



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2395991 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.14
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.05.29
(86)	Europeisk søknadsnr	10704464.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.02.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.21
(30)	Prioritet	2009.02.10, US, 151291 P 2009.04.29, US, 173755 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited, 2 Pembroke House Upper Pembroke Street 28-32, Dublin 2, Irland
(72)	Oppfinner	MANKU, Mehar, Mystic Packer BuildingThird Floor12 Roosevelt Ave., Mystic, Connecticut 06355, USA OSTERLOH, Ian, Mystic Packer BuildingThird Floor12 Roosevelt Ave., Mystic, Connecticut 06355, USA WICKER, Pierre, Mystic Packer BuildingThird Floor12 Roosevelt Ave., Mystic, Connecticut 06355, USA BRAECKMAN, Rene, Mystic Packer BuildingThird Floor12 Roosevelt Ave., Mystic, Connecticut 06355, USA SONI, Paresh, Mystic Packer BuildingThird Floor12 Roosevelt Ave., Mystic, Connecticut 06355, USA
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av eikosapentaensyre-etylester for behandling av hypertriglyseridemi
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2006 211 762 WO-A1-2010/028067 HAYASHI KOZO ET AL: "Deceases In Plasma Lipid Content And Thrombotic Activity By Ethyl Eicosapentate Purified From Fish Oils" CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 56, no. 1, 1995, pages 24-31, XP002578780 ISSN: 0011-393X. MCKENNEY JAMES M ET AL: "Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia." PHARMACOTHERAPY MAY 2007 LNKD- PUBMED:17461707, vol. 27, no. 5, May 2007 (2007-05), pages 715-728, XP008115778 ISSN: 0277-0008. NAKAMURA N ET AL: "Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/S005990050057, vol. 29, no. 1, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 22-25, XP002558875 ISSN: 0940-5437. OH ROBERT C ET AL: "Management of hypertriglyceridemia." AMERICAN FAMILY PHYSICIAN 1 MAY 2007 LNKD- PUBMED:17508532, vol. 75, no. 9, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 1365-1371, XP002578781 ISSN: 0002-838X. RAMBJOR G S ET AL: "Eicosapentaenoic acid is primarily responsible for hypotriglyceridemic effect of fish oil in humans." LIPIDS MAR 1996 LNKD- PUBMED:8729093, vol. 31 Suppl, March 1996 (1996-03), pages S45-S49, XP000614874 ISSN: 0024-4201. VON SCHACKY CLEMENS: "A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels." VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT 2006 LNKD- PUBMED:17326331, vol. 2, no. 3, 2006, pages 251-262, XP002578779 ISSN: 1176-6344.

BAKGRUNN

Hjertekarsykdom er en av de ledende dødsårsaker i USA og de fleste europeiske land. Det er beregnet at over 70 millioner mennesker i USA alene lider av
 5 hjertekarsykdom eller lidelser inkludert men ikke begrenset til høyt blodtrykk, koronar hjertesykdom, dislipidemi, kongestiv hjertesvikt og slag. Det eksisterer et behov for forbedret behandling hjertekarsykdommer og lidelser.

Von Schacky Clemens: Vascular Health and Risk Management 2006 LNKD-PUBMED: 17326331, vol.2, no.3, 2006, side 251-262 er en generell oversikt over
 10 studiene av omega-3 essensiell fettsyre etylester for hjertekar forebygging. "Renset etyl-EPA" er nevnt, men uten en indikasjon på prosenten av renhet. Den angir en usikkerhet med hensyn til rollen EPA og DHA spiller i kroppen

Hayashi Kozo et al: Current Therapeutic Research, vol 56, no 1, 1995, side 24-31
 15 anvender 1,8 g etyl-EPA for å behandle pasienter med hyperlipidemi, men der er ikke spesifikasjoner av graden av renhet av e-EPA tilgjengelig på det tidspunktet.

McKenny James et al: Pharmacotherapy Mai 2007 LNKD-PUBMED:17461707, vol
 20 27, No 5, Mai 2007, side 715-728 diskuterer behandling med OMACOR, som er 46 % EPA og 38 % DHA.

WO 2010/028067 er en tidligere upublisert søknad som angir anvendelsen av en
 25 sammensetning som omfatter minst 95 % EPA i kombinasjon med niacin eller et statin for å behandle en hjertekar relatert lidelse.

OPPSUMMERING

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer sammensetninger for anvendelse i
 30 behandlingen av hypertriglyseridemi i et individ som har et fastende grunnlinje triglyserid nivå på omtrent 500 mg/dl til omtrent 1500 mg/dl, og som også har en eller flere av: en grunnlinje ikke-HDL-C verdi på omtrent 200 mg/dl til omtrent 300 mg/dl; en grunnlinje totalt kolesterol verdi på omtrent 250 mg/dl til omtrent 300 mg/dl; en grunnlinje vLDL-C verdi på omtrent 140 mg/dl til omtrent 200 mg/dl;
 35 og/eller en grunnlinje HDL-C verdi på omtrent 10 til omtrent 80 mg/dl, hvori sammensetningen omfatter omtrent 1 g til omtrent 4 g av en farmasøytisksammensetning som omfatter minst omtrent 96 vekt% etyleikosapentaenoat, og hvori sammensetningen inneholder i det vesentlige ingen dokosaheksaensyre eller derivat derav. Fortrinnsvis inneholder sammensetningen
 40 ingen dokosaheksaensyre eller derivat derav. Fortrinnsvis, sammensetningen inneholder ikke mer enn 4 vekt%, av totale fettsyrer andre enn eikosapentaensyre-etylester; og/eller sammensetningen inneholder omtrent 0,1 % til omtrent 0,6 % av

i det minste en fettsyre annen enn eikosapentaensyre-etyler og dokosaheksaensyre (eller derivater derav).

Videre aspekter ved oppfinnelsen er vist i de ledsagende kravene.

5

I en utforming omfatter, består eller består i alt vesentlige en farmasøytisk sammensetning anvendbar i henhold til oppfinnelsen av i det minste 95 vekt% etyleikosapentaenoat (EPA-E), omtrent 0,2 % til omtrent 0,5 vekt% etyloktadekatetraenoat (ODTA-E), omtrent 0,05% til omtrent 0,25 vekt% etylnonaekapentaenoat (NDPA-E), omtrent 0,2 % til omtrent 0,45 vekt% etylarakidonat (AA-E), omtrent 0,3 % til omtrent 0,5 vekt% etyleikosatetraenoat (ETA-E), og omtrent 0,05 % til omtrent 0,32 % etylheneikosapentaenoat (HPA-E). I en annen utforming, er sammensetningen tilstede i et kapselskall. Sammensetningen inneholder i det vesentlige ingen eller ingen mengde dokosaheksaensyre (DHA) eller derivater derav slik som etyl-DHA (DHA-E).

10

15

Oppfinnelsen kan tilveiebringe en sammensetning for anvendelse i å behandle moderat til alvorlig hypertriglyseridemi ved å administrere sammensetningen som beskrevet heri til et individ som har behov for én til omtrent fire ganger per dag

20

Disse og andre utforminger av den foreliggende oppfinnelsen vil bli angitt i videre detalj heri under.

DETALJERT BESKRIVELSE

25

Mens den foreliggende oppfinnelsen er i stand til å være utformet i ulike former, er beskrivelsen under av flere utforminger gjort i den forståelse at den foreliggende angivelsen skal bli ansett som en eksemplifisering av oppfinnelsen, og er ikke ment å begrense oppfinnelsen til de spesifikt illustrerte utformingene. Overskrifter er kun tilveiebrakt av bekvemmelighet og skal ikke bli tolket for å begrense oppfinnelsen på noen måte. Utforminger illustrert under hvilken som helst overskrift kan bli kombinert med utforminger illustrert under hvilken som helst annen overskrift.

30

Anvendelsen av numeriske verdier i de ulike kvantitative verdiene spesifisert i denne søknaden, med mindre annet er uttrykkelig angitt, er oppgitt som tilnærmelser som om minimums- og maksimumsverdiene innenfor de angitte områdene begge ble innledet med ordet "omtrent." Dessuten er angivelsen av områder ment som en kontinuerlig rekke som inkluderer alle verdier mellom minimum- og maksimumsverdiene resitert, samt eventuelle områder som kan være dannet av slike verdier. Også beskrevet heri er en hvilken som helst og alle forholdstall (og områder i alle slike forholdstall) som kan dannes ved å dele en opplyst numerisk verdi inn i hvilken som helst annen opplyst numerisk verdi. Følgelig vil fagperson på området verdsette at mange slike forholdstall, områder, og

35

40

områder av forholdstall utvetydig kan bli avledet fra de numeriske verdiene presentert heri og i alle tilfelle slike forholdstall, områder, og områder av forholdstall representerer ulike utforminger av den foreliggende oppfinnelsen.

- 5 Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling og/eller forebygging av en hjertekar-relatert sykdom. Begrepet «hjertekar-relatert sykdom» heri refererer til en hvilken som helst sykdom eller lidelse i hjerte eller blodårer (dvs. arterier og vener) eller hvilket som helst symptom derav. Eksempler på hjertekar-relaterte sykdommer og lidelser inkluderer hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet
10 dyslipidemi, koronar hjertesykdom, vaskulær sykdom, slag, aterosklerose, arytmi, hypertensjon, hjerteinfarkt og andre hjertekar hendelser.

- Begrepet «behandling» i forhold til en gitt sykdom eller lidelse, inkluderer, men er ikke begrenset til, å inhibere sykdommen eller lidelsen, for eksempel, å stoppe
15 utviklingen av sykdommen eller lidelsen, lindre sykdommen eller lidelsen, for eksempel, å forårsake regresjon av sykdommen eller lidelsen, eller lindre en tilstand forårsaket av eller som resulterer fra sykdommen eller lidelsen, for eksempel, å lindre, å forebygge eller å behandle symptomer på sykdommen eller lidelsen. Begrepet «forebygging» i forhold til en gitt sykdom eller lidelse betyr: å forhindre
20 begynnelsen av sykdomsutvikling dersom ingen har inntruffet, å forhindre sykdommen eller lidelsen fra å inntreffe i et individ som kan være predisponert for lidelsen eller sykdommen men som ikke ennå har blitt diagnostisert som å ha lidelsen eller sykdommen, og/eller å forhindre videre lidelses-/sykdomsutvikling dersom allerede tilstede.

- 25 Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for blodlipidbehandling som omfatter å administrere til et individ eller individgruppe i behov derav en farmasøytisk sammensetning som beskrevet heri. Individet eller individgruppen kan ha hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, blandet dyslipidemi og/eller svært høye
30 triglyserider.

- Individet eller individgruppen som blir behandlet med en sammensetning av oppfinnelsen har et fastende grunnlinje triglyseridnivå (eller median grunnlinje triglyseridnivå i tilfelle for en individgruppe) på minst omtrent 500 mg/dl, minst
35 omtrent 600 mg/dl, minst omtrent 700 mg/dl, minst omtrent 800 mg/dl, minst omtrent 900 mg/dl, minst omtrent 1000 mg/dl, minst omtrent 1100 mg/dl, minst omtrent 1200 mg/dl, minst omtrent 1300 mg/dl, minst omtrent 1400 mg/dl, eller minst omtrent 1500 mg/dl, for eksempel omtrent 500 mg/dl til omtrent 1500 mg/dl.

- 40 I en utforming, har individet eller individgruppen som blir behandlet med en sammensetning av oppfinnelsen tidligere blitt behandlet med Lovaza® og har opplevd en økning i, eller en senkning i, LDL-C nivåer og/eller ikke-HDL-C nivåer.

I en slik utforming blir Lovaza® behandling avbrutt og erstattet med behandling med en sammensetning av den foreliggende oppfinnelsen.

5 I en annen utforming, oppviser individet eller individgruppen som blir behandlet med sammensetningen ifølge oppfinnelsen en fastende grunnlinje absolutt plasmanivå av fri EPA (eller gjennomsnitt derav i tilfellet av en individgruppe) ikke større enn omtrent 0,70 nmol/ml, ikke større enn omtrent 0,65 nmol/ml, ikke større enn omtrent 0,60 nmol/ml, ikke større enn omtrent 0,55 nmol/ml, ikke større enn omtrent 0,50 nmol/ml, ikke større enn omtrent 0,45 nmol/ml, eller ikke større enn omtrent 0,40 nmol/ml. I en annen utforming oppviser individet eller individgruppen som blir behandlet i henhold til fremgangsmåter av oppfinnelsen, en grunnlinje fastende plasmanivå (eller gjennomsnitt derav) av fri EPA, uttrykt som en prosent av total fri fettsyre, på ikke mer enn omtrent 3 %, ikke mer enn omtrent 2,5 %, ikke mer enn omtrent 2 %, ikke mer enn omtrent 1,5 %, ikke mer enn omtrent 1 %, ikke mer enn omtrent 0,75 %, ikke mer enn omtrent 0,5 %, ikke mer enn omtrent 0,25 %, ikke mer enn omtrent 0,2 % eller ikke mer enn omtrent 0,15 %. I en slik utforming, blir frie plasma EPA og/eller totale fettsyre nivåer bestemt før initiering av behandling.

20 I en annen utforming oppviser individet eller individgruppen som blir behandlet med sammensetningen ifølge oppfinnelsen en fastende grunnlinje absolutt plasmanivå av total fettsyre (eller gjennomsnitt drav) ikke større enn omtrent 250 nmol/ml, ikke større enn omtrent 200 nmol/ml, ikke større enn omtrent 150 nmol/ml, ikke større enn omtrent 100 nmol/ml, eller ikke større enn omtrent 50 nmol/ml.

30 I en annen utforming oppviser individet eller individgruppen som blir behandlet med en sammensetning ifølge oppfinnelsen en fastende grunnlinje plasma, serum eller rødblodlegememembran EPA nivå ikke større enn omtrent 70 µg/ml, ikke større enn omtrent 60 µg /ml, ikke større enn omtrent 50 µg/ml, ikke større enn omtrent 40 µg/ml, ikke større enn omtrent 30 µg/ml, eller ikke større enn omtrent 25 µg/ml.

35 Fremgangsmåter ifølge angivelsen kan omfatte et trinn av å male individets (eller individgruppens gjennomsnitt) grunnlinje lipidprofil før initiering av behandling. Fremgangsmåter kan omfatte trinnet av å identifisere et individ eller individgruppe som har en eller flere av de følgende: grunnlinje non-HDL-C verdi på omtrent 200 mg/dl til omtrent 400 mg/dl, for eksempel minst omtrent 210 mg/dl, minst omtrent 220 mg/dl, minst omtrent 230 mg/dl, minst omtrent 240 mg/dl, minst omtrent 250 mg/dl, minst omtrent 260 mg/dl, minst omtrent 270 mg/dl, minst omtrent 280 mg/dl, minst omtrent 290 mg/dl, eller minst omtrent 300 mg/dl; grunnlinje total kolesterolverdi på omtrent 250 mg/dl til omtrent 400 mg/dl, for eksempel minst

omtrent 260 mg/dl, minst omtrent 270 mg/dl, minst omtrent 280 mg/dl eller minst omtrent 290 mg/dl; grunnlinje vLDL-C verdi på omtrent 140 mg/dl til omtrent 200 mg/dl, for eksempel minst omtrent 150 mg/dl, minst omtrent 160 mg/dl, minst omtrent 170 mg/dl, minst omtrent 180 mg/dl eller minst omtrent 190 mg/dl;

5 grunnlinje HDL-C verdi på omtrent 10 til omtrent 60 mg/dl, for eksempel ikke mer enn omtrent 40 mg/dl, ikke mer enn omtrent 35 mg/dl, ikke mer enn omtrent 30 mg/dl, ikke mer enn omtrent 25 mg/dl, ikke mer enn omtrent 20 mg/dl, eller ikke mer enn omtrent 15 mg/dl; og/eller grunnlinje LDL-C verdi på omtrent 50 til omtrent 300 mg/dl, for eksempel ikke mindre enn omtrent 100 mg/dl, ikke mindre enn omtrent 90 mg/dl, ikke mindre enn omtrent 80 mg/dl, ikke mindre enn omtrent 70 mg/dl, ikke mindre enn omtrent 60 mg/dl eller ikke mindre enn omtrent 50 mg/dl.

15 I en beslektet utforming, ved behandling i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, for eksempel over en periode på omtrent 1 til omtrent 200 uker, omtrent 1 til omtrent 100 uker, omtrent 1 til omtrent 80 uker, omtrent 1 til omtrent 50 uker, omtrent 1 til omtrent 40 uker, omtrent 1 til omtrent 20 uker, omtrent 1 til omtrent 15 uker, omtrent 1 til omtrent 12 uker, omtrent 1 til omtrent 10 uker, omtrent 1 til omtrent 5 uker, omtrent 1 til omtrent 2 uker eller omtrent 1 uke,

20 oppviser individet eller individgruppen ett eller flere av de følgende resultater:

(a) reduserte triglyserid nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(b) reduserte Apo B nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(c) økte HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(d) ingen økning i LDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje;

25 (e) en reduksjon i LDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(f) en reduksjon i ikke-HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(g) en reduksjon i vLDL nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(h) en økning i apo A-I nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(i) en økning i apo A-I/apo B forholdet sammenlignet med grunnlinje;

30 (j) en reduksjon i lipoprotein A nivåer sammenlignet med grunnlinje;

(k) en reduksjon i LDL partikkelantallet sammenlignet med grunnlinje;

(l) en økning i LDL størrelse sammenlignet med grunnlinje;

(m) en reduksjon i rest-lignende (eng. remnant-like) partikkel kolesterol sammenlignet med grunnlinje;

35 (n) en reduksjon i oksidert LDL sammenlignet med grunnlinje;

(o) ingen endring eller en reduksjon i fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med grunnlinje;

(p) en reduksjon i hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) sammenlignet med grunnlinje;

(q) en reduksjon i homeostase-modell insulinresistens sammenlignet med grunnlinje;

40 (r) en reduksjon i lipoprotein assosiert fosfolipase A2 sammenlignet med grunnlinje;

- (s) en reduksjon i intracellulær adhesjon molekul-1 sammenlignet med grunnlinje;
 (t) en reduksjon i interleukin-6 sammenlignet med grunnlinje;
 (u) en reduksjon i plasminogen aktivator inhibitor-1 sammenlignet med grunnlinje;
 (v) en reduksjon i høy sensitivitet C-reaktivt protein (hsCRP) sammenlignet med grunnlinje;
 (w) en økning i serum eller plasma EPA sammenlignet med grunnlinje;
 (x) en økning i rødblodlegeme (RBC) membran EPA sammenlignet med grunnlinje; og/eller
 (y) en reduksjon eller økning i en eller flere av serum fosfolipid og/eller rødblodlegeme innhold av dokosaheksaensyre (DHA), dokosapentaensyre (DPA), arakidonsyre (AA), palmitinsyre (PA), stearidonsyre (SA) eller oleinsyre (OA) sammenlignet med grunnlinje.

I en utforming oppviser, ved å administrere en sammensetning ifølge oppfinnelsen til et individ, individet en senkning i triglyserid nivåer, en økning i konsentrasjonene av EPA og DPA (n-3) i røde blodlegemer, og en økning av forholdet av EPA : arakidonsyre i røde blodlegemer. I en beslektet utforming oppviser individet i det vesentlige ingen eller ingen økning i RBC DHA.

Fremgangsmåter kan omfatte å måle grunnlinjenivåer av en eller flere markører angitt i (a) — (y) over før å dosere individet eller individgruppen. Fremgangsmåtene kan omfatte å administrere en sammensetning som angitt heri til individet etter at grunnlinjenivåer av en eller flere markører angitt i (a) — (y) er bestemt, og deretter å ta en tilleggs måling av nevnte en eller flere markører.

I en annen utforming oppviser, ved behandling med en sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen, for eksempel over en periode på omtrent 1 til omtrent 200 uker, omtrent 1 til omtrent 100 uker, omtrent 1 til omtrent 80 uker, omtrent 1 til omtrent 50 uker, omtrent 1 til omtrent 40 uker, omtrent 1 til omtrent 20 uker, omtrent 1 til omtrent 15 uker, omtrent 1 til omtrent 12 uker, omtrent 1 til omtrent 10 uker, omtrent 1 til omtrent 5 uker, omtrent 1 til omtrent 2 uker eller omtrent 1 uke, individet eller individgruppen hvilke som helst 2 eller flere av, hvilke som helst 3 eller flere av, hvilke som helst 4 eller flere av, hvilke som helst 5 eller flere av, hvilke som helst 6 eller flere av, hvilke som helst 7 eller flere av, hvilke som helst 8 eller flere av, hvilke som helst 9 eller flere av, hvilke som helst 10 eller flere av, hvilke som helst 11 eller flere av, hvilke som helst 12 eller flere av, hvilke som helst 13 eller flere av, hvilke som helst 14 eller flere av, hvilke som helst 15 eller flere av, hvilke som helst 16 eller flere av, hvilke som helst 17 eller flere av, hvilke som helst 18 eller flere av, hvilke som helst 19 eller flere av, hvilke som helst 20 eller flere av, hvilke som helst 21 eller flere av, hvilke som helst 22 eller flere av, hvilke som helst 23 eller flere, hvilke som helst 24 eller flere, eller alle 25 av resultater (a) — (y) beskrevet umiddelbart over.

I en annen utforming oppviser, ved behandling med en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, individet eller individgruppen et eller flere av de følgende resultatene:

- 5 (a) en reduksjon i triglyserid nivå på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) som sammenlignet med grunnlinje;
- 10 (b) en mindre enn 30 % økning, mindre enn 20 % økning, mindre enn 10 % økning, mindre enn 5 % økning eller ingen økning i ikke-HDL-C nivåer eller en reduksjon i ikke-HDL-C nivåer på minst omtrent 1 %, minst omtrent 3 %, minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) som sammenlignet med grunnlinje;
- 15 (c) i det vesentlige ingen endring i HDL-C nivåer, ingen endring i HDL-C nivåer, eller en økning i HDL-C nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) som sammenlignet med grunnlinje;
- 20 (d) en mindre enn 60 % økning, en mindre enn 50 % økning, en mindre enn 40 % økning, en mindre enn 30 % økning, mindre enn 20 % økning, mindre enn 10 % økning, mindre enn 5 % økning eller ingen økning i LDL-C nivåer eller en reduksjon i LDL-C nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) som sammenlignet med grunnlinje;
- 25 (e) en senkning i Apo B nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) som sammenlignet med grunnlinje;
- 30 (f) en reduksjon i vLDL nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- 35 (g) en økning i apo A-1 nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst
- 40

omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

5 (h) en økning i apo A-I/apo B forholdet på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

10 (i) en reduksjon i lipoprotein (a) nivåer på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

15 (j) en reduksjon i gjennomsnittlig LDL partikkelantall på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

20 (k) en økning i gjennomsnittlig LDL partikkelstørrelse på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

25 (l) en reduksjon i rest-lignende partikkel kolesterol på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

30 (m) en reduksjon i oksidert LDL på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

35 (n) i det vesentlige ingen endring, ingen signifikant endring, eller en reduksjon (for eksempel i tilfellet av et diabetisk individ) i fastende plasmaglukose (FPG) på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

40 (o) i det vesentlige ingen endring, ingen signifikant endring eller en reduksjon i hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent

- 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, eller minst omtrent 50 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (p) en reduksjon i homeostase modell indeks insulinresistens på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (q) en reduksjon i lipoprotein assosiert fosfolipase A2 på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 33 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (r) en reduksjon i intracellulært adhesjon molekyl-1 på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (s) en reduksjon i interleukin-6 på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (t) en reduksjon i plasminogen aktivator inhibitor-1 på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (u) en reduksjon i høy sensitivitet C-reaktivt protein (hsCRP) på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, eller minst omtrent 100 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (v) en økning i serum, plasma og/eller RBC EPA på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 100 %, minst omtrent 200 %, eller minst omtrent 400 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;
- (w) en økning i serum fosfolipid og/eller rødt blodlegememembran EPA på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 100 %, minst omtrent 200 %, eller minst omtrent 400 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje;

eller minst omtrent 400 % (faktisk % endring eller median % endring)

sammenlignet med grunnlinje;

(x) en reduksjon eller økning i en eller flere av serum fosfolipid og/eller rødt blodlegeme

- 5 DHA, DPA, AA, PA og/eller OA på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring) sammenlignet med grunnlinje; og/eller
- 10 (y) en reduksjon i total kolesterol på minst omtrent 5 %, minst omtrent 10 %, minst omtrent 15 %, minst omtrent 20 %, minst omtrent 25 %, minst omtrent 30 %, minst omtrent 35 %, minst omtrent 40 %, minst omtrent 45 %, minst omtrent 50 %, minst omtrent 55 % eller minst omtrent 75 % (faktisk % endring eller median % endring)
- 15 sammenlignet med grunnlinje.

- 20 Fremgangsmåter kan omfatte å måle grunnlinjenivåer av en eller flere markører angitt i (a) — (y) før å dosere individet eller individgruppen. Fremgangsmåtene kan omfatte administrering av en sammensetning som angitt heri til et individ etter at grunnlinjenivåer på en eller flere markører angitt i (a) — (y) er bestemt, og deretter å ta en andre måling av de en eller flere markørene som er målt ved grunnlinje for sammenligning dertil.

- 25 I en annen utforming oppviser, ved behandling med en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse, for eksempel over en periode på omtrent 1 til omtrent 200 uker, omtrent 1 til omtrent 100 uker, omtrent 1 til omtrent 80 uker, omtrent 1 til omtrent 50 uker, omtrent 1 til omtrent 40 uker, omtrent 1 til omtrent 20 uker, omtrent 1 til omtrent 15 uker, omtrent 1 til omtrent 12 uker, omtrent 1 til omtrent 10 uker, omtrent 1 til omtrent 5 uker, omtrent 1 til omtrent 2 uker eller omtrent 1 uke,
- 30 individet eller individgruppen hvilke som helst 2 eller flere av, hvilke som helst 3 eller flere av, hvilke som helst 4 eller flere av, hvilke som helst 5 eller flere av, hvilke som helst 6 eller flere av, hvilke som helst 7 eller flere av, hvilke som helst 8 eller flere av, hvilke som helst 9 eller flere av, hvilke som helst 10 eller flere av, hvilke som helst 11 eller flere av, hvilke som helst 12 eller flere av, hvilke som
- 35 helst 13 eller flere av, hvilke som helst 14 eller flere av, hvilke som helst 15 eller flere av, hvilke som helst 16 eller flere av, hvilke som helst 17 eller flere av, hvilke som helst 18 eller flere av, hvilke som helst 19 eller flere av, hvilke som helst 20 eller flere av, hvilke som helst 21 eller flere av, hvilke som helst 22 eller flere av, hvilke som helst 23 eller flere av, hvilke som helst 24 eller flere av, eller alle 26
- 40 eller flere av resultater (a) — (y) beskrevet umiddelbart over.

Parameter (a) — (y) kan bli målt i henhold til hvilken som helst klinisk akseptabel metode. For eksempel, kan triglyserider, total kolesterol, HDL-C og fastende blodsukker være prøver fra serum og analysert ved hjelp av standard fotometriske teknikker. VLDL-TG, LDL-C og VLDL-C kan bli kalkulert eller bestemt ved hjelp
 5 av serum lipoprotein fraksjonering ved preparativ ultrasentrifugering og etterfølgende kvantitativ analyse ved refraktometri eller ved analytisk ultrasentrifugalmetodologi. Apo A1, Apo B og hsCRP kan bli bestemt fra serum ved hjelp av standard nefelometriteknikker. Lipoprotein (a) kan bli bestemt fra serum ved hjelp av standard turbiditetsimmunoassayteknikker. LDL partikkelantall og
 10 partikkelstørrelse kan bli bestemt ved hjelp av kjernemagnetiskresonans (NMR) spektrometri. Rest lipoproteiner og LDL-fosfolipase A2 kan bli bestemt fra EDTA plasma eller serum og serum, henholdsvis, ved hjelp av enzymatisk immuno-separasjonsteknikker. Oksidert LDL, intercellulært adhesjon molekul-1 og interleukin-6 nivåer kan bli bestemt fra serum ved hjelp av standard enzym-
 15 immunoassay teknikker. Disse teknikkene er beskrevet i detalj i standard lærebøker, for eksempel Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood og Bortler Eds.), WB Saunders Company.

20 Individer kan faste opptil 12 timer før blodprøve taking, for eksempel omtrent 10 timer.

Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av primær hyperkolesterolemi og/eller blandet dyslipidemi (Fredrickson Typer Ha og Hb) i en pasient i behov derav, omfattende å administrere til pasienten en eller flere
 25 sammensetninger som angitt heri. Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for å redusere triglyserid nivåer i et individ eller individer når behandling med en statin eller niacin depot (extended-release) monobehandling er ansett som utilstrekkelig (Frederickson type IV hyperlipidemi).

30 Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av risiko for tilbakevendende ikke-dødelig hjerteinfarkt i en pasient med en historie med hjerteinfarkt, omfattende å administrere til pasienten en eller flere sammensetninger som angitt heri.

35 Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for å bremse utviklingen av eller å fremme tilbakegangen av aterosklerotisk sykdom i en pasient i behov derav, omfattende å administrere til et individ i behov derav en eller flere sammensetninger som angitt heri.

40 Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av meget høye serum triglyseridnivåer (*f.eks.* Type IV og V hyperlipidemi) i en pasient

i behov derav, omfattende å administrere til pasienten en eller flere sammensetninger som angitt heri.

Angivelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for behandling av individer som har
 5 meget høye serum triglyseridnivåer (*f.eks.* større enn 1000 mg/dl eller større enn 2000 mg/dl) og som er i faresonen for å utvikle pankreatitt, omfattende å administrere til pasienten en eller flere sammensetninger som angitt heri.

I en utforming, blir en sammensetning ifølge oppfinnelsen administrert til et
 10 individ i en mengde tilstrekkelig til å tilveiebringe en daglig dose av eikosapentaensyre på minst 1 g, for eksempel, omtrent 1000 mg, omtrent 1025 mg, omtrent 1050 mg, omtrent 1075 mg, omtrent 1100 mg, omtrent 1025 mg, omtrent 1050 mg, omtrent 1075 mg, omtrent 1200 mg, omtrent 1225 mg, omtrent 1250 mg, omtrent 1275 mg, omtrent 1300 mg, omtrent 1325 mg, omtrent 1350 mg, omtrent
 15 1375 mg, omtrent 1400 mg, omtrent 1425 mg, omtrent 1450 mg, omtrent 1475 mg, omtrent 1500 mg, omtrent 1525 mg, omtrent 1550 mg, omtrent 1575 mg, omtrent 1600 mg, omtrent 1625 mg, omtrent 1650 mg, omtrent 1675 mg, omtrent 1700 mg, omtrent 1725 mg, omtrent 1750 mg, omtrent 1775 mg, omtrent 1800 mg, omtrent 1825 mg, omtrent 1850 mg, omtrent 1875 mg, omtrent 1900 mg, omtrent 1925 mg,
 20 omtrent 1950 mg, omtrent 1975 mg, omtrent 2000 mg, omtrent 2025 mg, omtrent 2050 mg, omtrent 2075 mg, omtrent 2100 mg, omtrent 2125 mg, omtrent 2150 mg, omtrent 2175 mg, omtrent 2200 mg, omtrent 2225 mg, omtrent 2250 mg, omtrent 2275 mg, omtrent 2300 mg, omtrent 2325 mg, omtrent 2350 mg, omtrent 2375 mg, omtrent 2400 mg, omtrent 2425 mg, omtrent 2450 mg, omtrent 2475 mg eller
 25 omtrent 2500 mg.

Hvilke som helst av fremgangsmåtene angitt heri er brukt i behandling eller forebygging av et individ eller individer som forbruker et tradisjonell vestlig kosthold. Fremgangsmåtene inkluderer et trinn av å identifisere et individ som en
 30 vestlig kostholdforbruker eller en forsvarlig kostholdforbruker og så behandle individet dersom individet er ansett som en vestlig kostholdforbruker. Betegnelsen «vestlig kosthold» heri refererer generelt til et typisk kosthold som består av, etter andel av totale kalorier, omtrent 45 % til omtrent 50 % karbohydrater, omtrent 35 % til omtrent 40 % fett, og omtrent 10 % til omtrent 15 % protein. Et vestlig kosthold
 35 kan vekselvis eller i tillegg bli karakterisert ved relativt høye inntak av rødt og bearbeidet kjøtt, søtsaker, raffinert korn, og desserter, for eksempel mer enn 50 %, mer enn 60 % eller mer eller 70 % av totale kalorier kommer fra disse kildene.

Sammensetningene beskrevet heri omfatter eikosapentaensyre, eller en farmasøytisk
 40 akseptabel ester, derivat, konjugat eller salt derav, eller blandinger av hvilke som helst av de foregående, kollektivt referert til heri som "EPA." Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" i den foreliggende konteksten betyr at den aktuelle

substansen ikke produserer uakseptabel toksisitet i individet eller interaksjon med andre komponenter av sammensetningen.

5 EPAen kan omfatte alle cis- eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyrer, eller en eikosapentaensyre-ester. EPAen kan omfatte en C1 — C5 alkyl ester av eikosapentaensyre. I sammensetningene for bruk i oppfinnelsen som krevd omfatter EPAen eikosapentaensyre-etyler. I en utforming omfatter EPAen alle cis eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre- etyler.

10 I angivelsen er EPAen i form av etyl-EPA, litium EPA, mono-, di- eller triglyserid EPA eller en hvilken som helst annen ester eller salt av EPA, eller den frie syre formen av EPA. EPAen kan også være i form av et 2-substituert derivat eller andre derivater som modererer dens oksidasjonshastighet, men som ikke ellers endrer dens biologiske virkning i vesentlig grad.

15 I en annen utforming er EPA tilstede i en sammensetning anvendelig i samsvar med fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen i en mengde på omtrent 1000 mg, omtrent 1025 mg, omtrent 1050 mg, omtrent 1075 mg, omtrent 1100 mg, omtrent 1025 mg, omtrent 1050 mg, omtrent 1075 mg, omtrent 1200 mg, omtrent 1225 mg, omtrent 20 1250 mg, omtrent 1275 mg, omtrent 1300 mg, omtrent 1325 mg, omtrent 1350 mg, omtrent 1375 mg, omtrent 1400 mg, omtrent 1425 mg, omtrent 1450 mg, omtrent 1475 mg, omtrent 1500 mg, omtrent 1525 mg, omtrent 1550 mg, omtrent 1575 mg, omtrent 1600 mg, omtrent 1625 mg, omtrent 1650 mg, omtrent 1675 mg, omtrent 1700 mg, omtrent 1725 mg, omtrent 1750 mg, omtrent 1775 mg, omtrent 1800 mg, 25 omtrent 1825 mg, omtrent 1850 mg, omtrent 1875 mg, omtrent 1900 mg, omtrent 1925 mg, omtrent 1950 mg, omtrent 1975 mg, omtrent 2000 mg, omtrent 2025 mg, omtrent 2050 mg, omtrent 2075 mg, omtrent 2100 mg, omtrent 2125 mg, omtrent 2150 mg, omtrent 2175 mg, omtrent 2200 mg, omtrent 2225 mg, omtrent 2250 mg, omtrent 2275 mg, omtrent 2300 mg, omtrent 2325 mg, omtrent 2350 mg, omtrent 30 2375 mg, omtrent 2400 mg, omtrent 2425 mg, omtrent 2450 mg, omtrent 2475 mg eller omtrent 2500 mg.

EPA omfatter minst 96 vekt%, minst 97 vekt%, minst 98 vekt%, minst 99 vekt%, eller 100 vekt% av alle fettsyrer tilstede i en sammensetning som er anvendelig i 35 fremgangsmåter ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

I en utforming omfatter en sammensetning ifølge oppfinnelsen ultra-ren EPA. Betegnelsen "ultra-ren" som brukt heri med hensyn til EPA refererer til en sammensetning som omfatter minst 95 vekt% EPA (slik som betegnelsen "EPA" er 40 definert og eksemplifisert heri). Ultra-ren EPA omfatter minst 96 vekt% EPA, minst 97 vekt% EPA, eller minst 98 vekt% EPA, hvori EPAen er i en hvilken som helst form av EPA som vist heri.

I en annen utforming inneholder en sammensetning anvendelig i samsvar med fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen mindre enn 10 vekt%, mindre enn 9 vekt%, mindre enn 8 vekt%, mindre enn 7 vekt%, mindre enn 6 vekt%, mindre enn 5 vekt%, mindre enn 4 vekt%, mindre enn 3 vekt%, mindre enn 2 vekt%, mindre enn 1 vekt%, mindre enn 0,5 vekt% eller mindre enn 0,25 vekt%, av den totale sammensetningen eller av vekt av det totale fettsyre innholdet, av en hvilken som helst fettsyre andre enn EPA. Illustrative eksempler på en "fettsyre andre enn EPA" inkluderer linolensyre (LA), arakidonsyre (AA), dokosaheksaensyre (DHA), alfa-linolensyre (ALA), stearadonsyre (STA), eikosatriensyre (ETA) og/eller dokosapentaensyre (DPA). I en annen utforming inneholder en sammensetning anvendelig i samsvar med fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen omtrent 0,1 vekt% til omtrent 4 vekt%, omtrent 0,5 vekt% til omtrent 3 vekt%, eller omtrent 1 vekt% til omtrent 2 vekt% av totale fettsyrer andre enn EPA og/eller DHA.

I en annen utforming har en sammensetning anvendelig i samsvar med oppfinnelsen en eller flere av de følgende trekk: (a) eikosapentaensyre-etylester representerer minst omtrent 96 vekt%, minst omtrent 97 vekt%, eller minst omtrent 98 vekt% av alle fettsyrer tilstede i sammensetningen; (b) sammensetningen inneholder ikke mer enn omtrent 4 vekt%, ikke mer enn omtrent 3 vekt%, eller ikke mer enn omtrent 2 vekt% av totale fettsyrer andre enn eikosapentaensyre-etylester; (c) sammensetningen inneholder ikke mer enn omtrent 0,6 vekt%, ikke mer enn omtrent 0,5 vekt%, eller ikke mer enn omtrent 0,4 vekt% av hvilken som helst individuell fettsyre andre enn eikosapentaensyre-etylester; (d) sammensetning har en brytningsindeks (20 °C) på omtrent 1 til omtrent 2, omtrent 1,2 til omtrent 1,8 eller omtrent 1,4 til omtrent 1,5; (e) sammensetningen har a egenvekt (20 °C) på omtrent 0,8 til omtrent 1,0, omtrent 0,85 til omtrent 0,95 eller omtrent 0,9 til omtrent 0,92; (e) sammensetningen inneholder ikke mer enn omtrent 20 ppm, ikke mer enn omtrent 15 ppm eller ikke mer enn omtrent 10 ppm tungmetaller, (1) sammensetningen inneholder ikke mer enn omtrent 5 ppm, ikke mer enn omtrent 4 ppm, ikke mer enn omtrent 3 ppm, eller ikke mer enn omtrent 2 ppm arsenikk, og/eller (g) sammensetningen har en peroksid verdi på ikke mer enn omtrent 5 meq/kg, ikke mer enn omtrent 4 meq/kg, ikke mer enn omtrent 3 meq/kg, eller ikke mer enn omtrent 2 meq/kg.

I en annen utforming omfatter, består eller består i alt vesentlig en sammensetning anvendelig i samsvar med oppfinnelsen av minst 95 vekt% etyleikosapentaenoat (EPA-E), omtrent 0,2 vekt% til omtrent 0,5 vekt% etyloktadekatetraenoat (ODTA-E), omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,25 vekt% etylnonaekapentaenoat (NDPA-E), omtrent 0,2 vekt% til omtrent 0,45 vekt% etylarakidonat (AA-E), omtrent 0,3 vekt% til omtrent 0,5 vekt% etyleikosatetraenoat (ETA-E), og omtrent 0,05 vekt%

til omtrent 0,32 vekt% etylheneikosapentaenoat (HPA-E). I en annen utforming er sammensetningen tilstede i et kapselskall.

I en annen utforming omfatter, består i det vesentlige eller består sammensetninger anvendelige i samsvar med oppfinnelsen av minst 95 vekt%, 96 vekt% eller 97 vekt% etyleikosapentaenoat, omtrent 0,2 vekt% til omtrent 0,5 vekt% etyloktadekatetraenoat, omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,25 vekt% etylnonaekapentaenoat, omtrent 0,2 vekt% til omtrent 0,45 vekt% etylarakidonat, omtrent 0,3 vekt% til omtrent 0,5 vekt% etyleikosatetraenoat, og omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,32 vekt% etylheneikosapentaenoat. Eventuelt inneholder sammensetningen ikke mer enn omtrent 0,06 vekt%, omtrent 0,05 vekt%, eller omtrent 0,04 vekt%, DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. I en utforming inneholder sammensetningen i det vesentlige ingen eller ingen mengde av DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. Sammensetningen omfatter videre eventuelt en eller flere antioksidanter (*f.eks.* tokoferol) eller andre urenheter i en mengde på ikke mer enn omtrent 0,5 vekt% eller ikke mer enn 0,05 vekt%. I en annen utforming, omfatter sammensetningen omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,4 vekt%, for eksempel omtrent 0,2 vekt% tokoferol. I en annen utforming er omtrent 500 mg til omtrent 1 g av sammensetningen tilveiebrakt i et kapselskall.

I en annen utforming omfatter, består i det vesentlige, eller består sammensetninger anvendelige i samsvar med oppfinnelsen av minst 96 vekt% etyleikosapentaenoat, omtrent 0,22 vekt% til omtrent 0,4 vekt% etyloktadekatetraenoat, omtrent 0,075 vekt% til omtrent 0,20 vekt% etylnonaekapentaenoat, omtrent 0,25 vekt% til omtrent 0,40 vekt% etylarakidonat, omtrent 0,3 vekt% til omtrent 0,4 vekt% etyleikosatetraenoat og omtrent 0,075 vekt% til omtrent 0,25 vekt% etylheneikosapentaenoat. Eventuelt inneholder sammensetningen ikke mer enn omtrent 0,06 vekt%, omtrent 0,05 vekt%, eller omtrent 0,04 vekt% DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. I en utforming inneholder sammensetningen i det vesentlige ingen eller ingen mengde av DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. Sammensetningen omfatter videre eventuelt en eller flere antioksidanter (*f.eks.* tokoferol) eller andre urenheter i en mengde på ikke mer enn omtrent 0,5 vekt% eller ikke mer enn 0,05 vekt%. I en annen utforming omfatter sammensetningen omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,4 vekt%, for eksempel omtrent 0,2 vekt% tokoferol. I en annen utforming tilveiebringer oppfinnelsen en doseringsform som omfatter omtrent 500 mg til omtrent 1 g av den førnevnte sammensetningen i et kapselskall. I en utforming er doseringsformen en gel eller flytende kapsel og er pakket i blisterpakninger på omtrent 1 til omtrent 20 kapsler per ark.

I en annen utforming omfatter, består i det vesentlige av eller består sammensetninger anvendelige i samsvar med oppfinnelsen av minst 96 vekt%, 97

vekt% eller 98 vekt% etyleikosapentaenoat, omtrent 0,25 vekt% til omtrent 0,38 vekt% etyloktadekatetraenoat, omtrent 0,10 vekt% til omtrent 0,15 vekt% etylnonaekapentaenoat, omtrent 0,25 vekt% til omtrent 0,35 vekt% etylarakidonat, omtrent 0,31 vekt% til omtrent 0,38 vekt% etyleikosatetraenoat, og omtrent 0,08 vekt% til omtrent 0,20 vekt% etylheneikosapentaenoat. Eventuelt inneholder sammensetningen ikke mer enn omtrent 0,06 vekt%, omtrent 0,05 vekt%, eller omtrent 0,04 vekt% DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. I en utforming inneholder sammensetningen i det vesentlige ingen eller ingen mengde DHA eller derivater derav slik som etyl-DHA. Sammensetningen omfatter videre eventuelt en eller flere antioksidanter (*f.eks.* tokoferol) eller andre urenheter i en mengde på ikke mer enn omtrent 0,5 vekt% eller ikke mer enn 0,05 vekt%. I en annen utforming omfatter sammensetningen omtrent 0,05 vekt% til omtrent 0,4 vekt%, for eksempel omtrent 0,2 vekt% tokoferol. I en annen utforming tilveiebringer oppfinnelsen en doseringsform som omfatter 500 mg til omtrent 1 g av den førnevnte sammensetningen i et kapselskall.

I en annen utforming blir en sammensetning som beskrevet heri administrert til et individ en eller to ganger per dag. I en annen utforming blir 1, 2, 3 eller 4 kapsler, hver inneholdende omtrent 1 g av en sammensetning som beskrevet heri, administrert til et individ daglig. I en annen utforming blir 1 eller 2 kapsler, hver inneholdende omtrent 1 g av en sammensetning som beskrevet heri, administrert til individet om morgenen, for eksempel mellom omtrent 5 a.m. og omtrent 11 a.m., og 1 eller 2 kapsler hver inneholdende omtrent 1 g av en sammensetning som beskrevet heri, blir administrert til individet om kvelden, for eksempel mellom omtrent 5 p.m. og omtrent 11 p.m.

I en utforming er individet som blir behandlet i samsvar med sammensetninger av oppfinnelsen ikke på annen lipid-endrendebehandling, for eksempel statin-, fibrat-, niacin- og/eller ezetimibbehandling.

I en annen utforming er sammensetninger av oppfinnelsen oralt leverbar. Betegnelsene «oralt leverbar» eller «oral administrasjon» inkluderer heri en hvilken som helst form av levering av et terapeutiskmiddel eller en sammensetning derav til et individ der middelet eller sammensetningen plasseres i munnen til individet, enten middelet eller sammensetningen svelges eller ikke. Således inkluderer "oral administrasjon" bukkal og sublingual så vel som øsofagaladministrasjon. I en utforming er sammensetningen tilstede i en kapsel, for eksempel en myk gelatin kapsel.

En sammensetning for anvendelse i samsvar med oppfinnelsen kan bli formulert som en eller flere doseringsenheter. Betegnelsen «dose-enhet» og «doseringsenhet» heri refererer til en andel av en farmasøytisk sammensetning som inneholder en

mengde av et terapeutiskmiddel som er egnet for en enkelt administrasjon for å tilveiebringe en terapeutiskeffekt. Slike doseringsenheter kan bli administrert en til et flertall (dvs. 1 til omtrent 10, 1 til 8, 1 til 6, 1 til 4 eller 1 til 2) ganger per dag, eller så mange ganger som nødvendig for å frembringe en terapeutisk respons.

5

I en utforming oppviser sammensetninger av oppfinnelsen, etter lagring i en lukket beholder oppbevart ved romtemperatur, nedkjølt temperatur (*f.eks.* omtrent 5 til omtrent 5 -10 °C) eller frossen i en periode på omtrent 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, eller 12 måneder minst omtrent 90 %, minst omtrent 95 %, minst omtrent 97,5 %, eller minst omtrent 99 % av den/de aktive ingrediensen/e opprinnelig tilstede deri.

10

I en utforming blir en sammensetning som vist heri pakket sammen med instruksjoner for anvendelse av sammensetningen for å behandle en hjertekarlidelse.

15

EKSEMPLER

20

En fler-senter, placebo-kontrollert randomisert, dobbelt-blind, 12-ukers studie med åpent merket forlengelse blir utført for å vurdere virkeevnen og sikkerheten av AMR101 i pasienter med fastende triglyseridnivåer ≥ 500 mg/dL. Det primære målet med studien er å bestemme virkeevnen til AMR101 2 g daglig og 4 g daglig, sammenlignet med placebo, i senkningen av fastende TG-nivåer i pasienter med fastende TG-nivåer ≥ 500 mg/dL og ≤ 1500 mg/dL ($\geq 5,65$ mmol/L og $\leq 16,94$ mmol/L).

25

Det sekundære målet med denne studien er følgende:

30

1. Å bestemme sikkerheten og toleransen av AMR101 2 g daglig og 4 g daglig;
2. Å bestemme effekten av AMR101 på lipid og apolipoprotein profiler;
3. Å bestemme effekten av AMR101 på lav-tetthet lipoprotein (LDL) partikkelantall og -størrelse;
4. Å bestemme effekten av AMR101 på oksidert LDL;
5. Å bestemme effekten av AMR101 på fastende plasma glukose (FPG) og hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c});
6. Å bestemme effekten av AMR101 på insulinresistens;
7. Å bestemme effekten av AMR101 på høy sensitivitet C-reaktivt protein (hsCRP);
8. Å bestemme effekten av AMR101 2 g daglig og 4 g daglig på inkorporeringen av fettsyrer inn i røde blodlegememembraner og inn i plasmafosfolipider;
9. Å utforske forholdet mellom grunnlinje fastende TG-nivåer og reduksjonen i fastende

40

- TG- nivåer; og
10. Å utforske forholdet mellom en økning i rød blodlegememembran-eikosapentaensyre (EPA) konsentrasjoner og reduksjonen i fastende TG-nivåer.

- Populasjonen for denne studien er menn og kvinner (kvinner med fruktbarhetspotensiale vil måtte være på prevensjon eller praktisere avhold) >18 årsalder med en kroppsmasseindeks $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ som ikke er i lipid-endrendebehandling eller som for nærværende er i lipid-endrendebehandling.
- Pasienter som for nærværende er i statinbehandling (med eller uten ezetimib) vil ved screeningen bli vurdert av undersøkeren om denne behandlingen kan bli sikkert avbrutt, eller om den skulle fortsette. Dersom statinbehandlingen (med eller uten ezetimib) skal fortsette må dosen(e) være stabile i ≥ 4 uker før randomiseringen.
- Pasienter som tar ikke-statin, lipid-endrende medikamenter (niacin > 200 mg/dag, fibrater, fiskeolje, andre produkter som inneholder omega-3 fettsyrer, eller andre urteprodukter eller kosttilskudd med potensiell lipid-endrende effekter), enten alene eller i kombinasjon med statinbehandling (med eller uten ezetimib), må være i stand til å sikkert avbryte ikke-statin, lipid-endrende behandling ved screening.
- Omtrent 240 pasienter vil bli randomisert ved omtrent 50 sentre i Nord-Amerika, Sør-Amerika, Mellom-Amerika, Europa, India, og Sør-Afrika. Denne studien vil være en 58- til 60-uke, fase 3, fler-senter studie som består av 3 studie perioder: (1) En 6- til 8-uke screening periode som inkluderer en kostholds- og livsstilstabilisering og utvaskingsperiode og en TG kvalifiserende periode; (2) En 12-uke, dobbel-blind, randomisert, placebo-kontrollert behandlingsperiode; og (3) En 40-uke, åpent merket forlengelsesperiode.
- Under screeningperioden og dobbel-blind behandlingsperioden skal alle besøk være innenfor ± 3 dager av det planlagte tidspunktet. Under den åpne forlengelsesperioden, skal alle besøk være innenfor ± 7 dager av det planlagte tidspunktet. Screeningperioden inkluderer en 4- eller 6-uke kosthold- og livsstilstabiliseringsperiode og utvaskingsperiode etterfulgt av en 2-uke TG kvalifiserende periode. s) må være stabil i ≥ 4 uker før randomiseringen.
- Screeningbesøket (besøk 1) vil for alle pasienter finne sted ved enten 6 uker (for pasienter ikke på lipid-endrendebehandling ved screening eller for pasienter som ikke vil trenge å avbryte sin nærværende lipid-endrendebehandling) eller 8 uker (for pasienter som vil kreve utvasking av sin nærværende lipid-endrendebehandling ved screening) før randomisering, som følger:
- Pasienter som ikke krever utvasking: Screeningbesøket vil finne sted ved besøk 1 (Uke-6). Kvalifiserte pasienter vil gå inni en 4-uke kosthold- og livsstilstabiliserendeperiode. Ved screeningsbesøket vil alle pasienter motta rådgivning med hensyn til viktigheten av det nasjonale kolesterol undervisningsprogrammet (National Cholesterol Education Program (NCEP)) terapeutisk livsstil endring (Therapeutic Lifestyle Changes (TLC)) kosthold og vil

- motta instruksjoner om hvordan dette kostholdet skal følges. Pasienter som vil kreve en utvasking: Screeningbesøket vil finne sted ved besøk 1 (Uke-8). Kvalifiserte pasienter vil begynne en 6-uke utvaskingsperiode ved screeningbesøket. Pasienter vil motta rådgivning med hensyn til NCEP TLC
- 5 kosthold og vil motta instruksjoner om hvordan dette kostholdet skal følges. Senterpersonell vil kontakte pasienter som ikke kvalifiserte for deltakelse basert på screeninglaboratorietestresultater for å instruere dem om å gjenoppta deres tidligere lipid-endrendemedisineringer.
- 10 Ved slutten av 4-uke kosthold- og livsstilstabiliseringsperioden eller 6-uke kosthold- og stabilisering og utvaskingsperioden, vil kvalifiserte pasienter gå inn i 2-uke TG kvalifiseringsperioden og vil ha deres fastende TG nivå målt ved besøk 2 (Uke -2) og besøk 3 (Uke -1). Kvalifiserte pasienter må ha et gjennomsnittlig fastende TG nivå ≥ 500 mg/dL og ≤ 1500 mg/dL (≥ 5.65 mmol/L og ≤ 16.94
- 15 mmol/L) for å gå inn i den 12-uke dobbel-blind behandlingsperioden. TG nivået for kvalifisering vil være basert på gjennomsnittet (aritmetiskmiddel) av besøk 2 (Uke -2) og besøk 3 (Uke -1) verdiene. Dersom en pasients gjennomsnittlige TG nivå fra besøk 2 og besøk 3 faller utenfor det krevde området for å gå inn i studien kan en tilleggsprøve for fastende TG måling bli samlet inn 1 uke senere ved besøk 3.1.
- 20 Dersom en tredje prøve er samlet inn ved besøk 3.1, vil inngang i studien bli basert på gjennomsnittet (aritmetiskmiddel) av verdiene fra besøk 3 og besøk 3.1.
- Etter bekreftelse av kvalifiserende fastende TG verdier vil kvalifiserte pasienter gå inn i en 12-uke, randomisert, dobbel-blind behandlingsperiode. Ved besøk 4 (Uke
- 25 0), vil pasienter bli tilfeldig utpekt til 1 av de følgende behandlingsgruppene:
- AMR101 2 g daglig,
 - AMR101 4 g daglig, eller
 - Placebo.
- 30 Under dobbel -blind behandlingsperioden, vil pasienter returnere til senteret ved besøk 5 (Uke 4), besøk 6 (Uke 11), og besøk 7 (Uke 12) for virkeevne- og sikkerhetsvurderinger.
- Pasienter som fullfører 12-uke dobbel-blind behandlingsperioden vil være
- 35 kvalifisert til å gå inn i en 40-uke, åpent merket forlengelsesperiode ved besøk 7 (Uke 12). Alle pasienter vil motta åpent merket AMR101 4 g daglig. Fra besøk 8 (Uke 16) inntil slutten av studien er endringer i lipid-endrings kuren tillatt (f.eks., starting eller heving av dosen av statin eller tillegge ikke-statin, lipid-endrende medisiner til kuren), som styrt av standard praksis og normeringsinformasjon.
- 40 Etter besøk 8 (Uke 16), vil pasienter returnere til senteret hver 12 uker inntil det siste besøket ved besøk 11 (Uke 52).

Kvalifiserte pasienter vil bli tilfeldig utpekt ved besøk 4 (Uke 0) for å motta oralt AMR101 2 g daglig, AMR101 4 g daglig, eller placebo i 12-uke dobbel-blind behandlingsperioden. AMR101 blir tilveiebragt i 1 g væskefylte, avlange, gelatin kapsler. Den tilpassede placebo kapselen er fylt med let flytende parafin og inneholder 0 g av AMR101. Under dobbel-blind behandlingsperioden vil pasienter ta 2 kapsler (AMR101 eller tilpasset placebo) om morgenen og 2 om kvelden for en total på 4 kapsler per dag. Pasienter i AMR101 2 g/dag behandlingsgruppen vil motta 1 AMR101 1 g kapsel og 1 tilpasset placebo kapsel om morgenen og om kvelden. Pasienter i AMR101 4 g/dag behandlingsgruppen vil motta 2 AMR101 1 g kapsler om morgenen og kvelden.

Pasienter i placebogrupper vil motta 2 tilpassede placebo kapsler om morgenen og kvelden. Under forlengelsesperioden vil pasienter motta åpent merket AMR101 4 g daglig. Pasienter vil ta 2 AMR101 1 g kapsler om morgenen og 2 om kvelden.

Den primære virkeevne variabelen for dobbel-blind behandlingsperioden er prosentvisendring i TG fra grunnlinje til Uke 12 slutt punkt. De sekundære virkeevne variablene for dobbel-blind behandlingsperioden inkluderer de følgende:

- Prosentvise endringer i total kolesterol (TC), høy-tetthet lipoprotein kolesterol (HDL-C), beregnet lav-tetthet lipoprotein kolesterol (LDL-C), beregnet ikke-høy tetthet lipoprotein kolesterol (ikke-HDL-C), og svært lav-tetthet lipoprotein kolesterol (VLDL-C) fra grunnlinje til Uke 12 slutt punkt;
- Prosentvis endring i svært lav-tetthet lipoprotein TG fra grunnlinje til Uke 12;
- Prosentvise endringer i apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B), og apo A-I/apo B forhold fra grunnlinje til Uke 12;
- Prosentvise endringer i lipoprotein (a) fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Prosentvise endringer i LDL partikkelantall og -størrelse, målt med kjernemagnetiskresonans, fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Prosentvis endring i restlignende partikkel kolesterol fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Prosentvis endring i oksidert LDL fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Endringer i FPG og HbA_{1c} fra grunnlinje til Uke 12;
- Endring i insulinresistens, som fastsatt ved homeostasemodellen indeks insulinresistens, fra grunnlinje til Uke 12;
- Prosentvis endring i lipoprotein assosiert fosfolipase A2 fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Endring i intracellulært adhesjon molekul-1 fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Endring i interleukin-6 fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
- Endring i plasminogen aktivator inhibitor-1 fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);

- Endring i hsCRP fra grunnlinje til Uke 12 (bare utvalgte sentre);
 - Endring i serum fosfolipid EPA innhold fra grunnlinje til Uke 12;
 - Endring i rød blodlegememembran EPA innhold fra grunnlinje til Uke 12; og
 - Endring i serum fosfolipid og rød blodlegememembran innhold i de følgende
- 5 fettsyrene fra grunnlinje til Uke 12: dokosapentaensyre, dokosaheksaensyre, arakidonsyre, palmitinsyre, stearinsyre, og oleinsyre.

Virkeevne variabelen for åpent-merke forlengelsesperioden er prosentvis endring i fastende TG fra forlengelses grunnlinje til avslutning av behandling. Sikkerhets

10 bedømmelser vil inkludere bivirkninger, kliniske laboratoriemålinger (kjemi, hematologi, og urinanalyser), 12-leder elektrokardiogrammer (ECGer), vitale tegn, og fysiske undersøkelser.

For TG, TC, HDL-C, beregnet LDL-C, beregnet ikke-HDL-C, og VLDL-C vil

15 grunnlinje være definert som gjennomsnittet av besøk 4 (Uke 0) og de foregående lipid kvalifiserende målingene, besøk (enten besøk 3 [Uke -1] eller hvis den oppstår besøk 3.1). Grunnlinje for alle andre virkeevne parameter vil være besøk 4 (Uke 0) målingen.

For TC, HDL-C, beregnet LDL-C, beregnet ikke-HDL-C, og VLDL-C vil uke 12

20 slutt punkt være definert som gjennomsnittet av besøk 6 (Uke 11) og besøk 7 (uke 12) målingene. Uke 12 slutt punkt for alle andre virkeevne parameter vil være besøk 7 (uke 12) målingen.

De primære virkeevneanalysene vil bli utført ved hjelp av en 2-veisanalyse av kovarians (ANCOVA) modell med behandling av en faktor og grunnlinje TG verdi som en kovariant. Minstekvadratmiddel, standard feil, og 2-begrenset (eng. 2-tailed) 95 % konfidensintervall for hver behandlingsgruppe og for hver sammenligning vil bli beregnet. Den samme 2-veis ANCOVA modellen vil bli brukt for analysene av

25 sekundære virkeevne variabler.

30

Primæranalysene vil bli gjentatt for per-protokoll populasjonen for å bekrefte robustheten til resultatene for til hensikt-å-behandle populasjonen.

Primær virkeevne variabelen vil være prosentvis endring i fastende TG nivåer fra grunnlinje til uke 12. En prøvestørrelse på 69 fullførte pasienter per

35 behandlingsgruppe vil tilveiebringe ≥ 90 % effekt til å påvise en forskjell på 30 % mellom AMR101 og placebo i prosentvisendring fra grunnlinje i fastende TG-nivåer, forutsatt et standardavvik på 45 % i TG målinger og et signifikansnivå på

40 $p < 0,01$. For å imøtekomme et 15 % frafall fra randomisering til ferdiggjøring av dobbel-blind behandlingsperioden er en total på 240 randomiserte pasienter planlagt (80 pasienter per behandlingsgruppe).

PATENTKRAV

1. Sammensetning for anvendelse i behandling av hypertriglyseridemi i et individ som har et fastende grunnlinje triglyseridnivå på omtrent 500 mg/dl til omtrent 1500 mg/dl, og som også har en eller flere av: en grunnlinje ikke-HDL-C verdi på
5 omtrent 200 mg/dl til omtrent 300 mg/dl; en grunnlinje totalt kolesterol verdi på omtrent 250 mg./dl til omtrent 300 mg/dl; en grunnlinje vLDL-C verdi på omtrent 140 mg/dl til omtrent 200 mg/dl; og/eller en grunnlinje HDL-C verdi på omtrent 10 til omtrent 80 mg/dl, der sammensetningen omfatter omtrent 1 g til omtrent 4 g av en farmasøytisksammensetning som omfatter minst omtrent 96 vekt%
10 etyleikosapentaenoat, og der sammensetningen inneholder i det vesentlige ingen dokosaheksaensyre (DHA) eller derivater derav.
2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav1, der sammensetningen omfatter 4 g av en farmasøytisksammensetning som omfatter minst omtrent 96 vekt%
15 etyleikosapentaenoat, og der sammensetningen inneholder i det vesentlige ingen DHA eller derivater derav.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 i en form for administrering til individet 1 til 4 ganger per dag.
20
4. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 i en form for administrering av en daglig dose på omtrent 4g av en farmasøytisksammensetning som omfatter minst omtrent 96 vekt% etyleikosapentaenoat, og der sammensetningen inneholder i det vesentlige ingen DHA eller derivater derav.
25
5. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 i form av en kapsel.
6. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 der individet ikke er i ledsagende lipid-endringsbehandling.
30
7. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, der etter administrering av nevnte sammensetning til individet daglig i omtrent 12 uker, viser individet en eller flere av (a) reduserte triglyseridnivåer sammenlignet med grunnlinje; (b) reduserte Apo B nivåer sammenlignet med grunnlinje; (c) økte HDL-C nivåer sammenlignet med
35 grunnlinje; (d) en reduksjon i ikke-HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; og/eller (e) en reduksjon i vLDL nivåer sammenlignet med grunnlinje.
8. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, der individet viser en eller flere av: (a) en reduksjon i triglyseridnivå på minst omtrent 5 % sammenlignet med
40 grunnlinje; (b) en mindre enn 30 % økning i ikke-HDL-C nivåer eller en reduksjon i ikke-HDL-C nivåer på minst omtrent 1 % sammenlignet med grunnlinje; (c) en økning i HDL-C nivåer på minst omtrent 5 % sammenlignet med grunnlinje;

og/eller (d) en mindre enn 60 % økning i LDL-C nivå sammenlignet med grunnlinje.

- 5 9. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, der individet viser en eller flere av:
(a) en reduksjon i triglyseridnivå på minst omtrent 30 % sammenlignet med grunnlinje; (b) ingen økning i ikke-HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; (c) ingen nedgang i HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; og/eller (d) en mindre enn 30% økning i LDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje.
- 10 10. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 der individet etter behandling viser en eller flere av de følgende resultatene: (a) reduserte triglyseridnivåer sammenlignet med grunnlinje; (b) redusert Apo B nivåer sammenlignet med grunnlinje; (c) økte HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; (d) ingen økning i LDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; (e) en reduksjon i LDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; (f) en reduksjon i ikke-HDL-C nivåer sammenlignet med grunnlinje; (g) en reduksjon i vLDL nivåer sammenlignet med grunnlinje; (h) en økning i apo A-I nivåer sammenlignet med grunnlinje; (i) en økning i apo A-I/apo B forholdet sammenlignet med grunnlinje; (j) en reduksjon i lipoprotein A nivåer sammenlignet med grunnlinje; (k) en reduksjon i LDL partikkelantall sammenlignet med grunnlinje; (l) en økning i LDL størrelse sammenlignet med grunnlinje; (m) en reduksjon i rest-lignende partikkel kolesterol sammenlignet med grunnlinje; (n) en reduksjon i oksidert LDL sammenlignet med grunnlinje; (o) en mindre enn 5 % endring i fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med grunnlinje; (p) en mindre enn 5 % endring i hemoglobin A_{1c}, (HbA_{1c}) sammenlignet med grunnlinje; (q) en reduksjon i homeostase modell insulinresistens sammenlignet med grunnlinje; (r) en reduksjon i lipoprotein assosiert fosfolipase A2 sammenlignet med grunnlinje; (s) en reduksjon i intracellulært adhesjon molekyl sammenlignet med grunnlinje; (t) en reduksjon i interleukin-6 sammenlignet med grunnlinje; (u) en reduksjon i plasminogen aktivator inhibitor sammenlignet med grunnlinje; (v) en reduksjon i høy sensitivitets C-reaktivt protein (hsCRP) sammenlignet med grunnlinje; (w) en økning i serum fosfolipid EPA sammenlignet med grunnlinje; og/eller (x) en økning i rød blodlegememembran EPA sammenlignet med grunnlinje.
- 35 11. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 der individet er diabetiker.
12. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 pakket sammen med instruksjoner for å anvende sammensetningen for å behandle en hjertekarlidelse.
- 40 13. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 5, pakket i blisterpakninger på omtrent 1 til omtrent 20 kapsler per art.