



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0718393-3 A2**



(22) Data de Depósito: 02/11/2007  
(43) Data da Publicação: 26/11/2013  
(RPI 2238)

**(51) Int.Cl.:**  
A61K 31/045  
A61K 31/075  
A61K 31/10  
A61K 31/047  
A61K 31/22  
A61K 31/225  
A61K 31/255  
A61K 31/265  
A61K 31/232  
A61K 31/661  
A61P 27/00  
A61P 3/04  
A61P 3/06  
A61P 17/06  
A61K 8/55

**(54) Título:** ÁLCOOIS DE ÁCIDO GRAXO

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 03/11/2006 SE 06 02352-7,  
03/11/2006 US 60/856,267, 03/11/2006 US 60/856,268, 03/11/2006  
US 60/856,269

**(73) Titular(es):** Pronova Biopharma Norge AS

**(72) Inventor(es):** Anne Kristin Holmeide, Jenny Rosman

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT IB2007004590 de 02/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/139261 de  
20/11/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ÁLCOOIS DE ÁCIDO GRAXO**".

**DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

5           A presente invenção refere-se a uma composição de lipídio compreendendo pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, os quais álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem pelo menos um dentre (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, (todos-Z)-  
10   4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, e (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, e seu uso como farmacêuticos para reduzir níveis de triglicerídeo elevados em seres humanos e animais, incluindo mamíferos não-humanos. A presente invenção da mesma forma refere-se a composições de lipídio para como uma prepa-  
15   ração de pele cosmética. A presente invenção da mesma forma refere-se a métodos para a preparação dos mesmos álcoois poli-insaturados, ou pró-fármacos dos mesmos, a partir de óleos marinhos. A invenção também refere-se a novos pró-fármacos poli-insaturados de ômega-3 e sais dos referidos pró-fármacos. Sais dos pró-fármacos podem ser, por exemplo, sais de ésteres de hemissuccinato.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

          Ácidos graxos poli-insaturados de ômega-3 dietéticos semelhantes a ácido (todos-Z)-eicosapentaenóico (EPA) e ácido (todos-Z)-docosaexaenóico (DHA), têm efeitos em diversos processos fisiológicos que causam impacto na saúde normal e doenças crônicas, tais como a regulação de  
25   níveis de lipídio de plasma, funções cardiovasculares e imunes, ação de insulina e desenvolvimento neural e função visual. Ácidos graxos poli-insaturados altamente purificados na forma de etil ésteres mostraram eficazmente reduzir níveis elevados de triglicerídeos em seres humanos.

30           Uma tal forma de ácidos graxos de ômega-3 é um concentrado de ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa de ômega-3, a partir de óleo de peixe contendo DHA e EPA como etil ésteres, descritos, por exem-

plo, na Patente U.S. Nºs 5.502.077; 5.656.667; e 5.698.594, cada qual incorporado aqui por referência, e é vendido sob a marca registrada Omacor® ou Lovaza®. Especificamente, uma composição de ácido graxo contendo uma concentração alta, de pelo menos 80% em peso, de ácidos graxos de ômega-3 como etil ésteres, onde etil éster de EPA e etil éster de DHA estão presentes em quantidades relativas de 1:2 a 2:1, e constitui cerca de pelo menos 75% dos ácidos graxos totais na composição, mostrou efeitos surpreendentemente vantajosos sobre vários fatores de risco para doenças cardiovasculares, especialmente exibindo efeitos benéficos sobre hipertrigliceridemia, hipertensão moderada, e sobre a atividade de complexo de fosfolípídeo VII de fator de coagulação. Tais compostos, incluindo Omacor® e Lovaza®, diminuem colesterol LDL de soro, aumentam colesterol HDL de soro, diminuem triglicerídeos de soro, diminuem a pressão arterial sistólica e diastólica e a taxa de pulso, e diminuem a atividade do complexo de fosfolípídeo fator VII de coagulação de sangue. EPA e DHA mostraram operar sinergicamente. Adicionalmente, pelo menos uma vantagem de uma composição de ácido graxo descrita aqui é que eles são muito bem toleradas, enquanto não dando origem a quaisquer efeitos colaterais severos.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

O objetivo da presente invenção é fornecer uma nova composição de lipídio nova compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, tendo atividade terapêutica.

A presente invenção inclui vários aspectos. Alguns destes aspectos são:

1. Uma nova composição de lipídio, compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3.
2. Uma nova composição de lipídio, compreendendo pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.
3. Uma nova composição de lipídio, compreendendo uma combinação de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.
4. Uma nova composição de lipídio, compreendendo uma combi-

nação de um pró-fármaco de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e um pró-fármaco de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

5. Uma composição de lipídio para uso como um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento.

5 6. Uma composição farmacêutica para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados compreendendo pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3, em que preferivelmente pelo menos 70% dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

10 7. Uso da composição de lipídio para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para o tratamento e/ou prevenção de hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensão, hipercolesteremia, pós-infarto do miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou fibrilação atrial, Nefropatia de IgA, doenças  
15 vasculares e/ou doenças ateroscleróticas.

8. Uso da composição de lipídio compreendendo pelo menos (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol para tratamento de condições hiperlipidêmicas, preferivelmente para tratamento de hipertrigliceridemia (HTG).

20 9. Um método para o tratamento e/ou prevenção das doenças ou condições descritas aqui.

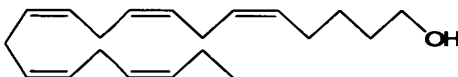
10. Um processo para preparar concentrados altos de álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, a partir de óleos marinhos.

25 11. Novos pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a uma composição de lipídio compreendendo pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pelo menos (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-  
30 1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

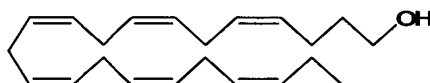
Em uma modalidade exemplar da invenção, um lipídio ou composição farmacêutica compreende álcoois das composições de etil éster de

ácido graxo de ômega-3 descritos nas Patentes U.S. 5.502.077; 5.656.667; e 5.698.594, tal como, por exemplo, uma composição de lipídio compreendendo:



(todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol

5 e



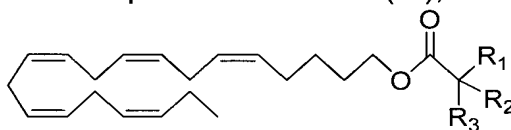
(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

De acordo com um segundo aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a uma composição de lipídio compreendendo pelo menos um pró-fármaco de álcoois poli-insaturados de ômega-3, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pelo menos

10 pró-fármacos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a uma composição de lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é um composto da fórmula (III),

15



(III)

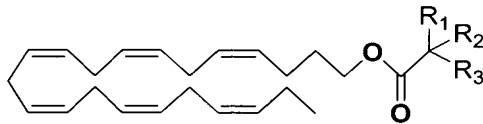
em que,

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- 20 - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
- uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo.

Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a uma composição de lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é um composto da fórmula (IV):

25



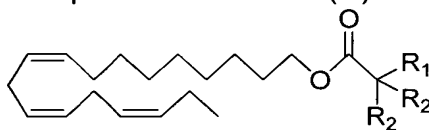
(IV)

em que

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- 5 - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
- uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo.

Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a uma  
10 composição de lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-*Z*)-9,12,15-octadecatrien-1-ol é um composto da fórmula (V):



(V)

em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- 15 - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
- uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo.

Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a uma  
20 composição de lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-*Z*) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é escolhido a partir de pivaloato de (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosapentaen-1-ila, hemissuccinato de (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosapentaen-1-ila, e (todos-*Z*)-4,7,10,13,16-eicosapentaenoato de [(todos-*Z*)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila] de.

25 Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a um lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é escolhido a partir de pivaloato de (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-hexaen-

1-ila, hemissuccinato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-hexaen-1-ila, e (todos-Z)-3,6,9,12,15,18-docosa-hexaenoato de [(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila] de.

Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a um lipídio, em que um pró-fármaco de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ol é escolhido a partir de pivaloato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila, hemissuccinato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila, e (todos-Z)-9,12,15-octadecatrienoato de [(todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila].

De acordo com um terceiro aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados compreendendo pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3 em uma concentração de pelo menos 80% em peso do teor de lipídio total da composição, e em que uma combinação de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol está presente em uma concentração de pelo menos 70% dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 e em que a relação de peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol:(all-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é a partir de 1:3 a 3:1.

De acordo com um quarto aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a um uso de uma composição de lipídio para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para o tratamento e/ou prevenção de hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia, hipertensão, hipercolesteremia, pós-infarto do miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou fibrilação atrial, doenças vasculares e/ou doenças ateroscleróticas.

Em uma modalidade exemplar, a presente invenção refere-se a um uso de uma composição de lipídio para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para a prevenção e/ou tratamento de condições hiperlipidêmicas.

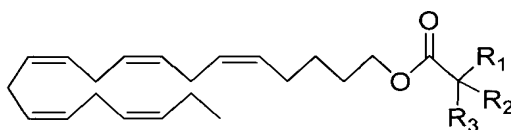
De acordo com um quinto aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou prevenção de hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia, hipertensão, hipercolesteremia, pós-infarto do

miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou fibrilação atrial, pacientes de alto risco com homeostasia, Nefropatia de IgA, doenças vasculares e/ou doenças ateroscleróticas, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de lipídio é administrada a um ser humano ou um animal.

Em uma modalidade exemplar, a presente invenção refere-se a um método para reduzir níveis de triglicerídeo anormais em um paciente, preferivelmente reduzindo níveis de triglicerídeo de cerca de 200 para cerca de 499 mg/dl, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de lipídio para um ser humano ou um animal.

De acordo com um sexto aspecto da invenção, a presente invenção refere-se a um processo para fabricação de uma composição de lipídio como descrito aqui.

Um sétimo aspecto da invenção refere-se a um composto da fórmula (III):



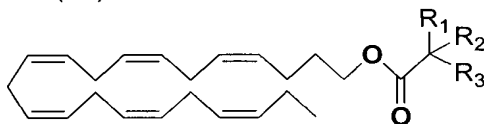
(III)

em que,

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
  - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
  - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*,
- em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo;

um composto da fórmula (IV):



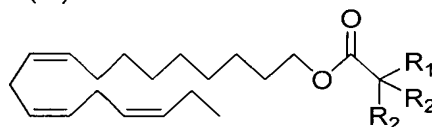
(IV)

em que

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:



- um átomo de hidrogênio,
  - uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquila, e
  - uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo; e
- 5 um composto da fórmula (V):

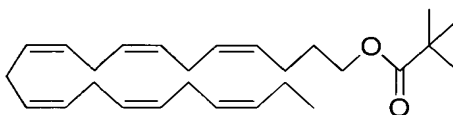


(V)

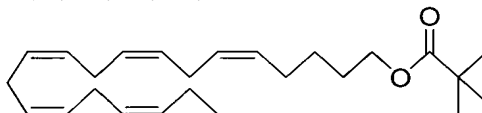
em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- 10 - uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquila, e
- uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo.

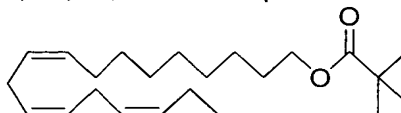
- Em uma modalidade exemplar, a invenção refere-se a ésteres
- 15 de pivaloato de compostos poli-insaturados de ômega-3 escolhidos a partir de:



pivaloato de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila;

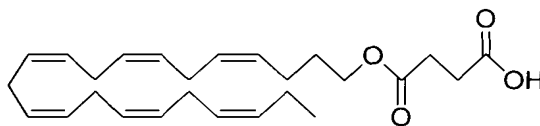


pivaloato de (todos-*Z*)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila; e

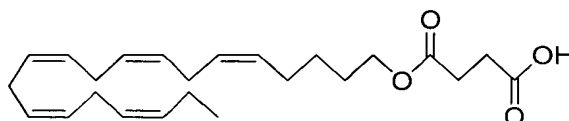


pivaloato de (todos-*Z*)-9,12,15-octadecatrien-1-ila.

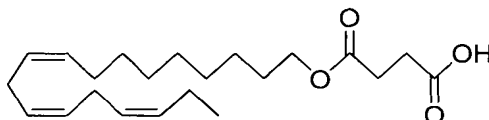
- 20 Em outra modalidade exemplar, a invenção refere-se a ésteres de hemissuccinato de compostos poli-insaturados de ômega-3, ou sais dos mesmos escolhidos a partir de:



hemissuccinato de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila, ou um sal dos mesmos;

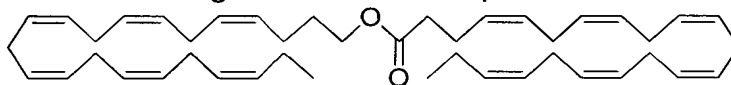


hemissuccinato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila, ou um sal dos mesmos; e

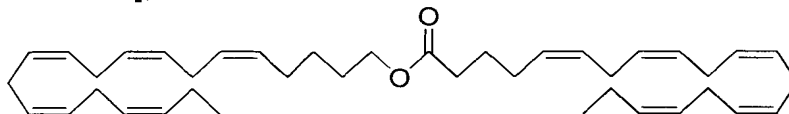


- 5 hemissuccinato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila, ou um sal dos mesmos.

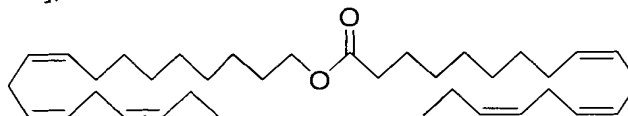
Em outra modalidade exemplar, a invenção refere-se a compostos poli-insaturados de ômega-3 escolhidos a partir de:



- 10 (todos-Z)-3,6,9,12,15,18-docosa-hexaenoato de [(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila];



(todos-Z)-4,7,10,13,16-eicosapentaenoato de [(todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila]; e



(todos-Z)-9,12,15-octadecatrienoato de [(todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila].

## 15 **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Vários estudos clínicos relatam que misturas de álcoois de cadeia longa (C24-C34), semelhantes a octacosanol ou policosanol, colesterol LDL inferior e colesterol HDL elevado. Nenhuma toxicidade foi observada exceto em indivíduos com defeitos metabólicos herdados, e alguma evidên-

cia sugere que álcoois de cadeia longa podem melhorar aspectos de desempenho muscular. Além disso, é proposto que os álcoois sejam pró-fármacos dos ácidos graxos de cadeia longa gerados *in vivo*.

5 Evidência sugere que ácidos graxos de cadeia longa e álcoois de até pelo menos C24 são reversivelmente interconvertidos. Sistemas de enzima que existem no fígado, fibroblastos, e o cérebro que convertem álcoois graxos a ácidos graxos. Em alguns tecidos, ácidos graxos podem ser reduzidos outra vez a álcoois. O grupo funcional ácido carboxílico é importante para alvejar ligação, porém este grupo ionizável pode impedir o fármaco a cruzar as membranas celulares da parede do intestino. Devido a isto, grupos funcionais de ácidos carboxílicos que são frequentemente protegidos como ésteres. O éster é menos polar do que o ácido carboxílico e pode cruzar as membranas celulares graxas. Uma vez na corrente sanguínea, pode ser hidrolisado outra vez ao ácido carboxílico livre por enzima esterases no sangue.

Pode ser possível que as enzimas de plasma não hidrolisem estes ésteres rápido o bastante, e que a conversão de éster a ácido carboxílico livre predominantemente ocorre no fígado. Etil ésteres de gordura poli-insaturada podem ser hidrolisados para ácidos carboxílicos livres *in vivo*.

20 Desse modo, há uma necessidade quanto a novos pró-fármacos de ácidos graxos poli-insaturados tendo atividade terapêutica melhorada, biodisponibilidade aumentada, e capacidade para cruzar membranas celulares.

A presente invenção satisfaz estas necessidades com uma composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, os quais álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem pelo menos (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou pró-fármacos dos mesmos, e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou pró-fármacos dos mesmos.

30 Em modalidades exemplares, as composições de lipídio de acordo com a invenção compreendem álcoois dos ácidos graxos de ômega-3, como descrito em Patente U.S. Nos. 5. 502.077; 5.656.667; e 5.698.594.

Além disso, foi surpreendentemente constatado que uma composição de lipídio compreendendo pelo menos a combinação dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 da fórmula (I):



(I)

5 e da fórmula (II):

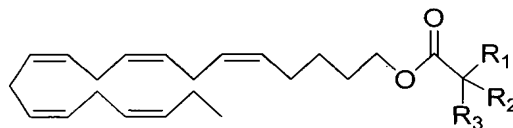


(II)

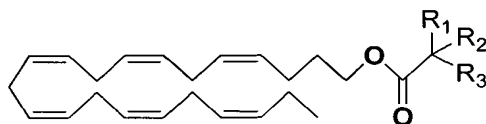
é adequado e pode ser útil para obter a atividade farmacêutica desejada.

Entre possíveis pró-fármacos de álcoois de ômega-3 poli-insaturados de acordo com a invenção, são pró-fármacos da fórmula (III) e

10 (IV):



(III)



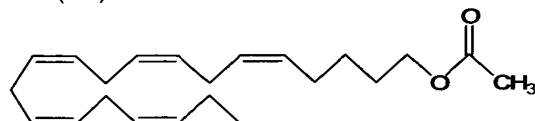
(IV)

em que,  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- 15 - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
- uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal do mesmo.

Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de lipídio compreende pelo menos um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (VI):

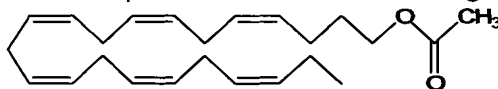
20



(VI)

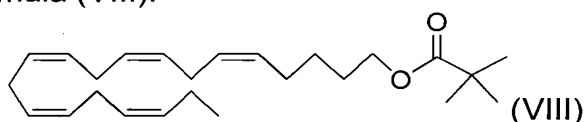
e

um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (VII):



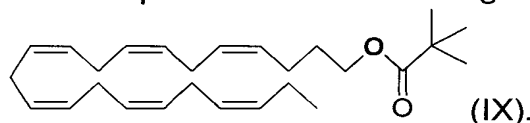
(VII).

Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de  
5 lipídio compreende pelo menos um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (VIII):

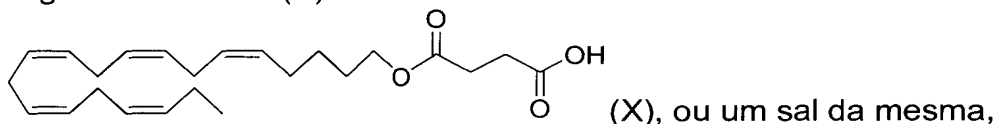


e

um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (IX)

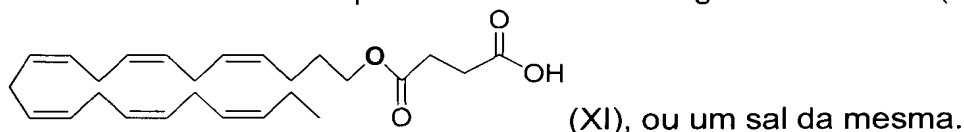


Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de  
10 lipídio compreende pelo menos um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (X):



e

um pró-fármaco de um álcool poli-insaturado de ômega-3 da fórmula (XI)



Outra composição de lipídio de acordo com a invenção inclui  
15 álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, em uma concentração de menos 30% em peso quando comparado ao teor de lipídio total da composição, preferivelmente pelo menos 50% em peso, mais preferivelmente pelo menos 60%, ainda mais preferivelmente pelo menos 70% em peso, ou mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, ou ainda pelo  
20 menos 90% em peso.

Os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos

mesmos, na composição de lipídio compreendem pelo menos cerca de 20% em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, mais preferivelmente pelo menos 60% em peso, ainda  
5 mais preferivelmente pelo menos cerca de 70% em peso, preferivelmente pelo menos cerca de 80% em peso. Em uma modalidade exemplar, os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem cerca de 84% em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

10 Em uma modalidade exemplar da invenção, os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, na composição de lipídio compreendem pelo menos cerca de 20% a 30% em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo. Isto  
15 pode, por exemplo ser o caso quando a matéria-prima, ou óleo cru, é um óleo de fígado de bacalhau ou um óleo de sardinha.

Além disso, preferivelmente os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem cerca de 5% a cerca de 95% em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-  
20 fármaco do mesmo, do teor de lipídio total na composição, mais preferivelmente, cerca de 40% a cerca de 55% em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo. Além disso, preferivelmente os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem cerca de 5% a cerca de 95% em peso de (todos-Z)-  
25 4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, do teor de lipídio total na composição, e mais preferivelmente os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem cerca de 30% a cerca de 60% em peso de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo.

30 Em uma modalidade exemplar da invenção, os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendem cerca de 43 a 50% de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e 35 a 40% de

(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em peso do teor de lipídio total na composição.

Em uma modalidade exemplar da invenção, os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, podem compreender (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, em uma relação de peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 99:1 a 1:99, mais preferivelmente em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 10:1 a 1:10, ainda mais preferivelmente em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 5:1 a 1:5, e muito mais preferido em uma relação de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 3:1 a 1:3. Todas as relações em peso estão da mesma forma incluídas para os pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

Em uma modalidade exemplar da composição de lipídio de acordo com a invenção, pelo menos 65% em peso dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 3:1 a 1:3. Em uma modalidade mais particular, pelo menos 70% em peso dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 1:2 a 2:1.

Além disso, em outra modalidade exemplar da invenção, pelo menos 70% em peso dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em uma relação em peso de (todos-Z)

5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de cerca de 0,0 a 1,5.

Em outra modalidade exemplar da invenção, a composição de lipídio é uma composição farmacêutica, uma composição nutricional, ou uma  
5 composição dietética. Estas composições podem também compreender uma quantidade eficaz de um antioxidante aceitável, por exemplo, tocoferol ou misturas de tocoferóis, em uma quantidade de até 6 mg por grama, preferivelmente 0,2 a 4 mg por grama, e mais preferivelmente 0,5 a 2 mg por grama. Além disso, todas as composições de acordo com a invenção podem  
10 ser formuladas para administração oral.

Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de lipídio é moldada em uma forma de uma cápsula, que da mesma forma poderia ser uma microcápsula gerando um pó ou um sachê. A composição pode da mesma forma estar presente como uma forma de dosagem sólida. A  
15 cápsula pode ser flavorizada. Esta modalidade da mesma forma inclui uma cápsula, em que igualmente a cápsula e a composição encapsulada de acordo com a invenção são flavorizadas. Flavorizando-se a cápsula, torna-se mais atraente ao usuário. Para os usos terapêuticos descritos aqui a dosagem administrada, obviamente variará com o composto empregado, o modo  
20 de administração, o tratamento desejado, e o distúrbio a ser tratado ou prevenido.

A composição de lipídio pode ser formulada para fornecer uma dosagem diária de, por exemplo, 0,1 g a 10 g; 0,5 g a 3 g; ou 0,5 g a 1,5 g dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 descritos aqui, ou pró-fármacos dos  
25 mesmos. Por uma dosagem diária a dosagem é pretendida por 24 horas. A dosagem administrada, obviamente, variará com o composto empregado, com o modo de administração, com o tratamento desejado, e com o distúrbio indicado. Tipicamente, um médico determinará a dosagem atual que será muito adequada para um indivíduo individual. Nível de dose específico e frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser variados e  
30 dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a estabilidade metabólica e comprimento de ação



daquele composto, da idade, peso de corpo, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, da severidade da condição particular, e do indivíduo sofrendo terapia.

Uma "quantidade farmaceuticamente ativa" refere-se a uma  
5 quantidade que conduzirá os efeitos farmacológico e/ou terapêuticos desejados, isto é, uma quantidade dos álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos que são eficazes para obter seu propósito planejado. Enquanto necessidades de pacientes individuais podem variar, determinação de faixas ideais para quantidades eficazes dos álcoois poli-  
10 insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, está dentro da experiência da técnica. Geralmente, o regime de dosagem para tratar uma condição com os compostos e/ou composições desta invenção é selecionado de acordo com uma variedade de fatores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo, dieta, e condição médica do paciente.

15 Por "um medicamento" é pretendido que uma composição de lipídio de acordo com a invenção, em qualquer forma adequada a ser utilizada para um propósito médico ou não médico, por exemplo, na forma de um produto medicinal, uma preparação farmacêutica ou produto, um produto dietético, um ingrediente alimentar ou suplemento alimentar, ou um assim  
20 chamado suplemento de "estilo de vida".

"Tratamento" inclui qualquer aplicação terapêutica que pode beneficiar um ser humano ou um mamífero não-humano. Ambos os tratamentos humanos e veterinários estão dentro do escopo da presente invenção. Tratamento pode ser para uma condição existente ou pode ser profilático.  
25 Um adulto, um jovem, uma criança, um feto, ou uma parte de quaisquer dos supracitados (por exemplo um órgão, tecido, célula, ou molécula de ácido nucléico) podem ser tratados.

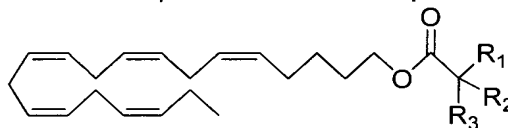
A composição de lipídio pode ser utilizada em sua própria, porém geralmente será administrada na forma de uma composição farmacêutica em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos  
30 mesmos, (o ingrediente ativo) estão em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável, um excipiente, um diluente, ou uma combinação.

Além disso, os veículos aceitáveis, excipientes e diluentes para uso terapêutico são bem-conhecidos na técnica farmacêutica, e podem ser selecionados com respeito à via de administração planejada e prática farmacêutica padrão. Exemplos abrangem aglutinantes, lubrificantes, agentes de suspensão, 5 agentes de revestimento, agentes de solubilização, agentes de conservação, agentes umectantes, emulsificadores, adoçantes, colorantes, agentes flavorizantes, odorantes, tampões, agentes de suspensão, agentes de estabilização, e/ou sais.

Uma composição farmacêutica de acordo com a invenção é preferivelmente formulada para administração oral a um ser humano ou um animal. A composição farmacêutica pode também ser formulada para administração através de qualquer outra via onde os ingredientes ativos podem ser eficazmente absorvidos e utilizados, por exemplo, intravenosamente, subcutaneamente, intramuscularmente, intranasalmente, retalmente, vaginalmente, ou topicamente. 15

A composição de lipídio pode também compreender álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, selecionada a partir do grupo que consiste em (todos-Z)-6,9,12,15,18-heneicosapentaen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo, (todos-Z)-7,10,13,16,19-docosapentaen-1-ol, ou 20 um pró-fármaco do mesmo, e (todos-Z)-6,9,12,15-octadecatetraen-1-ol, ou um pró-fármaco do mesmo.

Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de lipídio compreende pelo menos pró-fármacos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol escolhido a partir de um composto da fórmula (III),



(III)

em que,

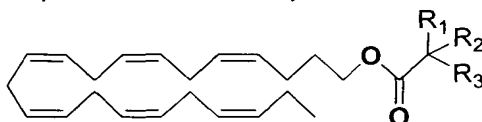
$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
- 30 - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*,

em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma.

Preferivelmente, R é uma  $C_{12}$ - $C_{22}$  alquenila poli-insaturada com 2 a 6 ligações duplas interrompidas por metileno na configuração Z.

- 5 Em uma modalidade exemplar, a composição de lipídio compreende pelo menos pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol escolhido a partir de um composto da fórmula (IV);



(IV)

em que

- 10  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
  - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquila, e
  - uma  $C_1$ - $C_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração Z ou E, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um
- 15 sal da mesma.

Preferivelmente, R é uma  $C_{12}$ - $C_{22}$  alquenila poli-insaturada com 2 a 6 ligações duplas interrompidas por metileno na configuração Z. Em uma modalidade exemplar, uma composição de lipídio de acordo com a invenção compreende pelo menos uma combinação dos pró-fármacos mencionada

20 aqui.

A presente invenção da mesma forma refere-se a um lipídio ou composição farmacêutica de acordo com a invenção para uso como um medicamento, um farmacêutico, ou para uso em terapia.

- Além disso, a invenção refere-se ao uso de uma composição de
- 25 lipídio, ou uma composição farmacêutica, para a produção de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional para:

- a prevenção e/ou tratamento de hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia, hipertensão e/ou hipercolesteremia.
  - a prevenção e/ou tratamento de níveis de triglicerídeo elevados, níveis de
- 30 colesterol LDL, e/ou níveis de colesterol de VLDL.

- a prevenção e/ou tratamento de pós-infarto do miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e/ou fibrilação atrial.
  - a prevenção e/ou tratamento de doenças vasculares e/ou doenças ateroscleróticas.
- 5• tratamento e/ou a prevenção de obesidade ou uma condição de excesso de peso.
- tratamento e/ou a prevenção de redução de peso corporal e massa de gordura e/ou para prevenir ganho de peso corporal.
  - o tratamento e/ou a prevenção de uma doença inflamatória ou condição.

10 Em uma modalidade exemplar da invenção, a composição de lipídio, ou composição farmacêutica, de acordo com a invenção, é utilizada para tratamento de condições hiperlipidêmicas. Em uma modalidade exemplar, a presente invenção inclui métodos de terapia de lipídio de sangue em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade farmacêuticamente eficaz de uma composição de lipídio de acordo com a invenção, em que o indivíduo tem um nível de triglicerídeo de referência de 200 a 499 mg/dl, e em que depois da administração ao indivíduo o nível de triglicerídeo, e preferivelmente um nível de colesterol LDL, do indivíduo são reduzidos.

20 Além disso, o nível de triglicerídeo de um indivíduo geralmente é quando normal se menor do que 150 mg/dL, limítrofe a alto se dentro de cerca de 150-199 mg/dL, alto se dentro de cerca de 200-499 mg/dL e muito alto se 500 mg/dL ou superior. A presente invenção pode ser utilizada para reduzir o nível de triglicerídeo de um "muito alto" até um "alto" ou "alto a limítrofe."

25 Além disso, a composição de lipídio que compreende álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, como descrito aqui, são úteis para o tratamento e profilaxia de fatores de risco múltiplos conhecidos para doenças cardiovasculares, tal como hipertensão, hipertrigliceridemia e atividade complexa de fosfolipídeo de fator de coagulação alto VII. Os álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, agindo como uma redução de lipídio ou diminuição de fármaco, pode ser

utilizado para o tratamento de lipídios de sangue elevados em seres humanos.

Em uma modalidade exemplar da invenção, a invenção fornece o uso de álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, para a fabricação de um medicamento para reduzir triglicerídeos no sangue de mamíferos e/ou ao mesmo tempo pode aumentar níveis de colesterol HDL no soro de pacientes humanos.

Em uma modalidade exemplar, uma composição farmacêutica para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados compreende pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3 em uma concentração de pelo menos 80% em peso quando comparado ao teor de lipídio total da composição, e em que pelo menos 70% dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de uma combinação de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol a partir de 0,5:3 a 3:0,5.

Em outra modalidade exemplar, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção pode da mesma forma fornecer um efeito aumentado em doenças inflamatórias, incluindo doenças inflamatórias crônicas caracterizadas por acúmulo de leucócito e lesão de tecido mediada por leucócito, desenvolvimento neural e funções visuais. Em uma modalidade exemplar, a presente invenção fornece o uso de uma composição de lipídio de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento ou farmacêutico para o tratamento e/ou a prevenção de aterosclerose, psoríase, esclerose múltipla e/ou artrite reumatóide.

Uma composição de lipídio de acordo com a invenção pode da mesma forma ser utilizada para a prevenção e/ou tratamento de doenças relacionadas à amiloidose. Condições relacionadas à amiloidose ou doenças associadas com deposição amilóide, preferivelmente como consequência de formação de fibrila ou placa, incluem doença de Alzheimer ou demência, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, a encefalopatia espongi-forme, tal como doença de Creutzfeld-jacob, fibrose cística, amiloidoses re-

nais primárias ou secundárias, nefropatia de IgA, e deposição amilóide em artérias, miocárdio e tecido neutro. Estas doenças podem ser esporádicas, herdadas ou ainda relacionadas a infecções tal como TBC ou HIV, e são frequentemente manifestadas apenas tardiamente na vida, embora as formas herdadas possam aparecer muito mais cedo. Acredita-se que proteínas particulares ou agregados destas proteínas sejam a origem direta das condições patológicas associada com estas doenças. O tratamento de uma doença relacionada à amiloidose pode ser feita intensamente ou cronicamente.

Os álcoois poli-insaturados, ou pró-fármacos, de acordo com a invenção, podem da mesma forma ser utilizado para o tratamento devido à redução de agregados amilóides, prevenção da duplicação incorreta de proteínas que podem levar à formação das assim chamadas fibrilas ou placa, tratamento devido à diminuição da produção de proteína precursora tal como A $\beta$ -proteína (proteína beta amilóide), e prevenção e/ou tratamento devido à inibição ou diminuição da formação de fibrilas de proteína, agregados, ou placa. Prevenção de acúmulo de fibrila, ou formação, administrando-se compostos da fórmula (I), como aqui anteriormente definido, é da mesma forma incluída aqui. Em uma modalidade, as novas composições de lipídio são utilizadas para o tratamento de TBC (tuberculose) ou HIV (vírus da imunodeficiência humana). Além disso, uma composição de lipídio de acordo com a invenção pode ser administrada em pacientes com sintomas de aterosclerose de artérias suprimindo o cérebro, por exemplo um acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório para reduzir o risco de um outro, possível ataque fatal.

A presente invenção refere-se ao uso de uma composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento ou farmacêutico para o tratamento e/ou a prevenção de pelo menos um dentre; aterosclerose ou Nefropatia de IgA, profilaxia de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e/ou um pós-infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, tratamento de TBC ou HIV, e tratamento de HTG em pacientes com HIV.

Além disso, doença hepática gordurosa não-alcoólica é uma condição comum associada com síndrome metabólica. Mais especificamente, fígado gorduroso é primeiramente associado com hiperinsulinemia e resistência à insulina. Em uma modalidade da invenção, uma composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, pode agir como um agente de sensibilização à insulina e reduzir esteatose hepática. Além disso, doença hepática gordurosa ocorre em duas formas principais - alcoólica e não-alcoólica. Ambos os termos são marcados por acúmulo de gordura no fígado com quantidades variáveis de lesão do fígado, inflamação, e fibrose. O espectro de doença hepática gordurosa varia a partir de esteatose simples (considerada benigna e não-progressiva), a esteatoepatite (fígado gorduroso com lesão celular do fígado e inflamação), a fibrose hepática progressiva e cirrose. Todas estas condições são incluídas na prevenção e/ou tratamento com pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção.

A invenção da mesma forma refere-se a métodos para a prevenção e/ou tratamento de todas as condições e doenças mencionadas acima, compreendendo administrar a um paciente, preferivelmente um mamífero em necessidade dos mesmos, uma quantidade farmacologicamente ativa de uma composição de lipídio de acordo com a invenção. Uma modalidade exemplar refere-se a um método para reduzir níveis de triglicerídeo anormais em um paciente, preferivelmente pacientes tendo níveis de triglicerídeo de cerca de 200 a cerca de 499 mg/dl antes do tratamento, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de lipídio de acordo com a invenção é administrada a um ser humano ou a um animal.

Além disso, a presente invenção abrange um método para fabricar composições de lipídio de acordo com a invenção. Preferivelmente, a referida composição de lipídio é preparada a partir de uma fonte vegetal, microbiana e/ou animal, mais preferivelmente a partir de um óleo marinho, e mais preferivelmente a partir de um óleo de peixe ou um óleo de *krill*.

Uma vantagem de preparar álcoois poli-insaturados de ômega-3,

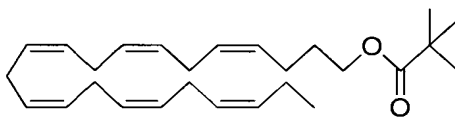
ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção, é que é possível começar com uma composição de ácido graxo mista, compreendendo ácidos graxos de ômega-3 ou ésteres, conhecidos na técnica, e em seguida realizar uma etapa de redução, por redução dos ácidos ou ésteres, para seus respectivos álcoois.

Em uma modalidade exemplar, a composição de lipídio de acordo com a invenção é diretamente preparada a partir de uma composição de ácido graxo misturado pré-concentrada compreendendo pelo menos 70% em peso de ésteres de ácido graxo de ômega-3, compreendendo ésteres de pelo menos os ácidos de C 20:5 e C 22:6 de ômega-3, em que os ésteres dos ácidos C 20:5 C 22:6 de ômega-3 são reduzidos a álcoois poli-insaturados utilizando um reagente que transfere um hidreto ao composto de carbonila. Preferivelmente, o reagente é escolhido a partir de hidretos de alumínio de lítio, tal como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ , ou  $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ , e hidretos de boro tal como  $\text{LiBH}_4$ , ou  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ .

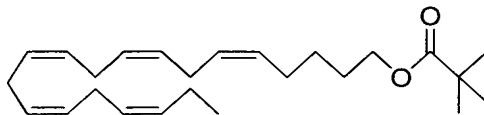
Compostos preferidos e composições, de acordo com a invenção, são divididos nas seguintes categorias A-B;

Categoria A: Compostos de lipídio [pró-fármacos derivados a partir de EPA-, DHA-, e ALA-álcoois]

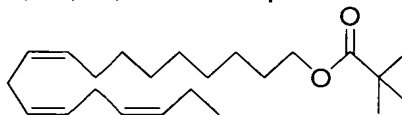
20 Ésteres de Pivaloato



Pivaloato de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila



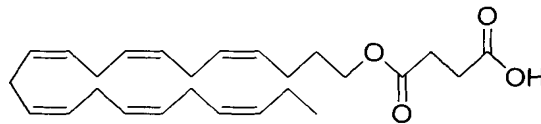
Pivaloato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila



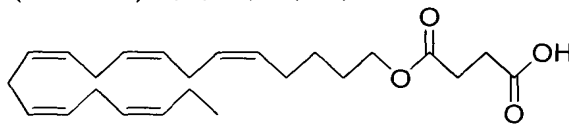
Pivaloato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila

Ésteres de hemissuccinato

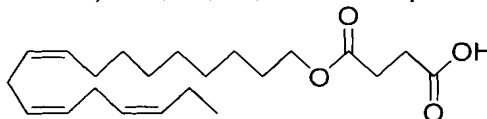




Hemissuccinato de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila



Hemissuccinato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila

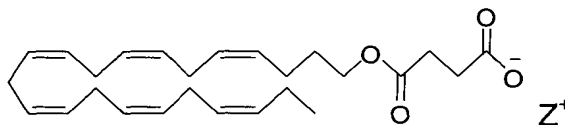


Hemissuccinato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila

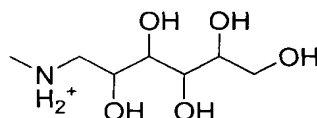
Formas de sal de ésteres de hemissuccinato

- 5 Os sais diferentes são descritos utilizando-se hemissuccinato de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila como um exemplo não-limitante.

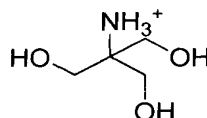
a)



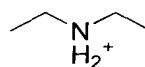
- em que  $Z^+$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,



Meglumina,

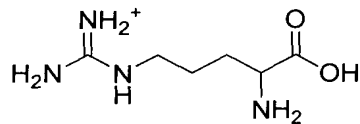


Tris(hidroximetil)aminometano,



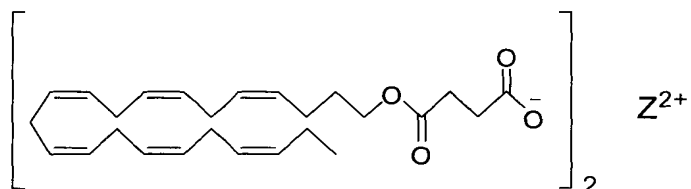
- 15 Dietilamina,

e



Arginina;

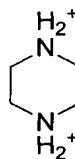
b)



- em que  $Z^{2+}$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  
 $+H_3N-CH_2-CH_2-NH_3^+$

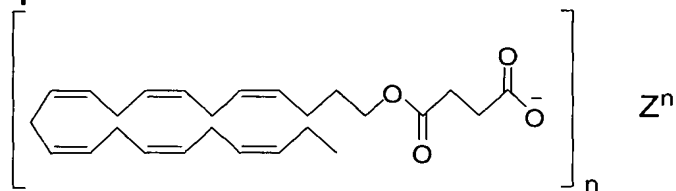
Etilenodiamina,

5 e

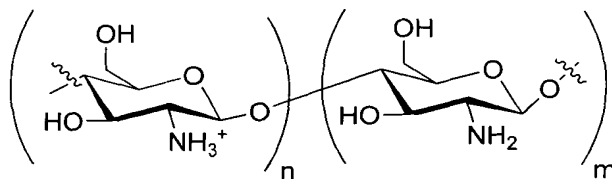


Piperazina.

c) outros sais opcionais

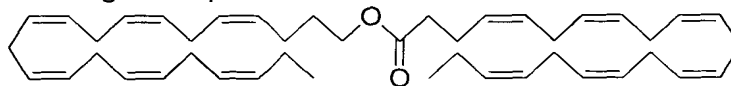


- $Z^{n+}$  é

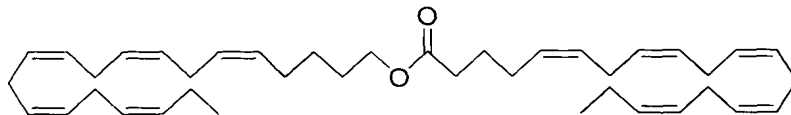


Quitosana

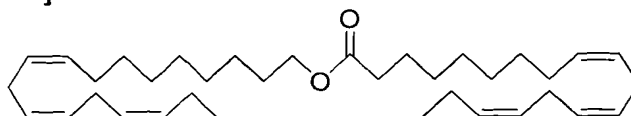
10 ésteres com ácidos graxos poli-insaturados



(todos-Z)-3,6,9,12,15,18-docosa-hexaenoato de [(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ila]



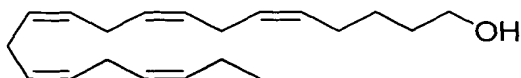
(todos-Z)-4,7,10,13,16-eicosapentaenoato de [(todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila]



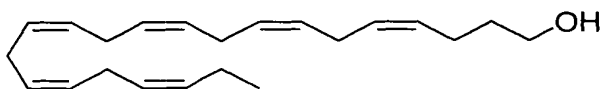
(todos-Z)-8,11,14-octadecatrienoato de [(todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila]

## 5 Categoria B: Composições de lipídio

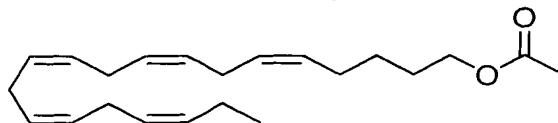
Composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3



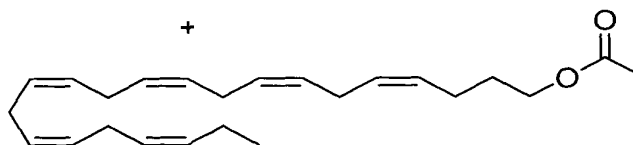
+



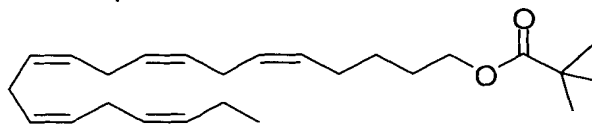
Composição de lipídio compreendendo pró-fármacos dos álcoois na forma de ésteres de acetato de ômega-3



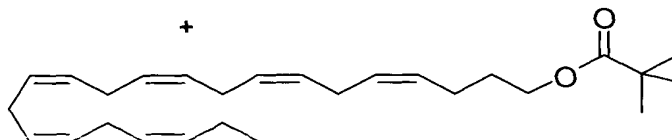
+



## 10 Composição de lipídio compreendendo pró-fármacos dos álcoois na forma de ésteres de pivaloato

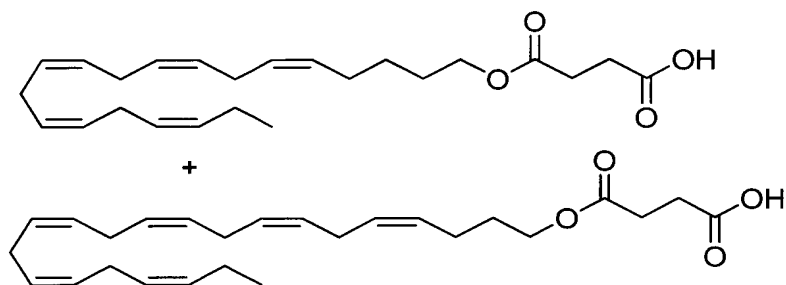


+



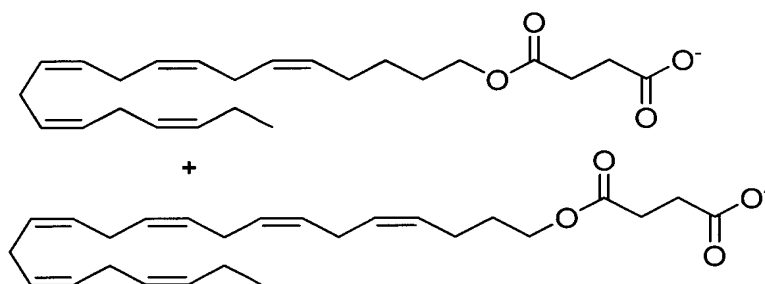
Composição de lipídio compreendendo pró-fármacos dos álcoois

na forma de ésteres de hemissuccinato



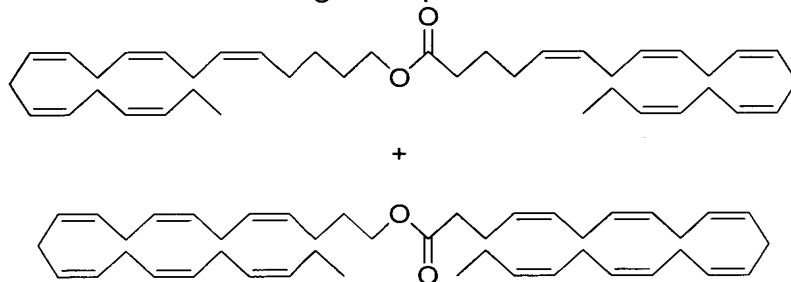
Composição de lipídio compreendendo pró-fármacos dos álcoois

na forma de sais de ésteres de hemissuccinato



Composição de lipídio compreendendo pró-fármacos dos álcoois

5 na forma de ésteres com ácidos graxos poli-insaturados



## **MÉTODOS**

### **Métodos para preparar álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos**

Uma seleção de métodos para preparar composições misturadas compreendendo pelo menos EPA e DHA, na forma de ésteres, triglicerídeos, ou ácidos graxos livres, é apresentada abaixo. Todas estas composições, ou composições intermediárias, podem ser reduzidas aos seus álcoois correspondentes, que estão incluídos dentro do escopo da presente invenção.

15 Inicialmente, a matéria-prima de óleo, que pode ser um óleo marinho, é esterificada para produzir etil ésteres de ácido graxo. Etapas de pro-

cesso subsequentes incluem destilação de curta trajetória e fracionamento de ureia para aumentar a concentração de EPA e DHA. Fracionamento dos ésteres de ácido graxo é realizada em condições suficientemente moderadas para evitar desintegração dos produtos.

5                   Fracionados de destilação de curta trajetória de acordo com peso molecular de ácido graxo, e esta etapa de processo remove a parte principal dos ésteres tendo comprimento de cadeia abaixo de C20. A destilação de curta trajetória é preferencialmente realizada em dois estágios de destilação.

10                   Ureia forma complexos com ácidos graxos e ésteres de ácidos graxos de acordo com seu grau de insaturação. Ureia é dissolvida em um solvente, normalmente etanol, e na adição dos ésteres de ácido graxo, complexos de ureia e os ésteres saturados e menos insaturados são formados. Depois de remover o precipitado de ureia, o solvente é removido por evaporação, e os ésteres desse modo isolados são purificados lavando-se com  
15                   água. A fração de produto contém concentrações altas de EPA e DHA.

                    A fração de produto a partir da etapa de complexação de ureia pode ser também purificada para remover componentes não desejados, tal como subprodutos de oxidação, pelo tratamento com terra de alveamento  
20                   ou outros adsorventes.

                    Outros métodos para produção de misturas de ácido graxo enriquecidas em EPA e DHA são descritos no WO 95/24459, WO 2000/049117 e WO 2004/043894. Nestes processos, a concentração de EPA e/ou DHA é aumentada por uma combinação de reações de esterificação catalisadas por  
25                   lipase e destilações de curta trajetória.

                    WO 95/24459 descreve etanólise de triglicerídeos de óleo de peixe catalisados por uma *Pseudomonas* lipase altamente seletiva para ácidos graxos de cadeia curta. Neste processo, uma parte principal de ácidos graxos de cadeia curta é convertida a etil ésteres. Na seguinte destilação de  
30                   curta trajetória, estes etil ésteres são destilados conduzindo uma fração de glicerídeo enriquecida em EPA e DHA.

                    WO 2000/049117 descreve glicerólise de uma mistura de ácido

graxo de óleo de peixe em etil éster ou formas de ácido graxo livre catalisada por uma *Rhizomucor miehei* lipase altamente seletiva para ácidos graxos de curta trajetória. Em comparação com a *Pseudomonas* lipase acima, a *Rhizomucor miehei* lipase tem seletividade muita alta para EPA relativo ao DHA. Escolhendo-se as condições de reação, igualmente EPA e ácidos graxos mais curtos podem ser convertidos em glicerídeos. Em uma destilação de curta trajetória subsequente, uma fração rica em DHA de etil éster ou formas de ácido graxo livres é destilada para deixar a fração de glicerídeo menos volátil como resíduo.

WO 2004/043894 descreve etanólise de uma mistura de ácido graxo de óleo de peixe de formas de ácido graxo livres catalisadas pelo mesmo *Rhizomucor miehei* como acima. Nesta reação uma parte principal dos ácidos graxos C20 e mais curto é convertida em etil ésteres. Visto que etil ésteres são mais voláteis do que ácidos graxos livres, a destilação de curta trajetória subsequente produzirá um resíduo enriquecido em DHA na forma de ácido graxo livre.

A. Ganga e outros, JAOCS, Vol.75, no.6. 1998, descreve um procedimento para obter 90% de ácido eicosapentaenóico e concentrados de ácido docosa-exaenóico a partir de óleo de sardinha por desmargarinação ("winterisation") de duas etapas do óleo, seguido por saponificação e precipitação seletiva de ácidos graxos livres saturados e menos insaturados por uma solução etanólica de ureia.

### **Método I**

#### **Redução de misturas de etil ésteres poli-insaturados de ômega-3 em seus álcoois correspondentes**

Concentrados de ésteres poli-insaturados podem ser reduzidos em seus álcoois correspondentes utilizando-se um reagente que transfere um hidreto para o composto de carbonila. Exemplos não-limitantes de tais agentes de redução são: hidretos de alumínio de lítio, tal como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ ,  $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$  e hidretos de boro, tal como  $\text{LiBH}_4$  e  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ .

### **Exemplos**

A invenção será descrita agora em mais detalhes pelos seguintes exemplos, que não serão construídos como limitando a invenção.

Em alguns dos exemplos, uma mistura de lipídio contendo PU-  
FAs de ômega-3 a 90% como etilésteres foi utilizada como material de parti-  
5 da. A mistura continha aproximadamente 85% em p/p de (todos-Z)-  
5,8,11,14,17-eicosapentaenoato de etila e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-  
hexaenoato de etila em uma relação de 1,2 em p/p. Para simplicidade esta  
mistura é chamada K85EE.

Em alguns dos exemplos, uma mistura de lipídio contendo apro-  
10 ximadamente 55% de PUFA de ômega-3 como etilésteres foi utilizada co-  
mo material de partida. A mistura continha 50% em p/p de (todos-Z)-  
5,8,11,14,17-eicosapentaenoato de etila e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-  
hexaenoato de etila. Para simplicidade esta mistura é chamada K50EE

Outras misturas de etiléster de PUFA podem ser utilizadas como  
15 material de partida.

#### **Exemplo 1: Redução de álcool K85EE para K85**

As estruturas foram verificadas por RMN e por Espectrometria  
de Massa (MS). Os espectros de RMN foram registrados em  $\text{CDCl}_3$ . Valores  
de  $J$  são determinados em Hz.

20 Uma suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  (0,11 g, 3,0 mmols) em THF seco (10  
mL) sob uma atmosfera inerte foi determinada  $0^\circ\text{C}$  e K85EE (1,00 g, 2,9  
mmols) em THF seco (15 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agita-  
da a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, adicionado 10% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) e filtrada  
através de uma almofada curta de celite. A almofada foi lavada com água  
25 (20 mL) e heptano (20 mL) e as camadas foram separadas. A fase aquosa  
foi extraída com heptano (20 mL) e a camada orgânica combinada foi lavada  
com salmoura (20 mL) e secada ( $\text{MgSO}_4$ ). Isto proporcionou 0,75 g (84%) do  
composto título como uma mistura de 1:1 de (todos-Z) 5,8,11,14,17-  
eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol como  
30 um óleo.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,24-1,60 (m, 6H), 1,80 (m, 1H),  
1,98-2,17 (m, 4H), 2,76-2,90 (m, 9H), 3,60 (t, 4H), 5,27-5,48 (m, 11H),  $^{13}\text{C}$ -

RMN (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,03, 14,18, 20,47, 22,61, 23,50, 25,46, 25,56, 25,68, 26,87, 28,94, 31,80, 32,24, 32,39, 62,29, 62,66, 126,94, 127,78, 127,91, 127,97, 128,00, 128,05, 128,12, 128,17, 128,22, 128,30, 128,36, 128,47, 129,36, 129,82, 131,93. MS (ESI): 311/337  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

5 **Exemplo 2: Redução de K-50EE, (preparação de K-50-ol):**

K-50EE (100 g) em 450 mL de THF seco foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (11,56 g, 0,304 mol) em 500 mL de THF seco sustentado a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  sob atmosfera inerte durante 2,5 horas, adicionado 10% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL) e filtrada através de  
10 uma almofada curta de celite. A almofada foi lavada com água (250 mL) e heptano (250 mL) e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com heptano (500 mL) e a camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (200 mL) e secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Isto proporcionou 77,82 g do composto título como uma mistura de EPA-OH e DHA-OH (e outros compostos  
15 não-identificados) como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H,  $J=7,5$  Hz), 1,23-1,39 (m, 15,6 H), 1,41-1,43 (m, 2,6 H), 1,50-1,65 (m, 3,4 H), 1,98-2,15 (m, 5,5 H), 2,76-2,85 (m, 8,4 H), 3,58-3,66 (m, 3H), 5,31-5,44 (m, 10,9 H); MS (eletrovaporização): 118,1, 128,9, 311,2  $[\text{EPA-OH}+\text{Na}]^+$ , 337,2  $[\text{DHA-OH}+\text{Na}]^+$

20 **Método II**

**Redução para álcoois em um estágio precoce em um processo de purificação**

Em vez de produzir os concentrados dos ésteres poli-insaturados antes da redução (vide método I) é uma possibilidade para preparar a etapa de redução em um estágio mais precoce no processo de purificação. Uma redução de, por exemplo, um óleo de peixe cru produzirá uma  
25 mistura de álcoois de lipídio. Esta mistura de álcool de lipídio conterá álcoois estruturalmente diferentes derivados a partir de lipídios saturados e lipídios poli-insaturados e com comprimento de cadeia diferente. Estas misturas de álcool podem ser purificadas por tecnologias de purificação bem-conhecidas  
30 na técnica.

**Método III**



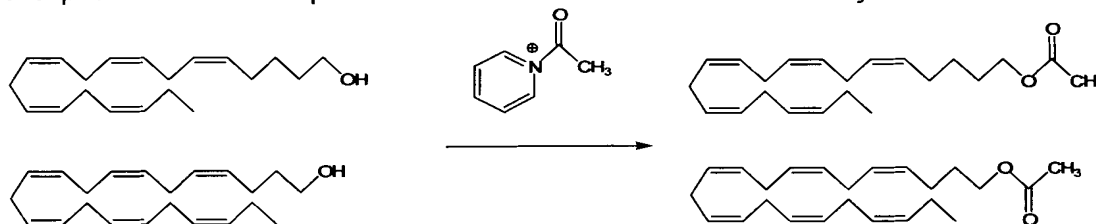
Variações do método II descrito acima poderiam incluir transesterificação de, por exemplo, um óleo de peixe cru em uma mistura de ésteres. Esta mistura de éster pode ser destilada antes do procedimento de redução. Depois da redução, a mistura de álcool pode ser purificada de acordo com métodos bem-conhecidos na técnica.

#### **Método IV**

#### **Preparação de pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3**

Métodos gerais para sintetizar ésteres a partir de álcoois de lipídio incluem reações de álcoois com um cloreto ácido ou outros derivados de ácido carboxílico ativados. Procedimentos preparativos frequentemente utilizam piridina como um catalisador ao reagir o álcool com um cloreto de ácido. 4-dimetil-aminopiridina (DMAP) é um catalisador alternativo para esta reação. Um procedimento de esterificação de Fisher, em que um álcool de lipídio é reagido com um ácido carboxílico na presença de um catalisador de ácido pode da mesma forma ser utilizado para preparar pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

Esquema (A) ilustra um exemplo para preparação de pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3. Uma composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, (todos-Z)-5,8,11,14,17 eicosapentaen-1-ol primário e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, é reagido com cloreto de acetila na presença de piridina para produzir um dos pró-fármacos de acordo com a invenção.



Esquema A

Álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, podem ser fabricados a partir de matérias-primas diferentes de óleos marinhos, de acordo com os mesmos métodos e princípios disponíveis para a produção de concentrados de ômega-3 com EPA e DHA, tal como óleos de algas e óleos a partir de plantas geneticamente modificadas.

### **Exemplos**

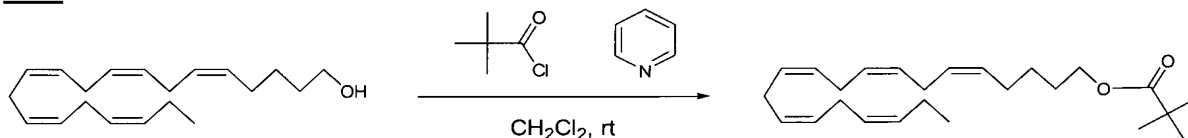
A invenção será descrita agora em mais detalhes pelos seguintes exemplos que não serão construídos como limitando a invenção.

#### **Exemplo 2: Síntese do acetato de álcool K85 (Esquema A)**

5 Uma solução de álcool K85 (exemplo 1, 186,1 g) em THF (800 ml) foi resfriada a 0°C sob N<sub>2</sub>. Piridina (2,0 ml, 25 mmols) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 15 minutos e cloreto de acetila (48,3 ml, 680 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Heptano (1 L) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (300 ml) e água (800 ml), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporada em vácuo. O produto cru foi dissolvido em heptano (500 ml) e filtrado através de uma almofada curta de sílica. Rendimento: 206,7 g como uma mistura de 1:1 de éster de acetato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e éster de acetato de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol como um óleo.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,22-1,42 (m, 3,2H), 1,56-1,69 (m, 2,3H), 1,98 (s, 4H), 1,98-2,31 (m, 3,3H), 2,74-3,11 (m, 8,8H), 4,02 (t, J=6,5 Hz, 2,2 H), 5,04-5,41 (m, 10,8H); <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,9, 14,1, 20,4, 20,7, 22,5, 23,4, 25,35, 25,39, 25,4, 25,8, 26,6, 26,9, 27,0, 28,0, 28,3, 28,8, 29,1, 31,3, 31,7, 63,6, 64,2, 126,8, 127,7, 127,85, 127,90, 127,96, 128,01, 128,1, 128,3, 128,5, 128,6, 129,4, 129,7, 129,9, 131, 7, 136,5, 170,7, 170,8; MS (ESI); 353/379 [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup>

#### **Exemplo 3: Éster de pivalato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol**

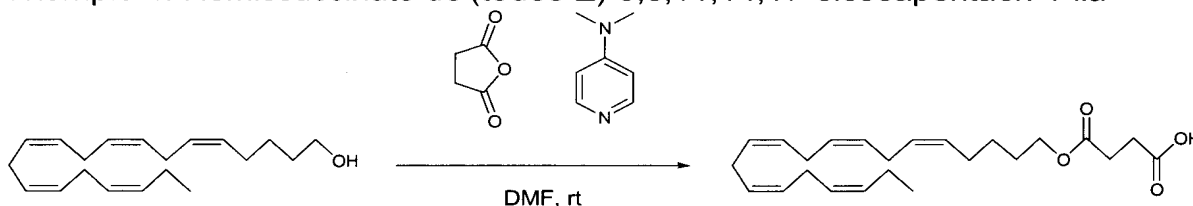


25 Cloreto de pivaloila (225 µl, 1,83 mmol) foi adicionado a uma mistura de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol (501 mg, 1,74 mmol) e piridina (0,14 ml, 1,73 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 ml) em temperatura ambiente sob nitrogênio, e uma mistura resultante foi agitada durante 18 horas. Dietil éter (50 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com água (20 ml)

e salmoura (20 ml), secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *instantânea* ( $\text{SiO}_2$ , heptano/acetato de etila 100:1). Rendimento: 440 mg (68%)

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,34-1,48 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 2H), 1,98-2,13 (m, 4H), 2,77-2,85 (m, 8H), 4,04 (t,  $J=6,4$  Hz, 2H), 5,23-5,43 (m, 10H); MS (ESI); 395  $[\text{M}+\text{Na}^+]^+$

Exemplo 4: Hemissuccinato de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ila



Uma mistura de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol (501 mg, 1,74 mmol), anidrido de ácido succínico (183 mg, 1,83 mmol) e DMAP (212 mg, 1,74 mmol) em DMF seco (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante 19 horas. Dietil éter (50 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com 1M de HCl (20 ml) e salmoura (20 ml), secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *instantânea* ( $\text{SiO}_2$ , heptano/acetato de etila 95:5 – 1:1). Rendimento: 232 mg (34%)

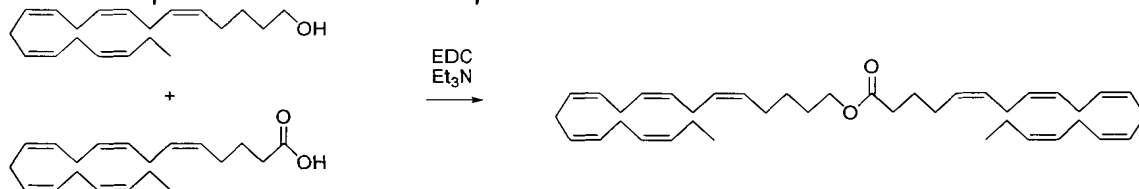
$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H), 2,55-2,71 (m, 4H), 2,76-2,89 (m, 8H), 4,08 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 5,22-5,43 (m, 10H); MS (ESI); 387  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

### **Método V**

#### **Preparação de ésteres de álcoois poli-insaturados de ômega-3 e ácidos**

Um método geral para a preparação dos ésteres com ácidos graxos poli-insaturados envolve reagir um equivalente do ácido graxo poli-insaturado com um equivalente do álcool poli-insaturado na presença de EDC (cloridrato de (1-etil-3-[3-dimetilaminopropila]carbodiimida), ou outro ativador para ácidos carboxílicos, e uma base (como trietilamina ou diisopropiletilamina) em um solvente apropriado.

Um exemplo é mostrado no Esquema B.



Esquema B

## **ESTUDOS DE EFEITO**

### **EXEMPLO TESTE 1: Demonstração de efeitos sobre metabolismo de lipídio *in vivo*.**

As composições inventadas foram testadas em um modelo animal como descrito abaixo.

#### Camundongos

Camundongos APOE\*3Leiden heterozigotos fêmeas foram utilizados, e alojados durante a experiência em gaiolas macrolon (três ou quatro camundongos por gaiola), em ambientes de animal convencionais limpos (umidade relativa 50-60%, temperatura ~21°C, ciclo claro 7h a 19h). Animais individuais foram marcados por orifícios de perfuração de orelha. Camundongos foram abastecidos com alimento e água de torneira acidificada *ad libitum*.

#### Dietas

Os camundongos receberam uma dieta do tipo Ocidental modificada semissintética (WTD) como descrito por Nishina e outros (J Lipid Res 1990; 31: 859), contendo colesterol (0,25% em p/p, concentração final) e 15% de manteiga de cacau.

#### Administração de fármaco

Todos os compostos teste foram administrados oralmente como mistura à dieta do tipo Ocidental. Os pedaços grossos da dieta liofilizados foram armazenados em bolsas a vácuo no escuro em um ambiente a -20°C protegido por alarme. As dietas nas gaiolas dos camundongos foram mudadas duas vezes por semana.

#### Projeto do estudo

Camundongos APOE\*3Leiden foram postos em uma dieta do tipo Ocidental semissintética (WTD, 15% de manteiga de cacau, 40% de sa-

- carose e 0,25% de colesterol; todos p/p). Depois de um período de realização de 4 semanas, camundongos pouco respondedores foram removidos do estudo e os camundongos restantes foram subdivididos em cinco grupos de 10 camundongos cada, iguais quanto ao colesterol de plasma, triglicerídeos, ácidos graxos livres e idade (t=0)

Os cinco grupos foram tratados com:

- Grupo 1: WTD sem adição, controle  
 Grupo 2: WTD mais acetatos derivados de K85ol  
 Grupo 3: WTD mais álcoois (K85ol) derivados a partir de K85 etil éster  
 10 Grupo 4: WTD mais Fenofibrato

- Depois de 3 semanas de tratamento (t=3 semanas) amostras de sangue foram trazidas depois de um período rápido de 4 horas e colesterol total de plasma (TC), triglicerídeos totais (TG) foram medidos. [Valores de delta são definidos como: níveis de plasma em t=0 menos níveis de plasma em t=3] Os resultados são mostrados na tabela 1 e 2. Como evidente a partir destes resultados, foi mostrado que todos os compostos inventivos tiveram efeitos de redução de lipídio.

### Resultados:

- Tabela 1:** níveis de plasma colesterol **Delta** (TC delta) depois do período de tratamento de 3 semanas

Substância	Dose	Número	Média (TC delta)	Divergência padrão
Grupo 1	Controle	10	1,02	2,276
Grupo 2	565 mg/kg bw/d	10	6,32	3,077
Grupo 3	497 mg/kg bw/d	10	4,76	2,632
Grupo 4	1mg/kg bw/dia	10	4,71	2,324

Tabela 2: níveis de plasma de triglicerídeo **Delta** (delta TG) depois do período de tratamento de 3 semanas

Substância	Dose	Número	Média (delta TG)	Divergência padrão
Grupo 1	Controle	10	0,77	0,889
Grupo 2	565 mg/kg bw/d	10	1,30	0,664
Grupo 3	497 mg/kg bw/d	10	1,15	0,761
Grupo 4	1mg/kg bw/dia	10	1,16	0,521

### **FORMULAÇÕES E COMPOSIÇÕES**

Processos para o fracionamento de ácidos graxos ou alquil ésteres de ácido graxo a partir de óleos marinhos podem ser realizados separadamente ou combinados para produzir composições de ácido graxo misturado com concentrações de EPA e DHA variando em uma ampla faixa, e as amostras comercialmente disponíveis refletem isto. As concentrações de EPA e DHA dependem da concentração no material de partida e o processo de fracionamento utilizado, bem como o rendimento do processo. Processos utilizados comercialmente incluem destilação de curta trajetória, fracionamento de fluido supercrítico, complexação de ureia, cromatografia preparativa e extrografia.

Fracionamento de ácidos graxos a partir de óleos marinhos por destilação de curta trajetória ou fracionamento de fluido supercrítico geralmente produz óleos de ômega-3 poli-insaturados de cadeia longa com uma concentração de EPA+DHA de 50-60% em peso, tipicamente contendo 30-40% de EPA e 20-30% de DHA. Exemplos comerciais de tais composições de ácido graxo misturadas são EPAX5500TG e EPAX6000FA (EPAX A.S.), K50EE (Pronova Biocare A.S.), Incr Omega E3322 e Incr Omega TG3322 (Croda), e Concentrado de MEG-3 30/20 EE e Concentrado de MEG-3 40/20 TG (Ocean Nutrition Canada). Estas composições podem estar na forma de álcoois, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção (em vez de na forma de ésteres, triglicerídeo, ácidos graxos livres).

Fracionamento particular pode ser realizado para produzir óleos de ômega-3 poli-insaturados de cadeia longa de alta pureza, tipicamente EPA+DHA > 75%. Exemplos comerciais de tais composições de ácido graxo misturado são K70EE, K80EE, K85EE, K85TG, e AGP103 (Pronova Bio-  
5 Pharma Norge COMO), cujas composições podem estar na forma de álcoois, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção (em vez de na forma de ésteres, triglicerídeo, ácidos graxos livres). Outro exemplo comercial é um produto farmacêutico EPAdel (produto de lipídio de EPA concentrado alto).

10 Além disso, fracionamento de ácidos graxos ou etil ésteres pode ser realizada de uma tal maneira como para fabricar óleos de ômega-3 poli-insaturados de cadeia longa que são seletivamente enriquecidos em EPA. Exemplos comerciais de tais composições de ácido graxo misturado são EPAX4510TG e EPAX7010EE (EPAX A.S.), Incromega EPA500TG e Incro-  
15 mega E7010 SR (Croda), e MEG-3 60/03TG e MEG-3 50/20EE (Ocean Nutrition Canada), cujas composições podem estar na forma de álcoois, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção (em vez de na forma de ésteres, triglicerídeo, ácidos graxos livres).

Adicionalmente, fracionamento de ácidos graxos ou etil ésteres de ácido graxo pode ser realizada de tal maneira como para fabricar óleos de ômega-3 de cadeia longa que são seletivamente enriquecidos em DHA. Exemplos comerciais de tais composições de ácido graxo misturado são EPAX2050TG (EPAX A.S.), Incromega DHA500TG e Incromega 700E SR (Croda), e MEG-3 20/50TG e MEG-3 05/55EE (Ocean Nutrition Canada),  
25 cujas composições podem da mesma forma estar na forma de álcoois, ou pró-fármacos dos mesmos, de acordo com a invenção (em vez de na forma de ésteres, triglicerídeo, ácidos graxos livres).

Desse modo, todos os álcoois e pró-fármacos dos exemplos comerciais mencionados aqui são incluídos como modalidades da presente  
30 invenção.

A forma mais preferida de uma composição de lipídio de acordo com a invenção é os álcoois de ômega-3 ou acetatos do etil éster de ômega-

3 Omacor®, isto é, K85EE (Pronova Biocare A.S., Lysaker, Norway), e preferivelmente compreende a composição de lipídio possuindo as seguintes características (por forma de dosagem (1000mg)):

<b>Álcool K85</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>
(todos-Z)-5,8,11,14,17 eicosapentaen-1-ol	430 mg/g	495 mg/g
(todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol	347 mg/g	403 mg/g
(todos-Z)-5,8,11,14,17 eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol	800 mg/g	880 mg/g
Álcoois poli-insaturados de ômega-3 totais	90% (p/p)	



## REIVINDICAÇÕES

1. Composição de lipídio compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-  
5 4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.
2. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 30% em peso do teor de lipídio total da composição.
- 10 3. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 50% em peso do teor de lipídio total da composição.
- 15 4. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 70% em peso do teor de lipídio total da composição.
- 20 5. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 80% em peso do teor de lipídio total da composição.
- 25 6. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem 20% em peso de álcoois poli-insaturados de ômega-3 na composição.
- 30 7. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 6, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem 40% em peso de álcoois poli-insaturados de ômega-3 na composição.
8. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 7, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem 70% em peso de álcoois

poli-insaturados de ômega-3 na composição.

9. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 8, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem 80% em peso de álcoois poli-insaturados de ômega-3 na composição.

10. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol compreendem 5% a 95% em peso do teor de lipídio total na composição.

11. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 10, em que (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol compreendem 40% a 55% em peso do teor de lipídio total na composição.

12. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreende 5% a 95% em peso do teor de lipídio total na composição.

13. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 12, em que (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreende 30% a 60% em peso do teor de lipídio total na composição.

14. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 99:1 a 1:99.

15. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 14, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3, compreendem (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 10:1 a 1:10.

16. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 15, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-

hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 5:1 a 1:5.

17. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 16, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em peso uma relação de (todos-Z) - 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 1:2 a 2:1.

18. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 16, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) - 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de cerca de 1,.2.

19. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 16, em que os álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) - 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 3:1 a 1:3.

20. Composição de lipídio compreendendo pelo menos um pró-fármaco de álcoois poli-insaturados de ômega-3, em que o pró-fármaco de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreende pelo menos pró-fármacos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol.

21. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 20, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 30% em peso do teor de lipídio total da composição.

22. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 20, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão pre-

sententes em uma concentração de menos de 50% em peso do teor de lipídio total da composição.

23. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 20, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 70% em peso do teor de lipídio total da composição.

24. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 20, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 estão presentes em uma concentração de menos de 80% em peso do teor de lipídio total da composição.

25. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, em que os pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem pelo menos 20% em peso dos pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

26. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 25, em que os pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreenda pelo menos 40% em peso dos pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

27. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 26, em que os pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem pelo menos 70% em peso dos pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

28. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 27, em que os pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol compreendem pelo menos 80% em peso dos pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3.

29. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem 5% a 95% de um pró-fármaco de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol em peso do teor de lipídio total na composição.

30. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 29, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem 40% a 55% de um pró-fármaco de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol em peso do teor de lipídio total na composição.

5 31. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem 5% a 95% de um pró-fármaco de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em peso do teor de lipídio total na composição.

10 32. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 31, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem 30% a 60% de um pró-fármaco de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em peso do teor de lipídio total na composição.

15 33. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 32, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 99:1  
20 a 1:99.

34. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 33, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 10:1 a 1:10.  
25

35. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 34, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 5:1 a 1:5.  
30

36. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 35, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 3:1 a 1:3.

37. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 35, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 1:2 a 2:1.

38. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 35, em que os pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3 compreendem pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol pró-fármacos e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol pró-fármacos em uma relação em peso de pró-fármacos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: pró-fármacos de (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol cerca de 1,2.

39. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos 65% em peso dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 3:1 a 1:3.

40. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos 70% em peso dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 são compreendidos de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 1:2 a 2:1.

41. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 40, em que a composição de lipídio também compreende um antioxidante aceitável.

42. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 41, em que o antioxidante é tocoferol.

5 43. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 42, formulada para administração oral.

44. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, microencapsulada ou em uma cápsula ou um sachê.

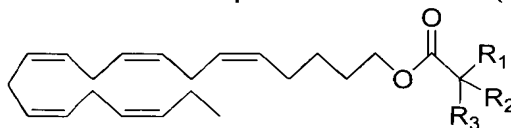
10 45. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 43, em uma forma de dosagem sólida microencapsulada.

46. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, formulada para fornecer uma quantidade diária de álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, de cerca de 0,1 a 6 g.

15 47. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 46, formulada para fornecer uma quantidade diária de lipídios poli-insaturados de ômega-3, álcoois poli-insaturados de ômega-3, pró-fármacos de álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou uma mistura da mesma de cerca de 0,1 a 3,5 g, preferivelmente cerca de 0,5 a 1,7 g.

20 48. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 44, também compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3 escolhidos a partir de (todos-Z)-6,9,12,15,18-heneicosapentaen-1-ol, (todos-Z)-7,10,13,16,19-docosapentaen-1-ol, e (todos-Z)-6,9,12,15-octadecatetraen-1-ol, ou pró-fármacos dos mesmos.

25 49. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 36, em que o referido pró-fármaco de (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é um composto da fórmula (III),



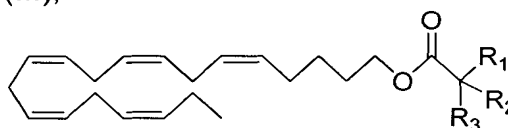
(III)

em que,

30  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquila, e
- uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma.

50. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 49, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é um composto da fórmula (III),



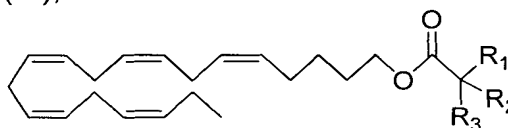
(III)

10

em que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são cada qual um átomo de hidrogênio.

51. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 49, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é um composto da fórmula (III),



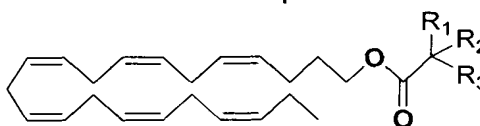
(III)

15

em que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são cada qual um grupo metila.

52. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 36, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é um composto da fórmula (IV);



(IV)

em que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são escolhidos a partir de:

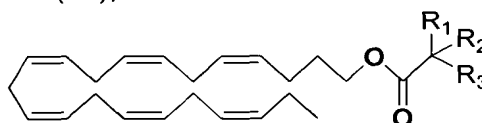
- um átomo de hidrogênio,
- uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquila, e

25



- uma C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub> alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma.

53. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 52, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é um composto da fórmula (IV);

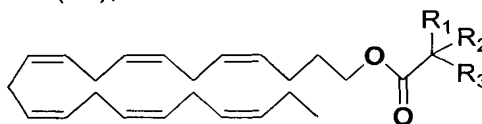


(IV)

em que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são cada qual um átomo de hidrogênio.

54. Composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 52, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é um composto da fórmula (IV);



(IV)

em que

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, e R<sub>3</sub> são cada qual um grupo metila.

55. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 36, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol é escolhido a partir de pivoloato de (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosapentaen-1-ila e hemissuccinato de (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosapentaen-1-ila ou um sal do mesmo.

56. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 36, em que o referido pró-fármaco de (todos-*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol é escolhido a partir de pivoloato de (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-hexaen-1-ila e hemissuccinato de (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-hexaen-1-ila ou um sal do mesmo.

57. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, em que a composição de lipídio é uma composição

farmacêutica.

58. Composição farmacêutica ou lipídio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para uso como um medicamento ou um farmacêutico, para uso em terapia, ou para uso como uma preparação de pele cosmética.

59. Composição farmacêutica para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3 em uma concentração de pelo menos 80% em peso quando comparado ao teor de lipídio total da composição, e em que pelo menos 70% dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 é compreendido a partir de uma combinação de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 1:3 a 3:1.

60. Composição farmacêutica para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados compreendendo álcoois poli-insaturados de ômega-3 em uma concentração de pelo menos 80% em peso quando comparado ao teor de lipídio total da composição, e em que pelo menos 70% dos álcoois poli-insaturados de ômega-3 é compreendido a partir de uma combinação de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol em uma relação em peso de (todos-Z) 5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol: (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol de 1 a 1.5.

61. Composição de lipídio, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, para uso como um suplemento alimentar ou um "estilo de vida".

62. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para o tratamento e/ou prevenção de hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia, hipertensão, hipercolesteremia, pós-infarto do miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou fibrilação atrial, doenças vasculares

e/ou doenças ateroscleróticas.

63. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para a prevenção e/ou tratamento de condições hiperlipidêmicas.

64. Uso, de acordo com a reivindicação 63, para reduzir níveis de triglicerídeo de cerca de 200 a cerca de 499 mg/dl em seres humanos.

65. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, um farmacêutico e/ou um suplemento alimentar ou nutricional, para reduzir níveis de colesterol não HDL em um indivíduo.

66. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, farmacêutico e/ou suplemento alimentar ou nutricional, para a prevenção e/ou tratamento de doenças relacionadas à amiloidose e/ou distúrbios cognitivos.

67. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, farmacêutico e/ou suplemento alimentar ou nutricional, para a prevenção e/ou tratamento de uma doença inflamatória ou condição.

68. Uso de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, para a fabricação de um medicamento, farmacêutico e/ou suplemento alimentar ou nutricional, para a prevenção e/ou tratamento de obesidade ou condições de excesso de peso, reduzindo a massa de gordura e/ou reduzindo o peso corporal.

69. Método de tratamento e/ou prevenção de hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia, hipertensão, hipercolesteremia, pós-infarto do miocárdio (MI) ou depressão, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas ou fibrilação atrial, pacientes em altos risco com homeostasia, Nefropatia IgA, doenças vasculares e/ou doenças ateroscleróticas, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição de lipídio como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 51, é administrado a um ser humano ou um ani-

mal.

70. Método para reduzir níveis de triglicerídeo anormais em um paciente, preferivelmente reduzindo níveis de triglicerídeo de cerca de 200 a cerca de 499 mg/dl, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz da  
5 composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 51 é administrado a um ser humano ou um animal.

71. Processo para fabricação de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57.

72. Processo para fabricação de uma composição de lipídio,  
10 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, em que a referida composição de lipídio é preparada a partir de uma fonte vegetal, microbiana e/ou animal.

73. Processo para fabricação de uma composição de lipídio, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, em que a referida  
15 composição de lipídio é preparada a partir de um óleo marinho.

74. Processo para fabricação de uma composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 73, em que a referida composição de lipídio é preparada a partir de um óleo de peixe ou um óleo de *krill*.

75. Processo para fabricação de uma composição de lipídio,  
20 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 57, em que

- a matéria-prima é uma composição de ácido graxo misturada concentrada elevada compreendendo pelo menos 50% em peso de ésteres de ácido graxo de ômega-3, compreendendo ésteres de pelo menos os ácidos de C 20:5 e C 22:6 de ômega-3, e

25 - os ésteres dos ácidos de C 20:5 e C 22:6 de ômega-3 são reduzidos a álcoois poli-insaturados, utilizando-se um reagente que transfere um hidreto a partir de boro ou alumínio ao composto de carbonila.

76. Processo para a fabricação de uma composição de lipídio de acordo com as reivindicações 52 ou 54, em que

30 - a matéria-prima é uma composição de ácido graxo misturada concentrada elevada compreendendo pelo menos 50% em peso de ésteres de ácido graxo de ômega-3, compreendendo ésteres de pelo menos os áci-

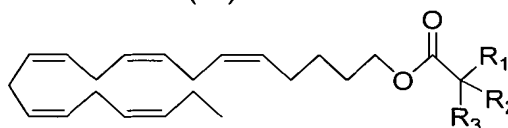
dos de C 20:5 e C 22:6 de ômega-3, e

- os ésteres dos ácidos de C 20:5 e C 22:6 de ômega-3 são reduzidos a álcoois poli-insaturados, utilizando um reagente que transfere um hidreto de boro ou alumínio para o composto de carbonila.

5 - o ômega-3 resultante C 20:5 e C 22:6 álcoois são acilados.

77. Processo para fabricação de uma composição de lipídio, de acordo com a reivindicação 75, em que o referido reagente é selecionado a partir do grupo que consiste em hidretos de alumínio de Lítio, tal como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$  ou  $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ , e hidretos de boro tal como:  $\text{LiBH}_4$ , ou  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ .

78. Composto da fórmula (III):



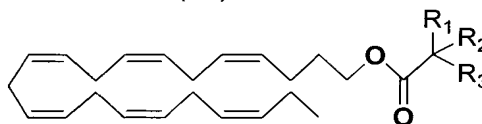
(III)

em que,

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

- 15 - um átomo de hidrogênio,  
 - uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquila, e  
 - uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configuração *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma, com a condição que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  não sejam  
 20 simultaneamente cada qual um átomo de hidrogênio.

79. Composto da fórmula (IV):



(IV)

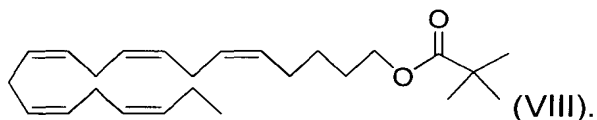
em que

$R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são escolhidos a partir de:

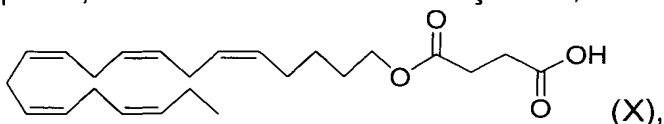
- 25 - um átomo de hidrogênio,  
 - uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquila, e  
 - uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configura-

ção *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma, com a condição que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  não sejam simultaneamente cada qual um átomo de hidrogênio.

- 5 80. Composto, de acordo com a reivindicação 78, da fórmula (VIII)

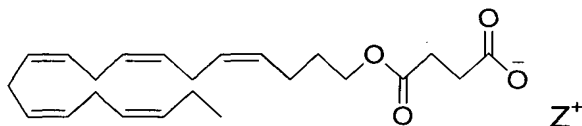


81. Composto, de acordo com reivindicação 78, da fórmula (X)

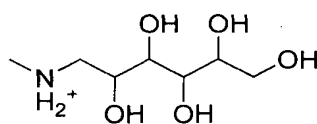


ou um sal do mesmo.

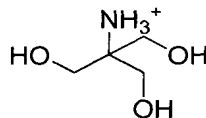
82. Composto, de acordo com a reivindicação 81, em que no sal é escolhido a partir de



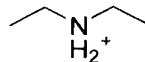
- 10 em que  $Z^+$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,



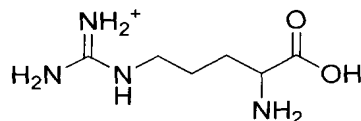
Meglumina,



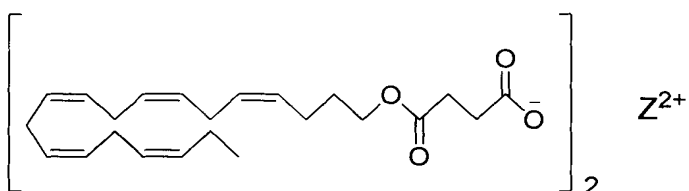
Tris(hidroximetil)aminometano,



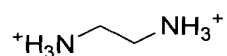
- 15 Dietilamina,  
e



Arginina;



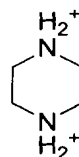
em que  $\text{Z}^{2+}$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,



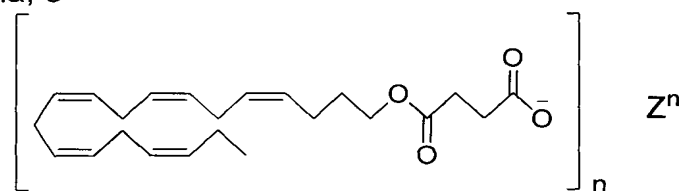
Etilenodiamina,

5

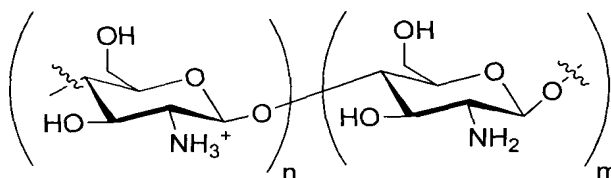
e



Piperazina; e

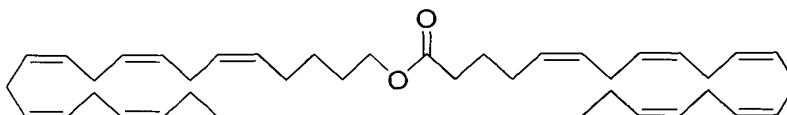


$\text{Z}^{n+}$  é

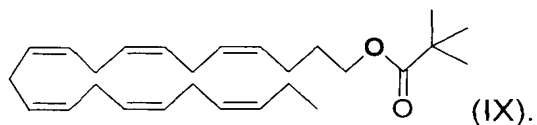


Quitosana.

83. Composto, de acordo com a reivindicação 78, da seguinte  
10 fórmula:

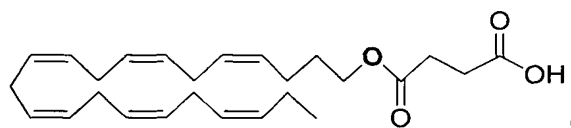


84. Composto, de acordo com a reivindicação 79, da fórmula  
(IX)



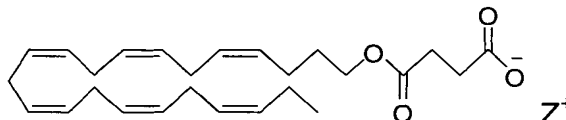
85. Composto, de acordo com a reivindicação 79, da fórmula

(XI)



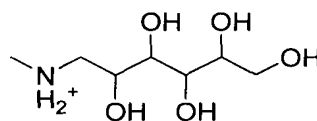
(XI), ou um sal do mesmo.

86. Composto, de acordo com a reivindicação 85, em que no sal é escolhido a partir de

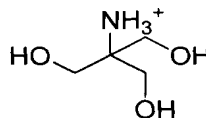


em que  $Z^+$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $Li^+$ ,

5  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,

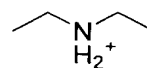


Meglumina,



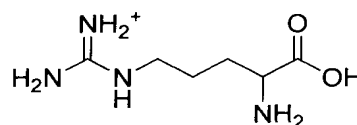
Tris(hidroximetil)aminometano,

10

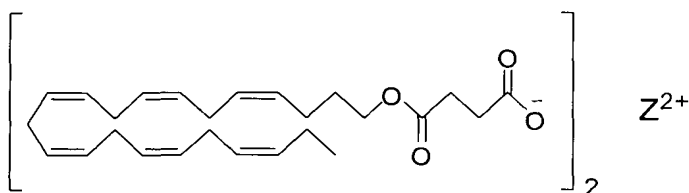


Dietilamina,

e



Arginina;

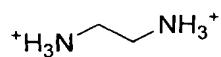


15

em que  $Z^{2+}$  é selecionado a partir do grupo que consiste em

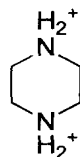


$\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,

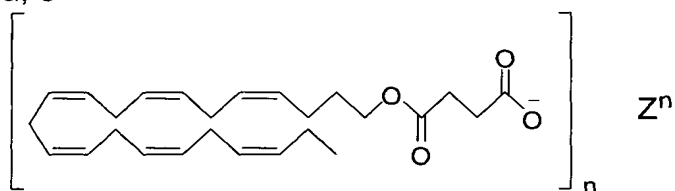


Etilenodiamina,

e

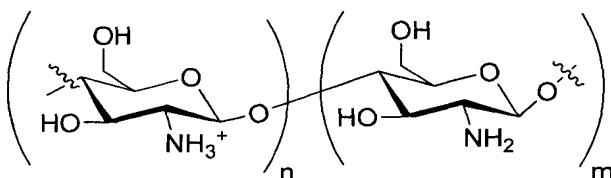


Piperazina; e



5

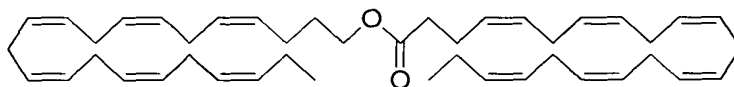
$\text{Z}^{n+}$  é



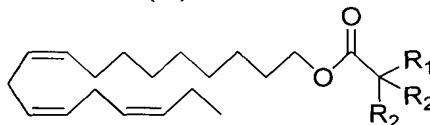
Quitosana.

87. Composto, de acordo com a reivindicação 79, da seguinte

fórmula:



88. Composto da fórmula (V):



10

(V)

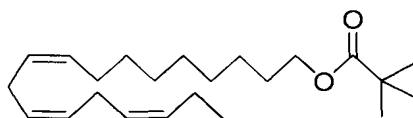
em que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , e  $\text{R}_3$  são escolhidos a partir de:

- um átomo de hidrogênio,
- uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquila, e
- uma  $\text{C}_1\text{-C}_{22}$  alquenila com 1 a 6 ligações duplas na configura-

15 ção *Z* ou *E*, em que os grupos alquila e alquenila são opcionalmente substituídos, ou um sal da mesma.

89. Composto, de acordo com a reivindicação 88, da seguinte

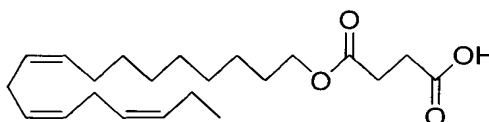
fórmula:



éster de pivalato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila.

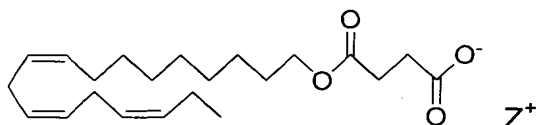
90. Composto, de acordo com a reivindicação 88 da seguinte

fórmula:



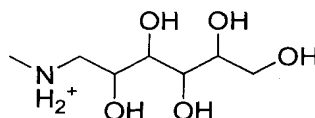
5 hemissuccinato de (todos-Z)-9,12,15-octadecatrien-1-ila, ou um sal do mesmo.

91. Composto, de acordo com a reivindicação 90, em que no sal é escolhido a partir de

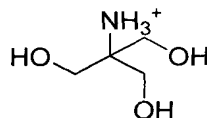


em que  $Z^+$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $Li^+$ ,

10  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,

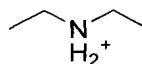


Meglumina,



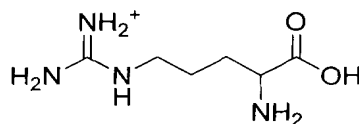
Tris(hidroximetil)aminometano,

15

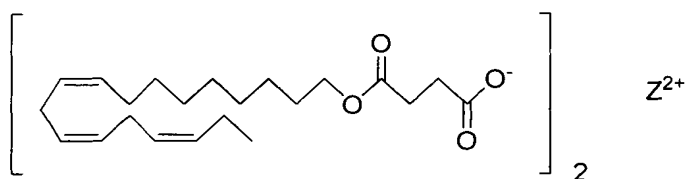


Dietilamina,

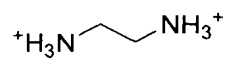
e



Arginina;



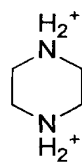
em que  $\text{Z}^{2+}$  é selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,



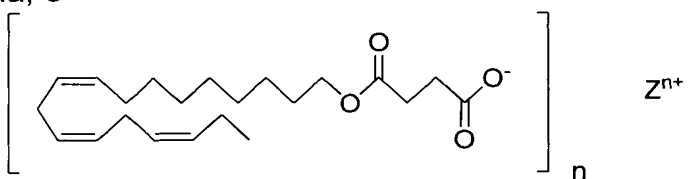
Etilenodiamina,

5

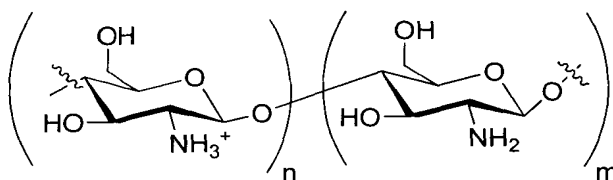
e



Piperazina; e



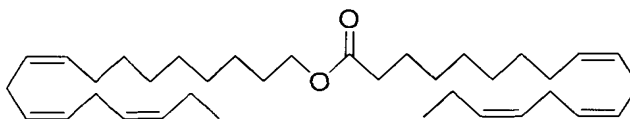
$\text{Z}^{n+}$  é



Quitosana.

92. Composto, de acordo com a reivindicação 88 da seguinte

10 fórmula:



## RESUMO

Patente de Invenção: "ÁLCOOIS DE ÁCIDO GRAXO".

A presente invenção refere-se a uma composição de lipídio compreendendo pelo menos álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, cujos álcoois poli-insaturados de ômega-3, ou pró-fármacos dos mesmos, compreendendo pelo menos (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol, ou pró-fármacos dos mesmos, e (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaen-1-ol, ou pró-fármacos dos mesmos, e seu uso como um farmacêutico, em particular para o tratamento de níveis de triglicerídeo elevados. A invenção da mesma forma refere-se a métodos para a preparação destes pró-fármacos a partir de óleos marinhos.