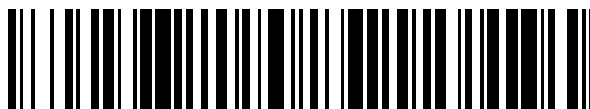


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 066**

51 Int. Cl.:

A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012** **E 12727411 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2691086**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

29.03.2011 US 201161469081 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2016

73 Titular/es:

PALUPA MEDICAL LTD. (100.0%)
Alkeou 24
2064 Strovolos Nicosia, CY

72 Inventor/es:

PANTZARIS, MARIOS;
PATRIKIOS, IOANNIS y
LUOKAIDIS, GEORGIOS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 585 066 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

Composiciones para el tratamiento de trastornos neurológicos

- 5 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones para el tratamiento de trastornos neurológicos, a saber, de enfermedades neurodegenerativas, de enfermedades autoinmunes y de la esclerosis múltiple.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad neurológica es una disfunción del sistema nervioso central o periférico. Puede tomar muchas formas, tales como una degeneración de las células nerviosas, una enfermedad autoinmune y una esclerosis múltiple. La enfermedad autoinmune está causada por anticuerpos o linfocitos activados (linfocitos T) que atacan a las moléculas células o los tejidos del mismo mamífero que los produce. Los linfocitos T activados de la sangre periférica migran al sistema nervioso central (SNC) y posteriormente activan los macrófagos del parénquima cerebral en las áreas
- 15 perivenulares formando con un proceso inflamatorio la denominada esclerosis múltiple (EM) en placas (lesiones). Los linfocitos B reflejan la inmunidad anormal de los linfocitos T, pero también tienen efectos directos sobre la regulación inmunitaria y la destrucción del cerebro. Los linfocitos B secretan interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y quimiocinas. Los linfocitos B en la EM expresan unos elevados niveles de moléculas coestimulantes (CD80). Como resultado, son potentes células presentadoras del antígeno (CPA) debido a
- 20 que están dirigidos de forma exquisita contra antígenos específicos. Nuevas revelaciones sugieren una apoptosis (degeneración) de los oligodendrocitos como un acontecimiento primario acompañado por una activación de la microglía. Los importantes mecanismos patológicos implicados en la EM incluyen una inflamación con mediación inmunitaria, un estrés oxidativo y una excitotoxicidad. Todos estos mecanismos pueden contribuir a los daños en los oligodendrocitos y en las neuronas, e incluso a una muerte celular, promoviendo así la progresión de la enfermedad.

- 25 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante y degenerativa del SNC que ataca a pacientes relativamente jóvenes a una edad de entre 20 y 40 años. Aproximadamente el 85 % de todos los casos de EM comienzan con el tipo de enfermedad recidivante-remite. Los oligodendrocitos, las células formadoras de mielina del SNC, son células objetivo en la patogenia de la EM. Actualmente la etiología exacta de la EM es desconocida, pero se cree que los linfocitos T y los macrófagos están implicados en la desmielinización a través de
- 30 varios mecanismos. Para la mayoría de las personas con EM, la enfermedad progresa lentamente con una serie de recaídas impredecibles (ataques de síntomas neurológicos). Pero en algunos, la progresión de la enfermedad es rápida. Las recaídas a menudo dan lugar a unas incapacidades crecientes y graves tales como problemas para caminar, debilidad muscular, problemas en el habla o en la visión, y otros muchos. Más del 50 % de los pacientes con EM recidivante desarrollará finalmente unas incapacidades graves entre 10 y 15 años después de la aparición de la enfermedad. Actualmente no existe ninguna terapia farmacéutica ni ninguna otra que confiera una remisión prolongada de la EM. Los agentes terapéuticos actuales (interferones, acetato de glatiramer, fingolimod y anticuerpos monoclonales) son sólo parcialmente eficaces. Los efectos beneficiosos a largo plazo de los
- 35 tratamientos existentes son inciertos y a menudo se han notificado efectos secundarios perjudiciales. Por ejemplo, se han asociado muertes con anticuerpos monoclonales tales como Tysabri®. Por lo tanto, existe una clara necesidad de metodologías seguras eficaces para el tratamiento de la EM y de otras enfermedades neurodegenerativas.

- 45 La Solicitud de Patente Europea EP 0 234 733 sugiere el tratamiento de una demencia presenil o senil, y en particular el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se propone que dichas afecciones puedan ser combatidas o sus efectos aliviados mediante la administración de un compuesto de litio fisiológicamente aceptable y/o de un ácido graso esencial o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y en el presente documento se describen métodos para el tratamiento de dichas afecciones. La Solicitud de Patente Europea EP 0 440 341 sugiere una composición farmacéutica de GLA o de DGLA y selenio biodisponible, opcionalmente también con un EFA n-318:4 o superior y/o cinc biodisponible.
- 50

Sumario de la invención

- 55 En una realización, la presente invención se refiere al uso de la elevada dosis de ácidos grasos poliinsaturados específicos, es decir, omega-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)) y omega-6 (ácido linoleico (LA), ácido gamma linolénico (GLA)), uno o más de otros PUFA omega-3, y uno o más ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) en una determinada proporción, que da como resultado la normalización del contenido en ácidos grasos esenciales en las membranas celulares. Más particularmente, la presente invención se refiere a una combinación de EPA, DHA, LA y GLA. Además, la composición puede comprender adicionalmente Vitamina E, gamma-tocoferol y/o Vitamina A.
- 60

- La presente invención es adecuada para el tratamiento de sujetos humanos que presentan enfermedades neurodegenerativas, una enfermedad autoinmune y EM mediante el empleo de las anteriores formulaciones. En una realización, la invención es una composición líquida oral seleccionada entre el grupo que consiste en una preparación farmacéutica, nutricional, un alimento médico, un alimento funcional, una nutrición clínica, una nutrición
- 65 médica o una preparación dietética, que comprende:

- (a) una fracción de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (PUFA), que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido linoleico (LA) y ácido gamma linolénico (GLA);
- (b) uno o más de otros PUFA omega-3 (según se define a continuación); y
- (c) uno o más ácidos grasos monoinsaturados (MUFA); y

en la que el EPA está presente en una cantidad de entre 500 mg y 5.000 mg, y/o en la que el DHA está presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 12.000 mg.

La composición puede comprender adicionalmente un ácido graso saturado (SFA) y una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en Vitamina A, Vitamina E y gamma-tocoferol. El LA puede estar presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 10.600 mg. El GLA puede estar presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 16.000 mg. En una realización de acuerdo con la invención, la composición comprende 1.650 mg de EPA, 4.650 mg de DHA, 3.850 mg de LA, 5.850 mg de GLA, 760 mg de gamma-tocoferol, 22 mg de Vitamina E y 0,6 mg de beta-caroteno (Vitamina A).

En otra realización más, el EPA y el DHA y los otros ácidos grasos omega-3 se administran en forma de un triglicérido estructural para mejorar la absorción en el intestino delgado. Por ejemplo, se emplean ácidos grasos monoinsaturados junto con ácidos grasos poliinsaturados específicos (PUFA) y gamma-tocoferol para mejorar la remielinización.

Otros objetos, características y ventajas se establecerán en la siguiente descripción detallada, y en parte serán evidentes a partir de la descripción o pueden ser aprendidos mediante la práctica de las realizaciones divulgadas en el presente documento. Estos objetos y ventajas serán realizados y alcanzados mediante los procesos y las composiciones particularmente mostrados en la descripción escrita y en las reivindicaciones de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica del tratamiento convencional de la población total en estudio frente a ningún tratamiento en la situación inicial de inclusión.

La Figura 2 es una gráfica del tratamiento convencional de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio frente a ningún tratamiento en la situación inicial de inclusión.

La Figura 3 es una gráfica del tratamiento convencional de la población con intención de tratar (ITT) frente a ningún tratamiento al final del estudio.

La Figura 4 es una gráfica de las recaídas 24 meses antes de la inclusión frente a las recaídas 24 meses después de la inclusión de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio, en la que las cifras 22, 27, 16 y 20 indican el número de recaídas del respectivo grupo durante los dos años anteriores a la situación inicial. Las cifras 17, 8, 13 y 25 indican el número de recaídas del respectivo grupo durante los dos años posteriores a la situación inicial de inclusión (durante el tratamiento).

La Figura 5 es una gráfica del número de recaídas del Grupo B frente a placebo durante los periodos de tiempo de 0-12 meses y de 12-24 meses durante el tratamiento; con 4 recaídas notificadas en cada periodo de tiempo en el Grupo B pero con 10 y 15 recaídas notificadas para cada periodo de tiempo respectivamente, en el grupo con placebo.

La Figura 6 es una gráfica del Grupo C que muestra la dispersión y la frecuencia de las recaídas durante el periodo de tratamiento (recaídas/mes).

La Figura 7 es una gráfica del Grupo B con el número de recaídas en cada periodo de seis meses desde la situación inicial de inclusión hasta la finalización del estudio, frente a las 27 recaídas que se notificaron para los dos años previos al periodo de inclusión.

La Figura 8 es una gráfica del Grupo A que muestra la dispersión y la frecuencia de las recaídas durante el periodo de tratamiento (recaídas/mes).

La Figura 9 es una gráfica del Grupo B que muestra la dispersión y la frecuencia de las recaídas durante el periodo de tratamiento (recaídas/mes).

La Figura 10 es una gráfica de las recaídas durante el periodo de tratamiento por seis meses por grupo. La primera columna de cada conjunto de columnas por grupo representa el número de recaídas durante el periodo de entre los meses 0 y 6 durante el tratamiento; la segunda columna de cada conjunto de columnas por grupo representa el número de recaídas durante el periodo de entre los meses 7 y 12 durante el tratamiento; la tercera columna de cada conjunto de columnas por grupo representa el número de recaídas durante el periodo de entre los meses 13 y 18 durante el tratamiento y la cuarta columna de cada conjunto de columnas por grupo representa el número de recaídas durante el periodo de entre los meses 19 y 24.

La Figura 11 es una gráfica de la tasa anual de recaídas (ARR) x 10 en la situación inicial de inclusión (ARR en los 2 años antes del periodo de inclusión) frente a la ARR de cada periodo de seis meses durante el tratamiento para la población que estuvo todo el tiempo en el estudio. La primera columna de cada conjunto de columnas representa la ARR del Grupo A; la segunda columna de cada conjunto de columnas representa la ARR del Grupo B; la tercera columna de cada conjunto de columnas representa la ARR del Grupo C y la cuarta columna de cada conjunto de columnas representa la ARR del Grupo D (el de placebo).

La Figura 12 es una gráfica de la ARR x 10 del Grupo B frente a placebo de diferentes ventanas temporales para la población que estuvo todo el tiempo en el estudio. La primera columna de cada conjunto de columnas representa el Grupo B.

La Figura 13 es una gráfica de la progresión de la incapacidad (EDSS media por mes) de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio por grupo de tratamiento. Tomando el eje de progresión de la incapacidad, la línea más superior presenta el Grupo A (que comienza en 2,65 y finaliza en 3,3 EDSS media), después está la línea del Grupo B (que comienza en 2,4 y finaliza en 2,7 EDSS media), después está la línea del Grupo D (placebo) (que comienza en 2,16 y finaliza en 3,33 EDSS media) y la línea más inferior representa el Grupo C que comienza en 2,11 y finaliza en 2,72 EDSS media.

La Figura 14 es una gráfica de Kaplan Meier de la progresión de incapacidad sostenida de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio. Partiendo de la línea más superior que representa el Placebo, hacia abajo está a continuación la línea que representa el Grupo A, después la línea del Grupo C y finalmente la línea más inferior que representa el Grupo B con únicamente un 10 % de progresión de incapacidad acumulada.

La Figura 15 es una gráfica de Kaplan Meier de la progresión porcentual acumulada de EDSS frente al tiempo de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio. La línea más superior representa el Grupo D (Placebo), después la línea para el Grupo C, después la línea para el Grupo A y la línea más inferior que representa el Grupo B.

La Figura 16 es una gráfica del Grupo D (Placebo) que muestra la dispersión y la frecuencia de las recaídas durante el periodo de tratamiento (recaídas/mes).

Descripción detallada

Aunque la presente invención es susceptible de realizarse de varias formas, la siguiente descripción de realizaciones se lleva a cabo con la comprensión de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la invención. Los encabezamientos se proporcionan únicamente por conveniencia. Las realizaciones ilustradas en cualquier encabezamiento pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otro encabezamiento.

Definiciones

El término "interferir" incluye la activación, la inhibición, la regulación, la regulación por aumento o por disminución de cualquier mecanismo fisiopatológico y/o ruta metabólica implicados en el proceso de inflamación (desmielinización), de remielinización, de neuroprotección, de apoptosis, de excitotoxicidad, de estrés oxidativo, de activación génica, de unión del ligando al receptor de membrana, para la EM y para otras enfermedades degenerativas.

El término "compartir unos mecanismos fisiopatológicos y/o unas rutas metabólicas comunes" se refiere a enfermedades o trastornos desmielinizantes, degenerativos, autoinmunes, cardiovasculares, neurológicos, metabólicos y genéticos.

Los términos "ácidos grasos poliinsaturados" o "PUFA" o "LCPUFA", según se usa en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso poliinsaturado de cadena larga o fuente del mismo, que tiene al menos 18 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono.

Los términos "ácidos grasos monoinsaturados" o "MUFA" o "LCMUFA", según se usan en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso monoinsaturado de cadena larga o fuente del mismo, que tiene al menos 18 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que tiene un doble enlace carbono-carbono.

Los términos "otros ácidos grasos omega-3" u "otros ácidos grasos omega-3", "otros PUFA" u "otros LCPUFA", según se usan en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso poliinsaturado o fuente del mismo, que tiene al menos 18 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono, con el primer doble enlace insaturado entre el tercer y el cuarto átomo de carbono contando desde el grupo metilo terminal de la cadena de ácidos grasos, excluyendo el EPA y el DHA.

Los términos "ácidos grasos omega-3" o "n-3" y "ω-3", según se usan en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso poliinsaturado o fuente del mismo, que tiene al menos 18 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono, con el primer doble enlace insaturado entre el tercer y el cuarto átomo de carbono contando desde el grupo metilo terminal de la cadena de ácidos grasos.

Los términos "ácidos grasos omega-6" o "n-6" y "ω-6", según se usan en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso poliinsaturado o fuente del mismo, que tiene al menos 18 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que tiene dos o más dobles enlaces carbono-carbono, con el primer doble enlace insaturado entre el sexto y el séptimo átomo de carbono contando desde el grupo metilo terminal de la cadena de ácidos grasos.

Los términos "ácidos grasos saturados" o "SFA", según se usan en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refieren a cualquier ácido graso saturado o fuente del mismo, que tiene al menos 16 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que no tiene ningún doble enlace carbono-carbono.

Los términos "ácidos grasos de cadena corta", según se usa en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refiere a cualquier ácido graso saturado y/o insaturado y/o poliinsaturado o fuente de los mismos, que tiene menos de 14 átomos de carbono por ácidos grasos en la cadena que no tiene ninguno, tiene uno, dos o más dobles enlaces carbono-carbono.

5 El término "invención" o "intervención" se usó en el presente documento, salvo que se especifique de otro modo, se refiere a las formulaciones para la prevención y el tratamiento de la EM y/o de otras enfermedades o síndromes degenerativos y/o autoinmunes.

10 El término "tratamiento" cubre e incluye (a) la prevención de la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que todavía no se le ha diagnosticado; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo; o (c) el alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión y/o la eliminación de la enfermedad y/o de sus síntomas o afecciones.

15 Agentes activos empleados en las formulaciones

Ácido eicosapentaenoico (EPA)

20 El EPA es un importante ácido graso poliinsaturado omega-3 de la cadena alimenticia marina que sirve como precursor para las familias de la prostaglandina-3 y del tromboxano-3. Merck Index en 3562 (13ª Ed. 2001). El EPA también se conoce como 20:5 (n-3); ácido timnodónico; ácido todo-cis-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico; y ácido 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico. El EPA existe en forma de un aceite incoloro. Según se usa en la presente invención, la dosis diaria total de EPA varía desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 4.000 mg. Se obtiene a partir del pescado y de microalgas o se produce sintéticamente. En algunas realizaciones, el EPA está en forma de triglicérol reesterificado (rTG) en la cantidad de entre aproximadamente el 10 % y el 30 % (p/p).

Ácido docosahexaenoico (DHA)

30 El DHA es un ácido graso omega-3 que se encuentra en los aceites de peces marinos y en muchos fosfolípidos. Existe en forma de un aceite claro de color débilmente amarillo. Merck Index en 3432 (13ª Ed. 2001). Según se usa en la presente invención, la dosis diaria oral total de DHA varía desde aproximadamente 1.000 hasta 15.000 mg. El DHA también se conoce como ácido cervónico; ácido todo-cis-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico; 22:6 (n-3); o ácido 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z docosa-4,7,10, 13,16,19-hexaenoico. Los aceites de peces oceánicos de aguas frías son ricos en DHA. La mayor parte del DHA de los peces se origina en microalgas fotosintéticas y heterótrofas. El DHA también es elaborado comercialmente a partir de microalgas (*Cryptocodinium cohnii* y *Schizochytrium*). También puede producirse sintéticamente. En algunas realizaciones, el DHA está en forma de rTO en la cantidad de entre aproximadamente el 30 % y el 70 % (p/p).

Ácido linoleico (LA)

40 El LA es un ácido graso esencial omega-6, y se obtiene mediante su extracción a partir de varios aceites vegetales tales como aceite de cártamo. Aparece en forma de un aceite incoloro o con un color ligeramente amarillo. Handbook of Pharmaceutical Excipients, en 414-415 (5ª Ed. 2006). Según se usa en la presente invención, la dosis diaria oral total varía desde aproximadamente 1.000 hasta 12.000 mg. El LA también se conoce como ácido cis,cis-9,12-octadecadienoico, se encuentra en los lípidos de las membranas celulares. Es abundante en muchos aceites vegetales, comprendiendo más de la mitad (en peso) de los aceites de semilla de amapola, de cártamo, de girasol, de maíz y del aceite borraja. También puede producirse sintéticamente. En algunas realizaciones, el contenido en triglicérido esterificado del LA es de entre aproximadamente el 20 % y el 60 % (p/p).

Ácido gamma-linolénico (GLA)

50 El GLA es un ácido graso poliinsaturado omega-6 del aceite de borraja. También puede encontrarse de forma natural en peces, en órganos de animales tales como el hígado, y en ciertas semillas de plantas. Aparece en forma de un líquido. Según se usa en la presente invención, la dosis diaria oral total varía desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 18.000 mg. El GLA también se conoce como ácido gamoleico: ácido todo-cis-6,9,12-octadecatrienoico. El GLA se obtiene a partir de aceites vegetales y de semillas tales como aceite de onagra (*Oenotropa biennis*), aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja y aceite de semilla de cáñamo. El GLA también se encuentra en unas cantidades considerables en semillas comestibles de cáñamo y en la espirulina, una cianobacteria. También puede producirse sintéticamente. En algunas realizaciones, el contenido en triglicérido esterificado es de entre aproximadamente el 30 % y el 60 % (p/p).

Otros PUFA Omega-3

65 La invención también puede comprender uno o más PUFA omega-3 18:3, 18:4, 20:4 o 22:5, variando la dosis diaria oral total desde aproximadamente 100 hasta 2.500 mg. Apropiadamente, en la composición de acuerdo con la

invención, los demás PUFA omega-3 están presentes en una cantidad de entre 100 mg y 2.500 mg. En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, el PUFA omega-3 está presente en la composición en una cantidad de entre 300 mg y 2.000 mg, o de entre 600 mg y 1.000 mg.

5 Ácidos grasos monoinsaturados (MUFA)

La invención también puede comprender uno o más MUFA 18: 1, 20:1, 22: 1 o 24:1, variando la dosis diaria oral total desde aproximadamente 10 hasta 3.500 mg. En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, el MUFA está presente en la composición en una cantidad de entre 100 mg y 3.500 mg, de entre 750 mg y 3.500 mg o de entre 1.500 mg y 3.500 mg.

10 Ácidos grasos saturados (SFA)

La invención también puede comprender uno o más SFA 16:0 o 18:0, variando la dosis diaria oral total desde aproximadamente 50 hasta 2.000 mg. En ciertas realizaciones de acuerdo con la invención, el SFA está presente en la composición en una cantidad de entre 500 mg y 2.000 mg.

Gamma (γ) tocoferol

20 El γ-tocoferol es liposoluble y es una de las formas naturales de la Vitamina E. Aparece en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido. Merck Index en 9573 (13ª Ed. 2001). Según se usa en la presente invención, la dosis diaria oral total varía desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 3.000 mg. Apropiadamente, en la composición de acuerdo con la invención, el gamma-tocoferol está presente en una cantidad de entre 100 mg y 3.000 mg.

25 Vitamina E

La Vitamina E, que normalmente se refiere a la isoforma del alfa-tocoferol, es una vitamina liposoluble, y según se usa en la presente invención, se administra por vía oral en una cantidad de entre aproximadamente 10 y 800 mg al día.

Vitamina A

35 La Vitamina A es una vitamina liposoluble representada principalmente por la vitamina A₁ (retinol) con una fórmula empírica C₂₀H₃₀O y cuyos cuatro dobles enlaces conjugados de la cadena lateral están en la disposición del hierro. Remington: The Science and Practice of Pharmacy en 1799 (20ª Ed. 2.000). Aparece en forma de cristales solvatados en disolventes polares tales como metanol o formiato de etilo. Merck Index en 10073 (13ª Ed. 2001). El alfa caroteno (α-caroteno) es un precursor de la vitamina A. Las mejores fuentes de ambos isómeros α y β son las zanahorias, los aceites de palma y las hojas verdes de diversas especies, el α-caroteno se encuentra en las aguas madres tras la cristalización del β-caroteno. Aparece en forma de prismas de color púrpura oscuro. Merck Index en 1865 (13ª Ed. 2001). Según se usa en la presente invención, la dosis diaria oral total varía desde 0,1 hasta 5 mg.

45 Otros ingredientes pueden incluir fosfolípidos, serina, inositol, colina, etanolamina, ácido ascórbico, melatonina, testosterona, α, β y γ-tocotrienoles, micronutrientes y antioxidantes tales como selenio, extractos de *Ginkgo biloba*, coenzima Q10, otros PUFA, otros MUFA, ácido alfa-linolénico (LNA), Vitamina D, Vitamina C y ácido alfa-lipoico.

La presente divulgación también incluye los metabolitos de los anteriores. Por ejemplo, las formulaciones pueden comprender metabolitos del LA para PUFA y LNA (ácido alfa-linolénico) omega-6. En otro ejemplo, las formulaciones pueden comprender una cantidad eficaz de un metabolito del LA seleccionado entre el grupo que consiste en GLA, DGLA (ácido dihomogamma-linolénico), un ácido graso esencial 22:4n-6 y 22:5n-6 y/o una cantidad eficaz de un metabolito del ácido alfa-linolénico seleccionado entre el grupo que consiste en ácidos grasos esenciales 18:4n-3, 20:4n-3, 20:5n-3, 22:5n-3 y 22:6n-3.

Perspectiva general de las formulaciones y uso de las mismas

55 La combinación de los ingredientes anteriores ha demostrado inesperadamente controlar, modular, promover y/o desencadenar sinérgicamente las rutas metabólicas que dan lugar a una reducción en la desmielinización, a una promoción en la remielinización y a una promoción en la neuroprotección en la EM, mostrando un efecto estadísticamente significativo sobre los síntomas patológicos totales de la EM tales como (a) una reducción en la tasa anual de recaídas (ARR); (b) una reducción en la frecuencia de las recaídas; (c) una reducción en la progresión de la incapacidad (una reducción en la probabilidad de un aumento de un punto en la escala de estado de incapacidad expandida (EDSS)); y (d) una reducción en el desarrollo de nuevas lesiones T-2 o más grandes en el cerebro en las imágenes de los escáneres de resonancia magnética (RMN), y sin ningún efecto secundario significativo. Un objeto de la presente invención es mejorar el estado físico de los pacientes que experimentan una enfermedad autoinmune neurodegenerativa, que progresivamente acumulan una incapacidad, y por lo tanto, su calidad de vida.

Sin estar ceñidos a ninguna teoría, se cree que los ácidos omega-3 EPA/DHA y los ácidos omega-6 linoleico (LA)/gamma-linoleico (GLA) están implicados y modulan prácticamente todas las rutas conocidas en el repertorio fisiopatológico de la EM. Por ejemplo, los PUFA omega-3 y omega-6 pueden inhibir la producción de citocinas proinflamatorias. La proliferación de los linfocitos T puede ser reducida mediante una complementación con PUFA omega-6 u omega-3. El DHA puede impedir la maduración de las células dendríticas, la estimulación y la diferenciación de los linfocitos T (implicados en la autoinmunidad, tal como en la EM) y la apoptosis de los linfocitos T. Una elevada ingesta de DHA y de EPA con la dieta puede reducir la expresión génica proinflamatoria y aterogénica. El EPA y el DHA tienen efectos neuroprotectores en el cerebro envejecido, son ligandos endógenos de los receptores retinoides X (RXR) y del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), y pueden revertir las disminuciones relacionadas con la edad en los receptores nucleares y aumentar la neurogénesis. *In vitro*, se ha demostrado que los PUFA omega-3 impiden la acumulación neuronal de Ca^{2+} , que puede desencadenar una cascada de acontecimientos celulares destructivos que dan lugar a un daño y a la muerte neuronal. El DHA es neuroprotector frente a la excitotoxicidad, la inflamación y el estrés oxidativo, que son una parte importante de los mecanismos patógenos. La diferenciación de los progenitores en oligodendrocitos maduros formadores de mielina está acompañada por una amplia formación de nuevas membranas celulares de los oligodendrocitos para aislar de nuevo los axones desmielinizados, y los PUFA pueden ayudar en este proceso. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, la formulación de EPA/DHA/LA/GLA es capaz de controlar y/o incluso de detener un acontecimiento denominado "estrés" en el retículo endoplásmico ("estrés" en el RE), probablemente responsable e implicado en la apoptosis y en la neurodegeneración neuronal y de los oligodendrocitos.

Tanto la Vitamina E (considerada como alfa-tocoferol) como el gamma-tocoferol están eficientemente implicados en la captura de radicales, siendo el gamma-tocoferol muy eficaz en el atrapamiento de radicales de óxido de nitrógeno. Tanto la Vitamina E como el gamma-tocoferol también ejercen unas propiedades que no son antioxidantes, incluyendo la modulación de la señalización celular, la regulación de la transcripción génica (es decir, de los genes implicados en la modulación de las proteínas y de los genes extracelulares conectados a la adhesión y la inflamación), la modulación de la función inmunitaria y la inducción de la apoptosis.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento y/o en la prevención específicamente de la EM, pero también es posible su uso en otras enfermedades y síndromes neurodegenerativos y/o autoinmunes. También pueden ser beneficiosas en la recuperación de lesiones de la médula espinal.

Muchos síndromes degenerativos autoinmunes, además de la EM, encuentran su causa básica en unos mecanismos y/o en unas rutas disfuncionales comunes que podrían ser, todos, el resultado de la misma causa. En general, estos son: mecanismos disfuncionales y/o rutas disfuncionales comunes del sistema inmunitario, inflamación, desmielinización, aumento del estado apoptótico, estrés oxidativo degenerativo incontrolado, inactivación o incapacidad funcional para una remielinización y una neuroprotección. Consecuentemente, la presente invención puede ser útil en el tratamiento de dichas enfermedades. Algunos de los parámetros más comunes que dan lugar a la patogenia de todas estas enfermedades se basan en rutas específicas que todas ellas comparten. Por ejemplo, los fosfolípidos son los principales componentes de las membranas celulares nerviosas. En las membranas celulares nerviosas, el átomo de carbono intermedio de los fosfolípidos, conocido como Sn2, habitualmente está unido a un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (LCPUFA) tal como el DHA, el ácido araquidónico (AA), y en algunos casos el EPA. Los LCPUFA son ácidos grasos que contienen entre 18 y 26 átomos de carbono con tres o más dobles enlaces. Cuando se activan las células nerviosas, aumenta la actividad de un grupo de enzimas conocidas como fosfolipasa A2 (PLA2). La PLA2 libera el LCPUFA de la posición Sn2, y también se libera una molécula de lo que se conoce como un lisofosfolípido (LyPL) (un fosfolípido desacilado sin ningún ácido graso unido en la posición Sn2 (o en la posición Sn-1)) del esqueleto de glicerol. El lisofosfolípido puede jugar un papel en el sostenimiento de la inflamación debido a la activación transcripcional de los genes que codifican para las moléculas de adhesión, las citocinas, y los factores de crecimiento. Estas dos moléculas son unos agentes de señalización celular muy activos, y pueden modificar la función celular de muchas formas diferentes. Adicionalmente, el LCPUFA puede ser convertido en moléculas de vida corta tales como prostaglandinas, leucotrienos, hidroxiácidos, que regulan la función neuronal, el crecimiento y el desarrollo de la célula.

Para una función celular normal es importante que esta activación sea temporal, y debería ser terminada cuando se eliminan el LCPUFA y el LyPL. Si esto no puede ser posible por alguna razón, entonces este proceso da como resultado un daño en la membrana debido a que el LyPL puede ser destructivo. Además, los LCPUFA libres son fácilmente oxidados a radicales libres muy activos que pueden dar como resultado un mayor daño neuronal y celular. Existe una creciente creencia de que estos daños en la membrana son la principal base patológica de muchos trastornos degenerativos, incluyendo, por ejemplo, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, otros síndromes de demencia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

Los procesos de transducción de señales que implican al LCPUFA y a los LyPL se terminan en su mayor parte cuando los LCPUFA son unidos a la coenzima A (CoA) por parte de un grupo de enzimas conocidas como sintetasas de acil-CoA. Los derivados de LCPUFA-CoA son unidos entonces al LyPL por parte de un grupo de enzimas conocidas como acil CoA:acil transferasas de lisofosfolípido. Esta secuencia elimina por lo tanto de la célula nerviosa el LCPUFA y los LyPL, y los acontecimientos desencadenados por la transducción de señales llegan a su fin, preparando a la neurona para el siguiente estímulo.

En las afecciones neurodegenerativas parece haber una activación incontrolada de las enzimas de degradación de la membrana como las fosfolipasas, acoplada con un aumento en la formación de radicales libres asociado con la oxidación del LCPUFA y el daño en la membrana producido por el LyPL. El daño en la membrana asociado con un exceso de actividad de la fosfolipasa ha sido bien descrito, por ejemplo, en la esclerosis múltiple, en la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias, en la enfermedad de Parkinson, en la epilepsia y en la enfermedad de Huntington.

Por lo tanto, en todas estas situaciones existen algunas pruebas de un aumento en la actividad de la fosfolipasa y en la actividad de transcripción de señales que podrían no ser terminadas de una forma normal. La observación habitual de que materiales enriquecidos en EPA son beneficiosos en los trastornos psiquiátricos puede ser explicada por lo tanto en cierto modo, ya que se sabe que el EPA inhibe la fosfolipasa A2 principalmente mediante una inhibición competitiva frente al AA. El EPA tiene una afinidad inusualmente alta por la enzima específica cerebral humana con respecto al AA. Esto significa que el EPA entrará más fácilmente en el ciclo que otro LCPUFA, formando un derivado de EPA-CoA, uniéndose al LyPL y terminando el proceso, y a su vez terminando la actividad del LyPL libre. Obviamente, el EPA detendrá más eficazmente que otros LCPUFA la activación una vez que se ha iniciado. Debido a que el EPA competirá con el AA por su incorporación en la posición Sn2 de los fosfolípidos, el EPA también reducirá la cantidad de incorporación de AA en esta posición. El propio EPA es un LCPUFA que puede ser convertido en compuestos protectores deseables como la prostaglandina PGI₃ y la prostaglandina PGE₃ que son ambas moléculas antiinflamatorias. Parece que los compuestos derivados del EPA son mucho menos potencialmente perjudiciales que los compuestos equivalentes derivados del AA. Por lo tanto, es probable que la sustitución del AA por EPA sea de un valor en particular en todos los trastornos neurodegenerativos descritos anteriormente, en los que al menos parte del daño es debido a unas fosfolipasas hiperactivas que liberan AA que después puede ser convertido en compuestos proinflamatorios.

Se ha sugerido ampliamente, como hemos analizado previamente, que una amplia variedad de enfermedades/trastornos neurológicos, (neuro)degenerativos, psicológicos y autoinmunes, incluyendo la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, son el resultado de mecanismos patógenos comunes, siendo los principales el daño oxidativo de las membranas, el estrés oxidativo y la activación de las fosfolipasas. Las diferencias entre las enfermedades están relacionadas con la naturaleza de las proteínas y con el sitio de las neuronas más afectadas, pero los procesos globales son similares. Algunas de las potenciales metodologías terapéuticas sugeridas incluyen inhibidores de la liberación de glutamato y capturadores de radicales. Sin embargo, la técnica anterior no enseña una formulación que incluya potentes agentes antioxidantes junto con los principales bloques de construcción de la membrana y agentes reguladores de los mecanismos relacionados para un efecto simultáneo y sinérgico del tratamiento. La presente invención puede afectar a esos mecanismos comunes que comparten todas esas enfermedades. La presente invención puede afectar y reparar simultáneamente y sinérgicamente las membranas, puede inhibir las fosfolipasas y puede mejorar las defensas antioxidantes. La presente invención puede usarse como un adyuvante de los fármacos convencionales existentes para todas estas enfermedades y síndromes.

Existen cada vez más pruebas de que algunas de las anomalías que provocan los trastornos psiquiátricos y neurológicos no son a nivel del neurotransmisor ni del receptor, sino a nivel de la transducción de señales post-receptor. Considerando el mecanismo de acción de los fármacos convencionales de la EM, podemos concluir que los efectos secundarios como la depresión en los pacientes que reciben estos fármacos podrían ser el resultado de una transducción de señales post-receptor. La presente invención contiene moléculas específicas (por ejemplo, el EPA y el DHA son moléculas activas con un aumento en la afinidad por la enzima cerebral, como el EPA, por la enzima cerebral humana FACL-4, que están relacionadas con trastornos psicopatológicos como la depresión) que pueden interferir directamente en, y posiblemente terminar con, el proceso de depresión relacionado con el fármaco y u otros efectos secundarios.

Los procesos fisiopatológicos de estos síndromes específicos, y específicamente de la EM, muestran y comparten un denominador común. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, se cree que el denominador común es los LCPUFA. Se sabe que los LCPUFA específicos están ausentes, y también se ha demostrado que los propios LCPUFA, de una forma u otra, son capaces de interferir dinámicamente, positiva o negativamente, en todas las rutas implicadas. En algunos casos, estos mismos LCPUFA están implicados como inhibidores o activadores enzimáticos, promotores de la señalización, ligandos de receptores, activadores génicos, intermedios en rutas, neuroprotectores, bloques de construcción de membranas, principales constituyentes de la mielina, antioxidantes, implicados en los mecanismos de apoptosis y de excitotoxicidad. Adicionalmente, estos mismos LCPUFA, que son los componentes lipídicos clave de la membrana, se encuentran en unas cantidades extremadamente bajas en comparación con el contenido fisiológico de las membranas en estos pacientes. Consecuentemente, los abordajes de la presente invención pueden interferir sinérgicamente y simultáneamente con, y efectuar, un tratamiento.

En la presente invención puede usarse la forma reesterificada de las moléculas. El término "reesterificada" se usa para los productos elaborados a partir de aceite de cuerpo de pescado (FBO), en los que el contenido en triglicéridos (TG) es transferido a ésteres de etilo y después destilado molecularmente para eliminar los ácidos grasos de cadena corta y los saturados, aumentando el contenido en EPA y en DHA. Después, los ésteres de etilo son reconvertidos enzimáticamente en glicéridos. El procedimiento de reesterificación enzimática es bien conocido en la materia.

Preferiblemente, los SFA de cadena corta y las cantidades en exceso se eliminan, ya que pueden ser un factor de interferencia indeseado de las rutas metabólicas y o de los mecanismos que deben ser normalizados por los agentes de la invención. En general, existe la posibilidad de una interferencia en todos los sitios de acción. La disponibilidad de dichos SFA de cadena corta y las cantidades en exceso también interferirá en la aspiración de normalizar el contenido que ya no es fisiológico de las membranas celulares en los pacientes, especialmente con EM y/u otras enfermedades o trastornos neurodegenerativos y/o autoinmunes. El uso de estas moléculas específicas de tipo rTG asegura una elevada actividad hacia un producto relativamente estable. El procedimiento de reesterificación enzimática es bien conocido en la materia.

En una realización, los presentes inventores han determinado ahora inesperadamente y sorprendentemente que el tratamiento con una formulación que comprende triglicérido reesterificado (rTG) EPA, DHA, acompañado por otros ácidos grasos omega-3 en la estructura del rTG, TG LA, GLA, acompañado por MUFA y SFA en la estructura del TG, gamma-tocoferol, vitamina A y vitamina E, entre los agentes de la invención, proporcionan unos resultados positivos estadísticamente significativos en todas las características de evaluación del tratamiento de la EM.

Los inesperados hallazgos de que la invención es capaz de mantener a los pacientes en una fase de recidivas remitente (RR) junto con el tratamiento convencional de primera línea (interferones, acetato de glatiramer) durante un periodo mucho más largo que sólo con el tratamiento convencional, da como resultado un retraso en la progresión de la enfermedad, cuando se usan fármacos de segunda línea mucho más tóxicos. Como resultado, la presente invención proporciona una valiosa contribución al tratamiento de los pacientes y a su calidad de vida.

Por lo tanto, la presente invención proporciona preparaciones útiles para la prevención y/o el tratamiento de la EM, para el tratamiento de cualquier enfermedad neurodegenerativa o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad neurodegenerativa, de cualquier enfermedad psiquiátrica o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad psiquiátrica, de cualquier otra enfermedad degenerativa o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad degenerativa, de cualquier enfermedad autoinmune o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad autoinmune, de cualquier inflamación con mediación inmunitaria o que está en riesgo de desarrollar cualquier inflamación con mediación inmunitaria, de cualquier inflamación o que está en riesgo de desarrollar cualquier inflamación, de cualquier enfermedad cardiovascular o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad cardiovascular, de epileptogénesis y de epilepsia o que está en riesgo de desarrollar epileptogénesis o epilepsia. En una realización, la formulación líquida oral inventiva comprende las siguientes fracciones:

- Fracción (a) que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga (LCPUFA);
- Fracción (b) que comprende LCPUFA omega-6, fracción que contiene desde 3 hasta 4 (o más) moléculas diferentes de MUFA seleccionadas entre el grupo de LCMUFA con no más de una cadena de 24 carbonos y no menos de una cadena de 18 carbonos, fracción que contiene al menos desde 1 hasta 2 moléculas de ácidos grasos saturados diferentes (SFA) seleccionadas entre el grupo de ácidos grasos de cadena larga con no más de una cadena de 20 carbonos y no menos de una cadena de 16 carbonos;
- Fracción (c) que comprende gamma-tocoferol; y
- Fracción (d) que comprende un antioxidante.

Como se describe adicionalmente a continuación, la invención es una preparación farmacéutica, nutricional, un alimento médico, un alimento funcional, una nutrición clínica, una nutrición médica o dietética. La invención puede estar en forma de un líquido, de un polvo, de una barrita, de una galleta, de un postre, de un concentrado, de una pasta, de una salsa, de un gel, de una emulsión, de un comprimido, de una cápsula de gelatina blanda, de una cápsula de gelatina dura, de otro tipo de cápsula o de otra forma de dosificación para proporcionar la dosis diaria de los componentes bioactivos tanto en una única dosis como en dosis múltiples. Los compuestos también pueden ser administrados por vía parenteral, tanto directamente como formulados en diversos aceites o emulsiones o dispersiones, mediante el uso de la vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea. Los productos pueden ser envasados mediante la aplicación de métodos conocidos en la materia, para mantener el producto estable durante su vida útil y permitir una facilidad de uso o de administración.

La administración de las preparaciones de la invención da como resultado del tratamiento y la prevención de la EM y el tratamiento de cualquier enfermedad neurodegenerativa o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad neurodegenerativa, de cualquier enfermedad psiquiátrica o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad psiquiátrica, de cualquier otra enfermedad degenerativa o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad degenerativa, de cualquier enfermedad autoinmune o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad autoinmune, de cualquier inflamación con mediación inmunitaria o que está en riesgo de desarrollar cualquier inflamación con mediación inmunitaria, de cualquier inflamación o que está en riesgo de desarrollar cualquier inflamación, de cualquier enfermedad cardiovascular o que está en riesgo de desarrollar cualquier enfermedad cardiovascular, de epileptogénesis y de epilepsia o que está en riesgo de desarrollar epileptogénesis o epilepsia. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, la invención provoca una interferencia simultánea en los mecanismos implicados en la patogenia de la EM, y la orquestación de los mecanismos relacionados implicados en la resolución, la normalización, la restauración, la remielinización, la degeneración y la neuroprotección para la EM. En particular, los mecanismos implicados en relación con la patogenia de la enfermedad son la inflamación relacionada con la

inmunidad, la desmielinización, el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la degeneración, la remielinización y la neuroprotección.

La fracción (a) comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, preferentemente ácidos grasos omega-3.

La fracción (b) comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, por ejemplo, ácidos grasos omega-6. Otros ácidos grasos adicionales que pueden estar presentes son MUFA y SFA.

La mezcla de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (de EPA y de DHA) y omega-6 (de LA y de GLA) (LCPUFA) puede incluirse en una proporción entre los LCPUFA omega-3 y los LCPUFA omega-6 de aproximadamente 1 a 1 (p/p).

Un aspecto incluye LCPUFA omega-3 en forma de una mezcla de los LCPUFA omega-3 EPA y DHA, junto con otros LCPUFA omega-3. Otra realización incluye omega-6 (LA y GLA) con una mezcla de MUFA y SFA.

Se obtienen unos resultados ventajosos del tratamiento cuando el DHA y el EPA están incluidos en una proporción entre el DHA y el EPA de aproximadamente 1 a 1, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 1, de 3 a 1, de 4 a 1, o de 5 a 1 (p/p). Además, otros LCPUFA omega-3 que puede haber presentes son 18:3 (ácido alfa-linolénico), 18:4 (ácido estearidónico), 20:4 (ácido eicosatetraenoico), 22:5 (ácido docosapentaenoico) y otras moléculas de LCPUFA omega-3.

En una realización, los LCPUFA omega-6 son ácido linoleico (LA) y ácido gamma-linolénico (GLA). Se obtienen unos resultados ventajosos del tratamiento cuando el LA y el GLA están incluidos en una proporción entre el LA y el GLA de aproximadamente 3 a 1, de 2 a 1, de 1 a 1 (p/p). Algunos ácidos grasos adicionales que pueden estar presentes son los MUFA 18:1 (ácido oleico), 20:1 (ácido eicosenoico), 22:1 (ácido docosenoico) y 24:1 (ácido tetracosenoico), y los SFA 16:0 (ácido palmítico) y 18:0 (ácido esteárico).

En una realización de la invención, el LA y el GLA en la composición de ácidos grasos están presentes en la composición en una proporción entre el LA y el GLA de desde aproximadamente 1 a 1 hasta aproximadamente 5 a 1 (p/p). En otra realización, la proporción entre el LA y el GLA en la composición de ácidos grasos es de desde aproximadamente 1 a 1 hasta 3 a 1 (p/p).

En otra realización específica de la invención, los LCPUFA omega-3, el DHA, el EPA y los otros ácidos grasos omega-3, están formados por una combinación de EPA, DHA y los otros ácidos grasos omega-3 de la mezcla de la forma estructural del triglicérido (valor mínimo del 60 %), diglicérido (aproximadamente el 33 %), monoglicérido (aproximadamente el 2 %) reesterificado y aproximadamente un 2 % de la forma estructural del éster de etilo. Todas las fracciones de glicérido contienen EPA, DHA y otros ácidos grasos omega-3. Se obtienen unos resultados ventajosos cuando la invención está formada por EPA, DHA y otros ácidos grasos omega-3 en al menos un 60 % en forma de triglicérido reesterificado.

Se obtienen unos resultados ventajosos cuando los LCPUFA omega-3 están en forma de triglicérido reesterificado (rTG) siendo no menos del 80 % del contenido rTG, DHA y EPA, preferentemente en el intervalo de al menos aproximadamente el 80-96 %, como resultado de la reesterificación de los triglicéridos LCPUFA de los aceites de cuerpo de pescado (FBO). Se obtienen unos resultados beneficiosos cuando el contenido total de los otros omega-3 en forma de rTG no es inferior a aproximadamente el 4 % - 20 %.

En una realización, el valor del contenido en EPA en el rTG es de entre aproximadamente el 8 % (aproximadamente 72 mg/g de la fracción (a)) y el 26 % (234 mg/g de la fracción (a)), o el valor del contenido en EPA en el rTG es de aproximadamente el 17 % (153 mg/g de la fracción (a)). Es preferible un valor del contenido en DHA del rTG de entre aproximadamente el 24 % (216 mg/g de la fracción (a)) y el 78 % (702 mg/g de la fracción (a)), más preferentemente de aproximadamente el 50 % (459 mg/g de la fracción (a)). La presencia adicional de otros LCPUFA está presente en esta realización, y los mejores resultados se obtienen cuando no menos de 2 o 3 o 4 de los LCPUFA de las moléculas de 18:3 (ácido alfa-linolénico), 18:4 (ácido estearidónico), 20:4 (ácido eicosatetraenoico), 22:5 (ácido docosapentaenoico) omega-3 ocupan la(s) posición(es) libre(s) Sn del triglicérido reesterificado junto con el EPA y el DHA.

Los LCPUFA omega-3 totales preferibles (EPA + DHA + otros Omega-3) en forma de un valor de rTG de aproximadamente el 60-85 % (preferible el 66 %, como mínimo 600 mg/g de la fracción (a)). Se obtienen unos resultados ventajosos cuando el proceso de reesterificación enzimática es el método de reesterificación, con el EPA y el DHA ubicados aleatoriamente en el glicerol, lo que significa aproximadamente un 33 % de EPA y de DHA en la posición Sn1, un 33 % de EPA y de DHA en la Sn2 y un 33 % de EPA y de DHA en la posición Sn3.

En una realización específica de la invención, los LCPUFA omega-3 pueden ser naturales o producidos químicamente en forma de ésteres de etilo, de ácidos grasos libres, de mono, di o triglicéridos, de fosfolípidos, de amidas o de sales de ácidos grasos, en forma de moléculas libres añadidas o suministradas individualmente a través

de la adición de un aceite marino específico o compuesto químicamente con un contenido molecular en componentes en los intervalos y con las estructuras indicadas.

Se obtienen unos resultados beneficiosos cuando los LCPUFA omega-6 están en forma de triglicérol esterificado (TO) con no menos del 30-70 % del contenido en TG es LA y GLA o aproximadamente el 55-65 %. Aproximadamente el 20-60 % del TG debería tener LA en la posición Sn-1 o Sn-3, preferentemente al menos el 35 %. Aproximadamente el 20-60 % del TG debería tener GLA en la posición Sn-2, preferentemente al menos el 40 %. Se obtienen unos resultados beneficiosos cuando el contenido total en LA del TG es del 20-45 % (desde 200 mg/g hasta 450 mg/g de la fracción (b)) preferentemente al menos el 35-42 % (desde 350 mg/g hasta 420 mg/g de la fracción (b)) y más preferentemente 380 mg/g de la fracción (b), el contenido total de GLA en el TG es del 15-40 % (desde 150 mg/g hasta 400 mg/g de la fracción (b)) preferentemente al menos del 15-22 % (desde 150 mg/g hasta 220 mg/g de la fracción (b)) y más preferentemente de 180 mg/g. Puede usarse una presencia adicional de MUFA y se obtienen unos resultados ventajosos cuando no menos de 2 o 3 o 4 moléculas diferentes de MUFA se seleccionan entre el grupo de 18:1 (ácido oleico), 20:1 (ácido eicosenoico), 22:1 (ácido docosenoico), 24:1 (ácido tetracosénico) moléculas de MUFA y ambas moléculas 16:0 (palmitic ácido), 18:0 (stearic ácido) de SFA, ocupan la(s) posición(es) Sn libre(s) del TG.

En otras realizaciones, se obtienen unos resultados beneficiosos cuando el 10-30 % del contenido en TG es MUFA cuando el ácido oleico es preferentemente al menos el 14-20 %. Se obtienen unos resultados excelentes cuando el contenido en otros MUFA (ácido eicosenoico, ácido docosenoico, ácido tetracosénico) es del 3-15 % y lo más preferentemente del 5-10 %; y del contenido en SFA, el 4-16 % es ácido palmítico y el 1-10 % es ácido esteárico, y lo más preferentemente el 8-12 % es ácido palmítico y el 2-5 % es ácido esteárico.

La dosis oral diaria del total de EPA + DHA + LA + GLA en una realización es de entre 3.000 mg y 22.000 mg. En otra realización, la dosis es de 12.000 mg al día, que comprende 4.650 mg de DHA, 1.650 mg de EPA, aproximadamente 2.000 mg de GLA y 3.850 mg de LA.

En otra realización, la dosis diaria del total de otros LCPUFA omega-3 18:3, 18:4, 20:4, 22:5 es de entre 300 mg y 2.400 mg, o de 600-1.000 mg. Sin embargo, la proporción entre la cantidad total de LCPUFA 18:3, 18:4, 20:4, 22:5 y la cantidad total de EPA + DHA + LA + GLA debería ser mayor de 0,04 p/p, pero no mayor de 0,10 p/p. Se obtuvieron unos resultados beneficiosos con 0,06 p/p.

La dosis diaria del total de moléculas de MUFA 18:1, 20:1, 22:1, 24:1 es de entre 1.500 mg y 3.500 mg o de 2.500 mg, con 1.300 mg de 18:1 (ácido oleico), y 500 mg del resto de MUFA (20:1, 22:1, 24:1).

La dosis diaria del total de moléculas de SFA 16:0, 18:0 es de entre 500 mg y 2.000 mg, o de 1.300 mg, con entre 650 mg y 1.000 mg de 16:0 y entre 150 mg y 450 mg de 18:0, Sin embargo, la proporción entre la cantidad total de MUFA y de SFA debería ser mayor de 1,0 p/p.

La proporción entre los MUFA 18:1, 20:1, 22:1, 24:1 y la cantidad total de EPA + DHA + LA + GLA no debería ser mayor de 0,20 p/p, y la proporción entre los SFA 16:0, 18:0 y el total de EPA + DHA + LA + GLA no debería ser mayor de 0,10 p/p.

Los LCPUFA, MUFA y SFA omega-6 pueden ser naturales o producidos químicamente en forma de ésteres de etilo, ácidos grasos libres, mono, di o triglicéridos, amidas, fosfolípidos o sales de ácidos grasos en forma de moléculas libres e individualmente añadidas o suministradas a través de la adición de cualquier aceite vegetal o compuesto químicamente con un contenido molecular en componentes en los intervalos y con las estructuras moleculares indicadas.

Sin estar ceñidos a ninguna teoría, la función de las fracciones (a) y (b) es suministrada al sujeto con una elevada dosis de omega-3 y de omega-6 (de aproximadamente 1 a 1 p/p), que está muy por encima de los hábitos de consumo dietéticos diarios normales, en relación con estos contenidos en PUFA, de la población de todos los países. Una aspiración es equilibrar la ingesta de PUFA de los sujetos con un consumo diario global de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en la proporción de aproximadamente 1 a 1 p/p. Esto es para asegurar la normalización y la adaptación del sujeto de acuerdo con la proporción diaria recomendada entre ácidos grasos omega-3 y omega-6, aproximadamente 1 a 1 p/p, independientemente de su consumo diario normal por parte de la población a través de los hábitos dietéticos (en relación con los omega-3 y/o los omega-6). Por ejemplo, en los países industrializados, y específicamente en los Estados Unidos, hoy en día la proporción entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 ha alcanzado un nivel bastante por encima de la proporción normal de 1 a 15 p/p. La normalización de la dieta dará como resultado la normalización del contenido en la membrana celular con respecto a estos LCPUFA específicos, y específicamente de las células de interés, en relación con la EM y al mismo tiempo de su interferencia con todos los mecanismos implicados para el tratamiento de la EM. La composición en ácidos grasos de los fosfolípidos determina las características biofísicas (y funcionales) de las membranas (por ejemplo, fluidez de la membrana, transporte, etc.), juega un importante papel en la integridad celular global y en la comunicación intra e intercelular (señalización).

Los LCPUFA omega-3 y omega-6 juegan un papel sinérgico fundamental en los mecanismos relacionados y en las rutas biológicas en relación con la fisiopatología de la EM: inflamación, desmielinización, excitotoxicidad, degeneración, apoptosis, neuroprotección y remielinización. Globalmente, los ácidos grasos pueden afectar a la función de los leucocitos mediante diferentes mecanismos de acción; (a) activación de las rutas de señalización intracelulares; (b) activación de las proteínas asociadas a la balsa lipídica; (c) unión a receptores de tipo toll (TLR); (d) regulación de la expresión génica; (e) activación de los factores de transcripción; (f) inducción de la muerte celular; (g) producción de eicosanoides; (h) producción de especies de oxígeno reactivas (ROS); y (i) producción de especies de nitrógeno reactivas (RNS). Los PUFA también pueden interferir en la producción de ciertas metaloproteinasas de la matriz (MMP) que pueden ser la causa de una alteración en la barrera hematoencefálica (BHE) que normalmente protege las neuronas cerebrales.

Los ácidos grasos omega-3 del EPA y del DHA, que tienen efectos neuroprotectores son ligandos endógenos del receptor de retinol X (RXR) y de los receptores activados por peroxisomas (PPAR), activarán el RXR-gamma, que es un regulador positivo de la diferenciación y la remielinización endógena de las células precursoras de los oligodendrocitos. Un complemento con DHA también aumentará la posible expresión del receptor como resultado de cualquier mecanismo adicional que pudiera subyacer en los efectos neuroprotectores y de remielinización de los ácidos grasos omega-3 y/o en cualquier efecto positivo de los EPA/DHA sobre los mecanismos de neuroprotección y/o de remielinización y/o en las rutas metabólicas.

Los LCPUFA omega-3 estaban implicados en la neuroprotección, pero también en los mecanismos de control del estrés oxidativo, la reacción inflamatoria, la supervivencia neuronal y de los oligodendrocitos y la recuperación del daño axonal. La peroxidación lipídica, la oxidación de las proteínas y la oxidación del ARN/ADN se verán, todas, significativamente reducidas mediante la administración del DHA. En tal caso, un aumento en las cantidades de DHA y/o de EPA requiere la presencia de moléculas antioxidantes, como la Vitamina A, la Vitamina E y el gamma-tocoferol, para impedir la peroxidación del exceso de los PUFA de las membranas. La inducción de la ciclooxigenasa COX-2 en presencia de LCPUFA omega-3 da como resultado la inhibición de la producción de citocinas inflamatorias, de quimiocinas y de moléculas de adhesión. Como resultado, se reducirá el reclutamiento de macrófagos y aumentará sustancialmente la supervivencia neuronal y de los oligodendrocitos.

Los LCPUFA también inducirán y acelerarán la mielinogénesis, y ésta es una razón adicional para el uso de LCPUFA en las metodologías terapéuticas de las enfermedades desmielinizantes. Los LCPUFA alterarán la función de los oligodendrocitos afectando a la composición de la membrana y a la polarización de la membrana, favoreciendo la fosforilación de las proteínas de la proteína básica de mielina por parte de los PUFA omega-6 en los oligodendrocitos, un acontecimiento importante en la mielinización. Los LCPUFA regularán por aumento la producción de los niveles de ARNm de las proteínas de mielina específicas de los oligodendrocitos para la remielinización. Los niveles de la proteína proteolipídica, la proteína básica de mielina, y de los ARNm de la proteína de mielina de los oligodendrocitos, estarán aumentados en prácticamente todas las regiones cerebrales. Adicionalmente, los LCPUFA darán como resultado un aumento en los niveles de la proteína de mielinización CNPasa.

Un aumento en la cantidad de DHA es necesario para la normalización de las células neuronales patógenas que normalmente están compuestas en su mayor parte por el LCPUFA DHA. Como resultado de una mayor cantidad de DHA suministrado, se usará para esta acción objetivo (una elevada cantidad dietética de ácido alfa-linolénico (LNA) aumenta el contenido en LNA, pero no en DHA en los cerebros de ratas lactantes. Por lo tanto, cuando se necesita un aumento del DHA en el cerebro, debería administrarse el propio DHA, y no el LNA. Esta es la razón de no utilizar el LNA como principal componente de la fórmula de la invención). Además, algunos de los DHA complementarios pueden ser asimismo la fuente de EPA, a través de un mecanismo de retroconversión, y esta es otra razón para aumentar el uso de DHA con respecto al EPA.

Sin estar ceñidos a ninguna teoría, la función y el papel de los LCPUFA, los MUFA y los SFA añadidos adicionalmente, además de los EPA, DHA, LA y GLA de las fracciones (a) y (b), es proporcionar una fuente directa de lípidos a las células neuronales para la reconstrucción de la mielina, la remielinización y la neuroprotección, ya que son los bloques de construcción de cualquier nueva mielina fisiológica y también de otras membranas celulares. Una fracción de estas moléculas se usará en parte como la fuente de energía necesaria para la normal formación y función de la célula. Las bicapas de las membranas celulares no pueden estar compuestas y formadas exclusivamente por PUFA debido a que estas membranas celulares van a estar caracterizadas por una fluidez muy anormal, y las células estallarán como resultado de las saturaciones de las cadenas de PUFA y de su conformación estructural en el interior de la bicapa. Unas cantidades limitadas de SFA junto con una proporción de MUFA y de PUFA equilibrarán el contenido de la composición fisiológica de las biomembranas recién formadas junto con el colesterol y las proteínas estructurales disponibles. Los SFA habituales encontrados en las biomembranas normales como parte de los fosfolípidos son: ácido esteárico y ácido palmítico (como uno de los dos ácidos grasos que se encuentran en el esqueleto de los fosfolípidos). El MUFA más habitual que se encuentra en las biomembranas normales, de nuevo en forma de una parte de un fosfolípido, es el ácido oleico. La formación de nueva mielina requiere que esté formada por diferentes LCPUFA, PUFA, MUFA y en menores cantidades de algunos SFA, con objeto de que tenga una fluidez, una movilidad y una integridad fisiológicas con objeto de mostrar unas funciones fisiológicas y normales. La disponibilidad de estas moléculas también apoyará las capacidades de prevención de la

fórmula de la invención al normalizar su contenido en las células neuronales existentes y en todas las demás membranas celulares. De alguna forma, pueden considerarse como agentes necesarios para ayudar y funcionar como neuroprotectores. Estas moléculas adicionales serán parte de los fosfolípidos, así como los LCPUFA DHA, EPA, LA y GLA. En los estados patológicos en los que el mecanismo patógeno causal es parcialmente debido a un contenido no fisiológico en los componentes de la membrana celular, la expectativa de revertir estos estados sin tratar la causa es irreal. En dichos estados, los componentes fisiológicos de lípidos-ácidos grasos de la membrana celular deben estar disponibles para ser usados y para la reversión de los mecanismos patógenos. Algunas de estas moléculas necesarias para la normalización del contenido en lípidos-ácidos grasos de las membranas pueden ser producidas a través de diferentes rutas metabólicas, pero todavía tiene que proporcionarse el material de partida apropiado y estar presente al lado, y ninguna otra condición puede asegurar esto salvo la normalización de la dieta consumida. Además, su disponibilidad cuando son necesarios no puede ser asegurada, especialmente para la formación de nuevo de una estructura que funcione fisiológicamente tal como la mielina en un organismo que está experimentando problemas como resultado de una deficiencia en los componentes moleculares relacionados. Las enzimas específicas del metabolismo lipídico también podrían ser deficientes en estos pacientes con EM y como resultado, es necesario que las moléculas necesarias sean consumidas a través de la dieta en lugar de ser formadas según lo requiera el organismo. Después de todo, también se requiere una cantidad limitada y equilibrada de SFA con una longitud específica de la cadena carbonada, para la formación de las membranas celulares con una fluidez, una movilidad, una integridad y unas funciones fisiológicas normales.

Según se ha descrito anteriormente, la fracción (c) comprende gamma-tocoferol. La dosis diaria de gamma-tocoferol puede ser de aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1.000 mg o de aproximadamente 1.500 mg. Se obtienen unos resultados beneficiosos cuando se usan aproximadamente 760 mg de la isoforma natural del gamma-tocoferol en las formulaciones inventivas. En una realización, dicha composición de acuerdo con la invención comprende 1.650 mg de EPA, 4.650 mg de DHA, 3.850 mg de LA, 5.850 mg de GLA, 760 mg de gamma-tocoferol y 22 mg de Vitamina E. El gamma-tocoferol también puede ser suministrado en forma de gamma-tocoferol libre sintetizado químicamente, de una sal o esterificado, o en forma de gamma-tocoferol natural en una forma esterificada o en forma de una sal.

La fracción (d) proporciona propiedades antioxidantes y comprende los antioxidantes vitamina A, preferentemente en forma de beta-caroteno, y vitamina E (la isoforma de alfa-tocoferol). La dosis diaria de vitamina A es de entre aproximadamente 0,1 mg y 5 mg, de entre aproximadamente 0,6 mg y 1,5 mg, o de aproximadamente 0,6 mg. La dosis diaria de vitamina E es de entre aproximadamente 15 mg y 50 mg, o de aproximadamente 22 mg. Puede usarse cualquier otro carotenoide o ácido lipóico. También pueden incluirse vitamina C y sales de selenio.

La invención puede contener cualquier agente adicional individual o diferentes combinados que comprendan cualquier interferón y/o acetato de glatiramer y/o mitoxantrona, y/o natalizumab y/o daclizumab, y/o alemtuzumab y/o rituximab preparados y/o sintetizados, naturales y/o químicamente, y/o molecularmente y/o de cualquier otra forma, y/o cualquier otro anticuerpo monoclonal y/o cladribina, y/o fingolimod y/o BG-12 y/o fumarato de dimetilo y/o teriflunomida y/o anti-lingo y/o neurotrofinas y/o el neuroesteroide deshidroepiandrosterona (DHEA) y/o vitamina D y/o un antibiótico y/o un agente inmunosupresor y/o cualquier otra sustancia sintetizada químicamente, molecularmente y/o preparada y/o sintetizada de cualquier otra forma para el tratamiento de la EM y/o de cualquier otra enfermedad/síndrome degenerativo o autoinmune.

Los componentes de PUFA y/o de MUFA y/o de SFA de la composición líquida pueden comprender adicionalmente, además de los específicamente indicados LCPUFA EPA + DHA + LA + GLA y de los otros omega-3 18:3 + 18:4 + 20:4 + 22:5 y de los MUFA 18:1+20:1+22:1+24:1 y de los componentes SFA 16:0+18:0 como se ha descrito anteriormente, cualquier otro lípido y/o ácido graso adecuado para su uso en un producto oral nutricional y/o farmacéutico. Estos otros lípidos y/o ácidos grasos adecuados para su uso en la composición líquida pueden incluir la adición de otros MUFA distintos a los 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, otros PUFA omega-3 diferentes distintos a los 18:3, 18:4, 20:4, 22:5, otros PUFA omega-6 diferentes del LA tal como el DGLA, y/u otros SFA distintos de los ácidos grasos 18:0 y 16:0, o de cadena corta (menos de 6 átomos de carbono), media (desde 6 hasta 16 átomos de carbono) o de cadena larga (al menos 18 átomos de carbono), o usarse como sustituto de los FA indicados.

Ejemplos de formulación 1-10

En otras realizaciones, las composiciones se preparan de acuerdo con los siguientes ejemplos de formulación.

Ingrediente (mg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EPA	800 - 4.000	500 - 2.500	1.650	800 - 2.500	1.250 - 2.500	750 - 2.000	1.500 - 2.000	1.600 - 1.700	1.000 - 2.000	1.500 1.750
DHA	2.400 - 12.000	1.500 - 7.500	4.650	2.400 - 7.500	3.750 - 7.000	2500 - 5.000	3.000 - 5.000	4.000 - 5.000	4.500 - 5.000	4.000 - 6.000
LA	2.200 - 10.600	1.400 - 6.600	3.850	2.200 - 6.600	3.400 - 5.280	2500 - 5.000	3.500 - 4.000	3.500 - 4.500	2.000 - 5.000	4.000 - 5.000
GLA	1.100 - 16.000	700 - 3.300	2.000	1.100 - 5.300	1.100 - 3.300	5.850	1.700 - 2.650	3.300 - 16.000	3.000 - 9.900	5.100 - 8.000
Ácido alfa-linolénico	0 - 2.500	300 - 2.400	600 - 1.000	300 - 2.000	100 - 1.000	200 - 900	300 - 800	300 - 600	200 - 500	200 - 750
Ácido estearidónico	0 - 2.500	300 - 2.400	600 - 1.000	300 - 2.000	0 - 2.000	0 - 1.500	0 - 1.000	0 - 750	0 - 500	0 - 300
Ácido eicosatetraenoico	0 - 2.500	300 - 2.400	600 - 1.000	300 - 2.000	0 - 3.000	0 - 2.000	0 - 1.750	0 - 1.500	0 - 1.000	0 - 500
Ácido docosapentaenoico	0 - 2.500	300 - 2.400	600 - 1.000	300 - 2.000	0 - 3.000	0 - 2.000	0 - 1.750	0 - 1.500	0 - 1.000	0 - 500
Ácido oleico	0 - 3.500	1.300 - 3.500	1.300	0 - 2.500	0 - 2.000	0 - 1.750	0 - 1.500	0 - 1.250	0 - 1.000	0 - 500
Ácido eicosenoico	0 - 3.500	250 - 420	250	0 - 2.000	0 - 1.500	0 - 1.250	0 - 500	0 - 1.000	0 - 2.500	200 - 300
Ácido docosenoico	0 - 3.500	80 - 250	82	0 - 2.500	0 - 2.000	0 - 1.500	0 - 1.000	0 - 750	0 - 500	10 - 90
Ácido tetracosenoico	0 - 3.500	80 - 160	82	0 - 2.500	50 - 200	80 - 250	0 - 1.000	0 - 750	0 - 500	10 - 90
Ácido palmítico	0 - 2.000	650 - 1.000	650	0 - 2.500	50 - 800	500 - 750	0 - 1.000	0 - 3.000	500 - 1.000	600 - 700
Ácido esteárico	0 - 2.000	150 - 450	160	100 - 200	50 - 200	0 - 200	0 - 1.000	0 - 3.000	100 - 500	150 - 750
Gamma tocoferol	0 - 3.000	200 - 2.000	760	500 - 3.000	500 - 2.000	500 - 1.500	170 - 800	500 - 1.000	200 - 1.000	600 - 800
Vitamina E	0 - 50	15 - 40	22	15 - 500	20 - 800	15 - 200	20 - 30	20 - 50	20 - 25	0 - 500
Vitamina A	0 - 5	0,3 - 2	0,6	0,6 - 3	0,3 - 1,5	0 - 7	0,1 - 1	0,1 - 0,75	0 - 1	0,2

En otras realizaciones, las composiciones se preparan de acuerdo con el siguiente ejemplo de formulación. Pueden emplearse sustitutos y metabolitos de omega-6 y de omega-3. La ruta metabólica omega-6 se establece como sigue: LA 18:2 (ácido linoleico) a GLA 18:3 gamma-linolénico a DGLA 20:3 (dihomo-gamma-linolénico) a ácido araquidónico interesado en NO (inflamatorio). La ruta metabólica omega-3 se establece como sigue: ácido alfa-linolénico 18:3 a ácido estearidónico 18:4 a ácido eicosatetraenoico 20:4 a ácido eicosapentaenoico 20:5 a ácido docosapentaenoico 22:5 a tetracosapentaenoico 24:5 a tetracosahexaenoico 24:6 a ácido docosahexaenoico 22:6.

Por ejemplo, la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de deficiencias en ácidos grasos insaturados en enfermedades neurodegenerativas, y en enfermedades autoinmunes, y en pacientes con EM, para la administración a estos pacientes de:

(a) una cantidad eficaz de un metabolito de 18:2n-6 (ácido linoleico (LA)) seleccionado entre el grupo que consiste en 18:3n-6 (ácido gamma-linolénico (GLA)) y 20:3n-6 (dihomo-gamma-linolénico (DGLA));

(b) una cantidad eficaz de un metabolito de 18:3 (alfa-linolénico (ALA)) seleccionado entre el grupo que consiste en los ácidos grasos esenciales 18:3n-3 (alfa-linolénico (ALA)), 18:4n-3 (ácido estearidónico (SA)), 20:4n-3 (ácido eicosatetraenoico (ETA)), 20:5n-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA)), 22:5n-3 (docosapentaenoico (DPA)), 24:5n-3 (tetracosapentaenoico (TPA)), 24:6n-3 (tetracosahexaenoico (THA)) y 22:6n-3 (docosahexaenoico (DHA));

(c) una cantidad eficaz de gamma-tocoferol; y/o

(d) una cantidad eficaz de vitamina A (alfa o beta-caroteno) y o de vitamina E.

Por ejemplo, el SFA puede ser 14:0 y/o 20:0. Todos los anteriores pueden estar en forma de un fosfolípidos, de un ácido graso libre de mono, di, triglicerol, de un éster de metilo o de etilo o de sales de ácidos grasos naturales o producidas químicamente, en forma de moléculas libres añadidas o suministradas individualmente a través de la adición de cualquier aceite vegetal o compuesto químicamente con un contenido molecular en componentes en los intervalos y con las estructuras moleculares indicadas según se describe en el presente documento.

Los PUFA omega-3 y omega-6 tienen un potente efecto adicional sobre el metabolismo de las grasas, y pueden reducir los niveles de insulina en el cuerpo en más de un 50 %. Dado que la insulina inhibe el metabolismo del almacenamiento de grasas para obtener energía, esto puede dar lugar a una considerable pérdida de peso. La insulina aumenta la actividad de una enzima que se sabe que favorece el almacenamiento de la grasa. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas, que es responsable de la degradación de la grasa almacenada y de su preparación para su uso como energía. La insulina también activa una enzima que, junto con la síntesis de ácidos grasos, es responsable de la conversión de los carbohidratos en grasas. Unos elevados niveles de insulina hacen menos probable que el cuerpo use la grasa almacenada como fuente de combustible. La caída en los niveles de insulina permite usar más grasa para obtener energía.

La invención también puede ser útil para evitar el envejecimiento, aumentar la libido, el crecimiento del cabello, el síndrome premenstrual, el asma, la artritis reumatoide, otros tipos de artritis, la diabetes, el cáncer y las enfermedades cutáneas.

Además de los agentes propuestos pueden usarse, por ejemplo, los siguientes como parte de la fórmula: fosfolípidos, fosfaditil etanolamina, fosfaditil serina, fosfaditil inositol, fosfaditil colina, serina, inositol, colina, etanolamina, "otros" PUFA y MUFA, alfa-linolénico, mono y/o poli hidroxil PUFA, mono y/o poli hidroxil MUFA, mono y/o poli hidroxil omega-3 y/o omega-6 y/o "otros" mono y/o poli hidroxil PUFA y MUFA y o mono y/o poli hidroxil SFA, mono y/o di PUFA y/o MUFA y/o SFA y/o omega-3 y/o omega-6 y/o "otros" PUFA y MUFA y/o fosfolípidos de SFA y/o en cualquier combinación de estos como esqueletos lipídicos, dímeros y/o polímeros de PUFA y/o de MUFA y/o de SFA, dímeros y/o polímeros de mono y/o poli hidroxil PUFA y/o MUFA y/o SFA, y/o en forma de mono, di o triglicérols, y/o en forma de ácidos grasos libres, y/o en forma de sales, y/o en forma de ésteres de metilo o de etilo, Vitamina D, Vitamina C, melatonina, testosterona, micronutrientes y antioxidantes tales como selenio, extractos de *Ginkgo biloba*, coenzima Q10, ácido alfa lipoico, glutatión, antioxidantes basados en tiol, flavonoides, curcumina de *Curcuma longa* (diferuloil metano), cualquier α , β , γ , δ -tocotrienol, β , δ -tocoferol, N-acetilcisteína, ácido dihidrolipoico, alfa-caroteno, quercetina (un fitoestrógeno flavonoide), apigenina, kaempferol, naringenina, estrógeno, luteolina y cannabis, aceite de Echinium, un aceite vegetal natural rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena corta (*Echinium plantaginem*, conocida habitualmente como buglosa púrpura o viborera), o extractos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena corta procedentes de aceite de pescado o de cualquier otra fuente, o extractos de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 de cadena corta de aceite de borraja o botánicos o de cualquier otra fuente.

Los agentes propuestos por nosotros y los demás agentes anteriores pueden usarse como todo o como parte de la fórmula, o algunos como sustitutos en forma de liposomas, de micelas o de láminas bicapa.

La fórmula de la invención puede administrarse ventajosamente, en algunos pacientes, conjuntamente con otros fármacos usados en neurología y en psiquiatría. Dichos fármacos pueden incluir fármacos de los neurolépticos de

clase típica tales como, por ejemplo, clorpromazina, haloperidol, tioxanteno, sulpirida, pimozida; fármacos de los neurolépticos de clase atípica que incluyen, sertindol, ziprasidona, quetiapina, zotepina y amisulpirida; fármacos que tienen acciones antidepresivas, que incluyen los antidepresivos relacionados, inhibidores de la recaptación de noradrenalina, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminooxidasa y fármacos con acciones antidepresivas atípicas: por ejemplo, fármacos para trastornos del sueño, trastornos por ansiedad, trastornos de pánico, fobias sociales, trastornos de la personalidad; fármacos para cualquier forma de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencias vasculares y demencias multi-infarto, enfermedad por cuerpos de Lewy y otras demencias; fármacos para cualquier forma de enfermedad neurológica, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y otros trastornos neurodegenerativos.

En cada uno de los casos anteriores, el compuesto de la invención y los demás fármacos pueden ser administrados por separado, cada uno en su propia formulación. Pueden estar envasados por separado o pueden estar presentes en el mismo envase conjunto. Alternativamente, mediante el uso de técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, las dosis de la fórmula de la invención y de los otros fármacos pueden formularse conjuntamente, de forma que se proporcione una dosis diaria de la fórmula de la invención según se ha descrito previamente junto con la dosis diaria normal de los otros fármacos.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden prepararse de diversas formas y pueden contener ingredientes adicionales a los descritos anteriormente.

Excipientes farmacéuticos

Varias realizaciones pueden incluir, si se desea, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente", significa en el presente documento cualquier sustancia, no el propio agente terapéutico, usada como portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto, o que se añade a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o de almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición. Algunos excipientes incluyen, a modo de ilustración, diluyentes, disgregantes, agentes ligantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes modificadores superficiales, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor o un olor desagradable, aromas; colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición. Cualquiera de dichos excipientes puede usarse en cualquier forma de dosificación de acuerdo con la presente divulgación, incluyendo formas de dosificación líquidas, sólidas o semisólidas.

Los excipientes empleados opcionalmente en varias realizaciones pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o combinaciones de los mismos. Las composiciones de la divulgación que incluyen excipientes pueden ser preparadas mediante diversas técnicas farmacéuticas tales como la mezcla de un excipiente con un fármaco o un agente terapéutico.

En varias realizaciones, las composiciones comprenden opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Algunos diluyentes adecuados incluyen ilustrativamente, por ejemplo, tanto individualmente como en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y monohidratada; almidones, incluyendo almidón compresible directamente y almidones hidrolizados (por ejemplo, Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (por ejemplo, Cerelose™ 2.000) y dextrosa monohidratada; fosfato de calcio dibásico dihidratado; diluyentes basados en sacarosa; azúcar de repostería; sulfato de calcio monobásico monohidratado; sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio granular trihidratado; dextratos; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; amilosa; celulosas incluyendo celulosa microcristalina, fuentes de celulosa alfa y amorfa de calidad alimentaria (por ejemplo, Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona. Dichos diluyentes, si están presentes, pueden constituir en total entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 99 %, entre aproximadamente el 10 % y aproximadamente el 85 % o entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 80 %, del peso total de la composición. En varias realizaciones, el diluyente o los diluyentes seleccionados pueden mostrar unas propiedades de fluidez adecuadas, y cuando se desean comprimidos, de compresibilidad.

El uso de celulosa microcristalina extragranular (es decir, celulosa microcristalina añadida a una composición granulada en húmedo después de una etapa de secado) puede usarse para alterar o controlar la dureza (para comprimidos) y/o el tiempo de disgregación.

En varias realizaciones, las composiciones comprenden opcionalmente uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, tales como en las formulaciones de comprimidos. Algunos disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, tanto individualmente como en combinación, almidones, incluyendo polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona USP NF), carboximetil celulosa (CMC de sodio), chitin, chitosan, glucolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab™ de Pen West) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551, National™ 1550 y Colocorn™ 1500), arcillas (por ejemplo, Veegum™ HV), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa y carboximetil celulosa de sodio, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, y gomas tales como agar, guar, xántica, de algarrobo, karaya, pectina y goma de tragacanto.

Los disgregantes pueden ser añadidos en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la etapa de granulación o durante una etapa de lubricación previa a la compresión. Dichos disgregantes, si están presentes, pueden constituir en total entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 30 %, entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 10 %, o entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 5 % del peso total de la composición.

En una realización, la polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona USP/NF) es un disgregante opcional para la disgregación de un comprimido o de una cápsula, y si está presente, puede constituir opcionalmente entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 5 % del peso total de la composición.

En otra realización, la chitina es un disgregante opcional para la disgregación de un comprimido o de una cápsula.

En otras realizaciones más, el chitosan es un disgregante opcional para la disgregación de un comprimido o de una cápsula.

En otras realizaciones más, la carboximetil celulosa (CMC de sodio) es un disgregante opcional para la disgregación de un comprimido o de una cápsula.

En otra realización, la croscarmelosa de sodio es un disgregante para la disgregación de un comprimido o de una cápsula, y si está presente, puede constituir opcionalmente entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 10 %, entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 7 % o entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición.

Varias realizaciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes ligantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para las formulaciones en comprimidos. Dichos agentes ligantes y adhesivos pueden impartir una cohesión suficiente al polvo que va a ser comprimido para permitir unas operaciones de procesamiento normales tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y envasado, pero todavía permitir que el comprimido se disgregue y que la composición sea absorbida tras su ingestión. Algunos agentes ligantes y adhesivos adecuados incluyen, por ejemplo, tanto individualmente como en combinación, acacia; tragacanto; sacarosa; gelatina: glucosa; almidones tales como, por ejemplo, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1511 y National™ 1500); celulosas tales como, por ejemplo, metil celulosa y carmelosa de sodio (por ejemplo, Tylose™); ácido alginico y sales del ácido alginico; silicato de magnesio y aluminio; PEG; goma guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K 29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropil celulosa (por ejemplo, Klucel™); y etil celulosa (por ejemplo, Ethocel™). Dichos agentes ligantes y/o adhesivos, si están presentes, pueden constituir en total entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 25 %, entre aproximadamente el 0,75 % y aproximadamente el 15 %, o entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 10 %, del peso total de la composición.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Algunos ejemplos ilustrativos de los tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en varias composiciones incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfosuccinato de sodio, polioxietilén alquilfenil éteres, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, polioxietilén (8) mono y diglicéridos caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), polioxietilén aceite de ricino (35) y polioxietilén aceite de ricino hidrogenado (40); polioxietilén alquil éteres, por ejemplo, polioxietilén (20) cetostearyl éter, polioxietilén ésteres de ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), polioxietilén ésteres de sorbitano, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglicol™ de Gattefossé), lauril sulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitano, por ejemplo, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Dichos agentes humectantes, si están presentes, pueden constituir en total entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 15 %, entre aproximadamente el 0,4 % y aproximadamente el 10 %, o entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición.

Las composiciones descritas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Algunos lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, tanto individualmente como en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo de magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y de sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4.000 y Carbowax™ 6.000); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio; y lauril sulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, pueden constituir en total entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el

10 %, entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 8 %, o entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 5 %, del peso total de la composición.

Algunos antiadherentes adecuados incluyen, por ejemplo, talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o un deslizante usado, por ejemplo, para reducir la adherencia de la formulación a las superficies de los equipos y también para reducir la carga estática de la mezcla. El talco, si está presente, pueden constituir entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 %, entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 5 %, o entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 2 % del peso total de la composición.

Los deslizantes pueden usarse para promover la fluidez del polvo de una formulación sólida. Algunos deslizantes adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender uno o más agentes saborizantes, agentes edulcorantes y/o colorantes. Algunos agentes saborizantes útiles en las presentes realizaciones incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, alitame, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, manteca, mantequilla de pacana, caramelo de mantequilla, citrato de calcio, canfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, cítricos, ponche de cítricos, crema de frutas, coco, café, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, ciclamato, dextrosa, eucaliptus, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrhiza (licor), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, MagnaSweet®, maltol, manitol, arce, mentol, menta, crema de mezcla, frutas del bosque, nueces, naranja, manteca de cacao, pera, hierbabuena, crema de hierbabuena, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, presa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucaliptus, naranja-crema, vainilla-menta.

Algunos agentes edulcorantes que pueden usarse en las presentes realizaciones incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, acesulfamo de potasio (acesulfamo K), alitamo, aspartamo, ciclamato, cilamato, dextrosa, isomalta, MagnaSweet®, maltitol, manitol, neohesperidina DC, neotamo, Prosweet® Powder, sacarina, sorbitol, estevia, sucralosa, sacarosa, tagatosa, taumatina, xilitol.

Los excipientes anteriores pueden jugar múltiples papeles. Por ejemplo, el almidón puede servir como agente de relleno así como un disgregante. La clasificación de los excipientes mencionados en el presente documento es meramente ilustrativa.

Formas de dosificación farmacéuticas

La invención puede ser una preparación farmacéutica, nutricional, un alimento médico o dietético. La invención puede estar en forma, por ejemplo, de un líquido, de un polvo, de una barra, de una galleta, de un postre, de un concentrado, de una pasta, de una salsa, de un gel, de una emulsión, de un comprimido, de una cápsula, para proporcionar la dosis diaria de los componentes bioactivos tanto en una única dosis como en dosis múltiples. Los compuestos también pueden ser administrados por vía parenteral, tanto directamente como formulados en diversos aceites o emulsiones o dispersiones, mediante el uso de cualquiera de la vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea. Los productos pueden ser envasados mediante la aplicación de los métodos conocidos en la materia, para mantener el producto estable durante la vida útil y permitir una facilidad de uso o de administración.

En varias realizaciones, las composiciones pueden formularse en forma de formas de dosificación orales sólidas, líquidas o semisólidas, en una realización, dichas composiciones están en forma de formas de dosificación individuales, dosis unitarias o unidades de dosificación (por ejemplo, un comprimido, una cápsula). Los términos "forma de dosificación", "dosis unitaria" y/o "unidad de dosificación" se refieren en el presente documento a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuada para una única administración para proporcionar un efecto terapéutico. Dichas unidades de dosificación pueden ser administradas desde una hasta una pequeña pluralidad (es decir desde 1 hasta aproximadamente 4) veces al día, o tantas veces como sea necesario para desencadenar una respuesta terapéutica. Una forma de dosificación en particular puede ser seleccionada para que acomode cualquier frecuencia de administración deseada para conseguir una dosis diaria específica. Normalmente, una dosis unitaria, o una pluralidad pequeña (es decir, de hasta aproximadamente 4) de unidades de dosificación, proporcionan una cantidad suficiente del (los) agente(s) activo(s) para dar como resultado la respuesta o el efecto deseado.

En otra realización, una unidad de dosificación individual, que puede ser sólida o líquida, comprende una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz del (los) agente(s) activo(s). El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz", según se usa en el presente documento, se

refiere a una cantidad del compuesto o del agente que es suficiente para desencadenar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, según pueda requerir el contexto en particular del tratamiento.

Se entenderá que una cantidad terapéuticamente y/o profilácticamente eficaz de un agente para un sujeto depende, entre otros, del peso corporal del sujeto. Un "sujeto" en el presente documento al que se le va a administrar un agente terapéutico o una composición del mismo incluye un sujeto humano de cualquier sexo y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal doméstico o de compañía, ilustrativamente, un gato, un perro o un caballo.

10 Formas de dosificación líquidas

Las composiciones descritas en el presente documento están en forma de formas o unidades de dosificación líquidas. Algunos ejemplos ilustrativos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensiones, elixires, jarabes, emulsiones y geles.

15 En una realización, se preparó una forma de dosificación líquida oral de acuerdo con la siguiente fórmula:

Ejemplo 11

Ingrediente	Cantidad aproximada (mg) de la dosis diaria total
EPA	500 - 2.500
DHA	1.500 - 7.500
LA	1.400 - 6.600
GLA	700 - 3.300
Otros PUFA omega-3	300 - 2.400
MUFA	80 - 2.000
SFA	150 - 1.000
Gamma-tocoferol	100 - 1.000
Vitamina A (beta-caroteno)	0 - 3
Vitamina E	0 - 50
Total	4.730 - 26.353

20 Estabilidad durante el almacenamiento

En una realización, las composiciones están en forma de un líquido que finalmente va a ser administrado a un sujeto. Se cree que las composiciones de la divulgación muestran una estabilidad de almacenamiento mejorada.

25 Administración y biodisponibilidad

En una realización, las composiciones de la divulgación son adecuadas para una inmediata absorción y efecto terapéutico. Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la prevención específicamente de la EM, pero también es posible usarlas para otras enfermedades o síndromes neurodegenerativos y/o autoinmunes, también es posible que sean beneficiosas en la recuperación de lesiones de la médula espinal y para la estimulación de la formación de mielina.

Aplicaciones veterinarias

35 Se entenderá que cuando en un animal aparece un trastorno de un tipo tal que requiere tratamiento, aunque la invención se ha descrito principalmente en términos de medicina humana y del tratamiento de seres humanos, es igualmente aplicable en el ámbito veterinario.

Tratamiento de trastornos neurológicos y de enfermedades autoinmunes

40 Como se ha descrito adicionalmente en el presente documento, la presente invención, por ejemplo, emplea la administración oral concomitante de EPA, DHA, LA y GLA. La formulación puede comprender adicionalmente Vitamina A, gamma-tocoferol y Vitamina E. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, se cree que el componente de GLA promueve la fosforilación y la incorporación del DHA en las membranas celulares, ayudando a la producción de mielina (en la que el DHA es el principal constituyente ácido graso de la mielina). La combinación facilita la normalización de la concentración de PUFA en el interior de la membrana de las células inmunitarias, y su función. Adicionalmente, el LA se convierte en ácido dihomo-gamma linolénico (DGLA), que regula por aumento la producción de prostaglandinas. Las prostaglandinas tienen unas conocidas propiedades antiinflamatorias. El LA es un bloque de construcción de la lecitina (di-LA-fosfatidil colina), que es otra molécula esencial en la composición de la mielina.

Mediante el empleo de unas elevadas dosis de los agentes descritos en el presente documento, se postula que la presente invención previene la incorporación de unas cantidades en exceso de ácido araquidónico (AA) en las membranas celulares. Cuando se libera menos AA desde las membranas celulares, el proceso inflamatorio no es tan exagerado. Adicionalmente, las cantidades en exceso de los PUFA específicos de la invención inhiben por competición las rutas enzimáticas que usa el AA para ejercer sus propiedades inflamatorias.

La combinación de los PUFA específicos junto con gamma-tocoferol optimiza la actividad de los PUFA debido a que el gamma tocoferol actúa sobre los ROS y en los genes que regulan el proceso inflamatorio. De hecho, las combinaciones terapéuticas de la presente invención facilitan la incorporación del gamma-tocoferol en la membrana celular. Esto da como resultado una acción prolongada del gamma-tocoferol, ya que se ralentiza su eliminación del cuerpo.

Se cree que los ingredientes de la formulación actúan aditivamente o sinérgicamente para promover y/o desencadenar las cascadas metabólicas que dan lugar a una reducción de la desmielinización, a una promoción de la remielinización y a una promoción de la neuroprotección en la EM y en otras enfermedades neurodegenerativas. Mediante el empleo de las altas dosis de los agentes descritos en el presente documento y a través de todas las capacidades sinérgicas y/o aditivas de los ingredientes de la formulación, se postula que la presente invención es superior a los tratamientos previos debido a que es la única capaz de prevenir y/o de influir positivamente y/o de tratar la EM y/u otros procesos patógenos de enfermedades neurodegenerativas, tales como los depósitos de hierro en el cerebro como resultado de una mala circulación sanguínea debido a una insuficiencia venosa crónica cerebroespinal (CCSVI). La presente invención también es capaz de prevenir y de influir en la CCSVI como un acontecimiento primario; a través de la capacidad de sus ingredientes constituyentes y de las formulaciones de la composición de (a) afectar y/o prevenir y/o regular la composición de lipoproteínas, la expresión de las moléculas de adhesión y de otros factores proinflamatorios, y la trombogenicidad asociada con el desarrollo de una aterosclerosis; (b) afectar y/o prevenir y/o regular la actividad de proteinasa inflamatoria persistente que da lugar a una insuficiencia venosa crónica avanzada (CVI) y a la formación de úlceras, resultantes de la compleja interacción de una hipertensión venosa sostenida, una inflamación, una activación de las citocinas y de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y una alteración en la función celular; (c) prevenir y/o regular los daños en el endotelio inducidos por el hierro a nivel de la barrera hematoencefálica, que dan lugar adicionalmente a un aumento en la inflamación y a una neurodegeneración; (d) prevenir y/o regular la obstrucción del flujo de salida venoso y del reflujo venoso en el sistema nervioso central, resultante de las deposiciones patológicas de hierro, que dan lugar a una inflamación y a una neurodegeneración; (e) prevenir y/o regular las proteínas asociadas con la inflamación (citocinas) que alteran los mecanismos que regulan los niveles de hierro la sangre, que a su vez pueden tener un impacto sobre el sistema inmunitario, dado que tanto la deficiencia en hierro como una sobrecarga de hierro pueden influir en la proliferación de los linfocitos B y T; (f) ayudar a reducir la enfermedad arterial y a normalizar el estado protrombótico mediante una reducción en la activación de las plaquetas, una reducción en los triglicéridos plasmáticos y en los factores de la coagulación y/o una disminución en el tono vascular y/o mediante un efecto dietético sobre los factores quimiotácticos y lipídicos implicados en la regulación de la transcripción de múltiples genes, quizás de una forma dependiente del sujeto; y (g) prevenir y/o regular la aterosclerosis mediante la mejora de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y el deterioro de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, de la susceptibilidad a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, del estrés oxidativo, de la trombogenicidad y de la formación de placas de ateroma mediante el uso de MUFA específicos y el aumento de los niveles de colesterol de las proteínas de alta densidad y la reducción de la trombogenicidad, de la formación de placas de ateroma y de la proliferación de las células del músculo liso vascular mediante el uso de PUFA específicos.

Cuando son administradas a pacientes con EM, las composiciones dan como resultado una reducción estadísticamente significativa de la tasa anual de recaídas, una reducción de la frecuencia de recaídas, una reducción estadísticamente significativa de la progresión de la incapacidad (es decir, una reducción en la probabilidad de un aumento de un punto en la escala de estado de incapacidad expandida (EDSS)), y una reducción en el desarrollo de nuevas lesiones T-2 o más grandes en el cerebro en las imágenes de los escáneres de resonancia magnética (RMN) sin ningún efecto secundario significativo.

De hecho, la presente invención da como resultado un tratamiento de la EM superior al de la técnica anterior. Puede prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto, que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que todavía no se le ha diagnosticado; puede detener su desarrollo; y puede provocar una regresión e incluso eliminar la enfermedad o sus síntomas.

En varias realizaciones, la presente divulgación proporciona una terapia de varias enfermedades y trastornos. Dichas enfermedades y trastornos incluyen, entre otros, trastornos neurológicos, y en particular, enfermedades neurodegenerativas tales como la esclerosis múltiple (EM). Además, la presente divulgación proporciona una terapia para las enfermedades autoinmunes. Además, la invención del presente documento puede ser útil en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, de enfermedades o trastornos inflamatorios, de enfermedades cardiovasculares, de la epilepsia y de la epileptogénesis.

El término "terapia", según se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento y/o la prevención de un trastorno o de una enfermedad, tal como un trastorno neurológico o una enfermedad autoinmune.

El término "tratar" o "tratamiento", según se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tratamiento de un trastorno o de una enfermedad, e incluye, por ejemplo, la prevención de la aparición del trastorno o de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o a la enfermedad pero al que todavía no se le ha diagnosticado que tiene el trastorno o la enfermedad; inhibir el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o de la enfermedad; aliviar el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, causar la regresión del trastorno o de la enfermedad; o aliviar la afección causada por el trastorno o la enfermedad, por ejemplo, detener los síntomas de la enfermedad o del trastorno.

El término "prevenir" o "prevención", en relación con un trastorno o una enfermedad, significa la prevención de la aparición, del desarrollo del trastorno o de la enfermedad si no se ha producido ninguno, o la prevención de un desarrollo adicional del trastorno o de la enfermedad si el trastorno o la enfermedad ya estaba presente.

Las composiciones de la presente divulgación pueden estar en forma de una unidad de dosificación administrable por vía oral. Los términos "administración oral" o "administrable por vía oral" en el presente documento incluyen cualquier forma de administración de un agente terapéutico o de una composición del mismo a un sujeto, en el que el agente o la composición se coloca en la boca del sujeto, tanto si el agente o la composición se ingiere como si no. Por lo tanto, la "administración oral" incluye la administración bucal y sublingual, así como la esofágica.

Se entiende que las anteriores listas de trastornos o de enfermedades son ilustrativas y no exhaustivas, ya que un experto habitual en la materia reconocerá que existen otros trastornos o enfermedades que las realizaciones de la presente divulgación podrían tratar y/o prevenir.

En una realización, las composiciones son para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o de una enfermedad mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de EPA, de DHA, de GLA y de LA.

En otra realización más, las composiciones son para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o de una enfermedad mediante la administración por vía oral de una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de EPA, de DHA, de GLA y de LA, y opcionalmente, de gamma-tocoferol, de Vitamina E y de Vitamina A.

En otra realización, las composiciones son para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o de una enfermedad mediante la administración por vía oral de una composición farmacéutica a un sujeto en necesidad de la misma, que comprende una de las formulaciones ejemplificadas anteriormente.

Según se usa en el presente documento, "sinergismo", "sinergia", "efecto sinérgico" o "efecto aditivo" se refieren a la mejora en la acción o en el efecto de dos o más fármacos en particular usados conjuntamente en comparación con los efectos individuales de cada fármaco cuando se usan individualmente. Sin estar ceñidos a ninguna teoría, se cree que los ingredientes de las formulaciones inventivas muestran sinergismo en el tratamiento de la enfermedad o del trastorno de un sujeto.

Se cree que el uso de la presente invención como adyuvante de los fármacos convencionales existentes para todas estas enfermedades y síndromes proporciona unos resultados mejorados. Consecuentemente, la presente invención puede ser administrada simultáneamente con otras medicaciones.

Las formulaciones descritas en el presente documento reducen la progresión de la enfermedad activa, son capaces de activar la remielinización pero también de mantener los componentes lipídicos clave de la membrana que de otro modo estarían específicamente significativamente reducidos en la EM, lo que sugiere una corrección de un defecto metabólico que por lo demás no ha sido tratado eficazmente mediante cualquier terapia existente y/o disponible.

Es posible el uso de esta intervención específica en forma de una monoterapia como un tratamiento de primera línea o tan pronto como existan signos de una posible enfermedad neurológica en desarrollo (fase prodrómica). También es posible el uso de la invención para la prevención en poblaciones en riesgo.

Dicha formulación tiene el beneficio de crear las condiciones necesarias para la inhibición de la formación de lesiones y para la reparación de las lesiones y la remielinización, algo que no ha sido conseguido con ninguna medicación anteriormente proporcionada para la EM.

EJEMPLOS CLÍNICOS

Introducción

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado con enmascaramiento doble controlado por placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de tres formulaciones frente a placebo en pacientes con EM (recidivante-remite (RR)). La EM es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC). Lo más habitualmente afecta a individuos con unas edades de entre 20 y 40 años, y en mayores cifras entre las mujeres que en los hombres (3 a

2). En la EM, una pérdida de la mielina que recubre los axones nerviosos impide que los axones nerviosos conduzcan eficazmente los potenciales de acción y sinápticos. Como resultado del daño en los oligodendrocitos (las células productoras de la mielina), una posterior desmielinización axonal es una característica de esta enfermedad. Se forma tejido cicatricial (placas o lesiones) en los puntos en los que se produce la desmielinización en el cerebro y en la médula espinal. Hay diferentes mecanismos patógenos, por ejemplo, una inflamación con mediación inmunitaria, un estrés oxidativo y una excitotoxicidad, implicados en la inmunopatología de la EM. En los pacientes con EM se han observado unas deficiencias en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y en antioxidantes, junto con una disminución en los mecanismos de defensa antioxidantes celulares. Adicionalmente, el tratamiento antioxidante y con PUFA de una encefalomiелitis alérgica experimental (EAE), un modelo animal de EM, disminuyó los signos clínicos de la enfermedad. Los antioxidantes de bajo peso molecular pueden ayudar a las defensas antioxidantes celulares de varias formas, incluyendo la captura de radicales, la interferencia en la transcripción génica, la expresión de proteínas, la actividad enzimática y mediante la quelación y la inactivación de metales. Los PUFA son capaces de controlar la inflamación con mediación inmunitaria a través de su incorporación en las células inmunitarias, pero también afectan a la función celular en el SNC. Tanto los antioxidantes dietéticos como los PUFA tienen el potencial de reducir la gravedad y la actividad de los síntomas de la enfermedad mediante un direccionamiento a mecanismos patógenos específicos y ayudando en la recuperación de la EM (remielinización).

El presente estudio es único porque: (a) es la única investigación que ensaya formulaciones de PUFA específicos junto con γ -tocoferol en pacientes con EM, (b) la cantidad/calidad de los ingredientes de la formulación usados son significativamente diferentes a los de cualquier trabajo notificado previamente; (c) todos los abandonos continúan siendo seguidos clínicamente; (d) el diseño del estudio es completamente diferente al de cualquier estudio previamente notificado de PUFA con criterios de inclusión y de exclusión; (e) el concepto del estudio sigue los patrones de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para los ensayos clínicos farmacológicos y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y del Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (directriz de ensayos clínicos en poblaciones pequeñas); (f) el diseño disminuye todos los posibles sesgos; (g) se usan nuevos métodos estadísticos, más de dos, para el análisis de los resultados para unas mejores conclusiones; (h) se llevan a cabo múltiples criterios de valoración y múltiples análisis de comparación para minimizar falsos resultados y potenciar estadísticamente los resultados; (i) también se usan todos los métodos usados habitualmente para los análisis de las recaídas y de la progresión de la incapacidad de los pacientes con EM; y (j) el diseño cumple con las directrices aceptadas internacionalmente para las normas de proyecto clínico de eficacia del tratamiento de la EM presentadas por CONSORT 2010 (lista de comprobación), y está conforme con las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP). Es el primer estudio conocido que evalúa las intervenciones basadas en la compleja naturaleza multifactorial de la enfermedad compuesto por medicina de sistemas hasta biología de sistemas y filosofía de la biología nutricional de sistemas.

Las formulaciones administradas en el estudio fueron como sigue:

Fórmula de intervención A.

Solución oral administrada a una dosis diaria de aproximadamente 19,5 ml al día durante 30 meses: la solución contiene aproximadamente:

EPA, 1.650 mg/dosis
DHA, 4.650 mg/dosis
GLA, 2.000 mg/dosis
LA, 3.850 mg/dosis
Otros PUFA omega-3, 600 mg/dosis, que comprenden:

Ácido alfa-linolénico (c18:3n-3), 37 mg/dosis
Ácido estearidónico (c18:4n-3), 73 mg/dosis
Ácido eicosatetraenoico (c20:4n-3), 98 mg/dosis
Ácido docosapentaenoico (C22:5n-3), 392 mg/dosis

MUFA, que comprenden:

18:1 - 1-300 mg/dosis
20:1 - 250 mg/dosis
22:1 - 82 mg/dosis
24:1 - 82 mg/dosis

SFA, que comprenden:

19:0 - 160 mg/dosis
16:0 - 650 mg/dosis
Vitamina A, 0,6 mg/dosis
Vitamina E, 22 mg/dosis

Extracto cítrico, c. s. para 19,5 ml

Fórmula de intervención B

5 Solución oral administrada a una dosis diaria de aproximadamente 19,5 ml al día durante 30 meses. La solución contiene aproximadamente:

10 EPA, 1.650 mg/dosis
DHA, 4.650 mg/dosis
GLA, 2.000 mg/dosis
LA, 3850 mg/dosis
Otros PUFA omega-3, 600 mg/dosis, que comprenden:

15 Ácido alfa-linolénico (C18:3n-3), 37 mg/dosis
Ácido estearidónico (C 18:4n-3), 73 mg/dosis
Ácido eicosatetraenoico (C20:4n-3), 98 mg/dosis
Ácido docosapentaenoico (C22:5n-3), 392 mg/dosis

20 MUFA, que comprenden:

18:1 - 1.300 mg/dosis
20:1 - 250 mg/dosis
22:1 - 82 mg/dosis
24:1 - 82 mg/dosis

25 SFA, que comprenden:

18:0 - 160 mg/dosis
16:0 - 650 mg/dosis
30 Vitamina A, 0,6 mg/dosis
Vitamina E, 22 mg/dosis
Gamma-tocoferol, 760 mg/dosis
Extracto cítrico, c. s. para 19,5 ml

35 Fórmula de intervención C

Solución oral administrada a una dosis diaria de 19,5 ml durante 30 meses. La solución contiene aproximadamente:

40 Gamma-tocoferol, 760 mg/dosis
Aceite de oliva virgen puro, 16.137 mg
Extracto cítrico, c. s. para 19,5 ml

Fórmula de intervención D (Placebo)

45 Solución oral administrada a una dosis diaria de 19,5 ml durante 30 meses. La solución contiene aceite de oliva virgen puro (16.930 mg) y extracto cítrico.

MÉTODOS

50 Pacientes

En este estudio de ensayo clínico con un diseño de cuatro (4) grupos de tratamiento en paralelo se incluyeron ochenta pacientes que representan aproximadamente el 20 % de la población total con EM en Chipre con una EM RR, que cumplen los requisitos para ser tratados en el Cyprus Institute of Neurology and Genetics (estudio único centrado) en julio de 2007. Todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado por escrito. Para el periodo de normalización se usó el periodo desde la inclusión hasta el 31 de diciembre de 2007 (como se describe a continuación) y el estudio se extendió hasta el 31 de diciembre de 2009.

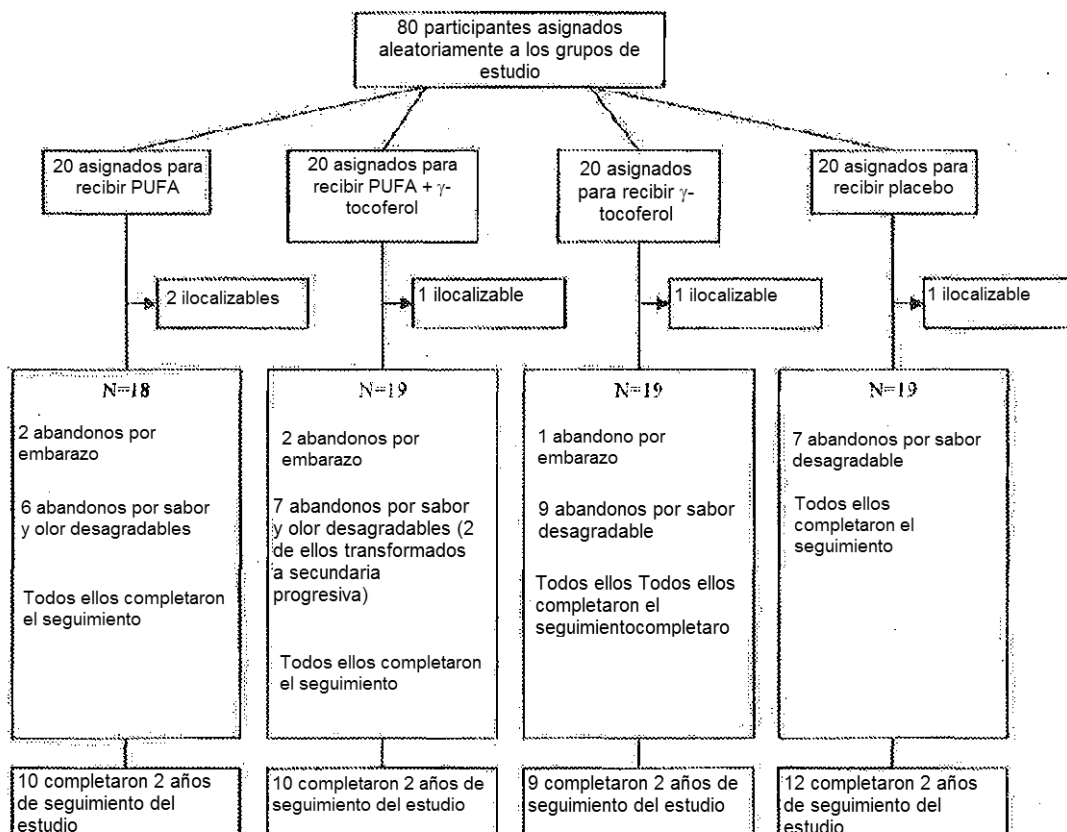
60 El protocolo del estudio fue desarrollado por los investigadores y aprobado por los Comités Bioéticos Nacionales de Chipre de acuerdo con las directrices de la Unión Europea (UE). Los datos del estudio fueron recogidos por los investigadores y conservados por la Helix Incubator Organization de la universidad de Nicosia (organización con autoridad legal asignada por el gobierno), que también conservaron los códigos enmascarados del estudio. El análisis estadístico fue analizado con enmascaramiento por los estadistas de la universidad de Chipre y Ioannina, School of Medicine, Grecia.

La inclusión estaba limitada a hombres y mujeres que tuvieran unas edades de entre 18 y 65 años y que tuvieran un diagnóstico de EM RR; los que tenían una puntuación de entre 0,0 y 5,5 en la escala del estado de incapacidad expandida (EDSS), una clasificación que varía desde 0 hasta 10, indicando las mayores puntuaciones una enfermedad más grave; los que habían experimentado un análisis por resonancia magnética (RMN) que mostrara lesiones coherentes con una esclerosis múltiple; los que tenían al menos una recaída documentada médicamente en los 24 meses anteriores al comienzo del estudio; y los que habían estado recibiendo aproximadamente el mismo tratamiento médico o ningún tratamiento durante los dos años anteriores a la inclusión. Los pacientes fueron excluidos debido a una terapia previa con inmunosupresores o con anticuerpos monoclonales, embarazo o lactancia, la presencia de una esclerosis múltiple progresiva o de cualquier enfermedad grave distinta a la esclerosis múltiple que comprometiera la función de algún órgano. Los criterios de exclusión adicionales incluían los siguientes: consumo de cualquier fórmula alimentaria complementaria adicional, de vitaminas de cualquier tipo o de cualquier forma de PUFA (omega-3 u omega-6) durante el ensayo. Los pacientes con antecedentes recientes de abuso de drogas o de alcohol también fueron excluidos. Los pacientes ilocalizables (sin datos completos) fueron excluidos por protocolo del análisis de intención de tratar. Cualquier paciente cuya enfermedad hubiera cambiado de tipo, es decir, de una EM RR a una EM progresiva secundaria, durante el estudio, también fueron excluidos por protocolo del análisis para eliminar cambios drásticos en el fenómeno de aumento de la incapacidad sin recaídas. Si cualquiera estuviera utilizando cualquier otro complemento de cualquier tipo en cualquier momento durante el estudio, era una razón para una interrupción permanente del estudio. Todos los demás abandonos (excluyendo las tres categorías anteriores) continúan siendo seguidos clínicamente para el análisis de la intención de tratar. Los abandonos en cualquier momento e incluso los abandonos que nunca recibieron las intervenciones asignadas, fueron seguidos como todos los demás participantes. A los pacientes se les recomendó encarecidamente que permanecieran en el estudio para las evaluaciones de seguimiento incluso si habían interrumpido la fórmula de intervención asignada al estudio.

Diseño del estudio y aleatorización

Aleatorización

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente por igual a cuatro grupos de intervención (tres para los grupos de intervención y uno para el placebo) en una proporción de 1:1:1:1 tirando una moneda, estratificados por género (proporción entre mujeres y hombres de 3:1). El esquema de aleatorización fue generado y conservado de forma segura por la Helix Incubator Organization de la universidad de Nicosia (HIONU).



Al Grupo A se le administró una composición de la Fórmula de intervención A descrita anteriormente a una dosis de 19,5 ml durante 913 días (30 meses), al Grupo B se le administró una composición que consiste en la Fórmula de intervención B (PLP10) descrita anteriormente a una dosis de 19,5 ml durante 913 días (30 meses); al Grupo C se le administró una composición de la Fórmula de intervención C descrita anteriormente a una dosis de 19,5 ml durante 913 días (30 meses); y al Grupo D, el grupo de control, se le administró una composición de la Fórmula de intervención D descrita anteriormente a una dosis de 19,5 ml durante 913 días (30 meses). Todos los jarabes de las fórmulas fueron aromatizados con aroma de extracto cítrico. Todas las diferentes fórmulas y el placebo eran líquidos y tenían un aspecto y un olor idénticos. Los frascos que contenían el jarabe fueron etiquetados (por el farmacéutico, que también tenía enmascaramiento para el ensayo) con unos números de código de medicación que no eran identificables por parte de los pacientes ni de los investigadores.

Todo el personal del estudio y los pacientes implicados en la realización del estudio, así como los estadistas y los investigadores, desconocían las asignaciones de tratamientos a lo largo de todo el estudio. El Grupo A consistía en 20 pacientes (15 femeninos y 5 masculinos) con una EM RR. Tenían una edad media de 37,95 años, una duración media de la enfermedad de 9,00 años, una tasa anual de recaídas (intervalo) de 1,17 (desde 1 hasta 6), una puntuación media (intervalo) de la escala del estado de incapacidad expandida en la situación inicial (EDSS) de 2,52 (desde 1,0 hasta 5,5) y un 55 % estaba con un tratamiento convencional (tratamiento modificado de la enfermedad (DMT)) y un 45 % no tenía ningún DMT. El Grupo B consistía en 20 pacientes (15 femeninos y 5 masculinos) con RR EM. Tenían una edad media de 36,90 años, una duración media de la enfermedad de 8,55 años, una tasa anual de recaídas (intervalo) de 1,21 (desde 1 hasta 7), una puntuación media (intervalo) de la EDSS en la situación inicial de 2,15 (desde 1,0 hasta 4,0) y un 45 % estaba con un tratamiento convencional (DMT) y un 55 % no tenía ningún DMT. El Grupo C consistía en 20 pacientes (15 femeninos y 5 masculinos) con una EM RR participando. Tenían una edad media de 37,65 años, una duración media de la enfermedad de 8,55 años, una tasa anual de recaídas (intervalo) de 1,16 (desde 1 hasta 6), una puntuación media (intervalo) de la EDSS en la situación inicial de 2,42 (desde 0,0 hasta 5,0) y un 60 % estaba con un tratamiento convencional (DMT) y un 40 % no tenía ningún DMT. El Grupo D consistía en 20 pacientes (15 femeninos y 5 masculinos) con una EM RR. Tenían una edad media de 38,10 años, una duración media de la enfermedad de 7,65 años y una tasa anual de recaídas (intervalo) de 1,05 (desde 1 hasta 4), una puntuación media (intervalo) de la EDSS en la situación inicial de 2,39 (desde 1,0 hasta 4,0) y un 50 % estaba con un tratamiento convencional (DMT) y un 50 % no tenía ningún DMT.

Tabla 1. Características demográficas y de la situación inicial antes del estudio para la población total del estudio por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Placebo	valor de P
	(n = 20)	(n = 20)	(n=20)	(n = 20)	
Sexo					
Masculino	5 (25 %)	5 (25 %)	5 (25 %)	5 (25 %)	1,000
Femenino	15 (75 %)	15 (75 %)	15 (75 %)	15 (75 %)	
Edad (años)					
Media	37,95	36,90	37,65	38,10	0,982
Intervalo	22 - 65	25 - 61	24 - 54	21 - 58	
Duración de la enfermedad antes del estudio (años)					
Media	-9,00	8,55	8,55	7,65	0,908
Intervalo	2 - 37	2 - 20	3 - 24	2 - 25	
Tasa de recaídas antes del estudio					
Media	2,33	2,41	2,31	2,10	0,946
Intervalo	1 - 6	1 - 7	1 - 6	1 - 4	
Tasa anual de recaídas	1,17	1,21	1,16	1,05	
Puntuación de la EDSS en la situación inicial del estudio					
Media	2,52	2,15	2,42	2,39	0,775
Intervalo	1,0 - 5,5	1,0 - 4,0	0,0 - 5,0	1,0 - 4,0	

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro Grupos con respecto a los datos epidemiológicos (véase la Tabla 1, valores de p). No se encontraron diferencias entre los datos de tratamiento convencional entre todos los Grupos de tratamiento.

Diseño del estudio

Se ha demostrado que los ácidos grasos esenciales EPA y DHA son los constituyentes de la mayor parte de las membranas celulares y de las neuronas, y son cruciales para las diferentes funciones fisiológicas celulares y moleculares, como se ha analizado anteriormente; pero se ha encontrado que están drásticamente reducidos a los pacientes con trastornos neurológicos autoinmunes tales como la EM. Nuestra aspiración era ensayar el posible efecto beneficioso del EPA y del DHA con o sin gamma-tocoferol pero en presencia de LA, de GLA y de Vitaminas A

y E cuando estas moléculas se usan como ingredientes de una preparación farmacéutica/nutricional para uso médico en una intervención de fórmula con una proporción específica de cantidades y calidad; y normalizar los niveles de EPA y de DHA en estos pacientes mediante un ensayo clínico centrado en la eficacia con unos criterios de valoración primarios específicos sobre la tasa de recaídas y unos criterios de valoración secundarios sobre la progresión de la incapacidad cuando se usan como terapia adyuvante y como monoterapia en pacientes con EM. El estudio consistió en una fase de normalización (pretratamiento). Los pacientes estuvieron en la normalización desde el momento de la inclusión, en julio de 2007, hasta el 31 de diciembre de 2007. Este intervalo de periodo de tiempo fue considerado como la normalización/calibración de los sujetos y el período de adaptación, dado que (a) la incorporación de los PUFA de la dieta en el sistema inmunitario es un proceso a largo plazo, (b) los linfocitos T son producidos a una velocidad muy baja en la madurez e incluso mucho más lentamente en los ancianos, (c) en los ensayos clínicos de complementación se observó que los sujetos experimentales necesitaban 4-6 meses para calibrar sus completamente diferentes hábitos dietéticos, y necesitan tiempo para acostumbrarse al sabor, el olor y las tomas, (d) los PUFA de la dieta necesitan entre 4 y 6 meses para tener un efecto pronunciado sobre la producción de las citocinas y los eicosanoides y el factor de necrosis tumoral alfa y los receptores séricos solubles de IL-2 de los linfocitos mononucleares de sangre periférica (PBMC) en los pacientes con EM y una disminución significativa en los niveles de IL-1 beta y de TNF-alfa, y (e) debido a que existen informes que indican que los complementos dietéticos orales de PUFA necesitan 4-6 meses para tener un efecto neurológico, en contraste con la administración intravenosa. Queríamos corregir cualquier probable deficiencia en PUFA y normalizarla todo lo posible, por lo que seríamos capaces de registrar de forma precisa la eficacia como resultado de las intervenciones a pesar de que los pacientes con un tratamiento médico fueron distribuidos aleatoriamente sin ninguna diferencia significativa entre los cuatro grupos de tratamiento, y finalmente (f) para eliminar cualquier efecto placebo y de regresión a la media.

El método usado para la confirmación de la incorporación de los PUFA en la membrana de los glóbulos rojos se basaba en un protocolo estándar (Fatty Acid Analysis Protocol, 2003, Institute of Brain Chemistry and Human Nutrition, London Metropolitan University). La incorporación de los PUFA en la membrana de los glóbulos rojos fue evaluada mediante una cromatografía de gases (CG). Se recogieron muestras sanguíneas de todos los pacientes incluidos en el momento de la inclusión, a los 3 meses y en cada evaluación clínica programada desde la situación inicial de inclusión hasta el final del ensayo. También se recogió sangre durante las recaídas. Los resultados de este estudio estaban disponibles para el Helix Incubator para una evaluación y abiertos a los investigadores una vez finalizado el ensayo, por lo que el enmascaramiento no estaba comprometido. El aislamiento, la caracterización y la cuantificación de los PUFA se llevaron a cabo mediante el uso del protocolo estándar mencionado anteriormente. En paralelo al análisis de los ácidos grasos se llevaron a cabo regularmente unos análisis rutinarios de pruebas en sangre hematológicas y bioquímicas para los análisis de evaluación de la seguridad. Se ha sugerido que la deficiencia en PUFA debe ser corregida y que las cosas deben ser normalizadas tanto como sea posible antes de obtener el efecto farmacológico.

Se recogieron los datos de los dos años previos a la inclusión a partir de los registros médicos de los pacientes. El periodo de 24 meses entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2009, se define como el periodo de tratamiento real. Los efectos positivos (mejora de la tasa de recaídas y efecto real sobre sistema inmunitario y el SNC) de la dieta específica con PUFA requieren 4-6 meses para producir un efecto.

Las cuatro fórmulas de intervención se usaron en forma de regímenes en cóctel de agentes nutricionales para uso médico y se tomaban por vía oral. Este estudio es un ensayo específico de eficacia, de viabilidad, por protocolo, con la inclusión del análisis de intención de tratar.

Consideramos que la incapacidad empeoraba cuando el paciente empeoraba en al menos 1,0 punto de la EDSS entre dos evaluaciones clínicas sucesivas; que era estable cuando permanecía igual o aumentaba o disminuía en 0,5 puntos de la EDSS; y que mejoraba cuando disminuía en 1,0 punto de la EDSS que se mantenía durante 24 semanas (la progresión no pudo ser confirmada durante una recaída). La puntuación de la EDSS para la progresión de la incapacidad es un acontecimiento progresivo (todos los acontecimientos futuros tienen un valor añadido sobre la puntuación previa (positiva o negativamente).

Los abandonos, en cualquier momento, e incluso los abandonos que nunca recibieron las intervenciones asignadas, fueron seguidos igual que el resto de los participantes. El estudio fue diseñado para proporcionar unos resultados de calidad ponderal y se llevaron a cabo diferentes metodologías para la interpretación de los resultados. El estudio fue diseñado para terminar 30 meses después de la inclusión y se programaron evaluaciones clínicas en la situación inicial de inclusión, 3, 9, 15, 21 y 24 meses durante el tratamiento. Los pacientes también fueron evaluados clínicamente por el neurólogo implicado a las 48 horas de la aparición de nuevos síntomas neurológicos. El neurólogo revisó los efectos adversos o secundarios, examinó a los pacientes y tomó todas las decisiones médicas. El mismo neurólogo determinó la puntuación de la EDSS.

Los pacientes podían visitar la clínica o ponerse en contacto con el neurólogo en cualquier momento cuando se sospechaba una recaída, si había cualquier acontecimiento adverso, efecto secundario o reacción alérgica. La posibilidad de que un único neurólogo asignado tuviera un efecto de sesgo sobre los resultados no era realmente cierta dado que este estudio específico incluye un grupo con placebo y otros tres grupos paralelos; fue imposible

para el neurólogo conocer el tratamiento que cada uno de los pacientes había tomado y en cuál de los grupos estaba incluido.

Los criterios de valoración primarios eran las recaídas totales, el número medio de recaídas por paciente cada seis meses desde la situación inicial de inclusión hasta la finalización del estudio, y la ARR. Una recaída se definió como unos síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados con una fiebre ni con una infección, que duraban al menos 24 horas y estaban acompañados por nuevos signos neurológicos. Las recaídas se trataron con metilprednisolona a una dosis de 1 g intravenosa al día, durante tres días, y prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg de peso al día con un programa de reducción gradual durante tres semanas. El criterio de valoración secundario clave a los dos años era el tiempo hasta una progresión de la incapacidad confirmada, definido como un aumento de 1.0 o más en la EDSS, confirmado después de seis meses (la progresión no pudo ser confirmada durante una recaída). La puntuación final de la EDSS se confirmó seis meses después de la finalización del estudio. Se llevó a cabo un análisis *post-hoc* que evaluaba la proporción de pacientes exentos de nuevas lesiones T2 o más grandes en los escáneres de RMN del cerebro al final del estudio para los participantes por protocolo del grupo que recibe la intervención más eficaz frente a placebo. La comparación se realizó frente a los escáneres de RMN de archivo ya disponibles de hasta tres meses antes de la fecha de inclusión. Se llevaron a cabo los escáneres de RMN y se analizaron con enmascaramiento en un centro de evaluación de RMN. Los pacientes continuaron en seguimiento durante 12 meses adicionales después de la finalización del ensayo y se registraron las recaídas. A los pacientes se les recomendó encarecidamente que permanecieran en el estudio para las evaluaciones de seguimiento incluso si habían interrumpido la fórmula de intervención del estudio asignada.

Las medidas de seguridad fueron evaluadas desde la situación de inclusión hasta 12 meses después de la finalización del estudio. Se llevaron a cabo pruebas hematológicas y bioquímicas en el momento de la inclusión y cada 12 meses, incluyendo pruebas de la función renal y hepática, colesterol, triglicéridos, glucosa y electrolitos.

El estudio tenía unos criterios de valoración objetivos en diferentes momentos especificados previamente. En cada intervalo de seis meses de acuerdo con el protocolo se registraron el número de recaídas y la EDSS. Específicamente, el estudio estaba diseñado de forma que la EDSS de cada grupo de tratamiento fuera analizada de acuerdo con los criterios de valoración secundarios y frente a placebo; pero también mediante la comparación de la progresión de la incapacidad en cada grupo de tratamiento durante los 24 meses del periodo previo al tratamiento frente a la progresión de la incapacidad durante el periodo de tratamiento. Según el mismo concepto, las recaídas en cada grupo de tratamiento fueron analizadas de acuerdo con los criterios de valoración primarios y frente a placebo; pero también mediante la comparación del número de recaídas y de la ARR en cada grupo de tratamiento durante los 24 meses del periodo previo al tratamiento frente al número de recaídas y la ARR durante el periodo de tratamiento.

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 meses adicionales (hasta el 31 de diciembre de 2010) después de la finalización del ensayo (post-estudio) y se registraron las incidencias de recaídas. El tratamiento médico convencional de los pacientes de los grupos fue distribuido aproximadamente igualmente (véase el ensayo de la aleatorización del diseño del estudio anterior).

Resultados

Población del estudio

Este es un ensayo clínico aleatorizado controlado con enmascaramiento doble que especifica unos criterios de valoración clínicos definidos en un intento de demostrar unos posibles efectos terapéuticos y/o coadyuvantes terapéuticos sobre los tratamientos convencionales de tres fórmulas de intervención diferentes compuestas por el uso de altas dosis de una formulación específica y por la forma estructural específica de PUFA omega-3 / PUFA omega-6, "otros" omega-3, MUFA, SFA, vitamina A, vitamina E y γ -tocoferol en la EM y en las combinaciones según se ha descrito previamente. De entre los 80 pacientes, 20 pacientes fueron asignados a cada uno de los tres grupos para recibir la intervención indicativa A: PUFA omega-3 / PUFA omega-6, "otros" omega-3, MUFA, SFA, vitamina A, vitamina E, la B: PUFA omega-3 / PUFA omega-6, "otros" omega-3, MUFA, SFA, vitamina A, vitamina E y γ -tocoferol, la C: γ -tocoferol con aceite de oliva virgen puro como vehículo, y 20 para recibir placebo-aceite de oliva virgen puro. No había diferencias significativas en las características de la situación inicial entre los grupos de tratamiento (Tabla 1). Tampoco había diferencias significativas en las características de la situación inicial entre los grupos de tratamiento para los pacientes que completaron los 30 meses del estudio (todo el tiempo en el estudio) (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas y de la situación inicial previa al estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (n = 10)	Grupo B (n = 10)	Grupo C (n = 9)	Placebo (n = 12)	Valor de p
Sexo					

Características	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Placebo	Valor de p
Masculino	5 (50 %)	3 (70 %)	3 (66,6 %)	2 (83,3 %)	0,419
Femenino	5 (50 %)	7 (30 %)	6 (33,3 %)	10 (16,6 %)	
Edad (años)					0,572
Media	36,60	34,80	40,89	39,83	
Intervalo	22 - 65	26 - 43	29 - 54	21 - 58	0,807
Duración de la enfermedad antes del estudio (años)					
Media	9,70	8,30	11,33	8,67	0,241
Intervalo	2 - 37	2 - 20	4 - 24	2 - 25	
Tasa de recaídas antes del estudio					0,698
Nº de recaídas	22	27	16	20	
Media	2,20	2,70	1,78	1,67	0,241
Tasa anual de recaídas	1,10	1,35	0,89	0,83	
Situación inicial del estudio y puntuación de la EDSS					0,698
Media	2,65	2,40	2,11	2,16	
Intervalo	1,0 - 5,5	1,0 - 4,0	1,0 - 4,0	1,0 - 3,5	

En el análisis estadístico se tuvieron en cuenta todos los parámetros (variantes, covariantes) y han sido ajustados estadísticamente de forma que los resultados están absolutamente no expuestos a falsos positivos. Los datos usados para el análisis de los resultados en diferentes intervalos temporales de acuerdo con el diseño del estudio se muestran en las siguientes Tablas 3 hasta 11.

Tabla 3. Criterios de valoración primarios del primer y segundo año de la tasa de recaídas por paciente según determinan los resultados clínicos tomando como base el diseño del estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio (estudio terminado) por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (N = 10)		Grupo B (N = 10)		Grupo C (N = 9)		Placebo (N = 12)	
Criterio de valoración	1 a	2 a	1 a	2 a	1 a	2 a	1 a	2 a
Nº de recaídas	8	9	4	4	7	6	10	15
Tasa anual de recaídas	0,8	0,9	0,4	0,4	0,8	0,7	0,8	1.25
% de cambio en la tasa anual de recaídas entre año y año	+12,5 %		0 %		-12,5 %		+56,3 %	
% de reducción en la tasa anual de recaídas entre año y año frente a placebo	0 %	-	-	-	-	-	N/A	N/A
Valor de p	0,492		0,014		0,179			

1y a Número de recaídas durante el primer año de tratamiento

2y a Número de recaídas durante el segundo año de tratamiento

Tabla 4. Criterios de valoración primarios según determinan los resultados clínicos tomando como base el diseño del estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (N = 10)	Grupo B (N = 10)	Grupo C (N = 9)	Placebo (N = 12)
Periodo de estudio	0 - 6 m	0 - 6 m	0 - 6 m	0 - 6 m
Nº de recaídas	3	4	1	4
Tasa anual de recaídas	0,60	0,80	0,22	0,67
% de diferencia con respecto a placebo	-10,4 %	+19,4 %	- 67,2 %	N/A
Periodo de estudio	0 - 12 m	0 - 12 m	0 - 12 m	0 - 12 m
Nº de recaídas	8	4	7	10
Tasa anual de recaídas	0,80	0,40	0,77	0,83
% de diferencia con respecto a placebo	-3,6 %	-51,8 %	-7,2 %	N/A
Periodo de estudio	0 - 18 m	0 - 18 m	0 - 18 m	0 - 18 m
Nº de recaídas	12	5	11	16
Tasa anual de recaídas	0,80	0,33	0,82	0,89
% de diferencia con respecto a placebo	-10 %	-62,9 %	-7,9 %	N/A
Periodo de estudio	0 - 24 m	0 - 24 m	0 - 24 m	0 - 24 m

Características	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Placebo
Nº de recaídas	17	8	13	25
Tasa anual de recaídas	0,85	0,40	0,72	1,04
% de diferencia con respecto a placebo	-18,3 %	-61,5 %	-30,7 %	N/A

Tabla 5. Criterios de valoración primarios según determinan los resultados clínicos tomando como base el diseño del estudio de la tasa anual de recaídas para cada intervalo de seis meses de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (N = 10)	Grupo B (N = 10)	Grupo C (N = 9)	Placebo (N = 12)
Periodo de estudio	0 - 6 % de diferencia	0 - 6 % de diferencia	0 - 6 % de diferencia	0 - 6 % de diferencia
Nº de recaídas	3	4	1	4
Tasa anual de recaídas	0,60	0,80	0,22	0,67
% de diferencia con respecto a placebo	-10,4 %	+19,4 %	-67,2 %	N/A
Periodo de estudio	6 - 12 % de diferencia	6 - 12 % de diferencia	6 - 12 % de diferencia	6 - 12 % de diferencia
Nº de recaídas	5	0	6	6
Tasa anual de recaídas	1,00	0	1,33	1,00
% de diferencia con respecto a placebo	0 %	-100 %	+33 %	N/A
Periodo de estudio	12 - 18 % de diferencia	12 - 18 % de diferencia	12 - 18 % de diferencia	12 - 18 % de diferencia
Nº de recaídas	4	1	4	6
Tasa anual de recaídas	0,80	0,20	0,89	1,00
% de diferencia con respecto a placebo	-20 %	-80 %	-11 %	N/A
Periodo de estudio	18 - 24 % de diferencia	18 - 24 % de diferencia	18 - 24 % de diferencia	18 - 24 % de diferencia
Nº de recaídas	5	3	2	9
Tasa anual de recaídas	1,00	0,60	0,44	1,50
% de diferencia con respecto a placebo	-33,3 %	-60 %	-70,6 %	N/A

5

Tabla 6. Análisis de los criterios de valoración según determinan los resultados clínicos tomando como base el diseño del estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio por grupo de tratamiento de las ventanas temporales internas del estudio con la mayor diferencia en la tasa anual de recaídas frente a placebo.

Características	Periodos de las ventanas temporales internas del estudio						
	D	E	F	G	H	I	J
Grupo A							
Nº de recaídas	3	5	9	14	4	9	5
Grupo B							
Nº de recaídas	4	0	1	4	1	4	3
Tasa anual de recaídas	0,8	0	0,1	0,3	0,2	0,4	0,6
% de reducción con Placebo	+19,4 %	-100 %	-90 %	-75 %	-80 %	-68 %	60 %
Grupo C							
Nº de recaídas	1	6	10	12	4	6	2
Placebo							
Nº de recaídas	4	6	12	21	6	15	9
Tasa anual de recaídas	0,67	1,0	1,0	1,2	1,0	1,25	1,5

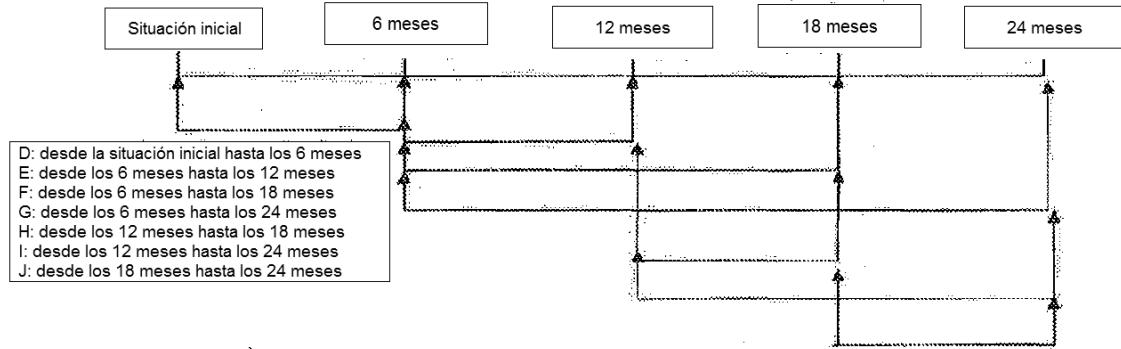


Tabla 7. Comparación de la tasa de recaídas previas al estudio con la tasa de recaídas durante un año en el estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio.

5

Características	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Placebo	
Criterio de valoración	X	Y	X		X	Y	X	Y
	(N = 10)		(N = 10)		(N = 9)		(N = 12)	
Total N° de recaídas	22	8	27	4	16	7	20	10
Tasa anual de recaídas	1,10	0,80	135	0,40	0,88	0,77	0,83	0,83
% de cambio	-27,3		-70,4		-12,5		0,0 %	
X Número total de recaídas en los 24 meses antes de la situación inicial de inclusión								
Y Número total de recaídas durante un año en el estudio								

Tabla 8. Comparación de la tasa de recaídas previas al estudio con la tasa de recaídas durante dos años en el estudio de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio.

Características	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Placebo	
Criterio de valoración	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
	(N = 10)		(N = 10)		(N = 9)		(N = 12)	
Total N° de recaídas	22	17	27	8	16	13	20	25
Tasa anual de recaídas	1,10	0,85	1,35	0,40	0,88	0,72	0,83	1,04
% de cambio	-22,7		-70,4		-18,2		+25,3	
Valor de p	0,391		0,0006		0,303		0,510	
X Número total de recaídas en los 24 meses antes de la situación inicial de inclusión								
Y Número total de recaídas en el estudio								

10

Tabla 9. Tasa anual de recaídas en cada grupo durante 24 meses de tratamiento y porcentaje de diferencia con placebo de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio.

	GRUPO A (N = 10)	GRUPO B (N = 10)	GRUPO C (N = 9)	PLACEBO (N = 12)
Tasa anual de recaídas	0,85	0,40	0,72	1,04
% de reducción	-18,2 %	-61,5 %	-30,8 %	N/A
Valor de p	0,486	0,014	0,175	

15

Tabla 10. Progresión media de la EDSS desde -24 meses hasta la situación inicial de inclusión y desde la situación inicial de inclusión hasta el final del estudio en cada grupo de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio.

	GRUPO A (N = 10)	GRUPO B (N = 10)	GRUPO C (N = 9)	PLACEBO (N = 12)
<u>Progresión media de la incapacidad de los pacientes que terminaron el estudio desde -24 meses hasta la situación inicial de inclusión (Pre)</u>	desde 2,05 hasta 2,65	desde 1,70 hasta 2,40	desde 2,11 hasta 2,11	desde 2,08 hasta 2,16
% de cambio	+29,3 %	+41,2 %	0 %	+3,8 %
<u>Progresión media de la incapacidad de los pacientes que terminaron el estudio desde la situación inicial hasta el final del estudio (Post)</u>	desde 2,65 hasta 3,30	desde 2,40 hasta 2,70	desde 2,11 hasta 2,72	desde 2,16 hasta 3,33
% de cambio	+24,5 %	+12,5 %	+28,9 %	+54,2 %
% de diferencia entre antes y después	-16,4 %	-69,7 %	+28,9	+1326 %

Tabla 11

Reducción en el riesgo de aumento de la incapacidad de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio

GRUPO	Aumento de 1 punto en la EDSS	Reducción en el riesgo absoluto (en comparación con placebo)	Porcentaje de reducción del riesgo (en comparación con placebo)	Valor de p
A	4/10 (40 %)	18 %	31 %	0,301
B	1/10 (10 %)	48 %	83 %	0,049
C	2/9 (22 %)	36 %	62 %	0,143
D	7/12 (58 %)	----	----	

5 Todos los pacientes, independientemente de la duración del tratamiento del estudio, fueron incluidos en los análisis de fracaso-tiempo (intención de tratar) (Tablas 12 y 13, a continuación).

Tabla 12. Criterio de valoración primario de dos años de las recaídas tomando como base el diseño del estudio según informan los pacientes que abandonaron (intención de tratar) por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (n = 8)		Grupo B (n = 7)		Grupo C (n = 10)		Placebo (n = 7)	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nº de recaídas	20	14	14	14	27	26	20	13
Tasa anual de recaídas	1,25	0,88	1,00	1,00	1,35	1,30	1,42	0,92
Valor de p	0,306		1,000		0,890		0,226	

X: Nº de recaídas en el periodo previo a la inclusión

Y: Nº de recaídas durante el estudio

10 Tabla 13. Criterios de valoración primarios y secundarios de dos años determinados mediante los resultados clínicos tomando como base el diseño del estudio del número total de pacientes (intención de tratar) por grupo de tratamiento.

Características	Grupo A (n = 18)		Grupo B (n = 17)		Grupo C (n = 19)		Placebo (n = 19)	
	X	Y	X	Y	X	Y	X	Y
Nº de recaídas	42	31	41	22	43	39	40	38
Nº medio de recaídas	2,3	1,7	2,4	1,2	2,2	2,05	2,1	2,0
	3	2	1	9	6		1	0
Tasa anual de recaídas (ARR)	1,1	0,8	1,2	0,6	1,1	1,03	1,0	1,0
	7	6	1	5	3		6	0
Reducción en la ARR (Y frente a X)	-26,5 %		-46,3 %		-8,8 %		-5,7 %	
Valor de p	0,200		0,019		0,579		0,443	
Reducción en la ARR de cada grupo en comparación con placebo al final del estudio (Y de cada grupo frente a Y de placebo)	-14 %		-35 %		+3 %		N/A	
Valor de p	0,537		0,104		1,000			
EDSS en la situación inicial								
<u>Progresión media de la incapacidad de todos los pacientes desde -24 meses hasta la situación inicial de inclusión (Pre)</u>	desde 2,14 hasta 2,53		desde 1,59 hasta 2,15		desde 1,97 hasta 2,42		desde 2,00 hasta 2,39	
% de aumento	+18,2 %		+35,2 %		+22,8 %		+19,5 %	
<u>Progresión media de la incapacidad de todos los pacientes desde la situación inicial de inclusión hasta el final del estudio (Post)</u>	desde 2,53 hasta 2,94		desde 2,15 hasta 2,47		desde 2,42 hasta 2,79		desde 2,39 hasta 2,97	

Características	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Placebo
% de aumento	+16,2 %	+14,9 %	+15,3 %	+24,2 %
% de diferencia entre Pre y Post	-10,9 %	-57,7 %	-32,9 %	+24,1 %

X: Periodo desde -24 meses hasta la situación inicial de inclusión

Y: Periodo desde la situación inicial hasta el final del estudio

Únicamente se perdió totalmente el seguimiento de 5 pacientes antes de que se determinara definitivamente su criterio de valoración primario y fue imposible incluirlos en el análisis por intención de tratar de acuerdo con el diseño del estudio. Dos de los pacientes que abandonaron eran pacientes que posteriormente se transformaron desde una EM RR hacia una EM progresiva secundaria (SPEM) durante los años de seguimiento del estudio y también fueron excluidos del análisis por intención de tratar de acuerdo con los criterios de exclusión del diseño (no existe ninguna forma de valorar previamente a un paciente de EM cuando va a entrar en la etapa de progresión secundaria). Esta fue la razón por la cual se les asignaron los criterios prerrequisitos para la entrada en el ensayo.

Un total de 41 (51 %) pacientes completaron los 30 meses del estudio, y un total de 39 (49 %) pacientes abandonó o no se les pudo realizar un seguimiento. En el Grupo A, 10 pacientes, en el Grupo B, 10 pacientes, en el Grupo C, 9 pacientes y en placebo, 12 pacientes, completaron el estudio. Todos los pacientes que abandonaron, excepto los 5 pacientes cuyo seguimiento se perdió completamente y los dos pacientes que cambiaron a una EM progresiva secundaria, completaron el seguimiento hasta el final del estudio. Estos treinta y dos pacientes (7 receptores de placebo, 8 del Grupo A, 7 del Grupo B y 10 del Grupo C) continuaron en seguimiento y fueron evaluados, y los datos de sus resultados (recaídas y EDSS) fueron incluidos en los análisis estadísticos de intención de tratar. Se siguió un análisis estadístico de comparaciones por parejas entre los grupos y el placebo (de forma que los resultados mantuvieran la potencia designada), así como una comparación individual de cada grupo frente a placebo.

Eficacia

La tasa anual de recaídas se calculó como sigue: para la tasa anual de recaídas en cualquier punto se dividió el número de recaídas de un paciente en ese periodo de tiempo por el número de días de tratamiento en ese periodo de tiempo específico. Estas respuestas se multiplicaron por 365 (días). La tasa anual de recaídas ha sido ampliamente comunicada por otros muchos autores. Aunque es un estándar en el campo, esta metodología depende de la asunción de que el tiempo hasta la primera recaída de un paciente es independiente del tiempo desde la primera recaída de un paciente hasta su segunda recaída (es decir, que no hay algunos pacientes con unas tasas de recaída inherentemente mayores que otros pacientes). Sin embargo, dado que esta metodología ha sido tan ampliamente usada en la bibliografía, fue necesario incluir la tasa anual de recaídas para comparar los datos de otras publicaciones. También se calcularon las tasas anuales de recaídas para todos los pacientes (mediante el uso del número medio de recaídas), mediante el uso de todo el tiempo en el estudio, de la misma forma que anteriormente. Las Tablas 3 hasta 9 muestran las recaídas y la tasa anual media de recaídas después de excluir los datos de los pacientes que abandonaron en diferentes intervalos de tiempo antes y durante el estudio de acuerdo con los criterios de valoración primario y secundario. El diseño del ensayo (anterior) muestra los porcentajes de la población total del estudio que estaban recibiendo o no estaban recibiendo un tratamiento convencional en la situación inicial de inclusión. La Figura 1 muestra los porcentajes del tratamiento convencional de la población total del estudio frente a ningún tratamiento en la situación inicial de inclusión.

La Figura 2 muestra los porcentajes de la población en estudio durante todo el tiempo que estuvieron recibiendo o que no estuvieron recibiendo un tratamiento convencional en la situación inicial de inclusión. En el Grupo A, el 60 % estaba con un tratamiento convencional, y el 40 % sin ningún tratamiento, en el Grupo B el 40 % estaba con un tratamiento convencional y el 60 % sin ningún tratamiento, en el Grupo C 67 % estaba con un tratamiento convencional y el 33 % sin ningún tratamiento, y en el Grupo D el 50 % estaba con un tratamiento convencional y el 50 % sin ningún tratamiento (ninguna diferencia significativa, $p = 0,799$). La Tabla 13 es para la población total (incluyendo los abandonos), el análisis por intención de tratar. La Figura 3 muestra los porcentajes de la población con intención de tratar que estaba recibiendo o que no estaba recibiendo un tratamiento convencional al final del estudio. En el Grupo A, el 78 % estaba con un tratamiento convencional y el 22 % sin ningún tratamiento, en el Grupo B, el 59 % estaba con un tratamiento convencional y el 41 % sin ningún tratamiento, en el Grupo C, el 74 % estaba con un tratamiento convencional y el 26 % sin ningún tratamiento, y en el Grupo D 79 % estaba con un tratamiento convencional y el 21 % sin ningún tratamiento. A partir de la Figura 3, podemos apreciar claramente que el tratamiento convencional aplicado en todos los Grupos podría tener un efecto significativo sobre el análisis de ITT (análisis de comparación por parejas) que a su vez podría afectar a la evaluación de la eficacia de la ITT del Grupo B frente a placebo.

Después de un año de tratamiento, todos los Grupos del ensayo excepto el de placebo redujeron la tasa anualizada de recaídas (criterio de valoración primario de un año) (Tabla 3). Durante el primer año de tratamiento, el Grupo A presentó una tasa anual de recaídas de 0,8, el Grupo B una tasa anual de recaídas de 0,4 y el Grupo C una tasa anual de recaídas de 0,8 en comparación con un 0,8 de recaídas por año en el Grupo con placebo (Grupo D). Durante el segundo año de tratamiento, el Grupo A presentó una tasa anual de recaídas de 0,9 (+12,5 por ciento en comparación con el primer año), el Grupo B mantuvo la tasa anual de recaídas de 0,4 recaídas por año (0,0 por ciento en comparación con el primer año); el Grupo C presentó una tasa anual de recaídas de 0,7 recaídas por año

(-12,5 por ciento en comparación con el primer año) y el de placebo aumentó la tasa anual de recaídas del segundo año hasta 1,25 (+ 56,3 por ciento de aumento en comparación con el primer año). La fórmula de intervención A tenía un 0,0 por ciento de reducción en la tasa anual de recaídas (ARRR) en el primer año, y un 28 por ciento el segundo año en comparación con placebo; la fórmula de intervención B tenía un 50 por ciento de ARRR en el primer año y un 68 por ciento el segundo año en comparación con placebo; la fórmula de intervención C tenía un 0,0 por ciento de ARRR en el primer año y un 44 por ciento el segundo año en comparación con placebo.

La proporción de menor o igual a una recaída por paciente era significativamente mayor en el Grupo B con la fórmula de intervención B que en el grupo con placebo; de un 90 por ciento frente a un 42 por ciento para el estudio de dos años. Para el Grupo A, un 50 por ciento frente a un 42, y para el Grupo C era del 44 por ciento frente al 42 por ciento. La fórmula de intervención B presentó una reducción del riesgo absoluto de 48 puntos porcentuales en cooperación con placebo. Esto significa que la fórmula de intervención B aumenta la probabilidad de tener una o menos de una recaída a lo largo de un periodo de dos años en un 114 por ciento en comparación con placebo. Esta solución es incluso más fuerte si observamos que en el Grupo B en el momento inicial sólo había dos pacientes con menos de 2 recaídas cada uno, dos pacientes con dos recaídas cada uno y seis pacientes con igual o más de 4 recaídas cada uno. Durante el período del ensayo de dos años, en el Grupo B, nueve pacientes finalizaron con igual o menos de una recaída, y un paciente tuvo dos recaídas. En el Grupo con placebo, en el momento inicial había seis pacientes con una o menos recaídas cada uno, dos pacientes con dos recaídas cada uno y cuatro pacientes con tres o más. Durante el tratamiento, en el Grupo con placebo, cinco pacientes finalizaron con una o menos recaídas cada uno, un paciente tuvo dos recaídas y seis pacientes tuvieron tres o más recaídas cada uno.

Los pacientes con dos o más recaídas durante el periodo de dos años anterior al estudio eran: 7 de 10 (70 %) para el Grupo A, 8 de 10 (80 %) para el Grupo B, 6 de 9 (67 %) para el Grupo C y 6 de 12 (50 %) en el Grupo con placebo. Al final del estudio, los pacientes con dos o más recaídas eran: 5 de diez (50 %) para el Grupo A, 1 de 10 (10 %) en el Grupo B, 4 de 9 (44 %) en el Grupo C y 7 de 12 (58 %) en el Grupo con placebo. La fórmula de intervención B presentó una reducción en el riesgo absoluto de 70 puntos porcentuales para un paciente que tenía dos o más recaídas en comparación con los dos años previos a la inclusión. La proporción de pacientes con ≤ 1 recaída para los dos años del estudio era mayor en el grupo B que en el grupo con placebo (90 % frente al 42 %). La intervención B disminuyó el riesgo de probabilidad de que un paciente tuviera > 1 recaída en dos años en un 83 % ($p = 0,019$) en comparación con placebo.

De acuerdo con las características de Grupo anteriores y a partir del conocimiento que existía de cómo funcionan los antecedentes de recaídas con respecto a futuras recaídas en los pacientes con EM, se podría esperar que los pacientes del Grupo con placebo, que entraron en el estudio con una menor actividad patológica (6 pacientes con igual o menos de una recaída, 2 pacientes con igual o menos de dos recaídas, y 4 con igual o menos de tres recaídas), al contrario que los pacientes del Grupo B (únicamente 2 pacientes con igual o menos de una recaída, 2 pacientes con igual o menos de dos recaídas y seis con igual o más de tres recaídas), presentarían la menor actividad patológica durante el tratamiento.

Al contrario que la afirmación anterior, en la que se demuestra claramente que aunque los pacientes del Grupo B habían comenzado el ensayo con muchas más recaídas en la situación inicial por paciente y en la tasa anual de recaídas en comparación con placebo, después del tratamiento nuestros resultados mostraron la reversión de lo anterior (exactamente lo opuesto). Este resultado demuestra un fuerte efecto positivo por parte de la fórmula de intervención B (Tabla 9).

La tasa anual de recaídas (ARR) por periodo de intervalo de 6, 12, 18 y 24 meses durante el tratamiento en el Grupo B en comparación con placebo era de 0,80 frente a 0,67 en los primeros seis meses (+19,4 por ciento de diferencia con placebo), de 0,40 frente a 0,83 durante entre 0 y 12 meses (-51,8 por ciento de diferencia con placebo), de 0,33 frente a 0,89 durante entre 0 y 18 meses (-62,9 por ciento de diferencia con placebo) y de 0,4 frente a 1,04 durante entre 0 y 24 meses (-61,5 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 4) (Figura 7, recaída por periodo de 6 meses). Para el Grupo A en comparación con placebo era de 0,60 frente a 0,67 en los primeros seis meses (-10,4 por ciento de diferencia con placebo), de 0,80 frente a 0,83 durante entre 0 y 12 meses (-3,6 por ciento de diferencia con placebo), de 0,80 frente a 0,89 durante entre 0 y 18 meses (-10 por ciento de diferencia con placebo) y de 0,85 frente a 1,04 durante entre 0 y 24 meses (-18,3 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 4). Para el Grupo C en comparación con placebo era de 0,22 frente a 0,67 en los primeros seis meses (-67,2 por ciento de diferencia con placebo), de 0,77 frente a 0,83 durante entre 0 y 12 meses (-7,2 por ciento de diferencia con placebo), de 0,82 frente a 0,89 durante entre 0 y 18 meses (-7,9 por ciento de diferencia con placebo) y de 0,72 frente a 1,04 durante entre 0 y 24 meses (-30,7 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 4). La tasa anual de recaídas por periodo de intervalo de 6 meses durante el tratamiento en el Grupo B en comparación con placebo era de 0,80 frente a 0,67 en los primeros seis meses (+19,4 por ciento de diferencia con placebo), de 0,00 frente a 1,00 durante los segundos seis meses (-100 por ciento de diferencia con placebo), de 0,20 frente a 1,00 durante los terceros seis meses (-80 por ciento de diferencia con placebo) y de 0,60 frente a 1,50 los últimos seis meses (-60 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 5, 6). El Grupo A en comparación con el control mostró 0,60 frente a 0,67 en los primeros seis meses (-10,4 por ciento de diferencia con placebo), 1,00 frente a 1,00 durante los segundos seis meses (0 por ciento de diferencia con placebo), 0,80 frente a 1,00 durante los terceros seis meses (-20 por ciento de diferencia con placebo) y 1,00 frente a 1,50 los últimos seis meses (-33,3 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 5, 6). El

Grupo C en comparación con el control mostró 0,22 frente a 0,67 en los primeros seis meses (-67,2 por ciento de diferencia con placebo), 1,33 frente a 1,00 durante los segundos seis meses (+33 por ciento de diferencia con placebo), 0,89 frente a 1,00 durante los terceros seis meses (-11 por ciento de diferencia con placebo) y 0,44 frente a 1,50 los últimos seis meses (-70,6 por ciento de diferencia con placebo) (Tabla 5, 6).

La comparación de la tasa anual de recaídas previa al estudio con la tasa de recaídas de la población con un año en el estudio se muestra en la Tabla 7. El Grupo A mostró una disminución del -27,3 por ciento, el Grupo B una disminución del -70,4 por ciento y el Grupo C una disminución del -12,5 por ciento y el placebo un 0,0 por ciento de diferencia. La Tabla 8 es para comparar la tasa anual de recaídas dos años antes del estudio con la tasa anual de recaídas durante los dos años en el estudio en la población que finalizó el estudio. El Grupo A mostró una disminución del -22,7 por ciento (desde 22 recaídas en los dos años previos a la inclusión hasta 17 recaídas en los dos años del estudio) $p = 0,391$ IC al 95 %, el Grupo B una disminución del -70,4 por ciento (desde 27 recaídas en los dos años previos a la inclusión hasta 8 recaídas en los dos años del estudio) $p = 0,0006$ IC al 95 %, el Grupo C una disminución del -18,2 por ciento (desde 16 recaídas en los dos años previos a la inclusión hasta 13 recaídas en los dos años del estudio) $p = 0,303$ IC al 95 %, y el Placebo un aumento del +25,3 por ciento (desde 20 recaídas en los dos años previos a la inclusión hasta 25 recaídas en los dos años del estudio) $p = 0,510$ IC al 95 %, (Fig. 4).

Se muestra un aumento en la tasa anual de recaídas en el grupo con placebo con una diferencia significativa en comparación con el Grupo B, en el que la tasa de recaídas cae drásticamente en seis meses y se estabiliza como tal (Figs. 4, 5). Este fenómeno refleja muy probablemente el conocimiento científico de que los PUFA necesitan entre 4-6 meses para ejercer sus efectos clínicos. Claramente, ningún efecto placebo puede justificar estos resultados, dado que es un ensayo controlado y se tratan cuatro grupos en paralelo; los primeros seis meses del estudio en los que el efecto placebo habitualmente tiene algún efecto, no puede ser el caso aquí y dado que en este ensayo se usan los primeros seis meses para la normalización / calibración. Estos sesgos de los efectos placebo sólo pueden tenerse en cuenta en los ensayos con un único grupo sin control y sin periodo de normalización, lo que aquí no es válido. No hay ningún sesgo en este punto del análisis de los resultados por otra razón: la existencia de los otros tres grupos tratados en paralelo implicados en el estudio que también están incluidos en el análisis estadístico por parejas. Con respecto al número de sujetos en cada grupo, tenemos que analizar que los 80 pacientes con EM ($n = 20$ por Grupo) de estudio representan el 20 por ciento de la población con EM RR total que eran candidatos para un tratamiento DMT en Chipre, y que éste es un parámetro fuerte de la potencia estadística del estudio. Cuando los ensayos están diseñados apropiadamente y se cumplen todos los parámetros de un estudio clínico científico apropiado (propuestos por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento (AEM)), entonces la potencia de los resultados es de gran valor. Además, los tres grupos paralelos de este estudio proporcionaron una comparación dinámica entre los grupos y el placebo.

La principal conclusión de todas las formas diferentes de análisis de los resultados es que la fórmula de intervención B es de gran valor, con una actividad definitiva positiva sobre la EM y es estadísticamente significativo ($p = 0,0006$, intervalo de confianza al 95 %, cuando se compara con los dos años anteriores a la inclusión con respecto a placebo, y $p = 0,014$, intervalo de confianza al 95 %, cuando se compara con placebo para los dos años del estudio). Está claro que los pacientes tratados con la fórmula de intervención B tenían significativamente menos recaídas. El Grupo A tuvo un $p = 0,391$ cuando se compara con los dos años previos a la inclusión en comparación con placebo, y un $p = 0,486$ cuando se compara con placebo para los dos años del estudio, y el Grupo C tuvo un $p = 0,303$ cuando se compara con los dos años previos a la inclusión en comparación con placebo, y un $p = 0,175$ cuando se compara con placebo para los dos años del estudio para el mismo análisis de los resultados que en el Grupo B (Tablas 8, 9).

Con respecto a los pacientes del ensayo, específicamente en el Grupo B, la mayor disminución porcentual en la tasa de recaídas frente a placebo se observó entre (a) el 6º y el 12º mes en el estudio (disminución del 100 por ciento); (b) entre el 6º y el 18º (disminución del 90 por ciento) y (c) entre el 6º y el 24º mes en el estudio (disminución del 75 por ciento) (Tabla 6). Estas ventanas de periodos temporales en el Grupo B mostraron unas tasas anuales de recaídas de 0,00, de 0,10 y de 0,30, respectivamente. Esto significa que en el Grupo B durante el período entre el 6º y el 12º mes, todos los pacientes estaban exentos de recaídas, durante el período entre el 6º y el 18º mes únicamente 1 paciente de 10 pacientes tuvo una 1 recaída en comparación con placebo, en el que cada uno de los pacientes tuvo 1 recaída durante el período de entre el 6º y el 12º mes, durante el periodo de entre el 6º y el 18º mes y de nuevo cada uno de los pacientes tuvo 1 recaída, y durante el periodo entre el 6º y el 24º mes cada uno de los pacientes tuvo 1,2 recaídas. Ninguno de los otros dos Grupos paralelos (los Grupos A y C) mostraron estos largos intervalos de tiempo exentos de recaídas. Estos análisis de los resultados proporcionan la conclusión de que la fórmula B tiene el máximo efecto después de seis meses en el estudio, y a partir de ahí, existe un efecto máximo hasta el final; es decir, la tasa anual de recaídas se estabiliza.

El placebo mostró una tasa anual de recaídas de 0,67 durante los primeros seis meses y aumentó hasta 1,00 en el segundo período de seis meses. Después se notificó una tasa anual de recaídas de 1,2, con algunas fluctuaciones menores, pero siempre con una diferencia del 80-100 por ciento en la tasa anual de recaídas en comparación con B (Tabla 6, Fig. 10, 12). La Tabla 9 muestra la tasa anual de recaídas en cada Grupo durante los 24 meses de tratamiento y la diferencia porcentual con respecto a Placebo. Para el Grupo A la tasa anual de recaídas es de 0,85 con una disminución del 18,2 por ciento en comparación con placebo ($p = 0,486$, confianza al 95 %), para el Grupo B

0,40 con una disminución del 61,5 por ciento ($p = 0,014$, confianza al 95 %), para el Grupo C 0,72 con una disminución del 30,8 por ciento ($p = 0,175$, confianza al 95 %).

Las Figuras 6, 8, 9 y 16 son las recaídas dentro de cada grupo frente al tiempo, en las que el Grupo B muestra claramente una periodicidad/frecuencia prácticamente regular, con largas ventanas temporales exentas de recaídas. Este fenómeno es importante porque es indicativo de que todos los fármacos tienen un fuerte efecto sobre la enfermedad de EM dado que la norma, más que la excepción para esta enfermedad, es la gran heterogeneidad en la evolución de la enfermedad entre los pacientes.

Esto es único para el Grupo B, dado que todos los demás grupos tienen una dispersión irregular de las recaídas, mostrando una mayor actividad el de placebo, con una dispersión de las recaídas a lo largo del periodo de 2 años. En el Grupo B todos los pacientes mostraron una mejora en la frecuencia de las recaídas. Entre ellos cuatro pacientes que eran considerablemente activos, con más de 4 recaídas por año antes del registro, dieron como resultado 3 pacientes con 1 recaída y 1 paciente con 2 recaídas. Un hecho importante es que los pacientes del Grupo B tenían una tasa anual de recaídas de 1,35 en el momento inicial, teniendo la mayoría de los pacientes entre 3 y 4 recaídas antes del registro, y los pacientes con placebo una tasa anual de recaídas de 0,83, teniendo la mayoría de los pacientes una o dos recaídas antes del registro. Como se ha analizado anteriormente, los pacientes que muestran una acumulación de recaídas habitualmente muestran una mayor actividad de recaídas, al contrario que los pacientes con una menor incidencia de recaídas. Por ejemplo, para los pacientes con una recaída en dos años no es raro que no presenten ningún ataque en los siguientes dos años; pero no es un fenómeno habitual con los medicamentos ya existentes y la evolución de la enfermedad para alguien que tenía tres o más recaídas en los últimos dos años que tenga ninguna o una recaída en los siguientes dos años. Después de todo, la fórmula de intervención B tuvo un fuerte efecto positivo sobre una enfermedad considerablemente activa. El efecto clínico anterior había sido hipotetizado durante unos estudios anteriores con PUFA en la EM, que establecían que podía observarse el efecto más pronunciado en los pacientes con una enfermedad más activa. Este resultado de la mayor actividad de recaídas en el Grupo B en la situación inicial era exclusivamente el resultado de los abandonos, dado que en la situación inicial de inclusión, de toda la población participante, todos los grupos tenían aproximadamente la misma tasa anual media de recaídas.

Los pacientes con menos actividad tenían la obvia elección de abandonar el ensayo, ya que algunos podían encontrar desagradable el sabor de la formulación. Por otro lado, podemos asumir que, en el Grupo con placebo, más abandonos podrían ser el resultado de más recaídas, lo que significa ningún efecto del tratamiento en el Grupo específico. En el Grupo con placebo durante el periodo de tratamiento, como hemos analizado anteriormente, había más de un 60 por ciento (7 de 12 pacientes) de los pacientes que experimentaron unas incidencias de recaídas masivas, lo que significa igual o más de 3 recaídas por paciente. Dos de los pacientes del Grupo con placebo cambiaron a una medicación convencional más agresiva. En el Grupo B sólo un paciente tuvo dos recaídas, y el 90 por ciento restante estuvo exento de caídas o sólo con una recaída. Todos los pacientes estaban tomando una medicación convencional normal y siguieron unas directrices de tratamiento-protocolo específicas como hemos analizado anteriormente. El número de recaídas en cada periodo de seis meses durante el tratamiento de todos los grupos se muestra en la Fig. 10. En la Fig. 11A se muestra la ARR comparativa de todos los Grupos durante antes de la inclusión frente a los incrementos de cada seis meses en la ARR. La ARR de la población en tratamiento durante todo el tiempo en las diferentes ventanas temporales del Grupo B, según se muestra en la Fig. 12, donde se puede observar claramente que para un año completo, entre el 6º mes y el 18º mes sólo había una recaída, con una tasa anual de recaídas de 0,1 en el Grupo B.

Evaluación posterior al estudio (12 meses) desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2010. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante todo el tiempo en el estudio de los cuatro Grupos durante 12 meses adicionales una vez finalizado el estudio (desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2010). Se recogieron y evaluaron todas las incidencias de recaídas. Se notificaron cinco recaídas para el Grupo A, seis recaídas para el Grupo B, cinco recaídas para el Grupo C y diecinueve recaídas para el Grupo D (placebo). Durante este periodo prolongado de 12 meses, los pacientes exentos de recaídas fueron: un 70 por ciento para el Grupo A, un 70 por ciento para el Grupo B, un 55 por ciento para el Grupo C y únicamente un siete por ciento (el 93 por ciento de todos los pacientes del estudio durante todo el tiempo continuaron con recaídas) para el placebo. Durante este periodo, dos pacientes del Grupo A, dos pacientes del Grupo B, un paciente del Grupo C y cuatro pacientes del Grupo con placebo D cambiaron a fármacos de segunda línea para la EM (Tysabri®). Estos resultados se consideran de gran interés y confirman adicionalmente los resultados de la evaluación de la eficacia global del ensayo clínico. A partir de estos resultados surgen conclusiones adicionales, tales como: a) esto podría ser el resultado de un efecto de larga duración por parte de las intervenciones, a) los pacientes probablemente ganarán muchos más años de calidad de vida, c) la transferencia a fármacos de segunda línea más agresivos podría no ser necesaria, d) esta podría ser una prueba adicional de una probable remielinización y neuroprotección, e) los pacientes pueden estar en un largo proceso de remisión debido a las intervenciones, al contrario que los pacientes únicamente en tratamiento con DMT, y finalmente f) el producto es nuevo con respecto a todos los tratamientos existentes en los que, después de su interrupción, existe un conocido efecto de rebote sobre las recaídas, y la enfermedad progresa inmediatamente.

Intención de tratar

La intención de tratar se considera el análisis primario para la evaluación de la eficacia de la intervención basada en todo los datos disponibles obtenidos. Es una metodología conservadora que refleja la práctica clínica real. A pesar de que nuestro objetivo es la eficacia de la intervención (estudio de viabilidad), hemos analizado asimismo los resultados de acuerdo con la intención de tratar. Explicamos en profundidad los resultados con objeto de que sean claros y comprensibles.

El fenómeno de una gran cifra de abandono de pacientes en los ensayos clínicos con intervenciones que contienen aceites, debido al sabor y olor desagradables, se ha repetido en nuestro ensayo así como en todos los ensayos relacionados con aceite notificados previamente, a pesar de que hemos intentado enmascarar el olor y el sabor con aroma cítrico, según hemos analizado anteriormente. En modo alguno este fenómeno se ha relacionado con efectos adversos o secundarios graves. Un análisis de las recaídas de los pacientes que abandonaron en el Grupo A (n = 8), se notificaron 14 recaídas en contraste con las 20 antes de la inclusión (una ARR de 0,88 frente a 1,25 respectivamente, $p = 0,306$ IC al 95 %); en el Grupo B (n = 7), se notificaron 14 recaídas en contraste con las 14 antes de la inclusión (una ARR de 1,00 frente a 1,00 respectivamente, $p = 1,000$ IC al 95 %), en el Grupo C (n = 10), se notificaron 26 recaídas en contraste con las 27 antes (una ARR de 1,30 frente a 1,35 respectivamente, $p = 0,890$ IC al 95 %) de la inclusión, y en el Grupo con placebo (n = 7), se notificaron 13 ataques en contraste con los 20 antes de la inclusión (una ARR de 0,92 frente a 1,42 respectivamente, $p = 0,226$ IC al 95 %) (Tabla 12). La tasa anual de recaídas de la población total (incluyendo los abandonos) del Grupo A (n = 18), era de 1,17 antes de la inclusión y de 0,86 al final del estudio (26,5 por ciento reducción) con $p = 0,200$, IC al 95 %; la tasa anual de recaídas del Grupo B (n = 17) era de 1,21 antes de la inclusión y de 0,65 al final del estudio (46,3 por ciento reducción) $p = 0,019$, IC al 95 %, que es una reducción estadísticamente significativa en la ARR para el Grupo B; la tasa anual de recaídas del Grupo C (n = 19) era de 1,13 antes de la inclusión y de 1,03 al final del estudio (8,8 por ciento reducción) $p = 0,579$, IC al 95 % y la de placebo (n = 19), era de 1,06 antes de la inclusión y de 1,00 al final del estudio (reducción del 5,7 por ciento) $p = 0,443$, IC al 95 % (Tabla 13). Durante el periodo de estudio de dos años, en comparación con el placebo, el Grupo A presentó una reducción del 14 por ciento en la tasa anual de recaídas ($p = 0,537$ IC al 95 %), el Grupo B presentó una reducción del 35 por ciento en la tasa anual de recaídas ($p = 0,104$ IC al 95 %) donde el Grupo C presentó un aumento del 3 por ciento en la tasa anual de recaídas ($p = 1,000$ IC al 95 %).

Una estimación global de los resultados de los pacientes que abandonaron los tres Grupos es que no muestran ningún resultado extremo ni inesperado. Una parte importante de los abandonos, en el Grupo con Placebo, necesitó comenzar a recibir un tratamiento convencional que probablemente dio como resultado una disminución en el número de recaídas. En los Grupos A, B y C teníamos pacientes embarazadas. Como hemos analizado anteriormente, los pacientes estaban incómodos por el olor y el sabor de la fórmula en jarabe y admitieron que la principal razón del abandono era la palatabilidad de las fórmulas y no como resultado de cualquier otro acontecimiento adverso o efectos secundarios graves. Como podemos observar (Tabla 13) cuando los pacientes que abandonaron fueron incluidos en los análisis, específicamente para el Grupo con Placebo, el número de recaídas desciende durante el periodo de tratamiento en comparación con antes del tratamiento, pero también en comparación con los demás Grupos de tratamiento. Una razón probable de este resultado es el hecho conocido de que los que abandonaron el Grupo con Placebo lo más frecuentemente comenzaron un tratamiento convencional. Un cuarenta y tres por ciento (43 %) de los abandonos en el Grupo B estaba con un tratamiento convencional en la situación inicial de inclusión y permanecieron con el mismo hasta la finalización del estudio. Por otro lado, un cincuenta y siete por ciento (57 %) de los abandonos en el Grupo con Placebo estaba con un tratamiento convencional en la situación inicial de inclusión y este porcentaje aumentó hasta un ochenta y seis por ciento (86 %) al finalizar el estudio. Dado que se ha demostrado que los interferones y los anticuerpos monoclonales controlan en un cierto grado las recaídas, se puede concluir fácilmente que el efecto de estos fármacos, específicamente en los abandonos del Grupo con Placebo, ha afectado drásticamente al análisis de los datos de ITT.

En el análisis de ITT de la población total, la progresión de la incapacidad media del Grupo A aumentó un 18,2 por ciento en los dos años previos a la inclusión, y en un 16,2 por ciento en el periodo del ensayo (reducción del 10,9 por ciento); la del Grupo B aumentó un 35,2 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 14,9 por ciento en el periodo del ensayo (reducción del 57,7 por ciento); la del Grupo C aumentó un 22,8 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 15,3 por ciento en el periodo del ensayo (reducción del 32,9 por ciento) y la del Grupo D aumentó un 19,5 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 24,2 por ciento en el periodo del ensayo (aumento del 24,1 por ciento) (Tabla 13). Estas cifras apoyan claramente la afirmación previa de que las personas de los grupos de ensayo que estaban en una fase leve de la enfermedad (baja tasa de recaídas) abandonaron únicamente porque no les gustaba el sabor y el olor o debido a un embarazo. En el Grupo B, 7 pacientes que abandonaron sólo tuvieron 14 recaídas antes de la inclusión (afección leve) y parecen notificar el mismo número de ataques durante los dos años siguientes (en el periodo del estudio). En el Grupo B dos de los pacientes que abandonaron muy al principio del estudio (antes de completar con éxito el periodo de normalización), se transformaron posteriormente en progresiva secundaria y han sido excluidos del análisis de los resultados (criterios de exclusión). A un paciente no se le pudo realizar el seguimiento. Como hemos analizado previamente, una porción significativa de los pacientes que abandonaron el Grupo con placebo comenzaron con una medicación convencional (el 86 % de los abandonos en el Grupo con placebo comenzó con interferón o con Tysabri®. Tysabri® tiene una disminución conocida en la ARR de un 68 % y disminuye la posibilidad de acumulación de incapacidad en un 43 %.

Este hecho específico afecta al análisis de ITT, en favor del placebo. Estos parámetros y condiciones entre el placebo y la intervención de tratamiento, si no se explican en un análisis de ITT, podrían dar como resultado una valoración errónea de una intervención de eficacia de tratamiento por lo demás fuerte. No se notificaron embarazos en el Grupo con placebo.

En el análisis de ITT de la progresión de la incapacidad media, el Grupo A aumentó un 18,2 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 16,2 por ciento en el período del ensayo (reducción del 1010,9 por ciento); la del Grupo B aumentó un 35,2 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 14,9 por ciento en el período del ensayo (reducción del 57,7 por ciento); la del Grupo C aumentó un 22,8 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 15,3 por ciento en el período del ensayo (reducción del 32,9 por ciento) y la del Grupo D aumentó un 19,5 por ciento en los dos años previos a la inclusión y un 24,2 por ciento en el período del ensayo (aumento del 24,1 por ciento) (Tabla 13). Estas cifras apoyan claramente las afirmaciones previas basadas en las razones probables de abandono; limitándolas a la palatabilidad de las intervenciones de la fórmula y al estado físico de los pacientes. Más específicamente, la puntuación media de la EDSS en los -24 meses anteriores a la inclusión de los pacientes de ITT era de 1,59 para el Grupo B, y de 2,00 para el placebo (Tabla 13). En la situación inicial de inclusión, la puntuación media de la EDSS era de 2,53 para el Grupo B, y de 2,39 para el placebo (Tabla 13). El porcentaje de aumento para los años previos a la inclusión hasta la situación inicial de inclusión era del 35,2 por ciento para el Grupo B, y del 19,5 por ciento para el placebo (Tabla 13). Al final de los dos años de tratamiento del estudio, la EDSS para el Grupo B era de 2,47, y de 2,97 para el placebo. El porcentaje de aumento durante el tratamiento era del 14,9 por ciento para el Grupo B, y del 24,2 por ciento para el placebo (Tabla 13). Comparando la progresión de la EDSS del Grupo B con la progresión de la EDSS del Grupo D con placebo para el período de dos años antes de la inclusión se observa un aumento en el empeoramiento de la EDSS de los pacientes del Grupo B. Cuando se compara la progresión de la EDSS del Grupo B con la progresión de la EDSS del Grupo con placebo D durante los 2 años de tratamiento, todavía podemos apreciar una drástica disminución en el curso progresivo de la incapacidad del Grupo B con la fórmula de intervención B. El porcentaje de diferencia en la progresión de la incapacidad de los -24 meses (para el período de dos años antes del estudio) en comparación con los +24 meses (para el período de dos años durante el estudio) para el Grupo B es de una disminución del 57,7 por ciento, y de un aumento del 24,1 por ciento para el placebo, una diferencia significativa incluso para un análisis de ITT.

Para la progresión de la incapacidad de la población total (ITT) en cada uno de los grupos, podemos concluir que varios factores podrían afectar positivamente a los resultados, fundamentalmente como resultado de las características de los abandonos (número de pacientes con tratamientos convencionales y fármacos de segunda línea, Tysabri®). Todos estos parámetros, como se ha analizado en profundidad previamente, jugaron un fuerte papel de intriga durante la evaluación del resultado de eficacia del tratamiento a favor del placebo y contra la intervención B. A pesar de que todos estos parámetros estaban a favor del placebo, el análisis de ITT demostró que la intervención B tenía una fuerte actividad significativa frente a placebo incluso para el ITT.

EDSS de la progresión de la incapacidad antes y durante el tratamiento de la población que estuvo todo el tiempo en el estudio

La progresión sostenida de la incapacidad a lo largo de dos años (criterio de valoración secundario de dos años) era significativamente menor en el Grupo con la fórmula de intervención B que en el Grupo con placebo (véanse las Figs. 13 - 15). A los dos años, la probabilidad acumulada de progresión de un punto en la EDSS (sobre la base de un análisis de Kaplan Meier) era del 10 por ciento (1/10) en el Grupo con la fórmula B, y del 58 por ciento (7/12) en el Grupo con placebo ($P = 0,049$, intervalo de confianza al 95 por ciento, estadísticamente significativo), que representa una disminución de 48 puntos porcentuales (reducción del riesgo absoluto) o una disminución relativa (reducción del riesgo relativo) del 83 por ciento en el riesgo de una progresión sostenida de la incapacidad con la fórmula de intervención B (Tabla 11). Para el Grupo A, la probabilidad acumulada de progresión era del 40 por ciento (4/10) ($P = 0,301$, intervalo de confianza al 95 por ciento), que representa una disminución de 18 puntos porcentuales (reducción del riesgo absoluto) o una disminución relativa (reducción del riesgo relativo) del 31 por ciento en el riesgo de una progresión sostenida de la incapacidad (Tabla 11). Para el Grupo C, la probabilidad acumulada de progresión (sobre la base de un análisis de Kaplan Meier) era del 22 por ciento (2/9) ($P = 0,143$, intervalo de confianza al 95 por ciento), que representa una disminución de 36 puntos porcentuales (reducción del riesgo absoluto) o una disminución relativa (reducción del riesgo relativo) del 62 por ciento en el riesgo de una progresión sostenida de la incapacidad (Tabla 11).

La puntuación media de la EDSS en los -24 meses previos a la inclusión de los pacientes que estuvieron todo el tiempo en el estudio era de 2,05 para el Grupo A, de 1,70 para el Grupo B, de 2,11 para el Grupo C y de 2,08 para el placebo (Tabla 10). En la situación inicial de inclusión, la puntuación media de la EDSS era de 2,65 para el Grupo A, de 2,40 para el Grupo B, de 2,11 para el Grupo C y de 2,16 para el placebo (Tabla 10). El aumento porcentual para los años anteriores a la inclusión era del 29,3 por ciento para el Grupo A, del 41,2 por ciento para el Grupo B, del 0,0 por ciento para el Grupo C y del 3,8 por ciento para el placebo (Tabla 10). Al final de los dos años del estudio, la EDSS para el Grupo A era de 3,30, para el Grupo B de 2,70, para el Grupo C de 2,72 y para el placebo de 3,33; el aumento porcentual durante el tratamiento fue del 24,5 por ciento para el Grupo A, del 12,5 por ciento para el Grupo B, del 28,9 por ciento para el Grupo C y del 54,2 por ciento para el placebo (Tabla 10). Comparando la progresión de la EDSS del Grupo B (aumento del 41,2 por ciento) con la progresión de la EDSS del Grupo con placebo (aumento

del 3,8 por ciento) para el periodo de dos años anterior al estudio, podemos observar claramente el drástico empeoramiento de la EDSS de los pacientes del Grupo B. Cuando se compara la progresión de la EDSS del Grupo B durante el estudio (aumento del 12,5 por ciento) con la progresión de la EDSS del Grupo con placebo durante el estudio (aumento del 54,2 por ciento) podemos apreciar una drástica disminución del curso progresivo del Grupo B con la fórmula de intervención B. La progresión de la incapacidad en el Grupo A disminuyó desde un 29,3 por ciento (antes de la inclusión) hasta un 24,5 por ciento (después de la inclusión) y para el Grupo C aumentó desde un 0 por ciento (antes de la inclusión) hasta un 28,9 por ciento (después de la inclusión). La diferencia porcentual en la progresión de la incapacidad de los -24 meses (antes de la inclusión) en comparación con los +24 meses (después de la inclusión) para el Grupo A es de una disminución del 16,4 por ciento, una disminución del 69,7 por ciento para el Grupo B, un aumento del 28,9 por ciento para el Grupo C y un aumento del 1.326,3 por ciento para el placebo. De los diez pacientes del Grupo A, cuatro pacientes tuvieron un aumento de 1 punto en la escala de EDSS y 6 permanecieron estables. De los diez pacientes del Grupo B, nueve permanecieron estables y uno empeoró en 1 punto en la EDSS. De los nueve pacientes del Grupo C, dos pacientes empeoraron y siete permanecieron estables, y para el placebo, de los doce pacientes, siete personas empeoraron y cinco permanecieron estables. A los dos años (duración del ensayo clínico), la fórmula de intervención B frente a placebo mostró que únicamente un 17 por ciento de los pacientes del Grupo B tenían un aumento en el riesgo de empeorar la incapacidad, y aproximadamente un 83 por ciento de los pacientes permaneció estable.

RMN

Se incluyó la investigación de RMN de nuevas lesiones ponderadas en T₂ o más grandes como un criterio de valoración secundario en los pacientes que ya habían tenido unos escáneres de RMN recientes en el momento de la inclusión (como resultado de su seguimiento médico normal) con respecto a los escáneres de RMN de los mismos pacientes al final del estudio. Los resultados apoyan la conclusión global del estudio de que la intervención B tiene un efecto positivo sobre la actividad patológica, dado que se demuestra que únicamente un 28 por ciento de los pacientes del Grupo B, pero un 67 por ciento de los pacientes del Grupo D placebo-Control, han desarrollado nuevas lesiones T-2 o más grandes (aproximadamente una diferencia de cuarenta puntos porcentuales), un 58 % de reducción del riesgo relativo. Además, los hallazgos de la RMN demuestran que el desarrollo de nuevas lesiones o más grandes se correlaciona con los hallazgos de la ARR y con las diferencias en la acumulación de incapacidad.

Seguridad

En el transcurso del estudio de 30 meses no se notificó ningún efecto secundario significativo por parte de ningún grupo. De acuerdo con un procedimiento de cuestionario, la única causa de los abandonos fue la palatabilidad y el olor de las preparaciones de las fórmulas. Dos pacientes notificaron náuseas. No se observaron valores anormales en ninguna de las pruebas sanguíneas bioquímicas ni hematológicas. No se notificaron reacciones alérgicas.

Análisis estadístico

De acuerdo con las directrices de análisis estadísticos de ensayos clínicos de pequeño tamaño, debe aplicarse más de un método estadístico con objeto de confirmar la validez del resultado. Aquí se aplican tres métodos estadísticos diferentes para el análisis de las recaídas, Poisson, regresión Quassi Poisson y porcentaje de diferencia, y tres métodos estadísticos diferentes para el análisis de las puntuaciones de la EDSS, progresando la proporción (*Kaplan Meier*), en el cambio medio de la EDSS en la población (prueba de la suma de rangos de Wilcoxon) y el sofisticado método de Series que ha sido finalmente sugerido por un grupo de investigadores de Harvard y se refiere al trabajo de nuestro estadista (Micha Mandel et al., 2007). Más específicamente, se emplea el modelo de regresión logística mediante el uso de métodos de probabilidad y el empleo de los métodos de cuadratura de Gauss--Hermite. El porcentaje de diferencia también se llevó a cabo para la progresión de la EDSS. Todos los métodos usados proporcionaron aproximadamente el mismo resultado, una eficacia estadísticamente significativa ($p < 0,05$, IC al 95 %) de la Intervención B con ~ 80 %, $\alpha = 0,05$ de potencia estadística (*post-hoc*).

Análisis

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que destruye la mielina, los oligodendrocitos (las células formadoras de mielina del SNC) y los axones, con una etiología desconocida. Una vez establecida, se considera que la enfermedad tiene una mediación inmunitaria, en la que las células inmunitarias atacan a las vainas de mielina de las neuronas. Se cree que los linfocitos T y los macrófagos están implicados en la desmielinización a través de diversos mecanismos. Los linfocitos B tienen unos efectos directos sobre la regulación inmunitaria y la destrucción del cerebro. Los linfocitos B secretan interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y quimiocinas. También expresan unos elevados niveles de moléculas coestimulantes (CD80) en pacientes con EM recidivante. Como resultado, son potentes células presentadoras del antígeno (CPA) debido a que están dirigidos de forma exquisita contra antígenos específicos. Nuevas revelaciones sugieren una apoptosis de los oligodendrocitos como un acontecimiento primario acompañado por una activación de la microglía. Posteriormente, los linfocitos T y los macrófagos se activan y migran al área de la lesión. Los importantes mecanismos patológicos implicados en la EM incluyen una inflamación con mediación

inmunitaria, un estrés oxidativo y una excitotoxicidad. Todos estos mecanismos pueden contribuir a los daños en los oligodendrocitos y en las neuronas e incluso a una muerte celular, promoviendo así la progresión de la enfermedad.

La fórmula de intervención B (con el acrónimo "PLP 10") es, al contrario que cualquier formulación de la técnica anterior, contiene EPA, DHA, LA, GLA, otros PUFA omega-3, MUFA, SFA, Vitamina A, Vitamina E y γ -tocoferol, y dio como resultado unas mejoras estadísticamente significativas en el tratamiento en un grado mucho mayor que los tratamientos previos. Redujo la probabilidad de empeoramiento de la incapacidad de un paciente en un punto de la EDSS en un 83 % en comparación con placebo. Esto es una ventaja significativa sobre las terapias convencionales tales como el DMT, que disminuyó la probabilidad en un 18 %.

En los pacientes con esclerosis múltiple recidivante, la fórmula de intervención B redujo significativamente el riesgo de progresión de la incapacidad y la tasa anualizada de recaídas a lo largo de los dos años de tratamiento. El efecto positivo de la fórmula de intervención B es mayor de cualquier terapia médica leve convencional, y es el mismo o mejor que las terapias de segunda línea más tóxicas existentes, pero exento de sus graves efectos secundarios. Se registró el efecto de la fórmula de intervención B después de seis meses de tratamiento, y fue sostenido a lo largo del estudio. Las terapias modificadoras de la enfermedad se han transformado en la piedra angular del tratamiento para los pacientes con esclerosis múltiple recidivante durante los últimos 20 años. Los ensayos de dos años de las terapias que están disponibles actualmente (productos de interferón beta y acetato de glatiramer) han demostrado que estos agentes reducen la tasa anualizada de recaídas en aproximadamente un tercio (PRISEM Study Group. 1998, OWIEM 1999, Yong VW, et al. 1998, Beck RW, et al. 1992). Además, los estudios en fase IV, posteriores a la comercialización han demostrado que la reducción del 30 por ciento en la tasa anualizada de recaídas se mantiene durante aproximadamente entre 10 y 25 años, hasta el día de hoy, con ningún impacto importante sobre la progresión de la EDSS. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de tratamientos más eficaces para la esclerosis múltiple recidivante.

Esta intervención específica B mantiene años de calidad de vida, particularmente cuando se usa desde las etapas tempranas de la enfermedad. Nuestro estudio proporciona una sólida prueba de que la fórmula de intervención B en pacientes con esclerosis múltiple recidivante reduce significativamente:

(a) la probabilidad del riesgo patológico de progresión de la incapacidad en un punto de la EDSS en un 83 por ciento en comparación con el placebo-control (el 83 por ciento permanecía estable con respecto a placebo);

(b) el desarrollo de recaídas clínicas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante (aproximadamente el 61,5 por ciento frente a placebo y una disminución de más del 70,4 por ciento en comparación con la tasa anual de recaídas de los dos años anteriores a la inclusión); y

(c) la aparición de nuevas lesiones T-2 o más grandes (aproximadamente 40 puntos porcentuales de diferencia con respecto a placebo mediante una RMN cerebral). Tomando como base las observaciones previas y nuestros resultados, creemos que el efecto de la fórmula de intervención B en las etapas tempranas de la enfermedad es un importante avance en el tratamiento de la EM.

Debido a la potente eficacia demostrada, a la naturaleza de la formulación y a la ausencia de un efecto secundario asociado, la fórmula de intervención B puede usarse como un tratamiento preventivo durante la fase prodómica de la enfermedad, otro importante avance en el tratamiento de complejas enfermedades neurodegenerativas y de la EM.

La fórmula de intervención B podría dar como resultado una mejora en la remielinización y en la neuroprotección, contribuyendo así a la mejora en la puntuación de la EDSS de nuestro ensayo. Además, nuestros datos indican que la eficacia se observa poco después de la complementación y persiste a lo largo del periodo de tratamiento. En el periodo de evaluación de 30 meses de este ensayo (incluyendo el periodo de normalización), la fórmula de intervención B tuvo unos excelentes resultados de seguridad sin la notificación de ningún acontecimiento adverso grave. La seguridad es una característica primaria importante necesaria para un tratamiento, es seguro que un hecho probado es que nuestra fórmula es la única entre las demás sin ningún efecto secundario.

A partir del resultado de este estudio clínico es más que contundente que la tasa anual de recaídas ha disminuido significativamente con esta fórmula de intervención específica B. Las evaluaciones continuas del tratamiento a largo plazo con la fórmula de intervención B establecerán mejor su lugar en el arsenal de tratamientos para la esclerosis múltiple recidivante. Parece que la Fórmula B (y las formulaciones similares descritas a lo largo de esta memoria) son el mejor tratamiento de elección entre los limitados agentes de tratamiento existentes para la EM.

Estos resultados del ensayo clínico tienen un gran valor, dado que no existe ni se ha publicado nunca ninguna otra investigación similar que proporcione pruebas de la sólida relación entre los aspectos dietéticos, metabólicos, inmunológicos y neurobiológicos de la EM; por lo tanto, por primera vez podemos comenzar a darle sentido a los enormes beneficios de aspectos aparentemente inconexos de la EM, particularmente en relación con las grasas de la dieta. Nuestra fórmula, al final del estudio de 2 años, reduce las recaídas en un 61,5 % en comparación con el placebo.

Nuestra fórmula reduce la probabilidad de que la incapacidad de un paciente empeore en un punto de la EDSS en un 83 % en comparación con placebo. Nuestra fórmula también se diferencia de la técnica anterior porque indica, sorprendentemente, que su eficacia también está caracterizada por un largo periodo exento de recaídas en comparación con placebo (periodicidad y frecuencia regular).

Hay un efecto de larga duración, y tiene prácticamente la misma eficacia o mejor cuando se usa como adyuvante, con los fármacos de segunda línea para la EM. Esto está comprobado por la prolongación de 12 meses de recogida de datos (posteriores al estudio). Existe una importante posibilidad de remielinización y de neuroprotección. Un análisis de la ITT apoya los resultados. Las evaluaciones del ensayo proceden de más de un total de 5 años (2 años de evaluación previa al estudio + 2 años del estudio + 1 año de evaluación posterior al estudio) de seguimiento de los pacientes en relación con el ensayo, que proporciona a este estudio dinámica y potencia en la evaluación de los resultados y en las conclusiones.

La intervención B aumenta la probabilidad de tener una o menos de una recaída a lo largo de un periodo de dos años en un 114 por ciento en comparación con placebo (véanse las Figs. 11, 12). La progresión sostenida de la incapacidad en dos años fue significativamente menor en el grupo B con la fórmula de intervención que en el grupo con Placebo.

Existe una reducción del 83 por ciento en el riesgo relativo de una progresión sostenida de la incapacidad en comparación con Placebo. Eso significa que únicamente el 17 por ciento de los pacientes con el tratamiento de intervención B estaba en riesgo de empeorar su incapacidad, y aproximadamente un 83 por ciento de los pacientes permaneció estable frente a placebo. Estos resultados confirman por lo tanto y demuestran de forma inequívoca que el régimen con la formulación específica tiene un fuerte efecto terapéutico sin ningún efecto secundario, mejor que cualquiera antes de este.

Los presentes inventores han descubierto ahora una preparación para el tratamiento de la EM que es eficaz porque proporciona una actividad simultánea y eficaz sobre la función del total de las rutas fisiopatológicas y los mecanismos neurodegenerativos implicados, y al mismo tiempo orquesta la activación de las rutas de restauración y de neuroprotección, lo que es importante para influir en la etiología y en el desarrollo de una amplia variedad de enfermedades neurodegenerativas y de enfermedades/trastornos autoinmunes. La presente invención es una preparación para el tratamiento de la EM que tiene en consideración por primera vez la compleja naturaleza multifactorial de la enfermedad y la vez interconectada de acontecimientos y factores, de acuerdo con el concepto del modelo de metodología de la medicina de sistemas a través de la biología de sistemas y la biología de sistemas nutricionales, para unas nuevas vías de tratamiento más seguro y eficaz de complejas enfermedades multifactoriales y de la EM.

Además, la intervención B puede ser eficaz en el tratamiento de otros tipos de EM (progresiva primaria, progresiva secundaria, progresiva recidivante).

Debe interpretarse que el uso de los términos "un" y "una" y "el/la" en el contexto de esta divulgación (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, salvo que se indique de otro modo en el presente documento o sea claramente contradicho por el contexto.

En el presente documento se describen realizaciones alternativas de la invención reivindicada, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención reivindicada. La divulgación de intervalos pretende ser un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo. La indicación de los intervalos de valores del presente documento pretende servir meramente como un método abreviado para referirse de forma individual a cada valor por separado que entra en el intervalo, salvo que se indique de otro modo en el presente documento, y cada valor por separado está incorporado en la memoria descriptiva como si se hubiera indicado individualmente en el presente documento.

Debe apreciarse que cualquier intervalo, proporción e intervalos de proporciones que puedan estar formados por, o derivados de, cualquiera de los datos divulgados en el presente documento, representan realizaciones adicionales de la presente divulgación y están incluidos como parte de la divulgación como si estuvieran establecidos explícitamente. Esto incluye los intervalos que puedan formarse que incluyan uno unos límites finitos superiores y/o inferiores. Consecuentemente, una persona experta habitual en la materia muy estrechamente relacionada con un intervalo en particular, proporción o intervalo de proporciones, apreciará que dichos valores derivan de forma inequívoca de los datos presentados en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida oral seleccionada entre el grupo que consiste en una preparación farmacéutica, nutricional, un alimento médico, un alimento funcional, una nutrición clínica, una nutrición médica o una preparación dietética, que comprende una fracción de un ácido graso poliinsaturado de cadena larga (PUFA), que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido linoleico (LA) y ácido gamma linolénico (GLA); uno o más de otros PUFA omega-3; y uno o más ácidos grasos monoinsaturados (MUFA);
y en la que el EPA está presente en una cantidad de entre 500 mg y 5.000 mg;
y/o en la que el DHA está presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 12.000 mg.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un ácido graso saturado (SFA).
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente una vitamina seleccionada entre el grupo que consiste en Vitamina A, Vitamina E y gamma-tocoferol.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el LA está presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 10.600 mg.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el GLA está presente en una cantidad de entre 1.000 mg y 16.000 mg.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente gamma-tocoferol.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el gamma-tocoferol está presente en una cantidad de entre 100 mg y 3.000 mg.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente beta-caroteno.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el beta-caroteno está presente en una cantidad de 0,1 mg a 5 mg.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el ácido graso monoinsaturado se selecciona entre el grupo que consiste en 18:1 (ácido oleico), 20:1 (ácido eicosenoico), 22:1 (ácido docosenoico), 24:1 (ácido tetracosénico) y mezclas de los anteriores.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el SFA se selecciona entre el grupo que consiste en 16:0 (ácido palmítico) y 18:0 (ácido esteárico), y mezclas de los anteriores.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el otro PUFA omega-3 se selecciona entre el grupo que consiste en 18:3 (ácido alfa-linolénico), 18:4 (ácido estearidónico), 20:4 (ácido eicosatetraenoico) y 22:5 (ácido docosapentaenoico) y mezclas de los anteriores.
13. La composición de la reivindicación 12 en la que el otro PUFA omega-3 está presente en una cantidad de entre 100 mg y 2.500 mg.
14. La composición de la reivindicación 13 en la que el otro PUFA omega-3 está presente en una cantidad de entre 300 mg y 2.000 mg.
15. La composición de la reivindicación 13 en la que el otro PUFA omega-3 está presente en una cantidad de entre 600 mg y 1.000 mg.
16. La composición de la reivindicación 1 en la que el MUFA está presente en una cantidad de entre 100 mg y 3.500 mg.
17. La composición de la reivindicación 1 en la que el MUFA está presente en una cantidad de entre 750 mg y 3.500 mg.
18. La composición de la reivindicación 1 en la que el MUFA está presente en una cantidad de entre 1.500 mg y 3.500 mg.
19. La composición de la reivindicación 11 en la que el SFA está presente en una cantidad de entre 500 mg y 2.000 mg.

20. Una composición líquida oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 19, que comprende:
- 5 (a) 1.650 mg de EPA;
 - (b) 4.650 mg de DHA;
 - (c) 3.850 mg de LA;
 - (d) 5.850 mg de GLA;
 - (e) 760 mg de gamma-tocoferol, y
 - 10 (f) 22 mg de Vitamina E.
21. Una composición líquida oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 19, que comprende:
- 15 a. EPA, 1.650 mg/dosis
 - b. DHA, 4.650 mg/dosis
 - c. GLA, 2.000 mg/dosis
 - d. LA, 3.850 mg/dosis
 - e. Otros PUFA omega-3, 600 mg/dosis, que comprende:
- 20 i. Ácido alfa-linolénico (C18:3n-3), 37 mg/dosis
 - ii. Ácido estearidónico (C18:4n-3), 73 mg/dosis
 - iii. Ácido eicosatetraenoico (C20:4n-3), 98 mg/dosis
 - iv. Ácido docosapentaenoico (C22:5n-3), 392 mg/dosis
- 25 f. MUFA, que comprenden:
- i. 18:1 - 1.300 mg/dosis
 - ii. 20:1 - 250 mg/dosis
 - iii. 22:1 - 82 mg/dosis
 - 30 iv. 24:1 - 82 mg/dosis
- g. SFA, que comprenden:
- i. 18:1 - 160 mg dosis
 - ii. 16:0 - 650 mg/dosis
 - 35 h. Vitamina A, 0,6 mg/dosis
 - i. Vitamina E, 22 mg/dosis
 - j. Gamma-tocoferol, 760 mg/dosis.
- 40 22. Una composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto humano que comprende:
- (a) entre 500 mg y 5.000 mg de EPA;
 - (b) entre 1.000 mg y 12.000 mg de DHA;
 - 45 (c) entre 1.000 mg y 10.600 mg de LA; y
 - (d) entre 1.000 mg y 16.000 mg de GLA.
23. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la composición es para su administración una vez al día.
- 50 24. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la composición es para su administración una vez al día durante más de 30 días.
25. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la enfermedad es la esclerosis múltiple.
- 55 26. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la composición comprende:
- 60 (a) 1.650 mg de EPA;
 - (b) 4.650 mg de DHA;
 - (c) 3.850 mg de LA;
 - (d) 5.850 mg de GLA;
 - (e) 760 mg de gamma-tocoferol;
 - (f) 22 mg de Vitamina E; y
 - 65 (g) 0,6 mg de beta-caroteno.

27. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la composición es para su administración durante más de 60 días consecutivos.

5 28. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y síndromes neurodegenerativos y/o autoinmunes, especialmente de la EM, y/o para la recuperación de lesiones en la médula espinal; y/o para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad psiquiátrica, de una enfermedad degenerativa, de una enfermedad autoinmune, de una inflamación con mediación inmunitaria, de una inflamación, de una enfermedad cardiovascular, de la epileptogénesis y/o de la epilepsia.

10 29. La composición de acuerdo con la reivindicación 28 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y síndromes neurodegenerativos y/o autoinmunes, especialmente de la EM, y/o para su uso en la recuperación de lesiones en la médula espinal; preferentemente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la EM.

15 30. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades y/o de síndromes seleccionados entre el grupo que consiste en enfermedades y/o trastornos neurológicos, (neuro)degenerativos, psicológicos y autoinmunes, en particular de la enfermedad de Huntington, de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer y/o de demencias; y/o para su uso
20 como adyuvante de los fármacos convencionales para el tratamiento y/o la prevención de estas enfermedades o síndromes.

Fig. 1

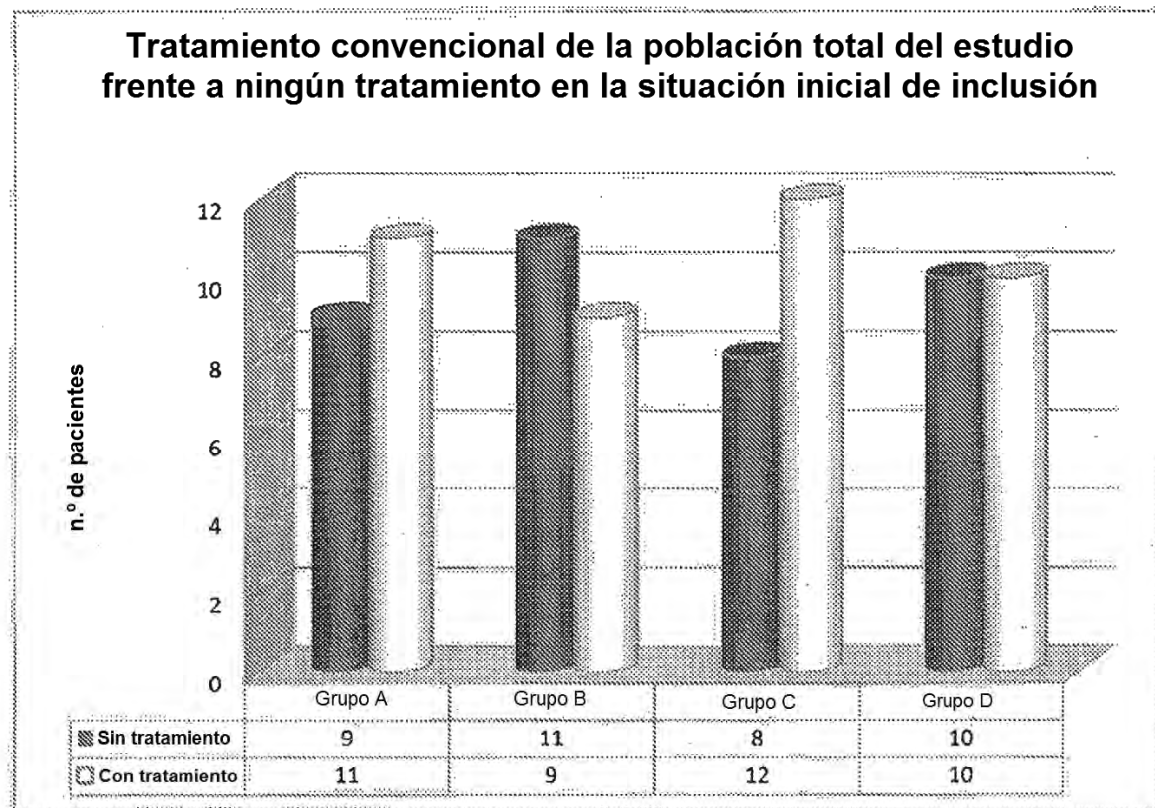


Fig. 2

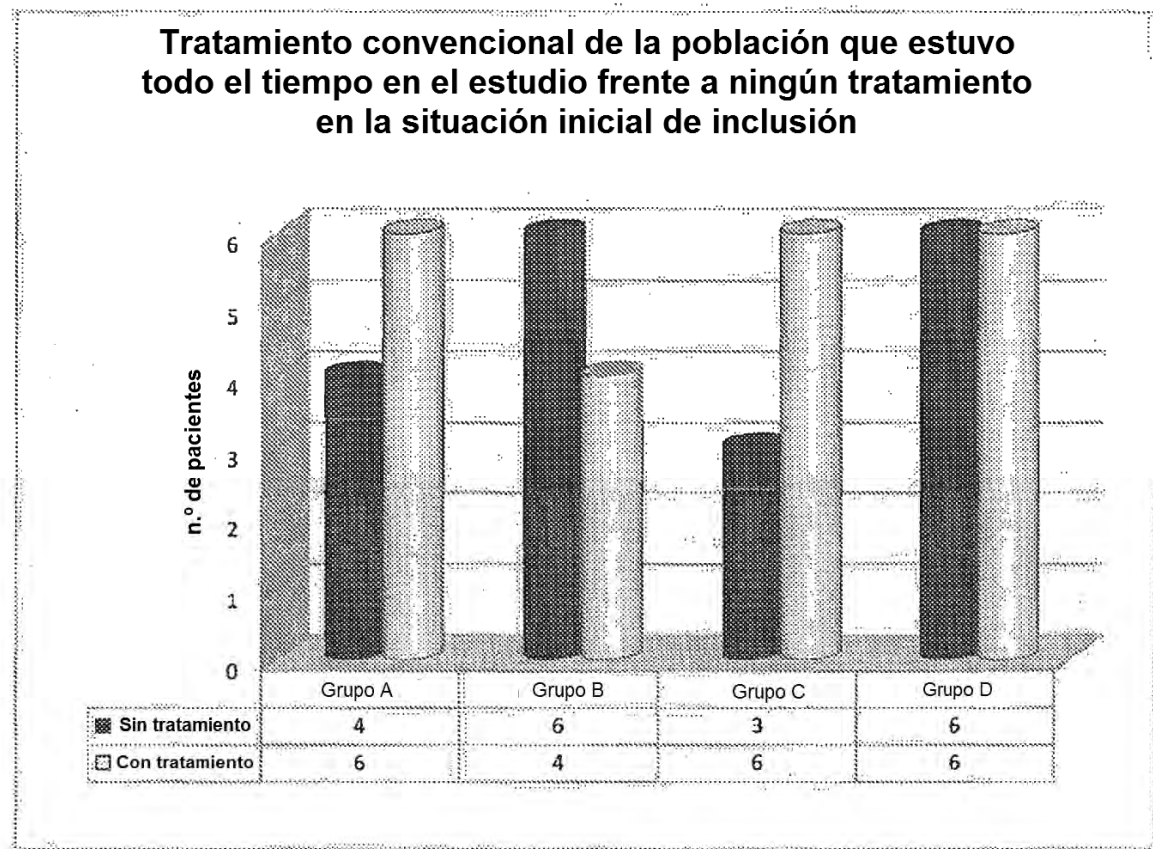


Fig. 3

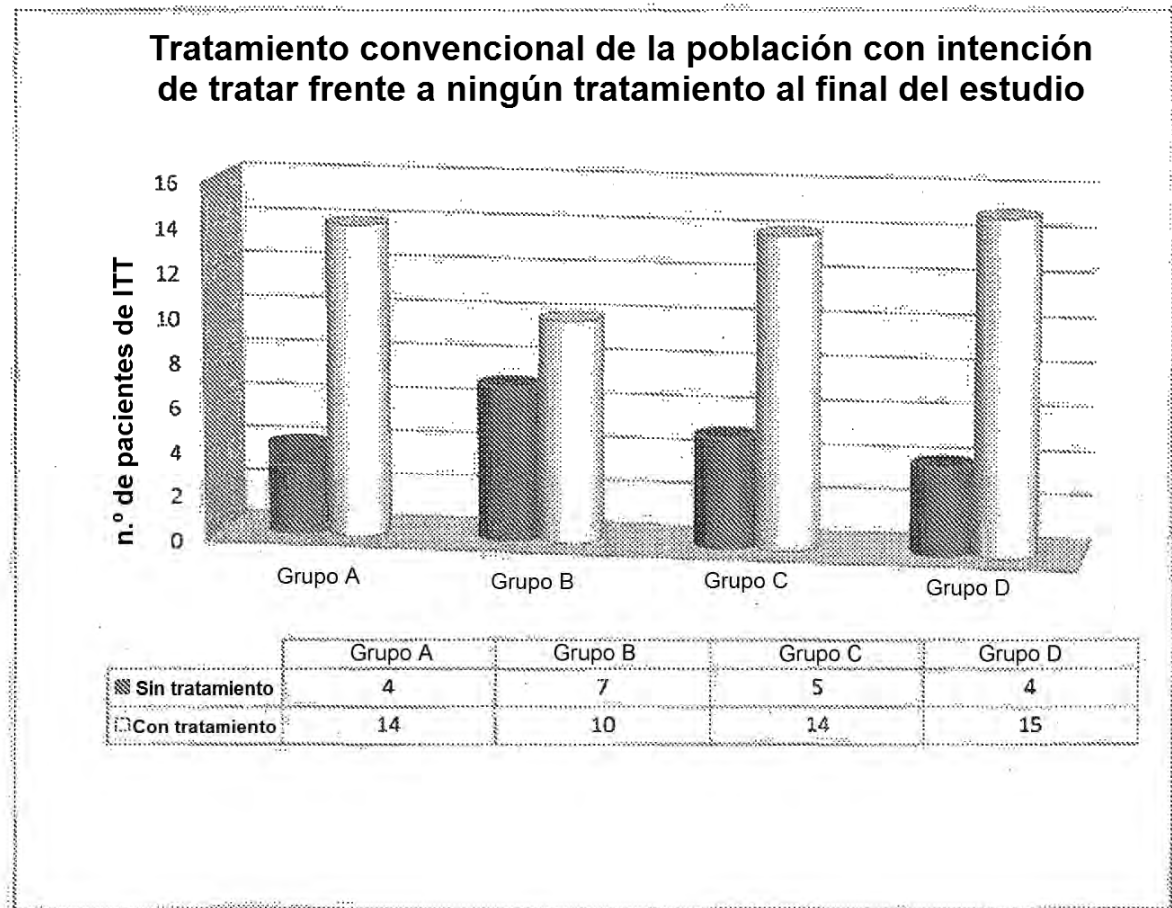


Fig. 4

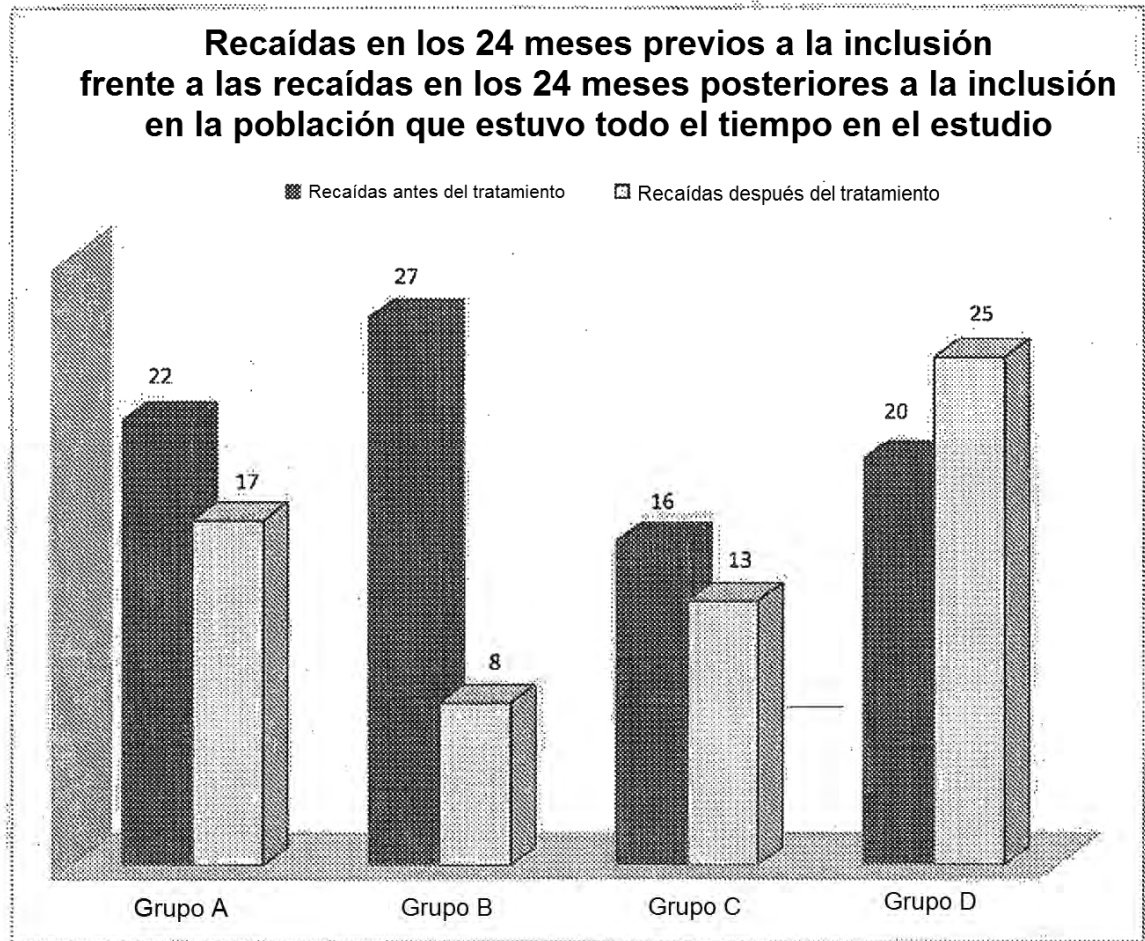


Fig. 5

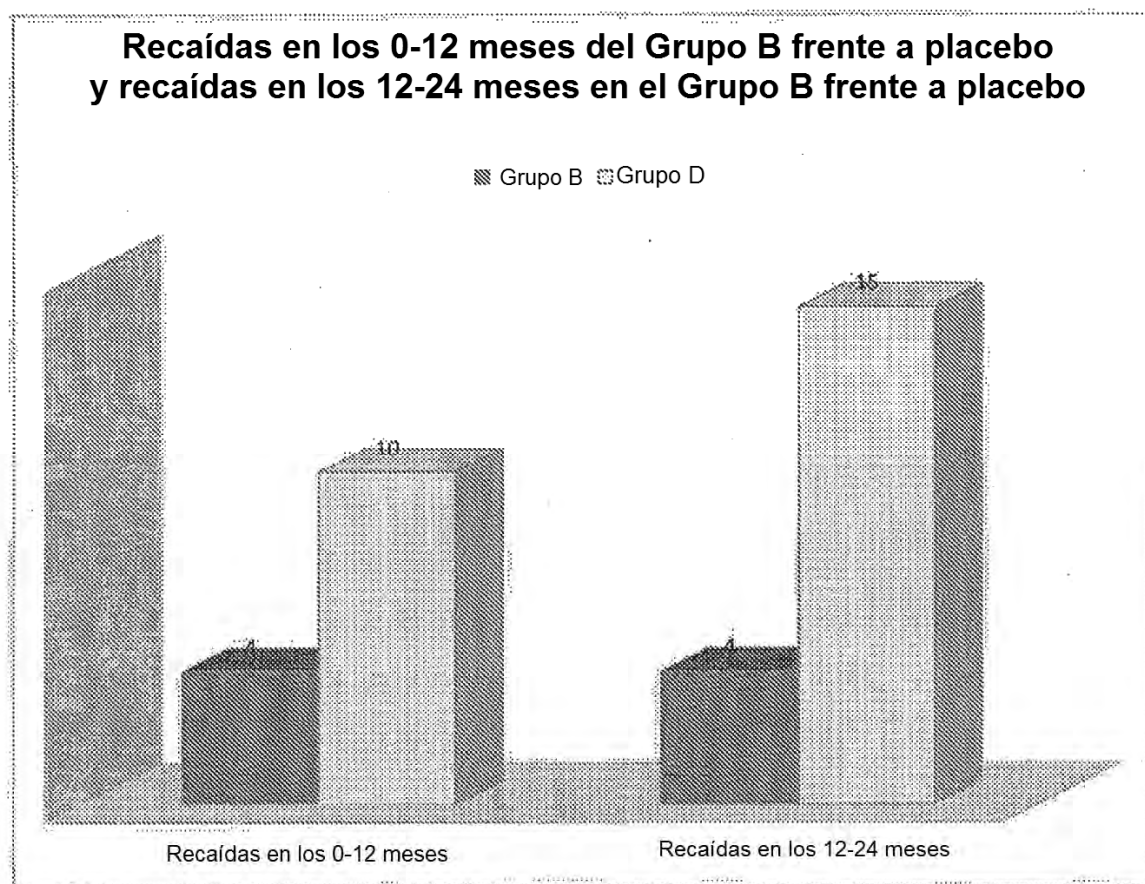


Fig. 6

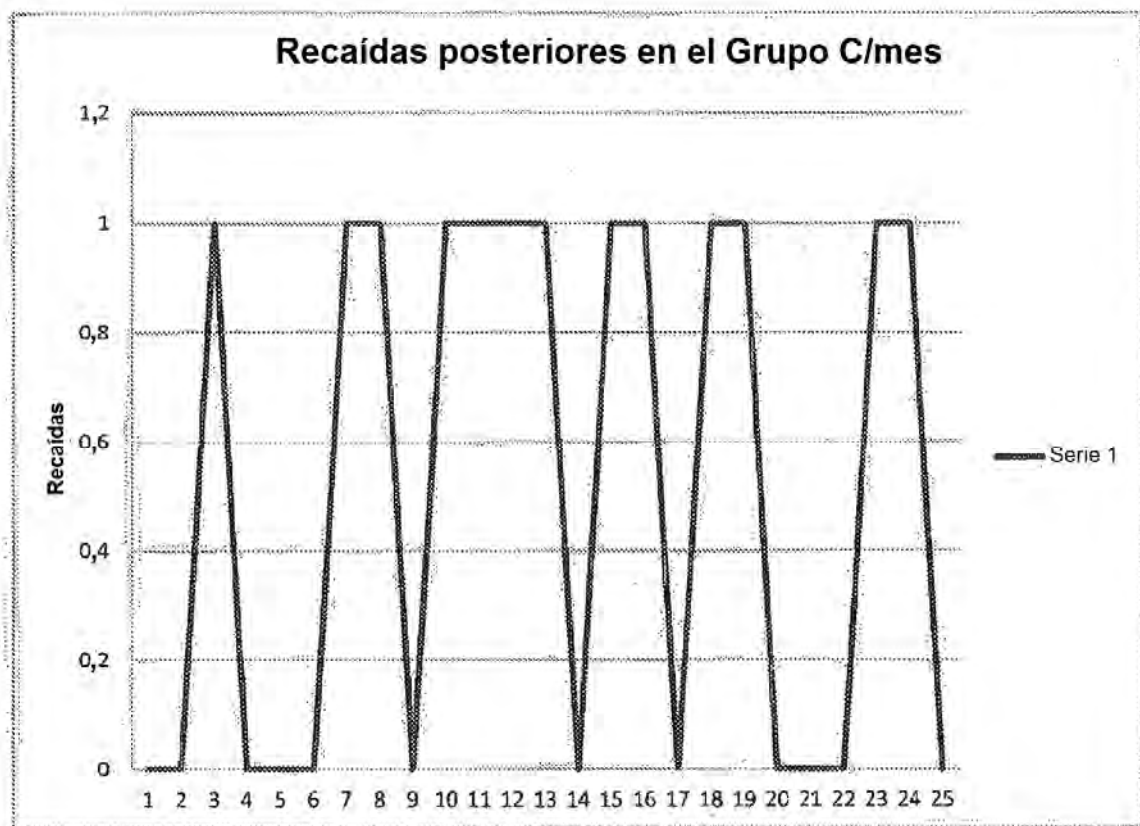


Fig. 7

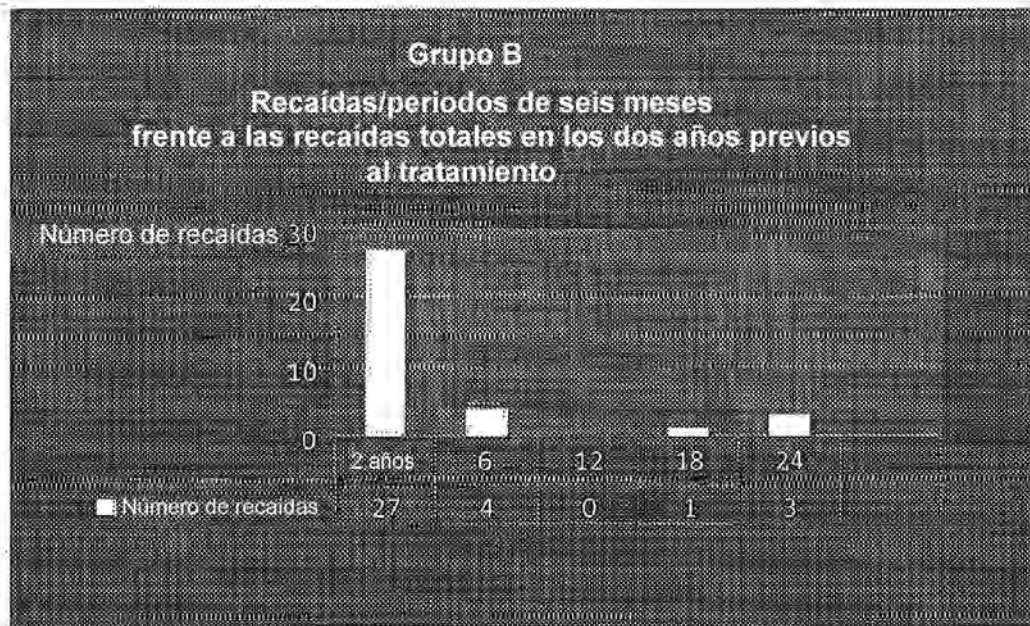


Fig. 8

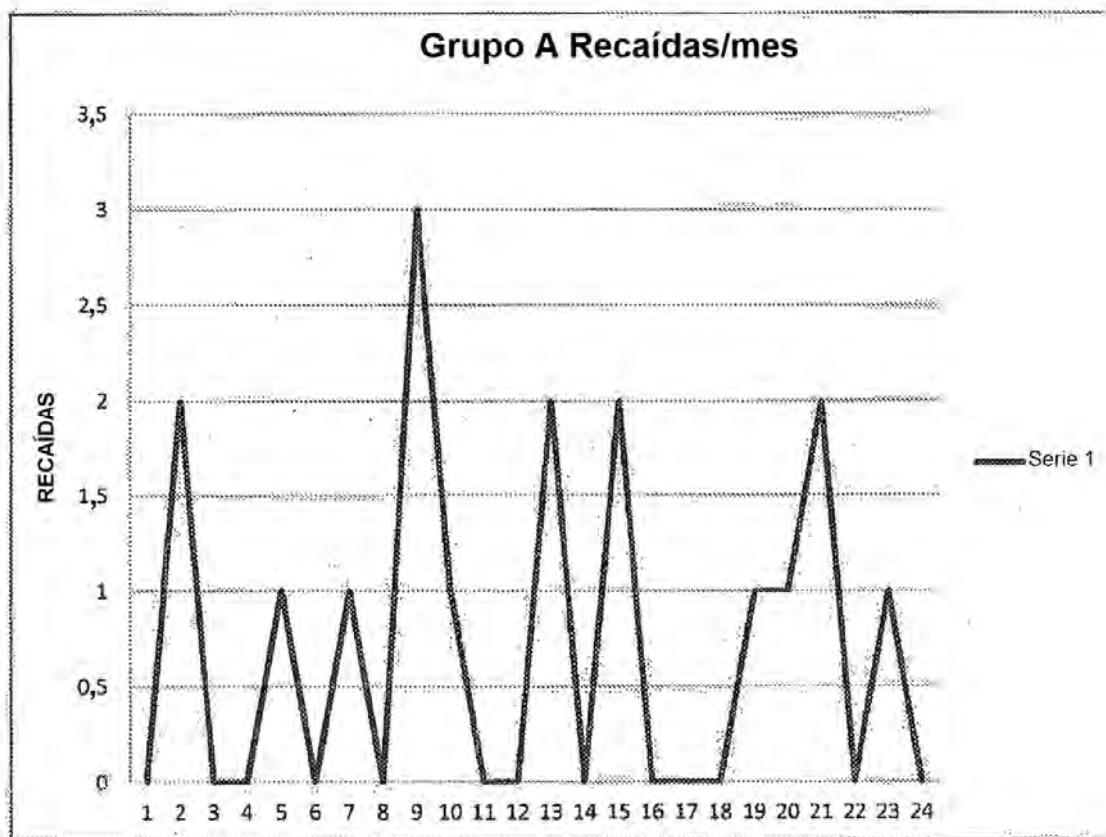


Fig. 9

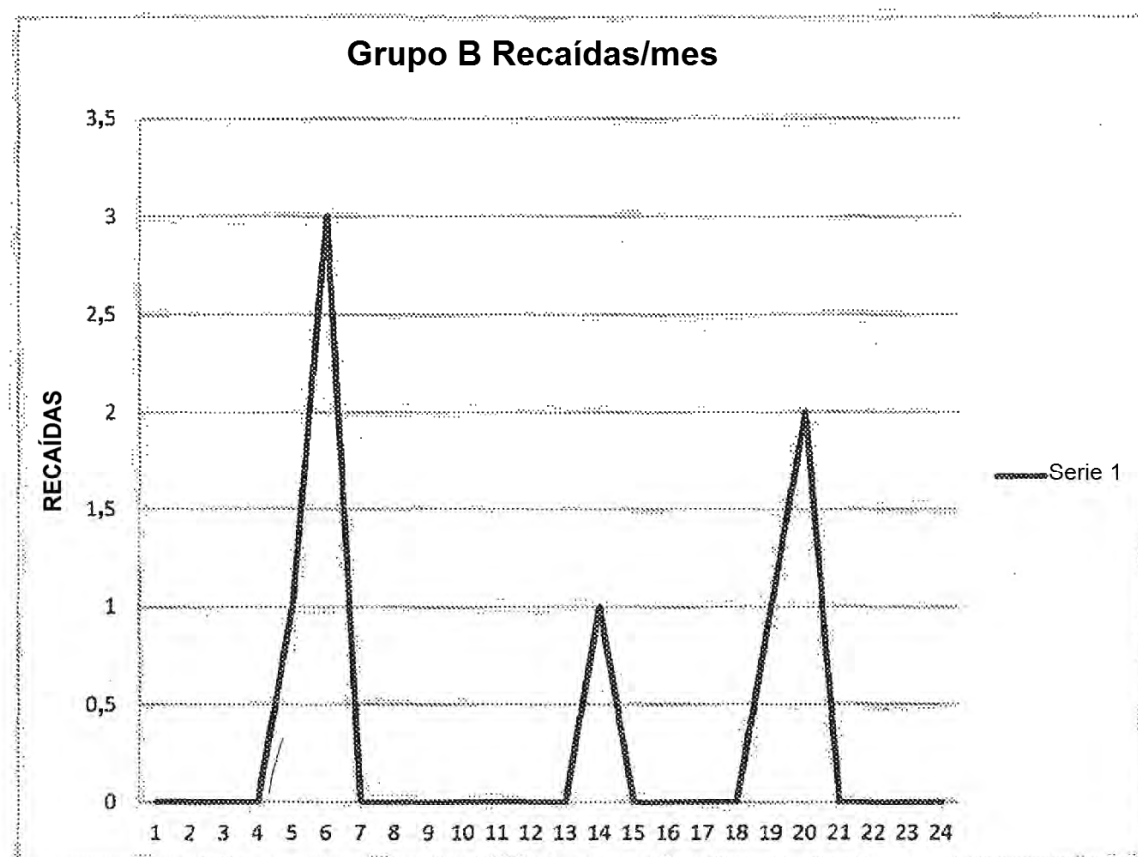


Fig. 10

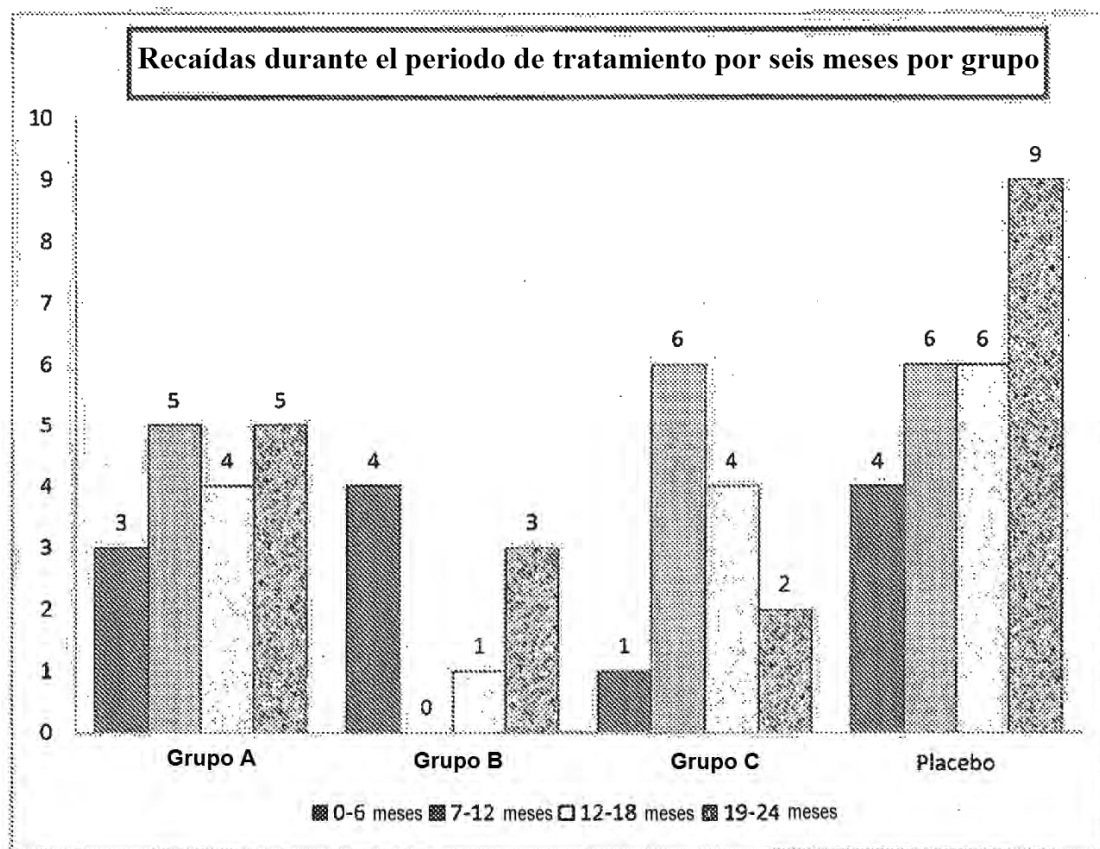


Fig. 11

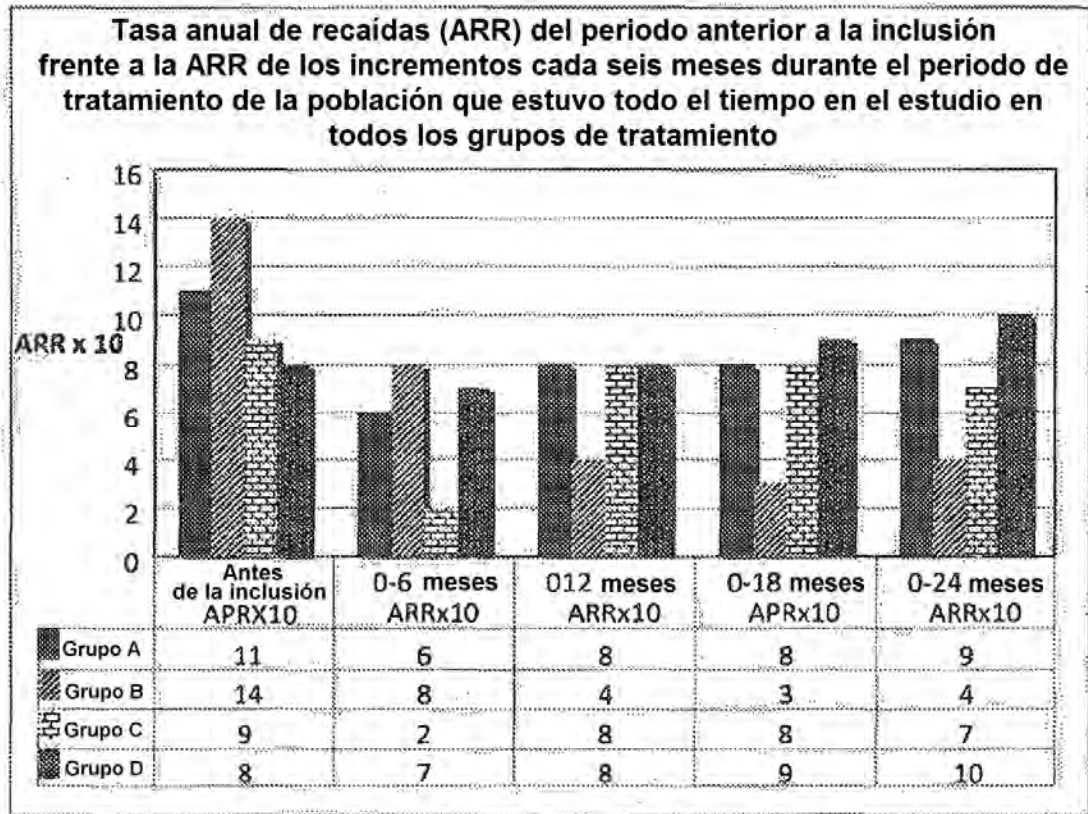


Fig. 12

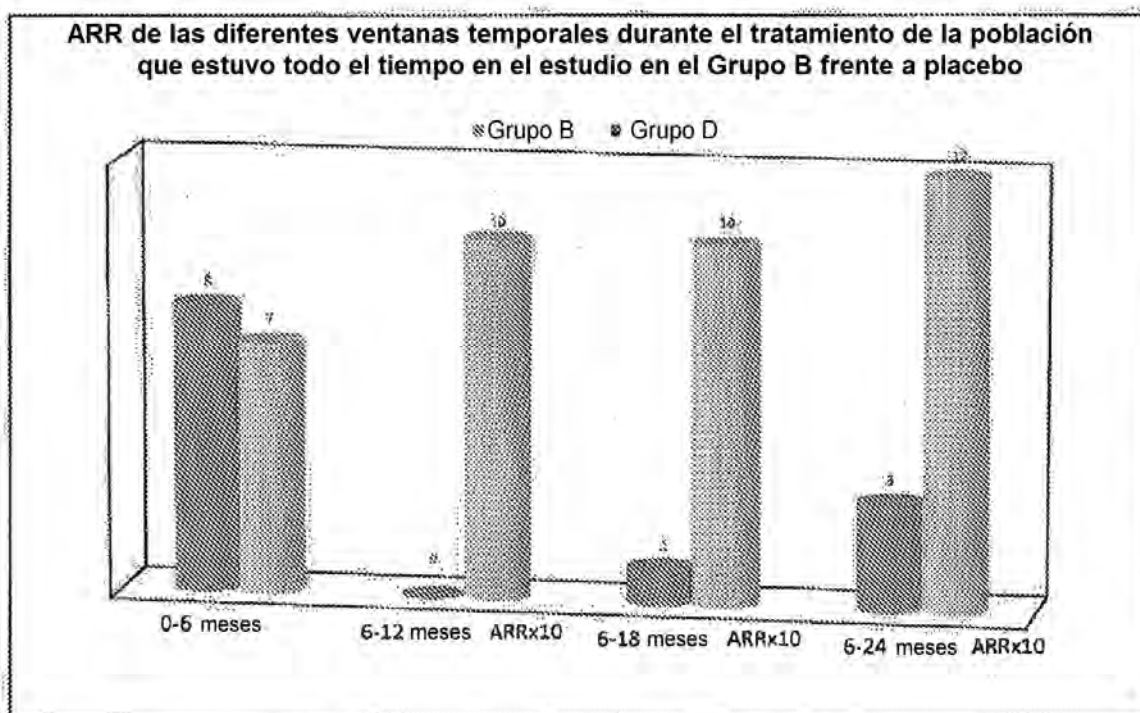


Fig. 13

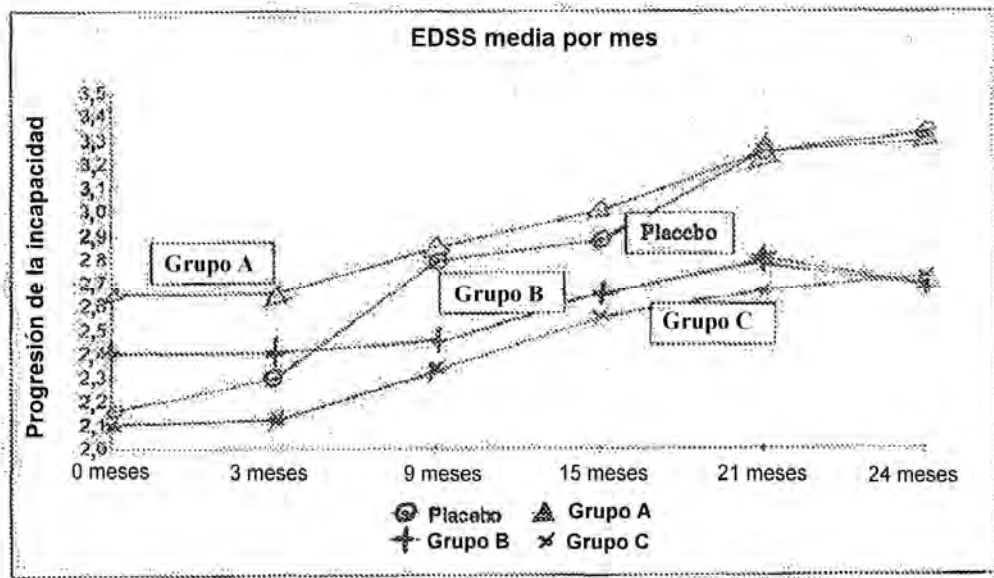


Fig. 14

Gráfica de Kaplan Meier del tiempo hasta la progresión de incapacidad sostenida

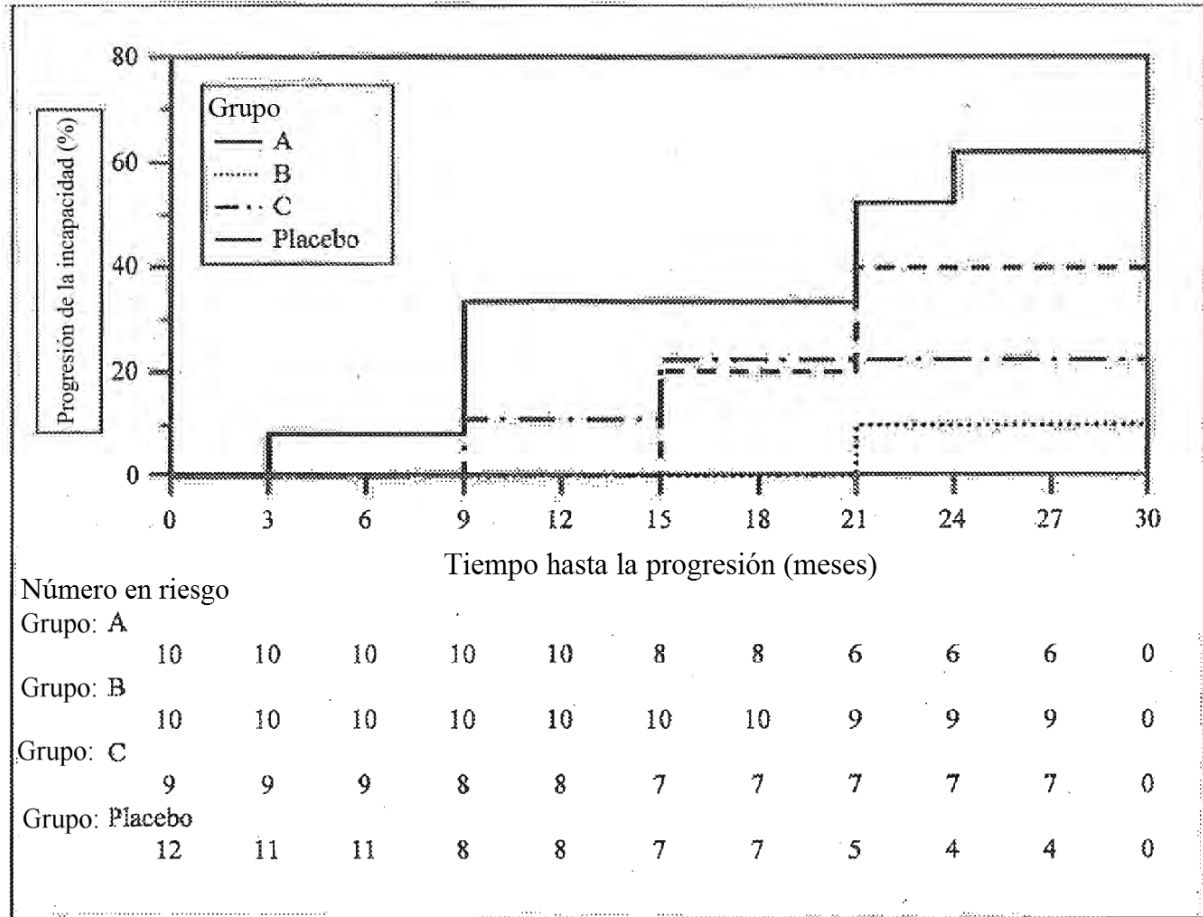


Fig. 15

Progresión de la EDSS frente al tiempo

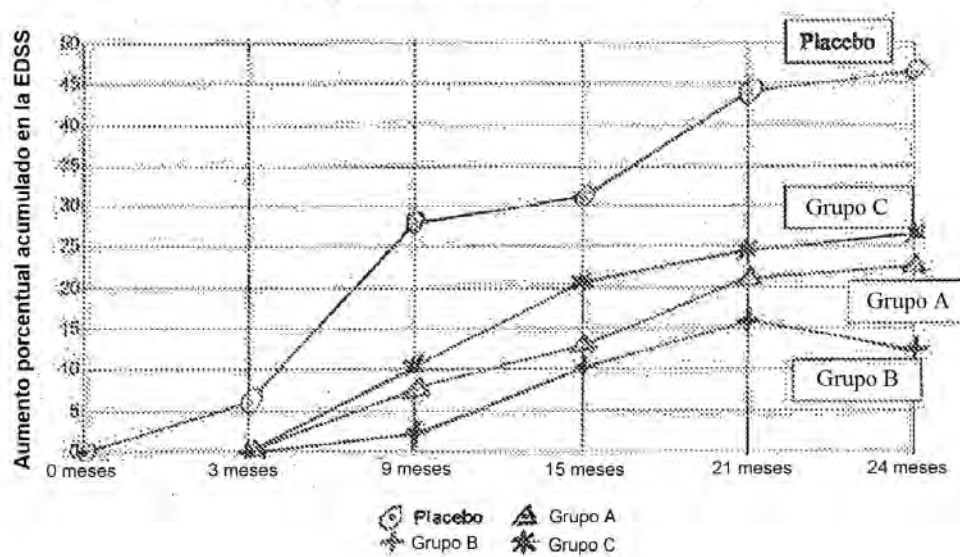


Fig.16

