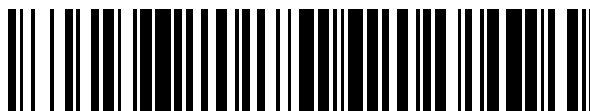


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 772**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2006 E 06847870 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 1968567**

54 Título: **Formulaciones de ácidos grasos omega-3**

30 Prioridad:

20.12.2005 US 752148 P

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

23.10.2014

73 Titular/es:

**CENESTRA, LLC (100.0%)
234 CHURCH STREET SUITE 302
NEW HAVEN CT 06510, US**

72 Inventor/es:

**FEURSTEIN, SETH;
SANFILIPPO, LOUIS C. y
CORIC, ANN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 511 772 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

Formulaciones de ácidos grasos omega-3

Campo de la invención

5 Se describen en la presente memoria formulaciones de ácidos grasos omega-3 altamente purificados. Se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas unitarias de formulaciones de ácidos grasos omega-3. Se describen métodos de uso de las formas farmacéuticas para tratar trastornos inflamatorios o psiquiátricos proporcionando una formulación de la invención a un paciente que la necesite.

Antecedentes

10 Los ácidos grasos omega-3 a menudo se denominan ácidos grasos "esenciales" (AGE) porque son necesarios para la salud humana pero no son producidos suficientemente solo por el cuerpo. Los dos principales ácidos grasos poliinsaturados omega-3 promotores de la salud son el ácido icosaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). El EPA y DHA se encuentran de forma natural en determinados pescados grasos de agua fría como el salmón, atún y caballa. También se pueden producir en el cuerpo a partir de ácido alfa-linolénico (ALA), que es un ácido graso omega-3 encontrado en determinadas semillas y aceites de origen vegetal. Sin embargo, el cuerpo no es nada eficaz en la conversión de ALA en EPA y DHA.

15 La dieta moderna típicamente es deficiente en ácidos grasos esenciales omega-3 y se ha sobrecargado con ácidos grasos omega-6 proinflamatorios, en especial ácido araquidónico. Se cree que este gran desequilibrio de ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la dieta moderna conduce a un estado inflamatorio general que contribuye a determinadas enfermedades. El mayor consumo de aceites vegetales y materias grasas, carne de vaca y productos lácteos es una de las principales razones para la gran cantidad de ácidos grasos omega-6 en la dieta y el desequilibrio entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3. La población norteamericana en particular, está entre la de menor consumo en la dieta de ácidos grasos omega-3 en el mundo y la de mayor cantidad de ácidos grasos omega-6 proinflamatorios.

20 Desarrollos científicos recientes han mostrado que los ácidos grasos omega-3, en particular el EPA y DHA, tienen una función vital en el sistema nervioso central, función cognitiva, cardiovascular, articulaciones, inmunitaria y metabólica. El EPA y DHA no solo protegen para una buena salud física y emocional general, sino que pueden reducir el riesgo de enfermedad cardíaca y ejercer potentes efectos antiinflamatorios que pueden ayudar a tratar determinadas enfermedades. Los beneficios del EPA y DHA se han estudiado en una gran variedad de enfermedades, incluyendo, pero no limitadas a enfermedad cardíaca, colesterol alto, hipertensión, artritis, lumbalgia, osteoporosis, psoriasis, lupus, enfermedad de Crohn, lumbalgia, ojos secos, depresión, trastorno bipolar, TDAH, y trastornos relacionados con el estrés.

25 Nakamura et al. (*Nutrition*, 21, 2005, 639-649) comentan la influencia de la administración preoperatoria de complemento enriquecido con ácido graso omega-3 en respuestas inflamatorias e inmunitarias en pacientes sometidos a cirugía mayor para cáncer. Además, Sontrop y Campbell (*Preventative Medicine*, 42, 2006, 4-13) llevaron a cabo una revisión de ácidos grasos omega-3 y la depresión.

30 También se ha mostrado que los ácidos grasos omega-3 son importantes en mujeres embarazadas y bebés, donde su reducción drástica puede conducir a problemas visuales o del sistema nervioso central.

35 Se pueden obtener cantidades adecuadas de ácidos grasos omega-3 que incluyen EPA y DHA en la dieta de los pescados grasos de agua fría tales como el salmón, atún y caballa. Sin embargo, las especies de pescado más grandes pueden contener niveles altos de mercurio, bifenilos policlorados (PCB), dioxinas u otros contaminantes. Por lo tanto, lograr una cantidad óptima de ácidos grasos omega-3 mediante la ingestión de pescado solo, plantea una serie de problemas de seguridad. Están disponibles complementos de ácidos grasos. Sin embargo, los complementos de ácidos grasos omega-3 sin receta convencionales contienen material relativamente impuro y típicamente son solo aproximadamente 30% de ácidos grasos omega-3. Esta baja pureza conduce a la dosificación inadecuada de ácidos grasos esenciales salvo que se consuma un gran número de unidades de dosificación cada día. Investigaciones adicionales sugieren que la relación de EPA:DHA es importante para la eficacia. Las preparaciones de ácidos grasos omega-3 normalmente disponibles, tal como el medicamento de omega-3 con receta OMACOR, se formulan para uso cardiovascular y contienen aproximadamente EPA y DHA en una relación de aproximadamente 3:2. Otras formulaciones de omega-3 están destinadas principalmente al tratamiento de trastornos de salud mental y tienen niveles muy altos de EPA y bajos o no tienen DHA. Las relaciones de EPA:DHA para estas formulaciones de omega-3 es 7:1 o mayor.

40 Omega Rx del Dr Barry Sears que comprende 400 mg de EPA y 200 mg de DHA (relación 2:1), Omegabrite que comprende 375 mg de EPA y 55 mg de DHA (relación 7:1) y Nordic Natural que comprende 350 mg de EPA y 250 mg de DHA (relación 1,4:1) se describen en "Pharmaceutical Grade Fish Oil, Product reviews", 14 de octubre de 2003, <http://www.fishoilreview.com/>. El documento WO 2005/070411 describe una composición que comprende 525 mg de EPA y 315 mg de DHA (relación 1,7:1) para el tratamiento de alteraciones del sistema nervioso central.

Una relación intermedia de la relación de EPA:DHA se considera ideal para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos cardiovasculares, autoinmunitarios, inflamatorios y del sistema nervioso central. Sigue existiendo la necesidad de una forma farmacéutica de omega-3 altamente purificada que tenga una relación de EPA:DHA mayor que 3:2 y menor que 7:1. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona ventajas relacionadas, que se describen en la presente memoria.

Resumen de la invención

Se describe una formulación de ácidos grasos omega-3 altamente purificada que comprende EPA y DHA en una relación en peso de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 6,99:1. También se comentan formulaciones que tienen otras relaciones en peso de EPA a DHA y se describen con gran detalle más adelante. Se describen con detalle formulaciones de ácidos grasos omega-3 altamente purificadas en las que el contenido de EPA y DHA, considerados juntos, es mayor que 84% en peso de la formulación y los ácidos grasos omega-3 comprenden más de 90% en peso de la formulación.

Se describen formas farmacéuticas de dichas formulaciones que comprenden al menos 50 mg de DHA y al menos 300 mg de EPA en una forma farmacéutica unitaria. También se describen en la presente memoria formas farmacéuticas que contienen otras cantidades de EPA y DHA.

Se comentan formulaciones de omega-3 envasadas que comprenden una o más formas farmacéuticas unitarias de omega-3 junto con instrucciones para usar la formulación para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio o psiquiátrico.

Se describen en la presente memoria métodos de uso de formulaciones de ácidos grasos omega-3 altamente purificadas para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico.

Específicamente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende EPA y DHA en una relación en peso de 4,01:1 a 5:1 para usar para tratar un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico. La invención proporciona además una formulación farmacéutica envasada que comprende EPA y DHA en una relación en peso de 4,01:1 a 5:1 para usar para tratar un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, junto con instrucciones para usar la formulación para tratar un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Puntuaciones de HAM-D para un paciente antes y después del tratamiento con una formulación de ácidos grasos omega-3 que contiene EPA y DHA en una relación de 4,09:1.

Figura 2. Crecimiento de pelo para un paciente antes y después de 41 días y 87 días de tratamiento con la formulación de ácidos grasos omega-3 que contiene EPA y DHA en una relación 4,09:1.

Descripción detallada de la invención

Terminología

Los términos “un” y “una” no indican una limitación de cantidad, sino que más bien indican la presencia de al menos uno del artículo al que se hace referencia. El término “o” significa “y/o”. Las expresiones “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” deben considerarse expresiones abiertas (es decir, significa “que incluye, pero no limitado a”). La cita de intervalos de valores se pretende que sirva simplemente como un método abreviado de referirse individualmente a cada valor separado que está dentro del intervalo, salvo que se indique otra cosa en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en la presente memoria. Los extremos de todos los intervalos están incluidos dentro del intervalo y se pueden combinar de forma independiente. Todos los métodos descritos en la presente memoria, se pueden llevar a cabo en un orden adecuado salvo que se indique otra cosa en la presente memoria o que de lo contrario sea claramente contradictorio con el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (p. ej., “tal como”), se pretende que simplemente ilustre mejor la invención y no suponga una limitación en el alcance de la invención salvo que se reivindique otra cosa. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como una indicación de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención como se usa en la presente memoria. Salvo que se defina otra cosa, los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado como entiende habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Un “agente activo” significa un compuesto (incluyendo EPA o DHA), elemento o mezcla que cuando se administra a un paciente, solo o en combinación con otro compuesto, elemento o mezcla, confiere, directa o indirectamente, un efecto fisiológico al paciente. El efecto fisiológico indirecto puede ocurrir a través de un metabolito u otro mecanismo indirecto. Cuando el agente activo es un compuesto, entonces están incluidas las sales, solvatos (incluyendo hidratos) del compuesto libre o la sal, formas cristalinas, formas no cristalinas y cualquier polimorfo del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos, ejes estereogénicos y similares, p. ej., átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en

diferentes formas estereoisómeras. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para los compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser además mezclas de diastereoisómeros. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, están abarcados todos los isómeros ópticos en forma pura y las mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden estar en formas Z y E, con todas las formas isómeras de los compuestos. En estas situaciones, los enantiómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas se pueden obtener por síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede llevar a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna quiral de HPLC. Todas las formas están contempladas en la presente memoria independientemente de los métodos usados para obtenerlas.

Un “procedimiento quirúrgico cardiovascular” es cualquier cirugía del corazón, venas o arterias. Dichos procedimientos incluyen cirugía de derivación arterial coronaria, trasplante de corazón, cirugía de válvula cardíaca, sustitución de válvula, reparación o sustitución de válvula mitral, reparación o sustitución de válvula tricúspide, miectomía septal, reparación de válvula aórtica, reparación de anomalías cardíacas congénitas, restauración ventricular, y procedimientos quirúrgicos para tratar aneurismas y trombosis.

La “cardiomiopatía” es cualquier procedimiento quirúrgico en el que se hace una incisión en el corazón.

El “DHA” es el ácido docosahexaenoico y el “EPA” es el ácido icosa-pentaenoico. Los términos EPA y DHA se usan para indicar tanto los triglicéridos como las formas esterificadas de estos ácidos grasos salvo que esté indicado claramente el triglicérido o la forma esterificada por el contexto. El DHA y EPA también incluyen sales de los ácidos grasos farmacéuticamente aceptables.

Una “forma farmacéutica” significa una unidad de administración de un agente activo. Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen comprimidos, cápsulas, en particular cápsulas de gel y de líquido, suspensiones, líquidos, formulaciones en caramelo y masticables, emulsiones, cremas, pomadas, supositorios y similares.

La expresión “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente, para proporcionar cualquier beneficio terapéutico. Un beneficio terapéutico puede ser una mejora de los síntomas, p. ej., una cantidad eficaz para reducir los síntomas de un trastorno del sistema nervioso central, un trastorno autoinmunitario, dolor crónico, un trastorno inflamatorio, o enfermedad cardiovascular. En algunas circunstancias, un paciente puede no presentar síntomas de una afección para la que se está tratando el paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo también puede ser una cantidad suficiente para proporcionar un efecto positivo significativo en cualquier indicio de una enfermedad, trastorno o afección, p. ej., una cantidad suficiente para reducir significativamente la frecuencia y gravedad de los síntomas. Un efecto significativo de un indicio de una enfermedad, trastorno o afección es estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico convencional de significación estadística, por ejemplo, el ensayo T de Student, donde $p \leq 0,05$. Una “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” de las formulaciones de omega-3 proporcionadas en la presente memoria también puede ser una cantidad aproximadamente de la formulación o cualquier cantidad de dosificación aprobada por una autoridad reguladora tal como la US FDA, para usar en el tratamiento. En algunas realizaciones, una cantidad de las formulaciones proporcionadas en la presente memoria suficiente para proporcionar 900 mg de EPA y 150 mg de DHA diarios, o 990 mg de EPA y 190 mg de DHA diarios, o 1050 mg de EPA y 240 mg de DHA diarios, o 1125 mg de EPA y 250 mg de DHA diarios de ácidos grasos omega-3 a un paciente humano adulto, es una “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”.

“Eficacia” significa la capacidad de un agente activo administrado a un paciente, de producir un efecto terapéutico en el paciente.

“Cápsula de gel” significa cualquier cápsula de gelatina blanda, rellena de líquido que contiene un líquido, suspensión líquida, solución, gel o emulsión.

“Cápsula de líquido” es una cápsula con una cubierta capsular dura o blanda rellena con una formulación no sólida. La formulación puede ser por ejemplo un líquido, solución, suspensión, emulsión o gel.

Un “paciente” significa un ser humano o animal no humano que necesita tratamiento médico. El tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o trastorno, tratamiento profiláctico o preventivo, o tratamiento de diagnóstico. En algunas realizaciones el paciente es un paciente humano. Los pacientes también incluyen pacientes veterinarios, y están incluidos en particular perros, gatos y caballos.

“Proporcionar” significa dar, administrar, vender, distribuir, transferir (con fines lucrativos o no), fabricar, componer o dispensar.

“Sales” como se usa en la presente memoria, describe “sales farmacéuticamente aceptables” de ácidos grasos omega-3 y otros agentes activos comentados en la presente memoria y también incluye solvatos e hidratos de dichos agentes activos. El agente activo se puede modificar haciendo su sal de adición de ácido o base no tóxica. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido mineral u orgánico de restos básicos tales como aminas; sales de adición de álcali u orgánicas de restos ácidos; y similares, y

combinaciones que comprende una o más de las sales anteriores. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales no tóxicas y sales de amonio cuaternario del agente activo. Por ejemplo, las sales de ácido no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; otras sales inorgánicas aceptables incluyen sales de metales tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio, y similares; y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores. Las sales orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, mesílico, etanosulfónico, bencenosulfónico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato, y similares; y combinaciones que comprenden una o más de las sales anteriores.

15 Un "segundo infarto de miocardio" es cualquier infarto de miocardio que no es el infarto de miocardio inicial o primero sufrido por el paciente.

Formulaciones farmacéuticas

20 Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria, se pueden proporcionar a un paciente en cualquiera de una serie de formas farmacéuticas orales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, los ácidos grasos omega-3 deben administrarse por vía oral en forma de píldoras, comprimidos o cápsulas de gel o similares. Sin embargo, la administración también podría ser por cualquier otra vía donde los principios activos puedan ser absorbidos y usados eficazmente, p. ej., por vía intravenosa, subcutánea, rectal, vaginal o tópica. También se incluyen en la presente memoria, composiciones farmacéuticas que comprenden formulaciones farmacéuticas en una forma farmacéutica unitaria. En dichas formas farmacéuticas, la formulación se subdivide en 25 dosis unitarias de tamaño adecuado, que contienen cantidades adecuadas de los ácidos grasos omega-3, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

Por consiguiente, se describen formas farmacéuticas en cápsulas, comprimidos, líquidos, jarabes, suspensiones, sublinguales, caramelos y masticables de formulaciones de ácidos grasos omega-3.

30 Se comentan formas farmacéuticas en las que los ácidos grasos EPA y DHA están en forma de triglicéridos, la forma esterificada, en particular la forma de éster etílico, y en la que los ácidos grasos están en forma de sales de ácidos.

Se describen métodos para hacer composiciones farmacéuticas que comprenden las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria.

35 Las formas farmacéuticas pueden contener excipientes. Los excipientes incluyen cargas, estabilizantes, diluyentes, aglutinantes, humectantes, tensioactivos, lubricantes y similares. Los excipientes pueden tener una pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al animal que se está tratando. Un excipiente puede ser inerte o puede tener beneficios farmacéuticos.

40 Los excipientes se seleccionan con respecto a la forma de administración prevista, p. ej., comprimidos orales, cápsulas, polvos, jarabes, suspensiones y similares, y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la administración oral en forma de cápsula de gel, la formulación de ácidos grasos omega-3 se puede combinar con un conservante, agente de sabor, colorante o similares.

45 Las cantidades de la formulación de omega-3 contenidas en una forma farmacéutica unitaria oral para pacientes humanos adultos, en general puede variar o estar ajustada de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1000 mg de ácidos grasos omega-3. Para uso pediátrico, la cantidad para uso oral de ácidos grasos omega-3 contenida en una forma farmacéutica unitaria oral típicamente será menor. Las formas farmacéuticas unitarias para pacientes pediátricos proporcionan de 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de ácido graso omega-3 por día, en una o dos formas farmacéuticas unitarias. Por lo tanto, una forma farmacéutica unitaria para un niño de 2 a 6 años, contiene aproximadamente de 50 mg a aproximadamente 500 mg, o preferiblemente de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 180 mg, de ácidos grasos omega-3. Se proporcionan una o dos formas farmacéuticas unitarias diarias al paciente pediátrico. En particular, se describen formas farmacéuticas orales para uso en humanos adultos 50 en las que la forma farmacéutica unitaria comprende al menos 50 mg de DHA y al menos 300 mg de EPA, al menos 65 mg de DHA y al menos 330 mg de EPA, al menos 80 mg de DHA y 350 mg de EPA, al menos 100 mg de DHA y 400 mg de EPA, o 125 mg de DHA y 600 mg de EPA. Las unidades de dosificación preparadas para uso humano se pueden usar con fines veterinarios. Sin embargo, las formas farmacéuticas unitarias se pueden preparar en especial para uso veterinario. En general, para fines veterinarios deben administrarse diariamente de aproximadamente 10 55 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. Por lo tanto, las formas farmacéuticas unitarias para uso equino tienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 g de ácidos grasos omega-3.

Se describe una formulación de ácidos grasos omega-3 altamente purificada que comprende EPA y DHA en una relación en peso de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente de 6,99 a 1, de aproximadamente 4,01:1 a aproximadamente 6,99:1, o de aproximadamente 4,01:1 a aproximadamente 5:1.

5 Se describe una formulación de ácidos grasos omega-3 altamente purificada en la que la relación en peso de EPA:DHA es aproximadamente 4,09:1. El EPA y DHA pueden estar presentes en la formulación en la forma de triglicérido o en la forma de ácido graso esterificado. Las cápsulas típicamente contienen las formas de ésteres etílicos del EPA y DHA. Las formulaciones en caramelo típicamente contienen las formas de triglicérido del EPA y DHA.

10 Se describen formulaciones de ácidos grasos omega-3 altamente purificadas en las que el contenido de EPA y DHA, considerados juntos, es mayor que 70%, mayor que 75%, mayor que 84%, o mayor que 85% en peso de la formulación, y los ácidos grasos omega-3 comprende más de 85%, más de 90%, o más de 91% en peso de la formulación. Además, se describen formulaciones de ácidos grasos omega-3 en las que la cantidad de colesterol en la formulación es menor que 5% en peso, menor que 2,5% en peso o menor que 1% en peso. También se describen formulaciones de ácidos grasos omega-3 en las que la formulación comprende menos de 20 miliequivalentes por kg de peróxidos, menos de 10 miliequivalentes por kg de peróxidos, o menos de 5 miliequivalentes por kg de peróxidos.

15 Se describen formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos y cápsulas. Se puede preparar una cápsula, p. ej., poniendo la formulación de ácidos grasos omega-3, descrita antes, dentro de una cubierta capsular. Una cápsula es una forma farmacéutica administrada en un contenedor o envase especial que contiene un agente activo. El ácido graso omega-3 puede estar en forma líquida y se introduce en cápsulas duras o blandas. Una cubierta capsular puede estar hecha de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), o gelatinas desnaturalizadas o almidón u otro material. Las cápsulas de cubierta dura típicamente están hechas de mezclas de gelatinas de hueso y piel de cerdo de resistencia de gel relativamente alta. La forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula de gel. La cubierta capsular puede ser una cubierta capsular de glicerina, por ejemplo, el producto n° GSU0051 fabricado por SwissCaps y que cumple los requisitos de USP 25 (SwissCaps, USA 14193 SW 119th Ave., Miami/FL, 20 US 33186). La cápsula puede ser una cubierta de gelatina bovina, por ejemplo, el producto de SwissCaps n° GSU0708. Otros materiales de cubierta capsular adecuados incluyen polietileno, polipropileno, poli(metacrilato de metilo), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, poliuretanos, politetrafluoroetileno, nailon, poliformaldehídos, poliésteres, acetato de celulosa, y nitrocelulosa. La propia cubierta capsular puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes. También son bien conocidos los métodos convencionales para preparar otras formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, cápsulas, supositorios, y similares. Las cubiertas capsulares de gelatina pueden estar hechas también de tapioca, hierba, gelatina de origen vegetal o procedente de pescado. Por ejemplo, K-CAPS (Capsuline, Inc. Pompano Beach, Florida) es una cubierta capsular blanda certificada Kosher de origen vegetal. Otras cápsulas de gelatina de origen vegetal pueden estar hechas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de origen vegetal. Las cubiertas capsulares también pueden contener almidón de 25 maíz modificado y carragenano como agente gelificante.

30 La cápsula puede tener una cubierta que comprende el material de la membrana limitante de la velocidad, incluyendo materiales de recubrimiento, y estar llena de ácidos grasos omega-3. Las cubiertas capsulares pueden estar hechas de un polímero poroso o sensible al pH mediante un procedimiento de formación térmico. La cubierta capsular puede ser en forma de una membrana asimétrica, es decir, una membrana que tiene una piel fina en una superficie y la mayor parte de cuyo grosor puede estar constituido por un material poroso altamente permeable.

35 Se puede usar todavía otra cápsula útil, un "dispositivo de tapón hinchable". Los ácidos grasos omega-3 se pueden incorporar en una mitad de la cápsula del dispositivo que no se disuelve, que se cierra en un extremo mediante un tapón de hidrogel. El tapón de hidrogel se hincha en un entorno acuoso, y después de hincharse durante un tiempo predeterminado, sale de la cápsula abriendo así una puerta a través de la cual el agente activo puede salir de la 40 cápsula y ser suministrado al entorno acuoso. Las cápsulas con tapones de hidrogel preferidas son aquellas que no presenten sustancialmente liberación del agente activo de la forma farmacéutica hasta que la forma farmacéutica ha salido del estómago y ha permanecido en el intestino delgado durante aproximadamente 15 min o más, preferiblemente aproximadamente 30 min o más, asegurando así que es liberada una cantidad mínima de ácido graso omega-3 en el estómago. Las cápsulas con tapón de hidrogel de este tipo se han descrito en la solicitud de 45 patente WO90/19168.

50 Se conocen métodos convencionales para preparar comprimidos. Dichos métodos incluyen métodos en seco tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación, o métodos en húmedo u otros procedimientos especiales.

55 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas líquidas incluyen soluciones de propilenglicol y soluciones que contienen edulcorantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales.

Las formas farmacéuticas de omega-3 pueden contener un plastificante, en particular en una cubierta capsular. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600; PEG 1450, PEG 3350, y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa y triacetina.

Las formas farmacéuticas de omega-3 descritas en la presente memoria pueden estar recubiertas. El recubrimiento puede ser un recubrimiento entérico, es decir, un recubrimiento que es predominantemente soluble en el fluido intestinal, pero sustancialmente insoluble en los fluidos gástricos. Los ejemplos de materiales de recubrimiento incluyen poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), disponible en el comercio con los nombres comerciales Opadry® Enteric de Colorcon®, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato-ftalato de celulosa (CAP), copolímero de ácido metacrílico, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), propionato-ftalato de celulosa, acetato-maleato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, polímero de ácido metacrílico/metacrilato, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonio-etilo, y similares, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros entéricos anteriores. Otros ejemplos incluyen resinas naturales, tales como laca, SANDARAC, copal, colofonia, y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. Otros ejemplos más de polímeros entéricos incluyen resinas sintéticas que llevan grupos carboxilo. Los copolímeros de ácido metacrílico:éster etílico del ácido acrílico, están disponibles en el comercio con los nombres comerciales de "Eudragit® L", tal como Eudragit® L 30-D55 de Degussa.

Las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria pueden incluir un estabilizante. Los "estabilizantes" incluyen compuestos que mantienen una propiedad deseable de la formulación a lo largo de un intervalo de tiempo, incluyendo, pero no limitado a tensión mecánica, química y de temperatura, que se puede ensayar en un laboratorio. Dichas propiedades incluyen estabilizar la homogeneidad que da como resultado concentraciones acorde con la potencia etiquetada, mantener la pureza especificada y dispersabilidad en fluidos gástricos e intestinales simulados sin degradación significativa de las propiedades para las que se ha usado el estabilizante. El estabilizante puede ser un antioxidante, tal como vitamina E. Otros antioxidantes incluyen hidroxitolueno, butirato, quinona, ácido ascórbico.

Las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria pueden contener un conservante. Los conservantes son compuestos que inhiben el crecimiento microbiano y típicamente se añaden a dispersiones para prevenir que se desarrollen microbios. Típicamente, se usan las cantidades de conservantes necesarias para pasar el ensayo de eficacia antimicrobiana como se describe en la metodología de la USP y EU, para ensayar los niveles de conservante adecuados. Los conservantes incluyen, pero no se limitan a sorbato potásico, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

Los agentes colorantes proporcionan coloración a la composición o forma farmacéutica. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de calidad alimentaria y colorantes de calidad alimentaria adsorbidos en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

Formulaciones envasadas

Se describen en la presente memoria formulaciones farmacéuticas envasadas. Dichas formulaciones envasadas incluyen una o más formas farmacéuticas unitarias de omega-3 en un envase e instrucciones para usar la forma farmacéutica para tratar a un paciente que tiene una enfermedad o trastorno sensible al tratamiento con ácidos grasos omega-3 o que necesite terapia profiláctica con ácidos grasos omega-3.

La ficha técnica, información de uso médico sin prescripción o información nutricional para la forma farmacéutica, se pueden proporcionar, por ejemplo, al paciente o al profesional sanitario, o como una etiqueta en una formulación farmacéutica envasada. La información incluida en el envase farmacéutico puede incluir, por ejemplo, la eficacia, dosificación y administración, información de contraindicaciones y reacciones adversas relativas a la forma farmacéutica de omega-3.

Las formas farmacéuticas de omega-3 descritas en la presente memoria pueden ser cápsulas de omega-3 proporcionadas en envases blíster junto con información de uso médico sin prescripción y/o información nutricional. Dichos envases pueden contener, por ejemplo, 30, 60 o 180 formas farmacéuticas unitarias de ácidos grasos omega-3.

Se describen formulaciones farmacéuticas envasadas en las que una formulación de omega-3 descrita en la presente memoria es el único agente activo, o en las que una formulación de omega-3 como se describe en la presente memoria está envasada en combinación con uno o más agentes activos distintos.

Se pueden llevar a cabo métodos de prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, trastornos del sistema nervioso central y dolor crónico, proporcionando una formulación de omega-3 como se describe en la presente memoria a un paciente que lo necesite. El paciente puede ser un paciente humano o no humano. Los pacientes no humanos incluyen ganado, tal como vacas, ovejas y caballos y animales de compañía domésticos tales como gatos y perros. El paciente no humano puede ser un caballo o perro.

Las enfermedades y trastornos que se pueden tratar con las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria incluyen alopecia, demencia de Alzheimer, trastornos de ansiedad, asma, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, dermatitis atópica, autismo, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, enfermedad cardiovascular, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, poliartritis crónica, trastornos cognitivos, trastornos de la comunicación, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, demencia, depresión, diabetes (de los formas no insulino dependiente o insulino dependiente), secuelas relacionadas con la diabetes, neuropatía diabética, ojos secos y otros trastornos inflamatorios oculares, piel seca, dismenorrea, trastornos alimenticios (tales como anorexia nerviosa o bulimia nerviosa y obesidad), eczema, fibromialgia, gota, trastornos del aprendizaje (p. ej., trastornos de las habilidades de lectura, ortografía, matemáticas, lenguaje receptivo y expresivo, y motoras), lupus, infertilidad masculina, síndrome metabólico, melanoma, deterioro cognitivo leve, migraña, trastornos del estado de ánimo, esclerosis múltiple, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de oposición desafiante, osteoartritis, osteoporosis, trastornos generalizados del desarrollo, poliarteritis nodosa, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, esquizofrenia, esclerodermia, conducta autolesiva, anemia de células falciformes, trastornos de tics, colitis ulcerosa, o trastornos de vasculitis (como la poliarteritis nodosa y arteritis temporal). Las enfermedades y trastornos cardiovasculares que se pueden tratar con las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria incluyen la angina de pecho, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, HDL bajo, hipertensión arterial, enfermedad de Raynaud, y arritmias cardíacas. Los métodos de tratamiento con las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria incluyen la profilaxis con formulaciones de omega-3 para prevenir las complicaciones después de cardiectomía (incluyendo pero no limitado a cirugía de injerto de derivación arterial coronaria y cirugía valvular) (incluyendo pero no limitado a depresión, deterioro neurocognitivo, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto, episodios de coagulación y arritmias), así como para el tratamiento de dichas complicaciones.

Se describe un método para prevenir o reducir el riesgo de un segundo infarto de miocardio proporcionando una formulación de omega-3 como se describe en la presente memoria al menos una vez al día durante al menos 60 días, 180 días, 360 días, o para siempre, a un paciente después de un primer infarto de miocardio.

Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria, se pueden usar para prevenir carcinomas de células basales. Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria se pueden dar a pacientes con carcinoma de células basales en remisión, para reducir el riesgo de recaída. Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria, se pueden usar para disminuir la pérdida de peso de la caquexia asociada con el tratamiento del cáncer y para aumentar los efectos de la quimioterapia del cáncer.

Las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria, también se pueden usar en seres humanos y animales con fines cosméticos. Por ejemplo, las formulaciones se pueden usar para mejorar la calidad y claridad de la piel y el brillo del pelo o pelaje.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 35 mg por kilogramo de peso corporal al día, de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, o de 15 mg a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal al día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas antes (de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3 g por paciente humano adulto al día o preferiblemente de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 200 mg por paciente humano adulto al día). La cantidad de ácidos grasos omega-3 que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una sola forma farmacéutica unitaria, variará dependiendo del hospedante tratado y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias para pacientes humanos adultos en general contendrán entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1500 mg de EPA y DHA purificados. Las formas farmacéuticas para pacientes pediátricos o veterinarios contendrán diferentes cantidades de ácidos grasos omega-3. La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo de la vía de administración y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos cardiovasculares, del sistema nervioso central, trastornos del sistema autoinmunitario y trastornos inflamatorios, se prefiere un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos, y se prefiere en particular un régimen de dosificación de 1 o 2 veces al día o menos.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico usado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Cuando las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria se usan para tratar trastornos del sistema nervioso central, en particular trastornos psiquiátricos, se debe evaluar a los pacientes periódicamente a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, p. ej., de 1 a 12 semanas. Un método bueno para llevar a cabo las evaluaciones es que los pacientes tengan un diario en el que registren sus estados de ánimo. Por ejemplo, los pacientes pueden tener un registro diario en el que clasifiquen sus mejores y peores estados de ánimo como normal, levemente, moderadamente o muy deprimido. Estos registros deben ayudar al paciente y a su médico a determinar si la depresión ocurre con menos frecuencia o se hace de menor intensidad extrema. De forma ideal, dicho diario debe llevarse antes y después de empezar la administración de ácidos grasos omega-3. La evaluación de las alteraciones del estado de ánimo por el paciente también debe complementarse con evaluaciones clínicas periódicas llevadas a

5 cabo por el médico. En algunos casos, la evaluación comentada antes puede indicar que las fluctuaciones del estado de ánimo se han estabilizado mucho en un paciente como resultado de la administración de ácidos grasos omega-3 a la concentración inicial, y que no es necesario el ajuste adicional de la dosificación. En otros casos, se puede aumentar la dosificación de ácidos grasos omega-3 con el fin de obtener un resultado más eficaz. En general, la dosificación no se debe aumentar más allá del punto en el que se observa más estabilización del estado de ánimo del paciente. Si los pacientes experimentan efectos secundarios adversos, entonces las dosificaciones se pueden ajustar en consecuencia bajándolas.

10 Cuando se trata la depresión en un paciente humano, una cantidad eficaz de una formulación de ácidos grasos omega-3 como se describe en la presente memoria, en algunas realizaciones, es una cantidad suficiente para disminuir las puntuaciones de HAM-D del paciente. La escala de valoración de HAM-D (depresión de Hamilton) es una puntuación numérica de los síntomas de depresión que proporciona una indicación de la depresión y a lo largo del tiempo proporciona una guía para la evolución del tratamiento. Una puntuación en la escala de HAM-D de 10-13 indica depresión leve, 14-17 indica depresión de leve a moderada y una puntuación mayor que 17 indica depresión grave.

15 Cuando se trata un trastorno cardiovascular, una cantidad eficaz de una formulación de ácidos grasos omega-3 como se describe en la presente memoria, es, por ejemplo, una cantidad suficiente para disminuir la presión sanguínea diastólica o sistólica, disminuir la frecuencia del pulso, disminuir el colesterol en el suero, reducir los triglicéridos en el suero, o reducir la actividad del factor de coagulación VII, se considera una cantidad eficaz de la formulación.

20 El procedimiento de ajustar la dosificación aumentándola o disminuyéndola y evaluar el efecto del ajuste en los cambios del estado de ánimo debe continuarse hasta que se descubre la dosificación óptima, es decir, la dosificación a la que el paciente experimenta el mejor equilibrio entre la eficacia terapéutica y la incomodidad debido a los efectos secundarios. En casos donde no se experimentan efectos secundarios adversos, la dosificación óptima es la dosis más baja que produce la reducción máxima de episodios psiquiátricos.

25 **Administración de combinaciones**

30 Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 y formas farmacéuticas descritas en la presente memoria, se pueden usar solas o en combinación con uno o más agentes activos distintos. Por ejemplo, las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria se pueden usar con otros agentes psicotrópicos que incluyen, por ejemplo, litio, antidepresivos farmacéuticos, antidepresivos a base de hierbas (p. ej., hierba de San Juan, S-adenosilmetionina), anticonvulsivos, estabilizantes del estado de ánimo, agentes antipsicóticos, benzodiazepinas, psicoestimulantes y agonistas alfa-2. Estos otros agentes se pueden dar junto con el ácido graso omega-3 en una sola forma farmacéutica, o se pueden administrar por separado.

35 Las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria, también se pueden proporcionar en combinación con el agente activo usado para tratar trastornos cardiovasculares. En particular, las formulaciones de omega-3 se pueden usar en combinación con agentes usados para tratar la dislipidemia, por ejemplo, las formulaciones se pueden usar en combinación con estatinas, fibratos y resinas de unión a ácidos biliares, incluyendo atorvastatina de calcio (LIPITOR), fenofibrato (TRICOR), simvastatina (ZOCOR), pravastatina (PRAVACHOL), ezetimiba (ZETIA), ezetimiba/simvastatina (VYTORIN), y bisulfato de clopidogrel (PLAVIX). Las formulaciones de omega-3 descritas en la presente memoria también se pueden usar en combinación con otras clases de agentes usados para tratar trastornos cardiovasculares, incluyendo diuréticos, bloqueadores de canales de calcio, fármacos antiangina, agentes inotrópicos cardíacos tales como digoxina, antihipertensivos, antiarrítmicos tales como amiodarona, betabloqueantes e inhibidores de ACE.

45 En algunas realizaciones, los pacientes que toman antidepresivos continuarán tomando otros agentes activos que hayan estado tomando antes del tratamiento con ácidos grasos omega-3, durante el tiempo en el que se inicia el tratamiento con ácidos grasos omega-3. Las dosificaciones óptimas para cada uno de los fármacos se pueden determinar de forma secuencial. Por ejemplo, se puede iniciar y después optimizar la administración de un agente, seguido del inicio y optimización del tratamiento con ácidos grasos omega-3. El problema de ajustar las dosificaciones de múltiples agentes terapéuticos es un problema que encuentran habitualmente los médicos y se puede resolver usando procedimientos bien establecidos similares a los comentados en la presente memoria.

50 Las formulaciones de ácidos grasos omega-3 descritas en la presente memoria también se pueden proporcionar en combinación con vitaminas o complementos de hierbas en una sola forma farmacéutica unitaria o en formas farmacéuticas unitarias separadas. Por ejemplo, las formulaciones de ácidos grasos omega-3 se pueden proporcionar en combinación con ácido ascórbico, ácido fólico, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina B12, vitamina K, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, biotina o ácido pantoténico.

55 **Ejemplos**

Ejemplo 1. Refinado de aceite de pescado para proporcionar ácidos grasos omega-3 altamente purificados

Fabricación en atmósfera de nitrógeno

El procedimiento de fabricación se lleva a cabo en condiciones de atmósfera de nitrógeno, con envasado a vacío, para limitar cualquier oxidación del aceite de pescado por su exposición al aire. Este procedimiento conserva la frescura del producto omega-3 y elimina la aparición de cualquier contaminante oxidativo.

5 Este procedimiento incluye el refinado de aceite de pescado bruto. El aceite de pescado bruto se obtiene por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

Desengomado, desacidificación y blanqueado

10 El aceite de pescado bruto se somete a un pretratamiento antes de otras etapas en el procedimiento de refinado. Este se puede considerar como un "pretratamiento general" del aceite de pescado bruto. En este procedimiento, se eliminan fosfolípidos, metales, pigmentos, hidratos de carbono, proteínas, ácidos grasos, azufre, compuestos insolubles en aceite y productos de oxidación.

Tratamiento adsorbente

El tratamiento adsorbente se lleva a cabo por métodos conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica. En este procedimiento se eliminan metales pesados (tales como mercurio, cadmio, arsénico, cobre y plomo), PCB, compuestos organoclorados y dioxinas (PCDD/PCDF).

15 Esterificación con etilo

En este procedimiento, la forma de triglicérido (TG) del aceite de pescado se convierte en la forma de éster etílico del aceite de pescado para concentrar el EPA y/o DHA en el aceite de pescado.

Métodos para convertir la forma de triglicérido del aceite de pescado en la forma de éster etílico.

20 Por ejemplo, el aceite de pescado bruto se puede diluir con etanol y después calentar a reflujo en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico concentrado. Después de extracción con hexano, la mezcla de transesterificación se somete a cromatografía en gel de sílice, y después a un procedimiento de destilación molecular en dos etapas, con un vacío de aproximadamente 10-3 mm de Hg y a una temperatura de evaporación en el intervalo de 65-70°C a 105-125°C, y un refrigerante a 5°C.

25 Este procedimiento optimiza la pureza de los omega-3 y proporciona concentraciones máximas de EPA y DHA, los ácidos grasos omega-3 con beneficios clínicos demostrados.

Recristalización

La recristalización se usa para aumentar la concentración de ácidos grasos omega-3 en el aceite de pescado eliminando los ácidos grasos saturados.

Destilación molecular

30 La destilación molecular se lleva a cabo calentando el aceite de pescado recristalizado a una temperatura suficiente para evaporar los ácidos grasos innecesarios. El entorno del procedimiento está a menos de 0,1 torr de vacío. Esta etapa del procedimiento aumenta la concentración de EPA y/o DHA y elimina los potenciales contaminantes medioambientales tales como metales pesados.

Destilación con alto vacío

35 Esta etapa es un tipo de procedimiento de fraccionamiento, en el que se separan y purifican los ésteres etílicos de los ácidos grasos. Este procedimiento único permite proporcionar ácidos grasos omega-3 purificados que tienen una relación de EPA a DHA de aproximadamente 4:1. Este procedimiento especializado se lleva a cabo en condiciones de 0,1 torr de vacío y permite la eliminación adicional de PCB, compuestos organoclorados y dioxinas (PCDD/PCDF).

40 Las múltiples etapas secuenciales de purificación permiten un producto de omega-3 concentrado al máximo, con más de 91% de ácidos grasos omega-3 y una concentración de aproximadamente 85% de EPA y DHA (concentración más alta en ensayo independiente). Además, los procedimientos para potenciar la pureza y concentración de omega-3 también eliminan los contaminantes medioambientales que pueden estar presentes en el aceite de pescado bruto.

45 Ejemplo 2. Tratamiento potenciado del estado de ánimo, función cognitiva, nivel de energía y ansiedad reducida asociados con OMAX3 (éster etílico de ácidos omega-3 puro al 91%; relación de EPA:DHA 4,09:1), pero no con el tratamiento previo usando un complemento de ácidos grasos omega-3 aproximadamente al 30% puros y relación de EPA:DHA 1,4:1.

50 La Sra A era una mujer caucasiana de 23 años de edad, con antecedentes de trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo-convulsivo (TOC) y trastorno límite de la personalidad,

que era refractaria a regímenes de medicación convencionales. Previamente falló en múltiples ensayos de medicamentos antidepresivos y estrategias de aumento. Sus síntomas depresivos y de ansiedad dificultaban su capacidad para funcionar y tuvo que abandonar la universidad debido a sus síntomas. También tuvo comportamientos autolesivos (cortándose ella misma) y estaba un tiempo excesivo con comportamientos obsesivo-compulsivos.

La Sra. A se había tratado previamente con múltiples ensayos de medicamentos e intentos previos de modificación de la conducta. Los medicamentos actuales de la Sra. A incluían Adderall XR 30 mg al día, Adderall 10 mg por la tarde según fuera necesario, Lamictal hasta 200 mg al día, litio dos comprimidos de 300 mg a la hora de acostarse y uno por la mañana, Prozac 80 mg al día, y trazodona 50 mg al acostarse. Además, tuvo dos ensayos de tratamiento previos fallidos con complementos de aceite de pescado sin receta. La pureza del omega-3 de los complementos de aceite de pescado previos era aproximadamente 30% de ácidos grasos omega-3 por cápsula, dosis total de 2 g, y una relación de EPA:DHA de 1,4. La Sra. A no mostró cambios significativos de sus síntomas después de ser tratada con los dos complementos de aceite de pescado previos.

La Sra. A se presentó en la clínica de los autores de la invención buscando ayuda para estos síntomas de trastorno de ansiedad y estado de ánimo graves y refractarios al tratamiento. El diagnóstico de TDM y TOC se confirmó usando la entrevista clínica estructurada para la versión de trastornos clínicos del eje I del DSM-IV. Después del consentimiento informado, la Sra. A se trató clínicamente añadiendo a su régimen de medicación el complemento de la salud Omax3 (91% de éster etílico de ácidos omega-3 puro; relación de EPA:DHA de aproximadamente 4,09:1; 1650 mg al día de aceite de pescado, con, respectivamente, 1500 mg de ácidos grasos esenciales omega-3, 1125 mg de EPA y 275 mg de DHA). En 3 semanas de tratamiento con Omax3, la Sra. A demostró una mejora clínica significativa en su estado de ánimo y síntomas de ansiedad. Más específicamente, refirió una remisión de los síntomas depresivos, significativamente menor ansiedad, sensación de claridad cognitiva mejorada, estado de ánimo mejorado, mayor nivel de energía, menor fatiga, cognición/atención potenciadas y menores síntomas de TOC. También refirió el cese del comportamiento autolesivo. Su mejora clínica de los síntomas también se observó de forma objetiva por una reducción de aproximadamente 79% de sus puntuaciones en la escala de HAM-D (antes de tratamiento con Omax3 frente a 4 semanas después de tratamiento con Omax3). Estos resultados se presentan en la figura 1. La Sra. A experimentó una mejora espectacular de su nivel de funcionamiento y fue capaz de funcionar en el trabajo y también de volver a sus estudios en la universidad. Comentó que el cambio de sus síntomas cuando se trató con Omax3 era notable comparado con la falta de respuesta al tratamiento en el tratamiento previo con el complemento de aceite de pescado menos puro y con una relación de EPA:DHA de 1,4:1 con el que había sido tratada en el pasado.

Ejemplo 3. Cápsula de gelatina que contiene ácidos grasos omega-3 altamente purificados

En la tabla 1 se da la formulación para una cápsula de 825 mg que contiene ácidos grasos omega-3 altamente purificados. Este producto se fabrica de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1.

Tabla 1

Componente	Cantidad por cápsula de 825 mg	Cantidad en dosis diaria total (2 cápsulas)	Porcentaje en peso de la cápsula, excluyendo la cubierta capsular
Éster etílico de EPA	562,5 mg	1125 mg	68,2%
Éster etílico de DHA	137,5 mg	275 mg	16,7%
otros ácidos grasos omega-3	50 mg	100 mg	6,1%
Vitamina E (como d-alfa-tocoferol)	5 UI	10 UI	

Los ésteres etílicos de los ácidos grasos omega-3 se obtienen de aceite de pescado de aguas profundas, purificados por el método señalado en el ejemplo 1. La relación de EPA: DHA es 4,09:1 con un intervalo de 4,05-4,20:1. Dos cápsulas diarias proporcionan una sola dosis diaria de ácidos grasos omega-3. La vitamina E se añade como estabilizante y antioxidante para conservar la frescura del producto. La formulación no contiene, o contiene en cantidad insignificante, colesterol y no contiene o contiene en cantidad insignificante grasa saturada. Los niveles de peróxidos son una medida de la frescura. La formulación contiene menos de 5 miliequivalentes por kg de peróxidos. El valor de anisidina (AV) es menor de 20. El valor de TOTOX es menor de 26 [calculado como (2 x PV) + AV].

La formulación contiene menos de 0,025 ppm de mercurio. No son detectables otros metales pesados (es decir, cadmio, arsénico o plomo). La formulación contiene menos de 0,09 mg/kg (ppm) de PCB totales. Los PCB totales se calculan como la suma de 4 PCT no-orto y 8 PCB mono-orto. Cuando se ensayan las dioxinas (la suma de 17 congéneres de dioxinas individuales) se encuentra que la formulación no contiene más de 2 TEF/g (factores

equivalentes tóxicos definidos por la Organización mundial de la salud). El producto cumple los estándares de GMP. El producto se fabrica y encapsula en atmósfera de nitrógeno para evitar la oxidación.

Ejemplo 4. Tratamiento de la alopecia en paciente caucasiano varón con éster etílico de ácidos omega-3 al 91% puro; relación de EPA:DHA 4,09:1

5 Se administró una formulación de ácidos grasos omega-3 de éster etílico de ácidos omega-3 al 91% puro, 85% de EPA y DHA, con una relación de EPA:DHA de 4,09:1, por vía oral (dosis diaria 1500 mg de ácidos grasos omega-3) durante 87 días al paciente caucasiano varón que presentaba patrón de calvicie masculina. La figura 2 muestra el crecimiento de pelo antes del tratamiento con ácidos grasos omega-3, después de 41 días de tratamiento y después de 87 días de tratamiento. El paciente experimentó un crecimiento de pelo significativo después de 41 días de tratamiento y mejora continuada de crecimiento de pelo después de 87 días de tratamiento.

Ejemplo 5. Mejora de la cognición, atención y tics después de tratamiento con Omax3

15 El Sr. R es un varón de 22 años de edad con antecedentes de depresión mayor (recurrente), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), tipo combinado, y trastorno de tics, no especificado de otra forma. El Sr. R tuvo múltiples ensayos de medicamentos para el TDAH empezando a los 13 años de edad. Los ensayos de medicación pasados incluían: Strattera (atomoextina), Adderall, Adderall XR, metilfenidato, Tenex (guanfacina), y Concerta. El tratamiento con medicamento más reciente fue con Concerta 54 mg al día. El tratamiento con medicamento para su depresión mayor incluía Zoloft y Celexa, aunque los síntomas de depresión del paciente se estabilizaron en su tercer año de universidad y se le retiraron todos los medicamentos antidepresivos.

20 El trastorno de tics del Sr. R estaba compuesto de tics tanto vocales como motores en forma de verbalizaciones al azar o sonidos chirriantes, así como un tic facial y de cuello. Sus tics se producían al menos varias veces a la semana, típicamente sin relación de unos con otros, podían ser suprimidos conscientemente, y por su cuenta estaban presentes probablemente desde antes de la escuela secundaria. Se usaron Risperdal (risperidona) y Tenex (guanfacina) para ayudar a abordar estos tics en el pasado, con solo una respuesta parcial al tratamiento y poca tolerancia. Una evaluación clínica inicial, basada en los síntomas referidos por el propio paciente, indicaba que los síntomas de tics del paciente eran de gravedad moderada, ocurriendo 4-5 días por semana, varias veces al día, durante un periodo de tiempo significativo. Sus síntomas de falta de atención eran leve-moderados, por su descripción, y mejoraron suficientemente con Concerta desde los iniciales preexistentes, de modo que el paciente era capaz de gestionar una carga de trabajo académico de la universidad bastante grande con alguna dificultad intermitente. Los síntomas de hiperactividad, también según su descripción, eran de nivel leve/moderado comparados con los iniciales preexistentes.

30 El paciente se trató con Omax3, 2 cápsulas al día (1125 mg de EPA, 275 mg de DHA, 1500 mg de ácidos grasos omega-3 totales) con el fin de potenciar su atención y función cognitiva. Tras seis semanas de aumento de Omax3, el paciente experimentó una mayor capacidad para centrarse y concentrarse. Había una mejora clínicamente significativa en las siguientes áreas: menos distracción, mejor función del lenguaje escrito y expresivo, menos tendencia al olvido, y mejora en su sentido de la inquietud. La frecuencia de sus tics, tanto de la forma motora como vocal, disminuyeron de forma notable y eran poco frecuentes. La mejora en el paciente de la cognición, atención y atenuación de los tics no estuvo acompañada de efectos adversos de Omax3.

Ejemplo 6. Menos síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo después de tratamiento con éster etílico de ácidos omega-3 al 91% puro; relación de EPA:DHA 4,09:1 (Omax3)

40 El Sr. W es un varón blanco de 30 años de edad con un largo historial de obsesión crónica (sobre impulsos sexuales, muerte y enfermedad) así como compulsiones, incluyendo lavado de manos y movimientos repetitivos. El Sr. W era resistente al tratamiento con medicamento ansiolíticos, incluyendo benzodiazepinas, antidepresivos (incluyendo SSRI y SNRI), y el antipsicótico olanzapina. Se le administró una dosis alta de Omax3 (mayor que 3 g/diarios). El paciente W demostró una remisión de 2 de las 3 obsesiones y mejora significativa en su actividad compulsiva. La disminución de los síntomas empezó después de 1 semana de tratamiento y se ha mantenido 5 meses con la administración de Omax3.

Ejemplo 7. Niveles mayores de HDL y menores de triglicéridos después de 8 semanas de tratamiento con Omax3 (éster etílico de ácidos omega-3 al 91% puro; relación de EPA:DHA 4,09:1)

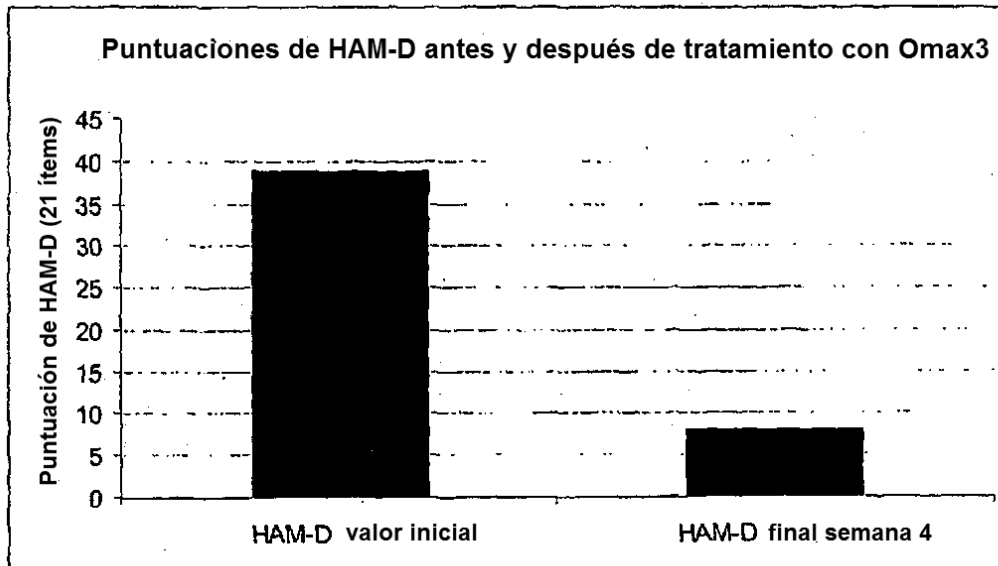
50 La Sra. B era una mujer caucasiana de 53 años de edad con antecedentes de enfermedad cardiovascular, que se presentó en la clínica con el nivel de azúcar en sangre en el extremo alto (su azúcar en sangre en ayunas estaba en 150 mg/dl [intervalo normal =70-99 mg/dl] y dislipidemia (su HDL estaba en 30 mg/dl [intervalo normal >=39]; los triglicéridos estaban en 360 mg/dl [intervalo normal = 30-180]). Empezó a tomar Omax3 (éster etílico de ácidos omega-3 al 91%) con una dosis diaria de 3300 mg.

55 Después de 8 semanas de tratamiento con Omax3, volvió a la clínica para el seguimiento y los análisis de laboratorio pusieron de manifiesto los triglicéridos significativamente disminuidos y el HDL aumentado. Su HDL aumentó a 48 mg/dl [intervalo normal >= 39] y los triglicéridos disminuyeron a 180 mg/dl [intervalo normal = 30-180]. Además, su nivel de azúcar en la sangre disminuyó a 108 mg/dl.

REIVINDICACIONES

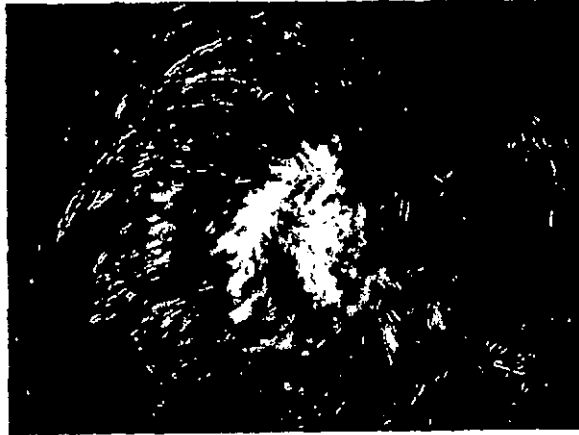
- 1.- Una formulación farmacéutica que comprende EPA y DHA en una relación en peso de 4,01:1 a 5:1 para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico.
- 5 2.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, que comprende EPA y DHA, en donde la relación en peso de EPA a DHA es aproximadamente 4,1:1.
- 10 3.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde una forma farmacéutica unitaria de la formulación comprende al menos 50 mg de DHA y al menos 300 mg de EPA, al menos 100 mg de DHA y al menos 400 mg de EPA o al menos 125 mg de DHA y 600 mg de EPA.
- 4.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la formulación está en forma de una cápsula.
- 5.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la formulación además comprende un estabilizante.
- 15 6.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la formulación es más de 84% en peso de EPA y DHA, o es más de 90% en peso de ácidos graso omega.
- 7.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la formulación comprende menos de 1% de colesterol.
- 20 8.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la formulación comprende menos de 10 meq/kg de peróxidos.
- 9.- Una formulación farmacéutica envasada para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, que comprende la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con instrucciones para usar la formulación para tratar un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico.
- 25 10.- La formulación farmacéutica envasada de la reivindicación 9, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde la forma farmacéutica es una cápsula de gel o líquido, o una forma farmacéutica oral líquida, en suspensión o emulsión.
- 30 11.- La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, depresión, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, conducta autolesiva o trastornos de tics.
- 12.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 11, en donde se proporcionan de 750 a 3000 mg de la formulación al día.
- 13.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 11, para usar en el tratamiento de la depresión.
- 35 14.- La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de un trastorno inflamatorio o trastorno psiquiátrico, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico.

FIGURA 1. Puntuaciones para un paciente antes y después de tratamiento con una formulación de ácidos grasos omega-3 que contiene EPA y DHA en una relación 4,09:1



Datos

2a. Pelo antes del tratamiento con Omax3



2b. Crecimiento de pelo con 41 días de tratamiento con Omax3



2c. Crecimiento de pelo con 87 días de tratamiento con Omax3

