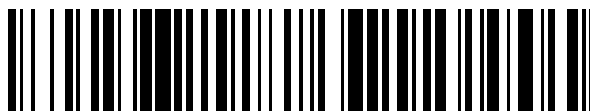


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 656**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2002 E 02704908 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1372728**

54 Título: **Composiciones que comprenden una emulsión de aceite en agua que contiene ácido linoleico conjugado**

30 Prioridad:

07.03.2001 GB 0105622

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2013

73 Titular/es:

**AKER BIOMARINE ASA (100.0%)
P.O. BOX 1423 VIKÅ FJORDALLEEN 16
0115 OSLO, NO**

72 Inventor/es:

**REMMEREIT, JAN y
KLAVENESS, JO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 404 656 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden una emulsión de aceite en agua que contiene ácido linoleico conjugado

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden emulsiones acuosas de ésteres de ácido linoleico conjugado (CLA), en particular composiciones que comprenden un fármaco lipófilo dispuesto en la fase de aceite discontinua de dichas emulsiones.

La anfotericina B se prescribe comúnmente como agente antifúngico para la administración intravenosa a pacientes con infección fúngica sistémica, en general, pacientes con función inmunitaria reducida tales como pacientes con sida y pacientes ancianos. Sin embargo, la anfotericina B no es soluble en agua y por lo tanto no se puede administrar como una solución acuosa, el formato de administración preferido para fármacos administrados por vía intravenosa. Se han propuesto formulaciones liposómicas de anfotericina B; sin embargo estas son caras y su producción no es sencilla. En consecuencia, una de las formas más populares para administrar la anfotericina B es mezclando con una dosis de Intralipid y administrando la mezcla por infusión.

Intralipid es una emulsión de triglicéridos, más específicamente, aceite de soja, que normalmente se usa para nutrición parenteral para pacientes que no pueden tomar alimento, o alimento suficiente, por vía oral. Las dosificaciones estándar de Intralipid, que se dan por infusión intravenosa, son del orden de 500 ml de una emulsión que contiene 200 mg/ml de triglicérido. Una dosis de este tipo implica la administración en el paciente de una gran cantidad de grasas saturadas, y para los pacientes que reciben anfotericina B esto aumenta el riesgo de provocar niveles de colesterolemia indeseablemente altos.

El CLA, también conocido como ácido octadecadienoico, es un nombre colectivo para isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico con dobles enlaces conjugados en los átomos de carbono 10 y 12 o 9 y 11 en las diferentes configuraciones cis-trans, es decir, cis-9, trans-11; cis-9, cis-11; trans-9, cis-11; trans-9, trans-11; cis-10, trans-12; cis-10, cis-12; trans-10, cis-12; y trans-10, trans-12. El CLA, por tanto, difiere del ácido linoleico ordinario que tiene dobles enlaces en los átomos de carbono 9 y 12.

El CLA tiene varias propiedades únicas, de las que una es la capacidad para reducir el porcentaje de grasa con relación a la masa corporal total cuando se administra por vía oral como un complemento nutricional. El CLA está disponible comercialmente como un aceite líquido de Natural ASA, Oslo, Noruega, bajo el nombre comercial Tonalin.

Se ha descubierto que se pueden usar suspensiones/formulaciones acuosas de ésteres de CLA como un vehículo para fármacos lipófilos administrados por vía intravenosa (tales como anfotericina B) evitando de este modo la necesidad de una formulación liposómica y evitando la exposición indeseable a altos niveles de triglicéridos de ácidos grasos saturados, lo que es la consecuencia de la formulación con Intralipid.

Por tanto, visto desde un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un derivado fisiológicamente tolerable de un ácido linoleico conjugado (CLA) para la fabricación de un medicamento que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene un agente farmacéutico lipófilo y dicho derivado de dicho CLA para su uso en un procedimiento de tratamiento que implica la administración parenteral u oral de dicho medicamento a un sujeto animal humano o no humano, en el que dicho derivado de dicho CLA es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión. El sujeto animal humano o no humano puede ser, por ejemplo, mamífero, ave o reptil.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una emulsión de aceite en agua, como se define anteriormente.

Visto desde otro aspecto más, la invención proporciona un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento médico que implica la administración parenteral u oral de una emulsión de aceite en agua que contiene dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado a un sujeto animal humano o no humano, en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.

Visto aún desde otro aspecto más, la invención proporciona el uso de una emulsión de aceite en agua de un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado y un agente farmacéutico lipófilo, en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.

Como se usa en el presente documento, el término "agente farmacéutico lipófilo" quiere decir un compuesto o mezcla de compuestos lipófilos que puede ejercer un efecto terapéutico, diagnóstico o profiláctico médicamente deseado, en especial un efecto terapéutico o profiláctico, sobre la administración a un sujeto. En general, este no será un CLA ni un derivado de CLA; sin embargo, el término sí cubre derivados de CLA que sean conjugados de CLA y un compuesto de fármaco.

Aunque la anfotericina B es un agente farmacéutico preferido para su uso de acuerdo con la invención, se pueden

usar otros agentes lipófilos, por ejemplo, taxol, taxoter, griseofulvina, esteroides (por ejemplo, hidrocortisona), ciclosporina, vitaminas solubles en lípidos (por ejemplo, vitamina D3), inhibidores de la proteasa del VIH, etc.

De hecho, aunque antes el énfasis había estado en los compuestos de fármacos solubles en agua, hoy en día los compuestos de fármacos solubles en lípidos se han vuelto más interesantes para las empresas farmacéuticas en sus procedimientos de descubrimiento de fármacos actuales.

El CLA usado de acuerdo con la invención puede ser un compuesto individual o una mezcla de dos o más de los ocho isómeros de CLA diferentes. En general, se preferirá el uso de los isómeros cis-9, trans-11 y trans-10, cis-12 isómeros, por sí solos, en mezcla o junto con proporciones menores (es decir, menos de un 50 % en peso con relación al CLA total) de uno o más de otros isómeros. Los ejemplos de ésteres de CLA que se pueden usar de acuerdo con la invención incluyen ésteres individuales, dobles o múltiples, en particular di- y triglicéridos etc.

El CLA usado es preferentemente de al menos un 80 % en peso, más preferentemente de al menos un 90 % en peso, de cis-9, trans-11 y/o trans-10, cis-12, preferentemente en una proporción en peso de 2:98 a 98:2. Para pacientes ancianos y pacientes con función inmunitaria reducida, el CLA es preferentemente de al menos un 50 % en peso, más preferentemente de al menos un 80 % en peso de cis-9, trans-11. Para pacientes diabéticos o pacientes que son obesos, que tienen o están en riesgo de enfermedad cardiovascular o que tienen niveles de colesterol elevados, el CLA es preferentemente de al menos un 50 % en peso, más preferentemente de al menos un 80 % en peso, de trans-10, cis-12.

La preparación de CLA se describe, por ejemplo, en el documento US-A-6060514 y las referencias citadas en él.

Las emulsiones usadas de acuerdo con la invención se denominan emulsiones de aceite en agua. Por esto se quiere decir que contienen una fase acuosa y una fase lipófila discontinua, es decir, una fase de CLA o derivado de CLA. Las gotas de aceite son preferentemente de tamaño de micrómetros o más pequeño, por ejemplo, con diámetros de gota medios en el intervalo de 50 a 100000 nm, preferentemente de 100 a 50000 nm, en especial de 160 a 6000 nm, más en especial de 500 a 6000 nm.

Las emulsiones de la invención son preferentemente estériles y libres de pirógenos. Las emulsiones estériles se pueden preparar usando componentes estériles bajo condiciones estériles. De forma alternativa, la fase de aceite se puede preparar, esterilizar, a continuación emulsionar bajo condiciones estériles con una fase acuosa estéril. Como otra alternativa, la emulsión se puede producir y a continuación esterilizar, por ejemplo, por tratamiento térmico (por ejemplo, en autoclave), por irradiación (por ejemplo, irradiación γ) o, cuando el tamaño de gota de aceite sea pequeño, por filtración estéril.

Las emulsiones de la invención pueden contener otros componentes, por ejemplo, estabilizantes, antioxidantes, modificadores de la viscosidad, vitaminas, minerales, agentes de ajuste del pH, aniones del plasma (por ejemplo, Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , en especial Na^+ y Ca^{2+} , opcionalmente que derivan de sus sales de cloruro), emulsionantes, etc.

Las emulsiones de la invención se pueden administrar por vía tópica y en dicho caso es preferible que la emulsión se formule en una crema para una administración tópica conveniente.

Los ejemplos de antioxidantes que se pueden usar incluyen EDTA, vitamina C, vitamina E, ciclodextrinas y derivados β - y γ de las mismas, y α -tocoferoles y derivados de los mismos, por ejemplo, sales, ésteres, etc. Los antioxidantes están presentes en las emulsiones de la invención preferentemente, por ejemplo, en cantidades de un 0,01 a un 0,5 % en peso con relación al peso de emulsión total. Los antioxidantes se pueden añadir a las fases de aceite y/o agua o a la emulsión. El uso de antioxidantes prolonga la vida útil en almacenamiento del producto en emulsión.

Cuando la emulsión se va a administrar por vía parenteral, preferentemente tiene una fase acuosa que tiene una tonicidad que está dentro de un 20 % de isotonicidad, más preferentemente dentro de un 10 % de isotonicidad, en especial dentro de un 2 % de isotonicidad. En este sentido, se puede considerar que la isotonicidad es de 300 mOsm/kg para sujetos humanos. Esto se puede lograr en de forma particularmente convencional por el uso de sales fisiológicamente tolerables (por ejemplo, sales de cloruro) de iones del plasma tales como Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Se prefieren las sales de sodio y combinaciones de sales de sodio y calcio; sin embargo se pueden usar agentes no iónicos tales como glicerol o azúcares para incrementar la tonicidad. La formulación de este modo tiene un efecto cardioprotector, lo que es especialmente importante para pacientes ancianos o con función inmunitaria reducida.

Los ejemplos de agentes emulsionantes que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen compuestos anfífilos tales como fosfolípidos (por ejemplo, lecitina), sorbatos de polioxietileno (Tweens), ésteres de ácidos carboxílicos de sorbitano (Spans), poli(óxidos de alquileño) (por ejemplo, PEG y Pluronic).

Preferentemente, dichos emulsionantes se usan en la preparación de las emulsiones de la invención y de forma deseable están presentes en las emulsiones en cantidades de un 0,02 a un 10 % en peso con relación al peso de emulsión total.

Los agentes modificadores del pH se pueden incluir en las composiciones si esto no perjudica la estabilidad del agente farmacéutico. En general, la fase acuosa de las emulsiones debería tener un pH en el intervalo de 4,5 a 7,5,

en especial de 5,5 a 7,0.

Las emulsiones de la invención preferentemente contienen de 5 a 300 mg/ml de CLA o derivado de CLA, por ejemplo, de 50 de 250 mg/ml, en especial de 100 a 200 mg/ml y preferentemente tienen viscosidades a 20 °C de 100 mPa·s o menores. Sin embargo, las emulsiones se pueden preparar en forma concentrada, en lugar de listas para usar y por lo tanto contienen, por ejemplo, hasta 400 mg/ml de CLA o derivado de CLA.

El derivado de CLA forma la principal proporción, es decir, al menos un 50 % en peso, de la fase de aceite en las emulsiones. De forma particularmente preferente, forma al menos un 70 % en peso, más en especial al menos un 90 % en peso de la fase de aceite. Los componentes menores de la fase de aceite pueden incluir, por ejemplo, el agente farmacéutico, productos nutracéuticos, alimentos funcionales, antioxidantes, vitaminas, etc. así como ácidos grasos fisiológicamente tolerable (por ejemplo, ácidos ω -3), y mono-, di- y triglicéridos. En general, cada uno de estos componentes, en general, estará presente como no más de un 30 % en peso de la fase de aceite, por ejemplo, de un 0,05 a un 25 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 10 % en peso, y la suma de dichos componentes, en general, será menos de un 50 % en peso, más preferentemente menos de aproximadamente un 30 % en peso, en especial menos de un 10 % en peso de la fase de aceite.

La dosificación requerida de las emulsiones de la invención variará de acuerdo con la naturaleza y concentración del agente farmacéutico; sin embargo, en general, se usarán dosificaciones de entre 0,5 ml y 500 ml, en particular 10 y 100 ml pos 70 kg de peso corporal.

Como se ha mencionado anteriormente, las emulsiones de la invención se pueden producir en forma concentrada para dilución en el punto de administración. También se pueden producir como fases de aceite y agua separadas para emulsificación en el punto de administración. Por tanto, los componentes de requisito se pueden proporcionar ventajosamente en forma de kit. Por tanto, visto desde otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un primer recipiente que contiene un medio acuoso estéril, por ejemplo, una solución acuosa que contiene un emulsionante, y opcionalmente también agentes de ajuste de la tonicidad, minerales, vitaminas, antioxidantes, etc. como se describe anteriormente; un segundo recipiente que contiene un agente farmacéutico lipófilo y un ácido linoleico conjugado derivado como se describe en el presente documento en una emulsión de aceite en agua, y opcionalmente que contiene un emulsionante y uno o más de otros componentes opcionales como se describe anteriormente; y opcionalmente instrucciones para la dilución o emulsificación de los contenidos del segundo recipiente con los contenidos del primer recipiente, en el que dicho derivado de dicho CLA es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.

En otra realización, las emulsiones se pueden preparar mezclando el agente farmacéutico con una emulsión del derivado de CLA. Por tanto, un kit que comprende una emulsión del derivado de CLA y un agente farmacéutico separado se pueden usar en este sentido y forma otro aspecto de la presente invención. Visto desde el presente aspecto, la invención proporciona un kit que comprende: un primer recipiente que contiene un agente farmacéutico lipófilo, por ejemplo, en forma de polvo (por ejemplo, micronizada) o en solución o en dispersión (por ejemplo, en CLA o un líquido orgánico fisiológicamente tolerable miscible en CLA); un segundo recipiente que contiene una emulsión de aceite en agua que contiene un derivado de ácido linoleico conjugado como se analiza en el presente documento, y opcionalmente otros ingredientes tales como emulsionantes, etc. como se analiza anteriormente; y opcionalmente instrucciones para la dispersión de los contenidos del primer recipiente en los contenidos del segundo recipiente, en el que dicho derivado de dicho CLA es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.

Preferentemente, la fase acuosa de las emulsiones de la invención se prepara usando agua libre de pirógenos estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, preferentemente desgasificada antes de su uso o antes de la mezcla con la fase de aceite. Preferentemente, la emulsión, o los contenidos de un kit multi-recipiente, tienen un gas libre de oxígeno (por ejemplo, nitrógeno o un gas noble) en el espacio superior sobre los contenidos líquidos o sólidos.

Las emulsiones de la invención también se pueden usar para mejorar la captación de fármacos lipófilos después de la administración oral o la administración en cavidades corporales que tienen aberturas externas o conductos de evacuación, y de hecho, como emulsiones, pueden mejorar la captación del propio CLA o derivado de CLA. Por tanto, los procedimientos de tratamiento de acuerdo con la invención se extienden a la administración de las emulsiones, opcionalmente en forma envasada (por ejemplo, encapsulada), en el tubo digestivo (por ejemplo, administración oral o rectal o administración en el estómago por medio de un tubo), la vejiga, la vagina, el útero, la nariz, o por vía sublingual. Sin embargo, se prefiere la administración oral de las emulsiones o de las emulsiones encapsuladas.

Por tanto, los procedimientos de tratamiento de un sujeto animal humano o no humano (por ejemplo, mamífero, ave o reptil) descritos en el presente documento pueden implicar la administración en una cavidad corporal de dicho sujeto que está abierta externamente o que tiene un conducto abierto externamente, de un agente farmacéutico lipófilo, comprendiendo la mejora administrar dicho agente farmacéutico en una emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención.

Visto desde otro aspecto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una

emulsión de aceite en agua encapsulada, de acuerdo con la presente invención.

La encapsulación de la emulsión se puede lograr, por ejemplo, por medios convencionales, por ejemplo, usando cápsulas de gelatina, opcionalmente recubiertas interna o externamente con un agente de liberación retardada, por ejemplo, un material que sea insoluble a pH neutro pero soluble al pH del contenido gástrico, por ejemplo Eudragit de Rohm GmbH.

La administración de un derivado de CLA, como se define anteriormente, en el tubo digestivo como una emulsión puede incrementar la captación desde el intestino del propio derivado de CLA así como de cualquier material lipófilo contenido en él. Por tanto, además de agentes farmacéuticos, la emulsión se puede usar como un vehículo de liberación para otros materiales, que se desea liberar en el sujeto, por ejemplo, productos nutracéuticos, alimentos funcionales, prebióticos, extractos de hierbas o de otras plantas, etc. Los ejemplos de materiales que se pueden liberar de este modo incluyen flavonas (por ejemplo, ipriflavona), vitaminas (por ejemplo, vitamina E, vitamina D (por ejemplo, D3), vitamina B (por ejemplo, B12)), ácido α -lipoico, biotina, minerales (por ejemplo, compuestos de cromo, cinc, hierro y selenio), indoles (por ejemplo, indol-3-carbinol), glucosaminas (por ejemplo, N-acetil-glucosamina), ácidos grasos esenciales (por ejemplo, EPA, DHA y ácidos ω -3, por ejemplo, DGLA), 4-hidroxi-androstenodiona, amantidina, ribivarina, extracto de semilla de uva, betaína, niacina, ácido fólico, extractos de hierbas (por ejemplo, rad. rubina, fruto de ameos, vishagal, hierba virgaurea, taraxacina, aesina, rad. rubina, y rad. taraxacina). Aunque se prefieren los agentes lipófilos, se pueden incluir agentes solubles en agua, en fase acuosa continua, como sólidos micronizados en la fase de aceite, o bien en una fase acuosa discontinua interna, es decir, donde la emulsión es una emulsión de agua en aceite en agua. Por tanto, visto desde otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de emulsión de aceite en agua como se describe en el presente documento y preferentemente dentro de las gotas de aceite de dicha emulsión, al menos un agente farmacéutico, producto nutracéutico, prebiótico, alimento funcional o extracto de planta fisiológicamente tolerable.

Típicamente en dichas emulsiones, el aditivo "activo" (es decir, fármaco, producto nutracéutico, etc.) está presente en de un 0,05 a un 30 % en peso con relación al peso del derivado de CLA, preferentemente de un 0,1 a un 10 % en peso.

Preferentemente, dichas emulsiones se administrarán por vía oral o rectal.

Las emulsiones pueden estar en forma lista para usar o de forma alternativa pueden estar en forma concentrada para diluirse antes de la administración. También se pueden proporcionar como composiciones de "aceite" y "agua" separadas para emulsificación antes de la administración.

Las emulsiones de derivado de CLA "vacías", es decir, libres de agentes "activos", se pueden cargar con los agentes activos después de la formación de la emulsión. Dichas emulsiones vacías, sin embargo, son preferentemente estériles y preferentemente contienen un emulsionante y un antioxidante. Para su administración parenteral, preferentemente la fase acuosa se produce usando agua libre de pirógenos estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, en especial preferentemente agua que se ha desgasificado para reducir el contenido en oxígeno a menos de un 50 % del que tiene el agua para inyecciones a 1 atmósfera y 21 °C, de forma especialmente preferida a menos de un 10 % y más preferentemente menos de un 2 % de ese contenido en oxígeno. Asimismo, el derivado de CLA se puede desgasificar y preferentemente la emulsión se fabrica y se almacena en una atmósfera esencialmente libre de oxígeno (por ejemplo, menos de 0,02 atmósferas de presión parcial de oxígeno a 21 °C).

Se puede lograr la emulsificación por técnicas convencionales; sin embargo se prefiere el uso de mezcladores intensivos, por ejemplo, rotor-estator o mezcladores Ultra-Turrax.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Emulsión de triglicéridos de CLA para administración parenteral

Se dispersó con precisión una mezcla de 10 g de triglicérido de CLA (producido haciendo reaccionar CLA con glicerol), 1,0 g de fosfolípido de huevo purificado, 50 mg de estearato de sodio y and 5 g de alfa-tocoferol, usando un Ultra Turrax.

Se añade una mezcla de 100 ml de agua para inyección que contiene 2,5 g de glicerol y 0,05 mmol de NaOH a la mezcla de CLA durante la agitación a temperatura ambiente. Se homogeneiza la mezcla en un homogeneizador de alta presión y se carga la emulsión final en viales y se esteriliza por calor de acuerdo con procedimientos generalmente aceptados.

El producto final es una emulsión libre de pirógenos y estéril que contiene un 10 % de triglicérido de CLA.

Ejemplo 2

Emulsión de CLA ciclosporina para administración oral

Se mezcla la ciclosporina (4 g) con monoglicérido de CLA (15 g) y alcohol oleílico (5 g) y se calienta hasta 80 °C.

Se mezclan polisorbato 80 (5 g) y agua (71 g) y se calientan hasta 80 °C.

- 5 Se añade la fase acuosa a la fase que contiene el fármaco y se agita enérgicamente la mezcla durante 5 minutos seguido por homogeneización usando un mezclador de rotor-estator. La emulsión a base de CLA contiene un 4 % de ciclosporina y es útil para la administración oral.

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)

Emulsión de grasa de CLA

- 10 Se dispersa galactolípido (1,5 g) en una mezcla de triglicéridos de CLA (20 g). Se calienta la mezcla hasta 80 °C.

Se disuelven glicerol (2 g) y EDTA como sal de sodio (0,1 g) en agua (76 g) y se calienta hasta 50 °C.

Se añade la fase de CLA a la fase acuosa bajo mezcla de alto cizallamiento seguido de homogeneización.

La emulsión contiene un 20 % de CLA.

Ejemplo 4

- 15 **Emulsión que contiene el complejo triglicérido de CLA γ -ciclodextrina**

Se combina una mezcla agitada de γ -ciclodextrina (8 g) y triglicérido de CLA (2 g) en agua (20 ml) durante 30 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax. Se agita la mezcla durante 24 horas a 40 °C.

A continuación, se añade la mezcla a una emulsión grasa al 20 % de Intralipid® y se trata la mezcla con un dosificador de Ultra-Turrax a temperatura ambiente durante 30 minutos.

- 20 **Ejemplo 5**

Emulsión que contiene triglicérido de CLA

- 25 Se preparó el triglicérido de CLA (cis-9, trans-11 36,0 %, trans-10, cis-12 34,7 %) a partir de cártamo como sigue. Se llevó a cabo la conjugación de los ácidos como se describe en el documento US-A-5.504.114 con algunas modificaciones. Las proporciones de p/p/p de aceite/disolvente/catalizador fueron de 2/2/1. Adicionalmente, se usó propilenglicol en lugar de etilenglicol y la temperatura usada para el procedimiento de conjugación fue de 150 °C durante 3 horas en lugar de 180 °C. A continuación, los ácidos grasos libres de CLA obtenidos se hicieron reaccionar con glicerol usando Novozyme 435 como catalizador para fabricar el triacilglicerol. Se añadieron tres moles de ácidos grasos libres a 1 mol de glicerol y un 7 % en peso de lipasa inmovilizada. Se agitó la mezcla a vacío durante 48 horas a 60 °C. A continuación se filtró el aceite para retirar las enzimas inmovilizadas. Se combinó una mezcla de triglicérido de CLA (1,50 g), L- α -fosfatidilcolina (huevo) (Avanti Polar-Lipids Inc, EE. UU.) (120 mg) y agua para inyección que contenía 22 mg de glicerol anhidro por ml (hasta un total de 10 ml) durante 10 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) a temperatura ambiente.

Se formó una emulsión estable libre de agregados durante la combinación.

La emulsión contenía un 15 % p/v de triglicérido de CLA.

- 35 **Ejemplo 6**

Emulsión de triglicérido de CLA que contiene anfotericina B

Se añadió anfotericina B (USP para su uso en productos parenterales de Dumex Ltd., Dinamarca) (25 mg) a la emulsión de triglicérido de CLA del ejemplo 5 (5 ml). Se combinó la mezcla durante 15 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) a temperatura ambiente.

- 40 Se obtuvo una emulsión amarilla homogénea que contenía 5 mg de anfotericina B por ml. Se cargó la emulsión en un vial de 10 ml con un tapón de caucho.

Ejemplo 7**Emulsión de triglicérido de CLA que contiene vitamina E**

Se añadió vitamina E (97 %, Aldrich) (36 mg) a la emulsión de triglicérido de CLA del ejemplo 5 (5 ml). Se combinó la mezcla durante 5 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) a temperatura ambiente.

- 5 Se cargó la emulsión en un vial de 10 ml con un tapón de caucho.

Ejemplo 8**Emulsión que contiene triglicérido de CLA y éster de etilo de CLA**

- 10 Se prepararon el concentrado de ácido graso libre cis-9, trans-10 y el concentrado de éter de etilo de ácido graso trans-10, cis-12 como se describe en Berdeaux et al., JAOCS, 75 n.º 12 (1998), siendo la única diferencia que se usó etanol en lugar de metanol en la preparación del éster de alquilo del concentrado de trans-10, cis-12. Se combinó una mezcla de triglicérido de CLA (igual que en el ejemplo 5) (74,0 mg), éster de etilo de CLA (cis-9, trans-11 0,2 %, trans-10, cis-12) (1,04 g), L- α -fosfatidilcolina (huevo) (Avanti Polar Lipids Inc., USA) (160 mg) y agua para inyección que contenía 22 mg de glicerol anhidro por ml (hasta un volumen total de 20 ml) durante 10 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) a temperatura ambiente.

- 15 Se formó una emulsión estable libre de agregados durante la combinación.

La emulsión contenía 37 mg de triglicérido de CLA y 53 mg de éster de etilo de CLA por ml.

Ejemplo 9**Emulsión de CLA que contiene el complejo hierro (3+) sorbitol ácido cítrico y vitamina E**

- 20 Se añadió Jectofer® (50 mg de complejo hierro sorbitol ácido cítrico por ml de Astra Zeneca) (2 ml) a la emulsión triglicérido de CLA/éster de etilo del ejemplo 8 (5 ml). Se añadió vitamina E (97 %, Aldrich) (30 ml) y se combinó la mezcla durante 5 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) a temperatura ambiente.

Se formó una emulsión estable libre de agregados durante la combinación.

La emulsión marrón contenía 30 mg de complejo hierro sorbitol ácido cítrico por ml.

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

- 25 **Emulsión que contiene aceite de soja, triglicérido de CLA y éster de etilo de CLA**

Se combinó una mezcla de triglicérido de CLA (igual que en el ejemplo 5) (1,0 g), éster de etilo de CLA (igual que en el ejemplo 8) (1,0 g), vitamina E (97 %, Aldrich) 81 mg y Intralipid (100 mg/ml de Fresenius Kabi AB, Uppsala, Suecia) hasta un volumen total de 20 ml usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm) durante 10 minutos a temperatura ambiente.

- 30 La emulsión contenía 0,1 g de triglicérido CLA/éster de etilo por ml.

Ejemplo 11 (ejemplo de referencia)**Emulsión que contiene triglicérido de CLA y aceite de hígado de bacalao para administración oral**

- 35 Se combinó una mezcla de triglicérido de CLA (igual que en el ejemplo 5) (3,85 g), aceite de hígado de bacalao (Moller's Omega-3 tran, de Peter Moller, Oslo, Noruega) (6,11 g), L- α -fosfatidilcolina (P-5394, Sigma) (1,3 g) y 25 g de agua durante 30 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax (24000 rpm). Se añadió aroma de naranja (NO 300004 H de Givaudan Roure BV, Países Bajos) (20 gotas) y se combinó la mezcla durante otro minuto.

El producto fue una emulsión blanca en crema sin sabor a aceite de hígado de bacalao.

La emulsión contenía aproximadamente un 10 % de triglicérido de CLA.

Ejemplo 12

- 40 **Concentrado de vitaminas en emulsión de aceite de soja y triglicérido de CLA**

- 45 Se preparó una mezcla completa de vitaminas solubles en grasa y solubles en agua disolviendo un vial de una mezcla de vitaminas solubles en agua (polvo Soluvit® para solución por infusión preparado por Fresenius Kabi AB) en un emulsión de lípidos que contenía vitaminas solubles en grasa (Vitalipid® Adult de Fresenius Kabi AB) (un vial de 10 ml). Se añadieron triglicérido de CLA (igual que en el ejemplo 5) (1,0 g) y L- α -fosfatidilcolina (P-5394, Sigma) (100 mg) y se combinó la mezcla durante 20 minutos usando un dosificador de Ultra-Turrax a temperatura ambiente.

La mezcla de vitaminas en la emulsión grasa se puede diluir con emulsiones grasas antes de su uso.

Las emulsiones grasas típicas para la dilución de este concentrado de vitaminas podría ser las emulsiones grasas de CLA como las del ejemplo 5 o emulsiones grasas que contienen otros productos de grasas.

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

5 Emulsión oral que contiene vitamina C

Se añadió ácido L(+)-ascórbico (99 %, Aldrich) (1,0 g) a una emulsión de triglicérido de CLA/aceite de hígado de bacalao (del ejemplo 11) (10 g). Se combinó la mezcla durante 2 minutos usando en dosificador de Ultra-Turrax. La emulsión contenía 100 mg de vitamina C por ml. La emulsión sabía a vitamina C.

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

10 Emulsión oral que contiene 6-palmitato de ácido L(-)-ascórbico

Se fabricó el producto de forma similar al ejemplo 13 usando 6-palmitato de ácido L(-)-ascórbico (95 %, Aldrich) (1,0 g). La emulsión no sabía a vitamina C.

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

Crema dérmica que contiene triglicérido de CLA

- 15** Se mezclaron Unguentum M (Hermal, Kurt Herrmann, Reinbek, Alemania) (12 g) y triglicérido de CLA (5,6 g) usando un mortero y una mano de mortero. Se puede usar la crema así formada como la base para productos farmacéuticos dérmicos y como la base para productos cosméticos. Dichos productos se pueden fabricar mezclando compuestos farmacéuticos u otros compuestos en la crema.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de un derivado fisiológicamente tolerable de un ácido linoleico conjugado (CLA) para la fabricación de un medicamento que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene un agente farmacéutico lipófilo y dicho derivado de dicho CLA para su uso en un procedimiento de tratamiento que implica la administración parenteral u oral de dicho medicamento a un sujeto animal humano o no humano, en el que dicho derivado de dicho CLA es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.
2. El uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho CLA es un compuesto individual.
3. El uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicho CLA es una mezcla de dos o más isómeros de CLA.
- 10 4. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho CLA es el isómero cis-9, trans-11 y/o el isómero trans-10, cis-12.
5. El uso como se reivindica en la reivindicación 4 en el que dichos isómeros son al menos un 80 % en peso de cis-9, trans-11 y/o trans-10, cis-12.
- 15 6. El uso como se reivindica en la reivindicación 5, en el que dichos isómeros cis 9, trans-11 y trans-10, cis-12 están en una proporción en peso de desde 2:98 a 98:2.
7. El uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho derivado de dicho CLA forma al menos un 90 % en peso de la fase de aceite en dicha emulsión.
8. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las gotas de aceite en dichas emulsiones de aceite en agua tienen diámetros de gota medios en el intervalo de 160 a 6000 nm.
- 20 9. El uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha emulsión contiene de 5 a 300 mg/ml de dicho derivado de CLA.
10. El uso como se reivindica en la reivindicación 9, en el que dicha emulsión contiene de 100 a 200 mg/ml de dicho derivado de CLA.
- 25 11. El uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha emulsión tiene una viscosidad a 20 °C de 100 mPa·s o menor.
12. El uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicha emulsión está encapsulada.
13. El uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha administración es una administración intravenosa.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende una emulsión de aceite en agua como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 35 15. Un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en un procedimiento de tratamiento médico que implica la administración parenteral u oral de una emulsión de aceite en agua que contiene dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado a un sujeto animal humano o no humano, en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.
16. El derivado para su uso como se reivindica en la reivindicación 15, en el que dicho procedimiento implica administración intravenosa.
- 40 17. El uso de una emulsión de aceite en agua de un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para administración parenteral u oral que comprende una emulsión de aceite en agua que contiene dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado y un agente farmacéutico lipófilo, en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.
- 45 18. Un kit que comprende: un primer recipiente que contiene un medio acuoso estéril, y opcionalmente también agentes de ajuste de la tonicidad, minerales, vitaminas, antioxidantes; un segundo recipiente que contiene un agente farmacéutico lipófilo y un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en una emulsión de aceite en agua, y opcionalmente que contiene un emulsionante y uno o más de otros componentes opcionales como se describe anteriormente; y opcionalmente instrucciones para la dilución o emulsificación de los contenidos del segundo recipiente con los contenidos del primer recipiente, en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.
- 50

19. Un kit que comprende: un primer recipiente que contiene un agente farmacéutico lipófilo; un segundo recipiente que contiene una emulsión de aceite en agua que contiene un derivado de un ácido linoleico conjugado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y opcionalmente otros ingredientes tales como emulsionantes; y opcionalmente instrucciones para la dispersión de los contenidos del primer recipiente en los contenidos del segundo recipiente; en el que dicho derivado de dicho ácido linoleico conjugado es un éster y forma al menos un 50 % de la fase de aceite en dicha emulsión.
- 5