

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 365**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202	(2006.01)
A01N 37/00	(2006.01)
A61K 31/20	(2006.01)
A61K 31/232	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2011 PCT/US2011/027218**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11109724**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2011 E 11751431 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2542060**

54 Título: **Composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

04.03.2010 US 310443 P

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

25.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROWE, JONATHAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 750 365 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares

5 **Antecedentes**

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y la mayoría de los países europeos. Se estima que más de 70 millones de personas en los Estados Unidos padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular que incluyen, entre otros, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular. Existe la necesidad de mejores tratamientos para enfermedades y trastornos relacionados con enfermedades cardiovasculares.

Saito et al.: "Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid International Study (JELIS) Atherosclerosis 200 (2008) 135-140, sugieren que el EPA fue eficaz para reducir la incidencia de eventos de enfermedad coronaria en pacientes con niveles anormales de triglicéridos (TG) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL).

Compendio

La invención se define en la reivindicación 1 independiente adjunta. Las características opcionales se exponen en las reivindicaciones dependientes.

En varios ejemplos, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para el uso de tales composiciones para aumentar los niveles de EPA en plasma, suero y/o GR (GR) y/o para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con enfermedades cardiovasculares.

En un ejemplo, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende, o consiste esencialmente en al menos 95% en peso de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,5% en peso de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,45% en peso de araquidonato de etilo (AA-E), de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,32% de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E). En una realización, la composición está presente en una cubierta de cápsula. En otra realización, la composición no contiene sustancialmente o no contiene ninguna cantidad de ácido docosahexaenoico (DHA) o derivado del mismo tal como etil-DHA (DHA-E), por ejemplo, no más de aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05% o aproximadamente 0,04%, en peso.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para aumentar los niveles de EPA en suero, plasma y/o glóbulos rojos (GR) que comprende administrar una composición como se describe en la presente memoria a un sujeto que necesita un aumento de los niveles de EPA en suero, plasma y/o GR. En un ejemplo relacionado, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g y al administrar la composición al sujeto durante un período de al menos aproximadamente 6 semanas, el sujeto exhibe al menos un aumento (cambio en el nivel de EPA dividido por el nivel de EPA de referencia) de 100%, al menos 150%, al menos 200%, al menos 250%, al menos 300%, al menos 350% o al menos 400% en plasma, suero y/o GR de los niveles de EPA en comparación con los valores de referencia. En un ejemplo relacionado, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g. En otro ejemplo, se proporciona al sujeto una cantidad de dicha composición eficaz para lograr dichos aumentos en los niveles de EPA. En otro ejemplo, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g por día de dicha composición.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para tratar una enfermedad relacionada con la enfermedad cardiovascular en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una composición tal como se describe en la presente memoria al sujeto. En un ejemplo relacionado, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g y al administrar la composición al sujeto durante un período de al menos aproximadamente 6 semanas, el sujeto exhibe un aumento de al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 250%, al menos aproximadamente 300%, al menos aproximadamente 350% o al menos aproximadamente 400% de los niveles de EPA en plasma, suero y/o GR en comparación con los valores de referencia. En un ejemplo relacionado, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g. En otro ejemplo, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g por día de dicha composición.

Estas y otras realizaciones o ejemplos de la presente invención o la presente descripción se describirán con más detalle a continuación.

La Fig. 1 muestra los niveles de EPA en sangre después de varias administraciones de EPA.

La Fig. 2 muestra el aumento de EPA sobre el valor de referencia después de varias administraciones de EPA.

Descripción detallada

5 El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se indica como aproximaciones como si los valores mínimos y máximos dentro de los intervalos indicados estuvieran precedidos por la palabra "aproximadamente". Además, se pretende que la descripción de los intervalos sea un intervalo continuo que incluya todos los valores entre los valores mínimos y máximos indicados, así como cualquier intervalo que pueda formar dichos valores. También se describen en la presente memoria cualquiera y todas las razones (e intervalos de cualquiera de tales razones) que se pueden formar dividiendo un valor numérico descrito en cualquier otro valor numérico descrito. En consecuencia, el experto en la técnica apreciará que muchas de tales razones, intervalos e intervalos de razones se pueden obtener inequívocamente a partir de los valores numéricos presentados en la presente memoria y en todos los casos tales razones, intervalos e intervalos de razones representan diversas realizaciones o ejemplos de la presente invención o presente descripción.

20 En un ejemplo, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo. En un ejemplo, tales composiciones comprenden ácido eicosapentaenoico, o un éster, derivado, producto conjugado o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores, denominados colectivamente en la presente memoria "EPA". 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.

25 En un ejemplo, el EPA comprende ácido todo-cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico. En otro ejemplo, el EPA comprende un éster de ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo, la EPA comprende un éster alquílico C₁ - C₅ de ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo, el EPA comprende éster etílico del ácido eicosapentaenoico, éster metílico del ácido eicosapentaenoico, éster propílico del ácido eicosapentaenoico o éster butílico del ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo, el EPA comprende éster etílico del ácido todo-cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico.

30 En otro ejemplo, el EPA está en forma de etil-EPA, sal de litio de EPA, mono-, di- o triglicérido de EPA o cualquier otro éster o sal de EPA, o la forma de ácido libre de EPA. El EPA también puede estar en forma de un derivado sustituido en la posición 2 u otro derivado que disminuya su velocidad de oxidación pero que no cambie su acción biológica en ningún grado sustancial.

35 En otro ejemplo, la composición está presente en una unidad de dosificación (p. ej., una cápsula) en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o de 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, una composición útil de acuerdo con la descripción 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 ácido docosahexaenoico (DHA) o derivado del mismo tal como etil-DHA, si lo hubiera. En otra realización, una composición de la invención no contiene sustancialmente DHA o etil-DHA. En otra realización más, una composición útil en la presente invención no contiene DHA o derivado del mismo tal como DHA-E.

10 En otro ejemplo, el EPA comprende al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición según la descripción.

15 En otro ejemplo, una composición útil de acuerdo con la descripción contiene menos de 10%, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, menos de 6%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,5% o menos de 0,25%, en peso de la composición total o en peso del contenido total de ácidos grasos, de cualquier ácido graso o derivado del mismo que no sea EPA. Los ejemplos ilustrativos de un "ácido graso distinto de EPA" incluyen ácido linolénico (LA), ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido alfa-linolénico (ALA), ácido estearadónico (STA), ácido eicosatrienoico (ETA) y/o ácido docosapentaenoico (DPA). En otra realización, una composición útil de acuerdo con la invención contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 2%, en peso, de ácidos grasos totales distintos de EPA y/o DHA

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

40 En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en al menos 96% o 97% en peso, de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,5% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,45% en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,5% en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,32% de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05%, o aproximadamente 0,04% en peso, de DHA o derivados de los mismos, tales como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente o no contiene ninguna cantidad de DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (p. ej., tocoferol) u otras impurezas en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5% o no más de 0,05%. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,4%, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% en peso de tocoferol. En otra realización, se proporcionan de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición en una cubierta de cápsula.

55 En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición que comprende, que consiste o consiste esencialmente en al menos 96% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,22% a aproximadamente 0,4% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente 0,075% a aproximadamente 0,20% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,40% en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,4% en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente 0,075% a aproximadamente 0,25% de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05%, o aproximadamente 0,04% en peso, de DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene

sustancialmente o no contiene ninguna cantidad de DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, tocoferol) u otras impurezas en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5% o no más de 0,05%. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,4%, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula.

En otra realización, la invención se refiere al uso de una composición que comprende, o consiste esencialmente en al menos 96%, 97% o 98% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,38% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente 0,10% a aproximadamente 0,15% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,35% en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente 0,31% a aproximadamente 0,38% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,20% de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,05%, o aproximadamente 0,04% en peso, de DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente o no contiene ninguna cantidad de DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (p. ej. tocoferol) u otras impurezas en una cantidad de no más de aproximadamente 0,5% o no más de 0,05%. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,4%, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para aumentar los niveles de EPA en suero, plasma y/o glóbulos rojos (GR) que comprende administrar una composición como se describe en la presente memoria a un sujeto que necesita dicho tratamiento. En una realización, al administrar oralmente una composición como se expone en la presente memoria a un sujeto durante un periodo de al menos aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 42, aproximadamente 45 o aproximadamente 50 días, el sujeto exhibe al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 3,5 veces, al menos aproximadamente 3,75 veces o al menos aproximadamente cambio de 4 veces de EPA (nivel de EPA absoluto final dividido por el nivel de EPA de referencia) en suero, plasma y/o GR. En un ejemplo, el método comprende una etapa de identificación de un paciente que necesita un aumento de EPA en suero, plasma y/o glóbulos rojos (GR) antes de dicha etapa de administración. En una realización relacionada, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g. En otra realización, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g por día de dicha composición. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe una disminución de los niveles de DHA, AA y/o DGLA en plasma, suero y/o GR. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe un aumento de los niveles de DPA en plasma, suero y/o GR. En otra realización más, al administrar la composición como se señala más arriba, los niveles de DHA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 16%, los niveles de DGLA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 31%, los niveles AA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 20%, y/o los niveles de DPA en plasma, suero y/o GR aumentan en más de 130%.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para aumentar los niveles de EPA en suero, plasma y/o glóbulos rojos (GR) que comprende administrar una composición como se describe en la presente memoria a un sujeto que necesita un aumento de los niveles de EPA en suero, plasma y/o GR. En una realización relacionada, al administrar la composición al sujeto durante un periodo de al menos aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 42, aproximadamente 45 o aproximadamente 50 días, el sujeto exhibe un aumento (cambio en el nivel de EPA desde el valor de referencia dividido por el nivel de EPA de referencia) de al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 250%, al menos aproximadamente 300%, al menos aproximadamente 350% o al menos aproximadamente 400% de los niveles en plasma, suero y/o GR de EPA en comparación con el valor de referencia. En una realización relacionada, el sujeto tiene un EPA de referencia en plasma, suero y/o GR no superior a aproximadamente 50 µg/g. En otra realización, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g por día de dicha composición. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe una disminución de los niveles de DHA, AA y/o DGLA en plasma, suero y/o GR. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe un aumento de los niveles de DPA en plasma, suero y/o GR. En otra realización más, al administrar la composición como se señala más arriba, los niveles de DHA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 16%, los niveles de DGLA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 31%, los niveles de AA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 20%, y/o los niveles de DPA, en plasma, suero y/o GR aumentan en más de 130%.

En una realización relacionada, tras la administración oral de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 g por día de

una composición como se expone en la presente memoria a un sujeto durante un período de al menos aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45 o aproximadamente 50 días, el sujeto exhibe un aumento de EPA de al menos aproximadamente 10 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 15 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 20 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 25 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 30 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 35 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 40 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 45 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 50 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 75 µg/g, un aumento de al menos aproximadamente 100 µg/g, o un aumento de al menos aproximadamente 150 µg/g en suero, plasma y/o GR en comparación con el valor de referencia. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe una disminución de los niveles de DHA, AA y/o DGLA en plasma, suero y/o GR. En otra realización, al administrar la composición al sujeto como se señala más arriba, el sujeto exhibe un aumento de los niveles de DPA en plasma, suero y/o GR. En otra realización más, al administrar la composición como se señala más arriba, los niveles de DHA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 16%, los niveles de DGLA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 31%, los niveles de AA en plasma, suero y/o GR disminuyen en al menos 20%, y/o los niveles de DPA en plasma, suero y/o GR aumentan en más de 130%.

En otra realización, el sujeto no ha estado en una terapia o suplemento de ácidos grasos omega-3 durante al menos 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas o 12 semanas antes de iniciar la terapia como se describe en la presente memoria.

En un ejemplo, la descripción proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con enfermedades cardiovasculares que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento o prevención una composición como se expone en la presente memoria. El término "enfermedad cardiovascular" en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o los vasos sanguíneos (es decir arterias y venas) o cualquier síntoma de los mismos. Los ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos relacionados con enfermedades cardiovasculares incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio y otros eventos cardiovasculares.

El término "tratamiento" con relación a una enfermedad o trastorno dados, incluye, pero no se limita a, inhibir la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o trastorno; aliviar la enfermedad o trastorno, por ejemplo, causar regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección causada o resultante de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, aliviar, prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "prevención" con relación a una enfermedad o trastorno dado significa: prevenir el inicio del desarrollo de la enfermedad si no hubiera ocurrido, prevenir que la enfermedad o trastorno aparezca en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero que aún no se le ha diagnosticado el trastorno o enfermedad, y/o prevenir un mayor desarrollo de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

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

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar tiene un nivel de triglicéridos de referencia (o media o mediana del nivel de triglicéridos de referencia en el caso de un grupo de sujetos), alimentado o en ayunas, de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos tiene un nivel de C-LDL de referencia (o media o mediana del nivel de C-LDL de referencia), a pesar de la terapia con estatinas, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl.

En un ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción está en tratamiento concomitante con estatinas, por ejemplo, terapia con atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina (con o sin ezetimiba). En otra realización, el sujeto está en tratamiento concomitante con estatinas estables en el momento del inicio del tratamiento con EPA ultra puro.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con la descripción tiene un índice de masa corporal (IMC o IMC medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m².

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para mantener el control de LDL en un sujeto que está en terapia estable con estatinas y requiere terapia de reducción de triglicéridos, comprendiendo el método identificar a un sujeto que está en terapia estable con estatinas y requiere terapia de reducción de triglicéridos, administrando al sujeto una composición farmacéuticamente aceptable que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA por día (por ejemplo, E-EPA ultra puro), en donde al administrar la composición al sujeto, el sujeto exhibe

una reducción clínicamente significativa de los triglicéridos en ayunas en comparación con el control. En el presente contexto, el término "reducción clínicamente significativa de los triglicéridos en ayunas" significa una reducción de los triglicéridos en una cantidad correspondiente a una reducción del riesgo de un evento cardiovascular adverso. Típicamente, cada disminución de 10 mg/dl de los triglicéridos da como resultado un riesgo 1,6% menor de muerte, infarto de miocardio y síndrome coronario agudo recurrente. Véase p. ej. Miller et al., Impact of triglyceride level beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. JACC Vol. 51, Núm. 7 (2008). Por lo tanto, en una realización, una "reducción clínicamente significativa de los triglicéridos en ayunas" significa una reducción de 10 mg/dl. En el presente contexto, el término "mantener el control de LDL" significa que no hay cambios adversos clínicamente significativos en los niveles de LDL durante la terapia.

En un ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en un sujeto en terapia estable con estatinas que tiene triglicéridos en ayunas de referencia de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA (p. ej., EPA ultra puro), en donde al administrar la composición al sujeto diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el sujeto exhibe al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70% o al menos 75% menos de triglicéridos en ayunas que un sujeto de control mantenido en terapia estable con estatinas sin EPA ultra puro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas, en donde el sujeto de control también tiene triglicéridos de referencia en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. El término "terapia estable con estatinas" en la presente memoria significa que el sujeto, grupo de sujetos, sujeto de control o grupo de sujetos de control en cuestión ha estado tomando una dosis diaria estable de una estatina (p. ej. atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) durante al menos 4 semanas antes de la medición de los triglicéridos en ayunas de referencia (el "período de calificación"). Por ejemplo, un sujeto o sujeto de control en terapia estable con estatinas recibirían una dosis de estatina diaria constante (es decir, la misma dosis cada día) durante al menos 4 semanas inmediatamente antes de la medición de triglicéridos en ayunas de referencia. En una realización, el C-LDL del sujeto y del sujeto de control se mantiene entre aproximadamente 40 mg/dl y aproximadamente 100 mg/dl durante el período de calificación. El sujeto y el sujeto de control continúan después con su dosis de estatina estable durante el período de 12 semanas posterior al inicio del estudio.

En una realización, la estatina se administra al sujeto y al sujeto control en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg o aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 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 o aproximadamente 500 mg. En otra realización, el sujeto (y opcionalmente el sujeto control) tiene un nivel de C-LDL de referencia, a pesar de la terapia estable con estatinas, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl. En otra realización, el sujeto y/o sujeto de control tienen un índice de masa corporal (IMC; o IMC medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m².

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en un grupo de sujetos en terapia estable con estatinas que tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultrapuro por día, en donde al administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos exhibe al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75% menos de la media de triglicéridos en ayunas que un grupo de sujetos de control que se mantuvo en terapia estable con estatinas sin EPA ultrapuro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas, en donde el grupo de sujetos de control también tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En una realización relacionada, la terapia estable con estatinas será suficiente para que el grupo de sujetos tenga un nivel medio de C-LDL de al menos aproximadamente 40 mg/dl y no más de aproximadamente 100 mg/dl durante las 4 semanas inmediatamente anteriores a la medición de los triglicéridos de referencia en ayunas.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia estable con estatinas y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a

aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, en donde al administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos exhibe (a) al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75% menos de la media de triglicéridos en ayunas en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en terapia estable con estatinas sin EPA ultra puro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas, y (b) aumento nulo de los niveles medios en suero de C-LDL en comparación con el valor de referencia, en donde el sujeto de control también tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en un sujeto en terapia estable con estatinas y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas de referencia de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, en donde al administrar la composición al sujeto diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el sujeto exhibe (a) al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, o al menos 75% menos de triglicéridos en ayunas en comparación con un sujeto de control mantenido en terapia estable con estatinas sin EPA ultra puro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas y (b) aumento nulo de los niveles de C-LDL en suero en comparación con el valor de referencia, en donde el control el sujeto también tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia estable con estatinas y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas de referencia de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, en donde al administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos exhibe (a) al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75% menos de la media de triglicéridos en ayunas y (b) al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45% o al menos 50% menos de los niveles medios de C-LDL en plasma o suero en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en una terapia estable con estatinas sin EPA ultrapuro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas, en donde el sujeto de control también tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para reducir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia estable con estatinas y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas de referencia de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, en donde al administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos exhibe (a) al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75% menos de la media de triglicéridos en ayunas y (b) al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45% o al menos 50% menos de los niveles medios de C-LDL en plasma o suero en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en una terapia estable con estatinas sin EPA ultrapuro concomitante durante un período de aproximadamente 12 semanas, en donde el grupo de sujetos de control también tiene un valor medio de referencia de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción exhibe un nivel de referencia absoluto en ayunas de ácido graso total libre (o media del mismo) no mayor de aproximadamente 300 nmoles/ml, no mayor de aproximadamente 250 nmoles/ml, no mayor de aproximadamente 200 nmoles/ml, no mayor de aproximadamente 150 nmoles/ml, no mayor de aproximadamente 100 nmoles/ml, o no mayor de aproximadamente 50 nmoles/ml.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción exhibe un nivel de referencia en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o la media del mismo en el caso de un grupo de sujetos) no mayor de aproximadamente 0,70 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,65 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,60 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,55 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,50 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,45 nmoles/ml o no mayor que aproximadamente 0,40 nmoles/ml. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción exhibe un nivel de referencia en plasma en ayunas (o media del mismo) de EPA

libre, expresado como un porcentaje del 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 un ejemplo de este tipo, se determinan los niveles de EPA de plasma libre y/o de ácidos grasos totales antes de iniciar la terapia.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción exhibe un nivel de referencia en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o media del mismo) no mayor de aproximadamente 1 nmoles/ml, no mayor de aproximadamente 0,75 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,50 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,4 nmoles/ml, no mayor que aproximadamente 0,35 nmoles/ml, o no mayor que aproximadamente 0,30 nmoles/ml.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se está tratando de acuerdo con los métodos de la descripción exhibe un nivel de referencia de EPA en plasma, suero o membrana de glóbulos rojos en ayunas no mayor de aproximadamente 150 µg/ml, no mayor de aproximadamente 125 µg/ml, no mayor de aproximadamente 100 µg/ml, no mayor de aproximadamente 95 µg/ml, no mayor de aproximadamente 75 µg/ml, no mayor de aproximadamente 60 µg/ml, no mayor de aproximadamente 50 µg/ml, no mayor de aproximadamente 40 µg/ml, no mayor de aproximadamente 30 µg/ml, o no mayor de aproximadamente 25 µg/ml.

En otra realización, la presente invención comprende una etapa de medición del perfil lipídico de referencia del sujeto (o del grupo de sujetos) antes de iniciar la terapia. En otra realización, la invención comprende la etapa de identificación de un sujeto o grupo de sujetos que tiene uno o más de los siguientes: valor de referencia de colesterol C no HDL 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; valor de referencia de colesterol total 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; valor de referencia de vC-LDL 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; valor de referencia de C-HDL de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/dl, por ejemplo no más de aproximadamente 90 mg/dl, no más de aproximadamente 80 mg/dl, no más de aproximadamente 70 mg/dl, no más de aproximadamente 60 mg/dl, no más de aproximadamente 60 mg/dl, no más de aproximadamente 50 mg/dl, 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 valor de referencia de C-LDL de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo no menos de aproximadamente 40 mg/dl, no menos de aproximadamente 50 mg/dl, no menos de aproximadamente 60 mg/dl, no menos de aproximadamente 70 mg/dl, no menos de aproximadamente 90 mg/dl o no menos de aproximadamente 90 mg/dl.

En una realización relacionada, tras el tratamiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo durante un período 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 grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

- (a) reducción de los niveles de triglicéridos en comparación con el valor de referencia;
- (b) reducción de los niveles de Apo B en comparación con el valor de referencia;
- (c) aumento de los niveles de C-HDL en comparación con el valor de referencia;
- (d) ningún aumento de los niveles de C-LDL en comparación con el valor de referencia;
- (e) una reducción de los niveles de C-LDL en comparación con el valor de referencia;
- (f) una reducción de los niveles de C no HDL en comparación con el valor de referencia;
- (g) una reducción de los niveles de vLDL en comparación con el valor de referencia;
- (h) un aumento de los niveles de apo A-I en comparación con el valor de referencia;
- (i) un aumento de la razón apo A-I/apo B en comparación con el valor de referencia;
- (j) una reducción de los niveles de lipoproteína a en comparación con el valor de referencia;
- (k) una reducción del número de partículas de LDL en comparación con el valor de referencia;
- (l) una reducción del tamaño de LDL en comparación con el valor de referencia;
- (m) una reducción del colesterol de partículas de tipo remanente en comparación con el valor de referencia;

- (n) una reducción de LDL oxidadas en comparación con el valor de referencia;
- (o) una reducción de la glucosa en plasma en ayunas (FPG) en comparación con el valor de referencia;
- (p) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en comparación con el valor de referencia;
- (q) una reducción de la resistencia a la insulina del modelo de homeostasis en comparación con el valor de referencia;
- (r) una reducción de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en comparación con el valor de referencia;
- (s) una reducción de la molécula-1 de adhesión intracelular en comparación con el valor de referencia;
- (t) una reducción de la interleucina-2 en comparación con el valor de referencia;
- (u) una reducción del inhibidor del activador de plasminógeno-1 en comparación con el valor de referencia;
- (v) una reducción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) en comparación con el valor de referencia;
- (w) un aumento de EPA de fosfolípidos de plasma o suero en comparación con el valor de referencia;
- (x) un aumento de EPA de la membrana de glóbulos rojos en comparación con el valor de referencia; y/o
- (y) una reducción o aumento de uno o más contenidos en plasma, fosfolípidos séricos y/o glóbulos rojos de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estaeridónico (SA) o ácido oleico (OA) en comparación con el valor de referencia.

En una realización, la presente invención comprende medir los niveles de referencia de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) anteriores antes de la administración de las dosis al sujeto o grupo de sujetos. En otra realización, la invención comprende administrar una composición como se describe en la presente memoria al sujeto después de determinar los niveles de referencia de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y posteriormente tomar una medición adicional de dichos uno o más marcadores.

En otra realización, tras el tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un período 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 grupo de sujetos exhibe 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, cualquiera 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más de, 18 o más, 19 o más, 20 o más, 21 o más, 22 o más, 23 o más, 24 o más, o los 25 resultados (a) - (y) descritos inmediatamente arriba.

En otra realización, tras el tratamiento con una composición de la presente invención, el sujeto o grupo de sujetos exhiben 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;
- (b) un aumento de menos de 30%, un aumento de menos de 20%, un aumento de menos de 10%, un aumento de menos de 5% o ningún aumento de los niveles de C no HDL o una reducción de los niveles de C no HDL 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;
- (c) un aumento de los niveles de C-HDL 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;
- (d) un aumento de menos de 30%, un aumento de menos de 20%, un aumento de menos de 10%, un aumento de menos de 5% o ningún aumento de los niveles de C-LDL o una reducción de los niveles de C-LDL 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 de medio) en comparación con el valor de

referencia;

(e) una disminución en 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(g) un aumento de los niveles de apo AI 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(h) un aumento de la razón apo A-I/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% o al menos aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de cambio de%) en comparación con el valor de referencia;

(i) una reducción de los niveles de lipoproteína (a) 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(j) una reducción del número medio de partículas de LDL 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(k) un aumento del tamaño medio de partícula de LDL 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(l) una reducción del colesterol de partículas de tipo remanente 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(m) una reducción de LDL oxidadas 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(n) una reducción de la glucosa en plasma en ayunas (FPG) 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 mediana de cambio de%) en comparación con el valor de referencia;

(o) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) 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%, o al menos aproximadamente 50% (% de cambio real o % de cambio de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

(p) una reducción de la resistencia a la insulina del índice del modelo de homeostasis 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

5 (q) una reducción de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína 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 de la mediana) en comparación con el valor de

10 referencia;

(r) una reducción de la molécula de adhesión intracelular 1 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 de la mediana) en comparación con el valor de

15 referencia;

(s) una reducción de la interleucina 2 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 de la mediana) en comparación con el valor de

20 referencia;

(t) una reducción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 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 de la mediana) en comparación con el valor de

25 referencia;

(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 de la mediana) en comparación con el valor de

30 referencia;

(v) un aumento de EPA en plasma, fosfolípidos séricos o GR 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

35 (w) un aumento de EPA en plasma, fosfolípidos séricos y/o membrana de GR 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia;

40 (x) una reducción o aumento de uno o más de DHA, DPA, AA, PA y/u OA e, plasma, fosfolípidos en suero y/o GR 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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia; y/o

45 (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 de la mediana) en comparación con el valor de referencia.

60 En una realización, la presente invención comprende medir los niveles de referencia de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) antes de la administración de la dosis al sujeto o grupo de sujetos. En otra realización, la invención comprende administrar una composición como se describe en la presente memoria al sujeto después de determinar los niveles de referencia de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y posteriormente tomar una segunda medición de los uno o más marcadores medidos al inicio del estudio para compararla.

En otra realización, tras el tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un período 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 grupo de sujetos exhibe 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, cualquiera 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más de, 18 o más, 19 o más, 20 o más, 21 o más, 22 o más, 23 o más, 24 o más, o 26 o más de resultados (a) - (y) descritos inmediatamente arriba.

Los parámetros (a) - (y) se pueden medir de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, se pueden tomar muestras de los triglicéridos, el colesterol total, el C-HDL y el azúcar en sangre en ayunas del suero y analizar utilizando técnicas de fotometría convencionales. Se pueden calcular o determinar VLDL-TG, C-LDL y VC-LDL empleando fraccionamiento de lipoproteínas en suero mediante ultracentrifugación preparativa y posterior análisis cuantitativo mediante refractometría o mediante metodología analítica ultracentrífuga. Se pueden determinar Apo A1, Apo B y hsCRP a partir de suero empleando técnicas de nefelometría convencionales. La lipoproteína (a) se puede determinar a partir del suero utilizando técnicas convencionales de inmunoensayo turbidimétrico. El número de partículas LDL y el tamaño de partícula se pueden determinar empleando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Los restos de lipoproteínas y LDL-fosfolipasa A2 se pueden determinar a partir de plasma o suero con EDTA y suero, respectivamente, utilizando técnicas de inmunoseparación enzimática. Los niveles de LDL oxidadas, la molécula de adhesión intercelular-1 y la interleucina-2 se pueden determinar a partir del suero utilizando técnicas de inmunoensayo enzimático convencionales. Estas técnicas se describen en detalle en los libros de texto convencionales, por ejemplo, Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6ª Ed. (Burtis, Ashwood y Borter Eds.), WB Saunders Company.

En una realización, los sujetos ayunan hasta 12 horas antes de la recogida de muestras de sangre, por ejemplo, aproximadamente 10 horas.

En otro ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir la hipercolesterolemia primaria y/o la dislipidemia mixta (Tipos IIa y IIb de Fredrickson) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe en la presente memoria. En un ejemplo relacionado, la presente descripción proporciona un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con una monoterapia de estatina o niacina de liberación prolongada se considera inadecuado (hiperlipidemia de tipo IV de Frederickson).

En otro ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir el riesgo de infarto de miocardio no fatal recurrente en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe en la presente memoria.

En otro ejemplo, la presente descripción proporciona un método para desacelerar la progresión o promover la regresión de la enfermedad aterosclerótica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una o más composiciones como se describe en la presente memoria.

En otro ejemplo, la presente descripción proporciona un método para tratar o prevenir niveles muy altos de triglicéridos en suero (p. ej., hiperlipidemia de Tipos IV y V) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe en la presente memoria.

En un ejemplo, una composición de la descripción se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de ácido etil-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 1 275 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.

15 En otra realización, la invención incluye el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En una realización, la invención incluye una etapa de identificar a un sujeto como consumidor de dieta occidental o consumidor de dieta prudente y a continuación tratar al sujeto si el sujeto se considera un consumidor de dieta occidental. El término "dieta occidental" en la presente memoria se refiere en general a una dieta típica que consiste, por porcentaje de calorías totales, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50% de carbohidratos, aproximadamente 35% a aproximadamente 40% de grasas y aproximadamente 10% a aproximadamente 15% de proteínas. Una dieta occidental se puede caracterizar de manera alternativa o adicional por ingestas relativamente altas de carnes rojas y procesadas, dulces, cereales refinados y postres, por ejemplo, más de 50%, más de 60% o más o 70% del total de calorías provienen de estas fuentes.

25 En otra realización, en la invención incluye tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 150 g, menos de aproximadamente 125 g, menos de aproximadamente 100 g, menos de aproximadamente 75 g, menos de aproximadamente 50 g, menos de aproximadamente 45 g, menos de aproximadamente 40 g, menos de aproximadamente 35 g, menos de aproximadamente 30 g, menos de aproximadamente 25 g, menos de aproximadamente 20 g o menos de aproximadamente 15 g de pescado por día.

30 En otra realización, en la invención incluye el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 10 g, menos de aproximadamente 9 g, menos de aproximadamente 8 g, menos de aproximadamente 7 g, menos de aproximadamente 6 g, menos de aproximadamente 5 g, menos de aproximadamente 4 g, menos de aproximadamente 3 g, menos de aproximadamente 2 g por día de ácidos grasos omega-3 de fuentes dietéticas.

35 En otra realización, en la invención incluye el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 2,5 g, menos de aproximadamente 2 g, menos de aproximadamente 1,5 g, menos de aproximadamente 1 g, menos de aproximadamente 0,5 g, menos de aproximadamente 0,25 g, o menos de aproximadamente 0,2 g por día de EPA y DHA (combinados) de fuentes dietéticas.

40 En una realización, una composición como se describe en la presente memoria se administra a un sujeto una o dos veces por día. En otra realización, se administran a un sujeto diariamente 1, 2, 3 o 4 cápsulas, cada una con aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de una composición como se describe en la presente memoria.

45 En otra realización, se administran al sujeto por la mañana, por ejemplo, entre aproximadamente las 5 a.m. y aproximadamente las 11 a.m. 1 o 2 cápsulas, cada una con aproximadamente 1 g de una composición como se describe en la presente memoria, y se administran al sujeto por la noche 1 o 2 cápsulas, cada una con aproximadamente 1 g de una composición como se describe en la presente memoria, por ejemplo, entre aproximadamente las 5 p.m. y aproximadamente las 11 p.m.

50 En una realización, un sujeto que está siendo tratado de acuerdo con la invención no está en terapia de fibrato o nitrato.

55 En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral. Los términos "administrable por vía oral" o "administración oral" en la presente memoria incluyen cualquier forma de suministro de un agente terapéutico o una composición del mismo a un sujeto en el que el agente o composición se coloca en la boca del sujeto, se ingieran o no el agente o la composición. Por lo tanto, la "administración oral" incluye la administración bucal y sublingual, así como la administración esofágica. En una realización, la composición está presente en una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda.

60 Una composición para su uso de acuerdo con la invención se puede formularse como una o más unidades de dosificación. Los términos "unidad de dosis" y "unidad de dosificación" en la presente memoria se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuado para una administración única para proporcionar un efecto terapéutico. Dichas unidades de dosificación se pueden administrar

de una a una pluralidad (es decir, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2) de veces al día, o tantas veces como sea necesario para provocar una respuesta terapéutica.

En otro ejemplo, la descripción proporciona el uso de cualquier composición descrita en la presente memoria para tratar la hipertrigliceridemia moderada a grave en un sujeto que lo necesite, que comprende: proporcionar un sujeto que tiene un nivel de triglicéridos basal en ayunas de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl y administrar al sujeto una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de éster etílico de ácido eicosapentaenoico, en donde la composición no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico.

En otra realización, el sujeto que se va a tratar tiene diabetes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos.

Ejemplo 1

Se realizó un estudio en un solo centro, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo de intervalo de dosis de E-EPA en sujetos con discapacidad asociada a la edad (AAMI). El objetivo principal era examinar el efecto de etil-EPA frente a placebo en el rendimiento cognitivo en sujetos con AAMI como medida mediante el poder de las tareas de atención en una batería de pruebas computarizadas durante un período de 6 semanas. Los objetivos secundarios fueron:

- (1) examinar el efecto de E-EPA frente a placebo durante 6 semanas en las siguientes pruebas en la batería cognitiva computarizada: Continuidad de las tareas de atención; Calidad de las tareas de memoria de trabajo; Calidad de las tareas de memoria episódica; Velocidad de las tareas de atención;
- (2) evaluar la seguridad y la tolerabilidad de E-EPA frente a placebo a partir de pruebas de laboratorio clínicas de rutina, seguimiento de eventos adversos (EA) y signos vitales; y
- (3) evaluar la posible relación dosis-efecto de E-EPA sobre los puntos finales cognitivos mediante la medición de ácidos grasos esenciales en el plasma y las membranas de los glóbulos rojos. Se asignaron al azar 94 sujetos.

El plan de estudio fue inscribir a 96 sujetos que serían asignados al azar a 1 de 4 grupos de tratamiento posibles durante 6 semanas, en un diseño de bloque equilibrado (24 sujetos por grupo), de la siguiente manera:

1. 1 g de etil-EPA diariamente
2. 2 g de etil-EPA diariamente
3. 4 g de etil-EPA diariamente
4. Placebo (aceite de parafina) diariamente

El etil-EPA se proporcionó en forma de cápsulas de gel blando de 500 mg que proporcionan etil-EPA de >96% de pureza, de 0,25% a 0,38% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de 0,075% a 0,15% en peso de nonaicapentaenoato de etilo, de 0,25% a 0,35% en peso de araquidonato de etilo, de 0,3% a 0,4% en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), de 0,075% a 0,15% de heneicosapentaenoato de etilo y 0,2% dl- α -tocoferol como antioxidante. Las cápsulas de placebo coincidentes contenían 467 g de parafina líquida y 0,2% dl- α -tocoferol. El grupo de placebo se aleatorizó adicionalmente, de modo que a un número igual de sujetos (8) se les asignó 1 g, 2 g o 4 g de placebo. El fármaco del estudio se tomó dos veces al día (BID) en forma de una dosis dividida (p. ej., para la dosis de 1 g, se administraron 500 mg por la mañana y otros 500 mg por la noche) con un refrigerio ligero o una comida.

El estudio consistió en una visita de selección, una visita de capacitación y 4 visitas de estudio. En la visita de escrutinio, la elegibilidad de los sujetos se determinó a través de pruebas cognitivas (subescala de aprendizaje asociado emparejado verbal [PAL], subprueba de vocabulario, Cuestionario Clínico de Evaluación de Memoria [MAC-Q], mini examen del estado mental [MMSE] y MINI [mini entrevista internacional neuropsiquiátrica; secciones 1 y 2 del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed. (DSM-IV) más distimia]), hematología, química clínica y electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG). En la visita de capacitación, se mostró a los sujetos cómo usar el sistema computarizado CDR. Los sujetos tomaron el fármaco del estudio durante 6 semanas y los Días 0, 14, 28 y 42, los sujetos se sometieron a la batería pruebas cognitivas CDR.

Criterios de inclusión

1. Consentimiento informado por escrito.
2. Voluntarios masculinos y femeninos entre 50 y 70 años.

3. Las quejas autoinformadas de pérdida de memoria se reflejan en problemas cotidianos como la dificultad para recordar nombres de personas después de la introducción, la colocación incorrecta de objetos, la dificultad para recordar varios artículos que se deben comprar o múltiples tareas a realizar, problemas para recordar números de teléfono o códigos postales y dificultad para recordar información rápidamente o después de una distracción determinada mediante una puntuación de 25 o más en el cuestionario MAC-Q. El inicio de la pérdida de memoria debía describirse como gradual sin un empeoramiento repentino en los últimos meses.

4. Posesión de deterioro cognitivo subjetivo y objetivo con una puntuación de al menos 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media para la población de personas mayores de la misma edad según lo determinado por la puntuación total de entre 13 y 20 del subconjunto PAL de la Escala de Memoria de Wechsler.

5. Evidencia de una función intelectual adecuada determinada por una puntuación por escala de al menos 9 (puntuación bruta de al menos 32) en la subprueba de vocabulario de la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS).

6. Ausencia de demencia según lo determinado por una puntuación de 24 o más en el MMSE.

7. No fumadores o exfumadores durante >3 meses.

8. Pudo viajar al centro y el investigador consideró probable que pudiera continuar viajando durante el estudio y cumplir con los aspectos logísticos del estudio.

9. Índice de masa corporal (IMC) <29,5 kg/m².

Criterios de exclusión

1. Es poco probable o no puede cumplir con los requisitos de dosificación de los medicamentos en investigación.

2. Diagnóstico de trastorno depresivo mayor, Alzheimer o demencia vascular, según se define de acuerdo con los criterios de Revisión de Texto (TR) MINI/DSM-IV.

3. Historial pasado o actual de un trastorno neurológico o psiquiátrico que podría haber afectado la función cognitiva.

4. Historial pasado o actual de enfermedad gastrointestinal inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

5. Estreñimiento que requirió tratamiento activo.

6. Historial actual o previo de cáncer, excluyendo el diagnóstico de carcinoma basocelular.

7. Cualquier historial o evidencia de anomalía cardíaca clínicamente significativa según lo medido por el ECG de 12 derivaciones.

8. Cualquier otra afección médica o enfermedad intercurrente no controlada adecuadamente, que, en opinión del investigador, puede haber puesto al sujeto en riesgo al participar en el estudio o pueda haber influido en los resultados del estudio o haber afectado la capacidad del sujeto para participar en el estudio.

9. Resultados de laboratorio de escrutinio anormales clínicamente significativos (hematología, bioquímica) en escrutinio o signos vitales que cayeron fuera del intervalo normal para esta población, lo que en opinión del investigador afectó la idoneidad del sujeto para el estudio.

10. Cualquier cambio en la medicación prescrita para una afección médica en el plazo de las 4 semanas de la visita inicial.

11. Complementación con omega-3 en el plazo de las 4 semanas de la visita inicial o durante el período de tratamiento del estudio.

12. Tomando actualmente anticoagulantes o dosis diaria de aspirina >325 mg.

13. Remedios para la tos o el resfriado que contienen opiáceos o antihistamínicos, en el plazo de las 2 semanas de la visita inicial o durante el período de tratamiento de 6 semanas.

14. Alergia conocida a cualquier ingrediente del fármaco del estudio o placebo.

Cualquier sujeto podría retirarse del estudio en cualquier momento a petición de ellos o de su tutor legal, o a discreción del investigador, si la inclusión continua de los sujetos no era lo mejor para ellos, o en el caso de una EA grave o inesperada. Se hicieron todos los esfuerzos razonables para documentar el resultado del sujeto y los motivos del retiro. Se realizó un seguimiento de los eventos adversos en curso hasta que el evento se resolvió, estabilizó o se explicó de otra manera. Los sujetos que fueron retirados no fueron reemplazados. A los sujetos se les asignaron números de identificación únicos de acuerdo con una lista de aleatorización predeterminada generada por Catalent Pharma Solutions y utilizada en el envasado del medicamento.

El fármaco del estudio se administró por vía oral BID como una dosis dividida con alimentos, durante 6 semanas. Los sujetos fueron asignados al azar a 1 de 6 posibles grupos de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1. Grupos de tratamiento

Grupo	Dosis (g)	Estudio de Fármacos	Forma de dosificación (cápsula de gel suave)
Grupo	Dosis (g)	Estudio de Fármacos	Forma de dosificación (cápsula de gel suave)
Activo 1	1	Etil-EPA	1 x 500 mg BID
Activo 2	2	Etil-EPA	2 x 500 mg BID
Activo 3	4	Etil-EPA	4 x 500 mg BID
Placebo 1	1	Aceite de parafina	1 x 500 mg BID
Placebo 2	2	Aceite de parafina	2 x 500 mg BID
Placebo 3	4	Aceite de parafina	4 x 500 mg BID

BID = dos veces al día, etil-EPA = ácido etil-eicosapentaenoico

5 El fármaco del estudio se dispensó en las Visitas 3, 4 y 5; el período máximo entre la visita 3 y cada visita posterior fue:

- Visita 3 a visita 4 (2 semanas ± 2 días desde la visita 3).
- Visita 3 a visita 5 (4 semanas ± 2 días desde la visita 3).
- Visita 3 a visita 6 (6 semanas ± 2 días desde la visita 3).

10 Todos los paquetes de tratamiento fueron idénticos en apariencia, para mantener al sujeto y al investigador ciegos durante todo el estudio. El investigador, patrocinador/personal de la organización de investigación clínica y los sujetos permanecieron cegados a lo largo de este estudio. Al investigador se le permitió no cegar a los sujetos individuales si se consideraba médicamente imperativo. El procedimiento para romper el enmascaramiento se describe a continuación.

15 Los suplementos de Omega-3 tuvieron que suspenderse al menos 4 semanas antes de la visita inicial (Visita 3). Los remedios para la tos y la gripe que contenían opiáceos o antihistamínicos tuvieron que suspenderse 2 semanas antes de la visita inicial (Visita 3) y no se permitieron durante el estudio.

20 La medicación existente tenía que haber sido estable durante 4 semanas antes de la visita inicial (Visita 3) y la dosis mantenida durante el estudio. Cuando fue absolutamente necesario un cambio de dosis, esto se registró en el formulario electrónico de informe de caso (eCRF).

25 Los sujetos que requirieron medicación anticoagulante durante el estudio debieron ser retirados. No se permitió el asesoramiento o la terapia psicológica durante la duración del estudio, ya que estos podrían haber interferido en el resultado del estudio. El fármaco del estudio no utilizado fue devuelto al sitio del estudio. Los sujetos que usaron menos de 80% de la dosis prescrita se consideraron no conformes.

30 En el escrutinio, se evaluaron las pruebas cognitivas y la idoneidad para el estudio utilizando Verbal Paired Associates 1 (Wechsler Memory Scale), Subtest de Vocabulario de WAIS, MAC-Q, MMSE y MINI (DSM-IV Secciones 1 y 2 más Distimia).

35 Se administró una selección de tareas del sistema de evaluación cognitiva computarizada CDR (Apéndice 8 del protocolo) en la Visita 2 (visita de capacitación), Visita 3 (inicial), Visita 4 (Día 14), Visita 5 (Día 28) y Visita 6 (Día 42). Se presentaron formas paralelas de las pruebas en cada sesión de prueba. Todas las tareas fueron controladas por computadora, la información presentada en monitores de alta resolución y las respuestas registradas a través de un modelo de respuesta que contenía 2 botones 1 marcados 'no' y el otro 'sí'. Se utilizaron cinco puntuaciones compuestas de CDR como variables de resultado primarias/secundarias.

40 Los títulos de las tareas fueron:

• Presentación de palabras	• Memoria de trabajo numérica
• Recuperación inmediata de palabras	• Retraso en el recuerdo de palabras
• Presentación de imagen	• Reconocimiento de palabras
• Tiempo de reacción simple	• Reconocimiento de imágenes

• Vigilancia de dígitos	• Visual Bond-Lader
• Elección del tiempo de reacción	Escalas analógicas de estado de ánimo
• Memoria de trabajo espacial	• y Pantalla de Alerta, Utilizando el Ratón de la Computadora

Para garantizar la coherencia del enfoque, se proporcionó capacitación completa sobre las pruebas cognitivas y la batería de pruebas CDR al personal del sitio de estudio y a los sujetos de estudio. Los resultados de cada variable se registraron automáticamente utilizando la interfaz de la máquina desarrollada por CDR.

5 Un EA se definió como cualquier evento médico desfavorable asociado temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el producto medicinal.

10 El investigador fue responsable de la detección y documentación de los EA. En cada visita, se le preguntó al sujeto acerca de los EA mediante preguntas no principales. Los EA se registraron desde el momento en que un sujeto proporcionó un consentimiento informado por escrito y se consideró elegible para participar hasta la finalización del período de tratamiento. Los EA en curso al final del período de tratamiento se siguieron hasta la resolución o el retorno al valor inicial o normal o si el evento se consideraba no relacionado con el fármaco del estudio.

15 Un evento adverso grave (EAG) se definió como cualquier EA a cualquier dosis que:

- dio como resultado la muerte;
- era potencialmente mortal;
- 20 • requirió hospitalización o prolongación de la hospitalización existente;
- dio como resultado discapacidad o incapacidad, o
- 25 • dio como resultado una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

Otros eventos se consideraron EAG si pusieron en peligro al sujeto o requirieron intervención médica o quirúrgica para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente.

30 Independientemente de los criterios anteriores, se informaría inmediatamente sobre cualquier EA que el Patrocinador o el investigador consideraran grave como un EAG. Cualquier muerte o EAG experimentados por el paciente mientras recibe o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del Producto Medicinal en Investigación debe notificarse de inmediato (en el plazo de las 24 horas posteriores a la fecha del evento) a la farmacovigilancia. Todos los EA (incluidos los EAG) deben registrarse con precisión en la página de eventos adversos del eCRF del sujeto, comenzando desde la primera administración del Producto Medicinal en Investigación hasta 30 días después de la última dosis.

40 Las muestras de sangre para las evaluaciones de laboratorio para hematología (una muestra de sangre de 5 ml) y química clínica (una muestra de sangre de 10 ml) enumeradas en la Tabla 2, se recogieron en la visita de escrutinio (Visita 1). Las muestras fueron procesadas y analizadas por Simbec Laboratories Ltd.

Tabla 2. Evaluaciones de laboratorio

Química Clínica	Hematología
Sodio	Recuento de glóbulos rojos
Potasio	recuento de glóbulos blancos
Bicarbonato	Volumen corpuscular medio
Urea	Hemoglobina corpuscular media
Creatinina	Concentración media de hemoglobina corpuscular
Bilirrubina total	Hemoglobina
Aspartato aminotransferasa	Recuento de plaquetas
Alanina aminotransferasa	Neutrófilos
Gamma glutamil transferasa	Linfocitos

Química Clínica	Hematología
Proteína total	Monocitos
Albúmina Glucosa	Basófilos

Farmacodinámica: mediciones de ácidos grasos esenciales (EFA)

5 Se recogieron muestras de sangre (10 ml) en la Visita 1 (escrutinio) y en las Visitas 4, 5 y 6. El análisis fue realizado por MSR Lipid Analysis, Scottish Crop Research Institute, Dundee, Reino Unido. La muestra de escrutinio actuó como referencia para las mediciones de EPT.

10 Los lípidos se extrajeron de suspensiones de plasma, suero y glóbulos rojos y se convirtieron en ésteres metílicos de ácidos grasos que se analizaron por cromatografía de gases para dar perfiles de ácidos grasos como microgramos de ácido graso por gramo de muestra ($\mu\text{gFA/g}$) y porcentaje de área normalizada. El sistema computarizado CDR se ha utilizado para medir los efectos de los productos farmacéuticos sobre la función cognitiva en una variedad de ensayos clínicos. La eficacia se evaluó mediante una batería de pruebas de cognición diseñadas por CDR. Los datos de seguridad fueron analizados por Quanticate.

15 Las poblaciones analizadas incluyeron:

- Población con intención de tratar (ITT): Todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 visita después del inicio del estudio se incluyeron en esta población, independientemente del tratamiento realmente recibido.
- 20 • Por Población de Protocolo (PP): Todos los sujetos asignados al azar que completaron el estudio, excluyendo los desviadores de protocolo significativos, se definieron como la población de seguridad PP. Una población PP de eficacia se basó en los finalizadores de eficacia. La intercepción de las poblaciones PP de Seguridad y Eficacia definió el Estudio de Población PP.
- 25 • Población de Seguridad: todos los sujetos asignados al azar que recibieron al menos 1 dosis de medicación del estudio.

30 Se proporcionaron estadísticas resumidas para las Poblaciones ITT y PP de Estudio por separado para todas las puntuaciones, variables principales y de apoyo compuestas. Se realizaron estadísticas resumidas tanto para los datos no ajustados como para la diferencia con respecto a los datos de referencia (es decir, la diferencia con respecto a las evaluaciones previas a la dosis coincidentes el día 0). Las estadísticas de resumen se calcularon por tratamiento, día y punto temporal. El resumen estadístico comprendió n, media, mediana, DE, error estándar de la media (SEM), valores mínimos y máximos.

35 La diferencia de los datos de referencia para cada variable principal se evaluó mediante un Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando SAS® PROC MIXED Versión 8.2.

40 Se ajustaron los efectos fijos para el tratamiento, día, punto temporal, tratamiento por día, tratamiento por punto temporal, tratamiento por día por punto temporal. El sujeto dentro del tratamiento se ajustó como un efecto repetido utilizando la declaración repetida. Se utilizó la estructura de covarianza de simetría compuesta. Las evaluaciones previas a la dosis de los sujetos el día 0 se utilizaron como covariable en el análisis. Las medias de mínimos cuadrados (medias de LS) se calcularon para el tratamiento por día, el tratamiento por punto temporal y el tratamiento por día por interacción de punto temporal. Este análisis formal se realizó para las poblaciones ITT y PP de Estudio por separado.

45 Las evaluaciones de seguridad se basaron en la población de seguridad. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron en términos de EA, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, datos de laboratorio clínico, historial médico y cumplimiento con el fármaco del estudio. Los datos de seguridad y tolerabilidad se presentaron por grupo de tratamiento. Todos los datos de seguridad fueron enumerados individualmente por sujeto.

50 Los datos de GR y EFA en plasma se obtuvieron al inicio del estudio, los días 14, 28 y 42 y se resumieron por visita para cada grupo de tratamiento. El cambio desde el inicio y el cambio porcentual desde el inicio también se resumieron. Se realizó una comparación ANCOVA de grupos de dosis de etil-EPA y etil-EPA frente a placebo.

55 El cálculo del tamaño de la muestra se basó en el Poder de Atención. La isproniclina (50 mg), un agonista parcial del receptor nicotínico neuronal de acetilcolina, en sujetos con AAMI el día 21 de dosis repetidas en un estudio anterior mostró un beneficio de 61 mseg (media 50 mg = -32,54, DE = 61,22; media placebo = 28.25, DE = 49,64) para el Poder de Atención. Empleando una DE agrupada, un tamaño de muestra de 15 sujetos por brazo de tratamiento se consideró suficiente para detectar una diferencia de 61 mseg, con 80% de potencia y 5% de nivel de significación

(sin ajuste para pruebas múltiples). Puesto que no había experiencia previa con el compuesto o mecanismo de acción con estas medidas cognitivas, se eligió un tamaño de muestra de 24 sujetos por brazo de tratamiento suficiente para permitir retiradas tempranas.

- 5 No hubo cambios en la realización del estudio. Se realizaron los siguientes cambios en los análisis planificados: La ecuación para calcular la Velocidad de Memoria se cambió a SPEEDMEM (velocidad de la memoria) = SPMRT (velocidad de memoria de trabajo espacial) + NWMRT (velocidad de trabajo numérica) + DRECRRT (velocidad de reconocimiento de palabras) + DPICRT (velocidad de reconocimiento de imagen).
- 10
- Las evaluaciones previas a la dosis del sujeto en el día 0 se usaron como covariable en el análisis.
 - El día 0 se eliminó de los valores del Día en la lista de valores de variables de ANCOVA. Covariable = Valor de referencia se cambió a Covariable = Evaluaciones previas a la dosis coincidentes en el tiempo el Día 0 en la lista de valores variables de ANCOVA.
- 15
- Se añadió un Día por Punto temporal a la lista de efectos del modelo en el código SAS® para el modelo ANCOVA.
 - La Tabla de Pruebas F y la tabla de Efectos de Tratamiento se añadieron a la lista de tablas de resumen de ANCOVA.
- 20
- Las tablas de resumen de ANCOVA se volvieron a numerar para seguir las salidas de ANCOVA sin procesar.
 - Se incluyeron cifras para los efectos de Tratamiento, Tratamiento por Día, Tratamiento por Punto Temporal, Tratamiento por Día por Punto Temporal para las medias de ANCOVA LS.
- 25
- Se añadieron cifras para las diferencias de las medias de ANCOVA LS con respecto al placebo (intervalo de confianza [IC] de 95%).
 - Se realizó un análisis post-hoc que comparó los grupos de placebo individuales (1 g, 2 g y 4 g de aceite de parafina) con la dosis de etil-EPA correspondiente en lugar de un grupo de placebo reunido.
- 30

35 Noventa y un sujetos completaron el estudio, tres sujetos abandonaron; 2 sujetos del grupo de tratamiento con 2 g de etil-EPA (1 sujeto debido a un EAG considerado no relacionado con el fármaco del estudio y 1 debido a una violación del protocolo y 1 sujeto del grupo placebo 2 g debido a un EA.

40 Para el Poder de Atención, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por interacciones de punto temporal. No hubo diferencia de las medias de LS entre el tratamiento activo y el placebo en ningún momento. Para el tiempo de reacción de elección hubo beneficios estadísticamente significativos para 1 g y 2 g de etil-EPA el día 28, y algunas tendencias para el beneficio de 1 y 4 g de etil-EPA el día 42, en comparación con el placebo; sin embargo, no se observó un patrón claro relacionado con el tratamiento.

45 La continuidad de la Atención no mostró una diferencia entre el placebo y el etil-EPA, excepto por una disminución general de 2 g de etil-EPA que solo fue visible en la población de ITT. La subtarea de Objetivos de Vigilancia de Dígitos Detectados mostró disminuciones aisladas para el tratamiento activo frente al placebo, pero no hubo un patrón obvio relacionado con el tratamiento.

50 La calidad de la memoria de trabajo fue la única puntuación compuesta que mostró una interacción estadísticamente significativa de tratamiento por día en la razón F. Sin embargo, solo hubo disminuciones estadísticamente significativas aisladas para 1 g y 2 g de etil-EPA en comparación con el placebo los días 14 y 28, y es probable que esto se deba al azar y no al tratamiento.

55 La calidad de la Memoria Secundaria Episódica mostró disminuciones estadísticamente significativas para etil-EPA frente a placebo en varios puntos temporales. Sin embargo, parece poco probable que sea un efecto del tratamiento activo ya que los datos no ajustados mostraron diferencias preexistentes entre los grupos de tratamiento que fueron más notables en el Día 0 en la primera sesión de evaluación. A diferencia de los datos de referencia que se calcularon antes del análisis ANCOVA, estas diferencias ya no eran evidentes. Esto sugiere que el modelo ANCOVA ajustó una fuerte correlación negativa con los valores de referencia. Este suele ser el caso cuando la variabilidad dentro de los sujetos se superpone a la variabilidad entre los sujetos.

60

La Velocidad de la Memoria y las subtareas Velocidades de Memoria de Trabajo Espacial y Numérica y la Velocidad de Reconocimiento de Palabras e Imágenes no mostraron diferencias en el rendimiento, en las estadísticas de la razón F, entre Etil-EPA y placebo.

Para la Alerta Autoevaluada, no hubo diferencias aparentes en las calificaciones entre etil-EPA y placebo. Hubo disminuciones aisladas en las clasificaciones para el tratamiento activo frente a placebo que era poco probable que estuvieran relacionadas con el compuesto.

La Satisfacción Autoevaluada mostró disminuciones estadísticamente significativas en las calificaciones para 2 g de etil-EPA el día 28. Sin embargo, estas disminuciones individuales no fueron estadísticamente significativas. Es poco probable que esto haya sido un efecto relacionado con el tratamiento, ya que se limitó a un solo día y ningún otro nivel de dosis mostró un patrón similar ningún otro día. Para la Calma Autovalorada, no hubo diferencias en las calificaciones entre el tratamiento activo y el placebo.

Cuando se compararon los resultados de cada dosis de etil-EPA y su correspondiente placebo (análisis post-hoc), parecía que 4 g de etil-EPA mejoraron los tiempos de reacción de los sujetos en las tareas de atención (Poder de Atención, Tiempo de Reacción Simple y Tiempo de Reacción de Elección). Esto se vio más claramente para el Tiempo de Reacción de Elección, donde se observó un patrón de mejora gradual durante el día de evaluación para 4 g. Es posible que un período de administración más prolongado aclare los efectos del etil-EPA sobre estos parámetros.

Los valores de EPA (que se muestran en la Tabla 3), DPAn-3 y de la razón EPA/AA (datos no mostrados) en plasma y GR aumentaron sustancialmente desde el inicio hasta el Día 42 para los grupos de tratamiento con 1, 2 y 4 g de AMR-101. Los valores de AA, DHA y DGLA disminuyeron sustancialmente desde el inicio (datos no mostrados).

Tabla 3. Cambio medio (DE) de EPA (Plasma y GR (µg/g)) desde el Inicio.

	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N = 23)	2 g (N = 24)	4 g (N = 24)	1 g (N = 7)	2 g (N = 8)	4 g (N = 8)
Plasma						
Al inicio	48,3 (31,03)	44,9 (25,01)	49,1 (17,23)	47,5 (26,41)	42,1 (16,18)	42,5 (11,86)
Día 14	61,2 (26,61)	124,6 (42,25)	207,7 (57,05)	1,6 (24,69)	-1,2 (19,82)	21,9 (32,91)
Día 28	60,3 (36,03)	142,2 (46,23)	215,2 (58,68)	6,5 (15,46)	1,6 (13,64)	1,3 (14,03)
Día 42	62,0 (39,43)	133,4 (43,34)	204,6 (80,69)	11,9 (26,34)	0,4 (21,18)	4,4 (23,32)
GR						
Al inicio	19,8 (10,85)	18,9 (8,91)	19,8 (5,28)	20,4 (5,77)	19,3 (6,58)	17,2 (4,94)
Día 14	12,3 (7,39)	26,9 (9,15)	39,5 (13,16)	-0,5 (6,32)	0,0 (7,17)	2,6 (6,73)
Día 28	14,5 (10,47)	32,9 (10,11)	50,2 (15,82)	1,5 (4,16)	0,0 (7,06)	0,6 (4,42)
Día 42	17,6 (11,89)	38,3 (12,46)	52,5 (20,56)	-0,2 (5,90)	1,0 (8,01)	-0,2 (6,97)

Como se puede observar en la Tabla 3, a la dosis de 2 g por día de AMR101, los niveles en plasma de EPA aumentaron 297% después de 42 días y a la dosis de 4 g por día de AMR101, los niveles en plasma de EPA aumentaron 417% en comparación con el inicio del estudio.

Grimsgaard et al. publicaron previamente un artículo que describe los niveles de fosfolípidos en suero al inicio del estudio y después de 7 semanas de complementación con 4 g por día de etil-DHA al 90%, 4 g por día de etil-EPA al 95% con algo de DHA presente, o aceite de maíz. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 66:649-59 (1997). Se desconoce el perfil completo de ácidos grasos adicionales e ingredientes presentes en estas composiciones. Después de la complementación durante un período de 7 semanas, los sujetos exhibieron solo un aumento de 297% en el fosfolípido sérico EPA en comparación con el aumento de 417% mostrado anteriormente con una composición de la invención. En la Tabla 4 se muestra una comparación de otros cambios en los ácidos grasos en plasma/suero.

Tabla 4. Porcentaje de Cambio de Ácidos Grasos con respecto Inicio del Estudio Después de la Administración de la Dosis de 4 g

Ácido graso	Grimsgaard	AMR101
EPA	+297%	+417%
AA	-18,5%	-21,9%
DHA	-15,20%	-17,5%
DPA	+130%	+147%
DGLA	-30,5%	-39,4%

5 Además, en el Estudio Japonés de Intervención sobre Lípidos del Ácido Eicosapentaenoico (EPA) (JELIS), Yokoyama et al. informaron de que siguieron a más de 18.000 pacientes asignados al azar para recibir 1800 mg de composición de EPA (Epadel) con estatina, o estatina solo con un seguimiento de 5 años. Lancet 2007; 369: 1090-98. Después de 5 años de tratamiento, los sujetos mostraron un aumento del EPA en plasma de solo 70% (desde el inicio del estudio de 93 mg/L a 169 mg/L).

10 Las Figuras 1 y 2 muestran una comparación del cambio en los niveles de EPA en plasma/suero observados con el tratamiento con AMR101 en el estudio actual en comparación con los observados con diferentes composiciones de EPA en el estudio JELIS y de Grimsgaard. Como se observará, a ~2 g por día, AMR101 logró un aumento de EPA en plasma mucho mayor en comparación con el valor de referencia (~4 veces) después de solo 6 semanas que el estudio JELIS observado (<2 veces) después de 5 años de tratamiento. Además, con la dosis de 4 g por día, el tratamiento con AMR101 durante 6 semanas alcanzó niveles de EPA en plasma mucho más altos (>250 µg/g) que los referidos por Grimsgaard después de 7 semanas de tratamiento (87,66 µg/g suero). En general, la dosis de 4 g por día de AMR101 dio como resultado un aumento de más de 5 veces en la concentración en plasma de EPA sobre el valor de referencia, mientras que la dosis de 4 g por día de la composición de Grimsgaard dio como resultado un aumento de menos de 3 veces de EPA en suero. Estos resultados fueron inesperados.

20 **Ejemplo 2 (referencia)**

25 Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en América del Norte para determinar si 1 gramo dos veces al día de EPA durante 6 meses mejora el rendimiento motor en los pacientes de Huntington. Se realizó un análisis post-hoc para evaluar el efecto de EPA sobre los triacilgliceroles no en ayunas.

30 El estudio de los efectos de etil-EPA en la progresión de la enfermedad de Huntington enroló participantes del estudio en 41 sitios en Canadá y los Estados Unidos. Basándose en los resultados del estudio anterior, los criterios de ingreso al estudio fueron diseñados para enriquecer la participación de individuos con enfermedad de Huntington con una repetición de CAG menor a 45, sin requerir pruebas genéticas para revelar la duración de las expansiones para buscar participantes o investigadores. Para participar en el estudio, los individuos tenían que tener las características clínicas de la EH y antecedentes familiares confirmatorios o una expansión de CAG conocida. Los criterios de elegibilidad incluyeron una edad mínima de 35 años, una capacidad funcional total de al menos 7, distonía mínima (no superior a 2 en la UHDRS en el tronco o las extremidades), bradiquinesia mínima (no superior a 2 en el apartado de la UHDRS para bradiquinesia), el uso de un método anticonceptivo adecuado, la capacidad de tomar medicamentos orales y la disposición y la capacidad de cumplir con los requisitos del estudio. Los individuos no eran elegibles para participar si, en el plazo de los 60 días de la visita inicial, habían usado suplementos de ácidos grasos omega-3, tetrabenazina o reserpina, dosis altas o variables de medicamentos antipsicóticos orales (p. ej., haloperidol), esteroides que no sean preparaciones tópicas, dosis altas de suplementos de selenio, litio, dosis altas de benzodiazepinas, medicamentos anticoagulantes (p. ej., coumadina), dosis altas (más de 325 mg por día) de aspirina, dosis inestables de antagonistas de los receptores de NMDA (p. ej., memantina), dosis inestables de medicamentos antiepilépticos, o si habían participado en otros estudios de investigación de fármacos. Los criterios de exclusión adicionales fueron el uso de neurolépticos de depósito en el plazo de los 6 meses posteriores a la visita inicial, antecedentes de discinesia tardía, enfermedad médica o psiquiátrica inestable, depresión mayor (definida como una puntuación mayor a 20 en el Inventario de Depresión de Beck II), ideación suicida, abuso de sustancias clínicamente significativo en el plazo de los 12 meses posteriores a la visita inicial, mujeres embarazadas o en período de lactancia, alergia conocida a etil-EPA o placebo, o participación previa en un estudio de investigación de EPA.

50 Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de EPA (1 gramo dos veces/día). La junta de revisión institucional en cada sitio participante aprobó el plan de investigación y los documentos de consentimiento. Los participantes elegibles del estudio dieron su consentimiento por escrito. En la visita inicial, los participantes fueron asignados al azar de acuerdo con un plan de aleatorización generado por computadora equilibrado en bloques que fue estratificado por sitio y generado por el Centro de Bioestadística de la

Universidad de Rochester. Los individuos fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir el fármaco activo (n = 158) en forma de dos cápsulas de 500 mg de AMR101 por vía oral o placebo (n = 154) en forma de dos cápsulas de 500 mg que contenían aceite de parafina ligera y dl-alfa-tocoferol al 0,2% dos veces al día por vía oral durante 6 meses. Después de 6 meses, todos los participantes de TREND-HD fueron tratados con AMR101 durante 6 meses de manera abierta. Solo se emplearon los datos de los primeros 6 meses para evaluar los efectos de AMR101 sobre los lípidos.

La medida de resultado de este estudio fue el cambio en los niveles de triacilglicerol (TG) no en ayunas en aquellos con AMR101 en comparación con aquellos con placebo.

La seguridad se evaluó en todas las visitas de estudio, incluida la evaluación y la estimación de los eventos adversos y los eventos adversos graves y la revisión de las pruebas clínicas de laboratorio (recuento sanguíneo completo, química sérica y pruebas de embarazo en orina). La seguridad de los participantes de la investigación fue controlada de manera ciega por un control médico del patrocinador y del Grupo de Estudio Huntington. Además, un Comité de Seguimiento de Seguridad independiente que tuvo acceso a las asignaciones de tratamiento revisó los datos de seguridad a lo largo del estudio para determinar si se necesitaban modificaciones en la conducta del ensayo.

Los cambios en los niveles de lípidos se compararon mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) con el grupo de tratamiento como factor de interés, el sitio como factor de estratificación y el valor de referencia como covariable. Todos los individuos que recibieron medicación del estudio fueron incluidos en el análisis de seguridad. Para cada tipo de evento adverso, los grupos de tratamiento se compararon con respecto a la aparición de al menos un evento utilizando la prueba exacta de Fisher. Las medidas continuas de seguridad, tales como los resultados de las pruebas de laboratorio y los signos vitales, se analizaron utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para la variable de resultado primaria (ANCOVA). No se hicieron correcciones para las comparaciones múltiples en la evaluación de datos de seguridad.

Ciento cuarenta y cinco sujetos con AMR101 (92% de los asignados) y 141 de los que recibieron placebo (92% de los asignados) tenían contenido de EPA en glóbulos rojos determinado en el momento inicial y a los 6 meses. El contenido en el momento inicial de glóbulos rojos de EPA aumentó significativamente después de 6 meses en aquellos con AMR101 (de una media de 0,52% a 3,07%) pero disminuyó en aquellos con placebo (de una media de 0,61% a 0,55%); $p < 0,0001$). Después de 6 meses, los individuos que tomaron AMR101 tuvieron una disminución de 26 mg/dL en los TG desde un valor inicial de 171 en comparación con una disminución de 11 mg/dL desde un valor inicial de 187 mg/dL en aquellos con placebo; $p = 0,007$. El colesterol total se redujo significativamente más en aquellos que tomaron AMR101 (9,5 mg/dL) desde un valor inicial de 204 mg/dL que en aquellos que tomaron placebo (2,5 mg/dL) desde un valor inicial de 208 mg/dL; $p = 0,009$. Los datos de lípidos y de Puntuación Motora se muestran en las Tablas 5 y 6, respectivamente.

Tabla 5. Resultados de la Puntuación Motora.

	Todos los participantes del estudio n = 316			Participantes del estudio con CAG < 45 n = 221		
	Etil-EPA	Placebo	valor p	Etil-EPA	Placebo	valor p
Puntuación motora total 4 de la Escala de clasificación de la enfermedad de Huntington unificada						
Al inicio [media (DE)]	25,2 (8,3)	23,9 (8,1)	0,16	24,9 (8,3)	23,4 (7,7)	0,18
Cambio en la puntuación motora total de los 4 a 6 meses (media)	0,2	1,0	0,20	0,0	0,3	0,70
Cambio en la puntuación motora total de los 4 a 12 meses (media)	0,0	2,0	0,02	-1,2	1,6	0,004

Tabla 6. Resultados del Parámetro Lipídico.

Lipoproteína Variable	Etil-EPA	Placebo	valor p
Triglicéridos en el momento inicial (media mg/dL ± DE)	171 ± 108	187 ± 139	0,27
Colesterol total en el momento inicial (media mg/dL ± DE)	204 ± 41,4	208 ± 40,6	0,42
Cambio en los triglicéridos después de 6 meses (media mg/dL ± DE)	-25,8 ± 89,1	-11,1 ± 105,2	,007
Cambio en el colesterol total después de 6 meses (media mg/dL ± DE)	-9,5 ± 28,6	-2,5 ± 24,7	,009
Cambio en los triglicéridos después de 12 meses (media mg/dL ± DE)	-17,7 ± 86,7	-40,0 ± 126,0	0,66

Lipoproteína Variable	Etil-EPA	Placebo	valor p
Cambio en el colesterol total después de 12 meses (media mg/dL ± DE)	-5,6 ± 25,5	-6,9 ± 34,5	0,95

En comparación con estos datos para AMR101, Grimsgaard informó de una disminución (desde el momento inicial) de solo 12% en los triglicéridos séricos en el grupo de EPA después de 7 semanas de tratamiento. Además, la adición de la composición de EPA Epadel a la terapia con estatinas existente en el estudio JELIS dio como resultado una reducción de solo 9% en los triglicéridos después de 5 años de tratamiento.

Ejemplo 3

Se realizó un estudio para evaluar y comparar el contenido de las cápsulas de Epadel con las cápsulas de AMR101. Se seleccionaron seis cápsulas de cada composición para su análisis mediante cromatografía de gases. Los promedios de las seis cápsulas para cada una de las dos composiciones se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Componentes medidos e identificados de AMR101 y Epadel.

Componente	AMR101	Epadel
	Cantidad (% p/p)	
Etil-EPA	96,3	94,5
ODTA-E	0,25	0,09
Impureza 3	ND	0,06
NDPA-E	0,11	0,11
Impureza 4	0,08	0,07
AA-E	0,30	0,06
ETA-E	0,38	0,11
Isómero A	0,08	0,23
Isómero D, E	0,11	0,62
HPA-E	0,11	0,06
ND = % p/p menos de 0,05%		

Ejemplo 4

Se realizó un estudio farmacocinético de dosis múltiples de fase I en voluntarios varones sanos en un solo centro. Veinticuatro sujetos se dividieron en dos grupos de tratamiento de 12 sujetos cada uno (grupos A y B). Ambos grupos recibieron la misma dosis diaria total de AMR101, pero los regímenes de dosificación fueron diferentes. Todos los sujetos recibieron una dosis oral única de 2 g de AMR101 el día 1. El grupo de tratamiento A recibió 28 dosis continuas una vez al día de 2 g de AMR101. El grupo de tratamiento B recibió 27 dosis continuas dos veces al día de 1 g de AMR101 y una dosis única de 2 g de AMR101 el día 30.

Los niveles de EPA y otros ácidos grasos esenciales se determinaron en plasma y glóbulos rojos. Se tomaron muestras de sangre para el análisis farmacocinético en los siguientes puntos temporales para los grupos de tratamiento A y B:

Días 1 y 30: Predosis, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 20, 12, 24, 36 y 48 h. posdosis;

Días 9, 16, 23: dosis previa a la mañana;

Días 37, 44, 58: después de la última dosis.

Un primer informe provisional presenta los siguientes resultados farmacocinéticos para el Grupo de tratamiento B:

Plasma - Día 1 (Predosis, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 20, 12, 24, 36 y 48 h después de la dosis);

Glóbulos rojos: Día 1 (dosis previa y 36 h), Día 30 (1 hora después de la dosis), Día 37, Día 44, Día 58.

Usando un valor corregido obtenido restando la concentración de preadministración de las concentraciones en cada

5 muestreo, una dosis oral única de 2 g de AMR101 dio como resultado un aumento rápido en los lípidos plasmáticos EPA. Los valores máximos se observaron a las 5 horas después de la administración con niveles de EPA que permanecieron por encima del valor de referencia a las 48 horas después de la administración. La vida media de eliminación de EPA de los lípidos plasmáticos fue de 87 ± 65 h (sin resta del valor de referencia) y de 42 ± 31 h (valor de referencia restado). Los datos farmacocinéticos resumidos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Análisis No Compartimental - Media aritmética y DE.

	Semivida Terminal	Tiempo medio de residencia (h)	Aclaramiento Oral	VoD en la Fase Terminal	VoD en Estado Estacionario	Conc. Max de Fármaco (mg/ml)	Tmáx (h)
Sin ajuste	86,6	126,6	0,381	37,0	37,8	78,3	4,64
DE	65,4	93,3	0,202	13,2	13,5	33,7	0,92
Valor de Referencia Restado	42,2	63,6	1,27	58,8	62,8	55,5	4,64
0,021	30,9	43,1	0,83	23,9	25,7	28,2	0,92

10 En la población por protocolo, la administración oral de AMR101 dio como resultado que los niveles de EPA en GR aumentaran de un valor medio de 190,4 mg/g antes de la dosificación el día 1 a 40,3 mg/g una hora después de la dosis final el día 30.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades del corazón o los vasos sanguíneos o cualquier síntoma de las mismas, al aumentar los niveles de EPA en plasma y/o suero en un sujeto que tiene un nivel de EPA en plasma y/o suero de referencia de no más de 50 µg/g, comprendiendo la composición al menos 96% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de 0,2% a 0,5% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de 0,05% a 0,25% en peso de nonadecapentaenoato de etilo, de 0,2% a 0,45% en peso de araquidonato de etilo, de 0,3% a 0,5% en peso de eicosatetraenoato de etilo, de 0,05% a 0,32% de heneicosapentaenoato de etilo y no más de 0,05% de etil-DHA, si lo hubiera, en donde se administran diariamente de 2 g a 4 g de la composición durante un período de al menos 6 semanas para aumentar los niveles de EPA en plasma y/o suero en el sujeto en al menos 200% en comparación con el valor de referencia, en donde el sujeto tiene un nivel de referencia de triglicéridos de 200 mg/dl a 500 mg/dl, y en donde el sujeto está en terapia concomitante con estatinas.
- 15 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos 96% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de 0,22% a 0,4% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de 0,075% a 0,20% en peso de nonadecapentaenoato de etilo, de 0,25% a 0,40% en peso de araquidonato de etilo, de 0,3% a 0,4% en peso de eicosatetraenoato de etilo y de 0,075% a 0,25% de heneicosapentaenoato de etilo.
- 20 3. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos 98% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de 0,25% a 0,38% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de 0,10% a 0,15% en peso de nonadecapentaenoato de etilo, de 0,25% a 0,35% en peso araquidonato de etilo, de 0,31% a 0,38% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y de 0,08% a 0,20% de heneicosapentaenoato de etilo.
- 25 4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende adicionalmente tocoferol en una cantidad de 0,1% a 0,3%, en peso.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición está presente en una cubierta de cápsula.

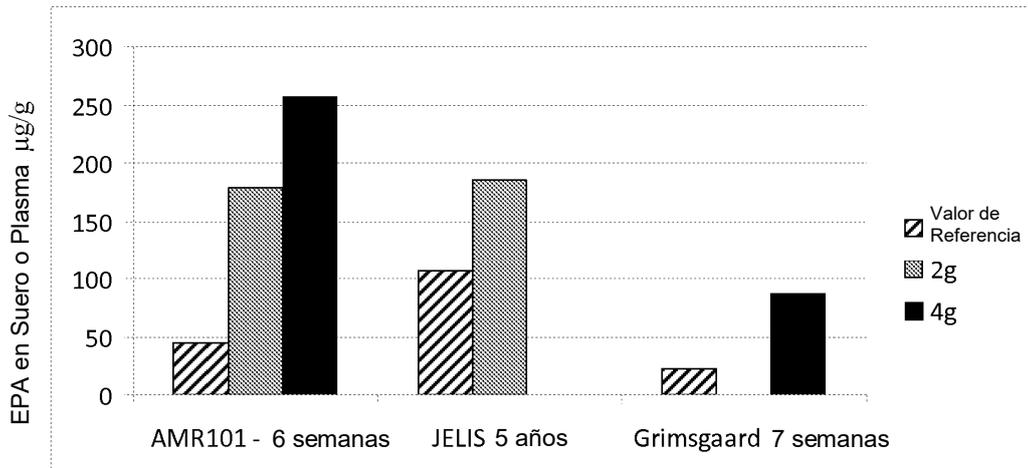


Fig. 1

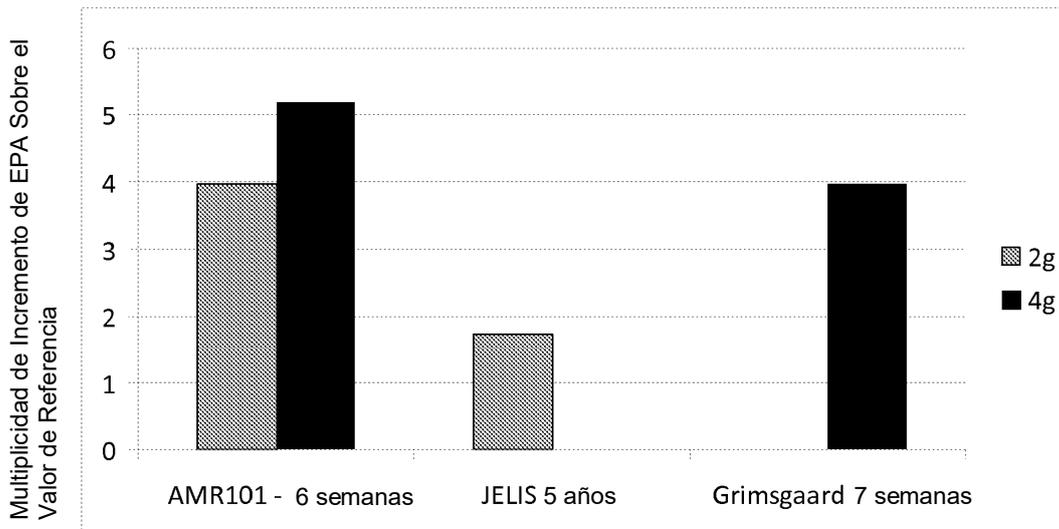


Fig. 2