

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN EPA Y UN AGENTE

CARDIOVASCULAR Y METODOS DE EMPLEARLAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ AMARIN CORPORATION PLC

DOMICILIO _____ BALLSBRIDGE, DUBLIN, 4, IRLANDA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163910- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AMARIN CORPORATION PLC**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Irlanda.Dirección: First Floor, Block 3,
The Oval,
Shelbourne Road,
Ballsbridge, Dublin, 4,
IrlandaDomicilio: Ballsbridge,
Dublin, 4,
Irlanda**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 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Mehar MANKU**1st Floor,
Magdalen Centre North,
The Oxford Science Park,
Oxford, Oxfordshire OX4 4GA
Reino Unido2. **Jonathan ROWE**Third Floor, Mystic Packer Blding,
12 Roosevelt Avenue, Mystic,
Connecticut 06355
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2010/032948Fecha: 29 de abril de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/127099 A2Fecha: 4 noviembre 2010

6

Título (54)**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EPA Y UN AGENTE
CARDIOVASCULAR Y MÉTODOS DE EMPLEARLAS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/202

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐US29 de abril de 200961/173,759

9

Comprobante de pago No.: 11-112922Fecha: 21 noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-112923Fecha: 21 de noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-112873Fecha: 21 de noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-114139Fecha: 23 de noviembre de 2011

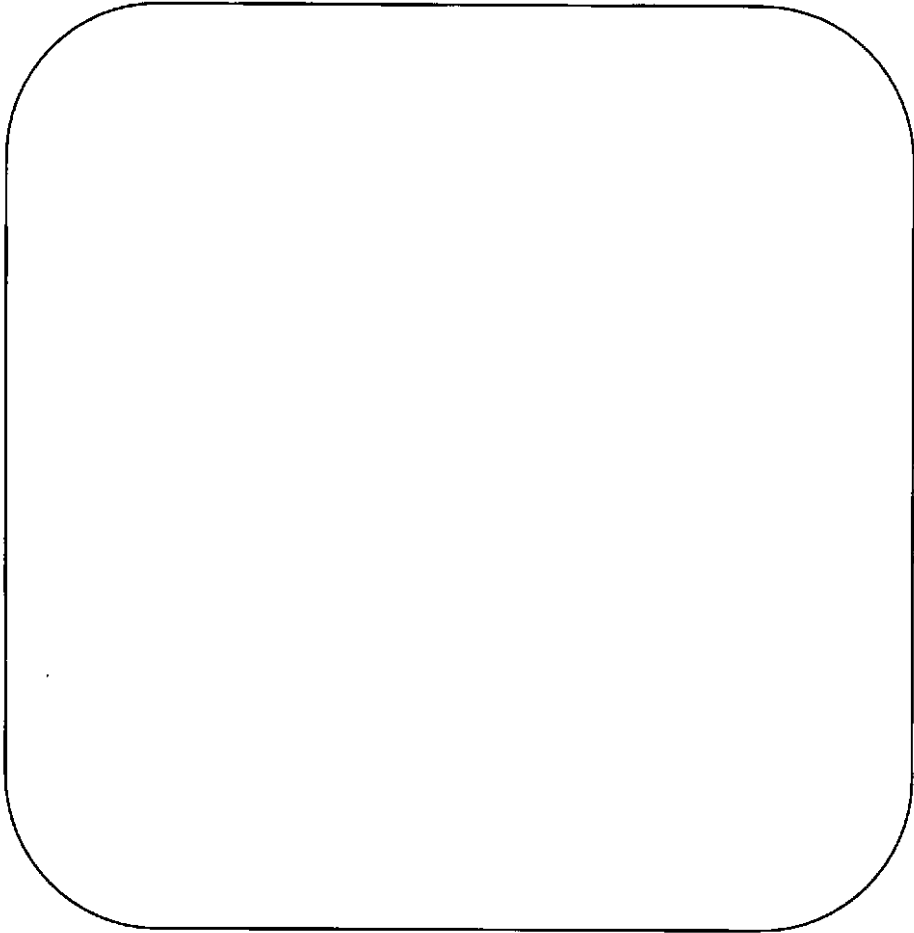
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 25 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$675.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poder, si fuere el caso de .
- ☐ 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 2010/127099 A2
- ☒ 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 De Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555


SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/127099 A2

Descripción:

Páginas 91 en español

Reivindicaciones: Número (s) 35

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(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 2010/127099 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/202 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/032948

(22) International Filing Date:
29 April 2010 (29.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/173,759 29 April 2009 (29.04.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
AMARIN CORPORATION PLC [IE/IE]; First Floor,
Block 3, The Oval, Shelbourne Road, Ballsbridge,
Dublin, 4 (IE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANKU, Mehar
[GB/GB]; 1st Floor, Magdalen Centre North, The Oxford
Science Park, Oxford, Oxfordshire OX4 4GA (GB).
ROWE, Jonathan [US/US]; Third Floor, Mystic Packer
Building, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, Connecticut
06355 (US).

(74) Agents: FOURNIER, David et al.; K&L Gates LLP,
P.O. Box 1135, Chicago, Illinois 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:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING EPA AND A CARDIOVASCULAR AGENT AND METHODS OF USING THE SAME

(57) Abstract: The present invention relates to, *inter alia*, pharmaceutical compositions comprising EPA and one or more cardiovascular agents, and to therapeutic methods for treating various diseases and disorders using the same.

WO 2010/127099 A2

TÍTULO
**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EPA Y UN AGENTE
CARDIOVASCULAR Y MÉTODOS DE EMPLEARLAS**

ARTE PREVIO

[0001] La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y la mayoría de los países europeos. Se calcula que más de 70 millones de personas tan sólo en los Estados Unidos sufren de una enfermedad o trastorno cardiovascular, incluyendo pero no limitados a, presión sanguínea elevada, cardiopatía coronaria, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva y apoplejía.

SUMARIO

[0002] En una incorporación, la presente invención provee una composición farmacéutica que contiene EPA y, opcionalmente, uno o más agentes cardiovasculares adicionales. En otra incorporación, el EPA incluye éster etílico de ácido eicosapentaenoico. En otra incorporación, la composición no contiene sustancialmente una cantidad de ácido docosahexaenoico o su derivado (v.g. etil-DHA), si lo hubiere.

[0003] En otras incorporaciones, la presente invención provee métodos de tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascularmente relacionada, métodos que incluyen administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica o una composición (composiciones) que contiene(n) EPA y, opcionalmente, uno o más agentes cardiovasculares adicionales.

[0004] En cualquiera de las incorporaciones anteriores, el EPA y el (los) agente(s) cardiovascular(es) adicional(es) puede(n) co-formularse como una unidad posológica única o puede(n) formularse como dos a una pluralidad de unidades posológicas para administración coordinada, combinación o administración concomitante.

[0005] Estas y otras incorporaciones de la presente invención se divulgarán con más detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0006] Fig. 1 muestra los efectos de EPA, DHA y un tratamiento de combinación sobre la peroxidación lipídica de la membrana en una relación de colesterol a fosfolípido de 1.0.

[0007] Fig. 2 muestra los efectos de EPA, DHA y un tratamiento de combinación sobre la peroxidación lipídica de la membrana en una relación de colesterol a fosfolípido de 0.5.

[0008] Fig. 3 muestra los efectos dependientes del colesterol de EPA, DHA y un tratamiento de combinación sobre la peroxidación lipídica de la membrana.

[0009] Fig. 4 EPA, DHA o EPA/DHA con atorvastatina (relación molar 10:1) sobre niveles de peróxido lipídico en membranas enriquecidas con colesterol (relación de colesterol a fosfolípido 1:1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] Aunque la presente invención es susceptible de incorporarse en varias formas, la siguiente descripción de varias incorporaciones se hace en el entendimiento de que la presente divulgación tiene que considerarse como una ejemplificación de la invención, y no pretende limitar la invención a las incorporaciones específicas ilustradas. Los títulos se proveen por conveniencia únicamente, y no tiene que interpretarse que limitan la invención en alguna manera. Las incorporaciones ilustradas bajo cualquier título pueden combinarse con las incorporaciones ilustradas bajo cualquier otro título.

[0011] El empleo de valores numéricos en los distintos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se enuncian como aproximaciones, como si los valores mínimos y máximos dentro de los rangos indicados estuvieran precedidos ambos por la expresión "aproximadamente." De esta manera, ligeras variaciones de un valor enunciado pueden usarse para alcanzar sustancialmente los mismos resultados del valor enunciado. Además, la divulgación se prevé como un rango continuo, que incluye todo valor entre los valores mínimos y máximos citados, así como cualesquiera rangos que puedan formarse por tales valores. Asimismo, se divulgan en esta especificación cualquiera y todas las relaciones (y rangos de cualquiera de tales relaciones) que puedan formarse dividiendo el valor numérico citado por cualquier otro valor numérico citado. En consecuencia, la persona experta observará que muchas relaciones, rangos, y rangos de relaciones similares pueden derivarse de modo inequívoco de los valores numéricos presentados en esta especificación y, en todos los casos, tales relaciones, rangos, y rangos de relaciones, representan varias incorporaciones de la presente invención.

Ácido eicosapentaenoico

[0012] En una incorporación, composiciones de la invención contienen EPA como un ingrediente activo. El término "EPA", tal como se emplea en esta especificación, se refiere a ácido eicosapentaenoico (v.g., ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y/o un éster farmacéuticamente aceptable, derivado, conjugado o sal del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores. La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable al sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

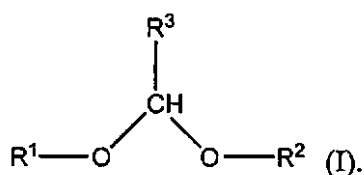
[0013] En una incorporación, el EPA incluye ácido all-cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico. En otra incorporación, el EPA está en la forma de un éster de ácido eicosapentaenoico (también denominado en esta especificación E-EPA o etil-EPA). En otra incorporación, el EPA incluye un éster C₁-C₅ alquílico de EPA. En otra incorporación, el EPA incluye éster metílico de ácido eicosapentaenoico, éster propílico de ácido eicosapentaenoico, o éster butílico de ácido eicosapentaenoico. En todavía otra incorporación, el EPA incluye éster etílico de ácido all-cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico.

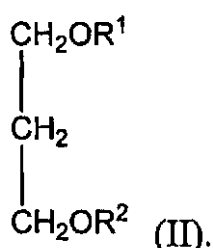
[0014] En otra incorporación, el EPA incluye EPA de litio, EPA de mono, di- o triglicérido o cualquier otro éster o sal de EPA, o la forma de ácido libre de EPA. El EPA puede estar asimismo en la forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado que desacelera su velocidad de oxidación, pero no cambia en otra forma su acción biológica en algún grado sustancial.

[0015] En una incorporación, el EPA presente en una composición de la invención contiene EPA ultra-puro. La expresión "ultra-puro", tal como se emplea en esta especificación con respecto a EPA, se refiere a una composición que contiene por lo menos 96% en peso de EPA (como el término "EPA" se define y ejemplifica en esta

especificación). El EPA ultra-puro puede incluir EPA de una pureza aún más alta, 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 expone en esta especificación. El EPA ultra-puro puede definirse también (v.g., perfil de impureza) por cualquiera de la descripción de EPA provista en esta especificación.

[0016] En otra incorporación, el EPA incluye el conjugado EPA-ácido graso en donde el EPA se conjuga con otra molécula de EPA o con otro ácido graso. En una incorporación, el conjugado EPA-ácido graso incluye un diéster formado entre EPA y EPA o entre EPA y un segundo ácido graso, como se muestra en las estructuras (I) y (II). En una incorporación, R^1 es un grupo acilo de ácido graso derivado de EPA y R^2 se selecciona de H, un acilo de ácido graso de 12 a 30 átomos de carbono con dos o más enlaces dobles cis o trans y grupos de alcoholes grasos de 12 a 30 átomos de carbono, los mismos o diferentes de R^1 . R^1 y R^2 pueden derivarse ambos de EPA (EPA-EPA) o uno puede derivarse de EPA y el segundo de un ácido graso diferente (EPA-ácido graso), por ejemplo ácido gamma-linolénico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido adrenico, ácido estearidónico, ácido docosapentaenoico n-3, etc.). R^3 es generalmente hidrógeno, completamente hidrocarburo, o contener heteroátomos y, en una incorporación, es un grupo C_1 - C_4 alquilo.





[0017] La síntesis de un conjugado diéster puede realizarse de acuerdo con métodos bien conocidos en el arte, incluyendo por ejemplo, usar metales, cloruros de metales, o ácidos orgánicos como catalizadores; usar cloruros de ácido graso tales como cloruro de EPA, cloruro de ácido γ -linolénico (cloruro GLA), cloruro de ácido dihomo- γ -linolénico (cloruro DGLA), cloruro de ácido linoleico (cloruro LA), cloruro de ácido araquidónico (cloruro AA), cloruro de ácido linoleico conjugado (cloruro cLA), cloruro ALA, cloruro STA, cloruro ETA, cloruro DPA, *etc.*; y el uso de enzimas inmovilizadas como catalizadores.

[0018] En otra incorporación, una composición de la presente invención incluye una mezcla de diésteres de ácido graso - EPA. En una incorporación relacionada, composiciones de la presente invención incluyen menos de 20% de conjugado EPA-DHA, menos de 15% de conjugado EPA-DHA, menos de 10% de conjugado EPA-DHA, menos de 9% de conjugado EPA-DHA, menos de 8% de conjugado EPA-DHA, menos de 7% de conjugado EPA-DHA, menos de 6% de conjugado EPA-DHA, menos de 5% de conjugado EPA-DHA, menos de 4% de conjugado EPA-DHA, menos de 3% de conjugado EPA-DHA, menos de 2% de conjugado EPA-DHA, menos de 1% de conjugado EPA-DHA, menos de 0.5% de conjugado EPA-DHA, o menos de 0.1% de conjugado EPA-DHA, en peso.

[0019] En otra incorporación, una composición de la presente invención incluye por lo menos 96% de conjugado EPA-ácido graso (v.g., EPA-EPA), por lo menos 97% de conjugado EPA-ácido graso, por lo menos 98% de conjugado EPA-ácido graso, o por lo

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

menos 99% de conjugado EPA-ácido graso. En otra incorporación, una composición de la presente invención contiene no más de 10%, no más de 9%, no más de 8%, no más de 7%, no más de 6%, no más de 5%, no más de 4%, no más de 3%, no más de 2%, no más de 1%, o no más de 0.6%, no más de 0.5%, no más de 0.4%, no más de 0.3%, no más de 0.2, o no más de 0.1% de algún conjugado EPA-ácido graso distinto de un diéster EPA-EPA.

[0020] En otra incorporación, 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, 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,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

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.

[0021] En una incorporación, 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 ácidos grasos totales, ácido docosahexaenoico o su derivado, tal como etil-DHA (E-DHA), si lo hubiere. En otra incorporación, una composición de la invención no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico o su derivado, tal como E-DHA. En todavía otra incorporación, una composición de la invención no contiene ácido docosahexaenoico o E-DHA.

[0022] En otra incorporación, 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.

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

[0023] En otra incorporación, una composición de la invención contiene menos de 30%, menos de 20%, menos de 10%, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, menos de 6%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0.5% o menos de 0.25%, en peso de la composición total o en peso del contenido de ácido graso total, de cualquier ácido graso distinto de EPA, o su derivado. Ejemplos ilustrativos de un "ácido graso distinto de EPA" incluyen ácido linolénico (LA) o su derivado tal como ácido etil-linolénico, ácido araquidónico (AA) o su derivado, tal como etil-AA, ácido docosahexaenoico (DHA) o su derivado, tal como etil-DHA, ácido alfa-linolénico (ALA) o su derivado, tal como etil-ALA, ácido estearadónico (STA) o su derivado, tal como etil-SA, ácido eicosatrienoico (ETA) o su derivado, tal como etil-ETA y/o ácido docosapentaenoico (DPA) o su derivado, tal como etil-DPA.

[0024] En otra incorporación, una composición de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) éster etílico de ácido eicosapentaenoico representa por lo menos 96%, por lo menos 97%, o por lo menos 98%, en peso, de ácidos grasos totales presentes en la composición; (b) la composición contiene no más de 4%, no más de 3%, o no más de 2%, en peso, de ácidos grasos totales distintos de éster etílico de ácido eicosapentaenoico; (c) la composición contiene no más de 0.6%, 0.5%, o 0.4% de cualquier ácido graso individual distinto de éster etílico de ácido eicosapentaenoico; (d) la composición tiene un índice de refracción (20 °C) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.8 o aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.5; (e) la composición tiene una gravedad específica (20 °C) de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.0, 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 peróxido superior a 5, 4, 3, o 2 Meq/kg.

[0025] En otra incorporación, una composición útil de acuerdo con la invención

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

incluye, consta esencialmente de, o consta de por lo menos 95% de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% de araquidonato de etilo (AA-E), aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E), cada uno en peso de ácidos grasos totales presentes en la composición. En otra incorporación, la composición está presente en una cubierta capsular. En todavía otra incorporación, la cubierta capsular no contiene gelatina modificada químicamente.

[0026] En otra incorporación, composiciones útiles de acuerdo con la invención incluyen, constan esencialmente de, o constan de por lo menos 95%, 96% o 97% de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% de heneicosapentaenoato de etilo, cada uno en peso de todos los ácidos grasos presentes en la composición.. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso de ácidos grasos totales presentes, DHA o su derivado, tal como etil-DHA. En una incorporación, la composición no contiene sustancialmente o no contiene alguna cantidad de DHA o su derivado, tal como etil-DHA. Además, la composición incluye opcionalmente uno o más antioxidantes (v.g., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra incorporación, la composición incluye aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso de tocoferol. En otra incorporación, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición se provee en una cubierta capsular. En otra incorporación, la cubierta capsular no contiene gelatina modificada químicamente.

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

[0027] En otra incorporación, composiciones útiles de acuerdo con la invención incluyen, constan esencialmente de, o constan de por lo menos 96% de eicosapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.22% a aproximadamente 0.4% de octadecatetraenoato de etilo, aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.20% de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.40% de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.4% de eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.25% de heneicosapentaenoato de etilo, cada uno en peso de ácidos grasos totales presentes en la composición. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso de ácidos grasos totales presentes, DHA o su derivado, tal como etil-DHA. En una incorporación la composición no contiene sustancialmente o no contiene alguna cantidad de DHA o su derivado, tal como etil-DHA. Opcionalmente, la composición incluye también uno o más antioxidantes (v.g., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra incorporación, la composición contiene aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso de tocoferol. En otra incorporación, la invención provee una forma farmacéutica que contiene aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta capsular. En una incorporación, la forma farmacéutica es una cápsula que contiene gel o líquido y se envasa en empaques blíster de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por lámina.

[0028] En otra incorporación, composiciones útiles de acuerdo con la invención contienen, constan esencialmente de, o constan 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 araquidonato de etilo, aproximadamente 0.31% a aproximadamente 0.38% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.08% a aproximadamente 0.20% de

heneicosapentaenoato de etilo, cada uno en peso de todos los ácidos grasos presentes en la composición. Opcionalmente, la composición contiene no más de aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso de todos los ácidos grasos presentes, DHA o su derivado, tal como etil-DHA. En una incorporación la composición no contiene sustancialmente o no contiene alguna cantidad de DHA o su derivado, tal como etil-DHA. Opcionalmente, la composición incluye además uno o más antioxidantes (v.g., tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente 0.5% o no más de 0.05%. En otra incorporación, la composición incluye aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso de tocoferol. En otra incorporación, la invención provee una forma farmacéutica que contiene aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la anterior composición en una cubierta capsular. En otra incorporación, la cubierta capsular no contiene gelatina modificada químicamente.

Agentes cardiovasculares

[0029] En una incorporación, una composición (o régimen de co-administración) de la invención contiene uno o más agentes cardiovasculares adicionales. Los uno o más agentes cardiovasculares adicionales pueden co-formularse con EPA o pueden co-administrarse con EPA. Los términos intercambiables "agente cardiovascular" o "medicamento cardiovascular" en esta especificación se refieren a un medicamento o agente que es capaz de tratar, prevenir, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno cardiovascular, o un factor de riesgo o síntoma del mismo, en un sujeto. Agentes cardiovasculares en esta especificación pueden incluir, sin limitación, agentes moduladores de colesterol y triglicéridos, agentes que tratan arteriopatía coronaria, agentes que tratan hipertensión o hipertensión arterial pulmonar, agentes que tratan la fibrilación arterial o arritmia, agentes que tratan apoplejía, agentes que tratan isquemia del miocardio y/o agentes que tratan trombosis.

[0030] Ejemplos no limitantes de clases de las cuales pueden seleccionarse agentes

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

cardiovasculares apropiados para uso de acuerdo con la presente incluyen: inhibidores de acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1, ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y ACAT-2, medicamentos bloqueadores alfa-adrenérgicos (bloqueadores alfa), bloqueadores alfa/beta, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptor de angiotensina II, anti-arrítmicos, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, miméticos de apolipoproteína A-1 (apoA-1), bloqueadores beta, secuestrantes de ácidos biliares, bloqueadores de canal de calcio, inhibidores de la proteína de transporte del éster de colesterilo ApoB (CETP - *cholesteryl ester transfer protein*), inhibidores de absorción de colesterol, diuréticos, agentes de dislipidemia, antagonistas del receptor de endotelina, fibratos, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, activadores LCAT, inductores del receptor LDL, inhibidores de lipasa, inhibidores de fosfolipasa A2 (Lp-PLA2), asociada con lipoproteína, inhibidores de la proteína microsómica de transporte de triglicéridos (MTP - *microsomal triglyceride transfer protein*), inhibidores de agregación plaquetaria, agonistas PPAR y activadores incluyendo agonistas PPAR γ , agonistas PPAR α y agonistas PPAR α/γ duales, PCSK9 complementario o ARNi, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de escualeno sintetasa, trombolíticos, y activadores beta del receptor tiroideo.

Inhibidores ACAT

[0031] La acil-CoA colesteril acil transferasa ("ACAT") es una enzima aciltransferasa. En la biosíntesis de ácidos biliares, ACAT cataliza la formación intracelular de ésteres de colesterol a partir de colesterol. ACAT promueve la acumulación de ésteres de colesterol en tejidos vasculares. En consecuencia, agentes que inhiben ACAT son útiles en prevenir o tratar aterosclerosis. Ejemplos no limitantes de inhibidores ACAT apropiados incluyen CI-1011 (Avasimibe, Pfizer), CS-505 (Pactimibe sulfato, Sankyo Pharma), o combinaciones de los anteriores.

[0032] Uno o más inhibidores ACAT, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 266 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 324 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg.

Inhibidores de ACE

[0033] La enzima convertidora de angiotensina I ("ACE") convierte angiotensina I en angiotensina II e inhibe la bradicinina. Debido a que los niveles incrementados de angiotensina II y los niveles disminuídos de bradicinina promueven ambos una variedad de enfermedades y trastornos cardiovasculares, los agentes que inhiben ACE son útiles en prevenir o tratar afecciones cardiovascularmente relacionadas tales como hipertensión,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

insuficiencia cardiaca, neuropatía diabética, y diabetes tipo 2. Ejemplos no limitantes de inhibidores ACE apropiados incluyen captopril, enalapril, enalaprilat, trandolapril, moexipril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, o combinaciones de los anteriores.

[0034] Uno o más inhibidores ACE, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 50 mg, por ejemplo aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7.5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg, aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg, aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, o aproximadamente 50 mg.

Antagonistas de aldosterona

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

[0035] La aldosterona es una hormona esteroide que contribuye a la hipertensión inhibiendo la función renal. Por consiguiente, agentes que compiten con la aldosterona por receptores mineralo-corticoides son útiles en prevenir o tratar hipertensión. Ejemplos no limitantes de agentes de aldosterona apropiados incluyen eplerenona y aldactone, o combinaciones de las anteriores.

[0036] Los antagonistas de aldosterona, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95, o aproximadamente 100 mg.

Bloqueadores alfa

[0037] Los bloqueadores alfa, también llamados antagonistas alfa adrenérgicos, compiten con unión a adrenalina en α -adrenorreceptores. La unión a adrenalina en tales receptores lleva a la vasoconstricción y, por lo tanto, a hipertensión. Por consiguiente, agentes que compiten con adrenalina o bloquean α -adrenorreceptores son útiles en prevenir o tratar hipertensión. Ejemplos no limitantes de bloqueadores alfa apropiados incluyen doxazosina, metildopa, clonidina, prazosina, terazosina, o combinaciones de las anteriores.

[0038] Bloqueadores alfa, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se coadministran con EPA de acuerdo con otras

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.02 mg a aproximadamente 0.5 mg, por ejemplo aproximadamente 0.02 mg, aproximadamente 0.03 mg, aproximadamente 0.04 mg, aproximadamente 0.05 mg, aproximadamente 0.06 mg, aproximadamente 0.07 mg, aproximadamente 0.08 mg, aproximadamente 0.09 mg, aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 0.3 mg, aproximadamente 3.5 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 4.5 mg, o aproximadamente 0.5 mg; en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 15 mg, por ejemplo aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, o aproximadamente 15 mg; o en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg.

Bloqueadores alfa/beta

[0039] Uno o más bloqueadores alfa/beta, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3.125 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6.25 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24, o aproximadamente 25 mg. Un ejemplo no limitante de un bloqueador alfa/beta es carvedilol.

Antagonistas de receptor de angiotensina II

[0040] Antagonistas de receptor de angiotensina II, denominados alternativamente bloqueadores de receptor de angiotensina, ARBs, antagonistas de receptor AT₁, o sartanos, son útiles en tratar hipertension, insuficiencia cardíaca congestiva, y varias otras enfermedades o trastornos. Ejemplos no limitantes de antagonistas de receptor de angiotensina II incluyen candesartán, irbesartán, olmesartán, losartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, o combinaciones de los anteriores.

[0041] Uno o más antagonistas de receptor de angiotensina II, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg; en una cantidad de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 320 mg, por ejemplo, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg; en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 800 mg.

Agentes anti-arrítmicos

[0042] Los medicamentos anti-arrítmicos actúan para corregir un ritmo cardíaco irregular y/o desacelerar un corazón que late demasiado rápidamente. Ejemplos no limitantes de agentes anti-arrítmicos apropiados incluyen adenosina, amiodarona, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, procainamida, quinidina gluconato, propafenona clorhidrato, tocainida, o combinaciones de las anteriores.

[0043] Uno o más anti-arrítmicos, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 10 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 266 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 324 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, o 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, o aproximadamente 1500 mg.

[0044] En una incorporación adicional, uno o más anti-arritmicos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 1 mg por mL a aproximadamente 500 mg por mL, por ejemplo aproximadamente 1 mg por mL, aproximadamente 2 mg por mL, aproximadamente 3 mg por mL, aproximadamente 4 mg por mL, aproximadamente 5 mg por mL, aproximadamente 6 mg por mL, aproximadamente 10 mg por mL, aproximadamente 25 mg por mL, aproximadamente 50 mg por mL, aproximadamente 75

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

mg por mL, aproximadamente 80 mg por mL, aproximadamente 100 mg por mL, aproximadamente 125 mg por mL, aproximadamente 150 mg por mL, aproximadamente 175 mg por mL, aproximadamente 200 mg por mL, aproximadamente 225 mg por mL, aproximadamente 250 mg por mL, aproximadamente 275 mg por mL, aproximadamente 300 mg por mL, aproximadamente 325 mg por mL, aproximadamente 350 mg por mL, aproximadamente 375 mg por mL, aproximadamente 400 mg por mL, aproximadamente 425 mg por mL, aproximadamente 450 mg por mL, aproximadamente 475 mg por mL, o aproximadamente 500 mg por mL.

[0045] En otra incorporación, un anti-arritmico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5%, por ejemplo aproximadamente 0.01%, aproximadamente 0.02%, aproximadamente 0.03%, aproximadamente 0.04%, aproximadamente 0.05%, aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.07%, aproximadamente 0.08%, aproximadamente 0.09%, aproximadamente 0.1%, aproximadamente 0.2%, aproximadamente 0.3%, aproximadamente 0.4%, aproximadamente 0.5%, aproximadamente 0.6%, aproximadamente 0.7%, aproximadamente 0.8%, aproximadamente 0.9%, aproximadamente 1%, aproximadamente 1.1%, aproximadamente 1.2%, aproximadamente 1.3%, aproximadamente 1.4%, aproximadamente 1.5%, aproximadamente 1.6%, aproximadamente 1.7%, aproximadamente 1.8%, aproximadamente 1.9%, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.1%, aproximadamente 2.2%, aproximadamente 2.3%, aproximadamente 2.4%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 2.6%, aproximadamente 2.7%, aproximadamente 2.8%, aproximadamente 2.9%, aproximadamente 3%, aproximadamente 3.1%, aproximadamente 3.2%, aproximadamente 3.3%, aproximadamente 3.4%, aproximadamente 3.5%, aproximadamente 3.6%, aproximadamente 3.7%, aproximadamente 3.8%, aproximadamente 3.9%, aproximadamente 4%, aproximadamente 4.1%, aproximadamente 4.2%, aproximadamente 4.3%, aproximadamente 4.4%, aproximadamente 4.5%, aproximadamente 4.6%, aproximadamente 4.7%, aproximadamente 4.8%, aproximadamente 4.9%, o aproximadamente 5% en peso de la composición total.

Agentes antiplaquetarios

[0046] Los agentes antiplaquetarios inhiben la agregación plaquetaria y, en consecuencia, combaten el desarrollo de trombos. Ejemplos no limitantes de agentes antiplaquetarios incluyen adepaprina, aspirina, clopidogrel, danaparoid, deltaparina, denaparoid, ticlopidina, cilostazol, abciximab, eptifibatida, tirofiban, defibrotida, enoxaparina, dipiridamol, tinzaparina, o combinaciones de los anteriores.

[0047] Uno o más agentes antiplaquetarios, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12.5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, o aproximadamente 100 mg; en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, 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, o aproximadamente 300 mg.

[0048] En otra incorporación, uno o más agentes antiplaquetarios están presentes en una cantidad de aproximadamente 25 µg por mL a aproximadamente 50 µg por mL, por ejemplo aproximadamente 25 µg por mL, aproximadamente 30 µg por mL, aproximadamente 35 µg por mL, aproximadamente 40 µg por mL, aproximadamente 45 µg por mL, o aproximadamente 50 µg por mL; o en una cantidad de aproximadamente 1 mg

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

por mL a aproximadamente 2 mg por mL, por ejemplo aproximadamente 1 mg por mL, aproximadamente 1.25 mg por mL, aproximadamente 1.50 mg por mL, aproximadamente 1.75, o aproximadamente 2 mg por mL.

Miméticos de apoA-1

[0049] La apolipoproteína A-1 ("apoA-1") es el principal componente proteínico del colesterol HDL sérico. Ejemplos no limitantes de miméticos de apoA-1 incluyen ETC-216, ETC-588-liposoma, ETC-642, apoA-1 trimérica, CSL-111, APP018, D-4F inversa, o combinaciones de los anteriores.

[0050] Uno o más miméticos de apoA-1, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 266 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 324 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

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, o 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, o aproximadamente 1500 mg.

Bloqueadores beta

[0051] Los bloqueadores beta bloquean respuestas al receptor nervioso beta, que tiende a desacelerar el ritmo cardiaco y bajar la presión sanguínea. Ejemplos no limitantes de bloqueadores beta apropiados incluyen acebutolol, atenolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, o combinaciones de los anteriores.

[0052] Uno o más bloqueadores beta, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 750 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg.

Secuestrantes de ácidos biliares

[0053] Los secuestrantes de ácidos biliares interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares uniendo componentes de los ácidos biliares en el tubo digestivo, haciéndolos inabsorbibles a partir de ahí. Los secuestrantes de ácidos biliares son por lo tanto útiles en prevenir o tratar hiperlipidemia, entre otras enfermedades y trastornos. Ejemplos no limitantes de secuestrantes de ácidos biliares incluyen colesvelam HCl, colestipol, locholest y colestiramina o combinaciones de los anteriores.

[0054] Uno o más secuestrantes de ácidos biliares, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 32 mg, por ejemplo aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 32 mg; o en una cantidad de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 4000 mg, por ejemplo aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 2750 mg, aproximadamente 3000 mg,

aproximadamente 3250 mg, aproximadamente 3500 mg, aproximadamente 3750, o aproximadamente 4000 mg.

Bloqueadores de canales de calcio

[0055] Los bloqueadores de canales de calcio son útiles en prevenir o tratar hipertensión mediante su acción vasodilatadora. Ejemplos no limitantes de bloqueadores de canales de calcio incluyen nicardipina, diltiazem, clevidipina butirato, isradipina, nimodipina, nisoldipina, verapamil, y amlodipina besilato, o combinaciones de los anteriores. Ejemplos no limitantes de bloqueadores de canales de calcio en combinación incluyen amlodipina, olmesartán, valsartán, o combinaciones de los anteriores.

[0056] Uno o más bloqueadores de canales de calcio, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 34 mg, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8.5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 17.5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22.5 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 25.5 mg, aproximadamente 27.5 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 32.5, o aproximadamente 34 mg; en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg,

aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, o aproximadamente 60 mg; en una cantidad de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg, por ejemplo aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110, o aproximadamente 120 mg; en una cantidad de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 420 mg, por ejemplo aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400, o aproximadamente 420 mg.

[0057] En otra incorporación, uno o más bloqueadores de canales de calcio está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05 mg por mL a aproximadamente 2.5 mg por mL, por ejemplo aproximadamente 0.05 mg por mL, aproximadamente 0.1 mg por mL, aproximadamente 0.2 mg por mL, aproximadamente 0.3 mg por mL, aproximadamente 0.4 mg por mL, aproximadamente 0.5 mg por mL, aproximadamente 0.6 mg por mL, aproximadamente 0.7 mg por mL, aproximadamente 0.8 mg por mL, aproximadamente 0.9 mg por mL, aproximadamente 1.0 mg por mL, aproximadamente 1.25 mg por mL, aproximadamente 1.5 mg por mL, aproximadamente 1.75 mg por mL, aproximadamente 2.0 mg por mL, aproximadamente 2.25 mg por mL, o aproximadamente 2.5 mg por mL.

Inhibidores de CETP

[0058] La proteína de transporte del éster colestero ("CETP") juega un papel importante en transportar ésteres colestero y triglicéridos. La inhibición de CETP, también denominada proteína de transferencia de lípidos plasmáticos, es por consiguiente útil en

prevenir o tratar aterosclerosis y otras enfermedades y trastornos cardiovasculares. Ejemplos no limitantes de inhibidores de CETP incluyen torcetrapib, anacetrapib, JTT-705, BAY-60-5521, PF-3185043, y CP-800569, o combinaciones de los anteriores.

[0059] Uno o más inhibidores CETP, si se desea, están presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad suficiente para proporcionar al sujeto una dosis de aproximadamente 25 mg por kg de peso corporal ("mg por kg") a aproximadamente 100 mg por kg, por ejemplo aproximadamente 25 mg por kg, aproximadamente 30 mg por kg, aproximadamente 35 mg por kg, aproximadamente 40 mg por kg, aproximadamente 45 mg por kg, aproximadamente 50 mg por kg, aproximadamente 55 mg por kg, aproximadamente 60 mg por kg, aproximadamente 65 mg por kg, aproximadamente 70 mg por kg, aproximadamente 75 mg por kg, aproximadamente 80 mg por kg, aproximadamente 85 mg por kg, aproximadamente 90 mg por kg, aproximadamente 95 mg por kg, o aproximadamente 100 mg por kg.

[0060] En otra incorporación, uno o más inhibidores CETP, si se desea, están presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 g, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 9 g, o aproximadamente 750 mg a aproximadamente 5 g.

Inhibidores de absorción de colesterol

[0061] Los inhibidores de absorción de colesterol reducen el contenido de colesterol de quilomicrones y remanentes de quilomicrones impidiendo la captación de colesterol micelar del intestino delgado. Como resultado, se libera menos colesterol al hígado y, en esa forma, reduce la lipoproteína de baja densidad (LDL). Ejemplos no limitantes de inhibidores de absorción de colesterol incluyen ezetimibe y simvastatina, o combinaciones de los anteriores.

[0062] Uno o más inhibidores de absorción de colesterol, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; o en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, por ejemplo aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, o aproximadamente 80 mg.

Diuréticos

[0063] Los diuréticos incrementan los índices de micción forzando la diuresis. Por consiguiente, algunos diuréticos proporcionan efectos antihipertensores. Ejemplos no limitantes de diuréticos incluyen hidroclorotiazida, torsemida, ácido etacrínico, furosemida, triamtereno, indapamida, clorotiazida sódica, aliskiren, o combinaciones de los anteriores.

[0064] Uno o más diuréticos, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de: (a) aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 2.5 mg, por ejemplo aproximadamente 0.25 mg, aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.75 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.25 mg, o aproximadamente 2.5 mg; (b) en una cantidad de

aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12.5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 17.5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22.5 mg, o aproximadamente 25 mg; (c) en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7.5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12.5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 17.5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, o aproximadamente 100 mg; (d) aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, por ejemplo aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12.5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 17.5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22.5 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, o aproximadamente 50 mg; en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, (e) o aproximadamente 60 mg; en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, o aproximadamente 100 mg; en una cantidad de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, o aproximadamente 300 mg; (f) aproximadamente 0.1 g a aproximadamente 0.5 g, por ejemplo aproximadamente 0.1 g, aproximadamente 0.2 g, aproximadamente 0.3 g, aproximadamente 0.4 g, o aproximadamente 0.5 g; o (g) en una cantidad de aproximadamente 1 mg por mL a aproximadamente 10 mg por mL, por ejemplo aproximadamente 1 mg por mL, aproximadamente 2 mg por mL, aproximadamente 3 mg por mL, aproximadamente 4 mg por mL, aproximadamente 5 mg por mL, aproximadamente 6 mg por mL, aproximadamente 7 mg por mL, aproximadamente 8 mg por mL, aproximadamente 9 mg por mL, o aproximadamente 10 mg por mL.

Agentes de dislipidemia

[0065] La dislipidemia es una clase de enfermedades que incluye hiperlipidemia. Dislipidemia tipo I de Fredrickson (algunas veces llamada síndrome de Buerger-Gruetz, hiperlipoproteinemia primaria, o hiperquilomicronemia familiar) se caracteriza por niveles elevados de colesterol; sujetos con dislipidemia tipo IIa de Fredrickson (también conocida como hipercolesterolemia familiar) exhiben niveles LDL elevados. Aquellas personas con dislipidemia tipo IIb de Fredrickson (hiperlipoproteinemia combinada familiar (FCH - *familial combined hyperlipoproteinemia*) o hiperlipoproteinemia combinada secundaria) muestran niveles LDL y VLDL aumentados. La dislipidemia tipo III de Fredrickson (llamada algunas veces enfermedad beta o disbetalipoproteinemia) presenta lipoproteínas elevadas de densidad intermedia ("IDL - *intermediate density lipoproteins*"), mientras que las personas dislipidémicas tipo IV de Fredrickson (llamadas a veces "hipertrigliceridémicas puras") tienen niveles VLDL elevados. Sujetos con dislipidemia tipo V de Fredrickson tienen niveles incrementados de VLDL y quilomicrones.

[0066] Ejemplos no limitantes agentes de dislipidemia incluyen el anticuerpo Angpt14, APA-01 (Phosphagenics), CRD-5 (ImaSight), NCX6560 (NicOx), PCSK9 RNAi (Alnylam), apoA-1 recombinante (SemBioSys Genetics), anti-oxLDL (Genentech),

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

APL180 (Novartis), APP018 (D4F) (Novartis), CER-002 (Cerenis Therapeutics), CP-800,569 (Pfizer), GSK- 256073 (GlaxoSmithKline), MB07811 (Metabasis), PF-3,185,043 (Pfizer), R7232 (Roche), rilapladib (GlaxoSmithKline), RVX-208 (Resverlogix), Sobetirome (QRX-431 (QuatRx)), anacetrapib (Merk), CSL111 (CSL Limited), darapladib (GlaxoSmithKline), eprotirome (Karo Bio), GFT505 (Genfit), MAHDL01 (Marzal Plant Pharma), MBX-8025 (Metabolex), PLX204 (Wyeth/Plexxikon), aleglitezar (Roche), dalcetrapib (Roche), SLx4090 (Surface Logix), verespladib (Anthera Pharmaceuticals), AEGR-733 (Aegerion), ABT-335 (Abbott Laboratories), AVE5530 (Sanofi-Aventis), LCP-AtorFen (LifeCycle Pharma), TRIA-662 (Cortria), fenofibrato, colina fenofibrato, ezetimibe, colsevelam, laropiprant, o combinaciones de cualquiera de los anteriores.

[0067] Uno o más agentes de dislipidemia, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 48 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 54 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 67 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 87 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 107 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 134 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg,

aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 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 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Antagonistas de receptor de endotelina

[0068] La unión de endotelina-1 en receptores de endotelina-A (ETA) o endotelina-B (ETB) ocasiona vasoconstricción pulmonar. Los antagonistas de receptor de endotelina compiten con la unión de endotelina-1, atenuando en esa forma la vasoconstricción pulmonar. Los antagonistas de receptor de endotelina, por consiguiente, son útiles en tratar hipertensión pulmonar. Ejemplos no limitantes de antagonistas de receptor de endotelina incluyen ambrisentán, bosentán, volibris, telina, o combinaciones de los anteriores.

[0069] Uno o más antagonistas de receptor de endotelina, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, o aproximadamente 250 mg.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa

[0070] HMG-CoA reductasa (también conocida como HMGR) convierte HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A) en ácido mevalónico (ácido 3,5-dihidroxi-3-metil- pentanoico) a lo largo de la ruta metabólica que produce colesterol. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también llamados estatinas, inhiben la HMG-CoA reductasa y, por lo tanto, disminuyen la producción de colesterol. Como resultado, los inhibidores de HMG-CoA reductasa son útiles en tratar una variedad de enfermedades y trastornos cardiovasculares incluyendo, por ejemplo, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, aterosclerosis. Ejemplos no limitantes de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen lovastatina, lovastatina + niacina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, atorvastatina + amlodipina besilato, simvastatina, simvastatina + niacina, ezetimibe, y pravastatina, entre otros.

[0071] Uno o más inhibidores de HMG-CoA reductasa, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg,

aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Activadores de LCAT

[0072] La lecitina-colesterol aciltransferasa ("LCAT") convierte colesterol en éster de colesterilo. En sujetos con niveles deficientes de LCAT, el colesterol no esterificado se acumula en los tejidos corporales. Esto puede llevar a niveles séricos elevados de HDL y, eventualmente, a aterosclerosis. Por consiguiente, los activadores de LCAT son útiles en reducir los niveles HDL séricos y en tratar o prevenir la aterosclerosis. Ejemplos no limitantes de activadores de LCAT incluyen la enzima LCAT, LCAT recombinante, agentes de terapia génica que comprenden una secuencia de ácido nucleico, que codifica la expresión de LCAT, estrógenos, análogos de estrógeno, y combinaciones de los anteriores, por ejemplo como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 6,635,614, incorporada por referencia en esta especificación en su totalidad.

[0073] Uno o más activadores de LCAT, si se desea, están típicamente presentes en

una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad suficiente para elevar el nivel de LCAT sérica del sujeto a un nivel deseado. A los sujetos con niveles séricos de LCAT anormalmente bajos puede administrarse una cantidad de una composición de la invención que contenga EPA y enzima LCAT, estrógeno, análogos de estrógeno, o combinaciones de los anteriores, suficiente para elevar el nivel de LCAT sérica del sujeto a niveles normales, normalmente aproximadamente 5 μg por mL o más. En otra incorporación, los sujetos con niveles de LCAT sérica casi normales pueden tratarse con una composición de la invención que contiene EPA y enzima LCAT, estrógeno, análogos de estrógeno, o combinaciones de los anteriores, en una cantidad suficiente para elevar el nivel sérico de LCAT a aproximadamente 6 μg por mL o más, aproximadamente 7 μg por mL o más, aproximadamente 8 μg por mL o más, aproximadamente 9 μg por mL o más, o aproximadamente 10 μg por mL o más.

Inductores del receptor de LDL

[0074] Los receptores LDL son proteínas de la superficie de la célula. Junto con la adaptina, los receptores LDL fijan colesterol LDL libre para formar vesículas recubiertas de clatrina, reduciendo los niveles de LDL sérica. Por consiguiente, agentes que inducen los receptores LDL disminuyen aún más los niveles de LDL sérica y son útiles en prevenir o tratar aterosclerosis. Un ejemplo no limitante de receptor de LDL es lactacistina.

[0075] Uno o más inductores del receptor de LDL, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8 mg, o aproximadamente 10 mg aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg,

aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Inhibidores de Lp-PLA2

[0076] Composiciones de la invención pueden contener uno o más inhibidores de fosfolipasa A2 asociada con lipoproteína (Lp-PLA2). La Lp-PLA2 hidroliza fosfolípidos oxidados en colesterolos LDL. Aparentemente, niveles elevados de Lp-PLA2 desencadenan una cascada de episodios inflamatorios en la aterosclerosis y un riesgo creciente de apoplejía. Por lo tanto, los inhibidores de Lp-PLA2 son útiles en desacelerar o prevenir el desarrollo de aterosclerosis. Ejemplos no limitantes de inhibidores de Lp-PLA2 incluyen rilapladib, darapladib, y combinaciones de los anteriores.

[0077] Uno o más inhibidores de Lp-PLA2, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, o aproximadamente 1000 mg.

Inhibidores de 5-lipoxigenasa

[0078] Los inhibidores de 5-lipoxigenasa son útiles de acuerdo con varias incorporaciones de la invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de 5-lipoxigenasa incluyen VIA-2291, MK-886, CMI 977, ABT-761, ZD2138, lonapaleno, zileutón, 5-LO inhibidor 6, L-739,010, CGS 22745, SC 45662, y combinaciones de los anteriores.

[0079] Inhibidores adicionales de 5-lipoxigenasa apropiados para uso de acuerdo con incorporaciones de la presente invención se divulgan en las siguientes patentes de los Estados Unidos y solicitudes de patente, cada una de las cuales se incorpora por la presente por referencia en esta especificación en su totalidad: U.S. 20050101659, U.S. 7026344, U.S. 7329682, U.S. 20040198768, U.S. 20090054519, U.S. 5112848, U.S. 5086052, U.S. 482828, U.S. 5208364, U.S. 4970210, U.S. 4794114, U.S. 4686231, U.S. 5134150, U.S. 5639782, U.S. 6239170, U.S. 20060106014, U.S. 5229386, U.S. 4673684, U.S. 6136839, U.S. 6090547, U.S. 6355434, U.S. 20090042849, U.S. 4731382, U.S. 4877881, U.S. 5130485, U.S. 5665752, U.S. 5723481, U.S. 5102897, U.S. 5234939, U.S. 5143928, U.S. 5217971, U.S. 4889941, U.S. 5234937, U.S. 5283361, U.S. 5232939, U.S. 5086064, U.S. 5208251, U.S. 5290800, U.S. 5006549, U.S. 5494927, U.S. 20040198800, U.S. 4719218, U.S. 4847270, U.S. 6121323, U.S. 20080226758, U.S. 20070218146, U.S. 4728656, U.S. 4835189, U.S. 5763673, U.S. 4835190, U.S. 5162365, U.S. 5985937, U.S. 6455541, U.S. 5534524, U.S. 20070134341, U.S. 20050267145, U.S. 4694018, U.S. 5260294, U.S. 5792776, U.S. 5530141, U.S. 5780503, U.S. 5093356, U.S. 5348957, U.S. 5384318, U.S. 568822, U.S. 20010009918, U.S. 20070219206, U.S. 20070225285, U.S. 20050267211, U.S. 20030162193, U.S. 20070173508, U.S. 20070066577, U.S. 5036067, U.S. 20030082108, U.S. 20090018170, U.S. 20070105866, U.S. 20070237848, U.S. 20070244185, U.S. 20080227807, U.S. 4728735, U.S. 4803279, U.S. 4962119, U.S. 5314898, U.S. 20070123522, U.S. 20070123522, U.S. 20070244128, U.S. 20070093524, U.S. 4602023, U.S. 4943587, U.S. 6025384, U.S. 20090118373, U.S. 5112868, U.S. 5254553, U.S. 5312821, U.S. 5635514, U.S. 7405302, U.S. 4624964, U.S. 4786755, U.S. 4933351, U.S. 5059609, U.S. 5442111, U.S. 5066668, U.S. 5292900, U.S. 5998451, U.S. 4851586, U.S. 5314900, U.S. 5447943, U.S. 6221880, U.S. 6262077, U.S. 6376528, U.S. 6569895, U.S. 4663347, U.S. 4975457, U.S. 4978679, U.S. 5703093, U.S. 5811432, U.S. 4822803, U.S. 5356921, U.S. 5750565, U.S. 4751310, U.S. 4816486, U.S. 5288751, U.S. 5298512, U.S. 5909734, U.S. 4745127, U.S. 5215986, U.S. 5270319, U.S. 5476944, U.S. 6166031, U.S. 6696477, U.S. 6756399, U.S. 4931444, U.S. 5066658, U.S. 5248685, U.S. 5240929, U.S. 4861798, U.S. 4933329, U.S. 5008390, U.S. 5814648, U.S. 6939674, U.S. 5696141, U.S. 5434151, U.S. 20030216481, U.S. 20030232763, U.S. 20060177528, U.S.

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

20030235620, U.S. 20020177723, U.S. 5036105, U.S. 5504097, U.S. 5741809, U.S. 5459154, U.S. 5463083, U.S. 6420392, U.S. 5358938, U.S. 5326907, U.S. 6294574, U.S. 5648486, U.S. 5856323, U.S. 7387797, U.S. 4801611, U.S. 5530114, U.S. 7514469, U.S. 20010025040, U.S. 20020143033, U.S. 5665749, U.S. 20010009917, U.S. 20070049621, U.S. 20080280826, U.S. 5393923, U.S. 5114958, U.S. 5376670, U.S. 6217875, U.S. 5155122, U.S. 5288896, U.S. 6436924, U.S. 5256680, U.S. 7132441, U.S. 5145860, U.S. 5354768, U.S. 5698576, U.S. 7371874, U.S. 5068251, U.S. 5130483, U.S. 6177415, U.S. 5541218, U.S. 20070264361, U.S. 5284949, U.S. 4672075, U.S. 5212189, U.S. 5302597, U.S. 20080107757, U.S. 6620813, U.S. 5250565, U.S. 624012, U.S. 4732901, U.S. 5196431, U.S. 5340815, U.S. 5504108, U.S. 5220025, U.S. 5252562, U.S. 5420131, U.S. 5037837, U.S. 5081126, U.S. 5105020, U.S. 5187175, U.S. 5342838, U.S. 4755525, U.S. 5248682, U.S. 4963576, U.S. 5514703, U.S. 6194585, U.S. 6194585, U.S. 6291534, U.S. 4695586, U.S. 4971979, U.S. 6653311, U.S. 4755524, U.S. 5147893, U.S. 4711903, U.S. 20040077691, U.S. 4695585, U.S. 2005009084, U.S. 5516789, U.S. 5512594, U.S. 20070202206, U.S. 6261607, U.S. 5350754, U.S. 6344563, U.S. 20040235807, U.S. 5064851, U.S. 5254581, U.S. 5288742, U.S. 5403859, U.S. 5407945, U.S. 20030008914, U.S. 5254731, U.S. 5318970, U.S. 5519022, U.S. 6174883, U.S. 6262073, U.S. 20040170974, U.S. 20070231345, U.S. 4985435, U.S. 5126365, U.S. 5234950, U.S. 5321025, U.S. 5484805, U.S. 5221677, U.S. 5280047, U.S. 5300655, y U.S. 5359063.

[0080] Uno o más inhibidores de 5-lipoxigenasa, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg,
 aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg,
 aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg,
 aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg,
 aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg,
 aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg,
 aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg,
 aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg,
 aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg,
 aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg,
 aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg,
 aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg,
 aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg,
 aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg,
 aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, o 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.

Inhibidores de la proteína microsómica de transporte de triglicéridos

[0081] La proteína microsómica de transporte de triglicéridos ("MTTP - *microsomal triglyceride transfer protein*" o "MTP") es una proteína heterodimérica involucrada en el ensamble de lipoproteínas. En consecuencia, los inhibidores de MTP son útiles en desacelerar o prevenir la producción de lipoproteínas y, por consiguiente, enfermedades y trastornos cardiovasculares. Ejemplos no limitantes de inhibidores de MTP incluyen SLx-4090, AEGR-733, implitapide, BMS-200150, CP-346086, JTT-130, dirilotapide, y combinaciones de los anteriores.

[0082] Inhibidores adicionales de MTP apropiados para uso de acuerdo con incorporaciones de la presente invención se divulgan en las siguientes patentes de los Estados Unidos y solicitudes de patente, cada una de las cuales se incorpora por la presente por referencia en esta especificación en su totalidad: U.S. 20030166590, U.S. 6492365, U.S. 20040132779, U.S. 20040132745, U.S. 20050181376, U.S. 20030086912, U.S. 6767739, U.S. 20080249130, U.S. 20020028943, U.S. 5883099, U.S. 5739135, U.S. 5712279, U.S. 6034098, U.S. 5827875, U.S. 6066650, U.S. 5885983, U.S. 20060166999, U.S. 20070027183, U.S. 20020045271, U.S. 6288234, U.S. 20030109700, U.S. 20040014748, 6878707, 6218524, 5595872, U.S. 20080253985, U.S. 20080103122, U.S. 20050234073, U.S. 20050090426, U.S. 20040044008, U.S. 20090042835, U.S. 20040058908, U.S. 20060270655, U.S. 6369075, U.S. 20080241869, U.S. 20070093468, U.S. 20090054393, U.S. 20020132806, U.S. 20070088089, U.S. 20040033506, U.S. 20080161279, U.S. 20020161233, U.S. 20020042516, U.S. 20070093527, U.S. 6713489, U.S. 20060211020, U.S. 6617325, U.S. 6147214 y U.S. 20020032238.

[0083] En una incorporación, uno o más inhibidores de MTP, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad suficiente para proporcionar al sujeto una dosis de aproximadamente 1 μg por kg de peso corporal (μg por kg) a aproximadamente 100 μg por kg, por ejemplo aproximadamente 25 μg por kg, aproximadamente 30 μg por kg, aproximadamente 35 μg por kg, aproximadamente 40 μg por kg, aproximadamente 45 μg por kg, aproximadamente 50 μg por kg, aproximadamente 55 μg por kg, aproximadamente 60 μg por kg, aproximadamente 65 μg por kg, aproximadamente 70 μg por kg, aproximadamente 75 μg por kg, aproximadamente 80 μg por kg, aproximadamente 85 μg por kg, aproximadamente 90 μg por kg, aproximadamente 95 μg por kg, o aproximadamente 100 μg por kg. En otra incorporación, uno o más inhibidores de MTP, si se desea, están presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 30 μg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 μg a aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 70 μg a aproximadamente 10 mg.

[0084] En otra incorporación, uno o más inhibidores MTP, si se desea, están presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg,
 aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg,
 aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg,
 aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg,
 aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg,
 aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg,
 aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg,
 aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg,
 aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg,
 aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg,
 aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, o 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.

Agonistas PPAR y activadores

[0085] Receptores activados por la proliferación de los peroxisomas ("PPARs - *peroxisome proliferator-activated receptors*") son proteínas de receptor nuclear que regulan la expresión de genes que actúan como factores de transcripción en combinación con el receptor X retiniano ("RXR - *retinoid X receptor*"). En consecuencia, agentes que inhiben o activan PPARs son útiles en modificar la expresión de ciertos genes incluyendo, por ejemplo, genes asociados con trastornos metabólicos tales como hipercolesterolemia. Ejemplos no limitantes de agonistas PPAR y activadores incluyen fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, CER-002, rosiglitazona, GW501516, RWJ 800025, KD-3010, y combinaciones de los anteriores.

[0086] Uno o más agonistas y/o activadores PPAR, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 4 mg, por ejemplo aproximadamente 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.75 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.25 mg, aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 2.75 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3.25 mg, aproximadamente 3.5 mg, aproximadamente 3.75 mg, o aproximadamente 4 mg; o en una cantidad de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg, por ejemplo aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, o aproximadamente 120 mg.

Inhibidores de sPLA2

[0087] Inhibidores de sPLA2 son apropiados para uso de acuerdo con varias incorporaciones de la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores sPLA2

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

incluyen LY 333013, varespladib, WA8242A, WA8242A₂, WA8242B, A-0001, A-0002 y combinaciones de los anteriores.

[0088] Inhibidores adicionales de sPLA2 apropiados para uso de acuerdo con incorporaciones de la presente invención se divulgan en las siguientes patentes de los Estados Unidos y solicitudes de patente, cada una de las cuales se incorpora por la presente por referencia en esta especificación en su totalidad: U.S.6974831, U.S.6916840, U.S.6992100, U.S.6872743, U.S.20040063967, U.S.20040063941, U.S.20040092543, U.S.20040077704, U.S.6433001, U.S.20030153770, U.S.20030191175, U.S.6706752, U.S.6730694, U.S.20040059130, U.S.7026348, U.S.6608099, U.S.6340699, U.S.6252084, U.S.6635670, U.S.6939890, U.S.6930123, U.S.6713505, U.S.6274578, U.S.6451839, U.S.20040029948, U.S.20090062369, U.S.20030236232, U.S.7160909, U.S.6384041, U.S.6175021, U.S.6214876, U.S.20090131396, U.S.6353128, U.S.6407104, U.S.6274616, U.S.20030087944, U.S.5916922, U.S.20040198801, U.S.20080249027, U.S.7026318, U.S.6933313, U.S.20040087796, U.S.6391908, U.S.20030181454, U.S.6831095, U.S.6177426, U.S.20060116379, U.S.6472389, U.S.6797708, U.S.20090118503, U.S.20070249008, U.S.7087637, U.S.5919810, U.S.6828344, U.S.6916841, U.S.5654326, U.S.5641800, U.S.5733923, U.S.6534535, U.S.20050026988, U.S.6166062, U.S.5684034, U.S.7253194, U.S.20080045444, U.S.20040033995, U.S.20060235009, U.S.20090088427, U.S.7196103, U.S.20080317809, U.S.20090092595, U.S.20070037253, U.S.7098237, U.S.6140327, U.S.5972972, U.S.20040248898, U.S.6967200, U.S.20030092767, U.S.20040106669, U.S.20040077651, U.S.20050158401, U.S.6514984, U.S.20040102442, U.S.6610728, U.S.20030119860, U.S.6436983, U.S.6703385, U.S.6576654, U.S.7101875, U.S.6635771, U.S.6756376, U.S.6984735, U.S.6448284, U.S.6787545, U.S.6265591, U.S.6713645, U.S.6673781, U.S.6214855, U.S.6008231, U.S.6344467, U.S.6177440, U.S.6426344, U.S.7105514, U.S.6214991, U.S.20020169108, U.S.20060025348, U.S.20030008816, U.S.20090029917, U.S.6900208, U.S.6380397, U.S.7205329, U.S.5919943, U.S.7126010, U.S.7109231, U.S.6555568, U.S.6872557, U.S.7030112, U.S.7041695, U.S.7220756, U.S.7396838, U.S.6407261, U.S.6028116, U.S.5965619, U.S.6063818, U.S.5998477, U.S.6121321, U.S.6958348, U.S.7528112, U.S.6903104,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

U.S.6745133, U.S.6861436, U.S.5650374, U.S.6569539, U.S.6432987, U.S.5762413, U.S.7176281, U.S.7317009, U.S.7153854, U.S.20020110523, U.S.6776986, U.S.5948779, U.S.7449615, U.S.7531568, U.S.7476746, U.S.7491831, U.S.6231189, U.S.6987105, U.S.7300932, U.S.6962784, U.S.6248553, U.S.6255063, U.S.20070053912, U.S.6974831, U.S.20040063941, U.S.20040077704, U.S.20040248898, U.S.20040063967, U.S.6992100, U.S.20040092543, U.S.6916840, U.S.6433001, U.S.20070249008, U.S.20090092595, U.S.6872743, U.S.20070037253.

[0089] Uno o más inhibidores de sPLA2, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, o 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.

Inhibidores de escualeno epoxidasa

[0090] La escualeno epoxidasa, también denominada escualeno monooxigenasa, cataliza la oxidación de escualeno en la ruta de biosíntesis del colesterol. Por consiguiente, agentes que inhiben la escualeno epoxidasa son útiles en prevenir o desacelerar la producción del colesterol. Ejemplos no limitantes de inhibidores de escualeno epoxidasa incluyen terbinafina, naftifina, amorolfina, butenafina, FR194738, NB-598, resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxisilbeno), epigallocatequina-3-O-galato, S-alilcisteína, selenocisteína,

aliína, trisulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, y combinaciones de los anteriores.

[0091] Uno o más inhibidores de escualeno epoxidasa, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 100 mg a 250 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, o aproximadamente 250 mg; o en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5%, en peso de la composición, por ejemplo aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 0.75 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 1.25 %, aproximadamente 1.5 %, aproximadamente 1.75 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.25 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 2.75 %, aproximadamente 3 %, aproximadamente 3.25 %, aproximadamente 3.5 %, aproximadamente 3.75 %, aproximadamente 4 %, aproximadamente 4.25 %, aproximadamente 4.5 %, aproximadamente 4.75%, o aproximadamente 5%, en peso.

Agentes trombolíticos

[0092] Los agentes trombolíticos disuelven coágulos de sangre. Por lo tanto, los agentes trombolíticos son útiles en tratar enfermedades y trastornos cardiovasculares incluyendo, por ejemplo, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, complicaciones isquémicas, angina inestable, infarto del miocardio, y tromboembolismo venoso, entre otros. Ejemplos no limitantes de agentes trombolíticos incluyen fondoparinax, dalteparina, enoxaparina, apixaban, PD-348292, y combinaciones de los anteriores.

[0093] Uno o más agentes trombolíticos, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad suficiente para proporcionar una

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

dosificación de aproximadamente 0.5 mg por kg de peso corporal ("mg por kg") a aproximadamente 40 mg por kg, por ejemplo aproximadamente 0.5 mg por kg, aproximadamente 1 mg por kg, aproximadamente 2 mg por kg, aproximadamente 3 mg por kg, aproximadamente 4 mg por kg, aproximadamente 5 mg por kg, aproximadamente 6 mg por kg, aproximadamente 7 mg por kg, aproximadamente 8 mg por kg, aproximadamente 9 mg por kg, aproximadamente 10 mg por kg, aproximadamente 11 mg por kg, aproximadamente 12 mg por kg, aproximadamente 13 mg por kg, aproximadamente 14 mg por kg, aproximadamente 15 mg por kg, aproximadamente 16 mg por kg, aproximadamente 17 mg por kg, aproximadamente 18 mg por kg, aproximadamente 19 mg por kg, aproximadamente 20 mg por kg, aproximadamente 21 mg por kg, aproximadamente 22 mg por kg, aproximadamente 23 mg por kg, aproximadamente 24 mg por kg, aproximadamente 25 mg por kg, aproximadamente 26 mg por kg, aproximadamente 27 mg por kg, aproximadamente 28 mg por kg, aproximadamente 29 mg por kg, aproximadamente 30 mg por kg, aproximadamente 31 mg por kg, aproximadamente 32 mg por kg, aproximadamente 33 mg por kg, aproximadamente 34 mg por kg, aproximadamente 35 mg por kg, aproximadamente 36 mg por kg, aproximadamente 37 mg por kg, aproximadamente 38 mg por kg, aproximadamente 39 mg por kg, o aproximadamente 40 mg por kg, o en una cantidad total de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 3.5g.

[0094] En otra incorporación, uno o más agentes trombolíticos están presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.5 mg, por ejemplo 0.5 mg, aproximadamente 0.75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1.25 mg, aproximadamente 1.5 mg, aproximadamente 1.75 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2.25 mg, o aproximadamente 2.5 mg; o en una cantidad suficiente para proporcionar aproximadamente 60 unidades internacionales por kg de peso corporal ("IU por kg") a aproximadamente 240 IU por kg, por ejemplo 60 IU por kg, aproximadamente 70 IU por kg, aproximadamente 80 IU por kg, aproximadamente 90 IU por kg, aproximadamente 100 IU por kg, aproximadamente 110 IU por kg, aproximadamente 120 IU por kg, aproximadamente 130

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

IU por kg, aproximadamente 140 IU por kg, aproximadamente 150 IU por kg, aproximadamente 160 IU por kg, aproximadamente 170 IU por kg, aproximadamente 180 IU por kg, aproximadamente 190 IU por kg, aproximadamente 200 IU por kg, aproximadamente 210 IU por kg, aproximadamente 220 IU por kg, aproximadamente 230 IU por kg, o aproximadamente 240 IU por kg.

Otros agentes cardiovasculares.

[0095] Otros agentes cardiovasculares son también útiles en prevenir, inhibir, o tratar enfermedades o trastornos cardiovasculares. Ejemplos no limitantes de otros agentes cardiovasculares incluyen gemfibrozil, niaspan, orlistat, GFT14, AZD-2479, ETC-1001, y combinaciones de los anteriores.

[0096] Uno o más de estos otros agentes cardiovasculares, si se desea, pueden estar presentes en una composición de la invención (o pueden co-administrarse con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad correspondiente a la dosificación sugerida o recomendada para el(los) agente(s) cardiovascular(es) particular(es). En una incorporación relacionada, el(los) agente(s) cardiovascular(es) puede(n) estar presente(s) en una composición de la invención (o pueden co-administrarse con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad menor a la dosificación sugerida o recomendada para el (los) agente(s) cardiovascular(es) particular(es). Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender EPA y uno o más de estos otros agentes cardiovasculares en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg por ejemplo aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 266 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 324 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, o 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, o aproximadamente 1500 mg.

[0097] Los títulos utilizados para describir los agentes cardiovasculares en esta especificación no deben entenderse como limitantes en alguna manera. Muchos agentes cardiovasculares pueden tener múltiples modos de acción y pueden describirse bajo uno o más títulos.

Sales y otros derivados

[0098] Sales, hidratos, solvatos, ésteres, amidas, enantiómeros, isómeros, tautómeros, polimorfos, profármacos, y derivados de cualquiera de los medicamentos anteriores pueden usarse de acuerdo con la invención y pueden prepararse utilizando procedimientos estándar conocidos por los especialistas en el arte de la química orgánica

sintética. Véase, *v.g.*, March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4^a. Ed. (Nueva York: Wiley-Interscience, 1992); Leonard *et al.*, *Advanced Practical Organic Chemistry* (1992); Howarth *et al.*, *Core Organic Chemistry* (1998); y Weisermel *et al.*, *Industrial Organic Chemistry* (2002).

[0099] "Sales farmacéuticamente aceptables," o "sales," incluyen la sal de un medicamento, preparada de ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, beta-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

[00100] En una incorporación, sales de adición de ácido se preparan de las formas de base libre usando metodología convencional, que implica la reacción de la base libre con un ácido apropiado. Ácidos apropiados para preparar sales de adición de ácido incluyen ácidos orgánicos, *v.g.*, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, así como ácidos inorgánicos, *v.g.*, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

[00101] En otra incorporación, sales de adición de base se preparan de las formas de ácido libre usando metodología convencional, que implica la reacción del ácido libre con una base apropiada.

[00102] En otras incorporaciones, una sal de adición de ácido se reconvierte a la

base libre por tratamiento con una base apropiada. En una incorporación adicional, las sales de adición de ácido son sales de halogenuro, las cuales se preparan utilizando ácidos clorhídrico o bromhídrico. En todavía otras incorporaciones, las sales básicas son sales de metal alcalino, v.g., sal de sodio. En otras incorporaciones, una sal de adición de base se reconvierte en el ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado.

[00103] En una incorporación, EPA y uno o más agente(s) cardiovascular(es) está(n) presentes en una composición de la invención, o se co-administran en una relación en peso de EPA:agente cardiovascular de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 1000:1, aproximadamente 1:500 a aproximadamente 500:1, aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, aproximadamente 1:25 a aproximadamente 25:1, aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1 aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

Terapia antirretroviral

[00104] En una incorporación, la presente invención provee un método de tratar una enfermedad cardiovascularmente relacionada, como se define en esta especificación, por ejemplo dislipidemia o hiperlipidemia, en un sujeto VIH positivo. En otra incorporación, el método comprende la co-administración, o administración concomitante, de una composición o composiciones, como se divulga en esta especificación, con uno o más inhibidores de VIH-1 proteasa. Ejemplos no limitantes de inhibidores de VIH-1 proteasa incluyen amprenavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

[00105] Uno o más inhibidores de VIH-1 proteasa, si se desea, están típicamente presentes en una composición de la invención (o se co-administran con EPA de acuerdo con otras incorporaciones de la invención) en una cantidad de aproximadamente 100 mg a

aproximadamente 2500 mg, por ejemplo aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2400 mg, o aproximadamente 2500 mg; en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1000 mg; en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, o aproximadamente 400 mg; en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1066 mg, por ejemplo aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 533 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 1066 mg; en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1200 mg, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, o aproximadamente 1200 mg; o en una cantidad de aproximadamente 15 mg por kg peso corporal a aproximadamente 40 mg por kg peso corporal, por ejemplo aproximadamente 15 mg por kg, aproximadamente 20 mg por kg, aproximadamente 25 mg por kg, aproximadamente 30 mg por kg, aproximadamente 35 mg por kg, aproximadamente mg por kg, o aproximadamente 40 mg por kg.

Formas farmacéuticas

[00106] En una incorporación, composiciones de la invención son administrables oralmente. Los términos "administrable oralmente" o "administración oral" en esta especificación incluyen cualquier forma de administración de un agente terapéutico o su composición a un sujeto, en donde el agente o composición se pone en la boca del sujeto, no importa si el agente o composición es tragado. Por consiguiente "administración oral" incluye administración bucal y sublingual, así como esofágica.

[00107] En algunas incorporaciones, composiciones de la invención están en la forma de formas farmacéuticas sólidas. Ejemplos no limitantes formas farmacéuticas sólidas apropiadas incluyen comprimidos (v.g. comprimidos de suspensión, comprimidos para suspensión masticables, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, comprimidos fundidos, comprimidos efervescentes, comprimidos bicapa, *etc.*), comprimidos oblongos, cápsulas (v.g. una cápsula de gelatina blanda o dura llenada con un sólido y/o líquidos), polvo (v.g. un polvo empacado, un polvo dispersable o un polvo efervescente), pastillas para chupar, sobres, obleas, pastillas que se disuelven en la boca,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

aglomerados, gránulos, microgránulos, microgránulos encapsulados, formulaciones de aerosol en polvo, o cualquier otra forma farmacéutica sólida razonablemente adaptada para administración oral.

[00108] EPA y/o cualquiera (cualquiera) otro(s) agente(s) cardiovascular(es) deseado(s) puede(n) co-formularse en la misma unidad posológica, o pueden formularse individualmente en unidades posológicas separadas. Los términos "unidad de dosis" y "unidad posológica" en esta especificación se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico apropiado para una sola administración, con el fin de proporcionar un efecto terapéutico. Tales unidades posológicas pueden administrarse desde una a una pluralidad (*es decir*, 1 a aproximadamente 10, 1 a 8, 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 2) de veces al día, o tantas veces como sea necesario para suscitar una respuesta terapéutica.

[00109] En una incorporación, una composición de la invención contiene uno o más agentes cardiovasculares dispersados o suspendidos en EPA, en donde la dispersión o suspensión está presente en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina o HPMC), sobre, u otra forma farmacéutica o portador, como se describe en esta especificación. En otra incorporación, la dispersión o suspensión es sustancialmente uniforme. En todavía otra incorporación, en la que se desea la co-administración de dos o más unidades posológicas, el EPA está presente en una primera unidad posológica, por ejemplo una suspensión en una cápsula, y el agente cardiovascular está presente en una segunda unidad posológica, por ejemplo un comprimido. Opcionalmente, cualquier agente cardiovascular adicional deseado puede estar presente en una tercera composición.

[00110] En otra incorporación, una composición (composiciones) de la invención puede(n) estar en la forma de formas farmacéuticas líquidas o unidades de dosis a absorberse directamente, o pueden mezclarse con un alimento o bebida antes de la ingestión. Ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas líquidas apropiadas incluyen soluciones, suspensiones, elíxires, jarabes, formulaciones de aerosol líquido, *etc.*

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

[00111] En una incorporación, composiciones de la invención, luego del almacenamiento en un envase cerrado, mantenido a temperatura ambiente, refrigerado (v.g. a una temperatura aproximadamente 5 a aproximadamente 5 -10 °C), o congelado durante un período de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses, exhiben por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97.5%, o por lo menos aproximadamente 99% del (de los) ingrediente(s) activo(s) originalmente presente(s) en ellas.

[00112] En otra incorporación, la invención provee una composición farmacéutica que contiene EPA y un agente cardiovascular (relleno) encapsulado en una cubierta capsular, en donde el relleno tiene un valor peróxido de referencia inicial no mayor que aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5 Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg, en donde luego del almacenamiento de la composición a 23 °C y 50% de humedad relativa (RH) durante un período 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 peróxido no mayor que aproximadamente 25 Meq/kg, aproximadamente 24 Meq/kg, aproximadamente 23 Meq/kg, aproximadamente 22 Meq/kg, aproximadamente 21 Meq/kg, aproximadamente 20 Meq/kg, aproximadamente 19 Meq/kg, aproximadamente 18 Meq/kg, aproximadamente 17 Meq/kg, aproximadamente 16 Meq/kg, aproximadamente 15 Meq/kg, aproximadamente 14 Meq/kg, aproximadamente 13 Meq/kg, aproximadamente 12 Meq/kg, aproximadamente 11 Meq/kg, aproximadamente 10 Meq/kg, aproximadamente 9 Meq/kg, aproximadamente 8 Meq/kg, aproximadamente 7 Meq/kg, aproximadamente 6 Meq/kg, aproximadamente 5

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

Meq/kg, aproximadamente 4 Meq/kg, aproximadamente 3 Meq/kg o aproximadamente 2 Meq/kg.

[00113] Luego de almacenarlas, algunas composiciones farmacéuticas se degradan con el tiempo. Los productos de degradación pueden alterar la eficacia de una composición, por ejemplo liberando a un sujeto menos ingrediente activo que lo recomendado. Los productos de degradación para medicamentos nuevos por encima de ciertos umbrales deben informarse a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA - *Food & Drug Administration*), de acuerdo con Documentos Guía actuales. Los productos de degradación por encima de una cantidad umbral deben identificarse. Un producto de degradación se "identifica" cuando se ha obtenido su caracterización estructural. Los productos de degradación por encima de una cierta cantidad deben calificarse. Un producto de degradación se "califica" cuando se adquiere y evalúa su seguridad biológica.

[00114] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de menos de o igual a 1 gramo, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.1% de cualquier producto de degradación no informado a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de más de 1 gramo, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.05% de cualquier producto de degradación no informado a la FDA.

[00115] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de menos de 1 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 1% de cualquier producto de degradación no identificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de menos de 1 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

menos de aproximadamente 5 μ g de cualquier producto de degradación no identificado.

[00116] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 1 mg a 10 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.5% de cualquier producto de degradación no identificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 1 mg a 10 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 20 μ g de cualquier producto de degradación no identificado.

[00117] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 10 mg a 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.2% de cualquier producto de degradación no identificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 10 mg a 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 2 mg de cualquier producto de degradación no identificado.

[00118] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de más de 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.1% de cualquier producto de degradación no identificado.

[00119] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de menos de 10 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 1% de cualquier producto de degradación no calificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de menos de 10 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 50 μ g de cualquier producto de

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

degradación no calificado.

[00120] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 10 mg a 100 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.5% de cualquier producto de degradación no calificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 10 mg a 100 mg, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 200 µg de cualquier producto de degradación no calificado.

[00121] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 100 mg a 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.2% de cualquier producto de degradación no calificado. En otra incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de 100 mg a 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 3 mg de cualquier producto de degradación no calificado.

[00122] En una incorporación, composiciones de la invención con una dosis diaria máxima de más de 2 g, luego de almacenarlas bajo condiciones de luz, calor, humedad, hidrolíticas de ácido/base, y/o oxidativas, contienen menos de aproximadamente 0.15% de cualquier producto de degradación no calificado.

[00123] En algunas incorporaciones, composiciones de la invención contienen un agente estabilizante que suprime, impide, inhibe, o atenúa en otra forma la decomposición del (de los) ingrediente(s) activo(s) durante el almacenamiento. Por ejemplo, la descomposición oxidativa de EPA en composiciones de la invención puede impedirse o atenuarse por la presencia de antioxidantes. Ejemplos no limitantes de antioxidantes apropiados incluyen tocoferol, lecitina, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Uno o más

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

antioxidantes, si se desea, están típicamente presentes en una composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1%, en peso, o aproximadamente 0.025% a aproximadamente 0.05%, en peso.

Excipientes

[00124] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" en esta especificación significa cualquier sustancia, no en sí misma un agente terapéutico, usada como portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto, o agregada a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento, o permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición, y que no produce toxicidad o interacción inaceptable con otros componentes en la composición.

[00125] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Diluyentes apropiados engloban ilustrativamente, en forma individual o en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y monohidrato de lactosa; almidones, incluyendo almidón directamente comprimible y almidones hidrolizados (v.g., Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (v.g., Cerelease™ 2000) y monohidrato de dextrosa; dihidrato de fosfato de calcio dibásico; diluyentes a base de sacarosa; azúcar en polvo; monohidrato de sulfato de calcio monobásico; dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio granular; dextratos; inositol; sólidos cereales hidrolizados; amilosa; celulosas incluyendo celulosa microcristalina, fuentes de grado alimenticio de α -celulosa y celulosa amorfa (v.g., Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinil pirrolidona; y similares. Tales diluyentes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 5% a aproximadamente 99%, aproximadamente 10% a aproximadamente 85%, o aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, del peso total de la composición.

[00126] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Desintegrantes apropiados engloban, individualmente o en combinación, almidones, incluyendo glicolato de almidón sódico (v.g., Explotab™ de PenWest) y almidones de maíz pregelatinizados (v.g., National™ 1551, National™ 1550, y Colocom™ 1500), arcillas (v.g., Veegum™ HV), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa y carboximetil celulosa sódica, croscarmelosa sódica (v.g., Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona, y gomas tales como agar, guar, xantana, algarrobo, karaya, pectina y gomas tragacanto. Tales desintegrantes, si están presentes, contienen normalmente en total aproximadamente 0.2% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 0.2% a aproximadamente 5%, del peso total de la composición.

[00127] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más antioxidantes. Antioxidantes ilustrativos incluyen ascorbato de sodio y vitamina E (tocoferol). Uno o más antioxidantes, si están presentes, están típicamente presentes en una composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.005% a aproximadamente 2.5%, o aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1%, en peso.

[00128] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más agentes aglutinantes farmacéuticamente aceptables o adhesivos como excipientes. Tales agentes aglutinantes y adhesivos pueden impartir suficiente cohesión a un polvo que se está comprimiendo para permitir las operaciones de procesamiento normales tales como encolado, lubricación, compresión y empaquetado, pero que le permiten al comprimido desintegrarse y a la composición absorberse luego de la ingestión. Agentes aglutinantes y adhesivos apropiados incluyen, individualmente o en combinación, acacia; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidones pregelatinizados (v.g., National™ 1511 y National™ 1500); celulosas tales como, pero no limitadas a, metil celulosa y carmelosa sódica (v.g., Tylose™); ácido alginico y sales de

ácido algínico; silicato de aluminio magnesio; PEG; goma guar; ácidos de polisacacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropil celulosa (v.g., Klucel™); y etil celulosa (v.g., Ethocel™). Tales agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0.75% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, del peso total de la composición.

[00129] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Ejemplos no limitantes de surfactantes que pueden utilizarse como agentes humectantes en composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato sódico de dioctilo, éteres alquifenílicos de polioxietileno, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos de ácido graso de polioxietileno y aceites, por ejemplo mono- y diglicéridos cápricos/caprílicos de polioxietileno (8) (v.g., Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetoestearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (v.g., Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácido grasos de propilen glicol, por ejemplo laurato de propilen glicol (v.g., Lauroglycol™ de Gattefossé), laurilsulfato sódico, ácidos grasos y sus sales, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol, y mezclas de los anteriores. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0.25% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0.4% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5%, del peso total de la composición.

[00130] Composiciones de la invención contienen opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo anti-adherentes y/o deslizantes) como excipientes. Lubricantes apropiados incluyen, individualmente o en combinación, behapato de glicerilo (v.g., Compritol™ 888); ácido esteárico y sus sales, incluyendo estearatos de magnesio (estearato de magnesio), calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (v.g., Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (v.g., Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 8%, o aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5%, del peso total de la composición.

[00131] Anti-adherentes apropiados incluyen talco, almidón de maíz, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. Talco es un anti-adherente o deslizante utilizado, por ejemplo, para reducir la adherencia de la formulación a las superficies del equipo y disminuir asimismo la estática en la mezcla. El talco, si está presente, constituye aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2%, del peso total de la composición. Deslizantes pueden usarse para promover el flujo del polvo de una formulación sólida. Deslizantes apropiados incluyen dióxido de sílice coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio.

[00132] Composiciones de la presente invención contienen opcionalmente uno o más agentes saborizantes, agentes edulcorantes, y/o colorantes. Agentes saborizantes útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, jarabe de acacia, alitame, anís, manzana, aspartame, banana, crema de Baviera, baya, grosella negra, mantequilla, pecana, sirope de caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, cítrico, jugo de cítrico, crema de cítrico, cacao, café, cola, cereza fría, cítrico frío,

ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, jugo de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, toronja, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, MagnaSweet®, maltol, manitol, arce, mentol, menta, crema de menta, baya mixta, almendra, naranja, mantequilla de maní, pera, hierbabuena, crema de hierbabuena, Prosweet® Powder, frambuesa, malta, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, y combinaciones de los anteriores, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainilla-menta, *etc.*

[00133] Agentes edulcorantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, por ejemplo, acesulfame potásico (acesulfame K), alitame, aspartame, ciclamato, cilamato, dextrosa, isomalt, MagnaSweet®, maltitol, manitol, neohesperidina DC, neotame, Prosweet® Powder, sacarina, sorbitol, stevia, sucralosa, sacarosa, tagatosa, taumatina, xilitol, y similares.

[00134] Agentes saborizantes, agentes edulcorantes, y/o colorantes pueden estar presentes en composiciones de la invención en cualquier cantidad apropiada, por ejemplo aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 8%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, en peso.

[00135] Composiciones de la invención contienen opcionalmente un agente suspensor. Ejemplos ilustrativos no limitantes de agentes suspensores apropiados incluyen dióxido de silicio, bentonita, silicato de aluminio hidratado (v.g. caolín) y mezclas de los anteriores. Uno o más agentes suspensores están opcionalmente presentes en composiciones de la invención en una cantidad total de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3.0%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.0%, o aproximadamente 0.25% a aproximadamente 1.0%, en peso.

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

[00136] Los anteriores excipientes pueden tener múltiples roles, como se conoce en el arte. Por ejemplo, el almidón puede servir como relleno, así como desintegrante. La clasificación de los excipientes ya mencionados no tiene que entenderse como limitante en alguna manera. Excipientes categorizados en alguna manera pueden operar igualmente bajo varias categorías diferentes de excipientes, como se apreciará fácilmente por un especialista en el arte.

Métodos terapéuticos

[00137] En varias incorporaciones, las composiciones de la invención son útiles para tratamiento y/o prevención de una enfermedad cardiovascularmente relacionada. El término "enfermedad cardiovascularmente relacionada" en esta especificación se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o vasos sanguíneos (*es decir*, arterias y venas) o cualquiera de sus síntomas, o cualquier enfermedad o afección que causa o contribuye a una enfermedad cardiovascular. Ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos cardiovascularmente relacionados incluyen episodios isquémicos cardíacos agudos, infarto agudo del miocardio, angina, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, aterosclerosis, fibrilación arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca crónica, angina estable crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, trombosis de venas profundas, diabetes, diabetes sacarosa, neuropatía diabética, disfunción diastólica en sujetos con diabetes sacarosa, edema, hipertensión esencial, embolismo pulmonar eventual, enfermedad de hígado graso, cardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH - *homozygous familial hypercholesterolemia*), sitosterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia en sujetos VIH-positivos, hipertensión, hipertrigliceridemia, complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto del miocardio, presión sanguínea baja, síndrome metabólico, dislipidemia mixta, insuficiencia cardíaca moderada a benigna, infarto del miocardio, manejo de la obesidad, fibrilación auricular paroxística/fibrilación arterial/fibrillation/aleteo, taquicardias supraventriculares paroxísticas (PSVT - *paroxysmal supraventricular tachycardias*), particularmente edema

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

de iniciación grave o rápida, agregación plaquetaria, hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia primaria, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, taquicardia ventricular (VT - *ventricular tachycardia*) hemodinámicamente inestable, recurrente, arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente (VF - *ventricular fibrillation*), aneurisma roto, sitosterolemia, apoplejía, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular sintomática/aleteo, taquicardia, diabetes tipo 2, vasculopatía, tromboembolismo venoso, arritmias ventriculares, y otros episodios cardiovasculares.

[00138] 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 la evolución de la enfermedad o trastorno; aliviar la enfermedad o trastorno, por ejemplo, ocasionar la regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección causada por, o resultante de, la enfermedad o trastorno, por ejemplo, aliviar, prevenir o tratar síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "prevención" en relación con una enfermedad o trastorno dado significa: prevenir la manifestación de la evolución de la enfermedad si no ha ocurrido ninguna, prevenir la ocurrencia de la enfermedad o trastorno en un sujeto que pueda estar predispuesto al trastorno o enfermedad, pero que todavía no se ha diagnosticado cómo afectado por el trastorno o enfermedad, y/o prevenir la evolución posterior de la enfermedad/trastorno, si ya está presente.

[00139] En algunas incorporaciones, composiciones de la presente invención pueden co-administrarse o administrarse concomitantemente con uno o más agentes cardiovasculares adicionales. Los términos "co-administrar," "administración concomitante," y "administrar concomitantemente" se utilizan indistintamente en esta especificación y se refieren cada uno, por ejemplo, a la administración de dos o más agentes (v.g., EPA o su derivado y un agente cardiovascular) al mismo tiempo, en la misma dosis posológica, uno inmediatamente después del otro, dentro de cinco minutos uno del otro, dentro de diez minutos uno del otro, dentro de quince minutos uno del otro, dentro de treinta minutos uno del otro, dentro de una hora uno del otro, dentro de dos horas uno del otro, dentro de cuatro horas uno del otro, dentro de seis horas uno del otro, dentro de doce

horas uno del otro, dentro de un día uno del otro, dentro de una semana uno del otro, dentro de dos semanas uno del otro, dentro de un mes uno del otro, dentro de dos meses uno del otro, dentro de seis meses uno del otro, dentro de un año uno del otro, *etc.*

[00140] En una incorporación, la presente invención provee un método de tratar una afección relacionada con una enfermedad cardiovascular, método que incluye administrar a un sujeto que lo necesita una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una dosis posológica única o como múltiples unidades posológicas), en donde se mejoran uno o más parámetros lipídicos, por comparación con parámetros lipídicos logrados por los efectos aditivos de los tratamientos individuales.

[00141] En una incorporación relacionada, luego del tratamiento de acuerdo con la presente invención, por ejemplo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

- (a) niveles de triglicéridos reducidos, comparados con un valor inicial o rama de placebo;
- (b) niveles de Apo B reducidos, comparados con un valor inicial o rama de placebo;
- (c) niveles HDL-C aumentados, comparados con un valor inicial o rama de placebo;
- (d) ningún aumento en los niveles LDL-C, comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (e) una reducción en los niveles LDL-C, comparada con un valor inicial o rama de placebo;

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

- (f) una reducción en niveles no HDL-C, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (g) una reducción en niveles vLDL, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (h) un aumento en niveles apo A-I, comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (i) un aumento en la relación apo A-I/apo B, comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (j) una reducción en niveles de lipoproteína A, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (k) un aumento en número de partículas LDL, comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (l) una reducción en tamaño de partículas LDL, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (m) una reducción en colesterol de partículas residuales, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (n) una reducción en LDL oxidada, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (o) ningún cambio o una reducción de la glucosa plasmática en ayunas (FPG -., *fasting plasma glucose*), comparados con un valor inicial o rama de placebo;
- (p) una reducción en hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (q) una reducción en el modelo de homeostasis de resistencia a la insulina, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (r) una reducción en la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (s) una reducción en la molécula 1 de adhesión intracelular, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (t) una reducción en interleucina-6, comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (u) una reducción en el inhibidor 1 de activación de plasminógeno, comparada con un valor inicial o rama de placebo;

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

- (v) una reducción en de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hsCRP - *high sensitivity C-reactive protein*), comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (w) un aumento en EPA fosfolípido sérico, comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (x) un aumento en EPA en la membrana de los glóbulos rojos, comparado con un valor inicial o rama de placebo; y/o
- (y) una reducción o aumento en uno o más de contenido de glóbulos rojos y/o fosfolípidos séricos de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estearidónico (SA) o ácido oleico (OA), comparados con un valor inicial o rama de placebo.

[00142] En una incorporación, métodos de la presente invención incluyen medir niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en los anteriores parámetros (a) - (y) antes de medicar al sujeto o grupo de sujetos. En otra incorporación, los métodos incluyen administrar al sujeto una composición, como se divulga en esta especificación, luego de determinar los niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en los anteriores parámetros (a) - (y) y, posteriormente, tomar una cuantificación adicional de los citados uno o más marcadores.

[00143] En otra incorporación, luego del tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe cualesquiera 2 o más de, cualesquiera 3 o más de, cualesquiera 4 o más de, cualesquiera 5 o más de, cualesquiera 6 o

más de, cualesquiera 7 o más de, cualesquiera 8 o más de, cualesquiera 9 o más de, cualesquiera 10 o más de, cualesquiera 11 o más de, cualesquiera 12 o más de, cualesquiera 13 o más de, cualesquiera 14 o más de, cualesquiera 15 o más de, cualesquiera 16 o más de, cualesquiera 17 o más de, cualesquiera 18 o más de, cualesquiera 19 o más de, cualesquiera 20 o más de, cualesquiera 21 o más de, cualesquiera 22 o más de, cualesquiera 23 o más, cualesquiera 24 o más, o todos los 25 de los resultados (a) - (y) descritos inmediatamente más arriba.

[00144] En otra incorporación, luego del tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 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) una reducción en nivel de triglicéridos 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (b) un aumento de menos de 30%, un aumento de menos de 20%, un aumento de menos de 10%, un aumento de menos de 5% o ningún aumento en los niveles no HDL-C o una reducción en los niveles no 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 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de placebo;

(c) sustancialmente ninguna variación, ninguna variación o un aumento en los niveles de HDL-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 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% (variación % actual o variación % media) comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(d) un aumento de menos de 60%, un aumento de menos de 50%, un aumento de menos de 40%, un aumento de menos de 30%, un aumento de menos de 20%, un aumento de menos de 15% o ningún aumento en los niveles de 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 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de placebo;

(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 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(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 aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(g) un aumento en los niveles de apo A-I 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de 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 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de 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 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(j) una reducción en el número de partículas LDL medias 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(k) un aumento en el tamaño de partículas LDL medias 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de placebo;

(l) una reducción en el colesterol de partículas residuales 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(m) una reducción en LDL oxidada 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(n) sustancialmente ninguna variación, ninguna variación o una reducción en la glucosa plasmática 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 aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(o) sustancialmente ninguna variación, ninguna variación o una reducción en la 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 aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, o por lo menos aproximadamente 50% (variación % actual o variación % media) comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(p) una reducción en el modelo de homeostasis como un índice de la resistencia a la insulina 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% (variación % actual o variación % media) comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(q) una reducción en fosfolipasa A2 asociada con lipoproteína 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(s) una reducción en interleucina-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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

(t) una reducción en inhibidor 1 de activación 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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;

- (u) una reducción en la proteína C-reactiva 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% variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo;
- (v) un aumento en plasma sérico y/o EPA RBC 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (w) un aumento en EPA en la membrana de glóbulos rojos y/o fosfolípidos séricos 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% (variación % actual o variación % media), comparado con un valor inicial o rama de placebo;
- (x) una reducción o aumento en uno o más de DHA, DP A, AA, PA y/o OA en los glóbulos rojos y/o fosfolípidos séricos 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% (variación % actual o variación % media), comparados con un valor inicial o rama de placebo; y/o

(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% (variación % actual o variación % media), comparada con un valor inicial o rama de placebo.

[00145] En una incorporación, métodos de la presente invención incluyen medir niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en los parámetros (a) - (y) antes de medicar a un sujeto o grupo de sujetos. En otra incorporación, los métodos incluyen administrar al sujeto una composición, como se divulga en esta especificación, luego de determinar los niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en los parámetros (a) - (y) y, posteriormente, tomar una segunda medición de uno o más marcadores, medidos en el valor inicial para comparación con éste.

[00146] En otra incorporación, luego del tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

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 cualesquiera 2 o más de, cualesquiera 3 o más de, cualesquiera 4 o más de, cualesquiera 5 o más de, cualesquiera 6 o más de, cualesquiera 7 o más de, cualesquiera 8 o más de, cualesquiera 9 o más de, cualesquiera 10 o más de, cualesquiera 11 o más de, cualesquiera 12 o más de, cualesquiera 13 o más de, cualesquiera 14 o más de, cualesquiera 15 o más de, cualesquiera 16 o más de, cualesquiera 17 o más de, cualesquiera 18 o más de, cualesquiera 19 o más de, cualesquiera 20 o más de, cualesquiera 21 o más de, cualesquiera 22 o más de, cualesquiera 23 o más de, cualesquiera 24 o más de, o todos los 25 de los resultados (a) - (y) descritos inmediatamente más arriba.

[00147] Los parámetros (a) - (y) pueden medirse de acuerdo con cualquiera metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, triglicéridos, colesterol total, HDL-C azúcar en la sangre en ayunas pueden tomarse del suero y analizarse utilizando técnicas de fotometría estándar. VLDL-TG, LDL-C y VLDL-C pueden calcularse o determinarse usando fraccionamiento de lipoproteína sérica mediante ultracentrifugación preparativa y subsiguiente análisis cuantitativo mediante refractometría, o mediante metodología ultracentrífuga analítica. Apo A1, Apo B y hsCRP pueden determinarse del suero utilizando técnicas de nefelometría estándar. La lipoproteína A puede determinarse del suero usando técnicas de inmunoanálisis turbidimétrico estándar. El número de partículas LDL y el tamaño de partícula pueden determinarse usando espectrometría de resonancia magnética nuclear (NMR - *nuclear magnetic resonance*). Lipoproteínas residuales y LDL-fosfolipasa A2 pueden determinarse de plasma EDTA o suero y suero, respectivamente, empleando técnicas de inmunoseparación enzimática. Niveles de LDL oxidada, molécula-1 de adhesión intercelular e interleucina-2 pueden determinarse del suero utilizando técnicas de inmunoanálisis enzimático estándar. Estas técnicas se describen en detalle en libros de texto estándar, por ejemplo Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood and Bortter Eds.), WB Saunders Company.

[00148] En una incorporación relacionada, las reducciones o aumentos de los parámetros (a) - (y) ya mencionados son estadísticamente significativas.

[00149] En otra incorporación, la presente invención provee un método de terapia de lípidos en la sangre, método que incluye administrar a un sujeto que lo necesita 1 a una pluralidad de unidades posológicas que contienen una composición o composiciones, como se divulga en esta especificación. En otra incorporación, el sujeto que se está tratando tiene un nivel de triglicéridos inicial, antes del tratamiento con una composición de la presente invención, mayor que o igual a aproximadamente 150 mg/dl, mayor que o igual a aproximadamente 175 mg/dl, mayor que o igual a aproximadamente 250 mg/dl, o mayor que o igual a aproximadamente 500 mg/dl, por ejemplo aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 2000 mg/dl, aproximadamente 300 a aproximadamente 1800 mg/dl, o aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl.

[00150] En una incorporación, métodos de la presente invención incluyen medir niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en los parámetros (a) - (y) antes de medicar al sujeto o grupo de sujetos. En otra incorporación, los métodos incluyen administrar al sujeto una composición, como se divulga en esta especificación, después de determinar niveles iniciales de uno o más marcadores expuestos en (a) - (y) y, posteriormente, tomar una segunda medición de uno o más marcadores medidos en una línea de referencia para comparación con ella.

[00151] En una incorporación, la presente invención provee un método de tratar o prevenir hipercolesteremia primaria y/o dislipidemia mixta (Tipos II y IIb de Fredrickson) en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación. En una incorporación relacionada, la presente invención provee un método de reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos, cuando el tratamiento

con una monoterapia de liberación extendida de niacina o estatina se considera inadecuada (hiperlipidemia tipo IV de Frederickson). La monoterapia de liberación extendida de niacina o estatina se considera inadecuada cuando, por ejemplo, el nivel no HDL-C del sujeto no se disminuye, o no se disminuye al grado deseado, el nivel LDL-C del sujeto no se mejora, o no se mejora al grado deseado, el nivel HDL-C del sujeto no se mejora, o no se mejora al grado deseado, y/o el nivel de triglicéridos del sujeto no se mejora, o no se mejora al grado deseado.

[00152] En otra incorporación, la presente invención provee un método de tratar o prevenir infarto del miocardio no fatal, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00153] En otra incorporación, la presente invención provee un método de tratar o prevenir el riesgo de infarto del miocardio no fatal, recurrente, en un sujeto con una historia de infarto del miocardio, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00154] En otra incorporación, la presente invención provee un método de desacelerar la evolución o promover la regresión de la enfermedad aterosclerótica en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00155] En otra incorporación, la presente invención provee un método de tratar obesidad en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar a un sujeto que lo

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

necesita una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00156] En otra incorporación, la presente invención provee un método de tratar o prevenir niveles de triglicéridos séricos muy elevados (v.g., hiperlipidemia Tipos IV y V) en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00157] En otra incorporación, la presente invención provee un método de tratar sujetos que tienen niveles de triglicéridos séricos muy elevados (v.g., mayores que 1000 mg/dl o mayores que 2000 mg/dl) y que están en riesgo de desarrollar pancreatitis, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00158] En otra incorporación, la presente invención provee un método de prevenir la recurrencia de apoplejía, método que incluye administrar a un sujeto, con una historia de apoplejía, una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00159] En otra incorporación, la presente invención provee un método de prevenir la manifestación y/o recurrencia de episodios cardiovasculares en un sujeto, que ha superado el período inestable de angioplastia cardiovascular, método que incluye administrar al sujeto una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00160] En otra incorporación, la presente invención provee un método de reducir niveles de Apo-B y colesterol no HDL en un grupo de sujetos con un nivel de colesterol LDL inicial de por lo menos 100 mg/dl, un nivel de colesterol no HDL inicial de por lo menos 130 mg/dl y un nivel de triglicéridos inicial de por lo menos 200 mg/dl, y reducir el nivel de Apo-B y colesterol no HDL del grupo de sujetos administrando a miembros del grupo de sujetos una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación.

[00161] En otra incorporación, la invención provee un método de reducir los niveles de Apo-B en un grupo de sujetos, método que incluye medir niveles de colesterol LDL, colesterol no HDL, y triglicéridos en sujetos, proporcionando a un grupo de sujetos un nivel de colesterol LDL inicial de por lo menos 100 mg/dL, un nivel de colesterol no HDL inicial de por lo menos 130 mg/dL, y un nivel de triglicéridos inicial de por lo menos 200 mg/dL, y reducir los niveles de Apo-B del grupo de sujetos administrando al grupo de sujetos una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples unidades posológicas), como se divulga en esta especificación, en una cantidad efectiva para reducir los niveles de Apo-B del grupo de sujetos en una cantidad estadísticamente significativa, comparada con un tratamiento de control, en donde se evita un aumento o un aumento estadísticamente significativo de colesterol LDL.

[00162] En otra incorporación, la invención provee un método de reducir niveles de Apo-B en un grupo de sujetos, que incluye proporcionar a un grupo de sujetos un nivel de colesterol LDL inicial de por lo menos 100 mg/dL, un nivel de colesterol no HDL inicial de por lo menos 130 mg/dL, y un nivel de triglicéridos inicial de por lo menos 200 mg/dL, reducir los niveles de Apo-B del grupo de sujetos administrando a los miembros del grupo de sujetos una composición o composiciones que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales (como una unidad posológica única o como múltiples

unidades posológicas), como se divulga en esta especificación, en una cantidad efectiva para reducir los niveles de Apo-B del grupo de sujetos en una cantidad estadísticamente significativa, comparada con un tratamiento de control, y determinando la reducción en los niveles de Apo-B del grupo de sujetos.

[00163] En una incorporación, una composición de la invención se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de EPA de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, 25 aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg,

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

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.

[00164] En las varias incorporaciones de la invención descritas en esta especificación, el EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales opcionales pueden administrarse como una unidad posológica única co-formulada, o como unidades posológicas individuales. Donde el EPA y uno o más agentes cardiovasculares adicionales opcionales se co-administran como unidades posológicas separadas, cada unidad posológica puede administrarse a un sujeto en sustancialmente los mismos tiempos o en tiempos sustancialmente diferentes. En una incorporación, donde dos o más unidades posológicas individuales se van a administrar diariamente, cada unidad posológica puede administrarse al sujeto dentro de un período de aproximadamente 24 horas, 18 horas, 12 horas, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora, o 0.5 hora.

[00165] En otra incorporación, el EPA y uno o más agentes cardiovasculares opcionales pueden administrarse secuencialmente. Por ejemplo, EPA puede administrarse a un sujeto como un agente único durante un período de carga de EPA. El período de carga puede ser, por ejemplo, 1 día, 2 días, 4 días, 6 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas o 10 semanas. Después de algún

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

período de carga similar, pueden iniciarse uno o más agentes cardiovasculares adicionales junto con administración EPA corriente o en lugar de tratamiento EPA.

[00166] En otra incorporación, EPA se administra un sujeto en la mañana, por ejemplo desde aproximadamente 4 am a aproximadamente 10 am, aproximadamente 5 am a aproximadamente 9 am, o aproximadamente 6 am a aproximadamente 8 am, y los uno o más agentes cardiovasculares opcionales se administran al sujeto en la tarde o en la noche, por ejemplo desde aproximadamente 1 pm a aproximadamente 11 pm, aproximadamente 2 pm a aproximadamente 10 pm, o aproximadamente 3 pm a aproximadamente 9 pm, o viceversa.

[00167] En otra incorporación, la invención provee el uso de EPA y uno o más agentes cardiovasculares en la fabricación de un medicamento para tratamiento o prevención de una afección relacionada con una enfermedad cardiovascular tal como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, cardiopatía coronaria, vasculopatía, apoplejía, aterosclerosis, arritmia, hipertension, infarto del miocardio, y otros episodios cardiovasculares. En una incorporación, la composición contiene no más de 10% DHA, si lo hubiere. En otra incorporación, la composición no contiene, o no contiene sustancialmente DHA.

[00168] En otra incorporación, la invención provee una composición farmacéutica que contiene EPA y uno o más agentes cardiovasculares para el tratamiento y/o prevención de una afección relacionada con una enfermedad cardiovascular, en donde la composición contiene no más de 10% DHA, si lo hubiere. En una incorporación relacionada, la composición no contiene sustancialmente DHA, o no contiene DHA.

[00169] En una incorporación, un sujeto que se está tratando con una composición o régimen expuestos en esta especificación es un sujeto diabético o pre-diabético.

[00170] En una incorporación, cualquiera de los métodos divulgados en esta

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

especificación se utilizan en el tratamiento o prevención en un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En una incorporación, los métodos de la invención incluyen un paso de identificar un sujeto como un consumidor de dieta occidental o consumidor de una dieta prudente y luego tratar el sujeto, si se considera que el sujeto consume una dieta occidental. El término "dieta occidental" en esta especificación se refiere generalmente a una dieta típica consistente, por porcentaje de calorías totales, en aproximadamente 45% a aproximadamente 50% de carbohidratos, aproximadamente 35 a aproximadamente 40% de grasa, y aproximadamente 10% a aproximadamente 15% de proteína. Una dieta occidental puede caracterizarse asimismo por ingestas relativamente altas de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados, y postres, por ejemplo en donde la mitad o más o 70% o más de calorías provienen de estas fuentes.

[00171] Hay que entender que una amplia gama de cambios y modificaciones a las incorporaciones descritas anteriormente serán evidentes a los especialistas en el arte y se contemplan. Se pretende, en consecuencia, que la anterior descripción detallada se considere como ilustrativa en vez de limitante, y que hay que entender que son las siguientes reivindicaciones, incluyendo todos los equivalentes, las llamadas a definir el espíritu y ámbito de la invención.

[00172] Debe entenderse que varios cambios y modificaciones a las incorporaciones actualmente preferidas, descritas en esta especificación, serán evidentes a los expertos en el arte. Tales cambios y modificaciones pueden introducirse sin apartarse del espíritu y el ámbito del presente asunto y sin disminuir sus ventajas previstas. Se pretende, en consecuencia, que tales cambios y modificaciones se cubran por las reivindicaciones anexas.

EJEMPLOS

[00173] Los siguientes ejemplos no limitantes son para fines ilustrativos y no

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

tienen que entenderse como limitando la invención en cualquier manera.

Ejemplo 1

[00174] Se condujo un experimento para analizar EPA, DHA, EPA + DHA con y sin atorvastatina en membranas modelo enriquecidas con PUFAs y colesterol en niveles que reproducen enfermedad o afecciones con riesgo cardiovascular elevado (es decir, hipercolesteremia). Como se muestra a continuación, EPA exhibe un potente beneficio antioxidante en membranas enriquecidas con colesterol, superior al observado con DHA. Más aún, la combinación de EPA y atorvastatina proporcionó un beneficio antioxidante adicional por comparación con EPA solo.

[00175] EPA y DHA se analizaron individualmente en una concentración fija de 10.0 μM o en combinación con 5.65 μM y 4.35 μM (EPA y DHA, respectivamente), la cual es una relación molar de 1.3:1. Se examinaron los efectos separados y combinados de estos agentes sobre la formación de peróxido lipídico (LOOH) con relaciones molares de colesterol a fosfolípido (C/P) de 0.5:1, 1.0:1 y 1.5:1. Se midieron igualmente los niveles de hidroperóxidos lipídicos para EPA, DPH y EPA/DPH en membranas enriquecidas con colesterol, preparadas en la ausencia y presencia de atorvastatina.

[00176] Se obtuvo 1,2-dilinoleoil-3-*sn*-fosfatidilcolina (DLPC) de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) y se almacenó en cloroformo (25 mg/ml) a -80°C hasta el momento del uso. Colesterol se obtuvo y almacenó en cloroformo (10 mg/ml) a -20°C . Se preparó reactivo en color de CHOD-yoduro (solución patrón) de acuerdo con un procedimiento modificado de El-Saadani *et al.* (El-Saadani M, Esterbauer H, El-Sayed M, Goher M, Nassar AY, Jurgens G. A spectrophotometric assay for lipid peroxides in serum lipoproteins using commercially available reagent. *J Lipid Res* 1989; 30:627-30) consistente en 0.2 M K_2HPO_4 , 0.12 M KI, 0.15 mM NaN_3 , 10 μM molibdato de amonio, y 0.1 g/L de cloruro de benzalconio. Previamente al uso experimental, se activó el reactivo CHOD agregando 24 μM ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), 20 μM hidroxitolueno

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

butilado (BHT), y 0.2% Triton X-100. Se preparó atorvastatina en etanol justo antes del uso experimental y se agregó junto con lípidos componentes que contenían cantidades fijas de EPA, DPH o EPA/DPH en niveles equimolares. Los compuestos y los lípidos se agregaron en combinación durante la preparación de las muestras de membranas para garantizar la completa incorporación en las bicapas lipídicas.

[00177] Muestras de membranas que constaban de DLPC $\pm$ colesterol, con relaciones molares de colesterol a fosfolípido (C/P), que variaban desde 0.5 a 1.5, se prepararon en la siguiente forma. Los lípidos componentes (en cloroformo) se transfirieron a tubos de ensayo de 13 x 100 mm y se secaron (*shell-dried*) bajo un flujo constante de gas nitrógeno, mientras se mezclaba en un remolino. El lípido se secó conjuntamente con EPA, DPH o EPA/DPH preparados en la ausencia o presencia de la atorvastatina en niveles equimolares.

[00178] Se retiró el disolvente similar secando durante un mínimo de 3 h bajo vacío. Luego de la desecación, cada muestra de membrana se resuspendió en amortiguador de difracción (0.5 mM HEPES, 154 mM NaCl, pH 7.3) para producir una concentración de fosfolípido final de 1.0 mg/ml. Se formaron vesículas multilamelares (MLV – *multilamellar vesicles*) mediante mezclado en remolino durante 3 minutos a temperatura ambiente. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol* 1965; 13:238-52. Inmediatamente después de la preparación de las MLV inicial, alícuotas de cada muestra de membranas se tomarán para análisis de peroxidación inicial (0 h).

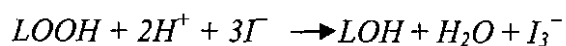
[00179] Todas las muestras de membranas lipídicas se sometieron a autoxidación dependiente del tiempo incubando a 37°C en un baño maría en agitación, no cubierto. Se extrajeron pequeñas alícuotas de cada muestra en intervalos 24 h y se combinaron con 1.0 de reactivo en color de CHOD-yoduro activo. Para garantizar lecturas espectrofotométricas dentro de un rango óptimo de absorbencia, se ajustaron volúmenes de muestras, tomadas para medición de la formación de peróxido lipídico, con respecto a la duración de la

WO 2010/12709

PCT/US2010/032948

peroxidación y rango entre 100 y 10 μ l. Las muestras de prueba se cubrieron inmediatamente con papel de aluminio y se incubaron a temperatura ambiente durante > 4 h en la ausencia de luz. Se midieron las absorbencias contra un blanco CHOD a 365 nm utilizando un espectrofotómetro Beckman DU-640.

[00180] El análisis calorimétrico CHOD se basa en la oxidación de yodo (I^-) por hidroperóxidos lipídicos (LOOH) y procede de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



[00181] La cantidad de anión triyoduro (I_3^-) liberada en esta reacción es directamente proporcional a la cantidad de hidroperóxidos lipídicos, presentes en la muestra de membrana. El valor de absorptividad molar (ϵ) de I_3^- es $2.46 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 365 nm.

[00182] Los resultados se muestran en Figuras 1-4.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición farmacéutica que contiene EPA y un agente cardiovascular, en donde la composición contiene no más de 10% DHA en peso, si lo hubiere.

2. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente cardiovascular es un inhibidor ACAT, un inhibidor ACE, un bloqueador α , un bloqueador α/β , un antagonista de receptor de angiotensina II, un agente anti-arritmico, un agente antiplaquetario, un bloqueador β , un bloqueador de canales de calcio, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un mimético de apoA-1, un inhibidor CETP, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de absorción de colesterol, un diurético, un agente de dislipidemia, un antagonista de receptor de endotelina, un inductor de receptor LDL, un inhibidor Lp-PLA2, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un activador LCAT, un inhibidor de proteína microsómica de transporte de triglicéridos, un inhibidor sPLA2, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un agonista/activador de PPAR, un agente trombolítico, un activador β de receptor tiroideo, un inhibidor de agregación plaquetaria, o un antagonista de aldosterona.

3. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente cardiovascular se selecciona del grupo que incluye el inhibidor 5-LO 6, A-0002, abciximab, ABT-335, ABT-761, acebutolol, acetohexamida, adenosina, AEGR-733, aldactone, aleglitezar, aliskiren, aliskiren hemifumarato, aliína, amiodarone, amlodipina, amorolfina, amprenavir, anacetrapib, anticuerpo Angpt14, Anti-oxLDL, APA-01, apixaban, APL180, APP018, aspirina, atenolol, atorvastatina, AVE5530, AZD-2479, BAY-60-5521, benazepril, BMS-200150, bosentán, butenafina, candesartán, captopril, carvedilol, CER-002, clorotiazida sódica, clorpropamida, colina fenofibrato, CI-1011, cilostazol, clevidipina butirato, clonidina, clopidogrel, CMI 977, colesevelam, colestipol, CP-346086, CP-800569, CRD-5, CS-505, CSL111, dalcetrapib, dalteparina, darapladib, defibrotide, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, digoxina, diltiazem, dipiridamol, dirlotapide, disopiramida, doxazosina, enalapril, enalaprilat, enoxaparina, epigalocatequina-3-O-galato, eplerenona, eprosartán, eprotirome, eptifibatide, un estrógeno o un análogo de los anteriores, ETC-1001, ETC-216, ETC-588-liposoma, ETC-642, ácido etacrínico, ezetimibe, fenofibrato, flecainida, fluvastatina, fondoparinax, fosamprenavir, fosinopril, FR194738, furosemida, gemfibrozil, GFT14, GFT505, glimepirida, glipizida, gliburida, GSK-256073, GW501516, hidroclorotiazida, implitapida, indapamida, indinavir, irbesartán, isradipina, JTT-130, JTT-

705, KD-3010, lactacistina, laropiprant, enzima LCAT, LCP-AtorFen, lidocaína, lisinopril, lonapalen lopinavir, losartán, lovastatina, LY 333013, MAHDL01, MB07811, MBX-8025, metformina, metildopa, metoprolol succinato, mexiletina, metoprolol, MK-886, moexipril, nadolol, naftifina, nateglinida, NB-598, NCX6560, Nebivolol, nelfinavir, niacina, niaspan, nicardipina, nimodipina, nisoldipina, olmesartán, orlistat, PCSK9 RNAi, PD-348292, perindopril, PF-3185043, pindolol, pioglitazona, PLX204, pravastatina, prazosina, procainamida, propafenona clorhidrato, propranolol clorhidrato, quinapril, quinidina gluconato, R7232, ramipril, apoA-1 recombinante, LCAT recombinante, repaglinida, resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxistilbeno), D-4F inversa, rilapladib, ritonavir, rosiglitazona, rosiglitazona maleato, rosuvastatina, RVX-208, RWJ 800025, S-alilcisteína, saquinavir, selenocisteína, sildenafil, simvastatina, SLx-4090, Sobetirome (QRX-431), tadalafil, telmisartán, terazosina, terbinafina, thelin, ticlopidina, tirofiban, tocainida, tolazamida, tolbutamida, torcetrapib, torsemida, trandolapril, TRIA-662, triamtereno, ApoA-1 trimérica, valsartán, vardenafil, VIA-2291, verapamil, verespladib, volibris, WA8242A, WA8242A₂, WA8242B, ZD2138, zileutón, o una combinación de los anteriores.

4. La composición de la reivindicación 1 que contiene además un agente cardiovascular adicional.

5. La composición de la reivindicación 4 en donde el agente cardiovascular adicional se selecciona de un inhibidor ACAT, un inhibidor ACE, un bloqueador α , un bloqueador α/β , un antagonista de receptor de angiotensina II, un agente anti-aritmico, un agente antiplaquetario, un bloqueador β , un bloqueador de canales de calcio, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un mimético de apoA-1, un inhibidor CETP, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de absorción de colesterol, un diurético, un agente de dislipidemia, un antagonista de receptor de endotelina, un inductor de receptor LDL, un inhibidor Lp-PLA₂, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un activador LCAT, un inhibidor de proteína microsómica de transporte de triglicéridos, un agonista/activador de PPAR, un agente trombolítico, un activador β de receptor tiroideo, un inhibidor de agregación plaquetaria, o un antagonista de aldosterona.

6. La composición de la reivindicación 1 que contiene además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición de la reivindicación 6 en donde el excipiente se selecciona de un portador, un diluyente, un antioxidante, un agente saborizante, un agente edulcorante, un colorante, un agente suspensor, o una combinación de los anteriores.

8. La composición de la reivindicación 1 en donde el EPA está presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1500 mg.
9. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición contiene menos de 0.5% DHA o derivado en peso de ácidos grasos totales.
10. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición no contiene sustancialmente DHA o su derivado.
11. La composición de la reivindicación 1 en donde la relación en peso de EPA a otros ácidos grasos es por lo menos aproximadamente 96:4.
12. La composición de la reivindicación 1 en donde el EPA contiene un éster C₁ - C₅ alquílico.
13. La composición de la reivindicación 12 en donde el éster C₁ - C₅ alquílico contiene éster etílico de EPA.
14. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición contiene menos de 1% de tocoferols en peso, si lo hubiere.
15. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición está en una forma farmacéutica administrable oralmente.
16. La composición de la reivindicación 15 en donde la forma farmacéutica incluye un comprimido, un comprimido oblongo, cápsula, polvo, pastilla para chupar, sobre, oblea, pastilla que se disuelve en la boca, aglomerado, gránulo, microgránulo, microgránulo encapsulado, o aerosol en polvo.
17. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente cardiovascular se suspende en el EPA.
18. La composición de la reivindicación 17 en donde la suspensión es sustancialmente uniforme.
19. La composición de la reivindicación 18 en donde la composición está presente en una cápsula.
20. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente cardiovascular

contiene orlistat o metformina.

21. Un método de tratar una afección relacionada con una enfermedad cardiovascular, método que incluye administrar a un sujeto que lo necesita EPA y un agente cardiovascular.

22. El método de la reivindicación 21 en donde la enfermedad relacionada cardiovascularmente se selecciona del grupo conformado por episodios isquémicos cardiacos agudos, infarto agudo del miocardio, angina, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, aterosclerosis, fibrilación arterial, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca crónica, angina estable crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiopatía coronaria, trombosis de venas profundas, diabetes, diabetes sacarosa, neuropatía diabética, disfunción diastólica en sujetos con diabetes sacarosa, edema, hipertensión esencial, embolismo pulmonar eventual, enfermedad de hígado graso, cardiopatía, insuficiencia cardiaca, hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH - *homozygous familial hypercholesterolemia*), sitosterolemia familiar homocigótica, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipidemia en sujetos VIH-positivos, hipertensión, hipertrigliceridemia, complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto del miocardio, presión sanguínea baja, síndrome metabólico, dislipidemia mixta, insuficiencia cardiaca moderada a benigna, infarto del miocardio, manejo de la obesidad, fibrilación auricular paroxística/fibrilación arterial/fibrilación/aleteo, taquicardias supraventriculares paroxísticas (PSVT - *paroxysmal supraventricular tachycardias*), particularmente edema de iniciación grave o rápida, agregación plaquetaria, hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia primaria, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, taquicardia ventricular (VT - *ventricular tachycardia*) hemodinámicamente inestable recurrente, arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente (VF - *ventricular fibrillation*), aneurisma roto, sitosterolemia, apoplejía, taquicardia supraventricular, fibrilación auricular sintomática/aleteo, taquicardia, diabetes tipo 2, vasculopatía, tromboembolismo venoso, arritmias ventriculares, y otros episodios cardiovasculares.

23. El método de la reivindicación 22 en donde el agente cardiovascular se selecciona del grupo conformado por un inhibidor ACAT, un inhibidor ACE, un bloqueador α , un bloqueador α/β , un antagonista de receptor de angiotensina II, un agente anti-aritmico, un agente antiplaquetario, un bloqueador β , un bloqueador de canales de calcio, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un mimético de apoA-1, un inhibidor CETP, un secuestrante de ácido biliar, un inhibidor de absorción de colesterol, un diurético, un

agente de dislipidemia, un antagonista de receptor de endotelina, un inductor de receptor LDL, un inhibidor Lp-PLA2, un inhibidor de escualeno epoxidasa, un activador LCAT, un inhibidor de proteína microsómica de transporte de triglicéridos, un inhibidor sPLA2, un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un agonista/activador de PPAR, un agente trombolítico, un activador β de receptor tiroideo, un inhibidor de agregación plaquetaria, o un antagonista de aldosterona.

24. El método de la reivindicación 23 en donde el agente cardiovascular se selecciona del grupo que incluye el inhibidor 5-LO 6, A-0002, abciximab, ABT-335, ABT-761, acebutolol, acetohexamida, adenosina, AEGR-733, aldactone, aleglitezar, aliskiren, aliskiren hemifumarato, alliína, amiodarone, amlodipina, amorolfina, amprenavir, anacetrapib, anticuerpo Angpt14, Anti-oxLDL, APA-01, apixaban, APL180, APP018, aspirina, atenolol, atorvastatina, AVE5530, AZD-2479, BAY-60-5521, benazepril, BMS-200150, bosentán, butenafina, candesartán, captopril, carvedilol, CER-002, clorotiazida sódica, clorpropamida, colina fenofibrato, CI-1011, cilostazol, clevidipina butirato, clonidina, clopidogrel, CMI 977, colesevelam, colestipol, CP-346086, CP-800569, CRD-5, CS-505, CSL111, dalcetrapib, dalteparina, darapladib, defibrotide, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, digoxina, diltiazem, dipiridamol, dirilotapide, disopiramida, doxazosina, enalapril, enalaprilat, enoxaparina, epigalocatequina-3-O-galato, eplerenona, eprosartán, eprotirome, eptifibatide, un estrógeno o un análogo de los anteriores, ETC-1001, ETC-216, ETC-588-liposoma, ETC-642, ácido etacrínico, ezetimibe, fenofibrato, flecainida, fluvastatina, fondoparinux, fosamprenavir, fosinopril, FR194738, furosemida, gemfibrozil, GFT14, GFT505, glimepirida, glipizida, gliburida, GSK-256073, GW501516, hidrocortiazida, implitapida, indapamida, indinavir, irbesartán, isradipina, JTT-130, JTT-705, KD-3010, lactacistina, laropiprant, enzima LCAT, LCP-AtorFen, lidocaína, lisinopril, lonapalen lopinavir, losartán, lovastatina, LY 333013, MAHDL01, MB07811, MBX-8025, metformina, metildopa, metoprolol succinato, mexiletina, metoprolol, MK-886, moexipril, nadolol, naftifina, nateglinida, NB-598, NCX6560, Nebivolol, nelfinavir, niacina, niaspan, nicardipina, nimodipina, nisoldipina, olmesartán, orlistat, PCSK9 RNAi, PD-348292, perindopril, PF-3185043, pindolol, pioglitazona, PLX204, pravastatina, prazosina, procainamida, propafenona clorhidrato, propranolol clorhidrato, quinapril, quinidina gluconato, R7232, ramipril, apoA-1 recombinante, LCAT recombinante, repaglinida, resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxistilbeno), D-4F inversa, rilapladib, ritonavir, rosiglitazona, rosiglitazona maleato, rosuvastatina, RVX-208, RWJ 800025, S-alilcisteína, saquinavir, selenocisteína, sildenafil, simvastatina, SLx-4090, Sobetirome (QRX-431), tadalafil, telmisartán, terazosina, terbinafina, thelin, ticlopidina, tirofiban, tocainida, tolazamida, tolbutamida, torcetrapib, torsemida, trandolapril, TRIA-662, triamtereno,

ApoA-1 trimérica, valsartán, vardenafil, VIA-2291, verapamil, verespladib, volibris, WA8242A, WA8242A₂, WA8242B, ZD2138, zileutón, o una combinación de los anteriores.

25. El método de la reivindicación 21 en donde el agente cardiovascular y EPA se co-administran como unidades posológicas separadas.

26. El método de la reivindicación 21 en donde el EPA y el agente cardiovascular se co-formulan y administran como una unidad posológica única.

27. El método de la reivindicación 26 en donde la unidad posológica se administra una vez a una pluralidad de veces diarias.

28. Un método de tratar hipertrigliceridemia en un sujeto VIH+, método que incluye administrar al sujeto una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de VIH-1 proteasa y EPA ultra-puro.

29. El método de la reivindicación 28 en donde el inhibidor de VIH-1 proteasa incluye amprenavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, o una combinación de los anteriores.

30. Un método de tratar o prevenir obesidad en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar al sujeto una composición farmacéutica que contiene EPA y orlistat.

31. El método de la reivindicación 30 en donde el EPA y orlistat se administran en una misma unidad posológica.

32. El método de la reivindicación 30 en donde el EPA y orlistat se co-administran en unidades posológicas separadas.

33. Un método de tratar diabetes tipo 2 en un sujeto que lo necesita, método que incluye administrar al sujeto una composición farmacéutica que contiene EPA y metformina.

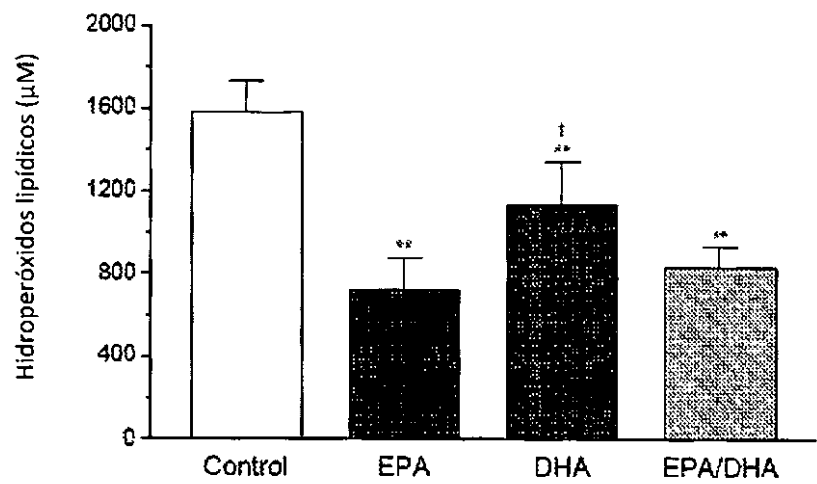
34. El método de la reivindicación 33 en donde el EPA y metformina se administran en una misma unidad posológica.

35. El método de la reivindicación 33 en donde el EPA y metformina se co-

administran en unidades posológicas separadas.

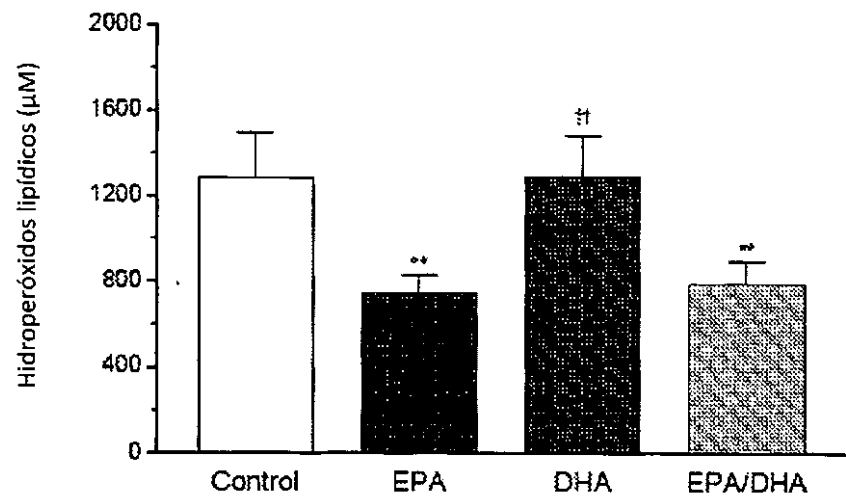
RESUMEN

La presente invención se refiere, *inter alia*, a composiciones farmacéuticas que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares, y a métodos terapéuticos para tratar varias enfermedades y trastornos empleando las mismas.



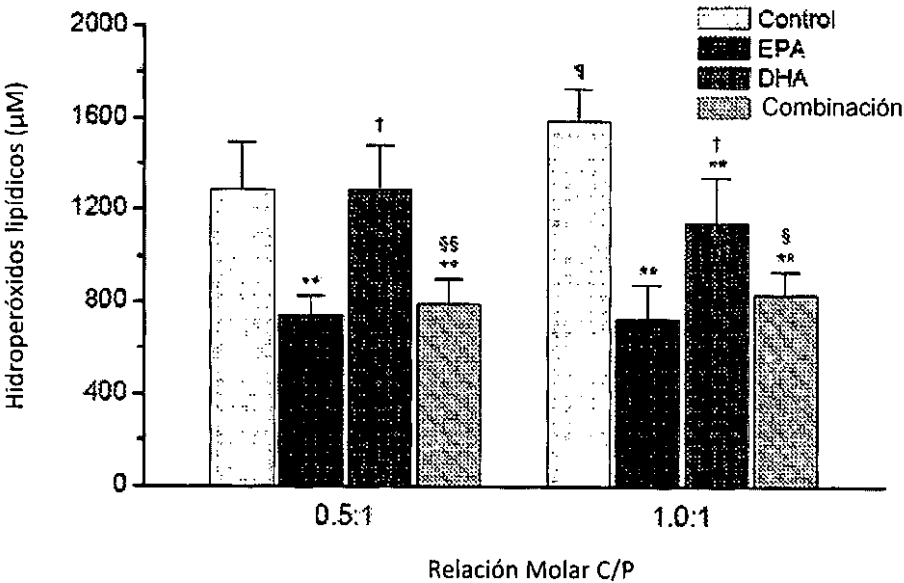
***p*<0.001 versus control; †*p*~0.01 versus EPA solo o tratamiento de combinación EPA/DHA (prueba post-hoc de comparación múltiple Student-Newman-Keuls; ANOVA general: *p*<0.0001. *F*=36.214). Valores = media ± S.D. (*n*=5-5) C/P=1.0:1.

Fig. 1



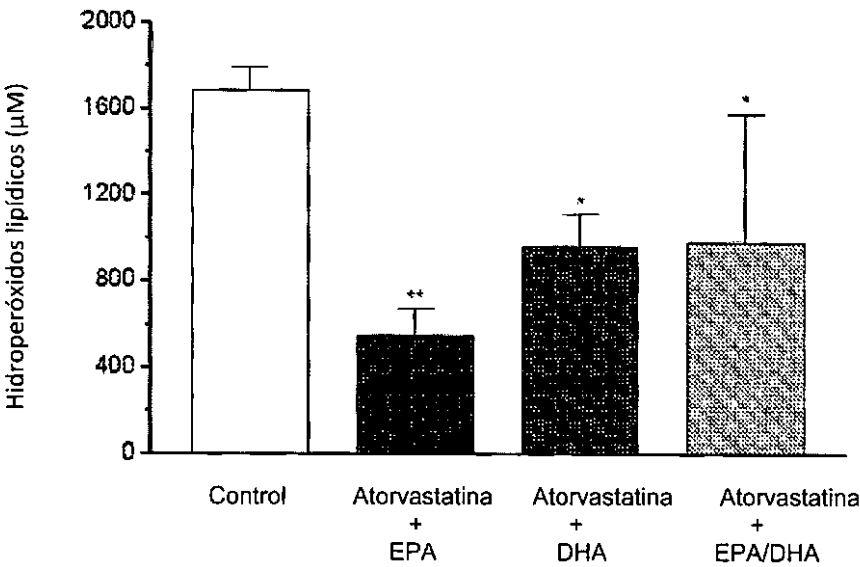
***p*<0.001 versus control; ††*p*~0.01 versus EPA solo o tratamiento de combinación EPA/DHA (prueba post-hoc de comparaciones múltiples Student-Newman-Keuls; ANOVA general: *p*<0.00001, *F*=27.650). Valores = media ± S.D. (*n*=8). C/P=0.5:1.

Fig. 2



** $p < 0.001$ versus control con la misma C/P; † $p < 0.001$ versus EPA solo con la misma C/P; † $p < 0.01$ y †† $p \sim 0.001$ versus DHA solo con la misma C/P; †† $p < 0.01$ versus control con 0.5 C/P (prueba post-hoc de comparaciones múltiples Student-Newman-Keuls; ANOVA general: $p < 0.0001$, $F = 25.260$). Valores = media $\pm$ S.D. ($n = 5-6$).

Fig. 3



* $p < 0.01$ y * $p < 0.001$ versus control (prueba post-hoc de comparaciones múltiples Student-Newman-Keuls; ANOVA general: $p < 0.0001$, $F = 11.226$).

Fig. 4

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A61K 031/202
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	AMARIN CORPORATION PLC
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		61/173,759		29/04/2009		US
					(72) Inventor(es)	MEHAR MANKU JONATHAN ROWE
					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 29/11/2011					(87) Publicación internacional WO 2010/127099 A2
(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 2010/127099 A2
	No. de solicitud PCT/US2010/032948					
(54) Título:	COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EPA Y UN AGENTE CARDIOVASCULAR Y MÉTODOS DE EMPLEARLAS					

Resumen:

La presente invención se refiere, *inter alia*, a composiciones farmacéuticas que contienen EPA y uno o más agentes cardiovasculares, y a métodos terapéuticos para tratar varias enfermedades y trastornos empleando las mismas.

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 112922
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

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	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO 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. 11-163910- -00000-0000
Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

COLO: 18866 - 841 - 001 - 5

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

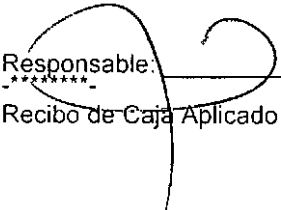
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 112923
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

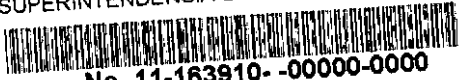
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO 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. 11-163910- -00000-0000
Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

COLO: 18866-841-001-5

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 112873

Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

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	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	301.000.00
				301.000.00
				\$301.000.00

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-163910- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

COLO:18866-841-001-5

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 21 de 2011 - 07:19:57

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114139

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	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. 11-163910- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

COLO: 18866 - 841-001-J

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

Web: www.sic.gov.co e-mai: 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. 11-163910- -00000-0000

Fecha: 2011-11-29 11:42:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

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 ☐