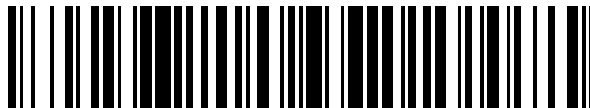


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 959**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/202** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010** **E 17187534 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021** **EP 3318255**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento del ictus en un sujeto en terapia simultánea con estatina**

30 Prioridad:

**15.06.2009 US 187132 P**

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

**28.09.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 856 959 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento del ictus en un sujeto en terapia simultánea con estatina

5 **Antecedentes**

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos. Se estima que más de 70 millones de personas, solamente en los Estados Unidos, padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular incluyendo, pero sin limitación, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva e ictus.

Yokoyama et al: "*Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypocholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis*" Lancet 2007; 369: 1090-98 sugieren al EPA (forma siglada de *eicosapentaenoic acid*, ácido eicosapentaenoico) como un tratamiento prometedor para la prevención de episodios coronarios graves, y especialmente de episodios coronarios no mortales, en pacientes japoneses hipocolesterolémicos.

**Sumario**

20 La invención se define en la reivindicación independiente 1, a la que se debe hacer ahora referencia. Se exponen características opcionales en las reivindicaciones dependientes.

En diversos ejemplos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y métodos de uso de dichas composiciones para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular. En un ejemplo, el sujeto está en terapia simultánea con estatinas. En otro ejemplo, el sujeto en terapia con estatina tiene un nivel de triglicéridos en suero en ayunas basal de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En un ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en un sujeto en terapia con estatina estable que tiene los triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende ácidos grasos poliinsaturados, por ejemplo de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA por día, donde, tras la administración de la composición al sujeto a diario durante un período de 12 semanas, el sujeto presenta triglicéridos en ayunas al menos un 5 % más bajos que un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable (opcionalmente con placebo que coincide con el EPA) sin EPA simultáneo durante un período de 12 semanas donde el sujeto de control también tiene los triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En otro ejemplo, tras la administración de la composición al sujeto a diario durante un período de 12 semanas el sujeto no presenta ningún aumento de LDL-C en suero, ningún aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una disminución 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).

Estos y otros ejemplos de la presente divulgación, o realizaciones de la presente invención, se divulgarán en más detalle en el presente documento a continuación.

**Descripción detallada**

45 En un ejemplo, la divulgación proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular. La expresión "enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular" en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos (es decir, arterias y venas) o cualquier síntoma de los mismos. Los ejemplos no limitantes de enfermedades y trastornos relacionados con el sistema cardiovascular incluyen la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, cardiopatía coronaria, enfermedad vascular, ictus, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio y otros episodios cardiovasculares.

El término "tratamiento" en relación una enfermedad o trastorno dados, incluye, pero no se limita a, inhibir la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o trastorno; aliviar la enfermedad o trastorno, por ejemplo, provocar la regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección provocada por o resultado de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, aliviar, prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "prevención" en relación con una enfermedad o trastorno dados significa: prevenir el inicio del desarrollo de la enfermedad si no se hubiera producido ninguno, prevenir que la enfermedad o trastorno se produzca en un sujeto que pueda estar predispuesto a la enfermedad o trastorno, pero que aún no se ha diagnosticado como que tiene el trastorno o enfermedad, y/o prevenir el desarrollo adicional de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

65 En un ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de terapia de lípidos en sangre que comprende administrar a un grupo de sujetos o sujeto que lo necesite una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos tiene hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia,

dislipidemia mixta y/o triglicéridos muy altos.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata tiene un nivel basal de triglicéridos (o media o mediana del nivel basal de triglicéridos en el caso de un grupo de sujetos), alimentado o en ayunas, de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos tiene un nivel basal de LDL-C (o media o mediana del nivel basal de LDL-C), a pesar de la terapia con estatina estable, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 115 o de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg/dl.

En un ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación está en terapia con estatina simultánea, por ejemplo, terapia con atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina (con o sin ezetimiba). En otro ejemplo, el sujeto está en terapia con estatina estable simultánea en el momento del inicio de la terapia con EPA ultrapuro.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación tiene un índice de masa corporal (IMC o IMC medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m<sup>2</sup>.

En un ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en un sujeto en terapia con estatina estable que tiene triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA (por ejemplo, EPA ultra puro), donde, tras la administración de la composición al sujeto a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas, el sujeto presenta triglicéridos en ayunas al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 % o al menos un 75 % más bajos que un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable (y opcionalmente placebo que coincide con EPA ultra puro) sin EPA ultra puro simultáneo durante un período de aproximadamente 12 semanas, donde el sujeto de control también tiene los triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. La expresión "terapia con estatina estable" en el presente documento significa que el sujeto, grupo de sujetos, sujeto de control o grupo de sujetos de control en cuestión ha estado tomando una dosis diaria estable de una estatina (por ejemplo, atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) durante al menos 4 semanas antes de la medición de los triglicéridos en ayunas basales ("período de clasificación"). Por ejemplo, un sujeto o sujeto de control en terapia con estatina estable recibiría una dosis de estatina diaria constante (es decir, la misma dosis cada día) durante al menos 4 semanas inmediatamente antes de la medición de los triglicéridos en ayunas basales. En un ejemplo, el LDL-C del sujeto y del sujeto de control se mantiene entre aproximadamente 40 mg/dl y aproximadamente 115 mg/dl o de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl durante el período de clasificación. Después, el sujeto y el sujeto de control continuaron con su dosis de estatina estable durante el período de 12 semanas posterior al momento basal.

En un ejemplo, la estatina se administra al sujeto y al sujeto de control en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg o aproximadamente 10 mg; aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg o aproximadamente 500 mg. En otro ejemplo, el sujeto (y, opcionalmente, el sujeto de control) tiene un nivel basal de LDL-C, a pesar de la terapia con estatina estable, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 115 mg/dl o de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl. En otro ejemplo, el sujeto y/o el sujeto de control tiene un índice de masa corporal (IMC; o IMC medio) de no más de aproximadamente 45 kg/m<sup>2</sup>.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en un grupo de sujetos en terapia con estatina estable que tiene triglicéridos en ayunas basales medios de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro por día, donde tras la administración de la composición a los miembros del grupo de sujetos a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas el grupo de sujetos presenta triglicéridos en ayunas medios al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 % más bajos que un grupo de sujetos de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra puro simultáneo (opcionalmente con placebo que coincide) durante un período de aproximadamente 12

semanas, donde el grupo de sujetos de control también tiene triglicéridos en ayunas basales medios de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. En un ejemplo relacionado, la terapia con estatina estable será suficiente de manera que el grupo de sujetos tenga un nivel medio de LDL-C de aproximadamente al menos aproximadamente 40 mg/dl y no más de aproximadamente 100 mg/dl o de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl durante las 4 semanas inmediatamente anteriores a la medición de los triglicéridos en ayunas basales.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, donde, tras la administración de la composición a los miembros del grupo de sujetos a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos presenta: (a) triglicéridos en ayunas medios al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 % más bajos en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra puro simultáneo (opcionalmente con placebo que coincide) durante un período de aproximadamente 12 semanas y (b) ningún aumento de LDL-C en suero, ningún aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una disminución de LDL-C en suero, o el sujeto no es estadísticamente inferior a los sujetos de control (estatinas más placebo opcional) con respecto a la elevación del LDL-C en suero, ningún aumento de los niveles medios LDL-C en suero en comparación con el valor basal, donde el sujeto de control también tiene triglicéridos en ayunas basales medios de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en sujetos en terapia con estatina estable y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas basal de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, donde, tras la administración de la composición al sujeto a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas, el sujeto presenta (a) triglicéridos en ayunas medios al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 % o al menos un 75 % más bajos en comparación con un sujeto de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra puro simultáneo durante un período de aproximadamente 12 semanas y (b) ningún aumento de los niveles de LDL-C en suero en comparación con el valor basal, donde el sujeto de control también tiene triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, donde, tras la administración de la composición a los miembros del grupo de sujetos a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos presenta: (a) triglicéridos en ayunas medios al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 % más bajos y (b) niveles medios de LDL-C en suero al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 % o al menos un 50 % más bajos en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra puro simultáneo (opcionalmente con placebo que coincide) durante un período de aproximadamente 12 semanas, ningún aumento de LDL-C en suero, ningún aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una disminución 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), donde el grupo de sujetos de control también tiene triglicéridos en ayunas basales medios de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

En otro ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en el grupo de sujetos en terapia con estatina estable y que tiene un nivel medio de triglicéridos en ayunas basales de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, comprendiendo el método administrar a los miembros del grupo de sujetos una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g de EPA ultra puro, donde, tras la administración de la composición a los miembros del grupo de sujetos a diario durante un período de aproximadamente 12 semanas, el grupo de sujetos presenta (a) triglicéridos en ayunas medios al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 % más bajos y (b) niveles medios de LDL-C en suero al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 % o al menos un 50 % más bajos en comparación con un grupo de sujetos de control mantenido en terapia con estatina estable sin EPA ultra puro simultáneo (opcionalmente con placebo que coincide) durante un período de

aproximadamente 12 semanas, ningún aumento LDL-C en suero, ningún aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, ningún aumento estadísticamente significativo de LDL-C en suero, una disminución 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), donde el grupo de sujetos de control también tiene

5

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación presenta un nivel en plasma absoluto basal en ayunas de ácido graso total libre (o una media del mismo) no superior a aproximadamente 300 nmol/ml, no superior a aproximadamente 250 nmol/ml, no superior a aproximadamente

10

200 nmol/ml, no superior a aproximadamente 150 nmol/ml, no superior a aproximadamente 100 nmol/ml o no superior a aproximadamente 50 nmol/ml.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación presenta un nivel en plasma absoluto basal en ayunas de EPA libre (o una media del mismo en el caso de un grupo de sujetos)

15

no superior a aproximadamente 0,70 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,65 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,60 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,55 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,50 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,45 nmol/ml o no superior a aproximadamente 0,40 nmol/ml. En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación presenta un nivel en plasma en ayunas basal (o una media del mismo) de EPA libre, expresado como un porcentaje de ácido graso libre

20

total, de no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 2,5 %, no más de aproximadamente el 2 %, no más de aproximadamente el 1,5 %, no más de aproximadamente el 1 %, no más de aproximadamente el 0,75 %, no más de aproximadamente el 0,5 %, no más de aproximadamente el 0,25 %, no más de aproximadamente el 0,2 % o no más de aproximadamente el 0,15 %. En un ejemplo de este tipo, los niveles de EPA en plasma libre y/o ácido graso total se determinan antes de iniciar el tratamiento.

25

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación presenta un nivel en plasma absoluto basal en ayunas de EPA libre (o una media del mismo) no superior a aproximadamente 1 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,75 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,50 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,4 nmol/ml, no superior a aproximadamente 0,35 nmol/ml o no superior a aproximadamente

30

0,30 nmol/ml.

En otro ejemplo, el sujeto o grupo de sujetos que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación presenta un nivel de EPA basal en ayunas en plasma, suero o membrana celular de eritrocitos no superior a aproximadamente 150 µg/ml, no superior a aproximadamente 125 µg/ml, no superior a aproximadamente 100 µg/ml, no superior a aproximadamente 95 µg/ml, no superior a aproximadamente 75 µg/ml, no superior a aproximadamente 60 µg/ml, no superior a aproximadamente 50 µg/ml, no superior a aproximadamente 40 µg/ml, no superior a aproximadamente 30 µg/ml o no superior a aproximadamente 25 µg/ml,

35

En otro ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden una etapa de medición del perfil lipídico basal del sujeto (o de la media del grupo de sujetos) antes de iniciar la terapia. En otro ejemplo, los métodos de la divulgación comprenden la etapa de identificación de un sujeto o grupo de sujetos que tienen uno o más de los siguientes: valor basal de no-HDL-C (o media) de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 210 mg/dl, al menos aproximadamente 220 mg/dl, al menos aproximadamente 230 mg/dl, al menos aproximadamente 240 mg/dl, al menos aproximadamente 250 mg/dl, al menos aproximadamente 260 mg/dl, al menos aproximadamente 270 mg/dl, al menos aproximadamente 280 mg/dl, al menos aproximadamente 290 mg/dl o al menos aproximadamente 300 mg/dl; valor basal de colesterol total (o media) de aproximadamente 250 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 260 mg/dl, al menos aproximadamente 270 mg/dl, al menos aproximadamente 280 mg/dl o al menos aproximadamente 290 mg/dl; valor basal de VLDL-C (o media) de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl, por ejemplo, al menos aproximadamente 150 mg/dl, al menos aproximadamente 160 mg/dl, al menos aproximadamente 170 mg/dl, al menos aproximadamente 180 mg/dl o al menos aproximadamente 190 mg/dl; valor basal de HDL-C (o media) de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/dl, por ejemplo, no más de aproximadamente 90 mg/dl no, no más de aproximadamente 80 mg/dl, no más de aproximadamente 70 mg/dl, no más de aproximadamente 60 mg/dl, no más de aproximadamente 60 mg/dl, no más de aproximadamente 50 mg/dl, no más de aproximadamente 40 mg/dl, no más de aproximadamente 35 mg/dl, no más de aproximadamente 30 mg/dl, no más de aproximadamente 25 mg/dl, no más de aproximadamente 20 mg/dl o no más de aproximadamente 15 mg/dl; y/o valor basal de LDL-C (o media) de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/dl, por ejemplo, no menos de aproximadamente 40 mg/dl, no menos de aproximadamente 50 mg/dl, no menos de aproximadamente 60 mg/dl, no menos de aproximadamente 70 mg/dl, no menos de aproximadamente 90 mg/dl o no menos de aproximadamente 90 mg/dl.

40

45

50

55

60

En un ejemplo relacionado, tras el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12

65

semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos presenta uno o más de los siguientes resultados:

- 5 (a) niveles de triglicéridos disminuidos en comparación con el valor basal o el control de placebo (por ejemplo, un sujeto con estatina estable más placebo que coincide con el grupo de tratamiento con EPA);
- (b) niveles de Apo B disminuidos en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (c) niveles de HDL-C aumentados en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (d) ningún aumento de los niveles de LDL-C en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 10 (e) una disminución de los niveles de LDL-C en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (f) una disminución de los niveles de no HDL-C en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (g) una disminución de los niveles de VLDL en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (h) un aumento de los niveles de apo A-I en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (i) un aumento de la relación de apo A-I/apo B en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 15 (j) una disminución de los niveles de lipoproteína A en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (k) una disminución del número de partículas de LDL en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (l) un aumento del tamaño de LDL en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (m) una disminución del colesterol de partícula similar a remanente en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 20 (n) una disminución de LDL oxidada en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (o) ningún cambio o una disminución de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (p) una disminución de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (q) una disminución de la resistencia a la insulina en modelo de homeostasis en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 25 (r) una disminución de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (s) una disminución de la molécula de adhesión intracelular 1 en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 30 (t) una disminución de la interleucina 6 en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (u) una disminución del inhibidor 1 del activador de plasminógeno en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (v) una disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- 35 (w) un aumento del EPA en suero o en plasma en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- (x) un aumento del EPA en la membrana de eritrocitos en comparación con el valor basal o el control de placebo;
- y/o
- (y) una disminución o un aumento de uno o más del contenido en suero y/o en eritrocitos de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estearidónico (SA) o ácido oleico (OA) en comparación con el valor basal o el control de placebo.
- 40

En un ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden la medición de los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) anteriormente antes de la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. En otro ejemplo, los métodos comprenden la administración de una composición como se divulga en el presente documento al sujeto después de que se determinen los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y, posteriormente, tomando una medición adicional de dicho uno o más marcadores.

- En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, de 1 a aproximadamente 40 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos presenta cualesquiera 2 o más, cualesquiera 3 o más, cualesquiera 4 o más, cualesquiera 5 o más, cualesquiera 6 o más, cualesquiera 7 o más, cualesquiera 8 o más, cualesquiera 9 o más, cualesquiera 10 o más, cualesquiera 11 o más, cualesquiera 12 o más, cualesquiera 13 o más, cualesquiera 14 o más, cualesquiera 15 o más, cualesquiera 16 o más, cualesquiera 17 o más, cualesquiera 18 o más, cualesquiera 19 o más, cualesquiera 20 o más, cualesquiera 21 o más, cualesquiera 22 o más, cualesquiera 23 o más, cualesquiera 24 o más o los 25 de los 25 resultados (a) - (y) descritos inmediatamente antes.

En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, el sujeto o grupo de sujetos presenta uno o más de los siguientes resultados:

- 65 (a) una disminución del nivel de triglicéridos de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el



el control de placebo;

(l) una disminución del colesterol de partícula similar a remanente de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(m) una disminución de LDL oxidada de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(n) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio estadísticamente significativo o una disminución de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(o) sustancialmente ningún cambio, ningún cambio estadísticamente significativo, una disminución de la hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 % o al menos aproximadamente el 50 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(p) una disminución del índice de resistencia a insulina en modelo de homeostasis de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(q) una disminución de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(r) una disminución de la molécula de adhesión intracelular 1 de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(s) una disminución de la interleucina 6 de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(t) una disminución del inhibidor 1 del activador del plasminógeno de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(u) una disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 100 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(v) un aumento del EPA en suero, plasma y/o eritrocitos de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 %, al menos aproximadamente el 200 % o al menos aproximadamente el 400 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(w) un aumento de fosfolípidos en suero y/o EPA en membrana de eritrocitos de al menos aproximadamente el

5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 100 %, al menos aproximadamente el 200 % o al menos aproximadamente el 400 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo;

(x) una disminución o aumento de uno o más de fosfolípidos en suero y/o DHA, DPA, AA, PA y/o OA en eritrocitos de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 % o al menos aproximadamente el 75 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo; y/o

(y) una disminución del colesterol total de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 % o al menos aproximadamente el 75 % (% de cambio real o mediana del % de cambio) en comparación con el valor basal o el control de placebo.

En un ejemplo, los métodos de la presente divulgación comprenden la medición de los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) antes de la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. En otro ejemplo, los métodos comprenden administrar una composición como se divulga en el presente documento al sujeto después de que se determinen los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) y, posteriormente, tomar una segunda medición de los uno o más marcadores como se miden en el momento basal para la comparación con los mismos.

En otro ejemplo, tras el tratamiento con una composición de la presente divulgación, por ejemplo, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el sujeto o grupo de sujetos presenta cualesquiera 2 o más, cualesquiera 3 o más, cualesquiera 4 o más, cualesquiera 5 o más, cualesquiera 6 o más, cualesquiera 7 o más, cualesquiera 8 o más, cualesquiera 9 o más, cualesquiera 10 o más, cualesquiera 11 o más, cualesquiera 12 o más, cualesquiera 13 o más, cualesquiera 14 o más, cualesquiera 15 o más, cualesquiera 16 o más, cualesquiera 17 o más, cualesquiera 18 o más, cualesquiera 19 o más, cualesquiera 20 o más, cualesquiera 21 o más, cualesquiera 22 o más, cualesquiera 23 o más, cualesquiera 24 o más o los 26 de los 26 o más de los resultados (a) - (y) descritos inmediatamente antes.

Los parámetros (a) - (y) pueden medirse de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, pueden muestrearse triglicéridos, colesterol total, HDL-C y azúcar en sangre en ayunas a partir de suero y pueden analizarse usando técnicas de fotometría convencionales. Pueden calcularse o determinarse VLDL-TG, LDL-C y VLDL-C usando fraccionamiento de lipoproteínas en suero por ultracentrifugación preparativa y análisis cuantitativo posterior por refractometría o por metodología de ultracentrifugación analítica. Pueden determinarse Apo A1, Apo B y hsCRP a partir de suero usando técnicas de nefelometría convencionales. La lipoproteína (a) puede determinarse a partir de suero usando técnicas de inmunoensayo turbidimétrico convencionales. El número de partículas de LDL y el tamaño de partícula pueden determinarse usando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Las lipoproteínas remanentes y la LDL-fosfolipasa A2 pueden determinarse a partir de plasma o suero con EDTA y suero, respectivamente, usando técnicas de inmunoseparación enzimáticas. Pueden determinarse los niveles de LDL oxidada, molécula de adhesión intercelular 1 e interleucina 2 a partir de suero usando técnicas de inmunoensayo enzimático convencionales. Estas técnicas se describen con detalle en libros de texto convencionales, por ejemplo, *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6ª Ed. (Burtis, Ashwood y Borter Eds.), WB Saunders Company.

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

En otra realización, el sujeto que se trata está en la categoría de riesgo más alta de la Clasificación de Colesterol LDL, Total y HDL en Panel de Tratamiento de Adultos (ATP, por sus siglas en inglés) III (mg/dl) (por ejemplo, CC o equivalentes de riesgo de CC (riesgo a 10 años >20 %)). En otra realización, el sujeto está en la categoría de factor de riesgo ATP III múltiple (2+).

En un ejemplo, la divulgación proporciona un método de disminución de los triglicéridos en un sujeto en la categoría de riesgo más alta de la Clasificación de Colesterol LDL, Total y HDL en el Panel de Tratamiento de Adultos (ATP,

por sus siglas en inglés) III (mg/dl) (por ejemplo, CC o equivalentes de riesgo de CC (riesgo a 10 años >20 %)). En otro ejemplo, el sujeto está en la categoría de factor de riesgo ATP III múltiple (2+). En otro ejemplo, el método incluye una etapa de identificación de un sujeto en la categoría de factor de riesgo ATP III múltiple (2+) antes de administrar E-EPA ultrapurificado al sujeto.

5 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de prevención de la hipercolesterolemia primaria y/o la dislipidemia mixta (Fredrickson de tipos IIa y IIb) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se divulgan en el presente documento. En un ejemplo relacionado, la presente divulgación proporciona un método de disminución de los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con una monoterapia de liberación prolongada con estatina o niacina se considera insuficiente (hiperlipidemia de Frederickson de tipo IV).

10 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de prevención del riesgo de infarto de miocardio no mortal recurrente en un paciente con antecedentes de infarto de miocardio, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se divulgan en el presente documento.

15 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de retardo de la progresión o de promoción de la regresión de una enfermedad aterosclerótica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una o más composiciones como se divulgan en el presente documento.

20 En otro ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento o de prevención de los niveles de triglicéridos muy alto en suero (por ejemplo, hiperlipidemia de tipos IV y V) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una o más composiciones como se divulgan en el presente documento.

25 En un ejemplo, una composición de la divulgación 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, de 25 a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2175 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2225 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2275 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg o aproximadamente 2500 mg.

55 En otro ejemplo, se usa cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En un ejemplo, los métodos de la divulgación incluyen una etapa de identificar un sujeto como un consumidor de dieta occidental o consumidor de dieta prudente y después tratar al sujeto si el sujeto se considera un consumidor de dieta occidental. La expresión "dieta occidental" en el presente documento generalmente se refiere a una dieta normal que consiste en, en porcentaje de calorías totales, de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 50 % de hidratos de carbono, aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 40 % de grasa y de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 % de proteína. Una dieta occidental puede, como alternativa o adicionalmente, caracterizarse por un consumo relativamente alto de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados y postres, por ejemplo, más del 50 %, más del 60 % o más del 70 % de las calorías totales proceden de estas fuentes.

65 En otro ejemplo, se usa cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento en el tratamiento de un

5 sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 150 g, menos de aproximadamente 125 g, menos de aproximadamente 100 g, menos de aproximadamente 75 g, menos de aproximadamente 50 g, menos de aproximadamente 45 g, menos de aproximadamente 40 g, menos de aproximadamente 35 g, menos de aproximadamente 30 g, menos de aproximadamente 25 g, menos de aproximadamente 20 g o menos de aproximadamente 15 g de pescado por día.

10 En otro ejemplo, se usa cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 10 g, menos de aproximadamente 9 g, menos de aproximadamente 8 g, menos de aproximadamente 7 g, menos de aproximadamente 6 g, menos de aproximadamente 5 g, menos de aproximadamente 4 g, menos de aproximadamente 3 g, menos de aproximadamente 2 g por día de ácidos grasos omega 3 de fuentes dietéticas.

15 En otro ejemplo, se usa cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento 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 (combinados) de fuentes dietéticas.

20 En un ejemplo, composiciones útiles en diversos ejemplos de la divulgación comprenden un ácido graso poliinsaturado como principio activo. En otro ejemplo, dichas composiciones comprenden EPA como principio activo. El término "EPA" como se usa en el presente documento se refiere a ácido eicosapentaenoico (por ejemplo, ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico) y/o un éster, derivado, conjugado o sal farmacéuticamente aceptables del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores.

25 En un ejemplo, el EPA comprende ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico todo-cis. En otro ejemplo, el EPA está en forma de un éster del ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo, el EPA comprende un éster de alquilo C<sub>1</sub>.C<sub>5</sub> de EPA. En otro ejemplo, el EPA comprende éster etílico del ácido eicosapentaenoico, éster metílico del ácido eicosapentaenoico, éster propílico del ácido eicosapentaenoico o éster butílico del ácido eicosapentaenoico. En otro ejemplo más, el EPA comprende éster etílico del ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico todo-cis.

30 En otros ejemplos más, el EPA comprende etil-EPA, EPA de litio, mono, di o triglicérido de EPA o cualquier otro éster o sal de EPA o la forma de ácido libre de EPA. El EPA también puede estar en forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado que ralentice su velocidad de oxidación, pero no cambie de otro modo su acción biológica en cualquier grado sustancial.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce una toxicidad inaceptable para el sujeto o una interacción con otros componentes de la composición.

40 En una realización, EPA presente en una composición adecuada para su uso de acuerdo con la invención comprende EPA ultrapuro. La expresión "ultrapuro" como se usa en el presente documento con respecto a EPA se refiere a una composición que comprende al menos un 96 % en peso de EPA (como el término "EPA" se define y se ejemplifica en el presente documento). El EPA ultrapuro puede comprender EPA incluso de mayor pureza, por ejemplo, al menos un 97 % en peso de EPA, al menos un 98 % en peso de EPA o al menos un 99 % en peso de EPA, donde el EPA es cualquier forma de EPA como se expone en el presente documento. El EPA ultrapuro puede definirse adicionalmente (por ejemplo, perfil de impurezas) por cualquier descripción de EPA proporcionada en el presente documento.

50 En algunas realizaciones, el EPA está presente en una composición en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 2500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1525 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1575 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1625 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1675 mg, aproximadamente 1700 mg,

- aproximadamente 1725 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1775 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1825 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1875 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1925 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 1975 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2025 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2075 mg, aproximadamente 2100 mg,
- 5 aproximadamente 2125 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2175 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2225 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2275 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2325 mg, aproximadamente 2350 mg, aproximadamente 2375 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2425 mg, aproximadamente 2450 mg, aproximadamente 2475 mg o aproximadamente 2500 mg.
- 10 En diversas realizaciones, pueden estar presentes uno o más antioxidantes en el EPA (por ejemplo, E-EPA o E-EPA ultrapuro). Los ejemplos no limitantes de antioxidantes adecuados incluyen tocoferol, lecitina, ácido cítrico y/o ácido ascórbico. Normalmente están presentes uno o más antioxidantes, si se desea, normalmente en el EPA en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,1 %, en peso o de aproximadamente el 0,025 % a aproximadamente el 0,05 %, en peso.
- 15 En un ejemplo, una composición de la divulgación contiene no más de aproximadamente el 10 %, no más de aproximadamente el 9 %, no más de aproximadamente el 8 %, no más de aproximadamente el 7 %, no más de aproximadamente el 6 %, no más de aproximadamente el 5 %, no más de aproximadamente el 4 %, no más de aproximadamente el 3 %, no más de aproximadamente el 2 %, no más de aproximadamente el 1 % o no más de
- 20 aproximadamente el 0,5 %, en peso de ácidos grasos totales, ácido docosahexaenoico o derivado del mismo tal como E-DHA, en su caso. En otro ejemplo, una composición de la divulgación no contiene sustancialmente ningún ácido docosahexaenoico o derivado del mismo, tal como E-DHA. En otro ejemplo más, una composición de la divulgación no contiene ácido docosahexaenoico o E-DHA.
- 25 En otra divulgación, EPA representa al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, al menos aproximadamente el 99 % o el 100 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en una composición útil de acuerdo con la invención.
- 30 En otra divulgación, una composición de la invención contiene menos del 30 %, menos del 20 %, menos del 10 %, menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,5 % o menos del 0,25 %, en peso de la composición total o en peso del contenido total de ácidos grasos, de cualquier ácido graso aparte de EPA o derivado del mismo. Los ejemplos
- 35 ilustrativos de un "ácido graso que no sea EPA" incluyen el ácido linoléico (LA) o derivado del mismo tal como ácido etil-linoléico, ácido araquidónico (AA) o derivado del mismo tal como etil-AA, ácido docosahexaenoico (DHA) o derivado del mismo tal como etil-DHA, ácido alfa-linoléico (ALA) o derivado del mismo tal como etil-ALA, ácido estearadónico (STA) o derivado del mismo tal como etil-SA, ácido eicosatrienoico (ETA) o derivado del mismo tal como etil-ETA y/o ácido docosapentaenoico (DPA) o derivado del mismo tal como etil-DPA.
- 40 En otra realización, una composición de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) el éster etílico del ácido eicosapentaenoico representa al menos el 96 %, al menos el 97 % o al menos el 98 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; (b) la composición no contiene más del 4 %, no más del 3 % o no más del 2 %, en peso, de los ácidos grasos totales distintos del éster etílico del ácido eicosapentaenoico; (c) la composición no contiene más del 0,6 %, el 0,5 %, el 0,4 % o el 0,3 % de cualquier ácido graso individual que no sea
- 45 el éster etílico del ácido eicosapentaenoico; (d) la composición tiene un índice de refracción (20 °C) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8 o de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,5; (e) la composición tiene un peso específico (20 °C) de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 0,95 o de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,92; (f) la composición no contiene más de 20 ppm, 15 ppm o 10 ppm de metales pesados, (g) la
- 50 composición no contiene más de 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm o 2 ppm de arsénico, y/o (h) la composición tiene un valor de peróxido de no más de 5, 4, 3 o 2 Meq/kg.
- En otra realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos el 95 % en peso de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), de aproximadamente el 0,2 % a
- 55 aproximadamente el 0,5 % en peso de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,25 % en peso de nonaepentaenoato de etilo (NDPA-E), de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 0,45 % en peso de araquidonato de etilo (AA-E), de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E) y de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,32 % de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E). En otra realización, la composición está presente en una cubierta de cápsula. En otra realización más, la cubierta de cápsula contiene gelatina no modificada químicamente.
- 60 En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en al menos el 95 %, el 96 % o el 97 %, en peso, de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,25 % en peso de nonaepentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,2 % a
- 65

aproximadamente el 0,45 % en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,32 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más de aproximadamente el 0,06 %, aproximadamente el 0,05 % o aproximadamente el 0,04 %, en peso, de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente ninguna o ninguna cantidad de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición comprende además opcionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,5 % o no más del 0,05 %. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente el 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, se proporcionan de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de cápsula contiene gelatina no modificada químicamente.

En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente en o consisten en al menos el 96 % en peso de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,22 % a aproximadamente el 0,4 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente el 0,075 % a aproximadamente el 0,20 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 0,40 % en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 0,4 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente el 0,075 % a aproximadamente el 0,25 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más de aproximadamente el 0,06 %, aproximadamente el 0,05 % o aproximadamente el 0,04 %, en peso, de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente ninguna o ninguna cantidad de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición comprende además opcionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,5 % o no más del 0,05 %. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente el 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En una realización, la forma de dosificación es una cápsula que contiene gel o líquido y se envasa en envases blíster de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 cápsulas por lámina.

En otra realización, las composiciones útiles de acuerdo con la invención comprenden, consisten esencialmente en o consisten en al menos el 96 %, el 97 % o el 98 %, en peso, de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 0,38 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente el 0,10 % a aproximadamente el 0,15 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 0,35 % en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente el 0,31 % a aproximadamente el 0,38 % en peso de eicosatetraenoato de etilo y de aproximadamente el 0,08 % a aproximadamente el 0,20 % en peso de heneicosapentaenoato de etilo. Opcionalmente, la composición no contiene más de aproximadamente el 0,06 %, aproximadamente el 0,05 % o aproximadamente el 0,04 %, en peso, de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. En una realización, la composición no contiene sustancialmente ninguna o ninguna cantidad de DHA o un derivado del mismo tal como etil-DHA. La composición comprende además opcionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, tocoferol) en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,5 % o no más del 0,05 %. En otra realización, la composición comprende de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 0,4 %, por ejemplo, aproximadamente el 0,2 % en peso de tocoferol. En otra realización, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de la composición anterior en una cubierta de cápsula. En otra realización, la cubierta de cápsula contiene gelatina no modificada químicamente.

Una composición como se describe en el presente documento puede administrarse a un sujeto una vez o dos veces por día. Pueden administrarse 1, 2, 3 o 4 cápsulas, conteniendo cada una aproximadamente 1 g de una composición como se describe en el presente documento, a un sujeto a diario. En otro ejemplo, se administran 1 o 2 cápsulas, conteniendo cada una aproximadamente 1 g de una composición como se describe en el presente documento, al sujeto por la mañana, por ejemplo, entre aproximadamente las 5:00 y las 11:00, y se administran 1 o 2 cápsulas, conteniendo cada una aproximadamente 1 g de una composición como se describe en el presente documento, al sujeto por la noche, por ejemplo, entre aproximadamente las 17:00 y aproximadamente las 23:00.

En un ejemplo, un sujeto que se trata de acuerdo con métodos de la divulgación no está en terapia con fibrato o nitrato.

En otro ejemplo, las composiciones útiles de acuerdo con métodos de la divulgación se pueden entregar por vía oral. Las expresiones "se pueden entregar por vía oral" o "administración oral" en el presente documento incluyen cualquier forma de entrega de un agente terapéutico o una composición del mismo a un sujeto donde el agente o composición se coloca en la boca del sujeto, ya sea que el agente o la composición se traguen o no. Por tanto, "administración oral" incluye la administración bucal y sublingual, así como la esofágica. En una realización, la composición está presente en una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda.

Una composición para su uso de acuerdo con la invención puede formularse como una o más unidades de dosificación. Las expresiones "unidad de dosis" y "unidad de dosificación" en el presente documento se refieren a

una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuada para una única administración para proporcionar un efecto terapéutico. Dichas unidades de dosificación pueden administrarse de una a una pluralidad (es decir, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2) de veces por día o tantas veces como sea necesario para obtener una respuesta terapéutica.

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

## Ejemplos

### 15 Ejemplo 1: Seguridad y eficacia de EPA ultrapuro

Se realiza un estudio de 12 semanas multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de E-EPA al >96 % en pacientes con niveles de triglicéridos en ayunas  $\geq 200$  mg/dl y <500 mg/dl a pesar de la terapia con estatina (la media de dos valores de entrada de clasificación tiene que ser  $\geq 185$  mg/dl y al menos uno de los valores tiene que ser  $\geq 200$  mg/dl). El objetivo primario del estudio es determinar la eficacia de 2 g diarios y 4 g diarios de E-EPA al >96 %, en comparación con placebo, sobre la disminución de los niveles de TG en ayunas en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con niveles de TG en ayunas  $\geq 200$  mg/dl y <500 mg/dl, a pesar del tratamiento para el objetivo de LDL-C con terapia con estatina.

25 Los objetivos secundarios del presente estudio son los siguientes:

1. Determinar la seguridad y tolerabilidad de 2 g diarios y 4 g diarios de E-EPA al >96 %;
2. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre perfiles de lípidos y apolipoproteínas incluyendo colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (no-HDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y colesterol de lipoproteínas de densidad muy alta (VHDL-C);
3. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % (sobre fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>) desde el momento basal hasta la semana 12;
- 30 4. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre el número y el tamaño de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL);
5. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre LDL oxidada;
6. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre glucosa plasmática en ayunas (GPA) y hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>);
7. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre la resistencia a la insulina;
- 40 8. Determinar el efecto de E-EPA al >96 % sobre la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP);
9. Determinar los efectos de 2 g diarios y 4 g diarios de E-EPA al >96 % sobre la incorporación de ácidos grasos en las membranas de eritrocitos y en fosfolípidos plasmáticos;
10. Explorar la relación entre los niveles de TG en ayunas basales y la disminución de los niveles de TG en ayunas, y
- 45 11. Explorar la relación entre los cambios de las concentraciones de ácidos grasos en plasma y membranas de eritrocitos y la disminución de los niveles de TG en ayunas.

La población del presente estudio es de hombres y mujeres >18 años con un índice de masa corporal  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup> con niveles de TG en ayunas mayores o iguales a 200 mg/dl y menores a 500 mg/dl y en una dosis estable de terapia con estatina (con o sin ezetimiba). La estatina debe ser atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina. La dosis de estatina debe ser estable durante >4 semanas antes de la medición de clasificación basal de LDL-C/TG para la aleatorización. La dosis de estatina será óptima de manera que los pacientes estén en su objetivo de LDL-C en las mediciones de clasificación basales de LDL-C/TG. Se continuará con la misma estatina a la misma dosis hasta que termine el estudio.

55 Los pacientes que tomen cualquier medicamento adicional que altere los lípidos, que no sea una estatina, (niacina >200 mg/día, fibratos, aceite de pescado, otros productos que contienen ácidos grasos omega 3 u otros productos a base de hierbas o complementos dietéticos con efectos potenciales de alteración de lípidos), ya sea solo o en combinación con la terapia con estatina (con o sin ezetimiba), deben ser capaces de interrumpir de forma segura la terapia modificadora de lípidos, no con estatina, en la selección.

Los pacientes con alto riesgo de ECV, es decir, los pacientes con cardiopatía coronaria (CC) clínica o equivalentes de riesgo de CC clínicas (riesgo de 10 años >20 %) como se definen en las Directrices del Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III, por sus siglas en inglés) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) serán elegibles para participar en este estudio. Entre ellos se incluyen los pacientes con cualquiera de los siguientes criterios: (1) ECV conocida, ya sea cardiopatía coronaria (CC) clínica, enfermedad de la

arteria carótida (EAC) sintomática, enfermedad arterial periférica (EAP) o aneurisma aórtico abdominal; o (2) Diabetes Mellitus (tipo 1 o 2).

5 Se asignarán al azar aproximadamente 648 pacientes a aproximadamente 80 centros en los EE.UU. El estudio será de 18 a 20 semanas, de Fase 3, multicéntrico, que consiste en 2 períodos de estudio: (1) Un período de selección de 6 a 8 semanas que incluye una estabilización de la dieta y el estilo de vida, un período de reposo farmacológico del tratamiento que altera los lípidos que no es con estatina y un período de clasificación de LDL-C y TG y (2) un período de tratamiento de 12-semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

10 Durante el período de selección y el período de tratamiento doble ciego, todas las visitas deben estar dentro de  $\pm 3$  días del momento programado. Todos los pacientes continuarán tomando el producto de estatina (con o sin ezetimiba) a la misma dosis que estaban tomando en la selección durante su participación en el estudio.

15 El período de selección de 6 a 8 semanas incluye una estabilización de la dieta y el estilo de vida, un período de reposo farmacológico del tratamiento que altera los lípidos que no es con estatina y un período de clasificación de LDL-C y TG. La visita de selección (Visita 1) se producirá para todos los pacientes en cualquiera de las 6 semanas (para pacientes en tratamiento estable con estatinas [(con o sin ezetimiba) en el momento de la selección) u 8 semanas (para pacientes que requieren reposo farmacológico de su actual terapia que altera los lípidos que no es estatina en el momento de la selección) antes de la aleatorización, como se indica a continuación:

20

- Pacientes que no requieren un período de reposo farmacológico: la visita de selección se producirá en la Visita 1 (Semana 6). Los pacientes elegibles comenzarán un período de estabilización de la dieta y el estilo de vida de 4 semanas. En la visita de selección, todos los pacientes recibirán asesoramiento con respecto a la importancia de la dieta de los Cambios terapéuticos del estilo de vida (TLC, por sus siglas en inglés) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) y recibirá instrucciones básicas acerca de cómo seguir esta dieta.

25

- Pacientes que requieren un período de reposo farmacológico: la visita de selección se producirá en la Visita 1 (Semana 8). Los pacientes elegibles comenzarán un período de reposo farmacológico (es decir, 6 semanas de reposo farmacológico antes de la primera visita de clasificación de LDL-C/TG). Los pacientes recibirán asesoramiento con respecto a la dieta de los TLC del NCEP y recibirá instrucciones básicas acerca de cómo seguir esta dieta. El personal del sitio contactará con los pacientes que no cumplan con los requisitos para la participación basándose en los resultados de los ensayos de laboratorio de selección para proporcionarles instrucciones para reanudar sus medicamentos anteriores que alteran los lípidos.

30

35 Al final del período de estabilización de la dieta y el estilo de vida de 4 semanas o del período de dieta y estabilización y reposo farmacológico de 6 semanas, los pacientes elegibles entrarán en el período de clasificación de LDL-C y TG de 2 semanas y se les medirán sus niveles de LDL-C y TG en ayunas en la visita 2 (semana 2) y la visita 3 (Semana 1). Los pacientes elegibles deben tener un nivel de LDL-C promedio en ayunas de entre  $\geq 40$  mg/dl y  $< 100$  mg/dl y un nivel de TG promedio en ayunas de entre  $\geq 200$  mg/dl y  $< 500$  mg/dl para entrar en el período de tratamiento doble ciego de 12 semanas. Los niveles de LDL-C y TG para la clasificación basarán en el promedio (media aritmética) de los valores de la Visita 2 (Semana 2) y la Visita 3 (semana 1). Si los niveles promedio de LDL-C y/o TG de la visita 2 y la visita 3 caen fuera del intervalo requerido para la entrada en el estudio de un paciente, puede recogerse un perfil adicional de lípidos en ayunas 1 semana más tarde en la Visita 3.1. Si se recoge una tercera muestra en la Visita 3.1, la entrada en el estudio se basará en el promedio (media aritmética) de los valores de la Visita 3 y la Visita 3.1.

40

45

Después de la confirmación de los valores de clasificación en ayunas de C-LDL y TG, los pacientes elegibles entrarán en un período de tratamiento doble ciego aleatorizado de 12 semanas. En la Visita 4 (Semana 0), los pacientes se asignarán aleatoriamente a 1 de los siguientes grupos de tratamiento:

50

- 2 g diarios de E-EPA al  $>96$  %,
  - 4 g diarios de E-EPA al  $>96$  %, o
  - placebo.
- 55

Se asignarán al azar aproximadamente 216 pacientes por grupo de tratamiento en este estudio. La estratificación será por el tipo de estatina (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina), la presencia de diabetes y el género.

60 Durante el período de tratamiento doble ciego, los pacientes volverán al sitio en la Visita 5 (Semana 4), la Visita 6 (Semana 11) y la Visita 7 (Semana 12) para las evaluaciones de eficacia y seguridad.

Los pacientes elegibles se asignarán al azar en la Visita 4 (Semana 0) para recibir por vía oral 2 g diarios de E-EPA al  $>96$  %, 4 g diarios de E-EPA al  $>96$  % o placebo.

65 El E-EPA al  $>96$  % se proporciona en cápsulas de gelatina de 1 g rellenas de líquido oblongas. La cápsula de

placebo que coincide se rellena de parafina líquida ligera y contiene 0 g de E-EPA al >96 %. Las cápsulas de E-EPA al >96 % deben tomarse con comida (es decir, con o al final de una comida).

5 Durante el período de tratamiento doble ciego, los pacientes tomarán 2 cápsulas (E-EPA al >96 % o placebo que coincide) por la mañana y 2 cápsulas por la noche para un total de 4 cápsulas por día.

- Los pacientes en el grupo de tratamiento de 2 g de E-EPA al >96 %/día de tratamiento recibirán 1 cápsula de 1 g de E-EPA al >96 % y 1 cápsula del placebo que coincide por la mañana y por la noche.
- 10 • Los pacientes en el grupo de tratamiento de 4 g de E-EPA al >96 %/día de tratamiento recibirán 2 cápsulas de 1 g de E-EPA al >96 % por la mañana y por la tarde.

Los pacientes en el grupo de placebo recibirán 2 cápsulas de placebo que coinciden por la mañana y por la tarde.

15 La variable principal de eficacia para el período de tratamiento de doble ciego es el porcentaje de cambio en los TG desde el inicio hasta la semana 12 de punto final. Las variables de eficacia secundarias para el período de tratamiento doble ciego incluyen los siguientes:

- Porcentaje de cambio en colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), LDL-C, no-HDL-C calculado y colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-C) desde el inicio hasta el punto final de la Semana 12;
- Porcentaje de cambio en TG de lipoproteínas de muy baja densidad desde el inicio hasta la semana 12;
- Porcentaje de cambio en apolipoproteína A1 (apo A-I), apolipoproteína B (apo B) y relación apo A-I/apo B desde el momento basal hasta la semana 12;
- Porcentaje de cambio en lipoproteína (a) desde el momento basal hasta la semana 12;
- 25 • Porcentaje de cambio en el número y tamaño de las partículas de LDL, medido por resonancia magnética nuclear, desde el momento basal hasta la semana 12;
- Porcentaje de cambio en el colesterol de partícula similar a remanente desde el momento basal hasta la semana 12;
- Porcentaje de cambio de LDL oxidada desde el momento basal hasta la semana 12;
- 30 • Cambios en GPA y HbA<sub>1c</sub> desde el momento basal hasta la semana 12;
- Cambio en la resistencia a la insulina, como se evalúa por el índice de resistencia a la insulina en modelo de homeostasis, desde el momento basal hasta la semana 12;
- Porcentaje de cambio en la fosfolipasa A<sub>2</sub> asociada a lipoproteína (Lp-PLA<sub>2</sub>) desde el momento basal hasta la semana 12;
- 35 • Cambio en la molécula de adhesión intracelular 1 desde el momento basal hasta la semana 12;
- Cambio en la interleucina 2 desde el momento basal hasta la semana 12;
- Cambio en el inhibidor 1 del activador del plasminógeno desde el momento basal hasta la semana 12. Nota: este parámetro solo se recogerá en sitios con condiciones adecuadas de almacenamiento;
- Cambio en hsPCR desde el momento basal hasta la semana 12; y
- 40 • Cambio en la concentración plasmática y en el contenido en la membrana de eritrocitos de ácidos grasos desde el momento basal hasta la semana 12, incluyendo EPA, ácido docosapentanoico (DPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido araquidónico (AA), ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico (DGLA), la relación de EPA/AA, relación de ácido oleico/ácido esteárico (OA/SA) y la relación de ácidos omega 3 totales sobre el total de ácidos omega-6.

45 Las evaluaciones de seguridad incluirán episodios adversos, mediciones de laboratorio clínico (química, hematología y análisis de orina), electrocardiogramas de 12 derivaciones (ECG), signos vitales y exámenes físicos.

50 Para TG, CT, HDL-C, LDL-C, calculados en no-HDL-C y VLDL-C, el momento basal se definirá como el promedio de las mediciones de la Visita 4 (Semana 0) y la visita de clasificación de lípidos anterior (ya sea la Visita 3 [Semana 1] o, si se produce, la Visita 3.1). El valor basal para todos los demás parámetros de eficacia será la medición de la Visita 4 (Semana 0).

55 Para TG, CT, HDL-C, LDL-C, calculados en no-HDL-C y VLDL-C, el punto final de la Semana 12 se definirá como el promedio de las mediciones de la Visita 6 (Semana 11) y la Visita 7 (Semana 12).

El punto final de la Semana 12 para todos los demás parámetros de eficacia será la medición de la Visita 7 (Semana 12).

60 El análisis principal de la eficacia se realizará mediante un análisis de 2 vías de modelo de la covarianza (ANCOVA) con el tratamiento como factor y el valor basal de TG como covariable. Se estimarán la media de los mínimos cuadrados, el error típico y el intervalo de confianza del 95 % de dos colas para cada grupo de tratamiento y para cada comparación. Se usará el mismo modelo ANCOVA de 2 vías para el análisis de las variables de eficacia secundarias.

65

El análisis principal se repetirá para la población por protocolo para confirmar la solidez de los resultados para la población de Intención De Tratar.

5 Se realizarán ensayos de no inferioridad para el porcentaje de cambio desde el valor inicial en LDL-C entre dosis de E-EPA al >96 % y placebo usando un margen de no inferioridad del 6 % y un nivel de significación de 0,05.

10 Para los siguientes parámetros de eficacia secundarios clave, los grupos de tratamiento se compararán mediante el ensayo de Dunnett para controlar tasa de error de tipo 1: CT, LDL-C, HDL-C, no-HDL-C, VLDL-C, Lp-PLA<sub>2</sub> y apo B. Para los parámetros de eficacia secundarios restantes, no se usará el ensayo de Dunnett y la salida de ANCOVA se considerará descriptiva.

15 La evaluación de la seguridad se basará principalmente en la frecuencia de episodios adversos, evaluaciones de laboratorio clínico, signos vitales y ECG de 12 derivaciones. La variable de eficacia principal es el porcentaje de cambio en ayunas de los niveles de TG desde el momento basal hasta la Semana 12. Un tamaño de muestra de 194 pacientes completados, por grupo de tratamiento, proporcionará el 90,6 % de potencia para detectar una diferencia del 15 % entre el E-EPA al >96 % y placebo en porcentaje de cambio desde el momento basal en los niveles de TG en ayunas, asumiendo una desviación típica del 45 % en las mediciones de TG y un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

20 Los datos anteriores sobre LDL-C en ayunas muestran una diferencia en el porcentaje de cambio desde el momento basal del 2,2 %, con una desviación típica del 15 %, entre el fármaco del estudio y placebo. Un tamaño de muestra de 194 pacientes completados por grupo de tratamiento proporcionará una potencia del 80 % para demostrar la no inferioridad ( $p < 0,05$ , unilateral) de la respuesta de LDL-C entre 4 g diarios de E-EPA al >96 % y placebo, dentro de una margen del 6 %. Para dar cabida a una tasa de abandono del 10 % desde la aleatorización hasta la finalización del período de tratamiento doble ciego, se ha previsto un total de 648 pacientes aleatorizados (216 pacientes por grupo de tratamiento).

30 **Ejemplo 2: Mejora del rendimiento cognitivo en sujetos con deterioro de la memoria asociado a la edad (Ejemplo de referencia)**

35 Se realizó un estudio piloto de intervalo de dosis de un solo centro, de 6 semanas, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo para evaluar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad de etil-EPA al >96 % en sujetos con deterioro de la memoria subjetivo y objetivo de acuerdo con los criterios generalmente aceptados para el deterioro de memoria asociado a la edad ("DMAE"). El objetivo principal del estudio era determinar el efecto de 1 g, 2 g y 4 g diarios de etil-EPA al >96 %, en comparación con placebo, sobre el rendimiento cognitivo en sujetos con DMAE.

Los objetivos secundarios de este estudio fueron los siguientes:

40 1. Determinar el efecto del E-EPA al >96 % sobre los siguientes ensayos en la batería cognitiva computarizada:

- Continuidad de las tareas de atención;
- Calidad de las tareas de memoria d trabajo;
- Calidad de las tareas de memoria episódica; y
- 45 • Velocidad de las tareas de atención;

2. Determinar la seguridad y tolerabilidad de E-EPA al >96 % a partir de ensayos de laboratorio clínico habituales, seguimiento de episodios adversos ("EA") y signos vitales; y

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

55 La población de este estudio fueron hombres y mujeres de edades entre 50 y 70 con quejas de autonotificadas de pérdida de memoria, deterioro cognitivo subjetivo y objetivo con una puntuación de al menos una desviación típica por debajo de la media para la población de edad avanzada de la misma edad según se determina por la puntuación total de entre 13 y 20 del subconjunto Aprendizaje Asociado Emparejado ("PAL", por sus siglas en inglés) de la Escala de memoria de Wechsler, pruebas de la función intelectual adecuada como se determina por una puntuación escalada de al menos 9 (puntuación bruta de al menos 32) en el subensayo de vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler y la ausencia de demencia de acuerdo con lo determinado por un marcador de 24 o más en el Mini Examen del Estado Mental ("MMSE").

60 Se excluyeron sujetos potenciales basándose en los siguientes criterios de exclusión:

- Poco susceptible o incapaz de cumplir con los requisitos de dosificación de medicamentos de investigación;
- 65 • Diagnóstico de trastorno depresivo mayor, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular como se define de acuerdo con los criterios del *Mini International Neuropsychiatric Interview ("MINI")/Diagnostic and Statistical*

*Manual of Mental Disorders* (cuarta edición) Revisión del texto ("TR");

- Historia pasada o actual de:
  - un trastorno neurológico o psiquiátrico que pudiera haber afectado a la función cognitiva;
  - 5 ○ enfermedad gastrointestinal inflamatoria tales como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa;
  - cáncer distinto de carcinoma de células basales;
  - anomalía cardíaca clínicamente significativa medido por ECG de 12 derivaciones;
- Cualquier otra afección médica o enfermedad intercurrente no controladas adecuadamente, lo que, en opinión del investigador del estudio, puede haber puesto al sujeto en riesgo al participar en el estudio o puede haber influido en los resultados del estudio o afectado a la capacidad del sujeto para participar en el estudio;
- Resultados de selección anormales clínicamente significativos (por ejemplo, hematología, bioquímica) en la selección o signos vitales que quedaron fuera del intervalo normal para esta población, lo que, en opinión del investigador del estudio afectó la idoneidad del sujeto para el estudio;
- 15 • Cambios en la medicación prescrita para una afección médica a las 4 semanas de la visita en el momento basal;
- Complementación con omega 3 a las 4 semanas de la visita basal o durante el período de tratamiento del estudio;
- Actualmente tomando anticoagulantes o una dosis diaria de aspirina superior a 325 mg.
- Medicamentos para la tos o la gripe que contengan opiáceos o antihistamínicos a las 2 semanas de la visita del momento basal o durante el período de tratamiento de 6 semanas; y
- 20 • Alergia conocida a cualquier ingrediente del fármaco del estudio o del placebo.

Se distribuyeron aleatoriamente noventa y cuatro sujetos en uno de los seis grupos: 1 g de E-EPA a diario (n = 23), 2 g de E-EPA a diario (n = 24), 4 g de E-EPA a diario (n = 24), 1 g de placebo a diario (n = 7), 2 g de placebo a diario (n = 8) y 4 g de placebo a diario (n = 8). Se proporcionó E-EPA como cápsulas de gelatina blanda de 500 mg que contenían E-EPA al >96 % y dl- $\alpha$ -tocoferol al 0,2 % como antioxidante. Las cápsulas de placebo contenían 467 mg de parafina líquida y dl- $\alpha$ -tocoferol al 0,2 %. Noventa y un pacientes completaron el estudio. Dos sujetos en el grupo de 2 g de E-EPA y un sujeto en el grupo de 2 g de placebo abandonaron el estudio.

El estudio consistió en una visita de selección, una visita de entrenamiento y cuatro visitas de estudio. En la visita de selección, la elegibilidad de los sujetos se determinó a través de ensayos cognitivos (subescala de aprendizaje asociado verbal emparejado [PAL], subensayo de vocabulario, Cuestionario de Evaluación Clínica de la Memoria [MAC-Q], mini evaluación del estado mental [MMSE] y MINI [Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional; secciones 1 y 2 del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV), además de la 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 informatizado de CDR. Los sujetos tomaron el fármaco del estudio durante 6 semanas y en los días 0, 14, 28 y 42, los sujetos se sometieron a la batería de ensayos cognitivos CDR.

En la selección se evaluaron el ensayo cognitivo y la idoneidad para el estudio usando el Asociaciones emparejadas verbales 1 (Escala de memoria de Wechsler), Subensayo de Vocabulario de WAIS, MAC-Q, MMSE y MINI (Secciones de DSM-IV 1 y 2 más distimia).

Se administró una selección de tareas del sistema de evaluación cognitiva computarizado CDR en la Visita 2 (visita de entrenamiento), Visita 3 (momento basal), Visita 4 (Día 14), Visita 5 (Día 28) y Visita 6 (Día 42). Se presentaron formas paralelas de los ensayos en cada sesión de evaluación. Todas las tareas se controlaron por ordenador, la información se presentó en monitores de alta resolución y las respuestas se registraron a través de un modelo de respuesta que contenía dos botones: uno marcado 'no' y el otro 'sí'. Se usaron cinco puntuaciones compuestas de CDR como variables de resultado principales/secundarias. Los títulos de las tareas fueron:

- Presentación de palabras
- Recuerdo inmediato de palabras
- Presentación de imágenes
- Tiempo de reacción simple
- 55 • Vigilancia de dígitos
- Tiempo de reacción por elección
- Memoria de trabajo espacial
- Memoria de trabajo numérica
- Recuerdo de palabras retardado
- 60 • Reconocimiento de palabras
- Reconocimiento de imágenes
- Escalas analógicas visuales unión-escalera del estado de ánimo y de la alerta,
- Pantalla, usando el ratón del ordenador

Para garantizar la coherencia del enfoque, se proporcionó un entrenamiento completo de los ensayos cognitivos y se

proporcionó la batería de ensayos CDR para que lo estudiaran el personal del sitio y los sujetos de estudio. Los resultados de cada variable se registraron automáticamente mediante la interfaz de máquina desarrollada por CDR.

5 Se recogieron muestras de sangre (10 ml) en la Visita 1 (selección) y en las Visitas 4, 5 y 6. El análisis fue realizado por MSR Lipid Analysis, Scottish Crop Research Institute, Dundee, Reino Unido. La muestra de selección actuó como el valor basal para las mediciones de AGE. Se extrajeron lípidos del plasma, suero y suspensiones de eritrocitos y se convirtieron en ésteres metílicos de ácidos grasos que se analizaron mediante cromatografía de gases para proporcionar perfiles de ácidos grasos como microgramos de ácido graso por gramo de muestra (µgFA/g) y se normalizó el porcentaje de área.

10 Todos los sujetos aleatorizados con al menos 1 visita posterior al momento basal del estudio se incluyeron en la población de Intención De Tratar ("IDT"), independientemente del tratamiento recibido realmente.

15 Todos los sujetos aleatorizados que completaron el estudio, excluyendo los desviadores de protocolo significativos, se definieron como la población por Protocolo de Seguridad. Una población de eficacia por protocolo se basó en los que completaron la eficacia. La intersección de las poblaciones de seguridad y eficacia por protocolo definió el Estudio de Población Por Protocolo.

20 Todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio se incluyeron en la Población de Seguridad.

25 Se proporcionaron datos estadísticos de resumen para el IDT y las Poblaciones de Estudio por Protocolo por separado para todas las puntuaciones compuestas, principales y variables de apoyo. Los datos estadísticos resumidos se realizaron tanto para la diferencia no ajustada como para la diferencia entre los datos basales (es decir, la diferencia entre las evaluaciones predosis emparejadas por tiempo el Día 0). Los datos estadísticos resumidos se calcularon mediante el tratamiento, el día y el punto temporal. Los datos estadísticos resumidos comprendían n, media, mediana, DT, error típico de la media ("ETM"), valores mínimos y máximos.

30 La diferencia entre los datos basales para cada variable principal se evaluó mediante un Análisis de Covarianza ("ANCOVA") usando SAS® PROC MIXED Versión 8.2. Se ajustaron los efectos fijos para tratamiento, día, punto temporal, tratamiento por día, tratamiento por punto temporal, tratamiento por día por punto temporal. El sujeto dentro del tratamiento se ajustó como un efecto repetido usando la declaración repetida. Se usó la estructura de covarianza de simetría de compuesto. Las evaluaciones predosis emparejadas por tiempo de los sujetos del Día 0 se usaron como una covariable en el análisis.

35 Los mínimos cuadrados (MC medios) se calcularon para el tratamiento por día, el tratamiento por punto temporal y la interacción de tratamiento por día por punto temporal. Este análisis formal se realizó para las poblaciones IDT y PP de Estudio por separado.

40 Las evaluaciones de seguridad se basaron en la población de seguridad. La seguridad y tolerabilidad se evaluaron en términos de AA, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, datos clínicos de laboratorio, historial médico y cumplimiento con el fármaco del estudio. Los datos de seguridad y tolerabilidad se presentaron por grupo de tratamiento.

45 Se recogieron datos de AGE en eritrocitos y plasma en el momento basal, el día 14, 28 y 42 y se resumieron por visita para cada grupo de tratamiento. El cambio desde el valor basal y el porcentaje de cambio desde el valor basal también se resumieron. Se realizó una comparación ANCOVA de los grupos de dosis etil-EPA y etil-EPA frente a placebo.

#### 50 Resultados de eficacia

Todos los análisis de la batería de ensayos cognitivos CDR se completaron para las poblaciones de análisis IDT y PP de Estudio.

55 Para el análisis de Intención De Tratar para el Poder de Atención, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. No hubo ninguna diferencia media de MC entre el tratamiento activo y el placebo en ningún punto temporal.

60 Para las subtareas que contribuyen Tiempo de Reacción Simples y Velocidad de Vigilancia de Dígitos, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la subtarea medición del Tiempo de Reacción por Elección, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,011$ ).

65 Para el Estudio por Protocolo de Poder de Atención, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por

punto temporal. No hubo diferencias entre el tratamiento activo y el placebo en ningún punto temporal.

Para las subtareas Tiempo de Reacción Simple y Velocidad de Vigilancia de Dígitos, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la medición de la subtarea, Tiempo de Reacción por Elección, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,013$ ).

Los ensayos de Continuidad de Atención de Intención De Tratar y la subtarea que contribuye Objetivos de Vigilancia de Dígitos Detectados no mostraron ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal.

Para el Estudio por Protocolo de ensayo de Continuidad de Atención, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal.

Para la subtarea Objetivos de Vigilancia de Dígitos Detectados, hubo una interacción de tratamiento por punto temporal estadísticamente significativa ( $p = 0,040$ ).

Para el ensayo de Calidad de Memoria de Trabajo de Intención De Tratar, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,019$ ).

Para la subtarea que contribuye Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Espacial, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,015$ ).

Para el Índice de Sensibilidad Memoria de Trabajo Numérico, hubo una tendencia estadística para una interacción de tratamiento por día ( $p = 0,089$ ).

Para el ensayo de Calidad de Memoria de Trabajo de Estudio por Protocolo, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,021$ ).

Para la subtarea que contribuye Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Espacial, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ).

Para la Calidad de Intención De Tratar del ensayo de Memoria Secundaria Episódica, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Las diferencias de medias por MC mostraron disminuciones estadísticamente significativas globales frente a placebo para 1 g y 2 g de etil-EPA ( $p = 0,040$  y  $p = 0,035$ , respectivamente).

Para las subtareas que contribuyen Precisiones de Recuerdo de Palabras Inmediato y Retardado e Índices de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabras e Imágenes, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento ni interacciones de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la Precisión de Recuerdo de Palabras Inmediato, las diferencias de medias por MC mostraron disminuciones estadísticamente significativas para 1 g el día 14 ( $p = 0,028$ ) y para 2 g el día 28 ( $p = 0,017$ ). Hubo disminuciones estadísticamente significativas frente a placebo para 1 g y 2 g a la 01:00 ( $p = 0,040$  y  $p = 0,028$ , respectivamente). Hubo disminuciones estadísticamente significativas para 1 g de etil-EPA frente a placebo el día 14 a las 14:00 ( $p = 0,020$ ) y para 2 g el día 28 a la 01:00 ( $p = 0,006$ ). Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabras, las diferencias de medias por MC mostraron disminuciones estadísticamente significativas para 1 g de etil-EPA el día 28 ( $p = 0,024$ ) y para 4 g el día 42 ( $p = 0,038$ ) frente a placebo. Hubo una disminución estadísticamente significativa para 4 g frente a placebo el día 28 a las 14:00 ( $p = 0,030$ ). Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Imágenes, las diferencias de medias por MC mostraron una disminución estadísticamente significativa para 1 g frente a placebo el día 28 a las 02:00 ( $p = 0,017$ ) y a las 14:00 ( $p = 0,040$ ). Para el ensayo de Calidad de la Memoria Episódica Secundaria de Estudio por Protocolo, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento, ni interacciones de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Las diferencias de medias por MC mostraron disminuciones estadísticamente significativas globales frente a placebo para 1 g y 2 g ( $p = 0,043$  y  $p = 0,036$ , respectivamente).

Para las subtareas que contribuyen Precisiones de Recuerdo de Palabras Inmediato y Retardado e Índices de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabras e Imágenes, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento o interacciones de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la Precisión de Recuerdo de Palabras Inmediato, las diferencias de medias por MC con respecto a placebo mostraron disminuciones estadísticamente significativas para 1 g de etil-EPA el día 14 ( $p = 0,024$ ) y para 2 g el día 28 ( $p = 0,017$ ). Hubo disminuciones estadísticamente significativas para 1 g y 2 g a la 01:00 ( $p = 0,038$  y  $p = 0,029$ , respectivamente) y para 1 g a las 02:00 ( $p = 0,048$ ). Hubo disminuciones estadísticamente significativas para 1 g frente a placebo el día 14 a las 14:00 ( $p = 0,019$ ) y para 2 g el día 28 a la 01:00 ( $p = 0,006$ ).

Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Palabras, las diferencias de medias por MC con respecto a placebo mostraron disminuciones estadísticamente significativas para 4 g el día 42 ( $p = 0,038$ ) y para 1 g el día 28 ( $p = 0,027$ ).

5 Para el Índice de Sensibilidad de Reconocimiento de Imágenes, las diferencias de medias por MC mostraron disminuciones estadísticamente significativas frente a placebo para 1 g el día 28 a las 02:00 ( $p = 0,020$ ) y a las 14:00 ( $p = 0,026$ ).

10 Para la Velocidad de Memoria de Intención De Tratar y las subtareas que contribuyen Velocidades de Memorias de Trabajo Espacial y Numérica, y Velocidades de Reconocimiento de Imágenes, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento, ni interacciones de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la Velocidad de Memoria de Trabajo Espacial, las diferencias de medias por MC mostraron un beneficio estadísticamente significativo frente a placebo para 4 g de etil-EPA el día 14 a las 13:00 ( $p = 0,048$ ) y una tendencia de un beneficio para 4 g el día 42 a la 01:00 ( $p = 0,061$ ). Para la Velocidad de Reconocimiento de Imágenes, hubo tendencias de beneficios frente a placebo para 1 g el día 14 a las 02:00 ( $p = 0,084$ ) y el día 28 a la 01:00 ( $p = 0,085$ ).

20 Para la Velocidad de Memoria de Estudio por Protocolo y las subtareas que contribuyen Velocidad de Memoria de Trabajo Espacial y Numérica, y Velocidad de Reconocimiento de Imágenes, no hubo efectos estadísticamente significativos del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal.

25 Para la Alerta Auto-Calificada de Intención De Tratar, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Las diferencias de medias por MC mostraron una disminución estadísticamente significativa en las calificaciones de 2 g de etil-EPA el día 28 ( $p = 0,047$ ) frente a placebo. Hubo una disminución estadísticamente significativa en las calificaciones frente a placebo para 2 g el día 28 a las 02:00 ( $p = 0,041$ ). Para la Alerta Auto-Calificada de Estudio por Protocolo, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, el tratamiento por punto temporal o el tratamiento por día por punto temporal. Las diferencias de medias por MC mostraron una disminución estadísticamente significativa en las calificaciones de 2 g de etil-EPA el día 28 ( $p = 0,035$ ) frente a placebo. Hubo una disminución estadísticamente significativa en las calificaciones frente a placebo para 2 g el día 28 a las 02:00 ( $p = 0,033$ ).

35 Para la Satisfacción Auto-Calificada de Intención De Tratar, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Las diferencias de medias por MC con respecto a placebo no mostraron efectos estadísticamente significativos. Para la Satisfacción Auto-Calificada de Estudio por Protocolo, hubo una interacción de tratamiento por día estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Las diferencias de medias por MC con respecto a placebo no mostraron efectos estadísticamente significativos.

40 Para la Calma Auto-Calificada de Intención De Tratar, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Para la Calma Auto-Calificada de Estudio por Protocolo, no hubo ningún efecto estadísticamente significativo del tratamiento, ni ninguna interacción de tratamiento por día, tratamiento por punto temporal o tratamiento por día por punto temporal. Las diferencias de medias por MC mostraron una tendencia estadística de un aumento de las calificaciones frente a placebo para 4 g de etil-EPA el día 42 a las 13:00 ( $p = 0,071$ ).

50 Un análisis a posteriori comparó los grupos de placebo individuales (1 g, 2 g y 4 g de aceite de parafina) con las dosis de etil-EPA correspondientes.

55 El patrón de los datos proporcionó pruebas de que 4 g de etil-EPA podrían mejorar la velocidad en las mediciones basadas en la atención. Para el Poder de Atención, hubo un beneficio global frente al placebo correspondiente para 4 g el día 42. La subtarea Tiempo de reacción Simple mostró que las mejoras en el rendimiento para 4 g a las 14:00 se colapsaron a lo largo de los días y en diferentes puntos temporales en los días 14 y 42. Las mejoras para 4 g fueron más pronunciadas en la tarea Tiempo de Reacción por Elección, donde hubo un beneficio general frente al placebo correspondiente para 4 g, lo que refleja un beneficio para 4 g sobre el placebo en todos los días de estudio. El patrón de mejora en el rendimiento a lo largo de los días de evaluación fue bastante convincente puesto que las mejoras comenzaron el día 14 observándose mejoras observadas en 2 puntos temporales, mientras que el día 42 4 g de etil-EPA fueron superiores al placebo en cada punto temporal.

60 Para la Continuidad de la Atención, hubo empeoramientos o mejoras aisladas en el rendimiento, pero no hubo ningún patrón general de efectos y se consideró poco probable que estas diferencias se debieran al compuesto del estudio. Para la Calidad de Memoria de Trabajo y en la medición de subtarea Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Numérica, hubo, como en los análisis originales, solamente mejoras aisladas y empeoramientos del rendimiento que muy probablemente no estaban relacionados con el tratamiento. Sin embargo, para el Índice de Sensibilidad de Memoria de Trabajo Espacial, hubo un beneficio global para 4 g de etil-EPA sobre el placebo el día

42 en la Población PP de Estudio, que corresponde a las mejoras observadas para las mediciones basadas en la atención.

5 Para la Calidad de la Memoria Secundaria Episódica y las subtarear que contribuyen, hubo una serie de descensos para etil-EPA que podrían explicarse por las diferencias preexistentes en el rendimiento entre los grupos de placebo y de tratamiento activo que se observaron en los análisis originales. Al contrario que en el análisis original, las mediciones de subtarear de Velocidad de Memoria mostraron algunos signos de mejora en el rendimiento para el tratamiento activo, sobre todo para 1 g frente a placebo. Para la Alerta Auto-Calificada y la Satisfacción Auto-Calificada, la dosis de 1 g mostró una disminución de las calificaciones los días 14 y 28. Sin embargo, estas disminuciones no se correlacionaron con una disminución del rendimiento en las tarear de atención CDR. Al igual que con el análisis planificado original, no hubo diferencias entre el tratamiento activo y el placebo en la Calma Auto-Calificada.

#### 15 Resultados de seguridad

Los sujetos que usaron menos del 80 % de la dosis prescrita debían considerarse como que no se adhirieron al tratamiento; aparte de aquellos sujetos que se retiraron por otras razones, solo 1 sujeto cayó en esta categoría y fue retirado.

20 En general, se notificaron 139 AA durante el tratamiento ("AADT") por 62 (el 66,0 %) de los sujetos durante el estudio. La mayoría de los AADT se consideraron de gravedad leve y no se relacionaron con el fármaco del estudio. Se notificaron más AADT para los grupos de tratamiento con etil-EPA (105 acontecimientos) en comparación con los grupos de tratamiento con placebo (34 acontecimientos). Se notificó un AAG para el grupo de tratamiento con 2 g de etil-EPA y 3 sujetos interrumpieron el tratamiento debido a los AADT: 2 sujetos del grupo de tratamiento con 2 g de etil-EPA (la razón principal para la interrupción del tratamiento de 1 de estos sujetos fue la no adhesión al tratamiento) y 1 sujetos del grupo de tratamiento con 2 g de placebo.

30 No hubo muertes durante el estudio. Ningún AADT se relacionó definitivamente con el fármaco del estudio. Un sujeto que recibió 1 g de etil-EPA experimentó náuseas que probablemente estaban relacionadas con el fármaco del estudio. Otro sujeto que recibió 4 g de etil-EPA experimentó diarrea que probablemente estaba relacionada con el fármaco del estudio; otro sujeto que recibió 2 g de placebo también experimentó diarrea que probablemente estaba relacionada con el fármaco del estudio. Cinco sujetos experimentaron náuseas que probablemente estaban relacionadas con el fármaco del estudio; dos estaban en la cohorte de 1 g de etil-EPA; uno estaba en la cohorte de 2 g de etil-EPA; dos estaban en la cohorte de 4 g de etil-EPA. Un sujeto que recibió 2 g de placebo experimentó dolor de cabeza que probablemente estaba relacionado con el fármaco del estudio. Todos los demás AADT no estaban relacionadas o era improbable que estuvieran relacionados con el fármaco del estudio e incluían nasofaringitis (n = 3), cistitis (n = 2), tos (n = 7), dolor de muelas (n = 2), dolor faringolaríngeo (n = 2), dolor de espalda (n = 2), polaquiuria (n = 2), enfermedad similar a la gripe (n = 2), dolor de cabeza (n = 15), diarrea (n = 2) y náuseas (n = 1).

40 Un sujeto con un historial de ataque isquémico transitorio, hipertensión y osteoartritis de la mano y osteopenia que recibió 2 g de etil-EPA experimentó un empeoramiento del dolor en el pecho epigástrico 17 días después del inicio del estudio y 9 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Una endoscopia planificada reveló esofagitis y una pequeña hernia de hiato. El sujeto se trató con omeprazol, que calmó sus síntomas. El sujeto había tomado felodipino, rosuvastatina, aspirina, glucosamina, quinina y dentro de los 14 días siguientes a la aparición de sus síntomas. El investigador del estudio determinó que sus síntomas no estaban relacionados con el fármaco del estudio y retiró al sujeto del estudio. No se produjeron otros Acontecimientos Adversos Graves durante el estudio.

50 Se midieron parámetros de ácidos grasos esenciales en plasma y eritrocitos en el momento basal y el día 14, 28 y 48 (que se muestran en las Tablas 1 - 6). Se produjeron cambios notables para estos parámetros en los grupos de tratamiento con etil-EPA en los días 14, 28 y 42 en comparación con el placebo. Los valores de EPA, DPAn-3 y relación EPA/AA aumentaron sustancialmente con respecto al valor basal, en plasma y eritrocitos, hasta el día 42 para los grupos de tratamiento con 1, 2 y 4 g de etil-EPA, pero permanecieron similares al valor basal en los grupos de tratamiento con placebo. Los valores de AA, DHA y DGLA disminuyeron sustancialmente con respecto al valor basal, en plasma y eritrocitos, hasta el día 42 para los grupos de tratamiento con 1, 2 y 4 g de etil-EPA, pero permanecieron similares al valor basal en los grupos de tratamiento con placebo. Las diferencias en los niveles de EPA, AA (eritrocitos solamente), DPAn-3, DGLA (1 g solo para plasma) y relación EPA/AA en el plasma y los eritrocitos fueron significativamente diferentes (medias por MC, p <0,05) para el grupo de tratamiento con 4 g de etil-EPA en comparación con los grupos de tratamiento con 1 g y 2 g de etil-EPA.

**Tabla 1. Parámetros de AGE para EPA (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE (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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	48,3 (31,03)	44,9 (25,01)	49,1 (17,23)	47,5 (26,41)	42,1 (16,18)	42,5 (11,86)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	61,2 (26,61)	124,6 (42,25)	207,7 (57,05)	1,6 (24,69)	-1,2 (19,82)	21,9 (32,91)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	60,3 (36,03)	142,2 (46,23)	215,2 (58,68)	6,5 (15,46)	1,6 (13,64)	1,3 (14,03)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	62,0 (39,43)	133,4 (43,34)	204,6 (80,69)	11,9 (26,34)	0,4 (21,18)	4,4 (23,32)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-111,8	-60,9	-	-	-	-
IC	-123,6, -100	-72,7, -49,0	-	-	-	-
valor de p	<0,001	<0,001	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	7	8
Media (DT)	19,8 (10,85)	18,9 (8,91)	19,8 (5,28)	20,4 (5,77)	19,3 (6,58)	17,2 (4,94)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	12,3 (7,39)	26,9 (9,15)	39,5 (13,16)	-0,5 (6,32)	0,0 (7,17)	2,6 (6,73)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	14,5 (10,47)	32,9 (10,11)	50,2 (15,82)	1,5 (4,16)	0,0 (7,06)	0,6 (4,42)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	17,6 (11,89)	38,3 (12,46)	52,5 (20,56)	-0,2 (5,90)	1,0 (8,01)	-0,2 (6,97)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-24,4	-11,8	-	-	-	-
IC	-27,6 -21,2	- 15,0, -8,6	-	-	-	-
valor de p	<0,001	<0,001	-	-	-	-

**Tabla 2. Parámetros de AGE para AA (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE (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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	202,5 (44,40)	227,3 (42,26)	220,9 (42,80)	210,7 (35,68)	191,6 (28,24)	248,0 (53,52)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-9,7 (22,20)	-13,9 (22,13)	-27,2 (28,89)	0,8 (40,00)	-14,4 (19,45)	-5,9 (25,00)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-11,3 (28,13)	21,6 (28,32)	-43,7 (32,24)	3,8 (28,11)	-7,4 (23,72)	-16,4 (31,42)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-8,7 (31,35)	-27,3 (26,76)	-48,3 (22,20)	8,2 (20,30)	-11,5 (20,88)	-11,0 (25,82)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	4,2	15,6	-	-	-	-
IC	-8,0, 16,4	3,4, 27,8	-	-	-	-
valor de p	0,496	0,013	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	171,2 (19,79)	172,8 (22,79)	171,0 (25,17)	176,4 (17,65)	152,8 (17,36)	180,4 (23,68)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-8,1 (21,95)	-3,1 (25,84)	-15,7 (26,76)	-8,5 (22,75)	3,0 (18,20)	-8,1 (27,53)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-17,0 (20,69)	-14,1 (26,89)	-22,8 (29,56)	5,2 (22,95)	-2,6 (17,78)	-8,2 (26,89)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-14,2 (27,69)	-18,8 (25,62)	-34,4 (31,44)	-9,8 (21,59)	9,7 (16,58)	-10,6 (33,49)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	8,4	9,8	-	-	-	-

(continuación)

Parámetro de AGE (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)
IC	2,0, 14,9	3,3, 16,2	-	-	-	-
valor de p	0,010	0,003	-	-	-	-

**Tabla 3. Parámetros de AGE para DHA (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE (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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	73,1 (30,43)	75,1 (24,02)	78,8 (19,00)	73,7 (14,21)	73,3 (27,74)	76,7 (15,68)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-6,4 (13,30)	-5,4 (14,29)	-10,3 (13,35)	0,4 (18,86)	-0,8 (14,28)	13,8 (21,05)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-6,6 (15,53)	-8,1 (15,82)	-13,5 (14,10)	4,7 (16,31)	-0,6 (8,29)	6,0 (17,36)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-5,4 (18,17)	-6,0 (16,69)	-13,8 (15,31)	11,8 (21,27)	0,8 (17,57)	6,2 (13,40)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-0,8	1,5	-	-	-	-
IC	-7,3, 5,7	-5,0, 8,1	-	-	-	-
valor de p	0,810	0,644	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	66,5 (18,65)	64,8 (17,65)	68,3 (14,24)	71,1 (7,48)	66,0 (15,90)	66,2 (15,83)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-4,6 (9,76)	-2,0 (9,46)	-6,9 (9,13)	-5,5 (11,93)	-0,2 (12,39)	-0,4 (12,50)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-6,4 (11,57)	-6,2 (9,34)	-8,7 (11,63)	0,6 (12,86)	-0,3 (11,29)	1,1 (12,54)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-7,0 (12,20)	-6,3 (9,42)	-13,8 (13,76)	-4,1 (12,02)	4,6 (12,94)	-0,1 (17,63)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	1,0	1,0	-	-	-	-
IC	-3,5, 5,4	-3,5, 5,5	-	-	-	-
valor de p	0,674	0,664	-	-	-	-

**Tabla 4. Parámetros de AGE para DPA n-3 (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE (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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	21,1 (6,62)	19,7 (4,50)	21,7 (4,69)	17,9 (5,18)	18,0 (4,39)	19,0 (2,67)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	7,5 (5,11)	17,4 (7,49)	24,5 (11,28)	-0,2 (3,13)	-1,0 (3,59)	2,2 (4,98)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	8,9 (5,62)	19,4 (8,48)	29,7 (13,23)	1,2 (2,06)	0,6 (3,44)	1,3 (3,40)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	11,3 (6,61)	19,3 (8,63)	32,0 (16,01)	2,2 (3,29)	0,1 (3,61)	0,8 (6,70)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-15,1	-9,5	-	-	-	-
IC	-17,6, -12,7	-12,0, -7,1	-	-	-	-
valor de p	<0,001	<0,001	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	34,1 (5,43)	33,2 (4,51)	34,5 (4,34)	34,0 (4,27)	33,0 (1,20)	32,4 (2,41)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8

(continuación)

Parámetro de AGE (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)
Media (DT)	0,9 (5,03)	5,6 (6,28)	5,4 (5,38)	-2,8 (4,86)	-0,3 (4,96)	-0,9 (4,74)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	3,3 (5,42)	9,4 (6,74)	12,4 (6,98)	0,1 (4,51)	-0,8 (4,03)	-0,6 (5,19)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	6,5 (6,19)	13,2 (7,23)	16,2 (10,07)	-1,8 (4,64)	2,2 (4,44)	-0,9 (6,03)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-6,2	-2,5	-	-	-	-
IC	-7,8, -4,7	-4,1, -1,0	-	-	-	-
valor de p	<0,001	0,002	-	-	-	-

**Tabla 5. Parámetros de AGE para DGLA (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE (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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	7
Media (DT)	51,2 (15,01)	53,5 (14,12)	57,1 (14,73)	51,6 (9,20)	41,6 (10,30)	52,6 (7,74)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-10,4 (10,90)	-14,1 (6,88)	-22,9 (9,00)	-4,1 (8,07)	-0,0 (8,63)	-1,0 (11,58)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-10,6 (10,23)	-16,2 (9,88)	-24,2 (10,73)	-4,6 (7,43)	-0,6 (5,91)	1,5 (11,78)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-9,4 (9,41)	-17,3 (9,92)	-22,5 (10,87)	-3,9 (12,90)	0,9 (9,34)	0,8 (11,04)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	3,7	2,5	-	-	-	-
IC	0,4, 7,0	-0,9, 5,8	-	-	-	-
valor de p	0,028	0,143	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	7
Media (DT)	23,0 (5,19)	23,0 (5,76)	24,0 (5,77)	22,4 (5,06)	19,7 (5,87)	22,4 (4,91)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-2,7 (3,82)	-2,6 (3,54)	-5,3 (4,10)	-1,5 (2,08)	0,2 (1,76)	-1,8 (4,00)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	-3,8 (3,31)	-4,5 (3,58)	-7,1 (4,63)	0,2 (3,63)	-0,7 (4,06)	-0,7 (3,81)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	-3,5 (4,51)	-5,3 (3,65)	-8,0 (4,98)	-1,6 (4,93)	1,9 (3,61)	-1,1 (5,31)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	1,5	1,5	-	-	-	-
IC	0,2, 2,9	0,1, 2,9	-	-	-	-
valor de p	0,027	0,032	-	-	-	-

**Tabla 6. Parámetros de AGE para EPA/AA (Plasma y eritrocitos) Cambio medio desde el momento basal hasta los días 14, 28 y 42**

Parámetro de AGE	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)
<b>Plasma</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	0,2 (0,14)	0,2 (0,12)	0,2 (0,07)	0,2 (0,11)	0,2 (0,10)	0,2 (0,07)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,3 (0,4)	0,6 (0,23)	1,1 (0,28)	0,0 (0,09)	0,0 (0,12)	0,1 (0,12)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,3 (0,20)	0,8 (0,35)	1,3 (0,42)	0,0 (0,08)	0,0 (0,09)	0,0 (0,06)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,3 (0,24)	0,7 (0,29)	1,3 (0,45)	0,0 (0,10)	0,0 (0,12)	0,0 (0,08)
1 o 2 g frente a 4 g						

ES 2 856 959 T3

(continuación)						
Parámetro de AGE	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)
Media por MC	-0,66	-0,41	-	-	-	-
IC	-0,731, -0,597	-0,475, -0,341	-	-	-	-
valor de p	<0,001	<0,001	-	-	-	-
<b>Eritrocitos</b>						
Momento basal: n	23	24	24	7	8	8
Media (DT)	0,1 (0,07)	0,1 (0,06)	0,1 (0,04)	0,1 (0,04)	0,1 (0,06)	0,1 (0,03)
Día 14: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,1 (0,04)	0,2 (0,04)	0,3 (0,07)	0,0 (0,03)	-0,0 (0,05)	0,0 (0,03)
Día 28: n	22	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,1 (0,05)	0,02 (0,06)	0,4 (0,11)	0,0 (0,01)	-0,0 (0,04)	0,0 (0,02)
Día 42: n	23	22	24	7	7	8
Media (DT)	0,1 (0,06)	0,3 (0,06)	0,4 (0,14)	0,0 (0,03)	-0,0 (0,05)	0,0 (0,03)
1 o 2 g frente a 4 g						
Media por MC	-0,18	-0,11	-	-	-	-
IC	-0,204, -0,162	-0,126, -0,085	-	-	-	-
valor de p	<0,001	<0,001	-	-	-	-

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad cardiovascular en un sujeto, donde el sujeto está en terapia simultánea con estatina y tiene un nivel de triglicéridos en ayunas basal de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, donde la enfermedad cardiovascular es un ictus, donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 4 g de éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA), donde la composición farmacéutica no contiene sustancialmente ácido docosahexaenoico, y donde la composición farmacéutica se administra al sujeto diariamente.
2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica se formula como una o más unidades de dosis y tales unidades de dosis se administran de una a una pluralidad de veces por día.
3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, donde se administran al sujeto 4 cápsulas al día, conteniendo cada una aproximadamente 1 g de éster etílico del EPA.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición comprende al menos el 96 % en peso de éster etílico del EPA.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto está en terapia simultánea estable con estatina en el momento del inicio de la terapia, preferentemente donde el sujeto ha recibido una dosis constante de estatina al día durante al menos 4 semanas inmediatamente antes de la medición de los triglicéridos en ayunas basales.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto tiene una enfermedad cardiovascular establecida según lo determinado por la presencia de uno cualquiera de: cardiopatía coronaria (CC) clínica o equivalentes de riesgo de CC clínica con un riesgo a 10 años mayor que el 20 %.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el perfil lipídico basal del sujeto se ha medido antes de iniciar la terapia.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto tiene uno o más de: un valor basal de no-HDL-C de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl; un valor basal de colesterol total de aproximadamente 250 mg/dl a aproximadamente 400 mg/dl; un valor basal de VLDL-C de aproximadamente 140 mg/dl a aproximadamente 200 mg/dl; un valor basal de HDL-C de aproximadamente 10 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl; y/o un valor basal de LDL-C de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/dl.
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto presenta uno o más de los siguientes: (a) una reducción del nivel de triglicéridos en al menos aproximadamente el 5 % en comparación con el valor basal; (b) un aumento de los niveles de no-HDL-C de menos del 30 % en comparación con el valor basal; (c) un aumento de los niveles de HDL-C en al menos aproximadamente el 5 % en comparación con el valor basal; y/o (d) un aumento de los niveles de LDL-C de menos del 30 % en comparación con el valor basal.
10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto presenta una reducción de los triglicéridos en ayunas, preferentemente una reducción del 5 %, en comparación con un sujeto controlado con placebo mantenido en terapia estable con estatina y un nivel basal de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl, donde la composición se administra durante un período de 12 semanas.
11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto en terapia simultánea con estatina está tomando ezetimiba.