

Título: Open innovation: LASSBio-294 as an integrated model for the development of a bioactive prototype.

Júlia Galvez Bulhões Pedreira (PG)^{1,2}, Luis Gabriel Valdiveso Gelves (PQ)^{1,2}, Rodolfo C. Maia (PQ)^{1,2} Eliezer J. Barreiro (PQ)^{1,2}.

¹Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (**LASSBio**), Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, RJ

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR) - Centro de Ciências da Saúde, Bloco K, Avenida Carlos Chagas Filho, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ

Objetivos: Ilustrar exemplo de integração interdisciplinar para o planejamento de novos protótipos de fármacos.

Palavras chaves: fosfodiesterase-3, insuficiência cardíaca, inotrópico positivo.

Resultados:

A colaboração entre academia e indústria tem se estabelecido e fortalecido ao longo dos anos. A pesquisa acadêmica vem se consolidando como um importante suporte para a indústria, no campo de descobrimento de fármacos (Frearson e Wyatt, 2011; Palmer e Chaguturu, 2017). Ambientes de colaboração oferecem vantagens pelo envolvimento de equipes multidisciplinares e interdisciplinares, flexibilidade e originalidade do ambiente acadêmico. Em torno de 25% dos medicamentos aprovados pelo *FDA* entre 1998 e 2007, se iniciaram nas universidades, comprovando o enorme potencial desse tipo de colaboração (Kneller, 2010). Contudo, o campo da inovação farmacêutica radical é ainda incipiente no Brasil. Neste sentido, o LASSBio®, com auxílio de vários parceiros através do INCT-INO FAR, tem aberto caminhos que objetivam o desenvolvimento de projetos em colaboração com a indústria brasileira. Um desses projetos foi iniciado visando identificar novos inibidores de fosfodiesterase-3 (PDE-3), para o tratamento de insuficiência cardíaca. As PDEs são alvos relevantes para o desenvolvimento de tratamentos para doenças cardiovasculares, visto sua ação regulatória dos níveis de cAMP/cGMP (Knight e Yan, 2013). Existem hoje três fármacos aprovados para o tratamento de insuficiência cardíaca, inibidores de PDE3: milrinona, amrinona e enoximona. Para o desenvolvimento do projeto mencionado foi usado como protótipo, a zardaverina um inibidor não-seletivo de PDE 3/4 (Dal Piaz et. al., 1997) e a partir deste, foi idealizada uma série de análogos bioisostéricos. Dentre os compostos sintetizados, identificou-se o LASSBio-294, sintetizado a partir do safrol (Lima et. al., 2000). Frente a diversos testes *in vitro*, LASSBio-294 apresentou-se como potente agente inotrópico positivo (Sudo et. al., 2001), além de possuir efeito vasodilatador (CI₅₀= 74 µM, Silva, et. al., 2002). Os resultados promissores possibilitaram o

depósito de patentes WO 00/78754 A1 e US 20080275105 A1. Numa etapa seguinte foram avaliadas as propriedades ADME. O protótipo foi também avaliado em modelos de toxicologia aguda e crônica, podendo ser considerado seguro. Foram realizados estudos de metabolismo tanto, *in silico* como *in vitro* (microssomal) e *in vivo* em cães, tendo sido identificados os dois possíveis metabólitos do composto e seu tempo de meia vida (ca. 6 horas) (Fraga et. al., 2011, Braga et. al. 2011). As avaliações pré-clínicas do LASSBio-294, possibilitaram a passagem às fases iniciais de desenvolvimento de fármacos, e permitiram a aproximação com uma empresa farmacêutica nacional. Esta parceria levou à otimização das variáveis reacionais que possibilitaram o escalonamento primário do protótipo LASSBio-294 em escala ca. 20M. Contudo, o tempo levado para realização dos estudos pré-clínicos, inviabilizou o progresso do projeto, pela data do depósito inicial da patente. Em suma, os resultados obtidos ao longo deste projeto de pesquisa permitiram a integração de diversas instituições e laboratórios (da Silva, 2017), em prol das avaliações farmacológicas que demonstraram que LASSBio-294, reúne características essenciais, com possibilidade de progressão industrial, visto os resultados pré-clínicos promissores e um processo simples de obtenção sintética em escala de 5 kg com economia de átomos e previsível facilidade para escala industrial.

Agradecimentos:

INCT-INOVAR, ICB, LFC-UFRJ.

Referências:

Braga, R. C.; Tôrres, A. C. B.; Persiano, C. B.; Alves, R. O.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; De oliveira, V. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 55, p. 1024-1030, 2011.

Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C. **J. of Med. Chem.**, v. 40, p. 1417-1421, 1997.

Da Silva J. S., Gabriel-Costa D, Sudo R. T., Wang H., Groban L., Ferraz E. B., Nascimento J. H., Fraga C. A., Barreiro E. J., Zapata-Sudo G. , **Drug Des. Devel. and Ther.**, v. 11, p. 535-562, 2017.

Fraga, A. G. M.; Da Silva, L. L.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 46, p. 349-355, 2011.

Frearson, J.; Wyatt, P. **Expert Opin. Drug Discov.**, v. 5, p. 909-919, 2010.

Kneller, R. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 9, p. 867-882, 2010.

Knight, W.; Yan, C. **Future Med. Chem.**, v. 5, p. 1607-1620, 2013.

Lima, P. C.; Lima L. M.; Da Silva K. C.; Léda P. H.; De Miranda, A. L.; Fraga, C. A.; Barreiro, E. J. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 35, p. 187-203 , 2000.

Paulmer, M.; Chaguturu, R. **Expert Opin. Drug Discov.**, v. 12, p. 537-540, 2017.

Silva, C. L. M.; Noël, F.; Barreiro, E. J. ***Br. J. Pharmacol.***, v. 135, p. 293-298, 2002.

Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Barreiro, E. J. ***Br. J. Pharmacol.***, v. 134, p. 603–613 , 2001.