公司大连汉信生物制药有限公司（以下简称大连汉信）和中国食品药品检定研究院就“金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌感染治疗用噬菌体联合制剂研究”项目开展合作并签署了技术开发合同。

一、合作双方

委托方（甲方）：大连汉信生物制药有限公司

研究开发人（乙方）：中国食品药品检定研究院

大连汉信为公司全资子公司拉萨梅花的全资子公司，法定代表人孟庆山，注册资本壹亿陆仟万元整，经营范围为疫苗、丸剂、小容量注射剂、冻干粉针剂研究、生产、销售。

中国食品药品检定研究院（以下简称中检院，原名中国药品生物制品检定所），是国家食品药品监督管理局的直属事业单位，是国家检验药品生物制品质量的法定机构和最高技术仲裁机构。其前身是1950年成立的中央人民政府卫生部药物食品检验所和生物制品检定所。1961年，两所合并为卫生部药品生物制品检定所。1998年，由卫生部成建制划转为国家药品监督管理局直属事业单位。2010年，更

名为中国食品药品检定研究院，加挂国家食品药品监督管理局医疗器械标准管理中心的牌子，对外使用“中国药品检验总所”的名称。中检院依法承担实施药品、生物制品、医疗器械、食品、保健食品、化妆品、实验动物、包装材料等多领域产品的审批注册检验、进口检验、监督检验、安全评价及生物制品批签发，负责国家药品、医疗器械标准物质和生产检定用菌毒种的研究、分发和管理，开展相关技术研究工作。（根据中检院官方网站信息整理）

二、项目背景

随着抗生素的普遍应用，各种致病菌的耐药性不断增强，抗生素的治疗效果正在逐渐下降。目前临床分离到的各种致病菌中，对较常用的抗菌素均已产生耐药，超级细菌的出现，对临床治疗更造成了严重的困难并明显的增加了病死率。

噬菌体(Bacteriophage)是针对各种细菌（包括各种致病菌）的病毒，可视为一种“捕食”细菌的生物。一旦离开了感染的细菌细胞，噬菌体既不能生长，也不能复制。随着致病菌对抗生素耐药性的增强，抗生素治疗逐渐受到威胁，噬菌体的研究与开发迫在眉睫。

噬菌体制剂具有许多抗生素无法比拟的优势：①噬菌体具有严格的宿主特异性，只针对相应的病原菌，而不会破坏正常菌群；②噬菌体的作用机制与抗生素完全不同，细菌不易对噬菌体产生抗性，而且噬菌体可产生适当的变异以适应宿主菌的变异，传统抗生素则不具备这种优势；③噬菌体是宿主菌依赖性的，只在细菌感染部位发生作用，随着宿主菌的清除而死亡，不会残留在体内，因而更比抗生素具安全性；④噬菌体的指数增殖能力是噬菌体治疗的一个显著优势，在治疗中发挥其强大的杀菌作用。⑤噬菌体不能在人体细胞内繁殖，治疗的副作用小，很少有噬菌体治疗引起严重不良反应的报道。

噬菌体对各种造成伤口化脓性感染的细菌具有较强的杀菌作用，可用于预防和治疗各种类型的化脓感染，包括化脓性伤口感染、胃肠炎、脓毒症、骨髓炎、皮肤化脓性感染、脓胸、肺炎、脑膜炎、细菌性腹水以及支气管深部的化脓性感染等。

另外，噬菌体的其他方面用途也相当广泛。利用裂解性噬菌体的杀菌特性，在从农场到餐桌的全产业链中抑制上述病原菌的传播，已成为食品安全领域的重要研究内容在动物性食品生产、加工或贮藏过程中应用噬菌体作为食品添加剂，可以有效地降低或消除病原菌的污染；亦可用作动物饲料添加剂取代抗生素的添加，从而降低目前过度抗生素的使用，以及对养殖业，鱼类及高价位海鲜类细菌

性疾病的防治等。

三、技术开发合同主要内容

（一）服务内容、方式及要求

合同双方就金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌及不动杆菌感染治疗用噬菌体联合制剂研究项目的技术服务，达成如下协议：

甲方负责提供研究用噬菌体样品的生产及工艺完善,提供生产基地,并以分期支付方式向乙方提供研究经费,负责临床研究申报资料的汇总以及申报资料的递交。

乙方负责菌毒种种子批建立、生产工艺研究、质量标准建立、药理学药效学研究,提供乙方在开发与注册申报工作中的相关数据及资料,协助甲方进行资料汇总及临试申请。

（二）验收标准及方式

技术服务或技术培训按《药品注册管理办法》中治疗用生物制品相关标准,采用双方认可的方式验收,由国家食品药品监督管理局出具的正式以下各阶段所列批件为验收证明。

- 1.向国家食品药品监督管理局提交外用噬菌体制剂临床研究申请并获得受理批件;
- 2.获得国家食品药品监督管理局外用噬菌体 I 期临床研究批件;
- 3.获得国家食品药品监督管理局颁发外用噬菌体制剂的新药证书、GMP 认证、生产文号。

（三）合同标的

本项目报酬为人民币陆佰万元,按项目进度分批支付。

（四）技术成果分享

1、甲乙双方共同申报国家级及省市级科研项目,科研经费按协议归双方所有,技术成果由双方共同分享。

2、技术成果的归属和分享

2.1 产品研制成功后,所获得的新药证书和生产文号归甲方所有,乙方无转让权力;技术成果和专利产业化产生的收益归甲方。

2.2 专利申请权、专利所有权、技术秘密的使用权、转让权

（1）甲乙双方各自独立发展的概念、技术和知识产权归各自所有。

（2）双方共同发展的关键技术和知识产权,可共同申请专利,双方共同申报

国家专利，申报费由双方共同承担，维持费由甲方承担。

(3) 甲方享有独家专利使用权，如发生专利转让，须经双方共同协商同意后方可实施。

(五) 风险责任的承担

在履行合同的过程中，确因在现有水平和条件下难以克服的技术困难，导致研究开发部分或全部失败所造成的损失，风险责任由甲、乙双方协商承担。

四、对上市公司的影响

1. 噬菌体治疗的应用开发前景、市场潜力巨大

噬菌体是一种裂解细菌的生物，对耐药性致病菌感染具有显著的治疗作用，无副作用，很容易得到广大患者的认可，发展空间巨大。

本次项目合作的主要内容是针对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌(即绿脓杆菌)及不动杆菌感染治疗用噬菌体的联合制剂研究，这种制剂主要用于化脓性感染这一常见病。目前认为与化脓性感染相关的细菌主要有：金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌、鲍曼不动杆菌、变形杆菌及肺炎克雷伯菌等。

本项目包含的噬菌体制剂主要用于化脓性感染，包括烧伤后导致的化脓性感染、老年糖尿病人并发糖尿病足腿病、部分金黄色葡萄球菌引起的败血症等方面。以烧伤为例，烧烫伤是一种突发病、而且多半发生继发性耐药菌感染，储备急救及自救药系数较其它药类高。因噬菌体杀菌效果好，没有毒副作用，很容易得到广大患者的认可，再加上化脓性感染发病率高，故市场前景和发展潜力巨大。

2. 公司力求采取以“产、学、研”的方式推动项目的进展，其目的在于缩短临床前研发期限和研发投入，加快项目的开发速度。

3. 在致病菌对抗生素的耐药性不断增强的情况下，通过噬菌体的研发，公司将在生物医药领域拓展新的医药治疗空间。

五、董事会对该项目存在开发进度不确定性的风险的提示

项目开发是否达到预期进度存在不确定性，大连汉信是否能取得新药证书和药品注册批件，以及新药证书和药品注册批件的取得时间，需要根据国家食品药品监督管理局的审批结果和程序确定，国家食品药品监督管理局对新药的审批进度不属于公司可控范围，存在不确定性。

我国的噬菌体产业尚处于起步阶段。虽然有些大学及研究所开展了相关的课题研究，但是仍然需要摸索规模化发酵生产的成熟工艺技术，特别是目前国家尚

没有建立成熟的噬菌体质量标准，因此存在项目开发时间进度方面的不确定性。
公司将积极关注后续进展情况，并根据相关要求，及时披露进展情况。

本公司郑重提示投资者理性投资，注意投资风险。

特此公告。

梅花生物科技集团股份有限公司董事会

二〇一五年五月四日