

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 439**

51 Int. Cl.:

A61K 47/44	(2007.01)	A61K 47/18	(2007.01)	A61K 36/55	(2006.01)
A61K 31/047	(2006.01)	A61K 47/22	(2006.01)		
A61K 31/12	(2006.01)	A61K 47/24	(2006.01)		
A61K 31/122	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 35/56	(2015.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 36/02	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 36/282	(2006.01)	A61K 31/232	(2006.01)		
A61K 36/9066	(2006.01)	A61K 36/36	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)	A61K 36/48	(2006.01)		
A61K 47/16	(2006.01)	A61K 36/52	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2008 PCT/CA2008/000530**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008 WO08113177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008 E 08733634 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2136844**

54 Título: **Composiciones que comprenden monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados o derivados de los mismos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

20.03.2007 US 895795 P

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

18.03.2019

73 Titular/es:

**SCF PHARMA INC. (100.0%)
235 rte du Fleuve O.
Sainte-Luce, QC G0K 1P0, CA**

72 Inventor/es:

FORTIN, SAMUEL

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 704 439 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 monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados o derivados de los mismos y usos de los mismos

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

El presente documento se refiere al campo de la química médica. Más particularmente, se refiere a compuestos de monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados y derivados de los mismos. También se refiere a composiciones que comprenden dichos compuestos. También se proporciona un método para mejorar la biodisponibilidad de un agente activo y un método para mejorar la solubilidad de tal agente activo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los objetivos principales para cualquier formulación de dosificación es administrar la concentración necesaria de un fármaco activo en el sitio de acción para obtener la respuesta terapéutica deseada y mantener una concentración eficaz del fármaco durante un periodo suficiente para lograr un tratamiento eficaz. La administración oral generalmente se prefiere, pero con frecuencia depende de la biodisponibilidad de la forma activa del fármaco, es decir, la velocidad y el grado en que la forma activa del fármaco aparece en la forma de dosificación en la circulación sistémica. La biodisponibilidad se ve afectada por las propiedades físicas y químicas del fármaco, tales como pKa, solubilidad en agua, solubilidad en aceite y estabilidad, así como su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Es bien sabido que los fármacos insolubles en agua generalmente no están disponibles para la absorción a través del lumen intestinal y los fármacos insolubles en aceite generalmente no pueden pasar a través de las membranas celulares del intestino hacia la circulación sistémica (S. H. Yalkowsky, "DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES: TECHNIQUES OF SOLUBILIZATION OF DRUGS", Marcel Dekker, Inc., Vol. 12, 1981). Las formulaciones adecuadas pueden mejorar la biodisponibilidad de un fármaco.

20

25

El documento OHTA et al., "Bio. Pharm. Bull., Vol. 22, N.º 2, 1999, pág. 111-116", describe un sulfoquinovosildiacilglicerol de un alga roja marina, *Gigartina tenella*, que inhibe las actividades de la ADN polimerasa de mamíferos.

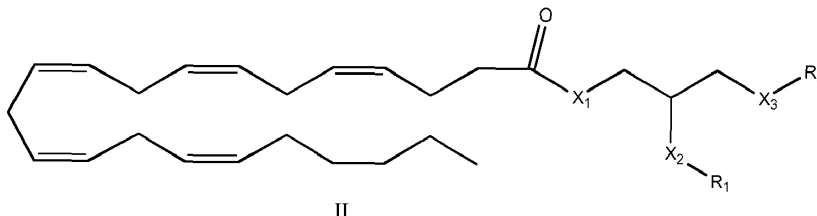
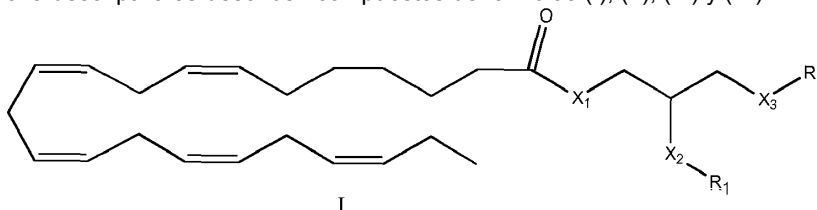
30

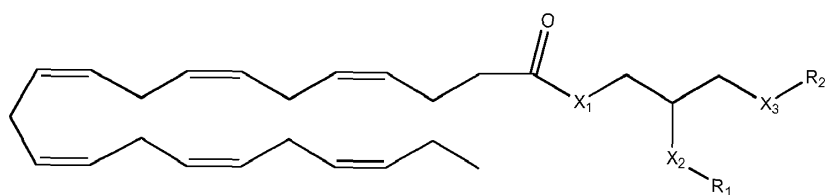
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otra divulgación en la presente descripción, independientemente de si está indicada como preferida o explicada, no forma parte de la presente invención.

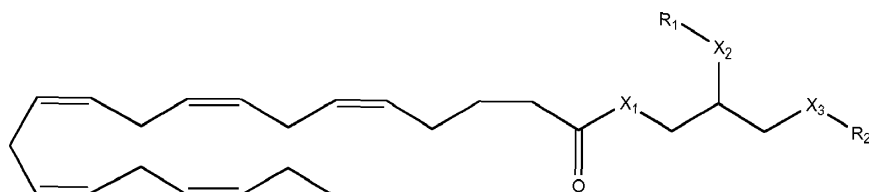
35

En la presente memoria descriptiva se describen compuestos de fórmulas (I), (II), (III) y (IV):





III



IV

en las que

5

X₁ es O, NH, o S;

X₂ es O, NH, o S;

X₃ es O, NH, o S;

10

R₁ y R₂ representa cada uno independientemente -H, -C(O)NH₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -(oxi)alquilo C1-C22, -alquilo C1-C22, -(hidroxi)alquilo C1-C22, -(amino)alquilo C1-C22, -(halo)alquilo C1-C22, -alqueno C3-C22, -alquino C3-C22, -cicloalquilo (C3-C7) sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, -arilo C6-C12, -(aril)alquilo C7-C22, -(aril)alqueno C8-C22, -(aril)alquino C8-C22, heterociclo no aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, heterociclo aromático de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, -(CH₂)_namino ácido, en el que el aminoácido está conectado a través de su átomo de carbono alfa, -(CH₂)_npéptido, en el que el péptido está conectado a través del átomo de carbono alfa de uno de sus aminoácidos, -CH₂OR₅, -C(O)OR₅, -C(O)NR₅, -P(O)(OR₅)₂, -S(O)₂NHR₅, -SOR₅, -S(O)₂R₅, -arilP(O)(OR₅)₂, un azúcar, o un azúcar fosfato

15

o R₁ y R₂ están unidos entre sí para formar un heterociclo no aromático de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un fosfato, un grupo sulfato carbonilo, o una tiocarbonilimina;

20

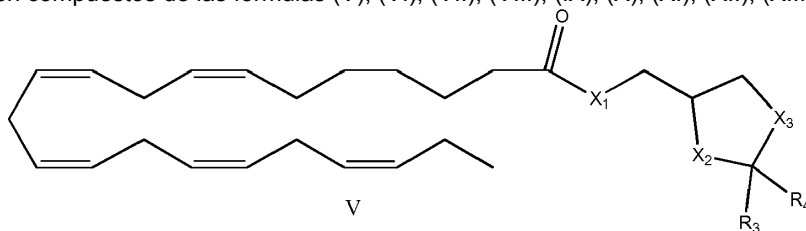
R₅ es -H, -alquilo C1-C22, -cicloalquilo (C3-C7), -(halo)alquilo C1-C22, -arilo C6-C12, -alqueno C2-C22, -alquino C2-C22, -(aril)alquilo C7-C22, -(aril)alqueno C8-C22, -(aril)alquino C8-C22, -(hidroxi)alquilo C1-C22, -alcoxi C1-C22, -(amino)alquilo C1-C22, un -cicloalquilo (C3-C7) sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un heterociclo no aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un heterociclo aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un -(CH₂)_naminoácido en el que el aminoácido está conectado al compuesto a través de su átomo de carbono alfa, un -(CH₂)_npéptido en el que el péptido está conectado al compuesto a través del átomo de carbono alfa de uno de sus aminoácidos, un azúcar o un azúcar fosfato; y

25

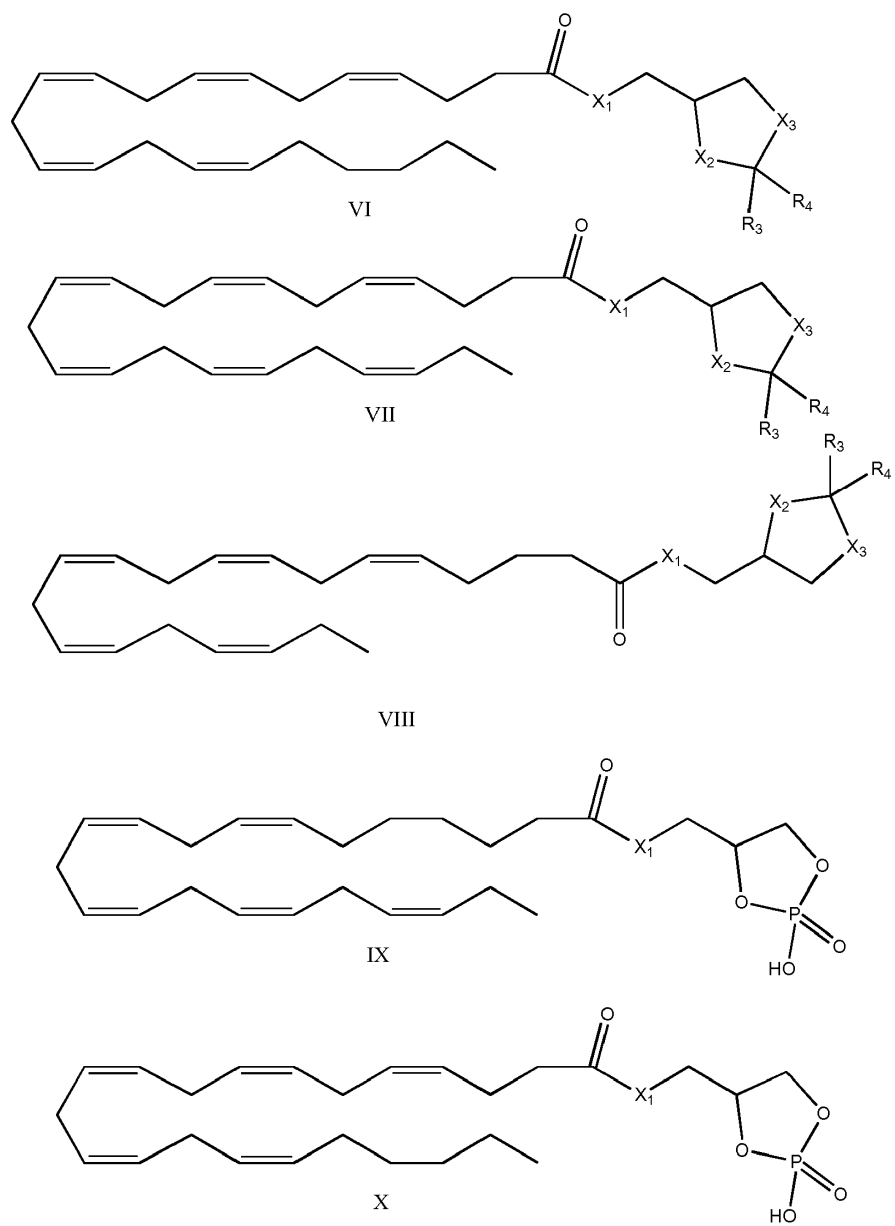
n es un número entero que tiene un valor de 0, 1, 2, 3, o 4,

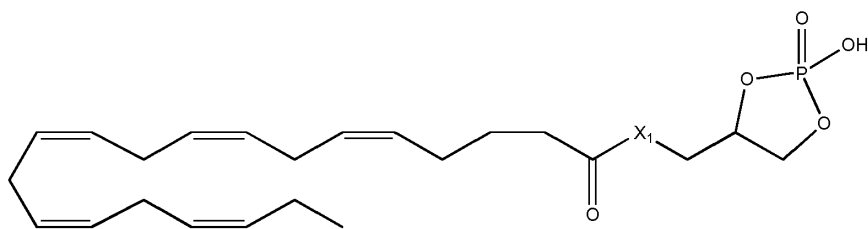
35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se describen compuestos de las fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) o (XV):

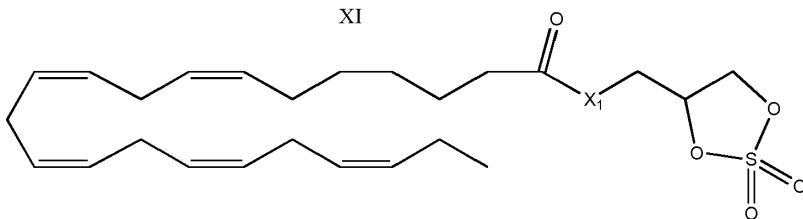


V

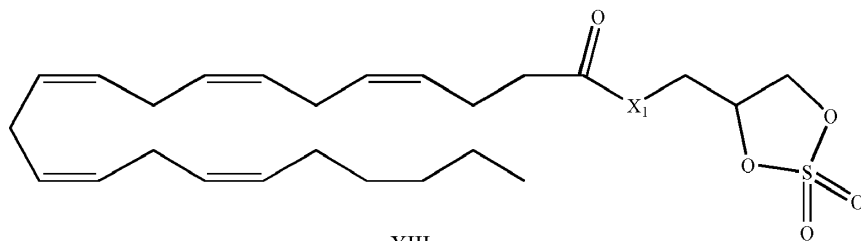




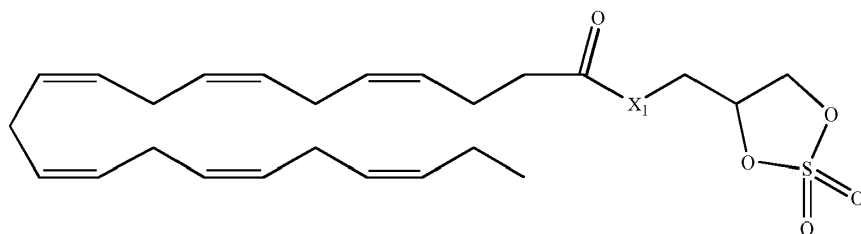
XI



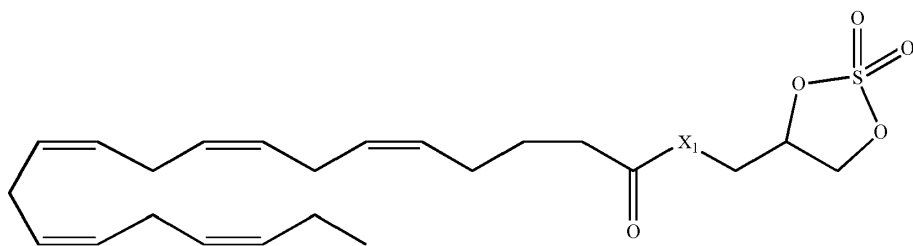
XII



XIII



XIV



XV

X₁ es O, NH, o S;

X₂ es O, NH, o S;

X₃ es O, NH, o S;

R₃ y R₄ representan cada uno independientemente -H, -C(O)NH₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -(oxi)alquilo C1-C22, -alquilo C1-C22, -(hidroxi)alquilo C1-C22, -(amino)alquilo C1-C22, -(halo)alquilo C1-C22, -alquenilo C3-C22, -alquinilo C3-C22, -cicloalquilo (C3-C7) sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de C1-C22 alquilo, -alquenilo C2-C22, y -alquinilo C2-C22, -arilo C6-C12, -(aril)alquilo C7-C22, -

(aril)alqueno C8-C22, -(aril)alquino C8-C22, un heterociclo no aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un heterociclo aromático de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, $-(CH_2)_n$ aminoácido en el que el aminoácido está conectado a través de su átomo de carbono alfa, $-(CH_2)_n$ péptido en el que el péptido está conectado a través del átomo de carbono alfa de uno de sus aminoácidos, $-CH_2OR_5$, $-C(O)R_4$, $-C(O)OR_4$, $-C(O)NR_4$, $-P(O)(OR_5)_2$, $-S(O)_2NHR_5$, $-SOR_5$, $-S(O)_2R_5$, $-arilP(O)(OR_5)_2$, un azúcar, o un azúcar fosfato,

o R_3 y R_4 están unidos entre sí para formar un heterociclo no aromático de cinco a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un fosfato, un grupo sulfato carbonilo, o una tiocarbonilimina;

R_5 es -H, -alquilo C1-C22, -cicloalquilo (C3-C7), -(halo)alquilo C1-C22, -arilo C6-C12, -alqueno C2-C22, -alquino C2-C22, -(aril)alquilo C7-C22, -(aril)alqueno C8-C22, -(aril)alquino C8-C22, -(hidroxil)alquilo C1-C22, -alcoxi C1-C22, -(amino)alquilo C1-C22, un -cicloalquilo (C3-C7) sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un heterociclo no aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un heterociclo aromático de tres a siete miembros sin sustituir o sustituido con al menos un sustituyente elegido de -alquilo C1-C22, -alqueno C2-C22, y -alquino C2-C22, un $-(CH_2)_n$ aminoácido en el que el aminoácido está conectado al compuesto a través de su átomo de carbono alfa, un $-(CH_2)_n$ péptido en el que el péptido está conectado al compuesto a través del átomo de carbono alfa de uno de sus aminoácidos, un azúcar o un azúcar fosfato; y n es un número entero que tiene un valor de 0, 1, 2, 3, o 4;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos mencionados previamente se pueden usar por separado o en una mezcla de al menos dos de ellos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 de ellos).

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

También se describe en la presente memoria descriptiva una composición que comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV; y al menos un agente activo.

También se describe un método para solubilizar un agente activo lipófilo. El método comprende mezclar el agente activo lipófilo con al menos un compuesto elegido de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV. El método puede comprender además mezclar un lípido con al menos un compuesto y el agente activo lipófilo.

También se describe un método para mejorar la solubilidad de un agente activo en un lípido o una formulación de lípidos. El método comprende mezclar el agente activo, y al menos un compuesto elegido de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV. El método puede comprender mezclar entre sí el agente activo y el compuesto para obtener una composición y después, mezclar el lípido y la composición, o el método puede comprender mezclar entre sí el lípido y el compuesto para obtener una composición y después, mezclar el agente activo y la composición. Por ejemplo, el lípido puede escogerse de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV o la formulación de lípidos puede comprender al menos un compuesto elegido de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV.

También se describe un método para mejorar la biodisponibilidad de un agente activo. El método comprende mezclar el agente activo con al menos un compuesto elegido de los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, y XV.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para un uso tal según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.

De acuerdo con otro aspecto más de la invención, también se proporciona el uso de una composición según la reivindicación 12.

También se describe un método para inhibir el crecimiento tumoral, inhibir la proliferación de células tumorales, o reducir el crecimiento tumoral, *in vitro* o *in vivo*. El método comprende poner en contacto el tumor con una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se ha descrito anteriormente.

- 5 También se describe un método para la quimioprevención del cáncer que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición como se ha definido previamente. Tal cáncer puede ser cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama o cáncer de colon.

También se describe un método para reducir el crecimiento tumoral en un sujeto que comprende administrar al
10 sujeto un compuesto o composición como se ha definido previamente.

En los métodos mencionados anteriormente, el sujeto puede ser un mamífero. El mamífero puede ser un ser humano.

- 15 Se encontró que los compuestos y composiciones mencionados previamente pueden ser útiles como potenciadores de la biodisponibilidad de diversos tipos de agentes activos.

También se encontró que los compuestos y composiciones mencionados previamente pueden mejorar la solubilidad de un agente activo tal como un agente activo lipófilo. Se observó que los agentes activos pueden solubilizarse más
20 fácilmente en los compuestos y composiciones definidos previamente que en los lípidos o formulaciones de lípidos habituales. Por lo tanto, los agentes activos que necesitan disolverse en un lípido o una formulación lipídica pueden disolverse en los compuestos o composiciones como los definidos previamente en lugar de en otros lípidos o formulaciones lipídicas convencionales. Como alternativa, dichos agentes activos pueden mezclarse con al menos un compuesto o composición como se ha definido previamente para obtener otra composición y después, la otra
25 composición puede disolverse en un lípido o una formulación lipídica. En tal caso, se mejora la solubilidad global del agente activo en el lípido o la formulación lipídica.

Los compuestos y composiciones mencionados previamente también pueden ser eficaces para mejorar la solubilidad de diversos agentes activos. También se pueden utilizar como emulsionante en solitario, emulsionante en
30 sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), sistemas de administración de fármacos auto-microemulsionantes (SMEDDS) y formulaciones de aceite autoemulsionante (SEOF) para mejorar la administración oral de un agente activo lipófilo, un producto natural o extracto en bruto natural. También se pueden usar en combinación con un 1-monoglicérido, 2-monoglicérido, 1,2-diglicérido, 1,3-diglicérido, triglicérido, ácido graso libre, fosfolípido y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, también se pueden usar en
35 combinación con aceite vegetal, aceite de pescado, aceite de foca, aceite de microalgas, aceite de krill y aceite de crustáceo (por ejemplo, aceite de camarón). De acuerdo con otro ejemplo, también se pueden usar en combinación con hidrolizado de aceite de aceite vegetal, aceite de pescado, aceite de foca, aceite de microalgas, aceite de krill y aceite de crustáceo (por ejemplo, aceite de camarón). De acuerdo con otro ejemplo, se pueden usar en combinación con proteínas hidrolizadas de origen vegetal, animal y marino. Además, también pueden usarse para formar micelas
40 o liposomas para un sistema de administración de fármacos.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un lípido o un hidrolizado del mismo, o una proteína o un hidrolizado de la misma.

- 45 De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede elegirse de un ácido graso, una sal del mismo, un éster del mismo (por ejemplo, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido), y mezclas de los mismos.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un ácido graso poliinsaturado elegido de ácido araquidónico, ácido ω 3-araquidónico, ácido alfa-linolénico, ácido linoleico conjugado, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido ω 3-docosapentaenoico, ácido ω 6-docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, monoglicéridos de los mismos, diglicéridos de los mismos, triglicéridos de los mismos, fosfolípidos de los mismos y sales de los mismos.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un compuesto elegido de los compuestos definidos
55 previamente.

El agente activo puede elegirse, por ejemplo, de cualquiera de las siguientes clases terapéuticas: analgésico, anestésico, anti-Alzheimer, agente anti-asma, anti-parkinsonismo, antialérgico, antianginal, antiaritmico, antiartrítico, antiasmático, antibacteriano, antibiótico, anticanceroso, anticoagulante, antidepresivo, antidiabético, antiemético,

antiepiléptico, antifúngico, antiglaucoma, anti-gota, antihistamínico, antihiperprolactinemia, antihipertensivo, antiinflamatorio, antimigraña, antineoplásico, antiobesidad, antiparasitario, antiprotozoario, antipirético, antipsoriásico, antipsicótico, antitrombótico, antiulceroso, antivírico, ansiolítico, hipertrofia prostática benigna, broncodilatador, metabolismo del calcio, cardiotónico, agente cardiovascular, quelante y antídoto, agente
 5 quimiopreventivo, anticoncepción, diurético, agente dopaminérgico, agente gastrointestinal, gastroprocinético, hematopoyesis, hemofilia, hormona, terapia de reemplazo hormonal, hipnótico, hipocolesterolémico, hipolipidémico, inmunomodulador, immunoestimulante, inmunosupresor, agente regulador de lípidos, disfunción sexual masculina, esclerosis múltiple, relajante muscular, neuroléptico, nootrópico, osteoporosis, fitoestrógeno, inhibidor de la agregación plaquetaria, prostaglandina, radiopotenciador para radioterapia, relajante y estimulante, síndrome de
 10 dificultad respiratoria, incontinencia urinaria, vasodilatador, vitamina/nutricional, vulneraria y xantina. Los agentes activos que pertenecen a estas clases se pueden usar en las composiciones mencionadas previamente.

De acuerdo con un ejemplo, el agente activo puede ser un agente quimiopreventivo. El agente quimiopreventivo puede elegirse, por ejemplo, de ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis* retinoico, anetoltritiona, clorhidrato de arzoxifeno,
 15 aspirina, bexaroteno, bixina (claritromicina), budesonida, calcio, celecoxib, curcumina, DFMO, DHEA (Deshidroepiandrosterona), fenretinida, indol-3-carbinol, *l*-perilil alcohol, licopeno, oltipraz, isotiocianato de fenetilo (PEITC), piroxicam, raloxifeno, selenio, isoflavonas de soja, sulindac, tamoxifeno, 4-hidroxi-tamoxifeno, citrato, polifenoles del té, ursodiol, vitamina D y análogos, y zileutón.

20 De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente antibacteriano. Los ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos son RV-11, carumonam, daptomicina, fosfomicina trometamol, isepamicina, sulfato de micronomicina, miocamicina, mupirocina, sulfato de netilimicina, teicoplanina, apalcilina sódica, arbecacina, aspoxicilina, sulfato de astromicina, azitromicina, aztreonam, biapenem, cefbuperazona sódica, cefcapeno pivoxilo, cefdinir, cefditoren pivoxilo, cefepima, cefetamet pivoxil HCl, cefixima, cefmenoxima HCl, cefminox, sódico,
 25 cefodizima sódica, cefonicid sódico, cefoperazona sódica, ceforanida, cefoselis, cefotetan disódico, cefotiam HCl, cefozopran HCl, cefpimizol, cefpiramida sódica, sulfato de cefpiroma, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefsulodin sódico, ceftazidima, cefteteram pivoxilo, ceftibuten, ceftizoxima sódica, ceftriaxona sódica, cefuroxima axetilo, cefuzonam sódico, claritromicina, dalfopristina, diritromicina, doripenem, ertapenem sódico, acistrato de eritromicina, flomoxef sódico, etilsuccinato de fluritromicina, fropenam, imipenem/cilastatina, lenampicilina HCl, loracarbef,
 30 meropenem, moxalactam disódica, panipenem/betamipron, quinupristina, rifabutina, rifamixina, rifapentina, rifaximina, rokitamicina, roxitromicina, tosilato de sultamicilina, tazobactam sódico, telitromicina, temocilina disódica, tigeciclina, balafloxacin, ciprofloxacino, enoxacin, fleroxacin, gatilfloxacino, mesilato de gemifloxacino, grepafloxacino, levofloxacino, linezolid, lomefloxacino, moxifloxacino HCl, nadifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pazufloxacino, mesilato de pefloxacino, prulifloxacino, clorhidrato de rufloxacino, esparfloxacino, taurolidina,
 35 clorhidrato de temafloxacino, tosufloxacino, mesilato de trovafloxacino, rodinoprin, vacuna meningocócica PS ACWY, MCV-4, vacuna contra h influenzae tipo b, vacuna contra h influenzae tipo b, vacuna contra meningitis tipo b, vacuna meningocócica, vacuna contra el cólera oral, vacuna pneumocócica, y vacuna contra fiebre tifoidea de polisacárido vi.

40 De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente antifúngico. El agente antifúngico puede elegirse, por ejemplo, de interferón gamma-n1, anidulafungina, acetato de caspofungina, micafungina sódica, clorhidrato de amorolfina, butoconazol, ciclopirox, olamina, cloconazol HCl, eberconazol, nitrato de fenticonazolo, fluconazol, flutrimazol, fosfluconazol, itraconazol, ketoconazol, lanoconazol, luliconazol, naftifina HCl, neticonazol HCl, oxiconazol nitrato, posaconazol, nitrato de sertaconazol, nitrato de sulconazol, terconazol Gyno, tioconazol,
 45 voriconazol, clorhidrato de butenafina, liranafato, y clorhidrato de terbinafina.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente antiviral. Los ejemplos no limitantes de agentes antivirales son: inmunoglobulina intravenosa, interferón alfa, interferón alfa-2b, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón beta, palivizumab, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, virus sincitial resp IG, timalfasina,
 50 interferón alfa-n1, enfuvirtida, zanamivir, mesilato de delavirdina, efavirenz, foscarnet sódico, imiquimod, nevirapina, propagermanio, rimantadina HCl, oseltamivir, sulfato de abacavir, aciclovir, adefovir dipivoxilo, cidofovir, didanosina, emtricitabina, entecavir, epervudina, famciclovir, ganciclovir, inosina pranobex, lamivudina, penciclovir, sorivudina, estavudina, fumarato de tenofovir disoproxil, valaciclovir HCl, valganciclovir, zalcitabina, zidovudina, amprenavir, atazanavir, darunavir, fomivirsén sódico, fosamprenavir, sulfato de indinavir, lopinavir, mesilato de neftinavir,
 55 ritonavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, vacuna MR, inmunoglobulina anti-Hep B, vacuna atenuada contra la varicela, vacuna contra la hepatitis A y B, vacuna contra la hepatitis B, vacuna contra la hepatitis A, vacuna inactiva contra la hepatitis A, vacuna contra la influenza, virus de la influenza (vivo), vacuna contra el rotavirus, vacuna contra la rubéola, vacuna contra el virus de la varicela, y vacuna contra zoster vivo.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente antiparasitario. Los ejemplos no limitantes de agentes antiparasitarios son: Artemisinina, ivermectina, arteéter, artemeter, artenusato, eflornitina HCl, mefloquina HCl, albendazol, halofantrina, lumefantrina, quinfamida, atovacuona, bulaquina/cloroquina, y vacuna contra tricomonas

5

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente anticanceroso. Los ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos son H-101, aldesleucina, alemtuzumab, bevacizumab, celmoleucina, cetuximab, denileucina, diftiox, interferón alfa2a, interferón alfa2b, interferón gamma-1a, interleucina-2, mobenacina, pegaspargasa, rituximab, tasonermina, teceleucina, tositumomab, trastuzumab, aclarubicina, actinomicina D, angiotensina II, arglabina, asparaginasa, bleomicina, carzinofilina, cromomicina A3, daunomicina, doxorubicina, leucovorina, masoprocol, mitramicina, mitomicina C, neocarzinostatina, paclitaxel, nanopartículas de palitaxel, pentostatina, peplomicina, sarcomicina, solamargina (aka BEC), estreptozocina pre-, taxotere, testosterona pre-, vinblastina, vincristina, alitretinoína, amrubicina HCl, clorhidrato de belotecán, calusterona, cladribina, ocfosfato de citarabina, dexametasona docetaxel, dromostanolona, acetato de eliptinio, epirubicina HCl, estramustina, etinil estradiol pre-, topósido, exemestano, fluoximesterona pre-, formestano, fosfestrol pre-, fulvestrant, gemtuzumab, ozogamicina, acetato de goserrelina, aminolevulinato de hexilo, histreline, hidroxiprogesterona pre-, clorhidrato de idarrubicina, clorhidrato de irinotecán, leuprolida, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, miltefosina, mitobronitol, fenilpropionato de nadrolona, acetato de noretindrona pre-, pirarubicina, prednisolona pre-, prednisona pre-, tenipósido, testolactona, topotecán HCl, triamcinolona, triptorrelina, valrubicina, acetato de vapreotide, vindesina, vinorelbina, zinostatina estimalamero, amsacrina, trióxido de arsénico, clorhidrato de bisantreno, busulfán, carboplatino, carmustina (BCNU), clorambucilo, clortrianiseno pre-, cis-diaminadichloroplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dietilestilbestrol pre-, flutamida, fotemustina, heptaplatino/SK-2053R, hexametilmelamina, hidroxíurea, ifosfamida, lenalidomida, levamisol pre-, lobaplatino, lomustina (CCNU), lonidamina, mecloretanamina, melfalán, mitotano, nedaplatino, nilutamida, clorhidrato de nimustina pre-, oxaliplatino, pamidronato, pipobroman, porfímero sódico, procarbazona, ranimustina, razoxano pre-, semustina (MCCNU) pre-, sobuzoxano, mesilato de sorafenib, tiotepa, trietilenomelamina pre-, ácido zoledrónico, anastrozol, bicalutamida, bortezomib, mesilato de camostat, dasatinib, clorhidrato de erlotinib, fadrozol HCl, gefitinib, mesilato de imatinib, letrozol, nafoxidina pre-, melato de sunitinib, tamoxifeno, toremifeno, aminoglutetimida, azacitidina pre-, apécitabina, carmofur, clofarabina, citosina arabinósico, decitabina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, ftorafur, gemcitabina HCl, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona HCl, nelarabina, tioguanina, mostaza de uracilo, abarelix, bexaroteno, pemetrexed, raltitrexed, tamibaroteno, temozolomida, bcg vivo, y vacuna contra el melanoma.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un agente antidiabético. Los ejemplos no limitantes de agentes antidiabéticos son insulina bifásica porcina, insulina hu neutra, suspensión de insulina Zn humana, suspensión de insulina cinc humana, insulina humana neutra, insulina aspart, insulina aspart/IA protamina, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, insulina isófana, mecasermina, insulina oral, insulina isófana porcina, insulina neutra porcina, insulina pulmonar, insulina soluble, voglibosa, acarbosa, extenatida, miglitol, acetato de triproamilina, glimepirida, mitiglinida cálcica hidrato, pioglitazona, repaglinida, epalrestat, maleato de rosiglitazona, tolrestat, troglitazona, y nateglinida.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un producto natural o un extracto en bruto de un producto natural elegido de una verdura, mejillones (por ejemplo, mejillones de labios verdes), camarones, pescado, foca, microalga, krill, un crustáceo; un hidrolizado de aceite vegetal, aceite de pescado, aceite de foca, aceite de microalgas, aceite de krill o aceite de crustáceo, un aceite vegetal, aceite de mejillón (por ejemplo, aceite de mejillón de labio verde), aceite de camarón, aceite de pescado, aceite de foca, aceite de microalgas, aceite de krill, un aceite de crustáceo; y un hidrolizado de proteínas de origen vegetal, animal o marino.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un producto natural o un extracto en bruto de producto natural, que puede ser, por ejemplo, alfalfa, aloe, angélica, árnica, ácido aristolóquico, artemisia, astaxantina, ashwaganda, astrágalo, avens, betacaroteno, arándano, abedul, cohosh negro, marrubio negro, cardo bendito, biotina, boldo, bardana, calcio, caléndula, amapola de california, alcaravea, cáscara sagrada, hierba gatera, cayena, árbol casto, sulfato de condroitina, cobre, mundillo, arándano, diente de león, dang gui, garra del diablo, equinácea, equinácea púrpura, equinácea pálida, eleutero, aceite de onagra, tilo europeo, pennyroyal europeo, alholva, matricaria, higuera, lino, folato, olíbano, ajo, gentiana, jengibre, ginkgo, alcachofa de globo, glucosamina, sello de oro, té verde, hiedra molida, espino blanco, lúpulo, castaño de indias, rábano picante, hisopo, anís estrellado, enebro, regaliz, tilo, pulpa, luteína, melatonina, cardo mariano, artemisa, niacina, ácido pantoténico, menta, hongo reishi, riboflavina, romero, palmito, esculetaria, selenio, schisandra, ortiga verde, hierba de San Juan, tuya, tomillo, tomate, cúrcuma, valeriana, corteza de sauce, avellana de la bruja, o zeaxantina.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser curcumina, artemisinina, astaxantina, luteína o zeaxantina.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un extracto en bruto de cúrcuma o extracto purificado de
5 extracto en bruto de cúrcuma, un extracto en bruto de artemisia o extracto purificado de extracto en bruto de artemisia, extracto en bruto de mejillón de labio verde o extracto purificado de extracto en bruto de mejillón de labio verde, un extracto en bruto o extracto purificado de una microalga.

De acuerdo con otro ejemplo, el agente activo puede ser un extracto en bruto de microalga *Haematococcus pluvialis*
10 o extracto purificado de extracto en bruto de microalga *Haematococcus pluvialis*.

El experto en la técnica podría identificar, entre los agentes activos descritos previamente, aquellos que pueden considerarse agentes activos lipófilos.

15 El azúcar puede elegirse de azúcares de 5 carbonos y azúcares de 6 carbonos. Los ejemplos no limitantes de azúcar de 5 carbonos incluyen ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa. Los ejemplos no limitantes de azúcar de 6 carbonos incluyen glucosa, galactosa, manosa, alosa, gulosa, idosa, talosa y altrosa.

El azúcar fosfato puede elegirse de monosacáridos (tales como manosa-6-fosfato, glucosa-6-fosfato, galactosa-6-
20 fosfato, manosa-1-fosfato, glucosa-1-fosfato y galactosa-1-fosfato), disacáridos (tales como 6-O-fosforil-a-D-manopiranosil-(1-2)-D-manopiranosil, 6-O-fosforil-a-D-manopiranosil-(1-3)-manopiranosil, 6-O-fosforil-a-D-manopiranosil-(1-6)-D-manopiranosil), trisacáridos (tales como 6-O-fosforil-a-D-manopiranosil-(1-2)-D-manopiranosil-(1-2)-D-manopiranosil), y oligosacáridos lineales o ramificados superiores (tales como pentamano-6-fosfato).

25 El aminoácido se puede elegir de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

El péptido se puede elegir de cualquier combinación posible de los aminoácidos descritos previamente.

30 Los compuestos y composiciones previamente definidas pueden estar en una mezcla con un aceite vegetal (tal como aceite de linaza, aceite de semilla de calabaza, aceite de canola, aceite de soja o aceite de nuez), un aceite marino (tal como aceite de algas, aceite de foca, aceite de krill, aceite de crustáceo o aceite de pescado (por ejemplo, aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, aceite de atún, aceite de tiburón, aceite de pescado pelágico o aceite de sardina), o un hidrolizado.

35 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático cíclico o policíclico. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser fenilo o naftilo.

La expresión "heterociclo aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular
40 policíclico aromático cíclico o condensado que tiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, S y P. Los ejemplos no limitantes que incluyen grupos heteroarilo son furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, etc.

45 La expresión "heterociclo no aromático" incluye anillos no aromáticos o sistemas anulares que contienen al menos un anillo que tiene al menos un heteroátomo (tal como nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo). Este término incluye, de manera no limitativa, todos los derivados totalmente saturados y parcialmente insaturados de los grupos heterociclos aromáticos mencionados anteriormente. Los ejemplos de grupos heterociclo no aromáticos incluyen, de manera no
50 limitativa, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo e imidazolidinilo.

El término "extracto en bruto" se refiere a un extracto no purificado. Tal extracto se puede obtener, por ejemplo, por
55 medio de un extracto de fluido supercrítico (por ejemplo, dióxido de carbono o un alcano), utilizando un disolvente como etanol, metanol, isopropanol, acetona o agua, o por hidrodestilación.

El término "lípidos", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula liposoluble (lipófila), tales como grasas, sustancias similares a grasas, aceites (tales como aceite animal, aceite marino o aceite vegetal), ceras, esteroides (tales como colesterol, ergosterol, sitosterol, estigmasterol, vitaminas liposolubles (tales como

vitaminas A, D, E y K), ácidos grasos, ésteres de los mismos, y diversos derivados de los mismos, tales como monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, glucolípidos, y cerebrósidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

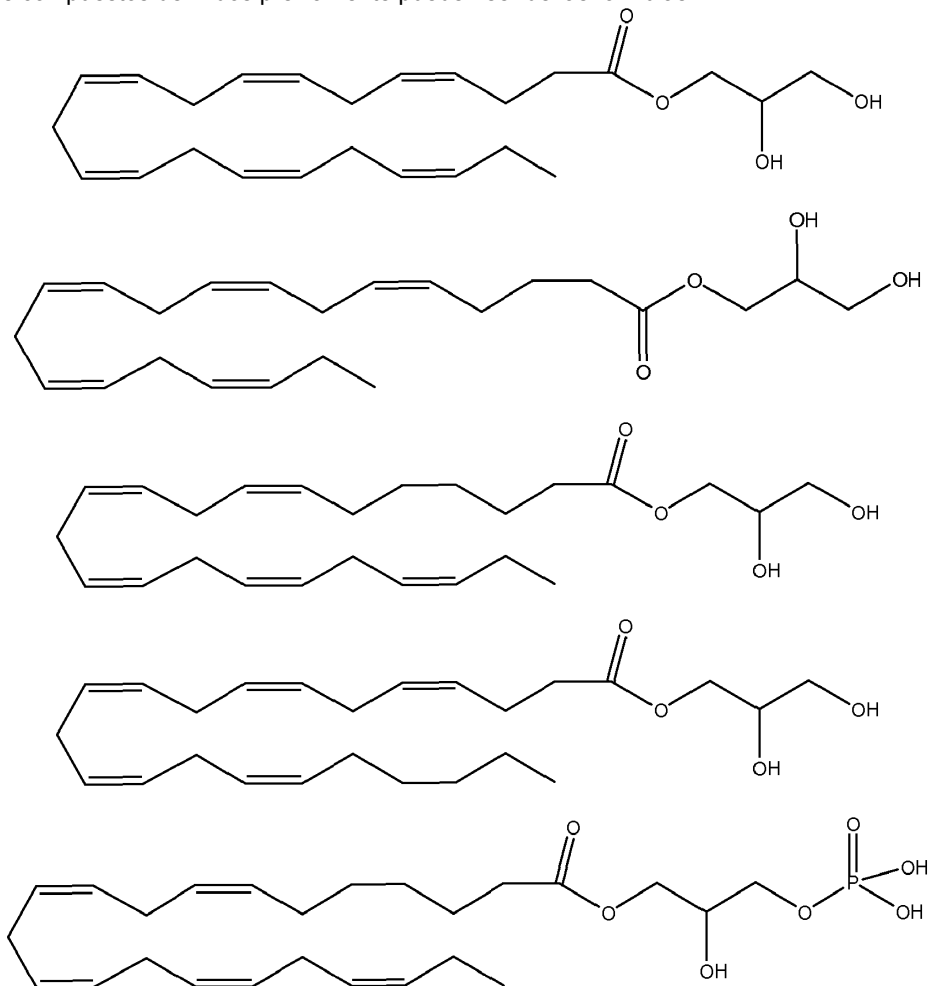
- 5 Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento pueden ser útiles para la quimioprevención del cáncer, el tratamiento del cáncer, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción del crecimiento tumoral, la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, la prevención o el tratamiento de la inflamación, la prevención o el tratamiento de enfermedades oculares relacionadas con la edad.

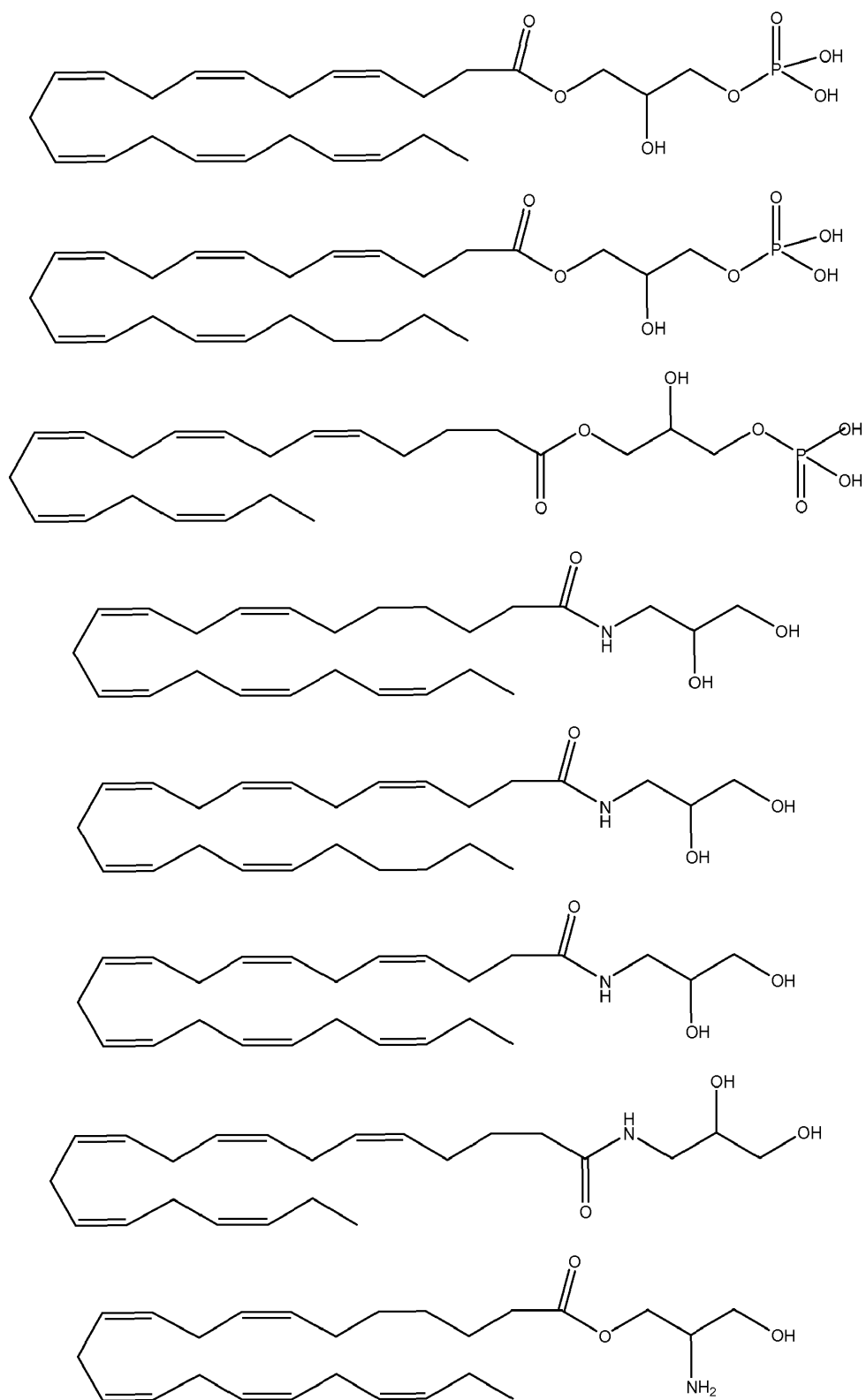
10

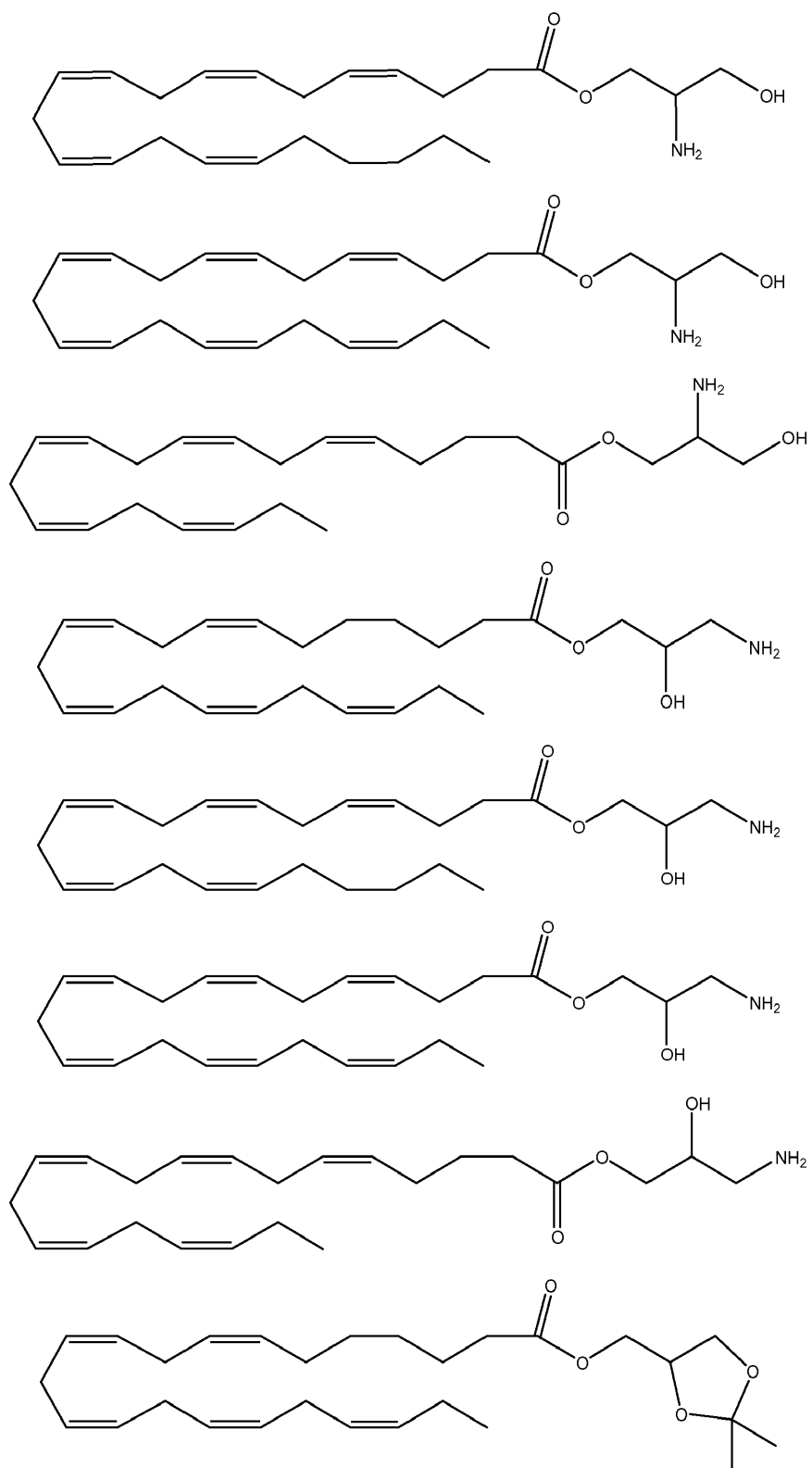
Los compuestos y composiciones que se describen en el presente documento también pueden ser útiles para su uso en sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), sistemas de administración de fármacos auto-microemulsionantes (SMEDDS) y formulaciones de aceite autoemulsionante (SEOF). También se pueden usar para la administración oral de fármacos lipófilos, productos naturales o extractos naturales en bruto, como un

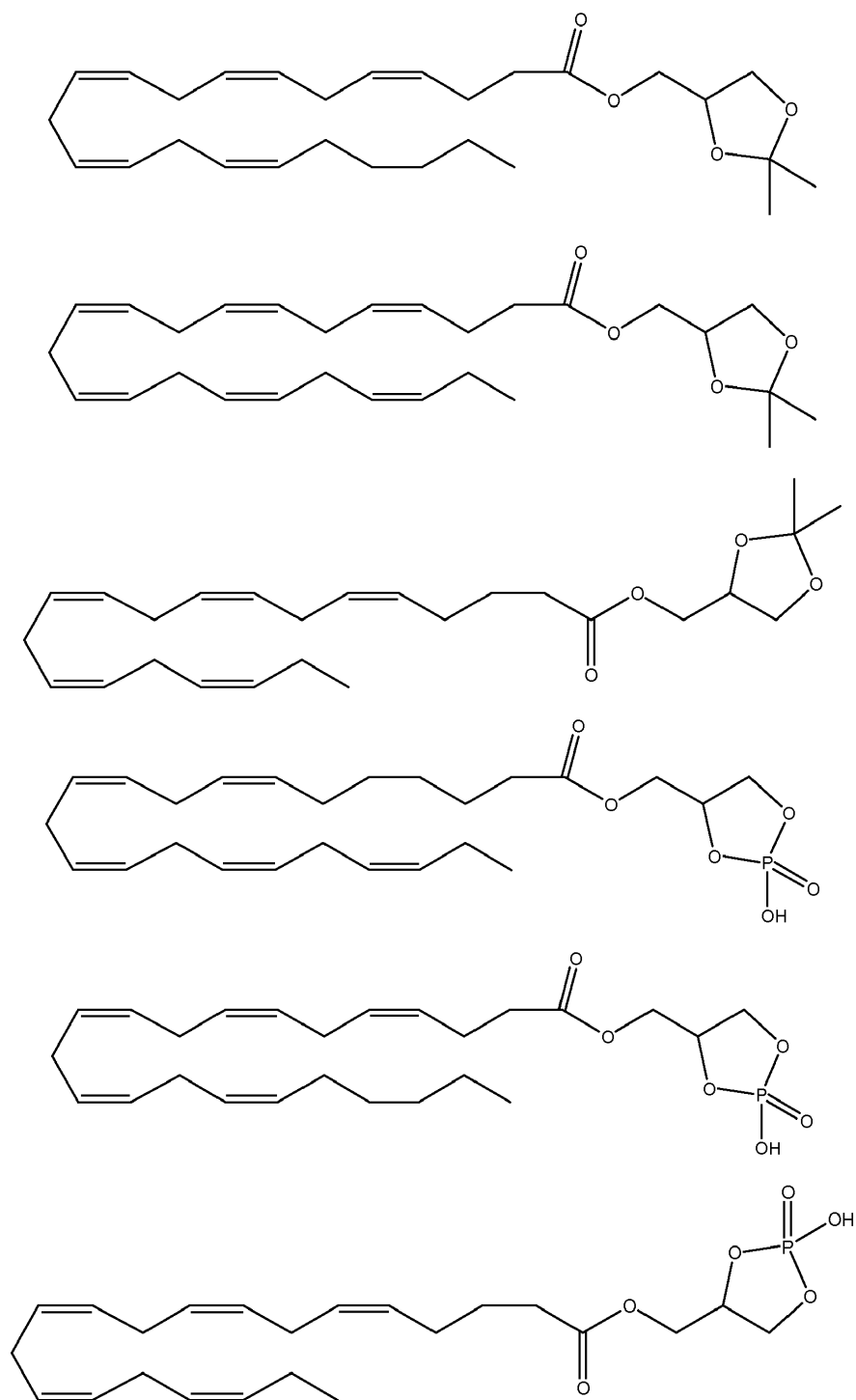
- 15 potenciador de la biodisponibilidad oral del ácido docosahexaenoico, ácido ω 3-docosapentaenoico, ácido ω 6-docosapentaenoico o ácido eicosapentaenoico, o para preparar una micela o liposoma para un sistema de suministro de fármaco.

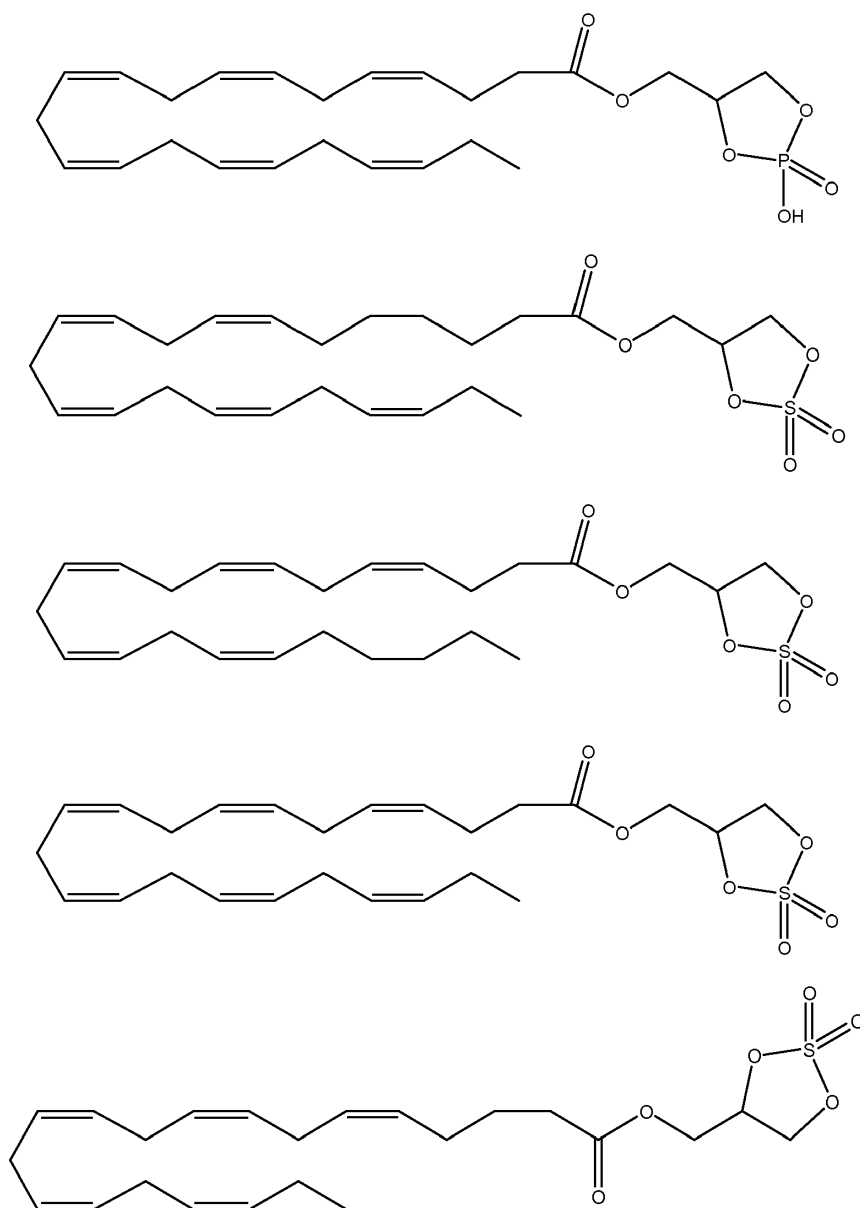
Por ejemplo, los compuestos definidos previamente pueden ser de las fórmulas:











BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Otras características y ventajas se harán más fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción de formas de
 5 realización específicas, como se ilustra a modo de ejemplo en las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con un ejemplo, en el que el
 ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano A549;
 la Figura 2 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el
 10 ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano A549;
 la Figura 3 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el
 ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano A549;
 la Figura 4 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el
 ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano PC3;

la Figura 5 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano PC3;

la Figura 6 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano PC3;

5 la Figura 7 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano HCT-15;

la Figura 8 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano HCT-15;

10 la Figura 9 representa un ensayo *in vitro* de una composición de acuerdo con otro ejemplo, en el que el ensayo se realizó en una línea celular de cáncer humano HCT-15;

la Figura 10 representa un estudio comparativo de solubilidad de bis-desmetoxicurcumina, desmetoxicurcumina, curcumina y curcuminoides totales en dos disolventes diferentes que son un aceite de pescado y una composición de acuerdo con otro ejemplo; y

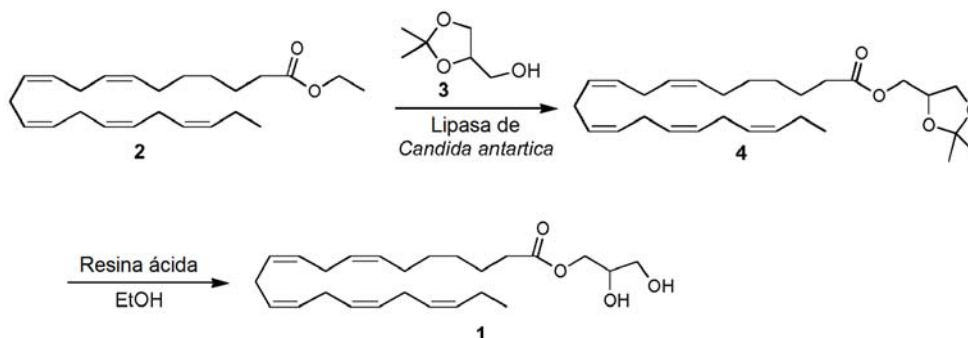
15 la Figura 11 representa un estudio comparativo de absorción *in vivo* de dos formulaciones diferentes que contienen ácido docosahexaenoico (DHA) que son un aceite de pescado y una composición de acuerdo con otro ejemplo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Otras características y ventajas de los compuestos mencionados previamente se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción de ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

25 Preparación del monoglicérido 1

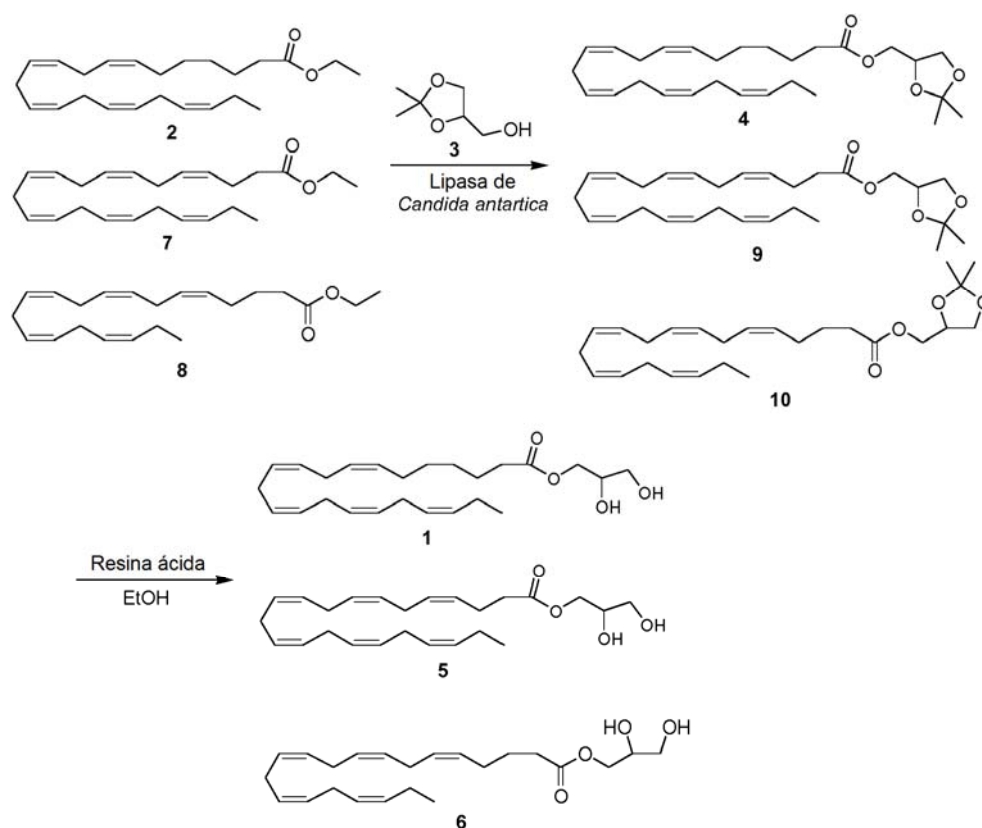


Se mezclaron entre sí éster etílico del ácido docosapentaenoico (compuesto **2**) (10 g) y el compuesto **3** (6 g) y se calentaron a una temperatura de 60 °C. Se añadió la enzima (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C al vacío (18 mbar) o bajo burbujeo de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y la enzima se lavó con etanol al 95 % (20 ml). La resina ácida (500 mg) o ácido orgánico se añadió a la solución de etanol y se calentó a reflujo durante 18 h. La resina se eliminó por filtración y el etanol se evaporó al vacío. El producto en bruto resultante se disolvió en una mezcla 90:10 de hexanos/acetato de etilo (10 ml) y se añadió gel de sílice (40 g). La suspensión se puso en un embudo sinterizado y se eluyó con hexanos/acetato de etilo, 90:10 (150 ml) para eliminar el material de partida sin reaccionar. Una segunda elución con acetato de etilo (300 ml) proporciona, después de la evaporación al vacío, el compuesto puro **1** (8,7 g). Se probó *in vitro* en el ensayo de viabilidad celular y en un modelo de tumor de xenoinjerto *in vivo*.

40 Los compuestos puros **5** y **6** (véase a continuación) también se han preparado con éxito siguiendo el mismo procedimiento.

EJEMPLO 2

45 Preparación de una composición (composición **1**) que comprende diversos monoglicéridos (compuestos **1**, **5** y **6**)



La composición 1 que comprende los compuestos 1, 5 y 6 se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento descrito previamente en el Ejemplo 1. El material de partida fue una mezcla de los compuestos 2, 7 y 8 a 5 respectivamente (10%, 80% y 10%). Esta composición de material de partida fue vendida por la empresa CRODA™ Chemical Europe Ltd. con el nombre INCROMECA™ DHA 700 E SR. Por lo tanto, la composición obtenida 1 contiene el 10 % de compuesto 1, el 80 % de compuesto 5 y el 10 % de compuesto 6.

EJEMPLO 3

10

Se disolvió curcumina recién purificada (10 mg) en DMSO (1 ml). Se realizaron cinco diluciones consecutivas con un volumen igual de DMSO. Se añadió PBS a las seis soluciones madre hasta un volumen final de DMSO al 1 % para el ensayo *in vitro*. La precipitación tiene lugar a una alta concentración de curcumina. Para resolver el problema, la curcumina (5 mg) se disolvió en una composición 1 (5 mg) y se añadió DMSO (1 ml). Se realizaron cinco diluciones consecutivas con un volumen igual de DMSO. Se añadió PBS a las seis soluciones madre hasta un volumen final de DMSO al 1 % para el ensayo *in vitro*. 15

El ensayo de viabilidad celular se realiza para medir el estado de viabilidad celular relativa de las células cancerosas tras la exposición a compuestos de ensayo en comparación con un control positivo (etopósido) y un control negativo (vehículo). Las células adherentes que crecen en placas de 96 pocillos se exponen a compuestos de ensayo durante 20 3 días (72 horas). Se utilizan cuatro líneas celulares de cáncer, incluidos los tipos de pulmón, colon, próstata y mama, ya que estos tipos de cáncer tienen una alta incidencia en seres humanos. Los compuestos de ensayo (composición 1 que comprenden los compuestos 1, 5 y 6), así como los controles positivos y negativos, se ensayaron en paralelo en la misma placa de cultivo. Todas las condiciones se ensayan por triplicado. Se usan 25 agentes apoptóticos tal como etopósido o epigallo-catequina-galato como controles positivos para destruir las células, mientras que el disolvente (dimetilsulfóxido y agua) se usa como controles negativos para la determinación basal. La inhibición del 50 % del crecimiento celular en comparación con la condición basal es el límite inferior que indica una respuesta biológica positiva (considerada como un acierto). Después del tiempo de incubación, el

contenido total de proteínas se cuantifica después de la tinción con el colorante aniónico sulforodamina B (SRB).

La detección de luminiscencia, emitida por SRB, se completa con un lector de microplacas. Este método de detección se basa en trabajos publicados por Monks et al., en Journal of the National Cancer Institute vol. 82 n.º 13 (1991) pág. 757, Skehan et al. en Journal of the National Cancer Institute vol. 82 n.º 13 (1990) pág. 1107 y Rubinstein et al. en Journal of the National Cancer Institute vol. 82 n.º 13 (1990) pág. 1113. La cantidad de luminiscencia es directamente proporcional al número de células vivas en cultivo.

Las células cancerosas se cultivaron en un matraz T-75 (Falcon) que contenía 20 ml de medio de cultivo apropiado, se subcultivaron dos veces por semana a 37 °C, CO₂ al 5 %, aire al 95 % y un 100 % de humedad relativa y se mantuvieron a un bajo número de pases (5 a 20), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las líneas celulares utilizadas fueron A-549 (carcinoma de pulmón humano), HCT-15 (adenocarcinoma de colon humano), BT-549 (carcinoma ductal de mama humano) y PC3 (adenocarcinoma de próstata humano). Las células se tripsinizaron con tripsina al 0,25 % (p/v)/solución de EDTA 0,53 mM (Hyclone), se contaron y se pusieron en placas a densidades de entre 1000 y 3000 células por pocillo en placas transparentes de 96 pocillos de fondo plano (Becton Dickinson) en 100 µl de medio de cultivo apropiado complementado con suero fetal bovino (Hyclone). Las placas de cultivo se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de aire y 100 % de humedad relativa durante 72 horas. Al 20-30 % de la confluencia celular, se añadieron 80 µl de medio de cultivo apropiado a cada pocillo. Se añadieron 20 µl de una solución de compuestos de ensayo en 6 concentraciones diferentes, se añadieron un fármaco para controles positivos (a una concentración de 29 mg/ml) o disolvente (vehículo o agua) para controles negativos sobre los 180 µl de medio de cultivo para obtener un volumen de 200 µl. Se incluyó una placa de fondo que contenía el mismo volumen de medio sin células en cada experimento. Las microplacas que contenían células y compuestos de ensayo se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, 95 % de aire y 100 % de humedad relativa durante 72 horas. Una microplaca para cada línea celular se fijó como se describe a continuación. Estas cuatro microplacas representaron un crecimiento basal en el momento cero. Después de un tiempo de incubación de 72 horas, las células se fijaron con 50 µl de ácido tricloroacético (TCA) al 50 % (p/v) frío (4 °C) añadido a la parte superior de 200 µl de medio de cultivo. Estas microplacas contenían condiciones de control de crecimiento y crecimiento de prueba. Las microplacas se dejaron 60 minutos a 4 °C y posteriormente se lavaron cinco veces con 200 µl de agua desionizada. Las microplacas se dejaron secar a temperatura ambiente durante al menos 24 horas. Todas las microplacas se fijaron con 100 µl de SRB frío al 0,4 % (p/v) disuelto en una solución de ácido acético al 1 % en agua añadida a cada pocillo que contenía células y se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La SRB sin unir se eliminó con lavados sucesivos (cinco veces) con 200 µl de solución fría de ácido acético al 1% en agua. Todas las microplacas se dejaron secar a temperatura ambiente durante al menos 24 horas. La SRB unida a proteínas se solubilizó con la adición de 100 µl de una solución fría 10 mM de Tris-base sin tampón (pH 10,5). Las microplacas se dejaron en un agitador de placas durante 5 minutos. La absorbancia se leyó a 515 nm utilizando un lector de luminiscencia Multiskan Spectrum de placa de 96 pocillos (Thermo Electron Corporation). El análisis de los datos se realizó con el software Excel 2003 y SigmaPlot 8.0 o GraphPadPrism 3.02. El porcentaje de inhibición del crecimiento se calculó utilizando las mediciones de absorbancia [Crecimiento en el momento cero (T₀), control de crecimiento (C) más el crecimiento de prueba a las concentraciones de fármaco analizadas (T_i) de la siguiente manera: (T_i-T₀)/(C-T₀) x 100]. Los resultados obtenidos se muestran en las Figuras 1 a 9.

EJEMPLO 4

Para determinar la solubilidad de diversos compuestos en un aceite de pescado en comparación con su solubilidad en la composición 1, una primera muestra de oleorresina de cúrcuma (100 mg) obtenida de la extracción con etanol se agitó a temperatura ambiente en un aceite de pescado (1,0 g) durante 30 minutos. Luego, otra muestra de oleorresina de cúrcuma (100 mg) (también obtenida de la extracción con etanol) se agitó a temperatura ambiente en la composición 1 (1,0 g) durante 30 minutos. Ambas suspensiones resultantes se centrifugaron a 12 000 RPM durante 5 minutos y se disolvieron 10 µl de cada sobrenadante en DMSO y se realizó una dilución adicional para cumplir el rango de linealidad del método HPLC/MS para la cuantificación de curcuminoides (0,001 µg/ml a 0,1 µg/ml). Los resultados comparativos obtenidos con respecto a la solubilidad de algunos componentes del extracto de oleorresina de cúrcuma (bis-desmetoxicurcumina, desmetoxicurcumina, curcumina y curcuminoides totales) en el aceite de pescado y en la composición 1 se muestran en la Figura 10.

EJEMPLO 5

La biodisponibilidad *in vivo* relativa de dos formulaciones diferentes que contienen ácido docosahexaenoico que son un aceite de pescado y la composición 1 se determinó mediante un estudio farmacocinético. Al llegar a la instalación de animales, las ratas Sprague-Dawley macho se marcaron para su identificación y se pesaron. Los animales se

aclimataron durante 1 semana antes de comenzar el estudio. El día del estudio, poco antes de la dosificación, los animales se volvieron a pesar y se colocaron en grupos experimentales en función de una distribución de peso. Los animales recibieron alimentos y agua a voluntad, excepto durante el estudio farmacocinético (desde la noche hasta el Tiempo de sangrado 480 minutos). Los animales no fueron privados de alimento durante la noche desde el

- 5 Tiempo de sangrado de 480 a 1440 minutos ya que la duración del estudio farmacocinético fue de 24 horas. Las soluciones de dosificación del compuesto se administraron por vía oral como un único bolo lento (durante aproximadamente 15 segundos) de acuerdo con los procedimientos estándar para la administración de la solución por sonda: el animal estaba firmemente sujeto; una aguja de sonda gástrica con punta de bulbo de 18G se pasó por el lado de la boca y se movió hacia el esófago. Las soluciones de dosificación se administraron por vía oral a 3 g/kg
- 10 ajustando el volumen de dosis (3 ml/kg) de acuerdo con el peso corporal de cada animal y la densidad del compuesto (~1 g/ml). Las muestras de sangre se recogieron antes de la administración del compuesto y en diferentes momentos después de la administración. Se recogieron muestras de sangre (200 µl) de cada animal mediante punción venosa, bajo anestesia con isoflurano de acuerdo con el siguiente procedimiento operativo estándar para la extracción de sangre a través de la vena yugular: los animales se colocaron en posición supina en
- 15 una tabla inclinada para permitir que la cabeza estuviera más baja que las extremidades inferiores. Las extremidades superiores se extendieron en un ángulo de 90° y el cuello se extendió y se giró suavemente hacia el sitio de la extracción de sangre. Se insertó una aguja de calibre 22 de 1" debajo de la clavícula mientras se aspiraba.

- Para la preparación de plasma, las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían EDTA, se mezclaron suavemente para asegurar la anticoagulación y se pusieron en hielo. La separación de plasma se realizó después de la centrifugación de las muestras de sangre. El plasma se transfirió a un tubo y se almacenó a -80 °C en espera de su envío para su análisis. El sedimento se mantuvo en el tubo inicial que contenía EDTA y se almacenó a -80 °C en espera del envío. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 11.
- 20

- 25 La Figura 11 muestra el cambio en la concentración plasmática de ácido docosahexaenoico de la composición 1 en comparación con un aceite de pescado tras un estudio de 1440 minutos.

La biodisponibilidad relativa del ácido docosahexaenoico de la composición 1 en comparación con el ácido docosahexaenoico del aceite de pescado se calcula con la fórmula:

$$\text{biodisponibilidad relativa} = \frac{[AUC]_A * \text{dosis}_B}{[AUC]_B * \text{dosis}_A}$$

30

- El AUC (calcula el área bajo la curva para los datos de concentración en función del tiempo) se calcula utilizando la regla trapezoidal lineal. El uso de la regla trapezoidal lineal como método para aproximar el área bajo una curva de concentración-tiempo es ampliamente aceptado. En este experimento, las dosis son las mismas. La
- 35 biodisponibilidad relativa calculada del ácido docosahexaenoico de la composición 1 en comparación con un aceite de pescado de un tiempo de 0 a 1440 min es de 4,48, y cuando el cálculo se realiza desde el tiempo 0 hasta el infinito, la biodisponibilidad relativa es de 50,31.

- La Figura 1 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de la composición 1 en la línea celular de cáncer de pulmón humano A-549. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 25 µg/ml de la composición ensayada.
- 40

- La Figura 2 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada en la línea celular de cáncer de pulmón humano A-549. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 100 µg/ml de curcumina.
- 45

- La Figura 3 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada formulada con la composición 1 en la línea celular de cáncer de pulmón humano A-549. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 6,25 µg/ml de la composición ensayada.
- 50

- La curcumina purificada formulada en la composición 1 disminuye significativamente la concentración necesaria para alcanzar el 50 % de inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de pulmón humano A-549 (véase la Figura 3) en comparación con la curcumina purificada (véase la Figura 2) o la composición 1 sola (véase la Figura
- 55

1). La concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de curcumina purificada sola es de aproximadamente 100 µg/ml, y la concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de la misma curcumina purificada formulada en la composición 1 es de aproximadamente 3,13 µg/ml, una mejora de la potencia más de 30 veces mayor.

- 5 La Figura 4 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de la composición 1 en la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 50 µg/ml de la composición ensayada.
- 10 La Figura 5 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada en la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 75 µg/ml de curcumina.
- 15 La Figura 6 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada formulada con la composición 1 en la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 6,25 µg/ml de la composición ensayada.
- 20 La curcumina purificada formulada en la composición 1 disminuye significativamente la concentración necesaria para alcanzar el 50 % de inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 (véase la Figura 6) en comparación con la curcumina purificada (véase la Figura 5) o la composición 1 sola (véase la Figura 4). La concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de curcumina purificada sola es de aproximadamente 75 µg/ml, y la concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de la misma curcumina purificada formulada en la
- 25 composición 1 es de aproximadamente 3,13 µg/ml, una mejora de la potencia más de 20 veces mayor.

La Figura 7 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de la composición 1 en la línea celular de cáncer de colon humano HCT-15. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente 75 µg/ml de la

30 composición ensayada.

La Figura 8 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada en la línea celular de cáncer de colon humano HCT-15. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es de aproximadamente

35 100 µg/ml de curcumina.

La Figura 9 representa el ensayo de viabilidad celular *in vitro* de seis concentraciones diferentes de curcumina purificada formulada con la composición 1 en la línea celular de cáncer de colon humano HCT-15. El control positivo de etopósido a 294 µg/ml muestra una inhibición del crecimiento del 100 %. La inhibición del crecimiento del 50 % es

40 de aproximadamente 12,5 µg/ml de la composición ensayada.

La curcumina purificada formulada en la composición 1 disminuye significativamente la concentración necesaria para alcanzar el 50 % de inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de colon humano HCT-15 (véase la Figura 9) en comparación con la curcumina purificada (véase la Figura 8) o la composición 1 sola (véase la Figura

45 7). La concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de curcumina purificada sola es de aproximadamente 100 µg/ml, y la concentración de inhibición del crecimiento del 50 % de la misma curcumina purificada formulada en la composición 1 es de aproximadamente 6,25 µg/ml, una mejora de la potencia más de 15 veces mayor.

Como se puede ver en la Figura 10, la composición 1 permite mejorar la solubilidad de diversos agentes activos (bis-desmetoxicurcumina, desmetoxicurcumina, curcumina y curcuminoides totales) en un lípido o formulación lipídica.

50 Puede verse claramente en la Figura 10 que dichos agentes activos tienen una mayor solubilidad en una formulación lipídica que consiste en la composición 1 que en una formulación lipídica que consiste en un aceite de pescado. Como puede verse, los agentes activos son aproximadamente 3 a 4 veces más solubles en la composición 1 que en un aceite de pescado. Por lo tanto, también se puede ver que tal composición es eficaz para solubilizar agentes

55 activos lipófilos.

Como se puede ver en la Figura 11, la composición 1 permite mejorar la biodisponibilidad del ácido docosahexaenoico en comparación con un aceite de pescado. La biodisponibilidad relativa del ácido docosahexaenoico de la composición 1 en comparación con un aceite de pescado calculado desde el momento 0

hasta el momento 1440 min es de 4,48, y cuando el cálculo se realiza desde el momento 0 hasta el infinito, la biodisponibilidad relativa del ácido docosahexaenoico de la composición 1 en comparación con un aceite de pescado es de 50,31. Un estudio de este tipo muestra claramente que los compuestos y composiciones del presente documento son útiles para mejorar la biodisponibilidad de un agente activo.

5

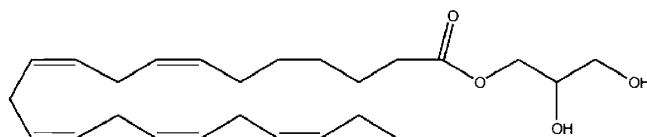
Aunque los compuestos, composiciones, métodos y usos de los mismos se han descrito en relación con formas de realización específicas de los mismos, se entenderá que pueden modificarse adicionalmente y esta solicitud pretende incluir cualquier variación, uso o adaptación de los compuestos, composiciones, métodos y usos de los mismos siguiendo, en general, los principios descritos en el presente documento e incluyendo las desviaciones de la

10 presente divulgación que se encuentran dentro de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la que pertenece el presente documento y según pueda aplicarse a las características antes anteriormente en el presente documento, y como se indica a continuación en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

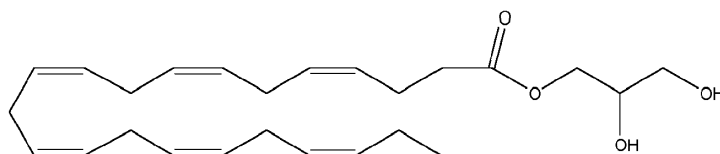
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(i)

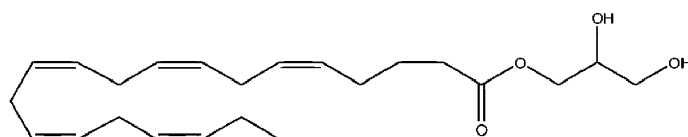


1,



5,

y



6,

y que comprende, además:

(ii)

- curcumina, extracto en bruto de cúrcuma o extracto purificado a partir de extracto en bruto de cúrcuma,
- al menos un ácido graso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o,
- un éster de al menos un ácido graso.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende curcumina, extracto en bruto de cúrcuma o extracto purificado de extracto en bruto de cúrcuma.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende al menos un ácido graso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende un éster de al menos un ácido graso.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho éster de dicho al menos un ácido graso es un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

6. La composición de la reivindicación 3 o 4, en la que dicho al menos un ácido graso se elige de ácido araquidónico, ácido ω 3-araquidónico, ácido alfa-linolénico, ácido linoleico conjugado, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido ω 3-docosapentaenoico, ácido ω 6-docosapentaenoico, y ácido docosahexaenoico.

7. La composición de la reivindicación 3 o 4, en la que dicho al menos un ácido graso se elige de ácido eicosapentaenoico, ácido ω 3-docosapentaenoico, ácido ω 6-docosapentaenoico, y ácido docosahexaenoico.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como un medicamento.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención o tratamiento de la inflamación.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón humano, cáncer de próstata humano o cáncer de colon humano.

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la inhibición del crecimiento tumoral o la reducción del crecimiento tumoral.
- 5 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la mejora de la biodisponibilidad de un agente terapéuticamente activo, en particular curcumina.

Ensayo *in vitro* de la composición 1 en línea celular de cáncer de pulmón humano (A549)

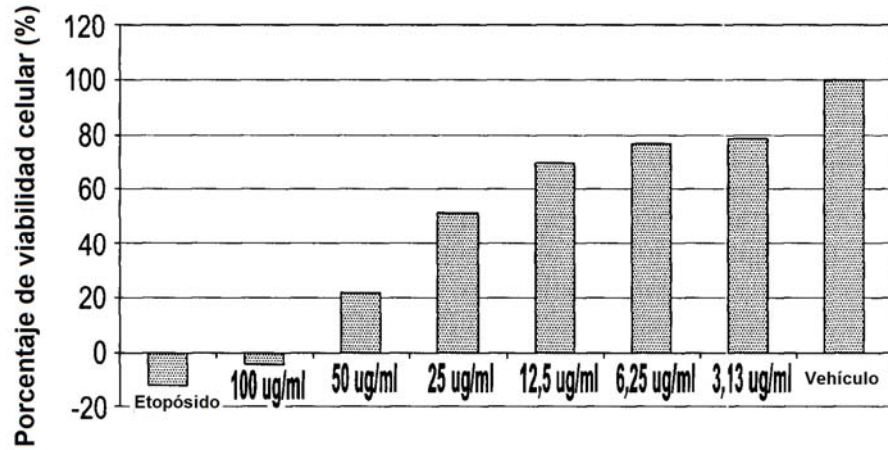


Fig. 1

Ensayo *in vitro* de curcumina purificada en línea celular de cáncer de pulmón humano (A549)

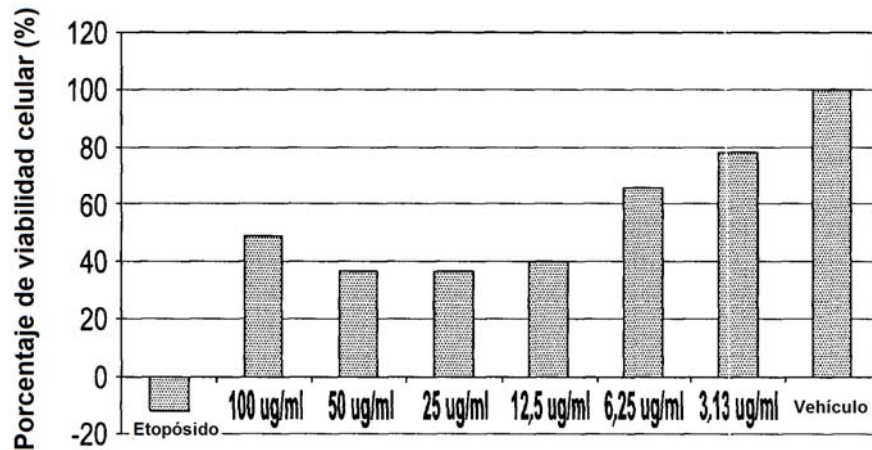


Fig. 2

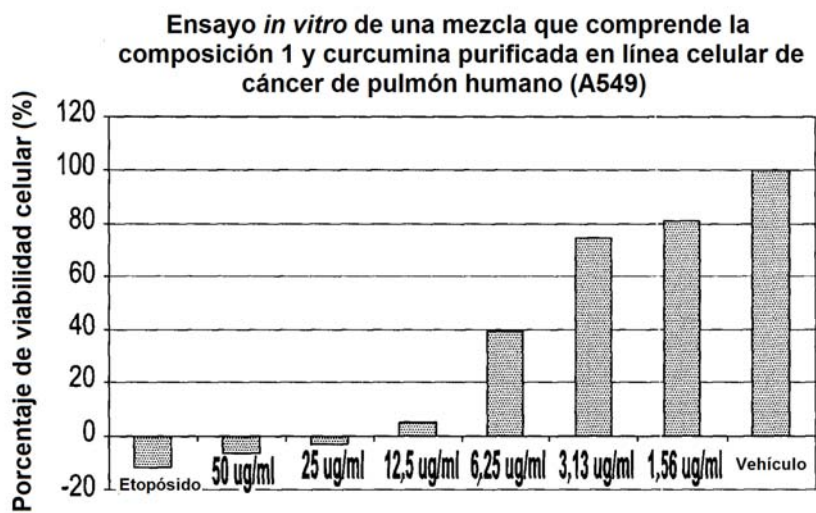


FIG. 3

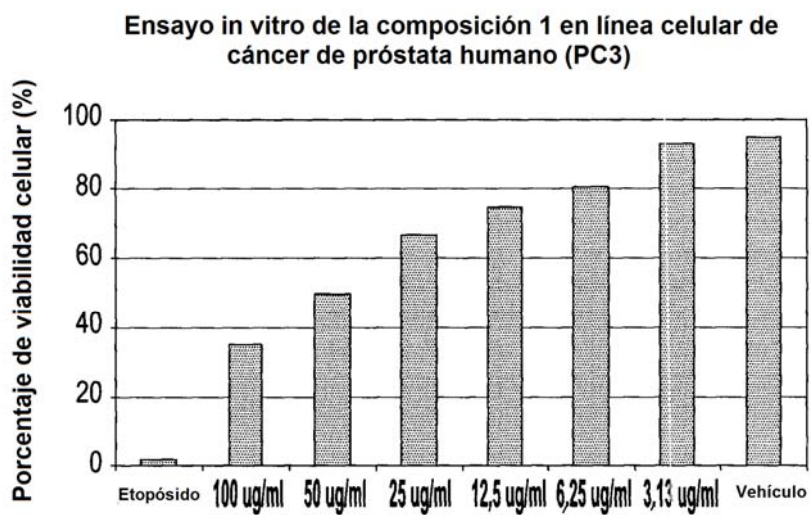


FIG. 4

Ensayo *in vitro* de curcumina purificada en línea celular de cáncer de próstata humano (PC3)

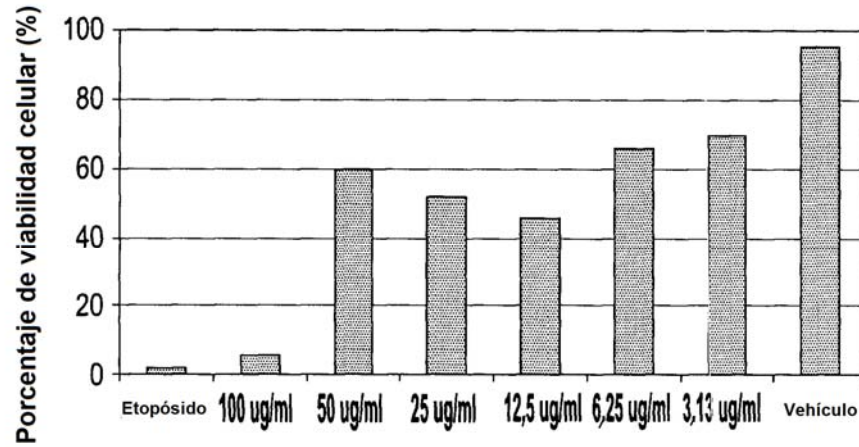


Fig. 5

Ensayo *in vitro* de una mezcla que comprende la composición 1 y curcumina purificada en línea celular de cáncer de próstata humano (PC3)

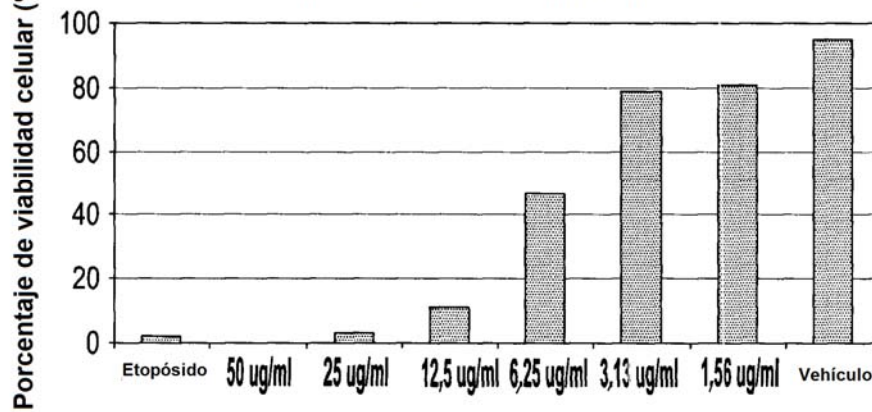


Fig. 6

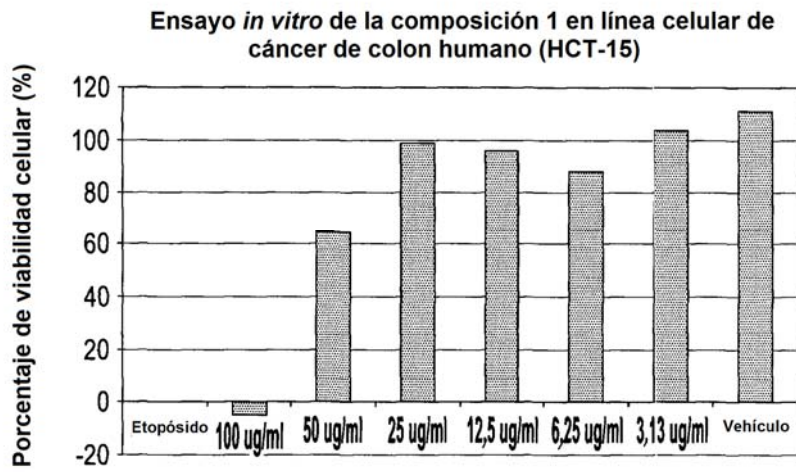


FIG. 7

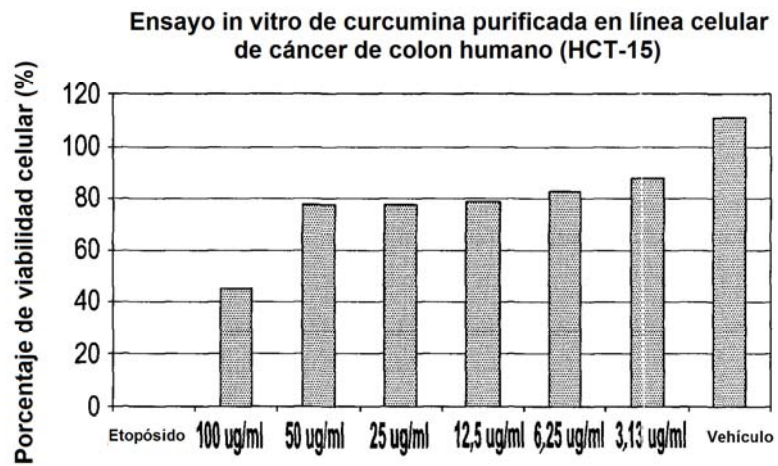


FIG. 8

Ensayo in vitro de una mezcla que comprende la composición 1 y curcumina purificada en línea celular de cáncer de colon humano (HCT15)

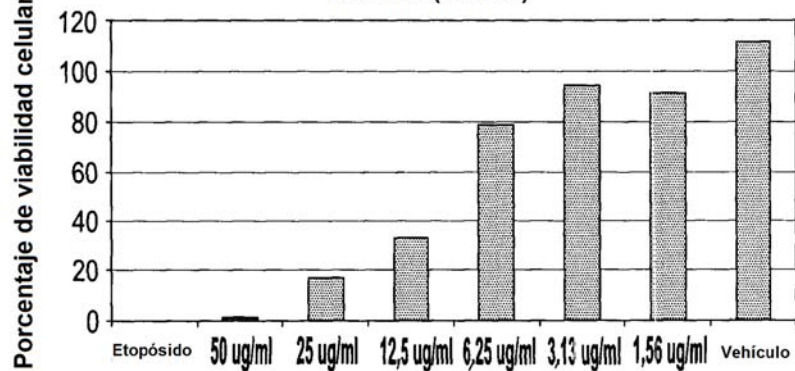


Fig. 9

Solubilidad de curcuminoides

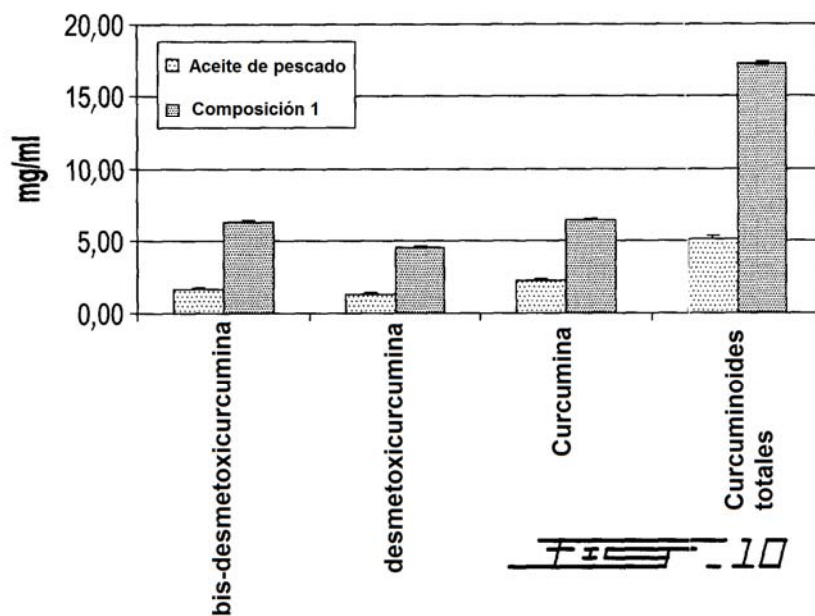


Fig. 10

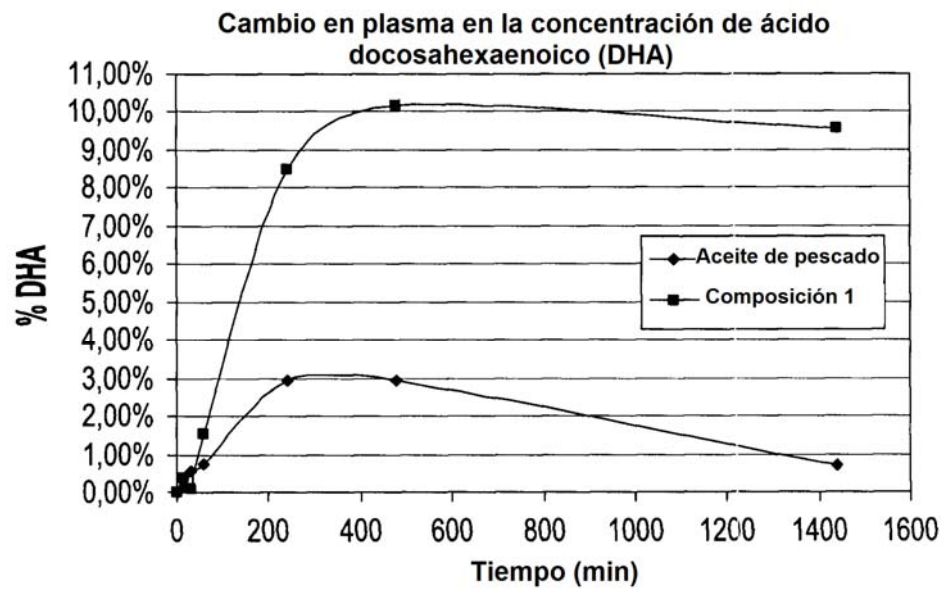


Fig. 11