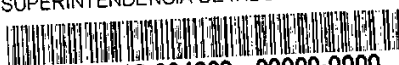




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004609- -00000-0000

Fecha: 2012-01-13 11:59:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
COMPOSICIONES Y METODOS PARA DISMINUIR LOS TRIGLICERIOS
SIN ELEVAR LOS NIVELES DE LDL-C EN UN SUJETO EN TERAPIA
CONCOMITANTE CON ESTATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
AMARIN PHARMA, INC.

DOMICILIO _____
MYSTIC, CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35. 456.344 de Usaquén

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004609- -00000-0000

Fecha: 2012-01-13 11:59:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2
SOLICITANTE
(71)

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

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

Domicilio: Mystic,
Connecticut,
Estados Unidos de América.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

35.456.344

T.P

23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Ian OSTERLOH

Mystic Packer Building, Third Floor,
12 Roosevelt Avenue,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América.
2. Pierre WICKER

Mystic Packer Building, Third Floor,
12 Roosevelt Avenue,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América
3. Rene BRAECKMAN

Mystic Packer Building, Third Floor,
12 Roosevelt Avenue,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América.
4. Paresh SONI

Mystic Packer Building, Third Floor,
12 Roosevelt Avenue,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América.
5. Mehar MANKU

Mystic Packer Building, Third Floor,
12 Roosevelt Avenue,
Mystic,
Connecticut 06355,
Estados Unidos de América.

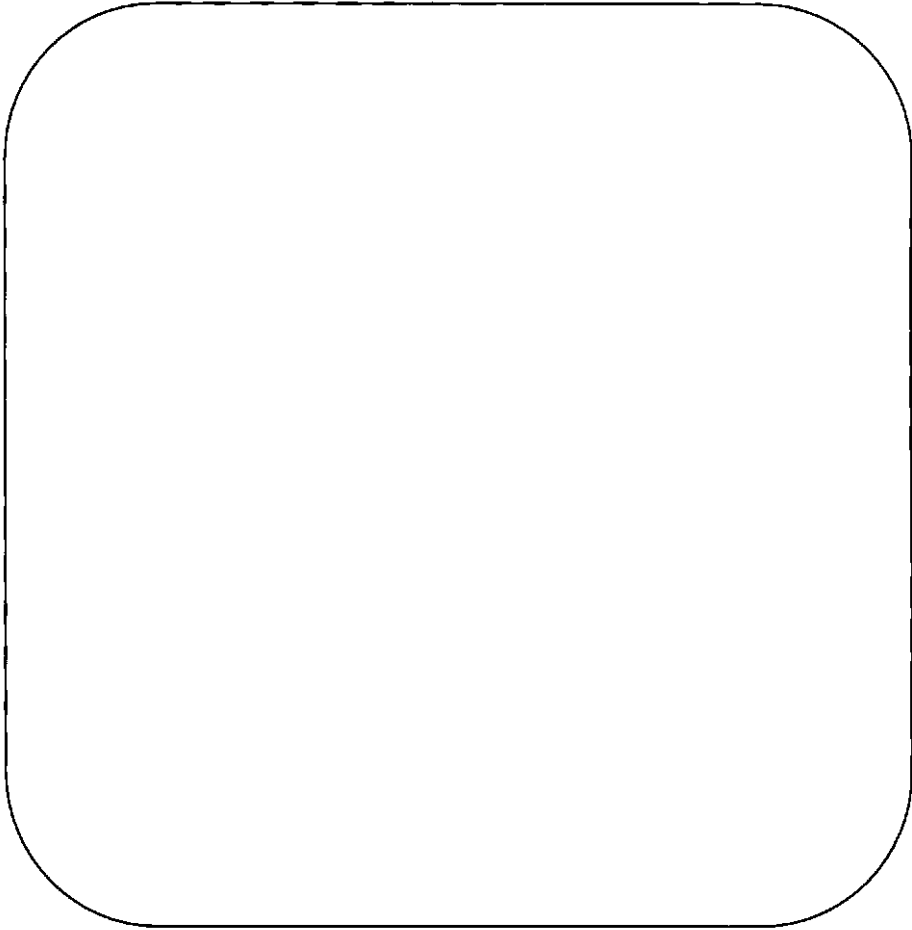
5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/038683 Fecha: 15 de junio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/147994 A1 Fecha: 23 de diciembre de 2010

6	Título (54) <u>COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LOS TRIGLICÉRIDOS SIN ELEVAR LOS NIVELES DE LDL-C EN UN SUJETO EN TERAPIA CONCOMITANTE CON ESTATINA</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C12P 007/064</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>15 de junio de 2009</u>
			(31) Número de Solicitud <u>61/187,132</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>12-001911</u> Comprobante de pago No.: <u>11-125065</u> Comprobante de pago No.: <u>11-126498</u>		Fecha: <u>06 de enero de 2012</u> Fecha: <u>23 de diciembre 2011</u> Fecha: <u>28 de didicmebre de 2011</u>
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.		
☒	Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$270.000.oo.		
☐	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☐	Poder, si fuere el caso		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☐	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/147994 A1		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☐	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/147994 A1

Descripción:

Páginas 69 en español

Reivindicaciones: Número 19

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

3. ☒ 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
23 December 2010 (23.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/147994 A1(51) International Patent Classification:
C12P 7/64 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2010/038683(22) International Filing Date:
15 June 2010 (15.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/187,132 15 June 2009 (15.06.2009) US(71) Applicant (*for US only*): AMARIN PHARMA, INC.
[US/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants : OSTERLOH, Ian [GB/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US). WICKER, Pierre [US/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US). BRAECKMAN, Rene [BE/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US). SONI, Paresh [ZA/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US). MANKU, Mehar [GB/US]; Mystic Packer Building, Third Floor, 12 Roosevelt Avenue, Mystic, CT 06355 (US).

(74) Agents: FOURNIER, David, B. et al.; K&L Gates LLP,
P.O. Box 1135, Chicago, IL 60690-1135 (US).(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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).

Published:

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

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR LOWERING TRIGLYCERIDES WITHOUT RAISING LDL-C LEVELS IN A SUBJECT ON CONCOMITANT STATIN THERAPY

(57) Abstract: In various embodiments, the present invention provides compositions and methods for treating and/or preventing cardiovascular-related diseases in subject in need thereof.



WO 2010/147994 A1

**COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LOS TRIGLICÉRIDOS SIN
ELEVAR LOS NIVELES DE LDL-C EN UN SUJETO EN TERAPIA
CONCOMITANTE CON ESTATINA**

5

ANTECEDENTES

[0001] La enfermedad cardiovascular es una de las causas que conducen a muerte en los Estados Unidos y la mayor parte de los países Europeos. Se estima que solo alrededor de 70 millones de personas en los Estados Unidos sufren de una enfermedad cardiovascular o

10 trastorno que incluye pero no se limita a presión sanguínea alta, enfermedad cardíaca coronaria, dislipidemia, falla cardíaca congestiva y apoplejía.

RESUMEN

15 [0002] En diversas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos para utilizar tales composiciones para tratar y/o evitar enfermedades cardiovasculares. En una realización, el sujeto está en terapia concomitante con estatina. En otra realización, el sujeto en terapia con estatina tiene un nivel inicial de triglicéridos en suero en ayunas de aproximadamente 200 mg/dL a aproximadamente 500

20 mg/dL.

[0003] En una realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en un sujeto en terapia con estatina estable que tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el

25 método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende ácidos grasos poliinsaturados, por ejemplo aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA por día, en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas el sujeto exhibe por lo menos 5 % menos triglicéridos en ayunas

que un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable (opcionalmente con placebo que coincide con el EPA) sin EPA concomitante durante un periodo de 12 semanas en donde el sujeto de control también tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En otra realización, luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas el sujeto no exhibe aumento de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una reducción de LDL-C en suero, o el sujeto no es estadísticamente inferior a los sujetos de control (estatina más placebo opcional) con respecto a la elevación de LDL-C en suero).

10

[0004] Estas y otras realizaciones de la presente invención se describirán en más detalle adelante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15

[0005] Aunque la presente invención es capaz de ser incorporada en diversas formas, la descripción delante de varias realizaciones se hace con el entendimiento que la presente descripción se considera como un ejemplo de la invención, y no está destinada a limitar la invención en las realizaciones específicas ilustradas. Se proporcionan encabezados solo por conveniencia y no se constituyen para limitar la invención en ninguna forma. Las realizaciones que se ilustran bajo cualquier encabezado se pueden combinar con las realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

20

25

[0006] El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos que se especifica en esta solicitud, a menos que se indique expresamente otra cosa, se establece como aproximaciones aunque los valores máximos y mínimos dentro de los rangos indicados están precedidos por la palabra "aproximadamente." También, la descripción de los rangos está destinada como un rango continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y

máximo mencionados así como también cualesquier rangos que se pueden formar mediante tales valores. También se describen aquí cualesquier y todas las relaciones (y rangos de tales relaciones) que se pueden formar al dividir un valor numérico descrito en cualquier otro valor numérico descrito. De acuerdo con lo anterior, la persona experta apreciará que muchas tales relaciones, rangos, y rangos de relaciones se pueden derivar ambigualmente de los valores numéricos presentados aquí y en todos los casos tales relaciones, rangos, y rangos de relaciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

[0007] En una realización, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. El término "enfermedad cardiovascular" aquí se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o los vasos sanguíneos (es decir las arterias y venas) o cualesquier síntomas de los mismos. Ejemplos no limitantes de enfermedad cardiovascular y trastornos incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mezclada, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular, apoplejía, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto del miocardio, y otros eventos cardiovasculares.

[0008] El término "tratamiento" en relación a una enfermedad o trastorno dado, incluye, pero no se limita a, inhibir la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o trastorno; aliviar la enfermedad o trastorno, por ejemplo, provocar regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección originada por o que resulta de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, aliviar, evitar o tratar los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "evitar" en relación con una enfermedad o trastorno dado significa: evitar el inicio del desarrollo de la enfermedad si no ha ocurrido, evitar que ocurra la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que tiene el trastorno o enfermedad, y/o evitar el desarrollo adicional de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

[0009] En una realización, la presente invención proporciona un método de terapia de lípido en sangre que comprende administrar a un sujeto o grupo de sujetos en necesidad de esta una composición farmacéutica como se describe aquí. En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos tiene hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mezclada y/o triglicéridos muy altos.

[0010] En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar tiene un nivel inicial de triglicéridos (o nivel inicial de triglicéridos medio o mediana en el caso de un grupo de sujetos), en ayunas o post-pandrial, de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos tiene un nivel inicial de LDL-C (o nivel inicial de LDL-C medio o mediana), a pesar de la terapia con estatina estable, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 115 o aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg/dl.

[0011] En una realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención está en terapia concomitante con estatina, por ejemplo terapia con atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina (con o sin ezetimiba). En otra realización, el sujeto está en terapia concomitante con estatina estable al momento del inicio de terapia de EPA ultra-puro.

[0012] En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención tiene un índice de masa corporal (BMI o BMI medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m².

[0013] En una realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en un sujeto en terapia con estatina estable que tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende

aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA (por ejemplo EPA ultra-puro), en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el sujeto exhibe por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, o por lo menos 75 % menos triglicéridos en ayunas que un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable (y opcionalmente placebo que coincide con el EPA ultra-puro) sin EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de aproximadamente 12 semanas, en donde el sujeto de control también tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. El término "terapia con estatina estable" aquí significa que el sujeto, grupo de sujetos, sujeto de control o grupo de sujetos de control en cuestión ha tomado una dosis diaria estable de una estatina (por ejemplo atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) durante por lo menos 4 semanas antes de la medición inicial de triglicéridos en ayunas (el "periodo de calificación"). Por ejemplo, un sujeto o sujeto de control en terapia con estatina estable recibirá una dosis de estatina constante diaria (es decir la misma dosis cada día) durante por lo menos 4 semanas inmediatamente antes de la medición inicial de triglicéridos en ayunas. En una realización, el LDL-C del sujeto y del sujeto de control se mantiene entre aproximadamente 40 mg/dl y aproximadamente 115 mg/dl o aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl durante el periodo de calificación. El sujeto y el sujeto de control luego continúan en su dosis de estatina estable durante el periodo de 12 semanas post valores iniciales.

[0014] En una realización, la estatina se administra al sujeto y el sujeto de control en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg,

aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, o aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, 5 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, 10 aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg. En otra realización, el sujeto (y opcionalmente el sujeto de control) tiene un nivel inicial de LDL-C, a pesar de la terapia con estatina estable, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 115 mg/dl o aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl. En otra realización, 15 el sujeto y/o el sujeto de control tiene un índice de masa corporal (BMI; o BMI medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m².

[0015] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir los 20 triglicéridos en un grupo de sujetos en terapia con estatina estable que tiene valores iniciales medios de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro por día, en donde luego de administrar la 25 composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el grupo de sujetos exhibe por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%,

por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75% menos de triglicéridos medios en ayunas que un grupo de sujetos de control mantenidos en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante (opcionalmente con emparejamiento con placebo) durante un periodo de aproximadamente 12 semanas, en donde el grupo de sujetos de control también

5 tiene valores iniciales medios de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En una realización relacionada, la terapia con estatina estable será suficiente de tal manera que el grupo de sujetos tiene un nivel medio de LDL-C aproximadamente por lo menos aproximadamente 40 mg/dl y no más de aproximadamente 100 mg/dl o aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl durante las 4

10 semanas inmediatamente antes de la medición inicial de triglicéridos en ayunas.

[0016] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene un nivel de triglicéridos en ayunas de valores iniciales de aproximadamente 200 mg/dl a

15 aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro, en donde luego de administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el grupo de sujetos exhibe: (a) por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos

20 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75% menos triglicéridos medios en ayunas mediante comparación con un grupo de sujetos de control mantenidos en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante (opcionalmente con emparejamiento con placebo) durante

25 un periodo de aproximadamente 12 semanas, y (b) sin aumento de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una reducción de LDL-C en suero, o el sujeto no es estadísticamente inferior al sujeto de control (estatina más placebo opcional) con respecto a la elevación de LDL-C en suero) no se aumenta en los niveles

medios de suero de LDL-C comparado con valores iniciales, en donde el sujeto de control también tiene valores iniciales medios de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

5 [0017] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en el sujeto en terapia con estatina estable y que tiene nivel inicial de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro, en donde luego de
10 administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el sujeto exhibe (a) por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, o por lo menos 75 % de menos triglicéridos en ayunas mediante comparación
15 con un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de aproximadamente 12 semanas y (b) niveles de suero de LDL-C sin aumento comparado con valores iniciales, en donde el sujeto de control también tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

20

[0018] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene nivel inicial de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición
25 farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro, en donde luego de administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el grupo de sujetos exhibe: (a) por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%,

por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75% menos de triglicéridos medios en ayunas y (b) por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45% o por lo menos 50% menos de niveles medios de LDL-C en suero mediante comparación con un grupo de sujetos de control mantenidos en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante (opcionalmente con emparejamiento con placebo) durante un periodo de aproximadamente 12 semanas, sin aumento de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una reducción de LDL-C en suero, o el grupo de sujetos no es estadísticamente inferior al grupo de sujetos de control (estatina más placebo opcional) con respecto a la elevación de LDL-C en suero), en donde el grupo de sujetos de control también tiene valores iniciales medios de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

[0019] En otra realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene nivel inicial medio de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro, en donde luego de administrar la composición a los miembros del grupo de sujetos diariamente durante un periodo de aproximadamente 12 semanas el grupo de sujetos exhibe (a) por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75% menos triglicéridos medios en ayunas y (b) por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45% o por lo menos 50% menos niveles

medios de LDL-C en suero mediante comparación con un grupo de sujetos de control mantenidos en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante (opcionalmente con emparejamiento con placebo) durante un periodo de aproximadamente 12 semanas, sin aumento de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, sin aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una reducción de LDL-C en suero, o el grupo de sujetos no es estadísticamente inferior al grupo de sujetos de control (estatina más placebo opcional) con respecto a la elevación de LDL-C en suero), en donde el grupo de sujetos de control también tiene valores iniciales medios de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

10

[0020] En otra realización, el sujeto o el grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial en plasma absoluto en ayunas del ácido graso total libre (o media del mismo) no mayor que aproximadamente 300 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 250 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 200 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 150 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 100 nmol/ml, o no mayor que aproximadamente 50 nmol/ml.

15

[0021] En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o medio del mismo en el caso de un grupo de sujetos) no mayor que aproximadamente 0.70 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.65 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.60 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.55 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.50 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.45 nmol/ml, o no mayor que aproximadamente 0.40 nmol/ml. En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial en plasma en ayunas (o media del mismo) de EPA libre expresado como un porcentaje del ácido graso libre total, de no más que aproximadamente 3%, no más que aproximadamente 2.5%, no más que aproximadamente 2%, no más que aproximadamente 1.5%, no más que

20

25

aproximadamente 1%, no más que aproximadamente 0.75%, no más que aproximadamente 0.5%, no más que aproximadamente 0.25%, no más que aproximadamente 0.2% o no más que aproximadamente 0.15%. En tal una realización, el EPA en plasma libre y/o los niveles de ácido graso total se determinan antes de iniciar la terapia.

5

[0022] En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o media del mismo) no mayor que aproximadamente 1 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.75 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.50 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.4 nmol/ml, no mayor que aproximadamente 0.35 nmol/ml, o no mayor que aproximadamente 0.30 nmol/ml.

10

[0023] En otra realización, el sujeto o grupo de sujetos que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención exhibe un nivel inicial de EPA de membrana de glóbulos rojos, suero o plasma en ayunas no mayor que aproximadamente 150 µg/ml, no mayor que aproximadamente 125 µg/ml, no mayor que aproximadamente 100 µg/ml, no mayor que aproximadamente 95 µg/ml, no mayor que aproximadamente 75 µg/ml, no mayor que aproximadamente 60 µg/ml, no mayor que aproximadamente 50 µg/ml, no mayor que aproximadamente 40 µg/ml, no mayor que aproximadamente 30 µg/ml, o no mayor que aproximadamente 25 µg/ml.

15

20

[0024] En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden una etapa para medir el perfil de lípidos de valores iniciales del sujeto (o media del grupo de sujetos) antes de iniciar la terapia. En otra realización, los métodos de la invención comprenden la etapa de identificar un sujeto o grupo de sujetos que tiene uno o más de los siguientes: valor inicial diferente de HDL-C (o media) de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo por lo menos aproximadamente 210 mg/dl, por lo menos aproximadamente 220 mg/dl, por lo menos aproximadamente 230 mg/dl, por lo menos

25

aproximadamente 240 mg/dl, por lo menos aproximadamente 250 mg/dl, por lo menos
aproximadamente 260 mg/dl, por lo menos aproximadamente 270 mg/dl, por lo menos
aproximadamente 280 mg/dl, por lo menos aproximadamente 290 mg/dl, o por lo menos
aproximadamente 300 mg/dl; valor de colesterol total en valores iniciales (o media) de
5 aproximadamente 250 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo por lo menos
aproximadamente 260 mg/dl, por lo menos aproximadamente 270 mg/dl, por lo menos
aproximadamente 280 mg/dl o por lo menos aproximadamente 290 mg/dl; valor inicial de
vLDL-C (o media) de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl, por
ejemplo por lo menos aproximadamente 150 mg/dl, por lo menos aproximadamente 160
10 mg/dl, por lo menos aproximadamente 170 mg/dl, por lo menos aproximadamente 180
mg/dl o por lo menos aproximadamente 190 mg/dl; valor inicial de HDL-C (o media) de
aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/dl, por ejemplo no más que
aproximadamente 90 mg/dl, no más que aproximadamente 80 mg/dl, no más que
aproximadamente 70 mg/dl, no más que aproximadamente 60 mg/dl, no más que
15 aproximadamente 60 mg/dl, no más que aproximadamente 50 mg/dl, no más que
aproximadamente 40 mg/dl, no más que aproximadamente 35 mg/dl, no más que
aproximadamente 30 mg/dl, no más que aproximadamente 25 mg/dl, no más que
aproximadamente 20 mg/dl, o no más que aproximadamente 15 mg/dl; y/o valor inicial de
LDL-C (o media) de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo no
20 menor que aproximadamente 40 mg/dl, no menor que aproximadamente 50 mg/dl, no
menor que aproximadamente 60 mg/dl, no menor que aproximadamente 70 mg/dl, no
menor que aproximadamente 90 mg/dl o no menor que aproximadamente 90 mg/dl.

[0025] En una realización relacionada, luego de tratamiento de acuerdo con la presente
25 invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200
semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a
aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas,
aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a

aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto

5 o grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

(a) niveles de triglicéridos reducidos comparado con valores iniciales o placebo de control (por ejemplo un sujeto con estatina estable más placebo que coincide con el grupo de tratamiento EPA);

10 (b) niveles reducidos de Apo B comparado con valores iniciales o placebo de control;

(c) niveles aumentados de HDL-C comparado con valores iniciales o placebo de control;

(d) no hay aumento en los niveles de LDL-C comparado con valores iniciales o placebo de control;

15 (e) una reducción de los niveles de LDL-C comparado con valores iniciales o placebo de control;

(f) una reducción en los niveles de no HDL-C comparado con valores iniciales o placebo de control;

(g) una reducción en los niveles vLDL comparado con valores iniciales o placebo de control;

20 (h) un aumento en los niveles de apo A-I comparado con valores iniciales o placebo de control;

(i) un aumento en la relación de apo A-I/apo B comparado con valores iniciales o placebo de control;

25 (j) una reducción en los niveles de lipoproteína A comparado con valores iniciales o placebo de control;

(k) una reducción en el número de partícula LDL comparado con valores iniciales o placebo de control;

(l) un aumento en el tamaño de LDL comparado con valores iniciales o placebo de control;

- (m) una reducción en el colesterol de partícula similar a remanentes comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (n) una reducción en LDL oxidado comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (o) no hay cambio o una reducción en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) comparado
5 con valores iniciales o placebo de control;
- (p) una reducción en hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (q) una reducción en la resistencia a la insulina del modelo homeostático comparado con valores iniciales o placebo de control;
- 10 (r) una reducción en fosfolipasa A2 asociado con lipoproteína comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (s) una reducción en la molécula 1 de adhesión intracelular comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (t) una reducción en interleuquina-6 comparado con valores iniciales o placebo de control;
- 15 (u) una reducción en el inhibidor 1 del activador de plasminógeno comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (v) una reducción en la proteína reactiva C de alta sensibilidad (hsCRP) comparado con valores iniciales o placebo de control;
- (w) un aumento en EPA en suero o plasma comparado con valores iniciales o placebo de
20 control;
- (x) un aumento en el EPA de membrana de glóbulos rojos comparado con valores iniciales o placebo de control; y/o
- (y) una reducción o aumento en uno o más del contenido de glóbulos rojos y/o suero de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico
25 (AA), ácido palmítico (PA), ácido estearidónico (SA) o ácido oleico (OA) comparado con valores iniciales o placebo de control.

[0026] En una realización, los métodos de la presente invención comprenden medir los niveles iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) anterior previo la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. En otra realización, los métodos comprenden administrar una composición como se describe aquí al sujeto después que se determinan los niveles iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y posteriormente tomar una medición adicional de dicho uno o más marcadores.

[0027] En otra realización, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe cualquiera 2 o más de, cualquiera 3 o más de, cualquiera 4 o más de, cualquiera 5 o más de, cualquiera 6 o más de, cualquiera 7 o más de, cualquiera 8 o más de, cualquiera 9 o más de, cualquiera 10 o más de, cualquiera 11 o más de, cualquiera 12 o más de, cualquiera 13 o más de, cualquiera 14 o más de, cualquiera 15 o más de, cualquiera 16 o más de, cualquiera 17 o más de, cualquiera 18 o más de, cualquiera 19 o más de, cualquiera 20 o más de, cualquiera 21 o más de, cualquiera 22 o más de, cualquiera 23 o más, cualquiera 24 o más, o todos los 25 de los resultados (a) - (y) descritos inmediatamente antes.

[0028] En otra realización, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, el sujeto o grupo de sujetos exhibe uno o más de los siguientes resultados:

(a) una reducción en el 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) cuando se compara con valores iniciales o placebo de control (por ejemplo un sujeto con estatina y placebo que coincide con el grupo de tratamiento EPA);

10

(b) menos de 30% de aumento, menos de 20% de aumento, menos de 10% de aumento, menos de 5% de aumento o sin aumento en los niveles sin HDL-C o una reducción en los niveles sin 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) cuando se compara con valores iniciales o placebo de control;

15

20

(c) sustancialmente sin cambio en los niveles HDL-C, sin cambio en los niveles HDL-C, o un aumento en los niveles 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

25

aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos aproximadamente 75% (% de cambio real o mediana de % de cambio) cuando se compara con valores iniciales o placebo de control;

- 5 (d) menos de 60% de aumento, menos de 50% de aumento, menos de 40% de aumento, menos de 30% de aumento, menos de 20% de aumento, menos de 10% de aumento, menos de 5% de aumento o sin 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) cuando se compara con valores iniciales o placebo de control;
- 10
- 15

- (e) una reducción 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) cuando se compara con valores iniciales o placebo de control;
- 20
- 25

(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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

5 (j) una reducción en el número de partícula LDL medio 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
10 aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(k) un aumento en el tamaño de partícula LDL medio de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
15 aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado
20 con valores iniciales o placebo de control;

(l) una reducción en el colesterol de partícula similar a remanentes de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos
25 aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos

aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

5 (m) una reducción en LDL oxidado de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real
10 o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(n) sustancialmente sin cambio, sin cambio estadísticamente significativo, o una reducción en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos
15 aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado
20 con valores iniciales o placebo de control;

(o) sustancialmente sin cambio, sin cambio estadísticamente significativo, una reducción en hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo
25 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(p) una reducción en el modelo de homeostasis del índice de resistencia a 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(q) una reducción en la fosfolipasa A1 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

(r) una reducción en la molécula 1 de adhesión intracelular de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos

aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

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

10

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

15

20

(u) una reducción en la proteína reactiva C de alta sensibilidad (hsCRP) de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 100% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

25

(v) un aumento en EPA en suero, plasma y/o 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control;

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

(x) una reducción o aumento en uno o más de DHA, DPA, AA, PA y/o OA de glóbulos rojos y/o fosfolípidos en suero de por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 45%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 55% o por lo menos

aproximadamente 75% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control; 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% (% de cambio real o mediana de % de cambio) comparado con valores iniciales o placebo de control.

[0029] En una realización, los métodos de la presente invención comprenden medir los niveles iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) previo a la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. En otra realización, los métodos comprenden administrar una composición como se describe aquí al sujeto después que se determinan los niveles iniciales de uno o más marcadores establecidos en (a) -(y), y posteriormente tomar una segunda medición de uno o más marcadores cuando se mide en valores iniciales para comparación.

[0030] En otra realización, luego de tratamiento con una composición de la presente invención, por ejemplo durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas,

aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos exhibe cualquiera 2 o más de, cualquiera 3 o más de, cualquiera 4 o más de, cualquiera 5 o más de, cualquiera 6 o más de, cualquiera 7 o más de, cualquiera 8 o más de, cualquiera 9 o más de, cualquiera 10 o más de, cualquiera 11 o más de, cualquiera 12 o más de, cualquiera 13 o más de, cualquiera 14 o más de, cualquiera 15 o más de, cualquiera 16 o más de, cualquiera 17 o más de, cualquiera 18 o más de, cualquiera 19 o más de, cualquiera 20 o más de, cualquiera 21 o más de, cualquiera 22 o más de, cualquiera 23 o más de, cualquiera 24 o más de, o todos los 26 o más de resultados (a) - (y) descritos inmediatamente antes.

10

[0031] Se pueden medir los parámetros (a) - (y) de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, triglicéridos, colesterol total, HDL-C y azúcar en sangre en ayunas se puede tomar muestra de suero y se analiza utilizando técnicas de fotometría estándar. Se puede calcular VLDL-TG, LDL-C y VLDL-C o determinar utilizando fraccionamiento de lipoproteína en suero mediante ultracentrifugación preparativa y análisis cuantitativo posterior mediante refractometría o mediante metodología ultracentrífuga analítica. Se puede determinar Apo A1, Apo B y hsCRP del suero utilizando técnicas de nefelometría estándar. La lipoproteína (a) se puede determinar del suero utilizando técnicas de inmunoensayo turbidimétricas estándar. El número de partícula LDL y el tamaño de partícula se puede determinar utilizando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Las lipoproteínas remanentes y LDL-fosfolipasa A2 se pueden determinar de EDTA en plasma o suero y suero, respectivamente, utilizando técnicas de inmunoseparación enzimática. El LDL oxidado, los niveles de la molécula 1 de adhesión intercelular y de interleuquina-2 se pueden determinar del suero utilizando técnicas de inmunoensayo de enzima estándar. Estas técnicas se describen en detalle en los textos estándar, por ejemplo Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood y Bortner Eds.), WB Saunders Company.

15

20

25

[0032] En una realización, los sujetos ayunan durante hasta 12 horas antes de la recolección de la muestra de sangre, por ejemplo aproximadamente 10 horas.

[0033] En otra realización, el sujeto que se va a tratar está en una categoría de más alto riesgo de la Clasificación de Panel de Tratamiento de Adulto (ATP) III de Colesterol LDL, Total, y HDL (mg/dL) (por ejemplo Equivalentes de Riesgo CHD o CHD (riesgo >20% en 10 años)). En otra realización, el sujeto está en la categoría del factor de riesgo ATP III Múltiple (2+).

[0034] En una realización, la invención proporciona un método para disminuir los triglicéridos en un sujeto en la categoría de riesgo más alta de la Clasificación III del Panel de Tratamiento de Adulto (ATP) de LDL, Colesterol Total, y HDL (mg/dL) (por ejemplo Equivalentes de Riesgo CHD o CHD (riesgo >20% en 10 años)). En otra realización, el sujeto está en la categoría de factor de riesgo ATP III Múltiple (2+). En otra realización, el método incluye una etapa de identificar un sujeto en la categoría de factor de riesgo ATP III Múltiple (2+) antes de administrar E-EPA ultra-puro al sujeto.

[0035] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar hipercolesterolemia primaria y/o dislipidemia mezclada (Fredrickson Tipos IIa y IIb) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí. En una realización relacionada, la presente invención proporciona un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con una monoterapia de liberación extendida de estatina o niacina se considera inadecuada (hiperlipidemia Frederickson tipo IV).

[0036] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar el riesgo de infarto del miocardio no fatal recurrente en un paciente con una historia de

infarto del miocardio, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí.

[0037] En otra realización, la presente invención proporciona un método para disminuir la progresión de o promover la regresión de enfermedad aterosclerótica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una o más composiciones como se describe aquí.

[0038] En otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar o evitar niveles de triglicéridos en suero muy altos (por ejemplo hiperlipidemia Tipos IV y V) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se describe aquí.

[0039] En una realización, 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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.
- 25 [0040] En otra realización, cualquiera de los métodos descritos aquí se utilizan en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen una dieta Western tradicional. En una realización, los métodos de la invención incluyen una etapa de identificar un sujeto como un consumidor de la dieta Western o consumidor de dieta prudente y luego tratar el sujeto

si el sujeto se considera como un consumidor de dieta Western. El término "dieta Western" aquí se refiere de manera general a una dieta típica que consiste de, mediante el porcentaje de calorías totales, aproximadamente 45% a aproximadamente 50% de carbohidratos, aproximadamente 35% a aproximadamente 40% de grasa, y aproximadamente 10% a aproximadamente 15% de proteínas. Una dieta Western se puede caracterizar alternativamente o adicionalmente por tomas relativamente altas de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados, y postres, por ejemplo más de 50%, más de 60% o más o 70% de calorías totales vienen dentro de estas fuentes.

10 [0041] En otra realización, cualquiera de los métodos descritos aquí se utilizan en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 150 g, menos de aproximadamente 125 g, menos de aproximadamente 100 g, menos de aproximadamente 75 g, menos de aproximadamente 50 g, menos de aproximadamente 45 g, menos de aproximadamente 40 g, menos de aproximadamente 35
15 g, menos de aproximadamente 30 g, menos de aproximadamente 25 g, menos de aproximadamente 20 g o menos de aproximadamente 15 g de pescado por día.

[0042] En otra realización, cualquiera de los métodos descritos aquí se utilizan en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio)
20 aproximadamente 10 g, menos de aproximadamente 9 g, menos de aproximadamente 8 g, menos de aproximadamente 7 g, menos de aproximadamente 6 g, menos de aproximadamente 5 g, menos de aproximadamente 4 g, menos de aproximadamente 3 g, menos de aproximadamente 2 g por día de ácidos grasos de omega-3 a partir de fuentes dietarias.

25

[0043] En otra realización, cualquiera de los métodos descritos aquí se utilizan en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 2.5 g, menos de aproximadamente 2 g, menos de aproximadamente 1.5

g, menos de aproximadamente 1 g, menos de aproximadamente 0.5 g, menos de aproximadamente 0.25 g, o menos de aproximadamente 0.2 g por día de EPA y DHA (combinado) a partir de fuentes dietarias.

- 5 [0044] En una realización, las composiciones útiles en las diversas realizaciones de la invención comprenden un ácido graso poliinsaturado como un ingrediente activo. En otra realización, tales composiciones comprenden EPA como un ingrediente activo. El término "EPA" como se utiliza aquí se refiere a un ácido eicosapentaenoico (por ejemplo ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y/o un éster, derivado, conjugado o sal
- 10 farmacéuticamente aceptable del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0045] En una realización, el EPA comprende todos los ácidos cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoicos. En otra realización, el EPA está en la forma de un éster de ácido eicosapentaenoico. En otra realización, el EPA comprende un alquil éster C₁- C₅ de EPA.

- 15 En otra realización, el EPA comprende etil éster de ácido eicosapentaenoico, metil éster de ácido eicosapentaenoico, propil éster de ácido eicosapentaenoico, o butil éster de ácido eicosapentaenoico. En todavía otra realización, el EPA comprende todos los etil éster de ácido cis eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico.

- 20 [0046] En aún otras realizaciones, el EPA comprende etil-EPA, EPA litio, mono, di- o triglicérido EPA o cualquier otro éster o sal de EPA, o la forma de ácido libre de EPA. El EPA también puede estar en la forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado lo que retrasa su índice de oxidación pero no cambia de otra forma su acción biológica en cualquier grado sustancial.

25

[0047] El término "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.

[0048] En una realización, el EPA presente en una composición adecuada para uso de acuerdo con la invención comprende EPA ultra-puro. El término "ultra-puro" como se utiliza aquí con respecto a EPA se refiere a una composición que comprende por lo menos 5 96% en peso de EPA (como el término "EPA" se define y se ejemplifica aquí). El EPA ultra-puro puede comprender aún EPA de mayor pureza, por ejemplo por lo menos 97% en peso de EPA, por lo menos 98% en peso de EPA o por lo menos 99% en peso de EPA, en donde el EPA es cualquier forma de EPA como se estableció aquí. El EPA ultra-puro se puede definir adicionalmente (por ejemplo perfil de impureza) mediante cualquier 10 descripción de EPA proporcionada aquí.

[0049] En algunas realizaciones, el EPA está presente en una composición 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 15 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, 20 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, 25 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 1 100 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,
5 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,
10 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,
15 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.

20

[0100] En diversas realizaciones, pueden estar presentes uno o más antioxidantes en el EPA (por ejemplo E-EPA o E-EPA ultra-puro). Ejemplos no limitantes de los antioxidantes adecuados incluyen tocoferol, lecitina, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Uno o más antioxidantes, si se desea, están presentes típicamente en el EPA en una cantidad de
25 aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1%, en peso, o aproximadamente 0.025% a aproximadamente 0.05%, en peso.

[0101] En una realización, una composición de la invención no contiene más que aproximadamente 10%, no más que aproximadamente 9%, no más que aproximadamente 8%, no más que aproximadamente 7%, no más que aproximadamente 6%, no más que aproximadamente 5%, no más que aproximadamente 4%, no más que aproximadamente 3%, no más que aproximadamente 2%, no más que aproximadamente 1%, o no más que aproximadamente 0.5%, en peso de ácidos grasos totales, ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-DHA, si lo hay. En otra realización, una composición de la invención no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-DHA. En todavía otra realización, una composición de la invención no contiene ácido docosahexaenoico o E-DHA.

[0102] En otra realización, el EPA representa por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98%, por lo menos aproximadamente 99%, o 100%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición útil de acuerdo con la invención.

[0103] En otra realización, 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 diferente a EPA, o derivado del mismo. Ejemplos ilustrativos de un "ácido graso diferente a EPA" incluyen ácido linolenico (LA) o derivado del mismo tal como ácido etil-linolenico, ácido araquidónico (AA) o derivado del mismo tal como ácido etil-AA, docosahexaenoico (DHA) o derivado del mismo tal como etil-DHA, ácido alfa-linolenico (ALA) o derivado del mismo tal como ácido etil-ALA, estearadónico (STA) o derivado del mismo tal como etil-SA, ácido eicosatrienoico (ETA) o derivado del mismo

tal como etil-ETA y/o ácido docosapentaenoico (DPA) o derivado del mismo tal como etil-DPA.

[0104] En otra realización, una composición de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) el etil éster de ácido eicosapentaenoico representa por lo menos 96%, por lo menos 97%, o por lo menos 98%, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; (b) la composición no contiene más que 4%, no más que 3%, o no más que 2%, en peso, de los ácidos grasos totales diferentes a etil éster de ácido eicosapentaenoico; (c) la composición no contiene más que 0.6%, 0.5%, 0.4% o 0.3% de cualquier ácido graso individual diferente a etil éster de ácido eicosapentaenoico; (d) la composición tiene un índice refractario (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 no contiene más que 20 ppm, 15 ppm o 10 ppm de metales pesados, (g) la composición no contiene más que 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm, o 2 ppm de arsénico, y/o (h) la composición tiene un valor de peróxido de no más que 5, 4, 3, o 2 Meq/kg.

[0105] En otra realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, consiste esencialmente de o consiste de por lo menos 95% en peso de eicosapentanoato de etilo (EPA-E), aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% en peso de octadecatetranoato de etilo (ODTA-E), aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% en peso de araquidonato de etilo (AA-E), aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E). En otra realización, la composición está presente en una cubierta de cápsula. En

todavía otra realización, la cubierta de cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

[0106] En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de, o consisten de por lo menos 95%, 96% o 97%, en peso, de eicosapentanoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% en peso de octadecatetranoato de etilo, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.25% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.45% en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.32% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más que aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso, DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización la composición no contiene sustancialmente o no contiene la cantidad de DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo tocoferol) en una cantidad de no más que aproximadamente 0.5% o no más que 0.05%. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso de tocoferol. En otra realización, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición se proporciona en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

[0107] En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de, o consisten de por lo menos 96% en peso de eicosapentanoato de etilo, aproximadamente 0.22% a aproximadamente 0.4% en peso de octadecatetranoato de etilo, aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.20% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.40% en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.4% en peso de

eicosatetraenoato de etilo y aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.25% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más que aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en peso, DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización la composición no
5 contiene sustancialmente o no contiene cantidad de DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo tocoferol) en una cantidad de no más que aproximadamente 0.5% o no más que 0.05%. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en
10 peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En una realización, la forma de dosificación es una cápsula que contiene líquido o gel y se empaca en empaques alveolados de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por lámina.

15

[0108] En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente de o consisten de por lo menos 96%, 97% o 98%, en peso, de eicosapentanoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.38% en peso de octadecatetranoato de etilo, aproximadamente 0.10% a aproximadamente 0.15% en
20 peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.35% en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.31% a aproximadamente 0.38% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.08% a aproximadamente 0.20% en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más que aproximadamente 0.06%, aproximadamente 0.05%, o aproximadamente 0.04%, en
25 peso, DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización la composición no contiene sustancialmente o no contiene cantidad de DHA o derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición opcionalmente comprende adicionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo tocoferol) en una cantidad de no más que aproximadamente

0.5% o no más que 0.05%. En otra realización, la composición comprende aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.4%, por ejemplo aproximadamente 0.2% en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de cápsula no contiene gelatina químicamente modificada.

[0109] En otra realización, una composición como se describe aquí se administra a un sujeto una vez o dos veces por día. En otra realización, 1, 2, 3 o 4 cápsulas, cada una contiene aproximadamente 1 g de una composición como se describe aquí, se administran a un sujeto diariamente. En otra realización, 1 o 2 cápsulas, cada una contiene aproximadamente 1 g de una composición como se describe aquí, se administran al sujeto en la mañana, por ejemplo entre aproximadamente 5 am y aproximadamente 11 am, y 1 o 2 cápsulas, cada una contiene aproximadamente 1 g de una composición como se describe aquí, se administran al sujeto en la tarde, por ejemplo entre aproximadamente 5 pm y aproximadamente 11 pm.

[0110] En una realización, un sujeto que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la invención no está en terapia de fibrato o nitrato.

[0111] En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con los métodos de la invención se pueden suministrar oralmente. Los términos "suministrable oralmente" o "administración oral" aquí incluyen cualquier forma de suministro de un agente terapéutico o una composición de la misma a un sujeto en donde el agente o composición se pone en la boca al sujeto, sea o no que el agente o composición se trague. Así "administración oral" incluye administración bucal y sublingual así como también administración esofágica. En una realización, la composición está presente en una cápsula, por ejemplo una cápsula de gelatina blanda.

[0112] Una composición para uso de acuerdo con la invención se puede formular como una o más unidades de dosificación. Los términos "dosis unitaria" y "dosificación unitaria" aquí se refieren a una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuado para una administración única para proporcionar un efecto terapéutico. Tales dosificaciones unitarias se pueden administrar 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 por día, o como muchas veces según se necesite para provocar una respuesta terapéutica.

[0113] En otra realización, la invención proporciona el uso de cualquier composición descrita aquí para tratar hipertrigliceridemia moderada a severa en un sujeto en necesidad de la misma, que comprende: proporcionar a un sujeto que tiene un nivel inicial de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl y administrar al sujeto una composición farmacéutica como se describe aquí. En una realización, la composición comprende aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de etil éster de ácido eicosapentaenoico, en donde la composición no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Seguridad y eficacia de EPA ultra-puro

[0114] Se realiza un estudio multi-centro, con placebo controlado, aleatorio, de doble ciego, de 12 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de >96% de E-EPA en pacientes con niveles de triglicéridos en ayunas > 200 mg/dl y < 500 mg/dl a pesar de la terapia con estatina (la media de dos valores de entrada de calificación necesita ser > 185 mg/dl y por lo menos uno de los valores necesita ser > 200 mg/dl). El objetivo principal del estudio es determinar la eficacia de >96% de E-EPA 2 g diariamente y 4 g diariamente, comparado con placebo, en niveles reducidos de TG en ayunas en pacientes con alto riesgo de

enfermedad cardiovascular y con niveles TG en ayunas >200 mg/dL y <500 mg/dL, a pesar de tratamiento a LDL-C objetivo en terapia con estatina.

[0115] Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

5

1. Para determinar la seguridad y tolerabilidad de >96% de E-EPA 2 g diariamente y 4 g diariamente;

10

2. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en lípidos y en los perfiles de apolipoproteína que incluyen colesterol total (TC), colesterol de lipoproteína que no es de alta densidad (no HDL-C), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), y colesterol de lipoproteína de muy alta densidad (VHDL-C);

15

3. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA (en fosfolipasa A2 asociada con lipoproteína (Lp-PLA2) desde valores iniciales hasta la Semana 12;

20

4. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en el número y tamaño de partícula de lipoproteína de baja densidad (LDL);

5. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en LDL oxidado;

6. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en glucosa en plasma en ayunas (FPG) y hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c});

25

7. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en resistencia a la insulina;

8. Para determinar el efecto de >96% de E-EPA en proteína reactiva C de alta sensibilidad (hsCRP);

9. Para determinar los efectos de >96% de E-EPA 2 g diariamente y 4 g diariamente en la
5 incorporación de los ácidos grasos en membranas de glóbulos rojos y en fosfolípidos de plasma;

10. Para explorar la relación entre los niveles TG en ayunas de valores iniciales y la reducción en los niveles TG en ayunas; y

10

11. Para explorar la relación entre los cambios de las concentraciones de ácidos grasos en plasma y membranas de glóbulos rojos, y la reducción en los niveles TG en ayunas.

[0116] La población para este estudio es hombres y mujeres de >18 años de edad con un
15 índice de masa corporal $< 45 \text{ kg/m}^2$ con niveles TG en ayunas mayores que o iguales a 200 mg/dl y menos de 500 mg/dl y en una dosis estable de terapia con estatina (con o sin ezetimiba). La estatina puede ser atorvastatin, rosuvastatina o simvastatina. La dosis de estatina puede ser estable durante > 4 semanas prior antes de la medición calificante de valores iniciales LDL-C/TG para aleatorización. La dosis de estatina será óptima de tal
20 manera que los pacientes están en su meta LDL-C en las mediciones de calificación de valores iniciales LDL-C/TG. La misma estatina en la misma dosis continuará hasta el final del estudio.

[0117] Los pacientes toman cualesquier medicaciones que alteran los lípidos, sin estatina
25 adicional (niacina $>200 \text{ mg/día}$, fibratos, aceite de pescado, otros productos que contienen ácidos grasos omega-3, o otros productos herbales o complementos dietarios con efectos potenciales que alteran los lípidos), solos o en combinación con terapia con estatina (con o

sin ezetimiba), puede secuencia capaz de discontinuar seguramente la terapia que altera los lípidos, sin estatina en la detección.

5 [0118] Los pacientes en alto riesgo de CVD, es decir, pacientes con enfermedad cardíaca coronaria clínica (CHD) o equivalentes de riesgo CHD clínico (riesgo >20% en 10 años) como se define en las Directrices del Panel de Tratamiento de Adulto III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP) serán elegibles para participar en este estudio. Estos incluyen pacientes con cualquiera de los siguientes criterios: (1) CVD conocido, e enfermedad cardíaca coronaria clínica (CHD), enfermedad de arteria carótida
10 sintomática (CAD), enfermedad de arteria periférica (PAD) o aneurisma aórtica abdominal; o (2) Diabetes Mellitus (Tipo 1 o 2).

[0119] Aproximadamente 648 pacientes se aleatorizarán a aproximadamente 80 centros en los Estados Unidos. El estudio será un estudio de 18- a 20 semanas, Fase 3, multi-centro
15 que consiste de 2 periodos de estudio: (1) Un periodo de selección de 6- a 8-semanas que incluye una dieta y estabilización del estilo de vida, un tratamiento sin estatina de lavado que altera los lípidos, y un periodo de calificación LDL-C y TG y (2) Un periodo de tratamiento con placebo controlado, de 12 semanas, de doble ciego, aleatorio.

20 [0120] Durante el periodo de selección y el periodo de tratamiento de doble ciego, todas las visitas están dentro de ± 3 días del tiempo programado. Todos los pacientes continuaran tomando el producto de estatina (con o sin ezetimiba) en la misma dosis que ellos estaban tomando en la selección a lo largo de su participación en el estudio.

25 [0121] El periodo de selección de 6- a 8 semanas incluye una dieta y estabilización del estado de vida, un tratamiento sin estatina de lavado que altera los lípidos, y un periodo de calificación LDL-C y TG. La visita de selección (Visita 1) ocurrirá para todos los pacientes en 6 semanas (para pacientes en terapia con estatina estable [(con o sin ezetimiba) en

selección) o 8 semanas (para pacientes quienes requerirán lavado de su terapia que alteran los lípidos son estatina actuales en selección) antes de aleatorización, como sigue:

- Pacientes quienes no requieren un lavado: La visita de selección ocurrirá en la Visita 1 (Semana -6). Los pacientes elegibles ingresarán a una dieta de 4 semanas y periodo de estabilización del estilo de vida. En la visita de selección, todos los pacientes recibirán asesoría con respecto a la importancia de la dieta de los Cambios de Estilo de Vida Terapéuticos (TLC) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) y recibirán instrucciones básicas de cómo seguir esta dieta.
 - Pacientes quienes requerirán un lavado: La visita de selección ocurrirá en la Visita 1 (Semana -8). Los pacientes elegibles empezarán un periodo de lavado de 6 semanas en la visita de selección (es decir 6 semanas de lavado antes de la primera visita de calificación LDL-C/TG). Los pacientes recibirán asesoría con respecto a la dieta NCEP TLC y recibirán instrucciones básicas sobre cómo seguir esta dieta. El personal del sitio contactará pacientes quienes no califican para participación con base en los resultados de prueba de laboratorio de selección para darles instrucciones para reanudar su medicación anterior que alteran los lípidos.
- [0122] Al final de la dieta de 4 semanas y periodo de estabilización del estilo de vida o la dieta de 6 semanas y estabilización y periodo de lavado, los pacientes elegibles ingresarán al periodo calificando de LDL-C y TG de 2 semanas y tendrán sus niveles de LDL-C y TG en ayunas medidos en la Visita 2 (Semana -2) y Visita 3 (Semana -1). Los pacientes elegibles pueden tener un nivel promedio de LDL-C en ayunas >40 mg/dL y <100 mg/dL y un nivel promedio TG en ayunas >200 mg/dL y <500 mg/dL para ingresar al periodo de tratamiento de doble ciego de 12 semanas. Los niveles LDL-C y TG para calificación serán con base en los valores promedio (media aritmética) de la Visita 2 (Semana -2) y Visita 3 (Semana -1). Si los niveles promedio LDL-C y/o TG del paciente de la Visita 2 y Visita 3

caen dentro del rango requerido para entrada en el estudio, se puede recolectar un perfil de lípidos en ayunas adicional 1 semana después de la Visita 3.1. Si se recolecta una tercera muestra en la Visita 3.1, la entrada en el estudio será con base en el promedio (media aritmética) de los valores de la Visita 3 y Visita 3.1.

5

[0123] Después de la conformación de los valores LDL-C y TG en ayunas calificados, los pacientes elegibles entrarán a un periodo de tratamiento de 12 semanas, aleatorio, de doble ciego. En la Visita 4 (Semana 0), los pacientes se asignarán aleatoriamente a 1 de los siguientes grupos de tratamiento:

10

- >96% de E-EPA 2 g diariamente,
- >96% de E-EPA 4 g diariamente, o
- Placebo.

15

[0124] Aproximadamente 216 pacientes por grupo de tratamiento se aleatorizarán en este estudio. La estratificación será mediante el tipo de estatina (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina), la presencia de diabetes, y el género.

20

[0125] Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, los pacientes regresarán al sitio en la Visita 5 (Semana 4), Visita 6 (Semana 11), y Visita 7 (Semana 12) para evaluaciones de eficacia y seguridad.

25

[0126] Los pacientes elegibles se asignarán aleatoriamente en la Visita 4 (Semana 0) para recibir oralmente >96% de E-EPA 2 g diariamente, >96% de E-EPA 4 g diariamente, o placebo.

[0127] Se proporciona >96% de E-EPA en cápsulas de gelatina, oblongas, de relleno líquido de 1 g. La cápsula de placebo emparejada se carga con parafina líquida ligera y

contiene 0 g de >96% de E-EPA. Se toman con el alimento >96% de cápsulas E-EPA (es decir con o al final de una comida).

[0128] Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, los pacientes tomarán 2 cápsulas
5 (>96% de E-EPA o emparejamiento con placebo) en la mañana y 2 cápsulas en la tarde para un total de 4 cápsulas por día.

• Pacientes en el grupo de tratamiento de 2 g/día de E-EPA >96% recibirán 1 cápsula de 1 g de E-EPA >96% y 1 cápsula de emparejamiento con placebo en la mañana y en la noche.

10

• Pacientes en el grupo de tratamiento de 4 g/día de E-EPA >96% recibirán 2 cápsulas de 1 g de E-EPA >96% en la mañana y en la noche.

[0129] Pacientes en el grupo placebo recibirán 2 cápsulas de emparejamiento con placebo
15 en la mañana y en la noche.

[0130] La variable de eficacia principal para el periodo de tratamiento de doble ciego es el porcentaje de cambio en TG de valores iniciales en el punto final de la Semana 12. Las variables de eficacia secundarias para el periodo de tratamiento de doble ciego incluyen las
20 siguientes:

• Porcentaje de cambios en el colesterol total (TC), colesterol en lipoproteína de alta densidad (HDL-C), LDL-C, no HDL-C calculado, y colesterol en lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C) de valores iniciales en el punto final de la Semana 12;

25

• Porcentaje de cambio en TG de lipoproteína de muy baja densidad de valores iniciales a la Semana 12;

- Porcentaje de cambios en apolipoproteína A-I (apo A-I), apolipoproteína B (apo B), y relación apo A-I/apo B desde valores iniciales hasta la Semana 12;

- Porcentaje de cambios en lipoproteína (a) desde valores iniciales hasta la Semana 12;

5

- Porcentaje de cambios en número y tamaño de partícula LDL, medido por resonancia magnética nuclear, desde valores iniciales hasta la Semana 12;

- Porcentaje de cambio en colesterol de partícula similar a remanentes desde valores iniciales hasta la Semana 12;

10

- Porcentaje de cambio en LDL oxidado desde valores iniciales hasta la Semana 12;

- Cambios en FPG y HbA_{1c} desde valores iniciales hasta la Semana 12;

15

- Cambio en la resistencia a la insulina, cuando se evalúa por la resistencia a la insulina del índice del modelo de homeostasis, desde valores iniciales hasta la Semana 12;

- Porcentaje de cambio en fosfolipasa A2 asociada con lipoproteína (Lp-PLA2) desde valores iniciales hasta la Semana 12;

20

- Cambio en la molécula 1 de adhesión intracelular desde valores iniciales hasta la Semana 12;

25

- Cambio en interleuquina-2 desde los valores iniciales hasta la Semana 12;

- Cambio en el inhibidor 1 de activador de plasminógeno desde los valores iniciales hasta la Semana 12. Nota: este parámetro solo se recolectará en sitios con condiciones de almacenamiento apropiadas;

5 • Cambio en hsCRP desde valores iniciales hasta la Semana 12; y

- Cambio en la concentración de plasma y el contenido de membrana de glóbulos rojos desde valores iniciales hasta la Semana 12 que incluye EPA, ácido docosapentaenoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (AA), ácido dihomo- γ -linolenico (DGLA), la relación de EPA/ AA, relación de ácido oleico/ ácido esteárico (OA/SA), y la relación de ácidos totales omega-3 sobre ácidos totales omega-6.

10

[0131] Las evaluaciones de seguridad incluirán eventos adversos, mediciones clínicas de laboratorio (química, hematología, y uroanálisis), electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG), signos vitales, y exámenes físicos.

15

[0132] Para el TG, TC, HDL-C, LDL-C, los valores iniciales calculados sin HDL-C, y VLDL-C, se definirán como el promedio de la Visita 4 (Semana 0) y las mediciones de la visita de calificación de lípidos precedente (Visita 3 [Semana -1] o si esto ocurre, Visita 3.1). Los valores iniciales para todos los otros parámetros de eficacia serán en la medición de la Visita 4 (Semana 0).

20

[0133] Para el TG, TC, HDL-C, LDL-C, el punto final calculado sin HDL-C, y VLDL-C, Semana 12 se definirá como el promedio de las mediciones de la Visita 6 (Semana 11) y Visita 7 (Semana 12).

25

[0134] El punto final de la Semana 12 para todos los otros parámetros de eficacia serán la medición de la Visita 7 (Semana 12).

[0135] El análisis de eficacia principal se realizará utilizando un análisis de 2 vías de modelo de covarianza (ANCOVA) con tratamiento como un factor y valor TG inicial como una covariable. Se estimará intervalo de 95% de confianza de dos colas, de error estándar y de media de mínimos cuadrados para cada grupo de tratamiento y para cada comparación. Se utilizará el mismo modelo ANCOVA de 2 vías para el análisis de las variables de eficacia secundarias.

[0136] El análisis primario se repetirá para la población por protocolo para confirmar la solidez de los resultados para la población que se pretende tratar.

[0137] Las pruebas de no inferioridad para el cambio de porcentaje a partir de valores iniciales en LDL-C se realizarán entre >96% de dosis E-EPA y placebo utilizando un margen de no inferioridad de 6% y un nivel de significancia de 0.05.

[0138] Para los siguientes parámetros de eficacia secundarios clave, los grupos de tratamiento se compararán utilizando la prueba de Dunnett para controlar el índice de error tipo 1: TC, LDL-C, HDL-C, sin HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA2, y apo B. Para los parámetros de eficacia secundarios restantes, no se utilizará la prueba de Dunnett y la salida ANCOVA se considerará descriptiva.

[0139] La evaluación de la seguridad se basará principalmente en la frecuencia de los eventos adversos, evaluaciones clínicas de laboratorio, signos vitales, y ECG de 12 derivaciones. La variable de eficacia principal es el porcentaje de cambio en los niveles TG en ayunas desde valores iniciales hasta la Semana 12. Un tamaño de muestra de 194 pacientes completados por grupo de tratamiento proporcionará 90.6% de potencia para detectar una diferencia de 15% entre >96% de E-EPA y placebo en cambio de porcentaje a

partir de valores iniciales en los niveles TG en ayunas, asumiendo una desviación estándar de 45% en mediciones TG y un nivel de significancia de $p < 0.05$.

[0140] Los datos previos en LDL-C en ayunas muestran una diferencia en el cambio de porcentaje a partir de valores iniciales de 2.2%, con una desviación estándar de 15%, entre el fármaco de estudio y placebo. Un tamaño de muestra de 194 pacientes completados por grupo de tratamiento proporcionará 80% de potencia para no demostrar inferioridad ($p < 0.05$, un lado) de la respuesta LDL-C entre $>96\%$ de E-EPA 4 g diariamente y placebo, dentro de un margen de 6%. Para dar cabida a un índice de deserción del 10% desde aleatorización hasta la terminación del periodo de tratamiento de doble ciego, se planea un total de 648 pacientes aleatorizados (216 pacientes por grupo de tratamiento).

Ejemplo 2: Mejoramiento del Desempeño Cognitivo en Sujetos con Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad

[0141] Se realiza un estudio piloto de único centro, de 6 semanas, de doble ciego, aleatorio, de grupo paralelo, con placebo controlado, que varía de dosis para evaluar la eficacia, tolerabilidad, y seguridad de $>96\%$ de etil-EPA en los sujetos con deterioro de la memoria objetiva y subjetiva de acuerdo con los criterios aceptados generalmente para el Deterioro de la Memoria Asociado con la Edad ("AAMI"). El objetivo principal del estudio es determinar el efecto de $>96\%$ de etil-EPA 1 g, 2 g, y 4 g diariamente, comparado con placebo, en el desempeño cognitivo en los sujetos con AAMI.

[0142] Los objetivos secundarios de este estudio son los siguientes:

1. Determinar el efecto de $>96\%$ de E-EPA en las siguientes pruebas en la batería cognitiva computarizada:

- Continuidad de las tareas de atención;
- Calidad de las tareas en la memoria de trabajo;
- Calidad de las tareas en la memoria episódica; y
- Velocidad de las tareas de atención;

5

2. Determinar la seguridad y tolerabilidad de >96% de E-EPA de pruebas clínicas de laboratorio de rutina, supervisar eventos adversos ("AE"), y signos vitales; y

3. Determinar la relación de dosis-efecto potencial de >96% de E-EPA en los criterios de valoración cognitivos mediante la medición de ácidos grasos esenciales en plasma y membranas de glóbulos rojos.

10

[0143] La población para este estudio son hombres y mujeres entre edades de 50 y 70 con autoreporte de quejas de pérdida de memoria, deterioro cognitivo subjetivo y objetivo con una clasificación de por lo menos una desviación estándar por debajo de aquella de la media para la población de edad que corresponde a ancianos como se determina por la clasificación total de entre 13 y 20 del subconjunto de Aprendizaje de Pares Asociados ("PAL") de la Escala de Memoria de Wechsler, evidencia la función intelectual adecuada como se determina por la clasificación en escala de por lo menos 9 (puntaje bruto de por lo menos 32) en el subconjunto de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Adultos Wechsler y la ausencia de demencia como se determina por una clasificación de 24 o más en el Examen de Estado Mini-Mental ("MMSE").

15

20

[0144] Se excluyen sujetos potenciales con base en los siguientes criterios de exclusión:

25

- Improbable o incapaz de cumplir con los requerimientos de dosificación investigativa;
- Diagnóstico de trastorno depresivo mayor, demencia vascular o por Alzheimer como se define de acuerdo con los criterios de la Revisión del Texto ("TR") Mini International

Neuropsychiatric Interview ("MINI")/Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ta edición);

- Historia pasada o actual de:

5

- un trastorno neurológico o siquiátrico que puede afectar la función cognitiva; o enfermedad gastrointestinal inflamatoria tal como Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa;

10

- cáncer diferente a carcinoma de célula basal; o anormalidad cardíaca clínicamente significativa cuando se mide por ECG de 12 derivaciones;

- cualquier otra afección médica o enfermedad intercurrente no controlada adecuadamente, que, en la opinión del investigador del estudio, puede haber puesto el sujeto en riesgo cuando participa en el estudio o puede haber influenciado los resultados del estudio o afecta la capacidad del sujeto para tomar parte en el estudio;

15

- la detección anormal clínicamente significativa resulta (por ejemplo, hematología, bioquímica) en la detección o signos vitales que caen por fuera del rango normal para esta población, que en la opinión del investigador del estudio afecta la adecuabilidad del sujeto para el estudio;

20

- Cambios a la medicación prescrita para una afección médica dentro de 4 semanas de la visita inicial;

- Complementación de omega-3 dentro de 4 semanas de la visita inicial o durante el periodo de tratamiento de estudio;

25

- Tomar concurrentemente anticoagulantes o dosis diarias de aspirina mayores de 325 mg.

- Remedios para resfriado o gripa que contienen opioides o antihistaminas dentro de 2 semanas de la visita inicial o durante el periodo de tratamiento de 6 semanas; y

5 • Alergia conocida para cualesquier ingredientes del fármaco de estudio o placebo.

[0145] Se aleatorizan noventa y cuatro sujetos en uno de seis grupos: 1 g de E-EPA diariamente (n=23), 2 g de E-EPA diariamente (n=24), 4 g de E-EPA diariamente (n=24), 1 g de placebo diariamente (n=7), 2 g de placebo diariamente (n=8), y 4 g de placebo diariamente (n=8). Se proporciona E-EPA como cápsulas de gel blandas de 500 mg que contiene >96% de E-EPA y 0.2% de dl- α -tocoferol como un antioxidante. Las cápsulas de placebo contienen 467 mg de parafina líquida y 0.2% de dl- α -tocoferol. Noventa y un sujetos completan el estudio. Dos sujetos en 2 g del grupo E-EPA y un sujeto en 2 g del grupo placebo discontinuaron el estudio.

15

[0146] El estudio consiste de una visita de selección, una visita de entrenamiento, y cuatro visitas de estudio. En la visita de selección, se determina la elegibilidad del sujeto a través de las pruebas cognitivas (subescala de aprendizaje de Pares Asociados verbal [PAL], subprueba de vocabulario, Cuestionario Clínico de Evaluación de la Memoria [MAC-Q], evaluación del estado mini mental [MMSE] y MINI [entrevista neuropsiquiátrica internacional mini; secciones 1 y 2 del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ta Edición (DSM-IV) más distimia]), hematología, química clínica y electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG). En la visita de entrenamiento, a los sujetos se les muestra cómo utilizar el sistema computarizado CDR. Los sujetos toman el fármaco de estudio durante 6 semanas y en los Días 0, 14, 28 y 42, los sujetos experimentan la batería de prueba cognitiva CDR.

25

[0147] Se evalúan la prueba cognitiva de selección y la adecuabilidad para el estudio utilizando el Subconjunto de Vocabulario 1 de Pares Asociados Verbal (Escala de Memoria Wechsler), del WAIS, MAC-Q, MMSE y MINI (DSM-IV Secciones 1 y 2 más Distimia).

5 [0148] Se administra una selección de las tareas del sistema de evaluación cognitivo computarizado CDR en la Visita 2 (visita de entrenamiento), Visita 3 (valores iniciales), Visita 4 (Día 14), Visita 5 (Día 28) y Visita 6 (Día 42). Las formas paralelas de las pruebas se presentan en cada sesión de prueba. Todas las tareas se controlan por computador, la información presentada por monitores de alta resolución, y las respuestas se registran por

10 medio de un modelo de respuesta que contiene dos botones: uno marca 'no' y el otro 'si'. Se utilizan cinco clasificaciones CDR compuestas como las variables de resultados primarios /secundarios. Los títulos de la tarea son:

- Presentación de Palabra
- 15 • Recuerdo Inmediato de Palabra
- Presentación de Figura
- Tiempo de Reacción Simple
- Vigilancia de Dígito
- Tiempo de Reacción de Elección
- 20 • Memoria de Trabajo Espacial
- Memoria de Trabajo Numérico
- Recuerdo retrasado de Palabra
- Reconocimiento de Palabra
- Reconocimiento de Figura
- 25 • Escalas Análogas Visuales Bond-Lader de Estado de Ánimo y Alerta
- Detección Utilizando el Ratón del Computador

[0149] Para asegurar la consistencia del método, se proporciona entrenamiento completo en las pruebas cognitivas y la batería de prueba CDR para estudiar el personal del sitio y los sujetos de estudio. Los resultados de cada variable se registran automáticamente utilizando la interfaz de máquina realizada por CDR.

5 [0150] Se recolectan muestras de sangre (10 mL) en la Visita 1 (detección) y las Visitas 4, 5 y 6. Se realiza análisis mediante Análisis de Lípidos MSR, Scottish Crop Research Institute, Dundee, UK. La muestra detectada actúa como valores iniciales para las mediciones EFA. El lípido se extrae del plasma, suero y las suspensiones de RBC y se convierten en metil ésteres de ácido graso que se analizan mediante cromatografía de gas
10 para dar perfiles de ácidos grasos como ácidos grasos de microgramos por gramo de la muestra ($\mu\text{gFA/g}$) y se normaliza el porcentaje de área.

[0151] Todos los sujetos aleatorizados con por lo menos 1 visita post-valores iniciales se incluyen en la población con intención de tratar ("ITT"), independiente del tratamiento
15 recibido actualmente.

[0152] Todos los sujetos aleatorizados que completan el estudio, excluyen desviadores de protocolo significativos, se definen como la *Población de Seguridad por Protocolo*. Una Población de Eficacia por Protocolo se basa en completadores de eficacia. El intercepto de
20 la Seguridad y Eficacia Por poblaciones de Protocolo definen el Estudio Por Población de Protocolo.

[0153] Todos los sujetos aleatorizados que reciben por lo menos 1 dosis de la medicación de estudio se incluyen en la Población de Seguridad.

25

[0154] Se proporcionan estadísticas de resumen para el ITT y el Estudio por Poblaciones de Protocolo en forma separada para todas las clasificaciones compuestas, variables de soporte y principales. Las estadísticas de resumen se realizan tanto para el no ajustado y como para

la diferencia de los datos iniciales (es decir la diferencia de las evaluaciones predosis emparejadas en tiempo en el Día 0). Las estadísticas de resumen se calculan mediante tratamiento, día y punto de tiempo. Las estadísticas de resumen comprenden n, media, mediana, DE, error estándar de la media ("EEM"), valores mínimo y máximo.

5

[0155] Se evalúa la diferencia de los datos iniciales para cada variable principal mediante un Análisis de Covarianza ("ANCOVA") utilizando SAS® PROC MIXED Versión 8.2. Se ajustan los efectos fijos para el tratamiento, día, punto de tiempo, tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo, tratamiento por día mediante punto de tiempo. El sujeto dentro del tratamiento se ajusta como un efecto repetido utilizando la declaración repetida. Se utiliza la estructura de covarianza de simetría del compuesto. Las evaluaciones predosis emparejadas en tiempo del sujeto en el Día 0 se utilizan como una covariable en el análisis.

10

[0156] Se calculan medias de mínimos cuadrados (medias LS) para el tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo y tratamiento por día por interacción por punto de tiempo. Este análisis formal se conduce para las Poblaciones PP de Estudio e ITT en forma separada.

15

[0157] Las evaluaciones de seguridad son con base en la población de seguridad. Se evalúan la seguridad y tolerabilidad en términos de AE, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, datos de laboratorio clínico, historia médica, y estudio de conformidad con el fármaco. Los datos de seguridad y tolerabilidad se presentan por el grupo de tratamiento.

20

[0158] Se recolectan datos de RBC y plasma EFA en valores iniciales, Día 14, 28 y 42 y se resumen por visita para cada grupo de tratamiento. También se resume el cambio de valores iniciales y el cambio de porcentaje a partir de valores iniciales. Se realiza la comparación ANCOVA de los grupos de dosis etil-EPA y etil-EPA versus placebo.

25

Resultados de Eficacia

[0159] Se completan los análisis de la batería de prueba cognitiva CDR para las poblaciones de análisis PP de Estudio y ITT.

5

[0160] Para el Análisis Intento de tratar para el Poder de Atención, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones de punto de tiempo. No hubo diferencia media LS entre el tratamiento activo y placebo en ningún punto de tiempo.

10

[0161] Para las subtareas de contribución de Tiempo de Reacción Simple y la Velocidad de Vigilancia de Dígito, no hubo efectos de tratamiento estadísticamente significativos, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones de punto de tiempo. Para la medición de subtarea de Tiempo de Retención de Elección, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.011$).

15

[0162] Para el Estudio de Poder de Atención Por Protocolo, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones de punto de tiempo. No hubo diferencia entre el tratamiento activo y placebo en ningún punto de tiempo.

20

[0163] Para las subtareas de Tiempo de Reacción Simple y la Velocidad de Vigilancia de Dígito, no hubo efectos de tratamiento estadísticamente significativos, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Para la medición de subtareas, el Tiempo de Reacción de Elección, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.013$).

25

[0164] Las pruebas de Continuidad de Atención de Intento por Tratar y las pruebas de subtarear de contribución Objetivos de Vigilancia de Dígitos Detectados que no muestran efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo.

5

[0165] Para la prueba de Continuidad de Atención de Estudio por Protocolo, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo.

10

[0166] Para la subtarea de Objetivos De Vigilancia de Dígito Detectados, existe un tratamiento estadísticamente significativo por interacción por punto de tiempo ($p=0.040$).

15

[0167] Para la Calidad del Intento por Tratar de la Prueba de Memoria de Trabajo, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.019$).

[0168] Para la subtarea de contribución del Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Espacial, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.015$).

20

[0169] Para el Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Numérica, hubo un intento estadístico para un tratamiento por día de interacción ($p=0.089$).

25

[0170] Para el Estudio de Calidad por Protocolo de la prueba de Memoria de Trabajo, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.021$).

[0171] Para la subtarea de Contribución del Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Espacial, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p=0.014$).

- 5 [0172] Para la Calidad del Intento por Tratar de la prueba de Memoria Secundaria Episódica, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Las diferencias medias LS muestran reducciones estadísticamente significativas generales versus placebo para etil-EPA 1 g y 2 g ($p=0.040$ y $p=0.035$,
10 respectivamente).

[0173] Para las subtareas de contribución de Precisión de Memoria de Palabra Inmediata y Retardada y para los Índices de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabra y Figura, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo o tratamiento por día, tratamiento
15 por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Para la Precisión de Memoria de Palabra Inmediata, las diferencias medias LS muestran reducciones estadísticamente significativas para 1 g en el Día 14 ($p=0.028$) y para 2 g en el Día 28 ($p=0.017$). Existen reducciones estadísticamente significativas versus placebo para 1 g y 2 g a AM 1 ($p=0.040$ y $p=0.028$, respectivamente). Existen reducciones
20 estadísticamente significativas para etil-EPA 1 g versus placebo en el Día 14 a PM 2 ($p=0.020$) y para 2 g en el Día 28 a AM 1 ($p=0.006$). Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabra, las diferencias medias LS muestran reducciones estadísticamente significativas para etil-EPA 1 g en el Día 28 ($p=0.024$) y para 4 g en el Día 42 ($p=0.038$) versus placebo. Existe una reducción estadísticamente significativa para 4
25 g a PM 2 ($p=0.045$) y una reducción estadísticamente significativa para 4 g versus placebo en el Día 28 a PM 2 ($p=0.030$). Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Dibujo, las diferencias LS medias muestran una reducción estadísticamente significativa para 1 g versus placebo en el Día 28 a AM 2 ($p=0.017$) y a PM 2 ($p=0.040$). Para la Calidad

por Protocolo de Estudio de la prueba de Memoria Secundaria Episódica, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Las diferencias LS medias muestran reducciones estadísticamente significativas generales versus placebo para 1 g y 2 g ($p=0.043$ y $p=0.036$, respectivamente).

[0174] Para las subtareas de contribución la Precisión de Memoria de Palabra Inmediata y Retrasada y para Índices de Reconocimiento de Palabra y Figura, no hubo efectos de tratamiento estadísticamente significativos o tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Para la Precisión de Memoria de Palabra Inmediata, las diferencias LS medias para placebo muestran reducciones estadísticamente significativas para etil-EPA 1 g en el Día 14 ($p=0.024$) y para 2 g en el Día 28 ($p=0.017$). Existen reducciones estadísticamente significativas para 1 g y 2 g a AM 1 ($p=0.038$ y $p=0.029$, respectivamente) y para 1 g a AM 2 ($p=0.048$). Existen reducciones estadísticamente significativas para 1 g versus placebo en el Día 14 a PM 2 ($p=0.019$) y para 2 g en el Día 28 a AM 1 ($p=0.006$).

[0175] Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabra, las diferencias LS medias para placebo muestran reducciones estadísticamente significativas para 4 g en el Día 42 ($p=0.038$) y para 1 g en el Día 28 ($p=0.027$).

[0176] Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Figura, las diferencias LS medias muestran reducciones estadísticamente significativas versus placebo para 1 g en el Día 28 a AM 2 ($p=0.020$) y PM 2 ($p=0.026$).

[0177] Para la Velocidad de Memoria del Intento por Tratar y las subtareas de contribución de Palabra y Velocidad de Memoria de Trabajo Numérico y Espacial, y las Velocidades de Reconocimiento de Figura, no hubo efectos de tratamiento estadísticamente significativos,

ni tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Para la Velocidad de Memoria de Trabajo Espacial, las diferencias LS medias muestran un beneficio estadísticamente significativo versus placebo para etil-EPA 4 g en el Día 14 a PM 1 ($p=0.048$) y una tendencia para un beneficio de 4 g en el

5 Día 42 a AM 1 ($p=0.061$). Para Velocidad de Reconocimiento de Figura, hubo tendencias para beneficios versus placebo para 1 g en el Día 14 a AM 2 ($p=0.084$) y en el Día 28 a AM 1 ($p=0.085$).

[0178] Para la Velocidad de Memoria por Protocolo de Estudio y las subtareas de

10 contribución de Palabra y de Velocidad de Memoria de Trabajo Numérico y Espacial, y la Velocidad de Reconocimiento de Figura, no hubo efectos de tratamiento estadísticamente significativos, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo.

15 [0179] Para Alerta Autocalificada de Intento por Tratar, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Las diferencias LS medias muestran una reducción estadísticamente significativa en calificaciones para etil-EPA 2 g en el Día 28 ($p=0.047$) versus placebo. Hubo una reducción estadísticamente

20 significativa en calificaciones versus placebo para 2 g en el Día 28 a AM 2 ($p=0.041$). Para Estudio de Alerta Autocalificada por Protocolo, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Las diferencias LS medias muestran una reducción estadísticamente significativa en calificaciones para etil-

25 EPA 2 g en el Día 28 ($p=0.035$) versus placebo. Existe una reducción estadísticamente significativa en calificaciones versus placebo para 2 g en el Día 28 a AM 2 ($p=0.033$).

[0180] Para Satisfacción Autocalificada de Intento por Tratar, hubo un tratamiento estadísticamente significativo por día de interacción ($p < 0.001$). La diferencia media LS para placebo no muestra efectos estadísticamente significativos. Para Estudio de Satisfacción Autocalificada por Protocolo, hubo un tratamiento estadísticamente

5 significativo por día de interacción ($p < 0.001$). La diferencia media LS para placebo no muestra efectos estadísticamente significativos.

[0181] Para Tranquilidad Autocalificada de Intento por Tratar, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por

10 punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Para Estudio de Tranquilidad Autocalificada por Protocolo, no hubo efecto de tratamiento estadísticamente significativo, ni ningún tratamiento por día, tratamiento por punto de tiempo o tratamiento por día por interacciones por punto de tiempo. Las diferencias LS medias muestran una tendencia estadística para un aumento en la calificación versus

15 placebo para etil-EPA 4 g en el Día 42 a PM 1 ($p = 0.071$).

[0182] Un análisis post-hoc compara los grupos placebo individuales (1 g, 2 g y 4 g de aceite de parafina) con las dosis de etil-EPA correspondientes.

[0183] El patrón de datos proporciona evidencia que etil-EPA 4 g puede mejorar la velocidad en las mediciones basadas en atención. Para Poder de Atención, hubo un beneficio general versus el placebo correspondiente para 4 g en el Día 42. La subtarea de Tiempo de Reacción Simple muestra mejoras en el desempeño para 4 g a PM 2 que colapsa a lo largo de los días y en varios puntos de tiempo en los Días 14 y 42. Las mejoras para 4 g

20 fueron más pronunciadas en la tarea del Tiempo de Reacción de Elección, en donde hubo un beneficio general versus el placebo correspondiente para 4 g, que refleja un beneficio para 4 g sobre placebo en todos los días de estudio. El patrón de mejoramiento en el desempeño a través de los días de evaluación fue bastante convincente ya que las mejoras

25

empezaron en el Día 14 con las mejoras vistas en 2 puntos de tiempo, mientras que en el Día 42 etil-EPA 4 g fue superior al placebo en cada punto de tiempo.

[0184] Para Continuidad de Atención, hubo una disminución aislada o mejoras en el desempeño, pero no hubo patrón general de efectos y no se consideraron probablemente estas diferencias debido al compuesto de estudio, Para Calidad de la Memoria de Trabajo y en la subtarea de medir el Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Numérico, hubo, como en el análisis original, solo mejoras aisladas y disminuciones en el desempeño que probablemente no se relacionaron con el tratamiento. Sin embargo, para el Índice de Sensibilidad de la Memoria de Trabajo Espacial, hubo un beneficio general para etil-EPA 4 g sobre placebo en el Día 42 en la Población PP de Estudio, que corresponde a las mejoras vistas para las mediciones basadas en atención.

[0185] Para la Calidad de la Memoria Secundaria Episódica y subtareas de contribución, hubo un número de reducciones para etil-EPA que se puede explicar por las diferencias preexistentes en el desempeño entre el placebo y los grupos de tratamiento activo que se ve en los análisis originales. En contraste a los análisis originales, las mediciones de subtarea de la Velocidad de la Memoria mostraron algunos signos de mejora en el desempeño para tratamiento activo, en su mayoría para 1 g versus placebo. Para la Alerta Autocalificada y la Satisfacción Autocalificada, las dosis 1 g mostraron reducciones en las calificaciones en los Días 14 y 28. Sin embargo, estas reducciones no se correlacionaron con una disminución en el desempeño en las tareas de atención CDR. Al igual que con el análisis planeado original, no hubo diferencias entre el tratamiento activo y el placebo en la Satisfacción Autocalificada.

Resultados de Seguridad

[0186] Los sujetos quienes utilizan menos de 80% de la dosis prescrita se consideran no satisfechos; diferente a aquellos sujetos que se retiraron por otras razones solo 1 sujeto cabe dentro de esta categoría y se retira.

5 [0187] De manera general, se reportan 139 tratamientos emergentes AE ("TEAE") por 62 (66.0%) de sujetos durante el estudio. La mayor parte de los TEAE se consideran de severidad moderada y no relacionados con el fármaco de estudio. La mayor parte de los TEAE se reportan para los grupos de tratamiento etil-EPA (105 eventos) comparado con los grupos de tratamiento placebo (34 eventos). Se reporta un SAE para el grupo de
10 tratamiento de etil EPA 2 g y 3 sujetos discontinúan debido a los TEAE: 2 sujetos del grupo de tratamiento etil-EPA 2 g (la razón principal para discontinuación para 1 de estos sujetos fue la no satisfacción), y 1 sujeto del grupo de tratamiento placebo 2 g.

[0188] No hubo muertes durante el estudio. No se Relacionan Definitivamente los TEAE
15 con el fármaco de estudio. Un sujeto que recibe 1 g etil-EPA experimenta náusea que se Relaciona Probablemente con el fármaco de estudio. Otro sujeto que recibe 4 g de etil-EPA experimenta diarrea que se Relaciona Probablemente con el fármaco de estudio; otro sujeto que recibe 2 g de placebo también experimenta diarrea que se Relaciona Probablemente con el fármaco de estudio. Cinco sujetos experimentan náusea que se Relaciona
20 Posiblemente con el fármaco de estudio; dos estuvieron en la cohorte 1 g de etil-EPA; uno estuvo en la cohorte 2 g de etil-EPA; dos estuvieron en la cohorte de 4 g de etil-EPA. Un sujeto que recibe 2 g de placebo experimenta dolor de cabeza que se Relaciona Posiblemente con el fármaco de estudio. Todos los otros TEAE No se Relacionan o No se Relacionan Probablemente con el fármaco de estudio, e incluye nasofaringitis (n=3), cistitis
25 (n=2), resfriado (n=7), dolor dental (n=2), dolor faringolaríngeo (n=2), dolor de espalda (n=2), polaquiuria (n=2), enfermedad similar a influenza (n=2), dolor de cabeza (n=15), diarrea (n=2), y náusea (n=1).

[0189] Un sujeto con una historia de ataque isquémico transitorio, hipertensión y osteoartritis de la mano y osteopenia que recibe 2 g de etil-EPA que experimenta dolor epigástrico que empeora 17 días después del inicio del estudio y 9 días después de la última dosis del fármaco de estudio. Una endoscopia planeada revela esofagitis y una hernia hiatal pequeña. El sujeto se trata con omeprazol, que alivia sus síntomas. El sujeto ha tomado felodipina, rosuvastatina, aspirina, glucosamina, y quinina dentro de 14 días del inicio de sus síntomas. El investigador del estudio determina que sus síntomas no se relacionan con el fármaco de estudio y el retiro del sujeto del estudio. No ocurren otros Eventos Adversos Serios durante el estudio.

10

[0190] Se miden los parámetros de ácido graso esencial en plasma y los RBC en valores iniciales y en el Día 14, 28 y 48 (mostrado en las Tablas 1 - 6). Los cambios notables para estos parámetros ocurren en los grupos de tratamiento etil-EPA en los Días 14, 28 y 42 comparado con placebo. Los valores EPA, DPAn-3 y relación EPA/AA aumentan sustancialmente a partir de valores iniciales, en plasma y RBC, en el Día 42 para el etil-EPA 1, 2 y 4 g de los grupos de tratamiento, pero permanece similar a los valores iniciales en los grupos de tratamiento placebo. Los valores AA, DHA y DGLA se reducen sustancialmente de los valores iniciales, en plasma y RBC, al día 42 para el etil EPA 1, 2 y 4 g de los grupos de tratamiento, pero permanece similar a los valores iniciales en los grupos de tratamiento placebo. La diferencia en los niveles EPA, AA (solo RBC), DPAn-3, DGLA (1 g solo para plasma) y relación EPA/AA en el plasma y RBC son significativamente (media LS, $p < 0.05$) diferentes para el grupo de tratamiento etil-EPA 4 g comparado con los grupos de tratamiento etil-EPA 1 g y 2 g.

20

Tabla 1. Cambio de la Media EPA del Parámetro EFA (Plasma y RBC) de Valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	8
Media	48.3	44.9	49.1	47.5	42.1	42.5
(DE)	(31.03)	(25.01)	(17.23)	(26.41)	(16.18)	(11.86)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	61.2	124.6	207.7	1.6	-1.2	21.9
(DE)	(26.61)	(42.25)	(57.05)	(24.69)	(19.82)	(32.91)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	60.3	142.2	215.2	6.5	1.6	1.3
(DE)	(36.03)	(46.23)	(58.68)	(15.46)	(13.64)	(14.03)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	62.0	133.4	204.6	11.9	0.4	4.4
(DE)	(39.43)	(43.34)	(80.69)	(26.34)	(21.18)	(23.32)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	-111.8	-11.8	-	-	-	-
CI	-123.6, - 100	-15.0, -8.6	-	-	-	-
Valor p	<0.001	<0.001	-	-	-	-
RBC						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	7	8
Media	19.8	18.9	19.8	20.4	19.3	17.2
(DE)	(10.85)	(8.91)	(5.28)	(5.77)	(6.58)	(4.94)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	12.3	26.9	39.5	-0.5	0.0 (7.17)	2.6 (6.73)
(DE)	(7.39)	(9.15)	(13.16)	(6.32)		
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	14.5	32.9	50.2	1.5 (4.16)	0.0 (7.06)	0.6 (4.42)
(DE)	(10.47)	(10.11)	(15.82)			
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	17.6	38.3	52.5	-0.2	1.0 (8.01)	-0.2
(DE)	(11.89)	(12.46)	(20.56)	(5.90)		(6.97)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	-24.4	-11.8	-	-	-	-
CI	-27.6, - 21.2	-15.0, -8.6	-	-	-	-
Valor p	<0.001	<0.001	-	-	-	-

Tabla 2. Cambio Medio AA del Parámetro EFA (Plasma y RBC) de Valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	8
Media	202.5	227.3	220.9	210.7	191.6	248.0
(DE)	(44.40)	(42.26)	(42.80)	(35.68)	(28.24)	(53.52)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-9.7	-13.9	-27.2	0.8	-14.4	-5.9
(DE)	(22.20)	(22.13)	(28.89)	(40.00)	(19.45)	(25.00)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-11.3	21.6	-43.7	3.8	-7.4	-16.4
(DE)	(28.13)	(28.32)	(32.24)	(28.11)	(23.72)	(31.42)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-8.7	-27.3	-48.3	8.2	-11.5	-11.0
(DE)	(31.35)	(26.76)	(22.20)	(20.30)	(20.88)	(25.82)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	4.2	15.6	-	-	-	-
CI	-8.0, 16.4	3.4, 27.8	-	-	-	-
Valor p	0,496	0.013	-	-	-	-
RBC						
Valores iniciales: n	23	23	24	7	8	8
Media	171.2	172.8	171.0	176.4	152.8	180.4
(DE)	(19.79)	(22.79)	(25.17)	(17.65)	(17.36)	(23.68)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-8.1	-3.1	-15.7	-8.5	3.0	-8.1
(DE)	(21.95)	(25.84)	(26.76)	(22.75)	(18.20)	(27.53)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-17.0	-14.1	-22.8	5.2	-2.6	-8.2
(DE)	(20.69)	(26.89)	(29.56)	(22.95)	(17.78)	(26.89)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-14.2	-18.8	-34.4	-9.8	9.7	-10.6
(DE)	(27.69)	(25.62)	(31.44)	(21.59)	(16.58)	(33.49)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	8.4	9.8	-	-	-	-
CI	2.0, 14.9	3.3, 16.2	-	-	-	-
Valor p	0.010	0.003	-	-	-	-

Tabla 3. Cambio medio de DHA del parámetro EFA (Plasma y RBC) de valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores	23	24	24	7	8	8
iniciales: n						
Media	73.1	75.1	78.8	73.7	73.3	76.7
(DE)	(30.43)	(24.02)	(19.00)	(14.21)	(27.74)	(15.68)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-6.4	-5.4	-10.3	0.4	-0.8	13.8
(DE)	(13.30)	(14.29)	(13.35)	(18.86)	(14.28)	(21.05)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-6.6	-8.1	-13.5	4.7	-0.6	6.0
(DE)	(15.53)	(15.82)	(14.10)	(16.31)	(8.29)	(17.36)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-5.4	-6.0	-13.8	11.8	0.8	6.2
(DE)	(18.17)	(16.69)	(15.31)	(21.27)	(17.57)	(13.40)
1 o 2 g						
versus 4 g						
Media LS	-0.8	1.0	-	-	-	-
CI	-7.3, 5.7	-3.5, 5.5	-	-	-	-
Valor p	0.674	0.664	-	-	-	-
RBC						
Valores	23	24	24	7	8	8
iniciales: n						
Media	66.5	64.8	68.3	71.1	66.0	66.2
(DE)	(18.65)	(17.65)	(14.24)	(7.48)	(15.90)	(15.83)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-4.6	-2.0	-6.9	-5.5	-0.2	-0.4
(DE)	(9.76)	(9.46)	(9.13)	(11.93)	(12.39)	(12.50)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-6.4	-6.2	-8.7	0.6	-0.3	1.1
(DE)	(11.57)	(9.34)	(11.63)	(12.86)	(11.29)	(12.54)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-7.0	-6.3	-13.8	-4.1	4.6	-0.1
(DE)	(12.20)	(9.42)	(13.76)	(12.02)	(12.94)	(17.63)
1 o 2 g						
versus 4 g						
Media LS	1.0	1.0	-	-	-	-
CI	-3.5, 5.4	-3.5, 5.5	-	-	-	-
Valor p	0.674	0.664	-	-	-	-

Tabla 4. Cambio Medio de DPAn-3 del Parámetro EFA (Plasma y RBC) de Valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	8
Media	21.1	19.7	21.7	17.9	18.0	19.0
(DE)	(6.62)	(4.50)	(4.69)	(5.18)	(4.39)	(2.67)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	7.5 (5.11)	17.4	24.5	-0.2	-1.0	2.2 (4.98)
(DE)		(7.49)	(11.28)	(3.13)	(3.59)	
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	8.9 (5.62)	19.4	29.7	1.2 (2.06)	0.6 (3.44)	1.3 (3.40)
(DE)		(8.48)	(13.23)			
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	11.3	19.3	32.0	2.2 (3.29)	0.1 (3.61)	0.8 (6.70)
(DE)	(6.61)	(8.63)	(16.01)			
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	-15.1	-2.5	-	-	-	-
CI	-17.6, - 12.7	-4.1, -1.0	-	-	-	-
Valor p	<0.001	0.002	-	-	-	-
RBC						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	8
Media	34.1	33.2	34.5	34.0	33.0	32.4
(DE)	(5.43)	(4.51)	(4.34)	(4.27)	(1.20)	(2.41)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	0.9 (5.03)	5.6 (6.28)	5.4 (5.38)	-2.8	-0.3	-0.9
(DE)				(4.86)	(4.96)	(4.74)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	3.3 (5.42)	9.4 (6.74)	12.4	0.1 (4.51)	-0.8	-0.6
(DE)			(6.98)		(4.03)	(5.19)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	6.5 (6.19)	13.2	16.2	-1.8	2.2 (4.44)	-0.9
(DE)		(7.23)	(10.07)	(4.64)		(6.03)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	-6.2	-2.5	-	-	-	-
CI	-7.8, -4.7	-4.1, -1.0	-	-	-	-
Valor p	<0.001	0.002	-	-	-	-

Tabla 5. Cambio Medio de DGLA del Parámetro EFA (Plasma y RBC) de Valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	7
Media	51.2	53.5	57.1	51.6	41.6	52.6
(DE)	(15.01)	(14.12)	(14.73)	(9.20)	(10.30)	(7.74)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-10.4	-14.1	-22.9	-4.1	-0.0	-1.0
(DE)	(10.90)	(6.88)	(9.00)	(8.07)	(8.63)	(11.58)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-10.6	-16.2	-24.2	-4.6	-0.6	1.5
(DE)	(10.23)	(9.88)	(10.73)	(7.43)	(5.91)	(11.78)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-9.4	-17.3	-22.5	-3.9	0.9 (9.34)	0.8
(DE)	(9.41)	(9.92)	(10.87)	(12.90)		(11.04)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	3.7	2.5	-	-	-	-
CI	0.4, 7.0	-0.9, 5.8	-	-	-	-
Valor p	0.028	0.143	-	-	-	-
RBC						
Valores iniciales: n	23	24	24	7	8	7
Media	23.0	23.0	24.0	22.4	19.7	22.4
(DE)	(5.19)	(5.76)	(5.77)	(5.06)	(5.87)	(4.91)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	-2.7	-2.6	-5.3	-1.5	0.2 (1.76)	-1.8
(DE)	(3.82)	(3.54)	(4.10)	(2.08)		(4.00)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	-3.8	-4,5	-7.1	0.2 (3.63)	-0.7	-0.7
(DE)	(3.31)	(3.58)	(4.63)		(4.06)	(3.81)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	-3.5	-5.3	-8.0	-1.6	1.9 (3.61)	-1.1
(DE)	(4.51)	(3.65)	(4.98)	(4.93)		(5.31)
1 o 2 g versus 4 g						
Media LS	1.5	1.5	-	-	-	-
CI	0.2, 2.9	0.1, 2.9	-	-	-	-
Valor p	0.027	0.032	-	-	-	-

Tabla 6. Cambio Medio de EPA/AA del Parámetro EFA (Plasma y RBC) de Valores Iniciales para los Días 14, 28 y 42

Parámetro EFA (µg/g)	Etil-EPA			Placebo		
	1 g (N= 23)	2 g (N= 24)	4 g (N= 24)	1 g (N= 7)	2 g (N= 8)	4 g (N= 8)
Plasma						
Valores	23	24	24	7	8	8
iniciales: n						
Media	0.2 (0.14)	0.2 (0.12)	0.2 (0.07)	0.2 (0.11)	0.2 (0.10)	0.2 (0.07)
(DE)						
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	0.3 (0.4)	0.6 (0.23)	1.1 (0.28)	0.0 (0.09)	0.0 (0.12)	0.1 (0.12)
(DE)						
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	0.3 (0.20)	0.8 (0.35)	1.3 (0.42)	0.0 (0.08)	0.0 (0.09)	0.0 (0.06)
(DE)						
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	0.3 (0.24)	0.7 (0.29)	1.3 (0.45)	0.0 (0.10)	0.0 (0.12)	0.0 (0.08)
(DE)						
1 o 2 g						
versus 4 g						
Media LS	-0.66	-0.41	-	-	-	-
CI	-0.731, - 0.597	-0.475, - 0.341	-	-	-	-
Valor p	<0.001	<0.001	-	-	-	-
RBC						
Valores	23	24	24	7	8	8
iniciales: n						
Media	0.1 (0.07)	0.1 (0.06)	0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.1 (0.06)	0.1 (0.03)
(DE)						
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media	0.1 (0.04)	0.2 (0.04)	0.3 (0.07)	0.0 (0.03)	-0.0 (0.05)	0.0 (0.03)
(DE)						
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media	0.1 (0.05)	0.02 (0.06)	0.4 (0.11)	0.0 (0.01)	-0.0 (0.04)	0.0 (0.02)
(DE)						
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media	0.1 (0.06)	0.3 (0.06)	0.4 (0.14)	0.0 (0.03)	-0.0 (0.05)	0.0 (0.03)
(DE)						
1 o 2 g						
versus 4 g						
Media LS	-0.18	-0.11	-	-	-	-
CI	-0.204, - 0.162	-0.126, - 0.085	-	-	-	-
Valor p	<0.001	<0.001	-	-	-	-

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

5

1. Un método para disminuir los triglicéridos en un sujeto en terapia con estatina estable que tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1 g a 10 aproximadamente 4 g de EPA ultra-puro por día, en donde (1) luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas el sujeto exhibe por lo menos 5 % menos triglicéridos en ayunas que un sujeto controlado con placebo mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, (2) el sujeto no exhibe 15 sustancialmente aumento de LDL-C en suero, y (3) el sujeto controlado con placebo también tiene valores iniciales de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

20

2. El método de la reivindicación 1 en donde el sujeto y el sujeto controlado con placebo tiene niveles en suero de valores iniciales de LDL-C de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 115 mg/dl.

25

3. El método de la reivindicación 2 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe un menor nivel de LDL-C en suero que el sujeto controlado con placebo.

- 4. El método de la reivindicación 3 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe por lo menos 5 % menos nivel de LDL-C en suero que el sujeto controlado con placebo.
- 5. El método de la reivindicación 3 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe por lo menos 10 % menos nivel de LDL-C en suero que el sujeto controlado con placebo.
- 6. El método de la reivindicación 3 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe por lo menos 10 % menos triglicéridos en ayunas que el sujeto controlado con placebo.
- 7. El método de la reivindicación 3 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe por lo menos 15 % menos triglicéridos en ayunas que el sujeto controlado con placebo.
- 8. El método de la reivindicación 3 en donde luego de administrar la composición al sujeto diariamente durante un periodo de 12 semanas y mantener el sujeto controlado con placebo en terapia con estatina estable sin terapia de EPA ultra-puro

concomitante durante un periodo de 12 semanas, el sujeto exhibe por lo menos 25 % menos triglicéridos en ayunas que el sujeto controlado con placebo.

- 5 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 en donde el EPA ultra-puro comprende por lo menos 95 % en peso de eicosapentaneoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.3% en peso de octadecatetranoato de etilo, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.20% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.4% en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.5% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10 0.15% de heneicosapentaenoato de etilo.

- 15 10. El método de la reivindicación 9 en donde el EPA ultra-puro comprende por lo menos 95% en peso de eicosapentaneoato de etilo, aproximadamente 0.22% a aproximadamente 0.28% en peso de octadecatetranoato de etilo, aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.15% en peso de nonaecapentaenoato de etilo, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.35% en peso de araquidonato de etilo, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.4% en peso de eicosatetraenoato de etilo, y aproximadamente 0.075% a aproximadamente 0.15% de 20 heneicosapentaenoato de etilo.

- 25 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10 en donde el EPA ultra-puro se encapsula en una cápsula.

- 12. El método de la reivindicación 11 en donde la cápsula comprende gelatina.

- 13. El método de la reivindicación 12 en donde 1 a 4 de dichas cápsulas se administran al sujeto cada día.

- 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 en donde la estatina se selecciona del grupo que consiste de atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina.
- 5 15. El método de la reivindicación 14 en donde el sujeto y el sujeto controlado con placebo tienen un índice de masa corporal de valores iniciales no mayor que 45 kg/m².
- 10 16. El método de la reivindicación 15 en donde el sujeto no está en terapia de niacina o fibrato concomitante.
- 15 17. El método de la reivindicación 1 en donde el sujeto y el sujeto controlado con placebo tiene una presión sanguínea sistólica fija inicial menor que o igual a aproximadamente 160 mmHg y una presión sanguínea diastólica fija inicial menor que aproximadamente 100 mmHg.
- 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17 en donde el EPA ultra-puro no contiene DHA o derivado del mismo.
- 20 19. Un método para disminuir los triglicéridos en un sujeto que tiene un riesgo de 10 años de enfermedad cardíaca coronaria, con base en el análisis del riesgo ATP III, de por lo menos 20%, el método comprende identificar un sujeto que tiene un riesgo de 10 años de enfermedad cardíaca coronaria, con base en el análisis del riesgo ATP III, de por lo menos 20% y administrar al sujeto una cantidad efectiva para disminuir los triglicéridos de E-EPA ultra-puro
- 25

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LOS TRIGLICÉRIDOS SIN
ELEVAR LOS NIVELES DE LDL-C EN UN SUJETO EN TERAPIA
CONCOMITANTE CON ESTATINA

5

Resumen

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar y/o evitar enfermedades cardiovasculares en un sujeto en necesidad de los mismos.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/38683

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12P 7/64 (2010.01) USPC - 435/134 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED												
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 435/134												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 424/195.17, 463, 523, 725, 776; 426/72; 514/547, 560; 514/706; 514/731 (see search terms below)												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest, Google, etc. eicosapentaenoic acid, cardiovascular disease, omega, prevent, etc.												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X --- A	Chan et al. Effect of Atorvastatin and Fish Oil on Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentrations in Individuals with Visceral Obesity. Clinical Chemistry, 2002, Vol 48:6 877-883; esp: abstract, pg 878 section entitled "Cross-sectional study and intervention"; pg 880 second paragraph; Table 1, Table 2	1-2, 9-10, 17 ----- 3-8										
X --- A	US 2007/0191467 A1 (Rongen et al.) 16 August 2007 (16.08.2007) entire document, esp: abstract; para [0008]-[0009], [0049], [0090], [0091], Table 1	19 ----- 3-8										
A	Carrero et al. Intake of Fish Oil, Oleic Acid, Folic Acid, and Vitamins B-6 and E for 1 Year Decreases Plasma C-Reactive Protein and Reduces Coronary Heart Disease Risk Factors in Male Patients in a Cardiac Rehabilitation Program. J. Nutr., 2007, 137: 384-390; esp: abstract; Table 4	3-8										
A	Vasudevan et al. Effective Use of Combination Lipid Therapy. Current Atherosclerosis Reports, 2006, Vol 8:76-84; esp: abstract; pg 81, section entitled "Omega-3 fatty acids for mixed hyperlipidemia"	3-8										
A	Yokoyama et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised openlabel, blinded endpoint analysis. Lancet, 2007, Vol 369:1090-98; esp: abstract; pg 1096 second col, sixth line from the bottom, Fig. 4	3-8										
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐												
* Special categories of cited documents: <table border="0"><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 29 July 2010 (29.07.2010)		Date of mailing of the international search report 30 AUG 2010										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 10/38683

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Contacos et al. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1993, 13:1755-1762	1-10, 17, 19
A	Jacobson et al. Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Risk Reduction. Clinical Therapeutics, 2007, Vol 29, No 5, pg 763-777	1-10, 17, 19
A	Stark et al. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. Am J Clin Nutr, 2004, Vol 79:765-73	1-10, 17, 19
A	US 2006/0135610 A1 (Bortz et al.) 22 June 2006 (22.06.2002) entire document	1-10, 17, 19
A	US 2008/0125490 A1 (Svensson et al.) 29 May 2008 (29.05.2008) entire document	1-10, 17, 19
A	WO 2008/004900 A1 (Geiringer et al.) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document	1-10, 17, 19
A	Hoskins et al. Combination use of statins and omega-3 fatty acids: an emerging therapy for combined hyperlipidemia. Future Lipidology, 2006, Vol 1, No 5, pp 579-591; abstract only	1-10, 17, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US 10/38683
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒	Claims Nos.: 11-16 and 18 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. ☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C12P 007/064	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) AMARIN PHARMA, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/187,132	(32) Fecha 15/06/2009	(33) País US
		(72) Inventor(es) IAN OSTERLOH Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 15/01/2012		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/12/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 15/06/2010		N° publicación: WO 2010/147994 A1
	No. de solicitud PCT/US2010/038683		
(54) Título: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA DISMINUIR LOS TRIGLICÉRIDOS SIN ELEVARE LOS NIVELES DE LDL-C EN UN SUJETO EN TERAPIA CONCOMITANTE CON ESTATINA			

Resumen:

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar y/o evitar enfermedades cardiovasculares en un sujeto en necesidad de los mismos.

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

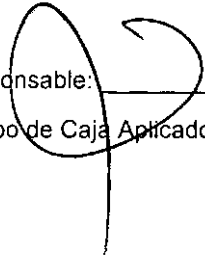
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 001911
		Bogotá D.C., Enero 06 de 2012 - 17:11:42

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	427470923	06/01/2012	22.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	820.000.00 820.000.00
			\$820.000.00
=====			

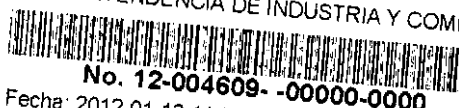
SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
-**-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-004609-00000-0000
Fecha: 2012-01-13 11:59:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

COLO: 18935-841-002-6,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 11 - 125065	
				Bogotá D.C., Diciembre 23 de 2011 - 14:04:17	
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	427470901	23/12/2011	12.939.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00	
				\$20.000.00	
=====					
SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-004609- -00000-0000 Fecha: 2012-01-13 11:59:13 Tra. 11 PATENTE IYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASE NACIONAL I Folios: 86					
COLO: J893J-841-002-6.					
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					
, Diciembre 23 de 2011 - 14:04:35					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

— / —



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 126498

Bogotá D.C., Diciembre 28 de 2011 - 11:27:04

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	427470816	28/12/2011	19.709.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004609- -00000-0000

Fecha: 2012-01-13 11:59:13

Fecha: 2012-01-15
Tra. 11 PATENTE IYII

Tra. 11 PATENTE
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
SENACIONALI

Dep. 2020 DIR. NUEVOS
Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 86

COLO: 18935-841-002-6

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

26 de Outubro de 2011 - 11:27:10



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 ☐