

NEUROPHARMA

Presentación corporativa

Pilar de la Huerta
Director general

Investigación, desarrollo y comercialización de fármacos activos frente patologías del Sistema Nervioso



- Neuropharma nace en el año 2000 de la mano de Zeltia.
- Objetivo: explotar la colección de muestras marinas de Pharmamar en otra área diferente.
- Sistema Nervioso: mercado en expansión sin tratamientos eficaces. Nuevos y recientes descubrimientos en el área académica posibilitan nuevas alternativas de tratamiento (nuevas dianas)

Diversidad estructural

Síntesis Orgánica
y diseño racional



Librería de
Pharmamar:
>40.000 organismos
marinos.



Investigación en enfermedades
neurodegenerativas



Compuestos modificadores de
la enfermedad de Alzheimer.



- Los fármacos que hay en el mercado inducen una ligera mejora cognitiva transitoria de unos 18 meses, pero la neurodegeneración continúa.
- De los cinco fármacos que hay en el mercado, cuatro inhiben AChE y el quinto es antagonista de los receptores NMDA. Ninguno actúa sobre el GSK 3-β ni reducen la formación de placa o de ovillos.

Mercado de fármacos para el Alzheimer

Fármaco comercial	Cognex®	Aricept®	Exelon®	Reminyl®	Ebixa®
PRINCIPIO ACTIVO	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
PAPEL FARMACOLOGICO	Inhibidor de AChE				Antagonista de receptores NMDA
COMPAÑÍA	Warner-Lambert	Eisai	Novartis	Janssen Pharma	Merz
Fecha de lanzamiento (EEUU)	1993	1996	2000	2001	2002
Coste (€/mes)	125	140	185	150	125
Ventas 2003 (Mill €)	0	1.286	367	226	43
Mkt Share 2003	0%	67%	19%	12%	2%
Crecimiento anual 2000-2003	0%	22%	45%	178%	975%

NEUROPHARMA

- NeuroPharma esta inmerso en seis proyectos de desarrollo internos & externos, que se encuentran en distintos grados de desarrollo.

Internos

1. Inhibidores de GSK-3
2. Inhibidores duales de AChE
3. Inhibidores de BACE
4. Neuroprotección

**Enfermedad
de
Alzheimer**

Externos

5. Neuroinflamación
6. Regeneración del SN

**Neurodegeneración
Lesiones medulares**

Externos

- 4. Neuroinflamación
- 5. Regeneración del SN



Futuro
Transferencia de
tecnología
Licencia de patentes



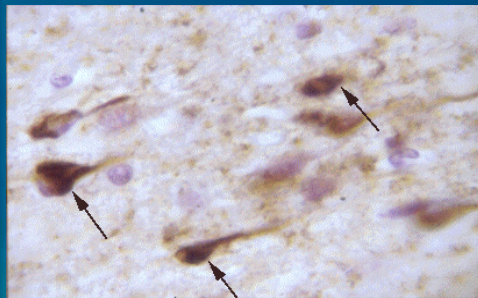
Desarrollo de un animal transgénico con expresión de calcineurina:
modelo de inflamación

Dr. I. Torres (I. Ramón y Cajal)

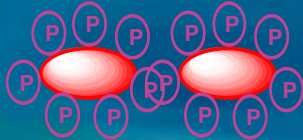


Estudio de la glía envolvente: búsqueda de terapias
para lesiones medulares

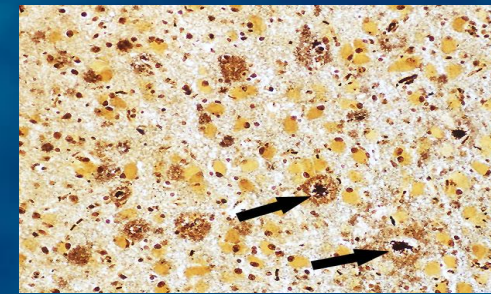
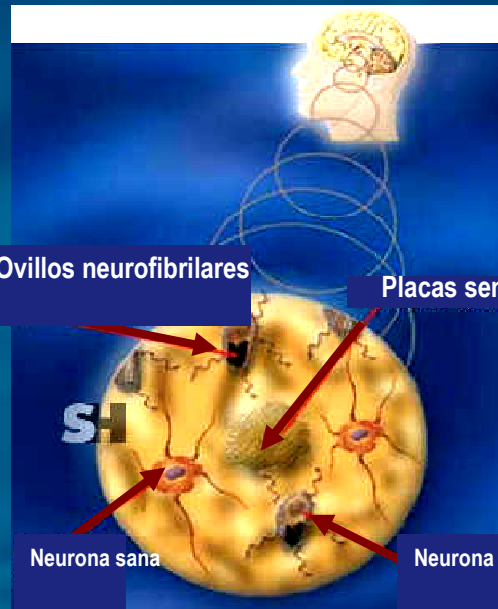
Dr. J. Avila (CBM Severo Ochoa)



Tau Hiperfosforilada



**Inhibidores
de GSK-3**

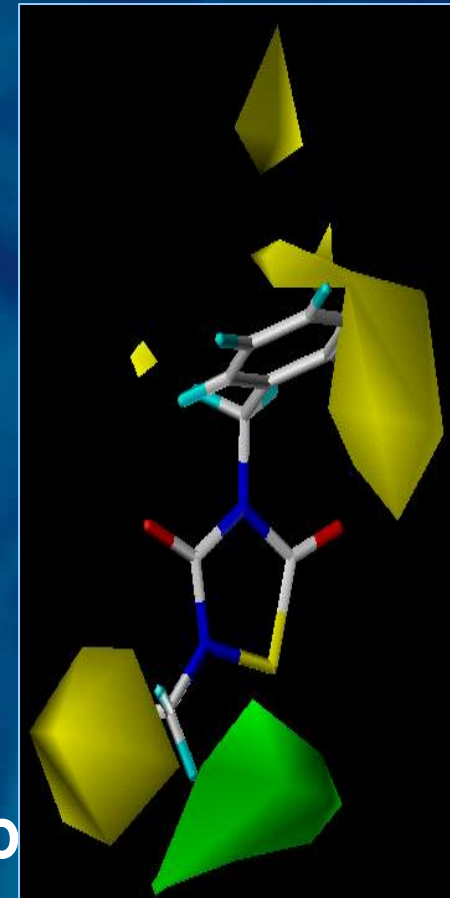


Placas de β -Amiloide

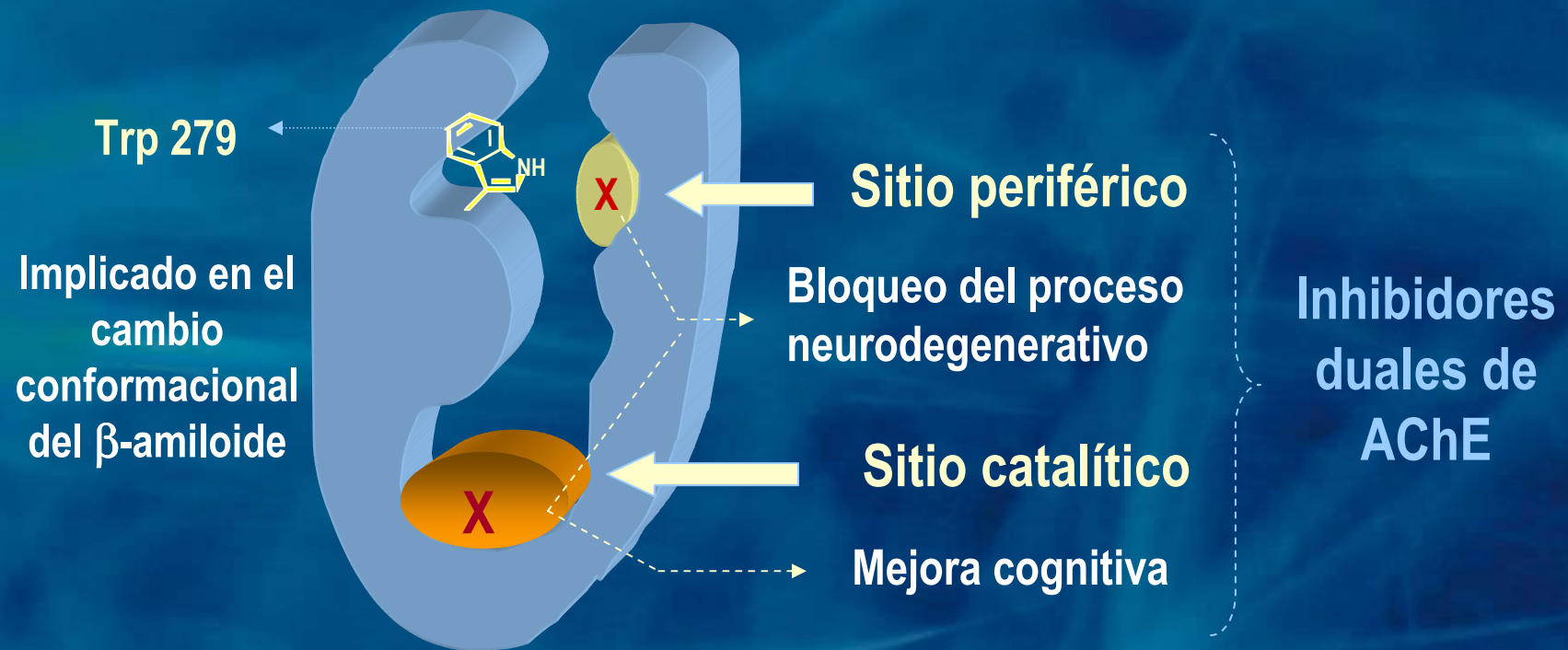
**Inhibidores duales
de AChE
Inhibidores de BACE**

NP031112

- Molécula sintética de $P_m < 400$ perteneciente a la familia de TDZD
- Inhibidor moderado de **GSK-3 ATP-no competitivo** y altamente selectivo
- Perfil de seguridad adecuado para desarrollo regulatorio
- Toxicología regulatoria en curso. **Entrada en clínica prevista para finales 2005/inicio 2006**



Agentes colinérgicos efectivos que modulen la patología producida por el péptido amiloide



NP0361

- **Inhibidor sintético** procedente de un programa de diseño racional de fármacos ($P_m < 400$)
- **Actividad inhibitoria sub-nanomolar** (Entre 1.000 y 10.000 veces mas activo in vitro que los fármacos actuales)
- Ha mostrado **eficacia *in vivo*** en un modelo de animal transgénico de sobre-expresión de hAPP
- Toxicología regulatoria en curso.
- Optimización de la producción industrial: en curso
- **Entrada en clínica** prevista para segunda mitad del **2006**.



Implementación de los ensayos biológicos primarios y secundarios

Encontramos la actividad en un 1% de las >2500 muestras evaluadas

Aislado e identificado el **primer inhibidor de BACE de origen marino NPM0445**

Estructura no peptídica. Pm<400

- Potencia inhibitoria *in vitro* en el rango micromolar
- Disminución de niveles de A β en ensayos celulares
- Programa de análogos en curso



Inhibidores de
GSK3

NP031112

Clinical phase 2006

5 families **Discovery**

Inhibidores duales
AChE

NP0361

Clinical phase late 2006

Inhibidores
BACE

2 families **Discovery**

Neuroprotección

Neuronal antioxidant
no-L Ca channel antagonist

Proof of
concept
2006

- Premisas en la elaboración del mismo:
 - **Un compuesto en fase clínica I final 2005 / principios 2006: NP031112**
 - Un segundo compuesto en fase clínica I finales 2006: NP0361
 - Pipeline preparado para reemplazar de inmediato cualquiera de los dos candidatos si se caen (preclínica para Fase I concluida).
 - Preparado un tercer compuesto para entrar en clínica en una nueva diana terapéutica .
 - Hasta el 2008 nos mantenemos en las mismas instalaciones.
 - **Año 2009: los dos candidatos en fase III de desarrollo con datos positivos.**
 - Neuropharma sufraga todos los gastos de desarrollo para Europa
 - **Licencia de un compuesto en el año 2007/2008 y de otro en el 2009/2010. Territorio licenciado todo el mundo salvo Europa.**

- Hasta finales 2005:
 - Aportación inicial de Zeltia: 6 M de euros
 - Financiación pública: 4 M de euros
 - Colocación privada de capital: 15 M de euros
- 2006: Segunda ronda de financiación privada.
- 2007/2009: Acuerdos de licencia con multinacionales
- 2008/2009: Captación amplia de recursos via bolsa

This information includes forward-looking statements based on Management's current expectations. Factors that could cause future results to differ materially from such expectations include, but are not limited to: the success of the Company's research strategy; the applicability of discoveries made therein; the difficulties inherent in the development of pharmaceuticals, including uncertainties as to the timing and results of preclinical studies; delayed achievements of milestones; reliance on collaborators; uncertainty as to whether the Company's potential products will succeed in entering human clinical trials and uncertainty as to the results of such trials; uncertainty as to whether adequate reimbursement for these products will exist from the government, private healthcare insurers and third-party payors; and the uncertainties as to the extent of future government regulation of the pharmaceutical business.