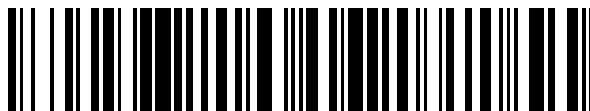


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 462**

21 Número de solicitud: 202030281

51 Int. Cl.:

A61K 31/59 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

06.04.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.10.2021

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

10.03.2023

Fecha de concesión:

20.04.2023

45 Fecha de publicación de la concesión:

27.04.2023

73 Titular/es:

**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (100.0%)
Avenida de la Constitución 18
41071 Sevilla (Sevilla) ES**

72 Inventor/es:

**QUESADA GÓMEZ, Jose Manuel;
ENTRENAS COSTA, Luis Manuel y
NAVARRO VALVERDE, Cristina**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

54 Título: **COMPUESTOS PARA LA PROFILAXIS Y/O EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA**

57 Resumen:

Compuestos para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Agonistas del receptor de la vitamina D (VDR) para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

ES 2 862 462 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina, y se refiere al uso de estimuladores y/o agonistas del receptor de la vitamina D (VDR) para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, y concretamente, del síndrome de coronavirus 2 respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

10

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

A fines de diciembre de 2019, en Wuhan, China, se informaron pacientes con tos, fiebre y disnea con síndrome agudo respiratorio severo (SARS) debido a una infección microbiana no identificada. Su propagación epidémica ha aumentado desde que apareció hasta hoy.

15

La nueva neumonía inducida por coronavirus fue nombrada enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) por la OMS el 11 de febrero de 2020, al tiempo en que la comisión internacional de clasificación de virus anunció que el nuevo coronavirus se denominó síndrome de coronavirus 2 respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

20

Los coronavirus forman partículas envoltentes y esféricas de 100–160 nm de diámetro. Contienen un genoma de ARN monocatenario (ssRNA) de 26–32 kb de tamaño positivo. Hasta ahora se han identificado cuatro géneros de coronavirus (α , β , γ , δ), con coronavirus humanos (HCoV) detectados en los géneros de coronavirus α (HCoV-229E y NL63) y el coronavirus β (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1).

25

Además del COVID-19, los coronavirus han causado previamente otras dos enfermedades epidémicas: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS). COVID-19, actualmente se considera una pandemia global; El 31 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud

30

(OMS) anunció que COVID-19 figuraba como Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional (PHEIC), lo que significa que puede suponer riesgos para múltiples países y requiere una coordinación nacional e internacional poderosa y coordinada para dar respuesta.

5 Los pacientes con COVID-19 muestran manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, tos no productiva, disnea, mialgia, fatiga, recuentos normales o disminuidos de glóbulos blancos y evidencia radiográfica de neumonía, que son similares a los síntomas de las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV. Por lo tanto, a pesar de que la patogénesis de COVID-19 es poco conocida, los mecanismos similares de SARS-
10 CoV y MERS-CoV aún nos ofrecen mucha información sobre la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 para facilitar nuestro reconocimiento de la patogénesis de COVID-19). Desde la primera descripción, sabemos que la principal causa de muerte de COVID-19 es el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El SDRA es el evento inmunopatológico común para las infecciones por SARS-CoV-2, SARS-CoV y
15 MERS-CoV. Uno de los principales mecanismos para el SDRA es la denominada tormenta de citoquinas. La respuesta inflamatoria sistémica fatal no controlada resultante de la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.) por las células efectoras inmunes en la
20 infección por SARS-CoV.

Similar a aquellos con SARS-CoV, los pacientes con infección grave por MERS-CoV muestran niveles elevados de IL-6, IFN- α y CCL5, CXCL8, CXCL-10 en suero en comparación con aquellos con enfermedad leve-moderada.

Además, la activación y el reclutamiento excesivos de neutrófilos activados en los
25 pulmones inflamados exacerban la patogénesis del SDRA y pueden indicar un mal resultado clínico. La migración de neutrófilos activados al pulmón está mediada por varios factores, entre los cuales las quimiocinas y las moléculas de adhesión celular se consideran las más importantes. La quimiocina 10 de motivo CXC (CXCL10), también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10) (CXCL10), es una
30 quimiocina que modula las respuestas inmunes innatas y adaptativas mediante el reclutamiento de células inflamatorias (es decir, neutrófilos, linfocitos T y NK células) a los lugares de inflamación. Al unirse a su receptor CXCR3, CXCL10 puede inducir quimiotaxis, apoptosis, crecimiento celular y angiostasis. Los pacientes infectados con SDRA también muestran niveles inusualmente altos de CXCL10 y la inflamación
35 incontrolada se asocia con el desarrollo de SDRA

En resumen, la tormenta de citoquinas desencadenará un ataque violento del sistema inmune en el cuerpo, causará SDRA y fallo orgánico múltiple, y finalmente conducirá a la muerte en casos graves de infección por SARS-CoV-2, tal como ocurre en SARS-CoV y Infección por MERS-CoV. Los pacientes infectados con 2019-nCoV también
5 tuvieron mayores cantidades de IL1B, IFN γ , IP10 y proteína quimioatrayente monocítica 1 (MCP-1), lo que probablemente provocó respuestas de células T-helper-1 (Th1) activadas.

Además, los pacientes que requirieron ingreso en la UCI tuvieron mayores concentraciones de GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α que aquellos que no
10 requirieron ingreso en la UCI, lo que sugiere que la tormenta de citocinas se asoció con la gravedad de la enfermedad.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una afección abrumadora que amenaza la vida, caracterizada por la interrupción endotelial y el aumento de la permeabilidad de la barrera endotelio-alveolar, en el que los pulmones están
15 inflamados y dañados. En este estado, los pulmones no pueden transferir a la sangre suficiente oxígeno para los órganos vitales del cuerpo. Por lo general, se observa en pacientes que ya están gravemente enfermos. Este virulento proceso inflamatorio sistémico está asociado con una morbilidad y mortalidad significativas.

El tratamiento del SDRA involucra medidas generales de apoyo necesarias para todos
20 los pacientes críticos (por ejemplo, control de infecciones, nutrición enteral temprana, profilaxis de úlceras por estrés y tromboprolifaxis) combinadas con diversas estrategias de ventilación

Actualmente, no hay opciones terapéuticas efectivas específicas disponibles para esta afección.

25 Los agentes neuromusculares (NMA) pueden usarse para mejorar la sincronía del ventilador del paciente y ayudar a la ventilación mecánica en pacientes con hipoxemia severa. Existe evidencia de que el uso de NMA en pacientes con SDRA grave ($PaO_2 / FiO_2 < 150$ mm Hg) mejora la oxigenación y reduce la citocina inflamatoria.

30 El óxido nítrico inhalado (NO) es un vasodilatador endógeno. Cuando se inhala, reduce el desajuste de V/Q y mejora la oxigenación mediante vasodilatación pulmonar selectiva en unidades alveolares que están ventiladas. El NO inhalado también reduce la resistencia vascular pulmonar elevada en pacientes con SDRA. Los efectos adversos del NO inhalado son metahemoglobinemia, productos citotóxicos de nitrógeno (dióxido de nitrógeno) e insuficiencia renal. Una revisión Cochrane de 14

ensayos clínicos con 1303 pacientes (que incluyó tres estudios pediátricos y uno combinado para adultos y pediátricos), mostró solo una mejora transitoria en la oxigenación sin beneficio de supervivencia o aumento en los días sin ventilador. Además, no se observaron mejoras en los resultados secundarios, como la duración de la UCI o la estancia hospitalaria, y se observó un aumento de la insuficiencia renal en el grupo tratado con NO inhalado. El uso actual está disminuyendo debido a los datos de resultados deficientes y los costos crecientes del uso de NO inhalado. Su uso no se recomienda como terapia de rutina, pero puede considerarse para mejorar la oxigenación en pacientes con hipoxemia refractaria.

10 Las prostaciclina son derivados del ácido araquidónico que causan vasodilatación pulmonar y se usan para tratar pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Tienen efectos inmunomoduladores adicionales, como la reducción de la adhesión de neutrófilos y la inhibición de la activación de neutrófilos, macrófagos y plaquetas. La prostaciclina nebulizada (PGI₂) tiene efectos comparables en la mejora de la oxigenación, la vasodilatación pulmonar y la reducción de la derivación en comparación con el NO inhalado. Clínicamente, los prostanoideos rara vez se usan y no se recomiendan para la práctica de rutina.

El ketoconazol es un medicamento antimicótico a base de imidazol que inhibe la síntesis de tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor involucrado en la agregación plaquetaria y el reclutamiento de neutrófilos. También se sabe que reduce el mediador inflamatorio de macrófagos alveolares y, por lo tanto, se evaluó su papel como agente antiinflamatorio en el SDRA. Aunque los primeros estudios preventivos sugirieron beneficios, un estudio de fase III realizado en 2000 por la Red ARDS no mostró mejoría en la mortalidad ni en las medidas de resultado secundarias.

25 La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa y la lisofilina es un derivado de la pentoxifilina con propiedades antiinflamatorias. La lisofilina reduce los niveles elevados de ácidos grasos libres oxidados circulantes, observados en pacientes con SDRA, e inhibe la acumulación de neutrófilos, además de reducir las citocinas proinflamatorias (TNF α , IL1 e IL6).

30 Se cree que los radicales libres de oxígeno producidos por neutrófilos y macrófagos activados juegan un papel importante en las vías inflamatorias que conducen al daño celular en pacientes con SDRA. El glutatión es un antioxidante que se produce en el hígado, cuyos niveles se reducen en el líquido alveolar en pacientes con SDRA. Los niveles de glutatión se pueden reponer mediante la suplementación con su precursor

N-acetilcisteína. Varios estudios pequeños no han demostrado beneficios de mortalidad con el uso de N-acetilcisteína en pacientes con ALI y SDRA.

El SDRA se caracteriza por un profundo proceso inflamatorio seguido de cambios fibroproliferativos; El uso de esteroides para reducir esta inflamación o moderar la recuperación fibrótica es un enfoque obvio que se ha probado en varios estudios clínicos. Se ha evaluado la dosis de corticosteroides, la duración del tratamiento y el momento del inicio tanto en la prevención como en el tratamiento del SDRA. Sin embargo, la evidencia actual en pacientes con SARS y MERS sugiere que recibir corticosteroides no tuvo un efecto sobre la mortalidad, sino que retrasó el aclaramiento viral. Por lo tanto, los corticosteroides no se indican para su administración sistemática, de acuerdo con la guía provisional actual de la OMS.

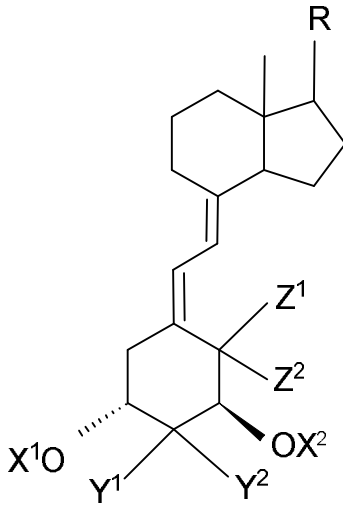
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la presente invención proponen un abordaje terapéutico alternativo al actual. El calcitriol, también conocido como 1, 25-dihidroxi-vitamina D3 (1, 25-(OH)2D3), es la forma biológicamente hormonal del sistema endocrino de vitamina D, ejerce sus acciones biológicas a través de la estimulación del receptor específico de vitamina D (VDR) El calcitriol se ha relacionado clásicamente con el mantenimiento de la homeostasis de calcio y fósforo y la salud ósea. Los autores de la presente invención proponen su empleo en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

USOS MÉDICOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

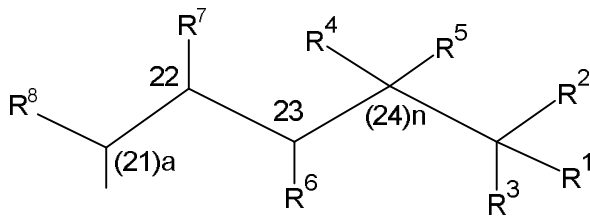
Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de un agonista del receptor de la vitamina D (VDR) para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el agonista del receptor de la vitamina D (VDR) es un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde X¹ y X² se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno y acilo; en donde Y¹ e Y² pueden ser H, o uno puede ser O-arilo u O-alquilo mientras que el otro es hidrógeno y puede tener una configuración β o α; Z¹ y Z² son ambos H o, Z¹ y Z² tomados juntos son CH₂; y en donde R es un grupo alquilo, hidroxialquilo o fluoroalquilo, o R puede representar la siguiente cadena lateral:

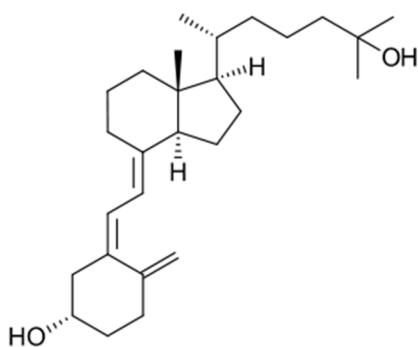


10 en donde (a) puede tener una configuración S o R y en donde R¹ representa hidrógeno, hidroxilo u O-acilo, R² y R³ se seleccionan cada uno del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo, o, cuando se toman juntos, representan el grupo ~-(CH₂)_m-: donde m es un número entero que tiene un valor de 2 a 5, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, O-acilo, alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo, hidroxialquilo y fluoroalquilo, o, R⁴ y R⁵ tomados juntos representan oxígeno de doble enlace, R⁶ y R⁷ tomados juntos forman un doble enlace carbono-carbono y R⁸ puede ser H o CH₃, y en donde n es un entero que tiene un valor de 1 a 5, y en el que el carbono en cualquiera de las posiciones 20, 22 o 23 en la

20 cadena lateral puede reemplazarse por un átomo de O, S o N,

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

En otra realización preferida de la invención, el compuesto es el calcifediol, calcidiol, 25-hidroxicolecalciferol o 25-hidroxivitamina D (abreviado 25(OH)D), de fórmula (II), y número CAS: 19356-17-3

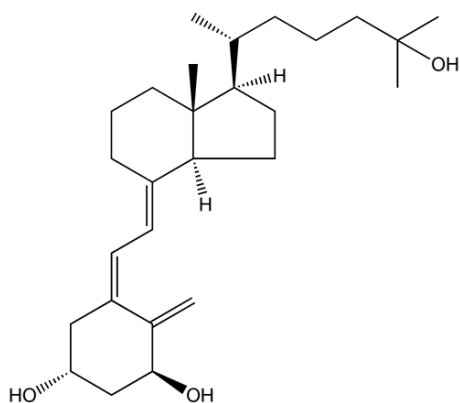


Fórmula (II)

10

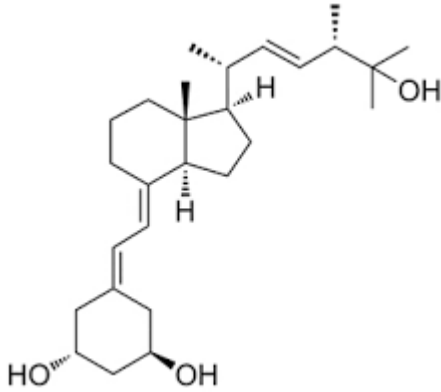
En otra realización preferida de la invención, el compuesto es el calcitriol, 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (abreviado 1,25-(OH)₂D₃), de fórmula (III), y número CAS: 32222-06-3

15



Fórmula (III)

En otra realización preferida de la invención, el compuesto es el paracalcitol, 19-nor-1,25-(OH)₂-vitamina D₂., de fórmula (IV), y número CAS: 131918-61-1



5 Fórmula (IV)

El receptor de la vitamina D (VDR, o también NR111 o PPP1R163), está codificado por un gen que es miembro de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares de factores de transcripción inducibles por ligando. Este receptor también funciona como un receptor para el ácido biliar secundario, el ácido litocólico. Los objetivos aguas
 10 abajo del receptor de vitamina D₃ están involucrados principalmente en el metabolismo mineral, aunque este receptor regula una variedad de otras vías metabólicas. Las mutaciones en este gen están asociadas con el raquitismo resistente a la vitamina D tipo II. Un polimorfismo de un solo nucleótido en el codón de iniciación da como resultado un sitio de inicio de traducción alternativo tres codones aguas
 15 abajo. Alternativamente, se han descrito variantes de transcripción empalmadas que codifican diferentes isoformas para este gen.

En el contexto de la presente invención, VDR se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína NK-
 20 1R, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria híbrida con la secuencia polinucleotídica de a),

ES 2 862 462 B2

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 1. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de VDR.

SEQ ID NO: 1

MEAMAASTSLPDPGDFDRNVPRICGVCGRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRK
ALFTCPFNGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFILTDEEVQRKREMILKRKEE
10 EALKDSLRLPKLSEEQQRIIAILLDAHHTYDPTYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHPSRPN
SRHTPSFSGDSSSSCSHDHCITSSDMMDSSSFNLDLSEEDSDDPSVTLELSQLSMLP
HLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMDDMSWTC
GNQDYKYRVSDVTKAGHSLELIEPLIKFQVGLKLNHLEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQ
DAALIEAIQDRLSNTLQTYIRCRHPPPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSF
15 QPECSMKLTPLVLEVFGNEIS

SEQ ID NO: 2

GGGAGCGCGGAACAGCTTGTCCACCCGCCGGCCGGACCAGGGATGGAGGCAAT
GGCGGCCAGCACTTCCCTGCCTGACCCTGGAGACTTTGACCGGAACGTGCCCCG
20 GATCTGTGGGGTGTGTGGAGACCGAGCCACTGGCTTTCACTTCAATGCTATGACC
TGTGAAGGCTGCAAAGGCTTCTTCAGGCGAAGCATGAAGCGGAAGGCACTATTCA
CCTGCCCTTCAACGGGGACTGCCGCATCACCAAGGACAACCGACGCCACTGCC
AGGCCTGCCGGCTCAAACGCTGTGTGGACATCGGCATGATGAAGGAGTTCATTCT
GACAGATGAGGAAGTGCAGAGGAAGCGGGAGATGATCCTGAAGCGGAAGGAGG
25 AGGAGGCCTTGAAGGACAGTCTGCGGCCCAAGCTGTCTGAGGAGCAGCAGCGCA
TCATTGCCATACTGCTGGACGCCACCATAAGACCTACGACCCACCTACTCCGA
CTTCTGCCAGTTCGGCCTCCAGTTCGTGTGAATGATGGTGGAGGGAGCCATCCT
TCCAGGCCCAACTCCAGACACACTCCCAGCTTCTCTGGGGACTCCTCCTCCTCCT
GCTCAGATCACTGTATCACCTCTTCAGACATGATGGACTCGTCCAGCTTCTCCAAT
30 CTGGATCTGAGTGAAGAAGATTCAGATGACCCTTCTGTGACCCTAGAGCTGTCCC
AGCTCTCCATGCTGCCCCACCTGGCTGACCTGGTCAGTTACAGCATCCAAAAGGT
CATTGGCTTTGCTAAGATGATAACCAGGATTCAGAGACCTCACCTCTGAGGACCAG
ATCGTACTGCTGAAGTCAAGTGCCATTGAGGTCATCATGTTGCGCTCCAATGAGT
CCTTACCATGGACGACATGTCCTGGACCTGTGGCAACCAAGACTACAAGTACCG

CGTCAGTGACGTGACCAAAGCCGGACACAGCCTGGAGCTGATTGAGCCCCTCAT
CAAGTTCCAGGTGGGACTGAAGAAGCTGAACTTGCATGAGGAGGAGCATGTCCT
GCTCATGGCCATCTGCATCGTCTCCCCAGATCGTCCTGGGGTGCAGGACGCCGC
GCTGATTGAGGCCATCCAGGACCGCCTGTCCAACACACTGCAGACGTACATCCG
5 CTGCCGCCACCCGCCCCCGGGCAGCCACCTGCTCTATGCCAAGATGATCCAGAA
GCTAGCCGACCTGCGCAGCCTCAATGAGGAGCACTCCAAGCAGTACCGCTGCCT
CTCCTTCCAGCCTGAGTGCAGCATGAAGCTAACGCCCCTTGTGCTCGAAGTGTTT
GGCAATGAGATCTCCTGACTAGGACAGCCTGTGGCGGTGCCTGGGTGGGGCTGC
TCCTCCAGGGCCACGTGCCAGGCCCGGGGCTGGCGGCTACTCAGCAGCCCTCC
10 TCACCCCGTCTGGGGTTCAGCCCCTCCTCTGCCACCTCCCCTATCCACCCAGCCC
ATTCTCTCTCCTGTCCAACCTAACCCTTTCTGCGGGCTTTTCCCCGGTCCCTTG
AGACCTCAGCCATGAGGAGTTGCTGTTTGTGTTGACAAAGAAACCCAAGTGGGGGC
AGAGGGCAGAGGCTGGAGGCAGGGCCTTGCCAGAGATGCCTCCACCGCTGCC
TAAGTGGCTGCTGACTGATGTTGAGGGAACAGACAGGAGAAATGCATCCATTCT
15 CAGGGACAGAGACACCTGCACCTCCCCCACTGCAGGCCCCCGCTTGTCCAGCGC
CTAGTGGGGTCTCCCTCTCCTGCCTACTCACGATAAATAATCGGCCACAGCTCC
CACCCACCCCTTCAGTGCCACCAACATCCCATTGCCCTGGTTATATTCTCAC
GGGCAGTAGCTGTGGTGAGGTGGGTTTTCTTCCCATCACTGGAGCACCAGGCAC
GAACCCACCTGCTGAGAGACCCAAGGAGGAAAAACAGACAAAAACAGCCTCACA
20 GAAGAATATGACAGCTGTCCCTGTCACCAAGCTCACAGTTCCTCGCCCTGGGTCT
AAGGGGTTGGTTGAGGTGGAAGCCCTCCTTCCACGGATCCATGTAGCAGGACTG
AATTGTCCCAGTTTGCAGAAAAGCACCTGCCGACCTCGTCCTCCCCCTGCCAGT
GCCTTACCTCCTGCCAGGAGAGCCAGCCCTCCCTGTCCTCCTCGGATCACCGA
GAGTAGCCGAGAGCCTGCTCCCCACCCCTCCCAGGGGAGAGGGTCTGGAG
25 AAGCAGTGAGCCGCATCTTCTCCATCTGGCAGGGTGGGATGGAGGAGAAGAATT
TTCAGACCCCAGCGGCTGAGTCATGATCTCCCTGCCGCCTCAATGTGGTTGCAAG
GCCGCTGTTACCCACAGGGCTAAGAGCTAGCGCTGCCGCACCCAGAGTGTGG
GAAGGGAGAGCGGGGCAGTCTCGGGTGGCTAGTCAGAGAGAGTGTGTTGGGGT
TCCGTGATGTAGGGTAAGGTGCCTTCTTATTCTCACTCCACCACCCAAAAGTCAAA
30 AAGTGCCTGTGAGGCAGGGGCGGAGTGATACAACTTCAAGTGCATGCTCTCTGC
AGCCAGCCCAGCCCAGCTGGTGGGAAGCGTCTGTCCGTTTACTCCAAGGTGGGG
TCTTTGTGAGAGTGAGCTGTAGGTGTGCGGGACCGGTACAGAAAGGCGTTCTTC
GAGGTGGATCACAGAGGCTTCTTCAGATCAGTGCTTGAGTTTGGGGAATGCGGC
CGCATTCCCTGAGTCACCAGGAATGTTAAAGTCAGTGGGAACGTGACTGCCCCAA
35 CTCCTGGAAGCTGTGTCCTTGCACCTGCATCCGTAGTTCCTGAAAACCCAGAGA
GGAATCAGACTTCACACTGCAAGAGCCTTGGTGTCCACCTGGCCCCATGTCTCTC
AGAATTCTTCAGGTGGAAAAACATCTGAAAGCCACGTTCTTACTGCAGAATAGCA

TATATATCGCTTAATCTTAAATTTATTAGATATGAGTTGTTTTCAGACTCAGACTCCA
 TTTGTATTATAGTCTAATATACAGGGTAGCAGGTACCACTGATTTGGAGATATTTAT
 GGGGGGAGAACTTACATTGTGAACTTCTGTACATTAATTATTATTGCTGTTGTTAT
 TTTACAAGGGTCTAGGGAGAGACCCTTGTTTGATTTTAGCTGCAGAACGTATTGGT
 5 CCAGCTTGCTCTTCAGTGGGAGAAAACACTTGTAAGTTGCTAAACGAGTCAATCC
 CCTCATTACAGGAAAACACTGACAGAGGAGGGCGTGA CTACCCAAGCATATATAACT
 AGCTAGAAGTGGGCCAGGACAGGCCCGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCC
 AGCAGTTTGGGAGGTGAGGTAGGTGGATCACCTGAGGTCGGGAGTTGAGACC
 AACCTGACCAACATGGAGAAACCCTGTCTCTATTA AAAATACAAAAAAAAAAAAAA
 10 AAAAAATAGCCGGGCATGGTGGCGCAAGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGC
 TGAGGCAGAAGAATTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCGTG
 CCGTACTCTCCAACCTGGACAACAAGAGCGAACTCCGTCTTAGAAGTGGACCA
 GGACAGGACCAGATTTTGGAGTCATGGTCCGGTGTCC TTTTCACTACACCATGTTT
 GAGCTCAGACCCCCACTCTCATTCCCCAGGTGGCTGACCCAGTCCCTGGGGGAA
 15 GCCCTGGATTTACAGAAAGAGCAAGTCTGGATCTGGGACCCTTTCCTTCCCTCCCT
 GGCTTGTA ACTCCACCAACCCATCAGAAGGAGAAGGAAGGAGACTCACCTCTGCC
 TCAATGTGAATCAGACCCTACCCACCACGATGTGGCCCTGGCCTGCTGGGCTCT
 CCACCTCAGCCTTGGATAATGCTGTTGCCTCATCTATAACATGCATTTGTCTTTGT
 AATGTCACCACCTTCCCAGCTCTCCCTCTGGCCCTGCCTTCTTCGGGGAACTCCT
 20 GGAAATATCAGTTACTCAGCCCTGGGCCCCACCACCTAGGCCACTCCTCCAAAGG
 AAGTCTAGGAGCTGGGAGGAAAAGAAAAGAGGGGAAAATGAGTTTTTATGGGGCT
 GAACGGGGAGAAAAGGTCATCATCGATTCTACTTTAGAATGAGAGTGTGAAATAG
 ACATTTGTAAATGTAAAAC TTTTAAGGTATATCATTATAACTGAAGGAGAAGGTGCC
 CCAAATGCAAGATTTTCCACAAGATTCCCAGAGACAGGAAAATCCTCTGGCTGG
 25 CTA ACTGGAAGCATGTAGGAGAATCCAAGCGAGGTCAACAGAGAAGGCAGGAAT
 GTGTGGCAGATTTAGTGAAAGCTAGAGATATGGCAGCGAAAGGATGTAAACAGTG
 CCTGCTGAATGATTTCCAAAGAGAAAAAAGTTTGCCAGAAGTTTGTCAAGTCAAC
 CAATGTAGAAAGCTTTGCTTATGGTAATAAAAATGGCTCATACTTATATAGCACTTA
 CTTTGTGCAAGTACTGCTGTAAATAAATGCTTTATGCAAACCAA

30

Por tanto, en una realización preferida de este aspecto de la invención, el agonista del receptor de la vitamina D (VDR) para su uso en la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se selecciona de la lista que consiste en: calcifediol, calcitriol o paracalcitol. En otra realización preferida, también se emplean otros análogos, preferiblemente análogos del paracalcitol, menos hipercalcemiantes.

El colecalciferol (vitamina D₃) es un nutriente umbral de nutrientes del sistema endocrino de vitamina D. La principal fuente de vitamina D₃ es la síntesis endógena en la piel; la ingesta de alimentos suele ser solo una fuente menor. En la circulación, los esteroides de vitamina D son transportados principalmente por la proteína de unión a la vitamina D, una glucoproteína sérica secretada por el hígado. La vitamina D en sí misma es biológicamente inactiva y se hidroxila a 25-hidroxivitamina D₃ (25 (OH) D₃; calcifediol) predominantemente en el hígado. Además 1 α -hidroxilación de 25 (OH) D₃ se produce principalmente en el riñón, y da como resultado la formación de la hormona activa VDES 1,25 (OH) 2D₃ (calcitriol). La producción endocrina de 1,25 (OH) 2D₃ está estrechamente regulada por parámetros del metabolismo óseo y mineral. Por ejemplo, la producción de 1,25 (OH) 2D₃ es estimulada por la hormona paratiroidea e inhibida por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), con el objetivo principal de mantener un nivel adecuado de calcio y fósforo en suero y la salud ósea, a través de los efectos de 1,25 (OH) 2D₃ en el riñón, el intestino y el hueso.

Los efectos de la 1,25 (OH) 2D₃ pueden ser autocrinos y paracrinos porque se ha informado de la expresión de 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa (1 α -hidroxilasa) en múltiples células y tejidos además del riñón, incluidas las células del sistema inmunitario. Esta producción local de tejido de 1,25 (OH) 2D₃ parece depender principalmente de la disponibilidad de 25 (OH) D circulante, pero la producción de 1,25 (OH) 2D también está regulada por otros factores como las citocinas Finalmente, 1, El 25 (OH) 2D ejerce sus efectos biológicos al unirse al VDR casi omnipresente en células y tejidos del organismo.

Además, algunos agentes antivirales que se utilizan empíricamente para tratar la infección viral en pacientes afectados por el SARS-CoV-2 podrían interferir con los niveles de la enzima CYP450. Los inhibidores de la proteasa (IP) son inhibidores potentes de las enzimas hepáticas CYP450. El tratamiento de los macrófagos en reposo con los antirretrovirales IP del VIH nelfinavir (NFV), indinavir (IDV) y ritonavir (RTV) también inhibe la 25-hidroxilación y la 1 α -hidroxilación de metabolitos de vitamina D, reduciendo consecuentemente la bioactividad del 1,25 (OH) 2D. Si bien RTV tiene la mayor inhibición de CYP27B1, todos los IP inhiben de manera similar la actividad de CYP24A1. Por el contrario, aunque no tiene un efecto directo sobre las enzimas CYP450, se cree que el tenofovir (TFV), un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (NRTI), media un efecto indirecto sobre el metabolismo de la vitamina D, a través de la disfunción tubular renal proximal inducida, que podría afectar la actividad del CYP27B1 y 1,25 [OH] Producción 2D. Efavirenz (EFV), por otro lado, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNTRI), disminuye los niveles

séricos de 25 [OH] D aunque induce la expresión de CYP24A1, lo que limita efectivamente un aumento en 25 [OH] D después de la suplementación con vitamina D.

5 Los inventores de la presente invención señalan que los pacientes ingresados en la UCI por SARS debido a SARS-CoV-2 en el tratamiento con estos agentes están en riesgo de deficiencia de vitamina D inducida, o empeorada, por fármacos, lo que puede exacerbar la deficiencia preexistente asociada a la infección.

10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el síndrome de dificultad respiratoria aguda se debe a la infección por un coronavirus, y más específicamente, es el síndrome de coronavirus 2 respiratorio agudo severo.

Los coronavirus son organismos del Superreino *Virus*, orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae* Familia *Coronaviridae*; Subfamilia *Orthocoronavirinae*; Género *Betacoronavirus*; Subgénero *Sarbecovirus*; Especie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*.

15

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y FORMA FARMACÉUTICA DE LA INVENCION

Otro **aspecto** de la invención se refiera a una composición que comprende un agonista del receptor de la vitamina D (VDR), y/o un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente, de ahora en adelante composición de la invención,
20 para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

En otra realización preferida, la composición de la invención es una composición farmacéutica. Más preferiblemente, la composición de la invención además comprende adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. En otra realización
25 preferida, la composición de la invención además comprende otro principio activo.

Preferiblemente, el otro principio activo se selecciona de entre un antiviral, cloroquina, hidroxiclороquina, antagonistas de la IL-6 como el Tocilizumab, o cualquiera de sus combinaciones. Más preferiblemente, el antiviral se selecciona de entre Favilavir, Remdesivir, Galidesivir, Lopinavir, Ritonavir, Rivabirina, Darunavir, Cobicistad, o
30 cualquiera de sus combinaciones

Preferiblemente, para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, el otro principio activo es cloroquina, hidroxiclороquina, y/o antagonistas de la IL-6 como el Tocilizumab.

5 Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

10 En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

15 Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la
20 composición farmacéutica de la invención.

Otro **aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende un compuesto de la invención (un agonista del receptor de la vitamina D), o la composición de la invención.

25 En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

30 En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones y formas farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril

sulfato de sodio. Otras formas farmacéuticas pueden ser los sistemas coloidales, dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas.

5 Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

10 Las composiciones y formas farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

15 El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales.

20 La administración de los compuestos, composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, tópica o parenteral. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes.

25 La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

En una realización particular de la invención, se administra 266 µg de Calcifediol con la siguiente posología: 2 cápsulas al inicio, y 1 cápsuloa en los días: 3^o, 7^o, 15^o y 30.

30 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

PREPARACIÓN COMBINADA DE LA INVENCION

Por tanto, otro **aspecto** de la invención se refiere a una preparación combinada, de
5 ahora en adelante preparación combinada de la invención, que comprende:

- a) Un compuesto A, que se selecciona de entre un agonista del receptor VDR, un compuesto de fórmula (I), y más preferiblemente de entre calcitriol, calcifediol, o paracalcitol, o cualquiera de sus combinaciones, y
- b) Un compuesto B que se selecciona de entre, un antiviral, cloroquina,
10 hidroxiclороquina, antagonistas de la IL-6 como el Tocilizumab, o cualquiera de sus combinaciones.

Una realización preferida de este aspecto se refiere a la preparación combinada de la invención donde el antiviral se selecciona de entre Favilavir, Remdesivir, Galidesivir, Lopinavir, Ritonavir, Rivabirina, Darunavir, Cobicistad, o cualquiera de sus
15 combinaciones

Otro **aspecto** se refiere al uso de la preparación combinada de la invención para su uso como medicamento, o alternativamente, para su uso en terapia.

Otro **aspecto** se refiere a la preparación combinada de la invención para su administración combinada por separado, simultáneo o secuencial para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.
20

Preferiblemente, para la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, el otro principio activo es cloroquina, hidroxiclороquina, y/o antagonistas de la IL-6 como el Tocilizumab.

Los agonistas del VDR desarrollan efectos favorables con una supresión significativa de los procesos inflamatorios que cambian la respuesta inmune del dominio T helper 1 (Th1) al dominio T helper 2 (Th2) y contrarrestan el circuito inflamatorio auto-potenciador entre las células inmunes y residentes, especialmente por la disminución de la liberación de citoquinas.
25

Las enzimas metabólicas de VDR y vitamina D están presentes en prácticamente todas las células de las ramas innatos y adaptativos del sistema inmune.
30

Sistema inmune innato:

Una vez activado, el VDR regula las respuestas inmunes innatas aguas arriba y aguas abajo de la señalización del receptor de reconocimiento de patrones activando la transcripción de varios genes que codifican la proteína de dominio de oligomerización de nucleótidos del receptor de reconocimiento de patrones 2 (NOD2), el cofactor del receptor Toll-like CD14, los péptidos antimicrobianos catelicidina (CAMP, LL-37) y DEFB4 / HBD2, así como múltiples citocinas, quimiocinas y otras moléculas de señalización.

Inmunidad adaptativa

El VDR está presente en los linfocitos T y el calcitriol (1,25 (OH) 2D) es un inhibidor de la proliferación y activación de las células T. Los linfocitos T están compuestos por varios subconjuntos, que incluyen células T auxiliares CD4+, células T CD8+ citotóxicas, células T reguladoras (Treg), células asesinas naturales, células T $\gamma\delta$ y células de memoria. Los efectos de la señalización de la vitamina D en los subtipos de células T se han revisado ampliamente en otros lugares.

La estimulación VDR actúa para suprimir la inflamación impulsada por las células T y mejorar los efectos de las células Treg supresoras. La comunicación entre las células dendríticas presentadoras de antígeno (DC) y las células T parece ser particularmente importante a este respecto. La producción intracrina de 1,25 (OH) 2D induce un fenotipo DC más tolerogénico, caracterizado por la producción de IL-10 que estimula la producción de células Treg.

Metabolismo de la vitamina D y señalización en el sistema inmunitario adquirido. En las células presentadoras de antígenos (incluidas las DC), el 1,25 (OH) 2D3 inhibe la expresión en la superficie del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II), el antígeno complejo y las moléculas coestimuladoras, además de la producción de las citocinas IL-12 y IL-23, desplazando indirectamente la polarización de las células T desde un fenotipo Th1 y Th17 hacia un fenotipo Th2. Además, el 1,25 (OH) 2D3 afecta directamente las respuestas de las células T al inhibir la producción de citocinas Th1 (IL-2 e IFN- γ) y citocinas Th17 (IL-17 e IL-21), así como al estimular la citocina Th2 producción (IL-4). Además, el 1,25 (OH) 2D3 favorece el desarrollo de las células Treg mediante la modulación de las DC y al dirigirse directamente a las células T. Finalmente, el 1,25 (OH) 2D3 bloquea la diferenciación de células plasmáticas, la producción de IgG e IgM y la proliferación de células B.

La estimulación de VDR actúa para disminuir significativamente IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , etc.) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10)

5 Los agonistas de VDR (25OHD3 (calcifediol), 1,25 (OH) 2D3 (calcitriol), 1 α OHD3 y otros análogos de calcitriol con baja actividad inductora calcémica como por ejemplo paracalcitol) ejercen una supresión significativa de los procesos inflamatorios que cambian la respuesta inmune de T helper 1 (Th1) a T helper 2 (Th2) dominar y contrarrestar el circuito inflamatorio autoalimentado entre las células inmunes y las residentes, especialmente mediante el deterioro de la liberación de citoquinas. Esas
10 moléculas pueden, de hecho, reducir la liberación de la proteína de 10 kDa inducida por interferón (IFN) IP-10/CXCL10, una potente quimiocina que impulsa la inflamación mediada por Th1 como ocurre en el SARS, por lo que puede usarse en su tratamiento

Otros mecanismos

15 La proteína del coronavirus S se ha informado como un determinante significativo de la entrada del virus en las células huésped. El SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, requiere el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para ingresar a las células. La unión del virus con los receptores de la célula huésped es un determinante significativo para la patogénesis de la infección. El SARS-CoV probablemente se originó en murciélagos y se adaptó a las variantes de ACE2 cuando
20 cruzó especies para infectar a los humanos.

Además, el SARS-CoV regula a la baja la expresión de la proteína ACE2 de una manera dependiente de la replicación, lo que implicaría que la pérdida de la función ACE2 puede desarrollarse durante la infección por SARS-CoV-2. Dado que ACE2 es un jugador clave en el sistema renina-angiotensina (RAS), su pérdida de función
25 puede tener graves consecuencias para los pacientes.

El RAS, al que pertenece la enzima convertidora de Ang I (ACE) y ACE2, es una red compleja que tiene un papel importante en diversas funciones biológicas, incluida la regulación de la presión arterial y el equilibrio hídrico. ACE escinde Ang I en Ang II, mientras que ACE2, un homólogo de ACE, funciona como un contrarregulador
30 endógeno de ACE al hidrolizar Ang II en Ang-1-7. Al unirse al receptor Ang II tipo 1 (AT1R), Ang II causa vasoconstricción, inflamación y apoptosis, y Ang- (1-7) se opone a los efectos de Ang II al interactuar con su propio receptor. El equilibrio entre los niveles de ACE y ACE2 afecta la relación endógena de Ang II: Ang- (1-7).

El sistema endocrino de vitamina D modula la expresión de RAS. En ratones, eliminar el receptor de vitamina D o el gen 1 α -hidroxilasa (que convierte 25 [OH] D en 1,25 [OH] D) aumenta la actividad de RAS e induce hipertensión y el tratamiento de dichos ratones con 1,25-dihidroxitamina D suprime la actividad de RAS.

- 5 Luego, el calcitriol, calcifediol actuando como sustrato para la síntesis auto/paracrina o endocrina de calcitriol u otros agonistas de VDR, como paracalcitol, también modula la expresión de miembros del sistema renina-angiotensina (RAS), incluidas las enzimas convertidoras de angiotensina (Ang) I (ACE y ACE2), renina y Ang II. Lo que indica que el calcitriol puede ejercer efectos protectores sobre la lesión pulmonar por
- 10 SARS, al menos parcialmente, regulando el equilibrio entre la expresión de los miembros del RAS y modulando específicamente la expresión del receptor pulmonar ACE2, SARS-CoV-2.

El calcitriol suprime la expresión de renina y Ang II en tejidos pulmonares de rata tratados con lipopolisacárido e inhibe el efecto de lipopolisacárido en la expresión de

15 ACE y ACE2-

Además, el receptor de vitamina D (VDR), que media las actividades de 1,25 (OH) 2D3, protege contra la lesión pulmonar aguda inducida por sepsis al inhibir la vía de la cadena ligera de la tirosina quinasa-miosina del receptor de angiotensina-2-TEK.

Papel del calcifediol en la protección contra el SDRA

- 20 La vía mediada por el sistema endocrino de vitamina D tiene una función potencial en la protección contra el SDRA. El epitelio pulmonar cubre toda la superficie bronquial y alveolar en el pulmón y el VDR se expresa altamente en esas células pulmonares que las células epiteliales de las vías respiratorias convierten constitutivamente la 25-dihidroxitamina D3 inactiva en la 1,25-dihidroxitamina D3 activa. La vitamina D
- 25 activa que es generada por el epitelio pulmonar conduce a una mayor expresión de genes regulados por la vitamina D con importantes funciones inmunes del pulmón.

VDR se expresa altamente en células pulmonares de sujetos con lesión pulmonar aguda.

- También se ha demostrado que los ratones knock-out VDR experimentaron una lesión
- 30 pulmonar aguda de mayor gravedad inducida por LPS, que puede ocurrir principalmente debido a la degeneración de las uniones estrechas epiteliales alveolares a través de la expresión reducida de occludina y zonula occludens-1. El

paricalcitol, análogo no hipercalcemiante del VDR mejoró la lesión pulmonar aguda o SARS inducida por LPS preservando la función de barrera alveolar.

Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Debe enfatizarse que el término "preparación combinada" o también denominada "yuxtaposición", en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo en una composición verdadera, para poder encontrarse disponibles para su aplicación combinada, separada o secuencial. De esta manera, la expresión "yuxtapuesta" implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

La composición o la preparación combinada de la invención pueden administrarse al sujeto que padece dichas patologías, mediante cualquiera de las siguientes vías: intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmica. En una realización preferida, las vías de administración son, preferentemente, la vía intravenosa y la vía oral.

Tanto las composiciones de la presente invención, así como la preparación combinada o las formas farmacéuticas de la invención, pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina;

excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

- 5 Tales composiciones o preparaciones combinadas y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, intraperitoneal, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intracecal, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmico.
- 10 La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo, tolerancia,... del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de que comprende el principio o los principios activos de la invención que produzcan el efecto deseado y, en general,
- 15 vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dichos profármacos, derivados o análogos y el efecto terapéutico a conseguir. Los "adyuvantes" y "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por los técnicos en la materia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus

20 variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención

25

EJEMPLOS DE LA INVENCION

EJEMPLO 1

Estudio preliminar realizado en 72 pacientes desde el 10 de marzo del 2020 ingresados en neumología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, según

30 protocolo del Hospital.

Edad 52,40 +/- 11,13 (21-73).

Hombres: n = 40, edad 54,45 +/- 9,98

Mujeres: n = 32, edad 49,84 +/- 12,09

No diferencias de edad (p=0,081).

UCI:

5 Si: 14

No: 58

Administración vitamina D (calcifediol):

10 - Si: 42 (58,3%).

- No: 30 (41,7%).

UCI / Vit D

	calcifediol SI	calcifediol NO	
UCI SI	1	13	14
UCI NO	41	17	58
	42	30	72

15

La diferencia es estadísticamente significativa: Chi cuadrado con corrección de Yates
p=0,0001.

Tal y como se muestra en los resultados, de todos los pacientes a los que se trató con
20 Calcifediol, solo en 1 de ellos la progresión de la enfermedad hizo que tuviera que
ingresar en UCI.

EJEMPLO 2. ENSAYO CLÍNICO

La administración de Calcifediol en pacientes con COVID-19, reduce el desarrollo del
SARS y el empeoramiento de las diversas fases del síndrome. Disminuyendo al
25 menos un 25% en ingreso en UCI, y muerte por el proceso. Disminuyendo días de
hospitalización, facilitando la recuperación de la misma, actuando significativa y
positivamente en cualquiera de sus fases a lo largo de la historia natural de la
enfermedad.

Se trata de un tratamiento con amplia experiencia de uso en clínica, seguro, barato, y, potencialmente, altamente efectivo por su bajo, costo con un impacto costo-beneficio altamente eficiente en la prevención, mejora, alivio y tratamiento del SARS.

Criterios de Inclusión

- 5 1. Edad ≥ 18 y < 90 años
- 2. Diagnostico confirmado mediante PCR de COVID-19
- 3. Imagen radiológica compatible con exudado pleuropulmonar inflamatorio
- 4. Firma de consentimiento informado directo o delegado.

Criterios de exclusión

- 10 1. Intolerancia o alergia a calcifediol o sus compontes
- 2. Embarazo

Los pacientes pueden retirarse en cualquier momento a lo largo de todo el estudio, por el motivo que sea y sin que ello perjudique el tratamiento médico que reciba en el futuro.

Objetivo principal: En pacientes 18>años<90, positivos para coronavirus, recién hospitalizados con o sin soporte respiratorio oxígeno convencional o ventilación no invasiva (tipo BIPAP) el tratamiento con Calcifediol disminuirá la necesidad de ventilación invasiva e ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos y fallecimientos.

Marcador de eficacia primario: Evaluar la mejoría en el ratio Sat O2 o PaO2/FiO2 a las 24 horas, a las 72 horas, a los 7 días, a los 14 días y a los 28 días

Objetivos secundarios

- El tratamiento con Calcifediol en pacientes recién hospitalizados con ventilación no invasiva disminuye el tiempo (en días) al alta y negativización de coronavirus.
- Los pacientes que durante el curso del proceso precisan ventilación invasiva e ingreso en UCI, disminuirán el número de días hasta la retirada de ventilación invasiva, por mejoría de la enfermedad, y disminuirá el tiempo (en días) al alta de la UCI y negativización
- El tratamiento con calcifediol en pacientes hospitalizados mejora la evolución clínica.
- El tratamiento con calcifediol en pacientes hospitalizados mejora la evolución de parámetros de hematimetría y bioquímica, seguidas rutinariamente, en el proceso.
- 10 - El tratamiento con calcifediol en pacientes hospitalizados disminuye los marcadores de inflamación: citoquinas y quemoquinas involucradas en el desarrollo y mantenimiento del síndrome.
- Confirmar que niveles séricos bajos de 25OHD (<12 o <20 ng/ml), que facilitan el desarrollo de la tormenta de citoquinas y quemoquinas, tienen un papel en la evolución
- 15 negativa a SARS de los pacientes (especialmente en los casos de pacientes más jóvenes y sin factores de riesgo).

Marcadores de eficacia secundarios:

- Evaluar la mejoría en el grado de disnea a las 72 horas y a los 7 días según la escala
- 20 Likert o similar (-3 a +3).
- Evaluar la mejoría de los hallazgos radiológicos por radiología simple a las 72 horas y a los 7 días.
- Evaluar la mejoría saturación de O₂ transcutánea a las 24 horas, a las 72 horas y a los 7 días.
- 25 - Evaluar la mejoría en la PaO₂.
- Medir la disminución de la mortalidad (tasa cruda al mes).

Diseño

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto, en varios hospitales de Andalucía, Aleatorización
- 30 1:1. Dos grupos, ambos con la mejor terapia disponible:

ES 2 862 462 B2

Grupo 1) Medicamento o sustancia en estudio: Calcifediol caps. 266 µg. Posología
Inicio: 2 capsulas; días: 3º, 7º, 15º y 30 día: 1 cápsula.

Grupo 2) Sin calcifediol.

REIVINDICACIONES

5 1.- Compuesto calcifediol para su uso en la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, donde el síndrome de dificultad respiratoria aguda es el síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2.

2.- Una preparación combinada que comprende:

a) Un compuesto según la reivindicación 1, y

10 b) Una composición que comprende un antiviral, cloroquina, hidroxiclороquina, un antagonista de la IL-6, o cualquiera de sus combinaciones,

para su uso en la prevención, mejora, alivio o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda, donde el síndrome de dificultad respiratoria aguda es el síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2.

15 3.- La preparación combinada para su uso según la reivindicación 2, para su administración combinada por separado, simultáneo o secuencial.