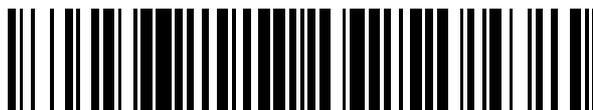


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 424**

51 Int. Cl.:

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2006 E 06768234 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 1982710**

54 Título: **Composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular**

30 Prioridad:

07.02.2006 JP 2006029954

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

13.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YOKOYAMA, MITSUHIRO;
ORIGASA, HIDEKI;
MATSUZAKI, MASUNORI;
MATSUZAWA, YUJI y
SAITO, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 448 424 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

Composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular.

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a composiciones para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular que contiene al menos icosapentato de etilo (abreviado a continuación en el presente documento como EPA-E).

Antecedentes de la técnica

10 El accidente cerebrovascular se define como un estado patológico en el que se inducen de forma aguda un deterioro del conocimiento y síntoma(s) neurológico(s) por un trastorno cerebrovascular, tal como hemorragia intracerebral e infarto cerebral, y según un informe publicado por el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar, el accidente cerebrovascular fue la tercera causa popular de muerte en Japón en 2004. Incluso si un paciente tiene la suerte de escapar a la muerte, las secuelas a menudo son tan graves que la calidad de vida del paciente se ve muy deteriorada. Además, una aparición de accidente cerebrovascular está asociada con un alto riesgo de su recurrencia. Por consiguiente, el accidente cerebrovascular se ha convertido en un tema de preocupación pública.

15 Se conoce desde hace mucho tiempo la relevancia del accidente cerebrovascular con hipertensión, y se ha defendido el control de la tensión arterial y se ha puesto en práctica usando diversos antihipertensores para prevenir la aparición o recurrencia del accidente cerebrovascular. Como resultado, ciertamente disminuyó la mortalidad debida a accidente cerebrovascular de tipo hemorragia intracerebral.

20 Sin embargo, con la occidentalización de la dieta y el aumento resultante de los pacientes que presentan las denominadas “enfermedades relacionadas con el estilo de vida” tales como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, los tipos de accidente cerebrovascular en Japón han cambiado, y hoy en día, el accidente cerebrovascular en Japón consiste en aproximadamente el 80% en infarto cerebral, aproximadamente el 15% en hemorragia intracerebral y aproximadamente el 5% en hemorragia subaracnoidea. Como está aumentando el infarto cerebral según la occidentalización de la dieta, se ha prestado atención a la hiperlipidemia entre las enfermedades relacionadas con el estilo de vida, y se ha defendido que se prevendrán enfermedades arterioscleróticas, concretamente, infarto de miocardio, infarto cerebral, y similares, mejorando el colesterol, especialmente la lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), también conocido como “colesterol malo”.

25 Con esto como telón de fondo, se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos (por ejemplo KLIS, PATE, J-LIT) que usaron inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA RI), el denominado “agente de estatina” que tiene una fuerte acción hipocolesterolémica, en Japón, y se ha sugerido una determinada eficacia de la estatina en la prevención de la aparición de infarto cerebral. Sin embargo, para la eficacia en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular, concretamente, la prevención de su recurrencia, los resultados no han sido satisfactorios hasta la fecha.

30 Otros compuestos a modo de ejemplo que tienen la acción de mejorar la hiperlipidemia son los ácidos grasos poliinsaturados. El ácido graso poliinsaturado se define como un ácido graso que incluye dos o más dobles enlaces carbono-carbono en una molécula, y los ácidos grasos poliinsaturados se clasifican basándose en la posición del doble enlace en ácido graso ω -3, ácido graso ω -6, etcétera. Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 incluyen ácido α -linolénico, ácido icosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y los ácidos grasos poliinsaturados ω -6 incluyen ácido linolénico, ácido γ -linolénico y ácido araquidónico. Los ácidos grasos poliinsaturados se derivan de productos naturales, y presentan diversas acciones incluyendo acción antiarteriosclerótica, acción inhibidora de la agregación plaquetaria, acción hipolipidémica, acción antiinflamatoria, acción antitumoral y acción central, y con su alto grado de seguridad, se incorporan en diversos alimentos, y se venden como fármacos o alimentos saludables.

35 Se ha notificado que la mortalidad de pacientes con historia de infarto de miocardio disminuyó mediante la administración de una mezcla de éster etílico de EPA (EPA-E) y éster etílico de DHA (DHA-E), los ácidos grasos poliinsaturados ω -3, durante 3,5 años (documento de patente 1). Sin embargo, esta referencia no da a conocer ni sugiere si EPA-E o DHA-E previene la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular.

40 Se ha sugerido que la administración de un aceite de pescado que contiene EPA y DHA debe prevenir daños cerebrales en pacientes que presentan aterosclerosis de la arteria que proporciona riego sanguíneo al cerebro (documento de patente 2). Sin embargo, esta referencia observó de manera histológica placas en la arteria carótida de los pacientes que se habían sometido a endarterectomía carotídea, pero no puede demostrar efectos sobre la prevención de daños cerebrales y/o la aparición del accidente cerebrovascular.

45 Recientemente, basándose en los resultados de experimentos con animales y hallazgos clínicos a pequeña escala, se han planificado y se han realizado muchos ensayos clínicos a gran escala para examinar si diversos fármacos que han demostrado tener algunos efectos de mejora de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida pueden prevenir enfermedades arterioscleróticas en el ser humano. Hasta la fecha, sin embargo, los resultados no han sido tal como se esperaban, y especialmente la prevención secundaria del accidente cerebrovascular se encuentra todavía en un estado de ensayo y error.

5 Está disponible comercialmente EPA-E de alta pureza en Jap3n con los nombres comerciales de Epadel y Epadel S (fabricados por Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) como fármaco terapéutico para la hiperlipidemia. Se ha notificado que cuando se administra por vía oral tal EPA-E de alta pureza a una dosis de 600 mg por administraci3n y 3 veces al día inmediatamente después de las comidas (cuando el valor de triglicéridos (TG) es an3malo, la dosis se aument3 hasta 900 mg por administraci3n y 3 veces al día, dependiendo del grado de la anomalía), la concentraci3n de colesterol total en suero (T-Cho) se redujo en del 3 al 6%, y el nivel de TG en suero se redujo en del 14 al 20% (documento no de patente 1). Tambn se ha notificado en la reuni3n anual de 2005 del Colegio Americano de Cardiología que, basándose en tal acci3n, se esperaría que el EPA-E de alta pureza tuviera un efecto de mejora de acontecimientos cardiovasculares de pacientes con hiperlipidemia, y su uso en combinaci3n con estatina fue eficaz para inhibir acontecimientos cardiacos en un ensayo clínico a gran escala (documentos no de patente 2 y 3). Sin embargo, estas publicaciones no dan a conocer ni sugieren que EPA-E prevenga la aparici3n y/o recurrencia del accidente cerebrovascular.

[Documento de patente 1] WO 00/48592 (JP 2002-537252 A).

[Documento de patente 2] WO 03/92673 (JP 2005-529903 A).

15 [Documento no de patente 1] Formulario de entrevista sobre fármacos "EPA preparation, Epadel capsule 300", revisado en julio de 2002 y febrero de 2004, versi3n 21 emitida en diciembre de 2004; págs. 21-22.

[Documento no de patente 2] Medical Tribune, número del 17 de noviembre de 2005, artículo principal, parte 3, págs. 75-76.

[Documento no de patente 3] Circulation Vol. 112 (N. 21), págs. 3362-3363, 2005.

20 **Sumario de la invenci3n**

En vista de la situaci3n de que el accidente cerebrovascular es todavía una causa principal de muerte y es un grave problema que muchos casos de accidente cerebrovascular sean todavía imposibles de prevenirse mediante la terapia con HMG-CoA RI, un objeto de la presente invenci3n es proporcionar una composici3n para prevenir la recurrencia del accidente cerebrovascular.

25 Con el fin de resolver los problemas descritos anteriormente, los inventores de la presente invenci3n realizaron un estudio extenso y encontraron que EPA-E tiene un efecto de prevenci3n de la aparici3n y/o recurrencia de accidente cerebrovascular, y en particular, prevenci3n de la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que se encuentra más de seis meses después de la aparici3n de accidente cerebrovascular. La presente invenci3n se ha completado basándose en tales hallazgos. Por consiguiente, la presente invenci3n incluye lo siguiente:

30 (1) una composici3n para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz; más específicamente,

(2) una composici3n para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz;

35 (3) una composici3n para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con historia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz;

(4) una composici3n para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente más de seis meses después de la aparici3n de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz;

(5) una composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en la que la proporci3n del EPA-E es del 96,5% en peso o más en el contenido total de ácidos grasos y sus derivados;

40 (6) una composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (5), en la que el EPA-E se administra por vía oral a una dosis de 0,3 g/día a 6,0 g/día;

(7) una composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (6), usándose la composici3n en combinaci3n con HMG-CoA RI;

45 (8) una composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (7), teniendo la composici3n un efecto excelente de prevenci3n de la recurrencia de accidente cerebrovascular después de 3 años desde el inicio de la administraci3n;

(9) una composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (8), en la que un sujeto de la administraci3n es un paciente cuya raz3n TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más;

(10) prevenci3n de la recurrencia de accidente cerebrovascular, en la que se administra la composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (9); y

50 (11) un uso de EPA-E en la preparaci3n de la composici3n según uno cualquiera de los puntos (1) a (9).

La composición de la presente invención tal como se describió anteriormente que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz es útil para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular. En particular, se espera que la composición de la presente invención sea eficaz para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes con hiperlipidemia que se han tratado con HMG-CoA RI, y en particular, para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes que se encuentran más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular.

Cuando se usa la composición de la presente invención en combinación con HMG-CoA RI, su efecto se potencia adicionalmente de manera sinérgica, y se espera que tal uso combinado aumente adicionalmente el efecto para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, y en particular, para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes que se encuentran más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular. Por consiguiente, tal uso de la presente composición en combinación con HMG-CoA RI es clínicamente favorable.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una gráfica preparada representando gráficamente la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el eje Y y el tiempo después del inicio del ensayo en el eje X, para el grupo de EPA-E y el grupo control.

La figura 2 es una gráfica preparada representando gráficamente la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el eje Y y el tiempo después del inicio del ensayo en el eje X, para el grupo de EPA-E y el grupo control de los pacientes cuya razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro era de 3,75 o más y el valor de TG en suero en el momento del registro era menor que 400 mg/dl.

Descripción de la realización preferida

A continuación, se describe en detalle la presente invención.

Una primera realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la primera realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz.

El accidente cerebrovascular cuya aparición y/o recurrencia va a prevenirse incluye todos los estados patológicos en los que se inducen de manera aguda deterioro del conocimiento y síntomas neurológicos por trastornos cerebrovasculares, y los ejemplos incluyen, en particular, hemorragias intracerebrales (hemorragia intracerebral hipertensiva, etc.), infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia subaracnoidea, trombosis cerebral (infarto cerebral aterotrombótico, etc.), embolia cerebral (embolia cerebral cardiogénica, etc.) e infarto lacunar. Los sujetos para la administración incluyen cualquier ser humano que necesite la prevención de la aparición del accidente cerebrovascular, y los ejemplos incluyen, en particular, pacientes de hiperlipidemia.

Aunque el contenido de EPA-E en los ácidos grasos totales de la composición y la dosis de la composición no están particularmente limitados siempre que se obtengan los efectos pretendidos de la presente invención, es preferible una alta pureza de EPA-E, por ejemplo, una proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales y sus derivados es preferiblemente del 40% en peso o más, más preferiblemente del 90% en peso o más, y todavía más preferiblemente del 96,5% en peso o más. La dosis diaria de la composición en cuanto a EPA-E es normalmente de 0,3 a 6,0 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día, y todavía más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día. Ejemplos de otros ácidos grasos contenidos preferiblemente en la composición son los ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en particular, DHA-E. Cuando DHA-E está contenido en la composición, aunque la razón de composición de EPA-E/DHA-E, el contenido de EPA-E y DHA-E (denominado a continuación en el presente documento (EPA-E + DHA-E)) en los ácidos grasos totales, y la dosis de EPA-E + DHA-E, no están particularmente limitados siempre que se obtengan los efectos pretendidos de la presente invención, la razón de composición de EPA-E/DHA-E es preferiblemente de 0,8 o más, más preferiblemente de 1,0 o más, y todavía más preferiblemente de 1,2 o más. Es preferible una alta pureza de EPA-E y DHA-E y, por ejemplo, el contenido de EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales y sus derivados es preferiblemente del 40% en peso o más, más preferiblemente del 80% en peso o más, y todavía más preferiblemente del 90% en peso o más. La dosis diaria en cuanto a EPA-E + DHA-E es normalmente de 0,3 a 10 g/día, preferiblemente de 0,5 a 6 g/día, y todavía más preferiblemente de 1 a 4 g/día. El contenido de otros ácidos grasos saturados de cadena larga es preferiblemente bajo, y el contenido de ácidos grasos ω -6, y en particular, el contenido de ácido araquidónico, entre los ácidos grasos insaturados de cadena larga, es preferiblemente tan bajo como menor que el 2% en peso, y más preferiblemente menor que el 1% en peso.

Una segunda realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia que contiene al menos EPA-E. Alternativamente, la segunda realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E.

Una tercera realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con historia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E

como su componente eficaz. Alternativamente, la tercera realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con historia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz.

5 En las realizaciones segunda y tercera de la presente invención, y también en las realizaciones cuarta a decimocuarta de la presente invención descritas más adelante, representantes preferibles con respecto al tipo de accidente cerebrovascular, la proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales, la proporción del EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales, la razón de composición de EPA-E / DHA-E, la dosis diaria y la proporción de los demás ácidos grasos de cadena larga etc., son los mismos que los de la primera realización de la presente invención tal como se describió anteriormente.

10 Una cuarta realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que se encuentra más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la cuarta realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que se encuentra más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz. En esta realización, los representantes preferibles con respecto al tipo de accidente cerebrovascular, la proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales, la proporción del EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales, la razón de composición de EPA-E / DHA-E, la dosis diaria y la proporción de los demás ácidos grasos de cadena larga etc. son los mismos que los de la primera realización de la presente invención. El sujeto para la administración es un paciente que se encuentra más de seis meses después de la última aparición de accidente cerebrovascular y que ha pasado el periodo agudo del accidente cerebrovascular.

Una quinta realización de la presente invención se refiere a una composición que tiene un efecto excelente de prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular después de 3 años desde el inicio de su administración, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Específicamente, la administración continua de la composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz a un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años reduce la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en al menos el 15% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 30% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E. En particular, cuando el sujeto es un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, una administración continua durante al menos 3 años de la composición para prevenir la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz reduce la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en al menos el 20% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 40% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E. Alternativamente, la quinta realización de la presente invención se refiere a una composición que tiene un efecto excelente de prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular después de 3 años desde el inicio de su administración, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz. De hecho, la administración continua de la composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz a un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años reduce la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en al menos el 15% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 30% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E y/o DHA-E. En particular, cuando el sujeto es un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, una administración continua durante al menos 3 años de la composición para prevenir la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz reduce la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en al menos el 20% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 40% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E y/o DHA-E.

Una sexta realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz, y se administra de manera continua a un individuo normal o un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años en combinación con HMG-CoA RI reduce la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en al menos el 15% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 30% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E. En particular, cuando el sujeto es un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, una administración continua de la composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz en combinación con HMG-CoA RI durante al menos 3 años, se tiene un efecto de reducción de la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en al menos el 20% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 40% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E. Alternativamente, la sexta realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz, y se administra de manera continua a un individuo normal o un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años en combinación con HMG-CoA RI, que tiene un efecto de reducción de la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en al menos el 15% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 30% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E y/o DHA-E. En particular, cuando el sujeto es un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, una

administración continua de la composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz en combinación con HMG-CoA RI durante al menos 3 años, se tiene un efecto de reducción de la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en al menos el 20% a los 3 años desde el inicio de la administración, y en al menos el 40% a los 4 ó 5 años desde el inicio de la administración, en comparación con el grupo control sin administración del EPA-E y/o DHA-E.

Una séptima realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular que incluye administrar de manera continua una composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz a un individuo normal o un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años. Alternativamente, la séptima realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir el inicio y/o la recurrencia de accidente cerebrovascular que incluye administrar de manera continua una composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz a un individuo normal o un paciente con historia de accidente cerebrovascular durante al menos 3 años.

Una octava realización de la presente invención se refiere a una composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz, para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un sujeto de un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 1 o más, preferiblemente de 2 o más, y más preferiblemente de 3,75 o más. Alternativamente, la octava realización de la presente invención se refiere a una composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz, para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un sujeto de un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 1 o más, preferiblemente de 2 o más, y más preferiblemente de 3,75 o más.

Una novena realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la novena realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz. Los representantes preferibles con respecto al tipo de accidente cerebrovascular, la proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales, la proporción del EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales, la razón de composición de EPA-E / DHA-E, la dosis diaria y la proporción de los demás ácidos grasos de cadena larga etc. en la novena realización de la presente invención, son los mismos que los de la primera realización de la presente invención.

Una décima realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz, y se usa en combinación con HMG-CoA RI; en otras palabras, una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que requiere HMG-CoA RI, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la décima realización de la presente invención se refiere a una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz, y se usa en combinación con HMG-CoA RI; en otras palabras, una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que requiere HMG-CoA RI, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz.

Aunque el HMG-CoA RI incluye todos los que tienen acción inhibitoria sobre 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, son preferibles los que pueden administrarse farmacéuticamente. Un ejemplo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, y sales y sus derivados, y más preferiblemente, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina o rosuvastatina, y todavía más preferiblemente, pravastatina o simvastatina. Todas las sales que pueden administrarse farmacéuticamente están incluidas en el alcance de la invención, y se prefieren las sales de sodio y potasio tales como pravastatina sódica, fluvastatina sódica, cerivastatina sódica, atorvastatina cálcica, pitavastatina cálcica y rosuvastatina cálcica. En la presente divulgación, todos los compuestos pueden existir en forma de una sal a menos que se indique lo contrario, y "pravastatina", por ejemplo, también incluye una sal de pravastatina.

Una undécima realización de la presente invención se refiere a una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un sujeto de un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz; en otras palabras, una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que requiere HMG-CoA RI cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la undécima realización de la presente invención se refiere a una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un sujeto de un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz; en otras palabras, una composición que va a usarse en combinación con HMG-CoA RI para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente que requiere HMG-CoA RI cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz. Los pacientes que requieren HMG-CoA RI presentan hiperlipidemia en muchos casos.

Las composiciones en las realizaciones séptima a undécima de la presente invención son preferiblemente composiciones para un paciente con historia de accidente cerebrovascular, y más preferiblemente composiciones para un paciente más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular, es decir, un paciente que ha pasado el periodo agudo de accidente cerebrovascular.

5 Una duodécima realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que incluye administrar una composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz al paciente, hasta que la razón TG/HDL-C se vuelva menor que 3,75, más preferiblemente menor que 1. Alternativamente, la duodécima realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente
10 cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más, que incluye administrar una composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz al paciente, hasta que la razón TG/HDL-C se vuelva menor que 3,75, más preferiblemente menor que 1.

Una decimotercera realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que incluye administrar una composición que contiene al menos EPA-E como su componente eficaz. Alternativamente, la decimotercera realización de la presente invención se refiere a un método para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que incluye administrar una composición que contiene al menos EPA-E y/o DHA-E como su componente eficaz.
15

Una decimocuarta realización de la presente invención se refiere a un uso de EPA-E en la fabricación de una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular. Alternativamente, la decimocuarta realización de la presente invención se refiere a un uso de EPA-E y/o DHA-E para la fabricación de una composición para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular.
20

Aunque el contenido de EPA-E en los ácidos grasos totales de la composición y la dosis de la composición no están particularmente limitados siempre que se obtengan los efectos pretendidos de la presente invención, es preferible una alta pureza de EPA-E y, por ejemplo, una proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales y sus derivados de la composición es preferiblemente del 40% en peso o más, más preferiblemente del 90% en peso o más, y todavía más preferiblemente del 96,5% en peso o más. La dosis diaria de la composición en cuanto a EPA-E es normalmente de 0,3 a 6 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día, y todavía más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día. Ejemplos de otros ácidos grasos contenidos preferiblemente en la composición son los ácidos grasos poliinsaturados ω -3, en particular, DHA-E. Cuando DHA-E está contenido en la composición, aunque la razón de composición de EPA-E/DHA-E, el contenido de EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales, y la dosis de EPA-E + DHA-E no están particularmente limitados siempre que se obtengan los efectos pretendidos de la presente invención, la razón de composición de EPA-E/DHA-E es preferiblemente de 0,8 o más, más preferiblemente de 1,0 o más, y todavía más preferiblemente de 1,2 o más. Es preferible una alta pureza de EPA-E y DHA-E y, por ejemplo, el contenido del EPA-E + DHA-E en los ácidos grasos totales y sus derivados es preferiblemente del 40% en peso o más, más preferiblemente del 80% en peso o más, y todavía más preferiblemente del 90% en peso o más. La dosis diaria en cuanto a EPA-E + DHA-E es normalmente de 0,3 a 10 g/día, preferiblemente de 0,5 a 6 g/día, y todavía más preferiblemente de 1 a 4 g/día. El contenido de otros ácidos grasos saturados de cadena larga es preferiblemente bajo, y el contenido de ácidos grasos ω -6, y en particular, el contenido de ácido araquidónico, entre los ácidos grasos insaturados de cadena larga, es preferiblemente tan bajo como menor que el 2% en peso, y más preferiblemente menor que el 1% en peso.
25
30
35
40

La composición de la presente invención contiene EPA-E y/o DHA-E y tiene el efecto de prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular cuando se administra por vía oral a un individuo normal o un paciente que tiene el factor de riesgo para accidente cerebrovascular tal como hiperlipidemia, diabetes e hipertensión. En particular, la composición de la presente invención tiene el efecto de prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con hiperlipidemia que se ha tratado con HMG-CoA RI. La composición de la presente invención también tiene un efecto combinado cuando se usa en combinación con HMG-CoA RI, y por consiguiente, puede prevenirse la recurrencia de accidente cerebrovascular de manera incluso más eficaz mediante el uso combinado.
45

La composición de la presente invención puede usarse apropiadamente en combinación con al menos un fármaco usado comúnmente para prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular, que se selecciona, por ejemplo, del grupo que incluye antiplaquetarios tales como aspirina, ticlopidina, clopidogrel y cilostazol; anticoagulantes tales como warfarina, heparina y ximelagatrán; antihipertensores tales como antagonistas de los receptores de angiotensina II (candesartán, losartán, etc.), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los canales de calcio (amlodipino, cilnidipino, etc.), y bloqueantes α -1; fármacos para la diabetes o para mejorar la tolerancia a la glucosa anómala tal como inhibidores de α -glucosidasa (voglibosa, acarbosa, etc.), biguanidas, tiazolidindionas (pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, etc.), y secretagogos de insulina de acción rápida (mitiglinida, nateglinida, etc.); y antihiperlipidémicos tales como el HMG-CoA RI descrito anteriormente, fibratos, inhibidores de escualeno sintasa (TAK-475, etc.), e inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba, etc.). Se observa que la composición de la presente invención puede usarse en un envase junto con al menos un fármaco tal como HMG-CoA RI y/o otros para mejorar la conveniencia.
50
55
60

La composición de la presente invención contiene menos impurezas tales como ácidos grasos saturados y ácido araquidónico que son desfavorables para el accidente cerebrovascular en comparación con aceite de pescado o concentrado de aceite de pescado, y pueden lograrse sus efectos pretendidos sin provocar problemas tales como hipernutrición e ingesta excesiva de vitamina A. Además, puesto que el componente eficaz de la presente composición es un éster y por tanto más estable frente a la oxidación en comparación con el aceite de pescado, etc. que están esencialmente en forma de triglicérido, puede producirse una composición suficientemente estable añadiendo un antioxidante convencional. Por tanto, el uso del EPA-E ha permitido la producción de una composición para prevenir la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular que puede usarse en la práctica clínica, por primera vez.

En la presente memoria descriptiva, el término "icosapentato" designa el ácido todo-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoico.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "accidente cerebrovascular" se define como un estado patológico en el que se inducen de forma aguda deterioro del conocimiento y síntoma(s) neurológico(s) por un trastorno cerebrovascular, incluyendo hemorragias intracerebrales (hemorragia intracerebral hipertensiva, etc.), infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia subaracnoidea, trombosis cerebral (infarto cerebral aterotrombótico, etc.), embolia cerebral (embolia cerebral cardiogénica, etc.) e infarto lacunar.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "paciente con hiperlipidemia" designa un paciente que experimenta o bien un aumento en la concentración de T-Cho en suero, un aumento en la concentración de LDL-Cho en suero, una disminución en la concentración de HDL-Cho en suero, o un aumento en el nivel de TG en suero. En un sentido limitado, la expresión "paciente con hiperlipidemia" designa un paciente que presenta uno cualquiera de hipercolesterolemia (con la concentración de T-Cho en suero de aproximadamente 220 mg/dl o mayor, y en un sentido más limitado, 250 mg/dl o mayor), hipercolesterolemia LDL (con la concentración de LDL-Cho en suero de 140 mg/dl o mayor), hipocolesterolemia LDL (con la concentración de HDL-Cho en suero menor que 40 mg/dl) e hipertrigliceridemia (con el nivel de TG en suero de 150 mg/dl o mayor). La concentración en suero de cada lípido puede medirse y calcularse a partir de muestras de sangre extraídas normalmente durante estado de ayuno mediante métodos convencionales. La razón TG/HDL-C en suero es un valor obtenido dividiendo la concentración en suero de triglicéridos (TG) entre la concentración en suero de lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C).

Se sabe que la razón TG/HDL-C tiene una correlación inversa con el diámetro de partícula de LDL según un informe para sujetos de individuos normales de Maruyama *et al.* (J. Atheroscler. Thromb., vol. 10, págs. 186-191, 2003), en el que se encontró así que la correlación como diámetro de partícula de LDL es de 25,5 nm cuando la razón TG/HDL-C es de 1. Entre las LDL, las LDL pequeñas y densas (LDLpd) con el tamaño de partícula de 25,5 nm o menos, también conocidas como "colesterol supermalo" tienen un fuerte efecto para inducir arteriosclerosis, y por tanto la razón TG/HDL-C ha atraído recientemente la atención como uno de los criterios para el pronóstico de enfermedades arterioscleróticas. Según la correlación mencionada anteriormente, las LDLpd comienzan a aparecer cuando la razón TG/HDL-C se vuelve de 1 o más, aumentando de ese modo el riesgo de presentar enfermedades arterioscleróticas. Por tanto, se fija el valor de punto de corte para la razón TG/HDL-C en suero en 3,75 en la presente invención basándose en el valor de referencia de 150 mg/dl para el nivel de TG y el valor de referencia de 40 mg/dl para HDL-C. Los pacientes cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más tienen una alta concentración de LDLpd en suero, y se pronostica que tienen un alto riesgo de aparición de accidente cerebrovascular. Tanto el alto valor de TG como el bajo HDL-C se consideran como factores de riesgo para las enfermedades arterioscleróticas. Sin embargo, cuando el valor de TG es de 400 mg/dl o más, se sospecharía de quilomicronemia, pero se considera que la quilomicronemia no es arteriosclerótica. En vista de esto, cuando se analizaron los resultados basándose en la razón TG/HDL-C en la realización de la presente invención, se excluyeron aquellos casos en los que el nivel de TG en suero en el momento del registro era de 400 mg/dl o más, de los sujetos para el análisis.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "uso de EPA-E en combinación con HMG-CoA RI" incluye tanto la realización en la que el EPA-E y el HMG-CoA RI se administran simultáneamente como la realización en la que ambos agentes se administran por separado. Cuando se administran simultáneamente, pueden formularse o bien como un único fármaco de combinación, o bien como fármacos separados. Cuando se administran por separado, EPA-E puede administrarse o bien antes o bien después de HMG-CoA RI. La dosis y la razón de EPA-E y HMG-CoA RI pueden seleccionarse adecuadamente.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "uso de EPA-E y/o DHA-E en combinación con HMG-CoA RI" incluye tanto la realización en la que el EPA-E y/o DHA-E y el HMG-CoA RI se administran simultáneamente como la realización en la que ambos agentes se administran por separado. Cuando se administran simultáneamente, pueden formularse o bien como un único fármaco combinado, o bien como fármacos separados. Cuando se administran por separado, EPA-E y/o DHA-E pueden administrarse o bien antes o bien después de el HMG-CoA RI. La dosis y la razón de EPA-E y/o DHA-E y HMG-CoA RI pueden seleccionarse adecuadamente.

La composición de la presente invención tiene la acción de prevención de la aparición y/o recurrencia del accidente cerebrovascular mediante la sola administración de la composición, y en particular, se espera que la composición tenga el efecto de prevención de la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular que no pueden

prevenirse mediante la sola administración de HMG-CoA RI. Además, EPA-E no sólo tiene la acción de reducción de la concentración de T-Cho en suero y el nivel de TG en suero, sino también las acciones farmacológicas tales como suprimir la agregación plaquetaria basándose en la inhibición de la cascada del ácido araquidónico, que son diferentes de las de HMG-CoA RI. Por tanto, la acción tal como se describió anteriormente también puede ejercerse mediante la administración combinada con HMG-CoA RI.

Puesto que EPA-E y DHA-E son altamente insaturados, es preferible la inclusión de una cantidad eficaz de un antioxidante, tal como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido gálico, y quinona farmacéuticamente aceptable, y α -tocoferol.

La preparación puede administrarse por vía oral a un paciente en una forma farmacéutica tal como comprimido, cápsula, microcápsula, gránulos, gránulos finos, polvo, preparación líquida oral, jarabe y gelatina. Preferiblemente, la preparación se administra por vía oral llenándose en una cápsula tal como una cápsula blanda o microcápsula.

Se observa que la cápsula blanda que contiene EPA-E de alta pureza (Epadel y Epadel S) está disponible comercialmente en Japón como agentes terapéuticos seguros para arteriosclerosis obliterante e hiperlipidemia con efectos secundarios reducidos, y en estos productos, la proporción del EPA-E en los ácidos grasos totales es al menos del 96,5% en peso. La cápsula blanda (Omacor, Ross Products) que contiene aproximadamente el 46% en peso de EPA-E y aproximadamente el 38% en peso de DHA-E está disponible comercialmente en los EE.UU. y otros países como agente terapéutico para hipertrigliceridemia. Estos fármacos comerciales pueden obtenerse para su uso en la presente invención.

La dosis y el periodo de la administración de la composición para prevenir la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular según la presente invención deben ser suficientes para la expresión de la acción pretendida, y pueden ajustarse adecuadamente dependiendo de, por ejemplo, la forma farmacéutica, la vía de administración, el número de dosis al día, la gravedad del síntoma, el peso corporal, la edad, y similares. Cuando se administra por vía oral, la composición puede administrarse a una dosis en cuanto a EPA-E de 0,3 a 6,0 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día, y más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día, y aunque la composición se administra normalmente en 3 dosis divididas al día, si es necesario, la composición puede administrarse en una única dosis o en varias dosis divididas. La composición se administra preferiblemente durante o después de la comida, y más preferiblemente, inmediatamente (en el plazo de 30 minutos) después de la comida. Cuando la composición se administra por vía oral, el periodo de administración es normalmente de al menos 1 año, preferiblemente al menos 2 años, más preferiblemente al menos 3 años, y lo más preferiblemente al menos 5 años. La administración se continúa preferiblemente siempre que exista un alto riesgo de aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular. Si se desea, pueden proporcionarse periodos de descanso del fármaco de aproximadamente 1 día a 3 meses, preferiblemente de aproximadamente 1 semana a 1 mes.

El HMG-CoA RI que va a usarse en combinación se administra preferiblemente según el régimen de dosificación recomendado, y la dosis puede ajustarse adecuadamente dependiendo de, por ejemplo, su tipo la forma farmacéutica, la vía de administración, el número de dosis al día, la gravedad de los síntomas, el peso corporal, la edad, y similares. Cuando se administra por vía oral, el HMG-CoA RI se administra normalmente a una dosis de 0,05 a 200 mg/día, y preferiblemente 0,1 a 100 mg/día en de 2 a 3 dosis divididas al día, pero si se desea, puede administrarse en una única dosis o en varias dosis divididas. La dosis del HMG-CoA RI puede reducirse dependiendo de la dosis del EPA-E.

Se observa que pravastatina sódica (MevalotinTM comprimidos y gránulos finos, Sankyo Co., Ltd.), simvastatina (LipovasTM comprimidos, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), fluvastatina sódica (LocolTM comprimidos, Novartis Pharma K.K. y Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), atorvastatina cálcica hidratada (LipitorTM comprimidos, Astellas Pharma Inc. y Pfizer), pitavastatina cálcica (LivaloTM comprimidos, Kowa Company, Ltd. y Sankyo Co., Ltd., y rosuvastatina cálcica (CrestorTM comprimidos, AstraZeneca K.K. y Shionogi & Co., Ltd.) están disponibles comercialmente en Japón como antihiperlipidémicos, y que lovastatina (MevacorTM comprimidos, Merck) está disponible comercialmente en los EE.UU. como antihiperlipidémico. Al menos uno de estos fármacos puede obtenerse y combinarse apropiadamente para la administración según las instrucciones recomendadas para ellos.

Las dosis diarias preferibles de estos fármacos son, por ejemplo, de 5-60 mg o preferiblemente 10-20 mg para pravastatina sódica, de 2,5-60 mg o preferiblemente 5-20 mg para simvastatina, de 10-180 mg o preferiblemente 20-60 mg para fluvastatina sódica, de 5-120 mg o preferiblemente 10-40 mg para atorvastatina cálcica hidratada, de 0,5-12 mg o preferiblemente 1-4 mg para pitavastatina cálcica, de 1,25-60 mg o preferiblemente 2,5-20 mg para rosuvastatina cálcica, de 5-160 mg o preferiblemente 10-80 mg para lovastatina y de 0,075-0,9 mg o preferiblemente 0,15-0,3 mg para cerivastatina, pero no se limitan a ellas.

Ejemplos

A continuación, se demuestran los efectos de la composición según la presente invención haciendo referencia a los ejemplos, que no limitan en modo alguno el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1 (Acción preventiva a largo plazo de EPA-E sobre la aparición de accidente cerebrovascular)

Procedimiento de ensayo

Este ensayo es un análisis parcial de los resultados obtenidos en JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*, estudio de intervención en los lípidos con EPA en Japón), un ensayo clínico a gran escala de preparación de EPA de alta pureza que se presentó en la reunión anual de 2005 del Colegio Americano de Cardiología. Debe observarse que aunque se notificó un efecto inhibitor de EPA sobre acontecimientos coronarios en la reunión, no hubo ninguna divulgación ni sugerencia de su efecto sobre el accidente cerebrovascular (para información general sobre JELIS, véase Medical Tribune, número del 17 de noviembre de 2005, artículo principal, parte 3, págs. 75-76, y Circulation vol. 112 (N.º 21), págs. 3362-3363, 2005; que se incorporan al presente documento como referencia).

Específicamente, de los 18.645 sujetos pacientes 18.645 en el ensayo JELIS (pacientes con hiperlipidemia con la concentración de T-Cho en suero de 250 mg/dl o más, con edades de 40 a 75 años para hombres y posmenopáusicas hasta 75 años para las mujeres; se excluyeron los pacientes que se encontraban en el plazo de seis meses desde la aparición de accidente cerebrovascular para excluir los pacientes en el periodo agudo del accidente cerebrovascular de los sujetos del ensayo) (grupo de EPA-E (9.326 casos) y grupo control (9.319 casos)), se observaron 485 sujetos del grupo de EPA-E y 457 sujetos del grupo control, que tenían historia de accidente cerebrovascular (trombosis cerebral, embolia cerebral, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea y ataque isquémico transitorio) y se analizaron para determinar la recurrencia de accidente cerebrovascular durante el periodo de 5 años desde el inicio de la administración. Además, para los casos en los que se conocía la razón TG/HDL-C en suero (pero excluyendo los casos en los que el valor de TG era de 400 mg/dl o más), también se analizaron los resultados de los sujetos divididos en tres grupos basándose en la razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro. Al grupo de EPA-E se le administró por vía oral Epadel (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) normalmente a una dosis de adulto de 600 mg por administración y 3 veces al día inmediatamente después de la comida. Sin embargo, en los casos que tenían un nivel anómalo de TG en suero, la dosis podía aumentarse hasta 900 mg por administración y 3 veces al día, dependiendo de la anomalía. En ambos grupos, se usó pravastatina sódica (Mevalotin™ comprimidos y gránulos finos, Sankyo Co., Ltd.), simvastatina (Lipovas™ comprimidos, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) o atorvastatina cálcica hidratada (Lipitor™ comprimidos, Astellas Pharma Inc. y Pfizer) como fármaco de base (tratamiento basal), que se administró por vía oral según un régimen de dosificación predeterminado.

Resultados

El número de apariciones (recurrencia) de accidente cerebrovascular, la tasa de incidencia (%) y la razón de probabilidades para el grupo de EPA-E en relación con el grupo control durante el periodo de observación de 5 años se muestran en la tabla 1. Se calculó la razón de probabilidades mediante la ecuación de (tasa de incidencia del grupo de EPA-E)/(tasa de incidencia del grupo control), y se calculó la tasa de inhibición de la aparición de accidente cerebrovascular mediante la ecuación de $\{((\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo control}) - (\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo de EPA-E})) / (\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo control})\} \times 100$.

[Tabla 1]

Tabla 1

Casos de accidente cerebrovascular del grupo control/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Casos de accidente cerebrovascular del grupo de EPA-E/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Razón de probabilidades
48/457 (10,5)	33/485 (6,8)	0,648

Como resultado de la administración de EPA-E, la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular a lo largo de 5 años en los pacientes que tenían historia del accidente cerebrovascular se redujo hasta el 6,8% en comparación con la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el grupo control del 10,5%. La razón de probabilidades era de 0,648, y la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular se redujo en aproximadamente el 35% en comparación con el grupo control mediante la administración de EPA-E. Por consiguiente, se confirmó el efecto de prevención de la aparición de accidente cerebrovascular y/o recurrencia mediante la administración de EPA-E.

Además, se analizaron estadísticamente los datos descritos anteriormente tomando sesgos en los antecedentes (hábito de fumar, diabetes, etc.) entre los grupos en consideración. La figura 1 muestra una gráfica dibujada mediante la representación gráfica de la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el eje Y y el tiempo después del inicio del ensayo en el eje X, y la tabla 2 muestra la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular y la tasa de inhibición en el grupo de administración de EPA-E a de 1 a 5 años después del inicio de la administración.

[Tabla 2]

Tabla 2

	Tasa de incidencia	Tasa de incidencia	Tasa de inhibición

	(%) en el grupo control	(%) en el grupo de EPA-E	(%)
Después de 1 año	2,0	2,1	-
Después de 2 años	3,9	3,6	8
Después de 3 años	5,6	4,7	16
Después de 4 años	8,8	5,7	35
Después de 5 años	11,7	7,4	37

Tal como se demostró, la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular se redujo mediante la administración del EPA-E, y en particular se mostró que la reducción de la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular era significativa a los 3 años o más después del inicio de la administración.

5 Los números de casos en el grupo control y el grupo de administración de EPA-E se examinaron adicionalmente para cada tipo de accidente cerebrovascular, y los resultados para trombosis cerebral y el total de enfermedades de tipo infarto se muestran en la tabla 3. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia también fueron menores para las de enfermedades tipo hemorragia en el grupo de administración de EPA-E.

[Tabla 3]

Tabla 3

	Casos de accidente cerebrovascular del grupo control/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Casos de accidente cerebrovascular del grupo de EPA-E/todos los casos (tasa de incidencia, %)
Trombosis cerebral	23/457 (5,7%)	13/485 (2,9%)
Total de infartos	39/457 (9,5%)	28/485 (6,2%)

10 De manera similar, para los casos en los que se conocía la razón TG/HDL-C en suero (pero excluyendo los casos en los que el valor de TG era de 400 mg/dl o más), cada uno de los tres grupos de sujetos, que se dividen basándose en la razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro, se analizó el número de apariciones (recurrencia) de accidente cerebrovascular, la tasa de incidencia (%) y la razón de probabilidades para el grupo de EPA-E en relación con el grupo control durante el periodo de observación de 5 años, tal como se muestra en la tabla 4. Se calculó la razón de probabilidades mediante la ecuación de (tasa de incidencia del grupo de EPA-E)/(tasa de incidencia del grupo control), y se calculó la tasa de inhibición de aparición de accidente cerebrovascular mediante la ecuación de $\{((\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo control}) - (\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo de EPA-E})) / (\text{tasa de incidencia de accidente cerebrovascular para el grupo control})\} \times 100$.

20 [Tabla 4]

Tabla 4

Razón TG/HDL-C en suero	Casos de accidente cerebrovascular del grupo control/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Casos de accidente cerebrovascular del grupo de EPA-E/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Razón de probabilidades
Menos de 1	0/25 (0,0)	0/18 (0,0)	-
De 1 a 3,75	20/223 (9,0)	14/244 (5,74)	0,640
3,75 o más	16/112 (14,3)	10/135 (7,4)	0,519

25 A partir de los resultados en la tabla 4, se muestra una tendencia de cuanto mayor es la razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro, mayor es la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular. La administración de EPA-E redujo la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en los sujetos con historia de accidente cerebrovascular durante el periodo de cinco años en comparación con la tasa de incidencia del grupo control. Es decir, en el grupo en el que la razón TG/HDL-C en suero era menor que 1, no se observó aparición de accidente cerebrovascular ni en el grupo control ni el grupo de EPA-E, mientras que en el grupo en el que la razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro era de 1 o más pero menor que 3,75, la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo de EPA-E era del 5,74%, un valor menor que la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo control del 9,0%, y además en el grupo en el que la razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro era de 3,75 o más, la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo de EPA-E era del 7,4%, un valor menor que la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo control del 14,3%. La razón de probabilidades para estos grupos era de 0,640 y 0,519, respectivamente, y la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular se

redujo mediante la administración de EPA-E en aproximadamente el 36% y aproximadamente el 48%, respectivamente, en comparación con el grupo control. Por consiguiente, se halló el efecto de la administración de EPA-E sobre la prevención de la aparición y/o recurrencia de accidente cerebrovascular, y los resultados indican que el efecto de EPA-E es mayor en un grupo en el que se pronostica un mayor riesgo.

5 Además, la figura 2 muestra una gráfica dibujada mediante la representación gráfica de la tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en pacientes cuya razón TG/HDL-C en suero en el momento del registro era de 3,75 o más en el eje Y y el tiempo después del inicio del ensayo en el eje X, y la tabla 5 muestra la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular y la tasa de inhibición para el grupo de administración de EPA-E a de 1 a 5 años después del inicio de la administración.

10 [Tabla 5]

Tabla 5

	Tasa de incidencia (%) del grupo control	Tasa de incidencia (%) del grupo de EPA-E	Tasa de inhibición (%)
Después de 1 año	1,8	1,5	17
Después de 2 años	6,3	2,9	53
Después de 3 años	6,3	4,4	29
Después de 4 años	11,6	5,2	55
Después de 5 años	14,2	7,4	48

15 Se encontró que la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular se redujo mediante la administración de EPA-E, y en particular se mostró que la reducción de la tasa de incidencia de accidente cerebrovascular era significativa a los 3 años o más después del inicio de la administración. Cuando en comparación con los resultados cronológicos de todos los casos mostrados en la tabla 2, se observaron mayores tasas de inhibición en todos los puntos de medición de 1 a 5 años después del inicio de la administración en los pacientes cuyas razones TG/HDL-C era de 3,75 o más, incluso aunque se pronostique que el grupo de estos pacientes tienen mayor concentración de LDLpd, conocido como colesterol supermalo, y por tanto se pronostique que corren un mayor riesgo de presentar aparición de accidente cerebrovascular.

20 A partir de los resultados tal como se describieron anteriormente, se demostró el efecto significativo de la administración de EPA-E sobre la prevención de la aparición de accidente cerebrovascular en pacientes con historia de accidente cerebrovascular.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su uso en la prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente con historia de accidente cerebrovascular, que comprende icosapentato de etilo como componente eficaz de la misma, utilizándose la composición en combinación con inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.
2. Composición para su uso en la prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular en un paciente más de seis meses después de la aparición de accidente cerebrovascular, que comprende icosapentato de etilo como componente eficaz de la misma, usándose la composición en combinación con inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.
- 10 3. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la proporción del icosapentato de etilo es del 96,5% en peso o más en el contenido total de ácidos grasos.
4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, administrándose la composición por vía oral a una dosis de 0,3 a 6,0 g del icosapentato de etilo al día.
- 15 5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, teniendo la composición un efecto excelente de prevención de la recurrencia de accidente cerebrovascular después de 3 años desde el inicio de la administración de la misma.
6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que un sujeto de la administración es un paciente cuya razón TG/HDL-C en suero es de 3,75 o más.

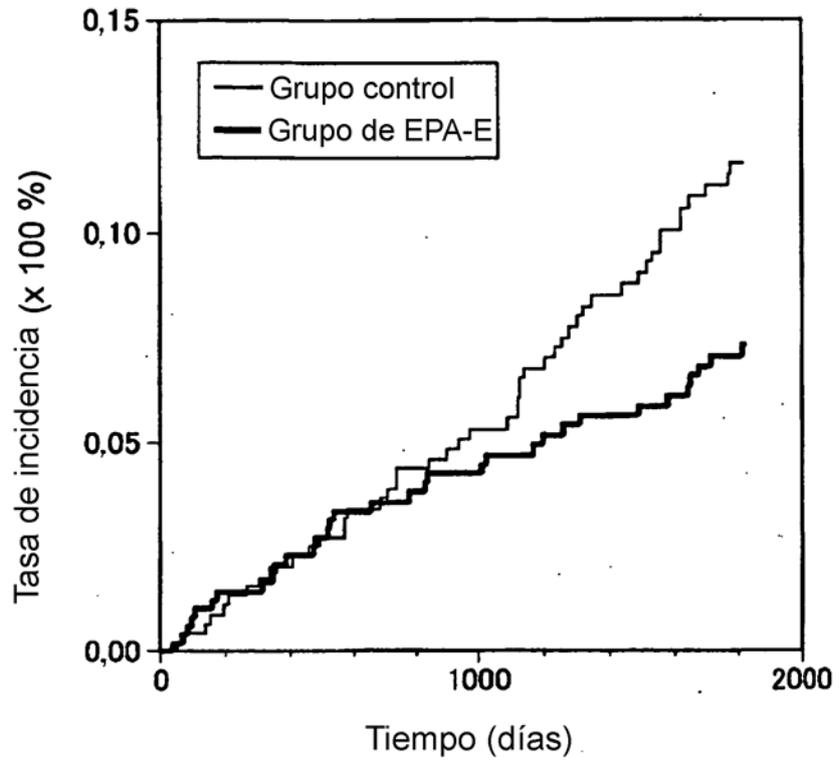


Fig.1

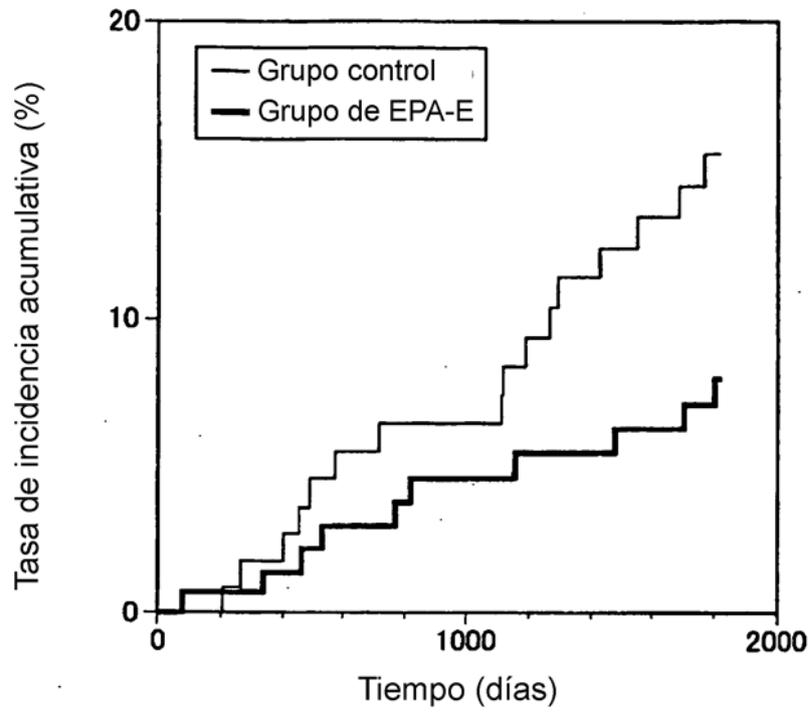


Fig.2