



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112107570 A

(43) 申请公布日 2020.12.22

(21) 申请号 202010984870.2

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2013.12.06

A61K 31/202 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 3/06 (2006.01)

61/734,331 2012.12.06 US

61/780,948 2013.03.13 US

(62) 分案原申请数据

201380064003.5 2013.12.06

(71) 申请人 玛特纳斯生物制药有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 乔治·博博泰斯

阿卜杜勒·阿齐兹·法齐

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 张福根 付文川

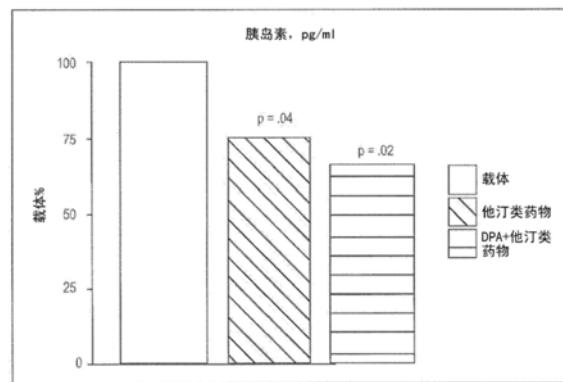
权利要求书2页 说明书46页 附图3页

(54) 发明名称

施用包含二十二碳五烯酸的组合物的方法

(57) 摘要

本发明涉及施用包含二十二碳五烯酸的组合物的方法，具体涉及包含日剂量为160毫克/天至大约600毫克/天的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA)、二十碳五烯酸(EPA)以及二十二碳六烯酸(DHA)的组合物在制备用于相对于基线甘油三酯水平降低人类受试者的甘油三酯水平的口服药物中的用途，其中DPA、EPA和DHA是游离脂肪酸形式；其中DHA:DPA的比为不超过2:1，并且DHA:EPA的比小于1:20，其中所述口服药物为胶囊的形式，并且其中所述口服药物不包含不是 ω -3脂肪酸或其盐、酯或衍生物的药物。



注：使用学生检验与载体相比测定p值

1. 包含日剂量为160毫克/天至大约600毫克/天的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA)、二十碳五烯酸(EPA)以及二十二碳六烯酸(DHA)的组合物在制备用于相对于基线甘油三酯水平降低人类受试者的甘油三酯水平的口服药物中的用途,其中DPA、EPA和DHA是游离脂肪酸形式;其中DHA:DPA的比为不超过2:1,并且DHA:EPA的比小于1:20,其中所述口服药物为胶囊的形式,并且其中所述口服药物不包含不是 ω -3脂肪酸或其盐、酯或衍生物的药物。

2. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含日剂量为180毫克/天至500毫克/天的DPA。

3. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含日剂量为160毫克/天至约200毫克/天的DPA。

4. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含日剂量为大约250毫克/天至大约300毫克/天的DPA。

5. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含日剂量为大约300毫克/天至大约400毫克/天的DPA。

6. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十碳五烯酸(EPA),其中EPA和DPA的量为脂肪酸总量的大约55重量%或更多,并且所述组合物任选地包含二十二碳六烯酸(DHA),其中当存在DHA时,DHA:DPA的比为不超过1:1。

7. 权利要求6的用途,其中EPA和DPA的量选自脂肪酸总量的至少大约60重量%或更多、大约65重量%或更多、大约70重量%或更多、大约75重量%或更多、大约80重量%或更多、大约85重量%或更多和大约90重量%或更多。

8. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA以不超过该组合物中存在的脂肪酸重量的大约20%的量存在。

9. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA以不超过该组合物中存在的脂肪酸重量的大约10%的量存在。

10. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA以不超过该组合物中存在的脂肪酸重量的大约5%的量存在。

11. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含乙酯形式的DPA。

12. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含游离脂肪酸形式的DPA。

13. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA:DPA的比为不超过2:1。

14. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA:DPA的比为不超过1:1。

15. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA:DPA的比为不超过1:2。

16. 权利要求1的用途,其中所述组合物进一步包含二十二碳六烯酸(DHA),并且DHA:DPA的比为不超过1:4。

17. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含该组合物中存在的脂肪酸重量的至少大约6%的二十二碳五烯酸(DPA)。

18. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含该组合物中存在的脂肪酸重量的至少大约20%的二十二碳五烯酸(DPA)。

19. 权利要求1的用途,其中所述组合物包含该组合物中存在的脂肪酸重量的至少大约

50%的二十二碳五烯酸(DPA)。

20. 权利要求1的用途,其中所述组合物还包含二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),并且其中EPA和DHA的量为脂肪酸总量的大约55重量%或更多,并且DHA:DPA的比为不超过1:1。

施用包含二十二碳五烯酸的组合物的方法

[0001] 本申请是申请日为2013年12月6日,申请号为201380064003.5,发明名称为“施用包含二十二碳五烯酸的组合物的方法”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2012年12月6日提交的美国临时专利申请号61/734,331和2013年3月13日提交的美国临时专利申请号61/780,948的权益,其内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及一种方法,包括施用二十二碳五烯酸组合物以降低脂质参数,如甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇、非-HDL胆固醇、游离脂肪酸和其它脂质。本发明的方法可用于治疗选自以下的病况(condition):高甘油三酯血症;高胆固醇血症;混合性血脂异常;冠状动脉心脏病(CHD);血管疾病;心血管疾病;急性冠状动脉综合征;动脉粥样硬化性疾病及相关病况;心力衰竭;心律失常;与心律失常相关的凝血病况;缺血性痴呆;血管性痴呆;高血压;凝血相关病症;肾病;肾脏或尿路疾病;视网膜病变;认知障碍及其它CNS障碍;自身免疫性疾病;炎性疾病;哮喘或其它呼吸疾病;皮肤病;代谢综合征;糖尿病、糖尿病或其它形式的代谢性疾病;肝病;非酒精性脂肪性肝病;胃肠道疾病;男性或女性生殖系统或相关的次级性器官的疾病;任何类型的癌症,包括淋巴瘤和骨髓瘤;由病毒、细菌、真菌、原生动物或其它生物体引起的感染;以及可用于治疗和/或预防和/或减少心脏事件和/或心血管事件和/或血管事件和/或症状。本发明还涉及采用伴随治疗方案或含其它活性药物成分的组合产品治疗此类病况。

背景技术

[0005] 在人体中,胆固醇和甘油三酯是血流中脂蛋白复合物的一部分,并可以经由超速离心法分离为高密度脂蛋白(HDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)部分。胆固醇和甘油三酯在肝脏中合成,并入VLDL中并释放到血浆中。总胆固醇(总-C)、LDL-胆固醇和载脂蛋白B(LDL-胆固醇和VLDL-胆固醇、以及在患有导致显著IDL胆固醇的病症的罕见个体中的IDL-胆固醇的膜复合物)的高水平引起人的动脉粥样硬化;这些升高的水平通常称为高胆固醇血症。降低的HDL-胆固醇及其转运复合物载脂蛋白A的水平,以及升高的载脂蛋白C-III与血清甘油三酯(TG)的水平也与动脉粥样硬化的发展相关。而且,人类的心血管疾病发病率和死亡率与总-C、LDL-胆固醇和TG的水平成正变化,并与HDL-胆固醇的水平成反变化。此外,研究人员已经发现,非-HDL-胆固醇是高甘油三酯血症(升高的甘油三酯)、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病及相关病况的重要指标。因此,非-HDL-胆固醇和空腹TG降低也被指定为NCEP ATP III中的治疗目标。空腹TG通常用作脂质管理中TG的关键量度,因为其最大限度地减少了近期从膳食中吸收的TG的混淆因素,包括膳食内容的高可变性和膳食后(餐后)TG峰值的高可变性。在一些优选实施方案中,当我们提及甘油三酯或TG时,我们指的是空腹TG水平。

[0006] NCEP ATP III治疗指南将HMG-CoA还原酶抑制剂(“他汀类药物”)确定为高胆固醇

血症的主要治疗方案。在TG<500mg/dL的患者中,LDL-胆固醇是主要治疗参数。但是,许多患者具有增加的LDL胆固醇以及高TG和低HDL-胆固醇——也被称为混合性血脂异常的病况。患有高胆甾醇血症或混合性血脂异常的患者通常呈现出高血液水平的LDL-胆固醇(即大于190mg/dl)和TG(即200mg/dl或更高的水平)。采用饮食和单一药物疗法并不总是能充分降低LDL-胆固醇和TG至足以在患有混合性血脂异常并伴随或不伴随甘油三酯提高的患者体内实现目标值。在这些患者中,常常需要他汀类药物和第二抗血脂异常剂的联合疗法。这种第二药剂历来是贝特类药物(fibrate)(即吉非贝齐(gemfibrozil)、苯扎贝特(bezafibrate)或非诺贝特(fenofibrate))或缓释烟酸(niacin)。近年来,由于担忧使用贝特类药物(即FIELD研究)或缓释烟酸(即AIM-HIGH研究)缺乏成果效益,与他汀类药物联合使用 ω -3脂肪酸浓缩物得到快速增长。在患有单纯高甘油三酯血症(isolated hypertriglyceridemia)的患者中,相对于贝特类药物和缓释烟酸, ω -3脂肪酸浓缩物的使用也得到了增长。

[0007] 水产动物油(Marine oils),通常也称为鱼油,是两种主要的 ω -3脂肪酸:二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的很好的来源,已经发现其可调节脂质代谢。已经发现 ω -3脂肪酸对心血管疾病的危险因素(尤其是轻度高血压、高甘油三酯血症)和对凝血因子VII磷脂复合物活性具有有益效果。 ω -3脂肪酸降低血清甘油三酯(TG),提高血清HDL-胆固醇,降低收缩压与舒张压和脉搏率,并降低凝血因子VII-磷脂复合物的活性。而且, ω -3脂肪酸似乎能被良好地耐受,并未引起任何严重的副作用。

[0008] 下面的表列出了最常见的 ω -3脂肪酸,包括它们的三字母缩写代码。在本申请中,除非另行说明,使用的任何三字母缩写应当是指 ω -3脂肪酸(例如DPA或DPA 22:5(n-3)或DPA 22:5-n3或DPA 22:5n3或DPA-n3,其全都指的是二十二碳五烯酸的 ω -3异构体)。

ω -3 脂肪酸的常用名 (+缩写)	代码化的 脂质名称	化学名称	
十六碳三烯酸(HTA)	16:3 (n-3)	全顺式-7,10,13-十六碳三烯酸	
α -亚麻酸(ALA)	18:3 (n-3)	全顺式-9,12,15-十八碳三烯酸	
十八碳四烯酸(SDA)	18:4 (n-3)	全顺式-6,9,12,15-十八碳四烯酸	
二十碳三烯酸(ETE)	20:3 (n-3)	全顺式-11,14,17-二十碳三烯酸	
[0009]	二十碳四烯酸(ETA)	20:4 (n-3)	全顺式-8,11,14,17-二十碳四烯酸
	二十碳五烯酸(EPA)	20:5 (n-3)	全顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸
	二十一碳五烯酸(HPA)	21:5 (n-3)	全顺式-6,9,12,15,18-二十一碳五烯酸
	二十二碳五烯酸(DPA)或鱈鱼酸	22:5 (n-3)	全顺式-7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸
	二十二碳六烯酸(DHA)	22:6 (n-3)	全顺式-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸
	二十四碳五烯酸(tpa)	24:5 (n-3)	全顺式-9,12,15,18,21-二十四碳五烯酸
	二十四碳六烯酸(THA)或尼生酸	24:6 (n-3)	全顺式-6,9,12,15,18,21-二十四碳六烯酸

[0010] ω -3脂肪酸的一种形式是来自鱼油的含有DHA乙酯、EPA乙酯以及其它 ω -3脂肪酸的乙酯的 ω -3长链多不饱和脂肪酸的浓缩物(在USP35的LOVAZA®中描述)并以商标OMACOR®和LOVAZA®出售。此类形式的 ω -3脂肪酸包括至少90%的 ω -3脂肪酸,其中至少80%为EPA+DHA(以1.2:1的比例),并描述在例如美国专利号5,502,077、5,656,

667和5,698,594中。LOVAZA® (ω -3-酸乙酯) 被指示用于治疗TG水平为500mg/dL或更高的高甘油三酯血症患者。

[0011] 另一种形式的 ω -3脂肪酸浓缩物以商标EPADEL®®出售,用于治疗血脂异常。这种产品在报道使用EPADEL®的大规模结果研究的Lancet (Vol. 369; 2007年3月31日; 1090-1098) 中被描述为98%的EPA乙酯。已知EPADEL®含有少于1%的除EPA之外的任何脂肪酸。

[0012] 类似于EPADEL®,另一种形式的 ω -3脂肪酸浓缩物也几乎完全由EPA乙酯组成,并以其开发阶段名称AMR101或其商品名VASCEPA®为人所知。这种产品在美国专利申请2010/0278879中被描述为包含至少95%的EPA(在公司发行物和参考文献中通常提及为97%或至少96%) 和少于1%的任何其它脂肪酸。AMR101此前处于开发用于治疗亨廷顿氏病的阶段,但未能通过III期临床开发。随后,AMR101进入用于高甘油三酯血症和混合性血脂异常的开发计划。

[0013] 再一种来自鱼油的含有大约75%的作为游离脂肪酸的DHA与EPA的 ω -3长链多不饱和脂肪酸的浓缩物以其开发阶段名称EPANOVA™为人所知。这种产品被描述为包含大约55%的EPA和20%的DHA。EPANOVA™此前处于开发用于治疗克罗恩病的阶段,但未能通过III期临床开发。随后,EPANOVA™进入用于高甘油三酯血症和混合性血脂异常的开发计划。

[0014] 通常, ω -3脂肪酸组合物的生物利用度和治疗效果是剂量依赖性的,即剂量越高,治疗效果和生物利用度越大。但是,各种具体的 ω -3脂肪酸组合物的效果可能不同,因此在给定剂量下一种组合物的治疗效果水平并不必然能从相同或类似剂量下的其它 ω -3脂肪酸组合物的治疗效果水平推断出来。

[0015] 例如,在MARINE研究中发现,四粒1克的AMR101/VASCEPA®胶囊显著降低具有极高甘油三酯(TG>500mg/dL) 的患者的空腹TG(2011年3月,ACC海报报道了MARINE研究的顶线结果 (top-line results)),类似于四粒1克的LOVAZA®胶囊但是以效力较低的方式(LOVAZA®处方信息,2010年12月)。在该同一研究中,AMR101轻微地且不显著地改变了LDL-C,而LOVAZA®显示出在该相同群体中非常显著的增加,使后者处于劣势。下面的表A比较了这些特性(profiles)。

[0016] 表A. 比较Lovaza和Vascepa在具有极高甘油三酯(>500mg/dL) 的患者中的治疗特性

	LOVAZA - 4 克/天		Vascepa - 4 克/天		Vascepa - 2 克/天	
	相比于安慰剂的%变化	p 值	相比于安慰剂的%变化	p 值	相比于安慰剂的%变化	p 值
[0017]	TG	-51.6	p<0.05	-33.1	p<0.05	-19.7
	总-C	-8.0	p<0.05	-16.3	p<0.0001	-6.8
	LDL-C	49.3	p<0.05	-2.3	NS	5.2
	VLDL-C	-40.8	p<0.05	-28.6	p=0.0002	-15.3
	非-HDL-C	-10.2	p<0.05	-17.7	p<0.0001	-8.1
	Apo-B	NR		-8.5	p=0.0019	-2.6
	HDL-C	9.1	p<0.05	-3.6	NS	1.5

[0018] NR=未报道;NS=不显著

[0019] 在采用AMR101/VASCEPA®的另一项研究ANCHOR研究中发现,四粒1克的AMR101胶囊显著降低了具有高甘油三酯(TG 200–499mg/dL)的接受他汀类药物治疗的患者的空腹TG,类似于四粒1克的LOVAZA®胶囊,但是以效力较低的方式(表3中的研究,LOVAZA®处方信息,2010年12月)。在该同一研究中,AMR101在4克/天的剂量下降低了LDL-C,而LOVAZA®显示出在该相同群体中显著的LDL-C增加。AMR101在该群体中在降低非-HDL-胆固醇方面也比LOVAZA®更有效。下面的表B比较了这些特性。

[0020] 表B.比较Lovaza和Vascepa在具有高甘油三酯(TG 200–499mg/dL)的接受他汀类药物的患者中的治疗特性

	LOVAZA - 4 克/天		Vascepa - 4 克/天		Vascepa - 2 克/天	
	相比于安慰剂的%变化	p 值	相比于安慰剂的%变化	p 值	相比于安慰剂的%变化	p 值
[0021]	TG	-23.2	p<0.0001	-21.5	p<0.0001	-10.1
	总-C	-3.1	p<0.05	NR	p<0.0001	NR
	LDL-C	3.5	p=0.05	-6.3	p=0.0067	-3.6
	VLDL-C	-20.3	p<0.05	-24.4	p<0.0001	-10.5
	非-HDL-C	-6.8	p<0.0001	-13.6	p<0.0001	-5.5
	Apo-B	-2.3	p<0.05	-9.3	p<0.0001	-3.8
	HDL-C	4.6	p<0.05	-4.5	p=0.0013	-2.2

[0022] NS=不显著

[0023] 在高度类似的患者群体中得到的AMR101相比于LOVAZA®的脂质特性表明与如LOVAZA®中的ω-3混合物相比使用几乎纯的EPA油组合物具有显著的益处。这些益处转化为用纯EPA形式更好的非-HDL-胆固醇和LDL-胆固醇降低,而在其中这些益处较少,或者在LDL-C效果的情况下相反。

[0024] 最近发表的来自在具有极高甘油三酯(TG ≥ 500mg/dL)的患者中使用EPANOVA™进行的Omthera's EVOLVE试验的结果描述了对于每天4克的剂量,相比于基线TG降低31%,对

于每天2克的剂量,相比于基线的TG降低26%,并且分别具有10%和8%的非-HDL降低。这表明,EPANOVA™的TG降低效力类似于AMR101的效力。Omthera未报道关于EVOLVE试验中的LDL-C效果的数据。

[0025] 最近发表的来自在具有高甘油三酯(TG 200–499mg/dL)并同时接受他汀类药物治疗的患者中使用EPANOVA™进行的Omthera's ESPRIT试验的结果描述了对于每天4克的剂量,相比于基线TG降低21%,对于每天2克的剂量,相比于基线TG降低为15%,并且分别具有7%和4%的非-HDL降低。这表明,EPANOVA™的TG降低效力类似于AMR101的效力。Omthera未报道关于ESPRIT试验中的LDL-C效果的数据。

[0026] 通过LOVAZA®相比于AMR101数据的比较,使用纯EPA浓缩物进行血脂异常治疗在LDL-胆固醇和非-HDL-胆固醇效果方面相对于ω-3混合物似乎具有益处。由于NCEP ATP III指南将LDL-胆固醇和非-HDL-胆固醇降低放置在对TG<500mg/dL的患者的治疗层次的顶端,AMR101在该患者类别中明显优于LOVAZA®。

[0027] 在另一实例中,在ECLIPSE研究中,在高脂肪膳食和低脂肪膳食给药(dosing)条件下将EPANOVA™的生物利用度与LOVAZA®进行比较。

[0028] 在ECLIPSE研究中发现,通过Cmax(最大浓度)和AUC(曲线下面积)测量结果(参见下表C,其中Cmax和AUC是由图1和图2中的数据点估算的),在单次剂量给药(两种产品均为四粒1克的胶囊)后,EPANOVA™的生物利用度比LOVAZA®显著更高。相对于在高脂肪膳食条件下的LOVAZA®,通过Cmax比较,EPANOVA™的生物利用度高1.17倍,通过AUC比较EPANOVA™的生物利用度高1.27倍。在低脂肪膳食条件下,LOVAZA®相比于高脂肪膳食条件下的LOVAZA®仅具有15%AUC和12%Cmax的生物利用度,而低脂肪膳食条件下的EPANOVA™相比于高脂肪膳食条件下的LOVAZA®具有78%AUC和53%Cmax的生物利用度。在低脂肪膳食条件下的EPANOVA™相比于高脂肪膳食条件下的EPANOVA™具有62%AUC和46%Cmax的生物利用度。

[0029] 表C.比较在高脂肪和低脂肪膳食给药条件下Lovaza(4克)和Epanova(4克)的血浆中EPA+DHA的生物利用度

	LOVAZA - 高脂肪	LOVAZA - 低脂肪	Epanova - 高脂肪	Epanova - 低脂肪
Cmax EPA+DHA	385 nmol/ml	45 nmol/ml	450 nmol/ml	205 nmol/ml
Est. AUC,0-24 EPA+DHA	3080 nmol*hr/ml	465 nmol*hr/ml	3920 nmol*hr/ml	2415 nmol*hr/ml
Tmax EPA+DHA	5 hrs	10 hrs	5 hrs	5 hrs
Lovaza-HF AUC 的倍数	1.00×	0.15×	1.27×	0.78×
LF vs. HF AUC 的倍数	NA	0.15×Lovaza-HF AUC	NA×	0.62×Epanova-HF AUC
Lovaza-HF Cmax 的倍数	1.00×	0.12×	1.17×	0.53×
LF vs. HF Cmax 的倍数	NA	0.12×Lovaza-HF Cmax	NA×	0.46×Epanova-HF Cmax
低脂肪膳食-AUC vs. Lov.	NA	1.00×	NA	5.19×
低脂肪膳食-Cmax vs. Lov.	NA	1.00×	NA	4.56×
高脂肪膳食-AUC vs. Lov.	1.00×	NA	1.27×	NA
高脂肪膳食-Cmax vs. Lov.	1.00×	NA	1.17×	NA

[0031] 已知ω-3脂肪酸是“必需脂肪酸”。在人体中存在两个系列的必需脂肪酸(EFA)。它们被称为“必需”,是因为它们在哺乳动物体内不能重新合成。这些脂肪酸可以在系列内互

相转化,但是在人体内 ω -6(n-6)系列不能转化为 ω -3系列,而 ω -3(n-3)系列也不能转化为 ω -6系列。饮食中的主要EFA是 ω -6系列的亚油酸和 ω -3系列的 α -亚麻酸。但是,为了实现它们的大多数生物效应,这些“母系”EFA必须被代谢为其他更长链的脂肪酸。各脂肪酸在体内可能具有特定作用。科学文献表明,在n-6系列中特别重要的是二高 γ 亚麻酸(DGLA,20:3-n6)和花生四烯酸(ARA,20:4-n6),而在n-3系列中特别重要的是二十碳五烯酸(EPA,20:5-n3)和二十二碳六烯酸(DHA,22:6-n3)。

[0032] 美国专利号6,479,544描述了一项发明,其中发现ARA是高度合意的而非不合意的,并且可能有助于与EPA联合施用ARA。该发明提供了含有二十碳五烯酸或任何适当的衍生物(下文统称为EPA)和花生四烯酸(ARA)的药物制剂,如在该专利的授权权利要求中所陈述的那样。ARA可以被其的一种或多种前体DGLA或GLA替代。在该参考文献中,EPA与ARA的比优选为1:1至20:1。

[0033] 专利申请PCT/GB 2004/000242描述了用包含超过95%的EPA和少于2%的DHA的制剂治疗或预防银屑病。在该发明的另一实施方案中,EPA被DPA替代。

[0034] 专利申请PCT/NL 2006/050291 (WO/2007/058538, GB 0301701.9) 描述了难消化(idigestible)寡糖与长链多不饱和脂肪酸如ARA、EPA、DA及其组合的组合用于改善肠屏障完整性,改善屏障功能、刺激肠道成熟和/或降低肠屏障通透性。

[0035] Lindeborg等人(Prostag Leukotr Ess,2013,88:313-319)公开了一项评价人体内二十二碳五烯酸(DPA)和二十碳五烯酸(EPA)的餐后代谢的研究。

[0036] Holub等人(Lipids,2011,46:399-407)公开了一项研究,该研究评估口服补充二十二碳五烯酸(DPA)对大鼠肝脏、心脏和肾脏中的血清和组织脂质类别的水平以及它们的脂肪酸组成的影响。

[0037] 考虑到 ω -3脂肪酸浓缩物的高度有益的功效和副作用特性,这些组合物日益普遍用于治疗患有血脂异常的患者。但是,随着 ω -3脂肪酸浓缩物的日益普及,对于具有改善的生物利用度和更优化的降低TG的效力相比于所得胆固醇特性的比率的含 ω -3脂肪酸的组合物存在未满足的医疗需要。具体而言,需要具有比AMR101/EPADEL®更高的效力并具有比LOVAZA®更少增加的LDL-C或进一步降低的LDL-C和非-HDL-C的药剂。

[0038] 已经发现空腹甘油三酯水平与心血管疾病和病况的风险有关。例如,高的空腹甘油三酯水平已经与增大的心肌梗死风险联系在一起。Gaziano等人(Circulation,1997;96:2520-2525)讨论了空腹甘油三酯水平作为冠状动脉心脏病的风险因素。Love-Osborne等人(Pediatr Diabetes,2006;7:205-210)公开了升高的空腹甘油三酯水平在2型糖尿病发展中的作用。

[0039] 本文中引用的所有参考文献通过引用全文并入本文。

发明内容

[0040] 本发明提供降低由此需要的受试者的脂质参数如甘油三酯水平的方法,包括向所述受试者施用以至少大约20毫克/天、或至少大约30毫克/天、或至少大约40毫克/天、或至少大约50毫克/天、或至少大约60毫克/天、或至少大约70毫克/天、或至少大约75毫克/天、或至少大约80毫克/天、或至少大约90毫克/天、或至少大约100毫克/天、或至少大约120毫克/天、或至少大约150毫克/天、或至少大约200毫克/天、或至少大约300毫克/天、或至少大

约400毫克/天的量包含二十二碳五烯酸(DPA)的组合物。

[0041] 本发明还提供了降低有此需要的受试者的甘油三酯水平的方法,包括向该受试者施用一种组合物,所述组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量为至少大约45%的二十二碳五烯酸(DPA)。在一些替代实施方案中,该组合物包含至少大约45%、或至少大约50%、或至少大约55%、或至少大约60%、或至少大约65%、或至少大约70%、或至少大约75%、或至少大约80%、或至少大约85%、或至少大约90%、或至少大约95%的DPA。本发明还提供了降低有此需要的受试者的甘油三酯水平的方法,包括向该受试者施用一种组合物,所述组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过大约20%的二十二碳六烯酸(DHA)。在一些替代实施方案中,该组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过大约15%、或不超过大约12%、或不超过大约10%、或不超过大约8%、或不超过大约7%、不超过大约6%、不超过大约5%、不超过大约4%、不超过大约3%、不超过大约2%、或不超过大约1%的DHA。

[0042] 此外,本发明还提供了降低有此需要的受试者的甘油三酯水平的方法,包括向受试者施用一种组合物,所述组合物包含与二十二碳六烯酸(DHA)相比为显著量或更高相对量的二十二碳五烯酸(DPA)以使得该组合物中的DPA:DHA比为1:2或更大。在一些替代实施方案中,该组合物中的DPA:DHA比为至少1:1、或至少2:1、或至少3:1、或至少4:1、或至少5:1。

[0043] 本发明还提供了降低有此需要的受试者的其它脂质参数如总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、非-HDL胆固醇和游离脂肪酸的方法,包括向向所述受试者施用以至少大约20毫克/天、或至少大约30毫克/天、或至少大约40毫克/天、或至少大约50毫克/天、或至少大约60毫克/天、至少大约70毫克/天、或至少大约75毫克/天、或至少大约80毫克/天、或至少大约90毫克/天、或至少大约100毫克/天、或至少大约120毫克/天、或至少大约150毫克/天、或至少大约200毫克/天、或至少大约300毫克/天、或至少大约400毫克/天的量包含二十二碳五烯酸(DPA)的可口服给药的组合物。

[0044] 本发明还提供了降低有此需要的受试者的其它脂质参数如总胆固醇、非-HDL胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和游离脂肪酸的方法,包括向该受试者施用一种组合物,所述组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量为至少大约45%的二十二碳五烯酸(DPA)。在一些替代实施方案中,该组合物包含至少大约45%、或至少大约50%、或至少大约55%、或至少大约60%、或至少大约65%、或至少大约70%、或至少大约75%、或至少大约80%、或至少大约85%、或至少大约90%、或至少大约95%的DPA。本发明还提供了降低有此需要的受试者的其它脂质参数的方法,包括向该受试者施用一种组合物,所述组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过大约20%的二十二碳六烯酸(DHA)。在一些替代实施方案中,该组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过大约15%、或不超过大约12%、或不超过大约10%、或不超过大约8%、或不超过大约7%、不超过大约6%、不超过大约5%、不超过大约4%、不超过大约3%、不超过大约2%、或不超过大约1%的DHA。

[0045] 此外,本发明还提供了降低有此需要的受试者的其它脂质参数如总胆固醇、非-HDL胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和游离脂肪酸的方法,包括向该受试者施用一种组合物,所述组合物包含与二十二碳六烯酸(DHA)相比为显著量或更高相对量的二十二碳五烯酸(DPA)以使得该组合物中的DPA:DHA比为1:2或更大。在一些替代实施方案中,该组合物中的

DPA:DHA比为至少1:1、或至少2:1、或至少3:1、或至少4:1、或至少5:1。

[0046] 该方法还涉及在禁食状态下或在进食状态下测得的脂质参数。

附图说明

[0047] 图1显示了关于实施例33中描述的研究,在给药七天后的空腹血浆脂质值。

[0048] 图2显示了关于实施例33中描述的研究，在给药28天后的空腹血浆胰岛素水平。

[0049] 图3显示了关于实施例33中描述的研究，在给药28天后的相对肝脏基因表达。

具体实施方式

[0050] 本发明提供了降低受试者、优选人类受试者的脂质水平的方法，包括施用二十二碳五烯酸(DPA)。所述脂质包括但不限于甘油三酯、总胆固醇、低密度(LDL)脂蛋白、游离脂肪酸和其它不是高密度脂蛋白(非-HDL)的脂蛋白。本发明提供了提高受试者、优选人类受试者的高密度脂蛋白(HDL)胆固醇的方法，包括施用二十二碳五烯酸(DPA)。本发明涉及空腹或进食脂质水平。空腹脂质水平指的是空腹期后受试者血浆中的脂质水平，所述空腹期是8至12小时的不进食的时期。

[0051] 在一些实施方案中，在施用DPA之前受试者的基线空腹甘油三酯水平为高于150mg/dL。在一些实施方案中，该基线空腹甘油三酯水平为150mg/dL至199mg/dL、或200-499mg/dL、或超过500mg/dL。

[0052] DPA可以以包含DPA的可口服给药的组合物施用。在一些实施方案中，该组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量为1%至99%的量的DPA，或者包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量为1%至95%、或1%至90%、或1%至85%、或1%至80%、或1%至75%、或1%至70%、或1%至65%、或1%至60%、或1%至55%、或1%至50%、或1%至45%、或1%至40%、或1%至35%、或1%至30%、或1%至25%、或1%至20%、或1%至15%、或1%至10%、或1%至5%、或2%至99%、或2%至95%、或2%至90%、或2%至85%、或2%至80%、或2%至75%、或2%至70%、或2%至65%、或2%至60%、或2%至55%、或2%至50%、或2%至45%、或2%至40%、或2%至35%、或2%至30%、或2%至25%、或2%至20%、或2%至15%、或2%至10%、或2%至5%、或3%至99%、或3%至95%、或3%至90%、或3%至85%、或3%至80%、或3%至75%、或3%至70%、或3%至65%、或3%至60%、或3%至55%、或3%至50%、或3%至45%、或3%至40%、或3%至35%、或3%至30%、或3%至25%、或3%至20%、或3%至15%、或3%至10%、或3%至5%、或4%至99%、或4%至95%、或4%至90%、或4%至85%、或4%至80%、或4%至75%、或4%至70%、或4%至65%、或4%至60%、或4%至55%、或4%至50%、或4%至45%、或4%至40%、或4%至35%、或4%至30%、或4%至25%、或4%至20%、或4%至15%、或4%至10%、或4%至5%、或5%至99%、或5%至95%、或5%至90%、或5%至85%、或5%至80%、或5%至75%、或5%至70%、或5%至65%、或5%至60%、或5%至55%、或5%至50%、或5%至45%、或5%至40%、或5%至35%、或5%至30%、或5%至25%、或5%至20%、或5%至15%、或5%至12%、或5%至10%、或6%至99%、或6%至95%、或6%至90%、或6%至85%、或6%至80%、或6%至75%、或6%至70%、或6%至65%、或6%至60%、或6%至55%、或6%至50%、或6%至45%、或6%至40%、或6%至35%、或6%至30%、或6%至25%、或6%至20%、或6%至15%、或6%至12%、或6%至

11%、或6%至10%、或7%至99%、或7%至95%、或7%至90%、或7%至85%、或7%至80%、或7%至75%、或7%至70%、或7%至65%、或7%至60%、或7%至55%、或7%至50%、或7%至45%、或7%至40%、或7%至35%、或7%至30%、或7%至25%、或7%至20%、或7%至15%、或7%至12%、或7%至11%、或7%至10%、或8%至99%、或8%至95%、或8%至90%、或8%至85%、或8%至80%、或8%至75%、或8%至70%、或8%至65%、或8%至60%、或8%至55%、或8%至50%、或8%至45%、或8%至40%、或8%至35%、或8%至30%、或8%至25%、或8%至20%、或8%至15%、或8%至12%、或9%至95%、或9%至90%、或9%至85%、或9%至80%、或9%至75%、或9%至70%、或9%至65%、或9%至60%、或9%至55%、或9%至50%、或9%至45%、或9%至40%、或9%至35%、或9%至30%、或9%至25%、或9%至20%、或9%至15%、或9%至12%的量的DPA。在一些实施方案中，该组合物包含至少大约45%的DPA的量的DPA。在一些替代实施方案中，该组合物包含至少45%、或至少50%、或至少55%、或至少60%、或至少65%、或至少70%、或至少75%、或至少80%、或至少85%、或至少90%、或至少95%的DPA。在一些实施方案中，该组合物包含至少20毫克的DPA，或至少30毫克、或至少40毫克、或至少50毫克、或至少60毫克、或至少90毫克、或至少100毫克、或至少120毫克、或至少150毫克、或至少200毫克、或至少300毫克、或至少400毫克的DPA。在一些实施方案中，该组合物包含酯形式或游离脂肪酸形式的DPA。

[0053] 在其它实施方案中，该组合物包含与二十二碳六烯酸(DHA)相比为显著量或更高相对量的二十二碳五烯酸(DPA)，以使得该组合物中的DPA:DHA比为1:2或更大。在一些替代实施方案中，该组合物中的DPA:DHA比为至少1:1、或至少2:1、或至少3:1、或至少4:1、或至少5:1。该治疗方法提供至少20毫克DPA-N3、或至少30毫克DPA-N3、或至少40毫克DPA-N3、或至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少70毫克DPA-N3、或每天至少75毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少100毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量。在一些实施方案中，该治疗方法提供至少大约至少20毫克的DPA、或至少30毫克、或至少40毫克、或至少50毫克、或至少60毫克、或至少90毫克、或至少100毫克、或至少120毫克、或至少150毫克、或至少200毫克、或至少300毫克、或至少400毫克的DPA的日剂量。在一些实施方案中，该治疗方法提供每天至少大约1,000毫克DPA-N3、或每天至少大约1,500毫克DPA-N3、或每天至少大约2,000毫克DPA-N3、或每天至少大约2,500毫克DPA-N3、或每天至少大约3,000毫克DPA-N3、或每天至少大约3,500毫克DPA-N3、或每天至少大约3,750毫克DPA-N3、或每天至少大约4,000毫克DPA-N3、或每天至少大约4,250毫克DPA-N3的日剂量。

[0054] 在一些实施方案中，该治疗方法提供每天至少大约1毫克/千克的DPA-N3、或每天大约2毫克/千克的DPA-N3、或每天大约3毫克/千克的DPA-N3、或每天大约4毫克/千克的DPA-N3、或每天大约6毫克/千克的DPA-N3、或每天大约8毫克/千克的DPA-N3、或每天大约10毫克/千克的DPA-N3、或每天大约20毫克/千克的DPA-N3、或每天大约30毫克/千克的DPA-N3、或大约40毫克/千克、或大约50毫克/千克的DPA-N3、或每天大约75毫克/千克的DPA-N3、或大约100毫克/千克的剂量。

[0055] 本发明提供包含脂肪酸的可给药组合物，其中所述脂肪酸的重量的至少50%包括 ω -3-脂肪酸，其盐、酯或衍生物，其中所述 ω -3脂肪酸包括二十碳五烯酸(EPA;C20:5-n3)、二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)和二十二碳六烯酸(DHA;C22:6-n3)，其中DHA与EPA(DHA:EPA)的比为小于1:20，并且其中DHA与DPA(DHA:DPA)的比为小于2:1。

[0056] 在一些实施方案中，本发明的组合物包含脂肪酸总量的至少50%的 ω -3脂肪酸，或至少55%、或至少60%、或至少65%、或至少70%、或至少75%、或至少80%、或至少85%、或至少95%、最优先至少90%的 ω -3脂肪酸。

[0057] 在其它实施方案中，EPA与DPA以总脂肪酸的55%至100%，或脂肪酸总量的60%至100%、或65%至100%、或70%至100%、或75%至100%、或80%至100%、或85%至95%、或85%至97%、或88%至95%、或88%至97%、或90%至95%、或90%至97%的量共同存在于本发明的组合物中。

[0058] 所述脂肪酸，如EPA和DPA，可以以游离脂肪酸形式存在，或作为盐、酯或衍生物存在。所述脂肪酸优选作为甘油三酯、酯(如乙酯)或游离脂肪酸组成。可用的脂肪酸的其它形式包括盐、任意类型的酯、酰胺、单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯、磷脂或可以导致所述脂肪酸(如EPA和/或DPA)代谢，或导致将所述脂肪酸(如EPA和/或DPA)并入到体液、组织或器官中的任何其它形式。

[0059] 在一些实施方案中，本发明的组合物包含该组合物中总脂肪酸的至少0.01%的HPA、或至少0.05%的HPA、或至少0.10%的HPA、或至少0.15%的HPA、或至少0.2%的HPA、或至少0.3%的HPA、或至少0.4%的HPA、或至少0.5%的HPA、或至少0.75%的HPA、或至少1%的HPA、或至少1.5%的HPA、或至少2%的HPA、或至少2.5%的HPA、或至少3%的HPA、或至少3.5%的HPA、或至少4%的HPA、或至少4.5%的HPA、或至少5%的HPA、或至少6%的HPA、或至少7%的HPA，或者本发明的组合物包含该组合物中总脂肪酸的至少9%的HPA。

[0060] 在一些实施方案中，本发明的组合物包含该组合物中总脂肪酸的不超过20%的HPA、或不超过15%的HPA、或不超过12%的HPA、或不超过10%的HPA、或不超过8%的HPA、或不超过7%的HPA、或不超过6%的HPA、或不超过5%的HPA、或不超过4%的HPA、或不超过3%的HPA、或不超过2%的HPA、或不超过1.5%的HPA，或者本发明的组合物包含该组合物中总脂肪酸的至少1%的HPA。在一些实施方案中，本发明的组合物包含该组合物中总脂肪酸的1%至20%。

[0061] 在本发明的实施方案中，该组合物包含EPA和DPA，其中EPA:DPA比为99:1至1:99EPA:DPA、或90:1至1:90、或60:1至1:60、或60:1至1:20、或60:1至1:4、或40:1至1:20、或30:1至1:20、或30:1至1:10、或30:1至1:5、或40:1至1:4、或30:1至1:4、或30:1至1:2、或30:1至1:1、或30:1至2:1、或30:1至5:1、或20:1至1:20、或20:1至1:10、或20:1至1:5、或20:1至1:2、或20:1至1:1、或20:1至2:1、或20:1至5:1、或20:1至10:1、或20:1至10:1、或30:1至10:1、或60:1至10:1，或者包含EPA:DPA比为40:1至10:1的EPA和DPA。在一些实施方案中，EPA:DPA的比为大于1:1，优选大于2:1，且更优选大于5:1。在一些实施方案中，EPA:DPA的比为1:1至25:1，优选5:1至20:1，更优选8:1至15:1，甚至更优选9:1至13:1，甚至更优选大约10:1至11:1，最优选大约10:1。

[0062] 在一些实施方案中，存在相对于该组合物中存在的脂肪酸总量相对少量的DHA。在一些实施方案中，本发明的组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过20%的

DHA、或不超过15%的DHA、或不超过12%的DHA、或不超过10%的DHA、或不超过8%的DHA、或不超过7%的DHA、或不超过6%的DHA、或不超过5%的DHA、或不超过4%的DHA、或不超过3%的DHA、或不超过2%的DHA、或不超过1%的DHA。

[0063] 在一些实施方案中,DPA:HPA的比为大约250:1至1:1、或200:1至2:1、或150:1至3:1、或100:1至4:1、或50:1至5:1、或25:1至6:1、或10:1至7:1。在一些优选实施方案中,DPA:HPA的比为大约8:1。在一些实施方案中,DPA:HPA的比为大约3:0。

[0064] 在其它实施方案中,存在与DPA相比相对少量的DHA。在这些实施方案中,本发明的组合物包含不超过15:1的DHA:DPA、或不超过12:1的DHA:DPA、或不超过10:1的DHA:DPA、或不超过8:1的DHA:DPA、或不超过5:1的DHA:DPA、或不超过3:1的DHA:DPA、或不超过2:1的DHA:DPA、或不超过1:1的DHA:DPA、或不超过1:2的DHA:DPA、或不超过1:3的DHA:DPA、或不超过1:4的DHA:DPA、或不超过1:5的DHA:DPA、或不超过1:6的DHA:DPA、或不超过1:7的DHA:DPA、或不超过1:8的DHA:DPA、或不超过1:10的DHA:DPA、或不超过1:12的DHA:DPA、或不超过1:15的DHA:DPA、或不超过1:20的DHA:DPA、或不超过1:25的DHA:DPA、或不超过1:50的DHA:DPA、或不超过1:75的DHA:DPA、或不超过1:90的DHA:DPA、或不超过1:95的DHA:DPA、或不超过1:100的DHA:DPA。在一些实施方案中,DHA:DPA的比优选为小于2:1。

[0065] 在又一些实施方案中,本发明的组合物包含相对于脂肪酸的总量不超过10%的 ω -6脂肪酸,或者包含相比于本发明的组合物所包含的脂肪酸总量不超过9%、或不超过8%、或不超过7%、或不超过6%、或不超过5%、或不超过4.5%、或不超过4%、或不超过3.5%、或不超过3%、或不超过2.5%、或不超过2%、或不超过1.7%、或不超过1.5%、或不超过1.2%、或不超过1%、或不超过0.5%的 ω -6脂肪酸。

[0066] ω -6脂肪酸包括但不限于:亚油酸(LA;C18:2-n6) ; γ -亚油酸(GLA;C18:3-n6) ;二十碳二烯酸(C20:2-n6) ; 二高- γ -亚油酸(DGLA;C20:3-n6) ; 花生四烯酸(ARA;C20:4-n6) ; 以及 ω -6二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n6)。

[0067] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物包含相对于 ω -3脂肪酸加 ω -6脂肪酸的总量不超过10%的 ω -6脂肪酸,或者包含相比于本发明的组合物所包含的 ω -3脂肪酸加 ω -6脂肪酸的总量不超过9%、或不超过8%、或不超过7%、或不超过6%、或不超过5%、或不超过4.5%、或不超过4%、或不超过3.5%、或不超过3%、或不超过2.5%、或不超过2%、或不超过1.7%、或不超过1.5%、或不超过1.2%、或不超过1%、或不超过0.5%的 ω -6脂肪酸。

[0068] 在又一些实施方案中,本发明的组合物包含相对于 ω -3脂肪酸加 ω -6脂肪酸的总量不超过8%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6),或者包含相比于本发明的组合物所包含的 ω -3脂肪酸加 ω -6脂肪酸的总量不超过7%、或不超过6%、或不超过5%、或不超过4.5%、或不超过4%、或不超过3.5%、或不超过3%、或不超过2.5%、或不超过2%、或不超过1.7%、或不超过1.5%、或不超过1.2%、或不超过1%、或不超过0.5%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6)。

[0069] 在一些实施方案中,存在相对于所述组合物中存在的脂肪酸总量总体上相对少量的除EPA、ETA、HPA和DPA之外的 ω -3脂肪酸(或者总体上表示为非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸)。在一些实施方案中,本发明的组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量总体上不超过20%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸;或不超过

15%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过12%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过10%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过8%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过7%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过6%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过4%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过3%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过2%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸；或不超过1%的非-EPA、非-ETA、非-HPA和非-DPA的 ω -3脂肪酸。

[0070] 在一些实施方案中，存在相对于所述组合物中存在的脂肪酸总量相对少量的ALA、SDA与DHA的总和，同时存在大量的EPA、DPA-n3、HPA与ETA的总和。在一些实施方案中，本发明的组合物包含相对于该组合物中存在的脂肪酸总量不超过20%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过15%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过12%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过10%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过8%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过7%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过6%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过5%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过4%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过3%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过2%的ALA、SDA与DHA的总和、或不超过1%的ALA、SDA与DHA的总和，而同时含有相对于该组合物中存在的脂肪酸总量超过40%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和，或者超过50%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过60%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过70%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过75%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过80%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过85%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过90%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或超过95%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或80%至98%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或80%至96%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或85%至98%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或85%至96%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或90%至97%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或90%至96%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和、或90%至95%的EPA、DPAn-3、HPA与ETA的总和。

[0071] 在进一步的实施方案中，本发明的组合物包含相对于脂肪酸的总量不超过8%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6)，或者包含相对于本发明的组合物所包含的脂肪酸总量不超过7%、或不超过6%、或不超过5%、或不超过4.5%、或不超过4%、或不超过3.5%、或不超过3%、或不超过2.5%、或不超过2%、或不超过1.7%、或不超过1.5%、或不超过1.2%、或不超过1%、或不超过0.5%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6)。

[0072] 在其它实施方案中，本发明的组合物包含相对于本发明的组合物所包含的脂肪酸的总量不超过2.5%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6)、不超过0.4%的 ω -6-二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n6)和不超过0.2%的 γ -亚油酸(GLA;C18:3-n6)。

[0073] 进一步的实施方案提供脂肪酸组合物，该脂肪酸组合物包含相对于本发明的组合物所包含的脂肪酸的总量不超过2.5%的花生四烯酸(ARA;C20:4-n6)、不超过0.3%的 ω -6-二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n6)和不超过0.1%的 γ -亚油酸(GLA;C18:3-n6)。

[0074] 在又一些实施方案中，本发明的制剂的活性成分基本上完全由EPA与DPA或其前体(其乙酯、甘油三酯或任何其它可药用盐或衍生物)组成。在这种情况下，不存在大量(优选小于15%、或小于12%、或小于10%、或小于9%、或小于8%、或小于7%、或小于6%、或小于

5%、或小于4%、或小于3%、或小于2%、或小于1%、或小于0.5%、或小于0.25%) 的任何其它脂肪酸。

[0075] 如通过诸如欧洲药典 ω -3脂肪酸浓缩物专论、欧洲药典 ω -3-酸乙酯90%专论或欧洲药典专论方法2.4.29、USP鱼油膳食补充剂专论、USP 35 ω -3-酸乙酯(LOVAZA[®])专论中所公开的方法或任何基本等同的方法(无论通过气相色谱法、HPLC、FPLC或任何其它色谱法)测定的,基于相对于组合物中存在的所有脂肪酸的重量/重量、摩尔/摩尔或色谱面积百分比测定脂肪酸百分比。

[0076] 在一些实施方案中,不是作为组合物中存在的所有脂肪酸的百分比,而是以具体类型的脂肪酸乙酯作为该组合物中存在的所有脂肪酸乙酯的百分比测定脂肪酸百分比,因而从该脂肪酸百分比测定中排除作为例如:游离脂肪酸;单-、二-和三-甘油酯;或存在于磷脂(如磷脂酰丝氨酸或磷脂酰胆碱)或聚山梨醇酯(如吐温80、吐温20或聚山梨醇酯40)中的脂肪酸而存在的脂肪酸。

[0077] 在其它实施方案中,不是作为组合物中存在的所有脂肪酸的百分比,而是以具体类型的游离脂肪酸作为该组合物中存在的所有游离脂肪酸的百分比测定脂肪酸百分比,因而从该脂肪酸百分比测定中排除作为例如:脂肪酸乙酯;单-、二-和三-甘油酯;或存在于磷脂(如磷脂酰丝氨酸或磷脂酰胆碱)或聚山梨醇酯(如吐温80、吐温20或聚山梨醇酯40)中的脂肪酸而存在的脂肪酸。

[0078] 在又一些实施方案中,不是作为组合物中存在的所有脂肪酸的百分比,而是以具体类型的甘油脂肪酸酯作为该组合物中存在的所有甘油脂肪酸酯的百分比测定脂肪酸百分比,因而从该脂肪酸百分比测定中排除作为例如:脂肪酸乙酯;游离脂肪酸;或存在于磷脂(如磷脂酰丝氨酸或磷脂酰胆碱)或聚山梨醇酯(如吐温80、吐温20或聚山梨醇酯40)中的脂肪酸而存在的脂肪酸。

[0079] 在进一步的实施方案中,不是作为组合物中存在的所有脂肪酸的百分比,而是以甘油的二-或三-脂肪酸酯作为该组合物中存在的所有甘油二-和三-脂肪酸酯的百分比测定脂肪酸百分比,因而从该脂肪酸百分比测定中排除作为例如:甘油-单脂肪酸酯;脂肪酸乙酯;游离脂肪酸;或存在于磷脂(如磷脂酰丝氨酸或磷脂酰胆碱)或聚山梨醇酯(如吐温80、吐温20或聚山梨醇酯40)中的脂肪酸而存在的脂肪酸。

[0080] 在又一些实施方案中,不是作为组合物中存在的所有脂肪酸的百分比,而是以甘油的三脂肪酸酯作为该组合物中存在的所有甘油三脂肪酸酯的百分比测定脂肪酸百分比,因而从该脂肪酸百分比测定中排除作为例如:甘油的单-和二-脂肪酸酯;脂肪酸乙酯;游离脂肪酸;或存在于磷脂(如磷脂酰丝氨酸或磷脂酰胆碱)或聚山梨醇酯(如吐温80、吐温20或聚山梨醇酯40)中的脂肪酸而存在的脂肪酸。

[0081] EPA、HPA、DPA或 ω -3-五烯酸可以来源于任何合适的来源,包括植物种子油、来自藻类或真菌的微生物油或来自鱼或其它海洋动物的水产动物油。某些物种是含有DPA的油的特别好的来源,例如海豹油。它们可以以天然油的形式使用,如果该油满足本发明所需的纯度要求,或者可以将其提纯以给出含有本发明的脂肪酸组合物的产品。

[0082] 本发明的组合物可以通过多种方法生产。此类方法可以包括:蒸馏,包括短程蒸馏;尿素沉淀;酶转化浓缩;常规色谱法;HPLC/FPLC;超临界二氧化碳萃取;超临界二氧化碳色谱法;模拟移动床色谱法;超临界二氧化碳模拟移动床色谱法;或化学转化方法如碘内酯

化。此类方法通常是提纯和分离 ω -3脂肪酸领域的技术人员已知的。

[0083] 通常， ω -3脂肪酸浓缩/提纯过程开始于用乙醇酯化水产动物油原材料(如粗鱼油)所包含的脂肪酸(以形成脂肪酸乙酯)以便将 ω -3脂肪酸与原料油的天然甘油三酯分子中共价键合在一起的其它脂肪酸分离。随后，可以将该材料蒸馏一次或几次以获得超过60%-70%的 ω -3-酸乙酯浓度。或者，可以单独地或与蒸馏结合使用酶浓缩、尿素沉淀或超临界萃取，以达到高于70%-90%的 ω -3水平。为了制备单一 ω -3脂肪酸的高纯浓缩物，诸如色谱法、超临界色谱法、模拟移动床色谱法、超临界模拟移动床色谱法或化学转化法如碘内酯化的方法通常是为达到高于50%、或高于60%、或高于70%、或高于80%、或高于90%、或高于95%的单一 ω -3脂肪酸如ETA、EPA、HPA、DPA、TPA或DHA的水平最实用的。

[0084] 本领域技术人员将能够根据上述方法按需设计适于制备特定 ω -3脂肪酸组合物的工艺。此类工艺足够灵活以影响天然存在于可得鱼油原材料与其它水产动物油中的长链C18、C20、C21和C22脂肪酸之间的相对比例。其不仅提供了个体 ω -3脂肪酸的浓缩，而且它们之间的比例将保持在由性质改变造成的改变模式中。但是，合适的方法弥补有时可能自然发生的极端变化。因此，对本领域技术人员来说，能够制造具有不变的和预定的组成的产品。

[0085] EPA在鱼油或其它水产动物油中相对丰富并可以通过应用浓缩和提纯技术相对容易地从此类鱼油或水产动物油中获得。DPA和HPA以低得多的浓度存在。为了制备本发明的组合物，可以根据上面提到的方法从鱼油或其它水产动物油浓缩并提纯DPA或HPA，单独的或DPA与EPA和/或HPA的组合。或者，DPA或HPA可以由高纯度EPA浓缩物通过在该分子的羧基侧上用两个或一个氢饱和的碳延长EPA脂肪酸链(C2-延长或C1-延长)化学制备(例如采用类似方法或具有同等结果的替代方法，如由Kuklev DV和Smith WL在Chem Phys Lipids, 2006;144 (2) :172-177中描述的方法)。在另一替代方法中，可以使用类似于上述那些方法的用于EPA的C2-延长(或C1-延长)的方法将高纯度EPA浓缩物部分转化为DPA(或HPA)，因而直接得到本发明的组合物或用于本发明的组合物的中间体。

[0086] 一旦已获得并在必要时纯化含有一种或多种所需脂肪酸的油，这些油可以混合以获得期望的EPA、DPA、HPA、DHA、TPA、其它 ω -3脂肪酸和 ω -6脂肪酸的相对量以获得上文中详细描述的本发明的组合物。

[0087] 鱼油也可能含有副产物和污染物如杀虫剂、氯化或溴化烃类、重金属、胆固醇和维生素。在生产浓缩物的过程中，这些组分的浓度与未处理鱼油相比显著降低。此类降低因纯化方法的性质和它们浓缩几种或特定 ω -3脂肪酸的能力而是固有的，因而除去其它化合物。

[0088] 组合物中包含超过60%的 ω -3脂肪酸的甘油三酯可以由乙酯和甘油通过公知的、出版的或替代的化学合成方法或酶法制得。游离酸可以由乙酯通过公知的水解或皂化方法制得。将乙酯转化为甘油三酯、游离脂肪酸和包含脂肪酸的其它分子形式的方法通常是通过化学方法或酶法将 ω -3脂肪酸由一种形式转化为另一种形式的领域的技术人员已知的。

[0089] 本发明的组合物可以通过向有此需要的受试者(如易感或患有疾病或病况的受试者，或需要治疗疾病或病况的受试者)施用有效量的此类组合物用于治疗患者。本发明提供了治疗、预防和减轻与疾病或病况相关的症状的方法，包括施用本发明的组合物。示例性疾病或病况包括但不限于：高甘油三酯血症(例如由本领域技术人员通常通过评估空腹甘油

三酯(TG)水平来确定);具有TG $\geq 500\text{mg/dL}$ (VHTG)的高甘油三酯血症;具有TG 200–499mg/dL的高甘油三酯血症;在接受他汀类药物治疗时具有TG 200–499mg/dL(HTG)的高甘油三酸酯血症;高胆固醇血症;混合性血脂异常;冠状动脉心脏病(CHD);血管疾病;动脉粥样硬化性疾病及相关病况;心力衰竭;心律失常;与心律失常相关的凝血病况;高血压;凝血相关病症,包括手术后深静脉血栓形成或其它高危血栓形成病况;肾病;肾脏或尿路疾病;视网膜病变;认知障碍、精神障碍、神经障碍和其它CNS障碍,包括但不限于精神分裂症、抑郁症、双相性障碍和任何形式的痴呆(包括缺血性痴呆和血管性痴呆);自身免疫性疾病;炎性疾病;哮喘、COPD或其它呼吸疾病;皮肤病;代谢综合征;糖尿病或其它形式的代谢性疾病;肝病,包括脂肪性肝病;影响感官的疾病,包括影响视觉和听觉的那些;胃肠道疾病;男性或女性生殖系统或相关次级性器官的疾病;任何类型的癌症,包括淋巴瘤、骨髓瘤和实体肿瘤癌症;由病毒、细菌、真菌、原生动物或其它生物体引发的任何感染。本发明还提供了心脏事件和/或心血管事件和/或血管事件和/或症状的治疗和/或预防。本发明还提供了减少此类事件的数量、以及减轻或改善与此类事件相关的症状。

[0090] 心血管和/或心脏事件可以包括但不限于:心肌梗死、缺血性心脏病发作、缺血性发作、急性咽峡炎(acute angina)、急性咽峡炎导致的住院治疗、中风、短暂性脑缺血发作、心脏血运重建、采用支架置入术的心脏血运重建、颈动脉血运重建、采用支架置入术的颈动脉血运重建、外周动脉血运重建、采用支架置入术的外周动脉血运重建、斑块破裂、心血管事件导致的死亡以及心血管事件导致的住院治疗。心血管和/或心脏事件还可以包括本领域技术人员认为落入此类别的其它事件。

[0091] 本发明提供了通过将 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯给药于有此需要的受试者来治疗高甘油三酯血症(TG $\geq 500\text{mg/dL}$ 、TG $\geq 200\text{mg/dL}$ 、TG $\geq 150\text{mg/dL}$ 、TG200–499mg/dL、TG300–499mg/dL、TG350–499mg/dL或TG150–199mg/dL)、混合性血脂异常或如上详细说明的任何其它疾病或医学状况的方法。本发明还提供了降低空腹脂质参数,如甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇、总胆固醇、非-HDL胆固醇、游离脂肪酸、和总非高脂蛋白胆固醇(非-HDL)胆固醇的方法。本发明还提供了提高高脂蛋白(HDL)胆固醇水平的方法。所述治疗方法提供每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少100毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量。在一些实施方案中,该治疗方法提供每天至少大约1,000毫克DPA-N3、或每天至少大约1,500毫克DPA-N3、或每天至少大约2,000毫克DPA-N3、或每天至少大约2,500毫克DPA-N3、或每天至少大约3,000毫克DPA-N3、或每天至少大约3,500毫克DPA-N3、或每天至少大约3,750毫克DPA-N3、或每天至少大约4,000毫克DPA-N3、或每天至少大约4,250毫克DPA-N3的剂量。

[0092] 在其它实施方案中,所述组合物包含与二十二碳六烯酸(DHA)相比为显著量或更高相对量的二十二碳五烯酸(DPA)以使得该组合物中的DPA:DHA比为1:2或更大。在一些替代实施方案中,组合物中的DPA:DHA比为至少1:1、或至少2:1、或至少3:1、或至少4:1、或至少5:1。

[0093] 在一些实施方案中,所述治疗方法提供每天至少大约1毫克/千克的DPA-N3、或每天大约2毫克/千克的DPA-N3、或每天大约3毫克/千克的DPA-N3、或每天大约4毫克/千克的DPA-N3、或每天大约6毫克/千克的DPA-N3、或每天大约8毫克/千克的DPA-N3、或每天大约10毫克/千克的DPA-N3、或每天大约20毫克/千克的DPA-N3、或每天大约30毫克/千克的DPA-N3、或每天大约40毫克/千克的DPA-N3、或每天大约50毫克/千克的DPA-N3、或每天大约75毫克/千克的DPA-N3、或大约100毫克/千克的DPA-N3的剂量。

[0094] 在一些实施方案中,本发明的组合物可以包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯,其可用于治疗高甘油三酯血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200-499\text{mg/dL}$ 、 $TG 300-499\text{mg/dL}$ 、 $TG 350-499\text{mg/dL}$ 或 $TG 150-199\text{mg/dL}$)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供每天至少20毫克DPA-N3、或每天至少25毫克DPA-N3、或每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少70毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少100毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或者每天至少800毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量。在一些实施方案中,本发明的方法涉及降低有此需要的受试者的血浆脂质参数。该血浆脂质参数可以在空腹状态或进食状态下测得。在一些实施方案中,该方法包括施用游离脂肪酸形式或酯形式的DPA。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线甘油三酯水平降低至少10%、或至少15%、或至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线总胆固醇水平降低至少1%、或至少2%、或至少3%、或至少4%、或至少5%、或至少6%、或至少7%、或至少8%、或至少9%、或至少10%。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线低密度脂蛋白(LDL)水平降低至少10%、或至少15%、或至少20%、或至少25%、或至少30%、或至少35%、或至少40%、或至少45%、或至少50%。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线游离脂肪酸水平降低至少5%、或至少7%、或至少10%、或至少15%、或至少20%。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线非-HDL胆固醇水平降低至少1%、或至少2%、或至少3%、或至少4%、或至少5%、或至少6%、或至少7%、或至少8%、或至少9%、或至少10%。在一些实施方案中,该方法包括相比于基线高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平提高至少1%、或至少2%、或至少3%、或至少4%、或至少5%、或至少6%、或至少7%、或至少8%、或至少9%、或至少10%。在一些实施方案中,在每日给药一段时期如一周、或一个月、或两个月、或三个月或更久之后可以实现脂质参数的这种变化。

[0095] 在其它实施方案中,本发明的组合物可以包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯并且可以包含相对少量的 ω -3二十二碳六烯酸(DHA-n3),其可用于治疗高甘油三酯血症($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200-499\text{mg/dL}$ 、 $TG 300-499\text{mg/dL}$ 、 $TG 350-499\text{mg/dL}$ 或 $TG 150-199\text{mg/dL}$)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供每天至少20毫克DPA-N3、或每天至少25毫克DPA-N3、或每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每

天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量,同时提供每天小于1500毫克的DHA、或小于1200毫克的DHA、或小于1000毫克的DHA、或小于800毫克的DHA、或小于700毫克的DHA、或小于600毫克的DHA、或小于500毫克的DHA、或小于400毫克的DHA、或小于350毫克的DHA、或小于300毫克的DHA、或小于250毫克的DHA、或小于200毫克的DHA、或小于150毫克的DHA、或小于120毫克的DHA、或小于100毫克的DHA、或小于80毫克的DHA、或小于60毫克的DHA、或小于40毫克的DHA、或小于30毫克的DHA、或小于25毫克的DHA、或小于20毫克的DHA或其甘油酯或乙酯的剂量。在进一步的实施方案中,本发明的组合物可以包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯并且包含相对少量的 ω -3二十二碳六烯酸(DHA-n3),其可用于治疗高甘油三酯血症(TG \geq 500mg/dL、TG \geq 200mg/dL、TG \geq 150mg/dL、TG200-499mg/dL、TG300-499mg/dL、TG350-499mg/dL或TG150-199mg/dL)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3、或每天至少1000毫克DPA-N3、或每天至少1200毫克DPA-N3、或每天至少1500毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量,同时提供相对少量的DHA-N3,以使得DHA:DPA剂量比为不超过15:1的DHA:DPA、或不超过12:1的DHA:DPA、或不超过10:1的DHA:DPA、或不超过8:1的DHA:DPA、或不超过5:1的DHA:DPA、或不超过3:1的DHA:DPA、或不超过2:1的DHA:DPA、或不超过1:1的DHA:DPA、或不超过1:2的DHA:DPA、或不超过1:3的DHA:DPA、或不超过1:5的DHA:DPA、或不超过1:8的DHA:DPA、或不超过1:10的DHA:DPA、或不超过1:15的DHA:DPA、或不超过1:20的DHA:DPA的相对日剂量。

[0096] 在一些实施方案中,在治疗受试者时可以通过差异性地改变血液血小板与其片段(也称为血小板微颗粒)之间的比率来证实本发明的组合物的改善的特性。此类片段可以作为整体评估,或作为片段子类别进行检查和描述。

[0097] 在其它实施方案中,在治疗受试者时可以通过在静止状态(未活化的血小板)或活化阶段中差异性地改变血液血小板与其片段的表面电荷来证实本发明的组合物的改善的特性。

[0098] 在又一些其它实施方案中,用本发明的组合物治疗受试者或患者影响了凝血级联反应并差异性地改变凝血或出血时间或血小板聚集时间与密度。

[0099] 在进一步的实施方案中,使用本发明的组合物的治疗改善了响应动脉粥样疾病的血管愈合过程。此类愈合可以由如通过血管内超声(IVUS)、射线照相、放射学、非介入性超声、断层摄影术、磁共振干扰(MRI)或其它可接受的方法所测定的以下事实来证实:随时

间推移而减轻的狭窄和/或再狭窄、降低或更少的动脉管壁内膜中层厚度 (IMT) 增加、在具有狭窄或凝块堆积的血管位置处更大的管腔尺寸和/或更大的血管直径。在其它实施方案中，此类改善的愈合可以通过血管壁组成如血管壁中减少的泡沫细胞存在或原纤维化组织来证实。在又一些实施方案中，此类改善的血管愈合通过血管壁中改善的炎性标志物来证实。

[0100] 使用本发明的组合物的治疗所获得的改善的特性还可以通过对哺乳动物的血液/血清/血浆的脂质和脂蛋白水平的差异性影响来证实；这些包括但不限于：甘油三酯 (TG)、总胆固醇、非-HDL-胆固醇、LDL-胆固醇、VLDL-胆固醇、载脂蛋白B、载脂蛋白A、载脂蛋白C-III、HDL-胆固醇和Lp-PLA2。本发明的组合物还可用于对以下的一种或多种提供有益的影响：载脂蛋白A-I (apo A-I)、载脂蛋白B (apo B)、apo A-I/apo B比、脂蛋白(a) (Lp[a])、脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)、低密度脂蛋白 (LDL) 粒子数和尺寸、氧化LDL、C-反应蛋白 (CRP)、高敏C-反应蛋白 (HSCRP)、细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)、E-选择蛋白、P-选择蛋白、血管细胞粘附分子1 (VCAM-1) 或分化抗原簇106 (CD106)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2 (IL-2)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、白介素-10 (IL-10)、白介素-12 (IL-12)、白介素-15 (IL-15)、白介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、高半胱氨酸、血栓烷B2 (TXB2)、血栓烷A2 (TXA2)、2,3-dinor血栓烷B2、游离脂肪酸 (FFA)、血清淀粉样蛋白A1、血清淀粉样蛋白A2、血清淀粉样蛋白A3、血清淀粉样蛋白A4、硫代巴比妥酸 (TBA) 反应物质、脂联素 (GBP-28)、血红蛋白A1c (HbA1c)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、纤维蛋白原、纤维蛋白D-二聚体、血小板源性微颗粒、平均血小板体积 (MPV)、血小板亚群、心率、收缩压与舒张压、核因子活化B细胞 κ 轻链增强子 (NF- κ B)、二磷酸腺苷诱导的血小板聚集、血小板内皮细胞粘附分子 (PECAM-1)、玻璃粘附蛋白受体 ($\alpha_v\beta_v$) 和糖蛋白IIb/IIIa (gpIIb/IIIa)。本发明的组合物还可用于治疗、预防和减轻与上述相关的病况相关的症状的方法。

[0101] 测定哺乳动物的对比血液/血清/血浆的脂质和脂蛋白水平以及对这些水平的治疗效果的方法通常是本领域技术人员已知的，并通常基于空腹脂质与脂蛋白水平。通常在一组受试者对比另一组受试者的基础上评估积极治疗对比安慰剂的差异，如果适当的统计学比较的p值等于或小于0.05，则记录为显著变化。大于0.05但等于或小于0.10的p值可以被认为是边缘显著 (BS)。大于0.10的p值通常被认为不显著 (NS)。在一个实施方案中，使用本发明的组合物的治疗比现有技术中已知的其它 ω -3组合物(如 LOVAZA®、EPANOVA™ 或 AMR101) 在与安慰剂或基线相比降低以下参数方面更有效：TG水平、总-胆固醇水平、非-HDL-胆固醇水平、VLDL-胆固醇水平、LDL-胆固醇水平、载脂蛋白B水平、载脂蛋白C-III水平、Lp-PLA2水平或其任意组合。在其它实施方案中，在基线TG超过500mg/dL的患者中、在基线TG在200-499mg/dL范围内的接受他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300-700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350-700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300-750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350-750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300-700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350-700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为

200mg/dL或更高且TG在300–750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350–750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者中实现了在此类更有效的降低这些参数的效果。

[0102] 在进一步的实施方案中,与他汀类药物疗法一起使用本发明的组合物的治疗比现有技术中已知的其它 ω -3组合物(如LOVAZA®、EPANOVA™或AMR101)在与安慰剂或基线相比降低以下参数方面更有效:TG水平、总-胆固醇水平、非-HDL-胆固醇水平、VLDL-胆固醇水平、LDL-胆固醇水平、载脂蛋白B水平、载脂蛋白C-III水平、Lp-PLA2水平或其任意组合。在其它实施方案中,在基线TG超过500mg/dL的患者中、在基线TG在200–499mg/dL范围内的接受他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300–700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350–700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300–750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、在基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350–750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300–700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350–700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中、或在基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300–750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者中实现了此类更有效的降低这些参数的效果。

[0103] 本发明还提供了降低受试者的甘油三酯水平的方法,其中该受试者的非-HDL胆固醇水平如LDL-胆固醇水平相对于例如治疗前的基线水平降低或不显著提高。在一些实施方案中,使用本发明的组合物的治疗与安慰剂相比导致基线TG水平高于500mg/dL的患者较小变化(相对于基线小于10%的变化,或小于5%)和/或非显著变化的非-HDL胆固醇水平(如LDL-胆固醇水平)。在进一步的实施方案中,使用本发明的组合物的治疗与安慰剂相比导致基线TG水平高于500mg/dL的患者的LDL-胆固醇水平降低。在一些实施方案中,该方法涉及共同施用他汀类药物。

[0104] 在另一实施方案中,与安慰剂相比使用本发明的组合物的治疗不提高基线TG水平为200–499mg/dL同时接受他汀类药物疗法的患者的LDL-胆固醇水平。

[0105] 在再一实施方案中,与安慰剂相比使用本发明的组合物的治疗导致基线TG水平为200–499mg/dL同时接受他汀类药物疗法的患者的LDL-胆固醇水平显著降低。

[0106] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物与安慰剂相比导致LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300–700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者、LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350–700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者、LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300–750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者、或LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350–750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者的LDL-胆固醇水平显著降低。最后,另一实施方案,本发明的组合物与安慰剂相比导致非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300–700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者、非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350–700mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者、非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300–750mg/dL范围内的未接受他汀类

药物治疗的患者、或非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350-750mg/dL范围内的未接受他汀类药物治疗的患者的LDL-胆固醇水平显著降低。

[0107] 在另一实施方案中,与他汀类药物疗法一起使用本发明的组合物的治疗与安慰剂相比导致基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300-700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350-700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在300-750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、或基线LDL-胆固醇为190mg/dL或更高且TG在350-750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者的LDL-胆固醇水平显著降低。

[0108] 最后,另一实施方案,与他汀类药物疗法一起使用本发明的组合物的治疗与安慰剂相比导致基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300-700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350-700mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在300-750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者、或基线非-HDL-胆固醇为200mg/dL或更高且TG在350-750mg/dL范围内的未接受基线他汀类药物治疗的患者的LDL-胆固醇水平显著降低。

[0109] 在另一实施方案中,本发明的组合物在与安慰剂或基线相比提高HDL-胆固醇水平、载脂蛋白-A水平或其组合方面比现有技术中已知的其它 ω -3组合物(如LOVAZA®、EPANOVA™或AMR101)更有效。

[0110] 在再一实施方案中,本发明的组合物在与安慰剂或基线相比降低载脂蛋白-B(Apo-B)水平、载脂蛋白-CIII水平、Lp-PLA2水平或其任意组合方面比现有技术中已知的其它 ω -3组合物(如LOVAZA®、EPANOVA™或AMR101)更有效。

[0111] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物与安慰剂或基线相比在降低基线TG水平高于500mg/dL的患者的TG并同时导致LDL-胆固醇的较少提高、LDL-胆固醇较少的非显著提高、LDL-胆固醇完全不提高或LDL-胆固醇更有效的降低方面比现有技术中已知的其它 ω -3组合物(如LOVAZA®、EPANOVA™或AMR101)更有效。

[0112] 在一些实施方案中,使用本发明的组合物可以允许减少受试者所需的他汀类药物的剂量。例如,与并未共同施用本发明的组合物的受试者相比,在接受他汀类药物疗法的受试者中共同施用本发明的组合物可以允许减少他汀类药物的剂量。在一些实施方案中,他汀类药物的剂量可以减少至少10%、或至少25%、或至少50%、或至少75%。

[0113] 在一些实施方案中,使用本发明的组合物可以减少受试者达到建议的血液水平所需的时间。例如,施用本发明的组合物可以令受试者达到目标脂质水平,例如在NCEP ATP III指南中描述的那些,或由保健医生建议的任何水平。在一些实施方案中,时间的减少大于5%、或大于15%、或大于25%、或大于50%、或大于75%。

[0114] 本发明的组合物还可用于治疗冠状动脉心脏病(CHD)、血管疾病、动脉粥样硬化性疾病或相关病况。本发明的组合物还可用于治疗和/或预防和/或减少心脏事件和/或心血管事件和/或血管事件和/或症状。在哺乳动物中确定此类心血管疾病/病况和预防事件/症状以及确定治疗及由此获得的预防/治疗效果的方法通常是本领域技术人员已知的。

[0115] 本发明还涉及采用伴随治疗方案或含其它活性药物成分的组合产品治疗此类病况。此类伴随或固定的联合治疗可以包括他汀类药物、抗凝剂(如阿司匹林(aspirin)或氯

吡格雷(clopidogrel)、抗高血压药(如利尿剂、 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体(ARB)拮抗剂)或对心血管疾病的其它治疗。

[0116] 本发明还包括药物组合物,例如,单位剂量,包含一种或多种HMG-CoA还原酶抑制剂(“他汀类药物”)和本发明的 ω -3脂肪酸组合物。本发明可以包含通常被认为是安全的量的目前已知或将来获知的他汀类药物。目前有七种广泛使用的他汀类药物:阿托伐他汀(atorvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)和辛伐他汀(simvastatin)。第八种他汀类药物西立伐他汀(cerivastatin)在撰写本文时已经从美国市场撤出。但是,本领域技术人员可以想到如果西立伐他汀最终被确定为在某些治疗方案中是安全和有效的,那么西立伐他汀可以与本发明的一些实施方案结合使用。此类他汀类药物通常以它们的常见日剂量使用,其包括但不限于洛伐他汀10毫克、20毫克、40毫克;普伐他汀10毫克、20毫克、40毫克、80毫克;辛伐他汀5毫克、10毫克、20毫克、40毫克、80毫克;氟伐他汀20毫克、40毫克、80毫克;阿托伐他汀10毫克、20毫克、40毫克、80毫克;瑞舒伐他汀5毫克、10毫克、20毫克、40毫克;和匹伐他汀1毫克、2毫克、4毫克、8毫克。

[0117] 通常,他汀类药物的效果是剂量依赖性的,即剂量越高,治疗效果越大。但是,各种他汀类药物的效果不同,因此一种他汀类药物的治疗效果水平不一定与其它他汀类药物的治疗效果水平直接相关。例如,在他汀类药物中,生物利用度差别很大。具体而言,已经显示辛伐他汀具有小于5%的生物利用度,而氟伐他汀具有大约24%的生物利用度。他汀类药物的吸收速率在洛伐他汀的大约30%到氟伐他汀的98%的范围内。在除普伐他汀之外的所有他汀类药物中发生首过代谢。普伐他汀也是与其它他汀类药物(其是超过90%蛋白质结合的)相比蛋白质结合最少的他汀类药物(大约50%)。因此,他汀类药物具有彼此不同的性质。包括各种他汀类药物或多种他汀类药物的本发明的组合产品也是不同的。

[0118] 本发明还包括治疗方法,包括作为伴随疗法或以包含他汀类药物和本发明的组合物的固定剂量组合产品来给药一种或多种他汀类药物与本发明的 ω -3脂肪酸组合物。该治疗方法将常见剂量或替代剂量的一种或多种他汀类药物与本发明的组合物的施用结合起来。

[0119] 在一些实施方案中,本发明的组合物包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯,以及常见或替代的他汀类药物剂量,其可用于治疗高甘油三酯血症(TG \geq 500mg/dL、TG \geq 200mg/dL、TG \geq 150mg/dL、TG200-499mg/dL或TG 150-199mg/dL)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少70毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少100毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3或其甘油酯或乙酯的剂量以及常见或替代的他汀类药物剂量。

[0120] 在其它实施方案中,本发明的组合物包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯并包含相对少量的 ω -3二十二碳六烯酸(DHA-n3),以及常见或替代的他

汀类药物剂量,其可用于治疗高甘油三酯血症 ($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200-499\text{mg/dL}$ 或 $TG 150-199\text{mg/dL}$)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供常见或替代的他汀类药物剂量以及每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3 或其甘油酯或乙酯的剂量,同时提供每天小于2000毫克的DHA、或小于1900毫克的DHA、或小于1500毫克的DHA、或小于1200毫克的DHA、或小于1000毫克的DHA、或小于800毫克的DHA、或小于700毫克的DHA、或小于600毫克的DHA、或小于500毫克的DHA、或小于400毫克的DHA、或小于350毫克的DHA、或小于300毫克的DHA、或小于250毫克的DHA、或小于200毫克的DHA、或小于150毫克的DHA、或小于120毫克的DHA、或小于100毫克的DHA、或小于80毫克的DHA、或小于60毫克的DHA、或小于50毫克的DHA、或小于40毫克的DHA、或小于30毫克的DHA、或小于25毫克的DHA、或小于20毫克的DHA 或其甘油酯或乙酯。

[0121] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物包含显著量的 ω -3二十二碳五烯酸(DPA-n3)或其甘油酯或乙酯并且包含相对少量的 ω -3二十二碳六烯酸(DHA-n3),以及常见或替代的他汀类药物剂量,其可用于治疗高甘油三酯血症 ($TG \geq 500\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 200\text{mg/dL}$ 、 $TG \geq 150\text{mg/dL}$ 、 $TG 200-499\text{mg/dL}$ 或 $TG 150-199\text{mg/dL}$)、混合性血脂异常或上文详细说明的任何其它疾病或医学状况。此类治疗方法向有此需要的受试者提供常见或替代的他汀类药物剂量以及每天至少30毫克DPA-N3、或每天至少40毫克DPA-N3、或每天至少50毫克DPA-N3、或每天至少60毫克DPA-N3、或每天至少70毫克DPA-N3、或每天至少80毫克DPA-N3、或每天至少90毫克DPA-N3、或每天至少100毫克DPA-N3、或每天至少120毫克DPA-N3、或每天至少150毫克DPA-N3、或每天至少160毫克DPA-N3、或每天至少180毫克DPA-N3、或每天至少200毫克DPA-N3、或每天至少250毫克DPA-N3、或每天至少300毫克DPA-N3、或每天至少350毫克DPA-N3、或每天至少400毫克DPA-N3、或每天至少500毫克DPA-N3、或每天至少600毫克DPA-N3、或每天至少800毫克DPA-N3、或每天至少1000毫克DPA-N3、或每天至少1200毫克DPA-N3、或每天至少1500毫克DPA-N3 或其甘油酯或乙酯的剂量,同时提供相对少量的DHA-N3,以使得DHA:DPA剂量比为不超过15:1的DHA:DPA、或不超过12:1的DHA:DPA、或不超过10:1的DHA:DPA、或不超过8:1的DHA:DPA、或不超过5:1的DHA:DPA、或不超过3:1的DHA:DPA、或不超过2:1的DHA:DPA、或不超过1:1的DHA:DPA、或不超过1:2的DHA:DPA、或不超过1:3的DHA:DPA、或不超过1:5的DHA:DPA、或不超过1:8的DHA:DPA、或不超过1:10的DHA:DPA、或不超过1:15的DHA:DPA、或不超过1:20的DHA:DPA的相对日剂量。

[0122] 在一些实施方案中,本发明的组合物进一步包含浓度为至少0.05%的TPA。在一些实施方案中,TPA浓度为大约0.01%至大约5%、或大约0.05%至大约2%、或大约0.1%至大约1%、或大约0.2%至大约0.8%、或大约0.4%至大约0.6%、或大约0.5%。

[0123] 本发明的组合物还可以被视为一般营养补充剂。

[0124] 按EPA+DPA日剂量计,优选以每天100毫克至10,100毫克、或每天200毫克至8,100

毫克、或每天300毫克至6,100毫克、或每天400毫克至5,100毫克、或每天500毫克至4,100毫克的剂量提供本发明的组合物。

[0125] 按EPA+HPA+DPA日剂量计,优选以每天100毫克至10,100毫克、或每天200毫克至8,100毫克、或每天300毫克至6,100毫克、或每天400毫克至5,100毫克、或每天500毫克至4,100毫克的剂量提供本发明的组合物。

[0126] 制剂可以是单日剂量制剂,以便在一次剂量中提供上述摄入量,或者可以是方便划分的剂量,例如由两粒至四粒软明胶或其它剂型组成的日剂量,各软明胶或其它剂型含有300-1500毫克的为本发明中体现的任何形式的EPA+DPA或EPA+DPA+HPA。

[0127] 可以包含调味剂(Flavourants)或乳化剂以便例如使该制剂可口。可以存在其它常规添加剂、稀释剂和赋形剂。用于摄取的制剂可以为胶囊、干粉、片剂、溶液、油、乳剂的形式或任何其它适当的形式。胶囊可以是硬或软明胶胶囊、琼脂胶囊或任何其它适当的胶囊。

[0128] 在本发明中包括本发明的制剂在制造用于治疗或预防任何疾病或病症(包括上文提到的那些)的药物中的用途。

[0129] ω -3脂肪酸组合物任选地包含化学抗氧化剂如 α -生育酚,其以纯形式施用,或悬浮在植物油如大豆油或玉米油中。

[0130] 混合的脂肪酸组合物随后可以被并入到用于口服、肠内、肠胃外、直肠、阴道、皮肤或其它给药途径的任何适当剂型中。软或硬明胶胶囊、经调味的油混合物、乳化剂或其它液体形式、以及微胶囊粉末或其它干形式的载体(vehicles)均是施用该产品的适当方式。

[0131] 配制的含有 ω -3脂肪酸组合物的最终药物产品可以如本领域中已知那样以胶囊、片剂、可分散在饮料中的粉末、或另外的固体口服剂型、液体、软凝胶胶囊或其它方便的剂型如在胶囊中的口服液体给药于有此需要的哺乳动物或患者。在一些实施方案中,该胶囊包含硬明胶。该组合产品还可以被包含在适于注射或输注的液体中。

[0132] 药用级成品剂型的实例:(a)软或硬明胶胶囊,各含有500毫克或1000毫克20份游离脂肪酸形式的EPA与1份游离脂肪酸形式的DPA的混合物;(b)如在(a)中那样,但是其中用任何适当的生物可同化形式(如乙酯)的脂肪酸替代EPA和DPA游离脂肪酸;(c)如在(a)-(b)中那样,但是其中该材料为微胶囊化粉末形式,其可以以粉末形式使用或被压制成片剂。此类粉末可以通过本领域技术人员已知的多种技术制备;(d)如在(a)-(b)中那样,但是其中该制剂为液体或乳剂,适当地调味以便适口地口服给药;(e)如在(a)-(b)中那样,但是其中该材料被配制成适于局部施用的可药用载体,如乳膏剂或软膏剂。

[0133] 本发明的 ω -3组合物还可以与一种或多种非活性药物成分(本文中通常也称为“赋形剂”)的组合一起给药。非活性成分例如用于使活性成分增溶、悬浮、增稠、稀释、乳化、稳定、保存、保护、着色、调味和造型,成为安全、方便和以其它方式适于使用的可用且有效的制剂。因此,非活性成分可以包括胶体二氧化硅、交聚维酮、乳糖一水合物、卵磷脂、微晶纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、十二烷基硫酸钠、硬脂酰醇富马酸钠、滑石、二氧化钛和黄原胶(xanthum gum)。

[0134] 本文中所用的术语“可药用载体”包括以下任意一种:其中第一API和任选的其它成分完全溶解在增溶剂中的溶液(例如可药用溶剂或溶剂混合物),其中该溶液在大约室温下保持为澄清液体形式;混悬液;油;或半固体,其中第一API和任选的其它成分完全或部分溶解在增溶剂中(乳剂、乳膏剂等等)。

[0135] 本文中所用的“药用级成品剂型”可以理解为适合于给药于例如人或动物受试者并具有监管部门可接受的含量均匀度的单位剂型。例如，在USP的含量均匀度要求下，药用级成品剂型应具有在所需剂量的85%至115%范围内的API的量，以及小于或等于6.0%的RSD。此外，当在室温(大约23°C至27°C，优选大约25°C)和60%相对湿度下储存时，药用级成品剂型在可药用持续时间内必须是稳定的(即具有“保质期”)，该持续时间优选为至少六个月，或至少一年，或至少两年。通常，根据药学领域公知的标准(包括ICH指南中记载的那些)通过物理外观和/或成分的化学改质来确定稳定性。

[0136] ω -3脂肪酸剂型任选地包括化学抗氧化剂如 α -生育酚，油类如大豆油和部分氢化的植物油，以及润滑剂如分馏椰子油、卵磷脂和上述成分的混合物。

[0137] 实施例

[0138] 实施例1

[0139] 通过以98:2的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体MEGAPEX E90D00EE (90%的EPA乙酯) 和MAXOMEGA DPA95 FFA(由EPA乙酯浓缩物制得的 $\geq 95\%$ 的DPA合成脂肪酸) 来制备本发明的组合物。这些中间体由Chempart Korea (MEGAPEX) 和来自英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表1中。所得新型组合物包含89.10%的EPA、1.95%的DPA、0.19%的HPA、91.24%的 ω -3-五烯酸、小于0.01%的DHA、91.24%的 ω -3-五烯酸、93.09%的总 ω -3脂肪酸、3.15%的ARA和3.57%的 ω -6脂肪酸(均为面积%)。

[0140] 表1. 实施例1的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	98.0%		新型组合物
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE	
c18:0	0.05	0	0.05
c18:1n9	0.06	0	0.06
c18:1n7	0.02	0	0.02
c18:2n6	0.01	0	0.01
c18:3n6	0.02	0	0.02
c18:3n3	0.03	0	0.03
c18:4n3	0.42	0	0.41
c18:4n1	0.07	0	0.07
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0.25	0	0.25
c20:3n9	0	0	0.00
[0141] c20:3n6	0.15	0	0.15
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	3.21	0	3.15
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.44	0	1.41
c20:5n3	90.92	0	89.10
c22:0	0.3	0	0.29
c22:1n11	0.07	0	0.07
c22:1n9	0.18	0	0.18
c22:1n7	0.19	0	0.19
c21:5n3	0.19	0	0.19
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0	97.27	1.95
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.01
其它	2.42	2.4	2.42
	100	100	100

[0142] 实施例2

[0143] 通过以96:4的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体MEGAPEX E90D00EE (90% 的EPA乙酯) 和MAXOMEGA DPA95 FFA(由EPA乙酯浓缩物制得的≥95%的DPA合成脂肪酸) 来制备本发明的组合物。这些中间体由Chempert Korea (MEGAPEX) 和来自英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表2中。所得新型组合物包含87.28%的EPA、3.89%的DPA、0.18%的HPA、91.35%的ω-3-五烯酸、小于0.01%的DHA、93.17%的总ω-3脂肪酸和3.49%的ω-6脂肪酸(均为面积%)。

[0144] 表2. 实施例2的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	96.0%		4.0%
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE	新型组合物
c18:0	0.05	0	0.05
c18:1n9	0.06	0	0.06
c18:1n7	0.02	0	0.02
c18:2n6	0.01	0	0.01
c18:3n6	0.02	0	0.02
c18:3n3	0.03	0	0.03
c18:4n3	0.42	0	0.40
c18:4n1	0.07	0	0.07
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0.25	0	0.24
c20:3n9	0	0	0.00
[0145] c20:3n6	0.15	0	0.14
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	3.21	0	3.08
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.44	0	1.38
c20:5n3	90.92	0	87.28
c22:0	0.3	0	0.29
c22:1n11	0.07	0	0.07
c22:1n9	0.18	0	0.17
c22:1n7	0.19	0	0.18
c21:5n3	0.19	0	0.18
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0	97.27	3.89
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.01
其它	2.42	2.4	2.42
	100	100	100

[0146] 实施例3

[0147] 通过以94:6的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体MEGAPEX E90D00EE (90% 的EPA乙酯) 和MAXOMEGA DPA95 FFA(由EPA乙酯浓缩物制得的≥95%的DPA合成脂肪酸) 来制备本发明的组合物。这些中间体由Chempert Korea (MEGAPEX) 和来自英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表3中。所得新型组合物包含85.46%的EPA、5.84%的DPA、0.18%的HPA、91.48%的ω-3-五烯酸、小于0.01%的DHA、93.26%的总ω-3脂肪酸、3.02%的ARA和

3.42%的 ω -6脂肪酸(均为面积%)。

[0148] 表3.实施例3的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	94.0% Megapex E90D00EE	6.0% Maxomega DPA95FFA => EE	新型组合物
c18:0	0.05	0	0.05
c18:1n9	0.06	0	0.06
c18:1n7	0.02	0	0.02
c18:2n6	0.01	0	0.01
c18:3n6	0.02	0	0.02
c18:3n3	0.03	0	0.03
c18:4n3	0.42	0	0.39
c18:4n1	0.07	0	0.07
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0.25	0	0.24
c20:3n9	0	0	0.00
[0149] c20:3n6	0.15	0	0.14
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	3.21	0	3.02
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.44	0	1.35
c20:5n3	90.92	0	85.46
c22:0	0.3	0	0.28
c22:1n11	0.07	0	0.07
c22:1n9	0.18	0	0.17
c22:1n7	0.19	0	0.18
c22:5n3	0.19	0	0.18
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0	97.27	5.84
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.02
其它	2.42	2.4	2.42
	100	100	100

[0150] 实施例4

[0151] 通过以75:25的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体MEGAPEX E90D00EE(90%的EPA乙酯)和MAXOMEGA95 FFA(由EPA乙酯浓缩物制得的 $\geq 95\%$ 的DPA合成脂肪酸)来制备本发明的组合物。这些中间体由Chempart Korea (MEGAPLEX) 和来自英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表4中。所得新型组合物包含68.10%的EPA、24.32%的DPA、0.19%的HPA、92.65%的 ω -3-五烯酸、小于0.01%的DHA、94.07%的总 ω -3脂肪酸、2.41%的ARA和2.73%的 ω -6脂肪酸(均为面积%)。

[0152] 表4.实施例4的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	75.0%		25.0%	新型组合物
	Megapex E90D00EE	Maxomega DPA95FFA => EE		
c18:0	0.05	0		0.04
c18:1n9	0.06	0		0.05
c18:1n7	0.02	0		0.02
c18:2n6	0.01	0		0.01
c18:3n6	0.02	0		0.02
c18:3n3	0.03	0		0.02
c18:4n3	0.42	0		0.32
c18:4n1	0.07	0		0.05
c20:0	0	0		0.00
c20:1n11	0	0		0.00
c20:1n9	0	0		0.00
c20:1n7	0	0		0.00
c20:2n6	0.25	0		0.19
c20:3n9	0	0		0.00
[0153] c20:3n6	0.15	0		0.11
c21:0	0	0		0.00
c20:4n6	3.21	0		2.41
c20:3n3	0	0		0.00
c20:4n3	1.44	0		1.08
c20:5n3	90.92	0		68.19
c22:0	0.3	0		0.23
c22:1n11	0.07	0		0.05
c22:1n9	0.18	0		0.14
c22:1n7	0.19	0		0.14
c21:5n3	0.19	0		0.14
c22:5n6	0	0		0.00
c22:5n3	0	97.27		24.32
c22:6n3	0	0		0.00
c24:0	0	0.33		0.08
其它	2.42	2.4		2.42
	100	100		100

[0154] 实施例5

[0155] 通过以60:40的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体KD-Pharma KD-PUR 900EE和MAXOMEGADPA95 FFA来制备本发明的组合物。这些中间体由KD-Pharma Germany (KD-Pharma) 和来自英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表5中。所得新型组合物包含55.74%的EPA、39.26%的DPA、2.39%的HPA、97.44%的ω-3-五烯酸和98.06%的总ω-3脂肪酸(均为面积%)。

[0156] 表5.实施例5的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	60.0%	40.0%	新型组合物
	KD-Pur 900EE	Maxomega DPA95FFA => EE	
c18:0	0	0	0.00
c18:1n9	0	0	0.00
c18:1n7	0	0	0.00
c18:2n6	0	0	0.00
c18:3n6	0	0	0.00
c18:3n3	0	0	0.00
c18:4n3	0	0	0.00
c18:4n1	0	0	0.00
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0	0	0.00
c20:3n9	0	0	0.00
[0157] c20:3n6	0	0	0.00
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	0	0	0.00
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.04	0	0.62
c20:5n3	92.99	0	55.79
c22:0	0	0	0.00
c22:1n11	0	0	0.00
c22:1n9	0	0	0.00
c22:1n7	0	0	0.00
c21:5n3	3.98	0	2.39
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0.58	97.27	39.26
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.13
其它	1.41	2.4	1.81
	100.00	100	100.00

[0158] 实施例6

[0159] 通过以96:4的比例混合和均化分别转化为乙酯的中间体KD-PUR 900EE KD-Pharma 和 MAXOMEGA DPA95 FFA来制备本发明的组合物。这些中间体由KD-Pharma Germany (KD-Pharma) 和英国苏格兰的Equateq Ltd (MAXOMEGA) 制备并商业出售。存在于起始中间体和所得新型组合物中的脂肪酸的相对量列在下表6中。所得新型组合物包含89.27%的EPA、4.45%的DPA、3.82%的HPA、97.54%的ω-3-五烯酸和98.54%的总ω-3脂肪酸(均为面积%)。

[0160] 表6.实施例6的中间体与新型组合物的脂肪酸组成(面积%)

脂肪酸	96.0%	4.0%	新型组合物
	KD-Pur 900EE	Maxomega DPA95FFA => EE	
c18:0	0	0	0.00
c18:1n9	0	0	0.00
c18:1n7	0	0	0.00
c18:2n6	0	0	0.00
c18:3n6	0	0	0.00
c18:3n3	0	0	0.00
c18:4n3	0	0	0.00
c18:4n1	0	0	0.00
c20:0	0	0	0.00
c20:1n11	0	0	0.00
c20:1n9	0	0	0.00
c20:1n7	0	0	0.00
c20:2n6	0	0	0.00
c20:3n9	0	0	0.00
[0161] c20:3n6	0	0	0.00
c21:0	0	0	0.00
c20:4n6	0	0	0.00
c20:3n3	0	0	0.00
c20:4n3	1.04	0	1.00
c20:5n3	92.99	0	89.27
c22:0	0	0	0.00
c22:1n11	0	0	0.00
c22:1n9	0	0	0.00
c22:1n7	0	0	0.00
c22:5n3	3.98	0	3.82
c22:5n6	0	0	0.00
c22:5n3	0.58	97.27	4.45
c22:6n3	0	0	0.00
c24:0	0	0.33	0.01
其它	1.41	2.4	1.45
	100.00	100	100.00

[0162] 实施例7

[0163] 实施例4的乙酯组合物可以根据下面的“EE转化为FFA的方法”转化为具有基本相同的脂肪酸组成的游离脂肪酸组合物。如果在所述条件下进行足够量的时间，该方法就脂肪酸的类型、饱和度或长度而言没有区别。

[0164] EE转化为FFA的方法

[0165] 1. 将脂肪酸乙酯(FAEE GMP, 大约3毫摩尔/克)油放入在氮气气氛下(优选具有压力控制)的封闭加热/冷却反应室中，并在搅拌下加热至50–60°C。

[0166] 2. 在恒定搅拌下添加2M NaOH水溶液以确保相混合(估计2–3×FAEE w/w)并搅拌直到不存在乙酯(估计2–4小时)。在实验室规模下/在采用TLC(己烷/EtOAc 9:1)的工艺中采用EP GC法测试乙酯的存在以根据GMP确认反应完全。

[0167] 3. 在冷却下(保持混合物低于70°C)，添加6M HCl水溶液(估计<1小时)直到略微呈酸性(~pH 3–4)。可能有必要控制压力以防止过度发泡。随后停止搅拌，静置一段时间使相分离，并从底部除去水相(保持油受保护以避免接触氧气，施加氮气气氛层)。

[0168] 4. 加入软化水(估计2–3×FAEE w/w)并在恒定搅拌下从油中洗出NaCl和乙醇(估计~1小时)。停止搅拌，静置一段时间使相分离，并从底部除去水相(保持油受保护以避免接触氧气，施加氮气气氛层)。

[0169] 5. 重复步骤4数次 ($\sim 2\times$) 以除去乙醇和NaCl。

[0170] 6. 除去水和剩余的乙醇 [确定过程中控制], 根据GMP采用USP残留溶剂法(目标: 乙醇<100ppm) 通过在施加真空10–50毫巴(采用溶剂阱) 和热油(70–80°C) 的同时搅拌油直到满足水/乙醇目标(估计2–4小时) 进行确认。

[0171] 7. 添加抗氧化剂(即 α -D-生育酚, USP, 目标4毫克/克) 和/或其它赋形剂。

[0172] 8. 所有试剂和赋形剂均为USP等级。

[0173] 实施例8

[0174] 根据上述“EE转化为FFA的方法”将实施例3的乙酯组合物转化为具有基本相同的脂肪酸组成的游离脂肪酸组合物。如果在所述条件下进行足够量的时间, 该方法就脂肪酸的类型、饱和度或长度没有区别。

[0175] 实施例9

[0176] 根据上述“EE转化为FFA的方法”将实施例6的乙酯组合物转化为具有基本相同的脂肪酸组成的游离脂肪酸组合物。如果在所述条件下进行足够量的时间, 该方法就脂肪酸的类型、饱和度或长度没有区别。

[0177] 实施例10

[0178] 将实施例4的组合物配制成软明胶胶囊。在封装前, 通过将100毫升抗氧化剂制剂混合并均化到100升实施例4的油组合物中并接着彻底均化, 由此将这种抗氧化剂制剂(由在一升玉米油中的4000毫克 α -D-生育酚组成; 玉米油是 ω -3含量低的甘油三酯) 添加到实施例4的组合物中。所得的封装前的配制油含有大约4毫克/克 α -D-生育酚。随后, 根据加拿大的Accucaps对鱼油通常所使用的一般方法或通过任何其它文献记载的和可操作的封装方法将配制的油封装到带有印刷标识的软明胶胶囊中。该油的填充质量为大约1.08克/胶囊, 提供每粒胶囊大约1000毫克 ω -3-五烯酸乙酯的剂量。最后, 将胶囊装在具有感应封口和防儿童开启帽的HDPE瓶中。

[0179] 实施例11

[0180] 将实施例8的组合物配制成软明胶胶囊。在封装前, 通过将100毫升抗氧化剂制剂混合并均化到100升实施例4的油组合物中并接着彻底均化, 由此将这种抗氧化剂制剂(由在一升玉米油中的4000毫克 α -D-生育酚组成; 玉米油是 ω -3含量低的甘油三酯) 添加到实施例4的组合物中。所得的封装前的配制油含有大约4毫克/克 α -D-生育酚。随后, 根据High Point, NC的Banner对鱼油通常所使用的一般方法或通过任何其它文献记载的和可操作的封装方法将配制的油封装到带有印刷标识的软明胶胶囊中。该油的填充质量为大约1.09克/胶囊, 提供每粒胶囊大约1000毫克 ω -3-五烯酸的剂量。最后, 将胶囊装在具有感应封口和防儿童开启帽的HDPE瓶中。

[0181] 实施例12

[0182] 将实施例5的组合物配制成软明胶胶囊。在封装前, 通过将100毫升抗氧化剂制剂混合并均化到100升实施例4的油组合物中并接着彻底均化, 由此将这种抗氧化剂制剂(由在一升玉米油中的4000毫克 α -D-生育酚组成; 玉米油是 ω -3含量低的甘油三酯) 添加到实施例4的组合物中。所得的封装前的配制油含有大约4毫克/克的 α -D-生育酚。随后, 根据St. Petersburg, FL的Catalent对鱼油通常所使用的一般方法或通过任何其它文献记载的和可操作的封装方法将配制的油封装到带有印刷标识的软明胶胶囊中。该油的填充质量为

大约1.05克/胶囊,提供每粒胶囊大约1000毫克 ω -3-五烯酸乙酯的剂量。最后,将胶囊装在具有感应封口和防儿童开启帽的HDPE瓶中。

[0183] 实施例13

[0184] 将实施例9的组合物配制成软明胶胶囊。在封装前,通过将100毫升抗氧化剂制剂混合并均化到100升实施例4的油组合物中并接着彻底均化,由此将这种抗氧化剂制剂(由在一升玉米油中的4000毫克 α -D-生育酚组成;玉米油是 ω -3含量低的甘油三酯)添加到实施例4的组合物中。所得的封装前的配制油含有大约4毫克/克的 α -D-生育酚。随后,根据High Point, NC的Banner对鱼油通常所使用的一般方法或通过任何其它文献记载的和可操作的封装方法将配制的油封装到带有印刷标识的软明胶胶囊中。该油的填充质量为大约1.06克/胶囊,提供每粒胶囊大约1000毫克 ω -3-五烯酸的剂量。最后,将胶囊装在具有感应封口和防儿童开启帽的HDPE瓶中。

[0185] 实施例14

[0186] 患者被诊断患有严重的高甘油三酯血症(TG>500mg/dL)。随即,患者开始接受每日使用实施例10、11、12或13的封装组合物中的一种的治疗。每天向该患者施用四粒胶囊(4克/天)。

[0187] 实施例15

[0188] 按照实施例14治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-和VLDL-胆固醇水平显著降低,同时LDL-胆固醇水平无显著变化。

[0189] 实施例16

[0190] 按照实施例14治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-、LDL-和VLDL-胆固醇水平显著降低。

[0191] 实施例17

[0192] 已经接受他汀类药物治疗的患者被诊断患有高甘油三酯(TG介于200至500mg/dL之间)。随即,该患者开始接受每日使用实施例10、11、12或13的封装组合物之一的治疗。每天向该患者施用四粒胶囊(4克/天)。

[0193] 实施例18

[0194] 按照实施例17治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。

[0195] 实施例19

[0196] 患者被诊断患有混合性血脂异常(TG介于200至700mg/dL之间,且LDL-胆固醇高于190mg/dL)。随即,该患者开始接受每天使用他汀类药物与实施例10、11、12或13的封装组合物之一的伴随治疗。每天向该患者施用四粒胶囊(4克/天)。

[0197] 实施例20

[0198] 按照实施例19治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。

[0199] 实施例21

[0200] 患者被诊断患有混合性血脂异常(TG介于200至700mg/dL之间,且非-HDL-胆固醇高于200mg/dL)。随即,该患者开始接受每天使用他汀类药物与实施例10、11、12或13的封装组合物之一的伴随治疗。每天向该患者施用四粒胶囊(4克/天)。

- [0201] 实施例22
- [0202] 按照实施例21治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。
- [0203] 实施例23
- [0204] 根据NCEP指南患者被诊断为存在心血管事件的显著风险并具有高于150mg/dL的TG水平。随即,该患者开始接受每天使用实施例10、11、12或13的封装组合物之一的治疗。每天向该患者施用四粒胶囊(4克/天)。
- [0205] 实施例24
- [0206] 按照实施例23治疗患者。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。
- [0207] 实施例25
- [0208] 按照实施例14、17、19、21或23诊断的患者用实施例10、11、12或13的封装组合物之一进行治疗,每日3粒胶囊(而非4粒)。治疗导致TG以及非-HDL-和VLDL-胆固醇水平显著降低。
- [0209] 实施例26
- [0210] 按照实施例14、17、19、21或23诊断的患者用实施例10、11、12或13的封装组合物之一进行治疗,每日3粒胶囊(而非4粒)。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。
- [0211] 实施例27
- [0212] 按照实施例14、17、19、21或23诊断的患者用实施例10、11、12或13的封装组合物之一进行治疗,每日2粒胶囊(而非3或4粒)。治疗导致TG以及非-HDL-和VLDL-胆固醇水平显著降低。
- [0213] 实施例28
- [0214] 按照实施例14、17、19、21或23诊断的患者用实施例10、11、12或13的封装组合物之一进行治疗,每日2粒胶囊(而非3或4粒)。治疗导致TG以及非-HDL-、VLDL-和LDL-胆固醇水平显著降低。
- [0215] 实施例29
- [0216] 下面是本发明的优选实施方案的实施例。

组合物 1				
组成	最小(mg/g)	最大(mg/g)	目标(mg/g)	
ω-3 五烯酸	870	990	920	
二十碳五烯酸(EPA)	750	950	830	
二十一碳五烯酸(HPA)	5	70	40	
二十二碳五烯酸(DPA)	50	130	90	
二十二碳六烯酸(DHA)		40	20	

- [0218] 在组合物1中,EPA:HPA比为13至190,EPA:DPA比为8至15,HPA:DPA比为0.05至1,DPA:DHA比为超过2.4,优选超过4,更优选超过6,最优选超过10,并且EPA:DHA比为超过32,

优选超过38,更优选超过80,最优选超过95。EPA、HPA、DPA和DHA可以作为甘油酯(如甘油三酯)、酯(如乙酯)或游离脂肪酸组成。

[0219] 实施例30

[0220] 下面是本发明的优选实施方案的实施例。

组合物 2				
	组成	最小(mg/g)	最大(mg/g)	目标(mg/g)
[0221]	ω-3 五烯酸	900	980	940
	二十碳五烯酸(EPA)	15	60	30
	二十一碳五烯酸(HPA)	5	60	30
	二十二碳五烯酸(DPA)	800	950	880
	二十二碳六烯酸(DHA)		25	<10

[0222] 在组合物2中,EPA:HPA比为0.25至12,DPA:EPA比为13至63,DPA:HPA比为13至190,DPA:DHA比为超过32,优选超过38,更优选超过80,最优选超过95,并且EPA:DHA比为超过00.6,优选超过1.5,更优选超过2.4,最优选超过6。EPA、HPA、DPA和DHA可以作为甘油酯(如甘油三酯)、酯(如乙酯)或游离脂肪酸组成。

[0223] 实施例31

[0224] 下面是本发明的实施方案的实施例。

组合物 3				
	组成	最小(mg/g)	最大(mg/g)	目标(mg/g)
[0225]	二十二碳五烯酸(DPA n-3)	800	990	920

[0226] DPA可以作为甘油酯(如甘油三酯)、酯(如乙酯)或游离脂肪酸组成。

[0227] 实施例32

[0228] 通过在150毫升含有35毫升2M氢氧化钠的95%乙醇/水中混合1克DPA乙酯(SE-133-III)与10克EPA乙酯,914毫克/克(KD Pharma FM13001)来制备DPA与EPA的混合物。将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。Tlc分析表明乙酯完全转化为相应的酸。将反应混合物在冰浴中冷却,用6N盐酸酸化并在旋转蒸发仪上在减压下浓缩。加入水和乙酸乙酯,使相分离并用乙酸乙酯萃取含水残余物。将乙酸乙酯萃取液合并,经硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上在减压下浓缩至干燥。产量:9.83克。随后如实施例7中所述将该乙酯混合物转化为游离脂肪酸。

[0229] 通过毛细管气相色谱法采用程序升温使用30米×0.25毫米Restek Stabil wax柱采用分流进样分析该乙酯组合物的代表性样品。

[0230] 实施例33

[0231] 下面描述了为确定本发明的组合物的作用而进行的研究。

[0232] 研究#1-Zucker大鼠

[0233] 使用含有大约87%的DPA乙酯的DPA测试批料研究在Charles River Zucker fa/

fa无糖尿病大鼠(品系代码185)中的药效作用,所述大鼠已知显示胰岛素耐受性、葡萄糖耐受不良、高胰岛素血症、肥胖和血脂异常的特性。使用八至九周龄的雄性动物,每组八只大鼠(n=8)。在每日给药开始时,使所有动物接受食物+0.5%胆固醇的饮食(D13022002: Research Diets, New Brunswick, NJ)。使用玉米油作为 ω -3化合物的稀释剂,并使用甲基纤维素来制备用于给药的他汀类药物(阿托伐他汀)。使用仅接受玉米油的单个动物组作为未经处理的对照组。动物通过口服管饲法接受各自溶液的日剂量。该研究分两个阶段进行。在第一阶段,DPA溶液以50毫克/千克、200毫克/千克、400毫克/千克和1000毫克/千克给药。每日对动物给药持续14天。作为参考,400毫克/千克的大鼠剂量将等同于大约4克的人日剂量(如在Reagan-Shaw等人,“Dose translation from animal to human studies revisited”,FASEB J. 22, 659-661 (2007)中所示,其通过引用全文并入本文)。

[0234] 第二阶段始于第15天,对接受DPA400毫克/千克溶液的组共同给药10毫克/千克的他汀类药物。另一组,此前用玉米油载体给药,接受阿托伐他汀以充当适当的对照组。该第二阶段包括14天的每日口服给药。

[0235] 在第0、7和14天;并且对于第二阶段所包括的组在第21和28天在空腹状态下测量血浆总胆固醇、LDL、HDL、VLDL、甘油三酯和NEFA(未酯化的游离脂肪酸)。使用标准临床化学技术在96孔复用系统中测定脂质参数水平。通过从总胆固醇值中减去HDL值来计算非-HDL胆固醇。此外,对于第二阶段所包括的组,在第28天测定胰岛素水平。图1显示了给药七天后的空腹血浆脂质值。图2显示了给药28天后的空腹血浆胰岛素水平。

[0236] 评价在来自第二阶段所包括的组的肝脏中HMGCoA(3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶A;新胆固醇生物合成的关键调节酶)、PCSK9(前蛋白转化酶枯草溶菌素9;与LDL受体功能和提高的LDL水平相关)和SREB-2(固醇调节增强结合蛋白2;调节参与新胆固醇合成的多种基因的转录)的基因表达。从之前在-70°C下冷冻的样品中分离mRNA(信使RNA),并使用标准分子生物学技术获得cDNA(互补DNA)用于进一步研究。将样品和用于相关基因的相应探针装载到Life Science TLDA检测卡上。采用实时RT-PCR(逆转录酶聚合酶链反应)量化基因表达的水平,并根据推荐的方法和如Applied Biosystems(Guide to Performing Relative Quantitation of Gene Expression Using Real-Time Quantitative PCR)所述的方法使用 $\Delta\Delta Ct$ 技术相对于载体组进行计算。图3显示了给药28天后的相对肝脏基因表达。

[0237] 实施例34

[0238] 下面描述了确定本发明的组合物的作用的研究。

[0239] 研究#2-人类

[0240] 以标准4路交叉试验设计格式在正常、大体健康的志愿者中在空腹或进食条件下评价组合物1、2或3之一在给药后相比于参比化合物的总体药代动力学。使用VASCEPA®、EPANOVA™、LOVAZA®或EPADEL®作为参比化合物。将总计48名受试者分为2组,每组24人。在该4路交叉设计下,各受试者充当他或她自己的内部对照,用于比较的目的。受试者的入选标准包括年龄在18-65岁之间、具有30-35的BMI(或27-35的BMI)和小于350mg/dL的甘油三酯水平的志愿者,其每周消耗不超过1次鱼餐,并且其目前尚未被要求接受降低甘油三酯的药物疗法,包括但不限于贝特类药物、 ω -3物质和烟酸。可以考虑接受稳定的抗高血压、抗糖尿病和甲状腺疗法的志愿者。任何接受稳定的他汀类药物疗法的人如果其甘油三酯水平低于350mg/dL也可考虑。但是,在该研究中具有这种特殊特性的受试

者的总组成限于不超过30%。

[0241] 自行服用 ω -3非处方膳食补充剂的志愿者被要求在研究开始前2周避免使用它们直到研究结束。

[0242] 药代动力学研究#2设计

[0243] 在进食对比空腹给药条件下评价该研究中测试的化合物的口服给药效果,以便确定药物的药代动力学以及了解食物对药物药代动力学的影响。在早晨通过施用4粒含有大约1克各化合物的胶囊以大约4克/天的剂量给药组合物1或参比化合物。在药代动力学评价之前的几天,将志愿者安置在试验机构以确保充分受控的实验条件。

[0244] 在整夜禁食后将化合物给予志愿者,在给药前和在第1天和第14天给药后的各个时间点获取血浆样品。允许志愿者获取水并在特定时间获取明确规定了的膳食。随后,停止化合物给药,经过2-4周的清除期,并且对各组就他们将接受的化合物进行调换,意味着最初接受组合物1的组调换为接受参比化合物,反之亦然。使用上述方法测定空腹药代动力学。在第二个14天给药周期完成后,停止化合物给药,经过2-4周的清除期,随后开始如上类似的周期,现在与膳食一起施用组合物1和参比化合物。

[0245] 在GLP实验室条件下使用分析LC/MS技术测定来自该研究的相关 ω -3脂肪酸的血浆水平,以便测定相关 ω -3脂肪酸,包括EPA、DPA、HPA、DHA和其它 ω -3脂肪酸的Cmax、Tmax和AUC。

[0246] 结果

[0247] 研究结果表明,组合物1具有比参比化合物更好的生物利用度(如通过AUC和Cmax测得的)。在空腹和/或进食给药条件下均可看到该效果。

[0248] 在替代研究设计中,用特定剂量水平的组合物2或组合物3代替组合物1进行该研究#2。

[0249] 实施例35

[0250] 下面描述了确定本发明的组合物的作用的研究(研究#3)。

[0251] 多中心、安慰剂对照、随机、双盲、12周研究以评价组合物1、2或3在空腹甘油三酯水平 $\geq 500\text{mg/dL}$ 且 $\leq 2000\text{mg/dL}$ 的患者中的疗效和安全性:

[0252] 该3期多中心研究包括6周至8周的筛选/清除期(以包括饮食和生活方式稳定期),其包括2-3周的空腹甘油三酯(TG)资格评定期(qualifying period),接着是12周的双盲治疗期。在筛选时接受他汀类药物治疗(使用或不使用依泽替米贝(ezetimibe))的患者由研究者评估该疗法是否可以在筛选时安全地中断或其是否要继续。接受任何其它血脂异常疗法的患者需要中断这些疗法以便有资格进行该研究。如果他汀类药物疗法(使用或不使用依泽替米贝)要继续的话,剂量在空腹TG基线资格测量以便随机化之前必须稳定 ≥ 4 周。该筛选访视对于在筛选时未接受脂质改变疗法的患者或对无需中断他们现有的血脂异常疗法的患者而言在随机化之前6周进行,或者对于在筛选时需要清除他们现有的血脂异常疗法的患者而言在随机化之前8周进行。

[0253] 该研究的人群是年龄大于18岁的男性和女性,身体质量指数(BMI) $\leq 45\text{kg/m}^2$ 。接受脂质降低疗法的患者和未接受脂质降低疗法的患者均符合参与该研究的条件。患者在筛选期期间必须具有 $\geq 500\text{mg/dL}$ 且 $\leq 2000\text{mg/dL}$ 的平均TG水平以便符合随机化的条件。

[0254] 在确认符合空腹TG值后,符合条件的患者将进入12周的随机、双盲治疗期。在第0

周,将患者随机分配到下列治疗组中的1个:组合物1(大约每天2克),组合物1(大约每天3克),组合物1(大约每天4克),或安慰剂。日剂量可以作为单次剂量或分布为每天两次剂量。

[0255] 在该研究中对每个治疗组大约80位患者进行随机化。将通过基线空腹TG水平(\leq 750mg/dL或 $>$ 750mg/dL)、性别和随机化时是否使用他汀类药物疗法分层。在双盲治疗期间,患者在第4周、第11周和第12周返回站点以进行疗效和安全性评价。

[0256] 该研究的主要目的是确定组合物1在大约2克日剂量、大约3克日剂量和大约4克日剂量下与安慰剂相比在降低空腹TG水平 \geq 500mg/dL且 \leq 2000mg/dL的患者的空腹TG水平方面的疗效。

[0257] 该研究的次要目的和探索性目的如下:

[0258] 1. 确定组合物1在大约2克/天、大约3克/天和大约4克/天的剂量下的安全性和耐受性;

[0259] 2. 确定组合物1对脂质谱的影响,所述脂质谱包括总胆固醇(TC)、非-HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(非-HDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C);

[0260] 3. 确定组合物1对载脂蛋白A-I(apo A-I)、载脂蛋白(apo B)、apo A-I/apo B比、脂蛋白(a)(Lp[a])和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的影响;

[0261] 4. 确定组合物1对低密度脂蛋白(LDL)粒子数和尺寸、对氧化LDL和对C-反应蛋白(CRP)的影响;

[0262] 5. 确定组合物1对细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、血管细胞粘附分子1(VCAM_1)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-10(IL-10)、白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15)、白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的影响;

[0263] 6. 确定组合物1对核因子活化B细胞 κ 轻链增强子(NF- κ B)、玻璃粘附蛋白受体(α v β 3)、糖蛋白IIb/IIIa(gpIIb/IIIa)和其它血小板和血栓形成因子的影响;

[0264] 7. 确定组合物1对E-选择蛋白、P-选择蛋白、高半胱氨酸、血栓烷B2(TXB2)、血栓烷A2(TXA2)、血栓烷B23(TXB3)、血栓烷A3(TXA3)、2,3-dinor血栓烷B2、游离脂肪酸(FFA或NEFA)、血清淀粉样蛋白A1、血清淀粉样蛋白A2、血清淀粉样蛋白A3、血清淀粉样蛋白A4、硫代巴比妥酸(TBA)反应物质、脂联素(GBP-28)、血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹胰岛素、空腹胰高血糖素、空腹血浆葡萄糖、空腹血浆果糖胺、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的影响;

[0265] 8. 确定组合物1对纤维蛋白原、纤维蛋白D-二聚体、血小板源性微颗粒、平均血小板体积(MPV)、血小板亚群、二磷酸腺苷诱导的血小板聚集、血小板内皮细胞粘附分子(PECAM-1)、心率、以及收缩压与舒张压的影响;

[0266] 9. 研究血浆和红血细胞膜中脂肪酸浓度(包括EPA、DHA和DPA)的改变与空腹TG水平降低之间的关系;

[0267] 10. 研究血浆和红血细胞膜中脂肪酸浓度(包括EPA、DHA和DPA)的改变与空腹TG水平降低之间的关系。

[0268] 双盲治疗期的主要疗效变量是从基线至第12周终点的空腹TG的百分比变化。

[0269] 双盲治疗期的次要疗效变量包括以下:从基线至第12周终点的空腹非-HDL-C、

LDL-C、VLDL-C、HDL-C、Lp-PLA2和apo B的百分比变化。

[0270] 用于疗效评价的统计学方法将对意向治疗(ITT)人群和对符合方案人群进行。对于所有疗效变量,对基线和基线后测量结果的描述性统计、百分比变化、或相对于基线的变化将按治疗组以及按访视呈现。

[0271] 将使用协方差分析(ANCOVA)模型,以治疗、性别以及在随机化时使用他汀类药物疗法作为因素,并以基线空腹TG值作为协变量进行主要和次要疗效分析。

[0272] 在替代研究设计中,用一种或多种剂量水平的组合物2或3代替组合物1进行该研究#3。

[0273] 实施例36

[0274] 下面描述了确定本发明的组合物的作用的研究(研究#4)。

[0275] 多中心、安慰剂对照、随机、双盲、6至12周研究以评价组合物1、2或3在具有 $\geq 200\text{mg/dL}$ 且 $\leq 499\text{mg/dL}$ 的高空腹甘油三酯水平的患者中的疗效和安全性。

[0276] 该多中心研究包括4周至6周的筛选和清除期(以包括饮食和生活方式稳定期,并清除任何非他汀类药物/依泽替米贝的血脂异常用药),其还包括2-3周的空腹甘油三酯(TG)水平资格评定期,接着是6至12周的双盲治疗期。在筛选时接受他汀类药物疗法(使用或不使用依泽替米贝)的患者由研究者评估该疗法能否保持 $\geq 40\text{mg/dL}$ 且 $<100\text{mg/dL}$ 的低密度脂蛋白(LDL)水平。在筛选时,在那些未接受他汀类药物疗法的患者中,要启动他汀类药物疗法(使用或不使用依泽替米贝),以实现 $\geq 40\text{mg/dL}$ 且 $<100\text{mg/dL}$ 的LDL水平。他汀类药物疗法的剂量在TG基线资格测量以便进行随机化之前必须稳定 ≥ 4 周。

[0277] 该研究的人群是年龄大于18岁的男性和女性,身体质量指数(BMI) $\leq 45\text{kg/m}^2$ 。接受脂质降低疗法的患者和未接受脂质降低疗法的患者均符合参与该研究的条件。患者在资格评定期期间必须具有 $\geq 200\text{mg/dL}$ 且 $\leq 499\text{mg/dL}$ 的平均空腹TG水平以便符合随机化的条件。

[0278] 在确认符合空腹TG值后,符合条件的患者将进入6至12周的随机、双盲治疗期。在第0周,将患者随机分配到下列治疗组中的1个:组合物1,日剂量为大约2克;组合物1,日剂量为大约3克;组合物1,日剂量为大约4克;或安慰剂。日剂量可以作为单次剂量或分布为每天两次剂量。

[0279] 在该研究中对每个治疗组大约100至250位患者进行随机化。将通过性别分层。在双盲治疗期间,患者在第3周或第4周、随机化治疗期最后一周的前一周以及在随机化治疗期结束时返回站点以进行疗效和安全性评价。

[0280] 该研究的主要目的是确定组合物1在每日大约2克、每日大约3克和每日大约4克的剂量下与安慰剂相比在降低空腹TG水平 $\geq 200\text{mg/dL}$ 且 $\leq 499\text{mg/dL}$ 的他汀类药物治疗的患者的空腹TG水平方面的疗效。

[0281] 该研究的次要目的和探索性目的可以包括但不限于如下目的:

[0282] 1. 确定组合物1在大约2克/天、大约3克/天和大约4克/天的剂量下的安全性和耐受性;

[0283] 2. 确定组合物1对脂质谱的影响,所述脂质谱包括总胆固醇(TC)、非-HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C);

[0284] 3. 确定组合物1对载脂蛋白A-I (apo A-I)、载脂蛋白B (apo B)、apo A-I/apo B比、脂蛋白(a) (Lp[a]) 和脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2) 的影响；

[0285] 4. 确定组合物1对低密度脂蛋白 (LDL) 粒子数和尺寸、对氧化LDL、高敏C-反应蛋白 (HSCRP) 和对C-反应蛋白 (CRP) 的影响；

[0286] 5. 确定组合物1对细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子1 (VCAM-1)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-2 (IL-2)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、白介素-10 (IL-10)、白介素-12 (IL-12)、白介素-15 (IL-15)、白介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β) 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的影响；

[0287] 6. 确定组合物1对核因子活化B细胞 κ 轻链增强子 (NF- κ B)、玻璃粘附蛋白受体 (α v β 3)、糖蛋白IIb/IIIa (gpIIb/IIIa) 和其它血小板和血栓形成因子的影响；

[0288] 7. 确定组合物1对E-选择蛋白、P-选择蛋白、高半胱氨酸、血栓烷B2 (TXB2)、血栓烷A2 (TXA2)、血栓烷B23 (TXB3)、血栓烷A3 (TXA3)、2,3-dinor血栓烷B2、游离脂肪酸 (FFA或NEFA)、血清淀粉样蛋白A1、血清淀粉样蛋白A2、血清淀粉样蛋白A3、血清淀粉样蛋白A4、硫代巴比妥酸 (TBA) 反应物质、脂联素 (GBP-28)、血红蛋白A1c (HbA1c)、空腹胰岛素、空腹胰高血糖素、空腹血浆葡萄糖、空腹血浆果糖胺、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的影响；

[0289] 8. 确定组合物1对纤维蛋白原、纤维蛋白D-二聚体、血小板源性微颗粒、平均血小板体积 (MPV)、血小板亚群、二磷酸腺苷诱导的血小板聚集、血小板内皮细胞粘附分子 (PECAM-1)、心率、以及收缩压与舒张压的影响；

[0290] 9. 确定组合物1对血浆和红血细胞膜中的脂肪酸浓度 (包括EPA、DHA和DPA) 的影响；

[0291] 10. 研究血浆和红血细胞膜中脂肪酸浓度 (包括EPA、DHA和DPA) 的改变与空腹TG水平降低之间的关系。

[0292] 双盲治疗期的主要疗效变量是从基线至第6到12周终点的空腹TG的百分比变化。

[0293] 双盲治疗期的次要疗效变量包括但不限于以下：从基线至第6到12周终点的空腹非-HDL-C、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、Lp-PLA2和apo B的百分比变化。

[0294] 对意向治疗 (ITT) 人群和对符合方案人群进行统计学方法以用于疗效评价。对于所有疗效变量，对基线和基线后测量结果的描述性统计、百分比变化、或相对于基线的变化将按治疗组以及按访视呈现。

[0295] 将使用协方差分析 (ANCOVA) 模型，以治疗、性别以及随机化时使用的他汀类药物疗法的类型和糖尿病的诊断作为因素，并以基线空腹TG值作为协变量进行主要和次要疗效分析。

[0296] 在替代研究设计中，用一种或多种剂量水平的组合物2或3代替组合物1进行该研究#4。在替代研究设计中，招收基线甘油三酯水平为大约300至499mg/dL或大约350至400mg/dL而不是200至499mg/dL的患者，进行研究#4。

[0297] 实施例37

[0298] 下面描述了确定本发明的组合物的作用的研究 (研究#5)。

[0299] 以标准4路交叉试验设计格式在正常、大体健康的志愿者中在空腹或进食条件下评价组合物1、2或3之一在给药后相比于参比化合物对空腹甘油三酯水平和其它药效终点

的影响。使用VASCEPA®、EPANOVA™、LOVAZA®或EPADEL®作为参比化合物。将总计48名受试者分为2组,每组24人。在该4路交叉设计下,各受试者充当他或她自己的内部对照,用于比较的目的。受试者的入选标准包括年龄在18-65岁之间、具有30-35的BMI(或27-35的BMI)和小于350mg/dL的甘油三酯水平的志愿者,其每周消耗不超过1次鱼餐,并且其目前尚未被要求接受降低甘油三酯的药物疗法,包括但不限于贝特类药物、ω-3物质和烟酸。可以考虑接受稳定的抗高血压、抗糖尿病和甲状腺疗法的志愿者。任何接受稳定的他汀类药物疗法的人如果其甘油三酯水平低于350mg/dL也可考虑。但是,在该研究中具有这种特殊特性的受试者的总组成限于不超过30%。

[0300] 自行服用ω-3非处方膳食补充剂的志愿者被要求在研究开始前2周避免使用它们直到研究结束。使用对乙酰氨基酚之外的任何其它非甾体抗炎药的受试者被要求放弃并改用对乙酰氨基酚以缓解疼痛,或被排除在研究考虑之外。如果受试者接受任何类型的激素疗法、减肥剂、HIV疗法、β-受体阻滞剂,或被诊断患有已知的心血管疾病,包括心力衰竭、心律失常、急性冠状动脉综合征的任何发病、心肌梗死、冠状动脉旁路移植手术和/或血管成形术,这些受试者将被排除。

[0301] 研究#5设计

[0302] 在进食对比空腹给药条件下评价该研究中测试的化合物的口服给药效果,以便确定药物的药效动力学和对脂质的作用。在早晨通过施用4粒含有大约1克各化合物的胶囊以大约4克/天的剂量给药组合物1或参比化合物。

[0303] 在整夜禁食后将化合物给予志愿者,在第1天给药前和第14天给药获取血浆样品。允许志愿者获取水并在特定时间获取明确规定了的膳食。随后,停止化合物给药,经过2-4周的清除期,并且对各组就他们将接受的化合物进行调换,意味着最初接受组合物1的组调换为接受参比化合物,反之亦然。第二个14天给药周期完成后,停止化合物给药,经过2-4周的清除期,随后开始如上类似的周期,现在与膳食一起施用组合物1和参比化合物。

[0304] 在第1天和在空腹或进食多次给药期即将开始和结束前测定空腹血清甘油三酯的基线血浆水平。分析的另外的脂质和其它参数(参见下文“结果”)包括如前所述的总胆固醇、LDL、HDL、VLDL、非-HDL和NEFA。

[0305] 还测定了对血小板功能的影响,如凝血时间和PAF诱导的聚集。按照标准优良临床试验指导原则对包括但不限于电解质、ALT、AST、BUN、葡萄糖、血压、体重等等的标准生理学、血浆和尿液安全性标志物进行监控。

[0306] 结果

[0307] 研究结果表明,组合物1比参比化合物具有更好的空腹甘油三酯降低效果。在空腹和/或进食给药条件下均可看到该效果。相比于基线和相比于参比化合物,施用组合物1对其它脂质参数(如HDL胆固醇、总胆固醇、非-HDL胆固醇、VLDL胆固醇)、对血小板功能以及对以下的一种或多种具有有益效果:载脂蛋白A-I (apo A-I)、载脂蛋白B (apo B)、apo A-I/apo B比、脂蛋白(a) (Lp[a])、脂蛋白相关磷脂酶A2 (Lp-PLA2)、低密度脂蛋白 (LDL) 粒子数和尺寸、氧化LDL、C-反应蛋白 (CRP)、高敏C-反应蛋白 (HSCRP)、细胞间粘附分子-1 (ICAM-1)、E-选择蛋白、P-选择蛋白、血管细胞粘附分子1 (VCAM-1) 或分化抗原簇106 (CD106)、白介素-1β (IL-1β)、白介素-2 (IL-2)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、白介素-10 (IL-10)、白介素-12 (IL-12)、白介素-15 (IL-15)、白介素-18 (IL-18)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、肿瘤坏

死因子- β (TNF- β)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、高半胱氨酸、血栓烷B2 (TXB2)、血栓烷A2 (TXA2)、2,3-dinor血栓烷B2、游离脂肪酸 (FFA)、血清淀粉样蛋白A1、血清淀粉样蛋白A2、血清淀粉样蛋白A3、血清淀粉样蛋白A4、硫代巴比妥酸 (TBA) 反应物质、脂联素 (GBP-28)、血红蛋白A1c (HbA1c)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、纤维蛋白原、纤维蛋白D-二聚体、血小板源性微颗粒、平均血小板体积 (MPV)、血小板亚群、心率、收缩压与舒张压、核因子活化B细胞 κ 轻链增强子 (NF- κ B)、二磷酸腺苷诱导的血小板聚集、血小板内皮细胞粘附分子 (PECAM-1)、玻璃粘附蛋白受体 ($\alpha_v\beta_v$) 和糖蛋白 IIb/IIIa (gpIIb/IIIa)。该效果比使用 VASCEPA® 观察到的效果更有益。相比于基线和参比化合物，施用组合物1对其它非-HDL脂质参数，如LDL胆固醇具有有益的影响、或极小的影响、或无影响。在替代研究设计中，用特定剂量水平的组合物2或组合物3代替组合物1进行该研究#5。

[0308] 优选实施方案的描述

[0309] 1. 脂肪酸组合物，包含至少50%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0310] 2. 脂肪酸组合物，包含至少60%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0311] 3. 脂肪酸组合物，包含至少70%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0312] 4. 脂肪酸组合物，包含至少75%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0313] 5. 脂肪酸组合物，包含至少80%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0314] 6. 脂肪酸组合物，包含至少85%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0315] 7. 脂肪酸组合物，包含至少90%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0316] 8. 脂肪酸组合物，包含至少95%的 ω -3-脂肪酸、其盐或衍生物，同时包含二十碳五烯酸 (EPA; C20:5-n3) 和二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)，并且其中EPA:DHA比为高于20:1。

[0317] 9. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物，包含至少2%的二十二碳五烯酸 (DPA; C22:5-n3)。

[0318] 10. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物，包含至少4%的二十二碳五烯酸

(DPA;C22:5-n3)。

[0319] 11. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少5%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0320] 12. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少6%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0321] 13. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少7%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0322] 14. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少8%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0323] 15. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少10%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0324] 16. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少12%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0325] 17. 如优选实施方案1至8之一所述的组合物,包含至少15%的二十二碳五烯酸(DPA;C22:5-n3)。

[0326] 18. 如优选实施方案1至17之一所述的组合物,包含不超过95%的EPA。

[0327] 19. 如优选实施方案1至17之一所述的组合物,包含不超过10%的ω-6脂肪酸。

[0328] 20. 如优选实施方案1至17之一所述的组合物,包含不超过7%的ω-6脂肪酸。

[0329] 21. 如优选实施方案1至17之一所述的组合物,包含不超过5%的ω-6脂肪酸。

[0330] 22. 如优选实施方案1至17之一所述的组合物,包含不超过3%的ω-6脂肪酸。

[0331] 23. 如优选实施方案1至22之一所述的组合物,包含不超过5%的花生四烯酸(C22:4-n6)。

[0332] 24. 如优选实施方案1至22之一所述的组合物,包含不超过4%的花生四烯酸(C22:4-n6)。

[0333] 25. 如优选实施方案1至22之一所述的组合物,包含不超过3%的花生四烯酸(C22:4-n6)。

[0334] 26. 如优选实施方案1至22之一所述的组合物,包含不超过2%的花生四烯酸(C22:4-n6)。

[0335] 27. 如优选实施方案1至22之一所述的组合物,包含不超过1%的花生四烯酸(C22:4-n6)。

[0336] 28. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,还包含二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0337] 29. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少0.01%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0338] 30. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少0.1%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0339] 31. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少0.3%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0340] 32. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少0.5%的二十一碳五烯酸

(C21:5-n3)。

[0341] 33. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少1%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0342] 34. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少2%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0343] 35. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少3%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0344] 36. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少4%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0345] 37. 如优选实施方案1至27之一所述的组合物,包含至少5%的二十一碳五烯酸(C21:5-n3)。

[0346] 38. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过5%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0347] 39. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过4%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0348] 40. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过3%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0349] 41. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过2%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0350] 42. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过1.5%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0351] 43. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过1.25%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0352] 44. 如优选实施方案1至37之一所述的组合物,包含不超过1%的不是 ω -3-五烯酸的 ω -3脂肪酸。

[0353] 45. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为99:1至1:99。

[0354] 46. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为60:1至1:60。

[0355] 47. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为50:1至1:10。

[0356] 48. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至1:3。

[0357] 49. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至1:2。

[0358] 50. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至1:1。

[0359] 51. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为30:1至1:1。

[0360] 52. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为20:1至1:1。

[0361] 53. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为10:1至1:1。

[0362] 54. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为5:1至1:1。

[0363] 55. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为10:1至2:1。

[0364] 56. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为20:1至2:1。

[0365] 57. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为30:1至2:1。

[0366] 58. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至2:1。

- [0367] 59. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为50:1至2:1。
- [0368] 60. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为10:1至3:1。
- [0369] 61. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为20:1至3:1。
- [0370] 62. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为30:1至3:1。
- [0371] 63. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至3:1。
- [0372] 64. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为50:1至3:1。
- [0373] 65. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为60:1至3:1。
- [0374] 66. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为10:1至5:1。
- [0375] 67. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为20:1至5:1
- [0376] 68. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为30:1至5:1。
- [0377] 69. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至5:1。
- [0378] 70. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为50:1至5:1。
- [0379] 71. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为60:1至5:1。
- [0380] 72. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为20:1至10:1。
- [0381] 73. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为30:1至10:1。
- [0382] 74. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为40:1至10:1。
- [0383] 75. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为50:1至10:1。
- [0384] 76. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为60:1至10:1。
- [0385] 77. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,其中EPA:DPA比为100:1至10:1。
- [0386] 78. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含55%至95%的EPA。
- [0387] 79. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含60%至95%的EPA。
- [0388] 80. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含65%至95%的EPA。
- [0389] 81. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含70%至95%的EPA。
- [0390] 82. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含75%至95%的EPA。
- [0391] 83. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含80%至95%的EPA。
- [0392] 84. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含85%至95%的EPA。
- [0393] 85. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含90%至95%的EPA。
- [0394] 86. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含1%至3%的DPA。
- [0395] 87. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含1%至5%的DPA。
- [0396] 88. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含2%至10%的DPA。
- [0397] 89. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含3%至20%的DPA。
- [0398] 90. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含3%至30%的DPA。
- [0399] 91. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含3%至50%的DPA。
- [0400] 92. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含3%至75%的DPA。
- [0401] 93. 如优选实施方案1至44之一所述的组合物,包含3%至90%的DPA。
- [0402] 94. 如优选实施方案1至93之一所述的脂肪酸组合物,其中所述脂肪酸以乙酯形式存在。
- [0403] 95. 如优选实施方案1至93之一所述的脂肪酸组合物,其中所述脂肪酸以游离脂肪酸形式存在。

[0404] 96. 如优选实施方案1至93之一所述的脂肪酸组合物, 其中所述脂肪酸以二甘油酯形式的酯形式存在。

[0405] 97. 如优选实施方案1至93之一所述的脂肪酸组合物, 其中所述脂肪酸以三甘油酯形式的酯形式存在。

[0406] 98. 如优选实施方案94至97之一所述的脂肪酸组合物, 还包含浓度足以保护该组合物的脂肪酸以免氧化的合适的抗氧化剂。

[0407] 99. 适于药用的制剂, 包含如优选实施方案94至98所述的组合物之一, 其中二十碳五烯酸加二十二碳五烯酸的量以100至10,000毫克的量存在。

[0408] 100. 适于药用的制剂或剂型, 包含如优选实施方案94至98所述的组合物之一, 其中二十碳五烯酸加二十二碳五烯酸的量以250至1,250毫克的量存在。

[0409] 101. 适于药用的制剂或剂型, 包含如优选实施方案94至98所述的组合物之一, 其中二十碳五烯酸加二十二碳五烯酸的量以500至1,100毫克的量存在。

[0410] 102. 适于药用的制剂或剂型, 包含如优选实施方案94至98所述的组合物之一, 其中二十碳五烯酸加二十二碳五烯酸的量以100至10,000毫克的量存在。

[0411] 103. 如优选实施方案94至102之一所述的制剂或剂型以100至10,000毫克的日剂量对受试者进行给药或治疗的方法。

[0412] 104. 如优选实施方案94至102之一所述的制剂或剂型以500至5,000毫克的日剂量对受试者进行给药或治疗的方法。

[0413] 105. 如优选实施方案94至102之一所述的制剂或剂型以1,500至4,100毫克的日剂量对受试者进行给药或治疗的方法。

[0414] 106. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断具有极高甘油三酯(等于或大于500mg/dL)的患者。

[0415] 107. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断具有高甘油三酯(等于或大于200mg/dL但小于500mg/dL)的患者。

[0416] 108. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是已经进行他汀类药物治疗随后经诊断具有高甘油三酯(等于或大于200mg/dL但小于500mg/dL)的患者。

[0417] 109. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为200-499mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于190mg/dL的患者。

[0418] 110. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300-700mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于190mg/dL的患者。

[0419] 111. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为200-499mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于200mg/dL的患者。

[0420] 112. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300-700mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于200mg/dL的患者。

[0421] 113. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为200-499mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于160mg/dL的患者。

[0422] 114. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300-700mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于160mg/dL的患者。

[0423] 115. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法, 其中所述受试者是经诊断患有混

合性血脂异常并且TG为200–499mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于160mg/dL的患者。

[0424] 116. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300–700mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于160mg/dL的患者。

[0425] 117. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为200–499mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于130mg/dL的患者。

[0426] 118. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300–700mg/dL且LDL-胆固醇等于或大于130mg/dL的患者。

[0427] 119. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为200–499mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于130mg/dL的患者。

[0428] 120. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有混合性血脂异常并且TG为300–700mg/dL且非-HDL-胆固醇等于或大于130mg/dL的患者。

[0429] 121. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是被诊断/评估为具有大幅升高的心血管事件风险的患者。

[0430] 122. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有糖尿病的患者。

[0431] 123. 如优选实施方案103至105所述的治疗方法,其中所述受试者是经诊断患有前期糖尿病或代谢综合征的患者。

[0432] 124. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆甘油三酯水平显著降低。

[0433] 125. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆甘油三酯水平显著降低,同时未显著提高血液、血清或血浆LDL-胆固醇水平。

[0434] 126. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆总胆固醇水平显著降低。

[0435] 127. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆非HDL-胆固醇水平显著降低。

[0436] 128. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆LDL-胆固醇水平显著降低。

[0437] 129. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆VLDL-胆固醇水平显著降低。

[0438] 130. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆VLDL-胆固醇水平显著降低,同时未显著提高血液、血清或血浆LDL-胆固醇水平。

[0439] 131. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆apo-B水平显著降低。

[0440] 132. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆apo-C-III水平显著降低。

[0441] 133. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆LP-PLA2水平显著降低。

[0442] 134. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法,其中所述治疗导致血液、血清或血浆hs-CRP水平显著降低。

[0443] 135. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法，其中所述治疗导致血液、血清或血浆HDL-胆固醇水平显著提高。

[0444] 136. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法，其中所述治疗导致血液、血清或血浆apo-A水平显著提高。

[0445] 137. 如优选实施方案103至123之一所述的治疗方法，其中所述治疗导致遭受某些心血管事件的风险显著降低。

给药七(7)天后的空腹血浆脂质值

绝对血浆值，每组的平均值

组	剂量	n	TGs	Chol	HDL	LDL	FFA	非-HDL C
载体	玉米油	16	439	231	75	22	1.80	156
DPA	50 mg/kg	8	204	212	69	13	1.49	143
DPA	200 mg/kg	8	301	218	72	13	1.61	146
DPA	400 mg/kg	8	387	230	77	13	1.68	153
DPA	1000 mg/kg	8	341	242	78	15	1.51	164

相对于载体的差值%

组	剂量	n	TGs	Chol	HDL	LDL	FFA	非-HDL C
DPA	50 mg/kg	8	-54%	-8%	-8%	-40%	-17%	-8%
DPA	200 mg/kg	8	-31%	-5%	-3%	-42%	-10%	-6%
DPA	400 mg/kg	8	-12%	0%	3%	-40%	-7%	-2%
DPA	1000 mg/kg	8	-22%	5%	4%	-31%	-16%	5%

TG 甘油三酯 (mg/dL)
 Chol 胆固醇 (mg/dL)
 HDL 高密度脂蛋白 (mg/dL)
 非-HDL = Chol - HDL (mg/dL)
 LDL 低密度脂蛋白 (mg/dL)
 FFA 游离脂肪酸 (mmol/L)

图1

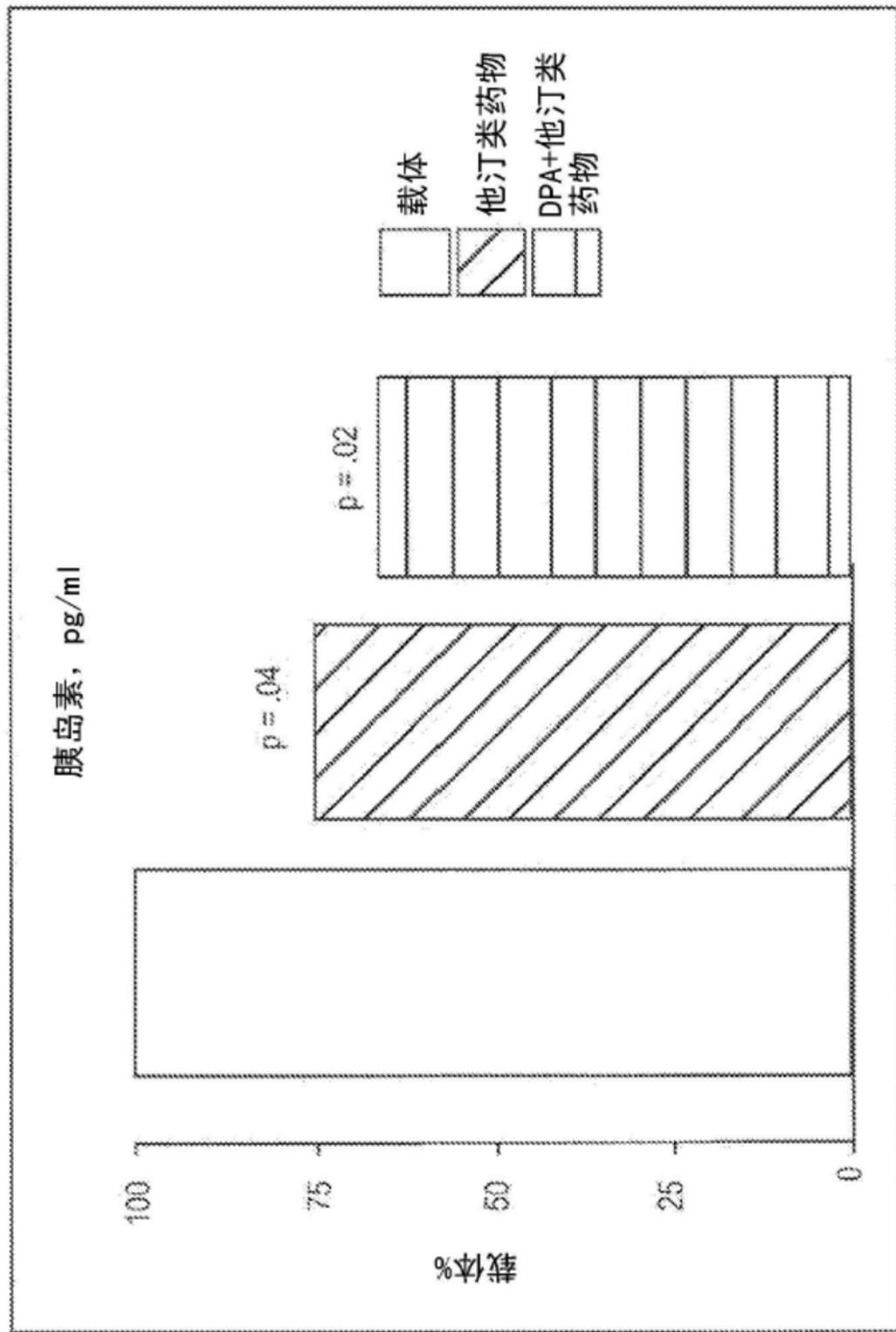


图2

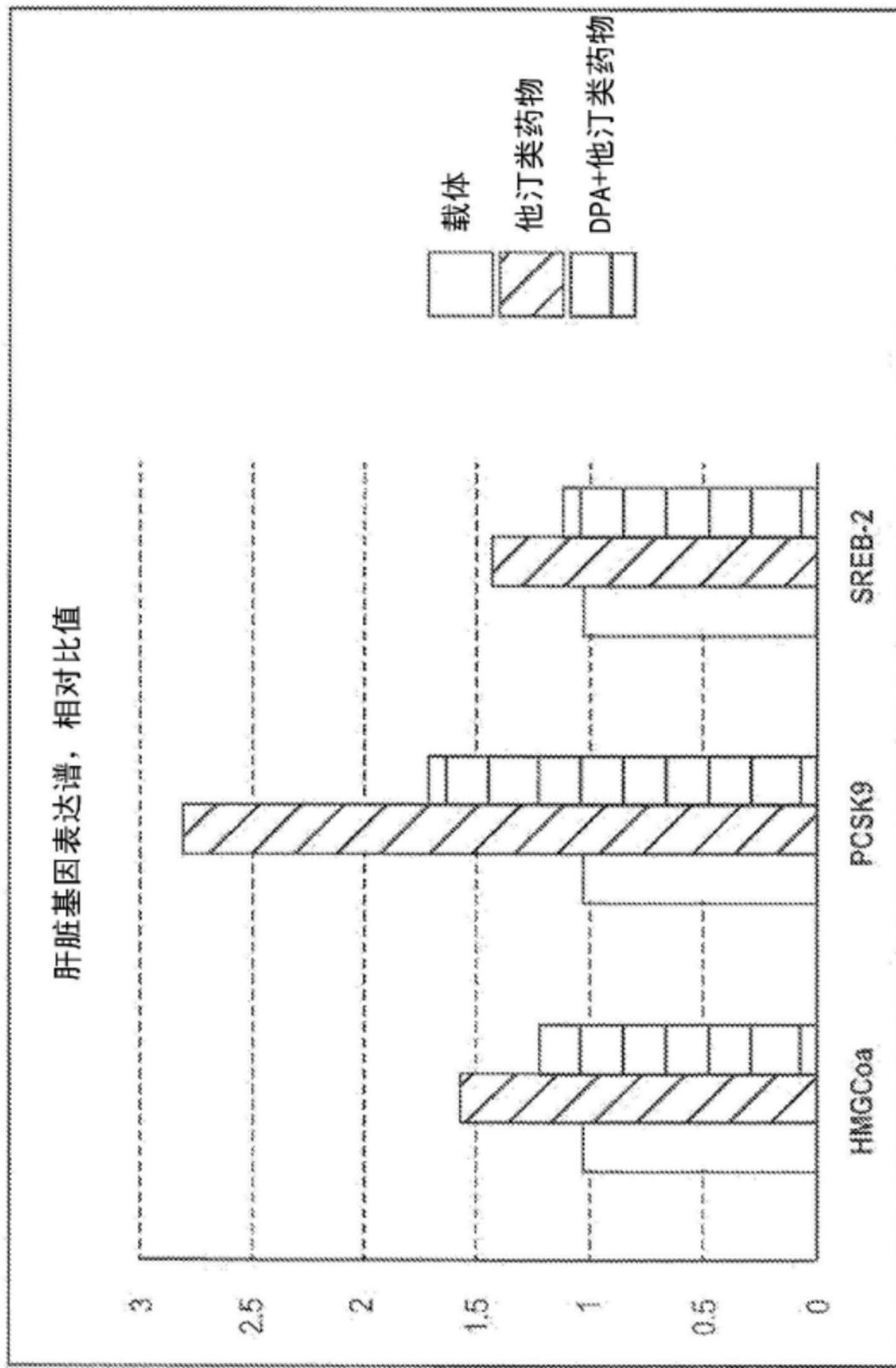


图3