

文韬

NEW MOLECULAR INNOVATIVE DRUGS 505(b)(2) PEDIATRIC DRUGS

新分子创新药物 505(b)(2) 儿童用药

目录

CONTENTS

1

公司简介

COMPANY PROFILE

2

研发团队介绍

R&D TEAM INTRODUCTION

3

我们的发展方向

OUR DIRECTION OF DEVELOPMENT

4

在研创新药项目及505(b)(2)项目

RESEARCHING INNOVATIVE DRUG PROJECTS AND
505(b)(2)PROJECT

5

融资需求及资金用途

FINANCING NEEDS AND FUNDING PURPOSES

01

公司简介

公司简介

- 文韬创新药物研究有限公司是一家以创新药、改良新新药开发为主要业务的公司，公司的前身为北京欧克兰医药技术开发中心，为了配合西南证券辅导挂牌新三板注册新公司。
- 公司团队专注从事新药研发工作14年，14年间先后申报新药及仿制药项目82个。
- 部分合作伙伴：葵花药业集团、山西同药集团、江西百神药业集团、河南辅仁药业集团、福建太平洋集团、扬州三药、北京凯因、德州德药、山西华卫药业、吉林天强……

02

研发团队

研发团队

创新药团队

周中祥

我公司首席化学家
美国北卡罗来纳大学博士
计算化学专家
辉瑞美国研发中心前首席科学家
20年药物研发经验

邓承军

我公司首席科学家
瑞士日内瓦大学博士
生物医学专家
18年药物研发经验

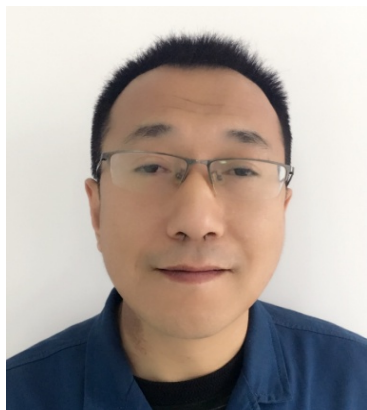
朱锡桢

我公司首席药物化学家
加拿大西安大略大学博士
药物化学专家
多年美国诺华创新药研发经历
20年药物研发经验



公司简介

505 (b) (2) 开发团队



王福全

北京大学博士

天津大学博士后

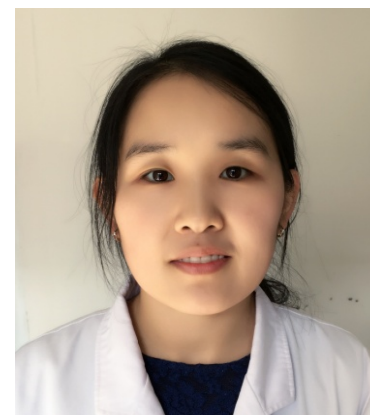
15年新药研发工作经验



周观焱

北京大学 硕士

8年新药研发工作经验



周香莲

药物制剂硕士

8年新药研发工作经验

03

公司的发展方向

项目的研发方向

1. 以小分子创新药的开发及505(b)(2)的开发为发展方向
2. 小分子创新药：
 - First-in-class
 - Best-in-class
3. 505(b)(2)的开发：
 - 儿童药
 - 其他改良新新药

04

在研创新项目及505(b)(2)项目

文韜在研1.1类创新药

类别	适应症	作用靶点	数量	类别	给药途径
抗肿瘤	急性淋巴细胞白血病	CDK4/6	1	Me-too	口服
	非小细胞肺癌		1		口服
	ER阳性、HER2阴性乳腺癌		1		口服
心脑血管	降血脂	PCSK9	1	首创	口服
消化系统溃疡	胃溃疡及十二指肠溃疡	H-K-ATP酶	1	Me-too	口服
	应激性溃疡		1		静脉滴注

CDK4/6系列抗肿瘤创新项目



CDK4/6靶点—新一代小分子靶向抗肿瘤的新靶标

周期蛋白依赖性激酶（简称CDK），CDK的分类有20多个，其中4和6是细胞分裂周期的重要调节蛋白，可以诱发细胞由生长期（G1期）向DNA复制期（S1期）转变。因此，对于CDK4/6的干预和抑制，成为阻断细胞无序分裂的手段，从而达到抑制肿瘤细胞生长。

目前全球有两个治疗肿瘤的CDK4/6抑制剂获得上市许可。Palbociclib是由辉瑞开发的抗乳腺癌药物，于2015年2月获美国FDA批准上市，是全球第一个获准上市的CDK4/6抑制剂，被FDA授予突破性疗法认定，作为一线抗乳腺癌药物在临床使用。Palbociclib上市的第一年，美国本土的的销售额就高达7.23亿美元，2016年超过23亿美元，预期2020年将达38.3亿美元。继Palbociclib药成功上市后，诺华开发的同类药物Ribociclib于2017年3月获FDA批准上市。



CDK4/6抑制剂的重大发现—抑制CDK4/6可触发抗癌免疫

2017年8月16日，英国《自然》在线发表美国哈佛大学医学院和麻省理工学院布罗德研究所等研究机构的研究报告表明：发现CDK4/6抑制剂不仅可使乳腺癌细胞停止分裂增殖，还可触发抗肿瘤免疫反应，刺激免疫系统攻击并杀死乳腺癌细胞，与其他免疫疗法联合使用时抗癌效果可能更大，该新发现打开了CDK4/6抑制剂联合免疫疗法的大门。此项研究结果表明，CDK4/6抑制剂可增强肿瘤免疫原性，诱导机体产生免疫反应，并为CDK4/6抑制剂+免疫检查点抑制剂的新联合方案进行抗癌治疗提供依据。

CDK4/6抑制剂蕴含着无限的商机与未来

目前抗肿瘤领域的药理学靶标中，75%的靶标是蛋白激酶，而大部分上市的蛋白激酶抑制剂为酪氨酸激酶抑制剂。

CDK4/6抑制剂上市后成功的临床表现、市场份额，以及越来越多的研究报道，选择CDK抑制剂开发将成为未来抗肿瘤药物研究的主流方向，CDK4/6抑制剂是继酪氨酸激酶抑制剂后的又一个全新的抑制肿瘤的重要作用靶点。

CDK4/6抑制剂也因此蕴含着无限的商机与未来！



WIS-937项目：全新的治疗乳腺癌小分子靶向药物

Palbociclib是由辉瑞开发的抗乳腺癌药物，于2015年2月获美国FDA批准上市，是全球第一个获准上市的CDK4/6抑制剂，被FDA授予突破性疗法认定，作为一线抗乳腺癌药物在临床使用。Palbociclib上市的第一年，美国本土的销售额就高达7.23亿美元，2016年超过23亿美元，预期2020年将达38.3亿美元。

供试品对MDA-MB-435细胞株的抑制作用 (IC₅₀ : μM)

MDA-MB-435	24h	48h	72h
WIS-937-H8C9	4.09	<0.32	<0.32
WIS-937-M5KR	8< IC ₅₀ <40	16.75	7.61
帕布西利布	>200	40< IC ₅₀ <200	40< IC ₅₀ <200

数据来源：山东省药学院新药评价中心

100倍活性

WIS-926项目：有望优于酪氨酸激酶抑制剂的抗肺癌项目

肺癌为肿瘤致死的首要原因，据全球统计数据，80%~90%的肺癌患者为非小细胞肺癌（NSCLC）。表皮生长因子受体（EGFR）是治疗NSCLC的重要靶点之一，EGFR 酪氨酸激酶抑制剂主要通过竞争性结合受体ATP，抑制EGFR胞内酪氨酸激酶的去磷酸化过程，从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。

自第一个治疗NSCLC的小分子EGFR抑制剂—吉非替尼上市以来，EGFR 酪氨酸激酶抑制剂得到了充分的发展，代表药物有厄洛替尼、阿法替尼等。但EGFR抑制剂也存在着一些问题，比如：**吉非替尼**会导致间质性肺炎、厄洛替尼和阿法替尼的耐药性等，公司团队立项开发了WIS-926项目，致力于开发以CDK4/6为靶点的治疗非小细胞肺癌药物，有望在疗效、不良反应、耐药性等方面获得提升。多一个靶点多一个选择！

非小细胞肺癌细胞活性测试结果

IC50 (μM)			
细胞株	A549	SPC-A-1	H322
M5KR	7.87	49.3	30.12
M5KRCL	3.46	5.3	0.15
对照品	9	>50	66.94



数据来源：山东省药学科学院新药评价中心

WIS-943项目：全新的治疗白血病小分子靶向药

急性淋巴细胞白血病是儿童最常见恶性肿瘤（ALL），目前儿童ALL 5年生存率已提高到80%以上，目前主要依靠放化疗手段治疗。**伊马替尼**在儿童ALL方面都取得了的临床效果，但是仍然存在着耐药性、不良反应、贵族的价格等系列问题。

样品		K562 (UM)
阳性对照	维甲酸	29
	帕布昔利布	>50
WIS-943系列化合物	MK07	26.83
	CU76	2.12
	E8HE	17.70
	L4G3	4.07

计算化学—电子竞技般的创新药开发

简单的说：计算机辅助药物设计使创新药早期的开发变得更简单、针对性更强、工作量更小、成功率更高、花费更小。

据统计，由于分子模拟和计算机辅助药物设计的介入，使得新药研发的平均费用降低了1.3亿美元，周期缩短了近3年。



WIS-061：调节血脂全球首创新药项目

2015年全球调脂药物总销售额达290亿美元，国内2015年整个调节血脂用药市场规模在190亿人民币左右。除了应用最为广泛的他汀类药物外，PCSK9抑制剂已经成为降脂药物市场新的研究方向。安进开发的Evolocumab和赛诺菲-Regeneron联合开发的alirocumab作为PCSK9单克隆抑制剂，在降血脂方面显示了良好的效果，并于2015年分别在美国、欧盟及日本成功上市。而小分子PCSK9抑制剂到目前为止尚未获得明显成功迹象。

WIS-061项目为小分子化合物，通过间接作用于PCSK9降低胆固醇：1) 转录后稳定LDLR mRNA；2) ubiquitin及HNF1 α 等机制抑制PCSK9；3) AMPK激动剂。团队利用计算机辅助药物设计方面的经验与优势，设计改进分子结构使其与药物靶点有更好的结合，配合药物化学合成、细胞水平的PCSK9抑制试验及动物模型试验，开发治疗高血脂、糖尿病等多种疾病的1.1类创新药。



WIS-915项目：抗消化性溃疡项目

医学统计显示：约有10%的人一生患过消化性溃疡，在不同国家和地区，发病率有较大差异。全球抗消化性溃疡药物市场规模在200亿美元以上，仍是大市场用药。亚洲、非洲、澳洲市场规模最大，为84.9亿美元，中国市场居第1位，为27.2亿美元，日本市场为第2位，25.1亿美元。抗消化性溃疡药可分为5类，其中质子泵抑制剂类药物的全球市场份额最大，达到181.64亿美元，占87.2%。据中国医药工业信息中心PDB统计，2016年国内22城市样本医院抗消化性溃疡药采购金额可达58.12亿元，其中质子泵抑制剂达到市场份额的91.8%

20多年全球几乎未见抗消化性溃疡药有创新品种上市，2015年武田开发的口服可逆性质子泵抑制剂—沃诺拉赞片在日本获得上市许可，用于治疗消化性溃疡。沃诺拉赞在胃壁细胞胃酸分泌的最后一步中，通过抑制K离子对质子泵的结合作用来抑制胃酸分泌，相比传统的质子泵抑制剂有所突破。沃诺拉赞片预测2021年销售额可望达到10亿美元。

根据上述信息，公司的研发团队开发了全新可逆性质子泵抑制剂，力求起效更快、无夜间酸突破等创新性的临床优势，争取更大的市场份额。



儿科系列改良型新药

缓释微球采用生物不可降解材料，使药物溶解或者分散在聚合物材料基质中形成的微小球状实体，实现提高药物稳定性、缓释、掩味等目的。口服缓释混悬剂适于儿童，我们利用缓释微球技术，开发了系列儿童用缓释干混悬剂。

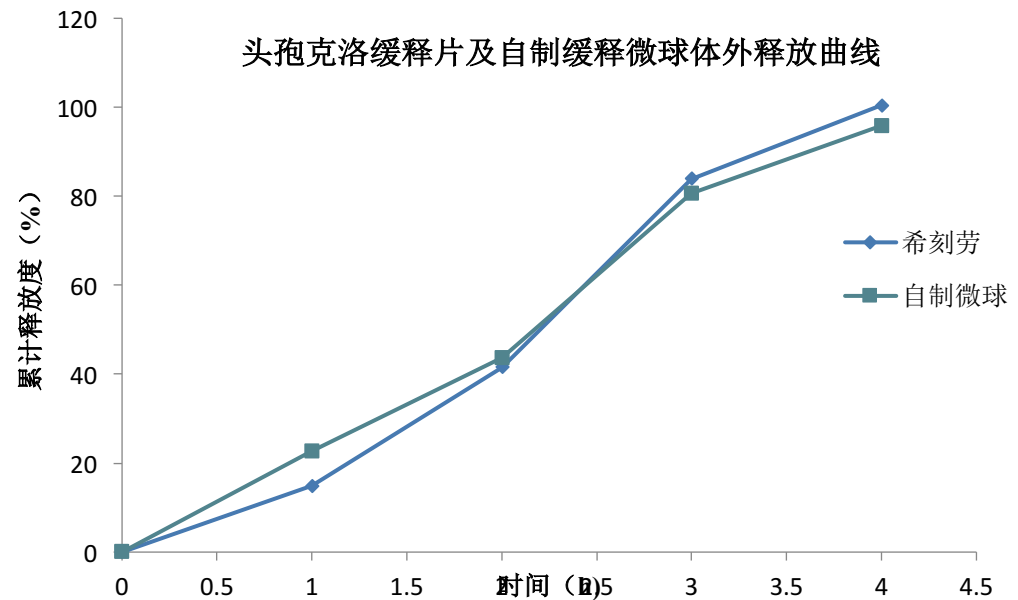
项目名称	注册分类	适应症
小儿头孢克洛缓释干混悬剂	化药2类	咽炎、扁桃体炎、慢性支气管炎急性发作、肺炎等。
小儿二甲双胍缓释干混悬剂	化药2类	儿童糖尿病
小儿胍法辛缓释干混悬剂	化药2类	儿童多动症

头孢克洛（儿童用）缓释干混悬剂

1、头孢克洛（儿童用）缓释干混悬剂立项依据

- ▶ 头孢克洛目前已应用于儿童
- ▶ 头孢克洛目前已有缓释剂型上市（“礼来”开发的头孢克洛缓释片已获得FDA批准）
- ▶ 我们采用缓释微球制备技术，使头孢克洛缓释干混悬剂，有效掩盖了药物本身的不良气味，改善口感，减少给药次数，提高儿童的用药顺应性。

2、知识产权：已提出相关专利保护

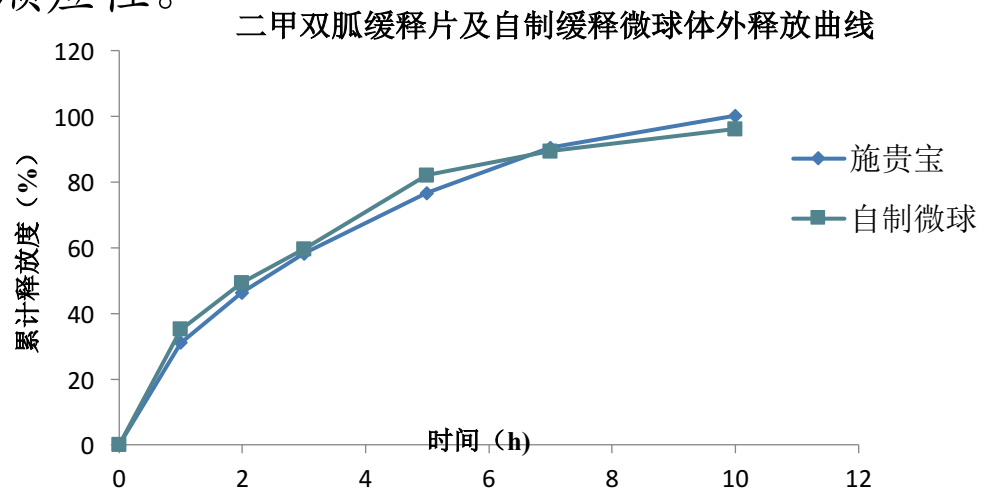


二甲双胍（儿童用）缓释干混悬剂

1、二甲双胍（儿童用）缓释干混悬剂立项依据

- ▶二甲双胍口服液在《第二批鼓励研发申报儿童药品目录》中，但是二甲双胍在水溶液中不稳定；
- ▶儿童糖尿病近年来不断增长；
- ▶二甲双胍目前已有缓释剂型上市；
- ▶我们采用缓释微球制备技术，使二甲双胍缓释干混悬剂，有效掩盖了药物本身的不良气味，改善口感，减少给药次数，提高儿童的用药顺应性。

2、知识产权：已提出相关专利保护

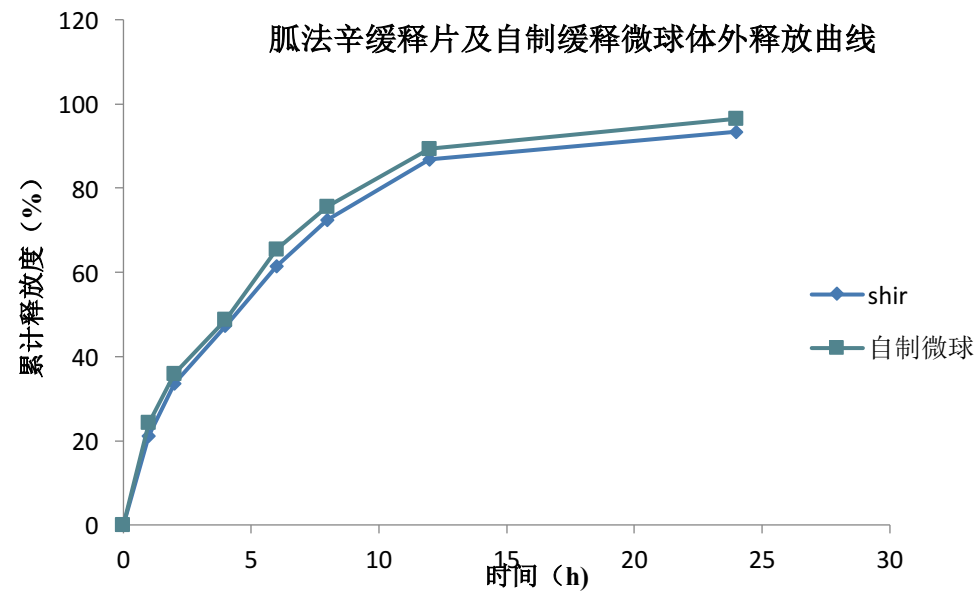


胍法辛（儿童用）缓释干混悬剂

1、胍法辛（儿童用）缓释干混悬剂立项依据

- ▶ 胍法辛缓释片在《第二批鼓励研发申报儿童药品目录》中；
- ▶ 儿童多动症受到越来越多的重视；
- ▶ 胍法辛目前已有缓释剂型上市；
- ▶ 我们采用缓释微球制备技术，使胍法辛缓释干混悬剂，有效掩盖了药物本身的不良气味，改善口感，减少给药次数，提高儿童的用药顺应性。

2、知识产权：已提出相关专利保护



改良型新药目录 (2类新药)

项目名称	核心专利	改良方向	适应症
沃诺拉赞注射液	用途专利	改变给药途径 增加适应症 改变剂型	预防应激性溃疡
WIS-061	药物组方专利	新的复方制剂	1. 预防阿片类毒品戒断后的复吸 2. 解酒（预防酒精中毒）
WIS-065	用途专利	改变给药途径 增加适应症 改变剂型	干眼病

WIS-065: 干眼病

黏蛋白缺乏是干眼病的一个重要原因，可直接造成泪膜不稳定，引起或加重干眼。眼表上皮细胞产生黏蛋白，对眼表起到保护和润滑的作用。

谷氨酰胺通过增加黏膜组织一氧化氮环合酶及一氧化氮(NO)的含量，从而促进胃黏液的分泌，还可促进热休克蛋白的表达，能够抑制细胞凋亡和炎症反应，修复受损的蛋白质，加速受损黏膜修复。

谷氨酰胺能促进内源性前列腺素的合成、抑制炎症细胞因子分泌，使损伤的胃黏膜上皮修复，参与和促进粘多糖和黏蛋白的生物合成，促进粘液分泌和上皮细胞增殖。

黏蛋白激动剂谷氨酰胺通过增加眼表黏蛋白表达或分泌从而稳定泪膜，改善干眼症的症状与体征，修复眼表损伤。

沃诺拉赞注射液

1. 注册分类：化药2类
2. 改良方向：改变给药途径、增加适应症
3. 适应症：预防应激性溃疡
4. 沃诺拉赞注射液项目优势：
 - 具有核心知识产权：用途专利
 - 市场前景广阔：应激性溃疡作为预防用药市场广阔，国内质子泵抑制剂（静脉给药途径）年销售量达到10亿支。
 - 改变给药途径的立题依据合理：
 - 口服固体制剂无法用于预防创伤或手术过程中的应激性溃疡。
 - 沃诺拉赞溶解性能够具备注射液的条件，经过灭菌、长期放置等考察，其有关物质增长不大，具备做成注射液的条件。
 - 目前临床中使用的质子泵抑制剂均为冻干粉针，沃诺拉赞制成小水针，在临床中使用更安全、更方便，生产成本也更低廉，生产周期短，易于扩大产量。

WIS-061：预防阿片类毒品复吸

近年来，全世界各国对毒品问题越来越重视，阿片成瘾，俗称“吸毒”。WHO将阿片成瘾定义为慢性复发性脑疾病。在当前国内外学界公认的阿片成瘾治疗方法是戒毒。戒毒由脱毒、防复吸和回归社会等三个相互联系的环节构成。国内外专家和学者都认识到生理脱毒、克服戒断反应并不困难，但始终无法很好地解决复吸问题。有研究资料表明：国内强制或自愿戒毒出院后半年复吸率一般为90%~99%，绝大多数药物滥用者陷入了戒断治疗-复吸-再戒断治疗-再复吸的恶性循环。防复吸是戒毒的关键，研究引起复吸的主要原因和规律，寻找有效的预防措施，是从而提高戒毒成功率，是一个重要任务。

替普瑞酮为热休克蛋白激动剂，具有诱导热休克蛋白HSP70、HSP60等过量表达的作用。热休克蛋白在人体的胃和脑组织中都有分布，热休克蛋白激动剂可以保护胃，同样的作用机制也可以保护中枢神经，对于中枢神经的保护作用恰好起到了辅助戒除毒瘾的作用。

热休克蛋白激动剂+阿片受体拮抗剂形成新的复方制剂，在疗效、毒性等方面都由于创新药，而且具有核心专利。

改良型新药的总结

- 改良型新药更为国内药企所接受；
- 改良型新药风险相对创新药低、周期短、投入小；
- 改良型新药在国内更容易被临床医生、经销商所接受，便于开展临床推广；
- 改良型新药的价值在国内不亚于创新药，甚至更高。

改良型新药更像是一盘“残棋” ---- 看似大势已去，有智

者拨云见日，结局必将柳暗花明！

05

融资需求及资金用途

公司未来的生存和发展思路

1. “买闺女养儿子”：

- 部分项目获得临床许可后，转让给其他厂家，获得的资金用于其他项目的推进；
- 用项目换取准上市药企的股份；
- 项目获得临床许可后，与厂家合作开发。

2. 融资，将项目推到2期、3期临床，直至取得上市许可。

我们的优势及特点

- 连续13年新药开发，健康生存，自身具备造血能力；
- 立题合理新颖、项目众多；
- 经验丰富、管理规范、合规；
- 海归博士团队与国内顶尖新药开发人才结合，与国际创新药开发同步；
- 国内多家药企成功合作案例，信誉良好；
- 创新药、改良型新药及仿制药结合，使得公司的经营风险降到最低；
- 合作方式灵活多样。

融资需求及资金用途

1. 股权融资，融资2000万元，出让20%的股份；
2. 资金用于新分子实体创新药临床前的研究。