

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 392**

51 Int. Cl.:

**A23L 33/10** (2006.01)

**A23L 33/155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/IB2013/001235**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13731876 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2833740**

54 Título: **Composiciones que comprenden ácidos grasos omega-3 y vitamina D para acné vulgar y/o eccema, y procedimientos y usos de las mismas**

30 Prioridad:

**04.04.2012 US 201261620405 P**

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

**23.03.2017**

73 Titular/es:

**PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS (100.0%)  
P.O. Box 420  
1327 Lysaker, NO**

72 Inventor/es:

**FRASER, DAVID, A. y  
GARRAS, ALEXIS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 606 392 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden ácidos grasos omega-3 y vitamina D para acné vulgar y/o eccema, y procedimientos y usos de las mismas

5 La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta (del inglés "*over the counter*", OTC), alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica que comprenden ácidos grasos omega-3 y vitamina D para su uso en la mejora de al menos un parámetro asociado con acné vulgar y/o eccema.

### Acné vulgar

10 El acné vulgar es una enfermedad multifactorial caracterizada por la queratinización ductal anómala que da como resultado comedogénesis, incremento en la producción de sebo dando como resultado seborrea, anomalías de la flora microbiana e inflamación. Dada la patogénesis multifactorial y la falta de comprensión de un factor desencadenante singular, se debe diseñar un tratamiento óptimo para actuar sobre múltiples vías.

15 La combinación de vitamina D por vía oral y al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), como se divulga en el presente documento, para la mejora de al menos un parámetro asociado con acné vulgar logra este objetivo, actuando simultáneamente sobre aspectos microbianos, inflamatorios y fibróticos de la enfermedad. Esto modificará la fase activa de la enfermedad mientras que también minimizará la desfiguración estética crónica asociada con deformidad cicatricial. Cada componente (lípidos omega-3 y vitamina D) ejerce efectos únicos aunque mixtos y complementarios.

### Eccema

20 El eccema es una forma de dermatitis, o inflamación de la epidermis, que también se puede denominar eccema de dermatitis y dermatitis eccematosa. El término eccema se aplica ampliamente a una variedad de afecciones cutáneas persistentes. Un diagnóstico de eccema a menudo implica dermatitis atópica (que es común en niños y adolescentes), pero, sin un contexto apropiado, se puede referir a cualquier tipo de dermatitis. Existen varios tipos diferentes de dermatitis, que comparten, en general, una reacción alérgica a alérgenos específicos.

25 En algunos casos, dermatitis y eccema son sinónimos, mientras que, en otros casos, dermatitis implica una afección aguda y eccema una crónica. A menudo, las dos afecciones se clasifican conjuntamente. Los términos "eccema" y "dermatitis" se usan de manera intercambiable en la presente solicitud. Estos incluyen sequedad y exantemas recurrentes que se caracterizan por uno o más de estos síntomas: eritema, edema cutáneo (hinchazón), prurito y sequedad, formación de costras, descamación, formación de ampollas, agrietamiento, supuración o sangrado. El exantema pruriginoso es particularmente apreciable en cabeza y cuero cabelludo, cuello, interior de los codos, detrás de las rodillas, y nalgas. Existen varios tipos de trastornos eccematosos, por ejemplo, eccema atópico, eccema asteatótico, eccema de contacto, eccema de contacto alérgico, eccema seborreico, eccema numular, ponfólice, dermatitis herpetiforme, dermatitis de estasis y neurodermatitis.

### ANTECEDENTES

35 El documento WO 03/017945 A2 se refiere a composiciones de ácidos grasos insaturados para su uso por mujeres y sus hijos durante las etapas de pre concepción, embarazo y lactancia para mejorar la salud de la mujer y del niño. Se proporcionan diferentes proporciones de ácidos grasos altamente insaturados (HUFA) omega-6 y HUFA omega-3 para las diferentes etapas. El HUFA omega-3 comprende al menos uno de DHA y el ácido docosapentaenoico (DPA) (n-3). El producto proporcionado es un alimento y la concentración de fuente de HUFA en el alimento varía de aproximadamente un 0,1 a un 20 %, y preferentemente los ácidos grasos totales comprenden de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 15 % de DHA. Los ejemplos proporcionan composiciones que comprenden ácidos grasos omega-6 (ácido araquidónico (ARA)), DHA y vitamina D en la cantidad de 200 UI, además de otras vitaminas y minerales. No existe ninguna enseñanza de que la composición comprenda una mezcla oleosa de ácidos grasos de un 25-100 por ciento de EPA y/o DHA. Además, no existe ninguna enseñanza ni sugerencia de uso de la composición en el tratamiento de problemas cutáneos, tales como acné/eccema.

El documento JP 2008 301780 A divulga un alimento para dermatitis atópica que comprende un xilooligosacárido ácido y una vitamina y/o un ácido graso poliinsaturado. No existe ningún indicio de que el alimento divulgado comprenda una mezcla oleosa de ácidos grasos de un 25-100 por ciento de EPA y/o DHA.

50 El documento US 2007/141138 se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden EPA y DHA, posiblemente en combinación con vitaminas o complementos herbarios. La formulación se puede usar en el tratamiento de una larga lista de diferentes enfermedades y trastornos, también dermatitis atópica. Sin embargo, no existe ninguna enseñanza o sugerencia en el documento US 2007/141138 de combinación de la mezcla oleosa de ácidos grasos con vitamina D en el tratamiento de la dermatitis atópica.

### SUMARIO

La presente divulgación se refiere a composiciones de complementos alimenticios, complementos dietéticos, complementos nutricionales, complementos de venta sin receta, alimentos para uso médico especial o complementos de calidad farmacéutica para mejorar al menos un parámetro asociado con acné vulgar.

5 La presente divulgación también se refiere a composiciones de complementos alimenticios, complementos dietéticos, complementos nutricionales, complementos de venta sin receta, alimentos para uso médico especial o complementos de calidad farmacéutica para mejorar al menos un parámetro asociado con eccema.

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para mejorar al menos un parámetro asociado con acné vulgar y/o eccema en un sujeto que necesita el mismo.

10 La presente divulgación también se refiere a un procedimiento para mejorar al menos un parámetro asociado con acné vulgar por la administración de una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica que comprende ácidos grasos omega-3 y vitamina D.

### DESCRIPCIÓN

15 La presente divulgación se refiere a composiciones de complementos alimenticios, complementos dietéticos, complementos nutricionales, complementos de venta sin receta, alimentos para uso médico especial o complementos de calidad farmacéutica para mejorar al menos un parámetro asociado con acné vulgar y/o eccema que comprende: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D.

20 La presente divulgación también se refiere a una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta (OTC), alimento para uso médico especial, complemento de calidad farmacéutica para al menos un aspecto de la salud cutánea elegido de: mejora de la salud cutánea en sujetos con acné, mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con acné que no presentan síntomas, mejora de la salud cutánea en sujetos con eccema, y mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con eccema que no presentan síntomas que comprende: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D, en la que el DHA está presente en una cantidad mayor de un 50% en peso, con relación al peso de los ácidos grasos totales en la mezcla oleosa de ácidos grasos.

25 La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para mejorar al menos un parámetro asociado con acné vulgar y/o eccema en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica que comprende: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D.

30 Los aspectos particulares de la divulgación se describen con mayor detalle a continuación. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se aclaran en el presente documento pretenden representar el significado dentro de la presente divulgación. La literatura científica y de patentes mencionada en el presente documento y referenciada anteriormente se incorpora de este modo por referencia. Los términos y definiciones proporcionados en el presente documento dominan, en caso de conflicto con los términos y/o definiciones incorporadas por referencia.

35 Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte lo contrario.

El término "aproximadamente" quiere decir que es casi lo mismo que un valor o número de referencia. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se debe entender que engloba, en general,  $\pm 10\%$  de una cantidad, frecuencia o valor especificado.

### 50 Mezcla oleosa de ácidos grasos y ácidos grasos omega-3

55 Las composiciones de la presente divulgación comprenden al menos una mezcla oleosa de ácidos grasos. La mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Como se usa en el presente documento, el término "mezcla oleosa de ácidos grasos" incluye ácidos grasos, tales como ácidos grasos insaturados (por ejemplo, monoinsaturados, poliinsaturados) o saturados, así como ésteres, ácidos libres, mono-, di- y triglicéridos, derivados, conjugados, precursores, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. En algunos modos de realización, la

mezcla oleosa de ácidos grasos comprende ácidos grasos, tales como ácidos grasos omega-3, en una forma elegida de éster etílico y triglicérido. En otros modos de realización, los ácidos grasos de la mezcla oleosa de ácidos grasos están en forma de ácido libre.

5 Como se usa en el presente documento, el término "ácidos grasos omega-3" incluye ácidos grasos omega-3 naturales y sintéticos, así como ésteres, ácidos libres, triglicéridos, derivados, conjugados (véase, por ejemplo, Zaloga *et al.*, publicación de solicitud de patente de EE. UU. N.º 2004/0254357, y Horrobin *et al.*, patente de EE. UU. N.º 6.245.811, cada una incorporada en el presente documento por referencia), precursores, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

10 La mezcla oleosa de ácidos grasos de acuerdo con la presente divulgación se puede derivar de aceites animales y/o aceites no animales. En algunos modos de realización de la presente divulgación, la mezcla oleosa de ácidos grasos se deriva de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas, aceite de origen vegetal y aceite microbiano. Los aceites marinos incluyen, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de kril, y composición lipídica derivada de pescado. Los aceites de origen vegetal incluyen, por ejemplo, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de semilla de mostaza y aceite de soja. Los aceites microbianos incluyen, por ejemplo, productos de Martek. En al  
15 menos un modo de realización de la presente divulgación, la mezcla oleosa de ácidos grasos se deriva de un aceite marino, tal como un aceite de pescado. En al menos un modo de realización, el aceite marino es un aceite de pescado purificado, tal como un aceite de atún purificado.

En algunos modos de realización de la presente divulgación, los ácidos grasos, tales como ácidos grasos omega 3, de la mezcla oleosa de ácidos grasos están esterificados, tales como ésteres alquílicos y adicionalmente, por  
20 ejemplo, ésteres etílicos. En otros modos de realización, los ácidos grasos se eligen de mono-, di-, y triglicéridos.

En algunos modos de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos se obtiene por una transesterificación del aceite corporal de una especie de pescado graso procedente de, por ejemplo, aceite de anchoa o atún, y procedimientos de purificación fisicoquímicos posteriores, incluyendo fraccionamiento de urea seguido de destilación molecular. En algunos modos de realización, la mezcla oleosa en bruto también se puede cometer a un  
25 procedimiento de separación para disminuir la cantidad de contaminantes ambientales y/o colesterol antes de la transesterificación.

En otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos se obtiene usando técnicas de cromatografía o extracción de CO<sub>2</sub> supercrítico, por ejemplo, para incrementar la concentración de EPA y DHA primarios a partir de concentrados de aceite de pescado.

30 La mezcla oleosa de ácidos grasos de la presente divulgación comprende ácidos grasos omega-3, tales como EPA y DHA. Además, por ejemplo, en algunos modos de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido. En otros modos de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende EPA y DHA en forma de ácido libre.

La mezcla oleosa de ácidos grasos de la presente divulgación puede comprender además al menos un ácido graso  
35 distinto de EPA y DHA. Los ejemplos de dichos ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA y ácidos grasos omega-6. Por ejemplo, en algunos modos de realización de la presente divulgación, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos un ácido graso elegido de ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido eicosatetraenoico y ácido octadecatetraenoico. Los ejemplos de otros ácidos grasos omega-3 y mezclas de los mismos englobados por la  
40 presente divulgación incluyen los ácidos grasos omega-3 como se define en Triglicéridos omega-3 de la Farmacopea Europea, Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 60 de la Farmacopea Europea, o la monografía Aceite de pescado rico en ácidos omega-3. En algunos modos de realización, el al menos un ácido graso distinto de EPA y DHA está en una forma elegida de éster etílico y triglicérido. En otros modos de realización, el al menos un ácido graso distinto de EPA y DHA está en forma de ácido libre.

45 Los ejemplos comerciales de ácidos grasos omega-3 adecuados para la presente divulgación que comprenden mezclas de ácidos grasos diferentes (por ejemplo, que pueden estar en forma de triglicéridos (TG), ésteres etílicos (EE), forma de ácido graso libre (FA) y/o como fosfolípidos) incluyen, pero no se limitan a: Incromega™ concentrados de aceite marino omega-3 tales como Incromega™ E1070, Incromega™ TG7010 SR, Incromega™ E7010 SR, Incromega™ TG6015, Incromega™ EPA500TG SR, Incromega™ E400200 SR, Incromega™ E4010,  
50 Incromega™ DHA700TG SR, Incromega™ DHA700E SR, Incromega™ DHA500TG SR, Incromega™ TG3322 SR, Incromega™ E3322 SR, Incromega™ TG3322, Incromega™ E3322, Incromega™ Trio TG/EE (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra); EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, EPAX5500EE, EPAX5500TG, EPAX5000EE, EPAX5000TG, EPAX6000EE; EPAX6000TG, EPAX6000FA, EPAX6500EE, EPAX6500TG, EPAX4510TG, EPAX1050TG, EPAX2050TG, EPAX 7010TG, EPAX7010EE,  
55 EPAX6015TG/EE, EPAX4020TG y EPAX4020EE (EPAX es una filial de propiedad total de la compañía noruega Austevoll Seafood ASA); concentrados de aceite de pescado EPA/DHA MEG-3® (Ocean Nutrition Canada); DHA FNO "Functional Nutritional Oil" y DHA CL "Clear Liquid" (Lonza); aceite de kril Superba™ (Aker); productos omega-3 que comprenden DHA producidos por Martek; aceite de kril Neptune (Neptune); productos de aceite de hígado de bacalao y concentrado de aceite de pescado antirreflujo (TG) producidos por Møllers; aceite de pescado omega-3

5 Lysi; mezcla de aceite de hígado de bacalao Seven Seas Triomega® (Seven Seas); omega-3 Fri Flyt (Vesterålen); productos Pronova PURE, tales como 200:500, 300:500, 240:600, 10:70, 10:70 EE/TG, 70:10 EE/TG, 50:30, 500:200 EE/TG, 400:200 EE/TG, 360:240 EE/TG, y 150:600 EE/TG, producidos por Pronova; Epadel™ por Mochida; y productos Omthera tales como 44-55 mg/g de EPA-FFA y 15-25 mg/g de DHA-FFA, Amarin; > 97 % de EPA-EE sin DHA-EE o >97 % en peso de EPA-EE y 0,5-4 mg/g; y MAXOMEGA y OMIVITAL producidos por BASF.

10 En algunos modos de realización de las composiciones de la presente divulgación, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos varía de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

En al menos un modo de realización de las composiciones divulgadas en el presente documento, la concentración en peso de DHA es mayor que la concentración en peso de EPA en la mezcla oleosa de ácidos grasos.

15 En otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende DHA puro, tal como >95 % de DHA, en forma de ácido graso libre o éster etílico. En al menos un modo de realización de este tipo, la mezcla oleosa de ácidos grasos no comprende EPA.

Aún en otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende EPA puro, tal como >95 % de EPA, en forma de ácido graso libre o éster etílico.

20 Todavía en otro modo de realización, DHA es el ácido graso predominante en la composición divulgada en este documento. Por ejemplo, el DHA está presente en una cantidad mayor de un 50 % en peso, con relación al peso de los ácidos grasos totales en la mezcla de ácidos grasos.

25 En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende una proporción en peso de EPA:DHA de 1,2:1 (aproximadamente 430-aproximadamente 495 mg/g de EPA: aproximadamente 347-aproximadamente 403 mg/g de DHA) y una cantidad total de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 de al menos aproximadamente 900 mg/g de ácidos grasos omega-3.

30 Las composiciones divulgadas actualmente pueden comprender además al menos un antioxidante. Los ejemplos de antioxidantes adecuados para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a,  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), calcio-EDTA disódico, acetatos de alfa-tocoferilo, butilhidroxitoluenos (BHT), y butilhidroxianisoles (BHA). Otros ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tales como ascorbato de sodio, ésteres farmacéuticamente aceptables de ácido ascórbico, incluyendo conjugados de ésteres de ácidos grasos, galato de propilo, ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ácido málico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sales de sulfito tales como sulfito de sodio y mezclas de los mismos.

35 Las composiciones divulgadas actualmente pueden comprender además al menos otra vitamina distinta de vitamina D. Los ejemplos de otras vitaminas adecuadas para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cinc y magnesio.

### Efectos antiinflamatorios/inmunomoduladores de EPA/DHA

El aporte complementario de EPA y DHA pueden tener efectos beneficiosos sobre el acné vulgar por varias razones relacionadas con sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

40 Los lípidos omega-3 tales como EPA y DHA son ligandos para el receptor alfa activado por el inductor de la proliferación de los peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ). PPAR- $\alpha$  puede ser importante en la regulación de la producción de sebo humano y el desarrollo del acné, ya que los estudios en sebocitos y las glándulas sebáceas en humanos indican que los agonistas de PPAR alteran la producción de lípidos sebáceos (véase Choi JY *et al.*, Propionibacterium acnes stimulates pro-matrix metalloproteinase-2 expression through tumor necrosis factor-alpha in human dermal fibroblasts, J Invest Dermatol. 2008 Abril, 128(4):846-54). La regulación de PPAR- $\alpha$  también puede modular la inflamación asociada con lesiones de acné inhibiendo la expresión de genes proinflamatorios.

Además, los productos de la lipoxigenasa, tales como el derivado de ácido araquidónico (AA), leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), están implicados en el desarrollo de lesiones de acné inflamatorio. Como sustrato alternativo para la 5-lipoxigenasa (5-LOX), el EPA genera el LTB<sub>5</sub> menos potente, y puede inhibir la producción de LTB<sub>4</sub> por medio de la inhibición competitiva tanto para PLA<sub>2</sub> como para 5-LOX y por disminución de la expresión de receptores de LTB<sub>4</sub>.

50 Adicionalmente, *P. acnes* induce la metaloproteinasas de matriz (MMP) en fibroblastos dérmicos humanos (hDF) a través de la ruta de NF-kappaB activada (véase Choi JY *et al.*, Propionibacterium acnes stimulates pro-matrix metalloproteinase-2 expression through tumor necrosis factor-alpha in human dermal fibroblasts, J Invest Dermatol. 2008 Abril; 128(4):846-54). Se sabe que tanto EPA como DHA inhiben de forma potente la activación inducida por lipopolisacáridos de NF-kappaB (véase Mullen A *et al.*, Anti-inflammatory effects of EPA and DHA are dependent upon time and dose-response elements associated with LPS stimulation in THP-1-derived macrophages, J Nutr

Biochem. 2010 Mayo; 21(5):444-50) y de este modo pueden inhibir la remodelación de la matriz patógena en la piel con acné. Como DHA es un inhibidor más potente de la activación de NF-kappaB, la presente divulgación proporciona un complemento con una proporción alta (<2) de DHA:EPA.

#### **Efectos antifibróticos de EPA/DHA**

- 5 Una consecuencia estética prolongada desafortunada del acné cuando la enfermedad en la fase activa se ha resuelto por sí sola es la deformidad cicatricial. Aunque se sabe poco sobre los efectos de EPA y DHA sobre los fibroblastos dérmicos, se ha demostrado que el tratamiento con EPA puede atenuar la fibrosis auricular, posiblemente por medio de reducciones en la fosforilación de ERK y la expresión de TGF-β1 (véase Kitamura K *et al.*, Eicosapentaenoic acid prevents atrial fibrillation associated with heart failure in a rabbit model, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Mayo;300(5):H1814-21). Además de los efectos profilácticos tras la formación de cicatrices relacionados con reducciones en la gravedad de la enfermedad en su fase activa, la presente divulgación proporciona además que EPA y DHA alterarán los procesos de cicatrización y atenuarán la formación de queloides o cicatrices hipertróficas.

#### **Composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica**

15 La presente divulgación proporciona una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, un complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o un complemento de calidad farmacéutica que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos. En algunos modos de realización, por ejemplo, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende menos de un 70 % de EPA y DHA en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, tal como menos de un 65 %, menos de un 60 %, menos de un 55 %, menos de un 50 %, menos de un 45 %, menos de un 40 %, o incluso menos de un 35 % en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos.

25 En algunos modos de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 95 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y EHA, de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 90 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 85 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA; en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 80 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 75 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 70 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, o de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 75 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos:

35 En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende aproximadamente un 60 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos.

En al menos otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende aproximadamente un 70 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos.

40 En al menos otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende aproximadamente un 80 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos.

En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de la que al menos un 95 % es EPA.

45 En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos, de la que al menos un 95 % es DHA. En al menos un modo de realización de este tipo, la mezcla oleosa de ácidos grasos no comprende EPA.

50 En al menos un modo de realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos varía de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:5. En al menos otro modo de realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos es de aproximadamente 1:7. Aún en otro modo de realización, la proporción en peso de EPA:DHA de la mezcla oleosa de ácidos grasos varía de aproximadamente 2:5 a aproximadamente 3:5.

55 En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente 80 a aproximadamente 130 mg/g de éster etílico o triglicérido de EPA y de aproximadamente 650 a 750 mg/g de éster etílico o triglicérido de DHA. En otro modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente 750 mg/g a aproximadamente 900 mg/g de ácidos grasos omega-3.

En al menos un modo de realización, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos aproximadamente un 60 % del al menos un ácido graso en forma de triglicérido, en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, y la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende una mayor cantidad de DHA que de EPA.

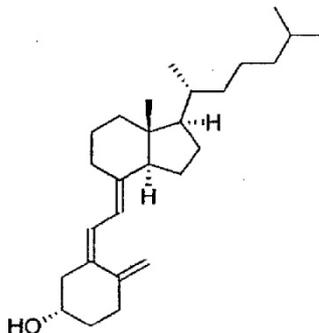
5 En al menos un modo de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica comprende una primera composición que comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y una segunda composición que comprende la vitamina D.

10 En otro modo de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica comprende una única composición que comprende la mezcla de aceite de ácidos grasos y la vitamina D.

### Vitamina D

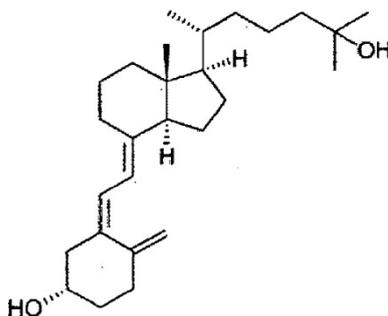
15 La vitamina D o calciferol, es el nombre general para un grupo de sustancias de tipo esteroideo, incluyendo vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol). Esta última es la forma natural usada para el aporte complementario de dosis baja.

El término "vitamina D" usado en el presente documento, quiere decir vitamina D<sub>3</sub>. La vitamina D<sub>3</sub> es un secosteroide. El nombre de la IUPAC es (3β, 5Z, 7E)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-3-ol. Otro nombre es 7-deshidrocolesterol activado. La estructura química de la vitamina D<sub>3</sub> es como sigue:

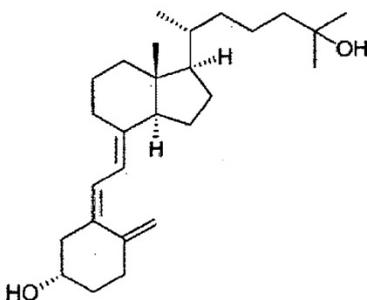


20 La vitamina D<sub>3</sub> se metaboliza por el hígado a 25(OH)D<sub>3</sub> (también conocida como 25-hidroxicolecalciferol, calcifediol o calcidiol), que a continuación se convierte por los riñones en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (también conocida como 1,25 dihidroxicolecalciferol, calcitriol, u hormona de la vitamina D activa). 25(OH)D<sub>3</sub>, la principal forma en circulación, tiene algo de actividad metabólica, pero 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> es la más activa metabólicamente.

La estructura química de 25(OH)D<sub>3</sub> es como sigue:



25 La estructura química de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> es como sigue:



La vitamina D, por ejemplo, se puede suspender o disolver en la mezcla oleosa de ácidos grasos, se puede encapsular o microencapsular en la mezcla oleosa de ácidos grasos, pulverizar sobre una cápsula que encapsula la mezcla oleosa de ácidos grasos, o cápsulas de tipo cápsula-en-cápsula.

- 5 La dosis diaria de vitamina D<sub>3</sub> puede variar de 400-6000 unidades internacionales (UI) opcionalmente dividida en 2-4 cápsulas o comprimidos o cualquier otra formulación de la composición de ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, en al menos un modo de realización, la dosis diaria de vitamina D<sub>3</sub> varía de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 UI o de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 4.000 UI.

#### Efectos antimicrobianos de la vitamina D<sub>3</sub>

- 10 Se sabe que la vitamina D<sub>3</sub> tiene potentes efectos inmunomoduladores y antimicrobianos (véase White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system, Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):21-9). El aporte complementario con vitamina D<sub>3</sub> estimula la generación de proteínas antimicrobianas (AMP), tales como catelicidina, que podría reducir potencialmente la proliferación de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Un factor patógeno central  
15 enfermedad infecciosa, se sugiere la importancia de *P. acnes* por el tratamiento antibiótico exitoso del acné y por la observación de que la presencia de cepas resistentes de *P. acnes* puede estar asociada con el fallo terapéutico.

- El hecho de que los receptores de la vitamina D (VDR) se expresen en tipos de células que desempeñan un papel en la patogénesis del acné vulgar (queratinocitos y sebocitos) apoya firmemente la posibilidad de que la vitamina D<sub>3</sub> por vía oral pueda ejercer efectos microbicidas que limiten la proliferación de *P. acnes*. Los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la vitamina D<sub>3</sub> ofrecen efectos terapéuticos adicionales limitando las respuestas inmunitarias a otros agentes inocuos tales como lípidos cutáneos y sus derivados metabólicos.  
20

#### Efecto sinérgico

- El tratamiento óptimo del acné vulgar requiere la selección de múltiples etapas relacionadas entre sí en el proceso de la enfermedad. Los efectos antimicrobianos de la vitamina D en combinación con los efectos antiinflamatorios/inmunomoduladores y antifibróticos de EPA y DHA logran esto limitando la proliferación de *P. acnes*, reduciendo las respuestas inflamatorias a *P. acnes* y otros agentes inocuos, y reduciendo la formación de cicatrices asociadas con la inflamación crónica.  
25

- Como muchas enfermedades cutáneas inflamatorias están asociadas tanto con un componente infeccioso como inflamatorio, por ejemplo, dermatitis seborreica y acné vulgar, el tratamiento ideal debería seleccionar ambos aspectos antimicrobianos y antiinflamatorios de la enfermedad. Como, a menudo, no queda claro en una serie de trastornos cutáneos si los cambios microbianos patógenos en la piel/glándula sebácea inician una respuesta inflamatoria o si una respuesta inflamatoria hiperactiva facilita los cambios microbianos, también tiene sentido seleccionar ambos componentes inflamatorios y microbianos de romper este ciclo de autoperpetuación. Por ejemplo, en el acné vulgar, los efectos antimicrobianos de la vitamina D podrían limitar la proliferación de *P. acnes*, mientras  
30 que los efectos antiinflamatorios/inmunomoduladores de EPA/DHA podrían reducir las respuestas inflamatorias a *P. acnes* y otros agentes inocuos. Los efectos antifibróticos de EPA/DHA también podrían reducir la formación de cicatrices asociados con inflamación crónica. El mismo principio se aplica a otros trastornos cutáneos en los que los procesos infecciosos/inflamatorios interactúan para crear un proceso de autoperpetuación crónica.  
35

#### Tratamiento habitual (común) del acné

- 40 La composición divulgada en el presente documento se puede administrar para reducir una dosificación del tratamiento habitual (común) del acné. Los tratamientos habituales (comunes) del acné incluyen, por ejemplo, tratamientos tópicos de venta sin receta, tratamientos tópicos con receta, antibióticos, antimicrobianos, retinoides, isotretinoína, anticonceptivos orales, tratamientos láser y fototerapias, y técnicas estéticas.

#### Tratamientos tópicos de venta sin receta

- 45 Los tratamientos tópicos de venta sin receta incluyen, por ejemplo, lociones. Las lociones para el acné pueden secar el aceite, destruir bacterias, y promover el desprendimiento de células cutáneas muertas. Las lociones de venta sin

receta son, en general, leves y pueden contener peróxido de benzoílo, azufre, resorcinol, ácido salicílico o azufre como su principio activo. Estos productos pueden ser útiles para el acné muy leve. Los medicamentos para el acné de venta sin receta pueden provocar efectos secundarios iniciales (tales como irritación, sequedad y descamación cutáneas) que a menudo mejoran después del primer mes de tratamiento.

## 5 Tratamientos tópicos con receta

Hoy en día se usan una variedad de medicamentos con receta para eliminar el acné. Se pueden recetar medicamentos tópicos (aplicados a la piel) para el acné leve a grave. Se necesita tratamiento sistémico (que actúa internamente) para tratar el acné grave y se puede usar para casos moderados. Estos medicamentos, que desempeñan un papel importante en el tratamiento del acné, combaten los diferentes factores que dan lugar al acné. Para lograr un control y resolución prolongados, los dermatólogos pueden combinar tratamientos. Lo siguiente describe los medicamentos con receta usados en los Estados Unidos para tratar el acné.

Los tratamientos tópicos disponibles con receta se pueden obtener por medio de un médico o dermatólogo. Tretinoína (Avita, Retin-A, otros), adapaleno (Differin) y tazaroteno (Tazorac, Avage) son ejemplos de productos tópicos con receta derivados de vitamina A. Actúan promoviendo el recambio celular y evitando la obstrucción de los folículos pilosos. También están disponibles una serie de antibióticos por vía tópica. Actúan destruyendo el exceso de bacterias cutáneas.

A menudo, se requiere una combinación de dichos productos para lograr resultados óptimos. Están disponibles una serie de medicamentos de combinación de peróxido de benzoílo y antibiótico, incluyendo combinaciones de dosis diferentes de peróxido de benzoílo y clindamicina (Benzaclin, Duac, Acanya) y peróxido de benzoílo y eritromicina (Benzamycin). Dapsone gel (Aczone) es un tratamiento para el acné moderno que es particularmente eficaz en el tratamiento del acné inflamatorio. Los tratamientos tópicos con receta para el acné pueden provocar efectos secundarios cutáneos, tales como escozor, quemazón, eritema o exfoliación.

### Antibióticos por vía oral

Para el acné moderado a grave, un tratamiento breve con antibióticos por vía oral con receta para reducir las bacterias y combatir la inflamación ha sido una base de tratamiento durante años. Al igual que los antimicrobianos por vía tópica, los antibióticos por vía oral actúan reduciendo la población de *P. acnes* (un factor contribuyente en el acné), que, a su vez, disminuye la inflamación. El tratamiento con antibióticos por vía oral, en general, comienza con una dosificación mayor, que se reduce a medida que se resuelve el acné. En general, los antibióticos se recetan durante seis meses o menos.

Dado que los antibióticos por vía oral se usaron por primera vez para tratar el acné, la resistencia a los antibióticos se ha incrementado significativamente en personas con acné, ya que con el tiempo, las bacterias *P. acnes* se pueden volver resistentes al antibiótico que se usa para tratar el mismo. Cuando se produce la resistencia, el acné ya no se controla. Se puede recetar otro tratamiento antibiótico o alternativo. Numerosos estudios apoyan la eficacia de los siguientes antibióticos de amplio espectro por vía oral, que se usan para tratar el acné en los Estados Unidos: eritromicina, tetraciclina y derivados.

La eritromicina es eficaz contra un amplio espectro de bacterias, incluyendo *P. acnes*. El efecto secundario más común es la irritación del tubo gastrointestinal.

Tetraciclina y derivados reducen las pápulas y pústulas (lesiones inflamatorias) del acné. Estos medicamentos no se deben tomar por niños menores de 8 años de edad, ya que pueden afectar al crecimiento y manchar los dientes. Tampoco los debe tomar una mujer que esté embarazada o amamantando. Durante el embarazo y la lactancia, las tetraciclinas pueden afectar al desarrollo de los huesos y dientes del niño, dando lugar a defectos en el esqueleto. Un régimen típico de tetraciclina para tratar el acné moderado a grave comienza con una dosis de 500 a 1000 miligramos al día, que se disminuye a medida que se produce mejora. Se puede continuar con un tratamiento de tetraciclina en dosis bajas prolongado durante muchos meses para suprimir el acné. Se pueden recetar dosis mayores para acné muy grave.

Dos derivados sintéticos de tetraciclina usados para tratar el acné son doxiciclina y minociclina. La doxiciclina resulta especialmente eficaz en el tratamiento del acné inflamatorio. Puede provocar sensibilidad al sol en algunos pacientes. La minociclina tiene una larga historia de uso en el tratamiento del acné. En el tratamiento del acné a menudo es eficaz que no haya respondido a otros antibióticos por vía oral. La minociclina también parece producir menos incidentes de resistencia a los antibióticos.

En la mayoría de casos, los medicamentos tópicos y antibióticos por vía oral se pueden usar conjuntamente. Los estudios han descubierto que el uso de peróxido de benzoílo tópico junto con antibióticos por vía oral puede reducir el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos. Los antibióticos pueden provocar efectos secundarios, tales como malestar de estómago, mareo o pigmentación de la piel. Estos medicamentos también incrementan la sensibilidad al sol de la piel y pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

### Antimicrobianos por vía tópica

Los antimicrobianos por vía tópica actúan inhibiendo las poblaciones de *P. acnes* y se usan para tratar a los pacientes con acné inflamatorio leve a moderadamente grave. Se pueden usar solos o combinados con un medicamento que actúa sobre otro factor que da lugar al acné aparte de *P. acnes*. Un dermatólogo puede determinar si un antimicrobiano por vía tópica es apropiado para un paciente y si es así, qué antimicrobiano por vía

5 tópica se debe recetar. Los antimicrobianos por vía tópica con receta usados para tratar el acné vulgar en los Estados Unidos incluyen:

Ácido azelaico. Producido de forma natural en la piel, el ácido azelaico se usa para tratar el acné inflamatorio y no inflamatorio leve a moderado. Se cree que el ácido azelaico elimina el acné reduciendo las poblaciones de *P. acnes*, disminuyendo el desprendimiento anómalo de células cutáneas y reduciendo la inflamación. También se ha

10 demostrado que este medicamento es eficaz en el tratamiento de las manchas oscuras que se desarrollan en algunos pacientes con acné con piel de color. El ácido azelaico es bien tolerado por la mayoría de la gente y se puede usar con seguridad durante años. Los efectos secundarios pueden incluir sequedad cutánea y aclaramiento de la piel donde se aplica.

Peróxido de benzoílo. El peróxido de benzoílo actúa destruyendo *P. acnes*. Sin embargo, no tiene ninguna capacidad antiinflamatoria. Está disponible en una amplia gama de concentraciones y se puede encontrar como gel, loción, limpiador, crema y lavado. Muchas preparaciones para el acné incluyen peróxido de benzoílo ya que la investigación muestra que el peróxido de benzoílo incrementa la eficacia de algunos medicamentos, como

15 eritromicina y clindamicina. Cuando se usa en combinación con antibióticos, el peróxido de benzoílo también reduce la probabilidad de que un paciente desarrolle resistencia al antibiótico. Los efectos secundarios más comunes son irritación cutánea, el potencial para decolorar cabello y tejidos, así como una posible reacción alérgica.

Clindamicina. Un antibiótico semisintético, la clindamicina por vía tópica, tiene una larga historia de éxito en el tratamiento del acné. Actúa reduciendo *P. acnes* y disminuyendo la inflamación. En forma tópica, se ha demostrado que la clindamicina es segura y se tolera bien. La sequedad e irritación cutáneas son posibles efectos secundarios. Es importante su uso como se indica para disminuir la resistencia bacteriana que se puede producir con el uso de

20 antibióticos.

Eritromicina. Este antibiótico por vía tópica es activo contra un amplio espectro de bacterias, incluyendo *P. acnes*. La eritromicina por vía tópica, que es un agente antimicrobiano y antiinflamatorio, se usa principalmente para tratar el acné. Cuando la eritromicina por vía tópica se combina con peróxido de benzoílo, se demuestra que la combinación es muy eficaz ya que el paciente obtiene el efecto de dos agentes antimicrobianos. Al igual que la clindamicina por

25 vía tópica, la eritromicina puede provocar sequedad y posible irritación cutáneas. Es importante su uso como se indica para disminuir la resistencia bacteriana que se puede producir con el uso de antibióticos.

Sulfacetamida de sodio. Un antibiótico por vía tópica que inhibe *P. acnes* y abre los poros tapados, sulfacetamida de sodio, es eficaz en el tratamiento del acné inflamatorio. Muchos productos que contienen sulfacetamida de sodio incluyen azufre. A algunos pacientes no les gusta el olor del azufre o su textura arenosa. Normalmente, los

30 productos más modernos que contienen azufre no tienen estos problemas.

### Retinoides por vía tópica

Recetados para tratar el acné que varía de leve a moderadamente grave, los retinoides por vía tópica son un derivado de la vitamina A y se consideran una piedra angular en el tratamiento del acné. Los retinoides actúan

35 destapando los poros y evitando que se formen comedones cerrados y comedones abiertos. Los retinoides por vía tópica pueden irritar la piel e incrementar la sensibilidad al sol por lo que es importante usar protección solar y seguir las instrucciones del dermatólogo para maximizar su eficacia. Un beneficio añadido en el uso de retinoides por vía tópica es que pueden ayudar a disminuir los signos del envejecimiento, tales como líneas finas y arrugas. Los retinoides por vía tópica recetados en la actualidad para el tratamiento del acné en los Estados Unidos incluyen:

Adapaleno. Un retinoide sintético aplicado como un gel o crema, adapaleno, destapa los poros y posee capacidades antiinflamatorias moderadas a potentes. La mejora se ve normalmente en de 8 a 12 semanas. Los efectos secundarios incluyen sequedad e irritación cutánea menor.

40

Tazaroteno. Un retinoide sintético disponible como gel o crema, actúa manteniendo los poros de la piel limpios y se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del acné. Este medicamento no se debe usar por mujeres que estén embarazadas, y se necesita una anticoncepción eficaz mientras se esté tomando tazaroteno ya que el medicamento

45 ha producido defectos congénitos en animales. La irritación cutánea es un posible efecto secundario.

Tretinoína. El primer retinoide desarrollado para uso tópico, tretinoína, es un retinoide natural. Actúan destapando gradualmente los poros y manteniéndolos destapados. En el pasado, a muchos pacientes la tretinoína les resultaba demasiado áspero para la piel; sin embargo, las formas más modernas están demostrando ser menos irritante. Los efectos secundarios incluyen eritema, descamación, sequedad, prurito y escozor. Si esto se produce, hable con el

50 dermatólogo que le recetó tretinoína ya que estos efectos secundarios se pueden controlar ajustando la cantidad aplicada y cuando se aplica.

### Isotretinoína

- 5 Para los quistes profundos, los antibióticos pueden no ser suficiente. La isotretinoína (Amnesteem, Claravis, Sotret) es un medicamento potente disponible para acné quístico que deja cicatriz o acné que no responde a otros tratamientos. Este medicamento está reservado para las formas más graves del acné. Es eficaz, pero las personas que lo toman se deben controlar rigurosamente por un dermatólogo debido a la posibilidad de efectos secundarios graves. La isotretinoína se asocia con defectos congénitos graves, por lo que no se puede tomar con total seguridad por mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas durante el transcurso del tratamiento o dentro de varias semanas de concluir el tratamiento. De hecho, el fármaco conlleva tales efectos secundarios potenciales graves que las mujeres en edad reproductiva deben participar en un programa de seguimiento aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos para recibir una receta para el medicamento.
- 10 La isotretinoína provoca comúnmente efectos secundarios (tales como sequedad de ojos, boca, labios, nariz y piel, así como prurito, hemorragia nasal, mialgias, sensibilidad al sol y mala visión nocturna). El fármaco también puede incrementar los niveles de triglicéridos y colesterol en la sangre y puede incrementar los niveles enzimáticos en el hígado. Además, la isotretinoína puede estar asociada con un incremento en el riesgo de depresión y suicidio. A pesar de que no se ha demostrado esta relación causal, los médicos permanecen alerta ante estos signos en personas que están tomando isotretinoína. Si se siente inusualmente triste o incapaz de sobrellevar las cosas al tomar este medicamento, informe a su médico de inmediato.

### Anticonceptivos por vía oral

- 20 Los anticonceptivos por vía oral, incluyendo una combinación de norgestimato y etinilestradiol (Ortho Tri-Cylen, Previfem, otros), pueden mejorar el acné en las mujeres suprimiendo las glándulas sebáceas hiperactivas y se pueden usar como tratamiento para el acné prolongado. Sin embargo, los anticonceptivos por vía oral pueden provocar otros efectos secundarios (tales como cefalea, mastalgia, náuseas y depresión. La complicación potencial más grave es un ligero incremento en el riesgo de cardiopatías, hipertensión arterial y coágulos sanguíneos. Por tanto, los anticonceptivos por vía oral no se deben recetar a mujeres que fuman, tienen un trastorno de coagulación sanguínea, son mayores de 35 años o tienen antecedentes de migraña (sin el consejo de un ginecólogo).

### 25 Tratamientos láser y fototerapias

- 30 Los tratamientos láser y fototerapias llegan a las capas más profundas de la piel sin dañar la superficie cutánea. Se cree que el tratamiento láser daña las glándulas de grasa (sebáceas), provocando que produzcan menos grasa. La fototerapia se dirige a las bacterias que provocan la inflamación del acné. Estos tratamientos también pueden mejorar la textura de la piel y reducir la aparición de cicatrices. Se necesita más investigación para comprender el uso más eficaz de tratamientos láser y fototerapias en el tratamiento del acné, y los expertos recomiendan actualmente estos enfoques como tratamiento independiente solo en personas que no pueden tolerar los medicamentos para el acné aprobados. Estos tratamientos pueden ser incómodos y pueden provocar problemas cutáneos temporales que imitan una quemadura grave.

### Técnicas estéticas

- 35 Las técnicas estéticas tales como quimioabrasiones y microdermoabrasión pueden ser útiles para controlar el acné. Estas técnicas estéticas - que tradicionalmente se han usado para reducir la aparición de líneas finas, lesiones solares y cicatrices faciales menores - son más eficaces cuando se usan en combinación con otros tratamientos para el acné. Pueden provocar eritema grave temporal, descamación y formación de ampollas, y decoloración prolongada de la piel.

### 40 Inyección de corticoesteroides interlesional

- 45 También está disponible la inyección de corticoesteroides interlesional. Cuando se inflama gravemente un quiste de acné, existe una gran probabilidad de que se rompa y pueda dar lugar a deformidad cicatricial. Para tratar estos quistes gravemente inflamados y evitar la deformidad cicatricial, los dermatólogos pueden inyectar en dichos quistes un corticoesteroide mucho más diluido. Esto reduce la inflamación y promueve la cicatrización. Una inyección de corticoesteroides interlesional actúa "fundiendo" el quiste durante un período de 3 a 5 días.

### FORMAS

- 50 Las composiciones divulgadas actualmente se pueden administrar, por ejemplo, en forma de cápsula, comprimido, polvo, sobre o cualquier otra forma adecuada para la administración de fármacos. La forma de dosificación puede tener cualquier forma, adecuada para la administración oral, tal como forma esférica, ovalada, elipsoide, con forma cúbica y/o forma irregular. Las formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica y pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

### Cápsula de gelatina o comprimido

- 55 En algunos modos de realización de la presente divulgación, las composiciones están en forma de cápsula o comprimido. El material que forma la pared de la cápsula puede comprender, por ejemplo, gelatina o polisacáridos distintos de alginato. En al menos un modo de realización, la cápsula es una cápsula de gelatina o gelatina de

pescado. Las cápsulas pueden ser cápsulas duras o cápsulas blandas. La cápsula puede ser una cápsula de tipo cápsula-en-cápsula.

Un ejemplo de una cápsula de tipo "cápsula-en-cápsula" es DuoCap™, el único sistema de doble cápsula patentado disponible en la industria farmacéutica y nutricional. DuoCap implica técnicas de llenado de líquido especializadas usando un equipo de llenado de diseño personalizado que permite la inserción de una cápsula más pequeña llenada previamente en una cápsula más grande, llenada con líquido. La cápsula interna más pequeña puede contener una formulación líquida o bien semisólida y, de acuerdo con los requisitos de formulación o producto, cualquiera o ambas cápsulas pueden ser de gelatina o composición de HPMC y se pueden recubrir, en caso necesario. DuoCap™ se ha comercializado con éxito por Encap y es adecuado tanto para uso farmacéutico como nutricional.

10 Cuando la forma de dosificación está en forma de comprimidos, los comprimidos pueden ser, por ejemplo, comprimidos disgregantes, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, comprimidos de bucodispersión rápida, y/o minicomprimidos. Las formulaciones de comprimidos se describen, por ejemplo, en la publicación de patente WO 2006/000229. En algunos modos de realización de la presente divulgación, los comprimidos comprenden Neusilin (por ejemplo, aluminometasilicato de magnesio).

15 Cuando la cápsula es una cápsula de gelatina, la gelatina se puede elegir de gelatina tipo A, gelatina tipo B, o mezclas de las mismas. La gelatina se produce por destrucción de estructuras secundarias y, en cierto grado, mayores en el colágeno (Babel, 1996). Las gelatinas pueden ser de tipo A o B, dependiendo del tipo de pretratamiento al que se ha sometido el tejido de colágeno. Existen varios procedimientos por los que el colágeno se procesa a gelatina, pero los dos más comunes, como se indica anteriormente, son los pretratamientos ácidos y alcalinos, seguidos de extracciones. La gelatina tipo A se obtiene a partir de piel animal, normalmente piel, o cuero, porcino, o de bovino, cerdo y otros animales, pretratada con ácido. La materia prima se deja en un ácido a remojo durante 10-30 horas dependiendo de la naturaleza de la reserva de colágeno. La gelatina tipo B se deriva de materias primas de colágeno sometidas a pretratamiento alcalino. El procedimiento alcalino se usa principalmente en cuero bovino y fuentes de colágeno óseo donde el animal es relativamente viejo en la matanza (FRANCIS, F. J. 1999. *Gelatin. Wiley Encyclopedia of Food Science and Technology*. 2ª ed.: John Wiley & Sons). La reserva de colágeno se deja en tinas para encalado durante periodos de 3-10 semanas dependiendo de la naturaleza de la reserva y la temperatura ambiente.

Las cápsulas y/o comprimidos de la presente divulgación pueden comprender al menos un recubrimiento. Dichos recubrimientos pueden retrasar la liberación de la cápsula o comprimido (por ejemplo, la liberación del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA) durante un período predeterminado. Por ejemplo, el al menos un recubrimiento puede permitir que la forma de dosificación pase a través del estómago sin someterse al ácido del estómago o jugos gástricos para proporcionar una liberación retardada del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA fuera del estómago. En algunos modos de realización, las cápsulas y/o comprimidos liberan menos de un 30 % del al menos un ácido graso total elegido de EPA y DHA en el estómago, tal como menos de un 25 %, menos de un 20 %, menos de un 15 %, o menos de un 10 %.

En algunos modos de realización, el al menos un recubrimiento se elige de recubrimientos entéricos, subcapas, capas superiores, y combinaciones de los mismos. El término "subcapa" como se usa en el presente documento quiere decir una capa de recubrimiento situada entre el material de pared de cápsula (por ejemplo, pared de gelatina) o la superficie del comprimido y un recubrimiento entérico. El término "capa superior", como se usa en el presente documento quiere decir una capa de recubrimiento sobre un recubrimiento entérico que cubre el material de pared de cápsula o la superficie del comprimido. La composición química de las subcapas y capas superiores puede variar dependiendo de la composición global de la cápsula o comprimido. Los materiales típicos para las subcapas y capas superiores divulgadas actualmente incluyen agentes formadores de película tales como polisacáridos, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa.

En modos de realización de la presente divulgación, las cápsulas y/o comprimidos comprenden al menos un recubrimiento entérico. En algunos modos de realización, las cápsulas y/o comprimidos comprenden al menos un recubrimiento entérico y al menos una capa superior sobre el al menos un recubrimiento entérico. En otros modos de realización, las cápsulas y/o comprimidos comprenden al menos un recubrimiento entérico y al menos una subcapa entre la pared de cápsula o la superficie del comprimido y el al menos un recubrimiento entérico. Todavía en otros modos de realización, las cápsulas y/o comprimidos comprenden al menos un recubrimiento entérico, al menos una subcapa entre la pared de cápsula o la superficie del comprimido, y al menos una capa superior sobre el al menos un recubrimiento entérico. En algunos modos de realización, al menos una de la(s) subcapa(s) y/o capa(s) superior(es) comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunos modos de realización, la al menos una subcapa comprende un sellador. Los selladores adecuados pueden comprender, por ejemplo, agentes permeables o solubles tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y goma xantana. Se pueden añadir otros agentes para mejorar la procesabilidad del sellador o capa de barrera. Dichos agentes incluyen talco, sílice coloidal, poli(alcohol vinílico), dióxido de titanio, sílice micronizada, sílice de combustión, monoestearato de glicerol, trisilicato de magnesio y estearato de magnesio, o una mezcla de los mismos. El sellador o capa de barrera se puede aplicar a partir de solución (por ejemplo, acuosa) o suspensión usando cualquier medio conocido, tal como un recubridor de lecho

fluidizado (por ejemplo, recubrimiento Wurster) o un sistema de recubrimiento con tambores. Los selladores o barreras adecuados incluyen, por ejemplo, productos Opadry® tales como Opadry® II disponible de Colorcon.

En algunos modos de realización, el al menos un recubrimiento es independiente del pH. Los recubrimientos con perfiles independientes del pH, en general, se desgastan o se deshacen después de un período predeterminado, y el período, en general, es directamente proporcional al grosor del recubrimiento. En otros modos de realización, el al menos un recubrimiento es dependiente del pH. Los recubrimientos con perfiles dependientes del pH, en general, pueden mantener su integridad mientras están en el pH ácido del estómago, pero se desgastan o se deshacen tras entrar en el intestino superior más básico. En algunos modos de realización, el al menos un recubrimiento es insoluble a un pH por debajo de aproximadamente 5 y soluble a un pH por encima de aproximadamente 6.

Los ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados para la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, gelatina, agentes formadores de película, polímeros y copolímeros. Los ejemplos de polímeros y copolímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros y copolímeros a base de acrilato (por ejemplo, ácido metacrílico, copolímeros entre ácido metacrílico y metacrilato de metilo, copolímeros entre ácido metacrílico y acrilato de metilo, copolímeros entre ácido metacrílico y metacrilato de etilo, y copolímeros entre ácido metacrílico y acrilato de etilo) y polímeros y copolímeros a base de polisacárido y/o celulosa (por ejemplo, ftalato-acetato de celulosa, ftalato-hidroxipropilmetilcelulosa, y succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa). Otros polímeros incluyen, por ejemplo, poli(ftalato-acetato de vinilo). Los materiales adicionales adecuados para el al menos un recubrimiento incluyen compuestos ácidos farmacéuticamente aceptables que no se pueden disolver al pH bajo en el estómago, pero se pueden disolver a pH mayor en la parte inferior del aparato digestivo.

Los ejemplos comercialmente disponibles de polímeros adecuados para la presente divulgación incluyen productos EUDRAGIT® de Evonik. Los polímeros EUDRAGIT® son sustancias de lacas poliméricas a base de acrilatos y/o metacrilatos, y pueden ser independientes del pH o dependientes del pH.

Por ejemplo, EUDRAGIT® RL y Eudragit® RS son resinas acrílicas que comprenden copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario. Los grupos amonio están presentes como sales y dan lugar a la permeabilidad de las películas de laca. EUDRAGIT® RL y Eudragit® RS son libremente permeables (RL) y ligeramente permeables (RS), respectivamente, independientes del pH. Los polímeros se hinchan en agua y jugos gástricos, de manera independiente del pH. En el estado hinchado, son permeables al agua y a compuestos activos disueltos. Los ejemplos específicos incluyen EUDRAGIT® RL 30D, EUDRAGIT® RL PO, EUDRAGIT® RL 100, EUDRAGIT® RL 12,5, EUDRAGIT® RS 30D, EUDRAGIT® RS PO, EUDRAGIT® RS 100, y EUDRAGIT® RS 12,5. Los ejemplos adicionales de polímeros independientes del pH incluyen EUDRAGIT® E 100, EUDRAGIT® E 12,5, y EUDRAGIT® E PO. En al menos un modo de realización de la presente divulgación, el al menos un recubrimiento comprende EUDRAGIT® RS 30D.

Además, por ejemplo, EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S son polímeros aniónicos sintetizados a partir de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico. Son insolubles en ácidos y agua pura, y se vuelven solubles en condiciones neutras a débilmente alcalinas. La permeabilidad de EUDRAGIT® L y EUDRAGIT® S es dependiente del pH. Por encima de pH 5,0, los polímeros se vuelven cada vez más permeables. Los ejemplos específicos incluyen EUDRAGIT® L100-55, EUDRAGIT® L30D-55, EUDRAGIT® L100, EUDRAGIT® L100 12,5, EUDRAGIT® S100, EUDRAGIT® S12,5, y EUDRAGIT® FS 30D. Los ejemplos adicionales de polímeros dependientes del pH incluyen EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT® E 12,5, y EUDRAGIT® PO. En al menos un modo de realización de la presente divulgación, el al menos un recubrimiento comprende EUDRAGIT® L100-55.

El al menos un recubrimiento puede comprender al menos un plastificante. Los plastificantes pueden, por ejemplo, mejorar las propiedades mecánicas de materiales sensibles al pH del al menos un recubrimiento. Los plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, citrato de trietilo, triacetina, polietilenglicoles, propilenglicol, ftalatos, sorbitol y glicerina. La cantidad de plastificante puede variar dependiendo de la composición química del al menos un recubrimiento y la composición química y tamaño de la cápsula o comprimido. En algunos modos de realización, por ejemplo, la cantidad de plastificante varía de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 60 % en peso del al menos un recubrimiento.

La cantidad de material de recubrimiento o el grosor del al menos un recubrimiento puede variar dependiendo de las composiciones químicas y el número de capas de recubrimiento diferentes, y composición química, tamaño y conformación de la cápsula o el comprimido. En términos generales, el recubrimiento debe ser suficiente grueso para evitar la liberación sustancial del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA en el estómago, pero además no contribuir significativamente al tamaño de la cápsula o comprimido. En algunos modos de realización de la presente divulgación, el grosor del al menos un recubrimiento varía de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 2 mm, tal como de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 1 mm. En algunos modos de realización, el al menos un recubrimiento comprende de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % del material formador de pared de cápsula seca (por ejemplo, gelatina).

Las cápsulas de acuerdo con la presente divulgación se pueden fabricar en condiciones de oxígeno bajas para inhibir la oxidación durante el procedimiento de fabricación. Las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, por encapsulación directa usando procedimientos estándar conocidos en la técnica. Los ejemplos de dichos

procedimientos incluyen, pero no se limitan a, procedimientos de coacervación simple (véanse, por ejemplo, los documentos ES 2009346, EP 0052510 y EP 0346879), procedimientos de coacervación complejos (véase, por ejemplo, el documento GB 1393805), procedimientos de doble emulsión (véase, por ejemplo, el documento US 4.652.441), procedimientos de emulsión simple (véase, por ejemplo, el documento US 5.445.832), y procedimientos de evaporación de disolvente (véase, por ejemplo, el documento GB 2209937). Estos procedimientos pueden proporcionar, por ejemplo, un procesamiento continuo y flexibilidad de tamaño de lote. La presente divulgación proporciona además cápsulas preparadas previamente de recubrimiento (por ejemplo, cápsulas de gelatina que comprenden una mezcla oleosa de ácidos grasos). El recubrimiento de las cápsulas preparadas previamente se puede realizar, por ejemplo, pulverizando tal como usando técnicas de secado por pulverización o pulverizando en un tambor de recubrimiento que comprende cápsulas preformadas, o sumergiendo las cápsulas en soluciones de recubrimiento.

En algunos modos de realización de la presente divulgación, el contenido de llenado de cápsula varía de aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,6 g. Por ejemplo, en algunos modos de realización, el contenido de llenado de cápsula varía de aproximadamente 0,4 g a aproximadamente 1,3 g, o de aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 1,2 g.

### Cápsula de alginato

En al menos un modo de realización, la composición divulgada en el presente documento está en forma de una cápsula de una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato. En al menos un modo de realización, la carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato encapsula al menos una emulsión, comprende al menos una fase oleosa, la al menos una fase oleosa comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y al menos un tensioactivo, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos un 50 % en peso de la emulsión, y la emulsión no comprende mucílago de membrillo.

Como se usa en el presente documento, "alginato" incluye ácido algínico y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y se refiere en general a un copolímero que comprende los residuos  $\beta$ -D-manuronato (M) enlazado en (1-4) y su epímero en C-5  $\alpha$ -L-guluronato (G). Los ejemplos no limitantes de sales de alginato adecuadas para la divulgación en el presente documento incluyen sales de alginato de calcio, estroncio, bario o aluminio. En un modo de realización, alginato comprende M-alginato todo o en parte. En otro modo de realización, alginato comprende G-alginato todo o en parte. En otro modo de realización, alginato comprende una combinación de M-alginato y G-alginato. En al menos un modo de realización, el alginato tiene un contenido de G de al menos un 30 % en peso. En otros modos de realización, el alginato tiene un contenido que varía de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 80 % en peso.

En al menos un modo de realización, la carcasa de alginato logra una administración de liberación retardada del al menos un ácido graso elegido de EPA y DHA después de su administración a un sujeto.

En algunos modos de realización de la presente divulgación, la carcasa de alginato comprende además agentes colorantes, estabilizantes, agentes edulcorantes, plastificantes y/o endurecedores.

Otros polímeros que se contempla que comprenden la carcasa de la cápsula incluyen poliésteres, poliácridatos, policianoacrilatos, polisacáridos, polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Otros polímeros pueden incluir, por ejemplo, gelatina, carboximetilcelulosa, alginatos, carrageninas, pectinas, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metilacrilico (Eudragit® Land S), copolímeros de metacrilato de dimetilaminoetilo (Eudragit E), copolímeros de metacrilato de trimetilamonioetilo (por ejemplo, Eudragit® RL y RS), polímeros y copolímeros de ácidos láctico y glucólico, y mezclas de los mismos. En un modo de realización, el polímero comprende un aditivo plastificante, tal como, por ejemplo, pero no limitado a, citrato de trietilo, ftalato de butilo, y mezclas de los mismos. Otros aditivos se pueden incorporar opcionalmente para mejorar y/o facilitar el procedimiento de encapsulación, tales como, por ejemplo, agentes fluidizantes, tales como talco.

Las cápsulas de una pieza de la presente divulgación pueden comprender al menos un excipiente. Por tanto, el al menos un excipiente se puede elegir de, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, monohidrato de lactosa, lecitina, celulosa microcristalina, poli(alcohol vinílico), povidona, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

Los tensioactivos se pueden elegir de, por ejemplo, acetatos de glicerol y ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados, tales como acetina, diacetina, triacetina, y/o mezclas de las mismas. Los ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilados adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos acetilados, diglicéridos acetilados, y/o mezclas de los mismos.

Además, el tensioactivo se puede elegir de ésteres de ácidos grasos de glicerol, tales como, por ejemplo, los que comprenden un componente de ácido graso de aproximadamente 6-22 átomos de carbono. Los ésteres de ácidos grasos de glicerol se pueden elegir de monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y/o mezclas de los mismos. Los ésteres de ácidos grasos de glicerol adecuados incluyen monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos de cadena media

con ácidos grasos que tienen de aproximadamente 6-12 átomos de carbono, y/o mezclas de los mismos. Capmul® MCM (mono- y diglicéridos de cadena media) es un ejemplo.

5 El al menos un tensioactivo se puede elegir de ésteres de propilenglicol. Por ejemplo, los ésteres de propilenglicol incluyen, pero no se limitan a, carbonato de propileno, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol acetilados, monoésteres de ácidos grasos de propilenglicol, diésteres de ácidos grasos de propilenglicol, y mezclas de los mismos. Los ácidos grasos pueden comprender, por ejemplo, aproximadamente 6-22 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres de propilenglicol incluyen, pero no se limitan a, monocaprilato de propilenglicol (Capryol®), dicaprilato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, y mezclas de los mismos.

10 El al menos un tensioactivo se puede elegir de ésteres de etilenglicol, tales como, por ejemplo, monoacetatos monoetilenglicol, ésteres de dietilenglicol, ésteres de polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Los ejemplos adicionales incluyen monoacetatos de etilenglicol, diacetatos de etilenglicol, monoésteres de ácidos grasos de etilenglicol, diésteres de ácidos grasos de etilenglicol, y mezclas de los mismos. Además, los ésteres de etilenglicol se pueden elegir de monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Los ésteres de etilenglicol se pueden obtener a partir de la transesterificación de polietilenglicol y un triglicérido, un aceite vegetal, y/o mezcla de los mismos, e incluyen, por ejemplo, los comercializados como Labrafil® y Labrasol®. Los ésteres de ácidos grasos-polioxietileno-sorbitán (también llamados polisorbatos), por ejemplo, de 4 a 25 restos alquileo, por ejemplo, ésteres de monolaurilo, trilaurilo, palmitilo, estearilo y oleilo, incluyendo, por ejemplo, Tween®.

20 Un grupo de tensioactivos adecuados incluye monocaprilato de propilenglicol, mezclas de ésteres de glicerol y polietilenglicol de ácidos grasos largos, aceites de ricino polietoxilados, etoxilatos de nonilfenol (Tergitol®), ésteres de glicerol, glicéridos de oleoil-macrogol, monolaurato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, copolímero de polietileno-polipropilenglicol, y monooleato de polioxietileno-sorbitán.

25 Los disolventes hidrófilos que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, por ejemplo, un alcohol miscible en agua tal como etanol absoluto, y/o glicerol. Otros alcoholes incluyen glicoles, por ejemplo, cualquier glicol obtenible a partir de un óxido tal como óxido de etileno, por ejemplo, 1,2-propilenglicol. Otros ejemplos no limitantes incluyen polioles, por ejemplo, un polialquilenglicol; por ejemplo, polialquilen(C<sub>2-3</sub>)glicol. Un ejemplo no limitante es un polietilenglicol. El componente hidrófilo puede comprender un N-alquilpirolidona, tal como, pero sin limitarse a, N-(alquil C<sub>1-14</sub>)pirolidona, por ejemplo, N-metilpirolidona, tri(alquil C<sub>1-4</sub>)citrato, por ejemplo, citrato de trietilo, dimetilisorbida, ácido (Csc13)alcanoico, por ejemplo, ácido caprílico y/o carbonato de propileno. El disolvente hidrófilo puede comprender un componente principal o único, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, alcohol C1-4, por ejemplo, etanol, o de forma alternativa, un cocomponente, por ejemplo, que se puede elegir de éteres inferiores parciales o alcanoles inferiores. Los éteres parciales adecuados incluyen, por ejemplo, Transcutol® (que tiene la fórmula C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-[O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-OH), Glycofurol® (también conocido como éter de polietilenglicol de alcohol tetrahidrofurfurílico), o alcanoles inferiores tales como etanol, tal como, por ejemplo, acetatos de glicerol y ésteres de ácidos grasos de glicerol acetilado.

30 En al menos un modo de realización de la presente divulgación, las cápsulas son de una pieza y comprenden una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido, y, opcionalmente, un recubrimiento sobre dicha membrana de gel. La membrana de gel de polisacárido puede ser iónica. En algunos modos de realización, las cápsulas de una pieza encapsulan una fase oleosa que comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos, agua, y al menos un tensioactivo. En algunos modos de realización, la fase oleosa es una emulsión, tal como una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, o una emulsión de agua en aceite en agua. De acuerdo con algunos modos de realización de la presente divulgación, la mezcla oleosa de ácidos grasos está presente en una cantidad de al menos un 50 % en peso de la emulsión, tal como al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, o incluso al menos un 90 % en peso de dicha emulsión. En al menos algunos modos de realización, las cápsulas de una pieza no comprenden mucílago de membrillo.

35 En algunos modos de realización, la membrana de gel de polisacárido comprende además al menos una primera película secundaria elegida de ftalato-acetato de celulosa, succinato-acetato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroxixelulosa, poli(ftalato-acetato de vinilo), poli(acetato-butirato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-anhídrido maleico, copolímero de estireno-monoéster-maleico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-acrilato de octilo, alginato de propilenglicol, poli(alcohol vinílico), carrageninas, pectinas, quitosanos, goma guar, goma arábiga, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, almidones, y maltodextrinas.

40 En algunos modos de realización de la presente divulgación, la membrana de gel de polisacárido que comprende las cápsulas de una pieza es una membrana de gel iónica que comprende al menos uno de alginato, alginato de propilenglicol, y pectina. Dicho al menos uno de alginato, alginato de propilenglicol y pectina puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, de la que ejemplos no limitativos incluyen sales de calcio, estroncio, bario o aluminio. El polisacárido iónico de las cápsulas de una pieza divulgadas actualmente pueden comprender un alginato que tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 20.000 Dalton a

aproximadamente 500.000 Dalton, tal como de aproximadamente 50.000 Dalton a aproximadamente 500.000 Dalton, o de aproximadamente 100.000 Dalton a aproximadamente 500.000 Dalton, o de aproximadamente 150.000 Dalton a aproximadamente 500.000 Dalton, o de aproximadamente 20.000 Dalton a aproximadamente 200.000 Dalton, o de aproximadamente 20.000 Dalton a aproximadamente 100.000 Dalton, o de aproximadamente 30.000 Dalton a aproximadamente 80.000 Dalton, o de aproximadamente 30.000 Dalton a aproximadamente 60.000 Dalton, o incluso que varía de aproximadamente 30.000 Dalton a aproximadamente 40.000 Dalton. En algunos modos de realización de la presente divulgación, el polisacárido iónico comprende una mezcla de dos componentes de alginato, tal como una mezcla de (i) un alginato que tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 30.000 Dalton a aproximadamente 40.000 Dalton; y (ii) un alginato que tiene un peso molecular promedio en peso que varía de aproximadamente 150.000 Dalton a aproximadamente 500.000 Dalton. En dichos modos de realización, la proporción de (i) a (ii), (i):(ii), puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 16.

Las cápsulas de una pieza divulgadas actualmente pueden estar en una conformación distinta de la esférica. Por ejemplo, en algunos modos de realización de la presente divulgación, las cápsulas de una pieza son oblongas, ovaladas o cilíndricas. Las cápsulas de una pieza pueden ser húmedas o secas.

El grosor de la película de gel de polisacárido que comprende la carcasa de alginato de las cápsulas de una pieza divulgadas actualmente puede variar de aproximadamente 0,01 milímetros a aproximadamente 50 milímetros. La película de gel de polisacárido puede ser húmeda o seca. En algunos modos de realización, el grosor de la película de gel de polisacárido varía de aproximadamente 0,3 milímetros a aproximadamente 4 milímetros. En algunos modos de realización, el grosor de la película de gel de polisacárido varía de aproximadamente 0,04 milímetros a aproximadamente 0,5 milímetros.

Las cápsulas de una pieza de acuerdo con la presente divulgación pueden tener un diámetro de cápsula húmeda que varía de aproximadamente 0,5 milímetros a aproximadamente 50 milímetros, tal como de aproximadamente 1 milímetro a aproximadamente 40 milímetros, en el que la membrana de gel tiene un grosor que varía de aproximadamente 0,1 milímetros a aproximadamente 5 milímetros, tal como de aproximadamente 0,3 milímetros a aproximadamente 4 milímetros.

En algunos modos de realización, la cápsula de una pieza se seca, y la membrana de gel es una película de gel de polisacárido seca en la superficie exterior que constituye hasta un 10 % en peso de la cápsula de una pieza secada. En algunos modos de realización, la cápsula seca tiene un diámetro que varía de aproximadamente 0,5 milímetros a aproximadamente 35 milímetros, en la que la película de gel de polisacárido seca tiene un grosor que varía de aproximadamente 0,01 milímetros a aproximadamente 5 milímetros. En algunos modos de realización, el grosor de la película de gel de polisacárido seca varía de aproximadamente 0,04 milímetros a aproximadamente 0,5 milímetros.

De acuerdo con al menos un modo de realización, una emulsión de aceite en agua se encapsula en cápsulas de una pieza para su administración oral. Las cápsulas de una pieza también se pueden conocer en general como cápsulas blandas.

Las cápsulas de una pieza de la presente divulgación se pueden preparar, por ejemplo, por un procedimiento divulgado en el documento WO 2003/084516, que comprende: (A) preparar una emulsión que comprende aceite, agua, un emulsionante, y al menos uno de una sal de metal monovalente soluble en agua, sal de metal polivalente, y un ácido, en la que el aceite está presente en una cantidad de al menos un 50 % en peso de la emulsión; y (b) añadir al menos una porción de la emulsión a un baño de gelificación acuosa que comprende al menos un polisacárido iónico, encapsulando de este modo la al menos una porción de la emulsión en una membrana de gel de polisacárido, y, opcionalmente, (c) secar las cápsulas resultantes.

En un modo de realización de la presente divulgación, la al menos una sal de metal polivalente es cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ) y el al menos un polisacárido iónico es alginato. En un modo de realización, el alginato es M-alginato todo o en parte. En un modo de realización, el alginato es G-alginato todo o en parte. En un modo de realización, el alginato es una mezcla de M-alginato y G-alginato.

#### Procedimientos o usos

La presente divulgación engloba además procedimientos de mejora de al menos un parámetro asociado con acné vulgar y/o eccema en un sujeto que lo necesita. Las composiciones de complementos alimenticios, complementos dietéticos, complementos nutricionales, complementos de venta sin receta, alimentos para uso médico especial o complementos de calidad farmacéutica divulgadas actualmente se pueden administrar, por ejemplo, en forma de cápsula, comprimido o cualquier otra forma adecuada para la administración de fármacos, a un sujeto para al menos uno de:

- afectación a las lesiones inflamatorias en la cara y/o torso en relación con el acné;
- afectación a las lesiones no inflamatorias en la cara y/o torso en relación con el acné;

- afectación a los nódulos y/o quistes en la cara y/o torso en relación con el acné;
- afectación a la respuesta antiinflamatoria en relación con el acné en adolescentes;
- afectación al eritema en relación con el eccema;
- afectación a la descamación en relación con el eccema; y

5 • afectación al prurito en relación con el eccema.

Además, la composición divulgada en el presente documento se puede administrar a un sujeto con acné que presenta o no síntomas para reducir una dosificación de tratamiento habitual (común) del acné.

10 La presente divulgación también engloba el uso de una composición elegida de un complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta (OTC), alimento para uso médico especial, complemento de calidad farmacéutica para al menos un aspecto de la salud cutánea elegido de: mejora de la salud cutánea en sujetos con acné, mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con acné que no presentan síntomas, mejora de la salud cutánea en sujetos con eccema, y mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con eccema que no presentan síntomas que comprende: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D.

En al menos un modo de realización, la afectación a la salud cutánea se elige de mejora de la salud cutánea, ayuda en la conservación de la salud cutánea normal, mejora de la salud cutánea facial, y ayuda en la conservación de la salud cutánea facial normal.

20 En al menos un modo de realización, la afectación a la respuesta antiinflamatoria en relación con el acné se elige de ayuda en la conservación de la respuesta inflamatoria normal en relación con la producción de sebo y estimulación de la resolución normal de la inflamación cutánea en relación con la producción de las glándulas sebáceas.

25 La dosis diaria total de la mezcla oleosa de ácidos grasos puede variar en cantidad de aproximadamente 1 g a aproximadamente 6 g, tal como de aproximadamente 1 g a aproximadamente 3 g o de aproximadamente 1,5 g a aproximadamente 3 g. La dosis diaria total de la vitamina D puede variar en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 4000 unidades internacionales (UI), de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 unidades internacionales (UI), o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 unidades internacionales (UI).

30 La administración puede ser oral o cualquier otra forma de administración que proporcione una dosificación de ácidos grasos, por ejemplo, ácidos grasos omega-3, y vitamina D a un sujeto, tal como un ser humano. Por ejemplo, las composiciones divulgadas actualmente se pueden administrar como cápsulas y/o comprimidos en de 1 a 10 dosis, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día, y adicionalmente, por ejemplo, una vez, dos veces o tres veces al día.

35 En al menos un modo de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica se administra al sujeto que la necesita diariamente durante un período de al menos 3 meses.

40 En al menos un modo de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica comprende una primera composición que comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y una segunda composición que comprende la vitamina D, en la que las dos composiciones se administran al sujeto que lo necesita en cualquier orden, y en la que la primera composición y la segunda composición pueden estar cada una en forma de cualquiera de una cápsula de gelatina o comprimido, un sobre, o una cápsula de una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato.

45 En otro modo de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica comprende una única composición que comprende la mezcla de aceite de ácidos grasos y la vitamina D.

50 En algunos modos de realización, la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica está en forma de cápsula de gelatina o de comprimido que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 90 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido y están presentes a una proporción en peso EPA:DHA que varía de aproximadamente de 1:8 a aproximadamente 1:6, y vitamina D. Además,

en al menos uno de dicho modo de realización, la dosificación diaria varía de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 mg/g de mezcla oleosa de ácidos grasos y de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 UI de vitamina D.

**Formulaciones**

5 En algunos modos de realización, la composición en forma de cápsula de gelatina o comprimido es una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 100 % de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y vitamina D, en la que la cápsula de gelatina o el comprimido comprende al menos un recubrimiento.

15 En otros modos de realización, la composición en una cápsula en una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos una forma de alginato es una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 85% de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y vitamina D, en la que la cápsula de gelatina o el comprimido comprende al menos un recubrimiento.

20 Todavía en otros modos de realización, la composición en forma de sobre es una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 45% a aproximadamente un 85% de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y vitamina D.

25 En otros modos de realización, la composición en una cápsula en una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos una forma de alginato es una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica que comprende una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 70% a aproximadamente un 90% de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y están presentes en una proporción en peso EPA:DHA que varía de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:6, y vitamina D, en la que la cápsula de gelatina o el comprimido comprende al menos un recubrimiento. Además, en al menos uno de dicho modo de realización, la dosificación diaria varía de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 mg/g de mezcla oleosa de ácidos grasos y de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 UI de vitamina D en el acné o eccema de aplicación.

40 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente divulgación sin ser, no obstante, de naturaleza limitante. Se entiende que el experto en la técnica imaginará modos de realización adicionales de conformidad con la divulgación proporcionada en el presente documento.

**EJEMPLO 1**

Los ejemplos de mezclas oleosas de ácidos grasos que se pueden usar en las composiciones, procedimientos y usos divulgados en el presente documento incluyen los enumerados en la siguiente tabla:

Mezcla oleosa de ácidos grasos	Contenido de EE o TG de EPA (mg/g)	Contenido de EE o TG de DHA (mg/g)	EPA y DHA total (mg/g)	Contenido de vitamina D (unidades internacionales (UI) 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )
PRONOVAPURE 150:600	125-175mg/g	575-625 mg/g	700-800 mg/g	2000-4000
PRONOVAPURE 200:500	Min 200 mg/g EPA-EE o EPA-TG	Mínimo 500 mg/g EPA-EE o EPA-TG	Mínimo 700 mg/g	2000-4000
PRONOVA PURE 360:240	Mínimo 360 mg/g	Mínimo 240 mg/g	Mínimo 700 mg/g	2000-4000
MAXOMEGA 600:300	Mínimo 600 mg/g	Mínimo 300 mg/g	Mínimo 900 mg/g	2000-4000
MAXOMEGA DHA alto		Mínimo 750 mg/g		2000-4000

**EJEMPLO 2**

- 5 En ensayos clínicos prospectivos con enmascaramiento doble separados (por diagnóstico clínico), los pacientes con acné o eccema clínicamente definido se pueden asignar aleatoriamente para consumir las siguientes composiciones oleosas de ácidos grasos mezclados conjuntamente con 2000 o 4000 (UI) de vitamina D o bien cápsulas de control con placebo. Las cápsulas administradas pueden estar adicionalmente recubiertas de forma entérica.

Mezcla oleosa de ácidos grasos (% peso)	Contenido de EE o TG de EPA (% peso)	Contenido de EE/TG de DHA (% peso)	Omega-3 (% peso)	Contenido de vitamina D (unidades internacionales (UI) 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )
Pronova DHA 1070EE	8-13 %	65-75 %	75-90 %	2000-4000
DHA puro (>95 % DHA-EE)	menos de un 5 %	>95 % DHA-EE	al menos un 95 %	2000-4000
DHA ultra puro (>97 % DHA-EE y sin EPA)	sin EPA	>97 % DHA-EE	al menos un 97 %	2000-4000
Pronova 70:10	65-75 % peso	8-13 % peso	75-90 %	2000-4000

EE = éster etílico; TG = triglicérido

Como otro ejemplo, la mezcla oleosa de ácidos grasos puede ser Pronova PURE 200:500 EE o TG y un DHA alto-EE o TG que tiene al menos 900 mg/g de DHA-EE o TG.

**EJEMPLO 3**

- 10 En un ensayo *in vitro*, se pueden estudiar los efectos sinérgicos de varias combinaciones de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, tras la activación de queratinocitos por medio de la medida de concentraciones de factores de crecimiento y citocinas seleccionadas.

- 15 Una curva de dosis y respuesta de los efectos de las concentraciones valoradas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (que varían de 10<sup>-12</sup> a 10<sup>-6</sup> M) se puede establecer y posteriormente someter a prueba en combinación con EPA o bien DHA, cada uno presente a 2, 5, 10, 15, 30 y 50 uM.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta (OTC), alimento para uso médico especial, o complemento de calidad farmacéutica para acné vulgar y/o eccema que comprende: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 por ciento a aproximadamente un 100 por ciento de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende una primera composición que comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y una segunda composición que comprende la vitamina D.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende una única composición que comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y la vitamina D.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende una concentración mayor en peso de DHA que de EPA.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el EPA y DHA están en forma de éster etílico o triglicérido.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende además al menos otro ácido graso distinto de EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el al menos otro ácido graso se elige de ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido octadecatetraenoico, y combinaciones de los mismos.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos se deriva de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas, aceite de origen vegetal y aceite microbiano.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el al menos un ácido graso comprende EPA y DHA presentes en una proporción en peso EPA:DHA que varía de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 8:1, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 6:1, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 4:1, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos aproximadamente 200 mg/g de EPA elegido de la forma de éster etílico y triglicérido, al menos aproximadamente 500 mg/g de DHA elegido de la forma de éster etílico y triglicérido, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos 700 mg/g de ácidos grasos omega-3 y 2000-4000 UI de vitamina D.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además al menos un antioxidante.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el al menos un antioxidante se elige de  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), calcio-EDTA disódico, acetatos de  $\alpha$ -tocoferilo, butilhidroxitoluenos (BHT), butilhidroxianisoles (BHA), ácido ascórbico y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, galato de propilo, ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ácido málico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y sales de sulfito y mezclas de los mismos.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende además al menos una vitamina distinta de vitamina D.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de una cápsula de gelatina, una cápsula de tipo cápsula-en-cápsula, un comprimido, un polvo, un sobre o una cápsula de una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la cápsula de gelatina o comprimido libera menos de un 30 por ciento del al menos un ácido graso total elegido de EPA y DHA en el estómago.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato encapsula al menos una emulsión que comprende al menos una fase oleosa, la al menos una fase oleosa comprende la mezcla oleosa de ácidos grasos y al menos un tensioactivo, la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos un 50 por ciento en peso de la emulsión, y la emulsión no comprende mucílago de membrillo.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al

menos un 80 por ciento en peso de la emulsión.

- 5 18. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que la al menos una emulsión comprende además de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 3 por ciento de tensioactivo en peso y de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 6 por ciento de sal gelificante en peso, cada uno con respecto al peso total de la al menos una emulsión.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende de aproximadamente 80 mg/g a aproximadamente 130 mg/g de éster etílico o triglicérido de EPA y de aproximadamente 650 mg/g a aproximadamente 750 mg/g de éster etílico o triglicérido de DHA.
- 10 20. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la vitamina D se elige de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol).
21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la vitamina D se suspende o disuelve en la mezcla oleosa de ácidos grasos, se encapsula o microencapsula en la mezcla oleosa de ácidos grasos, se pulveriza sobre una cápsula que encapsula la mezcla oleosa de ácidos grasos, o una cápsula de tipo cápsula-en-cápsula.
- 15 22. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra a un sujeto que la necesita en una dosificación diaria total de la mezcla oleosa de ácidos grasos que varía en una cantidad de aproximadamente 1 g a aproximadamente 6 g.
- 20 23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra a un sujeto que la necesita en una dosificación diaria total de la vitamina D que varía en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 6000 unidades internacionales (UI), de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 UI, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 UI.
24. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos un ácido graso omega-3 seleccionado de los definidos Triglicéridos omega-3 de la Farmacopea Europea y los Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 60 de la Farmacopea Europea.
- 25 25. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra para reducir una dosificación del tratamiento habitual (común) del acné.
26. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición mejora la salud cutánea en sujetos con acné y/o mantiene la salud cutánea en sujetos con acné que no presentan síntomas y/o mejora la salud cutánea en sujetos con eccema y/o mantiene la salud cutánea en sujetos con eccema que no presentan síntomas.
- 30 27. Uso de una composición elegida de un complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta (OTC), alimento para uso médico especial, y complemento de calidad farmacéutica para al menos uno de mejora de la salud cutánea en sujetos con acné, mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con acné que no presentan síntomas, mejora de la salud cutánea en sujetos con eccema, y/o mantenimiento de la salud cutánea en sujetos con eccema que no presentan síntomas, comprendiendo la composición: una mezcla oleosa de ácidos grasos que comprende de aproximadamente un 25 por ciento a aproximadamente un 100 por ciento de al menos un ácido graso elegido de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), en peso de la mezcla oleosa de ácidos grasos, en la que el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico, triglicérido y ácido graso libre; y vitamina D.
- 35 28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la mejora asociada con acné vulgar y/o eccema se elige de:  
 • afectación a las lesiones inflamatorias en la cara y/o torso en relación con el acné; • afectación a las lesiones no inflamatorias en la cara y/o torso en relación con el acné; • afectación a los nódulos y/o quistes en la cara y/o torso en relación con el acné; • afectación a la respuesta antiinflamatoria en relación con el acné en adolescentes; • afectación al eritema en relación con el eccema; • afectación a la descamación en relación con el eccema; y • afectación al prurito en relación con el eccema.
- 40 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en el que el efecto sobre la salud cutánea se elige de mejora de la salud cutánea, ayuda en la conservación de la salud cutánea normal, mejora de la salud cutánea facial, y ayuda en la conservación de la salud cutánea facial normal.
- 45 30. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en el que el efecto sobre la respuesta antiinflamatoria en relación con el acné se elige de ayuda en la conservación de la respuesta inflamatoria normal en relación con la producción de sebo y estimulación de la resolución normal de la inflamación cutánea en relación con la producción de las glándulas sebáceas.
- 50 31. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en el que la composición de complemento alimenticio, complemento dietético, complemento nutricional, complemento de venta sin receta, alimento para uso médico especial o complemento de calidad farmacéutica se administra al sujeto diariamente durante un período de al menos 3 meses.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos aproximadamente 200 mg/g de EPA elegido de la forma de éster etílico y triglicérido, al menos aproximadamente 500 mg/g de DHA elegido de la forma de éster etílico y triglicérido, en el que la mezcla oleosa de ácidos grasos comprende al menos 700 mg/g de ácidos grasos omega-3 y 2000-4000 UI de vitamina D.
- 5 33. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la composición está en forma de una cápsula de gelatina, una cápsula de tipo cápsula-en-cápsula, un comprimido, un polvo, un sobre o una cápsula de una pieza que comprende una carcasa de superficie exterior de membrana de gel de polisacárido que comprende al menos un alginato.
- 10 34. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el al menos un ácido graso y la vitamina D en combinación logran un efecto sinérgico.