



Programa Conecta COVID
Desarrollo de nanoterapias para la prevención y tratamiento de COVID-19 (NANODCOV)

Resposta da Unión Europea á pandemia da COVID-19

Operación cofinanciada pola Unión Europea, a través do FONDO EUROPEO DE DESENVOLVEMENTO REXIONAL (FEDER)

PROGRAMA OPERATIVO
FEDER GALICIA
2014-2020

Unha maneira de facer Europa

Proyecto subvencionado por la Agencia Gallega de Innovación y apoyado por la Xunta de Galicia.

Expediente	IN852 2021/16
Título	Desarrollo de nanoterapias para la prevención y tratamiento de COVID-19 (NANODCOV)
Miembros del Consorcio	Smart Vitamins
	Universidad de Santiago de Compostela (USC)
	Fundación Instituto de Investigación Sanitario de Santiago de Compostela (FIDIS)

Smart Vitamins
Edificio Emprendia, S/N
Campus Vida, 15782
Santiago de Compostela, Spain
ab@smartvitamins.org

Universidad de Santiago de Compostela
CiMUS - Centro Singular de Investigación en
Medicina Molecular y Enfermedades
Crónicas
Campus Vida, Av. Barcelona s/n
15782 Santiago de Compostela, Spain
mariaj.alonso@usc.es

Fundación Instituto de Investigación
Sanitaria de Santiago de Compostela
Hospital Clínico, Edificio D, 1º Andar
Travesía da Choupana s/n. 15706 Santiago
de Compostela, Spain
Anxo.Fernandez.Ferreiro@sergas.es

ANTECEDENTES

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha sido combatida gracias al desarrollo de vacunas. Curiosamente, los tratamientos utilizados en el transcurso de la pandemia quedaron restringidos al ámbito hospitalario para actuar en estadios avanzados de la enfermedad. Por tanto, existía y sigue existiendo la necesidad de un tratamiento exento de efectos adversos capaz de actuar de modo preventivo y/o en estadios tempranos de la enfermedad. En este proyecto, se planteó una estrategia tecnológica dirigida a lograr la vehiculización efectiva de inmunomoduladores hacia las células del sistema inmunitario, con el objetivo de incrementar significativamente su balance eficacia/toxicidad. Para ello, se eligió la vía nasal. Dicha estrategia se basó en estudios previos *in vitro* e *in vivo* en los que habíamos demostrado la potenciación notable del efecto inmunomodulador de estos compuestos tras su encapsulación en nanovehículos elaborados a partir de materiales biodegradables.

OBJETIVOS

Desarrollar y validar clínicamente nuevas nanoformulaciones destinadas a facilitar la interacción con las células del sistema inmune para así maximizar el efecto inmunomodulador en el tratamiento y prevención de COVID-19. Estas formulaciones están basadas en tecnologías patentadas por la Universidad de Santiago de Compostela (USC) y licenciadas a la Spin Off Smart Vitamins.

Objetivos tecnológicos específicos planteados en el inicio del proyecto fueron:

1. Optimización de las nanoformulaciones candidatas y definición de atributos de calidad para su fabricación industrial.
2. Validación preclínica *in vitro* de las nanoformulaciones en células dendríticas.
3. Validación preclínica *in vivo* de las nanoformulaciones, en modelos animales inflamados y con Sars-Cov-2.
4. Estudio de farmacocinética y biodistribución.
5. Evaluación de la seguridad de las nanoformulaciones en estudios de toxicología preclínica regulatoria.
6. Escalado de prototipos finales para producción industrial y estudios de estabilidad en condiciones ICH.
7. Estudio de seguridad clínica y farmacocinética de la formulación candidata en pacientes participando en Ensayo Clínico Fase I.

RESULTADOS

Tras realizar un riguroso y amplio cribado inicial de varias nanoformulaciones, se obtuvieron varios candidatos para su optimización. Se identificó el candidato más idóneo en base a su elevada estabilidad, reproducibilidad y eficacia de asociación del principio activo.

Los estudios *in vitro* en células dendríticas estimuladas para inducir un estado pro-inflamatorio indicaron que las formulaciones ensayadas poseían una toxicidad mínima y eran capaces de reducir los niveles de inflamación en diferente medida.

Los estudios *in vivo* en modelos murinos (C57BL/6 de 8 semanas), en los que se evaluaron diferentes dosis y pautas de administración, permitieron seleccionar la dosis más adecuada para estudiar la eficacia primero en un modelo de hiperinflamación pulmonar y después en un modelo de infección por SARS-CoV-2. Estos últimos estudios, en donde se evalúa la capacidad de las formulaciones para controlar la infección por SARS-CoV-2 se encuentran en curso en el IRB (Suiza).

Para realizar los estudios de farmacocinética y biodistribución de los prototipos se desarrolló y validó un nuevo método analítico que puede ser aplicado en diferentes matrices biológicas complejas como, por ejemplo, hígado o riñón. La cuantificación de los analitos en plasma se llevó a cabo mediante ELISA. Los resultados mostraron que tras la administración intranasal de las formulaciones no existe una absorción sistémica significativa.

El siguiente paso fue realizar una consulta regulatoria para seleccionar la estrategia de traslado a clínica y mercado más adecuada para el producto en desarrollo. En base a la información obtenida, se han seleccionado los ensayos preclínicos más adecuados para validar la seguridad del tratamiento.

Se ha realizado también el escalado de los prototipos a lotes piloto y se ha concluido que estos son fácilmente trasladables a la escala industrial. También se ha estudiado la estabilidad de los lotes a largo plazo mediante la caracterización de todos los parámetros críticos (tamaño hidrodinámico, índice de polidispersión, potencial zeta y pH).

Inicialmente, la realización de un ensayo clínico tenía como finalidad validar la seguridad del tratamiento desarrollado a lo largo del proyecto. Sin embargo, en base al camino regulatorio definido en las etapas previas del proyecto, se consideró que un ensayo observacional prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación era la opción que mejor se ajustaba al desarrollo del producto y se elaboró el protocolo del estudio en consecuencia. Los pacientes a quienes se propondrá participar en el ensayo serán aquellos que presenten factores descritos de vulnerabilidad a la infección respiratoria por SARS-CoV-2 por haber estado en contacto directo o cercanía con pacientes infectados, esperando reclutar a 25 pacientes desde el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Santiago. El protocolo final para este estudio ya se ha trasladado al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) de Galicia para su evaluación.

CONCLUSIONES

- i. Se han desarrollado tres prototipos finales de nanocápsulas poliméricas y se han validado según los atributos de calidad predefinidos. Además, se ha conseguido escalar los tres prototipos a lotes piloto y se ha demostrado su estabilidad, la cual satisface los requisitos para su producción a escala industrial.
- ii. Se ha demostrado la eficacia *in vitro* de las formulaciones en la contención de un proceso inflamatorio y se ha determinado que no son citotóxicas.
- iii. Se ha demostrado la eficacia de las formulaciones en modelos murinos de hiperinflamación pulmonar. Se han iniciado los estudios de eficacia en modelos de infección por SARS-CoV-2.
- iv. Se ha demostrado que la administración intranasal de las formulaciones no conduce a una absorción sistémica.
- v. Se ha definido el camino regulatorio a seguir y se han seleccionado los ensayos de toxicología preclínica regulatoria.
- vi. Se ha elaborado un protocolo de estudio observacional prospectivo en humanos para continuar con la evaluación de las formulaciones en la siguiente etapa del desarrollo clínico.

En resumen, durante el proyecto NanoDCov se han sentado las bases para el desarrollo clínico de un producto con potencial para reducir y contener los procesos inflamatorios asociados a infecciones virales, complementario a la estrategia de vacunación, y que podrá ayudar a minimizar o evitar cursos clínicos severos.