

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 207**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2009 E 09760502 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2355813**

54 Título: **Emulsión grasa para alimentar artificialmente a pacientes gravemente enfermos de cuidados intensivos**

30 Prioridad:

18.11.2008 DE 102008057867

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE**

72 Inventor/es:

BOLL, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

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

ES 2 561 207 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

Emulsión grasa para alimentar artificialmente a pacientes gravemente enfermos de cuidados intensivos

5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica para la profilaxis y el tratamiento de la polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la miopatía del paciente crítico (MPC).

Debido al progreso en la medicina de cuidados intensivos en los últimos años y décadas, motivado entre otros por nuevos conceptos de tratamiento, sistemas de clasificación e intervenciones bien enfocadas, los tiempos de supervivencia de pacientes de cuidados intensivos gravemente enfermos se pudieron prolongar significativamente. Sin embargo, en consecuencia, se observan cuadros clínicos que anteriormente eran raros o desconocidos en este grupo de pacientes. Por tanto, los pacientes de cuidados intensivos presentan un riesgo especialmente alto de desarrollar septicemia, que puede producir complicaciones serias en el curso posterior de la misma. Entre estas se determinaron la polineuropatía del paciente crítico (PPC) así como la miopatía del paciente crítico (MPC) después de estudios sistemáticos sobre problemas neurológicos y musculares en pacientes en cuidados intensivos. Ambos casos implican una debilidad muscular adquirida, es decir, PPC que es principalmente axonal y MPC que es principalmente muscular. Una delimitación clínica de PPC respecto a MPC es extremadamente difícil, ya que en ambos casos la parálisis generalizada, debilidad muscular y dificultades en la deshabitación al respirador se presentan como los síntomas más importantes y comunes y además ambas enfermedades se pueden producir juntas (O. Friedrich, E. Hund, *Anaesthetist* **2006**, 55, 1271-1280). Para la prevalencia de PPC/MPC se indica hoy en pacientes con septicemia grave e insuficiencia de múltiples órganos el 70-80%. Aunque probablemente no existe una mortalidad más alta debida solo a PPC/MPC, la aparición de PPC/MPC alarga la terapia de cuidados intensivos, retrasa la rehabilitación y por tanto lleva a un aumento enorme de los costes de tratamiento y macroeconómicos. Además, la debilidad muscular y agotamiento rápido de pacientes que padecen SDRA grave, por ejemplo, se considera la causa más importante de calidad de vida limitada incluso después de 12 meses desde el final del tratamiento de cuidados intensivos (M. S. Herridge, A. M. Cheung, C. M. Tansey, *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348, 683 — 693). Las causas exactas para PPC/MPC hasta ahora no están claras y son un objeto de investigación en medicina de cuidados intensivos. Como factores de riesgo se discuten entre otros, mediadores inflamatorios, catabolismo, resistencia a insulina, el uso de corticoesteroides, sensibilidad a glucagón aumentada, trastorno de suministro de energía, el uso de relajantes musculares, agresión oxidativa así como reacciones microcirculatorias y/o inflamatorias generales. Por esta razón todavía no se conocen terapias específicas para PPC/MPC. De la bibliografía es evidente que muchos autores ven en la terapia agresiva de SRIS y septicemia (la “terapia dirigida al objetivo temprano”) como un componente fundamental de una terapia de PPC/MPC. Además, una terapia de insulina intensificada podría reducir la incidencia el 44%, y otra opción terapéutica se ve en la administración intravenosa de inmunoglobulinas (M. Alb, S. Hirner, T. Luecke, *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* **2007**, 4, 250 — 258).

Una característica adicional de la presente invención está en el campo de la alimentación artificial de pacientes en cuidados intensivos mediante emulsiones grasas para aplicación intravenosa, o por suplementos nutritivos que contienen lípidos.

Las emulsiones grasas para la alimentación parenteral sirven para la administración de grasas en una forma farmacéutica intravenosa aceptable, si la alimentación oral normal no es posible o está médicamente contraindicada. En el estado de la técnica, las emulsiones grasas habituales se preparan a partir de aceites vegetales como aceite de cártamo o aceite de soja, en algunos casos contienen triglicéridos adicionales de ácidos grasos de cadena media (denominados triglicéridos de cadena media (TCM)) y/o aceites de origen marino (aceites de pescado principalmente de peces de agua fría).

Así, el documento DE-OS-37 21 137 describe emulsiones lipídicas para la administración parenteral que comprenden triglicérido del ácido eicosapentaenoico y/o triglicérido del ácido docosahexaenoico, o aceites de pescado que contienen tales triglicéridos, así como como aceites vegetales, que contienen ácidos grasos omega 6, y TCM.

El documento EP 0 120 169 B1 divulga triglicéridos sintéticos, que pueden tener un ácido graso poliinsaturado (preferiblemente ácido eicosapentaenoico) en el átomo de carbono central de la molécula de glicerol. Los glicéridos preparados según esta definición se pueden usar para la alimentación, como suplemento alimenticio o como medicamento para la alimentación terapéutica.

El documento US-4.526.902 describe mezclas que comprenden ácido eicosapentaenoico del 25-75% en peso y un ácido graso omega 6 que se pueden usar como componente de productos farmacéuticos o alimentos que contienen grasa tal como mantequilla o similares.

El documento US 6.740.679 describe el ácido n-heptanoico como fuente de energía para pacientes que padecen trastornos de la degradación de ácidos grasos de cadena larga.

65 El documento US 2008/0132571 A1 divulga preparaciones y métodos para el tratamiento de los efectos catabólicos en pacientes en donde ácidos grasos con número de cadena impar y sus glicéridos se aplican para aumentar la

proporción intracelular de AMP respecto a ATP así como para aumentar la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK).

5 El documento US 2003/0162833 describe un método para el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares en el que a los pacientes se les administra un ácido graso con siete átomos de carbono.

El documento US 6.740.679 describe el uso de un ácido graso de C7, en particular ácido n-heptanoico, como suplemento alimenticio.

10 El documento WO 2004/103307 divulga el tratamiento de deficiencia en acilo de cadena media-CoA deshidrogenasa (MCAD) con fuentes de ácidos grasos de C5 o C15.

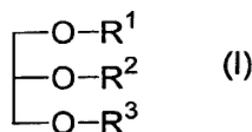
15 Apenas se conocen métodos de tratamiento eficaces de PPC y MPC. Además, los métodos nutritivos eficaces para el tratamiento de la septicemia o de las consecuencias secundarias de la terapia de cuidados intensivos tal como PPC y/o MPC hasta la fecha son apenas conocidos.

20 Por tanto, existe una necesidad para sustancias y preparaciones para la alimentación artificial así como el tratamiento nutritivo acompañante de pacientes en cuidados intensivos y existe una necesidad urgente para preparaciones y métodos para la profilaxis y terapia de PPC y/o MPC.

25 Ante estos antecedentes el objeto de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica para el tratamiento nutritivo acompañante de pacientes en cuidados intensivos críticamente enfermos, por ejemplo, de septicemia, y para la profilaxis y terapia de las complicaciones secundarias de la terapia de cuidados intensivos tal como PPC y/o MPC.

Sorprendentemente se encontró que mediante el suministro de una emulsión grasa, que contiene triglicéridos con residuos de ácidos grasos que presentan un número impar de átomos de carbono, se puede reducir la frecuencia de aparición de las complicaciones mencionadas o aliviar la gravedad de la enfermedad o acortar su curso.

30 Por tanto, un objeto de la presente invención es una preparación farmacéutica para la profilaxis o el tratamiento de PPC y/o MPC, que comprende una emulsión grasa con al menos un triglicérido (A) de la fórmula (I),



35 en donde al menos uno de los residuos R¹, R² o R³ es n-heptanoilo.

40 Según la presente invención los residuos de alcanilo poseen una longitud de cadena de 5 a 15 átomos de carbono. Preferiblemente, son alcanilos derivados de uno o más de los siguientes ácidos grasos elegidos del grupo que consiste en ácido pentanoico (C5:0, ácido n-valérico), ácido heptanoico (C7:0, ácido enántico), ácido nonanoico (C9:0, ácido pelargónico), ácido undecanoico (C11:0, ácido undecílico), ácido tridecanoico (C13:0, ácido tridecílico) y ácido pentadecanoico (C15:0, ácido pentadecílico).

45 Por tanto, según la invención, preferiblemente, al menos uno de los residuos R¹, R² o R³ en el triglicérido (A) es n-heptanoilo, por tanto un triglicérido que consiste en glicerol esterificado, en donde al menos uno, preferiblemente al menos dos grupos hidroxilo están esterificados con ácido heptanoico.

En particular el triglicérido (A) es triheptanoína, por tanto un glicerol en el que los tres grupos hidroxilo están esterificados con ácido n-heptanoico.

50 La síntesis del triglicérido (A) es conocida para el experto en la materia. Los ácidos grasos de número impar necesarios (ácidos pentanoico, heptanoico, nonanoico, undecanoico, tridecanoico y pentadecanoico) están comercialmente disponibles, por ejemplo, de Sigma Chemicals Co. Asimismo hay numerosas fuentes de suministro comerciales de diversas variantes del triglicérido (A) tales como: por ejemplo, triheptanoína se puede comprar de Condea Chemie GmbH (Witten, Alemania) como Aceite Especial 107. Trinonanoína, triundecanoína o tripentadecanoína están disponibles, por ejemplo, de Chemos GmbH (Regenstauf, Alemania).

El triglicérido (A) además del residuo de ácido graso de n-heptanoilo esencial según la invención, también puede contener otros residuos de ácidos grasos de número par. En este caso, en la preparación farmacéutica según la invención, se prefieren emulsiones grasas que contienen el triglicérido (A), en el que al menos un residuo de ácido

graso deriva de ácidos grasos omega 3 y/u omega 6. Los ácidos grasos omega 3 y omega 6 son bloques estructurales/alimentos biológicamente importantes que el organismo humano por sí mismo no puede producir por completo, y que actúan como precursores para prostaglandinas, eicosanoides y componentes estructurales de membranas celulares. Como fuente para ácidos grasos omega 6 sirven distintos aceites de origen vegetal, entre ellos aceite de soja y aceite de cártamo, cuyo uso para la producción de emulsiones grasas intravenosas se incluye en el estado de la técnica. También se incluye en el estado de la técnica el procesamiento de aceites de origen marino ("aceite de pescado") como fuente para ácidos grasos omega 3 en emulsiones grasas intravenosas (documento EP-A-0298293), en donde son preferidos concentrados de aceite de pescado muy purificados, que se obtienen de peces de aguas frías como salmones, arenques, sardinas o caballas. Su contenido en ácidos grasos omega 3 preferiblemente es del 40% o más.

Más preferido es un triglicérido (A) en el que al menos un residuo de ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ácido caprílico C8:0, ácido cáprico C10:0, ácido láurico C12:0), ácidos grasos saturados de cadena larga (por ejemplo, ácido mirístico C14:0, ácido palmítico C16:0, ácido esteárico C18:0), ácidos grasos monoinsaturados (ácido palmitoleico C16:1, ácido oleico C18:1), ácidos grasos poliinsaturados de tipo omega 3 y omega 6, por ejemplo, ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 omega 3), ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6 omega 3), ácido linoleico (LA, C18:2 omega 6) o ácido gamma-linolénico (GLA, C18:3 omega 6).

En una forma de realización más preferida de la presente invención el triglicérido (A) está presente como un lípido de estructura aleatoria con distribución aleatoria de los residuos de alcanilo con átomos de carbono impares y los residuos de alcanilo con átomos de carbono pares en las posiciones sn-1, sn-2 y sn-3 de la molécula del triglicérido (A). De forma alternativa y especialmente preferida, el triglicérido (A) está en forma de un lípido de estructura químicamente definida, es decir, hay una distribución químicamente definida de los residuos de alcanilo con número de carbono impar en las posiciones sn-1 y sn-3 y de los residuos de alcanilo con número de carbono par en la posición sn-2 de la molécula del triglicérido.

Para el caso en que las emulsiones grasas que se van a emplear contengan completa o parcialmente lípidos de estructura químicamente definida o aleatoria, sirven preferiblemente los aceites vegetales como fuente para ácidos grasos omega 6 o aceite de pescado como fuente para ácidos grasos omega 3 para la producción de lípidos estructurados. Los triglicéridos de estructura aleatoria se logran, por ejemplo, mediante la transesterificación química de una mezcla de un aceite vegetal y/o de pescado deseado con un triglicérido de ácidos grasos de número impar con una longitud de cadena de 5 a 15. En el caso de lípidos de estructura químicamente definida la transesterificación se efectúa de modo enzimático a partir de los mismos materiales básicos.

En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, la preparación farmacéutica según la invención comprende una emulsión grasa, que comprende al menos un triglicérido (B) adicional, que es diferente de (A).

Preferiblemente el triglicérido (B) comprende triglicéridos de origen marino o vegetal. Puesto que la obtención de ácidos grasos omega 3 u omega 6 puros de aceite de pescado o aceites vegetales o la síntesis química de estos ácidos grasos es por un lado tediosa y cara, mientras que por otra parte los aceites de origen marino o vegetal mencionados tienen un alto contenido en los ácidos grasos correspondientes, no se requiere según la presente invención aislar ácidos grasos omega 3 u omega 6 o triglicéridos que contienen ácidos grasos omega 3 u omega 6 de estos aceites, sino que los aceites se pueden usar como tales para la producción de las emulsiones grasas que se van a usar según la invención.

Con el uso de aceite de pescado, pero especialmente de aceite de soja o cártamo, también se proporcionan automáticamente ácidos grasos saturados de cadena larga tal como los representativos ácidos mirístico, palmítico y esteárico mencionados anteriormente, asimismo el ácido oleico monoinsaturado, que está contenido tanto en aceites marinos como —en una concentración especialmente alta— en aceite de oliva.

Los ácidos grasos o triglicéridos de cadena media están contenidos en el aceite MCT semisintético (aceite Milglyol), es decir, hasta más del 90% (basado en el contenido en ácidos grasos totales) como ácido caprílico y cáprico. En esta forma son especialmente adecuados, para usarse como el triglicérido (B) en la emulsión grasa que se va usar según la invención.

En una forma de realización preferida, la preparación farmacéutica según la invención comprende una emulsión, que además del triglicérido (A) comprende al menos un triglicérido (B) adicional, que contiene al menos un residuo de ácido graso que se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ácido caprílico C8:0, ácido cáprico C10:0, ácido láurico C12:0), ácidos grasos saturados de cadena larga (por ejemplo, ácido mirístico C14:0, ácido palmítico C16:0, ácido esteárico C18:0), ácidos grasos monoinsaturados (ácido palmitoleico C16:1, ácido oleico C18:1), ácidos grasos poliinsaturados de tipo omega 3 y omega 6, por ejemplo, ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5 omega 3), ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6 omega 3), ácido linoleico (LA, C18:2 omega 6) o ácido gamma-linolénico (GLA, C18:3 omega 6).

En una forma de realización preferida adicional de la presente invención la cantidad de triglicérido (A) varía desde el 50 hasta el 80% en peso, más preferiblemente desde el 60 hasta el 70% en peso, basado en el peso total de todos los triglicéridos en la emulsión.

- 5 Preferiblemente la preparación farmacéutica según la invención incluye triglicéridos en una cantidad desde el 5 al 30% en peso, más preferiblemente desde el 10 al 20%, basado en la preparación farmacéutica total.

10 La emulsión grasa de la preparación farmacéutica según la invención contiene, además del triglicérido (A) y opcionalmente otros triglicéridos/lípidos, ventajosamente agua para inyección así como adyuvantes y aditivos adicionales, como corresponden en el estado de la técnica a la preparación de emulsiones grasas intravenosas, por ejemplo, emulsionantes, coemulsionantes, estabilizantes y sustancias adecuadas para ajustar la isotonicidad.

15 Como emulsionantes se usan emulsionantes fisiológicos bien tolerados, como por ejemplo, fosfolípidos de origen animal o vegetal. Preferiblemente, se emplean lecitinas purificadas, tal como lecitina de soja o lecitina de huevo o fracciones parciales obtenidas de las mismas. El contenido en fosfolípidos en la emulsión que se va a usar según la invención varía preferiblemente desde el 0,4 hasta el 2,0% en peso, preferiblemente del 0,6% al 1,5% en peso, respectivamente basado en el peso total de la emulsión.

20 Además, se pueden emplear coemulsionantes, por ejemplo, las sales alcalinas de ácidos grasos de cadena larga (como estearato de sodio, oleato de sodio, etc.) o –como coemulsionante único o en combinación con otros- colesterol o ésteres de colesterol (por ejemplo, acetato de colesterol). Cuando se usan sales alcalinas de ácidos grasos de cadena larga como coemulsionantes así como en el caso del uso de colesterol o éster de colesterol solo o en combinación con otros coemulsionantes respectivamente su concentración varía del 0,01% en peso hasta el 0,1% en peso, preferiblemente del 0,02 al 0,04% en peso, respectivamente basado en el peso total de la emulsión.

25 La emulsión grasa de la preparación farmacéutica según la invención puede estar enriquecida con antioxidantes, especialmente si contiene ácidos grasos poliinsaturados como ácidos grasos omega 3 u omega 6, que protegen de la formación de peróxidos indeseados. Como antioxidantes se consideran sobre todo vitamina E (alfa-, beta- o gamma-tocoferol) y vitamina C (por ejemplo, como palmitato de ascorbilo), en donde las vitaminas E y C o sus isómeros o derivados pueden estar solos o en combinación. Dependiendo del contenido en grasas de cadena larga, especialmente poliinsaturadas en la formulación según la invención su proporción en peso varía entre el 0,002 y el 0,03% (alfa-tocoferol) o entre el 0,001 y el 0,015% (palmitato de ascorbilo), respectivamente basado en el peso total de la emulsión que se va a usar según la invención.

35 En una forma de realización especial, la emulsión grasa que según la invención se va a emplear en la preparación farmacéutica según la invención, contiene además L-carnitina en una cantidad desde preferiblemente el 0,01 hasta el 0,1% en peso, respectivamente basado en el peso total de la emulsión.

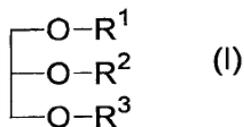
40 En una forma de realización adicional la preparación según la presente invención puede además contener las vitaminas biotina y/o cobalamina: sus concentraciones varían de 1-10 mg de biotina o de 0,1-1 mg de cobalamina por 100 g de fracción lipídica de la preparación.

45 La isotonicación de la emulsión grasa se realiza preferiblemente por medio de polioles como glicerol, xilitol o sorbitol, que se aplican en una cantidad desde preferiblemente el 2 al 3% en peso, respectivamente basado en el peso total de la emulsión. Como agente de isotonicación preferido sirve el glicerol.

50 El agente farmacéutico según la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferiblemente la dosis farmacéuticamente eficaz, es decir, la cantidad de triglicérido (A) que se va a suministrar con la preparación farmacéutica para evitar las complicaciones de enfermedades graves, por ejemplo, sépticas y su tratamiento en cuidados intensivos, para aliviar su intensidad y para acortar su duración, es desde 1 a 2 g por kilo de peso corporal y día. El suministro preferiblemente se efectúa continuamente durante 24 horas/día, pero también se puede repartir en varias porciones, en donde no se debe superar una velocidad de infusión de 0,25 g de grasa por kilo de peso corporal y hora. En general se requiere una administración de medio a largo plazo durante varios días para alcanzar el efecto según la invención.

55 La preparación farmacéutica según la invención se aplica como parte de una alimentación completamente parental o parenteral/entérica combinada, como está indicada para pacientes de cuidados intensivos gravemente enfermos, por ejemplos sépticos con curso complicado o neuropatía muscular manifiesta o inminente. Además, se debe considerar el alto contenido en energía de la emulsión según la invención en el suministro calórico total con la alimentación parenteral o entérica/parenteral combinada. Dependiendo de la forma de realización de la emulsión grasa según la invención que se aplica –con o sin una proporción de ácidos grasos esenciales (omega 3 u omega 6)- los últimos nombrados no deben suplementarse adicionalmente. Especialmente debido a la presencia particularmente preferida de residuos de ácidos grasos omega 3 en la emulsión y sus características antiinflamatorias se pueden alcanzar efectos sinérgicos y fomentar adicionalmente del proceso de curación.

65 Un objeto adicional es una emulsión grasa isotónica que comprende un triglicérido (A) de la fórmula (I),



5 en donde al menos uno de los residuo R^1 , R^2 o R^3 es un residuo de alcanoilo con un número impar desde 5 a 15 de átomos de carbono, y que comprende al menos un triglicérido (B) adicional, que es diferente de (A) y que tiene al menos un residuo de ácido graso que se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena media, que comprende ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico; ácidos grasos saturados de cadena larga, que comprende ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico; ácidos grasos monoinsaturados, que comprende ácido palmitoleico o ácido oleico; y ácidos grasos poliinsaturados de tipo omega 3 y omega 6, que comprende ácido eicosopentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido linoleico y ácido gamma-linolénico.

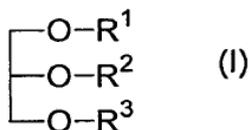
10 Formas de realización preferidas adicionales de la emulsión grasa isotónica corresponden a la emulsión grasa, que se va a usar en la preparación farmacéutica según la invención.

15 Un objeto adicional es el uso de la emulsión grasa como suplemento nutricional. Para ello la emulsión grasa isotónica se usará preferiblemente para alimentación entérica.

Un objeto adicional es un suplemento nutricional, que comprende al menos un triglicérido (A) de la fórmula (I). Preferiblemente el suplemento nutricional comprende la emulsión grasa isotónica.

20 Un objeto adicional es el uso de la emulsión grasa isotónica o una emulsión grasa con al menos un triglicérido (A) de la fórmula (I) o la preparación farmacéutica según la invención para la alimentación artificial de pacientes de cuidados intensivos sépticos y/o para la alimentación parenteral.

25 Un objeto adicional es un medicamento, que comprende al menos un triglicérido (A) de la fórmula (I),



30 en donde independientemente entre sí al menos uno de los residuos R^1 , R^2 o R^3 es un residuo de alcanoilo con un número impar desde 5 a 15 de átomos de carbono, así como al menos un triglicérido (B) adicional, que es diferente de (A). Preferiblemente, el medicamento comprende la emulsión grasa isotónica según la invención.

35 Para la producción de la preparación farmacéutica según la invención así como la emulsión grasa isotónica como también del medicamento, los componentes lipófilos 1-9 mencionados en la siguiente tabla (según se requiera según el ejemplo de preparación) se mezclan aproximadamente y se dispersan por medio a un homogenizador Ultra-Turrax. Posteriormente, se añaden los componentes hidrófilos 10-13, en donde el oleato o estearato de sodio y el NaOH se usan como soluciones acuosas y el pH de la mezcla inicial se ajusta a un valor de 8,0-9,0 por medio de los últimos componentes nombrados. La homogenización real de la mezcla se realiza posteriormente en un homogenizador de alta presión a una presión a aprox. 400 kg/cm². La emulsión terminada se carga en un recipiente de vidrio o plástico adecuado y se esteriliza por calor según procedimientos habituales para preparaciones parenterales. Por tanto, se produce una emulsión grasa estéril, sin pirógenos y estable que tiene un tamaño medio de partícula de menos de 0,5 μm y una vida útil de al menos 24 meses a temperatura ambiente.

40

Ejemplos

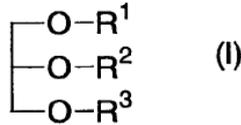
		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 7
1	Triheptanoína	800 g	800 g	1400 g	1000 g	600 g	-	1500 g
2	Triglicéridos de cadena media ¹⁾	-	-	-	400 g	-	-	-
3	Aceite de soja	200 g	-	-	300 g	-	-	1000 g
4	Aceite de cártamo	-	-	300 g	-	200 g	-	-
5	Concentrado de aceite de pescado	-	200 g	300 g	300 g	200 g	-	500 g
6	Lípido estructural ²⁾	-	-	-	-	-	1000	-
7	Fosfolípidos	80 g	80 g	120 g	120 g	80 g	80 g	150 g
8	α-tocoferol	500 mg	500 mg	1500 mg	1500 mg	1000 mg	50 mg	2000 mg
9	Palmitato de ascorbilo	200 mg	200 mg	600 mg	300 mg	400 mg	200 mg	1000 mg
10	Oleato de sodio	3,0 g	3,0 g					
11	Glicerol	25	25	22,5	22,5	25	25	20
12	NaOH	ad pH 8-9	ad pH 8-9					
13	Agua para inyección	ad 10 litros	ad 10 litros					

5 ¹⁾ Para la proporción de triglicéridos de cadena media (triglicéridos de ácidos caprílico/ácido cáprico) se usó una mezcla comercialmente disponible (Miglyol 812, Sasol Germany GmbH, Witten, Alemania).

10 ²⁾ Como lípido estructurado se empleó el triglicérido (A), que consiste en glicerol que está esterificado con ácido heptanoico en las posiciones sn-1 y sn-3 y con ácido eicosapentaenoico ((EPA), C20:5 omega 3) en la posición sn-2 del triglicérido.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC, que comprende una emulsión grasa con al menos un triglicérido (A) de la fórmula (I),



en donde al menos uno de los residuos R¹, R² o R³ es n-heptanoilo.

- 10 2. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC según la reivindicación 1, **caracterizada en que**, la emulsión grasa comprende al menos un triglicérido (B) adicional que es diferente de (A) y que tiene un residuo de ácido graso que se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos de cadena media, que comprende ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico; ácidos grasos saturados de cadena larga, que comprende ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico; ácidos grasos monoinsaturados, que comprende ácido palmitoleico y ácido oleico; y ácidos grasos poliinsaturados de tipo omega 3 y omega 6, que comprende ácido eicosopentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido linoleico y ácido gamma-linolénico.
- 15 3. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada en que** el triglicérido (A) es triheptanoína.
- 20 4. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada en que** la cantidad de triglicéridos varía desde el 5 hasta el 30% en peso, basado en la preparación farmacéutica total.
- 25 5. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada en que** la cantidad de triglicérido (A) varía desde el 50 al 80% en peso, basado en el peso total de todos los triglicéridos en la emulsión.
- 30 6. Preparación farmacéutica para uso en la profilaxis o tratamiento de PPC y/o MPC según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada en que** la cantidad de triglicérido (A) varía desde el 60 al 70% en peso, basado en el peso total de todos los triglicéridos en la emulsión.