

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 150**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/20** (2006.01)  
**A61K 35/60** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10751124 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2320949**

54 Título: **Emulsiones nutritivas parenterales de aceite de pescado en agua enriquecidas con omega-3**

30 Prioridad:

**11.03.2009 US 382196**

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

**18.02.2014**

73 Titular/es:

**STABLE SOLUTIONS LLC (100.0%)  
551 Mills Way  
Goleta, California 93117, US**

72 Inventor/es:

**DRISCOLL, DAVID F.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 443 150 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

Emulsiones nutritivas parenterales de aceite de pescado en agua enriquecidas con omega-3

### Antecedentes

#### Campo

- 5 La presente divulgación se refiere a una emulsión y una composición que contiene al menos triglicéridos de ácido omega-3 y un triglicérido de cadena media. La emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua. La emulsión y la composición se pueden usar, por ejemplo, en administración parenteral.

#### Técnica relacionada

- 10 Las emulsiones parenterales de aceite en agua se han usado clínicamente con fines médicos y nutricionales. De los diferentes tipos de aceite usados, históricamente el aceite de soja se introdujo por primera vez hace casi 50 años y de este modo tiene la experiencia clínica más amplia.

Se describen las emulsiones parenterales en la Publicación Internacional N.º WO 97/19683, la patente de EE.UU. N.º 5.874.470 y la Solicitud de Patente de los EE.UU. de N.º de Publicación 2004/0247693.

- 15 La Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2004/0247693 divulga una emulsión líquida isotónica que incluye (i) de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 95 % en peso de triglicéridos de cadena media y (ii) de aproximadamente el 5 al 40 % en peso de aceite de pescado, basado en la cantidad total de lípidos de la emulsión, con la condición de que la emulsión no contenga aceites vegetales.

#### Sumario

Se proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende:

- 20 a) triglicéridos de aceite de pescado que consisten en glicerol que se esterifica con ácidos grasos en los que dichos ácidos grasos comprenden EPA y DHA en una cantidad de al menos el 45 % en peso de dichos ácidos grasos y la cantidad total de ácidos grasos omega-3 es de al menos el 60 % en peso de dichos ácidos grasos y
- b) al menos un medio de aceite de triglicérido de cadena media y

- 25 en el que los triglicéridos de aceite de pescado están presentes en una cantidad de al menos el 51 % en peso basado en el peso total del componente de aceite y los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad del 10 al 49 % en peso basada en el peso total del componente de aceite.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado están presentes en una cantidad que varía del 51 al 90 % en peso basado en el peso total del componente de aceite.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el componente de aceite comprende adicionalmente un aceite vegetal.

- 30 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el aceite vegetal está presente en una cantidad de hasta el 10 % en peso, preferentemente del 2 al 8 % en peso basado en el peso total del componente de aceite de la emulsión de aceite en agua.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el aceite vegetal está seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de soja y aceite de cártamo y sus mezclas.

- 35 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende el componente de aceite en una cantidad que varía de 5 a 30 g/100 ml, preferentemente de 15 a 25 g/100 ml, por ejemplo, de 20 g/100 ml de la emulsión.

- 40 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende adicionalmente al menos un componente emulsionante de fosfolípido que preferentemente está seleccionado entre el grupo de fosfolípidos procedentes de huevo o soja.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el emulsionante del componente de fosfolípido es una fosfatidilcolina.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el componente de emulsionante de fosfolípido está presente en una proporción en peso de fosfolípido con respecto a triglicéridos que varía de 0,05 a 0,07, preferentemente de 0,06.

- 45 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende adicionalmente un agente isotónico, preferentemente en una concentración que varía de 20 a 25 g/l.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende glicerol como agente isotónico.

- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende un agente de ajuste de pH.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende oleato de sodio como agente de ajuste de pH.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el agente de ajuste de pH está presente en una concentración de hasta 3 g/l.
- 5 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el valor de pH de la emulsión varía de 6 a 9, preferentemente de 6 a 8,5, más preferentemente de 7,5 a 8,5.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende adicionalmente un antioxidante que está presente preferentemente en una concentración de hasta 1 g/l.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el antioxidante es  $\alpha$ -tocoferol.
- 10 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la emulsión es aplicable por vía parenteral.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el diámetro medio de gota de las gotas de aceite está por debajo de 250 nm, preferentemente por debajo de 240 nm a 20 °C.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición farmacéutica que comprende o que consiste en una emulsión de aceite en agua.
- 15 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la profilaxis o tratamiento del grupo de enfermedades que consiste en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de insuficiencia respiratoria (RDS), causa nutricional y/o dietética de enfermedad hepática, una causa iatrogénica de enfermedad hepática, una causa patológica de enfermedad hepática, una inmunomodulación, traumatismo craneal, estrés quirúrgico pos-operatorio, infarto de miocardio y fibrosis quística.
- 20 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que incluye un aceite de pescado enriquecido de acuerdo con las especificaciones de Pharma Eur 1352 que es un "aceite procesado" que está fortificado para contener una proporción elevada de ácidos grasos omega-3 bioactivos en comparación con las fuentes naturales.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que incluye ácido graso esencial omega-3 (EFA) y EFA omega-6 de un aceite de pescado, en el que el EFA omega-6 está presente en una cantidad que minimiza un impacto clínico negativo de la ingesta excesiva de mediadores de ácido graso pro-inflamatorios.
- 25 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una emulsión en la que la concentración de emulsión aceite/agua final es de aproximadamente 5 g/100 ml a aproximadamente 30 g/100 ml, por ejemplo, una concentración de aproximadamente 20 g/100 ml.
- 30 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que incluye ácidos grasos de cadena media (FA) de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT), en los que están presentes FA de cadena media en cantidades eficaces para facilitar la depuración metabólica de aceite de pescado. Por ejemplo, los MCT pueden estar presentes en una cantidad que sea eficaz para facilitar la depuración metabólica de los triglicéridos de cadena larga.
- 35 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, los MCT funcionan como una fuente de energía apropiada que es al menos igual o comparable en sus propiedades moderadoras de nitrógeno a los triglicéridos de cadena larga, pero sin consecuencia metabólica para los procesos inflamatorios en los pacientes.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que incluye MCT en cantidades eficaces para mantener la estabilidad de la emulsión.
- 40 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, existe una reducción de la concentración de ácidos grasos de cadena larga saturada (LCFA) en la fuente de aceite de la emulsión que puede tener como resultado una reducción de los efectos clínicos adversos tales como inflamación, intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la composición de la fase oleosa de la emulsión se puede ajustar para minimizar la respuesta al soporte nutricional intravenoso.
- 45 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición de la fase oleosa que puede incluir n3-FA en una cantidad que sea eficaz para ejercer un efecto farmacológico deseado, por ejemplo, para combatir las respuestas inflamatorias nocivas o para conservar las funciones de órganos vitales.
- De acuerdo con otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que puede incluir un equilibrio óptimo de triglicéridos con el fin de reducir o eliminar la toxicidad que puede resultar de la administración parenteral de emulsiones de aceite/agua convencionales.
- 50

**Descripción detallada**

Una realización ejemplar va destinada a una composición de emulsión de lípidos parenteral novedosa que comprende: una concentración relativamente elevada de un aceite procedente de triglicéridos de aceite de pescado, que está altamente enriquecido en ácidos grasos omega-3 (n-3) de cadena larga (n3-FA); una concentración relativamente reducida de ácidos grasos de cadena media a partir de triglicéridos de cadena media (MCT); y opcionalmente una cantidad de ácidos grasos omega-6 (n-6) de cadena larga (n6-FA).

Según se usa en la presente memoria, las expresiones "aceite de pescado" y "aceites de pescado" pertenecen a constituyentes tales como triglicéridos que están presentes en un aceite de pescado y constituyentes tales como triglicéridos que son derivados o productos obtenidos a partir de aceite de pescado. En una realización ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado descritos en la presente memoria incluyen triglicéridos derivados o sintetizados a partir de un aceite de pescado. Por ejemplo, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir un aceite derivado sintéticamente que contiene ácidos omega-3 re-esterificados, que se han derivado a partir de un aceite de pescado. Por ejemplo, el aceite obtenido sintéticamente se puede derivar a partir de un aceite de pescado de acuerdo con un proceso de enriquecimiento que es eficaz para separar ácidos grasos deseables (tales como ácidos grasos omega-2, por ejemplo, EPA y DHA) de, por ejemplo, determinados ácidos grasos no deseables (por ejemplo, FA de cadena larga saturados). Un ejemplo de dicho proceso de enriquecimiento es la separación por medio de destilación molecular y/o filtración. En una realización ejemplar, el aceite obtenido sintéticamente se puede derivar de una manera que sea coherente con el documento EP 1352, como se comenta a continuación.

El aceite que se deriva a partir de aceite de pescado puede contener n3-FA en una concentración mayor que la que ocurre en las fuentes naturales. Los ácidos grasos de cadena media procedentes de triglicéridos de cadena media (MCT) pueden ser ácidos grasos de cadena media saturados. Se pueden proporcionar n6-FA a partir de un aceite vegetal, por ejemplo, con el fin de cumplir los requisitos de EFA. En una realización, la composición de dicha emulsión puede ser estable, tiene una depuración metabólica normal y/o se tolera bien por parte de los pacientes. Por ejemplo, la emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua (o/w).

Un aceite ejemplar se deriva a partir de pescado y puede ser rico en ácidos grasos omega-3 bioactivos y poliinsaturados. El componente de aceite de la emulsión puede contener triglicéridos de aceite de pescado, por ejemplo, ricos en triglicéridos de ácido omega-3. Los triglicéridos de aceite de pescado, pueden estar presentes de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 41 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 90 %, o de más del 50 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 51 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 61 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 71 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 65 %, basado en el peso total del componente de aceite de la emulsión. Por ejemplo, por medio del empleo de intervalos ejemplares de triglicéridos de aceite de pescado, se puede aumentar la cantidad de ácidos grasos omega-3 esterificados suministrados al cuerpo humano. Por ejemplo, el solicitante ha reconocido que la importancia clínica de la ingesta absoluta de ácidos grasos omega-3 y que la ingesta absoluta de ácidos omega-3 pueden aumentar empleando, por ejemplo, los intervalos ejemplares de triglicéridos de aceite de pescado. Por ejemplo, los solicitantes han reconocido que en al menos algunas aplicaciones, por ejemplo en indicadores de salud cardiovascular, la ingesta absoluta de ácidos grasos omega-3 puede ser un indicador más preciso de la eficacia total que la proporción de ácidos grasos omega-3 con respecto a los ácidos grasos omega-6. Véase, por ejemplo, Stanley y col., 2007.

Los triglicéridos de aceite de pescado pueden ser de 20 a 22 compuestos de carbono y pueden contener 3 o más dobles enlaces ubicados en la posición 3<sup>a</sup> a partir del extremo de metilo y de la molécula de ácido graso de cadena larga (LCFA). La nomenclatura normalizada para los diferentes ácidos grasos (FA) incluye: 1) número de carbonos, seguido de, 2) el número de dobles enlaces y terminando con 3) la posición del doble enlace con respecto a la posición de metilo (o "n3" en el caso de LCFA procedente de aceite de pescado). En particular, el aceite marino puede estar altamente enriquecido con dos n3-FA principales, es decir, ácido eicosapentanoico, o EPA (20:5n3) y ácido docosahexanoico, o DHA (22:5n3). El aceite marino puede contener cantidades menores de otros n3-FA, tales como ácido docosapentanoico, o DPA (22:6n3). El componente de aceite de pescado de la emulsión de lípido parenteral o/w puede representar aceites de una mezcla de las familias de pescado graso, tal como los procedentes de las especies siguientes: Engraulidae (por ejemplo, anchoas), Carangidae (por ejemplo, caballa), Clupeidae (por ejemplo, arenque), Osmeridae (por ejemplo, eperlano), Salmonidae (por ejemplo, salmón) y Scombridge (atún).

En el documento de la Farmacopea Europea (EP), existen dos monografías (es decir, EP 1352 titulada "Omega-3 Acid Triglycerides" y EP 1912 titulada "Fish Oil, Rich in Omega-3 Acids") que pertenecen a aceite de pescado (documento EP 1352, documento EP 1912, 2008). La monografía EP 1352 difiere sustancialmente del documento EP 1912 porque la composición y los requisitos para los n3-FA bioactivos del documento EP 1352 son mucho mayores que en el documento EP 1912 (documento EP 1352: EPA + DHA  $\geq$  45 %; n3-FA totales  $\geq$  60 % frente al documento EP 1912: EPA  $\geq$  13 %; DHA  $\geq$  9 %; n3-FA totales  $\geq$  28 %). Los niveles de n3-FA en el documento EP 1912 son coherentes con los que se encuentran en la naturaleza. A modo de comparación, en el documento EP

1352, las concentraciones de n3-FA son sustancialmente más elevadas y se pueden obtener por medio de un proceso de enriquecimiento tal como destilación molecular, en el que están presentes determinados LCFA no deseados, por ejemplo, se retiran ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Haciendo eso, se elevan proporcionalmente las concentraciones de todos los FA presentes y en particular de los n3-FA (Driscoll, 2008a).

5 En una realización ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir ácidos grasos omega-3, expresados en forma de triglicéridos, en una cantidad de al menos el 60 %, basada en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. En una realización ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir una cantidad total de EPA y DHA, expresada como triglicéridos, de al menos el 45 %, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. Por ejemplo, un ácido graso que se expresa como triglicérido puede ser denominado como ácido graso esterificado. Por ejemplo, los ácidos grasos y ácidos grasos omega-3 (tales como, por ejemplo, EPA y DHA) comentados en la presente memoria se refieren a las partes constituyentes de dichos ácidos en un triglicérido de aceite de pescado, de acuerdo con el documento EP 1352. Por ejemplo, los ácidos grasos y ácidos grasos omega-3 (tales como, por ejemplo, EPA y DHA) comentados anteriormente pueden estar en su forma esterificada cuando están presentes en los triglicéridos de aceite de pescado.

15 Los triglicéridos de aceite de pescado pueden contener al menos un n6-FA, por ejemplo, una pluralidad de n6-FA. Al menos un n6-FA puede incluir, por ejemplo, ácido araquidónico o AA, (20:4n6) y ácido linoleico o LA, (18:2n6). De manera adicional o alternativa, el n3-FA, ácido alfa linolénico o ALA, (18:3n3) pueden estar presentes. Por ejemplo, el contenido total de al menos un n6-FA puede ser de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %, o de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 0,9 %, o de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 0,8 %, o de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 0,7 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 0,6 %, basado en el peso del componente de aceite de la emulsión.

20 Un segundo componente ejemplar del componente de aceite de la emulsión puede incluir al menos un aceite de triglicérido de cadena media (MCT), por ejemplo, en una pluralidad de concentraciones de MCT ejemplares. Por ejemplo, al menos un aceite de MCT puede estar presente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 15 %, o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 45 %, basado en el peso total del componente de aceite de la emulsión. Por ejemplo, empleando intervalos ejemplares de concentraciones de MCT, se puede aumentar la cantidad de ácidos grasos omega-3 esterificados suministrados al cuerpo humano. Por ejemplo, por medio del empleo de concentraciones de MCT ejemplares, se puede aumentar la cantidad de ácidos grasos omega-3 esterificados suministrados al cuerpo humano con el uso de una cantidad relativamente pequeña de MCT, al tiempo que todavía se logra una depuración metabólica beneficiosa y características de estabilidad fisicoquímica de la emulsión.

25 Por ejemplo, al menos un aceite MCT puede incluir ácidos grasos de cadena media saturados, por ejemplo, una pluralidad de ácidos grasos de cadena media saturados. En una realización ejemplar, los MCT incluyen una mezcla de ácidos grasos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono. El aceite de MCT puede derivarse de una planta tal como una fruta o verdura, por ejemplo, una pluralidad de plantas. El aceite MCT puede contener ácido caprílico (por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 % en peso del aceite de MCT), un FA saturado de 8 carbonos (8:0). El aceite de MCT puede contener ácido cáprico (por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del aceite de MCT), un FA saturado de 10 carbonos (10:0). Por ejemplo, los triglicéridos de cadena media pueden contener ácido caprílico y ácido cáprico, en una cantidad de al menos el 90 % en peso del aceite MCT. La descripción del aceite MCT para su uso en la presente descripción puede, por ejemplo, cumplir los requisitos de la monografía EP 0868, titulada "Triglycerides, Medium Chain" (medios saturados de triglicéridos) (documento EP 0868, 2008).

35 De manera opcional, el componente de aceite puede incluir un aceite vegetal. El aceite vegetal puede incluir, por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo o una de sus combinaciones. El aceite vegetal puede, por ejemplo, ser rico en el n6-FA, LA y/o puede contener cantidades menores de n3-FA, ALA.

40 De manera opcional, la emulsión puede incluir al menos un ingrediente opcional, un adyuvante farmacéutico. Al menos un ingrediente adicional puede incluir, por ejemplo, fosfolípido de huevo, oleato de sodio, glicerol, alfa-tocoferol e hidróxido de sodio y/o agua estéril. Dichos ingredientes se pueden usar, por ejemplo, para estabilizar la emulsión y hacen apropiado su uso para administración intravenosa de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea.

55 Se pueden usar clínicamente las emulsiones parenterales de aceite en agua con fines médicos y nutricionales. De los varios tipos de aceites usados, históricamente el aceite de soja fue el primero en introducirse de forma satisfactoria en prescripción clínica hace casi 50 años y de este modo, ha generado la mayor experiencia clínica, pero las formulaciones recientes han incluido otros aceites, tales como MCT, aceite de pescado y aceite de oliva. Como un complemento nutricional, se pretenden las emulsiones parenterales de o/w para su uso en pacientes que tienen una disfunción del tracto gastrointestinal, procedente de por ejemplo trombosis arterial del mesenterio, que

requiere una resección masiva del intestino delgado que produce un estado conocido como "síndrome del intestino corto". Por consiguiente, dichos pacientes tienen un intestino insuficiente y por tanto, son incapaces de absorber suficientes macronutrientes (proteínas, carbohidratos y grasas) y micronutrientes (electrolitos, vitaminas y minerales). Existen otras indicaciones clínicas para la nutrición intravenosa (por ejemplo, enteritis de radiación, obstrucción intestinal, ileostomías de alto rendimiento, etc.) que pueden también requerir nutrición intravenosa de larga duración. En otros casos clínicos, se usa la nutrición intravenosa como maniobra terapéutica temporal, por ejemplo, en pacientes críticamente enfermos para ayudar a la respuesta metabólica del cuerpo frente a lesión e infección. En ausencia de ingesta por vía oral, estas condiciones catabólicas pueden producir dosis diarias grandes de proteína corporal vital y grandes deficiencias energéticas. Si se prolonga en el tiempo o tiene lugar acompañada de malnutrición pre-existente, la ausencia de intervención nutricional puede aumentar el riesgo de mortalidad o morbilidad clínica importante (Driscoll, 2008b).

En el caso de emulsiones parenterales o/w que contienen aceite de pescado, estas emulsiones pueden proporcionar los ácidos grasos esenciales (EFA) a partir de n3-FA, EPA, DHA y n6-FA, AA, que no puede sintetizar el cuerpo humano. En el caso de emulsiones o/w parenterales que contienen aceite de soja, estas emulsiones pueden proporcionar los precursores a estos EFA en forma de ALA para n3-FA y LA para n6-FA. De nuevo, históricamente, la introducción de aceite de soja estaba basada en proporcionar concentraciones suficientes de ALA (del 7 al 11 %) y cantidades muy elevadas de LA (del 50 al 55 %) para evitar la deficiencia de EFA. Para satisfacer los requisitos de EFA con emulsiones parenterales basadas en aceite de soja, se requieren entre el 1 y el 4 % de las calorías mínimas diarias (Bistrain, 2003). De este modo, por ejemplo, en una dieta adulta de 2000 kcal, el 1 % de la ingesta calórica (como LA o ~ 50 % de aceite de soja) se traduciría en aproximadamente 40 kcals, o un mínimo de aproximadamente 3,5 g de aceite de soja al día (igual a 17,5 ml de una emulsión de lípidos del 20 %); para una dieta de neonatos de 100 kcal, el 1 % de la ingesta calórica se traduciría en 2 kcal (aproximadamente 0,2 g al día, o 1 ml de la emulsión de aceite de soja) con el fin de cumplir los requisitos de EFA.

Además de ser una fuente de EFA, las emulsiones de lípidos parenterales también se pueden prescribir como fuente diaria de energía de calorías, con frecuencia en sustitución de una parte de las calorías que se proporcionarían como carbohidratos (dextrosa hidratada o glucosa), administrados por vía intravenosa. Se puede llevar a cabo la práctica de prescribir tanto glucosa como lípidos como fuentes de energía (o un "sistema de combustible mixto") para evitar complicaciones metabólicas importantes asociadas a dosis elevadas de glucosa intravenosa. Estas incluyen hiperglucemia y riesgos infecciosos elevados, daño hepático a partir de la conversión metabólica de glucosa en grasa en el hígado, mayor disfunción respiratoria a partir de la producción excesiva de dióxido de carbono asociada a lipogénesis hepática en pacientes con función pulmonar afectada y otros efectos adversos. Como una fuente diaria de calorías, se prescribe comúnmente la ingesta de grasa procedente de emulsiones de lípidos parenterales en cantidades que varían entre el 20 y el 40 % de la ingesta calórica total. De este modo, por ejemplo, en una dieta de adulto de 2000 kcal, esto representa de 400 a 800 kcal, o aproximadamente de 44 a 88 g al día, que es igual a aproximadamente 220 a 440 ml al día de una emulsión de aceite en agua al 20 %. Para una dieta de neonato de 100 kcal al día, esto sería igual a 20 a 40 kcal, o aproximadamente de 2,2 a 4,4 g al día, igual a aproximadamente 10 a 20 ml al día de la misma emulsión de lípidos al 20 %.

Aunque la emulsión parenteral basada en aceite de soja fuera la primera dispersión de o/w intravenosa segura introducida en 1961 y por tanto la formulación más ampliamente usada en el mundo, el aceite de soja no es el lípido óptimo para ser usado en la prescripción clínica. En forma de triglicérido de cadena larga (LCT) procedente de una planta, el ácido graso "omega" más abundante encontrado en este aceite es n6-FA (precursor) esencial poliinsaturado, seguido de n9-FA no esencial, monoinsaturado, ácido oleico (18:1n9) (al 24-26 %), seguido de n3-FA (precursor) esencial poliinsaturado, ALA (del 7 al 11 %). Debido a la presencia dominante de n6-FA, LA y considerando tanto su papel pro-inflamatorio como el hecho de que es un precursor para los eicosanoides de la "serie 2" altamente vasoactivos que implican prostaglandinas y tromboxanos, así como también los leucotrienos de la "serie-4" inmunomoduladores potentes, el aceite de soja puede acentuar de forma negativa la respuesta inflamatoria sistemática y/o exacerbar el deterioro de determinadas funciones de los órganos vitales. Durante la enfermedad crítica acompañada de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), por ejemplo los eicosanoides de la "serie-2" producidos a partir de la infusión de emulsiones parenterales basadas en aceite de soja pueden empeorar la función pulmonar en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria. En adultos, por ejemplo, las infusiones de emulsiones de lípidos basadas en aceite de soja han producido dos efectos adversos diferentes sobre los pulmones, que se ha comprobado que son dependientes de la velocidad de infusión (Mathru y col., 1991). En un caso, las infusiones de 100 g de una emulsión parenteral basada en aceite de soja al 20 % (es decir, 500 ml) durante 10 horas se asoció con una fracción de derivación significativamente mayor a partir de niveles de pre-infusión presumiblemente por medio de vasodilatación pulmonar mediada por prostaglandinas. Esta acción es contraria a la respuesta fisiológica normal cuando disminuye de manera proporcional el flujo de sangre a los segmentos con ventilación pobre de los pulmones durante la insuficiencia respiratoria, conocida como vasoconstricción pulmonar hipóxica. Esto tiene como resultado una desajuste no fisiológico entre la ventilación equilibrada normal y la perfusión en los pulmones, generando el cuerpo intentos en vano para llevar a cabo la perfusión de las zonas con ventilación pobre de los pulmones. Por el contrario, se ha comprobado que la misma infusión, pero ahora únicamente durante un período de 5 horas, produce el efecto contrario, es decir, vasoconstricción, evidenciada por medio de aumentos significativos de la tensión arterial pulmonar, que también puede agravar la función respiratoria aumentando la respuesta de vasoconstricción pulmonar hipóxica hasta

proporciones potencialmente patológicas (por ejemplo, hipertensión pulmonar). Repuestas pulmonares adversas similares se han asociado a la infusión de emulsiones de lípidos parenterales ricas en n6-FA en niños (Prasertsom y col., 1996).

Otro ejemplo clínico que demuestra los efectos potenciales adversos asociados a la administración de emulsiones parenterales basadas en aceite de soja convencionales, ricas en n6-FA pro-inflamatorias, implica hepatotoxicidad. Por ejemplo, en niños con enfermedad aguda de SIRS, la infusión prolongada de emulsiones parenterales basadas en aceite de soja puede inducir un estado patológico conocido como enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral o PNALD. La afección de PNALD con frecuencia aparece con el uso a largo plazo de nutrición parenteral en niños y puede conducir a insuficiencia hepática y a la necesidad de trasplante hepático. Los hallazgos clínicos asociados a PNALD incluyen aumentos anormales de los componentes sanguíneos observados en ensayos de función hepática, tales como transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, debido a la acumulación de grasa hepática, que conduce finalmente a insuficiencia de órganos (Gura y col., 2006). El mecanismo de la lesión hepática no se comprende completamente, aunque se ha sugerido que tiene lugar por medio de una teoría de "dos hitos". El primer "hito" tiene lugar durante la acumulación de grasa en el hígado, o esteatosis hepática. El segundo "hito" tiene lugar en una serie de etapas posteriores que comienzan con la inflamación y la degeneración celular, seguidas de la producción de especies de oxígeno reactivas o productos de peroxidación que provocan el estrés oxidativo, produciendo finalmente daño del tejido hepático (Paquot y col., 2005). En niños que desarrollan PNALD, la mortalidad se aproxima a un 100 % al año de la diagnosis (Wales y col., 2005). Se han vinculado efectos adversos sobre el hígado procedentes de la exposición crónica a emulsiones parenterales de aceite de soja, en personas adultas que precisan nutrición parenteral al largo plazo (Ling y col., 2001).

Claramente, por tanto, en una realización ejemplar, las emulsiones de lípidos parenterales que contienen cantidades elevadas de triglicéridos ricas en n6-FA no son óptimas y se asocian a episodios adversos importantes en pacientes que requieren nutrición intravenosa. Por tanto, el desarrollo de fuentes de lípidos alternativas que disminuyan la concentración de n-6 FA y sus efectos pro-inflamatorios asociados puede ser de gran beneficio clínico. El uso de n9-FA presentes en el aceite de oliva, tal como los ácidos grasos monoinsaturados que son menos pro-inflamatorios, puede ser un beneficio importante. El uso de n3-FA, no obstante, tal como los ácidos grasos poliinsaturados que producen los eicosanoides de la "serie-3", puede ser el mayor beneficio clínico. De hecho, también se ha mostrado que los n3-FA últimos, procedentes de familias omega importantes de ácidos grasos que son muy prometedores y son los menos pro-inflamatorios, poseen efectos favorables sobre los órganos vitales y producen un efecto inmunomodulador importante (Wanten, 2007). De este modo, la emulsión de lípidos parenteral ideal sería una que fuese estable, proporcionase un aporte suficiente de los EFA, proporcionase una fuente de energía densa o calorías, minimizase los efectos adversos de los FA pro-inflamatorios, mejorase las funciones de los órganos vitales y poseyera efectos inmunomoduladores terapéuticamente beneficiosos, en particular durante enfermedades agudas.

Las realizaciones ejemplares divulgadas en la presente memoria emplean una nueva composición de aceites que contienen materia, por ejemplo, a partir de MCT y LCT, con dosis nuevas de los diferentes ácidos grasos de cadena media saturados (por ejemplo, MCFA de 8 a 10 carbonos) y principalmente ácidos grasos de cadena larga insaturados (por ejemplo LCFA de 18 a 22 carbonos) a partir de FA esenciales biológicamente importantes de las familias n3 y n6. En la composición oleosa final de emulsión de lípidos o/w parenteral, se puede preparar la fase oleosa resultante como una mezcla "física" simple o mezcla de aceites deseados. Alternativamente, se pueden preparar mezclas específicamente adaptadas de triglicéridos "estructurados" por medio de hidrólisis de FA a partir de las cadenas principales de glicerol de diferentes aceites, seguido de transesterificación aleatoria que produce combinaciones de triglicéridos tanto preferidas como análogas. O, se pueden preparar triglicéridos "estructurados" por medio de síntesis enzimática por medio de lipasas seleccionadas que son específicas de región, por ejemplo, de las posiciones sn-1 y sn-3 y específicas de FA, produciendo una forma más pura de triglicéridos estructurados químicamente definidos. No importa el modo en el que se preparan, las emulsiones resultantes están formadas por mezclas de varios triglicéridos y ácidos grasos, principalmente a partir de aceite de pescado y aceite MCT y se mezclan en proporciones específicas. En cualquier caso, cuando se proporcionan dentro de los intervalos y las especificaciones de la Tabla 1, las formulaciones pueden dar como resultado nuevas mezclas de lípidos finales que sirven como: 1) una fuente densa de calorías, que contiene: 2) un aceite de pescado altamente enriquecido como fuente principal de lípidos; 3) cantidades mínimas, pero suficientes, de los ácidos grasos omega-6; 4) cantidades suficientes de aceite MCT para facilitar su depuración metabólica tras infusión intravenosa; 5) cantidades suficientes de aceite MCT para facilitar la estabilidad de la emulsión; y/o 6) opcionalmente, una fracción pequeña de aceite de soja como fuente adicional de ácidos grasos esenciales para los requisitos de omega-6.

En una realización ejemplar, la concentración de aceite en la emulsión puede ser cualquier concentración apropiada. Por ejemplo, la concentración final de aceite en la formulación puede ser del 20 % de aceite en agua o de 20 g por cada 100 ml de emulsión. De manera más general, por ejemplo, la cantidad del componente de aceite en la emulsión de aceite en agua puede ser de 5 g/100 ml a 30 g/100 ml. En una realización ejemplar, la cantidad de componente de aceite en la emulsión de aceite en agua puede ser de 5 g/100 ml a 17,5 g/100 ml, o la cantidad del componente de aceite en la emulsión puede ser de 22,5 g/100 ml a 30 g/100 ml.

La composición de la formulación final se puede adaptar para optimizar las proporciones de todos los ingredientes con el fin de abordar una matriz amplia de cuestiones clínicas y farmacéuticas. Además, también puede resultar deseable que una formulación dada contenga un ingrediente específico, o un conjunto de ingredientes específicos,

con el fin de abordar una o más afecciones médicas particulares y/o uno o más fines farmacéuticos, dando lugar de este modo a diferentes variaciones de la composición con el fin de producir diferentes formulaciones. Por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con enfermedades críticas con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el suministro de cantidades relativamente grandes de triglicéridos de ácido omega-3 puede, por ejemplo, contrarrestar los efectos nocivos de la inflamación excesiva. De igual forma, se pueden obtener beneficios farmacéuticos a partir de aceite de pescado que contiene concentraciones elevadas de n3-FA bioactivos, por ejemplo, cuando se usan como un vehículo portador de fármaco para contrarrestar los efectos del fármaco que afectan a órganos terminales vitales tales como nefrotoxicidades, de manera que se pueda mantener el flujo sanguíneo renal por medio de los efectos compensatorios de las prostaglandinas procedentes de la "serie-3" frente a los efectos isquémicos nocivos de la "serie-2". La Tabla 1 proporciona intervalos ejemplares de concentraciones de aceite de pescado y aceite MCT. Las concentraciones específicas de los constituyentes de la emulsión pueden depender del tratamiento deseado.

La Tabla 2 proporciona una muestra de varias concentraciones de aceite, expresadas como porcentajes en peso de cada uno de los triglicéridos. En una realización ejemplar, únicamente el aceite de pescado altamente enriquecido, de conformidad con la monografía EP 1352 (documento EP 1352, 2008) puede ser la fuente de aceite de pescado junto con una determinada cantidad de aceite MCT, también de conformidad con la monografía EP 0868 (documento EP 0868, 2008), para comprender la fracción de lípidos total (por ejemplo, 20 g de aceite por cada 100 ml de emulsión) en la solicitud actual. En una realización ejemplar, se puede emplear una concentración reducida de LCFA saturados para evitar complicaciones potenciales tales como resistencia a la insulina (Lee y col., 2006), que puede ser una cuestión clínica de interés para el enfermo crítico.

En una realización ejemplar, el componente de aceite de la emulsión puede incluir un aceite vegetal. El aceite vegetal puede incluir, por ejemplo, aceite de soja, aceite de cártamo y/o una de sus combinaciones. El aceite vegetal puede estar presente en una cantidad de hasta el 10 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 9 %, o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 8 %, o de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 7 %. Por ejemplo, 2 g del aceite vegetal, tal como aceite de soja, pueden estar presentes por cada 20 g de aceite total por cada 100 ml de emulsión.

El aceite vegetal, tal como aceite de soja, se puede emplear en el caso en el que su uso se considere clínicamente ventajoso o necesario para aumentar la dosis de FA omega-6 en una formulación concreta. Por ejemplo, el uso de aceite vegetal tal como aceite de soja puede resultar ventajoso para proporcionar un soporte nutricional adicional. Por ejemplo, el aceite vegetal tal como aceite de soja se puede usar en el tratamiento de un paciente que precise soporte de nutrición intravenosa de larga duración cuando, por ejemplo, cumplir los requisitos de n6-FA de estos pacientes, únicamente por medio de aceite de pescado en mezclas de aceite de pescado-MCT, puede no ser suficiente para evitar un estado de deficiencia, especialmente cuando únicamente se pueden proporcionar todos los ingredientes nutricionales mediante la ruta de administración intravenosa.

En realizaciones ejemplares, la cantidad de aceite vegetal (tal como, por ejemplo, aceite de soja y/o aceite de cártamo) se puede restringir para que comprenda no más que aproximadamente el 10 % en peso del componente de aceite total, mientras que en las actuales formulaciones, las concentraciones de aceite vegetal varían normalmente del 20 al 100 % en peso del componente de aceite de la emulsión. Por ejemplo, el aceite vegetal puede estar presente del 0 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 9 %, o de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 8 %, o de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 7 %, o de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 6 %, basado en el peso total del componente de aceite de la emulsión. Existen numerosas combinaciones y permutaciones que se pueden obtener a partir de las presentes composiciones. Por tanto, debería entenderse que se pretende que esas combinaciones específicas representadas en la Tabla 2 simplemente ilustren combinaciones representativas y no se pretende que sean inclusivas o restrictivas en modo alguno. Así, la posibilidad de variaciones adicionales estará clara para los expertos en la técnica.

Por ejemplo, se pretende que la emulsión de aceite de la presente solicitud pueda ser una que contenga una concentración elevada o la concentración más elevada posible de n3-FA, importantes desde el punto de vista bioactivo, que son las más capaces de proporcionar una amplia gama de beneficios clínicos potenciales por medio de la alteración de lípidos en la sangre y la estructura y función de las membranas celulares. Por ejemplo, el aumento de las ingestas absolutas de n3-FA con el fin de mejorar la salud cardiovascular puede ser un beneficio clínico, por ejemplo, más que basar el tratamiento en la proporción de n6:n3 como se pensaba originalmente (Stanley JC y col., 2007) y puede resultar eficaz para lograr beneficios clínicos similares en otros estados inflamatorios. Proporcionar cantidades más elevadas de n3-FA con respecto a las ingestas de n6-FA puede tener como resultado desplazamiento de AA en las membranas celulares por parte de EPA y una separación de los eicosanoides pro-inflamatorios y altamente vasoactivos de la "serie-2" a favor de la "serie-3" menos vasoactiva. Estas acciones pueden conducir a una modulación favorable de la respuesta metabólica e inmunológica frente a lesión e infección, en particular en diversos escenarios en la prescripción de cuidados agudos (por ejemplo, insuficiencia múltiple de órganos, traumatismo craneal, sepsis, quemaduras y enfermedad intestinal inflamatoria). De este modo, la fuente (y la dosis posterior) de aceite de pescado pretendida en la presente solicitud puede tener efectos sustancial y clínicamente beneficiosos. Los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir ácidos grasos omega-3, expresados como triglicéridos, en una cantidad de al menos el 60 %, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. Los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir una cantidad total de EPA y DHA, expresada en forma de triglicéridos, de al menos el 45 %, basado en el peso total de los ácidos



grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. En una realización ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir una cantidad de EPA y DHA, expresada en forma de triglicéridos, de al menos el 45 %, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. Por ejemplo, la concentración mínima especificada puede ser igual a la suma de EPA y DHA, expresados como triglicéridos,  $\geq$  del 45 % del perfil de n3-FA y el contenido total de n3-FA (por ejemplo, EPA + DHA + DPA)  $\geq$  60 % en peso de la fuente de aceite de pescado seleccionada. Esta especificación está de acuerdo con los requisitos de la monografía EP 1352 (documento EP 1352, 2008). De los tres productos actuales disponibles comercialmente que contienen aceite de pescado, dos cumplen con los límites inferiores (es decir, EPA  $\geq$  13 %; DHA  $\geq$  9 %; n3-FA totales  $\geq$  28%) asociados a la monografía EP 1912 (documento EP 1912, 2008). La concentración de aceite de pescado en la única formulación actualmente disponible que cumple el documento EP 1352 es únicamente del 10 % en peso del componente de aceite de la emulsión, mientras que en esta solicitud, por ejemplo, el porcentaje mínimo en peso del componente de aceite de la emulsión que contiene la fuente de aceite de pescado altamente enriquecida especificada puede ser del 31 %. La cantidad de n3-FA bioactivos en aceite de pescado descritos en la presente divulgación puede ser de más del doble de las cantidades que se encuentran más comúnmente para uso clínico como viene especificado por medio del peso de la fuente de aceite en las dos monografías EP diferentes (por ejemplo, documento EP 1352, n3-FA total  $\geq$  60 %; frente al documento EP 1912, n3-FA total  $\geq$  28 %).

Un aspecto de una formulación ejemplar consiste en suministrar una concentración elevada de triglicéridos de aceite de pescado enriquecido que tiene, por ejemplo, la concentración más elevada disponible que satisface un patrón elevado o los patrones de farmacopea más elevados, por ejemplo, para maximizar los efectos beneficiosos de los n3-FA en una variedad de afecciones clínicas, tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o SIRS, que aparece de forma característica en los pacientes enfermos críticos. De hecho, se comprobó que las concentraciones de proteína reactiva-C en sangre, un biomarcador de SIRS, se reducían significativamente en pacientes enfermos críticos con pancreatitis que recibieron n3-FA, en comparación con aquellos pacientes que recibían lípidos como n6-FA (Wang, 2008). Debido a que la inflamación acompaña a todas las formas de estrés metabólico agudo, el suministro de n3-FA altamente concentrado puede reducir la inflamación y mejorar el rendimiento del tratamiento de muchos estados médicos. Además, debido a que la sobrecarga de fluidos constituye un problema principal en la unidad de cuidados intensivos, el uso de n3-FA altamente concentrados reduciría el peligro de volumen, una importante cuestión clínica en el cuidados de pacientes enfermos críticos (Lowell y col., 1990). Además, la dosis total de lípidos suministrados sería únicamente la mitad de la cantidad de acuerdo con la presente descripción para las actuales emulsiones conforme al documento EP 1912, en comparación con el uso de una fuente de aceite de pescado como se detalla en la presente solicitud que cumpla con las especificaciones superiores del documento EP 1352, es decir, por ejemplo, reducir o evitar las ingestas excesivas de lípidos (tanto en cantidad como en calidad de los ácidos grasos suministrados) que pueden afectar a su depuración metabólica.

Las formulaciones ejemplares descritas en la presente divulgación se pueden diseñar para que contengan una cantidad suficiente de FA esenciales asociados a (u obtenidos a partir de): 1) la familia n3, es decir, EPA (20:5n3), DHA (22:6n3) y pequeñas cantidades de su precursor, ácido linolénico (18:3n3); y 2) la familia omega-6, o n6, ácido araquidónico (20:4n6), o AA, así como también pequeñas cantidades de su precursor, ácido linoleico (18:2n6). Con respecto al cumplimiento de los requisitos de n3-FA esenciales, se puede cumplir fácilmente este objetivo por un lado a partir de las concentraciones recomendadas de aceite de pescado de la fórmula, así como también a partir de una fuente altamente enriquecida de n3-FA, como para el caso de las especificaciones del documento EP 1352. La cantidad de n6-FA esenciales empleada se puede diseñar específicamente para que sea mínima en las formulaciones ejemplares, pero en cantidades modestas que todavía sean suficientemente grandes para evitar la deficiencia de EFA. Por ejemplo, se puede conseguir el cumplimiento de los requisitos de n6-FA por medio del uso de una mezcla de aceite de pescado-MCT, debido al hecho de que la cantidad media de AA que se encuentra en el aceite de pescado es de aproximadamente el 0,5 %. Por tanto, debido a que la cantidad de FA necesaria como AA es de aproximadamente una décima parte de la dosis requerida si se proporciona a través de su precursor, LA, se satisfacen de este modo los requisitos de EFA. Por ejemplo, para evitar la deficiencia de EFA por medio del suministro de LA mediante administración parenteral, debería proporcionarse al menos el 1 % de la ingesta calórica diaria total (Bistran, 2003). Como se ha comentado anteriormente, en una dieta de 2000 kcal al día, la ingesta mínima de LA sería de 2,2 g al día, o aproximadamente 3,5 g de aceite de soja (~ 55 % de LA); en términos de AA, los requisitos para la misma dieta serían de aproximadamente 0,2 g al día; en una dieta de 1500 kcal al día, se necesitarían 1,6 g de LA o ~ 0,16 g de AA; en una dieta de 1000 kcal al día, se necesitarían 1,1 g de LA, o ~ 0,11 g de AA; en una dieta de 500 kcal al día, se necesitarían 0,55 g de LA, o ~ 0,05 g de AA; y finalmente, en una dieta de 100 kcal al día, se necesitarían 0,11 g de LA, o 0,01 g de AA por cada 100 calorías. Como se puede observar en la Tabla 3, que proporciona únicamente composiciones de muestras para mezclas de aceite de pescado-MCT, los requisitos de EFA para n6-FA, procedentes de AA en el aceite de pescado, se cumplirían en mezclas del 80 % de aceite de pescado-20 % de MCT como la que se presenta. Esto no incluye la fuente adicional de n6-FA que procede de LA normalmente presente en el aceite de pescado. También debería reconocerse que determinadas composiciones o formulaciones de productos que se obtienen a partir de esta descripción, por ejemplo, se pueden destinar a administración parenteral a corto plazo durante una enfermedad crítica, por ejemplo, en lugar de para pacientes susceptibles de deficiencia de EFA. En otros casos, cuando el complemento de EFA constituye una preocupación clínica, se pueden prever formulaciones alternativas que contengan cantidades muy pequeñas de aceite de soja (por ejemplo, hasta el 10 %) de la fase oleosa total. La Tabla 4 proporciona formulaciones ejemplares que usan una proporción fija de 60:40 (en peso) de aceite de pescado con respecto a aceite de MCT, con fracciones

crecientes de aceite de soja, que varían del 1 al 5 %. La proporción "fija" de aceite de pescado-MCT que se muestra en la Tabla 4 es simplemente ilustrativa y no se pretende que sea exclusiva o restrictiva en modo alguno ya que son posibles diferentes proporciones de aceite basándose en la presente divulgación.

5 Una concentración final ejemplar de aceite en las formulaciones ejemplares es una emulsión de aceite en agua del 20 % (20 g de mezcla de aceite en 100 ml de la emulsión). Esta concentración total de aceite puede ser coherente con la concentración de aceite en las emulsiones de lípidos administradas que se usan desde el punto de vista clínico y se puede asociar a una depuración en plasma mejorada, en comparación con las formulaciones del "10 %", ya que la proporción óptima de fosfolípido-triglicérido (PL: TG) para emulsiones de lípidos parenterales parece que es de aproximadamente 0,06 (1,2 g de PL:20 g de TG) (Driscoll y col., 2001). No obstante, existen múltiples variaciones de la concentración final de aceite en las muestras que se pueden prever en las realizaciones ejemplares, con tal de que se mantenga la proporción de PL: TG de 0,06. La Tabla 5 ilustra una muestra de las formulaciones posibles.

15 Las concentraciones de aceite de MCT en varias formulaciones posibles pueden ser suficientes para facilitar la depuración de los triglicéridos de cadena larga en aceite de pescado (EPA de 20 carbonos y DHA de 22 carbonos), que se ha comprobado que aparecen en otras mezclas (Simoens y col., 2008). Las proporciones ejemplares (en peso) de MCT con respecto a LCT omega-3 en la presente solicitud pueden ser diferentes de las que se encuentran en otras mezclas de emulsión de lípidos parenterales que contienen ambos aceites. Por este motivo, las cantidades ejemplares descritas en la presente solicitud son únicas y las formulaciones resultantes se pueden beneficiar de la evaluación para confirmar el efecto favorable sobre la depuración en plasma de LCT en presencia de MCT. De manera adicional o alternativa, la depuración de estas formulaciones se puede facilitar por medio de optimización de la velocidad de infusión, por ejemplo, de acuerdo con su depuración metabólica normal.

25 Las concentraciones de aceite de MCT en las diferentes formulaciones posibles pueden ser suficientes para facilitar la estabilidad fisicoquímica de los triglicéridos de cadena larga en aceite de pescado (EPA de 20 carbonos y DHA de 22 carbonos), que se ha comprobado que aparecen en otras mezclas (Driscoll y col., 2002). Las proporciones ejemplares (en peso) de MCT con respecto a LCT de omega-3 descritas en la presente solicitud pueden ser diferentes de las de otras mezclas de lípidos parenterales que contienen ambos aceites. Por este motivo, las cantidades relativas y absolutas de cada tipo de aceite que se usan en la presente solicitud pueden ser únicas y las formulaciones resultantes se pueden beneficiar a partir de la evaluación para confirmar el efecto favorable sobre la estabilidad de la emulsión de LCT en presencia de MCT.

30 En una realización ejemplar, se pueden modificar las cantidades de LCFA saturados en una emulsión, por ejemplo, para rebajar su concentración a partir de la que está presente en las fuentes naturales. Por ejemplo, una reducción específica en las concentraciones de LCFA, tal como ácido palmítico (16:0) puede contribuir a reducir el riesgo de resistencia a insulina (Lee y col., 2006) lo que puede ser particularmente relevante en pacientes enfermos agudos. Además, por ejemplo, aumentando eficazmente la proporción de n3-FA poliinsaturados altamente enriquecidos, tal como EPA (20:5n3) y DHA (22:6n3), de acuerdo con el documento EP 1352 y aumentando la proporción de triglicéridos de aceite de pescado altamente enriquecido en el componente de aceite de la emulsión como se ha descrito, esto puede reducir las concentraciones de LCFA saturados que pueden producir efectos adversos potencialmente nocivos.

40 De manera opcional, las emulsiones de lípidos parenterales ejemplares pueden contener aceite vegetal como fuente adicional de n6-FA, además de las cantidades ya presentes en el aceite de pescado. Por ejemplo, el aceite de soja puede estar presente como una fracción muy pequeña (en peso del componente de la emulsión). Se puede emplear el aceite de soja, por ejemplo, en un caso en el que se considera que la deficiencia de EFA posee un riesgo clínico significativo, tal como en pacientes que reciben soporte nutricional parenteral a largo plazo. En esta población de pacientes, se pueden desarrollar deficiencias de nutrientes, por ejemplo, si se produce una absorción gastrointestinal escasa o nula de los nutrientes por medio de ingesta oral. En esta circunstancia, puede resultar deseable una mayor ingesta de n6-FA por medio de emulsión de lípidos parenteral. La Tabla 4 proporciona una muestra ejemplar de formulaciones posibles, en las que el contenido de aceite de soja se aumenta progresivamente hasta un nivel del 5 % en peso del componente de aceite de la emulsión. Además, el uso de proporciones más elevadas de n3-FA (hasta el 90 %) en varias formulaciones posibles puede, por ejemplo, aumentar también la ingesta de n6-FA.

50 Se pueden diseñar formulaciones ejemplares producidas como se describe en la presente memoria para proporcionar una fuente única, pero densa, de calorías que son, por ejemplo, igualmente moderadoras de nitrógeno como las emulsiones de lípidos parenterales actuales o convencionales. De manera ideal, la formulación de lípidos parenteral puede ser una fuente de energía isotónica que se puede proporcionar en pequeños volúmenes cuando resulta posible. Esto es particularmente ventajoso, por ejemplo, en el caso de pacientes enfermos agudos que pueden presentar sobrecarga en volumen como resultado de recibir múltiples fluidos por vía intravenosa con fines médicos, tal como para reanimación y mantenimiento de la presión sanguínea, función renal y medicaciones intravenosas.

De acuerdo con un aspecto ejemplar, se proporciona una composición que comprende triglicéridos de aceite de pescado enriquecido como fuente de lípidos.

En otro aspecto ejemplar, la composición comprende al menos el 45 % en peso de EPA y DHA, expresado como

triglicéridos y al menos el 60 % en peso de n3-FA, expresado como triglicéridos, basado en el peso total de la composición.

5 En otro aspecto ejemplar, la composición es una emulsión de aceite en agua que tiene un aceite procedente de un aceite de pescado enriquecido de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 % en peso del componente de aceite de la emulsión.

En otro aspecto ejemplar, se proporciona un procedimiento para administrar la composición (tal como, por ejemplo, una emulsión) que comprende administrar la composición a un cuerpo humano, en el que el componente de la emulsión contiene una concentración suficiente de n3-FA para proporcionar una dosis eficaz.

10 En otros aspectos ejemplares, la dosis administrada de n3-FA es capaz de tratar de forma segura el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); la dosis es capaz de tratar de forma segura el síndrome de insuficiencia respiratoria (RDS); la dosis es capaz de tratar de forma segura las causas nutricionales/dietéticas de la enfermedad hepática; la dosis es capaz de tratar de forma segura las causas iatrogénicas de enfermedad hepática y renal; la dosis es capaz de tratar de forma segura las causas patológicas de enfermedad hepática y renal; la dosis es capaz de tratar de forma segura modulación inmunológica; la dosis es capaz de tratar de forma segura traumatismo craneal; la dosis es capaz de tratar de forma segura estrés quirúrgico posoperatorio; la dosis es capaz de tratar de forma segura infarto de miocardio; y/o la dosis es capaz de tratar de forma segura fibrosis quística.

En otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que comprende ácidos grasos esenciales omega-3 y ácidos grasos esenciales omega-6 de un aceite de pescado, en la que los ácidos grasos están presentes en cantidades eficaces para minimizar el impacto de las cantidades excesivas de ácidos grasos pro-inflamatorios.

20 En otro aspecto ejemplar, se proporciona un procedimiento para administrar la composición que comprende administrar la composición a un cuerpo humano.

En otro aspecto ejemplar, la cantidad de ácido graso esencial omega-6 es capaz de tratar de forma segura para mitigar o prevenir la deficiencia de EFA cuando el intervalo de aceite de pescado es del 31 % al 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión, en ausencia de aceite de soja.

25 En otro aspecto ejemplar, una cantidad de ácido graso esencial omega-6 es capaz de tratar de forma segura para mitigar o prevenir la deficiencia de EFA cuando el intervalo de concentración de triglicéridos de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 % en peso de la fase de aceite de la emulsión en ausencia de aceite de soja. Para mitigar aún más o evitar la deficiencia de EFA cuando el intervalo de aceite de pescado está entre el 31 % y el 90 %, la concentración de aceite de soja adicional puede estar entre el 1 y el 10 %, en peso del componente de aceite de la emulsión.

En otro aspecto ejemplar, una cantidad de ácido graso esencial omega-6 es capaz de tratar de forma segura afecciones médicas sin ejercer efectos adversos clínicamente significativos relacionados con el metabolismo de eicosanoides.

35 En otro aspecto ejemplar, una cantidad de ácido graso esencial omega-6 no interfiere con o contrarresta la dosis de n3-FA presente.

En otro aspecto ejemplar, se proporciona la composición que comprende ácidos grasos de cadena media de un aceite de MCT, en la que los ácidos grasos de cadena media están presentes en una cantidad eficaz para facilitar una depuración metabólica del aceite de pescado.

40 En otro aspecto ejemplar, el aceite de MCT está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la cantidad de aceite de MCT permite la depuración segura en plasma del aceite de pescado.

En otros aspectos ejemplares, la dosis de lípidos sometida a infusión se incorpora a las membranas celulares; la dosis de lípidos sometida a infusión genera eicosanoides de la serie-3; y/o la dosis de lípidos sometida a infusión no produce hipertrigliceridemia clínicamente significativa.

45 En otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que comprende triglicéridos de cadena media de un aceite, en la que los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad eficaz para facilitar la estabilidad.

50 En otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición en la que la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y en la que las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 meses.

En otro aspecto ejemplar, la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, en peso

del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de soja es de hasta aproximadamente el 10 % en peso del componente de aceite de la emulsión y en la que las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición en su recipiente original durante aproximadamente 18 a 24 meses.

5 En otro aspecto ejemplar, la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión, en el que las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición tal y como se usa en una jeringa preparada de forma extemporánea durante hasta 12 horas a temperatura de hasta 40 °C.

10 En otro aspecto ejemplar, la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 a aproximadamente el 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de soja es de hasta aproximadamente el 10 %, por ejemplo hasta aproximadamente el 5 %, en peso del componente de aceite de la emulsión, en el que las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición tal y como se usa en una jeringa preparada de forma extemporánea durante hasta 15 12 horas a temperaturas de hasta 40 °C.

20 En otro aspecto ejemplar, la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión y las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición en forma de mezcla de TPN de forma extemporánea durante hasta 24 horas a temperaturas de hasta 40 °C.

25 En otro aspecto ejemplar, la concentración de aceite de MCT es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión, la concentración de aceite de pescado es de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 % en peso del componente de aceite de la emulsión y una concentración de aceite de soja de hasta el 10 % en peso del componente de aceite de la emulsión y las concentraciones permiten la estabilidad fisicoquímica de la composición tal y como se usa en una mezcla de TPN preparada de forma extemporánea durante hasta 24 horas a temperaturas de hasta 40 °C.

En otro aspecto ejemplar, la composición proporciona una fuente de calorías que es igualmente moduladora de nitrógeno como en el caso de la emulsión parenteral de soja de aceite en agua.

30 En otro aspecto ejemplar, la composición proporciona una cantidad suficiente de fosfolípidos de huevo en proporción con respecto a la fase oleosa de triglicéridos, con el fin de estabilizar la emulsión.

En otro aspecto ejemplar, la composición proporciona una cantidad suficiente de fosfolípidos de huevo en una proporción con respecto a la fase oleosa de triglicéridos, con el fin de no interferir con la depuración o ruptura de las gotas de lípidos sometidas a infusión.

35 En otro aspecto ejemplar, la composición proporciona una cantidad suficiente de  $\alpha$ -tocoferol como anti-oxidante para proteger los ácidos grasos n-3 altamente poliinsaturados que están presentes.

En otro aspecto ejemplar, se proporciona una composición que comprende ácidos grasos de un aceite de pescado y triglicéridos de cadena media, en la que la composición es una emulsión de aceite en agua que comprende una fase oleosa y una fase acuosa.

40 En otra realización ejemplar, el aceite de pescado enriquecido está presente en una cantidad de aproximadamente el 31 % a aproximadamente el 90 %, en peso del componente de aceite de la emulsión.

En otro aspecto ejemplar, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 69 %, en peso del componente de aceite de la emulsión.

En otro aspecto ejemplar, se proporciona un procedimiento de administración parenteral de la composición que comprende administrar por vía parenteral la composición al cuerpo humano.

45 Los ejemplos descritos en la presente memoria no se entienden como inclusivos, sino que se han utilizado con el fin de formar realizaciones ejemplares de la divulgación. Debe entenderse que la manipulación de las concentraciones específicas, de los ingredientes totales, incluyendo, por ejemplo, las composiciones específicas y las proporciones de cada ingrediente dentro de los intervalos de concentración especificados, pueden resultar ventajosos con el fin de conseguir un rendimiento óptimo específico. En la presente divulgación, los aspectos ejemplares pueden dar lugar a emulsiones de lípidos parenterales únicas apropiadas para fines médicos especiales.

50 Como ya se ha descrito en la presente memoria, las emulsiones ejemplares pueden tener varias composiciones finales y características que dependen de la aplicación específica de la emulsión. En una realización ejemplar, la emulsión pueden cumplir las especificaciones del documento de la Farmacopea de los EE.UU. (USP) Capítulo <729> titulado "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (documento de la Farmacopea de los EE.UU.,

2009). Los dos límites de tamaño globular ejemplares incluyen: 1) tamaño medio de gota con ponderación de intensidad que es menor que 500 nanómetros obtenido por medio de procedimientos de dispersión de luz estáticos o dinámicos y 2) porcentaje de grasa con ponderación de volumen mayor que cinco micrómetros o PFAT<sub>5</sub> menor que el 0,05 % obtenido por medio de extinción de luz empleando procedimientos de detección óptica de partículas individuales.

Esta emulsión puede tener cualesquiera características físicas y químicas deseadas tales como tamaño de gota y pH, ácidos grasos libres, etc. Por ejemplo, la emulsión puede poseer características físicas que faciliten su uso en aplicaciones de administración parenteral. En una realización ejemplar, la emulsión puede tener un tamaño medio de gota de, por ejemplo, menos que 500 nm, o menos que 250 nm, o menos que 240 nm, o de 230 a 240 nm. En una realización ejemplar, una emulsión puede tener un valor de PFAT<sub>5</sub> de menos del 0,05 %.

Se prepararon realizaciones físicas y químicas ejemplares y se sometieron a ensayo para confirmar que dichas realizaciones cumplieran con las especificaciones, por ejemplo, la especificación explicada en el documento USP <729> y en las especificaciones de fabricación ejemplares. Para ejemplificar la viabilidad farmacéutica de las emulsiones ejemplares que contienen cantidades relativamente grandes de triglicéridos de ácido omega-3, por ejemplo, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 % en peso del componente de aceite, junto con cantidades relativamente pequeñas de MCT, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de la fase oleosa, se fabricaron emulsiones 1 y 2 de lípidos ejemplares y se sometieron a ensayo presentando proporciones de triglicéridos de ácido graso omega-3 con respecto a MCT de 90:10 y 70:30, respectivamente, comparándose con las emulsiones 3, 4 y 5 actualmente disponibles. Se midieron y compararon varias características físicas y químicas y los resultados se explican en la Tabla 6.

Como se puede observar a partir de los resultados, igual que en las emulsiones actualmente disponibles, las emulsiones ejemplares cumplieron con el tamaño medio y las especificaciones de PFAT<sub>5</sub> del documento de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Capítulo <729> titulado "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (documento de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2009). Además, las emulsiones ejemplares cumplieron las especificaciones de fabricación ejemplares (por ejemplo pH, valor de peróxido, valor de ácido, ácidos grasos libres, fosfatidil colina y glicerol). Dichos datos confirman la creencia anterior del solicitante de que las emulsiones ejemplares son capaces de cumplir con las diferentes especificaciones.

Las tablas mencionadas en la presente memoria se explican a continuación.

**Tabla 1. Composiciones de LipOmega-3 MCT al 20 %**

<b>INGREDIENTE FARMACÉUTICO*</b>	<b>CONCENTRACIÓN (g/l)** (F.O. al 80 %:MCT al 20 %)</b>	<b>*** INTERVALO DE CONCENTRACIONES (g/l)</b>
<b>Aceite de pescado FA principales</b>	<b>160</b>	<b>de 62 a 180</b>
(36,5 %) EPA (20:5n3)	58,4	de 22,6 a 65,7
(25,3 %) DHA (22:6n3)	40,5	de 15,7 a 45,5
(7,0 %) DPA (20:6n3)	11,1	de 4,0 a 12,6
(0,50 %) AA (20:4n6)	0,8	de 0,31 a 0,9
<b>Aceite MCT</b>	<b>40</b>	<b>de 20 a 138</b>
<b>Aceite de soja FA principales</b>	<b>0</b>	<b>de 0 a 10</b>
(55 %) (18:2n6)	0	de 0,0 a 5,5
(10 %) (18:3n3)	0	de 0,0 a 1,0
<b>Glicerol</b>	<b>22,5</b>	<b>de 20 a 25</b>
<b>Fosfolípidos de huevo</b>	<b>12</b>	<b>Proporción de PL: TG, 0,06</b>
<b>Oleato de sodio</b>	<b>2,5</b>	<b>de 0 a 3</b>
<b>α-Tocoferol</b>	<b>0,2</b>	<b>de 0 a 1</b>
<b>Agua estéril para inyección</b>	<b>c.s. 1000,0</b>	<b>Fijo</b>

\* Intervalos de INGREDIENTE:

Aceite de pescado: del 31 al 90 %; aceite MCT: del 10 al 69 %; aceite de soja: del 0 al 5 %; glicerol: del 2,0 al 2,5 %;

\*\* Formulación de Muestra y g por l

\*\*\* INTERVALO CALCULADO GENERAL:

INTERVALOS de ingredientes; sin contar los errores experimentales en la medición.

**Tabla 2. Composiciones de muestra de combinaciones posibles de aceite de LipOmega-3 MCT al 20 %**

Muestra	Aceite de pescado (%)	Aceite MCT (%)	Aceite de soja (%)
1	90	10	0
2	80	20	0
3	70	30	0
4	60	40	0
5	50	50	0
6	40	60	0
7	31	69	0
8	90	9	1
9	80	18	2
10	70	27,5	2,5
11	60	37	3
12	50	46,5	3,5
13	40	56	4
14	31	64	5

5

Tabla 3. Ingestas de EFA a partir de formulaciones de muestra LipOmega-3 MCT

*Mezclas de aceite de pescado-aceite MCT*

Kcal/día (grasa al 20 %)	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 80 %-aceite MCT al 20 %				
	*Linoleico al 2,2 %	*Linolénico al 1,5 %	AA	EPA	DHA
100 (2,2 g)	0,038 g	0,026 g	0,009 g	0,64 g	0,45 g
500 (11,1 g)	0,195 g	0,133 g	0,044 g	3,24 g	2,25 g
1000 (22,2 g)	0,391 g	0,266 g	0,089 g	6,48 g	5,62 g
1500 (33,3 g)	0,586 g	0,399 g	0,133 g	9,72 g	8,42 g
2000 (44,4 g)	0,781 g	0,533 g	0,178 g	12,96 g	11,23 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 70 %-aceite MCT al 30 %				
100 (2,2 g)	0,033 g	0,023 g	0,008 g	0,56 g	0,39 g
500 (11,1 g)	0,171 g	0,117 g	0,039 g	2,84 g	1,97 g
1000 (22,2 g)	0,342 g	0,233 g	0,078 g	5,67 g	3,93 g
1500 (33,3 g)	0,513 g	0,350 g	0,117 g	8,51 g	5,90 g
2000 (44,4 g)	0,684 g	0,466 g	0,155 g	11,34 g	7,86 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al 40 %				
100 (2,2 g)	0,029 g	0,020 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,147 g	0,100 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,293 g	0,200 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,440 g	0,300 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	0,586 g	0,400 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 50 %-aceite MCT al 50 %				
100 (2,2 g)	0,024 g	0,017 g	0,006 g	0,40 g	0,28 g
500 (11,1 g)	0,122 g	0,083 g	0,028 g	2,03 g	1,40 g
1000 (22,2 g)	0,244 g	0,167 g	0,056 g	4,05 g	2,81 g
1500 (33,3 g)	0,366 g	0,250 g	0,083 g	6,08 g	4,21 g
2000 (44,4 g)	0,488 g	0,333 g	0,111 g	8,10 g	5,62 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 40 %-aceite MCT al 60 %				
100 (2,2 g)	0,019 g	0,013 g	0,004 g	0,32 g	0,22 g
500 (11,1 g)	0,098 g	0,067 g	0,022 g	1,62 g	1,12 g
1000 (22,2 g)	0,195 g	0,133 g	0,044 g	3,24 g	2,25 g
1500 (33,3 g)	0,293 g	0,200 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
2000 (44,4 g)	0,391 g	0,266 g	0,089 g	6,48 g	4,49 g

\* Las cantidades de FA omega-6 son medias a partir de las familias de pescado de la monografía 1352.

Tabla 4. Ingestas de EFA a partir de formulaciones de muestra LipOmega-3 MCT

*Mezclas de aceite de pescado-aceite MCT- aceite de soja*

Kcal/día (20 % de grasa)	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al				
	39 %-aceite de soja al 1 %				
	*Linoleico	*Linolénico	AA	EPA	DHA
100 (2,2 g)	0,041 g	0,022 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,208 g	0,110 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,415 g	0,222 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,623 g	0,333 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	0,830 g	0,444 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al				
	38 %-aceite de soja al 2 %				
100 (2,2 g)	0,053 g	0,024 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,269 g	0,122 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,537 g	0,244 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,806 g	0,367 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,074 g	0,489 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al				
	37 %-aceite de soja al 3 %				
100 (2,2 g)	0,065 g	0,027 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,330 g	0,133 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,659 g	0,266 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,989 g	0,400 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,319 g	0,533 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al				
	36 %-aceite de soja al 4 %				
100 (2,2 g)	0,077 g	0,029 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,391 g	0,144 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,781 g	0,289 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	1,173 g	0,433 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,563 g	0,578 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) de mezcla de aceite de pescado al 60 %-aceite MCT al				
	35 %-aceite de soja al 5 %				
100 (2,2 g)	0,085 g	0,031 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g



ES 2 443 150 T3

500 (11,1 g)	0,452 g	0,156 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,904 g	0,311 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	1,356 g	0,467 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,807 g	0,622 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g

\* Incluye cantidades tanto de aceite de pescado como de aceite de soja.

**Tabla 5. Varias concentraciones de muestra de la fase oleosa mientras se mantiene una proporción de fosfolípidos:triglicéridos de 0,06**

Aceite total (g/100 ml)	Fosfolípido (g/100 ml)	Aceite de pescado (%)	Aceite MCT (%)	Aceite de soja (%)
5,0	0,30	90	10	0
7,5	0,45	80	20	0
10,0	0,60	80	15	5
12,5	0,75	70	30	0
15,0	0,90	70	29	1
17,5	1,05	60	40	0
20,0	1,20	60	36	4
22,5	1,35	50	50	0
25,0	1,50	50	47	3
27,5	1,65	40	60	0
30,0	1,80	31	69	0

5

**Tabla 6. Perfil físico y químico de emulsiones ejemplares y comparativas (20 g de aceite/dl) a 25 °C**

Especificaciones		Emulsiones				
Parámetro	Intervalo	1	2	3	4	5
pH	7,5-8,5	8,07	8,06	8,1	8,0	7,9
Tamaño medio (nm)	240-320	234	235	282	243	256
PFAT <sub>5</sub> (%)	< 0,05	0,042	0,034	0,029	0,018	0,025
Valor de peróxido	≤ 1,0	0,38	0,40	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Valor de ácido	≤ 0,5	0,14	0,12	< 0,2	0,3	0,3
Ácidos grasos libres (mmol/l)	≤ 3,0	2,28	1,91	1,98	2,17	2,23
Fosfatidilcolina (g/l)	7,8-10,6	9,53	9,91	9,13	8,89	9,13
Glicerol (g/l)	23,8-26,3	24,5	25,2	25,6	25,3	25,8

1 (ejemplar) = triglicéridos de aceite de pescado al 90 % (FOT) : triglicéridos cadena media al 10 % (MCT)

**2 (ejemplar) = FOTal 70 %:MCT al 30 %**

**3 (comparativo) = Lipofundin N (triglicéridos de aceite de soja al 100 %)**

**4 (comparativo) = Lipofundin MCT (triglicéridos de aceite de soja al 50 %:MCT al 50 %)**

**5 (comparativo) = Lipidem (MCT al 50 %:triglicéridos de aceite de soja al 40 %:FOT al 10 %)**

5

Mientras que se describen varias realizaciones en el presente documento, se apreciará que se pueden llevar a cabo variaciones, modificaciones y otros cambios en forma y detalle sin alejarse del alcance de la divulgación. Dichas variaciones y modificaciones se consideran dentro del ámbito y alcance de la divulgación según se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 **Referencias**

Lowell y col. Crit Care Med 1990; 18: 728-733

Mathru y col. Chest 1991; 88: 426-29

Prasertsom y col., Arch Dis Child 1996; 74: F95-98.

Ling y col. Digestive Disease Science 2001; 46: 2482-9.

15 Driscoll y col. Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. In Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition (Rombeau, Rolandelli, eds.) W.B. Saunders, 2001; pp. 35-59.

Driscoll y col. International Journal of Pharmaceutics, 2002; 240:1-10.

Bistran, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2003; 27: 168-75.

Gura y col. Clinical Nutrition 2005; 24: 839-47

20 Wales y col. Journal of Pediatric Surgery 2005; 40: 755-62.

Paquot y col. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8: 183-87.

Lee y col. J Appl Physiol 2006; 100: 1467-74.

Gura y col. Pediatrics 2006; 118: e197-e-201.

Stanley y col. British Journal of Nutrition 2007; 98: 98: 1305-1310.

25 Wanten y col. American Journal of Clinical Nutrition 2007; 85: 1171-84.

Documento Farmacopea Europea 6.0, Monografía 1352, Triglicéridos de ácido omega-3, *Omega-3 acidorum triglycerida*, 1893-95, 2008.

Documento Farmacopea Europea 6.0, Monografía 1912, Aceite de Pescado, Rico en Ácidos Omega-3, *Piscis oleum omega-3 acidisabundans*, 2554-56, 2008.

30 Documento Farmacopea Europea 6.0, Monografía 0868, Triglicéridos, Cadena Media, *Triglycerida saturate media*, 3122-24, 2008.

Driscoll y col., International Journal of Pharmaceutics, 2008a, en publicación.

Wang y col., Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2008: 32: 236-41.

Simoens y col., American Journal of Clinical Nutrition 2008; 88: 282-88.

35 Driscoll y col. Parenteral and Enteral Nutrition in the Intensive Care Unit. In Intensive Care Medicine (Irwin and Rippe, eds.), Wolters Kluwer, 2008b; pp. 2187-2201. Documento Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Capítulo <729> titulado "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (documento de la Farmacopea de los Estados Unidos, 2009).

40

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una emulsión de aceite en agua que comprende:
- 5 a) triglicéridos de aceite de pescado que consisten en glicerol que se esterifica con ácidos grasos en la que dichos ácidos grasos comprenden EPA y DHA en una cantidad de al menos el 45 % en peso de dichos ácidos grasos y la cantidad total de ácidos grasos omega-3 es de al menos el 60 % en peso de dichos ácidos grasos y
- b) al menos un aceite de triglicérido de cadena media y
- en la que los triglicéridos de aceite de pescado están presentes en una cantidad de al menos el 51 % en peso basado en el peso total del componente de aceite y los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad del 10 % al 49 % en peso basado en el peso total del componente de aceite.
- 10 2.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1 en la que los triglicéridos de aceite de pescado están presentes en una cantidad que varía del 51 % al 90 % en peso, basado en el peso total del componente de aceite.
- 3.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1 o 2 en la que el componente de aceite comprende adicionalmente un aceite vegetal.
- 15 4.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 3, en la que el aceite vegetal está presente en una cantidad de hasta el 10 % en peso, preferentemente del 2 % al 8 % en peso, basado en el peso total del componente de aceite de la emulsión de aceite en agua.
- 5.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 3 o 4 en la que el aceite vegetal está seleccionado entre el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de cártamo y sus mezclas.
- 20 6.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende el componente de aceite en una cantidad que varía del 5 % al 30 % en peso, preferentemente del 15 % al 25 % en peso, en particular el 20 % en peso basado en el peso total de la emulsión.
- 7.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende adicionalmente al menos un fosfolípido que está preferentemente seleccionado entre el grupo de fosfolípidos procedentes de huevo o soja.
- 25 8.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 7 en la que el fosfolípido es una fosfatidil colina.
- 9.- La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 7 o 8 en la que el fosfolípido está presente en una proporción en peso de fosfolípido con respecto a triglicéridos que varía de 0,05 a 0,07, preferentemente de 0,06.
- 10.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende adicionalmente un agente isotónico, preferentemente en una concentración que varía de 20 a 25 g/l.
- 30 11.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende un agente de ajuste de pH.
- 12.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende adicionalmente un antioxidante que está preferentemente presente en una concentración de hasta 1 g/l.
- 35 13.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 12 en la que la emulsión es aplicable por vía parenteral.
- 14.- La emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 13 en la que el diámetro medio de gota de las gotas de aceite está por debajo de 250 nm, preferentemente por debajo de 240 nm a 20 °C.
- 15.- Una composición farmacéutica que comprende o que consiste en una emulsión de aceite en agua de al menos una de las reivindicaciones 1 a 14.