

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
21 de octubre de 2021 (21.10.2021)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2021/209080 A2

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 38/17 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/CU2021/050001

(22) Fecha de presentación internacional:

12 de abril de 2021 (12.04.2021)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

2020-0026 13 de abril de 2020 (13.04.2020) CU

(71) Solicitante: **CENTRO DE INGENIERIA GENETICA Y BIOTECNOLOGIA** [CU/CU]; Avenida 31 No. 15802 entre 158 y 190, Cubanacan, Playa, La Habana 11600 (CU).

(72) Inventores: **DOMÍNGUEZ HORTA, María del Carmen**; Calle 186, No. 3112-A, apto 02, entre 31-A y 31-B, Cubanacán, Playa, La Habana 11600 (CU). **VENEGAS RODRIGUEZ, Rafael**; Edif. 515 Apto.4 Reparto Camilo Cienfuegos, Habana del Este, La Habana 11700 (CU). **MARTINEZ DONATO, Gillian**; Calle 198, No. 1713, entre 17 y 19, Siboney, Playa, La Habana 11600 (CU). **GUILLEN NIETO, Gerardo, Enrique**; Avenida 31 edif. 18207 apto. 34 entre 182 y 184, Playa, La Habana 11600 (CU). **HERNÁNDEZ CEDEÑO, Mabel**; Calle 122 e/ 27C y 27D 2723A, Marianao, La Habana 11500 (CU). **ORTEGA GONZÁLEZ, Lilia, María**; Calle 24 No. 515, entre 5ta y 7ma. Miramar, Playa, La Habana 11300 (CU). **NODARSE CUNI, Hugo**; Santa Ana 337, Apto. 13 Entre Ayestarán y Boyeros, Plaza de La Revolución, La Habana 10600

(CU). **LOPEZ ABAD, Cruz Matilde**; Calle 186, No 3115, piso 9, apto I, entre 31 y 33, Playa, La Habana 11600 (CU). **GARAY PEREZ, Hilda, Elisa**; Avenida 31 No. 18207, entre 182 y 184, Apto 20, Playa, La Habana 11600 (CU). **UBIETA GÓMEZ, Raimundo**; Calle 31 No. 18207 entre 182 y 184, Apto. 30, Playa, La Habana 11600 (CU).

(74) Mandatario: **VAZQUEZ CASTILLO, Mariela**; Avenida 31 entre 158 y 190, Cubanacan, Playa, La Habana 11600 (CU).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: PEPTIDE FOR THE TREATMENT OF CYTOKINE STORM SYNDROME

(54) Título: PÉPTIDO PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LA TORMENTA DE CITOCINAS

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition comprising the APL peptide identified as SEQ ID NO. 1, as an inhibitor of a hyperinflammatory state characterised by an increase in cytokines or interleukins and inflammatory molecules, the concentration of which increases until reaching a state defined as "cytokine storm". The sucrose concentrations in the composition increase the biological activity of the peptide, facilitating its intravenous application. Said peptide in a pharmaceutical composition is useful for the production of a drug for treating hyperinflammation-related diseases, such as COVID-19, dengue, macrophage activation syndrome, respiratory sepsis and diseases associated with chimeric antigen receptor T-cell therapies, and acute respiratory distress syndrome. Also disclosed is a method for treating said diseases by administering a therapeutically effective amount of the composition.

(57) Resumen: Composición farmacéutica que comprende el péptido tipo APL identificado como SEQ ID NO:1, como inhibidor de un estado de hiperinflamación caracterizado por un aumento de citocinas o interleucinas y moléculas inflamatorias, que aumentan su concentración hasta alcanzar el estado definido como "tormenta de citocinas". Las concentraciones de sacarosa en dicha composición aumentan la actividad biológica del péptido, facilitando su aplicación por vía endovenosa. Dicho péptido en una composición farmacéutica es útil para la fabricación de un medicamento para tratar las enfermedades relacionadas con la hiperinflamación, tales como la Covid-19, el dengue, el síndrome de activación de macrófagos, la sepsis respiratoria y las asociadas a las terapias con células T, que poseen receptor de antígeno quimérico, y el síndrome de distrés respiratorio agudo. También revela un método para el tratamiento de dichas enfermedades, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición.



WO 2021/209080 A2

Publicada:

- *sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))*
- *con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))*
- *en blanco y negro; la solicitud internacional se presentó en colores o en escala de grises y puede descargarse de PATENTSCOPE.*

PÉPTIDO PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LA TORMENTA DE CITOCINAS

Campo de la técnica

5 La presente invención se relaciona con la rama de la biomedicina y la industria farmacéutica, en particular con una composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas. Dicha composición comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, y puede ser empleada en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo, el síndrome de activación de
10 macrófagos, la sepsis respiratoria, el dengue, la encefalopatía hepática y la pericarditis, entre otras enfermedades.

Estado de la técnica anterior

Dentro de los individuos infectados con el virus SARS-CoV-2 que desarrollan la enfermedad infecciosa Covid-19, se ha descrito un subgrupo de pacientes en los
15 que se genera un estado de hiperinflamación. En estos pacientes se describe una “tormenta de citocinas”, en particular de interleucinas (IL), caracterizada por un aumento de la IL-2, IL-17, IL-6, TNF α , entre otras. Este estado de hiperinflamación conduce a la muerte de los pacientes (Mehta, *et al.* (2020). The Lancet, 395: 1033-1034).

20 Por otro lado, en un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 150 casos confirmados con Covid-19 en Wuhan, China, se demostró un aumento significativo de la concentración de la ferritina en los pacientes que no sobrevivieron (1297,6 ng/ml), en comparación con los niveles de esta proteína en los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad (614 ng/ml) (Ruan *et al.* (2020). Intensive Care
25 Med; <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>).

Se conoce que los pacientes en estado grave y crítico afectados por la Covid-19 desarrollan el síndrome de distrés respiratorio agudo. Este se caracteriza por la presencia de eventos inflamatorios en el alveolo pulmonar, que se expanden por la circulación sistémica del organismo. En el curso de este síndrome se produce una
30 afectación endotelial pulmonar, con incremento de la permeabilidad vascular, y del tráfico de células y macromoléculas al espacio alveolar, donde inactivan el surfactante pulmonar, estableciendo las típicas membranas hialinas (Janz y Ware (2014). Clin Chest Med; 35: 685-96). La barrera epitelial también se altera, y se

exacerba en esta una respuesta inflamatoria con secreción de IL proinflamatorias, como TNF α , IL-1 β , e IL-6, y de otros mediadores de la inflamación, con la sucesiva activación de neutrófilos, monocitos, macrófagos, y el tráfico de estas moléculas y células hacia los espacios alveolares, incrementando la afectación inicial. El desarrollo de esta hiperinflamación se presenta en otras enfermedades como la sepsis respiratoria, el síndrome de activación de macrófagos, y la sepsis en adultos y neonatos.

Hasta la fecha, no existe una terapia eficaz para los pacientes con la enfermedad Covid-19. Se están utilizando terapias aprobadas para el tratamiento de otras enfermedades, como la administración de anticuerpos monoclonales contra la IL-1 (Anakinra), la IL-6 (Tocilizumab), y los inhibidores de la proteína Janus quinasa. Sin embargo, estos fármacos no han sido eficaces, y además son inmunosupresores, por lo que el uso de estas terapias para tratar la Covid-19 puede conllevar a un empeoramiento del estado general del paciente, ya que se ha comprobado la persistencia viral durante el transcurso de la enfermedad, y aun después de la recuperación clínica del paciente. Tampoco existe una cura efectiva y segura para la sepsis respiratoria, el síndrome de activación de macrófagos, la sepsis neonatal, así como para el distrés respiratorio.

Por tanto, es de gran interés la obtención de fármacos que sean eficaces para el tratamiento de la hiperinflamación y la “tormenta de citocinas” que caracteriza estas patologías.

Explicación de la invención

La presente invención resuelve el problema antes planteado, al proveer una composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas que comprende una concentración de 1,8 – 3,6 mg/mL del péptido identificado como SEQ ID NO: 1 y una concentración de sacarosa entre 20-30 mg/mL, lo que sorprendentemente, aumenta de forma sinérgica la actividad biológica de dicho péptido, además de resultar un factor determinante para la inducción de las células T reguladoras, las cuales controlan la magnitud de la inflamación. La composición de la invención es capaz de reducir la hiperinflamación que caracteriza el subgrupo de pacientes con la Covid-19 que transitan a un estadio grave, caracterizado por un distrés respiratorio, como sucede en la sepsis respiratoria, el síndrome de activación de macrófagos, y la sepsis neonatal y del

adulto. La administración del péptido identificado como SEQ ID NO: 1 reduce el nivel de citocinas proinflamatorias en los pacientes con la enfermedad Covid-19, sin causar inmunosupresión ni efectos adversos serios o asociados a la terapia con el péptido.

- 5 El péptido identificado como SEQ ID NO: 1 se deriva de una región de la proteína HSP60, comprendida entre los aminoácidos del 83 al 109. La HSP60 es muy inmunogénica, tanto en individuos sanos como en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el nivel de anticuerpos y células T que esta proteína puede inducir es mayor en los pacientes con enfermedades autoinmunes (de Jong
10 *et al* (2009). *Arthritis Rheum.* 7 (60): 1966-1976). Esta proteína tiene gran capacidad para estimular la reactividad proinflamatoria del sistema inmunitario innato. También se ha encontrado que la HSP60 induce la expresión de los genes de la IL-12 y la IL-15, citocinas involucradas en la inducción de un fenotipo Th1. Estos hechos sugieren que la HSP60 actúa como una señal de peligro para el sistema inmunitario
15 innato (Habich *et al* (2005). *J.Immunol.* 3 (174): 1298-1305). Por otra parte, péptidos derivados de la HSP60 también pueden constituir una señal de peligro (Quintana y Cohen (2011). *Trends Immunol.* 2 (32): 89-95).

El péptido de SEQ ID NO: 1 contiene varios epitopos superpuestos de células T. El mismo incrementa la frecuencia de las células Treg con fenotipo
20 $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+$ en ensayos *ex vivo* con células mononucleares de sangre periférica de pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, no ocurre así con células de donantes sanos (Barbera *et al* (2016). *Cell Stress. Chaperones* 4 (21): 735-744).

En las solicitudes internacionales de patente No. PCT/CU2005/000008 y
25 PCT/CU2009/000009 se reivindica el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 y su uso para el tratamiento de la artritis reumatoide, y de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la diabetes mellitus tipo I, respectivamente. Todas estas patologías son no transmisibles. Además, la solicitud de patente WO2019/129315 describe una composición farmacéutica muy estable que contiene el péptido de SEQ ID NO: 1, su
30 administración causa la disminución de anticuerpos contra péptidos citrulinados y de otros parámetros muy asociados a la citrulinación de proteínas.

El péptido identificado como SEQ ID NO: 1 se obtiene por síntesis química. Mediante experimentos como los que se describen en la presente invención, se pueden evaluar aquellos mecanismos inmunológicos que induce el péptido que

participan en el control de la hiperinflamación. La composición farmacéutica fue bien tolerada y con un alto perfil de seguridad, sin evidenciarse signos de inmunosupresión. No se identificaron eventos adversos graves en ningún paciente.

A los efectos de la invención se entiende por síndrome de la tormenta de citocinas al aumento de citocinas proinflamatorias, donde se alcanzan concentraciones que rebasan los niveles normales. Estas citocinas proinflamatorias son IL-6, TNF α , IL-1, IL-17, entre otras. También se refiere al aumento de otras citocinas, como la IL-10, IL-8 e IL-5. Además, comprende el aumento de biomarcadores de inflamación, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el Dímero-D, las transaminasas hepáticas, la lactato deshidrogenasa y la ferritina. El aumento de estas moléculas asociadas a la tormenta de citocinas ocurre en pacientes afectados de patologías inflamatorias como: distrés respiratorio agudo, el síndrome de activación de macrófagos, la sepsis respiratoria, el dengue, la encefalopatía hepática y la pericarditis. Desde el punto de vista clínico, puede evidenciarse en los pacientes fiebre sostenida, decaimiento, fatiga y náuseas.

En otro aspecto, la invención revela el uso de una composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas. Sorprendentemente, el tratamiento con una composición que comprende dicho péptido permite la retirada de la ventilación mecánica de los pacientes con la Covid-19, a partir de la mejoría de la neumonía intersticial, la disminución de los reactantes de la fase aguda de la inflamación entre las 24 y 48 horas, y la reducción de los biomarcadores de la inflamación. La disminución rápida de la proteína C reactiva, en tan solo 24 horas, es un hallazgo inesperado. Anteriormente, en pacientes con artritis reumatoide que se trataron con este péptido, no se logró demostrar una disminución significativa de la proteína C reactiva (Prada, *et al* (2018). J Clin Trials 1 (8): 1-11).

En la presente invención se demuestra la capacidad del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, administrado por vía intravenosa, de reducir el distrés respiratorio, la hiperinflamación, los reactantes de la fase aguda de la inflamación, y el nivel de citocinas proinflamatorias en los pacientes con la Covid-19. Sorprendentemente, estos resultados se reprodujeron en pacientes con sepsis respiratoria que presentaron el síndrome de distrés respiratorio.

En una realización particular, la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas que se manifiesta como síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de activación de macrófagos, sepsis respiratoria en adultos o neonatos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tromboembolismo venoso o arterial, elevación aguda de los niveles de ferritina, pericarditis severa, elevación aguda de las transaminasas hepáticas que causan encefalopatía hepática o enfermedad asociada a las terapias con células T que poseen receptor de antígeno quimérico. Dentro de las patologías que se tratan con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 está el síndrome de la tormenta de citocinas que subyace en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que se produce en los pacientes tras las quemaduras o traumatismos severos o en enfermedades inflamatorias agudas. En una materialización de la invención, el medicamento se administra por vía intravenosa.

En una realización de la invención, el medicamento se emplea para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas causado por una enfermedad infecciosa. En una realización particular, dicha enfermedad infecciosa es la Covid-19 o el dengue.

Es objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención del síndrome de la tormenta de citocinas que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, a un individuo que lo necesita. En una realización particular, el síndrome de la tormenta de citocinas se manifiesta como síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de activación de macrófagos, sepsis respiratoria en adultos o neonatos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tromboembolismo venoso o arterial, elevación aguda de los niveles de ferritina, pericarditis severa, elevación aguda de las transaminasas hepáticas que causan encefalopatía hepática o enfermedad asociada a las terapias con células T que poseen receptor de antígeno quimérico. En una realización, la tormenta de citocinas que se trata o se previene con el método de la invención es causada por una enfermedad infecciosa. En una realización preferida el método de la invención es útil para el tratamiento de la enfermedad infecciosa Covid-19 o

dengue. En una materialización de la invención, en dicho método la composición se administra por vía intravenosa.

La administración de la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 a pacientes que lo necesitan disminuye los eventos
5 asociados con un distrés respiratorio. Este distrés provoca que los pacientes tengan necesidad de:

- Oxigenoterapia para mantener saturación de oxígeno (SO_2) por encima del 93%
- Saturación de oxígeno mayor a 3 puntos porcentuales o disminución en la
10 presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2) mayor al 10%, con fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) estable en las últimas 24 horas
- Aumento de FiO_2 con el fin de mantener un SO_2 estable o nueva necesidad de ventilación mecánica en las últimas 24 horas
- Aumento del número y/o extensión de las áreas pulmonares de consolidación

Además, la administración de la composición de la invención es útil para el
15 tratamiento de pacientes afectados con la enfermedad infecciosa Covid-19, cuando dichos pacientes tienen necesidad de oxigenoterapia no menor de 6 L/min más una de las siguientes condiciones:

- Sibilancia o habla entrecortada
- 20 • Frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones/min con oxigenoterapia a 6 L/min
- PaO_2 : Menor de 65 mm Hg
- Empeoramiento de la imagen radiológica
- Fiebre mayor o igual a $39^\circ C$
- 25 • Reducción de los valores iniciales de hemoglobina, plaquetas ó leucocitos (hemoglobina $\leq 9,2$ gm/dl, leucocitos $\leq 5000/mm^3$, plaquetas $\leq 110,000/mm$
- Disminución de la eritrosedimentación en discordancia con la proteína C reactiva que aumenta o no se modifica
- Aumento del valor inicial de los triglicéridos por encima de 3 mmol/L
- 30 • Aumento del valor inicial de la ferritina a partir de 500 ng/ml o valor absoluto de ferritina mayor o igual a 2000 ng/ml
- Transaminasa aspartato-aminotransferasa mayor o igual a 30 UI/L
- Aumento del dímero D
- Fibrinógeno menor de 2,5 g/L

- Aparición de manifestaciones neurológicas

La composición de la invención también es útil para el tratamiento de los pacientes con la Covid-19 que entran en un estado grave sin necesidad de oxigenoterapia, pero que presentan un aumento del valor inicial de la ferritina a partir de 500 ng/ml o valor absoluto de ferritina mayor o igual a 2000 ng/ml, con signos radiológicos progresivos de neumonía intersticial multifocal.

También es útil para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por un estado de hiperinflamación aguda como el que desarrollan la sepsis respiratoria en el adulto o en los neonatos; y para las enfermedades que desarrollan el síndrome de distrés respiratorio, así como para dicho síndrome provocado por causas mecánicas y físicas.

Breve descripción de las figuras

Figura 1A. Frecuencia de células T cuantificados por citometría de flujo que expresan el fenotipo CD4⁺ Foxp3⁺, aisladas del bazo de ratones BALB/c, después ser inoculados con la composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 10 mg/mL. (10), de 30 mg/mL (30) y 80 mg/mL (80). Para el análisis de los datos se emplearon las pruebas estadísticas Kruskal-Wallis y Dunn. Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$).

Figura 1B. Frecuencia de células T cuantificados por citometría de flujo que expresan el fenotipo CD4⁺ Foxp3⁺, aisladas del bazo de ratones BALB/c, después ser inoculados con la composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 20 mg/mL. (20), 30 mg/mL (30) y 40 mg/mL (40). Para el análisis de los datos se emplearon las pruebas estadísticas Kruskal-Wallis y Dunn. Letras diferentes indican diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$).

Exposición detallada de modos de realización / Ejemplos de realización

Ejemplo 1. Tratamiento de pacientes con la enfermedad Covid-19 con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Se ejemplifica con diez pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Militar Luis Díaz Soto, afectados con la enfermedad infecciosa Covid-19. Estos pacientes recibían atención médica según el protocolo establecido por el

Ministerio de Salud Pública de Cuba para el tratamiento de esta enfermedad. Los pacientes desarrollaron el síndrome de distrés respiratorio agudo, y el mismo día que lo presentaron fueron sometidos a ventilación artificial mecánica/ventilación con liberación de presión en la vía aérea (VAM APRV). Después de recibir el consentimiento informado del representante legal del paciente, según lo establecido por la autoridad regulatoria cubana y el Comité de Ética y Revisión de dicho hospital, los pacientes recibieron la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1. Dicho péptido se obtuvo por síntesis química, por un método bien conocido en este campo de la técnica.

La composición farmacéutica fue administrada por vía intravenosa, una vez cada 12 horas. En ocho de los diez pacientes, se administró 1 mg del péptido por paciente en cada aplicación. Los pacientes con el código 5 y 6 recibieron 2 mg cada 12 horas, ya que tenían cáncer entre las comorbilidades. Las características de los pacientes, así como los días de VAM APRV y de administración del péptido se reflejan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Paciente	Edad (años)	Comorbilidad	Días de VAM APRV	Días de tratamiento con el péptido
1	70	Arritmias	7	10
2	42	Diabetes mellitus HTA obesidad tabaquismo	5	9
3	64	HTA	8	11
4	60	HTA	7	9
5	42	Diabetes mellitus Obesidad Síndrome de Cushing Múltiples nódulos en las Tiroides Tumor de glándula suprarrenal	19	22
6	79	Diabetes mellitus Cáncer de vejiga	5	8
7	80	-	4	7

8	84	Diabetes mellitus HTA Asma Bronquial	3	6
9	87	Asma Bronquial	7	5
10	68	HTA	7	6

HTA: hipertensión arterial. VAM APRV: Ventilación artificial mecánica/ventilación con liberación de presión en la vía aérea.

- 5 Como se aprecia en la tabla, los diez pacientes con la enfermedad Covid-19 que se trataron con el péptido tenían factores de riesgo que predisponen a un estado de gravedad o crítico de la misma. Un solo paciente no presentaba comorbilidades, pero su avanzada edad (80 años) constituye un factor de riesgo. En particular, la paciente identificada con el no. 5 presentó una trombosis venosa profunda. Sin embargo, la evolución clínica de los diez, una vez que se les administró el péptido, fue favorable. En el momento en que se procede a la extubación se considera que finaliza el síndrome de distrés respiratorio agudo. Estos resultados demuestran que el tratamiento con el péptido fue efectivo para el síndrome de distrés respiratorio agudo que desarrollan estos pacientes. La desaparición de dicho síndrome en los pacientes coincidió con la mejoría clínica y radiológica de los mismos. La paciente que presentó la trombosis venosa profunda evolucionó de forma favorable también. Estos pacientes no presentaron ningún síntoma de inmunosupresión. Antes de la terapia presentaban linfopenia, signo característico de los pacientes con Covid-19. Producto del tratamiento con el péptido los niveles de linfocitos circulantes se recuperaron paulatinamente hasta la normalidad.

La literatura especializada refiere que el 85%-90% de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo no sobreviven. En Cuba, dentro de los pacientes confirmados con SAR-COV-2 que transitaban hacia un estadio crítico o grave, hubo una tasa de letalidad de 68,6% en los individuos que no fueron tratados con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1. En contraste, la tasa de letalidad fue de 13,0% en los pacientes críticos o graves, confirmados con SAR-COV-2, que se trataron con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Ejemplo 2. Administración de la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 para prevenir el establecimiento del síndrome de distrés respiratorio.

Los pacientes en estado grave y críticos afectados de la Covid-19 desarrollan el síndrome de distrés respiratorio, que puede ocasionar la muerte. De forma sorprendente, la administración de la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 previno el desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio agudo. El péptido se administró en una etapa temprana, luego de los primeros signos de alarma (indicadores radiológicos progresivos de neumonía intersticial multifocal, ferritina elevada (2 veces por encima del valor normal), oximetría de pulso inferior a 94 de saturación de oxígeno). La administración de dicho péptido previno, por tanto, la necesidad de ventilación artificial. De esta forma, se evitó la probable evolución a una sepsis nosocomial.

Se ejemplifica con un paciente de 42 años, del sexo femenino, afectado con la enfermedad Covid-19, ingresado en la sala de terapia intermedia del Hospital del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”. Este paciente recibía atención médica, según el protocolo establecido por el Ministerio de Salud Pública de Cuba para el tratamiento de esta enfermedad, pero presentó un cuadro de disnea repentino, con fiebre de 39 °C y una concentración de ferritina de 700 ng/mL. Con el consentimiento informado, se le realizó la administración de la composición farmacéutica que contiene el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, por vía intravenosa, en una dosis de 1 mg, cada 12 horas. Al cabo de las 2 horas, el cuadro de disnea desapareció y la temperatura corporal disminuyó. El paciente no desarrolló el síndrome de distrés respiratorio agudo, y en el transcurso de 72 horas la concentración de ferritina disminuyó por debajo de 500 ng/mL.

Además, se trataron otros tres pacientes en estado grave, cuyas edades y comorbilidades se presentan en la Tabla 2. Estos pacientes estaban ingresados en la sala de terapia intermedia del Hospital Militar Central Luis Díaz Soto.

Tabla 2. Edad y comorbilidades de los pacientes graves tratados con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Paciente	Edad (años)	Comorbilidad
1	19	-
2	76	HTA Diabetes mellitus Isquemia cardiaca
3	96	Diabetes mellitus Isquemia cardiaca

HTA: hipertensión arterial

Estos pacientes también presentaron los primeros signos de alarma, como: fiebre sostenida por encima de 38 °C, disnea con necesidad oxigenoterapia por máscara o tenedor nasal, para mantener una saturación de oxígeno por encima de 93. Presentaron, además, polipnea mayor de 25 ventilaciones por minuto y necesitaron oxigenoterapia por máscara o tenedor nasal, para mantener una saturación de oxígeno por encima de 93.

La administración de la composición farmacéutica que contiene el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, se realizó por vía intravenosa, en una dosis de 1 mg, cada 24 horas. Al cabo de las 2 horas de tratamiento, el cuadro de disnea desapareció, y la temperatura corporal disminuyó. Los pacientes no desarrollaron el síndrome de distrés respiratorio agudo, y en el transcurso de 72 horas la concentración de ferritina disminuyó por debajo de 200 ng/mL.

Estos resultados demuestran que, el tratamiento de los pacientes con la enfermedad Covid-19 con la composición farmacéutica que contiene el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, antes de que desarrollen el síndrome de distrés respiratorio agudo, evita el uso de la ventilación mecánica para estos pacientes.

Ejemplo 3. Disminución de la proteína C reactiva en los pacientes con la enfermedad Covid-19 tratados con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

La proteína C reactiva constituye uno de los marcadores más utilizados para los procesos inflamatorios, es considerada uno de los reactantes de la fase aguda de la inflamación. La composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 se administró por vía intravenosa. Ocho de los diez pacientes afectados con la Covid-19, cuyo tratamiento se describe en el Ejemplo 1, recibieron 1 mg del péptido cada 12 horas. Los pacientes con el código 5 y 6 que tenían entre las comorbilidades cáncer recibieron 2 mg del péptido cada 12 horas.

Inesperadamente, el tratamiento con el péptido de SEQ ID NO: 1 disminuyó los niveles de proteína C reactiva, de forma marcada, en los pacientes tratados. Estos resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Concentración de proteína C reactiva (mg/mL) en los pacientes tratados con el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Paciente	Al inicio del tratamiento	Después del tratamiento		
		Día 1	Día 3	Día 4
1	131	130	86	24
2	276	157	147	75
3	195	108	86	55
4	60	49	17	4
5	494	141	51	29
6	195	165	86	55
7	299	198	176	45
8	140	135	-	37
9	232	195	165	86
10	215	200	167	118

:- No se realizó la determinación.

La disminución de proteína C reactiva durante el tratamiento de estos pacientes es un indicativo directo de que el péptido de SEQ ID NO: 1 disminuye la inflamación en los mismos, y está en correspondencia con la desaparición del síndrome de distrés respiratorio agudo, así como con la mejoría clínica y radiológica de los pacientes.

Los resultados obtenidos en este estudio son sorprendentes. Durante la realización de un ensayo clínico, en pacientes con artritis reumatoide tratados con el mismo péptido, no se encontró disminución de dicho reactante de la fase aguda de la inflamación.

Ejemplo 4. Disminución de citocinas proinflamatorias en pacientes con la enfermedad Covid-19 tratados con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

En este estudio se determinaron los niveles de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-17, IL-1, IFN γ y TNF α en pacientes con la enfermedad Covid-19 tratados con la composición que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1. Los pacientes se encontraban en estado crítico. El tratamiento de estos pacientes se enunció en el Ejemplo 1.

Dichas citocinas se cuantificaron en los sueros de los pacientes identificados con los números 1, 2, 3, 4, 7 y 8, que aparecen en la Tabla 1, Ejemplo 1. Para la determinación de las citocinas en las muestras de suero se inactivó el virus, bajo estrictas medidas de bioseguridad. La cuantificación se realizó justo antes de aplicar la primera dosis del péptido, y a las 48, 72 y 96 horas después de iniciado el tratamiento con el mismo.

Todas las determinaciones de citocinas se realizaron mediante un inmunoensayo tipo ELISA (del inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*) específico para cada una, siguiendo las recomendaciones del fabricante (Quantikine® R&D Systems, EEUU). Brevemente, se añadieron 50 µL del diluyente especificado para cada citocina en los pocillos, y a continuación 200 µL de la curva patrón, la muestra o el control. Se incubó la placa durante 2 h a temperatura ambiente, y después se desechó el contenido de cada pocillo. Luego se realizaron tres lavados con la solución de lavado 1X, se añadieron 200 µL del anticuerpo conjugado a cada pocillo, y se incubó durante 1 h a temperatura ambiente. Se repitió el lavado y se añadieron 200 µL de la solución sustrato a cada pocillo. Se incubó la placa durante 20 min a temperatura ambiente protegida de la luz, se añadieron 50 µL de la solución de parada a cada pocillo, y se determinó la densidad óptica a 450 nm en un lector de microplacas (Thermo Scientific Multiskan Go, Finlandia). Se realizó una segunda lectura a 570 nm, y se sustrajeron los valores obtenidos a la lectura de 450 nm, para corregir las imperfecciones ópticas en la placa. La determinación de la concentración de cada citocina se realizó por triplicado. Los resultados obtenidos para IL-6 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Niveles de la citocina IL-6 (pg/mL) encontrados en los pacientes tratados con el péptido.

Paciente	Antes de la administración del péptido	Tiempo después de la administración del péptido		
		48 h	72 h	96 h
1	177,56	14,45	20,03	1,71
2	61,045	12,08	17,965	5,715
3	61,245	0,68	0,68	0,98
4	154,95	202,52	1,95	51,57
7	145,99	11,33	14,12	19,76
8	82,36	1,99	-	3,43

Como se aprecia en la tabla, hubo una disminución de los niveles de la citocina IL-6, a partir de que los pacientes en estado crítico recibieron el péptido de SEQ ID NO: 1. Esta es una citocina que aumenta marcadamente en los procesos inflamatorios.

Se ha descrito que los pacientes con la enfermedad Covid-19 que transitan hacia un estadio grave tienen elevada esta citocina, en contraste con los pacientes que presentan síntomas leves de la enfermedad. De igual forma, se encontró en estos pacientes una disminución de IL-17, IL-1, IFN γ y TNF α . Estos resultados confirman que el tratamiento con el péptido disminuye la hiperinflamación, y la tormenta de citocinas, que desarrollan los pacientes con la enfermedad Covid-19 que transitan a un estadio grave.

Ejemplo 5. Tratamiento de paciente con la enfermedad Covid-19 que presentó altas concentraciones de ferritina sin distrés respiratorio con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

El paciente tratado tenía 66 años, era del sexo femenino, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, obesidad exógena, hepatopatía grasa grado 4. Se ingresó, por diagnóstico de COVID-19, presentó un cuadro digestivo dado por dispepsias, náuseas, diarreas ocasionales, por lo que se le indicó procinéticos y anti-eméticos. Además, presentó altas concentraciones de ferritina, por encima de 1500 ng/mL, y presentó elevación de la velocidad de sedimentación globular con caída de la hemoglobina. Por este cuadro clínico los especialistas le indicaron tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, a una dosis de 1 mg, cada 12 horas.

Sorprendentemente, al cabo de 96 horas de tratamiento los valores de ferritina se redujeron a una concentración de 350 ng/mL. El tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 continuó durante 72 horas más. Al completar el tratamiento, la concentración de ferritina se normalizó, y el paciente no presentaba ninguna sintomatología.

Estos resultados indican que el tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, es capaz de reducir la concentración de ferritina, cuando esta aumenta debido a una infección viral.

Ejemplo 6. Tratamiento de paciente con pericarditis de etiología viral con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

El paciente tratado tenía 48 años de edad, fue confirmado con Covid-19, e ingresado en el Hospital Militar de Holguín. Al cabo de dos días de ingreso, el paciente presentó fiebre de 38 °C y dos deposiciones diarreicas, y se le diagnostica pericarditis secundaria a miocarditis, de etiología viral (Covid-19), sin repercusión hemodinámica. El paciente no presentó distrés respiratorio. Se inició el tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, a una dosis de 1 mg cada 12 horas.

Sorprendentemente, al cabo de 24 horas de tratamiento el electrocardiograma presentó mejoría, y a las 96 horas de tratamiento el paciente se encontraba asintomático, con mejoría clínica significativa. Estos resultados confirmaron que la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO:1 disminuye la inflamación que tiene lugar en patologías como la pericarditis secundaria a miocarditis, sin repercusión hemodinámica, de etiología viral.

Ejemplo 7. Tratamiento de paciente con encefalopatía hepática por Covid-19 con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Paciente del sexo femenino, 55 años de edad, raza blanca, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial. Dicha paciente ingresó en el hospital Luis Díaz Soto, en sala de aislamiento, servicio de medicina interna, al ser positiva al coronavirus que provoca la enfermedad Covid-19. Por ello, se le comenzó el tratamiento para dicha enfermedad, según el protocolo establecido en el país.

Durante el ingreso estuvo asintomática hasta el décimo día. Dicho día presentó episodios de ansiedad o nerviosismo, asociado a cifras tensionales elevadas (160/90 mm Hg). Fue valorada por especialistas en psiquiatría, y se le realizaron exámenes de laboratorio complementarios. El paciente no presentó distrés respiratorio. El psiquiatra realizó el diagnóstico de síndrome ansioso, con elementos de un síndrome psicopático.

El paciente empeoró su cuadro clínico al día 11, presentó vómitos, cifras tensionales elevadas, tendencia a la taquicardia, sin relajación de esfínteres, por lo que se traslada para la unidad de cuidados intensivos. La hemogasometría evidenció la existencia de hiponatremia grave (concentración de Na 105 mmol/L). La Tomografía Axial Computarizada no presentó alteraciones craneoencefálicas, y los exámenes complementarios indicaron las enzimas hepáticas marcadamente elevadas, así

como una leucocitosis. A partir de estos resultados el paciente fue diagnosticado con un cuadro clínico correspondiente a una encefalopatía hepática.

Al paciente se le suspendieron todos los medicamentos hepatotóxicos, se le realizaron los cambios en la dieta, se continuó la reposición paulatina del sodio, y se inició el tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO:1, a razón de 1 mg cada 12 horas, por vía endovenosa.

Se le realizó un seguimiento clínico diario con los exámenes complementarios de laboratorio. Sorprendentemente, después de 72 horas de tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1, la evolución fue favorable, con el descenso de las enzimas hepáticas, descenso progresivo de la creatina quinasa y de los azoados en sangre, así como la normalización de la concentración del sodio. A las 96 horas de tratamiento, el cuadro correspondiente a una encefalopatía hepática se revirtió completamente, el tratamiento con la composición farmacéutica que comprende el péptido se mantuvo por tres días más. Estos resultados confirmaron que la administración de la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 disminuye la inflamación que tiene lugar en patologías como la encefalopatía hepática.

Ejemplo 8. Tratamiento de paciente con dengue con la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO: 1.

Paciente del sexo femenino, de 19 años, que acudió al hospital Luis Díaz Soto, por presentar fiebre de 38,5 °C, por más de 72 horas, y cefalea intensa holocraneal. Además, presentaba dolor retroocular asociado a discreta inyección conjuntival. A partir de dichos síntomas, se decide su ingreso hospitalario por sospecha de dengue.

Al examen físico de dicha paciente, se constató hipertermia de 39,9 °C, tensión arterial de 90/60 mm Hg, taquicardia y discreta frialdad distal. A la inspección de la piel, el médico detectó petequias en la región de los antebrazos y el abdomen, con prueba de lazo positiva. Se trató terapéuticamente con soporte de volumen a 30 mL/Kg de peso corporal, por 24 horas.

Al cabo de las 24 horas de ingreso, el paciente comenzó con dolor abdominal y vómitos. Los exámenes complementarios indicaron leucopenia ($2,9 \times 10^9$ leucocitos totales), eritrosedimentación de 95 mm/h, proteína C reactiva 150 mg/mL, Lactato

Deshidrogenasa 918 U/L, Transaminasa Glutámico Oxalacética 93 UI/L, Transaminasa Glutámico Pirúvica 58 UI/L. El ultrasonido abdominal indicó presencia de líquido libre en los cuatro ángulos, de moderada intensidad. La vesícula presentó paredes engrosadas y edema perivesicular, sin litiasis. Se le aplicaron al paciente medidas terapéuticas de sostén, que incluyeron soluciones cristaloides a razón de 35 - 45 mL/Kg de peso, para 24 horas.

La tórpida evolución del paciente y la escasa respuesta a las medidas terapéuticas basadas en la reposición de líquidos, hizo sospechar al equipo médico que el paciente desarrolló el síndrome de activación de macrófagos, secundario a la infección por el virus que causa el dengue. Esto se comprobó por los valores de los parámetros de laboratorio asociados a dicho síndrome, ferritina: 1893 mg/L; fibrinógeno: 2,31 g/L; proteína C reactiva: 150 mg/mL; eritrosedimentación: 53 mm/h.

A partir de estos resultados, se trasladó el paciente a la unidad de cuidados intensivos, y se le administró la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO:1, a razón de 1 mg cada 12 horas, por vía endovenosa. La administración de dicha composición tuvo el objetivo de modular la respuesta inmunológica, y controlar así la tormenta de citocinas, que según el cuadro clínico y los parámetros de laboratorio se desencadenó en este paciente.

Al cabo de las 48 horas de tratamiento, se observó una mejoría ostensible en el paciente, ya que desaparecieron el dolor abdominal, la hipotensión arterial y la frialdad distal. El paciente inició la ingestión de alimentos por vía oral. Al cabo de las 72 horas, continuó la mejoría clínica y radiológica, a partir de lo cual se redujo la frecuencia de administración de la composición farmacéutica que comprende el péptido a 1 mg cada 24 horas.

Al cabo del séptimo día de tratamiento, el paciente se encontraba asintomático, desde el punto de vista clínico y radiológico. Se confirmó la infección por el virus dengue, al resultar IgM positivo en la prueba serológica. Todos los parámetros de laboratorio se normalizaron, y se decidió el egreso del paciente.

Estos resultados confirmaron los esbozados en los ejemplos anteriores, se confirma que la composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID NO:1 controla la tormenta de citocinas, que puede estar vinculada al síndrome hemofagocítico que puede estar asociado a diversas patologías, como es el caso de pacientes con dengue que transitan a un estadio grave de la enfermedad.

Ejemplo 9. Efectos de la concentración de la sacarosa en la potenciación farmacológica del péptido de SEQ ID NO:1 para la reducción de la inflamación.

Con el objetivo de usar el péptido identificado como SEQ ID NO:1, como inductor de mecanismos moleculares que producen la reducción de la hiperinflamación en
5 pacientes con COVID-19 y otras patologías, estudiamos la influencia del azúcar sacarosa en la composición, en un rango de concentraciones, para seleccionar la concentración óptima de este azúcar, asociada a la inducción de células T reguladoras, cuando la formulación es aplicada por vía intravenosa.

Para la preparación de la composición se utilizaron de 1,8mg/mL - 3,5mg/mL del
10 péptido identificado como SEQ ID NO:1 y se disolvió en tampón acetato de sodio, pH 4; a lo que se le adicionó el azúcar sacarosa en diferentes concentraciones, como se describe posteriormente.

Ratones machos de la línea BALB/c se separaron aleatoriamente en tres grupos de
10 cada uno. Los ratones separados por grupo, fueron inoculados por vía
15 intravenosa, de la siguiente forma:

- Grupo 1: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 10 mg/mL.

- Grupo 2: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 30 mg/mL.

- 20 -Grupo 3: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 80 mg/mL.

Cuatro días después, los ratones recibieron una segunda dosis en idénticas condiciones. Los 10 animales por grupo se sacrificaron el día 8 después de recibir la primera inoculación. Las células del bazo de los ratones se preincubaron con el AcM
25 2.4G2 (*eBiosciences*, EUA), para bloquear las uniones no específicas a los receptores FC. Seguidamente, las células se marcaron en PBS conteniendo tres porcentaje de suero de ternero y cantidades saturantes de los siguientes AcM (*eBiosciences*, EUA): APC-Cy7-conjugado anti-CD4 (clon RM4-5) y APC-conjugado anti-CD25 (PC61). El factor transcripcional Foxp3 se evaluó a través del uso de un
30 AcM anti-Foxp3 conjugado a PE (FJK-16s; *eBioscience*, EUA), siguiendo las recomendaciones de los fabricantes. Un AcM con isotipo irrelevante (PE-Cy5 IgG2a de rata; *eBioscience*, EUA) se utilizó como control. La región correspondiente a los linfocitos se enmarcó de acuerdo a las características de distribución de estos en los

histogramas de citometría de flujo en un citómetro LSR-II™. Los análisis se efectuaron empleando el programa *FlowJo® (Tree Star)*.

Como se aprecia en esta Figura 1A los ratones inoculados con la formulación conteniendo el péptido identificado como SEQ ID NO: 1 y la sacarosa a una concentración de 30 mg/mL, aumentaron de forma significativa el porcentaje de las células T reguladoras, lo que demuestra un efecto sinérgico entre esos componentes de la composición. Con el objetivo de precisar si la sacarosa a esta concentración es determinante para inducir la frecuencia de las células T reguladoras, realizamos un experimento en condiciones muy similares al anterior, pero estrechando el rango de concentración de dicho azúcar.

Los ratones se separaron aleatoriamente en tres grupos de 10 ratones cada uno. Los ratones separados por grupo, fueron inoculados por vía intravenosa, de la siguiente forma:

- Grupo 1: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 20 mg/mL.
- Grupo 2: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 30 mg/mL.
- Grupo 3: composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO: 1, donde la sacarosa se adicionó a una concentración de 40 mg/mL.

Sorprendentemente, los ratones tratados con estas concentraciones de sacarosa entre los 20-40 mg/mL mostraron un aumento significativo del porcentaje de las células T reguladoras respecto a los grupos tratados con 10-80 mg/mL del experimento anterior, observándose un efecto sinérgico entre los componentes de la composición, demostrando un mayor efecto en los grupos de ratones tratados con la composición farmacéutica del péptido identificado como SEQ ID NO:1, donde la sacarosa se adicionó en las concentraciones de 20 y 30 mg/mL (Figura 1B).

Estos resultados nos permiten concluir que la adición de sacarosa en concentraciones en el rango de 20-30 mg/mL, es un factor determinante para la inducción de las células T reguladoras, las cuales controlan la magnitud de la inflamación, así como que esta formulación aplicada por vía intravenosa tiene capacidad para controlar las patologías caracterizadas por la hiperinflamación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas que comprende el péptido identificado como SEQ ID No. 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable
2. Composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque comprende el péptido identificado como SEQ ID NO:1 en un rango de
10 concentraciones entre 1,8 mg/mL – 3,6 mg/mL y sacarosa en una de concentración entre 20-30 mg/mL.
3. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque se aplica por la vía endovenosa.
4. Uso de una composición farmacéutica que comprende el péptido identificado
15 como SEQ ID No. 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención del síndrome de la tormenta de citocinas.
5. El uso de la reivindicación 4 donde el síndrome de la tormenta de citocinas se manifiesta como síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de activación de macrófagos, sepsis respiratoria en adultos o neonatos, síndrome
20 de respuesta inflamatoria sistémica, tromboembolismo venoso o arterial, elevación aguda de los niveles de ferritina, pericarditis severa, elevación aguda de las transaminasas hepáticas que causan encefalopatía hepática o enfermedad asociada a las terapias con células T que poseen receptor de antígeno quimérico.
- 25 6. El uso de la reivindicación 4 donde la composición se administra por vía intravenosa.
7. El uso de la reivindicación 4 donde el síndrome de la tormenta de citocinas es causado por una enfermedad infecciosa.
8. El uso de la reivindicación 7 donde la enfermedad infecciosa es la Covid-19 o
30 el dengue.

9. Método para el tratamiento o prevención del síndrome de la tormenta de citocinas que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el péptido identificado como SEQ ID No. 1.

5 10. El método de la reivindicación 9 donde el síndrome de la tormenta de citocinas se manifiesta como síndrome de distrés respiratorio agudo, síndrome de activación de macrófagos, sepsis respiratoria en adultos o neonatos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tromboembolismo venoso o arterial, elevación aguda de los niveles de ferritina, pericarditis severa, elevación
10 aguda de las transaminasas hepáticas que causan encefalopatía hepática o enfermedad asociada a las terapias con células T que poseen receptor de antígeno quimérico.

11. El método de la reivindicación 9 donde la composición se administra por vía intravenosa.

15 12. El método de la reivindicación 9 donde el síndrome de la tormenta de citocinas es causado por una enfermedad infecciosa.

13. El método de la reivindicación 12 donde la enfermedad infecciosa es la Covid-19 o el dengue.

1/1

Figura 1

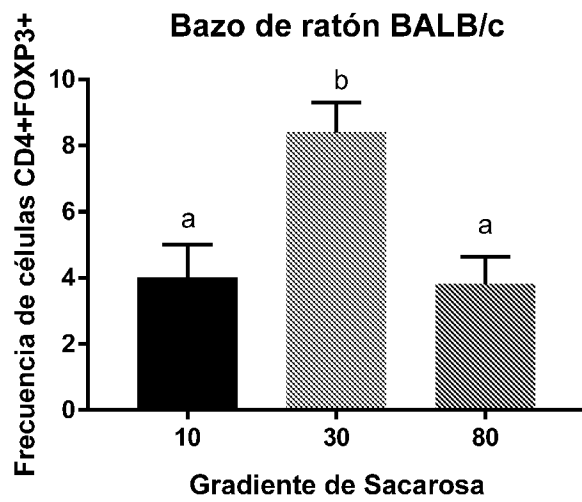


Figura 2

