

2734

100530-000-23

CONTRATO DE VINCULACIÓN

En la ciudad de Pando, a los veinticuatro días del mes de julio del año de dos mil veintitrés, comparecen: I) Por una parte: **SEGENA CORPORATION S.A.**, RUT 218 349 780 019, con domicilio en Dr. Gabriel Otero 6462. Oficina 204, representada por Daniel Stewart Davies en calidad de apoderado (en adelante la “**Empresa**”); II) Por otra parte: La **Facultad de Química de la Universidad de la República (FQ –Udelar)**, con domicilio en Gral. Flores 2124 (Montevideo), representada por su Rector, Rodrigo Arim, (en adelante la “**Entidad I**”); y III) Por otra parte: **Parque Científico y Tecnológico De Pando**, RUT N° 110 345 690 013, con domicilio en el Camino Saravia s/n, CP 91.000 Pando, Canelones, representado en éste acto por el Presidente de su Junta Directiva Honoraria, Dr. Eduardo Manta, titular de la cédula de identidad 1.495.554-4 (en adelante la “**Entidad II**”), y junto a las Entidad I, las “**Entidades**” y la Empresa, junto con las Entidades, se considerarán las “**Partes**”), acuerdan constituir y otorgar el presente contrato de vinculación (en adelante, el “**Contrato de Vinculación**”).

PRIMERO. Antecedentes.

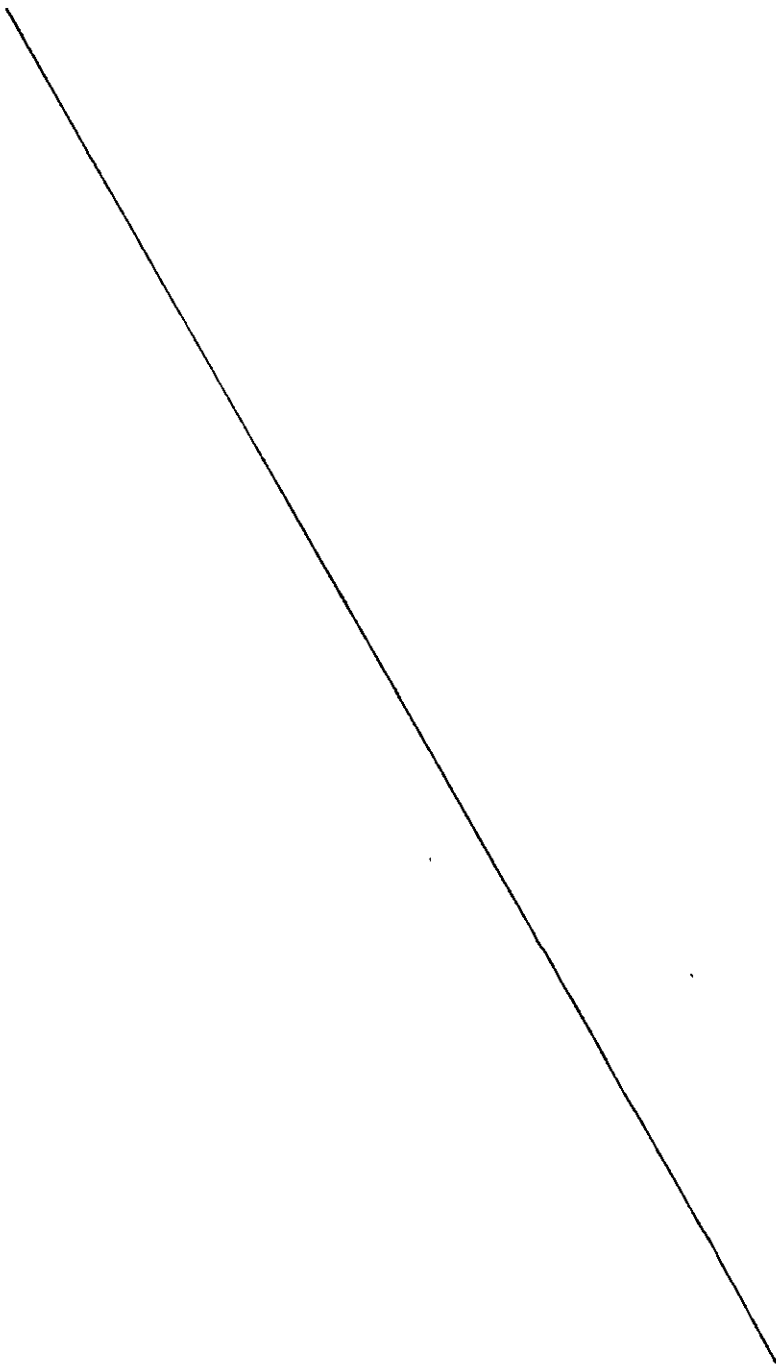
1.1 La Entidad I, en su calidad de institución proponente, y la Empresa (en calidad de institución contraparte) presentaron ante la ANII, en el marco del Programa Articulación Academia – Sector Productivo, la formulación del proyecto **Número ART_X_2022_1_173767 denominado “Desarrollo, síntesis y caracterización de nuevos inmunomoduladores para el uso en medicina humana”** (en adelante el “**Proyecto**”), cuyo documento con su contenido original se agrega como Anexo I, cuyo **Co-Responsable Científico es Helena Pardo**, con el objetivo de obtener financiamiento mediante la modalidad de subsidio.

1.2 Recientemente, se recibió notificación por parte de la ANII, de que el proyecto ha sido aprobado.

1.3 En virtud de lo anterior, y a solicitud de la ANII, las Partes desean formalizar un contrato de vinculación, a los efectos de establecer un vínculo jurídico entre éstas para la ejecución del mencionado Proyecto.

SEGUNDO. Objeto.

A los efectos de la ejecución del Proyecto, y siendo una condición esencial para la postulación de éste para su financiación ante la ANII, la Empresa y las Entidades suscriben el presente Contrato de Vinculación con el objeto de regular las relaciones internas de éstas, así como su vinculación frente a la ANII y frente a terceros.



TERCERO. Plazo.

El plazo de duración del presente Contrato de Vinculación será hasta la finalización del Proyecto, previsto inicialmente por 20 meses desde la fecha de inicio del Proyecto, según lo establecido en el Anexo II "Cronograma del Proyecto". En caso de que la ANII otorgue una prórroga para el cumplimiento del Proyecto, este plazo se extenderá automáticamente por igual periodo.

CUARTO Obligaciones de las Partes.

Las Partes se obligan entre sí a ejecutar cada una de las actividades que se establecen en el Plan de Trabajo del Proyecto el cual se adjunta como Anexo II del presente Convenio de Vinculación, y de conformidad a las pautas que allí se indican.

En particular, la Entidad I se compromete a:

- Aportar infraestructura, equipamiento y todos los recursos humanos, conocimientos, know-how y servicios, a través de investigadores y docentes necesarios para el desarrollo de todas las actividades previstas en el Proyecto.
- Participar de las reuniones de seguimiento.

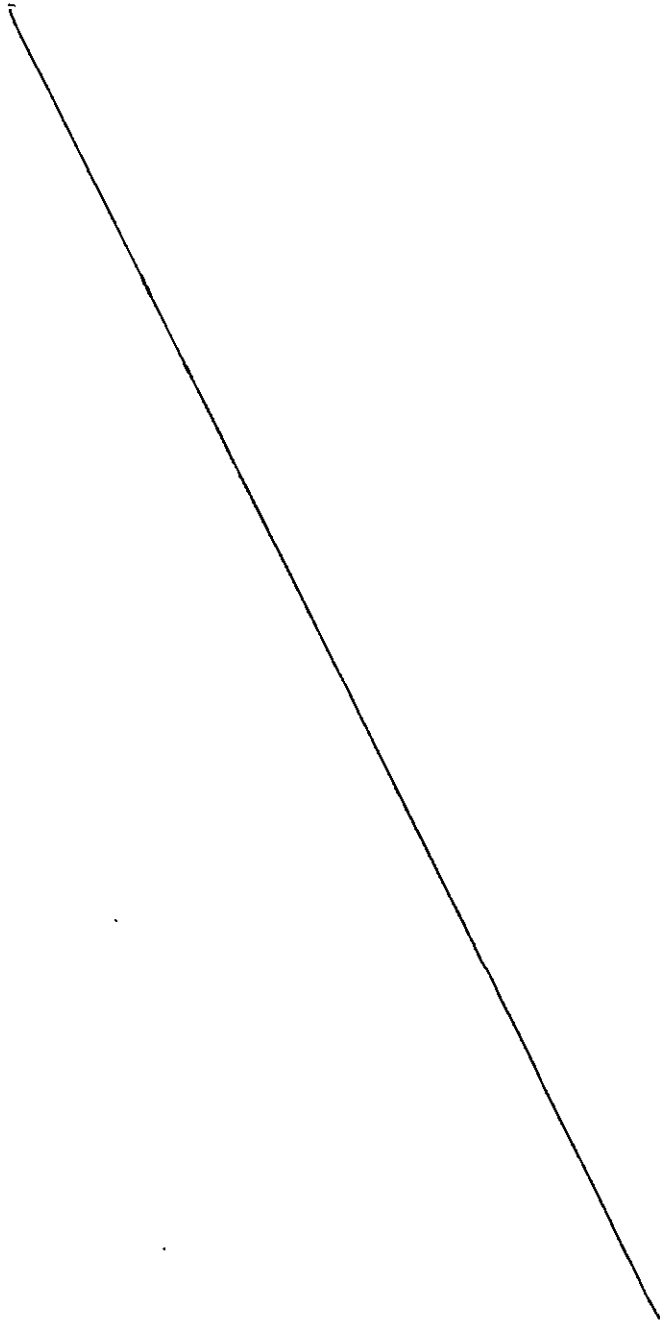
En particular, la Entidad II se compromete a:

- Actuar como institución responsable de administrar los fondos del Proyecto referidos en la cláusula 11 y suscribir el contrato con la ANII.
- Rendir los gastos de la contrapartida según formato y exigencias de ANII.
- Participar de las reuniones de seguimiento.

En particular, la Empresa se compromete a:

- Aportar los recursos humanos, conocimientos, *know-how*, a través de sus técnicos necesarios para el desarrollo de todas las actividades previstas en el Proyecto.
- Aportar la cuota parte de la contrapartida comprometida según el cronograma de ejecución financiera que se adjunta en el Anexo III.
- Rendir los gastos de la contrapartida según formato y exigencias de ANII si correspondiere.
- Participar de las reuniones de seguimiento.

Sin perjuicio de ello, y sin que implique modificación de la distribución de tareas, servicios y suministros definidos en este Contrato de Vinculación, las Partes podrán en cualquier momento y de común acuerdo, renegociar entre sí los ajustes y modificaciones que entiendan pertinentes, siempre que la Entidad II haya obtenido la previa aprobación de la ANII, y siempre y cuando no se afecte la continuidad de las actividades de ejecución del Proyecto ni la calidad de las prestaciones.



Se deja expresa constancia que la distribución de tareas establecida en la presente cláusula queda subordinada a la obligación prioritaria de dar cumplimiento al Proyecto.

QUINTO. Administración.

Las Partes convienen que la administración y seguimiento económico-financiera del Proyecto estará a cargo de la Entidad II, sin perjuicio de lo cual, las restantes Partes podrán solicitarle a la Entidad II la información que consideren necesaria para el debido control de la ejecución de tales tareas.

La Entidad II recibirá el 100% de los fondos que la ANII destine para la ejecución del Proyecto, y se obliga a aplicar dichos fondos para financiar las actividades acordadas por las Partes.

Dicho monto será transferido a la cuenta corriente en pesos uruguayos del Banco República, No. 001533123-00004 cuyo titular es el Parque Científico y Tecnológico de Pando.

SEXTO. Rendición de Cuentas.

La Entidad II presentará a las Partes y a la ANII los informes de ejecución financiera que le sean requeridos, y en el formato establecido por ésta última.

En caso de existir aportes en especie entregados por alguna de las Partes, éstos deberán cumplir con las exigencias de rendición de gastos de la ANII y deberán ser entregados a la Entidad II en el formato que corresponda.

En este sentido, para el caso de personal técnico con dedicación al Proyecto, deberán aportar los recibos de sueldo de éstos o, en caso de no poder presentar a la Entidad II dichos recibos, una declaración jurada firmada por el representante legal de la entidad conteniendo los nombres de cada una de las personas y la cuota parte de su salario dedicada al Proyecto. En todos los casos, las entidades se obligan a enviar a la ANII copia de los recibos de sueldo en caso de que ésta los solicite.

SÉPTIMO. Coordinación y Administración.

La coordinación del Proyecto estará a cargo de una Comisión integrada por un representante de cada una de las Entidades y de la Empresa a saber:

Entidad I (FQ –Udelar): Helena Pardo – hpardo@fq.edu.uy

Entidad II (PCTP): Laura Vera – lvera@pctp.org.uy

Empresa: Daniel J. Stewart – dstewart@segena.com.uy

Dicha Comisión realizará las tareas de coordinación y tendrá los siguientes cometidos:

- a) Coordinar las actividades para el mejor cumplimiento del Proyecto y las actividades relacionadas con este, derivados de la adjudicación;
- b) Asegurar la unidad de criterios;

- c) Dirimir los conflictos internos que pudieran surgir en la ejecución de las tareas y actividades propias del Proyecto y cumplir con el cronograma de ejecución de este, teniendo en todo caso como objetivo prioritario el más exacto cumplimiento del Proyecto y del contrato a celebrarse con la ANII.

Respecto a las decisiones que dicha Comisión deba tomar, éstas serán por consenso y deberán ser comunicadas al PCTP en su calidad de Entidad administradora. A los efectos de su convocatoria, cualquiera de los integrantes deberá citar por escrito o vía correo electrónico a los restantes, indicando las materias específicas sobre las que habrán de pronunciarse. Todas las resoluciones se adoptarán por mayoría simple de votos, no de presentes.

La participación y las votaciones podrán ser realizadas en forma personal o a distancia, esto es, por carta simple escaneada en un archivo adjunto en correo electrónico, o bien vía correo ordinario.

OCTAVO. Vinculación con la ANII.

Las Partes declaran conocer y aceptar las Bases generales y particulares de la convocatoria, y los términos y condiciones previstas para la ejecución del Proyecto, estando conforme con todas aquellas actividades previstas en el mismo.

Las Partes declaran conocer y aceptar que el vínculo establecido por el presente Contrato de Vinculación regula exclusivamente las relaciones jurídicas entre las Partes comparecientes, y que no existe en virtud del presente vínculo o relación alguna entre ellas y la ANII, sin perjuicio del vínculo que mantiene la Entidad II y la ANII conforme a la documentación suscrita en virtud de la ejecución del Proyecto.

En este sentido y sin perjuicio de lo anterior, la Empresa y la Entidad I, declaran conocer y aceptar que, la Entidad II, en su calidad de adjudicataria de la financiación otorgada por la ANII, a los efectos de la ejecución del Proyecto, tendrá plenas facultades para acordar con la ANII los términos y condiciones que ambas partes estimen convenientes, declarando, asimismo, que se obligan a ceñirse a los términos y condiciones pactadas o que pacte en el futuro la Entidad II y la ANII para la ejecución del Proyecto, en lo que respecta a las obligaciones asumidas por cada parte de acuerdo a lo establecido en el Proyecto, y su responsabilidad frente a la ANII.

A tales efectos, la Entidad II, se obliga a comunicar inmediatamente a la Empresa y a la Entidad I cualquier modificación que se produjera en los términos y condiciones del Proyecto y el financiamiento.

NOVENO. Confidencialidad.

Cada una de las Partes se compromete a no difundir, bajo ningún concepto, las informaciones científicas o técnicas pertenecientes a cualquiera de las otras Partes a las que haya podido tener acceso en virtud de la ejecución del Proyecto. Asimismo, las Partes acuerdan que los datos e informaciones relativas al Proyecto, tienen el carácter de confidencial. A tales efectos, las Partes garantizan dicha confidencialidad respecto del personal que trabaje en la ejecución del Proyecto.

Asimismo, este Contrato, el Proyecto, así como todas las negociaciones y gestiones realizadas a su respecto, serán considerados información confidencial, conforme lo establecido por los arts. 9 y 10 de la ley 18.381, ya que puede suponer una pérdida de ventajas competitivas para la Empresa o pueda dañar su proceso de producción y/o desproteger descubrimientos científicos, tecnológicos o culturales desarrollados o en poder de las partes, asumiendo las Partes el compromiso de guardar absoluta reserva respecto de éstas. Esta obligación no aplicará a los efectos de la presentación de este Contrato ante la ANII ni con respecto a la tramitación para la aprobación de este Contrato en FQ-Udelar.

Sin perjuicio de lo anterior, se autoriza a la ANII y a las Partes el uso, comunicación, y difusión, sin limitación temporal y en el marco de sus cometidos legales, los datos identificatorios y relativos al Proyecto, como ser: monto, aporte ANII, otros aportes, resumen publicable, e instituciones participantes. No se autoriza a revelar información de personas físicas asociadas a la Empresa en este proyecto, a excepción de Daniel José Stewart Davies, que actúa como representante de la misma en la dirección del proyecto.

DÉCIMO. Propiedad sobre las innovaciones.

Cada parte conservará la propiedad de los conocimientos, los resultados producidos por su propio desarrollo e investigación y de su *know-how* adquiridos antes del inicio de cualquiera de los proyectos que se ejecutaren en forma conjunta en el marco del presente Contrato de Vinculación.

Los derechos de propiedad intelectual respecto de todos los resultados experimentales obtenidos sobre las moléculas desarrolladas por Segena serán de exclusiva titularidad de la Empresa. Los desarrollos o modificaciones de protocolos enteramente desarrollados por la Udelar para el cumplimiento de los resultados del proyecto, serán de titularidad de la **FQ-Udelar**, no así los resultados de aplicar dichos protocolos a las moléculas en cuestión, que seguirán siendo propiedad de Segena y se mantendrán bajo condiciones de confidencialidad. Estos no podrán ser revelados ni publicados sin expresa autorización escrita de la Empresa.

DÉCIMO PRIMERO. Publicación de resultados

Publicación de Resultados:

En el caso de resultados cuya titularidad no sean exclusivamente de la Empresa, si una de las partes desea publicarlos, en parte o en su totalidad como artículo, conferencia, etc., deberá solicitar autorización a las otras Partes, indicando el contenido de la publicación y el medio. Las otras Partes dispondrán de un plazo de 15 días a partir de la recepción de la notificación para realizar su análisis técnico, de confidencialidad y posible protección de los derechos de propiedad intelectual entre otros y manifestar su voluntad en consecuencia.

Las otras Partes podrán formular observaciones solamente a fin de proteger su Información Confidencial, indicando en forma expresa cuáles son las modificaciones que requiere con la finalidad recién indicada, en el marco de lo dispuesto en las cláusulas Novena y Décima. Si la Parte no brinda respuesta dentro de las tres semanas siguientes a la fecha de la notificación, se entenderá de forma tácita que confiere autorización para la publicación o difusión. En caso de que alguna de las partes manifieste su disconformidad, ésta deberá estar debidamente justificada y deberá resolverse de común acuerdo entre las Partes. En ningún caso se podrá alterar la información resultante de la ejecución del presente Convenio.

A efectos de las publicaciones, deberá aplicarse lo establecido en la cláusula Décima con relación a la titularidad y confidencialidad que implican la prohibición de la publicación de los resultados que pudieran obtenerse con las moléculas creadas por Segena mediante metodología desarrollada o modificada por el equipo de UdelaR a menos que Segena lo autorice específicamente.

En toda publicación, las Partes se obligan a mencionar que los resultados fueron obtenidos en el marco del Proyecto mencionado en los antecedentes, con participación de investigadores, docentes, y técnicos pertenecientes a cada una de las Partes, y con el apoyo de la ANII.

DÉCIMO SEGUNDO. Admisión de nuevos integrantes y/o cesión de participaciones.

No se admitirán nuevos integrantes ni la cesión total o parcial de la participación que la Empresa o las Entidades asumen por el presente Contrato de Vinculación, sin el previo consentimiento de las Partes y de la ANII.

DÉCIMO TERCERO. Convenios Complementarios.

Este Contrato podrá ser modificado de conformidad entre las Partes a través de Convenios complementarios al presente; los cuales, una vez firmados por las partes, pasarán a ser parte integrante del presente Contrato.

DÉCIMO CUARTO. Responsabilidad.

Respecto de cualquier tipo de obligación que pueda surgir en la ejecución del Proyecto, las Partes responderán entre ellas únicamente por las obligaciones que son puestas a su cargo y que asumen para la ejecución del Proyecto, reputándose dichas obligaciones divisibles, limitando su responsabilidad a los daños y perjuicios directos que puedan causar.

No obstante, se pacta la solidaridad frente a la ANII por el cumplimiento de cada una de las obligaciones asumidas que se deriven de la ejecución del Proyecto, así como del presente Acuerdo y Contrato firmado por la Entidad II.

DÉCIMO QUINTO. Rescisión.

Este Contrato se resolverá de pleno derecho y sin responsabilidad, (i) en caso de que, por razones ajenas a la voluntad de las Partes, éstas no puedan cumplir con el objeto de este; (ii) en caso de que la ANII rescinda el Contrato y Proyecto sin causa y por motivos ajenos a las Entidades; o (iii) en caso de que la ANII rescinda el Contrato firmado con la Entidad II por incumplimiento de alguna de las Partes.

Asimismo, las Partes acuerdan que el incumplimiento de alguna de las obligaciones respectivamente asumidas por éstas dará derecho a la otra parte a solicitar la rescisión de este contrato más los daños y perjuicios directos si correspondieren.

DÉCIMO SEXTO. Relaciones internas entre las Entidades. Cumplimiento del Proyecto.

Queda expresamente acordado que las Partes ajustarán su actividad relacionada con el Proyecto a que refiere el presente Contrato, en forma estricta y en un todo de conformidad a sus disposiciones, a los requerimientos de las Bases de la convocatoria ANII y al contenido de la propuesta presentada a la ANII y al Contrato que firme la Entidad II con la ANII, a los que darán cumplimiento con la máxima diligencia, profesionalidad y lealtad, procurando llevar a cabo las prestaciones, tareas y servicios en los plazos estipulados y con la más alta calidad.

Por el presente
se declara
que la Entidad II
ha aceptado
las condiciones
establecidas
en el presente
Contrato.

DÉCIMO SÉPTIMO. Resolución de Controversias

Cualquier diferencia que resulte de la interpretación o aplicación de este Contrato, de ser posible, se solucionará por vía de la negociación directa, mediante una discusión franca y fehaciente entre las Partes.

Si estas no llegasen a un acuerdo para dirimir su conflicto en el plazo de 30 días hábiles siguientes al de la notificación cursada entre ellas, podrán recurrir a la solución prevista en la cláusula siguiente.

DÉCIMO OCTAVO. Legislación y jurisdicción.

Las Partes acuerdan que la legislación aplicable al presente será la de la República Oriental del Uruguay y que los jueces competentes para la interpretación y ejecución de las disposiciones del presente Contrato de Vinculación serán los jueces de Montevideo. Asimismo, establecen que toda notificación derivada de una diferencia en la interpretación y/o ejecución del presente, se verificará mediante telegrama colacionado o cualquier otro medio de comunicación fehaciente, dirigida a los domicilios constituidos en este Contrato de Vinculación.

DÉCIMO NOVENO. Domicilios y comunicaciones.

El domicilio de las partes a los efectos del presente Convenio es el que surge de la comparecencia. Las Partes aceptan la validez de las comunicaciones mediante correo electrónico a las siguientes direcciones:

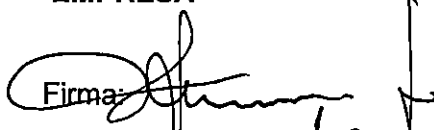
Entidad I: Helena Pardo (hpardo@fq.edu.uy)

Entidad II: gestionidi@pctp.org.uy

Empresa: dstewart@segena.com.uy

Y para constancia se otorgan tres ejemplares de un mismo tenor en los lugares y fechas indicados en la comparecencia.

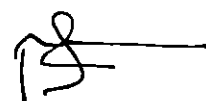
EMPRESA

Firma: 
Aclaración: **DANIEL STEWART**
11/ DANIEL STEWART

ENTIDAD I

Firma:

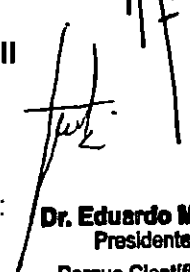
Aclaración:


Prof. Rodrigo Arim Ihlenfeld
Rector

ENTIDAD II

Firma:

Aclaración:


Dr. Eduardo Manta
Presidente
Parque Científico y
Tecnológico de Pando

DATOS GENERALES DEL PROYECTO**DATOS DEL PROYECTO****Título**

Desarrollo, síntesis y caracterización de nuevos inmunomoduladores para el uso en medicina humana

Duración de la propuesta: 20 Meses

Departamento donde se desarrollará: Montevideo

Fecha de inicio prevista: 25/01/2023

Indicar si esta propuesta ha sido postulada o se encuentra en evaluación ante otra fuente de financiamiento:

NO

Presupuesto

Cargo al Proyecto

Otros aportes

Total

UYU 7.139.400,00

UYU 0,00

UYU 7.139.400,00

ÁREAS TECNOLÓGICAS

Sector/Núcleo de problemas y oportunidades: Salud Humana y Animal (incluye Farmacéutica)

Áreas tecnológicas a priorizar: Biotecnología

RESUMEN PUBLICABLE

El sistema inmunológico, más allá de su función de defensa, cumple un rol esencial en la regulación de múltiples funciones biológicas, incluyendo la integridad de mucosas, la hemodinámica, la reparación de tejidos, el metabolismo y la homeostasis, entre muchos otros (Maya M.L. and Col.. The Whole Body as the System in Systems Immunology, iScience. 2020 Sep 25; 23(9): 101509). Por ello, se torna relevante la

búsqueda de nuevas moléculas con actividad terapéutica que, mediante novedosos mecanismos de acción (FIRST-IN-CLASS DRUGS, según clasifican la FDA y la EMA -oficinas americanas y europea de regulación sobre medicamentos y alimentos-), utilicen el sistema inmunológico como llave terapéutica.

En esa línea, comienzan ya a tomar relevancia el uso de oligonucleótidos (ON) como agentes terapéuticos. Entre ellos, algunos tienen una secuencia específica mediante la cual actúan modificando un gen (terapia génica), interfiriendo con su transcripción (RNA interferentes), induciendo la síntesis de proteínas exógenas (vacunas -COVID, p. ej.), etc. Estas están en general específicamente relacionados a un gen particular y son para el tratamiento de una única patología. Existen otros ON, también con secuencia específica, pero que actúan en forma más generalizada y cuyo mecanismo de acción aún está en proceso de investigación. Entre ellos se pueden mencionar a los ON CpG y a los del grupo PyNTTTTGT.

El objetivo general es el desarrollo de nuevos ON modificados que puedan ser aplicados en áreas terapéuticas aún sin tratamientos específicos. Por economía de recursos y para evitar la dispersión del esfuerzo se trabajará específicamente en su uso para el tratamiento de dolor, enfermedades neurológicas degenerativas y sepsis (COVID inclusive), salvo un requerimiento mayor de un potencial inversor.

El objetivo específico del presente proyecto es profundizar en el conocimiento estructural de esta familia de moléculas, lograr su caracterización fisicoquímica y evaluar sus efectos biológicos.

DATOS DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Demandante de Conocimiento/Tecnología: SEGENA LABS

Sector: Sector Empresas/Privado

RUT: 218349780019

Razón social: SEGENA CORPORATION S.A.

CIU: Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y de productos botánicos.

Naturaleza jurídica: Sociedades Anónimas

Fecha de inicio de actividades: 12/11/2018

La empresa pertenece a un grupo económico: NO

Porcentaje de capital extranjero en el capital total de la empresa: 0

Principal País de origen del capital: URUGUAY

LOCALES PERTENECIENTES A LA EMPRESA

Número de locales: 1

Departamentos: Montevideo

Número de personas ocupadas: 5

Departamento: Montevideo

País: Uruguay

Ciudad: Montevideo

Dirección: Dr. Gabriel Otero 6462 Of #204

Teléfono: 094423372

Email: dstewart@segena.com.uy

Web: En Construcción

Generador de Conocimiento/Tecnología: Universidad de la República / Facultad de Química / Polo tecnológico de Pando

Sector: Sector Educación Superior/Público

Departamento: Montevideo

País: Uruguay

Ciudad: Montevideo

Dirección: Av. Gral. Flores 2124, 11800

Teléfono: 59829241880

Email: hpardo@fq.edu.uy

Web: <https://www.fq.edu.uy>

**Generador de Conocimiento/Tecnología: Otras Dependencias Gubernamentales /
Parque Científico y Tecnológico de Pando / Oficina de Gestión de la Innovación (MAIN)****Sector:** Sector Gobierno/Público**Departamento:** Canelones**País:** Uruguay**Ciudad:** Canelones**Dirección:** Camino Saravia S/N. Pando.**Teléfono:** 59822920984**Email:** lvera@pctp.org.uy**Web:** www.pctp.org.uy**RRHH****Responsable económico y financiero: Daniel Fernandez Genta****Documento:** Cédula de Identidad 18867973**Organización:** Sociedad Anonima**RUT:** 218349780019**Razón social:** Segena Corporation S.A.**Sector Organización:** Sector Empresas/Privado**País Organización:** Uruguay**Dedicación al proyecto (horas semanales):** 15 **Meses de participación en el proyecto:** 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: Daniel Fernandez Genta aporta al grupo un destacado espíritu emprendedor con una personalidad muy bien predispuesta a las relaciones humanas y de gran capacidad negociadora. Con más de treinta años de experiencia en la representación y comercialización de principios activos en la industria Química y Farmacéutica, le hacen al día de hoy un profesional de reconocida reputación en la Industria Farmacéutica regional e internacional. Sus contactos a todo nivel dentro y fuera de la industria, así como en el mercado

financiero, lo hace un componente importante para un proyecto de esta naturaleza.

Responsable por la ejecución: Daniel Jose Stewart Davies

Documento: Cédula de Identidad 18625985

Teléfono: 59894423372

Email: dstewart@segena.com.uy

Organización: Sociedad Anonima

RUT: 218349780019

Razón social: Segena Corporation S.A.

Sector Organización: Sector Empresas/Privado

País Organización: Uruguay

Dedicación al proyecto (horas semanales): 15

Meses de participación en el proyecto: 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: Daniel Stewart aporta al grupo una variada experiencia en distintos rubros. Desde hace unos quince años trabaja en un reconocido bróker de principios activos para la industria Química y Farmacéutica, en el que tiene responsabilidades vinculadas a la asistencia de dirección, relacionamiento con clientes, Back Office y Trafico. Además de los muy buenos vínculos que ha desarrollado en la industria, también posee interesantes vínculos con el ámbito universitario. Su personalidad y organización, lo hacen un componente de sumo interés y con habilidades para encargarse de la coordinación general del proyecto a nivel nacional e internacional.

Co-responsable del Proyecto: Helena PARDO MINETTI

Documento: Cédula de Identidad 17655068

Organización: Universidad de la República / Facultad de Química / Polo tecnológico de Pando

Sector Organización: Sector Educación Superior/Público

País Organización: Uruguay

Dedicación al proyecto (horas semanales): 20

Meses de participación en el proyecto: 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: caracterización de componentes sintetizados.

Co-responsable del Proyecto: Laura Beatriz VERA MEDINA**Documento:** Cédula de Identidad 31932715**Organización:** Otras Dependencias Gubernamentales / Parque Científico y Tecnológico de Pando / Oficina de Gestión de la Innovación (MAIN)**Sector Organización:** Sector Gobierno/Público**País Organización:** Uruguay**Dedicación al proyecto (horas semanales):** 20 **Meses de participación en el proyecto:** 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: La Oficina de Gestión de la Innovación (MAIN) del PCTP, de la cual la Ec. Laura Vera es responsable, actuará como eslabón entre la empresa y el Instituto Polo Tecnológico de Pando, agregando valor en la vinculación y en la gestión, estando a cargo de la administración y del seguimiento de la ejecución del proyecto.

Técnico de apoyo: Sergio Gabriel Tisminetzky**Documento:** Pasaporte AAH631852**Organización:** Sociedad Anonima**RUT:** 218349780019**Razón social:** Segena Corporation S.A.**Sector Organización:** Sector Empresas/Privado**País Organización:** Uruguay**Dedicación al proyecto (horas semanales):** 20 **Meses de participación en el proyecto:** 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: Sergio Tisminetzky aporta al grupo, su conocimiento en la modificación química de macromoléculas, el desarrollo de procesos industriales y aspectos prácticos en la transferencia de tecnología. Es el autor principal de la patente provisional en USA que da sustento al proyecto (USA Provisional Application Number: 63/276,713: NOVEL HOMEOSTATIC / REGENERATIVE COMPOUNDS AND METHODS OF USE, November 08, 2021.

Es Doctor en Bioquímica recibido en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (Argentina). Ha iniciado su carrera científica en el Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, ha sido investigador del Centro de Virología Animal, dependiente del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de Argentina (1980-1986), en el Istituto Sieroterapico di Milan, Italia (1987-1989) y desde el 1990 al 2018 trabajo en el International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología-ICGEB) de Italia). Desde el 1997 fue responsable de la Unidad de desarrollos biotecnológicos (BDU) del ICGEB-Trieste y tuvo a cargo el desarrollo de procesos y transferencias de biosimilares (Interferón alfa y beta, Filgrastim, eritropoyetina, insulina y hormona del crecimiento y sus derivados PEGilados. Como líder del grupo mencionado ha realizado acuerdos de colaboraciones y desarrollos en 21 países y 40 transferencias de tecnologías para la producción de biosimilares

Co-responsable del Proyecto: Héctor Omar Pralong

Documento: Pasaporte AAC231660

Organización: Sociedad Anonima

RUT: 218349780019

Razón social: Segena Corporation S.A.

Sector Organización: Sector Empresas/Privado

País Organización: Uruguay

Dedicación al proyecto (horas semanales): 20 Meses de participación en el proyecto: 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: Héctor Omar Pralong aporta sus conocimientos en procesos tecnológicos industriales, su amplísimo conocimiento del sector científico latinoamericano y de gestión de empresas de base tecnológica.

Héctor Pralong es Ingeniero Químico, graduado en la Universidad de Buenos Aires (UBA). Diplomado en Servicios Especializados de Apoyo a la Innovación, otorgado por AI-Invesst (UE) y el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey (México).

En el Sector Público se desempeñó como asesor de la Dirección Nacional de Relaciones Internacionales desde 2008

hasta 2018 en el MINCYT, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de Argentina, desarrollando tareas como Coordinador de Cooperación Internacional con Empresas; de la Plataforma de Biotecnología del MERCOSUR, BIOTECOSUR; de Grupos de Trabajo de la OEA; de proyectos internacionales y como Vice-Director Nacional del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (CABBIO).

Fue Gerente de Vinculación Tecnológica (2018 – 2020) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET,), Argentina.

En el sector privado se ha desempeñado como gerente de producción y de operaciones de diferentes empresas, en sectores productivos y de servicios. Posee amplia experiencia en investigación y desarrollo de productos en áreas como Medicina, Insumos hospitalarios, Adhesivos, Lubricantes, Blindajes. Brinda asesoramiento en Proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación, Transferencia de Tecnología, Desarrollo de productos y servicios

Es docente e Investigador de la Universidad de Buenos Aires, de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) y del Instituto Tecnológico Buenos Aires (ITBA).

Consultor: Ricardo Agustin Lopez

Documento: Pasaporte 12159274(Pas

Organización: independiente

País Organización: Argentina

Dedicación al proyecto (horas semanales): 15 **Meses de participación en el proyecto:** 18

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: Ricardo López aporta al grupo, principalmente, sus conocimientos en la valuación de tecnología para el desarrollo de medicamentos y vinculación con procesos de inversión y gerenciamiento de empresas de base tecnológica. Suma, además, su experiencia de más de 20 años trabajando con oligonucleótidos bioactivos para medicina humana,

Ricardo A. López, argentino, Dr. En ciencias Bioquímicas graduado en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. Ex Investigador del CONICET (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología), ex -

miembro de la Comisión Asesora de Tecnología del mismo organismo, ex-presidente de Innova-T (Fundación del CONICET), Ex-Asesor de la ex-SeCyT (Secretaría de Ciencia y Tecnología) en la comisión de Valorización y utilización de los resultados de I+D. Ex-presidente del IECyT (Instituto de Emprendimientos Científicos y Tecnológicos), una ONG dedicada a promover la creación y desarrollo de nuevas empresas y la aceleración de emprendimientos existentes. Varias patentes de invención registradas en Argentina y en el exterior y numerosas colaboraciones científicas publicadas en revistas y entidades de prestigio internacional. Asesorías a más de una docena de entidades y empresas tecnológicas.

Durante su carrera profesional, participó activamente en la creación de más de una docena de empresas de base tecnológica (4 de ellas en el exterior), la mayoría de ellas en el área de biotecnología, 3 en el área farmacéutica. En varias de ellas participó, además de fundador, como inversor. Actualmente es presidente de Immunotech S.A. (empresa de biotecnología dedicada al desarrollo de productos novedosos –patentados internacionalmente- de aplicación en medicina humana), director de Bioadvisory (asesoramiento en temas de biotecnología). Coordinador del Núcleo BIO.AL de Biotecnología para América Latina del Programa AL - Invest 5.0, Actual Director del Instituto de Ciencia para la Innovación de la Prestigiosa Sociedad Científica Argentina, de la cual también es miembro de su junta directiva.

Investigador a contratar

Perfil: Estudiante de alguna de las Carreras Científico-Tecnológicas dictadas por las Facultades de Química o Ciencias como

Dedicación al proyecto (horas semanales): 30 **Meses de participación en el proyecto:** 12

Descripción de las tareas a desarrollar en el proyecto: De acuerdo a las funciones que deberá desempeñar el perfil del cargo requerido es el de Ayudante (Esc.G, G 1, 30 hs.), o bien, el de Asistente (Esc. G, G 2, 20 hs.), y cumplirá funciones en la Unidad de Nanotecnología del Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química.

Desarrollará actividades de laboratorio experimental, en especial en las áreas temáticas de ciencia de materiales, química analítica y química orgánica.

Colaborará con las distintas actividades experimentales necesarias para el desarrollo de esta componente del proyecto, tales como, preparación de muestras, realización y gestión de medidas instrumentales, escritura de bitácora, procesamiento primario de resultados en los casos que corresponda.

ESPECIFICACIÓN DEL PROYECTO

ESPECIFICACIÓN DE LA ALIANZA

Descripción del Problema y Pertinencia de la Asociación:

El presente proyecto nace en Europa, de la mano del Dr. Sergio Tisminetzky, quién, desvinculado ya de su trabajo de mas de 30 años en el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB, siglas de su nombre en inglés), decidió aprovechar su experiencia y su amplia red de contactos en un emprendimiento propio. Es así que, tercerizando múltiples tareas llego a consolidar una fuerte prueba de concepto sobre la síntesis de nuevas moléculas basadas en oligonucleótidos de reconocida actividad biológica, obteniendo nuevas moléculas, potenciales principios activos en medicina humana, con el mismo tipo de acción farmacológica pero con importantísimas mejoras farmacocinéticas, farmacodinámicas y de distribución, metabolismo y excreción.

Amplio luego estos conocimientos accediendo a otros centros de investigación en Europa y Argentina, patentó provisionalmente los resultados y fue sumando a otras personas al proyecto, con suma experiencia (complementaria a la suya y orientada a la valuación y transferencia de la tecnología, a la búsqueda de Fondos de Inversión especializados y con conocimiento del sector farmacéutico) para conformar Segena Corporation S.A.. Como adjuntos se encuentran los CVs de todos los profesionales vinculados a SEGENA. La compañía es una Empresa de Base Tecnológica que se dedica al desarrollo experimental de la tecnología descubierta con el objeto de cumplimentar todas las etapas que conlleva el desarrollo preclínico y clínico de un nuevo medicamento.

Dadas las necesidades financieras que requerirá un proyecto de esta magnitud, se convino que la misma estuviera radicada en Uruguay, ya q es un país que presenta estabilidad institucional y económica, en crecimiento, con una moneda estable e incluso, con algunos beneficios impositivos.

Este proyecto en particular busca la caracterización fisicoquímica de cada molécula desarrollada, ya que esto es fundamental para sostener su aptitud como Principio Activo en la formulación de un potencial medicamento. Debe tenerse en cuenta que para el sistema regulatorio internacional estas moléculas constituyen una nueva entidad y no han sido descritas aún; debe, por lo tanto, constituirse un Patrón de Referencia de cada una de ellas en base a su completa descripción fisicoquímica para cumplimentar los exigentes requerimientos regulatorios

Su caracterización molecular podría, además, permitirnos entender el comportamiento de cada una de las variantes moleculares desarrolladas en diferentes condiciones de formulación (durante el desarrollo galénico) y su comportamiento biológico. La tecnología para la producción de las nuevas moléculas por síntesis está resuelta, pero aún no su caracterización. Por ello, se ha considerado sumamente importante la articulación con la academia.

El acceso y continuo trato con el sector Científico Tecnológico de Uruguay permitió a Segena descubrir un cuerpo profesional muy experimentado, en un entorno muy bien equipado y, tal vez lo más atrayente, con un alto interés en apoyar al sector productivo.

En particular, se ha desarrollado un acercamiento muy interesante con la Unidad de Nanotecnología de la Facultad de Química, UdelaR- que tiene amplísima experiencia investigando en el desarrollo y caracterización de nanosistemas de aplicación biológica que puedan presentar interés en la Industria farmacéutica.

Dada la gran complejidad y diversidad molecular de la familia de productos en desarrollo, el aporte de la Unidad de Nanotecnología es fundamental dado su amplio conocimiento del estado del arte para entender la estructura de las moléculas en estudio. Estos estudios permitirán generar información acerca de la naturaleza química, composicional y estructural de las moléculas objetivo y evaluar su estabilidad en solución acuosa (formulación galénica).

Finalmente, el Polo Tecnológico de Pando (PCTP) en este proyecto actuaría como eslabón entre la empresa y la Unidad de Nanotecnología de la Facultad de Química, UdelaR, agregando valor en la vinculación y en la gestión, estando a cargo de la administración y seguimiento de la ejecución del proyecto. Segena busca, además, una vinculación más estrecha con el PCTP y probablemente muy pronto ocupe un laboratorio.

El PCTP cuenta con experiencia en la formulación y gestión de proyectos de investigación y desarrollo y realiza vigilancia tecnológica, habiendo certificado sus procesos bajo las normas UNE 166002 (Gestión de I+D+i) y UNE 166006 (Vigilancia e Inteligencia Competitiva).

Para lograr este propósito se aplicarán, aunque no excluyentemente, las técnicas de difracción de rayos X, espectroscopía micro Raman confocal, dispersión de luz dinámica, dispersión de luz electroforética, y resonancia magnética nuclear de protones.

Difracción de Rayos X por el método de polvo: Se utiliza para analizar e identificar la estructura atómica y molecular de un cristal, haciéndole incidir un haz de rayos X, el cual es dispersado debido al ordenamiento cristalino de la muestra sobre la que incide.

Es especialmente útil para la identificación composicional de muestras cristalinas, tanto puras como multicomponentes, así como la caracterización de polimorfos. La muestra debe encontrarse en forma de polvo.

Espectroscopía micro Raman Confocal: El proceso involucrado es la dispersión de la luz.

La espectroscopia Raman es especialmente útil para analizar moléculas sin un momento dipolar permanente, las que no mostrarían señales en un espectro IR. En este sentido la información que puede extraerse de ella es

complementaria a la obtenida por otras espectroscopías, principalmente la IR.

En la espectroscopia micro Raman confocal permite medir espectros Raman de muestras microscópicas o porciones microscópicas de muestras mayores.

Es importante destacar que estas dos últimas técnicas, espectroscopia Raman y difracción de rayos X son de especial relevancia y de aplicación muy difundida en el análisis y caracterización de activos de aplicación farmacéutica. Siendo, incluso, ambas técnicas analíticas, recomendadas por Farmacopeas.

Dispersión de luz dinámica: La dispersión de luz dinámica (DLS,) se utiliza principalmente para medir el tamaño y su distribución en sistemas coloidales en la región submicrométrica.

El equipo de DLS genera una función de autocorrelación para determinar el coeficiente de difusión traslacional.

Dispersión de luz electroforética -Potencial Z-: Permite estudiar la estabilidad de los sistemas coloidales a través de sus propiedades electrocinéticas, analizando el balance entre las fuerzas de repulsión de la doble capa eléctrica y las fuerzas de atracción de van der Waals. El potencial zeta da una indicación sobre la estabilidad coloidal de las partículas en suspensión. Generalmente, las partículas con potencial zeta (valor absoluto) mayor a 30 mV son consideradas estables.

Antecedentes del Equipo de Trabajo:

El proyecto incluye diversos grupos de investigación del sector académico, tanto local (UdelaR) como extranjero, mientras que el equipo rector del proyecto suma y complementa capacidades tanto en el área experimental como en la gestión del negocio propuesto.

La Unidad de Nanotecnología -Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, UdelaR- viene desarrollando desde hace más de 15 años investigaciones en el desarrollo y caracterización de nanosistemas de aplicación biológica, y en especial de aquellos que puedan presentar interés traslacional.

La familia de productos en desarrollo tiene una complejidad molecular importante y para su caracterización el aporte de la Unidad de Nanotecnología es fundamental dado su amplio conocimiento del estado del arte para entender la estructura de las moléculas en estudio y poder asociar dicha estructura a su función biológica. Para llevar adelante este trabajo la Unidad de Nanotecnología cuenta con espacio de laboratorio equipado en forma variada y versátil y tiene acceso al equipamiento adecuado para abordar este tipo de investigaciones. La Dra. Helena PARDO MINETTI liderará los trabajos y se contratará para ello personal de apoyo (1 en categoría G1) y se Suplementará con la supervisión y

dirección de 1 profesional de categoría G5 y otro de Categoría G2 -estos últimos incluidos en el rubro servicios- que tendrán, además, la importante misión de interpretar los complejos resultados que se espera obtener de los ensayos fisicoquímicos propuestos.

Por parte de la empresa, todos los participantes tienen experiencia en empresas de base tecnológica y la industria de los medicamentos y la tecnología médica. El grupo cubre experiencia que va desde I+D+I, creación de empresas de base tecnológica, protección de Propiedad Intelectual, valuación tecnológica, interacción con fondos de inversión y comercialización de principios activos.

Sergio Tisminetzky transfiere al grupo, principalmente, su conocimiento en la modificación química de macromoléculas, el desarrollo de procesos industriales y aspectos prácticos en la transferencia de tecnología.

Héctor Pralong aporta sus conocimientos en procesos tecnológicos industriales, su amplísimo conocimiento del sector científico latinoamericano y de gestión de empresas de base tecnológica.

Ricardo López aporta al grupo, principalmente, sus conocimientos en la valuación de tecnología para el desarrollo de medicamentos y vinculación con procesos de inversión y gerenciamiento de empresas de base tecnológica. Suma, además, su experiencia de más de 20 años trabajando con oligonucleótidos activos para medicina humana,

Daniel Fernandez Genta aporta al grupo sus conocimientos del funcionamiento y necesidades del mercado farmacéutico. Sus contactos internacionales con empresas farmacéuticas de alto nivel y el mercado financiero. Su capacidad como negociador.

Daniel Stewart aporta al grupo sus conocimientos del funcionamiento del mercado farmacéutico. Su experiencia en logística y coordinación de tareas. Sus amplios contactos en el ámbito universitario. La conducción de todos los aspectos formales en empresas.

El PCTP, liderado por la Ec. Laura Vera, fue creado para articular entre los sectores empresarial y científico. Cuenta con experiencia en la formulación y gestión de proyectos de investigación y desarrollo y realiza vigilancia tecnológica, habiendo certificado sus procesos bajo las normas UNE 166002 (Gestión de I+D+i) y UNE 166006 (Vigilancia e Inteligencia Competitiva).

¿Existe regulación referente al proyecto?:

El presente proyecto abarca solo la etapa inicial de caracterización preclínica de la molécula (fisicoquímica y biológica, in vitro e in vivo), todo el proyecto ha sido enfocado teniendo en cuenta las normativas básicas que rigen la actividad farmacéutica en relación al desarrollo del principio activo, desarrollo galénico, productivo y comercial (este último es el que da el valor de referencia a la tecnología).

Dado que la visión comercial del proyecto apunta al mercado internacional y que USA y Europa concentran más del 70% del mercado farmacéutico, la normativa a seguir es principalmente la americana (dictada por la Food and Drug Administration -FDA-) y la europea (emitida por la European Medicines Agency -EMA-); también son relevantes las guías operativas publicadas por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use -ICH-) que reúne a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de más de 20 países para consensuar regulaciones internacionales y trasladarlas a las normativas locales.

Así, por ejemplo, la FDA a través de su centro: FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER), emite regulaciones y recomendaciones para el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos:

<https://www.fda.gov/how-drugs-are-developed-and-approved>

[https://www.fda.gov/%5b!-\\$ssDownloadLink\('UCM182503'\)--%5d](https://www.fda.gov/%5b!-$ssDownloadLink('UCM182503')--%5d)

<https://www.fda.gov/media/78711/download>

<https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-and-industry-assistance/frequently-asked-questions-prescription-drug-user-fees-pdufa>

<https://www.fda.gov/therapeutic-biologic-applications-bla>

<https://www.fda.gov/investigational-new-drug-ind-application>

<https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/information-sponsor-investigators-submitting-investigational-new-drug-applications-inds>

<https://www.fda.gov/new-drug-application-nda>

<https://www.fda.gov/media/72253/download>

También en el caso de la EMA hay numerosas regulaciones que deben ser seguidas durante el desarrollo de una molécula terapéuticamente activa. Algunas como ejemplo:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development-0#apply-using-the-'iris'-platform-section>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development-0#research-product-identifier-section>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development-0#chmp-qualification-advice-and-letters-of-support-section>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification>

n-novel-methodologies-medicine-development-0#guidance-for-applicants-section

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH- <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>) se dedica más a aspectos técnicos, generando recomendaciones sobre como deben llevarse a cabo los estudios para ser evaluados por la agencia regulatoria competente. El hecho de ser mas técnicos, también los hace más específicos y son tal vez los mas importantes en esta etapa. En este caso particular se tendrán en cuenta las recomendaciones para la caracterización del principio activo, su identidad, evaluación de impurezas, estabilidad, etc.

<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

<https://www.ich.org/page/safety-guidelines>

<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>

<https://www.ich.org/page/public-consultations>

Agencias regulatorias de países de la región siguen lineamientos generales similares, por lo cual, estas normativas son igualmente aplicables a nuestro país (MSP) y países del cono sur.

ESPECIFICACIÓN DEL PROYECTO

Análisis de la situación actual:

1. Las diferentes alternativas tecnológicas que actualmente dan solución a su problema.

La mayoría de los oligonucleótidos (ON) tienen una vida media farmacológica corta y, puede ser difícil lograr niveles de ON en sangre terapéuticamente útiles. En nuestro caso particular, buscamos mejorar la performance de los ON CpG y PyNTTTTGT. Para alcanzar su objetivo terapéutico, los ON deben permanecer en la circulación sanguínea tanto como sea posible donde están especialmente expuestos a la degradación por nucleasas a través de sistema reticuloendotelial (SER) y filtración renal.

Además, se han descrito varias reacciones adversas a medicamentos asociadas al uso de CpG ON y PyNTTTTGT ON fosforotioados (Ver bibliografía adjunta). También se describió toxicidad para todos los oligonucleótidos antisentido fosforotioados.

Ambos problemas, la estabilidad frente a las nucleasas y la toxicidad, pueden superarse conjugando los ON con un

ligando adecuado.

Los nucleótidos de CpG-ON están parcialmente o completamente fosforotioados. La vida media del ADN fosforotioato in vivo es de 30 a 60 minutos, que es una vida media más larga que la vida media del ADN fosfodiéster natural no fosforotioado [5 a 10 minutos], pero aún no es una estabilidad suficiente. Sin embargo, el reemplazo de fosfodiéster por fosforotioato no es un requisito absoluto, ya que los ON como fosfodiéster también son activos, pero se debería utilizar una mayor concentración y administraciones reiteradas de ON fosfodiéster (alrededor de 50 veces más) para obtener el mismo efecto biológico inducido por los ON fosforotioados correspondientes.

Para evitar el uso de derivados fosforotioato (por su toxicidad), y para facilitar la administración del fármaco, se ensayó la conjugación de los ON con polímeros voluminosos como polisacáridos o polietilenglicol, por otra parte, con varios ácidos grasos. Los ligandos se acoplaron de forma covalente.

Con las moléculas obtenidas en los últimos 3 años de trabajo, se ha logrado incrementar la potencia de los ON originales en más de 250 veces, acotando el tratamiento a una única aplicación y reduciendo la toxicidad. Las moléculas obtenidas mostraron los mismos efectos in vitro que los ODNs sin conjugar, probando que poseen la misma actividad biológica que su precursor, aunque mucho más intensa. Se han ensayado como adyuvantes en vacunas, el tratamiento del dolor, sepsis, cáncer (melanoma, leucemia y de mama), como agente remielinizante en modelos de esclerosis múltiple, como casos testigo.

Sin embargo, para un prototipo de medicamento, no solo son importantes las pruebas de concepto en los ensayos de efectividad, sino que se hace imprescindible la caracterización fisicoquímica de cada una de las moléculas ensayadas y su posible relación con el comportamiento biológico, especialmente porque son moléculas que no tienen referencia anterior. La interacción con la Facultad de Química, nos permitirá avanzar en ese camino. Están perfectamente equipados y manejan a la perfección el estado del arte en la metodología de caracterización de nanomoléculas de este tipo.

2. El Grado de Avance a nivel nacional o internacional de los procesos o tecnologías relacionados al Proyecto.

El avance en cuanto al uso de estas nuevas moléculas en terapias médicas a base de ONs será desarrollado en otros ítems, por lo cual nos restringimos a las necesidades específicas del presente proyecto.

El perfeccionamiento del equipamiento y metodología necesaria para la caracterización fisicoquímica de cada una de las moléculas desarrolladas ha tenido un gran desarrollo a nivel mundial en las últimas décadas. Afortunadamente, la Facultad de Química está adecuadamente equipada y manejan a la perfección estas nuevas metodologías, p.ej.:

✓ Espectrómetro micro Raman confocal con microscopio de fuerza atómica.

✓ Analizador de tamaño de partícula.

✓ Resonancia magnética nuclear de protones.

✓ Microscopio electrónico de transmisión.

✓ Microscopio electrónico de barrido.

✓ Espectrómetros FT-IR, UV-Vis y de Fluorescencia.

✓ Calorímetro diferencial de barrido.

✓ Difractómetro de rayos X.

✓ HPLC.

Esto permitirá avanzar en gran medida con la caracterización fisicoquímica de las moléculas desarrolladas, que es necesaria para el desarrollo de potenciales medicamentos.

3. Una reseña de la literatura especializada y/o una revisión de las patentes y licencias de tecnología aplicables, según corresponda.

El diseño de ácidos nucleicos sintéticos y sus derivados es crucial para lograr ON biológicamente activos.

La principal restricción para los ON terapéuticos es su farmacocinética. Después de su administración, los ON están expuestos a una rápida degradación por nucleasas y una rápida eliminación a través del SRE y la filtración renal. Luego, para expresar su actividad, los ON requieren cruzar la barrera del endotelio vascular y difundir a través de la matriz extracelular para acercarse a las células objetivo en el tejido para acceder a la membrana plasmática.

Si bien la estabilidad a nucleasas puede ser alcanzada mediante modificaciones químicas sencillas (aunque costosas y a veces tóxicas), preferimos encarar el problema asociando los ON a macromoléculas o a ligandos pequeños con alta afinidad por macromoléculas accesibles en el torrente sanguíneo. Los ligandos analizados debían mejorar el transporte, la especificidad y la resistencia a las nucleasas del oligonucleótido conjugado resultante. Los posibles ligandos analizados incluyeron lípidos, esteroides, terpenos, diferentes tipos de carbohidratos, proteínas, policationes, polianiones, péptidos etc. Se analizaron sustancias naturales (p.ej. albúmina sérica humana (HSA), lipoproteína de baja densidad (LDL) o globulina); carbohidrato (p.ej. un dextrano, quitina, quitosano, o ácido hialurónico) como también, moléculas sintéticas (p.ej. poliaminoácidos, copolímeros varios, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poliuretano, entre otros.

Nos resultó de particular interés utilizar lípidos como ligandos. Por su capacidad de unirse a HSA con una afinidad suficiente para que el conjugado se distribuya preferentemente a un tejido no renal, evitando que se elimine del cuerpo. Finalmente, nos concentramos en la generación de conjugados derivados de ODNs con actividad terapéutica conocida,

obtenidas con diferentes variantes de ácidos grasos, ácido hialurónico y polietilenglicol. Hemos conseguido resultados biológicos muy interesantes (protegidos mediante patente provisional -USA Provisional Application Number: 63/426,808, November 21, 2022) y resta ahora caracterizar cada una de estas moléculas desde el punto de vista fisicoquímico para avanzar en el desarrollo de moléculas aptas para su uso en medicina humana.

Ver bibliografía relevada en documento adjunto (Bibliog Proy.pdf).

Descripción del Proyecto:

1. Explicar en qué consisten las actividades a realizar para solucionar el problema planteado.

El objetivo general del proyecto es el desarrollo de nuevos ON modificados que puedan ser aplicados en seres humanos en áreas terapéuticas aún sin tratamientos específicos.

Con ese fin, se diseñaron moléculas que modificaron las propiedades físicas de los ODNs originales según que las moléculas complejantes fueran hidrofílicas con carga, hidrofílicas sin carga o hidrofóbicas. Sabemos que las moléculas obtenidas mantienen idénticas propiedades terapéuticas que los ONs que les dan origen, aunque parecen ser mucho más activas y menos tóxicas. Esto facilita mucho los estudios biológicos para el desarrollo de las moléculas, ya que se conocen cuáles son las posibles aplicaciones, los mejores modelos experimentales y las condiciones límites de uso (dosis, toxicidad, vía de aplicación, tiempos de observación). Esto reduce enormemente los tiempos y los costos de investigación, así como el riesgo que implica el desarrollo de esta tecnología.

El proyecto propone aplicar el estado del arte a este grupo de moléculas ya desarrolladas, para un conocimiento más profundo desde el punto de vista fisicoquímico. Para el desarrollo galénico de algunas de estas moléculas es imprescindible esta caracterización, dada que la identidad y pureza de estas moléculas debe ser perfectamente caracterizada para transformar una molécula con propiedades biológicas de interés en un real prospecto de medicamento (aplicación industrial a nivel internacional).

2. Especificación de las principales características del desarrollo teniendo en cuenta los aspectos innovadores o diferenciales más significativos, sus potenciales riesgos y cómo mitigarlos.

La idea original se focalizó en mejorar principios activos a base de oligonucleótidos (deoxi-oligonucleótidos-ODN-, más específicamente) cuya aplicación en animales de experimentación y en ensayos clínicos muestra excelente actividad terapéutica, pero una muy corta vida media (que obliga a inyecciones repetidas durante el tratamiento) y cierta toxicidad cuando se aplica en altas concentraciones.

Se sintetizaron nuevas moléculas conjugando esos ODNs con moléculas orgánicas de diferente complejidad, las cuales

fueron luego estudiadas "in vitro" y en modelos animales que nos permitieron verificar que estos conjugados mantienen la actividad biológica del ODN que le dio origen, cuando fueron analizadas en modelos de dolor, síndrome de tormenta de citoquinas (Tratamiento de sepsis), cáncer (Leucemia, melanoma, cáncer de mama), enfermedades neurodegenerativas y como adyuvante en vacunas.

Sin embargo, sorprendentemente, los cambios en las propiedades farmacológicas de las moléculas fueron sumamente importantes: en primer lugar, se vio un aumento de la actividad biológica centenas de veces superior al del ODN de origen (reducción de dosis, reducción de costo). Y ya no hizo falta hacer más que una sola inoculación (comparado con 3 a 5 del tratamiento establecido para los ODN clásicos). También parece reducirse la toxicidad respecto de los ODN originales.

Si bien conocemos varios de los efectos biológicos de estas moléculas, poco sabemos acerca de su estructura, conocimiento que es fundamental para explicar su mayor estabilidad en circulación una vez inoculada en un organismo vivo, el mecanismo de exposición del ODN a la célula receptora (que dependerá de cómo se ubica el ODN físicamente en la nueva estructura macromolecular), su estabilidad en una formulación galénica, si hay una colaboración de la molécula unida al ODN en la búsqueda de la célula objetivo y modificación en el mecanismo de penetración del ODN en la célula, etc.

Como todo potencial medicamento, estas moléculas están sujetas a los riesgos de cualquier prospecto de medicamento en desarrollo. Muchas veces, excelentes resultados terapéuticos obtenidos en modelos animales, no se verifican cuando se enfrentan los estudios clínicos en humanos. Otras veces, la toxicidad en humanos suele ser mucho más importante que la estimada a partir de los resultados en estudios preclínicos y el estudio clínico debe discontinuarse. En este caso, los precursores han sido muy bien estudiados, parecen ser muy activos en tratamientos y son relativamente poco tóxicos en humanos. Si consideramos que las nuevas moléculas se comportan terapéuticamente (aunque más activas y menos tóxicas) como los ODNs originales podemos pronosticar que el riesgo del desarrollo sea menor que el de sus predecesoras que están ya a punto de aprobarse para su comercialización en el tratamiento de varias enfermedades. Otro riesgo a considerar es la falta de inversión para llegar a las etapas clínicas; aquí también, siendo variantes mejoradas de ODNs en etapa final de desarrollo en las cuales se han invertido ya varios miles de millones de USD, consideramos que no será complejo lograr inversión adicional para este proyecto. Algunas conversaciones previas con potenciales fondos de inversión parecen indicar eso.

3. En el supuesto que los resultados del Proyecto fueran susceptibles de aplicación industrial, especifique que estrategia de protección adoptaría para garantizar la apropiación de los mismos y la estrategia de implementación industrial.

El proyecto general de Segena se basa en tecnología ya protegida (USA Provisional Application Number: 63/426,808, November 21, 2022) cuya patente definitiva ya está en redacción y será presentada en el 2023.

Por otra parte, no se descarta que el mayor conocimiento de las propiedades de estas moléculas nos sugiera nuevas modificaciones moleculares o nuevas posibles aplicaciones médicas que podrían ser susceptibles de protección mediante patente internacional.

Obviamente no se piensa en llegar a la industrialización propia del producto, sino en avanzar lo máximo posible en el fortalecimiento tecnológico de los potenciales medicamentos, para hacerlos interesantes a la industria farmacéutica / biotecnológica internacional. La estrategia de desarrollo económico (ver documento específico que se adjunta) consiste en incrementar el valor de la tecnología, avanzando en el conocimiento de las moléculas (físicoquímica, toxicidad, seguridad, eficacia). Por ello se prepara una primera ronda de inversión para la obtención de fondos que permitan llegar en esta primera instancia, al menos, a la Fase I en seres humanos, para luego saltar a una segunda ronda de inversión.

Metodología:

Se desea generar información acerca de la naturaleza química, composicional y estructural de las moléculas objetivo y evaluar su estabilidad en solución acuosa.

Para lograr este objetivo se aplicarán principalmente, aunque no necesariamente en forma excluyente, las técnicas de difracción de rayos X, espectroscopía micro Raman confocal, dispersión de luz dinámica, dispersión de luz electroforética, y resonancia magnética nuclear de protones.

Difracción de Rayos X por el método de polvo

Debemos recordar que toda la materia se encuentra formada por átomos, pero en el caso de los materiales cristalinos estos átomos se encuentran ubicados en posiciones precisas y ordenadas entre sí, formando una estructura que define las características del material al que conforman.

La difracción de rayos X es una herramienta utilizada para analizar e identificar la estructura atómica y molecular de un cristal, haciéndole incidir un haz de rayos X, el cual es dispersado debido al ordenamiento cristalino de la muestra sobre la que incide.

Al medir las posiciones y las intensidades de dichos haces difractados, se pueden extraer conclusiones acerca del ordenamiento atómico en muestras cristalinas.

Se trata de una técnica no destructiva, que no requiere preparación previa de la muestra, mientras que ésta se encuentre en forma de polvo.

Es especialmente útil para la identificación composicional de muestras cristalinas, tanto puras como multicomponentes,

así como la caracterización de polimorfos.

Es debido a todo lo anterior que es una técnica ampliamente utilizada para el análisis de compuestos bioactivos de distinta naturaleza, y en especial, de principios farmacéuticos.

Nuestro grupo cuenta con un difractor de rayos X para muestras en forma de polvo policristalino Rigaku Ultima IV.

Espectroscopia micro Raman Confocal

Cuando una muestra es irradiada por una radiación electromagnética esta puede ser reflejada, absorbida, dispersada o transmitida. En la espectroscopia Raman el proceso involucrado es la dispersión.

En Raman, durante la interacción del primer cuanto de luz con la molécula o con el cristal, la energía de los estados vibracionales y/o rotacionales puede cambiar y el cuanto secundario de luz emitido será de mayor o de menor energía que el primario. La diferencia de energía es igual a la energía vibracional de la molécula o del cristal y/o rotacional de la molécula. Se trata de un proceso que ocurre en tiempos extremadamente pequeños.

Por lo tanto, hay que tener presente que la espectroscopia Raman difiere de las espectroscopias rotacional y vibracional ya que no se trata de un proceso de absorción sino de dispersión, tal como fuera dicho anteriormente. Y en este sentido la información que puede extraerse de ella es complementaria a la obtenida por otras espectroscopias, principalmente la IR.

Como la dispersión Raman es en general muy débil es necesario utilizar una radiación de gran intensidad altamente monocromada y detectores muy sensibles.

El empleo de láseres como fuentes de radiación es muy conveniente debido a su elevada intensidad y a su naturaleza monocromática, lo que también facilita el filtrado de la radiación dispersada por el efecto Rayleigh mucho más intensa que la debida al efecto Raman.

La espectroscopia Raman es especialmente útil para analizar moléculas sin un momento dipolar permanente, las que no mostrarían señales en un espectro IR.

Asimismo, es muy útil para determinar la identidad de especies orgánicas e inorgánicas en solución, ya que las transiciones Raman para estas especies son más características que para IR, donde las transiciones se ven mucho más afectadas por las otras especies presentes en la solución.

Es útil tanto para muestras amorfas como cristalinas, e incluso biológicas.

En la espectroscopia micro Raman confocal, un microscopio óptico de alta resolución se encuentra acoplado al espectrómetro, de forma de permitir medir espectros Raman de muestras microscópicas, o porciones microscópicas de muestras mayores.

Adicionalmente, al tratarse de un microscopio confocal el mapeo puede realizarse en 3 dimensiones, lo que permite obtener imágenes espectroscópicas tridimensionales, es decir realizar un mapeo químico espacial de la muestra de estudio.

Nuestro grupo cuenta con un espectrómetro micro Raman confocal WITec Alpha 300 R, equipado con láseres con longitudes de onda de 532 nm y 785 nm.

Es importante destacar que estas dos últimas técnicas, espectroscopía Raman y difracción de rayos X, por lo antes descrito, son de especial relevancia y de aplicación muy difundida en el análisis y caracterización de activos de aplicación farmacéutica. Siendo, incluso, ambas técnicas analíticas recomendadas por Farmacopeas.

Dispersión de luz dinámica -DLS-

La dispersión de luz dinámica (DLS, por sus siglas en inglés se utiliza principalmente para medir el tamaño y su distribución en sistemas coloidales en la región submicrométrica.

Un haz de luz láser pasa a través de una suspensión líquida que contiene partículas en movimiento Browniano. La intensidad del haz de luz disperso fluctúa debido al movimiento aleatorio de las partículas y dichas fluctuaciones, proporcionales al tamaño de las partículas, son medidas a lo largo del tiempo con un determinado ángulo de dispersión. El equipo de DLS genera una función de autocorrelación para determinar el coeficiente de difusión traslacional y luego utiliza la ecuación de Stokes-

Dispersión de luz electroforética -Potencial Z-

La estabilidad de los sistemas coloidales puede ser estudiada a través de sus propiedades electrocinéticas. Dichas propiedades pueden ser definidas como los fenómenos involucrados en el movimiento tangencial del fluido adyacente a una superficie cargada. Las partículas coloidales adquieren una carga eléctrica superficial al ser suspendidas en un medio polar, como el agua. Estas cargas atraen contra-iones del medio y repelen co-iones, formando una doble capa eléctrica. La doble capa eléctrica tiene dos zonas con propiedades definidas: una primera capa en la cual los iones se encuentran firmemente ligados a la superficie de la partícula (capa rígida), rodeada a su vez por una segunda capa de mayor extensión (capa difusa). Bajo la aplicación de un campo eléctrico externo, la partícula se pone en movimiento y se da una ruptura de la distribución iónica: hay iones que se moverán con la partícula y otros que se quedarán donde se encontraban originalmente. Este límite es conocido como el plano de deslizamiento y el potencial eléctrico en dicho plano es el denominado potencial zeta.

La teoría DLVO, desarrollada por Derjaguin, Landau, Verwey y Overbeek en 1940, relacionó la estabilidad de los

sistemas coloidales al balance entre las fuerzas de repulsión de la doble capa eléctrica y las fuerzas de atracción de van der Waals. Si las fuerzas de repulsión predominan, las partículas se mantienen separadas evitando la agregación y floculación. Es así que el potencial zeta, determinado a partir de mediciones de movilidad electroforética, da una indicación sobre la estabilidad coloidal de las partículas en suspensión. Generalmente, las partículas con potencial zeta (valor absoluto) mayor a 30 mV son consideradas estables.

Resonancia magnética nuclear de protones -H-RMN-

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica fisicoquímica que se basa en la interacción de una radiación electromagnética de radiofrecuencia aplicada externamente con los núcleos atómicos de las moléculas.

Durante esta interacción hay un intercambio neto de energía que conduce variaciones en la orientación de los espines nucleares de los átomos de dichas moléculas a las que se irradian.

La espectroscopia de RMN se ha convertido en una de las técnicas más potentes para la determinación estructural de especies químicas, así como para el estudio de la dinámica e interacciones moleculares.

Esta técnica permite, por ejemplo, la identificación de compuestos, obtener información estructural, identificación de grupos químicos dentro de una molécula o incluso interacciones entre ellos. Puede ser aplicada a varios tipos de muestras y la preparación de muestra en general es sencilla.

La resonancia magnética nuclear de protones es un caso particular de este tipo de espectroscopía en la que ésta es aplicada a los núcleos de hidrógeno las moléculas del material a estudiar

Por otra parte, se intentará correlacionar esta información estructural con las propiedades biológicas de los mismos.

Por ejemplo:

Modelo de dolor inflamatorio de la pata trasera

Se utilizarán ratas macho Sprague-Dawley adultas (200-300 g) en un ciclo de luz de doce horas, con agua y comida ad libitum. Todos los experimentos se llevarán a cabo de acuerdo con la política de la Sociedad de Neurociencia y la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor para el uso de animales en la investigación del dolor.

Las ratas serán anestesiadas con isoflurano (inducción al 5 %, mantenimiento al 2,5 %, caudal de O₂ de 0,8 l/min) y se inyectarán (excepto los controles) por vía intradérmica en la pata trasera derecha con Adyuvante de Freund Completo (CFA).via intraplantar. Tres días después, los diferentes grupos de animales recibirán el tratamiento correspondiente y se ensayarán periódicamente para detectar alodinia mecánica y por frío durante 28 días.

Para la evaluación de la alodinia mecánica, se utilizará un conjunto de filamentos de von Frey (Stoelting, IL, EE. UU.) y

el método modificado de arriba hacia abajo de Dixon para establecer el umbral de retiro del 50%.

Efecto sobre la mielinización cerebral

Los experimentos se realizarán en una cepa altamente consanguínea de ratas Wistar manejadas de acuerdo con la Guía NTH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se utilizarán ratas de veintiún días de edad en una habitación con temperatura y fotoperíodo controlados y se alimentarán con comida molida sin (control) o cuprizona al 0,6 % (p/p) (CPZ) durante 14 días hasta los 35 días de edad. Cuatro días antes de la retirada de CPZ, a un grupo de animales se les inyectará solución salina (grupo control) y el ODN de referencia durante cinco días consecutivos. También cuatro días antes de la retirada de CPZ, a un grupo de animales se les inyectará una única inyección del compuesto a evaluar. Los animales se sacrificarán 7 días después de la retirada de CPZ.

Serán perfundidos transintracardiamente con solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4 (PBS), seguido de una solución al 4% (p/v) de paraformaldehído en PBS. Los cerebros se diseccionarán y se fijarán posteriormente en la misma solución durante la noche. Luego, los cerebros se congelarán y se utilizarán para obtener secciones coronales de flotación libre de 30 μ m utilizando un criotomo. Los cortes obtenidos se tiñen con anticuerpos específicos marcados y se analizan microscópicamente. Diferentes marcadores indicaran el estado inflamatorio, la multiplicación celular y la capacidad de estimular la remielinización cerebral.

Efecto de las nuevas moléculas como adyuvantes

Se usarán ratas Wistar macho jóvenes, de 4 semanas de edad, manejadas de acuerdo con la Guía NTH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se mantendrán en una habitación con temperatura y fotoperíodo controlados y se alimentarán ad libitum. Para la inmunización se asignarán aleatoriamente varios grupos sobre la base equitativa de los pesos corporales. A cada grupo de ratas se le inyectará por vía subcutánea (s.c.) la composición correspondiente (control, antígeno + molécula referencia, antígeno + molécula en estudio) y luego, se administrarán inyecciones de refuerzo de la misma composición 4 semanas después de la primera inyección. El antígeno se escogerá en base a las moléculas en estudio (Rabia, hepatitis, Aftosa y/o COVID). Se obtendrán los sueros de la sangre por punción retroorbitaria después de la primera inyección en el día 0 y cada 15 días. La necropsia se realizará 8 semanas después de la primera inyección. Los sueros una vez separados se almacenarán a -20 °C hasta que se analicen los niveles de anticuerpo correspondientes (ELISA)

Efecto de las nuevas moléculas sobre la leucemia linfocítica crónica

Se utilizarán ratones WT manejadas de acuerdo con la Guía NTH para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Se mantendrán en una habitación con temperatura y fotoperíodo controlados y se alimentarán ad libitum.

Se les inyectará por vía intraperitoneal 0,8 millones de células/ratón con células TCL1 #ST1. Los animales serán asignados a 3 grupos al azar sobre una base equitativa de pesos corporales.

Se inyectan luego por vía subcutánea (s.c.) la composición correspondiente (control, molécula referencia -5 días consecutivos-, molécula en estudio-aplicación única-).

Once días después de iniciado el tratamiento, se extraerán, procesarán y cuantificarán muestras de sangre periférica mediante análisis citométrico, enfocados en las células B leucémicas CD19+, CD5+ . Dos días después, se sacrificarán los ratones y se procesarán la cavidad peritoneal y el compartimento del bazo y se analizarán las células leucémicas mediante citometría, midiendo las células B CD19+, CD5+.

Otros Recursos :

Unidad de Nanotecnología del Instituto Polo Tecnológico de Pando, FQ, Udelar posee instalaciones adecuadas y todo el equipamiento para llevar a cabo la caracterización fisicoquímica, mediante el análisis de la estructura molecular de los conjugados en proceso de síntesis. Solo a modo de ejemplo, se cuenta con o se tiene acceso fluido a: Espectrómetro micro Raman confocal equipado con un microscopio de fuerza atómica, Analizador de tamaño de partícula Malvern Zetasizer Nano ZS (IPTP), Resonancia magnética nuclear de protones (H-RMN) Microscopio electrónico de transmisión (TEM), Microscopio electrónico de barrido, Espectrómetros FT-IR, UV-Vis y de Fluorescencia, Calorímetro diferencial de barrido, Difractómetro de rayos X , HPLC Dionex, entre otros.

Para los estudios biológicos que complementaran la caracterización fisicoquímica se trabajara con destacados y reconocidos centros en Argentina seleccionados para esta tarea por poseer la infraestructura, equipamiento y calidad científica requerida para la aplicación específica que en cada caso requiera el proyecto.

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos. UNLP-CONICET. Facultad de Ciencias Exactas. Departamento de Ciencias Biológicas. Plataformas Tecnológicas. de la Facultad de Ciencias Exactas."La Plata, Pcia de Buenos Aires. Argentina. Permitira hacer estudios específicos sobre inmunología. Marcadores específicos de diferenciación. Estudio con microarreglos genéticos. Modelos animales en cáncer. Se utilizarán las Plataforma de Microscopía Avanzada, Citometría de Flujo y de Experimentación Animal y demás facilidades del instituto. Actividad Biológica In vitro (activación de linfocitos B). Colaboración para determinar activación celular en animales. Posible mecanismo de acción. Cátedra de Química Biológica Patológica del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Farmacia y

Bioquímica e Investigadoras del Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB) UBA – CONICET. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Se especializa en el estudio de los mecanismos involucrados en la remielinización. Marcadores de inflamación y reparación de la mielina, en cultivos celulares y en animales. Evolución de marcadores de inflamación y reparación de la mielina tanto en cultivos celulares como en animales tratados con las moléculas sintetizadas.

"INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA TRASLACIONAL. Universidad Austral: Laboratorio de Mecanismos e Innovación Terapéutica en Dolor. Dispone de la tecnología más avanzada para el estudio del dolor en modelos de dolor neuropático, inflamatorio o visceral en la rata que nos permitirá estudiar el efecto sobre el dolor del tratamiento con las moléculas sintetizadas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Como ya se indicó antes, el objetivo del proyecto es desarrollar a través de esta colaboración es la caracterización fisicoquímica de las moléculas en estudio e intentar vincular la estructura de las mismas con su comportamiento biológico.

Por otro lado, la caracterización fisicoquímica de cada una de ellas es fundamental para definir un principio activo para su utilización como medicamento. Esto permitirá dar una identidad a cada una de ellas que posibilitará identificarlas unívocamente cada vez que se elabore un nuevo lote de producción, definir y cuantificar posibles contaminantes, formación de asociaciones (dímeros, oligómeros...) físicas o covalentes, productos de degradación, sensibilidad a los cambios de medio (pH de la solución, salinidad, presencia de detergentes en las formulaciones) y su potencial efecto en el comportamiento galénico de la droga candidata (solubilidad, estabilidad, forma farmacéutica).

Esta caracterización posiblemente nos permita recabar información sobre la estructura 3D, grupos expuestos en la superficie, presencia de zonas hidrofóbicas/ hidrofílicas/ con alta densidad de carga y vincular dichas propiedades con las propiedades hidrodinámicas, potencial comportamiento en sangre, afinidad por moléculas solubles en sangre (albumina, p. ej.), células, tejidos, etc. pasaje de barreras (hematoencefálica, p. ej.).

En resumen, además de permitir el cumplimiento de los estándares regulatorios en relación a la caracterización de las moléculas, la información que nos permitiría obtener el proyecto será de total relevancia para el desarrollo galénico de los potenciales principios activos y su mejor uso clínico según la aplicación terapéutica seleccionada.

Objetivos específicos

Nº	Objetivo específico	Resultado esperado	Observaciones
1	Verificar que las moléculas sintetizadas actúan activando el sistema inmunológico	Activación de linfocitos B/Expresión de marcadores de superficie (CD40/CD86,etc).	

- | | | |
|---|--|---|
| 2 | Verificar que las moléculas sintetizadas actúan reduciendo el dolor | Detectar disminución de alodinia mecánica y por frío durante 28 días. / Respuesta significativa respecto del control alodínico positivo. |
| 3 | Verificar que las moléculas sintetizadas actúan favoreciendo la remielinización en el tejido del cuerpo calloso. | Efectos sobre la población microglial Iba1+ y CD68+ y la población de OPC PDGFR α + y OL maduros MAG+/ Activación de la microglía pro-inflamatoria. Aumento de la población de OPCs y de la población de OLs maduros en cuerpo calloso. |
| 4 | Verificar que las moléculas sintetizadas actúan como adyuvantes en modelos vacunales | Aumento de la respuesta inmunológica específica/ Incremento significativo de la producción de anticuerpos IgG específicos contra el antígeno respecto de los controles no adyuvados. |
| 5 | Verificar que las moléculas sintetizadas actúan reduciendo la concentración de células leucémicas en LLC. | Reducción de linfocitos B CD19+, CD5+ en la sangre, la cavidad peritoneal y el compartimento del bazo (citometría)./ Reducción significativa de las células B CD19+, CD5+. |
| 6 | Caracterización físico-química de los reactivos involucrados en la síntesis de las moléculas objetivo | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de los reactivos. Éstos servirán como patrones de comparación para las posteriores caracterizaciones./Realización de informes de avance |

- | | | |
|----|--|--|
| 7 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 1 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 1. /
Realización de informes de avance. |
| 8 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 2 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 2. /
Realización de informes de avance. |
| 9 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 3 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 3. /
Realización de informes de avance. |
| 10 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 4 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 4. /
Realización de informes de avance. |
| 11 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 5 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 5. /
Realización de informes de avance. |
| 12 | Caracterización físico-química de la moléculas objetivo n° 6 | Contar con los resultados e interpretaciones de los mismos, de los distintos tipos de análisis físico-químicos propuestos de la molécula objetivo 6. /
Realización de informes de avance. |

PLAN DE TRABAJO

Actividad/Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Síntesis de ON activados ...		X	X																	
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...			X	X	X	X	X													
Síntesis de ON conjugados ...		X	X	X	X	X	X	X	X											
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...						X	X	X												
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...						X	X	X												
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...						X	X	X												
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...								X	X	X										
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...								X	X	X										
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas ...								X	X	X										
Estudios Biológicos Complementarios. EB1 ...		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios Biológicos Complementarios. EB2 ...		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios Biológicos Complementarios. EB3 ...		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios Biológicos Complementarios. EB4 ...		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tareas de Coordinación ...	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Estudios Biológicos Complementarios. EB5 ...											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cierre ...																X	X	X	X	X

Descripción de las actividades:

Actividad	Mes inicio/fin	Es hito	Descripción	Observaciones
Síntesis de ON activados	2/3	NO	Se realizara la síntesis de ON activados que serán sustrato para la reacción de conjugación necesaria para generar las nuevas moléculas que serán luego caracterizadas.	BioSynthesis Inc. (USA)
Caracterización Físicoquímica de las moléculas	3/7	SI	OE1. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados de los reactivos empleados en las síntesis de las distintas moléculas objetivo.	
Síntesis de ON conjugados	3/9	NO	A partir de los oligonucleótidos activados se sintetizarán los ODN conjugados con diferentes modificadores. Unas 15/16 variantes diferentes serán sintetizadas en esta etapa.	GCVE (Suiza). En base a los resultados obtenidos (rendimiento, complejidad de la reacción, solventes o reactivos utilizados, estabilidad química en solución) se estima que se seleccionaran unas 6 moléculas para su caracterización físicoquímica.

Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	7/9	SI	OE2. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 1
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	8/10	SI	OE3. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 2
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	9/11	SI	OE4. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 3.
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	10/12	SI	OE5. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 4.
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	11/13	SI	OE6. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 5.
Caracterización Fisicoquímica de las moléculas	12/14	SI	OE7. Realización de los estudios de caracterización e interpretación de resultados la molécula objetivo 6.

Estudios Biológicos Complementarios. EB1	4/16	NO	Mecanismos involucrados en la remielinización. Evolución de marcadores de inflamación y reparación de la mielina tanto en cultivos celulares como en animales tratados con las moléculas sintetizadas.
Estudios Biológicos Complementarios. EB2	4/16	NO	Inmunología. Marcadores específicos de diferenciación celular. Estudio con microarreglos genéticos. Modelos animales en cancer. Se utilizaran las Plataforma de Microscopía Avanzada, Citometría de Flujo y de Experimentación Animal, además de las facilidades del instituto.
Estudios Biológicos Complementarios. EB3	4/16	NO	Modelos de dolor neuropático, inflamatorio o visceral en la rata.
Estudios Biológicos Complementarios. EB4	4/16	NO	Modelos de respuesta humoral a vacunas.

Tareas de Coordinación	1/20	NO	Dado que intervienes numerosos grupos de investigación, son necesarias tareas de logística y coordinación, que van desde como hacer llegar las muestras, en que periodo, discusión de planificación de experimentos, hasta el análisis final de los resultados con los diversos especialistas.	Si bien el sentido de la coordinación va variando durante el desarrollo del proyecto desde tareas organizativas generales en un inicio, hasta tareas vinculadas principalmente a los desarrollos experimentales, la labor de coordinación se mantiene en todo el rango de desarrollo del proyecto.
Estudios Biológicos Complementarios. EB5	12/20	SI	Interpretación de los resultados obtenidos, vinculación con los resultados obtenidos en la caracterización fisicoquímica.	
Cierre	16/20	SI	Compilación de resultados, conclusiones, reportes finales	

VIABILIDAD COMERCIAL Y ECONOMICA DEL PROYECTO

Análisis de la Demanda:

Han surgido de este desarrollo numerosas nuevas moléculas con numerosas potenciales propiedades terapéuticas en el área de la medicina humana.

Claramente, el mercado objetivo es el farmacéutico. El aumento constante de la longevidad de la población, y sus mayores exigencias en temas de salud incrementa la presión de las propias autoridades regulatorias a las empresas farmacéuticas en busca de nuevas moléculas que mediante novedosos mecanismos de acción (FIRST-IN-CLASS

DRUGS, según clasifican la FDA y la EMA) lleguen a la prevención, la cura o al retraso de aquellas enfermedades (conocidas o por venir) que son invalidantes, prolongadas, crónicas y, finalmente mortales y con un altísimo compromiso de recursos humanos y económicos para los sistemas de salud y la pérdida de tiempo de vida útil en beneficio de la sociedad.

Las nuevas moléculas cumplen con esa calificación, ya que actúan por un muy complejo mecanismo de acción, aun no descripto, y que, de acuerdo a los resultados preliminares, podrían tener excelentes resultados en patologías para las cuales no hay un tratamiento específico en la actualidad.

En principio, Segena Labs ha decidido avanzar con tres áreas terapéuticas importantes (sepsis, dolor y enfermedades neurodegenerativas) utilizando tres moléculas diferentes (una para cada tratamiento). Sin embargo, a solicitud de potenciales inversores o adoptantes de la tecnología, podrían abarcarse otras áreas terapéuticas o utilizarse otras moléculas de estas familias. Esto permitiría expandir mucho más la aplicación de esta tecnología aumentando así la posibilidad de licenciamiento, incluso a diversas compañías y para distintas aplicaciones y utilizando moléculas diferentes a las escogidas en esta segunda etapa.

Ver documentación adjunta para ampliar (Estrategia de Desarrollo Economico.pdf).

Análisis de la Oferta:

Segena espera pronto tener una patente definitiva sobre el desarrollo logrado, lo cual brindaría la posibilidad de acceder al mercado en forma exclusiva por un largo periodo. Si bien eso evitaría la competencia directa, seguramente aquellas compañías que están hoy a punto de entrar al mercado con algunos ODNs inmunoestimulantes del tipo CpG y PyNTTTTGT (sobre todo grandes farmacéuticas como Pfizer, Bristol-Myers Squibb y GlaxoSmithKline que llevan ya invertidos más de 1000 millones de U\$D) harán lo impensable por recuperar su inversión. Adicionalmente, la protección por patentes de dichas moléculas está venciendo entre 2022 y 2023, por lo cual podrían aparecer otros potenciales competidores.

Sin embargo, las nuevas moléculas desarrolladas han mostrado mantener las propiedades marcadas por la secuencia (farmacóforos) de las moléculas de origen en numerosos modelos de eficacia, pero mejorando enormemente sus características de dianóforo, caracterizado por el aumento de la actividad biológica, una menor toxicidad

(menos dosis y con cadena de fosfodiéster y no de fosforotioato), provocando efectos más duraderos, reducción de dosis, reducción de costos. En algunos casos los resultados sugieren direccionamiento a tejidos u órganos específicos.

Si bien muchas de las patologías (en las cuales las moléculas desarrolladas podrían ser útiles) tienen otros tratamientos (cáncer, alergia, inflamación, p. ej.) nos concentramos en focalizar en el mercado de aquellas patologías que solo tienen tratamiento paliativo, como sepsis o cuyo tratamiento no es curativo, como en esclerosis múltiple o cuyas terapias equivalentes tienen enormes contraindicaciones como la utilización de opiáceos en el tratamiento del dolor (En 2020, EE. UU. experimentó en las muertes por sobredosis un aumento del 37 % y Canadá uno del 67 % y se esperan 1,2 millones de muertes adicionales por opioides en América del Norte para 2029).

En referencia a la provisión de ODNs para la primera fase de síntesis, no esperamos inconvenientes para la provisión en tiempo y forma para cualquiera de las etapas preclínicas y clínicas). De hecho, durante las últimas dos décadas y vinculado al inicio de numerosos estudios clínicos con oligonucleótidos de diversos tipos, la producción de dichas moléculas en condiciones de buenas prácticas de producción para uso en seres humanos se ha multiplicado. A partir de 2020 con el advenimiento de la pandemia de COVID-19 y la necesidad de producir ON para kits de diagnóstico y producción de vacunas, la capacidad de fabricación de muchas de ellas se ha incrementado notablemente. Actualmente hay más de 50 empresas para provisión de ON de alta calidad y en cantidades importantes.

Para garantizar la confidencialidad de las reacciones de modificación química para formar los aductos se decidió realizar esta segunda etapa a través de una empresa independiente de la proveedora de ODNs. Ambas han resuelto separadamente ambos procesos para la provisión del material para la realización de los estudios previos. Dado que hay una importante preferencia de los entes regulatorios internacionales en el mantenimiento de los proveedores y basados en los excelentes resultados logrados hasta el momento, hemos decidido continuar proveyéndonos de BioSynthesis (USA) y GCVE Imports GmbH (Suiza). Es muy probable que en un futuro cercano intentemos llevar a cabo la segunda etapa de síntesis en instalaciones propias.

Mas información en adjunto Estrategia de Desarrollo Economico.pdf

Análisis de la Estrategia de Comercialización, Promoción y Publicidad:

El objetivo primario de la compañía es obtener la protección internacional de la tecnología en desarrollo (protegida ya provisoriamente mediante una patente provisional en USA (USA Provisional Application Number: 63/426,808, November 21, 2022) desarrollada mediante una patente de invención; se espera estar presentando patente definitiva en USA en unos pocos meses ; eso le daría el valor necesario para aspirar a importantes inversiones que permitan su posterior desarrollo, generando los nuevos candidatos a medicamento que se han propuesto. Desde el punto de vista experimental, la aspiración primaria de Segena Labs es llegar a fase 1 aprobada, con lo cual, una inversión de poco menos de USD 4 millones permitiría incrementar el Valor Presente Neto ajustado por riesgo (VPNr) de la tecnología hasta USD 400 millones. Desde el punto de vista de un adquirente, la aprobación de los 3 productos escogidos requeriría unos casi UDS 500 millones, pero valoraría la tecnología en casi 5.000 millones.

La forma en que se ha estructurado el negocio permite, además, licenciar diferentes aplicaciones o diferentes moléculas a diferentes compañías, incrementando la posibilidad de éxito comercial. También pueden incorporarse otras áreas de tratamiento a requerimiento de posibles interesados incrementando aún más su valor.

La etapa actual es imprescindible para consolidar el desarrollo tecnológico que nos permitirá la obtención de fondos para cumplir con el proyecto general, mediante el acceso de capital emprendedor relevante. Para ello se están localizando y contactando Fondos de Inversión en Estados Unidos y Europa; recientemente se ha acercado un potencial grupo inversor con base en Uruguay y un importantísimo laboratorio brasileiro. Creemos que el proyecto es sólido, de alto valor tecnológico e innovador y guiado por expertos en cada una de las áreas que el proyecto necesita desarrollar.

Ver más información en la documentación adjunta (Estrategia de Desarrollo económico.pdf; Resumen económico.pdf).

IMPACTOS

Impactos financieros, sociales y medioambientales:

Si bien el potencial impacto económico-financiero del proyecto es muy significativo, el impacto más importante del mismo es social. El potencial impacto económico-financiero

del proyecto se trata en extenso en el documento adjunto (Resumen Economico.pdf).

Desde el punto de vista social, la familia de principios activos en avanzado desarrollo permitiría el tratamiento de enfermedades que hoy no tienen tratamiento específico. Estas moléculas, a diferencia de los medicamentos clásicos, utilizan mecanismos más complejos de acción (miles de genes son activados por acción de estas drogas, con un objetivo terapéutico muy específico) y permitirían (como parecen indicar los resultados experimentales en animales) pensar hasta en la cura o reversión de enfermedades o dolencias que hoy no tienen tratamiento adecuado.

De todos los posibles usos, se ha decidido avanzar con el estudio en el tratamiento del dolor, la sepsis y la esclerosis múltiple.

Solo el dolor crónico es un problema de salud pública que afecta de 25 a 29 por ciento de la población mundial; los casos mas severos requieren el uso de opioides que conllevan a trastornos adictivos y en muchos casos la muerte. El uso de opioides es la causa numero uno de los causantes de muerte por sobredosis de drogas como la utilización de opiáceos en el tratamiento del dolor. En 2020, EE. UU. experimentó en las muertes por sobredosis un aumento del 37 % y Canadá uno del 67 % y se esperan 1,2 millones de muertes adicionales por opioides en América del Norte para 2029; debe tenerse en cuenta también los efectos nocivos sobre quienes incluso sobreviven a esas sobredosis y permanecen con daños crónicos.

La sepsis es la causa de entre el 30-50% de las muertes de los pacientes severos internados en terapia intensiva. Hoy en día solo hay tratamientos paliativos no específicos que permiten la mejora parcial el paciente, que en general, en caso de salvarse de la muerte, quedan con trastornos crónicos severos que afectan enormemente su calidad de vida. De hecho, el 100% de las muertes causadas por COVID-19 fue debida a sepsis provocada por una tormenta de citoquinas que el organismo de cada paciente (con todas las variantes terapéuticas ensayadas) no pudo controlar.

Finalmente, la capacidad antiinflamatoria y remielinizante de estas moléculas podría permitir el tratamiento específico de enfermedades neurológicas severas e invalidantes como esclerosis múltiple, Alzheimer y enfermedad de Parkinson, generalmente vinculadas con etapas crónicas invalidantes prolongadas con severas consecuencias sociales, no solo para los enfermos, sino para su entorno familiar.

De más está decir la importancia que tendría desde el punto de vista de la economía global, la disminución en costo para los sistemas de salud, aumento del tiempo de vida o

vida saludable, con reducción de enorme costo social que ello implica y aumento del tiempo útil que dichas personas pudieran ofrecer a la sociedad.

Finalmente, las drogas en desarrollo son poco tóxicas, tanto para la manipulación experimental como para su uso posterior como medicamento. Incluso en este último caso, las drogas sintetizadas son fácilmente biodegradables y en su mayor parte (a diferencia de muchos citostáticos, antibióticos, etc) se consumen en el propio organismo para ser reutilizados sus componentes.

Riesgos:

Los riesgos de proyecto son los asociados al desarrollo de cualquier medicamento. Estos son inherentes al desconocimiento de los efectos reales de la droga sobre el organismo humano. Por ello, todos los candidatos a medicamentos son sometidos a muy estrictos estudios preclínicos y clínicos.

Muchos de los candidatos fallan antes de llegar a la fase comercial; algunos incluso, finalizada la Fase 3 en humanos y muy pocos hasta estando ya en el mercado. Sin embargo, este riesgo potencial es la esencia del negocio de las pequeñas empresas de base tecnológica.

Este riesgo "tecnológico" se tiene en cuenta en la evaluación del valor de la tecnología. Como cada fase está asociada a un riesgo mensurable (estimado), los resultados exitosos al ensayar cada fase hacen caer el riesgo al inherente a la fase siguiente, dando como resultado un incremento del valor de la tecnología. Por ello, a medida que se avanza en las diferentes etapas de desarrollo hay múltiples posibilidades de monetizar los resultados, incluso aunque el producto final no llegue a comercializarse (bien por qué no demostró la actividad terapéutica propuesta, bien porque algún gran laboratorio decidió que no desea que compita con sus productos).

La ventaja de mantener el mismo farmacóforo que las moléculas que le dan origen es que ya se sabe en qué patología focalizar los estudios, que tipo de toxicidad debe esperarse y que modelo experimental utilizar; mantener el mismo farmacóforo baja mucho el riesgo de que el producto no sea terapéuticamente eficaz.

Antes de realizar la valuación económica del proyecto, se analizaron numerosas publicaciones sobre los parámetros de riesgo asociados a cada fase (Stewart, Jeffrey. *Biotechnology Valuations for the 21st century*. 2015. Milken Institute; Frej, Patrik. *Valuation of Biotech Companies and Technology*. New trends on Investment in Early-stage Technologies. BioKorea. Seol. 2010; Bennet, Sally and Col. *Biotech Valuation*. ING Financial Markets, 2004) que analizaban el riesgo desde la visión regulatoria. Sin embargo,

se seleccionaron los parámetros determinados por N. Lopez (Valuación de Empresas de Base Tecnológica (Medicina Humana) mediante la simulación del Valor Presente Neto ajustado por riesgo (VPNr); 2015), esta analiza el riesgo según la visión de las grandes farmacéuticas, después de estudiar más de 1800 proyectos, resultando así una versión mas realista y conservadora.

A pesar de que las grandes empresas farmacéuticas son las que llevan la mayor parte del negocio cuando el producto es exitoso, también son las que corren con el riesgo de tomar el candidato en etapas preliminares (a menor costo) para completar el desarrollo. De hecho, a pesar de que hay algunas excepciones, las grandes farmacéuticas prefieren adquirir productos con, al menos la fase 1 aprobada. Llegar a esas etapas implica multiplicar varias veces el valor de la tecnología (por 5 al completar ensayos preclínicos en animales, por 10 al completar fase 1). Esto se analiza en detalle en el anexo Resumen económico.pdf, que se adjunta.

Los riesgos económico-financieros se contemplan utilizando una tasa de descuento de un 11% al calcular el valor presente neto del negocio.

Estrategia de Sustentabilidad Post-Proyecto:

Una vez consolidada la plataforma tecnológica, Segena pretende avanzar con recursos propios y, eventualmente, mediante la ayuda de subsidios y/o prestamos locales e internacionales hasta el máximo desarrollo posible en la cadena de aprobación de las drogas candidatas a producto medicinal. Paralelamente, se esta interactuando con posibles interesados en esta plataforma con el objeto de captar capital para cubrir etapas subsiguientes. Para ello se están desarrollando contactos con Fondos de Inversión en Estados Unidos y Europa y más recientemente se ha acercado un potencial grupo inversor con base en Uruguay y un importantísimo laboratorio brasileiro.

El grupo tiene experiencia y capacidad para el desarrollo de las diferentes rondas de negocio necesarias para consolidar la llegada al mercado e iguales virtudes para llevar a cabo los estudios necesarios para su aprobación como medicamento.

De acuerdo con los resultados de cada una de las negociaciones, la tecnología puede monetizarse en cualquiera de las etapas mediante licencias varias, transferencia de la tecnología y hasta la venta de la empresa o bien, acompañar a los inversores (compañía farmacéutica, p. ej.) en el proceso total de desarrollo.

Ver más información en la documentación adjunta (Estrategia de Desarrollo económico.pdf; Resumen económico.pdf).

Viabilidad legal y ambiental (si corresponde):

No corresponde

IMPACTO AMBIENTAL

Impacto ambiental: No requiere Autorización Ambiental Previa

PRESUPUESTO POR RUBRO**Adecuación edilicia**

Descripción	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:			0

Equipamiento laboratorio

Descripción	Cantidad	Tipo	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:					0

Otros equipos

Descripción	Cantidad	Tipo	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:					0

Material bibliográfico

Descripción	Cantidad	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:				0

Materiales e insumos

Descripción	Cantidad	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Kits para purificación de células, sueros para citometría, citología, antígenos vacunales, otros reactivos (buffers, HPLC, etc.)	10	364.000	0	364.000
Insumos básicos para la aplicación de las técnicas de difracción de rayos X, espectroscopía micro Raman confocal, dispersión de luz dinámica, dispersión de luz electroforética, y resonancia magnética	10	176.000	0	176.000
Oligonucleótidos activados, BioSynthesis, USA	5	627.000	0	627.000
Total UYU:				1.167.000

Software y licencias

Descripción	Cantidad	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:				0

Personal técnico

RRHH	Rol	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
a contratar / Estudiante de alguna de las Carreras Científico-Tecnológicas dictadas por las Facultades de Química o Ciencias como por ejemplo Química Farmacéutica, Químico, Ingeniería Química, Ingeniería en Alimentos, Licenciatura en Química, Licenciatura en Biología,	Investigador a contratar	528.000	0	528.000
Total UYU:				528.000

Consultores

RRHH	Rol	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Sergio Gabriel Tisminetzky	Técnico de apoyo	528.000	0	528.000
Total UYU:				528.000

Capacitación

RRHH	Rol	Organización	Descripción	Duración	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:							0

Servicios

Descripción	Duración	Proveedor	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Evaluación de ODNs modificados como adyuvantes en formulaciones vacunales.	365	Maximiliano Wida	294.800	0	294.800
Caracterización fisicoquímica de Oligonucleótidos modificados,	365	Unidad de Nanotecnología del Instituto Polo T	396.000	0	396.000
Síntesis de oligonucleótidos modificados a partir de oligonucleótidos activados,	210	GCVE Imp. GmbH. Swiss	1.540.000	0	1.540.000
Administración, seguimiento y rendición del subsidio	600	Polo Científico Tecnológico Pando	360.000	0	360.000
Estudio de los efectos de las nuevas moléculas sobre el sistema inmunológico.	365	Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopa	220.000	0	220.000
Estudio de los efectos de las nuevas moléculas en el tratamiento enfermedades del sistema nervioso .	365	Cátedra de Química Biológica Patológica del D	132.000	0	132.000

Estudio de los efectos de las nuevas moléculas en el tratamiento del dolor.	365	"INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MEDICINA TRA	264.000	0	264.000
---	-----	---	---------	---	---------

Total UYU:	3.206.800				
-------------------	------------------	--	--	--	--

Viáticos y estadías

RRHH	Rol	Destino	Duración	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Héctor Omar Pralong	Co-Responsable técnico-científico	10 viajes a Montevideo desde Buenos Aires, Ar	1	44.000	0	44.000
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	10 viajes a Montevideo desde Buenos Aires, Ar	1	44.000	0	44.000
Daniel Fernandez Genta	Responsable económico y financiero	NY, USA, Estadía + viáticos +seguro	3	42.500	0	42.500
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	NY, USA, Estadía + viáticos +seguro	3	42.500	0	42.500
Sergio Gabriel Tisminetzky	Técnico de apoyo	Italia/Suiza	5	63.000	0	63.000
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	Italia/Suiza	5	63.000	0	63.000
Total UYU:						299.000

Propiedad intelectual

Descripción	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Patente provisional USA, Patente definitiva USA	151.800	0	151.800
Total UYU:	151.800		

Otros costos

Descripción	Cantidad	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:				0

Imprevistos

Descripción	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Debido a que los resultados de los primeros ensayos marcaran que aspectos de cada uno de los estudios deberán profundizarse o, eventualmente, que estudios deberán repetirse, se espera necesitar un mon	352.000	0	352.000
Total UYU:			352.000

Promoción y difusión

Descripción	Cantidad	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Total UYU:				0

Pasajes

RRHH	Rol	Destino	Duración	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Héctor Omar Pralong	Co-Responsable técnico-científico	10 viajes a Montevideo desde Buenos Aires, Ar	1	308.000	0	308.000
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	10 viajes a Montevideo desde Buenos Aires, Ar	1	308.000	0	308.000



Daniel Fernandez Genta	Responsable económico y financiero	NY, USA	3	59.400	0	59.400
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	NY, USA	3	59.400	0	59.400
Sergio Gabriel Tisminetzky	Técnico de apoyo	Italia/Suiza	5	86.000	0	86.000
Ricardo Agustin Lopez	Consultor	Italia/Suiza	5	86.000	0	86.000
Total UYU:						906.800

TOTALES POR RUBRO

Rubro	Cargo al Proyecto	Otros aportes	Total
Adecuación edilicia	0	0	0
Equipamiento laboratorio	0	0	0
Otros equipos	0	0	0
Material bibliográfico	0	0	0
Materiales e insumos	1.167.000	0	1.167.000
Software y licencias	0	0	0
Personal técnico	528.000	0	528.000
Consultores	528.000	0	528.000
Capacitación	0	0	0
Servicios	3.206.800	0	3.206.800
Viáticos y estadías	299.000	0	299.000
Propiedad intelectual	151.800	0	151.800
Otros costos	0	0	0
Imprevistos	352.000	0	352.000
Promoción y difusión	0	0	0
Pasajes	906.800	0	906.800
Total UYU	7.139.400	0	7.139.400

CRONOGRAMA DE EJECUCIÓN

Rubro	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 3	Semestre 4
Personal técnico	0,00	264.000,00	264.000,00	0,00
Consultores	0,00	264.000,00	264.000,00	0,00
Viáticos y estadías	29.300,00	155.300,00	114.400,00	0,00
Pasajes	209.800,00	377.000,00	320.000,00	0,00
Servicios	2.100.000,00	555.800,00	551.000,00	0,00
Materiales e insumos	1.167.000,00	0,00	0,00	0,00
Propiedad intelectual	59.400,00	92.400,00	0,00	0,00
Imprevistos	0,00	120.000,00	150.000,00	82.000,00
Total UYU:	3.565.500,00	1.828.500,00	1.663.400,00	82.000,00

ADJUNTOS

- Certificado DGI (Certificado de Vigencia Anual DGI (aformulari)
- Otros (Resumen Economico)
- Otros (1_GpG ODNs.pdf)
- Otros (2_GpG ODNs.pdf)

Carta aval (Carta Aval Segena)

CV (CV_Ricardo A. Lopez)

CV (CV Hector O. Pralong)

CV (CV SGT_2022)

Otros (3_GpG ODNs)

Otros (4_GpG ODNs)

Otros (5_GpG ODNs)

Otros (6_GpG ODNs)

Otros (7_GpG ODNs)

Otros (8_GpG ODNs)

Otros (9_GpG ODNs_a)

Otros (9_GpG ODNs_b)

Otros (10_GpG ODNs)

Otros (11_GpG ODNs.pdf)

Otros (12_GpG ODNs)

Otros (13_GpG ODNs)

Otros (14_GpG ODNs)

Otros (15_GpG ODNs)

Otros (16_GpG ODNs)

Otros (17_GpG ODNs)

Otros (1_PyNTTTGT ODNs)

Otros (2_PyNTTTGT ODNs)

Otros (3_PyNTTTGT ODNs)

Otros (4_PyNTTTGT ODNs)

Otros (5_PyNTTTGT ODNs)

Otros (6_PyNTTTGT ODNs)

Otros (7_PyNTTTGT ODNs)

Otros (8_PyNTTTGT ODNs)

Otros (9_PyNTTTGT ODNs)

Otros (10_PyNTTTGT ODNs)

Otros (11_PyNTTTGT ODNs)

Otros (12_PyNTTTGT ODNs)

Otros (13_PyNTTTGT ODNs)

Otros (14_PyNTTTGT ODNs)

Otros (15_PyNTTTGT ODNs)

Otros (16_PyNTTTGT ODNs)

Certificado BPS (Certificado BPS)

CV (CV Daniel Fernandez)

CV (CV Daniel Stewart)

Carta aval (Carta Aval UdelaR)

CV (CV MW)

Otros (Ref.1 Presupuesto)

Otros (Ref.2 Presupuesto)

Otros (Ref.3 Presupuesto)

Otros (Descripción y fundamentación de la propuesta)

Otros (Bibliografía General)

Otros (Diagrama de actividades)

Otros (Estrategia de Desarrollo Económico.)

Otros (UN/FQ/UdelaR/Instituto PCTP)

Convenio de vinculación (Convenio de vinculación consensuado por la em)

Proyección de Ingresos (Proyección de Ingresos)

Estados contables de la empresa (EECC-2019)

Estados contables de la empresa (EECC-2020)

Estados contables de la empresa (EECC-2022)

Carta aval (Carta Aval PCTP)

Evaluación Financiera (Evaluación Financiera)

Evaluación Financiera (Planilla de evaluación financiera)

Exportador de : ART_X_2022_1

Actividades del proyecto		Meses																			
Nº	Descripción de las actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	Síntesis de ON activados																				
2	Caracterización fisicoquímica de las moléculas																				
3	Síntesis de ON conjugados																				
4	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 1																				
5	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 2																				
6	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 3																				
7	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 4																				
8	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 5																				
9	Caracterización fisicoquímica de la molécula objetivo 6																				
10	Estudios biológicos complementarios. EB1																				
11	Estudios biológicos complementarios. EB2																				
12	Estudios biológicos complementarios. EB3																				
13	Estudios biológicos complementarios. EB4																				
14	Tareas de Coordinación																				
15	Estudios biológicos complementarios. EB5																				
16	Cierre del proyecto																				

Fecha de inicio: 02/11/22

Meses - Corresponde a los de ejecución del proyecto comenzando por el

Mes 1 - Mes de iniciación del Proyecto.

Agregar tantos meses y años como corresponda en el proyecto.

	Rubros	Aportes ANII y Empresa	Otros Aportes	Total \$
1	Adecuación Edilicia	0	0	-
2	Equipamiento de Laboratorio	0	0	-
3	Otros Equipos	0	0	-
4	Material Bibliográfico	0	0	-
5	Materiales e Insumos	1167000	0	1.167.000
6	Software y licencias	0	0	-
7	Consultores	528000	0	528.000
8	Capacitación	0	0	-
9	Servicios	3206800	0	3.206.800
10	Viáticos y Estadías	299000	0	299.000
11	Pasajes	906800	0	906.800
12	Propiedad Intelectual	151800	0	151.800
13	Personal Técnico	528000	0	528.000
14	Promoción y Difusión	0	0	-
15	Otros Costos	0	0	-
16	Imprevistos	352000	0	352.000
	Total (\$)	7.139.400	-	7.139.400

La Empresa se obliga a aportar la contrapartida exigida por la ANII, según la cláusula CUARTA del Convenio de Vinculación, la que asciende a \$U 2.141.820. Dicha suma será integrada por la Empresa mediante sucesivos aportes en efectivo y en especie, por adelantado a cada uno de los desembolsos a ser transferidos por la ANII según el siguiente Cronograma financiero:

	Rubros	Mes 1 al 5	Mes 6 al 10	Mes 10 al 15	Mes 15 al 20	Total \$
1	Adecuación Edilicia	-	-	-	-	-
2	Equipamiento de Laboratorio	-	-	-	-	-
3	Otros Equipos	-	-	-	-	-
4	Material Bibliográfico	-	-	-	-	-
5	Materiales e Insumos	-	1167000	-	-	1.167.000
6	Software y licencias	-	-	-	-	-
7	Consultores	-	220.000	220.000	88.000	528.000
8	Capacitación	-	-	-	-	-
9	Servicios	1.068.933	1.282.800	534.467	320.600	3.206.800
10	Viáticos y Estadías	29.300	155.300	114.400	-	299.000
11	Pasajes	209.800	377.000	320.000	-	906.800
12	Propiedad Intelectual	-	59.400	92.400	-	151.800
13	Personal Técnico	-	176.000	220.000	132.000	528.000
14	Promoción y Difusión	-	-	-	-	-
15	Otros Costos	-	-	-	-	-
16	Imprevistos	-	120.000	150.000	82.000	352.000
	Total (\$)	1.308.033	3.557.500	1.651.267	622.600	7.139.400

Establecer la cantidad de hitos necesarios que considere. Cada hito debe asociarlo a un mes del proyecto.
Se debe dejar un 10% final contra reembolso una vez que se apruebe el informe final.

Para ello, el PCTP comunicará a la Empresa la fecha y el monto a ser desembolsado en cada una de las etapas acordadas con la ANII a la dirección de correo electrónico dstewart@segena.com.uy, y la Empresa dispondrá de un plazo de 5 días hábiles para efectuar la transferencia a la cuenta corriente del BROU No: 001533123 - 00004 en pesos uruguayos y enviar el correspondiente comprobante de dicha transferencia y/o los comprobantes de los gastos en especie efectuados a la dirección de correo electrónico jtexo@pctp.org.uy