

全球富勒烯创新药 的开创者和领航者

目录

CONTENTS

一

公司概况

二

科研成果

三

富勒烯

四

有效性研究

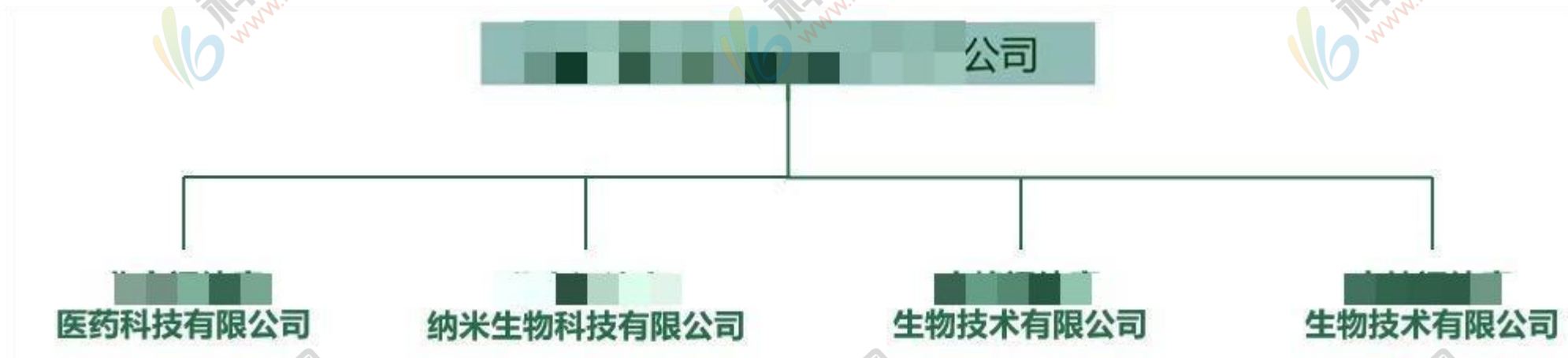
五

新药开发

一 公 司 概 况

1.1 公司设立

王研究员在富勒烯领域研究30余年，在富勒烯材料的制备及创新药研究方面积累了丰富的成果。为实现科研成果产业化以加快富勒烯药物研发进程，王研究员于2015年2月在深圳资本的支持下创立了北京公司，其目标是开发针对肿瘤、心血管、帕金森等重大疾病的富勒烯创新药物。公司业务还包括富勒烯化妆品、富勒烯光触媒等。



1.2 公司创始人



王 **

中国科学院化学研究所研究员

博士生导师

中国科学院纳米实验室副主任

专研富勒烯30年

- 中国科学院“百人计划”回国的海归学者
- 享受国务院特殊津贴专家
- 科技部重大科学研究计划首席科学家
- 全国政协委员（科技界）

基础研究

从1993年开始，王先生先后在厦门、香港、日本、德国等地的国际著名实验室工作，学习国际上最先进的富勒烯知识

- 厦门大学
- 香港大学
- 日本名古屋大学
- 德国德累斯顿实验室

访遍名师

1993

材料研究

白手起家，在中科院化学所建立了国际上最大的富勒烯研究基地

- 国内率先突破燃烧法制备富勒烯技术
- 国内率先突破磁控电弧法高纯富勒烯工业化生产技术
- 国际率先突破智能氩弧高纯度低成本富勒烯工业化生产技术
- 国际率先突破非色谱柱法富勒烯大规模纯化技术

厚积薄发

2002

应用研究

创立集团，成为国内富勒烯产业化龙头企业

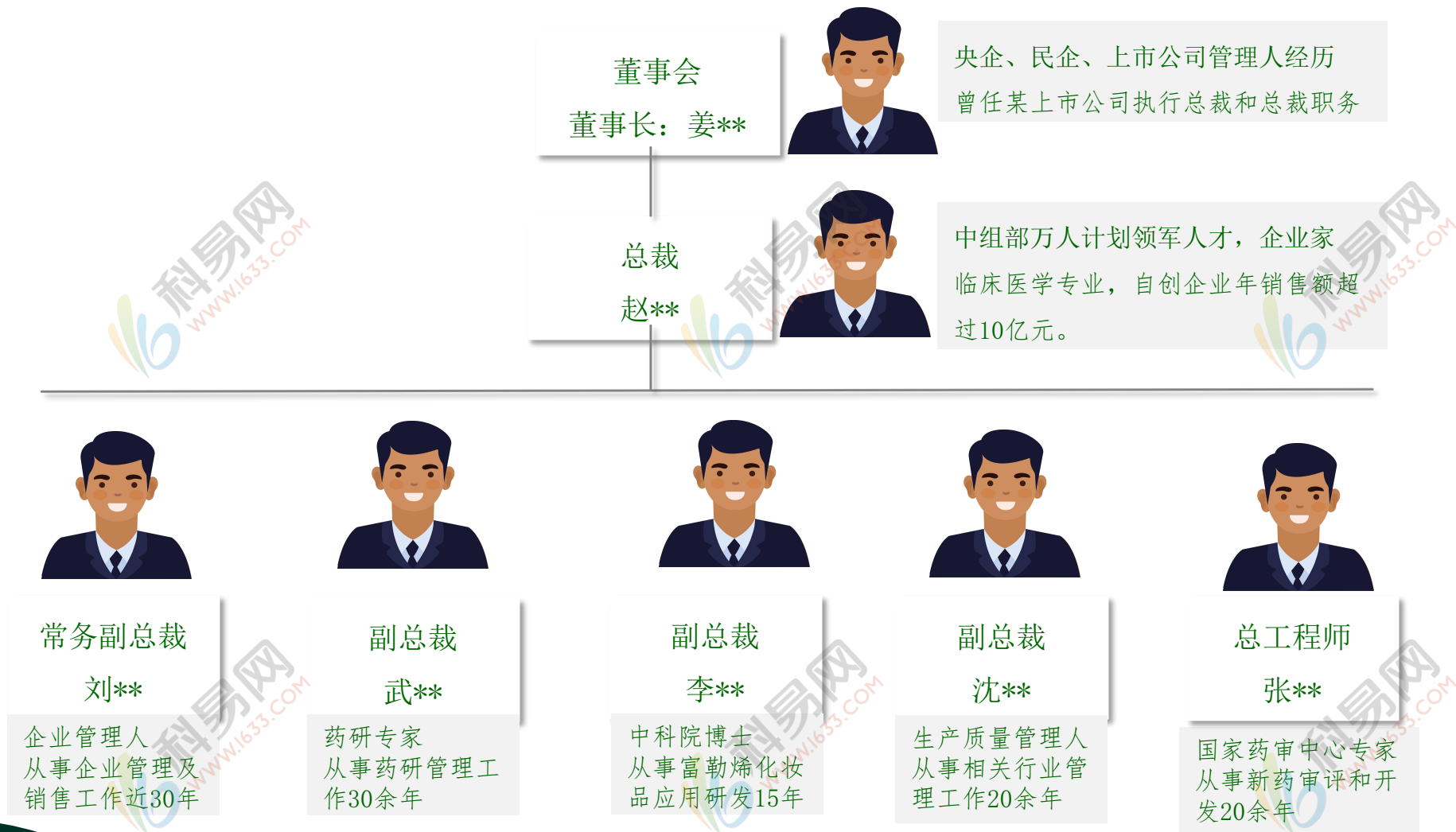
- 领衔制定富勒烯产业标准
- 研究富勒烯治疗肿瘤、心梗、阿尔兹海默症、糖尿病等重大疾病创新药

学以致用

2023

2012

1.3 经营团队



1.4 联合研发团队

与中科院纳米实验室协同开展富勒烯创新药研究及产业化



中科院分子纳米结构与纳米技术重点实验室核心成员

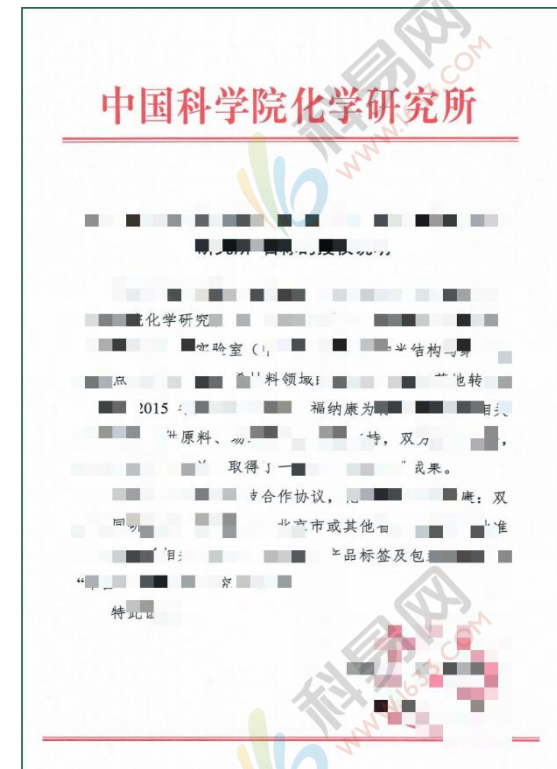
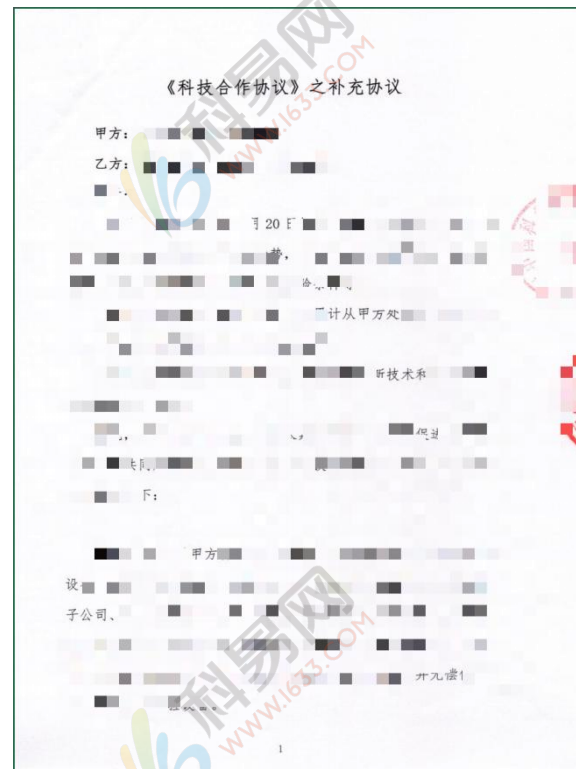
中科院纳米实验室拥有研究人员（包括攻读博士的研究生）120多人。其中有中科院院士2人，国家杰出青年科学基金获得者9人。

1.5 长期合作研究

中国科学院化学研究所拥有全球顶尖的富勒烯研究团队，在富勒烯基础研究、批量化制备及产业化应用方面取得了大量科技成果，处于世界领先水平。

公司与中国科学院化学研究所签订了长期战略合作协议，成为化学所在富勒烯生物医药应用方面的唯一成果转化出口。

合作研究成果：支付部分费用和原料，成果双方各占50%所有权，支付50%专利费，获得所有权后进行转化



1.7 专家团队



郑顾问
教授、肿瘤专家



袁顾问
教授、肿瘤专家



王顾问
教授、毒理学专家



廖顾问
教授、毒理学专家



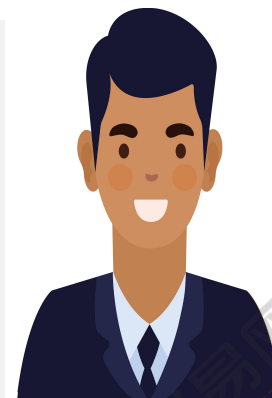
全顾问
教授、制剂学专家



申顾问
博士、药研专家



张顾问
药品审评专家



夏顾问
教授 药研专家

二

科

研

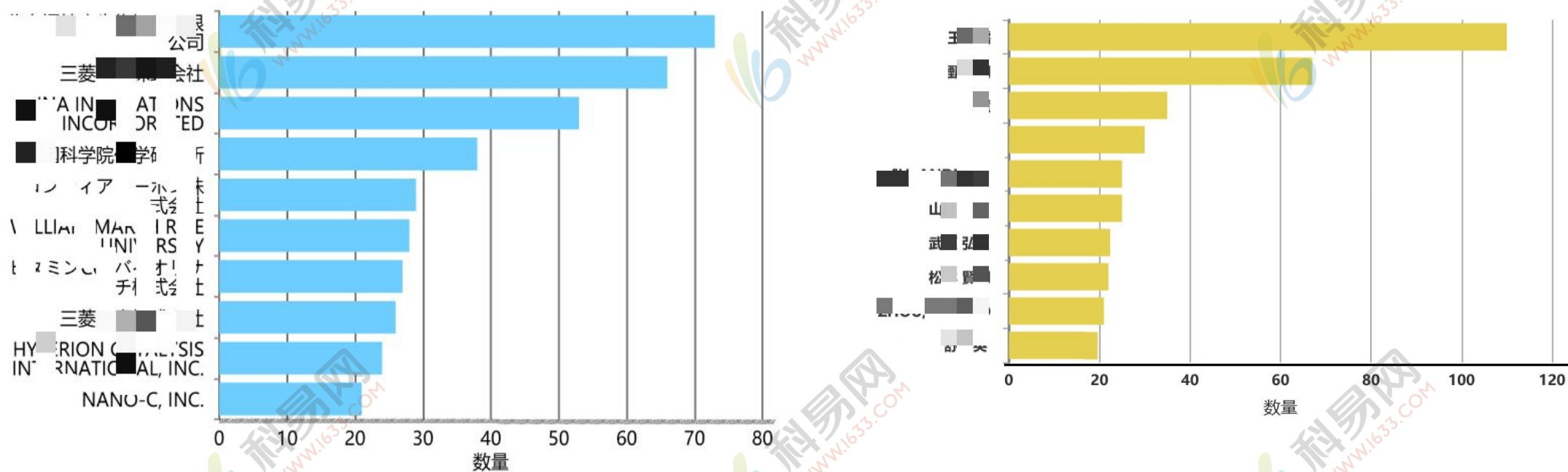
成

果

2.1 科研成果丰硕

由白院士、王研究员领衔，张总监带领的富勒烯新药研发团队，现有研发人员120多人，其中博士70多人，是国际一流的富勒烯新药联合研发团队。

到目前为止，已在国际一类期刊发表富勒烯相关论文300多篇，申请发明专利150余件。公司在富勒烯新药研究领域发明专利在企业排名中位居世界第一，王研究员在个人排名中位居世界第一。



2.2 组织制订首个富勒烯国家标准

公司与中科院化学研究所、中国计量院等单位共同制订富勒烯纯度、含量、残留溶剂检测方法国家标准/团体标准

- 第一个富勒烯纯度检测**国家**标准：《[60]和[70]富勒烯的纯度测定 高效液相色谱法》 GB/T 44241-2022
- 第一个富勒烯溶残检测团体标准：《[60]和[70]富勒烯中残留溶剂测定 气相色谱法》 T/CSTM 00195-2021
- 第一个富勒烯含量检测团体标准：《[60]和[70]富勒烯制品的含量测定 高效液相色谱法》 T/CSTM 00194-2021



2.4 首创独有的富勒烯制备技术和装备

拥有自主知识产权的第四代富勒烯生产设备和纯化生产线，实现氩气条件下高产率合成富勒烯，避免了“依赖进口氩气制备富勒烯”被卡脖子的风险



富勒烯原料药分离方法实现了颠覆性改变，开发出独家拥有的精制技术，确保富勒烯毒性杂质不超标。分离工艺获得多项发明专利

2.5 自主开发新原料和制剂

产品类别	产品代码	品名
富勒烯	F10	富勒烯C60
	F10-1	中链甘油三酯C60
	F10-9	羟丙基β环糊精包覆C60
	F20	富勒烯C70
金属富勒烯	F30	钆金属富勒烯GdC82
	F31	羟基钆金属富勒烯GdC82
	F34	氨基钆金属富勒烯GdC82
富勒烯衍生物	F13	单加成丙二酸赖氨酸富勒烯C60
	F23	单加成丙二酸赖氨酸富勒烯C70
	F32	4-氨基富勒烯C60
	F33	5-羧基富勒烯C60
富勒烯制剂	C10-1	富勒烯中链甘油三酯口服液
	C10-3	富勒烯C60片剂
	C10-4	富勒烯C60灌肠液
	C10-5	富勒烯C60软膏剂
	C32-2	4-氨基富勒烯C60聚乙烯吡咯烷酮微针
	C33-2	5-羧基富勒烯C60注射剂
	C31-1	羟基金属富勒烯GdC82注射液

2.7 广泛创新研究成果

由于其它富勒烯研发团队未能有效解决富勒烯毒性问题，导致未实质性开展富勒烯新药研究，部分研究也处于实验室阶段，只有我公司在富勒烯新药药学研究、药理研究、药效研究、代谢研究和安全性评价研究方面取得了阶段性成果，并根据富勒烯、金属富勒烯、富勒烯衍生物的生化特性完成了十几个不同临床适应症的成药性研究，并对主要临床适应症、新药剂型、关键工艺进行了专利保护。

创新药的部分临床适应症

- 防治放化疗副作用
- 治疗肺纤维化
- 治疗糖尿病
- 治疗贫血
- 治疗脑胶质瘤恶性肿瘤
- 治疗心肌缺血再灌注损伤
- 治疗溃疡性结肠炎及克罗恩病
- 治疗广普晚期肿瘤
- 治疗帕金森综合症
- 治疗动脉粥样硬化
- 治疗难愈合皮肤创伤
- 其它适应症

创新药的部分发明专利



三

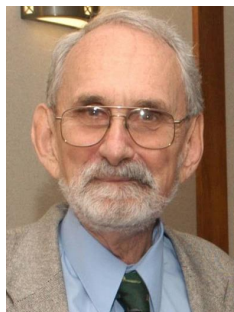
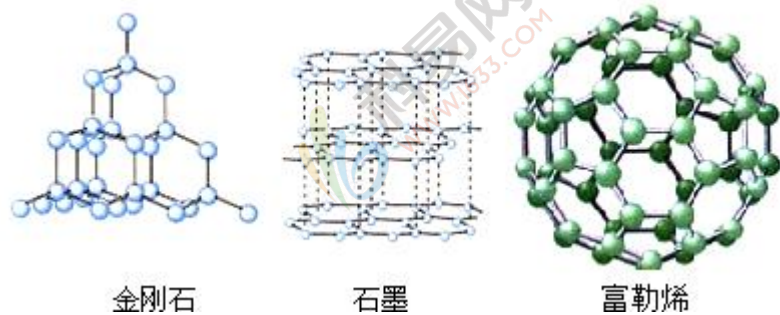
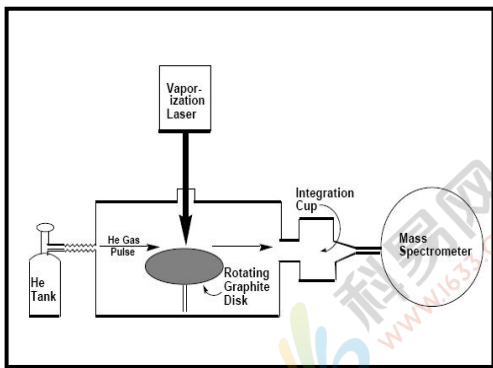
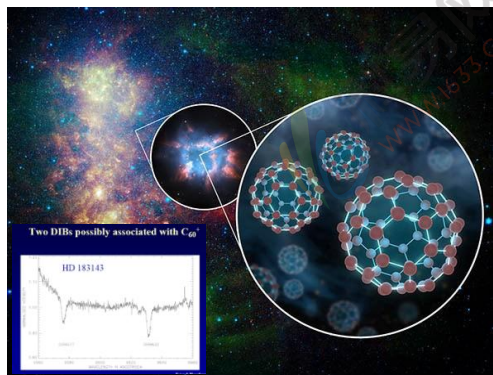
富

勒

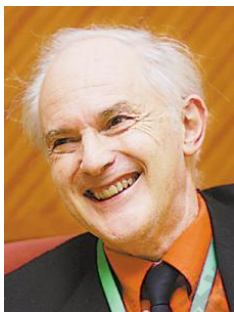
烯

3.1 富勒烯发现

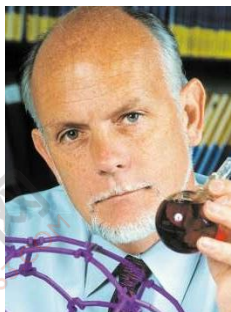
1983年，英国天文学家Kroto在研究宇宙星云时首次发现富勒烯在宇宙中广泛存在。1985年科学家合作在实验室模仿宇宙星云的高真空、高能量环境，利用激光溅射真空中石墨的方法首次得到富勒烯C₆₀，并证明它是构成宇宙星云的物质。1996年，天文学家克罗托、科尔和化学家斯莫利因富勒烯这一伟大发现，被授予该年度诺贝尔化学奖



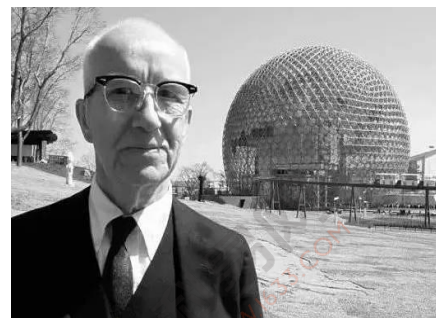
罗伯特·科尔
Robert F. Curl



哈罗德·克罗托
Harold Walter
Kroto



理查德·斯莫利
Richard Errett
Smalley

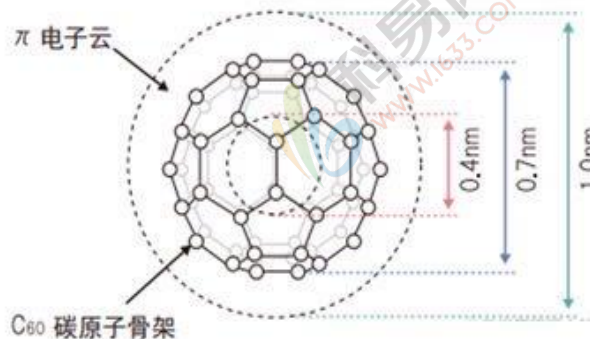


富勒 (Fuller) 和他建造的球形美国馆

四 有效 性 研 究

4.1 富勒烯结构及理化特性

富勒烯 C_{60} 是由60个碳原子通过20个六元环和12个五元环连接而成的足球状空心对称分子，直径约0.71nm。多面体欧拉定理： $60+32=90+2$ ，分子共90个碳键，其中30个“C=C”双键，60个“C-C”单键。C原子电子分布 $1S^22S^22P^2$ ， C_{60} 中碳原子以 σ 键键合，杂化轨道方式介于 sp^2 杂化和 sp^3 杂化之间，被称为 $sp^{2.28}$ 杂化。另一个P轨道互相重叠形成一个含60个 π 电子的闭壳层电子结构，具有较大的离域能，闭壳结构需要72个 π 电子，而 C_{60} 只有60个 π 电子，缺电子而表现出显著的亲电性质。 C_{60} 的LUMO是一个三重简并轨道，需得到6个电子，表明 C_{60} 是缺电子的大共轭 π 电子体系，具有较高的反应活性。容易发生自由基加成、亲核加成、还原及环加成反应。富勒烯在脂肪烃中溶解性，能分别与金属和自由基反应。 C_{60} 的晶体属分子晶体，面心立方结构。API粒径 $D_{50}=2\mu m$ 左右。分子通过非共价键等超分子作用力形成超分子聚集体



自由基

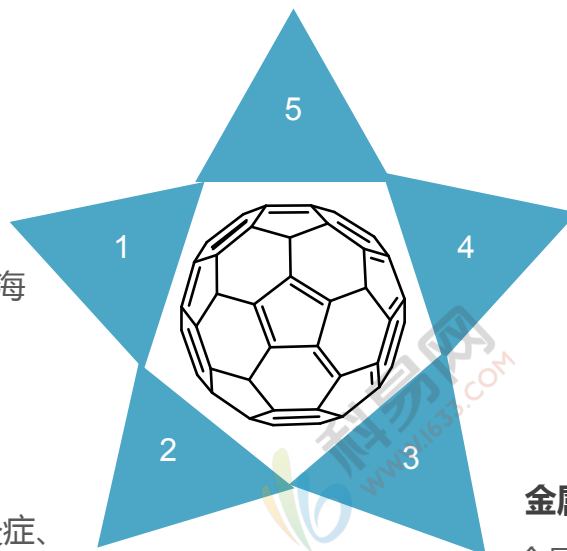
炎症等会产生大量自由基，富勒烯具有“吸附自由基海绵”特性，是抗氧化的纳米王子

C=C不饱和双键

具有多不饱和C=C双键的PGs、COX2、AA等，在炎症、免疫等有很高的生物活性，富勒烯易于发生环加成反应，抑制炎症等

氨基酸、蛋白质

S、Cys、HS、S=S，二硫键是很多蛋白作用位点，富勒烯具有电子亲核反应特性而作用于蛋白活性位点

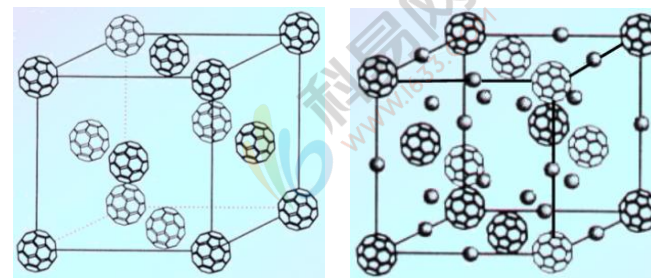


生物电子

许多生物过程都与电子迁移有关，跨膜 α 螺旋的信号传导为电子传输。蛋白质官能团之间存在各种各样的弱相互作用，如，孤对电子与 π 电子、 π 电子之间、阳离子与 π 电子、阴离子与 π 电子、氢键之间及氧氧两中心三电子键相互作用，这些弱相互作用可以调节电子在蛋白质上官能团之间进行转移。富勒烯大 π 键共轭体系，在适宜位点可调节蛋白质电子转移，从而影响信号介导的生物功能

金属蛋白酶

金属蛋白酶的活性由相应金属离子调控，富勒烯可吸附或提供电子而抑制或提高金属离子活性，影响蛋白酶活性

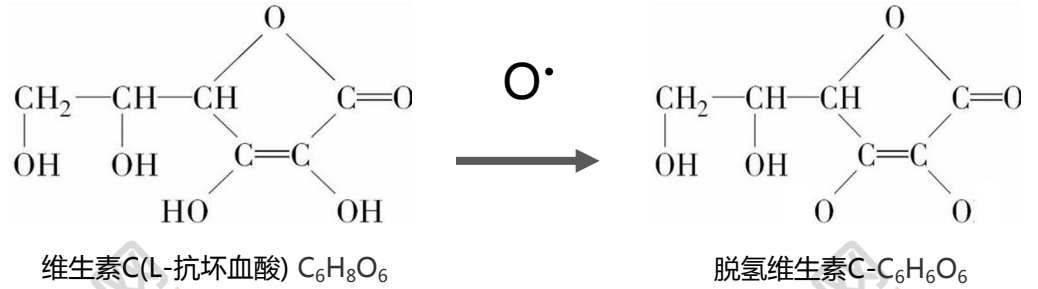


4.2 富勒烯 “自由基海绵”

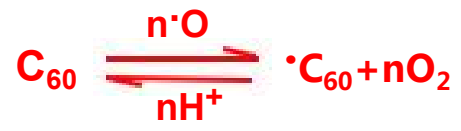
◆ 维生素C抗氧化



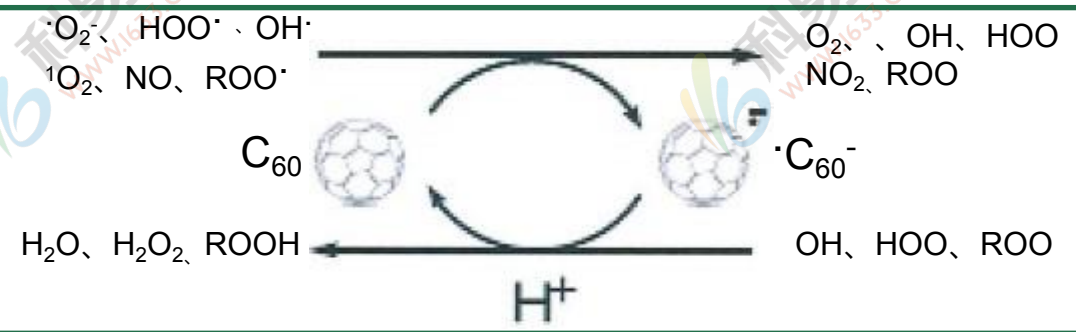
Vc分子与自由基反应，自身消耗



◆ 富勒烯 “自由基海绵”



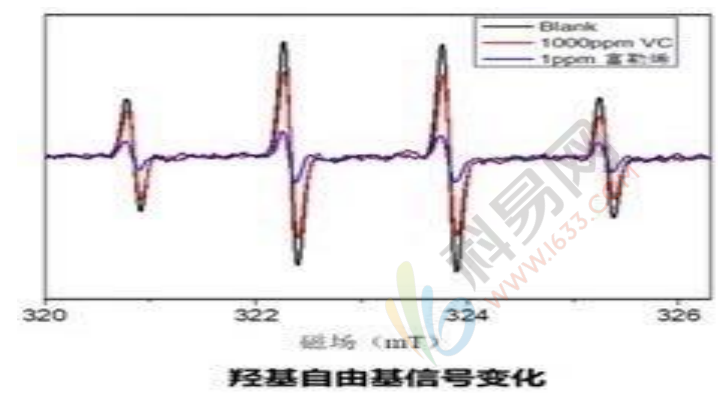
反复淬灭自由基，自身不消耗



◆ 淬灭自由基效力

用电子顺磁共振仪，DMPO捕获OH自由基，测试C60、Vc清除羟基自由基效力

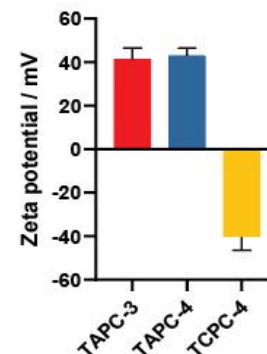
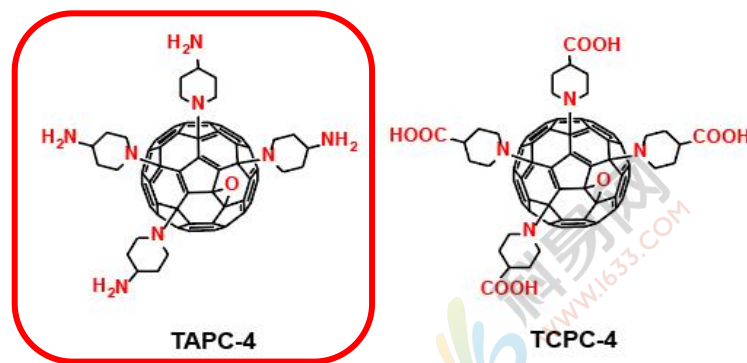
富勒烯淬灭自由基效力是维生素C的1000倍



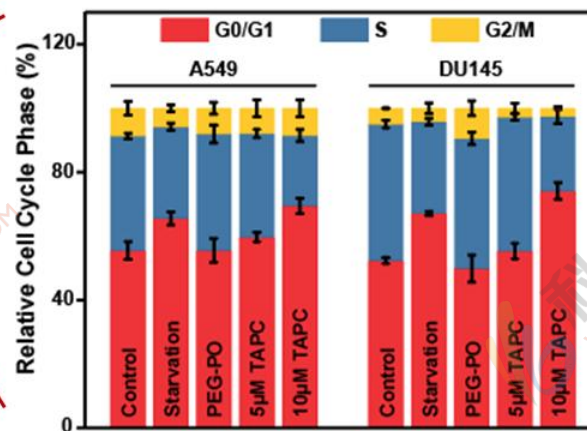
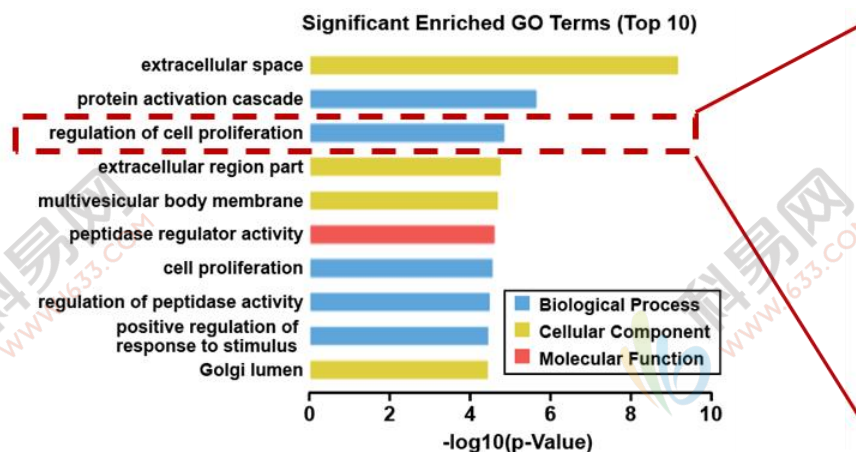
4.6 氨基富勒烯 (TAPC-4) 靶向治疗肿瘤及其作用机制

TAPC-4将肿瘤细胞周期阻断在G0/G1期，抑制肿瘤细胞的IC50为~10 μM

实验单位：中科院化学所、
中科院生物物理所



IC ₅₀ / μM	A549	DU145	U87-MG	4T1	B16
TAPC-4	7.1	13.4	10.1	11.4	6.5
TCPC-4	91.7	29	43.6	23.9	61.0

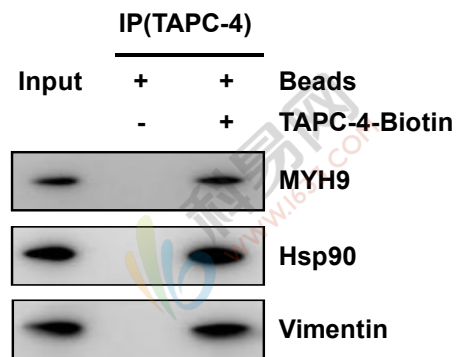


4.6 TAPC-4靶向HSP90、MYH9、Vimentin

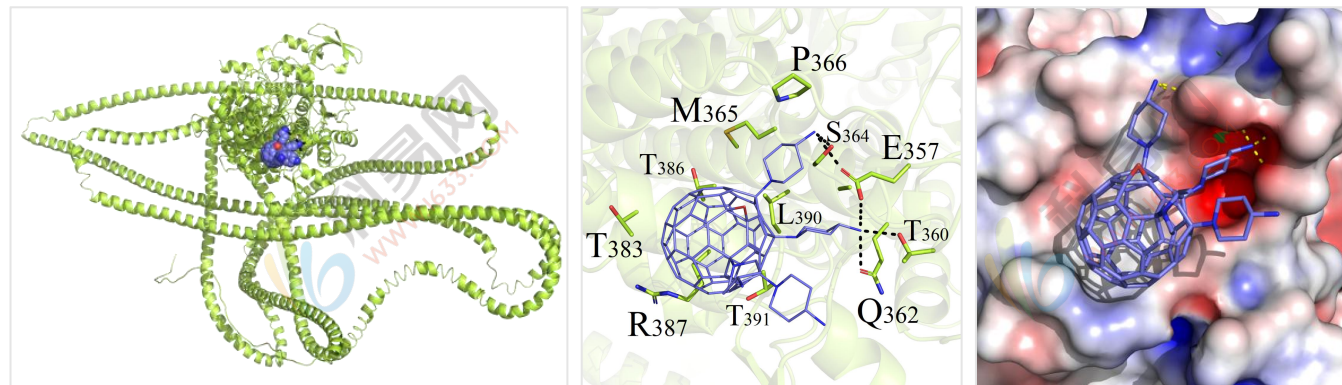
TAPC-4碳笼端进入蛋白疏水口袋发生疏水-疏水作用，氨基与氨基酸残基发生氢键和静电作用，通过调控靶标的表达或功能抑制肿瘤细胞增值与转移

实验单位：中科院化学所、
中科院生物物理所

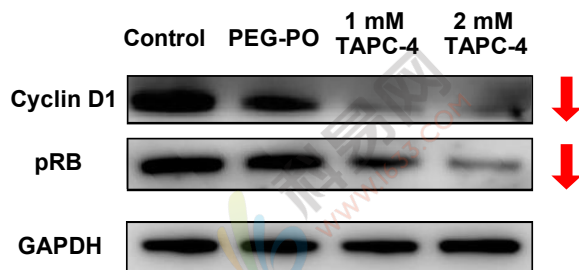
免疫共沉淀验证靶点



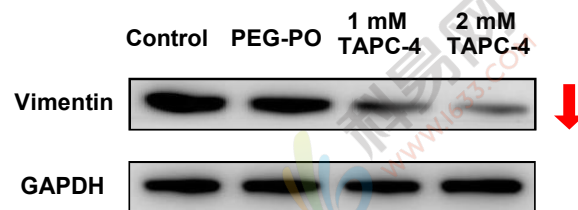
分子动力学模拟分析TAPC-4与MYH9的结合模式



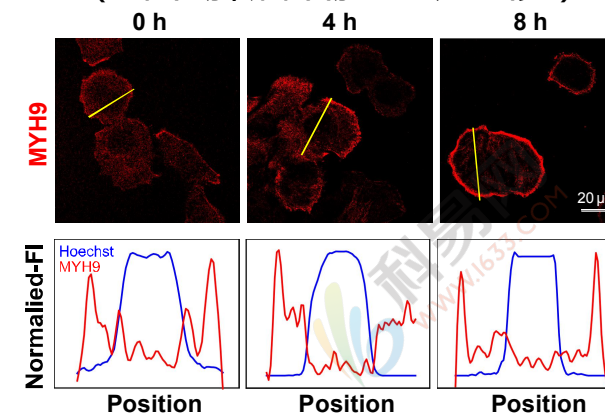
降解HSP90配体Cyclin D1
(导致细胞周期G1阻滞)



下调Vimentin
(逆转肿瘤细胞EMT过程)



诱导MYH9从细胞质转移至细胞膜
(抑制肿瘤细胞运动迁移)

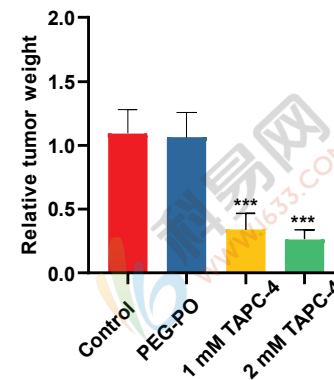
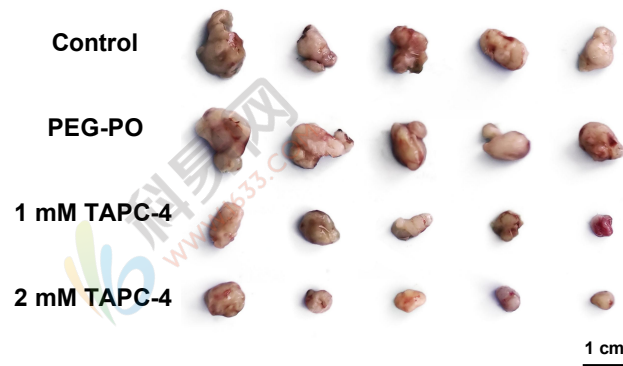
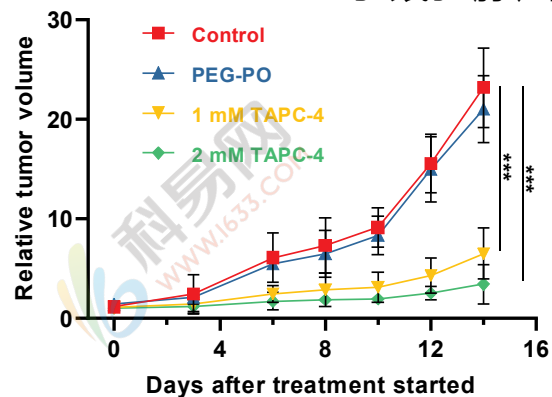


4.6 TAPC-4高效抑制肿瘤生长与转移

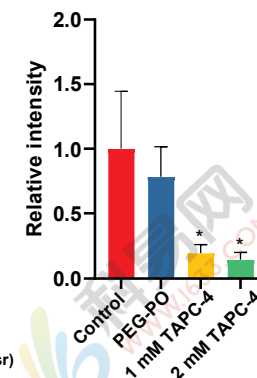
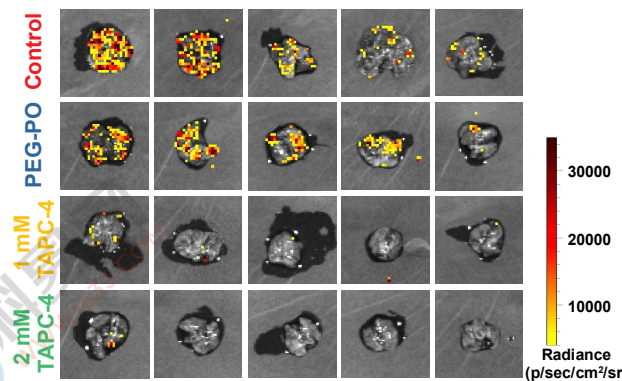
5 mg/Kg剂量下，TAPC-4对肿瘤的抑制率达到80%以上，无明显毒副作用

实验单位：中科院化学所、
中科院生物物理所

小鼠乳腺癌皮下肿瘤模型上，肿瘤体积和重量显著减少



小鼠黑色素瘤肺转移模型上，转移至肺部的肿瘤结节数量大幅减少

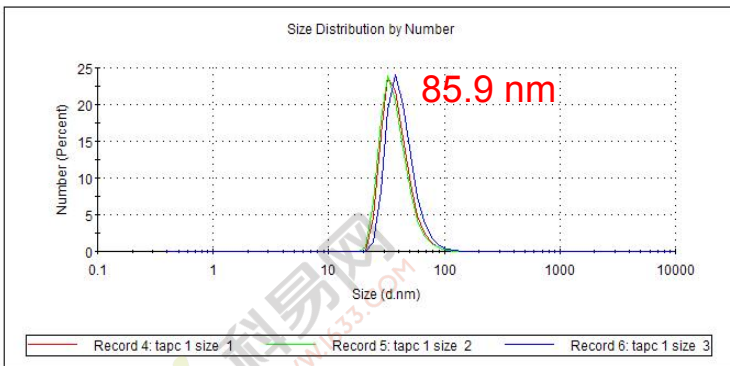
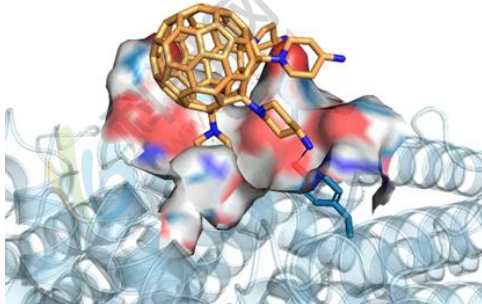


4.7 铁蛋白递送TAPC-4治疗原位脑胶质瘤

使用铁蛋白负载TAPC-4 形成稳定的纳米药物，在转铁蛋白受体(TFR1)介导下富集于肿瘤细胞和突破血脑屏障，对小鼠原位脑胶质瘤的抑制率>80%

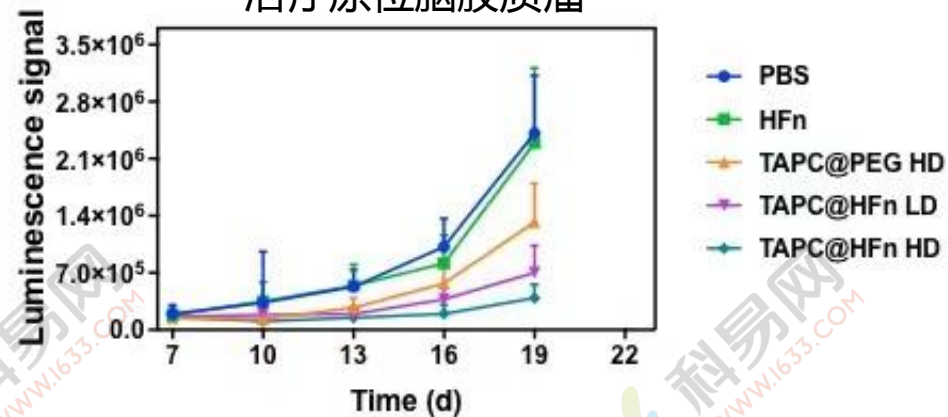
实验单位：中科院化学所、中科院生物物理所

TAPC-4与铁蛋白结合模式



IC ₅₀ 值 (μM)	Tfr1过表达的肿瘤细胞			无 Tfr1表达
	U87	HepG2	SW948	MX-1
Free TAPC	17.55	60.98	34.68	11.63
TAPC@HFn	7.061 ↓	13.22 ↓	11.73 ↓	11.46

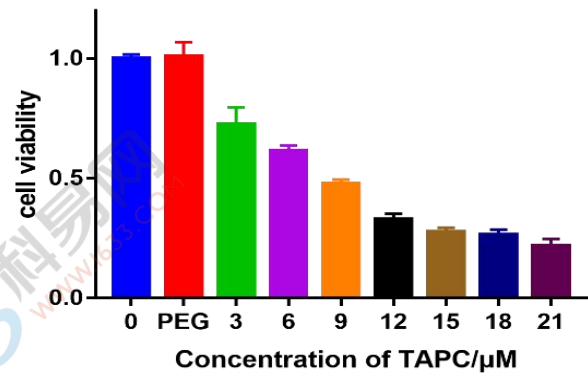
治疗原位脑胶质瘤



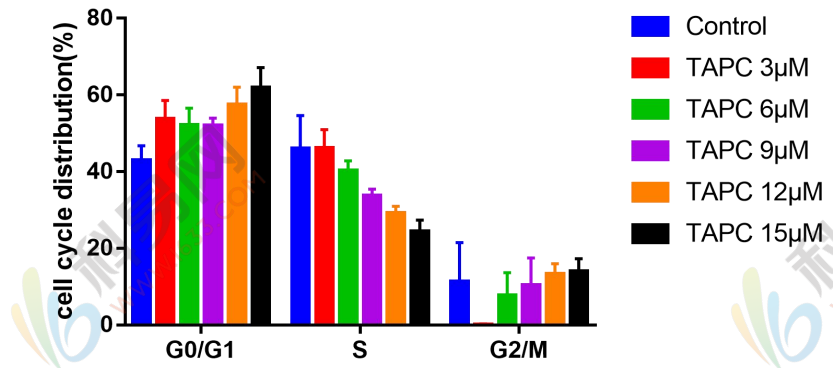
4.7 TAPC治疗黑色素瘤

实验单位：中科院化学所、
中科院生物物理所

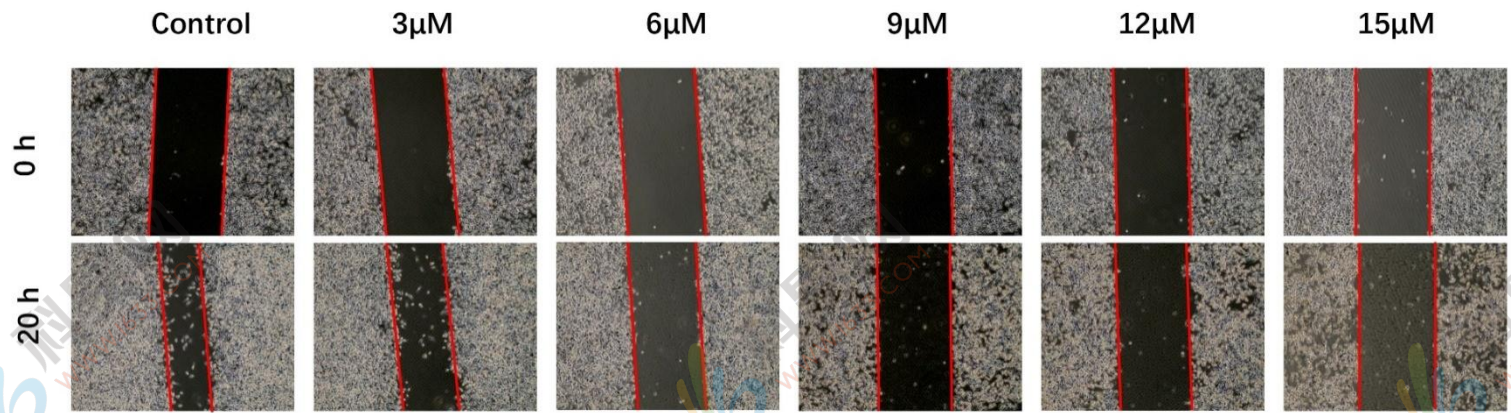
a. 不同浓度TAPC对B16细胞活力的影响



b. 不同浓度TAPC对B16细胞周期的影响



c. 不同浓度TAPC对B16细胞迁移/伤口愈合能力的影响



4.8 治疗肿瘤---C31-1+RF+CT纳米刀技术一次性治疗各类实体肿瘤

“纳米金属富勒醇晶体+射频+三维CT影像”治疗实体肿瘤新技术，是纳米科学和生物医学相结合的产物。通过破坏肿瘤中的毛细血管使原发性或转移性实体肿瘤组织快速消融，同时不伤害正常组织，其精准堪比纳米手术刀

实验单位：中科院化学所

金属富勒烯加射频治疗肿瘤发明专利

- ZL20*****365005.4
- ZL20****66213.6
- ZL20****643728.6
- ZL20****001410.1

安全：高度肿瘤靶向，不伤害正常组织

广谱：肝癌，肺癌，乳腺癌，膀胱癌…

快速：单次1小时治疗

简便：静脉注射

疗效高：动物实验有效率100%

无抗药性：物理破坏肿瘤血管，无耐药性

Biomaterials 133 (2017) 107-118

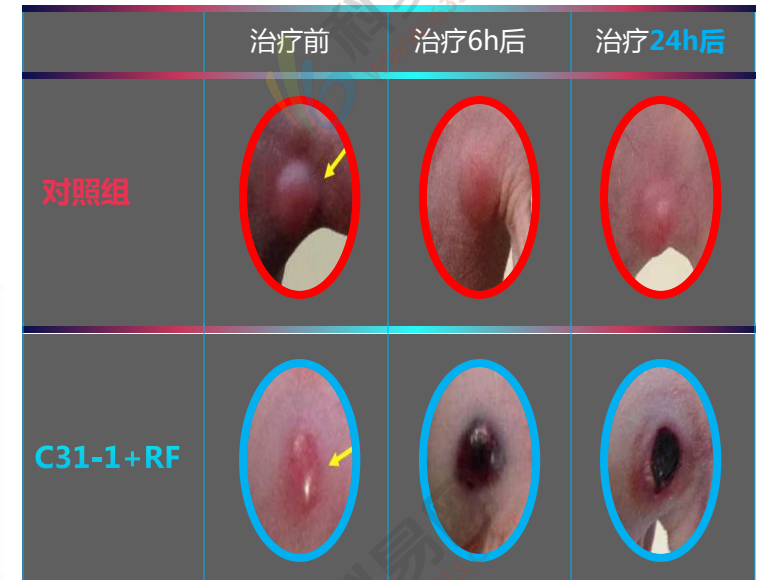
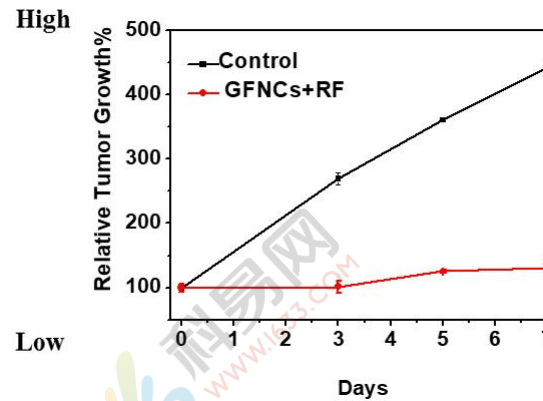
Biomaterials 163 (2018) 142e153

Sci China Mater 2018, 61(8): 1101-1111

Sci China Mater 2015, 58: 799-810

Sci China Mater 2017, 60(9): 866-880

Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 14 (2018) 1361-1369



肝癌H22模型

4.9 治疗动脉粥样硬化

治疗效果优于他汀类药物，且无需联合使用阿司匹林，通过降脂及减少血小板凝集及免疫调节等作用，可以软化血管、消除斑块，显著改善血管健康水平，无明显副作用

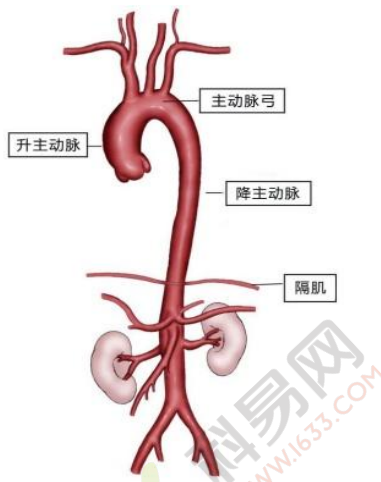
实验单位：中科院化学所、山东药科所

治疗动脉粥样硬化发明专利

• ZL ZL20****034095.3



Control



富勒烯治疗

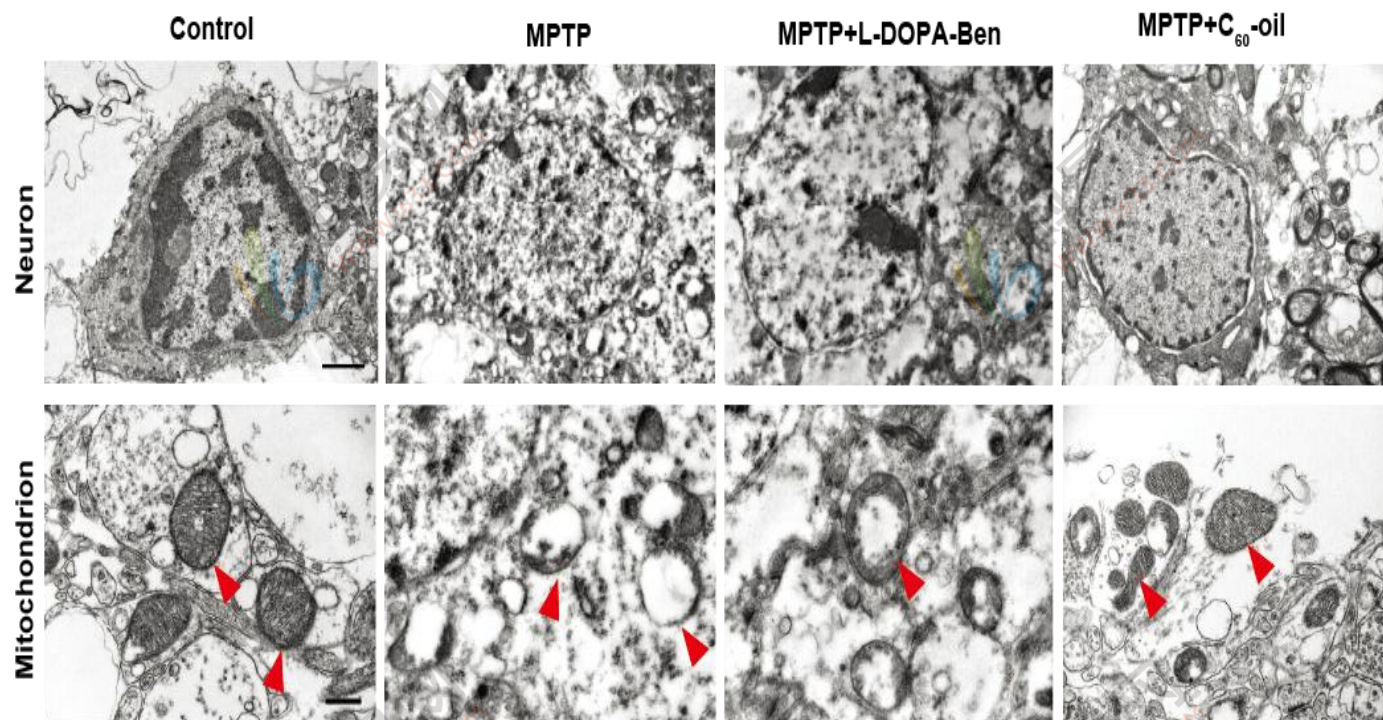
4.10 治疗帕金森症

C10-1治疗帕金森等老年神经退行性疾病，通过抑制线粒体变异、上调多巴胺、修复神经细胞等作用，治疗效果优于帕金森临床一线用药左旋多巴胺

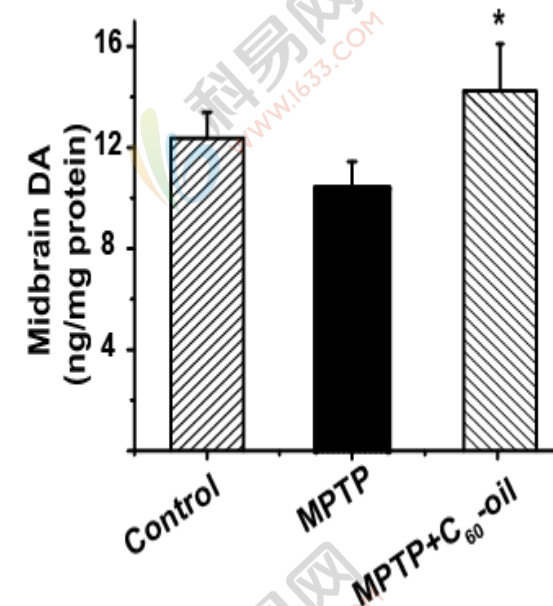
实验单位：中科院上海药物研究所

治疗帕金森发明专利

- ZL20****26887.2
- PC****7/078950 美/澳



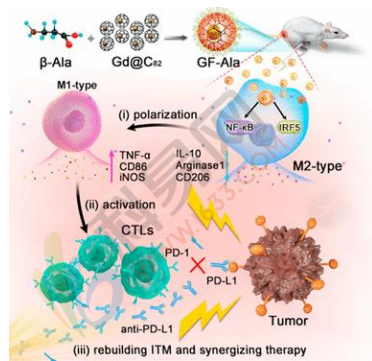
神经细胞和线粒体透射电镜图



4.11 其它有效性研究

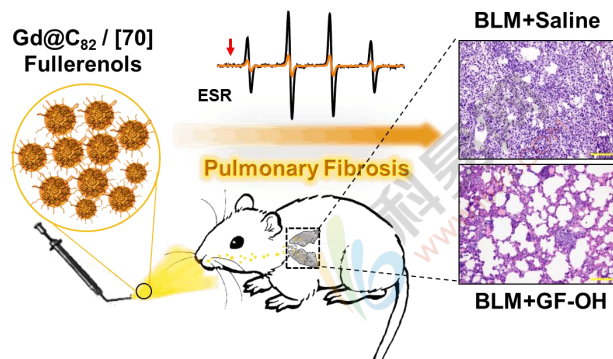
实验单位：中科院化学所、大连医科大学等院所

肿瘤治疗



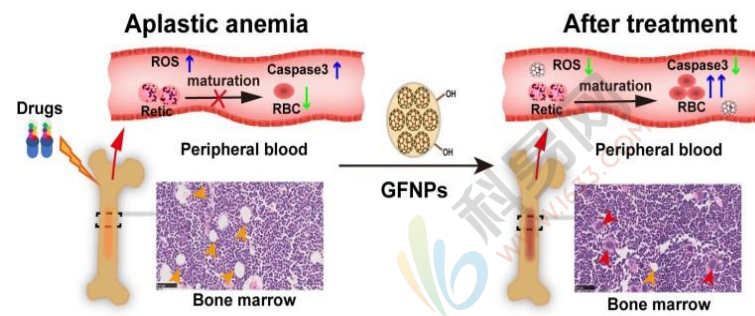
Nano Lett. **2020**, 20, 6, 4487

肺纤维化治疗



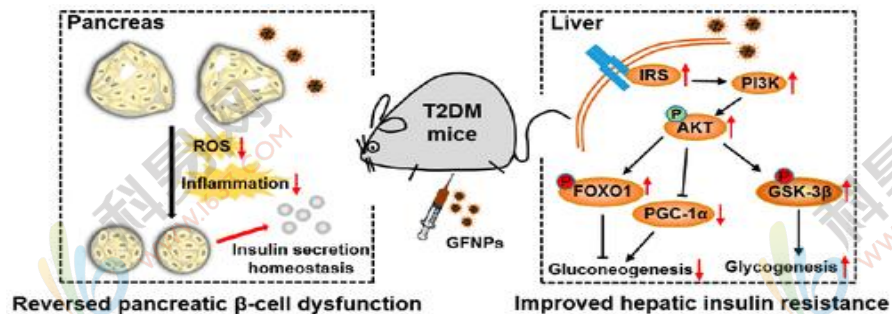
Nanomedicine, **2018**, 14, 1361

贫血治疗



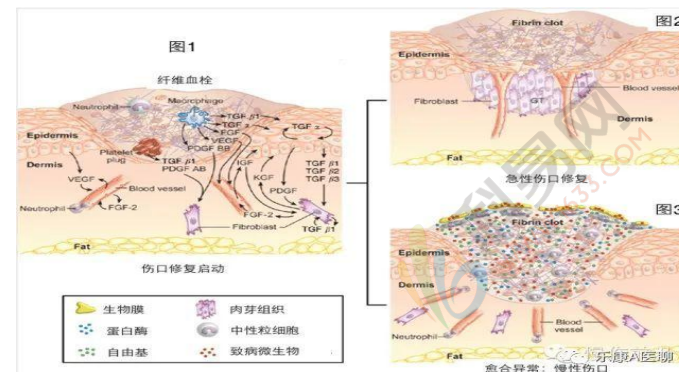
Theranostics **2020**, 10, 6886

糖尿病治疗



ACS Nano **2019**, 13, 8, 8597

难愈合皮肤创伤



五 新 药 开 发

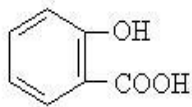
富勒烯-宇宙送给人类的礼物

改变人类命运的化合物

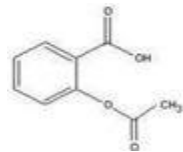
◆水杨酸



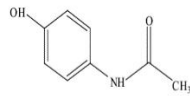
柳树叶



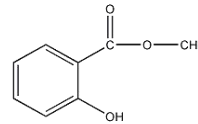
水杨酸 $C_7H_6O_3$



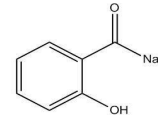
乙酰水杨酸 (阿司匹林)



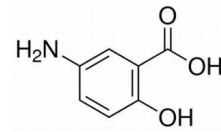
对乙酰氨基酚



水杨酸甲酯 (冬青油)



水杨酸钠



5-氨基水杨酸

- 公元前1534年的古埃及记载柳树叶的止痛功效
- 1763年牛津大学沃德姆学院爱德华·斯通首次从柳树皮中发现了水杨酸，治疗风湿热病
- 1853年法国化学家格哈特合成出乙酰水杨酸，解热、镇痛，治疗关节炎，非常刺激胃
- 1897年德国拜耳公司霍夫曼，为降低副作用，合成出水杨苷，阿司匹林。止痛海洛因
- 1914年拜耳公司合成对乙酰氨基酚用于发热治疗
- 1940年开发了多种水杨酸与磺胺的化合物，柳氮磺胺吡啶
- 1977年5-氨基水杨酸用于治疗UC
- 1982年英国科学家约翰万发现抗凝机制，获得1982年的诺贝尔生理学或医学奖。
- 1985年美国卫生部长玛格丽特宣布“阿司匹林预防二次心梗发作”；用于治疗心血管疾病
- 近几年，发现预防和治疗结肠癌，提高乳腺癌患者生存率，在抗癌方面显现出其巨大潜力

◆富勒烯

富勒烯与水杨酸作用途径相似，吸附自由基、抑制炎症、止痛等

抗炎：口腔溃疡、胃溃疡、结肠炎、痤疮、皮肤创伤

心脑血管：心肌缺血损伤、动脉粥样硬化、心肌炎

抗癌：消化道肿瘤、黑色素瘤、实体肿瘤

老年退行性疾病：帕金森、阿尔兹海默症

富勒烯新药开发路径



化疗引起的消化道损伤、
消化道溃疡性炎症、消化
道晚期肿瘤、皮肤黑色素
瘤、脑胶质瘤、帕金森、
心肌缺血再灌注损伤等

开发富勒烯水溶性衍生物，
根据酶、受体、离子通道、
核酸等作用靶点等进行药
物筛选设计。黑色素瘤、
脑胶质瘤、肺癌等实体瘤

根据肿瘤形成脉管的血管
内皮细胞间距100纳米左
右具有EPR效应特点，静
注进的金属富勒烯醇纳米
晶体，在射频作用下产生
相变膨胀，从而破坏肿瘤
血管而消融肿瘤

富勒烯新药开发路径

化合物	制剂	临床适应症	机理	优势	新药
 C ₆₀ 、C ₇₀	片剂 混悬剂 肠溶胶囊 栓剂 凝胶剂	防护化疗副作用 溃疡性结肠炎 晚期肿瘤 心肌缺血再灌注损伤 难愈合皮肤损伤	反复淬灭自由基 多通路抑制炎症 提高免疫力	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 吸附炎症自由基介导抑制炎症介质 ✓ 抑制金属酶活性 ✓ 靶向消化道黏膜，无全身暴露，副作用小 	C10-3 C10-4 C10-2 C10-6 C10-5
 C ₆₀ (H ₂ N、COOH、C ₆ H ₁₂ NO ₂)	药物微针 注射剂 蛋白包覆剂 ADC	皮肤黑色素瘤 脑胶质瘤 银屑病 肺癌 乳腺癌	多靶向抑制肿瘤： 抑制癌细胞迁移 阻断细胞周期在G ₀ /G ₁ 期	<ul style="list-style-type: none"> ✓ “四靶向抑制肿瘤” ✓ 微针给药，便捷、副作用小 ✓ 蛋白靶向代谢和治疗，高准确性 	C32-2 C32-1 C32-5
 Gd@C ₈₂	射频脉冲 纳米晶体注射剂 蛋白包覆剂	实体肿瘤： 肺癌、肝癌、胰腺癌、胃癌等	金属富勒醇晶体富集在肿瘤血管（EPR效应），吸收射频能量发生相变膨胀，阻断肿瘤血管	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 分子纳米手术刀 ✓ 一次性治疗 ✓ 无耐药性 ✓ 副作用小 	C31-1 C31-2

首个富勒烯新药开发计划

原料药和制剂

原料药工艺完成：中试38批次
制剂工艺完成：中试12批次
质量研究基本完成，稳定性进行中

药学

药代、毒理

药代和毒理，2023.6完成

药效

安全性

审评

药效和药理

防护放化疗副作用药效，2023.5完成
治疗溃疡性结肠炎药效，2021.12完成

IND

完成临床前试验，注册申报临床前试验，2023.7申报

首个富勒烯新药申报计划

药学		项目内容	完成时间
原料药	工艺	中试	2022年12月
		制备杂质	2022年12月
	质量	长期稳定性	2024年4月
		杂质研究	2023年12月
制剂	工艺	中试	2023年2月
	质量	长期稳定性	2024年10月

药理毒理	研究单位	研究内容	完成时间
药效	天津药研院	防护化疗药引副作用药效学研究	2023年5月
药代	药明康德	药代动力学研究	2023年5月
毒理	药明康德	毒理研究	2022年6月

富勒烯新药生产线建设计划

项目	内容	说明	完成时间
厂房	电弧炉车间，原料药车间：富勒烯分离、精制车间（D级洁净区），动力车间，制剂洁净区（B/D级）	防爆（A级）	2023年8月
设备	全自动电弧炉、超声反应釜、离心机、外循环、压片机、高速剪切机、泡罩包装机、灌装机、混合机、软膏机、惰性气体粉碎机、脉动真空灭菌器、纯水机组、空调机组、压缩空气系统、真空系统、冷却系统、污水处理系统、配电系统，LC-MS、质地分析仪、液相制备柱等	自动控制	2023年10月
生产线	年产富勒烯F10 100kg的富勒烯制备、提前、纯化、精制生产线	自动化	2023年12月
	片剂500万片/年、混悬剂10万瓶/年、胶囊500万粒/年的生产线		

富勒烯新药临床前费用

编号	项目	内容	费用预算
1	生产厂房建设	原料药一般区：800平； 原料药洁净区：D级，500平； 动力车间：300平；	1000
2	配套生产设备设施	详见《新药生产线建设计划》	500
3	研发仪器设备补充	详见《新药生产线建设计划》	500
4	委托研究费用	药效、机理、药代、安全性、结构确认	700
5	自有团队相关费用	人员薪酬、管理费用	800
6	研发物料		200
7	其他费用	动力、房租、其他不可预见	300
	合计		4000

谢谢