

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 493**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	A23L 5/00	(2006.01)
A61K 31/20	(2006.01)	C07F 3/02	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	A61K 31/7135	(2006.01)
A61K 31/202	(2006.01)	C07F 3/04	(2006.01)
A61K 31/555	(2006.01)	C07F 3/06	(2006.01)
C07F 1/00	(2006.01)	A23L 33/10	(2006.01)
A23L 29/00	(2006.01)		
A23L 33/16	(2006.01)		
A23L 33/175	(2006.01)		
A23L 33/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2015 PCT/US2015/035686**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15195491**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2015 E 15734490 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3157936**

54 Título: **Complejos de aminoácidos minerales de agentes activos**

30 Prioridad:

18.06.2014 US 201462013904 P
01.10.2014 US 201462058491 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

73 Titular/es:

THETIS PHARMACEUTICALS LLC (100.0%)
23 Business Park Drive
Branford, CT 06450, US

72 Inventor/es:

SCIAVOLINO, FRANK, C. y
MATHIAS, GARY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 706 493 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

Complejos de aminoácidos minerales de agentes activos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La solicitud actual reclama prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. serie número 62/013,904, presentada el 18 de junio de 2014 y titulada "Compositions and Methods Relating To Fatty Acid Derivatives of Metallic Amino-Acid Complexes" y la solicitud de patente provisional de EE. UU. serie número 62/058,491, presentada el 1 de octubre de 2014 y titulada "Mineral Amino-Acid Complexes of Therapeutic Agents".

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere al campo de la administración de fármacos y, en particular, al uso de aminoácidos minerales que comprenden sales de agentes activos y composiciones relacionadas para administrar los agentes activos a un sujeto.

Antecedentes

- 15 Los quelatos de aminoácidos para el suministro de minerales a tejidos biológicos se describen en los documentos US 4,863,898 y US 4,599,152 (Albion). Los quelatos de aminoácidos en este contexto se refieren al producto resultante de la reacción de un polipéptido, dipéptido o alfa-aminoácido natural con un ion metálico que tiene una valencia de dos o más para formar una estructura de anillo en la que las cargas eléctricas positivas de iones metálicos son neutralizadas por los electrones disponibles a través de los grupos carboxilato o amino libres del aminoácido alfa. Como se describe en el documento US 4,863,898, la formación de quelatos a través de la neutralización de las cargas positivas de los iones metálicos divalentes puede ser a través de la formación de enlaces iónicos, covalentes o covalentes coordinados. El documento US 4,863,898 afirma que proporciona una ventaja sobre los quelatos metálicos de la técnica anterior, que son eficaces para aumentar el contenido de metal en tejidos biológicos en general, proporcionando quelatos metálicos dirigidos a tejidos específicos. Entre los descritos se encuentran los quelatos de aminoácidos de manganeso, calcio, hierro, magnesio, cobre y zinc.

- 25 Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 ("ácidos grasos omega-3") han mostrado un amplio espectro de actividades biológicas que sugieren su posible utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos, incluidos trastornos metabólicos, complicaciones cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, trastornos del sistema nervioso central, y complicaciones oftalmológicas. Hay tres tipos principales de ácidos grasos omega-3 involucrados en la fisiología humana: ácido α -linolénico (ALA; encontrado en aceites vegetales), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (ambos se encuentran comúnmente en aceites marinos).
30 Las algas marinas y el fitoplancton también son fuentes de ácidos grasos omega-3. Las fuentes comunes de aceites vegetales que contienen el ácido graso omega-3 ALA incluyen nogal, semillas comestibles, aceite de semilla de salvia, aceite de algas, aceite de linaza, aceite de Sacha Inchi, aceite de Echium y aceite de cáñamo, mientras que las fuentes de ácidos grasos omega-3 animal EPA y DHA incluyen aceites de pescado, aceite de huevo, aceites de calamar y aceite de krill. A menudo, estos ácidos grasos omega-3 primarios están presentes con numerosos ácidos grasos omega-3 menores como mezclas. Pero la pobre solubilidad acuosa de los ácidos grasos omega-3 limita su utilidad como agentes terapéuticos y como aditivos nutracéuticos para alimentos y bebidas debido a un fenómeno denominado absorción de solubilidad limitada que limita los niveles plasmáticos que pueden lograrse después de la administración oral. De hecho, los ácidos grasos omega-3 son esencialmente insolubles en agua y tanto el ácido libre como las formas de sal de sodio crean emulsiones similares al jabón cuando se mezclan con agua. Por lo tanto, aunque los ácidos grasos omega-3 se absorben después de la administración oral, los niveles plasmáticos relativamente bajos alcanzados no pueden aumentarse simplemente aumentando la dosis administrada.

Además de su pobre solubilidad acuosa, los ácidos grasos omega-3 sufren de susceptibilidad a la oxidación de lípidos. Esta oxidación conduce a la formación de malos sabores desagradables a pescado y rancios que hacen que las composiciones que los comprenden sean menos sabrosas.

- 45 El documento WO 2014011895 describe sales de ácidos grasos de ácido eicosapentaenoico (EPA) con lisina o ácido docosahexaenoico (DHA) o EPA con metformina, piperazina y meglumina.

El documento US 2011237813 (Jost Chemical Co.) describe co-sales minerales de ácidos grasos poliinsaturados y un co-anión no graso formado como un precipitado.

- 50 El documento WO 2004082402 (Novartis AG) describe una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica o nutricional, respectivamente, que comprende al menos un ácido graso cis-poliinsaturado, al menos un aminoácido, y opcionalmente al menos un medicamento para la diabetes para el uso simultáneo separado

o secuencial en la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de enfermedades, especialmente trastornos metabólicos y, en particular, diabetes tipo 2.

Ahmed Alagha et al (2011) *Inorganica Chimica Acta*, vol. 377, Emisión 1, pp185-187 se refiere a la preparación y estructura cristalina del acetato trihidrato de acetatobis (L-arginina) zina (II).

- 5 Hartwell, I. O. et al (1970) *J. Am Chem Soc.*, 92 (5) pp1284-1289 se refieren a la preparación y caracterización de poliésteres y poliamidas de quelatos metálicos de tirosina y lisina.

El documento JP 2004 175790 se refiere a un producto alimenticio que tiene el complejo de zinc (II) que está compuesto por ligandos que comprenden compuestos de aminoácidos, ácidos picolínicos, vitaminas, maltos, ácidos carboxílicos, oligopéptidos y sus derivados, y una fuente de zinc, y además tiene el efecto inhibitor de la α -glucosidasa.

- 10 El documento US 2007/092461 se refiere a complejos de hidroxiaácidos para el antienviejimiento y la renovación de la piel. Se refiere a ciertos metales divalentes y polivalentes d-orbitales de la primera serie de transición de la Tabla Periódica de Elementos, desde el Grupo IV hasta el Grupo VI, e incluyendo Molibdeno, complejado concurrentemente con un aminoácido, o un equivalente de un aminoácido, y un hidroxiaácido en una nueva forma de complejo químico bidentado espirocíclico.

- 15 El documento US 2012/189569 se refiere a complejos de hidroxiaácidos para la renovación de la piel. Se refiere a complejos de ciertos metales divalentes y polivalentes d-orbitales de la primera serie de transición de la Tabla Periódica de Elementos, desde el Grupo IV al Grupo VI, y que incluyen molibdeno, que tienen un hidroxiaácido [HA] y un resto de aminoácido [AA] simultáneamente unido a uno de dichos metales y tienen una estructura de quelato bidentado, espirocíclico.

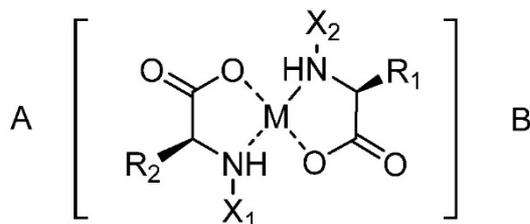
- 20 El documento CN 103 340 300 se refiere a un método de preparación para forraje verde cruciano ecológico.

El documento WO 2014/011814 se refiere a compuestos de tri-sal que comprenden un compuesto que tiene dos grupos funcionales ácidos y un grupo funcional básico (por ejemplo, aspartato o glutamato), metformina y ácidos grasos poliinsaturados, tales como eicosapentaenoato o docosahexaenoato.

- 25 Existe la necesidad de desarrollar nuevas composiciones capaces de administrar ácidos grasos omega-3 a niveles plasmáticos mucho más altos de lo que es posible utilizando los ácidos grasos libres, sal de sodio o formas de éster disponibles actualmente, para cumplir la promesa terapéutica y nutricional de estos compuestos y traducir las muchas observaciones prometedoras de farmacología in vitro y celular en beneficios clínicos y generales para la salud. La presente invención aborda estas necesidades.

Resumen de la invención

- 30 La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I,

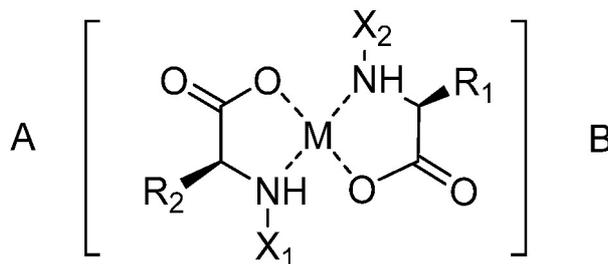


Fórmula I

- 35 en el que R_1 y R_2 son cada uno $(CH_2)_3-NHC(NH_2+NH_2)$ o $(CH_2)_4-NH_3+$, X_1 y X_2 son cada uno H; M es un catión metálico divalente seleccionado de magnesio (Mg^{2+}) calcio (Ca^{2+}) y zinc (Zn^{2+}); A y B se seleccionan independientemente de un ácido graso poliinsaturado que tiene de 16 a 24 átomos de carbono, ya sea A o B, pero no ambos pueden estar ausentes, y cuando ambos A y B están presentes, A y B pueden ser iguales o diferentes.

La invención se refiere a compuestos de Fórmula I, que incluyen enantiómeros, polimorfos, solvatos e hidratos de los mismos.

Fórmula I



en el que

5 R₁ y R₂ se refieren cada uno a una cadena de carbono ramificada o no ramificada de 1 a 20 carbonos que tiene al menos una función básica;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes;

X₁ y X₂ son iguales o diferentes;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de H y -CO-Z, donde Z es un resto peptídico que incorpora de 1 a 5 aminoácidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

10 M es un catión metálico divalente seleccionado de magnesio (Mg²⁺), calcio (Ca²⁺) y zinc (Zn²⁺);

A y B son cada uno una molécula que tiene al menos una función ácida, ya sea A o B, pero no ambas, pueden estar ausentes, y cuando A y B están presentes, A y B pueden ser iguales o diferentes.

15 En una realización, la función básica de R₁ y R₂ se selecciona de una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria y una guanidina. En una realización, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de (CH₂)₃-Y₁ y (CH₂)₄-Y₂, donde Y₁ y Y₂ son cada uno una función básica que puede ser igual o diferente. En una realización, X₁ y X₂ son cada uno H. En una realización, R₁ y R₂ son cada uno (CH₂)₃-Y₁ y Y₁ es NHC(NH₂⁺)NH₂. En una realización, R₁ y R₂ son cada uno (CH₂)₄-Y₂, y Y₂ es NH₃⁺. En una realización R₁ es (CH₂)₄-Y₂, Y₂ es NH₃⁺, R₂ es (CH₂)₃-Y₁, y Y₁ es NHC(NH₂⁺)NH₂.

20 En una realización, A o B, o ambos, es un ácido graso. En una realización, la invención proporciona una composición que comprende uno o más compuestos de Fórmula I en los que A o B, o ambos, es un ácido graso. En una realización, la composición comprende una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I diferentes en los que A o B, o ambos, es un ácido graso. En una realización, la invención proporciona una composición que comprende uno o más compuestos de Fórmula I en la que cada uno de A y B es un ácido graso. En una realización, la composición comprende una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I diferentes en los que cada uno de A y B es un ácido graso. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, cada ácido graso puede seleccionarse independientemente de un ácido graso mono, di o poliinsaturado de origen natural, no natural, ramificado o no ramificado que tiene de aproximadamente 8 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, el ácido graso se selecciona independientemente de un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7 y un ácido graso omega-9. En un aspecto de esta realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de Ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), y ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosenoico, ácido eicosatrienoico (ETE), ácido todo cis-5,8,11 eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gama linolénico (DGLA), ácido araquidónico, ácido adrenico, ácido docosadienoico, ácido docosapentaenoico (ácido Osbond), ácido tetracosapentaenoico, 24: 5 (n-6), ácido tetracosatetraenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paulínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido meat, ácido erúxico y ácido nervónico. En un aspecto adicional, el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. En una realización particular, el ácido graso omega-3 se selecciona de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-6 seleccionado del grupo que consiste en ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gama-linolénico (DGLA), ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico (ácido Osbond), ácido tetracosatetraenoico y ácido tetracosapentaenoico, 24: 5 (n-6). En una realización, el ácido graso poliinsaturado es un

ácido graso omega-9 seleccionado del grupo que consiste en ácido mead, 20: 3 (n-9), ácido todo cis 5,8,11 eicosatrienoico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúxico y ácido nervónico. En una realización, cuando la composición comprende una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I en la que A o B, o ambos, es un ácido graso, la mezcla comprende al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, o al menos 8 compuestos diferentes; o en donde la mezcla comprende de 2 a 4, de 2 a 8, de 2 a 12, de 2 a 15 o de 2 a 20 compuestos diferentes. En una realización, la mezcla es una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I en la que A y B son cada uno un ácido graso.

En una realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-lisinato de calcio bis-EPA monohidrato, L-lisinato de calcio mono- EPA, L-lisinato de calcio bis-DHA, L-lisinato de magnesio bis-EPA dihidrato, L-lisinato de magnesio mono-EPA, L-lisinato de magnesio bis-DHA dihidrato, L-lisinato de magnesio mono-EPA mono-DHA dihidrato, L-lisinato de magnesio bis-ácido esteárico, L-lisinato de magnesio bis-ácido linoleico, L-lisinato de magnesio bis-ácido oleico, L-lisinato de magnesio bis-ácido palmítico, L-lisinato de magnesio bis-ácido linolénico, L-lisinato de Magnesio bis ácido docosapentaenoico, L-lisinato de Zinc bis-EPA monohidrato, un enantiómero, polimorfo, solvato o hidrato de cualquiera de los anteriores, mezclas que comprenden dos o más de los anteriores, y composiciones que comprenden uno, dos o más de los anteriores.

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I en la que A o B es un ácido graso y el resto es una molécula de ácido no graso, composiciones que comprenden el mismo, mezclas de dos o más de los mismos y composiciones que comprenden dichas mezclas. En una realización, la molécula de ácido no graso se selecciona de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), ácido metanosulfónico, niacina, difluorometilornitina, ácido lipoico, gabapentina, pre-gabalina, indometacina, sulindac, ibuprofeno, naproxeno, salicicina, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilsalicílico y meloxicam. En una realización, la molécula de ácido no graso es gabapentina. En una realización, la molécula de ácido no graso es un AINE. De acuerdo con cualquiera de estas realizaciones, la molécula de ácido graso puede ser como se describe anteriormente e infra. En una realización, el ácido graso es un ácido graso omega-3, preferiblemente seleccionado de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA) y la molécula de ácido no graso es gabapentina. En una realización, el ácido graso es un ácido graso omega-3, preferiblemente seleccionado de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido docosapentaenoico (DPA), y la molécula de ácido no graso es un AINE.

En una realización, la invención proporciona compuestos de Fórmula I en la que A y B son, cada una, una molécula de ácido no graso, composiciones que comprenden las mismas, mezclas de dos o más de las mismas y composiciones que comprenden dichas mezclas. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), ácido metanosulfónico, niacina, difluorometilornitina, ácido lipoico, gabapentina, pregabalina, indometacina, sulindac, ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilsalicílico y meloxicam. En una realización, A y B son cada uno gabapentina. En una realización, A y B son cada uno un AINE.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden o consisten en cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento. En una realización, la forma de dosificación es un polvo, una tableta, una cápsula, un comprimido, o una solución acuosa. En una realización, la composición farmacéutica o forma de dosificación comprende además uno o más excipientes opcionales como se describe a continuación. En una realización, la composición farmacéutica o forma de dosificación comprende además uno o más agentes farmacéuticos activos adicionales (API). En una realización, el uno o más API adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un agente antihiperlipidémico, un agente antidiabético, un agente antiepiléptico y un agente antiinflamatorio, y combinaciones de los mismos. En una realización, el uno o más API adicionales es un agente antihiperlipidémico que se selecciona de un inhibidor de la enzima HMG CoA, un inhibidor de la absorción de colesterol y un inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol esterasa (CETP), y combinaciones de los mismos. En una realización, el agente antihiperlipidémico es una estatina. En una realización, la estatina se selecciona del grupo que consiste en atorvastatina, risuvostatina, simvastatina, pravastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona un aditivo alimenticio o un suplemento dietético que comprende un compuesto o composición de Fórmula I en la que A o B, o ambos, es un ácido graso, que comprende opcionalmente un vehículo adecuado para la administración a un animal humano o no humano. En una realización, el aditivo alimentario o suplemento dietético comprende además uno o más agentes biológicamente activos adicionales. En una realización, el uno o más agentes biológicamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en una vitamina, un mineral, un aminoácido, un carbohidrato, un antioxidante, un flavonoide, un carotenoide, un fitoseterol, una hierba, una enzima, un extracto o concentrado botánico, y un compuesto botánico, y sus combinaciones. En una realización, el uno o más agentes biológicamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en vitamina A, vitamina B1, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, calcio, carnitina, cromo, condroitina, coenzima Q10 (ubiquinona), folato, glucosamina, metafolina, riboflavina, biotina, yodo, hierro, magnesio, selenio, tiamina y zinc, y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona formas de dosificación unitaria que comprenden los compuestos y composiciones de la invención. En una realización, la invención proporciona una forma de dosificación unitaria de un compuesto de Fórmula I en la que A o B, o ambos, es un ácido graso, o una composición que comprende una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I en la que A o B, o ambos, es un ácido graso, la forma de dosificación unitaria comprende de aproximadamente 0.05 g a 12 g de ácidos grasos totales.

La invención también proporciona usos farmacéuticos y no farmacéuticos de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento. En una realización, un compuesto o composición de la invención es útil para suministrar ácidos grasos libres, o una mezcla de dos o más ácidos grasos libres diferentes, en forma iónica a un sujeto. En una realización, un compuesto o composición de la invención es útil para administrar ácidos grasos libres, o una mezcla de ácidos grasos libres, en forma iónica y al menos un catión de metal divalente seleccionado de magnesio (Mg^{2+}), calcio (Ca^{2+}), y zinc (Zn^{2+}) a un sujeto.

En una realización, un compuesto o composición de la invención es útil para tratar una enfermedad o trastorno sensible al tratamiento con un ácido graso poliinsaturado. En una realización, al menos el 50% en peso, al menos el 60% en peso, al menos el 70% en peso, o al menos el 90% en peso del componente de ácido graso del compuesto o composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente del ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la enfermedad o trastorno se selecciona de una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno cardiovascular, un trastorno hematológico, cáncer, una enfermedad o trastorno inflamatorio y una enfermedad o trastorno neurológico. En una realización, la enfermedad o trastorno metabólico es un metabolismo anormal de la glucosa que se manifiesta en la diabetes, incluida la diabetes tipo 2, o prediabetes, resistencia a la insulina, un metabolismo anormal de los lípidos que se manifiesta como hipertrigliceridemia, es decir, triglicéridos elevados, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hígado graso y el metabolismo anormal combinado de la glucosa y los lípidos se manifiesta en la obesidad; o un trastorno dislipidémico seleccionado de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemias mixtas. En una realización, la enfermedad o trastorno metabólico es hipertrigliceridemia, hipertrigliceridemia grave, hipercolesterolemia, prediabetes, enfermedad del hígado graso u obesidad. En una realización, la enfermedad o trastorno cardiovascular es fibrilación auricular, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. En una realización, el trastorno hematológico es la enfermedad de células falciformes. En una realización, la enfermedad o trastorno inflamatorio es artritis, enfermedad inflamatoria del intestino o psoriasis. En una realización, la enfermedad o trastorno inflamatorio es un trastorno de inflamación oftálmica o síndrome del ojo seco. En una realización, la enfermedad o trastorno neurológico es un trastorno psiquiátrico seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o la depresión. En una realización, la enfermedad o trastorno neurológico es una lesión por neurotrauma seleccionada de lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, apoplejía isquémica o conmoción cerebral.

También se describe en este documento un método para tratar el dolor nociceptivo, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, un compuesto de Fórmula I en el que A o B es un ácido graso y el resto es una molécula de ácido no graso, o una composición que la comprenda. En una realización, la molécula de ácido graso es un ácido graso omega-3, preferiblemente seleccionado de ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido docosapentaenoico (DPA), y la molécula de ácido no graso es gabapentina.

La invención también proporciona un método para tratar el dolor neuropático, el método comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, un compuesto de Fórmula I en el que A o B es un ácido graso y el resto es una molécula de ácido no graso, o una composición que la comprenda. En una realización, la molécula de ácido graso es un ácido graso omega-3, preferiblemente seleccionado de ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido docosapentaenoico (DPA), y la molécula de ácido no graso es un AINE.

También se describe en este documento un método para tratar epilepsia o síndrome epiléptico, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, un compuesto de Fórmula I en el que A y B son cada uno gabapentina.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en el que A o B, o ambos, es un ácido graso, o una composición o forma de dosificación unitaria que comprende el mismo, o que comprende una mezcla de dos o más de dichos compuestos, como aditivo alimentario o suplemento dietético. En un aspecto, el uso es para contrarrestar una deficiencia dietética o un trastorno nutricional en un sujeto, o en un método para mantener, promover o mejorar la salud general de un sujeto. Por consiguiente, en un aspecto se divulgan métodos para contrarrestar una deficiencia dietética o un trastorno nutricional en un sujeto, así como métodos para mantener, promover o mejorar la salud general de un sujeto, los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I en el que A o B, o ambos, es un ácido graso, o una composición o forma de dosificación unitaria que comprende el mismo, o una composición que comprende una mezcla de dos o más de dichos compuestos. En una realización, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA, DHA, DPA o ácidos grasos totales, preferiblemente ácidos grasos poliinsaturados totales. En una realización, los ácidos grasos son ácidos grasos de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9, o mezclas de dos o más de los anteriores. En una realización, A y B son cada uno ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), y ácido

docosapentaenoico (DPA). En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

5 En un aspecto se divulga un método para mejorar la salud prenatal. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de DHA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de una vitamina B, vitamina C, vitamina E, vitamina A, vitamina D, hierro, zinc, calcio, yodo, metafolina, metilsulfonilmetano (también conocido como dimetilsulfona y metil sulfona), N-acetil-L-cisteína, extracto de té verde (Camellia sinensis) y extracto de semilla de uva (Vitis vinifera). En una realización, la vitamina B se selecciona de
10 tiamina (vitamina B-1), riboflavina (vitamina B-2), niacina (vitamina B-3), ácido pantoténico (vitamina B-5), biotina (vitamina B-7) y ácido fólico (vitamina B-9), o cualquier combinación de los anteriores

En un aspecto se divulga un método para mejorar la salud del corazón. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además una o más de coenzima Q10, L-carnitina, un antioxidante, un fitosterol y un flavonoide.

15 En un aspecto, se divulga un método para mejorar la salud de las articulaciones. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de condroitina, sulfato de glucosamina, calcio, vitamina D3, extracto de jengibre, cúrcuma, curcumina, colágeno y un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

20 En un aspecto, se divulga un método para mejorar la salud ocular. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de DHA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de vitamina A, vitamina C, vitamina E, calcio, zinc, cobre, selenio, un carotenoide, un flavonoide y ácido fólico.

En un aspecto, se divulga un método para mejorar la salud cognitiva. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales.

25 También se describen en este documento métodos para preparar los compuestos y composiciones descritos en el presente documento. En una realización, el método comprende formar un complejo de aminoácidos minerales de un aminoácido y un catión de metal divalente (también conocido como el quelato de aminoácidos o el complejo de aminoácidos minerales) seguido de la reacción del complejo con moléculas que formarán el componente de contraión, es decir, moléculas que tienen un resto ácido libre para formar complejos con el resto básico del componente de aminoácido. En una realización, el complejo de aminoácidos minerales se hace reaccionar con una mezcla de ácidos grasos libres. En una realización, el complejo de aminoácidos minerales se selecciona de diarginato de magnesio,
30 diarginato de calcio, diarginato de zinc, di-lisinato de magnesio, di-lisinato de calcio y di-lisinato de zinc. En una realización, el complejo de aminoácidos minerales es di-lisinato de magnesio. En una realización, el complejo de aminoácidos minerales es diarginato de magnesio. En una realización, la mezcla de ácidos grasos libres consiste en ácidos grasos omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9, o cualquier combinación de dos o más de los anteriores. En una realización, la mezcla de ácidos grasos libres comprende dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o
35 seis o más ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), y Ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, LA, GLA, ácido caléndico, ácido eicosadienoico, DGLA, ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido Osbond, ácido
40 tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paulínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido mead, ácido erúxico y ácido nervónico. En una realización, EPA y DHA están presentes en la mezcla de ácidos grasos libres y están presentes en aproximadamente la misma relación entre sí tanto en la mezcla de ácidos grasos libres como en la composición resultante. En una realización, el EPA y el DHA juntos constituyen al menos el 50%, al menos el 70%, o al menos el 90% del componente de ácido graso de la composición.

45 También se describe aquí una composición formada por los métodos descritos en el presente documento.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1: Espectro de RMN de proteínas del bis-lisinato de magnesio bis-EPA tomado el día en que se sintetizó el compuesto (traza superior) y 60 días después (traza inferior) con el compuesto expuesto al aire a temperatura ambiente durante un período completo de 60 días.

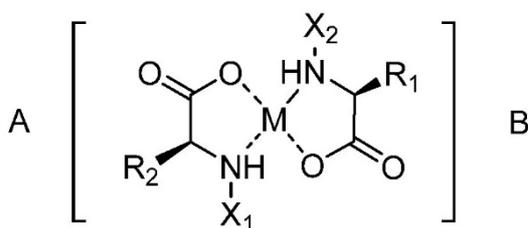
50 Figura 2: Esquema general para preparar un ejemplo específico de una composición descrita en el presente documento, la composición contiene una mezcla de compuestos de Fórmula IA en la que A y B son cada uno un ácido graso.

Figura 3: Esquema para la preparación de un ejemplo específico de una composición descrita en el presente documento, la composición contiene una mezcla de compuestos de Fórmula IA en la que A y B son cada uno un ácido graso. El tamaño de fuente relativo de los nombres de los ácidos grasos libres en la mezcla inicial representa las cantidades relativas de los ácidos grasos libres en la mezcla. Por lo tanto, la mezcla de partida es rica en EPA y DHA. De manera similar, la composición resultante será relativamente rica en estos dos ácidos grasos (ilustrados por el tamaño de fuente más grande para el diarginato de magnesio EPA y el diarginato de magnesio DHA en la figura).

Figura 4: Esquema de un ejemplo específico de una composición descrita en este documento, la composición que contiene una mezcla de compuestos de Fórmula IA en la que A y B son cada uno un ácido graso, y la mezcla inicial de ácidos grasos contenía EPA y DHA junto con cantidades más pequeñas de otros ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) preparados con dilisinato de magnesio (X) o diarginato de magnesio como componente de aminoácido y componente de metal.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona compuestos de Fórmula I,

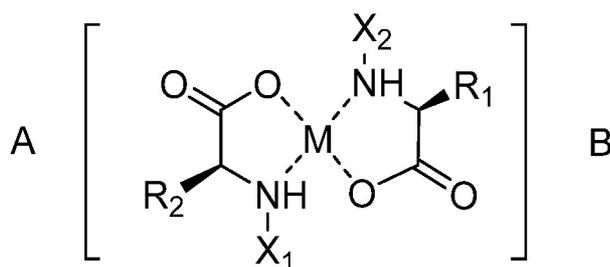


Fórmula I

en donde R₁ y R₂ son cada uno (CH₂)₃-NHC(NH₂⁺) NH₂ o (CH₂)₄-NH₃⁺, X₁ y X₂ son cada uno H; M es un catión metálico divalente seleccionado de magnesio (Mg₂₊), calcio (Ca₂₊) y zinc (Zn₂₊); A y B se seleccionan independientemente de un ácido graso poliinsaturado que tiene de 16 a 24 átomos de carbono, ya sea A o B, pero no ambos pueden estar ausentes, y cuando ambos A y B están presentes, A y B pueden ser iguales o diferentes.

La invención también se refiere a compuestos de Fórmula I y a composiciones y métodos relacionados. En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero, polimorfo, solvato o hidrato del mismo:

Fórmula I



en el que

R₁ y R₂ se refieren cada uno a una cadena carbonada ramificada o no ramificada de 1 a 20 carbonos que tiene al menos una función básica;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes;

X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de H y -CO-Z, donde Z es un resto peptídico que incorpora de 1 a 5 aminoácidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

X₁ y X₂ son iguales o diferentes;

M es un catión metálico divalente seleccionado de magnesio (Mg^{2+}), calcio (Ca^{2+}) y zinc (Zn^{2+}) como el componente metálico; y

A y B son cada una molécula que tiene al menos una función ácida, ya sea A o B, pero no ambas, pueden estar ausentes, y cuando A y B están presentes, A y B pueden ser iguales o diferentes.

5 Un compuesto de Fórmula I consiste en (i) un componente de aminoácido que tiene dos restos de aminoácidos, cada uno con al menos una función básica en una cadena de carbono ramificada o no ramificada de 1 a 20 carbonos, R_1 , R_2 , (ii) un componente metálico divalente, M, y (iii) un componente contraión que consiste en una o dos moléculas, A, B, cada una con al menos una función ácida. En una realización, cada molécula del componente contraión es un agente activo, por ejemplo, un agente farmacéutico activo u otro agente biológicamente activo, como se describe a
10 continuación.

La invención proporciona tanto compuestos de Fórmula I como composiciones que comprenden los mismos, así como mezclas de diferentes compuestos de Fórmula I, y composiciones que comprenden dichas mezclas. En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden mezclas de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula I. En una realización, la mezcla comprende al menos 2, al menos 4, al menos 6 o al menos 8 compuestos de Fórmula I diferentes. En una realización, la mezcla comprende 2, 4, 6, 8, 10 o 12 compuestos de Fórmula I diferentes. En una realización, las mezclas son mezclas "puras", lo que significa una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I que se preparan por separado y luego se mezclan físicamente en las proporciones deseadas. En otra realización, las mezclas se forman a partir de una mezcla inicial o combinación de moléculas de contraiones, por ejemplo, una combinación inicial de ácidos grasos, como se describe a continuación.

20 El componente de aminoácido consiste en dos restos de aminoácidos coordinados alrededor del componente de metal divalente. Cada resto de aminoácido está coordinado alrededor del componente metálico a través de su función ácida, por ejemplo, su resto carboxilo (COO^-). El componente contraión está coordinado alrededor de la al menos una función básica de cada resto de aminoácido del componente de aminoácido. Cada resto de aminoácido puede comprender o consistir en un solo aminoácido natural o no natural, o combinaciones de los mismos; o cada resto de aminoácido
25 puede comprender o consistir en un péptido de 2 a 5 aminoácidos naturales o no naturales, o combinaciones de los mismos. En cualquier caso, el resto de aminoácido comprende una cadena de carbono ramificada o no ramificada de 1 a 20 carbonos (R_1 , R_2) que tiene al menos una función básica. Cuando el resto de aminoácido comprende o consiste en un péptido, X es $-CO-Z$ y Z es un péptido de 1 a 5 aminoácidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, cada aminoácido del péptido se selecciona independientemente de glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, cisteína, treonina, metionina, prolina, fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina, lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina y glutamina, o sales de los mismos. Las sales de amino pueden ser, por ejemplo, el clorhidrato, citrato, tartarato, fosfato de monohidrógeno, dihidrógeno y trihidrógeno, metanosulfonato, bencenosulfonato y sal de borato.

35 En una realización, la al menos una función básica de R_1 y/o R_2 se selecciona del grupo que consiste en una amina primaria, una amina secundaria, una amina terciaria y una guanidina. En una realización, la función básica es una amina primaria. En una realización, la amina primaria es la amina terminal de una cadena lateral de aminoácido, en la que el aminoácido es un aminoácido natural o no natural. En una realización, el aminoácido es un aminoácido natural seleccionado de arginina y lisina. En una realización, la función básica se selecciona de $-NH_3^+$ y $-NHC(NH_2^+)NH_2$.

40 Los dos restos de aminoácidos del componente de aminoácido pueden ser iguales o diferentes. En una realización, son los mismos y consistentes con esta realización, R_1 , R_2 , X_1 y X_2 son iguales. En una realización, los dos restos de aminoácidos son iguales y consisten en un aminoácido natural seleccionado de arginina y lisina. En una realización, los dos restos de aminoácidos son iguales y consisten en un aminoácido natural seleccionado de arginina y lisina. De acuerdo con esta realización, R_1 y R_2 son iguales y cada uno es $-(CH_2)_4-NH_3^+$ (cadena lateral de lisina) o $-(CH_2)_3-NHC(NH_2^+)NH_2$ (cadena lateral de arginina). En un aspecto adicional de esta realización, X_1 y X_2 son iguales y son
45 hidrógeno (H). En una realización más particular, cada resto de aminoácido consiste en el aminoácido lisina o arginina, X_1 y X_2 son iguales y son hidrógeno (H).

El componente contraión consiste en una o dos moléculas, que también pueden denominarse "restos", designados A y B en la Fórmula I, cada uno coordinado alrededor de una función básica de un resto de aminoácido. En una realización, A o B está ausente. Cuando A o B está ausente, el compuesto puede denominarse sal "mono". En una
50 realización, A y B están presentes. Cuando A y B están presentes, el compuesto puede denominarse una sal "bis".

En una realización, A y B son cada uno una molécula de ácido graso y A y B son ácidos grasos iguales o diferentes (Fórmula IA). En otra realización, A o B es una molécula de ácido graso y la otra molécula del componente contraión es una molécula de ácido no graso (Fórmula IB). En una realización, A y B son cada uno una molécula de ácido no graso (Fórmula IC). En una realización, la molécula de ácido no graso se selecciona de ácido metanosulfónico, niacina, difluorometilornitina (también denominada eflornitina), incluidas sus formas ópticas (por ejemplo, D, L y mezclas racémicas), ácido lipoico, incluidas sus formas ópticas (por ejemplo, D, L y mezclas racémicas), gabapentina, pregabalin, indometacina, sulindac, ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilsalicílico y
55

meloxicam. En una realización, la molécula se selecciona de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico y salicilsalicílico. En una realización, la molécula de ácido no graso es un agente terapéutico.

Debe entenderse que la referencia en este documento a un compuesto de Fórmula I incluye compuestos de Fórmulas IA, IB e IC, cada uno de los cuales es una realización específica de un compuesto de Fórmula I.

5 La presente invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC, o una mezcla de dos o más de los mismos, y un vehículo o excipiente opcional. En una realización, la composición es una composición farmacéutica. En una realización, la composición es un aditivo o suplemento dietético. Las composiciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

10 La divulgación también proporciona un paquete o kit que comprende una forma de dosificación unitaria de un compuesto o composición descrita en el presente documento, al menos un recipiente para contener la forma de dosificación unitaria e instrucciones de uso.

Fórmulas IA e IB

15 En una realización, el componente contraíón comprende o consiste en una o dos moléculas de ácido graso, también denominadas restos de ácido graso o simplemente como ácidos grasos. En el contexto de esta realización, el componente contraíón puede denominarse componente de ácido graso o componente contraíón de ácido graso, de manera intercambiable. Por lo tanto, el componente de ácido graso consiste en uno o dos restos de ácido graso, A y B, cada uno coordinado alrededor de una función básica de un resto de aminoácido.

20 Los compuestos de Fórmula IA y Fórmula IB descritos aquí son diferentes y ventajosos sobre las composiciones de ácidos grasos que se encuentran en la forma física de un líquido oleoso que es relativamente difícil de formular y químicamente susceptible de degradación, especialmente de degradación oxidativa.

25 El término "ácido graso" se usa para describir un ácido carboxílico con una larga cadena de carbono alifática para aproximadamente 4 a 28 átomos de carbono, que es saturado o insaturado, en referencia a si la cadena de carbono contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos de carbono (insaturados). En una realización, el ácido graso del componente contraíón en un compuesto de Fórmula IA o IB es un ácido graso insaturado. En una realización, el ácido graso insaturado es un ácido graso mono, di o poliinsaturado. En una realización, el ácido graso es un ácido graso poliinsaturado. En una realización, el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga que tiene de 16 a 24 átomos de carbono (C16-C24), o de 20 a 22 átomos de carbono (C20-C22). En una realización, el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, el ácido graso se selecciona de un ácido graso mono, di o poliinsaturado de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En la Tabla 1, a continuación, se proporcionan ejemplos de ácidos grasos de las series omega-3, 6, 7 y 9. En una realización, el ácido graso del componente de contraíón en un compuesto de Fórmula IA o IB se selecciona de un ácido graso expuesto en la Tabla 1.

Tabla 1: Ácidos grasos (mono y diinsaturados) de las series omega-3, 6, 7 y 9.

Nombre común	Nombre del lípido	Nombre químico
Ácido <u>Hexadecatrienoico</u> (HTA)	16:3 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 7,10,13-hexadecatrienoico
Ácido <u>α-Linolénico</u> (ALA)	18:3 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 9,12,15-octadecatrienoico
Ácido <u>estearidónico</u> (SDA)	18: 4 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 6,9,12,15-octadecatetraenoico
Ácido <u>Eicosatrienoico</u> (ETE)	20:3 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 11,14,17-eicosatrienoico
Ácido <u>Eicosatetraenoico</u> (ETA)	20:4 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 8,11,14,17-eicosatetraenoico
Ácido <u>Eicosapentaenoico</u> (EPA)	20: 5 (<i>n</i> -3)	Ácido todo cis 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico

ES 2 706 493 T3

Nombre común	Nombre del lípido	Nombre químico
<u>Ácido Heneicosapentaenoico</u> (HPA)	21:5 (n-3)	Ácido todo cis 6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico
Ácido <u>Docosapentaenoico</u> (DPA), ácido Clupanodónico	22:5 (n-3)	Ácido todo cis 7,10,13,16,19-docosapentaenoico
Ácido <u>Docosahexaenoico</u> (DHA)	22:6 (n-3)	Ácido todo cis 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico
Ácido <u>Tetracosapentaenoico</u>	24:5 (n-3)	Ácido todo cis -9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico
Ácido <u>Tetracosahexaenoico</u> (Ácido Nisínico)	24:6 (n-3)	Ácido todo cis 6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico
Ácido <u>Linoleico</u> (LA)	18:2 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> 9,12- <i>octadecadienoico</i>
Ácido <u>Gamma-linolenico</u> (GLA)	18:3 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> 6,9,12- <i>octadecatrienoico</i>
Ácido <u>Caléndico</u>	18:3 (n-6)	Ácido 8E,10E,12Z- <i>octadecatrienoico</i>
Ácido <u>Eicosadienoico</u>	20:2 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -11,14- <i>eicosadienoico</i>
Ácido <u>Dihomo-gamma-linolenico</u> (DGLA)	20:3 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> 8,11,14- <i>eicosatrienoico</i>
Ácido <u>Araquidónico</u> (AA)	20:4 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -5,8,11,14- <i>eicosatetraenoico</i>
Ácido <u>Docosadienoico</u>	22:2 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -13,16- <i>docosadienoico</i>
Ácido <u>adrénico</u>	22:4 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> 7,10,13,16- <i>docosatetraenoico</i>
Ácido <u>Docosapentaenoico</u>	22:5 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -4,7,10,13,16- <i>docosapentaenoico</i>
Ácido <u>Tetracosatetraenoico</u>	24:4 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -9,12,15,18- <i>tetracosatetraenoico</i>
Ácido <u>Tetracosapentaenoico</u>	24:5 (n-6)	Ácido <i>todo cis</i> -6,9,12,15,18- <i>tetracosapentaenoico</i>
Ninguno	12:1 (n-7)	Ácido 5- <i>Dodecenoico</i>
Ninguno	14:1 (n-7)	Ácido 7- <i>Tetradecenoico</i>
Ácido <u>Palmitoleico</u>	16:1 (n-7)	Ácido 9- <i>Hexadecenoico</i>
Ácido <u>Vaccenico</u>	16:1 (n-7)	Ácido 11- <i>Octadecenoico</i>
Ácido <u>Paullinico</u>	16:1 (n-7)	Ácido 13- <i>Eicosenoico</i>

ES 2 706 493 T3

Nombre común	Nombre del lípido	Nombre químico
Ninguno	22:1 (n-7)	Ácido <i>15-Docosenoico</i>
Ninguno	24:1 (n-7)	Ácido <i>17-Tetracosenoico</i>
Ácido <u>oleico</u>	18:1 (n-9)	Ácido <i>9-octadecenoico</i>
Ácido <u>elaidico</u>	18:1 (n-9)	Ácido (<i>E</i>)- <i>octadec-9-enoico</i>
Ácido <u>gondoico</u>	20:1 (n-9)	Ácido <i>11-eicosenoico</i>
Ácido <u>mead</u>	20:1 (n-9)	Ácido <i>5,8,11-eicosatrienoico</i>
Ácido <u>erucico</u>	22:1 (n-9)	Ácido <i>13-docosenoico</i>
Ácido <u>nervónico</u>	24:1 (n-9)	Ácido <i>15-tetracosenoico</i>
Ácidos linolénicos conjugados (dos dobles enlaces conjugados)		
Ácido ruménico	18:2 (n-7)	Ácido 9Z, 11E-octadeca-9,11-dienoico
	18:2 (n-6)	Ácido 10E, 12Z- octadeca-9,11-dienoico
Ácidos linolénicos conjugados (tres dobles enlaces conjugados)		
Ácido α - caléndico	18:3 (n-6)	Ácido 8E, 10E, 12Z-octadecatienoico
Ácido β -caténdico	18:3 (n-6)	Ácido 8E, 10E, 12E-octadecatienoico
Ácido jacarico	18:3 (n-6)	Ácido 8Z, 10E, 12Z octadecatienoico
Ácido α -eleosteárico	18:3 (n-5)	Ácido 9Z, 11E, 13E -octadeca-9,11, 13-trienoico
Ácido β -eleosteárico	18:3 (n-5)	Ácido 9E, 11E, 13E octadeca-9,11,13-trienoico
Ácido catalpico	18:3 (n-5)	Ácido 9Z, 11Z, 13E octadeca-9,11,13 trienoico
Ácido punísico	18:3 (n-5)	Ácido 9Z, 11E, 13Z -octadeca-9,11,13 trienoico
Otro		
Ácido rumelénico	18:3 (n-3)	Ácido 9E, 11Z, 15E octadeca-9,11,15 trienoico
Ácidos linolénicos conjugados (tres dobles enlaces conjugados)		
Ácido α -parinárico	18:4 (n-3)	Ácido 9E, 11Z, 13Z, 15E-octadeca-9,11,13,15-tetraenoico

Nombre común	Nombre del lípido	Nombre químico
Ácido β -parinámico	18:4 (n-3)	Ácido todo trans -octadeca-9,11,13,15 tetraenoico
Ácido bosseopentaenoico	20:5 (n-6)	Ácido 5Z, 8Z, 10E, 12E, 14Z -eicosanoico
Ácido pinolénico	18:3 (n-6)	Ácido (5z, 9Z, 12Z)-octadeca-5,9,12 -trienoico
Ácido podocárpico	20:3 (n-6)	Ácido (5Z, 11Z, 14Z)- eicosa 5,11,14 -trienoico

Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se conocen comúnmente como ácidos grasos “esenciales” porque el cuerpo humano o animal no puede sintetizarlos y, por lo tanto, deben obtenerse de alimentos u otras fuentes dietéticas. En una realización, el ácido graso omega-3 del componente contraión en un compuesto de Fórmula IA o IB se selecciona del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido alfa-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico (EPA, ácido timnodónico), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodónico), ácido docosahexaenoico (DHA, ácido cervónico), ácido tetracosapentaenoico, 24:5 (n-3), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico), 24: 6 (n-3). En una realización, el ácido graso omega-6 del componente contraión en un compuesto de Fórmula IA o IB se selecciona del grupo que consiste en ácido linoleico (LA), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico (ácido Osbond), ácido tetracosatetraenoico y ácido tetracosapentaenoico, 24: 5 (n-6); y el ácido graso omega-9 del componente contraión en un compuesto de Fórmula IA o IB se selecciona del grupo que consiste en ácido mead, 20: 3(n-9), ácido 5,8, 11 -eicosatrienoico todo-cis. En una realización, el ácido graso omega-9 monoinsaturado se selecciona del grupo que consiste en ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúxico y ácido nervónico.

Se observa que el ácido docosapentaenoico existe como dos análogos separados y cada análogo está en una serie separada de ácidos grasos, ya sea en las series omega-3 u omega-6. Ambos compuestos tienen la misma fórmula empírica y peso molecular, y ambos tienen cinco dobles enlaces todos cis, pero cada uno difiere en la posición que ocupan esos dobles enlaces en el carbono 22, ácido graso de cadena larga. El análogo omega-3 se conoce comúnmente como DPA, ácido docosapentaenoico o ácido clupanodónico y es el ácido todo cis -7, 10, 13, 16, 19-docosapentaenoico. El análogo omega-6 se llama comúnmente ácido de Osbond y químicamente es ácido todo cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico. Por consiguiente, cuando se hace referencia al ácido docosapentaenoico como un ácido graso omega-3 en la presente memoria, se designa el ácido docosapentaenoico-todo cis-7,10,13,16,19 (DPA o ácido clupanodónico), y cuando se hace referencia al ácido docosapentaenoico un ácido graso omega-6 en el presente documento, se entiende ácido 4, 7, 10, 13, 16 docosapentaenoico (ácido Osbond) está destinado.

Mezclas

Los diferentes compuestos de Fórmula I pueden prepararse por separado y luego mezclarse físicamente para formar una composición que comprende una mezcla física de dos o más compuestos de Fórmula I diferentes. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones que comprenden o consisten en una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I diferentes. En diversas realizaciones, la composición puede comprender una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula IA diferentes, dos o más compuestos de Fórmula IB diferentes, dos o más compuestos de Fórmula IC diferentes, o dos o más compuestos diferentes seleccionados de cualquiera de las Fórmulas IA, IB, o IC.

También se divulgan en este documento métodos para elaborar mezclas de compuestos de fórmula IA o IB que utilizan una mezcla de ácidos grasos libres como material de partida. Estos métodos se describen a continuación.

En una realización, una composición de la invención comprende o consiste en una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en la que A y B son ácidos grasos iguales o diferentes. En una realización, A y B se seleccionan independientemente de un ácido graso omega-3, omega-6, omega-7 y omega-9. En una realización, A y B comprenden una mezcla de ácidos grasos omega-3 y omega-6. En una realización, el ácido graso es un ácido graso monoinsaturado de la serie de ácidos grasos omega-9.

En una realización, A y B se seleccionan independientemente de ácidos grasos omega-3 y omega-6. En una realización, los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se seleccionan independientemente de EPA, DHA, DPA, HTA, LA, GLA, DGLA, ALA, SDA, ETE, HTA, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido

tetracosahexaenoico, ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido Osbond y ácido adrenico.

5 En una realización, A y B son ácidos grasos omega-3 iguales o diferentes. En una realización, los ácidos grasos omega-3 se seleccionan independientemente de EPA, DHA y DPA. En una realización, los ácidos grasos omega-3 se seleccionan independientemente de EPA, DHA, DPA, HTA, ALA, SDA, ETE, ETA, HPA, ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. En una realización, el componente contraíón comprende dos ácidos grasos omega-3 que son iguales.

10 En una realización, una composición de la invención que comprende una mezcla de compuestos de Fórmula IA o IB contiene de aproximadamente 50 mg a 6 g de ácidos grasos en el componente de contraíón de ácido graso. En una realización, una dosis unitaria de dicha composición comprende de aproximadamente 50 mg a 6 g, o de aproximadamente 500 mg a 6 g, o al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, o al menos 1 g de ácidos grasos, especialmente o particularmente ácidos grasos poliinsaturados. En una realización, el componente de ácido graso de la composición consiste en al menos el 70%, al menos el 80%, o al menos el 90% en peso de uno o más ácidos grasos poliinsaturados, o de aproximadamente el 20% al 90%, del 30% al 90%, del 40% al 15 90%, del 50% al 90%, del 60% al 90%, o del 70% al 90% en peso de uno o más PUFA. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan de dos o más de EPA, DHA, DPA, ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido linoleico (LA), ácido γ -linolénico (GLA), ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosadienoico, ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido diomogammalinolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA) ácido docosadienoico ácido adrénico, ácido Osbond, ácido palmitoleico, ácido 20 vaccénico, ácido paulínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido mead, ácido erúxico y ácido nervónico. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan de dos o más de EPA, DHA y DPA.

25 En una realización, la invención proporciona una composición que comprende una mezcla de al menos 2, al menos 4, al menos 6 o al menos 8 compuestos de Fórmula IA o IB diferentes. Las composiciones que comprenden mezclas de compuestos de Fórmula IA o IB pueden prepararse, como se describe más adelante, para contener las cantidades deseadas de ácidos grasos para usos particulares. Por ejemplo, las composiciones pueden prepararse para ser relativamente altas en uno o más ácidos grasos particulares. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden de aproximadamente 50 miligramos (mg) a aproximadamente 6 gramos (g) de ácidos grasos en forma del componente de contraíón de ácido graso de los compuestos de Fórmula IA o IB en la composición.

30 En una realización, la invención proporciona una composición preparada a partir de una mezcla de ácidos grasos libres que contienen dos o más ácidos grasos seleccionados de EPA, DHA y DPA, estando presentes las cantidades de EPA, DHA y DPA en aproximadamente la misma proporción para cada uno tanto en la combinación de partida de ácidos grasos libres como en la composición final. En una realización, los ácidos grasos adicionales están presentes en la combinación de partida en cantidades menores y la cantidad de EPA, DHA y/o DPA juntos constituyen al menos 35 el 50%, al menos el 70% o al menos el 90% de los ácidos grasos libres presentes en la combinación y proporcionalmente en las mismas cantidades en la composición final.

40 En una realización, la invención proporciona una composición preparada a partir de una mezcla de ácidos grasos libres que contienen EPA y DHA, y el EPA y DHA están presentes en aproximadamente la misma relación entre sí tanto en la mezcla de partida de ácidos grasos libres como en la composición final. En una realización, los ácidos grasos adicionales están presentes en la combinación de partida en cantidades menores y la cantidad de EPA y DHA juntas constituyen al menos el 50%, al menos el 70%, o al menos el 90% de los ácidos grasos libres presentes en la combinación y proporcionalmente las mismas cantidades en la composición final.

45 En una realización, la cantidad de EPA en una composición de la invención varía de 10 a 80% en peso, basado en el peso total del componente de contraíón de ácido graso de la composición. En una realización, la cantidad de DHA en una composición de la invención varía de 10 a 80% en peso, basado en el peso total del componente de contraíón de ácido graso de la composición. De acuerdo con cada una de estas realizaciones, el resto del porcentaje en peso del componente de contraíón de ácido graso comprende otros ácidos grasos que estaban presentes en cantidades menores en la mezcla de partida de ácidos grasos libres. En una realización, el resto del porcentaje en peso consiste en una mezcla de dos o más ácidos grasos diferentes de la serie omega-3, la serie omega-6, la serie omega-7 o la 50 serie omega-9, y sus combinaciones. Por ejemplo, el resto del porcentaje en peso puede consistir en cualquier combinación de los ácidos grasos enumerados en la Tabla 1. En una realización, el resto del porcentaje en peso consiste en una mezcla de dos o más ácidos grasos diferentes seleccionados del grupo que consiste en DPA, HTA, ALA, SDA, ETE, ETA, HPA, ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico.

55 En una realización, los ácidos grasos libres en la mezcla de partida o en el componente de contraíón de ácido graso de una composición descrita en el presente documento comprenden dos o más ácidos grasos diferentes de entre los ácidos grasos enumerados en la Tabla 1, y combinaciones de los mismos.

Propiedades físicas

5 En general, los compuestos y composiciones de la invención proporcionan una forma física y químicamente estable de las moléculas que comprenden el componente contraíón. Físicamente, los compuestos y composiciones de la invención son sustancias sólidas, de flujo libre, adecuadas para la formulación en formas de dosificación sólidas tales como polvos, tabletas, cápsulas o comprimidos. El carácter sólido y de libre flujo de las composiciones de la invención también proporciona facilidad de su formulación en mezcla física entre sí y con otros agentes activos en la misma forma de dosificación sólida. En una realización, la forma de dosificación sólida está adaptada para administración oral.

10 Los compuestos de Fórmula I generalmente poseen una estabilidad química y física superior del componente de contraíón, por ejemplo, en comparación con la forma libre de las moléculas de contraíón. Por ejemplo, en las realizaciones de Fórmula I en las que A o B, o ambos, es un ácido graso (Fórmula IA e IB), el componente de ácido graso tiene una estabilidad química superior en comparación con las formulaciones de ácido graso basadas en la forma de aceite del ácido graso, por ejemplo, los ácidos grasos libres o las formas de éster etílico o éster de glicerilo de los ácidos grasos. Dado que los compuestos de Fórmula IA e IB, y las composiciones que comprenden los mismos o mezclas de los mismos, se describen aquí son sólidos (no aceites) y son muy estables contra la degradación oxidativa del componente de ácido graso, particularmente cuando se comparan con el ácido graso libre o formas de ésteres de ácidos grasos de los ácidos grasos, que son altamente susceptibles a la degradación oxidativa en sus formas líquidas y, en consecuencia, tienden a degradarse cuando se exponen al aire o la humedad. En contraste, los compuestos de Fórmula IA e IB, y las composiciones que comprenden los mismos o mezclas de los mismos, son, por ejemplo, relativamente más estables al aire, oxígeno y humedad en comparación con los compuestos y composiciones que comprenden los ácidos grasos libres o el éster etílico o formas de éster de glicerilo de los ácidos grasos. Esto se evidencia, por ejemplo, por ningún cambio significativo en las propiedades físicas, como las características del flujo, o en las propiedades químicas, según lo medido por espectroscopía de RMN, después de los días de almacenamiento en un vial abierto a temperatura ambiente y humedad estándar, por ejemplo, luego de aproximadamente 7 a 14 días o hasta 30, hasta 60 o hasta 90 días de almacenamiento.

25 Los compuestos de Fórmula I también pueden proporcionar una biodisponibilidad mejorada del componente contraíónico en comparación con otras formas de dosificación de las moléculas que comprenden el componente contraíón. Por ejemplo, cuando el componente contraíón comprende o consiste en moléculas de ácidos grasos, la biodisponibilidad de las moléculas de ácidos grasos aumenta en comparación con, por ejemplo, los ácidos grasos libres y los ésteres de los ácidos grasos.

30 Los compuestos de Fórmula I también pueden proporcionar propiedades farmacocinéticas más favorables del componente contraíónico en comparación con las propiedades farmacocinéticas de otras formas de dosificación de las moléculas que comprenden el componente contraíón. La farmacocinética ventajosa de los compuestos de Fórmula I se relaciona, en parte, con su propiedad ventajosa de disociarse completamente en sus especies iónicas componentes (por ejemplo, las formas iónicas del componente metálico, el componente de aminoácido y el componente contraíónico) después de la inmersión en medios acuosos a pH bajo (como fluido gástrico o gastrointestinal, por ejemplo, dentro de un rango de pH de aproximadamente 6.0 a menos de 1.0). En general, los compuestos de Fórmula I son escasamente solubles o casi insolubles en agua a pH fisiológico y también son insolubles en la mayoría de los solventes orgánicos. Sin embargo, son solubles en medios ácidos acuosos donde el pH es de aproximadamente 6 o menos. De este modo, cuando un compuesto de la invención se sumerge en medios acuosos de pH bajo, el componente de contraíón se disocia en su forma iónica, por ejemplo, para los compuestos de Fórmula IA e IB, las formas iónicas de los ácidos grasos libres. Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles para administrar el componente contraíón, tal como ácidos grasos, en su forma iónica, a un sujeto humano o animal.

Los compuestos de Fórmula I también pueden proporcionar una alta biodisponibilidad del componente mineral al permitir su absorción eficiente en el tracto gastrointestinal.

45 Los compuestos de la invención también pueden proporcionar un aumento de la solubilidad en agua y/o la estabilidad de una molécula del componente contraíónico en comparación con la propia molécula. En una realización, los compuestos de la invención permiten el suministro sistémico de cantidades más altas de una molécula poco soluble en agua en el componente de contraíón, cuando se administra a un sujeto, por ejemplo, por vía oral, en comparación con la propia molécula. En algunas realizaciones, la molécula del componente contraíón también tiene una biodisponibilidad aumentada cuando se administra por vía oral, en comparación con la propia molécula.

Composiciones

La invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC, y composiciones que comprenden mezclas de dos o más compuestos de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC diferentes.

55 En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y composiciones que comprenden mezclas de dos o más compuestos de Fórmula I diferentes.

En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula IA y composiciones que comprenden mezclas de dos o más compuestos de Fórmula IA diferentes.

En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula IB y composiciones que comprenden mezclas de dos o más compuestos de Fórmula IB diferentes.

- 5 En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula IC y composiciones que comprenden mezclas de dos o más compuestos de Fórmula IC diferentes.

La composición puede formularse como una forma de dosificación sólida seleccionada de un polvo, tableta, cápsula o comprimido. En una realización, la forma de dosificación sólida está adaptada para administración oral. En una realización, la forma de dosificación sólida se adapta para el suministro una vez al día. En otra realización, la forma de dosificación sólida se adapta para el suministro dos veces al día. En una realización, la forma de dosificación es una forma de dosificación oral. La forma de dosificación oral puede estar en forma de un sólido, como una tableta, una cápsula que contiene partículas, líquidos o polvos, una pastilla (incluida la que contiene líquido), una goma o un gel, o en forma de líquido. En una realización, la composición farmacéutica de la invención se formula como un gel o crema adecuada para administración tópica. En una realización, la forma de dosificación es una forma de dosificación oral sólida.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica y el vehículo es aceptable para la administración a seres humanos o animales no humanos, como se describe con más detalle a continuación.

En una realización, la composición es un suplemento o aditivo dietético y el vehículo es aceptable para la administración a seres humanos o animales no humanos, como se describe con más detalle a continuación.

- 20 Una composición de la invención puede estar en forma de una dosis unitaria. La dosis unitaria puede estar, por ejemplo, en forma de tableta o cápsula. En una realización, la composición comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula IA o IB diferentes. En una realización, una dosis unitaria de la composición contiene de aproximadamente 0.05 g a 12 g de ácidos grasos totales. En una realización, la dosis unitaria contiene de aproximadamente 0.05 g, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, o 6 g de ácidos grasos totales.

- 25 Los compuestos descritos aquí pueden formularse solos o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales (API) o agentes biológicamente activos. En una realización, un compuesto descrito aquí se formula con una o más API adicionales o agentes biológicamente activos en una única forma de dosificación, preferiblemente una forma de dosificación sólida.

- 30 Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y excipientes que componen la composición, la composición puede ser adecuada para uso farmacéutico o veterinario, o para usar un aditivo o suplemento dietético, o cualquier combinación de estos usos. Las diversas composiciones se analizan en las siguientes secciones como "composiciones farmacéuticas" y "aditivos y suplementos", pero estos términos no pretenden ser limitativos, solo descriptivos.

- 35 Las composiciones de la invención se pueden formular usando uno o más excipientes o vehículos adecuados. Un excipiente o vehículo adecuado es uno adecuado para uso humano o animal. El término "excipiente" se refiere a un aditivo que sirve para algún propósito en la composición que no sea un vehículo, por ejemplo, como estabilizador, agente de enmascaramiento del sabor (por ejemplo, un edulcorante), agente solubilizante o agente de suspensión. A menudo, un portador tendrá un doble propósito como un portador o diluyente simple y un excipiente. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir portadores. Los ejemplos no limitantes de excipientes para uso en las composiciones de la invención incluyen líquidos estériles, agua, solución salina tamponada, etanol, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), aceites, detergentes, agentes de suspensión, carbohidratos (por ejemplo, glucosa, lactosa, sacarosa o dextrano), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o glutatión), agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular y mezclas adecuadas de los mismos.

- 45 Un excipiente o vehículo adecuado es típicamente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en animales o seres humanos (o ambos). El término "farmacéuticamente aceptable" indica la aprobación por parte de una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que figura en la Farmacopea de los EE. UU. U otra farmacopea generalmente reconocida como la Farmacopea Europea, para uso en animales, y más particularmente en humanos. En el contexto de las composiciones farmacéuticas de la invención, un "portador" se refiere, por ejemplo, a un disolvente, un diluyente o vehículo con el que se formula la sal iónica de la invención para el suministro. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables para uso en las composiciones de la invención incluyen, sin limitación, líquidos estériles acuosos y no acuosos, agua, solución salina tamponada, etanol, polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), y aceites, para formas de dosificación líquidas; o carbohidratos (por ejemplo, glucosa, lactosa, sacarosa o dextrano) para formas de dosificación sólidas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en cualquier forma adecuada y para cualquier vía de administración deseada adecuada. Típicamente, la forma de dosificación está determinada al menos en parte por la vía de administración prevista.

5 En una realización, la forma de dosificación es un líquido adecuado para la administración al ojo. La formulación puede ser una solución, suspensión o gel adecuado para la administración ocular, por ejemplo, adecuado para la administración tópica en el ojo, también denominada formulación oftálmica.

10 En una realización, la formulación oftálmica es una formulación acuosa. En una realización, la formulación oftálmica comprende uno o más de glicerina, hipromelosa, propilenglicol o polietilenglicol. En una realización, la formulación oftálmica comprende además uno o más de polisorbato 80, copolímero de carbómero tipo A, agua purificada, hidróxido de sodio, ácido ascórbico, cloruro de benzalconio, ácido bórico, dextrosa, fosfato de disodio, glicina, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, borato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, edetato disódico, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, aminometilpropanol, hidroxipropil guar, policuaturnio-I o sorbitol.

15 En una realización, la formulación oftálmica comprende uno o más de tensioactivos, agentes de tonicidad, tampones, conservantes, codisolventes y agentes de formación de viscosidad. Se pueden emplear diversos agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferiblemente a la de lágrimas naturales para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, dextrosa y/o manitol se pueden agregar a la composición para aproximar la tonicidad fisiológica. Preferiblemente, el agente de tonicidad está presente en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad aceptable oftálmicamente (generalmente alrededor de 150-450 mOsm, preferiblemente 250-350 mOsm). Se puede agregar un sistema de tampón apropiado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) a las composiciones para prevenir la variación del pH en condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, dependiendo del agente empleado. Preferiblemente, sin embargo, el tampón se elegirá para mantener un pH objetivo dentro del intervalo de pH 6-7.5.

25 Las composiciones formuladas para el tratamiento de enfermedades y trastornos del tipo de ojo seco también pueden comprender portadores acuosos diseñados para proporcionar un alivio inmediato a corto plazo de las condiciones del tipo de ojo seco. Dichos portadores pueden formularse como portadores de fosfolípidos o portadores de lágrimas artificiales, o mezclas de ambos. Como se usa en el presente documento, "portador de fosfolípidos" y "portador de lágrimas artificiales" se refiere a composiciones acuosas que: (i) comprenden uno o más fosfolípidos (en el caso de portadores de fosfolípidos) u otros compuestos, que lubrican, "húmedos", se aproximan a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayuda en la acumulación natural de lágrimas, o proporciona un alivio temporal de los síntomas y condiciones del ojo seco en la administración ocular; (ii) son seguros; y (iii) proporcionarán el vehículo de administración apropiado para la administración tópica de una cantidad eficaz de una o más de las sales de ácidos grasos de la invención.

35 Los ejemplos de composiciones de lágrimas artificiales útiles como portadores de lágrimas artificiales incluyen, pero no están limitados a, productos comerciales, como Tears Naturale™, Tears Naturale n™, Tears Naturale Free™ y Bion Tears™. (Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Texas). Los ejemplos de formulaciones de portadores de fosfolípidos incluyen los divulgados en las patentes de EE.UU. Nos. 4,804,539 (Guo et al.), 4,883,658 (Holly), 4,914,088 (Glonek), 5,075, 104 (Gressel et al.), 5,278, 151 (Korb et al.), 5,294,607 (Glonek et al.), 5,371, 108 (Korb et al.), 5,578,586 (Gionek et al.); ellos divulgan composiciones de fosfolípidos útiles como portadores de fosfolípidos de la presente invención.

40 Otros compuestos diseñados para lubricar, "humedecer", aproximarse a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayudar en la acumulación natural de lágrimas, o proporcionar un alivio temporal de los síntomas y condiciones del ojo seco en la administración ocular, son conocidos en la técnica. Dichos compuestos pueden aumentar la viscosidad de la composición e incluyen, pero no se limitan a: polioles monoméricos, tales como, glicerol, propilenglicol, etilenglicol; polioles poliméricos, tales como, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), carboxi metilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa ("HPC"), dextranos, tales como, dextrano 70; proteínas solubles en agua, tales como gelatina; y polímeros de vinilo, tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, povidona y carbómeros, tales como carbómero 934P, carbómero 941, carbómero 940, carbómero 974P.

50 Los ejemplos de agentes mejoradores de la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico. En general, el portador de fosfolípidos o lágrimas artificiales exhibirán una viscosidad de 1 a 400 centipoises ("cps"). Los productos oftálmicos tópicos se envasan típicamente en forma multidosis. Se pueden requerir conservantes para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato disódico, ácido sórbico, policuaturnario-1, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos conservantes se emplean normalmente a un nivel de 0.001 a 1.0% p/v. Las composiciones de dosis unitarias de la presente invención serán estériles, pero típicamente no conservadas. Tales composiciones, por lo tanto, generalmente no contendrán conservantes.

Otros agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

5 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

10 Una lente de contacto puede usarse opcionalmente para permitir la extravasación de sustancia vasoactiva durante un período de tiempo más prolongado. Las sustancias vasoactivas como la trombina y el tromboxano A pueden inducir aún más el aumento del volumen de lágrimas a través de la vasoconstricción venular y el aumento de la perfusión a través de microvasos lacrimales, lagrimales accesorios y de superficie; donde el aumento de las aberturas endoteliales paracelulares que aumentan la permeabilidad capilar puede mejorar aún más este beneficio.

15 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos.

Composiciones farmacéuticas

20 En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, Fórmula IA, Fórmula IB o Fórmula IC, o una mezcla de los mismos, y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende una composición de la invención en mezcla física con uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales (API). En una realización, el uno o más API adicionales es un agente antihiperlipidémico, un agente antidiabético, un agente antiepiléptico o un agente antiinflamatorio. En una realización, el API es un agente antihiperlipidémico o un agente antidiabético. En una realización, el agente antihiperlipidémico se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la enzima HMG CoA (por ejemplo, una estatina), un inhibidor de la absorción de colesterol y un inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol esterasa (CETP). En una realización, el agente antihiperlipidémico es una estatina. En una realización, la estatina se selecciona del grupo que consiste en atorvastatina, risuvostatina, simvastatina, pravastatina y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. En una realización, la estatina está presente en una cantidad que varía de 5 mg a 100 mg. En una realización, la estatina es pravastatina. En una realización, el agente antihiperlipidémico es un inhibidor de la absorción de colesterol. En una realización, el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe, también conocido como Zetia. En una realización, el agente antihiperlipidémico es un inhibidor de CETP. En una realización, el inhibidor de la CETP es anacetrapib, o un hidrato, o solvato del mismo.

35 En una realización, la composición es una composición farmacéutica eficaz para disminuir los triglicéridos séricos elevados en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, el sujeto es un sujeto humano que tiene hipertrigliceridemia grave. En una realización, el sujeto es un sujeto humano que tiene hipertrigliceridemia no grave.

40 En una realización, la composición es una composición farmacéutica eficaz para tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en un metabolismo anormal de la glucosa que se manifiesta en la diabetes o prediabetes, un metabolismo anormal de los lípidos que se manifiesta como hipertrigliceridemia, es decir, triglicéridos elevados, dislipidemia mixta, hígado graso, y el metabolismo anormal de la glucosa y los lípidos se manifiesta en la obesidad en uno. En una realización, una composición de la invención se usa en un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de diabetes, prediabetes, hipertrigliceridemia, dislipidemia, hígado graso y obesidad. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de cualquiera de los anteriores.

50 En una realización, la composición es una composición farmacéutica eficaz para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en artritis, síndrome del intestino irritable, fibrilación auricular, trastornos de la inflamación oftálmica, síndrome del ojo seco, lesión cerebral traumática, poliposis adenomatosa familiar, poliposis adenomatosa esporádica, epilepsia, síndrome epiléptico, enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula IC, una mezcla de compuestos de Fórmula IC.

En una realización, la composición es una composición farmacéutica eficaz para tratar o controlar el dolor en un sujeto. En una realización, el dolor es dolor neuropático o dolor nociceptivo. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula IB o IC, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, una mezcla de compuestos de Fórmula IC, o mezclas de cualquiera de los anteriores.

- 5 Los compuestos particulares para uso en el tratamiento de las diversas enfermedades y trastornos mencionados aquí se describen con más detalle a continuación.

Composiciones no farmacéuticas

10 Las composiciones de la invención también pueden formularse con uno o más agentes no farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes biológicamente activos beneficiosos, como un nutriente o compuestos nutracéuticos, que incluyen, por ejemplo, vitaminas, minerales, extractos botánicos, etc., en la misma forma de dosificación, junto con cualquier excipiente o vehículo adecuado. En una realización, el uno o más agentes biológicamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en una vitamina, un mineral, un aminoácido, un carbohidrato, un antioxidante, un flavonoide, un carotenoide, un fitosterol, una hierba, una enzima, un extracto o concentrado botánico, y un compuesto botánico. En una realización, el uno o más agentes biológicamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en vitamina A, vitamina B1, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, calcio, carnitina, cromo condroitina, coenzima Q10 (ubiquinona), folato, glucosamina, metafolina, riboflavina, biotina, yodo, hierro, magnesio, selenio, tiamina y zinc. En una realización, el uno o más agentes biológicamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en coenzima Q10, L-carnitina, un antioxidante, un fitosterol y un flavonoide. En una realización, el antioxidante es un polifenol. En una realización, el polifenol se selecciona de lycopeno, resveratrol y epigallocatequina galato.

25 En una realización, A o B, o ambos son útiles como un suplemento dietético o aditivo nutracéutico. Por ejemplo, se sabe que los ácidos grasos, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de las series omega-3, omega-6, omega-7 y omega-9 son conocidos por ser útiles en este contexto. Por lo tanto, la invención también proporciona un compuesto de Fórmula I formulado como un aditivo o suplemento nutracéutico, ya sea solo o en combinación con uno o más aditivos o suplementos y cualquier excipiente adecuado. En una realización, el aditivo o suplemento nutracéutico está en forma de un polvo. En una realización, el aditivo o suplemento nutracéutico está en forma de un líquido. En una realización, el aditivo o suplemento nutracéutico está en forma de enjuague bucal, dentífrico, goma de mascar, caramelo, tableta, cápsula, aspersión bucal o película.

30 En una realización, el aditivo nutracéutico forma parte de un producto alimenticio o bebida adecuado para el consumo humano. No existe una limitación específica sobre los alimentos/bebidas a los que se puede incorporar un aditivo nutracéutico de la invención. Los ejemplos de dichos alimentos/bebidas incluyen alimentos procesados a base de carne, carne de ave, pescado/mariscos y similares; sopa; condimentos que incluyen edulcorantes y similares; condimentos de arroz; alimentos instantáneos comidas congeladas; aperitivos; diversos tipos de alimentos funcionales tales como suplementos, bebidas nutricionales y similares; comidas enlatadas; productos lácteos; productos de confitería tales como goma de mascar, caramelos, caramelos de goma, chocolate, dulces horneados y similares; helado; bebidas no alcohólicas tales como té, café, cacao, zumo de frutas, bebida deportiva, bebida carbonatada, bebida vegetal y similares; licores; leche de soja; bebidas de bacterias del ácido láctico; y jugo de clorofila.

40 La cantidad del aditivo nutracéutico de la invención incorporado en el alimento o bebida varía de acuerdo con el tipo de alimento o bebida y la cantidad con la que se desea complementar una dieta con uno o más ácidos grasos omega-3. En una realización, el aditivo nutracéutico se incorpora al alimento o bebida para proporcionar una cantidad del ácido graso omega-3 que es de aproximadamente 0.000001 a 20% en peso, basado en el peso total del producto alimenticio o bebida, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0.00001 a 10% en peso.

Métodos de elaboración

45 La presente invención se basa en parte en el descubrimiento por parte del solicitante de un proceso único para preparar una sal de aminoácido mineral de un agente biológicamente activo que es eficaz para proporcionar el agente activo en una forma física que tiene propiedades superiores, por ejemplo, productos químicos mejorados y/o estabilidad física y/o mejor biodisponibilidad en comparación con las formas libres (u otras formas de sal) del agente activo. Por ejemplo, en una realización, el agente biológicamente activo es un ácido graso y las sales de ácido graso de aminoácido mineral de la invención son eficaces para transformar un líquido aceitoso de, por ejemplo, ácidos grasos libres, en un sólido de flujo libre que es más físicamente y químicamente estables que los propios ácidos grasos libres, y también muestra una biodisponibilidad mejorada del ácido graso en comparación con los propios ácidos grasos libres, así como en comparación con las formas de éster etílico o éster de glicerilo de los ácidos grasos.

55 Los compuestos de Fórmula I se preparan haciendo reaccionar un catión metálico (M) con un aminoácido (o mezcla de dos o más aminoácidos diferentes) en una relación molar de 1: 2 para producir un complejo de aminoácidos minerales (quelato) en el que los aminoácidos se complejan alrededor del catión metálico en una proporción de 2: 1

de aminoácido a metal. Los aminoácidos utilizados para formar los compuestos de Fórmula I pueden ser cualquier aminoácido natural o no natural, o combinaciones de los mismos, siempre que los aminoácidos contengan al menos una función básica disponible para reaccionar con la molécula de contraíón o moléculas después de que se haya formado el complejo de aminoácidos minerales. Para formar los compuestos de Fórmula 1, el complejo de aminoácidos minerales se hace reaccionar con la molécula o moléculas de contraíón que formarán el componente de contraíón. En una realización, el componente contraíón consiste en una o dos moléculas seleccionadas independientemente de una molécula de ácido graso y una molécula de ácido no graso. En una realización, la molécula de ácido no graso se selecciona de la molécula de ácido no graso se selecciona de ácido metanosulfónico, niacina, difluorometilornitina (también denominada eflornitina), incluidas sus formas ópticas (por ejemplo, D, L y mezclas racémicas), ácido lipoico, incluidas sus formas ópticas (por ejemplo, D, L y mezclas racémicas), gabapentina, pre-gabalin, indometacina, sulindac, ibuprofeno, naproxeno, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilsalicílico y meloxicam. En una realización, la molécula se selecciona de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico y salicilsalicílico. En una realización, la molécula de ácido no graso es un agente terapéutico.

Una composición que comprende una mezcla de compuestos de Fórmula IA o IB, (A y B son cada uno un ácido graso, o al menos uno de A o B es un ácido graso) puede prepararse haciendo reaccionar el complejo de aminoácidos minerales con, por ejemplo, una mezcla de dos o más ácidos grasos libres diferentes en, por ejemplo, una relación molar 1: 2 para formar una composición que comprende una mezcla de diferentes compuestos de Fórmula I, cada uno con contraíones de ácidos grasos, A y B, que pueden ser iguales o diferente en cualquier compuesto particular de la composición. Las cantidades relativas de los diferentes ácidos grasos entre sí en la composición generalmente serán aproximadamente iguales a sus cantidades relativas entre sí en la mezcla de partida de ácidos grasos libres. Cuando el material de partida es una mezcla de ácidos grasos libres, la composición sólida retiene las mismas cantidades relativas de ácidos grasos que estaban presentes en la mezcla original (los términos "mezcla" y "combinación" se usan de manera intercambiable en este documento). Como se describe con más detalle a continuación, la invención también proporciona métodos que pueden usarse para producir una composición de polvo de flujo libre que comprende una mezcla de ácidos grasos que tienen cualquier relación deseada de dos o más ácidos grasos diferentes entre sí. Un compuesto "puro" de Fórmula IA también se puede preparar haciendo reaccionar el complejo de aminoácidos minerales con un solo ácido graso libre, en lugar de una combinación de diferentes ácidos grasos libres, para producir un compuesto en el que A y B sean iguales. Usando este proceso, se pueden producir diferentes compuestos de Fórmula IA (por ejemplo, tener un componente de ácido graso diferente donde A y B son iguales) y luego mezclarse para formar una composición que tenga cantidades precisas de los diferentes ácidos grasos en el componente de contraíón.

Las composiciones pueden ser mono- o bis-sales de los ácidos grasos con el complejo de aminoácidos minerales. Preferiblemente, son bis sales, lo que significa que A y B de Fórmula I están presentes en la composición. Si una sola especie de complejo de aminoácidos minerales reacciona con la mezcla de ácidos grasos libres, la mezcla resultante de los compuestos de Fórmula IA tendrá cada uno el mismo componente peptídico y componente metálico y diferirá solo en sus componentes contraíónicos, es decir, en los ácidos grasos, A y B de Fórmula IA. En una realización, el complejo de aminoácidos minerales se selecciona de diarginato de magnesio, diarginato de calcio, diarginato de zinc, di-lisinato de magnesio, di-lisinato de calcio y di-lisinato de zinc. En una realización, la mezcla de ácidos grasos libres comprende al menos dos, al menos cuatro, al menos 6 o al menos 8 ácidos grasos seleccionados del grupo que consiste en ácidos grasos mono, di y poliinsaturados, y combinaciones de los mismos. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en EPA, DHA, DPA, ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido linoleico (LA), ácido g-linolénico (GLA), ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosadienoico, ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido diomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido Osbond, ácido palmitoleico, ácido vaccenico, ácido paulínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido mead, ácido erúxico y ácido nervónico.

La mezcla de partida de ácidos grasos libres para uso en la fabricación de las composiciones de la invención puede derivar de fuentes naturales tales como aceite de pescado, aceite de semilla, aceite de krill, aceites microbianos; ésteres de aceite de pescado, aceite de semilla, aceite de krill, aceite de huevo, algas marinas, aceites de calamar, aceite de nuez, aceite de semilla comestible, aceite de semilla de salvia, aceite de algas, aceite de linaza, aceite de Sacha Inchi, aceite de Echium, aceite de cáñamo, aceites microbianos; o triglicéridos resultantes de la reesterificación de ésteres purificados de aceite de pescado, aceite de semilla, aceite de krill o aceites microbianos.

La mezcla de partida de ácidos grasos libres para usar en la fabricación de las composiciones de la invención también se puede obtener de fuentes comerciales, en las cuales el aceite natural crudo, o sus ésteres y productos reesterificados, se han saponificado, o en algunos casos se han mejorado con ácidos grasos como el DHA o EPA. Las fuentes adecuadas de mezclas de ácidos grasos libres para usar como materiales de partida en la fabricación de las composiciones de la invención incluyen, sin limitación, combinaciones de ácidos grasos libres disponibles en BASF SE (Alemania), Croda International plc (Reino Unido), Epax Norway AS (Noruega), KD-Pharma Bexbach GmbH (Alemania), Nippon Suisan Kaisha, Ltd. (Japón), KinOmega Biopharm Inc. (China), Chemport Inc. (Corea), Wuxi Xunda Marine Biological Products Co., Ltd. (China), Naturmega S.A. (Colombia) y Omega Protein Corp. (ESTADOS

UNIDOS). El experto en la materia conocerá otras fuentes comerciales de ácidos grasos y mezclas de ácidos grasos y se pueden usar como materiales de partida para elaborar las composiciones descritas aquí. También se pueden usar combinaciones de ácidos grasos libres de múltiples fuentes, por ejemplo, para crear una mezcla personalizada de ácidos grasos libres. Es importante destacar que cualquier mezcla de partida de ácidos grasos libres, ya sea derivada de fuentes naturales o comerciales, o una combinación de los mismos, se puede usar para hacer las composiciones de la invención. En ciertas realizaciones, la mezcla se selecciona o crea con el fin de lograr cantidades predeterminadas de ácidos grasos particulares en las composiciones de la invención. Por ejemplo, para producir una mezcla que sea alta en uno o más ácidos grasos particulares.

Preferiblemente, los ácidos grasos que comprenden la mezcla para preparar las composiciones descritas en este documento son ácidos grasos poliinsaturados (también denominados "PUFA"). El término ácidos grasos poliinsaturados como se usa en la presente divulgación puede referirse colectivamente a ácidos grasos mono, di y poliinsaturados. Un ácido graso poliinsaturado de, por ejemplo, la serie omega-3, también se puede denominar indistintamente como un "ácido graso omega-3", y se puede aplicar una terminología similar a otras series, como el omega-6, omega 7, y series omega-9. Los ejemplos no limitantes de los ácidos grasos que pueden comprender la mezcla de ácidos grasos libres utilizados para elaborar las composiciones de la invención, y por lo tanto que también formarán el componente de contraíón de ácidos grasos de esas composiciones, se enumeran en la Tabla 1.

Preferiblemente, para uso en la fabricación de las composiciones descritas aquí, la combinación de partida de ácidos grasos libres es de alta pureza con respecto a una o más clases particulares de ácidos grasos, por ejemplo, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, ácidos grasos omega-7, ácidos grasos omega-9, o una mezcla de cualquiera de los anteriores. En una realización, la mezcla de partida es de alta pureza con respecto a los ácidos grasos omega-3, por ejemplo, del 60% al 99% de ácido graso omega-3, preferiblemente del 70% al 99%, del 80% al 99%, o superior al 95%. de ácidos grasos omega-3. La mezcla de partida también es preferiblemente sustancialmente libre o contiene cantidades mínimas de impurezas tales como impurezas oxidativas, dioxinas y furanos, metales pesados como arsénico, cadmio, plomo y mercurio, hidrocarburos poliaromáticos, bifenilos policlorados (PCB) y PCB similares a dioxinas.

Como se discutió anteriormente, además de las mezclas de ácidos grasos libres disponibles en el mercado, o aquellas que pueden obtenerse a través de procesos de purificación específicos, o de procesos microbianos, se puede crear una mezcla personalizada de ácidos grasos libres para usar en la fabricación de composiciones de la invención. En general, cualquier mezcla puede elegirse para proporcionar las proporciones deseadas de ácidos grasos en las composiciones resultantes porque las composiciones retendrán las mismas cantidades relativas de ácidos grasos que estaban presentes en la mezcla de partida. Por lo tanto, la cantidad proporcional de un ácido graso particular (o ácidos grasos) en el componente de contraíón de las composiciones descritas aquí se puede ajustar ajustando su cantidad en la mezcla inicial de ácidos grasos libres, o eligiendo una mezcla que tenga la cantidad proporcional deseada de uno o más ácidos grasos particulares. Por ejemplo, una mezcla de partida de ácidos grasos libres que consiste en ácido graso A y ácido graso B en una proporción de 3: 1, respectivamente, produciría una composición de la invención que también comprende ácido graso A y ácido graso B en proporcionalmente las mismas cantidades de 3: 1. Por lo tanto, las cantidades relativas (descritas como porcentajes o relaciones en peso) de los diferentes ácidos grasos libres en la mezcla de partida determinarán las cantidades relativas de aquellos ácidos grasos que constituyen el componente de contraíón de la composición resultante. En una realización, la mezcla de partida se elige de modo que las cantidades relativas de EPA y DHA sean más altas que otros ácidos grasos en la mezcla. En una realización, la cantidad de EPA y DHA en la mezcla inicial de ácidos grasos es de 10:80 a 80: 10, con el resto compuesto de otros ácidos grasos de la serie omega-3, como DPA, HTA, ALA, SDA, ETE, ETA, HPA, ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico, la serie omega 6, 7 y/o 9 (véase, por ejemplo, la Tabla 1).

También se divulgan métodos para fabricar las composiciones descritas en el presente documento, los métodos que comprenden la formación de un quelato de aminoácido de un aminoácido y un metal divalente seguido de reacción del quelato de aminoácido con una mezcla de ácidos grasos libres. En una realización, el quelato de aminoácido se selecciona de diarginato de magnesio, diarginato de calcio, diarginato de zinc, di-lisinato de magnesio, dilisinato de calcio y dilisinato de zinc. En una realización, el aminoácido quelato es diarginato de magnesio. En una realización, la mezcla de ácidos grasos libres comprende dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más ácidos grasos. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan entre ácidos grasos mono, di y poliinsaturados, y combinaciones de los mismos. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan de ácidos grasos omega-3, omega-6, omega-7 y omega-9, y combinaciones de los mismos. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan entre ácidos grasos omega-3 y omega-6, y combinaciones de los mismos. En una realización, los ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido caléndico, ácido eicosadienoico, DGLA, AA; ácido docosadienoico, ácido adrénico, ácido Osbond, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paullínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido mead, ácido erúxico y ácido nervónico.

En una realización, el método comprende formar un quelato de aminoácido de un aminoácido y un metal divalente seguido de reacción del quelato de aminoácido con una mezcla de ácidos grasos libres de omega-3. En una realización, el quelato de aminoácido se selecciona de diarginato de magnesio, diarginato de calcio, diarginato de zinc, di-lisinato de magnesio, di-lisinato de calcio y di-lisinato de zinc. En una realización, el aminoácido quelato es diarginato de magnesio. En una realización, la mezcla de ácidos grasos omega-3 comprende dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis o más de EPA, DHA, DPA, HTA, ALA, SDA, ETE, ETA, HPA, ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. En una realización, el mineral se selecciona de magnesio (Mg²⁺), calcio (Ca²⁺) o zinc (Zn²⁺).

Compuestos para uso en métodos de tratamiento

10 Las composiciones de la invención son útiles en métodos de tratamiento de diversas enfermedades y trastornos que responden al tratamiento con las moléculas que forman el componente de contraión de un compuesto de Fórmula I, o mezclas de los mismos. Además, las composiciones de la invención pueden tener usos no farmacéuticos, por ejemplo, como suplementos dietéticos o aditivos. Estos usos se describen con más detalle a continuación.

15 En una realización, cuando el compuesto es de Fórmula IA o IB, los métodos se refieren a enfermedades y trastornos que responden al tratamiento con ácidos grasos, especialmente ácidos grasos poliinsaturados, y particularmente ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3, omega-6, omega-7, y omega-9. Los métodos relacionados con enfermedades o trastornos que responden al tratamiento con ácidos grasos, que se analizan más detalladamente a continuación, abarcan el uso de compuestos de Fórmula IA e IB, y composiciones que comprenden mezclas de los compuestos de Fórmula IA, mezclas de los compuestos de Fórmula IB, o mezclas de ambos IA e IB.

20 De acuerdo con cualquiera de las siguientes realizaciones (incluyendo usos tanto farmacéuticos como no farmacéuticos) que tienen un resto de ácido graso en el componente de contraión, A y B pueden seleccionarse cada uno independientemente de un ácido graso de la serie omega-3, omega 6, omega-7, u omega-9, que incluyen cualquiera de los ácidos grasos expuestos en la Tabla 1, y combinaciones de los mismos, como se describió anteriormente. En una realización, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, o al menos
25 el 90% del componente de ácido graso de una composición que comprende compuestos de Fórmula IA y/o IB consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionado independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

30 En el contexto de cualquiera de los métodos descritos aquí, una composición de la invención puede formularse como una composición farmacéutica, o como un aditivo o suplemento alimenticio, lo que significa que la propia composición y cualquier aditivo o excipiente en la formulación son adecuados para la administración a humanos o animales

35 En el contexto de los métodos descritos aquí, el término “tratar” puede referirse a la mejora o estabilización de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. El término “tratar” también puede abarcar el manejo de una enfermedad o trastorno, refiriéndose a los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de una terapia que no resulta en una cura de la enfermedad o trastorno subyacente. Por ejemplo, la reducción de los triglicéridos plasmáticos elevados puede considerarse un aspecto del tratamiento de la diabetes porque es un efecto beneficioso que no produce una cura del defecto subyacente del metabolismo de la glucosa. Las composiciones de la invención también pueden usarse en la prevención de ciertas enfermedades, trastornos y afecciones. En este contexto, el término “prevención” se refiere a prevenir la recurrencia, el desarrollo, la progresión o la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección.

40 De acuerdo con los métodos de la invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la invención a un sujeto, siendo la cantidad terapéuticamente eficaz la cantidad suficiente para lograr un resultado terapéutico deseado, por ejemplo, la mejora o estabilización de uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata, o en el contexto de la prevención, la cantidad suficiente para lograr la prevención de la recurrencia, desarrollo, progresión o aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección.

45 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 50 mg a 12 g dependiendo, por supuesto, de la ruta de administración. En una realización, la dosis diaria total está en el intervalo de aproximadamente 100 mg a 500 mg, aproximadamente 500 mg a 1 g, aproximadamente 1 g a 2 g, aproximadamente 2 g a 5 g, o aproximadamente 5 g a 10 g. En otra realización, la dosis diaria total está en el intervalo de 4 a 8 g y en otra realización, la dosis diaria total está en el intervalo de 1 a 2 g. La
50 dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso está fuera de este rango, como los bebés y los ancianos.

5 En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad requerida para lograr al menos un efecto terapéutico equivalente en comparación con una terapia estándar. Un ejemplo de una terapia estándar es un medicamento aprobado por la FDA indicado para tratar una enfermedad o trastorno en particular. Como ejemplo concreto, Vascepa™ es una formulación de EPA aprobada por la FDA, específicamente un éster etílico de EPA. Por consiguiente, en un aspecto, los métodos de la invención incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IA o IB o una composición que comprende el mismo, o una composición que comprende mezclas de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA, como se describió en el presente documento, que es eficaz para reducir los triglicéridos plasmáticos en un sujeto humano adulto en al menos aproximadamente 1 mmol/L, o en al menos aproximadamente 2 mmol/L.

10 En el contexto de cualquiera de los métodos de la presente invención, el sujeto puede ser un mamífero humano o no humano. El mamífero no humano puede ser, por ejemplo, un primate no humano, un perro, un gato, un roedor (por ejemplo, un ratón, una rata, un conejo), un caballo, una vaca, una oveja, una cabra, un pájaro, un pollo, o cualquier otro mamífero no humano. Preferiblemente, el sujeto es un humano.

15 En una realización, el sujeto es un sujeto humano. En una realización, el ser humano es un ser humano adulto, un ser humano pediátrico o un ser humano geriátrico, tal como los entiende el practicante médico, por ejemplo, según lo define la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU.

20 Las composiciones de la invención se pueden usar como monoterapia o terapia complementaria. Las composiciones de la invención se pueden administrar solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales (es decir, API adicionales) o terapias, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico que incluye, por ejemplo, aspectos de la dieta y el ejercicio. En ciertas realizaciones, los métodos de la invención incluyen la administración de una composición de la invención como terapia primaria. En otras realizaciones, la administración de una composición de la invención es una terapia adyuvante. En cualquier caso, los métodos de la invención contemplan la administración de una composición de la invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o terapias adicionales para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno. Los términos "terapia" y "terapias" se refieren a cualquier método, protocolo y/o agente que pueda usarse en la prevención, tratamiento, manejo o mejora de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas.

Trastornos metabólicos

30 También se describen en este documento métodos para tratar un trastorno metabólico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto, preferiblemente un sujeto humano, una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB.

35 En una realización, el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en donde A y B son cada uno un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, A y B son cada uno ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

40 En una realización, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en un metabolismo anormal de la glucosa que se manifiesta en diabetes o prediabetes, un metabolismo anormal de los lípidos que se manifiesta como hipertrigliceridemia, es decir, triglicéridos elevados, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hígado graso, y metabolismo de glucosa y lípidos combinados anormal que se manifiesta en la obesidad. En una realización, el trastorno metabólico es un trastorno dislipidémico seleccionado de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemias mixtas. En una realización, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en prediabetes, diabetes tipo 2, obesidad, enfermedad del hígado graso y resistencia a la insulina.

45 En una realización, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz, cantidad que es eficaz para reducir los triglicéridos plasmáticos en un sujeto humano adulto en al menos aproximadamente 0.5 mmol/l, aproximadamente 1 mmol/L, o aproximadamente 2 mmol/L.

50 En una realización, el sujeto es un sujeto humano que tiene severa hipertrigliceridemia caracterizada por niveles de triglicéridos en suero de 500 a 2,000 mg/dl.

Trastornos cardiovasculares

En una realización, la invención proporciona un método para tratar trastornos cardiovasculares o complicaciones relacionadas con la fibrilación auricular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB. En una realización, el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en donde A y B son cada uno un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, A y B son cada uno ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la cantidad efectiva es eficaz para tratar uno o más síntomas de la afección cardiovascular.

15 Trastornos hematológicos

También se describe en este documento un método para tratar trastornos hematológicos o complicaciones relacionadas con la enfermedad de células falciformes administrando a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB. En una realización, el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en donde A y B son cada uno un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, A y B son cada uno ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la cantidad efectiva es eficaz para tratar uno o más síntomas de la enfermedad de células falciformes.

Tratamiento y prevención del cáncer

En una realización, la invención proporciona un método para prevenir el cáncer, el método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB, para un sujeto que necesita terapia preventiva contra el cáncer. En una realización, el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en donde A y B son cada uno un ácido graso poliinsaturado. En una realización, el cáncer es cáncer de colon o poliposis adenomatosa familiar.

Trastornos inflamatorios

Los compuestos de Fórmula IA e IB, y las composiciones que comprenden mezclas de los compuestos de Fórmula IA, mezclas de los compuestos de Fórmula IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de tanto Fórmulas de IA como de IB, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que tienen un componente inflamatorio significativo, debido a las propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados y la capacidad de los compuestos de Fórmula IA e IB para administrar altas cantidades de ácidos grasos libres. Al suero por vía oral de administración.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio, el método que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la cantidad efectiva es eficaz para tratar uno o más síntomas del trastorno inflamatorio. En una realización, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en artritis, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis.

En una realización, la invención proporciona métodos para tratar la artritis, el síndrome del intestino irritable, los trastornos de inflamación oftálmica o el síndrome del ojo seco en un sujeto que necesita dicho tratamiento, los métodos que comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de

Fórmula IA e IB. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA).

También se describe aquí un método para tratar una enfermedad o trastorno del sistema ocular, también conocido como enfermedades y trastornos oftálmicos, que tiene un componente inflamatorio subyacente, el método que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de tanto Fórmula IA como IB. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B son cada uno seleccionado independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la cantidad efectiva es eficaz para tratar uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno del sistema ocular. En una realización, la enfermedad o trastorno del sistema ocular se selecciona del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias del ojo, síndrome del ojo seco, edema macular y retinopatía. En una realización, el método es un método para promover la curación de heridas corneales.

En una realización, la invención proporciona un método para tratar el ojo seco administrando una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de ambas Fórmulas IA e IB. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). La enfermedad o síndrome del ojo seco es un trastorno multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que se caracteriza por síntomas de sequedad e irritación. La inflamación es un componente importante en el desarrollo y propagación del ojo seco (Stevenson et al, Arch. Ophthalmol, 2012, 130 (1), 90-100; Rashid et al., Arch. Ophthalmol, 2008, 126 (2), 219-225).

El término "ojo seco" se refiere a la producción inadecuada de lágrimas y/o composición anormal de las lágrimas. Las causas de la enfermedad del ojo seco como se define aquí incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: idiopática, alacrima congénita, xeroftalmía, ablación de la glándula lacrimal y denervación sensorial; enfermedades vasculares del colágeno, que incluyen artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener y lupus eritematoso sistémico; síndrome de Sjogren y enfermedades autoinmunes asociadas con el síndrome de Sjogren; anomalías de la capa de lágrimas de lípidos causada por la blefaritis o la rosácea; anomalías de la capa de lágrimas de mucina causadas por la deficiencia de vitamina A; tracoma, queratoconjuntivitis diftérica; trastornos mucocutáneos; envejecimiento; menopausia; y diabetes. Además, el término "ojo seco" incluye ojo seco después de una operación oftálmica anterior como la operación de cataratas y cirugía refractiva y que se acompaña de conjuntivitis alérgica. Los síntomas del ojo seco tal como se definen en el presente documento también pueden ser provocados por otras circunstancias, que incluyen, pero no se limitan, a las siguientes: tareas visuales prolongadas; trabajar en un ordenador; estar en un ambiente seco; irritación ocular; lentes de contacto, LASIK y otras cirugías refractivas; fatiga; y medicamentos como isotretinoína, sedantes, diuréticos, antidepressivos tricíclicos, antihipertensivos, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestionantes nasales, bloqueadores beta, fenotiazinas, atropina y opiáceos que alivian el dolor, como la morfina.

Trastornos neurológicos

En un aspecto, se divulga en este documento un método para tratar un trastorno psiquiátrico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB, donde la cantidad es efectiva para tratar uno o más síntomas del trastorno psiquiátrico. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, el trastorno psiquiátrico se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la depresión.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar una lesión por traumatismo neurológico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos tanto de Fórmula IA como de IB, donde la cantidad es efectiva para tratar

uno o más síntomas de la lesión por traumatismo neurológico. En una realización, A o B, o ambos son un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la lesión por traumatismo neurológico se selecciona de lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular isquémico y conmoción cerebral.

También se divulga en este documento un método para tratar la epilepsia o el síndrome epiléptico administrando a un sujeto que necesita dicho tratamiento una composición que comprende un compuesto de Fórmula IB que tiene una molécula de gabapentina como el componente de contraión, o un compuesto de Fórmula IC que tiene dos moléculas de gabapentinas como el componente contraión. En una realización, el método comprende administrar al sujeto que necesita tratamiento para la epilepsia o síndrome epiléptico una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, IA, IB o IC, y al menos una API adicional. En una realización, el API adicional es un agente antiepiléptico tal como gabapentina, o una sal y profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 Dolor

La divulgación también proporciona un método para tratar o controlar el dolor. En una realización, el dolor es dolor neuropático y el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento para el dolor neuropático una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de compuestos de Fórmula IA y un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización, el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento para el dolor neuropático una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IB, o mezclas de 2 o más compuestos de Fórmula IB diferentes, en los que A o B es un ácido graso poliinsaturado, preferiblemente EPA, DHA o DPA, y el resto es un AINE.

25 En una realización, el dolor es dolor nociceptivo y el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento para el dolor nociceptivo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de compuestos de Fórmula IA y gabapentina, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

30 En una realización, el dolor es dolor nociceptivo y el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento para el dolor nociceptivo una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IB, o mezclas de 2 o más compuestos de Fórmula IB diferentes, en los que A o B es un ácido graso poliinsaturado, preferiblemente EPA, DHA o DPA, y el resto es gabapentina, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Terapias Combinadas

35 En el contexto de las terapias de combinación, una composición de la invención puede administrarse junto con al menos una API adicional o por separado de la API adicional. Cuando el suministro se realiza conjuntamente, una composición de la invención puede administrarse en la misma forma de dosificación que la API adicional, o en una forma de dosificación diferente. Una de las ventajas de la presente invención, como se discutió anteriormente, es la facilidad para formular las composiciones descritas en este documento con API y excipientes adicionales en una forma de dosificación sólida única debido a su forma como un polvo de flujo libre que es química y físicamente estable (como a diferencia de la forma líquida oleosa relativamente inestable de los ácidos grasos libres y sus ésteres).

45 En una realización, una composición de la invención se formula en una única forma de dosificación sólida con un agente antihiperlipidémico o un agente antidiabético. Los agentes antihiperlipidémicos que pueden usarse incluyen inhibidores de la enzima HMG CoA (por ejemplo, estatinas), inhibidores de la absorción de colesterol, e inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol esterasa (CETP). En una realización, el agente antihiperlipidémico se selecciona de una estatina, un inhibidor de la absorción de colesterol, un inhibidor de la CETP y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. La sal farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que consiste en un propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4- dioato, hexino-1, 6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, p-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, hippurato, gluconato y sal de lactobionato.

50 En una realización, el agente antihiperlipidémico es una estatina. En una realización, la estatina se selecciona del grupo que consiste en atorvastatina, risuvostatina, simvastatina, pravastatina, y sales y profármacos

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En una realización, la estatina está presente en una cantidad que varía de 5 mg a 100 mg. En una realización, la estatina es pravastatina.

En una realización, el agente antihiperlipidémico es un inhibidor de la absorción de colesterol. En una realización, el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe, también conocido como Zetia.

- 5 En una realización, el agente antihiperlipidémico es un inhibidor de CETP. En una realización, el inhibidor de la CETP es anacetrapib, o un hidrato, o solvato del mismo.

En una realización, una composición de la invención se formula en una forma de dosificación sólida única con un agente antiepiléptico o un inhibidor del dolor neuropático tal como gabapentina, o una sal y profármaco farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 10 La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Usos no farmacéuticos

- 15 En una realización, la invención proporciona composiciones, particularmente composiciones de Fórmula IA e IB, en las que A o B, o ambos, es un ácido graso, y mezclas de los mismos, para un uso no farmacéutico, por ejemplo, para uso como suplemento dietético o aditivo. De acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método puede comprender administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o IB, o una mezcla de compuestos de Fórmula IA, una mezcla de compuestos de Fórmula IB, o mezclas de compuestos de Fórmula IA e IB. En una realización, el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula IA o una mezcla de al menos dos compuestos diferentes de Fórmula IA en donde A y B son cada uno un ácido graso poliinsaturado. En una realización, A y B se seleccionan cada uno independientemente de un ácido graso de las series omega-3, omega-6, omega-7 u omega-9. En una realización, A y B son cada uno ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, al menos el 50% del componente de ácido graso de la composición consiste en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados independientemente entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA). En una realización, la cantidad efectiva es efectiva para mantener, promover o mejorar la salud general del sujeto.

- 20 En una realización, la composición se puede usar en un método no terapéutico para contrarrestar una deficiencia dietética o un trastorno nutricional en un sujeto. En una realización, la composición se puede usar en un método no terapéutico para mantener, promover o mejorar la salud general de un sujeto.

- 25 En un aspecto, se divulga en este documento un método para mejorar la salud prenatal. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de DHA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de una vitamina B, vitamina C, vitamina E, vitamina A, vitamina D, hierro, zinc, calcio, yodo, metafolina, metilsulfonilmetano (también conocida como dimetilsulfona y metil sulfona), N-acetil-L-cisteína, extracto de té verde (*Camellia sinensis*) y extracto de semilla de uva (*Vitis vinifera*). En una realización, la vitamina B se selecciona de tiamina (vitamina B-1), riboflavina (vitamina B-2), niacina (vitamina B-3), ácido pantoténico (vitamina B-5), biotina (vitamina B-7) y ácido fólico (vitamina B-9), o cualquier combinación de los anteriores

- 30 En un aspecto, se divulga en este documento un método para mejorar la salud del corazón. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además una o más de coenzima Q10, L-carnitina, un antioxidante, un fitosterol y un flavonoide.

- 35 En un aspecto, se divulga en este documento un método para mejorar la salud de las articulaciones. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de condroitina, sulfato de glucosamina, calcio, vitamina D3, extracto de jengibre, cúrcuma, curcumina, colágeno y un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

- 40 En un aspecto, se divulga en este documento un método para mejorar la salud ocular. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de DHA o ácidos grasos omega-3 totales, y opcionalmente comprende además uno o más de vitamina A, vitamina C, vitamina E, calcio, zinc, cobre, selenio, un carotenoide, un flavonoide y ácido fólico.

- 45 En un aspecto, se divulga en este documento un método para mejorar la salud cognitiva. En una realización de este método, la composición comprende de 50 mg a 6 g de EPA o ácidos grasos omega-3 totales.

La invención se describe y ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos**Calcio bislisinato monohidrato (precursor)**

5 Una solución de L-lisina (14.62 g, 100 mmol) en agua (grado de HPLC, 100 ml) en nitrógeno se trató con hidróxido de calcio (2,67 g). Después de unos pocos minutos, el sólido se había disuelto en su mayoría, y se agregaron 1.48 g adicionales de hidróxido de calcio, con lo que el total fue de 4.15 g (56 mmol). La mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución turbia se filtró a través de Celita, la torta del filtro se enjuagó con agua de calidad HPLC y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 16.50 g (86%) del material objeto en forma de una espuma incolora. Calculado para $C_{12}H_{26}CaN_4O_4 \cdot H_2O$: C, 41.36; H, 8,10; N, 16.08. Encontrado: C, 41.36; H, 7.95; N, 15.93. 1H RMN (D_2O): δ 3.06 (t, 2H, J=7Hz); 2.42 (t, 4H, J=7Hz); 1.35-1.50 (m, 4H); 1.20-1.30 (m, 4H); 1.10-1.20 (m, 4H).

10 Calcio bislisinato bisEPA monohidrato

15 Una solución agitada de calcio bislisinato monohidrato de calcio (2.88 g, 7.5 mmoles) en metanol (15 ml) se trató con una solución de EPA (4.84 g, 16 mmoles) en metanol (15 ml) y se agitó durante 15 minutos, luego se diluyó con acetonitrilo (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se colocó bajo refrigeración con tapón durante 24 horas. La suspensión se filtró y el sólido ceroso se enjuagó con acetonitrilo y se secó para proporcionar 6.39 g (86%) del material objeto como un sólido naranja pálido. Calculado para $C_{52}H_{86}CaN_4O_8 \cdot H_2O$: C, 65.51; H, 9.30; N, 5.88. Encontrado: C, 65.21; H, 9.06; N, 5.65. PF 138-141°C. 1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.50 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, J = 6.5 Hz); 3.06 (t, 4H, J = 6.5Hz); 2.75-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, J = 6.5 Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90 - 2.00 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J = 6.5 Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 179.30, 174.08, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.97, 127.87, 127.68, 126.92, 54.33, 39.40, 32.87, 29.49, 26.18, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.28, 21.37, 20.15, 13.48.

Calcio bislisinato mono-EPA

25 Una solución agitada de calcio bislisinato monohidrato (1.92 g, 5.0 mmol) en metanol (10 ml) se trató con una solución de EPA (1.55 g, 5.125 mmol) en metanol (10 ml) y se agitó durante 15 minutos, luego se concentró en vacío a una espuma de color amarillo pálido. La espuma anterior se tituló a partir de acetonitrilo (20 ml) y se secó a vacío para proporcionar 3.26 g (97%) de material objeto como un polvo amarillo pálido. PF 141-143°C. 1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 179.28, 174.14, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.96, 127.87, 127.68, 126.92, 54.34, 39.39, 32.88, 29.51, 26.20, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.29, 21.39, 20.15, 13.48.

30 Bislisinato de calcio bis-DHA

35 Una solución agitada de hidrato de bislisinato de calcio (1.533 g, 4.4 mmol) en metanol (15 ml) a 50°C bajo nitrógeno se trató con una solución de ácido docosahexaenoico (DHA, 3.09 g, 9.4 mmol) en metanol (10 ml), se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró parcialmente al vacío para eliminar la mayor parte del metanol. Se añadió acetonitrilo (60 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h, parte del tiempo se enfrió. La suspensión de color amarillo pálido se filtró y el sólido amorfo se enjuagó con acetonitrilo, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 4.26 g (98%) del material objeto como un sólido amarillo pálido. Calculado para $C_{56}H_{90}CaN_4O_8$: C, 68.12; H, 9.19; N, 5.67. Encontrado: C, 68.06; H, 9.18; N, 5.06. PF 130-133°C. 1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.30-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 178.75, 174.05, 131.59, 129.15, 128.23, 127.97, 127.95, 127.92, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.39, 33.46, 29.47, 29.02, 28.46, 26.16, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 22.22, 21.35, 20.15, 13.48.

Magnesio bislisinato monohidrato

45 Una mezcla agitada de hidróxido de magnesio (1.75 g, 30 mmol) y L-lisina (8.77 g, 60 mmol) en etanol reactivo (30 ml) bajo nitrógeno se calentó a reflujo durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión espesa se filtró (lento) y se enjuagó con etanol, se recogió y se secó al vacío para proporcionar 9.86 g (89%) del compuesto objeto en forma de un sólido blanco. 1H RMN (D_4 -AcOH): δ 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.71-1.78 (m, 4H); 1.52-1.63 (m, 4H). Análisis Elemental Calculado: C, 39.09; H, 8.75; N, 15.20. Encontrado: C, 39.42; H, 8.47; N, 14.96. Coincidencias EA para trihidrato $C_{12}H_{26}MgN_4O_4 \cdot 3H_2O$.

Magnesio bislisinato bisEPA dihidrato

50 Una suspensión calentada (50°C) agitada de bislisinato de magnesio monohidrato (1.844 g, 5.0 mmol) en metanol (10 mL) bajo nitrógeno se trató con una solución de EPA (3.63g, 12 mmol) en metanol (10 mL) que contenían alfa-D-tocoferol (100 mg) disuelto en acetato de etilo (0.5 ml), se agitó durante 20 minutos, luego la mezcla se concentró al

vacío y se suspendió en acetonitrilo (50 ml). La suspensión se agitó durante 3 h, se filtró, se lavó con acetonitrilo, se recogió y se secó en vacío para proporcionar 4.78 g (100%) de magnesio lisinato bis EPA en forma de un sólido blanco. RMN (d_4 -AcOH): δ 5.27-5.44 (m, 20H) 4.00 (t, 2H, J= 6Hz) 3.06 (t, 4H, J= 7.5Hz) 2.80-2.89 (m, 16H) 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.05-2.16 (m, 8H) 1.91-2.00 (m, 4H) 1.65-1.78 (m, 8H) 1.54-1.63 (m, 4H) 0.95 (t, 6H, J= 7.5 Hz). Análisis elemental del lote previo: Calculado: C, 65.36; H, 9.49; N, 5.86. Encontrado: C, 65.12; H, 9.49; N, 5.86. Pasa como un dihidrato.

Magnesio bislisinato monoEPA

Una suspensión calentada (50°C) agitada de bislisinato de magnesio monohidrato (1.00 g, 3.0 mmol) en metanol (5 ml) en nitrógeno se trató con una solución de EPA (0.94 g, 3.1 mmol) en metanol (10 ml) conteniendo alfa-D-tocoferol (100 mg) disuelto en acetato de etilo (0.5 ml) y agitado durante 20 minutos, luego la mayor parte del metanol se eliminó al vacío y se reemplazó con acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, se filtró, se lavó con acetonitrilo, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 1.855 g (100%) de material objeto como un sólido beis pálido. PF152-154°C. ^1H RMN (d_4 - AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 3.99 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 179.27, 173.97, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.68, 126.93, 54.35, 39.40, 32.90, 29.53, 26.21, 26.14, 25.23, 25.21, 25.12, 24.30, 21.41, 20.16, 13.50.

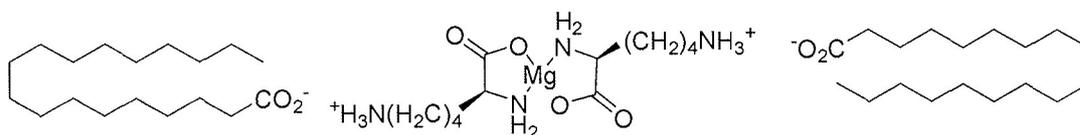
Magnesio bislisinato bisDHA Dihidrato

Una suspensión calentada a (50°C) agitada de magnesio bislisinato monohidrato (1.663 g, 5.0 mmol) en metanol (10 ml) bajo nitrógeno se trató con una solución de DHA (3.53 g, 10.75 mmol) en metanol (10 ml) que se había combinado con alfa-D-tocoferol (60 mg) en acetato de etilo (0.5 ml) y se agitó durante 20 minutos, luego la mayor parte del metanol se eliminó al vacío y se reemplazó con acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, se filtró, se lavó con acetonitrilo, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 4.85 g (96%) de material objeto como un sólido beis muy pálido. Calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{90}\text{MgN}_4\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 66.75; H, 9.40; N, 5.56. Encontrado: C, 67.05; H, 9.49; N, 5.30. PF147-150 ° C. ^1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.35-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 178.76; 173.91, 131.59, 129.15, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.40, 33.46, 29.46, 26.16, 25.24, 25.23, 25.22, 25.18, 25.11, 22.21, 21.34, 20.16, 13.48.

Magnesio bislisinato monoEPA monoDHA dihidrato

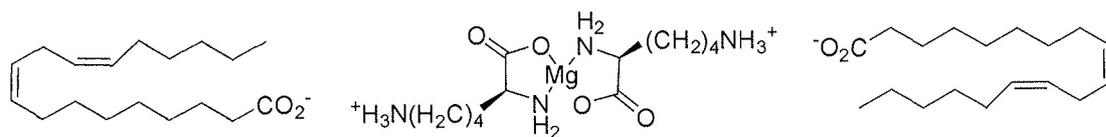
Una suspensión agitada calentada (50°C) de magnesio bislisinato trihidrato (1.844 g, 5.0 mmol) en metanol (25 ml) bajo nitrógeno se trató con una solución de EPA (1.66 g, 5.5 mmol) y DHA (1.81 g, 5.5 mmol) en metanol (25 ml) que se había combinado con alfa-D-tocoferol (100 mg) en acetato de etilo (1 ml) y se agitó durante 20 minutos, luego la mezcla se concentró al vacío y se suspendió en acetonitrilo (75 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, se filtró, se lavó con acetonitrilo, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 4.93 g (100%) de material objeto en forma de un sólido de color beis pálido. PF153-155°C. ^1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 22H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.80-2.90 (m, 18H); 2.40 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.10-2.17 (m, 2H); 2.08 (t, 4H, J=7.5Hz); 1.92-2.02 (m, 4H); 1.72-1.80 (m, 4H); 1.65-1.70 (m, 2H); 1.52-1.62 (m, 4H); 0.96 (t, 6H, J=7.5Hz). ^{13}C RMN (d_4 -AcOH): δ 179.31, 178.75, 173.94, 131.59, 129.15, 128.71, 128.69, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.87, 127.68, 127.63, 126.92, 54.33, 39.39, 33.47, 32.88, 29.48, 26.18, 26.13, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 24.28, 22.22, 22.05, 21.36, 20.16, 13.49. LCMS (m-1): lisina (145.9, 100%); EPA (301.8, 100%); DHA (327.8, 100%).

Ácido Magnesio L-lisinato bis esteárico



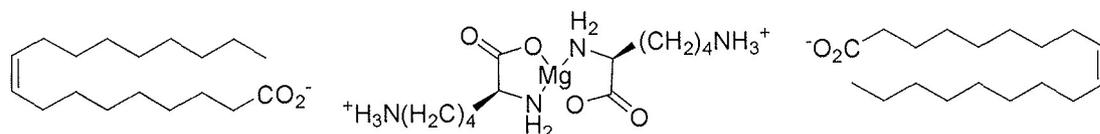
Mientras estaba bajo nitrógeno, una suspensión de lisinato de magnesio (0.99 g, 2.66 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 50°C y se trató con una solución combinada de ácido esteárico (1.83 g, 6.44 mmol) y alfa-D-tocoferol (50 mg) predisoluertos en 0.5 ml de acetato de etilo y añadidos a la solución de ácido esteárico en metanol (10 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en el horno en vacío para proporcionar 2.49 g (99%) de ácido magnesio L-lisinato bis esteárico como un sólido blanco. P.F. 168-171 °C. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -AcOH): δ 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.35 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.03-1.97 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.55 (m, 8H) 1.32-1.29 (m, 56H) 0.88 (t, 6H, J=7.5Hz).

Ácido magnesio L-lisinato bis-linoleico



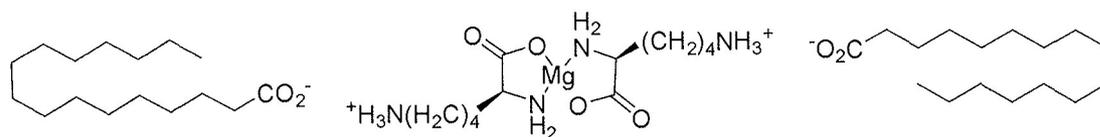
5 Mientras está bajo nitrógeno, una suspensión magnesio lisinato (1.01 g, 2.74 mmol) en metanol (10 mL) se calentó a 50 °C y se trató con una solución combinada de ácido linoleico (1.84 g, 6.57 mmol) y alfa-D-tocoferol (50 mg predisueルトos en 0.5 mL de acetato de etilo y se añadió a la solución de ácido linoleico) en metanol (10 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en el horno a vacío para proporcionar 2.50 g (98%) de ácido magnesio L-lisinato bis-linoleico como un sólido blanco. PF163-166 °C. ¹H RMN (400 MHz, d₄-AcOH): δ 5.41-5.30 (m, 8H) 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.81-2.79 (m, 4H) 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.08-2.04 (m, 8H) 2.03-1.97 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.57 (m, 8H) 1.38-1.31 (m, 28H) 0.90 (t, 6H, J=7.5Hz)

Ácido magnesio L-lisinato bis oleico



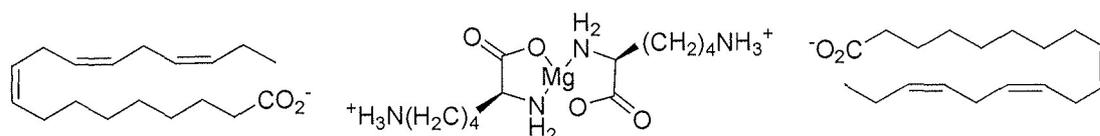
15 Mientras estaban bajo nitrógeno, una suspensión de lisinato de magnesio (1.15 g, 3.12 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 50 °C y se trató con una solución combinada de ácido oleico (2.11 g, 7.49 mmol) y alfa D-tocoferol (50 mg predisueルトos en 0.5 mL de acetato de etilo y agregado a la solución de ácido oleico) en metanol (10 mL). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en el horno a vacío para proporcionar 2.87 g (99%) de ácido magnesio L-lisinato bis oleico como un sólido blanco. PF165-168 °C. ¹H RMN (400 MHz, d₄-AcOH): δ 5.37-5.34 (m, 4H) 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.35 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.04-2.01 (m, 8H) 1.97-1.95 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.56 (m, 8H) 1.33-1.29 (m, 40H) 0.89 (t, 6H, J=7.5Hz) ;

ácido magnesio L-lisinato bis palmítico



25 Mientras estaban bajo nitrógeno, una suspensión de lisinato de magnesio (0.99 g, 2.66 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 50 °C y se trató con una solución combinada de ácido palmítico (1.65 g, 6.44 mmol) y alfa D-tocoferol (50 mg predisueルトos en 0.5 mL de acetato de etilo y agregado a la solución de ácido palmítico) en metanol (10 mL). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en un horno a vacío para proporcionar 2.33 g (98%) de ácido magnesio L-lisinato bis palmitico como un sólido blanco. PF171-174 °C. ¹H NMR (400 MHz, d₄-AcOH): δ 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.35 (t, 4H, J=7.5Hz) 1.99-1.96 (m, 4H) 1.77-1.73 (m, 4H) 1.64-1.60 (m, 8H) 1.34-1.29 (m, 48H) 0.88 (t, 6H, J=7.5Hz).

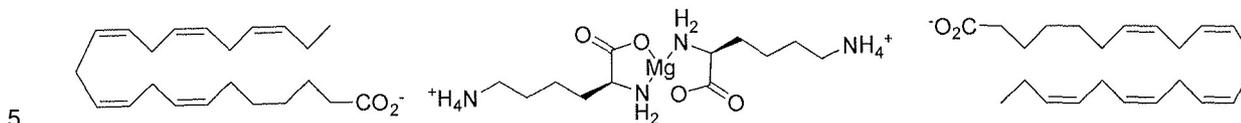
Ácido magnesio L-lisinato bis linolénico



35 Mientras estaban bajo nitrógeno, una suspensión de lisinato de magnesio (0.30 g, 0.81 mmol) en metanol (8 ml) se calentó a 50 °C y se trató con una solución combinada de ácido linolénico (0.55 g, 1.95 mmol) y alfa D-tocoferol (15 mg predisueルトos en 0.3 ml de acetato de etilo y añadido a la solución de ácido linolénico) en metanol (7 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en el horno a vacío para proporcionar 0.71 g (94%) como un sólido blanco. P.F. 166-169 °C. ¹H RMN (400

MHz, d_4 -AcOH): δ 5.42-5.27 (m, 12H) 4.05 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$) 3.07 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.83-2.80 (m, 8H) 2.35 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.12-2.06 (m, 8H) 2.0-1.95 (m, 4H) 1.79-1.72 (m, 4H) 1.64-1.55 (m, 8H) 1.39-1.33 (m, 16H) 0.96 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$)

Ácido magnesio Lisinato bis docosapentaenoico;



10 Mientras estaba bajo nitrógeno, una suspensión de lisinato de magnesio (10.67 g, 28.9 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a 50 °C y se trató con ácido docosapentaenoico (DPA) (22.0 g, 66.6 mmol) y alfa-D-tocoferol (se añadieron 600 mg predisolultos en 2 ml de acetato de etilo a la solución de DPA) en metanol (100 ml). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La espuma resultante se suspende en acetonitrilo, se agita durante 2 horas, se recoge por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca durante la noche en el horno a vacío para proporcionar magnesio L-Lisinato Bis-DPA (TP-452) 30.1 g, (101%) como sólido tostado claro. P.F. 154-157 °C ^1H RMN (400 MHz, d_4 -AcOH): δ 5.43-5.28 (m, 20H) 4.04 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$) 3.08 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.88-2.81 (m, 16H) 2.36 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.12-2.06 (m, 8H) 2.0-1.96 (m, 4H) 1.79-1.72 (m, 4H) 1.67-1.54 (m, 8H) 1.42-1.35 (m, 8H) 0.96 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$).

15 Zinc bislisinato

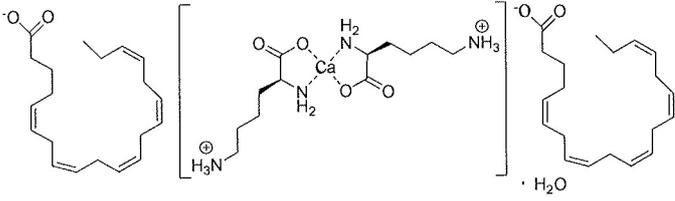
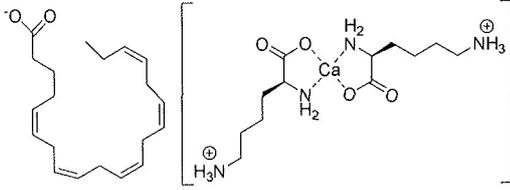
20 Una solución agitada de cloruro de zinc (6.82 g, 50 mmol) en agua (100 ml) se trató con hidróxido de potasio (5.8 g, 103.4 mmol) en agua (30 ml) y el precipitado se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos (pH ~ 9.5). La suspensión se filtró, el sólido se lavó con agua tres veces, con etanol tres veces, se recogió y se secó a alto vacío y 60°C durante 6 h para proporcionar 4.79 g (96%) de hidróxido de zinc como un sólido blanco. Una mezcla agitada de hidróxido de zinc (4.48 g, 45 mmol) y L-lisina (13.45 g, 92 mmol) en etanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 4 h (se volvió muy espesa y requirió agitación mecánica). La mezcla anterior se enfrió a temperatura ambiente y se filtró (lentamente), se recogió y se secó al vacío. El sólido húmedo se tituló a partir de acetonitrilo y se secó para proporcionar 14.80 g (92%) de bisisinato de zinc en forma de un polvo blanco. ^1H RMN (D_4 -AcOH): δ 4.02 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 1.70-1.80 (m, 2H); 1.50-1.65 (m, 2H).

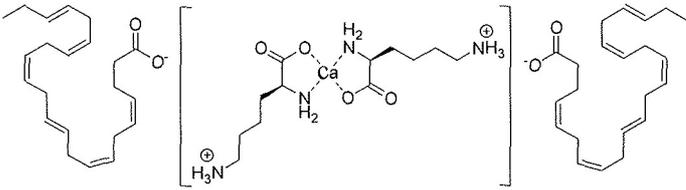
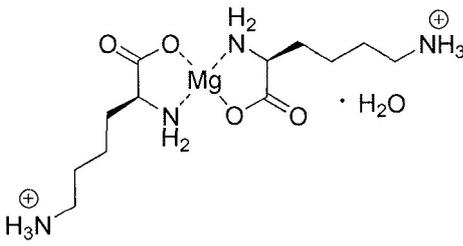
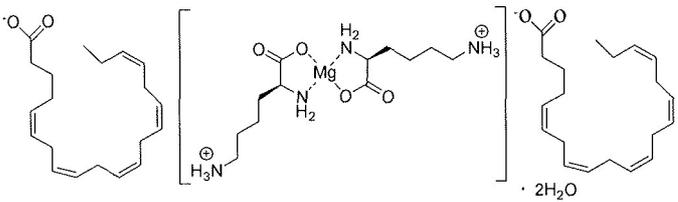
25 Zinc bislisinato bisEPA monohidrato

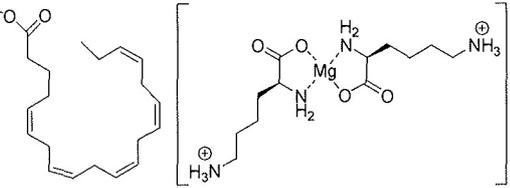
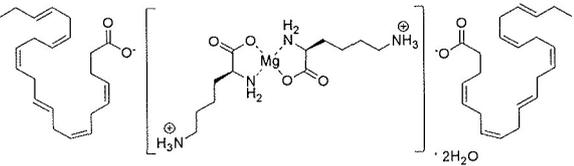
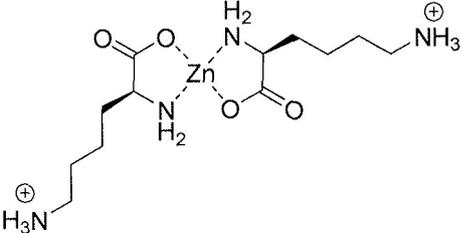
30 Una suspensión agitada calentada (50 °C) de bislisinato de zinc (1.78 g, 5.0 mmol) en metanol (15 ml) bajo nitrógeno se trató con una solución de EPA (3.25 g, 10.75 mmol) en metanol (15 ml), en ese punto el sólido se disolvió. La solución se agitó durante 20 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla se combinó con acetonitrilo (70 ml) y la suspensión se agitó durante 3 h, luego se filtró y el sólido se enjuagó con acetonitrilo, se recogió y se secó a vacío para proporcionar 4.48 g (92%) del compuesto objeto como un sólido tostado pálido. Calculado para $C_{52}H_{86}ZnN_4O_8 \cdot H_2O$: C, 63.82; H, 9.06; N, 5.72. Encontrado: C, 63.67; H, 9.01; N, 5.76. P.F. 95-98°C. ^1H RMN (d_4 -AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 20H); 4.03 (m, 2H); 3.08 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.95-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.55-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$).

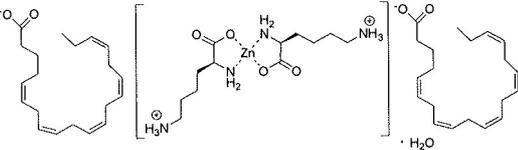
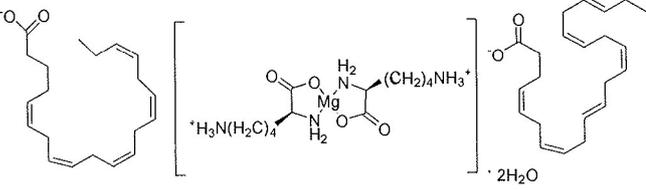
Tabla 2: Ejemplos de compuestos de Fórmula I y Fórmula IA (y ciertos precursores)

Estructura	Nombre	Caracterización
<p style="text-align: center;">1</p>	Calcio bislisinato monohidrato (precursor)	Calculado para $C_{12}H_{26}CaN_4O_4 \cdot H_2O$: C, 41.36; H, 8.10; N, 16.08. Encontrado: C, 41.36; H, 7.95; N, 15.93. ^1H RMN (D_2O): δ 3.06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.42 (t, 4H, $J=7\text{Hz}$); 1.35-1.50 (m, 4H); 1.20-1.30 (m, 4H); 1.10-1.20 (m, 4H)

<p style="text-align: center;">2</p> 	<p>Calcio bislisinato bis-EPA monohidrato</p>	<p>Calculado para $C_{52}H_{86}CaN_4O_8 \cdot H_2O$: C, 65.51; H, 9.30; N, 5.88. Encontrado: C, 65.21; H, 9.06; N, 5.65. PF138-141°C. 1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.50 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, $J=6.5$Hz); 3.06 (t, 4H, $J=6.5$Hz); 2.75-2.90 (m, 16H); 2.3 6 (t, 4H, $J=6.5$Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90-2.00 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=6.5$Hz). ^{13}C RMN (d_4-AcOH): δ 179.30, 174.08, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.97, 127.87, 127.68, 126.92, 54.33, 39.40, 32.87, 29.49, 26.18, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.28, 21.37, 20.15, 13.48</p>
<p style="text-align: center;">3</p> 	<p>Calcio bislisinato mono-EPA</p>	<p>P.F. 141-143°C. 1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 4.00 (t, 2H, $J=6$Hz); 3.06 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, $J=7.5$Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, $J=7.5$Hz). ^{13}C RMN (d_4-AcOH): δ 179.28, 174.14, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.96, 127.87, 127.68, 126.92, 54.34, 39.39, 32.88, 29.51, 26.20, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.29, 21.39, 20.15, 13.48</p>

<p style="text-align: center;">4</p> 	<p>Calcio bislisinato bis-</p> <p style="text-align: center;">DHA</p>	<p>Calculado para $C_{56}H_{90}CaN_4O_8$: C, 68.12; H, 9.19; N, 5.67. Encontrado: C, 68.06; H, 9.18; N, 5.06. P.F. 130-133°C. 1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, $J=6.5$Hz); 3.06 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.30-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5$Hz). ^{13}C RMN (d_4-AcOH): δ 178.75, 174.05, 131.59, 129.15, 128.23, 127.97, 127.95, 127.92, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.39, 33.46, 29.47, 29.02, 28.46, 26.16, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 22.22, 21.35, 20.15, 13.48</p>
<p style="text-align: center;">5</p> 	<p>Magnesio</p> <p>bislisinato monohidrato (precursor)</p>	<p>1H RMN (D_4-AcOH): δ 4.00 (t, 2H, $J=6$Hz); 3.06 (t, 4H, $J=7$Hz); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H)</p>
<p style="text-align: center;">6</p> 	<p>Magnesio</p> <p>bislisinato bisEPA Dihidrato</p>	<p>Calculado para $C_{52}H_{86}MgN_4O_8 \cdot 2H_2O$: C, 65.36; H, 9.49; N, 5.86. Encontrado: C, 65.12; H, 9.49; N, 5.79. P.F. 153-155°C. 1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, $J=6.5$Hz); 3.06 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.3 7 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90-2.00 (m, 4H); 1,65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5$Hz). ^{13}C RMN (d_4-AcOH): δ 179.28, 173.98, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.69, 126.93, 54.35, 39.40, 32.91, 29.53, 26.22, 26.15, 25.24, 25.22, 25.12, 24.30, 21.41, 20.17, 13.51</p>

<p style="text-align: center;">7</p> 	<p>Magnesio</p> <p>bislisinato</p> <p>monoEPA</p>	<p>P.F. 152-154°C. ¹H RMN (d₄-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 3.99 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ¹³C RMN (d₄-AcOH): δ 179.27, 173.97, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.68, 126.93, 54.35, 39.40, 32.90, 29.53, 26.21, 26.14, 25.23, 25.21, 25.12, 24.30, 21.41, 20.16, 13.50</p>
<p style="text-align: center;">8</p> 	<p>Magnesio</p> <p>bislisinato</p> <p>bisDHA</p> <p>Dihidrato</p>	<p>Calculado para C₅₆H₉₀MgN₄O₈ · 2H₂O: C, 66.75; H, 9.40; N, 5.56. Encontrado: C, 67.05; H, 9.49; N, 5.30. P.F. 147-150°C. ¹H RMN (d₄-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.35-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ¹³C RMN (d₄-AcOH): δ 178.76; 173.91, 131.59, 129.15, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.40, 33.46, 29.46, 26.16, 25.24, 25.23, 25.22, 25.18, 25.11, 22.21, 21.34, 20.16, 13.48</p>
<p style="text-align: center;">9</p> 	<p>Zinc</p> <p>bislisinato</p> <p>(precursor)</p>	<p>¹H RMN (D₄-AcOH): δ 4.02 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 1.70-1.80 (m, 2H); 1.50-1.65 (m, 2H)</p>

<p style="text-align: center;">10</p> 	<p>Zinc bislisinato bis EPA monohidrato</p>	<p>Calculado para $C_{52}H_{86}ZnN_4O_8 \cdot H_2O$: C, 63.82; H, 9.06; N, 5.72. Encontrado: C, 63.67; H, 9.01; N, 5.76. PF 95-98°C. 1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 20H); 4.03 (m, 2H); 3.08 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.95-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.55-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5$Hz)</p>
<p style="text-align: center;">11</p> 	<p>Magnesio bislisinato mono-EPA mono-DHA dihidrato</p>	<p>1H RMN (d_4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 22H); 4.00 (t, 2H, $J=6$Hz); 3.07 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 2.80-2.90 (m, 18H); 2.40 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, $J=7.5$Hz); 2.10-2.17 (m, 2H); 2.08 (t, 4H, $J=7.5$Hz); 1.92-2.02 (m, 4H); 1.72-1.80 (m, 4H); 1.65-1.70 (m, 2H); 1.52-1.62 (m, 4H); 0.96 (t, 6H, $J=7.5$Hz). ^{13}C RMN (d_4-AcOH): δ 179.31, 178.75, 173.94, 131.59, 129.15, 128.71, 128.69, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.87, 127.68, 127.63, 126.92, 54.33, 39.39, 33.47, 32.88, 29.48, 26.18, 26.13, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 24.28, 22.22, 22.05, 21.36, 20.16, 13.49. LCMS (m-1): lisina (145.9, 100%); EPA (301.8, 100%); DHA (327.8, 100%).</p>

Estudio de estabilidad física

5 Los compuestos de la invención son notablemente estables en comparación con los ácidos grasos libres poliinsaturados omega-3, que típicamente muestran evidencia de degradación oxidativa con horas de exposición al oxígeno atmosférico. En contraste, como se muestra en la Figura 1, el magnesio bislisinato bisEPA fue químicamente estable durante al menos 60 días a temperatura ambiente expuesto al aire. El trazado superior en la Figura 1 es un espectro de RMN de protones de magnesio bislisinato bisEPA tomado el día en que se sintetizó el compuesto. El trazado inferior es la RMN tomada 60 días después, habiéndose expuesto el compuesto al aire a temperatura ambiente durante todo el período. No hay evidencia de oxidación o degradación por otros mecanismos.

10 Estudio de biodisponibilidad

15 Los resultados de un estudio farmacocinético oral de dosis única en ratas para un compuesto de Fórmula III (designado TP-252, $Mg-Lys_2EPA_2$) se muestran en la Tabla 3 a continuación. Uno de los parámetros mostrados en la Tabla 1 es el área bajo la curva (AUC), que es la integral de una gráfica de concentración de fármaco en el plasma sanguíneo en función del tiempo. El AUC es proporcional a la cantidad total del agente farmacéutico activo (API) que llega a la circulación sanguínea. En este ejemplo, la API (o analito) es EPA. AUC y C_{max} se dan para el compuesto de Fórmula III, ácido graso libre de EPA (EPA FFA) y éster etílico de EPA (EPA EE). El éster etílico de EPA es la forma de EPA

aprobada por la FDA. Estos datos demuestran que TP-252 entrega significativamente más EPA al plasma sanguíneo que las dosis equivalentes de ácido graso libre de EPA o éster etílico de EPA.

Tabla 3: Niveles plasmáticos de EPA totales equivalentes a la dosis molar, ajustados al punto de referencia (ug/ml)

	TP-252	EPA EE	EPA FFA
Equivalente a la dosis molar de punto de referencia y EPA ajustados			
AUC 0-18 horas	132.9	56.4	85.5
C _{max}	13.2	6.8	7.6
Dosis Total (mg/kg)	40.0	40.0	40.0
Dosis Molar EPA (mg/kg)	26.3	36.6	39.2
Factor de ajuste equivalente a la dosis molar EPA	1.49	1.07	1.00
Concentración de plasma de EPA total predosis (Hora=0)	3.1	3.9	4.6
<p>a) Los niveles de plasma equivalentes a la dosis molar, ajustados al punto de referencia de la EPA total y mostrado en la Tabla 1 se calculan en función de los niveles de concentración plasmática de EPA total ajustados al punto de referencia, multiplicados por los factores de ajuste de la dosis molar de la EPA.</p> <p>b) C_{max} equivalente a la dosis molar EPA, ajustada al punto de referencia significa el nivel de la C_{max} EPA total no ajustado menos el nivel de predosis de EPA total, multiplicado por los factores de ajuste de la dosis molar equivalente de la EPA.</p> <p>c) Dosis molar EPA (mg/kg) = Cantidad real de Ácido Graso Libre de EPA entregado por kg del sujeto de estudio.</p>			

5 Mezclas de compuestos de formula IA

Ejemplo 1: Di-arginato de magnesio (precursor)

10 Una mezcla agitada de hidróxido de magnesio en polvo (7.02 g, 120.3 mmol) y L-arginina (41.9 g, 240.6 mmol) en etanol anhidro (480 ml) bajo nitrógeno se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, se añadió agua (120 ml) y la solución se calentó nuevamente a reflujo. Después de 5 horas, la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. La suspensión resultante se filtró y se enjuagó con etanol, y se secó al vacío para proporcionar 41.5 g de arginato de magnesio en forma de un sólido blanco (Nota 1). RMN (d₄-AcOH): δ 4.03 (t, 2H, J = 6Hz) 3.28 (t, 4H, J = 7Hz) 2.01 - 1.09 (m, 4H) 1.84-1.76 (m, 4H).

Ejemplo 2: Di-arginato de magnesio bis-5020FF

15 Mientras estaba bajo nitrógeno, una suspensión de arginato de magnesio (0,75 g, 1.84 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a 50 °C con agitación. Una solución combinada de Kin Omega 5020FFA (1.42 g, 4.42 mmol, Nota 2) y alfa-D-tocoferol (37 mg, Nota 3, previamente disuelta en 0.5 ml de acetato de etilo y agregada a la solución de 5020FFA) en metanol (10 mL) fue añadido. Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La espuma resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) con agitación durante 2 horas, se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para dar arginato de magnesio bis-5020FF (1.86 g) como

un sólido blanco apagado. P.F. 90-93 °C RMN (d_4 - AcOH): δ 5.44-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.89-2.87 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.99 (m) 1.85-1.77 (m) 1.74-1.61 (m) 1.40-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m).

Ejemplo 3: Di-arginato de magnesio bis F1070

5 Mientras estaba bajo nitrógeno, una suspensión de arginato de magnesio (1.17 g, 2.88 mmol) en metanol (15 ml) se calentó a 50 °C. Se añadió una solución combinada de Croda Incromege F1070 (2.21 g, 6.90 mmol, Nota 2) y alfa-D-tocoferol (58 mg, predisuelta en 0.5 mL de acetato de etilo y agregado a la solución F1070) en metanol (15 mL). Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La espuma resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) con agitación durante 2 horas, se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para proporcionar arginato de magnesio bis-F1070 (2,92 g) en forma de un sólido blanco
10 apagado. P.F. 96-99 °C RMN (d_4 -AcOH): δ 5.46-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.86 (m) 2.42-2.34 (m) 2.18-1.99 (m) 1.85-1.78 (m) 1.74-1.61 (m) 1.40-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m).

Ejemplo 4: Di-arginato de magnesio bis F7010

15 Mientras se encuentra bajo nitrógeno, una suspensión de arginato de magnesio (1.0 g, 2.46 mmol) en metanol (12 ml) se calentó a 50 °C. Se añadió una solución combinada de Croda Incromege F7010 (1.88 g, 5.90 mmol, Nota 2) y alfa-D-tocoferol (50 mg, predisuuelto en 0.5 ml de acetato de etilo y agregado a la solución F7010) en metanol (12 ml). Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La espuma resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) con agitación durante 2 horas, se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para dar arginato de magnesio bis-F7010 (2.32 g) como un sólido blanco apagado. .P.F. 98-101 °C. RMN (d_4 -AcOH): δ 5.45-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.83 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17- 1.99 (m) 1.85-1.77 (m)
20 1.74-1.61 (m) 1.44-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91 -0.87 (m).

Ejemplo 5: Di-arginato de magnesio bis F4030

25 Mientras se encuentra bajo nitrógeno, una suspensión de arginato de magnesio (1.0 g, 2.46 mmol) en metanol (12 ml) se calentó a 50 °C. Se añadió una solución combinada de Croda Incromege F4030 (1.88 g, 5.90 mmol) y alfa-D-tocoferol (50 mg, Nota 3, predisuelta en 0.5 ml de acetato de etilo y agregada a la solución F4030) en metanol (12 ml). Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La espuma resultante se suspendió en acetonitrilo (30 ml) con agitación durante 2 horas, se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para proporcionar arginato de magnesio bis-F4030 (2.28 g) en forma de un sólido blanco
30 apagado. PF109-112 °C RMN (d_4 -AcOH): δ 5.46-5.30 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.86 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.99 (m) 1.85 -1.77 (m) 1.74-1.61 (m) 1.44-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m).

30 Ejemplo 6: Lisinato de magnesio bis-550200

Se pesó lisinato de magnesio (0.98 g, 2.66 mmol) en un matraz con forma de pera de 100 ml. Se añadió metanol (10 ml) y la suspensión se agitó bajo nitrógeno a 50 °C. Una solución combinada de KD Pharma 550200FFAA4 (2.05 g, 6.39 mmol, Nota 2) y alfa-D-tocoferol (54 mg, Nota 3, predisuelta en 0.5 ml de acetato de etilo y agregada a la solución de 550200 FFA) en metanol (10 ml) se añadió. Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura
35 ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y la espuma se suspendió en acetonitrilo. La suspensión agitada durante 2 horas, se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para proporcionar 2.59 g de lisinato de magnesio bis 550200 en forma de un sólido blanco apagado. PF150-153 °C RMN (d_4 -AcOH): δ 5.44-5.28 (m) 4.04 (t) 3.08 (t) 2.89-2.87 (m) 2.42-2-2.34 (m) 2.17-1.94 (m) 1.80-1.56 (m) 1.38-1.29 (m) 0.96 (t) 0.89-0.86 (m).

40 Ejemplo 7: Lisinato de magnesio bis-5520

Se pesó lisinato de magnesio (0.95 g, 2.58 mmol) en un matraz con forma de pera de 100 ml. Se añadió metanol (10 ml) y la suspensión se agitó bajo nitrógeno a 50 °C. Una solución combinada de KinOmega 5520FFA (1.98 g, 6.1 8 mmol, Nota 2) y alfa-D-tocoferol (52 mg, Nota 3, predisuelta en 0.5 ml de acetato de etilo y agregada a la solución de 5520 FFA) en metanol (10 ml) se añadieron. Después de 20 minutos, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente,
45 el disolvente se eliminó a vacío y la espuma se suspendió en acetonitrilo. La suspensión agitada durante 2 horas se recogió por filtración al vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en un horno a vacío para proporcionar 2.61 g de lisinato de magnesio bis 5520 en forma de un sólido blanco apagado. P.F. 151-154 °C RMN (d_4 -AcOH): δ 5.45-5.28 (m) 4.04 (t) 3.07 (t) 2.89-2.85 (m) 2.41-2-2.35 (m) 2.17-1.94 (m) 1.81-1.53 (m) 1.38-1.29 (m) 0.96 (t) 0.89-0.86 (m).

50 Ejemplo 8: Comparación de las cantidades de ácidos grasos presentes en la mezcla de partida Croda Incromege F4030 y la mezcla del producto Diarginato de magnesio bis F4030.

5 La detección de dispersión de luz por evaporación (ELSD) se utilizó para medir las cantidades relativas de los dos ácidos grasos principales, EPA y DHA, presentes en una mezcla de ácidos grasos libres (Croda Incromega F4030) disponible en el mercado, así como las cantidades de estos dos ácidos grasos en una composición de la invención preparada según los métodos descritos en el presente documento a partir de la misma mezcla comercial. En este ejemplo, la composición producida fue un ácido bis graso de diarginato de magnesio, preparado de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 5. El sistema ELSD se acopló a un sistema de cromatografía líquida alta (HPLC) para la separación de los componentes individuales. La velocidad de flujo fue de 0.5 ml/min, el sistema de solvente usó un gradiente de 50-100% acetonitrilo en agua usando 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA) como un modificador de fase móvil.

10 Los resultados de este análisis fueron los siguientes. La proporción de EPA: DHA en la mezcla de partida fue de 1.4: 1. La relación de EPA:DHA en la composición resultante también fue de 1.4: 1. De manera similar, las pruebas adicionales con combinaciones sintéticas de EPA puro y DHA demostraron que la proporción de estos ácidos grasos en una composición preparada de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 5 se mantuvo aproximadamente igual a la que estaba presente en la mezcla de partida. Estos resultados se resumen en la siguiente tabla.

%EPA en la combinación	%DHA en la combinación	Relación EPA:DHA en la combinación	Relación EPA:DHA composición final
47	53	0.9:1	0.9:1
85	15	5.7:1	5.5:1
10	90	0.1:1	0.1:1

15 Estos resultados demuestran que la cantidad proporcional de ácidos grasos particulares entre sí (como EPA a DHA) presente en el componente de la composición es esencialmente la misma que en la combinación de partida de ácidos grasos libres. Por lo tanto, una composición de la invención puede prepararse teniendo cualquier relación deseada de ácidos grasos entre sí simplemente haciendo (u obteniendo) una mezcla de partida de ácidos grasos libres que tienen los ácidos grasos en la relación deseada entre sí.

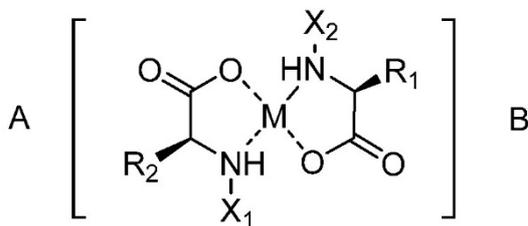
20

Equivalentes

El alcance de las solicitudes se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I,



Fórmula I

5 en el que

R₁ y R₂ son cada uno (CH₂)₃-NHC(NH₂+NH₂ o (CH₂)₄-NH₃⁺,

X₁ y X₂ son cada uno H;

M es un catión metálico divalente seleccionado de magnesio (Mg²⁺) calcio (Ca²⁺) y zinc (Zn²⁺);

10 A y B se seleccionan independientemente de un ácido graso poliinsaturado que tiene de 16 a 24 átomos de carbono, ya sea A o B, pero no ambos pueden estar ausentes, y

cuando ambos A y B están presentes, A y B pueden ser iguales o diferentes.

2. Una composición que comprende una mezcla de dos o más compuestos diferentes como se define en la reivindicación 1.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición de la reivindicación 2, en el que cada ácido graso poliinsaturado se selecciona independientemente entre un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7 y un ácido graso omega-9.

20 4. El compuesto o composición de la reivindicación 3, en donde A y B se seleccionan independientemente de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosenoico, ácido eicosatrienoico (ETE), ácido todo-cis-5,8,11-eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido caléndico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico, ácido adrénico, ácido docosadienoico, ácido docosapentaenoico (ácido Osbond), ácido tetracosapentaenoico, 24: 5 (n-6), ácido tetracosatetraenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paullínico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido mead, ácido erúxico y ácido nervónico,

opcionalmente en donde

30 a) el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido hexadecatrienoico (HTA), ácido α-linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA) ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido heneicosapentaenoico (HPA), ácido tetracosapentaenoico, y ácido tetracosahexaenoico,

y opcionalmente además en el que el ácido graso omega-3 se selecciona de ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), y ácido docosapentaenoico (DPA), o

35 b) el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-6 seleccionado del grupo que consiste en ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrénico, ácido docosapentaenoico (ácido Osbond), ácido tetracosatetraenoico y ácido tetracosapentaenoico, 24: 5 (n-6), o

c) el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-9 seleccionado del grupo que consiste en ácido mead, 20: 3 (n-9), ácido todo cis-5,8,11-eicosatrienoico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúxico, y ácido nervónico.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 4, en la que la mezcla comprende al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7 o al menos 8 compuestos diferentes; o en donde la mezcla comprende de 2 a 4, de 2 a 8, de 2 a 12, de 2 a 15 o de 2 a 20 compuestos diferentes.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 y R_2 son cada uno $(CH_2)_4-NH_3^+$ y en donde A y B son iguales y se seleccionan entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido araquidónico (A).
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el catión de metal divalente es Mg^{2+} y en el que A y B son EPA.
8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el catión de metal divalente es Mg^{2+} y en el que A y B son DHA.
9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el catión de metal divalente es Mg^{2+} y en el que A y B son DPA.
10. El compuesto de la reivindicación 6 en el que el catión de metal divalente es Ca^{2+} y en el que A y B son:
- a) EPA, o
- b) DHA.
11. Una forma de dosificación que comprende o consiste en el compuesto o composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la forma de dosificación preferiblemente seleccionada de un polvo, una tableta, una cápsula, un comprimido o una solución acuosa.
12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en el que la composición comprende además uno o más agentes farmacéuticos activos adicionales (API), además opcionalmente en el que el uno o más API adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un agente antihiperlipidémico, un agente antidiabético, un agente antiepiléptico y agente antiinflamatorio, y combinaciones de los mismos, aún más opcionalmente en el que el uno o más API adicionales es un agente antihiperlipidémico se selecciona de un inhibidor de la enzima HMG CoA, un inhibidor de la absorción de colesterol y un inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol esterasa (CETP), y combinaciones de estos, más opcionalmente, en el que el agente antihiperlipidémico es una estatina,
- y aún más opcionalmente, en el que la estatina se selecciona del grupo que consiste en atorvastatina, risuvostatina, simvastatina, pravastatina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
13. Un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en terapia.
14. Un compuesto o una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en un método para tratar un cáncer, una enfermedad o trastorno inflamatorio.
15. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 14 en el que
- a) la enfermedad o trastorno inflamatorio es artritis o enfermedad inflamatoria intestinal, o
- b) el cáncer es cáncer de colon o poliposis adenomatosa familiar.
16. El compuesto de la reivindicación 7 para uso en un método de tratamiento:
- a) enfermedad inflamatoria intestinal, o
- b) poliposis adenomatosa familiar.

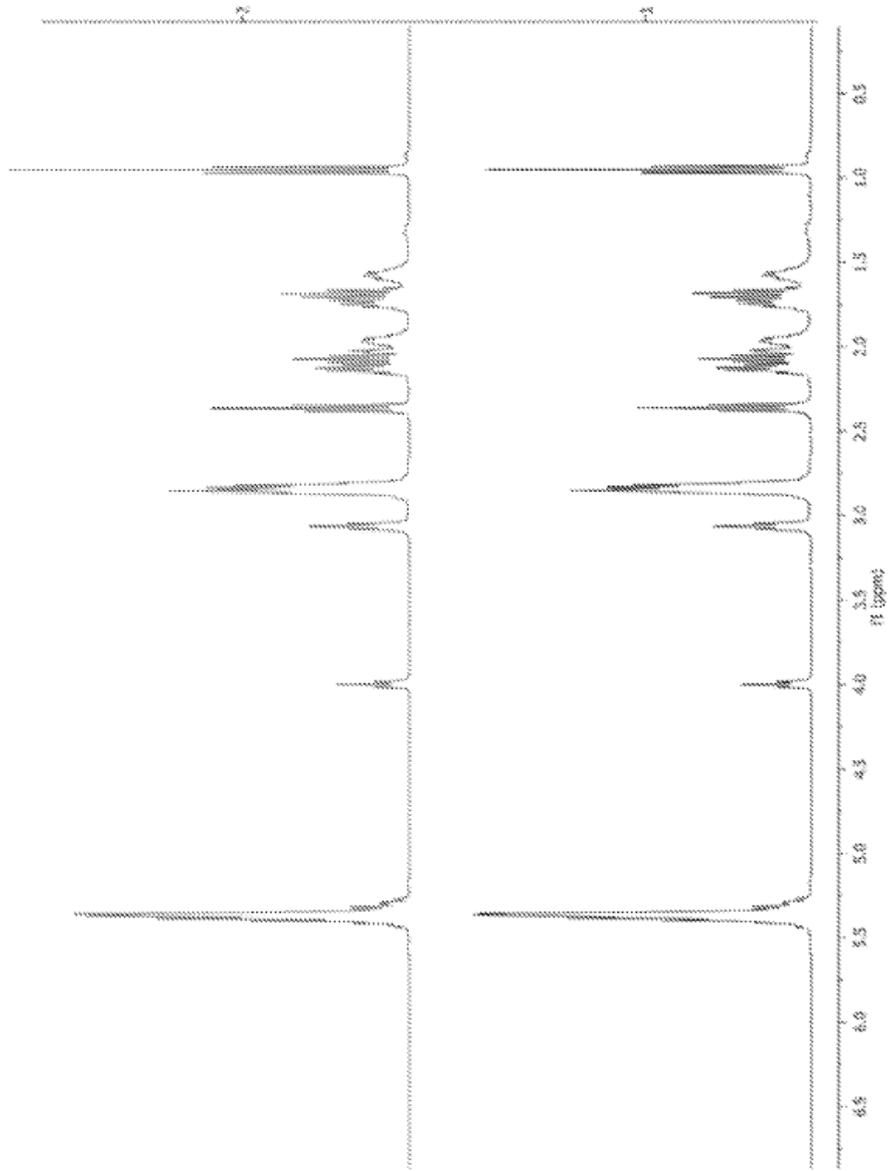


Fig. 1

Fig. 2

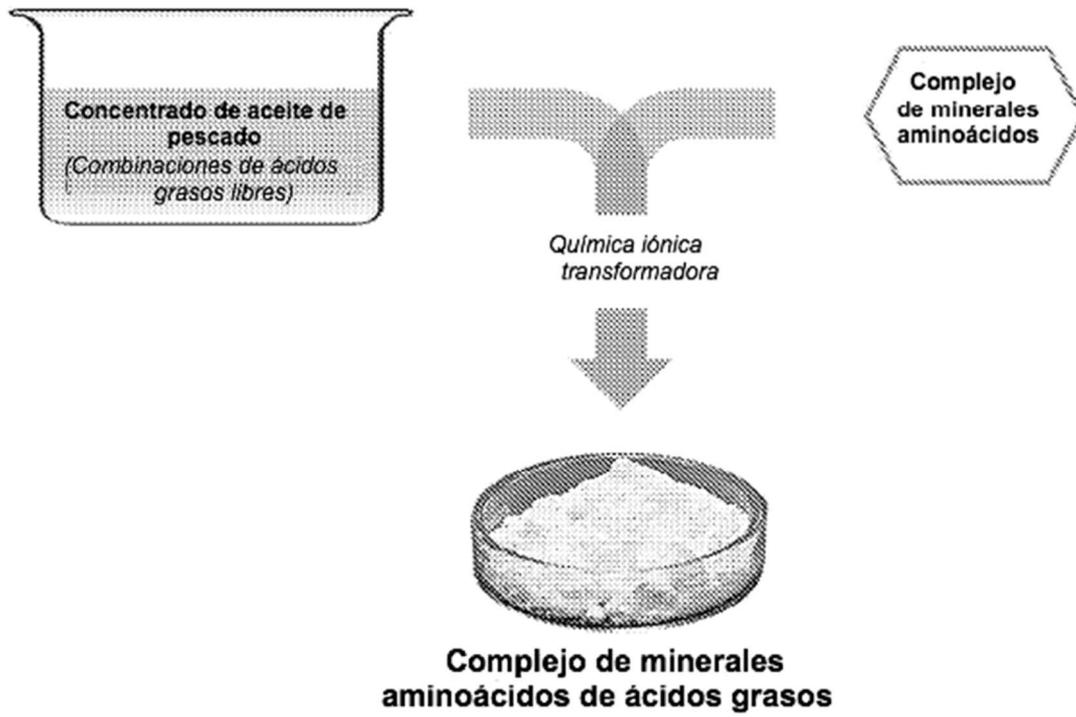


Fig. 3

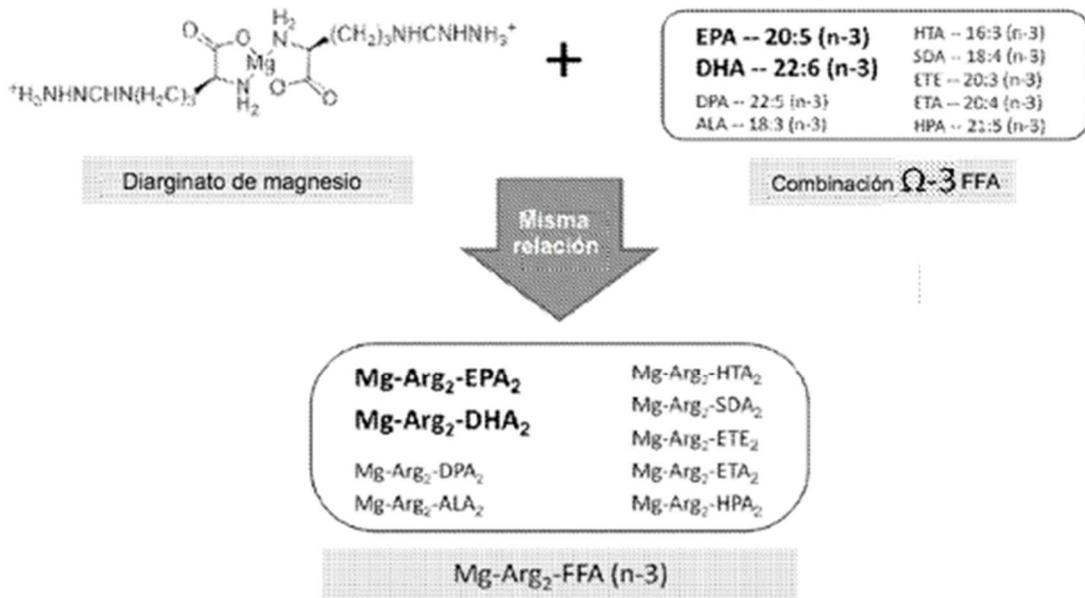
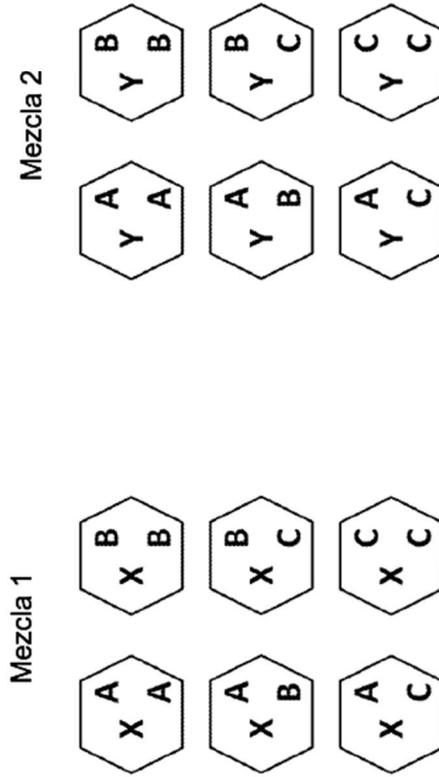


Fig. 4



- X= L-lisinato de magnesio
- Y= L-arginato de magnesio
- A= Ácido eicosapentaenoico
- B= Ácido docosahexaenoico
- C= Otros pufa

Donde la relación de A, B y C estará en la misma relación aproximada que en el material de partida .