

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 201**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61K 31/232** (2006.01)  
**A61P 7/12** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**G01N 30/88** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)  
**G01N 33/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2013 PCT/JP2013/063419**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13172344**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2013 E 13790182 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2851069**

54 Título: **Agente de prevención primaria de enfermedad cardiovascular para pacientes que tienen altos niveles en sangre de proteína C reactiva de alta sensibilidad**

30 Prioridad:  
**15.05.2012 JP 2012111900**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.03.2020**

73 Titular/es:  
**MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**  
**7 Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku**  
**Tokyo 160-8515, JP y**  
**KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY**  
**CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:  
**KIYOHARA YUTAKA;**  
**NINOMIYA TOSHIHARU y**  
**YANO TAKASHI**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI , Peter**

ES 2 749 201 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agente de prevención primaria de enfermedad cardiovascular para pacientes que tienen altos niveles en sangre de proteína C reactiva de alta sensibilidad

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, un marcador para evaluar el riesgo de la enfermedad cardiovascular, un método para extraer sujetos que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y/o un método para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

10

**Técnica antecedente**

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades que son causas principales de fallecimiento en países avanzados. La prevención primaria y secundaria de esta enfermedad es un riesgo nacional de salud de importancia, y recientemente, la importancia de la prevención primaria que evita la enfermedad antes del inicio es ampliamente reconocido.

15

Las enfermedades cardiovasculares tales como las enfermedades de las arterias coronarias y el ictus cerebral tienen antecedentes patológicos comunes de arteriosclerosis, y los factores de riesgo de la arteriosclerosis incluyen el tabaquismo, dislipidemia (hiperlipidemia), hipertensión, diabetes, obesidad, ausencia de ejercicio, y similares. En consecuencia, la minimización de estos factores de riesgo es importante para reducir el riesgo de inicio de las enfermedades cardiovasculares.

20

25

Las investigaciones acumuladas han demostrado que el inicio y el progreso de la arteriosclerosis está inducida por el solapamiento de una pluralidad de factores de riesgo. El factor de riesgo más importante es la dislipidemia.

De acuerdo con las "Directrices para la prevención de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas 2012)" (Bibliografía no de patente 1), se establecen objetivos para los pacientes diagnosticados con dislipidemia dependiendo de la división de control según el riesgo (riesgo absoluto) de padecer enfermedades ateroscleróticas (concretamente, enfermedad de las arterias coronarias, ictus cerebral, arteriosclerosis obliterans basada en aterosclerosis). Más específicamente, la división de control se establece mediante estratificación basada en la presencia y ausencia del riesgo adicional de diabetes, enfermedad renal crónica, infarto cerebral no cardiogénico, y enfermedad de las arterias periféricas. De acuerdo con esta directriz, se mejora en primer lugar el estilo de vida y a continuación se considera la adaptación de la farmacoterapia en el caso de la prevención primaria (el caso sin antecedentes de la enfermedad de las arterias coronarias), mientras que se considera la farmacoterapia junto con la mejora del estilo de vida en el caso de la prevención secundaria (el caso con los antecedentes del inicio de la enfermedad de las arterias coronarias).

30

35

40

Los agentes terapéuticos más típicos para la dislipidemia (en particular, colesterolemia de lipoproteínas de alta baja densidad (denominado también a partir de ahora en el presente documento "LDL") usados para la farmacoterapia son los fármacos de estatinas (inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (denominados también en el presente documento "HMG-CoA"). Los fármacos de estatinas, que emergieron al final de los años 80 del siglo XX se comercializan ahora en más de cien países, y se dice que estos fármacos se administran al menos a 30 millones de personas al día. La bibliografía no de patente 1 describe que se recomienda el uso de un fármaco de estatina para la colesterolemia LDL alta, y se considera la administración del ácido eicosapentaenoico (denominado también a partir de ahora en el presente documento como "EPA") en el caso de dislipidemia con alto riesgo de enfermedad cardiovascular como en el caso de complicación con diabetes o hipertensión. La preparación de EPA contiene éster de etil eicosapentaenoato de alta pureza (denominado también a partir de ahora como "EPA-E" que ha sido extraído, por ejemplo, del aceite de sardinas, esterificado y purificado como un componente eficaz, y tiene la acción de reducir la grasa neutra en sangre así como la acción de inhibir la formación del trombo intravascular mediante la supresión de la acción agregadora de las plaquetas.

45

50

La bibliografía de patente 1 describe una composición para prevenir la reincidencia de episodios cardiovasculares que contienen EPA-E como componente eficaz que es útil para la prevención de la reincidencia (prevención secundaria) del episodio cardiovascular, y, en particular, que se espera que tenga un efecto preventivo para el episodio cardiovascular recurrente a pesar de la terapia que utiliza el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y la reincidencia del episodio cardiovascular que tiene lugar tras el paso del periodo inestable tras la reconstrucción cardiovascular en el paciente con hiperlipidemia.

55

60

La bibliografía de patente 2 describe una composición para prevenir la reincidencia del ictus cerebral que contiene EPA-E como un componente eficaz que es útil para la prevención de la reincidencia (prevención secundaria) del ictus cerebral, y, más particularmente, que se espera que tenga un efecto preventivo para el ictus cerebral recurrente a pesar de la terapia que utiliza el inhibidor de la HMG-CoA reductasa y la reincidencia del ictus cerebral que tiene lugar después de 6 meses o más tras el inicio del ictus cerebral en el paciente hiperlipidémico.

65

Bibliografía no de patente 2 describe que, en la evaluación de la prevención de la incipiente (prevención primaria) de la enfermedad de las arterias coronarias durante aproximadamente 5 años, se encontró una disminución del 18 % para el grupo de pacientes de hipercolesterolemia que tienen el EPA-E y el fármaco de estatina administrado, aunque este resultado no fue significativo en términos del riesgo en comparación con el grupo de pacientes con la única administración del fármaco de estatina.

Sin embargo, no fue evidente si la preparación del EPA fue eficaz como un agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular sin tener en cuenta los que padecen de dislipidemia y/o la administración de la preparación del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los artículos experimentales y los valores de referencia para la administración estaban también poco claros.

Entre tanto, La bibliografía no de patente 3 divulga que la relación de la concentración de EPA a la concentración de ácido araquidónico (denominada también a partir de ahora en el presente documento "AA") en el lípido total en plasma (denominado también a partir de ahora en el presente documento "relación EPA/AA") se espera para ser usada como un nuevo biomarcador del riesgo de muerte cardiovascular basado en los resultados de un estudio epidemiológico. La bibliografía no de patentes 4 describe que el valor de la proteína C reactiva de alta sensibilidad en suero (denominada también a partir de ahora en el presente documento "hs-CRP") se espera para ser usada como un nuevo biomarcador del riesgo del inicio de la enfermedad cardiovascular basada también en los resultados de un estudio epidemiológico. Sin embargo, está poco claro si es posible una evaluación adecuada del riesgo de la enfermedad cardiovascular, y en particular, el riesgo de incipiente (denominado también a partir de ahora en el presente documento "riesgo primario") de la enfermedad cardiovascular.

#### Lista de citas de la bibliografía de patentes

Bibliografía de patente 1: JP 2007-39452 A  
Bibliografía de patente 2: JP 2007-238594 A

#### Bibliografía no de patentes

Bibliografía no de patentes 1: Editado por la Japan Atherosclerosis Society, "Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2012", 20 de junio de 2012  
Bibliografía no de patentes 2: The Lancet, 369, 1090-1098, 2007  
Bibliografía no de patentes 3: La 75ª Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Resumen y programa (CD-ROM), OJ-140, 2011  
Bibliografía no de patentes 4: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 28, 1385-1391, 2008

#### Sumario de la invención

##### Problemas técnicos

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, un marcador para evaluar el riesgo primario de enfermedad cardiovascular, un método para extraer los sujetos que tienen alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y/o un método para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

##### Solución a los problemas

A fin de conseguir el objeto que se ha descrito anteriormente, los inventores de la presente invención llevaron a cabo un intenso estudio, y encontraron en el estudio epidemiológico examinando la asociación de la relación EPA/AA en suero con el riesgo primario de enfermedad cardiovascular en el grupo sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, que no hubo asociación entre la relación EPA/AA en suero y el riesgo primario de enfermedad cardiovascular en el grupo con un valor de hs-CRP en suero de menos de 1,0 mg/l, en el grupo a el suero tiene un valor de hs-CRP de al menos 1,0 mg/l, el riesgo primario de enfermedad cardiovascular aumenta con la disminución de la relación EPA/AA en el suero, y concretamente, no hubo diferencias significativas entre el grupo con un valor de hs-CRP en suero de menos de 1,0 mg/l y el grupo con un valor de hs-CRP en suero de al menos 1,0 mg/l; y que en el grupo con un valor de hs-CRP en suero de al menos 1,0 mg/l, el riesgo primario de enfermedad cardiovascular aumenta significativamente en la relación EPA/AA en suero de menos de 0,25. Los inventores de la presente invención encontraron también que, en los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular con un valor de hs-CRP en suero de al menos 1,0 mg/l, la administración del EPA-E da como resultado la disminución del riesgo de inicio de la enfermedad cardiovascular, y se encuentra dicho efecto sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina. En otras palabras, se ha encontrado que el riesgo de un nuevo inicio de enfermedad cardiovascular puede reducirse mediante la administración de EPA-E en el sujeto que tiene un valor de hs-CRP en suero de al menos 1,0 mg/l sin tener en cuenta si el paciente tiene dislipidemia o no, por ejemplo, si el valor del colesterol LDL en sangre está comprendido en el intervalo terapéutico. La presente invención se ha completado sobre las bases de dichos hallazgos, y más específicamente, la presente invención es como se describe a continuación.

- 5 (1) Un agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular que se administra a un sujeto que no tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular que tiene un valor de hs-CRP en suero o plasma (denominado también a partir de ahora en el presente documento "valor de hs-CRP en sangre" o "valor de hs-CRP") de al menos 1,0 mg/l para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, donde el agente comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en EPA, sus sales, y sus ésteres como componente eficaz.
- 10 (2) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (1), donde el sujeto tiene una relación EPA/AA en el lípido total del suero o plasma (denominado también a partir de ahora en el presente documento "relación EPA/AA en suero" o "relación EPA/AA") de menos de 0,25.
- (3) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (2) donde la relación EPA/AA en suero es de menos de 0,25.
- 15 (4) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (3) donde el agente se administra al sujeto y es eficaz sin tener en cuenta si el sujeto padece de dislipidemia.
- 20 (5) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (4), donde la dislipidemia es colesterolemia LDL alta.
- (6) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (5), donde el agente se administra al sujeto y es eficaz sin tener en cuenta si se está administrando al sujeto un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- 25 (7) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (6), donde al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en EPA, sus sales, y sus ésteres es EPA-E.
- 30 (8) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (7), que comprende además al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en ácido docosahexaenoico, denominado también a partir de ahora "DHA"), sus sales, y sus ésteres.
- 35 (9) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (8), donde al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en DHA, sus sales, y sus ésteres es el éster de etildocosahexanoato (denominado también a partir de ahora "DHA-E").
- (10) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (1) a (9), donde la enfermedad cardiovascular es enfermedad de las arterias coronarias o ictus cerebral.
- 40 (11) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (10), donde la enfermedad cardiovascular es infarto de miocardio o angina.
- 45 (12) El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de acuerdo con el anterior (10), donde el ictus cerebral es infarto cerebral o hemorragia cerebral.
- (13) Un marcador combinado para evaluar el riesgo primario de enfermedad cardiovascular de un sujeto que no tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular, donde el marcador comprende un valor de hs-CRP en sangre y una relación EPA/AA en suero.
- 50 (14) El marcador combinado de acuerdo con el anterior (13), donde el riesgo de enfermedad cardiovascular se evalúa para ser alto cuando el valor de hs-CRP es al menos de 1,0 mg/l y la relación EPA/AA es de menos de 0,25.
- 55 (15) El marcador combinado de acuerdo con el anterior (13), donde el riesgo de enfermedad cardiovascular se evalúa para ser ultra-alto cuando el valor de hs-CRP es al menos de 1,0 mg/l y la relación EPA/AA es de menos de 0,25, y el riesgo de enfermedad cardiovascular se evalúa para ser alto cuando el valor de hs-CRP es al menos de 1,0 mg/l y la relación EPA/AA es de menos de 0,25.
- 60 (16) El marcador combinado de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (13)= a (15), donde la enfermedad cardiovascular es enfermedad de las arterias coronarias o ictus cerebral.
- (17) El marcador combinado de acuerdo con el anterior (16), donde la enfermedad cardiovascular es infarto de miocardio o angina.
- 65 (18) El marcador combinado de acuerdo con el anterior (16), donde el ictus cerebral es infarto cerebral o hemorragia cerebral.

(19) Un método para extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que comprende las etapas de:

5        medir un valor de hs-CRP en sangre de un sujeto;  
       medir una relación EPA/AA en suero del sujeto; y  
       extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular combinando el valor de hs-CRP en sangre y la  
       relación EPA/AA en suero.

10        (20) Un método para extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que incluye las etapas de  
       medir un valor de hs-CRP en sangre de un sujeto y medir una relación EPA/AA en suero del sujeto, comprendiendo  
       el método la etapa de:

15        extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular combinando el valor de hs-CRP en sangre y la  
       relación EPA/AA en suero.

(21) El método para extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular de acuerdo con los anteriores  
(19) o (20), donde el sujeto que tiene el valor de hs-CRP de al menos 1,0 mg/l y la relación EPA/AA de menos de  
0,25 se extrae como un sujeto en alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

20        (22) El método para extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular de acuerdo con los anteriores  
(19) o (20), donde el sujeto que tiene el valor de hs-CRP de al menos 1,0 mg/l y la relación EPA/AA de menos de  
0,25 se extrae como un sujeto en alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y un sujeto que tiene el valor de hs-CRP  
de al menos 1,0 mg/l y la relación EPA/AA de menos de 0,25 se extrae como un sujeto de alto riesgo de enfermedad  
cardiovascular.

25        (23) El método de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (19) a (21) donde el sujeto no tiene antecedentes de  
enfermedad cardiovascular.

30        (24) Un kit de ensayo para su uso en el método de uno cualquiera de los anteriores (19) a (23) que incluye al menos  
medios para medir un valor de hs-CRP en sangre.

(25) Un método para la prevención primaria de una enfermedad cardiovascular que comprende la etapa de  
administrar el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de uno cualquiera de los  
anteriores (1) a (12) al sujeto extraído mediante el método del anterior (23).

### 35        **Efectos ventajosos de la invención**

40        La presente invención proporciona un marcador para evaluar el riesgo primario de la enfermedad cardiovascular; un  
método para extraer un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular; un agente para la prevención primaria  
de la enfermedad cardiovascular que comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en  
EPA, sus sales, y sus ésteres como un componente eficaz que se administra a sujetos que no tienen antecedentes  
de enfermedad cardiovascular con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l para reducir por tanto el  
riesgo de enfermedad cardiovascular; y/o un método para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

45        El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención se puede  
administrar al paciente que recibe el fármaco de estatina y al paciente que no recibe el fármaco de estatina, y este  
puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en el sujeto que no tiene antecedentes de enfermedad  
cardiovascular con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

50        El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención puede administrarse  
a pacientes que padecen de dislipidemia (hiperlipidemia) y a sujetos a los que nunca se les ha diagnosticado  
dislipidemia (hiperlipidemia), sin tener en cuenta el tipo y la gravedad de la dislipidemia y sin tener en cuenta si el  
sujeto está recibiendo un fármaco de estatina, para reducir por tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular en los  
sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

55        El marcador para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular de la presente invención es capaz de evaluar el  
riesgo de enfermedad cardiovascular con alta precisión y de forma objetiva utilizando el valor de hs-CRP en sangre y  
la relación EPA/AA en suero.

60        Cuando se usa el marcador para evaluar el riesgo primario de enfermedad cardiovascular de la presente invención,  
pueden extraerse los sujetos con alto riesgo primario de enfermedad cardiovascular que requieren la administración  
del agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención.

65        Utilizando el método para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención, se  
puede llevar a cabo la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular del sujeto sin antecedentes de  
enfermedad cardiovascular pero que tienen alto riesgo primario de enfermedad cardiovascular con un valor de hs-

CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, sin tener en cuenta si el sujeto tiene dislipidemia (hiperlipidemia), sin tener en cuenta el tipo y la gravedad de la dislipidemia, y sin tener en cuenta si el sujeto está recibiendo la administración de un fármaco de estatina. El método para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención es también un método eficaz para detectar sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular en una etapa temprana para reducir por tanto el riesgo de la enfermedad cardiovascular en sujetos que están ya recibiendo un fármaco de estatina y experimentando algún efecto terapéutico para la dislipidemia.

### Breve descripción de los dibujos

[FIG. 1] La FIG. 1(A) es un gráfico que muestra la relación entre la relación EPA/AA en suero y la relación de riesgo del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l (grupo hs-CRP bajo). La FIG. 1(B) es un gráfico que muestra la relación entre la relación EPA/AA en suero y la relación de riesgo del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l (grupo hs-CRP alto).

[FIG. 2] La FIG. 2 es un gráfico que muestra la relación entre la administración y la no administración del fármaco de estatina y la administración y la no administración del EPA y la tasa de incidencia de la enfermedad (%) de la enfermedad cardiovascular, la enfermedad de las arterias coronarias, y el ictus cerebral para el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l (grupo hs-CRP alto).

### Descripción de las realizaciones

A continuación, se describe detalladamente la presente invención. [Agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular]

El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en EPA, sus sales, y sus ésteres como un componente eficaz, y el agente se usa para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular administrando el agente a un sujeto que no tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular y tiene un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

<Enfermedad cardiovascular>

En la presente invención, las enfermedades cardiovasculares incluyen las enfermedades de las arterias coronarias, ictus cerebrales (trastornos cerebrovasculares), y enfermedades vasculares periféricas, y preferentemente, enfermedades de las arterias cerebrales e ictus cerebrales, y más preferentemente, enfermedades de las arterias coronarias. Las enfermedades de las arterias coronarias incluyen, por ejemplo, infarto de miocardio y angina, y los ictus cerebrales incluyen, por ejemplo, infarto cerebral y hemorragia cerebral.

En la presente invención, "sin antecedentes de enfermedad cardiovascular" significa que el sujeto no tiene antecedentes del inicio de la enfermedad de las arterias coronarias, ictus cerebral (trastornos cerebrovasculares), o enfermedad cardiovascular periférica, y más específicamente, que el sujeto no tiene antecedentes del diagnóstico definitivo de la enfermedad de las arterias coronarias tal como infarto de miocardio y angina, y enfermedad cerebrovascular tal como infarto cerebral y hemorragia cerebral. Además, cuando tiene lugar un episodio cardiovascular en un sitio cardiovascular diferente del sitio responsable del inicio de la enfermedad cardiovascular en el pasado, el episodio puede clasificarse como una enfermedad cardiovascular incipiente, y en un amplio sentido, el inicio de un episodio cardiovascular de dicho paciente se puede considerar como el inicio de un episodio cardiovascular del paciente sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

<Sujetos>

En la presente invención, el agente para la prevención primaria de la presente invención se administra a un sujeto sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que tiene un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, al menos 1,5 mg/l, o al menos 2,0 mg/l. Además, el agente para la prevención primaria de la presente invención puede administrarse a cualquier sujeto siempre que se satisfagan las condiciones que se han descrito anteriormente sin tener en cuenta si el sujeto padece de otras enfermedades o si al sujeto se administran otros fármacos.

<<Método utilizado para medir el valor de hs-CRP en sangre>>

El método utilizado para medir hs-CRP en sangre no está particularmente limitado siempre que este sea un método de medición de CRP de alta sensibilidad capaz de medir la proteína C reactiva (CRP) de al menos 0,1 mg/l, preferentemente al menos 0,05 mg/l, y más preferentemente 0,01 mg/l. Los métodos de medición de CRP de alta sensibilidad ilustrativos incluyen ELISA, nefelometría de látex, nefelometría de láser, e inmunonefelometría de látex mejorada. Los métodos ELISA ilustrativos incluyen Banalyst Ace hs-CRP (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD., Nagoya, Japón), Kit ELISA de proteína C reactiva de alta sensibilidad (Immuno-Biological Laboratories, Inc., Minnesota, EE.UU.), y ELISA de hs-CRP humana (BioVendor, Heidelberg, Alemania). Los métodos de nefelometría de látex ilustrativos incluyen N-latex CRP II (Siemens Healthcare Diagnostics, Tokio, Japón) y la inmunonefelometría

de látex mejorada puede llevarse a cabo utilizando un kit de ensayo comercialmente disponible tal como el microchip hs-CRP de Vitros (Ortho Clinical Diagnostics, Tokio, Japón).

<< Relación EPA/AA en suero y método usado para su medición>>

5 La relación EPA/AA en suero es la relación en concentración (unidad: µg/ml) del EPA al AA en el lípido total en suero. Sin embargo, esta relación EPA/AA en suero se refiere también a la relación en la concentración (unidad: µg/ml) del EPA al AA en el lípido total en plasma. Esto puede describirse también en términos de la relación en la concentración molar (unidad: mol/ml) del EPA al AA en el lípido total en suero o en el lípido total en plasma.

10 La relación EPA/AA en suero del sujeto diana no está particularmente limitada. La relación EPA/AA en suero es de menos de 0,25, aún de forma más preferente de menos de 0,20, y los más preferente de menos de 0,10.

15 El método usado para medir el EPA y el AA no está particularmente limitado, y los métodos ilustrativos incluyen la hidrólisis del suero o el plasma seguida por el análisis del EPA y el AA en el lípido total mediante cromatografía de gases (CG), cromatografía de gases - espectrometría de masas (CG-EM), o CG x CG-EM.

<<Otras enfermedades>>

20 Otras enfermedades ilustrativas incluyen dislipidemia (hiperlipidemia), hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, infarto cerebral no cardiogénico, y enfermedad de las arterias periféricas.

25 La dislipidemia ilustrativa incluye hipercolesterolemia, colesterolemia LDL alta, colesterolemia de lipoproteína de alta densidad (High density lipoprotein, HDL) baja, colesterolemia no de HDL baja, hiperapoproteína-B-emia, fosfolipasa A2-emia asociada a lipoproteína alta, e hipertrigliceridemia.

<<Otros fármacos>>

30 Otros fármacos típicos incluyen agentes terapéuticos para la dislipidemia.

35 Los agentes terapéuticos ilustrativos para la dislipidemia incluyen inhibidores para la síntesis del colesterol (inhibidor de la HMG-CoA reductasa (fármacos de estatina)), promotores para el catabolismo del colesterol (probucof, etc.), inhibidores para la absorción del colesterol (colestiramina, etc. (resina de intercambio aniónico)), inhibidores de la síntesis de triglicéridos (TG) (fármacos de fibratos), e inhibidores del transportador de colesterol intestinal (ezetimiba, etc.).

<Componentes eficaces>

40 El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en EPA, sus sales, y sus ésteres como su componente eficaz. El contenido del componente eficaz seleccionado entre el grupo que consiste en EPA, sus sales, y sus ésteres, en relación con la cantidad total de ácidos grasos (incluyendo sus sales y ésteres) en el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención tiene preferentemente al menos un 40 % en peso, más preferentemente al menos un 60 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 80 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 90 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 95 % en peso, aún de forma más preferente un 96,5 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 97 % en peso, y aún de forma más preferente al menos un 98 % en peso, y en otras palabras, es preferible el mayor contenido.

50 El EPA es ácido icosapentaenoico-5,8,11,14,17-todo cis (ácido icosapentaenoico-5,8,11,14,17-todo cis) o ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoico.

La sal del EPA no está particularmente limitada. Sin embargo, la preferida es la sal de sodio (denominada también a partir de ahora en el presente documento "EPA-Na").

55 El éster de EPA no está particularmente limitado. Sin embargo, los preferidos son el éster glicérico y el éster etílico, y el más preferido es el etil éster.

Del EPA, sus sales, y sus ésteres, el preferido es el EPA-E.

60 El al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en el EPA, sus sales, y sus ésteres es más preferible EPA-E.

<Ácido graso insaturado de cadena larga diferente de los componentes eficaces>

65 El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención puede comprender además un ácido graso insaturado de cadena larga diferente que el componente eficaz como se ha descrito

anteriormente, y en particular, un ácido graso insaturado de cadena larga  $\omega$ -3, y preferentemente un ácido graso poliinsaturado de cadena larga  $\omega$ -3.

5 Los ejemplos de dicho ácido graso poliinsaturado de cadena larga  $\omega$ -3 incluyen al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en DHA, sus sales, y sus ésteres, y dicho ácido graso poliinsaturado de cadena larga  $\omega$ -3 puede incorporarse preferentemente en un contenido de hasta un 60 % en peso, más preferentemente hasta un 40 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 20 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 10 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 5 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 3,5 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 3 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 2 % en peso, y aún más preferentemente hasta un 0,3 % en peso (concretamente, preferentemente en un índice de contenido menor) en relación con el contenido total del ácido graso (incluyendo sus sales y ésteres) en el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención.

15 El contenido total del ácido graso poliinsaturado de cadena larga  $\omega$ -3 (incluyendo sus sales y ésteres) incluyendo el al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en EPA, sus sales, y sus ésteres es preferentemente al menos un 40 % en peso, más preferentemente al menos un 70 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 80 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 90 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 95 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 96,5 % en peso, aún de forma más preferente al menos un 97 % en peso, y aún de forma más preferente al menos un 98 % en peso (concretamente, en un índice de contenido mayor) en relación con el contenido total del ácido graso (incluyendo sus sales y ésteres) en el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención.

25 El DHA es ácido docosahexaenoico-4,7,10,13,16,19-todo cis (ácido docosahexaenoico-4,7,10,13,16,19-todo cis) o ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico.

La sal de DHA no está particularmente limitada. Sin embargo, la preferida es la sal de sodio (denominada también a partir de ahora en el presente documento "DHA-Na").

30 El éster de DHA no está particularmente limitado. Sin embargo, los preferidos son el éster glicérido y el éster etílico, y el más preferido es el etil éster.

Del DHA, sus sales, y sus ésteres, el preferido es el DHA-E.

35 El al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en DHA, sus sales, y sus ésteres es más preferentemente DHA-E.

40 El contenido del ácido graso insaturado de cadena larga  $\omega$ -6, y en particular, el AA tiene preferentemente hasta un 5 % en peso, más preferentemente hasta un 2 % en peso, aún de forma más preferente hasta un 1 % en peso, y aún de forma más preferente, prácticamente exento en relación con el contenido total del ácido graso (incluyendo sus sales y ésteres) en el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención.

<Otros componentes opcionales>

45 Además de los componentes que se han descrito anteriormente, el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención puede comprender también un excipiente farmacéuticamente aceptable. Debido a que EPA y DHA están muy insaturados, un antioxidante, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, propilgalato, ácido gálico, o una quinona farmacéuticamente aceptable y un  $\alpha$ -tocoferol pueden incorporarse en una cantidad eficaz.

50 <Forma de dosificación>

55 Las formas de dosificación ilustrativas incluyen comprimidos, cápsulas, microcápsulas, gránulos, gránulos finos, ácidos, preparaciones líquidas orales, preparaciones autoemulsionantes, emulsiones, jarabes, y jaleas, que se adaptan para la administración oral al sujeto. La preferida es la administración oral incorporando una cápsula, por ejemplo, una cápsula o microcápsula blanda.

60 Epadel<sup>(R)</sup> y Epadel<sup>(R)</sup> S son cápsulas blandas que contienen EPA-E de alta pureza que se adquieren comercialmente en Japón como un agente terapéutico seguro para la arteriosclerosis obliterans y la hiperlipidemia con efectos secundarios reducidos. El contenido del EPA-E en el ácido graso total es al menos del 96,5 % en peso. Vascepa<sup>(R)</sup> (Amarin Pharmaceuticals, Inc.) está comercialmente disponible en los Estados Unidos como un agente terapéutico para la hipertrigliceridemia.

65 Las cápsulas blandas (Lovaza<sup>(R)</sup> (GlaxoSmithKline), Omacor<sup>(R)</sup>, (Pronova), y Lotoriga<sup>(R)</sup> (Takeda Pharmaceutical Company)) que contienen aproximadamente 46 % en peso de EPA-E y aproximadamente 38 % en peso de DHA-E en el ácido graso total están también comercialmente disponibles en los Estados Unidos, Europa, y Japón como agente terapéutico para la hipertrigliceridemia.

5 El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular usado en la presente invención puede ser un producto comercialmente disponible. Los ejemplos preferibles de dichos productos que contienen el EPA-E y el DHA-E incluyen Lovaza<sup>(R)</sup>, Omacor<sup>(R)</sup>, y Lotoriga<sup>(R)</sup>, y lo más preferido es el uso de aquellos que contienen EPA-E de alta pureza tal como Epadel<sup>(R)</sup> y Vascepa<sup>(R)</sup>, donde el contenido del EPA-E en el ácido graso total es al menos un 96,5 % en peso debido a que dichos agentes no contienen prácticamente AA.

<Dosificación, periodo de dosificación>

10 La dosificación y el periodo de dosificación del agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención es la dosificación y el periodo de dosificación suficiente para realizar el efecto de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, y pueden ajustarse de forma adecuada mediante la forma farmacéutica, ruta de administración, frecuencia de dosificación diaria, peso corporal, edad, y similares.

15 La dosificación y el periodo de dosificación del agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención se deciden preferentemente de tal manera que el valor de hs-CRP en sangre se reduce en al menos 0,1 mg/l, preferentemente al menos 0,25 mg/l, más preferentemente al menos 0,5 mg/l, aún de forma más preferente al menos 0,75 mg/l, aún de forma más preferente al menos 1,0 mg/l, y aún de forma más preferente al menos 1,5 mg/l en comparación con el valor al inicio del tratamiento o el valor en la medición previa; o para retener el nivel de menos de 2,0 mg/l, preferentemente menos de 1,5 mg/l, más preferentemente menos de 1,25 mg/l, aún de forma más preferente menos de 1,0 mg/l, aún de forma más preferente menos de 0,75 mg/l, y aún de forma más preferente menos de 0,5 mg/l; y simultáneamente que la relación EPA/AA en suero aumenta en al menos 0,1, preferentemente al menos 0,20, más preferentemente al menos 0,25, aún de forma más preferente al menos 0,40, aún de forma más preferente al menos 0,50, y aún de forma más preferente al menos 0,60 en comparación con el valor al inicio del tratamiento o el valor en la medición previa; o para retener el nivel de al menos 0,50, preferentemente al menos 0,60, aún de forma más preferente al menos 0,70, aún de forma más preferente al menos 0,75, aún de forma más preferente al menos 0,80, y aún de forma más preferente al menos 1,0.

30 En el caso de administración oral, la dosis en términos de EPA-E es de 0,1 a 10 g/día, preferentemente de 0,3 a 6 g/día, más preferentemente 0,9 a 3,6 g/día, y aún de forma más preferente 1,8 a 2,7 g/día que se administra en 3 dosis divididas. Sin embargo, si se desea, se puede administrar la dosis completa en una vez, o en varias dosis divididas. En el caso de administración oral, la dosis en términos del ácido graso poliinsaturado de cadena larga ω-3 completa (incluyendo sus sales y ésteres) es de 0,1 a 10 g/día, preferentemente de 0,3 a 9 g/día, más preferentemente de 1 a 6 g/día, y aún de forma más preferente de 2 a 4 g/día que se administra en 3 dosis divididas. Sin embargo, si se desea, se puede administrar la dosis completa en una vez, o en varias dosis divididas.

40 Los ejemplos de dosis por administración y la frecuencia diaria incluyen 0,3 g (una vez al día), 0,3 g (dos veces al día), 0,3 g (3 a 10 veces al día), 0,6 g (una vez al día), 0,6 g (dos veces al día), 0,6 g (3 a 10 veces al día), 0,9 g (una vez al día), 0,9 g (dos veces al día), 0,9 g (3 a 10 veces al día), 1 g (una vez al día), 1 g (dos veces al día), 1 g (3 a 10 veces al día), 1,2 g (una vez al día), 1,2 g (dos veces al día), 1,2 g (3 a 8 veces al día), 1,8 g (una vez al día), 1,8 g (dos veces al día), 1,8 g (3 a 5 veces al día), 2 g (una vez al día), 2 g (dos veces al día), 2 g (3 a 5 veces al día), 2,4 g (una vez al día), 2,4 g (dos veces al día), 2,4 g (3 a 4 veces al día), 2,7 g (una vez al día), 2,7 g (dos veces al día), 2,7 g (3 a 4 veces al día), 3 g (una vez al día), 3 g (dos veces al día), 3 g (3 veces al día), 3,6 g (una vez al día), 3,6 g (dos veces al día), 4 g (una vez al día), 4 g (dos veces al día), 4,5 g (una vez al día), 4,5 g (dos veces al día), 5 g (una vez al día), 5 g (dos veces al día), 6 g (una vez al día), 7 g (una vez al día), 8 g (una vez al día), 9 g (una vez al día), 10 g (una vez al día), y las combinaciones adecuadas de dichas dosis y frecuencias diarias.

50 El agente se administra preferentemente durante la comida o después de la comida, y más preferentemente, inmediatamente después de la comida (en los 30 minutos después de la comida). En el caso de una preparación autoemulsionante, el momento de la administración no está particularmente limitado debido a la excelente absorbabilidad, y se puede administrar también dicha preparación, por ejemplo, antes de la comida, entre comidas, o antes de irse a la cama. cuando la dosis que se ha descrito anteriormente se administra por vía oral, el periodo de dosificación es al menos de 1 año, preferentemente al menos 2 años, más preferentemente al menos 3,5 años, y aún de forma más preferente al menos 5 años, y la administración se continúa preferentemente siempre que el riesgo del inicio y/o la reincidencia del episodio cardiovascular es todavía alto. En algunos casos, se puede incorporar un periodo de abstinencia del fármaco de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 meses, y preferentemente de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 1 mes.

[Marcador para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular]

60 El marcador combinado para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en el sujeto sin antecedentes de enfermedad cardiovascular de la presente invención incluye el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero.

65 <Valor en sangre de la proteína C reactiva de alta sensibilidad>

El valor en sangre de la proteína C reactiva de alta sensibilidad se denomina también valor CRP de alta sensibilidad en sangre o valor de hs-CRP en sangre, y representa la concentración (unidad: mg/l) en sangre (en suero o plasma) de la proteína C reactiva.

5 El valor de hs-CRP y el valor de la proteína C reactiva convencional representan la concentración en sangre de la misma proteína (proteína C reactiva). Sin embargo, el valor de hs-CRP es el valor de la proteína C reactiva obtenido mediante el método con la sensibilidad mayor. Aunque el límite de la medición de un método convencional para la medición de la proteína C reactiva es aproximadamente 1 mg/l, el límite de la medición de un método para la medición de hs-CRP es de 0,1 mg/l y preferentemente de 0,01 mg/l.

10

La medición puede llevarse a cabo mediante un método tal como ELISA y LA/nefelometría.

<Relación EPA/AA en suero>

15 La relación EPA/AA en suero es una relación en peso de EPA a AA en lípido total en suero.

La medición se lleva a cabo hidrolizando suero o plasma, pesando cada uno de los EPA y los AA en el lípido total, y dividiendo el peso del EPA por el peso del AA.

20 La pesada del EPA y el AA puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cromatografía de gases (CG), cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) o FTIR (AOAC).

<Criterios para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular>

25 Se evaluó al sujeto para ser un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el valor de hs-CRP en sangre es al menos de 1,0 mg/l y la relación EPA/AA en suero es de menos de 0,50.

30 El sujeto puede evaluarse para ser un sujeto con riesgo ultraelevado de enfermedad cardiovascular cuando el valor de hs-CRP en sangre es al menos de 1,0 mg/l, y la relación EPA/AA en suero es de menos de 0,25, y un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular cuando el valor de hs-CRP en sangre es al menos de 1,0 mg/l y la relación EPA/AA en suero es de menos de 0,25.

35 Además, se puede evaluar también al sujeto para ser un sujeto con riesgo medio de enfermedad cardiovascular cuando el valor de hs-CRP en sangre es al menos de 1,0 mg/l, y la relación EPA/AA en suero es al menos de 0,50.

40 El umbral de la relación EPA/AA en suero de menos de 0,50 puede cambiarse por cualquier valor en el intervalo de menos de 0,26 a menos de 0,74, por ejemplo, menos de 0,70, menos de 0,60, menos de 0,40, o menos de 0,30. el umbral de la relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 puede cambiarse por un valor de, por ejemplo, menos de 0,20 o menos de 0,10.

40

Se puede evaluar también el riesgo como un aumento cuando el valor de hs-CRP en sangre se reduce en al menos 1,0 mg/l. y la relación EPA/AA en suero se reduce en al menos 0,10, preferentemente al menos 0,20, más preferentemente al menos 0,25, aún de forma más preferente al menos 0,30, aún de forma más preferente al menos 0,40, y aún de forma más preferente al menos 0,50 en comparación con el valor en la medición previa.

45

Sin embargo, La relación EPA/AA en suero y el riesgo de enfermedad cardiovascular no están asociados cuando el valor de hs-CRP en sangre es de menos de 1,0 mg/l. El valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l usado como el criterio de evaluación del riesgo que se ha descrito anteriormente puede cambiarse a al menos 1,5 mg/l o al menos 2,0 mg/l en la evaluación.

50

Un ejemplo del marcador combinado de la presente invención es un medio donde el sujeto, el médico, y/o similares pueden reconocer simultáneamente el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero, y más específicamente, un medio donde el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero se describen o registran, y más preferentemente, donde la medición del valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero se describen o registran juntos con el riesgo que se ha descrito anteriormente evaluado mediante dicha combinación. Los medios ilustrativos incluyen medio de papel y medio de registro electrónico.

55

Hasta el momento, la asociación entre el valor de la proteína c reactiva en sangre y la relación EPA/AA en suero no está todavía claro. Se dice que EPA tiene efectos tales como la mejora de la disfunción del endotelio vascular, la inhibición de la agregación plaquetaria, la estabilización de la placa por la acción antiinflamatoria. Por otra parte, se dice que el AA produce sustancias fisiológicamente activas que tienen una fuerte capacidad de agregación plaquetaria y sustancias que inducen una fuerte inflamación.

60

Además, debido a que el aumento en el valor de la proteína C reactiva es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, se reconoció una correlación significativa entre la relación EPA/AA en suero y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la presente invención para el grupo con un valor alto de la proteína C reactiva en

65

sangre (grupos hs-CRP alto; valor de CRP en sangre  $\geq 1,0$  mg/l).

[Método para extraer sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular]

5 La primera realización del método para extraer el sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular de la presente invención es un método que comprende las etapas de  
medir el valor de hs-CRP en sangre de un sujeto,  
medir la relación EPA/AA en suero del sujeto y extraer un sujeto que tiene alto riesgo de enfermedad cardiovascular combinando el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero.

10 La segunda realización del método para extraer el sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular de la presente invención es un método que incluye las etapas de medir el valor de hs-CRP en sangre de un sujeto y medir la relación EPA/AA en suero del sujeto, comprendiendo el método la etapa de:

15 extraer un sujeto que tiene alto riesgo de enfermedad cardiovascular combinando el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero.

Más específicamente, la primera y la segunda realizaciones que se describen anteriormente son un método que comprende la etapa de un sujeto que tiene alto riesgo de enfermedad cardiovascular o un sujeto que tiene riesgo ultraelevado de enfermedad cardiovascular cuando el valor de hs-CRP en sangre es al menos de 1,0 mg/l, y la relación EPA/AA en suero está por debajo de un valor concreto de menos de 0,25.

20 Además, el método incluye la etapa de extraer el sujeto con riesgo de enfermedad cardiovascular, donde el umbral de la relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 se cambia a, por ejemplo, menos de 0,20 o menos de 0,10.

25 El valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l en el método para extraer que se ha descrito anteriormente puede cambiarse a al menos 1,5 mg/l o al menos 2,0 mg/l.

[Kit de ensayo para extraer sujetos con riesgo de enfermedad cardiovascular]

30 El kit de ensayo de la presente invención es un kit de ensayo para su uso en el método para extraer el sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y el kit contiene al menos medios para medir el valor de hs-CRP en sangre.

35 Debido a que el valor de hs-CRP se determina por medio de, por ejemplo, ELISA, nefelometría de látex, nefelometría de láser, inmunonefelometría de látex mejorada, o similares como se ha descrito anteriormente, los reactivos usados es estos métodos de ensayo se incluyen de forma preferible en el kit.

[Método para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular para sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular]

40 Este método es un método donde el sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular se extrae en primer lugar mediante el método que se ha descrito anteriormente, y el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención se administra a continuación a dicho sujeto para reducir por tanto el riesgo de inicio de la enfermedad cardiovascular. En el método preventivo de la presente invención, como un índice para reducir el riesgo del inicio, el método puede llevarse a cabo esperando reducir el valor de hs-CRP en sangre en al menos 0,1 mg/l, preferentemente al menos 0,25 mg/l, más preferentemente al menos 0,5 mg/l, aún de forma más preferente al menos 0,75 mg/l, aún de forma más preferente al menos 1,0 mg/l, y aún de forma más preferente al menos 1,5 mg/l en comparación con el valor al inicio del tratamiento o el valor en la medición previa; o retener el valor de hs-CRP en sangre al nivel de menos de 2,0 mg/l, preferentemente menos de 1,5 mg/l, más preferentemente menos de 1,25 mg/l, aún de forma más preferente menos de 1,0 mg/l, aún de forma más preferente menos de 0,75 mg/l, y aún de forma más preferente menos de 0,5 mg/l; y simultáneamente, aumentar la relación EPA/AA en suero en al menos 0,1, preferentemente al menos 0,20, más preferentemente al menos 0,25, aún de forma más preferente al menos 0,40, aún de forma más preferente al menos 0,50, y aún de forma más preferente al menos 0,60 en comparación con el valor al inicio del tratamiento o el valor en la medición previa; o retener la relación EPA/AA en suero al nivel de al menos 0,50, preferentemente al menos 0,60, más preferentemente al menos 0,70, aún de forma más preferente al menos 0,75, aún de forma más preferente al menos 0,80, y aún de forma más preferente al menos 1,0.

60 Si se desea, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (fármacos de estatina) u otro agente terapéutico para la dislipidemia, agente terapéutico para la hipertensión, fármaco antidiabético, agente terapéutico para la enfermedad renal crónica, agente terapéutico para el infarto cerebral no cardiogénico, agente terapéutico para la enfermedad arterial periférica, o similares pueden mezclarse o usarse en combinación con el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención para realizar simultáneamente los efectos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa u otro agente terapéutico para la dislipidemia, agente terapéutico para la hipertensión, fármaco antidiabético, agente terapéutico para la enfermedad renal crónica, agente terapéutico para el infarto cerebral no cardiogénico, agente terapéutico para la enfermedad arterial periférica, o similares.

El método de la presente invención es eficaz también para un paciente cuyo colesterol LDL se ha mantenido en un valor concreto (por ejemplo, menos de 120 mg/dl, menos de 100 mg/dl, o menos de 80 mg/dl) mediante la administración de un fármaco de estatina. En particular, el sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular se extrae mediante el método que se ha descrito anteriormente de los pacientes a los que se ha administrado ya el fármaco de estatina con el nivel de lípidos en el intervalo normal y cuyo tratamiento ha tenido éxito aparentemente, y el riesgo de un nuevo inicio de enfermedad cardiovascular puede reducirse utilizando el agente para la prevención primaria de la presente invención.

## 10 EJEMPLOS

### 1. Sumario del estudio epidemiológico

En este Ejemplo, los inventores examinaron la asociación entre la relación EPA/AA en suero y el riesgo de inicio y muerte de y procedente de la enfermedad cardiovascular como parte del estudio de Hisayama.

El estudio de Hisayama es un estudio epidemiológico del ictus cerebral, la enfermedad cardiovascular y las similares que se han llevado a cabo con los residentes del pueblo de Hisayama (población, aproximadamente 8.400) en el condado de Kasuya de la prefectura de Fukuoka adyacente a la ciudad de Fukuoka desde 1961. La edad y las distribuciones de la ocupación de los residente del pueblo de Hisayama fueron casi idénticas a las de Japón como un completo, y los residentes pueden observarse como un grupo promedio del pueblo japonés sustancialmente sin sesgo. Las características del estudio de Hisayama incluyen la participación de todos los residentes (que tienen al menos 40 años de edad), estudio prospectivo de cohortes, exploración y visita a domicilio por el personal del estudio, índice de consulta (al menos 80 %), tasa de autopsias (aproximadamente 80 %), y tasa de seguimiento (al menos el 99 %), y el rasgo más característico de este estudio es la alta tasa de autopsias. No hubo diagnóstico más preciso que la autopsia en el hallazgo de la causa precisa de la muerte, y la precisión del estudio de seguimiento es también alta. Además, el estudio de Hisayama añade periódicamente los residentes que han alcanzado 40 años de edad al grupo cada 5 años, y la estimación de la influencia de la transición del estilo de vida así como el cambio de los factores de riesgo permitidos por el anterior.

### 2. Sujeto y periodo de seguimiento

Se utilizaron 3.103 residentes de 40 años de edad que se registraron en 2002 para el sujeto excluyendo aquellos que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular y aquellos sin datos de la relación EPA/AA. El periodo de seguimiento promedio fue de 5,1 años.

De los 3.103 sujetos, los casos de muerte fueron 191 casos en total. De estos, las causas de la muerte incluyeron 48 casos de enfermedad cardiovascular (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10ª Revisión (ICD10):I00-I99), 70 casos de cáncer (ICD10:C00-D48), 39 casos de enfermedades infecciosas (ICD10:A00-B99, J00-J39, J69, N13.6), y 34 casos de otras causas.

Se encontraron 127 casos del inicio de enfermedad cardiovascular (vivo/muerto), y de estos, el inicio de enfermedad de las arterias coronarias fue de 49 casos, y el inicio de ictus cerebral fue de 83 casos.

### 3. Análisis

#### (1) Relación EPA/AA en suero

Se determinó la relación EPA/AA en suero del sujeto recogiendo la sangre de los sujetos, llevando a cabo la hidrólisis del suero o plasma, cuantificando el EPA y el AA en el lípido total mediante cromatografía de gases para medir la concentración (unidad:µg/ml), y calcular la relación en la concentración del EPA al AA.

#### (2) valor de hs-CRP

Se determinó el valor de hs-CRP en sangre del sujeto recogiendo la sangre de los sujetos, tratando la muestra mediante un reactivo de látex para el ensayo de CRP de alta sensibilidad comercialmente disponible, y llevando a cabo el ensayo mediante un sistema de análisis automático bioquímico (unidad: mg/l).

### 4. Relación entre la relación EPA/AA en suero y las muertes totales y las muertes cardiovasculares

Se analizó relación entre la relación EPA/AA en suero y las muertes totales y las muertes cardiovasculares usando un modelo de riesgo proporcional Cox con posibles factores de confusión tales como la edad y el sexo, que se ajustaron. Los riesgos de muerte total fueron respectivamente 23,5, 11,8, 12,8, y 11,5 personas-años por 1000 personas-años en los grupos con las relaciones EPA/AA en suero de menos de 0,25, 0,25 a 0,49, 0,5 a 0,74, y 0,75 o más (valor p en el análisis de tendencia = 0,01). De forma similar, El riesgo de muerte cardiovascular aumentó con la disminución de la relación EPA/AA en suero, y los riesgos fueron respectivamente 4,9, 4,0, 2,2, y 1,6 personas-años por 1000 personas-años en los grupos con las relaciones EPA/AA en suero de menos de 0,25, 0,25-0,49, 0,5-

0,74, y 0,75 o más (valor p en el análisis de tendencia = 0,03). En otras palabras, el riesgo de muerte total y el riesgo de muerte cardiovascular de los sujetos con una relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 fue respectivamente de 2,04 veces y 3,06 veces más que los sujetos con una relación EPA/AA en suero de al menos 0,75.

5 Entre tanto, se calculó una relación de riesgo usando el modelo de riesgo proporcional de Cox con el uso de todos los sujetos como patrón (1,00). El riesgo se ajustó para los posibles factores de confusión tales como la edad, el sexo, hipertensión, diabetes, colesterol total en suero, uso del agente terapéutico para la dislipidemia, IMC (índice de masa corporal), hábito de tabaquismo, e ingestión de alcohol. Para el grupo de todos los sujetos, tras el ajuste de los posibles factores de confusión, se encontró que el riesgo de muerte cardiovascular aumenta en 1,44 veces con cada  
10 disminución en la relación EPA/AA en suero de 0,25, mientras que el riesgo de muerte por cáncer, el riesgo de muerte por infección, y el riesgo de muerte por otras causas aumenta respectivamente en 1,10 veces, 1,05 veces, y 1,03 veces con cada disminución en la relación EPA/AA en suero de 0,25, es decir, no se ven sustancialmente afectados.

15 5. Relación entre la relación EPA/AA en suero y el valor de hs-CRP

Los 3.103 sujetos se dividieron en 2 grupos, concretamente, el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l (grupo de hs-CRP bajo) y el grupo con un valor de hs-CRP de al menos 1,0 mg/l (grupo de hs-CRP alto). Cada uno de estos grupos se dividió adicionalmente en 4 grupos, concretamente, el grupo con una relación EPA/AA  
20 en suero de menos de 0,25, el grupo con una relación EPA/AA en suero de 0,25 a 0,49, el grupo con una relación EPA/AA en suero de 0,50 a 0,74, y el grupo con una relación EPA/AA en suero de 0,75 o más.

El número de sujetos en cada grupo dividido por el valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero son como se muestra en la columna de "n" en la Tabla 1 y la Tabla 2.

25 Para cada grupo de hs-CRP bajo y el grupo de hs-CRP alto, la relación de riesgo de cada grupo (concretamente, cada uno de los grupos que tienen relaciones EPA/AA en suero respectivas de 0,50 a 0,74, 0,25 a 0,49, y menos de 0,25) al grupo con una relación EPA/AA en suero de al menos 0,75 se calculó usando el modelo de riesgo proporcional de Cox. El riesgo se ajustó para los posibles factores de confusión tales como la edad, el sexo, hipertensión, diabetes, colesterol total en suero, uso del agente terapéutico para la dislipidemia, IMC (índice de masa corporal), hábito de tabaquismo, e ingestión de alcohol. Las relaciones de riesgo resultantes se muestran en la  
30 columna de "relación de riesgo" en la Tabla 1 y la Tabla 2.

35 La FIG. 1 incluye (A) un gráfico de barras que muestra la relación de riesgo del grupo hs-CRP bajo y (B) un gráfico de barras que muestra la relación de riesgo del grupo hs-CRP alto.

[Tabla 1]

Tabla 1

	relación EPA/AA	n	Relación de riesgo
Grupo hs-CRP bajo (< 1,0 mg/l)	< 0,25	414	1,15
	0,25 a 0,49	1058	1,02
	0,50 a 0,74	564	1,48
	≥ 0,75	273	1,00

40 En el grupo de hs-CRP bajo, no se reconoció asociación significativa entre la relación EPA/AA en suero y la relación de riesgo.

[Tabla 2]

45

Tabla 2

	relación EPA/AA	n	Relación de riesgo
Grupo de hs-CRP alto (≥ 1,0 mg/l)	< 0,25	137	3,39
	0,25 a 0,49	348	2,32
	0,50 a 0,74	207	1,15
	≥ 0,75	102	1,00

50 Por otra parte, En el grupo de hs-CRP alto (hs-CRP ≥ 1,0 mg/l), la relación de riesgo aumentó significativamente con la disminución de la relación EPA/AA en suero y la relación de riesgo fue 2,32 veces mayor en el grupo con una relación EPA/AA en suero de 0,25 a 0,49, y 3,39 veces mayor en el grupo con una relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 en comparación con el grupo con una relación EPA/AA en suero de al menos 0,75.

Como resulta evidente de los resultados descritos anteriormente, el marcador combinado del valor de hs-CRP en sangre y la relación EPA/AA en suero es eficaz como un marcador para evaluar el riesgo de enfermedad

cardiovascular. Se demostró también la adecuación de la evaluación del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l y una relación EPA/AA en suero de menos de 0,50 como el grupo con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, debido a que el riesgo del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l y una relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 fue significativamente mayor que el grupo con una relación EPA/AA en suero de al menos 0,25 y menos de 0,50, se demostró también la adecuación del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l y una relación EPA/AA en suero de menos de 0,25 como el grupo con riesgo ultraelevado de enfermedad cardiovascular y evaluación del grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l y una relación EPA/AA en suero de al menos 0,25 y menos de 0,50 para ser el grupo con riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

6. Relación entre el valor de hs-CRP en sangre, una tasa de incidencia de 5 años, y la relación de riesgo

Los sujetos se dividieron en dos grupos, concretamente, el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l y el grupo con un valor de hs-CRP de menos 1,0 mg/l. Se cuantificó el valor de hs-CRP en sangre utilizando un kit de ensayo comercialmente disponible.

Para cada uno de los grupos, se determinó una tasa de incidencia de 5 años (tasa de incidencia en 5 años) de enfermedad cardiovascular, enfermedad de las arterias coronarias, e ictus cerebral así como la relación de riesgo. Estos valores se indicaron en las correspondientes columnas de la Tabla 3. Se calculó la relación de riesgo usando el modelo de riesgo proporcional de Cox con el uso de todos los sujetos como patrón (1,00). El riesgo se ajustó para los posibles factores de confusión tales como la edad, el sexo, hipertensión, diabetes, colesterol total en suero, uso del agente terapéutico para la dislipidemia, IMC (índice de masa corporal), hábito de tabaquismo, e ingestión de alcohol.

[Tabla 3]

Tabla 3

hs-CRP	Tasa de incidencia de 5 años	Relación de riesgo (intervalo de confianza del 95 %)	Valor P
Enfermedad cardiovascular (CVD)			
< 1,0 mg/l	3,5	0,94 (0,78 a 1,14)	0,01
≥ 1,0 mg/l	5,9	1,66 (1,14 a 2,42)	
Enfermedad de las arterias coronarias (CHD)			
< 1,0 mg/l	1,3	0,93 (0,69 a 1,25)	0,008
≥ 1,0 mg/l	2,4	2,62 (1,31 a 5,23)	
Ictus cerebral			
< 1,0 mg/l	2,3	0,98 (0,77 a 1,24)	0,17
≥ 1,0 mg/l	3,8	1,37 (0,89 a 2,12)	

(1) Enfermedad cardiovascular

La tasa de incidencia de 5 años fue del 3,5 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l, aunque fue mayor a 5,9 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

La relación de riesgo fue de 0,94 (intervalo de confianza del 95 %; 0,78 a 1,14) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l y 1,66 (intervalo de confianza del 95 %; 1,14 a 2,42) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, confirmando por tanto la asociación significativa entre el valor de hs-CRP en sangre y la relación de riesgo (valor p = 0,01).

En el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, se encontró que el riesgo del inicio de la enfermedad cardiovascular aumenta significativamente en 1,66 veces con cada disminución en la relación EPA/AA en suero de 0,25.

(2) Enfermedad de las arterias coronarias

La tasa de incidencia de 5 años fue del 1,3 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l y mayor de 2,4 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

La relación de riesgo fue de 0,93 (intervalo de confianza del 95 %; 0,69 a 1,25) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l, y 2,62 (intervalo de confianza del 95 %; 1,31 a 5,23) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, confirmando por tanto la asociación significativa entre el valor de hs-CRP en sangre y se reconoció la relación de riesgo (valor p = 0,008).

En el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, se demostró que el riesgo del inicio de la

enfermedad de las arterias coronarias aumenta significativamente en 2,62 veces con cada disminución en la relación EPA/AA en suero de 0,25.

(3) Ictus cerebral

5 La tasa de incidencia de 5 años fue del 2,3 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l y mayor de 3,8 % en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l.

10 La relación de riesgo fue de 0,98 (intervalo de confianza del 95 %; 0,77 a 1,24) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de menos de 1,0 mg/l, y 1,37 (intervalo de confianza del 95 %; 0,89 a 2,12) en el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l. El valor p de la heterogeneidad fue de 0,17 entre el valor de hs-CRP en sangre y la relación de riesgo.

15 En el grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l, se demostró que el riesgo de la enfermedad cardiovascular aumenta en 1,37 veces con cada disminución en la relación EPA/AA en suero de 0,25.

7. Relación entre la administración del fármaco de estatina y EPA y el número de episodios

20 El grupo con un valor de hs-CRP en sangre de al menos 1,0 mg/l (grupo hs-CRP alto) se extrajo de todos los sujetos. Se cuantificó el valor de hs-CRP en sangre utilizando un kit de ensayo comercialmente disponible.

El grupo de hs-CRP alto se dividió adicionalmente en 4 grupos mediante la administración y la no administración del fármaco de estatina y la administración y no administración del EPA.

25 Los episodios de enfermedad cardiovascular, enfermedad de las arterias coronarias, e ictus cerebral para cada grupo se muestran en la Tabla 4. En la tabla, "estatina (-) + EPA (-)" significa que ni el fármaco de estatina ni el EPA se administraron a un sujeto; "estatina (+) + EPA (-)" significa que se administró el fármaco de estatina pero no el EPA; "estatina (-) + EPA (+)" significa que el fármaco de estatina no se administró a pesar de la administración del EPA; y "estatina (+) + EPA (+)" significa que se administraron el fármaco de estatina y el EPA. Además, "episodio (-)" y "episodio (+)" representan respectivamente casos con o sin episodios.

La Tabla 4 muestra el número de veces de incidencia o sin incidencia de episodios de enfermedad cardiovascular, enfermedad de las arterias coronarias, e ictus cerebral y el número de sujetos en cada grupo para el grupo de hs-CRP alto.

La FIG. 2 muestra la tasa de incidencia de la enfermedad cardiovascular (%), la tasa de incidencia de la enfermedad de las arterias coronarias (%), y la tasa de incidencia (%) del ictus cerebral para cada grupo.

[Tabla 4]

Tabla 4

Grupo de hs-CRP alto (hs-CRP ≥ 1,0 mg/l)	Enfermedad cardiovascular		Episodio (-)	Episodio (+)	Total
		Estatina (-) + EPA (-)	691	42	733
		Estatina (+) + EPA (-)	51	5	56
		Estatina (-) + EPA (+)	4	0	4
		Estatina (+) + EPA (+)	1	0	1
Enfermedad de las arterias coronarias		Episodio (-)	Episodio (+)	Total	
	Estatina (-) + EPA (-)	717	16	733	
	Estatina (+) + EPA (-)	53	3	56	
	Estatina (-) + EPA (+)	4	0	4	
	Estatina (+) + EPA (+)	1	0	1	
Ictus cerebral		Episodio (-)	Episodio (+)	Total	
	Estatina (-) + EPA (-)	705	28	733	
	Estatina (+) + EPA (-)	54	2	56	
	Estatina (-) + EPA (+)	4	0	4	
	Estatina (+) + EPA (+)	1	0	1	

(1) Enfermedad cardiovascular

45 Con respecto a la enfermedad cardiovascular, no se produjo ningún episodio en el grupo al que se administró EPA

en el grupo de hs-CRP alto sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina.

Además, en el grupo sin administración del EPA, el grupo al que se administró el fármaco de estatina presentó una mayor incidencia de episodios en comparación con el grupo sin administración del fármaco de estatina, y posiblemente, esto es debido a que el grupo al que se administró el fármaco de estatina es un grupo de alto riesgo debido a la presencia de la dislipidemia (hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia) o debido a la dislipidemia más grave en comparación con el grupo sin la administración del fármaco de estatina. Más específicamente, Con respecto a la enfermedad cardiovascular, no se produjo ningún episodio en el grupo al que se administró EPA en el grupo de hs-CRP alto sin independientemente del padecimiento o la gravedad de la dislipidemia.

En consecuencia, El agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención es eficaz para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina e independientemente del padecimiento o la gravedad de la dislipidemia.

#### (2) Enfermedad de las arterias coronarias

Con respecto a la enfermedad de las arterias coronarias, no se produjo ningún episodio en el grupo al que se administró EPA en el grupo de hs-CRP alto sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina.

Además, en el grupo sin administración del EPA, el grupo al que se administró el fármaco de estatina presentó una mayor incidencia de episodios en comparación con el grupo sin administración del fármaco de estatina, y posiblemente, esto es debido a que el grupo al que se administró el fármaco de estatina es un grupo de alto riesgo debido a la presencia de la dislipidemia (hiperlipidemia y/o hipercolesterolemia) o debido a la dislipidemia más grave en comparación con el grupo sin la administración del fármaco de estatina. Más específicamente, Con respecto a la enfermedad de las arterias coronarias, no se produjo ningún episodio en el grupo al que se administró EPA en el grupo de hs-CRP alto sin independientemente del padecimiento o la gravedad de la dislipidemia.

En consecuencia, el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención es eficaz para la prevención primaria de la enfermedad de las arterias coronarias sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina e independientemente del padecimiento o la gravedad de la dislipidemia.

#### (3) Ictus cerebral

Con respecto al ictus cerebral, no se produjo ningún episodio en el grupo al que se administró EPA en el grupo de hs-CRP alto y todos los sujetos sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina.

Además, para el grupo sin administración del EPA, no se señalaron diferencias remarcables en la incidencia de episodios entre el grupo al que se administró el fármaco de estatina y el grupo sin administración del fármaco de estatina.

En consecuencia, el agente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de la presente invención es eficaz para la prevención primaria del ictus cerebral sin tener en cuenta la administración del fármaco de estatina e independientemente del padecimiento o la gravedad de la dislipidemia.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un agente para su uso en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, donde el agente se administra a un sujeto sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que tiene un valor en sangre de la proteína C reactiva de alta sensibilidad de al menos 1,0 mg/l y una relación de ácido eicosapentaenoico/ácido araquidónico en suero de menos de 0,25, y donde el agente comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico, sus sales, y sus ésteres como componente eficaz, donde el agente se administra al sujeto eficazmente y sin tener en cuenta la administración del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- 10 2. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente se administra al sujeto eficazmente y sin tener en cuenta si el sujeto padece de dislipidemia, preferentemente, la dislipidemia es colesterolemia LDL alta.
- 15 3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico, sus sales, y sus ésteres es éster de etil eicosapentaenoato.
- 20 4. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además al menos un miembro seleccionado entre el grupo consistente en ácido docosahexaenoico, sus sales, y sus ésteres, preferentemente, éster de etil docosahexaenoato.
- 25 5. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la enfermedad cardiovascular es la enfermedad de las arterias coronarias o el ictus cerebral, preferentemente, la enfermedad cardiovascular es infarto de miocardio o angina o el ictus cerebral es infarto cerebral o hemorragia cerebral.
- 30 6. Un método para evaluar un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, que comprende las etapas de:  
medir un valor de hs-CRP de un sujeto;  
medir una relación EPA/AA del sujeto; y  
evaluar un sujeto con alto riesgo de enfermedad cardiovascular combinando el valor de hs-CRP y la relación EPA/AA, donde el sujeto que tiene el valor de hs-CRP de al menos 1,0 mg/l y la relación EPA/AA de menos de 0,25 se evalúa como un sujeto con riesgo ultraelevado de enfermedad cardiovascular,  
donde el sujeto no tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- 35 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la enfermedad cardiovascular es la enfermedad de las arterias coronarias o el ictus cerebral, preferentemente, la enfermedad cardiovascular es infarto de miocardio o angina o el ictus cerebral es infarto cerebral o hemorragia cerebral.

FIG.1 (A)

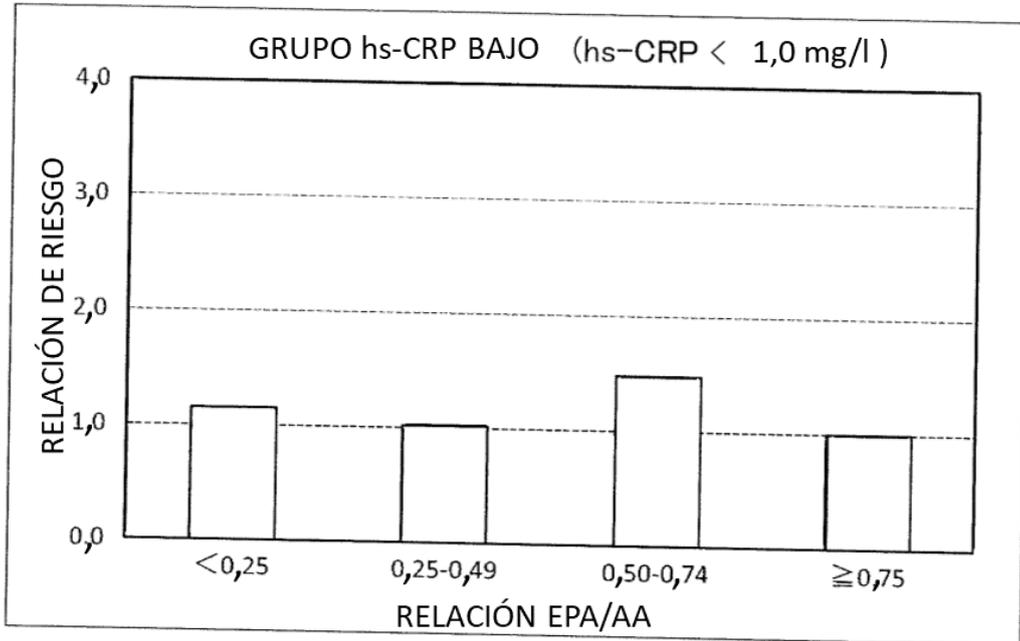


FIG.1 (B)

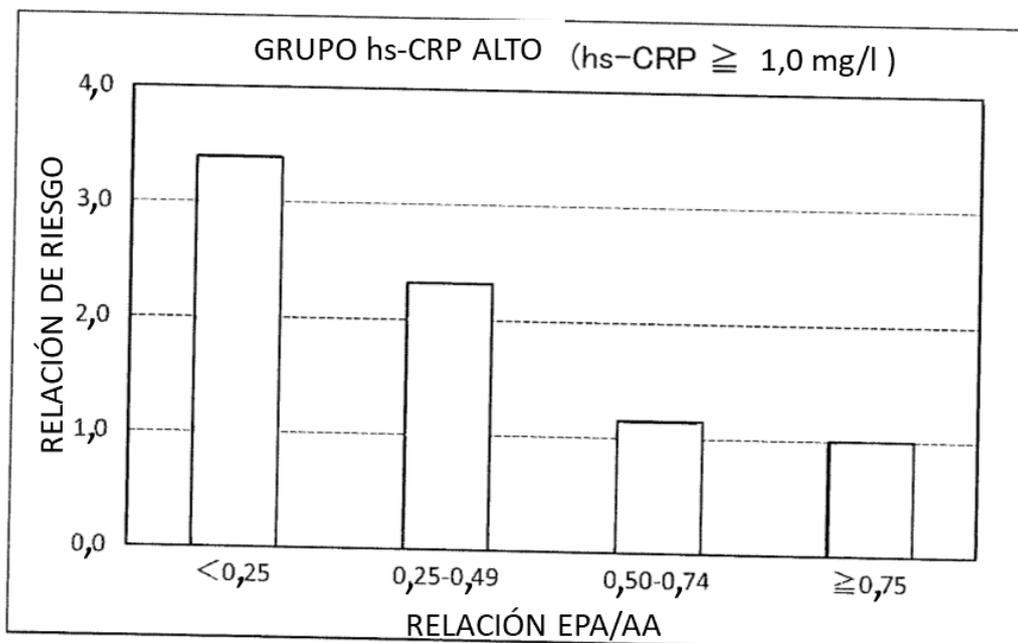


FIG.2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR / ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS / ICTUS CEREBRAL

