



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/48 (2020.08); A61K 31/202 (2020.08); A61P 9/00 (2020.08); A61P 3/06 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2016149416, 05.06.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.06.2015

Дата регистрации:
01.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.06.2014 US 62/009,145;
30.06.2014 US 62/019,289

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2018 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 01.02.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.01.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/034372 (05.06.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/188046 (10.12.2015)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(72) Автор(ы):

СЭНДНЕС Олав (US),
МИЛЛЕР Брюс А. (US),
ДЮЭРБЕРГ Йорн (DK),
СТЕНДЕР Стеен (DK)

(73) Патентообладатель(и):

МЭРИН ИНГРИДИЭНТС, ЛЛК (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Nuria Taltavull et al.

"Eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid 1:1
ratio improves histological alteration in obese rats
with metabolic syndrome", Lipids in Health and
Disease 2014, 13:31. Asadpour Y.A. "Squid (Lotigo
lotigo): The new source to extract omega-3 and
omega-6 rich marine oils", Iranian Journal of
Fisheries Science, 15(1), 100-107. (см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ С ОМЕГА-3, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтической промышленности. Лекарственная форма для увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-с) у субъекта содержит жир морских животных, содержащий жирные кислоты, в том числе омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA), где 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-докозагексаеновая кислота (DHA) и 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновая кислота (EPA) содержат по меньшей мере часть PUFA, где количество DHA составляет от 450 до 700 мг, а

количество EPA составляет от 150 до 300 мг, где по меньшей мере 50% жирных кислот представляют собой переэтерифицированные триглицериды (rTG), и где лекарственная форма представляет собой лекарственную форму для перорального применения. Также раскрыт способ увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности 25 (HDL-с) у субъекта. Группа изобретений обеспечивает защиту от сердечно-сосудистых заболеваний. 2 н. и 24 з.п. ф-лы, 30 ил., 3 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

J. Dyerberg et. all "Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2010 Sep; 83(3):137-41. WO 2010119319 A1, 21.10.2010. US 20130317241 A1, 28.11.2013. Sahar SAM Soltan et al. "Levels of omega-3 fatty acids in Australian seafood", Asia Pac J Clin Nutr 2008; 17(3):385-390. WO 2010015335 A1, 11.02.2010. US 20070020340 A1, 25.01.2007. WO 2013086323 A2, 13.06.2013.

R U 2 7 4 1 9 6 5 C 2

R U 2 7 4 1 9 6 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)*A61K 31/202* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 3/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/48 (2020.08); *A61K 31/202* (2020.08); *A61P 9/00* (2020.08); *A61P 3/06* (2020.08)(21)(22) Application: **2016149416, 05.06.2015**(24) Effective date for property rights:
05.06.2015Registration date:
01.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
06.06.2014 US 62/009,145;
30.06.2014 US 62/019,289(43) Application published: **10.07.2018 Bull. № 19**(45) Date of publication: **01.02.2021 Bull. № 4**(85) Commencement of national phase: **09.01.2017**(86) PCT application:
US 2015/034372 (05.06.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/188046 (10.12.2015)Mail address:
**197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, "ARS-
PATENT", S.V. Novoselovoj**

(72) Inventor(s):

**SENDNES Olav (US),
MILLER Bryus A. (US),
DYUERBERG Jorn (DK),
STENDER Steen (DK)**

(73) Proprietor(s):

MARINE INGREDIENTS, LLC (US)(54) **OMEGA-3 COMPOSITIONS, DOSAGE FORMS AND METHODS OF USING THEM**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: dosage form for high density lipoprotein (HDL-c) cholesterol in a subject contains fat of marine animals containing fatty acids, including omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), where 4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z-docosahexaenoic acid (DHA) and 5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z-eicosapentaenoic acid (EPA) contain at least part of PUFA, where the amount of DHA is from 450 to 700 mg, and the amount

of EPA is from 150 to 300 mg, where at least 50 % of fatty acids are interesterified triglycerides (rTG), and where the dosage form is an oral dosage form. Also disclosed is a method of increasing high-density lipoprotein cholesterol 25 (HDL-c) in a subject.

EFFECT: group of inventions provides protection from cardiovascular diseases.

26 cl, 30 dwg, 3 tbl, 1 ex

Родственные заявки

[0001] Данная заявка претендует на приоритет как предварительной заявки США №62/009145, поданной 6 июня 2014 года и озаглавленной "Композиции с омега-3, лекарственные формы и способы их применения", так и предварительной заявки США №62/019289, поданной 30 июня 2014 года и озаглавленной ""Композиции с омега-3, лекарственные формы и способы их применения". Обе эти заявки включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

Область изобретения

[0002] Воплощения данного изобретения в целом относятся к лекарственным композициям, а более конкретно к композициям с омега-3, лекарственным формам и способам их применения.

Уровень техники

[0003] Млекопитающие имеют ограниченную способность синтезировать жирные кислоты омега-3 и, таким образом, как правило, полагаются на другие источники получения 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновой кислоты (eicosapentaenoic acid, EPA) и 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid, DHA).

[0004] Жирные кислоты омега-3 связаны с многочисленными преимуществами для здоровья, включая защиту от сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследования также выявили потенциальную пользу при других состояниях, включая аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания кишечника и рак.

Краткое описание графических материалов

[0005] Фиг. 1 представляет собой график типа "коробка с усами", показывающий изменения уровней триглицеридов в сыворотке крови в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0006] Фиг. 2 представляет собой гистограмму медианных уровней триглицеридов не натошак, измеренных в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0007] Фиг. 3 представляет собой гистограмму, изображающую изменения медианных уровней триглицеридов не натошак, измеренных в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0008] Фиг. 4 представляет собой гистограмму медианных скорректированных уровней триглицеридов в крови не натошак, измеренных в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0009] Фиг. 5 представляет собой гистограмму, изображающую изменения медианных скорректированных уровней триглицеридов в крови не натошак, измеренных в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0010] Фиг. 6 представляет собой гистограмму, дающую отношения рисков смертности от всех причин в каждой экспериментальной группе исследования, описанного в примере 1.

[0011] Фиг. 7 представляет собой график типа "коробка с усами" для изменений индекса омега-3 в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0012] Фиг. 8 представляет собой гистограмму, изображающую средний индекс омега-3 для каждой группы исследования, описанного в примере 1, до и после лечения.

[0013] Фиг. 9 представляет собой гистограмму, изображающую изменения индекса омега-3 в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0014] Фиг. 10 представляет собой гистограмму, изображающую средний скорректированный по дозе индекс омега-3 для каждой группы исследования, описанного в примере 1, до и после лечения.

[0015] Фиг. 11 представляет собой гистограмму, изображающую скорректированные

по дозе изменения индекса омега-3 в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0016] Фиг. 12 представляет собой диаграмму рассеяния для изменения уровней триглицеридов в ходе исследования, описанного в примере 1, и для изменения индекса омега-3, наблюдаемого в ходе того же исследования.

5 [0017] Фиг. 13 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни ЕРА в красных клетках крови в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0018] Фиг. 14 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни ДНА в красных клетках крови в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

10 [0019] Фиг. 15 представляет собой график типа "коробка с усами" для изменения частоты сердечных сокращений, наблюдаемого в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0020] Фиг. 16 представляет собой гистограмму, изображающую средние изменения частоты сердечных сокращений для каждой группы исследования, описанного в примере 1.

[0021] Фиг. 17 представляет собой график типа "коробка с усами", изображающий изменения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности в ходе исследования, описанного в примере 1.

20 [0022] Фиг. 18 представляет собой гистограмму, изображающую среднюю концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности в начале и в конце исследования, описанного в примере 1.

[0023] Фиг. 19 представляет собой гистограмму, изображающую изменение средней концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0024] Фиг. 20 представляет собой гистограмму, изображающую среднюю концентрацию холестерина не липопротеинов высокой плотности для каждой группы исследования, описанного в примере 1.

30 [0025] Фиг. 21 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни общего холестерина для каждой группы исследования, описанного в примере 1.

[0026] Фиг. 22 представляет собой гистограмму, изображающую средние концентрации аполипопротеина В для каждой группы исследования, описанного в примере 1.

35 [0027] Фиг. 23 представляет собой гистограмму, изображающую средние изменения концентрации аполипопротеина В в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0028] Фиг. 24 представляет собой гистограмму, изображающую соотношение аполипопротеина В и аполипопротеина А для каждой группы исследования, описанного в примере 1.

40 [0029] Фиг. 25 представляет собой гистограмму, изображающую изменения соотношения аполипопротеина В и аполипопротеина А в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0030] Фиг. 26 представляет собой гистограмму, изображающую систолическое артериальное давление в каждой группе исследования, описанного в примере 1.

45 [0031] Фиг. 27 представляет собой гистограмму, изображающую диастолическое артериальное давление в каждой группе исследования, описанного в примере 1.

[0032] Фиг. 28 представляет собой гистограмму, изображающую среднюю концентрацию С-реактивного белка в каждой группе исследования, описанного в примере 1.

[0033] Фиг. 29 представляет собой гистограмму, изображающую процентное изменение различных измерений и значений, определенных в ходе исследования, описанного в примере 1.

[0034] Фиг. 30 представляет собой хроматограмму жира, используемого в группе с перэтерифицированным триглицеридом в исследовании, описанном в примере 1.

Подробное описание

[0035] Подробное описание различных воплощений, которое следует далее, не предназначено для ограничения объема данной заявки, но является лишь представлением различных воплощений. Данное изобретение относится к лекарственным композициям и, более конкретно, к композициям омега-3, лекарственным формам и способам их применения.

[0036] Термин "примерно" при использовании со ссылкой на соотношения, количества или процентные содержания одного или более чем одного элемента композиции, лекарственной формы или ее части, охватывает как фактические соотношения, количества и процентные содержания элементов (измеренные), так и соотношения, количества и проценты после коррекции стандартными способами (например, чтобы компенсировать ответ детектора ионизации в пламени для каждого компонента). Например, жир морских животных, содержащий жирные кислоты, в том числе полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты (polyunsaturated fatty acid, PUFA), где по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются триглицеридами (triglycerides, TG), охватывает жир морских животных, в котором по меньшей мере примерно 50% жирных кислот, на основании скорректированных или нескорректированных данных, являются TG.

[0037] Некоторые композиции, описанные в данном документе, содержат жир морских животных, который содержит жирные кислоты, в том числе полиненасыщенные омега-3-жирные кислоты (PUFA). В этих композициях 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-докозагексаеновая кислота (DHA) и 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновая кислота (EPA) содержат по меньшей мере часть PUFA, а соотношение DHA и EPA может составлять от примерно 3:2 до примерно 4:1. Например, в некоторых композициях соотношение DHA и EPA составляет примерно 5:2.

[0038] В некоторых композициях по меньшей мере примерно 50% (более конкретно, примерно 55-70%) жирных кислот являются триглицеридами (TG). В некоторых воплощениях по меньшей мере примерно 55% жирных кислот являются TG.

[0039] В некоторых композициях от примерно 25% до примерно 45% жирных кислот являются диглицеридами (diglycerides, DG). В некоторых композициях от примерно 0% до примерно 5% жирных кислот являются моноглицеридами (monoglycerides, MG). В некоторых композициях примерно 5% или менее (или, более конкретно, примерно 1% или менее) жирных кислот являются этиловыми эфирами. В некоторых композициях примерно 60% жирных кислот являются PUFA. В некоторых композициях по меньшей мере примерно 55% жирных кислот являются омега-3 PUFA. В некоторых композициях по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются либо DHA, либо EPA.

[0040] В некоторых композициях от примерно 0% до примерно 35% жирных кислот являются мононенасыщенными жирными кислотами. В некоторых композициях от примерно 0% до примерно 5% жирных кислот являются насыщенными жирными кислотами. В некоторых композициях по меньшей мере примерно 80% PUFA являются DHA и EPA. В некоторых композициях по меньшей мере примерно 15% жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков. В некоторых композициях от примерно 10% до примерно 25% жира морских животных получено из жира головоногих

моллюсков, а остальное получено из рыбьего жира. В некоторых композициях от примерно 25% до примерно 50% жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков, а остальное получено из рыбьего жира. В некоторых композициях по меньшей мере примерно 50% жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков.

[0041] В некоторых композициях соотношение ДНА и ЕРА составляет примерно 5:2, от примерно 55% до примерно 70% жирных кислот являются переэтерифицированными триглицеридами (re-esterified triglycerides, rTG), и от примерно 25% до примерно 45% жирных кислот являются переэтерифицированными диглицеридами (re-esterified diglycerides, rDG).

[0042] В воплощениях, описанных в данном документе, часть или все триглицериды, диглицериды и/или моноглицериды могут быть переэтерифицированными. Например, в некоторых композициях по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются rTG.

[0043] Некоторые лекарственные формы, описанные в данном документе, содержат жир морских животных, содержащий жирные кислоты, в том числе омега-3 PUFA, где ДНА и ЕРА содержат по меньшей мере часть PUFA. В таких лекарственных формах количество ДНА может составлять по меньшей мере примерно 450 мг, а количество ЕРА может составлять по меньшей мере примерно 150 мг.

[0044] В некоторых лекарственных формах отношение ДНА к ЕРА может составлять от примерно 3:2 до примерно 4:1 (например, примерно 5:2).

[0045] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются триглицеридами.

[0046] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются переэтерифицированными триглицеридами.

[0047] В некоторых лекарственных формах количество ДНА составляет от примерно 450 мг до примерно 700 мг. В некоторых лекарственных формах количество ЕРА составляет от примерно 150 мг до примерно 300 мг.

[0048] В некоторых воплощениях лекарственная форма представляет собой капсулу, например, заполненную жидкостью капсулу, где жидкость представляет собой жир морских животных, описанный в данном документе.

[0049] В некоторых воплощениях лекарственная форма представляет собой жидкость, например, поставляемую в бутылке емкостью 150 мл. В таких воплощениях жир морских животных может быть диспергирован в ароматизированном носителе.

[0050] В некоторых воплощениях масса лекарственной формы составляет от примерно 1200 мг до примерно 1600 мг.

[0051] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 55% жирных кислот являются TG. В некоторых лекарственных формах от примерно 55% до примерно 70% жирных кислот являются TG.

[0052] В некоторых лекарственных формах от примерно 25% до примерно 45% PUFA являются DG.

[0053] В некоторых лекарственных формах от примерно 0% до примерно 5% жирных кислот являются MG.

[0054] В некоторых лекарственных формах примерно 5% или менее (например, 1% или менее) жирных кислот являются этиловыми эфирами. В некоторых лекарственных формах менее чем примерно 1% жирных кислот являются этиловыми эфирами.

[0055] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 60% жирных кислот являются PUFA.

[0056] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 55% жирных кислот являются омега-3 PUFA.

[0057] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 50% жирных кислот являются омега-3 PUFA.

5 [0058] В некоторых лекарственных формах от примерно 0% до примерно 35% жирных кислот являются мононенасыщенными жирными кислотами.

[0059] В некоторых лекарственных формах от примерно 0% до примерно 5% жирных кислот являются насыщенными жирными кислотами.

10 [0060] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 80% PUFA являются DHA и EPA.

[0061] В некоторых лекарственных формах по меньшей мере примерно 15% (например, по меньшей мере примерно 50%) жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков. В некоторых лекарственных формах от примерно 10% до примерно 25% жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков, а
15 остальное получено из рыбьего жира. В некоторых лекарственных формах от примерно 25% до примерно 50% жира морских животных получено из жира головоногих моллюсков, а остальное получено из рыбьего жира.

[0062] Приведенные выше композиции и лекарственные формы (и другие композиции и лекарственные формы, описанные в данном документе) могут быть использованы в
20 способах лечения. Например, данное изобретение охватывает способ снижения риска смертности у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0063] Данное изобретение охватывает способ продления жизни субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном
25 документе.

[0064] Данное изобретение охватывает способ снижения риска развития ишемической болезни сердца (coronary heart disease, CHD) у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

30 [0065] Данное изобретение охватывает способ снижения риска внезапной сердечной смерти (sudden cardiac death, SCD) у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0066] Данное изобретение охватывает способ снижения риска остановки сердца у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

35 [0067] Данное изобретение охватывает способ снижения уровня триглицеридов в крови субъекта не натошак, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0068] Данное изобретение охватывает способ снижения уровней триглицеридов в крови субъекта натошак, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.
40

[0069] Данное изобретение охватывает способ увеличения индекса омега-3 в красных клетках крови субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе. Некоторые из таких воплощений дополнительно включают выявление субъекта с менее чем в среднем примерно 8% EPA и/или DHA в
45 красных клетках крови субъекта.

[0070] Данное изобретение охватывает способ снижения частоты сердечных сокращений в покое у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0071] Данное изобретение охватывает способ увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-с) у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0072] Данное изобретение охватывает способ снижения холестерина не липопротеинов высокой плотности (не-HDL-с) у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0073] Данное изобретение охватывает способ снижения общего холестерина у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0074] Данное изобретение охватывает способ уменьшения аполипопротеина В (Аро-В) в крови субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0075] Данное изобретение охватывает способ снижения систолического артериального давления у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0076] Данное изобретение охватывает способ снижения диастолического артериального давления у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе.

[0077] Данное изобретение охватывает способ лечения гипертриглицеридемии у субъекта, включающий введение композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе. Более конкретно, некоторые способы лечения гипертриглицеридемии с использованием композиции или лекарственной формы, описанной в данном документе, включают выявление субъекта с гипертриглицеридемией.

[0078] В некоторых воплощениях каждого из способов лечения, описанных в данном документе, доза ДНА составляет по меньшей мере примерно 1800 мг/сутки (например, от примерно 1800 мг/сутки до примерно 2400 мг/сутки). В некоторых таких воплощениях доза ДНА составляет по меньшей мере примерно 1800 мг/сутки, а доза ЕРА составляет от примерно 700 мг/сутки до примерно 1000 мг/сутки. В некоторых таких воплощениях изобретения доза ДНА составляет от примерно 900 мг до примерно 1200 мг два раза в сутки, а доза ЕРА составляет от примерно 350 мг до примерно 500 мг два раза в сутки.

[0079] Некоторые воплощения каждого из способов лечения, описанных в данном документе, могут привести к снижению аполипопротеина В (Аро-В) в крови субъекта и увеличению аполипопротеина А-1 (Аро-А-1) в крови субъекта, тем самым уменьшая соотношение Аро-В и Аро-А-1.

[0080] Композиции и предшественники композиций, описанные в данном документе, могут быть изготовлены любым подходящим способом. Например, некоторые композиции могут быть изготовлены, по меньшей мере частично, из необработанного рыбьего жира или необработанного жира головоногих моллюсков (например, кальмаров). Следующие способы и/или этапы переработки рыбьего жира и/или жира кальмаров являются иллюстративными и не ограничивают объем данного изобретения.

[0081] В некоторых способах необработанный жир кальмаров или рыб можно нейтрализовать (раскислить) путем обработки одним или более чем одним основанием, таким как NaOH, тем самым снижая уровень кислотности жира. Более конкретно, в некоторых способах водный раствор NaOH добавляют к необработанному рыбьему жиру или жиру кальмаров, и затем необработанный жир выделяют путем одного или более разделений водной/органической фаз и дистилляции. В некоторых способах после добавления основания летучие вещества (например, свободные жирные кислоты) можно удалить с помощью десорбирующего газа (например, пара при высокой температуре

и низком давлении).

[0082] В некоторых способах в результате химической реакции с нейтрализованным рыбьим жиром или жиром кальмаров из жира рыб или кальмаров могут быть получены этиловые эфиры. Например, нейтрализованный рыбий жир или жир кальмаров можно подвергнуть взаимодействию с этанолом (например, путем реакции переэтерификации, катализируемой этоксидом натрия) с образованием этиловых эфиров. Дополнительно или альтернативно, в некоторых воплощениях для такой реакции переэтерификации могут быть использованы микробные липазы.

[0083] В некоторых способах полученные этиловые эфиры затем можно сконцентрировать путем молекулярной дистилляции. В некоторых способах этиловые эфиры дополнительно или альтернативно можно сконцентрировать путем комплексообразования с мочевиной. В некоторых процедурах комплексообразования с мочевиной этиловые эфиры смешивают с этанольным раствором мочевины при умеренном нагревании. Затем смесь оставляют охлаждаться, в результате чего мочевина кристаллизуется. Поскольку мочевина кристаллизуется в гексагональную структуру с каналами соответствующего размера для размещения насыщенных жирных кислот с прямой цепью, жирные кислоты с низкой степенью ненасыщенности остаются в виде комплекса с мочевиной, в то время как жирные кислоты с более высокой степенью ненасыщенности (например, DHA и EPA) разделяются в растворе и могут быть отделены путем фильтрации.

[0084] Способ обработки необработанного рыбьего жира или жира кальмаров может включать переэтерификацию этилового эфира жирных кислот для получения переэтерифицированного триглицерида. Например, этиловые эфиры могут быть ферментативно преобразованы в триглицериды.

[0085] В некоторых способах рыбий жир или жир кальмаров (в виде этилового эфира или в виде переэтерифицированного триглицерида) в какой-то момент можно подвергнуть процессу отбеливания. Например, жир можно нагреть (например, примерно до 80-85°C) и смешать с активированной отбеливающей глиной и/или активированным углем. Отбеливающая глина, активированный уголь или другой отбеливающий агент могут адсорбировать мыла, серосодержащие соединения, следовые количества металлов, пигменты и/или другие компоненты.

[0086] В некоторых воплощениях рыбий жир или жир кальмаров можно дезодорировать, чтобы удалить, в частности, свободные жирные кислоты, альдегиды и кетоны или другие вещества или материалы. В отсутствие такого дезодорирования рыбий жир может иметь неприемлемые характеристики вкуса и/или запаха. В некоторых воплощениях летучий материал удаляют с помощью десорбирующего газа (например, пара при высокой температуре и низком давлении).

[0087] Некоторые композиции, описанные в данном документе, содержат смесь жиров из различных источников. Например, некоторые композиции или лекарственные формы могут содержать жир головоногих моллюсков и/или рыбий жир. В некоторых воплощениях жир головоногих моллюсков может быть объединен с рыбьим жиром. В некоторых обстоятельствах жиры можно объединять в больших контейнерах и использовать смесь для заполнения маленьких контейнеров (например, продуваемых азотом бутылок для индивидуальной продажи потребителям). Кроме того, в некоторых воплощениях перед герметизацией контейнеров для поставки конечным потребителям могут быть добавлены антиоксиданты, ароматические агенты, токоферол или другие добавки.

[0088] Следует понимать, что для некоторых воплощений может быть выполнена

только часть этапов обработки, описанных выше. Кроме того, некоторые композиции или лекарственные формы могут быть обработаны не с помощью способов, описанных выше, а альтернативными способами, известными в данной области. Кроме того, некоторые композиции или лекарственные формы могут быть получены путем

5 смешивания уже очищенных жиров.

[0089] Некоторые воплощения композиций и лекарственных форм, описанных в данном документе, включают переэтерифицированные триглицериды (rTG), в том числе переэтерифицированные EPA и DHA. rTG могут иметь преимущества в терапевтических условиях по сравнению с другими жирными кислотами, такими как EPA и DHA в форме

10 этиловых сложных эфиров. Например, как показано ниже в примере 1, уровни триглицеридов в группе, получавшей композицию с переэтерифицированными триглицеридами, снижались в большей степени, чем уровни триглицеридов в группе, получавшей EPA и DHA в форме этиловых сложных эфиров. Кроме того, группа, получавшая композицию с переэтерифицированными EPA и DHA, имела более низкую

15 частоту сердечных сокращений, более низкое отношение рисков, более низкое систолическое и диастолическое кровяное давление, более высокий индекса омега-3, повышенные уровни HDL-с, более низкие уровни не-HDL-с, а также более низкие уровни холестерина по сравнению с группой, которая получала EPA и DHA в форме этиловых сложных эфиров.

[0090] Композиции и лекарственные формы, содержащие относительно высокое соотношение DHA и EPA, могут иметь одно или более чем одно преимущество по сравнению с композициями, которые имеют более низкое соотношение DHA и EPA. Например, как показано ниже в примере 1, пациенты, которые получали 5:2 DHA : EPA, имели пониженные уровни триглицеридов, более низкую частоту сердечных сокращений,

20 сниженное артериальное давление, а также повышенный индекс омега-3 по сравнению с пациентами, которые получали примерно 4:5 DHA : EPA (в сопоставимых общих количествах омега-3 PUFA).

[0091] Пример 1

[0092] Сто девятнадцать человек, у которых была диагностирована умеренная

30 гипертриглицеридемия натошак (т.е. от 150 мг триглицеридов в 100 мл плазмы крови (1,7 мМ) до 500 мг триглицеридов на 100 мл плазмы крови (5,65 мМ)), были набраны для исследования реакции таких людей на три различных липофильных комбинаций в течение восьми недель.

[0093] 119 человек (со средним возрастом 64 года) случайным образом разделяли на

35 три отдельные группы в соотношении 1:1:1. Первой группе, которая упоминается в данном документе как группа переэтерифицированного триглицерида (rTG), назначали по 5,5 г LIPOMAR™ в сутки (по две капсулы массой 1,375 г дважды в сутки). 5,5 г назначенного LIPOMAR™ включают 767 мг EPA и 1930 мг DHA (т.е. 2696 мг объединенных EPA и DHA). Жир в капсулах LIPOMAR™ представлял собой смесь

40 измельченных и переэтерифицированных жиров кальмаров и рыб. Второй группе, которая упоминается в данном документе как группа этилового эфира (EE), назначали по 4,0 г LOVAZA™ (по две капсулы массой 1,0 мг дважды в сутки). 4,0 г назначенного LOVAZA™ включали 1702 мг EPA и 1382 мг DHA в форме сложного этилового эфира (т.е. 3085 мг объединенных EPA и DHA). Третьей группе, которая упоминается в данном

45 документе как группа плацебо, назначали 4,0 г оливкового масла (olive oil, OO) в сутки (по две капсулы массой 1,0 г дважды в сутки).

[0094] В начале исследования у каждого человека измеряли частоту сердечных сокращений и артериальное давление в покое. Кроме того, у каждого пациента брали

один или более чем один образец крови и использовали его для оценки концентрации и/или соотношения компонентов крови. Например, кровь пациентов анализировали для определения уровней триглицеридов натошак, уровней холестерина, индекса омега-3 мембран красных клеток крови и концентраций и/или соотношений различных белков или липопротеинов, найденных в крови. Также проводили другие анализы плазмы крови. В таблице 1 суммированы эти характеристики для каждой экспериментальной группы данного исследования.

	Перезэтерифици рованные триглицериды	Этиловый эфир	Оливковое масло (плацебо)
Общие характеристики			
Число участников/группа	N равно 39	N равно 40	N равно 40
Средний возраст	63,3	60,4	63,6

Число участников мужского пола	36 (92,3) ¹	26 (65,0)	32 (80,0)
BMI (средний)	29	28	29
Средний вес женщин (кг)	82,1	71,1	81,8
Диапазон веса женщин (кг)	68–98	54–86	55–96
Средний вес мужчин (кг)	93,1	89,8	90,4
Диапазон веса мужчин (кг)	75–120	71–117	72–118
Анамнез (со слов)			
Сердечно-сосудистое заболевание	30 (76,9)	30 (75,0)	32 (80,0)
Дислипидемия	30 (76,9)	35 (87,5)	30 (75,0)
Гипертензия	22 (56,4)	19 (47,5)	20 (50,0)
Сахарный диабет II типа	5 (12,8)	6 (15,0)	8 (20,0)
Психическое расстройство	1 (2,6)	2 (5,0)	1 (2,5)
Лечение			
Статины	30 (76,9)	29 (72,5)	29 (72,5)
Эзетимиб	3 (7,7)	5 (12,5)	2 (5,0)
Лечение гипертензии	27 (69,2)	26 (65)	30 (75,0)
Психофармакотерапия	3 (7,7)	5 (12,5)	2 (5,0)
Артериальное давление (среднее)			
Систолическое (мм рт. ст.)	145	141	145
Диастолическое (мм рт. ст.)	84	83	85
Частота сердечных сокращений (среднее число ударов/мин)	67	63	65
Значения липидов (средние)			
Холестерин (мг/дл)	247	240	218
HDL (мг/дл)	40,2	42,9	44,4
не-HDL (мг/дл)	141,3	146,7	145,9
Триглицериды (мг/дл)	247	240	218
Индекс омега-3 (%)	6,7	6,4	6,2

Таблица 1

¹ Числа, заключенные в круглые скобки, обозначают процент участников в каждой группе, которые попадают в соответствующую категорию.

[0095] Через четыре и восемь недель лечения людей в каждой группе возвращали и повторяли измерения и анализы, проведенные в начале исследования. Краткое изложение этих результатов приведено ниже в тексте, а также в таблицах и на фигурах.

[0096] Фиг. 1-3 представляет графические изображения данных, связанных с изменениями уровней триглицеридов в каждой группе исследования. Более конкретно, фиг. 1 представляет график типа "коробка с усами", изображающий в пределах каждой группы изменения уровней триглицеридов в сыворотке крови между исходным уровнем, измеренным в начале исследования, и уровнем триглицеридов в сыворотке крови,

измеренным в конце исследования. График типа "коробка с усами" показывает медиану, верхний и нижний квартили, а также максимальные и минимальные значения (исключая выбросы). Данные по выбросам показаны кругами или звездочками.

[0097] Фиг. 2 представляет гистограмму медианных уровней триглицеридов не натошак (мг/дл), измеренных в начале исследования (т.е. исходные уровни) и в конце исследования. Фиг. 3 изображает изменения медианных уровней триглицеридов не натошак (мг/дл), измеренных в начале исследования, относительно медианных уровней триглицеридов не натошак, измеренных в конце исследования. Как показано на этих фигурах, медианные уровни триглицеридов не натошак для группы rTG и группы EE исследования были снижены по сравнению с исходными уровнями (от 2,79 плюс/минус 1,12 мМ до 1,81 плюс/минус 0,82 мМ для группы rTG и от 2,70 плюс/минус 1,39 мМ до 2,10 плюс/минус 1,23 мМ для группы EE), в то время как медианный уровень триглицеридов не натошак в группе плацебо не снижался (изменение от 2,46 плюс/минус 1,38 мМ до 2,69 плюс/минус 1,62 мМ).

[0098] Это снижение уровней триглицеридов для групп rTG и EE по сравнению с исходными уровнями было статистически значимым (р-значения менее 0,001). Снижение уровней триглицеридов в группах rTG и EE также было статистически значимым по сравнению с группой плацебо, получавшей оливковое масло (р-значения менее 0,001). Изменения уровней триглицеридов в группе плацебо не были статистически значимым (р-значение равно 0,52).

[0099] Общее количество (по массе) объединенных EPA и DHA отличается в двух экспериментальных группах исследования. Более конкретно, группа исследования с этиловым эфиром (т.е. LOVAZA) получала на 14% больше объединенных EPA и DHA по массе, чем группа, принимавшая переестерифицированный триглицерид. Фиг. 4 и 5 аналогичны фиг. 2 и 3, но с поправкой на эту разницу суммарного количества получаемых EPA и DHA. Как показано на этих фигурах, снижение медианных уровней триглицеридов в группе исследования rTG является еще более выраженным, если данные скорректированы с учетом разницы в общем количестве по массе объединенных EPA и DHA.

[00100] Фиг. 6 представляет собой гистограмму, показывающую отношения рисков смертности от всех причин в каждой экспериментальной группе исследования. Отношения рисков определяются, как описано в статье Thomsen et al., Low Nonfasting Triglycerides and Reduced All-Cause Mortality: A Mendelian Randomization Study, 60 Clin. Chem 737-46 (2014), которая включена в данный документ посредством ссылки.

Отношение рисков оставалось постоянным на протяжении всего исследования в группе EE и в группе плацебо. Тем не менее, отношение рисков для членов группы rTG было снижено в конце исследования относительно отношения рисков в начале исследования.

[00101] Фиг. 7, 8 и 9 представляют графические изображения данных, связанных с изменениями индекса омега-3 членов исследуемой популяции. Индекс омега-3 определяется как отношение суммарного количества жирных кислот EPA и DHA в измеренных мембранах эритроцитов, измеренных относительно общего количества всех жирных кислот (в том числе EPA и DHA) в измеренных мембранах эритроцитов. Это отношение выражено либо в виде отношения, либо в виде процента. Фиг. 7 представляет график типа "коробка с усами" для изменений индекса омега-3 между исходными уровнями, измеренными в начале исследования, и уровнями, измеренными в конце исследования. График типа "коробка с усами" показывает медиану, верхний и нижний квартили, а также максимальные и минимальные значения (исключая выбросы). В группах, получавших rTG и этиловый эфир, выбросов не было. Четыре выброса в

контрольной группе отмечены кругами и звездочкой в соответствующем коробочном графике. Как показано на фиг. 7, индекс омега-3 в группах, получавших rTG и EE, в целом увеличился, в то время как индекс омега-3 в группе плацебо (оливковое масло) в целом не увеличился.

5 [00102] Фиг. 8 изображает средний индекс омега-3 для каждой группы исследования до лечения и в конце периода лечения. Фиг. 9 изображает изменения среднего индекса омега-3 в ходе исследования. Как показано на этих фигурах, средний индекс омега-3 в группах, получавших rTG и EE, увеличился по сравнению как с группой плацебо, так и с исходными уровнями в каждой группе. Увеличение значений индекса омега-3 в
10 обеих группах, получавших rTG и EE, было статистически значимым по сравнению как с группой плацебо, так и с исходными значениями (p-значения менее 0,001). Увеличение значений индекса омега-3 для группы rTG относительно группы EE, как показано на этих фигурах, не было статистически значимым. Кроме того, изменения индекса омега-3 в группе плацебо по сравнению с исходными значениями не были
15 статистически значимыми.

[00103] Фиг. 10 и 11 аналогичны фиг. 8 и 9, но с поправкой на суммарное количество EPA и DHA. Как показано на этих фигурах, увеличение средних значений индекса омега-3 по сравнению с исходными значениями является еще более выраженным, когда
20 данные скорректированы с учетом разницы в суммарном количестве (по массе) объединенных EPA и DHA.

[00104] Фиг. 12 представляет собой график рассеяния, изображающий разницу между уровнями триглицерида (мг/дл), измеренными в конце исследования, и уровнями триглицерида, измеренными в начале исследования (т.е. исходными уровнями) на оси у, и разницу в индексе омега-3 (т.е. уровни индекса омега-3 в конце исследования минус
25 исходные уровни индекса омега-3, измеренные в начале исследования) на оси х. Как свидетельствует отрицательный наклон линии наилучшего соответствия, этот график показывает отрицательную корреляцию между этими двумя переменными (значение R^2 равно 0,233).

[00105] Фиг. 13 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни EPA (мг/дл) в красных клетках крови в начале исследования и в конце исследования.
30 Как показано на фиг. 13, средние концентрации EPA в ходе исследования увеличилась в обеих группах, получавших rTG и EE, в то время как средняя концентрация EPA в группе плацебо не увеличилась. Увеличение концентраций EPA в обеих группах, получавших лечение, было статистически значимым относительно исходных уровней
35 (значение p менее 0,001). Увеличение концентрации EPA в группе EE было значительно больше, чем увеличение концентрации EPA в группе rTG (значение p менее 0,043). Изменения в группе плацебо не были статистически значимыми.

[00106] Фиг. 14 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни DHA (мг/дл) в красных кровяных клетках до и после лечения. Как показано на фиг. 14,
40 средние концентрации DHA в ходе исследования увеличились в обеих группах, получавших rTG и EE, в то время как средняя концентрация DHA в контрольной группе не увеличилась. Увеличение концентрации DHA в обеих группах, получавших лечение, было статистически значимым по сравнению с исходными уровнями (p-значения менее 0,001). Увеличение концентрации DHA в группе rTG была значительно больше, чем
45 увеличение концентрации DHA в группе EE (значение p менее 0,001). Изменения в группе плацебо с оливковым маслом не были статистически значимыми.

[00107] Фиг. 15 и 16 показывают графическое представление данных о частоте сердечных сокращений, собранных в ходе исследования. Более конкретно, фиг. 15

представляет график типа "коробка с усами" для изменений частоты сердечных сокращений (число ударов/мин) между исходной частотой сердечных сокращений, измеренной в начале исследования, и частотой сердечных сокращений, измеренной в конце исследования. График типа "коробка с усами" показывает медиану, верхний и нижний квартили, а также максимальные и минимальные значения (исключая выбросы). Выбросы показаны кругами или звездочками. Как показано фиг. 15, уровни частоты сердечных сокращений в целом снизились в группе rTG, в то время как частота сердечных сокращений в группах EE и плацебо (оливковое масло) не уменьшилась.

[00108] Фиг. 16 представляет собой гистограмму, изображающую средние изменения частоты сердечных сокращений (выраженные в числе ударов/мин) для каждой группы исследования. Средняя частота сердечных сокращений для людей в группе rTG уменьшилась более чем на 2,5 удара в минуту, в то время в группах EE и плацебо никакого снижения не наблюдалось. Снижение частоты сердечных сокращений в группе rTG было значимым относительно группы плацебо (р-значение равно 0,045) и исходных значений до начала лечения (р-значение равно 0,038). Изменения частоты сердечных сокращений в группах EE и плацебо по сравнению с исходными значениями не были статистически значимыми.

[00109] Фиг. 17, 18 и 19 показывают графическое представление уровней концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-с), измеренных в ходе исследования. Более конкретно, фиг. 17 представляет график типа "коробка с усами", изображающий в каждой группе изменения уровней HDL-с в плазме крови (мМ) от исходных уровней, измеренных в начале исследования, до уровней, измеренных в конце исследования. График типа "коробка с усами" показывает медиану, верхний и нижний квартили, а также максимальные и минимальные значения (исключая выбросы).

Выбросы помечены кругами или звездочками.

[00110] Как показано фиг. 17, концентрации HDL-с в плазме крови в группе rTG и этилового эфира в целом увеличивались, в то время как концентрации HDL-С в группе плацебо в целом не увеличивались.

[00111] Фиг. 18 представляет гистограмму средних уровней HDL-с для каждой группы исследования. Фиг. 19 представляет собой гистограмму, изображающую изменения средних концентраций HDL-с в каждой группе в ходе исследования. Эти гистограммы показывают увеличение средних концентраций HDL-с у людей в группах, получавших rTG и EE, в то время как средняя концентрация HDL-с у людей в группе плацебо снижалась. Увеличение концентрации HDL-с в группе rTG было статистически значимым относительно группы плацебо (р-значение менее 0,001) и исходных значений до начала лечения (р-значение менее 0,001). Увеличение концентрации HDL-с в группе EE также было статистически значимым относительно группы плацебо (р равно 0,025) и исходных значений до лечения (р-значение равно 0,026).

[00112] Фиг. 20 представляет собой гистограмму средних концентраций не-HDL-с (мг/дл) для каждой группы исследования. Эта гистограмма показывает снижение средних концентраций не-HDL-с у людей в группах, получавших rTG и EE, относительно значений исходного уровня (т.е. до лечения). Снижение средних уровней не-HDL-с относительно исходных значений является статистически значимым для обеих групп rTG и EE (р-значения меньше или равно 0,001). Кроме того, снижение средних концентраций HDL-с в группе rTG было значимым относительно группы плацебо (р равно 0,027), в то время как снижение средних концентраций HDL-с в группе EE не было статистически значимым относительно группы плацебо (р-значение равно 0,064). Изменения концентрации не-HDL-с в группе плацебо не были статистически значимыми.

[00113] Фиг. 21 представляет собой гистограмму, изображающую средние уровни общего холестерина (мг/дл) для каждой группы исследования в начале исследования (т.е. исходные значения) и в конце исследования. Эта гистограмма показывает снижение средних уровней общего холестерина у людей в группах, получавших rTG и ЕЕ, относительно значений исходного уровня (т.е. до лечения). Снижение уровней общего холестерина в этих группах относительно исходных уровней было статистически значимым (р-значения менее 0,05). Тем не менее, ни снижение уровней общего холестерина в группах rTG и ЕЕ относительно контроля с плацебо (оливковое масло), ни снижение уровня холестерина в группе плацебо относительно исходного уровня не было статистически значимым. Подобным же образом, разница в изменении уровней общего холестерина в группе rTG относительно группы ЕЕ не было статистически значимым.

[00114] Фиг. 22 и 23 представляют собой графические изображения данных, касающихся уровней концентрации аполипопротеина В (Апо-В) (мг/дл) в плазме крови, для каждой группы исследования. Более конкретно, фиг. 22 представляет собой гистограмму, изображающую средние концентрации Апо-В для каждой группы в начале исследования (т.е. исходные уровни) и в конце исследования. Фиг. 23 представляет собой гистограмму, изображающую изменение средних концентраций Апо-В в каждой группе в ходе исследования. Снижение средних концентраций Апо-В, показанное на этих фигурах, было значимым в обеих группах rTG и ЕЕ относительно исходных (т.е. до лечения) уровней (значение р менее 0,01). Изменение средних концентраций Апо-В, обнаруженное в группах rTG и ЕЕ, относительно группы плацебо с оливковым маслом не было статистически значимым. Уменьшение концентраций Апо-В, обнаруженное в группе плацебо с оливковым маслом, относительно значений исходных уровней (т.е. до лечения) также не было статистически значимым.

[00115] Фиг. 24 и 25 представляют собой графические изображения данных, касающихся относительных концентраций Апо-В и аполипопротеина А (Апо-А) в плазме крови людей из каждой группы исследования. Более конкретно, фиг. 24 представляет собой гистограмму, изображающую среднее соотношение Апо-В и Апо-А в каждой группе в начале и в конце исследования. Фиг. 25 представляет собой гистограмму, которая изображает изменения средней концентрации Апо-В/Апо-А в ходе исследования. Эти фигуры показывают снижение среднего соотношения Апо-В/Апо-А для обеих rTG и ЕЕ групп. Уменьшение среднего соотношения Апо-В/Апо-А относительно исходных соотношений в обеих группах rTG и ЕЕ была статистически значимым с р-значениями 0,003 и 0,008, соответственно. Уменьшение средних соотношений Апо-В/Апо-А для групп rTG также статистически значимым по сравнению с группой плацебо (р-значение равно 0,027). Уменьшение соотношения средней Апо-В / Апо-А для группы ЕЕ не было статистически значимым относительно групп с плацебо (р-значение равно 0,182). Изменения отношения Апо-В/Апо-А в группе плацебо по сравнению с исходными показателями не были статистически значимыми.

[00116] Фиг. 26 представляет собой гистограмму, изображающую средний уровень систолического артериального давления в каждой группе в начале и в конце исследования. Фиг. 27 представляет собой аналогичную гистограмму, изображающую среднее диастолическое артериальное давление в каждой группе в начале и в конце исследования. Снижение систолического и диастолического артериального давления в группах rTG и ЕЕ относительно исходных уровней было статистически значимым (р-значения менее 0,05). Изменения систолического и диастолического артериального давления в группах rTG и ЕЕ относительно группы плацебо (оливковое масло) не были

статистически значимыми.

[00117] Фиг. 28 представляет собой гистограмму, изображающую средние концентрации С-реактивного белка (мг/л) в каждой группе исследования в начале и в конце исследования. Средние значения С-реактивного белка снижались в группе rTG и группе плацебо с оливковым маслом, но увеличивались в группе ЕЕ. Ни одно из этих изменений в группах rTG и ЕЕ не было значимым относительно исходных значений или группы плацебо.

[00118] Фиг. 29 представляет собой гистограмму, изображающую процентное изменение следующих измерений или значений относительно исходных уровней (т.е. до лечения): концентрация триглицеридов, концентрация HDL-с, концентрация не-HDL-с, индекс омега-3, частота сердечных сокращений и соотношение Аро-В и Аро-А.

[00119] В таблице 2 приведены статистические данные для анализа различий между группами (т.е. р-значения, полученные с помощью ANOVA) и анализа различий внутри группы (т.е., р-значения, полученные из парного t-теста). В дополнение к измерениям, значениям и индексам, отмеченным выше, в таблице приведены статистические данные по изменению уровней аланинтрансаминазы (alanine transaminase, ALAT), щелочной фосфатазы, билирубина и HgbA1c. В таблице также представлены статистические данные по изменениям тенденции к свертыванию крови (измеренной с помощью теста INR) и индекса массы тела (body mass index, BMI) пациентов в исследовании.

	Разница между группами, ANOVA, р-значения двусторонние			Индивидуальное изменение, парный t-тест (после - до)		
	rTG отн. ЕЕ	rTG отн. ОО	ЕЕ vs. ОО	rTG	ЕЕ	ОО
Триглицерид	0,785	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	0,138
Общий холестерин	0,996	0,213	0,180	0,010	менее 0,001	0,323
Липопротеин HDL	0,088	менее 0,001	0,025	менее 0,001	0,026	0,131
Холестерин не-HDL	0,930	0,027	0,064	0,001	менее 0,001	0,521
Соотношение	0,676	0,027	0,182	0,003	0,008	0,917

Аро-В/А						
Аро-А	0,478	0,478	1,000	0,682	0,131	0,277
Аро-В	0,992	0,337	0,274	0,010	0,002	0,395
Частота сердечных сокращений	0,233	0,045	0,717	0,038	0,868	0,070
Диастолическое АД	0,947	0,996	0,972	0,006	0,010	0,043
Систолическое АД	0,805	0,807	0,420	0,050	0,006	0,258
АЛАТ	0,379	0,070	0,638	0,009	0,600	0,492
Щелочная фосфатаза	0,837	0,110	0,311	0,003	0,026	0,863
Билирубин	0,964	0,969	0,872	0,919	0,585	0,818
CRP	0,410	0,469	0,994	0,243	0,651	0,739
INR	0,068	0,031	0,999	0,021	0,604	0,239
HgbA1c	0,993	0,563	0,631	0,041	0,227	0,842
BMI	0,827	0,534	0,878	0,303	0,686	0,738
DHA	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	0,316
EPA	0,043	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	0,690
Индекс ОЗ	0,788	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	менее 0,001	0,173

Таблица 2

[00120] Фиг. 30 и таблица 3 представляют информацию, касающуюся состава жирных кислот в жире, назначенном людям в группе исследования rTG. Жир анализировали путем газо-жидкостной хроматографии, чтобы создать профиль состава жирных кислот и определить относительные концентрации жирных кислот в жире. Полученная хроматограмма показана на фиг. 30, а данные, соответствующие хроматограмме, приведены в таблице 3. Проценты, приведенные в таблице 3, рассчитаны относительно общего количества обнаруженных жирных кислот и не обязательно соответствуют общей массе состава жира. Как показано на этой фигуре, жир содержит множество жирных кислот различной длины. Две преобладающие жирные кислоты в составе представляют собой DHA (пик 29) и EPA (пик 22).

Пик №	Время	Название компонента	Площадь [%]	Скорректированная площадь [%]	Площадь омега-3 [%]	Площадь насыщенного FAC [%]	Площадь мононасыщенного FAC [%]	Площадь полинасыщенного FAC [%]
1	6,035	C14:0	0,13	0,1263	0,0000	0,1263	0,0000	0,0000
2	7,336		0,07					
3	7,523	C16:0	0,50	0,4839	0,0000	0,4839	0,0000	0,0000
4	7,781	C16:1 n-7	0,31	0,3082	0,0000	0,0000	0,3082	0,0000
5	8,401		0,06					
6	8,534		0,08					
7	9,918	C18:0	1,19	1,1554	0,0000	1,1554	0,0000	0,0000
8	10,213	C18:1 n-9	3,26	3,1903	0,0000	0,0000	3,1903	0,0000
9	10,323	C18:1 n-7	1,06	1,0641	0,0000	0,0000	1,0641	0,0000
10	10,530		0,11					
11	10,949	C18:2 n-6	0,40	0,3998	0,0000	0,0000	0,0000	0,3998
12	12,102	C18:3 n-3	0,20	0,1960	0,1960	0,0000	0,0000	0,1960
13	12,707	C18:4 n-3	0,39	0,3899	0,3899	0,0000	0,0000	0,3899
14	13,554	C20:0	0,35	0,3468	0,0000	0,3468	0,0000	0,0000
15	13,867	C20:1 n-11	6,93	6,9333	0,0000	0,0000	6,9333	0,0000
16	13,957	C20:1 n-9	5,61	5,6066	0,0000	0,0000	5,6066	0,0000
17	14,150		0,65					
18	15,014		0,74					

8								
1 9	16,179	C20:4 n-6	1,63	1,6317	0,0000	0,0000	0,0000	1,6317
2 0	16,590		0,34					
2 1	17,271	C20:4 n-3	1,08	1,0842	1,0842	0,0000	0,0000	1,0842
2 2	17,871	C20:5 n-3	16,58	16,581 8	16,581 8	0,0000	0,0000	16,5818
2 3	18,794	C22:1 n-11 + 13	10,97	11,082 9	0,0000	0,0000	11,0829	0,0000
2 4	18,947	C22:1 n-9	1,50	1,4992	0,0000	0,0000	1,4992	0,0000
2 5	19,202		0,42					
2 6	20,810	C21:5 n-3	0,90	0,8992	0,8992	0,0000	0,0000	0,8992
2 7	22,545	C22:5 n-6	0,85	0,8484	0,0000	0,0000	0,0000	0,8484
2 8	23,666	C22:5 n-3	2,77	2,9399	2,9399	0,0000	0,0000	2,9399
2 9	24,587	C22:6 n-3	39,63	40,027 4	40,027 4	0,0000	0,0000	40,0274
3 0	24,821	C24:1	1,30	1,3788	0,0000	0,0000	1,3788	0,0000

Таблица 3

[00121] Любые способы, описанные в данном документе, могут включать один или более чем один этап или действие для выполнения описанного способа. Этапы и/или действия способа могут быть взаимозаменяемыми. Другими словами, если для надлежащего выполнения воплощения не требуется конкретный порядок этапов или действий, то порядок и/или использование определенных этапов и/или действий может быть изменен. К тому же, подпрограмма или только часть способа, описанного в данном документе, может быть отдельным способом в рамках данного изобретения. Иначе говоря, некоторые способы могут включать только часть этапов, описанных в более подробном способе.

[00122] Специалистам в этой области будет очевидно, что в деталях описанных выше воплощений могут быть сделаны изменения без отхода от основных принципов данного изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Лекарственная форма для увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-с) у субъекта, содержащая:

жир морских животных, содержащий жирные кислоты, в том числе омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA),

где 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-докозагексаеновая кислота (DHA) и 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-эйкозапентаеновая кислота (EPA) содержат по меньшей мере часть PUFA,

где количество DHA составляет от 450 до 700 мг, а количество EPA составляет от 150 до 300 мг,

где по меньшей мере 50% жирных кислот представляют собой

переэтерифицированные триглицериды (rTG), и

где лекарственная форма представляет собой лекарственную форму для перорального применения.

2. Лекарственная форма по п. 1, где массовое отношение DHA к EPA составляет от 3:2 до 4:1.

3. Лекарственная форма по п. 1, где массовое отношение DHA к EPA составляет 5:2.

4. Лекарственная форма по п. 1, которая представляет собой капсулу.

5. Лекарственная форма по п. 1, которая представляет собой заполненную жидкостью капсулу.

6. Лекарственная форма по п. 1, которая представляет собой жидкость.

7. Лекарственная форма по п. 1, где масса лекарственной формы составляет от 1200 до 1600 мг.

8. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 55% жирных кислот представляют собой триглицериды (TG).

9. Лекарственная форма по п. 1, где от 55 до 70% жирных кислот представляют собой TG.

10. Лекарственная форма по п. 1, где от 25 до 45% PUFA представляют собой диглицериды (DG).

11. Лекарственная форма по п. 1, где от 0 до 5% жирных кислот представляют собой моноглицериды (MG).

12. Лекарственная форма по п. 1, где 5% или менее жирных кислот представляют собой этиловые эфиры.

13. Лекарственная форма по п. 1, где менее чем 1% жирных кислот представляют собой этиловые эфиры.

14. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 60% жирных кислот представляют собой PUFA.

15. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 55% жирных кислот представляют собой омега-3 PUFA.

16. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 50% жирных кислот представляют собой либо DHA, либо EPA.

17. Лекарственная форма по п. 1, где от 0 до 35% жирных кислот являются мононенасыщенными жирными кислотами.

18. Лекарственная форма по п. 1, где от 0 до 5% жирных кислот являются насыщенными жирными кислотами.

19. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 80% PUFA представляют собой DHA и EPA.

20. Лекарственная форма по п. 1, где по меньшей мере 15% жира морских животных получают из жира головоногих моллюсков.

21. Лекарственная форма по любому из пп. 1-18, где от 10 до 25% жира морских животных получают из жира головоногих моллюсков, а остальное получают из рыбьего жира.

22. Лекарственная форма по любому из пп. 1-20, где от 25 до 50% жира морских животных получают из жира головоногих моллюсков, а остальное получают из рыбьего жира.

23. Лекарственная форма по любому из пп. 1-20, где по меньшей мере 50% жира морских животных получают из жира головоногих моллюсков.

24. Лекарственная форма по п. 1, где количество ДНА составляет 483 мг, а количество ЕРА составляет 192 мг.

25. Способ увеличения холестерина липопротеинов высокой плотности 25 (HDL-с) у субъекта, включающий введение лекарственной формы по любому из пп. 1-23, где доза ДНА составляет от 1800 до 2400 мг/сутки, а доза ЕРА составляет от 700 до 1000 мг/сутки или где доза ДНА составляет от 900 до 1200 мг два раза в сутки, а доза ЕРА составляет от 350 до 500 мг два раза в сутки.

26. Способ по п. 25, где доза ДНА составляет 1930 мг/сутки, а доза ЕРА составляет от 767 мг/сутки или где доза ДНА составляет 965 мг два раза в сутки, а доза ЕРА составляет 383 мг два раза в сутки.

20

25

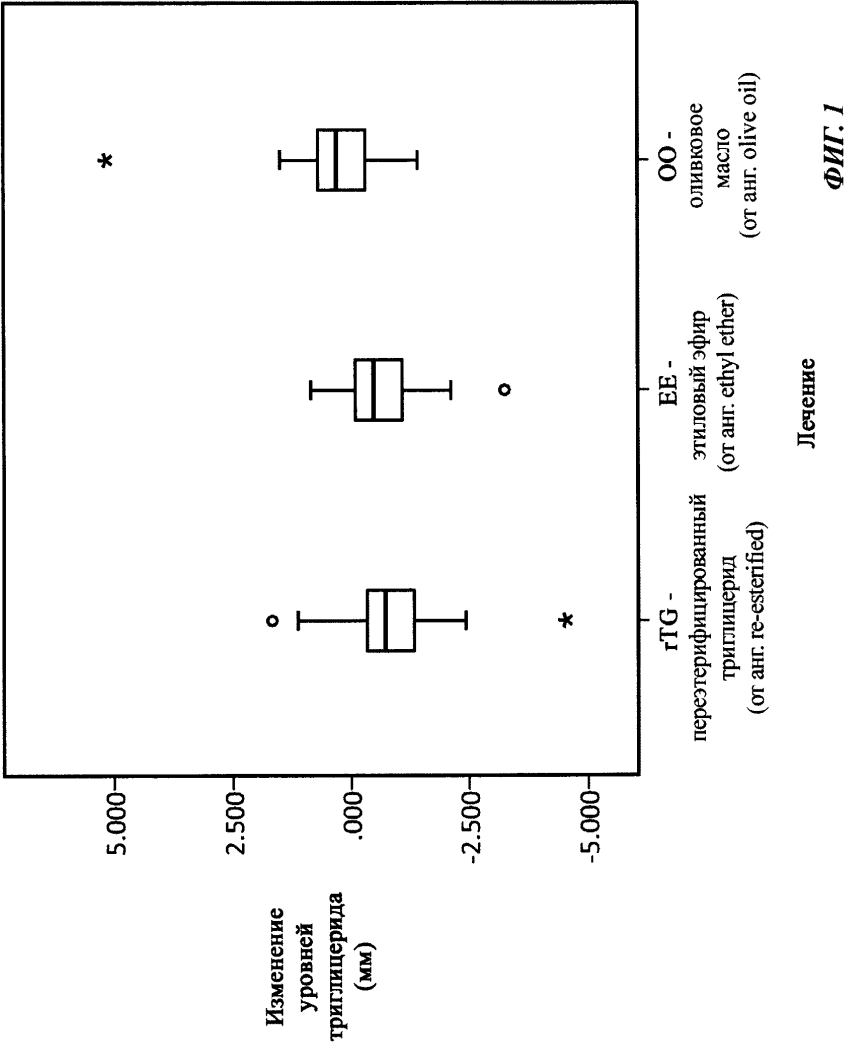
30

35

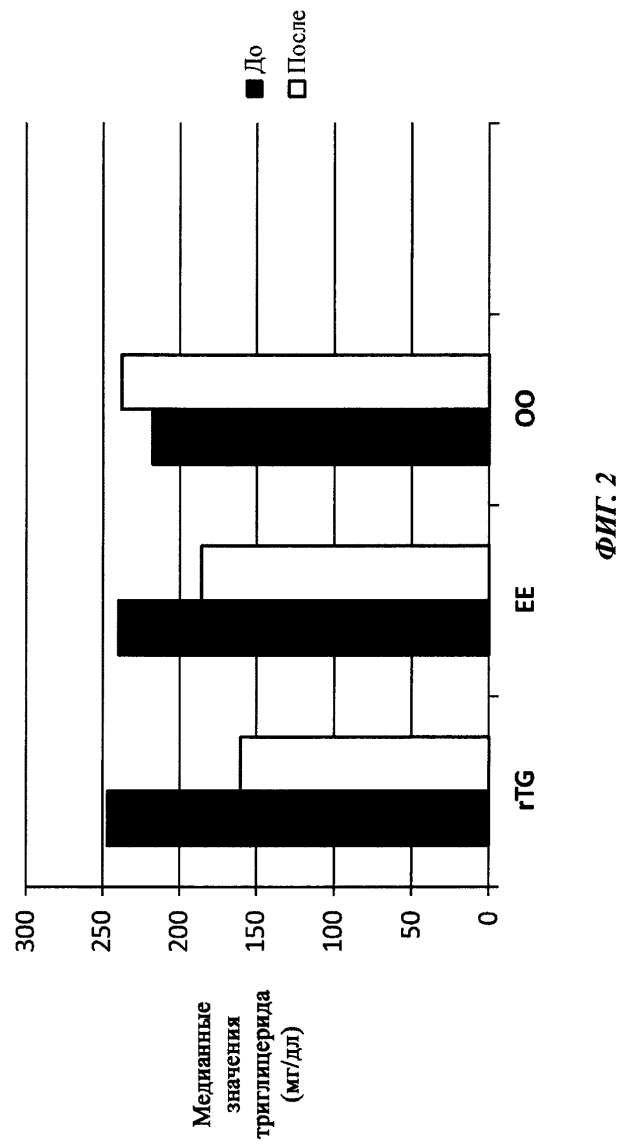
40

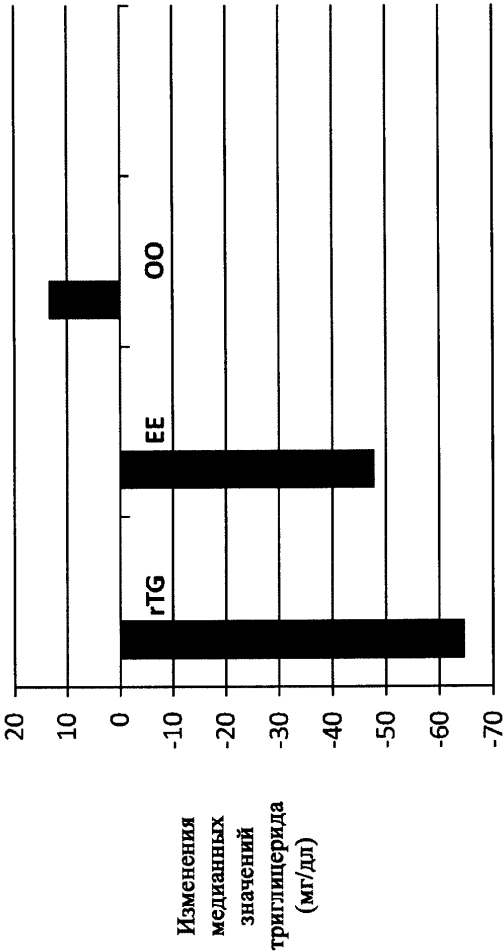
45

1

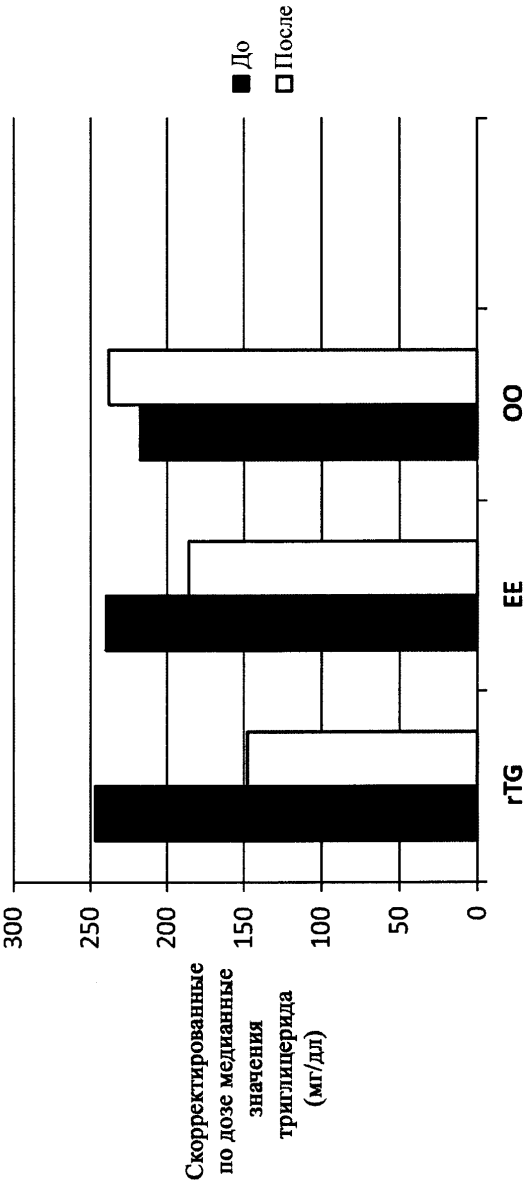


2

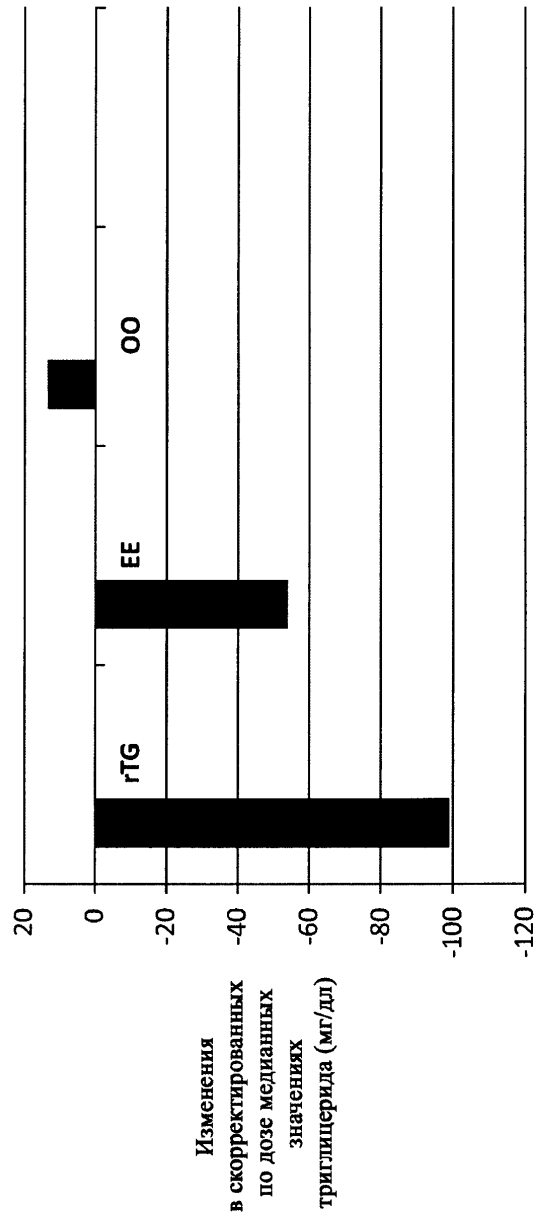




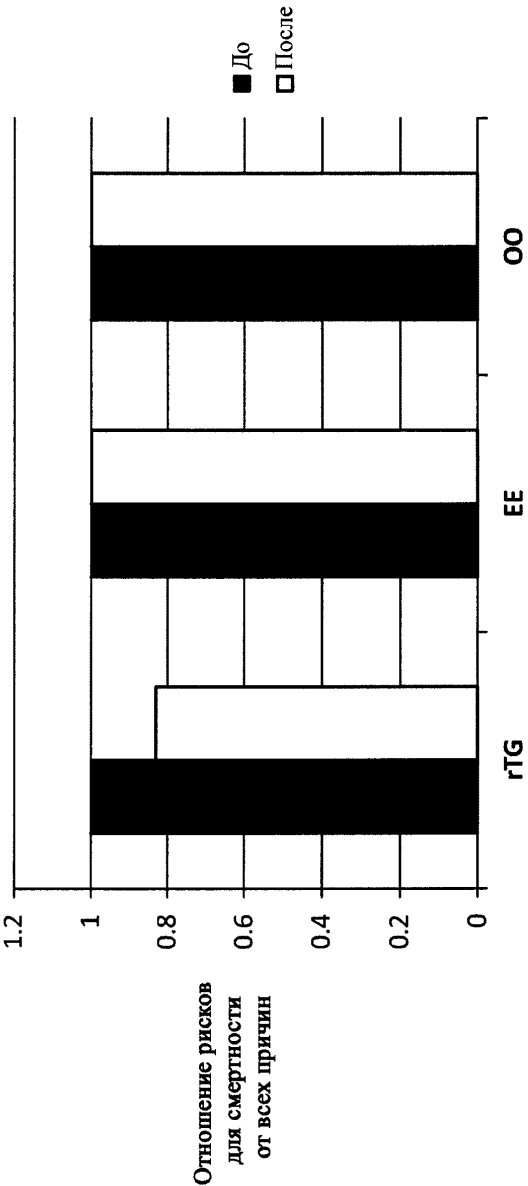
ФИГ. 3



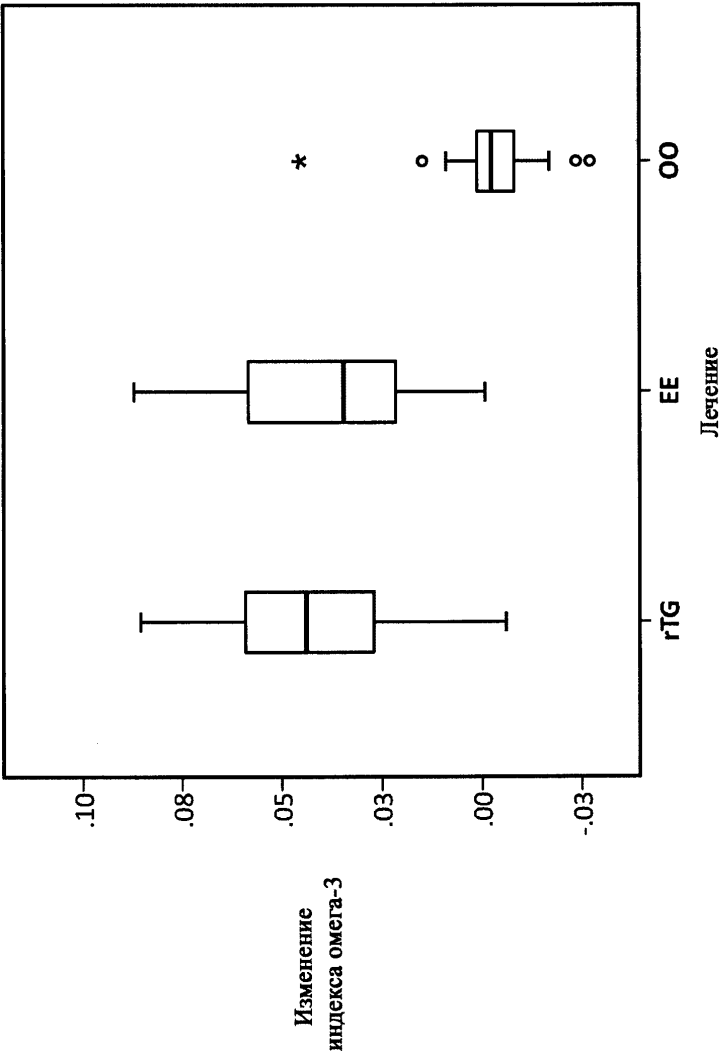
ФИГ. 4



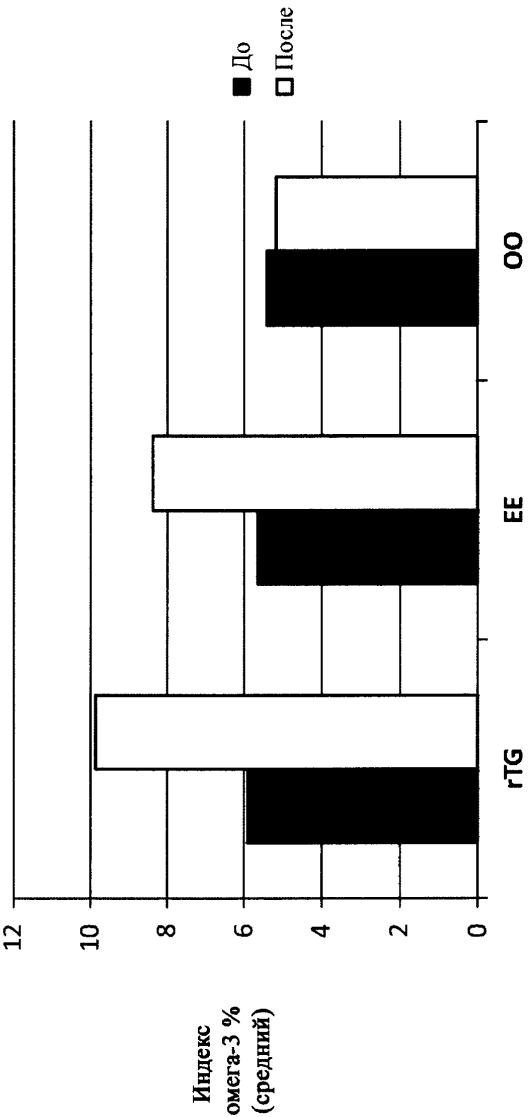
ФИГ. 5



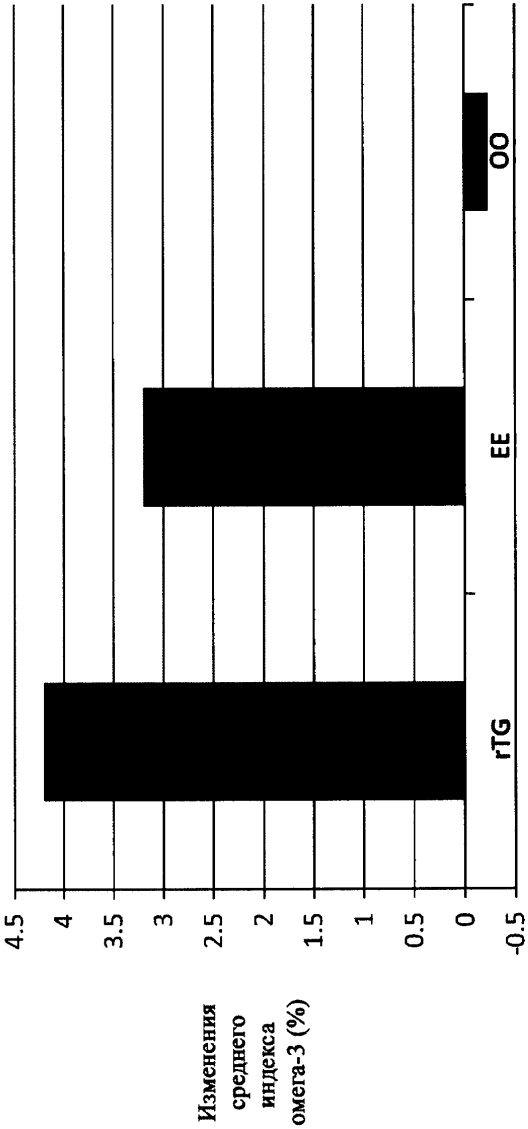
ФИГ. 6



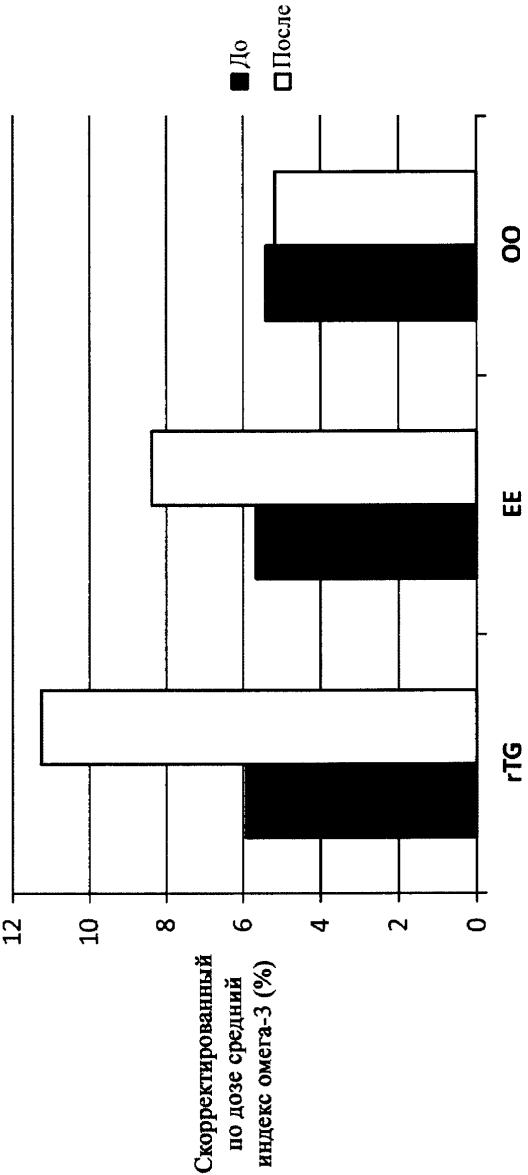
ФИГ. 7



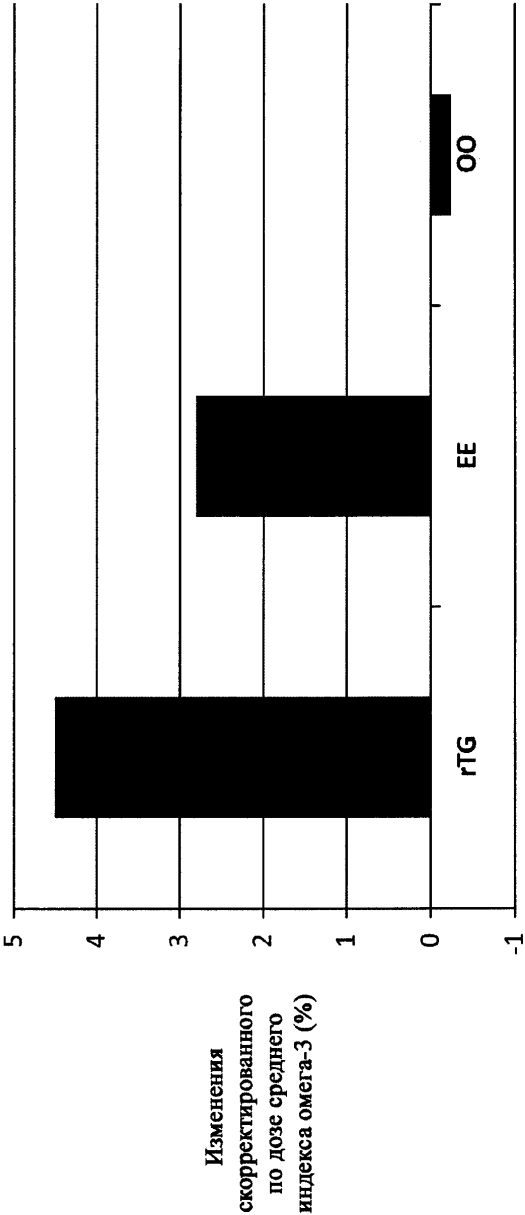
ФИГ. 8



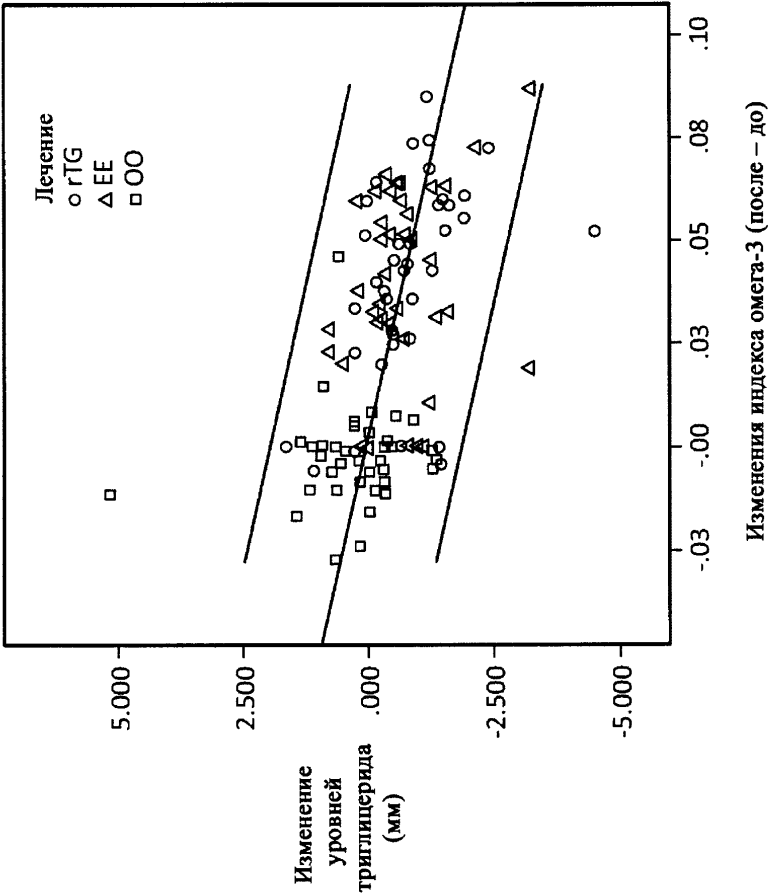
ФИГ. 9



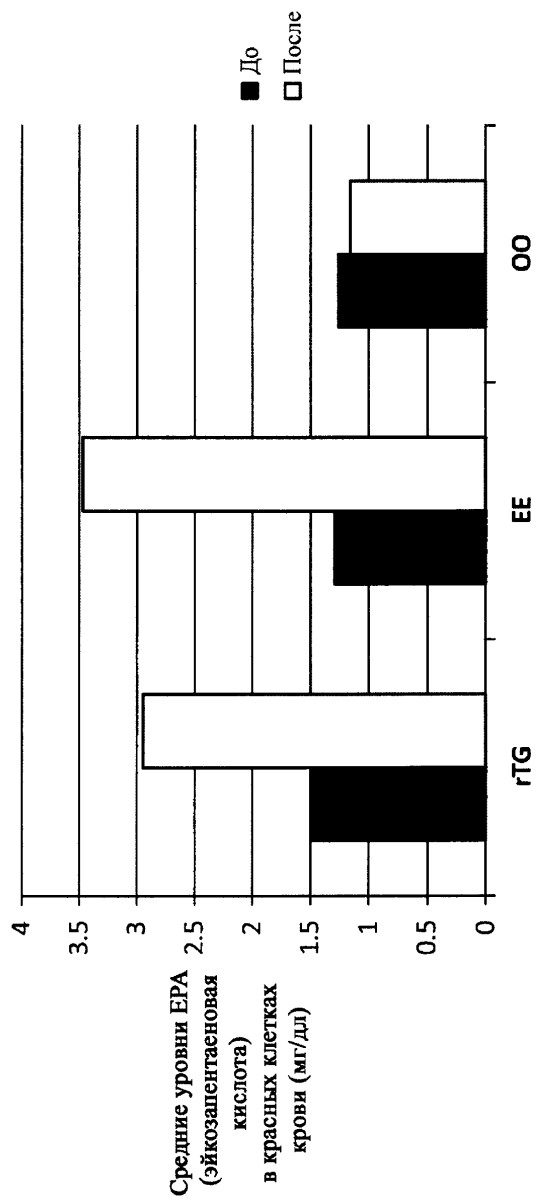
ФИГ. 10



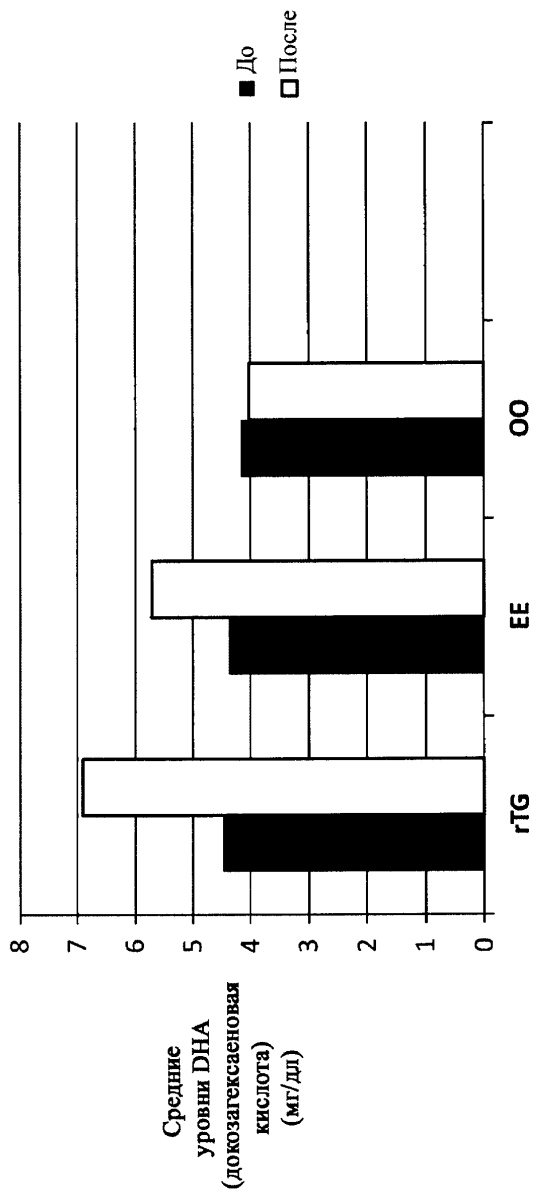
ФИГ. II



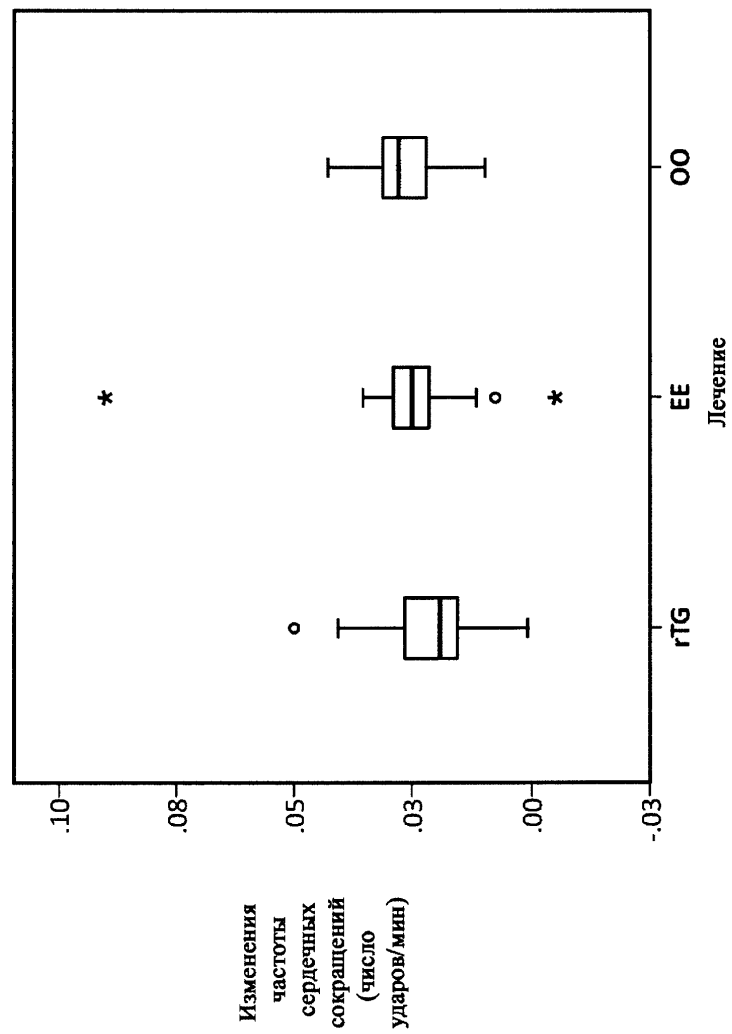
ФИГ. 12



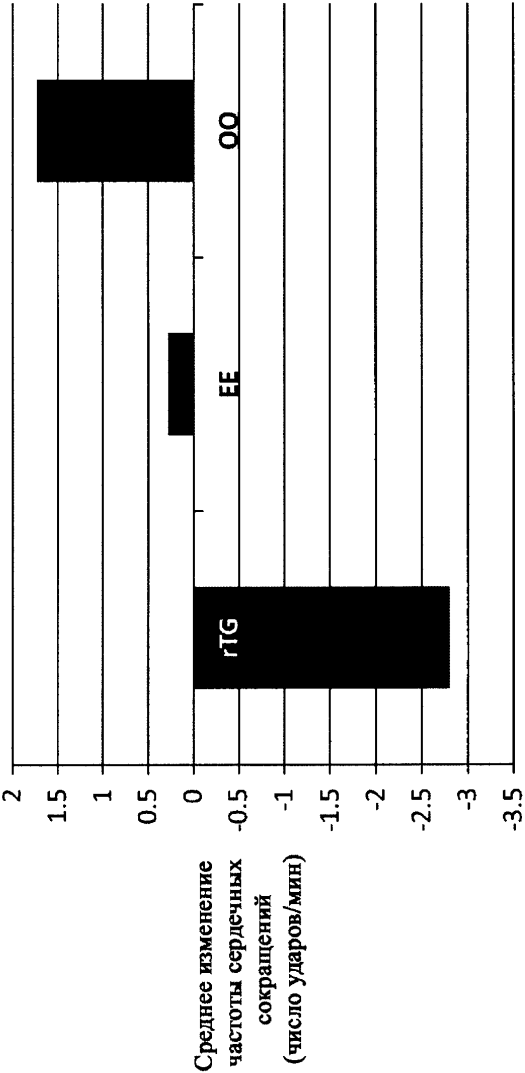
ФИГ. 13



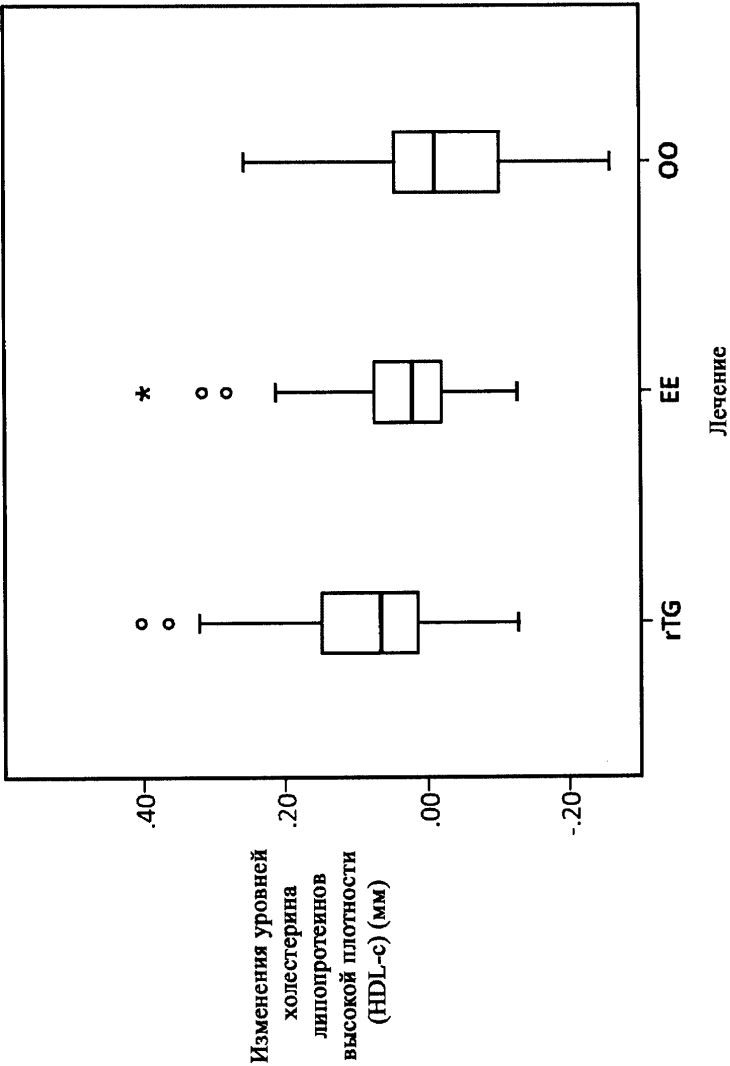
ФИГ. 14



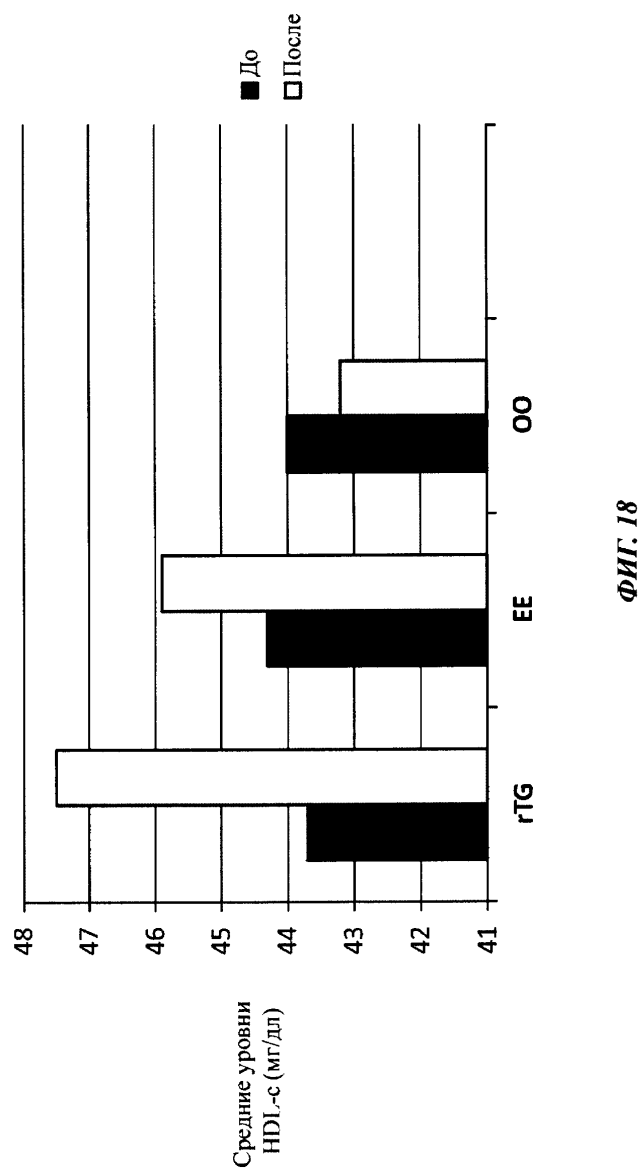
ФИГ. 15

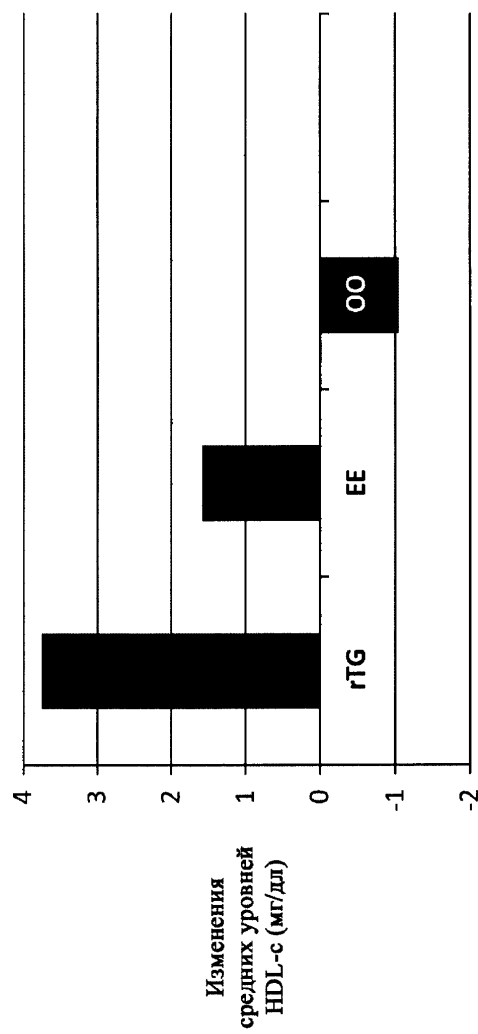


ФИГ. 16

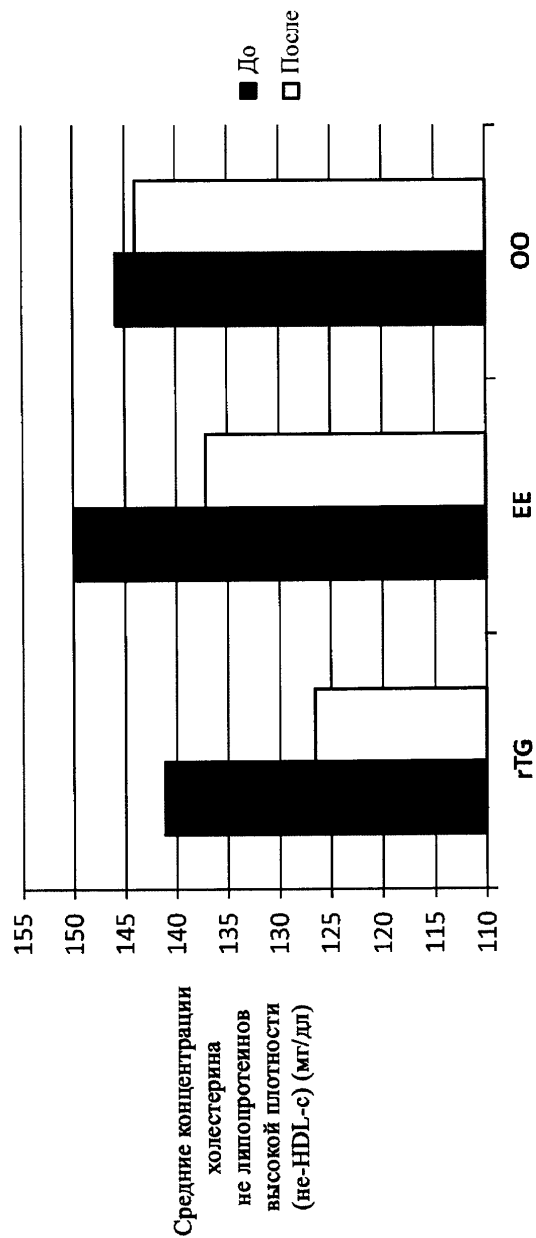


ФИГ. 17

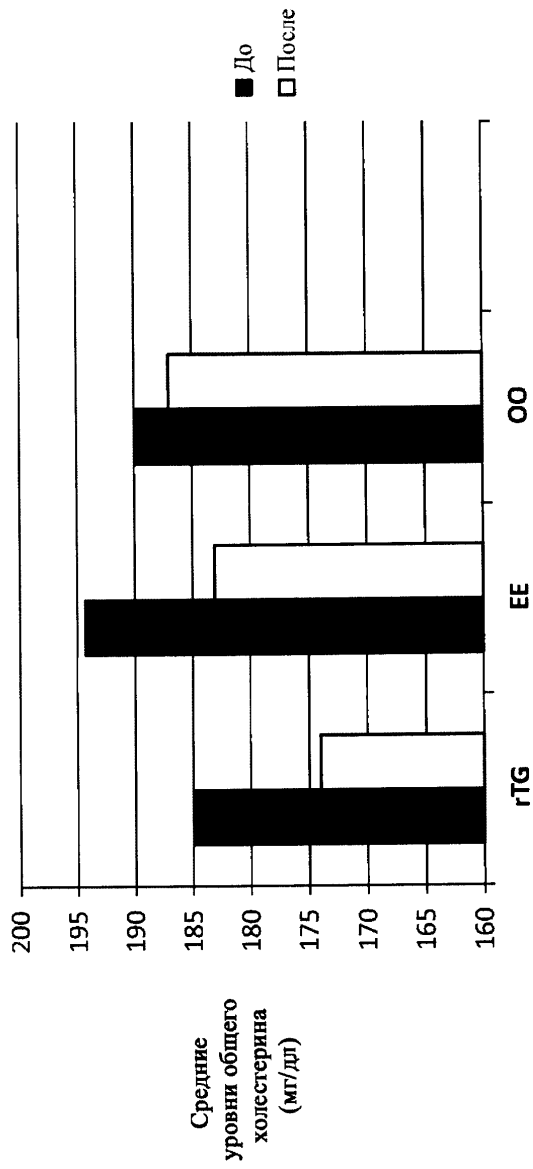




ФИГ. 19



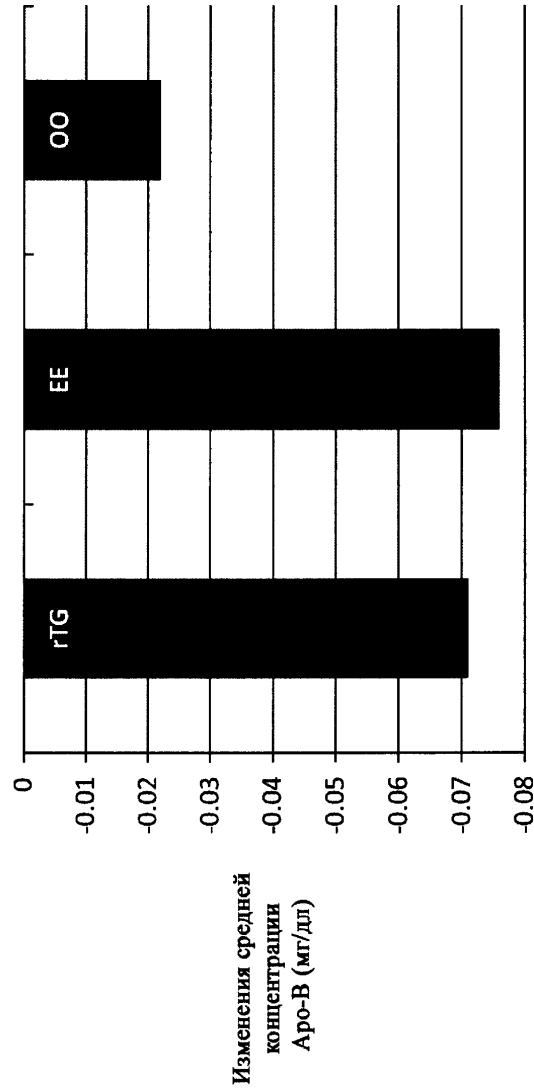
ФИГ. 20



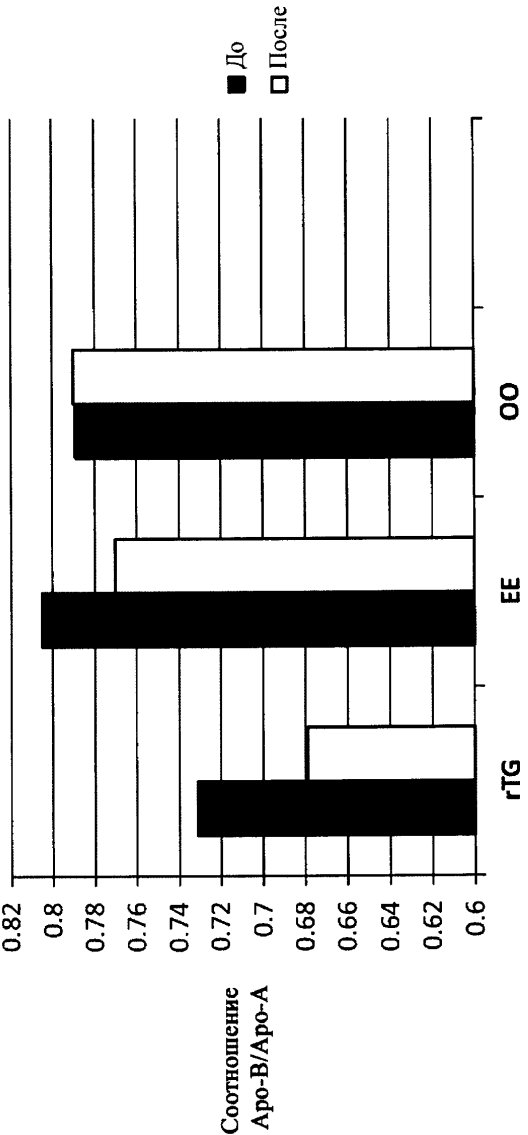
ФИГ. 21



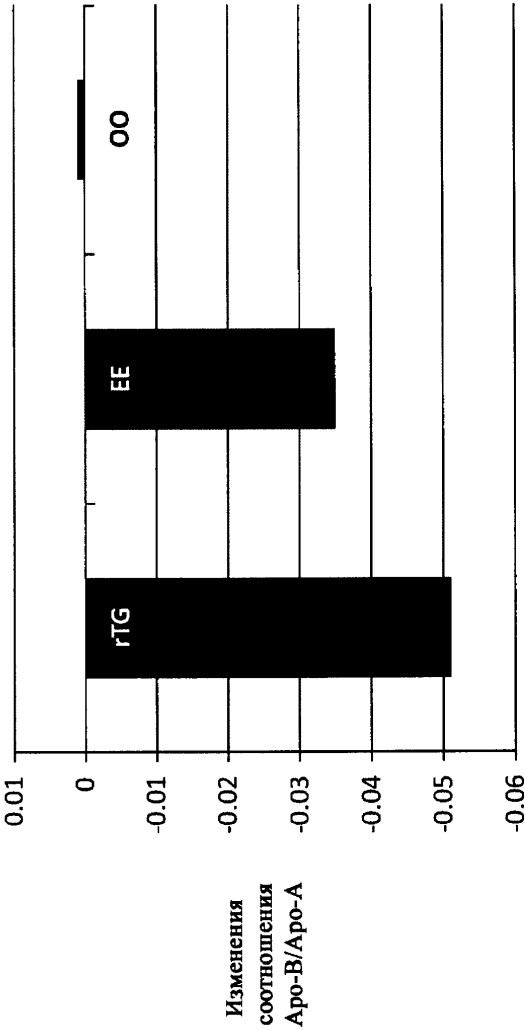
ФИГ. 22



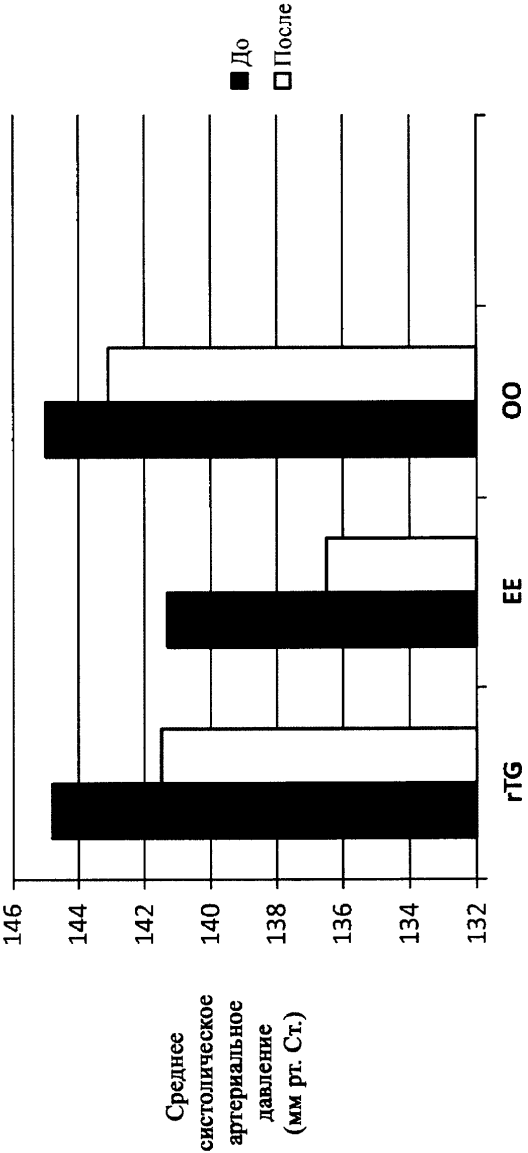
ФИГ. 23



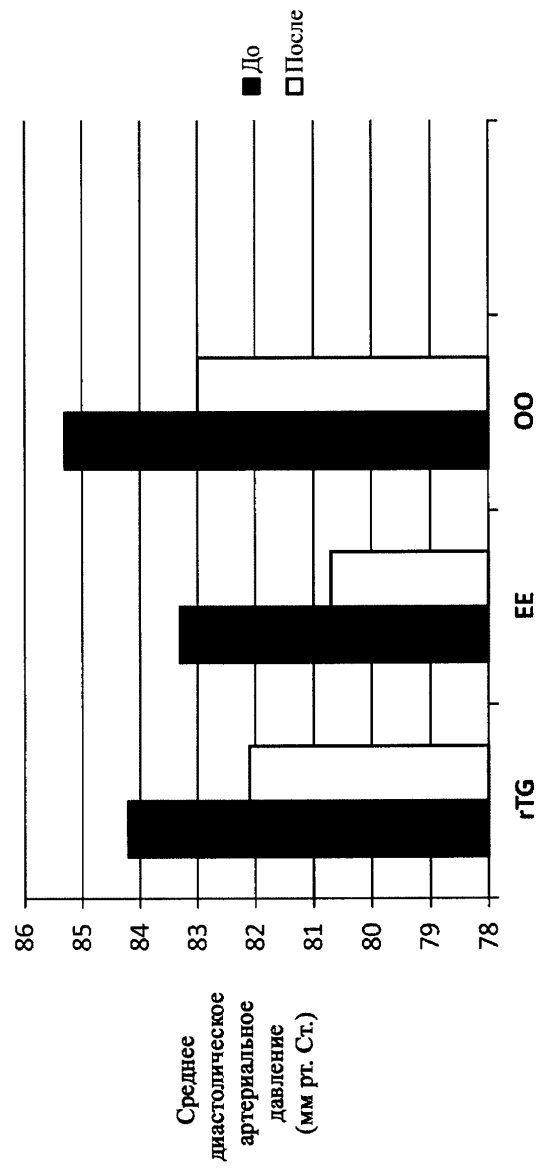
ФИГ. 24



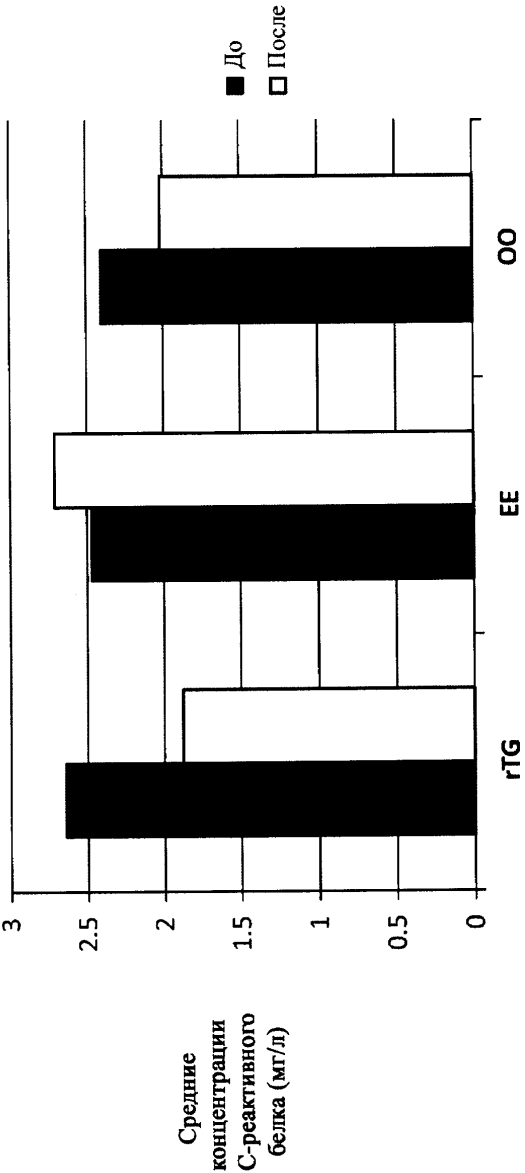
ФИГ. 25



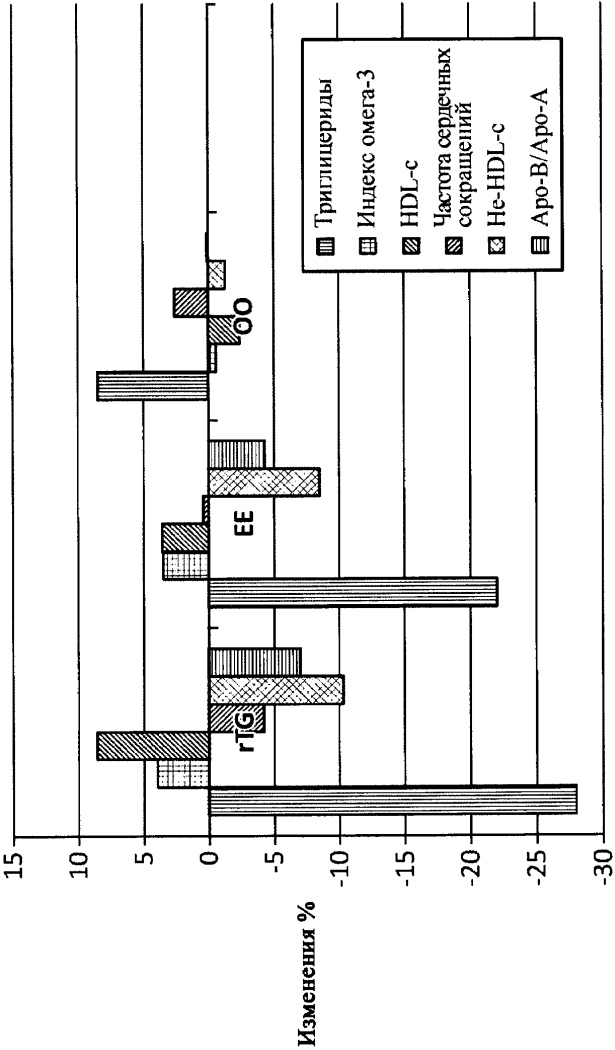
ФИГ. 26



ФИГ. 27



ФИГ. 28



ФИГ. 29

