



No. 11-163902-00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICION FARMACEUTICA ESTABLE Y METODOS PARA

UTILIZAR LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
AMARIN PHARMA, INC.

DOMICILIO _____
MYSTIC, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163902- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AMARIN PHARMA, INC.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América.

Dirección: Mystic Packer Building,
Third Floor,
12 Roosevelt Ave,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América

Domicilio: Mystic,
Connecticut,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P

23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Mehar MANKU**
1st Floor, Magdalen Centre North,
The Oxford Science Park,
Oxford Oxfordshire OX4 4GA,
Reino Unido

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/032952

Fecha: 29 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/127103 A1

Fecha: 04 de noviembre de 2010

6
Título (54)
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA

7
Clasificación Internacional (51) A01N 037/000

8
Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
<u>US</u>	<u>29 de abril de 2009</u>	<u>61/173.763</u>

9

Comprobante de pago No.: 11-110832**Fecha: 11 de noviembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-112918****Fecha: 21 de noviembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-114088****Fecha: 23 de noviembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-114087****Fecha: 23 de noviembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-114138****Fecha: 23 de noviembre de 2011****Comprobante de pago No.: 11-114145****Fecha: 23 de noviembre de 2011**

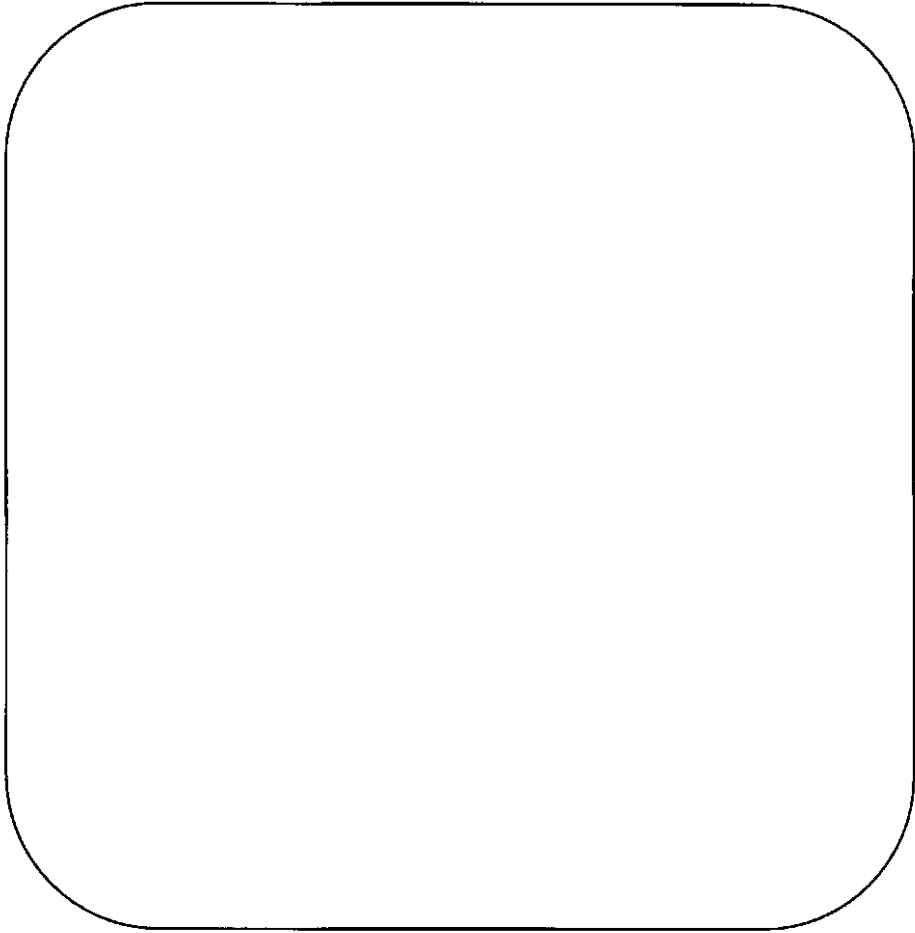
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$571.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 36 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$972.000.oo.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/127103 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Sobrera
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

266

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/127103 A1

Descripción:

Páginas 52 en español

Reivindicaciones: Número (s) 46

Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/127103 A1(51) International Patent Classification:
A01N 37/00 (2006.01) A61K 31/20 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2010/032952(22) International Filing Date:
29 April 2010 (29.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/173,763 29 April 2009 (29.04.2009) US(71) Applicant (for all designated States except US):
AMARIN PHARMA, INC. [US/US]; Mystic Packer
Building, Third Floor, 12 Roosevelt Ave, Mystic, CT
06355 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MANKU, Mehar
[GB/GB]; 1st Floor, Magdalen Centre North, The Oxford
Science Park, Oxford Oxfordshire OX4 4GA (GB).(74) Agents: FOURNIER, David et al.; K&L Gates LLP,
P.O. Box 1135, Chicago, IL 60690-1135 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHODS OF USING SAME

(57) Abstract: The present invention relates to, *inter alia*, pharmaceutical compositions comprising a polyunsaturated fatty acid and to methods of using the same to treat or prevent cardiovascular-related diseases.

WO 2010/127103 A1

TÍTULO
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional Estadounidense 61/173,763, presentada el 29 de Abril, 2009, cuya totalidad se incorpora aquí como referencia.

10 ANTECEDENTES

[0002] Los ésteres de ácido graso omega-3 mezclados se encapsulan típicamente en cápsulas de gelatina tipo 2a que contienen gelatina (~43.4%), glicerol (~20%) y agua (~36.6%) y no experimenta problemas de estabilidad a través de su vida útil. Aunque se ha utilizado gelatinas modificadas químicamente tales como gelatina succinatada/succinilatada para encapsular ingredientes de relleno reactivos, tal
15 gelatina, no se aprueba para uso en los EE.UU. ni en otros mercados.

RESUMEN

20 [0003] Hemos encontrado de forma inesperada que el ácido eicosapentaenoico (EPA) de alta pureza es más susceptible a degradación oxidativa que los que los ésteres de etilo de ácido de omega 3 mezclados. En varias modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido graso o un derivado del mismo en una cubierta de cápsula que resiste, impide,
25 atenúa, o previene la oxidación del ácido graso o derivado de ácido graso, por ejemplo a un mayor grado que el que se proporciona por una cubierta de cápsula tipo IIa estándar. En una modalidad relacionada, el ácido graso comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) o un derivado de EPA, por ejemplo eicosapentaenoato de etilo (etil-EPA o E-EPA). En otra modalidad, el ácido graso comprende EPA
30 ultra puro.

[0004] En una modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA ultra puro encapsulado en una cubierta de cápsula, donde el EPA ultra puro tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 5
35 Meq/kg y después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50% de HR

durante un periodo de tiempo, de tal manera que el EPA ultra puro tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 20 Meq/kg.

5 [0005] En otras modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulada en una cubierta de cápsula que comprende un material que forma película y un plastificante higroscópico, en donde la relación de peso del material que forma película al plastificante higroscópico no es menor de aproximadamente 2.5:1. Adicionalmente, la cubierta de cápsula puede comprender opcionalmente un
10 plastificante no higroscópico. En una modalidad, la cápsula no contiene gelatina modificada químicamente, por ejemplo gelatina succinatada o succinilatada.

[0006] En todavía otras modalidades, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular utilizando composiciones
15 como se describe aquí.

[0007] Estas y otras modalidades de la presente invención se describirán en detalle adicional aquí adelante.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008] La Figura 1 muestra un perfil de disolución de una composición de cápsula de la invención que contiene ~500 mg E-EPA versus una composición que comprende EPA en una cápsula de gelatina succinatada.

25 [0009] La Figura 2 muestra la biodisponibilidad de 300 mg de EPA en cápsulas de gelatina succinatadas.

[0010] La Figura 3 muestra la biodisponibilidad de una composición de cápsula AMR101 de la invención que contiene ~500 mg de E-EPA.

30

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0011] Aunque la presente invención es capaz de ser realizada en varias formas, la descripción delante de diversas modalidades se hace con el entendimiento de la
35 presente descripción que se considera como un ejemplo de la invención, y no está destinada a limitar la invención a las modalidades específicas ilustradas. Se

proporcionan encabezados solo para conveniencia y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Las modalidades ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden combinar con las modalidades ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

5

[0012] El uso de valores numéricos en los varios valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente de otra forma, se presentan como aproximaciones, como si los valores mínimos y máximos dentro de los rangos indicados fueran precedidos por la palabra

10

"aproximadamente". De esta forma, se pueden utilizar ligeras variaciones de un valor indicado para lograr sustancialmente los mismos resultados que con el valor indicado. También, la descripción de los rangos pretende ser un rango continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimos y máximos mencionados así como también cualesquier rangos que se puedan formar por tales valores.

15 También se describen aquí todas y cualesquier relaciones (y rangos de cualesquier relaciones) que se puedan formar al dividir un valor numérico mencionado en cualquier otro valor numérico mencionado. De acuerdo con lo anterior, la persona experta apreciará que muchas de tales relaciones, rangos, y rangos de relaciones se pueden derivar de forma ambigua de los valores

20

● **Ácido Grasos Poliinsaturados**

25

[0013] En una modalidad, las composiciones de la invención comprenden un ácido graso poliinsaturado como un ingrediente activo. En otra modalidad, las composiciones de la invención comprenden EPA como un ingrediente activo. El término "EPA" como se utiliza aquí se refiere a ácido eicosapentaenoico (por ejemplo ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y/o un éster farmacéuticamente aceptable, derivado, conjugado o sal del mismo, o mezclas de cualesquiera de los

30

[0014] En una modalidad, el EPA comprende todos los ácidos cis eicosa-5, 8,11,14, 17-pentaenoico. En otra modalidad, el EPA está en la forma de un éster de ácido eicosapentaenoico. En otra modalidad, el EPA comprende un éster de alquilo $C_1 - C_5$ de EPA. En otra modalidad, el EPA comprende éster de etilo de

35

ácido eicosapentaenoico, éster de metilo de ácido eicosapentaenoico, éster de propilo de ácido eicosapentaenoico, o éster de butilo de ácido eicosapentaenoico. En aún otra modalidad, el EPA comprende todos los ésteres de etilo de ácido cis eicosa-5, 8,11,14, 17-pentaenoico.

5

[0015] En todavía otras modalidades, el EPA comprende etil-EPA, EPA de litio, Epa de mono, di-o triglicérido o cualesquier otros ésteres o sales de EPA, o el ácido libre del EPA. El EPA también puede estar en la forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado que retrasa su velocidad de oxidación pero de ninguna otra forma cambia su acción biológica a ningún grado sustancial.

10

[0016] El término "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable para el sujeto o interacciona con otros componentes de la composición.

15

[0017] En una modalidad, el EPA presente en una composición de la invención comprende EPA ultra puro. El término "ultra puro" como se utiliza aquí con respecto al EPA se refiere a una composición que comprende por lo menos 96% en peso de EPA (como se define el término "EPA" y se ejemplifica aquí). El EPA ultra puro puede comprender aún EPA de más alta pureza, por ejemplo por lo menos 97% en peso de EPA o por lo menos 98% en peso de EPA, en donde el EPA es cualquier forma de EPA como se establece aquí. El EPA ultra puro se puede definir adicionalmente (por ejemplo perfil de impureza) mediante cualquier descripción de EPA proporcionada aquí.

20

25

[0018] En otras modalidades, el EPA está presente en una composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg,

30

35

- 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.
- [0019] En varias modalidades, pueden estar presentes uno o más antioxidantes presente en el EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro). Ejemplos no limitantes de antioxidantes adecuados incluyen tocoferol, lecitina, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Uno o más antioxidantes, si se desea, típicamente están presentes en el EPA en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1%, en peso, o aproximadamente 0.025% a aproximadamente 0.05%, en peso.

[0020] En una modalidad, una composición de la invención 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 los ácidos grasos totales, ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-DHA, si los hubiere. En otra modalidad, una composición de la invención no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-DHA. En aún otra modalidad, una composición de la invención no contiene ácido docosahexaenoico o E-DHA.

[0021] En otra modalidad, el EPA representa por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98%, por lo menos aproximadamente 99%, o 100%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición de la invención.

[0022] En otra modalidad, una composición de la invención contiene menos del 30%, menos del 20%, menos del 10%, menos del 9%, menos del 8%, menos del 7%, menos del 6%, menos del 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos del 2%, menos del 1%, menos del 0.5% o menos del 0.25%, en peso de la composición total o en peso del contenido de ácido graso total, de cualquier ácido graso diferente de EPA, o derivado del mismo. Ejemplos ilustrativos de un "ácido graso diferente de EPA" incluyen ácido linolénico (LA) o derivado del mismo tal como etil-ácido linolénico, ácido araquidónico (AA) o derivado del mismo tal como etil-AA, ácido docosahexaenoico (DHA) o derivado del mismo tal como etil-DHA, ácido alfa-linolénico (ALA) o derivado del mismo tal como etil-ALA, ácido estearadónico (STA) o derivado del mismo tal como etil-SA, ácido eicosatrienoico (ETA) o derivado del mismo tal como etil-ETA y/o ácido docosapentaenoico (DPA) o derivado del mismo tal como etil-DPA.

[0023] En otra modalidad, una composición de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) el éster de etilo del ácido eicosapentaenoico

representa por lo menos 96%, por lo menos 97%, o por lo menos 98%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; (b) la composición contiene no más de 4%, no más de 3%, o no más de 2%, en peso, de los ácidos grasos totales diferentes del éster de etilo de ácido eicosapentaenoico; (c) la
5 composición contiene no más de 0.6%, 0.5%, o 0.4% de cualquier ácido graso individual diferente de éster de etilo de ácido eicosapentaenoico; (d) la composición tiene un índice refractivo (20° C) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.8 o aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.5; (e) la composición tiene una
10 gravedad específica (20° C) de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0, aproximadamente 0.85 a aproximadamente 0.95 o aproximadamente 0.9 a aproximadamente 0.92; (f) la composición contiene no más de 20 ppm, 15 ppm o 10 ppm de metales pesados, (g) la composición contiene no más de 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm, o 2 ppm de arsénico, y/o (h) la composición tiene un valor de
15 peróxido de no más de 5, 4, 3, o 2 Meq/kg.

[0024] En otra modalidad, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, consiste esencialmente de o consiste de por lo menos 95% en peso de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), aproximadamente 0.2% a
20 aproximadamente 0.5% en peso de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% en peso de araquinodato de etilo (AA-E), aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% en peso de eicosatetraenoato
25 de etilo (ETA-E), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E). En otra modalidad, la composición está presente en una cubierta de cápsula. En aún otra modalidad, la cubierta de cápsula no contiene gelatina modificada químicamente.

30 [0025] En otra modalidad, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de, o consisten de por lo menos 95%, 96% o 97%, en peso, de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% en peso de
35 nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% en peso de araquinodato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente

- 0.5% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso, DHA o derivado del mismo, tal como etil-DHA. En una modalidad la composición casi no contiene 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) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra modalidad, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso tocoferol. En otra modalidad, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición se proporciona en una cubierta de cápsula. En otra modalidad, la cubierta de cápsula no contiene gelatina modificada químicamente.
- [0026] En otra modalidad, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de, o consisten de por lo menos 96% en peso de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.22% a aproximadamente 0.4% en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.20% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.40% en peso de araquinodato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.4% en peso de eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.25% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso, DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. En una modalidad la composición casi no contiene 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) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra modalidad, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso tocoferol. En otra modalidad, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En una modalidad, la forma de dosificación es una cápsula que contiene gel o líquido y se empaqueta en empaques blíster de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por lámina.

[0027] En otra modalidad, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de o consisten de por lo menos 96%, 97% o 98%, en peso, de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.38% en peso de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0.10% a aproximadamente 0.15% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.35% en peso de araquinodato de etilo, aproximadamente 0.31% a aproximadamente 0.38% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.08% a aproximadamente 0.20% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso, DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. En una modalidad la composición casi no contiene 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) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra modalidad, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso tocoferol. En otra modalidad, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En otra modalidad, la cubierta de cápsula no contiene gelatina modificada químicamente.

[0028] En varias modalidades, la invención proporciona un ácido graso poliinsaturado tal como EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula farmacéutica. En una modalidad, la cubierta de cápsula resiste, impide, atenúa, o previene la oxidación del ácido graso o derivado de ácido graso. En otra modalidad, la cubierta de cápsula resiste, impide, atenúa, o previene la oxidación del ácido graso poliinsaturado o derivado a un mayor grado que una cápsula de gelatina tipo IIa estándar. En otra modalidad, la cápsula no contiene gelatina modificada químicamente, por ejemplo gelatina succinatada, succinilatada, ftalatada, carbonilatada y/o fenol carbonilatada.

[0029] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe aquí y que tiene un valor inicial de peróxido

no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, el EPA ultra puro tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[0030] El “valor inicial de peróxido” y “segundos valores de peróxido” se pueden medir en cualquier forma adecuada, por ejemplo al utilizar un método abreviado EE:UU. o PhEur o JP. Típicamente, se proporciona una pluralidad de composiciones de EPA encapsuladas, cada composición que contiene EPA se ha encapsulado en sustancialmente el mismo tiempo. Se proporciona una primer muestra de 1 o más cápsulas de la pluralidad, las cápsulas se abren y se mide el valor de peróxido del EPA sustancial e inmediatamente después, proporcionando un promedio del valor inicial de peróxido. A sustancialmente el mismo tiempo, se proporciona una segunda muestra de 1 o más cápsulas de la pluralidad y se colocan bajo condiciones de almacenamiento deseadas durante un periodo de tiempo deseado. Al final del periodo de tiempo deseado, las cápsulas se abren y se mide el valor de peróxido del EPA sustancial e inmediatamente después,

proporcionando un promedio del segundo valor de peróxido. Luego se pueden comparar los valores iniciales y los segundos valores de peróxido. En una modalidad, el "valor inicial de peróxido" y el "segundo valor de peróxido" se determinan utilizando una pluralidad de unidades de dosificación de EPA encapsuladas en donde se encapsula cada unidad de dosificación (es decir se carga el EPA en las cápsulas y se sella) dentro de un mismo periodo de 60 días, un mismo periodo de 30 días, un mismo periodo de 20 días, un mismo periodo de 10 días, un mismo periodo de 5 días o un mismo periodo de 1 día.

- 10 [0031] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe aquí y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6
- 15 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7,
- 20 aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o
- 25 aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16
- 30 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg,
- 35 aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[0032] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe aquí y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[0033] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula como se describe aquí y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde después de almacenamiento de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente

4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[0034] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de no menos de 1.75:1 y en donde después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente

25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[0035] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de no menos de 1.75:1 y en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg,

aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

- 5 [0036] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de no menos de 1.75:1 y en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

- [0037] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) encapsulado en una cubierta de cápsula y que tiene un valor inicial de peróxido no mayor de

aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde la cápsula comprende un material
 5 que forma película y un plastificante en una relación de peso de no menos de 1.75:1 y en donde después de almacenamiento de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9,
 10 aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha
 15 composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15
 20 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg, o
 25 aproximadamente 2 Meq/kg.

[0038] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada (es decir cantidad inicial) de EPA o E-EPA, en
 30 donde después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12,
 35 aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18,

aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene por lo menos aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.7%,
 5 aproximadamente 99.9% o sustancialmente toda o el 100% de la cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en peso.

[0039] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que
 10 contiene una cantidad etiquetada (es decir cantidad inicial) de EPA o E-EPA, en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9,
 15 aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha
 20 composición contiene por lo menos aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.7%, aproximadamente 99.9% o sustancialmente toda o el 100% de la cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en peso.

[0040] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que
 25 contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7,
 30 aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20,
 35 aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene por lo menos

aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%,
aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.7%, aproximadamente 99.9%,
sustancialmente toda

- 5 [0041] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica
que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que
contiene una cantidad etiquetada de EPA, en donde después de almacenamiento
de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente
1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4,
10 aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente
8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11,
aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14,
aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17,
aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20,
15 aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o
aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene por lo menos
aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%,
aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.7%, aproximadamente 99.8%,
aproximadamente 99.9%, sustancialmente toda o el 100% de la cantidad
20 etiquetada de EPA o E-EPA, en peso.

- [0042] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica
que comprende EPA encapsulado que contiene una cantidad etiquetada de EPA o
E-EPA, en donde después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50%
25 de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2,
aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente
6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9,
aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12,
aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15,
30 aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18,
aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21,
aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha
composición contiene no más de aproximadamente 0.5%, no más de
aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de
35 aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de
aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente

ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico. El término "producto de degradación" en el presente contexto significa "una impureza que resulta de un cambio químico en la composición provocada durante la fabricación y/o almacenamiento de la composición por el efecto de, por ejemplo, luz, temperatura, pH, agua o mediante reacción con un excipiente y/o el sistema de cierre del contenedor cercano." El término "producto de degradación específico en el presente contexto significa "un producto de degradación, ya sea identificado o no identificado, que se enumera individualmente y limita con un criterio de aceptación específico en la especificación del producto" para un producto particular.

[0043] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5%, no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0044] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente

11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o
 5 aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente
 10 ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0045] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde después de
 15 almacenamiento de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14,
 20 aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de
 25 aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0046] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y después de almacenamiento de la composición a
 30 23° C y 50% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5,

aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0047] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA, en donde la cápsula comprende a material que forma película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y después de almacenamiento de la composición a 25 °C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0048] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA, en donde la cápsula comprende a

material que forma película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0049] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico y después de almacenamiento de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0050] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y después de almacenamiento de la composición a 23° C y 50% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, la composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0051] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de

aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

5 [0052] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y después de
10 almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14,
15 aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de
20 aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

25 [0053] En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende EPA encapsulado (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que contiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA, en donde la cápsula comprende un material que forma película y un plastificante en una relación de peso de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1 y después de
30 almacenamiento de la composición a 40° C y 75% de HR durante un periodo de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14,
35 aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20,

aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 meses, dicha composición contiene no más de aproximadamente 0.5% (en peso del EPA etiquetado o E-EPA), no más de aproximadamente 0.25%, no más de aproximadamente 0.15%, no más de aproximadamente 0.125%, no más de aproximadamente 0.1%, no más de aproximadamente 0.075%, no más de aproximadamente 0.05% o sustancialmente ningún producto de degradación y/o producto de degradación específico.

[0054] En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0.5 g a aproximadamente 1.5 g de EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro) que tiene una cantidad etiquetada de EPA o E-EPA encapsulado en una cápsula farmacéutica, en donde luego de almacenamiento a 15° C a 30° C durante un periodo de aproximadamente 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, o 36 meses, por lo menos aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, aproximadamente 99.5%, aproximadamente 99.6%, aproximadamente 99.7%, aproximadamente 99.8%, aproximadamente 99.9% o sustancialmente toda la cantidad etiquetada de EPA que está todavía presente en la composición. En una modalidad relacionada, la composición no ha alcanzado su fecha de vencimiento etiquetada durante dicho periodo de almacenamiento.

[0055] En varias modalidades, las cubiertas de cápsula adecuadas para uso en la presente invención comprenden uno o más materiales que forman películas, uno o más plastificantes y opcionalmente un disolvente (por ejemplo agua). En una modalidad relacionada, el material que forma película comprende gelatina. En otra modalidad, el plastificante comprende un plastificante higroscópico y/o no higroscópico. En aún otra modalidad, la cubierta de cápsula comprende un material que forma película, un plastificante higroscópico, un plastificante no higroscópico y un disolvente.

[0056] En otra modalidad, la cubierta de cápsula comprende aproximadamente 30% a aproximadamente 70% o aproximadamente 40% a aproximadamente 65%, en peso, de un material que forma película, aproximadamente 15% a aproximadamente 40% o aproximadamente 20% a aproximadamente 35%, en peso, de uno o más plastificantes, y aproximadamente 3% a aproximadamente 15% o aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, en peso, de disolvente tal

como agua. Opcionalmente, las cápsulas también pueden contener aditivos tales como colorantes, saborizantes, conservantes, desintegrantes, tensoactivos, fragancias, endulzantes, etc.

5 [0057] Las cápsulas adecuadas para uso en varias modalidades de la invención comprenden un material que forma película, por ejemplo gelatina. La gelatina se fabrica típicamente a partir de subproductos de animal que contienen colágeno, por ejemplo en los huesos, piel, y tejido conjuntivo. Los métodos para producir gelatina a partir de subproductos de animal son bien conocidos en la técnica. En
10 varias modalidades, la gelatina puede ser gelatina tratada con álcali, gelatina tratada con ácido, gelatina modificada químicamente, o mezclas de las mismas. Se conocen en la técnica métodos para producir gelatina tratada con álcali, gelatina tratada con ácido, y gelatina modificada químicamente y se describen, por ejemplo en Nakamura et al, U.S. 2003/0195246, que se incorpora como referencia
15 aquí en su totalidad.

[0058] El material que forma película también puede comprender, por ejemplo, hidrocoloides no basados en animales tales como carragenina, éteres de celulosa alquilados o hidroxialquilados, almidón, alfa-almidón, hidroxialquil almidón, alginato
20 de sodio, sal de sodio de un copolímero de gelatina y ácido acrílico.

[0059] En otra modalidad, el material que forma película puede comprender una mezcla 20:80 a aproximadamente 80:20, en peso, por ejemplo una mezcla 60:40, en peso de hidroxipropil metil celulosa y alcohol polivinílico (por ejemplo
25 aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, por ejemplo aproximadamente 88.0% saponificado; y aproximadamente 30 a aproximadamente 50, por ejemplo aproximadamente 45.0 centipoise de viscosidad). En otra modalidad, el material que forma película puede comprender una mezcla 20:80 a aproximadamente 80:20, en peso, por ejemplo una mezcla 60:40, en peso, de hidroxietil celulosa y
30 alcohol polivinílico (por ejemplo aproximadamente 70% a aproximadamente 99.9%, por ejemplo aproximadamente 98.5% saponificado; y aproximadamente 2 a aproximadamente 30, por ejemplo aproximadamente 5.5 centipoise de viscosidad).

35 [0060] Una cubierta de cápsula adecuada puede comprender adicionalmente un extensor de gel que reduce la elasticidad como parte del material que forma

- película. un extensor de gel que reduce la elasticidad puede comprender almidón, derivados de almidón tales como almidón con alto contenido de amilosa, almidón oxidado, almidón esterificado, almidón diluido con ácido, almidón eterificado, almidón hidrolizado, almidón hidrolizado e hidrogenado, almidón tratado con
- 5 enzima, y celulosas modificadas u otros biopolímeros naturales o naturales modificados tales como polisacáridos bacterianos, gomas vegetales, o de otros exudados que incluyen alginatos, carragenatos, goma guar, goma arábica, goma ghatti, goma de karaya, goma tragacanto, pectinas, goma de tamarindo, goma xantano, y dextranos así como también polímeros sintéticos, tales como polímeros
- 10 de cadena de carbono de los de tipos vinilo y acrílico así como también heterocadenas de los tipos polióxido y poliaminas que incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polioximetileno, óxido de politrimetileno, copolímeros de bloque de óxido de etileno, copolímeros de bloque de óxido de polietileno, polivinil metil éter, polietilenimina, ácido poliacrílico, poliacrilamida,
- 15 ácido polimetacrílico, polimetacrilamida, poli (N,N-dimetilacrilamida), poli (N-isopropilacrilamida), poli (N-Acrlilglicinamida), poli (N-Metiacriliglicinamida), copolímeros acrílicos, acetato de polivinilo de alcohol polivinílico, acetato de polivinilo co-alcohol- vinílico, polivinilpirrolidona, N-metilpirrolidona, N etilpirrolidona-, N-vinilpirrolidona, anhídrido de sarcosina, poliviniloxazolindona, y
- 20 polivinilmetiloxazolindona. El almidón u otro extensor de gel que reduce la elasticidad se puede agregar en la formulación en cantidades que varían de aproximadamente 8% a aproximadamente 30% en peso, por ejemplo aproximadamente 10% a aproximadamente 16%, en peso.
- 25 [0061] Las cubiertas de cápsula adecuadas para uso en varias modalidades de la invención puede comprender uno o más plastificantes, por ejemplo plastificantes higroscópicos y/o no higroscópicos. Ejemplos no limitantes de plastificantes higroscópicos adecuados incluyen glicerina, sorbitol y alquileo glicoles (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicoles de bajo peso molecular). Ejemplos no
- 30 limitantes de plastificantes no higroscópicos adecuados incluyen jarabe de glucosa hidrogenado parcialmente deshidratado, maltitol, maltosa, lactitol, xilitol, eritritol y polietilenglicoles de pesos moleculares promedio de aproximadamente 400 a aproximadamente 6000.
- 35 [0062] En una modalidad, una cubierta de cápsula adecuada para uso en una composición de la invención tiene una relación de peso de plastificante

higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1, aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1, aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1, por ejemplo aproximadamente 4:1, aproximadamente 4.25:1, aproximadamente 4.5:1 o aproximadamente 4.75:1.

5

[0063] En otra modalidad, una cubierta de cápsula adecuada para uso en una composición de la invención tienen una relación de peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1, o
 10 aproximadamente 5:1 a aproximadamente 7:1, por ejemplo por lo menos aproximadamente 2.6:1, por lo menos aproximadamente 2.7:1, por lo menos aproximadamente 2.8:1, por lo menos aproximadamente 2.9:1, por lo menos aproximadamente 3:1, por lo menos aproximadamente 3.1:1, por lo menos aproximadamente 3.2:1, por lo menos aproximadamente 3.3:1, por lo menos
 15 aproximadamente 3.4:1, por lo menos aproximadamente 3.5:1, por lo menos aproximadamente 3.6:1, por lo menos aproximadamente 3.7:1, por lo menos aproximadamente 3.8:1, por lo menos aproximadamente 3.9:1, por lo menos aproximadamente 4.0:1, por lo menos aproximadamente 4.1:1, por lo menos aproximadamente 4.2:1, por lo menos aproximadamente 4.3:1, por lo menos
 20 aproximadamente 4.4:1, por lo menos aproximadamente 4.5:1, por lo menos aproximadamente 4.6:1, por lo menos aproximadamente 4.7:1, por lo menos aproximadamente 4.8:1, por lo menos aproximadamente 4.9:1, por lo menos aproximadamente 5.0: 1, por lo menos aproximadamente 5.1: 1, o por lo menos aproximadamente 5.2:1.

25

[0064] En otra modalidad, una cubierta de cápsula adecuada tiene una relación de peso de material que forma película (por ejemplo gelatina) a plastificante total de aproximadamente 1.75 a aproximadamente 5, aproximadamente 1.78 a aproximadamente 3, o aproximadamente 1.8 a aproximadamente 2.5, por ejemplo
 30 por lo menos aproximadamente 1.76, por lo menos aproximadamente 1.77, por lo menos aproximadamente 1.78, por lo menos aproximadamente 1.79, por lo menos aproximadamente 1.8, por lo menos aproximadamente 1.81, por lo menos aproximadamente 1.82, por lo menos aproximadamente 1.83, o por lo menos aproximadamente 1.84.

35

[0065] En otra modalidad, la cubierta de cápsula tiene: (1) una relación de peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 2:5:1 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 9:1, aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1, o aproximadamente 5:1 a aproximadamente 7:1, por ejemplo por lo menos aproximadamente 2.6:1, por lo menos aproximadamente 2.7:1, por lo menos aproximadamente 2.8:1, por lo menos aproximadamente 2.9:1, por lo menos aproximadamente 3:1, por lo menos aproximadamente 3.1:1, por lo menos aproximadamente 3.2:1, por lo menos aproximadamente 3.3:1, por lo menos aproximadamente 3.4:1, por lo menos aproximadamente 3.5:1, por lo menos aproximadamente 3.6:1, por lo menos aproximadamente 3.7:1, por lo menos aproximadamente 3.8:1, por lo menos aproximadamente 3.9:1, por lo menos aproximadamente 4.0:1, por lo menos aproximadamente 4.1:1, por lo menos aproximadamente 4.2:1, por lo menos aproximadamente 4.3:1, por lo menos aproximadamente 4.4:1, por lo menos aproximadamente 4.5:1, por lo menos aproximadamente 4.6:1, por lo menos aproximadamente 4.7:1, por lo menos aproximadamente 4.8:1, por lo menos aproximadamente 4.9:1, por lo menos aproximadamente 5.0:1, por lo menos aproximadamente 5.1:1, o por lo menos aproximadamente 5.2:1; y/o (2) a gelatina to plastificante total relación de peso de aproximadamente 1.75:1 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1.78:1 a aproximadamente 3:1, o aproximadamente 1.8:1 a aproximadamente 2.5:1, por ejemplo por lo menos aproximadamente 1.76:1, por lo menos aproximadamente 1.77:1, por lo menos aproximadamente 1.78:1, por lo menos aproximadamente 1.79:1, por lo menos aproximadamente 1.8:1, por lo menos aproximadamente 1.81, por lo menos aproximadamente 1.82, por lo menos aproximadamente 1.83, o por lo menos aproximadamente 1.84.

[0066] En una modalidad, la cubierta de cápsula comprende una o más de: gelatina en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%; glicerol en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%; sorbitol en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%; y/o maltitol en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 10%, en peso de los componentes no acuosos. Tal cápsula puede comprender adicionalmente aproximadamente 2% a aproximadamente 16% en peso de un disolvente tal como agua.

[0067] En otra modalidad, se puede preparar una cubierta de cápsula adecuada para uso en composiciones de la presente invención utilizando una masa de gel que comprende aproximadamente 40% a aproximadamente 50% de gelatina, aproximadamente 2% a aproximadamente 12% de glicerol, aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de solución de sorbitol, aproximadamente 2% a aproximadamente 10% jarabe de maltitol, y aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de agua, en peso. En una modalidad, se puede preparar una cubierta de cápsula adecuada para uso en una composición de la presente invención utilizando una masa de gel que comprende aproximadamente 45% de gelatina en peso, aproximadamente 7% de glicerol en peso, aproximadamente 17% de solución de sorbitol (por ejemplo 30% de agua) en peso, aproximadamente 6% jarabe de maltitol (por ejemplo 15% - 32% de agua) en peso, y aproximadamente 25% de agua en peso. Las cápsulas preparadas de tal una masa de gel se puede secar a aproximadamente 2% a aproximadamente 12% de contenido de humedad final. Las cápsulas preparadas por tal proceso que contienen EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra puro), y métodos para utilizar el mismo en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares representan modalidades adicionales de la invención. Las composiciones de cápsula como se describe aquí puede comprender adicionalmente recubrimientos, por ejemplo recubrimientos de polímero entérico o cera.

[0068] En una modalidad, una composición de la invención proporciona un perfil de disolución relativamente rápido sin embargo, aún mantiene excelente estabilidad del material encapsulado (por ejemplo EPA). En una modalidad relacionada, una composición de la invención tiene un perfil de disolución (según se mide por un Aparato de Disolución de Célula de Diálisis Rotatorio (RDC) bajo las condiciones establecidas adelante) de uno o más de los siguientes: (1) por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 23% o por lo menos aproximadamente 25% de E-EPA se disuelve en 10 minutos; (2) por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50% o por lo menos aproximadamente 55% de E-EPA se disuelve en 30 minutos; (3) por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 82%, por lo menos aproximadamente 85% o por lo menos aproximadamente 87% de E-EPA se disuelve en 60 minutos; y/o (4) por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97% o 100% de E-EPA se disuelve en 100 minutos. En una

modalidad relacionada, el material de relleno todavía retiene la estabilidad/valores de peróxido según se establece a través de esta especificación.

[0069] En otra modalidad, una composición de la invención proporciona un $T_{\max}$ relativamente corto, sin embargo aún mantiene excelente estabilidad del material encapsulado (por ejemplo EPA). En una modalidad relacionada, una composición de la invención, luego de administración a un sujeto, exhibe un $T_{\max}$ de EPA menor de 6 horas, menos del 5.8 horas, menos del 5.6 horas, menos del 5.4 horas o menos del 5.2 horas, por ejemplo aproximadamente 4.8 a aproximadamente 5.2 horas. En una modalidad relacionada, el material de relleno todavía retiene la estabilidad/valores de peróxido según se establece a través de esta especificación.

[0070] En una modalidad, se proporciona un método para tratamiento y/o prevención de una enfermedad cardiovascular que utiliza una composición como se describe aquí. El término "enfermedad cardiovascular" aquí se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o vasos sanguíneos (es decir arterias y venas) o cualquier síntoma del mismo. El término "enfermedad cardiovascular" aquí se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o vasos sanguíneos (es decir arterias y venas) o cualquier síntoma del mismo, o cualquier enfermedad o afección que provoque contribuya a una enfermedad cardiovascular." Ejemplos no limitantes de enfermedades cardiovasculares incluyen eventos isquémicos cardíacos agudos, infarto agudo del miocardio, angina, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, aterosclerosis, fibrilación arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, falla cardíaca crónica, angina crónica estable, falla cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial coronaria, trombosis venosa profunda, diabetes, diabetes mellitus, neuropatía diabética, disfunción diastólica en sujetos con diabetes mellitus, edema, hipertensión esencial, embolia pulmonar eventual, esteatosis hepática, enfermedad cardíaca, falla cardíaca, hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), sitosterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia en sujetos con VIH positivo, hipertensión, hipertrigliceridemia, complicaciones isquémicas en angina inestable y infarto del miocardio, baja presión sanguínea, síndrome metabólico, dislipidemia mezclada, falla cardíaca moderada a leve, infarto del miocardio, manejo de obesidad, palpitación/fibrilación /fibrilación auricular/arterial paroxística, taquicardias

paroxísticas supraventriculares (PSVT), edema de inicio rápido o particularmente severo, agregación de plaquetas, hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia primaria, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión pulmonar, taquicardia ventricular inestable hemodinámicamente recurrente (VT), arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente (VF), aneurisma roto, sitisterolemia, apoplejía, taquicardia supraventricular, palpitación/fibrilación auricular sintomática, taquicardia, diabetes tipo II, enfermedad vascular, tromboembolismo venoso, arritmias ventriculares, y otros eventos cardiovasculares.

10 [0071] El término "tratamiento" en relación con una enfermedad o trastorno dado, 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, provocar regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección provocada por o que resulta de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, aliviar, 15 prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "prevención" en relación con una enfermedad o trastorno dado significa: prevenir el inicio del desarrollo de una enfermedad si no ha ocurrido, prevenir que ocurra la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero que todavía no se ha diagnosticado que tenga el trastorno o 20 enfermedad, y/o prevenir el desarrollo de enfermedad/trastorno adicional si ya está presente.

[0072] En una modalidad, la presente invención proporciona un método de terapia de lípido en sangre que comprende administrar a un sujeto o grupo de sujetos en 25 necesidad del mismo una composición farmacéutica como se describe aquí. En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos tienen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mezclada y/o triglicéridos muy altos.

[0073] En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar tienen 30 un nivel inicial de triglicérido (o mediana de nivel inicial de triglicérido en el caso de un grupo de sujetos), en ayunas o postprandial, de por lo menos aproximadamente 300 mg/dl, por lo menos aproximadamente 400 mg/dl, por lo menos aproximadamente 500 mg/dl, por lo menos aproximadamente 600 mg/dl, por lo menos aproximadamente 700 mg/dl, por lo menos aproximadamente 800 35 mg/dl, por lo menos aproximadamente 900 mg/dl, por lo menos aproximadamente 1000 mg/dl, por lo menos aproximadamente 1100 mg/dl, por lo menos

aproximadamente 1200 mg/dl, por lo menos aproximadamente 1300 mg/dl, por lo menos aproximadamente 1400 mg/dl, o por lo menos aproximadamente 1500 mg/dl, por ejemplo aproximadamente 400 mg/dl a aproximadamente 2500 mg/dl, aproximadamente 450 mg/dl a aproximadamente 2000 mg/dl o aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl.

[0074] En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar de acuerdo con los métodos de la invención se han tratado previamente con Lovaza® y han experimentado un aumento en, o ninguna disminución en los niveles LDL-C y/o niveles diferentes a HDL-C. En una tal modalidad, se discontinúa la terapia con Lovaza® y se reemplaza por un método de la presente invención.

[0075] En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel de plasma absoluto de valor inicial en ayunas de EPA libre (o media del mismo en el caso de un grupo de sujetos) no mayor de aproximadamente 0.70 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 0.65 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 0.60 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 0.55 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 0.50 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 0.45 nmol/ml, o no mayor de aproximadamente 0.40 nmol/ml. En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial de plasma en ayuno (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 una tal modalidad, los niveles de EPA libre en plasma y/o ácido graso total se determinan antes de iniciar la terapia.

[0076] En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhiben un nivel de plasma absoluto de valor inicial en ayunas de ácido graso total (o media del mismo) no mayor de aproximadamente 250 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 200 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 150 nmol/ml, no mayor de aproximadamente 100 nmol/ml, o no mayor de aproximadamente 50 nmol/ml.

[0077] En otra modalidad, el sujeto o grupo de sujetos que se van a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhiben un nivel inicial de EPA en plasma, suero o membrana de glóbulos rojos en ayunas no mayor de aproximadamente 70 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.

[0078] En otra modalidad, los métodos de la presente invención comprenden una etapa de medir el valor inicial de perfil de lípido del sujeto (o media de grupo de sujetos) antes de iniciar la terapia. En otra modalidad, los métodos de la invención comprenden la etapa de identificar un sujeto o grupo de sujetos que tienen uno o más de los siguientes: valor inicial de no HDL-C de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo por lo menos aproximadamente 210 mg/dl, por lo menos aproximadamente 220 mg/dl, por lo menos aproximadamente 230 mg/dl, por lo menos aproximadamente 240 mg/dl, por lo menos aproximadamente 250 mg/dl, por lo menos aproximadamente 260 mg/dl, por lo menos aproximadamente 270 mg/dl, por lo menos aproximadamente 280 mg/dl, por lo menos aproximadamente 290 mg/dl, o por lo menos aproximadamente 300 mg/dl; valor inicial de colesterol total de aproximadamente 250 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo por lo menos aproximadamente 260 mg/dl, por lo menos aproximadamente 270 mg/dl, por lo menos aproximadamente 280 mg/dl o por lo menos aproximadamente 290 mg/dl; valor inicial de vLDL-C de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl, por ejemplo por lo menos aproximadamente 150 mg/dl, por lo menos aproximadamente 160 mg/dl, por lo menos aproximadamente 170 mg/dl, por lo menos aproximadamente 180 mg/dl o por lo menos aproximadamente 190 mg/dl; valor inicial de HDL-C 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 valor inicial de LDL-C de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo no menor de aproximadamente 100 mg/dl, no menor de aproximadamente 90 mg/dl, no menor de aproximadamente 80 mg/dl, no menor de aproximadamente 70 mg/dl, no menor de aproximadamente 60 mg/dl o no menor de aproximadamente 50 mg/dl.

[0079] En una modalidad, las composiciones de la invención se empacan en empaques blíster. En otra modalidad, los empaques blíster comprenden PCTFE (por ejemplo 50 μ) laminados con adhesivos a base de agua a PVC transparente (por ejemplo 190 μ) que se sella al calor con papel aluminio).

[0080] En una modalidad relacionada, luego de tratamiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

(a) niveles de triglicéridos reducidos comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(b) niveles de Apo B reducidos comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(c) niveles de HDL-C incrementados comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(d) ningún aumento en los niveles de LDL-C comparado con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(e) una reducción en los niveles de LDL-C comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(f) una reducción en los niveles de no-HDL-C comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;

- (g) una reducción en los niveles de vLDL comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- 5 (h) un aumento en los niveles de apo A-I comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- (i) un aumento en la relación de apo A-I/apo B comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- 10 (j) una reducción en los niveles de lipoproteína A comparados con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- (k) una reducción en el número de partícula LDL comparado con los valores
15 iniciales o un grupo con placebo;
- (l) un aumento en la media de tamaño de LDL comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- 20 (m) una reducción de restos de colesterol similares a partículas comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- (n) una reducción en LDL oxidizado comparada con los valores iniciales o un
grupo con placebo;
- 25 (o) ningún cambio o una reducción en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- (p) una reducción en la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) comparada con los valores
30 iniciales o un grupo con placebo;
- (q) una reducción en el modelo de homeostasis de resistencia a la insulina comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;
- 35 (r) una reducción en la lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(s) una reducción en la molécula-1 de adhesión intracelular comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

5 (t) una reducción en la interleuquina-6 comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(u) una reducción en el inhibidor-1 de activador de plasminógeno comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

10

(v) una reducción en la proteína reactiva C de alta sensibilidad (hsCRP) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

15 (w) un aumento en el EPA de fosfolípido en suero comparado con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(x) un aumento en el EPA en membrana de glóbulos rojos comparado con los valores iniciales o un grupo con placebo; y/o

20 (y) una reducción o aumento en uno o más del fosfolípidos en suero y/o contenido de glóbulos rojos de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estaeridónico (SA) o ácido oleico (OA) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo.

25 [0081] En una modalidad, los métodos de la presente invención comprenden medir los niveles de valores iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) precedentes antes de dosificar el sujeto o grupo de sujetos. En otra modalidad, los métodos comprenden administrar una composición como se describe aquí al sujeto después de que se determinan los niveles de valores iniciales de uno o más
30 marcadores establecidos en (a) -(y) are, y posteriormente tomar una medición adicional de dicho uno o más marcadores.

[0082] En otra modalidad, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a
35 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 cualquier 2 o más de, cualquier 3 o más de, cualquier 4 o más de, cualquier 5 o más de, cualquier 6 o más de, cualquier 7 o más de, cualquier 8 o más de, cualquier 9 o más de, cualquier 10 o más de, cualquier 11 o más de, cualquier 12 o más de, cualquier 13 o más de, cualquier 14 o más de, cualquier 15 o más de, cualquier 16 o más de, cualquier 17 o más de, cualquier 18 o más de, cualquier 19 o más de, cualquier 20 o más de, cualquier 21 o más de, cualquier 22 o más de, cualquier 23 o más de, cualquier 24 o más , o todos los 25 resultados de (a) - (y) descritos anteriormente.

[0083] En otra modalidad, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, el sujeto o grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

20

(a) una reducción en el nivel de triglicérido de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) según se compara con los valores iniciales o un grupo con placebo;

30

(b) un aumento de menos del 30%, aumento de menos del 20%, aumento de menos del 10%, aumento de menos del 5% ningún aumento en los niveles de no-HDL-C o una reducción en los niveles de non-HDL-C de por lo menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 3%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos

35

aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos
aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos
aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos
aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real
5 o % de cambio de mediana) según se compara con los valores iniciales o un grupo
con placebo;

(c) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio o ningún aumento en los
niveles de HDL-C de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos
10 aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos
aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos
aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos
aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos
aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos
15 aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) según se
compara con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(d) un aumento de menos del 60%, aumento menor del 50%, aumento
menor del 40% aumento, aumento menor del 30%, aumento de menos del 20%,
20 aumento de menos del 10%, aumento de menos del 5% ningún aumento en los
niveles LDL-C o una reducción en los niveles de LDL-C de por lo menos
aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos
aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos
25 aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos
aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos
aproximadamente 55%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos
aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) según se
compara con los valores iniciales o un grupo con placebo;

30

(e) una disminución en los niveles de Apo B de por lo menos
aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos
aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos
35 aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos
aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos

aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) según se compara con los valores iniciales o un grupo con placebo;

5 (f) una reducción en los niveles de vLDL de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos
10 aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(g) un aumento en los niveles de apo A-I de por lo menos aproximadamente
15 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio
20 real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(h) un aumento en la relación apo A-I/apo B de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
25 aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana)
30 comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

(i) una reducción en los niveles de lipoproteína (a) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos
35 aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos

aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

- 5 (j) una reducción en la media del número de partícula LDL de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos
- 10 aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

- (k) un aumento en la media del tamaño de partícula de LDL de por lo menos
- 15 aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos
- 20 aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

- (l) una reducción en restos de colesterol similares a partículas de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
- 25 aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana)
- 30 comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

- (m) una reducción en LDL oxidado de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos
- 35 aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos

aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

5 (n) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio o una reducción en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos
10 aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

15 (o) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio o una reducción en hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos
20 aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, o por lo menos aproximadamente 50% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

 (p) una reducción el modelo de índice de resistencia a insulina de por lo
25 menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos
30 aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

 (q) una reducción en la lipoproteína associated fosfolipasa A2 de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
35 aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos

aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

5

(r) una reducción en la molécula-1 de adhesión intracelular de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

10

15

(s) una reducción en la interleuquina-6 de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

20

25

(t) una reducción en el inhibidor-1 de activador de plasminógeno de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparado con los valores iniciales;

30

35

(u) una reducción en la proteína reactiva C de alta sensibilidad (hsCRP) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos

aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

5

(v) un aumento en el suero, plasma y/o RBC de EPA de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 100%, por lo menos aproximadamente 200% o por lo menos aproximadamente 400% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

10

15

(w) un aumento en el fosfolípidos de suero y/o membrana de glóbulos rojos de EPA de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, r por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 100%, por lo menos aproximadamente 200%, o por lo menos aproximadamente 400% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo;

20

25

(x) una reducción o aumento en uno o más de fosfolípido en suero y/o DHA, DPA, AA, PA y/o OA en glóbulos rojos de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo; y/o

30

35

(y) una reducción en el colesterol total de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real o % de cambio de mediana) comparada con los valores iniciales o un grupo con placebo.

- 10 [0084] En una modalidad, los métodos de la presente invención comprenden medir los niveles de valores iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) antes de dosificar al sujeto o grupo de sujetos. En otra modalidad, los métodos comprenden administrar una composición como se describe aquí al sujeto después que se determinan los niveles de valores iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) -(y), y posteriormente tomar una segunda medición de uno o más marcadores como se mide en los valores iniciales para comparación.

- 20 [0085] En otra modalidad, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe cualquier 2 o más de, cualquier 3 o más de, cualquier 4 o más de, cualquier 5 o más de, cualquier 6 o más de, cualquier 7 o más de, cualquier 8 o más de, cualquier 9 o más de, cualquier 10 o más de, cualquier 11 o más de, cualquier 12 o más de, cualquier 13 o más de, cualquier 14 o más de, cualquier 15 o más de, cualquier 16 o más de, cualquier 17 o más de, cualquier 18 o más de, cualquier 19 o más de, cualquier 20 o más de, cualquier 21 o más de, cualquier 22 o más de, cualquier 23

o más de, cualquier 24 o más de, o todos los 25 resultados de (a) - (y) descritos anteriormente.

[0086] Se pueden medir los parámetros (a) - (y) de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, triglicéridos, colesterol total, HDL-C y el azúcar en sangre en ayunas puede ser la muestra de suero y se analiza utilizando técnicas de fotometría estándar. Se puede calcular el VLDL-TG, LDL-C y VLDL-C o determinar utilizando fraccionamiento de lipoproteína en suero mediante ultracentrifugación preparativa y posterior análisis cuantitativo mediante refractometría o mediante metodología de ultracentrífuga analítica. Se puede determinar el Apo AI, Apo B y hsCRP a partir del suero utilizando técnicas de nefelometría estándar. Se puede determinar la lipoproteína (a) a partir del suero utilizando técnicas de inmunoensayo turbidimétrico estándar. Se puede determinar el número de partícula LDL y el tamaño de partícula utilizando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Se pueden determinar los restos de lipoproteínas y LDL-fosfolipasa A2 de plasma EDTA o suero y suero, respectivamente, utilizando técnicas de inmunoseparación enzimática. Se pueden determinar los niveles de LDL oxidado, molécula-1 de adhesión intracelular e interleuquina-2 a partir del suero utilizando técnicas de inmunoensayo de enzima estándar. Estas técnicas se describen en detalle en los libros de texto, por ejemplo Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood y Borter Eds.), WB Saunders Company.

[0087] En una modalidad, los sujetos ayunan hasta 12 horas antes de la recolección de la muestra de sangre, por ejemplo aproximadamente 10 horas.

[0088] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir hipercolesterolemia primaria y/o dislipidemia mezclada (Fredrickson Types Ha and lib) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí. En una modalidad relacionada, la presente invención proporciona un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con a monoterapia de liberación extendida de estatina o niacina se considera inadecuada (Frederickson type IV hyperlipidemia).

[0089] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir el riesgo de infarto del miocardio no fatal recurrente en un paciente con una historia de infarto del miocardio, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí.

5

[0090] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para retrasar el progreso de o promover la regresión de enfermedad aterosclerótica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una o más composiciones como se describe aquí.

10

[0091] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir muy altos niveles de triglicéridos en el suero (por ejemplo hiperlipidemia Tipos IV y V) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí.

15

[0092] En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar sujetos que tienen muy altos niveles de triglicéridos en suero (por ejemplo más de 1000 mg/dl o más de 2000 mg/dl) y que están en riesgo de desarrollar pancreatitis, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí.

20

[0093] En una modalidad, se administra una composición de la invención a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de 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, 30 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, 35 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.

[0094] En otra modalidad, se utiliza cualquiera de los métodos descritos aquí en el tratamiento o prevención de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En una modalidad, los métodos de la invención incluyen una etapa de identificar un sujeto como un consumidor de una dieta Occidental o consumidor de dieta prudente y luego tratar el sujeto si el sujeto se considera un con consumidor de dieta Occidental. El término "dieta Occidental" aquí se refiere generalmente a una dieta típica que consiste de, por el porcentaje total de calorías, aproximadamente 45% a aproximadamente 50% de carbohidrato, aproximadamente 35% a aproximadamente 40% de grasa, y aproximadamente

10% a aproximadamente 15% de proteína. Una dieta Occidental se puede caracterizar alterna o adicionalmente por relativamente altas absorciones de carnes rojas y procesadas, dulces, cereales refinados y postres, por ejemplo más de 50%, más de 60% o más o 70% de las calorías totales povienen de estas fuentes.

EJEMPLOS

[0095] Los siguientes ejemplos son solo para propósitos ilustrativos y no se deben considerar como limitantes de la invención en ninguna manera.

Ejemplo 1

[0096] Se prepara una Composición de Prueba (TC) que comprende Etil-EPA ultra puro (>96% E-EPA, -3% relacionado con las sustancias de ácido graso (no DHA), y ~ 0.2% alfa tocoferol) cargada en cubiertas de cápsula de gelatina blandas (~500 mg peso de carga por cápsula) preparadas de un gel que comprende gelatina (~44%), glicerol (~7%), solución de sorbitol (~17%), solución de maltitol, gelatina y agua purificada. Se hace una Composición Comparativa (CC) que comprende el mismo relleno como la Composición de Prueba pero cargada en cápsulas Tipo Ila hechas de un gel que comprende glicerol (~20%), gelatina (43.4%) y agua (~36.6%).

[0097] Las composiciones de Prueba y las composiciones Comparativas luego se colocan en bolsas de plástico que se sellan y almacenan ya sea a 25° C/60% de HR o 30° C/65% de HR durante un periodo de 1, 3, o 6 meses. Al final del almacenamiento, se abren las cápsulas y se analiza el valor de peróxido del material de relleno. Se muestran los resultados en la Tabla 1 (promedio de cápsulas de los tres diferentes lotes).

Tabla 1. Valores de peróxido (Meq/kg) luego de Almacenamiento.

Composición	Valor inicial	1 Mes	3 Mes	6 Mes
Almacenamiento a 25° C/60% de HR				
TC	1.6	-	3.2	3.4
CC	1.9	-	3.4	9.6
Almacenamiento a 30° C/65% de HR				
TC	1.6	2.0	3.6	4.8
CC	1.8	1.9	3.5	12.5

[0098] Como se ve en la Tabla 1, el material de relleno de la Composición de Prueba exhibe valores de peróxido mucho menores después de 6 meses bajo ambos conjuntos de condiciones de almacenamiento. No se observan diferencias significativas entre el material de relleno de la Composición de Prueba y de la Composición Comparativa en términos de potencia de EPA-E y las sustancias relacionadas a lo largo de la duración de estudio.

Ejemplo 2

[0099] Las composiciones de Prueba y las Composiciones Comparativas del Ejemplo 1 se preparan y empaacan en empaques blíster (50μ PCTFE laminados con adhesivos a base de agua a 190μ PVC transparente y sellados al calor con papel aluminio). Las Composiciones de Prueba y las Composiciones Comparativas luego se almacenan a ya sea 25° C/60% de HR o 40° C/70% de HR durante un periodo de 1, 3, 6, 12 o 36 meses. Al final del almacenamiento, se abren las cápsulas y se analiza los valores de peróxido de los contenidos de carga como se muestra en la Tabla 2 (promedio de los tres lotes).

Tabla 2. Valores de peróxido (Meq/kg) Luego de Almacenamiento

	Valor inicial	1 Mes	3 Mes	6 Mes	9 Mes	12 Mes
Almacenamiento a 25° C/60% de HR						
TC	2.5	--	1.1	2.1	2.2	5.4
CC	2.6	--	5.1	8.3	9.7	11.1
Almacenamiento a 40° C/75% de HR						
TC	2.5	2.1	3.2	4.9	--	--
CC	2.6	3.4	10.6	18.8	--	--

[0100] Como se ve en la Tabla 2, la Composición de Prueba exhibe valores de peróxido mucho más bajos después de 3, 6, 9 y 12 meses de almacenamiento a 25 °C/60% de HR y después de 1, 3 y 6 meses de almacenamiento a 40 °C/75% de HR según se compara con la Composiciones Comparativas.

[0101] A 40° C, la Composición de Prueba muestra una reducción promedio en la potencia de E-EPA de 0.30% por mes mientras que las Composiciones

Comparativas muestran un disminución promedio en la potencia de E- EPA de 0.44% por mes. Sin embargo, no se obtienen resultados similares con los mismos lotes en el Ejemplo 1 (no almacenado en empaques blíster). Adicionalmente, las mediciones de sustancias relacionadas no muestran ningún aumento concomitante que sugiera que la variación analítica normal pueda ser responsable.

[0102] Cuando los valores de peróxido se obligan a ser análisis de tendencias lineales, los valores de la pendiente promedio entre las Composiciones de Prueba en el Experimento 1 (sin empaque blíster) y el Experimento 2 (empaque blíster) son similares lo que indica que el empaque probablemente no es responsable de la prevención de oxidación.

Tabla 3. Valor de peróxido: Comparación de la Pendiente Lineal Entre el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2

Condiciones de Almacenamiento	Composición de Prueba		Composición Comparativa	
	Pendiente (Meq/kg/mo.)		Pendiente (Meq/kg/mo.)	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 1	Ejemplo 2
25° C/60% de HR	0.33	0.35	1.45	1.03
40° C/75% de HR	0.56	0.66	1.81	3.00

Ejemplo 3

[0103] Se realiza una prueba de disolución sobre las cápsulas del Ejemplo 1 que contienen 500 mg de E-EPA utilizando el método de Célula de Diálisis Rotativa establecido en Yamazaki et al., *Dissolution tests by RDC method for soft gelatin capsules containing ethyl icosapentate*, Pharmaceutical Technology Japan, 15: 595-603 (1999). Se establecen las condiciones adelante:

- Célula RDC: PharmaTest
- velocidad de paleta: 100 rpm
- Temperatura: 37° C
- Filtro: Hojas de filtro hidrófobas Millipore
- Medio interno: medio de desintegración JP pH 1.2
- Medio externo: Etanol Absoluto
- Muestras: 5 ml tomadas a los 10, 20, 30, 40, 60, 100 y 120 minutos

[0104] Se analizan las muestras contra una referencia estándar preparada en etanol a 0.5 mg/ml, luego se calcula la cantidad de producto disuelto en cada punto de tiempo. Se obtiene un buen perfil de disolución con un Q₈₅ de aproximadamente 60 minutos y un perfil muy general que se genera por Yamazaki (datos JP; cápsulas de gelatina succinatadas). También se evalúa el perfil de disolución de la composición de la cápsula de la invención por el método de paleta en medio que contiene regulador, SDS e IPA (100 rpm velocidad de paleta, 1000 ml, 37° C). Se retiran las muestras en intervalos y se analizan contra una solución estándar (9.5ml/ml en metanol) mediante HPCL. Se muestran todos los datos en la Figura 1.

Ejemplo 4

[0105] Se obtiene un perfil de biodisponibilidad para una cubierta de cápsula de acuerdo con el Ejemplo 1 que contiene 500 mg de E-EPA (AMR101) y se compara contra el reportado por los datos de Yamazaki data para 300 mg de cápsulas Epadel (gelatina succinatada; Comparador 1 y Comparador 2). Se muestran los datos Tmax en la Tabla 4 junto con el porcentaje de disolución a 60 min. Los perfiles completos de biodisponibilidad para las cápsulas EPA succinatadas y cápsulas AMR101 se muestran en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

Tabla 4. Disolución y Tmax

	Disolución a 60 min	T _{max} (hrs)
Comparador 11	77	6
Comparador 2 ²	75	6
AMR101 ³	87	5

¹ Cubierta de Cápsula = 220 mg; contenidos = 323 mg.

² cubierta de cápsula = 134 mg; contenidos = 327 mg.

³ Media de tres lotes utilizando RDC y pH 1.2.

[0106] Como se puede ver a partir de la Tabla 4, el AMR101 exhibe más disolución de E-EPA durante 60 minutos, y tiene un T_{max} más corto que aquel reportado para el Epadel presente en las cápsulas de gelatina succinatadas.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos 95% de EPA encerrado en una cubierta de cápsula, en donde la composición tiene un valor inicial de peróxido no mayor de 5 Meq/kg y después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, la composición tiene un segundo valor de peróxido no
10 mayor de 8 Meq/kg.
2. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde el EPA es etil-EPA.
- 15 3. La composición farmacéutica de la Reivindicación 2 en donde el etil-EPA contiene menos del aproximadamente 1% de cualquier ácido graso individual diferente de eicosapentaenoato de etilo.
4. La composición farmacéutica de la Reivindicación 2 en donde el etil-EPA
20 contiene menos del aproximadamente 0.5% de cualquier ácido graso individual diferente de eicosapentaenoato de etilo.
5. La composición farmacéutica de la Reivindicación 2 en donde el etil-EPA
25 contiene menos del aproximadamente 0.3% de DHA, si los hubiere.
6. La composición farmacéutica de la Reivindicación 5 en donde el etil-EPA no contiene sustancialmente DHA.
7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde el etil-EPA
30 comprende aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1%, en peso, de un antioxidante.
8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7 en donde el
35 antioxidante es tocoferol.

- 5
9. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 7 Meq/kg.
- 10
10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 6 Meq/kg.
- 15
11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 12 Meq/kg.
- 20
12. La composición farmacéutica de la Reivindicación 11 en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 10 Meq/kg.
- 25
13. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 10 Meq/kg.
- 30
14. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13 en donde después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 6 Meq/kg.
- 35
15. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde la cubierta de cápsula comprende un material que forma película y por lo menos un plastificante.
16. La composición farmacéutica de la Reivindicación 15 en donde por lo menos un plastificante comprende un plastificante higroscópico.

17. La composición farmacéutica de la Reivindicación 16 en donde el plastificante higroscópico comprende glicerol.
- 5 18. La composición farmacéutica de la Reivindicación 17 en donde el material que forma película comprende gelatina.
- 10 19. La composición farmacéutica de la Reivindicación 18 en donde el material que forma película no contiene sustancialmente gelatina modificada químicamente.
- 20 20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19 en donde el material que forma película no contiene sustancialmente succinatada gelatina.
- 15 21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 18 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de gelatina to glicerol de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 10:1.
- 20 22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 18 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 8:1.
- 25 23. La composición farmacéutica de la Reivindicación 18 en donde la cubierta de cápsula comprende adicionalmente un plastificante no higroscópico.
- 30 24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21 en donde el plastificante no higroscópico se selecciona de maltitol, lactitol, xilitol, hidrolisato de almidón hidrogenado y jarabe de glucosa.
- 35 25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22 en donde el plastificante no higroscópico comprende maltitol.
26. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 8:1.

- 5 **27.** La composición farmacéutica de la Reivindicación 21 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 5:1.
- 10 **28.** La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde la composición tiene un perfil de disolución según se mide por RDC en donde: (1) por lo menos aproximadamente 20% del E-EPA se disuelve en 10 minutos; (2) por lo menos aproximadamente 45% del E-EPA se disuelve en 30 minutos; (3) por lo menos aproximadamente 80% del E-EPA se disuelve en 60 minutos; y/o (4) por lo menos aproximadamente 95% del E-EPA se disuelve en 100 minutos.
- 15 **29.** La composición farmacéutica de la Reivindicación 28 en donde la composición tiene un perfil de disolución según se mide por RDC en donde: (1) por lo menos aproximadamente 20% del E-EPA se disuelve en 10 minutos; (2) por lo menos aproximadamente 45% del E-EPA se disuelve en 30 minutos; (3) por lo menos aproximadamente 80% del E-EPA se disuelve en 60 minutos; y (4) por lo menos aproximadamente 95% del E-EPA se disuelve en 100 minutos.
- 20
- 25 **30.** La composición farmacéutica de la Reivindicación 1 en donde luego de administración de dicha composición a un sujeto humano, el sujeto alcanza un EPA T_{max} dentro de por lo menos 5.8 horas de dicha administración.
- 30 **31.** Una composición farmacéutica que comprende por lo menos aproximadamente 95% de etil-EPA encerrado en una cubierta de cápsula, en donde el etil-EPA tiene un valor inicial de peróxido no mayor de 5 Meq/kg y después de almacenamiento de la composición a 30° C y 65% de HR durante un periodo de 6 meses, el etil-EPA tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 5 Meq/kg en donde la cubierta de cápsula no contiene gelatina modificada químicamente.

32. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31 en donde la cubierta de cápsula comprende gelatina, un plastificante higroscópico y un plastificante no higroscópico.
- 5 33. La composición farmacéutica de la Reivindicación 32 en donde el plastificante higroscópico comprende glicerol.
- 10 34. La composición farmacéutica de la Reivindicación 32 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 10:1.
- 15 35. La composición farmacéutica de la Reivindicación 34 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de gelatina a glicerol de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 8:1.
- 20 36. La composición farmacéutica de la Reivindicación 34 en donde el plastificante no higroscópico se selecciona de maltitol, lactitol, xilitol, hidrolisato de almidón hidrogenado, jarabe de glucosa y mezclas de las mismas.
- 25 37. La composición farmacéutica de la Reivindicación 36 en donde el plastificante no higroscópico comprende maltitol.
- 30 38. La composición farmacéutica de la Reivindicación 32 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 8:1.
- 35 39. La composición farmacéutica de la Reivindicación 38 en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 5:1.
40. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos aproximadamente 95% de etil-EPA encapsulado en una cubierta de cápsula que comprende gelatina no modificada químicamente, un plastificante

- higroscópico, y un plastificante no higroscópico, en donde la cubierta de cápsula tiene una relación de peso de gelatina a plastificante higroscópico de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 8:1 y una relación de peso de plastificante higroscópico a plastificante no higroscópico de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 5:1.
- 5
41. La composición de la Reivindicación 40 en donde el plastificante higroscópico comprende glicerol y sorbitol y el plastificante no higroscópico comprende maltitol.
- 10
42. La composición farmacéutica de la Reivindicación 40 en donde la composición tiene un valor inicial de peróxido no mayor de 5 Meq/kg y después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, la composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 8 Meq/kg.
- 15
43. La composición farmacéutica de la Reivindicación 40 en donde la composición tiene un valor inicial de peróxido no mayor de 5 Meq/kg y después de almacenamiento de la composición a 25° C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, el EPA ultra puro tiene un segundo valor de peróxido no mayor de 5 Meq/kg.
- 20
44. Un método para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la Reivindicación 1.
- 25
45. El método de la reivindicación 44 en donde enfermedad cardiovascular se selecciona de eventos isquémicos cardiacos agudos, infarto agudo del miocardio, angina, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, aterosclerosis, fibrilación arterial, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiovascular, falla cardiaca crónica, angina crónica estable, falla cardiaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial coronaria, trombosis venosa profunda, diabetes, diabetes mellitus, neuropatía diabética, disfunción diastólica en sujetos con diabetes mellitus, edema, hipertensión esencial, embolia pulmonar eventual, esteatosis hepática,
- 30
- 35

- 5 enfermedad cardíaca, falla cardíaca, hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), sitosterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión, hipertrigliceridemia, complicaciones isquémicas en angina inestable y infarto del miocardio, baja presión sanguínea, síndrome metabólico, dislipidemia mezclada, falla cardíaca moderada a leve, infarto del miocardio, agregación de plaquetas, hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia primaria, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión pulmonar, taquicardia ventricular inestable hemodinámicamente recurrente (VT), arritmias ventriculares recurrentes, 10 fibrilación ventricular recurrente (VF), aneurisma roto, sitisterolemia, apoplejía, taquicardia supraventricular, palpitación/fibrilación auricular sintomática, taquicardia, diabetes tipo II, enfermedad vascular, tromboembolismo venoso, y arritmias ventriculares.
- 15 **46.** El método de 45 en donde la enfermedad cardiovascular es hipertrigliceridemia.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA

RESUMEN

5

La presente invención se relaciona con, inter alia, composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido graso poliinsaturado y con los métodos para utilizar el mismo para tratar o evitar enfermedades cardiovasculares.

10



15

20



25

30

35

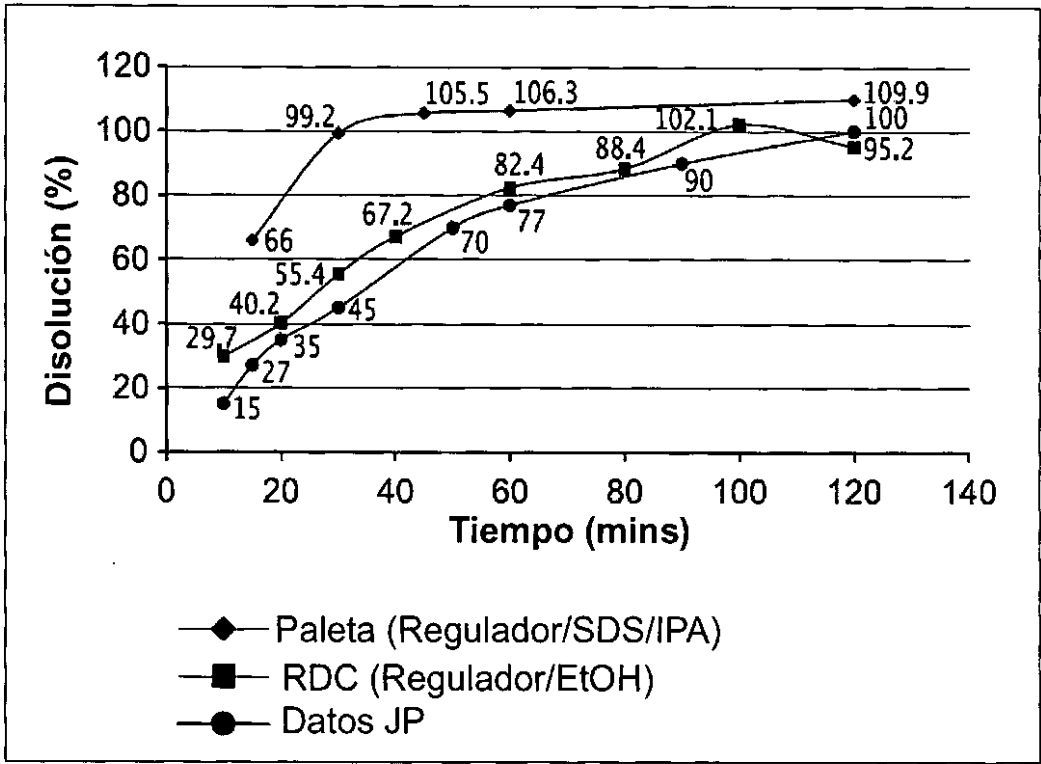
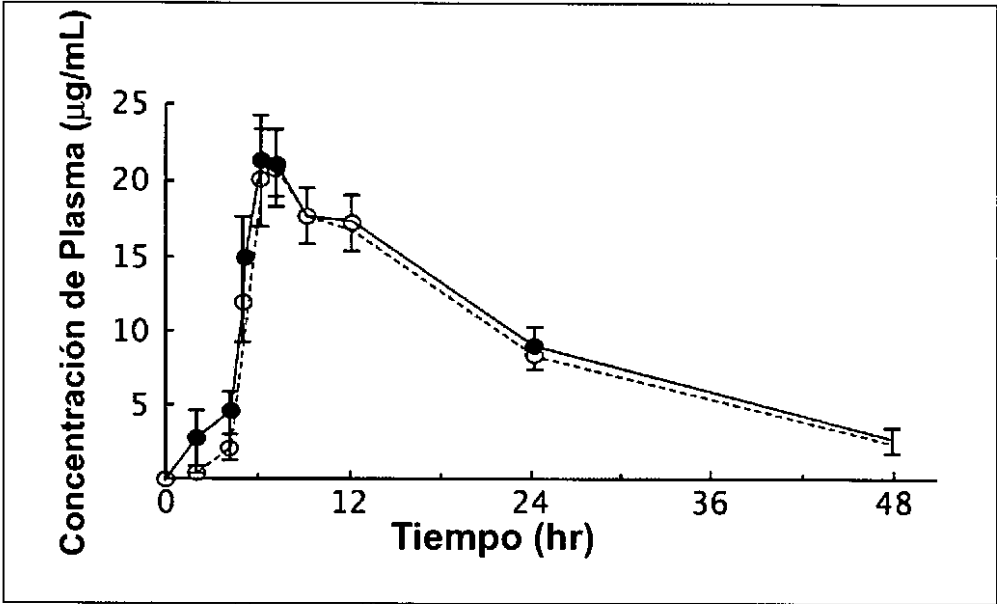


Fig. 1



Concentraciones de Plasma de EPA después de Administración Oral en humanos (n=23,± E.E.)

● : Muestra I ○ : Muestra II

3/3

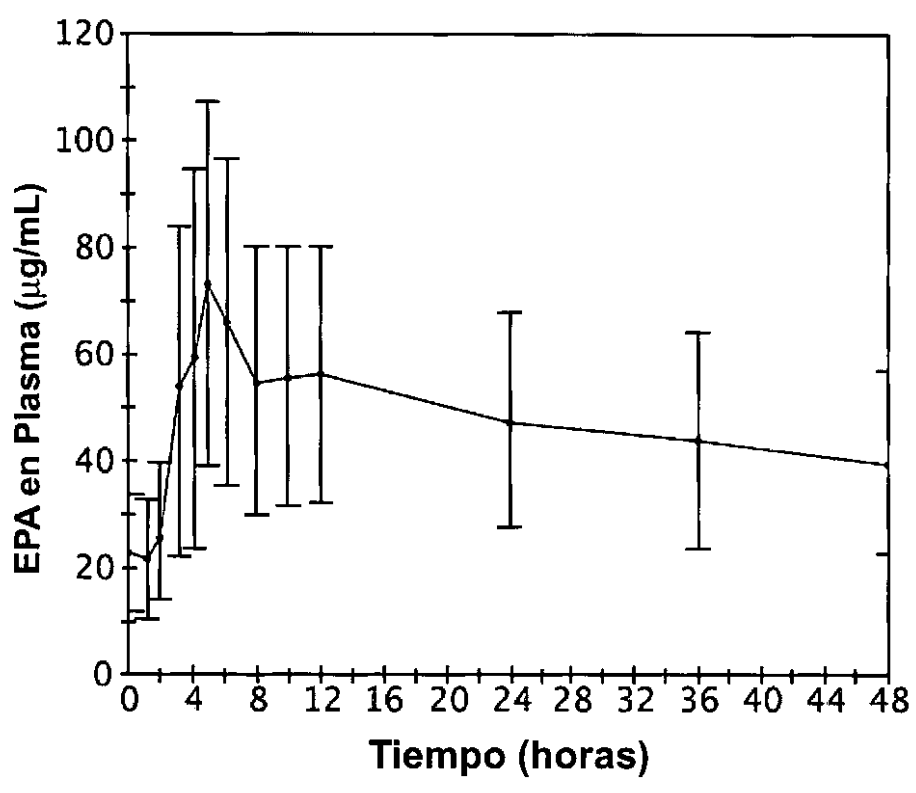


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/32952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 37/00; A61K 31/20 (2010.01) USPC - 514/560 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/560 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/451, 456-457, 463, 468; 514/549 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google Search Terms Used: EPA, capsule, peroxide, meq, month, gelatin, glycerol, sorbitol, maltitol, %, ratio, no DHA, hypertriglyceridemia, RDC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0134178 A1 (Dolsaki et al.) 22 June 2006 (22.06.2006) para [0005]-[0012], [0033]-[0063], [0112]	1-46
Y	US 2003/0104048 A1 (Patel et al.) 05 June 2003 (05.06.2003), para [0004]-[0034], [0067], [0096], [0127], [0148]-[0236], Fig. 1	1-46
Y	US 2003/0100610 A1 (Shibuya) 29 May 2003 (29.05.2003), para [0002]-[0025]	4, 46
Y	US 2007/0105954 A1 (Puri) 10 May 2007 (10.05.2007), para [0007]-[0027], [0051]-[0069]	5, 6
A	US 6,368,621 B1 (Engel et al.) 09 April 2002 (09.04.2002) entire disclosure, esp: col 3, ln 62 to col 4, ln 11	1, 9-14, 31, 42-43
A	US 2006/0141022 A1 (Kawamura et al.) 29 June 2006 (29.06.2006) entire disclosure, esp: para [0011]-[0015], [0032]-[0035]	1, 9-14, 31, 42-43
A	US 2007/0141138 A1 (Feuerstein et al.) 21 June 2007 (21.06.2007), entire disclosure, esp: para [0034] peroxide near 5 meq, &epa, &capsule, & month	1, 9-14, 31, 42-43
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 June 2010 (18.06.2010)		Date of mailing of the international search report 02 JUL 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/32952

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0200547 A1 (Peet et al.) 21 August 2008 (21.08.2008) entire disclosure, esp: abstract, claims 1 & 11, para [0030], [0068]-[0070]	2-6
A	US 2009/0012167 A1 (Rongen et al.) 08 January 2009 (08.01.2009) entire disclosure, esp: abstract, para [0064]-[0074]	2-6
A	US 6,193,999 B1 (Gennadios) 27 February 2001 (27.02.2001) entire disclosure, esp: col 6, ln 2-7, col 8, ln 9-34	15-27, 32-41
A	WO 2008/106787 A1 (Nugent) 12 September 2008 (12.09.2008) entire disclosure, esp: pg 2-3 7-11	15-27, 32-41
A	Srinivas et al. Controlled release of lysozyme from succinylated gelatin microspheres. J Biomater Sci Polym Ed., 2001, Vol 12(2):137-48, abstract only	19-20, 31, 40
A	Yamazaki et al. Dissolution Tests by RDC Method for Soft Gelatin Capsules containing Ethyl Icosapentate. Pharm Tech Jpn., 1999, Vol 15(4):595-603, abstract only	28-30

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A01N 037/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) AMARIN PHARMA, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/173,763	(32) Fecha 29/04/2009	(33) País US
		(72) Inventor(es) MEHAR MANKU	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 29/11/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/11/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 29/04/2010		N° publicación: WO 2010/127103 A1
	No. de solicitud PCT/US2010/032952		
(54) Titulo: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE Y MÉTODOS PARA UTILIZAR LA MISMA			

Resumen:

La presente invención se relaciona con, inter alia, composiciones farmacéuticas que comprenden un ácido graso poliinsaturado y con los métodos para utilizar el mismo para tratar o evitar enfermedades cardiovasculares.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 110832

Bogotá D.C., Noviembre 11 de 2011 - 17:14:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629914	11/11/2011	33.832.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr LUNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163902- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 77

COLO: 18935-841-001-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 11 de 2011 - 17:14:46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

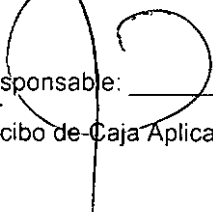
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 114088
		Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00 14.000.00
			\$14.000.00
			=====

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-163802- -00000-0000
Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

0010: 18935 - 841 - 001 - 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114087

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

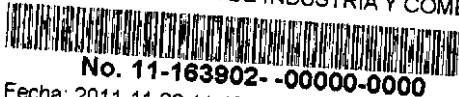
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163902- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

COLE: 18935-841-001-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 23 de 2011 - 16:30:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114138

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1614 TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE D	935.000.00	935.000.00
				\$935.000.00

SON: **NOVECIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-163902-00000-0000
Fecha: 2011-11-29 11:40:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 77

0010: 18935-841-001-8

77

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114145

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163902- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

COLO: 18935-841-001-8.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 23 de 2011 - 16:30:26



No. 11-163902- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:40:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 77

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐