

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 083**

51 Int. Cl.:  
**C11B 3/10** (2006.01)  
**A23D 9/00** (2006.01)  
**A23D 9/02** (2006.01)  
**A23L 1/30** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61P 3/02** (2006.01)  
**B01D 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **11162694 .1**  
96 Fecha de presentación: **25.08.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2354213**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.08.2011**

54 Título: **Reducción de esteroides y otros compuestos en aceites**

30 Prioridad:  
**26.08.2005 US 712029 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.11.2012**

73 Titular/es:  
**OCEAN NUTRITION CANADA LIMITED (100.0%)**  
**101 Research Drive Dartmouth**  
**Nova Scotia B2Y 4T6 , CA**

72 Inventor/es:  
**WANG, WEIJIE**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 391 083 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

Reducción de esteroides y otros compuestos en aceites

5 **Campo**

La materia divulgada se refiere a métodos de eliminación y/o reducción de compuestos en aceites (por ejemplo, aceites marinos) y a aceites preparados por los métodos divulgados. También se divulgan métodos de blanqueo de aceites.

10

**Antecedentes**

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) tales como los ácidos grasos omega-3 son vitales para la vida y el funcionamiento cotidianos. Por ejemplo, los efectos beneficiosos de los ácidos grasos omega-3 como el ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y el ácido cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) sobre la disminución de triglicéridos séricos están ahora bien establecidos. Estos compuestos también son conocidos por otros beneficios cardioprotectores. Véase, por ejemplo, Dyrberg, et al., en: *ω-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease*. Kristensen, et al., eds., Bi & Gi Publ., Verona-Springer-Verlag, Londres, págs. 217-26, 1995; O'Keefe y Harris, *Am. J. Cardiology* 2000, 85: 1239-41; Radack et al., "The effects of low doses of omega-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a randomized controlled trial." *Arch. Intern. Med.* 1991, 151: 1173-1180. De hecho, la Asociación americana del corazón también ha informado que los ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de cardiopatía coronaria. Otros beneficios de los AGPI son los relacionados con la prevención y/o el tratamiento de inflamación, enfermedades neurodegenerativas y desarrollo cognitivo. Véase, por ejemplo, Sugano, Michihiro, "Balanced intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits." *J. Oleo Sci.* 2001, 50(5): 305-311.

La fuente principal de muchos ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo los ácidos grasos omega-3, es el aceite de pescado. Se sabe que las dietas ricas en aceites de pescado tienen muchos efectos beneficiosos para cardiopatía coronaria, cáncer, artritis, alergias y otras enfermedades crónicas. (Véase, por ejemplo, The American Heart Association, Scientific Statement, "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease," noviembre 2002; Appel et al., "Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials." *Arch. Intern. Med.* 1993, 153(12):1429-1438; GISSI-Prevenzione Investigators. "Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial." *Lancet* 1999, 354: 447-455.)

35

Algunos aceites de pescado pueden contener compuestos que pueden ser no deseables para un propósito particular. Como tales, se han probado diversos métodos para eliminar y/o reducir los compuestos no deseables de los aceites de pescado. Por ejemplo, se ha probado la destilación para reducir el colesterol de los aceites de pescado, pero estos métodos requieren normalmente temperatura y presión extremas. Además, la destilación puede producir un aceite oscuro y puede afectar adversamente al sabor del aceite. Además, la destilación puede ser costosa a escala comercial, y a menudo los rendimientos son deficientes. También se han probado otros métodos que implican extracciones y/o transformaciones químicas pero el gasto en reactivos y la contaminación de los extractantes, disolventes y reactivos químicos pueden ser problemáticos.

40

En vista de los problemas asociados a la eliminación de compuestos no deseables de aceites de pescado, se necesitan en la técnica métodos para eliminar y/o reducir diversos compuestos de los aceites. También se necesitan aceites preparados a partir de estos métodos (por ejemplo, aceites con niveles reducidos de diversos compuestos no deseables). El objeto divulgado en el presente documento cumple estas y otras necesidades.

50 **Sumario**

De acuerdo con los propósitos de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos divulgados, tal como se realizan y se describen ampliamente en el presente documento, el objeto divulgado, en un aspecto, se refiere a composiciones y métodos para preparar y usar estas composiciones. En otro aspecto, el objeto divulgado se refiere a métodos de eliminación de compuestos (por ejemplo, esteroides) de composiciones tales como aceites marinos. En otro aspecto adicional, el objeto divulgado se refiere a métodos de blanqueo de composiciones. Aún adicionalmente, el objeto divulgado se refiere a composiciones preparadas por los métodos divulgados en el presente documento.

55

En parte se describirán ventajas adicionales en la descripción que sigue y en parte resultarán evidentes a partir de la descripción o se podrán aprender por la práctica de los aspectos descritos a continuación. Las ventajas descritas a continuación se realizarán y se conseguirán por medio de los elementos y combinaciones destacadas particularmente en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativas y no son restrictivas.

60

## Descripción detallada

Los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos descritos en el presente documento se pueden entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de aspectos específicos del objeto divulgado y los ejemplos incluidos en ella.

5 Antes de que los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos presentes se divulguen y se describan, se entenderá que los aspectos descritos a continuación no están limitados a métodos sintéticos específicos o a reactivos específicos, como tales, por supuesto, pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en el presente documento es para el propósito de describir únicamente aspectos particulares y no se desea que sea limitante.

Además, a lo largo de la presente memoria descriptiva, se hace referencia a diversas publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones en sus totalidades se incorporan en el presente documento por referencia dentro de esta solicitud para describir más plenamente el estado de la técnica al que pertenece la materia divulgada. 15 Las referencias divulgadas también se incorporan individual y específicamente por referencia en el presente documento para el material contenido en ellas que se analiza en la frase de la que depende la referencia.

### Definiciones generales

20 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia al número de términos, que se definirán para tener los siguientes significados:

En toda la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "comprendiendo" y "comprende", quiere decir incluyendo pero sin limitarse a, y no pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas.

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye mezclas de dos o más de estos compuestos, la referencia a "adsorbente" incluye mezclas de dos o más de estos adsorbentes, la referencia a "el aceite" incluye mezclas de dos o más de estos aceites, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" quiere decir que el acontecimiento o la circunstancia descrita posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o la circunstancia se produce y los casos en los que no.

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del anterior "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. También se debe entender que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto con relación al otro punto final como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay una serie de valores divulgados en el presente documento, y que cada valor también se divulga en el presente documento como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", entonces también se divulga "aproximadamente 10". También se entiende que cuando se divulga un valor, ese "menor de o igual al valor", "mayor de o igual al valor" y los intervalos posibles entre valores también se divulgan, como se entiende apropiadamente por el técnico experto. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", entonces "menor de o igual a 10" así como "mayor de o igual a 10" también se divulga. También se entiende que en toda la solicitud se proporcionan datos en una serie de diferentes formatos y que estos datos representan puntos finales y puntos iniciales e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se divulga un punto de datos particular "10" y un punto de datos particular de "15", se entiende que mayor de, mayor de o igual a, menor de, menor de o igual a, e igual a 10 y 15 se consideran divulgados así como entre 10 y 15. También se entiende que se divulga cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces también se divulgan 11, 12, 13 y 14.

Las referencias en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones concluyentes a partes en peso de un componente particular en una composición denota la relación en peso entre el componente y cualquier otro componente en la composición para el que se expresa una parte en peso. Por tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso de componente X y 5 partes en peso de componente Y, X e Y están presentes en una proporción en peso de 2:5, y están presentes en una proporción tal independientemente de si en el compuesto están contenidos componentes adicionales.

Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se establezca específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

65 Ahora se hará referencia en detalle a aspectos específicos de los materiales, compuestos, composiciones, artículos y métodos divulgados, cuyos ejemplos se ilustran en los ejemplos que acompañan.

Materiales y composiciones

En el presente documento se divulgan materiales, compuestos, composiciones y componentes que se pueden usar para, se pueden usar junto con, se pueden usar en la preparación para, o son productos de los métodos y composiciones divulgados. En el presente documento se divulgan estos y otros materiales, y se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales que aunque una referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutación individuales y colectivas de estos compuestos puede que no se divulgue explícitamente, cada una se contempla y se describe específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se divulga un compuesto y se analizan una serie de modificaciones que se pueden realizar en una serie de componentes o residuos del compuesto, se contemplan se pueden realizar cada una y todas las combinaciones y permutaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. Por tanto, si se divulga una clase de componentes A, B, y C así como una clase de componentes D, E, y F y se divulga un ejemplo de una composición de combinación A-D, entonces, incluso si cada uno no se cita individualmente, se contempla cada uno individual y colectivamente. Por tanto, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F se contemplan específicamente y se deben considerar divulgadas a partir de la divulgación de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Asimismo, cualquier subconjunto o combinación de estos también se contempla y se divulga específicamente. Por tanto, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se contemplan específicamente y se deben considerar divulgados a partir de la divulgación de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente divulgación incluyendo, pero sin limitarse a, etapas en métodos de preparación y uso de las composiciones divulgadas. Por tanto, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizarse con cualquier aspecto o combinación de aspectos específicos de los métodos divulgados, y que cada una de esas combinaciones se contempla específicamente y se debe considerar divulgada.

En un aspecto, se divulga en el presente documento, composiciones que son aceites. En muchos ejemplos, las composiciones se derivan de aceites marinos. Aceites marinos, como se usa en el presente documento, se refiere a aceites que se aíslan de la vida marina. Por ejemplo, aceites marinos pueden ser aceites que se aíslan de peces, moluscos, tales como calamar, sepia y/o pulpo, crustáceos, tales como kril, y mamíferos marinos, tales como focas y ballenas. Ejemplos específicos de aceites marinos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites de pescado del Atlántico, aceites de pescado del Pacífico, aceites de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado con prensado ligero, aceite de pescado con tratamiento alcalino, aceite de pescado tratado con calor, aceite de pescado dorado ligero y pesado, aceite de atún, aceite de bonito, aceite de lubina, aceite de fletán, aceite de emperador, aceite de barracuda, aceite de bacalao, aceite de alacha, aceite de sardina, aceite de sardina europea, aceite de anchoa, aceite de capelán, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de caballa del Atlántico, aceite de alacha del Atlántico, aceite de salmónidos, aceite de tiburón, aceite de calamar, aceite de pulpo, aceite de kril, aceite de foca, aceite de ballena, y similares, incluyendo mezclas y combinaciones de los mismos. Se puede usar cualquier aceite marino y combinación de aceite marino en las composiciones y métodos divulgados. En otros ejemplos, las composiciones pueden ser aceites que se aíslan de hortalizas y plantas, animales y microbios, así como aceites comestibles. Otros ejemplos de aceites adecuados incluyen aceites crudos de estas fuentes divulgadas en el presente documento así como aceites semi-refinados (también llamados de refinamiento alcalino) y refinados de estas fuentes. Aún adicionalmente, las composiciones y métodos divulgados pueden usar aceites que comprenden triglicéridos reesterificados. Además, se puede usar cualquier combinación de estos aceites.

Las composiciones divulgadas se pueden preparar por métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se pueden usar los métodos divulgados para reducir y/o eliminar diversos compuestos de los aceites para proporcionar las composiciones divulgadas. Como un ejemplo específico, las composiciones divulgadas pueden ser aceites marinos que se hayan tratado de acuerdo con los métodos divulgados y comprenden niveles reducidos niveles de compuestos tales como los esteroides, en comparación con el aceite original. En otros ejemplos, las composiciones divulgadas pueden ser aceites vegetales, animales, de microbios, comestibles, crudos, semirrefinados, refinados y/o reesterificados que se han tratado de acuerdo con los métodos divulgados, que comprenden niveles reducidos de compuestos tales como esteroides en comparación con el aceite de partida.

55 *Niveles de esteroides*

En muchos ejemplos, las composiciones divulgadas contienen niveles reducidos de esteroides (por ejemplo, colesterol) en comparación con un aceite de partida. Por aceite de partida se quiere decir cualquier aceite antes de que se haya tratado de acuerdo con los métodos divulgados en el presente documento. Un aceite de partida adecuado puede ser cualquier aceite como se divulga en el presente documento, por ejemplo, aceites aislados de vida marina, vida vegetal, vida animal, microbios, aceites comestibles, así como aceites crudos y estos aceites que se hayan semirrefinado, refinado y/o reesterificado.

Los esteroides que pueden estar presentes en niveles reducidos en las composiciones divulgadas o que se eliminan de las composiciones divulgadas, en comparación con un aceite de partida, pueden ser esteroides (por ejemplo, colesterol libre y colesterol esterificado) y fitoesteroides. La composición comprende menos de 2,0 miligramos de





aproximadamente 1,7, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 1,5 o de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 1,3 miligramos de esteroles por gramo de la composición.

En otros ejemplos adicionales, las composiciones divulgadas pueden comprender de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 5,4 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 5,4 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 5,4 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 5,4 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 5,4 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 4,6 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 3,4 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 3,4 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 3,4 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 3,4 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 3,4 a aproximadamente 2,2, de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 3,2 a aproximadamente 2,4, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,8, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,6, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,4 o de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,2 miligramos de esteroles por gramo de la composición.

En un ejemplo particular, la cantidad de esteroles en la composición divulgada puede ser de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 0,9 o de aproximadamente 1,0 miligramos por gramo de la composición.

50 *Color*

Las composiciones divulgadas también pueden tener un color más claro que el aceite crudo, incluso el aceite crudo que se ha sometido a un procedimiento de blanqueo. Los colores para las composiciones divulgadas y aceites crudos se pueden definir por su color Gardner. El color Gardner es una medida del color basada en las cromaticidades de patrones de vidrio numerados de 1 para el más claro hasta 18 para el más oscuro. Las medidas de color Gardner son bien conocidas y pueden suponer un aparato conocido como comparador, tal como el Comparador 3000 de Tintometer Ltd. (Reino Unido). En la norma ASTM D 1544 se divulgan métodos para medir el color Gardner de las composiciones divulgadas; este método está disponible de ASTM Internacional y se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

En algunos ejemplos específicos, las composiciones divulgadas pueden tener un color Gardner menor de o igual a aproximadamente 18. En otros ejemplos, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden tener un color Gardner menor de o igual a aproximadamente 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 como se determina por la norma ASTM D 1544, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado.





18 a aproximadamente 16, de aproximadamente 17 a aproximadamente 16 o de aproximadamente 18 a aproximadamente 17 como se determina por la norma ASTM D 1544.

#### Ácidos grasos

5 Las composiciones divulgadas pueden contener uno o más ácidos grasos. Por "ácido graso" se quiere decir un ácido carboxílico con al menos 8 átomos de carbono. "Ácido graso" se desea que incluya también un residuo de un ácido graso. El término "residuo" como se usa en el presente documento se refiere al resto que es el producto resultante de las especies químicas especificadas en un esquema de reacción particular o formulación posterior o producto  
10 químico, con independencia de si el resto se obtiene realmente a partir de la especie química. Por ejemplo, un "residuo de ácido graso insaturado" se refiere al resto que da como resultado cuando un ácido graso insaturado participa en una reacción particular (por ejemplo, el residuo puede ser un grupo acilo graso insaturado RCO– o grupo aciloxilo insaturado RCOO –, en el que R es una cadena insaturada). En este caso, el residuo de ácido graso insaturado se "deriva" del ácido graso insaturado. Se entiende que este resto se puede obtener por reacción con una  
15 especie distintas del ácido graso insaturado especificado, por ejemplo, por una reacción con un cloruro, éster o anhídrido de ácido graso insaturado.

En algunos ejemplos, los ácidos grasos y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas pueden comprender al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18 o al  
20 menos 20 átomos de carbono. En algunos de otros ejemplos, los ácidos grasos o residuos de los mismos pueden contener aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 o 45 átomos de carbono, en los que cualquiera de los valores establecidos puede formar un punto final superior y/o inferior, según sea apropiado. Aún en otros ejemplos, los ácidos grasos y residuos de los mismos pueden comprender una mezcla de ácidos grasos y residuos de los mismos  
25 que tenga un intervalo átomos de carbono. Por ejemplo, los ácidos grasos y residuos de los mismos pueden comprender de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 40, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 38, desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 36, desde aproximadamente 14 hasta aproximadamente 34, desde aproximadamente 16 hasta aproximadamente 32, desde aproximadamente 18 hasta aproximadamente 30, o desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 28 átomos de carbono.

Los ácidos grasos y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas pueden ser ácidos grasos saturados, insaturados o una mezcla de saturados e insaturados. Por "saturados" se quiere decir que la molécula o residuo no contiene dobles ni triples enlaces carbono-carbono. Por "insaturado" se quiere decir que la molécula o residuo contiene al menos un doble o triple enlace carbono-carbono. Las composiciones  
35 divulgadas también se pueden procesar para dar como resultado una mezcla particular de ácidos grasos (por ejemplo, que tengan sólo ácidos grasos saturados, sólo ácidos grasos insaturados, mezclas de ácidos grasos tanto saturados como insaturados, o mezclas de ácidos grasos de una longitud de cadena o intervalo de longitudes de cadena determinados).

40 En muchos ejemplos, las composiciones divulgadas se derivan de aceites marinas, aceites vegetales, aceites animales y contienen diversos ácidos grasos y residuos de los mismos, cuyos ejemplos se divulgan en el presente documento. Como se destaca, se puede usar cualquiera de estos aceites en las composiciones y métodos divulgados. También se contempla que, aunque un ácido graso particular puede no estar presente en el aceite crudo del que se deriva una composición específica, se puede añadir un ácido graso de este tipo a la composición  
45 en cualquier momento (por ejemplo, antes, durante o después de los métodos divulgados en el presente documento).

#### ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS

50 Los ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas contienen al menos un enlace insaturado (es decir, un doble o triple enlace carbono-carbono). En un ejemplo, los ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos pueden comprender al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 dobles enlaces o triples enlaces carbono-carbono, o cualquier combinación de los mismos. En otro ejemplo, los ácidos grasos insaturados o residuos de los mismos  
55 pueden comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 enlaces insaturados, en los que cualquiera de los valores establecidos puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado.

#### ÁCIDOS MONOÉNICOS Y RESIDUOS

60 En un aspecto, los ácidos grasos insaturados o residuos de los mismos pueden comprender un doble enlace carbono-carbono (es decir, un ácido monoénico o residuo). Ejemplos de ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, pero no se limitan a, los de la siguiente tabla 1.

Tabla 1: Ejemplos de monoenos

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácidos grasos o residuos.	Número de carbono donde comienza el doble enlace ("c" denota un doble enlace cis; "t" denota un doble enlace trans).
10	4c
12	4c
14	4c y 9c
16	3t, 4c, 5t, 6c, 6t, 9c (palmitoleico) y 11c
18	3t, 5c, 5t, 6c (petroselinico), 6t, 9c (oleico), 10c, 11c (cis-vaccénico), 11t (vaccénico) y 13c
20	5c, 9c (gadoléxico), 11c, 13c y 15c
22	5c, 11c (cetoleico), 13c (erúcico) y 15c
24	15c (selacoleico, nervónico)
26	9c y 17c (ximénico)
28	9c, 19c (luménico)
30	21c

ÁCIDOS DE POLIENO Y RESIDUOS (INTERRUMPIDOS POR METILENO)

5 En otros ejemplos, los ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos pueden comprender al menos dos enlaces insaturados (por ejemplo, ácidos de polieno o residuos). En algunos ejemplos, los ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos pueden comprender al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por metileno. Por "enlace insaturado interrumpido por metileno" se quiere decir que un doble o triple enlace carbono-carbono está separado de otro doble o triple enlace carbono-carbono por al menos un grupo metileno (es decir, CH<sub>2</sub>). Ejemplos específicos de ácidos grasos insaturados que contienen al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por metileno incluyen, pero no se limitan a, la familia n-1 derivada de 9, 12, 15-16:3; la familia n-2 derivada de 9, 12, 15-17:3, 15:3, 17:3, 17:4, 20:4; la familia n-3 derivada de 9, 12, 15-18:3, 15:2, 15:3, 15:4, 16:3, 16:4, 18:3 (α-linolénico), 18:4, 18:5, 20:2, 20:3, 20:4, 20:5 (EPA), 21:5, 22:3, 22:5 (DPA), 22:6 (DHA), 24:3, 24:4, 24:5, 24:6, 26:5, 26:6, 28:7, 30:5; la familia n-4 derivada de 9, 12-16:2, 16:2, 16:3, 18:2, 18:3; la familia n-5 derivada de 9, 12-17:2, 15:2, 17:2, 17:3, 19:2, 19:4, 20:3, 20:4 21:4, 21:5; la familia n-6 derivada de 9, 12-18:2, 15:2, 16:2, 18:2 (ácido linoleico), 18:3 (ácido γ-linolénico); 20:2, 20:3, 20:4 (ácido araquidónico), 22:2, 22:3, 22:4 (ácido adrenico), 22:5, 24:2, 24:4, 25:2, 26:2, 30:4; la familia n-7 derivada de 9-16:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-8 derivada de 9-17:1, 15:2, 16:2, 17:2, 18:2, 19:2; la familia n-9 derivada de 9-18:1, 17:2, 18:2, 20:2, 20:3, 22:3, 22:4; la familia n-11 19:2 y la familia n-12 20:2.

20 En el párrafo anterior (y en todos) los compuestos se identifican refiriéndose en primer lugar a la "familia n-x", donde x es la posición en el ácido graso donde comienza el primer doble enlace. El esquema de numeración comienza en el extremo terminal del ácido graso, donde, por ejemplo, el grupo CH<sub>3</sub> terminal se designa como la posición 1. En este sentido, la familia n-3 sería un ácido graso omega-3, como se describe en el presente documento. El siguiente número identifica el número total de átomos de carbono en el ácido graso. El tercer número, que está después de los dos puntos, designa el número total de dobles enlaces en el ácido graso. Así, por ejemplo, en la familia n-1, 16:3, se refiere a un ácido graso de 16 carbonos de largo con 3 dobles enlaces, cada uno separado por un metileno, en el que el primer doble enlace comienza en la posición 1, es decir, el extremo terminal del ácido graso. En otro ejemplo, en la familia n-6, 18:3, se refiere a un ácido graso de 18 carbonos de largo con 3 dobles enlaces separados por metileno comenzando en la posición 6, es decir, el sexto carbono desde el extremo terminal del ácido graso, y así sucesivamente.

Algunos otros ejemplos son ácidos grasos y residuos de los mismos que contienen al menos un par de enlaces insaturados interrumpidos por más de un grupo metileno. Ejemplos adecuados de estos ácidos y residuos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, los de la siguiente tabla 2.

35 Tabla 2: Ejemplos de ácidos de polieno y residuos con dobles enlaces interrumpidos por varias unidades de metileno

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácidos grasos o residuos.	Número de carbono donde comienza el doble enlace ("c" denota un doble enlace cis; "t" denota un doble enlace trans).
18	5, 9
	5, 11
	2t, 9, 12
	3t, 9, 12

	5t, 9, 12 5, 9, 12 5, 11, 14 3t, 9, 12, 15 5, 9, 12, 15
20	5, 11 5, 13 7, 11 7, 13 5, 11, 14 7, 11, 14 5, 11, 14, 17
22	5, 11 5, 13 7, 13 7, 15 7, 17 9, 13 9, 15

ÁCIDOS DE POLIENO Y RESIDUOS (CONJUGADOS)

5 Aún otros ejemplos de ácidos grasos insaturados y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas son los que contienen al menos un enlace insaturado conjugado. Por "enlace insaturado conjugado" se quiere decir que al menos un par de dobles y/o triples enlaces carbono-carbono están unidos juntos, sin un grupo metileno (CH<sub>2</sub>) entre ellos (por ejemplo, -CH=CH-CH=CH-). Ejemplos específicos de ácidos grasos insaturados que contienen enlaces insaturados conjugados incluyen, pero no se limitan a, los de la siguiente tabla 3.

10 Tabla 3: Ejemplos de ácidos de polieno conjugados y residuos

Número total de átomos de carbono en la cadena de ácidos grasos o residuos.	Número de carbono donde comienza el doble enlace ("c" denota un doble enlace cis; "t" denota un doble enlace trans).
10	2t, 4t, 6c 2c, 4t, 6t 3t, 5t, 7c 3c, 5t, 7t
12	3, 5, 7, 9, 11
14	3, 5, 7, 9, 11
18	10t, 12t 8c, 10t, 12c (jacárico) 8t, 10t, 12c (caléndico) 8t, 10t, 12t 9t, 11t, 13c (catálpico) 9c, 11t, 13t ( $\alpha$ -eleosteárico) 9c, 11t, 13c (punícico) 9t, 11t, 13t ( $\beta$ -eleosteárico)

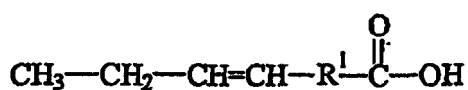
9c, 11t, 13t, 15c ( $\alpha$ -parinámico)

9t, 11t, 13t, 15t ( $\beta$ -parinámico)

### ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

5 En muchos ejemplos, las composiciones divulgadas pueden comprender uno o más ácidos grasos omega-3 o un residuo de los mismos. Un ácido graso omega-3 es un ácido graso insaturado que contiene como su extremo  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ . Ejemplos específicos de ácidos grasos omega-3 que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, pero no se limitan a, ácido linolénico (18:3 $\omega$ 3), ácido octadecatetraenoico (18:4 $\omega$ 3), ácido eicosapentaenoico (20:5 $\omega$ 3) (EPA), ácido docosahexaenoico (22:6 $\omega$ 3) (DHA), ácido docosapentaenoico (22:6 $\omega$ 3) (DPA), incluyendo residuos, derivados y mezclas de los mismos.

10 Aún en otros ejemplos, los ácidos grasos insaturados o residuos de los mismos se pueden derivar de un compuesto que comprende la siguiente fórmula:



15 en la que  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo o alqueno  $\text{C}_3\text{-C}_{40}$  que comprende al menos un doble enlace. El término "alcano" o "alquilo" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo saturado. El término "alqueno" o "alqueno" como se usa en el presente documento es un grupo hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se desea que las estructuras asimétricas tales como  $(\text{AB})\text{C}=\text{C}(\text{CD})$  incluyan los isómeros tanto E como Z (cis y trans). Esto se puede suponer en fórmulas estructurales en el presente documento en las que está presente un alqueno asimétrico, o puede ser indicado explícitamente por el símbolo de enlace  $\text{C}=\text{C}$ . En otro ejemplo,  $\text{R}^1$  puede ser un grupo alqueno  $\text{C}_5\text{-C}_{38}$ ,  $\text{C}_6\text{-C}_{36}$ ,  $\text{C}_8\text{-C}_{34}$ ,  $\text{C}_{10}\text{-C}_{32}$ ,  $\text{C}_{12}\text{-C}_{30}$ ,  $\text{C}_{14}\text{-C}_{28}$ ,  $\text{C}_{16}\text{-C}_{26}$  o  $\text{C}_{18}\text{-C}_{24}$ . En otro ejemplo, el grupo alqueno de  $\text{R}^1$  puede tener desde 2 hasta 6, desde 3 hasta 6, desde 4 hasta 6 o desde 5 hasta 6 dobles enlaces. Aún adicionalmente, el grupo alqueno de  $\text{R}^1$  puede tener desde 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 dobles enlaces, en el que cualquiera de los valores establecidos puede formar un punto final superior o inferior, según sea apropiado.

### ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS EJEMPLARES

30 Algunos ejemplos específicos de ácidos grasos insaturados y residuos derivados de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, pero no se limitan a, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido  $\gamma$ -linolénico, ácido araquidónico, ácido mead, ácido estearidónico, ácido  $\alpha$ -eleosteárico, ácido eleosteárico, ácido pinolénico, ácido docosadiénico, ácido docosatetraenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido octadecadienoico, ácido octadecatrienoico, ácido eicosatetraenoico, eicosapentaenoico, o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto, el residuo de ácido graso insaturado se puede derivar de ácido eicosapentaenoico 20:5 $\omega$ 3 (EPA), ácido docosahexaenoico 22:6 $\omega$ 3 (DHA), ácido docosapentaenoico 22:5 $\omega$ 3 (DPA), y cualquier combinación de los mismos.

### CANTIDADES DE DHA/EPA

40 Como se destaca, muchas de las composiciones divulgadas pueden contener los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA o un residuo de los mismos. Cada uno de estos ácidos grasos insaturados o residuos pueden estar presentes en las composiciones divulgadas en una cantidad de desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 700 miligramos por gramo de composición. En otros ejemplos, cada uno de DHA y/o EPA puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690 o 700 miligramos por gramo de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado.

50 En otros ejemplos adicionales, cada uno de DHA y/o EPA puede estar presente en las composiciones divulgadas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 700, de aproximadamente 100 a aproximadamente 700, de aproximadamente 150 a aproximadamente 700, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700, de aproximadamente 250 a aproximadamente 700, de aproximadamente 300 a aproximadamente 700, de aproximadamente 350 a aproximadamente 700, de aproximadamente 400 a aproximadamente 700, de aproximadamente 450 a aproximadamente 700, de aproximadamente 500 a aproximadamente 700, de aproximadamente 550 a aproximadamente 700, de aproximadamente 600 a aproximadamente 700, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 0 a aproximadamente 650, de aproximadamente 50 a aproximadamente 650, de aproximadamente 100 a aproximadamente 650, de

aproximadamente 150 a aproximadamente 650, de aproximadamente 200 a aproximadamente 650, de  
aproximadamente 250 a aproximadamente 650, de aproximadamente 300 a aproximadamente 650, de  
aproximadamente 350 a aproximadamente 650, de aproximadamente 400 a aproximadamente 650, de  
aproximadamente 450 a aproximadamente 650, de aproximadamente 500 a aproximadamente 650, de  
5 aproximadamente 550 a aproximadamente 650, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 600, de aproximadamente 50 a aproximadamente 600, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 600, de aproximadamente 150 a aproximadamente 600, de  
aproximadamente 200 a aproximadamente 600, de aproximadamente 250 a aproximadamente 600, de  
aproximadamente 300 a aproximadamente 600, de aproximadamente 350 a aproximadamente 600, de  
10 aproximadamente 400 a aproximadamente 600, de aproximadamente 450 a aproximadamente 600, de  
aproximadamente 500 a aproximadamente 600, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 550, de aproximadamente 50 a aproximadamente 550, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 550, de aproximadamente 150 a aproximadamente 550, de  
aproximadamente 200 a aproximadamente 550, de aproximadamente 250 a aproximadamente 550, de  
15 aproximadamente 300 a aproximadamente 550, de aproximadamente 350 a aproximadamente 550, de  
aproximadamente 400 a aproximadamente 550, de aproximadamente 450 a aproximadamente 550, de  
aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 0 a aproximadamente 500, de  
aproximadamente 50 a aproximadamente 500, de aproximadamente 100 a aproximadamente 500, de  
aproximadamente 150 a aproximadamente 500, de aproximadamente 200 a aproximadamente 500, de  
20 aproximadamente 250 a aproximadamente 500, de aproximadamente 300 a aproximadamente 500, de  
aproximadamente 350 a aproximadamente 500, de aproximadamente 400 a aproximadamente 500, de  
aproximadamente 450 a aproximadamente 500, de aproximadamente 0 a aproximadamente 450, de  
aproximadamente 50 a aproximadamente 450, de aproximadamente 100 a aproximadamente 450, de  
aproximadamente 150 a aproximadamente 450, de aproximadamente 200 a aproximadamente 450, de  
25 aproximadamente 250 a aproximadamente 450, de aproximadamente 300 a aproximadamente 450, de  
aproximadamente 350 a aproximadamente 450, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450, de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 400, de aproximadamente 50 a aproximadamente 400, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 400, de aproximadamente 150 a aproximadamente 400, de  
aproximadamente 200 a aproximadamente 400, de aproximadamente 250 a aproximadamente 400, de  
30 aproximadamente 300 a aproximadamente 400, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400, de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 350, de aproximadamente 50 a aproximadamente 350, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 350, de aproximadamente 150 a aproximadamente 350, de  
aproximadamente 200 a aproximadamente 350, de aproximadamente 250 a aproximadamente 350, de  
aproximadamente 300 a aproximadamente 350, de aproximadamente 0 a aproximadamente 300, de  
35 aproximadamente 50 a aproximadamente 300, de aproximadamente 100 a aproximadamente 300, de  
aproximadamente 150 a aproximadamente 300, de aproximadamente 200 a aproximadamente 300, de  
aproximadamente 250 a aproximadamente 300, de aproximadamente 0 a aproximadamente 250, de  
aproximadamente 50 a aproximadamente 250, de aproximadamente 100 a aproximadamente 250, de  
aproximadamente 150 a aproximadamente 250, de aproximadamente 200 a aproximadamente 250, de  
40 aproximadamente 0 a aproximadamente 200, de aproximadamente 50 a aproximadamente 200, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 200, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200, de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 150, de aproximadamente 50 a aproximadamente 150, de  
aproximadamente 100 a aproximadamente 150, de aproximadamente 0 a aproximadamente 100, de  
45 aproximadamente 50 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0 a aproximadamente 50 miligramos por gramo  
de la composición.

La cantidad de EPA y DHA que puede estar presente en las composiciones divulgadas también se puede describir  
en términos de % en peso (% p). Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden comprender de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 70% en peso de EPA y/o DHA, en base al peso total de la composición. En  
50 otros ejemplos, las composiciones divulgadas pueden comprender 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,  
16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46,  
47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70% en peso en base al  
peso total de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o  
inferior según sea apropiado.

En otros ejemplos adicionales, la cantidad de EPA y/o DHA que puede estar presente en la composición divulgada  
puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 70, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70, de  
aproximadamente 15 a aproximadamente 70, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70, de aproximadamente  
25 a aproximadamente 70, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70, de aproximadamente 35 a  
60 aproximadamente 70, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70, de aproximadamente 45 a aproximadamente  
70, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70, de aproximadamente 55 a aproximadamente 70, de  
aproximadamente 60 a aproximadamente 70, de aproximadamente 65 a aproximadamente 70, de aproximadamente  
0 a aproximadamente 65, de aproximadamente 5 a aproximadamente 65, de aproximadamente 10 a  
aproximadamente 65, de aproximadamente 15 a aproximadamente 65, de aproximadamente 20 a aproximadamente  
65, de aproximadamente 25 a aproximadamente 65, de aproximadamente 30 a aproximadamente 65, de  
65 aproximadamente 35 a aproximadamente 65, de aproximadamente 40 a aproximadamente 65, de aproximadamente

45 a aproximadamente 65, de aproximadamente 50 a aproximadamente 65, de aproximadamente 55 a aproximadamente 65, de aproximadamente 60 a aproximadamente 65, de aproximadamente 0 a aproximadamente 60, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60, de aproximadamente 15 a aproximadamente 60, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60, de aproximadamente 25 a aproximadamente 60, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60, de aproximadamente 35 a aproximadamente 60, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60, de aproximadamente 45 a aproximadamente 60, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60, de aproximadamente 55 a aproximadamente 60, de aproximadamente 0 a aproximadamente 55, de aproximadamente 5 a aproximadamente 55, de aproximadamente 10 a aproximadamente 55, de aproximadamente 15 a aproximadamente 55, de aproximadamente 20 a aproximadamente 55, de aproximadamente 25 a aproximadamente 55, de aproximadamente 30 a aproximadamente 55, de aproximadamente 35 a aproximadamente 55, de aproximadamente 40 a aproximadamente 55, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55, de aproximadamente 50 a aproximadamente 55, de aproximadamente 0 a aproximadamente 50, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 15 a aproximadamente 50, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50, de aproximadamente 25 a aproximadamente 50, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50, de aproximadamente 35 a aproximadamente 50, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50, de aproximadamente 0 a aproximadamente 45, de aproximadamente 5 a aproximadamente 45, de aproximadamente 10 a aproximadamente 45, de aproximadamente 15 a aproximadamente 45, de aproximadamente 20 a aproximadamente 45, de aproximadamente 25 a aproximadamente 45, de aproximadamente 30 a aproximadamente 45, de aproximadamente 35 a aproximadamente 45, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, de aproximadamente 45 a aproximadamente 45, de aproximadamente 0 a aproximadamente 40, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40, de aproximadamente 25 a aproximadamente 40, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 0 a aproximadamente 35, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 35, de aproximadamente 20 a aproximadamente 35, de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 0 a aproximadamente 30, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 0 a aproximadamente 25, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 0 a aproximadamente 20, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 0 a aproximadamente 15, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 0 a aproximadamente 10, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% en peso en base al peso total de la composición. En algunos otros ejemplos específicos, la cantidad de EPA y/o DHA que puede estar presente en las composiciones divulgadas puede ser aproximadamente 0,3, 5, 12, 18, 25 o 60% en peso en base al peso total de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior cuando sea apropiado.

La cantidad de EPA y DHA presente en las composiciones divulgadas también se puede describir en términos de relación de % en peso de EPA a DHA. Por ejemplo, la relación de % en peso de EPA a DHA en las composiciones divulgadas puede ser aproximadamente 18:12 (es decir, aproximadamente 18% en peso de EPA a aproximadamente 12% en peso de DHA, en base al peso total de la composición). Otras relaciones de % en peso de EPA a DHA que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, aproximadamente 5:25, aproximadamente 60:0,3, y aproximadamente 0,8:60. Otras relaciones de % en peso de EPA a DHA para las composiciones divulgadas pueden ser aproximadamente 0:70, 5:70, 10:70, 15:70, 20:70, 25:70, 30:70, 70:30, 70:20, 70:15, 70:10, 70:5, 70:0, 0:65, 5:65, 10:65, 15:65, 20:65, 25:65, 30:65, 35:65, 65:35, 65:30, 65:25, 65:20, 65:15, 65:10, 65:5, 65:0, 0:60, 5:60, 10:60, 15:60, 20:60, 25:60, 30:60, 35:60, 40:60, 60:40, 60:35, 60:30, 60:25, 60:20, 60:15, 60:10, 60:5, 60:0, 0:55, 5:55, 10:55, 15:55, 20:55, 25:55, 30:55, 35:55, 40:55, 45:55, 55:45, 55:40, 55:35, 55:30, 55:25, 55:20, 55:15, 55:10, 55:5, 55:0, 0:50, 5:50, 10:50, 15:50, 20:50, 25:50, 30:50, 35:50, 40:50, 45:50, 50:50, 50:45, 50:40, 50:35, 50:30, 50:25, 50:20, 50:15, 50:10, 50:5, 50:0, 0:45, 5:45, 10:45, 15:45, 20:45, 25:45, 30:45, 35:45, 40:45, 45:45, 45:40, 45:35, 45:30, 45:25, 45:20, 45:15, 45:10, 45:5, 45:0, 0:40, 5:40, 10:40, 15:40, 20:40, 25:40, 30:40, 35:40, 40:40, 40:35, 40:30, 40:25, 40:20, 40:15, 40:10, 40:5, 40:0, 0:35, 5:35, 10:35, 15:35, 20:35, 25:35, 30:35, 35:35, 35:30, 35:25, 35:20, 35:15, 35:10, 35:5, 35:0, 0:30, 5:30, 10:30, 15:30, 20:30, 25:30, 30:30, 30:25, 30:20, 30:15, 30:10, 30:5, 30:0, 0:25, 5:25, 10:25, 15:25, 20:25, 25:25, 25:20, 25:15, 25:10, 25:5, 25:0, 0:20, 5:20, 10:20, 15:20, 20:20, 20:15, 20:10, 20:5, 20:0, 0:15, 5:15, 10:15, 15:15, 15:10, 15:5, 15:0, 0:10, 5:10, 10:10, 10:5, 10:0, 0:5, 5:5 o 5:0.

## OTROS ÁCIDOS GRASOS

Ejemplos de otros ácidos grasos y residuos de los mismos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, los ácidos grasos saturados ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16), ácido margárico (C17), ácido esteárico (C18), ácido araquídico (C20), ácido behénico (C22), ácido lignocérico (C24), ácido cerótico (C26), ácido montánico (C28) y ácido

melísico (C30), incluyendo los derivados ramificados y sustituidos de los mismos.

Otros ejemplos de ácidos grasos insaturados que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ácidos alénico y acetilénico, tales como C14: 2, 4, 5; C18: 5, 6 (labalénico); 5, 6, 16 (lamenalénico); C18: 6a (tarínico); 9a; 9a, 11t (ximenínico); 9a, 11a; 9a, 11a, 13c (boléquico); 9a, 11a, 13a, 15e, 8a, 10t (pirúlico) 9c, 12a (crepenínico), 9c, 12a, 14c (ácido deshidrocrepenínico); 6a, 9c, 12c; 6a, 9c, 12c, 15c, 8a, 11c, 14c y los derivados  $\Delta 17e$ , derivados 8-OH y derivados  $\Delta 17e$ , 8-OH correspondientes. Son también ácidos grasos adecuados ácidos de cadena ramificada, en particular isoácidos y antiisoácidos, ácidos ramificados con polimetilo, ácidos con base de fitol (por ejemplo, fitánico, pristánico), ácido furanoides, incluyendo los residuos derivados de los mismos, que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas. Otros ácidos grasos adicionales y los residuos de los mismos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ácidos cíclicos tales como ácidos grasos de ciclopropano, ácidos de ciclopropeno (por ejemplo, lactobacílico), esterúlico, malvático, esterculínico, 2-hidroxiesterculínico, aleprónico, aleprámico, alepréstico, aleprílico, aléprico, hidnocápico, chaulmoógico, hormélico, manaico, górlico, oncóbico, ácidos de ciclopentenilo y ácidos de ciclohexilalcanoico. Hidroxiácidos, en particular, butólico, ricinoleico, isoricinoleico, densipólico, lesquerólico y auriólico son también ácidos grasos adecuados que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas. Epoxi ácidos, en particular, C18:1 y C18:2 epoxidados, y ácidos furanoides son ejemplos adicionales de ácidos grasos que pueden estar presentes en las composiciones divulgadas.

#### 20 *Ácidos grasos trans*

En otros ejemplos adicionales, las composiciones divulgadas también pueden contener diversas cantidades de ácidos grasos trans. Los ácidos grasos trans son ácidos grasos insaturados en los que al menos un doble enlace es un doble enlace trans. La cantidad de ácidos grasos trans en las composiciones divulgadas puede ser menor de o igual a aproximadamente 5% en peso en base al peso total de la composición. En otros ejemplos, la cantidad de ácidos grasos trans puede ser menor de o igual a aproximadamente 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1% en peso en base al peso total de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado. La cantidad de ácidos grasos trans también puede ser aproximadamente 0% en peso.

En otros ejemplos, las composiciones divulgadas pueden contener de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 2,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 2,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 3,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 3,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 3,5, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 3,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 4,0, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 4,0, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 4,5,% en peso de ácidos grasos trans, en base al peso total de la composición.

#### 60 *Ácidos grasos oxidados*

Las composiciones divulgadas también pueden contener bajos niveles de ácidos grasos oxidados y/o aldehídos. Por ejemplo, muchos aceites que contienen ácidos grasos insaturados se pueden oxidar y descomponer, dando lugar a la producción de aldehídos volátiles como hexanal y una porción no volátil del ácido graso oxidado, que queda como parte de la composición. Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden tener niveles reducidos de tales grasos oxidados y/o aldehídos, al comparar con otros aceites marinos.

La cantidad de aldehídos y ácidos grasos oxidados en un aceite se puede medir haciendo reaccionar el aceite con *p*-anisidina y determinando el valor de *p*-anisidina. El valor de *p*-anisidina se define como 100 veces la absorbancia (a 350 nm) de una solución resultante de la reacción de 1 gramo de aceite en 100 ml de disolvente. Se pueden determinar los valores de *p*-anisidina por métodos bien conocidos tales como el método descrito en el número de método ISO 6885:1998, que está disponible de la International Organization for Standardization; este método se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

Valores típicos de *p*-anisidina para aceites marinos crudos pueden ser aproximadamente 20. Las composiciones divulgadas en el presente documento, sin embargo, pueden tener valores de *p*-anisidina menores de o iguales a aproximadamente 25. En otros ejemplos, las composiciones divulgadas pueden tener valores de *p*-anisidina menores de o iguales a aproximadamente 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 como se determina por la norma ISO 6885:1998, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado.

En otros ejemplos de las composiciones divulgadas, el valor de *p*-anisidina puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 1, de aproximadamente 24 a aproximadamente 1, de aproximadamente 23 a aproximadamente 1, de aproximadamente 22 a aproximadamente 1, de aproximadamente 21 a aproximadamente 1, de aproximadamente 20 a aproximadamente 1, de aproximadamente 19 a aproximadamente 1, de aproximadamente 18 a aproximadamente 1, de aproximadamente 17 a aproximadamente 1, de aproximadamente 16 a aproximadamente 1, de aproximadamente 15 a aproximadamente 1, de aproximadamente 14 a aproximadamente 1, de aproximadamente 13 a aproximadamente 1, de aproximadamente 12 a aproximadamente 1, de aproximadamente 11 a aproximadamente 1, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1, de aproximadamente 9 a aproximadamente 1, de aproximadamente 8 a aproximadamente 1, de aproximadamente 7 a aproximadamente 1, de aproximadamente 6 a aproximadamente 1, de aproximadamente 5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 4 a aproximadamente 1, de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, de aproximadamente 2 a aproximadamente 1, de aproximadamente 25 a aproximadamente 2, de aproximadamente 24 a aproximadamente 2, de aproximadamente 23 a aproximadamente 2, de aproximadamente 22 a aproximadamente 2, de aproximadamente 21 a aproximadamente 2, de aproximadamente 20 a aproximadamente 2, de aproximadamente 19 a aproximadamente 2, de aproximadamente 18 a aproximadamente 2, de aproximadamente 17 a aproximadamente 2, de aproximadamente 16 a aproximadamente 2, de aproximadamente 15 a aproximadamente 2, de aproximadamente 14 a aproximadamente 2, de aproximadamente 13 a aproximadamente 2, de aproximadamente 12 a aproximadamente 2, de aproximadamente 11 a aproximadamente 2, de aproximadamente 10 a aproximadamente 2, de aproximadamente 9 a aproximadamente 2, de aproximadamente 8 a aproximadamente 2, de aproximadamente 7 a aproximadamente 2, de aproximadamente 6 a aproximadamente 2, de aproximadamente 5 a aproximadamente 2, de aproximadamente 4 a aproximadamente 2, de aproximadamente 3 a aproximadamente 2, de aproximadamente 25 a aproximadamente 3, de aproximadamente 24 a aproximadamente 3, de aproximadamente 23 a aproximadamente 3, de aproximadamente 22 a aproximadamente 3, de aproximadamente 21 a aproximadamente 3, de aproximadamente 20 a aproximadamente 3, de aproximadamente 19 a aproximadamente 3, de aproximadamente 18 a aproximadamente 3, de aproximadamente 17 a aproximadamente 3, de aproximadamente 16 a aproximadamente 3, de aproximadamente 15 a aproximadamente 3, de aproximadamente 14 a aproximadamente 3, de aproximadamente 13 a aproximadamente 3, de aproximadamente 12 a aproximadamente 3, de aproximadamente 11 a aproximadamente 3, de aproximadamente 10 a aproximadamente 3, de aproximadamente 9 a aproximadamente 3, de aproximadamente 8 a aproximadamente 3, de aproximadamente 7 a aproximadamente 3, de aproximadamente 6 a aproximadamente 3, de aproximadamente 5 a aproximadamente 3, de aproximadamente 4 a aproximadamente 3, de aproximadamente 25 a aproximadamente 4, de aproximadamente 24 a aproximadamente 4, de aproximadamente 23 a aproximadamente 4, de aproximadamente 22 a aproximadamente 4, de aproximadamente 21 a aproximadamente 4, de aproximadamente 20 a aproximadamente 4, de aproximadamente 19 a aproximadamente 4, de aproximadamente 18 a aproximadamente 4, de aproximadamente 17 a aproximadamente 4, de aproximadamente 16 a aproximadamente 4, de aproximadamente 15 a aproximadamente 4, de aproximadamente 14 a aproximadamente 4, de aproximadamente 13 a aproximadamente 4, de aproximadamente 12 a aproximadamente 4, de aproximadamente 11 a aproximadamente 4, de aproximadamente 10 a aproximadamente 4, de aproximadamente 9 a aproximadamente 4, de aproximadamente 8 a aproximadamente 4, de aproximadamente 7 a aproximadamente 4, de aproximadamente 6 a aproximadamente 4, de aproximadamente 5 a aproximadamente 4, de aproximadamente 25 a aproximadamente 5, de aproximadamente 24 a aproximadamente 5, de aproximadamente 23 a aproximadamente 5, de aproximadamente 22 a aproximadamente 5, de aproximadamente 21 a aproximadamente 5, de aproximadamente 20 a aproximadamente 5, de aproximadamente 19 a aproximadamente 5, de aproximadamente 18 a aproximadamente 5, de aproximadamente 17 a aproximadamente 5, de aproximadamente 16 a aproximadamente 5, de aproximadamente 15 a aproximadamente 5, de aproximadamente 14 a aproximadamente 5, de aproximadamente 13 a aproximadamente 5, de aproximadamente 12 a aproximadamente 5, de aproximadamente 11 a aproximadamente 5, de aproximadamente 10 a aproximadamente 5, de aproximadamente 9 a aproximadamente 5, de aproximadamente 8 a aproximadamente 5, de aproximadamente 7 a aproximadamente 5, de aproximadamente 6 a aproximadamente 5, de aproximadamente 25 a aproximadamente 6, de aproximadamente 24 a aproximadamente 6, de aproximadamente 23 a aproximadamente 6, de aproximadamente 22 a aproximadamente 6, de aproximadamente 21 a aproximadamente 6, de aproximadamente 20 a aproximadamente 6, de aproximadamente 19 a aproximadamente 6, de aproximadamente 18 a





aproximadamente 23 a aproximadamente 17, de aproximadamente 22 a aproximadamente 17, de aproximadamente 21 a aproximadamente 17, de aproximadamente 20 a aproximadamente 17, de aproximadamente 19 a aproximadamente 17, de aproximadamente 18 a aproximadamente 17, de aproximadamente 25 a aproximadamente 18, de aproximadamente 24 a aproximadamente 18, de aproximadamente 23 a aproximadamente 18, de aproximadamente 22 a aproximadamente 18, de aproximadamente 21 a aproximadamente 18, de aproximadamente 20 a aproximadamente 18, de aproximadamente 19 a aproximadamente 18, de aproximadamente 25 a aproximadamente 19, de aproximadamente 24 a aproximadamente 19, de aproximadamente 23 a aproximadamente 19, de aproximadamente 22 a aproximadamente 19, de aproximadamente 21 a aproximadamente 19, de aproximadamente 20 a aproximadamente 19, de aproximadamente 25 a aproximadamente 20, de aproximadamente 24 a aproximadamente 20, de aproximadamente 23 a aproximadamente 20, de aproximadamente 22 a aproximadamente 20, de aproximadamente 21 a aproximadamente 20, de aproximadamente 25 a aproximadamente 21, de aproximadamente 24 a aproximadamente 21, de aproximadamente 23 a aproximadamente 21, de aproximadamente 22 a aproximadamente 21, de aproximadamente 25 a aproximadamente 22, de aproximadamente 24 a aproximadamente 22, de aproximadamente 23 a aproximadamente 22, de aproximadamente 25 a aproximadamente 23, de aproximadamente 24 a aproximadamente 23 o de aproximadamente 25 a aproximadamente 24 como se determina por la norma ISO 6885:1998.

#### *Niveles de mono-, di- y triglicéridos*

Las composiciones divulgadas también pueden comprender altos niveles de triglicéridos. Los triglicéridos son ésteres de ácidos grasos, tales como los divulgados en el presente documento y un alcohol trifuncional, es decir, 1,2,3-propanotriol, que también se conoce como glicerol. En muchos ejemplos, las composiciones divulgadas pueden comprender más de o igual a aproximadamente 97% en peso de triglicéridos en base al peso total de la composición. En otros ejemplos, las composiciones divulgadas pueden comprender 97,5, 98,0, 98,5, 99,0, 99,5, 99,7, 99,9 o 100% en peso de triglicéridos en base al peso total de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior cuando sea apropiado. En otros ejemplos adicionales, las composiciones divulgadas pueden comprender de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 99,7 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 99,9 a aproximadamente 100,0, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 99,7 a aproximadamente 99,9, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 99,5 a aproximadamente 99,7, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,5, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,5, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,5, de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,5, de aproximadamente 99,0 a aproximadamente 99,5, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 99,0, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 99,0, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 99,0, de aproximadamente 98,5 a aproximadamente 99,0, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 98,5, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 98,0 a aproximadamente 98,5, de aproximadamente 98,0 a aproximadamente 98,5, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 98,0, de aproximadamente 97,5 a aproximadamente 98,0, de aproximadamente 97,0 a aproximadamente 97,5% en peso de triglicéridos en base al peso total de la composición.

Además, las composiciones divulgadas pueden comprender menos de o igual a aproximadamente 2% en peso de di- y/o monoglicéridos en base al peso total de la composición. Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden comprender menos de o igual a aproximadamente 1,5, 1,0, 0,5 o 0,0% en peso de di- y/o monoglicéridos en base al peso total de la composición, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado. En un ejemplo particular, las composiciones divulgadas pueden comprender 0,0% en peso de monoglicéridos.

#### Métodos de preparación

Las composiciones divulgadas se pueden preparar por los métodos divulgados en el presente documento. Es decir, los métodos divulgados se pueden usar para reducir y/o eliminar compuestos (por ejemplo, esteroides) de aceites (por ejemplo, aceites marinos, aceites vegetales y aceites animales), produciendo las composiciones divulgadas. En un aspecto, los métodos divulgados comprenden poner el contacto un aceite con un adsorbente para proporcionar una mezcla, calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 a aproximadamente 210 °C, y separar el adsorbente de la mezcla, proporcionando la composición divulgada. En un ejemplo específico, el presente documento se divulga un método para preparar una composición con bajo contenido en colesterol poniendo en contacto un aceite con un adsorbente para proporcionar una mezcla, calentar la mezcla hasta aproximadamente 100 a aproximadamente 210 °C, y separar el adsorbente de la mezcla. Los métodos divulgados se pueden usar para proporcionar una composición con bajo contenido en colesterol, donde la composición comprende, por ejemplo, menos de aproximadamente 2,0 miligramos de colesterol por gramo de la composición.

Como se ha indicado, la composición resultante puede comprender niveles reducidos de compuestos tales como esteroides, como se ha descrito antes. Además, las composiciones resultantes pueden comprender niveles de EPA/DHA, color Gardner, valores de *p*-anisidina, niveles de ácidos grasos trans y/o niveles de mono-, di- y triglicéridos como se ha descrito antes.

#### Adsorbente

En los métodos divulgados, el adsorbente puede ser sílice, arcilla, carbón, o una mezcla de los mismos. Ejemplos adecuados de sílice pueden ser TRYSIL™, que está disponible de Grace Davison (Columbia Maryland). Ejemplos adecuados de arcilla pueden ser arcilla activada calidad F-160, que está disponible y fabricada por Englehardt Corporation (Jackson, Misisipi). La arcilla está presente en una cantidad de 5 a 7% en peso en base al peso del aceite.

En algunos ejemplos de los métodos divulgados, el adsorbente puede ser una combinación de sílice y arcilla. Combinaciones adecuadas pueden comprender sílice y arcilla en una relación en peso de aproximadamente 1:1. En otros ejemplos, el adsorbente puede comprender sílice y arcilla en una relación en peso de aproximadamente 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1.

En los métodos divulgados, la cantidad de adsorbente puede ser de menor de o igual a aproximadamente 20% en peso, en base al peso del aceite. Por ejemplo, el adsorbente se puede usar en una cantidad de aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% en peso, en base al peso del aceite, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado. En otros ejemplos, el adsorbente se puede usar en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 2, de aproximadamente 18 a aproximadamente 2, de aproximadamente 16 a aproximadamente 2, de aproximadamente 14 a aproximadamente 2, de aproximadamente 12 a aproximadamente 2, de aproximadamente 10 a aproximadamente 2, de aproximadamente 8 a aproximadamente 2, de aproximadamente 6 a aproximadamente 2, de aproximadamente 4 a aproximadamente 2, de aproximadamente 20 a aproximadamente 4, de aproximadamente 18 a aproximadamente 4, de aproximadamente 16 a aproximadamente 4, de aproximadamente 14 a aproximadamente 4, de aproximadamente 12 a aproximadamente 4, de aproximadamente 10 a aproximadamente 4, de aproximadamente 8 a aproximadamente 4, de aproximadamente 6 a aproximadamente 4, de aproximadamente 20 a aproximadamente 6, de aproximadamente 18 a aproximadamente 6, de aproximadamente 16 a aproximadamente 6, de aproximadamente 14 a aproximadamente 6, de aproximadamente 12 a aproximadamente 6, de aproximadamente 10 a aproximadamente 6, de aproximadamente 8 a aproximadamente 6, de aproximadamente 20 a aproximadamente 8, de aproximadamente 18 a aproximadamente 8, de aproximadamente 16 a aproximadamente 8, de aproximadamente 14 a aproximadamente 8, de aproximadamente 12 a aproximadamente 8, de aproximadamente 10 a aproximadamente 8, de aproximadamente 20 a aproximadamente 10, de aproximadamente 18 a aproximadamente 10, de aproximadamente 16 a aproximadamente 10, de aproximadamente 14 a aproximadamente 10, de aproximadamente 12 a aproximadamente 10, de aproximadamente 20 a aproximadamente 12, de aproximadamente 18 a aproximadamente 12, de aproximadamente 16 a aproximadamente 12, de aproximadamente 14 a aproximadamente 12, de aproximadamente 20 a aproximadamente 14, de aproximadamente 18 a aproximadamente 14, de aproximadamente 16 a aproximadamente 14, de aproximadamente 20 a aproximadamente 16, de aproximadamente 18 a aproximadamente 16 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 18% en peso en base al peso del aceite.

Además, la relación que se puede usar de adsorbente a aceite puede ser aproximadamente 20:100, 19:100, 18:100, 17:100, 16:100, 15:100, 14:100, 13:100, 12:100, 11:100, 1:10, 9:100, 8:100, 7:100, 6:100, 5:100, 4:100, 3:100, 2:100 o 1:100. Cuando el adsorbente es una combinación de sílice y arcilla, las relaciones individuales de sílice y arcilla a aceite que se pueden usar pueden ser aproximadamente 1:10, 9:100, 8:100, 7:100, 6:100, 5:100, 4:100, 3:100, 2:100 o 1:100. Además, cuando el adsorbente es una combinación de sílice y arcilla, cada una se puede usar en una cantidad de aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% en peso en base al peso del aceite, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado. En algunos ejemplos, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7% en peso (por ejemplo o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7% en peso) del adsorbente se pone en contacto con el aceite.

#### Mezcla

El adsorbente y el aceite se pueden mezclar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. "Mezcla" no pretende dar a entender un resultado particular de mezcla, tal como la disolución de cualquier componente a un nivel particular o la formación de una composición particular, tal como una mezcla homogénea, aunque tales mezcla se pueden producir y algunos componentes se pueden disolver por mezclado. Puede ser deseable que la mezcla sea intensa. La mezcla se puede llevar a cabo de forma manual o por medio de un dispositivo de mezcla mecánico tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, un mezclador estático, un mezclador magnético, un agitador, un centrifugador o un dispositivo de rotación. La mezcla también se puede llevar a cabo haciendo pasar o burbujeando un gas a través de la mezcla o por ultrasonidos.

La mezcla del aceite y el adsorbente se puede realizar durante al menos 1 minuto. La mezcla también se puede realizar durante al menos 1, 5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 minutos, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado. Además, la mezcla puede mezclarse antes, durante o después de la etapa de calentamiento.

5

### *Temperatura*

El calentamiento de la mezcla de adsorbente y aceite se puede realizar a diversas temperaturas, aunque, de forma típica, el método puede tener lugar a una temperatura elevada. La temperatura elevada concreta puede depender del aceite particular y de la cantidad del mismo que se esté usando, el adsorbente particular y de la cantidad del mismo que se esté usando, la relación de aceite a adsorbente, la presión particular, preferencias y factores similares. Temperaturas adecuadas a las que se pueden realizar los métodos divulgados incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, de aproximadamente 150 a aproximadamente 160 °C. En otros ejemplos, la mezcla se puede calentar a aproximadamente 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200 °C, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior según sea apropiado.

10

15

En otros ejemplos adicionales, la mezcla se puede calentar de 150 a 200, de aproximadamente 160 a aproximadamente 200, de aproximadamente 170 a aproximadamente 200, de aproximadamente 180 a aproximadamente 200, de aproximadamente 190 a aproximadamente 200, de aproximadamente 100 a aproximadamente 190, de aproximadamente 110 a aproximadamente 190, de aproximadamente 130 a aproximadamente 190, de aproximadamente 140 a aproximadamente 190, de aproximadamente 150 a aproximadamente 190, de aproximadamente 160 a aproximadamente 190, de aproximadamente 170 a aproximadamente 190, de aproximadamente 180 a aproximadamente 190, de aproximadamente 150 a aproximadamente 180, de aproximadamente 160 a aproximadamente 180, de aproximadamente 170 a aproximadamente 180, de aproximadamente 150 a aproximadamente 170, de aproximadamente 160 a aproximadamente 170 °C. En algunos ejemplos específicos, la mezcla se puede calentar de 180 a 190 °C o de aproximadamente 150 a aproximadamente 170 °C.

20

25

30

También se contempla que el aceite se caliente antes de ponerlo en contacto con el adsorbente. Dicha etapa de calentamiento previo se puede realizar a cualquiera de las temperaturas e intervalos de temperatura descritos en el presente documento.

35

Calentar la mezcla y/o precalentar el aceite puede tener lugar durante un período de tiempo, por ejemplo, durante al menos 1, 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos. En algunos ejemplos, la etapa de calentamiento se realiza durante aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 o de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos. Además, después del calentamiento, se puede dejar que la mezcla se enfría durante aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos.

40

### *Presión*

En los métodos divulgados, la etapa de calentamiento se puede llevar a cabo a presión reducida. Una presión adecuada es menor de o igual a aproximadamente 1 Torr (133,32 Pa) o menor de o igual a aproximadamente 0,1 Torr (13,332 Pa). En otros ejemplos, la etapa de calentamiento se puede llevar a cabo a una presión de menor de o igual a aproximadamente 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01, donde cualquiera de los valores indicados puede formar un punto final superior y/o inferior cuando sea apropiado.

45

50

### *Separación*

Después de calentar la mezcla, el adsorbente se puede separar de la mezcla. La separación del adsorbente se puede llevar a cabo por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el adsorbente se puede separar por filtración, centrifugación u otros métodos similares. Las composiciones que se originan de calentar el aceite con el adsorbente, y también de la separación del adsorbente, pueden comprender un contenido reducido en colesterol (por ejemplo, menor de o igual a aproximadamente 6 mg de colesterol por gramo de aceite), un valor de *p*-anisidina menor de o igual a aproximadamente 25, un color Gardner color menor de o igual a aproximadamente 18, de aproximadamente 0 a aproximadamente 700 miligramos de DHA y/o EPA por gramo de la composición (o una relación de % en peso de EPA:DHA de 0:70 a 70:0), menor de o igual a aproximadamente 5% en peso de ácidos grasos trans, y/o mayor de o igual a aproximadamente 97% en peso de triglicéridos. La composición obtenida incluye un producto exento de colesterol. El proceso también se puede usar como proceso de blanqueo con un doble propósito, es decir, reducir el colesterol y el color del aceite.

55

60

### Complementos

65

Además, en el presente documento se divulgan complementos nutricionales que comprenden las composiciones

divulgadas en el presente documento. Un complemento nutricional es cualquier compuesto o composición que se pueda administrar a o tomar por un sujeto para proporcionar, suministrar o incrementar un nutriente(s) (por ejemplo, vitaminas, minerales, elementos traza esenciales, aminoácidos, péptido, ácido nucleico, oligonucleótido, lípido, colesterol, esteroide, carbohidrato y similares). En un aspecto, en el presente documento se divulgan complementos

5 nutricionales que comprenden cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento. Por ejemplo, un complemento nutricional puede comprender una composición que comprende un aceite marino, en el que la composición tiene menos de o igual a aproximadamente 6 mg de colesterol por gramo de aceite, un valor de *p*-anisidina de menos de o igual a 25, un color Gardner de menos de o igual a 18, desde aproximadamente 0 hasta

10 aproximadamente 700 mg de DHA y/o EPA por gramo de la composición (o una proporción de AAE:DHA en % en peso de desde 0:70 hasta 70:0), menos de o igual a aproximadamente un 5% en peso de ácidos grasos trans, y/o más de o igual a aproximadamente un 97% en peso de triglicéridos.

El complemento nutricional puede comprender cualquier cantidad de las composiciones divulgadas en el presente documento, pero normalmente contendrá una cantidad determinada para suministrar a un sujeto con una dosis

15 deseada de un aceite o ácido graso particular (por ejemplo, EPA y/o DHA). La cantidad exacta de compuesto requerida en el complemento nutricional variará de un sujeto a otro sujeto, dependiendo de la especie, edad, peso y estado general del sujeto, la gravedad de cualquier deficiencia alimenticia que se está tratando, el modo particular de administración, y similares. Por tanto, no es posible especificar una cantidad exacta para cada complemento nutricional. Sin embargo, se puede determinar una cantidad apropiada por un experto en la técnica usando

20 únicamente experimentación de rutina teniendo en cuenta las enseñanzas del presente documento.

El complemento nutricional también puede comprender otro(s) nutriente(s), tales como vitaminas otros elementos traza, minerales y similares. Además, el complemento nutricional puede comprender otros componentes tales como

25 conservantes, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, coadyuvantes de dispersión o aglutinantes.

En general, los complementos nutricionales se toman por vía oral y pueden estar en cualquier forma adecuada para su administración oral. Por ejemplo, un complemento nutricional puede estar normalmente en forma de comprimido,

30 cápsula de gel, cápsula, líquido, sobres o jarabe.

#### Formulaciones farmacéuticas

Además, en el presente documento se divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden las composiciones divulgadas en el presente documento. Una formulación farmacéutica adecuada puede comprender cualquiera de las

35 composiciones divulgadas con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, una formulación farmacéutica puede comprender una composición que comprende un aceite (por ejemplo, aceite marino), en el que la composición tiene menos de o igual a aproximadamente 6 mg de colesterol por gramo de aceite, un valor de *p*-anisidina de menos de o igual a 25, un color Gardner de menos de o igual a 18, desde aproximadamente 0 hasta

40 aproximadamente 700 mg de DHA y/o EPA por gramo de la composición (o una proporción de AAE:DHA en % en peso de desde 0:70 hasta 70:0), menos de o igual a aproximadamente un 5% en peso de ácidos grasos trans, y/o más de o igual a aproximadamente un 97% en peso de triglicéridos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas divulgadas se pueden usar terapéutica o profilácticamente.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, es decir, se puede administrar el material a un sujeto sin provocar ningún efecto biológico no deseable o

45 interaccionar de una forma perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación farmacéutica en la que está contenido. El vehículo se seleccionaría de forma natural para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, como sabría bien un experto en la técnica.

50

Los vehículos farmacéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Estos serían más normalmente vehículos convencionales para la administración de fármacos para seres humanos, incluyendo soluciones, tales como agua estéril, solución salina y soluciones tamponadas a pH fisiológico. Los vehículos adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>a</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia,

55 Pa., 2005, que se incorpora por referencia en el presente documento por sus enseñanzas de vehículos y formulaciones farmacéuticas. Normalmente, una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable se usa en la formulación para hacer que la formulación sea isotónica. Ejemplos del vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. El pH de la solución puede ser de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 8 (por ejemplo, desde aproximadamente 7 hasta

60 aproximadamente 7,5). Otros vehículos incluyen preparaciones de liberación sostenida tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen los compuestos divulgados, matrices que están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, liposomas, micropartículas o microcápsulas. Será evidente para los expertos en la técnica que determinados vehículos pueden ser más preferibles dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y la concentración de la composición que se está administrando. Se pueden administrar

65 otros compuestos de acuerdo con procedimientos estándar usados por los expertos en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir vehículos adicionales, así como espesantes, diluyentes, tampones, conservantes, agentes activos de superficie y similares, además de los compuestos divulgados en el presente documento. Las formulaciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más ingredientes activos adicionales tales como agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, anestésicos y similares.

5 La formulación farmacéutica se puede administrar en una serie de formas dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico, y de la zona que se va a tratar. La administración puede ser por vía tópica (incluyendo vía oftálmica, vaginal, rectal, intranasal), oral, por inhalación o parenteral, por ejemplo, por perfusión intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o inyección intramuscular. Los compuestos divulgados se pueden administrar por vía  
10 intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavidad o transdérmica.

Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceites marinos y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones alcohólicas/acuosas, y emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y  
15 medios tamponados. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los basados en la dextrosa de Ringer) y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes,  
20 agentes quelantes y gases inertes y similares.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares convencionales pueden ser deseables.

25 Las formulaciones farmacéuticas para la administración oral incluyen, pero no se limitan a, polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medio no acuoso, cápsulas, sobres o comprimidos. Pueden ser deseables espesantes, aromatizantes, diluyentes, emulsionantes, coadyuvantes de dispersión o aglutinantes.

30 Algunas de las formulaciones se pueden administrar potencialmente como una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable, formada por reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica tal como  
35 hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, y bases orgánicas tales como mono-, di-, trialkil y aril aminas y etanolaminas sustituidas.

#### Dispositivos de administración

40 Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento se puede incorporar en un dispositivo de administración. Ejemplos de dispositivos de administración incluyen, pero no se limitan a, microcápsulas, microesferas, nanoesferas o nanopartículas, liposomas, niosoma, nanoeritosoma, nanopartículas sólido-líquido, geles, cápsulas de gel, comprimidos, lociones, cremas, pulverizaciones, emulsiones o polvos. Otros ejemplos de dispositivos de administración que son adecuados para la administración no oral incluyen PulmoSphere. Ejemplos  
45 de dispositivos de administración particular útiles en el presente documento se describen a continuación.

Los compuestos divulgados se pueden incorporar dentro de liposomas. Como se conoce en la técnica, en general, los liposomas se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable, no tóxico, que pueda formar liposomas. Las composiciones divulgadas en forma de liposomas pueden contener, además de una composición divulgada en el presente documento, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Ejemplos de lípidos adecuados son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos de formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York,  
50 pág. 33 *et seq.*, 1976, que se incorpora por referencia en el presente documento por sus enseñanzas de liposomas y su preparación.

En otros ejemplos, los liposomas pueden ser liposomas catiónicos (por ejemplo, DOTMA, DOPE, DC colesterol) o liposomas aniónicos. Los liposomas pueden comprender además proteínas para facilitar el marcado de una célula particular, si se desea. La administración de una composición que comprende un compuesto y un liposoma catiónico se puede administrar a la sangre aferente a un órgano diana o por inhalación en las vías respiratorias a las células diana de las vías respiratorias. Con respecto a los liposomas, véase, por ejemplo, Brigham et al., *Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol.* 1989, 1: 95-100; Felgner et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84: 7413-7; y la patente de los EE. UU. N.º 4.897.355, que se incorporan por referencia en el presente documento por sus enseñanzas de liposomas. Como  
65 un ejemplo, la administración puede ser por medio de un liposoma usando preparaciones de liposomas comercialmente disponibles, tales como LIPOFECTIN, LIPOFECTAMINE (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, MD),

SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Alemania) y TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Madison, WI), así como otros liposomas desarrollados de acuerdo con procedimientos estándar en la técnica. También se pueden usar liposomas, en los que se diseña la difusión del compuesto o la administración del compuesto desde el liposoma para una tasa o dosificación específica.

5 Como se describe en el presente documento, los niosomas son dispositivos de administración que se pueden usar para administrar las composiciones divulgadas. Los niosomas son vesículas multilaminares o unilaminares que implican tensioactivos no iónicos. Una solución acuosa de soluto está encerrada por una bicapa que resulta de la organización de macromoléculas de tensioactivo. Similares a los liposomas, los niosomas se usan en administración dirigida de, por ejemplo, fármacos anticancerígenos, incluyendo metotrexato, doxorubicina e inmunoadyuvantes. En general, se entiende que son diferentes de los transferosomas, vesículas preparadas a partir de polímero que contiene grupos amino o carbohidratos anfífilos, por ejemplo, quitosano.

15 Como se describe en el presente documento, los nanoeritosomas son dispositivos de administración que se pueden usar para administrar las composiciones divulgadas. Los nanoeritosomas son nanovesículas preparadas a partir de eritrocitos por medio de diálisis a través de filtros de tamaño de poro definido. Estas vesículas se pueden cargar con una colección diversa de moléculas biológicamente activas, incluyendo proteínas y las composiciones divulgadas en el presente documento. En general, sirven como vehículos ideales para agentes antineoplásicos como bleomicina, actinomicina D, pero se pueden usar para esteroides, otros lípidos, etc.

20 Los eritrocitos son dispositivos de administración adicionales que se pueden usar para administrar las composiciones divulgadas. Los eritrocitos se pueden generar por polimerización interfacial y métodos de emulsión de complejos. En general, la pared "celular" está compuesta de polímero de poliftaloil L-lisina/poliestireno y el núcleo está compuesto de una solución de hemoglobina de hemolisado de oveja. Normalmente, las microesferas cargadas con hemoglobina tienen un tamaño de partícula de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Su tamaño, flexibilidad y capacidad de transporte de oxígeno es similar a los eritrocitos.

30 Las nanopartículas sólido-lípido son otros dispositivos de administración que se pueden usar para administrar las composiciones divulgadas. Las nanopartículas sólido-lípido son nanopartículas que se dispersan en una solución tensioactiva acuosa. Se componen de un núcleo hidrófobo sólido que tiene una monocapa de un recubrimiento de fosfolípido y normalmente se preparan por técnicas de homogeneización a alta presión. Los complejos inmunomoduladores (ISCOM) son ejemplos de nanopartículas sólido-lípido. Son montajes supramoleculares de 40 nm similares a jaulas que comprenden fosfolípido, colesterol y antígenos hidrófobos y se usan principalmente como inmunoadyuvantes. Por ejemplo, los ISCOM se usan para prolongar los niveles sangre-plasma de ciclosporina inyectada por vía subcutánea.

40 Las microesferas y microcápsulas son aún otros dispositivos de administración que se pueden usar para administrar las composiciones divulgadas. En contraste con los sistemas de administración de liposomas, normalmente las microesferas y microcápsulas no tienen un núcleo acuoso sino una matriz o membrana polimérica sólida. Estos dispositivos de administración se obtienen por precipitación controlada de polímeros, reticulación química de polímeros solubles y polimerización interfacial de dos monómeros o técnicas de homogeneización a alta presión. El compuesto encapsulado se libera gradualmente desde el depósito por erosión o difusión de las partículas. Se han desarrollado formulaciones exitosas de péptidos de acción corta, tales como agonistas de la LHRH, como leuprorelina y triptorelina. Actualmente se usan microesferas de poli(láctido-co-glucólido) (PLGA) como formas de dosificación mensual y trimestralmente en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado, endometriosis y otras afecciones que responden a hormonas. Se incorporó leuprolida, un superagonista de la LHRH, en una variedad de matrices de PLGA usando un método de extracción/evaporación de disolvente. Como se destaca, se pueden usar todos estos dispositivos de administración con las composiciones divulgadas.

50 PulmoSphere son todavía otros ejemplos de dispositivos de administración que se pueden usar en el presente documento. PulmoSphere son partículas porosas huecas con una densidad baja (menos de aproximadamente 0,1 g/ml). Normalmente, las PulmoSphere tienen una redispersabilidad excelente y normalmente se preparan por tecnología de condensación de fluido supercrítico. El secado con pulverización con algunas matrices, tales como carbohidratos, seroalbúmina humana, etc., puede mejorar la estabilidad de proteínas y péptidos (por ejemplo, insulina) y otras biomoléculas para la administración pulmonar. Este tipo de administración también se pudo llevar a cabo con microemulsiones y emulsiones lipídicas, que son emulsiones de aceite en agua (o/w) transparentes, poco espesas, ultrafinas formadas espontáneamente sin aporte significativo de energía mecánica. En esta técnica, se puede preparar una emulsión a una temperatura, que debe ser mayor que la temperatura de inversión de fase del sistema. A temperatura elevada, la emulsión es del tipo aceite en agua (w/o) y mientras se enfría a la temperatura de inversión de fase, esta emulsión se invierte para volverse o/w. Debido a su fase interna muy pequeña, son extremadamente estables y se usan para la liberación sostenida de esteroides y vacunas. Las emulsiones lipídicas comprenden un núcleo lipídico neutro (es decir, triglicéridos) estabilizado por una monocapa de lípidos anfífilos (es decir, fosfolípido) usando tensioactivos como triglicéridos de lecitina de huevo y miglyol. Son adecuados para el marcado pasivo y activo.

65 Hay otros sistemas de administración oral en investigación que se basan en la modulación de la presión osmótica,

modulación del pH, modulación del hinchamiento, alteración en la densidad y sistemas de flotación, mucoadhesividad, etc. Estas formulaciones y formulaciones retardadas en el tiempo para administrar fármacos de acuerdo con el ritmo circadiano de la enfermedad que están actualmente en uso o investigación se pueden aplicar para la administración de las composiciones divulgadas.

5

### *Microcápsulas*

En un aspecto divulgado en el presente documento, las composiciones divulgadas se pueden incorporar dentro de microcápsulas. Por ejemplo, la microcápsula puede comprender una aglomeración de microcápsulas primarias y composiciones divulgadas, teniendo cada microcápsula primaria individual una envoltura primaria, en la que las composiciones divulgadas se encapsulan por la envoltura primaria, en la que la aglomeración se encapsula por una envoltura externa. Estas microcápsulas se denominan en el presente documento como "microcápsulas de núcleos múltiples".

10

En otro aspecto, se describen en el presente documento microcápsulas que comprenden una composición divulgada en el presente documento, una envoltura primaria y una envoltura secundaria, en las que la envoltura primaria encapsula la composición divulgada, y la envoltura secundaria encapsula la sustancia de carga y la envoltura primaria. Estas microcápsulas se denominan en el presente documento "microcápsulas de núcleo único".

15

Opcionalmente, se pueden encapsular otras sustancias de carga con las composiciones divulgadas. Esta sustancia de carga adicional puede ser cualquier sustancia que no sea completamente soluble en la mezcla acuosa. En un aspecto, la sustancia de carga es sólido, un líquido hidrófobo o una mezcla de un sólido y un líquido hidrófobo. En otro aspecto, la sustancia de carga comprende una grasa, un aceite, un lípido, un fármaco (por ejemplo, molécula pequeña), una sustancia biológicamente activa, un complemento nutricional (por ejemplo, vitaminas), un compuesto aromático o una mezcla de los mismos. Ejemplos de aceites incluyen, pero no se limitan a, aceites animales (por ejemplo, aceite de pescado, aceite de mamífero marino, etc.), aceites vegetales (por ejemplo, canola o colza), aceites minerales, derivados de los mismos o mezclas de los mismos. La sustancia de carga puede ser una sustancia oleosa purificada o parcialmente purificada tal como un ácido graso, un triglicérido o éster del mismo, o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, la sustancia de carga puede ser un carotenoide (por ejemplo, licopeno), un agente de saciedad, un compuesto aromático, un fármaco (por ejemplo, un fármaco insoluble en agua), un compuesto particulado, un producto químico agrícola (por ejemplo, herbicidas, insecticidas, fertilizantes) o un ingrediente de la acuicultura (por ejemplo, pienso, pigmento).

20

25

30

En un aspecto, la sustancia de carga puede ser un ácido graso omega-3, como se divulga anteriormente, incluyendo derivados del mismo. Muchos tipos de derivados de ácidos grasos omega-3 se conocen bien en la técnica. Ejemplos de derivados adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres, tales como ésteres de fitoesterol, ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> ramificados o no ramificados, ésteres de alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> ramificados o no ramificados o ésteres de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> ramificados o no ramificados, tales como ésteres de fitoesterol y ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Las fuentes de aceites se pueden derivar de organismos acuáticos (por ejemplo, anchoas, capelán, bacalao del Atlántico, arenque del Atlántico, caballa del Atlántico, alacha del Atlántico, salmónidos, sardinas, tiburón, atún, etc.) y plantas (por ejemplo, lino, hortalizas, etc.) y microorganismos (por ejemplo, hongos y algas).

35

40

En un aspecto, la sustancia de carga puede contener un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, vitamina E, CoQ<sub>10</sub>, tocoferoles, derivados solubles lipídicos de antioxidantes más polares tales como ésteres de ácidos grasos de ascorbilo (por ejemplo, palmitato de ascorbilo), extractos de plantas (por ejemplo, aceites de romero, salvia y orégano), extractos de algas, y antioxidantes sintéticos (por ejemplo, BHT, TBHQ, etoxiquina, galatos de alquilo, hidroquinonas, tocotrienoles).

45

Se pueden usar una serie de diferentes polímeros para producir las capas de la envoltura de las microcápsulas de núcleos múltiples o núcleo único. Ejemplos de estos polímeros incluyen, pero no se limitan a, una proteína, un polifosfato, un polisacárido o una mezcla de los mismos. En otro aspecto, el material de envoltura usado para preparar las microcápsulas de núcleo único o múltiples comprende además gelatina de tipo A, gelatina de tipo B, polifosfato, goma arábiga, alginato, quitosano, carragenina, pectina, almidón, almidón modificado, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, ovoalbúmina, polisorbitol, maltodextrinas, ciclodextrinas, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, proteína láctea, proteína de suero lácteo, proteína de soja, proteína de canola, albúmina, quitina, poliláctidos, poli-láctido-co-glucólidos, quitina derivatizada, quitosano, poli-lisina, diversos compuestos inorgánicos-orgánicos, o cualquier mezcla de los mismos. También se contempla que se puedan usar además derivados de estos polímeros. En otro aspecto, el polímero puede ser gelatina kosher, gelatina no kosher, gelatina Halal o gelatina no Halal.

50

55

60

En un aspecto, una o más de las capas de la envoltura en las microcápsulas de núcleo único o múltiples comprende gelatina que tiene un índice de Bloom menor de 50. Esta gelatina se denomina en el presente documento como "gelatina de Bloom bajo". El índice de Bloom describe la resistencia de gel formado a 10 °C con una solución de un 6,67% gelificada durante 18 horas. En un aspecto, la gelatina de Bloom bajo tiene un índice de Bloom menor de 40, menor de 30, menor de 20 o menor de 10. En otro aspecto, la gelatina tiene un índice de Bloom de 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0, en el que cualquier valor establecido puede formar un punto final superior

65



y/o inferior según sea apropiado. En otro aspecto, la gelatina de Bloom bajo está tanto en la envoltura primaria como en la envoltura externa de la microcápsula de núcleos múltiples. En un aspecto, la gelatina de Bloom bajo es gelatina de tipo A. En otro aspecto, la gelatina de Bloom bajo es gelatina de tipo A producida por Kenney & Ross Ltd., R.R. n.º 3 Shelburne, NS Canadá. En otro aspecto, la gelatina que tiene un índice de Bloom de cero está tanto

5

El material usado para preparar las envolturas de las microcápsulas de núcleo único o múltiples puede ser un sistema de dos componentes compuesto de una mezcla de dos tipos diferentes de polímeros. Por ejemplo, el material puede ser un complejo coacervado entre los componentes poliméricos. La coacervación de complejos está

provocada por la interacción entre dos polímeros de carga opuesta. En un aspecto, el material de envoltura usado para producir y las microcápsulas de núcleo único o múltiple se compone de (1) gelatina de Bloom bajo y (2) gelatina de tipo B, polifosfato, goma arábica, alginato, quitosano, carragenina, pectina, carboximetilcelulosa, proteína de suero lácteo, proteína de soja, proteína de canola, albúmina o una mezcla de los mismos. La proporción molar de los diferentes polímeros puede variar. Por ejemplo, la proporción molar de gelatina de Bloom bajo con respecto al otro componente de polímero es de desde 1:5 hasta 15:1. Por ejemplo, cuando se usan gelatina de Bloom bajo y polifosfato, la proporción molar de gelatina de Bloom bajo con respecto a polifosfato es de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 12:1; cuando se usan gelatina de Bloom bajo y gelatina de tipo B, la proporción molar es de 2:1 a 1:2; y cuando se usan gelatina de Bloom bajo y alginato, la proporción molar es de 3:1 a 8:1.

10

15

20

25

30

35

40

Se pueden incluir coadyuvantes de procesamiento en el material de envoltura (por ejemplo, envolturas primaria o externa). Se pueden usar coadyuvantes de procesamiento por diversas razones. Por ejemplo, se pueden usar para promover la aglomeración de las microcápsulas primarias, estabilizar el sistema de emulsión, mejorar las propiedades de las envolturas externas, controlar el tamaño de las microcápsulas y/o para actuar como antioxidante. En un aspecto, el coadyuvante de procesamiento puede ser un emulsionante, un ácido graso, un lípido, una cera, una célula microbiana (por ejemplo, líneas de células de levadura), una arcilla o un compuesto inorgánico (por ejemplo, carbonato de calcio). Sin desear comprometerse con ninguna teoría, estos coadyuvantes de procesamiento pueden mejorar las propiedades de barrera de las microcápsulas. En un aspecto, se pueden añadir uno o más antioxidantes al material de envoltura. Las propiedades antioxidantes son útiles tanto durante el proceso (por ejemplo, durante la coacervación y/o el secado por pulverización) como en las microcápsulas después de que se formen (es decir, para ampliar la vida útil en almacenamiento, etc.). Preferentemente, se puede usar un pequeño número de coadyuvantes de procesamiento que realizan un gran número de funciones. En un aspecto, el antioxidante puede ser un compuesto fenólico, un extracto de planta o un aminoácido que contiene azufre. En un aspecto, se puede usar ácido ascórbico (o una sal del mismo, tales como ascorbato de sodio o potasio) para promover la aglomeración de las microcápsulas primarias, para controlar el tamaño de las microcápsulas y para actuar como antioxidante. Se puede usar el antioxidante en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 12.000 ppm, o de desde aproximadamente 1.000 ppm hasta aproximadamente 5.000 ppm. También se pueden usar otros coadyuvantes de procesamiento tales como, por ejemplo, quelantes de metales. Por ejemplo, se puede usar ácido tetraacético de etilendiamina para unir iones metálicos, lo que puede reducir la oxidación catalítica de la sustancia de carga.

45

50

En un aspecto, las microcápsulas primarias (envolturas primarias) tienen un diámetro promedio de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 8  $\mu\text{m}$ , de 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 6  $\mu\text{m}$ , de 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 4  $\mu\text{m}$  o de 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ , o de 1  $\mu\text{m}$ . En otro aspecto, las microcápsulas de núcleos múltiples pueden tener un diámetro promedio de desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ , de 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , desde aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , o desde aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ . En otro aspecto, las microcápsulas de núcleo único tienen un diámetro externo de desde 1  $\mu\text{m}$  hasta 2.000  $\mu\text{m}$ .

55

En general, las microcápsulas descritas en el presente documento tienen una combinación de carga útil y resistencia estructural alta. Por ejemplo, las cargas útiles de la sustancia de carga puede ser de desde un 20% hasta un 90%, de un 50% a un 70% en peso, o de un 60% en peso de las microcápsulas de núcleo único o múltiple.

En un aspecto, se pueden usar los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente n.º 2003/0193102, que se incorpora por referencia en su totalidad, para encapsular las composiciones divulgadas. También se contempla que se puedan colocar una o más capas de envoltura adicionales sobre la envoltura externa de las microcápsulas de núcleo único o múltiple. En un aspecto, se pueden usar las técnicas descritas en la publicación internacional n.º WO 2004/041251 A1, que se incorpora por referencia en su totalidad, para añadir capas de envoltura adicionales a las microcápsulas de núcleo único y múltiple.

60

#### Administración dirigida

Las composiciones divulgadas se pueden dirigir a un tipo celular particular, tal como células de isletas, por medio de anticuerpos, receptores o ligandos de receptores. Las siguientes referencias son ejemplos del uso de esta tecnología para marcar tejido específico (Senter et al., *Bioconjugate Chem.* 1991, 2: 447-51; Bagshawe, *Br. J.*

65

*Cancer* 1989, 60: 275-81; Bagshawe et al., *Br. J. Cancer* 1988, 58: 700-3; Senter et al., *Bioconjugate Chem* 1993, 4: 3-9; Battelli et al., *Cancer Immunol. Immunother.* 1992, 35: 421-5; Pietersz y McKenzie, *Immunolog. Rev.* 1992, 129: 57-80; Roffler et al., *Biochem. Pharmacol.* 1991, 42: 2062-5). Se pueden usar estas técnicas para una variedad de otros tipos celulares específicos.

5

### Productos alimenticios

También se divulgan en el presente documento productos alimenticios que comprenden cualquiera de las composiciones divulgadas. Por "producto alimenticio se quiere decir cualquier artículo que se pueda consumir (por ejemplo, comido, bebido o ingerido) por un sujeto. En un aspecto, se pueden usar las microcápsulas como complementos nutricionales para un producto alimenticio. Por ejemplo, se pueden cargar las microcápsulas y emulsiones con vitaminas, ácidos grasos omega-3 y otros compuestos que proporcionen beneficios para la salud. En un aspecto, el producto alimenticio es un producto horneado, una pasta, un producto cárnico, un producto lácteo congelado, un producto de leche, un producto de queso, un producto de huevo, un condimento, una mezcla de sopa, un aperitivo, un producto de frutos secos, un producto proteínico vegetal, un caramelo duro, un caramelo blando, un producto avícola, un zumo de fruta procesado, un azúcar granulado (por ejemplo, de blanco o moreno), una salsa, una salsa de carne, un jarabe, una barra nutricional, una bebida, una bebida seca en polvo, una mermelada o confitura, un producto de pescado o alimento para animales de compañía. En otro aspecto, el producto alimenticio es pan, tortillas, cereal, salchicha, pollo, helado, yogur, leche, salsa para ensalada, salvado de arroz, zumo de fruta, una bebida seca en polvo, bollos, galletas, galletas saladas, pasteles de fruta o bizcochos.

20

### Métodos de uso

Las composiciones divulgadas también tienen una amplia variedad de usos. Por ejemplo, las composiciones divulgadas (incluyendo los complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas, dispositivos de administración y productos alimenticios) se pueden usar como una fuente de ácidos grasos (por ejemplo, ácidos grasos omega-3 de tipo AGPI), para disminuir los triglicéridos e influenciar en la bioquímica relacionada con la diabetes.

25

En un ejemplo particular, en el presente documento se divulgan métodos para complementar ácidos grasos omega-3 en un sujeto administrando una cantidad eficaz de una composición divulgada en el presente documento, en los que la composición comprende un ácido graso omega-3. En otro ejemplo, en el presente documento se divulgan métodos de disminución de los niveles de colesterol, niveles de triglicéridos o una combinación de los mismos en un sujeto administrando una cantidad eficaz de una composición divulgada en el presente documento.

30

En los métodos divulgados, las composiciones pueden ser cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento. Además, las composiciones divulgadas se pueden usar puras o en combinación con algún otro componente. Por ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden usar en los métodos divulgados en forma de cualquiera de los complementos nutricionales divulgados en el presente documento. En otro ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden usar en los métodos divulgados en forma de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En otro ejemplo, las composiciones divulgadas se pueden incorporar en cualquiera de los dispositivos de administración divulgados en el presente documento, o incorpora en cualquier producto alimenticio divulgado en el presente documento y usado en los métodos divulgados.

35

40

Se contempla que los métodos divulgados en el presente documento se pueden llevar a cabo administrando diversas formas de las composiciones divulgadas. Por ejemplo, se puede administrar cualquiera de las formulaciones farmacéuticas con cualquiera de los productos alimenticios divulgados en el presente documento. En otro ejemplo, se puede administrar una microcápsula con cualquiera de los complementos nutricionales divulgados en el presente documento. En otro ejemplo, se puede administrar cualquiera de las formulaciones farmacéuticas con cualquiera de los dispositivos de administración y complemento nutricional divulgado en el presente documento, y similares.

50

### Dosificación

Cuando se usa en los métodos descritos anteriormente u otros tratamientos, o en los complementos nutricionales, las formulaciones farmacéuticas, dispositivos de administración o productos alimenticios descritos en el presente documento, se puede emplear una "cantidad eficaz" de una de las composiciones divulgadas en forma pura o, si existe dicha forma, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y con o sin un excipiente, vehículo u otro aditivo farmacéuticamente aceptable.

55

El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto particular dependerá de diversos factores, incluyendo la enfermedad que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la identidad y actividad de la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de excreción de la composición específica empleada; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con la composición específica empleada y factores similares muy conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la técnica iniciar las dosis de la composición en niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la

60

65

dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en dosis múltiple para los propósitos de administración. Por consiguiente, las composiciones de dosis única pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para compensar la dosis diaria.

- 5 La dosificación se puede ajustar por el médico individual o el paciente en caso de cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y se puede administrar en una o más administraciones de dosis al día, durante uno o varios días. En la literatura se pueden encontrar orientaciones para las dosificaciones apropiadas para las clases de productos farmacéuticos dados.

#### 10 *Administración y suministro*

En un aspecto, en el presente documento se divulgan usos de un dispositivo de administración para administrar una composición divulgada a un sujeto. Además, se divulgan métodos para administrar una composición divulgada a un sujeto administrando al sujeto cualquiera de los complementos nutricionales, formulaciones farmacéuticas, dispositivos de administración y/o los productos alimenticios divulgados en el presente documento.

- 15 Las composiciones divulgadas (incluyendo complementos nutricionales, microcápsulas, dispositivos de administración y formulaciones farmacéuticas) se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa), por inyección intramuscular, por inyección intraperitoneal, transdérmica, extracorpórea, tópica o similares, incluyendo la administración intranasal tópica o la administración por inhalante. Como se usa en el presente documento, "administración intranasal tópica" quiere decir administración de las composiciones dentro de la nariz y las fosas nasales a través de una o ambas de las narinas y puede comprender administrar por un mecanismo de pulverización o un mecanismo de goteo, o a través de aerosolización del ácido nucleico o vector. La administración de las composiciones por inhalante puede ser a través de la nariz o la boca por medio de la administración por un mecanismos de pulverización o de goteo. La administración también puede ser directamente a cualquier zona del aparato respiratorio (por ejemplo, pulmones) por medio de intubación.

#### Ejemplos

- 30 Los siguientes ejemplos se exponen a continuación para ilustrar los métodos y resultados de acuerdo con el objeto divulgado. Estos ejemplos no están destinados a incluir todos los aspectos del objeto divulgado en el presente documento, sino más bien a ilustrar métodos y resultados representativos. Estos ejemplos no pretenden excluir equivalentes ni variaciones de la presente invención que sean evidentes para un experto en la técnica.

- 35 Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en °C o es a temperatura ambiente y la presión es la atmosférica o cercana a ella. Existen numerosas variaciones y combinaciones de las condiciones, por ejemplo, concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros intervalos de reacción y condiciones que se pueden usar para optimizar la pureza del producto y el rendimiento obtenido del proceso descrito. Sólo se requerirá experimentación razonable y de rutina para optimizar tales condiciones de proceso.

- 45 Determinados materiales, compuestos, composiciones y componentes divulgados en el presente documento se pueden obtener comercialmente o sintetizar fácilmente usando técnicas generalmente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de las composiciones divulgadas están disponibles de proveedores comerciales tales como Ocean Nutrition Canada, Ltd. (Dartmouth, Canadá), Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), o Sigma (St. Louis, Mo.) o bien se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

#### 55 Ejemplo 1

- 60 Los ejemplos siguientes usan TRISYL™, una combinación de TRISYL™/arcilla, y arcilla sola para eliminar el colesterol en TG 18/12. TG 18/12 es un aceite marino de triglicéridos con aproximadamente un 18% en peso de EPA y aproximadamente un 12% en peso de DHA. Estos ejemplos usan TG 18/12 crudo, n.º de lote 3929, con un nivel de colesterol de 6,5 mg/g como aceite de partida. Diferentes aceites TG 18/12 crudos pueden tener diferentes contenidos en colesterol. Las condiciones de eliminación del colesterol divulgadas en el presente documento se pueden ajustar para diferentes aceites. Por ejemplo, el TG 18/12 crudo, n.º de lote 2755, tiene 4,3 mg/g de colesterol, y por tanto, se puede usar un tratamiento más moderado para reducir el colesterol por debajo de 1 mg/g.

*Adsorbentes*

En primer lugar, se sometió a prueba TRISYL™ para la eliminación de colesterol a 80 °C y mostró un efecto mejor que el de la arcilla. Sin embargo, TRISYL™ no elimina bien el color. Se sometió a prueba una combinación de TRISYL™/arcilla para la eliminación del colesterol así como para el blanqueo. Las cantidades de TRISYL™/arcilla (1:1) en aceite marino fueron de un 10% o más (hasta un 20%) a 180 °C y se pudo reducir el nivel de colesterol por debajo de 1 mg/g (por ejemplo, 0,15 mg/g). Usando desde un 5 hasta un 6% de TRISYL™/arcilla, se redujo el colesterol a desde 1,0 hasta 2,0 mg/g a 180 °C.

A temperaturas altas, la arcilla mostró un efecto significativamente incrementado para reducir el colesterol. A 80 °C, un 3% de arcilla redujo aproximadamente un 15% de colesterol en TG 18/12 (n.º de lote 3929), mientras que a 180 °C, un 3% de arcilla eliminó más de un 60% de colesterol en el aceite. Usando un 6% de arcilla en el aceite de pescado a 190 °C durante 10-20 minutos se redujo el colesterol de desde 0,5 hasta 0,8 mg/g. Al parecer un tratamiento de 10 minutos fue suficiente para producir aceite libre de colesterol, aunque la mayoría de los tratamientos se sometieron a prueba durante 20 minutos. En condiciones más moderadas, se puede incrementar el tiempo de tratamiento para lograr composiciones libres de colesterol.

*Color*

El tratamiento a alta temperatura bajo vacío no oscureció el color del aceite. El color del aceite después del tratamiento fue más claro que después de un procedimiento de blanqueo normal (3% de arcilla a 80 °C). Aunque sin desear comprometerse con ninguna teoría, se cree que una razón para la mejora en el color es que se usa una mayor cantidad de arcilla en el procedimiento de eliminar el colesterol.

*Valor de p-anisidina*

El aceite TG18/12 crudo (n.º de lote 3929) tuvo un valor de p-anisidina de 20. Un blanqueo normal con un 3% de arcilla y 80 °C redujo el valor a 12. Las muestras de aceite tratadas a alta temperatura con arcilla y TRISYL™ tuvieron valores de p-anisidina menores (por ejemplo, de 3 a 7) (véase la tabla 4).

Tabla 4: Efecto de los tratamientos sobre los valores de p-anisidina y los contenidos en colesterol

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)	p-anisidina
TG18/12, n.º de lote 3929, aceite crudo (en el presente documento "aceite crudo 3929")	6,55	20,46
Arcilla:aceite crudo 3929 3:100, 80 °C, 60 min	5,45	12,44
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 7:7:100, 180 °C, 20 min,	0,68	3,89
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 1:1:100, 180 °C, 20 min,	0,15	4,19
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 6:6:100, 180 °C, 20 min	0,91	3,60
Arcilla:aceite crudo 3929 7:100, 180 °C, 20 min	0,69	5,42
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190 °C, 20 min	0,76	5,82
Arcilla:aceite crudo 3929 5:100, 200 °C, 20 min	1,16	6,64
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min	0,45	5,98
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 210 °C, 20 min	0,18	7,14
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190-200 °C, 20 min	0,45	6,93

*EPA y DHA*

Una alta temperatura puede destruir EPA y DHA, en especial en presencia de absorbentes. Mientras se incrementaba la temperatura y el tiempo, se incrementó la pérdida de EPA y DHA (véase la tabla 5). Existen aproximadamente pérdidas de un 6 a un 7% en peso de EPA y de un 8 a un 9% en peso de DHA en el aceite libre de colesterol (por ejemplo, < 1 mg/g) usando los métodos divulgados. Para minimizar las pérdidas de EPA y DHA, se puede usar un tiempo de tratamiento más corto.

Tabla 5: Efecto de los tratamientos sobre los contenidos en EPA, DHA y colesterol

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)	EPA (mg/g)	DHA (mg/g)
Aceite crudo 3929	6,55	168,48	117,85
Arcilla:aceite crudo 3929 7:100, 180 °C, 20 min	0,69	157,07	108,29

Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190 °C, 20 min	0,76	157,38	108,01
Arcilla:aceite crudo 3929 5:100, 200 °C, 20 min	1,16	157,09	108,45
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min	0,45	153,85	105,10
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190-200 °C, 20 min	0,45	152,49	103,07
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 210 °C, 20 min	0,18	123,39	78,97

*Clase de lípidos*

5 El aceite TG 18/12 de partida, n.º de lote 3929, tiene más de un 98% en peso de triglicéridos y una pequeña cantidad de diglicéridos. Después de los tratamientos divulgados, no se produjo ninguna rotura de triglicéridos. El contenido en diglicéridos se redujo por los tratamientos. TRISYL™ y arcilla pueden absorber compuestos (por ejemplo, lípidos polares) así como impurezas.

Tabla 6: Efecto de los tratamientos sobre el contenido en tri-, di- y mono-glicéridos (TG, DG y MG, respectivamente)

Información de la muestra	TG (%)	DG (%)	MG (%)
Aceite crudo 3929	98,6	1,4	0,0
Arcilla:aceite crudo 3929 1:1:10, 180 °C, 20 min	100	0,0	0,0
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min	99,0	1,0	0,0
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190-200 °C, 20 min	99,2	0,8	0,0

10

Tabla 7: Efectos de la eliminación de colesterol de arcilla y TRISYL™

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)
TG18/12, n.º de lote 4381, aceite crudo (en el presente documento "aceite crudo 4381")	4,25
Trisyl:aceite crudo 4381 1:10, 80 °C, 60 min	2,81
Arcilla:aceite crudo 4381 1:1:10, 80 °C, 50 min, 180 °C, 10 min	0,73
Análisis de colesterol repetido	0,71
Aceite crudo 3929	6,34
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 1:1:10, 180 °C, 20 min,	0,71
Análisis de colesterol repetido	0,70
Aceite crudo 4381	4,30
Trisyl:aceite crudo 4381 1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,88
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 4381 1:1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,21
Arcilla:aceite crudo 4381 1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,09
Análisis repetido	0,08
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3604 1:1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,84
Trisyl:aceite crudo 3604 1:20, 180 °C, 40 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,88
Aceite crudo 3929	6,50
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 1:1:20, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,80
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 1:1:10, 130 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	2,44
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 3:3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,00
Aceite crudo 3929, frasco A	6,55
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 3:3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,89
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:20, 130 °C, 40 min, (>80 °C durante ~60 min)	2,52
Arcilla:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:20, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~50 min)	1,22

## ES 2 391 083 T3

Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) aceite 7:7:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,68
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:10, 160 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,18
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,15
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 6:6:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,91
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:10, 180 °C, 10 min, (>80 °C durante ~35 min)	0,59
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:20, 160 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	2,04
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 3:3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,07
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:10, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,34
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (frasco A) 1:1:20, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,74
<b>Aceite crudo 3929</b>	<b>6,40</b>
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 2:3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	2,11
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 (A) 2:3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,43
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 1:1:40, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,50
Arcilla:Trisyl:aceite de la muestra justo anterior 1:1:40, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,06
Arcilla:Trisyl:aceite crudo 3929 2:3:100, 160 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	2,32
Arcilla:Trisyl:aceite de la muestra justo anterior 2:3:100, 160 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,93
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,19
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 160 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,69
Arcilla:aceite crudo 3929 3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	2,33
Arcilla:aceite de la muestra justo anterior 3:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,51
Arcilla:aceite crudo 3929 3:100, 80 °C, 60 min,	5,45
Arcilla:aceite crudo 3929 7:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,69
Arcilla:aceite crudo 3929 7:100, 170 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,37
Arcilla:aceite crudo 3929 5:100, 190 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,07
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,76
Arcilla:aceite crudo 3929 5:100, 200 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,16
Arcilla:aceite crudo 3929 5:100, 190 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	1,15
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min, (>80 °C durante ~35 min)	0,45
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 210 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,18
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190-200 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,45
<b>TG18/12, n.º de lote 2755, aceite crudo (en el presente documento "aceite crudo 2755")</b>	<b>4,31</b>
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 180 °C, 20 min, (>80 °C durante ~45 min)	0,73

### Resultados

- 5 A temperatura media (aproximadamente 80 °C), TRISYL™ mostró un efecto mejor para eliminar el colesterol del aceite que el de la arcilla. La combinación de TRISYL™ y arcilla redujo hasta un 56% en peso de colesterol en el aceite pero no redujo el nivel de colesterol por debajo de 2 mg/g. A temperaturas más altas (por ejemplo, mayores de aproximadamente 180 °C), la arcilla, mostró un efecto significativamente mayor para eliminar el colesterol. Se encontró que la arcilla sola o una combinación de TRISYL™/arcilla pudieron eliminar hasta un 98% en peso de
- 10 los niveles de colesterol hasta de 1,0 a 1,5 mg/g. Se encontró que las condiciones de uso de un 5% en peso de arcilla a de 180 a 190 °C pudieron reducir el nivel de colesterol por debajo de 1,0 mg/g.

- 15 Se perdió aproximadamente un 6,5% de EPA y aproximadamente un 8,5% de DHA usando estos métodos. También, las muestras de con colesterol eliminado tenían valores de *p*-anisidina menores en comparación con los del aceite de partida. Además, el análisis de la clase de lípidos mostró que los tratamientos redujeron los mono- y

diglicéridos.

### Ejemplo 2

- 5 Se sometieron a prueba siete aceites TG 18/12 en condiciones más moderadas. Eran aceites crudos con números de lote n.º 3929, n.º 2755 y n.º 3985, y aceites desodorizados con vapor con números de lote n.º 5147, n.º 4254 (dos frascos con diferentes contenidos en colesterol), y n.º 5139. Estos aceites se identifican respectivamente en el presente documento como aceite crudo 3929, aceite crudo 2755, aceite crudo 3985, aceite crudo 5147, aceite crudo 4254 (frasco A y frasco B) y aceite crudo 5139.

- 10 Se eligieron las temperaturas de desde 140 hasta 160 °C, en base a los resultados del experimento previo. La temperatura puede ser un factor para eliminar el colesterol en el aceite de pescado usando arcilla. La tabla 8 muestra cómo afectan las temperaturas a la eliminación de colesterol con un 6% de arcilla.

- 15 Tabla 8: Efecto de las temperaturas sobre la eliminación de colesterol

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)
Aceite crudo 3929	6,40
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 160 °C, 20 min	1,69
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 180 °C, 20 min	1,19
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190 °C, 20 min	0,76
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min	0,45
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 210 °C, 20 min	0,18

- 20 La tabla 9 muestra los resultados a 140 °C durante 20 minutos. Los niveles de colesterol fueron ligeramente superiores a 2 mg/g después de los tratamientos. Para aceites de pescado normales (con niveles de colesterol de entre 4-7 mg/g), los contenidos en colesterol después del tratamiento tenían más probabilidades de ser de 2,0 a 2,5 mg/g. Para reducir el nivel de colesterol por debajo de 2 mg/g, se puede usar un incremento en el tiempo o la temperatura de tratamiento.

Tabla 9: Eliminación de colesterol a aproximadamente 140 °C

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)
Aceite crudo 2755	5,43
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 140 °C, 20 min	2,16
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 140 °C, 20 min	2,25
Arcilla:aceite crudo 2755 5:100, 140-150 °C, 20 min	2,14
Arcilla:aceite crudo 2755 5:100, 140 °C, 20 min	2,25
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 150 °C, 20 min	2,05
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 150 °C, 20 min	2,10

- 25 Después del tratamiento a 160 °C, los contenidos en colesterol en la mayoría del aceite de pescado sometido a prueba (seis de los siete aceites) eran inferiores a 2 mg/g (véase la tabla 10). Para evitar el daño del aceite de pescado, se eligió un tiempo de tratamiento de 20 minutos. Para condiciones relativamente moderadas (de 140 a 160 °C), el tiempo de tratamiento se pudo incrementar hasta de 40 a 60 minutos, lo que pudo reducir además los niveles de colesterol.

- 30 Tabla 10: Eliminación de colesterol a 160 °C con un 6% de arcilla

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)
Aceite crudo 3929	6,40
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 160 °C, 20 min	1,69
Aceite crudo 2755	5,43
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 160 °C, 20 min	1,96
Aceite crudo 5147 (que está desodorizado con vapor)	5,25

Arcilla:aceite crudo 5147 6:100, 160 °C, 20 min	1,97
Aceite crudo 4254 frasco A (que está desodorizado con vapor)	5,06
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco A 6:100, 160 °C, 20 min	1,91
Aceite crudo 4254 frasco B (que está desodorizado con vapor)	5,55
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco B 6:100, 160 °C, 20 min	1,96
Aceite crudo 5139 (que está desodorizado con vapor)	5,18
Arcilla:aceite crudo 5139 6:100, 160 °C, 20 min	1,98
Aceite crudo 3985	7,11
Arcilla:aceite crudo 3985 6:100, 160 °C, 20 min	2,89

Los métodos divulgados también sirvieron como procedimientos de blanqueo que produjeron aceite más claro en comparación con el procedimiento de blanqueo normal. El blanqueo con alta temperatura no mostró efectos negativos sobre el color del aceite de pescado.

5

*Ácido graso trans*

Se sometieron a prueba los contenidos en ácidos grasos trans en los aceites de pescado antes y después de un procedimiento de eliminación de colesterol. Se transfirieron los aceites en ésteres metílicos de ácidos grasos (EMAG) y se analizaron para determinar los ácidos grasos trans. También se transfirió EPA etílico estándar (todos cis-EPA) en sus EMAG, para monitorizar cuándo ácido graso trans se podría producir durante la transesterificación. Los resultados (tabla 11) se basan en porcentaje de área (no cuantificados).

10

Tabla 11: Ácidos grasos trans en aceites de pescado antes y después del tratamiento

Muestra	Trans EPA	Trans EPA (rep.)	Trans DHA	Trans DHA (rep.)
Aceite crudo 3985	1,2	1,2	1,1	1,5
Después de 160 °C, tratamiento con un 6% de arcilla	1,2	1,4	1,4	1,5
Aceite crudo 5147 (que está desodorizado con vapor)	5,7	5,1	5,9	5,8
Después de 160 °C, tratamiento con un 6% de arcilla	7,4	5,9	7,6	7,1

15

El aceite crudo TG 18/12, n.º de lote 3985, no tiene muchos ácidos grasos trans, mientras que el aceite desodorizado con vapor tiene una mayor cantidad de ácidos grasos trans. Los procedimientos divulgados se pueden usar antes de la desodorización con vapor.

20

Para el aceite crudo, los procedimientos divulgados no incrementan considerablemente los ácidos grasos trans. Pero para el aceite desodorizado con vapor, después de los tratamientos divulgados, los ácidos grasos trans se incrementan significativamente. Aunque sin desear comprometerse con ninguna teoría, se cree que la propia desodorización con vapor produce incrementos en los ácidos grasos trans y hace que el aceite sea vulnerable a los siguientes tratamientos.

25

Tabla 12: Resultados de la eliminación de colesterol con arcilla

Información de la muestra	Colesterol (mg/g)
Aceite crudo 3929	6,40
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 160 °C, 20 min	1,69
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 180 °C, 20 min	1,19
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 190 °C, 20 min	0,76
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 200 °C, 10 min	0,45
Arcilla:aceite crudo 3929 6:100, 210 °C, 20 min	0,18
Aceite crudo 2755	5,43
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 140 °C, 20 min	2,16
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 140 °C, 20 min	2,25



Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 150 °C, 20 min	2,05
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 160 °C, 20 min	1,96
Arcilla:aceite crudo 2755 6:100, 180 °C, 20 min	0,73
Aceite crudo 3985, frasco A	7,15
Aceite crudo 3985, frasco B	7,11
Arcilla:aceite crudo 3985 frasco A 6:100, 140 °C, 20 min	3,22
Arcilla:aceite crudo 3985 frasco A 6:100, 140 °C, 20 min	3,19
Arcilla:aceite crudo 3985 frasco A 6:100, 160 °C, 20 min	2,89
Arcilla:aceite crudo 3985 frasco B 6:100, 170 °C, 20 min	2,61
Arcilla:aceite crudo 3985 frasco A 6:100, 170 °C, 20 min	2,34
Aceite crudo 5147 (que está desodorizado con vapor)	5,25
Aceite crudo 5147 repetición	5,35
Arcilla:aceite crudo 5147 6:100, 160 °C, 20 min	1,97
Arcilla:aceite crudo 5147 5:100, 160 °C, 20 min	2,10
Aceite crudo 4254 frasco A (que está desodorizado con vapor)	5,06
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco A 5:100, 160 °C, 20 min	1,95
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco A 6:100, 160 °C, 20 min	1,91
Aceite crudo 4254 frasco B (que está desodorizado con vapor)	5,55
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco B 6:100, 160 °C, 20 min	1,96
Arcilla:aceite crudo 4254 frasco B 5:100, 160 °C, 20 min	2,00
Aceite crudo 5139 (que está desodorizado con vapor)	5,18
Arcilla:aceite crudo 5139 6:100, 160 °C, 20 min	1,98
Arcilla:aceite crudo 5139 5:100, 160 °C, 20 min	2,06

Ejemplo 3

- 5 Se sometieron a prueba los efectos del blanqueo a alta temperatura sobre las calidades del aceite, la reducción del colesterol, cambios de las proporciones EPA/DHA y cantidades, cambios en los ácidos grasos trans, color y estabilidad oxidativa. Se puede medir la estabilidad oxidativa por métodos bien conocidos, tales como el método de oxígeno activo (MOA) y el índice de estabilidad de oxígeno (IEO). Estos métodos miden el grado de oxidación para proporcionar una indicación del punto en el que se produce la rancidez oxidativa. Los métodos adecuados para medir la estabilidad oxidativa pueden implicar el uso del instrumento de estabilidad de oxidación (disponible de Omnion Inc., Rockland, MA) y el Rancimat (disponible de Brinkman Instruments, Des Plaines, IL). Estos instrumentos miden los cambios en la conductividad provocados por ácidos orgánicos volátiles iónicos. El punto final se selecciona como el punto en el que comienza el rápido aumento en la conductancia (es decir, el tiempo de inducción de estabilidad oxidativa).
- 10
- 15 El aceite TG, n.º de lote 8823, que se refinó con tratamiento alcalino, se obtuvo de Mulgrave y arcilla de Englehard. La temperatura de procesamiento fue de 150 °C, se mezclaron 60 g de aceite con 3 g de arcilla. Se colocó la mezcla a vacío, se agitó y se calentó hasta 150 °C. Se dejó que la mezcla continuara con agitación a 150 °C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta 50 °C (aproximadamente 40 minutos), se rompió el vacío con nitrógeno. Después, se filtró la mezcla a través de un papel de filtración.
- 20

Tabla 13: Efecto de las temperaturas sobre la eliminación de colesterol y calidades del aceite

Procesamiento de muestras	Colesterol (mg/g)	Tiempo de inducción de estabilidad oxidativa (h)	EPA/DHA	Trans (% p)	Color (Gardner)
Aceite crudo 8823	7,05	0,65	158/139		11,5 amarillo/ marrón
30 min a 140 °C.	1,79	1,40			

## ES 2 391 083 T3

30 min a 140 °C, doble blanqueo, cada uno con un 5% de arcilla	1,57	1,20			
45 min a 140 °C.	1,70	1,13		1,5	
45 min a 140 °C, doble blanqueo, cada uno con un 5% de arcilla	1,15	1,20			
30 min a 150 °C.	1,73	1,10	151/142	1,3	
30 min a 150 °C.	1,74	1,05		1,2	
30 min a 150 °C, doble blanqueo, cada uno con un 5% de arcilla	1,23	0,90			
30 min a 150 °C, doble blanqueo, cada uno con un 5% de arcilla	0,83	0,85	144/137	1,8	
45 min a 150 °C.	1,47	1,00	150/142	1,2	3,5 amarillo muy claro
45 min a 150 °C.	1,25	0,90			4,0
30 min a 160 °C.	1,70	1,15		1,3	
30 min a 160 °C.	1,60	0,75		1,3	
20 min a 180 °C.	1,28	0,80		2,4	
20 min a 180 °C.	0,63	0,55		2,4	

El aceite de partida (n.º de lote 8823) tiene un nivel de colesterol típico de 7 mg/g. Los procedimientos divulgados pudieron reducir el nivel por debajo de 2,0 mg/g. Cuando mayor o más larga sea la temperatura o el tiempo de procesamiento, más disminuye el nivel de colesterol. El tiempo de inducción de estabilidad oxidativa de los aceites tratados se incrementó.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar una composición, que comprende:
- 5 a. poner en contacto un aceite marino con un adsorbente que comprende arcilla para proporcionar una mezcla, en la que la arcilla está presente en una cantidad de un 5 a un 7% en peso, en base al peso del aceite,
- b. calentar la mezcla de desde 150 °C hasta 200 °C, y
- 10 c. separar el adsorbente de la mezcla, para proporcionar la composición;
- en el que la composición comprende menos de 2,0 miligramos de colesterol o éster del mismo por gramo de la composición.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que el calentamiento se realiza durante al menos 1 minuto.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el calentamiento se realiza durante al menos 20 minutos.
- 20 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la mezcla se calienta a desde 150 hasta 170 °C.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el aceite se calienta antes de ponerse en contacto con el adsorbente.
- 25 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la etapa de calentamiento se realiza a menos de o igual a aproximadamente 133 Pa (1 Torr), preferentemente a menos de o igual a aproximadamente 13 Pa (0,01 Torr).
- 30 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la mezcla se mezcla antes, durante o después de la etapa de calentamiento.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el adsorbente comprende además sílice.
- 35 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el adsorbente comprende sílice y arcilla en una proporción en peso de aproximadamente 1:1.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el aceite comprende un aceite de pescado.
- 40 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el aceite comprende un aceite de pescado del Atlántico, aceite de pescado del Pacífico, aceite de pescado del Mediterráneo, aceite de pescado con prensado ligero, aceite de pescado con tratamiento alcalino, aceite de pescado tratado con calor, aceite de pescado dorado ligero y pesado, aceite de atún, aceite de bonito, aceite de lubina, aceite de fletán, aceite de emperador, aceite de barracuda, aceite de bacalao, aceite de alacha, aceite de sardina, aceite de sardina europea, aceite de anchoa, aceite de capelán, aceite de bacalao del Atlántico, aceite de arenque del Atlántico, aceite de caballa del Atlántico, aceite de alacha del Atlántico, aceite de salmónidos o una combinación de los mismos.
- 45 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el aceite comprende un aceite vegetal, aceite animal, agente microbiano o aceite comestible.
- 50 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el aceite comprende un aceite crudo, un aceite semirrefinado, un aceite refinado o un aceite reesterificado.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el aceite comprende un aceite de pescado que comprende una proporción de EPA con respecto a DHA en % en peso de aproximadamente 18:12.
- 55 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el adsorbente comprende arcilla, el aceite comprende aceite de pescado, y el adsorbente está presente en una cantidad de un 5 a un 7% en peso, en base al peso del aceite, en el que la temperatura es de desde 150 hasta 200 °C, y en el que la etapa de calentamiento se realiza durante al menos 10 minutos.