

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 390**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/232** (2006.01)

**A61K 38/22** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2006 E 06833929 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 1955698**

54 Título: **Agente preventivo/terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer**

30 Prioridad:

**02.12.2005 JP 2005349438**

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

**19.02.2014**

73 Titular/es:

**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
7, Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku  
Tokyo 160-8515, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIZUME, KIYOSHI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 443 390 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Agente preventivo/terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer

La presente invención se refiere a un nuevo fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer y, más específicamente, a un fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer en el que se usa un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado en combinación con una hormona tiroidea.

Con la progresión del envejecimiento de la sociedad, el número de pacientes que padecen demencia es cada vez mayor. La demencia es la afección en la que la inteligencia adquirida ha disminuido de forma persistente a causa de un trastorno orgánico del cerebro. La demencia se ha clasificado en varios tipos en base a la patogenia y la histopatología, y los tipos más habituales son demencia de tipo Alzheimer y demencia cerebrovascular. Posiblemente, estos dos tipos de demencia y el tipo mixto de estos dos constituyen del 80 al 90% de todos los casos de demencia.

La demencia de tipo Alzheimer está asociada con atrofia del cerebro y, hasta este momento, no se ha encontrado ningún fármaco que pueda tratar fundamentalmente esta enfermedad. El único producto farmacéutico disponible comercialmente con la indicación para la demencia de tipo Alzheimer es el clorhidrato de donepezilo (nombre comercial Aricept: fabricado por Eisai Co., Ltd.). No obstante, este producto está indicado para la "inhibición del avance de los síntomas de demencia de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderada" y este producto puede no ser suficiente en vista del tratamiento fundamental de la enfermedad.

El ácido icosapentaenoico (también denominado ácido eicosapentaenoico, en lo sucesivo en el presente documento abreviado a EPA), que es un miembro de los ácidos grasos  $\omega$ -3 poliinsaturados, es un ácido graso poliinsaturado extraído y purificado de aceite de pescado, y el EPA se conoce por su efecto hipolipemiante de los lípidos séricos, supresión de la agregación plaquetaria y similares. En Japón, el éster de etilo de este EPA está disponible comercialmente como fármaco terapéutico para la arteriosclerosis obliterante y un fármaco terapéutico para la hiperlipidemia. Se ha notificado que el EPA retrasa el avance de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer (véase, por ejemplo, el documento no patente 1). Este documento divulga que cuando se administraron a los pacientes que padecían demencia de tipo Alzheimer una dosis diaria de EPA de 900 mg durante 12 meses y se observaron los síntomas (número del caso evaluado: 22), la "administración de EPA a los pacientes de demencia de tipo Alzheimer tuvo como resultado la mejoría de las capacidades cognitivas durante de 3 a 6 meses. No obstante, después de este periodo, las capacidades cognitivas disminuyeron con el pronóstico natural de la enfermedad" (página 27, columna derecha).

No obstante, este documento no divulga ni indica efectos excelentes sobre la demencia de tipo Alzheimer conseguidos mediante la combinación del ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y hormona tiroidea.

[Documento de no patente]

Dementia Japan, 2001, vol. 15, pág. 21-29.

En vista de la situación que se ha descrito anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco preventivo o terapéutico altamente seguro para la demencia de tipo Alzheimer que pueda sustituir a los tratamientos convencionales en uso actualmente para la demencia de tipo Alzheimer o que se pueda usar junto con la terapia convencional para dar lugar a altos efectos terapéuticos.

Los inventores de la presente invención llevaron a cabo un estudio intensivo sobre el fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer y encontraron que el uso de una combinación de icosapentato de etilo y la hormona tiroidea levotiroxina exhibe excelentes efectos terapéuticos para la demencia de tipo Alzheimer así como una seguridad elevada. La presente invención se ha completado sobre la base de este hallazgo.

El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer en la que se usa icosapentato de etilo en combinación con levotiroxina tiene efectos terapéuticos significativos para la demencia de tipo Alzheimer además de no exhibir acontecimientos adversos y, en consecuencia, debe proporcionar un fármaco preventivo o terapéutico altamente eficaz para la demencia de tipo Alzheimer con una seguridad elevada.

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle. La presente invención proporciona icosapentato de etilo en combinación con levotiroxina para su uso en la prevención o el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer.

El ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado usado en la presente invención es icosapentato de etilo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado a EPA-E). En Japón, una preparación en cápsula blanda que contiene EPA-E de elevada pureza (nombre comercial Epadel, fabricado por MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) está disponible comercialmente como fármaco terapéutico para la arteriosclerosis obliterante (ASO) o la hiperlipidemia y se puede usar este producto.

El ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado se oxida fácilmente y, por tanto, es deseable la incorporación simultánea de una cantidad eficaz de un antioxidante tal como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido gálico, una quinona farmacéuticamente aceptable o  $\alpha$ -tocoferol.

5 La hormona tiroidea usada en la presente invención es levotiroxina y la preferida es levotiroxina sódica (nombre comercial, Thyradin S, fabricado por ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.). Cabe destacar que se obtienen sustancialmente los mismos efectos usando una hormona de crecimiento (por ejemplo, somatropina) en lugar de la hormona tiroidea.

10 El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención se puede administrar mediante administración única de los componentes eficaces (posiblemente con otros componentes inevitables que quedan después de la purificación) o formando una preparación farmacéutica adecuada con un vehículo o un medio de uso habitual en la técnica, tal como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un colorante o un sabor, opcionalmente con agua esterilizada o un aceite vegetal, o además con un disolvente orgánico no tóxico o un solubilizante no tóxico (por ejemplo, glicerina o propilenglicol), un emulsionante, un agente de suspensión (por ejemplo, Tween 80 y/o solución arábica), un agente isotónico, un agente de ajuste del pH, un estabilizante, un lenitivo.

15 La preparación farmacéutica se puede administrar por vía oral, intravenosa, intraarterial, mediante inhalación, endorectal, intravaginal, o externamente en la forma farmacéutica de un comprimido, una cápsula, una microcápsula, gránulos, gránulos finos, un polvo, un líquido oral, un supositorio, un jarabe, un inhalador, una pomada, una inyección (emulsión, suspensión, o no acuosa), o una inyección en forma de emulsión o suspensión que se ha preparado a partir de una inyección sólida inmediatamente antes de la administración. La preferida es la administración oral encapsulando en una cápsula, tal como una cápsula blanda o una microcápsula. También se prefiere la administración intravenosa o intraarterial en forma de una inyección (emulsión, suspensión, o no acuosa) o una inyección en forma de emulsión o suspensión que se ha preparado a partir de una inyección sólida inmediatamente antes de la administración.

20 La dosis del ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado del fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención puede ser una cantidad eficaz para exhibir el comportamiento previsto que se puede ajustar adecuadamente mediante la forma farmacéutica, la vía de administración, la frecuencia de la administración al día, la gravedad de los síntomas, el peso corporal y la edad. Cuando el icosapentato de etilo se administra por vía oral, normalmente una dosis en términos de EPA-E es de 100 a 9.000 mg/día, preferentemente de 300 a 6.000 mg/día y, más preferentemente, de 300 a 2.700 mg/día, que se pueden administrar en de 2 a 3 dosis divididas o, si se desea, en una única dosis o en varias dosis divididas.

25 La dosis de la hormona tiroidea del fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención puede ser una cantidad eficaz para exhibir el comportamiento previsto que se puede ajustar adecuadamente mediante la forma farmacéutica, la vía de administración, la frecuencia de la administración al día, la gravedad de los síntomas, el peso corporal y la edad. Cuando se administra levotiroxina sódica por vía oral, una dosis en términos de levotiroxina sódica de 25 a 200  $\mu$ g/día se puede administrar una vez al día. No obstante, dicha dosis se puede administrar en varias dosis divididas.

30 La combinación de la dosis diaria del EPA-E y la dosis diaria de la levotiroxina sódica no está particularmente limitada. No obstante, esta combinación es, preferentemente, una de (1) 1.800 a 2.700 mg/día de EPA-E y de 25 a 200  $\mu$ g/día de levotiroxina sódica, (2) de 1.800 a 2.700 mg/día de EPA-E y de 25 a 100  $\mu$ g/día de levotiroxina sódica, (3) de 300 a 600 mg/día de EPA-E y de 25 a 200  $\mu$ g/día de levotiroxina sódica y (4) de 300 a 600 mg/día de EPA-E y de 25 a 100  $\mu$ g/día de levotiroxina sódica.

35 El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención caracterizado por el uso combinado de un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y una hormona tiroidea de acuerdo con la reivindicación 1 puede estar en forma de 1) ingesta combinada de ambos fármacos, es decir ingesta simultánea o por separado del fármaco que contiene el ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y el fármaco que contiene la hormona tiroidea; 2) un fármaco combinado, es decir un fármaco preparado incorporando tanto el ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado como la hormona tiroidea y 3) un kit que contiene ambos fármacos, es decir un conjunto preparado combinando una dosis unitaria (dosis única, dosis diaria etc.) del fármaco que contiene un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y el fármaco que contiene una hormona tiroidea. El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención incluye el fármaco que contiene un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y una hormona tiroidea de acuerdo con la reivindicación 1 como sus únicos componentes eficaces, es decir el fármaco preparado combinando un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y una hormona tiroidea; y, también, un fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer que además comprende un componente eficaz aparte del ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y la hormona tiroidea.

40 El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención se puede usar con uno cualquiera de los fármacos terapéuticos convencionales para la demencia de tipo Alzheimer como normalmente se representa con donepezilo (nombre comercial: Aricept; fabricado por Eisai Co., Ltd.). La combinación con donepezilo permite la mejoría de la demencia de tipo Alzheimer cuyos síntomas no podrían mejorarse

suficientemente solo con donepezilo. Dicha combinación también permite el uso del donepezilo a una dosis reducida.

5 El fármaco preventivo o terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer de la presente invención en el que un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado se usa en combinación con una hormona tiroidea de acuerdo con la reivindicación 1 incluye el caso en el que un paciente de demencia de tipo Alzheimer al que se administra un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado (1) para los fines del tratamiento de hiperlipidemia o ASO, (2) en la expectativa de una acción antiarteriosclerótica o (3) en la expectativa de la prevención del inicio del acontecimiento cardiovascular o el acontecimiento cerebrovascular y, en particular, un paciente cuya mejoría de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer es insuficiente al que se administra además una hormona tiroidea. En la presente invención también se incluye el caso  
10 en el que un paciente con demencia de tipo Alzheimer al que se administra una hormona tiroidea y, en particular, a un paciente cuya mejoría de los síntomas de la demencia de tipo Alzheimer es insuficiente se le administra además un fármaco que contiene EPA-E.

15 La gravedad de la demencia de tipo Alzheimer a tratar con el fármaco terapéutico para la demencia de tipo Alzheimer caracterizado por el uso de una combinación de un ácido graso  $\omega$ -3 poliinsaturado y una hormona tiroidea de la presente invención no está particularmente limitada. De acuerdo con Reisberg, la puntuación media de la escala de demencia de Hasegawa (en la que la puntuación de hasta 20 corresponde a "duda de demencia" en una escala de 30) en cada gravedad es tal que 19,1 para demencia leve, 15,4 para demencia moderada, 10,7 para demencia ligeramente avanzada y 4,0 para demencia avanzada.

### Ejemplos

20 La presente invención se describirá con más detalle haciendo referencia a los Ejemplos.

### Ejemplo

[Sujeto y procedimiento]

25 A 14 pacientes (6 varones y 8 mujeres con edades comprendidas entre las décadas de los cincuenta y la de los ochenta) con diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer pero sin antecedentes de infarto cerebral y que no sufren enfermedades primarias de demencia tales como hipotiroidismo se les administró icosapentato de etilo (nombre comercial Epadel; fabricado por Mochida Pharmaceutical Co.,Ltd.; abreviada a "EPA-E" en la Tabla) a una dosis diaria de 300 a 600 mg durante 2 meses y, después, levotiroxina sódica (nombre comercial Thyradin S; fabricada por ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.; abreviada a "T4" en la Tabla) a una dosis diaria de 50 a 100  $\mu$ g durante 4 meses además del icosapentato de etilo. En cada paciente se evaluó la mejora de la demencia mediante la escala de  
30 demencia de Hasegawa al inicio de la prueba, 2 meses después del inicio de la prueba (2 meses desde el inicio de la administración de icosapentato de etilo) y 6 meses después del inicio de la prueba (4 meses después del inicio de la administración combinada de icosapentato de etilo y levotiroxina sódica).

[Resultados]

35 Los resultados para cada caso se muestran en la Tabla 1. La puntuación media en la escala de demencia de Hasegawa se muestra en la tabla 3 junto con la puntuación media de los Ejemplos de referencia. Como se muestra en la Tabla 1, cuando se observó el cambio en los síntomas después del periodo de prueba de 6 meses se observaron mejoras tales como disposición, reflexión, incremento del hábitat y lucidez. Además, la mejora en la puntuación de la escala de demencia de Hasegawa se observó en sustancialmente todos los casos. La puntuación media de la escala de demencia de Hasegawa al inicio de la prueba fue 10,0 y esta puntuación media aumentó hasta 16,8 al final del periodo de prueba (6 meses después de iniciar la prueba). La mejora de los síntomas también  
40 se observó en la demencia desde algo avanzada a considerablemente avanzada. No se observaron acontecimientos adversos.

Tabla 1  
Tabla 1: Demencia de tipo Alzheimer

| N° | Sexo      | Edad | Diagnóstico                          | Síntoma Principal, etc.          | Historial de demencia (año) | Dosis de EPA-E mg/día | Dosis de T4 µg/día | Escala de demencia de Hasegawa |              |              | Efectos secundarios | Fármaco concomitante   | Cambios en los síntomas |
|----|-----------|------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|--------------|---------------------|------------------------|-------------------------|
|    |           |      |                                      |                                  |                             |                       |                    | Al inicio                      | Tras 2 meses | Tras 6 meses |                     |                        |                         |
| 1  | Femenino  | 60'  | Demencia Diabetes mellitus, demencia | Olvido                           | 5                           | 300                   | 100                | 8                              | 9            | 18           | 0                   | Ninguno                |                         |
| 2  | Femenino  | 50'  | Demencia Diabetes mellitus, demencia | Olvido                           | 7                           | 600                   | 100                | 14                             | 14           | 18           | 0                   | Insulina               | Disposición             |
| 3  | Masculino | 70'  | Demencia                             | Olvido                           | 5                           | 600                   | 50                 | 4                              | 7            | 14           | 0                   | Ninguno                |                         |
| 4  | Femenino  | 60'  | Demencia                             | Anorexia                         | 3                           | 300                   | 100                | 13                             | 14           | 16           | 0                   | Ninguno                |                         |
| 5  | Femenino  | 60'  | Demencia Diabetes mellitus, demencia | Anorexia                         | 6                           | 600                   | 100                | 6                              | 8            | 15           | 0                   | Ninguno                | Disposición             |
| 6  | Femenino  | 70'  | Diabetes mellitus, demencia          | Cefaleas                         | 2                           | 600                   | 100                | 8                              | 11           | 18           | 0                   | Fármaco SU             |                         |
| 7  | Femenino  | 60'  | Diabetes mellitus, demencia          | Tratamiento para la diabetes     | 4                           | 600                   | 100                | 8                              | 11           | 17           | 0                   | Insulina               | Reflexión               |
| 8  | Masculino | 60'  | Demencia, insuficiencia suprarrenal  | Distrofia                        | 1                           | 300                   | 100                | 12                             | 12           | 14           | 0                   | Glucocorticoide        |                         |
| 9  | Masculino | 70'  | Demencia Diabetes mellitus, demencia | Olvido                           | 7                           | 600                   | 50                 | 16                             | 17           | 22           | 0                   | Ninguno                | Reflexión               |
| 10 | Masculino | 60'  | Diabetes mellitus, demencia          | Tratamiento para la diabetes     | 15                          | 300                   | 100                | 9                              | 11           | 14           | 0                   | Fármaco SU             |                         |
| 11 | Femenino  | 70'  | Demencia                             | Olvido                           | 5                           | 600                   | 50                 | 10                             | 13           | 20           | 0                   | Ninguno                | Incremento del hábitat  |
| 12 | Masculino | 80'  | Demencia                             | Olvido                           | 5                           | 300                   | 50                 | 11                             | 10           | 16           | 0                   | Ninguno                |                         |
| 13 | Femenino  | 70'  | Hipertensión, Demencia               | Tratamiento para la hipertensión | 6                           | 600                   | 100                | 14                             | 15           | 20           | 0                   | Antagonista del calcio | Lucidez                 |
| 14 | Masculino | 60'  | Diabetes mellitus, demencia          | Tratamiento para la diabetes     | 2                           | 300                   | 100                | 7                              | 7            | 13           | 0                   | Insulina               | Reflexión               |

[Ejemplo de referencia]

[Sujeto y procedimiento]

5 A 10 pacientes (6 varones y 4 mujeres con edades comprendidas entre las décadas de los cincuenta y de los ochenta) diagnosticados con demencia cerebrovascular pero sin antecedentes de infarto cerebral, se les administró icosapentato de etilo (nombre comercial Epadel; fabricado por Mochida Pharmaceutical Co.,Ltd.; abreviada a "EPA-E" en la Tabla) a una dosis diaria de 300 a 600 mg durante 2 meses y, después, levotiroxina sódica (nombre comercial Thyradin S; fabricada por ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.; abreviada a "T4" en la Tabla) a una dosis diaria de 50 a 100 µg durante 4 meses además del icosapentato de etilo. En cada paciente se evaluó la mejora de la demencia mediante la escala de demencia de Hasegawa al inicio de la prueba, 2 meses después del inicio de la prueba (2 meses desde el inicio de la administración de icosapentato de etilo) y 6 meses después del inicio de la prueba (4 meses después del inicio de la administración combinada de icosapentato de etilo y le levotiroxina sódica).

[Resultados]

15 Los resultados para cada caso se muestran en la Tabla 2. La puntuación media de la escala de demencia de Hasegawa se muestra en la tabla 3 junto con la puntuación media de los Ejemplos. Como se muestra en la Tabla 2, la puntuación media de la escala de demencia de Hasegawa presentaba una tendencia de ligera mejoría en sustancialmente todos los casos después de 6 meses, aunque la mejoría no fue significativa. En la observación de los síntomas, se observó reflexión en un caso (10%). El caso que mostró dicha mejoría del síntoma fue el caso en el que se había observado la puntuación más alta en la escala de demencia de Hasegawa al principio de la prueba. No se observaron acontecimientos adversos.

Tabla 2

Tabla 2: Demencia cerebrovascular

| N° | Sexo      | Edad | Diagnóstico                                   | Síntoma principal etc. | Historial de demencia (año) | Dosis de EPA-E mg/día | Dosis de T4 µg/día | Escala de demencia de Hasegawa |              |              | Efectos secundarios | Fármaco concomitante | Cambios en los síntomas |
|----|-----------|------|---|------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|--------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
|    |           |      |   |                        |                             |                       |                    | Al inicio                      | Tras 2 meses | Tras 6 meses |                     |                      |                         |
| 1  | Masculino | 60'  | Infarto cerebral, diabetes mellitus, demencia | Desorientación         | 2                           | 600                   | 100                | 8                              | 9            | 11           | 0                   | Insulina             |                         |
| 2  | Femenino  | 60'  | Infarto cerebral, demencia                    | Parálisis              | 2                           | 300                   | 100                | 12                             | 13           | 14           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 3  | Masculino | 50'  | Infarto cerebral, demencia                    | Pereza                 | 1                           | 600                   | 100                | 14                             | 15           | 18           | 0                   | Ninguno              | Reflexión               |
| 4  | Masculino | 60'  | Infarto cerebral, demencia                    | Olvido                 | 4                           | 600                   | 100                | 10                             | 11           | 12           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 5  | Femenino  | 70'  | Infarto cerebral, demencia                    | Desorientación         | 9                           | 600                   | 50                 | 10                             | 12           | 14           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 6  | Masculino | 60'  | Infarto cerebral, diabetes mellitus, demencia | Pérdida de peso        | 6                           | 300                   | 100                | 10                             | 10           | 11           | 0                   | Insulina             |                         |
| 7  | Femenino  | 70'  | Infarto cerebral, demencia                    | Pérdida de peso        | 1.5                         | 300                   | 50                 | 11                             | 12           | 13           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 8  | Femenino  | 80'  | Infarto cerebral, demencia                    | Desorientación         | 10                          | 300                   | 50                 | 9                              | 10           | 11           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 9  | Masculino | 70'  | Infarto cerebral, demencia                    | Parálisis              | 5                           | 600                   | 50                 | 9                              | 9            | 13           | 0                   | Ninguno              |                         |
| 10 | Masculino | 60'  | Infarto cerebral, diabetes mellitus, demencia | Insomnio               | 3                           | 600                   | 100                | 11                             | 11           | 14           | 0                   | Fármaco SU           |                         |

[Tabla 3]

Tabla 3: Puntuación en la escala de demencia de Hasegawa (promedio  $\pm$  desviación estándar, intervalo)

|  | Al principio de la prueba  | 2 meses después del inicio de la prueba | 6 meses después del inicio de la prueba |
|--|----------------------------|---|---|
| Ejemplos (demencia de tipo Alzheimer)              | 10,0 $\pm$ 3,5<br>(6 - 16) | 11,4 $\pm$ 3,0<br>(7 - 17)              | 16,8 $\pm$ 2,7<br>(13 - 22)             |
| Ejemplos de referencia ( demencia cerebrovascular) | 10,4 $\pm$ 1,7<br>(9 - 14) | 11,2 $\pm$ 1,9<br>(9 - 15)              | 13,1 $\pm$ 2,1<br>(11 - 18)             |

5 Como se ha demostrado con los resultados de la Tabla 3, aunque la administración única de icosapentato de etilo a una dosis de 300 a 600 mg/día durante 2 meses no tuvo como resultado ningún cambio sustancial en las puntuaciones de la escala de demencia de Hasegawa de los pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer, la administración simultánea de levotiroxina sódica durante los 4 meses siguientes a una dosis de 50 a 100  $\mu$ g/día con icosapentato de etilo tuvo como resultado una mejoría significativa de las puntuaciones en la escala de demencia de Hasegawa de los pacientes que padecen demencia de tipo Alzheimer. Por otro lado, como queda demostrado por 10 los resultados del ejemplo de referencia en la tabla 3, solo se observó una ligera mejoría en la puntuación de la escala de demencia de Hasegawa en la prueba de la administración simultánea de icosapentato de etilo a 300 a 600 mg/día y levotiroxina sódica a 50 a 100  $\mu$ g/día para los pacientes de demencia cerebrovascular.

15 Como ha quedado demostrado anteriormente, la combinación de EPA-E y levotiroxina sódica tiene efectos terapéuticos significativos para la demencia de tipo Alzheimer sin producir acontecimientos adversos y dicha combinación constituiría un fármaco preventivo o terapéutico altamente eficaz y seguro para la demencia de tipo Alzheimer. Mientras tanto, dado que la dosis diaria de EPA-E para la presente indicación, es decir hiperlipidemias o arteriosclerosis obliterante (ASO) es de 1.800 a 2.700 mg, los resultados confirmaron que EPA-E exhibe su efecto a una dosis menor que la dosis habitual cuando se combina con levotiroxina sódica. Además, dado que la dosis habitual (dosis de mantenimiento) de la levotiroxina sódica para la presente indicación es de 100 a 400  $\mu$ g/día, 20 también se confirmó que la levotiroxina sódica exhibe su efecto en el límite inferior de la dosis habitual o a una dosis todavía menor.

**REIVINDICACIONES**

1. Icosapentato de etilo en combinación con levotiroxina para su uso en la prevención o el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer.