

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 657**

51 Int. Cl.:

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010** **E 10819462 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2480248**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende ácido graso omega-3 y derivado hidroxilo de una estatina y métodos de uso de la misma**

30 Prioridad:

23.09.2009 US 245086 P

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

22.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROWE, JONATHAN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 554 657 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

Composición farmacéutica que comprende ácido graso omega-3 y derivado hidroxilo de una estatina y métodos de uso de la misma

5

Antecedentes

La enfermedad cardiovascular es una de las causas principales de muerte en Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos. Se calcula que más de 70 millones de personas solamente en Estados Unidos padecen una enfermedad o trastorno cardiovascular que incluyen, pero no se limitan a, presión sanguínea elevada, enfermedad cardiaca coronaria, dislipidemia, enfermedad cardiaca congestiva y apoplejía. Existe una necesidad de mejores tratamientos para enfermedades y trastornos relacionados con el sistema cardiovascular.

10

En la técnica se han divulgado algunas combinaciones de estatinas y ácidos grasos omega-3 para el tratamiento de enfermedad cardiovascular: documentos de patente US 2006/0211763 y US 2008/0089876. En el documento de patente US 2006/0034815 se divulgan algunas combinaciones de sal de estatina y ácido graso omega-3. Algunos derivados de estatinas incluyen compuestos de hidroxilo que se divulgan en el documento de patente US 2006/211761.

15

20 **Sumario**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos de uso de tales composiciones para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica comprende un derivado hidroxilo de la atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un ácido graso omega-3 tal como se establece a continuación. En el presente documento, la expresión "derivado hidroxilo de la atorvastatina" se refiere al compuesto precursor de estatina (es decir, atorvastatina) que tiene al menos un grupo hidroxilo sustituyente. En una realización, un grupo hidroxilo se une a un anillo de fenilo de la estatina precursora.

25

El aceite comprende un ácido etil eicosapentaenoico con al menos un 95 % en peso o docosahexanoato de etilo con al menos aproximadamente un 95 % en peso.

30

En otras realizaciones, el derivado hidroxilo de una estatina se selecciona entre orto o para hidroxilo-atorvastatina, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, p-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, o-hidroxilo atorvastatina lactona, o-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 disódica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, 2-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina lactona, p-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, p-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, y 4-hidroxilo atorvastatina disódica.

35

Además, en otras realizaciones, el aceite comprende uno o más de: (a) octadecatetraenoato de etilo de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 % en peso, (b) nonaecapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,20 % en peso, (c) araquidonato de etilo de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 3 % en peso, (d) eicosatetraenoato de etilo de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 0,5 % en peso, (e) heneicosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente un 0,25 % en peso, (f) 17Eicosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % en peso, (g) 5-icosapentanoato de etilo de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % en peso, (h) 5E,8E-icosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso, (i) 8E,11E-icosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso, (j) 5E,14E-icosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso, (k) 5E,8E, 11E, 17E-icosapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso, (l) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de icosaheptaenoato de etilo, (m) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de 11Z-eicosenoato de etilo, (n) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de ácido etil docosahexaenoico, y/o (o) nonadecapentaenoato de etilo de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % en peso.

40

45

50

Además, en otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica tal como para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular. En una realización, la enfermedad relacionada con el sistema cardiovasculares la arteriosclerosis.

55

Estas y otras realizaciones de la presente invención se establecen en las reivindicaciones adjuntas y se divulgarán con más detalle a continuación en el presente documento.

60

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra efectos de EPA, DHA y EPA/DHA, en combinación con atorvastatina, metabolito de o-hidroxilo atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina, en la peroxidación lipídica de la membrana.

65

La Fig. 2 muestra efectos de EPA en combinación con atorvastatina, metabolito de o-hidroxilo atorvastatina,

simvastatina o rosuvastatina, en la peroxidación lipídica de la membrana.

La Fig. 3 muestra efectos de DHA en combinación con atorvastatina, metabolito de o-hidroxi atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina, en la peroxidación lipídica de la membrana.

5 La Fig. 4 muestra efectos de EPA/DHA en combinación con atorvastatina, metabolito de o-hidroxi atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina, en la peroxidación lipídica de la membrana.

La Fig. 5 muestra efectos de atorvastatina, metabolito de o-hidroxi atorvastatina, simvastatina o rosuvastatina, en combinación con EPA, DHA o EPA/DHA en la peroxidación lipídica de la membrana.

La Fig. 6 muestra efectos de atorvastatina, en combinación con EPA, DHA o EPA/DHA, en la peroxidación lipídica de la membrana.

10 La Fig. 7 muestra efectos de metabolito de o-hidroxi atorvastatina en combinación con EPA, DHA o EPA/DHA, en la peroxidación lipídica de la membrana.

La Fig. 8 muestra efectos de simvastatina, en combinación con EPA, DHA o EPA/DHA, en la peroxidación lipídica de la membrana.

15 La Fig. 9 muestra efectos de rosuvastatina en combinación con EPA, DHA o EPA/DHA, en la peroxidación lipídica de la membrana.

Descripción detallada

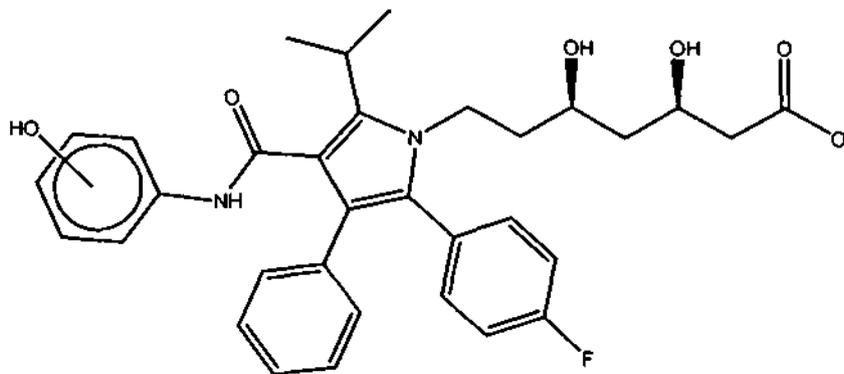
20 Aunque la presente invención se puede usar a modo de ejemplo en diversas formas, la descripción que sigue a continuación de varias realizaciones se realiza con la comprensión de que la presente divulgación se va a considerar como un ejemplo de la invención, y no pretende limitar la invención a las realizaciones específicas ilustradas que se ilustran. Los títulos se proporcionan solamente por conveniencia y no se deben interpretar como limitantes de la invención en modo alguno. Las realizaciones ilustradas con cualquier título se pueden combinar con las realizaciones ilustradas con cualquier otro título.

25 El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en la presente solicitud, a menos que se indique expresamente de otro modo, se indican como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos indicados fueran ambos precedidos por el término "aproximadamente". Además, la divulgación de intervalos se interpreta como un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo mencionados así como cualquier intervalo que se puede formar con tales valores. En el presente documento también se divulgan todas y cada una de las proporciones (e intervalos de cualquiera de tales proporciones) que se pueden formar dividiendo un valor numérico divulgado entre cualquier otro valor numérico divulgado. En consecuencia, la persona experta observará muchas de tales proporciones, intervalos, e intervalos de proporciones se pueden derivar de forma inequívoca a partir de los valores numéricos presentados en el presente documento y en todos los casos tales proporciones, intervalos, e intervalos de proporciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

40 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado hidroxilo de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aceite que comprende un ácido graso omega-3 tal como se ha establecido anteriormente.

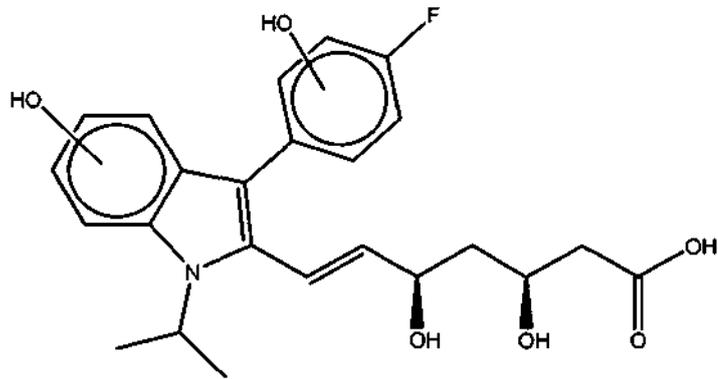
Derivado Hidroxilo de una Estatina

45 En una realización, el derivado hidroxilo de una estatina comprende la hidroxilo-atorvastatina de la siguiente estructura:



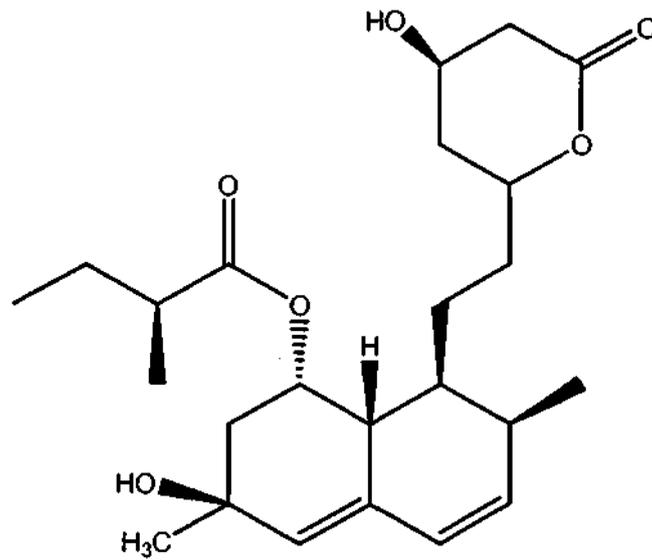
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 A modo de referencia, la hidroxilo-fluvastatina tiene la siguiente estructura:



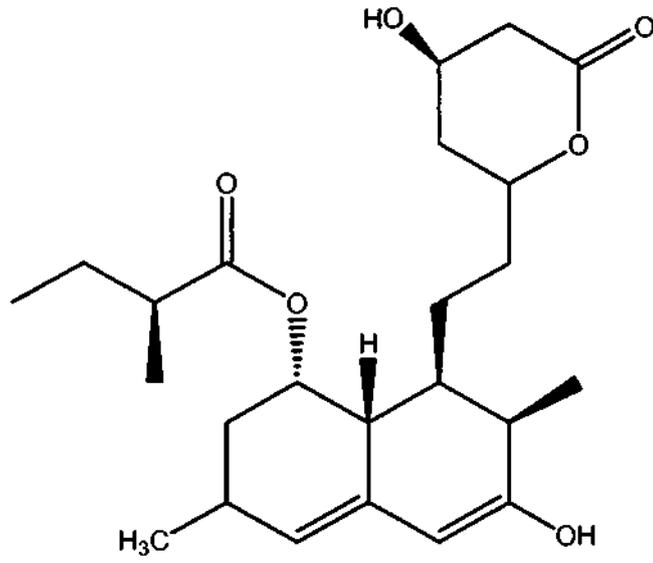
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Además, a modo de referencia, la hidroxi-lovastatina tiene la siguiente estructura:



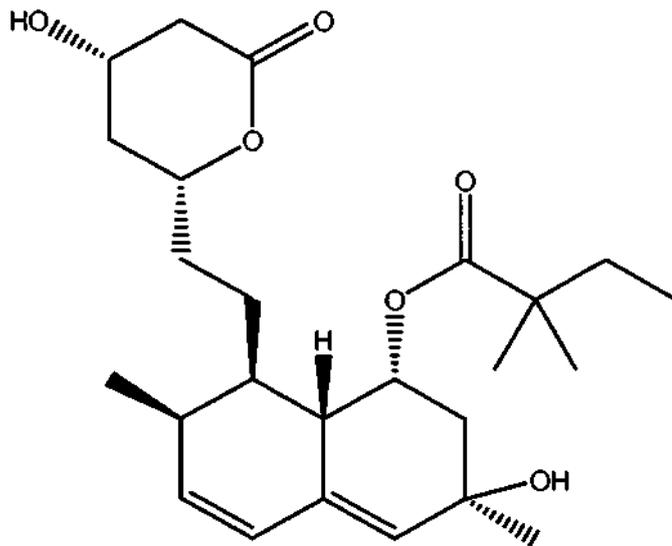
(6 β -hidroxi-lovastatina) o

10

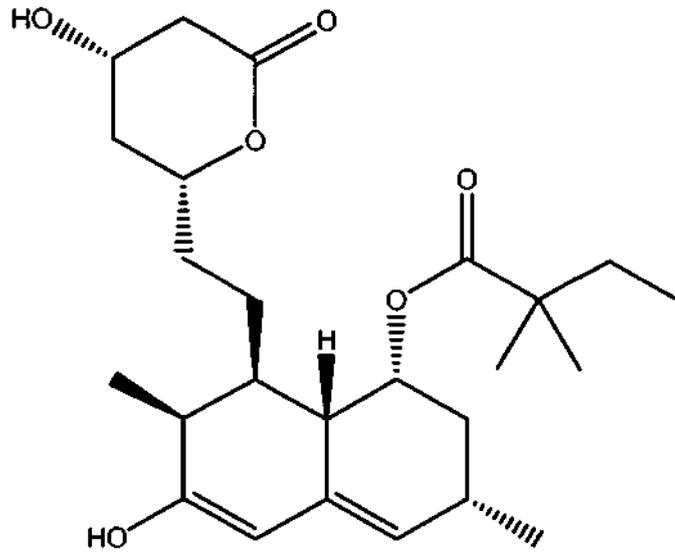


(3"-hidroxi-lovastatina).

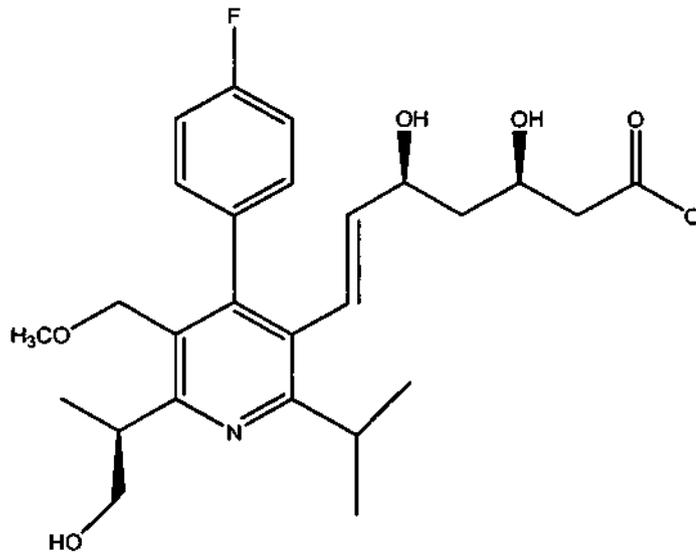
5 Y otra referencia es la hidroxi-simvastatina de la siguiente estructura:



10 °



La hidroxi-cerivastatina de la siguiente estructura es una referencia adicional:

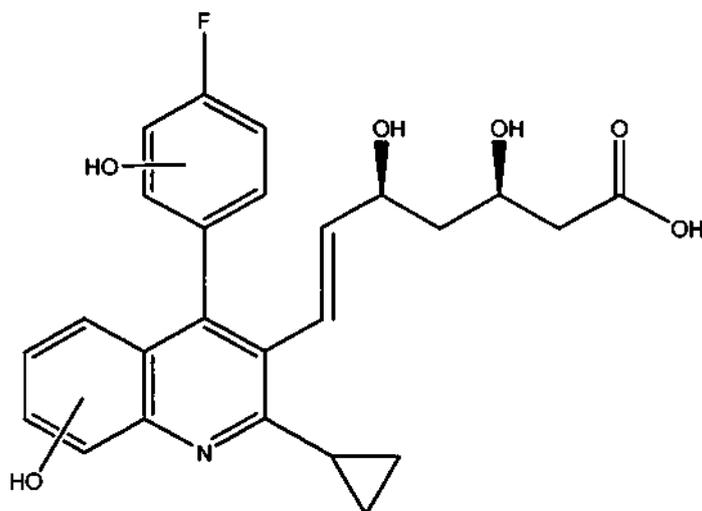


5

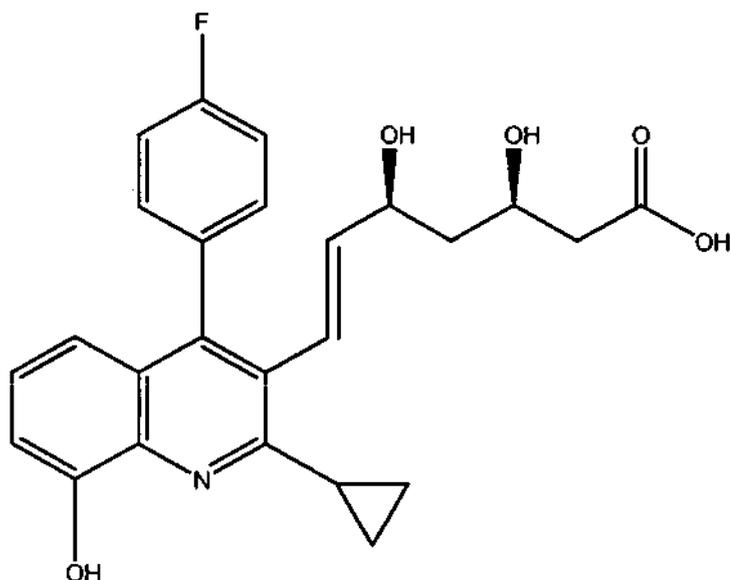
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

La hidroxi-pitavastatina de la siguiente estructura es otra referencia:



o



5

El derivado hidroxilo de atorvastatina se puede seleccionar entre orto o para hidroxilo-atorvastatina y sales de las mismas, por ejemplo, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, p-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, o-hidroxilo atorvastatina lactona, o-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 disódica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, 2-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina lactona, p-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, p-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, y 4-hidroxilo atorvastatina disódica.

En diversas realizaciones, una composición de la invención comprende un derivado hidroxilo de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg.

La composición puede comprender el éster eicosapentaenoato de etilo farmacéuticamente aceptable, denominado "EPA" en el presente documento. En el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" hace

referencia a que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable al sujeto ni interacción con otros componentes de la composición. El aceite comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso de EPA. El EPA puede comprender todos los ésteres en la forma cis del éster de etilo del ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico.

- 5 En otra realización, el aceite comprende ácido docosahexaenoico (DHA) en forma de etil-DHA. El aceite comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso de E-DHA (la abreviatura usada para el docosahexaenoato de etilo).

Además, en otra realización, el aceite que contiene EPA contiene nomás de aproximadamente un 10 %, no más de aproximadamente un 9 %, no más de aproximadamente un 8 %, no más de aproximadamente un 7 %, no más de aproximadamente un 6 %, no más de aproximadamente un 5 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 1 %, o no más de aproximadamente un 0,5 %, en peso, DHA o derivado del mismo tal como DHA de etilo, si lo hubiera. En otra realización, una composición de la invención no contiene básicamente ácido docosahexaenoico ni derivado del mismo. Además, en otra realización, una composición útil en la presente invención no contiene ácido docosahexaenoico ni derivado del mismo.

En una realización, el aceite comprende eicosapentaenoato de etilo y ácido etil docosahexaenoico en una proporción molar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,5:1, de aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1,4:1, por ejemplo, aproximadamente 1,3:1.

En otra realización, el aceite contiene menos de un 10 %, menos de un 9 %, menos de un 8 %, menos de un 7 %, menos de un 6 %, menos de un 5 %, menos de un 4 %, menos de un 3 %, menos de un 2 %, menos de un 1 %, menos de un 0,5 % o menos de un 0,25 %, en peso, de cualquier ácido graso distinto del EPA. Algunos ejemplos ilustrativos de un "ácido graso distinto del EPA" incluyen ácido linolénico (LA), ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido alfa-linolénico (ALA), ácido estearadónico (STA), ácido eicosatrienoico (ETA) y/o ácido docosapentaenoico (DPA). En otra realización, un aceite útil en una composición de la invención contiene de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 4 %, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 3 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 %, en peso, de ácidos grasos totales distintos del EPA de etilo y/o DHA de etilo.

En otra realización, un aceite útil en composiciones de la invención tiene una o más de las siguientes características: (a) el éster de etilo del ácido eicosapentaenoico representa al menos aproximadamente un 96 %, al menos aproximadamente un 97 %, o al menos aproximadamente un 98 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes; (b) el aceite contiene no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 3 %, o no más de aproximadamente un 2 %, en peso, de ácidos grasos totales distintos del éster de etilo del ácido eicosapentaenoico; (c) el aceite contiene no más de aproximadamente un 0,6 %, no más de aproximadamente un 0,5 %, o no más de aproximadamente un 0,4 % de cualquier ácido graso individual distinto del éster de etilo del ácido eicosapentaenoico; (d) el aceite 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 una gravedad específica (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) el aceite contiene no más de aproximadamente 20 ppm, no más de aproximadamente 15 ppm o no más de aproximadamente 10 ppm de metales pesados, (g) el aceite contiene no más de aproximadamente 5 ppm, no más de aproximadamente 4 ppm, no más de aproximadamente 3 ppm, o no más de aproximadamente 2 ppm de arsénico, y/o (h) del aceite tiene un valor de peróxido de no más de aproximadamente 5 meq/kg, no más de aproximadamente 4 meq/kg, no más de aproximadamente 3 meq/kg, o no más de aproximadamente 2 meq/kg.

En una realización, el aceite comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso de eicosapentaenoato de etilo (EPA-E), de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,3 % en peso de octadecatetraenoato de etilo (ODTA-E), de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,20 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo (NDPA-E), de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,4 % en peso de araquidonato de etilo (AA-E), de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,15 % de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E).

En otra realización, el aceite comprende al menos aproximadamente un 96 % en peso de eicosapentaenoato de etilo, de aproximadamente un 0,22 % a aproximadamente un 0,28 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, de aproximadamente un 0,075 % a aproximadamente un 0,15 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 0,35 % en peso de araquidonato de etilo, de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 0,4 % en peso de eicosatetraenoato de etilo (ETA-E), y de aproximadamente un 0,075 % a aproximadamente un 0,15 % de heneicosapentaenoato de etilo (HPA-E).

En otras realizaciones, el aceite comprende uno o más de: (a) de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 % en peso de octadecatetraenoato de etilo, (b) de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,20 % en peso de nonaecapentaenoato de etilo, (c) de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 0,5 % en peso de araquidonato de etilo, (d) de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 0,5 % en peso de eicosatetraenoato de etilo, (e) de aproximadamente un 0,8 % a aproximadamente un 0,25 % en peso de heneicosapentaenoato de

etilo, (f) de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % en peso de 17Eicosapentaenoato de etilo, (g) de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % en peso de 5-icosapentanoato de etilo, (h) de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso de 5E,8E-icosapentaenoato de etilo, (i) de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso de 8E,11E-icosapentaenoato de etilo, (j) de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso de 5E,14E-icosapentaenoato de etilo, (k) de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,15 % en peso de 5E,8E, 11E, 17E-icosapentaenoato de etilo, (l) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de icosahexaenoato de etilo, (m) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de 11Z-eicosenoato de etilo, (n) ninguna cantidad o básicamente ninguna cantidad de ácido etil docosahexaenoico, y/o (o) de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 0,1 % de nonadecapentaenoato de etilo. En otras realizaciones, el aceite comprende uno cualquiera o más, dos cualesquiera o más, tres cualesquiera o más, cuatro cualesquiera o más, cinco cualesquiera o más, seis cualesquiera o más, siete cualesquiera o más, ocho cualesquiera o más, nueve cualesquiera o más, diez cualesquiera o más, once cualesquiera o más, doce cualesquiera o más, trece cualesquiera o más, catorce cualesquiera o más o los quince de: (a) - (o) inmediatamente anteriores.

En otra realización, el aceite comprende al menos aproximadamente un 95 % de eicosapentaeoato de etilo, en peso, y de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 3,5 % de araquidonato de etilo, en peso.

En otra realización, el EPA está presente en una composición de la invención 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 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.

En otra realización, una composición de la invención está presente en una cápsula, por ejemplo, una cápsula que comprende gelatina. Además, en otra realización, en cada cápsula está presente de al menos aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2 g de tal composición.

50 Métodos Terapéuticos

Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular puede comprender la administración de una composición o composiciones como se divulga en el presente documento a un sujeto con necesidad del mismo. Un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular puede comprender la coadministración a un sujeto con necesidad del mismo de una primera composición farmacéutica que comprende un derivado hidroxilo de atorvastatina y una segunda composición farmacéutica que comprende un aceite como se establece en el presente documento. En el presente documento, los términos "coadministrar" y "coadministración" incluyen la administración de dos o más composiciones como parte de un régimen de dosificación coordinado si las composiciones se administran de forma secuencial, de forma básicamente simultánea o de forma individual.

La expresión "enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular" en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o los vasos sanguíneos (es decir, arterias y venas) o cualquier síntoma de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad

vascular, apoplejía, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio, y otros sucesos cardiovasculares.

El término "tratamiento" en relación a una enfermedad o trastorno dados, incluye, pero no se limita a, inhibición de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detención del desarrollo de la enfermedad o trastorno; alivio de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, causar regresión de la enfermedad o trastorno; o alivio de una afección causada por o que resulta de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, alivio, prevención o tratamiento de los síntomas de la enfermedad o trastorno. El término "prevención" en relación a una enfermedad o trastorno dados se refiere a: prevenir el inicio del desarrollo de la enfermedad si no se ha producido ninguna, evitar que la enfermedad o trastorno se produzcan en un sujeto que puede estar predispuesto al trastorno o enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que tiene el trastorno o enfermedad, y/o prevenir el desarrollo de la enfermedad/trastorno adicionales si ya estuvieran presentes.

Un método de terapia lipídica sanguínea puede comprender la administración, a un sujeto o grupo de sujetos con necesidad de la misma, de una composición o composiciones farmacéuticas como se describe en el presente documento. al sujeto o grupo de sujetos pueden tener hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta y/o triglicéridos muy elevados.

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando puede tener una medida inicial del nivel de triglicéridos (o medida inicial media o en la mediana de triglicéridos en el caso de un grupo de sujetos), con alimento o en ayunas, de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl. El sujeto o grupo de sujetos pueden tener una medida inicial del nivel de LDL-C (o medida inicial del nivel de LDL-C medio o en la mediana), a pesar de la terapia con estatinas, de aproximadamente 40 mg/dl a aproximadamente 100 mg/dl.

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando de acuerdo con estos métodos puede tener un índice de masa corporal (BMI o BMI medio) de no más de aproximadamente un 45 kg/m².

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando puede presentar una medida inicial del nivel en plasma absoluto en ayunas de ácidos grasos totales libres (o media de los mismos) no superior a aproximadamente 300 nmol/ml, no superior a aproximadamente 250 nmol/ml, no superior a aproximadamente 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.

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando puede presentar una medida inicial del nivel en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o media del mismo en el caso de un grupo de sujetos) 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. O, el sujeto o grupo de sujetos que se están tratando de representar una medida inicial del nivel en plasma en ayunas (o media del mismo) de EPA libre, expresado como un porcentaje de ácidos grasos libres totales, de no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 2,5 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 1,5 %, no más de aproximadamente un 1 %, no más de aproximadamente un 0,75 %, no más de aproximadamente un 0,5 %, no más de aproximadamente un 0,25 %, no más de aproximadamente un 0,2 % o no más de aproximadamente un 0,15 %. En una de tales realizaciones, el EPA en plasma libre y/o los niveles de ácidos grasos totales se determinan antes de iniciar la terapia.

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando puede presentar una medida inicial del nivel en plasma absoluto en ayunas de EPA libre (o 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 0,30 nmol/ml.

El sujeto o grupo de sujetos que se están tratando puede presentar una medida inicial del nivel de EPA en plasma, suero o membrana de los glóbulos rojos en ayunas 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.

Algunos métodos de tratamiento pueden comprender una etapa de medir la medida inicial del perfil lipídico del sujeto (o media del grupo de sujetos) antes de comenzar la terapia. Tales métodos pueden comprender la etapa de identificar a un sujeto o grupo de sujetos que tiene uno o más de los siguientes: medida inicial del valor que no es HDL-C (o valor medio) 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; medida inicial del valor de colesterol total (o valor medio) 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; media inicial del valor de vLDL-C (o valor medio) 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; media inicial del valor de
- 5 HDL-C (o valor medio) de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/dl, por ejemplo, no más de aproximadamente 90 mg/dl, 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
- 10 15 mg/dl; y/o valor de la medida inicial de LDL-C (o valor medio) de aproximadamente 30 mg/dl 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.
- 15 Después del tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la presente invención, por ejemplo, durante un periodo de tiempo 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
- 20 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 puede presentar uno o más de los siguientes resultados:
- 25 (a) reducción de los niveles de triglicéridos en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (b) reducción de los niveles de Apo B en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (c) aumento de los niveles de HDL-C en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (d) ningún aumento de los niveles de LDL-C en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (e) una reducción de los niveles de LDL-C en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 30 (f) una reducción de los niveles que no son de HDL-C en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (g) una reducción de los niveles de vLDL en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (h) un aumento de los niveles de apo A-I en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (i) un aumento de la proporción apo A-I/apo B en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (j) una reducción de los niveles de lipoproteína en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 35 (k) una reducción del número de partículas de LDL en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (l) una reducción del tamaño de LDL en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (m) una reducción de las partículas de colesterol de tipo remanente en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (n) una reducción del LDL oxidado en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 40 (o) una reducción de la glucosa en plasma en ayunas (FPG) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (p) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (q) una reducción del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 45 (r) una reducción de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (s) una reducción de la molécula 1 de adhesión intracelular en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (t) una reducción de la interleuquina 2 en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 50 (u) una reducción del inhibidor 1 activador de plasminógeno en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (v) una reducción de la proteína C-reactiva de sensibilidad elevada (hsCRP) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- (w) un aumento del EPA fosfolipídico en suero en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 55 (x) un aumento del EPA de la membrana de glóbulos rojos en comparación con el control de la medida inicial o placebo; y/o
- (y) una reducción o aumento de uno o más del contenido de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estaeridónico (SA) o ácido oleico (OA) en fosfolípidos en suero y/o glóbulos rojos en comparación con el control de la medida inicial o placebo.
- 60 Algunos métodos pueden comprender medir los niveles de la medida inicial de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) mencionados anteriormente antes de la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. Como se divulga en el presente documento, una composición farmacéutica se puede administrar sujeto después de determinar la medida inicial de los niveles de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y posteriormente se puede tomar una
- 65 medida adicional de dicho uno o más marcadores.

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

En otra realización, después del tratamiento con una composición farmacéutica de la presente invención, el sujeto o grupo de sujetos presenta uno o más de los siguientes resultados:

(a) una reducción del nivel de triglicéridos de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(b) un aumento de menos de un 30 %, un aumento de menos de un 20 %, un aumento de menos de un 10 %, un aumento de menos de un 5 % o ningún aumento de los niveles que no son de HDL-C o una reducción de los niveles que no son de HDL-C de al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(c) un aumento de los niveles de HDL-C de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(d) % de cambio real o % de cambio medio, un aumento de menos de un 20 %, un aumento de menos de un 10 %, un aumento de menos de un 5 % o ningún aumento de los niveles de LDL-C o una reducción de los niveles de LDL-C de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(e) Una disminución de los niveles de Apo B de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(f) una reducción de los niveles de vLDL de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(g) un aumento de los niveles de apo A-I de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;

(h) un aumento de la proporción de apo A-I/apo B de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, o al

- aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 5 (u) una reducción de la proteína C-reactiva de sensibilidad elevada (hsCRP) de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 100 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 10 (v) un aumento del EPA fosfolipídico en suero de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 100 %, al menos aproximadamente un 200 % o al menos aproximadamente un 400 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 15 (w) un aumento de EPA en fosfolípidos en suero y/o membrana de glóbulos rojos de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, o al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 100 %, al menos aproximadamente un 200 %, o al menos aproximadamente un 400 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo;
- 20 (x) una reducción o aumento de uno o más de DHA, DPA, AA, PA y/o OA de fosfolípidos en suero y/o glóbulos rojos de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con el control de la medida inicial o placebo; y/o
- 25 (y) una reducción del colesterol total de al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real o % de cambio medio) en comparación con la medida inicial.
- 30
- 35

40 La medida inicial de los niveles de uno o más marcadores que se establecen en (a) - (y) se puede medir antes de la dosificación del sujeto o grupo de sujetos. Una composición farmacéutica de la invención se puede administrar al sujeto después de determinar la medida inicial de los niveles de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y posteriormente se puede tomar una segunda medida del uno o más marcadores tal como se mide en la medida inicial para comparación con los mismos.

45 En otra realización, después del tratamiento con una composición farmacéutica de la presente invención, por ejemplo, durante un periodo de tiempo 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

50 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 cualquiera de 2 o más de, cualquiera de 3 o más de, cualquiera de 4 o más de, cualquiera de 5 o más de, cualquiera de 6 o más de, cualquiera de 7 o más de, cualquiera de 8 o más de, cualquiera de 9 o más de, cualquiera de 10 o más de, cualquiera de 11 o más de,

55 cualquiera de 12 o más de, cualquiera de 13 o más de, cualquiera de 14 o más de, cualquiera de 15 o más de, cualquiera de 16 o más de, cualquiera de 17 o más de, cualquiera de 18 o más de, cualquiera de 19 o más de, cualquiera de 20 o más de, cualquiera de 21 o más de, cualquiera de 22 o más de, cualquiera de 23 o más de, cualquiera de 24 o más de, o los 25 o más resultados de (a) - (y) que se han descrito inmediatamente antes.

60 Los parámetros (a) - (y) se pueden medir de acuerdo con cualquier metodología clínicamente aceptable. Por ejemplo, se pueden tomar muestras de triglicéridos, colesterol total, HDL-C y azúcar en sangre en ayunas a partir del suero y se pueden analizar usando técnicas convencionales de fotometría. VLDL-TG, LDL-C y VLDL-C se pueden calcular por determinar usando fraccionamiento de lipoproteínas en suero mediante ultracentrifugación preparativa y posterior análisis cuantitativo mediante refractometría o mediante metodología analítica con ultracentrifuga. Apo A1,

65 Apo B y hsCRP se pueden determinar a partir de suero usando técnicas convencionales de nefelometría. La lipoproteína (a) se puede determinar a partir de suero usando técnicas convencionales de inmunoensayo

- turbidimétrico. El número de partículas y el tamaño de partícula de LDL se pueden determinar usando espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Las lipoproteínas remanentes y la LDL-fosfolipasa A2 se pueden determinar a partir de plasma o suero en EDTA y suero, respectivamente, usando técnicas de inmunoseparación enzimática. Los niveles de LDL oxidado, molécula 1 de adhesión intercelular e interleuquina-2 se pueden determinar a partir de suero usando técnicas convencionales de inmunoensayo enzimático. Estas técnicas se describen con detalle en libros de texto convencionales, por ejemplo Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood and Borter Eds.), WB Saunders Company.
- Un sujeto o sujetos se pueden mantener en ayunas hasta 12 horas antes de la extracción de muestra de sangre, por ejemplo, aproximadamente 10 horas.
- Un método para tratar o prevenir la hipercolesterolemia primaria y/o la dislipidemia mixta (Tipos IIa e IIb de Fredrickson) en un sujeto con necesidad del mismo, puede comprender la administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas de la invención. Como tal se puede proporcionar un método para reducir los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando el tratamiento con una monoterapia de liberación prolongada de estatina o niacina se considera inadecuado (hiperlipidemia de tipo IV de Frederickson).
- Un método para tratar o prevenir el riesgo de infarto de miocardio no mortal recurrente en un sujeto con una historia de infarto de miocardio puede comprender la administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- Un método para tratar, disminuir la progresión de o estimular la regresión de la enfermedad aterosclerótica en un sujeto con necesidad del mismo puede comprender la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- Un método para inhibir la oxidación de las lipoproteínas en un sujeto con necesidad del mismo puede comprender la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- Un método para neutralizar radicales libres en un sujeto con necesidad del mismo puede comprender la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- Un método para inhibir la quelación de iones metálicos de lipoproteínas en un sujeto con necesidad del mismo puede comprender la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- Un método para tratar o prevenir niveles muy elevados de triglicéridos en suero (por ejemplo hiperlipidemia de los Tipos IV y V) en un sujeto con necesidad del mismo puede comprender la administración al sujeto de una o más composiciones farmacéuticas de la invención.
- En una realización, una composición farmacéutica de la invención se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de eicosapentaenoato de etilo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10.000 mg, de 25 mg 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.

5 En otra realización, una composición farmacéutica de la invención se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de derivado hidroxilo de atorvastatina de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, o aproximadamente 500 mg.

20 Cualquiera de los métodos que se divulgan en el presente documento se puede usar en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen una dieta tradicional occidental. Como tal, los métodos incluyen una etapa de identificar un sujeto como consumidor de una dieta occidental o consumidor de una dieta prudente y a continuación tratar el sujeto si se considera que el sujeto es un consumidor de dieta occidental. En el presente documento, la expresión "dieta occidental" se refiere por lo general a una dieta habitual que consiste en, en porcentaje de calorías totales, de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 50 % de carbohidratos, de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 40 % de grasas, y de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 15 % de proteínas. Una dieta occidental se puede caracterizar, como alternativa o adicionalmente, por ingestas relativamente elevadas de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados, y postres, por ejemplo más de un 50 %, más de un 60 % o más o un 70 % de las calorías totales provienen de estas fuentes.

30 Cualquiera de los métodos que se divulgan en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de un sujeto o sujetos que consumen menos de (real o promedio) aproximadamente 150 g, menos de aproximadamente 125 g, menos de aproximadamente 100 g, menos de aproximadamente 75 g, menos de aproximadamente 50 g, menos de aproximadamente 45 g, menos de aproximadamente 40 g, menos de aproximadamente 35 g, menos de aproximadamente 30 g, menos de aproximadamente 25 g, menos de aproximadamente 20 g o menos de aproximadamente 15 g de pescado al día.

35 Cualquiera de los métodos que se divulgan en el presente documento se pueden usar 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 al día de ácidos grasos omega-3 de fuentes dietéticas.

40 Cualquiera de los métodos que se divulgan en el presente documento se pueden usar 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 al día de EPA y DHA o derivado de cualquier fuente dietética.

50 En una realización, una composición farmacéutica como se describe en el presente documento es para administración a un sujeto una vez o dos veces al día. En otra realización, 1, 2, 3 o 4 cápsulas, conteniendo cada una de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1 g de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, se administran a un sujeto diariamente. En otra realización, 1 o 2 cápsulas, conteniendo cada una aproximadamente 1 g de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, se administran al sujeto por la mañana, por ejemplo entre aproximadamente las 5 am y aproximadamente las 11 am, y 1 o 2 cápsulas, cada una conteniendo aproximadamente 1 g de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, se administran al sujeto por la tarde, por ejemplo entre aproximadamente las 5 pm y aproximadamente las 11 pm.

60 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por vía oral. Las expresiones "se puede administrar por vía oral" o "administración oral" en el presente documento incluyen cualquier forma de administración 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 se pueda tragar o no el agente o composición. Por lo tanto, "administración oral" incluye administración bucal y sublingual así como esofágica. En una realización, la composición está presente en una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina blanda.

65 Una composición farmacéutica de la invención se puede formular 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 adecuado para una sola

administración para proporcionar un efecto terapéutico. Tales unidades de dosificación se pueden administrar 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 al día, o tantas veces como fuera necesario para obtener una respuesta terapéutica.

- 5 En otra realización, la invención proporciona cualquier composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de hipertrigliceridemia de moderada a grave en un sujeto con necesidad del mismo. Un sujeto puede tener una medida inicial del nivel de triglicéridos en ayunas de aproximadamente 500 mg/dl a aproximadamente 1500 mg/dl y se le puede administrar una composición farmacéutica de la invención. En una realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1 g a aproximadamente 4 g del éster de etilo del ácido eicosapentaenoico, donde la composición básicamente no contiene ácido docosahexaenoico.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 15 Se realizó un experimento para someter a ensayo EPA, DHA, EPA + DHA con y sin ciertas estatinas y un derivado de estatina (por ejemplo, atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina e hidroxi-atorvastatina) en membranas modelo enriquecidas con los PUFA y colesterol a niveles que reproducen condiciones de enfermedad o de riesgo elevado de CV (es decir, hipercolesterolemia).

- 20 EPA y DHA se sometieron a ensayo individualmente a una concentración fija de 10,0 μM o en combinación a 5,65 μM y 4,35 μM (EPA y DHA, respectivamente), que es una proporción molar de 1,3:1. Los efectos separados y combinados de estos agentes en la formación de peróxido lipídico (LOOH) se examinaron a proporciones molares de colesterol con respecto a fosfolípidos (C/P) de 0,5:1, 1,0:1 y 1,5:1. Los niveles de hidroperóxidos lipídicos también se midieron para EPA, DPH y EPA/DPH en membrana enriquecida en colesterol preparada en ausencia y presencia de una estatina.

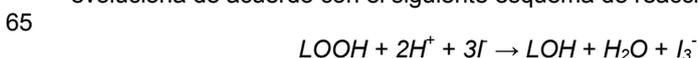
- 30 La 1,2-dilinoil-3-sn-fosfatidilcolina (DLPC) se obtuvo en Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) y se almacenó en cloroformo (25 mg/ml) a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso. El colesterol se obtuvo y se almacenó en cloroformo (10 mg/ml) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se preparó reactivo de color de CHOD-yoduro (reserva) de acuerdo con un procedimiento modificado por El-Saadani *et al.* (El-Saadani M, Esterbauer H, El-Sayed M, goher M, Nassar AY, Jurgens g. A spectrophotometric assay for lipid peroxides in serum lipoproteins using commercially available reagent. J Lipid Res 1989; 30: 627-30) consistía en K_2HPO_4 0,2 M, KI 0,12 M, NaN_3 0,15 mM, molibdato amónico 10 μM , y 0,1 g/l de cloruro de benzalconio. Antes del uso experimental, el reactivo de CHOD sea activo mediante la adición de ácido etilendiamintetraacético 24 μM (EDTA), hidroxitolueno butilado 20 μM (BHT), y Triton X-100 al 0,2 %. La estatina se preparó en etanol justo antes del uso experimental y se añadió junto con componentes lipídicos que contenían cantidades fijas de EPA, DPH o EPA/DPH a niveles equimolares. Los compuestos y lípidos se añadieron en combinación durante la preparación de la muestra de membrana para asegurar la incorporación total en las bicapas lipídicas.

- 40 Las muestras de membrana consistían en DLPC \pm colesterol, con proporciones molares de colesterol con respecto a fosfolípido (C/P) que variaban de 0,5 a 1,5, se prepararon como sigue a continuación. Los componentes lipídicos (en cloroformo) se transfirieron a tubos de ensayo de 13 x 100 mm y se secó su cubierta en una corriente continua de gas nitrógeno a la vez que se mezclaba de forma vorticial. El lípido se co-secó con EPA, DPH o EPA/DPH preparado en ausencia o presencia de una estatina a niveles equimolares.

- 45 El disolvente residual se retiró mediante secado durante un mínimo de 3 h al vacío. Después de desecado, cada muestra de membrana se volvió a suspender en tampón de difracción (HEPES 0,5 mM, NaCl 154 mM, pH 7,3) para proporcionar una concentración final de fosfolípidos de 1,0 mg/ml. Se formaron vesículas multilamelares (MLV) mediante mezcla vorticial durante 3 minutos a temperatura ambiente. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. J Mol Biol 1965; 13: 238-52. Inmediatamente después de la preparación inicial de MLV, se tomaron alícuotas de cada muestra de membrana para análisis de medida inicial (0 h) de peroxidación.

- 55 Todas las muestras de membrana lipídica se sometieron a autooxidación dependiente del tiempo por incubación a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de agua en agitación, sin cubrir. A intervalos de 24 h se retiraron pequeñas alícuotas de cada muestra y se combinaron con 1,0 ml de reactivo de color de CHOD-yoduro activo. Para asegurar las lecturas espectrofotométricas dentro del intervalo óptimo de absorbancia, los volúmenes de muestra tomados para medida de la formación de peróxido lipídico se ajustaron para duración de la peroxidación e intervalo entre 100 y 10 μl . Las muestras de ensayo se cubrieron inmediatamente con papel de aluminio y se incubaron a temperatura ambiente durante > 4 h en ausencia de luz. Las absorbancias se midieron frente a un blanco de CHOD a 365 nm usando un espectrofotómetro DU-640 de Beckman.

- 60 El ensayo colorimétrico de CHOD se basa en la oxidación del yoduro (I^-) con hidroperóxidos lipídicos (LOOH) y evoluciona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



La cantidad de anión triyoduro (I_3^-) liberado en esta reacción es directamente proporcional a la cantidad de hidroperóxidos lipídicos presentes en la muestra de membrana. El valor de absortividad molar (ϵ) del I_3^- es $2,46 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 365 nm.

5 Como se muestra en la Fig. 1, EPA, DHA y EPA/DHA más hidroxi-atorvastatina presentaban una formación de hidroperóxido lipídico significativamente inferior en comparación con el control.

Como se muestra en la Fig. 2, EPA más hidroxi-atorvastatina presentaban una formación de hidroperóxido lipídico significativamente inferior en comparación con EPA + atorvastatina, EPA + simvastatina o EPA + rosuvastatina.

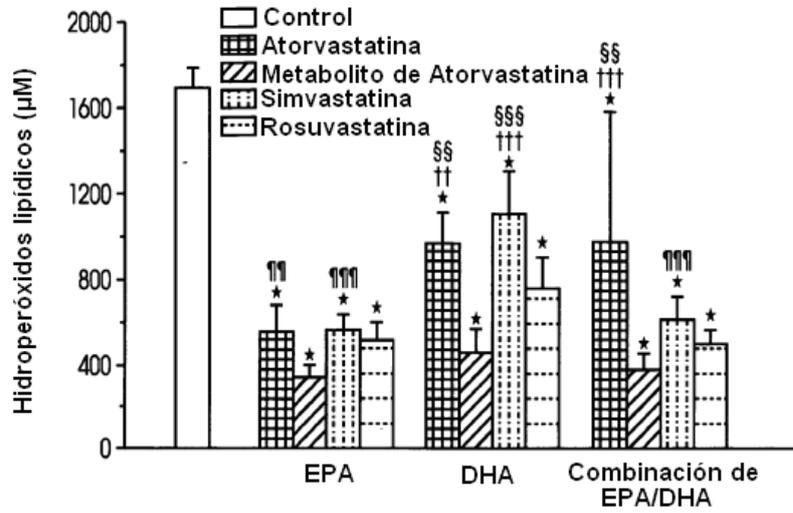
10 Como se muestra en la Fig. 3, DHA más hidroxi-atorvastatina presentaban una formación de hidroperóxido lipídico significativamente inferior en comparación con DHA + atorvastatina, DHA + simvastatina o DHA + rosuvastatina.

15 Como se muestra en la Fig. 4, EPA/DHA más hidroxi-atorvastatina presentaban una formación de hidroperóxido lipídico significativamente inferior que la EPA/DHA más atorvastatina.

Como se muestra en la Fig. 5, EPA, DHA y EPA/DHA más hidroxi-atorvastatina o rosuvastatina presentaban una formación de hidroperóxido lipídico significativamente inferior en comparación con el control.

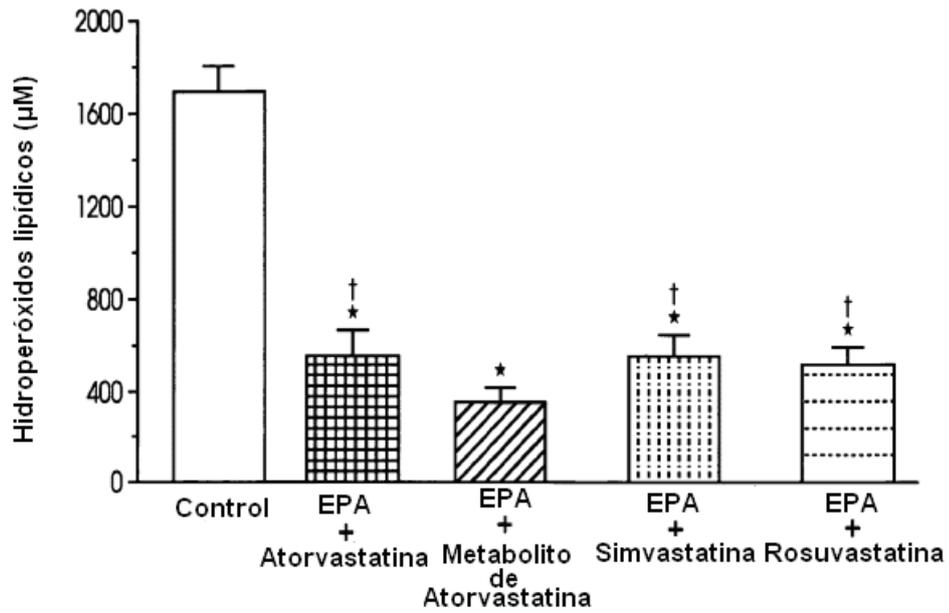
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende (a) un derivado hidroxilo de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) un aceite que comprende al menos un 95 %, en peso, de eicosapentaenoato de etilo o al menos aproximadamente un 95 %, en peso, de docosahexaenoato de etilo.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde el aceite comprende al menos un 95 % en peso de eicosapentaenoato de etilo.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde el aceite comprende al menos un 95 % en peso ácido etil docosahexaenoico.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 donde el aceite comprende eicosapentaenoato de etilo y ácido etil docosahexaenoico.
- 20 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde el derivado hidroxilo de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan entre orto o para hidroxilo-atorvastatina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- 25 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 donde el derivado hidroxilo de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan entre o-hidroxilo atorvastatina, p-hidroxilo atorvastatina, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, p-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina cálcica, o-hidroxilo atorvastatina lactona, o-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 disódica, o-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, 2-hidroxilo atorvastatina disódica, p-hidroxilo atorvastatina lactona, p-hidroxilo atorvastatina-d5 cálcica, p-hidroxilo atorvastatina-d5 lactona, y 4-hidroxilo atorvastatina disódica.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente tocoferol en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 0,3 %, en peso.
- 30 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 2 g de dicha composición están presentes en una cubierta de cápsula.
- 35 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con el sistema cardiovascular.
- 40 10. Una composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9 donde la enfermedad cardiovascular se selecciona entre hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad vascular, apoplejía, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, e infarto de miocardio.
11. Una composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 9 donde la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis.



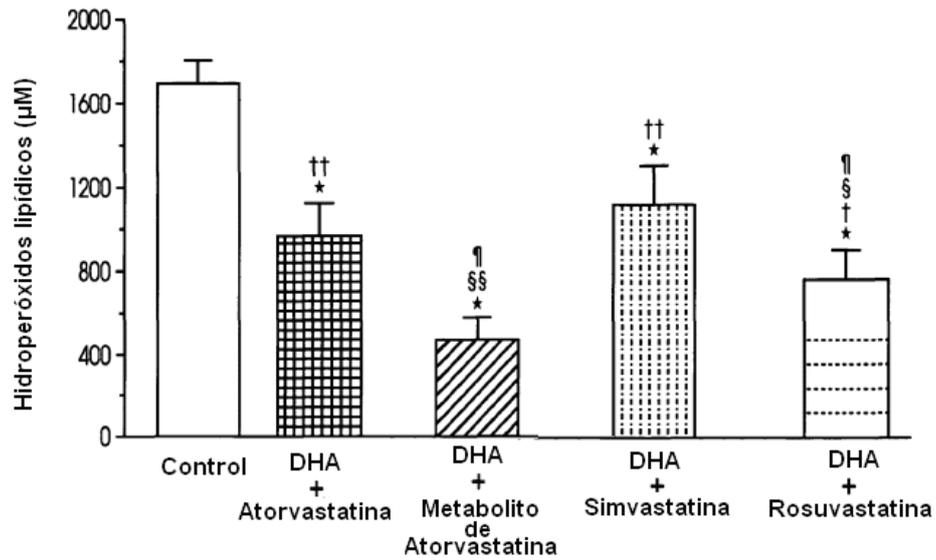
* $p < 0,001$ frente a control; ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a metabolito de atorvastatina (dentro del grupo de tratamiento con O3FA); ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ frente a muestras similares tratadas con EPA; ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ con respecto a muestras similares tratadas con DHA (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 19,485$).

FIG. 1



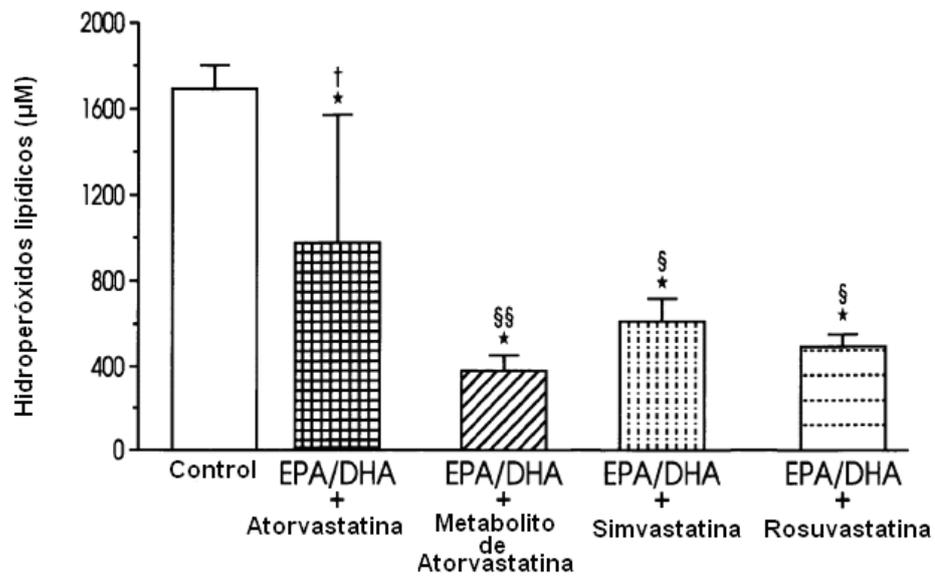
* $p < 0,001$ frente a control; † $p < 0,01$ frente a EPA + metabolito de atorvastatina (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 176,75$).

FIG. 2



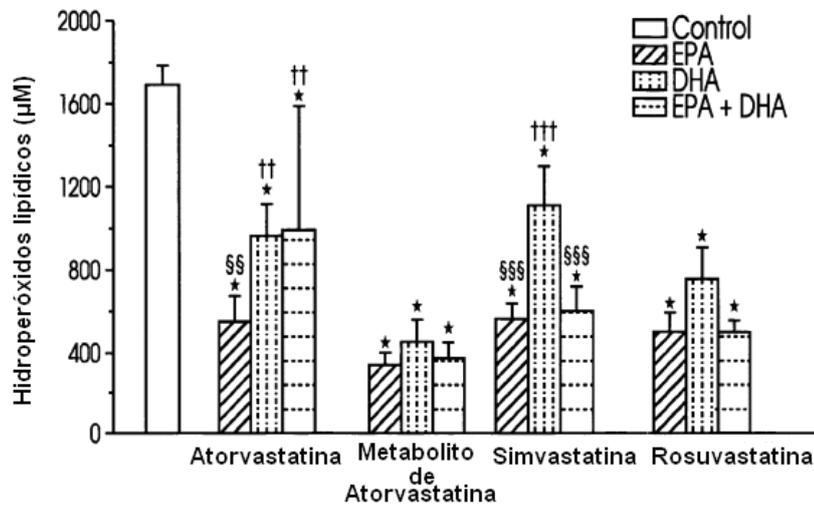
* $p < 0,001$ frente a control; † $p < 0,01$ y †† $p < 0,001$ frente a DHA + metabolito de atorvastatina; § $p < 0,05$ y §§ $p < 0,001$ frente a DHA + atorvastatina; ¶ $p < 0,001$ frente a DHA + simvastatina (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 55,947$).

FIG. 3



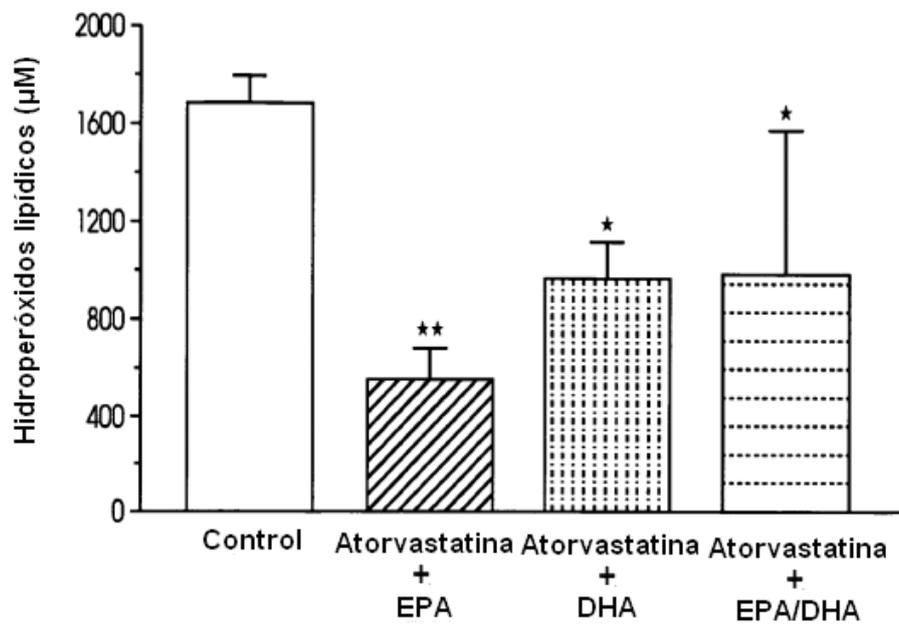
* $p < 0,001$ frente a control; † $p < 0,01$ frente a EPA/DHA + metabolito de atorvastatina;
 § $p < 0,05$ y §§ $p < 0,01$ frente a EPA/DHA + atorvastatina; (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 18,526$).

FIG. 4



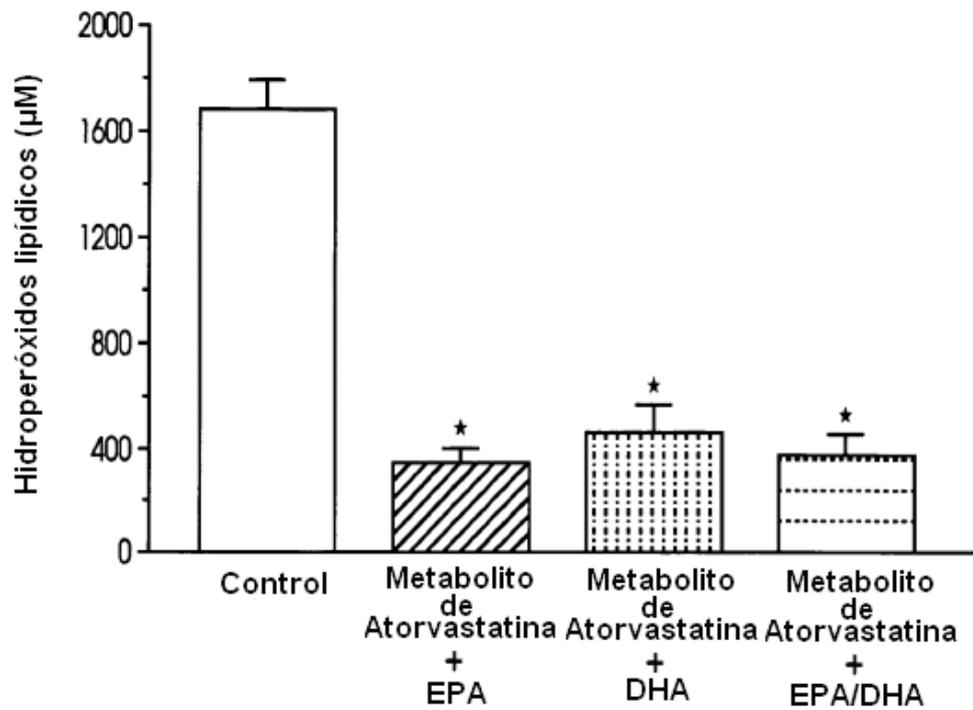
* $p < 0,001$ frente a control; †† $p < 0,01$ y $p < 0,001$ frente a tratamiento similar con EPA (dentro del grupo de tratamiento con estatina); §§ $p < 0,01$ y §§§ $p < 0,001$ frente a tratamiento similar con DHA (dentro del grupo de tratamiento con estatina)(ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 19,485$).

FIG. 5



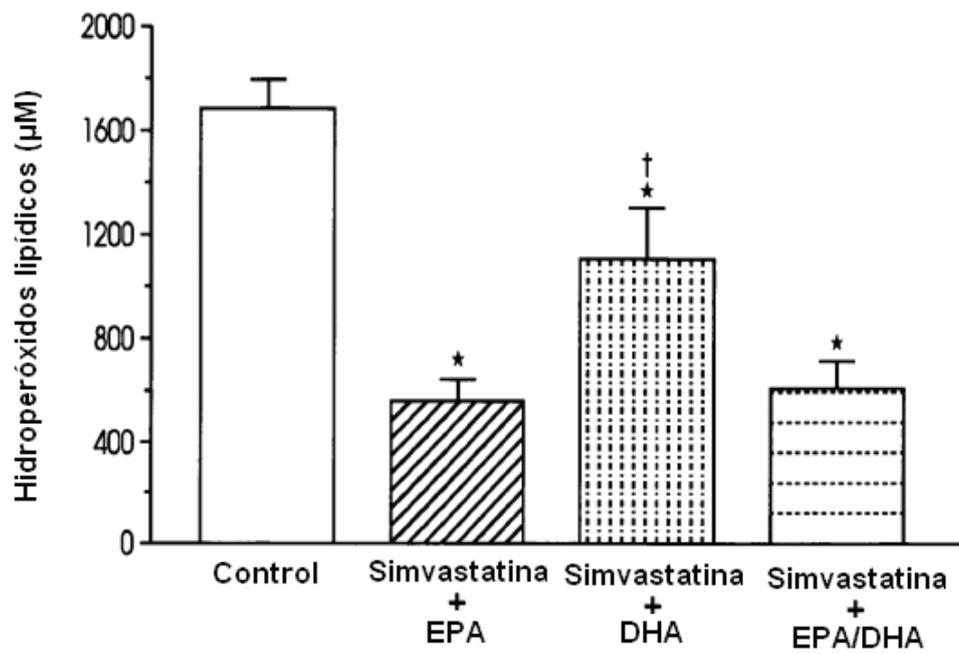
* $p < 0,001$ frente a control; (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 291,05$).

FIG. 6



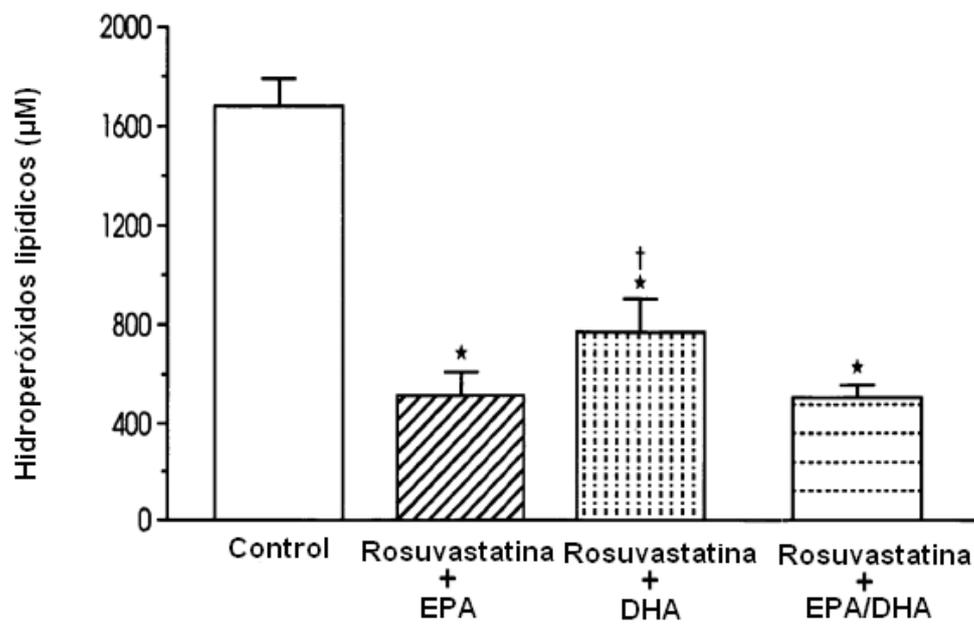
* $p < 0,001$ frente a control (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 291,05$).

FIG. 7



* $p < 0,001$ frente a control; † $p < 0,001$ frente a cualquiera de simvastatina + EPA o simvastatina + EPA/DHA (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 92,185$).

FIG. 8



* $p < 0,001$ frente a control; † $p < 0,001$ frente a cualquiera de rosuvastatina + EPA o rosuvastatina + EPA/DHA (ensayo a posteriori de comparaciones múltiples de Student-Newman-Keuls; ANOVA global: $p < 0,0001$, $F = 157,90$).

FIG. 9