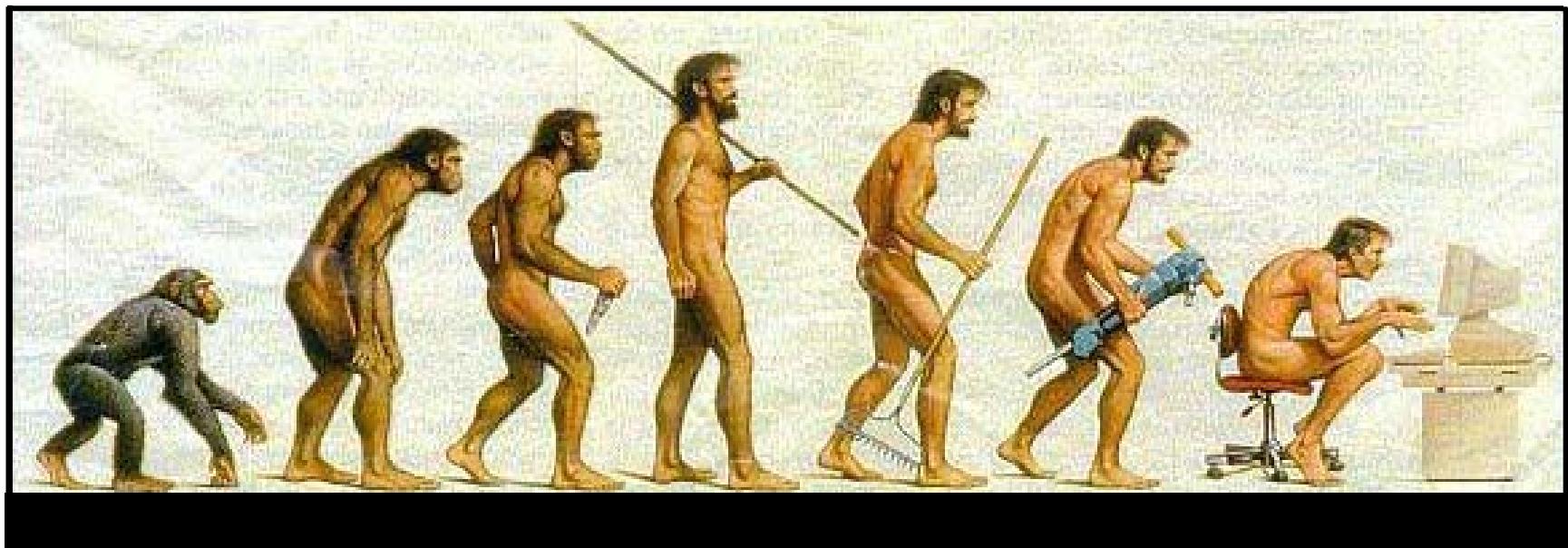


DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS (I)

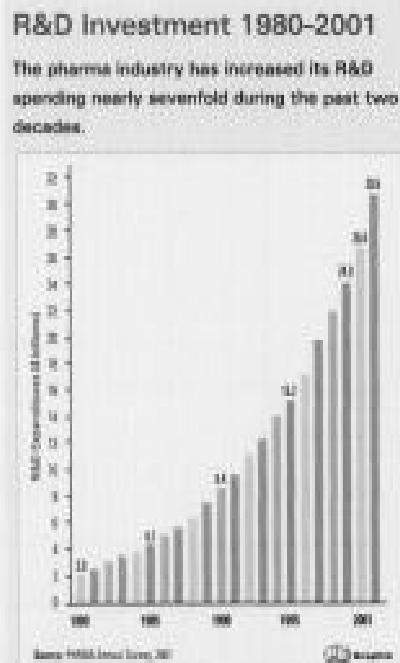
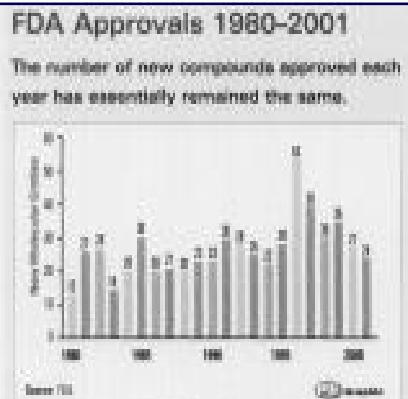


ULL

28 de Septiembre de 2006



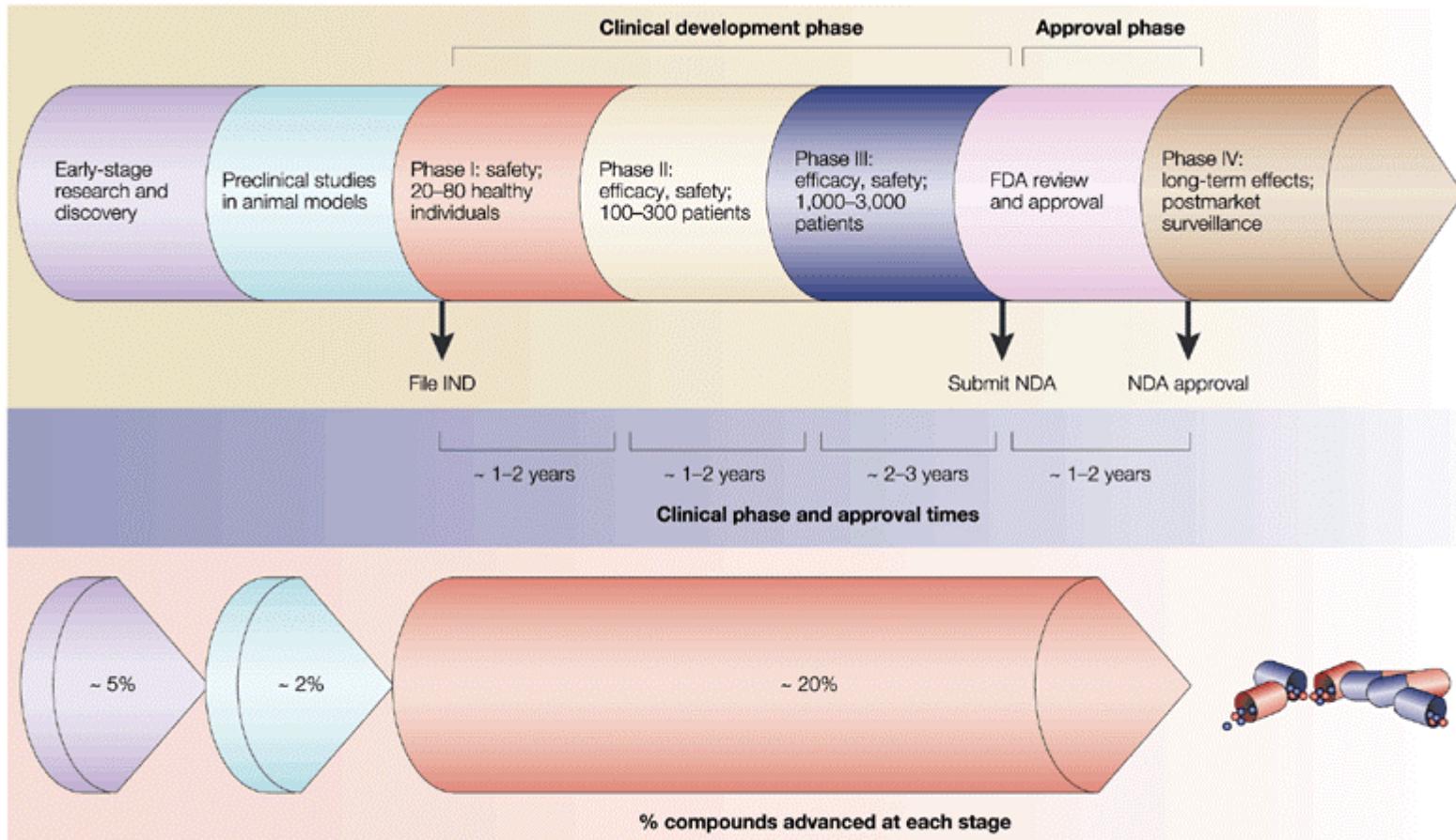
PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACIÓN



- Despite an exponential increase in R&D investment (7-fold increase in the last 20 years), the number of approved NCEs* has stayed more or less constant (ca. 25 per year), with a worrisome trend in the last 6 years
- The consequences of this environment in pharma R&D organizations are:
 - sense of urgency
 - budget constraints
 - stress (also fueled by re-organizations, mergers and acquisitions)

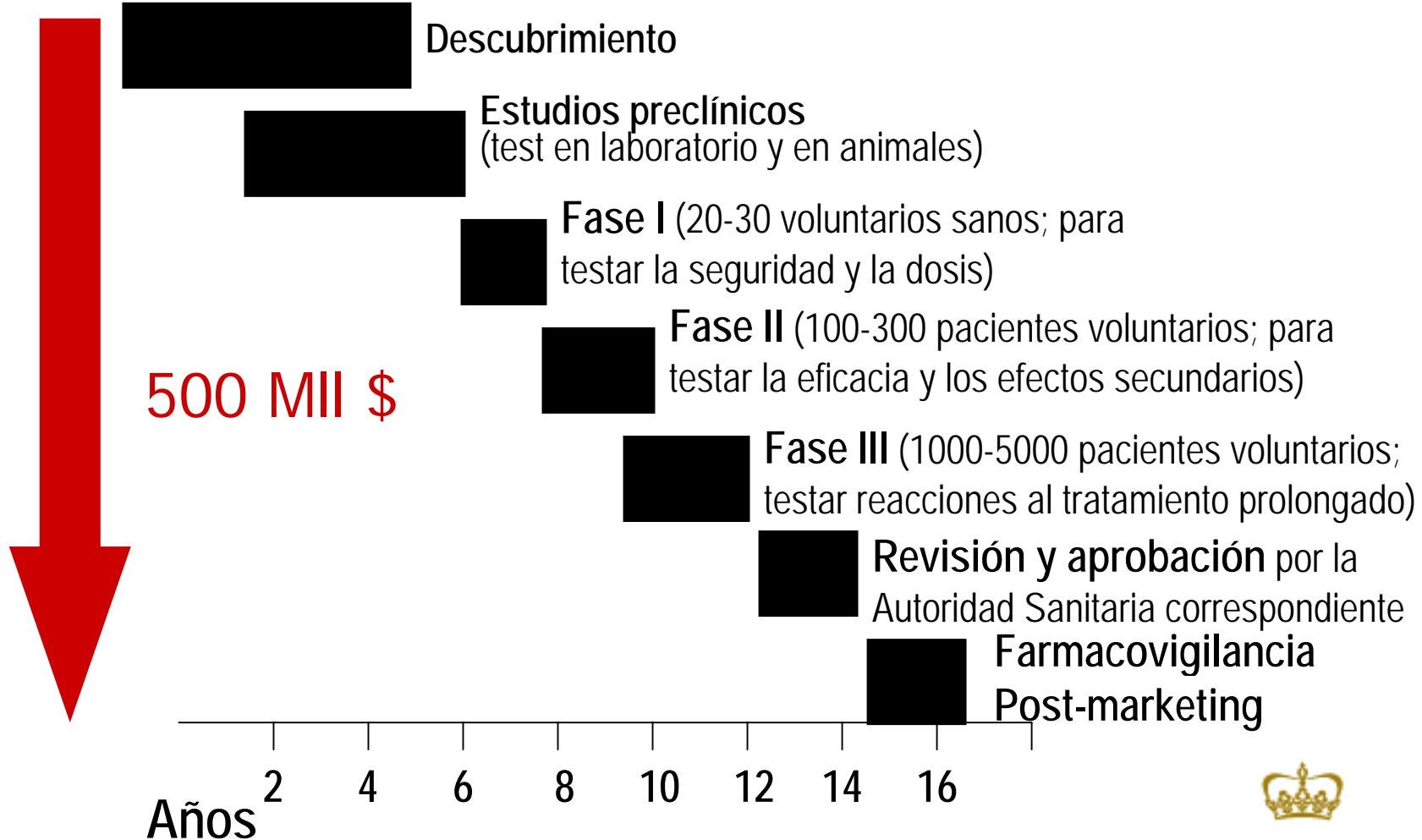
*(NCE, New Chemical Entity)



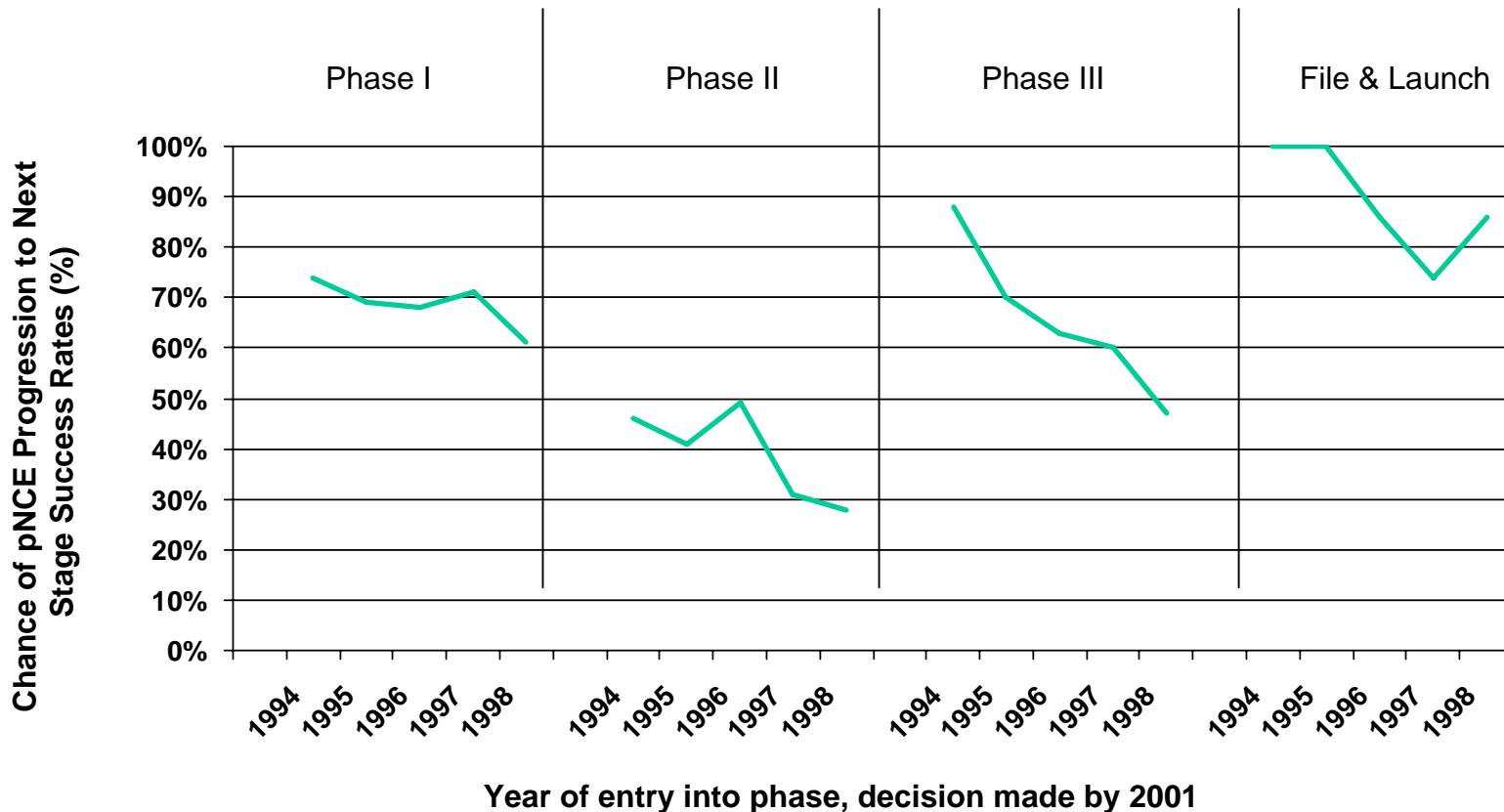


DESARROLLO DE UN FÁRMACO

*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR

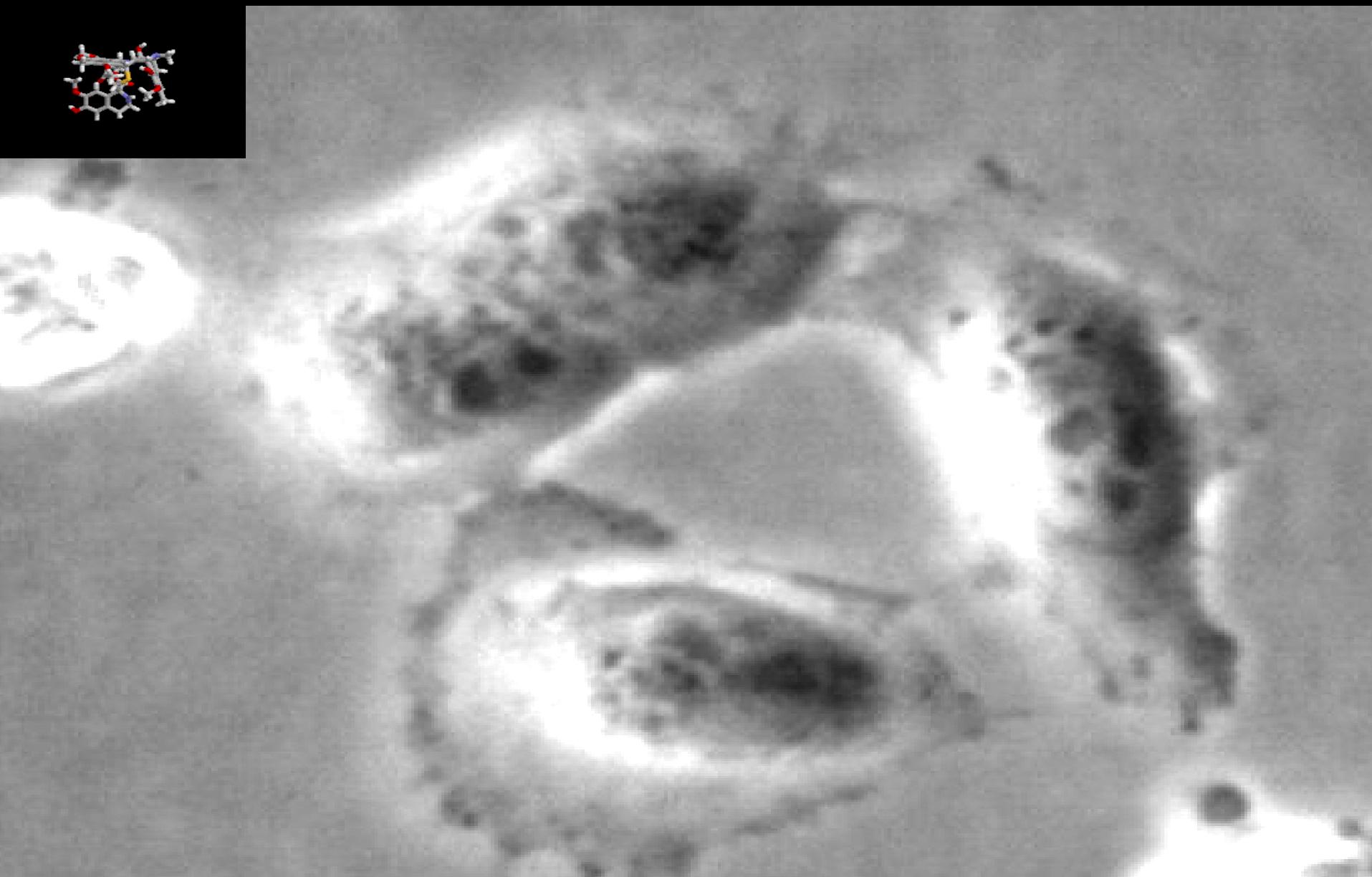


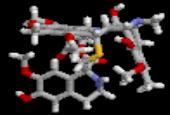
Indices de éxito antes de 2001.
Promedio de la Industria Farmacéutica.



Between-phase success rates have been calculated based on NCEs that entered the phase in question in the year specified. NCEs have been excluded if they did not complete the phase within 3 calendar years of entering the phase, e.g. entered in 1998 & decision by 2001. Based on data from 19 companies that supplied data each year including 12 of the Top 14.

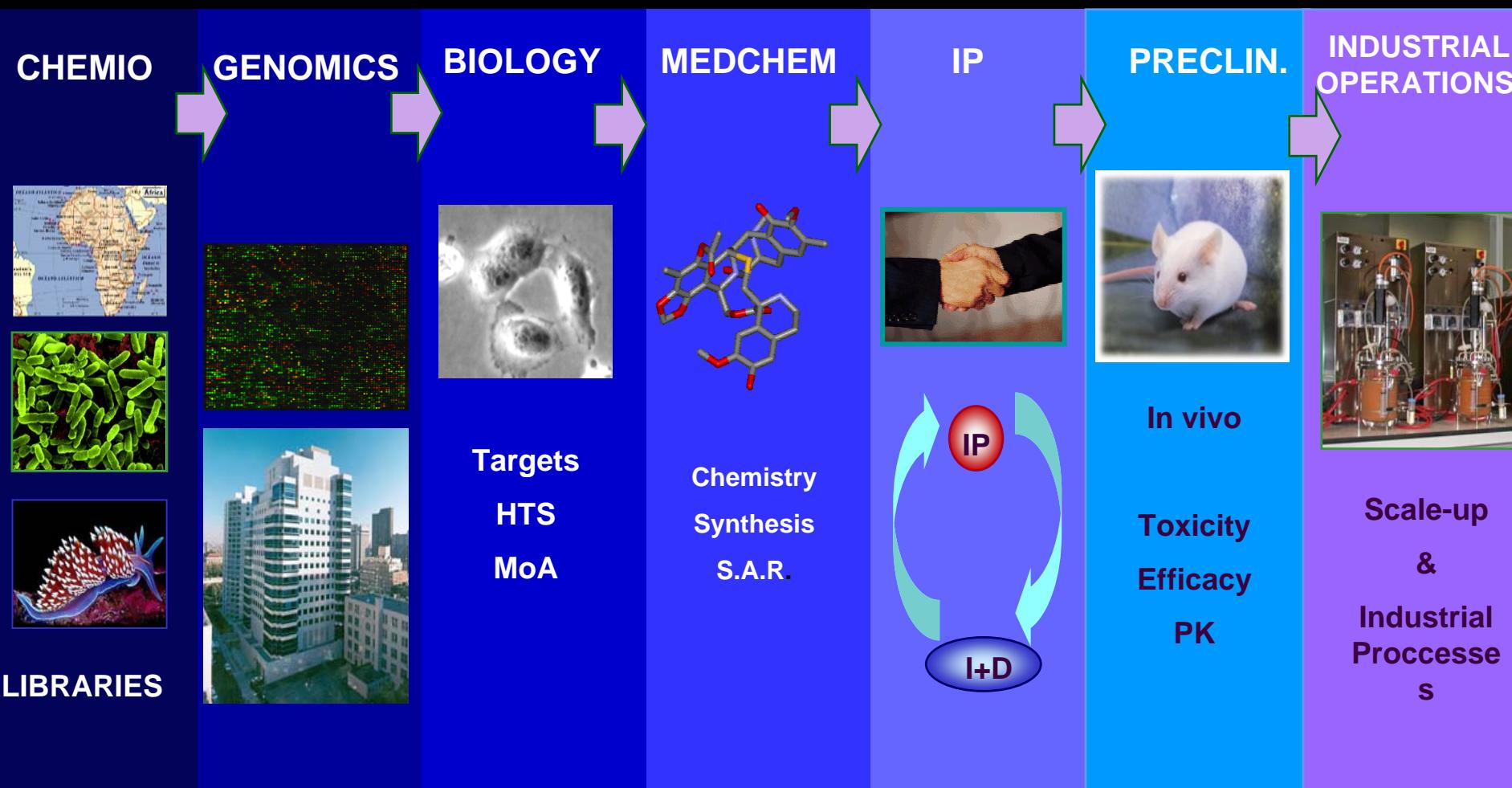






*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR







Mapa 3D no lineal de 200K compuestos construido de manera que la distancia entre 2 compuestos reproduce la similaridad entre dichos compuestos.

(D.K. Agrafiotis *et al.*, *Nature Drug Discovery Reviews*, 2002, 1, 337)



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACIÓN

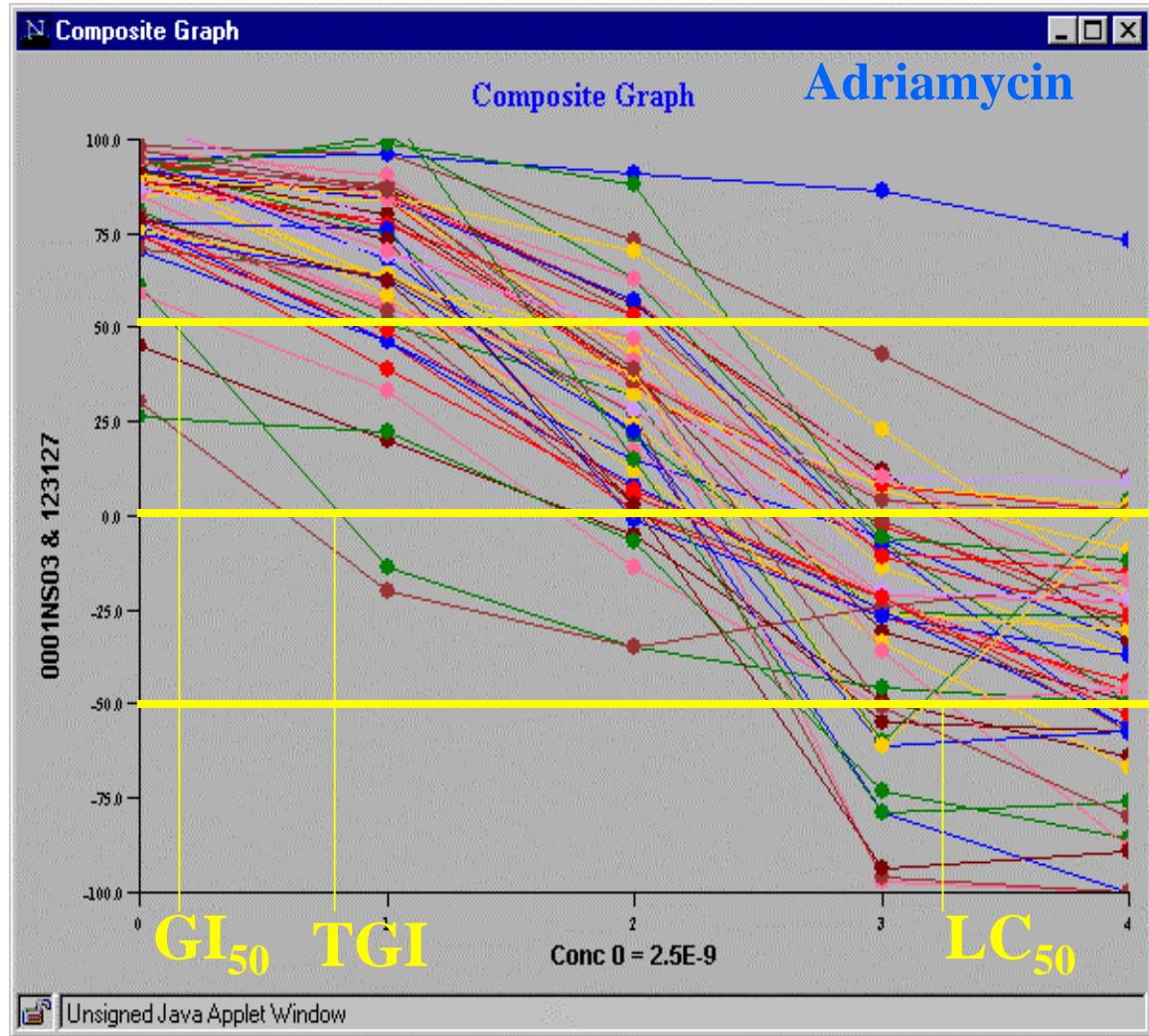
NATURAL DIVERSITY ★

vs

ComboChem □



NCI- 60 Cell Screen Endpoints



50% growth inhibition

Total growth inhibition

50% lethality



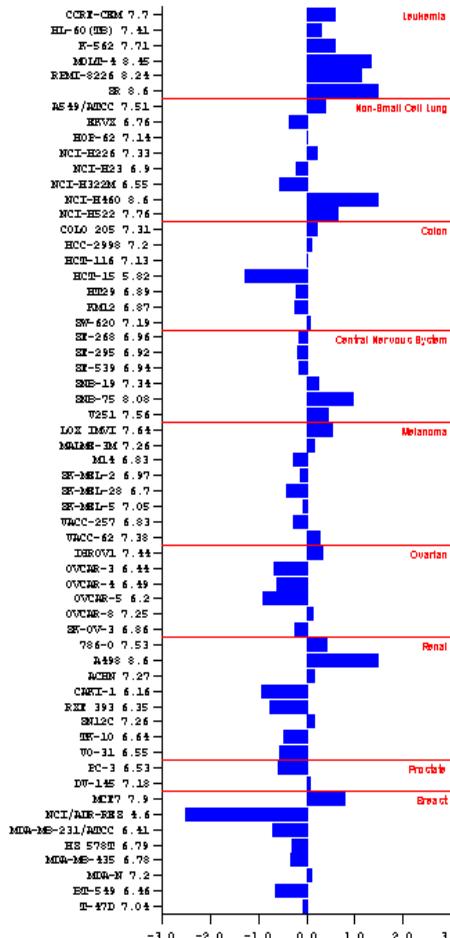
Mean Graphs

*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR

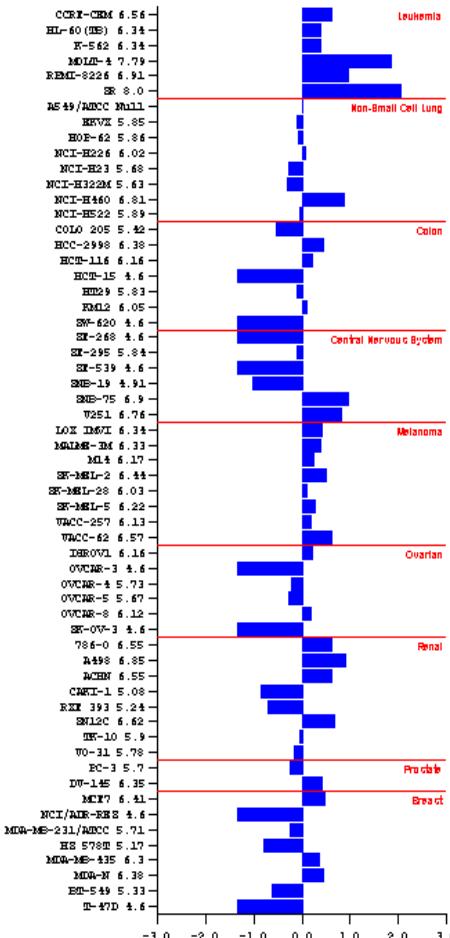
N Mean Graphs



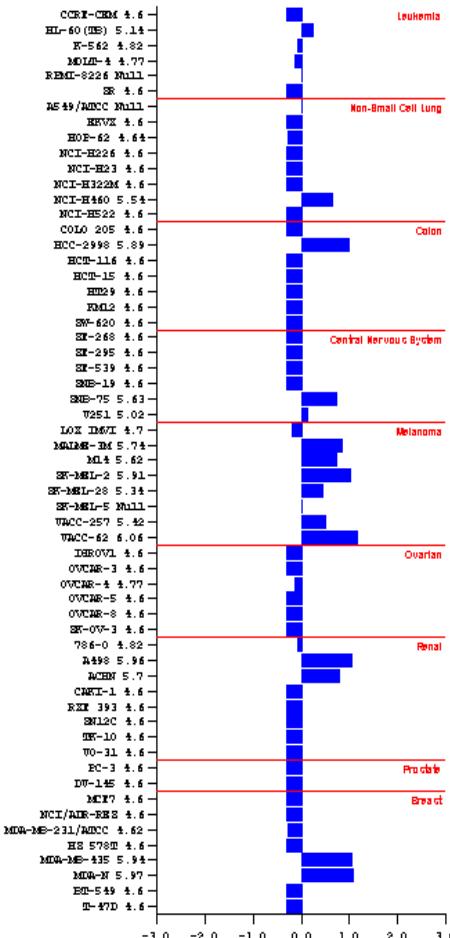
GI50



TGI



LC50



0001NS03 & 123127

0001NS03 & 123127

0001NS03 & 123127

Unsigned Java Applet Window

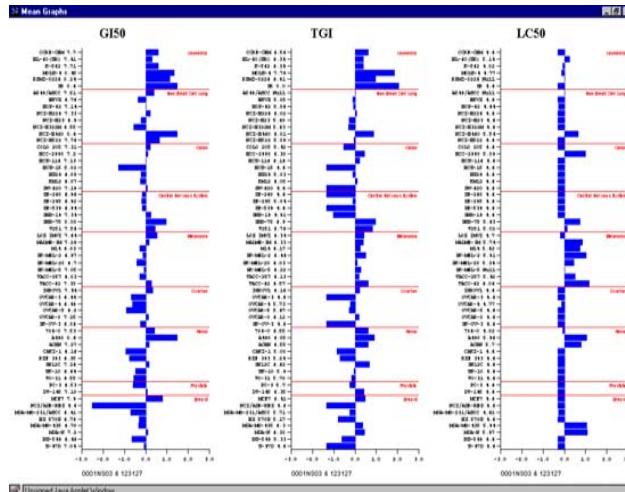


PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

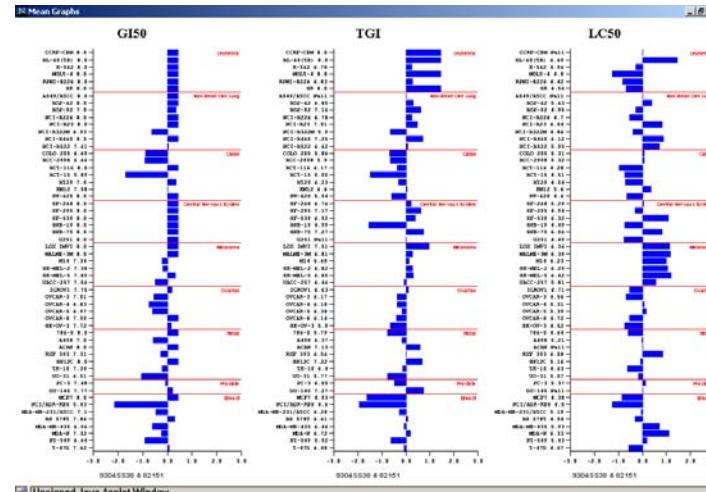
Comparing Mean Graphs

*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR

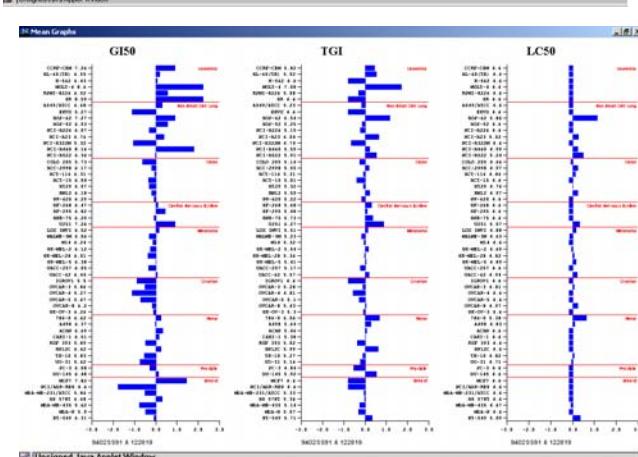
Adriamycin



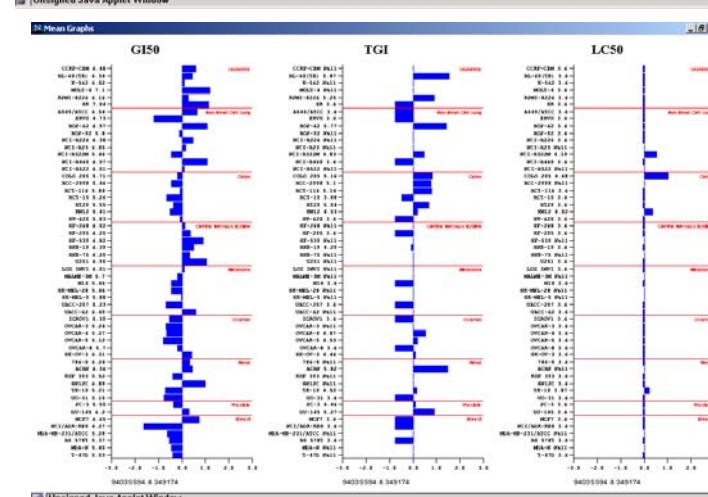
Daunorubicin



Teniposide



Oxanthrazole

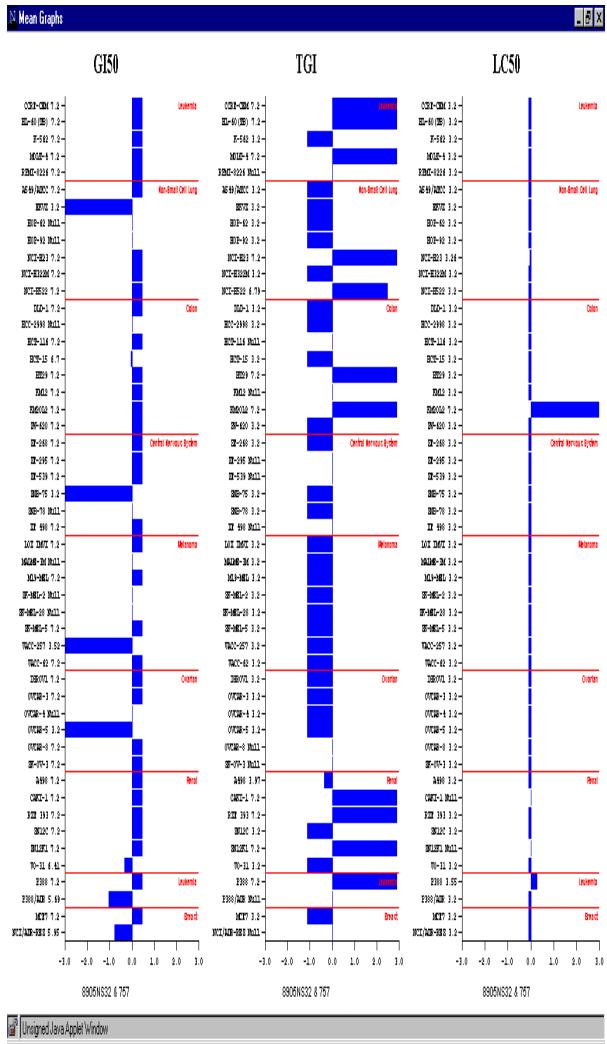


PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACIÓN

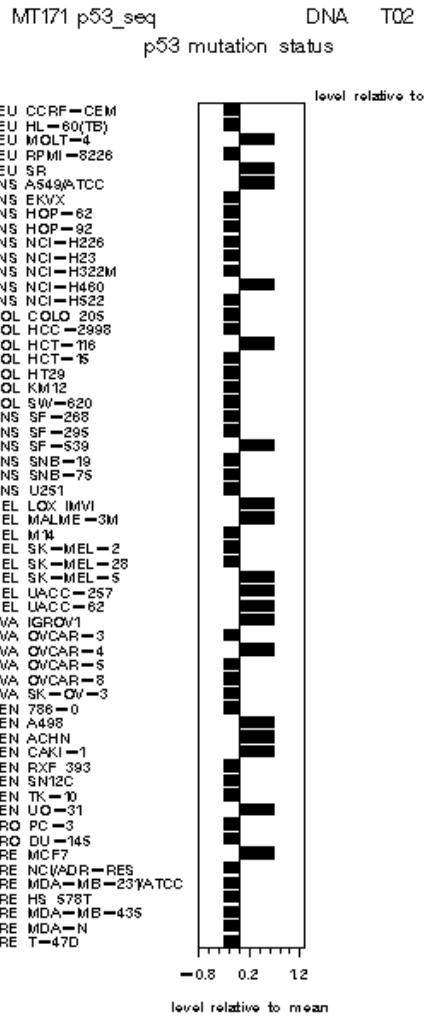
Mean Graphs vs. Molecular Target

*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR

Compound



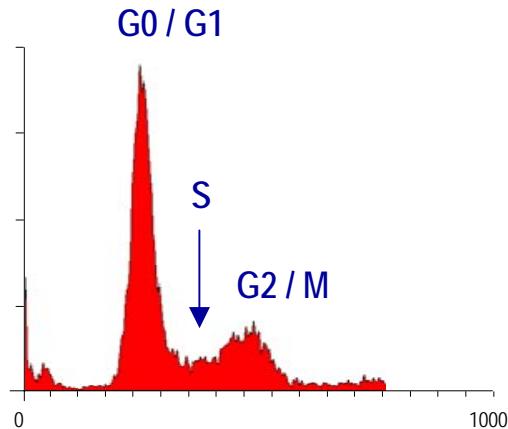
Molecular Target



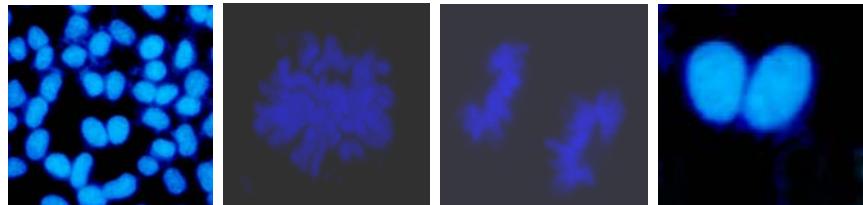
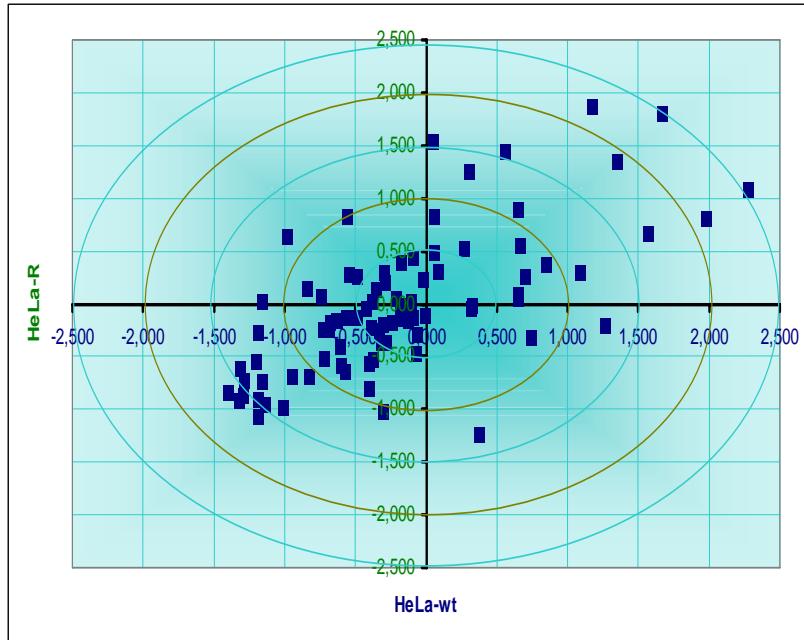
PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

CRIBADO

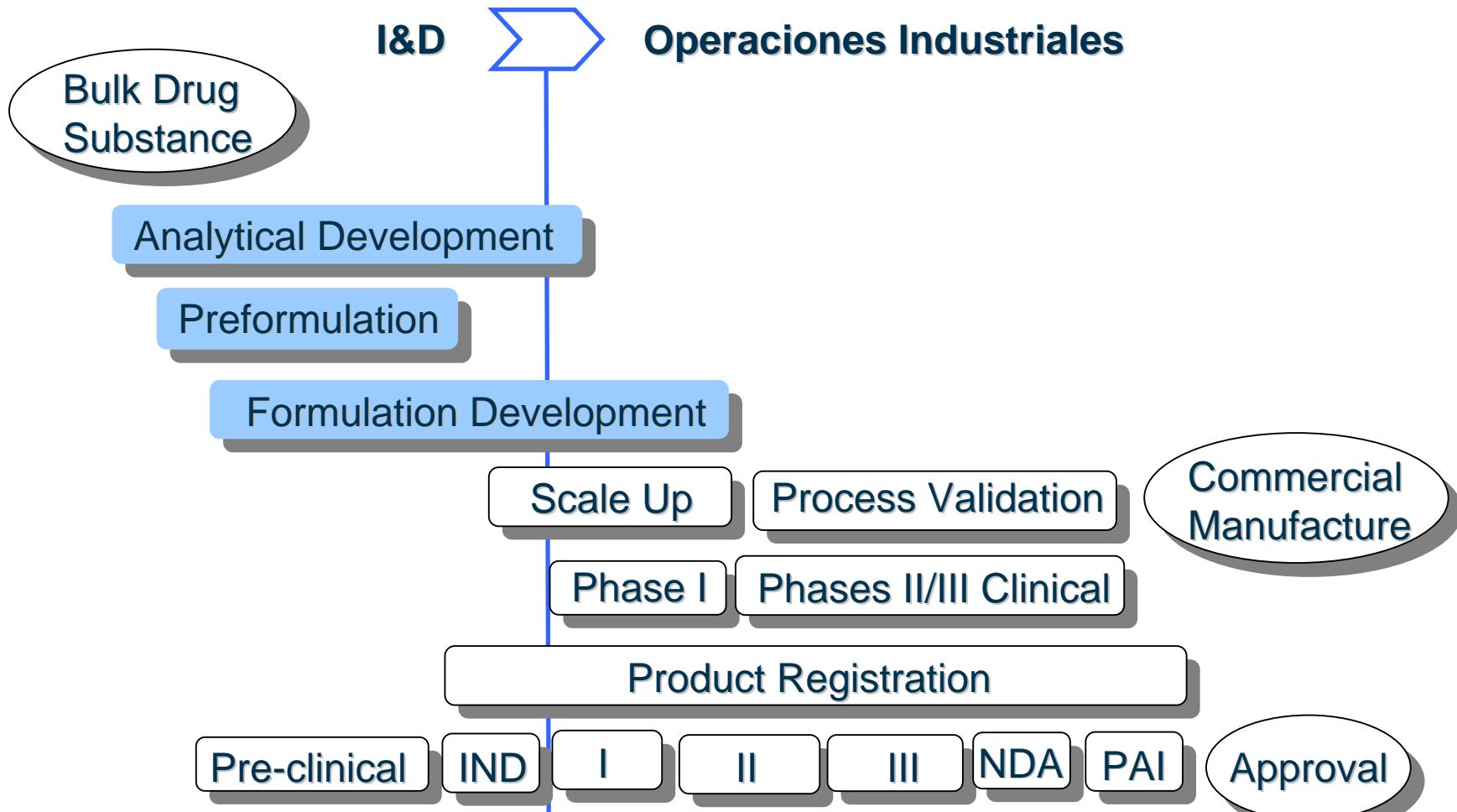
Cell Cycle Analysis



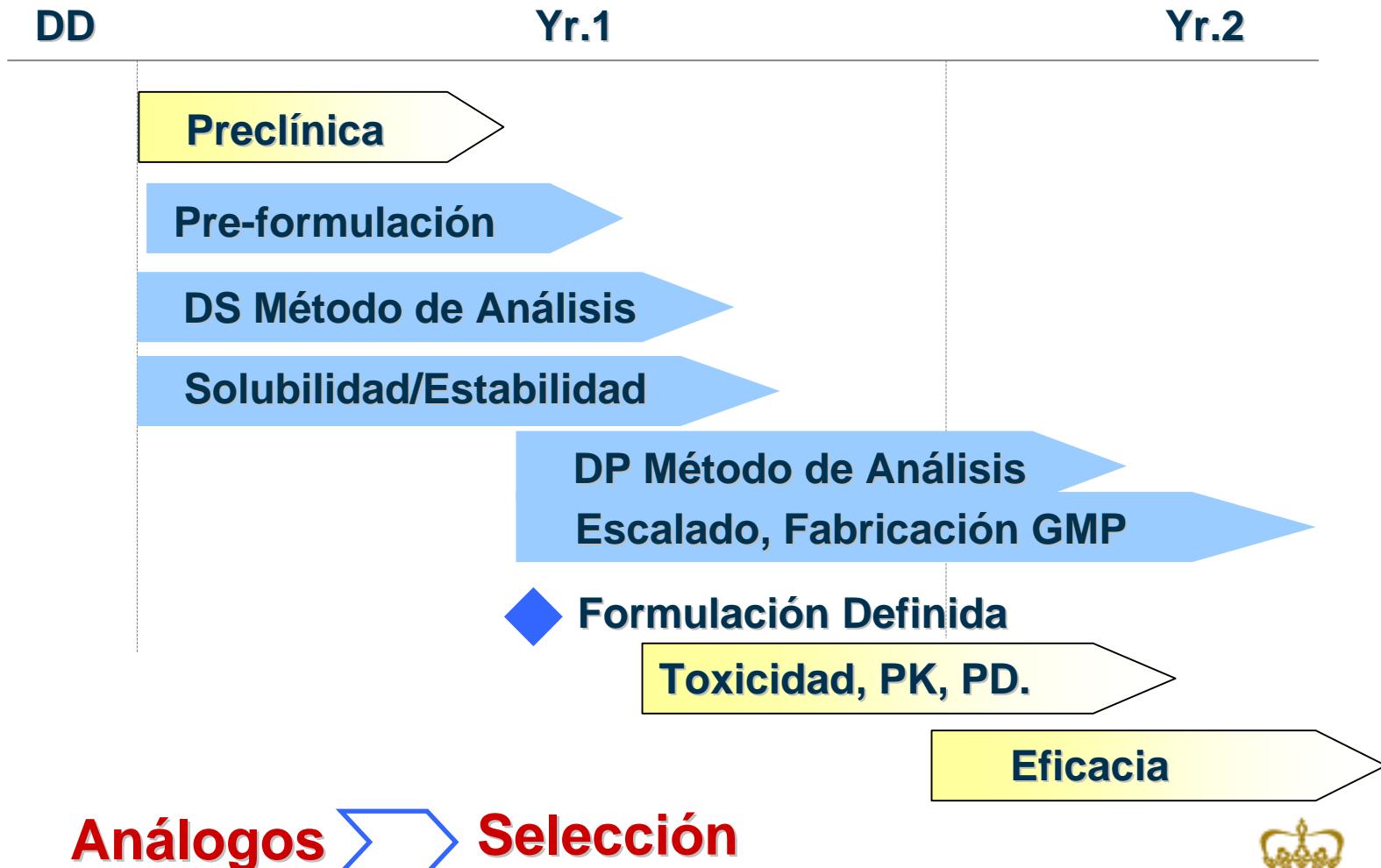
Cell Panel- Cytotoxicity



Desarrollo



Desarrollo





Candidato Preclínico; de la célula al modelo animal :

- ¿Es tóxico? ¿A qué dosis? ¿Qué tipo?
- ¿Se producen metabolitos tóxicos? ¿dónde?
- ¿Sigue siendo efectivo?
- ¿En qué dosis se produce el efecto adecuado?
- ¿qué formulación es la adecuada?
- ¿Existen efectos colaterales?
- ¿Se podrían manejar clínicamente los efectos no deseados?
- ¿Podemos medir efectos a largas exposiciones?



OBJETIVOS FARMACOLÓGICOS; FÁRMACOS NEOPLÁSICOS

- Desarrollo de Métodos Analíticos sensibles.
- Metabolismo *In Vitro* (ADMEtox).
- Evaluación de Análogos; determinación del Candidato Preclínico Óptimo.
- Determinación de farmacocinéticas en varias especies.
- Identificación y Análisis de Metabolitos *In Vivo*.
- Definir Esquema de Dosis Óptima.
- Correlacionar C_p con Eficacia, Toxicidad & Bienestar.

- **Determinaciones en Modelos Animales:**
 - Máxima Dosis Tolerada (MTD)
 - Dosis Limitante de Toxicidad (DLT)
 - Toxicidad dependiente de Esquema de Administración.
 - Reversibilidad de efectos adversos.
 - Dosis-segura de administración inicial.

REQUERIMIENTOS TOXICOLOGICOS ADICIONALES:

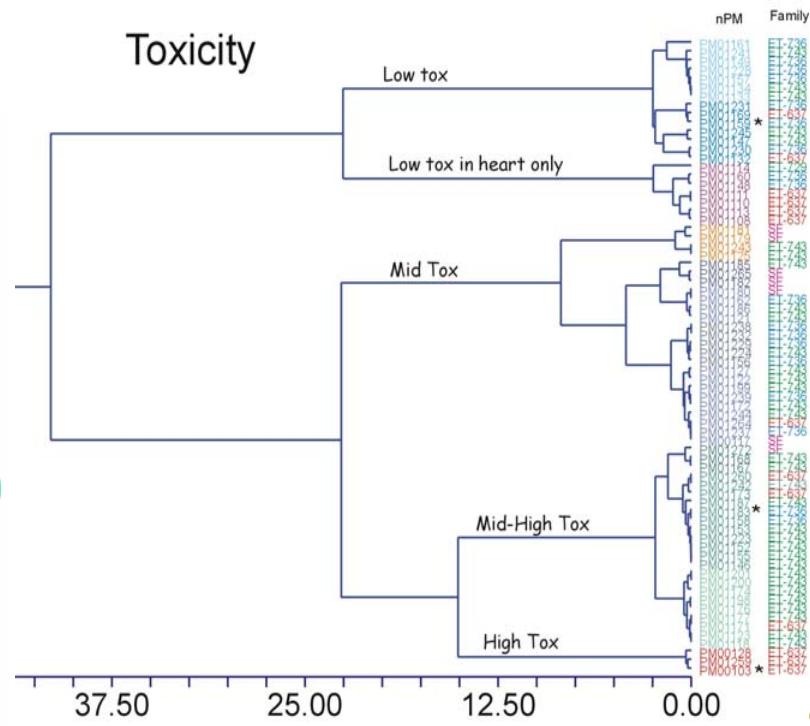
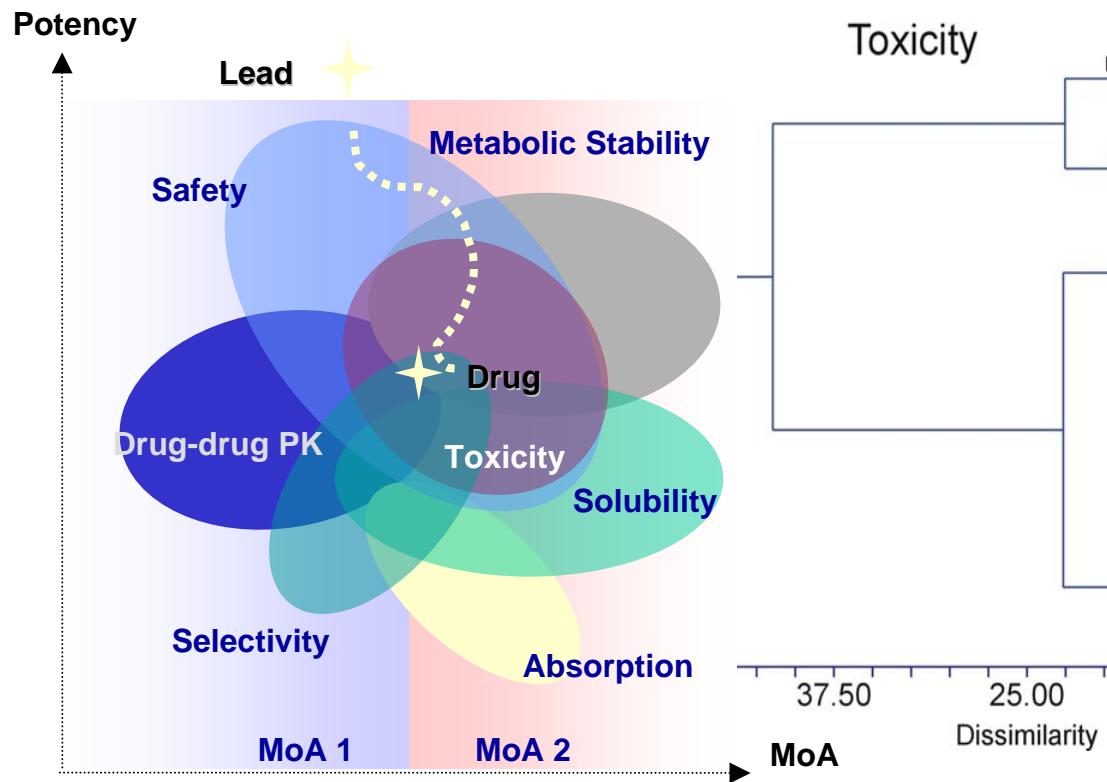
- Niveles eficaces de fármaco en plasma (*in vivo*).
- Niveles de fármaco en plasma vs. Toxicidad y “bienestar” en varias especies.
- Estudios de disminución de toxicidad por cambio de esquema / ruta de administración.
- Compara la toxicidad con la de fármacos en el mercado.



PRECLÍNICA



*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR



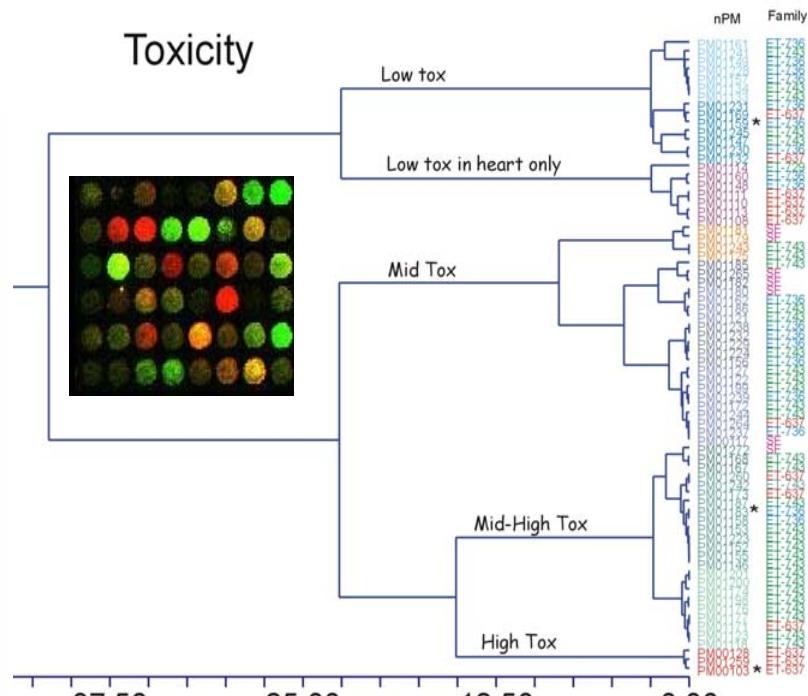
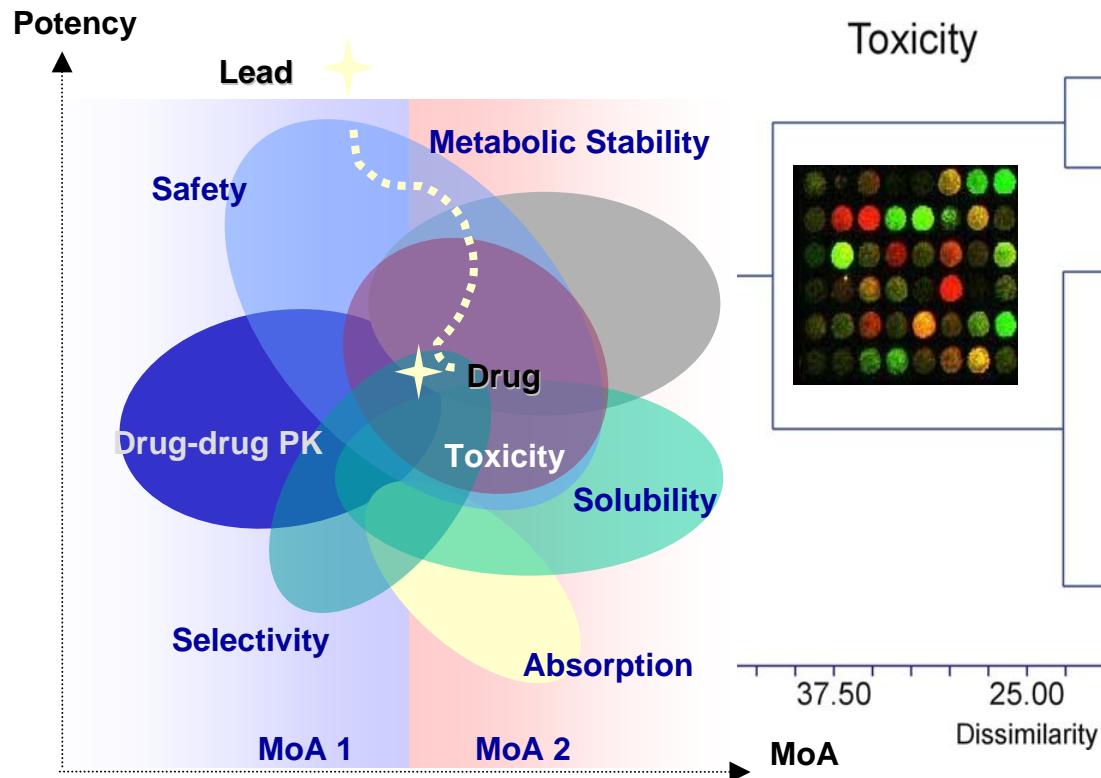
PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION



PRECLÍNICA



*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR



*f*ARMACOLOGÍA *m*OLECULAR



