

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 246**

21 Número de solicitud: 201400743

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**18.09.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**21.03.2016**

71 Solicitantes:

**DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ, Alberto (50.0%)**  
**Urbanización La Luz, c/ Concepción Arenal,**  
**número 11**  
**38300 La Orotova (Tenerife) ES y**  
**ABREU GONZÁLEZ , Pedro (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DOMÍNGUEZ RODRÍGUEZ, Alberto y**  
**ABREU GONZÁLEZ , Pedro**

74 Agente/Representante:

**HERRERA DÁVILA, Álvaro**

54 Título: **Uso de melatonina intravenosa e intracoronaria para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST**

57 Resumen:

Uso de melatonina intravenosa e intracoronaria para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Consistente en su administración según el siguiente método: Se inicia con la administración de melatonina intravenosa, a una dosis de 11,6 mgr en una jeringa de perfusor, minutos antes de realizar la angioplastia primaria, y se mantiene dicha administración durante 60 minutos. Se continúa con la administración de la melatonina intracoronaria a una dosis de 2 mgr en la arteria coronaria responsable del infarto, con posterioridad a realizar la trombo aspiración.

**ES 2 564 246 A1**

DESCRIPCIÓN

USO DE MELATONINA INTRAVENOSA E INTRACORONARIA PARA  
LIMITAR EL TAMAÑO DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON  
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

5

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la administración de melatonina intravenosa e intracoronaria para limitar el tamaño del infarto en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, tratados con angioplastia primaria. La melatonina intravenosa se administra a una dosis de 11,6 mgr en una jeringa de perfusor, durante 60 minutos. La melatonina intracoronaria se administra a una dosis de 2 mgr, en la arteria coronaria responsable del infarto, posterior a realizar la trombo aspiración.

La cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en el conjunto de la población mundial y, si no se producen cambios de tendencia imprevistos, seguirá siéndolo en 2030. El impacto social de la cardiopatía isquémica es enorme no solo por la mortalidad que causa, sino por la pérdida de calidad de vida y el elevado coste económico de todo ello. Este impacto se debe en su mayor parte a un mecanismo fisiopatológico: la muerte de las células miocárdicas durante el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Disminuir la muerte celular durante el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, es una estrategia lógica que se han planteado los inventores de esta invención para disminuir el impacto de la cardiopatía isquémica en la salud y la sociedad. Con la presente invención de administrar melatonina intravenosa e intracoronaria en los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST se consigue una disminución de la cicatriz del área de necrosis y por lo tanto una mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, limitando así el impacto social de la cardiopatía isquémica.

Hay evidencias sólidas en modelos de experimentación animal, de que la melatonina tiene un efecto cardioprotector contra la lesión isquemia-reperusión y por tanto puede reducir el tamaño del infarto/área de riesgo. Dado que la reperusión se asocia con un incremento en la formación de radicales libres a partir del oxígeno molecular residual, ha sido hipótesis del ensayo clínico desarrollado por los inventores el hecho de que el efecto cardioprotector de la melatonina se asocie a la capacidad de eliminar dichos radicales e inducir la expresión de enzimas antioxidantes.

La importancia de la presente invención puede fácilmente sostenerse al evaluar la eficacia de la melatonina en las dosis intravenosa e intracoronaria anteriormente comentadas, como molécula secuestrante de radicales libres en pacientes afectos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con objeto de reducir el tamaño del área de necrosis a través de una protección contra el daño oxidativo por reperusión.

La melatonina tiene obviamente diversos efectos beneficiosos en relación con la fisiopatología cardiovascular. Ante la gran cantidad de datos positivos acumulados en investigaciones realizadas en animales, les pareció idóneo a los inventores iniciar el ensayo clínico para probar que la melatonina tiene también efectos protectores beneficiosos para el corazón humano.

Entre sus ventajas destaca que la melatonina se distribuye rápidamente por todo el organismo tras su administración exógena. Atraviesa todas las barreras morfo fisiológicas y entra en las células cardíacas con gran facilidad. El ensayo clínico que están realizando actualmente los inventores pretende demostrar que la administración intravenosa e intracoronaria de melatonina, en pacientes afectos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, disminuye ventajosamente el tamaño del área del infarto.

Con la presente invención disminuye también ventajosamente la muerte celular durante el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, mediante la administración de melatonina intravenosa e intracoronaria como tratamiento adyuvante de la angioplastia primaria, por lo

que es también una estrategia lógica para disminuir el impacto de la cardiopatía isquémica.

La reducción del tamaño del área del infarto se traduce clínicamente en beneficios favorables para la vida del paciente a corto, medio y largo  
5 plazo, siendo la protección miocárdica contra el daño por reperfusión a través del uso de melatonina propuesto por la presente invención una estrategia prometedora para disminuir las consecuencias de la enfermedad coronaria para la salud individual y la sociedad.

En el infarto agudo de miocardio la ruptura o erosión de la placa  
10 aterosclerótica y la formación de trombo intracoronario oclusivo son los acontecimientos anatomopatológicos centrales en la génesis del mismo. La isquemia miocárdica a la que estos fenómenos dan lugar, provoca lesiones ultraestructurales en el miocardio y en la microcirculación coronaria que aparecen de forma temprana. Por lo tanto, es objetivo fundamental en el  
15 tratamiento del infarto agudo de miocardio el conseguir de forma lo más precoz posible no sólo la permeabilidad y el restablecimiento del flujo coronario, sino también la reperfusión del tejido miocárdico distal en las zonas amenazadas por la oclusión trombótica de la arteria relacionada con el infarto. Es un hecho comprobado que la reperfusión del miocardio  
20 isquémico puede dar lugar, en éste, a alteraciones provocadas por diversos mecanismos. Los principales mediadores en el daño tisular miocárdico post-reperfusión son, además de la infiltración neutrofílica, los radicales libres de oxígeno. Éstos se generan a través de diversas vías, en ocasiones, en cantidades que superan los mecanismos defensivos celulares. Junto a éstos,  
25 la activación del sistema del complemento y de moléculas de adhesión pueden dañar, de forma adicional, la microcirculación empeorando el flujo por aumento de la resistencia vascular distal, provocación de espasmo arteriolar y disfunción endotelial. Los avances alcanzados en la terapia de reperfusión en el infarto agudo de miocardio en el transcurso de la última  
30 década han sido de indudable trascendencia. Sin embargo, a pesar de alcanzarse una reperfusión coronaria óptima, mediante trombolisis o intervencionismo coronario percutáneo, siguen existiendo complicaciones,

en ocasiones graves, en la fase aguda del infarto agudo de miocardio. Es por ello por lo que es necesario que surjan nuevos tratamientos o combinaciones de los mismos que mejoren, aún más, el pronóstico clínico y la respuesta inflamatoria iniciada por la necrosis miocárdica y los daños provocados por la reperfusión. La melatonina, principal producto hormonal secretado por la glándula pineal humana, ha sido objeto de creciente interés en los últimos años. Su síntesis y liberación están reguladas por el ciclo luz / oscuridad. En la oscuridad, la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas pineales induce, a través de receptores adrenérgicos (beta + alfa1), la síntesis y liberación al torrente sanguíneo de melatonina. La acción directa de la luz visible provoca la inhibición fisiológica e instantánea de la síntesis de melatonina, a través de la vía retino-hipotalámica y simpática del ganglio cervical superior sobre sus receptores. Su metabolización se realiza a nivel hepático formándose la sulfatoximelatonina como principal metabolito, que es posteriormente excretado a nivel renal. Se ha puesto en evidencia, en estudios clínicos realizados en humanos, la existencia de una relación entre los niveles séricos de melatonina y la presencia de enfermedad arterial coronaria. La observación de que pacientes con esta afección presentaban niveles nocturnos de melatonina reducidos, y de que su concentración nocturna en pacientes con infarto agudo de miocardio era menor en comparación con sujetos controles, ha sugerido que en los pacientes con enfermedad arterial coronaria los niveles nocturnos de melatonina están marcadamente reducidos. No obstante, está aún por dilucidar si tal descenso es causa o consecuencia de la enfermedad. También se ha descrito entre sus acciones, que la melatonina podría tener un efecto protector frente a las lesiones celulares inducidas por los radicales libres, y así evitar las lesiones provocadas por la reperfusión en tejidos previamente isquémicos. La evidencia de estos hechos clínicos y la potencial importancia de este postulado aplicado a la enfermedad coronaria, nos ha llevado a proponer en este estudio la hipótesis de que el tratamiento coadyuvante a la revascularización primaria en el infarto agudo de miocardio con elevación del

segmento ST con melatonina podría ser beneficioso como recolector endógeno de radicales libres de oxígeno ("*radical scavenger*") y de esta manera disminuir las dimensiones del área de necrosis producida por la reperfusión miocárdica. Las vías de administración de melatonina probadas en humanos, son fundamentalmente la oral, aunque también se ha empleado la sublingual, transdérmica e intravenosa.

En el ensayo clínico desarrollado por los inventores se ha elegido doble vía de administración: intravenosa e intracoronaria. En primer lugar, se ha decidido administrar la melatonina por vía intravenosa, para mantener, durante la fase crítica de la post-reperfusión de la arteria, concentraciones plasmáticas estables de melatonina, evitando descensos bruscos de la misma en relación con su consumo, como recolector endógeno de los radicales libres de oxígeno generados durante el proceso de isquemia-reperfusión. A continuación se ha administrado la dosis intracoronaria, teniendo como finalidad eliminar de forma muy rápida el fenómeno inflamatorio local provocado por la alta concentración de radicales libres en la zona del área de necrosis.

El objetivo principal de dicho ensayo clínico ha sido evaluar la eficacia de la melatonina (*radical scavenger*) en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST para reducir el tamaño del área de necrosis, que es el determinante más importante en la mortalidad a corto y largo plazo, a través de una protección contra el daño oxidativo por reperfusión. Los objetivos secundarios serán eventos clínicos dentro de los 30 y 365 días tras el infarto agudo de miocardio tales como: muerte, arritmias ventriculares malignas, parada cardiorrespiratoria, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular, necesidad para revascularización quirúrgica, isquemia recurrente y reinfartos.

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los estudios más recientes en relación con el empleo de la melatonina por vía intravenosa son, entre otros, los del grupo de la Dra. Eloisa Gitto. En dicho estudio, se randomizaron 120 recién nacidos con

síndrome de distress respiratorio a recibir 60 de ellos 10 dosis de 10 mgr/Kg de peso de melatonina en bolos intravenosos, con una frecuencia decreciente hasta completar una cantidad mínima total de 100 mg, frente a recibir placebo los 60 restantes. El estudio evidenció una mejoría del estatus oxidativo del grupo de recién nacidos tratado con melatonina intravenosa, así como la supervivencia. Además la vía de administración intravenosa, fue bien tolerada por los recién nacidos. En ésta línea de investigación, Van den Heuvel y colaboradores realizaron dos estudios con la finalidad de reproducir la secreción nocturna de melatonina en humanos, mediante el empleo de la misma por vía intravenosa. En dicho estudio se empleó melatonina por vía intravenosa tanto en perfusión continua a dosis crecientes (0,04, 0,08 y 8 mg/h/kg. durante 6 horas), como en bolo (3,10 y 30 mg), con el objeto de estudiar su farmacocinética en sangre, así como su efecto sobre el sistema termorregulador. Ninguno de los dos estudios reportó efectos adversos y/o secundarios graves. Asimismo Mallo y colaboradores, realizaron un estudio para analizar la farmacocinética de la melatonina administrada por vía intravenosa. En dicho estudio emplearon dosis crecientes de melatonina tanto en bolo intravenoso, como en infusión continua, y estudiaron su perfil farmacocinético. Entre las conclusiones más importantes destacaron que la curva de eliminación de la melatonina por vía intravenosa es una exponencial negativa que presenta 2 pendientes (a y b) con un  $t_{1/2}$  a de 1.35 min. y un  $t_{1/2}$  b de 28.4 min.; con un aclaramiento sistémico (CLs) de 966 ml/min y un volumen aparente de distribución (Vss) de 35.1 litro. En cuanto a la administración intracoronaria, recientemente se ha demostrado en modelos animales (cerdos), que produce un aumento del flujo sanguíneo coronario mediante la participación de los receptores de la melatonina MT1/MT2, presentes en las arterias coronarias de animales y humanos. Respecto al posible efecto colateral que pudiera presentar la administración intracoronaria en humanos, no debería ofrecer ningún tipo de problemas. En el arsenal terapéutico que se utiliza en las técnicas de revascularización coronaria percutánea se utiliza la nitroglicerina a nivel intracoronario. Comparando la administración intracoronaria de melatonina frente a la

nitroglicerina, la primera presenta un contenido de etanol del 0,48% frente al 20% de la nitroglicerina. En muchos estudios, realizados en humanos, donde los rangos de utilización de la melatonina varían desde pocos miligramos (1-2), hasta dosis suprafisiológicas (1,6 g), no se hace mención a efectos toxicológicos que pudieran ser lesivos para los humanos. Asimismo Seabra y colaboradores realizaron un estudio con 40 voluntarios sanos, randomizados y a doble ciego con melatonina (10 mgr/día, durante 28 días) y placebo. A todos los sujetos del estudio se les realizó análisis bioquímicos y hormonales para poder detectar posibles alteraciones en alguno de sus órganos, concluyendo la ausencia de toxicidad de la misma. En lo que respecta a los efectos adversos más comunes de la administración de la melatonina, tenemos: somnolencia y ligera hipotermia, dolor de cabeza, disforia, resistencia a la insulina y, muy rara vez, algunas alteraciones dermatológicas. Estos efectos secundarios documentados en la bibliografía se refieren a dosis de melatonina administrada durante más de 24 horas de tratamiento. En el ensayo clínico desarrollado por los inventores la población de estudio la constituyen pacientes con patología cardíaca aguda. En lo referente a posibles efectos secundarios a nivel cardiovascular, existe un estudio de Claustrat y colaboradores, apuntando que la melatonina podía producir taquicardia. Estos autores diseñan un modelo de trabajo para estudiar el uso de la melatonina en el síndrome del *jet-lag*. La posible taquicardia encontrada en algunas de las personas del estudio, es un hecho aislado o fortuito sobre todo sin contrastar. A este respecto, recientemente Nishiyama y colaboradores, demuestran que la melatonina disminuye la presión arterial, así como el tono simpático de las arterias, sin modificar la frecuencia cardíaca.

La patente española ES2392903A1 del Servicio Andaluz de Salud hace referencia a una composición inyectable farmacéuticamente aceptable que comprende agua, propilenglicol y melatonina, un derivado, una sal, un pro fármaco, o un solvato de la misma, que no contiene ningún otro disolvente, codisolvente o agente dispersante. Se trata de un preparado de

melatonina intravenosa con similar preparación a la de la presente invención, pero para uso en patologías inflamatorias tales como sepsis, SIRS y MODS. Estos autores también hacen referencia en las reivindicaciones al tratamiento de infartos de miocardio. La principal diferencia con nuestra  
5 invención radica en que el producto se administra de forma sistémica (dosis= 11,6 mg) e intracoronaria (dosis = 2 mg) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST. Con la administración intracoronaria existiría una cantidad muy importante de melatonina a nivel local, que influiría en el tamaño del área de necrosis.

10 La patente alemana validada en España ES2370499T3 de Heinz Schneider (CH) propone el uso de melatonina para el tratamiento profiláctico y/o la prevención de complicaciones infecciosas postoperatorias, seleccionadas del grupo que consiste en neumonía, infección de heridas (dehiscencia de heridas) , absceso intra-abdominal e infección de las vías  
15 urinarias, y/o la complicación no infecciosa de fuga anastomótica inducidas por intervenciones quirúrgicas realizadas en un ser humano, siendo las intervenciones quirúrgicas y las lesiones de isquemia/reperfusión de uno o más órganos procedimientos operatorios e incluyendo isquemia/reperfusión de uno o más órganos no estando en realidad esta patente relacionada con  
20 la invención propuesta, la cual se refiere a un uso muy diferente de la melatonina.

La patente europea ES2366116T3 (Zisapel, Nava) propone un uso de melatonina en la fabricación de un medicamento para la potenciación a corto plazo del efecto hipnótico en un ser humano de al menos un compuesto  
25 seleccionado de los hipnóticos, como son los moduladores del receptor GABA-A zaleplon, zolpidem, zopidona y trazadona, y en el que el medicamento se adapta para una liberación prolongada de melatonina. Se trata en este caso de un preparado farmacéutico de melatonina oral y de liberación lenta con posible prescripción como potenciador de otros  
30 hipnóticos utilizados habitualmente en la farmacopea (zaleplón, zolpiden,

zopiclona y trazadona), que refleja el estado de la técnica en relación con el uso de la melatonina.

WO2013060908A1 hace referencia a la reducción de la presión intraocular por medio de un análogo de la melatonina. La presente invención describe un método para la reducción de la presión intraocular mediante la administración de una formulación farmacéutica de la sustancia comercial agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En dicha invención se reivindica también el uso de la agomelatina y/o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o prevención del glaucoma hipertenso o normotenso y/o enfermedades caracterizadas por una elevada presión intraocular. Se propone en esta invención la administración de dicho medicamento preferentemente por vía tópica, vehiculizado o no mediante liposomas, y puede presentarse en distintas formas farmacéuticas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, colirios, gotas de líquido, lavados de líquido, geles, cremas, ungüentos, pomadas y sprays. Se trata de un preparado farmacéutico utilizado en la actual farmacopea como antagonista de los receptores 5HT<sub>2C</sub> en ciertos tipos de depresiones, algo alejado de la presente invención, pero que refleja el estado de la técnica en relación con los usos de la melatonina.

Conclusiones: Como se desprende de la investigación realizada, ninguno de los documentos encontrados soluciona el problema planteado por los inventores, que la administración de melatonina intravenosa e intracoronaria, a las dosis comentadas en la presente invención, produzca una disminución en el área de necrosis de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El tratamiento más efectivo para limitar el tamaño del infarto es la reperfusión mediante la apertura mecánica de la arteria o angioplastia

primaria. Sin embargo, la cantidad de músculo cardíaco salvado por la  
reperusión disminuye rápidamente en la medida en que ésta se retrasa,  
siendo por consiguiente breve la ventana de tiempo durante la cual la  
reperusión limita efectivamente el tamaño del infarto en pacientes con  
5 infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

La oclusión de una arteria coronaria crea una zona de isquemia que  
refleja un área en riesgo, estando los bordes laterales de dicha zona  
nítidamente definidos, debido a la ausencia de comunicación entre lechos  
capilares adyacentes, y distribuyéndose el flujo residual, si lo hay, por el  
10 subepicardio. La reperusión se acompaña de edema extracelular e  
intracelular, producción de radicales libres derivados de oxígeno y aumento  
de la permeabilidad del poro de transición mitocondrial, dando como  
resultado la muerte celular.

La breve ventana disponible para limitar el tamaño del infarto agudo  
15 de miocardio con elevación del segmento ST mediante la angioplastia  
primaria, no logra evitar en la gran mayoría de los pacientes la aparición de  
una extensa cicatriz, con consecuencias desfavorables para el pronóstico del  
paciente.

Los efectos cardioprotectores de la melatonina actúan, según la  
20 invención propuesta, neutralizando los radicales libres derivados de oxígeno  
y previniendo el aumento de la transición de permeabilidad mitocondrial.

De ahí que la presente invención consista en iniciar la administración  
de melatonina intravenosa, a una dosis de 11,6 mgr en una jeringa de  
perfusor, minutos antes de realizar la angioplastia primaria, y en mantener  
25 dicha administración durante 60 minutos, existiendo durante este tiempo  
concentraciones suprafisiológicas de melatonina en sangre que actúan  
recolectando los radicales libres derivados de oxígeno, y en administrar la  
melatonina intracoronaria a una dosis de 2 mgr en la arteria coronaria  
responsable del infarto, con posterioridad a realizar la trombo aspiración,  
30 produciendo consecuentemente una prevención de la permeabilidad del poro  
mitocondrial y por lo tanto de la muerte celular de los cardiomiocitos, y  
consiguiendo así una disminución de la cicatriz del infarto y por consiguiente

una disminución de la mortalidad en la fase aguda y morbimortalidad a largo plazo de los pacientes.

Dicha administración de la melatonina intravenosa e intracoronaria produce una disminución de la cicatriz del área de necrosis en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y por lo tanto una  
5 mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Para una mejor comprensión de la presente memoria descriptiva se acompañan dos dibujos esquemáticos cuyas figuras representan una realización preferente de la invención propuesta.

Figura 1: Esquema del uso de melatonina en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

15 Figura 2: Corte transversal del corazón "con" y "sin" la administración de melatonina intravenosa e intracoronaria.

La figura 1 representa en esquema cómo con la administración de la melatonina (MEL) intravenosa (iv) e intracoronaria (ic) se consigue una disminución de la cicatriz del área de necrosis en el Infarto Agudo de  
20 Miocardio Con Elevación del Segmento ST (IAMCEST), dependiendo del pronóstico del infarto agudo de miocardio (IAM), fundamentalmente de su extensión, es decir, de la cantidad de células que mueren durante el evento.

La figura 2 representa unos cortes transversales del corazón "con" y "sin" administración de melatonina intravenosa e intracoronaria, siendo el  
25 área punteada la zona no isquémica o sana del corazón no afectada por la oclusión trombótica de la arteria responsable del infarto, mientras que el rayado representa el área isquémica, correspondiente a la oclusión trombótica de la arteria responsable del infarto. La sección en negro, dentro de la zona rayada, representa la muerte del tejido celular cardiaco, es decir,  
30 la no recuperación de esa zona cardíaca. Como se puede observar, en la secuencia de los cortes transversales del corazón de la izquierda la cantidad de muerte celular es mayor que en la secuencia de la derecha, donde la

administración de melatonina intravenosa e intracoronaria produce una disminución importante de la muerte celular y por lo tanto mejor pronóstico vital para el paciente. El esquema gráfico demuestra cómo se reduce el tamaño del infarto administrando melatonina intravenosa e intracoronaria, produciendo así un beneficio en la estructura fisiológica del corazón y por tanto en la vida del paciente.

#### DESCRIPCIÓN DE UNA REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

Una realización preferente del uso de melatonina (MEL) intravenosa (iv) e intracoronaria (ic) para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST se desarrolla según el siguiente método:

Puesto que la breve ventana disponible para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) mediante la angioplastia primaria, no logra evitar en la gran mayoría de los pacientes la aparición de una extensa cicatriz, con consecuencias desfavorables para el pronóstico del paciente y los efectos cardioprotectores de la melatonina (MEL) actúan, según la invención propuesta, neutralizando los radicales libres derivados de oxígeno y previniendo la transición de permeabilidad mitocondrial, de ahí que en la presente invención se administre el uso de la melatonina (MEL) de la siguiente manera:

- Se inicia con la administración de melatonina intravenosa (iv), a una dosis de 11,6 mgr en una jeringa de perfusor, minutos antes de realizar la angioplastia primaria, y se mantiene dicha administración durante 60 minutos, existiendo durante este tiempo concentraciones suprafisiológicas de melatonina en sangre que actúan recolectando los radicales libres derivados de oxígeno
- Se continúa con la administración de la melatonina intracoronaria (ic) a una dosis de 2 mgr en la arteria coronaria responsable del infarto, con posterioridad a realizar la trombo aspiración, produciendo consecuentemente una prevención de la

permeabilidad del poro mitocondrial y por lo tanto de muerte celular, y consiguiendo así una disminución de la cicatriz del infarto y por consiguiente una disminución de la mortalidad en la fase aguda y morbimortalidad a largo plazo.

- 5 Dicha administración de la melatonina (MEL) intravenosa (iv) e intracoronaria (ic) produce una disminución de la cicatriz del área de necrosis en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), y por lo tanto una mejoría en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

10

REIVINDICACIONES

1.- Uso de melatonina intravenosa e intracoronaria para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, consistente en su administración según el siguiente método:

5           - Se inicia con la administración de melatonina intravenosa, a una dosis de 11,6 mgr en una jeringa de perfusor, minutos antes de realizar la angioplastia primaria, y se mantiene dicha administración durante 60 minutos.

10           - Se continúa con la administración de la melatonina intracoronaria a una dosis de 2 mgr en la arteria coronaria responsable del infarto, con posterioridad a realizar la trombo aspiración.

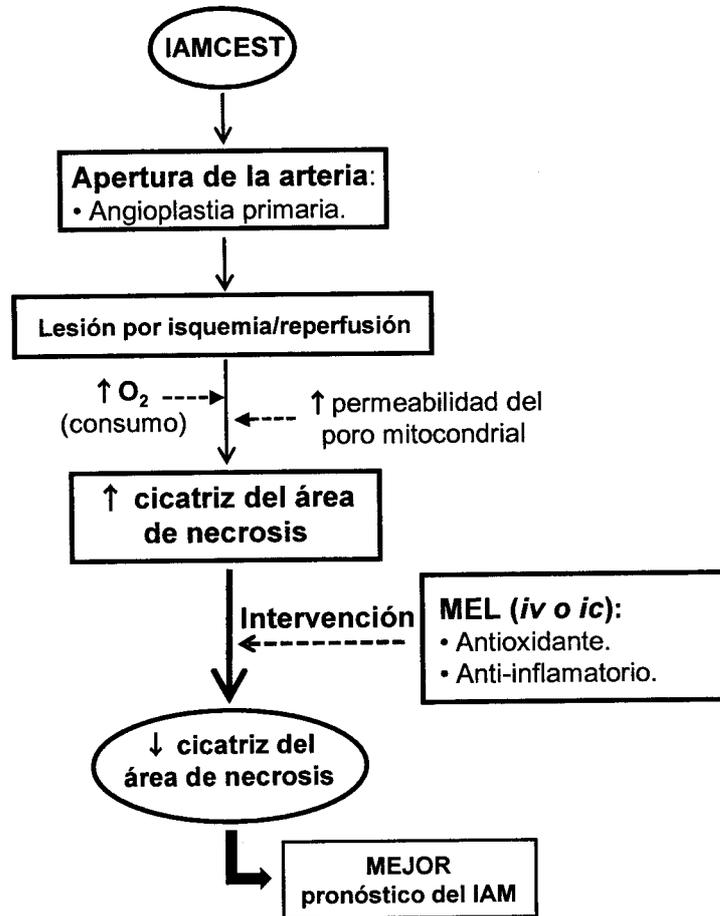


Figura 1

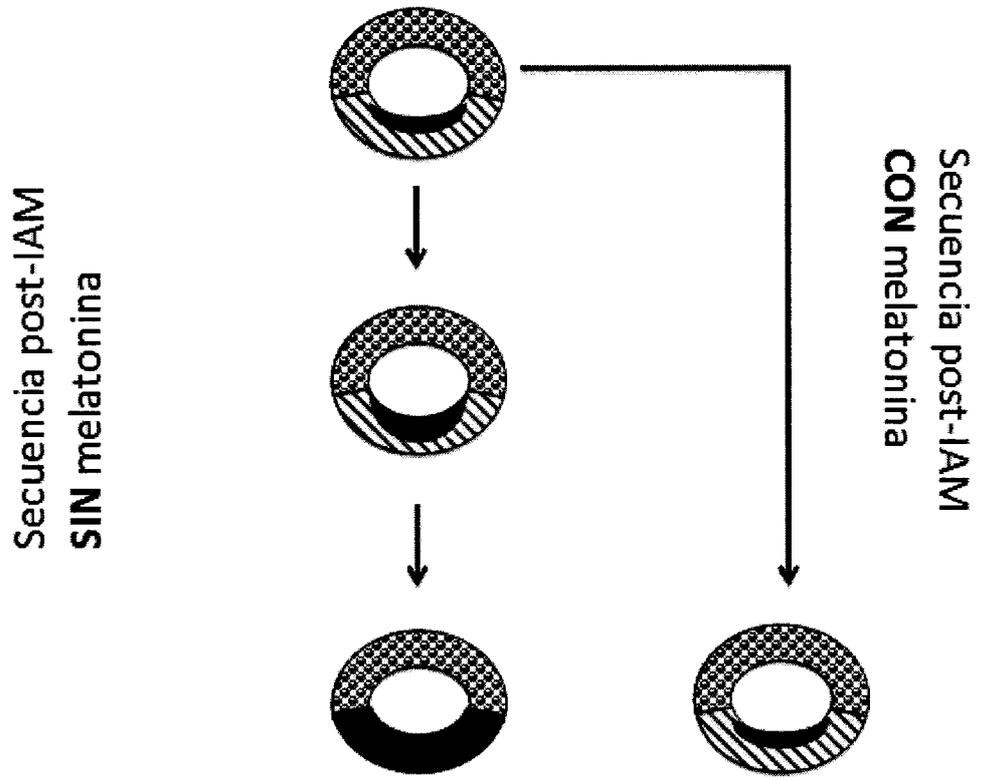


Figura 2



- ②① N.º solicitud: 201400743  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.09.2014  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/4045** (2006.01)  
**A61P9/10** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	DOMINGUEZ-RODRIGUEZ ALBERTO et al. A unicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of Melatonin as an Adjunct in patients with acute myocaRdial Infarction undergoing primary Angioplasty The Melatonin Adjunct in the acute myocaRdial Infarction treated with Angioplasty (MARIA) trial: study design and rationale. Contemporary clinical trials United States Jul 2007 (07.2007) VOL: 28 No: 4 Págs: 532-539 ISSN 1551-7144 (Print) Doi: pubmed:17123867.	1
Y	HALLADIN L. N. et al. Intracoronary and systemic melatonin to patients with acute myocardial infarction: Protocol for the IMPACT trial. Danish Medical Journal. Feb 2014. Vol. 61, N.º. 2, págs 1-5. ISSN 2245-1919 (electronic).	1
A	CHEN ZHONGYI et al. Protective effect of melatonin on myocardial infarction. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology United States Mayo 2003 (05.2003) VOL: 284 No: 5 Págs: H1618-H1624 ISSN 0363-6135 (Print) Doi: pubmed:12679327.	1
A	SAHNA E et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size and oxidative changes. Physiological Research 2005 (2005) VOL: 54 No: 5 Págs: 491-495 ISSN 0862-8408.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
22.01.2015

Examinador  
J. Manso Tomico

Página  
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2015

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	DOMINGUEZ-RODRIGUEZ ALBERTO et al. A unicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of Melatonin as an Adjunct in patients with acute myocArdial Infarction undergoing primary Angioplasty The Melatonin Adjunct in the acute myocArdial Infarction treated with Angioplasty (MARIA) trial: study design and rationale. Contemporary clinical trials United States Jul 2007 (07.2007) VOL: 28 No: 4 Págs: 532-539 ISSN 1551-7144 (Print) Doi: pubmed:17123867.	30.06.2007
D02	HALLADIN L. N. et al. Intracoronary and systemic melatonin to patients with acute myocardial infarction: Protocol for the IMPACT trial. Danish Medical Journal. Feb 2014. Vol. 61, N°. 2, págs 1-5. ISSN 2245-1919 (electronic).	
D03	CHEN ZHONGYI et al. Protective effect of melatonin on myocardial infarction. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology United States Mayo 2003 (05.2003) VOL: 284 No: 5 Págs: H1618-H1624 ISSN 0363-6135 (Print) Doi: pubmed:12679327.	30.04.2003
D04	SAHNA E et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia-reperfusion induced infarct size and oxidative changes. Physiological Research 2005 (2005) VOL: 54 No: 5 Págs: 491-495 ISSN 0862-8408.	30.11.2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud divulga el uso de la melatonina para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST. El método propuesto comprende dos etapas, una en que la administración es intravenosa antes de realizar la angioplastia y una segunda en que la administración se continua de forma intracoronaria en la arteria coronaria responsable del infarto con posterioridad a la trombo aspiración.

D01 describe un ensayo en fase 2 sobre el uso de la administración intravenosa de melatonina adjunto al infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia (MARIA). El criterio de valoración principal de eficacia de este estudio fue determinar si el tratamiento con melatonina redujo el tamaño del infarto. En el presente estudio, la dosis intravenosa de melatonina (solución de 100 mM; 11,61 mg en 500 ml de solución salina estéril) fue elegida sobre la base de los datos de los experimentos con animales que demuestran una profundos efectos cardioprotectores. El estudio intentó demostrar la hipótesis de que la melatonina, un agente cardioprotector contra las lesiones en los procedimientos de isquemia-reperusión y un eliminador de radicales libres, finalmente aumentaba la probabilidad de reversión del infarto y mejoraba el resultado clínico cuando se administró como un complemento al tratamiento de reperusión en pacientes con infarto agudo de miocardio. A través de las siguientes acciones combinadas: su actividad indirecta como antioxidante, la actividad directa como secuestrador de radicales libres y su capacidad para aumentar la bioenergética mitocondrial, la melatonina fué capaz de disminuir el tamaño del infarto y mejorar el resultado clínico.

D02 describe un estudio en el que se quiso comprobar si la melatonina puede minimizar la lesión en infarto agudo de miocardio (IAM), suministrándola de forma intracoronaria. Como consecuencia del procedimiento de intervención coronaria pecutanea que se practica habitualmente tras un IAM se produce la aparición de una lesión isquémica tras la reperusión de la zona infartada. En este estudio se menciona que, a dosis de 50 mg, 1 mg dado de forma intracoronaria en bolo (10 ml 0,1 mg / ml) y 49 mg (490 ml 0,1 mg / ml) dados en una vena periférica, la melatonina es capaz de disminuir significativamente los índices de morbilidad y la concentración de marcadores de infarto posteriores a la intervención vascular.

D03 divulga que un estudio donde se determinaron la dosis de melatonina y su ventana eficaz de administración en un modelo de ratón de infarto de miocardio. Los corazones de ratones fueron sometidos a 60 minutos de oclusión de la arteria descendente anterior (LAD), seguido de 4 h de reperusión, el pretratamiento con melatonina durante 30 minutos redujo significativamente la zona del tamaño del infarto. La dosis más eficaz se encontró que era 150 microg / kg por vía intraperitoneal, y el período efectivo de protección duró hasta 2 h después de la administración de melatonina. La administración de melatonina 45 min después de la ligadura LAD o justo antes de la reperusión fue tan eficaz como la administración 30 minutos antes de la ligadura; Sin embargo, si la melatonina se administra después de la liberación de la oclusión no fue protector. Estos resultados demuestran que la melatonina es un agente cardioprotector eficaz cuando se administra ya sea antes o durante la oclusión coronaria a una dosis muy baja.

D04 divulga otro estudio donde se investiga los efectos de la melatonina sobre el tamaño del infarto cardíaco inducido in vivo en un modelo de rata. Para producir el daño cardíaco en ratas anestesiadas, se ocluyó la arteria coronaria izquierda durante 30 minutos, seguido de 120 minutos de reperfusión. La melatonina (10 mg / kg) se dio 10 min antes de la isquemia a través de la vena yugular. El tamaño del infarto fue significativamente mayor en el grupo de infarto/reperfusión sin melatonina que en el grupo infarto/reperfusión tratados con melatonina. Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo contribuye a la lesión miocárdica y que la administración de melatonina ejerce un efecto atenuante sobre el tamaño del infarto.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica divulga el uso de la melatonina según el método de la reivindicación 1, por lo que ésta cumpliría con el requisito de novedad tal y como se menciona en el art. 6 de la ley 11/1986.

Tomando D01 como el documento del estado de la técnica más cercano al objeto de la invención que muestra que la melatonina administrada a pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio (IAM) es capaz de reducir el tamaño de la zona infartada y que también tiene este efecto positivo en las lesiones isquémicas producidas como consecuencia de la aplicación de procedimientos de reperfusión posteriores al infarto, la diferencia entre este y el objeto de la reivindicación 1 sería la administración de la melatonina de forma intracoronaria.

D02 muestra un procedimiento donde se administró melatonina por vía intravenosa y de forma intracoronaria con el fin de minimizar la lesión del IAM.

Así pues, tomando los documentos anteriores en combinación para el experto en la materia sería obvio el intentar desarrollar un método de administración de melatonina para limitar el tamaño del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, como el que aparece en la reivindicación 1 y además contaría con muchas probabilidades de éxito. Por tanto, la reivindicación 1 carecería de actividad inventiva tal y como se menciona en el art. 8 de la ley 11/1986.