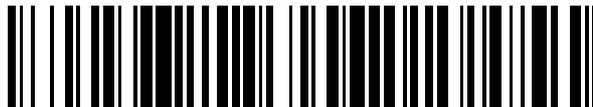


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 499**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05736872 .2**
96 Fecha de presentación: **26.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1744746**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2007**

54 Título: **USO DE MELATONINA EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES POSOPERATORIAS.**

30 Prioridad:
27.04.2004 EP 04010013

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2011

73 Titular/es:
NUTRI-FIT GMBH & CO. KG
AM HOVEL 12
49439 MUHLEN, DE

72 Inventor/es:
SCHNEIDER, Heinz

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 370 499 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

Uso de melatonina en la prevención de complicaciones posoperatorias

5 La presente invención se refiere a la melatonina para su uso para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), abscesos intraabdominales e infección de las vías urinarias (IVU) y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica inducidas por intervenciones quirúrgicas realizadas en un ser humano, siendo las intervenciones quirúrgicas procedimientos operatorios e incluyendo isquemia/reperfusión de uno o más órganos así como el uso de melatonina para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o la prevención anterior.

10 La melatonina (N-acetil-5-metoxotriptamina) es un producto hormonal casi exclusivamente producido y secretado por la glándula pineal. La melatonina está implicada en los ritmos circadianos y el ciclo de sueño-vigilia de vertebrados. Además de su función principal de inducción del sueño, también se conoce la melatonina por sus actividades inmunomoduladoras así como por sus efectos antioxidantes. En realidad, la melatonina es probablemente el eliminador de radicales libres endógeno más poderoso conocido en la actualidad.

15 Además de su capacidad para neutralizar directamente varios radicales libres y especies reactivas de oxígeno, estimula varias enzimas antioxidantes que aumentan su eficacia como antioxidante.

20 En cuanto a la eliminación directa de radicales libres, la melatonina interacciona con el radical hidroxilo sumamente tóxico con una velocidad acorde con la de otros eliminadores de radicales hidroxilo sumamente eficaces. Adicionalmente, la melatonina neutraliza el peróxido de hidrógeno, el oxígeno singlete, el anión peroxinitrito, el óxido nítrico y el ácido hipocloroso. Las siguientes enzimas antioxidantes se estimulan mediante la melatonina: superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. La melatonina puede usarse ampliamente como agente protector frente a una amplia variedad de procesos y agentes que dañan los tejidos a través de mecanismos de oxígeno reactivo y radicales libres. A pesar del manejo técnico mejorado de casos quirúrgicos, las complicaciones infecciosas y no infecciosas posoperatorias y los costes del tratamiento médico relacionado siguen siendo una carga importante para cualquier sistema sanitario. Las alteraciones del sistema inmunitario e inflamatorio inducidas por la cirugía están bien descritas y pueden desempeñar un papel en la génesis de complicaciones posoperatorias. Se ha reconocido que resulta una respuesta inflamatoria exagerada y con la misma lesiones importantes (daño tisular oxidativo, también en órganos distantes, es decir, pulmones; fuga microvascular; adhesión de neutrófilos-endotelio) de la isquemia tisular y la posterior reperfusión, particularmente en tejidos viscerales. Esta respuesta inflamatoria exagerada junto con transfusiones sanguíneas y/o hemorragia contribuyen a una supresión del sistema inmunitario.

25 Con respecto a la administración preoperatoria de melatonina, se ha descrito en British Journal of Anesthesia 1999, 82(6): 875-80, que la dosificación a bajo nivel de melatonina oral de un modo sublingual es una medicación previa eficaz antes de administrar un anestésico general.

Además, el documento US-A-6.552.064 describe el uso de melatonina para la inducción de anestesia general.

35 En J Biol Regul Homeost Agents 1995; 9: 31-33 se describen los efectos inmunitarios del tratamiento prequirúrgico de interleucina-2 a baja dosis en combinación con melatonina. Se concluye que esta terapia neuroinmunitaria puede neutralizar la linfocitopenia inducida por cirugía en pacientes con cáncer.

40 En una revisión publicada en Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2003; 17: 273-285 se describen las implicaciones clínicas y los usos potenciales en cuanto a influir en el reloj biológico (sueño, desfase horario), la función inmunitaria y el crecimiento del cáncer. Además, se incluye una descripción de las actividades antioxidantes y de eliminación de radicales libres recién descubiertas. Se incluye y se comenta una lista de situaciones clínicas en las que se ha usado melatonina con efectos beneficiosos.

45 En J Surg Res 1996; 65: 109-114 se describe que la administración de melatonina a corto plazo tras choque hemorrágico inducido por cirugía mejoraba significativamente la supervivencia en ratones sometidos a exposición séptica.

En J Pineal Res 2002; 32: 168-172 se observó que el tratamiento previo con melatonina reducía el volumen de infarto cerebral en un modelo de oclusión de la arteria cerebral media de rata.

50 En J Pineal Res 2003; 35: 104-108 se propone el uso terapéutico de melatonina frente al estrés oxidativo inducido quirúrgicamente basándose en pruebas *in vitro* realizadas con eritrocitos de pacientes que se someten a operaciones de derivación cardiopulmonar.

Tal como se describe en J Pineal Res 2003; 34: 260-264, la apoptosis de neutrófilos se retrasa tras hepatectomía en comparación con el estado preoperatorio. La melatonina, *in vitro*, puede revertir este proceso retrasado y potencia la actividad apoptótica en neutrófilos.

5 En J Pediatr Surg 2004; 39: 184-189 se encontró que el tratamiento con melatonina de neonatos con malformaciones que se someten a cirugía daba como resultado una reducción progresiva de los parámetros clínicos de inflamación. El tratamiento se inició en el plazo de 3 horas tras el final de la cirugía.

Sin embargo, ninguna de estas publicaciones se refieren a o indican los efectos de la melatonina sobre complicaciones posoperatorias infecciosas.

10 Se sabe cómo tratar infecciones posoperatorias infecciosas mediante un tratamiento preventivo con antibióticos. Sin embargo, se producen complicaciones posoperatorias infecciosas a pesar del tratamiento preventivo con antibióticos inmediatamente antes o durante el tratamiento quirúrgico y se han tratado hasta la fecha tras su aparición durante el periodo de recuperación posoperatorio.

15 Adicionalmente, existen algunas descripciones de enfoques según los cuales un paciente puede prepararse antes de un procedimiento quirúrgico planeado mediante la aplicación preoperatoria de formulaciones nutricionales específicas con el fin de reducir el riesgo y la gravedad de las complicaciones posoperatorias.

En la patente US-A-5.656.608 se describe un método para el tratamiento de endotoxemia mediante la aplicación de una cantidad terapéuticamente eficaz de los aminoácidos glicina, alanina y serina durante al menos un periodo de tres días antes de la cirugía.

20 En la patente US-A-5.731.290 se da a conocer un método para mejorar la respuesta inmunitaria tras procedimientos quirúrgicos mediante la aplicación preoperatoria de un suplemento alimenticio que contiene una cantidad inmunoestimulante de ácidos grasos omega-3 combinados con L-arginina, L-ornitina o sus precursores. El suplemento puede administrarse durante al menos tres días antes de la cirugía.

25 El documento WO-A-96/25.861 describe el uso de glicina y precursores de glicina, alanina y serina para preparar un medicamento o formulación nutricional para reducir la endotoxemia en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos. Se requiere administración preoperatoria durante un periodo de al menos 3 días antes de la cirugía.

Del documento WO-A-99/62.508 se sabe que puede usarse glicina para formular una medicación para el tratamiento de choque hemorrágico describiendo además el uso preoperatorio de una formulación de este tipo.

30 En el documento US-A-5.902.829 se describe un método para influir en la microcirculación mediante la administración preoperatoria de L-arginina, uno de sus precursores u otros donadores de NO adecuados como sustratos para la NO sintasa. La administración preoperatoria se produce a lo largo de un periodo de al menos un día.

El documento US-A-6.013.273 describe un método para tratar el choque endotóxico mediante el uso de una cantidad apropiada de colina, que se administra a lo largo de un periodo de al menos un día de manera preoperatoria, pero normalmente durante un periodo de uno a seis días antes de la cirugía.

35 Un denominador común de todos los tratamientos mencionados anteriormente es el hecho de que todos tienen que iniciarse al menos uno o más días antes de que se lleve a cabo el procedimiento quirúrgico real. Sin embargo, tales enfoques no son viables para tratar una emergencia, es decir, un paciente con traumatismo que requiere un procedimiento operatorio inmediato que no permite un tiempo de tratamiento previo de un día o más.

40 BEN-NATHAN *et al.*, FRONTIERS OF HORMONE RESEARCH, KARGER, BASILEA, CH, vol. 23, 1997, páginas 72-80, describen el efecto protector de la melatonina en infecciones virales y bacterianas.

PASKALOGLU *et al.*, LIFE SCIENCES, vol. 74, n.º 9, 16 de enero de 2004, páginas 1093-9104 describen que el tratamiento con melatonina protege frente a los cambios funcionales y bioquímicos inducidos por septicemia en vejiga urinaria e íleo de rata.

45 En vista de esta técnica anterior, el problema que subyace a la presente invención es proporcionar un método que permita el tratamiento preoperatorio a corto plazo de un paciente (en el plazo de unas pocas horas a unos pocos minutos) para el fin de prevenir o tratar profilácticamente o terapéuticamente complicaciones infecciosas y no infecciosas posoperatorias inducidas por intervenciones quirúrgicas mayores cubriendo procedimientos de emergencia también. No obstante, la presente invención también cubre el uso de este método a lo largo de un periodo de tiempo preoperatorio mayor tal como 24 h o más.

La solución de este problema es melatonina para su uso para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias, seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU), y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica inducidas por intervenciones quirúrgicas (cubriendo tanto procedimientos electivos como también de emergencia) realizadas en un ser humano, en el que las intervenciones quirúrgicas son procedimientos operatorios e incluyen isquemia/reperfusión de uno o más órganos. El tratamiento profiláctico comprende tanto la prevención como la profilaxis de las complicaciones infecciosas y no infecciosas.

En una realización preferida particular de la invención, se administra melatonina antes de la intervención quirúrgica.

La invención proporciona además el uso de melatonina sola o melatonina en combinación con L-arginina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma para la prevención y/o el tratamiento profiláctico de las complicaciones posoperatorias, infecciosas o no infecciosas, inducidas por cirugía que va a administrarse a un ser humano antes de los procedimientos quirúrgicos en una cantidad eficaz para prevenir y/o mejorar la lesión por isquemia/reperfusión inducida por cirugía.

Las intervenciones quirúrgicas se realizan preferiblemente en un mamífero, tal como un ser humano o un animal, en particular un ser humano.

La intervención quirúrgica se refiere a todas las operaciones que incluyen una isquemia/reperfusión de un órgano. Las intervenciones quirúrgicas se definen como procedimientos quirúrgicos electivos así como procedimientos de emergencia. Ejemplos de tales procedimientos quirúrgicos electivos son cirugía del tubo digestivo superior o inferior incluyendo procedimientos laparoscópicos, cirugía a corazón abierto con o sin máquina de corazón/pulmón, cirugía de la nariz y garganta, cirugía vascular, cirugía neurológica (cerebro), trasplantes (hígado, corazón, pulmón, riñón, intestino), cirugías de hígado y cesáreas. Los ejemplos de procedimientos de emergencia son cirugía de traumatismos en general y procedimientos quirúrgicos para abordar focos sépticos.

El tipo de cirugía puede clasificarse tal como se describe en la página 208 de Dindo *et al.* *Annals of Surgery*, vol. 240. n.º 2, agosto de 2004, páginas 205 a 213. La operación de tipo A incluye procedimientos quirúrgicos sin abrir la cavidad abdominal, tales como reparación de hernias, cirugía de tejidos blandos, cirugía de tiroides y extirpación de ganglios linfáticos. La operación de tipo B incluye procedimientos abdominales excepto cirugía de hígado y cirugía mayor en el retroperitoneo, tales como cirugía de estómago, intestino delgado y colon, esplenectomía y colecistectomía. La operación de tipo C incluye cirugía de hígado, operaciones en el esófago, páncreas, recto y retroperitoneo. Las intervenciones quirúrgicas se seleccionan preferiblemente de las operaciones tipo B y/o C, en particular, las intervenciones quirúrgicas se seleccionan de cirugía de estómago, intestino delgado y colon, esplenectomía, colecistectomía, cirugía de hígado, operaciones en el esófago, páncreas, recto y retroperitoneo.

Ejemplos de seres humanos que necesitan una intervención quirúrgica de este tipo son pacientes que padecen neoplasmas, tales como en el esófago, páncreas, estómago, intestino superior e inferior, colon y/o recto.

Las complicaciones infecciosas se seleccionan del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU) y la complicación no infecciosa es fuga anastomótica.

En una realización adicional preferida las complicaciones infecciosas y/o no infecciosas posoperatorias tal como se definieron anteriormente se seleccionan de las complicaciones de grado II y grado III tal como se definen en la tabla 1 de la página 206 con ejemplos clínicos en la tabla 2 de la página 207 de Dindo *et al.* *Annals of Surgery*, vol. 240. n.º 2, Agosto de 2004, páginas 205 a 213.

En general, las complicaciones de grado II incluyen complicaciones que requieren tratamiento farmacológico con fármacos, diferentes de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos, transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral total, que se usan habitualmente para tratar complicaciones de grado I tal como se definen en Dindo *et al.* *Annals of Surgery*, vol. 240. n.º 2, agosto de 2004, páginas 205 a 213. Ejemplos generales para complicaciones de grado II son complicaciones cardíacas, tales como taquiarritmia que requiere antagonista de receptores beta para el control de la frecuencia cardíaca, complicaciones respiratorias, tales como neumonía tratada con antibióticos (por ejemplo, en planta), complicaciones neurológicas, tales como AIT (ataque isquémico transitorio) que requiere tratamiento con anticoagulantes, complicaciones gastrointestinales, tales como diarrea infecciosa que requiere antibióticos, y otras complicaciones tales como cualquier complicación que requiera un tratamiento con antibióticos.

En una realización preferida de la presente invención, las complicaciones infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU) y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica pueden definirse adicionalmente como complicación de grado II complicación, es decir, al requerir el tratamiento farmacológico tal como se definió

anteriormente.

En general, se seleccionan complicaciones de grado III de complicaciones que requieren intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Las complicaciones de grado III pueden subclasificarse adicionalmente en dos grupos, grado IIIa y grado IIIb. El grado IIIa requiere intervenciones no llevadas a cabo bajo anestesia general y el grado IIIb requiere intervenciones realizadas bajo anestesia general. Ejemplos generales para complicaciones de grado IIIa son complicaciones cardíacas, tales como bradiarritmia que requiere implantación de marcapasos en anestesia local, complicación neurológica, tal como accidente cerebrovascular isquémico/hemorragia cerebral, complicación gastrointestinal, tal como biloma tras la resección del hígado que requiere drenaje percutáneo, complicaciones renales tales como estenosis del uréter tras trasplante de riñón tratada con colocación de endoprótesis, y otras complicaciones, tales como cierre de heridas no infectadas dehiscentes bajo anestesia local. Ejemplos generales de complicaciones de grado IIIb son complicaciones cardíacas, tales como taponamiento cardíaco tras cirugía torácica que requiere cierre quirúrgico, complicaciones neurológicas, tales como accidente cerebrovascular isquémico/hemorragia cerebral, complicaciones gastrointestinales, tales como fuga anastomótica tras descendrectostomía que requiere relaparotomía, complicaciones renales, tales como estenosis del uréter tras trasplante de riñón tratada mediante cirugía, y otras complicaciones, tales como infección de heridas que conduce a baja eventración del intestino delgado.

En una realización preferida de la presente invención, las complicaciones infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU) y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica pueden definirse adicionalmente como complicación de grado III, es decir, al requerir una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.

En una realización preferida particular, la intervención quirúrgica que incluye isquemia/reperfusión de uno o más órganos se selecciona del grupo de operaciones de tipo B y/o C, y las complicaciones posoperatorias tal como se definen en las reivindicaciones se seleccionan del grupo II y/o III, lo más preferido las que requieren tratamiento con antibióticos (neumonía, infección de las vías urinarias) o requieren intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas con o sin anestesia general.

Por tanto, en un aspecto preferido, la invención se refiere a la melatonina para su uso en el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas y/o no infecciosas posoperatorias tal como se definen en las reivindicaciones e inducidas por intervenciones quirúrgicas que incluyen isquemia/reperfusión de uno o más órganos, en el que la intervención quirúrgica se selecciona de operaciones de tipo B y/o C operaciones y las complicaciones posoperatorias se seleccionan del grupo II y/o III. Para esta realización, se prefiere particularmente si la melatonina se administra antes de la intervención quirúrgica.

Más específicamente, el tratamiento profiláctico según la invención reduce las tasas de aparición de estas infecciones y de fugas anastomóticas en un grado considerable y mejora la gravedad de tales infecciones en caso de que todavía se produzcan.

Según la invención, se ha encontrado en particular que la aplicación preoperatoria de melatonina, de un modo dependiente de la dosis, inhibe y/o mejora los efectos principales de la resección hepática parcial en ratas, es decir, la elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST) que indica daño hepático sustancial inducido por la cirugía. La melatonina reduce adicionalmente el aumento de la hipoxia de tejido hepático observada bajo resección hepática parcial. La melatonina también reduce el grado de necrosis tras la isquemia/reperfusión del hígado. Por tanto, está claro que la aplicación preoperatoria de melatonina tiene una acción protectora importante sobre el daño hepático producido por resección parcial del hígado.

En una realización preferida particular, se usa melatonina como único agente terapéuticamente activo para el tratamiento terapéutico o activo, el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones posoperatorias, lo más preferido para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones posoperatorias. Preferiblemente, no se usa melatonina en administración simultánea con un fármaco inmunoestimulante tal como IL-2, L-arginina y/o un antibiótico tal como gentamicina.

La cantidad de melatonina usada es preferiblemente de 0,1 a 1000 mg/día, en particular de 1 a 500 mg/día, más preferido de 5 a 500 mg/día, incluso más preferido de 5 a 100 mg/día y lo más preferido de 50 a 100 mg/día. Para su uso en las composiciones, formulaciones y métodos de la invención, se emplea convenientemente melatonina en forma seca (en polvo). También puede usarse melatonina en forma de disoluciones concentradas según la invención. La cantidad de 0,1 a 1000 mg/día corresponde a una dosis diaria de 0,002-10 mg/kg de peso corporal (intervalo de PC 50-100 kg). La cantidad de medicamento o formulación que va a administrarse depende en un grado grande de los requisitos específicos del paciente.

El medicamento se administrará convenientemente en forma de dosis unitarias adecuadas para la administración de la formulación de 1 a 3 veces al día. Cuando la formulación oral de la invención comprende fuentes de energía, es

apropiado no suministrar más de 100 kcal/día. Aparte de esta limitación con respecto al suministro de energía, las formulaciones orales de la invención para prevenir y/o tratar complicaciones posoperatorias se suministrarán convenientemente en forma de disoluciones bebibles.

5 Preferiblemente, el medicamento comprende además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, uno o más otros compuestos fisiológicamente aceptables asociados con la síntesis de óxido nítrico y mezclas de los mismos, más preferido L-arginina.

10 Sales fisiológicamente aceptables de L-arginina son preferiblemente fosfatos, acetatos, citratos, maleatos, lactatos, tartratos, adipatos, fumaratos, hidratos y similares. Los compuestos fisiológicamente aceptables asociados con la síntesis de óxido nítrico son preferiblemente trinitroglicérido, nitroprusiato, aminoguanidina, espermina-NO, espermidina-NO y SIN 1 (3-morfolinosidnonimina).

15 El medicamento puede administrarse al paciente por vía oral, por vía entérica, por vía transdérmica o por vía parenteral. Se prefiere la vía de administración oral, particularmente para tratamiento profiláctico. El medicamento o formulación se administra convenientemente en forma de una disolución bebible acuosa, un comprimido, una cápsula de gelatina dura o blanda u otra forma galénica o en forma de formulaciones galénicas para administración oral. Por consiguiente, el medicamento o formulación en una forma adecuada para aplicación oral está preferiblemente en forma acuosa o en forma de cápsula de gelatina blanda. El medicamento o formulación de la invención puede formularse así para administrar melatonina en una forma retardada.

20 Si el medicamento está destinado a la aplicación intravenosa, se prefiere una formulación parenteral. Formas de formulación farmacológicamente aceptables típicas para administración intravenosa comprenderán adicionalmente diluyentes, portadores, microemulsiones, pigmentos y/u otros adyuvantes farmacológicamente aceptables que el experto en la técnica conoce bien que son adecuados para su incorporación en tal formulación y opcionalmente un antibiótico adecuado para profilaxis preoperatoria. Las formulaciones galénicas de la invención pueden obtenerse de una manera conocida *per se* por ejemplo mezclando los componentes.

25 La administración intravenosa de las formulaciones de la invención puede administrarse como una aplicación de inyección única o como una aplicación de inyección única en combinación con antibióticos (1,5 g de cefalosporinas de tercera generación) que se usan de manera rutinaria para profilaxis infecciosa. Puede administrarse una segunda dosis de melatonina o melatonina combinada con antibióticos si la duración de la operación es mayor de cuatro horas o con una pérdida de sangre intraoperatoria > de 1 litro.

30 El medicamento se aplica preferiblemente menos de aproximadamente 24 horas, más preferido menos de aproximadamente 6 horas, en particular menos de aproximadamente 3 horas, más preferido menos de aproximadamente 2 horas, lo más preferido menos de aproximadamente 1 hora antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias. El hallazgo de que el uso de melatonina menos de aproximadamente de 3 a 1 hora antes de la intervención quirúrgica tiene las ventajas anteriores, este uso es particularmente adecuado para su aplicación en caso de una emergencia, es decir, cuando la intervención quirúrgica no estaba planeada.

35 También se describe en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende melatonina y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, uno o más otros compuestos fisiológicamente aceptables asociados con la síntesis de óxido nítrico y mezclas de los mismos.

40 La cantidad de melatonina en las formulaciones farmacéuticas es tal como se describió anteriormente. La cantidad del al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, uno o más otros compuestos fisiológicamente aceptables asociados con la síntesis de óxido nítrico o mezclas de los mismos es preferiblemente de 0,1 -1000 mg, preferiblemente de 0,5 - 500 mg por unidad de dosis, tal como por comprimido, cápsula de gelatina blanda o por ml de disolución bebible. La razón de melatonina con respecto a al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, uno o más otros compuestos fisiológicamente aceptables asociados con la síntesis de óxido nítrico es preferiblemente de 1:20 a 5:1.

45 La formulación farmacéutica puede estar en forma de una formulación oral, entérica, transdérmica o parenteral. La formulación farmacéutica es o se usa preferiblemente tal como se describe en relación con el uso de melatonina anteriormente.

50 La invención, además, se refiere al uso de melatonina para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento profiláctico de complicaciones infecciosas y no infecciosas posoperatorias tal como se definen en las reivindicaciones inducidas por intervenciones quirúrgicas (mayores) en un ser humano, en el que las intervenciones quirúrgicas son procedimientos operatorios e incluyen isquemia/reperfusión de uno o más órganos. Las

realizaciones preferidas son tal como se describieron anteriormente en relación con melatonina para su uso para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias.

5 La figura 1 muestra un diagrama con los resultados del ejemplo de trabajo de administración de melatonina preoperatoria en concentraciones de 0 (control), 10, 20 ó 50 mg/kg de peso corporal a ratas con respecto al nivel de aspartato transferasa (AST) y de alanina transferasa (ALT) tras 3 y 8 h tras la resección hepática parcial que implica lesión por isquemia/reperfusión en el tejido hepático restante.

10 La figura 2 muestra un diagrama con los resultados del ejemplo de trabajo de la administración de melatonina preoperatoria en concentraciones de 0 (control) o 50 mg/kg de peso corporal a ratas con respecto a la actividad fosfatasa alcalina (ALP) tras 3, 8, 48 h y tras 1 semana, tras la resección hepática parcial que implica lesión por isquemia/reperfusión en el tejido hepático restante.

La figura 3 muestra un diagrama con los resultados del ejemplo de trabajo de la administración de melatonina preoperatoria en concentraciones de 0 (control) o 10 mg/kg de peso corporal a ratas con respecto a la supervivencia tras 7 días, tras la resección hepática parcial que implica lesión por isquemia/reperfusión en el tejido hepático restante.

15 Procedimiento de prueba

La isquemia y la posterior reperfusión de órganos y tejidos inducidas por el pinzamiento de vasos sanguíneos para prevenir una hemorragia excesiva son inevitables durante los procedimientos quirúrgicos. Puede simularse una situación de isquemia/reperfusión convencional de este tipo mediante una hepatectomía parcial en un modelo quirúrgico de rata clínicamente relevante.

20 En este modelo animal, se someten ratas Sprague Dawley hembra (200-220 g) a laparotomía media seguida por pinzamiento del lóbulo hepático lateral derecho durante 20 min. dando como resultado una hipoxia de aproximadamente el 30% de todo el órgano. Tras la reperfusión del tejido isquémico, el 70% restante del hígado, se extirpan quirúrgicamente los lóbulos hepáticos lateral izquierdo y medio no isquémicos y se cierra la incisión quirúrgica. Durante un periodo de seguimiento de 7 días como máximo se observan los efectos de la isquemia/reperfusión con respecto al daño hepático y la supervivencia.

30 En este modelo de rata, el traumatismo operatorio de realizar una laparotomía introduce una primera hipoxia en el hígado. El posterior pinzamiento parcial del suministro de sangre al hígado y la resección parcial posterior de una gran parte de tejido hepático da como resultado una isquemia adicional. Durante la posterior reperfusión, se produce el daño inducido por radicales libres real al tejido hepático. Este daño real a muchas células del tejido hepático en regiones de las partes restantes del órgano se determina ahora mediante la liberación de enzimas tales como transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina después de diversos puntos de tiempo tras la resección hepática parcial.

35 La aplicación preoperatoria de melatonina mediante administración con sonda de una disolución acuosa que contiene melatonina en el estómago 2 horas antes de la cirugía da como resultado una mejora del aumento masivo en las actividades enzimáticas mencionadas anteriormente, observado en los animales control (alimentados con sonda con una disolución control acuosa que no contiene melatonina), de un modo dependiente de la dosis.

De manera similar, se observa un aumento en la supervivencia tras 7 días como efecto del tratamiento preoperatorio con melatonina.

La invención se ilustra adicionalmente mediante el siguiente ejemplo que no pretende limitar de ningún modo el alcance de la invención reivindicada.

40 **Ejemplo de trabajo**

45 Se sometieron cuatro grupos de ratas Sprague Dawley hembra (200 - 220 g), 10 animales por grupo, a laparotomía seguida por pinzamiento del lóbulo hepático lateral derecho durante 20 min., que dio como resultado hipoxia en aproximadamente el 30% de todo el órgano. Tras la reperfusión del tejido isquémico, el 70% restante del hígado, se extirparon quirúrgicamente los lóbulos hepáticos lateral izquierdo y medio no isquémicos y se cerró la incisión quirúrgica. Durante un periodo de seguimiento de 7 días, se observaron los efectos de la isquemia/reperfusión con respecto al daño hepático y la supervivencia.

50 En este modelo de rata, el traumatismo operatorio de realizar una laparotomía introdujo una primera hipoxia en el hígado. El posterior pinzamiento parcial del suministro de sangre al hígado y la resección parcial posterior de una gran parte de tejido hepático dio como resultado una isquemia adicional. Durante la posterior reperfusión, se produjo el daño inducido por radicales libres real al tejido hepático. Este daño real a muchas células del tejido hepático en

regiones de las partes restantes del órgano se determinó ahora mediante la liberación de enzimas tales como transaminasas hepáticas (AST, ALT) y fosfatasa alcalina después de diversos puntos de tiempo tras la resección hepática parcial.

5 Se administró melatonina en diversas concentraciones (0, 10, 20, 50 mg/kg de peso corporal) mediante administración con sonda de un control (etanol al 5% en agua; 0 mg/kg de peso corporal de melatonina) o una disolución acuosa que contiene melatonina (etanol al 5%) en el estómago de las 10 ratas de cada uno de los cuatro grupos 2 horas antes de la cirugía. La aplicación de melatonina dio como resultado la mejora del aumento masivo en las actividades enzimáticas mencionadas anteriormente, observado en los 10 animales control (alimentados con sonda con una disolución control acuosa que contiene etanol al 5% sólo), de un modo dependiente de la dosis tras 3 y 8 h. Los resultados se muestran en la figura 1. Estos resultados indicaban una daño reducido al tejido hepático restante como consecuencia de la administración preoperatoria de melatonina.

El aumento de fosfatasa alcalina (ALP) indicaba la regeneración del hígado tras el daño isquémico. Tal como se muestra en la figura 2, la administración de melatonina preoperatoria dio como resultado un aumento de la actividad de la ALP tras 48 h alcanzando significación estadística tras 1 semana.

15 De manera similar, se observó un aumento significativo en la supervivencia tras 7 días como efecto del tratamiento preoperatorio con melatonina tal como puede observarse en la figura 3. Estos efectos demuestran los beneficios de la aplicación preoperatoria de melatonina antes de la cirugía mayor en la prevención de lesiones por situaciones de isquemia/reperfusión relacionadas con el procedimiento e indican el potencial de prevención/mejora de la aparición de complicaciones infecciosas y no infecciosas posoperatorias.

20 El uso de melatonina, o bien sola o bien en combinación con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma, y la formulación farmacéutica y el método según la invención reduce ventajosamente la duración de la estancia en el hospital de un paciente que se somete a una intervención quirúrgica. Con lo mismo, los costes de tratamiento promedio de pacientes que se someten a procedimientos operatorios se reducen.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Melatonina para su uso para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias, seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU), y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica inducidas por intervenciones quirúrgicas realizadas en un ser humano, siendo las intervenciones quirúrgicas procedimientos operatorios e incluyendo isquemia/reperfusión de uno o más órganos.
2. Melatonina para su uso según la reivindicación 1, administrándose la melatonina antes de la intervención quirúrgica.
- 10 3. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, usándose la melatonina como el único agente terapéuticamente activo para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias.
4. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionándose las intervenciones quirúrgicas de operaciones de tipo B y/o C.
- 15 5. Melatonina para su uso según la reivindicación 4, seleccionándose las operaciones de tipo B y/o C de cirugía de estómago, intestino delgado y colon, esplenectomía, colecistectomía, cirugía de hígado, operaciones en el esófago, páncreas, recto y retroperitoneo.
6. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo la cantidad de melatonina de 0,1 a 1000 mg/día.
7. Melatonina para su uso según la reivindicación 6, siendo la cantidad de melatonina de 50 a 100 mg/día.
- 20 8. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4 a 7, comprendiendo el medicamento además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma y mezclas de las mismas.
- 25 9. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando el medicamento en forma de una disolución acuosa, un comprimido, una cápsula de gelatina dura u otra forma galénica destinada a consumo oral por el paciente o en forma de una formulación parenteral destinada a aplicación intravenosa.
10. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, aplicándose el medicamento menos de aproximadamente 24 horas antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias.
- 30 11. Melatonina para su uso según la reivindicación 10, aplicándose el medicamento menos de aproximadamente 3 horas antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias.
- 35 12. Melatonina para su uso según la reivindicación 1, cubriendo las intervenciones quirúrgicas tanto procedimientos electivos así como de emergencia, y comprendiendo el método administrar a un ser humano antes de dicha intervención quirúrgica una melatonina o melatonina en combinación con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina, una sal fisiológicamente aceptable de la misma y mezclas de las mismas en una cantidad eficaz para prevenir y/o mejorar las complicaciones inducidas por la cirugía.
13. Melatonina para su uso según la reivindicación 12, aplicándose el medicamento de la invención en combinación con la prevención de la infección preoperatoria practicada de manera rutinaria con antibióticos aplicados por vía intravenosa (inyección única).
- 40 14. Melatonina para su uso según la reivindicación 13, no siendo el antibiótico gentamicina.
15. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, seleccionándose las intervenciones quirúrgicas de operaciones de tipo B y/o C.
- 45 16. Melatonina para su uso según la reivindicación 15, seleccionándose las operaciones de tipo B de cirugía de estómago, intestino delgado y colon, esplenectomía y colecistectomía, y seleccionándose las operaciones de tipo C de cirugía de hígado, operaciones en el esófago, páncreas, recto y retroperitoneo.

17. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, siendo la cantidad de melatonina de 0,1 a 1000 mg/día.
18. Melatonina para su uso según la reivindicación 17, siendo la cantidad de melatonina de 60 a 100 mg/día.
- 5 19. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, comprendiendo el medicamento además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-arginina y mezclas de la misma.
20. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, estando el medicamento en forma de una disolución acuosa, un comprimido, una cápsula de gelatina dura u otra forma galénica destinada a consumo oral por el paciente o en forma de una formulación parenteral destinada a aplicación intravenosa.
- 10 21. Melatonina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20, aplicándose el medicamento menos de aproximadamente 24 horas antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias.
22. Melatonina para su uso según la reivindicación 21, aplicándose el medicamento menos de aproximadamente 3 horas antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de las complicaciones posoperatorias.
- 15 23. Uso de melatonina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas posoperatorias, seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas), absceso intraabdominal e infección de las vías urinarias (IVU), y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica inducidas por intervenciones quirúrgicas realizadas en un ser humano, siendo las intervenciones quirúrgicas procedimientos operatorios e incluyendo isquemia/reperfusión de uno o más órganos.
- 20 24. Uso según la reivindicación 23, en el que la melatonina se define adicionalmente como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21.

Figura 1: Aspartato (AST) y alanina transferasa (ALT)

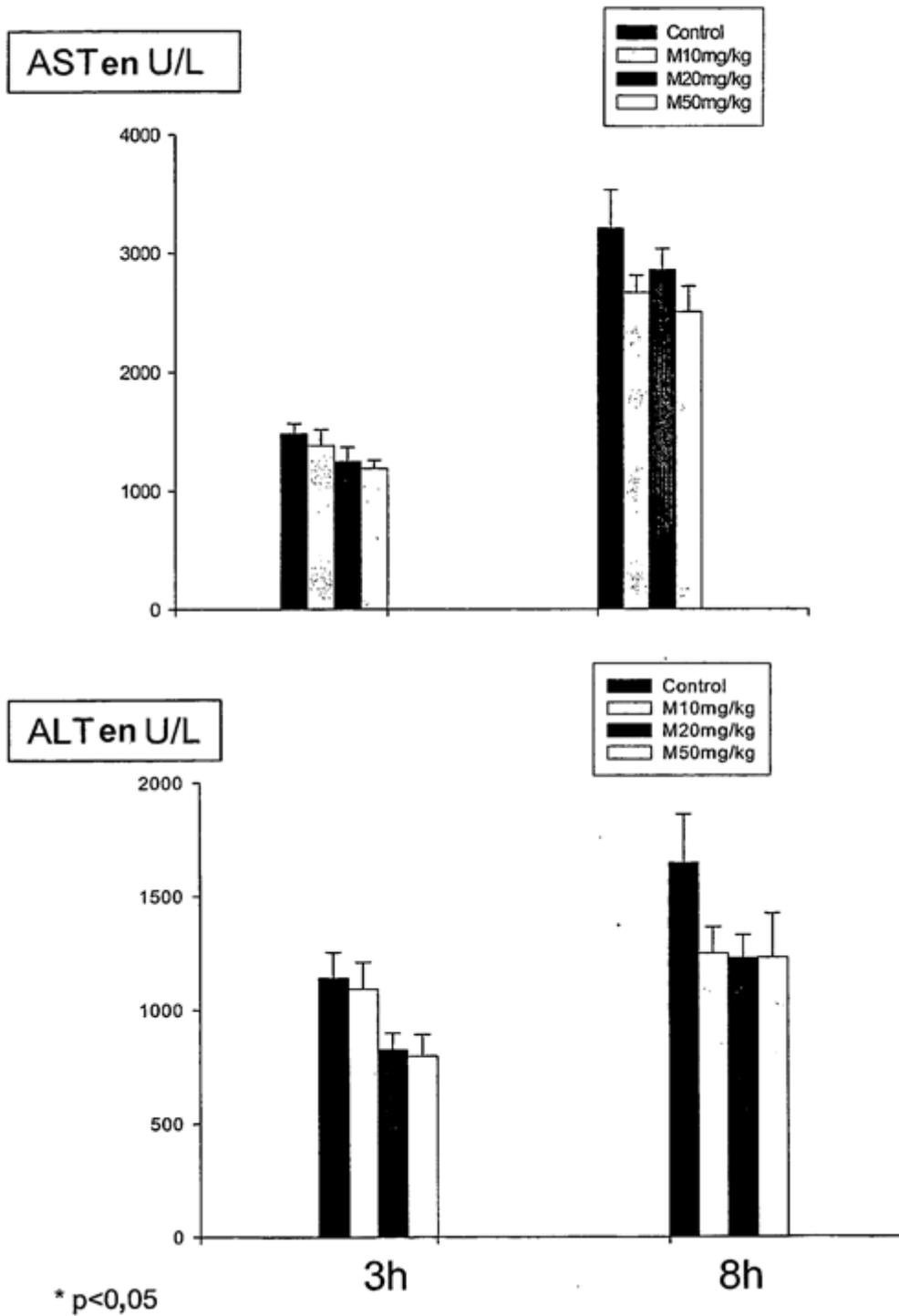


Figura 2: Fosfatasa alcalina (ALP)

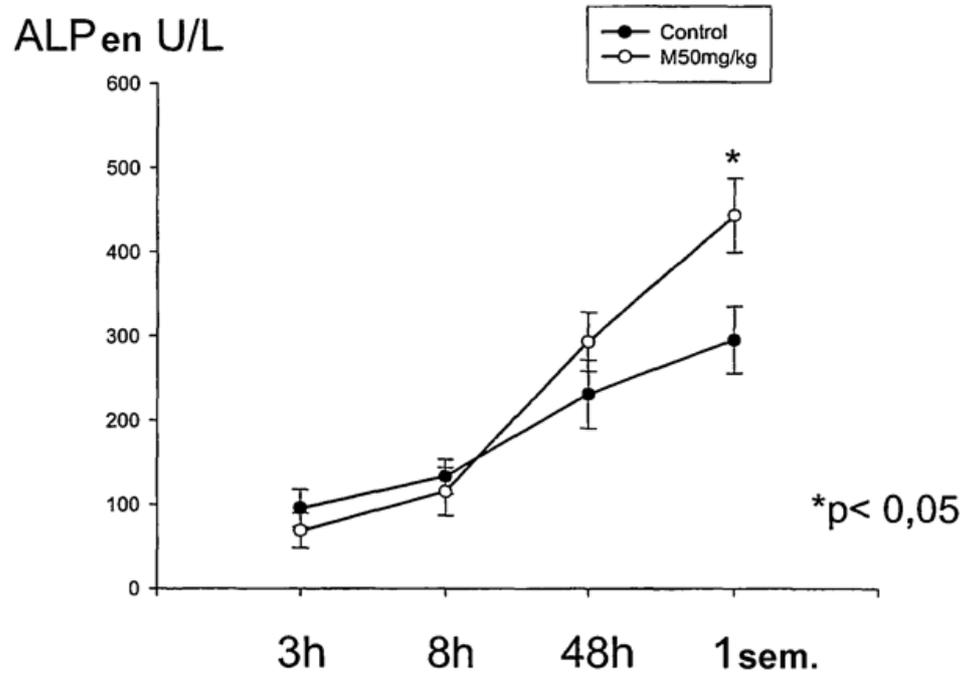


Figura 3: Curva de supervivencia

