

甲方合同编号: ZY20260630

已审核

委托测试加工合同

委托任务名称: 口服广谱抗病毒单体开发科研服务

甲方(委托方): 首都医科大学附属北京中医医院

项目负责人: 刘清泉

乙方(受托方): 山东科睿易晶生物技术有限公司

项目负责人: 李建祺



签订地点: 北京东城区

有效期限: 自合同签订日期 至 2027 年 2 月

填写说明

- 1、本合同适用于北京中医医院为委托方（甲方）的科研项目因研究工作需要而委托除项目（课题）承担单位以外的独立法人单位开展相关测试加工等服务时参照适用。
- 2、本合同涉及的外委任务主要包括测试、化验、加工、计算、分析等，经费外拨后，受托方（乙方）应提供正式发票。
- 3、合同封面的委托任务名称指本合同的测试加工等具体内容，应用简明规范的专业术语明确概括所要完成的服务内容。
- 4、本合同的委托方（甲方）和受托方（乙方）名称，须按单位公章的详细名称填写，若涉及外文名称，首次出现时应写明全称及简称。
- 5、对合同中无需填写的条款应注明“无”字样。
- 6、对于合同部分条款，双方需约定更多内容时可自行加页。

依据《中华人民共和国民法典》等有关法律法规的规定，为完成甲方承担的口服广谱抗病毒单体开发等研究任务，经双方协商一致，就相关测试加工工作，签订本合同。

一、测试加工内容、方式和要求

1、项目目标：乙方基于甲方提供的苗头化合物结构，通过为期6个月的一体化研究，力争获得1-2个具有良好广谱抗病毒活性和初步成药性的临床前候选化合物（PCC），用于后续开发。

本合同项下“合格 PCC”应同时满足以下基本要求：

（1）具有明确化学结构、可重复合成路线、完整结构确证资料和纯度证明，目标化合物纯度原则上应大于 95%；

（2）在体外抗病毒评价中，不得仅以痘苗病毒和猴痘病毒作为“广谱”依据，应至少覆盖不少于 5 种经甲方书面确认的病毒株，并尽量覆盖不同病毒科/属、RNA 与 DNA 病毒、包膜与非包膜病毒以及不同宿主细胞嗜性的代表性病毒；

（3）在体内药效学评价中，应至少选择不少于 3 种经甲方书面确认的病毒感染动物模型进行药效学检测；如因生物安全等级、动物模型成熟度或伦理审批限制需替换模型，须取得甲方书面确认；

（4）体内外药效学研究均应设置改构前化合物作为结构来源对照/药效对照之一，并设置相应病毒感染模型中临床一线或指南推荐抗病毒药物作为药效对照之二；如某病毒模型无公认一线药物，应由双方书面确认替代阳性药；

（5）PCC 的安全性应达到高于改构前化合物的水平，至少应表现为更高的安全窗、更低的细胞毒性或更优的关键脱靶/心脏安全性/耐受性指标；

（6）PCC 应具备完整的体内外实验数据包、原始数据、统计分析、实验方案、样品批号、检测报告及第三方验证资料。

2、研究内容与方式：① 计算机辅助设计：乙方需指派 1 名全职等效（FTE）技术人员，在 6 个月内基于现有结构及靶点研究进展，全新设计 200 个以上具有知识产权新颖性的小分子化合物，并向甲方提交设计清单、设计依据、核心结构差异、可合成性分析及初步知识产权风险排查说明。② 化学合成：乙方需指派超过 5 名 FTE 合成技术人员，在 4 个月内从设计库中挑选 25-40 个化合物进行合成、纯化与结构确认，交付纯度>95%的目标化合物，并提供合成路线、实验记录、NMR/MS/HPLC 或 UPLC 等结构确证与纯度检测资料。③ 体外生物学测试：体外广谱抗病毒评价应至少包含不少于 5 种经甲方书

面确认的病毒株；病毒选择应体现不同宿主细胞嗜性和转化价值，优先覆盖正痘病毒、流感病毒、冠状病毒、黄病毒、肠道病毒、疱疹病毒等不同代表性类别中的若干种。检测指标包括但不限于 EC50、CC50、选择指数（SI）、病毒载量、感染率、CPE 抑制、斑块形成或 TCID50 等；其中痘苗病毒和/或猴痘病毒相关评价仍应满足原约定活性标准（原则上 $EC_{50} < 10 \text{ nM}$, $CC_{50} > 500 \text{ nM}$ ），其他病毒模型的合格阈值由双方在实验方案中书面确认。对照设置：每一种体外病毒模型应设置细胞对照、病毒模型对照、溶媒对照、改构前化合物对照、PCC 候选物不同剂量组及临床一线/公认阳性抗病毒药物对照。改构前化合物与 PCC 候选物的剂量设置应尽量采用等摩尔或可比暴露原则，以便进行药效和安全性比较。④体外药物吸收分配代谢排泄和毒性（ADME）评价：挑选 12 个化合物进行全面的体外 ADME 性质评价（包括溶解度、代谢稳定性、膜通透性等），用于苗头化合物和 PCC 的挑选，相关结果应与改构前化合物进行横向比较。⑤制剂研究：对筛选出的部分化合物进行 2-4 种处方的初步制剂学研究及表征，包括但不限于溶出、稳定性、粒径/形态（如适用）、载药量/含量、释放行为及口服给药可行性评价。⑥体内药代动力学（PK）研究：使用小鼠模型进行口服（PO）给药的 PK 研究，用于化合物筛选。PK 报告应包括给药剂量、样本采集时间点、检测方法学、 C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 、暴露量与候选物筛选依据；原则上应与改构前化合物进行可比条件下的 PK 对比。⑦体内药效学研究：对 PCC 分子使用不少于 3 种（包括小鼠痘苗病毒感染模型在内的，经甲方书面确认的病毒感染动物模型）进行体内药效评价。⑧临床前安全性评估：对 PCC 分子进行 hERG 抑制、药物代谢产物鉴定、孕烷 X 受体（PXR）激活及 44 种脱靶效应安全筛选（Safety panel-44）等安全性筛选，必要时补充急性耐受性、最大耐受剂量或重复给药初步耐受性评价。PCC 安全性结论应与改构前化合物进行直接比较，并应达到“安全性高于改构前化合物”的合同目标。

乙方应当按照技术服务流程和进度的时限要求及时处理、分析数据，并保证结果真实。未经甲方书面同意，乙方不得变更关键实验方案、病毒株/模型、评价终点、阳性对照、候选化合物筛选标准或第三方验证机构。

二、考核指标及验收方式

1、考核指标：

交付物：乙方需按项目时间线提交完整的实验报告、数据及分析结果。所有电子数据应以可编辑、可追溯格式提交，关键图表不得仅以图片形式提供。

化合物数量与质量：完成不少于 200 个化合物的设计；合成并交付 25-40 个纯度 >95%

的目标化合物。

体外广谱抗病毒标准：候选 PCC 应在不少于 5 种经甲方书面确认的病毒株中完成体外药效及细胞毒性检测，且病毒组合应覆盖不同病毒类别和宿主细胞嗜性。不得以同一病毒的重复实验、同一病毒同一细胞系的不同批次实验，替代不少于 5 种病毒株的要求。

体内药效学标准：候选 PCC 应在不少于 3 种经甲方书面确认的病毒感染动物模型中完成药效学检测，并形成与改构前化合物及临床一线/公认阳性药物的可比数据。

药效比较标准：PCC 应在关键体外和体内药效终点上优于改构前化合物，或在保持同等/更优药效的同时显示显著更优的安全窗、PK/ADME 或成药性优势；与临床一线/公认阳性药物的比较应作为药效参照，不作为乙方免除完成广谱验证义务的依据。

活性与安全性标准：获得符合以下标准的先导化合物/候选化合物：体外抗病毒活性 EC50 对标 bufalin。体外细胞毒性 CC50 > 500 nM。NaV1.5 毒性 IC50 > 1 μ M。体外 ADME 关键指标（如 Caco-2 外排率 ER < 10）符合设定标准。

最终目标：在项目结束时，交付 1-2 个符合上述多项关键指标的 PCC，并附有完整的体内外实验数据包。未达到 PCC 合格标准的化合物，不应作为本合同最终验收合格成果。

2、验收方式：

本项目采用里程碑节点验收方式。乙方应在每一里程碑节点向甲方提交阶段报告、原始数据、样品/检测记录及必要的实验材料。每一里程碑的关键结果均须经甲方认可的第三方机构复核或验证，并经甲方书面确认验收合格后，方视为该里程碑完成。甲方将根据双方确认的项目时间线，在以下关键节点对乙方提交的交付物（实验报告、数据）进行审核确认：

里程碑一（M2 月末）：完成化合物设计及初期合成路线验证。

里程碑二（M4 月末）：完成主要化合物的合成、体外活性及 ADME 筛选。

里程碑三（M6 月末）：完成 PCC 的体内药效、PK 及初步安全性评估，提交最终项目报告。

具体而言：

里程碑	时间节点	主要完成内容	最低验收资料	付款触发条件
里程碑一	M2 月末	完成不少于 200 个化合物设计；完成合成路线	设计清单、结构式、设计依据、合成路线、终	经甲方书面确认后，支付第

		验证；形成候选设计库、合成优先级和知识产权新颖性说明。	产物和中间产物样品结构/纯度资料包括： HPLC/UPLC/NMR/MS 数据、原始记录、阶段报告，生成至少一个国家发明专利资料包。	一期。
里程碑二	M4 月末	完成 25-40 个主要化合物合成、纯化与结构确认；完成主要化合物体外广谱活性初筛/复筛、细胞毒性及 ADME/T 初步筛选；明确进入体内评价的 PCC 候选物。	样品交付清单、 HPLC/UPLC/NMR/MS 数据、体外不少于 5 种病毒株药效和细胞毒性数据、对照药数据、ADME/T 数据、统计分析。	经甲方书面确认后，支付第二期。
里程碑三	M6 月末	完成 PCC 的体内不少于 3 种病毒药效、PK、制剂初步研究及临床前安全性评估；提交最终 PCC 文件包和总结报告。	体内药效原始数据、病原学/病理/生存或载量等终点、PK 报告、制剂资料、安全性报告、与改构前化合物及临床一线药物比较分析、最终总结报告。	最终验收合格后，支付第三期。

第三方验证机构应为甲方书面认可的具有相应实验条件、资质或能力的独立机构。第三方验证方案、关键终点、样品盲法/编码方式、重复次数、统计方法及报告格式应在相应里程碑开展前由甲方确认。除双方另有书面约定外，乙方应配合第三方验证并承担因乙方数据、样品或实验不合格导致的补测、复核和整改费用；三方验证未通过的，甲方有权暂缓付款、要求乙方限期整改、重新验证，直至通过验收。

研究开发成果交付的时间及地点：乙方按周交付产品及报告研发成果至甲方指定地址。

三、报酬及其支付方式

1、本项目费用共计¥ 2380000 元（小写），即人民币贰佰叁拾捌万元整（大写）。乙方为履行本合同所需的税费、服务费、仪器使用费、设备使用费、耗材费、材料费、差旅费、管理费等所有费用已包含在上述价款中。除双方另有书面约定外，甲方不向乙方支付任何其他费用。

2、支付方式：分三期支付，各期款项均以“对应里程碑关键结果经甲方认可的第三方验证通过，并经甲方书面验收合格”为付款前提。

(1)乙方完成里程碑一研究目标，并经第三方复核/验证及甲方书面确认合格后 30 个工作日内，甲方向乙方支付第一期研究经费（合同总金额 40%）952000 元。

(2)乙方完成本里程碑二研究目标，并经第三方验证及甲方书面确认合格后 30 个工作日内，支付第二期研究经费（合同总金额 30%）714000 元。

(3)乙方完成本合同约定的全部研究内容，提交最终项目总结报告及全部数据，并经第三方验证及甲方书面确认合格后 30 个工作日内，支付第三期研究经费（合同总金额 30%）714000 元。

3、付款前乙方应按照双方确认的结算金额向甲方出具合法有效的增值税（☒ 普通 ☐ 专用）发票，甲方在收到符合要求的发票后【30】日内向乙方支付相应款项。如乙方提供发票不合格或不符合甲方要求，乙方应负责及时重开，并赔偿由此给甲方造成的全部损失，甲方付款期限相应顺延。

乙方户名：山东科睿易晶生物技术有限公司

开户行：中国工商银行股份有限公司济南三孔桥支行

银行账号：1602141709000105495

四、双方的权利和义务

（一）甲方的权利和义务

1、甲方迟延提供、不能或不提供【初始化合物结构式及活性数据集】，导致项目延期或合同中止时，乙方交付时间顺延。

2、甲方若以本合同项下产生或乙方向甲方交付的成果为基础而进行后续利用或开发，该等行为或活动均与乙方无关。

3、甲方有权对于乙方服务周期和质量进行监督和建议，乙方应及时予以改正。

4、甲方有权对乙方的项目进展进行定期或不定期的跟踪调查，若乙方未能通过评估调查，甲方将暂缓支付下一批次费用，直至乙方接受复核并通过重新评审后再予发放。

（二）乙方权利和义务

1、乙方按照本合同项目目标和技术内容、周期完成项目研究。

2、乙方应当保证乙方和乙方人员、设备、仪器、软件等具备履行本合同的技术、能力，服务内容符合本合同约定。

3、乙方对其交付给甲方的研究成果进行充分、详尽的解释，并在甲方后续研究、论

文准备过程中有关技术细节和结果阐述方面予以积极协助。

4、乙方保证其实验及数据分析的真实性和可靠性。

5、乙方承诺遵循国家法律法规，甲方所提供【初始苗头化合物及相关资料以及乙方在本合同履行过程中产生的所有化合物样品、中间体、实验数据及其他研究成果（以下合称“保密及专属材料”）】仅用于本合同约定技术服务所需。非经甲方书面允许，乙方不得将甲方提供的【任何保密及专属材料】赠予或有偿转让给任何第三方。

6、若在研究过程中遇到技术障碍，乙方应与甲方及时沟通。

7、乙方应当保证其交付给甲方的研究成果不侵犯任何第三人的合法权益；非经甲方事先书面同意，乙方不得在向甲方交付研究成果之前，自行将研究成果转让给第三人。

8、乙方因任何原因终止本项目研究，均需就已完成的部分撰写详细的报告，并向甲方提供研究的原始数据。

五、知识产权

1、本项目产生的成果包括但不限于技术服务过程中产生的所有专利类成果、数据与数据库权利、技术秘密与专有技术、著作权类成果、报告类成果等一切权益均不可撤销，完全排他地归甲方单独享有。

2、未经甲方书面同意，乙方不得擅自公布、泄露、窃取知识产权的行为，一经发现，将追究乙方的法律责任，并赔偿给甲方造成的全部损失。

3、甲方负责组织申报成果并署名为第一完成单位。乙方不得就本项目研究内容、候选化合物、PCC、衍生化合物、实验数据或相关技术路线独立申报成果。

4、本知识产权条款不受合作期限约定，视为长期有效。

六、违约责任

1、如无正当理由，甲方无正当理由未能按期拨付工作经费，且经乙方催促仍不能拨付或不能给出合理解释的，乙方有权暂停履行受托任务。乙方交付期限可相应顺延。

2、如乙方在完成委托工作时出现弄虚作假情况、不履行本协议或履行义务不符合要求的，甲方有权追回全部费用。如乙方违约行为造成甲方损失的，甲方有权要求赔偿并追究乙方相关责任人员的法律责任，且甲方有权解除本合同。

3、非因甲方违约或非因不可抗力，乙方不能完成受托任务或乙方逾期不能提交全部产出成果的，甲方有权解除本合同。委托解除后，乙方应返还甲方已经支付的项目费用。如乙方的违约行为给甲方造成损失的，乙方还应承担相应的赔偿责任。

4、未经甲方书面同意，乙方不得分包或转让本合同的任何权利和义务。乙方擅自转

让或者分包，转让或者分包行为无效。乙方与接受转让或者分包方承担连带责任；乙方并需向甲方承担合同总金额的违约金并赔偿甲方损失，且甲方有权解除合同。

5、乙方未按本合同约定完成三方验证、拒不配合三方验证、或因乙方原因导致三方验证无法开展或无法出具有效报告的，视为该里程碑未完成，甲方有权暂缓付款并要求乙方限期整改。

七、解决争议的方式

在履行本合同（或协议）的过程中发生争议时，双方应友好协商解决，协商不成可通过甲方单位上级主管部门协调，或向甲方所在地（北京市东城区）有管辖权的人民法院提起诉讼。

八、保密条款

1、有关本次合作，甲方向乙方提供的所有资料、样品、结构、数据、实验方案、未公开研究结果及商业/技术信息只能用于本合同中约定的指定业务，乙方应将甲方提供的所有资料视为机密文件，不得复印，不得对外泄露，乙方工作完成后或合同提前终止时按甲方要求返还或销毁。

2、未经甲方书面同意，乙方不得将上述信息以任何形式透露给第三方。如乙方原因导致甲方信息泄露、损失、索赔等，乙方应返还甲方已经支付的项目费用，且无论前述费用是否返还，乙方均还应向甲方支付违约金，其金额等同于本合同的总价款。

3、本保密条款长期有效，不因本合同或部分条款的解除、终止、无效而失效。

九、其他

1、本合同所有附件为本合同不可分割的组成部分，与本合同正文具有同等法律效力。

2、本合同未尽事宜，经双方友好协商予以补充，补充条款或协议与本合同具有同等法律效力。

3、本合同壹式肆份，甲方单位执叁份，乙方单位执壹份，每份具有同等法律效力，经双方签字且加盖公章之日起生效。

4、合同中双方提供的地址及法定代表人和联系人为其送达地址及收件人，如有变化需在更改后3日内以书面形式通知对方，如存在一方提供的地址及收件人信息错误、或者地址及收件人变更但未及时通知对方导致无法送达、或者拒绝签收等情况，那么自对方按该方提供的地址及收件人信息邮寄函件次日起的第3天即视为已送达该方，并产生相应的法律效力。

(合同签署页)

甲方单位名称:

首都医科大学附属北京中医医院



项目负责人:

法定代表人:

刘保永

或授权委托人:

日期: 2016年7月7日

乙方单位名称:

山东科睿易晶生物技术有限公司



项目负责人:

法定代表人:

李建设

或授权委托人:

日期: 2016年7月7日



北京中医医院