Pharmamel S.L.

2024

investor Deck.

Inyectable de melatonina
Sepsis

Información y aviso legal

Antes de adentrarse en los detalles de la propuesta, es crucial destacar que la inversión en startups biotecnológicas conlleva un grado sustancial de riesgo y exige una comprensión meticulosa de los desafíos y oportunidades inherentes al actual panorama de mercado.

Pharmamel S.L. se encuentra a la vanguardia de la investigación y el desarrollo de terapias innovadoras diseñadas para abordar importantes necesidades médicas insatisfechas. Su enfoque en el descubrimiento y desarrollo de tratamientos prometedores los ha colocado frente a diversos desafíos, desde la fase preclínica hasta la comercialización.

En este contexto, es fundamental que los potenciales inversores comprendan los riesgos asociados con la inversión en una empresa emergente como Pharmamel S.L. A lo largo de este documento, se proporcionará una visión detallada de la empresa, su estrategia comercial y sus proyecciones financieras. Sin embargo, es esencial tener en consideración que estas proyecciones están sujetas a una serie de incertidumbres y riesgos inherentes al entorno empresarial en el que opera.

Con el objetivo de garantizar una comprensión completa y transparente de los riesgos asociados con la inversión en Pharmamel S.L., se incluye un descargo de responsabilidad que destaca la posibilidad de pérdida parcial o total de la inversión, así como otros factores de riesgo que deben ser tenidos en cuenta al evaluar esta oportunidad de inversión.

Descargo de responsabilidad: La información contenida en este documento y cualquier material adjunto se proporciona únicamente con fines informativos y no debe interpretarse como asesoramiento financiero, legal o de inversión. Los inversores potenciales deben tener en cuenta que la inversión en empresas emergentes, como Pharmamel S.L., conlleva riesgos significativos, incluyendo, entre otros, la posibilidad de pérdida parcial o total de la inversión realizada.

los inversores deben reconocer que la industria biotecnológica es altamente especializada y sujeta a una serie de factores de riesgo únicos e imprevistos, tales como los desafíos regulatorios, la incertidumbre en el desarrollo de productos, la competencia en el mercado, la necesidad de financiamiento adicional y la posibilidad de fallos en la comercialización de productos.

La participación en la inversión en Pharmamel S.L. o cualquier empresa similar requiere un profundo entendimiento y aceptación de estos riesgos inherentes. Los inversores potenciales deben ser conscientes de que las proyecciones financieras y las expectativas de rendimiento futuro pueden estar sujetas a cambios, y no existe garantía de que los resultados pasados o previstos se materialicen en el futuro.

Ni Pharmamel S.L., ni sus directores, empleados, agentes, asesores, ni ningún tercero involucrado en la elaboración de este documento, asumen responsabilidad alguna por las consecuencias, pérdidas, daños o perjuicios, ya sean directos, indirectos, especiales o consecuentes, derivados de cualquier decisión de inversión tomada en relación con la información proporcionada aquí, incluyendo, pero no limitándose a, la pérdida de capital, la pérdida de oportunidades de inversión, la interrupción del negocio, la pérdida de ingresos o beneficios previstos, o cualquier otro daño económico o comercial.

Cada inversor potencial debe realizar su propia investigación independiente y buscar asesoramiento financiero, legal y fiscal antes de tomar cualquier decisión de inversión.

Pharmamel S.L, sus consejo de administración, sus directivos y empleados, recomiendan encarecidamente a los inversores que consulten con profesionales cualificados para evaluar adecuadamente la idoneidad de la inversión en relación con sus objetivos financieros, situación personal y tolerancia al riesgo.

Este documento no constituye una oferta, invitación o solicitud para comprar o suscribir valores o instrumentos financieros de Pharmamel S.L. o cualquier otra empresa, y cualquier inversión en la misma se realizará únicamente de acuerdo con la documentación legal y contractual pertinente.

Aviso Legal de Confidencialidad

El contenido de este deck de inversión y cualquier información adjunta (en adelante, "el Deck de Inversión") es confidencial y está destinado únicamente para el uso de la persona o entidad a la que se le ha proporcionado este Deck de Inversión. El Deck de Inversión contiene información confidencial y privilegiada que es propiedad exclusiva de Pharmamel S.L - B19569516.

El Destinatario se compromete a mantener la confidencialidad de toda la información proporcionada en este Deck de Inversión y a no divulgar, copiar, distribuir o tomar cualquier acción basada en dicha información sin el previo consentimiento por escrito de Pharmamel S.L

La divulgación no autorizada de la información contenida en este Deck de Inversión puede ser perjudicial para Pharmamel S.L y puede resultar en daños significativos. Por lo tanto, el Destinatario acepta tomar todas las medidas razonables para proteger la confidencialidad de la información contenida en este Deck de Inversión.

Este aviso legal de confidencialidad se regirá e interpretará de acuerdo con las leyes del [país donde opera tu empresa], sin tener en cuenta sus principios de conflicto de leyes.

Al recibir este Deck de Inversión, el Destinatario reconoce y acepta los términos de este aviso legal de confidencialidad.

Contenido del documento

Pharmamel - Introducción.	2
Equipo.	3
El proyecto.	6
Ensayo clinico fase II Sepsis.	7
Ensayo clinico fase II Covid19.	8
Conclusiones y éxitos similares.	9
Sepsis: datos y mercado.	10
Modelo de negocio - b2b.	11
Pharmamel - situación actual.	12
PRE-IPO/ampliación de capital	14
Road map.	16
Plan desarrollo farmacéutico.	17
Fast Track	22
Plan de inversión.	23
Tax lease complemento al equity.	25
El proyecto versión ampliada.	26
Histórico ampliaciones de capital.	31
Histórico financiación y ayudas publicas recibidas.	32

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PHARMAMEL - INTRODUCCIÓN

Pharmamel, S.L., una destacada **empresa biotecnológica de I+D+i**, surge como **spin-off andaluza de la Universidad de Granada y el Servicio Andaluz de Salud**. Su compromiso central radica en la investigación, desarrollo y comercialización de **medicamentos innovadores basados en la melatonina** y sus notables propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Estos medicamentos están especialmente diseñados para abordar **patologías caracterizadas por inflamación**, estrés oxidativo y daño mitocondrial, con **un enfoque específico en la sepsis**, **una grave enfermedad desencadenada por una respuesta inmunitaria exacerbada ante infecciones bacterianas y virales.**

La sepsis, al desencadenar un síndrome de disfunción multiorgánica, **representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial**. Las últimas estadísticas revelan una preocupante prevalencia de esta enfermedad, con más de **50 millones de personas afectadas globalmente y una tasa de mortalidad que oscila entre el 25% y el 30%**, con un aumento anual del 9%. Además, los supervivientes de la sepsis a menudo enfrentan complicaciones de salud significativas a largo plazo.

El impacto económico asociado a la sepsis es considerable, con un **gasto sanitario aproximado de 30,000 dólares por paciente en los Estados Unidos** y cifras similares en la Unión Europea. A pesar de esta carga financiera y sanitaria, actualmente **no existe un tratamiento específico para esta afección**. En consonancia con esta urgente necesidad, la Organización Mundial de la Salud insta a todos los países a investigar y desarrollar terapias dirigidas a prevenir y tratar la sepsis.

En este contexto, **Pharmamel se posiciona como un actor crucial en la búsqueda de soluciones terapéuticas efectivas para esta enfermedad,** ya que bajo la dirección científica de los distinguidos catedráticos de Fisiología de la Universidad de Granada, Darío Acuña-Castroviejo y Germaine Escames, la Universidad de Granada, el servicio Andaluz de Salud y Pharmamel **han desarrollado y patentado un nuevo fármaco de melatonina intravenosa para la sepsis, probado con éxito en dos ensayos clínicos fase II, demostrado su efectividad, eficacia y seguridad.**

Los resultados obtenidos **respaldan** sólidamente **el nuevo fármaco así como el proyecto empresarial de Pharmamel**, por ello la compañía apertura una **nueva ampliación de capital con el objetivo de captar los recursos necesarios para poner este nuevo fármaco en el mercado** (debiendo realizar para ello el ensayo clínico fase III) **y salir a cotizar.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PHARMAMEL - EQUIPO

El destacado proyecto de Pharmamel es dirigido por un equipo emprendedor y multidisciplinario, compuesto por distinguidos profesionales que poseen un historial notable de éxitos y una vasta experiencia para liderar las distintas esferas de la empresa.

Además, Pharmamel cuenta con una extensa red de colaboradores, instituciones y socios tecnológicos que proveen el respaldo indispensable para la realización efectiva del proyecto.

Ramón García Vizcaíno
- CEO.
- Cofundador.

Ramón García es un emprendedor en serie con amplia experiencia en la creación y liderazgo de empresas emergentes, así como en la transferencia tecnológica y la innovación empresarial.

Antes de unirse a Pharmamel, ha sido un actor clave en el éxito de varias startups, donde ha ocupado roles directivos y ha aportado su experiencia y conocimientos en la transferencia de tecnología y la estrategia empresarial. Además, ha trabajado como consultor en varias empresas establecidas, ayudándoles a mejorar sus procesos y optimizar su rendimiento.

Ha sido reconocido por su habilidad para identificar oportunidades de negocio y diseñar estrategias efectivas para llevar a cabo proyectos innovadores, con el premio de emprendimiento universitario de la Universidad de Granada, Granada ciudad de la ciencia e innovación y premio a la iniciativa emprendedora de Aje.

Dr. Dario Acuña.
- Director Científico.
- Cofundador.

Darío Acuña Castroviejo es Catedrático de Fisiología en la Universidad de Granada y Médico Especialista en Análisis Clínicos en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Pertenece al Grupo de investigación CTS-101: Comunicación Intercelular, al CIBERfes, CIBER de envejecimiento y fragilidad del ISCIII, y al Ibs.Granada, dirigidos por la Prof. Germaine Escames.

El tema principal de su actividad científica es la melatonina y mitocondria, con más de 250 publicaciones científicas. En colaboración con la Prof. Escames, algunos de estos resultados permitieron patentar nuevas formulaciones de melatonina para aplicaciones clínicas, incluyendo sepsis, COVID-19, cáncer y mucositis, en los que realizaron sendos ensayos clínicos con un inyectable de melatonina, y una crema de melatonina para aplicación tópica para regenerar la piel.

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Dra. Germaine Escames.

- Directora Científica.
- Cofundadora.

Germaine Escames es catedrática de Fisiología de la Universidad de Granada, especialista en Bioquímica Clínica y directora del Grupo de Investigación CTS-101: Comunicación Intercelular, del CIBER de envejecimiento y fragilidad del ISCIII y del Ibs.Granada. También es codirectora del Instituto Internacional de la Melatonina (IiMEL) y cofundadora de la empresa Pharmamel.

Ha desarrollado su investigación durante los últimos 30 años estudiando las propiedades y mecanismos de acción de la melatonina y su función en la mitocondria. Es líder mundial, junto al Prof Acuña, en el campo de la melatonina.

Ha publicado más de 250 artículos y recibido numerosos premios. Ha colaborado con numerosos científicos, como el Prof. Reiter del Health Science Center de San Antonio en Texas (Estados Unidos) o el Prof. Cardinali de la Universidad de Buenos Aires (Argentina) entre otros. Fruto de toda su investigación han sido numerosas patentes para el tratamiento de diferentes patologías como la sepsis, mucositis, cáncer y el tratamiento de la piel. A su vez, junto al profesor Acuña, ha puesto en marcha dos ensayos clínicos con el inyectable de melatonina, uno en sepsis y otro en COVID-19.

Juan Miguel Piernas

- COO.
- Cofundador.

Juan Miguel Piernas es un economista con amplia experiencia en finanzas y liderazgo empresarial.

Antes de unirse a Pharmamel, Juan Miguel Piernas ocupó cargos directivos en varias empresas de diferentes sectores, como las telecomunicaciones, la consultoría y el sector financiero.

Posee una sólida formación académica en finanzas y economía empresarial, lo que le ha permitido desarrollar su carrera en distintos ámbitos de la gestión empresarial. Además, es un experto en análisis de datos y en la toma de decisiones financieras.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Dr. Jordi Roma

Director of operations and clinical management

Dr. Jordi Roma, especialista en Medicina Interna se graduó en la UAB en 1979 y también obtuvo un título en Estadística de las Ciencias de la Salud en la misma universidad.

En 1992, se unió a la Industria Farmacéutica en el departamento médico de Prodesfarma S.A., donde ocupó el cargo de director médico hasta 1998. Durante este tiempo, se enfrentó al desafío del desarrollo del Aceclofenaco, logrando su aprobación por el Ministerio de Sanidad Español, las agencias del medicamento en el Reino Unido y convirtiéndose en el primer principio activo español en obtener aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento.

Además, fue responsable de la creación del primer departamento de Farmacovigilancia y participó activamente en la incipiente ICHA3 (Single case report). Hasta finales de 2003, dirigió una unidad de investigación farmacéutica en el Centre Hospitalari de Manresa, participando en más de 100 ensayos clínicos, desde la fase I hasta la fase III, incluidas las bioequivalencias de varios productos. Mantuvo un acuerdo preferente con la Simbec Internacional del Reino Unido y fue miembro activo del Comité Ético de Ensayos Clínicos durante esos años.

En los últimos años, ha centrado su actividad profesional en el ámbito de la producción e investigación de productos farmacéuticos, principalmente en el desarrollo de nuevos genéricos y segundas oportunidades para medicamentos conocidos.

Antonio Bayo.

Director financiero y de adminsitración.

Antonio Bayo, Economista colegiado y experimentado administrador concursal con una destacada carrera de más de 30 años en el ámbito financiero y empresarial. Con una habilidad excepcional para liderar procesos de reestructuración financiera, ha desempeñado roles clave en la dirección de diversas compañías, contribuyendo al éxito y estabilidad de organizaciones tanto a nivel nacional como internacional.

Con éxitos acumulados en la mejora de la salud financiera de diversas empresas, lo que resultó en un aumento significativo de la confianza de los inversores.

La dilatada experiencia de Antonio Bayo, respaldada por sus logros notables y habilidades en la gestión financiera y la administración concursal, lo posiciona como un profesional altamente capacitado y comprometido con el éxito empresarial de Pharmamel.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

EL PROYECTO

Bajo la dirección científica de los reputados catedráticos de Fisiología de la Universidad de Granada, Darío Acuña-Castroviejo y Germaine Escames y el grupo de investigación TCS 101 “Comunicación intercelular”, se ha **desarrollado y patentado un nuevo fármaco intravenoso de melatonina para tratar la sepsis**, en colaboración con la **Universidad de Granada, el servicio Andaluz de Salud y Pharmamel**. **Este nuevo medicamento ha sido exitosamente evaluado en dos ensayos clínicos de fase II, donde se ha demostrado su eficacia, seguridad y efectividad** (Descenso de la mortalidad y la estancia hospitalaria)

Los resultados obtenidos posicionan firmemente a la compañía con un candidato a fármaco de alta calidad. Para avanzar en esta dirección, **la compañía, ha de iniciar un ensayo clínico fase III para consolidar aún más la evidencia clínica y llevar este tratamiento innovador hacia su aprobación regulatoria y al mercado.**

1.- EL PROBLEMA: LA SEPSIS.

La Sepsis, es una respuesta descontrolada del organismo frente a una infección, que produce daño multiorgánico y finalmente puede provocar la muerte. Actualmente, se estima que la sepsis afecta a **50 millones de pacientes**, produce entre **11 y 12 millones de muertes al año** y es la **principal causa de fallecimiento en las unidades de cuidados intensivos (UCI)** hospitalarias en todo el mundo.

Actualmente, **no se dispone de un tratamiento específico para la sepsis.** Ante esta urgencia, la Organización Mundial de la Salud insta a todos los países a tomar medidas rápidas y efectivas para abordar este desafío médico de alcance global. **Actualmente no hay tratamientos específicos de la sepsis para controlar la respuesta inflamatoria exagerada y el fallo multiorgánico, por lo que la mortalidad sigue siendo muy alta.**

2.- LA SOLUCIÓN: INYECTABLE INTRAVENOSO.

Después de obtener resultados experimentales concluyentes, Pharmamel ha desarrollado y patentado una innovadora formulación inyectable de melatonina intravenosa. Esta formulación se caracteriza por:

- Concentraciones elevadas de melatonina intravenosa, que permanecen estables a temperatura ambiente.
- Validación a través de modelos de sepsis que confirman su mecanismo de acción, su baja toxicidad y su capacidad para reducir la inflamación, además de mejorar la supervivencia en animales.
- Resultados de estudios clínicos en fase II que demuestran la notable eficacia de la melatonina en el manejo de la inflamación asociada con la sepsis, así como en la reducción de la mortalidad y el tiempo de hospitalización.
- El inyectable de melatonina de Pharmamel, se presenta como la única alternativa viable para frenar este problema mundial.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

ENSAYO CLINICO FASE II SEPSIS

Nº EnduraCT 2008-006782-83

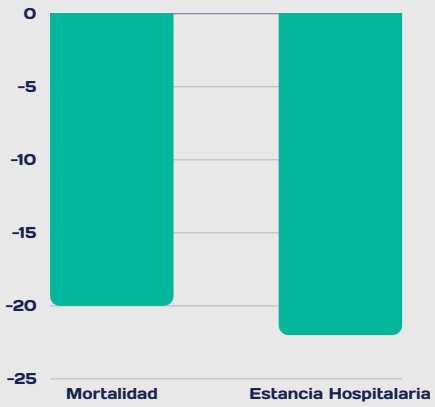
Tras haber demostrado la **notable eficacia de la melatonina administrada por vía intraperitoneal en estudios preclínicos** con animales, se llevó a cabo un **ensayo clínico fase II** (Nº EnduraCT 2008-006782-83) bajo la regulación y supervisión de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para investigar su aplicación en pacientes afectados por sepsis clínica.

La vía oral fue descartada como opción viable debido a los bajos niveles de absorción, particularmente en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). En consecuencia, **se desarrolló una formulación específica para la administración intravenosa que garantizaba una biodisponibilidad óptima del compuesto,** lo que facilitaba la rápida obtención de niveles terapéuticos en la circulación sanguínea.

Los resultados derivados de los estudios llevados a cabo culminaron en la obtención de patentes para un inyectable de melatonina destinado tanto a uso humano como veterinario, con los números de patente: **ES2392903B1 y PCT/ES2015/070236**. Este producto fue concebido especialmente para el tratamiento de procesos inflamatorios y patologías asociadas con un incremento en la producción de radicales libres y disfunción mitocondrial, tales como la sepsis.

La efectividad y eficacia de este innovador fármaco de melatonina intravenosa en el tratamiento de la sepsis fueron confirmadas a través de los resultados obtenidos en los estudios, los cuales destacaron los siguientes aspectos principales:

- **Descenso de la mortalidad 20%.**
- **Descenso de la estancia hospitalaria 22%.**
- **Reducción de neutrófilos, daño y estres oxidativo.**
- **Reducción de los marcadores de inlflamación aguda.**
- **Sin efectos secundarios asociados.**
- Los resultados indican una mejoría inflamatoria de los pacientes tratados con melatonina, estos presentan una reducción de las citoquinas proinflamatorias y de la inmunidad humoral, y una mejora de la inmunidad celular.



Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

ENSAYO CLINICO FASE II COVID-19

Nº EnduraCT 2020-001808-42

Tras haber obtenido resultados prometedores en el tratamiento de la sepsis mediante el uso de melatonina, se llevó a cabo un **ensayo clínico de fase II dirigido a pacientes con COVID-19 hospitalizados en unidades de cuidados intensivos** (UCI), utilizando la misma formulación inyectable de melatonina que fue empleada en el ensayo clínico previo sobre sepsis.

La melatonina exhibía propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que se manifestaban especialmente en dosis elevadas. Estas cualidades ya habían sido investigadas y probadas en **dos ensayos clínicos anteriores**: uno registrado bajo el código **EudraCT: 2008-006782-83**, en el tratamiento de pacientes con sepsis, y otro registrado bajo el código **EudraCT: 2015-001534-13**, enfocado en la prevención y manejo de la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

En el contexto de la COVID-19, la **generación excesiva de radicales libres y la subsiguiente respuesta inflamatoria descontrolada estaban estrechamente relacionadas con la liberación masiva de citoquinas**. La melatonina, al **eliminar los radicales libres** y mitigar el **daño oxidativo** en los tejidos, se reveló como un **agente antiinflamatorio** eficaz para contrarrestar la "tormenta de citoquinas" asociada con la enfermedad.

Los hallazgos de este **ensayo clínico fase II respaldaron la efectividad de la melatonina como tratamiento para la sepsis viral**, al demostrar su **capacidad para modular la respuesta inflamatoria y mitigar el daño tisular en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI,** ya que se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Descenso de la estancia hospitalaria 25%.**
- **Reducción del tiempo de ventilación mecánica en un 40% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.**
- **Reducción de la ventilación mecánica invasiva del 23% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.**
- **Mayor tiempo de ventilación mecánica no invasiva (55%)en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.**
- **Reducción de los marcadores de inlfmación aguda.**
- Los resultados indican una mejoría inflamatoria de los pacientes tratados con melatonina, estos presentan una reducción de las citoquinas proinflamatorias y de la inmunidad humoral, y una mejora de la inmunidad celular.
- **Sin efectos secundarios asociados.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

CONCLUSIONES Y ÉXITOS SIMILARES.

Tras **completar exitosamente dos ensayos clínicos en fase II**, **Pharmamel** ha confirmado la **efectividad, eficacia y seguridad de su nuevo inyectable de melatonina intravenosa** en el tratamiento de **sepsis bacteriana y viral**. Estos resultados prometedores posicionan firmemente a la compañía con un candidato a fármaco de alta calidad. Para avanzar en esta dirección, la compañía, ha de iniciar un ensayo clínico **fase IIB/III para consolidar aún más la evidencia clínica y llevar este tratamiento innovador hacia su aprobación regulatoria y al mercado.**

Teniendo en cuenta que **menos del 10% de los proyectos de desarrollo farmacéutico logran alcanzar la fase de ensayos clínicos,** y por tanto muy pocos proyectos llegan a convertirse en fármacos disponibles, **Pharmamel ha superado esta barrera realizando dos ensayos clínicos en fase II, mostrando su efectividad y eficacia,** demostrando en base a estos que la compañía tiene un proyecto sólido, seguro, licenciable y monetizable.

A nivel sectorial, encontramos diversos ejemplos de éxito, con una causistica similar a Pharmamel (en cuanto a desarrollo tecnológico y validación clínica se refiere)

- PaloBiofarma alcanzó un acuerdo con el gigante farmacéutico **Novartis para la licencia de su tecnología en fase II**. El acuerdo incluyó un pago inicial de 15 millones de dólares y el acuerdo supone llegar hasta los 450 millones de dólares si se cumplen todos los hitos científicos.

- Oryzon, tras sellar un acuerdo con la farmacéutica suiza **Roche,** el pacto **prevé además el pago de otros 365 millones, en función de la consecución de objetivos clínicos a medio y largo plazo.**

- IRLAB podrá recibir hasta 363M$, incluido un pago inicial de 28M$ y hasta 335M$ **según el desarrollo potencial y los hitos regulatorios.**

Situación actual de Pharmamel en cuanto al desarrollo clínico con respecto al proceso completo para la aprobación de un nuevo medicamento.

Al estado actual de la tecnología, los resultados obtenidos y del desarrollo clínico, hemos de sumar que la compañía cuenta con la dirección técnica de la **CRO internacional Veristat** y la dirección de operaciones clínicas del **Dr. Jordi Roma**, con un background de más de **100 ensayos clínicos en su haber.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

SEPSIS - DATOS Y MERCADO.

la Sepsis, es una condición fisiopatológica severa causada por la respuesta descontrolada del organismo frente a una infección, que produce daño multiorgánico y finalmente puede provocar la muerte. Actualmente, se estima que la sepsis afecta a **50 millones de pacientes**, produce entre **11 y 12 millones de muertes al año** y es la principal causa de fallecimiento en las unidades de cuidados intensivos (UCI) hospitalarias en todo el mundo.

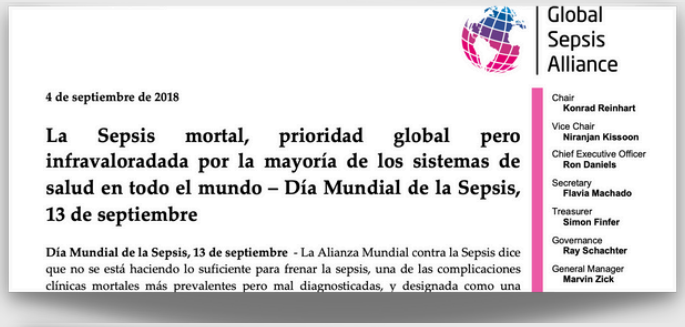
En el caso de la sepsis neonatal, se estima una incidencia de 2 casos por cada 100.000 nacimientos, con una mortalidad entre el **11% y el 19%,** lo que se traduce en **3 millones de casos de sepsis en neonatos cada año en el mundo.**

La sepsis se considera hoy **uno de los grandes retos mundiales de la medicina**. Esta afección **se está incrementado en un 9% anualmente en los hospitales**, lo que supone un auténtico problema, debido a su **elevada mortalidad** y al hecho de que los pacientes deben permanecer largo tiempo en la UCI.

TENDENCIAS

Estados Unidos tiene una crisis de septicemia de US$ 27,000 millones

La sepsis es una afección que avanza con rapidez y se desencadena cuando el intento del propio organismo de combatir una infección externa daña tejidos y órganos.


Global Sepsis Alliance

4 de septiembre de 2018

La Sepsis mortal, prioridad global pero infravaloradada por la mayoría de los sistemas de salud en todo el mundo – Día Mundial de la Sepsis, 13 de septiembre

Día Mundial de la Sepsis, 13 de septiembre - La Alianza Mundial contra la Sepsis dice que no se está haciendo lo suficiente para frenar la sepsis, una de las complicaciones clínicas mortales más prevalentes pero mal diagnosticadas, y designada como una

Chair Konrad Reinhart
Vice Chair Niranjan Kissoon
Chief Executive Officer Ron Daniels
Secretary Flavia Machado
Treasurer Simon Finfer
Governance Ray Schachter
General Manager Marvin Zick

SALUD

La sepsis: el "asesino silencioso" que mata más personas que el cáncer

También se la conoce como septicemia y es una enfermedad difícil de detectar, por lo que demanda estar alerta ante infecciones de todo tipo.

Esta es la razón por la que, en 2017, **la Asamblea Mundial de la Salud y la Organización Mundial de la Salud** hicieron de la **sepsis una prioridad de salud mundial**, al adoptar una resolución con el objetivo de mejorar, prevenir, diagnosticar y manejar la sepsis, **ya que en la actualidad no existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad.**

Aproximadamente el **25% de los pacientes hospitalizados y hasta el 75% de los pacientes en las UCI desarrollan una sepsis.** Entre el **20% y el 50% de los pacientes con sepsis evolucionan a shock séptico** y, de estos**, entre el 30% y el 60% mueren**. Además, muchos de los pacientes que sobreviven a una sepsis tienen una elevada morbilidad y pueden sufrir secuelas graves que comprometen su calidad de vida. Un 40% de los pacientes que sobreviven vuelven a ser hospitalizados en los 90 días posteriores a la sepsis y, a largo plazo, los supervivientes tienen un **mayor riesgo de infecciones recurrentes que los pacientes de otras patologías** (11,9% frente a 8%), así como de desarrollar insuficiencia renal aguda (3,3% frente a 1,2%) y nuevos eventos cardiovasculares, lo que los convierte en **pacientes crónicos que suponen un elevado coste para el sistema sanitario.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

MODELO DE NEGOCIO – B2B.

Pharmamel se posiciona para abordar una de las crisis de salud más apremiantes de nuestro tiempo: la sepsis.

- **Análisis del Mercado:**

Pharmamel se posiciona para abordar una de las crisis de salud más apremiantes de nuestro tiempo: la sepsis. Con un enfoque innovador en el desarrollo de un inyectable de melatonina intravenosa, identificado una oportunidad para reducir tanto la mortalidad como los costos asociados con esta enfermedad. El plan de Pharmamel implica desarrollar el ensayo clínico fase III, para obtener la aprobación de la EMA y la FDA, y posteriormente licenciarlo a la industria farmacéutica para su comercialización global.

- **Propuesta de Valor:**

El inyectable de melatonina intravenosa desarrollado por Pharmamel ha demostrado en la fase II de ensayos clínicos reducir la mortalidad y la estancia hospitalaria en más de un 20%. Esto ofrece una solución innovadora y prometedora para abordar la sepsis de manera más efectiva y económica, reduciendo la mortalidad, disminuyendo la estancia hospitalaria, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y reduciendo la carga financiera para los sistemas de atención médica.

- **Modelo de Negocio:**

Fase III del Ensayo Clínico: Pharmamel invertirá en la realización del ensayo clínico fase III para validar aún más la eficacia y seguridad del nuevo farmaco, asi como para la obtención de aprobaciones regulatoria, para ello trabajaremos en estrecha colaboración con las autoridades regulatorias, incluyendo la EMA y la FDA, para asegurar la aprobación del fármaco.

Licencia B2B: Una vez obtenida la aprobación, Pharmamel licenciará el fármaco a la industria farmacéutica para su comercialización, distribución y aplicación mundial.

Una vez que el fármaco esté en el mercado, continuaremos monitoreando su eficacia y seguridad, y buscaremos oportunidades para expandir su uso a otras indicaciones relacionadas con la inflamación y la respuesta inmune.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PHARMAMEL – SITUACIÓN ACTUAL

(Corporate- status)

Pharmamel Spin-Off de la Universidad de Granada y posee la licencia tecnológica del Servicio Andaluz de Salud y la Universidad de Granada de un inyectable de melatonina intravenosa para tratar la sepsis (primera causa de muerte en el mundo).

Tras realizar **dos ensayos clínicos en fase II y demostrar con éxito la seguridad y la eficacia del fármaco,** la compañía tiene el candidato perfecto a fármaco. Pero para ello, Pharmamel ha de abordar el **desarrollo del ensayo clínico fase IIB/III y obtener la autorización de comercialización por parte de la EMA y la FDA para su posterior licencia a la industria farmacéutica.**

Durante los 10 años de vida de la compañía, se han realizado varias ampliaciones de capital para financiar el proyecto, y tras agotar la capacidad inversora de los propios socios, así como de pequeños inversores privados, en el pasado **ejercicio 2023**, Pharmamel se preparo para abordar una nueva **campaña de ampliación de capital externa**, recurriendo por ello a la **plataforma de crowdfunding regulada por la CNMV Capital Cell,** consiguiendo levantar en esta ronda de ampliación de capital **1.600.000 € a una valoración pre-money de 31.000.000 €.**

Tras la exitosa ronda de ampliación de capital desarrollada en la plataforma regulada por la CNMC, el proyecto de Pharmamel adquiere el respaldo de más de 450 nuevos accionistas especializados en biotecnología, así como la valoración positiva de:

BIOEXPERT NETWORK

Red independiente y exclusiva de expertos de la industria de ciencias de la vida e inversión. Sólo las propuestas que reciben respuestas positivas en innovación, ciencia, finanzas, logran pasar con éxito hasta la etapa de campaña de financiación de Capital Cell.

Elion

Agencia de propiedad industrial (PI), sus agentes europeos de patentes valoran la PI de empresas que acuden a Capital Cell y solo aquellas con una protección y libertad de operación satisfactorias son aprobadas para su financiación.

AliraHealth

Consultoría internacional que proporciona un conjunto de servicios integrados diseñados para ayudar a las empresas del sector sanitario y de las ciencias de la vida. Su equipo de market access y regulatoria evalúa cada proyecto y solo aquellos aprobados son financiados a través de Capital Cell.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Actualmente, **Pharmamel dispone de candidato a fármaco, preparado para iniciar un ensayo clínico fase IIB/III**. Dicho desarrollo, conlleva **una nueva estrategia corporativa y de inversión**, tanto tecnológica como humana que requiere una nueva propuesta financiera para Pharmamel.

Tras demostrar le efectividad, eficacia y seguridad del nuevo fármaco en los ensayos clínicos de **sepsis y Covid-19 (sepsis bacteriana y vírica)** la consultora internacional en **asuntos regulatorios y CRO Veristat**, ha desarrollado para Pharmamel la **estrategia y el Road Map regulatorio para obtener el registro de fármaco en la EMA y FDA.**

Tras los prometedores resultados obtenidos en los dos ensayos clínicos de fase II, la protección industrial y la evolución de la tecnología, se ha realizado una **valoración independiente de Pharmamel por Axispharma**, compañía independiente y **especializada en empresas biotech**, tras el análisis de esta, **Pharmamel es valorada en 130 millones de euros**, que tras aplicar un descuento por margen de seguridad, la **valoración de la compañía es de 65 millones de euros.**

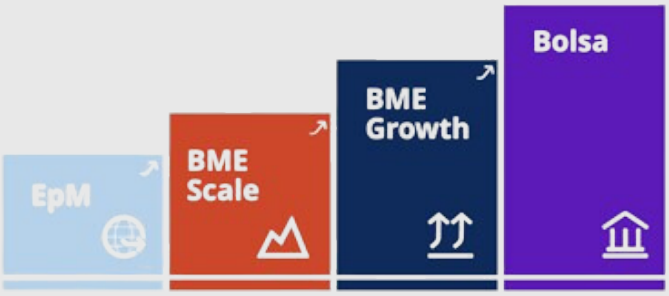
Tras un análisis de la situación, así como de las distintas alternativas financieras posibles, **Pharmamel ha iniciado el proceso para salir a cotizar al BEM Scaleup**, vinculandose para ello mediante un acuerdo estratégico con el **asesor registrado Armanext,** y entrado en el entorno **pre-mercado de BME**, con la salida a bolsa de Pharmamel, la compañía se verá fuertemente reforzada por:

- Visibilidad y posicionamiento estratégico e internación de Pharmamel para futuras operaciones de licencia.
- Obtención/captación de los recursos necesarios a corto plazo.
- Oportunidad de salida a nuevos y actuales accionistas.

Tras el éxito de la **última ronda de ampliación de capital desarrollada en Capital Cell**, actualmente, **Pharmamel dispone de los recursos suficientes para iniciar el proceso de salida a cotizar e iniciar los primeros estadios del ensayo clínico fase IIB/III.**

ARMANEXT

BME BOLSAS Y MERCADOS ESPAÑOLES



Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PHARMAMEL PRE-IPO
RONDA ACTUAL DE AMPLIACIÓN DE CAPITAL

Campaña ampliación de capital Pre-IPO 2024.

Capital Cell
Campaña Crowfunding (Retail)

Capital Cell

Campaña ampliación de capital Pre-IPO 2024.
Capital Cell/Campaña Retail

- Valoración pre-money: 37.000.000 €.
- Objetivo máximo de la campaña: 5.000.000 €.
- Objetivo optimo campaña : 4.000.000 €.
- Objetivo medio campaña : 2.000.000 €.

Inversor institucional
Campaña dirigida a inversores institucionales, fondos de inversión, V.C, Family Office,

Campaña ampliación de capital Pre-IPO 2024.
Campaña Inversor institucional

- Valoración pre-money: 37.000.000 €.
- Objetivo máximo de la campaña: 6.000.000 €.
- Objetivo optimo campaña Capital cell: 4.000.000 €.
- Objetivo medio campaña Capital Cell: 3.000.000 €.

En estos momentos Pharmamel, se encuentra en un momento clave de su crecimiento y desarrollo, tanto en el plano corporativo como en el científico, ya que la compañía ha iniciado el proceso para salir a cotizar en el **BME Scaleup**, suscribiendo un acuerdo estratégico con el asesor registrado **Armanext**, y entrando en el **entorno pre-mercado de Bolsa y Mercados Españoles (BME)**, donde previsiblemente **Pharmamel saldrá a cotizar el cuarto trimestre de 2024**. En cuanto al plano científico, la compañía tiene el importante reto de completar un **ensayo clínico fase IIB/III internacional, multicentrico**

La realización de este ensayo supone un importante punto de inflexión de valor para Pharmamel, ya que **la obtención de resultados positivos en este ensayo (Fase IIB/III) que se sumarían a los excelentes resultados obtenidos en los estudios de Fase 2, otorgarán previsiblemente a Pharmamel y sus accionistas el incremento de la valoración de la compañía cotizada, y la potencial pre-licencia del nuevo inyectable de melatonina intravenoso y la monetización del fármaco con la previsible solicitud "Fast Track"**

Para financiar por completo el **ensayo clínico fase IIB/III en Europa y EE.UU** acorde con la normativa **EMA y FDA** y poner el fármaco en el mercado, Pharmamel apertura una **nueva ronda de ampliación de capital Pre-IPO en Capital Cell, plataforma regulada por la CMNV**, a valoración pre-money de **37.000.000 €** antes de salir a cotizar al **BME Scaleup** a una cotización de salida prevista y estimada de **45.000.000 €.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Esta ronda se verá complementada previsiblemente por **CDTI, NextGenerationEU, ENISA** y otras ayudas a las que la compañía ya ha aplicado y solicitado, además de la participación de **inversores privados y especializados así como por fondos de inversión público-privados**, con los que la compañía ya tiene suscritos preacuerdos de inversión/LOI, en un periodo de entre 6 y 12 meses.

Esta ampliación de capital pre-IPO, **abarca tanto a inversores minoristas a través de la plataforma regulada por la CNMV, Capital Cell, como a inversores institucionales, family offices y firmas de capital de riesgo.**

Una vez completada esta ronda de ampliación de capital (cuyo objetivo mínimo es de 2.000.000 de euros) la compañía tiene previsto cotizar en el **BME Scaleup a finales de 2024**.

La decisión de salir a cotizar no solo busca **posicionar a la empresa**, sino también **ofrecer transparencia, visibilidad y reputación, así como proporcionar una clara vía de salida a los inversores y la oportunidad de captar capital en los mercados financieros.**

Es importante destacar que **la estrategia corporativa de Pharmamel no se limita simplemente cotizar en el BME Scaleup**; por el contrario, la salida a bolsa se considera como una herramienta y no como un objetivo en sí mismo. Por lo tanto, **el plan corporativo de Pharmamel incluye la ambición de escalar al siguiente nivel del mercado bursátil, específicamente al BME Growth o Euronext Access para el año 2026.**

Este horizonte temporal se selecciona estratégicamente, ya que para ese momento, Pharmamel habrá completado y obtenido los resultados de la primera fase clínica de los ensayos en fase III, lo que presumiblemente aumentará la valoración de la compañía y abrirá la posibilidad de licenciar o pre-licenciar su tecnología a la industria farmacéutica.

Con estos eventos significativos, **la estrategia corporativa consiste en escalar al siguiente nivel del mercado bursátil, ya sea mediante la transición al BME Growth o mediante la cotización en el mercado europeo de Euronext.**

INSTITUCIONES Y ENTIDADES COLABORADORES CON EL PROYECTO DE PHARMAMEL

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

ROAD MAP

Abril 2024

- Entrada entorno pre-mercado.
- Lanzamiento campaña de ampliación de capital Pre- IPO en la plataforma regulada por la CMNV Capital Cell.

Mayo 2024

- Transformación S.A.
- Auditoría de cuentas, presentación informe final.
- Presentación Pre-IPO Bolsa de Madrid.
- Presentación Pre-IPO Bolsa de Barcelona.

Junio 2024

- Presentación Pre-IPO Bolsa de Bilbao.

Julio 2024

- Cumplimiento normativo BME.
- Preparación y redacción dossier de incorporación BME Scaleup (Aramanext Listing Exonsor)

Agosto 2024

- **Inicio Ensayo Clínico Fase IIB/III.**

Septiembre 2024

- Cierre de la campaña de ampliación de capital Pre-IPO en Capital Cell.
- Cierre de la campaña de ampliación de capital Pre-IPO Institucional.
- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase IIB/III

Octubre 2024

- Cierre de la campaña de ampliación de capital Pre-IPO en Capital Cell.
- Cierre de la campaña de ampliación de capital Pre-IPO Institucional.
- Escritura pública ampliación de capital.
- Presentación y entrega dossier de incorporación BME.
- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase IIB/III

Noviembre 2024

- **Salida a cotizar BME Scaleup - Toque de campana, Palacio de la Bolsa de Madrid.**
- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase IIB/III

Primer Semestre 2025

- Auditoría de cuentas 2024.
- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase IIIA.
- Incorporación equipo y/o acuerdo estratégico con proveedores externos para impulsar el "access markets", desarrollo plan de negocio y comercialización licencia, acuerdos B2B con la industria farmacéutica.

Segundo Semestre 2025

- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase IIB/III
- Preparación de la compañía / cumplimiento normativo para escalar a BME growth o Dual listing Euronext Growth.

Ejercicio 2026

- Resultados ensayo cínico fase IIB/III
- **Incorporación de la compañía a BME Growth o Dual listing Euronext Access.**
- **Solicitud FAST TRACK FDA y EMA**
- Monetización/evento de liquidez.
- **Inicio ensayo clínico fase III**

Ejercicio 2027

- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase III.
- Con los resultados del ensayo clínico fase III y el informe de estos, la compañía desarrollará e impulsará el plan estratégico y de negocio, así como la comercialización activa y marketing B2B, búsqueda socios estratégicos pre-licencia.

Ejercicio 2028

- Seguimiento desarrollo ensayo clínico fase III.
- Acuerdos estratégicos B2B
- **Finalización ensayo clínico fase III**

Ejercicio 2029

- **NDA submission para FDA.**
- **MAA submission EMA.**
- **Comercialización mundial**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PLAN DESARROLLO FARMACÉUTICO.

1.- INTRODUCCIÓN -UNA NUEVA INDICACIÓN.

Se ha comprobado cómo **la melatonina juega un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria**, ya que actúa como un potente barredor de radicales libres de oxígeno generados durante el **SIRS**, activa cadenas enzimáticas antioxidantes (superoxido dismutasa, glutation peroxidasa, glutation reductasa), disminuye el número total de polimorfonucleares circulantes y los niveles séricos de manoldialdehido, activa a los monocitos, NK y la producción de citoquinas, e inhibe la apoptosis.

Se ha comprobado cómo en los pacientes críticos con sepsis existe una alteración del ritmo circadiano de la melatonina, mientras que la secreción endógena de melatonina se encuentra conservada en los pacientes sin sepsis, lo que demuestra **el importante papel que juega esta hormona en la regulación de la respuesta inmunológica.**

Su utilidad terapéutica se ha demostrado en diversas patologías, con distintas dosis y vías de administración, y siempre de manera segura y con muy baja toxicidad. De este modo se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, hiperpigmentación cutánea, y como regulador del ciclo sueño/vigilia en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. Su utilización por vía intravenosa en recién nacidos con sepsis produjo una disminución significativa de la mortalidad sin efectos secundarios.

El efecto de **la melatonina como antioxidante** en relación con el acto quirúrgico solamente se ha comprobado en neonatos siendo segura su utilización, por lo que estos beneficios potenciales deben documentarse en población adulta. Igualmente ha demostrado tener efecto cardioprotector tras infarto agudo de miocardio, efecto relacionado directamente con su actividad antioxidante y barredora de radicales libres de oxígeno, lo que puede estar relacionado con el menor tamaño de la zona infartada y con el mejor pronóstico de estos pacientes. **Se ha demostrado su capacidad para atenuar la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo provocado por la agresión del acto quirúrgico, así como su seguridad, eficacia y ausencia de efectos secundarios al ser administrada en distintas dosis por vía intravenosa.**

2.- LA SEPSIS Y LA MELATONINA INYECTABLE.

La melatonina inyectable se ha **patentado como una nueva formulación para el tratamiento de patologías como la sepsis,** que se caracterizan por una respuesta inflamatoria exagerada del sistema inmunitario.

No hay actualmente tratamientos específicos para la sepsis para controlar dicha respuesta inflamatoria y fallo orgánico.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

En el mundo hay **más de 50 millones de casos de sepsis** cada año, y unos 12 millones de muertes a causa de ella. Muchos de los que sobreviven tiene complicaciones de por vida. Es la enfermedad de más alto coste, mucho más que el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. La formulación es un inyectable para administración intravenosa (aunque también intramuscular), conteniendo melatonina como sustancia activa. **Este inyectable específicamente frena la respuesta inflamatoria exagerada, causante del fallo multiorgánico y muerte de la sepsis.**

La sepsis se caracteriza por una **respuesta inflamatoria excesiva en respuesta a un agente infeccioso.** Este proceso da lugar a una caída de la presión arterial, lo que causa el paso a sepsis severa, que cursa con **fallo multiorgánico**, es decir, disfunción de órganos por la falta de riego sanguíneo, que lleva a la muerte del paciente. El tratamiento primario de la sepsis es con antibióticos para frenar la infección, así como intervenciones para frenar la respuesta inflamatoria sistémica y recuperar la presión arterial.

3.- PLAN DE DESARROLLO CLÍNICO.

Nuestra experiencia en la administración de melatonina en pacientes con graves déficits inmunológicos se ha demostrado en diversos ensayos clínicos tanto en pacientes con COVID19 como en pacientes con sepsis demostrando una eficacia demostrada en diversas publicaciones. **Con la finalidad de poder obtener una indicación regulatoria tanto por parte de las autoridades de la FDA (USA) como de la Agencia Europea del Medicamento** hemos emprendido el desarrollo clínico que se muestra.

Los requisitos regulatorios para poder obtener una indicación aprobada por la autoridad sanitaria son muy similares en los Estados Unidos y en Europa.

4.- BASE TEÓRICA DEL DESARROLLO.

Demostración mediante ensayo clínico controlado y realizado en condiciones de Buenas Prácticas Clínicas de los beneficios de la melatonina endovenosa en los pacientes con sepsis. Tanto de su eficacia como de la seguridad del medicamento. Nos disponemos a realizar el ensayo clínico en los Estados Unidos y en Europa, por criterios técnicos que se expondrán más adelante.

5.- DESARROLLO ENSAYO CLÍNICO FASE III.

El Ensayo clínico fase IIB/III de melatonina, se desarrollará en dos partes, en la **primera parte estableceremos la mejor de las dos dosis de las que tenemos experiencia y la segunda fase con los mismos criterios de sepsis elegiremos la mejor de las dosis, si no hay diferencias en la eficacia siempre será la dosis inferior**, para continuar el desarrollo con un número de pacientes suficiente para poder obtener la nueva indicación.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Todo este proceso que se detalla a continuación se realizará en comunicación con la FDA y bajo su estricto control y criterio. El estudio se realizará siempre con un grupo control, que recibirá una sustancia placebo en forma de doble ciego, que garantiza los resultados obtenidos.

- **Pre-IND metting:** Es la primera reunión con las autoridades de la FDA en la que se presenta todo el plan para su discusión, evaluación y criterio y sugerencias.

- **Regulatory Submuission and Approval:** Se refiera a toda la documentación necesaria, acordada con la FDA para presentar a los centros hospitalarios y comités éticos de ensayos clínicos.

- El protocolo es único para las dos fases del estudio. Una vez finalizada la primera fase se decidirá juntamente con la FDA, que brazo sigue para la segunda fase. Todos los criterios de inclusión y exclusión, así como los criterios de eficacia y seguridad son exactamente iguales.

Fase A del Estudio:

- Selección y contratación de los centros.
- Iniciación del estudio.
- Seguimiento y control de las buenas prácticas clínicas.
- Análisis de los resultados.
- Solicitud FAST TRACK (EMA y FDA)

Fase B del Estudio:

- Reunión técnico científica FDA.
- Comunicación con la EMA.
- Selección de la dosis.
- Nueva tabla de randomización.
- Seguimiento y control de las buenas prácticas clínicas.
- Análisis de los resultados.

Fase Final del Estudio:

- Análisis y informe final del estudio.
- Creación de la documentación regulatoria.
- NDA submission para FDA.
- MAA submission EMA.

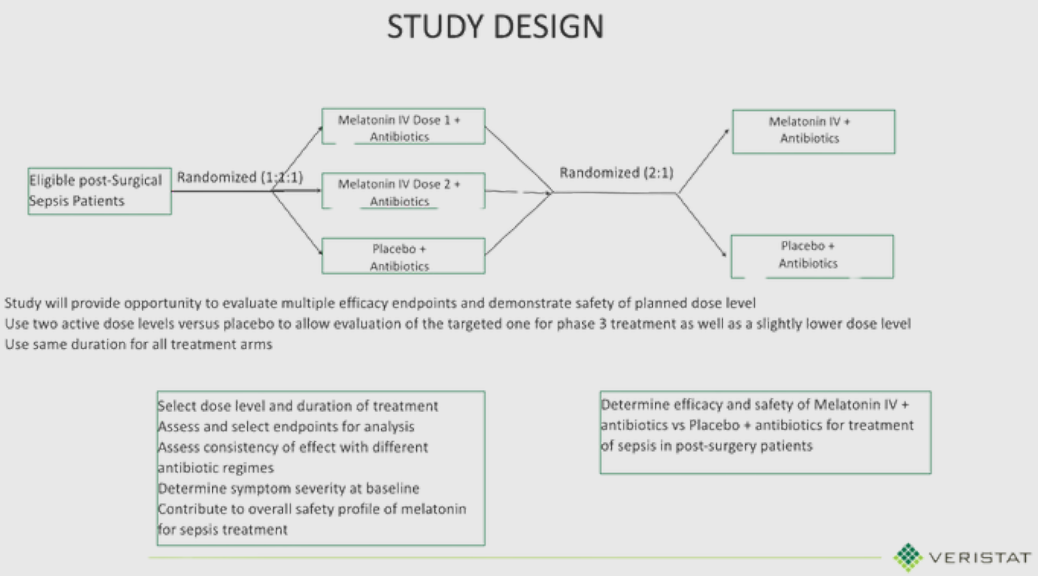
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FDA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

6.- DETALLE, PLANIFICACIÓN Y DE DESARROLLO.



Property	
Indication	Sepsis (or Severe Sepsis)
Population	Post-surgery ICU Septic Patients
Treatment Duration	Up to 14 days
Delivery Mode	IV
Dosage Form	
Regimen	Up to 500mg IV/day (Administered 4x/day)
Efficacy	*Further discussion on endpoints • SOFA • Duration of hospitalization • Duration in ICU • 28d Mortality
Risk / Side Effect	Absence of toxic effect (no side effects overserved for COVID or sepsis in Ph2 studies)
Modality	Antioxidant and anti-inflammatory improve redox/inflammatory response

ID	Task Mode	Task Name	Duration	Start
1		WO Signature	1 day	Fri 5/17/24
2		**Pre-IND meeting**	**52 days**	**Mon 5/20/24**
3		Information gathering and review	2 wks	Mon 5/20/24
4		Kick-off meeting with Pharmamel (walk through IND Content Plan, confirm strategy)	1 day	Mon 6/3/24
5		Preparation for pre-IND meeting (includes collating summaries of available data and development of IB, Ph2 protocol synopsis,	2 mons	Tue 6/4/24
6		Pre-IND meeting with FDA	1 day	Tue 7/30/24
7		**Regulatory Submissions and Approval**	**153 days**	**Thu 5/23/24**
8		Prepare regulatory submission packages	4 mons	Thu 5/23/24
9		Submit/Open IND in US	73 days	Thu 9/12/24
10		Submit Country-Specific CTAs (if sites in EU)	73 days	Thu 9/12/24
11		**Phase 2 Study**	**492 days**	**Thu 5/23/24**
12		Protocol Development	2 mons	Thu 5/23/24
13		Study start-up activities (study plans, EDC development, etc.)	4 mons	Thu 8/8/24
14		Site selection, qualification and start-up	4 mons	Thu 8/8/24
15		Ethics submissions and approval	2 mons	Tue 12/24/24
16		Study initiation	1 day	Fri 1/24/25
17		25% enrollment	3 mons	Mon 2/3/25
18		50% enrollment	2 mons	Mon 4/28/25
19		75% enrollment	2 mons	Mon 6/23/25
20		100% enrollment	2 mons	Mon 9/1/25
21		Last subject Day 28	0 days	Thu 12/4/25
22		Last subject, last visit (Including Follow-up)	16 days	Mon 1/19/26
23		Final TFLs	44 days	Tue 2/10/26

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

7.- COSTES, TIMING Y EQUIPO.

La siguiente tabla proporciona un resumen de nuestras estimaciones de costos aproximados para el desarrollo del ensayo clínico fase IIB/III.

ENSAYO CLINICO FASE IIB/III	5.957.300 EUROS
REGULARORIA FASE IIB/III	824.287 EUROS
FABRICACIÓN LOTE ENSAYO CLINICO	1.200.000 EUROS
TOTAL ENSAYO CLINICO FASE IIB/III	7.981.587 EUROS

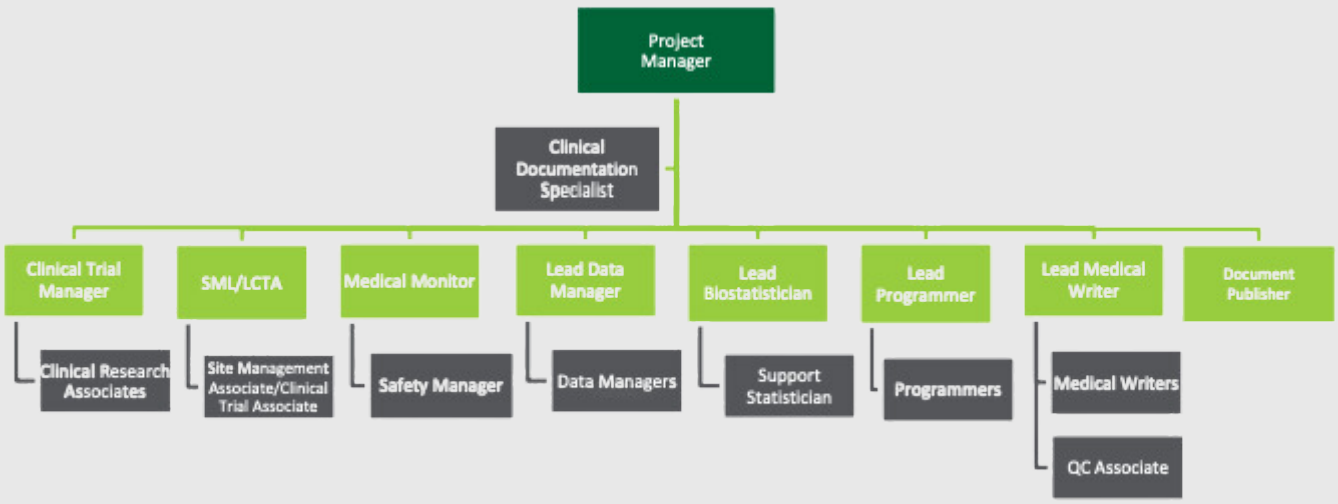
Ensayo clínico fase IIB/III.

- Multicentrico internacional.
- 7 Hospitales EE.UU.
- 10 Hospitales Europa.
- Normativa EMA.
- Normativa FDA.

PROJECT PERIOD	DURATION	MILESTONE	DATE
Start Up	6 months	Kick Off Meeting	1-Aug-2024
		First Patient In	1-Feb-2025
Enrollment	9 months	Last Patient In	25-Oct-2025
Conduct	5 months	Last Patient Last Visit - Treatment	10-Nov-2025
		Last Patient Last Visit – Follow-up	9-Feb-2026
		Database Lock	11-Mar-2026
Reporting and Close Out	5 months	Final Tables Listing and Figures	11-Apr-2026
		Final Clinical Study Report	11-Jul-2026
Overall Duration	25 months		

Para el proyecto de Fase IIB/III de Sepsis, el equipo principal incluirá un Gerente de Proyecto, un Gerente de Ensayos Clínicos, un Líder de Gestión de Sitios, un Monitor Médico, un Gerente de Seguridad, un Gerente de Datos Clínicos, un Bioestadístico Principal, un Programador Principal de SAS y un Redactor Médico Principal. Miembros adicionales realizarán actividades de control de calidad durante todo el proyecto.

La alta dirección de Veristat supervisa y apoya al equipo principal, asegurando servicios excepcionales gracias a su experiencia y conocimientos en investigación clínica. Veristat y Pharmamel trabajarán juntos para formar un equipo adecuado que brinde servicios precisos y oportunos. El organigrama a continuación muestra la estructura general del equipo.



Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PHARMAMEL - FAST TRACK

Pharmamel ha logrado resultados prometedores en dos ensayos clínicos de fase II, demostrando la efectividad y seguridad de su nuevo fármaco intravenoso de melatonina para tratar la sepsis, reduciendo la mortalidad y la estancia hospitalaria. **La compañía tiene un candidato ideal para convertirse en un fármaco esencial contra la sepsis,** lo que podría disminuir significativamente la carga asistencial, la mortalidad y los costos relacionados.

El ensayo clínico de fase IIB/III se realizará conforme a las normativas de la EMA y la FDA, con la colaboración de la CRO Veristat, **durante 25 meses en 17 hospitales de Europa y Estados Unidos. Se espera tener los resultados clínicos en 2026 y solicitar el Fast Track ante las autoridades regulatorias.**

El Proceso de Fast Track: Una Oportunidad Estratégica para Pharmamel:

Pharmamel, comprometida con la innovación en tratamientos avanzados, está en una etapa crucial de su trayectoria clínica y busca acogerse al programa Fast Track de la FDA. Este programa **acelera el desarrollo y revisión de medicamentos para enfermedades graves y necesidades médicas no satisfechas, representando una oportunidad estratégica para Pharmamel en su misión de mejorar la salud global.**

Pharmamel planea solicitar la designación de Fast Track tras completar con éxito el ensayo clínico fase IIB/III y obtener resultados positivos, lo que permitiría una revisión y aprobación rápida del fármaco.

La aprobación del **Fast Track acelerará la llegada del fármaco al mercado, permitiendo una rápida monetización y comercialización del producto**. Esto no solo beneficiará a Pharmamel en términos de ingresos y crecimiento, sino que también ofrecerá nuevas esperanzas a millones de pacientes que se enfrentan la sepsis sin tratamientos específicos. En resumen, **el Fast Track es una oportunidad significativa para Pharmamel, impulsando su misión de proporcionar soluciones médicas innovadoras y fortaleciendo su posición como líder en biotecnología y desarrollo farmacéutico.**

VERISTAT

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FDA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

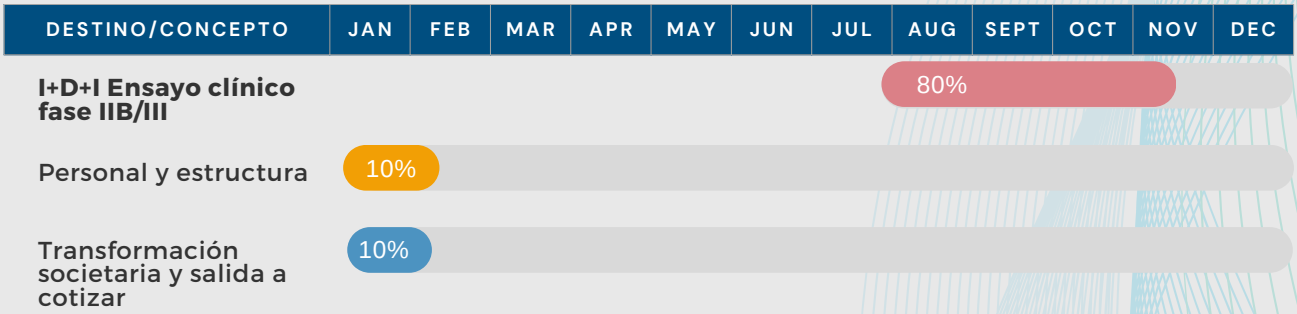
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PLAN DE INVERSIÓN

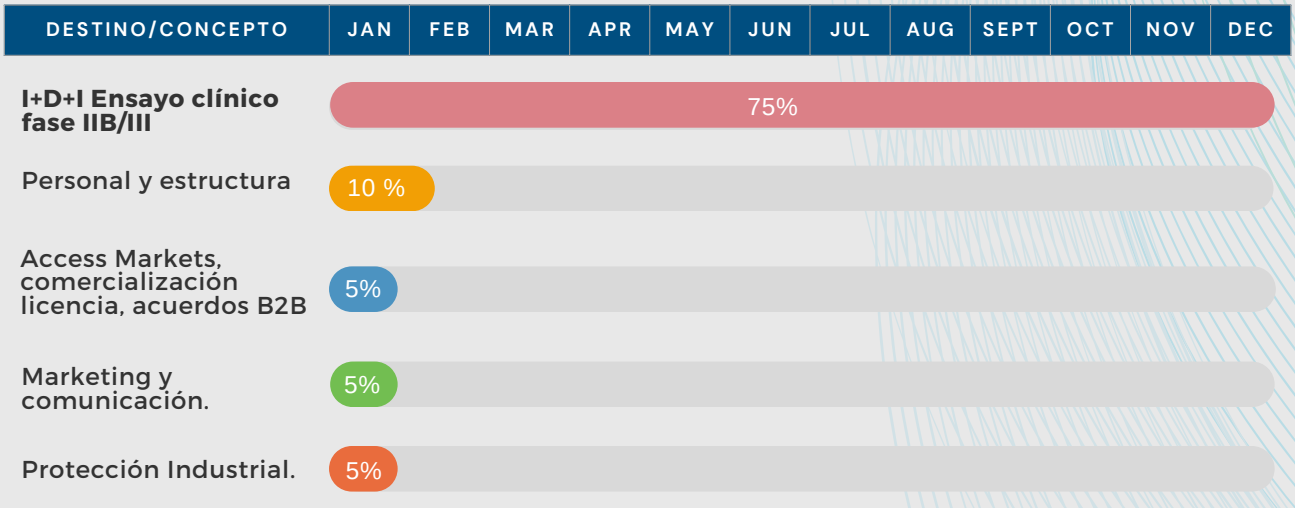
Tras completar con éxito **dos ensayos clínicos fase II y demostrar la efectividad y eficacia del nuevo fármaco de melatonina intravenosa**, la **CRO Veristar, ha realizado para Pharmamel el "Road Map" regulatorio y clínico, para el desarrollo del ensayo clínico fase IIB/III.** Adicionalmente a esto, Pharmamel, ha incorporado al **Dr. Jordi Roma** (Ex-director médico de Novartis y primer español en conseguir la autorización de fármaco por parte de las autoridades europeas).

Tras el informe y las validaciones de Veristat, así como esta nueva incorporación al equipo técnico de la compañía, Pharmamel dispone del plan estratégico clínico para llevar a cabo este último estadio clínico, expuesto en las páginas anteriores, por ello desglosamos a continuación el plan de inversión de la compañía en concordancia con el plan de desarrollo clínico y en función de la consecución de los hitos marcados en las páginas anteriores.

Ejercicio 2024. Importe: 3.000.000 euros.



Ejercicio 2025. Importe: 3.000.000 euros.



Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Ejercicio 2026. Importe: 3.000.000 euros.

DESTINO/CONCEPTO	JAN	FEB	MAR	APR	MAY	JUN	JUL	AUG	SEPT	OCT	NOV	DEC
I+D+I Ensayo clínico Fase IIB/III	80%											
Personal y estructura	10%											
Access Markets, comercialización licencia, acuerdos B2B, comunicación	5%											
Incorporación de la compañía a BME Growth o Dual listing Euronext Growth.	5%											

El plan de inversión actual, reflejado en las páginas anteriores, aborda las inversiones de la compañía en los ejercicios 2024, 2025 y 2026. Esta planificación y proyección se ha realizado teniendo en cuenta los dos principales hitos de la compañía, el timing necesario para su consecución, así como los presupuestos y/o costes estimados para ello. Estos hitos son:

A) Ensayo clínico fase IIB/III.

B) Salida a cotizar.

Tal y como se ha expuesto en el presente DECK de inversión, la actual campaña de ampliación de capital se desarrolla en dos verticales:

A) Campaña Retail: Esta campaña de ampliación de capital se desarrolla en la plataforma regulada por la CNMV, Capital Cell.

B) Campaña Institucional: Involucra la participación de fondos especializados, venture capital, family offices, además de co-inversores público-privados.

Adicionalmente, los recursos necesarios para el desarrollo del proyecto serán completados con la previsible participación del CDTI y otras herramientas de financiación pública, tanto nacionales como europeas, a las que la compañía ya ha aplicado.

Tal y como hemos expuesto en el presente documento, en el **ejercicio 2026, Pharmamel dispondrá de los resultados del ensayo clínico fase IIB/III.** Con estos resultados, la estrategia corporativa de la compañía es **solicitar el fast track ante la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA americana. Esto abrirá la ventana a la monetización directa, así como a la licencia a la farmaindustria.**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PLAN DE INVERSIÓN (II)
TAX LEASE COMPLEMENTO AL EQUITY

El Tax Lease de I+D, también conocido como Tax Equity, es un instrumento financiero que conjuga las deducciones fiscales por I+D+i con la inversión privada, pretendiendo alcanzar los objetivos recogidos en la Ley 14/2014 de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Su objetivo es fomentar la investigación científica y técnica y contribuir al desarrollo económico sostenible y al bienestar social mediante la generación, difusión y transferencia del conocimiento y la innovación.

Es una herramienta que permite a las empresas que realizan proyectos I+D+i obtener una financiación parcial de los mismos, a la vez que ofrece una rentabilidad muy interesante para las empresas financiadoras, que puede llegar a ser de un 50% en 6 meses.

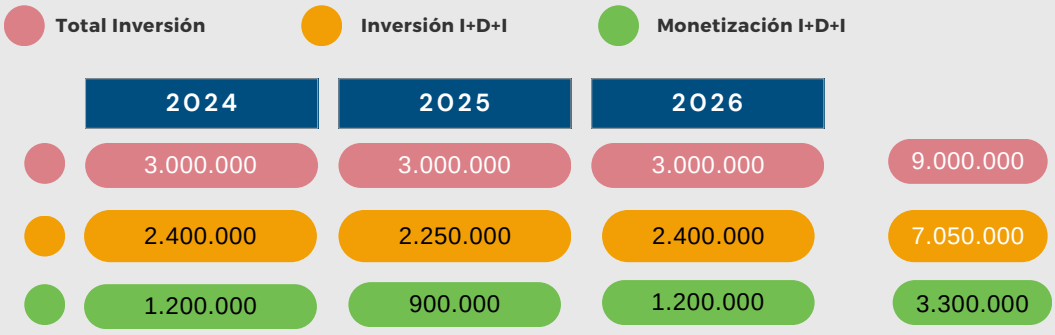
Se trata, además, de una operación segura, con un esquema fundamentado tanto en la legislación vigente como en las distintas consultas vinculantes a la Administración Tributaria ya mencionadas, en el que la calificación de los proyectos como I+D o innovación tecnológica (y por tanto la deducción fiscal asociada a los mismos, que puede ser entre un 12% y un 42% del importe total) está garantizada mediante la obtención de un certificado ex ante, emitido por una entidad autorizada por la ENAC, y un Informe Motivado Vinculante (IMV) ex post del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Los investigadores deben ser empresas intensivas en el desarrollo de tecnología y con un gasto elevado en actividades de I+D+i, tales como Pharmamel.

El Tax Lease es, sin duda, una alternativa de financiación con importantes ventajas para las empresas de I+D, especialmente si la comparamos con el sistema de monetización de la deducción fiscal establecido en el artículo 39.2 de la Ley del Impuesto sobre Sociedades.

En el caso del Tax Lease, la financiación obtenida depende de la negociación que se lleve a cabo con los inversores y de otros parámetros como el margen comercial que se establezca para la subcontratación del desarrollo del proyecto por parte de la AIE, pero estaría en torno a un 30-35% del coste del proyecto.

Expuesto lo anterior, y haciendo una clara referencia a desarrollo y coste del ensayo clínico fase III expuesto en las páginas anteriores, Pharmamel, su actividad y su plan de desarrollo e inversión cumplen con los requisitos establecidos en la Ley 14/2014 de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, para la monetización de hasta el 40% de lo invertido en proyecto.



Inversión (9.000.000) - (3.300.000) Monetización I+D = 5.700.000 (Total Proyecto)

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

EL PROYECTO

Versión ampliada - justificación científica.

SEPSIS

La sepsis se caracteriza por una respuesta inflamatoria excesiva en respuesta a un agente infeccioso. Un análisis exhaustivo del estado actual de la sepsis en el mundo se ha publicado recientemente (Rudd KE et al. The Lancet 2020; 395:200-211).

La causa más común de muerte en cualquier país del mundo es por fallo multiorgánico. En 1990 se estimaron unos 60.2 millones de casos de sepsis y 15.7 millones muertes en el mundo. Esta cifra bajó algo en 2017, con unos 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes. En 2020 vuelven a elevarse los casos de sepsis hasta unos 50 millones en el mundo, con 12-15 millones de muertes. Una de cada cinco muertes en el mundo está asociada a la sepsis, incluyendo un número muy elevado de niños en zonas pobres. Además, muchos de aquellos que sobreviven a la sepsis presentan complicaciones importantes a lo largo de su vida.

Aunque la mayoría de los casos ocurren en países de ingresos bajos o medios, la sepsis sigue siendo la primera causa de muerte en los hospitales de cualquier país el mundo. Solamente en USA, su coste se estima en más de 62.000 millones de dólares/año, siendo similar en la UE.

No hay actualmente tratamientos específicos que puedan controlar dicha respuesta inflamatoria y fallo multiorgánico, de ahí que siga la mortalidad tan elevada. La OMS urge a todos los países para identificar, prevenir y tratar la sepsis.

El tratamiento primario de la sepsis es con antibióticos para frenar la infección, así como fluidoterapia para recuperar la presión arterial. No obstante, esas medidas no son suficientes para reducir esta patología, como se comenta arriba.
La OMS considera de alta prioridad encontrar un tratamiento para la sepsis. Se están realizando actualmente ensayos clínicos para encontrar un fármaco eficaz frente a la sepsis, pero sin ningún resultado positivo.

El problema es que no hay ningún fármaco que, además de ser efectivo, no tenga efectos secundarios importantes.

Esta situación se debe a que la sepsis es una respuesta muy compleja que incluye, además de una activación exagerada de la respuesta de la inmunidad innata, un estado de estrés oxidativo, por la producción excesiva de radicales libres, que dañan todos los tejidos; estos radicales libres provocan una disfunción mitocondrial que, junto a la tormenta de citoquinas derivada de la inflamación, causan fallo multiorgánico y muerte del paciente.

Es decir, un fármaco eficaz frente a la sepsis debe cumplir los siguientes criterios:

- Inhibir la respuesta de la inmunidad innata, en sus dos vías principales que están activadas en la sepsis: la vía de NF-κB, y la vía del inflamasoma NLRP3. Mientras que hay medicamentos que frenan la primera vía (como los corticoides), no hay ninguno frente a la segunda vía, que fue descrita por nosotros como la responsable de la gravedad de la sepsis.

- Frenar la producción de radicales libres durante la sepsis.

- Activar la función mitocondrial y producción de ATP, la moneda energética de la célula.

Estas tres funciones las cumple en su totalidad y con altísima eficacia la melatonina.

LA SOLUCIÓN: INYECTABLE DE MELATONINA.

Tras descubrir la melatonina extrapineal, analizamos sus propiedades en la célula, concluyendo que posee unas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y protectoras mitocondriales de altísima eficacia.

Por esos motivos, decidimos usar la melatonina frente a la sepsis. Para ello, hicimos una extensa experimentación animal en modelos de sepsis en ratas y ratones, incluyendo sepsis inducida por administración de lipopolisacáridos bacterianos, y sepsis inducida por punción cecal (más similar a la sepsis humana).

Una vez demostrada la alta eficacia de la melatonina administrada mediante inyección intraperitoneal o subcutánea en esos animales, así como demostrar la ausencia de efectos secundarios negativos a nivel hepático, renal, cardiovascular y metabólico, solicitamos un ensayo clínico a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para usar dicha melatonina en la sepsis clínica.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

La AEMPS nos indicó que, para administrar la melatonina via intravenosa (IV) en pacientes de sepsis (ya que la oral no es útil en los pacientes en la UCI por los problemas de absorción intestinal que presentan), y dado que no había en el mercado ningún inyectable de melatonina, debíamos presentarle antes la formulación adecuada. Esto nos llevó a formular y patentar un inyectable de melatonina para uso humano (y veterinario), frente a procesos inflamatorios, pero también frente a patologías que cursen con aumento de radicales libres y disfunción mitocondrial.

El inyectable de melatonina está patentado (ES2392903B1, PCT/ES2015/070236) como una preparación de melatonina estable a largo plazo para frenar los procesos inflamatorios y, específicamente, para la sepsis.

Esta formulación para uso intravenoso permite una excelente biodisponibilidad del producto alcanzando rápidamente los niveles terapéuticos en sangre.

Además, la melatonina tiene muy poca o ninguna toxicidad, y los excipientes usados en la formulación son ampliamente usados en productos inyectables farmacéuticos humanos.

Resultados del Ensayo clínico en Fase II en España: Prevención del MODS mediante la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica a través de la administración de melatonina en pacientes quirúrgicos con sepsis severa, N° EudraCT: 2008-006782-83.

El inyectable intravenoso de melatonina (patente ES2392903B1, PCT/ES2015/070236, propiedad de Pharmamel), está extendida actualmente a los siguientes países:

HE Ref.:	COUNTRY	APPLICATION N°	FILING DATE	LEGAL STATUS	NEXT DEADLINES
901 673	US	15/129,327	27/3/15	Under Examination	—
901 674	EP (EUROPE)	15 769 253.4	27/3/15	Under Examination	31.03.2022 - Annuity
901 703	BR (BRASIL)	BR1120160223942	27/3/15	Under Examination	27.06.2022 - Annuity
906 773	CN (CHINA) Divisional	2021115548860	27/3/15	Under Examination	—

y ha sido probado en un ensayo clínico en Fase II autorizado por la AEMPS, para evaluar su toxicidad y eficacia.

Se trata del primer ensayo clínico con melatonina intravenosa en pacientes con sepsis. Los pacientes del ensayo clínico presentaron sepsis severa requiriendo intervención quirúrgica abdominal.
Se trata de un ensayo a doble ciego, 14 pacientes placebo y 15 con melatonina IV administrada a la dosis de 60 mg/día durante 5 días. Los pacientes se siguieron hasta su alta hospitalaria.

Tratamiento:
Melatonina: solución en ampollas de 6 mg de melatonina/mL, total 10 mL = 60 mg. Una ampolla (60 mg) día durante 5 días.

Placebo = mismo excipiente del inyectable de melatonina, y mismo volumen inyectado.

Resultados principales:

1. La estancia hospitalaria se ha reducido en un 20% en los pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
2. La mortalidad en el grupo de melatonina (20%) se ha reducido con respecto al grupo placebo (35,7%). SOFA, una escala que indica la evolución del paciente con sepsis, se redujo en el grupo tratado con melatonina frente al placebo, indicando una mejor evolución del primero.
3. El estrés oxidativo y el daño oxidativo fueron menores en el grupo tratado con melatonina que en el placebo.
4. La actividad del sistema inmunitario muestra una reducción de neutrófilos y un aumento de linfocitos, lo que proporciona un índice NLR (neutóofilos/linfocitos ratio) mucho menor en el grupo de melatonina que en el placebo, demostrando una evolución positiva de los pacientes sépticos tratados con melatonina.
5. Otros marcadores de inflamación como la procalcitonina también mostraron una reducción significativa en el grupo de melatonina, otro indicativo de la mejoría inflamatoria de estos pacientes comparados con los el placebo.
6. Los resultados también indican total ausencia de toxicidad a nivel hepático, cardiovascular, renal, así como metabólica.

Esta formulación inyectable tiene muchas otras aplicaciones para controlar la inflamación en patologías cardiovasculares, ictus, recuperación post-quirúrgica, prematuros, infecciones virales y bacterianas, etc.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

COVID-19

Ante una pandemia como la que nos enfrentamos hoy por COVID-19, las preguntas de cómo combatir estas amenazas y cómo reducir la letalidad de las personas infectadas son cruciales. **Las soluciones son especialmente urgentes cuando se carece de terapias específicas disponibles.**

La vacunación es muy importante pero surgen nuevas variantes. Incluso para los coronavirus conocidos desde hace mucho tiempo, su variabilidad genética conduce a varios subtipos que difieren en su apariencia de un año a otro, como la gripe estacional, que requiere repetidas adaptaciones de las vacunas.

La alternativa a las vacunas requiere la identificación de un fármaco que controle al virus. Para ello es necesario que el posible medicamento antiviral interfiera con procesos intracelulares como la unión con las proteasas de la célula huésped, la interferencia con la fusión de la envoltura viral con las membranas de la célula huésped, la replicación del virus o la liberación de viriones.

En el caso del SARS-COV2,hasta el momento actual, existen grandes limitaciones para identificar medicamentos antivirales que controlen al virus.

El fármaco antipalúdico cloroquina que se utilizó en la covid-19, presentó numerosos efectos secundarios y, es por ello, que se dejó de utilizar. También requiere investigación adicional el mesilato de camostato, un inhibidor de la proteasa de la superficie de la célula huésped necesaria para la entrada endocítica del virus SARS-CoV-2 después de su fijación, pero que no ha proporcionado resultados significativos. La aplidina (plitidepsin) se ha usado en una prueba de eficacia en paciente de covid-19, y los resultados publicados hablan de una buena eficacia in vitro pero no en pacientes.

Actualmente, se está comercializando tanto en USA como en la UE un fármaco de Pfizer, Paxlovid, que parece tener cierta eficacia frente al SARS-COV-2, aunque requiere su testeo en los próximos años.

En una publicación reciente sobre reutilización de fármacos antivirales, y por cuantificación de la interacción entre el interactoma HCoV-huésped y los targets farmacológicos en la red de interacción proteína-proteína humana, se se ha identificado a la melatonina como potencial fármaco anti-HCoV (Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2)

El análisis de **la melatonina como fármaco potencial en la pandemia por COVID-19** debe hacerse desde la perspectiva del control de las respuestas del huésped ante la infección viral, especialmente con respecto a las progresiones graves de la enfermedad ya que estas **respuestas inflamatorias suelen ser mortales.** Debe notarse que la alta mortalidad de las enfermedades infecciosas por virus como el COVID-19, SARS, Ébola, MERS o la gripe aviar es causada por una respuesta inmune innata no controlada con inflamación destructiva.

SITUACIÓN ACTUAL.

Los mecanismos subyacentes para la alta mortalidad de dichas infecciones virales implican ataque de radicales libres e inflamación destructiva en numerosos tejidos y órganos. Así como en el Ébola el efector principal es el sistema vascular, en el caso del COVID-19 lo es el pulmón. Si bien las respuestas están vinculadas al daño del sistema inmune innato del huésped, en varios casos, se ha hecho evidente una contribución viral directa a la inflamación. Por ejemplo, se ha demostrado que la viroproteína ORF3a de SARS-CoV activa el inflamasoma NLRP3, a través de ubiquitinación.

Como se conocen agentes que previenen la activación de NLRP3, los tratamientos antiinflamatorios son prometedores. Sin embargo, el uso de medicamentos antiinflamatorios con propiedades inmunosupresoras como los glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no son recomendables para el combate de una enfermedad infecciosa.

Es así altamente deseable la identificación de moléculas que combinen efectos antiinflamatorios con acciones inmunoestimulantes, especialmente de la respuesta de la inmunidad adaptativa. Un agente que posee estas propiedades duales es la melatonina.

En la infección por COVID-19, la formación de radicales libres y la reacción inflamatoria masiva están asociadas con la liberación de gran cantidad de citoquinas ("tormenta de citoquinas"). Los patógenos per se sirven como PAMPs (pathogen associated molecular patterns), patrones moleculares que desencadenan una “tormenta de citoquinas” primaria mientras que las moléculas dañadas de la célula huésped funcionan como DAMPs (dangerous associated molecular patterns), patrones moleculares responsables de una "tormenta de citoquinas" secundaria. Esto se convierte en un círculo vicioso y, si no se interrumpe, se producen daños masivos en tejidos y órganos y la posible muerte.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

La mayoría de las enfermedades virales mencionadas son autolimitadas por una respuesta inmune adaptativa que depende de la proliferación celular y, por tanto, requiere varias semanas para desarrollarse. En este período de ventana, los pacientes son vulnerables y la mortalidad es alta.

El control de la respuesta inmune innata y la reducción de la inflamación durante este período aumenta la tolerancia de los pacientes y disminuye la mortalidad en la infección mortal por virus.

La melatonina es un poderoso eliminador de radicales libres para reducir el daño oxidativo de los tejidos, y también es un agente antiinflamatorio efectivo para deprimir la "tormenta de citoquinas". Como resultado, **la melatonina puede aumentar la tolerancia del huésped a los patógenos y ahorrar un tiempo precioso** para que los pacientes desarrollen una respuesta inmune adaptativa y finalmente se recuperen del ataque de los patógenos. Además, la melatonina también promueve la respuesta inmune adaptativa al aumentar la proliferación de linfocitos T y las células B para generar anticuerpos específicos.

Numerosos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de la melatonina en las infecciones virales mortales en diferentes modelos animales, y su eficacia terapéutica en pacientes con shock séptico.

En el proceso de infección celular por el virus Sars Cov2Sa, juegan un papel muy importante, además de los procesos inflamatorios y prooxidantes, **las catepsinas**, que son unas proteínas con actividad proteolítica. Estás proteasas **son fundamentales para la entrada del virus en la célula**.El virus se une a su receptor ACE2 y, mediante la activación de las catepsinas, se facilita la formación del endosoma y su entrada en la célula.

Se ha demostrado que la melatonina inhibe las catepsinas inhibiendo la proliferación del virus .
Por tanto, debido a los numerosos estudios existentes sobre las propiedades de la melatonina, se ha realizado un estudio de su efectividad frente a las proteínas de envoltura y nucleocápside de 2019-nCoV/SARS-CoV-2. Usando análisis de proximidad, Zhou y colbs. han priorizado una serie de moléculas potenciales ante el virus, entre ellas la melatonina.

Resultados: Ensayo clínico de fase II, unicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para explorar la eficacia y seguridad de melatonina i.v. en pacientes con covid-19 ingresados en la UCI (estudio melcovid) EudraCT 2020-001808-42.

Se ha usado el mismo inyectable intravenoso de melatonina (patente ES2392903B1, PCT/ES2015/070236, propiedad de Pharmamel), que el utilizado en el ensayo clínico de sepsis. Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la melatonina se ejercen a altas dosis de la misma.

Las dosis se han seleccionado de acuerdo a numerosos experimentos en modelos animales de sepsis y de mucositis, en nuestro Grupo de Investigación, que permitieron calcular la dosis equivalente humana, que oscila entre 50 y 500 mg/día para su uso en la covid-19.

Estas altas dosis de melatonina en pacientes ya han sido ensayadas en dos ensayos clínicos de dos diferentes formulaciones: uno, el ensayo clínico en Fase II (EudraCT: 2008-006782- 83) en pacientes con sepsis ya indicado, a la dosis de 60 mg IV/día durante 5 días, con resultados muy importantes, y otro ensayo clínico en Fase II (EudraCT: 2015-001534-13) con un gel oral de melatonina, a la dosis de 1,5 gramos/día durante el tratamiento (2-3 semanas), frente a la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con quimio y/o radioterapia, también con excelentes resultados.

En ningún caso se observaron efectos secundarios a nivel hepático, renal, cardiovascular y metabólico, ni de ningún otro tipo. Numerosos estudios avalan la seguridad y ausencia de efectos secundarios de la melatonina a dosis altas.

A tenor de lo expuesto anteriormente y ante la situación sanitaria por la que atraviesa el mundo, tenemos evidencias científicas y clínicas que el inyectable de melatonina intravenosa es útil para tratar a los pacientes infectados con Covid-19.

Las soluciones a esta situación son especialmente urgentes cuando se carece de terapias específicas disponibles. La vacunación es importante, pero un tratamiento es fundamental ya que, a pesar de la vacunación, las personas se siguen infectando con el valor añadido de que van apareciendo nuevas variantes que pueden ser más contagiosas que las anteriores.

Por tanto, la pandemia finalizará cuando se tenga un tratamiento. Hasta el momento, no hay tratamientos eficaces aunque se están ensayando una gran diversidad de moléculas. Por ello, la Agencia Española de Medicamento y Productos Saniarios nos autorizó la realización de un ensayo clínico fase II en pacientes con Covid-19.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones
Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

Se trata de un ensayo a doble ciego, 6 pacientes tratados con placebo y 12 con melatonina IV a la dosis de 5 mg/kg/día/4 veces día/ durante 7 días. Los pacientes se siguieron hasta su alta hospitalaria.
Tratamiento:

Melatonina: solución en ampollas de 6 mg de melatonina/mL, total 10 mL = 60 mg. Dosis de 5 mg/kg/día durante 7 días, con un máximo de 500 mg/día/7 días.

Placebo = mismo excipiente del inyectable de melatonina y mismo volumen inyectado..
Resultados principales:

1. Reducción de la estancia hospitalaria en un 25% en los pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
2. Reducción del tiempo de ventilación mecánica en un 40% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo
3. Reducción de la ventilación mecánica invasiva del 23% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
4. Mayor tiempo de ventilación mecánica no invasiva del 55% en pacientes tratados con melatonina frente al placebo.
5. Reducción de los marcadores de inflamación aguda (ferritina, dímero D, IL-6) en pacientes tratados con melatonina frente a placebo.
6. Aumento de linfocitos y reducción de neutrófilos en pacientes tratados con melatonina frente al placebo
7. Los resultados indican una mejoría inflamatoria de los pacientes tratados con melatonina, ya que estos presentan una reducción de las citoquinas proinflamatorias y de la inmunidad humoral, y una mejora de la inmunidad celular comparado con el grupo placebo.
8. Además, no ha habido signos de toxicidad ni de efectos adversos.

Bibliografía:

- Rudd et al. The Lancet 2020; 395: 200–211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- García et al. Faseb J. 2015; doi: 10.1096/fj.15-273656.
- World Health Statistics, World Health Organization, 2018.
- Gao et al. BioSci. Trends 2020;4:72-73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- Hoffmann et al. Cell 2020; DOI: 10.1016/j.cell.2020.02,052.
- Zhou Cell Discovery. 2020:DOI.org/10.1038/s41421-020-0153-3 et al.
- Tan DX, Hardeland R (2020). Potential utility of melatonin in deadly infectious diseases related to the overreaction of innate immune response and destructive inflammation: focus on COVID-19. Melatonin Research. 3, 120-143. DOI.org/10.32794/mr11250052.
- Hen IY, et al. (2019) Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. Front. Microbiol. 10: 50.
- Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, García-Corzo L, López LC, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2012) Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. J Pineal Res; doi:10.1111/j.1600-079X.2011.00931.
- Hou Y., Hou Y, Shen J, Huan Y, Martin W, Feixiong Cheng F (2020). Network- based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-Co. Cell Discovery. DOI.org/10.1038/s41421-020-0153-3.

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

HISTÓRICO AMPLIACIONES DE CAPITAL

FECHA	CONCEPTO	PRIMA DE EMISIÓN
13/11/14	CONSTITUCIÓN	**0,00 €**
17/9/15	AMPLIACIÓN 1	**0,00 €**
11/11/15	AMPLIACIÓN 2	**128.468,46 €**
3/8/16	AMPLIACIÓN 3	**39.522,95 €**
5/10/16	AMPLIACIÓN 4	**144.806,44 €**
23/2/17	AMPLIACIÓN 5	**74.797,34 €**
24/4/19	AMPLIACIÓN 6	**103.757,17 €**
8/11/19	AMPLIACIÓN 7	**6.274,38 €**
1/6/20	AMPLIACIÓN 8	**59.322,20 €**
4/12/20	AMPLIACIÓN 9	**213.593,32 €**
17/8/22	AMPLIACIÓN 10	**35.089,57 €**
2023	AMPLIACIÓN 11	**1.122.277,75 €**
	TOTAL AMPLIACIONES	**1.946.874,58 €**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

HISTÓRICO FINANCIACIÓN Y AYUDAS PÚBLICAS RECIBIDAS.

ENTIDAD/ AGENCIA	EXP/N	FECHA	TOTAL PROYECTO.
ENISA	--	2016	**100.000,00 €**
ICEX	--	2018	**9.800,00 €**
CDTI	IDI-2017-92290-A	2017	**127.500,00 €**
CDTI	IDI-20200938	2020	**759.944,00€.**
	TOTAL		**997.244 €**

Los datos y previsiones expuestos en el presente documento pueden sufrir variaciones y alteraciones

Información confidencial - prohibida su difusión sin autorización previa

PharmaMEL®