

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 246**

51 Int. Cl.:

A01N 37/00 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2010 PCT/US2010/032952**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10127103**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10770322 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2424356**

54 Título: **Composición farmacéutica estable y métodos de uso de la misma**

30 Prioridad:

29.04.2009 US 173763 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2017

73 Titular/es:

**AMARIN PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED
(100.0%)
2 Pembroke House, Upper Pembroke Street 28-32
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

MANKU, MEHAR

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 647 246 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica estable y métodos de uso de la misma

5 Antecedentes de la reivindicación anterior

Los ésteres de ácidos grasos omega-3 mixtos se encapsulan típicamente en cápsulas de gelatina tipo 2a que contienen gelatina (~43,4 %), glicerol (~20 %) y agua (~36,6 %) y no experimentan problemas de estabilidad a lo largo de toda su vida útil. Aunque las gelatinas químicamente modificadas tales como gelatina succinada/succinilada se han usado para encapsular ingredientes de relleno reactivo, dicha gelatina no está aprobada para su uso en los EE.UU. y otros mercados.

Sumario

15 La invención se refiere a una composición farmacéutica como se define en la reivindicación independiente 1. Algunas características preferentes u opcionales se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Los investigadores han descubierto inesperadamente que el ácido eicosapentaenoico (AEP) de alta pureza es más susceptible a la degradación oxidativa que los ésteres de etilo de los ácidos omega-3 mixtos. La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido graso o un derivado del mismo en una cubierta de cápsula que resiste, obstaculiza, atenúa o evita la oxidación del ácido graso o el derivado de ácido graso, por ejemplo, en mayor medida, que la que proporciona una cubierta de cápsula tipo IIa convencional. El ácido graso comprende ácido eicosapentaenoico (AEP) o un derivado de AEP, por ejemplo, eicosapentaenoato de etilo (etil-AEP o E-AEP). El ácido graso puede comprender AEP ultra puro.

En un ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP ultra puro encapsulado en una cubierta de cápsula, donde el AEP ultra puro tiene un valor de peróxido basal no mayor que aproximadamente 5 meq/kg y tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un período de tiempo, ese AEP ultra puro tiene un segundo valor de peróxido no mayor que aproximadamente 20 meq/kg.

En otros ejemplos, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula que comprende un material formador de película y un plastificante higroscópico, donde la relación en peso del material formador de película al plastificante higroscópico no es inferior a aproximadamente 2,5:1. Además, la cubierta de la cápsula puede comprender opcionalmente un plastificante no-higroscópico. En un ejemplo, la cápsula no contiene gelatina químicamente modificada, por ejemplo, gelatina succinada o succinilada.

Todavía en otros ejemplos, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular que usan composiciones como las descritas en el presente documento.

A continuación, estos y otros ejemplos o realizaciones de la presente divulgación o la presente invención serán divulgados con más detalle en el presente documento.

45 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el perfil de disolución de una composición de cápsula inventiva que contiene ~500 mg de E-AEP frente a una composición que comprende AEP en una cápsula de gelatina succinada.

La Figura 2 muestra la biodisponibilidad de 300 mg de AEP en cápsulas de gelatina succinada.

50 La Figura 3 muestra la biodisponibilidad de una composición de la cápsula inventiva AMR101 que contiene ~500 mg de E-AEP.

Descripción detallada

55 Aunque la presente invención se puede incorporar de diversas formas, la siguiente descripción de varias realizaciones se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la invención y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados se proporcionan solo por comodidad y no deben interpretarse como que limitan la invención de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

65 El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente otra cosa, se fija como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos indicados fueran precedidos por la palabra «aproximadamente». De esta manera, se pueden usar pequeñas variaciones de un valor fijado para conseguir sustancialmente los mismos resultados que el valor fijado. Además, la divulgación de intervalos pretende servir como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los

valores mínimo y máximo enumerados, así como cualquier intervalo que pueda formarse por dichos valores. También se divulga en el presente documento todas y cada una de las relaciones (e intervalos de cualquiera de dichas relaciones) que pueden formarse dividiendo un valor numérico enumerado entre cualquier otro valor numérico enumerado. Por consiguiente, el experto apreciará que muchas de dichas relaciones, intervalos e intervalos de relaciones se pueden obtener inequívocamente a partir de los valores numéricos presentados en el presente documento y en todos los casos, dichas relaciones, intervalos e intervalos de relaciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

Ácidos grasos poliinsaturados

Las composiciones de la divulgación pueden comprender un ácido graso poliinsaturado como un principio activo. Las composiciones de la divulgación pueden comprender AEP como un principio activo. El término «AEP» tal como se usa en el presente documento se refiere a ácido eicosapentaenoico (p. ej., ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y/o un éster, un derivado, un conjugado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores.

En un ejemplo, el AEP comprende ácido todo-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. En otro ejemplo, el AEP está en forma de un éster de ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo, el AEP comprende un éster de alquilo C₁-C₅ de AEP. En otro ejemplo, el AEP comprende éster de etilo de ácido eicosapentaenoico, éster de metilo de ácido eicosapentaenoico, éster de propilo de ácido eicosapentaenoico, o éster de butilo de ácido eicosapentaenoico. Todavía en otro ejemplo, el AEP comprende éster de etilo de ácido todo-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico.

Todavía en otros ejemplos, el AEP comprende etil-AEP, li-AEP, AEP mono, di- o triglicérido o cualquier otro éster o sal de AEP o la forma de ácido libre de AEP. El AEP también puede estar en forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado que ralentiza su velocidad de oxidación pero que de otra manera no cambia su acción biológica en ningún grado sustancial. De acuerdo con la invención, el AEP comprende etil-AEP.

El término «farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable para el sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

En un ejemplo, el AEP presente en una composición de la divulgación comprende AEP ultra puro. El término «ultra puro» tal como se usa en el presente documento con respecto a AEP se refiere a una composición que comprende al menos 96 % en peso de AEP (como se define y se ejemplifica el término «AEP» en el presente documento). AEP ultra puro puede comprender incluso AEP de mayor pureza, por ejemplo al menos 97 % en peso de AEP o al menos 98 % en peso de AEP, donde el AEP es cualquier forma de AEP como se establece en el presente documento. AEP ultra puro puede definirse adicionalmente (p. ej., perfil de impurezas) por cualquiera de las descripciones de AEP proporcionadas en el presente documento.

En otros ejemplos, AEP está presente en una composición de la divulgación en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2175 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2225 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2275 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg o aproximadamente 2500 mg.

En diversos ejemplos, uno o más antioxidantes pueden estar presentes en el AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro). Ejemplos no limitantes de antioxidantes adecuados incluyen tocoferol, lecitina, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Si se desea, uno o más antioxidantes, están típicamente presentes en el AEP en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 %, en peso, o aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,05 %, en peso.

5 En un ejemplo, una composición de la divulgación contiene no más de aproximadamente 10 %, no más de aproximadamente 9 %, no más de aproximadamente 8 %, no más de aproximadamente 7 %, no más de aproximadamente 6 %, no más de aproximadamente 5 %, no más de aproximadamente 4 %, no más de aproximadamente 3 %, no más de aproximadamente 2 %, no más de aproximadamente 1 % o no más de aproximadamente 0,5 %, en peso de ácidos grasos totales, ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-ADH, si lo hubiera. En una realización, una composición de la invención no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-ADH. Todavía en otra realización, una composición de la invención no contiene ácido docosahexaenoico o E-ADH.

15 En otro ejemplo, AEP representa al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 %, o el 100 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición de la invención.

20 En otro ejemplo, una composición de la divulgación contiene menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 % o menos del 0,25 %, en peso de la composición total o en peso del contenido total de ácidos grasos, de cualquier ácido graso distinto de AEP o derivado del mismo. Ejemplos ilustrativos de un «ácido graso distinto de AEP» incluyen ácido linolénico (AL) o derivado del mismo tal como ácido etil-linolénico, ácido araquidónico (AA) o derivado del mismo tal como etil-AA, ácido docosahexaenoico (ADH) o derivado del mismo tal como etil-ADH, ácido alfa-linolénico (AAL) o derivado del mismo, tal como etil-AAL, ácido estearadónico (AET) o derivado del mismo, tal como etil-AE, ácido eicosatrienoico (AET) o derivado del mismo, tal como etil-AET y/o ácido docosapentaenoico (ADP) o derivado del mismo tal como etil-ADP.

30 En otra realización, una composición de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) el éster de etilo del ácido eicosapentaenoico representa al menos el 96 %, al menos el 97 %, o al menos el 98 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; (b) la composición contiene no más de 4 %, no más de 3 %, o no más de 2 %, en peso, de ácidos grasos totales distintos del éster de etilo del ácido eicosapentaenoico; (c) la composición contiene no más de 0,6 %, 0,5 % o 0,4 % de cualquier ácido graso individual distinto del éster de etilo del ácido eicosapentaenoico; (d) la composición tiene un índice de refracción (20 °C) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 o aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,5; (e) la composición tiene una gravedad específica (20 °C) de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1, aproximadamente 0,85 a aproximadamente 0,95 o aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,92; (f) la composición contiene no más de 20 ppm, 15 ppm o 10 ppm de metales pesados, (g) la composición contiene no más de 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm o 2 ppm de arsénico, y/o (h) la composición tiene un valor de peróxido no superior a 5, 4, 3 o 2 meq/kg.

45 En otra realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, consiste esencialmente o consiste en al menos 95 % en peso de eicosapentaenoato de etilo (AEP-E), aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,5 % en peso de octadecatetraenoato de etilo (AODT-E), aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,25 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo (ANDP-E), aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,45 % en peso de araquidonato de etilo (AA-E), aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo (AET-E) y aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,32 % de heneicosapentaenoato de etilo (AHP-E). En otra realización, la composición está presente en una cubierta de cápsula. Todavía en otra realización, la cubierta de la cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

55 En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente, o consisten en al menos 95 %, 96 % o 97 %, en peso de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,5 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,25 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,45 % en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,32 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06 %, aproximadamente 0,05 %, o aproximadamente 0,04 %, en peso de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. En una realización, la composición no contiene sustancialmente nada o ninguna cantidad de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. La composición además comprende opcionalmente uno o más antioxidantes (p. ej., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5 % o no más de 0,05 %. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, se proporciona aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de la cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente, o consisten en al menos 96 % en peso de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,22 % a aproximadamente 0,4 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0,075 % a aproximadamente 0,20 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,40 % en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,4 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0,075 % a aproximadamente 0,25 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06 %, aproximadamente 0,05 %, o aproximadamente 0,04 %, en peso de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. En una realización, la composición no contiene sustancialmente nada o ninguna cantidad de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. La composición además comprende opcionalmente uno o más antioxidantes (p. ej., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5 % o no más de 0,05 %. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En una realización, la forma farmacéutica es una cápsula que contiene gel o líquido y se envasa en envases blíster de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por hoja.

En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente o consisten en al menos 96 %, 97 % o 98 %, en peso de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,38 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0,10 % a aproximadamente 0,15 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,35 % en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0,31 % a aproximadamente 0,38 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 0,20 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06 %, aproximadamente 0,05 %, o aproximadamente 0,04 %, en peso de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. En una realización, la composición no contiene sustancialmente nada o ninguna cantidad de ADH o derivado del mismo, tal como etil-ADH. La composición además comprende opcionalmente uno o más antioxidantes (p. ej., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5 % o no más de 0,05 %. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma farmacéutica que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de la cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

En diversos ejemplos, la divulgación proporciona un ácido graso poliinsaturado tal como AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula farmacéutica. De acuerdo con la invención, E-AEP es encapsulado en una cubierta de cápsula farmacéutica. En una realización, la cubierta de la cápsula resiste, obstaculiza, atenúa o evita la oxidación del ácido graso o el derivado de ácido graso. En otra realización, la cubierta de la cápsula resiste, obstaculiza, atenúa o evita la oxidación del ácido graso poliinsaturado o el derivado en mayor medida que una cápsula de gelatina de tipo IIa convencional. De acuerdo con la invención, la cubierta de la cápsula no contiene gelatina químicamente modificada, por ejemplo, gelatina succinada, succinilada, ftalada, carbamilada y/o carbamilada con fenol.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe en el presente documento y que tiene un valor de peróxido basal no mayor que aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg, donde tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, el AEP ultra puro tiene un segundo valor de peróxido no mayor que aproximadamente 25 meq/kg, aproximadamente 24 meq/kg, aproximadamente 23 meq/kg, aproximadamente 22 meq/kg, aproximadamente 21 meq/kg, aproximadamente 20 meq/kg, aproximadamente 19 meq/kg, aproximadamente 18 meq/kg, aproximadamente 17 meq/kg, aproximadamente 16 meq/kg, aproximadamente 15 meq/kg, aproximadamente 14 meq/kg, aproximadamente 13 meq/kg, aproximadamente 12 meq/kg, aproximadamente 11 meq/kg, aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg.

El «valor de peróxido basal» y los «segundos valores de peróxido» se pueden medir de cualquier forma adecuada, por ejemplo, usando un método de compendio de EE.UU. o PhEur o JP. Típicamente, se proporciona una pluralidad de composiciones de AEP encapsulado, conteniendo cada composición AEP que se ha encapsulado sustancialmente al mismo tiempo. Se proporciona un primer muestreo de 1 o más cápsulas de la pluralidad, las cápsulas se abren y el valor de peróxido del AEP se mide sustancialmente inmediatamente después, proporcionando un valor medio de peróxido basal. Sustancialmente al mismo tiempo, se proporciona un segundo

muestreo de 1 o más cápsulas de la pluralidad y se colocan en las condiciones de almacenamiento deseadas durante un periodo de tiempo deseado. Al final del periodo de tiempo deseado, las cápsulas se abren y el valor de peróxido del AEP se mide sustancialmente inmediatamente después, proporcionando un segundo valor medio de peróxido. Los valores basales y del segundo peróxido se pueden entonces comparar. En una realización, el «valor de peróxido basal» y el «segundo valor de peróxido» se determinan usando una pluralidad de unidades de dosificación de AEP encapsulado donde cada unidad de dosificación fue encapsulada (es decir, el AEP fue relleno y sellado en cápsulas) dentro de un mismo periodo de 60 días, un mismo periodo de 30 días, un mismo periodo de 20 días, un mismo periodo de 10 días, un mismo periodo de 5 días o un mismo periodo de 1 día.

10 En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe en el presente documento y que tiene un valor de peróxido basal no mayor que aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg, donde tras el almacenamiento de la
 15 composición a 25 °C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22,
 20 aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor que aproximadamente 25 meq/kg, aproximadamente 24 meq/kg, aproximadamente 23 meq/kg, aproximadamente 22 meq/kg, aproximadamente 21 meq/kg, aproximadamente 20 meq/kg, aproximadamente 19 meq/kg, aproximadamente 18 meq/kg, aproximadamente 17 meq/kg, aproximadamente 16 meq/kg, aproximadamente 15 meq/kg, aproximadamente 14 meq/kg, aproximadamente 13 meq/kg, aproximadamente 12 meq/kg, aproximadamente 11 meq/kg, aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg.

30 En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe en el presente documento y que tiene un valor de peróxido basal no mayor que aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg, donde tras el almacenamiento de la
 35 composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no
 40 mayor que aproximadamente 25 meq/kg, aproximadamente 24 meq/kg, aproximadamente 23 meq/kg, aproximadamente 22 meq/kg, aproximadamente 21 meq/kg, aproximadamente 20 meq/kg, aproximadamente 19 meq/kg, aproximadamente 18 meq/kg, aproximadamente 17 meq/kg, aproximadamente 16 meq/kg, aproximadamente 15 meq/kg, aproximadamente 14 meq/kg, aproximadamente 13 meq/kg, aproximadamente 12 meq/kg, aproximadamente 11 meq/kg, aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg.

50 En otro ejemplo, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe en el presente documento y que tiene un valor de peróxido basal no mayor que aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg, donde tras el almacenamiento de la
 55 composición a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no
 60 mayor que aproximadamente 25 meq/kg, aproximadamente 24 meq/kg, aproximadamente 23 meq/kg, aproximadamente 22 meq/kg, aproximadamente 21 meq/kg, aproximadamente 20 meq/kg, aproximadamente 19 meq/kg, aproximadamente 18 meq/kg, aproximadamente 17 meq/kg, aproximadamente 16 meq/kg, aproximadamente 15 meq/kg, aproximadamente 14 meq/kg, aproximadamente 13 meq/kg, aproximadamente 12 meq/kg, aproximadamente 11 meq/kg, aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg.

°C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor que aproximadamente 25 meq/kg, aproximadamente 24 meq/kg, aproximadamente 23 meq/kg, aproximadamente 22 meq/kg, aproximadamente 21 meq/kg, aproximadamente 20 meq/kg, aproximadamente 19 meq/kg, aproximadamente 18 meq/kg, aproximadamente 17 meq/kg, aproximadamente 16 meq/kg, aproximadamente 15 meq/kg, aproximadamente 14 meq/kg, aproximadamente 13 meq/kg, aproximadamente 12 meq/kg, aproximadamente 11 meq/kg, aproximadamente 10 meq/kg, aproximadamente 9 meq/kg, aproximadamente 8 meq/kg, aproximadamente 7 meq/kg, aproximadamente 6 meq/kg, aproximadamente 5 meq/kg, aproximadamente 4 meq/kg, aproximadamente 3 meq/kg o aproximadamente 2 meq/kg.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada (es decir, cantidad inicial) de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5%, aproximadamente el 99,7%, aproximadamente el 99,9 % o sustancialmente todo o el 100 % de la cantidad marcada de AEP o E-AEP, en peso.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada (es decir, cantidad inicial) de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,9 % o sustancialmente todo o el 100 % de la cantidad marcada de AEP o E-AEP, en peso.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,9 %, sustancialmente todo o el 100 % de la cantidad marcada de AEP o E-AEP, en peso.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,8 %, aproximadamente el 99,9 %, sustancialmente todo o el 100 % de la cantidad marcada de AEP o E-AEP, en peso.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14,

aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0,5 %, no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado. El término «producto de degradación» en el presente contexto significa «una impureza resultante de un cambio químico en la composición provocado durante la fabricación y/o el almacenamiento de la composición por el efecto de, por ejemplo, la luz, la temperatura, el pH, el agua o por reacción con un excipiente y/o el sistema de cierre de envase inmediato». El término «producto de degradación especificado en el presente contexto significa «un producto de degradación, identificado o no, que está individualmente enumerado y limitado con un criterio de aceptación específico en la especificación del producto» para un producto en particular.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 %, no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde tras el almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej.,

E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y tras el almacenamiento de la composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y tras el almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película y un plastificante en una relación en peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y tras el almacenamiento de la composición a 23 °C y 50 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película y un plastificante en una relación en peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de

aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

5 En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película y un plastificante en una relación en peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y tras el almacenamiento de la composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

20 En otro ejemplo, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende AEP encapsulado (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que contiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP, donde la cápsula comprende un material formador de película y un plastificante en una relación en peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y tras el almacenamiento de la composición a 40 °C y 75 % de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0,5 % (en peso del AEP o E-AEP marcado), no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,15 %, no más de aproximadamente 0,125 %, no más de aproximadamente 0,1 %, no más de aproximadamente 0,075 %, no más de aproximadamente 0,05 % o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación especificado.

35 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 1,5 g de AEP (p. ej., E-AEP o E-AEP ultra puro) que tiene una cantidad marcada de AEP o E-AEP encapsulado en una cápsula farmacéutica, donde tras el almacenamiento de 15 °C a 30 °C durante un periodo de aproximadamente 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses o 36 meses, al menos aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 %, aproximadamente el 99,6 %, aproximadamente el 99,7 %, aproximadamente el 99,8 %, aproximadamente el 99,9 % o sustancialmente toda la cantidad marcada de AEP todavía está presente en la composición. En un ejemplo relacionado, la composición no ha alcanzado su fecha de caducidad marcada durante dicho periodo de almacenamiento.

45 En diversos ejemplos, las cubiertas de cápsulas adecuadas para su uso en la presente divulgación comprenden uno o más materiales formadores de película, uno o más plastificantes y, opcionalmente, un disolvente (p. ej., agua). En un ejemplo relacionado, el material formador de película comprende gelatina. En otro ejemplo, el plastificante comprende un plastificante higroscópico y/o no higroscópico. Todavía en otro ejemplo, la cubierta de la cápsula comprende un material formador de película, un plastificante higroscópico, un plastificante no higroscópico y un disolvente.

50 En otro ejemplo, la cubierta de la cápsula comprende aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 65 %, en peso de un material formador de película, aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 40 % o aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 35 %, en peso de uno o más plastificantes, y aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % o aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, en peso de disolvente tal como agua. Opcionalmente, las cápsulas también pueden contener aditivos tales como colorantes, saborizantes, conservantes, disgregantes, tensioactivos, fragancias, edulcorantes, etc.

60 Las cápsulas adecuadas para su uso en diversos ejemplos de la divulgación comprenden un material formador de película, por ejemplo gelatina. La gelatina se fabrica típicamente a partir de subproductos de origen animal que contienen colágeno, por ejemplo, en los huesos, la piel, y el tejido conectivo. Los métodos de producción de gelatina a partir de subproductos de origen animal son bien conocidos en la técnica. En diversas realizaciones, la gelatina puede ser gelatina tratada con álcali, gelatina tratada con ácido, gelatina químicamente modificada o mezclas de las mismas. Los métodos de producción de gelatina tratada con álcali, gelatina tratada con ácido y gelatina modificada químicamente son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Nakamura y col., patente U.S. 2003/0195246

65 El material formador de película también puede comprender, por ejemplo, hidrocoloides no basados en animales,

tales como carragenano, éteres de celulosa alquilados o hidroxialquilados, almidón, alfa-almidón, almidón de hidroxialquilo, alginato de sodio, sal de sodio de un copolímero de gelatina y ácido acrílico.

5 En otro ejemplo, el material formador de película puede comprender una mezcla de 20:80 a aproximadamente 80:20, en peso, por ejemplo una mezcla de 60:40, en peso de hidroxipropil metil celulosa y alcohol de polivinilo (p. ej., aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, por ejemplo, aproximadamente 88 % saponificada; y aproximadamente 30 a aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 45 centipoise de viscosidad). En otra realización, el material formador de película puede comprender una mezcla de 20:80 a aproximadamente 80:20, en peso, por ejemplo, una mezcla de 60:40, en peso, de hidroxietil celulosa y alcohol de polivinilo (p. ej., aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,9 %, por ejemplo, aproximadamente 98,5 % saponificada; y aproximadamente 2 a aproximadamente 30, por ejemplo aproximadamente 5,5 centipoise de viscosidad).

15 Una cubierta de cápsula adecuada puede comprender, además, un diluyente de gel reductor de elasticidad como parte del material formador de película. Un diluyente de gel reductor de elasticidad puede comprender almidón, derivados de almidón tales como almidón alto en amilosa, almidón oxidado, almidón esterificado, almidón diluido con ácido, almidón eterificado, almidón hidrolizado, almidón hidrolizado e hidrogenado, almidón tratado con enzima, y celulosas modificadas u otros biopolímeros naturales o modificados tales como polisacáridos bacterianos, gomas vegetales, u otros exudados que incluyen alginatos, carragenanos, goma guar, goma arábica, goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto, pectinas, goma de tamarindo, goma xantana, y dextranos, así como polímeros sintéticos tales como polímeros de cadena de carbono del vinilo y tipos acrílicos, así como heterocadenas del polióxido y tipos de poliaminas, incluyendo óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polioximetileno, óxido de politrimetileno, copolímeros de bloque de óxido de etileno, copolímeros de bloque de óxido de polietileno, polivinil metil éter, imina de polietileno, ácido poliacrílico, poliacrilamida, ácido polimetacrílico, polimetacrilamida, poli(N,N-dimetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-acrililglicinamida), poli(N-metiacrililglicinamida), copolímeros acrílicos, poli(alcohol vinílico vinilacetato), poli(alcohol vinílico-co-vinil-acetato), polivinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, N-vinilpirrolidona, sarcosina anhídrido, poliviniloxazolindona y polivinilmetiloxazolindona. El almidón u otro diluyente de gel reductor de la elasticidad puede añadirse en la formulación en cantidades que oscilan entre aproximadamente 8 % a aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo aproximadamente 10 % a aproximadamente 16 %, en peso.

30 Las cubiertas de cápsulas adecuadas para su uso en diversos ejemplos de la divulgación pueden comprender uno o más plastificantes, por ejemplo, plastificantes higroscópicos y/o no higroscópicos. Ejemplos no limitantes de plastificantes higroscópicos adecuados incluyen glicerina, sorbitol y glicoles de alquileo (p. ej., propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular). Ejemplos no limitantes de plastificantes no higroscópicos adecuados incluyen jarabe de glucosa parcialmente deshidratada deshidrogenada, maltitol, maltosa, lactitol, xilitol, eritritol y polietilenglicoles de pesos moleculares medios de aproximadamente 400 a aproximadamente 6000.

40 En un ejemplo, una cubierta de cápsula adecuada para su uso en una composición de la divulgación tiene una relación en peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo aproximadamente 4:1, aproximadamente 4,25:1, aproximadamente 4,5:1 o aproximadamente 4,75:1.

45 En otro ejemplo, una cubierta de cápsula adecuada para su uso en una composición de la divulgación tiene una relación en peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1 o aproximadamente 5:1 a aproximadamente 7:1, por ejemplo, al menos aproximadamente 2,6:1, al menos aproximadamente 2,7:1, al menos aproximadamente 2,8:1, al menos aproximadamente 2,9:1, al menos aproximadamente 3:1, al menos aproximadamente 3,1:1, al menos aproximadamente 3,2:1, al menos aproximadamente 3,3:1, al menos aproximadamente 3,4:1, al menos aproximadamente 3,5:1, al menos aproximadamente 3,6:1, al menos aproximadamente 3,7:1, al menos aproximadamente 3,8:1, al menos aproximadamente 3,9:1, al menos aproximadamente 4,0:1, al menos aproximadamente 4,1:1, al menos aproximadamente 4,2:1, al menos aproximadamente 4,3:1, al menos aproximadamente 4,4:1, al menos aproximadamente 4,5:1, al menos aproximadamente 4,6:1, al menos aproximadamente 4,7:1, al menos aproximadamente 4,8:1, al menos aproximadamente 4,9:1, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 5,1:1 o al menos aproximadamente 5,2:1.

55 En otro ejemplo, una cubierta de cápsula adecuada tiene una relación en peso de material formador de película (p. ej., gelatina) a plastificante total de aproximadamente 1,75 a aproximadamente 5, aproximadamente 1,78 a aproximadamente 3 o aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,5, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,76, al menos aproximadamente 1,77, al menos aproximadamente 1,78, al menos aproximadamente 1,79, al menos aproximadamente 1,8, al menos aproximadamente 1,81, al menos aproximadamente 1,82, al menos aproximadamente 1,83 o al menos aproximadamente 1,84.

65 En otro ejemplo, la cubierta de la cápsula tiene: (1) una relación en peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1 o aproximadamente 5:1 a aproximadamente 7:1, por ejemplo, al menos aproximadamente 2,6:1, al menos aproximadamente 2,7:1, al menos aproximadamente 2,8:1, al menos aproximadamente 2,9:1, al menos aproximadamente 3:1, al menos aproximadamente 3,1:1, al menos aproximadamente 3,2:1, al menos

aproximadamente 3,3:1, al menos aproximadamente 3,4:1, al menos aproximadamente 3,5:1, al menos aproximadamente 3,6:1, al menos aproximadamente 3,7:1, al menos aproximadamente 3,8:1, al menos aproximadamente 3,9:1, al menos aproximadamente 4:1, al menos aproximadamente 4,1:1, al menos aproximadamente 4,2:1, al menos aproximadamente 4,3:1, al menos aproximadamente 4,4:1, al menos aproximadamente 4,5:1, al menos aproximadamente 4,6:1, al menos aproximadamente 4,7:1, al menos aproximadamente 4,8:1, al menos aproximadamente 4,9:1, al menos aproximadamente 5:1, al menos aproximadamente 5,1:1 o al menos aproximadamente 5,2:1; y/o (2) una relación en peso de gelatina a plastificante total de aproximadamente 1,75 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1,78:1 a aproximadamente 3:1 o aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 2,5:1, por ejemplo, al menos aproximadamente 1,76:1, al menos aproximadamente 1,77:1, al menos aproximadamente 1,78:1, al menos aproximadamente 1,79:1, al menos aproximadamente 1,8:1, al menos aproximadamente 1,81, al menos aproximadamente 1,82, al menos aproximadamente 1,83 o al menos aproximadamente 1,84.

De acuerdo con la invención, la cubierta de la cápsula comprende: gelatina en una cantidad de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %; glicerol en una cantidad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %; sorbitol en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 %; y maltitol en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 %, en peso de los componentes no acuosos. Dicha cápsula puede comprender además aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 16 % en peso de un disolvente tal como agua.

En otra realización, una cubierta de cápsula adecuada para su uso en composiciones de la presente invención se puede preparar usando una masa de gel que comprende aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 % de gelatina, aproximadamente 2 % a aproximadamente 12 % de glicerol, aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % de solución de sorbitol, aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de jarabe de maltitol y aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % de agua, en peso. En una realización, una cubierta de cápsula adecuada para su uso en una composición de la presente invención se puede preparar usando una masa de gel que comprende aproximadamente 45 % de gelatina en peso, aproximadamente 7 % de glicerol en peso, aproximadamente 17 % de solución de sorbitol (p. ej., 30 % de agua) en peso, aproximadamente 6 % de jarabe de maltitol (p. ej., 15 %-32 % de agua) en peso y aproximadamente 25 % de agua en peso. Las cápsulas preparadas a partir de dicha masa de gel se pueden secar de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 12 % del contenido final de humedad. Las cápsulas preparadas mediante este proceso que contienen AEP (p.ej., E-AEP o E-AEP ultra puro), y los métodos de uso de las mismas en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular representan ejemplos adicionales de la divulgación. Las composiciones de las cápsulas que se describen en el presente documento pueden comprender, además, recubrimientos, por ejemplo, recubrimientos de polímero entérico o de cera.

En una realización, una composición de la invención proporciona un perfil de disolución relativamente rápido pero aún mantiene la excelente estabilidad del material encapsulado (p. ej., AEP). En una realización relacionada, una composición de la invención tiene un perfil de disolución (que se mide por rotación de un aparato de disolución de diálisis celular (RDC) en las condiciones establecidas en el presente documento más adelante) de uno o más de los siguientes: (1) al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 23 % o al menos aproximadamente 25 % de E-AEP se disuelve en 10 minutos; (2) al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 55 % de E-AEP se disuelve en 30 minutos; (3) al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente el 82 %, al menos aproximadamente 85 % o al menos aproximadamente 87 % de E-AEP se disuelve en 60 minutos; y/o (4) al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 % o 100 % de E-AEP se disuelve en 100 minutos. En una realización relacionada, el material de relleno todavía conserva los valores de estabilidad/peróxido como se establece a lo largo de toda la presente memoria descriptiva.

En otra realización, una composición de la invención proporciona una T_{max} relativamente corta pero aún mantiene la excelente estabilidad del material encapsulado (p. ej., AEP). En una realización relacionada, una composición de la invención, tras la administración a un sujeto, muestra una T_{max} de AEP inferior a 6 horas, inferior a 5,8 horas, inferior a 5,6 horas, inferior a 5,4 horas o inferior a 5,2 horas, por ejemplo aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,2 horas. En una realización relacionada, el material de relleno todavía conserva los valores de estabilidad/peróxido como se establece a lo largo de toda la presente memoria descriptiva.

En un ejemplo, se proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular usando una composición como se describe en el presente documento. El término «enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular» en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos (es decir, arterias y venas) o a cualquier síntoma de los mismos. El término «enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular» en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos (es decir, arterias y venas) o a cualquier síntoma de los mismos, o a cualquier enfermedad o afección que causa o contribuye a una enfermedad cardiovascular». Ejemplos no limitantes de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen episodios de isquemia cardíaca aguda, infarto cardíaco agudo, angina, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, aterosclerosis, fibrilación arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca crónica, angina estable crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad

cardíaca coronaria, trombosis venosa profunda, diabetes, diabetes mellitus, neuropatía diabética, disfunción diastólica en sujetos con diabetes mellitus, edema, hipertensión esencial, embolia pulmonar eventual, enfermedad del hígado graso, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH), sitosterolemia familiar homocigota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia en sujetos VIH positivos, hipertensión, hipertrigliceridemia, complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto de miocardio, presión sanguínea baja, síndrome metabólico, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca moderada a leve, infarto de miocardio, gestión de la obesidad, fibrilación/fibrilación/aleteo paroxístico/auricular/arterial, taquicardias supraventriculares paroxísticas (TSVT), inicio de edema particularmente severo o rápido, agregación de plaquetas, hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia primaria, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, taquicardia ventricular recurrente hemodinámicamente inestable (TV), arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente (FV), aneurisma roto, sitosterolemia, accidente cerebrovascular, taquicardia supraventricular, fibrilación/aleteo auricular sintomático, taquicardia, diabetes de tipo II, enfermedad vascular, tromboembolismo venoso, arritmias ventriculares, y otros episodios cardiovasculares.

El término «tratamiento» en relación con una enfermedad o trastorno dado, incluye, pero sin limitación, inhibir la enfermedad o el trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o el trastorno; aliviar la enfermedad o el trastorno, por ejemplo, causando la regresión de la enfermedad o el trastorno; o aliviar una afección causada por o como resultado de la enfermedad o el trastorno, por ejemplo, aliviar, evitar o tratar los síntomas de la enfermedad o el trastorno. El término «prevención» en relación con una enfermedad o trastorno dado significa: evitar el inicio del desarrollo de la enfermedad si no hubiera aparecido nada, evitar que la enfermedad o el trastorno se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o a la enfermedad, pero aún no ha sido diagnosticado de tener el trastorno o la enfermedad, y/o evitar el desarrollo de enfermedades/trastornos adicionales si ya están presentes.

En un ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de terapia de lípidos en sangre que comprende administrar a un sujeto o a un grupo de sujetos que lo necesite una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En otra realización, el sujeto o el grupo de sujetos tiene hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta y/o triglicéridos muy altos.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado tiene un nivel basal de triglicéridos (o nivel basal de triglicéridos medio en el caso de un grupo de sujetos), alimentado o en ayunas, de al menos aproximadamente 300 mg/dl, al menos aproximadamente 400 mg/dl, al menos aproximadamente 500 mg/dl, al menos aproximadamente 600 mg/dl, al menos aproximadamente 700 mg/dl, al menos aproximadamente 800 mg/dl, al menos aproximadamente 900 mg/dl, al menos aproximadamente 1000 mg/dl, al menos aproximadamente 1100 mg/dl, al menos aproximadamente 1200 mg/dl, al menos aproximadamente 1300 mg/dl, aproximadamente 1400 mg/dl, o al menos aproximadamente 1500 mg/dl, por ejemplo aproximadamente 400 mg/dl a aproximadamente 2500 mg/dl, aproximadamente 450 mg/dl a aproximadamente 2000 mg/dl o aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado de acuerdo con los métodos de la invención ha sido previamente tratado con Lovaza® y ha experimentado un aumento o ninguna disminución de los niveles de LDL-C y/o los niveles de no-HDL-C. En uno de dichos ejemplos, la terapia Lovaza® se interrumpe y se reemplaza por un método de la presente invención.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado de acuerdo con los métodos de la divulgación muestra un nivel basal en plasma absoluto en ayunas de libre AEP (o media del mismo en el caso de un grupo de sujetos) no mayor que aproximadamente 0,70 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0,65 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0,60 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0,55 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0,50 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0,45 nmol/ml, o no mayor que aproximadamente 0,40 nmol/ml. En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado de acuerdo con los métodos de la invención muestra un nivel basal en plasma en ayunas (o media del mismo) de libre AEP, expresado como un porcentaje de ácido graso libre total, de no más de aproximadamente 3 %, no más de aproximadamente 2,5 %, no más de aproximadamente 2 %, no más de aproximadamente 1,5 %, no más de aproximadamente 1 %, no más de aproximadamente 0,75 %, no más de aproximadamente 0,5 %, no más de aproximadamente 0,25 %, no más de aproximadamente 0,2 % o no más de aproximadamente 0,15 %. En uno de dichos ejemplos, el AEP libre en plasma y/o los niveles de ácidos grasos totales se determinan antes de iniciar la terapia.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado de acuerdo con los métodos de la divulgación muestra un nivel basal en plasma absoluto en ayunas de ácido graso total (o media del mismo) no mayor que aproximadamente 250 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 200 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 150 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 100 nmol/ml, o no mayor que aproximadamente 50 nmol/ml.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que está siendo tratado de acuerdo con los métodos de la divulgación muestra un plasma basal en ayunas, un suero o un nivel de membrana de glóbulos rojos de AEP no mayor que aproximadamente 70 µg/ml, no mayor que aproximadamente 60 µg/ml, no mayor que aproximadamente 50 µg/ml, no mayor que aproximadamente 40 µg/ml, no mayor que aproximadamente 30 µg/ml o no mayor que aproximadamente 25 µg/ml.

En otro ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden una etapa de medición del perfil basal lipídico del sujeto (o la media del grupo de sujetos) antes de iniciar la terapia. En otro ejemplo, los métodos de la divulgación comprenden la etapa de identificar un sujeto o un grupo de sujetos que tienen uno o más de los siguientes: un valor de no-HDL-C basal de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 210 mg/dl, al menos aproximadamente 220 mg/dl, al menos aproximadamente 230 mg/dl, al menos aproximadamente 240 mg/dl, al menos aproximadamente 250 mg/dl, al menos aproximadamente 260 mg/dl, al menos aproximadamente 270 mg/dl, al menos aproximadamente 280 mg/dl, al menos aproximadamente 290 mg/dl o al menos aproximadamente 300 mg/dl; un valor de colesterol total basal de aproximadamente 250 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 260 mg/dl, al menos aproximadamente 270 mg/dl, al menos aproximadamente 280 mg/dl o al menos aproximadamente 290 mg/dl; un valor de vLDL-C basal de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 150 mg/dl, al menos aproximadamente 160 mg/dl, al menos aproximadamente 170 mg/dl, al menos aproximadamente 180 mg/dl o al menos aproximadamente 190 mg/dl; un valor de HDL-C basal de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg/dl, por ejemplo, no más de aproximadamente 40 mg/dl, no más de aproximadamente 35 mg/dl, no más de aproximadamente 30 mg/dl, no más de aproximadamente 25 mg/dl, no más de aproximadamente 20 mg/dl o no más de aproximadamente 15 mg/dl; y/o un valor de LDL-C basal de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo, no inferior a aproximadamente 100 mg/dl, no inferior a aproximadamente 90 mg/dl, no inferior a aproximadamente 80 mg/dl, no inferior a aproximadamente 70 mg/dl, no inferior a aproximadamente 60 mg/dl o no inferior a aproximadamente 50 mg/dl.

En una realización, las composiciones de la invención se envasan en envases blíster. En otra realización, los envases blíster comprenden PCTFE (por ejemplo 50 μ) laminado con adhesivo a base de agua para limpiar PVC transparente (por ejemplo 190 μ) que son termosellados a papel de aluminio).

En una realización relacionada, tras el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, El sujeto o el grupo de sujetos muestra uno o más de los siguientes resultados:

- (a) reducción de los niveles de triglicéridos en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (b) reducción de los niveles de Apo B en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (c) aumento de los niveles de HDL-C en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (d) ningún aumento de los niveles de LDL-C en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (e) una reducción de los niveles de LDL-C en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (f) una reducción de los niveles de no HDL-C en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (g) una reducción de los niveles de vLDL en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (h) un aumento de los niveles de Apo A-I en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (i) un aumento de la relación de apo A-I/apo B en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (j) una reducción de los niveles de lipoproteína A en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (k) una reducción del número de partículas de LDL en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (l) un aumento del tamaño medio de LDL en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (m) una reducción del colesterol de partículas remanentes en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (n) una reducción de LDL oxidada en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (o) ningún cambio o una reducción de la glucosa en plasma en ayunas (GPA) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (p) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (q) una reducción de la resistencia a la insulina del modelo de homeostasis en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (r) una reducción de la fosfolipasa A2 asociada a la lipoproteína en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (s) una reducción de la molécula-1 de adhesión intracelular en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (t) una reducción de la interleucina-6 en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (u) una reducción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (v) una reducción de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (w) un aumento del AEP fosfolípido en suero en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- (x) un aumento de la membrana de glóbulos rojos de AEP en comparación con un valor basal o un brazo de placebo; y/o
- (y) una reducción o aumento de uno o más de los fosfolípidos en suero y/o del contenido de glóbulos rojos del

ácido docosahexaenoico (ADH), ácido docosapentaenoico (ADP), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (AP), ácido estearidónico (AE) o ácido oleico (AO) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo.

- 5 En un ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden la medición de los niveles basales de uno o más marcadores expuestos en (a)-(y) anteriores antes de administrar la dosis al sujeto o al grupo de sujetos. En otro ejemplo, los métodos comprenden la administración de una composición como se divulga en el presente documento al sujeto después de que se determinan los niveles basales de uno o más marcadores expuestos en (a)-(y), y, posteriormente, tomar una medición adicional de uno o más de dichos marcadores.
- 10 En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o el grupo de sujetos muestra cualquiera de los 2 o más, cualquiera de los 3 o más, cualquiera de los 4 o más, cualquiera de los 5 o más, cualquiera de los 6 o más, cualquiera de los 7 o más, cualquiera de los 8 o más, cualquiera de los 9 o más, cualquiera de los 10 o más, cualquiera de los 11 o más, cualquiera de los 12 o más, cualquiera de los 13 o más, cualquiera de los 14 o más, cualquiera de los 15 o más, cualquiera de los 16 o más, cualquiera de los 17 o más, cualquiera de los 18 o más, cualquiera de los 19 o más, cualquiera de los 20 o más, cualquiera de los 21 o más, cualquiera de los 22 o más, cualquiera de los 23 o más, cualquiera de los 24 o más o los 25 resultados (a)-(y) descritos inmediatamente antes.
- 20
- 25 En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, el sujeto o el grupo de sujetos muestra uno o más de los siguientes resultados:
- (a) una reducción del nivel de triglicéridos de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 30
- (b) un aumento inferior a 30 %, un aumento inferior a 20 %, un aumento inferior a 10%, un aumento inferior a 5% o ningún aumento de los niveles de no-HDL-C o una reducción de los niveles de no-HDL-C de al menos aproximadamente 1 %, al menos aproximadamente 3 %, al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 35
- (c) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio o un aumento de los niveles de HDL-C de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 40
- (d) un aumento inferior a 60 %, un aumento inferior a 50 %, un aumento inferior a 40 %, un aumento inferior a 30 %, un aumento inferior a 20 %, un aumento inferior a 10 %, un aumento inferior a 5 % o ningún aumento de los niveles de LDL-C o una reducción de los niveles de LDL-C de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 45
- (e) una disminución de los niveles de Apo B de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 50
- (f) una reducción de los niveles de vLDL de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;
- 55
- 60
- 65

aproximadamente 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;

(s) una reducción de la interleucina-6 de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;

(t) una reducción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 de al menos 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal;

(u) una reducción de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;

(v) un aumento de plasma en suero y/o del RBC de AEP de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 100 %, al menos aproximadamente 200 % o al menos aproximadamente 400 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;

(w) un aumento de fosfolípido en suero y/o de la membrana de glóbulos rojos de AEP de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 100 %, al menos aproximadamente 200 % o al menos aproximadamente 400 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo;

(x) una reducción o un aumento de uno o más fosfolípidos en suero y/o de glóbulos rojos de ADH, ADP, AA, AP y/o AO de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo; y/o

(y) una reducción del colesterol total de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 % o al menos aproximadamente 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con un valor basal o un brazo de placebo.

En un ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden la medición de niveles basales de uno o más marcadores expuestos en (a)-(y) antes de la administración de la dosis al sujeto o al grupo de sujetos. En otro ejemplo, los métodos comprenden la administración de una composición como se divulga en el presente documento al sujeto después de que se determinan los niveles basales de uno o más marcadores expuestos en (a)-(y), y posteriormente, tomar una segunda medición del uno o más marcadores como se ha medido en el valor basal para la comparación a los mismos.

En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o el grupo de sujetos muestra cualquiera de los 2 o más, cualquiera de los 3 o más, cualquiera de los 4 o más, cualquiera de los 5 o más, cualquiera de los 6 o más, cualquiera de los 7 o más, cualquiera de los 8 o más, cualquiera de los 9 o más, cualquiera de los 10 o más, cualquiera de los 11 o más, cualquiera de los 12 o más, cualquiera de los 13 o más, cualquiera de los 14 o más, cualquiera de los 15 o más, cualquiera de los 16 o más, cualquiera de los 17 o más, cualquiera de los 18 o más, cualquiera de los 19 o más, cualquiera de los 20 o más, cualquiera de los 21 o más, cualquiera de los 22 o más, cualquiera de los 23 o más, cualquiera de los 24 o más o los 25 resultados (a)-(y) descritos inmediatamente antes.

Los parámetros (a)-(y) se pueden medir de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, los triglicéridos, colesterol total, HDL-C y azúcar en sangre en ayunas pueden ser muestra de suero y se analizan usando técnicas de fotometría convencional. TG-VLDL, LDL-C y VLDL-C se pueden calcular o determinar usando fraccionamiento de lipoproteínas de suero por ultracentrifugación preparativa y posterior análisis cuantitativo por refractometría o por metodología de ultracentrifugación analítica. Apo A1, apo B y hsCRP se pueden determinar a partir de suero usando técnicas de nefelometría convencional. La lipoproteína (a) se puede determinar a partir de suero usando técnicas de inmunoensayo turbidimétrico convencional. El número de partículas y tamaño de partículas de LDL puede determinarse usando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Los restos de lipoproteínas y LDL-fosfolipasa A2 se pueden determinar a partir de plasma o suero de EADT y suero, respectivamente, usando técnicas de inmunoseparación enzimática. Los niveles de LDL oxidada, de molécula-1 de adhesión intracelular y de interleucina-2 se pueden determinar a partir de suero usando técnicas de inmunoensayo enzimático convencional. Estas técnicas se describen en detalle en libros de texto convencionales, por ejemplo, Fundamentos de Química Clínica de Tietz, 6ª Ed. (Burtis, Ashwood y Bortor Eds.), WB Saunders Company.

En un ejemplo, los sujetos permanecieron en ayunas hasta un máximo de 12 horas antes de la recogida de muestras de sangre, por ejemplo, aproximadamente 10 horas.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia primaria y/o dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson) en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una o más composiciones como se divulga en el presente documento. En una realización relacionada, la presente invención proporciona un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con una estatina o niacina de monoterapia de liberación prolongada se considera insuficiente (hiperlipidemia tipo IV de Frederickson).

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención del riesgo de infarto de miocardio no fatal recurrente en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio, que comprende la administración al paciente de una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método para retardar la progresión o promoción de la regresión de la enfermedad aterosclerótica en un paciente que lo necesita, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o prevención de niveles muy altos de triglicéridos en suero (p. ej., hiperlipidemia de tipo IV y V) en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de sujetos que tienen niveles muy altos de triglicéridos en suero (p. ej., mayores que 1000 mg/dl o mayores que 2000 mg/dl) y que están en riesgo de desarrollar pancreatitis, que comprende la administración al paciente de una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En un ejemplo, una composición de la divulgación se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de ácido eicosapentaenoico de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, 25 aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg,

aproximadamente 2175 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2225 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2275 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg o aproximadamente 2500 mg.

5 En otro ejemplo, cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento se usan en el tratamiento o prevención de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En un ejemplo, los métodos de la divulgación incluyen una etapa de identificación de un sujeto como un consumidor de la dieta occidental o un consumidor de dieta prudente y a continuación, tratar al sujeto si el sujeto se considera un consumidor de la dieta occidental. El término «dieta occidental» en el presente documento generalmente se refiere a una dieta típica que
10 consiste, por porcentaje de calorías totales, en aproximadamente 45 % a aproximadamente 50 % de carbohidratos, aproximadamente 35 % a aproximadamente 40 % de grasa, y aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de proteína. Como alternativa o además, una dieta occidental puede caracterizarse por altos consumos de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados y postres, por ejemplo más del 50 %, mas del 60 % o mas o 70 % de las
15 calorías totales proceden de estas fuentes.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

25 Se preparó una composición de ensayo (CE) que comprende etil-AEP ultra puro (> 96 % de E-AEP, ~3 % de sustancias relacionadas con ácidos grasos (no ADH), y ~0,2 % de alfa tocoferol) llenada en cápsulas de gelatina blanda (~500 mg de peso de relleno por cápsula) preparada a partir de un gel que comprende gelatina (~44 %), glicerol (~7 %), solución de sorbitol (~17 %), solución de maltitol, gelatina y agua purificada. Se preparó una composición comparativa (CC) que comprende el mismo relleno que la composición de ensayo pero llenada en
30 cápsulas de tipo Ila fabricadas a partir de un gel que comprende glicerol (~20 %), gelatina (43,4 %) y agua (~36,6 %).

A continuación, las composiciones de ensayo y las composiciones comparativas se colocaron en bolsas de polietileno que fueron selladas y almacenadas a 25 °C/60 % de HR o 30 °C/65 % de HR durante un periodo de 1, 3, o 6 meses. Al final del almacenamiento, las cápsulas se abrieron y se analizó el valor de peróxido del material de
35 relleno. Los resultados se muestran en la Tabla 1 (promedio de cápsulas de tres lotes diferentes).

Tabla 1. Valores de peróxido (meq/kg) tras el almacenamiento.

Composición	Valor basal	1 mes	3 meses	6 meses
Almacenamiento a 25 °C/60 % de HR				
CE	1,6	-	3,2	3,4
CC	1,9	-	3,4	9,6
Almacenamiento a 30 °C/65 % de HR				
CE	1,6	2,0	3,6	4,8
CC	1,8	1,9	3,5	12,5

40 Como se observa en la Tabla 1, el material de relleno de la composición de ensayo mostró valores de peróxido mucho más bajos después de 6 meses de almacenamiento en ambos conjuntos de condiciones de almacenamiento. No se observaron diferencias significativas entre el material de relleno de la composición de ensayo y de la composición comparativa en términos de potencia de AEP-E y sustancias relacionadas a lo largo de la duración del estudio.

Ejemplo 2

45 Se prepararon las composiciones de ensayo y las composiciones comparativas del Ejemplo 1 y se envasaron en un envase blíster (50 µ de PCTFE laminado con adhesivo a base de agua a 190µ de PVC transparente y termosellado a una lámina de aluminio). A continuación, las composiciones de ensayo envasadas y las composiciones comparativas se almacenaron a 25 °C/60 % de HR o a 40 °C/70 % de HR durante un periodo de 1, 3, 6, 12 o 36
50 meses. Al final del almacenamiento, las cápsulas se abrieron y los valores de peróxido de los contenidos de relleno analizados se muestran en la Tabla 2 (promedio de los tres lotes).

Tabla 2. Valores de peróxido (meq/kg) tras el almacenamiento

	Valor basal	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Almacenamiento a 25 °C/60 % de HR						

	Valor basal	1 Mes	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
CE	2,5	--	1,1	2,1	2,2	5,4
CC	2,6	--	5,1	8,3	9,7	11,1
Almacenamiento a 40 °C/75 % de HR						
CE	2,5	2,1	3,2	4,9	--	--
CC	2,6	3,4	10,6	18,8	--	--

Como se observa en la Tabla 2, la composición de ensayo mostró valores de peróxido mucho más bajos después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR y después de 1, 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % de HR, en comparación con las composiciones comparativas.

5 A 40 °C, la composición de ensayo mostró una disminución media de la potencia de E-AEP de 0,30 % por mes mientras que las composiciones comparativas mostraron una disminución media de potencia de E-AEP de 0,44 % por mes. Sin embargo, no se obtuvieron resultados similares con los mismos lotes en el Ejemplo 1 (no están almacenados en envases blíster). Además, las mediciones de sustancias relacionadas no mostraron ningún aumento conjunto lo que sugiere que puede ser responsable una variación analítica normal.

10 Cuando los valores de peróxido son forzados a líneas de tendencia lineales, los valores de pendiente medios entre las composiciones de ensayo en el Experimento 1 (sin envase blíster) y el Experimento 2 (envase blíster) fueron similares, lo que indica que es probable que el envase no sea responsable de la prevención de la oxidación.

15 **Tabla 3. Valor de peróxido: Comparación lineal de la pendiente entre el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2**

Condiciones de almacenamiento	Composición de ensayo		Composición comparativa	
	Pendiente (meq/kg/mes)		Pendiente (meq/kg/mes)	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 1	Ejemplo 2
25 °C/60 % de HR	0,33	0,35	1,45	1,03
40 °C/75 % de HR	0,56	0,66	1,81	3,00

Ejemplo 3

20 Se realizó un ensayo de disolución en cápsulas del Ejemplo 1 que contienen 500 mg de E-AEP usando el método de rotación de diálisis celular expuesto en Yamazaki y col., Ensayos de disolución por el método de RDC para cápsulas de gelatina blanda que contienen icosapentato de etilo, Tecnología farmacéutica de Japón, 15: 595-603 (1999). Las condiciones fueron como se establecen a continuación:

RDC celular: PharmaTest
 Velocidad de las paletas: 100rpm
 Temperatura: 37 °C
 Filtro: hojas de filtro hidrófobo Milipore
 Medios interiores: medios de desintegración de pH 1,2 del documento JP
 Medios exteriores: etanol anhidro
 Muestras: 5 ml tomados a 10, 20, 30, 40, 60, 100 y 120 minutos

25 Las muestras se analizaron frente a un patrón de referencia preparado en etanol a 0,5 mg/ml, se calculó entonces la cantidad de producto disuelto en cada punto de tiempo. Un buen perfil de disolución se obtuvo con una Q₈₅ de aproximadamente 60 minutos y un perfil muy similar al generado por Yamazaki (datos del documento JP; cápsulas de gelatina succinada). El perfil de disolución de la composición de la cápsula inventiva también se evaluó por el método de las paletas en medios que contienen tampones SDS e IPA (velocidad de las paletas de 100 rpm, 1000 ml, 30 37 °C). Las muestras se retiraron a intervalos y se analizaron frente a una solución convencional (9,5 ml/ml en metanol) por HPLC. Todos los datos se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 4

35 Se obtuvieron datos de biodisponibilidad para una cubierta de cápsula de acuerdo con el Ejemplo 1 que contiene 500 mg de E-AEP (AMR101) y se compararon frente a los presentados por los datos de Yamazaki para 300 mg de cápsulas Epadel (gelatina succinada; comparador 1 y comparador 2). Los datos de T_{máx} se muestran en la Tabla 4 junto con un porcentaje de disolución en 60 min. Los perfiles de biodisponibilidad completa para las cápsulas succinadas de AEP y las cápsulas AMR101 se muestran en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

Tabla 4. Disolución y T máx

	Disolución en 60 min (%)	T_{max}^(h)
Comparador 1¹	77	6
Comparador 2²	75	6
AMR101³	87	5
¹ Cubierta de cápsula = 220 mg; contenido = 323 mg. ² Cubierta de cápsula = 134 mg; contenido = 327 mg. ³ Media de los tres lotes usando RDC y pH 1,2.		

Como puede verse a partir de la Tabla 4, AMR101 mostró una mayor disolución de E-AEP en 60 minutos, y tenía una T_{max} más corta que la presentada para Epadel presente en cápsulas de gelatina succinada.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos 95 % de ácido etil-eicosapentaenoico (etil-AEP) encerrado en una cubierta de cápsula, donde
- 5
- (a) la composición tiene un valor de peróxido basal no mayor que 5 meq/kg y tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de 6 meses, la composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor que 8 meq/kg,
- 10
- (b) la cubierta de la cápsula comprende (i) gelatina en una cantidad del 50 % al 70 % en peso de los componentes no acuosos pero sustancialmente sin gelatina químicamente modificada tal como gelatina succinada, (ii) glicerina en una cantidad del 5 % al 15 % en peso de los componentes no acuosos y sorbitol en una cantidad del 15 % al 25 % en peso de los componentes no acuosos y (iii) maltitol en una cantidad del 3 % al 10 % en peso de los componentes no acuosos.
- 15
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde la composición no contiene ADH o etil-ADH.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde tras el almacenamiento de la composición a 25 °C y 60 % de HR durante un periodo de 6 meses, el APE tiene un segundo valor de peróxido no mayor que 7 meq/kg, o no mayor que 6 meq/kg.
- 20
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde tras el almacenamiento de la composición a 30 °C y 65 % de HR durante un periodo de 6 meses, el APE tiene un segundo valor de peróxido no mayor que 12 meq/kg, o no mayor que 10 meq/kg, o no mayor que 6 meq/kg.

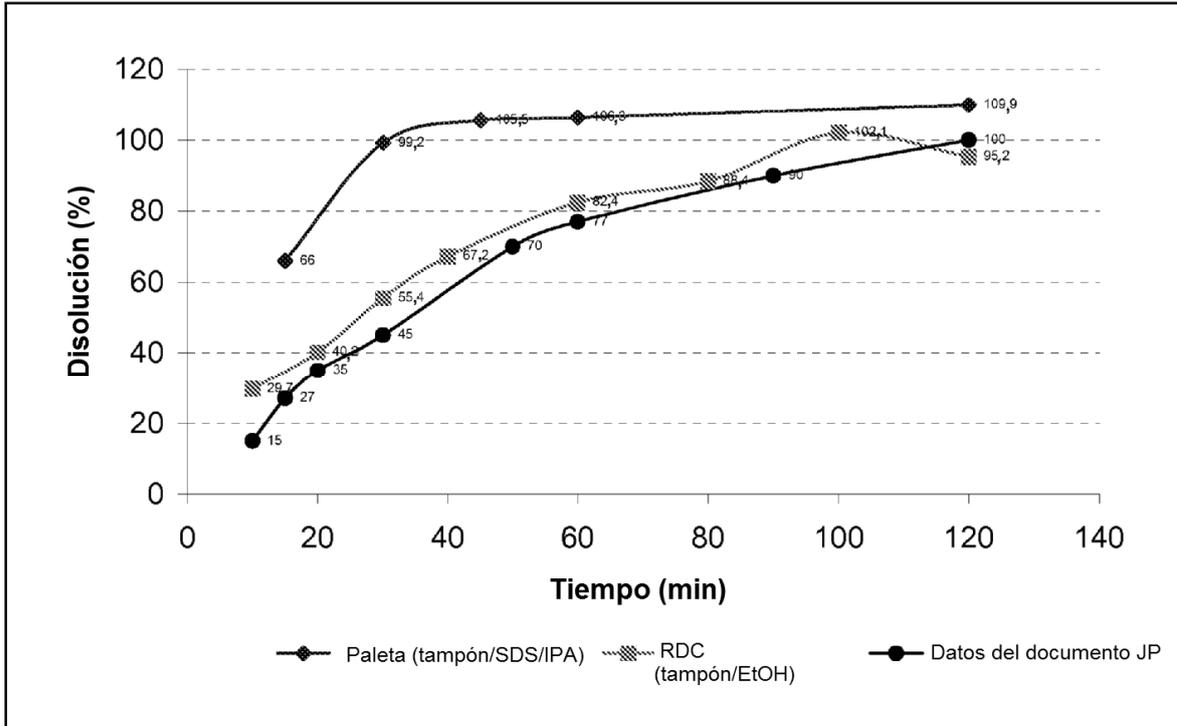
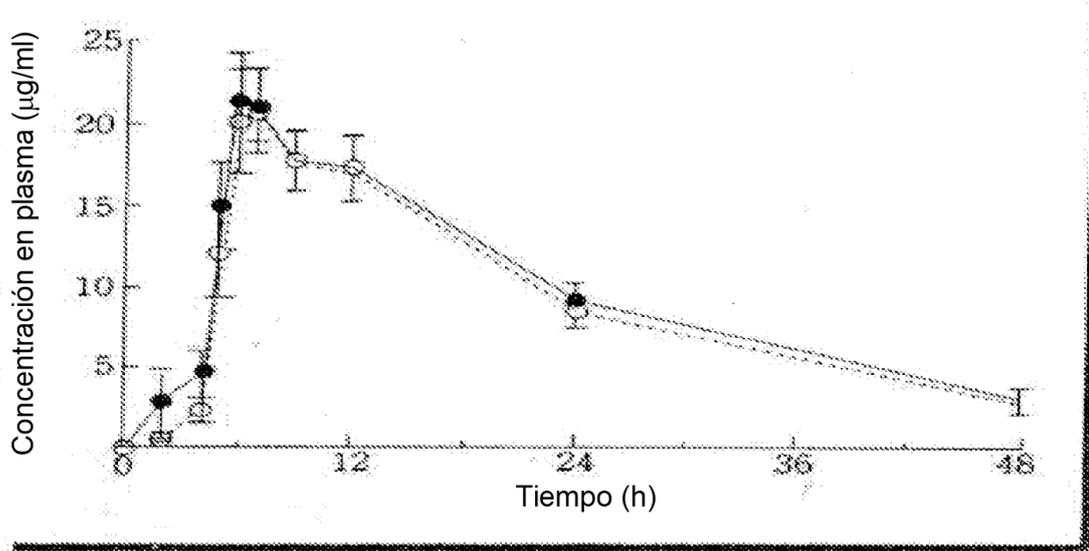


Fig. 1



Concentración en plasma en APE después de la administración oral en seres humanos (n=23, media= \pm -EE)

● : Muestra I ; ○ : Muestra II

Fig. 2

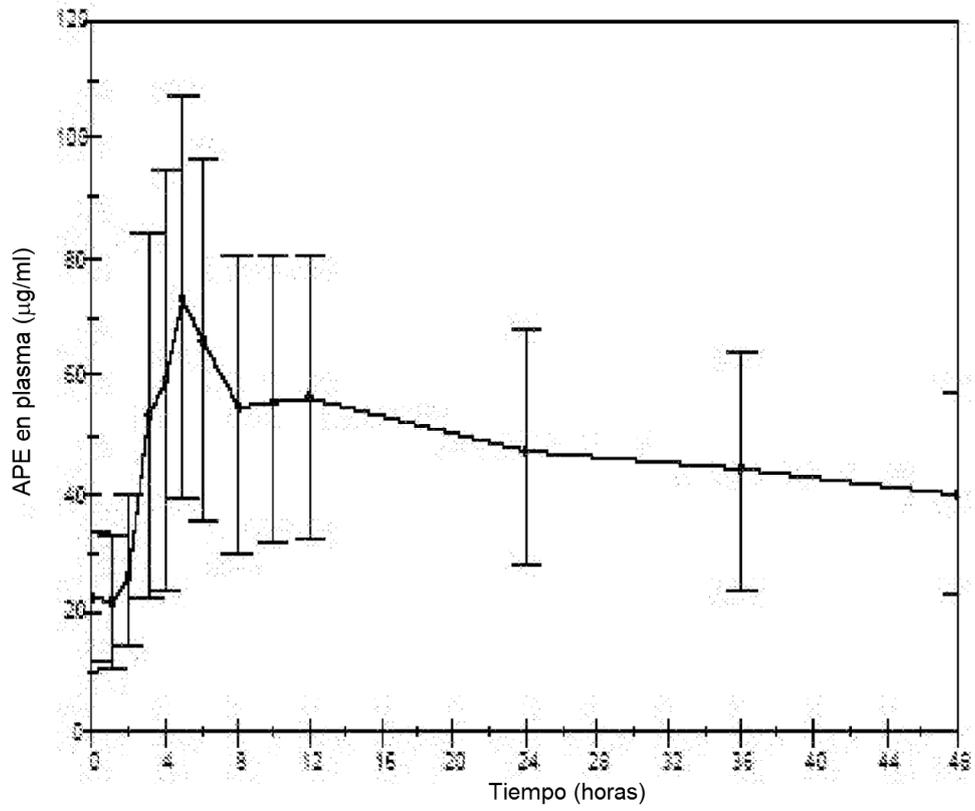


Fig. 3