

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 967**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2009 PCT/US2009/055760**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10028067**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2009 E 09792186 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2334295**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende ácido eicosapentaenoico y ácido nicotínico y métodos de uso de la misma**

30 Prioridad:

02.09.2008 US 93506 P

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

18.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MANKU, MEHAR

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 632 967 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 eicosapentaenoico y ácido nicotínico y métodos de uso de la misma

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 solo en Estados Unidos padece una enfermedad o un trastorno cardiovascular, incluyendo, pero sin limitación, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva e ictus.

10

15

20

A dosis altas (por ejemplo > 1500 mg), la niacina es un potente fármaco hipolipemiante con la capacidad de reducir partículas de lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad, y de aumentar el colesterol C de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Sin embargo, a estas dosis, la niacina causa eritema vasculocutáneo mediado por la prostaglandina D₂ y limita seriamente el cumplimiento del paciente y, por lo tanto, la eficacia. A dosis menores (por ejemplo, <1500 mg/día), la niacina solo aumenta los niveles de HDL-C sin disminuir las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad y de baja densidad. Se han desarrollado formulaciones de liberación extendida y sostenida de niacina y pueden reducir (pero no eliminar) el eritema, pero también pueden causar toxicidad hepática, molestias gastrointestinales, náuseas, diarrea, disfunción sexual y fatiga. Estos efectos secundarios limitan de forma significativa el uso del tratamiento con niacina.

Sumario

25

30

La invención se define en las reivindicaciones independientes. En las reivindicaciones dependientes se exponen características opcionales o preferentes. En un aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg y ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo. En un aspecto, la composición contiene no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico, si es que hay. En otro aspecto, el ácido eicosapentaenoico o derivado del mismo es éster etílico de ácido eicosapentaenoico. En todavía otro aspecto, la composición contiene sustancialmente ninguna cantidad de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, si es que hay.

35

40

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno relacionado cardiovascular seleccionado de hiperlipidemia primaria, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, ictus, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio, y otros acontecimientos cardiovasculares, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una pluralidad de unidades de dosificación que comprenden una composición o composiciones tal como se divulgan en el presente documento.

45

En todavía otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno relacionado cardiovascular en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende (a) ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg y (b) ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo; donde la composición comprende no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, si es que hay.

50

55

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno relacionado cardiovascular en un sujeto que lo necesite, que comprende: coadministrar al sujeto una primera composición farmacéutica que comprende ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg y una segunda composición farmacéutica que comprende ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo, donde dicha segunda composición farmacéutica contiene no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, si es que hay, sustancialmente nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, o nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo.

60

65

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de uno o más de: (a) disminuir los niveles en suero de colesterol de lipoproteínas de baja densidad ("LDL-C"), (b) disminuir los niveles en suero de triglicéridos, (c) aumentar los niveles en suero de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ("HDL-C"), (d) reducir los niveles de apolipoproteína B ("Apo B") en comparación con los basales y/o (e) disminuir los niveles en suero de colesterol que no es de lipoproteínas de alta densidad ("no-HDL-C"; es decir, la diferencia entre los niveles de colesterol total y el HDL-C) en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden (a) ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1500 mg, no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg y (b) ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo, donde la composición contiene no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del

mismo, en su caso, sustancialmente nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, o nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo.

5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para retrasar o reducir el riesgo de parada cardíaca en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende (a) ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1500 mg, no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg y (b) ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo, donde la composición contiene no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, en su caso,
10 sustancialmente nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, o nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo.

15 En todavía otro aspecto, la presente divulgación proporciona un kit que comprende una primera composición farmacéutica que comprende ácido nicotínico en una cantidad de no más de aproximadamente 1500 mg, no más de aproximadamente 1200 mg, no más de aproximadamente 1000 mg, no más de aproximadamente 750 mg, o no más de aproximadamente 500 mg, y una segunda composición farmacéutica que comprende ácido eicosapentaenoico o un derivado del mismo, donde la segunda composición farmacéutica contiene no más de 10 %, en peso, de ácido docosahexaenoico, si es que la hay.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de reducir el eritema inducido por niacina en un sujeto, que comprende proporcionar niacina a un sujeto que va a comenzar el tratamiento, pretratar al sujeto con EPA y administrar niacina al sujeto tras dicho pretratamiento.

25 Estos y otros aspectos de la presente divulgación se divulgarán con mayor detalle más adelante en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 muestra que la administración de EPA de -97 % de pureza a los sujetos da lugar a un aumento de RBC EPA y a una disminución de los niveles de ácido araquidónico RBC.

Descripción detallada

35 Aunque la presente invención puede encontrarse incorporada en diversas formas, la siguiente descripción de varias realizaciones o aspectos se realiza con la comprensión de que la presente divulgación debe considerarse una ilustración de la invención, y no se pretende que limite la invención a las realizaciones o aspectos específicos ilustrados. Los encabezados se proporcionan solo por conveniencia y no se debe interpretar que limitan las reivindicaciones en modo alguno. Las realizaciones o aspectos lustrados bajo cualquier encabezado se pueden combinar con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

40 El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se indican como aproximaciones como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos indicados estuvieran ambos precedidos por la palabra "aproximadamente". De esta manera, se pueden usar ligeras variaciones de un valor indicado para conseguir sustancialmente los mismos resultados que el valor
45 indicado. Tal como se usa en el presente documento, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" cuando se refiere a un valor numérico deberá tener sus significados claros y habituales para un experto en la materia. Asimismo, la divulgación de los intervalos está prevista como un intervalo continuo que incluye todos los valores entre los valores mínimo y máximo citados, así como cualquier intervalo que se puede formar mediante dichos valores. En el presente documento se divulgan todas y cada una de las relaciones (e intervalos de cualquiera de
50 dichas relaciones) que se pueden formar dividiendo un valor numérico citado en cualquier otro valor numérico citado. Por consiguiente, el experto apreciará que muchas de tales relaciones, intervalos y los intervalos de las relaciones se pueden derivar de forma inequívoca a partir de los valores numéricos presentados en el presente documento y en todos los casos, tales relaciones, intervalos e intervalos de relaciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

55 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría concreta, se cree que el ácido eicosapentaenoico es un inhibidor competitivo del metabolismo del araquidonato en la ruta de la ciclooxigenasa y que la reducción de los niveles de PGD₂ por EPA atenúa el eritema inducido por niacina. Además de atenuar el eritema inducido por niacina, también se cree, sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, que el EPA puede proporcionar efectos cardiovasculares
60 beneficiosos, tales como agregación plaquetaria reducida, vasodilatación y estabilización de placas, que son independientes de un incremento de los niveles de HDL-C, como se ve a dosis bajas de niacina. Como tales, en un aspecto de la divulgación, se proporciona una combinación de dosis bajas de niacina con EPA (o pretratamiento con EPA seguido de una dosis baja de niacina). En otro aspecto, dicha terapia proporciona beneficios cardiovasculares eficaces con menos efectos secundarios en comparación con las dosis convencionales de niacina.

65

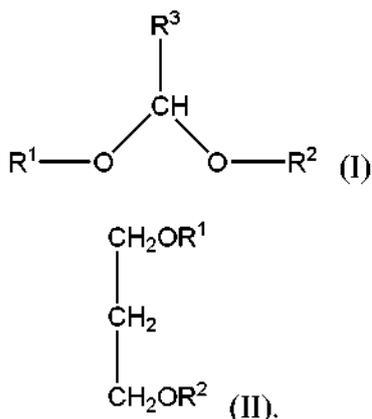
Ácido eicosapentaenoico

En un aspecto, las composiciones de la divulgación comprenden ácido eicosapentaenoico o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, derivado, conjugado o sal del mismo, o mezclas de cualquiera de los anteriores, en conjunto denominado en el presente documento "EPA". La expresión "farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto significa que la sustancia en cuestión no produce toxicidad inaceptable al sujeto o interacción con otros componentes de la composición.

En un aspecto, el EPA comprende un éster de ácido eicosapentaenoico. En otro aspecto, el EPA comprende un éster de alquilo C₁-C₅ de ácido eicosapentaenoico, en otro aspecto, el EPA comprende un éster etílico de ácido eicosapentaenoico, éster metílico del ácido eicosapentaenoico, éster propílico del ácido eicosapentaenoico, o éster butílico del ácido eicosapentaenoico.

En otro aspecto, el EPA está en forma de etil-EPA, EPA de litio, EPA de mono, di o triglicérido o cualquier otro éster o sal de EPA, o la forma de ácido libre de EPA. El EPA también puede estar en forma de un derivado 2-sustituido u otro derivado que ralentiza su velocidad de oxidación, pero, de otro modo, no cambia su acción biológica en ningún grado sustancial.

En otro aspecto, el EPA comprende un conjugado de EPA-ácido graso, en una realización, los conjugados de EPA-ácido graso son diésteres formados entre EPA, un segundo ácido graso o EPA, y un enlazador, como se muestra en las estructuras (I)-(II), donde R¹ y R² son grupos de ácido graso acilo derivados de EPA u otro ácido graso. R¹ y R² pueden derivar ambos de EPA (EPA-EPA) o pueden derivar de EPA y un ácido graso diferente (EPA-ácido graso). R³ es, en general, hidrógeno, hidrocarburo completo o que contiene heteroátomos, y es, preferiblemente, un grupo alquilo C₁-C₄.



El enlazador puede ser cualquier diol adecuado, incluyendo, por ejemplo, un alquilo diol, tal como 1,3-propanodiol, un alquénil diol, un alquínil diol, un aril diol, tal como, 1,4-dihidroxibenceno (hidroquinona), *etc.*, o un diol germinal, por ejemplo un diol germinal alquilo C₁-C₄, un diol germinal alquilo, *etc.* El segundo ácido graso puede ser cualquier ácido graso adecuado, incluyendo, por ejemplo, EPA, LA, AA, ALA, STA, ETA, o DPA. La síntesis del conjugado diéster se consigue de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia, incluyendo, por ejemplo, el uso de metales, cloruros metálicos o ácidos orgánicos como catalizadores; el uso de cloruros de ácidos grasos, tales como cloruro de EPA, cloruro de ácido γ-linolénico (cloruro de GLA), cloruro de ácido dihomo-γ-linolénico (cloruro de DGLA), cloruro de ácido linoleico (cloruro de LA), cloruro de ácido araquidónico (cloruro de AA), cloruro de ácido linoleico conjugado (cloruro de cLA), cloruro de ALA, cloruro de STA, cloruro de ETA, cloruro de DPA, *etc.*; y el uso de enzimas inmovilizadas como catalizadores.

En otro aspecto, una composición de la presente divulgación incluye una mezcla de diésteres de ácidos grasos-EPA. En un aspecto relacionado, las composiciones de la presente divulgación incluyen menos de 20 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 15 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 10 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 9 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 8 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 7 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 6 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 5 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 4 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 3 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 2 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 1 % de conjugado de EPA-DHA, menos de 0,5 % de conjugado de EPA-DHA, o menos de 0,1 % de conjugado de EPA-DHA, en peso de todos los ácidos grasos presentes.

En otro aspecto, una composición de la presente divulgación incluye, al menos, un 96 % de conjugado de EPA-DHA, al menos un 97 % de conjugado de EPA-EPA, al menos un 98 % de conjugado de EPA-EPA, o al menos un 99 % de conjugado de EPA-EPA en peso de todos los ácidos grasos presentes. En otro aspecto, una composición de la presente divulgación no contiene más de 10 %, no más de 9 %, no más de 8 %, no más de 7 %, no más de 6 %, no

más de 5%, no más de 4%, no más de 3%, no más de 2%, no más de 1%, no más de 0,6%, no más de 0,5%, no más de 0,4%, no más de 0,3%, no más de 0,2, o no más de 0,1 % de cualquier conjugado de EPA-ácido graso distintos del diéster de EPA-EPA en peso de todos los ácidos grasos presentes.

- 5 En otro aspecto, el EPA está presente en una composición de la divulgación 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 un aspecto, una composición de la divulgación no contiene más de aproximadamente 10 %, no más de aproximadamente 9 %, no más de aproximadamente 8%, no más de aproximadamente 7%, no más de aproximadamente 6%, no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 4%, no más de aproximadamente 3%, no más de aproximadamente 2%, no más de aproximadamente 1%, o no más de aproximadamente 0,5 %, en peso, de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo, en peso de la composición total o de todos los ácidos grasos presentes. En otro aspecto, una composición de la divulgación contiene sustancialmente nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo. En todavía otro aspecto, una composición de la divulgación contiene nada de ácido docosahexaenoico o un derivado del mismo.

- En otro aspecto, EPA comprende al menos un 60 %, al menos un 70%, al menos un 80 %, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, al menos un 98%, al menos un 99%, o un 100%, en peso de todos los ácidos grasos presentes en una composición.

- En otro aspecto, una composición de la divulgación contiene menos de 10 %, menos de 9%, menos de 8%, menos de 7%, menos de 6%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,5%, menos de 0,25%, en peso de la composición total o en peso del contenido de ácidos grasos totales, de cualquier ácido graso distinto de EPA. Ejemplos ilustrativos de un "ácido graso distinto de 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 otro aspecto, una composición de la divulgación tiene una o más de las características siguientes: (a) éster etílico del ácido eicosapentaenoico representa al menos 96%, al menos un 97%, o al menos un 98 %, en peso, de todos los ácidos grasos presentes en la composición; la composición contiene no más de 4%, no más de 3%, o no más de 2%, en peso, de ácidos grasos totales distintos de éster etílico del ácido eicosapentaenoico; (c) la composición contiene no más de 0,6 %, 0,5%, o 0,4 % de cualquier ácido graso individual distinto de éster etílico del ácido eicosapentaenoico; 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; la composición tiene una densidad 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; contiene no más de 20 ppm, 15 ppm o 10 ppm de metales pesados, contiene no más de 5 ppm, 4 ppm, 3 ppm, o 2 ppm de arsénico y/o tiene un índice de peróxido de no más de 5, 4, 3, o 2 mequiv./kg.

Ácido nicotínico

En un aspecto, una composición de la divulgación comprende ácido nicotínico (también denominado en el presente documento "niacina", "3-piridina carboxamida" y/o "vitamina B3"). En otro aspecto, el ácido nicotínico está en forma cristalina. En un aspecto, el EPA y el ácido nicotínico no están unidos covalentemente.

En un aspecto, el ácido nicotínico está presente en una composición de la divulgación en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, 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, o aproximadamente 1200 mg.

En diversos aspectos, el ácido nicotínico puede estar en una forma de liberación inmediata, de liberación extendida o de liberación sostenida. La expresión "liberación inmediata" en el presente contexto se refiere a formulaciones de ácido nicotínico del que el ácido nicotínico, tras la ingestión por un sujeto humano, se absorbe a una velocidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg/h, por ejemplo, aproximadamente 500 mg/h. Típicamente, el ácido nicotínico, de liberación inmediata no está recubierto con ninguna barrera o capa modificadora de la liberación. el ácido nicotínico, de liberación inmediata puede estar en forma cristalina. Niacor® (Upsher-Smith Laboratories) es una formulación de ácido nicotínico, de liberación inmediata ilustrativa. La expresión "ácido nicotínico de liberación extendida" en el presente documento se refiere a formulaciones de ácido nicotínico de las que el ácido nicotínico, tras la ingestión por un sujeto humano, se absorbe a una velocidad de aproximadamente 80 a aproximadamente 200 mg/h, por ejemplo, aproximadamente 100 mg/h. Niaspan® (Kos Pharmaceuticals) es una formulación de ácido nicotínico de liberación extendida ilustrativa. La expresión "liberación sostenida" en el presente contexto se refiere a formulaciones de ácido nicotínico de las que el ácido nicotínico, tras la ingestión por un sujeto humano, se absorbe a una velocidad de aproximadamente 25 mg/h a aproximadamente 75 mg/h, por ejemplo, aproximadamente 50 mg/h.

En un aspecto, el ácido nicotínico y el EPA están presentes en una composición de la divulgación, o se coadministran en una relación en peso de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 1000:1, de aproximadamente 1:500 a aproximadamente 500:1, de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente 1:25 a aproximadamente 25:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1 de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1 o de aproximadamente 1:1.

En otro aspecto, un agente cardiovascular adicional se coformula con EPA y/o ácido nicotínico, o se coadministra con EPA y/o ácido nicotínico. El agente cardiovascular adicional puede incluir, de forma ilustrativa, un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil glutarilo coenzima A (HMG-CoA) reductasa (también conocido como "estatina"), un fibrato, o un secuestrante de sales biliares o resina de unión.

En un aspecto, una composición de la divulgación comprende EPA y una estatina. Los ejemplos no limitantes de estatinas adecuadas que se pueden usar de acuerdo con varios aspectos de la divulgación incluyen pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina, y sales de las mismas. En un aspecto relacionado, la composición contiene no más de 10 % de DHA o un derivado del mismo, si es que hay. En otro aspecto relacionado, la composición no contiene DHA o un derivado, tal como etil-DHA.

Una estatina, si está presente en una composición o composiciones de la divulgación, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg.

Pravastatina (Pravachol®; fabricado por Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.) es hidrófila y se absorbe mejor sin alimentos. La pravastatina puede estar presente en una composición de la divulgación (o se coadministra con la misma) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 5 mg a 60 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg.

La lovastatina (Mevacor®; de Merck, Whitehouse Station, N. J.) puede estar presente en una composición de la divulgación (o se coadministra con la misma) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg.

5 La simvastatina (Zocor® de Merck, Whitehouse Station, N. J.) puede estar presente en una composición de la divulgación (o se coadministra con la misma) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg al día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 60 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg.

10 La atorvastatina (Lipitor® de Pfizer, New York, N. Y.) puede estar presente en una composición de la divulgación (o se coadministra con la misma) en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg.

15 La fluvastatina, (Lescol® de Novartis, New York, N. Y.) puede estar presente en una composición de la divulgación (o se coadministra con la misma) en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg.

20 La rosuvastatina (Crestor® de Astra Zeneca, Wilmington, Del.) La dosis de rosuvastatina, en la administración combinada de ácidos grasos omega-3 es de 1 a 80 mg, preferiblemente de 2 a 60 mg, y, más preferiblemente, de 5 a 40 mg por dosis de ácidos grasos omega-3 combinados.

25 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que consiste en, o consiste esencialmente en, EPA, ácido nicotínico (y, opcionalmente, una estatina y/o un fibrato) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que contiene ingredientes activos que consisten en, o consisten esencialmente en, EPA y ácido nicotínico niacina. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que contiene ingredientes activos que consisten en, o consisten esencialmente en, EPA, ácido nicotínico y una estatina.

30 **Formas de dosificación**

En un aspecto, las composiciones de la divulgación son administrables por vía oral. Las expresiones "administrable por vía oral" o "administración oral" en el presente documento incluyen cualquier forma de administración de un agente terapéutico o composición del mismo a un sujeto, donde el agente o composición se introduce en la boca del sujeto, se trague el agente o composición o no. Por tanto, "administración oral" incluye bucal y sublingual, así como administración esofágica.

40 En algunos aspectos, las composiciones de la divulgación están en forma de formas de dosificación sólidas. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación sólidas adecuadas incluyen comprimidos (por ejemplo, comprimidos de suspensión, comprimidos de suspensión para morder, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, comprimidos para fundir, comprimidos efervescentes, comprimidos de bicapa, *etc.*), comprimidos oblongos, cápsulas (por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o blanda rellena con líquidos y/o sólidos), polvo (por ejemplo, un polvo envasado, un polvo dispensable o un polvo efervescente), pastillas para chupar, bolsitas, obleas, trociscos, pellas, gránulos, microgránulos, microgránulos encapsulados, formulaciones de aerosol de polvo, o cualquier otra forma de dosificación sólida adaptada razonablemente para administración oral.

50 El EPA, ácido nicotínico, una estatina y/o cualquier otro ingrediente activo deseado se pueden coformular en la misma unidad de dosificación, o se pueden formular individualmente en unidades de dosificación separadas. Las expresiones "unidad de dosis" y "unidad de dosificación" en el presente documento se refieren a una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico adecuado para una sola 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) veces al día, o tantas veces como sea necesario para provocar una respuesta terapéutica.

55 En un aspecto, una composición de la divulgación comprende ácido nicotínico y/o una estatina dispersos o suspendidos en EPA, donde la dispersión o suspensión está presente en una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina o HPMC), bolsita u otra forma de dosificación o vehículo, como se ha descrito en el presente documento. En otro aspecto, la dispersión o suspensión es sustancialmente uniforme. En todavía otro aspecto, cuando se desea la coadministración de dos o más unidades de dosificación, el EPA está presente en una primera unidad de dosificación, por ejemplo una suspensión en una cápsula, y el ácido nicotínico está presente en la segunda unidad de dosificación, por ejemplo un comprimido. Opcionalmente, cualquier estatina deseada puede estar presente en una tercera composición.

65 En otro aspecto, la(s) composición(es) de la divulgación pueden estar en forma de formas de dosificación o unidades de dosis líquidas para beber directamente o se pueden mezclar con alimentos o bebidas antes de la ingestión. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones, suspensión, elixires,

jarabes, formulaciones de aerosol líquido, etc.

Estabilidad durante el almacenamiento

- 5 En un aspecto, las composiciones de la divulgación, tras el almacenamiento en un recipiente cerrado mantenido a temperatura ambiente, a temperatura refrigerada (*por ejemplo* de aproximadamente 5 a aproximadamente 5-10 °C) o congelado durante un periodo de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses, exhiben al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97,5%, al menos aproximadamente 99 % del(los) ingrediente(s) activo(s) presentes inicialmente en los mismos.

10

Excipientes

- 15 Las composiciones de la invención comprenden, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" en el presente documento significa cualquier sustancia, no en sí un agente terapéutico, usad como transportador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o la adición a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición, y que no produce toxicidad inaceptable o interacción con otros componentes en la composición.

- 20 Las composiciones de la invención comprenden, opcionalmente, uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen, de forma ilustrativa, por separado o en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y lactosa monohidrato; almidones, incluyendo almidón directamente compresible y almidones hidrolizados (por ejemplo, Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (por ejemplo, Cerelose™ 2000) y dextrosa monohidrato; fosfato cálcico dibásico anhidro; diluyentes basados en sacarosa; azúcar de confitería; sulfato de calcio monobásico monohidrato; sulfato cálcico dihidrato; lactato de calcio trihidrato granular; dextratos; inositol; sólidos cereales hidrolizados; amilosa; celulosas, que incluyen celulosa microcristalina, fuentes de calidad alimentaria de celulosa α - y amorfa (por ejemplo, Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato cálcico; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Dichos diluyentes, si están presentes, constituyen, en total, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 85 %, o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % del peso total de la composición.

- 35 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los disgregantes adecuados incluyen, por separado o en combinación, almidones, incluyendo almidón glicolato sódico (por ejemplo, Explotab™ de PenWest) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551, National™ 1 550, y Colocorn™ 1 500), arcillas (por ejemplo, Veegum™ HV), celulosas, tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona, y gomas, tales como las gomas agar, guar, xantana, algarroba, karaya, pectina y tragacanto. Dichos disgregantes, si están presente, típicamente comprenden en total de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 10%, o de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición.

- 45 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más antioxidantes. Realizaciones ilustrativas incluyen ascorbato sódico y vitamina E (tocoferol). Uno o más antioxidantes, si están presentes, están presentes, típicamente, en una composición de la divulgación en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 2,5%, o de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso.

- 50 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos pueden impartir suficiente cohesión a un polvo con el que se están formando comprimidos para permitir operaciones de procesamiento normales, tales como dimensionado, lubricación, compresión y envasado, pero todavía permiten que el comprimido de disgregue y la composición se absorba tras la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, por separado o en combinación, goma arábiga; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones, tales como, pero sin limitación, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1511 y National™ 1500); celulosas, tales como, pero sin limitación, metilcelulosa y carmelosa sódica (por ejemplo, Tylose™); ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de magnesio aluminio; PEG; goma de guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel™); y etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel™). Dichos agentes aglutinantes, y adhesivos, si está presente, constituyen, en total, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente un 0,75% a aproximadamente un 15%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del peso total de la composición.

- 65 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Entre los ejemplos no limitantes de tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en las composiciones de la invención se incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, sulfosuccinato

sódico de dioctilo, éteres de alquilfenilpolioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10, y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo monoglicéridos y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (8) (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino de polioxietileno (40) hidrogenado; 5 éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetosteárilico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo propilenglicol laurato (por ejemplo, Lauroglicol™ de Gattefossé), laurilsulfato sódico, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato sódico y trietanolamina oleato, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, 10 por ejemplo, monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitán, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Dichos agentes humectantes, si está presente, constituyen, en total, de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 10%, o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición.

15 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más lubricantes (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) farmacéuticamente aceptables como excipientes. Entre dichos lubricantes se incluyen, por separado o en combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales de los mismos, incluyendo estearatos de magnesio (estearato de magnesio), de calcio y de sodio; aceites vegetales 20 hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato sódico; y laurilsulfato de magnesio. Dichos lubricantes, si está presente, constituyen, en total, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10%, de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 8%, o de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % del peso total de la composición.

25 Agentes antiadherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o deslizante usado, por ejemplo, para reducir la formulación que se pega a las superficies del equipo y, también, para reducir la estática en la mezcla. El talco, si está presente, constituye de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente un 0,25% a aproximadamente un 5%, o de 30 aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % del peso total de la composición. Los deslizantes se pueden usar para estimular el flujo de polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio.

35 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, uno o más agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, y/o colorantes. Los agentes aromatizantes útiles en la presente divulgación incluyen, sin limitaciones, jarabe de arábica, alitame, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, mantequilla, mantequilla de nuez, dulce de azúcar y mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, cítrico, ponche de cítrico, crema de cítrico, cacao, café, cola, cereza fría, cítrico frío, ciclamato, 40 cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, MagnaSweet®, maltol, manitol, arce, mentol, menta, crema de menta, baya mezclada, fruto seco, naranja, mantequilla de cacahuate, pera, menta, crema de menta, polvo Prosweet®, frambuesa, zarzaparrilla, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, crema suiza, tagatosa, tangerina, taumatina, tutti 45 fruitti, vainilla, nuez, sandía, cereza, gaulteria, xilitol, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, anisomentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, honeylemon, limón-lima, limón-menta, mentol-eucaliptus, crema de naranja, vainilla-menta, etc.

50 Los agentes edulcorantes que pueden usarse en la presente divulgación incluyen, por ejemplo, acesulfamo potásico (acesulfamo K), alitame, aspartamo, ciclamato, cilamato, dextrosa, isomalt, MagnaSweet®, maltitol, manitol, neohesperidina DC, neotamo, polvo Prosweet®, sacarina, sorbitol, estevia, sucralosa, sacarosa, tagatosa, taumatina, xilitol, y similares.

55 Los agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, y/o colorantes pueden estar presentes en las composiciones de la divulgación en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 8%, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso.

60 Las composiciones de la divulgación comprenden, opcionalmente, un agente de suspensión. Ejemplos ilustrativos no limitantes de agentes de suspensión adecuados incluyen dióxido de silicio, bentonita, silicato de aluminio hidratado (por ejemplo, caolín) y mezclas de los mismos. Uno o más agentes de suspensión están presentes, opcionalmente, en las composiciones de la divulgación, en una cantidad total de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3,0 %, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2,0%, o de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 1,0 % en peso

65 Los excipientes anteriores pueden tener múltiples funciones como se conoce en la técnica. Por ejemplo, el almidón puede servir como relleno, así como un desintegrante. La clasificación de los excipientes anteriores no debe

interpretarse como limitantes de ninguna manera. Los excipientes clasificados de cualquier manera también pueden funcionar bajo diferentes categorías de excipientes, tal como será fácilmente apreciado por un experto en la materia.

Procedimientos terapéuticos

5 En un aspecto, las composiciones de la divulgación son útiles para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno cardiovascular. La expresión "enfermedad o trastorno cardiovascular", en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad o trastorno del corazón o vasos sanguíneos (*es decir* arterias y venas) o cualquier síntoma de los mismos. Entre los ejemplos no limitantes de una enfermedad o trastorno enfermedad cardiovascular se incluyen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, ictus, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio, y otros acontecimientos cardiovasculares.

15 El término "tratamiento" en relación con una enfermedad o trastorno dado, incluye, pero sin limitaciones, inhibir la enfermedad o trastorno, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o trastorno; aliviar la enfermedad o trastorno, por ejemplo, causar la regresión de la enfermedad o trastorno; o aliviar una afección causada o resultante 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 dado significa: impedir el inicio del desarrollo de la enfermedad si no hubiera producido ninguna, prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto a sufrir el trastorno o enfermedad pero al que todavía no se le ha diagnosticado que tiene el trastorno o enfermedad, y/o prevenir el desarrollo adicional de la enfermedad/trastorno si ya está presente.

25 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de los lípidos en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite 1 una pluralidad de unidades de dosificación que comprenden una composición o composiciones tal como se divulgan en el presente documento. En otro aspecto, el sujeto que se está tratando tiene un nivel basal de triglicéridos, antes del tratamiento, con una composición de la presente divulgación, más de aproximadamente 150 mg/dl o más de aproximadamente 175 mg/dl, por ejemplo, de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 600 mg/dl o de aproximadamente 200 mg/dl a aproximadamente 500 mg/dl.

30 En un aspecto relacionado, tras el tratamiento, con una composición de la presente divulgación, 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 10 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana, el o los sujetos exhiben uno o más de: (a) niveles reducidos de triglicéridos en comparación con los valores basales, (b) niveles reducidos de Apo B en comparación con los valores basales, (c) niveles incrementados de HDL-C en comparación con los valores basales, (d) ausencia de incrementos de los niveles de LDL-C en comparación con los valores basales, (e) una reducción de los niveles de LDL-C en comparación con los valores basales, (f) una reducción de los niveles de no-HDL-C en comparación con los valores basales, y/o (g) ausencia de eritema o reducción de eritema en comparación con: (i) el tratamiento con más de 1 g al día de ácido nicotínico, (ii) el tratamiento con más de 3 g al día de ácido nicotínico, o (iii) el tratamiento con una combinación de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 g al día de ácido nicotínico más aproximadamente 4 g de Omacor®. Cada cápsula de Omacor® contiene 900 mg del éster etílico de ácidos grasos omega-3, aproximadamente 465 mg de EPA y 375 mg de DHA y 4 mg de α -tocoferol.

50 Con respecto al colesterol total, los niveles en suero de HDL-C, non-HDL-C, y LDL-C se pueden medir de acuerdo con cualquiera de los métodos analíticos bien conocidos disponibles en la materia, por ejemplo usando un Synchron 4CX® 4CE para realizar un análisis del panel sanguíneo. En un aspecto, los sujetos ayunan hasta 12 horas antes de la obtención de muestras de sangre.

55 En otro aspecto, tras el tratamiento, con una composición de la presente divulgación, el o los sujetos exhiben uno o más de (a) una reducción de los niveles 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%, o al menos aproximadamente un 50 % en comparación con los valores basales; (b) una reducción de los niveles de no-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%, o al menos aproximadamente un 50 % en comparación con los valores basales; (c) un incremento 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%, o al menos aproximadamente un 50 % en comparación con los valores basales; (d) 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%, o al menos aproximadamente un 50 % en comparación con los valores basales; (e) una reducción de los niveles de Apo B de al menos aproximadamente un 5 %
 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 % en comparación con los valores basales; y/o (f) ausencia de eritema o reducción de eritema en comparación con: el
 10 tratamiento con 1 g o más al día de ácido nicotínico o con 3 g o más al día de ácido nicotínico, o una combinación de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 g al día de ácido nicotínico más Omacor®, por ejemplo aproximadamente 4 g al día de Omacor®.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la hipercolesterolemia primaria y/o la dislipidemia mixta (de tipos IIa y IIb de Fredrickson) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al
 15 sujeto una o más composiciones como se divulga en el presente documento. En un aspecto relacionado, la presente divulgación proporciona un método de reducción de los niveles de triglicéridos en un sujeto o sujetos cuando se considera que el tratamiento con una monoterapia de liberación extendida de estatina o ácido nicotínico es inadecuado (hiperlipidemia de tipo IV de Frederickson).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir el riesgo de infarto de miocardio no fatal recurrente en un sujeto con antecedentes de infarto de miocardio, que comprende administrar al
 20 sujeto una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para ralentizar la progresión o estimular la regresión de una enfermedad aterosclerótica en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a un sujeto que lo
 25 necesite una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir los niveles séricos de triglicéridos muy altos (por ejemplo, hiperlipidemia de tipos IV y V) en un sujeto que lo necesite, que comprende
 30 administrar al sujeto una o más composiciones como se divulga en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar a sujetos que tienen niveles de triglicéridos en suero muy altos (por ejemplo más de 1000 mg/dl o más de 2000 mg/dl) y que están en riesgo de desarrollar pancreatitis, que comprende administrar al sujeto una o más composiciones como se divulga en el
 35 presente documento.

En otros aspectos opcionalmente asociados con cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento, la administración a un sujeto de cualquier composición o composiciones divulgadas en el presente documento, produce
 40 ausencia de eritema o a la reducción de eritema en comparación con la administración de una dosis alta convencional (por ejemplo > 1,5 g, por ejemplo de aproximadamente 2 g a aproximadamente 3 g de dosis de mantenimiento) de tratamiento de liberación inmediata, liberación extendida o liberación sostenida de ácido nicotínico o una terapia de combinación. El término "eritema" en el presente documento incluye eritema facial o eritema asociado con cualquier otra zona de la piel, por ejemplo sensaciones de enrojecimiento, picor, ardor y/u hormigueo que típicamente se producen en la cara, el cuello, el pecho, y la espalda.

En otro aspecto, la administración de una composición de la divulgación a un sujeto, o a una pluralidad de sujetos, da lugar a ausencia de eritema, eritema tolerable o disminución del eritema en comparación con: (a) 3 g o más al día
 45 de tratamiento con ácido nicotínico, (b) 2 g o más al día de tratamiento con ácido nicotínico, (c) 1 g o más al día de tratamiento con ácido nicotínico, (d) al menos 2 g, 3 g o 4 g de Omacor® al día más de 1 g al día de tratamiento con ácido nicotínico, o (e) al menos 2 g, 3 g o 4 g de Omacor® al día más 2 g o más al día de tratamiento con ácido nicotínico o 3 g o más al día de tratamiento con ácido nicotínico.

En otro aspecto opcionalmente asociado con cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento, la administración de cualquiera de las composiciones de la divulgación a un sujeto o pluralidad de sujetos da lugar a
 55 sustancialmente ninguna o a ninguna toxicidad hepática o toxicidad hepática reducida en comparación con la administración de unidades de dosificación de ácido nicotínico de liberación extendida o de liberación sostenida a un sujeto o pluralidad de sujetos en una cantidad de más de 1,5 g al día o más, por ejemplo 2 g al día o más, o 3 g al día o más.

En todavía otro aspecto, la administración a un sujeto de cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento produce ausencia de eritema o disminución de eritema, y ausencia de incremento de LDL o incremento
 60 reducido de LDL en comparación con la coadministración diaria de cuatro cápsulas de 1 g de Omacor® más 3 g de ácido nicotínico de liberación inmediata.

En todavía otro aspecto, la administración de cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento a un sujeto da lugar a un aumento del cumplimiento del sujeto y / o a una disminución de la retirada del sujeto del

tratamiento en comparación con la administración diaria de cuatro cápsulas de 1 g de Omacor® más 3 g de ácido nicotínico de liberación inmediata. En otro aspecto, el cumplimiento del sujeto (% de sujetos que cumplen sustancialmente con el régimen de dosificación prescrito) es mayor del 70 %, mayor del 80 %, mayor del 90 %, mayor del 93 %, mayor del 95 %, o mayor del 98 %, por ejemplo, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 días, y/o la retirada de un sujeto o la falta de cumplimiento debido a eritema (% de sujetos que no cumplen sustancialmente con el régimen de dosificación prescrito debido a efectos de eritema) es menor del 8 %, menor del 7 %, menor del 5 % o menor del 3 %, por ejemplo, durante un periodo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 días.

10 Un aspecto de la divulgación comprende tratar o prevenir una enfermedad o trastorno cardiovascular como se define en el presente documento, mediante la administración a un sujeto que lo necesite de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg al día de ácido nicotínico de liberación inmediata, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5 g al día de EPA, por ejemplo éster etílico de EPA que no contiene DHA, y/o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg al día de una estatina.

15 En otro aspecto, una composición de la divulgación se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de mantenimiento diaria de ácido nicotínico de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 450 mg, por ejemplo en una cantidad diaria de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, 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, o aproximadamente 1475 mg.

35 En un aspecto, 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 mg 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 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, 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.

65 En otro aspecto, la estatina se administra al sujeto en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a

aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg.

5 El ácido nicotínico, EPA y/o una estatina se pueden administrar como una coformulación o como unidades de dosificación individuales. Cuando el ácido nicotínico, EPA y/o una estatina se coadministran como unidades de dosificación separadas, cada unidad de dosificación se puede administrar a u sujeto en un periodo de tiempo de 24 horas, 18 horas, 12 horas, 10 horas, 8 horas, 6 horas, 4 horas, 2 horas, 1 hora, 0,5 horas, o de forma sustancialmente simultánea.

10 En otro aspecto, el ácido nicotínico, EPA y/o una estatina se pueden administrar secuencialmente. Por ejemplo, EPA se puede administrar a un sujeto como un agente individual durante un periodo de carga de EPA. El periodo de carga puede ser, por ejemplo, 1 día, 2 días, 4 días, 6 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas o 10 semanas. Después de cualquiera de estos periodos de carga, el tratamiento con ácido nicotínico y/o estatina se puede iniciar junto con EPA o en lugar de tratamiento con EPA.

15 En otro aspecto, se administra EPA a un sujeto por la mañana, por ejemplo de aproximadamente las 4 de la mañana a aproximadamente las 10 de la mañana, y se administra una dosis baja de ácido nicotínico, (es decir, menos de 1500 mg) al mismo sujeto por la tarde o por la noche, por ejemplo de aproximadamente las 12 de la tarde a aproximadamente las 11 de la noche.

20 En un aspecto relacionado, tras el tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, 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 exhibe uno o más de los siguientes resultados:

- 30
- (a) niveles reducidos de triglicéridos en comparación con los valores basales;
 - (b) niveles reducidos de Apo B en comparación con los valores basales;
 - 35 (c) niveles incrementados de HDL-C en comparación con los valores basales;
 - (d) ausencia de incrementos de los niveles de LDL-C en comparación con los valores basales;
 - (e) una reducción de los niveles de LDL-C en comparación con los valores basales;
 - 40 (f) una reducción de los niveles de no-HDL-C en comparación con los valores basales;
 - (g) una reducción de los niveles de vLD en comparación con los valores basales;
 - 45 (h) un aumento de los niveles de apo A-I en comparación con los valores basales;
 - (i) un aumento de la relación de A-I/apo B en comparación con los valores basales;
 - 50 (j) una reducción de los niveles de lipoproteínas en comparación con los valores basales;
 - (k) una reducción del número de partículas de LDL en comparación con los valores basales;
 - (l) una reducción del tamaño de LDL en comparación con los valores basales;
 - 55 (m) una reducción de partículas de tipo residuales de colesterol en comparación con los valores basales;
 - (n) una reducción de las LDL oxidadas en comparación con los valores basales;
 - (o) una reducción de la glucemia en ayunas (FPG) en comparación con los valores basales;
 - 60 (p) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en comparación con los valores basales;
 - (q) una reducción de la resistencia a la insulina en un modelo de homeostasia en comparación con los valores basales;
 - 65 (r) una reducción de los niveles de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas en comparación con los valores

basales;

(s) una reducción de la molécula de adhesión intracelular 1 en comparación con los valores basales;

5 (t) una reducción de los niveles de interleucina 2 en comparación con los valores basales;

(u) una reducción de los niveles del inhibidor 1 del activador del plasminógeno en comparación con los valores basales;

10 (v) una reducción de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) en comparación con los valores basales;

(w) un aumento de los niveles en suero de EPA fosfolípidos en comparación con los valores basales;

15 (x) un aumento de los niveles de EPA en la membrana de los glóbulos rojos en comparación con los valores basales; y/o

(y) una reducción o aumento de uno o más de los niveles en suero de fosfolípidos y / o el contenido en los glóbulos rojos de ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido araquidónico (AA), ácido palmítico (PA), ácido estearidónico (SA) o ácido oleico (OA) en comparación con los valores basales.

25 En un aspecto, los métodos de la presente divulgación comprenden medir los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) anteriores antes de dosificar el sujeto o grupo de sujetos. En otro aspecto, los métodos comprenden administrar una composición como la divulgada en el presente documento al sujeto después de que se determinan los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y, posteriormente, tomar una medición adicional de dicho uno o más marcadores.

30 En otro aspecto, tras el tratamiento, con una composición de la presente divulgación, 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 exhiben 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 de, cualquiera de 24 o más de, o los 25 resultados (a) - (y) descritos inmediatamente antes.

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

(a) una reducción de los niveles 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

55 (b) un incremento de menos del 30 %, incremento de menos del 20 %, incremento de menos del 10 %, incremento de menos del 5 % o ausencia de incremento de los niveles de no-HDL-C o una reducción de los niveles de no-HDL-C de al menos aproximadamente 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

65 (c) un incremento 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 la mediana del cambio) en

comparación con los valores basales;

5 (d) un incremento de menos del 30 %, incremento de menos del 20 %, incremento de menos del 10 %, incremento de menos del 5 % o ausencia de incremento 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 55 % o al menos aproximadamente un 75 % (% de cambio real % o % de la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

15 (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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

20 (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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

25 (g) un incremento 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

30 (H) un incremento de la relación 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 menos aproximadamente un 100 % (% de cambio real % o % de la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

35 (i) una reducción de los niveles de lipoproteína(s) 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

45 (j) una reducción del número de partículas de LDL 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

50 (k) un aumento del tamaño medio de partículas de LDL 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

55 (l) una reducción del colesterol en partículas de tipo residual 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

60 (m) una reducción de los niveles de LDL oxidadas de al menos aproximadamente un 5 %, al menos

65

- 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 5
- (n) una reducción de la glucemia en ayunas (FPG) 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 10
- (o) una reducción de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) 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 % (% de cambio real % o % de la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 15
- (p) una reducción de la resistencia a la insulina índice en el modelo de homeostasia 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 20
- (q) una reducción de los niveles de fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 25
- (r) una reducción de la molécula de adhesión intracelular 1 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 30
- (s) una reducción de los niveles de interleucina 2 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 35
- (t) una reducción del inhibidor 1 del activador de plasminógeno 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 40
- (u) una reducción de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 45
- (v) un incremento de los niveles de EPA fosfolípido 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;
- 50
- 55
- 60
- 65

de cambio real % o % de la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

(w) un incremento de los niveles séricos de fosfolípidos y/o EPA en la membrana de los 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 100%, al menos aproximadamente un 200%, o al menos aproximadamente un 400% (% de cambio real % o % de la mediana del cambio) en comparación con los valores basales;

(x) una reducción o aumento de uno o más de fosfolípidos en suero y / o el DHA, DPA, AA, PA y/o OA en los 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales; y/o

(y) una reducción de los niveles de 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 la mediana del cambio) en comparación con los valores basales.

En un aspecto, los métodos de la presente divulgación comprenden medir los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y) antes de dosificar el sujeto o grupo de sujetos. En otro aspecto, los métodos comprenden administrar una composición como la divulgada en el presente documento al sujeto después de que se determinan los niveles basales de uno o más marcadores establecidos en (a) - (y), y, después, realizar una segunda medición del uno o más marcadores medidos en el momento basal para su comparación.

En otro aspecto, tras el tratamiento, con una composición de la presente divulgación, 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 exhiben 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 de, cualquiera de 24 o más de, o los 26 o más resultados (a) - (y) descritos justo anteriormente.

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

En un aspecto, los sujetos ayunan hasta 12 horas antes de la obtención de muestras de sangre, por ejemplo aproximadamente 10 horas.

En otro aspecto, la divulgación proporciona el uso de ácido nicotínico, EPA y, opcionalmente, una estatina o fibrato en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno cardiovascular, tal como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad coronaria, enfermedad vascular,

ictus, aterosclerosis, arritmia, hipertensión, infarto de miocardio, y otros acontecimientos cardiovasculares. En un aspecto, la composición contiene no más de 10 % de DHA, si es que hay. En otro aspecto, la composición no contiene DHA.

- 5 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende ácido nicotínico y EPA para el tratamiento y/o prevención de a enfermedad o trastorno cardiovascular, donde la composición contiene no más de 10 % de DHA, si es que hay. En un aspecto relacionado, la composición no contiene DHA.

10 En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno cardiovascular relacionado con un sujeto que lo necesita, que comprende proporcionar al sujeto con pretratamiento de EPA seguido de una o más dosis de ácido nicotínico. En un aspecto, la dosis de ácido nicotínico es suficiente para proporcionar al sujeto no más de 3000 mg, no más de 2000 mg, no más de 1000 mg, no más de 750 mg, no más de 500 mg, o no más de 250 mg de ácido nicotínico. El término "pretratamiento" en el presente contexto significa proporcionar al sujeto una o más dosis de EPA de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 96 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 horas, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 horas antes de proporcionar al sujeto una dosis inicial de ácido nicotínico como se expone en el presente documento, por ejemplo a una dosis de no más de 3000 mg, no más de 2000 mg, no más de 1000 mg, no más de 750 mg, no más de 500 mg, o no más de 250 mg de ácido nicotínico. En un aspecto relacionado, se trata previamente al sujeto con EPA en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg al día, 1 mg a aproximadamente 4000 mg al día, 1 mg a aproximadamente 3000 mg al día, 1 mg a aproximadamente 2000 mg al día, o 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días, 1 a aproximadamente 20 días, 1 a aproximadamente 15 días, 1 a aproximadamente 10 días, 1 a aproximadamente 8 días, 1 a aproximadamente 6 días, 1 a aproximadamente 4 días o de 1 a aproximadamente 2 días.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de prevenir o reducir el eritema inducido por niacina en un sujeto, que comprende (a) proporcionar niacina a un sujeto que va a comenzar el tratamiento, (b) pretratar al sujeto con EPA y (c) administrar niacina al sujeto tras dicho pretratamiento. En un aspecto, la niacina se administra a una dosis de no más de 3000 mg, no más de 2000 mg, no más de 1000 mg, no más de 750 mg, no más de 500 mg, o no más de 250 mg al día. En otro aspecto, se trata previamente al sujeto con EPA en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 4000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 3000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 2000 mg al día, o de 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días, de 1 a aproximadamente 20 días, de 1 a aproximadamente 15 días, de 1 a aproximadamente 10 días, de 1 a aproximadamente 8 días, de 1 a aproximadamente 6 días, de 1 a aproximadamente 4 días o de 1 a aproximadamente 2 días.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de reducción o atenuación de eritema inducido por niacina en un sujeto que está en tratamiento con niacina, que comprende (a) identificar a un sujeto en tratamiento con niacina y que está experimentando eritema y (b) administrar EPA al sujeto. En un aspecto, la niacina se administra a una dosis de no más de 3000 mg, no más de 2000 mg, no más de 1000 mg, no más de 750 mg, no más de 500 mg, o no más de 250 mg al día. En otro aspecto, el EPA se administra a sujeto en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 4000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 3000 mg al día, de 1 mg a aproximadamente 2000 mg al día, o de 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día.

45 En otros aspectos, cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento se usa en el tratamiento o prevención de un sujeto o sujetos que consumen una dieta occidental tradicional. En un aspecto, los métodos de la divulgación incluyen una etapa de identificar un sujeto como consumidor de una dieta occidental o consumidor de dieta prudente y, después, tratar al sujeto si se considera que el sujeto consume una dieta occidental. La expresión "dieta occidental" en el presente documento se refiere, generalmente, a una dieta típica que consiste en, en porcentaje de calorías totales, de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 50 % de hidratos de carbono, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 % de grasas, y de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de proteínas. Una dieta occidental puede caracterizarse, además, por ingestas relativamente altas de carnes rojas y procesadas, dulces, granos refinados y postres, por ejemplo, donde la mitad o más o el 70 % o más de las calorías provienen de estas fuentes.

55 Ejemplos

El ejemplo siguiente se ofrece con fines ilustrativos.

60 Se realizó un análisis para evaluar el impacto de la incorporación de EPA de glóbulos rojos (RBC) sobre la formación de ácido araquidónico. En varios estudios, se aleatorizó a los pacientes con doble enmascaramiento, para recibir placebo (parafina líquida) o 0,5 1, 2 o 4 g de etil-EPA de 97 % de pureza/día durante 12 semanas. Todas las dosis se administraron en ocho cápsulas de aspecto idéntico. Se analizaron los RBC para EPA y AA siguiendo en general la metodología de Manku et al. M. S. Manku, D. F. Horrobin, Y. S. Huang y N. Morse, Fatty acids in plasma and red cell membranes in normal humans. Lipids 18 (1983), pág. 906-908).

Se recogió la sangre venosa en un tubo pretratado con EDTA y se centrifugó a 1500 gav durante 15 minutos. La capa plasmática y la capa leucocitaria se separaron y los glóbulos rojos se lavaron con un volumen igual de solución salina al 0,9 %. Las muestras se almacenaron a -80 °C antes del análisis. Al descongelar, los RB se suspendieron en Na-CL/H₂SO₄ ac. (17 mmol/l de NaCl, mmol/l de ácido sulfúrico, 1,8 ml), después se agitaron con metanol (3 ml).
5 Se añadieron cloroformo (6 ml) y patrón interno C17:O y la muestra se agitó enérgicamente usando un mezclador de tipo vortex. Después de centrifugar a 2000 gav durante 10 min, la capa inferior que contenía el extracto lipídico total se retiró cuidadosamente y se filtró a través de sulfato sódico anhidro antes de la evaporación a sequedad. Los lípidos se transesterificaron usando ácido sulfúrico / metanol. El ésteres metílicos se purificaron mediante carga sobre una columna de sílice lavada con isohexano antes de la elución con isohexano: éter dietílico (95: 5). Los
10 ésteres metílicos de los ácidos grasos resultantes se separaron y se midieron usando un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard HP5890 Series II Plus (columna capilar cp-wax 52CB 25m, Chrompack Reino Unido). El gas vehículo fue hidrógeno (1 ml/min). La temperatura del horno se programó para subir de 1701 a 2201 °C a 41 °C / mi. La temperatura del detector fue de 300 °C y la temperatura del inyector fue de 230 °C. Los tiempos de retención y las áreas del pico se calcularon automáticamente mediante la estación Hewlett-Packard HP 3365 Chem Station.

15 Como se muestra en la figura 1, Aumentando los resultados de la incorporación de EPA RBC y disminuyendo la formación de ácido araquidónico. La siguiente figura es un promedio para todos los datos recogidos de varios estudios clínicos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende al menos 95 % en peso de todos los ácidos grasos presentes, ácido eicosapentaenoico (EPA) o éster del mismo, para su uso en la prevención o reducción de la gravedad de eritema inducido por niacina en un sujeto que está en tratamiento con niacina, a una dosis de mantenimiento diaria de ácido nicotínico de 5 mg a 1500 mg.
- 10 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto todavía no ha comenzado la terapia con niacina, donde la composición es para un pretratamiento antes de la administración de la niacina.
- 15 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la terapia con niacina es para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno cardiovascular.
- 20 4. Un aceite que comprende al menos 95 % en peso de todos los ácidos grasos presentes, éster etílico del ácido eicosapentaenoico (etil-EPA) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno cardiovascular en un sujeto disminuyendo los niveles en suero de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los niveles en suero de triglicéridos, y aumentando los niveles en suero de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), donde el aceite se administra con ácido nicotínico en una cantidad de aproximadamente 25 mg a no más de 1000 mg.
- 25 5. Un aceite para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el aceite es también para su uso en la prevención o reducción de la gravedad de eritema inducido por niacina en el sujeto.
- 30 6. Un aceite para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el ácido nicotínico se prepara para la coadministración con etil-EPA de forma simultánea o secuencial.
- 35 7. Un aceite para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el ácido nicotínico se coformula con etil-EPA.
- 40 8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 o un aceite para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la enfermedad o trastorno cardiovascular es hiperlipidemia primaria, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, dislipidemia mixta, enfermedad coronaria, enfermedad vascular, ictus, aterosclerosis, arritmia, hipertensión o infarto de miocardio.
- 45 9. Una composición que comprende ácido nicotínico en una cantidad de aproximadamente 5 mg a no más de 1200 mg y al menos 95 % en peso, de todos los ácidos grasos presentes, ácido eicosapentaenoico (EPA) o un éster del mismo.
- 50 10. Una composición o aceite para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición de acuerdo con la reivindicación 9 que no comprende sustancialmente DHA o etil-DHA.
- 55 11. Una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 8 o 10, o una composición de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde el EPA o éster del mismo comprende un éster etílico de EPA.
- 60 12. Una composición o aceite para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 u 11, o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que además comprende una estatina.

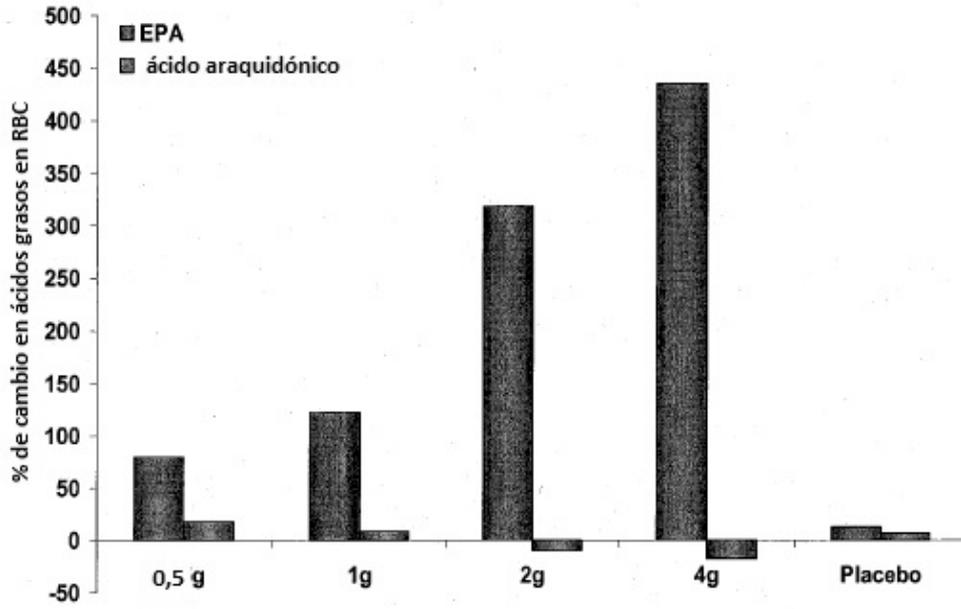


Fig. 1