

**RICORS-ICTUS**

Madrid, 23-24 de marzo de 2023



Instituto de Salud Carlos III

---

# CARACTERIZACIÓN PRECLÍNICA DE QN23, NUEVO CANDIDATO PARA EL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO

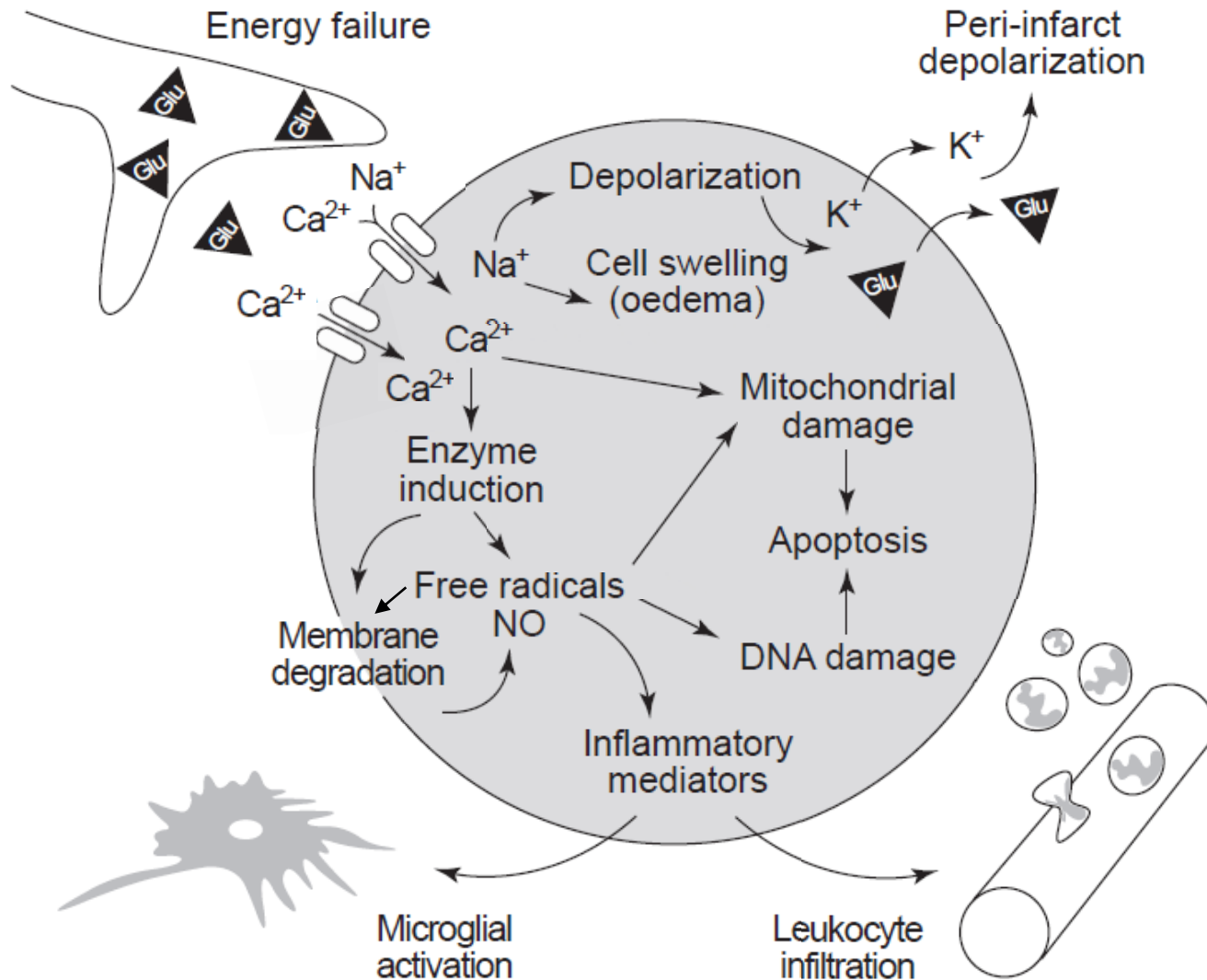
---

Alejandro Escobar-Peso

Grupo Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid



# INTRODUCCIÓN

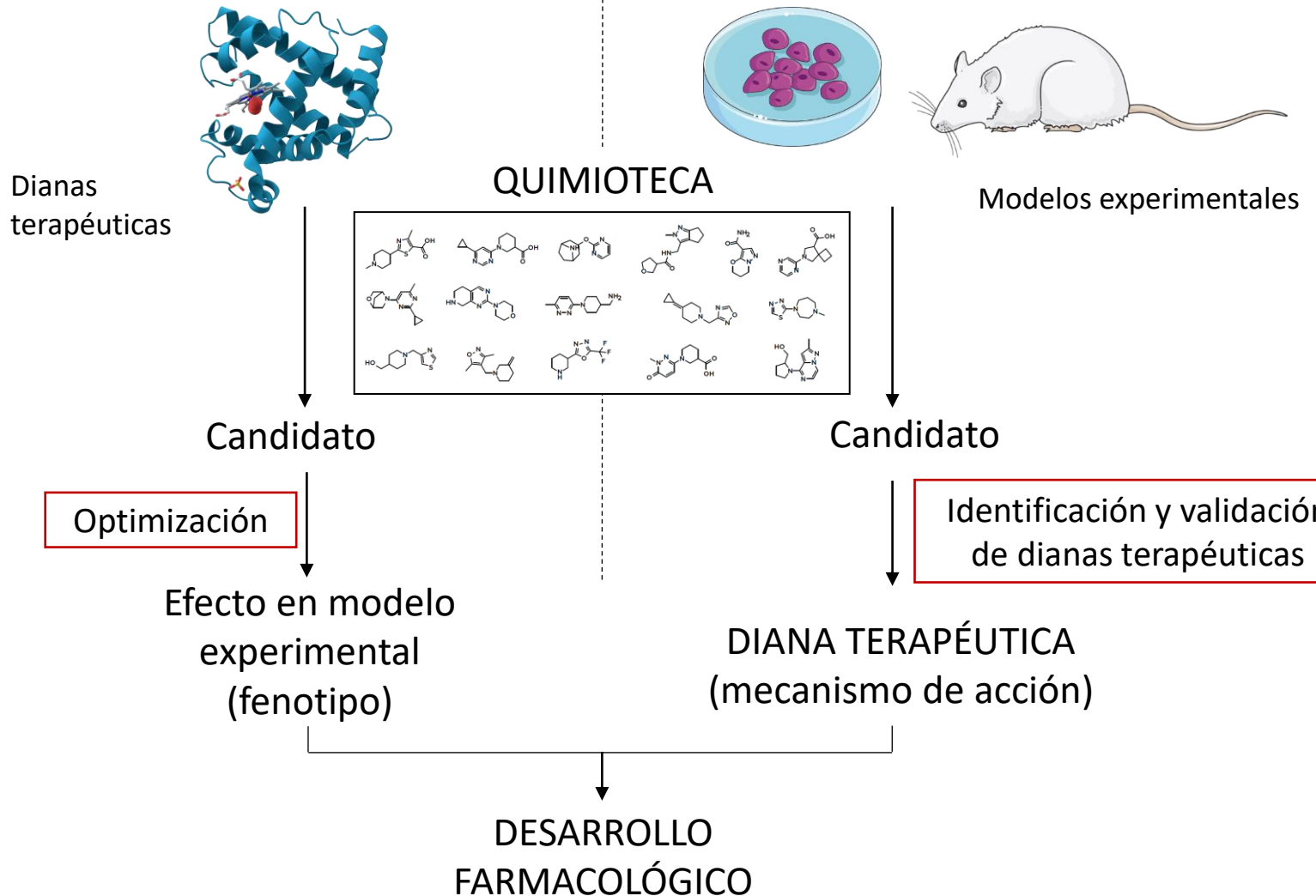


# INTRODUCCIÓN

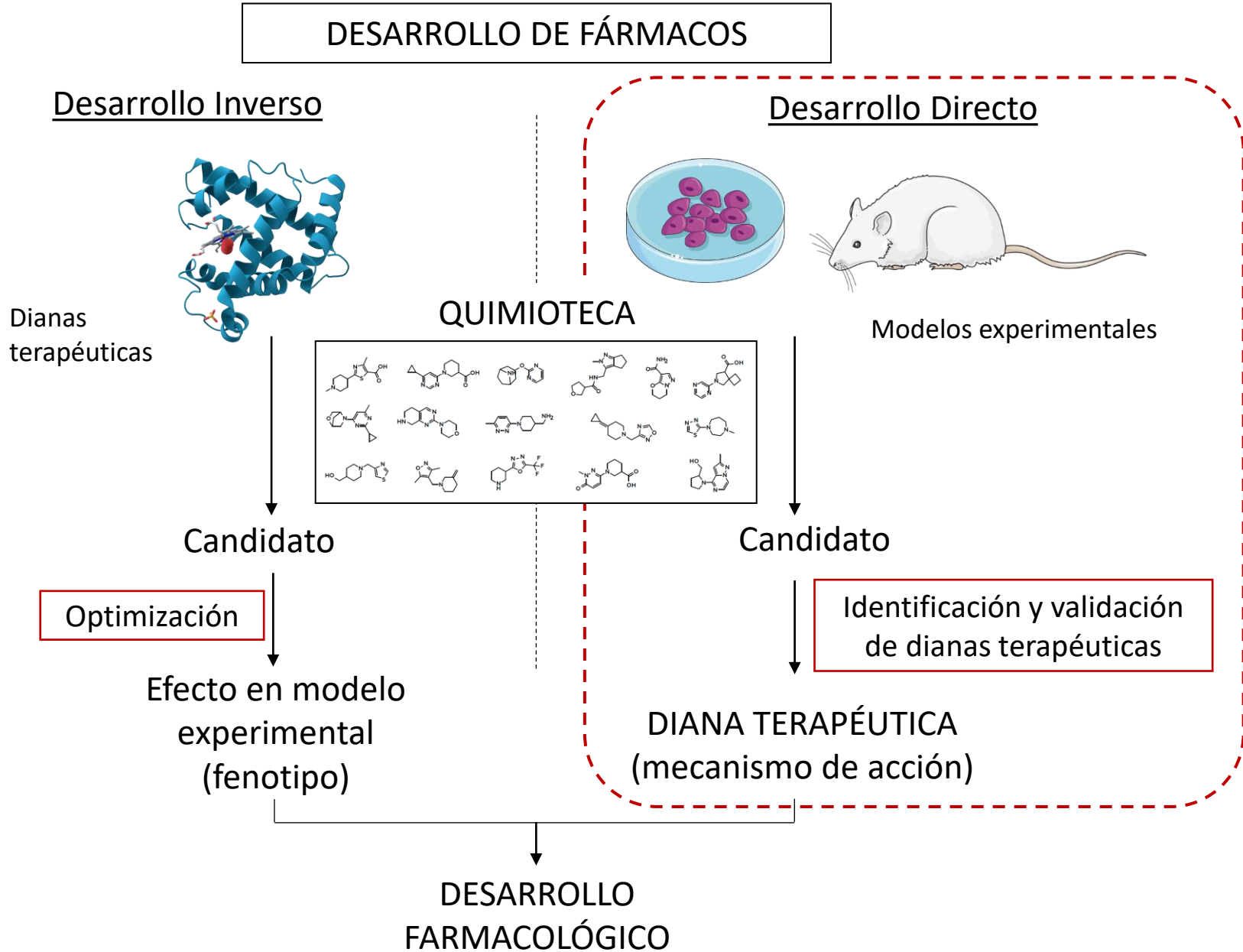
## DESARROLLO DE FÁRMACOS

### Desarrollo Inverso

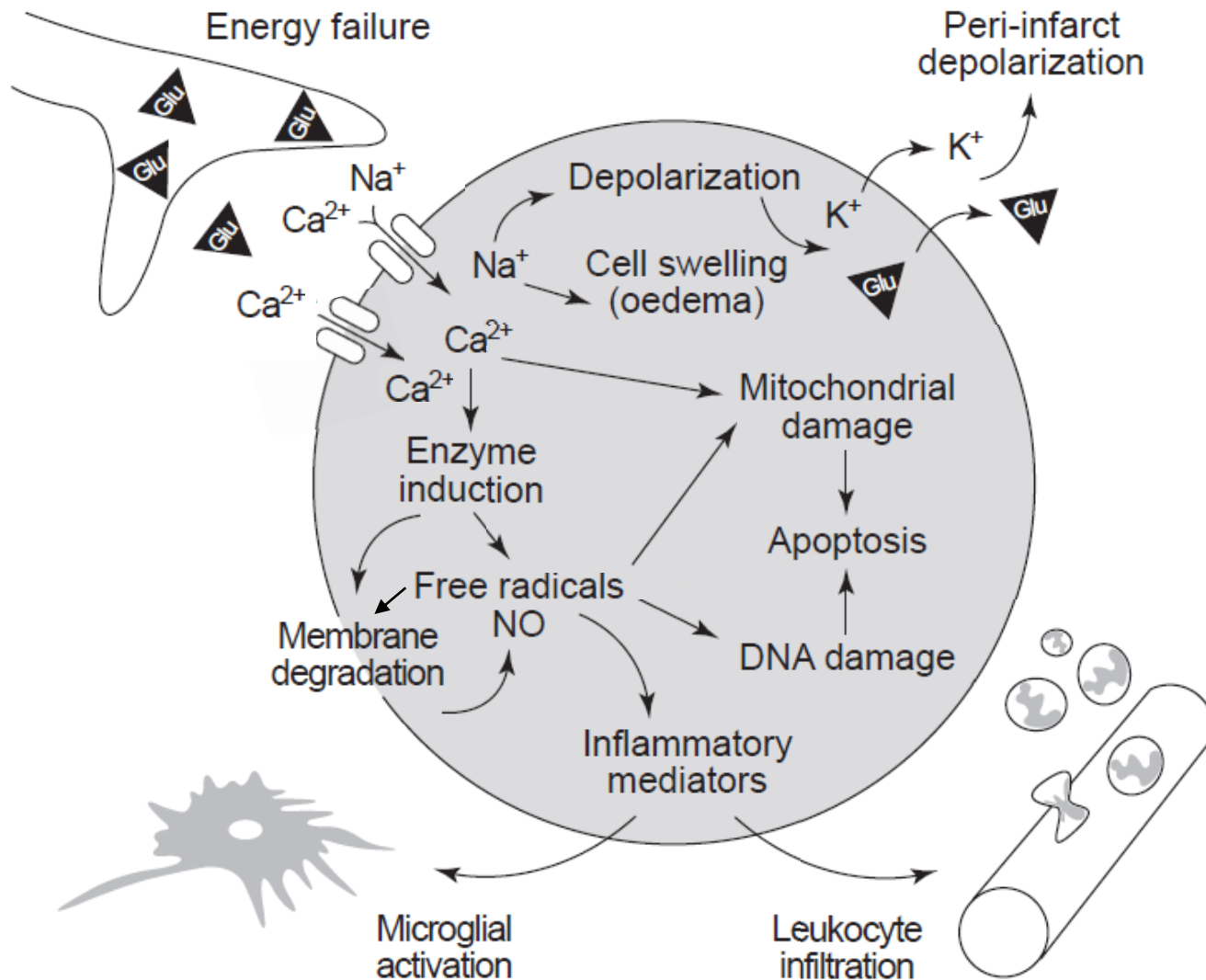
### Desarrollo Directo



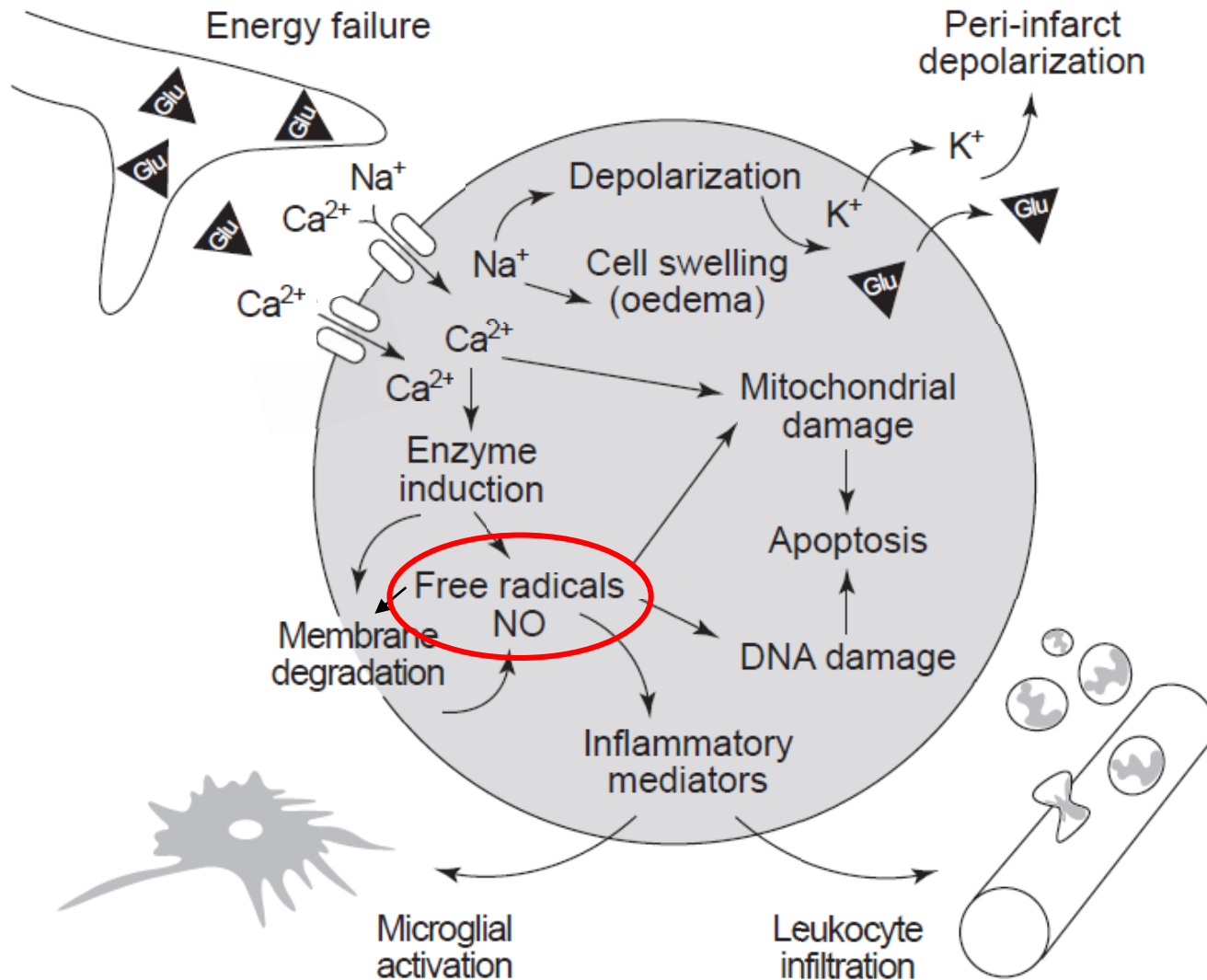
# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN



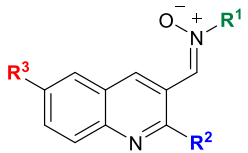
# INTRODUCCIÓN



# INTRODUCCIÓN

---

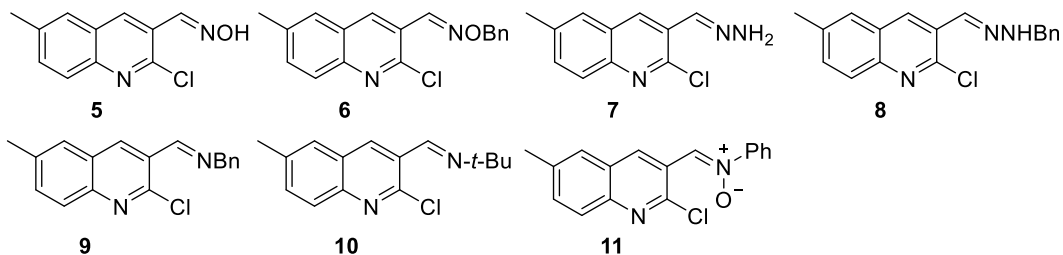
## ESTUDIO SAR en QUINOLINAS



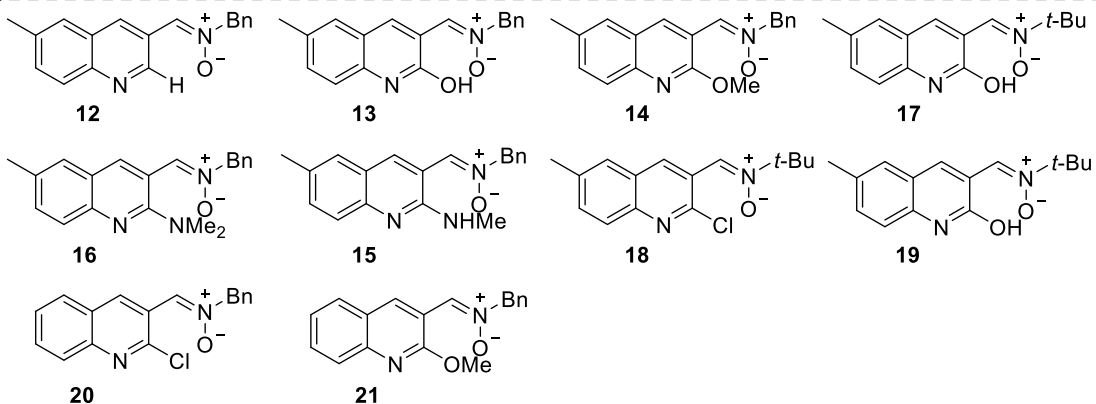
# INTRODUCCIÓN

## ESTUDIO SAR en QUINOLINAS

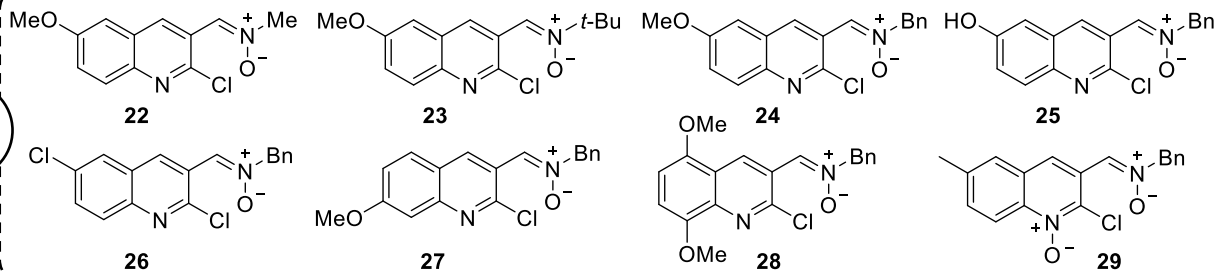
R<sup>1</sup>



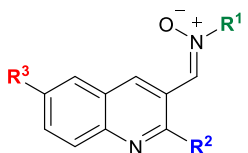
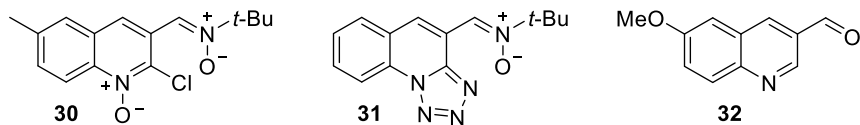
R<sup>2</sup>



R<sup>3</sup>



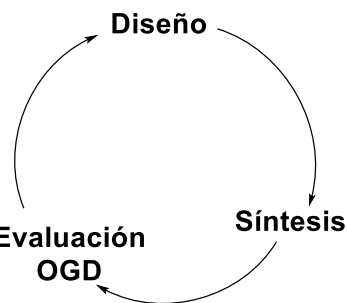
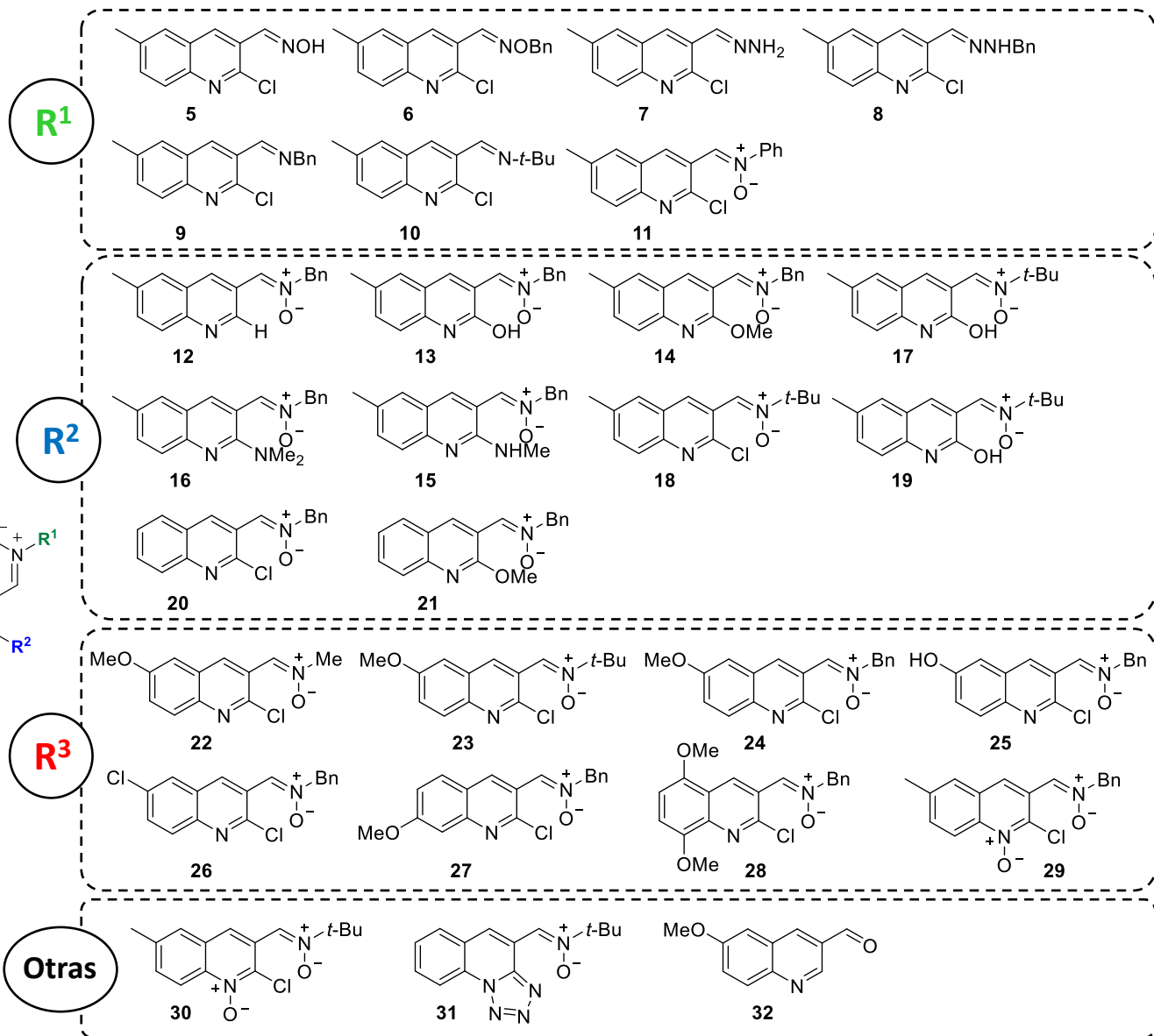
Otras



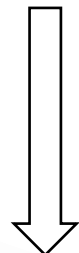


# INTRODUCCIÓN

## ESTUDIO SAR en QUINOLINAS



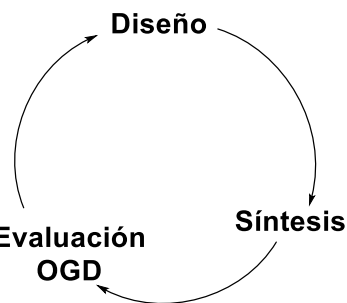
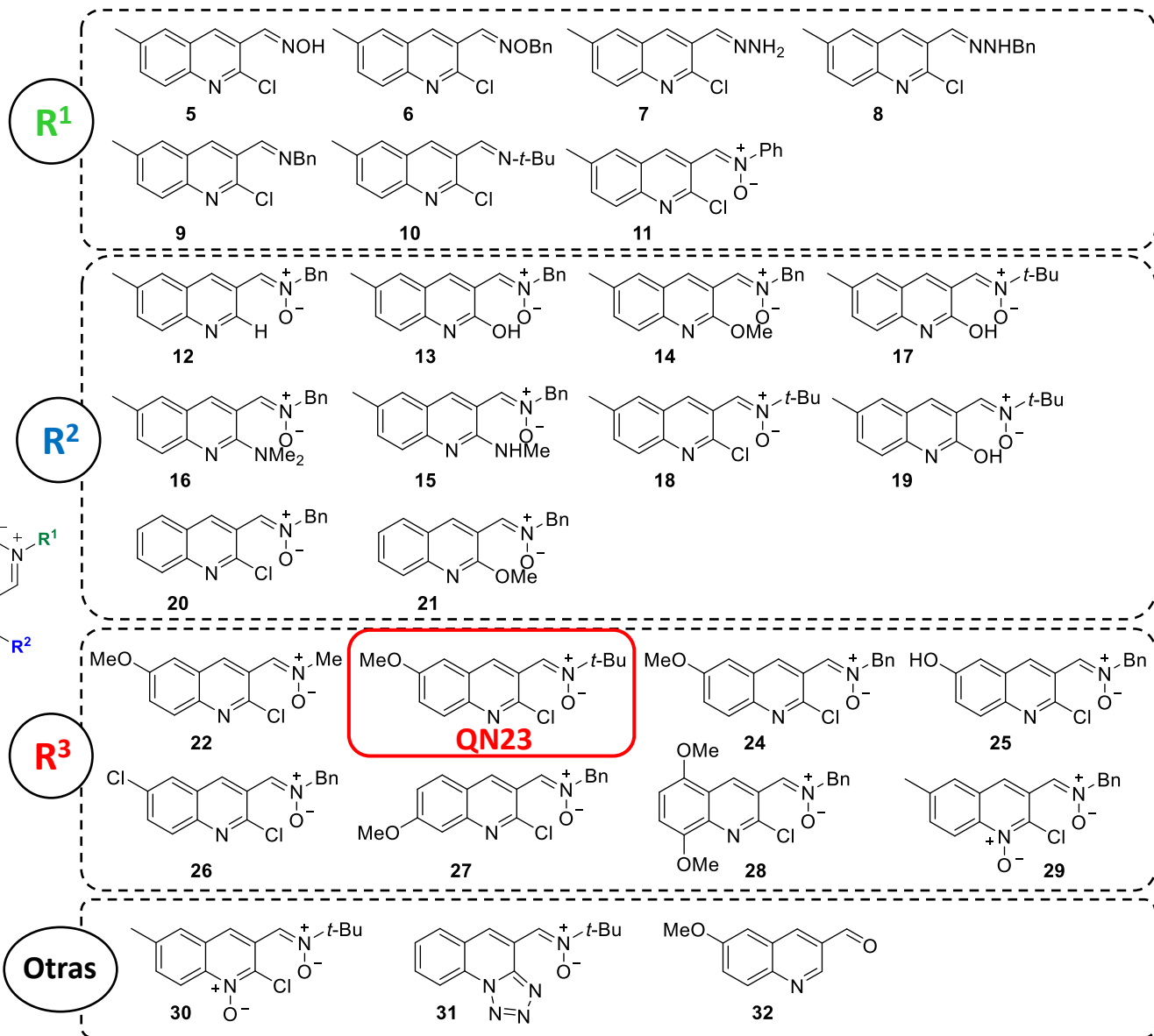
**31 compuestos**



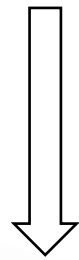
**OGD** { No glucosa  
0,1% O<sub>2</sub>

# INTRODUCCIÓN

## ESTUDIO SAR en QUINOLINAS



**31 compuestos**

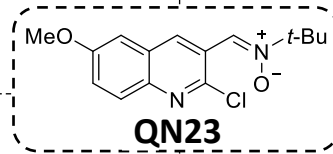


**OGD** { No glucosa  
0,1% O<sub>2</sub>

# INTRODUCCIÓN

---

## EVALUACIÓN EFICACIA NEUROPROTECCIÓN



# INTRODUCCIÓN

## EVALUACIÓN EFICACIA NEUROPROTECCIÓN

### Neuroprotección en OGD

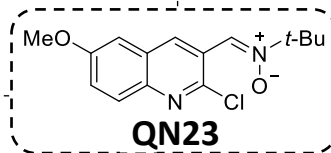
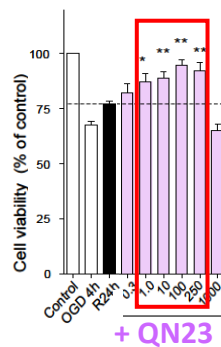
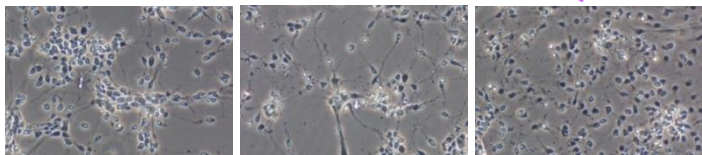


OGD (Deprivación oxígeno y glucosa: 4h)  
Tratamiento ISQ-201: 0 h recuperación  
Evaluación: 24 h recuperación

Control

OGD/R24h

+ QN23



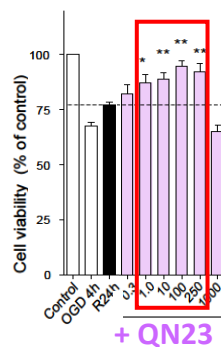
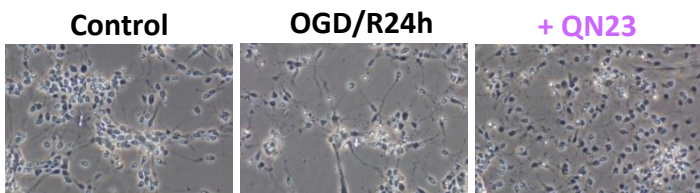
# INTRODUCCIÓN

## EVALUACIÓN EFICACIA NEUROPROTECCIÓN

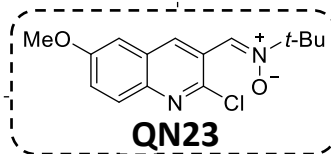
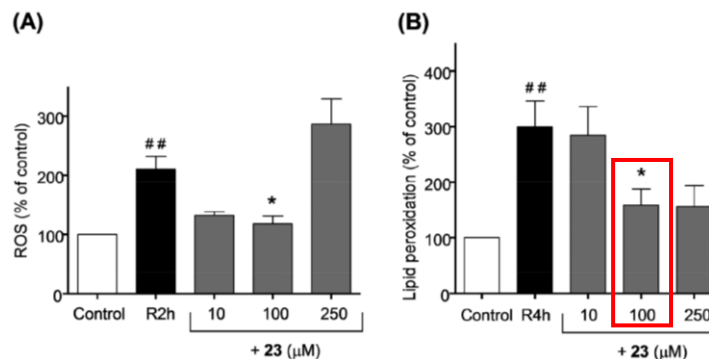
### Neuroprotección en OGD



OGD (Deprivación oxígeno y glucosa: 4h)  
Tratamiento ISQ-201: 0 h recuperación  
Evaluación: 24 h recuperación



### Capacidad antioxidante



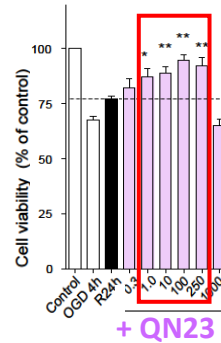
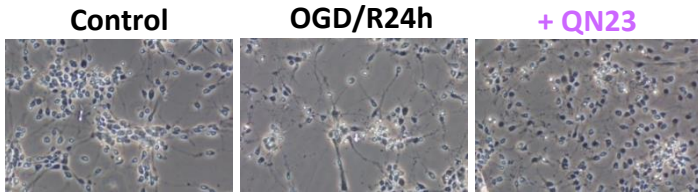
# INTRODUCCIÓN

## EVALUACIÓN EFICACIA NEUROPROTECCIÓN

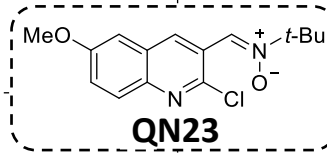
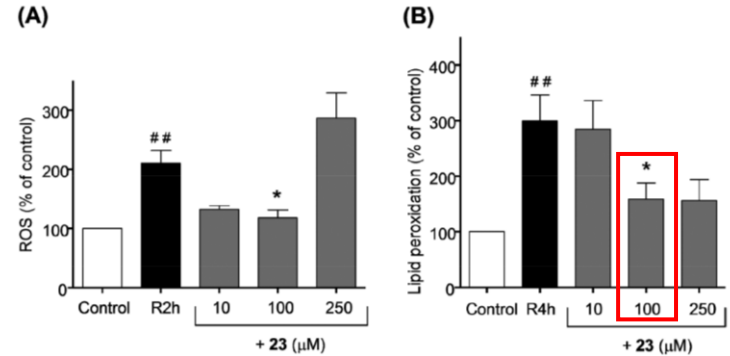
### Neuroprotección en OGD



OGD (Deprivación oxígeno y glucosa: 4h)  
Tratamiento ISQ-201: 0 h recuperación  
Evaluación: 24 h recuperación

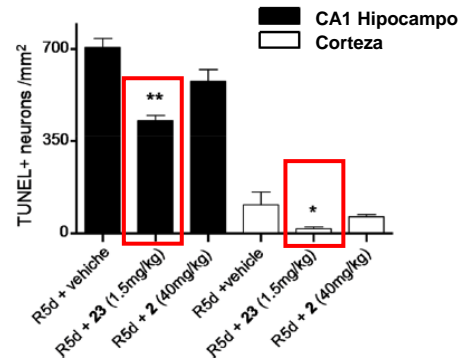
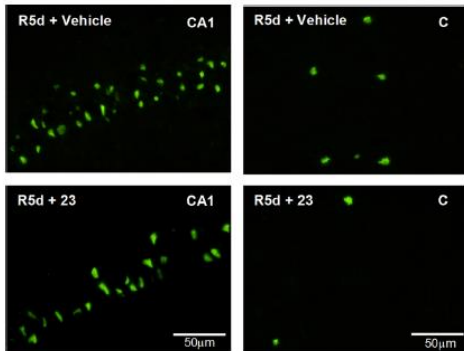


### Capacidad antioxidante



### Isquemia global transitoria

#### Apoptosis



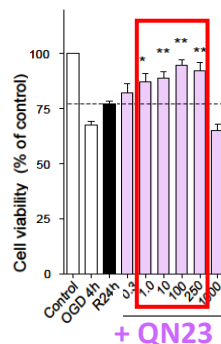
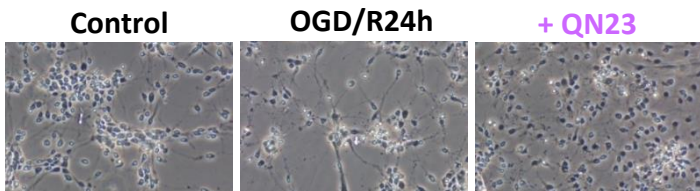
# INTRODUCCIÓN

## EVALUACIÓN EFICACIA NEUROPROTECCIÓN

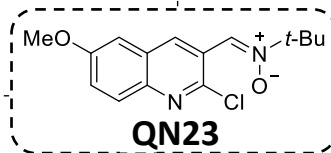
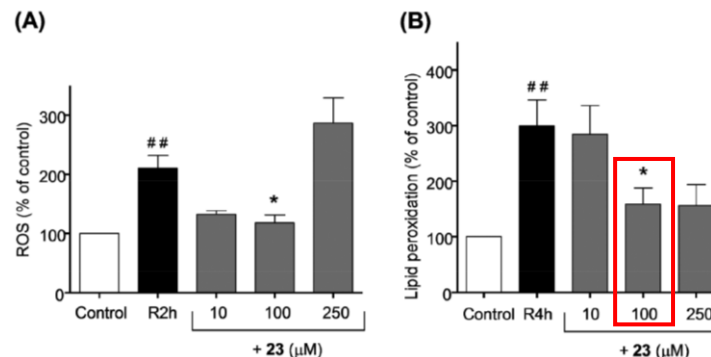
### Neuroprotección en OGD



OGD (Deprivación oxígeno y glucosa: 4h)  
 Tratamiento ISQ-201: 0 h recuperación  
 Evaluación: 24 h recuperación



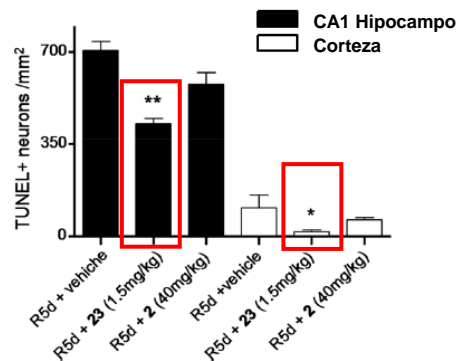
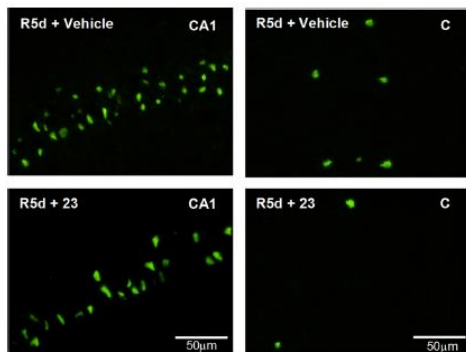
### Capacidad antioxidante



### Isquemia global transitoria



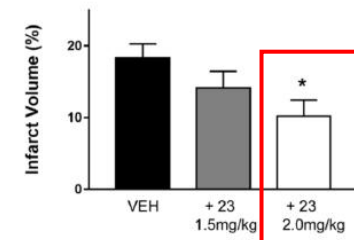
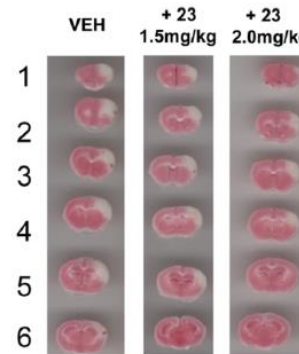
#### Apoptosis



### Isquemia focal transitoria (tMCAO)



#### Tamaño infarto



# RESULTADOS

---

## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)



### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: 0 h reperusión

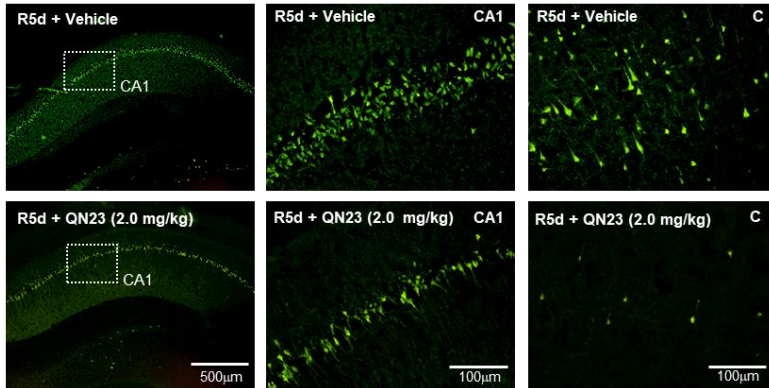
Evaluación: 5 d reperusión



# RESULTADOS

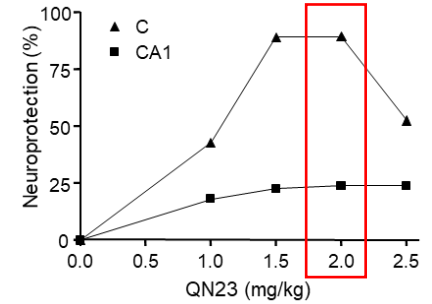
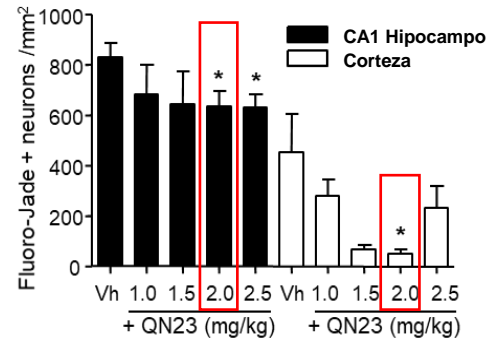
## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)

### Daño celular



### Isquemia global transitoria

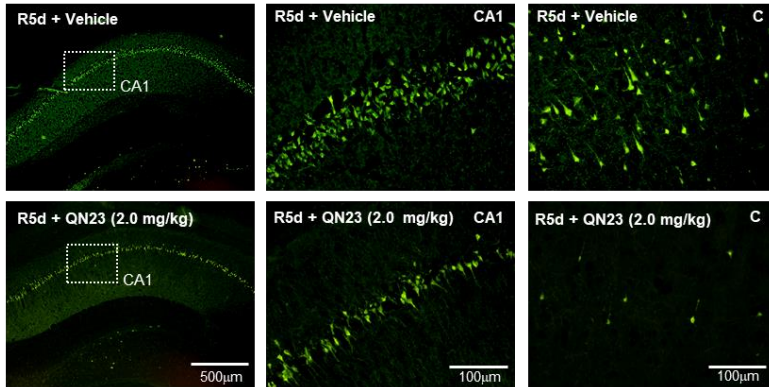
Tiempo de Isquemia: 15 min  
Tratamiento: 0 h reperfusion  
Evaluación: 5 d reperfusion



# RESULTADOS

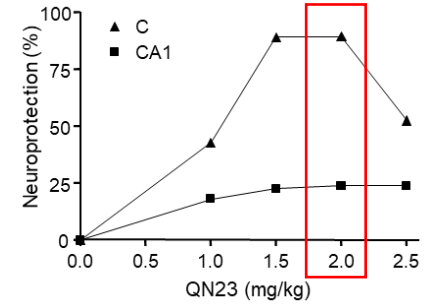
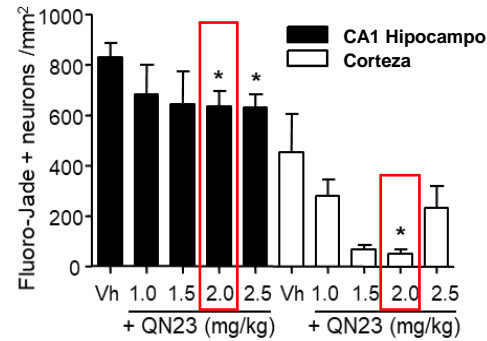
## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)

### Daño celular

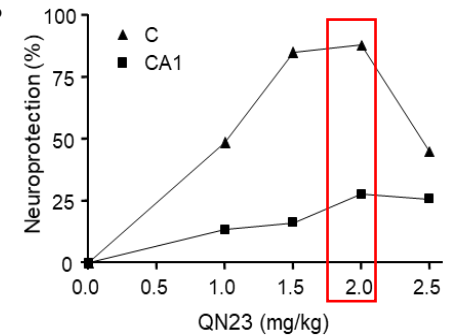
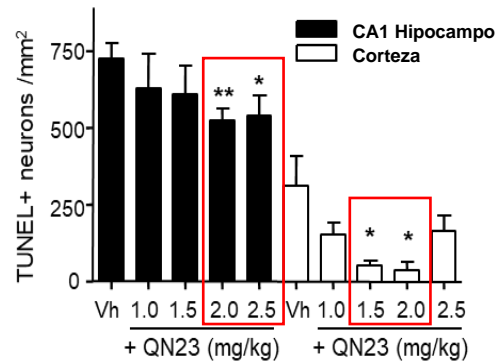
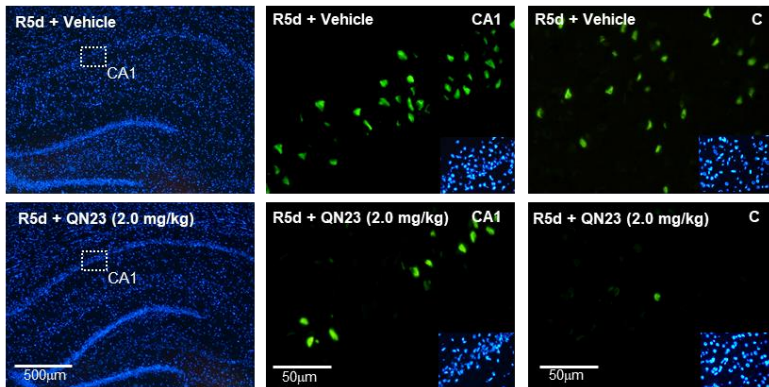


### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min  
 Tratamiento: 0 h reperfusion  
 Evaluación: 5 d reperfusion



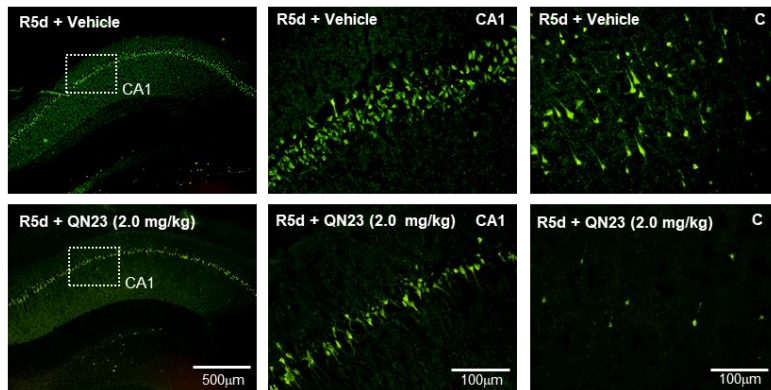
### Apoptosis



# RESULTADOS

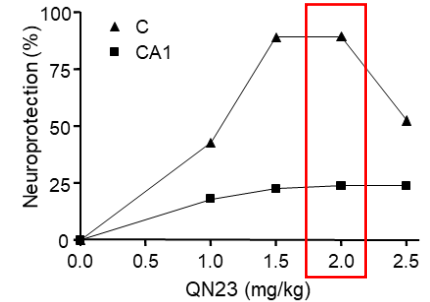
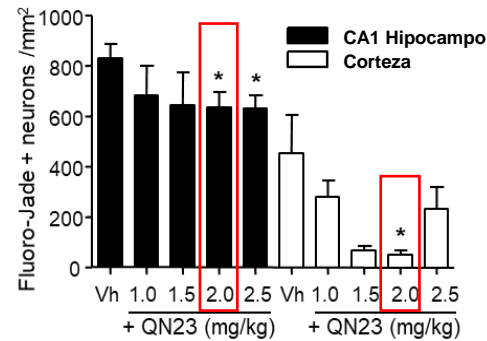
## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)

### Daño celular

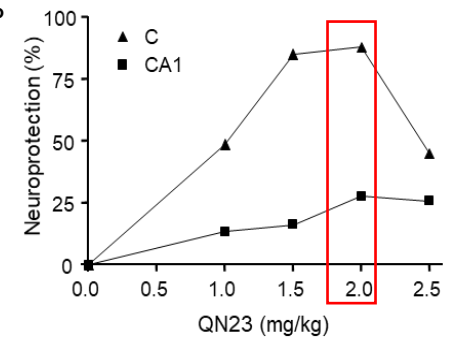
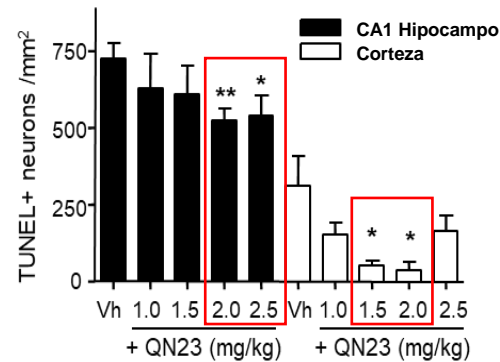
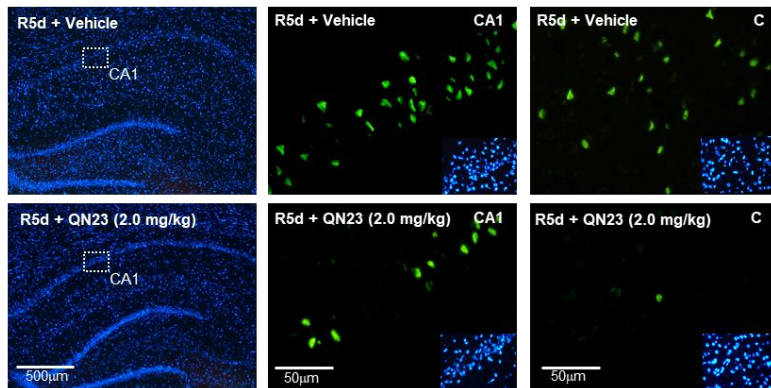


### Isquemia global transitoria

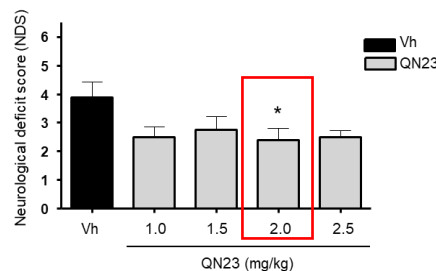
Tiempo de Isquemia: 15 min  
 Tratamiento: 0 h reperfusion  
 Evaluación: 5 d reperfusion



### Apoptosis



### Neurodeficit



**2.0 mg/kg** como dosis más efectiva de QN23

## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)



### Isquemia focal transitoria (tMCAO) (filamento intraluminal)



Tiempo de Isquemia: 60 min  
Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
Evaluación: 2 d reperusión

# RESULTADOS

## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)



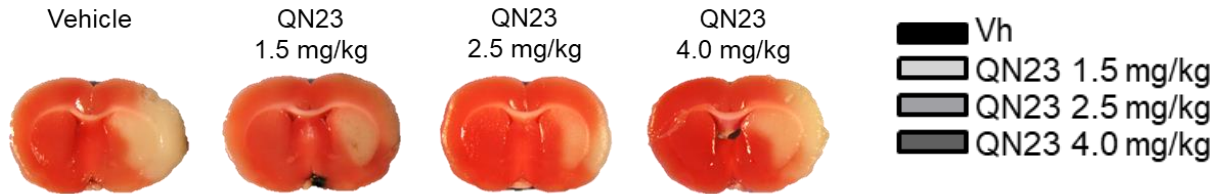
### Isquemia focal transitoria (tMCAO) (filamento intraluminal)



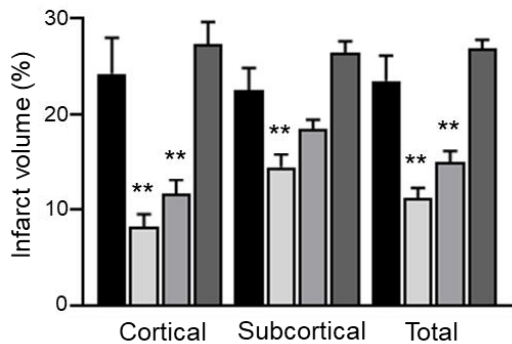
Tiempo de Isquemia: 60 min  
Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
Evaluación: 2 d reperusión

### Tamaño de infarto

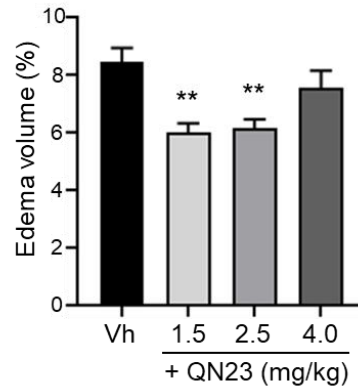
(b)



(c)



(d)



# RESULTADOS

## ESTUDIO DOSIS-RESPUESTA (I.V.)



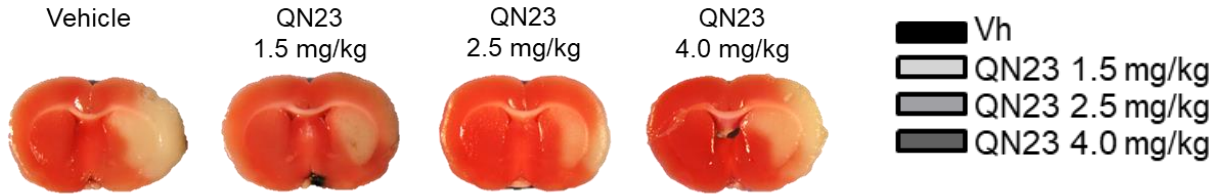
### Isquemia focal transitoria (tMCAO) (filamento intraluminal)



Tiempo de Isquemia: 60 min  
Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
Evaluación: 2 d reperusión

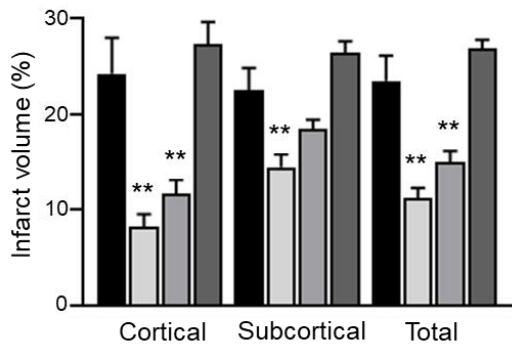
### Tamaño de infarto

(b)

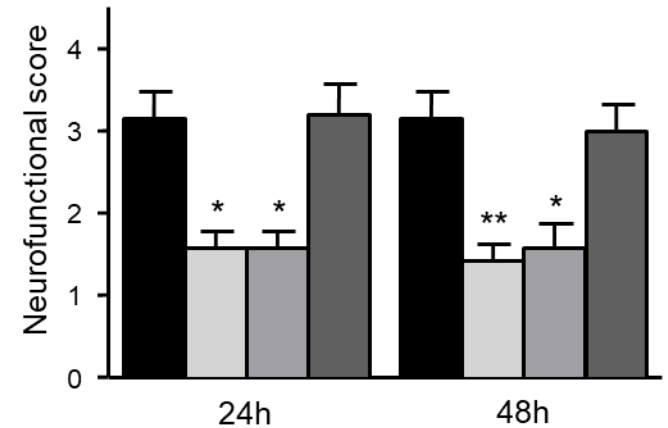
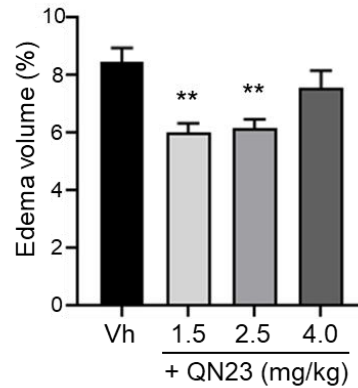


### Neurodeficit

(c)



(d)



# RESULTADOS

---

## VENTANA TERAPÉUTICA



### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: **0, 1, 3, 6 h reperfusión**, i.v.

Evaluación: 5 d reperfusión

# RESULTADOS

## VENTANA TERAPÉUTICA



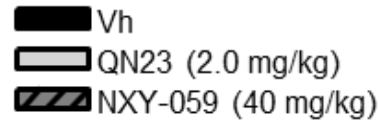
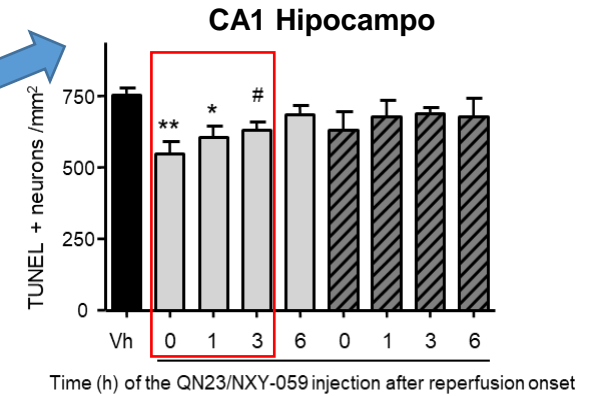
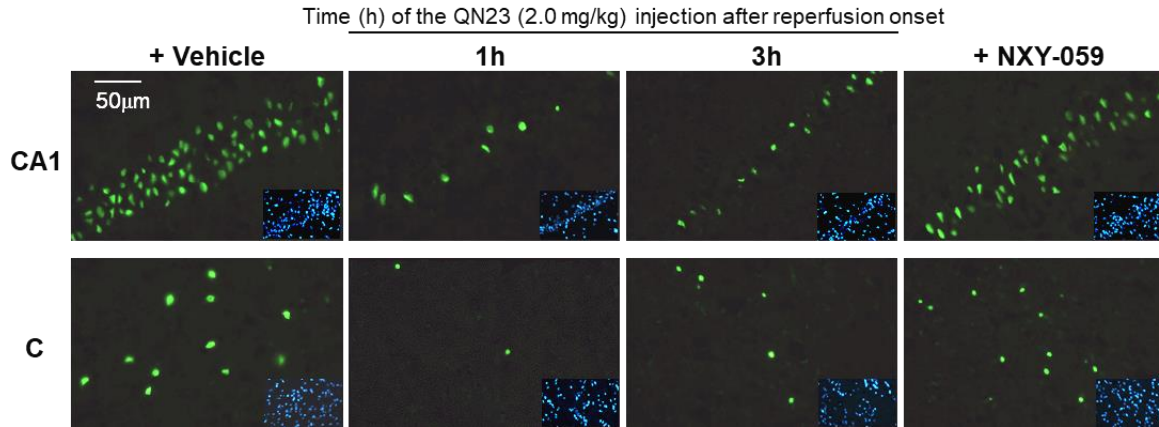
### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: **0, 1, 3, 6 h reperfusión**, i.v.

Evaluación: 5 d reperfusión

### Apoptosis





# RESULTADOS

## VENTANA TERAPÉUTICA



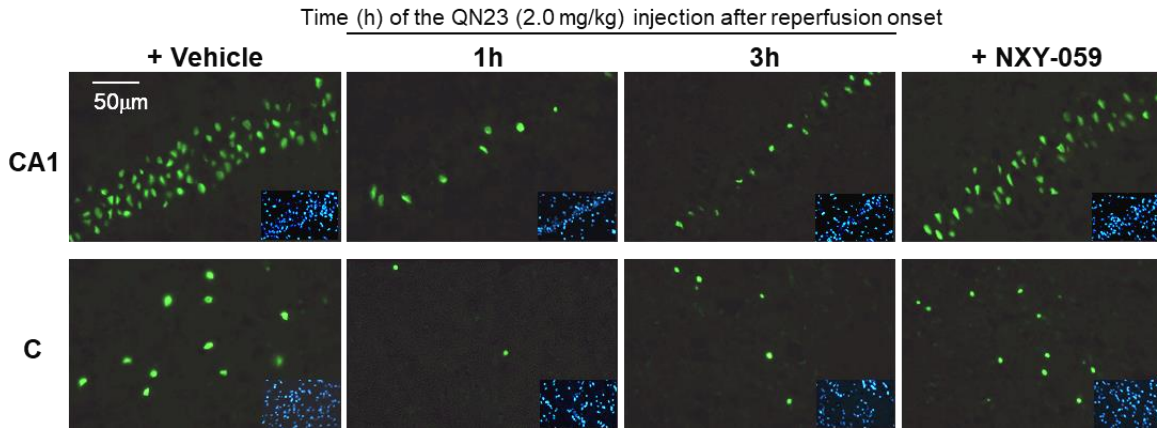
### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

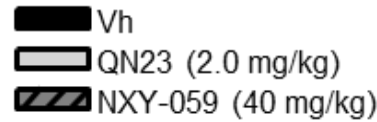
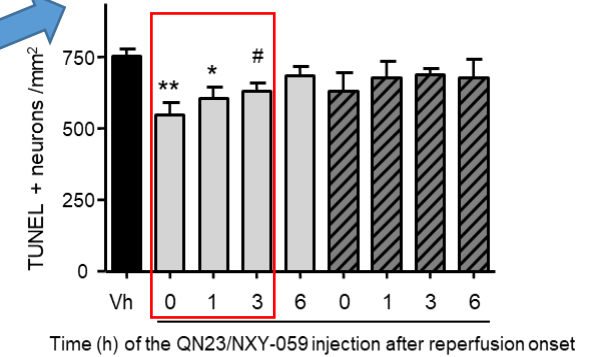
Tratamiento: **0, 1, 3, 6 h** reperfusión, i.v.

Evaluación: 5 d reperfusión

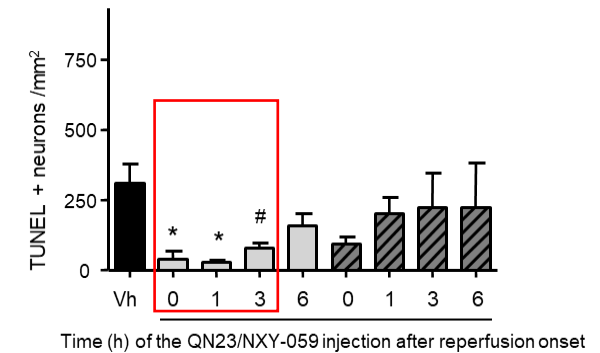
### Apoptosis



### CA1 Hipocampo



### Corteza



# RESULTADOS

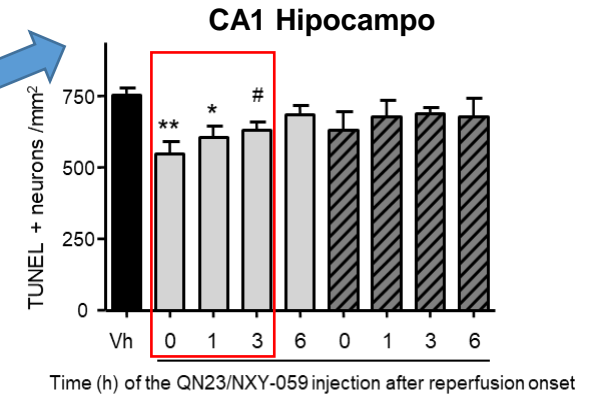
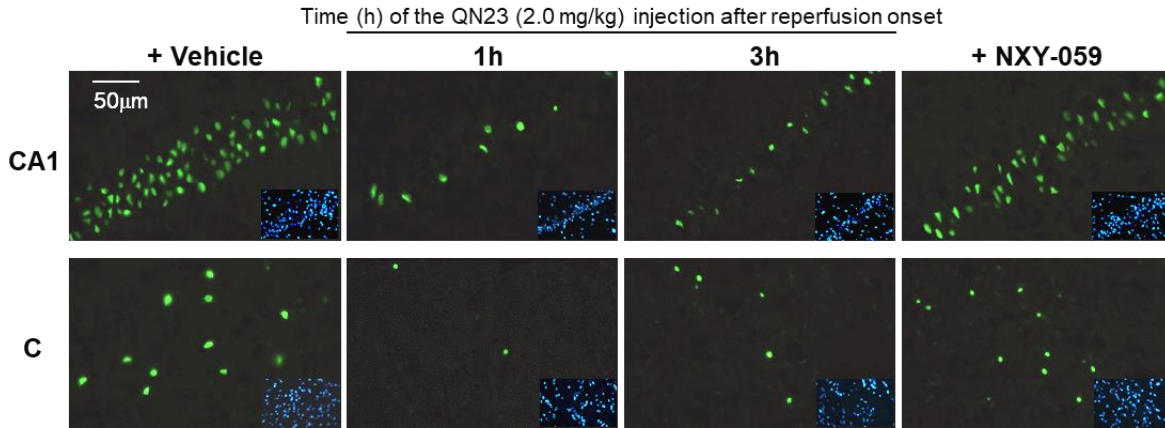
## VENTANA TERAPÉUTICA



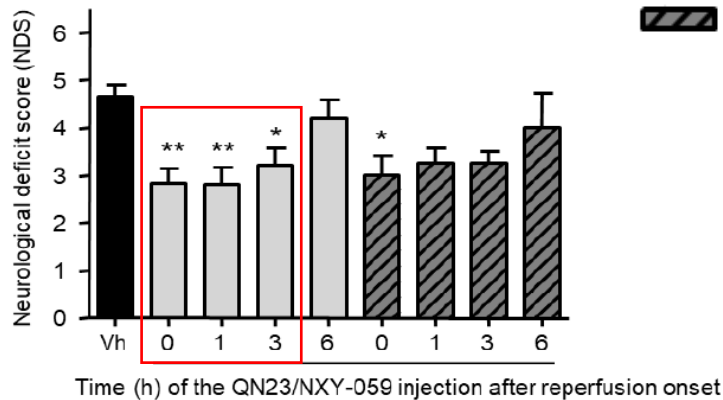
### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min  
 Tratamiento: **0, 1, 3, 6 h** reperfusión, i.v.  
 Evaluación: 5 d reperfusión

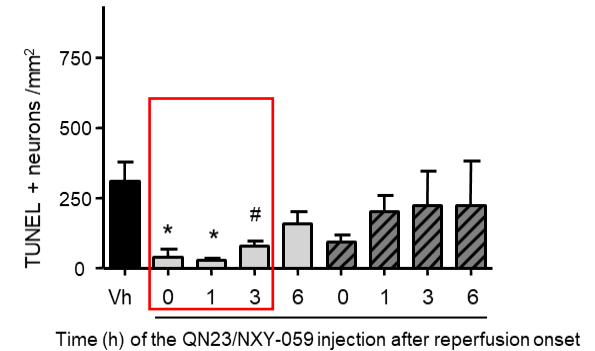
### Apoptosis



### Neurodeficit



### Corteza



# RESULTADOS

---

## LARGO PLAZO



### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min  
Tratamiento: 0 h reperusión, i.v.  
Evaluación: **11 semanas reperusión**

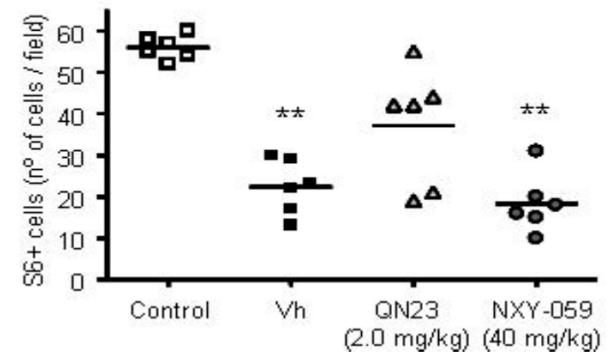
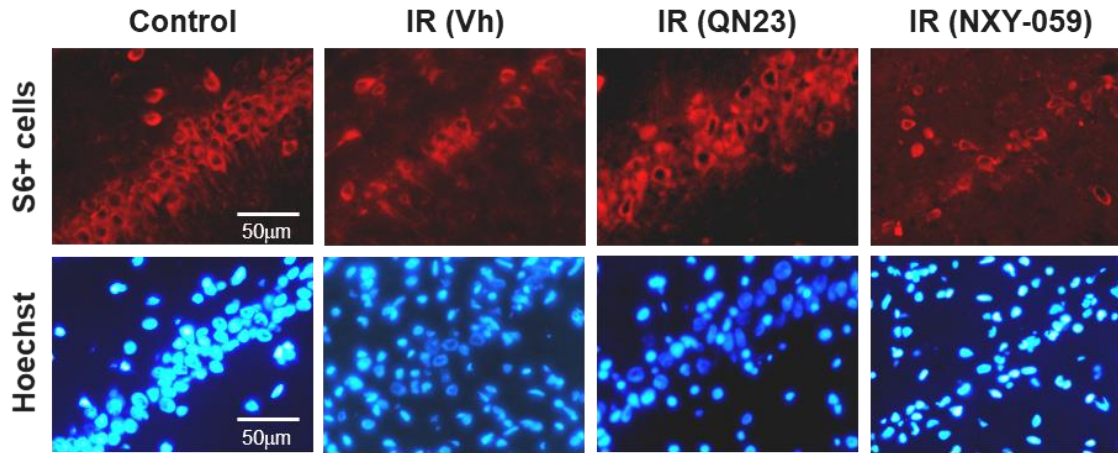
# RESULTADOS

## LARGO PLAZO



### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min  
Tratamiento: 0 h reperfusion, i.v.  
Evaluación: **11 semanas reperfusion**



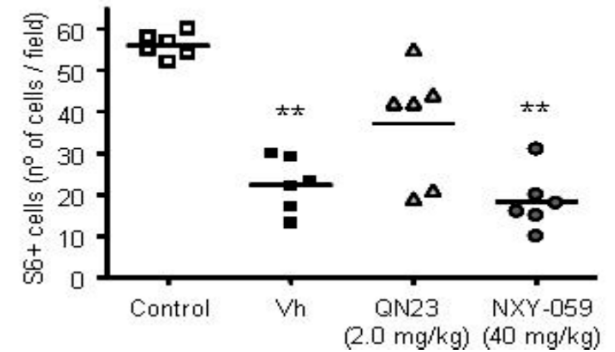
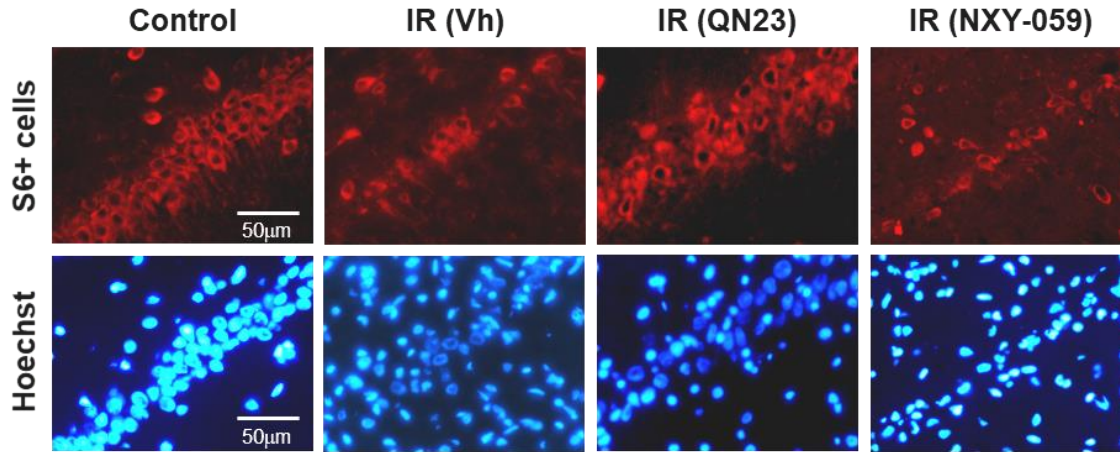
# RESULTADOS

## LARGO PLAZO

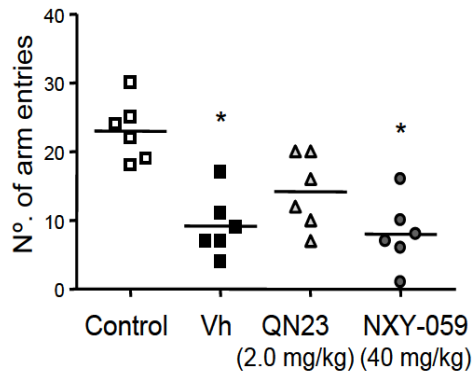


### Isquemia global transitoria

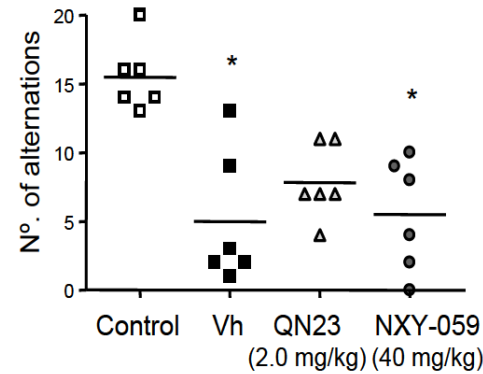
Tiempo de Isquemia: 15 min  
Tratamiento: 0 h reperfusion, i.v.  
Evaluación: **11 semanas reperfusion**



### Actividad exploratoria



### Reconocimiento espacial



# RESULTADOS

---

## CAPACIDAD ANTIOXIDANTE *in vivo*



### Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
+ DHE

Evaluación: **6 h post-reperusión**

# RESULTADOS

## CAPACIDAD ANTIOXIDANTE *in vivo*

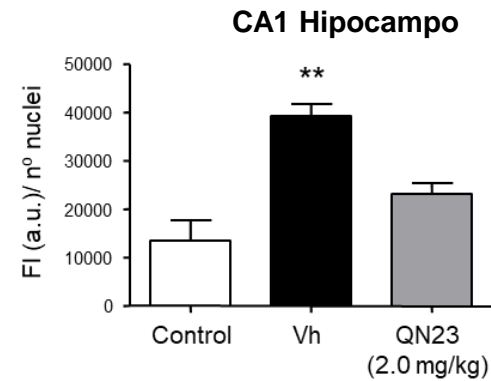
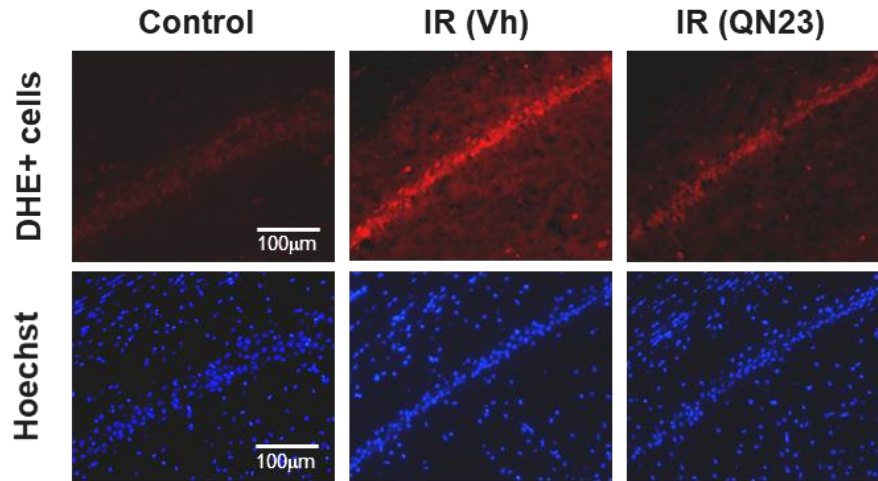


Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
+ DHE

Evaluación: **6 h post-reperusión**



# RESULTADOS

## CAPACIDAD ANTIOXIDANTE *in vivo*

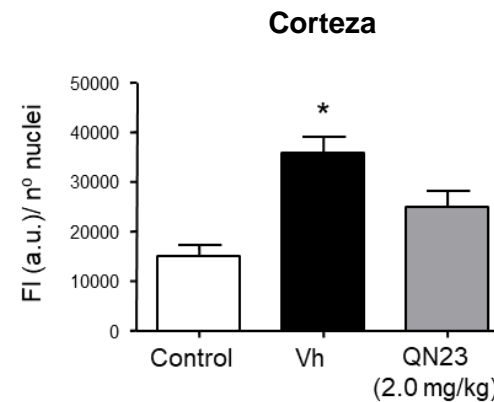
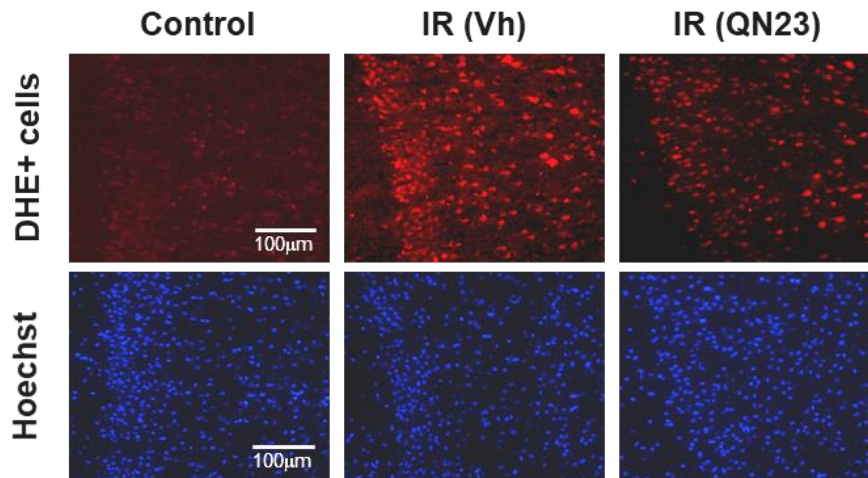
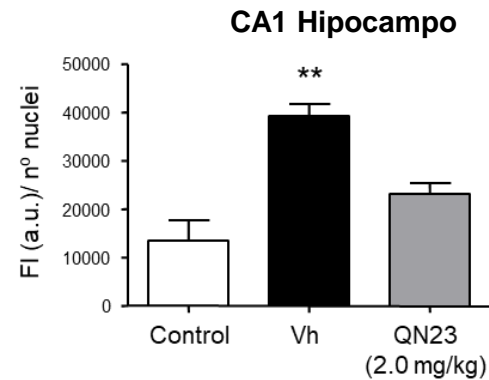
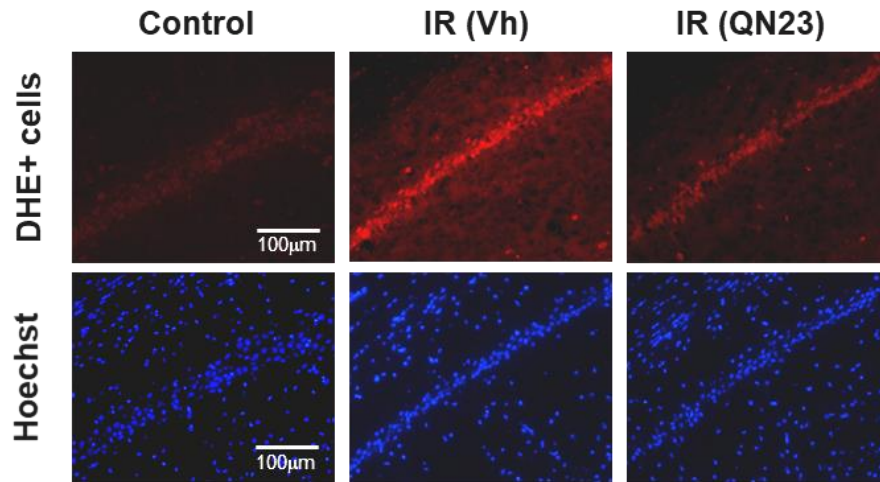


Isquemia global transitoria

Tiempo de Isquemia: 15 min

Tratamiento: 0 h reperusión, **i.v.**  
+ DHE

Evaluación: **6 h post-reperusión**





# RESULTADOS

---

## FARMACOCINÉTICA

Concentración QN23 en plasma



{ Animales sanos

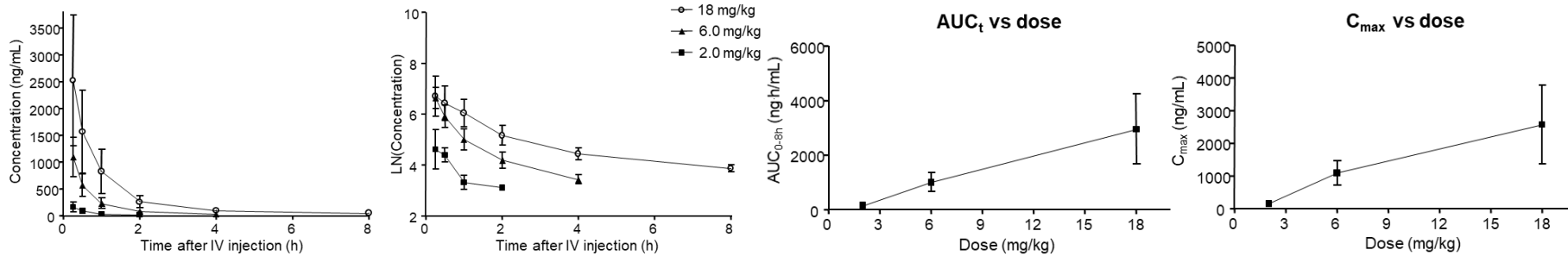
# RESULTADOS

## FARMACOCINÉTICA

### Concentración QN23 en plasma



Animales sanos



| Dose (mg/kg) | $C_0^1$ (ng/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $AUC_{0-8h}$ (ng·h/mL) | $C_{last}$ (ng/mL) | $V_d$ (mL)    | $k_{el}$ (h <sup>-1</sup> ) | Cl (mL/h)   | $t_{1/2}$ (h) |
|--------------|-----------------|-------------------|------------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|-------------|---------------|
| 2.0          | 540 ± 186       | 161 ± 86          | 160 ± 61               | 30 ± 8             | 1261 ± 434    | 4.24 ± 0.38                 | 4400 ± 1685 | 0.16 ± 0.01   |
| 6.0          | 2172 ± 661      | 1094 ± 371        | 1012 ± 355             | 34 ± 5             | 1657 ± 584    | 3.35 ± 0.57                 | 3402 ± 1559 | 0.24 ± 0.03   |
| 18           | 4350 ± 1861     | 2571 ± 1202       | 2958 ± 1287            | 49 ± 5             | 20435 ± 12334 | 1.25 ± 0.42                 | 4685 ± 1621 | 1.13 ± 0.39   |

<sup>1</sup>  $C_0$ : initial concentration;  $C_{max}$ , maximal concentration;  $AUC_{0-8h}$ : area under the curve for the period of 0–8 h;  $V_d$ : volume of distribution;  $K_{el}$ : elimination constant; Cl, clearance;  $t_{1/2}$ , half-life. Data as mean ± SE of 6 independent animals.

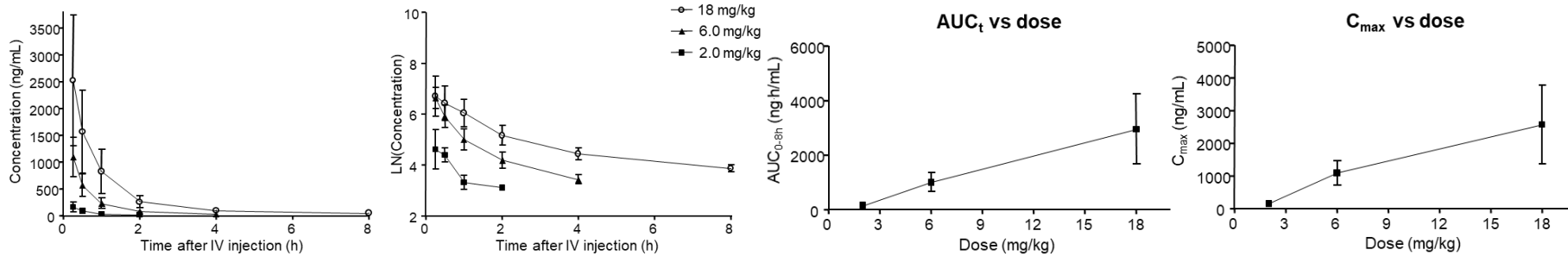
# RESULTADOS

## FARMACOCINÉTICA

### Concentración QN23 en plasma



Animales sanos



| Dose (mg/kg) | C <sub>0</sub> <sup>1</sup> (ng/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-8h</sub> (ng·h/mL) | C <sub>last</sub> (ng/mL) | V <sub>d</sub> (mL) | k <sub>el</sub> (h <sup>-1</sup> ) | Cl (mL/h)   | t <sub>1/2</sub> (h) |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------|------------------------------------|-------------|----------------------|
| 2.0          | 540 ± 186                           | 161 ± 86                 | 160 ± 61                      | 30 ± 8                    | 1261 ± 434          | 4.24 ± 0.38                        | 4400 ± 1685 | 0.16 ± 0.01          |
| 6.0          | 2172 ± 661                          | 1094 ± 371               | 1012 ± 355                    | 34 ± 5                    | 1657 ± 584          | 3.35 ± 0.57                        | 3402 ± 1559 | 0.24 ± 0.03          |
| 18           | 4350 ± 1861                         | 2571 ± 1202              | 2958 ± 1287                   | 49 ± 5                    | 20435 ± 12334       | 1.25 ± 0.42                        | 4685 ± 1621 | 1.13 ± 0.39          |

<sup>1</sup> C<sub>0</sub>: initial concentration; C<sub>max</sub>, maximal concentration; AUC<sub>0-8h</sub>: area under the curve for the period of 0–8 h; V<sub>d</sub>: volume of distribution; K<sub>el</sub>: elimination constant; Cl, clearance; t<sub>1/2</sub>, half-life. Data as mean ± SE of 6 independent animals.

### Toxicidad



Animales sanos

- No tóxico a 2.0, 6.0 o 18.0 mg/kg en estudio de repetición de dosis (4d)
- No hemolítico
- No genotóxico

**CONCLUSIONES**

---

**PRÓXIMOS ESTUDIOS**

---

# CONCLUSIONES

---

## PRÓXIMOS ESTUDIOS

1. Finalización estudios preclínicos y lanzamiento fases clínicas

---

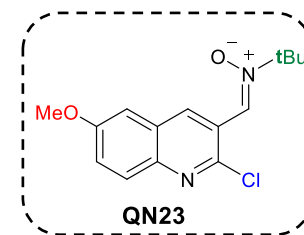
# CONCLUSIONES

# CONCLUSIONES

---

## PRÓXIMOS ESTUDIOS

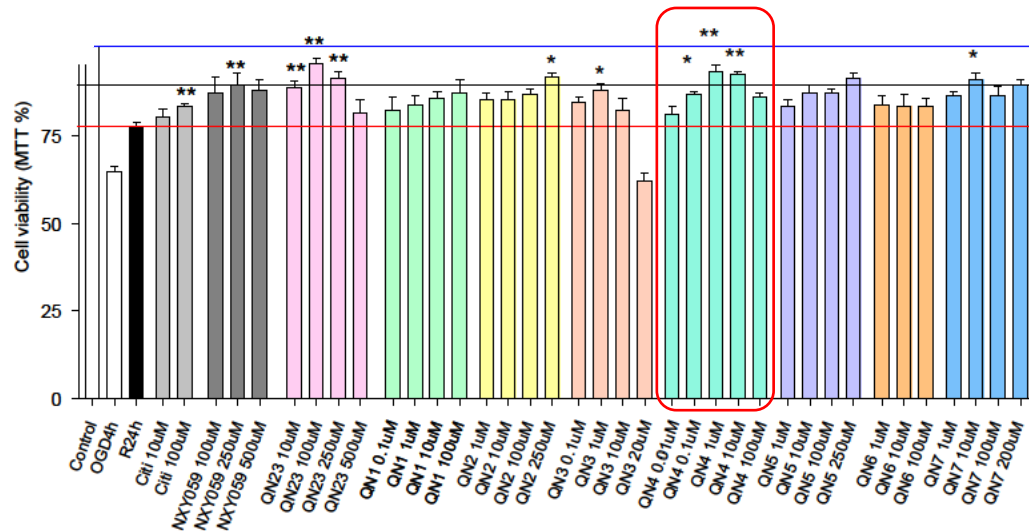
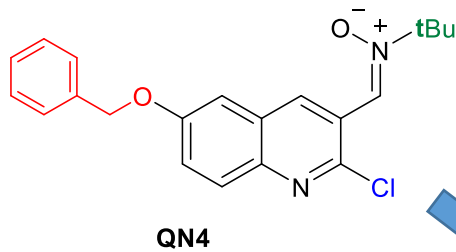
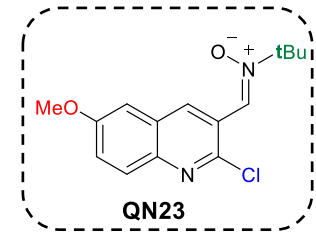
1. Finalización estudios preclínicos y lanzamiento fases clínicas
2. Desarrollo de nuevos candidatos derivados de QN23



# CONCLUSIONES

## PRÓXIMOS ESTUDIOS

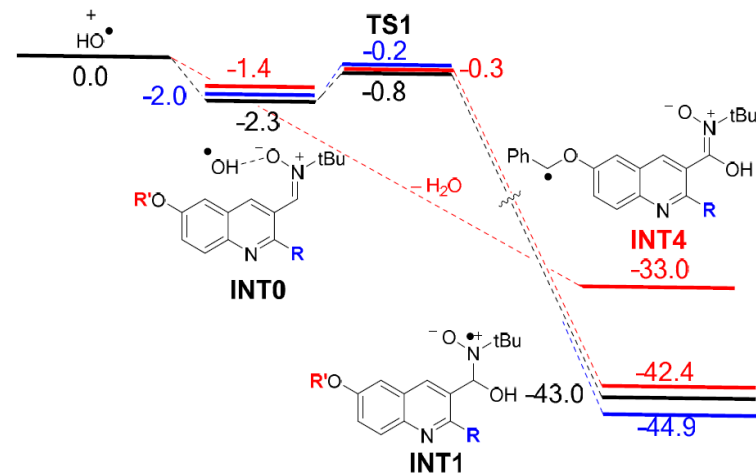
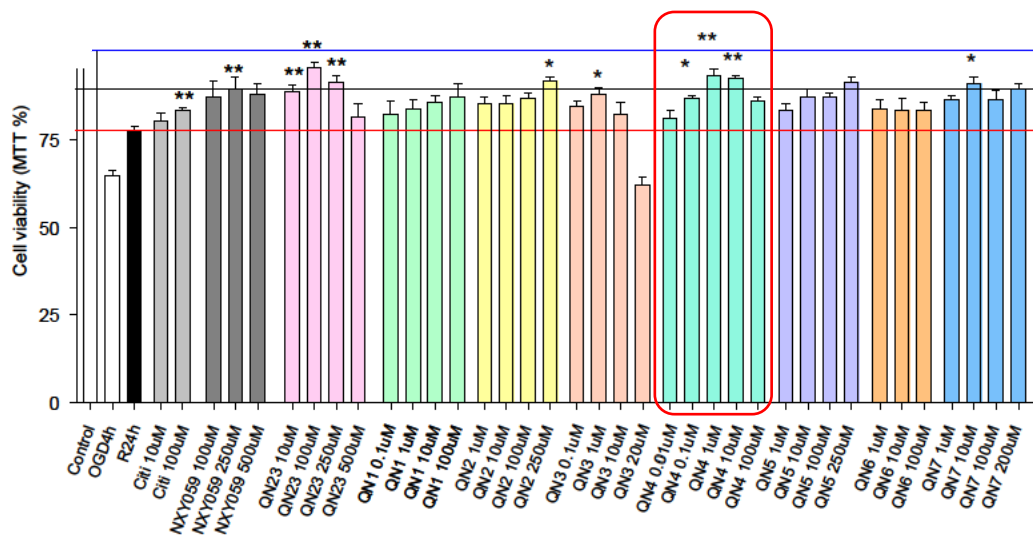
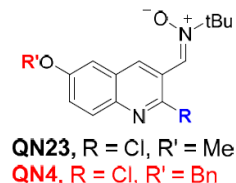
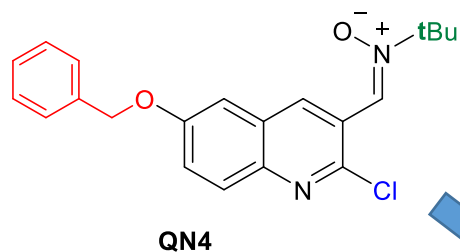
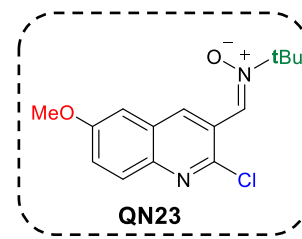
1. Finalización estudios preclínicos y lanzamiento fases clínicas
2. Desarrollo de nuevos candidatos derivados de QN23



# CONCLUSIONES

## PRÓXIMOS ESTUDIOS

1. Finalización estudios preclínicos y lanzamiento fases clínicas
2. Desarrollo de nuevos candidatos derivados de QN23





# AGRADECIMIENTOS

Emma Martínez  
Lorena Peracho  
Mercedes Gómez-Calcerrada  
Rocío Vera  
Antonio Cruz  
Jaime Masjuan  
Alberto Alcázar



 **Hospital Universitario  
Ramón y Cajal**  
SaludMadrid

INSTITUTO  
RAMÓN Y CAJAL DE  
INVESTIGACIÓN SANITARIA **IR-CIS**  


Alicia Aliena  
German Torregrosa  
Juan B. Salom

  
**IIS La Fe**  
Instituto de  
Investigación Sanitaria

Joan Montaner

**IBiS**  
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

Mourad Chioua  
José Luis Marco

  
**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

iqog-csic  


Youness Ouahid

**isquaemia**  
BIOTECH  


Daniel González

  
**CTB** centro de  
tecnología  
biomédica

  
**POLITÉCNICA**  
UNIVERSIDAD  
POLITÉCNICA  
DE MADRID

  
GOBIERNO  
DE ESPAÑA  
MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN

  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

**RICORS-ICTUS**

**RICORS-ICTUS**

Madrid, 23-24 de marzo de 2023



Instituto de Salud Carlos III

---

# CARACTERIZACIÓN PRECLÍNICA DE QN23, NUEVO CANDIDATO PARA EL TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO

---

Alejandro Escobar-Peso

Grupo Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid

