

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 741**

51 Int. Cl.:

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2006 E 06780884 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1790339**

54 Título: **Composición para la prevención de la aparición de acontecimientos cardiovasculares**

30 Prioridad:

08.07.2005 JP 2005200503

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

02.09.2014

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;
SAITO, YASUSHI;
ISHIKAWA, YUICHI;
OIKAWA, SHINICHI;
SASAKI, JUN;
HISHIDA, HITOSHI;
ITAKURA, HIROSHIGE;
KITA, TORU;
KITABATAKE, AKIRA;
NAKAYA, NORIAKI;
SAKATA, TOSHIE;
SHIMADA, KAZUYUKI y
SHIRATO, KUNIO**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 489 741 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 la prevención de la aparición de acontecimientos cardiovasculares

Esta invención se refiere a composiciones para prevenir la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares que contienen al menos icosapentato de etilo (a continuación en el presente documento abreviado como EPA-E).

La occidentalización de la dieta ha dado como resultado el aumento de pacientes que padecen enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. Algunas de estas enfermedades conducen finalmente a enfermedades arterioscleróticas tales como infarto de miocardio, angina de pecho e infarto cerebral y en ocasiones dan como resultado la muerte. Como tratamiento de enfermedades arterioscleróticas, por ejemplo, se utilizan de manera general fármacos o métodos quirúrgicos tales como angioplastia vascular.

Para la prevención de enfermedades arterioscleróticas o la mejora de la calidad de vida, es importante reducir factores de riesgo tales como hiperlipidemia, diabetes, hipertensión y tabaquismo. En el estudio epidemiológico principal en el que se examinaron las tasas de incidencia de hiperlipidemia y arteriopatía coronaria, se encontró una correlación positiva entre la concentración de colesterol total en suero (a continuación en el presente documento abreviado como Co T) o la concentración de triglicéridos en suero (a continuación en el presente documento abreviado como TG) y la aparición de arteriopatía coronaria. Más específicamente, se encontró una correlación positiva incluso más fuerte para la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en suero (a continuación en el presente documento abreviado como Co LDL), mientras que se encontró una correlación negativa para la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad en suero (a continuación en el presente documento abreviado como Co HDL).

La farmacoterapia de la hiperlipidemia se ha vuelto relativamente fácil y en un ensayo clínico a gran escala se ha probado la supresión de la aparición de arteriopatías coronarias mediante una terapia intensiva de la hiperlipidemia usando un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (a continuación en el presente documento abreviado como HMG-CoA RI). Por ejemplo, cuando a pacientes masculinos con hiperlipidemia sin historia de infarto de miocardio se les administró por vía oral pravastatina sódica durante un periodo promedio de 4,9 años, la concentración de Co T en suero disminuyó en un 20%, la concentración de Co LDL en suero disminuyó en un 26%, la concentración de Co HDL en suero aumentó en un 5% y los TG en suero disminuyeron en un 12%, y como consecuencia, la tasa de incidencia total de infarto de miocardio no mortal y muerte cardiovascular disminuyó en un 31% (The New England Journal of the Medicine, 1995, vol. 333, págs. 1301-1307). Cuando a pacientes con historia de angina de pecho o infarto de miocardio se les administró por vía oral simvastatina durante un periodo promedio de 5,4 años, la concentración de Co T en suero disminuyó en un 25% y la concentración de Co LDL en suero disminuyó en un 35%, la concentración de Co HDL en suero aumentó en un 8% y los TG en suero disminuyeron en un 10%, y como consecuencia, la tasa de incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores disminuyó en un 34% (The Lancet, 1994, vol. 344, número del, págs. 1383-1389). La disminución en la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares también fue de aproximadamente el 20 al 30% en otros ensayos clínicos a gran escala usando HMG-CoA RI (Archives of Internal Medicine, 1999, vol. 159, n.º 1, págs. 1793-1802). Estos resultados pueden no ser suficientes para la práctica clínica.

Se ha notificado que cuando se administró por vía oral una cápsula que incluye una composición de ácido graso poliinsaturado ω -3 que contiene EPA-E y docosahexanoato de etilo (a continuación en el presente documento abreviado como DHA-E) en una cantidad total de 850 a 882 mg a pacientes en el plazo de tres meses desde la aparición de infarto de miocardio agudo, cada día durante 3,5 años, la tasa de incidencia combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e infarto cerebral no mortal disminuyó en un 20%, y que, aunque la muerte cardiovascular disminuyó en un 30%, no se observó ningún efecto significativo sobre acontecimientos cardiovasculares no mortales (The Lancet, vol. 354, 7 de agosto de 1999, págs. 447-455). También se notificó que su tasa de mortalidad disminuyó cuando se administró 1 g de ácidos grasos esenciales que contenían EPA-E y DHA-E en una cantidad total del 85% a pacientes con historia de infarto de miocardio, cada día durante 3,5 años (documento WO 00/48592 (JP 2002-537252 A)). También se dio a conocer que el uso de EPA o DHA en combinación con un inhibidor de la síntesis de colesterol reprime los acontecimientos cardiovasculares (patente estadounidense n.º 6159993).

EPA-E de alta pureza está disponible comercialmente 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 600 mg por administración y tres veces al día inmediatamente tras las comidas (cuando los TG en suero son anómalos, la dosis puede aumentarse hasta el nivel de 900 mg por administración y tres veces al día), la concentración de Co T en suero y los TG en suero pueden reducirse en del 3 al 6% y en del 14 al 20%, respectivamente (Drug Interview Form "EPA preparation, Epadel capsule 300", revisado en julio de 2002; enero de 2003; págs. 21-22.), y que, basándose en tal acción, se espera que tal EPA-E de alta pureza ejerza efectos sobre acontecimientos cardiovasculares de pacientes con hiperlipidemia (American Heart Journal, 2003, vol. 146, n.º 4, págs. 613-620.).

Por otro lado, como opción para el tratamiento de cardiopatía isquémica, se ha llevado a cabo ampliamente un tratamiento quirúrgico, angioplastia cardiovascular tal como PTCA e implantación de endoprótesis coronaria principalmente para pacientes graves, pero es fácil que se produzcan acontecimientos cardiovasculares tras la angioplastia. Por ejemplo, el acontecimiento cardiovascular tras PTCA se debe a reestenosis en el sitio de PTCA, que generalmente significa progresión de la estenosis en más del 50% de la región expandida mediante PTCA, o generación de una nueva lesión en muchos casos. La tasa de reestenosis es aproximadamente del 30-40% y la reestenosis se observa habitualmente cuando han transcurrido seis meses o menos. La tasa de reestenosis puede reducirse usando endoprótesis pero esto no siempre es viable (T. Yamaguchi & M. Kitahara, Kon-nichi no tiryoushishin, publicado por IGAKUSHOIN, págs. 237, 2003).

10 Como tratamiento médico con fármacos tras la angioplastia cardiovascular, a menudo se usan antiagregantes plaquetarios. Por ejemplo, se administra habitualmente una combinación de aspirina y ticlopidina (clopidogrel) cuando se inserta una endoprótesis. Para la prevención de trombos en la endoprótesis, se administra una combinación de aspirina y cilostazol (T. Yamaguchi & M. Kitahara, Kon-nichi no tiryoushishin, publicado por IGAKUSHOIN, págs. 245-246, 2003). En particular, el cuidado tras la cirugía se considera importante.

15 Aunque se han administrado aceite de pescado o ácidos grasos omega-3 a los pacientes con reestenosis en el periodo inestable tras angioplastia cardiovascular, hay informes controvertidos con respecto a su eficacia, aunque existe el punto de vista de que debe empezarse su administración antes de la angioplastia cardiovascular (J Am Coll Cardiol. 17 de mayo de 2005;45(10): 1723-8; Am Heart J. junio de 2002;143(6):E5; J Am Coll Cardiol. Mayo de 1999;33(6):1619-26; Am J Cardiol 77, 31-36(1996))

20 Aunque se notificó que la administración durante dos años del HMG-CoA RI, pravastatina, tras PTCA había reducido la tasa de reestenosis y por tanto había sido eficaz para la represión de los acontecimientos cardiovasculares (Am J Cardiol. 1 de octubre de 2000;86(7) : 742-6) así como que la administración durante de tres a cuatro años de fluvastatina desde inmediatamente después de la intervención de la arteria coronaria percutánea reprimió la aparición de los acontecimientos cardiovasculares (JAMA. 26 de junio de 2002;287(24):3215-22), se espera un
25 tratamiento mejorado, que permita más represión de los acontecimientos cardiovasculares.

En vista de la situación de que la muerte debida a las enfermedades cardiovasculares todavía es una causa principal de muerte, y de que es un problema grave que todavía sea imposible prevenir muchos acontecimientos cardiovasculares mediante la terapia con HMG-CoA RI, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares.

30 Con el fin de resolver los problemas descritos anteriormente, los inventores de la presente invención realizaron un amplio estudio y encontraron que el EPA-E tiene un efecto de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares, y en particular, un efecto de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares en pacientes que habían pasado el periodo inestable tras angioplastia cardiovascular. Por tanto, la presente invención se ha completado basándose en tales hallazgos. Por consiguiente,
35 la presente invención se refiere a:

Icosapentato de etilo para su uso en la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular. El icosapentato de etilo puede ser parte de una composición como su componente eficaz. En las reivindicaciones dependientes se exponen las realizaciones preferidas.

40 La composición que contiene EPA-E, o contiene al menos EPA-E como su componente eficaz, es útil en la prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares. En particular, la composición es útil en la prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares que se producen y/o reaparecen en pacientes con hiperlipidemia o los que se producen y/o reaparecen a pesar del tratamiento con HMG-CoA RI en pacientes con hiperlipidemia.

45 Se espera que la composición prevenga la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares de pacientes que han pasado el periodo inestable tras angioplastia cardiovascular.

Cuando la composición se usa en combinación con un HMG-CoA RI, la acción se potencia además de manera sinérgica, y se espera que un uso de este tipo mejore adicionalmente el efecto para la prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares en pacientes que han experimentado los acontecimientos cardiovasculares, especialmente en pacientes más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular. Por consiguiente, tal uso de la presente composición con el HMG-CoA RI es clínicamente favorable.

A continuación, se describe en detalle la presente invención.

Una primera realización de la presente invención se refiere a icosapentato de etilo para su uso en la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente más de seis meses tras la
55 angioplastia cardiovascular, según la reivindicación 1. El icosapentato de etilo puede ser parte de una composición como su componente eficaz.

Aunque cualquier composición para la prevención de cualquier aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares que contenga al menos EPA-E como su componente eficaz está dentro del alcance de esta invención, los ejemplos preferidos incluyen composiciones para la prevención de muerte cardiovascular, infarto de miocardio mortal, muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio no mortal, angioplastia cardiovascular, nueva aparición de angina en reposo y angina de esfuerzo y desestabilización de angina de pecho. El sujeto de la administración de la composición incluye todos los seres humanos que requieran prevención de la aparición de acontecimientos cardiovasculares, y los ejemplos preferidos incluyen pacientes con hiperlipidemia. Aunque el contenido en EPA-E en el ácido graso total y la dosis no están particularmente limitados siempre que se alcancen los efectos deseados de la presente invención, se prefiere EPA-E de alta pureza; por ejemplo, la composición que tiene una proporción del EPA-E de preferiblemente el 40% en peso o más, más preferiblemente el 90% en peso o más, y todavía más preferiblemente el 96,5% en peso o más en total de los ácidos grasos y sus derivados. La dosis diaria en lo que se refiere 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.

Otro ácido graso preferible contenido es cualquier ácido graso insaturado omega-3, especialmente DHA-E. La razón de EPA-E/DHA-E en la composición, el contenido de EPA-E y DHA-E en los ácidos grasos totales y la cantidad de administración de EPA-E y DHA-E no están limitados pero la razón es preferiblemente de 0,8 o más, más preferiblemente de 1,0 o más, todavía más preferiblemente de 1,2 o más. La composición está preferiblemente altamente purificada; por ejemplo, la proporción de EPA-E+DHA-E en los ácidos grasos 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% o más. La dosis diaria en lo que se refiere a EPA-E+DHA-E es normalmente de 0,3 a 10,0 g/día, preferiblemente de 0,5 a 6,0 g/día, y todavía más preferiblemente de 1,0 a 4,0 g/día. Se prefiere un bajo contenido de otros ácidos grasos saturados de cadena larga, y entre los ácidos grasos insaturados de cadena larga, el contenido de ácidos grasos ω -6, y en particular, el contenido de ácido araquidónico es preferiblemente de tan solo menos del 2% en peso, y más preferiblemente menos del 1% en peso.

Una segunda realización de la presente invención se refiere a icosapentato de etilo para su uso en la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con hiperlipidemia que está sometiéndose a terapia con HMG-CoA RI, según la reivindicación 9.

Aunque HMG-CoA RI incluye todos los inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, se usa preferiblemente un inhibidor que puede administrarse farmacéuticamente, que es preferiblemente pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, y sales y derivados de los mismos, y más preferiblemente, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina o rosuvastatina, y lo más preferiblemente, pravastatina o simvastatina.

Pueden usarse todas las sales que pueden administrarse farmacéuticamente, y se prefieren sales de sodio y calcio tales como pravastatina sódica, fluvastatina sódica, cerivastatina sódica, atorvastatina cálcica, pitavastatina cálcica y rosuvastatina cálcica. En la presente invención, "pravastatina", por ejemplo, también incluye la pravastatina en forma de una sal a menos que se indique lo contrario.

Una tercera realización de la presente invención se refiere a icosapentato de etilo para su uso según la reivindicación 1, en el que el paciente tiene una historia de infarto de miocardio agudo.

En la segunda y tercera realizaciones de la presente invención, las realizaciones preferidas del tipo de los acontecimientos cardiovasculares, la proporción del EPA-E en el ácido graso total, la dosis diaria y la proporción de otros ácidos grasos de cadena larga son las mismas que las de la primera realización de la presente invención tal como se describió anteriormente.

Por tanto, los acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis durante el periodo inestable (es decir, 6 meses tras la angioplastia cardiovascular), que están provocados por la propia angioplastia cardiovascular, se excluyen del alcance de esta invención. El tipo de la angioplastia cardiovascular no está particularmente limitado, y los ejemplos incluyen angioplastia coronaria transluminal percutánea (a continuación en el presente documento abreviado como PTCA), recanalización coronaria transluminal percutánea (a continuación en el presente documento abreviado como PTCR), aterectomía coronaria direccional (a continuación en el presente documento abreviado como DCA), implantación de endoprótesis coronaria (endoprótesis en la arteria coronaria) y cirugía de revascularización coronaria (a continuación en el presente documento abreviado como revascularización AC).

Se cree que los acontecimientos cardiovasculares que se producen tras el periodo inestable se generan mediante un mecanismo que es diferente del de los acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis durante el periodo inestable, que están provocados por la propia angioplastia cardiovascular. La tasa de los acontecimientos cardiovasculares que se producen tras el periodo inestable es relativamente alta. La composición se va a administrar más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular y se va a administrar de manera continua durante un tiempo largo, específicamente durante dos años o más, más preferiblemente durante tres años y medio o más, todavía más preferiblemente durante cinco años o más y, por tanto, es eficaz para la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares que se produce tras el periodo inestable.

Aunque el contenido en EPA-E en el ácido graso total y la dosis de las composiciones no están limitados particularmente siempre que la composición contenga EPA-E como su componente eficaz y se alcancen los efectos deseados de la presente invención, se usa preferiblemente EPA-E de alta pureza; por ejemplo, la composición que tienen una proporción del EPA-E de preferiblemente el 40% en peso o más, más preferiblemente del 90% en peso o más, y todavía más preferiblemente del 96,5% en peso o más en total de los ácidos grasos y sus derivados. La dosis diaria en lo que se refiere 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.

Otro ácido graso preferible contenido es cualquier ácido graso insaturado omega-3, especialmente DHA-E. La razón de EPA-E/DHA-E en la composición, el contenido de EPA-E y DHA-E en los ácidos grasos totales y la cantidad de administración de EPA-E y DHA-E no están limitados pero la razón es preferiblemente de 0,8 o más, más preferiblemente de 1,0 o más, todavía más preferiblemente de 1,2 o más. Preferiblemente la composición está altamente purificada; por ejemplo, la proporción de EPA-E+DHA-E en los ácidos grasos 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% o más. La dosis diaria en lo que se refiere a EPA-E+DHA-E es normalmente de 0,3 a 10,0 g/día, preferiblemente de 0,5 a 6,0 g/día, y todavía más preferiblemente de 1,0 a 4,0 g/día. Se prefiere un bajo contenido de otros ácidos grasos saturados de cadena larga, y entre los ácidos grasos insaturados de cadena larga, el contenido de ácidos grasos ω -6, y en particular, el contenido de ácido araquidónico es preferiblemente de tan solo menos del 2% en peso, y más preferiblemente menos del 1% en peso.

Las composiciones tienen el efecto de prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares cuando se administran por vía oral a una persona normal, una persona que padece hiperlipidemia, diabetes o hipertensión con riesgo de acontecimientos cardiovasculares o a un paciente en el que se ha llevado a cabo tratamiento con HMG-CoA RI, aunque a los que se les administran las composiciones no se limitan a éstos. La composición también tiene un efecto combinado cuando se usa con HMG-CoA RI, y por consiguiente, la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares puede prevenirse incluso más eficazmente usándola en combinación con el HMG-CoA RI.

Las composiciones contienen un cantidad más pequeña de impurezas tales como ácidos grasos saturados y ácido araquidónico, que no son favorables para los acontecimientos cardiovasculares, que el aceite de pescado o concentrado de aceite de pescado, y pueden alcanzarse los efectos deseados sin provocar problemas como sobrenutrición o ingestión excesiva de vitamina A. Además, puesto que la forma eficaz de la presente composición es un éster, que es más estable a la oxidación que en el aceite de pescado en el que su forma eficaz es un 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 la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares que puede usarse en la práctica clínica.

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

En la presente memoria descriptiva, el término "acontecimientos cardiovasculares" se usa para referirse de manera general a cambios patológicos del sistema cardiovascular, e incluye muerte cardiovascular (infarto de miocardio mortal y muerte cardíaca súbita), infarto de miocardio no mortal, angioplastia cardiovascular (PTCA, PTCR, DCA, implantación de endoprótesis coronaria (endoprótesis en la arteria coronaria) y revascularización AC), nueva aparición de angina en reposo o angina de esfuerzo y desestabilización de angina de pecho (hospitalización y PTCA, PTCR, DCA, implantación de endoprótesis coronaria (endoprótesis en la arteria coronaria), revascularización AC u otra angioplastia cardiovascular).

En la presente memoria descriptiva, el término "paciente con hiperlipidemia" designa al paciente que experimenta un aumento en la concentración de Co T en suero, aumento en la concentración de Co LDL en suero, disminución en la concentración de Co HDL en suero o aumento de TG en suero. En el sentido más restringido, el término "paciente con hiperlipidemia" designa, a un paciente que padece uno cualquiera de hipercolesterolemia (con la concentración de Co T en suero de aproximadamente 220 mg/dl o superior, y en el sentido más restringido, con la concentración de Co T en suero de 250 mg/dl o superior), hipercolesterolemia LDL (con la concentración de Co LDL en suero de 140 mg/dl o superior), hipocolesterolemia HDL (con la concentración de Co HDL en suero de menos de 40 mg/dl) e hipertrigliceridemia (con los TG en suero de 150 mg/dl o superior).

En la presente memoria descriptiva, el término "uso en combinación con HMG-CoA RI" incluye tanto la realización en la que la composición que contiene EPA-E como su componente eficaz y el HMG-CoA RI se administran simultáneamente como la realización en la que ambos agentes se administran por separado. Cuando estos agentes se administran simultáneamente, pueden formularse o bien como fármaco de combinación o bien como fármacos separados. Cuando estos agentes se administran por separado, la composición que contiene EPA-E como su componente eficaz puede administrarse o bien antes o bien después del HMG-CoA RI. La dosis y la razón de la composición que contiene EPA-E como su componente eficaz y el HMG-CoA RI pueden seleccionarse de manera apropiada. Los ejemplos preferibles de uso de HMG-CoA RI que se administra en combinación son los mismos que los mostrados en la segunda realización como ejemplo.

La composición tiene la acción de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares mediante la administración única de la composición, y en particular, se espera que la presente composición ejerza un efecto de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares que no pueden prevenirse mediante la administración del HMG-CoA RI. Además, EPA-E no sólo tiene la acción de

5 reducir la concentración de Co T en suero y los TG en suero, sino también acciones farmacológicas tales como supresión de la agregación de plaquetas basándose en la inhibición de la cascada de ácido araquidónico, que son diferentes de las de HMG-CoA RI. Por tanto, la acción más fuerte de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares de la presente composición puede ejercerse usándose en combinación con el HMG-CoA RI.

10 Las composiciones pueden contener portadores farmacéuticamente aceptados así como su componente eficaz. Puesto que EPA-E y DHA-E están 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.

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

Debe observarse que cápsulas blandas de EPA-E de alta pureza (Epadel™ y Epadel S™) están disponibles comercialmente en Japón como agentes terapéuticos seguros frente a arteriosclerosis obstructiva e hiperlipidemia con efectos secundarios reducidos y la proporción de EPA-E en el ácido graso total es de al menos el 96,5% en peso. Además, cápsulas blandas (Omacor™, Ross products) que contienen aproximadamente el 46% en peso de EPA-E y aproximadamente el 38% en peso de DHA-E están disponibles comercialmente en los EE. UU. y otros países como agente terapéutico frente a hipertrigliceridemia. Estos fármacos pueden adquirirse para su uso en la presente invención.

20 La dosis y el periodo para la administración de la composición deben ser suficientes para la expresión de la acción deseada y pueden ajustarse de manera adecuada dependiendo de la forma farmacéutica, la vía de administración, la frecuencia de administración, la gravedad de los síntomas, el peso corporal y la edad. Cuando se administra por vía oral, la composición puede administrarse a una cantidad de 0,3 a 6 g/día, preferiblemente de 0,9 a 3,6 g/día y más preferiblemente de 1,8 a 2,7 g/día en lo que se refiere a EPA-E, y aunque la composición se administra normalmente en 3 dosis, la cantidad total puede administrarse opcionalmente en una única dosis o en varias dosis.

30 La composición se administra preferiblemente durante o después de la comida, y más preferiblemente, inmediatamente (en el plazo de 30 minutos) tras la comida. Cuando una dosis de este tipo de la composición se administra por vía oral, el periodo de administración es normalmente de al menos un año, preferiblemente de al menos dos años, más preferiblemente de al menos tres años y medio, y más preferiblemente de manera adicional de al menos cinco años. La administración se continúa preferiblemente siempre que exista un riesgo considerable de aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares. Si es necesario, pueden facilitarse periodos de descanso de fármaco de un día a tres meses, y preferiblemente de una semana a un mes.

El HMG-CoA RI que se usa en combinación con la composición se usa preferiblemente según el procedimiento de administración recomendado y el tipo de fármaco, y la forma farmacéutica, el método de administración, la frecuencia al día pueden ajustarse de manera apropiada dependiendo de la gravedad de los síntomas, el peso corporal, el sexo y la edad. Cuando se administra por vía oral, el HMG-CoA RI se administra normalmente 1 o dos veces al día a de 0,05 a 200 mg/día, y preferiblemente de 0,1 a 100 mg/día, y la cantidad total puede administrarse opcionalmente en varias dosis. La cantidad puede reducirse según la cantidad de administración de EPA-E.

45 Debe observarse que la pravastatina sódica (Mevalotin™ comprimidos y gránulos finos, Sankyo Co., Ltd.), simvastatina (Lipovas™ comprimidos, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), fluvastatina sódica (Lochol™ comprimidos, Novartis Pharma K.K. y Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), atorvastatina cálcica hidratada (Lipitor™ comprimidos, Astellas Pharma Inc. y Pfizer), pitavastatina cálcica (Livalo™ comprimidos, Kowa Company, Ltd. y Sankyo Co., Ltd.) y rosuvastatina cálcica (Crestor™ comprimidos, AstraZeneca K.K. y Shionogi & Co., Ltd.) están disponibles comercialmente en Japón como fármacos para tratar hiperlipidemia, y lovastatina (Mevacor™ comprimidos, Merck) está disponible comercialmente en los EE. UU. como fármaco para tratar hiperlipidemia. Al menos uno de estos fármacos puede adquirirse y usarse en combinación según las instrucciones recomendadas por el fabricante.

50 Las dosis diarias preferibles son, por ejemplo, 5-60 mg o preferiblemente 10-20 mg para pravastatina sódica, 2,5-60 mg o preferiblemente 5-20 mg para simvastatina, 10-180 mg o preferiblemente 20-60 mg para fluvastatina sódica, 5-120 mg o preferiblemente 10-40 mg para atorvastatina cálcica hidratada, 0,5-12 mg o preferiblemente 1-4 mg para pitavastatina cálcica, 1,25-60 mg o preferiblemente 2,5-20 mg para rosuvastatina cálcica, 5-160 mg o preferiblemente 10-80 mg para lovastatina, y 0,075-0,9 mg o preferiblemente 0,15-0,3 mg para cervastatina pero sin limitarse a ellas.

El compuesto (EPA-E) puede usarse de manera apropiada en combinación con al menos uno seleccionado, según el estado del paciente, de un grupo que incluye antiagregantes plaquetarios tales como aspirina, ticlopidina, clopidogrel y cilostazol; fármacos anticoagulantes tales como warfarina, heparina y ximelagatrán; competidores por

el receptor de angiotensina II tal como candesartán y losartán; inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; competidores por canales de calcio tales como amlodipino y cilnidipino; antihipertensores tales como bloqueantes α_1 ; agentes diabéticos o fármacos para la mejora de la tolerancia a glucosa tales como un inhibidor de la α -glucosidasa (por ejemplo voglibosa y acarbosa), grupo de las biguanidas, de tipo tiazolidindionas (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona y riboglitazona), secretagogos que secretan insulina de acción rápida (por ejemplo mitiglinida y nateglinida); y fármacos antihiperlipidémicos tales como HMG-CoA RI (descrito anteriormente), fármacos de fibrato, inhibidores de escualeno sintetasa (por ejemplo tak-475), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo ezetimiba). La composición puede usarse en un envase en combinación con al menos un fármaco tal como HMG-CoA RI y otros.

10 Ejemplos

A continuación, se muestran los efectos de la presente composición con experimentos y ejemplos.

Experimento 1 (acción preventiva a largo plazo de EPA-E sobre la aparición de acontecimientos cardiovasculares)

Procedimiento de prueba

Se realizó una observación a largo plazo de cinco años de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares administrando EPA-E a pacientes con hiperlipidemia que presentaban una concentración de Co T en suero de 250 mg/dl o superior, que incluía hombres de 40 a 75 años de edad y mujeres posmenopáusicas de 75 años de edad o más jóvenes. Se realizó la observación mediante un ensayo controlado no ciego aleatorizado a gran escala del grupo de EPA-E (9.326 casos) y del grupo control (9.319 casos). Se aleatorizó a los pacientes en los grupos al comienzo del ensayo de modo que no se encuentran diferencias significativas entre los grupos en los factores de nivel inicial de los pacientes, concretamente, edad, razón de sexo, historia y complicación, tipo y proporción de HMG-CoA RI, concentración de lípidos en suero, y similares. Los pacientes de ambos grupos tenían asesoramiento nutricional y se les administró HMG-CoA RI como fármaco de base.

Se recogieron los datos de 18.465 pacientes participantes por aproximadamente 4.900 médicos participantes en aproximadamente 2.900 instalaciones participantes con un número de casos suficiente, aleatorización y la rigurosidad requerida para el ensayo controlado. Por ejemplo, en la elección de los pacientes participantes, se midió la concentración de Co T en suero dos veces en un intervalo de dos a cuatro semanas excepto para los casos en los que los pacientes tenían asesoramiento nutricional adecuado con alto cumplimiento y los casos en los que se recogió la sangre en ayunas tras el cese del fármaco antilipidémico, en los que se realizó la medición sólo una vez. Aunque eran preferibles pacientes no tratados, en el caso de pacientes que habían tomado un fármaco antilipidémico más de seis meses antes del inicio del ensayo, se les facilitó un periodo de descanso de fármaco de cuatro semanas (ocho semanas en el caso de probucol). Se admitió en el ensayo a pacientes a los que se les administró el fármaco antilipidémico en el plazo de seis meses antes del inicio del ensayo sin periodo de descanso de fármaco, y cuando el fármaco era HMG-CoA RI, se continuó su administración mientras que otros fármacos se cambiaron por HMG-CoA RI.

Con el fin de excluir acontecimientos cardiovasculares en el periodo inestable tras la aparición de infarto de miocardio y acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis en el periodo inestable que se cree que está provocada por la propia angioplastia, se excluyeron los pacientes en los que habían transcurrido seis meses o menos tras el infarto de miocardio agudo y los pacientes en los que habían transcurrido seis meses o menos tras la angioplastia cardiovascular de los sujetos de ensayo, y sólo se incluyeron en el ensayo pacientes en los que habían transcurrido más de seis meses tras tales acontecimientos y que se cree que estaban en el periodo estable. Además, se excluyeron del ensayo pacientes que no resultaban adecuados para el examen de la acción de prevención de la aparición de acontecimientos cardiovasculares durante un largo tiempo que es el objetivo de este ensayo, por ejemplo, pacientes de angina de pecho inestable, pacientes con historia o complicación de cardiopatías graves (tales como arritmia grave, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, enfermedad valvular y cardiopatía congénita), pacientes en los que habían transcurrido seis meses o menos desde la aparición de trastorno cerebrovascular, y pacientes con complicación de enfermedad hepática o enfermedad renal grave, así como los pacientes cuya participación se consideró inapropiada por el médico encargado.

Se administró por vía oral Epadel™ (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) como EPA-E normalmente a una dosis para adulto de 600 mg inmediatamente tras la comida tres veces a día. En el caso de TG en suero anómalos, sin embargo, pudo aumentarse la dosis hasta 900 mg por administración y tres veces a día.

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) para el HMG-CoA RI, y se administraron por vía oral estos fármacos según el régimen de dosificación predeterminado.

Durante cinco años desde antes del inicio del ensayo hasta el final del ensayo, se midió periódicamente la concentración de lípidos en suero (Co T, Co HDL y TG) y se calculó Co LDL mediante la ecuación de Co T-Co HDL-(TG/5). Además, se observó la aparición de acontecimientos cardiovasculares (muerte cardiovascular (infarto de miocardio mortal y muerte cardíaca súbita), infarto de miocardio no mortal, angioplastia cardiovascular, nueva

aparición de angina en reposo o angina de esfuerzo y desestabilización de angina de pecho (hospitalización y angioplastia cardiovascular)).

Debe observarse que este ensayo estaba de acuerdo con "Good Post Marketing Surveillance Practice (buena práctica de vigilancia tras la comercialización) (GPMSP)" y "Good Clinical Practice (buena práctica clínica) (GCP)", y se realizó con organización de ensayo con un director de ensayo. Antes de que comenzase el ensayo, se explicó el contenido del ensayo a los pacientes y los pacientes participaron en el ensayo por propia voluntad con consentimiento informado.

Resultados

En el periodo de observación de cinco años, las concentraciones de Co T, Co LDL y TG en suero disminuyeron en ambos grupos y no se observó un cambio significativo en la concentración de Co HDL en suero. En particular, la disminución en la concentración de TG en suero fue más significativa en el grupo de EPA-E.

El número de incidencias y la tasa de incidencia (%) de los acontecimientos cardiovasculares, y la razón de probabilidades calculados para el grupo de EPA-E en relación con el grupo control en el periodo de observación de cinco años se muestran en la tabla 1. Se calculó la razón de probabilidades mediante la ecuación de $(\text{tasa de incidencia del grupo de EPA-E})/(\text{tasa de incidencia del grupo control})$, y se calculó la tasa de inhibición de la aparición de los acontecimientos cardiovasculares mediante la ecuación de $\{(\text{tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares del grupo control} - \text{tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares del grupo de EPA-E}) / \text{tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares del grupo control} \} \times 100$.

[Tabla 1]

Grupos de pacientes categorizados por factor de nivel inicial		Casos del grupo control con los acontecimientos cardiovasculares/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Casos del grupo de EPA-E con los acontecimientos cardiovasculares/todos los casos (tasa de incidencia, %)	Razón de probabilidades
Todos los casos		324/9.319 (3,48)	262/9.326 (2,81)	0,808
Infarto de miocardio	No	223/8.817 (2,53)	180/8.778 (2,05)	0,811
	Sí	101/502 (20,12)	82/548 (14,96)	0,744
Angioplastia cardiovascular	No	215/8.813 (2,44)	185/8.793 (2,10)	0,862
	Sí	109/506 (21,54)	77/533 (14,45)	0,671

Como resultado de la administración de EPA-E, la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares a lo largo de cinco años en relación con todos los casos se redujo en un 2,81% en comparación con la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares en el grupo control del 3,48%. La razón de probabilidades fue de 0,808 y la administración de EPA-E redujo la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares en aproximadamente el 19% en comparación con el grupo control.

Por consiguiente, se demostró el efecto de prevención de la aparición y/o reaparición de los acontecimientos cardiovasculares mediante la administración de EPA-E.

En los casos de los pacientes con historia de infarto de miocardio y los pacientes con historia de angioplastia cardiovascular, las tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares en el grupo control fueron del 20,12% y del 21,54%, respectivamente, y la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares fueron significativamente superiores que las tasas de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes sin historia de infarto de miocardio y los pacientes sin historia de angioplastia cardiovascular que fueron del 2,53% y del 2,44%, respectivamente. Mientras, como resultado de la administración de EPA-E, la razón de probabilidades fue de 0,744 en los pacientes con historia de infarto de miocardio y de 0,671 en los pacientes con historia de angioplastia cardiovascular, que fueron significativamente más bajas de 0,811 en los pacientes sin historia de infarto de miocardio y de 0,862 en los pacientes sin historia de angioplastia cardiovascular; y por consiguiente, la administración de EPA-E dio como resultado la disminución de la tasa de incidencia de los acontecimientos cardiovasculares en aproximadamente el 26% en los pacientes con historia de infarto de miocardio y aproximadamente el 33% en los pacientes con historia de angioplastia cardiovascular en comparación con el grupo control.

A partir de los resultados tal como se describieron anteriormente, se demostró el efecto significativo de la administración de EPA-E en la prevención de la aparición de los acontecimientos cardiovasculares para los pacientes con historia de infarto de miocardio y los pacientes con historia de angioplastia cardiovascular.

REIVINDICACIONES

1. Icosapentato de etilo para su uso en la prevención de la aparición y/o reaparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular.
- 5 2. Icosapentato de etilo para su uso según la reivindicación 1, en el que el icosapentato de etilo empieza a administrarse más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular.
3. Icosapentato de etilo para su uso según la reivindicación 2, en el que el icosapentato de etilo empieza a administrarse más de seis meses tras la angioplastia cardiovascular y sigue administrándose durante dos años o más.
- 10 4. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la angioplastia cardiovascular es angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), recanalización coronaria transluminal percutánea (PTCR), aterectomía coronaria direccional (DCA), implantación de endoprótesis coronaria (endoprótesis en la arteria coronaria) o cirugía de revascularización coronaria (revascularización AC).
- 15 5. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el paciente padece hiperlipidemia.
6. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la proporción del icosapentato de etilo es el 40% en peso o más del contenido total de ácidos grasos y derivados de los mismos en un medicamento.
- 20 7. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la proporción del icosapentato de etilo es del 96,5% en peso o más en el contenido total de ácidos grasos y derivados de los mismos en un medicamento.
8. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el icosapentato de etilo se administra por vía oral al paciente a una dosis de 0,3 g a 6,0 g por día.
- 25 9. Icosapentato de etilo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el icosapentato de etilo se administra al paciente en combinación con un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa.
10. Icosapentato de etilo para su uso según la reivindicación 9, en el que el inhibidor se selecciona del grupo que consiste en pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y sales y derivados de los mismos.