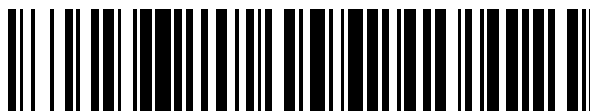


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 843**

51 Int. Cl.:

A61P 31/00 (2006.01)

A61K 35/56 (2015.01)

A61K 8/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2012 PCT/IB2012/001156**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO12172411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012 E 12731667 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2720701**

54 Título: **Aplicación terapéutica de aceite de kril por vía parenteral**

30 Prioridad:

15.06.2011 US 201113161101
02.09.2011 EP 11179821

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DRISCOLL, DAVID, F.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 643 843 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

Aplicación terapéutica de aceite de kril por vía parenteral

5 **Antecedentes**

El aceite de kril es un aceite de origen marino único que contiene ácidos grasos (AG) omega-3 o n-3, en el que están presentes el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) bioactivos (es decir, que comprende hasta el 35%_{op/p} del perfil de AG) principalmente en fosfolípidos o PL (hasta el 95%_{op/p}), y que contiene hasta el 60% de PL y hasta el 45% de triglicéridos en el aceite.¹ En cambio, las fuentes actuales de n3-AG en emulsiones lipídicas parenterales o inyectables comerciales consisten en una concentración de aproximadamente el 30 al 60%_{op/p}, pero están contenidas casi totalmente en triglicéridos (TG) de aceite de pescado. Cabe destacar que la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) tiene dos monografías oficiales para n3-AG derivados de triglicéridos de aceite de pescado. La primera monografía se adoptó en 1999 e incluye el siguiente título, número de monografía y especificaciones:

1. Triglicéridos de ácidos omega-3, monografía 1352 de la Farm. Eur. (*Omega-3 acidorum trygliceride*)

Contenido:

20 Suma del contenido de los ácidos omega-3 EPA y DHA, expresados como triglicéridos: como mínimo el 45,0 por ciento; ácidos omega-3 totales, expresados como triglicéridos: como mínimo el 60,0 por ciento.

En 2005, se adoptó una segunda monografía de la Farm. Eur. e incluye el siguiente título, número de monografía y especificaciones:

2. Aceite de pescado, rico en ácidos omega-3, monografía 1912 de la Farm. Eur. (*Piscis oleum omega-3 acidis abundans*)

30 Contenido:

EPA, expresado como triglicéridos: como mínimo el 13,0 por ciento, DHA, expresado como triglicéridos: como mínimo el 9,0 por ciento, ácidos omega-3 totales, expresados como triglicéridos: como mínimo el 28,0 por ciento.

35 De las dos monografías, sólo la monografía 1352 de la Farm. Eur. está indicada específicamente para uso parenteral.² Sin embargo, dependiendo del fabricante, dos emulsiones parenterales disponibles comercialmente emplean las normas de la Farmacopea de o bien la monografía 1352 o bien la 1912, es decir, una marca de emulsión inyectable que contiene aceite de pescado contiene aproximadamente la mitad de la concentración de los ácidos grasos omega-3 bioactivos, EPA y DHA frente a otra marca de emulsión que contiene de aceite de pescado, y así no son bioequivalentes.³ De manera ideal, puede ser beneficioso emplear las especificaciones de la monografía 1352 de la Farm. Eur., una fuente de triglicéridos de aceite de pescado sumamente purificada de n3-AG, especialmente cuando se administra por la vía de administración intravenosa.

45 Los ácidos grasos omega-3 se clasifican como ácidos grasos altamente poliinsaturados (AGPI), que contienen múltiples dobles enlaces que son extremadamente susceptibles a la degradación oxidativa. Los ácidos grasos insaturados tienen una nomenclatura específica que implica 3 términos generales: 1) número de carbonos; 2) número de dobles enlaces; y, 3) el carbono que contiene el primer doble enlace. Hay 3 familias principales de los ácidos grasos insaturados importantes en el metabolismo humano e incluyen los omega-3 (por ejemplo, EPA que contiene 20 carbonos, 5 dobles enlaces comenzando en el 3^{er} carbono desde el extremo de metilo de la cadena hidrocarbonada, indicado como 20:5n3); los omega-6 (por ejemplo, ácido araquidónico, o AA, que contiene 20 carbonos, 4 dobles enlaces comenzando en el 6^o carbono, indicado como 20:4n6); y finalmente, los omega-9 (por ejemplo, ácido oleico que contiene 18 carbonos, 1 doble enlace comenzando en el 9^o carbono, indicado como 18:1n9). Se clasifican como ácidos grasos altamente poliinsaturados, poliinsaturados y monoinsaturados, respectivamente. La oxidación de AGPI altamente, tales como EPA (20:5n3) y DHA (22:6n3), no sólo degrada sus importantes bioactividades clínicas (tales como disminuciones terapéuticas de: inflamación, estrés oxidativo, inmunosupresión e isquemia), sino que también produce productos de degradación volátiles conocidos como especies reactivas de oxígeno, que pueden tener efectos secundarios clínicamente relevantes y perjudiciales en órganos vitales (por ejemplo, corazón, cerebro, pulmones, hígado y riñones), especialmente en pacientes críticos durante estrés metabólico agudo (es decir, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Por tanto, se desea minimizar la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados de origen vegetal o marino en emulsiones lipídicas inyectables. Esto puede lograrse basándose en la ubicación del ácido graso poliinsaturado en la estructura principal de glicérido, siendo la posición 2 la más preferible a este respecto (así como con respecto a la biodisponibilidad). Alternativamente, antioxidantes, tales como alfa-tocoferol, o bien están presentes de manera natural en pequeñas

cantidades (por ejemplo, alfa-tocoferol en aceite de soja, ~20 mg/l) o bien se añaden a la formulación en emulsión

inyectable lipídica en cantidades que se aproximan a 200 mg/l. El alfa-tocoferol es un ejemplo de un antioxidante parenteral que protege estos ácidos grasos bioactivos frente a la descomposición química y el posible daño clínico posterior, y se reconoce como adyuvante farmacéutico parenteral aceptable tanto por la Farmacopea Europea como por la de los Estados Unidos (USP). Por otro lado, además de su alto contenido en PL, el aceite de kril presenta otro atributo único, porque contiene el antioxidante que se produce de manera natural, astaxantina, pero en cantidades de 10 veces a 100 veces mayor que los antioxidantes que se encuentran de manera natural en emulsiones parenterales de aceite en agua de triglicéridos poliinsaturados usadas habitualmente.¹ La astaxantina no está aprobada para su uso en seres humanos como tensioactivo parenteral.

A pesar de este beneficio, el contenido en PL excepcionalmente alto del aceite de kril (por ejemplo, en su actual composición¹) puede hacer que sea inadecuado como fuente principal de n-3 AG en emulsiones inyectables lipídicas. Las dispersiones parenterales actuales contienen fosfolípidos de huevo como tensioactivo para estabilizar diversas emulsiones de aceite en agua (o/w) de triglicéridos. Como los fosfolípidos de huevo, la fosfatidilcolina es un fosfátido importante en los fosfolípidos del aceite de kril.⁴ La proporción de fosfolípidos con respecto a triglicéridos (razón PL: TG) en formulaciones en emulsión lipídicas inyectables debe no ser mayor de 0,06. Por ejemplo, una emulsión lipídica inyectable de aceite de soja al 20% en agua convencional contiene 12 g/l de PL y 200 g/l de triglicéridos. Se ha mostrado que mayores razones PL: TG (es decir, 0,12, por ejemplo, emulsiones de aceite al 10% en agua con 12 g/l de PL de huevo) interfieren en la lipoproteína lipasa y afectan al aclaramiento plasmático de triglicéridos infundidos (es decir, hipertrigliceridemia) en bebés gravemente enfermos, y en adultos a altas tasas de infusión.⁵ Por tanto, el uso de aceite de kril en su presente forma como fuente principal de lípidos en emulsiones inyectables no parece ser clínicamente aceptable.

Se ha proporcionado otra emulsión inyectable basada en fosfolípido parenteral a alta concentración (el 92,5% de fosfatidilcolina/el 7,5% de triglicérido) en un intento por neutralizar las secuelas clínicas de endotoxinas bacterianas.⁶ Aunque se observaron algunos beneficios, se aplicó el criterio de valoración primario del estudio, un "sistema de puntuación clínica" no paramétrico basado en diversos síntomas (escalofríos, cefaleas, mialgias, náuseas y cefaleas)⁶ y se analizó mediante métodos estadísticos paramétricos (es decir, una prueba de la t bilateral). Sin embargo, este defecto de diseño significativo anuló los supuestos beneficios del estudio. Un ensayo clínico aleatorizado de seguimiento en el que participaron 235 centros médicos a nivel mundial no mostró un beneficio significativo en la mortalidad por cualquier causa a los 28 días, ni hubo una reducción de la aparición de nuevo fallo orgánico.⁷ Además, la rama de dosis alta del estudio tuvo que detenerse debido a un aumento de los acontecimientos adversos potencialmente mortales. Es posible, como con tensioactivos parenterales eficaces, que una mezcla de fosfátidos sea más eficaz como adyuvante farmacéutico, y que pueda ser necesaria una composición similar para la seguridad y eficacia clínicas en esta población de pacientes.

Sumario

Las realizaciones de la presente invención se definen mediante las reivindicaciones independientes. Se reflejan realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada

Según un aspecto a modo de ejemplo, se proporciona una composición que tiene un fosfolípido que contiene ácidos grasos omega-3 obtenido de, por ejemplo, un crustáceo marino tal como kril. El uso de composiciones a modo de ejemplo en diversas aplicaciones, por ejemplo, como tensioactivo, como terapia para endotoxemia en sepsis, y/o como antídoto para fármacos lipófilos, puede dar como resultado mejoras en la seguridad y eficacia con respecto a las terapias existentes. Tal composición puede administrarse por vía parenteral. Según un aspecto a modo de ejemplo, se proporcionan indicaciones terapéuticas de un aceite de origen marino obtenido de un crustáceo, por ejemplo, aceite de kril, en formas de dosificación parenteral para el tratamiento de varios estados clínicos.

La composición puede contener un aceite obtenido de un crustáceo marino tal como, por ejemplo, kril (*Euphausiacea*). Tal como se usa en el presente documento, el término "aceite de kril" puede incluir un aceite directamente obtenido de kril, un aceite que se deriva de una fuente de kril y que se ha modificado/procesado adicionalmente, y combinaciones de los mismos.

El aceite de kril contiene fosfolípidos a los que se unen los ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, el aceite de kril puede contener fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 60%, por ejemplo, desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 50%, basado en el peso del aceite de kril. En una realización a modo de ejemplo, el aceite de kril puede contener triglicéridos que contienen ácidos grasos omega-3 en una cantidad de menos de aproximadamente el 30%, por ejemplo, menos de aproximadamente el 5%, basado en el peso del aceite de kril. En una realización a modo de ejemplo, el aceite de kril

- puede estar sustancialmente libre de triglicéridos que contienen ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, tanto los fosfolípidos (PL) como los triglicéridos (TG) presentan una estructura principal de 3 carbonos (triacilglicerol) en la que se unen determinados grupos funcionales a cada uno de los carbonos, indicándose las posiciones 1, 2 y 3 como sn1, sn2 y sn3, respectivamente. Las posiciones sn1 y sn2 tanto en los PL como en los TG pueden contener ácidos grasos de cadena larga, tales como compuestos de 18 carbonos (por ejemplo, los ácidos linoleico, alfa-linolénico, oleico y esteárico) y/o ácidos grasos de cadena muy larga que contienen 20 carbonos o más (por ejemplo, los ácidos araquidónico, eicosapentaenoico, docosapentaenoico y docosahexaenoico). En los TG, la posición sn3 también está ocupada por los ácidos grasos de cadena larga anteriores, y como tal, estos compuestos de conocen "grasa neutra", mientras que en los PL, la posición sn3 está ocupada por ácido fosfórico unido a un alcohol tal como colina, etanolamina, serina, inositol, etc., lo que altera significativamente la molécula, confiriéndole propiedades tanto hidrófilas como hidrófobas, conocido como compuesto anfífilo. Como parte de la composición estructural de las membranas biológicas, y que presentan propiedades anfífilas, los PL desempeñan un papel fundamental en muchos procesos metabólicos.
- 5
- 10
- 15 En una realización a modo de ejemplo, una cantidad predeterminada de los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 contiene ácidos grasos omega-3 unidos a las posiciones primera y segunda del fosfolípido, pero no a la tercera posición del fosfolípido. Es decir, una cantidad predeterminada de los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 puede contener un ácido graso omega-3 en la segunda posición (es decir, la posición central) del fosfolípido. Por ejemplo, los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 que contienen ácidos grasos omega-3 unidos a las posiciones primera y segunda del fosfolípido, pero no a la tercera posición del fosfolípido, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%, por ejemplo, desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 95%, basado en el peso total de los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3.
- 20
- 25 En una realización a modo de ejemplo, el aceite de kril o crustáceo marino puede distinguirse de aceites de pescado al menos basándose en (1) el contenido en fosfolípidos, (2) el contenido de fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3, (3) el contenido de triglicéridos que contienen ácidos grasos omega-3, y/o (4) el contenido de los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 que contienen ácidos grasos omega-3 unidos a las posiciones primera y segunda del fosfolípido, pero no a la tercera posición del fosfolípido. Por ejemplo, el aceite de kril o crustáceo marino puede contener una mayor concentración de fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3, una menor concentración de triglicéridos que contienen ácidos grasos omega-3, y/o un mayor contenido de los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 que contienen ácidos grasos omega-3 unidos a las posiciones primera y segunda del fosfolípido, pero no a la tercera posición del fosfolípido.
- 30
- 35 En una realización preferida, la composición de la invención comprende una mezcla de aceite de kril y un aceite aplicable por vía parenteral diferente del aceite de kril, preferiblemente aceite de pescado. La razón en peso de aceite de pescado con respecto a aceite de kril en la composición es habitualmente de 1:1 a 200:1, preferiblemente de 4:1 a 150:1, más preferiblemente de 5: a 100:1, más preferiblemente de 8:1 a 50:1, especialmente de 9:1 a 25:1.
- 40 El aceite de pescado usado en la presente invención puede representar aceites de una variedad de familias de pescados azules (grasos), tales como de las siguientes especies: *Engraulidae* (por ejemplo, boquerones), *Carangidae* (por ejemplo, caballa), *Clupeidae* (por ejemplo, arenque), *Osmeridae* (por ejemplo, eperlán), *Salmonidae* (por ejemplo, salmón) y *Scombridae* (atún).
- 45 La cantidad del aceite de kril en la composición puede depender, por ejemplo, de la aplicación específica de la composición. Por ejemplo, el aceite de kril puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta el aproximadamente el 20%, por ejemplo, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, basado en el peso total de la composición.
- 50 La razón de aceite con respecto a agua en la emulsión de aceite y agua puede depender, por ejemplo, de la aplicación específica de la composición. Por ejemplo, la razón en peso de aceite con respecto a agua en la composición puede oscilar entre aproximadamente 1:99 y aproximadamente 20:80, por ejemplo, entre aproximadamente 5:95 y aproximadamente 10:90.
- 55 La composición puede contener componentes adicionales, y la presencia y las cantidades de los componentes adicionales pueden depender, por ejemplo, de la aplicación específica de la composición. Se exponen ejemplos a modo de ejemplo de composiciones en emulsión en la tabla 1. Por ejemplo, la composición puede incluir un aceite de pescado, aceite de TCM y/o fosfolípidos de huevo. Por ejemplo, la composición puede incluir un contenido total en aceite de pescado de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 18%, por ejemplo, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, basado en el peso de la composición. El aceite de pescado puede incluir triglicéridos que contienen n3-AG. Por ejemplo, la composición puede incluir un contenido total en aceite de TCM de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 10%, por ejemplo, desde aproximadamente el 4% hasta aproximadamente el 8%, basado en el peso de la composición. Por ejemplo, la composición puede incluir un contenido total en fosfolípidos de huevo de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 1,8%, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,6% hasta aproximadamente el 1,2%, basado en el peso de la composición. Por ejemplo, la composición puede contener astaxantina desde aproximadamente el
- 60
- 65

0,0012% hasta aproximadamente el 0,02%, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,04% hasta el 0,25%, basado en el peso de la composición. Se dan a conocer aceites de pescado, aceites de TCM y fosfolípidos de huevo a modo de ejemplo y contenidos de los mismos en la solicitud de EE.UU. n.º 12/382.196 presentada el 11 de marzo de 2009, y la solicitud internacional n.º PCT/US2010/000723 presentada el 11 de marzo de 2010.

5 Por ejemplo, el aceite de kril puede usarse como aditivo en una emulsión para nutrición parenteral de aceite de pescado en agua enriquecida con omega-3. El aceite de kril puede usarse junto con las composiciones y/o los métodos dados a conocer en la solicitud internacional n.º PCT/US2010/000723 presentada el 11 de marzo de 2010; la solicitud de EE.UU. n.º 12/382.196 presentada el 11 de marzo de 2009; y/o la solicitud de EE.UU. n.º 12/923.257 presentada el 10 de septiembre de 2010.

15 El aceite de kril puede someterse a diversas etapas de procesamiento, y las etapas de procesamiento específicas empleadas pueden depender de, por ejemplo, las características deseadas del aceite. Por ejemplo, son posibles modificaciones o etapas de purificación, y puede desearse con el fin de optimizar la utilidad clínica de esta fuente única de n3-AG. Estos cambios, por ejemplo, pueden incluir alteraciones deliberadas en los perfiles de ácidos grasos del aceite de kril, tales como 1) aumentar las concentraciones de los n3-AG bioactivos, EPA y DHA (por ejemplo, desde hasta el 35%_{o/p} hasta $\geq 45\%$ _{o/p}); 2) cambiar la distribución de estos niveles de ácidos grasos omega-3 bioactivos en la fracción de fosfolípidos o la fracción de triglicéridos (TG) del aceite (por ejemplo, \uparrow PL \downarrow TG, \downarrow PL \uparrow TG, PL = TG); 3) maximizar la probabilidad de ubicación de los n3-AG en la posición 2 de los fosfolípidos (para optimizar la incorporación en membranas biológicas, y potenciar la estabilidad); 4) reducir la concentración de ácidos grasos saturados potencialmente perjudiciales clínicamente⁸ presentes (por ejemplo, ácido mirístico, 14:0 y ácido palmítico, 16:0); 5) reducir la concentración de ácidos grasos libres; 6) minimizar la presencia de lisofosfatidilcolina; 7) modificar las concentraciones eficaces de astaxantina, así como cualquier otra modificación farmacéutica para hacer que el aceite de kril sea seguro para la administración intravenosa. La tabla 2 proporciona ejemplos de modificaciones de ácidos grasos y lípidos de composiciones de aceite de kril actuales¹ que podrían diseñarse mediante la aplicación de métodos físicos y químicos apropiados para formar composiciones especializadas con el fin de lograr determinadas aplicaciones clínicas. Los ejemplos no pretenden ser limitativos en modo alguno sino ilustrar las posibilidades reconociendo que existen numerosas permutaciones y combinaciones posibles. La alta concentración de PL en el aceite de kril es única entre las fuentes de aceite de origen marino, y la posible modificación de la fuente natural puede aprovechar este aspecto, por ejemplo, con respecto a la manipulación de la composición para potenciar los atributos clínicos (probabilidad de estructurar una preponderancia estereoespecífica para los n3-AG de señalización, es decir, EPA y DHA, en la posición 2 de los PL presentes) y farmacéuticos (aceite de origen marino por vía parenteral de manera segura y eficaz).

35 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como tensioactivo alternativo a la lecitina de huevo o en combinación con lecitina de huevo para mejorar la estabilidad física de la emulsión (tabla 3). Lograr la estabilidad física de una emulsión inyectable se define como mantener una distribución homogénea de gotitas submicrométricas, y minimizar la población de glóbulos de grasa de gran diámetro (> 1 micrómetro). Durante la inestabilidad, la población de glóbulos de grasa de gran diámetro crece (mediante coalescencia o fusión de gotitas lipídicas submicrométricas), aumentando el peligro (por ejemplo, embolia pulmonar, hipertrigliceridemia, disfunción hepática) de la emulsión inyectable tras la infusión. Pueden usarse PL para estabilizar la emulsión lipídica inyectable recubriendo las gotitas lipídicas submicrométricas, confiriendo de ese modo una carga electrostática en cada una e impidiendo la coalescencia.

45 Por ejemplo, tal como se mencionó, debido al alto contenido en PL del aceite de kril, y la propensión a que haya fosfolípidos en exceso en relación con los triglicéridos en una formulación dada que provoca hipertrigliceridemia, puede haber límites de concentración para la fracción de aceite de kril que puede estar presente en la fase de aceite de la emulsión parenteral usando composiciones de aceite de kril actuales.¹ Como punto de partida, se sabe que la razón PL:TG ideal es de 0,06, de modo que, por ejemplo, en una emulsión de aceite al 20%_{o/v} en agua, 12 g de PL/1000 ml satisface esta razón. Si se supone que un tipo de aceite de kril contiene aproximadamente el 30% de PL, y que tiene propiedades tensioactivas equivalentes a las de los PL de huevo convencionales, entonces el contenido total en aceite de kril en una formulación puede ajustarse en consecuencia tal como se muestra en la tabla 3. Por tanto, en este ejemplo, por cada 1 g de aceite de kril, hay 0,3 g de PL presentes, de modo que pueden incluirse, por tanto, hasta 40 g en una emulsión inyectable, suponiendo que no se añaden PL adicionales, tales como fosfolípidos de huevo. Para que se produzca esto, puede establecerse la eficacia del aceite de kril como tensioactivo equivalente (es decir, desde una perspectiva farmacéutica y de la seguridad) frente al tensioactivo parenteral convencional, fosfolípidos de huevo (véase a continuación). En el presente caso, se supone que 40 g de aceite de kril proporcionan propiedades tensioactivas equivalentes a 12 g de fosfolípidos de huevo.

60 Con esta suposición, son posibles las siguientes formulaciones que emplean aceite de kril como parte de una emulsión inyectable lipídica (solicitud internacional n.º PCT/US2010/000723), tal como se muestra en la tabla 4 para ilustrar algunas posibilidades. Si puede mostrarse que el aceite de kril presenta un comportamiento equivalente como tensioactivo en forma de fosfolípidos de huevo, entonces puede sustituir por completo a estos últimos, o 65 alternativamente, puede usarse para complementar una porción del emulsionante convencional. De nuevo, como en el ejemplo anterior, son posibles varias combinaciones de tensioactivos para optimizar la estabilidad del sistema de

- emulsión. Se muestran varios ejemplos adicionales en la tabla 5 para ejemplificar esta aplicación usando una emulsión de aceite al 20%p/v en agua (solicitud internacional n.º PCT/US2010/000723), con 12 g/l de fosfolípidos usando un aceite de kril que contiene mayor cantidad de PL, pero estos ejemplos no pretenden incluir en modo alguno las posibles combinaciones, sino ilustrar meramente los conceptos en esta aplicación. La eficacia del aceite de kril como tensioactivo se someterá a prueba frente a fosfolípidos de huevo, puesto que se sabe que es una mezcla de PL lo que proporciona el mejor tensioactivo. Por supuesto, puede desearse particularmente la purificación del kril para retirar la fracción de triglicéridos (es decir, fosfolípidos al 100%) para la administración intravenosa, en cuyo caso las cantidades de aceite de kril para fines tensioactivos pueden ser iguales (en peso) a las de fosfolípidos de huevo. También puede reconocerse que la purificación del aceite de kril puede retirar cantidades traza, pero importantes, de tensioactivos lo que puede alterar la actividad como tensioactivo de manera muy similar a la lecitina de huevo purificada, es decir, los emulsionantes purificados (fosfatidilcolina) han mostrado ser inferiores a la lecitina no purificada. Además, la purificación de pescados puede retirar también ácidos grasos aparentemente no deseados, pero posiblemente esenciales, que se encuentran en pequeñas cantidades.
- 15 En la actualidad, se ha observado una estabilidad reducida durante pruebas de estrés de emulsiones inyectables que contienen aceite de origen marino estabilizadas por fosfolípidos de huevo, en comparación con emulsiones inyectables que contienen aceite vegetal tal como se representa en la tabla 6. Un tensioactivo de PL basado en aceite de origen marino, tal como aceite de kril, puede mejorar la estabilidad física de triglicéridos de cadena muy larga tales como el EPA de 20 carbonos y el DHA de 22 carbonos, reconociendo que cuanto más larga sea la longitud de la cadena hidrocarbonada, mayores son los estreses (es decir, tensión interfacial) entre las fases acuosa y de aceite de la emulsión, y por consiguiente, mayores son los estreses sobre el tensioactivo para mantener la estabilidad física.⁹ Los PL de aceite de kril pueden presentar de manera única mayor estabilidad para estos triglicéridos de cadena muy larga basados en aceite de origen marino en comparación con emulsionantes de fosfolípidos de huevo convencionales cuando se usan para triglicéridos de cadena larga de 18 carbonos convencionales de fuentes vegetales tales como aceite de soja o de oliva. Por tanto, el uso de aceite de kril como tensioactivo primario o cotensioactivo en diversas emulsiones parenterales aceite de pescado en agua a alta concentración puede mejorar significativamente la estabilidad física de estas dispersiones de triglicéridos de cadena muy larga.
- 30 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua que contiene concentraciones protectoras del antioxidante que se produce de manera natural, astaxantina, frente a la oxidación o descomposición química de los n3-AG insaturados presentes. Tal como se describió previamente, la oxidación de los n3-AG poliinsaturados conduce a la formación de especies reactivas de oxígeno que pueden ser perjudiciales tras la administración intravenosa. Por tanto, una emulsión de aceite en agua rica en omega-3 específica requiere protección frente a la descomposición química. La astaxantina, que se encuentra en el aceite de kril, puede proporcionar una protección única frente a la oxidación de los ácidos grasos omega-3 de manera similar a la presencia de alfa-tocoferol en el aceite de soja que protege frente a la oxidación de los ácidos grasos omega-6. Como tal, así como los PL de origen marino que se encuentran en el aceite de kril contienen una alta concentración de n3-AG que puede potenciar de manera única la estabilidad física de la emulsión, también puede la presencia de astaxantina en el aceite de kril potenciar de manera única la estabilidad química de la emulsión de aceite en agua. Como los aspectos a modo de ejemplo del aceite de kril como tensioactivo primario, o cotensioactivo con fosfolípidos de huevo, podría ser que la astaxantina pueda ser el antioxidante primario, o coantioxidante con alfa-tocoferol.
- 45 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como vehículo farmacéutico de fármaco para ayudar a solubilizar fármacos altamente lipófilos en concentraciones suficientes de modo que sea una forma de dosificación inyectable terapéuticamente viable. Los fármacos insolubles en agua, tales como propofol, diazepam y clevidipina, son sólo unos cuantos ejemplos de fármacos actuales que podrían beneficiarse de aceite de kril que contiene altos niveles de PL. Qué nivel de PL se aplica para una formulación dada variará con el fármaco, y puede adaptarse de hecho a un fármaco o profármaco específico, dado el caso.
- 55 En un aspecto a modo de ejemplo adicional de la invención, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en una anfotericina, quinolona, agente antineoplásico, amiodarona, diurético del asa, azatioprina, ciclosporina, tacrolímús, indometacina, ketorolaco y una combinación de los mismos.
- 60 En un aspecto a modo de ejemplo adicional de la invención, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en:
- a) antibióticos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en aminoglicósidos, anfotericina, cloranfenicol, ketoconazol, macrólidos, quinolonas y tetraciclinas,
- b) agentes antineoplásicos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilantes, antimetabolitos y complejos de coordinación de platino antimetabólicos,

c) agentes antiparkinsonianos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotina y bromocriptina,

5 d) agentes cardiovasculares, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en adenosina, amiodarona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y flecaínida,

e) diuréticos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en diuréticos del asa, diuréticos ahorradores de potasio y tiazidas,

10 f) agentes inmunosupresores, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en azatioprina, ciclosporina, micofenolato y tacrolímús,

15 g) psicotrópicos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en haloperidol, inhibidores de la monoamina oxidasa, fenotiazinas, inhibidores de la recaptación de serotonina y tioxantinas,

h) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en paracetamol, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketorolaco; e

20 i) sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los fármacos a) a h).

Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como vehículo farmacéutico de fármaco para ayudar a solubilizar fármacos altamente lipófilos en concentraciones suficientes en la fase de aceite, junto con una sal soluble en agua de dicho fármaco en la fase acuosa, de modo que sea una forma de dosificación inyectable terapéuticamente viable. En este aspecto, el fármaco puede existir como ácido o base libre, pero también puede estar presente en la misma forma de dosificación como sal soluble en agua. Por ejemplo, el fármaco ketorolaco es altamente insoluble en agua como ácido libre, pero también existe como la sal de trometamina soluble en agua y, como tal, existe actualmente un producto comercial en una inyección acuosa a 30 mg/ml. El fármaco puede tolerarse mejor (por ejemplo, riesgo reducido de tromboflebitis de venas periféricas) si una porción del fármaco se divide entre las fases acuosa y no acuosa de la emulsión. Por ejemplo, en una emulsión de aceite en agua convencional, la fase de aceite es la fase interna, o dispersa, en la que residirá el ácido libre, y la fase externa, o acuosa, contendrá la sal soluble en agua correspondiente. Cuánto reside en cada fase dependerá de la ubicación más deseable con los menores efectos secundarios. En la actualidad, hay casos en los que se pretende que el fármaco lipófilo resida en la fase dispersa, pero cierta cantidad de la forma libre del fármaco en bajas concentraciones está presente evitablemente en la fase acuosa, con lo que ha provocado flebitis. Por ejemplo, propofol disperso en una fuente de triglicéridos de cadena larga (TCL), tal como una emulsión de aceite de soja en agua tiene una mayor tasa de flebitis que un producto similar, pero en la que la fase lipídica es ahora una mezcla 1:1 de triglicéridos de cadena larga y de cadena media (TCM).¹⁰ La mejora en los síntomas de flebitis en esta última formulación parece estar relacionada con una concentración acuosa reducida de propofol libre, debido presumiblemente a una incorporación potenciada del fármaco libre en ambas fracciones lipídicas, mientras se minimiza de la concentración de propofol en la fase acuosa. Por tanto, el aspecto a modo de ejemplo descrito en el presente documento es el uso único y deliberado de una o ambas fases de la emulsión para lograr la forma de dosificación óptima que puede administrar de manera segura y eficaz el principio activo farmacéutico (solicitud de EE.UU. n.º 12/923.257).

Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como vehículo terapéutico de fármaco que proporciona ácidos grasos n3 para paliar efectos farmacológicos adversos en órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñón) que implican inflamación, estrés oxidativo, modulación inmunitaria y/o acontecimientos isquémicos. El uso de aceite de kril solo o en combinación con triglicéridos de aceite de pescado puede incluirse en una forma de dosificación parenteral para fármacos que se sabe que producen daño a órganos vitales cuyo mecanismo de lesión implica inflamación, estrés oxidativo, isquemia y/o disfunción inmunitaria tal como se describió previamente en la solicitud de EE.UU. n.º 12/923.257.

Según otro aspecto a modo de ejemplo, se proporciona una composición de la invención, que comprende administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como un tratamiento más seguro para endotoxemia durante sepsis grave. Endotoxinas, y más específicamente lipopolisacáridos (LPS), están presentes en la membrana más exterior de paredes de células bacterianas, y puede provocar una respuesta inflamatoria sistémica profunda en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo. Cuando el organismo responde a la presencia de microorganismos en el torrente sanguíneo a través de respuestas inmunitarias normales, por ejemplo, fagocitosis, la pared de la célula bacteriana se descompone y se libera el componente de lípido A de los restos de la pared celular exterior en la circulación sistémica, donde estimula la respuesta inmunitaria y provoca inflamación sistémica a través de diversos mediadores endógenos que implican citocinas, por ejemplo, interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos), catecolaminas y hormonas. En el paciente infectado, LPS puede

- producir el “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica”, o SRIS, que se caracteriza por desregulaciones en la temperatura corporal, cifras de leucocitos, homeostasis de la glucosa, coagulación y funciones de órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñones). En un estudio clásico de desenlaces de pacientes de SRIS, la tasa de mortalidad se elevó desde el 7% para causas no infecciosas hasta el 46% por causas infecciosas.¹¹ El
- 5 tratamiento para sepsis grave o choque séptico se ha dirigido a la neutralización de los efectos de endotoxinas con anticuerpos o con agentes que se unen a las endotoxinas en el torrente sanguíneo, haciendo que sean inactivas con lipoproteínas o fosfolípidos. Hasta la fecha, estos enfoques no han sido eficaces y se han asociado con problemas de seguridad significativos.
- 10 Se da a conocer un método para administrar por vía parenteral una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que comprende un fosfolípido obtenido de kril (*Euphausiacea*) en una emulsión de aceite en agua, en el que después de la administración dicho fosfolípido se une con una endotoxina.
- 15 Tal como se describió previamente, se ha mostrado que los PL confieren una ventaja de supervivencia significativa en animales, pero fracasaron en última instancia en ensayos clínicos. El agente de fosfolípido usado en estos ensayos contenía el 92,5% de fosfatidilcolina de soja y el 7,5% de triglicéridos de soja.⁶ Como las concentraciones de PL en aceite de kril están presentes en cantidades de hasta el 60%_{w/w}, siendo la fosfatidilcolina el principal
- 20 constituyente de fosfátido, el aceite de kril puede ser una alternativa eficaz a intentos previos en el tratamiento de endotoxemia usando formulaciones de PL en mayor concentración derivadas de fuentes vegetales. Por ejemplo, aproximadamente el 50% del perfil de ácidos grasos de triglicéridos de aceite de soja consiste en el ácido graso omega-6 proinflamatorio (n6-AG) ácido linoleico (18:2n6), que puede acentuar de manera adversa la respuesta inflamatoria durante SRIS y sepsis. Además, se han asociado emulsiones grasas intravenosas estabilizadas por fosfátidos basados en soja con efectos gravemente adversos en animales de laboratorio, mientras que se mostró
- 25 que los fosfolípidos de huevo carecían de estos efectos.¹² De seis animales que recibieron estas emulsiones, 2 murieron en el plazo de 48 horas desde el inicio de la infusión, y los cuatro restantes desarrollaron “hiperpirexia significativa” tras la infusión, junto con una reducción aproximada del 50% de la ingesta de alimentos y agua.¹² En la actualidad, los fosfolípidos de huevo se usan de manera casi universal en la mayor parte de emulsiones lipídicas inyectables que contienen fármaco y nutricionales. En cambio, dada la composición única del aceite de kril, que
- 30 contiene el n3-AG con menor carácter antiinflamatorio, contiene una menor concentración de PL y puede estabilizarse o bien con PL de huevo solos, PL de aceite de kril solos, o bien una combinación de ambos, el uso de aceite de kril puede evitar problemas clínicos previos. Estos cambios pueden producir una opción de tratamiento más segura y más eficaz para la terapia con endotoxinas en pacientes gravemente enfermos con sepsis.
- 35 Un aspecto adicional de la invención comprende administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como antídoto para unir fármacos altamente lipófilos que pueden provocar toxicidad sistémica.¹³ Se han usado emulsiones lipídicas en el tratamiento de toxicidad que surge de fármacos lipófilos, tales como anestésicos locales (por ejemplo, bupivacaína), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina) y agentes cardiovasculares incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo) y antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona), y en el envenenamiento por organofosforados debido a insecticidas, etc. Presumiblemente, el vehículo de emulsión lipídica secuestra el fármaco del torrente sanguíneo, reduciendo de ese modo las manifestaciones tóxicas provocadas por el fármaco libre en la circulación. Desafortunadamente, hay límite para la tasa y el volumen de administración de emulsiones inyectables basadas en triglicéridos de cadena larga convencionales que pueden administrarse de manera segura. Actualmente, una
- 45 emulsión de aceite de soja en agua es la usada más ampliamente, pero contiene altas cantidades de n6-AG proinflamatorio (es decir, ácido linoleico). Cuando se administran mediante administración intravenosa rápida, pueden producir anomalías de difusión de gases pulmonares agudas y clínicamente significativas,⁵ que serían particularmente indeseables en el paciente inconsciente con sobredosis de fármaco, especialmente en ausencia de ventilación mecánica. Además, la capacidad metabólica máxima del cuerpo humano para eliminar triglicéridos de cadena larga es de aproximadamente 0,11 g/kg/hora,⁵ y por tanto, pueden producirse complicaciones en otros órganos vitales (por ejemplo, el hígado), así como trastornos de la coagulación debidos al síndrome de sobrecarga de grasa. En una prueba de la seguridad de la infusión de lípidos a alto volumen en animales de laboratorio, se administraron dosis de emulsión de aceite de soja al 20% en agua que oscilaban entre 20 y 80 ml/kg a lo largo de 30 minutos, apareciendo las dosis letales a 60 y 80 ml/kg, pero todas las dosis fueron mucho mayores que las usadas
- 55 en la práctica clínica como antídoto, de aproximadamente 5 ml/kg.¹⁴ Incluso a esta menor dosis en seres humanos, el uso actual de esta emulsión inyectable como terapia de antídoto supera claramente la capacidad metabólica en seres humanos en un infusión durante 30 minutos (es decir, mayor en > 1 log). El uso de una emulsión inyectable especialmente diseñada que contiene solamente aceite de kril, o aceite de kril posiblemente en combinación con una pequeña cantidad de triglicéridos, puede ser un antídoto más seguro y más eficaz para toxicidades de fármacos lipófilos. Esto se debe a que lo más probable es que los PL sean responsables de la unión e inactivación de fármacos lipófilos que provocan toxicidad, igual que los mismos PL son componentes para la neutralización de las secuelas adversas de endotoxinas. Así, lo más deseable es la administración segura, así como eficaz, de infusiones de PL y las emulsiones inyectables de aceite de kril pueden ser excepcionalmente beneficiosas a este respecto.
- 60 Se da a conocer un aspecto adicional de la presente invención que comprende administrar por vía parenteral a una persona una composición que comprende un fosfolípido obtenido de kril (*Euphausiacea*) en una emulsión de aceite
- 65

en agua, en el que después de la administración dicho fosfolípido se une con un fármaco altamente lipófilo.

Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como fuente de n3-AG para prevenir deficiencia de ácidos grasos esenciales (DAGE). Por ejemplo, para prevenir DAGE en seres humanos, al menos el 1% de las calorías pueden proceder de la dieta normalmente como ácido linoleico (18:2n6), y aproximadamente el 0,5% de ácido alfa-linolénico (18:3n3), con el fin de satisfacer los requerimientos de ácidos grasos (AG) n6 y n3, respectivamente.¹⁵ Por tanto, por ejemplo, en un paciente de 40 kg que recibe una dieta de 1000 kcal, en la que el aceite de soja es la principal fuente de grasa (perfil de AG que contiene aproximadamente el 50% de ácido linoleico y aproximadamente el 10% de ácido alfa-linolénico), aproximadamente 2 gramos satisfarían las necesidades de n6-AG, mientras que para satisfacer los requerimientos de n6-AG y n3-AG, tendrían que proporcionarse aproximadamente 5 gramos. Pero a diferencia de las fuentes de aceites vegetales habituales usadas en emulsiones lipídicas inyectables, los aceites de origen marino (por ejemplo, triglicéridos de aceite de pescado y fosfolípidos de aceite de kril) contienen aproximadamente el 0,5% del perfil de AG total como el n6-AG esencial, ácido araquidónico (AA), y aproximadamente del 20 al 60% como los n3-AG esenciales, EPA y DHA. Esto es un punto importante puesto que las fuentes de aceites vegetales convencionales no contienen cantidades apreciables de estos ácidos grasos esenciales (AGE), pero contienen en su lugar principalmente sus precursores que es necesario metabolizar enzimáticamente a través de varias etapas de desaturación y alargamiento para formar los AGE de 20 y 22 carbonos a partir de sus fuentes de 18 carbonos. Por tanto, es necesaria una cantidad muy reducida de los ácidos grasos esenciales, puesto que la conversión en estos productos finales bioactivos no es eficiente al 100%, lo que es especialmente cierto para la formación de EPA y DHA a partir de ácido alfa-linolénico (18:3n3). Además, una revisión reciente de la experiencia del Hospital Infantil en Boston en el tratamiento de más de 90 bebés con enfermedad hepática relacionada con la nutrición parenteral o PNALD, proporcionando una emulsión de aceite de pescado al 100% como monoterapia a 1 g/kg/día, ha demostrado ser "segura y eficaz en la reversión de PNALD y la normalización del estado de DAGE".¹⁶ Cabe destacar que la emulsión inyectable de aceite de pescado que se usó contenía entre el 0,1 y el 0,4% de AA (20:4n6), de modo que parece que, al menos en el caso de los bebés, podría usarse una dosis muy pequeña de aceite de kril para prevenir DAGE, y en cantidades que no interfieren en el aclaramiento plasmático de los triglicéridos infundidos. Más recientemente, el mismo grupo publicó recientemente sus hallazgos para una cohorte única de 10 niños que recibieron nutrición parenteral con aceite de pescado como la única fuente de calorías de grasa para una mediana de duración de 14 semanas sin evidencias de DAGE.¹⁷ Es posible que niveles similarmente bajos de AA serían suficientes en adultos, pero no se ha sometido a prueba aún en esta población. Por tanto, pequeñas cantidades de aceite de kril en una formulación en emulsión parenteral podrían prevenir DAGE. No obstante, la composición de aceite de kril podría modificarse para contener mayores cantidades de AA al adaptar la composición a esta indicación.

La presente invención es una composición farmacéutica aplicable por vía parenteral, que comprende una emulsión de aceite en agua que comprende un fosfolípido obtenido de un crustáceo marino. Preferiblemente, el crustáceo marino es kril (*Euphausiacea*).

Según un aspecto adicional de la invención, la composición puede comprender además un fármaco. Se describen fármacos adecuados junto con el método de la invención y se describen con más detalle a continuación en el presente documento.

El fosfolípido obtenido de un crustáceo marino está presente preferiblemente en una cantidad eficaz para solubilizar el fármaco. Se ha hallado que los fosfolípidos obtenidos de kril son agentes de solubilización altamente eficaces para fármacos lipófilos. Sobre todo, los fosfolípidos son un emulsionante excelente para emulsiones de aceite en agua, en particular emulsiones de aceite de pescado en agua. Las composiciones de la invención también son adecuadas para su uso en el tratamiento de endotoxemia durante sepsis.

Se ha hallado que los fosfolípidos (fosfolípidos obtenidos de kril, en particular de aceite de kril) tienen propiedades de unión, de secuestro y/o tensioactivas específicas que incluyen:

a) estabilización a largo plazo y/o más eficiente de triglicéridos de cadena muy larga (EPA de 20 carbonos y DHA de 22 carbonos) frente a los ácidos grasos de 18 carbonos típicos tales como ácido alfa-linolénico, tal como se encuentra en emulsiones parenterales de aceite en agua convencionales.

b) Terapia en una sola dosis que puede salvar vidas para secuestrar y neutralizar los efectos adversos de lipopolisacáridos derivados de fragmentos de pared celular de bacterias en el torrente sanguíneo de pacientes críticos que presentan sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

c) Terapia en una sola dosis que puede salvar vidas para unir y neutralizar la toxicidad de la sobredosis de fármacos altamente lipófilos en la que los antídotos convencionales son los menos eficaces.

Además, la composición de la invención es adecuada para paliar los efectos farmacológicos adversos en órganos vitales que implican inflamación, estrés oxidativo, modulación inmunitaria y/o acontecimientos isquémicos.

Según un aspecto adicional de la invención, la composición es adecuada para su uso en el tratamiento de una persona que tiene niveles en sangre tóxicos de fármacos altamente lipófilos.

- 5 En una realización preferida, la composición comprende el fosfolípido obtenido del kril en una cantidad que oscila entre 0,05 g/l y 100 g/l, preferiblemente entre 0,1 y 50 g/l, más preferiblemente entre 0,5 y 30 g/l, especialmente entre 5 y 20 g/l, basado en la composición farmacéutica total.

- 10 Tal como se mencionó anteriormente, los fosfolípidos obtenidos de kril son únicos puesto que comprenden restos de ácido graso omega-3. En un aspecto preferido de la invención, los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 contienen DHA en una cantidad de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20% en peso, basado en el peso total del contenido en ácidos grasos de los fosfolípidos.

- 15 Además, los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 pueden contener EPA en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40% en peso, basado en el peso total del contenido en ácidos grasos de los fosfolípidos.

- 20 En una realización preferida de la composición de la invención, la razón en peso de aceite con respecto a agua en la emulsión de aceite y agua es de desde aproximadamente 1:99 hasta aproximadamente 30:70, preferiblemente de 10:90 a 20:80.

En una realización adicional preferida, la composición es una emulsión de aceite en agua que comprende:

- 25 a) fosfolípido obtenido de kril, preferiblemente en una cantidad que oscila entre 1 y 100 g/1000 ml, más preferiblemente entre 5 y 50 g/1000 ml, especialmente entre 6 y 20 g/1000 ml,

b) aceite de pescado, preferiblemente un componente de ácido graso omega-3, preferiblemente en una cantidad de 50 a 250 g/1000 ml, más preferiblemente de 100 a 200 g/1000 ml

- 30 c) agua,

d) opcionalmente triglicéridos de cadena media, preferiblemente en una cantidad que oscila entre 10 y 150 g/1000 ml, más preferiblemente entre 20 y 100 g/1000 ml; y

- 35 e) opcionalmente un antioxidante, tal como alfa-tocoferol o astaxantina, preferiblemente en una cantidad que oscila entre 0,05 g y 1 g/1000 ml, más preferiblemente entre 0,1 y 0,5 g/1000 ml.

Las cantidades se refieren a la cantidad total de la emulsión. A menos que se indique de otro modo, todos los parámetros y valores físicos se han determinado a 25°C.

- 40 Según una realización preferida, la razón en peso de aceite de pescado con respecto a TCM oscila entre 1:1 y 9:1.

Preferiblemente, la razón en peso de kril fosfolípido con respecto a la cantidad total de triglicéridos es de menos de o igual a 0,06.

- 45 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica para composición de administración parental comprende un componente de ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de ácidos grasos omega-3 y/o éster de ácidos grasos omega-3, tal como éster etílico de ácidos grasos omega-3.

- 50 Se ha hallado que ventajosamente se administran simultáneamente la composición y un fármaco. Por consiguiente, en un aspecto preferido, se administran simultáneamente la emulsión que comprende el fosfolípido obtenido de kril y un fármaco. Mediante la administración simultánea del fármaco y la emulsión se ha hallado que pueden reducirse los efectos secundarios tóxicos del fármaco, en particular si está presente en la emulsión aceite de pescado o aceite de pescado enriquecido en ácidos grasos omega-3. En un aspecto adicional de la invención, la emulsión que comprende el fosfolípido obtenido de kril y el fármaco son adecuados para su uso en el tratamiento o la profilaxis de efectos secundarios tóxicos (tales como nefrotoxicidad) de dicho fármaco.

- 60 Un aspecto adicional es la composición de la invención para su uso en la paliación de efectos de toxicidad de dicho fármaco y en la que los efectos de toxicidad se seleccionan preferiblemente del grupo seleccionado de estrés oxidativo, inflamación, respuesta inmunitaria adversa, isquemia y daño de órganos vitales tales como riñón, cerebro, corazón, hígado y pulmón, más preferiblemente efectos farmacológicos adversos seleccionados del grupo que consiste en estrés oxidativo, inflamación, estimulación inmunitaria, isquemia de al menos un órgano vital, y una combinación de los mismos.

- 65 Preferiblemente, la composición comprende triglicéridos de ácidos grasos omega-3 y triglicéridos de cadena media (TCM).

Preferiblemente, la emulsión comprende del 5 al 69% en peso de TCM, preferiblemente del 10 al 60% en peso o del 10 al 50% en peso, basado en la cantidad total del componente de aceite en la emulsión.

- 5 Además, se prefiere una emulsión que comprende un componente de aceite y un componente de agua, comprendiendo el componente de aceite triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90% basado en el peso del componente de aceite; en la que los triglicéridos de aceite de pescado comprenden ácidos grasos omega-3 en una cantidad de al menos el 60%, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; en la que los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de al menos el 45%, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y, al menos un triglicérido de cadena media, en la que la cantidad total del al menos un triglicérido de cadena media es de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% basado en el peso del componente de aceite.
- 10
- 15 Preferiblemente, el componente de ácido graso omega-3 comprende ácido eicosapentaenoico en una cantidad del 30% en peso o más, ácido docosahexaenoico en una cantidad del 30% en peso o más, y ácido docosapentaenoico en una cantidad de aproximadamente el 10% o menos, basado en el peso del contenido total en ácidos grasos omega-3 .
- 20 La composición farmacéutica es adecuada preferiblemente para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de dicho ácido graso omega-3 en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg.
- 25 En el caso de que la composición comprenda un fármaco, dicho fármaco es habitualmente un material que daña un órgano vital cuando el material no se administra simultáneamente con el al menos un ácido graso omega-3. El fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 1,5%, basado en el peso de la composición.
- 30 En general, la composición es adecuada para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de dicho fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal.
- 35 Según una realización específica, la composición comprende una emulsión de aceite en agua que comprende triglicéridos de ácidos grasos omega-3 y triglicéridos de cadena media y un fármaco seleccionado de ketorolaco y gentamicina. Se ha hallado que dicha composición es particularmente adecuada para su uso en la paliación de la nefrotoxicidad de un fármaco seleccionado de ketorolaco y gentamicina.
- 40 El fármaco es preferiblemente un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en paracetamol, aspirina, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco así como las sales farmacéuticamente aceptables y derivados de los mismos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolor o hinchazón o enrojecimiento o fiebre o inflamación, especialmente para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolor posoperatorio agudo intenso.
- 45 En otro aspecto, el fármaco es ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable de ketorolaco, tal como ketorolaco trometamina, y la composición es adecuada para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolor o hinchazón o enrojecimiento o inflamación, especialmente para su uso en el tratamiento de dolor posoperatorio agudo intenso.
- 50 En particular, la composición es para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de ketorolaco trometamina en una dosis única de más de 60 mg, preferiblemente más de 75 mg; y en múltiples dosis de más de 120 mg/día, preferiblemente más de 150 mg/día.
- 55 En un aspecto adicional, el fármaco es paracetamol y la composición es para su uso en el tratamiento o la profilaxis de dolor y/o fiebre. En este aspecto, la composición es adecuada para su uso en el tratamiento de pacientes que pesan \geq 50 kg mediante administración parenteral diaria de paracetamol en una dosis única de más de 1000 mg, preferiblemente más de 1250 mg; y en múltiples dosis de más de 4000 mg/día, preferiblemente más de 5000 mg/día.
- 60 En una realización específica, la composición es para su uso en el tratamiento de pacientes que pesan menos de 50 kg mediante administración parenteral diaria de paracetamol en una dosis única de más de 15 mg/kg de peso corporal, preferiblemente más de 18,75 mg/kg; y en múltiples dosis de más de 75 mg/kg/día, preferiblemente más de 93,75 mg/kg/día.
- 65 En un aspecto adicional, el fármaco es indometacina o una sal farmacéuticamente aceptable de indometacina para su uso en el tratamiento para cerrar un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo en bebés prematuros que pesan entre 500 g y 1750 g, preferiblemente cuando el control médico habitual es ineficaz. En particular, dicha composición es para su uso en el tratamiento de bebés prematuros que pesan entre 500 g y 1750 g mediante administración parenteral de tres ciclos intravenosos a intervalos de 12 a 24 horas siendo la primera dosis de más de 0,2 mg/kg, preferiblemente más de 0,25 mg/kg y una dosis total de hasta más de entre 0,4 mg/kg y 0,7 mg/kg, preferiblemente más de entre 0,5 mg/kg y 0,875 mg/kg.

En un aspecto adicional, el fármaco es un antibiótico de aminoglicósido seleccionado del grupo que consiste en amikacina, gentamicina, tobramicina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para su uso en el tratamiento y la profilaxis de infecciones.

5 En un aspecto adicional, el fármaco es amikacina o una sal farmacéuticamente aceptable de amikacina, tal como sulfato de amikacina, para su uso en el tratamiento y la profilaxis de infecciones, especialmente infecciones con bacterias Gram-negativas con resistencia a múltiples fármacos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* y *Providencia stuartii* o para su uso en el tratamiento o la profilaxis de tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas.

10 Preferiblemente, la composición de la invención es para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de sulfato de amikacina en una dosis mayor de 15 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de más de 20,25 mg/kg de peso corporal.

15 En un aspecto adicional, el fármaco es gentamicina o una sal farmacéuticamente aceptable de gentamicina, tal como sulfato de gentamicina, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, especialmente infección sistémica y de las vías urinarias, infecciones potencialmente mortales, infecciones torácicas, bacteriemia, septicemia, infecciones neonatales graves, más especialmente infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, estafilococos, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. y *Providencia* spp.

20 Preferiblemente, la composición es para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de sulfato de gentamicina en una dosis única de más de 160 mg/kg de peso corporal, preferiblemente más de 224 mg/kg de peso corporal; y en múltiples dosis de más de 5 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente más de 7 mg/kg de peso corporal/día.

25 En un aspecto adicional, el fármaco es tobramicina o sales farmacéuticamente aceptables de tobramicina para su uso en el tratamiento de infecciones, especialmente infecciones del sistema nervioso central incluyendo meningitis, septicemia y sepsis neonatal o infecciones gastrointestinales incluyendo peritonitis o infecciones de las vías urinarias tales como pielonefritis y cistitis o infecciones de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía, bronconeumonía y bronquitis aguda o infecciones de la piel, los huesos o los tejidos blandos incluyendo quemaduras.

30 Preferiblemente, la composición es para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de tobramicina en una dosis única mayor de 5 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de más de 6,75 mg/kg de peso corporal; y en múltiples dosis de más de 20 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de más de 27 mg/kg de peso corporal/día.

35 En un aspecto adicional, el fármaco es amiodarona o una sal farmacéuticamente aceptable de amiodarona, tal como clorhidrato de amiodarona, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de arritmia cardíaca o síndrome de Wolff-Parkinson-White, especialmente taquiarritmias seleccionadas del grupo que consiste en taquicardias supraventriculares, taquicardias nodales, taquicardias ventriculares, aleteo auricular, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.

40 Preferiblemente, la composición es para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de clorhidrato de amiodarona en una dosis a lo largo de las primeras 24 horas de más de 1000 mg, preferiblemente de más de 1250 mg; y más de 720 mg como infusión de mantenimiento a lo largo de 24 horas, preferiblemente más de 900 mg a lo largo de 24 horas.

45 En un aspecto adicional, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos para su uso en la reducción de la toxicidad en órganos vitales.

50 En un aspecto adicional, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos para su uso en la potenciación de la toxicidad frente a células tumorales.

55 En un aspecto adicional, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos para su uso en la reducción simultánea de la toxicidad del fármaco y la potenciación de su toxicidad frente a células tumorales, preferiblemente para su uso en el tratamiento de cáncer.

60 Además, puede usarse fosfolípido de kril solo o junto con otros fosfolípidos, tales como fosfolípido de huevo como emulsionante para una emulsión aplicable por vía parenteral de aceite en agua. Pueden lograrse resultados especialmente buenos usando el fosfolípido de kril como tensioactivo o emulsionante para emulsiones de aceite de pescado en agua, especialmente para emulsiones de aceite de pescado enriquecido con ácidos grasos omega-3 en agua. De manera sorprendente, las emulsiones que se emulsionan mediante el fosfolípido de kril son físicamente más estables que las emulsiones con cantidades comparables de fosfolípidos de huevo.

65 Por tanto, una realización adicional de la presente invención es el uso de un fosfolípido de kril como emulsionante

para una emulsión de aceite en agua, en particular una emulsión de aceite de pescado en agua.

Tal como se mencionó anteriormente, el fosfolípido de kril o la composición de la invención pueden usarse para unir o neutralizar la toxicidad de fármacos, en particular en situaciones críticas en las que se ha producido una
5 sobredosis del fármaco. Por tanto, una realización adicional de la invención es un fosfolípido de kril o la composición de la invención para su uso en la unión o neutralización de la toxicidad de sobredosis de fármaco o para su uso en la paliación de efectos farmacológicos adversos o para su uso como antídoto para fármacos administrados en sobredosis.

10 Además, los fosfolípidos de kril pueden usarse en el tratamiento de endotoxemia, en particular en sepsis.

Por tanto, una realización de la invención es un fosfolípido de kril o la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la endotoxemia en sepsis.

15 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que comprende aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como fuente calórica diaria de lípidos junto con otros aceites presentes tal como se muestra en la tabla 1. Es posible que pueda añadirse aceite de kril a emulsiones inyectables de aceite en agua
20 actuales como fuente calórica diaria. Debido a la limitación que se impondrá probablemente debido a su alto contenido en PL, las composiciones de aceite de kril actuales¹ no serán una fuente de grasa importante, sino más bien complementaria a otros aceites presentes cuando se usa grasa para satisfacer los requerimientos calóricos. En la actualidad, existen varias emulsiones de aceites mixtos (por ejemplo, aceites de soja-TCM, aceites de soja-oliva, aceites de soja-TCM-pescado, aceites de soja-TCM-oliva-pescado), en los que podría añadirse aceite de kril en pequeñas cantidades como medio para lograr una mezcla de aceite modificada única. Alternativamente, las
25 modificaciones químicas del aceite de kril pueden permitir una mayor utilidad como fuente calórica diaria.

Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que contiene aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como fuente específica de ácidos grasos omega-3 o n3, EPA y DHA. En algunos pacientes, por
30 ejemplo, aquellos que requieren soporte de nutrición parenteral a largo plazo, la provisión crónica de una cantidad moderada de EPA y DHA en regímenes de soporte nutricional existentes podría influir favorablemente en el desarrollo inevitable si no de enfermedad hepática terminal a lo largo de periodos prolongados de tiempo. Alternativamente, las modificaciones químicas del aceite de kril pueden permitir una mayor utilidad como fuente de n3-AG.

35 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que comprende aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como fuente de n3-AG para satisfacer los requerimientos de ácidos grasos esenciales, y/o una fuente calórica diaria de lípidos junto con otros aceites presentes, y/o una fuente específica de ácidos grasos
40 omega-3 o n3, EPA y DHA, y/o como tensioactivo alternativo a la lecitina de huevo o en combinación con lecitina de huevo para mejorar la estabilidad física de la emulsión. Alternativamente, las modificaciones químicas del aceite de kril pueden permitir una mayor utilidad para satisfacer estos múltiples usos.

45 Se da a conocer un método de administración por vía parenteral de una composición, comprendiendo el método administrar por vía parenteral a una persona una composición que comprende aceite de kril en una emulsión parenteral de aceite en agua como fuente alternativa y económicamente viable de n3-AG en lugar de fuentes derivadas de pescado convencionales. Es decir, a medida que las poblaciones de peces disminuyen, las poblaciones de kril seguirán siendo abundantes, y por tanto podrían convertirse en la principal fuente de ácidos grasos omega-3, y permitir de ese modo que se reconstituyan los bancos de peces en consecuencia. Por tanto, la
50 purificación y separación química de los n3-AG y una nueva esterificación para dar, por ejemplo, ésteres etílicos, fosfolípidos y/o moléculas de triglicéridos sería posible a partir de una sola fuente de aceite de origen marino para múltiples formas de dosificación.

Tal como ya se describió en el presente documento, emulsiones a modo de ejemplo pueden tener diversas características y composiciones finales dependiendo de la aplicación específica de la emulsión (composición). En una realización a modo de ejemplo, la emulsión puede ser de acuerdo con las especificaciones expuestas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) capítulo <729> titulado "Distribución de tamaño globular en emulsiones inyectables lipídicas" (Farmacopea de los Estados Unidos, 2012), cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. Los dos límites de tamaño globular a modo de ejemplo incluyen: 1) el tamaño medio de gotita ponderado para la intensidad que es menor de 500 nm obtenido mediante dispersión dinámica de luz a 25°C; y 2) el porcentaje ponderado para el volumen de grasa mayor de cinco micrómetros o PFAT₅ que es menor del 0,05% obtenido mediante extinción de luz empleando métodos de detección óptica de partícula individual.

65 La emulsión puede tener cualesquiera características físicas y químicas adecuadas tales como tamaño de gotita y pH, ácidos grasos libres, etc., tal como se describe en la monografía de la USP titulada "Emulsiones inyectables lipídicas" (Farmacopea de los Estados Unidos, 2012). Por ejemplo, la emulsión puede presentar características

físicas que facilitan su uso en aplicaciones de administración parenteral. En una realización a modo de ejemplo, una emulsión puede tener un tamaño medio de gotita de, por ejemplo, menos de 500 nm, o menos de 350 nm, o menos de 250 nm, o menos de 240 nm o de desde 150 hasta 350 nm, tal como de 200 a 320 o de 210 a 250 o de 230 a 240 nm. En una realización a modo de ejemplo, una emulsión puede tener un valor de PFAT₅ de menos del 0,05%.

5 La combinación única de ácidos grasos omega-3, unidos a fosfolípidos en concentraciones seleccionadas, presenta una oportunidad novedosa para construir formas de dosificación parenteral seguras para usos médicos y farmacéuticos específicos que no pueden obtenerse con aceites que contienen ácidos grasos omega-3 convencionales como triglicéridos y/o ésteres etílicos.

10

Tabla 1. Ejemplos de emulsión de aceite en agua que contiene aceite de kril al 20%

*PRINCIPIO FARMACÉUTICO	CONCENTRACIÓN DE MUESTRA	INTERVALO DE CONCENTRACIONES
Aceite de kril	40 g/l	De 12 a 200 g/l
Fosfolípidos totales	45% _{o/p/p}	Del 20 al 60% _{o/p/p}
Triglicéridos totales	30% _{o/p/p}	Del 15 al 45% _{o/p/p}
Suma de n3-AG	35% _{o/p/p}	Del 20 al 60% _{o/p/p}
EPA (20:5n3)	9 g/l	De 1,6 a 80 g/l
DHA (22:6n3)	5 g/l	De 0,8 a 40 g/l
AA (20:4n6)	0,2 g/l	De 0,06 a 1,0 g/l
Astaxantina	0,04 g/l	De 0,012 a 0,2 g/l
Aceite de pescado	100 g/l	De 0 a 180 g/l
Suma de n3-AG	45% _{o/p/p}	≥ 45% _{o/p/p}
EPA (20:5n3)	30 g/l	De 0 a 54 g/l
DHA (22:6n3)	15 g/l	De 0 a 27 g/l
AA (20:4n6)	0,5 g/l	De 0 a 0,9 g/l
<i>n3-AG total</i>	<i>59 g/l</i>	<i>De 2,4 a 120 g/l</i>
<i>n6-AG total</i>	<i>0,7 g/l</i>	<i>De 0,06 a 1,0 g/l</i>
Aceite de TCM	60 g/l	De 0 a 100 g/l
Excipientes farmacéuticos aprobados		
Glicerol	22,5 g/l	De 20 a 25 g/l
Fosfolípido de huevo	0 g/l	De 0 a 18 g/l
Oleato de sodio	2,5 g/l	De 0 a 5 g/l
α-tocoferol	0,2 g/l	De 0 a 1 g/l
Agua estéril para iny.	c.s. hasta 1000,0	Fijo

Tabla 2. Ejemplos de composiciones de aceite de kril modificadas, %_{o/p/p}

EPA ¹	DHA ²	n3AG total ³	PL total ⁴	PL-n3AG ⁵	TG total ⁶	TG-n3AG ⁷
30	15	45	10	20	70	80
30	15	45	20	30	60	70
30	15	45	30	40	50	60
30	15	45	40	50	40	50
30	15	45	50	60	30	40
30	15	45	60	70	20	30
30	15	45	70	80	10	20
40	20	60	10	20	70	80

ES 2 643 843 T3

40	20	60	20	30	60	70
40	20	60	30	40	50	60
40	20	60	40	50	40	50
40	20	60	50	60	30	40
40	20	60	60	70	20	30
40	20	60	70	80	10	20
15	30	45	10	20	70	80
15	30	45	20	30	60	70
15	30	45	30	40	50	60
15	30	45	40	50	40	50
15	30	45	50	60	30	40
15	30	45	60	70	20	30
15	30	45	70	80	10	20
20	40	60	10	20	70	80
20	40	60	20	30	60	70
20	40	60	30	40	50	60
20	40	60	40	50	40	50
20	40	60	50	60	30	40
20	40	60	60	70	20	30
20	40	60	70	80	10	20

¹EPA = ácido eicosapentaenoico (20:5n3)

²DHA = ácido docosapentaenoico (22:6n3)

³n3AG total = ácidos grasos omega-3 o n3 totales

⁴PL total = fosfolípidos totales

5 ⁵PL-n3AG = cantidad de ácidos grasos omega-3 en fosfolípidos

⁶TG total = triglicéridos totales

⁷TG-n3AG = cantidad de ácidos grasos omega-3 en triglicéridos

Tabla 3. Ejemplos de aceite de kril como tensioactivo o cotensioactivo, 30% de PL

Aceite de kril (g)	Fosfolípidos de huevo (g)	Aceite de kril (g)	Fosfolípidos de huevo (g)
0	12,0	21	5,7
1	11,7	22	5,4
2	11,4	23	5,1
3	11,1	24	4,8
4	10,8	25	4,5
5	10,5	26	4,2
6	10,2	27	3,9
7	9,9	28	3,6
8	9,6	29	3,3
9	9,3	30	3,0
10	9,0	31	2,7
11	8,7	32	2,4
12	8,4	33	2,1
13	8,1	34	1,8

14	7,8	35	1,5
15	7,5	36	1,2
16	7,2	37	0,9
17	6,9	38	0,6
18	6,6	39	0,3
19	6,3	40	0
20	6,0		

Tabla 4. Ejemplos de aceite de kril (30% de PL) como emulsión de aceite en agua

Aceite de kril*		Aceite de pescado		Aceite de TCM	Fosfolípidos de huevo	n3-AG total, g
Supone TCM LipOmega-3 90/10 (aceite de origen marino = aceite de pescado más aceite de kril en peso)						
g/l	n3-AG, g/l	g/l	n3-AG, g/l	g/l	g/l	g/l
40	8,0	180	81,0	20	0	89,0
30	6,0	180	81,0	20	3	87,0
20	4,0	180	81,0	20	6	85,0
10	2,0	180	81,0	20	9	83,0
Supone TCM LipOmega-3 90/10 (aceite de origen marino = aceite de pescado menos aceite de kril en peso)						
40	8,0	140	63,0	16	0	71,0
30	6,0	150	67,5	16,5	3	73,5
20	4,0	160	72,0	17	6	76,0
10	2,0	170	76,5	19	9	78,5
Supone TCM LipOmega-3 50/50 (aceite de origen marino = aceite de pescado más aceite de kril en peso)						
40	8,0	100	45,0	100	0	53,0
30	6,0	100	45,0	100	3	51,0
20	4,0	100	45,0	100	6	49,0
10	2,0	100	45,0	100	9	47,0
Supone TCM LipOmega-3 50/50 (aceite de origen marino = aceite de pescado menos aceite de kril en peso)						
40	8,0	80	36,0	80	0	44,0
30	6,0	85	38,3	85	3	44,3
20	4,0	90	40,5	90	6	44,5
10	2,0	95	42,8	95	9	44,8

*Supone: aceite de kril = 30% de PL (12 g/l de PL de huevo = 40 g/l de PL de kril), EPA+DHA mínimo = 20%;

**aceite de pescado: satisface los requerimientos de la monografía 1352 de la Farm. Eur., EPA+DHA mínimo = 45%

5

Tabla 5. Ejemplos de aceite de kril (50% de PL) como emulsión de aceite en agua

Aceite de kril*		Aceite de pescado		Aceite de TCM	Fosfolípidos de huevo	n3-AG total, g
Supone TCM LipOmega-3 90/10 (aceite de origen marino = aceite de pescado más aceite de kril en peso)						
g/l	n3-AG, g/l	g/l	n3-AG, g/l	g/l	g/l	g/l
24	4,8	180	81,0	20	0	85,8
18	3,6	180	81,0	20	3	84,6
12	2,4	180	81,0	20	6	83,4
6	1,2	180	81,0	20	9	82,2
Supone TCM LipOmega-3 90/10 (aceite de origen marino = aceite de pescado menos aceite de kril en peso)						

24	4,8	156	70,2	16	0	75,0
18	3,6	162	72,9	16,5	3	76,5
12	2,4	168	75,6	17	6	78,0
6	78,0	6	1,2	174	78,3	19
Supone TCM LipOmega-3 50/50 (aceite de origen marino = aceite de pescado más aceite de kril en peso)						
24	4,8	100	45,0	100	0	49,8
18	3,6	100	45,0	100	3	48,6
12	2,4	100	45,0	100	12	2,4
6	47,4	6	1,2	100	45,0	100
Supone TCM LipOmega-3 50/50 (aceite de origen marino = aceite de pescado menos aceite de kril en peso)						
24	4,8	76	34,2	80	0	39,0
18	3,6	82	36,9	85	3	40,5
12	2,4	88	39,6	90	6	42,0
6	1,2	94	42,3	95	9	43,5

*Supone: aceite de kril = 50% de PL (12 g/l de PL de huevo = 24 g/l de PL de kril), EPA+DHA mínimo = 20%;
 **aceite de pescado: satisface los requerimientos de la monografía 1352 de la Farm. Eur., EPA+DHA mínimo = 45%

Tabla 6. Estabilidad de emulsiones inyectables lipídicas de composición de aceite variable en condiciones de estrés

Condiciones de estrés para emulsiones inyectables lipídicas				
Emulsión de aceite al 20% en agua				
Aceite(s)	Muestras totales	PFAT₅ > 0,05%	PFAT₅ máximo	% de fracaso
Aceite vegetal-1				
<i>Estrés-1*</i>	32	0	0,043	0
<i>Estrés-2*</i>	32	0	0,044	0
<i>Estrés-3*</i>	32	0	0,043	0
<i>Estrés-4*</i>	32	0	0,046	0
Aceite vegetal-2				
<i>Estrés-1</i>	48	0	0,029	0
<i>Estrés-2</i>	48	0	0,033	0
<i>Estrés-3</i>	48	0	0,046	0
<i>Estrés-4</i>	48	0	0,031	0
Aceite vegetal + 10% de origen marino				
<i>Estrés-1</i>	48	0	0,026	0
<i>Estrés-2</i>	48	5	0,071	10
<i>Estrés-3</i>	48	0	0,038	0
<i>Estrés-4</i>	48	5	0,065	10
Aceite vegetal + 50% de origen marino				
<i>Estrés-1</i>	20	7	0,212	35
<i>Estrés-2</i>	20	12	0,171	60
<i>Estrés-3</i>	20	3	0,290	15
<i>Estrés-4</i>	20	9	0,299	45
Aceite vegetal + 70% de origen marino				

<i>Estrés-1</i>	20	10	0,107	50
<i>Estrés-2</i>	20	12	0,254	60
<i>Estrés-3</i>	20	4	0,182	20
<i>Estrés-4</i>	20	6	0,148	30
Aceite vegetal + 90% de origen marino				
<i>Estrés-1</i>	40	21	0,192	53
<i>Estrés-2</i>	40	22	0,305	55
<i>Estrés-3</i>	40	11	0,272	28
<i>Estrés-4</i>	40	25	0,516	63

*Aplicado según: patente de EE.UU. n.º 7.150.996 (19 de diciembre de 2006)

Composiciones a modo de ejemplo farmacéuticas de la invención que comprenden las emulsiones 1 a 3 mostradas en las tablas 7 a 9

5

Tabla 7: Emulsión 1

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ^a	100 g
Triglicérido de ácidos grasos omega-3 ^b	100 g
Fosfolípido obtenido de kril	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máx. 0,06 g
agua	hasta 1000 ml

Tabla 8: Emulsión 2

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ^a	60 g
Triglicérido de ácidos grasos omega-3 ^b	140 g
Fosfolípido obtenido de kril	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máx. 0,06 g
agua	hasta 1000 ml

10 Tabla 9: Emulsión 3

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ^a	20 g
Triglicérido de ácidos grasos omega-3 ^b	180 g
Fosfolípido obtenido de kril	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	como máx. 0,06 g

agua	hasta 1000 ml
------	---------------

^a Triglicérido de cadena media (TCM) [triglicérido obtenido de la esterificación de glicerina con ácidos grasos de cadena media; como mínimo el 95% de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono;

Composición de la fracción de ácidos grasos:

- ácido caproico: como máximo el 2,0%

5 - ácido caprílico: del 50,0 al 80,0%,

- ácido cáprico: del 20,0 al 50,0%,

- ácido láurico: como máximo el 3,0% y

- ácido mirístico: como máximo el 1,0%

10 ^b Triglicérido de ácidos grasos omega-3 derivado de aceite de pescado según la Farmacopea Europea 1352: Una mezcla de mono, di y triésteres de ácidos omega-3 con glicerol que contiene principalmente triésteres y obtenida o bien mediante esterificación de ácidos omega-3 concentrados y purificados con glicerol o bien mediante transesterificación de los ésteres etílicos de ácidos omega-3 con glicerol. El origen de los ácidos omega-3 es el aceite corporal de especies de pescados azules procedentes de familias como *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Osmeridae*, *Salmonidae* y *Scombridae*. El contenido:

15 - suma del contenido de los ácidos omega-3 EPA y DHA, expresados como triglicéridos: como mínimo el 45,0%

- ácidos grasos omega-3 totales, expresados como triglicéridos: como mínimo el 60,0%.

20 Ejemplos de posibles fármacos que pueden administrarse por separado o simultáneamente con las composiciones farmacéuticas aplicables por vía parenteral de la invención, en particular las composiciones reflejadas en las tablas 7 a 9.

1. Antibióticos

25 a. aminoglicósidos

b. anfotericina

c. cloranfenicol

30 d. ketoconazol

e. macrólidos

35 f. quinolonas

g. tetraciclinas

2. Agentes antineoplásicos

40 a. agentes alquilantes

b. antimetabolitos

45 c. complejos de coordinación del platino antimitóticos

3. Agentes antiparkinsonianos

a. levodopa

50 b. pramipexol

c. ropinirol

55 d. rotigotina

e. bromocriptina

4. Agentes cardiovasculares

60 a. adenosina

b. amiodarona

c. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

d. flecainida

5. Diuréticos

5

a. diuréticos del asa

b. diuréticos ahorradores de potasio

10

c. tiazidas

6. Agentes inmunosupresores

15

a. azatioprina

b. ciclosporina

c. micofenolato

20

d. tacrolimús

7. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

25

a. paracetamol

b. aspirina

c. ibuprofeno

30

d. indometacina

e. ketorolaco

8. Psicotrópicos

35

a. haloperidol

b. inhibidores de la monoamina oxidasa

40

c. fenotiazinas

d. inhibidores de la recaptación de serotonina

45

e. tioxantinas

Referencias

1. Bruheim I *et al.* Bioeffective krill oil compositions. Número de solicitud 2008027403, 6 de noviembre de 2008.

50

2. Omega-3 Säuren-Triglyceride, 2005. Monografía 1352, Farmacopea Alemana, Kommentar zur Ph. Eur. 5.0, 22 Lfg., págs. 1-4

3. Driscoll DF, Ling PR, Bistran BR. Pharmacopeial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: Globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses. *Int J Pharm.* 2009;379(1):125-30

55

4. Winther B, Hoem N, Berge K, Reubsæet L. Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausia superba*. *Lipids* 2010; 45:25-36

60

5. Driscoll DF, Adolph M, Bistran BR. Lipid emulsions in parenteral nutrition. In *Parenteral Nutrition*. Rombeau J.L., Rolandelli R. (eds): W. B. Saunders Company, Filadelfia, PA, 2001, págs. 35-59

6. Gordon BR, Parker TS, Levine DM *et al.* Neutralization of endotoxin by phospholipids emulsion in healthy volunteers. *J Infect Dis* 2005;191:1515-1522

65

7. Dellenger P, Tomayko JF, Angus DC *et al.* Efficacy and safety of a phospholipids emulsion (GR270773) in gram-negative severe sepsis: Results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial.

Crit Care Med 2009;37:29-38

8. Lee JS, Pinnamaneni SK, Eo SJ *et al.* Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J Appl Physiol* 2006;100:1467-74
- 5 9. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H *et al.* The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *Int J Pharm* 2002;240:1-10
- 10 10. Larsen B, Beerhalter U, Biedler A *et al.* Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT. *Anaesthesist* 2001;50:842-45
11. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M *et al.* The natural history of systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23
- 15 12. Jones LD, Castleberry MW, Canham JE, King NW. Toxicity testing of fat emulsions for intravenous administration. *Am J Clin Nutr* 1965;16:62-67
13. Turner-Lawrence DE, Kerns W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J Med Toxicol* 2008;4:109-14
- 20 14. Hiller DB, DiGregorio G, Kelly K *et al.* Safety of high volume lipid emulsion infusion. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:140-44
15. Bistran BR. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism: Jonathan Rhoads Lecture. *J Parenter Enter Nutr* 2003;27:168-75
- 25 16. de Meijer VE, Gura KM, Le HD *et al.* Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: The Boston experience. *J Parenter Enter Nutr* 2009;33:541-47.
- 30 17. Le HD, deMeijer VE, Zurakowski D *et al.* Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Parenter Enter Nutr* 2010;34:477-8

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica aplicable por vía parenteral, que comprende una emulsión de aceite en agua que comprende un fosfolípido obtenido de un crustáceo marino para su uso en el tratamiento de la endotoxemia durante sepsis o para su uso en el tratamiento de una persona que tiene niveles en sangre tóxicos de fármacos altamente lipófilos.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el crustáceo marino es kril (*Euphausiacea*).
3. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende el fosfolípido obtenido del kril en una cantidad que oscila entre 0,05 g/l y 100 g/l, preferiblemente entre 0,1 y 50 g/l, más preferiblemente entre 0,5 y 30 g/l, especialmente entre 5 y 20 g/l, basado en la composición farmacéutica total.
4. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la que los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 contienen DHA en una cantidad de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 20% en peso, basado en el peso total del contenido en ácidos grasos de los fosfolípidos.
5. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 contienen EPA en una cantidad de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 40% en peso, basado en el peso total del contenido en ácidos grasos de los fosfolípidos.
6. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la razón en peso de aceite con respecto a agua en la emulsión de aceite y agua es de desde aproximadamente 1:99 hasta aproximadamente 20:80.
7. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición es una emulsión de aceite en agua que comprende:
- fosfolípido obtenido de kril,
 - aceite de pescado, preferiblemente uno altamente enriquecido con un componente de ácido graso omega-3, que contiene al menos el 45% en peso de EPA y DHA
 - agua,
 - opcionalmente triglicéridos de cadena media y
 - opcionalmente un antioxidante.
8. Composición farmacéutica para composición de administración parental para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:
- un componente de ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de ácidos grasos omega-3 y/o éster de ácidos grasos omega-3, tal como éster etílico de ácidos grasos omega-3.
9. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende triglicéridos de ácidos grasos omega-3 y triglicéridos de cadena media (TCM).
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que la emulsión comprende del 10 al 69% en peso de TCM, basado en la cantidad total del componente de aceite en la emulsión.
11. Composición farmacéutica para su uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la emulsión comprende un componente de aceite y un componente de agua, comprendiendo el componente de aceite triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90% basado en el peso del componente de aceite; en la que los triglicéridos de aceite de pescado comprenden ácidos grasos omega-3 en una cantidad de al menos el 60%, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; en la que los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de al menos el 45%, basado en el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y, al menos un triglicérido de cadena media, en la que la cantidad total del al menos un triglicérido de cadena media es de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% basado en el peso del componente de aceite.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, en la que el componente de ácido graso omega-3 comprende ácido eicosapentaenoico en una cantidad del 30% o más, ácido docosahexaenoico en una cantidad del 30% o menos, y ácido docosapentaenoico en una cantidad de aproximadamente el 40% o menos, basado en el peso del contenido total en ácidos grasos omega-3.

13. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento mediante administración parenteral diaria de dicho ácido graso omega-3 en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg.
- 5
14. Composición farmacéutica para su uso en una o más de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el aceite de kril está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 1% hasta el aproximadamente el 20%, basado en el peso total de la composición.
- 10
15. Fosfolípidos de kril para su uso en el tratamiento de endotoxemia en sepsis.