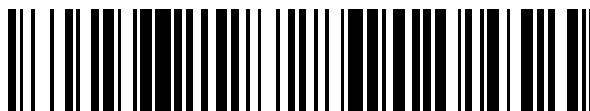


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 091**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2010** **E 13156122 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 2596786**

54 Título: **Uso del éster etílico del ácido eicosapentaenoico para tratar la hipertrigliceridemia**

30 Prioridad:

10.02.2009 US 151291 P
29.04.2009 US 173755 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MANKU, MEHAR;
OSTERLOH, IAN;
WICKER, PIERRE;
BRAECKMAN, RENE y
SONI, PARESH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 768 091 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

Uso del éster etílico del ácido eicosapentaenoico para tratar la hipertrigliceridemia

Antecedentes

5 La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos. Se estima que solo en los Estados Unidos más de 70 millones de personas padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular, entre las que están, pero sin limitarse a ellas, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular. Existe la necesidad de tratamientos mejores para tratar las enfermedades y trastornos cardiovasculares.

10 Lovaza™, un agente regulador de lípidos, se suministra en una cápsula de gel llena de líquido para administración oral. Cada cápsula de un gramo de Lovaza (ésteres etílicos de ácidos omega-3) contiene al menos 900 mg de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3. Estos son principalmente una combinación de ésteres etílicos de ácido eicosapentaenoico (aproximadamente 465 mg) y ácido docosahexaenoico (aproximadamente 375 mg). Lovaza está indicado como un complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos en pacientes adultos con niveles de triglicéridos muy altos (≥ 500 mg/dl). En algunos individuos, el tratamiento con Lovaza para reducir niveles de triglicéridos muy altos puede tener como resultado que se eleve el LDL-C y no el HDL-C.

15 Von Schacky C "A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels", VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT, vol. 2, n° 3, 2006, páginas 251-262 desvela que administrar EPA puede conducir a descensos en los niveles de triglicéridos en ciertos individuos.

20 Hayashi K et al. "Decreases in Plasma Lipid Content and Thrombotic Activity By Ethyl Icosapentate Purified From Fish Oils", CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 56, n° 1, 1995, páginas 24-31 desvela que administrar 1800 mg diariamente de etil icosapentato puede disminuir los niveles de triglicéridos en plasma en ciertos individuos.

"Epadel Capsules 300" Mochida Pharmaceutical Co. Ltd. Enero de 2000, páginas 1-20, desvela que administrar Epadel puede disminuir los niveles de triglicéridos en pacientes con hiperlipidemia.

Compendio

25 La invención se refiere a una composición para el uso en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de moderada a grave en un sujeto que tiene un nivel de triglicéridos basal en ayunas de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl, donde la composición comprende éster etílico de ácido eicosapentaenoico, donde el éster etílico de ácido eicosapentaenoico constituye al menos el 96%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición, la composición no contiene más de 4% en peso, de ácidos grasos totales que no sean éster etílico de ácido eicosapentaenoico, y la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,6% de al menos un ácido graso que no sea éster etílico de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, y donde al sujeto se le administran diariamente 4 cápsulas, que contiene cada una 1 g de la composición.

Los ejemplos y realizaciones descritos en esta memoria que no están dentro del alcance de la reivindicación no forman parte de la invención.

35 En esta memoria se describen métodos para tratar y/o prevenir enfermedades cardiovasculares y, en particular, un método de terapia para lípidos en la sangre que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo. En un ejemplo, la composición contiene no más de 10%, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, sustancialmente ni ácido docosahexaenoico ni un derivado del mismo, o nada de ácido docosahexaenoico ni de un derivado del mismo. En otro ejemplo, el éster etílico de ácido eicosapentaenoico constituye al menos el 96%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; la composición no contiene más de 4% en peso, de ácidos grasos totales que no sean éster etílico de ácido eicosapentaenoico; y/o la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,6% de al menos un ácido graso que no sea éster etílico de ácido eicosapentaenoico y de ácido docosahexaenoico (o un derivado de los mismos).

45 En un ejemplo, una composición farmacéutica útil según la descripción comprende, consiste en 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 nonaicapentaenoato 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 cápsula recubierta. En otra realización, la composición no contiene sustancialmente, o no contiene nada ni de ácido docosahexaenoico (DHA) ni de un derivado del mismo tal como DHA de etilo (DHA-E).

En otro ejemplo, la descripción proporciona un método para tratar hipertrigliceridemia de moderada a grave que comprende administrar una composición como se describe en esta memoria a un sujeto que lo necesite de una a aproximadamente cuatro veces al día.

Estos y otros ejemplos de la descripción o realizaciones de la presente invención se describirán con más detalle a continuación en esta memoria.

Descripción detallada

Aunque la presente invención se puede poner en práctica de diferentes formas, la descripción que viene a continuación de varias realizaciones o ejemplos se realiza a sabiendas de que la presente descripción se debe considerar como una ejemplificación de la invención, y que no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas que se ilustran.

El uso de los valores numéricos en los diferentes valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente otra cosa, se mencionan como aproximaciones, como si los valores mínimo y máximo dentro de los márgenes mencionados estuvieran precedidos por la palabra «aproximadamente». De igual forma, la descripción de márgenes se pretende que sea un intervalo continuo que incluya cada valor entre los valores mínimo y máximo citados, así como cualquier margen que se pueda formar por tales valores. También se describen en la presente memoria todas y cada una de las proporciones (y márgenes de cualquiera de tales proporciones) que se pueden formar mediante la división de un valor numérico descrito en cualquier otro valor numérico descrito. En consecuencia, la persona experta apreciará que muchas de tales proporciones, márgenes y márgenes de proporciones se pueden deducir sin ambigüedad de los valores numéricos presentados en la presente memoria y en todos los casos, en donde tales proporciones, márgenes y márgenes de proporciones representan diferentes realizaciones de la presente memoria.

En un ejemplo, la descripción da a conocer un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular. La terminología «enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular» en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos (a saber, arterias y venas) o cualquier síntoma de los mismos. Ejemplos no limitantes de enfermedad y trastornos relacionados con el sistema cardiovascular incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio y otros acontecimientos cardiovasculares.

La terminología «tratamiento» en relación con una enfermedad o trastorno dado incluye, pero no se limita a ellos, la inhibición de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, al detener el desarrollo de la enfermedad o trastorno; el alivio de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, al ocasionar la regresión de la enfermedad o trastorno; o la atenuación de una afección ocasionada por la enfermedad o trastorno o resultado de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, al atenuar, prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad o trastorno. La terminología «prevención» en relación con una enfermedad o trastorno dado significa: la prevención del comienzo del desarrollo de la enfermedad si nada hubiese ocurrido, la prevención de que se produzca la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o a la enfermedad, pero al que todavía no se le ha diagnosticado el trastorno o la enfermedad, y/o la prevención adicional del desarrollo de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

En un ejemplo, la presente descripción da a conocer un método de tratamiento de la lipidemia que comprende administrar a un sujeto o grupo de sujetos que lo necesita una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos tiene hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta y/o los triglicéridos muy altos.

En otro ejemplo, el sujeto o el grupo de sujetos que se trata tiene una trigliceridemia basal en ayunas (o una trigliceridemia basal media en el caso de un grupo de sujetos), alimentados o en ayunas, de al menos aproximadamente 300 mg/dl, al menos aproximadamente 400 mg/dl, de al menos aproximadamente 500 mg/dl, al menos aproximadamente 600 mg/dl, al menos aproximadamente 700 mg/dl, al menos aproximadamente 800 mg/dl, al menos aproximadamente 900 mg/dl, al menos aproximadamente 1000 mg/dl, al menos aproximadamente 1100 mg/dl, al menos aproximadamente 1200 mg/dl, al menos aproximadamente 1300 mg/dl, al menos aproximadamente 1400 mg/dl o al menos aproximadamente 1500 mg/dl, por ejemplo, de aproximadamente 400 mg/dl a aproximadamente 2500 mg/dl, de aproximadamente 450 mg/dl a aproximadamente 2000 mg/dl o de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl.

En una realización, el sujeto o el grupo de sujetos en tratamiento según la invención ha recibido anteriormente tratamiento con Lovaza® y ha experimentado un incremento, o ninguna disminución, de la concentración de colesterol LDL y/o de la concentración de colesterol no HDL. En una realización así, el tratamiento con Lovaza® se interrumpe y se reemplaza por un método de la presente invención.

En otra realización, el sujeto o el grupo de sujetos en tratamiento según la invención presenta una concentración basal absoluta en ayunas en el plasma de EPA libre (o media de la misma en el caso de un grupo de sujetos) que no es mayor de aproximadamente 0,70 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 0,65 nmol/ml, no es mayor de

- aproximadamente 0,60 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 0,55 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 0,50 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 0,45 nmol/ml o no es mayor de aproximadamente 0,40 nmol/ml. En otra realización, el sujeto o el grupo de sujetos en tratamiento de acuerdo con la invención presenta una concentración basal en el plasma en ayunas (o media de la misma) de EPA libre, expresada como un porcentaje de ácidos grasos libres totales, de no más de aproximadamente el 3%, no más de aproximadamente el 2,5%, no más de aproximadamente el 2%, no más de aproximadamente el 1,5%, no más de aproximadamente el 1%, no más de aproximadamente el 0,75%, no más de aproximadamente el 0,5%, no más de aproximadamente el 0,25%, no más de aproximadamente el 0,2% o no más de aproximadamente el 0,15%. En una realización así, la concentración de ácidos grasos totales y/o EPA libre en el plasma se determina antes de iniciar el tratamiento.
- En otra realización, el sujeto o el grupo de sujetos en tratamiento según la invención presenta una concentración basal absoluta en el plasma en ayunas de ácidos grasos totales (o media de la misma) que no es mayor de aproximadamente 250 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 200 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 150 nmol/ml, no es mayor de aproximadamente 100 nmol/ml o no es mayor de aproximadamente 50 nmol/ml.
- En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos en tratamiento según la invención presenta una concentración basal en ayunas de EPA en la membrana de los glóbulos rojos, en el suero o en el plasma que no es mayor de aproximadamente 70 µg/ml, no es mayor de aproximadamente 60 µg/ml, no es mayor de aproximadamente 50 µg/ml, no es mayor de aproximadamente 40 µg/ml, no es mayor de aproximadamente 30 µg/ml o no es mayor de aproximadamente 25 µg/ml.
- En otra realización, la presente invención comprende una etapa de medición del lipidograma basal del sujeto (o la media del grupo de sujetos) antes de iniciar el tratamiento. En otra realización, la invención comprende la etapa de identificar un sujeto o grupo de sujetos que tiene uno o varios de lo siguiente: concentración basal de colesterol 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; una concentración basal 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; una concentración basal de colesterol VLDL 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; una concentración basal de colesterol HDL de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg/dl, por ejemplo, no más de aproximadamente 40 mg/dl, no más de aproximadamente 35 mg/dl, no más de aproximadamente 30 mg/dl, no más de aproximadamente 25 mg/dl, no más de aproximadamente 20 mg/dl o no más de aproximadamente 15 mg/dl; y/o una concentración basal de colesterol LDL de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo no menos de aproximadamente 100 mg/dl, no menos de aproximadamente 90 mg/dl, no menos de aproximadamente 80 mg/dl, no menos de aproximadamente 70 mg/dl, no menos de aproximadamente 60 mg/dl o no menos de aproximadamente 50 mg/dl.
- En una realización relacionada, tras el tratamiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos muestra uno o varios de los siguientes resultados:
- (a) reducción de la trigliceridemia con respecto al valor basal;
 - (b) reducción de la concentración de Apo B con respecto al valor basal;
 - (c) incremento de la concentración de colesterol HDL con respecto al valor basal;
 - (d) ausencia de incremento de la concentración de colesterol LDL con respecto al valor basal;
 - (e) una reducción de la concentración de colesterol LDL con respecto al valor basal;
 - (f) una reducción de la concentración de colesterol no HDL con respecto al valor basal;
 - (g) una reducción de la concentración de colesterol VLDL con respecto al valor basal;
 - (h) un incremento de la concentración de apo A-I con respecto al valor basal;
 - (i) un incremento de la proporción apo A-I/apo B con respecto al valor basal;

- (j) una reducción de la concentración de lipoproteína A con respecto al valor basal;
- (k) una reducción del número de partículas de LDL con respecto al valor basal;
- (l) un incremento del tamaño de las LDL con respecto al valor basal;
- (m) una reducción del colesterol en partículas de tipo residual con respecto al valor basal;
- 5 (n) una reducción de LDL oxidadas con respecto al valor basal;
- (o) ausencia de cambio o una reducción de la glucemia en ayunas (FPG, por su nombre en inglés) con respecto al valor basal;
- (p) una reducción de la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) con respecto al valor basal;
- 10 (q) una reducción de la resistencia a la insulina evaluada por el modelo de homeostasia con respecto al valor basal;
- (r) una reducción de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas con respecto al valor basal;
- (s) una reducción de moléculas 1 de adhesión intracelular con respecto al valor basal;
- (t) una reducción de interleucina 6 con respecto al valor basal;
- (u) una reducción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno con respecto al valor basal;
- 15 (v) una reducción de la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP, por su nombre en inglés) con respecto al valor basal;
- (w) un incremento de EPA en el plasma o en el suero con respecto al valor basal;
- (x) un incremento de EPA en la membrana de los glóbulos rojos (eritrocitos) con respecto al valor basal; y/o
- 20 (y) una reducción o incremento del contenido fosfolípidos en el suero y/o en los glóbulos rojos de uno o varios de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estearidónico (SA) o ácido oleico (OA) con respecto al valor basal.

En una realización, después de administrar una composición de la invención a un sujeto, el sujeto presenta una disminución de la trigliceridemia, un incremento de la concentración de EPA y DPA (n-3) en los glóbulos rojos, y un incremento de la proporción de EPA:ácido araquidónico en los glóbulos rojos. En una realización relacionada, el sujeto no muestra sustancialmente nada, o ningún incremento, de DHA en los glóbulos rojos.

En una realización, la presente invención comprende la medición de la concentración basal de uno o varios marcadores enunciados en (a) - (y) más arriba antes de administrar dosis al sujeto o al grupo de sujetos. Otra realización comprende la administración de una composición como se describe en la presente memoria al sujeto después de haber determinado la concentración basal de uno o varios marcadores enunciados en (a) - (y), y tomar posteriormente una medición adicional de dichos uno o varios marcadores.

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

En otra realización, tras el tratamiento con una composición de la presente invención, el sujeto o el grupo de sujetos presenta uno o varios de los siguientes resultados:

- (a) una reducción de la trigliceridemia de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el

- 5 (j) una reducción del número medio de partículas de LDL de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 10 (k) un incremento del tamaño medio de las partículas de LDL de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 15 (l) una reducción del colesterol en partículas de tipo residual de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 20 (m) una reducción de las LDL oxidadas de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 25 (n) ausencia de cambio sustancial, ausencia de cambio significativo o una reducción (p. ej., en el caso de un sujeto diabético) de la glucemia en ayunas (FPG) de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 30 (o) ausencia de cambio sustancial, ausencia de cambio significativo o una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45% o al menos aproximadamente el 50% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 35 (p) una reducción de la resistencia a la insulina evaluada por el índice del modelo de homeostasia de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 40 (q) una reducción de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 45 (r) una reducción de la molécula 1 de adhesión intracelular de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 50 (s) una reducción de la interleucina 6 de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;
- 55

el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;

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

(u) una reducción de la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP) de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 100% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;

(v) un incremento de EPA en el suero, en el plasma y/o en los glóbulos rojos de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 200% o al menos aproximadamente el 400% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;

(w) un incremento de EPA en la membrana de los glóbulos rojos y/o en los fosfolípidos en el suero de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 200% o al menos aproximadamente el 400% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal;

(x) una reducción o incremento en los fosfolípidos del suero y/o en los glóbulos rojos de uno o varios de DHA, DPA, AA, PA y/o OA de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55% o al menos aproximadamente el 75% (cambio porcentual real o cambio porcentual medio) con respecto al valor basal; y/o

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

En una realización, la presente invención comprende la medición de la concentración basal de uno o varios marcadores enunciados en (a) - (y) antes de administrar las dosis al sujeto o al grupo de sujetos. Otra realización comprende la administración de una composición como la descrita en la presente memoria al sujeto después de haber determinado el valor basal de uno o varios marcadores enunciados en (a) - (y), y tomar posteriormente una segunda medición del uno o varios marcadores que se midieron para el valor basal para compararlo con éste.

En otra realización, después del tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o de aproximadamente 1 semana, el sujeto o el grupo de sujetos muestra cualesquiera 2 o más de, cualesquiera 3 o más de, cualesquiera 4 o más de, cualesquiera 5 o más de, cualesquiera 6 o más de, cualesquiera 7 o más de, cualesquiera 8 o más de, cualesquiera 9 o más de, cualesquiera 10 o más de, cualesquiera 11 o más de, cualesquiera 12 o más de, cualesquiera 13 o más de, cualesquiera 14 o más de, cualesquiera 15 o más de, cualesquiera 16 o más de, cualesquiera 17 o más de, cualesquiera 18 o más de, cualesquiera 19 o más de, cualesquiera 20 o más de, cualesquiera 21 o más de, cualesquiera 22 o más de, cualesquiera 23 o más de, cualesquiera 24 o más de, o los 26 o más de los resultados (a) - (y) que se acaban de describir más arriba.

- Los parámetros (a) - (y) pueden medirse de acuerdo con toda metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, los triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y glucemia en ayunas pueden tomarse de muestras de suero y analizarse con las técnicas estándares de fotometría. Los triglicéridos VLDL, colesterol LDL y colesterol VLDL se pueden calcular o determinar mediante el fraccionamiento de las lipoproteínas del suero por ultracentrifugación preparativa y posterior análisis cuantitativo mediante refractometría o mediante metodología de ultracentrifugación analítica. Las Apo A1, Apo B y hsCRP se pueden determinar del suero mediante técnicas estándares de nefelometría. La lipoproteína A puede determinarse del suero mediante técnicas estándares de inmunoensayo turbidimétrico. El número de partículas de LDL y su tamaño se pueden determinar con la espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Las lipoproteínas residuales y la fosfolipasa A2 en LDL pueden determinarse del plasma o del suero con EDTA y del suero, respectivamente, con técnicas de inmunoseparación enzimática. La concentración de LDL oxidadas, de molécula 1 de adhesión intracelular y de interleucina 6 puede determinarse del suero mediante técnicas estándares de inmunoensayo enzimático. Estas técnicas se describen con detalle en manuales de texto estándares, por ejemplo, *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6.^a ed (Burtis, Ashwood y Bortor Eds.), WB Saunders Company.
- En una realización, los sujetos ayunan hasta 12 horas antes de recoger la muestra de sangre, por ejemplo unas 10 horas.
- En otro ejemplo, la presente descripción da a conocer un método para tratar o prevenir la hipercolesterolemia primaria y/o dislipidemia mixta (tipos IIa y IIb de Fredrickson) en un paciente que lo necesita, lo que comprende la administración de una o varias composiciones como las descritas en la presente memoria al paciente. En un ejemplo relacionado, la presente descripción da a conocer un método para reducir la trigliceridemia en un sujeto o sujetos cuando se considera inadecuado el tratamiento monoterápico con una estatina o niacina de liberación prolongada (hiperlipidemia de tipo IV de Frederickson).
- En otro ejemplo, la presente descripción da a conocer un método para tratar o prevenir el riesgo de infarto de miocardio no mortal recurrente en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, lo que comprende la administración de una o más composiciones como las descritas en la presente memoria a los pacientes.
- En otro ejemplo, la presente descripción da a conocer un método para enlentecer la progresión o favorecer la regresión de la aterosclerosis en un paciente que lo necesita, lo que comprende la administración de una o más composiciones como las descritas en la presente memoria a un sujeto que lo necesita.
- En otro ejemplo, la presente descripción da a conocer un método para tratar o prevenir la trigliceridemia muy alta (p. ej., hiperlipidemia de tipos IV y V) en un paciente que lo necesita, lo que comprende la administración de una o varias composiciones como las descritas en la presente memoria al paciente.
- En otro ejemplo, la presente invención da a conocer para tratar sujetos que tienen la trigliceridemia muy alta (p. ej., por encima de 1000 mg/dl o por encima de 2000 mg/dl) y que corren el riesgo de padecer pancreatitis, los que comprende la administración de una o varias composiciones como las descritas en la presente memoria al paciente.
- En un ejemplo, una composición de la descripción se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de ácido eicosapentaenoico de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, 25 aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg,

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

5 En la presente memoria se describe un método para el tratamiento o prevención de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. El método incluye una etapa de identificación de un sujeto como consumidor de dieta occidental o consumidor de una dieta prudente, y luego el tratamiento del sujeto si el sujeto se considera un consumidor de dieta occidental. La terminología «dieta occidental» en la presente memoria se refiere generalmente a una dieta típica que consiste en, en porcentaje de calorías totales, de aproximadamente el 45% a
10 aproximadamente el 50% de glúcidos, de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 40% de grasas y de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% de proteínas. Una dieta occidental puede alternativa o adicionalmente caracterizarse por una ingestión relativamente alta de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados y postres, por ejemplo más del 50%, más del 60% o más del 70% de las calorías totales proceden de estas fuentes.

15 En un ejemplo, una composición para el uso en los métodos de la descripción comprende ácido eicosapentaenoico o un éster, derivado, conjugado o sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o mezclas de cualquiera de lo anterior, que se denominan en conjunto en la presente memoria «EPA». La terminología «farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce una toxicidad inaceptable en el sujeto ni interacción con otros componentes de la composición.

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

En otro ejemplo, el EPA está en forma de etil-EPA, litio-EPA, mono-, di- o triglicérido de EPA o cualquier otro éster o sal de EPA, o la forma de ácido libre del EPA. El EPA también puede estar en forma de un derivado sustituido en 2 u otro derivado que enlentece su velocidad de oxidación, pero que por lo demás no cambia su acción biológica de forma sustancial.

30 En otro ejemplo, el EPA está presente en una composición útil según los métodos de la descripción en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg,
35 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,
40 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,
45 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,
50 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,
55 aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg o aproximadamente 2500 mg.

En otro ejemplo, una composición útil según 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
60 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), si está presente. En una realización, una composición de la invención no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico. En otra realización más, una composición útil en la presente invención no contiene nada de ácido docosahexaenoico y/o un derivado del mismo.

5 En otro ejemplo, el EPA constituye al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99% o el 100%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición que es útil en los métodos de la presente descripción.

En un ejemplo, una composición de la descripción comprende EPA ultrapuro. La terminología «ultrapuro» tal y como se utiliza en la presente memoria respecto al EPA se refiere a una composición que comprende al menos el 95% en peso de EPA (tal y como la terminología «EPA» se define y ejemplifica en la presente memoria). El EPA ultrapuro
10 comprende al menos el 96% en peso de EPA, al menos el 97% en peso de EPA, o al menos el 98% en peso de EPA, en donde el EPA es cualquier forma de EPA tal y como está enunciado en la presente memoria.

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

En otra realización, una composición útil de acuerdo con la invención tiene una o más de las características siguientes: (a) el eicosapentaenoato de etilo representa al menos el 96%, al menos aproximadamente el 97% o al menos aproximadamente el 98%, en peso, de los ácidos grasos presentes en la composición; (b) la composición
25 contiene no más de aproximadamente el 4%, no más de aproximadamente el 3% o no más de aproximadamente el 2%, en peso, de ácidos grasos totales diferentes al eicosapentaenoato de etilo; (c) la composición contiene no más de aproximadamente el 0,6%, no más de aproximadamente el 0,5%, o no más de aproximadamente el 0,4% de cualquier ácido graso individual que no sea el eicosapentaenoato de etilo; y opcionalmente (d) la composición tiene un índice de refracción (a 20 °C) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,2 a
30 aproximadamente 1,8 o de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,5; (e) la composición tiene un peso específico (a 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
35 más de aproximadamente 3 ppm o no más de aproximadamente 2 ppm de arsénico, y/o (g) la composición tiene un índice de peróxidos 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.

En otro ejemplo, una composición útil de acuerdo con la descripción comprende, consiste en o consiste esencialmente en al menos el 95% en peso de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), de aproximadamente el 0,2% a
40 aproximadamente el 0,5% en peso de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 0,25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,45% en peso de araquidonato de etilo (AA-E), de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,5% en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y de aproximadamente el 0,05% a
45 aproximadamente el 0,32% de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E). En otra realización, la composición está presente en una cápsula recubierta.

En otro ejemplo, las composiciones útiles de acuerdo con la descripción comprenden, consisten esencialmente en o consisten en al menos el 95%, 96% o 97%, en peso, de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,5% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente el 0,05% a
50 aproximadamente el 0,25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,45% en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,5% en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 0,32% de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,05% o aproximadamente el 0,04%, en peso, de DHA o de derivados del mismo, tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente nada o ninguna cantidad de DHA ni de
55 derivados del mismo, tal como etil-DHA. La composición además comprende opcionalmente uno o más antioxidantes (p. ej., tocoferol) u otras impurezas en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,5% o no más del 0,05%. En otra realización, la composición comprende aproximadamente del 0,05% a aproximadamente el 0,4%, por ejemplo aproximadamente el 0,2%, en peso de tocoferol. En otra realización, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición se da a conocer en una cápsula recubierta.

En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente en o consisten en al menos el 96% en peso de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,22% a aproximadamente el 0,4% en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente el 0,075 a aproximadamente el 0,20% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 0,40% en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,4% en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente el 0,075% a aproximadamente el 0,25% de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente el 0,06%, aproximadamente el 0,05% o aproximadamente el 0,04% en peso de DHA o de derivados del mismo, tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente nada o ninguna cantidad de DHA ni de derivados del mismo, tal como etil-DHA. La composición además comprende opcionalmente uno o varios antioxidantes (p. ej., tocoferol) u otras impurezas en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,5% o no más del 0,05%. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 0,4%, por ejemplo aproximadamente el 0,2%, en peso de tocoferol. En otra realización, la invención da a conocer una forma farmacéutica que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cápsula recubierta. En una realización, la forma farmacéutica es un gel o cápsula con líquido y está envasada en envases de láminas alveoladas (blíster) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por lámina.

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

En otro ejemplo, una composición tal y como la que se describe en la presente memoria se administra a un sujeto una o dos veces al día. En otro ejemplo, 1, 2, 3 o 4 cápsulas, cada una con aproximadamente 1 g de una composición como la que se describe en la presente memoria, se administran cada día a un sujeto. En otro ejemplo, 1 o 2 cápsulas, cada una con aproximadamente 1 g de una composición tal y como se describe en la presente memoria, se administran al sujeto por la mañana, por ejemplo, entre aproximadamente las 5 de la mañana y aproximadamente las 11 de la mañana, y 1 o 2 cápsulas, cada una con aproximadamente 1 g de una composición como la descrita en la presente memoria, se administran al sujeto por la tarde, por ejemplo, entre aproximadamente las 5 de la tarde y aproximadamente las 11 de la noche.

En una realización, un sujeto que se está tratando de acuerdo con la invención no está, además de esto, con un tratamiento modificador de los lípidos, por ejemplo un tratamiento con estatina, fibrato, niacina y/o ezetimiba.

En otra realización, las composiciones útiles según la invención son administrables por vía oral. La terminología «administrable por vía oral» o «administración oral» en la presente memoria incluyen cualquier forma de administración de un agente terapéutico o de una composición del mismo a un sujeto, en donde el agente o la composición se coloca en la boca del sujeto, tanto si el agente o composición se traga como si no se traga. Así pues, la «administración oral» incluye la administración vestibular y sublingual así como la esofágica. En una realización, la composición está presente en una cápsula, por ejemplo, en una cápsula de gelatina blanda.

Una composición para el uso de acuerdo con la descripción se puede formular como una o varias unidades de dosificación. La terminología «unidad de dosificación» y «dosis unitaria» en la presente memoria se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuado para que una única administración proporcione un efecto terapéutico. Tales unidades de dosificación pueden administrarse de una a muchas (a saber, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2) veces al día, o tantas veces como sea necesario para desencadenar una respuesta terapéutica.

En otro ejemplo, la descripción proporciona el uso de cualquier composición descrita en la presente memoria para tratar la hipertrigliceridemia de moderada a grave en un sujeto que lo necesite, lo que comprende: proporcionar a 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 del éster etílico del ácido eicosapentaenoico, donde la composición no contiene sustancialmente nada de ácido docosahexaenoico.

En una realización, las composiciones, tras el almacenamiento en un contenedor cerrado mantenido a temperatura ambiente, refrigeradas (p. ej., de aproximadamente 5 a aproximadamente 5-10 °C) o congeladas durante un periodo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, presentan al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 97,5% o al menos aproximadamente el 99% del(de los) ingrediente(s) activo(s) que estaba(n) presente(s) en ellas desde el principio.

En un ejemplo, la invención proporciona el uso de una composición como se describe en esta memoria en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad cardiovascular. En otra realización, el sujeto es diabético.

En una realización, una composición tal y como la que se expone en la presente memoria se envasa junto con las instrucciones para utilizar la composición para el tratamiento de un trastorno cardiovascular.

Ejemplos

Se realiza un estudio de 12 semanas con doble ocultación, aleatorio, controlado con placebo, multicéntrico y con una extensión sin ocultación para evaluar la eficacia y la seguridad del AMR101 en los pacientes con trigliceridemias en ayunas de ≥ 500 mg/dl. El objetivo principal del estudio es determinar la eficacia de 2 g al día y 4 g al día de AMR101, con respecto al placebo, a la hora de bajar la trigliceridemia en ayunas en los pacientes con trigliceridemias en ayunas de ≥ 500 mg/dl y ≤ 1500 mg/dl ($\geq 5,65$ mmol/l y $\leq 16,94$ mmol/l).

Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

1. Determinar la seguridad y la tolerancia a 2 g al día y a 4 g al día de AMR101;
2. Determinar el efecto del AMR101 sobre el lipidograma y el perfil de apolipoproteínas;
3. Determinar el efecto del AMR101 sobre el número y el tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL);
4. Determinar el efecto del AMR101 sobre las LDL oxidadas;
5. Determinar el efecto del AMR101 sobre la glucemia en ayunas (FPG) y la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C});
6. Determinar el efecto del AMR101 sobre la resistencia a la insulina;
7. Determinar el efecto del AMR101 sobre la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP);
8. Determinar los efectos de 2 g al día y de 4 g al día de AMR101 sobre la incorporación de los ácidos grasos en las membranas de los glóbulos rojos y en los fosfolípidos del plasma;
9. Explorar la relación entre la trigliceridemia basal en ayunas y la reducción de la trigliceridemia en ayunas; y
10. Explorar la relación entre un incremento de la concentración de ácido eicosapentaenoico (EPA) en la membrana de los glóbulos rojos y la reducción de la trigliceridemia en ayunas.

La población para este estudio son hombres y mujeres (las mujeres en edad fértil necesitarán tomar la píldora o practicar la abstinencia) > 18 años con un índice de masa corporal de ≤ 45 kg/m² y que no están con un tratamiento modificador de los lípidos o que se encuentran actualmente en tratamiento modificador de los lípidos. Los pacientes que actualmente se encuentran en tratamiento con estatinas (con o sin ezetimiba) serán evaluados por el investigador para averiguar si este tratamiento puede interrumpirse con seguridad durante la selección, o si no se debe interrumpir. Si el tratamiento con estatinas (con o sin ezetimiba) tiene que continuar, la(s) dosis debe(n) ser estable(s) durante ≥ 4 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes que toman fármacos no estatínicos modificadores de los lípidos (niacina > 200 mg/día, fibratos, aceite de pescado, otros productos que contienen ácidos grasos ω -3 u otros productos fitoterápicos o complementos dietéticos con posible efecto modificador de los lípidos), bien solos o en politerapia con un tratamiento con estatinas (con o sin ezetimiba), deben ser capaces de interrumpir sin riesgos el tratamiento no estatínico modificador de los lípidos durante la selección.

Aproximadamente, 240 pacientes se aleatorizarán en aproximadamente 50 centros en América del Norte, América del Sur, América Central, Europa, La India y Sudáfrica. El estudio será un estudio multicéntrico de fase 3 de 58 a 60 semanas que consiste en 3 periodos de estudio: (1) un periodo de selección de 6 a 8 semanas que incluye una dieta y estabilización del estilo de vida y un periodo de reposo farmacológico y un periodo de cuantificación de la trigliceridemia; (2) un periodo de tratamiento controlado con placebo, aleatorizado, con doble ocultación, de 12 semanas; y (3) un periodo de extensión sin ocultación de 40 semanas.

Durante el periodo de selección y el periodo del tratamiento con doble ocultación, todas las visitas han de producirse en menos de ± 3 días del momento programado. Durante el periodo de extensión sin ocultación, todas las visitas se producirán en menos de ± 7 días del momento programado. El periodo de selección incluye un periodo de dieta y

estabilización del estilo de vida de 4 o 6 semanas, y un periodo de descanso farmacológico seguido de un periodo de medición de la trigliceridemia de 2 semanas. s) debe ser estable durante ≥ 4 semanas antes de la aleatorización.

La visita de selección (visita 1) se producirá para todos los pacientes en bien 6 semanas (para los pacientes que no siguen un tratamiento modificador de los lípidos en el momento de la selección o para los pacientes que no necesitarán interrumpir su tratamiento modificador de los lípidos actual) o bien en 8 semanas (para los pacientes que requerirán un descanso farmacológico del tratamiento modificador de los lípidos actual) antes de la aleatorización, como sigue:

Pacientes que no requieren un descanso farmacológico: la visita de selección se producirá en la visita 1 (semana -6). Los pacientes idóneos empezarán un periodo de dieta y estabilización del estilo de vida de 4 semanas. En la visita de selección, todos los pacientes recibirán asesoramiento en cuanto a la importancia de la dieta para cambiar terapéuticamente el estilo de vida (TLC, por su nombre en inglés) del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP, por su nombre en inglés) y recibirán instrucciones sobre cómo seguir esta dieta. Pacientes que requieren un descanso farmacológico: la selección se producirá en la visita 1 (semana -8). Los pacientes idóneos comenzarán un periodo de descanso farmacológico de 6 semanas desde la visita de selección. Los pacientes recibirán asesoramiento en cuanto a la dieta para TLC del NCEP y recibirán instrucciones sobre cómo seguir esta dieta. El personal del centro se pondrá en contacto con los pacientes que no sean aptos basándose en los resultados de las pruebas analíticas de selección para informarles que deberán reanudar su medicación modificadora de los lípidos.

Al final del periodo de dieta y estabilización del estilo de vida de 4 semanas o del periodo de descanso farmacológico y dieta y estabilización de 6 semanas, los pacientes idóneos pasarán al periodo de habilitación por la trigliceridemia de 2 semanas y se les habrá medido la trigliceridemia en ayunas en la visita 2 (semana -2) y en la visita 3 (semana -1). Los pacientes idóneos deben tener una trigliceridemia media en ayunas de ≥ 500 mg/dl y ≤ 1500 mg/dl ($\geq 5,65$ mmol/l y $\leq 16,94$ mmol/l) para pasar al periodo de tratamiento con doble ocultación de 12 semanas. La trigliceridemia para la habilitación se basará en los valores promedio (media aritmética) de la visita 2 (semana -2) y de la visita 3 (semana -1). Si la trigliceridemia promedio de un paciente entre la visita 2 y la visita 3 cae fuera del intervalo requerido para entrar en el estudio, se puede recoger otra muestra más para medir la trigliceridemia en ayunas 1 semana después, en la visita 3.1. Si se recoge una tercera muestra en la visita 3.1, la entrada en el estudio se basará en el promedio (media aritmética) de los valores de la visita 3 y de la visita 3.1.

Después de confirmar la habilitación por la trigliceridemia en ayunas, los pacientes idóneos pasarán a un periodo de tratamiento aleatorizado con doble ocultación de 12 semanas. En la visita 4 (semana 0), los pacientes se asignarán aleatoriamente a 1 de los siguientes grupos de tratamiento:

- 2 g al día de AMR101,
- 4 g al día de AMR101, o
- placebo.

Durante el periodo de tratamiento con doble ocultación, los pacientes regresarán al centro para la visita 5 (semana 4), visita 6 (semana 11) y visita 7 (semana 12) en las que se evaluará la eficacia y la seguridad.

Los pacientes que completen el periodo de tratamiento con doble ocultación de 12 semanas serán idóneos para pasar a un periodo de extensión sin ocultación de 40 semanas en la visita 7 (semana 12). Todos los pacientes recibirán sin ocultación 4 g al día de AMR101. Desde la visita 8 (semana 16) hasta el final del estudio, se permite el cambio al tratamiento modificador de los lípidos (p. ej., iniciar o aumentar la dosis de estatina o añadir al tratamiento fármacos no estatínicos modificadores de los lípidos), siguiendo las prácticas estándares y la ficha técnica. Después de la visita 8 (semana 16), los pacientes regresarán al centro cada 12 semanas hasta la última visita en la visita 11 (semana 52).

Los pacientes idóneos serán asignados aleatoriamente en la visita 4 (semana 0) para recibir por vía oral 2 g al día de AMR101, 4 g al día de AMR101 o placebo durante el periodo de tratamiento con doble ocultación de 12 semanas. El AMR101 se proporciona en cápsulas oblongas de gelatina de 1 g rellenas de líquido. La cápsula de placebo emparejada se rellena con parafina líquida transparente y contiene 0 g de AMR101. Durante el periodo de tratamiento con doble ocultación, los pacientes tomarán 2 cápsulas (de AMR101 o del placebo emparejado) por la mañana y 2 por la tarde, lo que hace un total de 4 cápsulas al día. Los pacientes del grupo de tratamiento de 2 g/día de AMR101 recibirán 1 cápsula de 1 g de AMR101 y 1 cápsula de placebo emparejada por la mañana y por la tarde. Los pacientes del grupo de tratamiento de 4 g/día de AMR101 recibirán 2 cápsulas de 1 g de AMR101 por la mañana y por la tarde.

Los pacientes del grupo con placebo recibirán 2 cápsulas del placebo emparejado por la mañana y por la tarde. Durante el periodo de extensión, los pacientes recibirán 4 g al día de AMR101 sin ocultación. Los pacientes tomarán 2 cápsulas de 1 g de AMR101 por la mañana y 2 por la tarde.

La variable principal de la eficacia para el periodo de tratamiento con doble ocultación es el cambio porcentual de la trigliceridemia desde el valor basal al criterio de valoración de la semana 12. Las variables secundarias de la eficacia para el periodo de tratamiento con doble ocultación incluyen las siguientes:

- 5
 - Cambio porcentual del colesterol total (CT), colesterol en lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL), colesterol calculado en lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), colesterol calculado en lipoproteínas que no son de alta densidad (colesterol no HDL) y colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) desde el valor basal al criterio de valoración de la semana 12;
 - Cambio porcentual de los triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad desde el valor basal a la semana 12;
- 10
 - Cambio porcentual de la apolipoproteína A-I (Apo A-I), de la apolipoproteína B (Apo B) y de la proporción de apo A-I/apo B desde el valor basal a la semana 12;
 - Cambio porcentual de la lipoproteína A desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambio porcentual del número y del tamaño de las partículas de LDL, medido por resonancia magnética nuclear, desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
- 15
 - Cambio porcentual del colesterol de partículas de tipo residual desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambio porcentual de las LDL oxidadas desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambios de la glucemia en ayunas y la HbA_{1C} desde el valor basal a la semana 12;
- 20
 - Cambio de la resistencia de la insulina, valorada mediante la resistencia a la insulina evaluada por el índice del modelo de homeostasia, desde el valor basal a la semana 12;
 - Cambio porcentual de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
- 25
 - Cambio de la molécula 1 de adhesión intracelular desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambio de la interleucina 6 desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambio del inhibidor 1 del activador del plasminógeno desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
 - Cambio de la hsCRP desde el valor basal a la semana 12 (sólo en determinados centros);
- 30
 - Cambio del contenido de EPA en los fosfolípidos del suero desde el valor basal a la semana 12;
 - Cambio del contenido de EPA en la membrana de los glóbulos rojos desde el valor basal a la semana 12; y
 - Cambio del contenido en los fosfolípidos del suero y en la membrana de los glóbulos rojos de los siguientes ácidos grasos desde el valor basal a la semana 12: ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico.
- 35

La variable de la eficacia para el periodo de extensión sin ocultación es el cambio porcentual de la trigliceridemia en ayunas desde el valor basal de la extensión hasta el final del tratamiento. La valoración de la seguridad incluirá acontecimientos adversos, análisis clínicos de laboratorio (bioquímica, hematología y análisis de orina), electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones, signos vitales y exploraciones físicas.
- 40

Para triglicéridos, CT, colesterol HDL, colesterol LDL calculado, colesterol no HDL calculado y colesterol VLDL, el valor basal se definirá como la media de las mediciones de la visita 4 (semana 0) y la visita anterior de habilitación lipídica (bien de la visita 3 [semana -1] o bien, si se produce, de la visita 3.1). El valor basal para todos los demás parámetros de eficacia será la medición de la visita 4 (semana 0).
- 45

Para CT, colesterol HDL, colesterol LDL calculado, colesterol no HDL calculado y colesterol VLDL, el criterio de valoración de la semana 12 se definirá como el promedio de las mediciones de la visita 6 (semana 11) y de la visita 7 (semana 12). El criterio de valoración de la semana 12 para los demás parámetros de la eficacia será la medición de la visita 7 (semana 12).

El análisis principal de la eficacia se realizará mediante un modelo de análisis bilateral de covarianza (ANCOVA) con el tratamiento como factor y el valor basal de la trigliceridemia como covariable. Se estimarán la media por mínimos cuadrados, el error de estándar y el intervalo de confianza bilateral al 95% para cada grupo de tratamiento y para cada comparación. Se utilizará el mismo modelo de ANCOVA bilateral para el análisis de las variables secundarias de la eficacia.

5 El análisis principal se repetirá en la población conforme al protocolo para confirmar la robustez de los resultados para la población de intención de tratar.

La variable principal de la eficacia será el cambio porcentual de la trigliceridemia en ayunas desde el valor basal a la semana 12. Un tamaño de muestra de 69 pacientes completados por grupo de tratamiento proporcionará una potencia de $\geq 90\%$ para detectar una diferencia del 30% entre el AMR101 y el placebo en el cambio porcentual desde el valor basal de la trigliceridemia en ayunas, suponiendo una desviación estándar del 45% en las mediciones de la trigliceridemia y un nivel de significación de $p < 0,01$. Para acomodar una tasa de descenso del 15% desde la aleatorización hasta la finalización del periodo de tratamiento con doble ocultación, están planificados un total de 240 pacientes aleatorizados (80 pacientes por grupo de tratamiento).

10

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para usar en el tratamiento de la hipertrigliceridemia de moderada a grave en un sujeto que tiene un nivel de triglicéridos basal en ayunas de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl, donde la composición comprende éster etílico del ácido eicosapentaenoico, donde el éster etílico del ácido eicosapentaenoico constituye al menos el 96%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición, la composición contiene no más de 4% en peso, de ácidos grasos totales distintos del éster etílico del ácido eicosapentaenoico, y la composición contiene de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,6% de al menos un ácido graso distinto del éster etílico del ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico, y donde al día se administran al sujeto 4 cápsulas, que contiene cada una 1 g de la composición.

10