

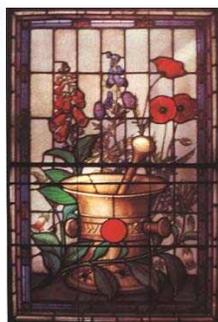


Desenvolvimento de novos fármacos : da bancada à prateleira da farmácia

XVIII Jornada de Integração Farmacêutica

10-12 de maio de 2011

UFG - Goiânia, GO



Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
INCT de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR)
Programa de Desenvolvimento de Fármacos - ICB

<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>





Fármacos e medicamentos são instrumentos essenciais à atenção farmacêutica, eficiente e segura, sendo, portanto, imprescindíveis nas políticas de saúde, promovendo a inclusão social e a cidadania.

Sumário

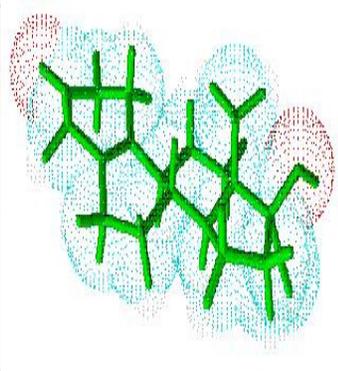
- ◆ O processo de desenvolvimento de fármacos
 - ◆ O papel da Química Medicinal
 - ◆ Fármacos sintéticos
 - ◆ Propriedades farmacodinâmicas & farmacocinéticas
 - ◆ LASSBio-294: um exemplo de "casa"
 - ◆ A fase de otimização do protótipo
 - ◆ Considerações finais



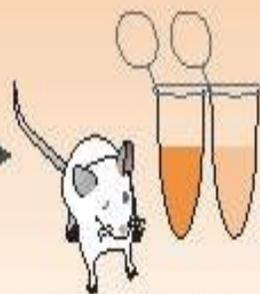
Preclinical studies



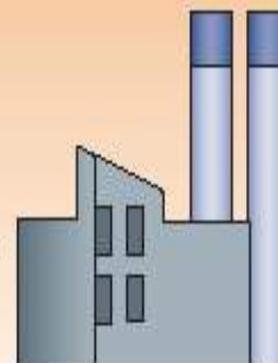
Research team formed and objectives set



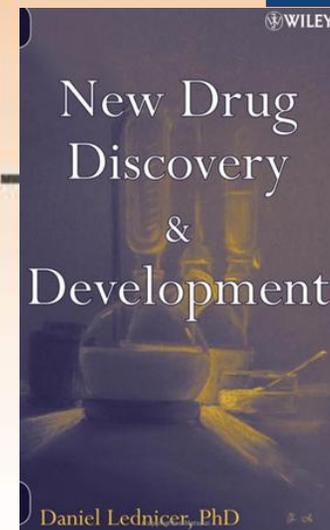
Novel chemicals synthesized



Chemicals tested for efficacy and safety in test tubes and animals. Results used to choose drug candidate.



Formulation, stability scale-up synthesis, chronic safety in animals



Clinical studies



O processo do desenvolvimento de novos fármacos é complexo...



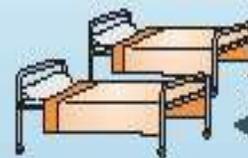
Drug is approved for marketing

ANVISA
FDA

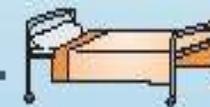
FDA reviews NDA



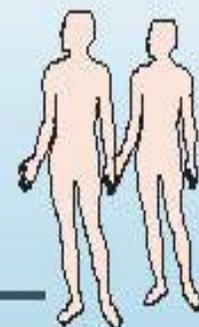
Company files New Drug Application (NDA)



Phase III: large clinical trials in many patients



Phase II: studies in patients (efficacy)



Phase I: studies in healthy humans (toleration)





IUPAC - Subcommittee Medicinal Chemistry & Drug Development



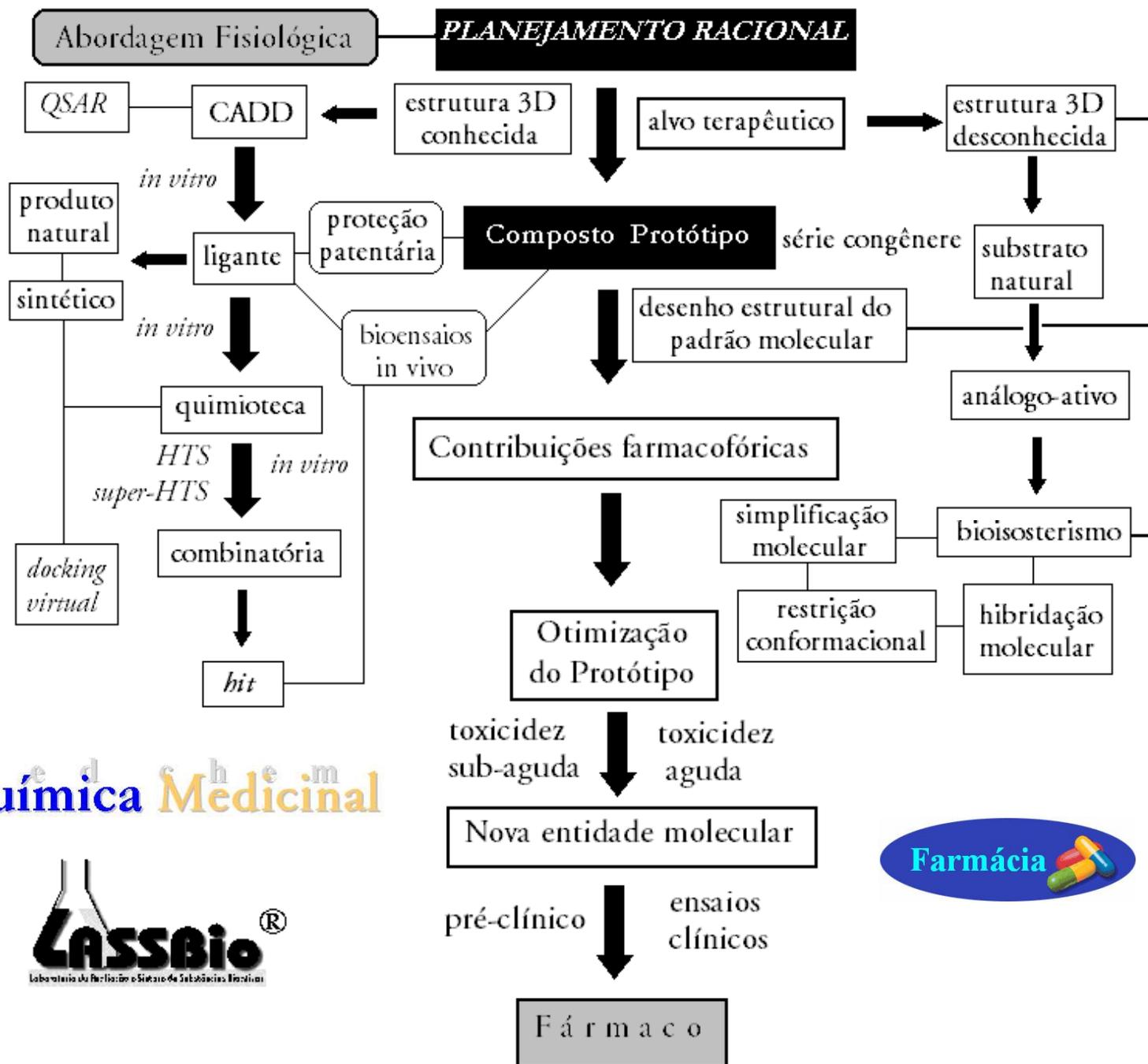
Química Medicinal é a disciplina que estuda os aspectos relacionados à *descoberta* ou *invenção* dos fármacos, os aspectos moleculares envolvidos em seu mecanismo de ação e aqueles que governam a *absorção, distribuição, metabolismo, eliminação* e *toxicidade* (ADMET), incluindo a compreensão da relação entre a estrutura química e a atividade terapêutica (REA).

IUPAC

Pure & Appl. Chem., Vol. 70, No. 5, pp. 1129–1143, 1998.
Printed in Great Britain.
© 1998 IUPAC



Estratégias de desenho molecular

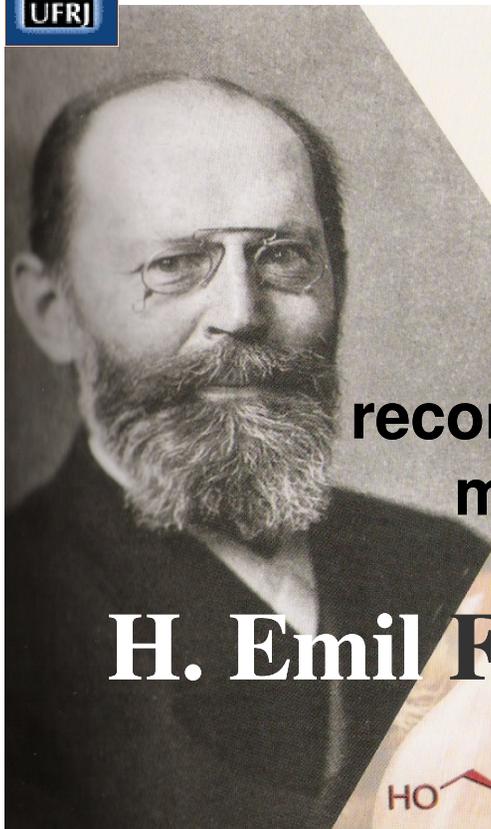


Química Medicinal





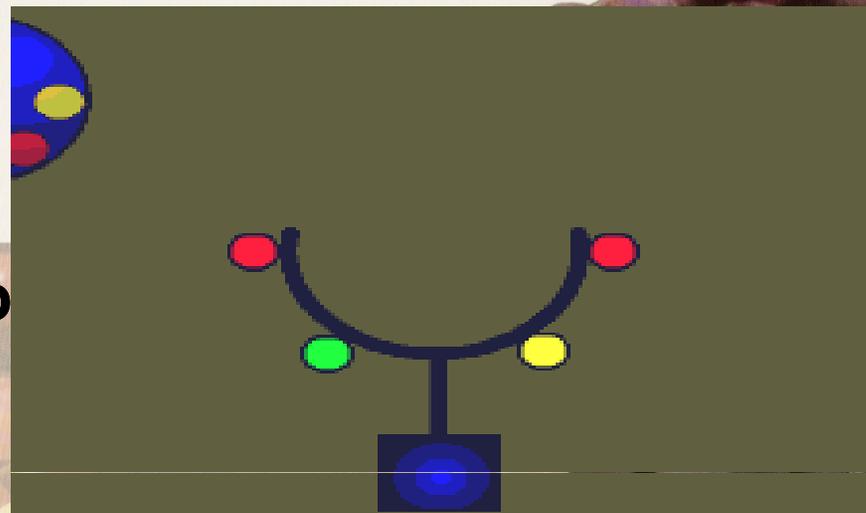
Modelo centenário Chave-fechadura



1902

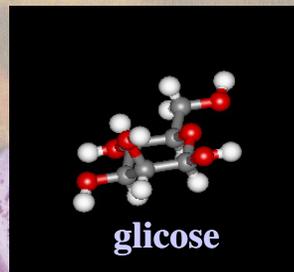
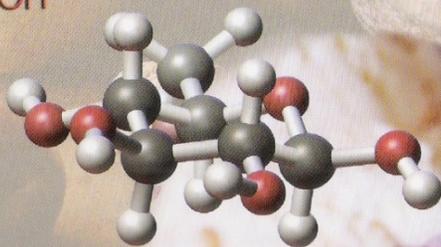
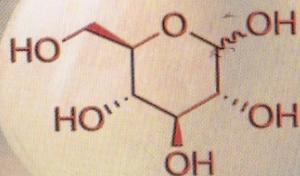
reconhecimento molecular

H. Emil Fischer



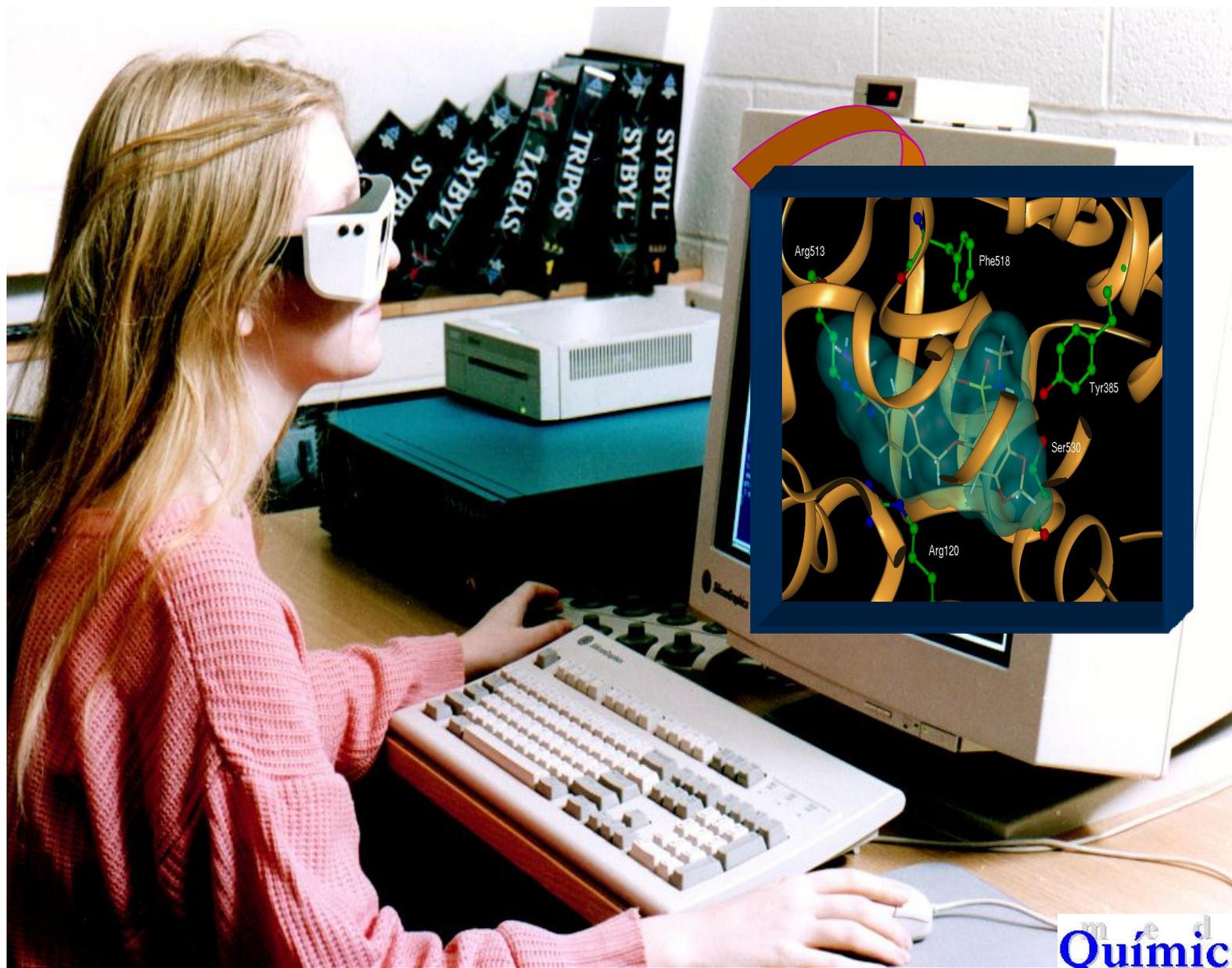
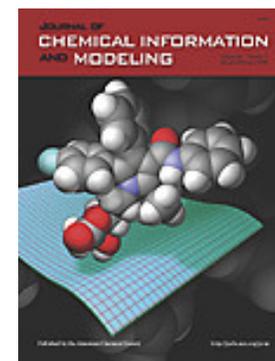
LOCK & KEY

CONCEPT



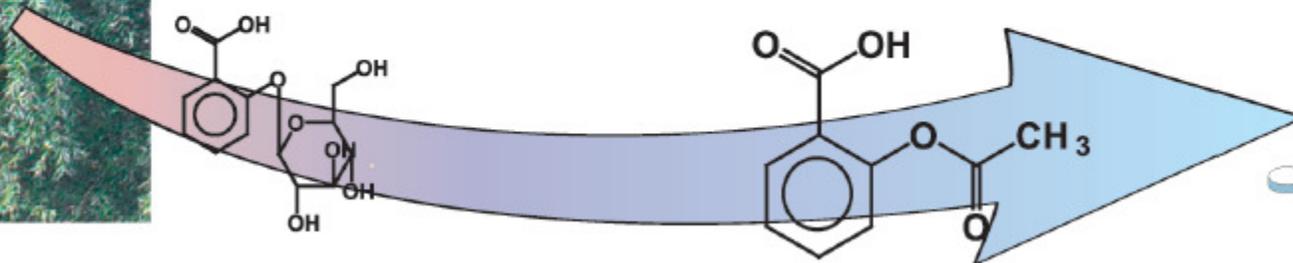


Modelagem Molecular

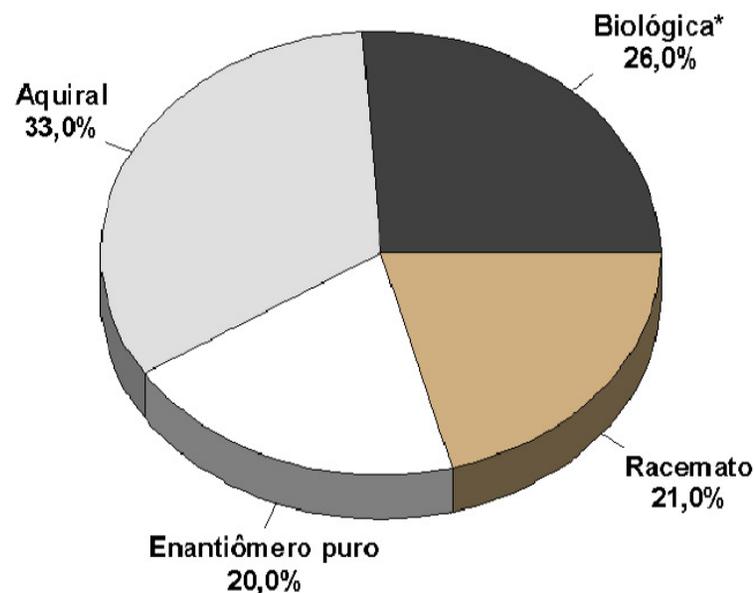
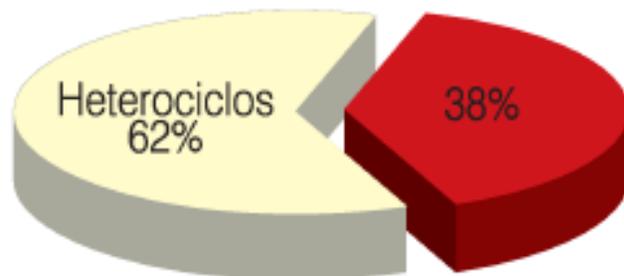
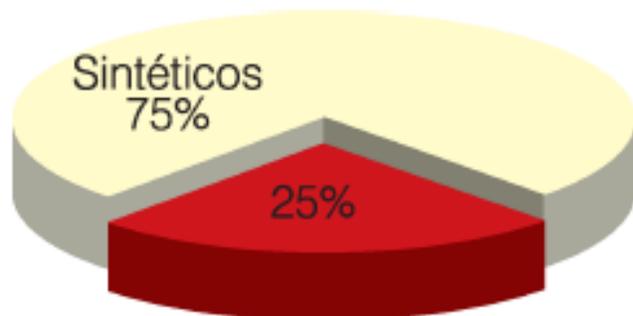




A Importância da Síntese de Fármacos

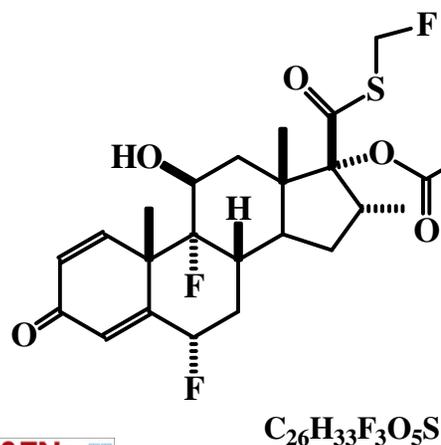


20% dos fármacos mais vendidos no E.U.A. são quirais

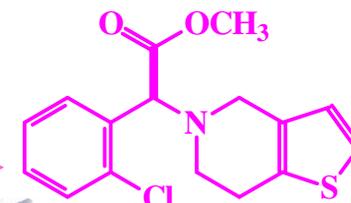
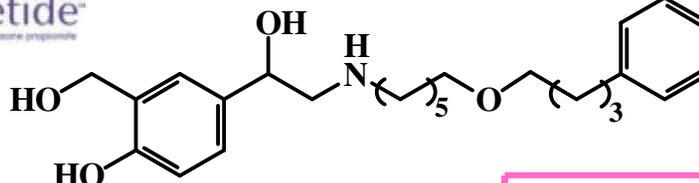




Os fármacos *best-seller* em 2010*



Seretide
Solamente por Prescripción



Rosuvastatina
(Crestor[®], AZ)

Etanercept
(Enbrel[®], biofármaco)

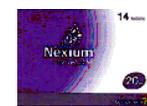
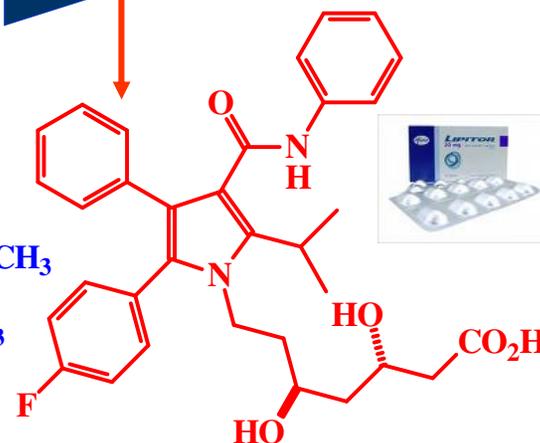
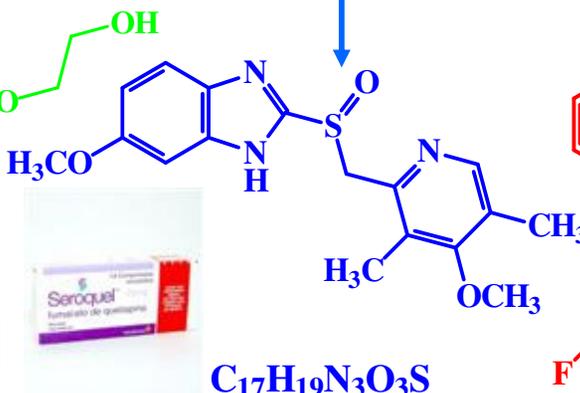
Infliximab
(Remicade[®], biofármaco)

Olanzapina
(Zyprexa[®], Ely Lilly)

Adalimumab
(Humira[®], Abbott)

75,0
(8,7%)

Quetiapina (AZ, 2012)

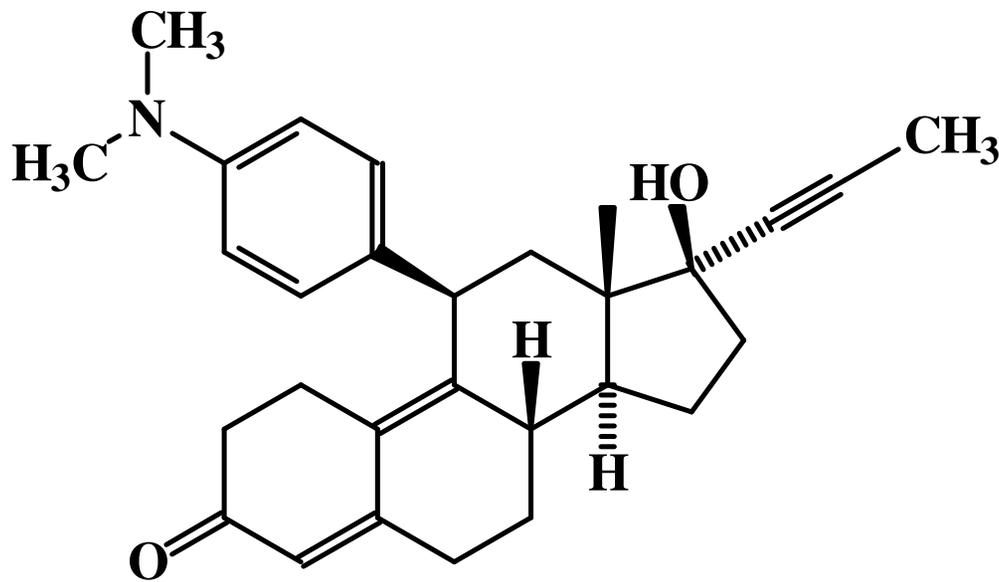


* R Mullin, *C&EN* 2010 (06/12) 14-21

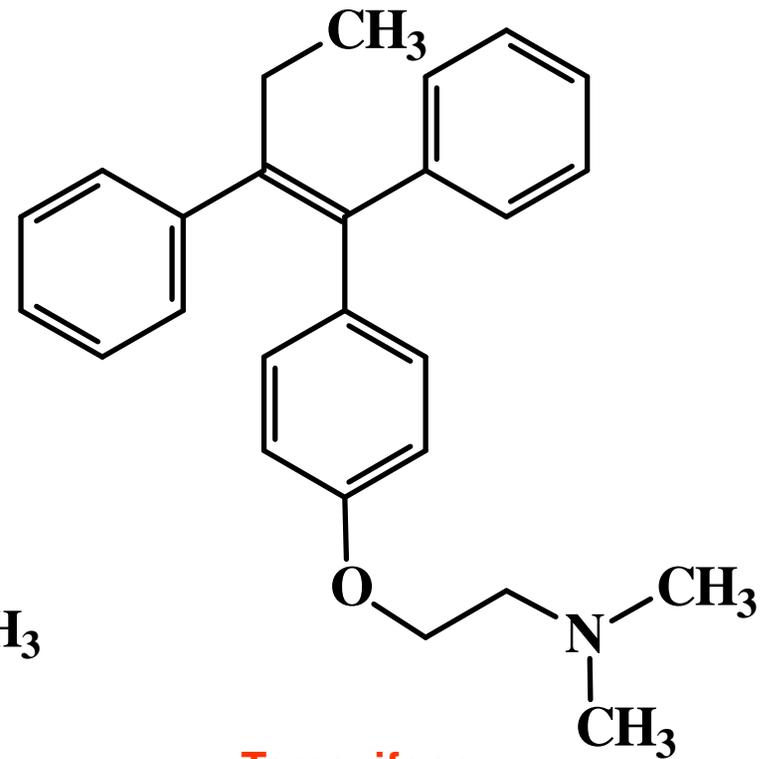


• Novos compostos

- Originalidade
- Caracterização estrutural
- Pureza
- Acessibilidade



Mifepristona



Tamoxifeno

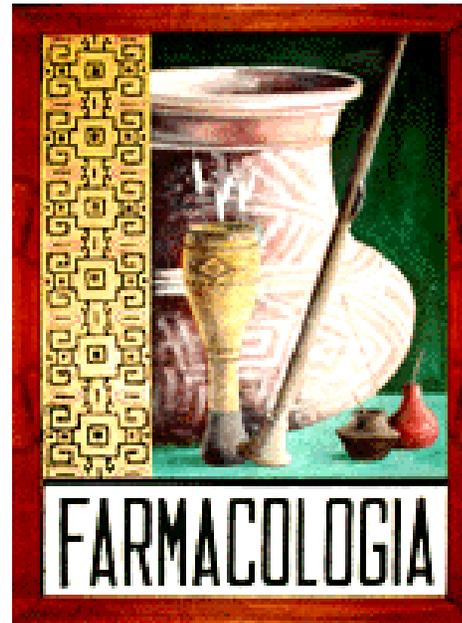




- bioensaios
(in vitro & invivo)



Química
Medicinal



- toxicidade
(aguda, crônica)



- biodisponibilidade
(estabilidade metabólica)



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Química Medicinal



LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ

Criado em 19/04/1994 Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Pharmacology
LASSBio Farmacologia
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Molecular
Modelagem
Modeling
Molecular



Química Medicinal



Estratégias de desenho planejado de novos candidatos a protótipos

A Química Medicinal e o Processo Racional de Descoberta de Fármacos

Alvo-terapêutico



Lead Generation



Lead Optimization



Drug Candidate



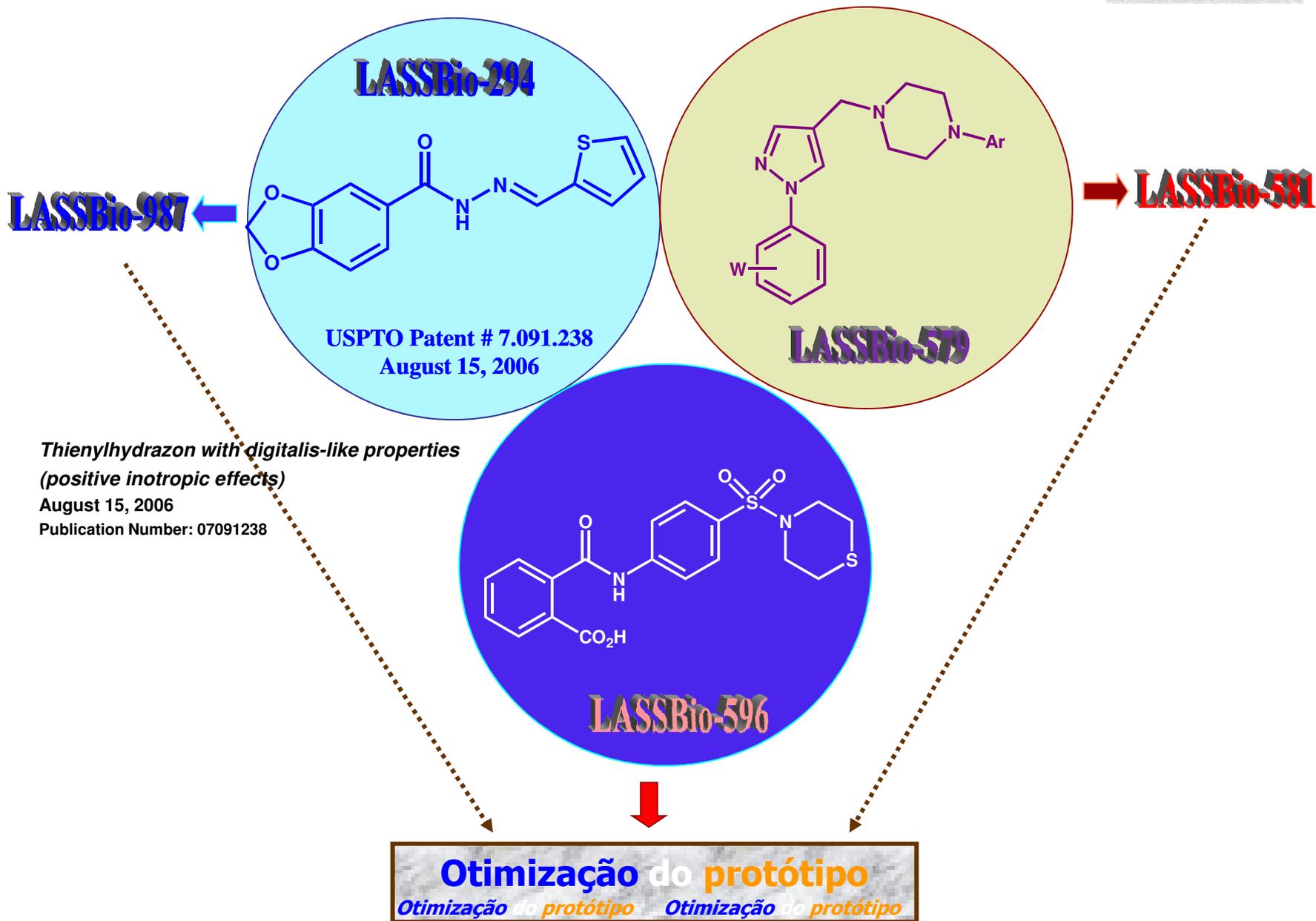
Descoberta do Composto Protótipo

Otimização do Composto Protótipo

Novo Candidato a Fármaco



Novos Compostos-Protótipos Descobertos no

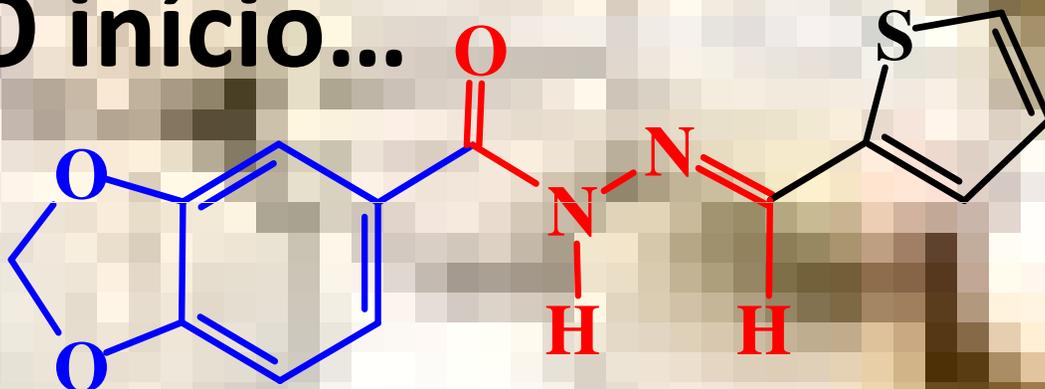




Novo Protótipo de Fármaco Cardioativo



O início...



$C_{13}H_{10}N_2O_3S$

MW 274

Química Medicinal



inotrópica

vasodilatador

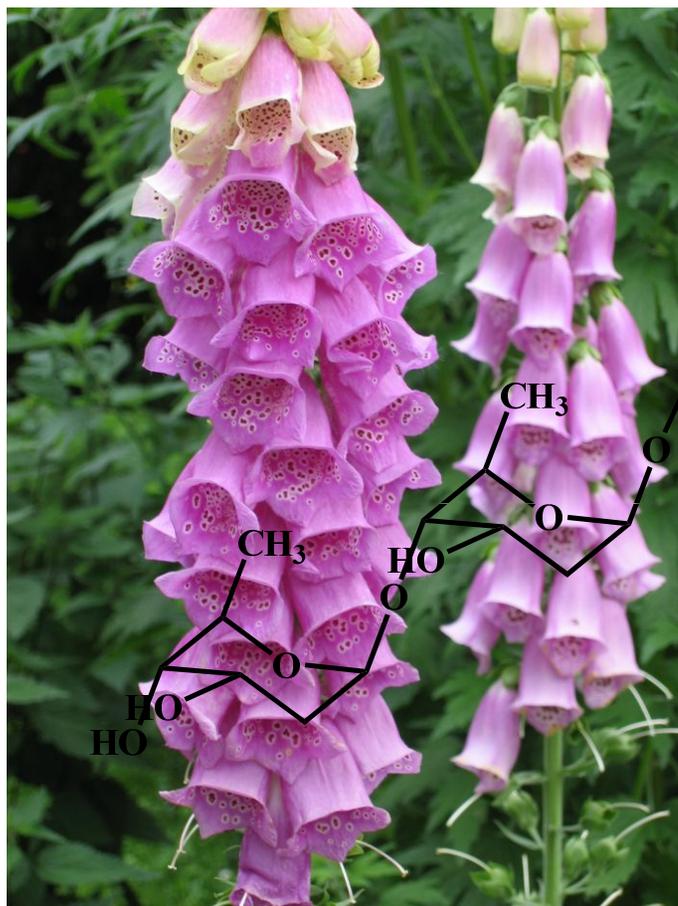
LASSBio-294

Eleição do alvo

E. J. Barreiro, "Estratégia de Simplificação Molecular em Química Medicinal, A descoberta de Novo Agente Cardiotônico", *Química Nova*, 25 1172-1180 (2002).

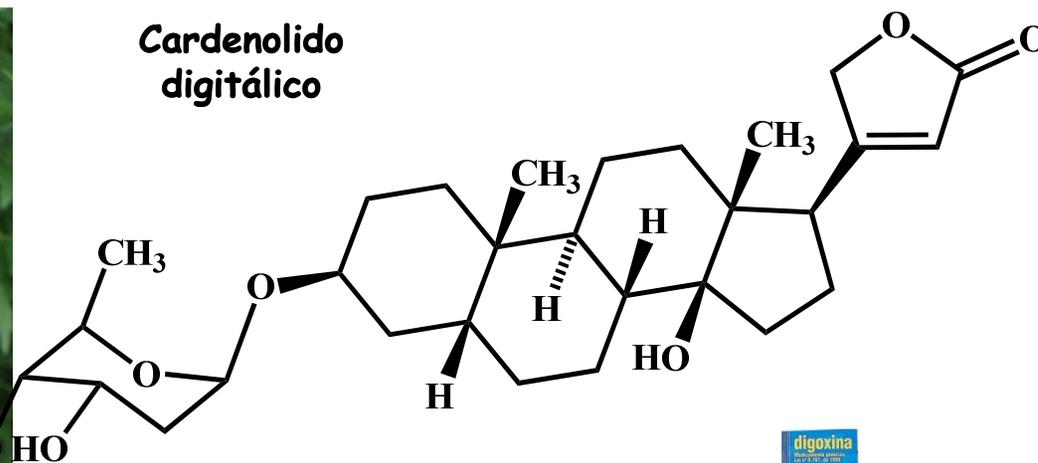


Glicosídeos Cardiotônicos



Digitalis purpurea
Digitalis lanata

Cardenolido
digitálico



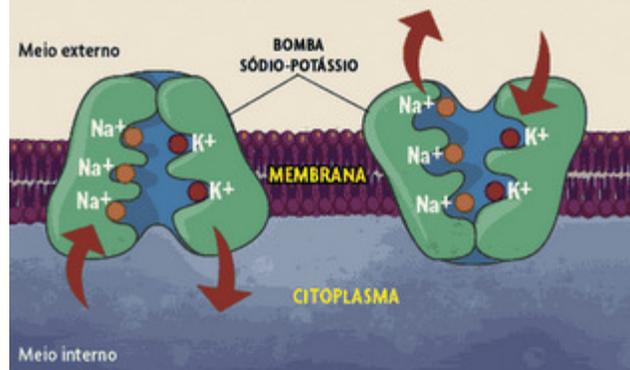
digitoxina
digoxina



cardiotônico e antiarrítmico

Bomba sódio-potássio

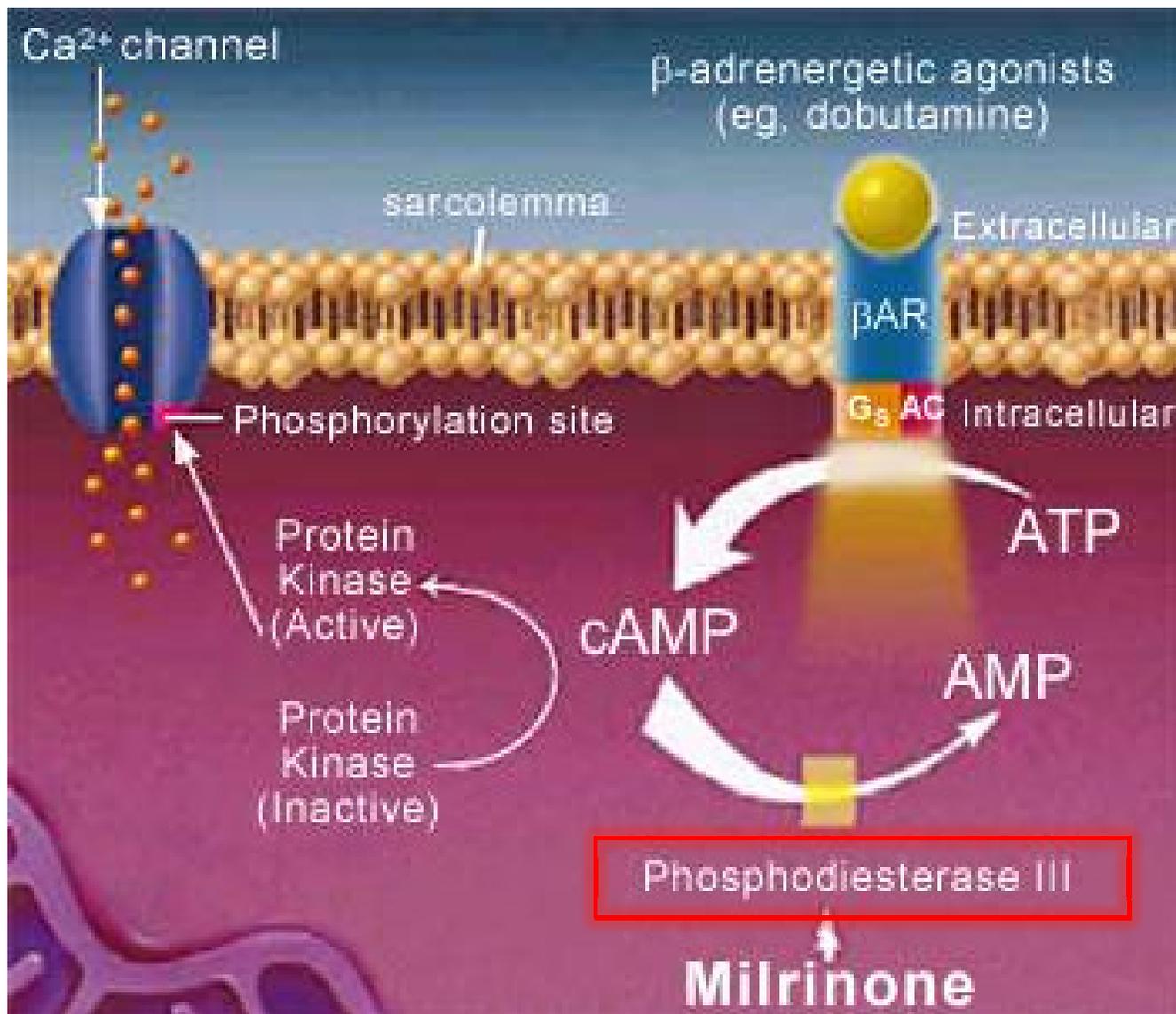
A diferença entre as concentrações externa e interna desses íons na célula permite a polarização da membrana



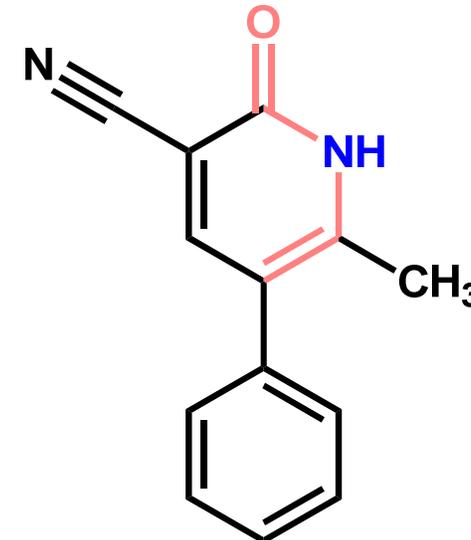
Decano dos Fármacos



Mecanismos Alternativos para o Aumento do Inotropismo Cardíaco



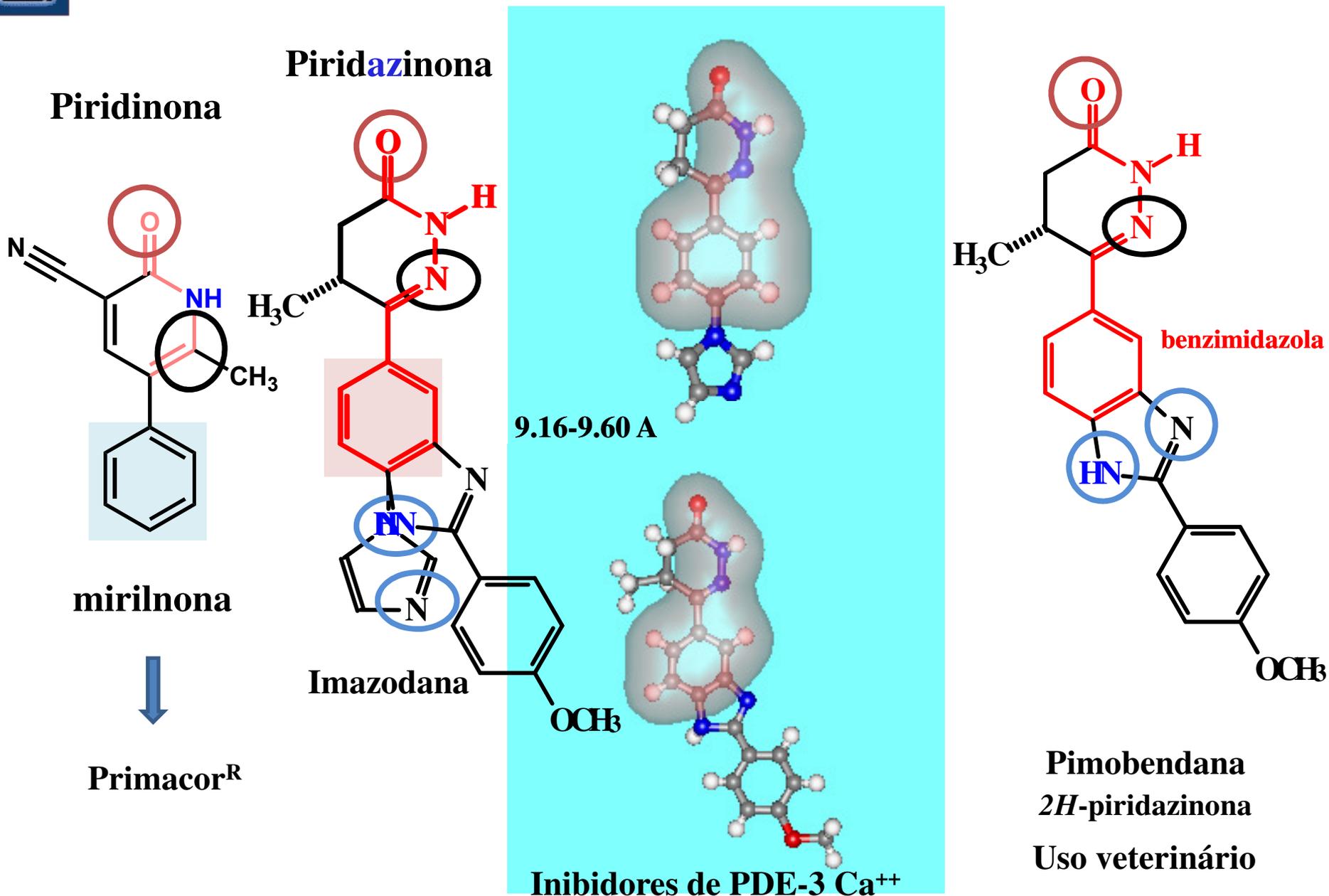
Piridinona



Propriedades inotrópicas, vasodilatadoras (arritmias ventriculares)



Desenho estrutural

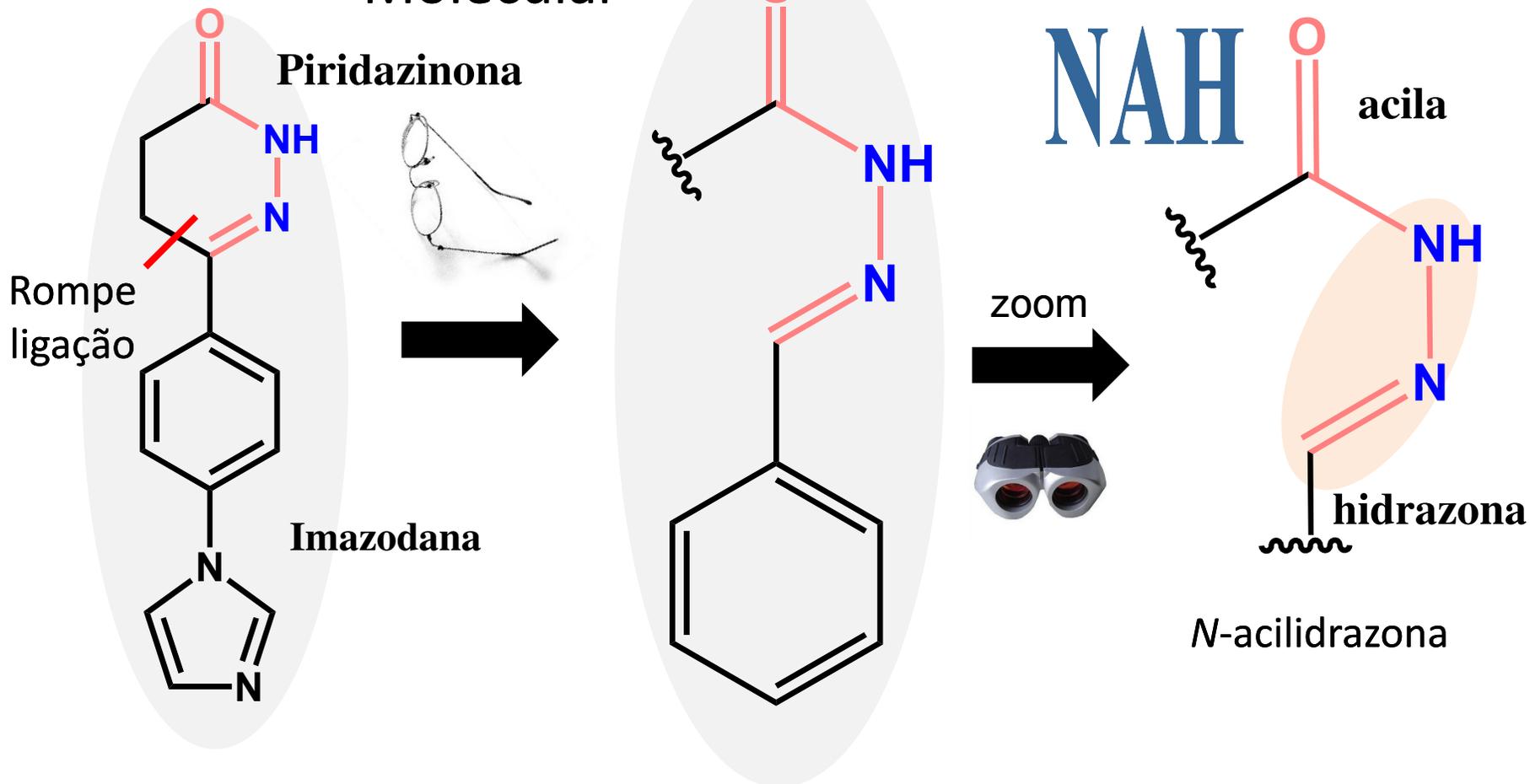




Desenho estrutural

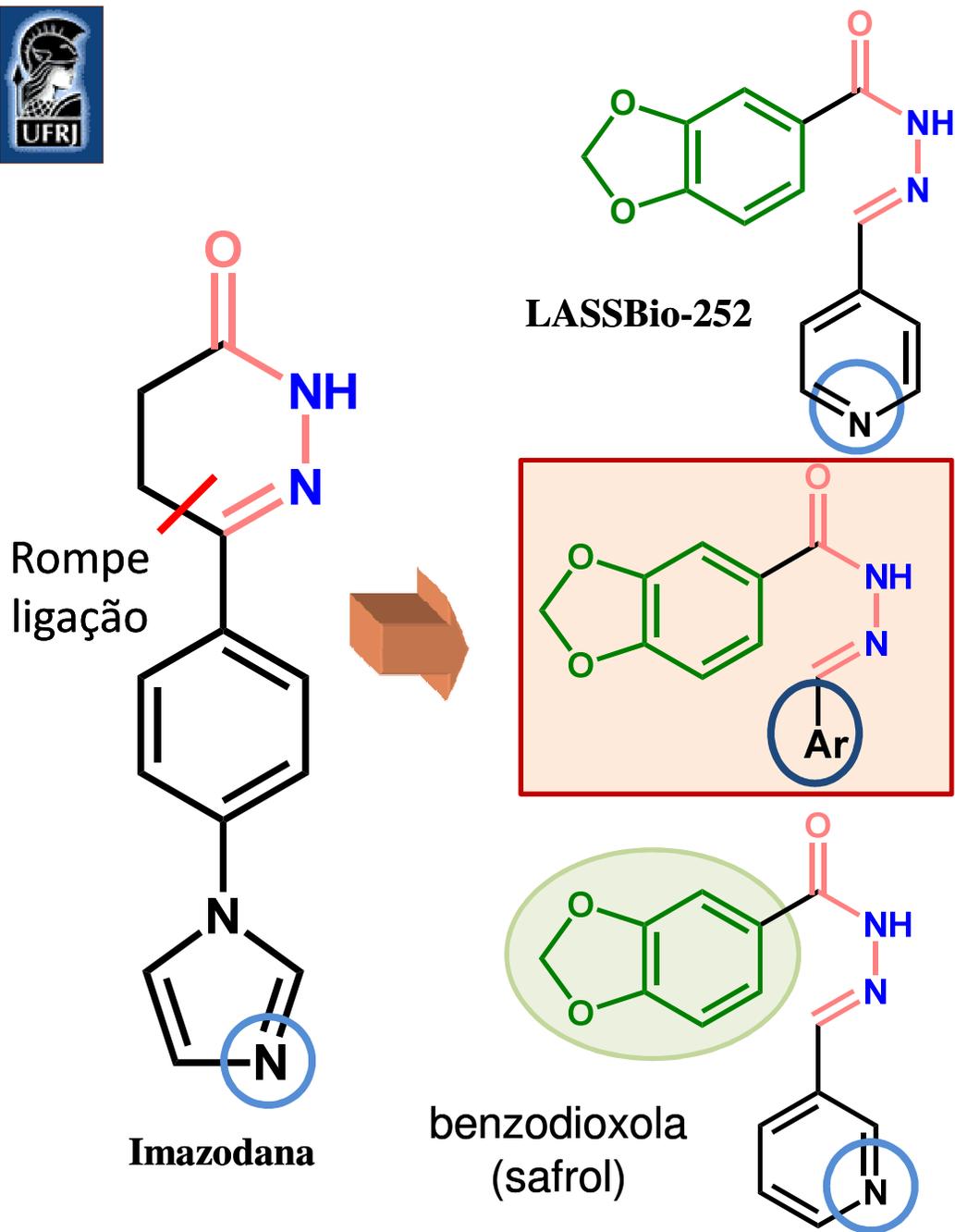


Similaridade
Molecular



E. J. Barreiro *et al.* "Química Medicinal de Derivados *N*-Acilidrazônicos, Protótipos de Agentes Antiinflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos", *Química Nova*, **25**, 129-148 (2002).

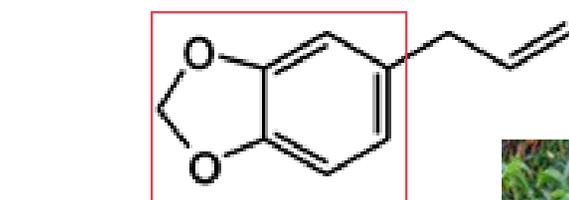
<http://www.sbjq.org.br/publicacoes/quimicanova/qnol/2002/vol25n1/21.pdf>



P. C. Lima, L. M. Lima, K. C. M. da Silva, P. H. O. Léda, A. L. P. Miranda, C. A. M. Fraga & E. J. Barreiro, "Synthesis and Non-addictive Analgesic Activity of Novel *N*-acylarylhydrazones and Isosters, Derived from Natural Safrole", *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 187 (2000).

Novo protótipo de fármaco cardioativo: LASSBio-294

Matéria-prima abundante & sustentável



Anel benzodioxola

Safrol

Bióforo natural



Fórmula molecular C₁₀H₁₀O₂

Pêso molecular 162.19

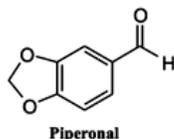
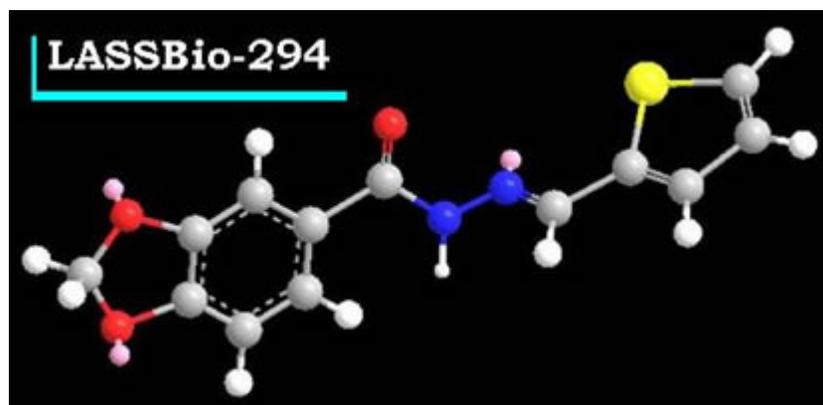
Densidade 1.096 g/cm³

P.F. 11 °C

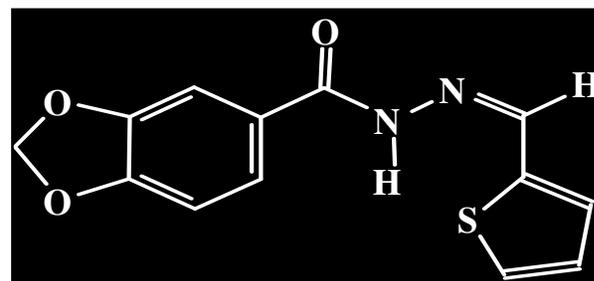
P.E. 232-234 °C

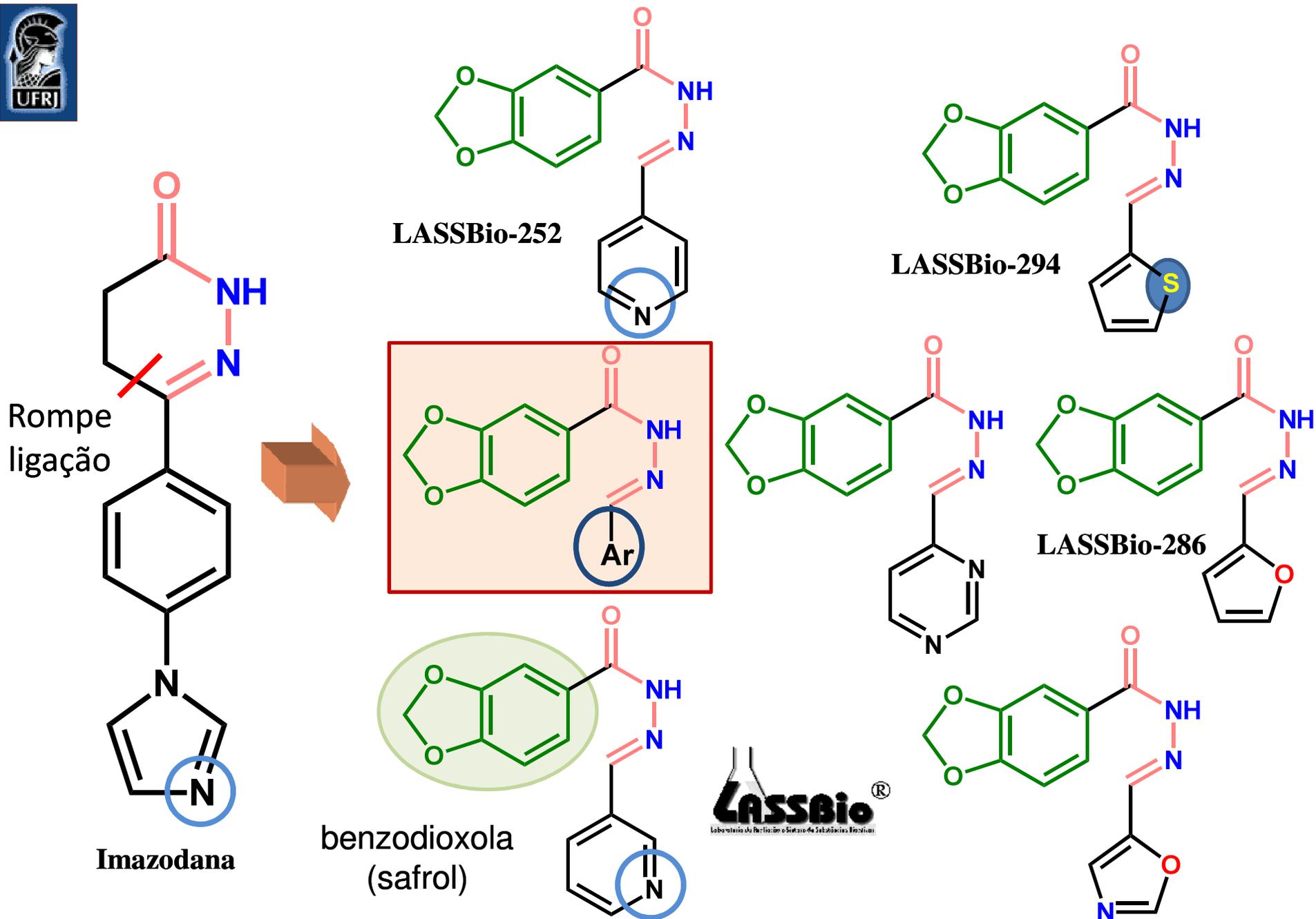
CAS # 94-59-7

IUPAC: 5-(2-Propenil)-1,3-benzodioxola



Piperonal

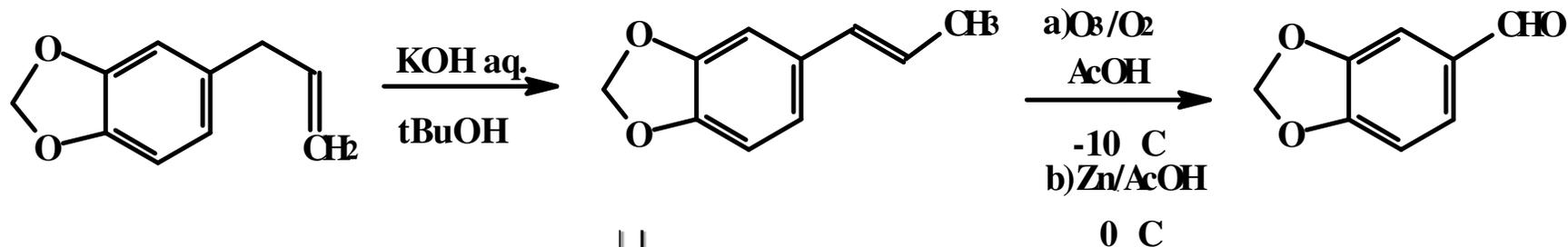




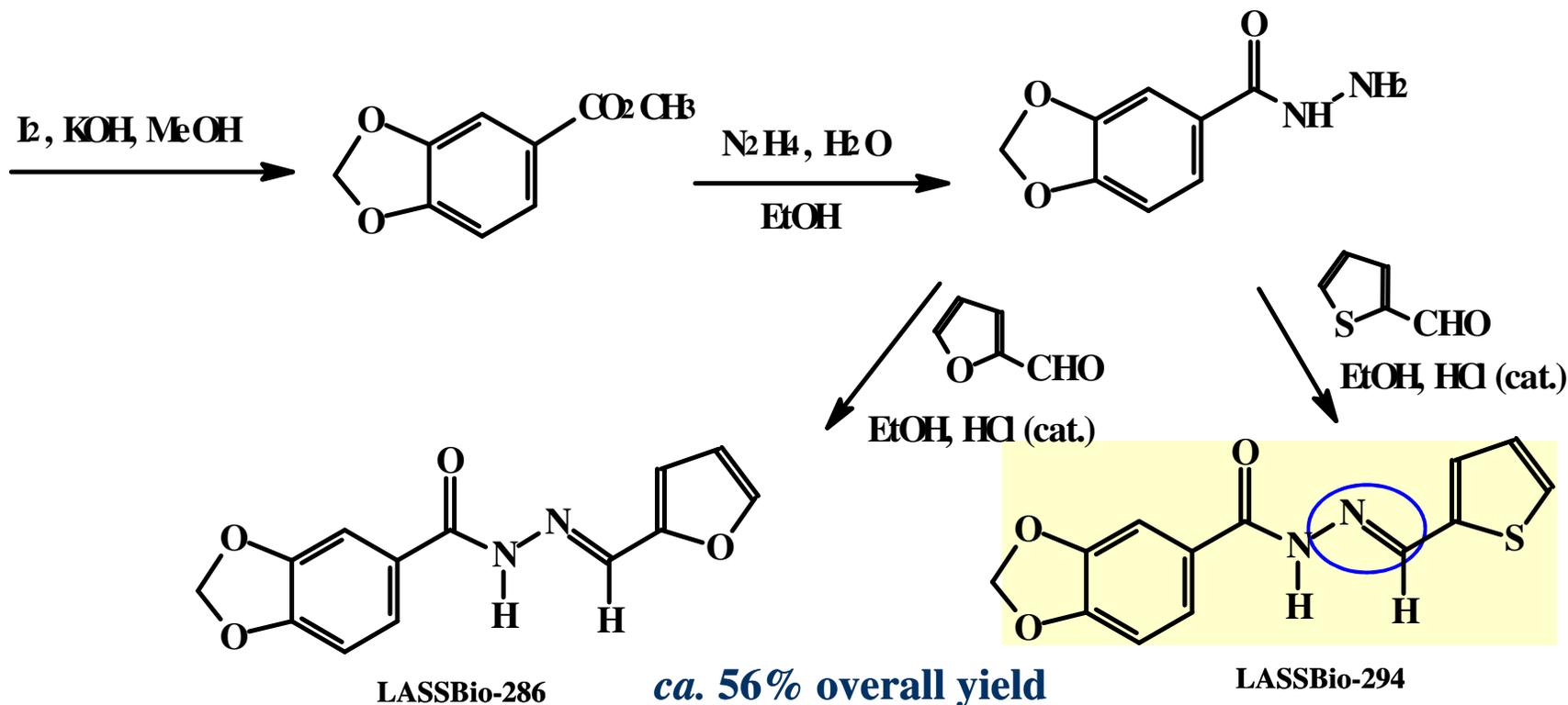
P. C. Lima, L. M. Lima, K. C. M. da Silva, P. H. O. Léda, A. L. P. Miranda, C. A. M. Fraga & E. J. Barreiro, "Synthesis and Non-addictive Analgesic Activity of Novel *N*-acylarylhydrazones and Isosters, Derived from Natural Safrole", *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 187 (2000).



Síntese de LASSBio-294



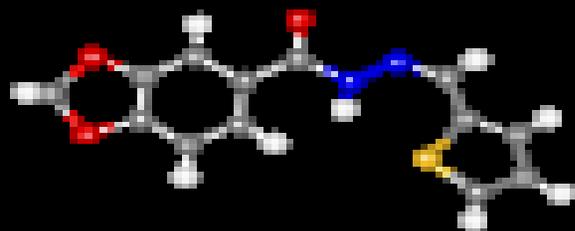
M.E.F. Lima & E. J. Barreiro, *J. Pharm. Sci.* 1992, 81, 1219



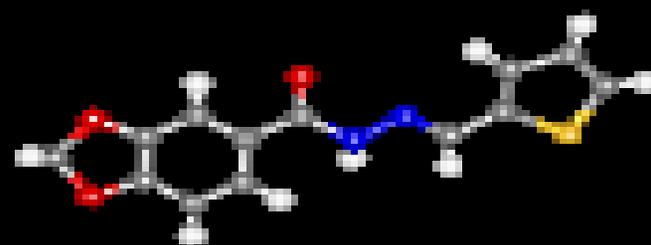


Caracterização estrutural LASSBio-294

Z-isomer

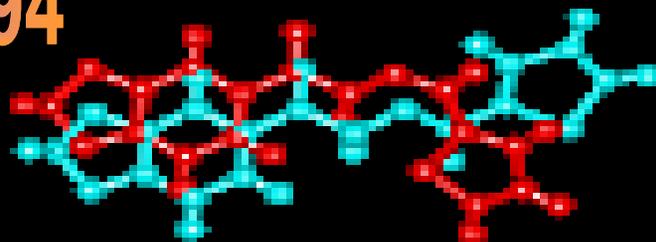


E-isomer



NAH

LASSBio-294

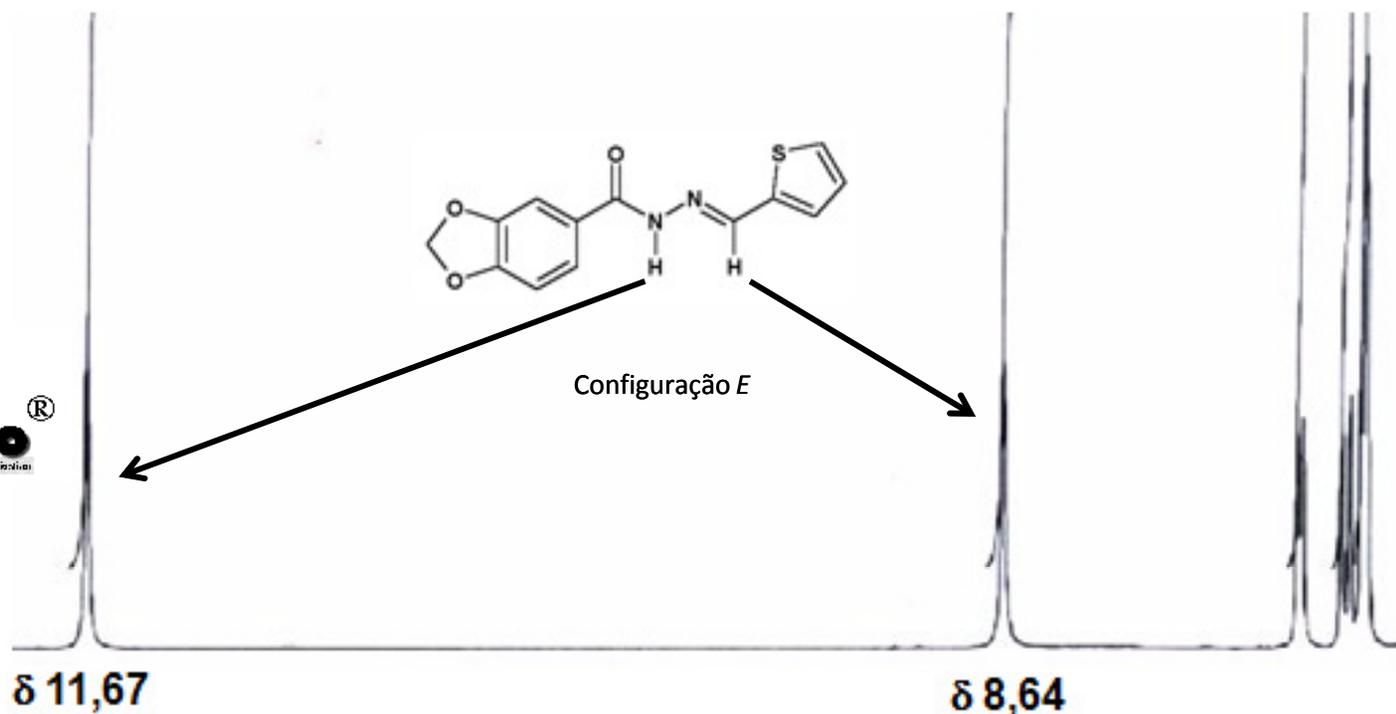


M. R. L. Santos, M. G. de Carvalho, R. Bráz-Filho, E. J. Barreiro, "¹H and ¹³C of New Bioactive Isochromanylactylarylhydrazone Derivatives", *Magn. Reson. Chem.* 1998, 36, 533.

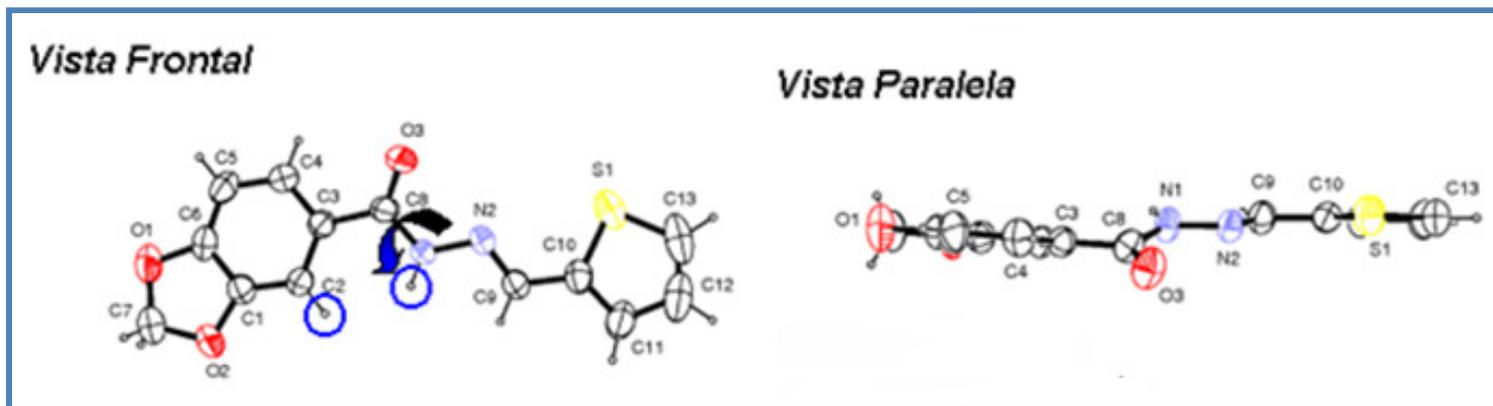
L. F. C. C. Leite, E. J. Barreiro, M. N. Ramos, J. B. P. da Silva, S. L. Galdino & I. R. Pitta, "Electron Impact Mass Spectrometry of Some 3-[3-(4-aryl)-1,2,4-oxadiazole-5-yl] acyl arylaldehyde Hydrazone derivatives", *Spectroscopy* 2000, 14, 115.



Análise espectroscópica e por difração de Raios X da configuração relativa de LASSBio-294



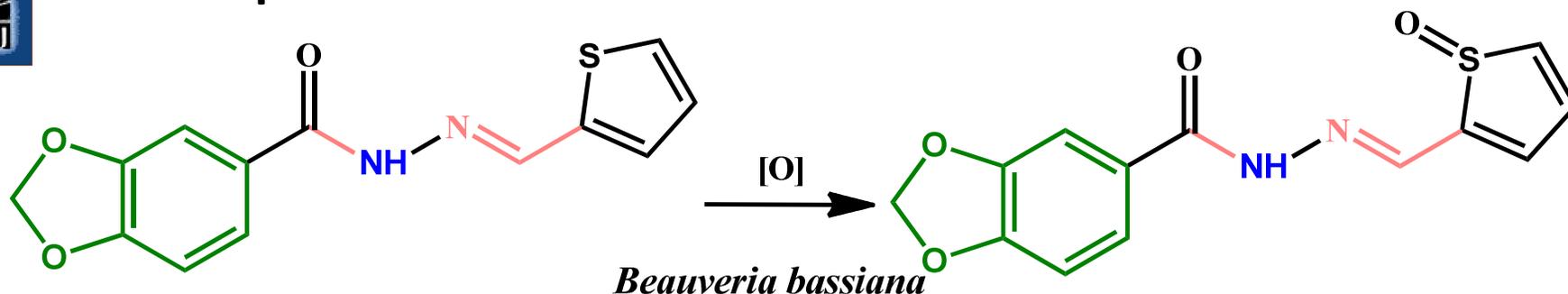
Raios X
Configuração E



Kummerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Leal, C. M.; Silva, G. S.; Balliano, T. A.; Pereira, M. A.; DeSimone, C. A.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4004.

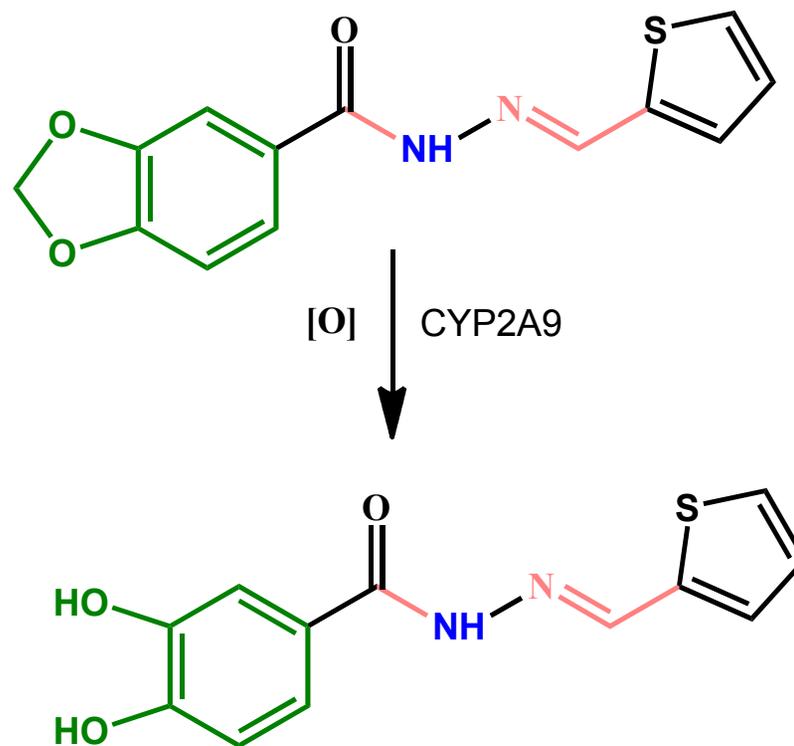
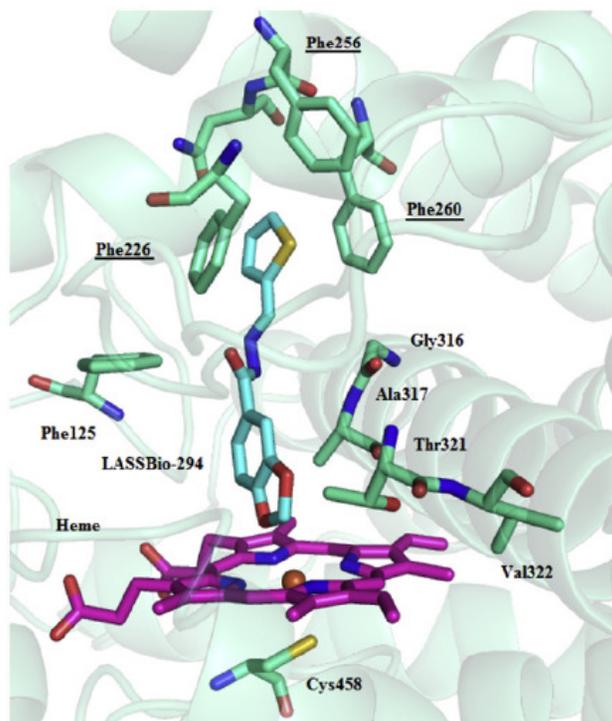


A importância do estudo do metabolismo



ATCC 7159

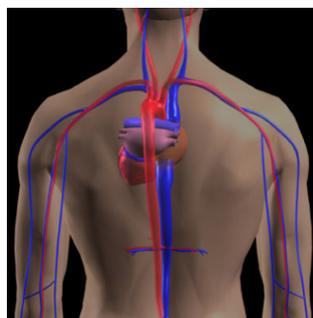
Carneiro, E.O., Andrade, C.H., Braga, R.C., Tôres, A.C.B., Alves, R.O., Lião, L.M., Fraga, C.A.M., Barreiro, E. J ;
Oliveira, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 3734.



Fraga, A.G.M., Silva, L.L., Fraga, C.A.M., Barreiro, E.J.
Eur. J. Med. Chem. 2011, 46, 349.



LASSBio-294



O LASSBio-294 apresentou potente atividade inotrópica positiva no músculo cardíaco, com aumento de até duas vezes na força de contração de feixes de músculo isolados.

Apresentou um efeito vasodilatador dose dependente de 75% a 100 μM , com CI_{50} de 74 μM , em aortas isoladas de cobaia mediada pela via da guanilato ciclase .

Os outros compostos da série não foram capazes de apresentar perfil de atividade similar ao LASSBio-294.

Os resultados obtidos não evidenciaram nenhuma reação de toxicidade aguda até 1000 $\mu\text{M}/\text{kg}$.

Gonzalez-Serratos, H.; Chang, R.; Pereira, E. F. R. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 299, 558; Sudo, R.T. *et al.*, *Brit. J. Pharm.*, **2001**, 134, 603; Silva, C.L.M. *et al.* *Brit. J. Pharm.*, **2002**, 235, 239; Barreiro, E.J. ; *Quim. Nova*, **2002**, 25, 129; Zapata-Sudo G, Sudo RT, Maronas PA, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, 470, 79; Gonzalez-Serratos H, Pereira EFR, Chang RZ, *et al.*, *Biophys. J.* **2004**, 86, 225ASuppl. S; Silva AG, Zapata-Sudo G, Kummerle AE *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3431; Sudo, R.T. *et al.* , US Pat. 7,091,238 (15 de agosto de **2006**); ; Kummerle AE, Raimundo JM, Leal CM *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4004; Costa DG, da Silva JS, Kummerle AE, *et al.*, *Am. J. Hypertension* **2010**, 23, 1220; Brito FCF, Kummerle AE, Lugnier C, *et al.* *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, 638 , 5; Carneiro EO, Andrade CH, Braga RC, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3734; Pol-Fachin L, Fraga CAM, Barreiro EJ *et al.*, *J. Mol. Graphics & Modelling* **2010**, 28, 446; Zapata-Sudo G, Pereira SL, Beiral HJV, *et al.* *Am. J. Hypertension* **2010**, 23 ,135.



Estudos de Toxicidade Aguda e Sub-aguda

✓ A toxicidade sistêmica aguda e sub-aguda foi investigada em ratos, por duas vias de administração, *p.o.* e *i.p.*, nas doses de **1000 $\mu\text{M}/\text{kg}$** e **73 $\mu\text{M}/\text{kg}$** , respectivamente (*i.p.*, administrando-se 2 vezes ao dia, durante 15 dias seguidos: \sim **100 vezes superior à ED_{50} *in vivo***).

LASSBio-294



Não tem efeito letal, não provoca letargia, não reduz a motilidade, nem altera o peso dos animais.

Não provoca alterações na contagem de células sanguíneas, hematócrito, nem altera a taxa de glicose, uréia, TGO, TGP, creatinina.

Não altera histopatologicamente órgãos vitais, tais como fígado, pulmão, SNC.

Novo protótipo de fármaco cardioativo



Não se observaram efeitos neurotóxicos em culturas de neurônios hipocâmpais de ratos, tratadas com LASSBio-294 (500 μM). Efeito neuroprotetor foi observado em $<$ doses.



Patent (USPTO) 7.091.238 (15/08/2006) ➡ Cardiotônicos vasoativos

Patente obtida



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 348
Alexandria, Virginia 22304-0348
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	ISSUE DATE	PATENT NO.	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
15070328	Aug. 15, 2006	7,091,238	3395-176943	9691

26694 1390

VENABLE LLP
P.O. BOX 34385
WASHINGTON, DC 20045-9998

Thienylhydrazone with Digitalis-like properties (positive inotropic effects)

ISSUE NOTIFICATION

The projected patent number and issue date are specified above.

Determination of Patent Term Adjustment

LASSBio-294 (application filed 08/15/06)

The Patent Term Adjustment is 109 day(s). Any continuation applications filed from the above-identified application include an indication of the adjustment on the front page.

If a Continued Prosecution Application (CPA) was filed in the above-identified application, the filing date determines Patent Term Adjustment is the filing date of the most recent CPA.

Applicant will be able to obtain more detailed information by accessing the Patent Application Information Retrieval (PAIR) WEB site (<http://pair.uspto.gov>).

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571) 272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at (703) 305-8283.

Roberto Takashi Sudo, Rio de Janeiro, BRAZIL;
Edson X. Albuquerque, Baltimore, MD;
Flavio J. Barreiro, Rio de Janeiro, MD;
Carlos Alberto Manssour Fraga, Rio de Janeiro, BRAZIL;
Ana Luiza Polhares De Miranda, Petropolis, BRAZIL;



Patente

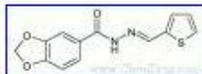




Google™

Pesquisar imagens

[Voltar aos resultados de imagens](#)



[Ver imagem em tamanho grande](#)

242 x 92 - 2k - gif - www.chemdrug.com/.../SYNTHESIS/STR/31/311236.gif

A imagem pode ter direitos autorais.

Veja abaixo a imagem em: www.chemdrug.com/.../8_0_pgbsengajcujdkct.html

[Remover frame](#)



www.chemdrug.com

新药研发行业信息发布



首选平台!

[登录](#) [免费注册](#) [发布信息](#) [免费](#)

咨询热线: 028-85335741

药品资讯网-新药研发行业门户!

[首页](#) [供应信息](#) [求购信息](#) [企业展厅](#) [产品中心](#) [展会信息](#) [招商合作](#) [人才招聘](#) [专业资料](#) [技术问答](#) [医药搜索](#)

请输入搜索关键字

专业期刊

找一下

热门搜索关键字: [转让](#) [人参皂苷](#) [吡格列酮](#) [注射液](#) [抗生素](#) [维生素C](#) [批件](#) [fda](#)

[如何采购?](#) [如何看买家信息?](#)

[如何增加信息的曝光度?](#)

[时政要闻](#) | [新药研发](#) | [业界动态](#) | [化药质量标准](#) | [2000版药典标准](#) | [其他药品标准](#) | [中草药数据库](#) | [中药方剂数据库](#) | [常用药物手册](#) | [经典有机反应](#)

[化学药品合成数据库](#) | [医药中间体数据库](#) | [化学物质数据库](#) | [FDA批准药品资料](#) | [化学品物性数据库](#) | [化学品毒性数据库](#) | [健康论文数据库](#)

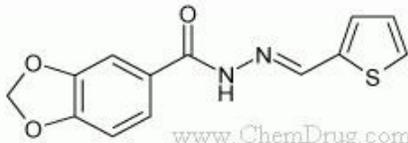
您现在的位置: >> [专业资料首页](#) >> [药物合成数据库](#) >> [L-294, LASSBio-294,314021-07-3,C13-H10-N2-O3-S,\(E\)-N'-\(Thien-2-ylmethylene\)-1,3-benzodioxole-5-carbohydrazide-药物合成数据库](#)

【药物名称】 L-294, LASSBio-294

【化学名】 (E)-N'-(Thien-2-ylmethylene)-1,3-benzodioxole-5-carbohydrazide

【CAS登记号】 314021-07-3

【结构式】



【分子式】 C13-H10-N2-O3-S

【分子量】 274.299

【原研厂家】 LASSBio (Originator), University of Maryland (Originator)

【作用类别】 CARDIOVASCULAR DRUGS, Cerebrovascular Diseases, Treatment of, Heart Failure Therapy, NEUROLOGIC DRUGS, Positive Inotropic Agents, Phosphodiesterase III Inhibitors

AD-8717,181821-99-8,N-(2,6-DMP-802,,3-[2-[3-(4-Amidino) Zonampanel, YM-872,21024 SB-221284,196965-14-7,5-(0

推荐专业资料

ZINC00145813,ST5197865, Oprea1_826548,MLS000122

ZINC00151021 IUPAC Name: 3-(2-chlorophe

ZINC00257502 MLS000716050,BAS 078671

STK138182,ZINC00302421, IUPAC Name: (3E)-3-[(4-etho

Oprea1_091018,ST031273, ZINC00104509

ZINC00084075 IUPAC Name: (2R)-1-(4-mett

IUPAC Name: (1R,,6R)-6-[(2- Oprea1_406105

IUPAC Name: 6-hydroxy-1-(2- ZINC00081150

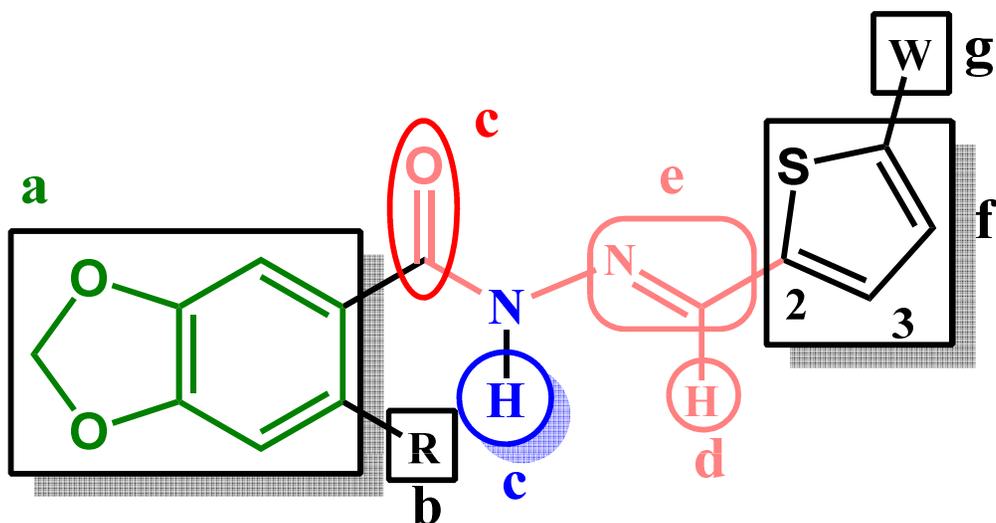
STOCK2S-20570,ZINC00266 ZINC00214910

ZINC00230690 Oprea1_042214,CBDivE_01

赞助商链接



Estudos de otimização



A etapa de otimização é uma etapa mandatória no processo de investigação de novos fármacos.

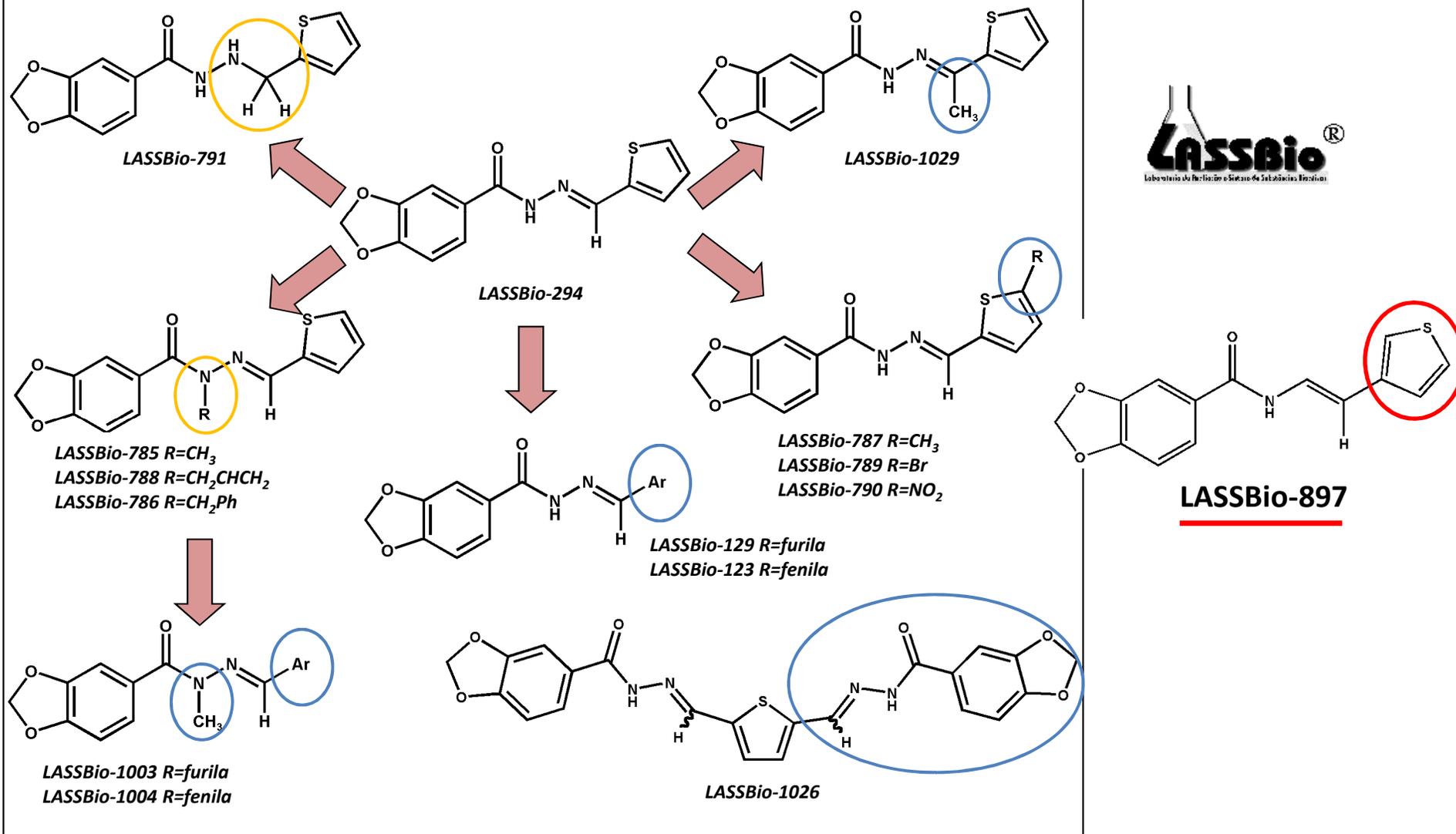
A otimização de um novo composto-protótipo ocupa importante lugar na hierarquia do processo de busca por um novo fármaco, implicando na aplicação de estratégias de modificação molecular, que permitam aprimorar propriedades farmacodinâmicas ou farmacocinéticas, inclusive seu perfil metabólico e toxicológico, se for o caso.

- a** = Introdução de grupos com diferente perfil de contribuição stereo-eletrônica;
- b** = Substituinte R na posição 6 do anel benzodioxola;
- c** = Alteração do caráter doador e aceptor-H da função NAH;
- d** = Introdução de substituintes alquila na insaturação;
- e** = Eliminação da insaturação imínica;
- f** = Troca isostérica e/ou regioisomérica do anel tiofênico;
- g** = Modificação do padrão stereo-eletrônico do sistema aromático terminal;

Química
Medicinal



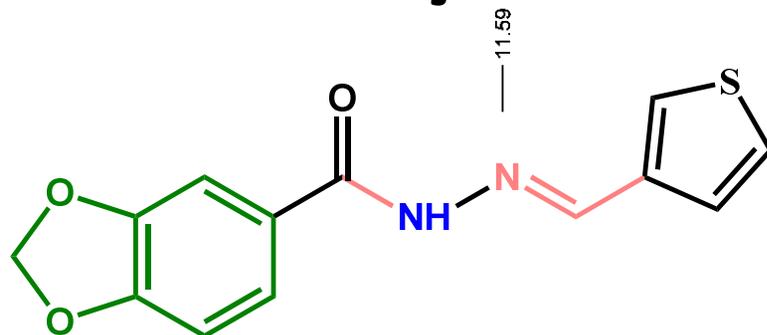
Novos Análogos do Protótipo Cardioativo LASSBio-294



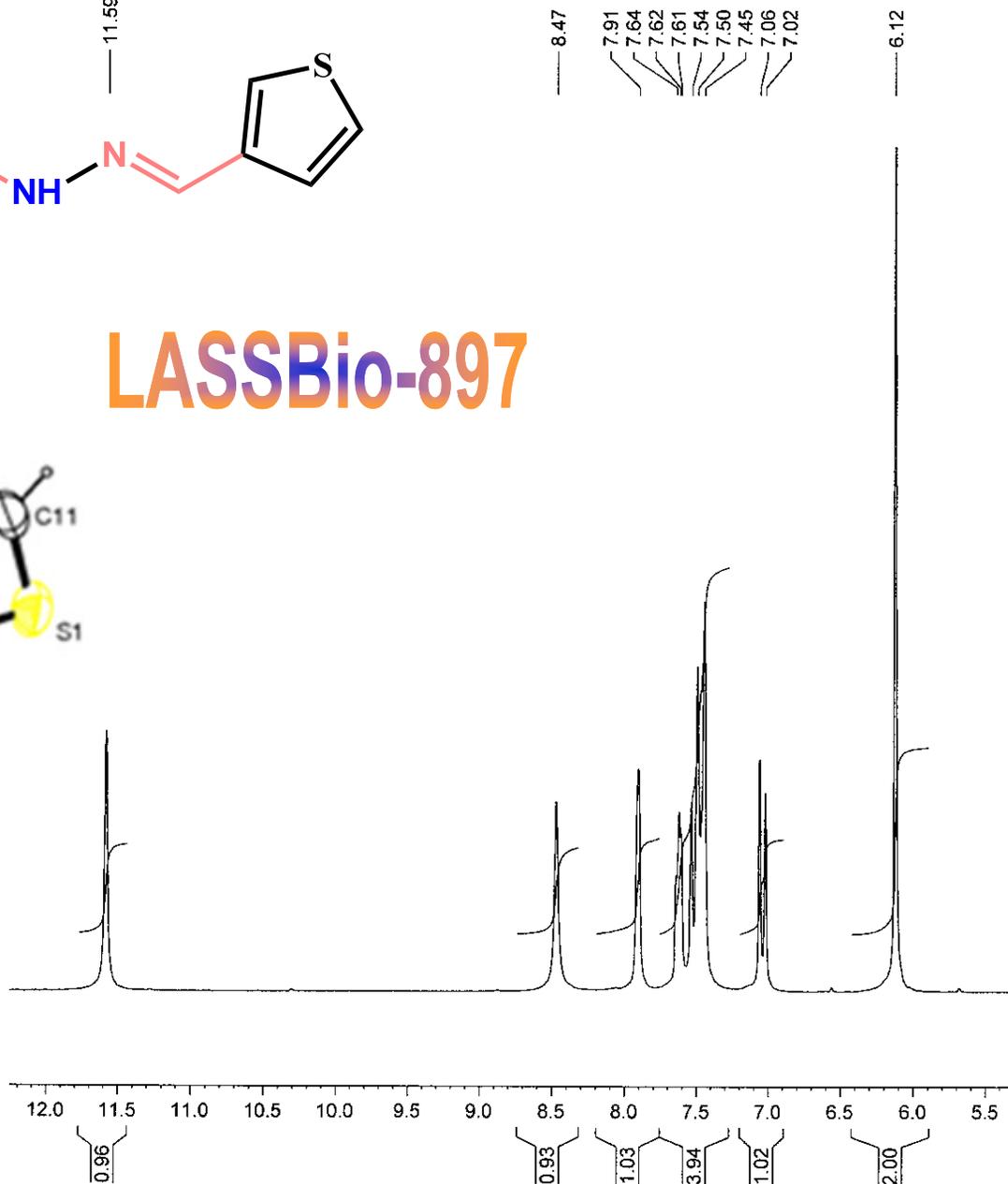
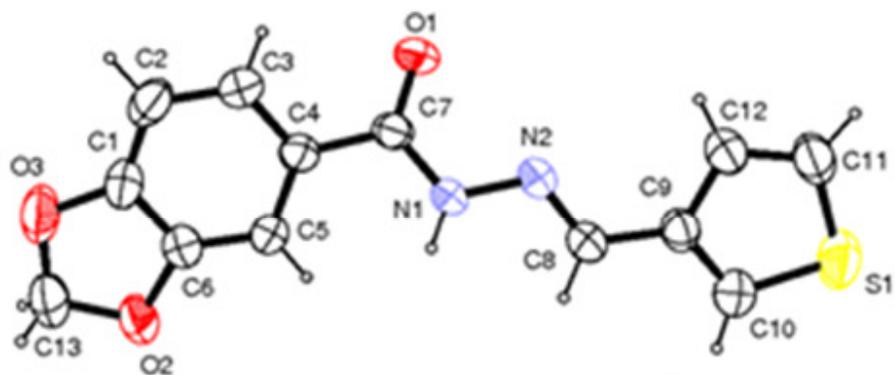
Silva, A.G.; Zapata-Sudo, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 3431; Zapata-Sudo, G.; Pereira, S. L.; Beiral, H. J. V.; Kummerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Antunes, F.; Sudo, R. T.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M., *Am. J. Hypertens.* **2010**, *23*, 135.



Síntese e Caracterização Estrutural de LASSBio-897

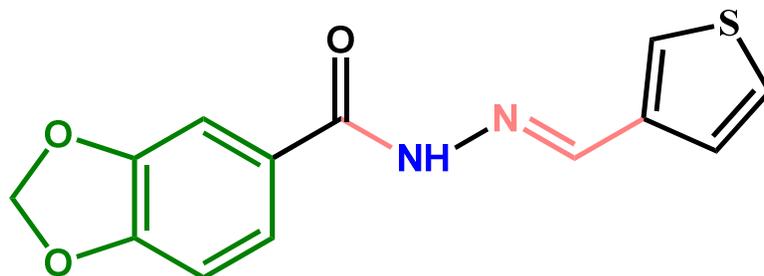


LASSBio-897





Proteção intelectual LASSBio-897



LASSBio-897
e análogos

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade
Intelectual
Secretaria Internacional



(10) Número de Publicação Internacional
WO 2010/043010 A1

(43) Data de Publicação Internacional
22 de Abril de 2010 (22.04.2010)

PCT

(51) Classificação Internacional de Patentes :

C07D 409/12 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) *A61P 21/02* (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

22021-040 (BR). **BEIRAI, Hallen Jannisy, Vieira** [BR/BR]; Av. Professor João Barsil, 150 Bl 2, Apto. 307, Fonseca, Niterói - RJ, Cep: 24130-082 (BR). **KÜMMERIE, Arthr Eugen** [BR/BR]; Rua Dona Romana, 165/205, Engenho Novo, Rio de Janeiro - RJ, Cep: 20710-200 (BR).

(21) Número do Pedido Internacional :

PCT/BR2009/000320

(74) **Mandatário : DE CASTRO, Joubert, Gonçalves**; Praia de Icaraí 237/1301-B, Icaraí, Niterói - RJ, Cep: 24230-003 (BR).

(22) Data do Depósito Internacional :

15 de Outubro de 2009 (15.10.2009)

(25) Língua de Depósito Internacional :

Português

(26) Língua de Publicação :

Português

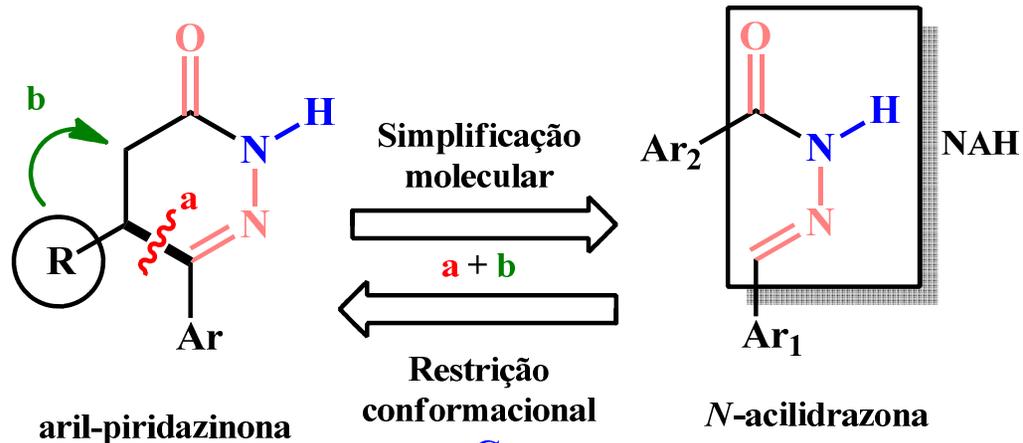
(30) Dados Relativos à Prioridade :

020080131607

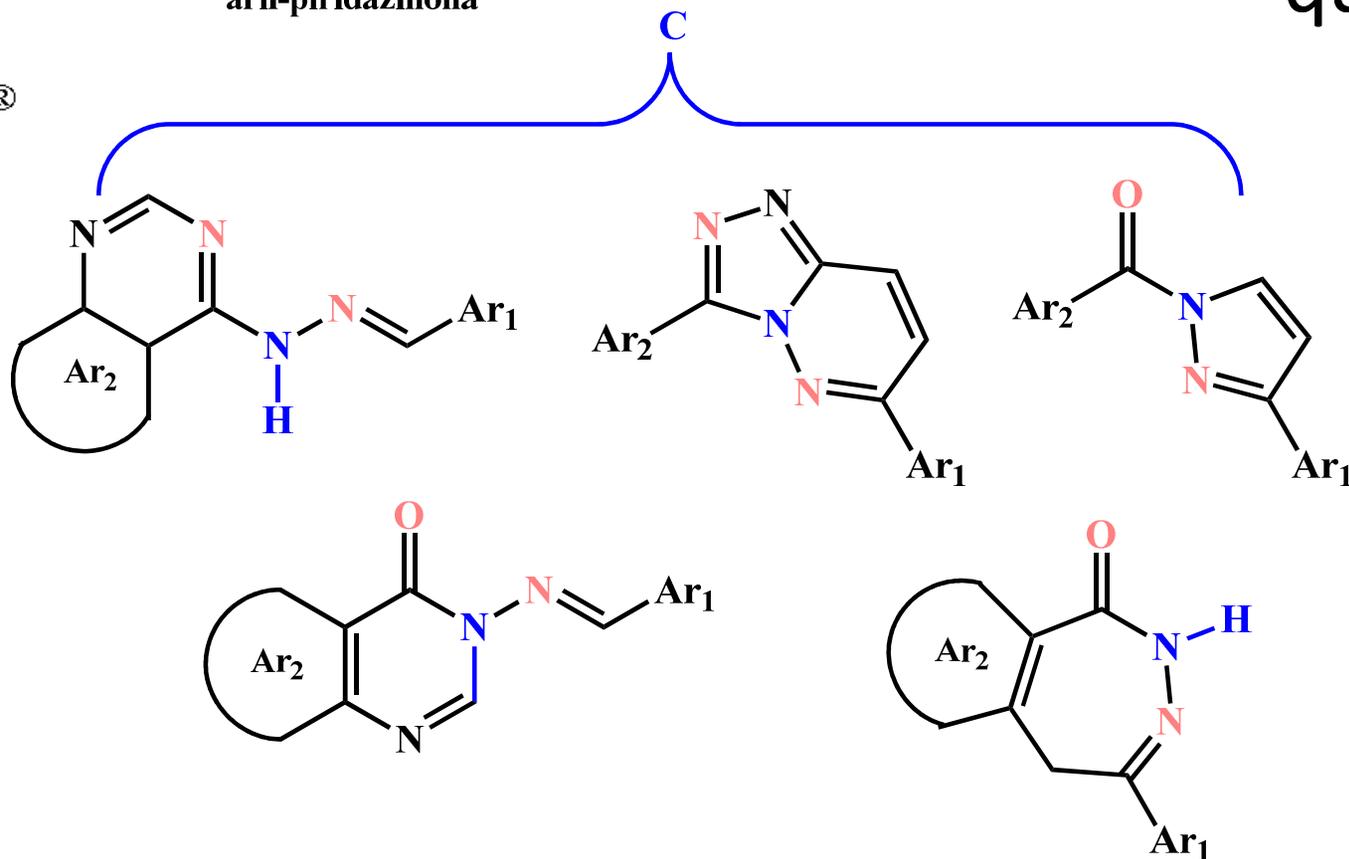
16 de Outubro de 2008 (16.10.2008)

BR

(81) **Estados Designados** (*sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MU, MV, MW, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PK, PL, PT, RO, RU, RW, SA, SD, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SR, ST, SV, SW, SY, TD, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VE, VG, VI, VN, YU, ZA, ZM, ZW.



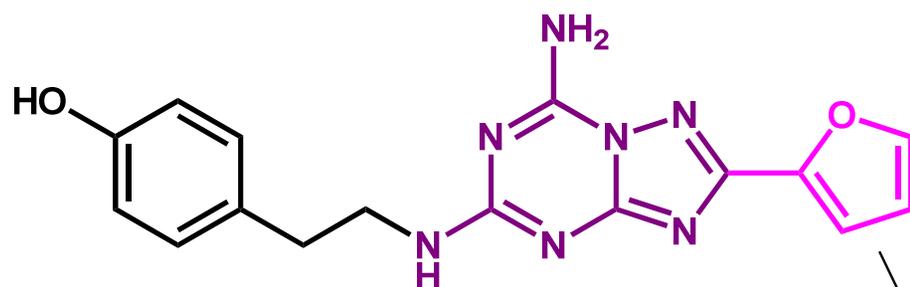
Diversidade química



Kummerle, A.E.; Martins, M. V.; Schmitt, M.; Miranda, A.L.P.; Fraga, C.A.M.; Bourguignon, J-J.; Barreiro, E.J. Design, synthesis and analgesic properties of novel conformationally-restricted *N*-acylhydrazones (NAH). *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2009**, *19*, 4963.



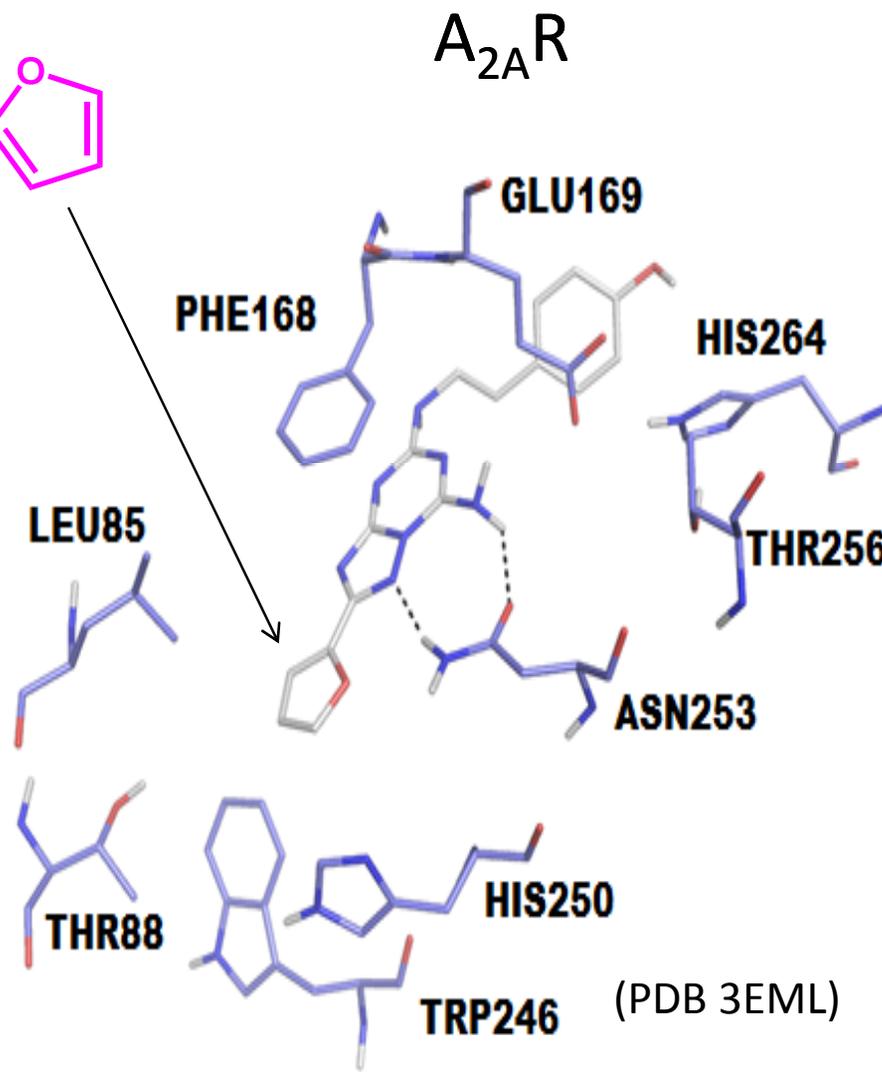
Ancoramento (docking) molecular



ZM-241385

Antagonista seletivo
 $A_{2A}R$

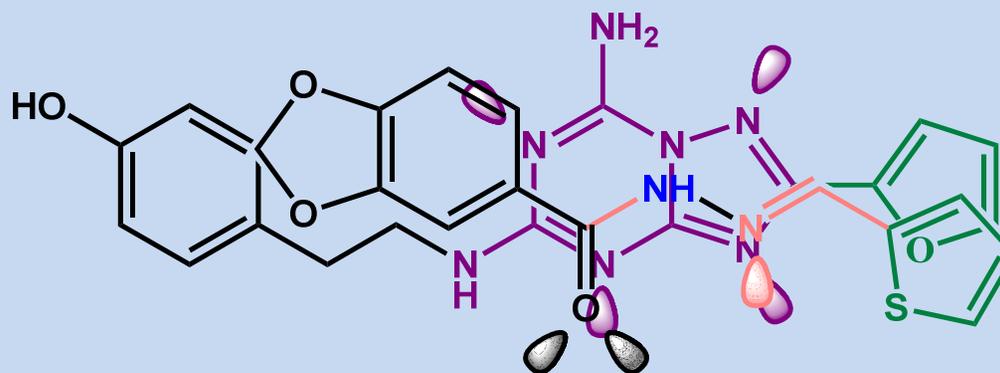
Palmer TM, Poucher SM, Jacobson KA, Stiles GL,
Mol. Pharmacol. **1995**, *48*, 970
Dall'Igna OP, Porciúncula LO, Souza DO, Cunha RA,
Lara DR, Dall'Igna OP, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *138*, 1207



Tesch, R., Sant'Anna, C. M. R., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., resultados não publicados.

LASSBio-294 & LASSBio-897

Os resultados farmacológicos não se explicam por ação ao nível de um único alvo.

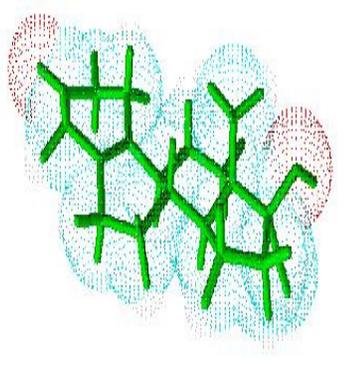


Preclinical studies

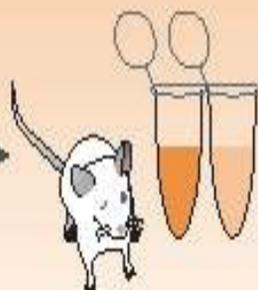
Química Medicinal



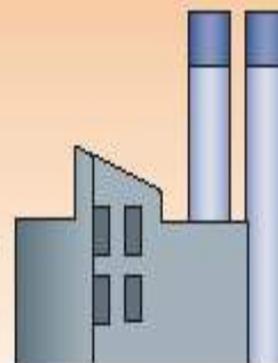
Research team formed and objectives set



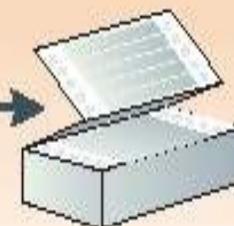
Novel chemicals synthesized



Chemicals tested for efficacy and safety in test tubes and animals. Results used to choose drug candidate.



Formulation, stability scale-up synthesis, chronic safety in animals



Company files Investigational New Drug (IND) application with FDA

Clinical studies



O processo do desenvolvimento de novos fármacos é complexo...

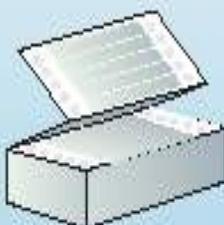


Drug is approved for marketing

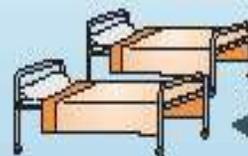
ANVISA

FDA

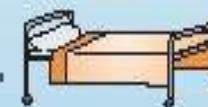
FDA reviews NDA



Company files New Drug Application (NDA)



Phase III: large clinical trials in many patients



Phase II: studies in patients (efficacy)



Phase I: studies in healthy humans (toleration)



XVIII Escola de Verão
em Química Farmacêutica e Medicinal

XVIII EVQFM
23 a 27
de janeiro
2012

INSCRIÇÕES

01 de setembro
a

30 de novembro
de

2011

150 vagas

www.farmacia.ufrj.br/lassbio

C O N V I T E

A panoramic view of Rio de Janeiro, Brazil, featuring the Christ the Redeemer statue on Corcovado Mountain in the foreground. The city and the bay are visible in the background under a clear blue sky.

*Muito Obrigado pela
presença e atenção.*

Uma das sete maravilhas do mundo contemporâneo



Pão de Açúcar (Sugar Loaf mountain), RJ

*Muito Obrigado pela
presença e atenção.*