

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 938 574**

51 Int. Cl.:

A61K 38/03 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

A61K 38/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2020 PCT/EP2020/075428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2021 WO21223894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2020 E 20771826 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2023 EP 4051307**

54 Título: **Péptido para la prevención o el tratamiento de la COVID-19**

30 Prioridad:

08.05.2020 EP 20173713

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.04.2023

73 Titular/es:

**APEPTICO FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG
GMBH (100.0%)
Mariahilferstraße 136
1150 Wien, AT**

72 Inventor/es:

FISCHER, BERNHARD

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 938 574 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptido para la prevención o el tratamiento de la COVID-19

El campo de la presente invención se refiere a péptidos para la prevención o el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

5 La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Véase, por ejemplo, Rodríguez-Morales *et al.*, 2020, número de identificación de PubMed ("PubMed unique identifier", PMID) 32179124; Jiang *et al.*, 2020, PMID 32133578; y Tay *et al.*, 2020, PMID 32346093. La COVID-19 se convirtió en pandemia en 2020.

10 Los síntomas más comunes de la COVID-19 son fiebre, tos seca y cansancio. Otros síntomas menos frecuentes son dolores y molestias, congestión nasal, dolor de cabeza, conjuntivitis, dolor de garganta, diarrea, pérdida del gusto o el olfato o erupción cutánea o decoloración de los dedos de manos y pies.

15 Es importante destacar que la COVID-19 puede afectar a los pulmones y causar neumonía. En casos graves, la COVID-19 puede progresar rápidamente a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y causar insuficiencia respiratoria, shock séptico o fallo multiorgánico. Otras complicaciones asociadas a la COVID-19 incluyen sepsis, coagulación anómala y daños en el corazón, los riñones y el hígado.

20 Se han sugerido varias intervenciones farmacéuticas que se están sometiendo actualmente a ensayos clínicos: Entre ellas se encuentran fármacos antivíricos, tales como remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, ribavirina, taribavirina, umefenovir, amantadina, camostat y TMC-310911, cloroquinas, tales como hidroxicloroquina y cloroquina, anticuerpos contra el receptor de la interleucina 6, tales como sarilumab y tocilizumab, interferón-beta y enzima convertidora de la angiotensina 2. El 1 de mayo de 2020, la US-FDA emitió una autorización de uso de emergencia para el remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, después de que los resultados de un amplio ensayo clínico sugirieran que reducía la duración de la recuperación. Ninguna de estas intervenciones ha demostrado ser eficaz en pacientes con COVID-19 grave y avanzada.

25 Además, se conocen ciertos tratamientos sintomáticos: Los pacientes gravemente afectados por COVID-19 pueden recibir oxigenoterapia, ventilación mecánica, tratamiento de sustitución renal (TSR) u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), normalmente en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la gravedad de la enfermedad puede puntuarse de 0 a 8, como se indica en la siguiente tabla 1.

Tabla 1: Esquema de puntuación de la OMS para la gravedad de la COVID-19

Estado del paciente	Descriptor	Puntuación
No infectado	Sin signos clínicos ni virológicos de infección	0
Ambulatorio	Sin limitación de actividades	1
	Limitación de actividades	2
Hospitalizado con enfermedad leve	Hospitalizado, sin oxigenoterapia	3
	Oxígeno por mascarilla o cánulas nasales	4
Hospitalizado por enfermedad grave	Ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo	5
	Intubación y ventilación mecánica	6
	Ventilación + soporte orgánico adicional - presores, TSR, OMEC	7
Muerto	Muerte	8

30 Sin embargo, sigue habiendo una necesidad desesperada de tratamientos farmacéuticos seguros y eficaces contra la COVID-19. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar la prevención o el tratamiento farmacéutico de la COVID-19, en concreto, la COVID-19 grave (por ejemplo, con una puntuación de gravedad superior a 4).

La presente invención se refiere a un péptido, en el que el péptido consta de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX₁EX₂X₃E (SEQ ID NO: 6), en el que X₁, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en el que el péptido no presenta actividad de unión al receptor del TNF, para su uso en la prevención o el tratamiento de la COVID-19 en un paciente. Dichos péptidos también se denominan en el presente documento péptidos TIP.

5 La presente invención también proporciona un método para retrasar la aparición o tratar la COVID-19, que comprende:

- obtener una formulación farmacéuticamente aceptable que comprende un péptido, en el que el péptido consta de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX₁EX₂X₃E (SEQ ID NO: 6), en el que X₁, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en el que el péptido no presenta actividad de unión al receptor del TNF; y
- 10 • administrar una cantidad eficaz de la formulación a un paciente que tenga COVID-19 o que esté en riesgo de desarrollar COVID-19;

preferentemente, en el que el péptido se define con más detalle en el presente documento o es para su uso como se establece en el presente documento.

15 Un péptido TIP, concretamente, AP301 o solnatida (ciclo-CGQRETPEGAEAKPWYC; CGQRETPEGAEAKPWYC es SEQ ID NO: 1), ha recibido una autorización de uso compasivo para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Austria e Italia. En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico (véase la sección de ejemplos a continuación).

20 Los péptidos TIP son péptidos que comprenden el dominio similar a la lectina del factor de necrosis tumoral (TNF) humano (dominio TIP). El dominio TIP se analiza, por ejemplo, en van der Goot *et al.*, 1999, PMID 10571070. Tal como se utilizan en el presente documento, los péptidos TIP constan de 7-17 aminoácidos, incluido el hexámero TX₁EX₂X₃E (SEQ ID NO: 6), en el que X₁, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, en el que el péptido no muestra actividad inflamatoria específica del TNF (Hribar *et al.*, 1999, PMID 10540321; Elia *et al.*, 2003, PMID 12842853) y puede ser ciclado. La actividad biológica de péptidos TIP, tales como AP301 o solnatida (ciclo-CGQRETPEGAEAKPWYC; CGQRETPEGAEAKPWYC es SEQ ID NO: 1), comprende la activación del canal de sodio epitelial ("epithelial sodium channel", ENaC) sensible a la amilorida, tal como notificaron Tzotzos *et al.*, 2013, PMID 23313096.

30 Sin relación con la COVID-19, los péptidos TIP son conocidos, por ejemplo, por las patentes europeas EP 1 247 531 B1 y EP 1 264 599 B1 para su uso en el tratamiento del edema, en especial, el edema pulmonar. También se conoce el uso de dichos péptidos en el tratamiento y la prevención de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos, tales como la microangiopatía y la macroangiopatía, el infarto de miocardio, la hiperpermeabilidad cardíaca microvascular, los accidentes cerebrovasculares, la neuropatía, la retinopatía, la nefropatía o la enfermedad del pie diabético (documento EP 2 582 385 B1). Además, se sabe que dichos péptidos previenen el edema debido a la reducción de la hiperpermeabilidad, causada por la lesión de las capas endotelial y/o epitelial (documento EP 2 403 519 B1, publicado también como documento WO 2010/099556 A1). Además, se conoce el uso de dichos péptidos en el tratamiento y la prevención de la forma pulmonar del mal de altura (documento WO 2014/001177 A1). También se conoce el uso de dichos péptidos en el tratamiento o la prevención de la gripe, cuando se administran junto con un inhibidor de la neuraminidasa vírica (documento WO 2012/065201 A1). Por último, el documento WO 2015/140125 A2 se refiere a formulaciones en polvo seco de péptidos TIP.

40 El péptido para su uso en la presente invención es especialmente adecuado para un paciente antes, después o durante la oxigenoterapia o la ventilación. Por consiguiente, en una realización preferida, el paciente ha recibido o está recibiendo o está en riesgo de recibir una oxigenoterapia (por ejemplo, mediante mascarilla o cánulas nasales). En otra realización preferida, el paciente ha sido ventilado o está siendo ventilado o está en riesgo de ser ventilado, por ejemplo, mediante ventilación no invasiva, preferentemente ventilación no invasiva con presión positiva, o mediante ventilación mecánica.

45 En una realización especialmente preferida, el péptido es para su uso en un paciente que está en un hospital, preferentemente en una UCI, o está en riesgo de ser ingresado en un hospital, preferentemente en una UCI, para el tratamiento de la COVID-19.

Para aumentar aún más su efecto beneficioso en los pulmones, el péptido se administra preferentemente al paciente por inhalación, preferentemente por inhalación oral o por inhalación endotraqueal.

50 El péptido puede administrarse (en una composición farmacéutica) a través de un inhalador de polvo seco. Se describen ejemplos de tales inhaladores de polvo, que pueden emplearse en la presente invención, en las patentes de EE. UU. n.ºs 4 995 385 y 4 069 819; los productos ya establecidos son SPINHALER®, ROTAHALER®, FLOWCAPS®, INHALATOR®, DISKHALER® y AEROLIZER®. Una formulación en polvo seco del péptido especialmente preferida se divulga en el documento WO 2015/140125 A2.

Como alternativa, el péptido puede administrarse (en una composición farmacéutica) a través de un nebulizador, normalmente de forma continua mientras el nebulizador esté encendido o el paciente esté respirando. Los ejemplos de tales nebulizadores son productos establecidos, tales como Aeroneb® y Pari®. El documento US 9 364 618 B2, por ejemplo, también divulga un nebulizador.

5 Por último, el péptido (en una composición farmacéutica) puede administrarse a través de un inhalador dosificador. Un inhalador dosificador es un dispositivo que forma un aerosol de una dosis predefinida de una composición farmacéutica (es decir, produce una ráfaga comparativamente corta de aerosol con una dosis definida), normalmente para que el paciente se lo administre a sí mismo. Un inhalador dosificador se describe, por ejemplo, en el documento US 6 260 549 B1.

10 Por supuesto, el péptido también puede administrarse de otras maneras, por ejemplo, por vía intravenosa.

Según una preferencia concreta, el péptido se administra al paciente en una dosis diaria de 10 mg a 500 mg, preferentemente de 50 mg a 400 mg, más preferentemente de 75 mg a 350 mg, aún más preferentemente de 100 mg a 300 mg, aún más preferentemente de 125 mg a 175 mg, especialmente de 150 mg a 250 mg o incluso de 175 mg a 225 mg.

15 Para aumentar aún más la eficacia, el péptido se administra preferentemente al paciente durante al menos dos días, preferentemente al menos tres días, aún más preferentemente al menos cuatro días, aún más preferentemente al menos cinco días, especialmente al menos seis días o incluso al menos siete días.

20 El péptido puede administrarse junto con otros medicamentos o solo. En una realización preferida, el paciente también se ha sometido, se está sometiendo o se someterá a un tratamiento con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en medicamentos antivíricos, tales como remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, ribavirina, taribavirina, umefenovir, amantadina, camostat y TMC-310911, cloroquinas, tales como hidroxiclороquina y cloroquina, anticuerpos contra el receptor de interleucina-6, tales como sarilumab y tocilizumab, interferón-beta y enzima convertidora de la angiotensina 2.

25 El péptido divulgado en el presente documento también es adecuado para la prevención, en especial, en pacientes con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, tal como el personal médico que trata a pacientes con COVID-19. Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el paciente está en riesgo de desarrollar COVID-19, preferentemente cuando el paciente es personal médico y/o cuando el paciente ha estado, está o es probable que esté en estrecho contacto con otro individuo infectado por SARS-CoV-2. En concreto, para este tipo de pacientes, la administración del péptido mediante un inhalador de polvo seco o un inhalador dosificador es especialmente adecuada.

30 En este caso, se entiende por "contacto estrecho" un contacto con una duración mínima de 10 minutos con una cercanía de 2 metros.

35 En otra realización preferida, el péptido de la invención sirve para reducir el riesgo de que el paciente empeore hasta una COVID-19 con una puntuación de gravedad de 5 o 6 según el sistema de puntuación de la OMS (véase la tabla 1 anterior), preferentemente, cuando el paciente tiene COVID-19 con una puntuación de gravedad de 4 según el sistema de puntuación de la OMS, o para reducir el riesgo de que el paciente empeore hasta una COVID-19 con una puntuación de gravedad de 7 u 8 según el sistema de puntuación de la OMS, preferentemente, cuando el paciente tiene COVID-19 con una puntuación de gravedad de 6 según el sistema de puntuación de la OMS.

En otra realización preferida, el péptido de la invención sirve para reducir la puntuación de gravedad de COVID-19 según el esquema de puntuación de la OMS (véase la tabla 1 anterior) en el paciente, en concreto de 6 o 7 a 4 o 5.

40 La puntuación de evaluación de la insuficiencia orgánica (o de sepsis) secuencial ("sequential (or sepsis) organ failure assessment score", puntuación SOFA) puede utilizarse para realizar un seguimiento del estado de un paciente durante su estancia en una UCI para determinar el alcance de la función orgánica del paciente o la tasa de insuficiencia. La puntuación se basa en seis puntuaciones diferentes, una para cada uno de los sistemas respiratorio, cardiovascular, hepático, de coagulación, renal y neurológico (véase Vincent, J.-L., *et al.* "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure" (1996), 707-710, PMID 8844239). Cuanto menor sea la puntuación SOFA, menor será el número de insuficiencias orgánicas potencialmente mortales y mayor será la probabilidad de supervivencia del paciente. La presente invención resultó ser muy adecuada para reducir la puntuación SOFA en pacientes con COVID-19 (véase el ejemplo 2). Por lo tanto, en una preferencia, el paciente (a tratar) tiene una puntuación SOFA de al menos 8, preferentemente al menos 9, más preferentemente al menos 10, aún más preferentemente al menos 11, especialmente al menos 12. En otra realización preferida, la presente invención sirve para aumentar la función orgánica del paciente o para disminuir la puntuación SOFA del paciente.

45 La distensibilidad pulmonar es una medida de la capacidad del pulmón para estirarse y expandirse (distensibilidad del tejido elástico). Una distensibilidad baja indica un pulmón rígido, mientras que una distensibilidad alta es señal de un pulmón más sano y elástico. La presente invención resultó ser muy adecuada para aumentar la distensibilidad pulmonar en pacientes con COVID-19 (véase el ejemplo 2). Por lo tanto, en una preferencia, el paciente (a tratar) tiene una distensibilidad pulmonar dinámica (también llamada C_{din} , que se mide en ml/cm H₂O) de un máximo de 50, preferentemente un máximo de 45, más preferentemente un máximo de 40, aún más preferentemente un máximo de

35. En otra realización preferida, la presente invención sirve para aumentar la distensibilidad pulmonar, en concreto, la distensibilidad pulmonar dinámica, del paciente.

La temperatura corporal humana normal (normotermia, eutermia) es el intervalo de temperatura típico de los seres humanos. El intervalo normal de temperatura del cuerpo humano suele ser de 36,5-37,5 °C. La temperatura corporal es una medida habitual del estado general de un paciente. La presente invención resultó ser muy adecuada para disminuir la temperatura corporal en pacientes con COVID-19 (véase el ejemplo 2). Por lo tanto, en una preferencia, el paciente (a tratar) tiene una temperatura corporal de más de 37,5 °C, en especial, de más de 38 °C. En otra realización preferida, la presente invención sirve para reducir la temperatura corporal del paciente.

También resultó que la presente invención es especialmente adecuada para reducir el riesgo de mortalidad (véase el ejemplo 2). En consecuencia, en una realización preferida adicional, la presente invención sirve para reducir el riesgo de mortalidad del paciente.

Los péptidos para su uso según la presente invención son conocidos *per se*, por ejemplo, a partir de los siguientes documentos de patente: EP 1 264 599 B1, US 2007/299003 A1, WO 94/18325 A1, WO 00/09149 A1, WO 2006/013183 A1 y WO 2008/148545 A1.

Preferentemente, el péptido para su uso según la invención incluye el hexámero de aminoácidos TPEGAE (SEQ ID NO: 2), que es el motivo potencial de unión a carbohidratos (Marquardt *et al.*, 2007, PMID 17918767) y puede aumentar la actividad biológica.

En una realización preferida de la presente invención, el péptido para su uso según la presente invención es cíclico (o circularizado), con el fin de conservar la conformación original del TNF-alfa tanto como sea posible (Elia *et al.*, 2003, PMID 12842853), lo que puede conducir a una mayor actividad biológica. Se trata de una característica opcional, ya que, según Marquardt *et al.*, 2007, PMID 17918767, la ciclación del péptido puede no ser fundamental para la unión de carbohidratos, que es importante para la actividad biológica.

En una realización preferida, el péptido de la presente invención incluye el hexámero de aminoácidos TPEGAE (SEQ ID NO: 2). Preferentemente, el péptido es cíclico y contiene una secuencia de aminoácidos consecutivos seleccionada del grupo que comprende:

- QRETPEGAEAKPWY (SEQ ID NO: 3)
- PKDTPEGAEAKPWY (SEQ ID NO: 4)
- CGQRETPEGAEAKPWYC (SEQ ID NO: 1)
- CGPKDTPEGAEAKPWYC (SEQ ID NO: 5) y
- fragmentos de al menos siete aminoácidos que contienen el hexámero TPEGAE (SEQ ID NO: 2). Tales péptidos o fragmentos de los mismos pueden tener una actividad biológica como se muestra, por ejemplo, en el documento WO 2014/001177.

En otra realización preferida de la invención, el péptido se administra como un agente activo único.

En una realización especialmente preferida, el péptido según la presente invención es el péptido AP301 o solnatida (CGQRETPEGAEAKPWYC, SEQ ID NO: 1), en el que la solnatida se cicla a través de los residuos de C, preferentemente mediante un enlace disulfuro entre los residuos de C.

En realizaciones preferidas, el péptido para su uso en la presente invención puede formularse en una composición farmacéutica. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a cualquier composición que comprende al menos un agente activo (es decir, el péptido) y, preferentemente, uno o más excipientes, que es farmacéuticamente aceptable para su administración (en concreto, para su administración por inhalación) a un individuo, en especial, a un mamífero, en concreto, a un ser humano. Los excipientes adecuados son conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, agua (en especial, agua para inyección), solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa, tampones, solución de Hank, compuestos formadores de vesículas (por ejemplo, lípidos), aceites fijos, oleato de etilo, dextrosa al 5 % en solución salina, sustancias que mejoran la isotonicidad y la estabilidad química, tampones y conservantes, tales como el cloruro de benzalconio. La composición farmacéutica según la presente invención puede ser líquida o estar lista para disolverse en líquidos, tales como agua estéril, desionizada o destilada, o solución salina isotónica estéril tamponada con fosfato ("phosphate-buffered saline", PBS). Preferentemente, 1000 µg (peso seco) de dicha composición comprende o consiste en 0,1-990 pg, preferentemente 1-900 pg, más preferentemente 10-200 µg del péptido, y opcionalmente 1-500 pg, preferentemente 1-100 pg, más preferentemente 5-15 µg de sales (tampón) (preferentemente para obtener un tampón isotónico en el volumen final), y opcionalmente 0,1-999,9 pg, preferentemente 100-999,9 pg, más preferentemente 200-999 µg de otros excipientes. Preferentemente, 100 mg de dicha composición seca se disuelven en agua estéril desionizada/destilada o en solución salina isotónica estéril tamponada con fosfato (PBS) para obtener un volumen final de 0,1-100 ml, preferentemente de 0,5-20 ml, más

preferentemente de 1-10 ml. Sin embargo, la dosis y el método de administración suelen depender del individuo a tratar. En general, el péptido puede administrarse en una dosis de entre 1 pg/kg y 10 mg/kg, más preferentemente entre 10 pg/kg y 5 mg/kg, y más preferentemente entre 0,1 y 2 mg/kg.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, un péptido según la presente invención que "no tiene actividad de unión al receptor del TNF" o "no presenta actividad de unión al receptor del TNF" significará que dicho péptido no tiene/presenta actividad de unión al receptor del TNF que sea suficiente para causar una actividad inflamatoria específica del TNF perjudicial para el éxito del tratamiento de un paciente.

10 En concreto, una "actividad inflamatoria específica del TNF perjudicial para el éxito del tratamiento de un paciente" puede significar lo siguiente: En un estudio farmacológico de seguridad *ex vivo* de dicho péptido en una muestra de sangre total humana (realizado para evaluar si la adición de dicho péptido da lugar a la liberación del marcador proinflamatorio interleucina-6 (IL-6) a partir de sangre total humana fresca), la adición de dicho péptido hasta una concentración de 10 mg/ml a dicha muestra de sangre da lugar a menos de 0,5 pg/ml de IL-6 liberada (cf. documento EP 2 582 385 A1, ejemplo 2).

15 En el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" (del péptido) es la cantidad suficientemente eficaz para causar el efecto terapéutico o profiláctico previsto, por ejemplo, para atenuar el posterior empeoramiento de la enfermedad o afección, tratar dicho empeoramiento o fomentar la curación o curar la enfermedad o afección. Por lo general, la cantidad eficaz se formula para un paciente promedio. Sin embargo, las cantidades (o dosis) realmente eficaces pueden formularse de modo que dependan de uno o más de los siguientes, seleccionados del grupo que comprende: el modo concreto de administración; la edad, el peso corporal, la salud general del paciente; la gravedad y la progresión de la enfermedad o afección.

20 La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos y figuras, aunque sin limitarse a ellos.

La figura 1 muestra la puntuación media de evaluación de la insuficiencia orgánica secuencial (SOFA) de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días.

25 La figura 2 muestra los valores medios de distensibilidad pulmonar dinámica (en ml/cm H₂O) de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días.

La figura 3 muestra la temperatura corporal media (en °C) de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días.

Ejemplo 1: Ensayo clínico en pacientes con COVID-19

30 El 11 de abril de 2020 se inició el ensayo clínico "COV-2-SOLNATIDE-20" de solnatida en pacientes con COVID-19 con ventilación mecánica (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database - EudraCT número 2020-001244-26).

Se trata de un estudio piloto de fase II, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento ciego. La duración del tratamiento para cada paciente es de hasta 7 días y la duración del estudio es de hasta 28 días. Aproximadamente 40 pacientes se aleatorizan al grupo con placebo o al grupo de 200 mg de solnatida al día en una proporción de 1:1.

35 La administración se realiza por inhalación endotraqueal a través del nebulizador Aeroneb®. La solnatida se presenta en forma de polvo para reconstituir y se reconstituye en agua para inyección.

Grupo con solnatida: Se administraron 14 dosis de 100 mg de solnatida por vía pulmonar, cada una reconstituída en agua para inyección con doble enmascaramiento, cada 12 horas. Grupo placebo: Se administraron 14 dosis de placebo (es decir, agua para inyección), cada 12 horas.

40 Los criterios de valoración incluyen: Días sin ventilación mecánica (días sin ventilador, DSV) en 28 días, tiempo hasta la extubación hasta el día 28, muertes por todas las causas hasta el día 28, cambio de puntuación según el esquema de puntuación de la OMS de la tabla 1 (evaluada en el día 14 y 28 tras la aleatorización), días de hospitalización hasta el día 28 y días en la UCI hasta el día 28.

45 Es muy plausible que el péptido de la presente invención produzca una mejora con respecto al menos a uno de estos criterios de valoración.

Ejemplo 2

Los pacientes comunitarios con problemas de salud graves fueron ingresados en un hospital local para ser examinados. En algunos de estos pacientes, el COVID-19 se confirmó mediante pruebas positivas de SARS-CoV-2 por frotis nasofaríngeo y RT-PCR en tiempo real.

50 Tras el empeoramiento de las condiciones, los pacientes con COVID-19 gravemente enfermos fueron ingresados en la UCI del hospital. La mitad de los pacientes fueron tratados con solnatida inhalada por vía oral durante 7 días dos veces al día, además del tratamiento convencional de cuidados críticos y soporte vital.

En paralelo, se trató en la UCI del hospital a otra cohorte de pacientes con COVID-19 grave con condiciones potencialmente mortales comparables. Estos pacientes fueron tratados únicamente con placebo, además del tratamiento convencional de cuidados críticos y soporte vital.

5 Durante un periodo de observación de 7 días, se registraron los parámetros clínicos centrados en el paciente que reflejan la gravedad de la COVID-19.

Durante un periodo de observación de 7 días, se registraron los parámetros clínicos centrados en el paciente que reflejan la gravedad de la COVID-19.

10 La puntuación SOFA se utilizó para realizar un seguimiento del estado de un paciente durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos (UCI) para determinar el alcance de la función orgánica del paciente o la tasa de insuficiencias.

La figura 1 muestra la puntuación SOFA media de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días. La puntuación media del SOFA disminuyó de 12 a 8 durante el periodo de tratamiento.

Por el contrario, la puntuación SOFA de los pacientes con COVID-19 grave sin tratamiento con solnatida no disminuyó en el mismo intervalo.

15 La figura 2 muestra los valores medios de distensibilidad pulmonar dinámica de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días. La distensibilidad pulmonar dinámica media aumentó de aproximadamente 35 ml/cm H₂O a 50 ml/cm H₂O durante el periodo de tratamiento.

Por el contrario, la distensibilidad pulmonar dinámica de los pacientes con COVID-19 grave sin tratamiento con solnatida se mantuvo por debajo de 40 ml/cm H₂O en el mismo intervalo.

20 La figura 3 muestra la temperatura corporal media de los pacientes con COVID-19 tratados dos veces al día con solnatida durante un periodo de 7 días. La temperatura corporal media era elevada al inicio del tratamiento, pero disminuyó durante el periodo de tratamiento de 7 días.

Por el contrario, la temperatura corporal de los pacientes con COVID-19 grave sin tratamiento con solnatida se mantuvo por encima de 38 °C todo el tiempo.

25 Se sabe por la bibliografía científica que la mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave llega al 50 % de los pacientes tratados en la UCI (Tzotzos *et al.*, Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19, Critical Care (2020), 24:516; PMID 32825837). En la presente observación, ninguno de los pacientes con COVID-19 grave tratados con solnatida falleció en los 28 días siguientes a la aparición de los síntomas de COVID-19. Por el contrario, en la cohorte de comparación compuesta por pacientes con COVID-19 igualmente grave, 3 pacientes
30 fallecieron en un plazo de 28 días.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido, en el que el péptido consta de 7-17 aminoácidos e incluye el hexámero TX₁EX₂X₃E, en el que X₁, X₂ y X₃ pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, y en el que el péptido no presenta actividad de unión al receptor del TNF, para su uso en la prevención o el tratamiento de la COVID-19 en un paciente.
- 5 2. El péptido para su uso según la reivindicación 1, en el que el paciente ha recibido o está recibiendo o está en riesgo de recibir una oxigenoterapia.
3. El péptido para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el paciente ha sido ventilado o está siendo ventilado o está en riesgo de ser ventilado, tal como por ventilación no invasiva, preferentemente por ventilación con presión positiva no invasiva, o por ventilación mecánica; y/o en el que el paciente está en un hospital, preferentemente en una
- 10 unidad de cuidados intensivos (UCI), o está en riesgo de ser ingresado en un hospital, preferentemente en una UCI, para el tratamiento de la COVID-19.
4. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el péptido se administra al paciente por inhalación, preferentemente por inhalación oral o por inhalación endotraqueal.
5. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el péptido se administra al
- 15 paciente a una dosis diaria de 10 mg a 500 mg, preferentemente 50 mg a 400 mg, más preferentemente 75 mg a 350 mg, aún más preferentemente 100 mg a 300 mg, aún más preferentemente 125 mg a 175 mg, especialmente 150 mg a 250 mg o incluso 175 mg a 225 mg; y/o en el que el péptido se administra al paciente durante al menos dos días, preferentemente al menos tres días, aún más preferentemente al menos cuatro días, aún más preferentemente al menos cinco días, especialmente al menos seis días o incluso al menos siete días.
6. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el paciente también se ha
- 20 sometido, se está sometiendo o se someterá a un tratamiento con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en medicamentos antiviricos, tales como remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, ribavirina, taribavirina, umefenovir, amantadina, camostat y TMC-310911, cloroquinas, tales como hidroxiclороquina y cloroquina, anticuerpos contra el receptor de interleucina-6, tales como sarilumab y tocilizumab, interferón-beta y enzima convertidora de la
- 25 angiotensina 2.
7. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el paciente está en riesgo de desarrollar COVID-19, preferentemente en el que el paciente es personal médico y/o en el que el paciente ha estado, está o es probable que esté en contacto estrecho con otro individuo infectado por SARS-CoV-2.
8. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para reducir el riesgo de que el paciente
- 30 empeore hasta una COVID-19 con una puntuación de gravedad de 5 o 6 según el esquema de puntuación de la OMS, preferentemente, en el que el paciente tiene COVID-19 con una puntuación de gravedad de 4 según el esquema de puntuación de la OMS, o para reducir el riesgo de que el paciente empeore hasta una COVID-19 con una puntuación de gravedad de 7 u 8 según el esquema de puntuación de la OMS, preferentemente, en el que el paciente tiene
- 35 COVID-19 con una puntuación de gravedad de 6 según el esquema de puntuación de la OMS; o para reducir la puntuación de gravedad de COVID-19 según el sistema de puntuación de la OMS en el paciente, en concreto, de 6 o 7 a 4 o 5.
9. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el péptido incluye el hexámero de aminoácidos TPEGAE.
10. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el péptido es cíclico;
- 40 preferentemente, en el que el péptido contiene una secuencia de aminoácidos consecutivos seleccionada del grupo que consiste en:
 - QRETPEGAEAKPWY
 - PKDTPEGAELKPWY
 - CGQRETPEGAEAKPWYC
 - 45 - CGPKDTPEGAELKPWYC y
 - fragmentos de las mismas que tengan una longitud de al menos siete aminoácidos y que contengan el hexámero TPEGAE.
11. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el péptido consiste en la
- 50 secuencia de aminoácidos CGQRETPEGAEAKPWYC y está preferentemente ciclado, preferentemente a través de los residuos de C, en especial, mediante un enlace disulfuro entre los residuos de C.
12. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el paciente tiene una puntuación de evaluación de la insuficiencia orgánica (o de sepsis) secuencial (SOFA) de al menos 8, preferentemente

al menos 9, más preferentemente al menos 10, aún más preferentemente al menos 11, especialmente al menos 12; y/o en el que el péptido sirve para aumentar la función orgánica del paciente o para disminuir la puntuación SOFA del paciente.

5 13. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el paciente tiene una distensibilidad como máximo de 50, preferentemente como máximo de 45, más preferentemente como máximo de 40, incluso más preferentemente como de máximo 35 ml/cm H₂O; y/o en el que el péptido sirve para aumentar la distensibilidad pulmonar, en concreto, la distensibilidad pulmonar dinámica, del paciente.

10 14. El péptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el paciente tiene una temperatura corporal de más de 37,5 °C, en especial, de más de 38 °C; y/o en el que el péptido sirve para reducir la temperatura corporal del paciente.

15. El péptido para su uso una según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para reducir el riesgo de mortalidad del paciente.

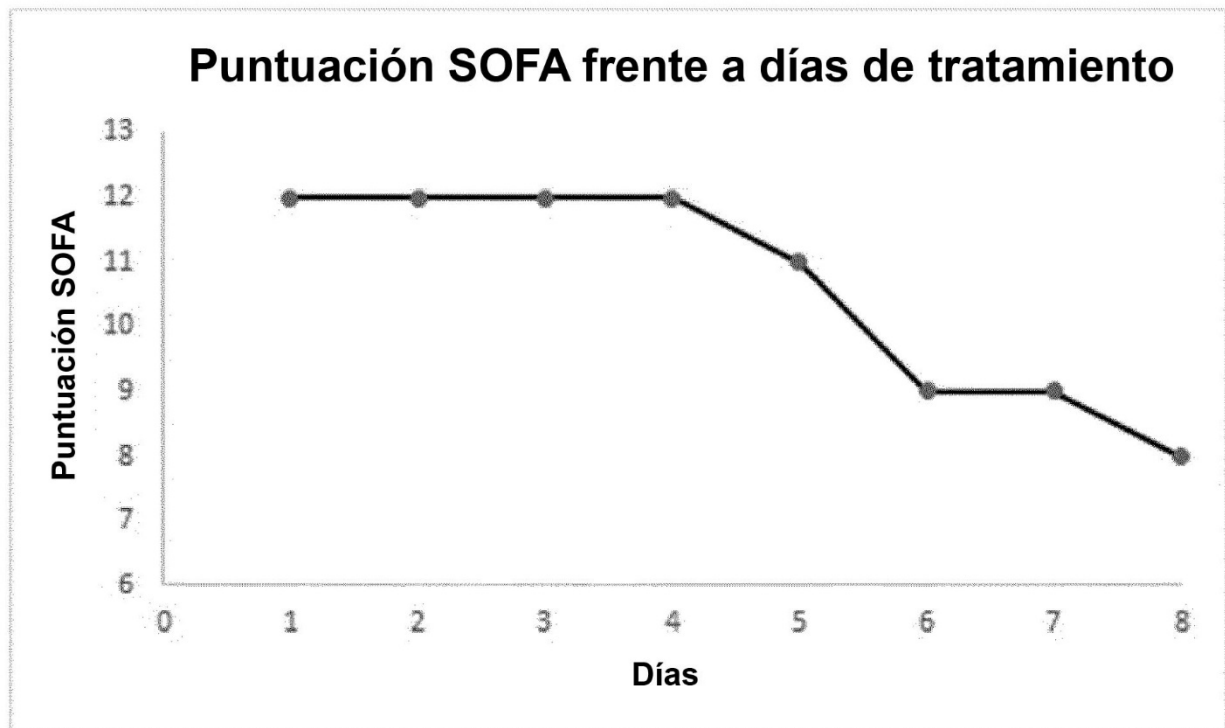


Fig. 1

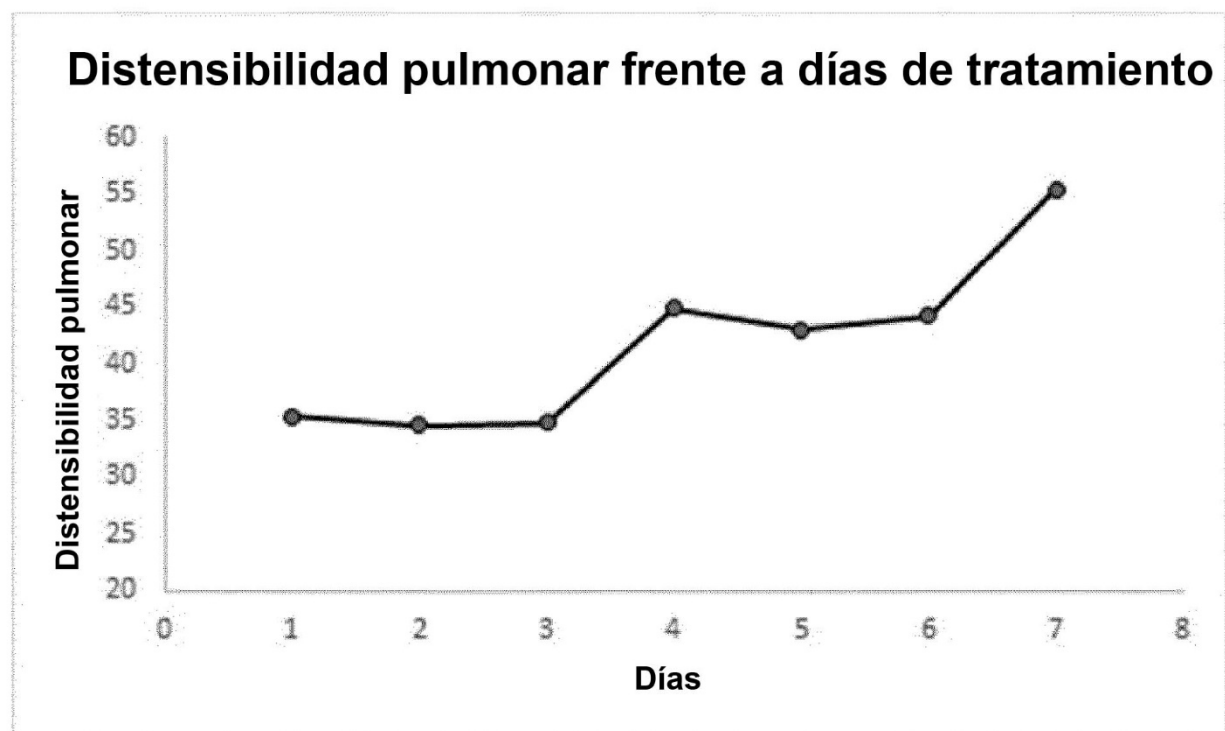


Fig. 2

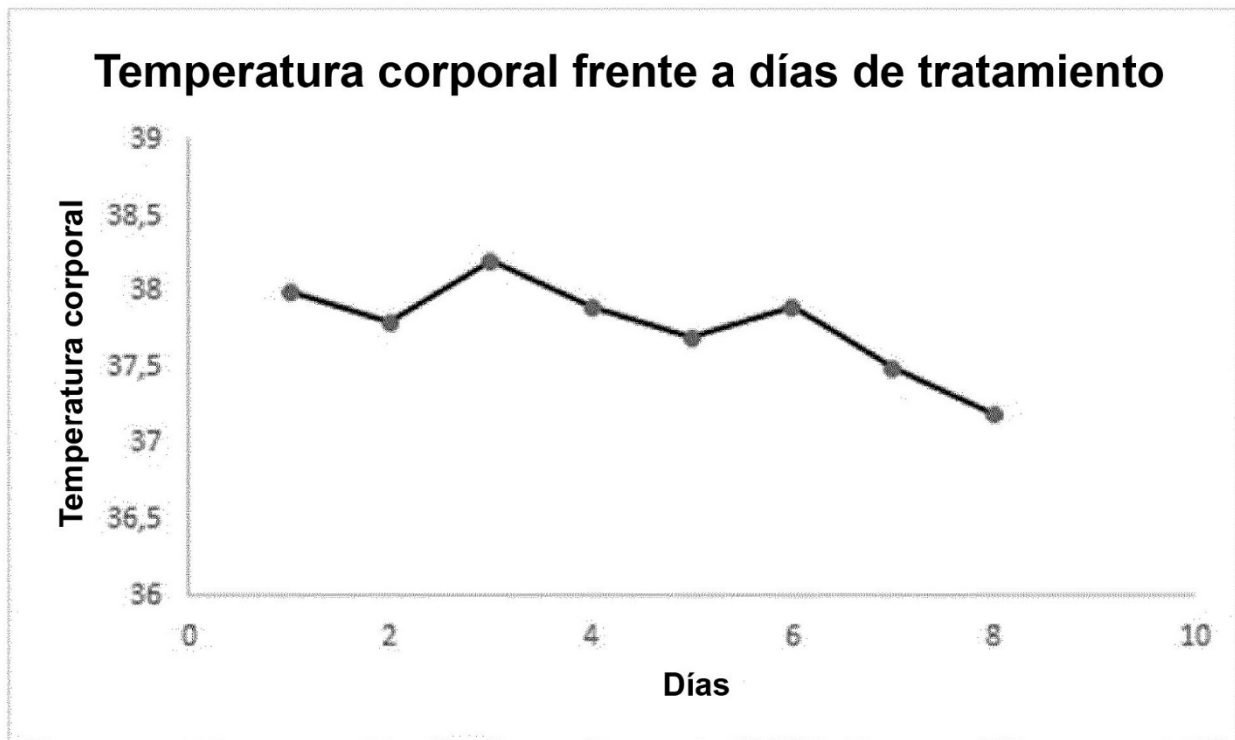


Fig. 3