

(12) **PATENTCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 1918/89

(51) Int.Cl.⁶ : **C11C 1/00**
A61K 31/20

(22) Anmeldetag: 10. 8.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1994

(45) Ausgabetag: 25. 1.1995

(30) Priorität:

11. 8.1988 GB 8819110 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

CH-A5 644267 GB-A 2139889 DE-A1 3643848 DE-A1 3721137

(73) Patentinhaber:

NORSK HYDRO A.S
N-0257 OSLO 2 (NO).

(54) **FETTSÄUREZUSAMMENSETZUNG, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG UND PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG, DIE SIE ENTHÄLT**

(57) Fettsäurezusammensetzung, bestehend aus wenigstens 80 Gew.-% omega-3-Fettsäuren, Salzen oder Derivaten hiervon, wobei (alle-Z)-5,8,11,14,17- Eicosapentaensäure (EPA) und (alle-Z)-4,7,10,13,16,19- Docosahexaensäure (DHA) wenigstens 75 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen. Die Zusammensetzung kann für die Behandlung oder Prophylaxe multipler Risikofaktoren für cardiovasculäre Erkrankungen verwendet werden.

AT 398 779 B

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Fettsäurezusammensetzung, bestehend aus wenigstens 80 Gew.-% polyungesättigten omega-3-Fettsäuren, wobei wenigstens 75 Gew.-% der gesamten Fettsäuren aus omega-3-(alle-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20:5 und (alle-Z)-4,7,10,13,16,19-Docosahexensäure (DHA) C 22:6 bestehen.

5 Cardiovasculäre Erkrankungen, die zu Morbidität und vorzeitiger Mortalität führen, hängen mit verschiedenen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, hohe Blutplättchenagglomeration und, nach den letzten Erkenntnissen, eine hohe Aktivität des Blutgerinnungsfaktor VII-Phospholipidkomplexes, zusammen. Während der letzten drei Jahrzehnte haben blutdrucksenkende Arzneimittel dazu beigetragen, die Morbidität und Mortalität, die mit cardiovasculären Erkrankungen zusammenhängen,
 10 herabzusetzen. Mit der derzeit angewendeten blutdrucksenkenden Therapie sind jedoch erhöhte Nebenwirkungen und eine erhöhte Toxizität verbunden, insbesondere im Falle von schwach hypertensiven Patienten. Es liegen Ergebnisse vor, die aufzeigen, daß die derzeit verwendeten blutdrucksenkenden Mittel wohl wirksam zur Senkung des Blutdruckes beitragen, aber gleichzeitig die Pulsfrequenz erhöhen. Es besteht daher ein Bedarf nach einem Arzneimittel mit weniger nachteiligen Wirkungen für die Behandlung von
 15 Hypertonie. Es wäre besonders vorteilhaft, wenn ein solches Arzneimittel für die gleichzeitige Behandlung all der vorgenannten, mit cardiovasculären Erkrankungen zusammenhängenden multiplen Risikofaktoren verwendet werden könnte, was aber allgemein bei den derzeit verfügbaren blutdrucksenkenden Arzneimitteln nicht der Fall ist.

Während der letzten Jahrzehnte sind zahlreiche Veröffentlichungen erschienen, die berichten, daß
 20 verschiedene Fischöldiätpräparate, enthaltend polyungesättigte omega-3-Fettsäuren, eine Auswirkung auf das Serumcholesterin und auf die Blutplättchenaggregation haben. Die für diese Wirkungen angenommenen Mechanismen konzentrierten sich um das Prostaglandinsystem. Es liegen einige Informationen darüber vor, inwieweit Diätfischöle die Excretion einiger Prostaglandinmetaboliten verändern, die verfügbaren Daten sind jedoch in verschiedenen Stehlen widersprüchlich.

25 Eine Senkung des Blutdruckes wurde nach der Einnahme von Fisch, rohem Fischöl (ausgehend von 7% EPA und 5% DHA) oder schwach konzentrierten Fischölpäparaten (enthaltend in typischer Weise 18% EPA und 12% DHA) berichtet, obgleich die für diese Wirkung verantwortlichen Komponenten nie identifiziert wurden. Überdies hatten alle bisher vorgelegten Untersuchungen einen oder mehrere ernste Mängel, wie in den Berichten der verfügbaren Untersuchungen ausgeführt wird [H.R. Knapp et al., Proceedings of AOCSS
 30 Short Course on polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids. Ed. W.E.M. Lands, S.41-55. American Oil Chemists Society] und [K. Bønnaa, Tidsskr. Nor Laegeforen nr. 28,1987, 2425-8].

omega-3-Eicosapentaensäure C 20:5 (EPA) wurde bisher als die wichtigste polyungesättigte maritime omega-3-Fettsäure auf Grund ihrer potenten aggregationshemmenden Wirkung, wie beispielsweise in der US-PS 4,097,602, Silver et al., angemeldet im August 1974, berichtet wird, angesehen. Später beschrieben
 35 Dyerberg et al. ebenfalls denselben Effekt in [Lancet. S.152, 21. Jänner 1978] und [Lancet II, S.117-119, 15. Juli 1978]. Der Hauptgrund für die angenommene Wichtigkeit von EPA ist wahrscheinlich der, daß sie zu den Eicosanoiden gehört, welche Schlüsselsubstanzen für den Prostaglandinmetabolismus sind.

Gemäß mehrerer letzterer Berichte jedoch hat EPA allein keine bedeutende Auswirkung auf die Hypertonie. In 'Effects of highly purified eicosapentaenoic acid to angiotensin II and norepinephrine in the
 40 rabbit', [Prostaglandins August 1986, Bd. 32, Nr. 2. S. 179-187] wurde keine Reduktion des Blutdruckes bei Kaninchen bei Verwendung von hochgereinigtem EPA von einer Konzentration von 90% erzielt. Terano et al. [Atherosclerosis, 46, 321-331 (1983)] berichtete, daß ein Präparat, enthaltend 75% EPA und 6,2% DHA, keine wesentliche Auswirkung auf den Blutdruck bei gesunden Freiwilligen nach einer Einnahme von 3,6 g EPA-ethylether hatte. Desgleichen berichteten Yoshida et al. [Artery, 14, 295-303, 1987] keinerlei Wirkung
 45 auf den Basisblutdruck nach der Einnahme von 900 mg EPA-ethylester während 14 Tagen oder mehr. Überdies hatte 90% EPA-methylester keine Auswirkung auf spontan hypertensische Ratten [Yin et al., 1988, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 15, 275-280].

Im Gegensatz hierzu beschreibt die GB-PS 2197199 eine Zusammensetzung für die Bekämpfung der durch Schwangerschaft induzierten Hypertonie, wobei die im Beispiel verwendeten Zusammensetzungen
 50 einen EPA-Gehalt von 28-35% hatten. Die Patienten hatten keine vorhergehenden Hypertoniebeschwerden. Es wird angenommen, daß Hypertonie, die durch Schwangerschaft verursacht wird, eine andere biologische Ursache besitzt als normale Hypertonie, was anscheinend durch die Tatsache unterstrichen wird, daß sie nach Beendigung der Schwangerschaft verschwindet.

Nach Wissen der Anmelderin wird nirgends angedeutet, daß DHA allein irgendeine Auswirkung auf den
 55 Blutdruck haben könnte.

Gemäß der US-PS 3,082,228 bewirkt ein Produkt mit einem Gehalt von wenigstens 60% polyungesättigter Fettsäuren mit 20 C-Atomen oder mehr eine bedeutende Senkung des Blutcholesteringehaltes. Obgleich andere frühere Untersuchungen anzeigen, daß Fischöle das Gesamtcholesterin und LDL-Choleste-

rin senken und das HDL-Cholesterin erhöhen, haben spätere Untersuchungen allgemein zur gegenteiligen Schlußfolgerung geführt, wie von W.S.Harris in [8n-3]news, 3 (4), 1-7] ausgeführt wird. So fand er nach Zusammenfassung von 45 Artikeln über diesen Gegenstand heraus, daß das LDL-Cholesterin, je nach der Art der Hyperlipidämie, um 30% anstieg.

5 Aus der WO-A1-87/02247 ist eine Lipidemulsion für die parenterale Verwendung, bestehend aus einem Emulgator, Wasser und einem maritimen Öl, das wenigstens eine omega-3-Fettsäure enthält, bekannt, wobei die Konzentration der freien Fettsäure in der Emulsion unter etwa 6 mg/l liegt und das maritime Öl wenigstens 30 Gew.-% einer Kombination von Estern der EPA und DHA enthält. Diese Lipidemulsion wird für die intravenöse Behandlung thrombotischer Krankheitszustände verwendet.

10 Es wurde nun gefunden, daß Fettsäurezusammensetzungen, die eine hohe Konzentration von wenigstens 80 Gew.-% an omega-3-Fettsäuren, Salzen oder Derivaten hiervon enthalten, wobei die EPA und DHA in relativen Mengen von 1:2 bis 2:1 zugegen sind und wenigstens 75% der gesamten Fettsäuren ausmachen, eine überraschend vorteilhafte Wirkung bei all den vorgenannten Risikofaktoren für cardiovasculäre Erkrankungen entwickeln, jedoch eine besonders gute Wirkung bei schwacher Hypertonie, Hypertriglyceridämie und gegen die Aktivität des Gerinnungsfaktor VII-Phospholipidkomplexes zeigen. Sie senken das Serum-LDL-Cholesterin, erhöhen das Serum-HDL-Cholesterin, senken die Serumtriglyceride, senken den systolischen und diastolischen Blutdruck und die Pulsfrequenz und senken die Aktivität des Blutgerinnungsfaktor VII-Phospholipidkomplexes. Obgleich ein detaillierter biologischer Mechanismus für die Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nicht ausdrücklich bekannt ist, so sind doch Anzeichen für
15 einen überraschenden Synergismus zwischen der Wirkung von EPA und DHA vorhanden.

20 Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist der, daß sie gut vertragen werden und daß keinerlei Nebenwirkungen auftreten.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine Fettsäurezusammensetzung, bestehend aus wenigstens 80 Gew.-% polyungesättigten omega-3-Fettsäuren, von denen (alle-Z)-5,8,11,14,17-Eicopentaensäure (EPA) C 20:5 und (alle-Z)-4,7,10,12,16,19-Docosahexaensäure (DHA) C 22:6 in relativen Mengen von 1:2 bis 2:1 zugegen sind und wenigstens 75 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen, wobei die genannten Säuren gegebenenfalls in Form pharmazeutisch zulässiger Salze oder Derivate vorliegen.

30 In einer bevorzugten Zusammensetzung beträgt die Gesamtkonzentration an omega-3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 wenigstens 90 Gew.-%, wovon EPA und DHA wenigstens 85 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen und in relativen Mengen von EPA:DHA von 1:1 bis 2:1, vorzugsweise 3:2, zugegen sind und die anderen omega-3- C 20, C 21 und C22-Säuren wenigstens 4,5 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen.

Weiters betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Fettsäurezusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß maritimes Öl, welches polyungesättigte 3-omega-Fettsäuren, einschließlich EPA und DHA, enthält, als Rohmaterial folgenden Stufen in wahlweiser Folge unterworfen wird: Umesterung, Konzentration über Harnstofffraktionierung und Molekulardestillation, wobei eine Hauptfraktion, die Ester der omega-3- C 20:5 und C 22:6-Säuren enthält und eine Gesamtmenge von wenigstens 80 Gew.-% an polyungesättigten omega-3-Fettsäureestern mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 aufweist, isoliert wird, wobei die Konzentrierung und die Molekulardestillation unter Bedingungen, die eine Oxidation und
40 Isomerisierung der omega-3-Säuren vermeiden, durchgeführt werden und gegebenenfalls nachher die omega-3-Fettsäureester zu den freien Fettsäuren hydrolysiert und gegebenenfalls nachher die freien Fettsäuren in pharmazeutisch zulässige Salze übergeführt werden.

Bei der Fraktionierung wird anfangs im Grunde genommen der größte Teil der Ester mit einer Kettenlänge unter C 20 entfernt. Hierauf wird eine Hauptfraktion bestehend im wesentlichen aus Estern der C 20- und C 22-Säuren entfernt. Da bei der Harnstofffraktionierung die gesättigten und weniger ungesättigten Ester entfernt werden, enthält diese Fraktion hohe Konzentrationen an EPA und DHA, u.zw. nach der vorliegenden Methode wenigstens 75 Gew.-%. Die Gesamtmenge an langkettigen omega-3-Säuren beträgt mindestens 80 Gew.-%. Andere bevorzugte Zusammensetzungen gemäß vorliegender Erfindung enthalten wenigstens 95 Gew.-%, wobei der Gehalt an EPA plus DHA wenigstens 90 Gew.-% beträgt. Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung gemäß vorliegender Erfindung enthält mindestens 85 Gew.-% der gesamten omega-3-Fettsäuren und eine Menge an EPA und DHA von wenigstens 80 Gew.-%.

Andere omega-3-Säuren der C 20-, C 21- und C 22-Reihe werden in annähernd ihren ursprünglichen Konzentrationen erhalten, beispielsweise von 3-5 Gew.-%, typisch von wenigstens 4,5 Gew.-%. Demnach ist die besondere und ungradzahlige omega-3-(alle-Z)-6,9,12,15,18-Heneicosapentaensäure C 21:5 normalerweise in Konzentrationen von wenigstens 1,5 Gew.-% und die omega-3-(alle-Z)-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure normalerweise in Konzentrationen von etwa 3,0 Gew.-% zugegen.

55 Nach der Entfernung der Harnstofffällung wird das verwendete Lösungsmittel, normalerweise Ethanol, teilweise oder vollständig durch Abdampfen entfernt und können die so isolierten Ester weiter durch

Waschen mit Wasser oder schwach alkalischer Wasserlösung, wenn der reine Ester ohne Verunreinigung durch Säure isoliert werden soll, gereinigt werden.

Die freie Säure kann nach allgemein bekannten Hydrolysierv Verfahren erhalten werden.

Die Aufbesserung der EPA-Fraktion zwecks Erzielung eines Gewichtsverhältnisses von 1:1 bis 2:1, insbesondere von 3:2, oder die Aufbesserung der DHA-Fraktion zwecks Erzielung eines Gewichtsverhältnisses EPA:DHA von 1:1 bis 1:2 kann in der Molekulardestillationsstufe erreicht werden. Die Methode bietet auch die Möglichkeit der Anwendung einer superkritischen Flüssigextraktion oder -chromatographie in der zweiten Stufe mit CO₂, enthaltend eventuell ein mehr polares Modifizierungsmittel, wie Ethanol, um die EPA- und/oder DHA-Fraktion zu konzentrieren.

Die Harnstofffraktionierung und die nachfolgende Molekulardestillation werden unter milden Bedingungen durchgeführt, um eine Oxidation und/oder Isomerisierung der hochunstabilen omega-3-Säuren zu verhindern. Wie aus den nachstehenden Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist, welche die Analysen von nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Produkten wiedergeben, waren im gereinigten Produkt nicht mehr als 1% unbekannter Komponenten zugegen. Es ist jedoch eine gewisse Menge an kürzeren Produkten, wie C 16- und C 18-Säuren, vorhanden, wie aus der detaillierten Analyse gemäß Tabelle 2 hervorgeht.

Zum größten Teil sind diese Produkte die kombinierte Summe der Fraktionen der Fettsäureester, die natürlich in Fischölen vorkommen, wobei jedoch die Konzentration eines jeden einzelnen Esters im fertigen Produkt unter 0,2% liegt, abgesehen von der omega-3-Octadectetraensäure C 18 n-3, die etwa in derselben Menge zugegen ist wie im Ausgangsmaterial.

Es ist somit offensichtlich, daß die Gesamtkonzentration an aus dem Verfahren anfallenden Nebenprodukten sehr niedrig ist.

Das Verfahren ist flexibel genug, um die relativen Verhältnisse zwischen den langkettigen C 20-, C 21- und C 22-Fettsäuren, welche in käuflichen Fischöl-Rohmaterialien natürlich vorkommen, zu beeinflussen, Es ermöglicht nicht nur die Aufbesserung der einzelnen Säuren, sondern Gewährleistet, daß das Verhältnis zwischen diesen innerhalb eines Schwankungsmusters, das in der Natur optimal ist, verbleibt. Gleichzeitig ist jedoch noch Raum für eine Kompensation der manchmal extremen Schwankungen vorhanden, die, vgl. unten, von Natur aus auftreten können. Es ist demnach die Herstellung eines Produktes mit einer konstanten und vorbestimmten Zusammensetzung möglich.

Fischöle können auch Nebenprodukte und Verunreinigungen enthalten, wie Pestizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Schwermetalle, Cholesterin und Vitamine, Während der Herstellung des Konzentrats werden die Konzentrationen an diesen Bestandteilen, verglichen mit unbehandelten Fischölen, weitgehend reduziert.

In der Natur hängt der relative Gehalt an EPA und DHA und auch an den anderen langkettigen omega-3-Säuren von der Seetierart ab und es gibt auch saisonbedingte Schwankungen innerhalb derselben Art. In den USA wird derzeit Fischöl hauptsächlich aus Menhaden hergestellt. Dieses Öl enthält in typischer Weise 14-19% EPA und 5-8% DHA. Eine Analyse einer Charge von Dorschleberöl zeigte einen Gehalt von 6,9% EPA und 8,4% DHA. Bei Kapelan schwankten die EPA-Werte von 8,6% bis 11,4% vom Jänner 1973 bis August 1973, wogegen die DHA-Werte während derselben Zeitperiode von 6,7% bis 11% schwankten. Bei norwegischem Küstenhering betrug im Oktober 1974 der Gehalt an EPA 6,4% und an DHA 9,8%, wogegen Fänge im November 1975 eine Verminderung auf 1,7% bzw. 1,1% zeigten.

Diese Schwankungen bedeuten, daß die diätmäßige Einnahme von Fischölen oder von Fisch alleine keine konstante Zufuhr an omega-3-Säuren gewährleistet. Auch wenn alle langkettigen C 20-, C 21- und C 22-omega-3-Säuren während des Verfahrens nicht oder mäßig aufgebessert werden, werden sie zumindest in ihren ursprünglichen Anteilen beibehalten.

In Tabelle 1 zeigt die linke Spalte die typischen Schwankungen zwischen dem Gehalt an einzelnen langkettigen Säuren in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, wogegen die rechte Spalte die genaue Analyse der in der Studie der biologischen Wirkungen verwendeten Testprobe wiedergibt, deren Ergebnisse in den folgenden Tabellen 4-8 angegeben sind.

Tabelle 1

| | Typische Produktschwankungen | Testprobe | |
|----|------------------------------|----------------|-------------|
| 5 | C 20:4 omega-6 | 1 - 2 Gew.-% | 1,4 Gew.-% |
| | C 20:5 omega-3 | 40 -60 Gew.-% | 54 Gew.-% |
| | C 21:5 omega-3 | 1 - 4 Gew.-% | 1,5 Gew.-% |
| | C 22:5 omega-3 | 1 - 3 Gew.-% | 2 Gew.-% |
| | C 22:6 omega-3 | 25 -45 Gew.-% | 32,6 Gew.-% |
| 10 | niedrigere Säuren | 3 - 8,5 Gew.-% | 7,5 Gew.-% |
| | unbekannt | 1 Gew.-% | 1 Gew.-% |
| | Summe der omega-3-FA | | 90,1 Gew.-% |
| | Summe von EPA + DHA | | 86,6 Gew.-% |
| | EPA : DHA | | 3,3 : 2 |

15

Die Tabelle 2 zeigt eine detaillierte Analyse einer Ausgangsmaterialcharge und einer anderen daraus erhaltenen erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

20

Tabelle 2

Fettsäurezusammensetzung (%)

| Fett- säure | Ausgangsmaterial Fischöl | Ethylesterprodukt. Testprobe | |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------|-----|
| 25 | C14:0 | 7.6 | 0.0 |
| | Pristanate | 0.4 | 0.0 |
| | C16:0 | 19.1 | 0.0 |
| 30 | C16:1 n7 | 7.2 | 0.0 |
| | 7-Me16:0 | 0.3 | 0.0 |
| | C16:2 n6 | 0.5 | 0.0 |
| 35 | C16:2 n4 | 1.2 | 0.0 |
| | Phytanate | 0.3 | 0.0 |
| | C16:3 n4 | 0.5 | 0.0 |
| 40 | C16:4 n1 | 1.0 | 0.2 |

45

50

55

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Fettsäurezusammensetzung (%) | | | |
|------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| | Fett- | Ausgangsmaterial | Ethylesterprodukt. |
| | säure | Fischöl | Testprobe |
| 5 | | | |
| | C18:0 | 2.3 | 0.0 |
| 10 | C18:1 n9 | 9.1 | 0.0 |
| | C 18:1 n7 | 3.0 | 0.0 |
| | C18:1 n5 | 0.4 | 0.1 |
| 15 | C18:2 n6 | 1.1 | 0.0 |
| | C18:2 n4 | 0.2 | 0.0 |
| | C18:3 n6 | 0.2 | 0.2 |
| 20 | C18:3 n3 | 0.7 | 0.2 |
| | C18:4 n3 | 2.5 | 2.8 |
| | C18:4 n1 | 0.1 | 0.2 |
| | C20:1 n9+7 | 5.9 | 0.0 |
| 25 | C20:1 | 0.1 | 0.0 |
| | C20:2 n6 | 0.2 | 0.1 |
| | C20:3 n6 | 0.1 | 0.0 |
| 30 | C20:4 n6 | 0.7 | 1.4 |
| | C20:4 n3 | 1.2 | 0.9 |
| | C20:5 n3 | 16.5 | 53.4 |
| 35 | C22:1 n11+9 | 4.6 | 0.0 |
| | C22:2 n6 | 0.7 | 0.0 |
| | C21:5 n3 | 0.9 | 1.6 |
| | C22:4 n6 | 0.1 | 0.0 |
| 40 | C22:5 n6 | 0.1 | 0.4 |
| | C22:5 n3 | 2.0 | 3.1 |
| | C22:6 n3 | 7.9 | 34.3 |
| 45 | Summe unbek.Fetts. | 1.0 | 1.0 |
| | Summe omega-3-FA | 31.7 | 95.4 |
| | einschl. C 18 | 3.2 | 3.0 |
| | Summe EPA + DHA | 24.4 | 87.7 |
| 50 | EPA : DHA | 2.1 : 1 | 3.1 : 2 |

Die Tabelle 3 zeigt den Hauptfettsäuregehalt verschiedener erfindungsgemäßer Zusammensetzungen.

55

Tabelle 3

| | Fettsäure | Zusammensetzung (%) | | | | | |
|----|------------------------------------|---------------------|-------|-------|-------|------|-------|
| | | | | | | | |
| 5 | C18:2 n6 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,2 | 0,1 |
| | C18:3 n3 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,1 | 0,3 | 0,0 |
| | C18:4 n3 | 2,3 | 2,3 | 3,6 | 2,2 | 1,8 | 0,7 |
| | C18:4 n1 | 0,2 | 0,2 | 0,4 | 0,3 | 0,0 | 0,0 |
| | C20:4 n6 | 1,7 | 1,7 | 1,5 | 3,9 | 1,6 | 1,6 |
| 10 | C20:4 n3 | 2,4 | 0,9 | 1,3 | 1,2 | 1,9 | 0,3 |
| | C20:5 n3 | 54,7 | 52,7 | 42,2 | 48,5 | 41,0 | 31,7 |
| | C21:5 n3 | 2,1 | 2,1 | 1,7 | 2,0 | 1,7 | 1,2 |
| | C22:5 n6 | 0,4 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 0,7 | 1,1 |
| | C22:5 n3 | 5,4 | 5,8 | 2,8 | 4,3 | 5,8 | 3,3 |
| 15 | C22:6 n3 | 28,7 | 31,0 | 38,0 | 34,9 | 42,4 | 58,5 |
| | Summe n3FA einschl. C 18 | 95,9 | 95,1 | 89,6 | 93,2 | 94,9 | 95,7 |
| | Summe EPA + DHA | 83,4 | 83,7 | 80,2 | 83,4 | 83,4 | 90,2 |
| | EPA : DHA | 1,9:1 | 1,7:1 | 1,1:1 | 1,4:1 | 1:1 | 1:1,8 |
| 20 | n3FA bezeichnet omega-3-Fettsäuren | | | | | | |

BIOLOGISCHE WIRKUNG

25 Um die Wirkung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf den Blutdruck, die Pulsfrequenz, die Triglyceridwerte, das Serumcholesterin und das HDL-Cholesterin, die Blutplättchenaggregation und die Blutgerinnungsfaktor-VII-Phospholipidkomplexwirkung festzustellen, wurde die ganze Bevölkerung von 34 - 60 Jahren einer kleinen norwegischen Stadt zu einem Gesundheitstest eingeladen und von diesen wurden 22.000 Personen nach folgenden Kriterien ausgesucht:

- 30 - unbehandelte mäßige Hypertonie mit einem diastolischen Blutdruck (DBD) im Bereich von 11840 bis 14760 Pa und einem systolischen Blutdruck (SBD) von 14630 bis 23940 Pa:
- keine vorhergehende Herzerkrankung und keine Verwendung von Herzpräparaten:
 - keine schweren Krankheiten:
 - kein extremes Übergewicht:
 - 35 - kein Alkoholismus:
 - Serumcholesterin von wenigstens 6,0 mMol/Liter.

Die Gruppe der nach diesen Kriterien ausgewählten Freiwilligen betrug 172 Personen. Die Freiwilligen wurden während einer Anlaufperiode von 6 Monaten ausgesucht, um eine Stabilisierung des Blutdruckes vor Verabreichung der Testsubstanz zu gewährleisten.

40 Alle Blutdruckmessungen erfolgten mit einem automatischen Instrument (Dinamap) und in einem jeden Falle wurden drei Messungen (in 2 Minuten-Intervallen) im Sitzen und im Stehen unter kontrollierten Bedingungen vorgenommen.

Die Studie war eine kontrollierte doppelte Blindstudie. Die 172 Freiwilligen wurden willkürlich in in zwei Gruppen ähnlicher Größe eingeteilt. Eine Gruppe wurde mit Plazebo-Kapseln aus Maisöl, jede mit 1 g Maisöl und versetzt mit 0,3% Vitamin E, behandelt. Die andere Gruppe empfing Kapseln enthaltend 1 g 45 Testsubstanz, deren Zusammensetzung in Tabelle 1 angegeben ist. Beide Gruppen von Kapseln bestanden aus gefärbter Weichgelatine, um den Blindeffekt zu gewährleisten. Die Freiwilligen wurden ersucht, zwei Mal täglich 3 Kapseln entweder der Testsubstanz oder der Kontrollsubstanz während 11 bis 12 Wochen einzunehmen, 171 Freiwillige beendeten die Studie und im Durchschnitt wurden etwa 90% der Kapseln 50 eingenommen.

Wie aus den nachstehenden Tabellen 4 und 5 hervorgeht, hatte Maisöl keine statistisch signifikante Auswirkung auf den Blutdruck. Die Wirkung der Testsubstanz auf den Blutdruck wurde zuerst bei der ganzen Gruppe, welche die Testsubstanz einnahm, und sodann bei den Personen mit höheren Blutdrücken ermittelt. Die durchschnittlichen Blutdrücke bei Patienten mit höheren Blutdrücken am Anfang und am Ende 55 der Behandlung mit der erfindungsgemäßen aktiven Testsubstanz sind in der Tabelle 4 (diastolischer Blutdruck) und Tabelle 5 (systolischer Blutdruck) angegeben.

Tabelle 4

| WIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DEN <u>DIASTOLISCHEN</u> BLUTDRUCK | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------|
| DBD-Bereich (PA) | Anzahl an Patienten | Durchschn.DB D vor Behandlg. (PA) | Durchschn.DB D nach Behandlg (PA) | Durchschn. DBD-Reduktion (PA) | Signifikanz |
| Testsubstanz | | | | | |
| 11300-14500 | 62 | 12740 | 12420 | 320 | p<0.05 |
| 13030-14500 | 22 | 13560 | 12790 | 770 | p<0.01 |
| Maisöl | | | | | |
| 11300-14500 | 57 | 12730 | 12770 | 0 | k.S. |
| 13030-14500 | 26 | 13540 | 13390 | 150 | k.S. |
| k.S. bedeutet keine Signifikanz. | | | | | |

20

Tabelle 5

| WIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DEN <u>SYSTOLISCHEN</u> BLUTDRUCK | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| SBD d.Patienten (PA) | Anzahl an Patienten | Durchschn.DB D vor Behandlg. (PA) | Durchschn DB D nach Behandlg. (PA) | Durchschn. DBD-Reduktion (PA) | Signifikanz |
| Testsubstanz | | | | | |
| > 17950 | 71 | 19700 | 19220 | 480 | p<0.05 |
| > 19950 | 24 | 21070 | 19990 | 1080 | p<0,001 |
| > 20610 | 15 | 21570 | 20270 | 1300 | p<0,001 |
| Maisöl | | | | | |
| > 17950 | 62 | 19750 | 19900 | 0 | k.S. |
| > 19950 | 23 | 21160 | 21010 | 146 | k.S. |
| > 20610 | 17 | 21520 | 21230 | 290 | k.S. |

Wie aus den obigen Tabellen hervorgeht, hatten die Testsubstanzen eine äußerst bedeutsame hypotonische Wirkung sowohl bei systolischem als auch bei diastolischem Blutdruck. Es ist weiters deutlich, daß die Wirkung bei Patienten mit dem höchsten Blutdruck am stärksten ist. Keine wesentliche Wirkung wurde bei der Maisölgruppe erzielt.

45

50

55

Tabelle 6

| AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DEN SYSTOLISCHEN UND DEN DIASTOLISCHEN BLUTDRUCK BEI EINER DIATMASSIGEN EINNAHME VON FISCH (GERICHTE PRO WOCHE) | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| Gerichte pro Woche | Anzahl an Patienten | | Durchschn.BD vor Behandlg. (PA) | Durchschn.BD nach Behandlg. (PA) | Durchschn. BD-Reduktion (PA) | Signifikanz |
| Testsubstanz | | | | | | |
| 0 - 2 | 44 | SBD DBD | 19320 13270 | 18530 12500 | -920 -760 | p = 0,005 p = 0,0001 |
| 3 - 5 | 34 | SBD DBD | 19100 12990 | 18780 12810 | -320 -190 | p = 0,2 p = 0,2 |
| Maisöl | | | | | | |
| 0 - 2 | 34 | SBD DBD | 19310 13070 | 19520 13330 | + 210 + 250 | p = 0,4 p = 0,1 |
| 3 - 5 | 44 | SBD DBD | 18930 12950 | 19070 13020 | + 150 + 70 | p = 0,5 p = 0,7 |

Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich ist, wird mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung eine Gute hypotonischer Wirkung erzielt, und überraschenderweise auch in der Gruppe mit einer hohen Diätaufnahme an Fisch von 3 - 5 Gerichten pro Woche. Im Vergleich hierzu konnte mit Maisöl keine bessernde Wirkung erreicht werden.

Die obigen Ergebnisse lassen erkennen, daß eine erfindungsgemäße Zusammensetzung eine wesentlich bessere Wirkung hat als die, welche eine Diätkost aus Fisch oder schwach konzentriertem maritimen öl erwarten lassen würde. Dies ist wahrscheinlich auf eine synergistische Wirkung von EPA und DHA zurückzuführen.

Verglichen mit den in früher durchgeführten Studien mit einer Diäteeinnahme von maritimen Fischölen erzielten Ergebnissen zeigen die mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung erzielten Ergebnisse eine überraschend verbessernde Wirkung auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck von leicht hypertonschen Patienten bzw. stärker hypertonschen Patienten von annähernd 30% bzw. 50%.

Tabelle 7

| AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DIE PULSFREQUENZ (pro Minute) | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|----------|-------------|
| Gruppe | vorher | nachher | Änderung | Signifikanz |
| Testsubst. | | | | |
| sitzend | 75,4 | 73,2 | -2,2 | p<0,02 |
| stehend | 82,9 | 80,2 | -2,7 | p<0,005 |
| Maisöl | | | | |
| sitzend | 74,3 | 75,1 | +0,8 | p = 0,3 |
| stehend | 80,9 | 82,2 | +1,3 | p = 0,2 |

Die Pulsfrequenzstudie umfaßte 78 Personen in der Gruppe, welche die Testsubstanz erhielt, und 77 Personen in der anderen Gruppe.

Aus der obigen Tabelle geht hervor, daß mit der erfindungsgemäßen Testsubstanz eine bedeutende Senkung der Pulsfrequenz erzielt wurde und daß mit Maisöl die Pulsfrequenz leicht und unbedeutend anstieg.

Tabelle 8

| AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DAS SERUMCHOLESTEPIN (mMol/Liter) | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| Gruppe | VORHER | | NACHHER | |
| | Ges.-Chol. | HDL-Chol. | Ges.-Chol. | HDL-Chol. |
| Alle Patienten: | | | | |
| Testsubstanz (n = 78) | 6,58 | 1,35 | 6,57 | 1,41** |
| Maisöl (n = 78) | 6,68 | 1,33 | 6,64 | 1,41** |
| Ges.-Chol.>7 | | | | |
| Testsubstanz (n = 26) | 7,74 | 1,53 | 7,31** | 1,58** |
| Maisöl (n = 20) | 7,66 | 1,26 | 7,45* | 1,32 |

* p < 0,1
 ** p < 0,01

Aus der Tabelle 8 ist ersichtlich, daß die Testzusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung eine bedeutende Senkung des Gesamtserumcholesterins bei Patienten mit einem Gesamtcholesterin von über 7.0 mMol/Liter bewirkt und das HDL-Cholesterin in der ganzen Population bedeutend erhöht wird. Eine ähnliche, jedoch schwächere Wirkung wird bei der Maisölgruppe erzielt.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung bewirkt weiters eine Senkung des LDL-Cholesterins um 5-10% bei Patienten mit einem Gesamtcholesterin von > 7mMol/l, sie hat jedoch keine Bedeutende Auswirkung bei Patienten mit einem Gesamtcholesterin von < 6,5 mMol/l.

Tabelle 9

AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DIE SERUMTRIGLYCERIDE

| <u>Triglyceride (mMol/l)</u> | | | | | |
|------------------------------|----|--------|---------|-----------|--------|
| Gruppe | n | vorher | nachher | Reduktion | p-Wert |
| TESTSUBSTANZ | 87 | 1.51 | 1.20 | 0.31 | 0.001 |
| MAISÖL | 85 | 1.57 | 1.47 | 0.03 | k.S. |

| <u>Patienten mit Triglyceriden > 2.00 mMol/l</u> | | | | | |
|-----------------------------------------------------|----|--------|---------|-----------|--------|
| Gruppe | n | vorher | nachher | Reduktion | p-Wert |
| TESTSUBSTANZ | 14 | 3.28 | 2.03 | 1.25 | 0.0001 |
| MAISÖL | 17 | 3.22 | 2.66 | 0.56 | 0.01 |

Aus der Tabelle 9 ist ersichtlich, daß die Testsubstanz eine Senkung des Serumtriglyceridwertes, insbesondere bei Patienten mit hohen Werten (< 2.0 mMol) vor der Behandlung, bewirkt. Keine nennenswerte Wirkung wird bei der gesamten Gruppe von Freiwilligen mit Maisöl erzielt, wogegen eine sehr schwache Wirkung bei Personen mit hohen Triglyceridwerten erreicht wird.

Tabelle 10

5

AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DIE
BLUTPLÄTTCHENAGGREGATION

10
15

| Gruppe | n | Collagen 0.2 µg/ml | | | | Collagen 0.1 µg/ml | | | |
|------------|----|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|-----|-----------|-----|
| | | vorher | | nachher | | vorher | | nachher | |
| | | \bar{X} | SEM | \bar{X} | SEM | \bar{X} | SEM | \bar{X} | SEM |
| TESTSUBST. | 21 | 63.2 ± 4.40 | 38.8 ± 5.19 | 38.0 ± 5.91 | 13.7 ± 3.77 | | | | |
| MAISÖL | 21 | 73.5 ± 4.40 | 57.4 ± 6.37 | 43.4 ± 45.5 | 15.2 ± 3.32 | | | | |

20 Aus Tabelle 10 ist ersichtlich, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eine Wirkung gegen die Blutplättchenaggregation besitzen.

Der Koagulationsfaktor VII-Phospholipidkomplex findet sich im Plasma von Männern, die einer hohen Risikogruppe für cardiovasculäre Erkrankungen angehören, wie in P. Leren et al. [The Oslo Study. Cardiovascular diseases in middle aged an young Oslo men. *Acta Med. Scand. suppl.* 588,1-38, (1987)] und Dalaker et al., [A novel form of factor VII in plasma from men at risk for cardiovascular disease, *Br.J. Haematol.*, 61, 315-322, (1985)] beschrieben wird. und wird als ein weiterer Risikofaktor für cardiovasculäre Erkrankungen betrachtet.

Tabelle 11

30

| AUSWIRKUNG DER TESTSUBSTANZ UND VON MAISÖL AUF DIE AKTIVITÄT DAS KOAGULATIONSFAKTOR VII-PHOSPHOLIPIDKOMPLEXES (PROZENT) | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|---------|-----------|
| Gruppe | n | vorher | nachher | Differenz |
| TESTSUBST. | 69 | 9,7 | 6,6 | 3,1** |
| MAISÖL | 72 | 8,5 | 8,8 | 0,3 k.S. |

35

** p<0,02

40

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, wird die Aktivität mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung stark reduziert, wogegen mit Maisöl keine Wirkung erzielt wird.

45

Gemäß den Ergebnissen in den obigen Tabellen 3-11 hat die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine bedeutende Auswirkung auf alle der vorgenannten Risikofaktoren für cardiovasculäre Erkrankungen. Im Vergleich hierzu werden einige positive Ergebnisse mit Maisöl erzielt, es tritt jedoch keine besondere Wirkung bei Blutdruck, beim Serumtriglyceridwert oder bei der Aktivität des Koagulationsfaktors VII ein. Weiters hat es den Anschein, daß die bei der Maisölgruppe für diese Risikofaktoren gemessenen Wirkungen in die entgegengesetzte Richtung gehen, da sie diametral sind.

50

Demnach sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen potentiell wertvoll für die Behandlung und Prophylaxe von bei cardiovasculären Erkrankungen bekannten multiplen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Hypertriglyceridämie und hohe Aktivität des Koagulationsfaktor-VII-Phospholipidkomplexes.

55

Die zur Erzielung einer therapeutischen oder prophylaktischen Wirkung erforderlichen Dosen variieren mit der Art der Verabreichung. Bei Großtests wurden 6 Gramm pro Person pro Tag der Testzusammensetzung verabreicht. Gewöhnlich können die Dosen bei durchschnittlichen erwachsenen Personen von 1,0 bis 10 Gramm, je nach der Körpergröße und der Ernsthaftigkeit des zu behandelnden Zustandes, variieren.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können weiters als Zusatzarzneimittel zu herkömmlichen

Bluthochdruckmitteln bei der Behandlung von Hypertonie eingesetzt werden. Die Dosen liegen dabei wahrscheinlich im unteren Teil des vorgenannten Dosierungsbereiches.

Weitere medizinische Indikationen, für welche die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verabreicht werden können, sind chronische Polyarthritits, psoriatische Artheriitis, knötchenförmige Periarteriitis, Lupus

erythematosus disseminatus (LED), Sklerodermie, Crohn-Krankheit, ulcerative Colitis, Psoriasis, atopische Dermatitis und Migräne, wie bei Standard in vivo Tests festgestellt werden konnte.

Bevorzugt sollten die Wirkstoffe oral in Form von Pillen, Weichkapseln od.dgl. verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch auf einem anderen Weg erfolgen, auf dem die Wirkstoffe in effizienter Weise adsorbiert und ausgenützt werden, wie beispielsweise intravenös, subcutan, rectal, vaginal oder möglicherweise topikal.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann eventuell, zusätzlich zu den oben definierten Wirkstoffen EPA und DHA, einen oder mehrere pharmazeutisch zulässige und auf diesem Gebiet bekannte Träger enthalten. Die Zusammensetzungen können auch Füllstoffe, Stabilisatoren, Bindemittel, Befeuchtungsmittel, Tenside, Gleitmittel u.dgl., wie sie bei der Formulierung pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet werden, enthalten.

Zusätzlich können Antioxidantien. z.B. Hydroxytoluol, Butyrat, Chinon, Tocopherol, Ascorbinsäure usw., Konservierungsmittel, Farbstoffe. Geruchsstoffe, Geschmacksstoffe und andere pharmazeutische Mittel verwendet werden.

BEISPIELE PHARMAZEUTISCHER PRÄPARATE

Weichgelatinkapseln enthaltend 1 g pro Kapsel

| Zusammensetzung: | |
|--------------------|----------------|
| EPA-ethylester | 525 mg/Kapsel |
| DHA-ethylester | 315 mg/Kapsel |
| d-alpha-Tocopherol | 4 IE/Kapsel |
| Gelatine | 246 mg/Kapsel |
| Glycerin | 118 mg/Kapsel |
| Rotes Eisenoxid | 2,27 mg/Kapsel |
| Gelbes Eisenoxid | 2,27 mg/Kapsel |

Die Wirkstoffe und die Hilfsstoffe werden gewogen und in einem Hochgeschwindigkeitsrührer homogenisiert. Das Gemisch wird sodann in einer Kolloidmühle gemahlen und in einem Kessel aus rostfreiem Stahl zur Verkapselung entlüftet. Das Gemisch wird in längliche Weichgelatinkapseln (durchschnittliches Gewicht 1,4 g) unter Verwendung einer Standard-Kapselfüllmaschine eingefüllt.

Patentansprüche

1. Fettsäurezusammensetzung, bestehend aus wenigstens 80 Gew.-% polyungesättigten omega-3-Fettsäuren, von denen (alle-Z)-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) C 20:5 und (alle-Z)-4,7,10,12,16,19-Docosahexaensäure (DHA) C 22:6 in relativen Mengen von 1:2 bis 2:1 zugegen sind und wenigstens 75 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen, wobei die genannten Säuren gegebenenfalls in Form pharmazeutisch zulässiger Salze oder Derivate vorliegen.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie andere omega-3- C 20, C 21 und C 22-Säuren, welche wenigstens 3 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen, enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie auch (alle-Z C 21:5)-6-9-12-15-18-Heneicosapentaensäure und/oder (alle-Z C 22:5)-7-10-13-16-19-Docosapentaensäure und/oder (alle-Z C 18:4)-6,9,12,15-Octadecatetraensäure enthält.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gesamtkonzentration an omega-3-Fettsäuren mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 wenigstens 90 Gew.-% beträgt, wovon EPA und DHA wenigstens 85 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen und in relativen Mengen von EPA:DHA von 1:1 bis 2:1, vorzugsweise 3:2, zugegen sind und die anderen omega-3- C 20, C 21 und C 22-Säuren wenigstens 4,5 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gesamtkonzentration an omega-3 Fettsäuren mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 wenigstens 95 Gew.-% beträgt, wobei EPA und DHA wenigstens 90 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen und die anderen omega-3- C 20, C 21 und C 22-Fettsäuren wenigstens 4,5 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gesamtkonzentration an omega-3- Fettsäuren mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 wenigstens 85 Gew.-% beträgt, wobei EPA und DHA wenigstens 80 Gew.-% und die anderen omega-3- C 20, C 21 und C 22-Fettsäuren wenigstens 4,5 Gew.-% der gesamten Fettsäuren ausmachen.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die EPA und DHA in relativen Mengen von 1:1 bis 2:1 zugegen sind.
8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fettsäuren in Form von pharmazeutisch zulässigen Salzen zugegen sind.
9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fettsäuren in Form von pharmazeutisch zulässigen Derivaten zugegen sind.
10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Derivat ein Ester ist, insbesondere ein Alkylester, vor allem ein Ethylester.
11. Verfahren zur Herstellung einer Fettsäurezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß maritimes Öl, welches polyungesättigte 3-omega-Fettsäuren, einschließlich EPA und DHA, enthält, als Rohmaterial folgenden Stufen in wahlweiser Folge unterworfen wird: Umesterung, Konzentration über Harnstofffraktionierung und Molekulardestillation, wobei eine Hauptfraktion, die Ester der omega-3- C 20:5 und C 22:6-Säuren enthält und eine Gesamtmenge von wenigstens 80 Gew.-% an polyungesättigten omega-3-Fettsäureestern mit einer Kettenlänge von wenigstens C 20 aufweist, isoliert wird, wobei die Konzentrierung und die Molekulardestillation unter Bedingungen, die eine Oxidation und Isomerisierung der omega-3-Säuren vermeiden, durchgeführt werden und gegebenenfalls nachher die omega-3-Fettsäureester zu den freien Fettsäuren hydrolysiert und gegebenenfalls nachher die freien Fettsäuren in pharmazeutisch zulässige Salze übergeführt werden.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach den Ansprüche 1 bis 10 für die Behandlung oder Prophylaxe von multiplen Risikofaktoren für cardiovasculäre Erkrankungen.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus einer Fettsäurezusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und einem pharmazeutisch zulässigen Träger oder Verdünnungsmittel besteht.