

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 568**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2011 PCT/EP2011/064693**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12028543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011 E 11746585 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2611439**

54 Título: **La aplicación parenteral de aceite de pescado/DHA + EPA antes de, o bien con el comienzo de la quimioterapia**

30 Prioridad:

03.09.2010 US 379775 P
03.09.2010 EP 10175293

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2018

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.H., DE

72 Inventor/es:

SCHLOTZER, EWALD;
KRAMPITZ, BARBARA y
SUCHNER, ULRICH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 664 568 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

La aplicación parenteral de aceite de pescado/DHA + EPA antes de, o bien con el comienzo de la quimioterapia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al empleo de una composición que comprende ácidos grasos omega 3 para la administración a enfermos de cáncer antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o radioterapia. Mediante la administración de la composición se mejora la eficacia de la terapia. Mediante la administración de la terapia se impiden o se reducen efectos secundarios de la terapia.

Antecedentes de la invención

10 Las enfermedades cancerosas constituyen mundialmente una de las causas de muerte más frecuentes. Las enfermedades cancerosas más frecuentes en mujeres son el carcinoma de mama, el carcinoma de pulmón y el carcinoma colorrectal. Los hombres enferman de carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón y carcinoma colorrectal con especial frecuencia (Jemal et al. 2009; CA Cancer J Clin; 59(4): 225-49). A todas las enfermedades cancerosas es común que, debido a modificaciones en la célula, se llega a su crecimiento descontrolado. Un tratamiento de la enfermedad cancerosa se efectúa según tipo y localización del tumor, así como según estado de la enfermedad, mediante eliminación quirúrgica del tumor, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, u otras formas de terapia, las denominadas terapias selectivas, que comprenden, por ejemplo, el tratamiento con anticuerpos monoclonales. En principio se pueden aplicar quimioterapia y radioterapia como terapias únicas. No obstante, según estado de la enfermedad del paciente, a menudo se combinan varias formas de terapia. Por ejemplo, frecuentemente se elimina en primer lugar un tumor por vía quirúrgica, y después se aplica una quimioterapia para matar eventuales células cancerosas remanentes en el cuerpo. Una radioterapia se puede emplear, por ejemplo, para obtener en primer lugar una contracción del tumor, lo que facilita la siguiente eliminación quirúrgica del tumor. Una combinación de quimioterapia y radioterapia ("radioquimioterapia") se emplea, entre otros, en el tratamiento de tumores del recto, del cuello del útero, del pulmón, del pecho, del esófago, así como en tumores de cabeza y cuello.

25 A pesar de las posibilidades de terapia mejoradas para pacientes con enfermedades cancerosas, la enfermedad no tiene cura causalmente en un gran número de casos. En este caso, bajo ciertas circunstancias, la terapia puede únicamente retrasar el avance de la enfermedad (Jemal et al. 2009; CA Cancer J Clin; 59(4): 225-49).

30 Los medicamentos quimioterapéuticos empleados para el tratamiento de enfermedades cancerosas y también la radioterapia empleada frecuentemente provocan fuertes efectos secundarios en los pacientes (Ladewski et al. 2003; J Clin Oncol. 21(20):3859-66). Esto se puede explicar al no estar limitada la quimioterapia ni la radioterapia a las células cancerosas. Se produce el deterioro de células sanas. Sobre todo se ven afectadas aquellas células que presentan una fuerte actividad de división, como por ejemplo las células de las mucosas. Por ejemplo se observa estomatitis, mucositis, vómitos y diarrea. Otros efectos secundarios se refieren al sistema hematopoyético, también se pueden ver afectadas células nerviosas.

35 Los fuertes efectos secundarios, que acompañan habitualmente a una terapia de cáncer, cargan al paciente y, en último término, también son responsables concomitantemente del volumen, o en qué dosificación se puede emplear la quimio- o radioterapia.

40 El documento WO98/09621 describe los efectos citotóxicos de diferentes ácidos grasos, entre otros los de EPA y DHA, así como su acción mitigante respecto a los efectos secundarios ocasionados por la quimioterapia de un tratamiento de cáncer. No obstante, el documento WO98/09621 no da ningún dato concreto sobre el esquema de dosificación concreto, y en especial tampoco sobre el momento en el que se deben administrar los ácidos grasos.

45 La suplementación de enfermos de cáncer con EPA en el intervalo de tiempo de una semana antes de la operación hasta 2 semanas tras la operación, adicionalmente a la administración de una quimioterapia postoperatoria tiene posiblemente efectos positivos sobre la supervivencia total de los pacientes (Nutrition Volumen 17, Número 6, 2001, páginas 478-479). No obstante, tal esquema de dosificación no se debe planear a largo plazo y, por consiguiente, no permite una intervención a corto plazo y/o espontánea.

50 Por lo tanto, también existe una demanda de composiciones y procedimientos para la inhibición o el debilitamiento de la aparición de efectos secundarios en terapias de cáncer. De este modo se puede mejorar la compatibilidad, la eficacia y al aceptación de la terapia por los pacientes. Además existe una demanda de composiciones y procedimientos para aumentar la eficacia de la quimio- o radioterapia. Una eficacia elevada posibilita la reducción de las dosificaciones a emplear para la terapia y, de este modo, también una reducción de los efectos secundarios que acompañan a la terapia.

Descripción sinóptica de la invención

La invención se refiere a una composición que comprende ácidos grasos omega 3. La composición se puede emplear para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o una radioterapia y/o en la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente enfermo de cáncer, debiéndose administrar la composición al paciente antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia.

Figuras

Figura 1: esquema de aplicación para la administración de una composición que comprende EPA y DHA (Omegaven®) antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia. La figura muestra a modo de ejemplo la aplicación intravenosa consecutiva de Omegaven® dos días ("Día 1") y un día ("Día 2") antes del comienzo de un ciclo ("Día 3") de una quimioterapia adyuvante basada en 5-FU en un paciente con carcinoma colorrectal. El esquema de quimioterapia aplicado es el denominado esquema FOLFOX. En el caso de FOLFOX se trata de una terapia de combinación de los medicamentos ácido fólico, fluoruracilo y oxaliplatino. FOLFOX es el esquema de terapia más ampliamente extendido para el tratamiento del carcinoma de colon. La indicación de dosificación de los medicamentos de quimioterapia se efectúa como mg / m² de superficie corporal del paciente. La administración de Omegaven® se efectúa en una dosificación de 2 mL / kg de peso corporal del paciente y día. La representación de días y de composición y medicamentos administrados es esquemática, y la anchura de las casillas no se corresponde con el intervalo de tiempo de administración.

Figura 2: esquema de aplicación para la administración de una composición que comprende EPA y DHA (Omegaven®) antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia, efectuándose la administración también 3 horas antes del comienzo del ciclo. La figura muestra a modo de ejemplo la aplicación intravenosa consecutiva de Omegaven® dos días ("Día 1"), un día ("Día 2") y el día del comienzo ("Día 3") de un ciclo de una quimioterapia adyuvante basada en 5-FU según el esquema FOLFOX en un paciente con carcinoma colorrectal. La administración en el día del comienzo del ciclo de quimioterapia se efectúa 3 horas ("-3h") antes del comienzo del ciclo, y ha concluido a más tardar una hora ("-1 h") antes del comienzo del ciclo. La indicación de dosificación de los medicamentos de quimioterapia se efectúa como mg / m² de superficie corporal del paciente. La administración de Omegaven® se efectúa en una dosificación de 2 mL / kg de peso corporal del paciente y día. La representación de días y de composición y medicamentos administrados es esquemática, y la anchura de las casillas no se corresponde con el intervalo de tiempo de administración.

Figura 3: esquema de aplicación para la administración de una composición que comprende EPA y DHA (Omegaven®) antes del comienzo de cada ciclo de una quimioterapia que comprende 12 ciclos. La figura muestra a modo de ejemplo la aplicación intravenosa consecutiva de Omegaven® dos días y un día antes de cada ciclo de una quimioterapia adyuvante basada en 5-FU que comprende 12 ciclos según el esquema FOLFOX en un paciente con carcinoma colorrectal. La administración se efectúa antes del comienzo de cada ciclo. Un ciclo de quimioterapia comprende dos días. El ciclo es seguido de una pausa de tratamiento de varios días, en la que el paciente no recibe ningún medicamento quimioterapéutico, y que se extiende hasta el comienzo del siguiente ciclo de quimioterapia. A continuación sigue el segundo ciclo de quimioterapia. Omegaven® se administra antes del segundo ciclo, es decir, durante la pausa de tratamiento. El esquema de administración para Omegaven® se lleva a cabo de manera idéntica para los siguientes ciclos 3 a 11 (no representados). Por lo tanto, Omegaven® se administra dos días y un día antes del comienzo del respectivo ciclo de quimioterapia. No obstante, en principio también son posibles variaciones en el esquema de administración, siempre que la administración se efectúe al comienzo del ciclo, y siempre que la administración no se suprima en el ciclo precedente al respectivo ciclo. La administración antes del duodécimo (último) ciclo de quimioterapia se efectúa como se describe anteriormente para los ciclos 1 a 11. La representación de días y de composición y medicamentos administrados es esquemática, y la anchura de las casillas no se corresponde con el intervalo de tiempo de administración.

Figura 4: influencia de DHA y EPA sobre la supervivencia de células HT-29 tras irradiación. La figura muestra la supervivencia de células HT-29 tras un tratamiento previo de dos días con DHA (A) o EPA (B) 20 µM a 100 µM, seguido de una irradiación con 0 Gy (barras blancas), 2 Gy (barras gris claro), 4 Gy (barras gris medio) o 6 Gy (barras negras). Los valores se indican como valores medios (%) ± desviación estándar relativa a los controles no tratados (6 por grupo). * P < 0,05 en comparación con 0 Gy; § P < 0,05 en comparación con el control no tratado.

Descripción detallada de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Definiciones:

El concepto administración comprende la administración enteral y parenteral.

Administración enteral designa la alimentación a través del intestino, por ejemplo mediante ingestión oral, o

mediante sondas transnasales, gástricas o yeyunales.

En el sentido de la invención aquí presente, se entiende por administración parenteral una administración sin recurrir al intestino. Por consiguiente, por ejemplo están incluidas la inyección o infusión intravenosa, así como la inyección o infusión intraarterial. Se entiende por intraarterial la administración en un vaso sanguíneo arterial, se entiende por intravenosa la administración en un vaso sanguíneo venoso. Inyección incluye la administración por jeringuilla. Por regla general, ésta se efectúa como bolo. Es igualmente posible una inyección continua por medio de bombas de inyección. Se denomina infusión la administración continua de la composición en un vaso sanguíneo, que se puede efectuar, por ejemplo, a través de un catéter venoso periférico o central. Está asimismo incluida la administración transdérmica (la administración a través de la piel).

5 Se entiende por quimioterapia la terapia medicamentosa de enfermedades cancerosas. Una quimioterapia puede incluir el tratamiento con uno o varios medicamentos, los denominados medicamentos quimioterapéuticos, para la terapia de enfermedades cancerosas. Se puede emplear una combinación de medicamentos, que se puede administrar simultáneamente o en diferentes momentos. Los medicamentos quimioterapéuticos que se emplean para la terapia medicamentosa de enfermedades cancerosas se emplean también en parte para el tratamiento de otras enfermedades, como por ejemplo enfermedades autoinmunes agudas.

En el caso de FOLFOX se trata de un esquema de quimioterapia empleado para la quimioterapia del carcinoma colorrectal, que incluye los medicamentos oxaliplatino, ácido fólico (leucovorina) y fluoruracilo (5-FU).

En el caso de FOLFIRI se trata igualmente de un esquema de quimioterapia empleado para la quimioterapia del carcinoma colorrectal, que incluye los medicamentos ácido fólico (leucovorina, fluoruracilo (5-FU) e irinotecán.

20 La radioterapia incluye la aplicación de radiación ionizante, por ejemplo rayos gamma, rayos X y electrones. Asimismo está incluida la aplicación de neutrones, protones e iones pesados para el tratamiento de enfermos de cáncer. Una radioterapia se puede efectuar, a modo de ejemplo, en forma de teleterapia o braquiterapia. La expresión "administración de una radiación" o "administración de la radiación" se puede emplear de manera equivalente a la expresión "radiación" en el sentido de la invención aquí presente.

25 En el sentido de la invención aquí presente se entiende por un ciclo un intervalo de tiempo en el que se administra a un paciente una radiación, un medicamento quimioterapéutico, varios medicamentos quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. En el caso de administración única de la radiación, del medicamento quimioterapéutico, de varios medicamentos quimioterapéuticos o de una combinación de los mismos, el ciclo comprende el intervalo de tiempo del comienzo de la administración única hasta el final de la administración única.

30 Si se administra una radiación, un medicamento quimioterapéutico, varios medicamentos quimioterapéuticos o una combinación en días sucesivos, el ciclo comprende el intervalo de tiempo del comienzo de la primera administración hasta el final de la última administración. La administración de la radiación, del medicamento quimioterapéutico, de los medicamentos quimioterapéuticos o de una combinación de los mismos, se puede efectuar simultáneamente o en diferentes momentos, y se puede repetir por separado o en combinación. Si en un día que sigue a una administración de una radiación, de un medicamento quimioterapéutico, de medicamentos quimioterapéuticos o de una combinación de los mismos el paciente no recibe radiación ni medicamento quimioterapéutico, ni varios medicamentos quimioterapéuticos, el ciclo ha concluido con el final de la última administración.

Al ciclo sigue una pausa de tratamiento. Ésta está caracterizada por que no se administra al paciente radiación ni quimioterapia durante la pausa de tratamiento.

40 Tras una pausa de tratamiento pueden seguir uno o varios ciclos adicionales. Por lo tanto, una quimioterapia o radioterapia puede incluir uno o varios ciclos.

45 El comienzo del primer ciclo de una quimioterapia o de una radioterapia puede ser el momento a partir del cual el paciente recibe por primera vez una determinada quimioterapia o una determinada radioterapia, es decir, el momento a partir del cual se administra al paciente por primera vez una radiación, un medicamento quimioterapéutico, varios medicamentos quimioterapéuticos o una combinación. El comienzo de un ciclo es el momento en el que comienza la administración de una radiación, de un medicamento quimioterapéutico, de varios medicamentos quimioterapéuticos o una combinación de los mismos. Si se administran más de un elemento seleccionado a partir del grupo constituido por radiación, un medicamento quimioterapéutico y varios medicamentos quimioterapéuticos, el ciclo comienza con el inicio de la administración del elemento que se administra en primer lugar, y concluye con el final de la administración del elemento que se administra en último lugar.

Tumores sólidos según la invención aquí presente comprende tumores que no son derivados del sistema hematopoyético. Los tumores sólidos son tumores consistentes, en primer lugar limitados localmente. El concepto comprende también propagaciones del tumor en otros órganos, las denominadas metástasis. Los tumores sólidos

pueden ser benignos o malignos. Si se produce un tumor sólido maligno en un paciente, el paciente ha enfermado de cáncer. Están incluidos todos los tipos de tumores sólidos. Tumores sólidos preferentes son el carcinoma colorrectal, el carcinoma de mama, el carcinoma de páncreas, el carcinoma de hígado, el carcinoma de pulmón, y el carcinoma de estómago. Es muy especialmente preferente el carcinoma colorrectal.

5 El concepto tumores no sólidos según la invención aquí presente incluye tipos de cáncer del sistema hematopoyético. El concepto incluye también propagaciones en otros órganos, las denominadas metástasis. A los tumores no sólidos pertenecen las leucemias, que comprenden leucémica mieloide aguda (AML, también denominada leucemia no linfática aguda (ANLL)), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL) y linfoma, que comprende linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

10 El concepto carcinoma colorrectal comprende carcinomas de colon y/o de recto. También están incluidas propagaciones del carcinoma colorrectal en otros órganos, las denominadas metástasis.

En el sentido de la invención aquí presente se entiende por mejora de la eficacia un aumento de la eficacia de una quimioterapia o radioterapia. Con la misma dosificación, la quimioterapia o la radioterapia ejerce una acción más fuerte sobre el tumor en el caso de eficacia mejorada. Esto puede conducir a que se influya favorablemente sobre parámetros como el crecimiento tumoral, el volumen del tumor o la propagación de células tumorales, o una combinación de los mismos. Una mejora de la eficacia de una quimioterapia o radioterapia puede llevar, por ejemplo, a una reducción intensificada del volumen del tumor. Del mismo modo, una mejora de la eficacia puede llevar a que el volumen del tumor permanezca constante durante más tiempo, o a que el tumor crezca con menor velocidad o con menor intensidad que la que se produciría sin la mejora de la eficacia. Un aumento de la eficacia de una quimioterapia o radioterapia puede llevar a que la dosificación de la terapia se pueda seleccionar más reducida y, sin embargo, se pueda obtener sobre el tumor la misma acción que tiene la dosificación más elevada sin una mejora de su eficacia sobre el tumor. Una eficacia elevada se puede ocasionar mediante quimiosensibilidad de las células acrecentada.

25 El concepto quimiosensibilidad designa en medicina la sensibilidad de células cancerosas frente a citostáticos inhibidores del crecimiento. La quimiosensibilidad de células cancerosas decide frecuentemente sobre el éxito de la quimioterapia de modo concomitante.

En el sentido de la invención aquí presente se entiende por prevención de efectos secundarios una inhibición de la aparición de uno o varios efectos secundarios que acompañan típicamente a un tratamiento. Se entiende por reducción de efectos secundarios la mitigación de efectos secundarios, es decir, una aparición menos pronunciada o una aparición acortada del efecto secundario. Para el especialista son conocidos los efectos secundarios que pueden acompañar a un tratamiento, y sus formas de manifestación.

Los efectos secundarios son efectos que se producen aparte de la verdadera acción deseada de un medicamento o de una forma de tratamiento. Los efectos secundarios se denominan también efectos farmacológicos indeseables.

35 Entre los efectos secundarios de la quimioterapia para el tratamiento de enfermos de cáncer cuentan, entre otros: efectos secundarios gastrointestinales (como por ejemplo sequedad de la boca, inflamación de la boca, modificaciones inflamatorias de la mucosa (mucositis) en el tracto gastrointestinal, diarrea), efectos secundarios hematológicos (como por ejemplo anemia, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, mielosupresión, trastorno del sistema inmunológico endógeno, trastorno de la coagulación sanguínea), reducción del peso del hígado, efectos secundarios neurotóxicos (por ejemplo deterioro de los nervios, trastorno de la sensibilidad táctil o de la sensibilidad), efectos secundarios que afectan al corazón, como por ejemplo enfermedades del músculo cardíaco (cardiomiopatía), efectos secundarios inflamatorios, pérdida de peso, función limitante del sistema inmunitario, pérdida de cabello, cansancio, náuseas, vómitos, o una combinación de los mismos.

45 A los efectos secundarios observados en la radioterapia pertenecen, entre otros: cansancio; pérdida de apetito, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, deterioro de la mucosa de boca y garganta, deterioro de la mucosa del tracto digestivo, deterioro de la vejiga.

Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados, presentándose el último doble enlace del ácido graso en la posición omega 3, es decir, en el tercer enlace C-C visto desde el extremo carboxílico. Los ácidos grasos omega 3 contenidos en la composición según la invención pueden ser de origen vegetal o animal, a modo de ejemplo, los ácidos grasos se pueden obtener a partir de algas o a partir de pescado. Son preferentes ácidos grasos omega 3 de cadena larga y de cadena extremadamente larga. Son especialmente preferentes ácidos grasos omega 3 que se seleccionan a partir del grupo constituido por ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), o una combinación de los mismos.

Los ácidos grasos omega 3 de cadena larga tienen una longitud de cadena de 12-17 átomos de carbono. los ácidos grasos omega 3 de cadena extremadamente larga (very long chain fatty acids, VLCFA) tienen una longitud de

cadena de 18-26 átomos de carbono. Son ejemplos de VLCFAs ácido linoléico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

El ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico es un ácido graso poliinsaturado de la clase de ácidos grasos omega 3 con la fórmula molecular $C_{20}H_{30}O_2$.

- 5 El ácido docosahexaenoico (DHA) o el ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico es un ácido graso poliinsaturado de la clase de ácidos grasos omega 3 con la fórmula molecular $C_{22}H_{32}O_2$.

Se entiende por aceite de pescado un aceite obtenido a partir de pescado, que contiene ácidos grasos omega 3. El aceite de pescado se puede obtener a partir de peces marinos, por ejemplo de peces pelágicos. Se denomina aceite de pescado altamente purificado aceite de pescado que es apropiado para la administración parenteral en hombre.

- 10 Los triglicéridos de cadena media (medium chain triglycerides, MCT) son triglicéridos que comprenden restos ácido graso de longitud media (una longitud de 6 a 12 átomos de C). Son ejemplos de MCT ácido caprónico (C6), ácido caprílico (C8), ácido caprínico (C10) y ácido láurico (C12), o una combinación de los mismos.

- 15 En el sentido de la presente invención, se entiende por hierro una sal de hierro apropiada para la aplicación parenteral. Además, también se incluyen compuestos de hierro de peso molecular elevado, constituidos por un núcleo de óxido-hidróxido de hierro (III) polimérico con una envoltura de hidrato de carbono. Son ejemplos citrato de hierro, dextrano de hierro, sulfato de hierro, carboximaltosa de hierro, cloruro de hierro (II), hidrogenoaspartato de hierro, yoduro de hierro (II), óxido de hierro, fosfato de hierro (III), complejo gluconato sódico de hierro (III), complejo hierro-sucrosa, así como complejo sacarato de hierro.

- 20 Se entiende por una administración consecutiva la administración en dos o más días sucesivos. La administración consecutiva se puede efectuar, por ejemplo, en 2, 3 o 4 días sucesivos. En este caso, entre dos administraciones sucesivas pueden pasar 24 horas, pero también más o menos de 24 horas. Entre dos administraciones sucesivas pueden pasar 0 a 48 horas, por ejemplo 5 a 42 horas, 10 a 38 horas o 12 a 36 horas. Por ejemplo, la administración se puede efectuar en un día por la mañana, pero al día siguiente a mediodía o por la tarde. Es preferente que entre dos administraciones sucesivas pasen 20 a 28 horas, de modo especialmente preferente 22 a 26 horas, del modo más preferente 24 horas. Del mismo modo, la administración se puede efectuar, por ejemplo, en un día por la tarde y al día siguiente por la mañana o a mediodía. Una administración consecutiva en varios días sucesivos no excluye una administración múltiple en el mismo día. La composición se puede administrar una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces diariamente.

- 30 La presente invención se basa en el conocimiento de que la composición que comprende ácidos grasos omega 3 se puede emplear para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia en un paciente enfermo de cáncer. Del mismo modo, la composición se puede emplear para la prevención o la reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente enfermo de cáncer.

- 35 La composición comprende al menos los ácidos grasos omega 3 EPA y DHA. La composición puede contener otros ácidos grasos omega 3. Es igualmente preferente una composición que comprende ácidos grasos omega 3 de cadena larga o de cadena extremadamente larga. La composición puede comprender uno o varios ácidos omega 3 diferentes. Si se habla de "ácidos grasos omega 3" en plural, pueden estar incluidos uno o varios ácidos grasos omega 3, en tanto no se determine lo contrario. Si se habla de "ácidos grasos omega 3" en singular, pueden estar incluidos uno o varios ácidos omega 3, en tanto no se determine lo contrario.

- 40 La composición puede comprender otros aditivos preferentes, como MCTs, hierro, o una combinación de los mismos.

La composición puede ser una emulsión.

La composición se administra por vía parenteral, y en la mayor parte de los casos preferentemente por vía intravenosa.

- 45 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que la eficacia de la quimioterapia o de la radioterapia se mejora si antes del comienzo de un ciclo de terapia se administra una composición que comprende ácidos grasos omega 3, como EPA y DHA. Del mismo modo es posible una administración adicional durante el ciclo de terapia y una vez concluido el ciclo. La eficacia de la quimioterapia o de la radioterapia se mejora especialmente si la composición se administra por vía parenteral. La mejora de la eficacia se desarrolla en células cancerosas.

- 50 Los inventores han descubierto igualmente que una administración de la composición antes del comienzo de un ciclo de terapia también conduce sorprendentemente a la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por

la quimioterapia o la radioterapia. En el caso de administración parenteral de la composición según la invención se efectúa una prevención o reducción especialmente eficaz de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia.

5 El mecanismo exacto que motiva la invención no es conocido. No obstante, es probable que, mediante la administración, especialmente mediante la administración parenteral, por ejemplo intravenosa, de ácidos grasos omega 3 antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia o radioterapia, éstos se pueden incorporar mejor en las membranas celulares. Después de esto, al comienzo del ciclo se presentan ya ácidos grasos omega 3, preferentemente de EPA y/o DHA, en la membrana celular de células sanas, donde contrarrestan la toxicidad de medicamentos quimioterapéuticos o de la radiación y, por consiguiente, pueden impedir, o bien reducir sus efectos secundarios. No se observa un debilitamiento de la acción del medicamento quimioterapéutico o de la radioterapia en las células tumorales. La acción protectora de la composición se desarrolla en las células sanas.

Los inventores han descubierto que, mediante la administración de la composición antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia o una radioterapia, ya se dispone de ácidos grasos omega 3, como EPA y/o DHA de la composición en el cuerpo, y ya se ha efectuado una incorporación en membranas celulares.

15 Mediante la administración parenteral se puede administrar ventajosamente una dosificación elevada de ácidos grasos omega 3, como EPA y/o DHA. Mediante la administración intravenosa, los ácidos grasos omega 3 se encuentran disponibles rápidamente para la incorporación en la membrana celular, no se producen pérdidas en la reabsorción intestinal. Por lo tanto, la composición según la invención desarrolla su eficacia en relación con la prevención o reducción de efectos secundarios, y la mejora de la eficacia de una quimioterapia o radioterapia, de modo especialmente rápido y también ya en bajas cantidades. Según la invención, la composición se administra solo 20 48 horas a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia. Por ejemplo, incluso si se administra la composición solo tres horas antes del comienzo de un ciclo, la eficacia total de la composición se garantiza mediante la puesta a disposición rápida y directa. No es necesaria una suplementación complicada durante varias semanas. Sin embargo, la administración consecutiva en dos o más días sucesivos puede reforzar la 25 incorporación de ácidos grasos omega 3, como DHA y EPA, en las membranas celulares. Adicionalmente a la administración, la composición se puede administrar antes del comienzo de un ciclo también durante y/o tras un ciclo.

De modo ventajoso, en el caso de administración de la composición según la invención ya antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia o de una radioterapia se presentan ácidos grasos omega 3, como EPA y DHA, en contrapartida a composiciones conocidas por el estado de la técnica, que se deben administrar con el comienzo, o una vez concluida una quimioterapia o radioterapia.

La invención se refiere a una composición que contiene ácidos grasos omega 3, como EPA y/o DHA, y se utiliza para el empleo en la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o en la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente enfermo de 35 cáncer.

La composición según la invención se administra al paciente antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia.

Adicionalmente a la administración antes del comienzo de un ciclo, la composición se puede efectuar también durante el ciclo o tras el ciclo.

40 La administración se puede efectuar de manera continua o intermitente.

La administración se puede efectuar por vía parenteral. La administración parenteral se efectúa preferentemente por vía intravenosa. La administración intravenosa se puede efectuar como infusión continua o como dosis de bolo.

La composición se puede administrar de modo que una administración intravenosa ascienda a 0,05 mL hasta 5,0 mL por kg de peso corporal y hora, o no sobrepase estos valores. La administración intravenosa puede ascender, a modo de ejemplo, a 0,1 mL hasta 5,0 mL, 0,5 mL hasta 5,0 mL, 1,0 mL hasta 5,0 mL, 1,5 mL hasta 5,0 mL, 2,0 mL hasta 5,0 mL, 2,5 mL hasta 5,0 mL, 3,0 mL hasta 5,0 mL, 3,5 mL hasta 5,0 mL, 4,0 mL hasta 5,0 mL o 4,5 mL hasta 5,0 mL por kg de peso corporal y hora, o no sobrepasar estos valores. La administración intravenosa puede ascender a 5,0 mL hasta 0,05 mL, 4,5 mL hasta 0,05 mL, 4,0 mL hasta 0,05 mL, 3,5 mL hasta 0,05 mL, 3,0 mL hasta 0,05 mL, 2,5 mL hasta 0,05 mL, 2,0 mL hasta 0,05 mL, 1,5 mL hasta 0,05 mL, 1,0 mL hasta 0,05 mL o 0,5 mL hasta 0,05 mL por kg de peso corporal y hora, o no sobrepasar estos valores.

La administración intravenosa se efectúa preferentemente de modo que la administración ascienda a 0,5 mL hasta 3,5 mL por kg de peso corporal y hora, preferentemente 1,0 mL hasta 3,0 mL, 1,5 mL hasta 2,5 mL, en la mayor parte de los casos preferentemente 2,0 mL por kg de peso corporal y hora, o no sobrepase estos valores. Es

igualmente una administración intravenosa que asciende a 0,3 hasta 0,5 mL por kg de peso corporal y hora, o no sobrepasa estos valores.

5 La composición según la invención se puede administrar al paciente antes del comienzo del primer ciclo de quimioterapia o de radioterapia. En una forma de realización preferente, la composición según la invención se administra antes de varios ciclos, respectivamente antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia. Es especialmente preferente administrar la composición antes de cada uno de los ciclos.

El empleo de la composición según la invención para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o para la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia no está limitada a determinados efectos secundarios.

10 La composición según la invención se emplea para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o para la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia, seleccionándose los efectos secundarios preferentemente a partir del grupo constituido por efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios hematológicos, reducción del peso del hígado, efectos secundarios neurotóxicos, efectos secundarios que afectan al corazón, efectos secundarios antiinflamatorios, pérdida de peso, función limitada del sistema inmunológico, reducción de inflamaciones, o una combinación de los mismos.

De modo muy especialmente preferente, la composición según la invención se emplea para la prevención o reducción de efectos secundarios que se presentan en la quimioterapia o radioterapia de un carcinoma colorrectal.

20 La composición según la invención para empleo en la mejora de la eficacia de una quimioterapia y/o de una radioterapia y/o en la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente enfermo de cáncer no está limitada a determinadas enfermedades cancerosas.

La composición se puede administrar en una enfermedad debida a tumores sólidos o no sólidos.

25 Los tumores sólidos preferentes se seleccionan a partir del grupo constituido por carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón y carcinoma de estómago. La composición es apropiada de modo muy especialmente preferente para empleo en un paciente enfermo de cáncer colorrectal.

La composición según la invención se puede administrar en cualquier forma de quimioterapia.

30 En la quimioterapia se puede emplear un medicamento quimioterapéutico que se selecciona a partir del grupo constituido por 5-fluoruracilo, gemcitabina, doxorubicina, paclitaxel, mitomicina, ciclofosfamida, epirrubicina, arabinosilcitosina, tamoxifeno, irinotecán, oxaliplatino, ácido fólico, cisplatino, taxane, alcaloides de vinca, epipodofiltoxinas, alcaloides sintéticos, citarabinas, nitrosourea, dacarbazinas, fludarabinas, ifosfamida, mitomicina C, tamoxifeno, o una combinación de los mismos. La quimioterapia puede incluir también otros medicamentos quimioterapéuticos y medicamentos quimioterapéuticos adicionales a los citados anteriormente.

35 En especial, la composición se puede emplear también cuando el paciente recibe otros medicamentos y/o alimentación enteral o parenteral, además de la quimioterapia o de la radioterapia.

La composición según la invención se administra preferentemente para empleo en la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o en la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en el caso de una quimioterapia que incluye 5-fluoruracilo (5-FU), siendo preferentemente la quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI.

40 La radioterapia se puede seleccionar a partir del grupo constituido por teleterapia y braquiterapia.

La composición según la invención se puede emplear también cuando el paciente recibe quimioterapia y radioterapia. Si el ciclo de quimioterapia y de radioterapia no comienzan en el mismo momento, la composición según la invención se debe administrar preferentemente antes del ciclo que comienza anteriormente de ambos ciclos.

45 La composición según la invención puede comprender 0,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA. La composición puede comprender 1 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 1,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 2 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 2,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 3 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 3,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 4 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 4,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 5,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 6 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de

EPA, 6,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 7 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 7,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 8 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 8,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA, 9 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA o 9,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de EPA.

5 La composición puede comprender 0,5 g / 100 mL a 9,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 9 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 8,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 8 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 7,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 7 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 6,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 6 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 5,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 4,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 4 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 3,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 3 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 2,5 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 2 g / 100 mL de EPA, 0,5 g / 100 mL a 1,5 g / 100 mL de EPA o 0,5 g / 100 mL a 1,0 g / 100 mL de EPA.

La composición comprende preferentemente 1,0 g / 100 mL a 7,0 g / 100 mL de EPA. Es especialmente preferente una composición que comprende 1,0 g / 100 mL a 4,0 g / 100 mL de EPA.

15 La composición puede comprender 0,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA. La composición puede comprender 1 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 1,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 2g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 2,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 3 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 3,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 4 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 4,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 5,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 6 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 6,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 7 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 7,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 8 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 8,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA, 9 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA o 9,5 g / 100 mL a 10,0 g / 100 mL de DHA.

20 La composición puede comprender 0,5 g / 100 mL a 9,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 9 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 8,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 8 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 7,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 7 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 6,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 6 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 5,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 4,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 4 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 3,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 3 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 2,5 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 2 g / 100 mL de DHA, 0,5 g / 100 mL a 1,5 g / 100 mL de DHA o 0,5 g / 100 mL a 1,0 g / 100 mL de DHA.

La composición comprende preferentemente 1,0 g / 100 mL a 7,0 g / 100 mL de DHA. Es muy especialmente preferente una composición que comprende 1,0 g / 100 mL a 4,0 g / 100 mL de DHA.

30 La composición según la invención puede comprender 5 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado. La composición puede comprender 10 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 15 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 20 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 25 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 30 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 35 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 40 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, o 45 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado. La composición puede comprender 5 g / 100 mL a 45 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 40 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 35 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 30 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 25 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 20 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, 5 g / 100 mL a 15 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, o 5 g / 100 mL a 10 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado. Es preferente una composición que comprende 10 g / 100 mL a 40 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado, a modo de ejemplo 15 g / 100 mL a 35 g / 100 mL de aceite de pescado altamente purificado.

La composición puede comprender EPA, DHA, o una combinación de los mismos.

45 Es preferente el empleo de Omegaven® (Fresenius Kabi) como composición según la invención.

Además de ácidos grasos omega 3, la composición puede contener también otros aditivos. La composición según la invención contiene preferentemente otros aditivos seleccionados a partir de ácidos grasos de cadena media (MCT) o hierro, o una combinación de los mismos. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que, mediante la adición de MCT y/o hierro a la composición, se produce un efecto sinérgico con los ácidos grasos omega 3 contenidos en la composición según la invención, que mejora aún la eficacia de la composición.

La composición según la invención puede comprender 5 g / 100 mL a 50 g / 100 mL MCT.

La composición puede comprender 10 g / 100 mL - 50 g / 100 mL de MCT, 15 g / 100 mL - 50 g / 100 mL de MCT, 20 g / 100 mL - 50 g / 100 mL de MCT, 25 g / 100 mL - 50 g / 100 mL de MCT, 30 g / 100 mL - 50 g / 100 mL de MCT,

35 g / 100 mL - 50 g /100 mL de MCT, 40 g / 100 mL - 50 g /100 mL de MCT, o 45 g / 100 mL - 50 g /100 mL de MCT. La composición puede comprender 5 g / 100 mL - 45 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 40 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 35 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 30 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 25 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 20 g /100 mL de MCT, 5 g / 100 mL - 15 g /100 mL de MCT, o 5 g / 100 mL - 10 g /100 mL de MCT. Es preferente una composición que comprende 10 g / 100 mL - 40 g /100 mL de MCT, a modo de ejemplo 15 g / 100 mL - 35 g /100 mL de MCT.

La composición según la invención puede comprender 0,1 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro. La composición puede comprender 0,15 mg / 100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro, 0,2 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro, 0,25 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro, 0,3 mg / 100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro, 0,35 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro, 0,4 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro o 0,45 mg /100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro. La composición puede comprender 0,1 mg /100 mL - 0,45 mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,4 mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,35 mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,3mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,25 mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,2 mg / 100 mL de hierro, 0,1 mg /100 mL - 0,15 mg / 100 mL de hierro. Es preferente una composición que comprende 0,15 mg /100 mL - 0,45 mg / 100 mL de hierro, a modo de ejemplo 0,2 mg /100 mL - 0,4 mg / 100 mL de hierro.

La composición se administra antes del comienzo de una quimioterapia o radioterapia. La composición se puede administrar 96 horas a 24 horas antes del comienzo de un ciclo, de modo preferente 72 a 24 horas antes del comienzo de un ciclo. De modo muy especialmente preferente, la composición se administra 48 a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia.

Adicionalmente a la administración descrita anteriormente, antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia o radioterapia, la composición se puede administrar también entre 24 y 1 hora antes del comienzo del ciclo. En este caso es ventajosa una administración entre 10 y 2 horas antes del comienzo del ciclo, es muy especialmente preferente una administración 3 horas antes del comienzo de un ciclo.

La composición según la invención se puede administrar en principio una o varias veces antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia o radioterapia. En el caso de administración múltiple, la composición se puede administrar, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces. La composición se puede administrar consecutivamente.

Una quimioterapia o radioterapia comprende habitualmente varios ciclos. En este caso, la composición se puede administrar antes del comienzo de un ciclo o antes de varios ciclos, respectivamente antes del comienzo del ciclo. La composición se puede administrar antes de cada uno de los ciclos.

La composición se puede administrar consecutivamente en varios días sucesivos, administrándose la composición preferentemente en tres días sucesivos.

La composición se puede administrar por vía parenteral, preferentemente por vía intravenosa.

Con la composición se pueden administrar 5 mg a 250 mg, por ejemplo 10 mg a 250 mg de EPA por kilogramo de peso corporal y por día. Se pueden administrar preferentemente 25 mg a 250 mg de EPA, 50 mg a 250 mg de EPA, 75 mg a 250 mg de EPA, 100 mg a 250 mg de EPA, 125 mg a 250 mg de EPA, 150 mg a 250 mg de EPA, 175 mg a 250 mg de EPA, 200 mg a 250 mg de EPA, 225 mg a 250 mg de EPA por kilogramo de peso corporal y por día. Se pueden administrar 5 mg a 10 mg de EPA, 5 mg a 25 mg de EPA, 5 mg a 50 mg de EPA, 5 mg a 75 mg de EPA, 5 mg a 100 mg de EPA, 5 mg a 125 mg de EPA, 5 mg a 150 mg de EPA, 5 mg a 175 mg de EPA, 5 mg a 200 mg de EPA o 5 mg a 225 mg de EPA por kilogramo de peso corporal y por día.

Es preferente administrar con la composición 5 mg a 100 mg de EPA, a modo de ejemplo 15 mg a 85 mg de EPA, 20 mg a 80 mg de EPA, 25 mg a 75 mg de EPA, 30 mg a 70 mg de EPA, 35 mg a 65 mg de EPA, o 40 mg a 60 mg de EPA por kilogramo de peso corporal y por día. Es muy especialmente preferente una administración de 45 mg a 55 mg de EPA, 45 mg de EPA, 46 mg de EPA, 47 mg de EPA, 48 mg de EPA, 49 mg de EPA, 50 mg de EPA, 51 mg de EPA, 52 mg de EPA, 53 mg de EPA, 54 mg de EPA, o 55 mg de EPA por kilogramo de peso corporal y por día.

Con la composición se pueden administrar 5 mg a 250 mg, por ejemplo 10 mg a 250 mg de DHA por kilogramo de peso corporal y por día. Preferentemente se pueden administrar 25 mg a 250 mg de DHA, 50 mg a 250 mg de DHA, 75 mg a 250 mg de DHA, 100 mg a 250 mg de DHA, 125 mg a 250 mg de DHA, 150 mg a 250 mg de DHA, 175 mg a 250 mg de DHA, 200 mg a 250 mg de DHA, 225 mg a 250 mg de DHA por kilogramo de peso corporal y por día. Se pueden administrar 5 mg a 10 mg de DHA, 5 mg a 25 mg de DHA, 5 mg a 50 mg de DHA, 5 mg a 75 mg de DHA, 5 mg a 100 mg de DHA, 5 mg a 125 mg de DHA, 5 mg a 150 mg de DHA, 5 mg a 175 mg de DHA, 5 mg a 200 mg de DHA o 5 mg a 225 mg de DHA por kilogramo de peso corporal y por día.

Es preferente administrar con la composición 5 mg a 100 mg de DHA, a modo de ejemplo 15 mg a 85 mg de DHA,

20 mg a 80 mg de DHA, 25 mg a 75 mg de DHA, 30 mg a 70 mg de DHA, 35 mg a 65 mg de DHA, o 40 mg a 60 mg de DHA por kilogramo de peso corporal y por día. Es muy especialmente preferente una administración de 45 mg a 55 mg de DHA, 45 mg de DHA, 46 mg de DHA, 47 mg de DHA, 48 mg de DHA, 49 mg de DHA, 50 mg de DHA, 51 mg de DHA, 52 mg de DHA, 53 mg de DHA, 54 mg de DHA, o 55 mg de DHA por kilogramo de peso corporal y por día.

5

Con la composición se pueden administrar 0,025 g a 1,25 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día. A modo de ejemplo, se pueden administrar 0,05 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,075 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,1 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,2 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,3 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,4 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,5 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,6 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,7 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,8 g a 1,25 g de aceite de pescado, 0,9 g a 1,25 g de aceite de pescado o 1,0 g a 1,25 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día. Se pueden administrar 1,0 g a 0,025 g de aceite de pescado, 1,0 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,9 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,8 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,7 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,6 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,5 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,4 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,3 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,3 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,2 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,1 g a 0,025 g de aceite de pescado, 0,075 g a 0,025 g de aceite de pescado o 0,05 g a 0,025 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día.

10

15

Es preferente la administración de 0,1 g a 0,7 g de aceite de pescado, 0,15 g a 0,65 g de aceite de pescado, 0,2 g a 0,6 g de aceite de pescado, 0,25 g a 0,55 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día. Es muy especialmente preferente la administración de 0,3 g a 0,5 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día. Y es igualmente preferente la administración de 0,2 g de aceite de pescado por kilogramo de peso corporal y por día. El aceite de pescado puede estar altamente purificado.

20

En la mayor parte de los casos es preferente el empleo de Omegaven® (Fresenius Kabi) como composición según la invención. Omegaven® se puede administrar en una dosificación de 0,25 mL a 12,5 mL por kg de peso corporal y día. Por ejemplo, se pueden administrar 0,5 mL a 12,5 mL, 1,0 mL a 12,5 mL, 1,5 mL a 12,5 mL, 2,0 mL a 12,5 mL, 2,5 mL a 12,5 mL, 3,0 mL a 12,5 mL, 3,5 mL a 12,5 mL, 4,0 mL a 12,5 mL, 4,5 mL a 12,5 mL, 5,0 mL a 12,5 mL, 5,5 mL a 12,5 mL, 6,0 mL a 12,5 mL, 7,0 mL a 12,5 mL, 8,0 mL a 12,5 mL, 9,0 mL a 12,5 mL, 10,0 mL a 12,5 mL mL, 11,0 mL a 12,5 mL, 11,5 mL a 12,5 mL o 12,0 mL a 12,5 mL de Omegaven® por kg de peso corporal y día. Se pueden administrar 12,0 mL a 0,25 mL, 11,5 mL a 0,25 mL, 11,0 mL a 0,25 mL, 10,0 mL a 0,25 mL, 9,0 mL a 0,25 mL, 8,0 mL a 0,25 mL, 7,0 mL a 0,25 mL, 6,0 mL a 0,25 mL, 5,5 mL a 0,25 mL, 4,0 mL a 0,25 mL, 3,5 mL a 0,25 mL, 3,0 mL a 0,25 mL, 2,5 mL a 0,25 mL, 2,0 mL a 0,25 mL, 1,5 mL a 0,25 mL, 1,0 mL a 0,25 mL, 0,75 mL a 0,25 mL, o 0,5 mL a 0,25 mL de Omegaven® por kilogramo de peso corporal y por día.

25

30

Es preferente una administración de 1,0 mL a 7,0 mL, 1,5 mL a 6,5 mL, 2,0 mL a 6,0 mL o 2,5 mL a 5,5 mL de Omegaven® por kilogramo de peso corporal y por día. Es muy especialmente preferente una administración de 3,0 mL a 5,0 mL de Omegaven® por kilogramo de peso corporal y por día. Es igualmente preferente la administración de 2,0 mL de Omegaven® por kilogramo de peso corporal y por día.

35

Con la composición se pueden administrar 0,07 g a 0,7 g de MCT por kilogramo de peso corporal y por día. Se pueden administrar 0,1 g a 0,7 g de MCT, 0,2 g a 0,7 g de MCT, 0,25 g a 0,7 g de MCT, 0,3 g a 0,7 g de MCT, 0,35 g a 0,7 g de MCT, 0,4 g a 0,7 g de MCT, 0,45 g a 0,7 g de MCT, 0,5 g a 0,7 g de MCT, 0,55 g a 0,7 g de MCT, 0,6 g a 0,7 g de MCT o 0,65 g a 0,7 g de MCT por kilogramo de peso corporal y por día. Con la composición se pueden administrar 0,65 g a 0,07 g de MCT, 0,6 g a 0,07 g de MCT, 0,55 g a 0,07 g de MCT, 0,5 g a 0,07 g de MCT, 0,45 g a 0,07 g de MCT, 0,4 g a 0,07 g de MCT, 0,35 g a 0,07 g de MCT, 0,3 g a 0,07 g de MCT, 0,25 g a 0,07 g de MCT, 0,2 g a 0,07 g de MCT, 0,15 g a 0,07 g de MCT o 0,1 g a 0,07 g de MCT por kilogramo de peso corporal y por día.

40

Es preferente la administración de 0,1 g a 0,5 g de MCT, 0,2 g a 0,6 g de MCT, 0,3 g a 0,5 g de MCT o 0,35 g a 0,45 g de MCT por kilogramo de peso corporal y por día.

45

Con la composición se pueden administrar 1 mg a 11 mg de hierro por día. Se pueden administrar 1 mg -10 mg de hierro, 1 mg -9 mg de hierro, 1 mg -8 mg de hierro, 1 mg -7 mg de hierro, 1 mg -6 mg de hierro, 1 mg - 5 mg de hierro, 1 mg - 4 mg de hierro, 1 mg - 3 mg de hierro, 1 mg - 2 mg de hierro por día. Se pueden administrar 2 mg - 11 mg de hierro, 3 mg - 11 mg de hierro, 4 mg - 11 mg de hierro, 5 mg - 11 mg de hierro, 6 mg - 11 mg de hierro, 7 mg - 11 mg de hierro, 8 mg - 11 mg de hierro, 9 mg - 11 mg de hierro, o 10 mg - 11 mg de hierro por día. Es preferente una administración de 3 mg -9 mg de hierro por día.

50

Se pone a disposición una composición con un volumen de 100 mL, que comprende ácidos grasos omega 3. La composición puede comprender uno o varios ácidos grasos omega 3 diferentes. La composición comprende preferentemente ácidos grasos omega 3 seleccionados a partir del grupo constituido por EPA, DHA, ácidos grasos omega 3 de cadena larga y de cadena extremadamente larga, o una combinación de los mismos. Es especialmente preferente una composición con un volumen de 100 mL, que comprende 0,5 g a 10 g de EPA y / o 0,5 g a 10 g de DHA. La composición puede comprender, a modo de ejemplo, 5 g / 100 mL a 50 g /100 mL. La composición puesta

55

ES 2 664 568 T3

a disposición puede comprender además MCTs y / o hierro. La composición puede comprender 5 g / 100 mL a 50 g / 100 mL de MCTs y / o 0,1 mg / 100 mL - 0,5 mg / 100 mL de hierro.

5 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 0,5 g a 10,0 g de EPA. La composición puede comprender 1 g a 10,0 g de EPA, 1,5 g a 10,0 g de EPA, 2 g a 10,0 g de EPA, 2,5 g a 10,0 g de EPA, 3 g a 10,0 g de EPA, 3,5 g a 10,0 g de EPA, 4 g a 10,0 g de EPA, 4,5 g a 10,0 g de EPA, 5 g a 10,0 g de EPA, 5,5 g a 10,0 g de EPA, 6 g a 10,0 g de EPA, 6,5 g a 10,0 g de EPA, 7 g a 10,0 g de EPA, 7,5 g a 10,0 g de EPA, 8 g a 10,0 g de EPA, 8,5 g a 10,0 g de EPA, 9 g a 10,0 g de EPA o 9,5 g a 10,0 g de EPA.

10 La composición puede comprender 0,5 g a 9,5 g de EPA, 0,5 g a 9 g de EPA, 0,5 g a 8,5 g de EPA, 0,5 g a 8 g de EPA, 0,5 g a 7,5 g de EPA, 0,5 g a 7 g de EPA, 0,5 g a 6,5 g de EPA, 0,5 g a 6 g de EPA, 0,5 g a 5,5 g de EPA, 0,5 g a 5 g de EPA, 0,5 g a 4,5 g de EPA, 0,5 g a 4 g de EPA, 0,5 g a 3,5 g de EPA, 0,5 g a 3 g de EPA, 0,5 g a 2,5 g de EPA, 0,5 g a 2 g de EPA, 0,5 g a 1,5 g de EPA o 0,5 g a 1,0 g de EPA.

La composición comprende preferentemente 1,0 g a 7,0 g de EPA. Es muy especialmente preferente una composición que comprende 1,0 g a 4,0 g de EPA.

15 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 0,5 g a 10,0 g de DHA. La composición puede comprender 1 g a 10,0 g de DHA, 1,5 g a 10,0 g de DHA, 2 g a 10,0 g de DHA, 2,5 g a 10,0 g de DHA, 3 g a 10,0 g de DHA, 3,5 g a 10,0 g de DHA, 4 g a 10,0 g de DHA, 4,5 g a 10,0 g de DHA, 5 g a 10,0 g de DHA, 5,5 g a 10,0 g de DHA, 6 g a 10,0 g de DHA, 6,5 g a 10,0 g de DHA, 7 g a 10,0 g de DHA, 7,5 g a 10,0 g de DHA, 8 g a 10,0 g de DHA, 8,5 g a 10,0 g de DHA, 9 g a 10,0 g de DHA o 9,5 g a 10,0 g de DHA.

20 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 0,5 g a 9,5 g de DHA, 0,5 g a 9 g de DHA, 0,5 g a 8,5 g de DHA, 0,5 g a 8 g de DHA, 0,5 g a 7,5 g de DHA, 0,5 g a 7 g de DHA, 0,5 g a 6,5 g de DHA, 0,5 g a 6 g de DHA, 0,5 g a 5,5 g de DHA, 0,5 g a 5 g de DHA, 0,5 g a 4,5 g de DHA, 0,5 g a 4 g de DHA, 0,5 g a 3,5 g de DHA, 0,5 g a 3 g de DHA, 0,5 g a 2,5 g de DHA, 0,5 g a 2 g de DHA, 0,5 g a 1,5 g de DHA o 0,5 g a 1,0 g de DHA.

25 La composición comprende preferentemente 1,0 a 7,0 g de DHA. Es muy especialmente preferente una composición que comprende 1,0 g a 4,0 g de DHA.

30 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 5 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado. La composición puede comprender 10 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 15 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 20 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 25 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 30 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 35 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, 40 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado, o 45 g - 50 g de aceite de pescado altamente purificado. La composición puede comprender 5 g - 45 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 40 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 35 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 30 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 25 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 20 g de aceite de pescado altamente purificado, 5 g - 15 g de aceite de pescado altamente purificado, o 5 g - 10 g de aceite de pescado altamente purificado. Es preferente una composición que comprende 10 g - 40 g de aceite de pescado altamente purificado, a modo de ejemplo 15 g - 35 g de aceite de pescado altamente purificado.

La composición puede comprender EPA, DHA, o una combinación de los mismos.

40 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 5 g a 50 g de MCT. La composición puede comprender 10 g a 50 g de MCT, 15 g a 50 g de MCT, 20 g a 50 g de MCT, 25 g a 50 g de MCT, 30 g a 50 g de MCT, 35 g a 50 g de MCT, 40 g a 50 g de MCT, o 45 g a 50 g de MCT. La composición puede comprender 5 g a 10 g de MCT, 5 g a 15 g de MCT, 5 g a 20 g de MCT, 5 g a 25 g de MCT, 5 g a 30 g de MCT, 5 g a 35 g de MCT, 5 g a 40 g de MCT, o 5 g a 45 g de MCT. Es preferente una composición que comprende 10 g a 40 g de MCT, a modo de ejemplo 15 g a 35 g.

50 La composición según la invención puesta a disposición, con un volumen de 100 mL, puede comprender 0,1 mg - 0,5 mg de hierro. La composición puede comprender 0,15 mg - 0,5 mg de hierro, 0,2 mg - 0,5 mg de hierro, 0,25 mg - 0,5 mg de hierro, 0,3 mg - 0,5 mg de hierro, 0,35 mg - 0,5 mg de hierro, 0,4 mg - 0,5 mg de hierro o 0,45 mg - 0,5 mg de hierro. La composición puede comprender 0,1 mg - 0,45 mg de hierro, 0,1 mg - 0,4 mg de hierro, 0,1 mg - 0,35 mg de hierro, 0,1 mg - 0,3 mg de hierro, 0,1 mg - 0,25 mg de hierro, 0,1 mg - 0,2 mg de hierro, 0,1 mg - 0,15 mg de hierro. Es preferente una composición que comprende 0,15 mg - 0,45 mg de hierro, a modo de ejemplo 0,2 mg - 0,4 mg de hierro.

Se da a conocer una composición con un volumen de 50 mL, que se diferencia de la disolución dada a conocer

anteriormente, con un volumen de 100 mL, en que comprende solo la mitad de la cantidad de un componente que se da a conocer para la composición con el volumen de 100 mL.

Se pone a disposición un procedimiento para la administración de la composición según la invención.

5 Se pone a disposición un procedimiento para la administración de una composición que comprende ácidos grasos omega 3 seleccionados a partir de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), o una combinación de los mismos, a un paciente enfermo de cáncer para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o para la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia, comprendiendo el procedimiento los siguientes pasos: (a) la administración de la composición antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia en el paciente; (b) tratamiento del paciente con al menos un ciclo de una quimioterapia o radioterapia.

15 Se pone a disposición el procedimiento para la administración de una composición que comprende ácidos grasos omega 3 seleccionados a partir de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), o una combinación de los mismos, a un paciente enfermo de cáncer para la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o para la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia, comprendiendo el procedimiento los siguientes pasos: (a) la administración de la composición antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia, administrándose la composición 96 horas a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia, preferentemente administrándose la composición 72 a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia, de modo muy especialmente preferente administrándose la composición 48 a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia; (b) tratamiento del paciente con al menos un ciclo de una quimioterapia o radioterapia.

20 La administración en el paso (a) se puede efectuar una vez o varias veces, por ejemplo dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces. El paciente en el paso (b) se puede tratar, a modo de ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 ciclos de una quimioterapia o radioterapia.

25 El procedimiento puede comprender además el paso: (a)' adicionalmente administración de la composición también entre 24 y 1 hora antes del comienzo del ciclo de quimioterapia o radioterapia, preferentemente administrándose la composición 3 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia. La administración en el paso (a)' se puede efectuar una o varias veces, por ejemplo dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces.

30 El procedimiento se puede llevar a cabo de modo que se administren 5 mg a 250 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA, administrándose preferentemente 20 mg a 80 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA, en la mayor parte de los casos administrándose preferentemente 40 mg a 60 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA y/o administrándose 5 mg a 250 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA, administrándose preferentemente 20 mg a 80 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA, en la mayor parte de los casos administrándose preferentemente 40 mg a 60 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA.

35 Los pasos (a) y / o (a)' del procedimiento se pueden repetir, administrándose preferentemente la composición de manera consecutiva en varios días sucesivos, preferentemente administrándose la composición en tres días sucesivos.

La administración de la composición se puede efectuar por vía parenteral, preferentemente por vía intravenosa.

El procedimiento puede comprender adicionalmente el paso: (c) administración adicional de la composición durante o tras un ciclo de quimioterapia o radioterapia.

40 El procedimiento se puede emplear para la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia, seleccionándose los efectos secundarios preferentemente a partir del grupo constituido por efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios hematológicos, reducción del peso del hígado, efectos secundarios neurotóxicos, efectos secundarios que afectan al corazón, efectos secundarios antiinflamatorios, pérdida de peso, función limitada del sistema inmunológico, reducción de inflamaciones, o una combinación de los mismos.

45 El procedimiento se puede emplear para el tratamiento de enfermedades cancerosas, seleccionándose la enfermedad cancerosa a partir del grupo constituido por a partir del grupo constituido por tumores sólidos y tumores no sólidos, seleccionándose preferentemente los tumores sólidos a partir del grupo de carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón y carcinoma de estómago.

50 El procedimiento se puede emplear en pacientes que reciben una quimioterapia, comprendiendo preferentemente la quimioterapia un medicamento quimioterapéutico, que se selecciona a partir del grupo constituido por 5-fluoruracilo,

gemcitabina, doxorubicina, paclitaxel, mitomicina, ciclofosfamida, epirubicina, arabinosilcitosina, tamoxifeno, irinotecán, oxaliplatino, ácido fólico, cisplatino, taxane, alcaloides de vinca, epipodofiltoxinas, alcaloides sintéticos, citarabinas, nitrosourea, dacarbazinas, fludarabinas, ifosfamida, mitomicina C, tamoxifeno, o una combinación de los mismos.

- 5 Es especialmente preferente el procedimiento comprendiendo la quimioterapia 5-fluoruracilo, de modo muy especialmente preferente siendo la quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI.

El procedimiento se puede emplear en pacientes que reciben una radioterapia, seleccionándose preferentemente la radioterapia a partir del grupo constituido por teleterapia y braquiterapia.

- 10 La composición administrada por medio del procedimiento puede contener otros aditivos preferentes seleccionados a partir del grupo constituido por ácidos grasos de cadena media y hierro, o una combinación de los mismos.

La composición administrada por medio del procedimiento puede contener 0,5 g / 100 mL a 10,0 g /100 mL de EPA y/o 0,5 g/ 100 mL a 10,0 g /100 mL de DHA, preferentemente 0,7 g / 100 mL a 3,5 g /100 mL de EPA y/o 0,7 g / 100 mL a 3,5 g /100 mL de DHA. De modo muy especialmente preferente, la composición contiene 1 g / 100 mL a 3,1 g / 100 mL de EPA y / o DHA.

- 15 Los valores e intervalos citados anteriormente están incluidos de manera individual y en combinación. Cada valor de un intervalo está incluido de manera individual, en especial todos los valores numéricos enteros intermedios.

Ejemplos

Ejemplo 1: obtención de la composición que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

- 20 **a)** Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
-------------------------------	---------------------

b) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
------------------------------	---------------------

- 25 **c)** Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g

- 30 **d)** Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Aceite de pescado altamente purificado	5g - 50 g o 25 g
--	------------------

Como sustancias auxiliares se emplean oleato sódico, hidróxido sódico y agua apropiada para inyección (*aqua ad injectionem*) verwendet.

- 35 Ejemplo 2: obtención de la composición que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o ácido docosahexaenoico (DHA) con aditivos (MCT, hierro).

ES 2 664 568 T3

a) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g

5 b) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g

c) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g

10 d) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

e) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

15 f) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

g) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no

ES 2 664 568 T3

se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

h) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

5

i) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Ácido eicosapentaenoico (EPA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
Ácido docosahexaenoico (DHA)	0,5 g - 5 g o 2,5 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

10

j) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Aceite de pescado altamente purificado	5g - 50 g o 25 g
MCT	5 g - 50 g o 25 g

k) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Aceite de pescado altamente purificado	5g - 50 g o 25 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

15

l) Se obtuvo una composición que comprendía los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Aceite de pescado altamente purificado	5g - 50 g o 25 g
--	------------------

ES 2 664 568 T3

MCT	5 g - 50 g o 25 g
Hierro	0,1 mg - 5 mg o 2,5 mg

Ejemplo 3: obtención de Omegaven®.

Se obtuvo una emulsión (Omegaven®), que comprende los siguientes componentes (datos referidos a 100 mL, en tanto no se indique lo contrario):

Aceite de pescado altamente purificado que contiene:	10,0g
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	1,25g - 2,82g
Ácido docosahexaenoico (DHA)	1,44g - 3,09g
Ácido mirístico	0,1g - 0,6g
Ácido palmítico	0,25g - 1,0g
Ácido palmitoleico	0,3g - 0,9g
Ácido esteárico	0,05g - 0,2g
Ácido oleico	0,6g - 1,3g
Ácido linoleico	0,1g - 0,7g
Ácido linolénico	≤ 0,2g
Ácido octadecatetraenoico	0,05g - 0,65g
Ácido eicosaenoico	0,05g - 0,3g
Ácido araquidónico	0,1g - 0,4g
Ácido docosaenoico	≤ 0,15g
Ácido docosapentaenoico	0,15g - 0,45g
d1- α -tocoferol	0,015g - 0,0296g
Glicerol	2,5g
Fosfátido de huevo purificado	1,2g

Aceite de pescado altamente purificado que contiene:	10,0g
Energía total	470kJ/100 mL; 112 kcal/100 mL
Valor de Ph	7,5 - 8,5
Ácido de titración	< 1 mmol HCl/L
Osmolaridad	308 - 367 mosm/kg

Como sustancias auxiliares se emplean oleato sódico, hidróxido sódico y agua apropiada para inyección (*aqua ad injectionem*).

Ejemplo 4: administración intravenosa de una composición que comprende EPA y DHA.

5 Se efectúa una administración intravenosa consecutiva de Omegaven® dos días y un día antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia adyuvante basada en 5-FU en un paciente con carcinoma colorrectal. El esquema de quimioterapia aplicado en el paciente es el denominado esquema FOLFOX. La administración de Omegaven® se efectúa en una dosificación de 2 mL / kg de peso corporal del paciente y día (véase también las Figuras 1 y 3). La administración intravenosa de Omegaven® se efectúa respectivamente antes del comienzo de un ciclo de una quimioterapia que comprende 12 ciclos. Omegaven® se administra antes de cada uno de los 12 ciclos. A cada ciclo sigue una pausa de tratamiento de varios días, en la que el paciente no recibe medicamentos quimioterapéuticos, y que se extiende hasta el comienzo del siguiente ciclo de quimioterapia. Omegaven® se administra respectivamente antes del comienzo de un ciclo, es decir, durante la pausa de tratamiento.

15 Se efectúa una administración intravenosa consecutiva de Omegaven® dos días, un día y en el día del comienzo de un ciclo de una quimioterapia adyuvante basada en 5-FU según el esquema FOLFOX en un paciente con carcinoma colorrectal. La administración en el día del comienzo del ciclo de quimioterapia se efectúa 3 horas antes del comienzo del ciclo, y ha concluido a más tardar una hora antes del comienzo del ciclo. La administración de Omegaven® se efectúa en una dosificación de 2 mL / kg de peso corporal del paciente y día (véase también la Figura 2).

20 Ejemplo 5: investigación de la influencia de una composición que comprende EPA y DHA sobre la eficacia de la quimioterapia y sobre efectos secundarios inducidos por quimioterapia en un modelo de ratón del carcinoma colorrectal humano

25 Para el experimento se emplean ratones NMRI nu/nu de sexo femenino (Elevage Janvier, Le Genest St Isle, Frankreich) de una edad de 7 a 8 semanas, con un peso de aproximadamente 25 g. Los animales se inyectan tras recepción con 2×10^6 células / 0,1 mL de la línea celular de carcinoma colorrectal humano LS174T, y se mantienen en aisladores durante dos semanas bajo condiciones estandarizadas, específicamente exentas de patógenos, se emplean yacija y pienso tratados en autoclave.

30 Dos semanas tras la inoculación con células tumorales se dividen los ratones con tumores de aproximadamente 30 mm³ en los diferentes grupos experimentales. La división se efectúa de modo que entre los grupos se presentan volúmenes de tumor medios comparables.

35 Los animales del grupo A reciben, 48 horas y 24 horas antes del comienzo de un tratamiento con 5-FU, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día; correspondientemente 60 µL de Omegaven® / 200 µL de disolución salina con un peso de 30 g). La inyección se efectúa a través de la vena caudal. Los animales del grupo B reciben, adicionalmente a la infusión con Omegaven® 48 horas y 24 horas, tres horas antes del comienzo del tratamiento con 5-FU, una infusión adicional con Omegaven®. Los animales del grupo de control C reciben, 48 horas y 24 horas antes del comienzo del tratamiento con 5-FU, respectivamente una infusión intravenosa con Lipovenös® en dosificación correspondiente. Los animales del grupo de control D reciben, 24 horas y 48 horas tras el comienzo del tratamiento con 5-FU, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día). El tratamiento con 5-FU (50 mg / kg de peso corporal y día) se efectúa mediante inyección intraperitoneal en siete días sucesivos.

Influencia sobre la eficacia de la quimioterapia:

El crecimiento del tumor se determina mediante la medida de los tres diámetros de tumor ortogonales con un calibrador por medio de la fórmula

$$\text{Volumen de tumor} = 4\pi/3 \times (\text{longitud} / 2 \times \text{anchura} / 2 \times \text{altura} / 2).$$

- 5 La medida se efectúa cada dos días. Las modificaciones de volumen del tumor se calculan en relación con el volumen del tumor inicial de un animal.

Se muestra que los animales del grupo A y B presentan un volumen de tumor medio menor frente a los animales del grupo C y D. Se observa una tendencia a un volumen de tumor reducido de los animales del grupo B frente al grupo A.

- 10 Adicionalmente, al final del ensayo en una parte de animales se determina el almacenamiento de [¹²⁵I] en diversos tejidos mediante investigación de la distribución de radioactividad tras tratamiento previo de dos días con yoduro potásico y perclorato en agua potable (para la inhibición de la absorción de yodo radioactivo en el timo y en el estómago) e inyección intravenosa única con 250 KBq [¹²⁵I]. 24 horas tras la inyección se matan los animales mediante inhalación de CO₂ y se mide la radioactividad en el tumor y en los diferentes órganos (pulmón, corazón, hígado, estómago, intestino delgado, intestino grueso, bazo, riñones) en el contador y (Cobra QC 5002, Packard, US). Se registran los pesos de los órganos.

Por medio de la comparación del almacenamiento medio observado de [¹²⁵I] en los tumores de los animales de los diferentes grupos se observa que es ventajosa una administración de Omegaven antes del comienzo de la quimioterapia (grupos A, B).

- 20 Influencia sobre los efectos secundarios de la quimioterapia:

Para la investigación de la influencia de una composición que contiene EPA y DHA (Omegaven®) sobre los efectos secundarios que se producen en la quimioterapia con 5-FU se registran diversos parámetros de una parte de los animales tratados como se describe anteriormente al final del tratamiento con 5-FU, entre ellos el peso del hígado, la actividad de PEG₂ en homogeneizados de hígado (kit de inmunoensayo enzimático biciclo-PEG₂; Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA), así como la medida de modificaciones en el tracto intestinal de los animales (investigación de altura de criptas y figuras apoptóticas en preparados histológicos fijados en formalina, insertados en parafina, tras coloración con hemalaun y eosina), y modificaciones en el cuadro sanguíneo (determinación de números de células de los componentes sanguíneos celulares individuales en Cell-Dyn 3500R).

- 30 El peso del hígado de los animales de los grupos A y B es más elevado que el de los animales del grupo C, y los animales presentan un menor contenido relativo en PGE₂. Frente al grupo de control C, en el caso de animales de los grupos A y B se producen menos modificaciones de la estructura de cripta y celular de la mucosa normal del intestino. Los animales de los grupos A y B tienen un cuadro sanguíneo más próximo a los valores normales que los animales del grupo de control C.

- 35 Ejemplo 6: investigación de la influencia de EPA y DHA sobre la sensibilidad a la radiación de células colorrectales humanas *in vitro*

Se cultivaron células de carcinoma colorrectal HT-29 (número ATCC HTB-38) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Ref. D 5030, Sigma Chemie AG, Buchs, Suiza), suplementadas con un 10 % de suero de ternera fetal activado por calor (FBS), 1 g/L de D-glucosa, 3,7 g/L de bicarbonato sódico y 0,1 g/L de penicilina-estreptomicina (todos los aditivos de Life Technologies Inc., Grand Island, NY). Las células se cultivaron a 37°C en atmósfera humedecida con un contenido de un 5% en CO₂, y se mantuvieron en la fase de crecimiento exponencial mediante subcultivo doble semanalmente. Los cultivos se investigaron con ayuda del kit de detección MycoAlert (Ref. LT07-118, Cambrex, Verviers, Belgien) sobre infección de micoplasmas.

- 45 El efecto citotóxico de un tratamiento previo de dos días (48 horas) de células HT-29 con DHA o EPA 0µM, 20 µM, 50µM o 100µM sobre una radiación de las células con 0 Gy, 2 Gy, 4 Gy o 6 Gy se investigó en un ensayo de clonogenidad de 15 días.

- 50 A tal efecto, el medio de cultivo de las células se reemplazó por medio que contenía las correspondientes concentraciones (0µM, 20 µM, 50µM o 100µM) de DHA o EPA. Los controles se cultivaron sin EPA y sin DHA. Las células se cultivaron durante 48 horas en el respectivo medio, y después se irradiaron con una dosis de radiación individual de 0 Gy (control), 2 Gy, 4 Gy o 6 Gy en un aparato de rayos X 6 MV. Las células se disolvieron entonces por medio de tripsinización (1x tripsina - EDTA, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) a partir del recipiente de

cultivo, se resuspendieron y se contaron. A continuación, las células se diluyeron en serie según un protocolo estándar y se sembraron en placas de cultivo celular de 100 x 20 mm con 10 mL de medio de cultivo celular en un número de células que condujo a la formación de aproximadamente 200 colonias. Después de incubación de 14 días a 37°C se lavaron los recipientes con disolución salina tamponada con fosfato (PBS, Life Technologies Inc., Grand Island, NY), se fijaron y se tiñeron con una disolución de violeta cristal al 0,5 % en metanol/ácido acético glacial (3:1, v/v). La fracción de células supervivientes se calculó respecto a los controles no tratados (S/S0).

Los resultados (véase la Figura 4) apuntan a un efecto sinérgico de una dosificación de 20µM a 100µM de los ácidos grasos omega-3 DHA y EPA con una radiación de 2 a 6 Gy hin (véase la Figura 4).

Ejemplo 7: investigación de la influencia de EPA y DHA sobre la sensibilidad a la radiación de líneas celulares de carcinoma *in vitro*.

Se cultivan líneas celulares de carcinoma humano (HT-29; número ATCC HTB-38) en medio en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Ref. D 5030, Sigma Chemie AG, Buchs, Suiza), suplementadas con un 10 % de suero de ternera fetal activado por calor (FBS), 1 g/L de D-glucosa, 3,7 g/L de bicarbonato sódico y 0,1 g/L de penicilina-estreptomicina (todos los aditivos de Life Technologies Inc., Grand Island, NY). Las células se cultivan a 37°C en atmósfera humedecida con un contenido de un 5% en CO₂, y se mantienen en la fase de crecimiento exponencial mediante subcultivo doble semanalmente. Los cultivos se investigan con ayuda del kit de detección MycoAlert (Ref. LT07-118, Cambrex, Verviers, Bélgica) sobre infección de micoplasmas.

El efecto citotóxico de un tratamiento de las células con DHA, EPA, MCT y hierro sobre una radiación de las células con 0 Gy, 2 Gy, 4 Gy o 6 Gy se investiga en un ensayo de clonogenicidad de 15 días.

En primer lugar se determina la influencia de DHA o EPA 0µM, 20 µM, 50µM o 100µM en el tratamiento de células (A) antes de la radiación en comparación con el tratamiento de las células tras la radiación (B). Las células no tratadas con EPA o DHA, que se irradian igualmente, sirven como control (C).

En el caso de las células que se tratan con EPA o DHA antes de la radiación (A), el medio de cultivo de las células se reemplaza por medio con las correspondientes concentraciones (0µM, 20 µM, 50µM o 100µM) de DHA o EPA. Las células se cultivan 48 horas en el medio, y después se irradian con una dosis de radiación de individual de 0 Gy (control), 2 Gy, 4 Gy o 6 Gy en un aparato de rayos X 6 MV.

En el caso de células que se tratan con EPA o DHA tras la radiación (B) y en el caso de células de control (C) se lleva a cabo un cambio de medio 48 horas antes de la radiación, las células reciben medio de cultivo normal. Después de 48 horas se irradian las células con una dosis de radiación individual de 0 Gy (control), 2 Gy, 4 Gy o 6 Gy en un aparato de rayos X 6 MV.

Tras la irradiación, las células se disuelven por medio de tripsinización (1x tripsina - EDTA, Life Technologies Inc., Grand Island, NY) a partir del recipiente de cultivo, se resuspenden y se cuentan. A continuación, las células se diluyen en serie según un protocolo estándar y se siembran en placas de cultivo celular de 100 x 20 mm con 10 mL de medio en un número de células que conduce a la formación de aproximadamente 200 colonias. Las células de los grupos A y C se siembran en medio de cultivo normal, las células del grupo B en medio con las correspondientes concentraciones (0µM, 20 µM, 50µM o 100µM) de DHA o EPA.

Después de 48 horas se lleva a cabo un cambio de medio en todas las células, después de cultivar todas las células en medio de cultivo normal.

Tras incubación de 14 días en total a 37°C se lavan los recipientes con disolución salina tamponada con fosfato (PBS, Life Technologies Inc., Grand Island, NY), se fijan y se tiñen con una disolución de violeta cristal al 0,5 % en metanol/ácido acético glacial (3:1, v/v). La fracción de células supervivientes se calcula respecto a los controles no tratados (S/S0).

Se muestra que, en el caso de un tratamiento con EPA o DHA antes de la radiación (A) se forman menos colonias respecto a los controles no tratados (C) y respecto a las células tratadas tras la radiación (B), o bien que las colonias formadas son menores. La fracción de células supervivientes es igualmente menor.

El ensayo se lleva a cabo análogamente con líneas celulares tumorales (líneas celulares de carcinoma colorrectal, líneas celulares de carcinoma de mama y líneas celulares de carcinoma de pulmón). También en estas líneas celulares se muestra un mayor efecto citotóxico de un tratamiento previo con EPA o DHA en comparación con el tratamiento subsiguiente con EPA o DHA.

Ejemplo 8: influencia de una administración de Omegaven® sobre la eficacia y los efectos secundarios de una

radiación *in vivo*

5 En la primera parte del experimento se investiga la influencia de Omegaven® sobre la eficacia de una radiación en ratones desnudos Balb/c de sexo femenino (Elevage Janvier, Le Genest St Isle, Francia). Se emplean animales de 6 a 8 semanas de edad con un peso de aproximadamente 25 g. Los animales se inyectan tras recepción por vía subcutánea con 4×10^6 células / 0,1 mL de la línea celular de carcinoma colorrectal humano HT29, y se mantienen en aisladores durante dos semanas bajo condiciones estandarizadas, específicamente exentas de patógenos, se emplean yacija y pienso tratados en autoclave.

10 Tras la inoculación con células tumorales y el crecimiento de los tumores se dividen los ratones en los diferentes grupos experimentales. La división se efectúa de modo que entre los grupos se presenten volúmenes de tumor medios comparables. El grupo A recibe, 48 y 24 horas antes del comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día; correspondientes a 60µL de Omegaven® / 200µL de disolución salina con un peso de 30g). La inyección se efectúa a través de la vena caudal. Los animales del grupo B reciben, adicionalmente a la infusión con Omegaven® 48 horas y 24 horas, tres horas antes del comienzo de la radiación, una infusión adicional con Omegaven®. Los animales del grupo de control C reciben, 48 horas y 24 horas antes del comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Lipovenös® en dosificación correspondiente. Los animales del grupo de control D reciben, 24 horas y 48 horas tras el comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día). La radiación de los tumores se efectúa mediante radiación doble con 7,5 Gy.

Influencia sobre la eficacia de la radiación:

20 El crecimiento del tumor se determina mediante la medida de los tres diámetros de tumor ortogonales con un calibrador por medio de la fórmula

$$\text{Volumen de tumor} = 4\pi/3 \times (\text{longitud} / 2 \times \text{anchura} / 2 \times \text{altura} / 2).$$

La medida se efectúa cada dos días. Las modificaciones de volumen del tumor se calculan en relación con el volumen del tumor inicial de un animal.

25 Se muestra que los animales del grupo A y B presentan un volumen de tumor medio menor frente a los animales del grupo C y D. Se observa una tendencia a un volumen de tumor reducido de los animales del grupo B frente al grupo A.

30 En la segunda parte del experimento se investiga la influencia de Omegaven® sobre los efectos secundarios de la radiación. Los ratones negros C57 de sexo femenino empleados se mantienen como se describe anteriormente. Los animales del grupo A reciben, 48 y 24 horas antes del comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día; correspondientes a 60µL de Omegaven® / 200µL de disolución salina con un peso de 30 g). La inyección se efectúa a través de la vena caudal. Los animales del grupo B reciben, adicionalmente a la infusión con Omegaven® 48 horas y 24 horas, tres horas antes del comienzo de la radiación, una infusión adicional con Omegaven®. Los animales del grupo de control C reciben, 48 horas y 24 horas antes del comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Lipovenös® en dosificación correspondiente. Los animales del grupo de control D reciben, 24 horas y 48 horas tras el comienzo de la radiación, respectivamente una infusión intravenosa con Omegaven® (2 mL / kg de peso corporal y día). La radiación de los tumores se efectúa con una dosis individual de 16,5 Gy. En este caso, los animales están protegidos por placas de plomo, de modo que se irradia selectivamente el hocico de los animales. Los efectos secundarios que se presentan tras la radiación (reacciones de epidermis y mucosa, edemas, pérdida de peso) se registran y se comparan entre los grupos. Los parámetros registrados comprenden medida de inflamación, medida de enrojecimiento, formación de costra.

45 Se muestra que los animales de los grupos A y B sufren los efectos secundarios de la quimioterapia en menor medida que los animales del grupo C. La medida de los efectos secundarios es menor que la observada en el caso de los animales del grupo D. El ensayo muestra una acción protectora de la administración de Omegaven®, que está especialmente pronunciada si se administró Omegaven® ya antes de la radiación.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición que comprende una combinación de los ácidos grasos omega 3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) para empleo en la mejora de la eficacia de una quimioterapia o de una radioterapia y/o en la prevención o reducción de efectos secundarios provocados por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente enfermo de cáncer, debiéndose administrar la composición al paciente por vía parenteral solo 48 a 24 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia, conteniendo la composición 1,0 g/ 100 mL a 7,0 g/100 mL de EPA y 1,0 g/ 100 mL a 7,0 g/100 mL de DHA.
- 10 2.- La composición para empleo según la reivindicación 1, seleccionándose los efectos secundarios a partir del grupo constituido por efectos secundarios gastrointestinales, efectos secundarios hematológicos, reducción del peso del hígado, efectos secundarios neurotóxicos, efectos secundarios que afectan al corazón, efectos secundarios antiinflamatorios, pérdida de peso, función limitada del sistema inmunológico, reducción de inflamaciones, o una combinación de los mismos.
- 15 3.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose la enfermedad cancerosa a partir del grupo constituido por tumores sólidos y tumores no sólidos, seleccionándose preferentemente los tumores sólidos a partir del grupo constituido por carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma de páncreas, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón y carcinoma de estómago.
- 20 4.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la quimioterapia un medicamento quimioterapéutico, que se selecciona a partir del grupo constituido por 5-fluoruracilo, gemcitabina, doxorubicina, paclitaxel, mitomicina, ciclofosfamida, epirubicina, arabinosilcitosina, tamoxifeno, irinotecán, oxaliplatino, ácido fólico, cisplatino, taxane, alcaloides de vinca, epipodofiltoxinas, alcaloides sintéticos, citarabinas, nitrosourea, dacarbazinas, fludarabinas, ifosfamida, mitomicina C, tamoxifeno, o una combinación de los mismos.
- 5.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la quimioterapia 5-fluoruracilo, siendo preferentemente la quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI.
- 25 6.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, seleccionándose la radioterapia a partir del grupo constituido por teleterapia y braquiterapia.
- 7.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la composición otros aditivos preferentes seleccionados a partir del grupo constituido por ácidos grasos de cadena media y hierro, o una combinación de los mismos.
- 30 8.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la composición 1,0 g/ 100 mL a 4,0 g/100 mL de EPA y 1,0 g/ 100 mL a 4,0 g/100 mL de DHA.
- 9.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, administrándose la composición adicionalmente también entre 24 y 1 hora antes del comienzo del ciclo de quimioterapia o radioterapia, administrándose preferentemente la composición 3 horas antes del comienzo de un ciclo de quimioterapia o de radioterapia.
- 35 10.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, repitiéndose la administración de la composición, administrándose preferentemente la composición 2 a 5 veces.
- 11.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, administrándose la composición antes de cada ciclo de quimioterapia o radioterapia.
- 40 12.- La composición para empleo según una de las reivindicaciones precedentes, administrándose 5 mg a 250 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA, administrándose preferentemente 20 mg a 80 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA, en la mayor parte de los casos administrándose preferentemente 40 mg a 60 mg por kilogramo de peso corporal y por día de EPA, y administrándose 5 mg a 250 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA, preferentemente administrándose 20 mg a 80 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA, en la mayor parte de los casos administrándose preferentemente 40 mg a 60 mg por kilogramo de peso corporal y por día de DHA.
- 45

Figura 1

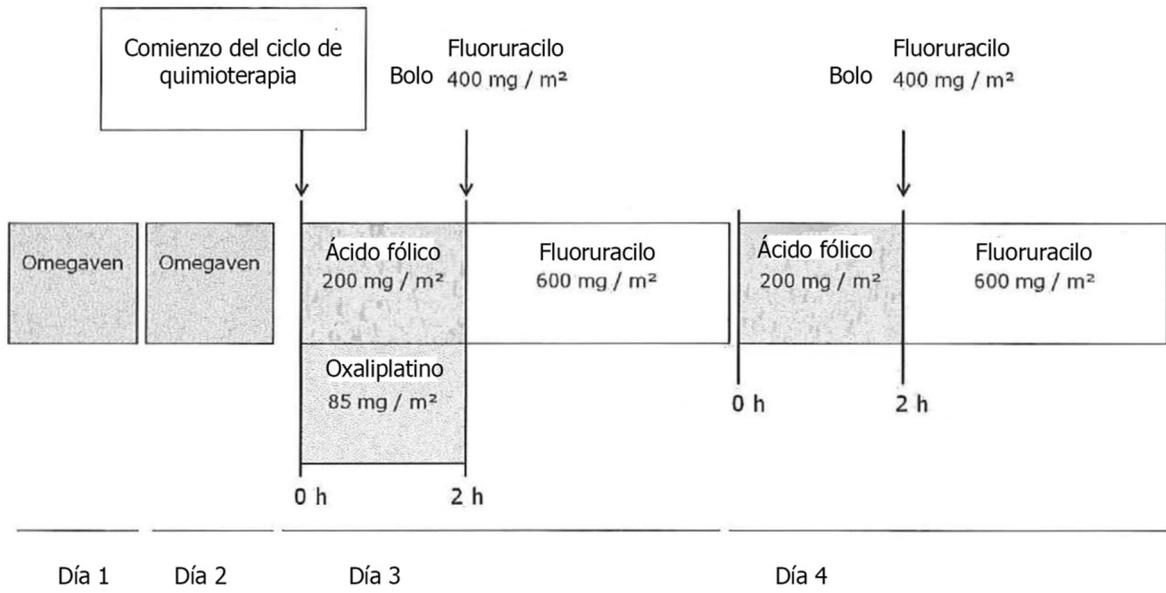


Figura 2

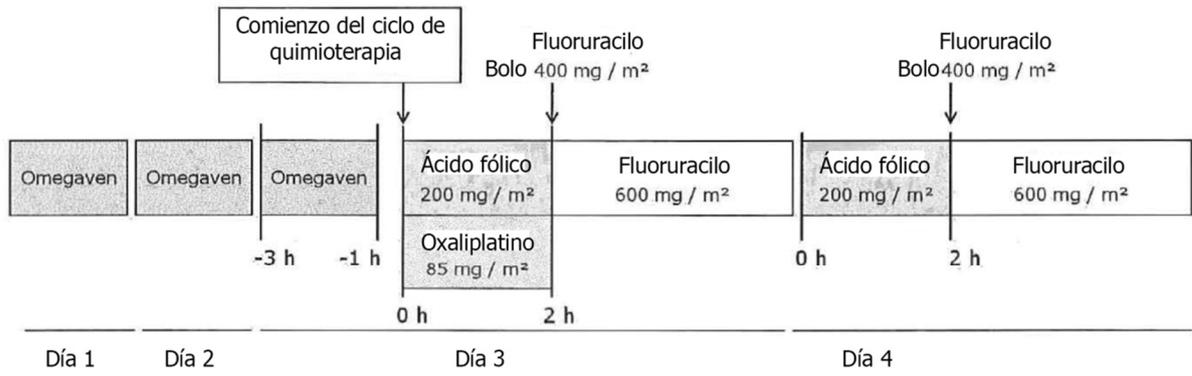


Figura 3

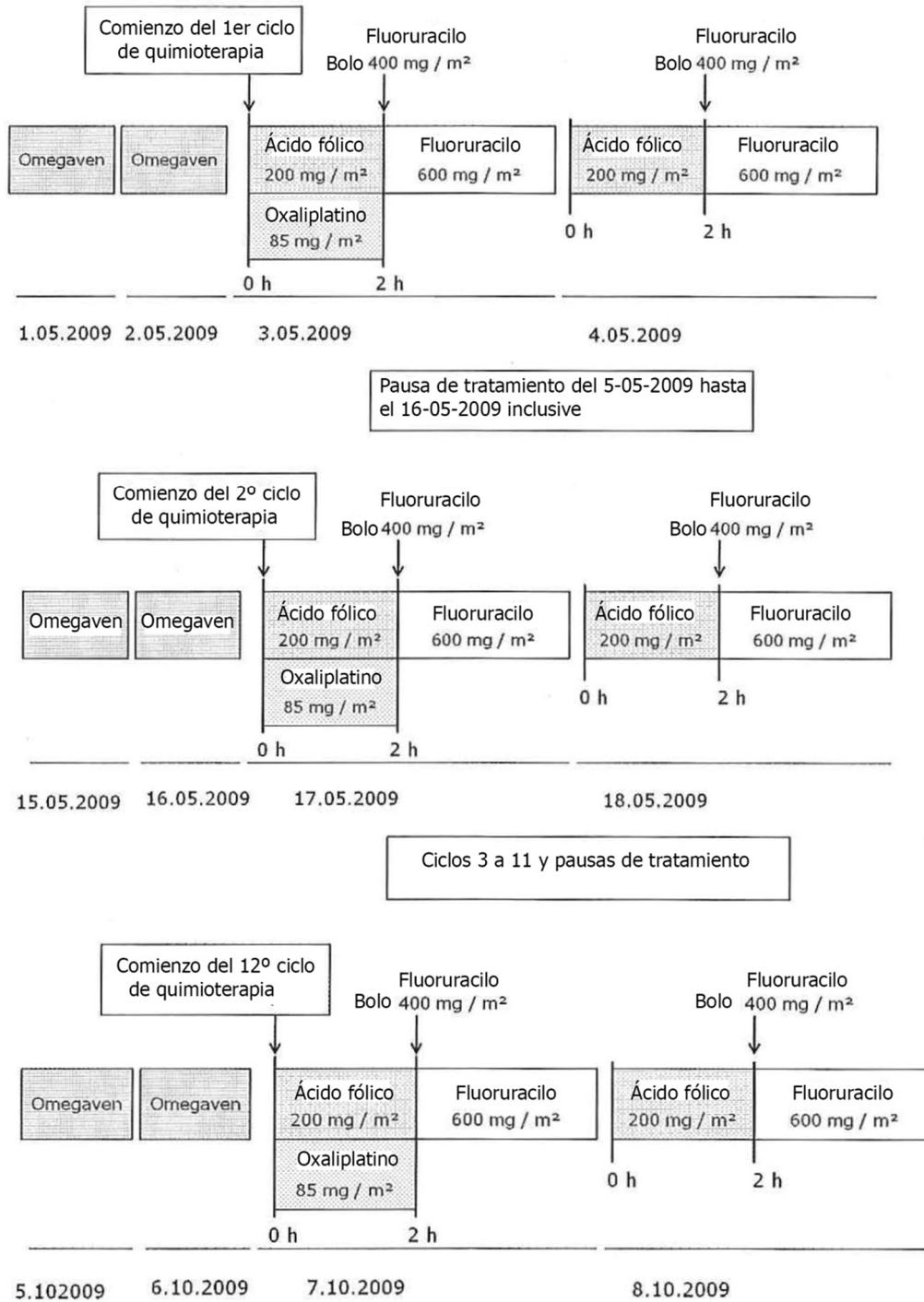


Figura 4

