

推动生命科学创新以解决未满足的医疗需求



免责声明

本简介以及知临集团("公司")发表的其他说明或者材料包含的特定信息属于前瞻性陈述而非历史性事实。

这些前瞻性陈述主要基于公司管理层的商业策略、业务的扩张和成长、未来事件、趋势或目标,以及预期,其自然地受多种风险和偶然事件的影响,并可能导致真实的结果与这些陈述所明 示或者暗示的期望有实质的重大差别。

前瞻性陈述只代表本简介发布时的情况,应法律的要求,公司并不负责更新或者修改本文件中可能包含的前瞻性陈述以反映新资讯、未来事件或者其他事由,并且本简介中表达的任何观 点都有可能不加以提示的发生改变。该前瞻性陈述仅用于展示之目的。前瞻性信息和陈述并不保证未来的业绩,并受许多难以预测且超出公司掌控的风险和不确定性的影响。

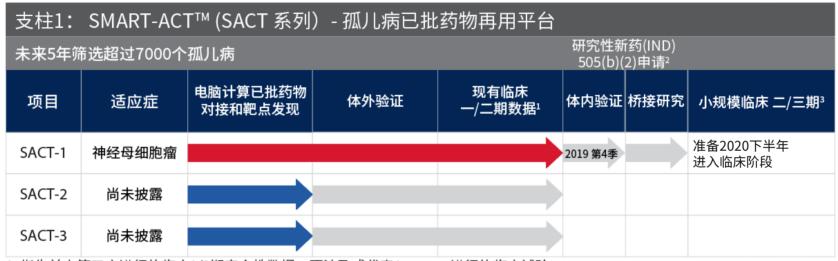
这些风险和不确定性包含但不限于研究和开发新产品的内在不确定性,包括未来临床试验的结果和临床数据的分析(包括上市后的数据)、食品药品管理局或者欧洲药品机构等监管部门 对是否批准所申请的候选产品作为药物、器械或者生物制品上市的决定、他们对产品标签的裁定,以及其他可能影响这些候选产品的可获得性和商业化潜力的因素。

本简介不构成公司证券销售的要约或者购买证券的要约邀请。相应地本简介不包含招股书或发售公司股份时分发给投资人的发行备忘录所可能要求包含的信息。



SMART-ACT™: 管线

管线项目当前进度 → 先导项目 → 其他候选产品 → 预期时间表



- 1. 指先前由第三方进行的临床1/2期安全性数据。不涉及或代表Aptorum进行的临床试验
- 2. 在获得FDA逐案批准的情况下,505(b)(2)可以部分依赖已批准药物的现有数据 (例如FDA先前关于安全性和功效的发现)或公共领域的数据
- 3. 须经FDA批准
- 已对三个项目申请专利
- 取决于FDA的审批,有可能缩短再利用药物的IND筹备研究和临床1期试验时间

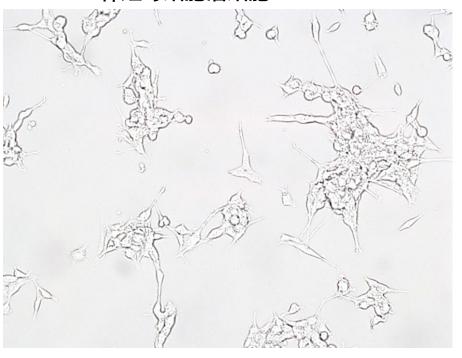
注意: 所有预计的时间表均指所示阶段的预期开始时间

针对神经母细胞瘤细胞系的体外药物活性

- 通过计算机筛选了48种候选药物,并对它们进行了体外活性验证
- 发现1个候选药物, SP055, 具有良好的抗癌活性

神经母细胞瘤细胞 - 对照治疗

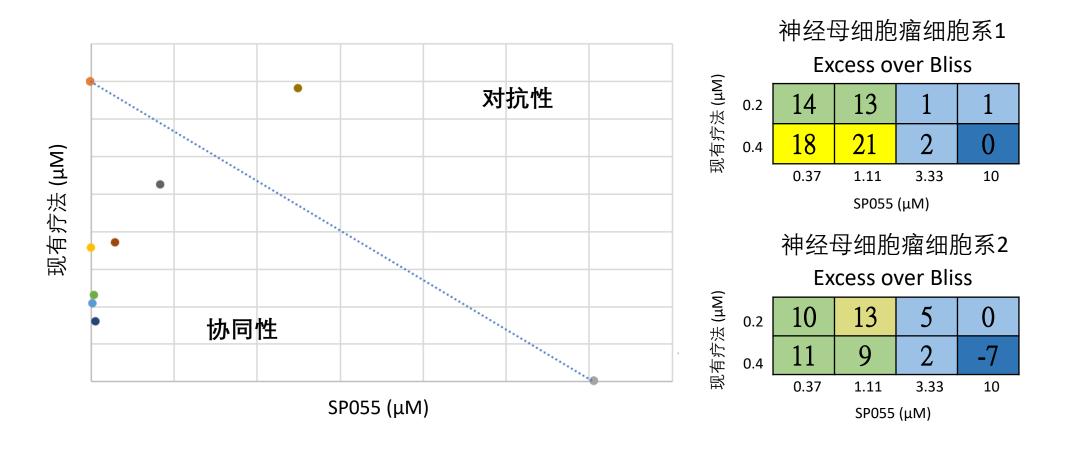
神经母细胞瘤细胞 - SP055



SACT-1 候选药物 IC₅₀ [μM]
SP055 2.97

SP055 与神经母细胞瘤现有疗法有协同效应

• 通过等效线图(左)和 "Excess over Bliss"(右)测定,SP055 与神经母细胞瘤现有疗法有协同效应



协同性 对抗性

SP055: 安全性和耐受性

已被FDA批准的安全性数据

- 即使在最高可行浓度剂量下(体外和体内)也未有显示出潜在毒性
- 在临床2b期,所有SP055剂量在两年内都有良好的安全和耐受性
- SP055与不良反应(AE)之间没有剂量关系

SP055	25mg/day (N=93)	75mg/day (N=95)	150mg/day (N=91)
中位治疗时间,周	101	100	100
不良反应 (AE)			
任何可能被SP055导致的2-4级AE	20%	20%	21%
AE 导致停药	9%	12%	14%
任何严重AE	13%	14%	10%
死亡	0%	2%	0%

SP055: 药代动力学

已被FDA批准的药代动力学数据

- 现有数据可能会被FDA根据505(b)(2)监管途径接纳
- 相对长的半衰期 $(t_{1/2} = 43-55$ 小时)。可能不需要频繁加药

SP055 人体药代动力学参数	(N=19)
t _{max} , h	5
C _{max} , ng/ml	~300
AUC _{last} , ng·h/ml	~10,000
AUC _{inf} , ng·h/ml	~11,000
t _{1/2,term} , h	~48

∧PTORUM

推动生命科学创新以解决未满足的医疗需求



实施摘要: ACTICULE 项目

ALS-4

- 知临先导项目 ALS-4 是一种抗毒力而非杀菌的金黄色葡萄球菌包括MRSA候选药物1
- 与所有市场上的主要治疗方法不同²,ALS-4 依赖于抗毒力的非杀菌方法¹,可能降低金黄色葡萄球菌产生耐药性的重大风险
- IND 筹备研究于2019年第二季度开始,目标于2020年第1/2季度提交 IND
- 一旦IND批准,将于2020年在北美展开混合I期临床研究以获得初步有效性数据
- 目标根据新立的 LPAD (有限人群抗菌和抗真菌药物通道) 监管途径提交书面申请, 加快上市批准和商业化

ALS-1

- 一种针对甲型流感的独特抗病毒治疗药物,具有比达菲(Tamiflu)更上游的药靶和更好的体外药效¹
- 近年来,病毒对达菲和其他神经氨酸酶抑制剂的耐药性迅速上升3
- ALS-1具有与达菲和Xofluza不同的作用机制^{1,4}

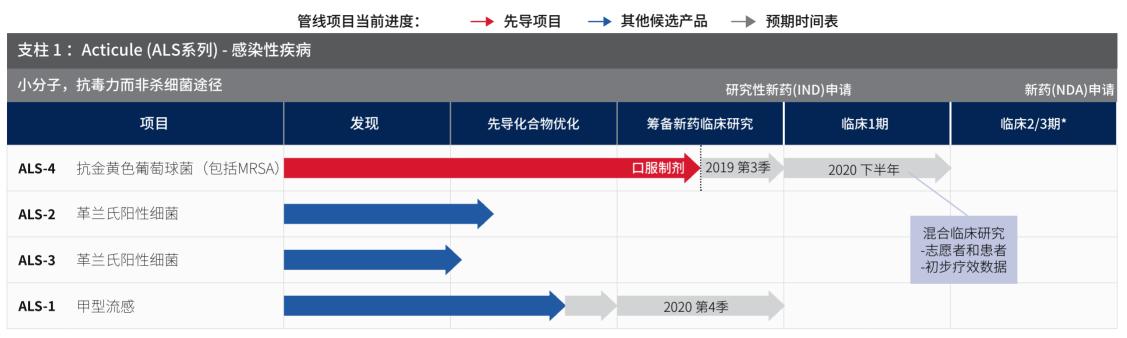
ALS-2 / ALS-3

- 针对革兰氏阳性菌的另一种新型抗毒力非杀菌治疗方法1
- 处于发现/先导优化阶段,积极准备IND筹备研究1

^{1.} Based on Aptorum's internal tests/experimentation and has not yet been verified by clinical trials or third party testing; 2. P T. 2016 Feb; 41(2): 126–128; 3. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. CDC. https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm; 4. Nat Biotechnol. 2010 Jun;28(6):600-5



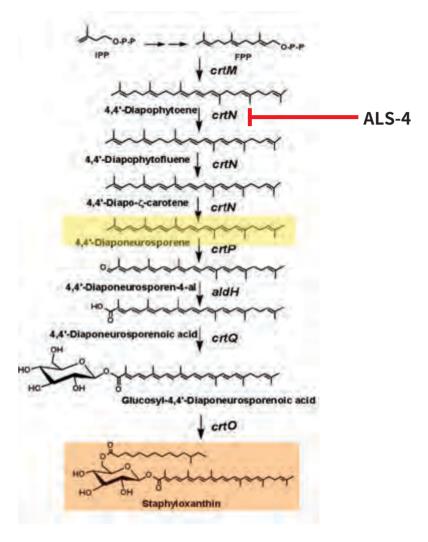
ALS 管线概览



*ALS-4 有可能符合申请FDA监管途径LPAD的资格。若经批准会促进临床阶段所需时间。在临床2期针对其他适应症可能会影响估值,确定适应症后可申请QIDP监管途径 注意:所有预计的时间表均指所示阶段的预期开始时间

ALS-4: 作用机制

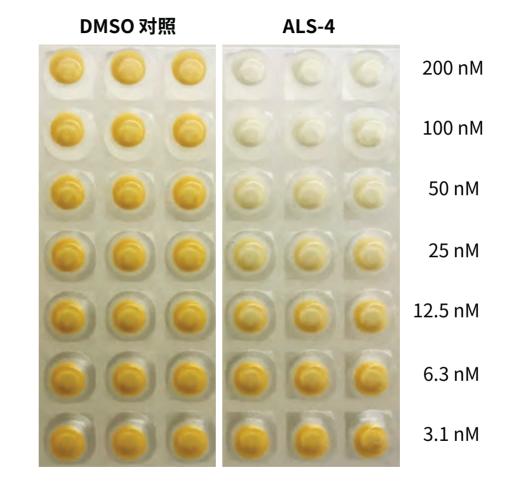
ALS-4 抑制葡萄球菌素生物合成 中的一种关键酶¹



图片摘自 MBio. 2017 Sep 5;8(5). pii: e01224-17。 本幻灯片上对ALS-4的描述及相关结论是基于知临的内部测试/实验,尚未通过临床试验或第三方测试验证。

ALS-4: 作用机制

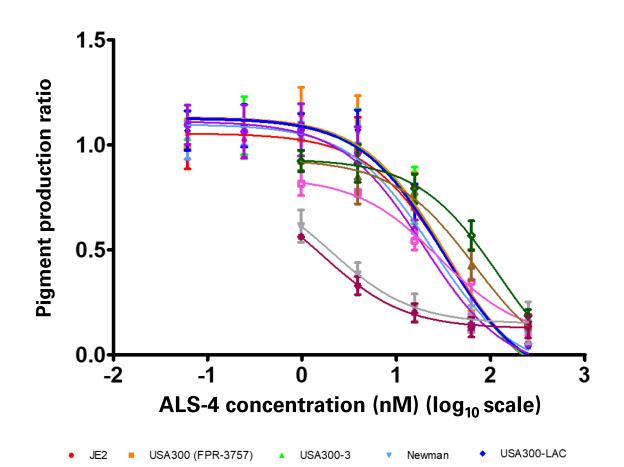
ALS-4 抑制金黄色葡萄球菌色素 生成的 IC₅₀ = 20nM





根据实验ALS-4对以下11株金黄色葡萄球菌有效

ALS-4在体外抑制11株金黄色葡萄球菌的色素产生



ATCC29213

细菌菌株	菌类	IC ₅₀ (nM)
SH1000	MSSA	70.5 ± 6
HG003	MSSA	54.4 ± 4
USA300-JE2	MSSA	37.7 ± 4
USA300 (FPR-3757)	CA-MRSA	30.8 ± 5
USA300-3	HA-MRSA	42.8 ± 6
Newman	MSSA	23.7 ± 1
USA300-LAC	MRSA	43.6 ± 5
ATCC29213	MSSA	30.0 ± 5
Clinical isolate ST239III	HA-MRSA	16.3 ± 8
Mu3	VISA	2.6 ± 1
COL	HA-MRSA	0.9 ± 1

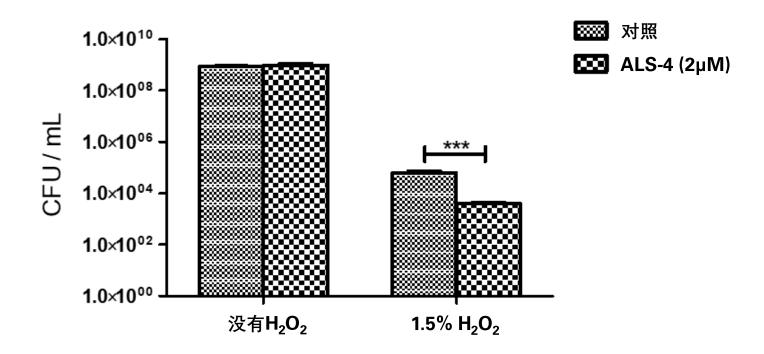
基于知临的内部测试/试验,尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

COL

Clinical isolate ST239III

ALS-4可增加金黄色葡萄球菌对氧化损伤的敏感性

在过氧化氢的存在下, ALS-4可将细菌数量再减少10倍

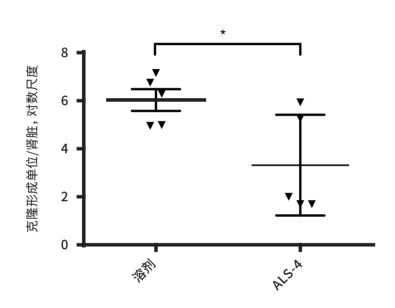




ALS-4: 体内有效性

ALS-4 抑制金黄色葡萄球菌色素的产生, IC_{50} = 20nM

即时治疗



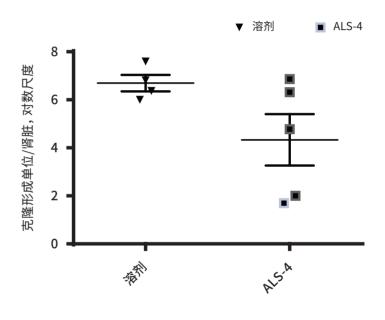
化合物浓度: 1mM

接种物: 每只小鼠5×10⁶

治疗: 首7天两次

首次注射: 感染后30分钟

延迟治疗



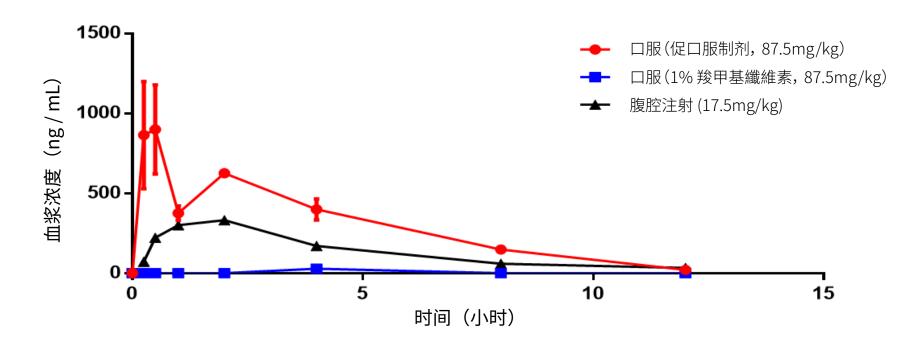
化合物浓度: 1mM

接种物: 每只小鼠2×10⁷

治疗: 7天两次 首次注射: 感染后11天

ALS-4: 化学,制造和控制

启用口服制剂 (红色) 可大大改善小鼠的ALS-4生物利用度

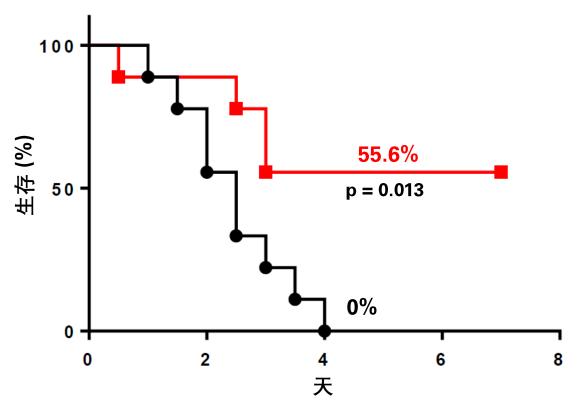


- 正在扩大口服配方的可行性并评估其稳定性
- GMP生产预计于2020年第一季度开始



ALS-4: MRSA生存研究中的口服制剂治疗

ALS-4拯救了在菌血症模型中感染了致死剂量的MRSA (USA300) 的大鼠

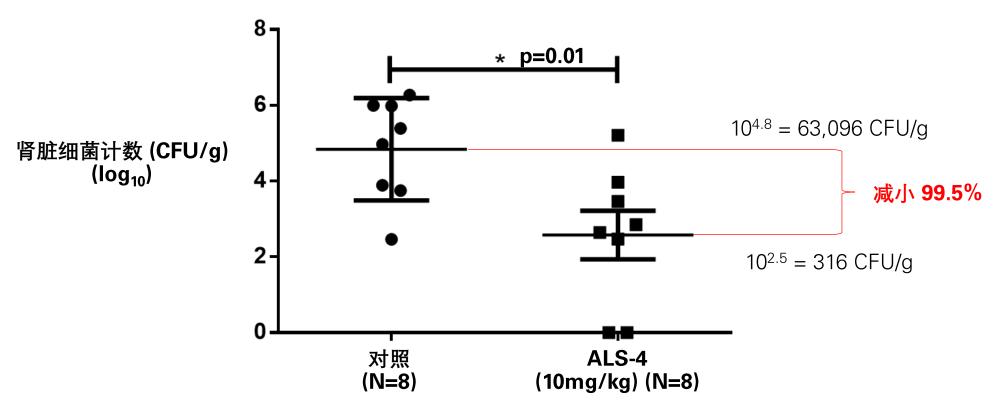


- **→** 对照 (N=9)
- -- ALS-4 (10mg/kg) (N=9)

- 致死剂量(10⁹ CFU)的MRSA通过尾静脉引入
- 感染后30分钟口服ALS-4, 之后每天口服两次

ALS-4: 非致命菌血症模型中的口服制剂治疗

在菌血症动物模型中,ALS-4被证明可以大大减少器官细菌的数量



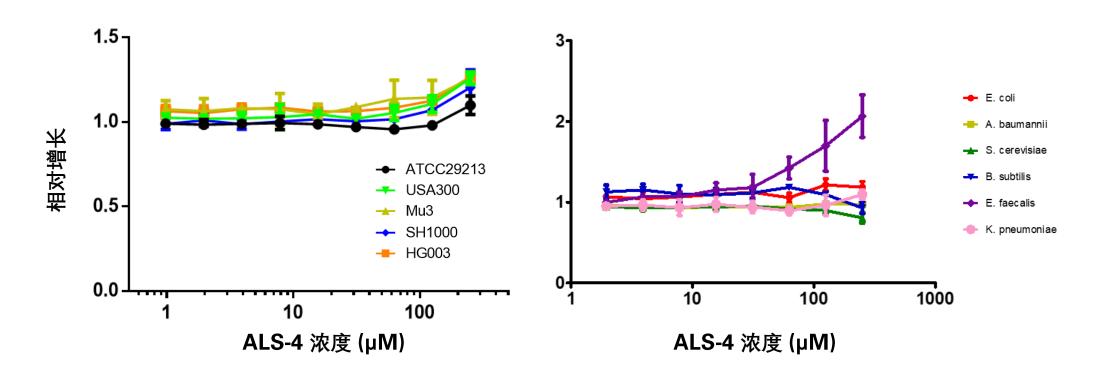
- 通过大鼠尾静脉用非致命剂量(107 CFU)的MRSA
- 为了模拟更现实的临床情况,在感染后14天引入治疗,每天两次口服ALS-4,每只动物10mg/kg

基于知临的内部测试/试验,尚未通过临床试验或第三方测试验证。适用于此幻灯片上的所有内容。

© 2019 知临集团版权所有

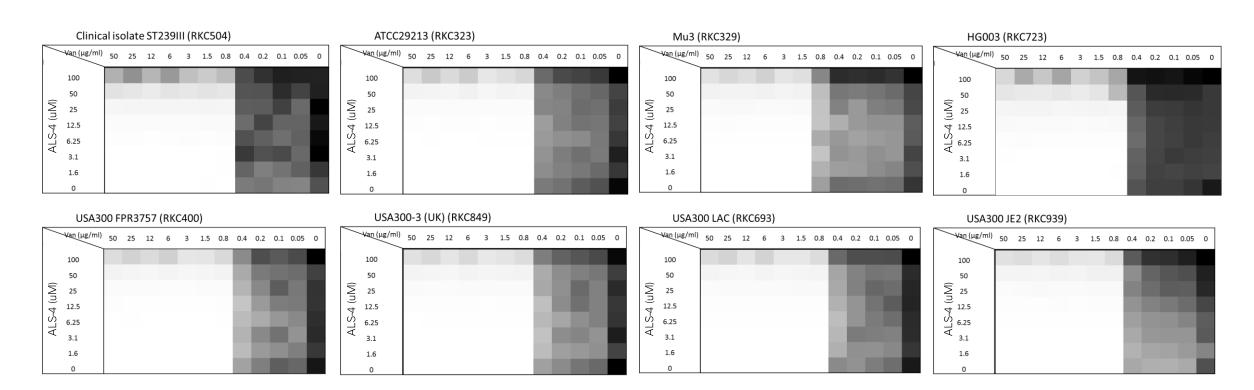
显示ALS-4不会直接抑制体外细菌生长

缺乏直接选择压力使得出现耐药性机会低微 不会抑制5株金黄色葡萄球菌(左)和6种不同细菌(右)的生长



根据体外实验ALS-4不会干扰万古霉素的作用

ALS-4不会影响8株金黄色葡萄球菌万古霉素的最低抑菌浓度(MIC)



• 当ALS-4的浓度低于25µM时,对万古霉素的MIC没有影响



ALS-4 对MRSA耐药性测试

实验方案

接种物制备: USA300-3(LAC)在BHI肉汤中于37°C,250 rpm下培养过夜

传代培养的准备工作:将60μl过夜培养液添加到含不同药物的6 ml BHI肉汤中。克 林霉素 (CLI): 0.12 μg/ml; 红霉素 (ERY): 16 μg/ml; ALS-4: 1 μM。 使用红霉素是为了确保不会污染环境细菌,因为USA 300 (LAC) 对红霉素具有抗性

实验组	1-4天	5-10天
1	DMSO	DMSO
2	ERY + CLI	ERY
3	ALS-4	ALS-4

培养:每天通过细菌的离心更换培养基,并用新培养基加上DMSO或指定的抗生素或化合物替换上清液

细菌收集:在第11天,将1ml细菌离心并重悬于含10%DMSO的PBS中以进行进一步测试 4.

5. MIC测试:在96孔板的BHI培养基中培养16小时

颜料生产: 在96个深孔板中培养36小时

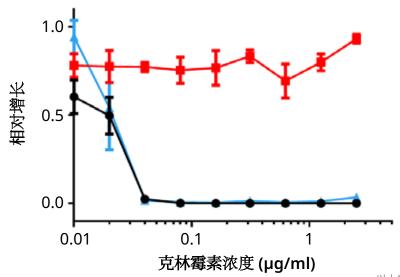
不同条件下MRSA对克林霉素的抗性

预处理

实验组	1-4天	5-10天
1	DMSO	DMSO
2	ERY + CLI	ERY
3	ALS-4	ALS-4

(克林霉素在第5-10天之间撤回)

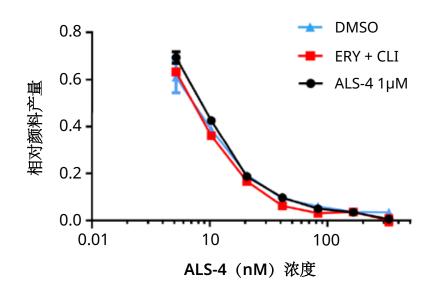
预处理后的克林霉素抗性测试 (BHI 培养基, 每孔 5 x 10⁴ 个细菌接种物)



- → DMSO → ERY + CLI
- **→** ALS-4 1µM
 - · 经过10天的间歇治疗后,克林霉素耐药性(MIC从0.12 μg / ml到> 5 μg / ml)迅速出 现
 - 没有添加抗生素的对照对克林霉素没有抵抗力

不同处理下对S. aureus的色素生产影响

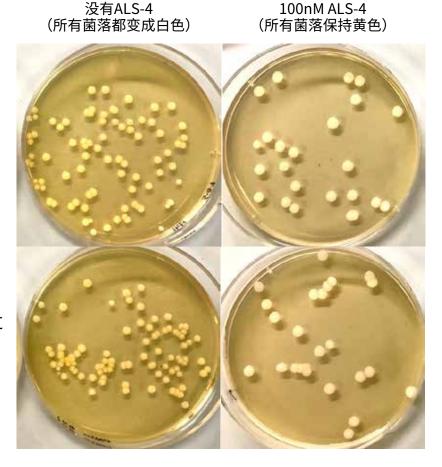
ALS-4 功效测试 (细菌接种量: 4 x 10⁷/ml)



BHI 琼脂板

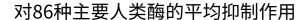
用1μM ALS-4进行11 天的耐药性测试后恢 复的细菌

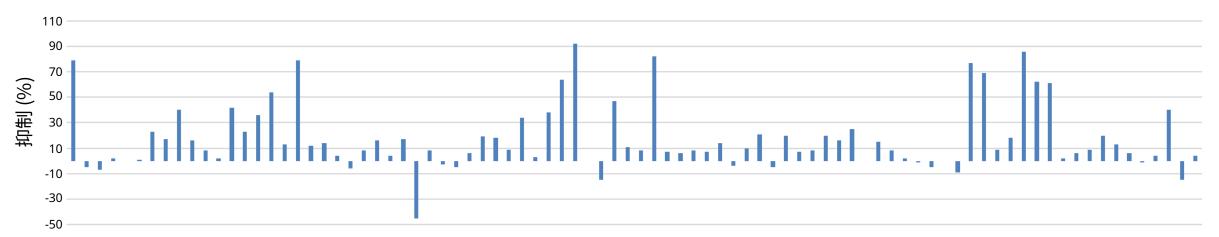
以DMSO为对照,经过 11天的抗性测试后恢 复的细菌



在1μM ALS-4存在下连续培养11天后,没有细菌对ALS-4具有抗性

体外药物安全性筛选





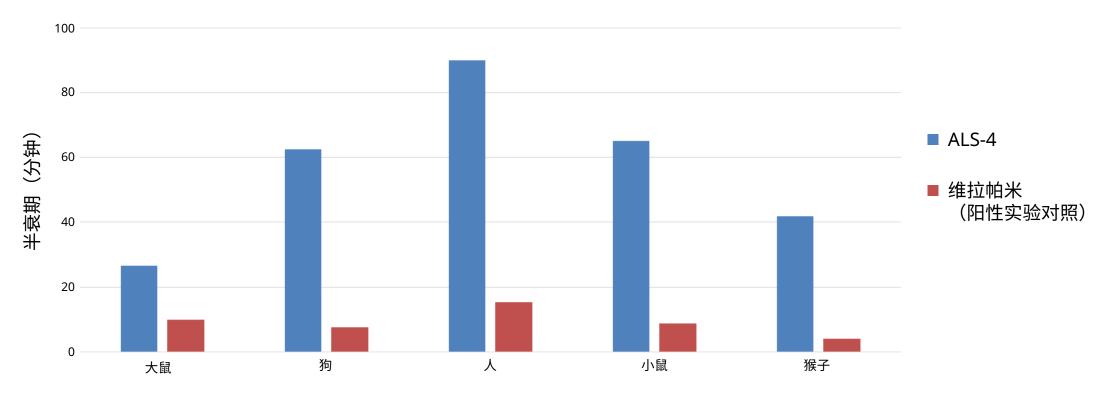
- 对86种主要人类酶的平均抑制率为17.5%
- 酶抑制试验表明ALS-4几乎没有脱靶抑制
- 包括hERG, P450, MAO和UDP在内的关键酶均不受影响

以上数据基于知临的内部测试,尚未通过临床试验或第三方测试验证。



© 2019 知临集团版权所有

使用来自5种不同物种的肝微粒体进行体外代谢研究

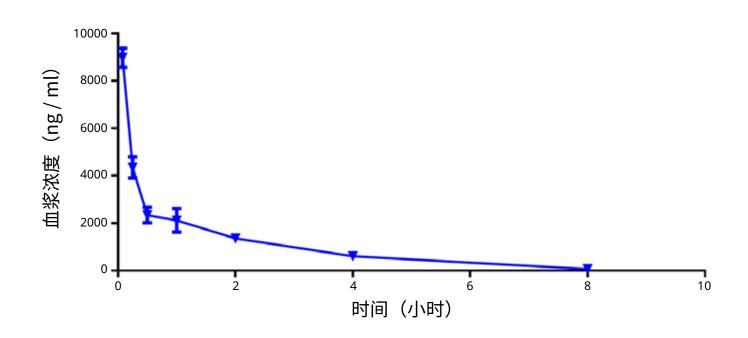


• 肝微粒体研究显示,包括人类在内的5个不同物种的固有清除率很低。 结果表明代谢缓慢



药代动力学

• ALS-4在小鼠中的生物半衰期约为2小时(N=3)。正在进行大鼠药代动力学研究

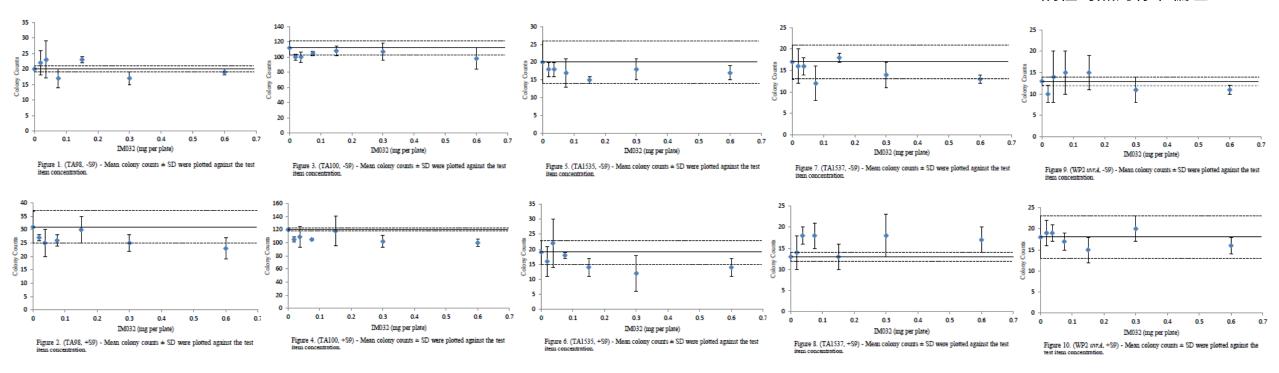


C _{max} (ng/mL)	12624.55
AUC _{0-Tlast} (ng*hr/mL)	9732
AUC _{o-} (ng*hr/mL)	9927
K _{el} (hr ⁻¹)	0.37
t _{1/2} (hr)	1.87
Extrap AUC (%)	1.97
Vz _{obs} (L/kg)	4.75
Cl _{obs} (L/hr/kg)	1.76
MRT _{obs} (hr)	2.11
Vss_obs (L/kg)	3.71
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	



GLP AMES致突变性测试

------ 阴性对照的平均值 ·---- 阴性对照的标准偏差



- 在有或没有大鼠肝脏S9的存在均能促进代谢情况下,使用鼠伤寒沙门氏菌菌株TA98,TA100,TA1535,TA1537和大肠杆菌WP2 uvrA进 行AMES诱变研究
- 所有测试菌株均阴性

ALS-4: 化学,制造和控制

ALS-4 性质

分子量 (g/mol)	449.36
LogD¹ pH7.4	4.43
pka(s) ¹	14.5
Caco-2 渗透性	2.27 x 10 ⁻⁴ cm/s (非pgp底物)
渗透性 (空肠, pH 6.5)	7.39 x 10 ⁻⁴ cm/s
体外清除(人,猴,狗,大鼠,小鼠肝微粒体)	94.97, 335.4, 170.92, 145.8, 180 (µL/min/mg)
血浆蛋白结合1	98.53%
药物相互作用的风险(CYP450可逆性抑制,时间依赖性抑制和诱导)	低

¹使用ACD / Labs计算的属性(版本2017.2.1)

ALS-4: 化学,制造和控制

ALS-4是极具吸引力的配方候选药物

- 从多晶型物筛选中仅识别出一种物理形式
- 物理和化学稳定
- 不吸湿

API(活性药物成分)制造

- 成功扩大到200-300g批次
- 已合成API的GLP毒理学批次
- GMP生产预计于2019年第四季度开始

ALS-4在水中的溶解度低

• 开发了能够改善生物利用度的配方



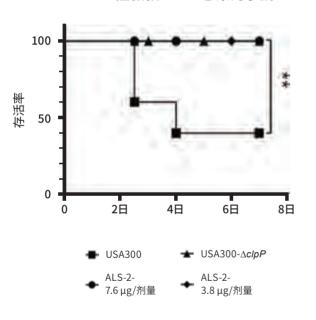
ALS-2 & ALS-3

更多抗毒力、非杀菌治疗药物,用于治疗由革兰氏阳性细菌引起的感染

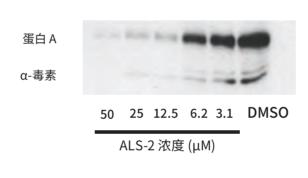
ALS-2

抗毒力化合物,抑制金黄色葡萄球菌中多种不相关的毒力因子1

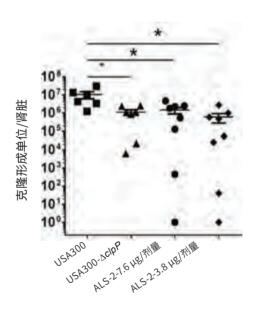
ALS-2 拯救被MRSA感染的小鼠¹



ALS-2 降低毒力基因的表达1



ALS-2 减少小鼠的细菌负荷¹



ALS-3

通过非杀菌方法增强抗生素活性的化合物

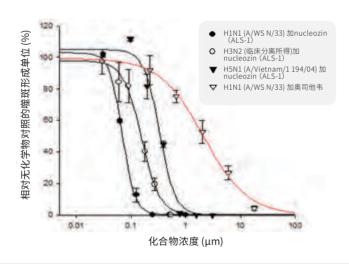
1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Jul 31;115(31):8003-8008

ALS-1: 靶向一个新的可成药靶点

ALS-1 抑制甲型流感核蛋白(NP)

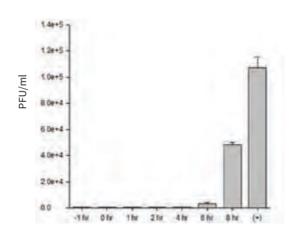
- NP是感染过程中表达最丰富的蛋白质1。其主要功能是将病毒基因组封装起来促进RNA转录、复制和包装。它也是病毒和宿主之间的关键适配器分1
- ALS-1通过靶向NP,作用于神经氨酸酶抑制剂例如Tamiflu的上游,后者靶向病毒生命周期的最后阶段(出芽)²。这种新机制将ALS-1与目前市售的所有其他抗病毒药物区分开来³

ALS-1 优于Tamiflu® (奥司他韦, 红色),较低的体外IC_{so}²



该图显示了ALS-1在减少H1N1、H3N2和H5N1流感病毒的噬斑形成单位 (pfu, 感染病毒颗粒数量的测量, 其代表药物的体外功效) 试验中的浓度依赖性。 对这些病毒的IC。在0.1-1微摩尔每升之间。

在感染后长达6小时后添加ALS-1仍抑制病毒生长, 表明抗病毒活性主要集中在病毒入细胞和细胞核后的事件²



该图显示受感染的MDCK细胞,并且如图示在感染前(-1小时),感染时(0小时)和感染后1、2、4、6和8小时加入ALS-1(1 μ M)。+表示没有ALS-1的对照。

1. J Gen Virol. 2002 Apr;83(Pt 4):723-34; 2. Nat Biotechnol. 2010 Jun;28(6):600-5;

∧PTORUM ■

推动生命科学创新以解决未满足的医疗需求



CLAVES 管线概览



• CLS-2和CLS-3是CLAVES另外两个针对未竟需求疾病的项目

注意: 所有预计的时间表均指所示阶段的预期开始时间



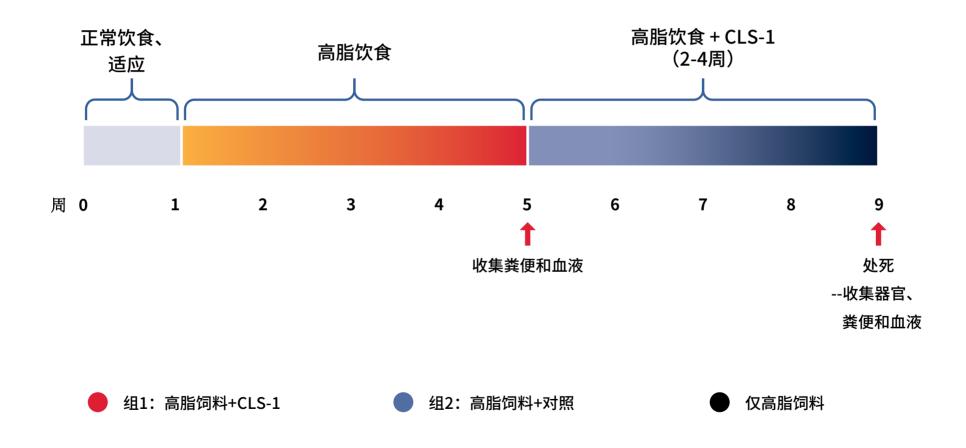
CLS-1: 结合治疗靶点

- 确定关键的与肥胖有关的微生物菌群 代谢产物(治疗靶点)
- 使用Claves平台测试不同CLS-1候选 物(含不同成分)与靶标代谢物的结 合能力, 筛选出针对肥胖相关代谢物 的候选物
- 选择A7进一步开发

Claves 候选物	候选物结合肥胖相关代谢物的 能力 (mg/g)
A1	2.42
A2	12.32
A3	8.2
A4	7.82
A5	71.9
A6	10.37
A7	33.47

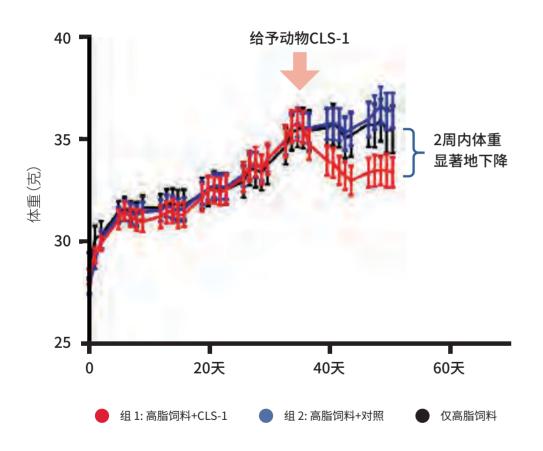
CLS-1: 小鼠模型中的有效性

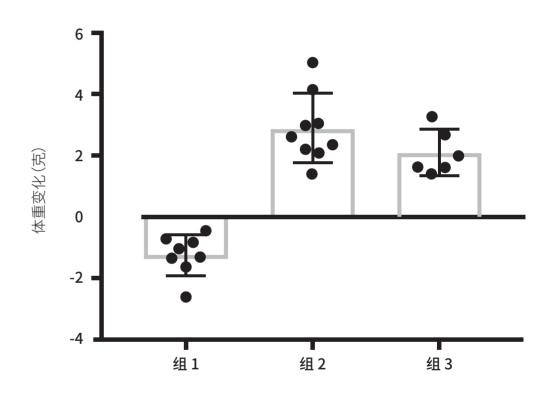
高脂肪饮食小鼠中测试CLS-1(口服,不可吸收)治疗功效的实验大纲



CLS-1: 小鼠模型的有效性

CLS-1治疗显着降低小鼠的体重

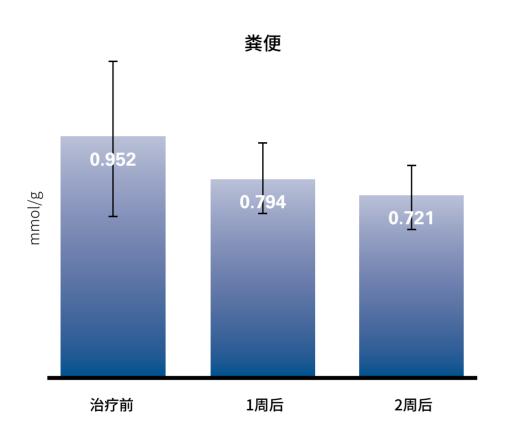


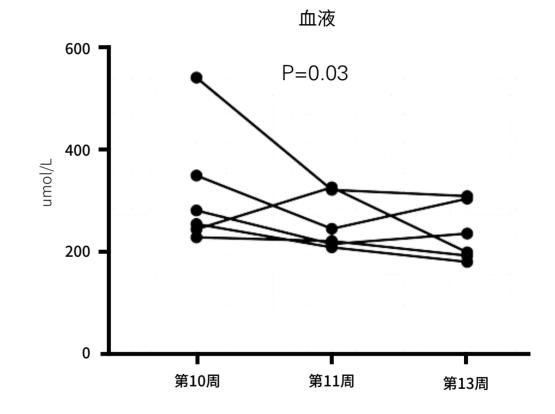




CLS-1: 药效动力学

服用CLS-1前后粪便和血液中治疗靶点的含量

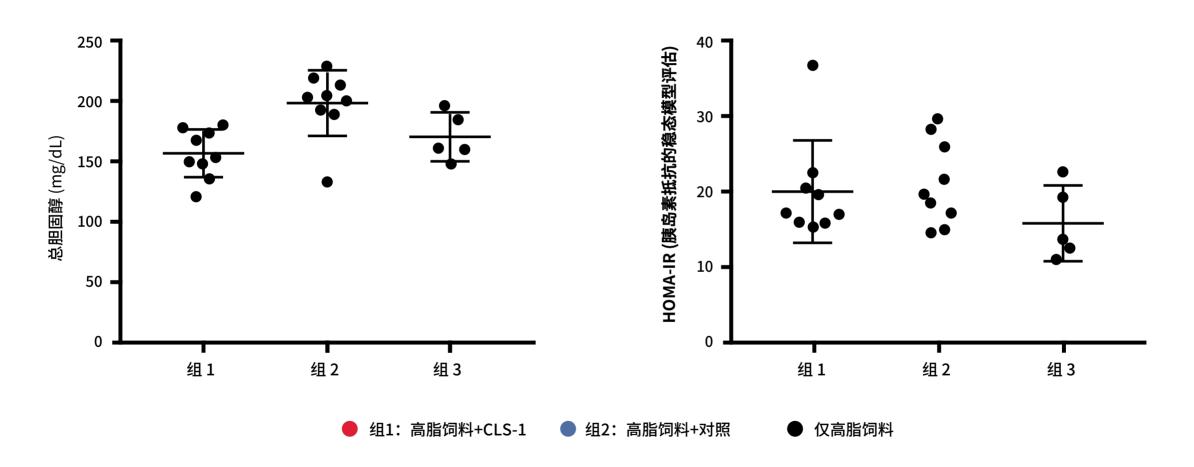






CLS-1: 药效动力学

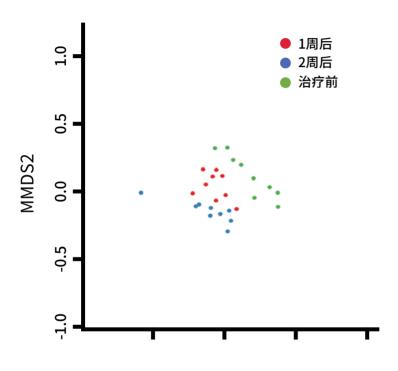
胆固醇和胰岛素抵抗



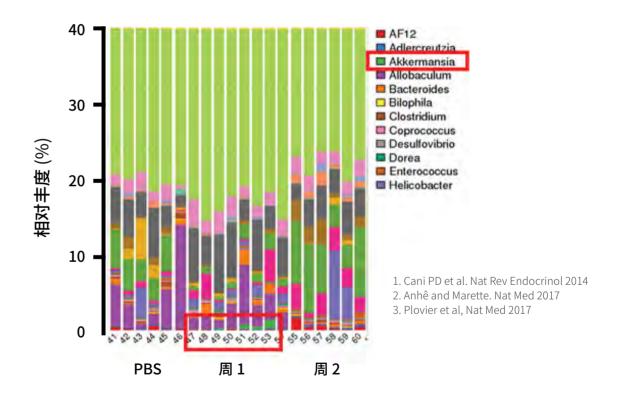


CLS-1: 作用机制

CLS-1 引起微生物菌群不断发生改变

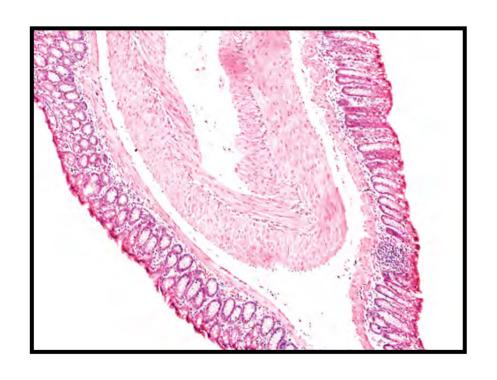


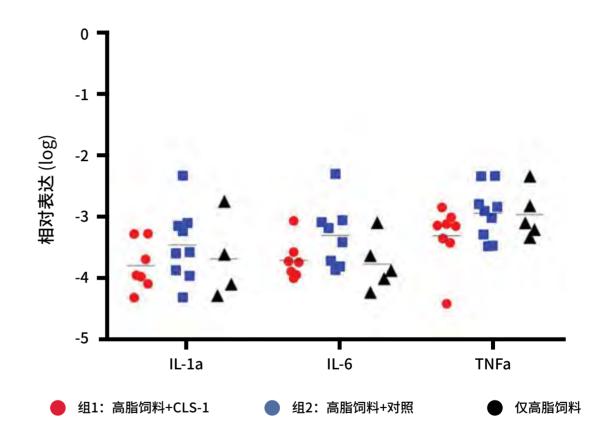
CLS-1 可能通过促进与肥胖有关的有益肠道细菌阿克曼菌 (Akkermansia) 增殖而发挥作用^{1,2,3}



CLS-1: 毒理学(肠道组织学和炎症标记物)

肠黏膜和炎症标记物

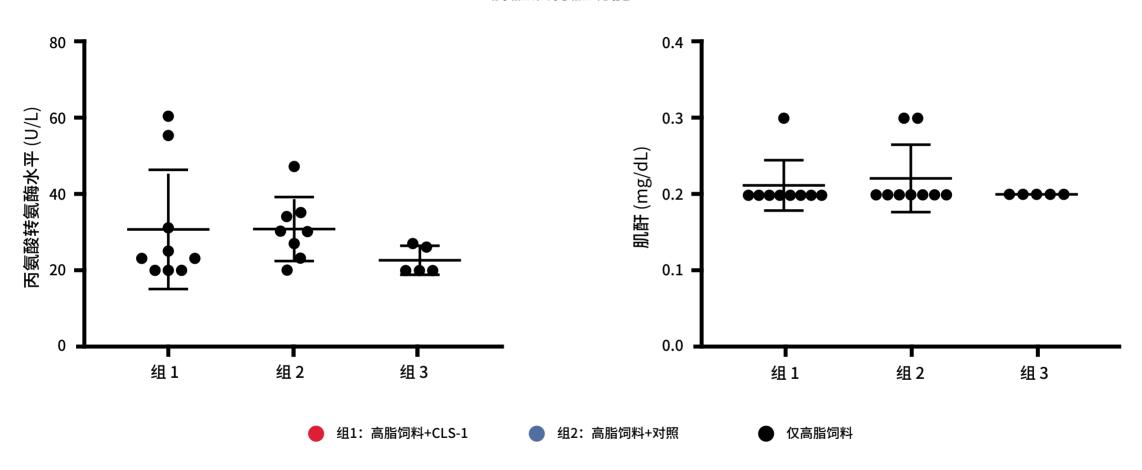




CLS-1 不会上调炎症标记

CLS-1: 毒理学(肠道组织学和炎症标记物)

肝脏及肾脏功能



CLS-1 不干扰肝肾功能

CLS-1: 迈向临床试验

药理与药代动力学

• 正在进行体内非吸收性和质量平衡测试

毒理学

• GLP毒理学(Ames测试)和GLP生产正在规划中

化学、生产和控制

- CLS-1可能是一种不可吸收的大分子
- 在胃肠道不溶解
- API生产工艺已放大到100克

临床试验策略和方案

- 计划进行包含健康志愿者和患者的混合1期临床试验以提供初步有效性试验,有待在IND会议上与FDA讨论
- 针对肥胖的未竟需求





推动生命科学创新以解决未满足的医疗需求



实施摘要

NLS-2¹

- NLS-2 是缓解更年期症状的膳食补充剂。
- NLS-2 的生物活性成分是DOI,一种从山药中提取的新型非激素化合物
- DOI显著增加体外和体内(大鼠动物模型)颗粒细胞中雌二醇的生物合成和芳香酶表达
- 骨质疏松症常与绝经有关。体内大鼠模型中DOI增加表观骨矿物质密度、骨量分数和骨小梁的厚度
- DOI以组织特异性方式起作用。发现DOI只在卵巢而非其他组织中上调芳香酶(一种参与雌激素生成的酶)的表达
- 在MTT测定细胞活力试验中, DOI不会引起体外毒性
- 定于2020年第一季推出膳食补充剂

时间表

管线项目当前进度 → 先导项目 → 其他候选产品 → 预期时间表

项目	产品/方式	 适应症 	配方研究	商业化
DOI (NLS-2)	膳食补充剂	更年期综合症		2020 第1季

1. Lancet. 2003 Feb 8;361(9356):512-9; 2.基于知临的内部测试/试验,尚未通过临床试验或第三方测试验证; 3.本演示文稿中提供的数据。

注意: 所有预计的时间表均指所示阶段的预期开始时间



DOI, 一种具有刺激雌激素活性的新型生物活性肽1

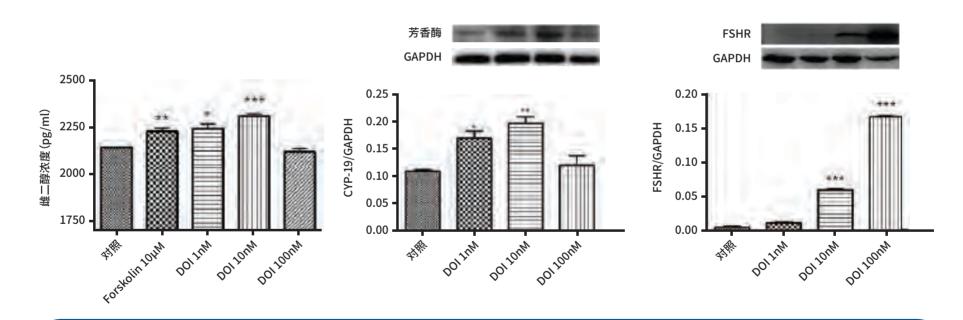
- 从山药Dioscorea opposita Thunb提取物中发现了雌激素刺激活性
- 鉴定并分离出一种新型生物活性成分DOI,该成分具有刺激雌激素的活性1
- DOI显著增加颗粒细胞中雌二醇的生物合成和芳香酶表达
- 发现DOI在卵巢而非其他细胞/组织中上调芳香酶(一种参与雌激素生成的酶)的表达

体外研究表明,DOI在特定浓度范围内刺激大鼠卵巢颗粒细胞中的雌二醇水平。

(a) DOI处理后颗粒细胞培养基中雌二醇的水平

(b) DOI处理后卵巢颗粒细胞中芳香酶蛋白表达水平

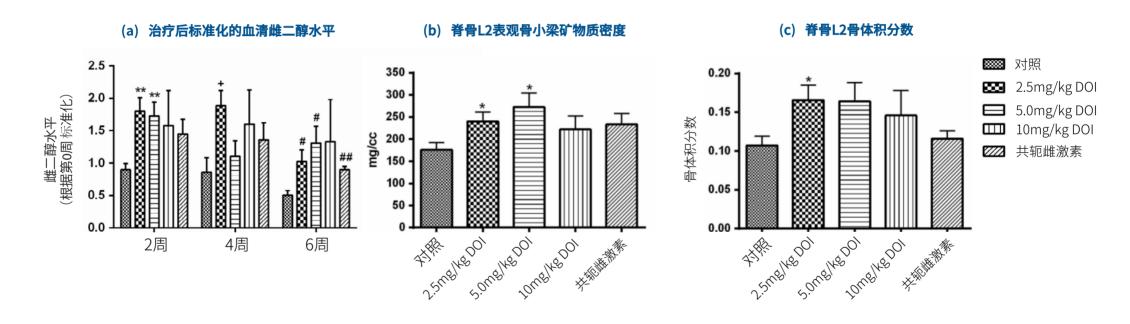
(c) DOI处理后颗粒细胞中FSHR蛋白表达水平



(a) DOI对颗粒细胞中雌激素生物合成的刺激活性。卵巢颗粒细胞中(b) 芳香酶和(c) 卵泡刺激素受体(FSHR) 的蛋白表达。结果表示为平均值±SEM(n = 3)。 与对照组(非配对t-检验)相比,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。(摘自Science Report (5:10179,2015))

1. Sci. Rep. 5, 10179; doi: 10.1038/srep10179 (2015)。此来源适用于此幻灯片上的所有内容

在大鼠体内模型中,DOI被证明可刺激雌二醇水平并诱导雌激素相关基因的表达1



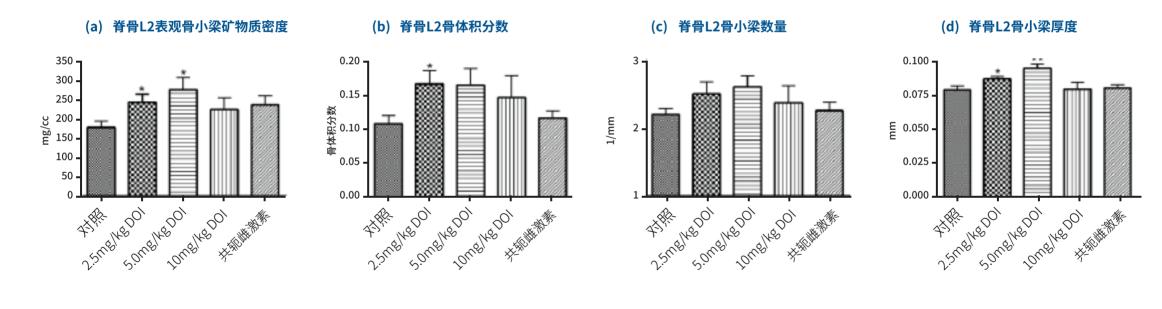
(a)血清雌二醇,(b)表观骨小梁骨矿物质密度,(c)用DOI治疗2周、4周和6周后,Sprague Dawley大鼠的骨体积分数。结果表示为平均值±SEM(n = 6;倍美力组除外,n = 3)。与对照组相比* p <0.05,** p <0.01(未配对t检验)

1. Sci. Rep. 5, 10179; doi: 10.1038/srep10179 (2015). 此来源适用于此幻灯片上的所有内容



DOI 和骨密度1

• 通过microCT扫描显示DOI在老年雌性SD大鼠中增加表观骨矿物质密度、骨体积分数和骨小梁厚度



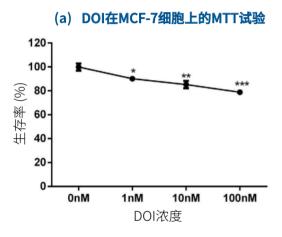
(a) 血清雌二醇,(b) 表观骨小梁骨矿物质密度,(c) 用DOI处理2、4和6周后Sprague Dawley大鼠的骨体积分数。结果表示为平均值±SEM (n = 6;倍美力组n = 3)。 与对照组 (非配对t-检验) 相比,* p <0.05,** p <0.01。

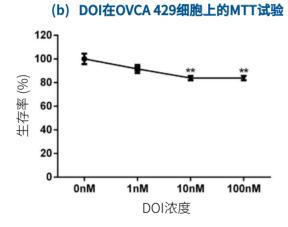
1. Sci. Rep. 5, 10179; doi: 10.1038/srep10179 (2015)。此来源适用于此幻灯片上的所有内容

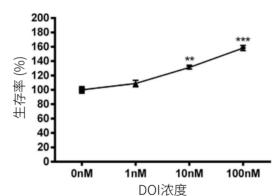


体外MTT细胞活力试验中DOI不引起毒性

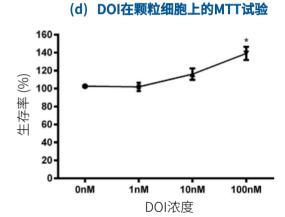
● DOI降低MCF-7乳腺癌细胞和OVCA-429卵巢癌细胞的生存能力,表明DOI可能不存在激素替代疗法诸如增加乳腺癌和卵巢癌风险的副作用







DOI在小鼠脾细胞上的MTT试验



用DOI处理48h后,(a)MCF-7乳腺癌细胞,(b)OVCA-429卵巢癌细胞,(c)小鼠脾细胞和(d)卵巢颗粒细胞的生存力。结果表示为平均值土SEM(n = 3)。 ** p

1. Sci. Rep. 5, 10179; doi: 10.1038/srep10179 (2015)。此来源适用于此幻灯片上的所有内容



APTORUM GROUP LIMITED

investor.relations@aptorumgroup.com

T +852 2117 6611

F +852 2850 7286