

## 抗肿瘤新型砷制剂—六氧化四砷 ( $\text{As}_4\text{O}_6$ )

北京天地散友和生物医药科技有限公司

汇报人：钱林林

# 中国生物医药创新创业直通车



01



姓名：  
吴昭妍

创始人  
董事长

金融、药学

02



姓名：  
裴日周

发明人  
创始人

医药研发、制药

03



姓名：  
钱林林

创始人  
总经理

预防医学、技术推广

04



姓名：  
连增林

首席医学顾问

医学博士、研究生导师、临床医学专家

05



姓名：  
胡艳芬

项目经理

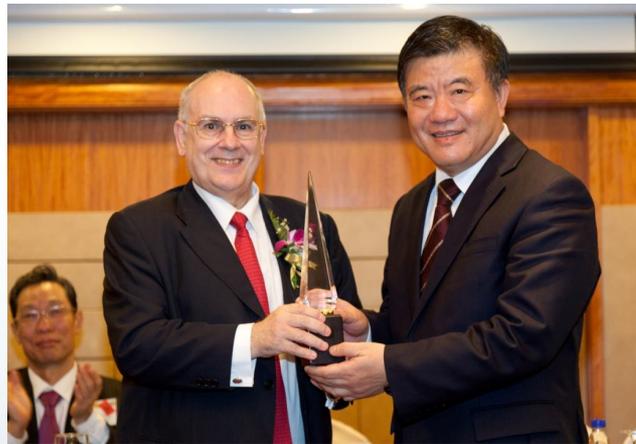
生物医学硕士



**2000年** FDA(美)：“As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>”以色列TEVA药厂的TRISENOX®用于急性前骨髓性白血病的治疗药物获得了销售许可，目前在全世界销售

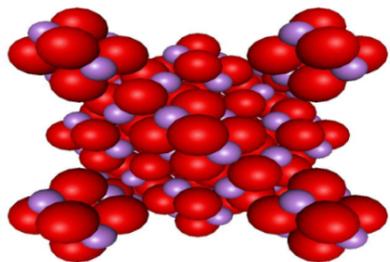
**2012年**陈竺获全美癌症研究基金会颁发的第七届圣捷尔吉癌症研究创新成就奖

**2016年**陈竺团队应用全反式维甲酸（ATRA）和三氧化二砷（ATO）对急性早幼粒细胞白血病（APL）进行联合靶向治疗，使得这一疾病的5年无病生存率跃升至90%以上，达到基本“治愈”标准，获美国血液学会(ASH)颁发的欧尼斯特·博特勒奖



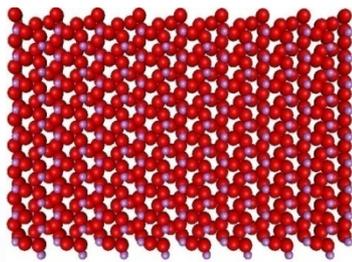


## 六氧化四砷与三氧化二砷的结构对比



六氧化四砷 ( $\text{As}_4\text{O}_6$ )

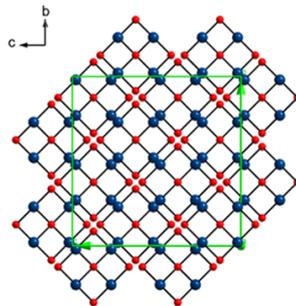
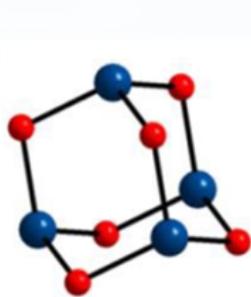
钻石型结构



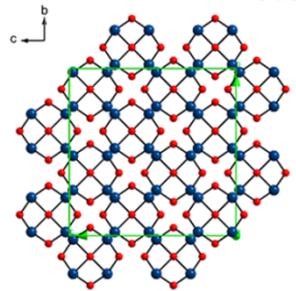
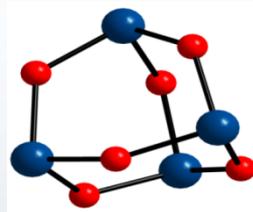
三氧化二砷 ( $\text{As}_2\text{O}_3$ )

二维层结构

## 不同键长和键角下的六氧化四砷模型图



自然界红砷  
六氧化四砷  
( $\text{As}_4\text{O}_6$ )



天地散  
六氧化四砷  
( $\text{As}_4\text{O}_6$ )



## $As_4O_6$

LD50: 雄性SD鼠, 150–180mg/Kg  
雌性SD鼠, 120–150mg/Kg  
LD50: 雄性犬, 350–500 mg/Kg  
雌性犬, 400–550 mg/Kg

## $As_2O_3$

LD50: 大鼠, 10mg/Kg  
LD50: 小鼠, 20mg/Kg

人的致死量为100mg-200mg

# 中国生物医药创新创业直通车

发明专利覆盖全世界 22个国家

## ◆ 专利情况-自主知识产权



## ◆ 临床一期试验批件

临床试验计划书（临床 1期）

2003. 08

国 家	专 利
Republic of Korea	天然化学物质-六氧化四砷 (As <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ) 作为新型抗肿瘤的治疗药物， 其用途和药理作用
Japan	
U S A	
U S A	
Russia	
Canada	
China	
United Kingdom	
Netherlands	
Sweden	
Monaco	
Luxemburg	
Italy	
Ireland	
Greece	
France	
Finland	
Spain	
Switzerland	
Belgium	
Austria	
Germany	
Republic of Korea	血管新生抑制剂
Taiwan	
U S A	
U S A	用途及制造方法
Republic of Korea	放射线抗癌治疗增进剂
Republic of Korea	含有六氧化四砷 (As <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ) 的溶解度及改进了稳定性的口服用药物制剂

[별지 제18호의 2서지]

제 86 호 임 상 시 험 계 획 승 인 서			
신청인의 명칭 / 설명		천지산(주) / 대표 : 배일주	
소재지		서울시 영등포구 여의도동 17-1 금산빌딩 210호	
임상시험 개 요	제품명 (코드명)	테트라스캡셀	일반명 (코드명) 육산화비소
	임상시험계획 승 인 번 호	의약품안전과65625-4456호	
	임상시험의 단계	제1상	
고형임 환자에서 테트라스캡셀의 안전성, 내약성 및 임상시험의 제독 성질 평가를 위한 1상 임상시험(Protocol No. : 03-01)			
붙임 : 임상시험계획승인신청서 사본			
약사법시행규칙 제28조제4항의 규정에 따라 위와 같이 임상시험계획을 승인합니다. 2003 년 8월 1 일 식품의약품안전청장			



### 临床试验对象15名中10名(肿瘤不再继续扩大)不变

### 临床试验结论：

试验对象编码	原发性肿瘤	给药剂量	给药时间	病灶	反应
		(/日)	(4周)		(4周)
R-01	宫颈癌	15mg	53	淋巴腺	不变
R-02	宫颈癌	15mg	202	淋巴腺	不变
R-03	头颈部癌(鼻咽癌)	15mg	266	鼻咽	不变
R-04	尿道癌(膀胱癌)	30mg	51	骨盆内	进行
R-05	尿道癌(膀胱癌)	30mg	70	淋巴腺	不变
R-06	胃癌	30mg	31	肾上腺, 肝	进行
R-07	宫颈癌	45mg	41	膀胱壁	不变
		15mg	109		
R-08	头颈部癌(舌癌)	45mg	35	局部	进行
		30mg	29		
R-09	头颈部癌(喉癌)	45mg	34	肺	不变
		15mg	20		
R-10	尿道癌	45mg	28	淋巴腺	进行
R-11	宫颈癌	45mg	14	骨盆内	不变
		15mg	99		
R-12	头颈部癌	45mg	35	下咽	不变
		15mg	56		
R-13	尿道癌(尿道, 膀胱癌)	30mg	28	肝	进行
R-14	头颈部癌, 肺癌	30mg	58	肺, 骨	不变
R-15	大肠癌	30mg	91	肺, 骨	不变

过去几年间经外科手术、化疗、放疗、免疫疗法等方法都无法阻止病情恶化的15名患者为临床试验的对象，根据WHO临床试验标准进行了4周。其中10名患者的肿瘤停止了发展或缩小，显示出惊人效果。

而且，其中1例患者中肿瘤完全消失，从治疗前的68.9降到29.8；2例宫颈癌患者的肿瘤标志物(SCC Ag)从治疗前的34降到了17.5；从头颈部癌患者1例中观察到了肿瘤的坏死及痿的形成；从例8舌癌患者也观察到了肿瘤消失和痿，这表明药物的治疗效果。尤其，肿瘤的坏死和痿的形成说明该药物阻断分布在肿瘤周围的血管的效果。实验室和动物实验中发现的该药物的作用机理中的一种就是抑制新生血管，就这点来说，这应该是该药物作用于血管的效果。

另一方面，全球最近被研发的所谓靶向治疗剂(Targeted therapy)单独使用也不曾让肿瘤缩小，只有与其他抗癌药并用时，才显示出比单独使用时的反应及延长生存期方面的效果。

但是单独使用本药或将本药与化疗、放疗并用时，以上结果都可成为充分的依据。尤其，显示出肿瘤标志物的减少和肿瘤坏死效果的宫颈癌患者以15mg/日的剂量下获得了这种效果，在这个剂量下几乎没有发生副作用也应成为该药的优点。



2007. 02

临床试验计划许可公文(临床 2期)



2007年

TetraAs (  $As_4O_6$  ) :  
韩国临床2期  
试验 ( 原位宫颈癌 )

2009. 03

欧洲EMA会前审议回复函



- Scientific Advice TetraAs - [EMA]  
- 临床 - Bladder Cancer (膀胱癌)



### 试验设计

#### As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>体外抗肿瘤实验研究

32种肿瘤细胞，包括：乳腺癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、食道癌、胃癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌、脑胶质瘤

#### As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>体内抗肿瘤实验研究

肝癌实验（HepG2皮下移植瘤实验）；  
乳腺癌实验（乳腺癌原位移植瘤、乳腺癌肺转移模型）；  
脑胶质瘤实验（脑胶质瘤原位移植瘤）；  
膀胱癌实验（原位接种瘤）

#### As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>抗肿瘤作用机制研究

Western blot法；RT-PCR法；组织芯片  
免疫组化技术；蛋白组学技术

### 研究结论

As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>具有较广泛的抗肿瘤作用，对于多种实体瘤均有较好的抑制作用

As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>对于肿瘤转移具有较好的抑制作用

As<sub>4</sub>O<sub>6</sub>具有较好的安全性

实验数据已用于申请多项发明专利，  
在国内已发表中英文论文各 1 篇，  
SCI论文在投刊 1 篇。



## ◆韩国韩医院制剂



纯晶体



胶囊



## ◆德国申请状况

德国已完成原料药生产，DP（制剂）阶段，已完成样品测试，进行3个月稳定性评价，即可提交**临床一期**申请

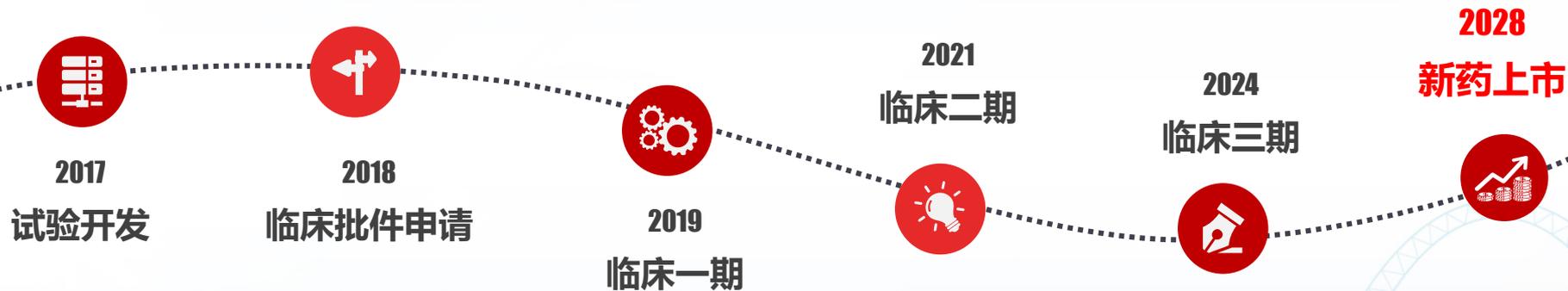
临床病种准备**脑癌、膀胱癌、宫颈癌、乳腺癌**4个病种

## ◆中国申请状况

准备在国内选择**肺癌、肝癌及抗肿瘤转移**。

增加**外用制剂**的形式

# 中国生物医药创新创业直通车





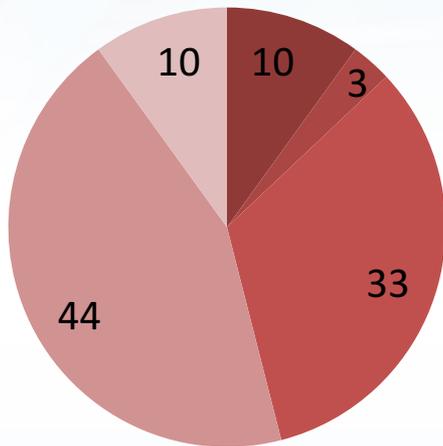
**10%** **科研研发**  
国内适应症以及制剂类型的再创新和再开发

**44%** **临床一期**  
北京、上海、广州、深圳分别选择至少一家合作医院各30例实验人群

**10%** **年度运营**  
扩建科研团队，办公费、差旅费及办公室租赁费等

**3%** **新药注册服务**  
CRO公司代理服务、专家评审、资料翻译及申请官费等

**33%** **临床前试验**  
药学研究及非临床安全性研究



## 融资用途

项目第一期**融资3000万元，释放15%的股权**，融资款项用于实验室新药研发、一类新药临床注册申请、临床一期实验以及公司运营。

## 总结 / SUMMARY



“抗肿瘤新型砷制剂-六氧化四砷（ $As_4O_6$ ）”，经过系统严格的安全性评价实验，证明其具有良好的安全性，在国内已具备进入临床试验条件；临床试验证明，具有广泛的抗肿瘤作用，对多种实体瘤均有抑制作用，对肿瘤转移也具有抑制作用，同时安全性较好；目前已申报了多国的发明专利，在韩国也与三星医院合作参与《韩国国家癌症研究团的项目》。

中国生物医药创新创业直通车



**THANK YOU**

**谢谢!**

