



ANA ISABEL JIMÉNEZ

sylentis



General Manager de Sylentis

“Desde la fundación de la compañía hemos sido pioneros tanto en el desarrollo de medicamentos innovadores con un nuevo mecanismo de acción basados en el RNAi como en el empleo de herramientas de inteligencia artificial en salud con el objetivo de proporcionar nuevas medicinas que mejoren la calidad de vida de los pacientes”.

Sylentis es una empresa biotecnológica fundada en el año 2006 por el Grupo PharmaMar con la misión de investigar y desarrollar fármacos basados en una nueva tecnología llamada RNA de interferencia. Desde el inicio de la fundación de la compañía hemos sido pioneros tanto en el desarrollo de medicamentos innovadores con un nuevo mecanismo de acción basados en el RNAi como en el empleo de herramientas de inteligencia artificial en salud con el objetivo de proporcionar nuevas medicinas que mejoren la calidad de vida de los pacientes. El proyecto de Sylentis ha ido evolucionando desde el inicio de la compañía donde se establecieron todas las bases del conocimiento para el desarrollo farmacéutico de medicamentos novedosos basados en una nueva tecnología hasta convertirse en una empresa con productos en ensayos clínicos. No obstante, siempre seguiremos en la vanguardia de la innovación implementando nuevos desarrollos, investigando e implantando nuevas tecnologías que

nos permitan avanzar en nuestro objetivo de abordar las necesidades no cubiertas de los pacientes. Además, queremos seguir contribuyendo al crecimiento del sector farmacéutico español y en el año 2022 inauguramos la primera planta farmacéutica en España para la fabricación de oligonucleótidos bajo normas GMP. La planta cubre las necesidades de producción de nuestros productos y también da servicio de fabricación a otras compañías que desarrollan medicamentos o productos basados en esta tecnología.

¿En qué tecnología está enfocada Sylentis y qué ventajas tiene esta tecnología para el desarrollo de nuevos medicamentos?

Tal y como se ha mencionado anteriormente en Sylentis desarrollamos medicamentos basados en la tecnología del RNA de interferencia. RNAi es una tecnología que se centra en la inhibición selectiva de la expresión génica a través de la degradación del ARN mensajero (ARNm) específico. Este enfoque permite modular la síntesis de proteínas, lo que puede tener aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo algunas enfermedades genéticas y ciertos tipos de cáncer. La ventaja principal de la tecnología de RNAi radica en su capacidad para silenciar genes específicos, lo que permite intervenir en procesos biológicos a nivel molecular. Al modular la expresión génica, los medicamentos basados en RNAi pueden ofrecer una forma precisa y dirigida de tratar enfermedades.

Las ventajas de la tecnología de RNAi para el desarrollo de medicamentos incluyen:

Especificidad: Los medicamentos basados RNAi pueden diseñarse para apuntar a genes específicos, lo que permite una acción altamente selectiva.

Flexibilidad: es una tecnología versátil y puede aplicarse a una variedad de enfermedades al dirigirse a diferentes genes incluso a mutaciones asociadas a enfermedades genéticas.

Potencial para enfermedades difíciles de tratar: Puede ser especialmente útil para abordar enfermedades para las cuales los enfoques tradicionales de tratamiento tienen limitaciones.

Menos efectos secundarios: Dado que la acción de los medicamentos basados en RNAi es específica para un gen particular, existe el potencial de reducir los efectos secundarios no deseados en comparación con otros tratamientos menos selectivos.

Actualmente diecinueve medicamentos basados en el RNAi han sido aprobados por agencias reguladoras y estaban disponibles en el mercado. Existe un interés creciente en este tipo de medicamentos que aportan ventajas adicionales a los medicamentos tradicionales y existen más de 200 fármacos en diferentes etapas de ensayo clínicos.

¿Cuáles son los retos de Sylentis para el futuro?

Desde Sylentis queremos seguir construyendo y aportando nuestro conocimiento a la salud de vanguardia y mejorar la vida

"Actualmente diecinueve medicamentos basados en el RNAi han sido aprobados por agencias reguladoras y estaban disponibles en el mercado. Existe un interés creciente en este tipo de medicamentos que aportan ventajas adicionales a los medicamentos tradicionales y existen más de 200 fármacos en diferentes etapas de ensayo clínicos".

de los pacientes. Para ello, desde Sylentis tenemos muy claro que se necesitan abordar los retos de salud del futuro con nuevas tecnologías disruptivas, como puede ser el RNAi donde además se aplican las herramientas de inteligencia artificial, el big data y algoritmos complejos al diseño de estos medicamentos.

El proceso tradicional de desarrollo de fármacos es largo y complejo y está basado en inversiones masivas en I+D; por tanto, estrategias empresariales basadas en tecnologías innovadoras como puede ser el RNAi permite acelerar la innovación en el desarrollo moderno de medicamentos. También queremos seguir trabajando en la creación de consorcios público-privados que comparten información, recursos y capacidades entre múltiples organizaciones en las primeras fases del descubrimiento de fármacos con el objetivo de acelerar sus procesos internos de I+D y reducir las inversiones redundantes.

Por otro lado, nos enfrentamos a otro gran reto para el sector Biotech como la apuesta por el desarrollo de nuevos procesos industriales que estén alineados con los objetivos europeos en cuanto a la calidad de los medicamentos, efectividad y sostenibilidad de los recursos. Para ello, queremos seguir apostando por el crecimiento de nuestra infraestructura para la fabricación de estos medicamentos basados en RNAi.

Por último, tenemos el gran reto de establecer una estrategia empresarial considerando la gestión total de la calidad como uno de sus pilares, lo que representaría una ventaja competitiva para unas industrias que operan en un entorno globalizado.



TAMARA MARTÍNEZ



R&D Manager de Sylentis

“La Inteligencia Artificial (IA) juega un papel fundamental en la generación de fármacos basados en RNAi, ya que estos medicamentos los diseñamos in silico, gracias a una plataforma desarrollada por Sylentis centrada en IA llamada, Sirfinder”.

¿Puedes contarnos en que consiste el desarrollo de productos biomédicos basados en RNAi? y cómo afecta la inteligencia artificial a estos procesos de producción?

Los fármacos basados en RNAi, son pequeñas moléculas de ARN que permiten regular de forma específica la expresión de proteínas que no están funcionando correctamente dentro de la célula y conseguir que estas vuelvan a funcionar de forma óptima dentro del cuerpo. Y ¿cómo hacemos esto? Tomamos el control temporal de un mecanismo natural presente en todas las células del organismo en nuestro propio beneficio. Este mecanismo es el mecanismo de RNAi (del inglés RNA interference). El RNAi es un mecanismo de silenciamiento que está muy conservado entre especies, que surgió como respuesta de protección frente a la entrada de ARNs exógenos de doble cadena provenientes tanto de virus, como de parásitos. Cuando la célula detecta ARNs de doble cadena, inmediatamente activa el mecanismo de RNAi por el cual elimina ese ARN de doble cadena que la célula interpreta como no propio, y evitando así que el organismo invasor concluya con éxito su infección. Este mecanismo que se descubrió por primera vez en plantas y posteriormente en mamíferos, fue objeto del premio Nobel que Fire y Mello recibieron en 2006, año en que se fundó Sylentis, y ha sido objeto continuado de estudio, atribuyéndole otras importantes funciones en el control de la expresión de los genes, tanto en procesos fisiológicos naturales, como en procesos patológicos relacionados con las enfermedades. En Sylentis diseñamos y sintetizamos pequeños ARNs de doble cadena (siRNAs), que se unen a ARNs que expresan proteínas mutadas, o que funcionan más de lo normal, como consecuencia de una determinada enfermedad, y al ser reconocidos por la maquinaria RNAi la activan e inducen su degradación. Esta degradación lleva a la desaparición del ARN mutado, o que funciona de forma más de lo normal, consiguiendo restaurar la función que estaba alterada como consecuencia de la enfermedad. Los siRNAs nos permiten hacer una terapia, específica y dirigida, actuando sólo sobre el ARN y proteína que están causando el problema sin afectar de forma inespecífica a otras proteínas. Los siRNAs nos permiten hacer microcirugía molecular, obteniendo fármacos específicos y altamente seguros para los pacientes.

¿Como ayudar la inteligencia artificial al desarrollo de medicamentos basados en RNAi?

La Inteligencia Artificial (IA) juega un papel fundamental en la generación de estos fármacos, ya que estos medicamentos los

diseñamos in silico, gracias a una plataforma desarrollada por Sylentis basada en IA llamada, Sirfinder. Sirfinder alberga múltiples algoritmos matemáticos y modelos predictivos basados en IA que nos permiten elegir de forma rápida, aquellos candidatos más eficaces, seguros, y más fácilmente desarrollables, con más probabilidad de llegar con éxito a la fase de ensayos clínicos. La capacidad predictiva de Sirfinder es elevada, de forma que son muy pocos los candidatos los que se ensayan experimentalmente, y con alta tasa de éxito, lo que nos permite movernos muy rápido en las primeras fases de desarrollo de un medicamento y elevando candidatos muy eficaces en poco tiempo. Reducimos con ello la tasa de fracaso, los largos tiempos y los elevados costes tan característicos de las fases de Drug Discovery y desarrollo temprano de la industria farmacéutica tradicional.

La IA nos ayuda a ser más eficientes y certeros en el diseño de los fármacos aumentando la probabilidad de éxito y llegada a mercado y optimizando los recursos. Así mismo, se trabaja en una ampliación de Sirfinder que permitirá en un futuro no muy lejano, diseñar otro tipo de moléculas, con otras funcionalidades terapéuticas que contribuirán a aumentar la cartera de posibilidades terapéuticas para los pacientes.

La innovación es clave en el ámbito de la investigación y desarrollo farmacéutico. ¿Cómo aborda tu equipo los desafíos científicos y tecnológicos para asegurar avances significativos en el desarrollo de nuevos productos?

La innovación es uno de los principales ingredientes que permite a una compañía luchar con sus competidores en igualdad de condiciones. En ese sentido Sylentis en los últimos tres años ha hecho importantes esfuerzos en la I+D para tener una innovación incremental que le permita ser cada vez competitiva. El departamento de I+D de Sylentis, está en una continua formación, estudio y búsqueda de nuevas tecnologías y soluciones que permitan hacer llegar más fármacos a los pacientes y a resolver cuellos de botella para la industria del RNA y los oligonucleótidos. El equipo de I+D es además un equipo multidisciplinar, que cuenta con grandes profesionales con gran expertise en áreas muy diferentes y complementarias como son la biología molecular, la bioinformática, la biología computacional, la biología celular, la inmunología, la preclínica, la formulación y la química. Esto permite al departamento tener un amplio campo de acción, altamente transversal que le permite abordar los distintos retos desde una perspectiva muy amplia, diversa y a la vez especializada.

¿Imagino que una parte importante será la estrategia de liberación de estos medicamentos?

Sylentis está trabajando muy activamente en el desarrollo de nuevas estrategias de liberación de fármacos dirigida a tejidos diana, para que el medicamento concentre su acción en el tejido

"La innovación es uno de los principales ingredientes que permite a una compañía luchar con sus competidores en igualdad de condiciones. Sylentis en los últimos tres años ha hecho importantes esfuerzos en la I+D para tener una innovación incremental que le permita ser cada vez competitiva".

en el que se está produciendo el problema. En esa línea, se está llevando a cabo el desarrollo de nanopartículas dirigidas a células y estrategias de bioconjugación novedosas con nanoanticuerpos, oligonucleótidos, péptidos y lípidos que faciliten la mejor llegada al sitio de acción.

Con la rápida evolución de la tecnología y las tendencias en la investigación médica, ¿cómo se mantiene actualizado el departamento de I+D de Sylentis Farma y qué iniciativas se están llevando a cabo para seguir siendo líderes en innovación en el campo de la biotecnología?

Tal y como indicaba anteriormente, el departamento de I+D está en un continuo aprendizaje y no desaprovecha ninguna oportunidad para intercambiar conocimiento con otros profesionales del campo. Prueba de ello son los distintos proyectos consorciados colaborativos en los que el departamento de I+D participa y en algunos lidera. Entre ellos encontramos **OLIGOFASTX**, liderado por Sylentis un proyecto industrial consorciado altamente colaborativo y ambicioso que reúne a todas las empresas especializadas en el desarrollo de fármacos RNA y academia con el objetivo de llevar al mercado soluciones terapéuticas altamente innovadoras para pacientes afectados por enfermedades raras y que carecen de alternativa terapéutica. En dicho proyecto Sylentis aborda gran parte de los importantes retos. Sylentis también participa en **AGRARIA**, un consorcio con una fuerte base tecnológica en el que el uso y aplicación de la Inteligencia Artificial a todas las fases de la cadena agroalimentaria: producción, transformación y distribución, es el nexo común. En éste, Sylentis emplea Sirfinder para la obtención de tratamientos específicos frente a plagas de alto impacto económico en agricultura en colaboración con Kimitec. Sylentis también participa en **SECRETed**, un consorcio europeo, que tiene como objetivo obtener moléculas



híbridas biodegradables que sirvan como nuevos componentes para la creación de nuevos sistemas de liberación para RNAi. En camino otro consorcio **SYOLIGO**, con el que SYLENTIS, tiene como objetivo explorar la materia negra de la biología molecular: los ARN no codificantes como nuevas dianas terapéuticas. Los ARN no codificantes (ARNnc) son moléculas de ARN funcionales que no se traducen en proteínas. Desempeñan papeles vitales en los procesos celulares y son responsables de gran cantidad de procesos patológicos asociados a las enfermedades. También tiene previsto explorar y desarrollar nuevos modelos preclínicos basados en estrategias Organ-on-a Chip. Estos permitirán validar los distintos fármacos en modelos funcionales humanos que reproducirán en un chip el proceso patológico que sucede en el tejido humano, reduciendo el uso de modelos animales en investigación. También Sylentis tiene previsto diseñar nuevas estrategias de bioconjugación dirigida mediante el uso de nanoanticuerpos.

Estas actividades consorciadas permiten intercambiar conocimientos, hacer investigación transversal, crear equipos multidisciplinarios y contar con expertos en las distintas áreas que se necesitan para encontrar soluciones de forma más rápida y dirigida. Sin dejar de lado que contribuyen a crear una red industrial más fuerte y a conectar los distintos actores implicados en la investigación

En el contexto de la investigación y desarrollo en biotecnología, ¿cuáles son las tendencias emergentes que tu equipo considera más prometedoras o desafiantes para el futuro de Sylentis Farma?

Dentro del desarrollo de fármacos basados en RNAi, existe un reto altamente desafiante que Sylentis ha asumido de primera

mano. **Encontrar nuevos sistemas de liberación de fármacos específicos para tejidos** que permitan aumentar la biodisponibilidad en el tejido de interés. Si entendemos los órganos y los tejidos como cerraduras, son aún pocas las estrategias de liberación (llaves) que de forma altamente eficiente consiguen aumentar la presencia y actividad de un fármaco en el tejido en el que existe el problema. En el campo del RNA, gran cantidad de profesionales están imbuidos en la carrera para encontrar nuevos sistemas eficientes que permitan abrir esos candados, y Sylentis es uno de esos actores.

Otro de los importantes retos a los que se enfrenta la industria de los oligonucleótidos, es **la creación de estrategias de síntesis de oligonucleótidos distintas de la síntesis en fase sólida**. En la actualidad, la síntesis en fase sólida es la estrategia de producción de oligonucleótidos aceptada por todos los actores del sector, empresas y reguladores. Sin embargo, conlleva importantes retos logísticos y ambientales que deben ser considerados, especialmente, cuando estamos ante la llegada inminente a mercado de candidatos para el tratamiento de patologías de alta incidencia, que requerirán de síntesis de toneladas de compuestos. La producción y abastecimiento de estos compuestos a la población mundial, vendría acompañado de importantes retos ambientales con relación a la gestión de residuos y gestión energética. Desde ya, otras estrategias alternativas a la fase sólida deben empezar a desarrollarse, con el objetivo de sobrepasar otras limitaciones. En este sentido, desde el departamento de I+D se están poniendo las primeras piedras que permitan crear soluciones alternativas. En Sylentis se está apostando por nuevos caminos basados en la síntesis enzimática de oligonucleótidos mediante estrategias de biocatálisis y estrategias de fermentación, que puedan suponer una base para el desarrollo de nuevas estrategias productivas futuras.



LOLA COMPANY



Head of Operations de Sylentis

“Es fundamental la colaboración entre todos los departamentos que conforman Sylentis para poder llevar a cabo el desarrollo de nuestros medicamentos en el mercado. Por ello, es crucial conseguir una eficaz coordinación interdepartamental acorde a las necesidades de cada momento”.

Como Responsable de Operaciones en Sylentis, ¿puedes describir cuáles son tus responsabilidades clave y cómo contribuyes al proceso de fabricación de productos biofarmacéuticos de la empresa?

Mi principal tarea como responsable de Operaciones es la coordinación de los diferentes departamentos que están a mi cargo, con el fin de conseguir una producción eficaz asegurando al mismo tiempo la máxima calidad de los productos.

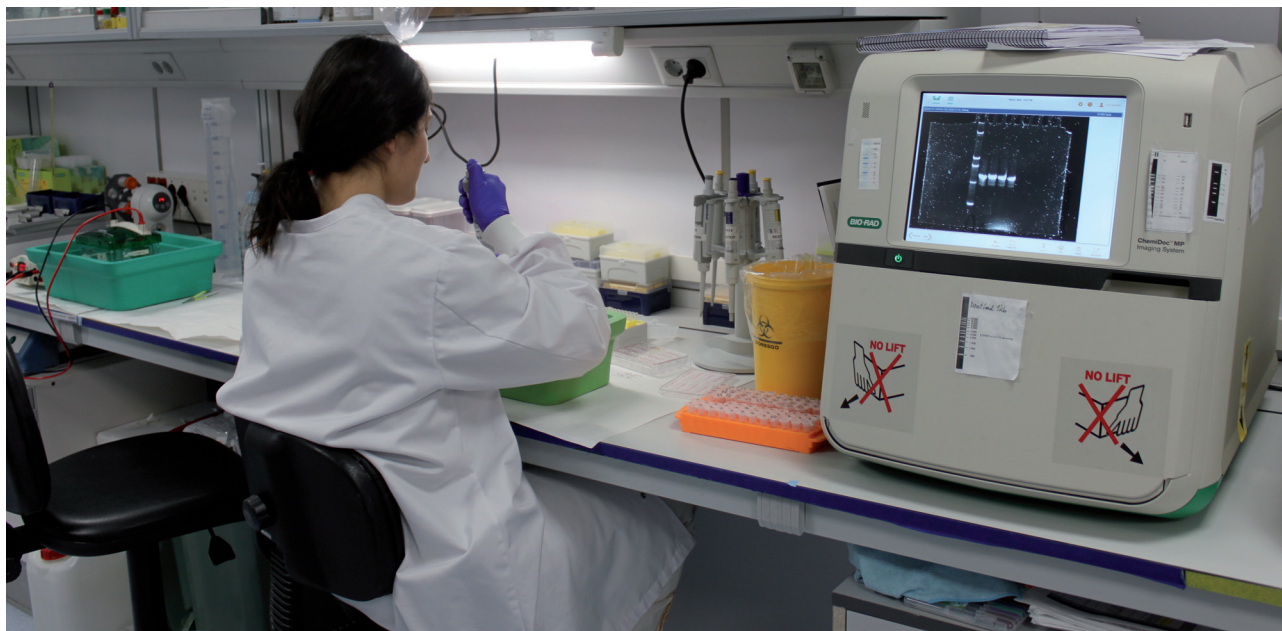
En primer lugar, en el departamento de Desarrollo abarcamos tanto los procesos de síntesis como los de análisis a pequeña escala, desde 0,5 mg hasta 300 mg por lote. Ponemos a punto los métodos de síntesis, purificación y análisis para la obtención de cada cadena sencilla. Estos métodos son individuales y deben ser desarrollados de manera única para cada una de las moléculas en las que trabajamos.

Una vez puestos a punto los métodos en el departamento de desarrollo, las moléculas siguen dos caminos: por un lado, entran en el departamento de producción para su escalado en la fabricación GMP, desde 300 mg hasta 300 g por lote. Y, por otro lado, llegan al departamento de Control de Calidad para poder llevar a cabo tanto la validación de los métodos analíticos como la posterior liberación de la sustancia activa.

Estas tareas se realizan en estrecha colaboración con el departamento de garantía de calidad y con una clara interacción con el resto de los diferentes responsables de los otros departamentos.

He de destacar también que, dentro de mis principales tareas, se encuentra la del diseño y la supervisión del conjunto los nuevos procesos de fabricación y equipos, desarrollados para la producción de nuevas moléculas, así como el desarrollo de los métodos de análisis para la identificación de sustancias y caracterización de impurezas de las sustancias activas.

Estas actividades son muy importantes de cara a conocer el comportamiento y la estabilidad del producto. Hay que tener en



cuenta que también es necesario comparar periódicamente los perfiles de impurezas del principio activo o medicamento con los datos históricos disponibles o con los remitidos en los registros sanitarios. El objetivo es realizar el seguimiento del producto y detectar cambios resultantes de modificaciones en productos o en los equipos.

Por otro lado, dentro de mis tareas claves, se encuentran la de la gestión y planificación de los lotes de producción, coordinando los diferentes equipos de trabajo para obtener su máxima rentabilidad y aprovechamiento de cara a la fabricación. Supervisar todos los métodos analíticos previos a validación, así como asegurar el cumplimiento de las NCFs (Normas de Correcta Fabricación) asociados a los análisis. Es importante en este punto, asegurar la continuidad y eficiencia de las tareas y satisfacer en tiempos al cliente interno o externo.

Es fundamental la colaboración entre todos los departamentos que conforman Sylentis para poder llevar a cabo el desarrollo de nuestros medicamentos en el mercado. Por ello, es crucial conseguir una eficaz coordinación interdepartamental acorde a las necesidades de cada momento.

Por un lado, coordinación con el departamento de garantía de calidad en las tareas de documentación, aprobando y redactando especificaciones, instrucciones de muestreo, protocolos y documentos de validación, así como métodos de análisis de control de calidad. Y, del mismo modo, coordinación con el departamento de I+D con el fin de suministrarle los productos que solicita para poder llevar a cabo el testeo de las moléculas in vitro previo al inicio de los ensayos clínicos. Igualmente, importante es la coordinación con el departamento de ingeniería e IT para el control en el desarrollo de procesos y la digitalización de estos.

En resumen, el resultado de llevar una buena coordinación de todos los departamentos mencionados permitirá un engranaje

perfecto en el desarrollo de este tipo de medicamentos.

¿Puedes explicarnos como se producen este tipo de fármacos innovadores basados en RNA de interferencia?

Los oligonucleótidos encuentran una variedad de aplicaciones en biología molecular y medicina.

En el caso que nos ocupa, Sylentis basa su producción en pequeños ARN de interferencia o siRNA. El proceso a través del cual se producen estos oligonucleótidos es un conjunto de siete etapas de variable complejidad. Dicho proceso se recoge a continuación en el siguiente esquema: [Diagrama_01]

La síntesis de oligonucleótidos es la síntesis química de fragmentos relativamente cortos de ácidos nucleicos con una estructura química definida (secuencia). La técnica es extremadamente útil en la práctica de laboratorio actual porque proporciona un acceso rápido y económico a oligonucleótidos personalizados de la secuencia deseada.

Los nucleótidos naturales (nucleósidos-3' o 5'-fosfatos) y sus análogos fosfodiéster no son suficientemente reactivos para proporcionar una preparación sintética rápida de oligonucleótidos con altos rendimientos. Por ello, se utilizan moléculas modificadas químicamente como productos de partida, mejorando drásticamente su selectividad y la velocidad en la formación de enlaces internucleosídicos.

Para evitar reacciones secundarias no deseadas, el resto de grupos funcionales presentes en los nucleósidos deben mantenerse como reactivos protegidos. Una vez completado el ensamblaje de la cadena de oligonucleótidos, se eliminan todos los grupos protectores para producir los oligonucleótidos deseados.

El proceso ha estado completamente automatizado desde finales de la década de los '70.

La eficacia del acoplamiento en las etapas de síntesis es muy importante para el éxito de la reacción. El rendimiento de la síntesis depende en gran medida de la eficiencia del acoplamiento. Incluso con una eficiencia del 99,5%, que logramos fácilmente. Es importante señalar que a medida que aumenta la longitud del oligonucleótido disminuye el rendimiento rápidamente.

Una vez completado el ensamblaje de la cadena, el producto se libera de la fase sólida a la solución, se desprotege y se recoge. La aparición de reacciones secundarias establece límites prácticos para la longitud de los oligonucleótidos sintéticos porque el número de errores se acumula con la longitud del oligonucleótido que se sintetiza.

El proceso debe repetirse por cada cadena individualmente. Una vez sintetizados, deben someterse a una serie de sucesivas etapas de filtración y purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución y desalado mediante ultrafiltración tangencial. El objetivo es obtener el compuesto puro en cumplimiento de las especificaciones que marca la regulación vigente.

El proceso puede durar entre 4, 8 y 15 días en función de las escalas y las longitudes de las secuencias a producir.

¿Como te has enfrentado al reto de desarrollar y escalar procesos productivos de acuerdo a la regulación para los medicamentos basados en RNAi desde I+D a producción GMP?

Como se ha descrito anteriormente, la fabricación de oligos se compone por un proceso de siete etapas en que algunas de ellas se encuentran ya automatizadas. A pesar de ello, hay mucha parte manual que requiere de la optimización por parte de personal muy cualificado y con mucha experiencia en la fabricación de este tipo de moléculas.

Desde la fecha de mi incorporación a Sylentis, en el año 2012, uno de mis objetivos ha sido el de ir internalizado poco a poco gran parte de las tareas, tanto de síntesis como de análisis, con el fin de ir adquiriendo conocimiento y control sobre el sistema.

En 2015, iniciamos la síntesis de los oligonucleótidos a pequeña escala (hasta 300 mg) para llevar a cabo pequeños ensayos in vitro en la propia organización. El objetivo era empezar a desarrollar métodos que luego pudiéramos escalar. En 2017, adquirimos un sintetizador mayor que ya nos permitía la fabricación de hasta 50 g por lote, pudiendo ser utilizados en ensayos clínicos. Y en 2021, inauguramos nuestra planta piloto de 380 m² en la que podemos autoabastecernos a la vez suministrar productos a terceros para el desarrollo de sus moléculas.

Hoy por hoy, podemos asumir el proceso completo en el desarrollo de este tipo de fármacos, desde la escala de I+D para pruebas de conceptos y ensayos in vitro, hasta escalas mayores para uso del producto en fases clínica avanzadas. En todo este viaje, se han internalizado ya todas las tareas de síntesis, purificación y

"Sylentis basa su producción en pequeños ARN de interferencia o siRNA. El proceso a través del cual se producen estos oligonucleótidos es un conjunto de siete etapas de variable complejidad".

análisis siendo capaces de asumir el reto de la fabricación GMP de oligonucleótidos con una capacidad máxima de 300 g por lote.

La optimización de procesos, recursos y sostenibilidad es esencial en las plantas de fabricación. ¿Qué estrategias implementas para mejorar la eficiencia operativa y al mismo tiempo garantizar la calidad y sostenibilidad en la producción de medicamentos en Sylentis?

Actualmente, las limitaciones técnicas que impiden un mayor rendimiento de los procesos de síntesis y fabricación de oligonucleótidos están asociadas a la escalabilidad y baja sostenibilidad en la fabricación. Estas limitaciones se manifiestan de diversas formas: el consumo excesivo de reactivos o la generación de importantes residuos, por poner dos ejemplos. Los residuos generados en la fabricación de oligonucleótidos son un problema muy importante de cara a su falta de sostenibilidad, se trata hoy en día de un problema insatisfecho. Conscientes de ello, desde Sylentis se apuesta por la investigación y el desarrollo de procesos industriales totalmente sostenibles, buscando una estrategia de residuo cero que cumpla con el ODS13 en 2030.

¿Cómo? Pues, en primer lugar, mediante el desarrollo de nuevas materias primas para reducir tiempos y residuos consiguiendo una síntesis más eficiente y sostenible. Por otro lado, trabajando en la mejora de métodos de síntesis en fase sólida simplificando procesos y reduciendo el consumo de reactivos o sustituyéndolos por otros más ecológicos. Y por último, utilizando otras técnicas disruptivas como la implementación de nuevos procesos de síntesis de oligonucleótidos en fase líquida.

El éxito de estas medidas permitirá implementar los nuevos procesos reduciendo factores de medidas de generación de residuos en al menos un 20% para el año 2030.

Los controles de calidad seguirán siendo exhaustivos, y continuaremos pasando las inspecciones periódicas de las autoridades competentes en este sector garantizando así el cumplimiento de las GMP.



ANNE MARIE BLEAU



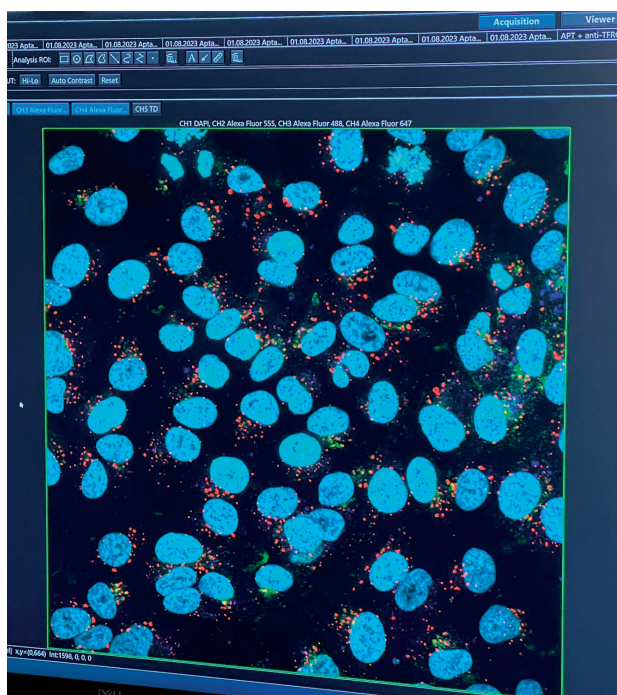
Head of Clinical
Operations de Sylentis

“La especialización de Sylentis en terapias basadas en ARNi conlleva desafíos y oportunidades únicas en la gestión clínica. La empresa debe considerar cuidadosamente las propiedades únicas de los siRNAs, así como las expectativas regulatorias específicas, para garantizar el éxito en el desarrollo y aprobación de sus terapias”.

¿Cuál es el papel central del Responsable de Operaciones Clínicas en una empresa biofarmacéutica como Sylentis, y cómo lidera y coordina las operaciones clínicas para garantizar el éxito de los ensayos clínicos?

El papel central del Jefe de Operaciones Clínicas en una empresa biofarmacéutica como Sylentis es crucial para el éxito de los ensayos clínicos. Esta posición implica liderar y coordinar todos los aspectos de la ejecución de los ensayos clínicos, asegurando que se realicen de manera eficiente y conforme a las más altas normas de calidad. Cada compuesto requiere una documentación detallada y exhaustiva para su completo desarrollo, el responsable de clínica participa activamente en la elaboración de dicha documentación del Patrocinador, tal el Dossier de Medicamentos en Investigación Clínica y el Manual del Investigador.

Al inicio de un ensayo clínico, el equipo selecciona rigurosamente la Organización de Investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés) encargada de su ejecución en los países participantes, junto con los distintos proveedores implicados. Es altamente importante establecer una colaboración estrecha y eficiente con esas entidades, ya que, en conjunto, se procederá a la redacción del protocolo del estudio, del formulario de consentimiento informado al paciente, de los planes de monitorización, de farmacovigilancia y de análisis estadístico. La buena selección de los centros hospitalarios es esencial para garantizar el éxito de un ensayo clínico. El responsable de clínica participa en la gestión de las actividades de los centros, realiza un seguimiento del reclutamiento y tratamiento de los pacientes, velando en todo momento por la seguridad de los sujetos. Su labor contribuye en garantizar la integridad de la documentación y la recopilación de datos de acuerdo con la normativa, hasta llegar a la generación y análisis de los resultados del estudio.



"El responsable de Operaciones Clínicas en Sylentis desempeña un papel fundamental en garantizar que los ensayos clínicos se realicen de manera eficiente, eficaz y conforme a los más altos estándares, contribuyendo significativamente al éxito de los desarrollos clínicos de la empresa".

En resumen, el responsable de Operaciones Clínicas en Sylentis desempeña un papel fundamental en garantizar que los ensayos clínicos se realicen de manera eficiente, eficaz y conforme a los más altos estándares, contribuyendo significativamente al éxito de los desarrollos clínicos de la empresa.

Sylentis se especializa en el desarrollo de terapias basadas en la tecnología de ARN de interferencia (ARNi). ¿Cómo afecta esto a la planificación y ejecución de los ensayos clínicos en comparación con otras modalidades terapéuticas más tradicionales? ¿Cuáles son los aspectos únicos que deben tenerse en cuenta en la gestión clínica de este tipo de terapias?

Es importante resaltar que los siRNAs son entidades químicas y no biológicas, y que su desarrollo hasta la clínica sigue las normas establecidas por dichos compuestos. La tecnología de ARNi difiere significativamente de las moléculas pequeñas y biológicas en sus propiedades fisicoquímicas, de absorción, distribución, metabolismo y excreción, y en su mecanismo de acción. Las agencias reguladoras de distintos países proporcionan guías y recomendaciones específicas para ese tipo de moléculas. Sylentis se asegura de cumplir con los requisitos, de hecho, los departamentos de regulatoria y clínica tuvieron reuniones con varias agencias para confirmar su estrategia de desarrollo para sus candidatos en el área de la oftalmología.

Un aspecto único del RNAi es la novedad de la tecnología. Afortunadamente, la aprobación de las primeras terapias usando siRNAs a partir del 2018 abrió el camino para la aprobación de los compuestos. La especialización de Sylentis en terapias

basadas en ARNi conlleva desafíos y oportunidades únicas en la gestión clínica. La empresa debe considerar cuidadosamente las propiedades únicas de los siRNAs, así como las expectativas regulatorias específicas, para garantizar el éxito en el desarrollo y aprobación de sus terapias en oftalmología.

Dada su experiencia como líder en operaciones clínicas, ¿cómo colabora con otros departamentos, como investigación y desarrollo, regulación y asuntos médicos, para garantizar una comunicación efectiva y una integración fluida entre las diferentes funciones en el ciclo de desarrollo de un medicamento?

La estrecha colaboración entre departamentos es esencial para garantizar el éxito de un fármaco y llegar a su aprobación. Primero, el equipo de clínica con el medical monitor estudia las necesidades para una patología y en colaboración con el departamento de I+D, se seleccionan potenciales dianas. Se procede al diseño de siRNA específicos y se demuestra su eficacia en modelos animales representativos de la enfermedad. El departamento de regulatoria establece la estrategia de desarrollo preclínico (toxicología) y clínico según las normativas en vigor. Con datos sólidos en preclínica, el compuesto entra en la siguiente fase de desarrollo clínico. La integración fluida de información se consigue manteniendo reuniones periódicas con transparencia entre departamentos.

Este enfoque integrado asegura que cada etapa del proceso de desarrollo se lleve a cabo con la mayor eficacia y eficiencia, manteniendo el objetivo común de llevar a cabo un tratamiento seguro y efectivo desde su concepción hasta su aprobación.



VERÓNICA RUZ



Head of Regulatory
and Qualified Person
de Sylentis

“Durante el desarrollo clínico, antes de llegar a mercado es cuando hay que intentar optimizar al máximo los procesos y obtener el máximo rendimiento, con lo cual tenemos un “filón” para provechar las nuevas tecnologías”.

¿Cuál es tu experiencia y trayectoria profesional en la industria biofarmacéutica?

Toda mi carrera profesional se ha desarrollado en el sector farma. Realicé mi tesis en tecnología farmacéutica y de ahí me incorporé a mi primer trabajo en la industria como técnico en formulaciones. Recuerdo este primer trabajo como un gran reto ya que tenía que dar el soporte galénico a los departamentos de desarrollo químico, desde el punto de vista de desarrollo tecnológico para hacer que las nuevas moléculas tuvieran una mayor biodisponibilidad y se facilitara su llegada al sitio de acción. Me fueron asignando otras tareas y fui progresando profesionalmente, siempre en proyectos con una perspectiva muy cercana al desarrollo medicamento desde la I+D a mercado. Posteriormente estuve como consultor farmacéutico, principalmente en sistemas de calidad y el 2008 me incorporé en Sylentis como responsable de regulatoria y calidad, de nuevo afrontando un nuevo reto profesional, ya que recordemos hace 15 años en España, y a nivel global poco o nada se había hecho ni se sabía del desarrollo tanto clínico como de desde el punto de vista de calidad, esto es, CMC, oligonucleótidos en nuestro caso concreto de siRNAs.

Como especialista en Registros y Calidad, ¿cuáles son los principales desafíos que enfrentas en los aspectos legales y de calidad para desarrollar este tipo de medicamentos innovadores y cuáles son las estrategias clave que implementas para asegurar el cumplimiento normativo?

Precisamente, y al hilo de la respuesta anterior los primeros años de mi incorporación en Sylentis planteaban unos retos cuya resolución siempre debía ir acompañada de la respuesta y el consenso con las agencias regulatorias. No todas las guías ni regulatoria de moléculas químicas, ahora desde el ámbito de calidad, podían aplicarse en el desarrollo de estos productos, con



lo que, con el tiempo, todas las partes, investigadores, industria, reguladores, etc.) han ido aportando experiencia para poder fijar criterios, consensuar requerimientos y definir las guías aplicables en el desarrollo de estos productos. Esta interrelación con las agencias es clave y ha permitido ir avanzando en la regulación prácticamente a la vez que se avanzaba en el propio desarrollo clínico del producto.

Hoy en día se sigue trabajando en este sentido: se pueden unificar criterios y estándares de las diferentes regiones regulatorias para armonizar y facilitar el desarrollo de los productos, y esto desde la perspectiva no-clínica, clínica como desde el punto de vista CMC.

La innovación es una parte fundamental en la industria farmacéutica. ¿Cómo contribuyes al proceso de innovación y desarrollo de nuevos productos en Sylentis desde la perspectiva de la garantía de la calidad?

En este aspecto, el trabajo en el mundo del oligonucleótido, dada su novedad y pequeño recorrido comercial, la mejora de procesos es continua y muy muy real, frente a moléculas de muchos años en el mercado, recordar que el primer oligo se aprobó en 2006, actualmente hay 19 oligonucleótidos aprobados y, de estos, 12 han recibido la aprobación en los últimos 5 años. Durante el desarrollo clínico, antes de llegar a mercado es cuando hay que intentar optimizar al máximo los procesos y obtener el máximo rendimiento, con lo cual tenemos un "filón" para provechar las nuevas tecnologías.

Esto en ocasiones es estresante porque estos tiempos de puesta a punto y mejora de procesos en general de oligonucleótidos generalmente suponen menos tiempo desde la identificación

"Mantenemos reuniones periódicas entre los departamentos. Por la estructura y tamaño de Sylentis esta interrelación es la que nos permite movernos rápido y avanzar en los procesos y en el desarrollo de los productos".

y selección del compuesto hasta su puesta en el mercado.

¿Cómo trabajas en estrecha colaboración con otros equipos, como el de investigación y desarrollo, para garantizar la calidad y seguridad de los productos en todas las etapas del ciclo de vida?

Mantenemos reuniones periódicas entre los departamentos. Por la estructura y tamaño de Sylentis esta interrelación es la que nos permite movernos rápido y avanzar en los procesos y en el desarrollo de los productos. Es cierto que una empresa más pequeña es más ágil y en el caso de Sylentis esto ha sido fundamental porque los cambios están muy presentes y su gestión sólo es posible si hay una muy buena comunicación.