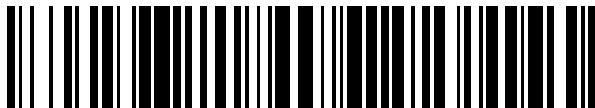




OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 881 885**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2010 PCT/IB2010/000791**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10103402**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010 E 10750436 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.05.2021 EP 2405895**

⑮ Título: **Composiciones que comprenden una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende EPA y DHA en forma de ácido libre y un tensioactivo, y procedimientos y usos de las mismas**

⑩ Prioridad:

**09.03.2009 US 158613 P
23.10.2009 US 254291 P
15.09.2009 US 242630 P
23.10.2009 US 254293 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2021

⑦ Titular/es:

**BASF AS (100.0%)
P.O. Box 420
1327 Lysaker, NO**

⑦ Inventor/es:

**HUSTVEDT, SVEIN, OLAF;
OLESEN, PREBEN, HOULBERG;
BERGE, GUNNAR y
KLAVENESS, JO ERIK, JOHNSRUD**

⑦ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 881 885 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende EPA y DHA en forma de ácido libre y un tensioactivo, y procedimientos y usos de las mismas

El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

- 5 La presente divulgación se refiere en general a preconcentrados que comprenden una mezcla de aceites de ácidos grasos y al menos un tensioactivo, y a procedimientos de uso de los mismos. La mezcla de aceites de ácidos grasos comprende los ácidos grasos omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en forma de ácido graso libre. También se divultan sistemas de administración de fármacos auto-nanoemulsionantes (SNEDDS), sistemas de administración de fármacos auto-microemulsionantes (SMEDDS) y sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS).
- 10 Los preconcentrados actualmente divulgados pueden administrarse, por ejemplo, en forma de cápsula, a un sujeto para el tratamiento terapéutico y/o la regulación de al menos un problema de salud, incluyendo, por ejemplo, los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la hipertrigliceridemia, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio (IM). La presente divulgación se refiere además a un uso de un preconcentrado como el reivindicado para mejorar la hidrólisis, la solubilidad, la biodisponibilidad, la absorción y/o cualquier combinación de las mismas de EPA y DHA.
- 15 En los seres humanos, el colesterol y los triglicéridos forman parte de complejos de lipoproteínas en el torrente sanguíneo y pueden separarse mediante ultracentrifugación en fracciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El colesterol y los triglicéridos se sintetizan en el hígado, se incorporan a las VLDL y se liberan al plasma. Los niveles elevados de colesterol total (C total), LDL-C y apolipoproteína B (un complejo de membrana para el LDL-C y el VLDL-C) promueven la aterosclerosis humana y la disminución de los niveles de HDL-C y su complejo de transporte; la apolipoproteína A también se asocia con el desarrollo de la aterosclerosis. Además, la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en los seres humanos pueden variar directamente con el nivel de colesterol total y de colesterol LDL e inversamente con el nivel de colesterol HDL. Además, las investigaciones sugieren que el colesterol no HDL es un indicador de hipertrigliceridemia, enfermedad vascular, enfermedad aterosclerótica y afecciones relacionadas. De hecho, el NCEP ATP III especifica la reducción del colesterol no-HDL como objetivo del tratamiento.
- 20 20 Los ácidos grasos omega-3 pueden regular los niveles de lípidos plasmáticos, las funciones cardiovasculares e inmunitarias, la acción de la insulina y el desarrollo neuronal y la función visual. Los aceites marinos, también denominados comúnmente aceites de pescado, son una fuente de ácidos grasos omega-3, entre los que se encuentran el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), que se ha comprobado que regulan el metabolismo de los lípidos. Los aceites vegetales y los aceites microbianos también son fuentes de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 pueden tener efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, la hipertensión y la hipertrigliceridemia, y sobre la actividad del complejo fosfolípido del factor de coagulación VII. Los ácidos grasos omega-3 también pueden reducir los triglicéridos séricos, aumentar el colesterol HDL sérico, disminuir la presión arterial sistólica y diastólica y/o la frecuencia del pulso, y pueden reducir la actividad del complejo fosfolípido del factor de coagulación sanguínea VII. Además, los ácidos grasos omega-3 son generalmente bien tolerados, sin dar lugar a efectos secundarios graves.
- 25 30 Se han desarrollado varias formulaciones de ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, una forma de mezcla de ácidos grasos omega-3 es un concentrado de ácidos grasos primarios omega-3, de cadena larga, poliinsaturados de aceite de pescado que contiene DHA y EPA, como los que se venden bajo la marca Omacor® / Lovaza™ / Zodin® / Seacor®. Véase, por ejemplo, U.S. Patent nº 5.502.077, 5,656,667 y 5,698,594. En concreto, cada cápsula de 1000 mg de Lovaza™ contiene al menos un 90% de ácidos grasos omega-3 éster etílico (84% EPA/DHA); aproximadamente 465 mg de éster etílico EPA y aproximadamente 375 mg de éster etílico DHA.
- 35 40 Además, por ejemplo, los ésteres etílicos de EPA/DHA también se han utilizado en composiciones para la administración de fármacos terapéuticos. Por ejemplo, U.S. Patent nº 6.284.268 (Cyclosporine Therapeutics Ltd.) describe una microemulsión autoemulsionante o composiciones farmacéuticas preconcentradas de emulsión que contienen un aceite de ácido graso omega-3 y un agente terapéutico poco soluble en agua, como la ciclosporina, para su administración oral. Se afirma que las ciclosporinas tienen efectos terapéuticos aditivos o sinérgicos con el aceite de ácidos grasos omega-3. La patente '268 divulga una mayor solubilidad y estabilidad de las formulaciones de ciclosporina que comprenden aceites de ácidos grasos omega-3. Del mismo modo, WO99/29316 A1 divulga composiciones farmacéuticas de microemulsión o emulsión preconcentrada autoemulsionantes que contienen un aceite de ácido graso omega-3, como un aceite de pescado, y un agente terapéutico poco soluble en agua, como la ciclosporina, que se formulan para su administración, en particular, oral, a un ser humano. Las composiciones incluyen un aceite de ácido graso omega-3, un agente terapéutico y un tensioactivo o mezcla de tensioactivos. El documento WO 99/29300 (RTP Pharma) se refiere a formulaciones autoemulsionantes de fenofibrato basadas en un

- 5 componente hidrofóbico seleccionado entre triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres y ácidos grasos y sus derivados. EP1157692 divulga una composición que comprende 80-90% de DHA y EPA en forma de ácido libre (reivindicaciones 1-5) y se utiliza o el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples factores de riesgo representados por la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hipertensión y la hiperactividad del factor VII de coagulación sanguínea (reivindicación 21). En el apartado 51 se menciona un tensioactivo como otro ingrediente inactivo. El único ejemplo de formulación se refiere a una cápsula de gelatina blanda, que no contiene un tensioactivo no iónico.
- 10 Sin embargo, la evidencia sugiere que los ácidos grasos de cadena larga y los alcoholes de hasta al menos C₂₄ se interconvierten de forma reversible. Existen sistemas enzimáticos en el hígado, los fibroblastos y el cerebro que convierten los alcoholes grasos en ácidos grasos. En algunos tejidos, los ácidos grasos pueden volver a reducirse a alcoholes. El grupo funcional del ácido carboxílico de las moléculas de ácidos grasos es el objetivo de la unión, pero este grupo ionizable puede impedir que la molécula atraviese las membranas celulares, como las de la pared intestinal. En consecuencia, los grupos funcionales de los ácidos carboxílicos suelen estar protegidos como ésteres. El éster es menos polar que el ácido carboxílico y puede atravesar más fácilmente las membranas de las células grasas. Una vez en el torrente sanguíneo, el éster puede ser hidrolizado de nuevo al ácido carboxílico libre por la enzima esterasa en la sangre. Sin embargo, es posible que las enzimas plasmáticas no hidrolicen el éster con suficiente rapidez y que la conversión del éster en ácido carboxílico libre tenga lugar predominantemente en el hígado. Los ésteres étilicos de los ácidos grasos poliinsaturados también pueden ser hidrolizados a ácidos carboxílicos libres in vivo.
- 15 20 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad en la técnica de composiciones y/o procedimientos que mejoren o potencien la solubilización, digestión, biodisponibilidad y/o absorción de los ácidos grasos omega-3 in vivo, manteniendo la capacidad de atravesar las membranas celulares.
- 25 La presente divulgación se dirige a un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, donde el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo como se define en las reivindicaciones.
- 30 35 La presente divulgación también se dirige a un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 88% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80 y mezclas de los mismos, como se define en las reivindicaciones.
- 40 45 La presente divulgación también proporciona un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), un sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o un sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS) que comprende un preconcentrado farmacéutico como se define en las reivindicaciones, donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.
- 50 La presente divulgación proporciona además un uso de un preconcentrado farmacéutico que comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende EPA y DHA en forma de ácido libre y al menos un tensioactivo no iónico elegido entre copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrofóbico central (polioxipropileno (polí(óxido de propileno)) con un polímero hidrofílico (polioxietileno (polí(óxido de etileno)) en cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo macrogol, éteres de laurilo macrogol, éteres de oleil macrogol, estearatos macrogol, polioxámeros y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1 para mejorar al menos un parámetro elegido entre la hidrólisis, la solubilidad, la biodisponibilidad, la absorción y sus combinaciones del ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).
- 55 60 Además, la presente divulgación también proporciona un preconcentrado farmacéutico que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de aceites de ácidos grasos como ingrediente farmacéutico activo y que no comprende un agente activo adicional, que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docohexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, donde el EPA y el DHA están en forma de ácido libre y al menos un tensioactivo no iónico elegido entre copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrófobo central [polioxipropileno (polí(óxido de propileno)] con un polímero hidrófilo [polioxietileno (polí(óxido de etileno)] en cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo macrogol, éteres de laurilo macrogol, éteres de oleil macrogol, estearatos macrogol, polioxámeros y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1 para su uso en el tratamiento de al menos un problema de salud elegido entre los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio.

La presente divulgación se dirige adicionalmente a un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS) que comprende un preconcentrado farmacéutico que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de aceites de ácidos grasos como ingrediente farmacéutico activo y que no comprende un agente activo adicional, que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre y al menos un tensioactivo no iónico elegido entre copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrófobo central [polioxipropileno (poli(óxido de propileno)] con un polímero hidrófilo [polioxietileno (poli(óxido de etileno)] en cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo macrogol, éteres de laurilo macrogol, éteres de oleil macrogol, estearatos macrogol, polioxámeros y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1, en el que el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa para su uso en el tratamiento de al menos un problema de salud elegido entre los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio.

Descripción

La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier materia que quede fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento, diagnóstico o cirugía se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento, diagnóstico o cirugía del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Los aspectos particulares de la divulgación se describen con mayor detalle a continuación.

Los términos y definiciones tal y como se utilizan en la presente solicitud y se aclaran en el presente documento pretenden representar el significado dentro de la presente divulgación.

Las formas singulares "a", "uno" y "el" incluyen una referencia plural a menos que el contexto dicte lo contrario.

Los términos "aproximadamente" y "sobre" significan ser casi igual a un número o valor de referencia. Tal y como se utilizan en este documento, los términos "aproximadamente" y "sobre" deben entenderse en general como el $\pm 10\%$ de una cantidad, frecuencia o valor especificado.

Los términos "administrar", "administración" o "administrado", tal y como se utilizan en el presente documento, se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o recetar, ya sea por un profesional de la salud o su agente autorizado o bajo su dirección, un preconcentrado de acuerdo con la divulgación, y (2) poner, tomar o consumir por el propio paciente o persona, un preconcentrado de acuerdo con la divulgación.

La presente divulgación proporciona preconcentrados farmacéuticos que comprenden una mezcla de aceites de ácidos grasos y al menos un surfactante, y procedimientos de uso de los mismos. Los preconcentrados de la presente divulgación pueden producir dispersiones de tamaño medio de partícula bajo o muy bajo cuando se mezclan con un medio acuoso. Estas dispersiones pueden caracterizarse como nanoemulsiones, microemulsiones o emulsiones. Por ejemplo, se cree que al ser administrados, los preconcentrados producen dispersiones con los fluidos gástricos u otros fluidos fisiológicos generando sistemas de administración de fármacos auto-nanoemulsionantes (SNEDDS), sistemas de administración de fármacos auto-microemulsionantes (SMEDDS) o sistemas de administración de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS).

Mezcla de aceites de ácidos grasos

Las composiciones de la presente divulgación comprenden al menos una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Tal como se utiliza aquí, el término "mezcla de aceites de ácidos grasos" incluye aceites de ácidos grasos, como los insaturados (por ejemplo, monoinsaturados, poliinsaturados) o saturados, así como ésteres farmacéuticamente aceptables, ácidos libres, mono, di y triglicéridos, derivados, conjugados, precursores, sales y mezclas de los mismos.

La mezcla de aceites de ácidos grasos comprende los ácidos grasos omega-3, EPA y DHA en forma de ácido libre.

El término "ácidos grasos omega-3" incluye los ácidos grasos omega-3 naturales y sintéticos, así como los ésteres farmacéuticamente aceptables, los ácidos libres, los triglicéridos, los derivados, los conjugados (véase, por ejemplo, Zaloga et al., U.S. Patent Application Publication. nº 2004/0254357 y Horrobin et al., U.S. Patent nº 6.245.811. precursores, sales y mezclas de los mismos. Los ejemplos de aceites de ácidos grasos omega-3 incluyen, entre otros, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, como el ácido eicosapentaenoico

- (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA), el ácido α -linolénico (ALA), el ácido heneicosapentaenoico (HPA), el ácido docosapentaenoico (DPA), el ácido eicosatetraenoico (ETA), el ácido eicosatrienoico (ETE) y el ácido octadecatetraenoico (es decir, ácido estearylénico, STA); ésteres de ácidos grasos omega-3 con glicerol, como los mono, di y triglicéridos; y ésteres de los ácidos grasos omega-3 y un alcohol primario, secundario y/o terciario, como, por ejemplo, ésteres metílicos de ácidos grasos y ésteres etílicos de ácidos grasos. Los ácidos grasos omega-3, los ésteres, los triglicéridos, los derivados, los conjugados, los precursores, las sales y/o las mezclas de los mismos según la presente divulgación pueden utilizarse en su forma pura y/o como componente de un aceite, por ejemplo, como aceite marino (por ejemplo, aceite de pescado y concentrados de aceite de pescado purificados), aceites de algas, aceites microbianos y aceites vegetales.
- La mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA y DHA en forma de ácido libre. Sin estar limitado por la teoría, se cree que los ácidos grasos libres pueden mejorar la lipólisis de los ácidos grasos en el cuerpo, por ejemplo, la interconversión de los ésteres de ácidos grasos y/o los triglicéridos a la forma de ácido graso libre para una absorción eficiente. Una mezcla de aceite de ácido graso que comprende ácidos grasos libres puede, por ejemplo, proporcionar una mayor hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción o cualquier combinación de los mismos de los ácidos grasos in vivo
- La mezcla de aceites de ácidos grasos de la presente divulgación puede comprender además al menos un ácido graso distinto de EPA y DHA. Entre los ejemplos de dichos ácidos grasos se encuentran, entre otros, los ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA y los ácidos grasos omega-6. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente divulgación, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un ácido graso distinto del EPA y el DHA elegido entre el ácido α -linolénico (ALA), el ácido heneicosapentaenoico (HPA), el ácido docosapentaenoico (DPA), el ácido eicosatetraenoico (ETA), el ácido eicosatrienoico (ETE) y el ácido estearylénico (STA). En algunas realizaciones, el al menos un ácido graso distinto del EPA y el DHA se elige entre el ácido linoleico, el ácido gamma-linolénico (GLA), el ácido araquidónico (AA), el ácido docosapentaenoico (es decir, el ácido osbond) y sus mezclas. Otros ejemplos de ácidos grasos son, entre otros, el ácido oleico, el ácido ricinoleico, el ácido erúlico y sus mezclas. En al menos una realización, el al menos otro ácido graso distinto del EPA y el DHA es un ácido graso poliinsaturado. En algunas realizaciones, el al menos un ácido graso distinto del EPA y el DHA está en una forma elegida entre el éster etílico, el triglicérido y el ácido libre.
- En algunas realizaciones, el al menos otro ácido graso distinto del EPA y el DHA se elige entre el ácido oleico, el ácido ricinoleico, el ácido linoleico y el ácido erúlico. En una realización, el al menos otro ácido graso comprende ácido oleico o ácido linoleico.
- Ejemplos de otros ácidos grasos, o mezclas de los mismos, incluidos en la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, los ácidos grasos definidos en la Farmacopea Europea de Ésteres de Etilo Omega-3 90 y aceites marinos purificados, la Farmacopea Europea de Triglicéridos de Ácidos Omega-3, la Farmacopea Europea de Ésteres de Etilo de Ácidos Omega-3 60, la monografía de la Farmacopea Europea de Aceite de Pescado Rico en Ácidos Omega-3, y/o por ejemplo la monografía de aceite de pescado de la USP.
- Los ejemplos comerciales de mezclas de aceites de ácidos grasos que comprenden diferentes ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a: Incromega™ concentrados de aceite marino omega-3 como Incromega™ TG7010 SR, Incromega™ E7010 SR, Incromega™ TG6015, Incromega™ EPA500TG SR, Incromega™ E400200 SR, Incromega™ E4010, Incromega™ DHA700TG SR, Incromega™ DHA700E SR, Incromega™ DHA500TG SR, Incromega™ TG3322 SR, Incromega™ E3322 SR, Incromega™ TG3322, Incromega™ E3322, Incromega™ Trio TG/EE (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra); EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, EPAX5500EE, EPAX5500TG, EPAX5000EE, EPAX5000TG, EPAX6000EE, EPAX6000TG, EPAX6000FA, EPAX6500EE, EPAX6500TG, EPAX4510TG, EPAX1050TG, EPAX2050TG, EPAX 7010TG, EPAX7010EE, EPAX6015TG/EE, EPAX4020TG, y EPAX4020EE (EPAX es una filial propiedad de la empresa noruega Austevoll Seafood ASA); Omacor® / Lovaza™ / Zodin® / Seacor® producto farmacéutico acabado, K85EE, y AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS); Concentrados de aceite de pescado MEG-3® EPA/DHA (Ocean Nutrition Canada); DHA FNO "Functional Nutritional Oil" y DHA CL "Clear Liquid" (Lonza); Superba™ Krill Oil (Aker); productos omega-3 con DHA producidos por Martek; aceite de krill Neptune (Neptune); productos de aceite de hígado de bacalao y concentrado de aceite de pescado antirreflujo (TG) producidos por Mollers; aceite de pescado Lysi Omega-3; mezcla de aceite de hígado de bacalao Seven Seas Triomega® (Seven Seas); Fri Flyt Omega-3 (Vesterålens); y Epadel (Mochida). Dichas realizaciones comerciales prevén diversos ácidos grasos omega-3, combinaciones y otros componentes como resultado del proceso de transesterificación o del método de preparación para obtener el/los ácido/s graso/s omega-3 de diversas fuentes, como las marinas, las algas, las microbianas y las vegetales.
- En algunas realizaciones de la presente divulgación, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos un derivado de ácido graso, como un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido. El al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa sustituido puede estar sustituido, por ejemplo, en el segundo átomo de carbono del grupo funcional del ácido graso omega-3 con al menos un sustituyente elegido entre hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo, como grupos alquilo C₁-C₃, y grupos alcoxi. En una realización de la presente divulgación, el al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido se elige entre ácidos grasos mono-sustituidos y di-sustituidos. En

una realización, el al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido se elige entre alquenos C₁₄-C₂₄ alfa-sustituidos que tienen de 2 a 6 dobles enlaces. En otra realización, el al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido se elige entre los alquenos C₁₄-C₂₄ alfa-sustituidos que tienen 5 o 6 dobles enlaces en configuración cis.

- 5 En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA y/o DHA en forma de un derivado de ácido graso alfa-sustituido. Por ejemplo, en una realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA en forma de un derivado alfa-sustituido. En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende DHA en forma de un derivado alfa-sustituido. En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA y DHA en forma de un derivado alfa-sustituido.
- 10 En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA y DHA, y además comprende al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende EPA y DHA, y al menos uno de los EPA y DHA en forma de derivado alfa-sustituido.
- 15 En otra realización, el EPA y el DHA de la mezcla de ácidos grasos es al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido.
- 20 La mezcla de aceites de ácidos grasos según la presente divulgación puede derivarse de aceites animales y/o de aceites no animales. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la mezcla de aceites de ácidos grasos se deriva de al menos un aceite elegido entre el aceite marino, el aceite de algas, el aceite de origen vegetal y el aceite microbiano. Los aceites marinos incluyen, por ejemplo, el aceite de pescado, el aceite de krill y la composición lipídica derivada del pescado. Los aceites de origen vegetal incluyen, por ejemplo, el aceite de linaza, el aceite de canola, el aceite de semilla de mostaza y el aceite de soja. Los aceites microbianos incluyen, por ejemplo, los productos de Martek. En al menos una realización de la presente divulgación, la mezcla de aceites de ácidos grasos se deriva de un aceite marino, como un aceite de pescado. En al menos una realización, el aceite marino es un aceite de pescado purificado.
- 25 En algunas realizaciones, los ácidos grasos se obtienen mediante una transesterificación del aceite corporal de una especie de pescado graso procedente, por ejemplo, de la anchoa o del aceite de atún, y posteriores procesos de purificación fisicoquímica, incluido el fraccionamiento con urea seguido de una destilación molecular. En algunas realizaciones, la mezcla de petróleo crudo también puede someterse a un proceso de despojo para disminuir la cantidad de contaminantes ambientales y/o colesterol antes de la transesterificación.
- 30 En otra realización, los ácidos grasos se obtienen mediante el uso de técnicas de extracción de CO₂ supercrítico o de cromatografía, por ejemplo, para concentrar el EPA y el DHA primarios a partir de concentrados de aceite de pescado.
- 35 En una realización, la mezcla de aceite de ácido graso en forma de ácido libre es una mezcla de aceite de ácido graso K85FA obtenida por hidrólisis de una mezcla de aceite de ácido graso K85EE.
- 40 En algunas realizaciones de la presente divulgación, al menos uno de los ácidos grasos omega-3 de la mezcla de aceites de ácidos grasos tiene una configuración cis. Los ejemplos incluyen, entre otros, el ácido (todo-Z)-9,12,15-octadecatrienoico (ALA), el ácido (todo-Z)-6,9,12,15-octadecatetraenoico (STA), el ácido (todo-Z)-11,14,17-elcosatrienoico (ETE), el ácido (todo-Z)-5,8,11,14,17-elcosapentaenoico (EPA) (todo-Z)-4,7,10,13,16,19-ácido docosahexaenoico (DHA), (todo-Z)-8,11,14,17-ácido eicosatetraenoico (ETA), (todo-Z)-7,10,13,16,19-ácido docosapentaenoico (DPA), (todo-Z)-6,9,12,15,19-ácido heicosapentaenoico (HPA); (todo-Z)-5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico, (todo-Z)-4,7,10,13,16-ácido docosapentaenoico (ácido osbond), (todo-Z)-9,12-ácido octadecadienoico (ácido linoleico), (todo-Z)-5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico (AA), (todo-Z)-6,9,12-ácido octadecatetraenoico (GLA); (Z)-9-octadecenoico (ácido oleico), 13(Z)-docosenoico (ácido erúcico), (R-(Z))-12-hidroxi-9-octadecenoico (ácido ricinoleico).
- 45 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre 1:10 y 10:1, entre 1:8 y 8:1, entre 1:6 y 6:1, entre 1:5 y 5:1, entre 1:4 y 4:1, entre 1:3 y 3:1, o entre 1:2 y 2:1. En al menos una realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 2:1. En al menos una realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. En al menos una realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre 1,2 y 1,3 aproximadamente.

Farmacéutica

- 55 La mezcla de aceites de ácidos grasos actúa como un ingrediente farmacéutico activo (API). Por ejemplo, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos y al menos un tensioactivo como se define en las reivindicaciones. La mezcla de aceites de ácidos grasos está presente en una cantidad farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en el presente documento, el

termino "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para tratar, por ejemplo, reducir y/o aliviar los efectos, síntomas, etc., de al menos un problema de salud en un sujeto que lo necesita.

La mezcla de aceites de ácidos grasos no comprende un agente activo adicional.

5 En el preconcentrado farmacéutico, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos. En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, como al menos un 85%, al menos un 90% o al menos un 95% en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos. En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende alrededor del 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, como por ejemplo alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, o 10 cualquier número intermedio, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la mezcla de aceite de ácidos grasos comprende de aproximadamente 75% a 15 aproximadamente 95% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácidos grasos, como por ejemplo de aproximadamente 75% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 88%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, entre el 80% y el 95%, entre el 80% y el 90%, entre el 80% y el 85%, entre el 85% y el 95%, entre el 85% y el 90%, y además, por ejemplo, entre el 90% y el 95% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceites grasos, o cualquier número intermedio. En al menos una realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende entre un 80% y un 85% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, como por ejemplo entre un 80% y un 88%, como por ejemplo un 84%, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

20 En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un 95% de EPA o DHA, o EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre.

En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos puede comprender otros ácidos grasos omega-3. Por 25 ejemplo, la presente divulgación abarca al menos un 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

En una realización, por ejemplo, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 88% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, donde el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; donde la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos el 90% de ácidos grasos omega-3 en forma de ácido libre, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

30 En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende desde aproximadamente el 75% hasta aproximadamente el 88% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; en la que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos el 90% de ácidos grasos omega-3 en forma de ácido libre, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, y en la que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende ácido α -linolénico (ALA) en forma de ácido libre.

35 En una realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende entre un 80% y un 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre, y además comprende ácido docosapentaenoico (DPA) en forma de ácido libre.

En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende de aproximadamente el 80% a 40 aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre, y además comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 4% de ácido (todo-Z omega-3)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico (HPA) en forma de ácido libre, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

45 En otra realización, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y desde el 1% hasta aproximadamente el 4% de ácidos grasos distintos del EPA y el DHA, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que los ácidos grasos distintos del EPA y el DHA tienen átomos de carbono C₂₀, C₂₁ o C₂₂.

En al menos algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos puede comprender K85FA (Pronova BioPharma Norge AS).

50 **Tensioactivo / Preconcentrado**

La presente divulgación proporciona una composición preconcentrada. Tal como se utiliza aquí, el término "preconcentrado" se refiere a una composición que comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos y al menos un tensioactivo.

Un tensioactivo puede, por ejemplo, reducir la tensión superficial de un líquido o la tensión superficial entre dos líquidos. Por ejemplo, los tensioactivos según la presente divulgación pueden reducir la tensión superficial entre la mezcla de aceites de ácidos grasos y una solución acuosa.

5 Desde el punto de vista químico, los tensioactivos son moléculas con al menos una parte hidrofílica y otra hidrofóbica (es decir, lipofílica). Las propiedades de los tensioactivos pueden reflejarse en el valor del equilibrio hidrofílico-lipófilo (HLB) del tensioactivo, en el que el valor HLB es una medida del grado de propiedades hidrofílicas frente a las lipófilas de un tensioactivo. El valor de HLB oscila normalmente entre 0 y 20, donde un valor de HLB de 0 representa un alto carácter hidrofílico, y un HLB de 20 representa un alto carácter lipofílico. Los tensioactivos se utilizan a menudo en combinación con otros tensioactivos, en los que los valores HLB son aditivos. El valor HLB de las mezclas de tensioactivos puede calcularse como sigue:

10 HLB_A (fracción de tensioactivo A) + HLB_B (fracción de tensioactivo B) = mezcla HLB_{A+B}

Los tensioactivos se clasifican generalmente como tensioactivos iónicos, por ejemplo, tensioactivos aniónicos o catiónicos, y tensioactivos no iónicos. Si el tensioactivo contiene dos grupos de carga opuesta, se denomina tensioactivo zwitteriónico. Otros tipos de tensioactivos son, por ejemplo, los fosfolípidos.

15 En la presente divulgación, el preconcentrado comprende al menos un tensioactivo elegido entre tensioactivos no iónicos, elegidos entre copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrófobo central (polioxipropileno (óxido de polipropileno)) con un polímero hidrófilo (polioxietileno (poli(óxido de etileno)) en cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán polioxietilenados, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo de macrogol, éteres de laurilo de macrogol, éteres de oleil de macrogol, estearatos de macrogol, polioxámeros y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1.

20

A continuación, se mencionan ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos adecuados para la presente divulgación.

25 Los tensioactivos Pluronic® son copolímeros no iónicos compuestos por un polímero central hidrofóbico (polioxipropileno(poli(óxido de propileno)) con un polímero hidrófilo (polioxietileno(poli(óxido de etileno)) en cada lado. En la tabla 1 se enumeran varios productos Pluronic® disponibles en el mercado.

Tabla 1: Ejemplos de tensioactivos Pluronic®.

	Tipo	Peso molecular medio (D)	Valor HLB
Pluronic® L-31	No iónico	1100	1,0-7,0
Pluronic® L-35	No iónico	1900	18,0-23,0
Pluronic® L-61	No iónico	2000	1,0-7,0
Pluronic® L-81	No iónico	2800	1,0-7,0
Pluronic® L-64	No iónico	2900	12,0-18,0
Pluronic® L-121	No iónico	4400	1,0-7,0
Pluronic® P-123	No iónico	5800	7-9
Pluronic® F-68	No iónico	8400	> 24
Pluronic® F-108	No iónico	14600	> 24

30 Los Brij® son tensioactivos no iónicos que comprenden éteres de polietileno. En la tabla 2 se enumeran varios productos Brij® disponibles en el mercado.

ES 2 881 885 T3

Tabla 2: Ejemplos de tensioactivos Brij®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Brij® 30	No iónico	Polioxietileno(4) lauril éter	9,7
Brij® 35	No iónico	polioxietileno (23) lauril éter	16,9
Brij® 52	No iónico	Polioxietileno (2) éter cetílico	5,3
Brij® 56	No iónico	Polioxietileno (10) éter cetílico	12,9
Brij® 58	No iónico	Polioxietileno (20) éter cetílico	15,7
Brij® 72	No iónico	polioxietileno (2) estearil éter	4,9
Brij® 76	No iónico	polioxietileno (10) estearil éter	12,4
Brij® 78	No iónico	polioxietileno (20) estearil éter	15,3
Brij® 92V	No iónico	Polioxietileno (2) oleil éter	4,9
Brij® 93	No iónico	Polioxietileno (2) oleil éter	4
Brij® 96V	No iónico	polietilenglicol oleil éter	12,4
Brij® 97	No iónico	Polioxietileno (10) oleil éter	12
Brij® 98	No iónico	Polioxietileno (20) oleil éter	15,3
Brij® 700	No iónico	polioxietileno (100) estearil éter	18

Los Span® son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de sorbitán. Span® está disponible en diferentes fuentes, incluyendo Aldrich. En la tabla 3 se enumeran varios productos Span® disponibles en el mercado.

Tabla 3: Ejemplos de tensioactivos Span®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Span® 20	No iónico	monolaurato de sorbitán	8,6
Span® 40	No iónico	monopalmitato de sorbitán	6,7
Span® 60	No iónico	monoestearato de sorbitán	4,7
Span® 65	No iónico	tristearato de sorbitán	2,1
Span® 80	No iónico	monooleato de sorbitán	4,3
Span® 85	No iónico	Trioleato de sorbitán	1,8

Los Tween® (polisorbatos) son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de sorbitán de polioxietileno. En la tabla 4 se enumeran varios productos Tween® disponibles en el mercado.

Tabla 4: Ejemplos de tensioactivos Tween®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Tween® 20	No iónico	monolaurato de sorbitán de polioxietileno (20)	16,0
Tween® 40	No iónico	monopalmitato de sorbitán de polioxietileno (20)	15,6
Tween® 60	No iónico	monoestearato de sorbitán polioxilado	14,9
Tween® 65	No iónico	tristearato de sorbitán polioxilado	10,5
Tween® 80	No iónico	monooleato de polioxietileno(20)sorbitán	15,0
Tween® 85	No iónico	trioleato de sorbano de polioxietileno	11,0

Los Myrj® son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. En la tabla 5 se enumeran varios productos Myrj® disponibles en el mercado.

Tabla 5: Ejemplos de tensioactivos Myrj®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Myrj® 45	No iónico	monoestearato de polioxietileno	11,1
Myrj® 49	No iónico	monoestearato de polioxietileno	15,0
Myrj® 52	No iónico	monoestearato de polioxietileno	16,9
Myrj® 53	No iónico	monoestearato de polioxietileno	17,9

5

Los Cremophor® son tensioactivos no iónicos. En la tabla 6 se enumeran varios productos Cremophor® disponibles en el mercado.

Tabla 6: Ejemplos de tensioactivos Cremophor®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Cremophor®; EL	No iónico	aceite de ricino polioxietenado	2-14
Cremophor® RH40	No iónico	aceite de ricino polioxietenado hidrogenado	14-16
Cremophor® RH60	No iónico	aceite de ricino polioxietenado hidrogenado	15-17
Cremophor® RO	No iónico	aceite de ricino polioxietenado hidrogenado	16,1

- 10 De acuerdo con la presente divulgación, otros tensioactivos no iónicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, éter cetoestearílico de macrogol como cetomacrogol 1000 y éter cetoestearílico de polioxilo 20, hidroxiestearato de macrogol 15, éteres de lauril de macrogol como laureth 4 y lauromacrogol 400, éteres monometil de macrogol, éteres oleílicos de macrogol como éter oleílico de polioxilo 10, estearatos de macrogol como el estearato de polioxilo 40, nonoxinoles de menfegol como el nonoxinol-9, el nonoxinol-10 y el nonoxinol-11, octoxinoles como el octoxinol 9 y el octoxinol 10, polioxámeros como el polioxaleno, el polioxámero 188, el polioxámero 407, aceite de ricino polioxil como el aceite de ricino polioxil 35 y aceite de ricino polioxil hidrogenado como el aceite de ricino polioxil hidrogenado 40.
- 15

Otros ejemplos son

ésteres de sorbitán.

Los tensioactivos aniónicos adecuados para la presente divulgación incluyen, por ejemplo, sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico, sales de alquilsulfato como el dodecilsulfato de sodio y el laurilsulfato de amonio, éteres de sulfato como el lauril éter sulfato de sodio y sales de alquilbencenosulfonato.

5 Los tensioactivos catiónicos adecuados para la presente divulgación incluyen, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario como el cloruro de benzalconio, los cloruros de cetilpiridinio, los cloruros de bencetonio y los bromuros de trimetilamonio de cetilo u otras sales de trimetilalcaliamonio.

10 Los tensioactivos zwitteriónicos incluyen, entre otros, las dodecil betainas, los coco anfoglicinatos y las cocamidopropil betainas.

15 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el tensioactivo puede comprender un fosfolípido, un derivado del mismo o un análogo del mismo. Dichos tensioactivos pueden elegirse, por ejemplo, entre fosfolípidos naturales, sintéticos y semisintéticos, sus derivados y análogos. Los fosfolípidos pueden ser "naturales" o de origen marino elegidos entre, por ejemplo, fosfatidicolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. La fracción de

20 ácido graso puede elegirse entre 14:0, 16:0, 16:1n-7, 18:0, 18:1n-9, 18:1n-7, 18:2n-6, 18:3n-3, 18:4n-3, 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3 y 22:6n-3, o cualquier combinación de ellas. En una realización, la fracción de ácido graso se elige entre ácido palmítico, EPA y DHA. Los tensioactivos fosfolípidos ejemplares incluyen fosfatidicolinas con lípidos saturados, insaturados y/o poliinsaturados como la dioleoilfosfatidicolina, la dipentadecoilfosfatidicolina, la dilauoilfosfatidicolina dimiristoilfosfatidicolina, dipalmitoilfosfatidicolina, distearoilfosfatidicolina, di-ecopentaenoil(EPA)colina, didocosahexaenoil(DHA)colina, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, fosfatidilserinas y fosfatidilinositoles. Otros tensioactivos fosfolípidos ejemplares son la lecitina de soja, la lecitina de huevo, la fosfatidicolina dioleil, el fosfatidilglicerol distearoil, los fosfolípidos PEG-ilado y la fosfatidicolina dimiristoil.

En la Tabla 7 se enumeran otros tensioactivos ejemplares adecuados para la presente divulgación.

Tabla 7: Otros tensioactivos

Tensioactivo	Tipo	Valor HBL
Destearato de etilenglicol	No iónico	1,5
Monoestearato de glicerilo	No iónico	3,3
Monoestearato de propilenglicol	No iónico	3,4
Monoestearato de glicerilo	No iónico	3,8
Monolaurato de dietilenglicol	No iónico	6,1
Acacia	Aniónico	8,0
Bromuro de cetrimonio	Catiónico	23,3
Cloruro de cetilpiridinio	Catiónico	26,0
Polioxámero 188	No iónico	29,0
Lauril sulfato de sodio	Aniónico	40

25

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el al menos un tensioactivo no comprende Labrasol, Cremophor RH40, o la combinación de Cremophor y Tween-80.

En algunas realizaciones, el al menos un tensioactivo tiene un equilibrio hidrofílico-lipófilo (HLB) inferior a aproximadamente 10, como por ejemplo inferior a aproximadamente 9, o inferior a aproximadamente 8.

30

Co-tensioactivo

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente divulgación comprenden además al menos un co-tensioactivo. Tal como se utiliza en este documento, el término "co-tensioactivo" se refiere a una sustancia añadida, por ejemplo, al preconcentrado en combinación con al menos un tensioactivo para afectar, por ejemplo, aumentar o mejorar la emulsión y/o la estabilidad del preconcentrado, por ejemplo para ayudar a formar una emulsión. En algunas realizaciones, el al menos un co-tensioactivo es hidrofílico. En algunas realizaciones, el al menos un co-tensioactivo no está en forma de ácido libre.

Ejemplos de co-tensioactivos adecuados para la presente divulgación Incluyen, pero no se limitan a, alcoholes de cadena corta que comprenden de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, etanol), alcohol bencílico, dioles y trioles de alcanos (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles como PEG y PEG 400), éteres de glicol como tetraglicol y glicofurol (por ejemplo, éter de tetrahidrofurfurilo PEG), derivados de pirrolidina como N-metilpirrolidona (por ejemplo, Pharmasolve®) y 2-pirrolidona (por ejemplo, Soluphor® P), y sales biliares, por ejemplo desoxicolato de sodio. Otros ejemplos incluyen el oleato de etilo.

En algunas realizaciones, el al menos un co-tensioactivo comprende desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10%, en peso relativo al peso del preconcentrado.

Disolvente

En algunas realizaciones, las composiciones según la presente divulgación, como el preconcentrado, comprenden además al menos un disolvente. Como se utiliza aquí, el término "disolvente" significa una sustancia añadida al preconcentrado para afectar y/o alterar la consistencia del preconcentrado, por ejemplo, en una solución acuosa. En algunas realizaciones, el disolvente es hidrófilo. Los disolventes hidrófilos adecuados para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, los alcoholes, incluidos los alcoholes miscibles en agua, como el etanol absoluto y/o el glicerol, y los glicoles, por ejemplo, los glicoles obtenibles a partir de un óxido como el óxido de etileno, como el 1,2-propilenglicol. Otros ejemplos no limitantes son los polioles, como el polialquilenglicol, por ejemplo, el polí(C₂-₃)alquilenglicol, como el polietilenglicol. En al menos una realización, el al menos un disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el preconcentrado comprende al menos una sustancia que actúa tanto como co-tensioactivo como disolvente, por ejemplo un alcohol como el etanol. En otras realizaciones, el preconcentrado comprende al menos un co-tensioactivo y al menos un disolvente que son sustancias diferentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones el preconcentrado comprende etanol como co-tensioactivo y glicerol como disolvente.

El preconcentrado es un preconcentrado farmacéutico que comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos -17, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido graso libre; y al menos un tensioactivo, como se define en las reivindicaciones.

En una realización, por ejemplo, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo elegido entre el polisorbato 20, el polisorbato 80 y sus mezclas.

En una realización, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80 y mezclas de los mismos; en la que el menos un tensioactivo comprende menos del 40%, en peso, en relación con el peso del preconcentrado.

En otra realización, por ejemplo, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre, y ácido oleico; y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; en la que el al menos un tensioactivo comprende menos del 40%, en peso relativo al peso del preconcentrado.

En otra realización, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre, y ácido α-linoleico; y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; en el que el al menos un tensioactivo comprende menos del 35%, en peso relativo al peso del preconcentrado.

En otra realización, el preconcentrado farmacéutico comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos K85FA y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20 y polisorbato 80.

5 La proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 100:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 1:1 y -18- aproximadamente 8:1, entre aproximadamente 1,1 y 6:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 4:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1.

10 En algunas realizaciones, el al menos un tensioactivo comprende desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 40%, en peso en relación con el peso total del preconcentrado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el al menos un tensioactivo comprende entre un 5% y un 35%, entre un 10% y un 35%, entre un 15% y un 35%, entre un 15% y un 30%, o entre un 20% y un 30%, en peso, en relación con el peso total del preconcentrado. En una realización, el al menos un tensioactivo comprende aproximadamente el 20%, en peso, en relación con el peso total del preconcentrado.

SNEDDS/SMEDDS/SEDDS

15 El preconcentrado de la presente divulgación puede estar en forma de un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), un sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o un sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS), donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.

20 Sin estar limitado por la teoría, se cree que el preconcentrado forma un SNEDDS, SMEDDS, y/o SEDDS al entrar en contacto con los medios gástricos y/o intestinales en el cuerpo, donde el preconcentrado forma una emulsión que comprende partículas de micelas. La emulsión puede, por ejemplo, proporcionar una mayor o mejor estabilidad de los ácidos grasos para su absorción en el organismo y/o proporcionar una mayor superficie de absorción. Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS pueden, por lo tanto, proporcionar una hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción o cualquier combinación de las mismas de los ácidos grasos in vivo.

25 Generalmente, las formulaciones conocidas de SNEDDS/SMEDDS/SEDDS comprenden ~10 mg de un fármaco y - 500 mg de tensioactivos/co-tensioactivos. Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS divulgados actualmente pueden tener la relación opuesta, es decir, la cantidad de mezcla de aceite de ácido graso que comprende el ingrediente farmacéutico activo (API) es mayor que la cantidad de surfactante.

30 Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS actualmente divulgados pueden comprender un tamaño de partícula (es decir, un diámetro de partícula) que oscila entre unos 5 nm y unos 10 μ m. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tamaño de las partículas oscila entre unos 5 nm y 1 μ m, como por ejemplo entre unos 50 nm y 750 nm, entre unos 100 nm y 500 nm, o entre unos 150 nm y 350 nm.

Excipientes

35 Los preconcentrados y/o SNEDDS/SMEDDS/SEDDS divulgados actualmente pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéutico no activo, por ejemplo, un excipiente. Los ingredientes no activos pueden solubilizar, suspender, espesar, diluir, emulsionar, estabilizar, preservar, proteger, colorear, aromatizar, y/o moldear los ingredientes activos en una preparación aplicable y eficaz, de manera que pueda ser segura, conveniente, y/o aceptable para su uso. El al menos un ingrediente no activo puede elegirse entre el dióxido de silicio coloidal, la crospovidona, el monohidrato de lactosa, la lecitina, la celulosa microcristalina, el alcohol polivinílico, la povidona, el lauril sulfato de sodio, el estearil fumarato de sodio, el talco, el dióxido de titanio y la goma xantana.

40 Los preconcentrados y/o SNEDDS/SMEDDS/SEDDS que se divultan actualmente pueden comprender además al menos un antioxidante. Los ejemplos de antioxidantes adecuados para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, α -tocoferol (vitamina E), EDTA disódico de calcio, acetatos de alfa tocoferilo, butilhidroxitoluenos (BHT) y butilhidroxianisoles (BHA).

45 Las composiciones que se divultan actualmente pueden comprender además al menos un superdesintegrante. Los superdesintegrantes pueden, por ejemplo, mejorar la eficacia de los desintegrantes, lo que se traduce en una disminución de los niveles de uso en comparación con los desintegrantes tradicionales. Algunos ejemplos de superdesintegrantes son, entre otros, la carmelosa cruzada (una celulosa reticulada), la crospovidona (un polímero reticulado), el glicolato sódico de almidón (un almidón reticulado) y los polisacáridos de soja. Algunos ejemplos comerciales de superdesintegrantes son Kollidon® (BASF), Polyplasdone® XL (ISP) y Ac-DI-Sol (FMC BioPolymer).

50 En algunas realizaciones de la presente divulgación, la composición comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 25% de al menos un superdesintegrante en peso de la composición, como por ejemplo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% en peso, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% en peso de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden al menos un superdesintegrante están en forma de tableta.

Las composiciones actualmente divulgadas pueden administrarse, por ejemplo, en cápsulas, tabletas o cualquier otra forma de administración de fármacos. Por ejemplo, la composición puede estar encapsulada, como en una cápsula de gelatina. En algunas realizaciones, el preconcentrado está encapsulado en una cápsula de gelatina.

5 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el contenido de relleno de la cápsula oscila entre aproximadamente 0,400 g y aproximadamente 1,600 g. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el contenido de relleno de la cápsula oscila entre aproximadamente 0,400 g y aproximadamente 1,300 g, entre aproximadamente 0,600 g y aproximadamente 1,200 g, entre aproximadamente 0,600 g y aproximadamente 0,800 g, entre aproximadamente 0,800 g y aproximadamente 1,000, entre aproximadamente 1,000 g y aproximadamente 1,200 g, o cualquier cantidad intermedia. Por ejemplo, en algunas realizaciones el contenido de relleno de la cápsula es de 10 aproximadamente 0,600 g, aproximadamente 0,800 g, aproximadamente 1.000 g o aproximadamente 1.200 g.

10 Las cápsulas que se divultan actualmente pueden fabricarse en condiciones de bajo oxígeno para inhibir la oxidación durante el proceso de fabricación. La preparación de cápsulas y/o microcápsulas de acuerdo con la presente divulgación puede llevarse a cabo siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura. Ejemplos de estos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de coacervación simples (ver, por ejemplo, ES 2009346, EP 0052510 y EP 0346879), procedimientos complejos de coacervación (véase, por ejemplo, GB 1393805), procedimientos de doble emulsión (véase, por ejemplo U.S. 4,652,441), procedimientos de emulsión simple (véase, por ejemplo U.S. 5,445,832), y procedimientos de evaporación de disolventes (véase, por ejemplo GB 2209937). Estos procedimientos pueden, por ejemplo, proporcionar un procesamiento continuo y flexibilidad en el tamaño de los lotes.

20 Procedimientos o usos

25 La presente divulgación abarca además que las composiciones reivindicadas son para su uso en procedimientos de tratamiento y/o regulación de al menos un problema de salud en un sujeto que lo necesita. Las composiciones actualmente divulgadas pueden administrarse, por ejemplo, en cápsulas, comprimidos o cualquier otra forma de administración de fármacos, a un sujeto para el tratamiento terapéutico y/o la regulación de al menos un problema de salud, incluyendo, por ejemplo, los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las 30 funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio. En algunas realizaciones, el al menos un problema de salud se elige entre la dislipidemia mixta, la dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio.

35 30 En una realización, las composiciones reivindicadas son para su uso en un procedimiento de tratamiento de al menos un problema de salud en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración al sujeto de un preconcentrado farmacéutico que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende al menos el 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y 40 al menos un tensioactivo como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el procedimiento trata al menos uno de los niveles elevados de triglicéridos, niveles de colesterol no-HDL, niveles de colesterol LDL y/o niveles de colesterol VLDL.

45 En algunas realizaciones, el preconcentrado forma un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), un sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o un sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS) en una solución acuosa. En algunas realizaciones, la solución acuosa es medio gástrico y/o medio intestinal.

50 La dosis diaria total de la mezcla de aceites grasos puede oscilar entre unos 0,600 g y unos 6,000 g. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis total de la mezcla de aceites grasos oscila entre unos 0,800 g y unos 4,000 g, entre unos 1,000 g y unos 4,000 g, o entre unos 1,000 g y unos 2,000 g.

45 Los preconcentrados que se divultan actualmente pueden administrarse de 1 a 10 dosis, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día, como una, dos, tres o cuatro veces al día, y además, por ejemplo, una, dos o tres veces al día. La administración puede ser oral o cualquier otra forma de administración que proporcione una dosis de ácidos grasos omega-3, a un sujeto.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente divulgación.

50 Ejemplos

Ejemplos 1-49: Emulsiones en agua pura

El ácido graso EPA (465 mg), el ácido graso DHA (375 mg) y el alfa-tocoferol (4 mg) se mezclan en un frasco de centelleo con diversos tensioactivos, como se indica en la Tabla 8. Se añade agua (10 ml) a 37 grados centígrados y se agita la mezcla durante 15 segundos con un mezclador Vortex. La mezcla se observa después de 1 minuto y

después de 5 minutos. La puntuación visual de la homogeneidad de la emulsión se califica de la siguiente manera: Sin emulsión = puntuación 0, emulsión pero no homogénea = puntuación 1, emulsión homogénea = puntuación 2.

La mezcla, después de mezclarse, se hace rodar también en un mezclador de rodillos durante 5 minutos. La puntuación visual para esta prueba de rodillo es la misma que la anterior.

Tabla 8: Emulsiones en agua pura.

Ejemplo	Tensioactivo(s)	Cantidad de tensioactivo (mg)
1	Ninguno	0
2	Brij® 30	100
3	Brij® 35	100
4	Brij® 52	100
5	Brij® 58	100
6	Brij® 72	100
7	Brij® 78	100
8	Brij® 92V	100
9	Brij® 93	100
10	Brij® 96V	100
11	Brij® 97	100
12	Brij® 98	100
13	Brij® 700	100
14	Brij® S-10	100
15	Pluronic® L-31	100
16	Pluronic® L-35	100
17	Pluronic® L-81	100
18	Pluronic® L-64	100
19	Pluronic® L-121	100
20	Pluronic® P-123	100
21	Pluronic® F-68	100
22	Pluronic® F-108	100
23	Span® 20	100
24	Span® 60	100

Ejemplo	Tensioactivo(s)	Cantidad de tensioactivo (mg)
25	Span® 65	100
26	Span® 80	100
27	Span® 85	100
28	Tween® 20	100
29	Tween® 40	100
30	Tween® 60	100
31	Tween® 80	100
32	Ácido algínico	100
33	Sal sódica del ácido algínico	100
34	Macrogolglicerol-hidroxiestearas 40	100
35	Lauril sulfato de sodio	100
36	1,2-Dipalmitoil-sn-glicerol etanolamina	100
37	1-Hexadecanol	100
38	1,2-Dipalmitoy-sn	100
39	Macrogol 400	100
40	Sal sódica del ácido mirístico	100
41	Brij® 52/ Macrogolglicerol-hidroxiestearas 40	30/20
42	Brij®62/Pluronic®L64	30/50
43	Span® 20/Pluronic® L64	40/90
44	Macrogol 400/ Macrogolglicerol-hydroxiestearas 40	120/60
45	Tween®20/Span®20	60/60
46	Tween®20/Span®20/Mac rogol 400	90/90/60
47	Span®20/Tween®20/Brij	70/100/40
48	Sal sódica de ácido algínicoSpan®60	110/60
49	Pluronic®F-68Piuronic® L64/Span®60	20/180/20

Ejemplos 50-55: Emulsiones en jugo gástrico artificial

El ácido graso EPA (465 mg) y el ácido graso DHA (375 mg) y el alfa-tocoferol (4 mg) se mezclan en un frasco de centelleo con varios tensioactivos como se muestra a continuación en la Tabla 9. El montaje experimental de los ejemplos siguientes es el mismo que el descrito anteriormente, salvo que se utiliza jugo gástrico artificial sin pepsina (Farmacopea Europea 6.0, página 274) en lugar de agua.

5

Tabla 9: Emulsiones en jugo gástrico artificial.

Ejemplo	Tensioactivo(s)	Cantidad de tensioactivo (mg)
50	Ninguno	0
51	Brij®52	100
52	Brij®96V	100
53	Pluronic®L64	100
54	Tween®40	100
55	Macrogolglicerol-Hidroxiesteras 40	100

Ejemplos 56-61. Emulsiones en líquido intestinal simulado

El ácido graso EPA (465 mg), el ácido graso DHA (375 mg) y el alfa-tocoferol (4 mg) se mezclan en un frasco de centelleo con diversos tensioactivos, como se indica en la Tabla 10. El montaje experimental de los ejemplos siguientes es el mismo que el descrito anteriormente, salvo que en lugar de agua se utiliza un líquido intestinal simulado de pH 6,8 sin polvo de páncreas (Farmacopea Europea 6.0, página 274).

10

Tabla 10: Emulsiones en líquido intestinal simulado.

Ejemplo	Tensioactivo(s)	Cantidad de tensioactivo (mg)
56	Ninguno	0
57	Brij®52	100
58	Brij®96V	100
59	Pluronic®L64	100
60	Tween®40	100
61	Macrogolglicerol-Hidroxiesteras 40	100

Ejemplos 62-63: Examen microscópico de las emulsiones

15

WO 2010/103402 PCT/IB2010/000791

Las emulsiones del Ejemplo 52 (jugo gástrico) y del Ejemplo 58 (líquido intestinal) se examinan al microscopio después de 24 horas de rodaje.

Ejemplos 64-67: Formulaciones farmacéuticas. SMEDDs, y SEDDs

20

Los siguientes ejemplos de la Tabla 11 ilustran formulaciones farmacéuticas, SMEDDs y SEDDs que pueden prepararse.

Tabla 11: Formulaciones farmacéuticas, SMEDDs, SEDDs

Ejemplo	Mezcla de aceites de ácidos grasos K85FA	Tensioactivo o sistema tensioactivo	La segunda mezcla de ácidos grasos es un concentrado de ésteres etílicos de aceite de pescado
64	X alrededor del 40%	Tween® 20 alrededor del 40%	X alrededor del 20%
65	X 40%	Tween® 20 40%	Ácido oleico EE 20%

En una realización, el tensioactivo se elige entre los tensioactivos Tween®, como 20, 40, 60, 80 y 85. Por ejemplo, una composición según la divulgación puede incluir al menos un tensioactivo elegido entre Tween® 20 y 40.

5 **Ejemplos: Formulaciones de emulsión/microemulsión preconcentrada**

Se prepararon las siguientes formulaciones de emulsión/microemulsiones preconcentradas según la divulgación.

Formulación farmacéutica 1: Una composición SEDDS

10 Se preparó una composición farmacéutica mezclando los siguientes componentes: Mezcla de ácidos grasos a) EPA-FA en una cantidad de 5,5 g y DHA-FA en una cantidad de 4,5 g (consiguiendo aproximadamente la proporción EPA:DHA en una mezcla de ácidos grasos K85EE o FA); b) una segunda mezcla de ácidos grasos en forma EE: oleato de etilo: Fluka 75100, 137044 50308P14 en una cantidad de 5,0 g; y como tensioactivo c): Tween® 20, grado de biología molecular, AppliChem Darmstadt, A4974,0250 lote 5N004174 en una cantidad de 10,0 g.

15 Se obtuvo una solución transparente y homogénea. Se determinó que la densidad de la formulación era de 1,03 g/ml. A continuación, la composición se introdujo en viales (tamaño del vial = 4 ml) que contenían cada uno (2450 mg X 1,25) = 3063 mg, se lavaron con nitrógeno y se sellaron con parafilm.

Formulación farmacéutica 2

La misma formulación ilustrada anteriormente se hizo con Tween® 80, en lugar de Tween® 20. Así, los ácidos grasos mixtos; EPA-FA (110 mg) + DHA-FA (90 mg), oleato de etilo (100 mg) y Tween 80 (200 mg). Se obtuvo una solución transparente y homogénea.

20

REIVINDICACIONES

1. Un preconcentrado farmacéutico que consiste en:

5 una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, donde el EPA y el DHA están en forma de ácido libre;

10 al menos un tensioactivo no iónico elegido entre copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrófobo central (polioxipropileno (polí(óxido de propileno)) con un polímero hidrófilo (polioxietileno (polí(óxido de etileno)) a cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo macrogol, éteres de laurilo macrogol, éteres de oleil macrogol, estearatos macrogol, polioxámeros, y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1; y, opcionalmente, al menos un cosurfactante que no esté en forma de ácido libre; y/o

15 al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable; y/o

20 al menos un ingrediente no activo elegido entre el dióxido de silicio coloidal, la crospovidona, la lactosa monohidratada, la lecitina, la celulosa microcristalina, el alcohol polivinílico, la povidona, el lauril sulfato de sodio, el estearil fumarato de sodio, el talco, el dióxido de titanio y la goma xantana; y/o

25 al menos un antioxidante; y/o

20 al menos un superdesintegrante.
2. Un preconcentrado farmacéutico para su uso en el tratamiento de al menos un problema de salud elegido entre los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la insuficiencia cardíaca, el postinfarto de miocardio, la dislipidemia mixta, dislipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, los niveles elevados de triglicéridos, los niveles de colesterol no HDL, los niveles de colesterol LDL y los niveles de colesterol VLDL, que comprende:

30 una cantidad farmacéuticamente eficaz de una mezcla de aceites de ácidos grasos como ingrediente farmacéutico activo y que no comprende un agente activo adicional, en la que la mezcla de aceites grasos comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y

35 al menos un tensioactivo no iónico elegido copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrófobo central (polioxipropileno (polí(óxido de propileno)) con un polímero hidrófilo (polioxietileno (polí(óxido de etileno)) a cada lado, éteres de polietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos polioxietilenados, aceites de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, éteres de cetoestearilo macrogol, éteres de laurilo macrogol, éteres de oleil macrogol, estearatos macrogol, polioxámeros, y mezclas de los mismos, en los que la proporción en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivo total del preconcentrado oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1.
3. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos.
4. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 3, en el que al menos uno de los ácidos grasos omega-3 tiene una configuración cis.
5. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende además al menos otro ácido graso distinto del EPA y el DHA elegido entre el ácido α -linolénico (ALA), el ácido heneicosapentaenoico (HPA), el ácido docosapentaenoico (DPA), el ácido eicosatetraenoico (ETA), el ácido eicosatrienoico (ETE), el ácido estearidónico (STA), el ácido linoleico, el ácido gamma-linolénico (GLA), el ácido araquidónico (AA), el ácido osbónico, el ácido oleico, el ácido ricinoleico, el ácido erúcico y sus mezclas.
6. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos se deriva de al menos un aceite elegido entre el aceite marino, el aceite de algas, el aceite de origen vegetal y el aceite microbiano.

7. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 6, en el que el aceite marino es un aceite de pescado purificado.
- 5 8. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que la relación en peso EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre aproximadamente 1:10 y 10:1, entre aproximadamente 1:8 y 8:1, entre aproximadamente 1:6 y 6:1, entre aproximadamente 1:5 y 5:1, entre aproximadamente 1:4 y 4:1, entre aproximadamente 1:3 y 3:1, entre aproximadamente 1:2 y 2:1, entre aproximadamente 1:1 y 2:1, o entre aproximadamente 1,2 y 1,3.
- 10 9. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 8, en el que la relación de peso EPA:DHA de la mezcla de aceites de ácidos grasos oscila entre aproximadamente 1:4 y 4:1.
- 15 10. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que el al menos un tensioactivo no iónico se elige entre polioxietileno(4) lauril éter polioxietileno(23) lauril éter, polioxietileno(2) éter cetílico, polioxietileno(20) éter cetílico, polioxietileno(2) éter estearílico, polioxietileno(20) éter estearílico, polioxietileno(2) oleil éter, polioxietileno(10) oleil éter polioxietileno(20) oleil éter, polioxietileno(100) estearil éter, polioxietileno(10) estearil éter, poloxámero 101, poloxámero 105, poloxámero 231, poloxámero 184, poloxámero 401, poloxámero 403, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán de polioxietileno(20), monopalmitato de sorbitán de polioxietileno(20), monoestearato de sorbitán de polioxietileno(20), monooleato de sorbitán de polioxietileno(20) y hidroxiestearato de macrogolglicerol 40.
- 20 11. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que el al menos un tensioactivo no iónico se elige entre una mezcla de polioxietileno(2) éter cetílico/hidroxiestearato de macrogolglicerol 40 (30/20), una mezcla de polioxietileno(2) éter cetílico/poloxámero 184 (30/50), una mezcla de monolaurato de sorbitán/poloxámero 184 (40/90), una mezcla de macrogol 400/hidroxiestearato de macrogolglicerol 40 (120/60), una mezcla de monolaurato de sorbitán polioxietileno(20)/monolaurato de sorbitán (60/60), una mezcla de monolaurato de sorbitán polioxietileno(20)/monolaurato de sorbitán/macrogol 400 (90/90/60), una mezcla de monolaurato de sorbitán/polioxietileno(20) monolaurato de sorbitán/polioxietileno(10) oleil éter (70/100/40), una mezcla de sal sódica de ácido algínico/monoestearato de sorbitán (110/60), y una mezcla de poloxámero 188/poloxámero 184/monoestearato de sorbitán (20/180/20).
- 25 12. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que el al menos un tensioactivo no iónico se elige entre el polisorbato 20, el polisorbato 40, el polisorbato 60, el polisorbato 80 y sus mezclas.
- 30 13. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que el al menos un tensioactivo comprende desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 40%, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 30%, o desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 25%, por ejemplo, aproximadamente el 20%, en peso en relación con el peso total del preconcentrado.
- 35 14. El preconcentrado farmacéutico para su uso según la reivindicación 2, que comprende además al menos un co-tensoactivo, con la condición de que el al menos un co-tensoactivo no esté en forma de ácido libre y se elija entre alcoholes de cadena corta que comprenden de 1 a 6 carbonos, alcohol bencílico, dioles y trioles de alcano, polietilenglicoles, éteres de glicol, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, sales biliares, oleato de etilo y mezclas de los mismos.
- 40 15. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 14, en el que el al menos un co-tensoactivo comprende desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10%, en peso respecto al peso total del preconcentrado.
- 45 16. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que la proporción de la mezcla de aceites de ácidos grasos:tensioactivos totales oscila entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 100:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 8:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 6:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1, entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 4:1, o entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1.
- 50 17. El preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, que comprende además al menos un disolvente farmacéuticamente aceptable, particularmente elegido entre etanol absoluto, glicerol, 1,2-propilenglicol y polialquilenglicol.

18. El preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, que comprende además al menos un antioxidante, que se elige particularmente entre tocoferol, disódico de calcio EDTA, acetatos de α -tocoferilo, butilhidroxitoluenos y butilhidroxianisoles.
- 5 19. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 o el preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, en el que el preconcentrado está en forma de cápsula de gelatina.
20. El preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 19, en el que el contenido de relleno de la cápsula oscila entre aproximadamente 0,400 g y aproximadamente 1,300 g, entre aproximadamente 0,600 g y aproximadamente 1,200 g, o entre aproximadamente 0,800 g y aproximadamente 1,000 g.
- 10 21. El preconcentrado farmacéutico para uso según la reivindicación 2, que comprende una mezcla de aceite de ácidos grasos que comprende de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 88% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácidos grasos, en la que el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80 y mezclas de los mismos.
- 15 22. El preconcentrado para uso según la reivindicación 21, que comprende además al menos un co-tensoactivo elegido entre el etanol.
23. El preconcentrado de la reivindicación 1, en el que el al menos un co-tensoactivo que no está en forma de ácido libre se elige entre alcoholes de cadena corta que comprenden de 1 a 6 carbonos, alcohol bencílico, dioles y trioles de alkanos, polietilenglicoles, éteres de glicol, N-metilpirrolidona, 2-pirrolidona, sales biliares, oleato de etilo y mezclas de los mismos.
- 20 24. El preconcentrado de la reivindicación 1, en el que el al menos un disolvente se elige entre etanol absoluto, glicerol, 1,2-propilenglicol y polialquilenglicol.
- 25 25. El preconcentrado de la reivindicación 1, en el que el al menos un antioxidante se elige entre α -tocoferol, disódico de calcio EDTA, acetatos de α -tocoferilo, butilhidroxitoluenos y butilhidroxianisoles.
26. El preconcentrado de la reivindicación 1, en el que el al menos un superdesintegrante se elige entre la carmelosa cruzada, la crospovidona, el glicolato sódico de almidón y los polisacáridos de soja.
- 30 27. Un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS), que comprende el preconcentrado de la reivindicación 1; donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.
28. El sistema según la reivindicación 27, en el que el tamaño de las partículas de la emulsión oscila entre unos 150 nm y unos 350 nm.
- 35 29. Un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), un sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS), o un sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS) que comprende el preconcentrado farmacéutico para su uso según la reivindicación 2, que comprende una mezcla de aceites de ácidos grasos que comprende al menos un 75% de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla de aceites de ácidos grasos, donde el EPA y el DHA están en forma de ácido libre; y al menos un tensioactivo no iónico; en el que el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa, para su uso en el tratamiento de al menos un problema de salud elegido entre los niveles irregulares de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares, las funciones inmunitarias, las funciones visuales, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal, la insuficiencia cardíaca y el postinfarto de miocardio.
- 40 30. Un preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 para su uso en medicina para mejorar al menos un parámetro elegido entre la hidrólisis, la solubilidad, la biodisponibilidad, la absorción y sus combinaciones de EPA y DHA.
- 45 31. Un preconcentrado farmacéutico según la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 30, en el que el preconcentrado forma un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante (SNEDDS), un sistema de administración de fármacos auto-microemulsionante (SMEDDS) o un sistema de administración de fármacos auto-emulsionante (SEDDS) en una solución acuosa.
- 50 32. Un preconcentrado farmacéutico para su uso según la reivindicación 2 para mejorar al menos un parámetro elegido entre la hidrólisis, la solubilidad, la biodisponibilidad, la absorción y sus combinaciones del ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).