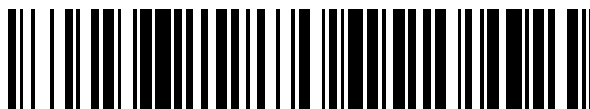


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 560**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61K 31/7024 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013** **E 16165946 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 3072510**

54 Título: **Composiciones de ésteres de ácidos grasos omega-3**

30 Prioridad:

30.03.2012 US 201261618161 P

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

11.02.2020

73 Titular/es:

MICELLE BIOPHARMA, INC. (100.0%)
2129 N. Congress Avenue
Riviera Beach, Florida 33404, US

72 Inventor/es:

SANCILIO, FREDERICK;
CACACE, JANICE;
DAHIM, MOHAND y
PERSICANER, PETER

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 741 560 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de ésteres de ácidos grasos omega-3.

Antecedentes

Según the World Health Organization's (WHO) fact sheet on Cardiovascular Diseases (CVDs), las CVD son la principal causa de muerte en todo el mundo. (Hoja de datos No. 317, septiembre de 2012, disponible en (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> el 31 de enero de 2013). La WHO estima que aproximadamente 17.3 millones de personas murieron de CVD en 2008, que representan el 30% de todas las muertes globales. De estas muertes, aproximadamente 7.3 millones se debieron a una enfermedad coronaria (CHD) y 6.2 millones se debieron a un accidente cerebrovascular. La WHO también estima que para 2030, casi 25 millones de personas morirá de CVD, principalmente de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares. El estudio de la carga global de la enfermedad estima que los países en desarrollo contribuyeron con 3.5 millones de los 6.2 millones de muertes globales por CHD in 1990. (Murray CJL and Lopez AD. The Global Burden of Disease A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Disease, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, Ma Harvard University Press; 1996). Las proyecciones estiman que estos países representarán 7.8 millones de los 11.1 millones de muertes debido a CHD en 2020. Los países desarrollados no son inmunes a CHD. Por ejemplo, en los EE. UU. y Europa, la CHD sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad. En 2005, CHD causó aproximadamente 1 de cada 5 muertes en los EE. UU. (Heron MP, et. al. Deaths preliminary data for 2006. Natl. Vital. Stat. Rep. 2008; 56:1-52). Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Aproximadamente el 37% de las personas que desarrollan un evento coronario en un año determinado morirán a causa de este. Si bien se han logrado importantes reducciones en la mortalidad relacionada con CVD en Europa, las CVD aun representan el 54% de todas las muertes en mujeres y el 43% de todas las muertes en hombres.

La CVD está asociada con muchos factores de riesgo. De estos factores de riesgo, la hiperlipidemia (por ejemplo, la hipertrigliceridemia) y la hipercolesterolemia son indicadores significativos de CVD. Como tales, los suplementos dietéticos, nutracéuticos y fármacos recetados que contienen ésteres de ácidos grasos omega-3, tales como los ésteres etílicos de EPA y DHA, se usan actualmente para el tratamiento de la CVD y, en particular, para la reducción de triglicéridos elevados.

Sin embargo, la administración de suplementos dietéticos, nutracéuticos y fármacos recetados que contienen ésteres de ácidos grasos omega-3 presenta desafíos significativos. Por ejemplo, los suplementos dietéticos actuales, los nutracéuticos y los medicamentos recetados que contienen ésteres de ácidos grasos omega-3 tienen una absorción y eficacia variables cuando se administran por vía oral. En particular, las composiciones actuales tienen un pronunciado "efecto alimenticio", con mala absorción cuando se toman durante el ayuno o con una comida baja en grasa. Cuando se toma con alimentos grasos, la absorción de los ésteres de ácidos grasos omega-3 mejora, debido en parte a la presencia de sales biliares que se liberan en el estómago, lo que ayuda a la absorción de los ésteres de ácidos grasos omega-3.

Para superar la baja absorción, los pacientes pueden recibir dosis de composiciones que tienen mayores cantidades de ésteres de ácidos grasos omega-3, pero existen limitaciones prácticas para esto, debido a los efectos secundarios que se asocian comúnmente con tales composiciones. La degradación oxidativa de los ésteres de ácidos grasos omega-3 que se produce con el tiempo puede resultar en un regusto desagradable después de la administración, especialmente cuando se consume en grandes cantidades. El eructo y el malestar estomacal son otros efectos secundarios desagradables asociados con el consumo de ésteres de ácidos grasos omega-3. Después del consumo, los ésteres de ácidos grasos omega-3 tienden a flotar sobre el contenido líquido en el estómago, formando una capa que evita el paso de pequeñas burbujas de gas. Cuando se ha acumulado suficiente gas para superar la tensión superficial de la capa de aceite, una persona eructa. Los eructos suelen contener un sabor y olor a pescado.

De acuerdo con lo anterior, los efectos secundarios asociados con la administración de composiciones actuales que comprenden ésteres de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, susceptibilidad al efecto de los alimentos, grandes dosis para alcanzar la eficacia y el regusto resultante, olor desagradable y eructos) son conocidos por reducir significativamente el cumplimiento del paciente.

Aunque la práctica de un estilo de vida saludable puede reducir la incidencia de CVD, se justifican los nuevos enfoques terapéuticos para gestionar la CVD. Estos nuevos enfoques podrían incluir el descubrimiento de nuevos fármacos o mejorar los medicamentos actuales que se usan para tratar la CVD. El descubrimiento de nuevos fármacos, sin embargo, tiene un alto precio sin la certeza de un éxito final. De acuerdo con lo anterior, se deben desarrollar formas nuevas o más eficientes de administrar medicamentos actuales con un perfil de seguridad y eficacia comprobado. De este modo, existe la necesidad de composiciones mejoradas que comprendan ésteres de ácidos grasos omega-3, tales como los ésteres etílicos de EPA y DHA, que son menos susceptibles al efecto de los alimentos y que alcanzan una alta eficacia a dosis más bajas. Idealmente, tales composiciones mejoradas minimizarían o eliminarían un olor desagradable y/o un regusto desagradable, y/o eructos en el paciente. Dicha composición mejorada con efectos secundarios reducidos mejoraría el cumplimiento del paciente y trataría más eficazmente los factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiovascular. El documento WO 2012/032414 se refiere a composiciones de mezclas de aceites de

ácidos grasos, un surfactante y una estatina que forman sistemas de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistemas de administración de fármacos automicroemulsificantes (SMEDDS) o autoemulsionantes en sistemas de administración de fármacos (SEDDS) en agua soluciones.

5 El documento EP 2433630 se dirige a composiciones autoemulsionantes de ácidos grasos ω 3 poliinsaturados que no contienen (o contienen pequeñas cantidades) de alcohol.

El documento EP 1782807 se refiere a composiciones de gelatina que incluyen un ácido graso poliinsaturado emulsionado en una cantidad superior al 10% en peso, un agente emulsionante y un agente gelificante.

El documento EP 1946755 se dirige a composiciones de gelatina que contienen un ácido graso insaturado polivalente, un segundo ingrediente medicinal, un agente emulsionante y un agente gelificante.

10 El documento WO 00/48592 se refiere al uso de ácidos grasos esenciales con un alto contenido de éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA) o éster etílico del ácido docosahexaenoico (DHA) en la preparación de un medicamento para prevenir la mortalidad.

15 El documento WO 99/29316 se dirige a una microemulsión autoemulsionante o una composición farmacéutica preconcentrada de emulsión que contiene un aceite de ácido graso omega-3, tal como un aceite de pescado y un agente terapéutico poco soluble, tal como la ciclosporina, que están formulados para su administración a un humano.

El documento WO 2011/048493 se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de aceite de ácido graso y al menos un ácido graso libre en una cápsula recubierta o en forma de comprimido recubierto apropiado para la administración oral, y métodos de uso de la misma.

20 El documento WO 2012/032417 se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de aceite de ácido graso, al menos un ácido graso libre, y al menos una estatina o una sal, hidrato, solvato o complejo farmacéuticamente aceptable del mismo, y usos de los mismos.

Resumen

El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones y cualquier información que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se proporciona solo a título informativo.

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos el 40% (p/p) de la composición, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende una combinación de al menos un polisorbato y al menos un poloxámero, al menos dicho un polisorbato comprende desde 15% p/p al 31% p/p, en la que dicho al menos un poloxámero comprende desde 0.5% p/p al 5% p/p
30 de dicha composición, en la que dicho al menos un poloxámero es el poloxámero 237, y en la que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de la invención para uso como un medicamento. La composición farmacéutica de la invención se puede usar para el tratamiento de un trastorno como se especifica en las reivindicaciones.

35 En todas las realizaciones proporcionadas en este documento, todas las composiciones están libres de ácidos grasos libres de omega-3. En este documento, en determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones que comprenden ésteres de EPA y DHA en combinación con al menos un agente con actividad de superficie. En determinadas realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es de más de 2:1 a no más de 3.4:1. Determinadas realizaciones proporcionan la proporción de éster de EPA con respecto al éster de DHA sea desde
40 aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3.4:1. En este documento se proporcionan composiciones que comprenden al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie. En determinadas realizaciones, el éster del ácido graso omega-3 se selecciona del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido
45 tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos. Determinadas realizaciones proporcionan composiciones que comprenden el derivado de éster etílico de dicho éster del ácido graso omega-3, opcionalmente en combinación con al menos un agente con actividad de superficie, al menos un terpeno, al menos un antioxidante, o combinaciones de los mismos. Determinadas realizaciones también proporcionan combinaciones de diferentes ésteres de ácidos grasos omega-3 en proporciones desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3.4:1. Otras realizaciones requieren que la
50 proporción sea de más de 2:1 a no más de 3.4:1. Por lo general, la proporción es de aproximadamente 2.4:1. Determinadas realizaciones proporcionan un método para tratar una variedad de afecciones o trastornos que se pueden tratar administrando dichos ésteres de ácidos grasos omega-3 en composiciones descritas en este documento que comprenden las proporciones descritas, opcionalmente con al menos un agente con actividad de superficie, al menos un terpeno, al menos un antioxidante, o combinaciones de los mismos. Las composiciones descritas en este documento
55 minimizan diversos efectos secundarios encontrados en composiciones comercializadas actualmente que contienen ésteres de ácidos grasos omega-3 que pueden disuadir a un sujeto humano de cumplir con el régimen de dosificación

necesario para tratar una afección o trastorno tratable mediante la administración de ésteres de ácidos grasos omega-3. En determinadas realizaciones, la biodisponibilidad de dichos ésteres de ácidos grasos omega-3 cuando se administran como determinadas composiciones descritas en este documento es sustancialmente la misma cuando se administran con o sin alimentos, esto es, sustancialmente independientes del efecto de los alimentos, a un sujeto humano que necesita tal administración.

De este modo, en este documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición.

Determinadas realizaciones requieren composiciones farmacéuticas que comprenden un primer éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico y un segundo éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, tetracosahexaenoico, de modo que los primeros y segundos ésteres de ácidos grasos omega-3 seleccionados sean diferentes entre sí y la proporción de los primeros y segundos ésteres de ácidos grasos omega-3 estén en una proporción de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (primer éster del ácido graso omega-3: segundo éster del ácido graso omega-3); en el que los primeros y segundos ésteres de ácidos grasos omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y en el que dicha composición está sustancialmente libre de ingredientes activos distintos de dichos ésteres de ácidos grasos omega-3.

Determinadas realizaciones requieren el uso de al menos un éster del ácido graso omega-3. Por lo general, el éster del ácido graso omega-3 es un éster etílico.

Determinadas realizaciones requieren composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un terpeno; en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y está sustancialmente libre de ingredientes activos distintos de los ésteres de ácido graso omega-3. En determinadas realizaciones, el al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende aproximadamente 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%. El terpeno es por lo general, pero no necesariamente d-limoneno. En determinadas otras realizaciones, tales composiciones comprenden aceite de naranja natural.

Determinadas realizaciones proporcionan composiciones que comprenden ésteres etílicos de EPA y ésteres etílicos de DHA y al menos un terpeno, en la que la proporción de EPA: DHA es aproximadamente 2.4:1 y en la que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% (p/p) a aproximadamente el 95% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 40% (p/p) de dicha composición. El terpeno es por lo general, pero no necesariamente d-limoneno. En determinadas otras realizaciones, tales composiciones comprenden aceite de naranja natural.

En realizaciones que comprenden d-limoneno sustancialmente puro, el d-limoneno tiene una pureza de aproximadamente 95% a aproximadamente 98%. En determinadas realizaciones, el d-limoneno sustancialmente puro tiene al menos 95%, 96%, 97% o 98% de pureza.

En determinadas realizaciones, el éster del ácido graso omega-3 se selecciona del grupo que consiste en al menos un éster de EPA, al menos un éster de DHA o combinaciones de los mismos, y comprende al menos un agente con actividad de superficie. En determinadas realizaciones, el al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA es sustancialmente puro. Determinadas realizaciones también proporcionan composiciones que comprenden al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en proporciones desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3.4:1, que están sustancialmente libres de ingredientes activos distintos de los ésteres de ácidos grasos omega-3. También se describen composiciones que comprenden otras proporciones. Determinadas composiciones también pueden estar libres de aceite de naranja natural o d-limoneno. Los ésteres de ácidos grasos omega-3 comprenden al menos el 40% de la composición. Por lo general, los ésteres de EPA y DHA omega-3 son ésteres etílicos. Determinadas composiciones descritas en este documento forman micelas en un medio acuoso y están libres de efecto alimenticio. Determinadas composiciones, cuando se administran con o sin alimentos, están sustancialmente exentas de efecto alimenticio. En este documento también se proporcionan métodos para tratar afecciones o trastornos cardiovasculares usando las composiciones descritas. Las composiciones descritas en este documento minimizan o eliminan los efectos secundarios cuando se comparan con la administración de composiciones de la técnica anterior. También se proporcionan composiciones o kits empaquetados de los ésteres de ácidos grasos omega-3 que comprenden una o más formas de dosificación unitaria junto con instrucciones sobre el uso de las composiciones.

De acuerdo con lo anterior, en al menos una realización se proporciona, una composición farmacéutica que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción peso a peso de más de aproximadamente 2:1 a no más de aproximadamente 3.4:1 (EPA: DHA) y al menos un agente con actividad de superficie, en la que dichos ésteres de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 85% en peso

de la composición. En determinadas de tales realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.

5 En al menos una otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción peso a peso desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3.4:1 (EPA: DHA) y en al menos un agente con actividad de superficie, en la que dichos ésteres de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 85% en peso de la composición. En determinadas de tales realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.

10 En al menos una otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción peso a peso de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (EPA: DHA) y al menos un agente con actividad de superficie, en la que dichos ésteres de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 85% en peso de la composición. En determinadas de tales realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.

15 En al menos una otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción peso a peso de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (EPA: DHA) y al menos un agente con actividad de superficie, en la que dichos ésteres de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 85% en peso de la composición, y en la que la composición cuando se administra con o sin alimento a un sujeto humano que necesita dicha administración es sustancialmente independiente del efecto de los alimentos. En determinadas de tales realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.

En al menos una realización, las composiciones descritas en este documento comprenden sustancialmente puro al menos un éster de EPA y/o al menos un éster de DHA.

25 En al menos una realización, las composiciones descritas en este documento consisten esencialmente en al menos un éster de EPA y/o al menos un éster de DHA.

En determinadas realizaciones, cualquiera de, o cada uno, del éster de EPA y DHA que comprende la composición es el éster etílico.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden éster etílico de EPA sustancialmente puro y/o éster etílico de DHA sustancialmente puro.

30 En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento consisten esencialmente en éster etílico de EPA sustancialmente puro y/o éster etílico de DHA sustancialmente puro.

En determinadas realizaciones, la proporción de éster de EPA y DHA que comprende la composición es de aproximadamente 2.4:1 (éster de EPA: éster de DHA).

35 Determinadas realizaciones requieren composiciones que comprenden aceite de naranja natural de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición. En realizaciones que comprenden aceite de naranja natural, el aceite de naranja natural está presente en aproximadamente el 1.6% (p/p) de la composición. Determinadas otras realizaciones comprenden d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%. En realizaciones que comprenden d-limoneno sustancialmente puro, el d-limoneno está presente en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

40 En determinadas realizaciones, el efecto farmacológico de las composiciones descritas en este documento es sustancialmente independiente de un efecto alimenticio en la administración a un sujeto.

45 En al menos una realización, una composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos en la que, a) al menos el 80% en peso de la composición está compuesta por una combinación de ácidos (todos-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoicos (EPA) y ácidos (todos-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19- docosahexaenoicos (DHA) en una proporción en peso de EPA:DHA desde aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1; b) el ácido (todos-Z omega-3)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico está presente en una cantidad de al menos un uno por ciento en peso; y c) se proporciona al menos un agente con actividad de superficie. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente 1.5% (p/p) de la composición.

55 En al menos una realización, una composición de ácidos grasos mixtos para el tratamiento o la profilaxis de al menos uno de los múltiples factores de riesgo para CVD en la que, a) al menos el 80% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3; b) al menos el 80% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición está compuesto por una combinación de ácido (todos-Z omega-3)-5,8,11,14,17- eicosapentaenoico (EPA)

5 y ácido (todos-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) en una proporción en peso de EPA: DHA desde 1: 2 a 2:1, c) ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA están presentes en una cantidad de al menos 1.5% en peso del total de ácidos grasos; y c) se proporciona al menos un agente con actividad de superficie. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

10 En al menos una realización, una composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos en la que, a) al menos el 80% en peso de la composición está compuesta por una combinación de ácido (todos-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todos-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19- docosahexaenoico (DHA) en una proporción de peso de EPA: DHA desde 1: 2 a 2:1, b) al menos el 3% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA que tienen 18, 20, 21 o 22 átomos de carbono, y c) se proporciona al menos un agente con actividad de superficie. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

20 En al menos una realización, una composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos en la que, a) al menos el 90% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3 de cadena larga, poliinsaturados; b) al menos el 80% en peso de la composición está compuesta por una combinación de ácido (todos-Z omega-3)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA) y ácido (todos-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19- docosahexaenoico (DHA) en una proporción en peso de EPA: DHA de 1:1 a 2:1, con el EPA de 40 a 60% en peso de la composición y el DHA que constituye del 25 al 45% en peso de la composición; c) al menos el 4.5% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA que tienen 18, 20, 21 o 22 átomos de carbono; d) desde 1 a 4% en peso de la composición está compuesta por ácido (todos-Z omega-3)-6,9,12,15,18- heneicosapentaenoico; e) al menos un agente con actividad de superficie; y f) la composición está en forma de dosificación oral e incluye una cantidad eficaz de un antioxidante farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

Se debe observar que en todas las realizaciones que comprenden composiciones descritas en este documento, el total de todos los ingredientes que comprenden la composición no excede del 100%.

35 En determinadas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica o farmacológica que comprende EPA y DHA en una proporción peso a peso de aproximadamente 3.5:1 a aproximadamente 5:1 y al menos un agente con actividad de superficie, y en la que la composición es más de 84 % de EPA y DHA combinados en peso. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

40 Determinadas realizaciones proporcionan determinadas composiciones que comprenden al menos aproximadamente el 96% en peso, eicosapentaenoato de etilo (etil-EPA), al menos un agente con actividad de superficie, sustancialmente sin ácido docosahexaenoico (DHA) o sus ésteres. Estas composiciones pueden comprender además opcionalmente aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) o d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de la composición. El aceite de naranja natural está presente por lo general en aproximadamente el 1.6% (p/p) de dicha composición y el d-limoneno está presente por lo general en aproximadamente el 1.5% (p/p) de la composición.

50 En al menos una realización, se proporciona un método para tratar los siguientes trastornos: síndrome metabólico, degeneración macular, deficiencia de omega-3, deterioro cognitivo, incluso como resultado de una cirugía o lesión cerebral traumática (tal como, por ejemplo, como resultado de una conmoción cerebral), depresión mayor, suicidio, depresión posparto, inflamación, colangitis esclerosante primaria, trastorno límite de la personalidad en mujeres, cáncer de mama, enfermedad hepática no alcohólica con ácidos grasos y mejoría en la cognición y el comportamiento en niños. Estas afecciones o trastornos se pueden tratar administrando las composiciones descritas en este documento a un sujeto, por lo general un ser humano, que necesita dicha administración.

55 En al menos una realización, se proporciona un método para tratar al menos una afección o trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto al menos una composición descrita en este documento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los ésteres de ácidos grasos omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie.

En al menos una realización, se proporciona un método para tratar al menos una afección o trastorno cardiovascular, por ejemplo y sin limitación, trastornos del corazón y la vasculatura, que incluyen, por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, aneurisma, disección aórtica, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio (AMI), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina de pecho, angina inestable (UA), y angina estable (SA), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía congestiva dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, cor pulmonale, arritmia, cardiopatía valvular, endocarditis, embolismo pulmonar, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica, y enfermedad de la arteria periférica. El método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en este documento.

En al menos una realización, se proporciona un método para tratar la hipertensión y/o hiperlipidemia.

En al menos otra realización, se proporciona un método para tratar la hipertrigliceridemia.

En determinadas realizaciones, la cantidad total de triglicéridos (TG) en la sangre de un sujeto humano que tiene ≥ 150 mg de TG por dL de suero al inicio del régimen de dosificación se reduce en al menos un 20% dentro de los 30 días siguientes a la administración. de determinadas realizaciones de las composiciones descritas en este documento.

En al menos otra realización, se proporciona un método para tratar a un sujeto humano que tiene ≥ 150 mg de TG por dL de suero que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho método administrar al sujeto humano al menos una realización de la composición descrita en este documento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ésteres de ácidos grasos omega-3.

Las composiciones descritas en este documento se pueden

empaquetar juntas como un kit con instrucciones sobre cómo usar las composiciones para tratar afecciones o trastornos cardiovasculares.

El agente con actividad de superficie descrito en este documento se puede seleccionar del grupo que consiste en al menos un agente no iónico con actividad de superficie, agente catiónico con actividad de superficie, agente aniónico con actividad de superficie, agente zwitteriónico con actividad de superficie o combinaciones de los mismos.

El agente con actividad de superficie descrito en este documento se puede seleccionar del grupo que consiste en al menos un agente aniónico con actividad de superficie, al menos un agente no iónico con actividad de superficie y una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones que comprenden al menos un agente con actividad de superficie, el al menos un agente con actividad de superficie tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 8.0.

El al menos un agente con actividad de superficie descrito en este documento puede ser un agente no iónico con actividad de superficie seleccionado del grupo que consiste en al menos un polisorbato, al menos un poloxámero y una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, el al menos un agente con actividad de superficie comprende un polisorbato presente desde aproximadamente el 15% p/p hasta aproximadamente el 31% p/p de la composición. En determinadas realizaciones, el polisorbato es polisorbato 80.

El al menos un agente con actividad de superficie descrito en este documento puede comprender un poloxámero presente desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% p/p de la composición.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden una combinación de polisorbato 80 y el poloxámero Pluronic F87 $[(HO(C_2H_4O)_{64}(C_3H_6O)_{37}(C_2H_4O)_{64}H)]$.

En determinadas realizaciones, la composición además comprende al menos un antioxidante. En tales realizaciones, el al menos un antioxidante se selecciona del grupo que consiste en un tocoferol, un tocotrienol, o combinaciones de los mismos. En tales realizaciones, el tocoferol, tocotrienol o combinaciones de los mismos está presente desde aproximadamente el 0.01% hasta aproximadamente el 5% en peso de las composiciones. En determinadas de tales realizaciones, los tocoferoles, tocotrienoles o combinaciones de los mismos pueden estar presentes en aproximadamente 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% o 5% en peso de las composiciones. En determinadas de tales realizaciones, los tocoferoles, tocotrienoles o combinaciones de los mismos pueden estar presentes en aproximadamente el 0.4% en peso de las composiciones. En determinadas realizaciones, el tocoferol, tocotrienol o combinaciones están presentes en aproximadamente el 0.4% en peso de la composición. En determinadas realizaciones que comprenden además al menos un antioxidante, el antioxidante es un tocoferol en aproximadamente el 0.4% en peso de la composición.

En determinadas realizaciones, la composición se automiceliza en un medio acuoso. En determinadas otras realizaciones, el medio acuoso es agua. En determinadas otras realizaciones, el medio acuoso tiene un pH ácido. En determinadas otras realizaciones, el medio acuoso es HCl 0.1N.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se automicelizan en un medio acuoso en el que las micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se automicelizan en un medio acuoso que tiene un pH ácido, en el que las micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . En determinadas otras realizaciones, las composiciones descritas en este documento se automicelizan en HCl 0.1N, en el que las micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . En determinadas
10 realizaciones, las micelas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 μm .

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se pueden administrar con o sin alimento a un sujeto humano que necesita tal administración en la que la biodisponibilidad de los ésteres de ácidos grasos omega-3 que comprenden las composiciones son sustancialmente independiente del efecto de los alimentos.

15 Determinadas realizaciones proporcionan composiciones que minimizan o eliminan al menos un efecto secundario de la administración de una composición de la presente divulgación cuando se compara con la administración de una composición que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 sustancialmente libres de un agente con actividad de superficie. En otras realizaciones, los ejemplos no limitantes de los efectos secundarios incluyen regurgitación, frecuencia de eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), hinchazón, aumento de gases intestinales, sabor a pescado, aliento a pescado, olor a pescado, náuseas, diarrea o combinaciones de los mismos.

20 En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden d-limoneno o aceite de naranja natural. Tales composiciones pueden minimizar o eliminar al menos un efecto secundario de la administración de una composición de la presente divulgación cuando se compara con la administración de una composición que comprende ésteres de ácidos grasos omega-3 sustancialmente libres de d-limoneno o aceite de naranja natural. En otras realizaciones, los ejemplos no limitantes de los efectos secundarios incluyen regurgitación, frecuencia de eructos,
25 enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), hinchazón, aumento de gases intestinales, sabor a pescado, aliento a pescado, olor a pescado, náuseas, diarrea o combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento cuando se administran a un sujeto humano seleccionado del grupo que consiste en individuos que tienen desde aproximadamente 155 a aproximadamente 199 mg de TG por dL de suero, desde aproximadamente 200 a aproximadamente 499 mg de TG por dL de suero y desde aproximadamente 500 mg o más de TG por dL de suero, disminuye los niveles de TG en suero de dicho sujeto
30 en al menos aproximadamente el 20%.

Determinadas realizaciones de las composiciones descritas en este documento se pueden administrar a un sujeto humano que necesite tal administración con un agente hipolipemiante de éster del ácido graso no omega-3 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes/resinas de ácidos biliares, estatinas, niacina y derivados, inhibidores de la MTP, fibratos e inhibidores de la CETP.
35

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento pueden reducir la cantidad total de TG en el suero de un sujeto humano que se está tratando por hipertrigliceridemia en al menos aproximadamente el 20% dentro de aproximadamente 30 días de la administración de la composición en la que se mide la sangre del sujeto humano. ≥ 150 mg de TG por dL de suero al inicio del régimen de dosificación.

40 En al menos una realización, las composiciones descritas en este documento se pueden administrar por vía oral o parenteral en una forma de dosificación apropiada. Cuando se administran por vía oral, las composiciones descritas en este documento se pueden administrar, por lo general, pero no necesariamente, en forma de un gel o cápsula líquida.

En determinadas otras realizaciones, se proporcionan métodos para administrar al menos aproximadamente 0.5 g/día de determinadas realizaciones de las composiciones descritas en este documento que comprenden desde aproximadamente 40% a aproximadamente 85% en peso de la composición, al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción de más de 2:1 a no más de 3.4:1 y al menos un agente con actividad de superficie. Por lo general, pero no necesariamente, el éster es un éster etílico y el al menos un agente con actividad de superficie es polisorbato 80, Pluronic F87 o una combinación de los mismos. En determinadas de tales realizaciones, los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición. Opcionalmente,
45 la composición puede comprender además d-limoneno sustancialmente puro o aceite de naranja natural.

En determinadas otras realizaciones, se proporcionan métodos para administrar al menos aproximadamente 4 g/día de determinadas realizaciones de las composiciones descritas en este documento que comprenden ácido etilapicoseno-
50 etílico (etil-EPA), al menos un agente con actividad de superficie y sustancialmente ningún ácido docosahexaenoico (DHA), donde la etil-EPA constituye al menos aproximadamente el 96% en peso del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 en la composición. En determinadas realizaciones, tales composiciones pueden comprender además aceite de naranja natural o d-limoneno sustancialmente puro.

- Determinadas realizaciones proporcionan el uso de las composiciones descritas en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hiperlipidemia. En determinadas otras realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hipercolesterolemia. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hipertrigliceridemia.
- Determinadas realizaciones proporcionan el uso de las composiciones descritas en este documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno cardiovascular. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hiperlipidemia. En determinadas otras realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hipercolesterolemia. En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno cardiovascular es hipertrigliceridemia.
- En determinadas realizaciones, la administración de las composiciones descritas en este documento proporciona una concentración en suero sanguíneo en un sujeto humano de al menos aproximadamente 20 nmol/mL de al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA combinados dentro de aproximadamente cuatro horas después de la administración de las determinadas realizaciones.
- También se proporcionan kits que comprenden composiciones de los ésteres de ácidos grasos omega-3 como una o más formas de dosificación unitaria junto con instrucciones sobre el uso de las formas de dosificación. Las formas de dosificación descritas en este documento se pueden empaquetar en empaques tipo blíster o en frascos con instrucciones para usar las formas de dosificación. Por ejemplo, las instrucciones se pueden proporcionar como un prospecto o directamente en una etiqueta adherida al empaque tipo blíster, el frasco o en un empaque secundario en el que el empaque tipo blíster o el frasco se proporcionó a un sujeto humano. Las instrucciones pueden incluir, por ejemplo, la frecuencia de dosificación, la administración de las formas de dosificación con o sin alimentos, los ingredientes activos que comprenden las formas de dosificación y las afecciones o trastornos cardiovasculares que se beneficiarían de la administración de las formas de dosificación.
- Los kits se describen en este documento, en el que determinadas formas de dosificación que comprenden las composiciones descritas en este documento se pueden empaquetar junto con otros agentes hipolipemiantes de éster del ácido graso no omega-3. El(los) kit(s) comprende(n) una o más formas de dosificación unitaria de determinadas realizaciones de las composiciones descritas en este documento junto con una o más formas de dosificación unitaria que comprenden los agentes hipolipemiantes del éster del ácido graso no omega-3 junto con instrucciones sobre el uso de las formas de dosificación.
- Determinadas realizaciones proporcionan un(os) alimento(s) funcional(es) para tratar y/o prevenir la CVD que comprende las composiciones descritas en este documento.
- Determinadas realizaciones proporcionan métodos para tratar CVD administrando un alimento funcional que comprende las composiciones descritas en este documento.
- Determinadas realizaciones proporcionan un(os) alimento(s) funcional(es) que comprende(n) las composiciones descritas en este documento, y métodos para tratar la hipertrigliceridemia en un sujeto humano.
- Breve descripción del dibujo.
- La figura 1 representa una fotomicrografía de una realización. Se preparó una composición que comprendía micelas, como se describe en este documento, se añadió entre un portaobjetos y un cubreobjetos, se observó a un aumento de 40X con una Cabeza Trinocular Modelo Nikon y una cámara digital Spot RT3, y se midieron los diámetros de varias micelas representativas.
- La figura 2 muestra un diagrama de flujo esquemático del procedimiento de fabricación de una realización de las composiciones descritas en este documento.
- La figura 3 muestra un diagrama de flujo esquemático del procedimiento de fabricación de la masa de gel para encapsular una realización de las composiciones descritas en este documento.
- La figura 4 muestra un diagrama de flujo esquemático del procedimiento de encapsulación para fabricar una forma de dosificación que comprende una realización de las composiciones descritas en este documento.
- Descripción detallada
- Las declaraciones en la presente divulgación se refieren a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal usando las composiciones descritas en este documento que están excluidas de la patentabilidad según el Art. 53(c) EPC se debe considerar como reformulado de acuerdo con Art. 54(4) EPC y Art. 54(5) EPC de manera que se lean para referirse a las composiciones descritas en este documento para un uso o un uso específico en un método mencionado en el Art. 53(c) EPC.

5 Determinados aspectos, modos, realizaciones, variaciones y características de la invención se describen en este documento en diversos niveles de detalle para proporcionar una comprensión adicional de las realizaciones relacionadas con composiciones que comprenden ésteres de ácidos grasos omega-3, y métodos relacionados con el uso de tales composiciones que contienen una alta concentración de ésteres de ácidos grasos omega-3. En determinadas realizaciones, un éster de EPA y un éster de DHA están presentes en porcentajes de proporción en peso específicos y cantidades relativas. Como se señaló, estas composiciones tienen efectos beneficiosos sobre ciertos factores de riesgo de CVD, incluyendo la reducción de los triglicéridos en suero y el colesterol en suero.

Definiciones

10 Como se usa en este documento, el término "composición (es)" o "formulación (es)" incluye composiciones terapéuticas y dietéticas que incluyen, pero no se limitan a, un suplemento dietético, una formulación nutracéutica o una formulación farmacéutica. Además, los términos composición, suplemento dietético, formulación nutracéutica y formulación farmacéutica se usan de manera intercambiable en este documento.

Como se usa en este documento, el término "EPA" se refiere inclusive a (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-eicosa- 5,8,11,14,17-ácido pentenoico o derivados del mismo, incluyendo ésteres alquílicos, tales como, por ejemplo, el éster etílico.

15 Como se usa en este documento, el término "DHA" se refiere de manera inclusiva a (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) -docosa-4,7,10,13,16,19-ácido hexaenoico o derivados del mismo, incluyendo ésteres alquílicos, tales como, por ejemplo, el éster etílico.

20 Como se usa en este documento, el término "micela" (micelas plurales, micela o micelas) se refiere a un agregado de moléculas, que se han reunido en una arquitectura de núcleo/cubierta casi esférica, y se suspenden en una fase acuosa. Una micela típica en solución acuosa forma un agregado con las regiones de "cabeza" hidrófilas en contacto con el solvente circundante y/o en contacto con la región polar de uno o más agente(s) con actividad de superficie, secuestrando las regiones hidrófobas en el centro de la micela. Las micelas son de forma casi esférica.

El término "automicelizante", como se usa en este documento, se refiere al procedimiento en el que se forman micelas en un medio acuoso sin la introducción de energía, incluida la agitación o el cizallamiento.

25 Como se usa en este documento, el término "medio acuoso" se refiere a cualquier solución o suspensión, que comprende agua, que incluye, por ejemplo, sin limitación, agua en sí misma; solución salina regulada con fosfato pH 7.4, Sprite, zumo de manzana, ponche de frutas G-2 y leche con chocolate. En determinadas realizaciones, un medio acuoso comprende al menos un fluido que tiene un pH ácido. En determinadas otras realizaciones, un medio acuoso comprende un fluido biológico tal como, por ejemplo y sin limitación, ácido estomacal. En otras realizaciones, el medio acuoso comprende ácido estomacal simulado que comprende HCl 0.1N.

Como se usa en este documento, el término "ácido graso libre" se refiere a uno o más ácidos grasos poliinsaturados que no se han modificado o que no tienen ningún otro grupo unido.

35 Como se usa en este documento, el término "éster" se refiere a la sustitución del hidrógeno en el grupo ácido carboxílico de una molécula de ácido graso poliinsaturado con otro sustituyente. Los ésteres típicos son conocidos para los expertos en el arte, una discusión de la cual es proporcionada por Higuchi, T. et al., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, Amcr. Pharma. Assoc., Pergamon Press (1987), y *Protective Groups in Organic Chemistry*, McOmie ed., Plenum Press, New York (1973).

40 • Los ejemplos de ésteres comunes incluyen metilo, etilo, tricloroetilo, propilo, butilo, pentilo, tert-butilo, bencilo, nitrobencilo, metoxibencilo, benzhidrido, monoglicérido, diglicérido, triglicérido.

45 Como se usa en este documento, el término "monoglicérido" se refiere a una cadena de ácido graso, tal como una molécula de DHA o EPA, unida covalentemente a una molécula de glicerol a través de un enlace éster. Como se usa en este documento, el término "diglicérido" se refiere a una cadena de ácido graso tal como DHA o EPA, unida covalentemente a una molécula de glicerol a través de un enlace éster, en el que la molécula de glicerol está además unida a una cadena de ácido graso adicional, que puede o no puede ser DHA o EPA, a través de un enlace de éster adicional. Como se usa en este documento, el término "triglicérido" se refiere a una cadena de ácido graso, tal como DHA o EPA, unida covalentemente a una molécula de glicerol a través de un enlace éster, en el que la molécula de glicerol está además unida a dos cadenas de ácidos grasos adicionales, una o ambas de los cuales puede o no ser DHA o EPA, a través de dos enlaces éster adicionales.

50 Como se usa en este documento, el término "terpeno" se refiere a la clase grande y diversa de compuestos orgánicos producidos por una variedad de plantas, particularmente coníferas. Cuando los terpenos se modifican químicamente, tal como por oxidación o reordenación de la estructura carbonada, los compuestos resultantes generalmente se denominan "terpenoides" (por ejemplo, carvona). Los terpenos y los terpenoides son los constituyentes principales de los aceites esenciales de muchos tipos de plantas y flores.

Como se usa en este documento, los términos "a-tocoferol", "tocoferol" y "vitamina E" se refieren cada uno a un conjunto de tocoferoles y tocotrienoles, que son vitaminas liposolubles con propiedades antioxidantes.

Como se usa en este documento, el término "antioxidante" se refiere a una molécula capaz de inhibir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones o hidrógeno de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres. A su vez, estos radicales pueden iniciar reacciones en cadena. Cuando la reacción en cadena ocurre en una célula, puede causar daño o la muerte a la célula. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena al eliminar los intermedios de radicales libres e inhiben otras reacciones de oxidación. Lo hacen oxidándose ellos mismos, por lo que los antioxidantes a menudo son agentes reductores tales como los tioles, el ácido ascórbico o los polifenoles. Los antioxidantes de ejemplo incluyen aceite de romero, ácido ascórbico (vitamina C), glutatión, ácido lipoico, ácido úrico, carotenos, melatonina, ubiquinol (coenzima Q), α -tocoferol (vitamina E), palmitato de acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, y metabisulfito de potasio.

Como se usa en este documento, un "portador" farmacéuticamente aceptable se refiere a cualquier sustancia apropiada como vehículo para suministrar una molécula o composición a un sitio de absorción in vivo apropiado. Los ejemplos de tales portadores incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina regulada con fosfato (PBS), solución de Ringer, solución de dextrosa, soluciones que contienen suero, solución de Hank y otras soluciones acuosas fisiológicamente equilibradas.

Como se usa en este documento, un "conservante" farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sorbato de potasio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

Como se usa en este documento, un "agente colorante" proporciona coloración a la composición o forma de dosificación. Tales agentes colorantes incluyen colorantes de grado alimenticio.

Como se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un mamífero, que incluye pero no se limita a un perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, pollo, roedor, primate o humano. Los sujetos incluyen animales tales como mascotas domésticas (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, pollos, etc.), sujetos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, etc.), pero no se limitan a. El sujeto humano puede ser un sujeto pediátrico, adulto o geriátrico. El sujeto humano puede ser de cualquier género.

Como se usa en este documento, los términos "enfermedad cardiovascular" y "afección cardiovascular" incluyen trastornos del corazón y la vasculatura, que incluyen, por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, aneurisma, disección aórtica, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio (AMI), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina de pecho, angina inestable (UA) y angina estable (SA), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía congestiva dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, cor pulmonale, arritmia, cardiopatía valvular, endocarditis, embolia pulmonar, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica, y enfermedad de la arteria periférica.

La hipertrigliceridemia, por ejemplo, es una afección relacionada con una enfermedad cardiovascular en la que las concentraciones en suero en ayunas de triglicéridos son ≥ 150 mg/dL. Las concentraciones en sangre pueden aumentar de niveles moderadamente altos de 200 mg/dL a 500 mg/dL, o en casos graves, por encima de 500 mg/dL. The American Heart Association ha clasificado las concentraciones de triglicéridos como "normal" (por debajo de 150 mg/dL), "elevada" (150 a 199 mg/dL), "alta" (200 a 499 mg/dL) y "muy alta" (por encima de 500 mg/dL). Será evidente para el experto en el arte que la clasificación de la hipertrigliceridemia puede variar de un país a otro. Por ejemplo, las directrices canadienses y europeas recomiendan niveles en suero de triglicéridos en sangre en ayunas de menos de 1.7 mmol/L como "deseables", desde 1.7 a 2.2 mmol/L como "límite alto" y 2.3 a 5.6 mmol/L como "alto" y por encima de 5.6 mmol/L como "muy alto". El profesional capacitado también apreciará que lo que constituye niveles elevados de triglicéridos en suero sanguíneo puede variar según la edad y el sexo.

Como se usa en este documento, una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición como se describe en algunas realizaciones en este documento puede ser una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, por ejemplo, una cantidad que resulte en la prevención o la disminución de los síntomas asociados con una enfermedad que se está tratando. La cantidad de composición administrada al sujeto, particularmente una que necesita la composición, puede depender del tipo y la gravedad de la enfermedad y de las características del individuo, tal como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. Un experto en el arte podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Por lo general, una cantidad eficaz de las composiciones descritas en este documento puede ser suficiente para lograr un efecto terapéutico o profiláctico.

Los términos "unidad de dosis", "dosis unitaria" y "unidad de dosificación", como se usan en este documento, se refieren a una porción de una composición que contiene una cantidad eficaz de un activo apropiado para una administración única para proporcionar o contribuir a, un efecto terapéutico. Tales unidades de dosificación se pueden administrar una

a una pluralidad (esto es, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 2) de veces por día, o tantas veces como sea necesario para provocar una respuesta terapéutica.

El término "efecto de los alimentos", como se usa en este documento, se refiere a una diferencia relativa en el AUC (área bajo la curva), C_{max} (concentración en plasma máxima) y/o T_{max} (tiempo hasta la concentración máxima) de una sustancia activa, cuando dicha sustancia o una composición de la misma, tal como un comprimido, una cápsula o un líquido, se administra por vía oral a un sujeto concomitantemente con alimentos o en un estado alimentado en comparación con los mismos valores cuando la misma composición se administra en estado de ayuno. El efecto de los alimentos, F, se calcula como:

$$F = (Y_{\text{alimentado}} - Y_{\text{ayuno}}) / Y_{\text{ayuno}}$$

en la que $Y_{\text{alimentado}}$ y Y_{ayuno} son los valores encontrados de AUC, C_{max} o T_{max} en el estado alimentado y en ayunas, respectivamente. Un efecto de comida, F, generalmente se establece cuando $F > 1$.

En general, el término "AUC" o "área bajo la curva de concentración de plasma en el tiempo" se relaciona con la cantidad total de un activo medible en la circulación sistémica después de la administración de una dosis única. El AUC es una representación matemática y visual de la cantidad agregada del activo en la circulación sistémica durante un período de tiempo determinado. Los cambios en el AUC no necesariamente reflejan cambios en la cantidad total del activo absorbido, sino que pueden reflejar modificaciones en la cinética de distribución, metabolismo y ejercicio. De acuerdo con lo anterior, el término AUC, como se usa en este documento, se refiere a la cantidad total de ácidos grasos omega-3 medibles en la circulación sistémica después de la administración de una dosis única de cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

El término " T_{max} " o "tiempo de concentración máxima" se refiere al período de tiempo requerido para alcanzar la concentración en plasma máxima de un activo después de la administración de una dosis única. De acuerdo con lo anterior, el término T_{max} como se usa en este documento se refiere al período de tiempo requerido para alcanzar la concentración en plasma máxima de ésteres de ácidos grasos omega-3 después de la administración de una dosis única de cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

El término " C_{max} " o "concentración máxima" es la concentración más alta de un activo alcanzado en el plasma sanguíneo. De acuerdo con lo anterior, el término C_{max} como se usa en este documento se refiere a la concentración máxima de ésteres de ácidos grasos omega-3 después de la administración de una dosis única de cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

El término "sustancialmente independiente de un efecto alimenticio" o "sustancialmente libre de efecto alimenticio", como se usa en este documento, se refiere a una eliminación sustancial del efecto del alimento sobre la absorción (por ejemplo, F es aproximadamente 0), después de la administración oral, de cualquiera de las composiciones descritas en este documento. En otras palabras, la biodisponibilidad de los ésteres de ácidos grasos omega-3, medida por el AUC transformado con logaritmo, es sustancialmente la misma independientemente de si las composiciones descritas en este documento se administran con o sin alimentos. En determinadas realizaciones, los efectos farmacológicos de la administración de las composiciones descritas en este documento son sustancialmente independientes de un efecto alimenticio.

La expresión "efecto alimenticio reducido", como se usa en este documento, como se usa en este documento, se refiere a una reducción sustancial del efecto del alimento sobre la absorción, después de la administración oral, de cualquiera de las composiciones descritas. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento tienen un efecto alimenticio reducido.

El término "concomitantemente con alimentos" o "administración en el estado alimentado", como se usa en este documento, se refiere a la administración desde aproximadamente 30 minutos antes de una comida hasta aproximadamente 1 hora después de una comida.

Se pretende que diversos modos de tratamiento o prevención de afecciones médicas, como se describen en este documento, signifiquen "sustancial" o "sustancialmente", que incluye un tratamiento o prevención total, pero también inferior al total, y en el que se logran algunos resultados relevantes desde el punto de vista biológico o médico. Un sujeto, tal como un sujeto humano, que necesita tratamiento se refiere a un sujeto que necesita tratamiento de un estado de enfermedad definido o que necesita tratamiento preventivo (esto es, profilaxis) de dicho estado de enfermedad.

El término "casi" o "aproximadamente" como se usa en este documento significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en el arte, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, esto es, las limitaciones del sistema de medición. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular.

El término "activo (s)", "ingrediente (s) activo (s)", "agente activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" significa una entidad química destinada a proporcionar actividad farmacológica o para tener un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en un sujeto.

- 5 El término "alimento funcional" como se usa en este documento significa cualquier alimento o componente dietético comestible o bebible (por ejemplo, jugos, leche, yogur, mantequilla, margarina, productos para hornear) que estén fortificados o mejorados con cualquiera de las composiciones descritas en este documento. El alimento funcional puede ser, por ejemplo, sólido, líquido, semisólido, o una combinación de los mismos. El término "alimento funcional" también abarca suplementos nutricionales comestibles y bebibles.
- 10 El término "equilibrio hidrófilo-lipófilo" o "HLB", como se usa en este documento, se refiere a la afinidad relativa de una sustancia o composición por fases acuosas y oleosas. Los valores de HLB se pueden calcular basándose en métodos y ecuaciones conocidos para los expertos en el arte, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos 5,585,192. Las sustancias o composiciones generalmente tienen un HLB promedio de aproximadamente 6 a aproximadamente 20. Los valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo se pueden determinar en una variedad de fórmulas o métodos experimentales proporcionados, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos 5,585,192.
- 15

El término "sustancialmente puro", como se usa en este documento, significa al menos un 90% de pureza.

Composiciones farmacéuticas

- 20 En al menos una realización, se proporciona una composición, en la que la composición comprende al menos un éster del ácido graso omega-3, al menos un agente con actividad de superficie, y en la que la composición se automiceliza cuando está en contacto con un medio acuoso. En determinadas realizaciones, dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende desde aproximadamente el 40% (p/p) a aproximadamente el 85% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, el al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende aproximadamente 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% o 85% (p/p) de la composición.

- 25 En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se automicelizan en HCl 0.1N. Está bien aceptado que el HCl 0.1N (fluido gástrico simulado), sirve como un proxy para la acidez de los contenidos del estómago. De acuerdo con lo anterior, y sin limitarse a la teoría, se cree que las composiciones descritas en este documento pueden automicelizarse in situ en el estómago o intestino delgado. En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento administran de manera más eficiente y eficaz los ésteres de ácidos grasos omega-3 a través del tracto intestinal cuando se administran con o sin alimentos.

- 30 Determinadas realizaciones requieren el uso de ésteres de ácidos grasos omega-3.

- De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, se proporciona una composición que comprende al menos un éster del ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico (EPA); o al menos un éster del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA); o una combinación de los mismos, en la que la composición tiene una proporción de éster de EPA a éster de DHA de más de 2.0:1.0 a no más de 3.4:1.0 y está sustancialmente libre de ingredientes activos distintos de dichos ésteres de ácidos grasos omega-3. En determinadas realizaciones, los ésteres de ácidos grasos omega-3 en dicha composición comprenden ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3. En determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA constituyen desde al menos aproximadamente 40% a aproximadamente 95% (p/p) del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 en la composición. En determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA comprenden aproximadamente el 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% (p/p) del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 de la composición.
- 35
- 40

- Se ha descubierto que las composiciones que comprenden ésteres de ácidos grasos omega-3 tienen una proporción de más de 2.0:1.0 a no más de 3.4:1.0 de alquilo (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoato a alquilo (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato (EPA: DHA) son efectivas para la reducción de concentraciones de TG en suero sanguíneo. En determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA comprenden al menos el 40% del total de los ésteres de ácidos grasos omega-3 de la composición. En determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA comprenden aproximadamente el 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 de la composición. También se ha descubierto que las composiciones que tienen ésteres de ácidos grasos omega-3 que incluyen más de aproximadamente 2.0:1.0 a no más de 3.4:1.0 (ésteres de EPA: DHA) se pueden formular con uno o más agentes con actividad de superficie para producir composiciones que se automiceliza en un medio acuoso. Las micelas son generalmente uniformemente esféricas y estables, y proporcionan la absorción de los ésteres de ácidos grasos omega-3 sustancialmente libres de cualquier efecto alimenticio. Basándose en la observación de que las composiciones descritas en este documento se automicelizan en HCl 0.1 N, se cree que las composiciones descritas en este documento también se automicelizarán en el estómago o el intestino delgado. En determinadas realizaciones, tales composiciones proporcionan perfiles de administración de fármacos beneficiosos para los ésteres de ácidos grasos omega-3.
- 45
- 50
- 55

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento, que comprenden ésteres de EPA y DHA, eliminan muchos de los efectos secundarios comúnmente asociados con la administración de ésteres de ácidos

- grasos omega-3. De este modo, las composiciones descritas en este documento, que comprenden ésteres de EPA y DHA, no tienen mal olor y/o producen un regusto desagradable y/o causan eructos en el paciente. En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende al menos un éster del ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico (EPA); o al menos un éster del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA); o una combinación de los mismos, en la que la composición tiene una proporción de éster de EPA a éster de DHA de más de aproximadamente 2.0:1.0 a no más de aproximadamente 3.4:1.0, y al menos un agente con actividad de superficie; en el que dicho éster de EPA, éster de DHA, o una combinación de los mismos, comprende al menos el 40% de la cantidad total de ésteres de ácidos grasos omega-3 en dicha composición. En determinadas realizaciones, los ésteres de ácidos grasos omega-3 en dicha composición comprenden ésteres de ácidos grasos omega-3. En determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA constituyen al menos desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 95% del total de los ésteres de ácidos grasos omega-3 de la composición. De acuerdo con lo anterior, en determinadas realizaciones, los ésteres de EPA y DHA comprenden aproximadamente el 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 de la composición.
- En determinadas realizaciones, la proporción de éster del ácido graso de EPA a éster de DHA es desde más de 2.0:1.0 a no más de 3.4:1.0. En determinadas realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1 a aproximadamente 3.4:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 3.0:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 2.7:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 2.5:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 2.4:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.1:1.0 a aproximadamente 2.3:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.1:1.0 a aproximadamente 2.2:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es aproximadamente 2.4:1.0.
- En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.0:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.1:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.15:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.2:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.3:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.4:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.5:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.6:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.7:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.8:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 2.9:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 3.0:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 3.1 1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 3.2:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 3.3:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es aproximadamente 3.4:1.0.
- En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden un éster del ácido graso omega-3 seleccionado de al menos uno de los siguientes ácido hexadecatrienoico ("HTA" o 16:3 (n-3), o ácido todos-Z-7,10,13- hexadecatrienoico), ácido α -linolénico ("ALA" o 18:3 (n-3), o ácido todos-Z-9,12,15- octadecatrienoico), ácido estearidónico ("SDA" o 18:4 (n-3) o ácido todos-Z-6,9,12,15- octadecatetraenoico), ácido eicosatrienoico ("ETE" o 20:3 (n-3) o ácido todos-Z-11, 14, 17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico ("ETA" o 20:4 (n-3), o ácido todos-Z-8,11,14,17- eicosatetraenoico), ácido eicosapentaenoico ("EPA" o 20:5 (n-3) o ácido todos-Z-5,8,11,14,17- eicosapentaenoico), ácido heneicosapentaenoico ("HPA" o 21:5 (n-3) o ácido todos-Z-6,9,12,15,18- heneicosapentaenoico), ácido docosapentenoico ("DPA", o ácido clupanodónico o 22:5 (n-3) o ácido todos-Z-7,10,13,16,19- docosapentenoico); ácido docosahexaenoico ("DHA" o 22:6 (n-3) o ácido todos-Z-4,7,10,13,16,19- docosahexaenoico), ácido tetracosapentenoico(24:5 (n-3) o ácido todos-Z- 9,12,15,18,21- tetracosapentenoico), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o 24:6 (n-3) o ácido todos-Z-6,9,12,15,18,21- tetracosahexaenoico. En determinadas realizaciones proporcionadas en este documento, los ésteres comprenden un éster del ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17- pentenoico (EPA), un éster del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA), o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, los ésteres son ésteres etílicos. En determinadas realizaciones, los ésteres son un único éster del ácido graso omega-3. En determinadas realizaciones, los ésteres son combinaciones de diferentes ésteres del ácido graso omega-3, tales como los enumerados en este documento. En determinadas realizaciones, también pueden estar presentes otros ácidos grasos, o aceites dietéticos.

- En determinadas realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 40% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 45% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 50% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 55% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 60% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 65% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 70% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, dicho(s) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 75% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, el(los) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 80% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, el(los) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 85% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, el(los) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 90% (p/p) de dicha composición. En otras realizaciones, el(los) éster(es) del ácido graso omega-3 comprenden aproximadamente 95% (p/p) de dicha composición.
- En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden una composición farmacéutica que comprende un primer éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos; y un segundo éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos y al menos un agente con actividad de superficie. Los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 que se seleccionarán serán diferentes. La proporción del primer a segundo ésteres del ácido graso omega-3 debe ser de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (primer éster del ácido graso omega-3:segundo éster del ácido graso omega-3). Por lo general, la proporción del primer a segundo éster del ácido graso omega-3 es aproximadamente 2.4:1. El primer y segundo ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden desde aproximadamente 40% a aproximadamente 85% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 40% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 45% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 50% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 55% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, primer y segundo ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 60% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 65% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 70% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, primer y segundo ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 75% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, primer y segundo ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 80% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, los primeros y segundos ésteres del ácido graso omega-3 combinados comprenden al menos aproximadamente 85% (p/p) de la composición. En determinadas realizaciones, estas composiciones mixtas de ésteres de ácidos grasos omega-3 están sustancialmente libres de ingredientes activos distintos de dichos ésteres de ácidos grasos omega-3. Estas composiciones mixtas de ésteres de ácidos grasos omega-3 pueden comprender además al menos un terpeno y/o al menos un antioxidante. El terpeno es por lo general d-limoneno sustancialmente puro y está presente desde aproximadamente el 0.1% hasta aproximadamente el 5% (p/p) de dicha composición. Opcionalmente, la composición también puede comprender además aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición. El al menos un agente con actividad de superficie puede ser uno o más de los agentes con actividad de superficie descritos en este documento, pero por lo general es un polisorbato y/o un poloxámero, tal como por ejemplo, polisorbato 80 y Pluronic F87. El agente con actividad de superficie está presente desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 31% (p/p) de la composición. El (los) antioxidante (s) apropiados para uso en estas composiciones mixtas de ésteres de ácidos grasos omega-3 incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles y/o tocotrienoles y pueden estar presentes desde aproximadamente el 0.01% hasta aproximadamente el 5% (p/p) de la composición. En determinadas de tales realizaciones, los tocoferoles y/o tocotrienoles pueden estar presentes en aproximadamente 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% o 5% en peso de las composiciones. En determinadas de tales realizaciones, el antioxidante es un tocoferol presente en aproximadamente el 0.4% en peso de la composición.
- En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden un éster del ácido graso omega-3, tal como un éster etílico, uno o más agentes con actividad de superficie. En determinadas realizaciones, dicho agente con actividad de superficie se selecciona del grupo que consiste en agentes no iónicos con actividad de superficie, agentes catiónicos con actividad de superficie, agentes aniónicos con actividad de superficie, agentes zwitterionicos con actividad de superficie, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más agentes no iónicos con actividad de superficie. Los agentes no iónicos con actividad de superficie generalmente tienen un grupo

hidrófobo y un átomo de hidrógeno reactivo, por ejemplo, alcoholes alifáticos, ácidos, amidas y alquifenoles, con óxidos de alquileo, especialmente óxido de etileno ya sea solo o en combinación con óxido de propileno. Los ejemplos de compuestos surfactantes no iónicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres alquílicos de polioxietilenglicol sorbitán, copolímeros de bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol, ésteres de ácidos grasos de etilenglicol, ésteres de ácidos grasos de poli (etilenglicol), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de poli (propilenglicol), ésteres de ácidos grasos de glicol, ésteres de ácidos grasos de trimetilolpropano, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, derivados de glucósidos, ésteres de ácidos grasos de glicerina alquil éter, alquil éteres de trimetilolpropano oxietileno, amidas de ácidos grasos, alquilolamidas, óxidos de alquilamina, lanolina y sus derivados, derivados del aceite de ricino, derivados del aceite de ricino endurecido, esteroides y sus derivados, alquil éteres de polioxietileno, alquil alil éteres de polioxietileno, alquilamina de polioxietileno, amidas del ácido graso de polioxietileno, alquilolamidas de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno dietanolamina, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno trimetilolpropano, ésteres de ácidos grasos de alquil éteres de polioxietileno, polioxietileno polioxipropilenglicoles, alquil éteres de polioxietileno polioxipropileno, ésteres de alcohol polihídrico de polioxietileno polioxipropileno, ésteres de ácido graso de glicerina, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno glicerina, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, o combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, los agentes con actividad de superficie comprenden ésteres alquílicos de sorbitán polioxietilenglicol, copolímeros de bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol, o combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de ésteres alquílicos de polioxietilenglicol sorbitán son por lo general los polisorbatos. Los polisorbatos son una clase de líquidos aceitosos derivados de sorbitán PEG-ilado (un derivado del sorbitol) esterificado con ácidos grasos. Las marcas comunes para polisorbatos incluyen Tween®. Tween-20, Tween-60 y Tween-80, por ejemplo, están disponibles en AkzoNobel (Strawinskylaan 2555 1077 ZZ, Ámsterdam, Países Bajos). Los polisorbatos de ejemplo incluyen polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán) y polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitán).

Los ejemplos de copolímeros de bloques de polietilenglicol y polipropilenglicol incluyen los poloxámeros. Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos compuestos por una cadena central hidrofóbica de polioxipropileno (poli (óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno (poli (óxido de etileno)). Ciertos poloxámeros, tal como los que se enumeran en este documento, también son conocidos por los nombres comerciales Pluronic® disponibles en proveedores tal como BASF AG (Ludwigshafen, Alemania). Debido a que las longitudes de los bloques de polímero se pueden personalizar, existen muchos poloxámeros diferentes que tienen propiedades ligeramente diferentes. Otros ejemplos de poloxámeros Pluronic incluyen, pero no se limitan a Pluronic® 10R5, Pluronic® 17R2, Pluronic® 17R4, Pluronic® 25R2, Pluronic® 25R4, Pluronic® 31R1, Pluronic® F 108 Cast Solid Surfacta, Pluronic® F 108 NF, Pluronic® F 108 Pastille, Pluronic® F 108 Prill, Pluronic® F 108NF Prill Poloxamer 338, Pluronic® F 127, Pluronic® F 127 Prill, Pluronic® F 127 NF, Pluronic® F 127 NF 500 BHT Prill, Pluronic® F 127 NF Prill Poloxamer 407, Pluronic® F 38, Pluronic® F 38 Pastille, Pluronic® F 68, Pluronic® F 68 Pastille, Pluronic® F 68 LF Pastille, Pluronic® F 68 NF, Pluronic® F 68 NF Prill Poloxamer 188, Pluronic® F 68 Prill, Pluronic® F 68 Prill, Pluronic® F 77, Pluronic® F 77 Micropastille, Pluronic® F 87, Pluronic® F 87 NF, Pluronic® F 87 NF Prill Poloxamer 237, Pluronic® F 87 Prill, Pluronic® F 88, Pluronic® F 88 Pastille, Pluronic® F 88 Prill, Pluronic® F 98, Pluronic® F 88 Prill, Pluronic® F 98, Pluronic® F 98 Prill, Pluronic® L 10, Pluronic® L 101, Pluronic® L 121, Pluronic® L 31, Pluronic® L 35, Pluronic® L 43, Pluronic® L 44, Pluronic® L 61, Pluronic® L 62, Pluronic® L 62 LF, Pluronic® L 62D, Pluronic® L 64, Pluronic® L 81, Pluronic® L 92, Pluronic® L44 NF INH surfactante Poloxamer 124, Pluronic® N 3, Pluronic® P 103, Pluronic® P 104, Pluronic® P 105, Pluronic® P 123 surfactante, Pluronic® P 65, Pluronic® P 84, Pluronic® P 85, o combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, la composición comprende desde aproximadamente el 15% (p/p) hasta aproximadamente el 31% (p/p) de polisorbato. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato es polisorbato 80. En otras realizaciones, la composición comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de poloxámero. En determinadas realizaciones, el polisorbato es polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80 o una combinación de los mismos, y el poloxámero es Pluronic F 87, Pluronic L61, Pluronic F 127, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende ésteres de ácidos grasos omega-3, tales como ésteres etílicos, en una cantidad desde aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p); y polisorbato desde aproximadamente el 15% (p/p) a aproximadamente el 99% (p/p); y poloxámero desde aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p). En determinadas realizaciones, el al menos un agente con actividad de superficie es una combinación de un polisorbato, tal como por ejemplo polisorbato 80, desde aproximadamente el 15% (p/p) hasta aproximadamente el 31% (p/p) de dicha composición, y un poloxámero, tal como por ejemplo Pluronic F87, desde aproximadamente el 0.5% (p/p) hasta aproximadamente el 5% (p/p) de dicha composición.

En determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 70% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 31% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 25% (p/p) de dicha composición. En

determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 20% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato comprende aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 31% (p/p) de dicha composición.

5 En determinadas realizaciones, el poloxámero comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, el poloxámero comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 4% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, el poloxámero comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 3% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, el poloxámero comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 2% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, el poloxámero comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 1% (p/p) de dicha composición.

10 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen uno o más agentes aniónicos con actividad de superficie. Los "agentes aniónicos con actividad de superficie" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, dietanolamina del ácido N-acil-L-glutámico, trietanolamina del ácido N-acil-L-glutámico, N-acil-L-glutamato de sodio, alcanosulfonato de sodio, alquilo (C12, C14, C16) sulfato de amonio, trietanolamina del ácido alquilo (C11, C13, C15) sulfúrico, trietanolamina del ácido alquilo (C11, C13, C15) sulfúrico, trietanolamina del ácido alquilo (C12 a C14) sulfúrico, trietanolamina del ácido alquilsulfúrico, alquilo (C12, C13) sulfato de sodio, alquilsulfato de sodio líquido, isoetionato de sodio, lacto-isoestearato de sodio, etil sulfosuccinato de undecilenoilamido disódico, sulfooleato de trietanolamina, sulfooleato de sodio, sulfosuccinato de oleamida disódica, oleato de potasio, oleato de sodio, oleato de morfolina, oleoil sarcosina, sal sódica oleoil metiltaurina, base de jabón que contiene potasio, base líquida para jabón de potasio, jabón de potasio, tridodecil éter de polioxietilen carboxilado, sal sódica (3 óxido de etileno "E.O.") de tridodecil éter de polioxietilen carboxilado, trietanolamina N-hidrogenado de sebo graso-acil-L-glutamato, sodio N-hidrogenado de sebo graso-acil-L-glutamato, gliceril sulfato de ácido graso de sodio hidrogenado de coco, diundecilenoilamido de sodio sulfosuccinato de sodio, estearilsulfato de sodio, estearato de potasio, estearato de trietanolamina, estearato de sodio, N-estearoil-L-glutamato de sodio, estearoil-L-glutamato disódico, sal sódica de estearoil metiltaurina, dioctil sulfosuccinato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio líquido, sulfosuccinato monooleilamido polioxietileno disódico líquido (2 E.O.), sulfosuccinato lauroil de etanolamida polioxietileno disódico (5 EO), lauril sulfosuccinato disódico, sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, base de jabón, cetostearyl sulfato de sodio, tridecil sulfato de trietanolamina, palmitato de potasio, palmitato de sodio, sal sódica de palmitoil metiltaurina, sal sódica de ácido graso de aceite de ricino líquido, (30%), polioxietilen alquil éter sulfato de amonio (3 EO), alquilo (C12, C13) éter sulfato de polioxietileno dietanolamina líquido, alquil éter sulfato de polioxietileno trietanolamina líquido (3 EO), alquilo (C11, C13, C15) éter sulfato de trietanolamina polioxietileno (1 E.O.), alquilo (C12, C13) éter sulfato de trietanolamina polioxietileno (3 E.O.), alquil éter sulfato sódico polioxietileno líquido (3 E.O.), alquilo (C11, C13, C15) éter sulfato sódico polioxietileno (1 E.O.), alquilo (C11 a C15) éter sulfato sódico polioxietileno (3 E.O.), alquilo (C12, C13) éter sulfato sódico polioxietileno (3 E.O.), alquilo (C12 a C14) éter sulfato sódico polioxietileno (3 E.O.), alquilo (C12 a C15) éter sulfato sódico polioxietileno (3 E.O.), alquilo (C12 a C14) sulfosuccinato disódico polioxietileno (7 E.O.), undecil éter sulfato sódico polioxietileno, octil fenil éter sulfato sódico polioxietileno líquido, oleil éter sulfato amónico polioxietileno, lauril sulfosuccinato disódico polioxietileno, nonil fenil éter sulfato sódico polioxietileno, pentadecil éter sulfato sódico polioxietileno, miristil éter sulfato de trietanolamina polioxietileno, miristil éter sulfato sódico polioxietileno, miristil éter sulfato sódico polioxietileno (3 E.O.), lauril éter acetato sódico polioxietileno líquido (16 E.O.), lauril éter sulfato amónico polioxietileno (2 E.O.), lauril éter sulfato de trietanolamina polioxietileno, lauril éter sulfato sódico polioxietileno, miristil sulfato dietanolamina, miristil sulfato sódico, miristil sulfato potásico, N- miristoil- L-glutamato sódico, miristoilmetilaminoacetato sódico, sal sódica de miristoil metilalanina líquida, sal sódica miristoil metiltaurina, jabones medicinales, trietanolamina/magnesio coco alquil sulfato, graso-acil-L-glutamato trietanolamina de N-aceite de coco, graso-acil-L-glutamato sódico de N-aceite de coco, ácido graso éster etílico sulfonato sódico de aceite de coco, sal potásica del ácido graso de aceite de coco, sal potásica del ácido graso de aceite de coco líquida, graso-acil-L-glutamato sódico de N-aceite de coco graso/hidrogenado, ácido graso sarcosina de aceite de coco, sal trietanolamina del ácido graso sarcosina de aceite de coco, sal sódica del ácido graso sarcosina de aceite de coco, sal trietanolamina del ácido graso de aceite de coco, sal trietanolamina de ácido graso de aceite de coco líquida, sal sódica del ácido graso de aceite de coco, sal sódica del ácido graso metil alanina de aceite de coco, sal sódica del ácido graso metil alanina de aceite de coco líquida, sal potásica del ácido graso metiltaurina de aceite de coco, sal sódica del ácido graso metiltaurina de aceite de coco, sódico laurilamino dipropionato, laurilamino dipropionato sódico líquido (30%), sódico lauril sulfoacetato; lauril bencenosulfonato sódico, lauril sulfato, lauril sulfato amónico, lauril sulfato potásico, lauril sulfato dietanolamina, lauril sulfato trietanolamina, lauril sulfato de sodio, magnesio lauril sulfato, lauril sulfato monoetanolalanina, laurato potásico, ácido laúrico trietanolamina, ácido laúrico trietanolamina líquido, laurato sódico, ácido laúrico/ácido mirístico trietanolamina, lauroil-L-ácido glutámico trietanolamina, N- lauroil-L-glutamato sódico, lauroil sarcosina, lauroil sarcosina potásico, sal trietanolamina lauroil sarcosina líquida, lauroil sarcosina sódica, sal sódica de lauroil metil-.beta.-alanina líquida, sal sódica de lauroil metiltaurina, sal sódica de lauroil metiltaurina líquida, o combinaciones de los mismos.

55 En determinadas realizaciones, dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 25% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 15% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 3% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones,

dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) aproximadamente 0.7% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho(s) surfactante(s) aniónico(s) comprende(n) lauril sulfato de sodio.

En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden un éster del ácido graso omega-3, tal como un éster etílico, y además comprenden uno o más agentes con actividad de superficie. En determinadas realizaciones, dicho agente con actividad de superficie se selecciona del grupo que consiste en un polisorbato o una combinación de polisorbatos, y un surfactante aniónico o una combinación de surfactantes aniónicos, o una combinación de dichos polisorbatos y dichos surfactantes aniónicos. En otras realizaciones, la composición comprende desde aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 31% (p/p) polisorbato. En determinadas realizaciones, dicho polisorbato es polisorbato 80. En otras realizaciones, la composición comprende desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) surfactante(s) aniónico(s). En determinadas realizaciones, el polisorbato es polisorbato 80, polisorbato 20, o una combinación de los mismos, y el surfactante aniónico es lauril sulfato de sodio. En algunas realizaciones, la composición comprende ésteres del ácido graso omega-3, tales como ésteres etílicos, en una cantidad desde aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 85% (p/p); y polisorbato desde aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 99% (p/p); y surfactante(s) aniónico(s) desde aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 50% (p/p). En algunas realizaciones, la composición comprende ésteres del ácido graso omega-3, tales como ésteres etílicos, en una cantidad desde aproximadamente 50% (p/p) a aproximadamente 80% (p/p) (90); y polisorbato desde aproximadamente 15% (p/p) a aproximadamente 99% (p/p); y surfactante(s) aniónico(s) tal como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio desde aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 2% (p/p). En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0.7% (p/p) de lauril sulfato de sodio.

En determinadas realizaciones, dicho poloxámero comprende aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 25% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho poloxámero comprende aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 15% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho poloxámero comprende aproximadamente 0.05% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición. En determinadas realizaciones, dicho poloxámero comprende aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 3% (p/p) de dicha composición.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen agentes con actividad de superficie adicionales tales como los agentes zwitterionicos y catiónicos con actividad de superficie. Los ejemplos de tales agentes con actividad de superficie incluyen, pero no se limitan a los ácidos biliares (por ejemplo, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido glicocólico, ácido glicodesoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurocenodesoxicólico, ácido taurolitocólico, ácido desoxicólico, ácido litocólico y ácido ursodesoxicólico y sales de los mismos, por ejemplo, sodio, potasio, litio), emulsionantes naturales (por ejemplo, acacia, agar, ácido alginico, alginato de sodio, tragacanto, condru, colesterol, xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno (por ejemplo, polioxietileno lauril éter [Brij 30]), poli (vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, etilaurato, lauril sulfato de sodio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio o combinaciones de los mismos .

Las composiciones apropiadas para la automicelización como se describe en este documento generalmente tienen un HLB desde aproximadamente 12 a aproximadamente 18. En determinadas realizaciones, dichas composiciones tienen un HLB desde aproximadamente 12.0 a aproximadamente 14.0. En determinadas realizaciones, dichas composiciones tienen un HLB desde aproximadamente 13.0 a aproximadamente 14.0. En determinadas realizaciones, dichas composiciones tienen un HLB desde aproximadamente 13.5 a aproximadamente 13.8. El HLB total de todos los agentes con actividad de superficie o surfactantes usados en la composición es generalmente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 18. En algunas realizaciones, el HLB total de todos los agentes con actividad de superficie usados en la composición es generalmente desde aproximadamente 12 a aproximadamente 15. En algunas realizaciones, el HLB total de todos los agentes con actividad de superficie o surfactantes usados en la composición es generalmente desde aproximadamente 13 a aproximadamente 15.

En determinadas realizaciones, el al menos un agente con actividad de superficie o surfactante tiene un HLB de al menos 8.0. En algunas realizaciones, dicho (s) agente (s) activo (s) o surfactante (s) tiene un HLB combinado en el intervalo desde aproximadamente 13 a aproximadamente 15. A medida que aumenta el valor de HLB del (de los) agente (s) con actividad de superficie o surfactante (s), la cantidad de agente con actividad de superficie o surfactante debe reducirse, de modo que en un HLB de 17, solo aproximadamente 25% (p/p) a aproximadamente 42% (p/p) del (de los) agente(s) con actividad de superficie o surfactante(s) puede ser requerida.

En determinadas realizaciones, la composición además comprende un terpeno. En determinadas realizaciones, el terpeno es d-limoneno. En una realización, el terpeno es un terpeno cíclico. En una realización, el terpeno es d-limoneno

((+) - limoneno), que es el enantiómero (R). En una realización, el terpeno es L-limoneno, que es el enantiómero (S). En una realización, el terpeno es limoneno racémico, conocido como dipenteno. En otra realización, el terpeno es un terpenoide. En otra realización, el terpeno o terpenos se derivan de un aceite natural (por ejemplo, un aceite de cítricos tal como el aceite de naranja). Se contemplan otros terpenos, tales como los monoterpenos (por ejemplo, terpinenos, terpinolenos, felandrenos o mentol), que tienen estructuras que son similares al d-limoneno. En determinadas realizaciones, las composiciones comprenden además d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de la composición. En determinadas otras realizaciones, las composiciones comprenden además aceite de naranja natural desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de la composición. Las composiciones que comprenden d-limoneno o aceite de naranja pueden ayudar en la eliminación y/o minimización de los efectos secundarios de la administración oral de ésteres de ácidos grasos omega-3. Tales efectos secundarios incluyen regurgitación, frecuencia de eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), hinchazón, aumento de gases intestinales, sabor a pescado, aliento a pescado, olor a pescado, náuseas, diarrea o combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, la composición además comprende un antioxidante. En determinadas realizaciones, el antioxidante se selecciona de entre los que consisten en al menos un tocoferol, al menos un tocotrienol o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, las composiciones descritas en este documento pueden incluir uno o más tocoferol(es). En realizaciones que comprenden además el al menos uno o más antioxidante(s), el (los) antioxidante (s) puede(n) estar presente(s) desde aproximadamente el 0.01% hasta aproximadamente el 5% en peso de las composiciones. En tales realizaciones, el (los) antioxidante (s) puede (n) estar presente(s) en aproximadamente 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% o 5% en peso de las composiciones. En determinadas realizaciones, el(los) antioxidante(s) puede(n) estar presente(s) a aproximadamente 0.4% en peso de las composiciones.

En una al menos una realización adicional, se proporcionan composiciones que comprenden micelas, en las que las micelas se forman mediante la adición de un medio acuoso a una composición de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento antes de la administración de dicha composición a un sujeto en necesidad de tratamiento. Alternativamente, también se pueden formar micelas cuando las composiciones se añaden a un medio acuoso. En determinadas realizaciones, las micelas tienen un diámetro de hasta aproximadamente 10 μm . En otras realizaciones, sustancialmente todas las micelas tienen un diámetro promedio desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . En determinadas realizaciones, las micelas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 μm . En determinadas realizaciones, dichas micelas son estables a temperatura ambiente. En determinadas realizaciones, la composición forma micelas en un medio acuoso que tiene un pH ácido. En determinadas otras realizaciones, las composiciones forman micelas en HCl 0.1N.

En otra realización, se proporciona una composición, en la que dicha composición comprende al menos un éster del ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentenoico (EPA) y al menos un éster del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa- 4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA), y en el que dicha composición tiene una proporción de éster de EPA a éster de DHA de más de 2.0:1.0 a no más de aproximadamente 3.4:1.0, siempre que la concentración de dicho éster de EPA, éster de DHA o una combinación de los mismos comprenda desde aproximadamente 40% a aproximadamente 85% en peso de la cantidad total de ésteres de omega 3 en dicha composición. En determinadas realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 2.5:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.1:1.0 a aproximadamente 2.4:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.1:1.0 a aproximadamente 2.3:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.1:1.0 a aproximadamente 2.2:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es 2.4:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.0:1.0 a aproximadamente 3.3:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.2:1.0 a aproximadamente 3.2:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.4:1.0 a aproximadamente 3.1:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.5:1.0 a aproximadamente 3.0:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.6:1.0 a aproximadamente 2.9:1.0. En otras realizaciones, la proporción de éster de EPA a éster de DHA es desde aproximadamente 2.7:1.0 a aproximadamente 2.8:1.0. En determinadas realizaciones, dicha proporción de éster de EPA a éster de DHA en dicha composición es más de 2.0:1.0.

En determinadas realizaciones, los ésteres de ácidos grasos omega-3 usados en este documento son sustancialmente puros. En determinadas realizaciones, los ésteres de ácidos grasos omega-3 tienen una pureza de aproximadamente 80% a aproximadamente 99%. En determinadas realizaciones, los ésteres de ácidos grasos omega-3 tienen una pureza de al menos 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98% o 99%.

Métodos para tratar afecciones o trastornos cardiovasculares.

Se proporcionan métodos para tratar una o más afecciones o trastornos cardiovasculares en un sujeto que necesita tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una

composición de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento, o una micela de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento.

De acuerdo con lo anterior, en determinadas realizaciones, la afección o trastorno cardiovascular es del corazón y la vasculatura, que incluye, por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, aneurisma, disección aórtica, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio (AMI), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina de pecho, angina de pecho inestable (UA) y angina de pecho estable (SA), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía congestiva dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, cor pulmonale, arritmia, cardiopatía valvular, endocarditis, embolia pulmonar, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica y arteriopatía periférica.

En realizaciones particulares, la afección o trastorno cardiovascular es hipertensión, hiperlipidemia o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, la afección o trastorno cardiovascular es hipertrigliceridemia.

En otra realización, se proporciona un método para tratar hipertrigliceridemia de moderada a grave en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende proporcionar un sujeto que tiene un nivel basal de TG en ayunas de aproximadamente 200 mg/dL a aproximadamente 500 mg/dL y administrando al sujeto una composición como se describe en este documento. En una realización, la composición se puede administrar en una cantidad diaria desde aproximadamente 0.5 g a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g a aproximadamente 2 g, desde aproximadamente 2 g a aproximadamente 4 g, desde aproximadamente 4 g a aproximadamente 6 g, o desde aproximadamente 6 g a aproximadamente 10 g.

En determinadas realizaciones, la cantidad de TG en ayunas total en el suero sanguíneo del sujeto se reduce en al menos un 20% dentro de los treinta días de la administración de dicha composición o dichas micelas en un sujeto que tiene al menos 150 mg/dL de TG en suero sanguíneo en ayunas al inicio del régimen de dosificación. En otras realizaciones, la concentración total de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el suero sanguíneo de dicho sujeto no aumenta sustancialmente dentro de los treinta días de la administración de dicha composición o dichas micelas. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición o dichas micelas comprende al menos 0.5 g/día de los ésteres de ácidos grasos omega-3. En otras realizaciones, el suero sanguíneo de dicho sujeto tiene una concentración de al menos 20 nmol/mL de EPA, DHA combinado o combinaciones de los mismos dentro de las cuatro horas después a la administración de dicha composición o dichas micelas.

En otras realizaciones, se proporciona un método de administración a un sujeto una composición que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 en el que la proporción de lipoproteínas de alta densidad aumenta con respecto a las LDL en el suero sanguíneo del sujeto. En determinadas realizaciones, la administración es una administración oral. En determinadas realizaciones, el sujeto es un humano.

Algunas realizaciones proporcionan un método de administración a un sujeto de una composición que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie, en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 se automiceliza cuando entra en contacto con un medio acuoso, y dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 cuando se administra por vía oral es absorbido por dicho sujeto a una velocidad que es sustancialmente independiente de un efecto alimenticio. En determinadas realizaciones, la reducción del efecto alimenticio puede producir una reducción en F de al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50% o al menos el 75%.

Se proporciona un método de administración a un sujeto una composición que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie, en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 se automiceliza cuando está en contacto con un medio acuoso, y dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 cuando se administra por vía oral es absorbido por dicho sujeto a una velocidad que es sustancialmente independiente de un efecto alimenticio. En determinadas realizaciones, dicha composición es una composición de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento. En otras realizaciones, al menos 0.5 g/día del éster del ácido graso omega-3 se administra a dicho sujeto.

En otra realización, la composición como se describe en este documento se administra, por ejemplo durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 100 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 80 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 50 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 40 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas o aproximadamente 1 semana. En otra realización, la composición como se describe en este documento se administra durante un período ilimitado de tiempo a un sujeto que necesita tratamiento crónico.

En otras realizaciones, el suero sanguíneo de dicho sujeto tiene una concentración de al menos 20 nmol/mL de dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 dentro de las cuatro horas posteriores a la administración de dicha composición. En otras realizaciones, el suero sanguíneo de dicho sujeto tiene una concentración de al menos 50

- nmol/mL de dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 dentro de las cuatro horas posteriores a la administración de dicha composición. En otras realizaciones, el suero sanguíneo de dicho sujeto tiene una concentración de al menos 100 nmol/mL de dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 dentro de las cuatro horas posteriores a la administración de dicha composición. En otras realizaciones, la concentración de dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 en el suero sanguíneo de dicho sujeto se puede aumentar con la administración de dosis crecientes de dicha composición.
- En determinadas realizaciones, se proporciona un método para minimizar y/o eliminar los efectos secundarios de la administración oral de ésteres de ácidos grasos omega-3 en presencia de un agente con actividad de superficie a un sujeto que necesita un tratamiento que comprende administrar una composición de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento o las micelas de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento. En determinadas realizaciones, el método para minimizar los efectos secundarios elimina la aparición de efectos secundarios. En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de los efectos secundarios incluyen regurgitación, frecuencia de eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), hinchazón, aumento de gases intestinales, sabor a pescado, aliento a pescado, olor a pescado, náuseas, diarrea o combinaciones de los mismos.
- En determinadas realizaciones, se proporciona un método para minimizar y/o eliminar los efectos secundarios de la administración oral de ésteres de ácidos grasos omega-3 en presencia de al menos un terpeno o aceite de naranja natural a un sujeto que necesita un tratamiento que comprende administrar una composición de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento o las micelas de una cualquiera de las realizaciones proporcionadas en este documento. En determinadas realizaciones, el al menos un terpeno es por lo general, pero no necesariamente d-limoneno, que tiene una pureza de al menos el 95%. En determinadas realizaciones, el método para minimizar los efectos secundarios elimina la aparición de efectos secundarios. En algunas realizaciones, los ejemplos no limitantes de los efectos secundarios incluyen regurgitación, frecuencia de eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), hinchazón, aumento de gases intestinales, sabor a pescado, aliento a pescado, olor a pescado, náuseas, diarrea o combinaciones de los mismos.
- Algunas realizaciones proporcionan un método para reducir un efecto alimenticio en un sujeto que necesita tratamiento, método que comprende administrar a un sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una cualquiera de las composiciones descritas en este documento. En determinadas realizaciones, el efecto de los alimentos se elimina sustancialmente.
- También se proporcionan métodos para mejorar el cumplimiento del paciente durante la administración oral de ésteres de ácidos grasos omega-3 a un sujeto que necesita tratamiento, que comprende administrar una composición como se describe en este documento.
- Las composiciones descritas en este documento se pueden administrar a un sujeto humano que necesite dicha administración con un agente hipolipemiante o que reduce el colesterol éster del ácido graso no omega-3 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes/resinas de ácidos biliares, estatinas, niacina y derivados, inhibidores de la MTP, fibratos e inhibidores de la CETP. Estos agentes hipolipemiantes o reductores del colesterol se pueden clasificar por su mecanismo de acción. Por ejemplo, los inhibidores de la absorción del colesterol inhiben la absorción del colesterol en la dieta e inhiben la reabsorción del colesterol biliar. Los ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol incluyen, pero no se limitan a, fitoesteres, ezetimiba y (3R, 4S)-1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinona (SCH 48461). Los secuestrantes/resinas de ácidos biliares son compuestos poliméricos y funcionan como resinas de intercambio iónico. Los secuestrantes de ácidos biliares intercambian aniones tales como los iones cloruro para los ácidos biliares. Al hacerlo, se unen a los ácidos biliares y los secuestran de la circulación enterohepática. Como los secuestrantes de ácidos biliares son estructuras poliméricas grandes, no se absorben bien desde el intestino hacia el torrente sanguíneo. De este modo, los secuestrantes de ácidos biliares, junto con cualquier ácido biliar unido al fármaco, se excretan a través de las heces después del paso a través del tracto gastrointestinal. Los ejemplos de secuestrantes/resinas de ácidos biliares incluyen, pero no se limitan a, colestiramina, colesvelam y colestipol. Las estatinas son una clase de compuestos que inhiben la enzima HMG-CoA reductasa. Los ejemplos de estatinas incluyen, pero no se limitan a, rosuvastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina. Se cree que la niacina y sus derivados funcionan al estimular el receptor acoplado de proteína G GPR109A, que causa la inhibición de la descomposición de la grasa en el tejido adiposo. Los ejemplos de niacina y sus derivados incluyen, pero no se limitan a, nicheritrol, niacina, nicofuranosa, nicotinato de aluminio, alcohol nicotínico y acipimox. MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes) es una proteína de transferencia de lípidos que se requiere para el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado y quilomicrones por el intestino. De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de la MTP disminuyen los niveles de LDL-C en plasma. Los ejemplos de inhibidores de MTP incluyen, pero no se limitan a, lomitapida para uso humano y dirlotapida y mitrapatida para uso veterinario en perros. Los estudios con roedores y humanos sugieren que los fibratos ejercen sus efectos hipolipidémicos a través de varios mecanismos. Los ejemplos de fibratos incluyen, pero no se limitan a, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato. Los inhibidores de la CETP (proteína de transferencia de ésteres de colesterol) mejoran los perfiles de lípidos en el plasma sanguíneo al aumentar el HDL (partícula que contiene el colesterol "bueno") y disminuir el LDL (partícula que contiene el colesterol "malo"). Los ejemplos de inhibidores de la CETP incluyen, pero no se limitan a, anacetrapib y evacetrapib.

Además de los estados de enfermedad mencionados anteriormente, varias otras afecciones o trastornos también se pueden beneficiar del tratamiento con las composiciones descritas en este documento, tal como por ejemplo; síndrome metabólico; degeneración macular (AREDS2 Research Group et. al. The Age-Related Eye Disease 2 (AREDS2): diseño del estudio y características básicas (informe AREDS2 número 1), *Ophthalmology*. 2012 Nov. 119(11):2282-9. doi: 10.1016/j.optha.2012.05.027. Epub 2012 Jul 26; SanGiovanni JP et.al., ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3 e incidencia de 12-y de degeneración macular relacionada con la edad neovascular y atrofia geográfica central: informe AREDS 30, un estudio de cohorte prospectivo de Age-Related Eye Disease Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90:1601-70.); deterioro cognitivo resultado de una cirugía o lesión cerebral traumática, tal como por ejemplo resultado de una conmoción cerebral (Lewis M. et. al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in severe head trauma. *Am J Emerg Med*. 2013 Jan;31(1):273.e5-8. doi: 10.1016/j.ajem.2012.05.014. Epub 2012 Aug 3; Mills JD. et. al. Dietary supplementation with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011 Feb;68(2):474-81; discussion 481. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ff692b.); depresión mayor, suicidio, depresión posparto (Logan AC. Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis*. 2004 Nov 9;3:25; Lewis MD et al. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-control comparison. *J Clin Psychiatry*. 2011 Dec;72(12):1585-90. doi:10.4088/JCP.11m06879. Epub 2011 Aug 23; Makrides M. et. al. Docosahexaenoic acid and post-partum depression - is there a link? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12 Suppl:S37.); inflamación (Kelley DS et. al. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr*. 2009 Mar;139(3):495-501. doi: 10.3945/jn.108.100354. Epub 2009 Jan 21.); colangitis esclerosante primaria (Martin CR. et. al. The safety and efficacy of oral docosahexaenoic acid supplementation for the treatment of primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(2):255-65. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04926.x. Epub 2011 Nov 30.), trastorno de personalidad límite en mujeres (Zanarini MC et al. Omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):167-9.), cáncer de mama (Bougnoux P. et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):1978-85. doi: 10.1038/sj.bjc.6605441. Epub 2009 Nov 17.), enfermedad hepática no alcohólica con ácidos grasos (Parker HM. et. al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):944-51. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018. Epub 2011 Oct 21; Nobili V. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: Randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Dec 7. pii: S0939-4753(12)00256-6. doi: 10.1016/j.numccd.2012.10.010. [Epub ahead of print]; Christopher M.D. et. al. Menhaden oil decreases high-fat diet-induced markers of hepatic damage, steatosis, inflammation, and fibrosis in obese Ldlr-/- mice. *J Nutr*. 2012 Aug;142(8):1495-503. doi: 10.3945/jn.112.158865. Epub 2012 Jun 27.), y mejora en la cognición y el comportamiento en niños (Richardson AJ. et. al. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PLoS One*. 2012;7(9):e43909. doi: 10.1371/journal.pone.0043909. Epub 2012 Sep 6.). Estas afecciones o trastornos se pueden tratar administrando las composiciones descritas en este documento a un sujeto, por lo general un ser humano, que necesita dicha administración.

Kits

Los kits farmacéuticos empacados se incluyen en este documento. Los kits comprenden composiciones descritas en este documento como formas de dosificación unitarias en un recipiente e instrucciones para usar la forma de dosificación para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno sensible al tratamiento mediante la administración de las formas de dosificación que comprenden las composiciones descritas en este documento.

Los kits farmacéuticos empacados proporcionan información de prescripción, información de uso médico de venta libre y/o información nutricional para la forma de dosificación que incluye, por ejemplo y sin limitación, a un sujeto o proveedor de atención médica, o como una etiqueta en un kit farmacéutico empacado. La información incluida en el kit puede incluir, por ejemplo y sin limitación, la eficacia, la dosificación y la administración, la contraindicación y la información de reacción adversa perteneciente a la forma de dosificación de ácido graso omega-3. La dosis y la información de administración, por ejemplo, pueden incluir la frecuencia de dosificación, así como la administración de las composiciones con o sin alimentos.

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación que comprenden las composiciones proporcionadas en este documento están en forma de líquido o cápsulas proporcionadas ya sea como envases tipo blíster o en frascos junto con información de uso médico y/o información nutricional de venta libre.

Los kits farmacéuticos empacados pueden comprender una o más de las composiciones descritas en este documento como el único ingrediente activo. En otras realizaciones, una o más de las composiciones descritas en este documento se pueden empaquetar en combinación con uno o más agentes activos distintos de un éster no Omega 3, tal como por ejemplo y sin limitación, uno o más agentes hipolipemiantes o reductores de colesterol seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes/resinas de ácidos biliares, estatinas, niacina y derivados, inhibidores de la MTP, fibratos e inhibidores de la CETP.

Formas de dosificación

Cualquiera de las composiciones proporcionadas en este documento que comprenden al menos un éster del ácido graso omega-3 se puede proporcionar como una composición farmacéutica, una formulación nutracéutica o un suplemento dietético.

- 5 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, portadores, conservantes y/o agentes colorantes. Las consideraciones generales en la composición y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington The Science and Practice of Pharmacy 21 st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 10 En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se pueden formular como un líquido para administración oral. Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas líquidas incluyen soluciones de propilenglicol y soluciones que contienen edulcorantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Cuando la composición líquida entra en contacto con un medio acuoso, tal como, por ejemplo, un medio acuoso que tiene un entorno ácido, la composición forma micelas.
- 15 En determinadas realizaciones, la forma de dosificación comprende micelas preformadas antes de la administración a un sujeto que necesita dicha administración. Tales micelas preformadas son estables a temperatura ambiente.

En otras realizaciones, las composiciones descritas en este documento se pueden formular como un material de relleno para una cápsula de gelatina blanda. Asimismo, cuando el contenido de la cápsula de gelatina blanda entra en contacto con un medio acuoso, la composición forma micelas al desintegrarse la cápsula.
- 20 Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando las composiciones descritas anteriormente dentro de una cubierta de cápsula. Una cápsula es una forma de dosificación administrada en un recipiente especial o recinto que contiene un agente activo. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se pueden rellenar en cápsulas blandas. Una cubierta de cápsula puede estar hecha de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcoholes de polivinilo, o gelatinas desnaturalizadas o almidón u otro material. Las cápsulas de cubierta dura están hechas por lo general de mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso con una fuerza de gel relativamente alta. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria es una cápsula de gel. En algunas realizaciones, la cubierta de la cápsula es una cubierta de la cápsula de glicerina, por ejemplo, el producto no. GSU0051 fabricado por SwissCaps y que cumple con los requisitos de USP 25 (SwissCaps, USA 14193 SW 119th Ave., Miami/Fla., U.S. 33186). En otras realizaciones, la cápsula es una cubierta de gelatina bovina, por ejemplo el producto SwissCaps no. GSU0708. Otros materiales de cubierta de cápsulas apropiados incluyen polietileno, polipropileno, poli (metilmetacrilato), cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretanos, politetrafluoroetileno, nylons, poli formaldehídos, poliésteres, acetato de celulosa y nitrocelulosa. La cubierta de la cápsula en sí puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes. Los métodos convencionales para preparar otras formas de dosificación sólidas, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares también son bien conocidos. Las cubiertas de cápsulas de gelatina también pueden estar hechas de gelatina de tapioca, hierba, derivadas de vegetales o derivadas de pescado. Por ejemplo, K-CAPS (Capsuline, Inc. Pompano Beach, Fla.) es una cubierta de cápsula blanda Kosher certificada de origen vegetal. Otras cápsulas de gelatina derivadas vegetarianas pueden estar hechas de hidroxipropilmetilcelulosa derivadas de vegetales (HPMC). Las cubiertas de las cápsulas también pueden contener almidón de maíz modificado, glicerol y carragenano como un agente gelificante.
- 35 En otras realizaciones, la cápsula tiene una cubierta que comprende el material de la membrana limitante de la velocidad, incluidos los materiales de recubrimiento, y rellena con las composiciones descritas en este documento. Las cubiertas de las cápsulas pueden estar hechas de un polímero poroso o sensible al pH mediante un procedimiento de formación térmica. En determinadas realizaciones, la cubierta de la cápsula en forma de una membrana asimétrica; esto es, una membrana que tiene una piel delgada en una superficie y la mayor parte de cuyo espesor está constituido por un material poroso altamente permeable.
- 40 Se puede usar otra cápsula útil, un "dispositivo de tapón de hinchamiento". Las composiciones descritas en este documento se pueden incorporar en la mitad de una cápsula no disolvente del dispositivo que está sellada en un extremo por un tapón de hidrogel. Este tapón de hidrogel se hincha en un entorno acuoso y, después de hincharse durante un tiempo predeterminado, sale de la cápsula, abriendo de este modo un puerto a través del cual el agente activo puede abandonar la cápsula y suministrarse al ambiente acuoso. Las cápsulas con tapón de hidrogel preferidas son aquellas que no presentan sustancialmente liberación de agente activo de la forma de dosificación hasta que la forma de dosificación haya salido del estómago y haya residido en el intestino delgado durante aproximadamente 15 minutos o más, preferiblemente aproximadamente 30 minutos o más, asegurando de este modo ese mínimo de éster del ácido graso omega-3 se libera en el estómago o el intestino delgado. Las cápsulas taponadas con hidrogel de este tipo se han descrito en la solicitud de patente WO90/19168.
- 45 Las formas de dosificación pueden contener un plastificante, particularmente en una cubierta de cápsula. Los plastificantes apropiados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles, tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa, triacetina, glicerina, sorbitol, sorbitán o combinaciones de los mismos.
- 50
- 55

En realizaciones adicionales, las composiciones se pueden formular como un líquido para administración parenteral.

Las composiciones se pueden formular como una o más unidades de dosificación. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso formular composiciones orales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Las formas de dosificación unitarias descritas en algunas realizaciones pueden referirse a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de composición activa calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico apropiado. En determinadas realizaciones, la forma de dosificación puede contener opcionalmente un saborizante tal como aceite de naranja, d-limoneno sustancialmente puro, y un antioxidante tal como tocoferol, palmitato de ascorbilo o una combinación de antioxidantes.

10 Alimentos funcionales

En determinadas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden micelas preformadas antes de la administración a un sujeto que necesita dicha administración. Tales micelas preformadas son estables a temperatura ambiente.

De acuerdo con lo anterior, se pueden agregar a los alimentos ya sea tales micelas preformadas o las composiciones premicelizadas descritas en este documento, que luego se pueden consumir como parte de una dieta saludable para enriquecer los niveles de ácidos grasos omega-3 de un sujeto o como un tratamiento de dieta además de la administración oral/parenteral de las composiciones descritas en este documento según lo prescrito por un profesional de la salud.

En determinadas realizaciones, el alimento funcional está en forma de composiciones comestibles o bebibles, por ejemplo, alimentos tales como barras masticables o comestibles, productos de confitería (por ejemplo, barras de chocolate), galletas, jugos, productos horneados o productos horneados simulados (por ejemplo, brownies), galletas, comprimidos para deshacer en la boca o goma de mascar. Los ejemplos de barras masticables o comestibles incluyen barras de chocolate o barras energéticas. Tales alimentos funcionales pueden ser particularmente útiles para las personas que participan en deportes u otras formas de ejercicio.

En determinadas realizaciones, los alimentos funcionales también pueden estar en forma de, por ejemplo, mantequilla, margarina, pan, pasteles, batidos de leche, helados, yogur y otros productos lácteos fermentados.

En determinadas realizaciones, el alimento funcional también puede estar en forma de un líquido para ser rociado en carnes, ensaladas u otros alimentos.

Otras formas de los alimentos funcionales pueden ser cereales para el desayuno, tales como por ejemplo, copos de cereales, muesli, salvado, harina de avena.

Cuando el producto alimenticio funcional está en una forma bebible, las composiciones descritas en este documento se pueden agregar directamente a la bebida, tal como por ejemplo, leche en polvo, leche saborizada, productos lácteos fermentados o jugos. Las composiciones formarán micelas que comprenden los ésteres de ácidos grasos omega-3 en el producto bebible.

Cuando el alimento funcional está en forma de un producto sólido comestible, las composiciones descritas en este documento se pueden agregar primero a un medio acuoso, en el que la composición formará micelas como se describe en este documento. El medio acuoso que comprende las micelas se puede ya sea pulverizar posteriormente sobre el producto sólido comestible o mezclar con los ingredientes cuando se fabrica el producto comestible.

Ejemplos de trabajo no limitantes

40 Ejemplo 1

Las cantidades y porcentajes de los ingredientes que comprenden la composición se muestran en la tabla 1:

Tabla 1

Composición (Masa de llenado)/forma de dosificación		
Ingrediente	Cantidad (mg)	% (p/p)
Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 totales	754.3	68.57
- Ésteres etílicos EPA	392.2	35.65
- Ésteres etílicos DHA	165.9	15.08
Polisorbato 80	337.9	30.72

Pluronic F87	7.8	0.71
Gelatina	270	40
Glicerina	135	20
Agua purificada	270	40

El procedimiento de fabricación para la forma de dosificación que comprende una realización de la composición se puede separar en tres etapas: a) el procedimiento de fabricación de la composición (masa de relleno), b) el procedimiento de fabricación de la masa de gel usada para encapsular la masa de relleno, y c) el procedimiento de encapsulación. Las etapas (a) y (b) se pueden llevar a cabo en cualquier orden.

El procedimiento de fabricación de la composición comienza pesando las cantidades apropiadas del Polisorbato 80 y Pluronic F87 según el tamaño de lote deseado y mezclándolos hasta homogeneidad a 60 °C en un tanque de acero inoxidable. Esta mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente antes de que la mezcla de éster etílico del ácido graso omega-3 sustancialmente puro se transfiera al vacío cuantitativamente en el mismo tanque de acero inoxidable que contiene el Polisorbato 80 y Pluronic F87. Esta mezcla se mezcla de nuevo hasta homogeneidad a temperatura ambiente antes de ser cubierta con nitrógeno. Esta composición final también se denomina la "masa de relleno".

El procedimiento de fabricación de la masa de gel comienza pesando cantidades apropiadas de cada uno de la glicerina y el agua según el tamaño de lote deseado y mezclándolos hasta homogeneidad en un mezclador de acero inoxidable separado a aproximadamente 80 °C. A continuación, se pesa la cantidad apropiada de gelatina según el tamaño del lote, se agrega a la mezcla de glicerina/agua y se mezcla nuevamente hasta homogeneidad a 80 °C antes de desgasificarse al vacío. Esta mezcla final que comprende glicerina/agua/gelatina se denomina "masa de gel".

Dependiendo de la forma deseada de la cápsula, las matrices apropiadas y los tubos de transferencia se instalan en un aparato de encapsulación de gel blando (máquina de encapsulación SS-60 Softgel de SKY Softgel Co. Ltd., Incheon, Corea). La masa de relleno se bombea a las matrices que contienen una cinta preformada que comprende la masa de gel semisólida. Las matrices dan forma a las cápsulas de gelatina blanda, que luego se secan por tambor durante aproximadamente 20 - 60 min. Las cápsulas se transfieren a una bandeja y se secan en una sala de secado a baja temperatura/humedad y se secan hasta que las cápsulas alcanzan una dureza Shore superior a 75. Las cápsulas se inspeccionan, clasifican, pulen, imprimen y empaquetan en frascos. Los frascos se colocan con una etiqueta, que incluye información de prescripción. Alternativamente, las frascos se pueden empaquetar en cajas con un prospecto, que incluye información de prescripción.

Ejemplo 2

Se realizaron experimentos para determinar la formación de micelas en dos composiciones, A y B, como se muestra en la tabla 2. Ambas composiciones se prepararon como se describe en el ejemplo 1 que comprende ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, en los que los ésteres etílicos del ácido graso omega-3 tuvieron una mayor absorción y el efecto alimenticio se eliminó sustancialmente.

Tabla 2

Ingredientes	% (p/p)	
	Composición A	Composición B
Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3	68.57	75.0
Polisorbato 80, NF	30.71	20.0
Pluronic F87	0.71	5.0
Surfactante HLB combinado	15.3	16.8
Producto HLB completo	13	13.2

Las composiciones que formaron micelas bien dispersas generalmente tenían un valor de HLB de surfactantes combinado de aproximadamente 15 a aproximadamente 17.

Otras composiciones con niveles de polisorbato 80 entre 27-29% en combinación con Pluronic F87 entre aproximadamente 7% y aproximadamente 22% formaron generalmente grandes glóbulos de aceite. Estas composiciones tenían un valor de HLB de surfactantes combinados desde aproximadamente 17 a aproximadamente 19.

Según estos experimentos, el producto completo HLB era entre aproximadamente 13 y aproximadamente 14.4 y los surfactantes HLB combinados estaba entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17.

Ejemplo 3

5 Las composiciones A y B (1,000 mg), como se muestra en la tabla 2, se agregaron a recipientes separados que
 10 contenían 500-900 mL de agua en HCl 0.1N, bajo las condiciones de disolución 2 de United States Pharmacopeia (USP), como se describe en el capítulo general 711, United States Pharmacopeia, 34/National/2011, y observado. Ninguna de las composiciones fue sometida a ninguna agitación o cizallamiento. Cuando se observaron bajo el microscopio, se observaron micelas muy pequeñas y bien dispersas. Las micelas fueron estables durante más de doce meses a temperatura ambiente y no hubo separación aparente de los ésteres de ácidos grasos omega-3 de los otros ingredientes de la composición. De este modo, las composiciones que incluían niveles de polisorbato 80 entre 20-31% en combinación con Pluronic F87 al 0.7 a 5% micelas estables formadas.

Ejemplo 4

15 Un sujeto humano ingirió la composición A en el ejemplo 2 (la "composición experimental") y se sometió a un monitoreo de sangre para medir el aumento en la absorción de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en comparación con los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en una composición del éster etílico del ácido graso omega-3 que es representativa de los productos omega-3 farmacológicos y nutricionales comercializados actualmente (la "composición estándar"). La composición estándar se fabricó mediante la encapsulación de ésteres etílicos omega-3 usando métodos de encapsulación estándar. La absorción de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 se determinó comparando los cambios en el índice omega del sujeto después de la ingestión de las composiciones, según lo medido con el kit de prueba de índice de omega de OmegaQuant. Antes de la ingestión de una composición, se extrajo sangre del sujeto para determinar el índice de omega inicial del sujeto. Luego, el sujeto ingirió cápsulas de gel suave que contenían la composición experimental o la composición estándar. Una extracción de sangre posterior ocurrió cuatro horas después de la ingestión. El sujeto permaneció en estado de ayuno desde la extracción inicial de sangre hasta la extracción de sangre de cuatro horas. Los resultados se muestran en la tabla 4.

25 Tabla 4

Composición de la cápsula	Dosis	Índice omega		
		Inicial	4 horas	Aumento
Composición estándar	1.52 g	5.2	5.3	1.92%
Composición experimental	1.46 g	5.4	5.7	5.55%
- Dosis A (4 cápsulas, 400 mg de peso de relleno total por cápsula)				
Composición experimental	3.65 g	4.9	5.3	8.16%
- Dosis B (10 cápsulas, 400 mg de peso de relleno total por cápsula)				

Ejemplo 5

30 Se realizó un estudio de prueba de concepto abierto, aleatorizado, de 3 brazos, grupo paralelo, para evaluar la eficacia y la seguridad de la reducción de TG en suero de cápsulas SC401 1100 mg (fabricadas como se describe en el ejemplo 1) frente a cápsulas LOVAZA® (ésteres etílicos de ácido Omega 3) 1000 mg vs. PLACEBO en sujetos hipertrigliceridémicos con TG en suero entre 250 y 500 mg/dL cuando se dosifican en condiciones de ayuno.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de SC401 frente a LOVAZA® vs Placebo en la reducción de TG durante 14 días de tratamiento. Se inscribieron 45 sujetos en el estudio para completar al menos 12 sujetos en cada uno de los tres brazos de tratamiento.

35 Los siguientes criterios de inclusión y exclusión se usaron para seleccionar los sujetos para este estudio:

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de 18 años o mayores;
- TG en suero entre 200 y 500 mg/dL.

- Por lo general activo y en buen estado de salud sobre la base de la historia clínica, el examen físico breve, el electrocardiograma y las pruebas de laboratorio de rutina.
 - No tener sobrepeso ni peso por debajo de su altura según los valores de la tabla de altura/peso adjunta (consultar la tabla de altura/peso adjunta).
- 5
- Proporcionar consentimiento informado por escrito.
 - Si es mujer y en edad fértil; está practicando un método anticonceptivo aceptable durante la duración del estudio según lo juzgado por el (los) investigador (es), como condones, espumas, gelatinas, diafragmas, dispositivos intrauterinos (DIU) o abstinencia; o es posmenopáusica durante al menos 1 año; o es quirúrgicamente estéril (ligadura de trompas bilateral, ooforectomía bilateral o histerectomía).
- 10
- Criterio de exclusión:
- Hipertrigliceridemia grave (TG en suero > 500 mg/dL).
 - Intolerancia al omega-3 o al pescado.
 - El uso de aceite de pescado Omega-3, otros alimentos enriquecidos con EPA o DHA y/o DHA u otros medicamentos reductores de TG dentro de los tres meses de la administración inicial del medicamento del estudio, o durante el estudio.
- 15
- El consumo de cualquier pez dentro de los siete días de la administración inicial del fármaco del estudio o durante el estudio.
 - Antecedentes recientes de determinadas enfermedades cardíacas, renales, hepáticas, pulmonares o gastrointestinales o cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma).
- 20
- Diabetes o terapia con insulina.
 - Mujeres gestantes o lactantes. Mujeres en edad fértil que no están usando un método anticonceptivo aprobado por el médico.
 - Uso de ciertos tipos de hormonas, fármacos anticonvulsivos, fármacos inmunológicos, antibióticos, fármacos antifúngicos y antivirales y fármacos para el corazón.
- 25
- Uso de warfarina (Coumadin).
 - Historial reciente (últimos 12 meses) de abuso de drogas o alcohol.
 - Exposición a cualquier producto en investigación, dentro de los 28 días anteriores a la administración del fármaco en estudio.
 - Sujetos diagnosticados con las siguientes condiciones:
- 30
- Diabetes mellitus endocrina, hipotiroidismo, embarazo;
 - Obesidad nutricional, acceso al alcohol;
 - Enfermedad necrótica renal, insuficiencia renal crónica;
 - Enfermedades hepáticas colestas, disfunción hepatocelular;
 - Exceso de inmunoglobulina de paraproteinemia;
- 35
- Gota;
 - Cualquier otra condición que el investigador considere que podría interferir con la capacidad del paciente para brindar un consentimiento informado, cumplir con las instrucciones del estudio o que podría confundir la interpretación de los resultados del estudio o poner al paciente en riesgo indebido; y sujetos sobre los siguientes medicamentos: diurético tiazídico, hormonas esteroideas, enzima microsomal, derivados del ácido retinoico, inhibidores de la proteasa (infección por VIH).
- 40
- El voluntario leyó el documento de consentimiento informado (ICD) y lo firmó antes de estudiar los procedimientos específicos. Además, las siguientes pruebas se realizaron en la entrada de la clínica para cada período
- Criba de orina de drogas de abuso, incluyendo cocaína, cannabis, anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas y opiáceos. Los sujetos fueron rechazados/retirados del estudio si el resultado fue positivo para estas drogas,

• Prueba de alcohol con aliento: los sujetos fueron rechazados/retirados del estudio si el resultado fue positivo para el alcohol,

• Prueba de embarazo en orina (HCG) (solo para mujeres) - Las mujeres fueron rechazadas/retiradas del estudio si el resultado fue positivo para el embarazo, y

5 • Examen ginecológico y de senos (solo para mujeres): los sujetos fueron rechazados/retirados del estudio si existían anomalías en el examen.

Los sujetos se alojaron en la instalación clínica desde al menos 48 horas antes de la dosis hasta al menos 14 días y se les solicitó que permanecieran en la instalación durante 16 noches consecutivas.

10 Los sujetos ayunaron durante al menos 10 horas antes de la dosis de la mañana y se les indicó que se abstengan de consumir cafeína y/o productos que contengan xantina (esto es, café, té, chocolate y bebidas de soda gasificadas, bebidas carbonatadas que contengan cafeína, etc.), alcohol y suplementos vitamínicos, incluidos la vitamina C y el ácido ascórbico y la toronja y su zumo, durante al menos 48 horas antes de la dosificación y durante todo el estudio. No se proporcionaron zumos de cítricos, incluyendo zumo de naranja y zumo de toronja, durante el estudio.

15 Después de una noche de ayuno de 10 horas, a los sujetos se les administró una dosis bajo luz monocromática o en condiciones de poca luz, de la siguiente manera:

SC401 (ésteres etílicos del ácido graso omega-3, 1100 mg) 2 cápsulas (como dosis única), tomadas al despertar (al menos 2 horas antes del desayuno, tomadas con agua solo con el estómago vacío); luego 2 cápsulas (como dosis única) que se toman a la hora de acostarse (al menos 2 horas después de la cena, se toman solo con agua y luego no se ingieren alimentos ni líquidos durante la noche), o

20 LOVAZA® (ésteres etílicos del ácido graso omega-3, 1000 mg, de GlaxoSmithKline, RTP, NC 2770) 2 cápsulas (como dosis única) tomadas al despertar (al menos 2 horas antes del desayuno, tomarlas con agua solo con el estómago vacío); luego 2 cápsulas (como dosis única) que se toman a la hora de acostarse (al menos 2 horas después de la cena, se toman solo con agua y luego no se ingieren alimentos ni líquidos durante la noche), o

25 PLACEBO (Oleato de etilo, cápsulas de 1000 mg) 2 cápsulas (como dosis única) tomadas al despertar (al menos 2 horas antes del desayuno, tomadas con agua solo con el estómago vacío); luego 2 cápsulas (como dosis única) que se toman a la hora de acostarse (al menos 2 horas después de la cena, se toman solo con agua y luego no se ingieren alimentos ni líquidos durante la noche).

Las cantidades de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 que comprenden Lovaza, SC401 y el placebo se muestran en la tabla 5 a continuación:

30

Tabla 5

Composición de relleno de la cápsula (mg)	SC401	Lovaza®	Placebo
Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 totales	754.3	934	0
- Ésteres etílicos de EPA	392.2	482	0
- Ésteres etílicos de DHA	165.9	370	0
Polisorbato 80, NF	337.9	0	0
Pluronic F87	7.8	0	0
Oleato de etilo	0	0	1000

Se recogieron 4 muestras de sangre (8 mL cada una) durante el período de estudio. Las muestras de sangre se recogerán en T_s, T₀, T_{7d}, T_{14d} en tubos de vacío libres mediante punción venosa directa. Los vacutainers se colocaron en posición vertical en una rejilla mantenida en un baño de hielo húmedo hasta que se transfirieron al departamento de diagnóstico.

35

Para T_s, T₀, T_{7d}, T_{14d}, se determinó el nivel de triglicéridos en ayunas/HDL/LDL/colesterol total/no-HDL para cada paciente en cada uno de los tres grupos.

Los datos se tabulan en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6

	Resultados en el día 14 de la línea de base *		
	SC401	Lovaza®	Placebo
Niveles séricos en sangre de triglicéridos	-48.5%	-29.4%	-27.7%
*SC401 resultados ajustados para igualar la cantidad de ésteres etílicos de EPA y DHA totales dosificados en el brazo de Lovaza®.			

En este documento se describe adicionalmente el objeto de las reivindicaciones del documento WO2013/148136 de las que se deriva esta solicitud, cuyo contenido se reproduce a continuación como párrafos numerados.

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición, y en el que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 10 2. La composición del párrafo 1 en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 se selecciona del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos.
3. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 es sustancialmente puro.
4. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 es un éster etílico.
- 15 5. La composición del párrafo 4 en el que dicho al menos un éster etílico comprende una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA, en el que la proporción de EPA: DHA es más de 2:1 a no más de 3.4:1 y en el que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente el 40% (p/p) hasta aproximadamente el 85% (p/p) de dicha composición.
6. La composición del párrafo 3, en la que los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.
- 20 7. La composición del párrafo 3 en el que dicho al menos un éster etílico comprende una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA, en el que la proporción de EPA: DHA es aproximadamente 2.4:1 y en el que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 85% (p/p) de dicha composición.
- 25 8. La composición del párrafo 7 en la que los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.
9. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de al menos 8.0.
- 30 10. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie se selecciona del grupo que consiste en cualquiera de al menos un agente aniónico con actividad de superficie, al menos un agente no iónico con actividad de superficie, al menos un agente zwitterionico con actividad de superficie, al menos un agente catiónico con actividad de superficie, o combinaciones de los mismos.
11. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende al menos un agente no iónico con actividad de superficie seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de al menos un polisorbato, al menos un poloxámero, o combinaciones de los mismos.
- 35 12. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende al menos un polisorbato desde aproximadamente el 15% p/p a aproximadamente el 31% p/p de dicha composición.
13. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie es Polisorbato 80.
14. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende al menos un poloxámero desde aproximadamente el 0.5% p/p a aproximadamente el 5% p/p de dicha composición.
- 40 15. La composición del párrafo 1, que además comprende al menos un antioxidante.
16. La composición del párrafo 1, que además comprende al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de al menos un tocoferol, al menos un tocotrienol, o una combinación de los mismos.

17. La composición del párrafo 1, que además comprende al menos un tocoferol.
18. La composición del párrafo 1, que además comprende desde aproximadamente 0.01% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición al menos un tocoferol.
19. La composición del párrafo 1, que además comprende al menos un terpeno.
- 5 20. La composición del párrafo 1, que además comprende d-limoneno sustancialmente puro.
21. La composición del párrafo 1, que además comprende desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de d-limoneno sustancialmente puro de dicha composición.
22. La composición del párrafo 1, que además comprende de aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de aceite de naranja natural de dicha composición.
- 10 23. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición forma micelas en un medio acuoso.
24. La composición del párrafo 1, en el que dicha composición forma micelas en un medio acuoso que tiene un pH ácido.
25. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición forma micelas en HCl 0.1N.
- 15 26. La composición del párrafo 24, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
27. La composición del párrafo 25, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
28. La composición del párrafo 26, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
- 20 29. La composición del párrafo 1, en la que dicha composición se administra a un sujeto humano que necesita dicha administración con o sin alimentos.
30. La composición del párrafo 1, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 consiste esencialmente en un éster etílico.
- 25 31. La composición del párrafo 21, en la que dicha composición cuando se administra a un sujeto humano con niveles en suero de TG de $\geq$ aproximadamente 155 mg por dL de suero sanguíneo, reduce los niveles de TG de dicho sujeto en al menos aproximadamente el 20%.
- 30 32. Una composición farmacéutica de éster del ácido graso omega-3 compuesta de ésteres etílicos de EPA y DHA en una proporción de más de 2:1 a no más de 3.4:1, desde aproximadamente 15% a aproximadamente 31% de polisorbato 80 y desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de Pluronic F87; en la que los ésteres de ácidos grasos omega-3 comprenden al menos aproximadamente el 50% (p/p) de la composición y en el que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.
33. La composición del párrafo 32, que además comprende al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de al menos un tocoferol, al menos un tocotrienol, o una combinación de los mismos.
34. La composición del párrafo 32, que además comprende al menos un tocoferol.
- 35 35. La composición del párrafo 32, que además comprende desde aproximadamente 0.01% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición al menos un tocoferol.
36. La composición del párrafo 32, que además comprende al menos un terpeno.
37. La composición del párrafo 32, que además comprende d-limoneno sustancialmente puro.
- 40 38. La composición del párrafo 32, que además comprende desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de d-limoneno sustancialmente puro de dicha composición.
39. La composición del párrafo 32, que además comprende desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de aceite de naranja natural de dicha composición.
40. La composición del párrafo 32, en la que dicha composición forma micelas en un medio acuoso.
- 45 41. La composición del párrafo 32, en la que dicha composición forma micelas en un medio acuoso que tiene un pH ácido.

42. La composición del párrafo 32, en la que dicha composición forma micelas en HCl 0.1N.
43. La composición del párrafo 40, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
- 5 44. La composición del párrafo 41, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
45. La composición del párrafo 42, en la que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
- 10 46. La composición del párrafo 38, en la que dicha composición cuando se administra a un sujeto humano que tiene niveles en suero de TG de ≥ 155 mg de TG por dL de suero, reduce los niveles de TG de dicho sujeto en al menos aproximadamente el 20%.
47. La composición del párrafo 32, en la que dicha composición cuando se administra a un sujeto humano es sustancialmente independiente del efecto de los alimentos.
48. La composición del párrafo 32, consiste esencialmente en ésteres etílicos de EPA y DHA.
- 15 49. Un método para tratar una afección o trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie. ; en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de dicha composición y en el que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 20 50. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 se selecciona del grupo que consiste en ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos.
51. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 es un éster etílico.
- 25 52. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un éster etílico comprende una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA, en el que la proporción de EPA: DHA es más de 2:1 a no más de 3.4:1 y en el que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 85% (p/p) de dicha composición.
53. El método del párrafo 49, en el que los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente 50% (p/p) de dicha composición.
- 30 54. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un éster etílico del ácido graso omega-3 comprende una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA, en el que la proporción de EPA: DHA es de aproximadamente 2.4:1 y en el que dicho éster etílico de EPA y DHA combinados comprenden desde aproximadamente 40% (p/p) a aproximadamente 85% (p/p) de dicha composición.
- 35 55. El método del párrafo 54, en el que los ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden aproximadamente el 50% (p/p) de dicha composición.
56. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un agente con actividad de superficie tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo de al menos 8.0.
57. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un agente con actividad de superficie se selecciona del grupo que consiste en al menos un agente aniónico con actividad de superficie, al menos un agente no iónico con actividad de superficie, al menos un agente zwitterionico con actividad de superficie, al menos un agente catiónico con actividad de superficie, o combinaciones de los mismos
- 40 58. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende al menos un agente no iónico con actividad de superficie seleccionado del grupo que consiste en al menos un polisorbato, al menos un poloxámero, o combinaciones de los mismos.
- 45 59. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende al menos un polisorbato desde aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 31% p/p de dicha composición.
60. El método del párrafo 49 de este documento dicho al menos un agente con actividad de superficie es polisorbato 80.
61. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende desde aproximadamente 0.5% p/p a aproximadamente 5% p/p de dicha composición al menos un poloxámero.

62. El método del párrafo 49, que además comprende al menos un antioxidante.
63. El método del párrafo 49, que además comprende al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en al menos un tocoferol, al menos un tocotrienol, y una combinación de los mismos.
64. El método del párrafo 49, que además comprende al menos un tocoferol.
- 5 65. El método del párrafo 49, que además comprende desde aproximadamente 0.01% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición al menos un tocoferol.
66. El método del párrafo 49, que además comprende al menos un terpeno.
67. El método del párrafo 49, que además comprende d-limoneno sustancialmente puro.
- 10 68. El método del párrafo 49, que además comprende desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de d-limoneno sustancialmente puro de dicha composición.
69. El método del párrafo 49, que además comprende desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de aceite de naranja natural de dicha composición.
70. El método del párrafo 49, en el que dicha composición forma micelas en un medio acuoso.
71. El método del párrafo 49, en el que dicha composición forma micelas en un medio acuoso que tiene un pH ácido.
- 15 72. El método del párrafo 49, en el que dicha composición forma micelas en HCl 0.1N.
73. El método del párrafo 70, en el que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
74. El método del párrafo 71, en el que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
- 20 75. El método del párrafo 72, en el que dichas micelas tienen un diámetro desde aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm .
76. El método del párrafo 47, en el que dicha composición se administra a un sujeto humano con o sin alimento.
77. El método del párrafo 49, en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 consiste esencialmente en al menos un éster etílico.
- 25 78. El método del párrafo 49, en el que dicha afección o trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en trastornos del corazón y la vasculatura, que incluyen, por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, aneurisma, disección aórtica, isquemia miocárdica, infarto agudo de miocardio (AMI), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina de pecho, angina inestable (UA) y angina estable (SA), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía congestiva dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, cor pulmonale, arritmia, cardiopatía valvular, endocarditis, embolia pulmonar, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica y enfermedad de la arteria periférica.
- 30 79. La composición del párrafo 49, en la que dicha afección o trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, hiperlipidemia y una combinación de los mismos.
- 35 80. La composición del párrafo 49, en la que dicha afección o trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, hiperlipidemia y una combinación de los mismos.
81. La composición del párrafo 49, en la que dicha afección o trastorno cardiovascular es hipertrigliceridemia.
82. El método del párrafo 81, en el que la cantidad total de triglicéridos en suero se reduce en al menos un 20% en aproximadamente 30 días de la administración de dicha composición a un sujeto humano.
- 40 83. El método del párrafo 82, en el que la concentración total de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero en la sangre de dicho sujeto humano no aumenta sustancialmente dentro de los treinta días de la administración de dicha composición.
84. El método del párrafo 54, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de la composición comprende al menos 0.5 g/día.

85. El método del párrafo 54, en el que el suero sanguíneo de dicho sujeto tiene una concentración de al menos aproximadamente 20 nmol/mL del éster del ácido graso omega-3 dentro de aproximadamente cuatro horas después de la administración.
86. El método del párrafo 49, en el que dicha composición se administra oralmente a un sujeto.
- 5 87. El método del párrafo 49, en el que dicha composición se administra a un sujeto como un gel o cápsula líquida.
88. El método del párrafo 49, en el que dicha composición se administra como una composición parenteral.
89. El método del párrafo 49, en el que dicha composición se administra en combinación con un agente hipolipemiante de un éster del ácido graso no omega-3 a un sujeto humano.
- 10 90. El método del párrafo 89, en el que dicho agente hipolipemiante éster del ácido graso no omega-3 se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes/resinas de ácidos biliares, estatinas, niacina y derivados, inhibidores de la MTP, fibratos e inhibidores de CETP.
91. El método del párrafo 49, en el que dicha composición cuando se administra a un sujeto humano que tiene niveles en suero de TG de ≥ 155 mg de TG por dL de suero disminuye dichos niveles de TG de dicho sujeto en al menos aproximadamente el 20%.
- 15 92. Un kit que comprende la composición del párrafo 1 en un paquete junto con instrucciones para usar dicha composición para tratar una afección o trastorno cardiovascular.
93. El kit del párrafo 92, en el que dicha composición está en una forma de dosificación de un gel o cápsula líquida empacada en un paquete blíster o en frascos.
- 20 94. El kit del párrafo 92, en el que dichas instrucciones incluyen la administración de dicha composición con o sin alimentos.
95. El kit del párrafo 92, en el que dichas instrucciones incluyen la administración de dicha composición a un sujeto humano con niveles en suero de TG de ≥ 150 mg de TG por dL con o sin alimentos.
96. Un kit que comprende la composición del párrafo 32 en un paquete junto con instrucciones para usar la composición para tratar una afección o trastorno cardiovascular.
- 25 97. El kit del párrafo 96, en el que dicha composición está en una forma de dosificación de un gel o cápsula líquida empacada en un paquete blíster o en frascos.
98. El kit del párrafo 96, en el que dichas instrucciones incluyen la administración de dicha composición con o sin alimentos.
- 30 99. El kit del párrafo 96, en el que dichas instrucciones incluyen la administración de dicha composición a un sujeto humano con niveles en suero de TG de ≥ 150 mg de TG por dL con o sin alimentos.
100. Un alimento funcional que comprende un sólido comestible y una composición farmacéutica que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y en el que dicha composición está sustancialmente libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 35 101. Un alimento funcional que comprende un líquido comestible y una composición farmacéutica que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en el que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y en el que dicha composición está sustancialmente libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 40 102. Un alimento funcional que comprende un sólido comestible y una composición farmacéutica que comprende ésteres etílicos de EPA y DHA en una proporción de más de 2:1 a no más de 3.4:1, desde aproximadamente el 15% (p/p) hasta aproximadamente el 31% (p/p) de Polisorbato 80, y desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de Pluronic F87; en el que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA comprenden al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y dicha composición está sustancialmente libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 45 103. Un alimento funcional que comprende un líquido comestible y una composición farmacéutica que comprende ésteres etílicos de EPA y DHA en una proporción de más de 2:1 a no más de 3.4:1, desde aproximadamente el 15% (p/p) hasta aproximadamente el 31% (p/p) de Polisorbato 80, y desde aproximadamente 0.5% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de Pluronic F87; en el que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA comprenden al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y en el que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.
- 50 104. Un método para tratar a un sujeto humano en riesgo o que padece una enfermedad cardiovascular que comprende administrar una cantidad eficaz de un alimento funcional según el párrafo 100.

105. Un método para tratar a un sujeto humano en riesgo o que padece una enfermedad cardiovascular que comprende administrar una cantidad eficaz de un alimento funcional según el párrafo 101.
106. Un método para tratar a un sujeto humano en riesgo o que padece una enfermedad cardiovascular que comprende administrar una cantidad eficaz de un alimento funcional según el párrafo 102.
- 5 107. Un método para tratar a un sujeto humano en riesgo o que padece una enfermedad cardiovascular que comprende administrar una cantidad eficaz de un alimento funcional según el párrafo 103.
108. Una composición farmacéutica que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA en una proporción peso a peso de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (EPA:DHA), en la que dicho al menos un éster de EPA y dicho al menos un éster de DHA combinado comprende desde aproximadamente el 40% a aproximadamente el 95% en peso de dicha composición y en la que dicha composición está libre de ingredientes activos distintos de los ésteres de ácidos grasos omega-3.
- 10 109. El método del párrafo 108, en el que la composición además comprende al menos un terpeno.
110. La composición del párrafo 108, en la que la composición además comprende d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición.
- 15 111. Un método para tratar una afección o trastorno cardiovascular en un sujeto que necesita tal tratamiento, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA del mismo en una proporción peso a peso de más de 2:1 a no más de 3.4:1 (EPA: DHA), en el que dicho al menos un éster de EPA y al menos un éster de DHA combinado comprende desde aproximadamente 40% a aproximadamente 95% en peso de la composición y en el que dicha composición está sustancialmente libre de ingredientes activos distintos de los ésteres de ácidos grasos omega-3.
- 20 112. El método del párrafo 111, en el que dicha composición además comprende al menos un terpeno.
113. El método del párrafo 111, en el que dicha composición además comprende d-limoneno sustancialmente puro desde aproximadamente 0.1% (p/p) a aproximadamente 5% (p/p) de dicha composición.
- 25 114. Una composición farmacéutica que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un terpeno; en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos aproximadamente el 40% (p/p) de la composición y está sustancialmente libre de ingredientes activos distintos de dicho al menos un éster del ácido graso omega-3.
115. La composición del párrafo 114, en la que el al menos un terpeno es d-limoneno.
116. La composición del párrafo 114, en la que el al menos un terpeno es d-limoneno sustancialmente puro.
- 30 117. La composición del párrafo 114, en la que el al menos un terpeno tiene al menos 95% de pureza de d-limoneno.
118. Una composición que comprende una mezcla de ésteres etílicos de EPA y DHA y al menos un terpeno, en la que la proporción de EPA: DHA es aproximadamente 2.4:1 y en la que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden de aproximadamente el 40% (p/p) a aproximadamente el 95% (p/p) de dicha composición y está libre de ingredientes activos distintos de dichos ésteres de EPA y DHA y al menos un terpeno.
- 35 119. La composición del párrafo 118, en la que el al menos un terpeno es d-limoneno.
120. La composición del párrafo 118, en la que al menos un terpeno es d-limoneno sustancialmente puro.
121. La composición farmacéutica del párrafo 118, en la que al menos un terpeno tiene al menos 95% de pureza de d-limoneno.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un éster del ácido graso omega-3 y al menos un agente con actividad de superficie; en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende al menos el 40% (p/p) de la composición,
- 5 en la que dicho al menos un agente con actividad de superficie comprende una combinación de al menos un polisorbato y al menos un poloxámero,
al menos dicho un polisorbato comprende desde 15% p/p a 31% p/p,
en la que dicho al menos un poloxámero comprende desde 0.5% p/p al 5% p/p de dicha composición,
en la que dicho al menos un poloxámero es el poloxámero 237, y
- 10 en la que dicha composición está libre de ácidos grasos libres de omega-3.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho polisorbato es polisorbato 80.
3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 se selecciona entre ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos.
- 15 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que dicho éster del ácido graso omega-3 es un derivado de éster etílico de dicho éster del ácido graso omega-3.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho éster del ácido graso omega-3 es éster de DHA o éster de EPA.
- 20 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dicho éster de DHA o éster de EPA es sustancialmente puro.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 comprende un primer éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en un éster del ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos y un segundo éster del ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en un éster del ácido hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentenoico, ácido tetracosahexaenoico, o combinaciones de los mismos, en la que dichos los primeros y segundos ésteres de ácidos grasos omega-3 son diferentes
- 25 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que dicho éster del ácido graso omega-3 es un derivado de éster etílico de dicho éster del ácido graso omega-3.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que dicho primer éster del ácido graso omega-3 es EPA y dicho segundo éster del ácido graso omega-3 es DHA.
- 30 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicho DHA es sustancialmente puro.
11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición además comprende al menos un antioxidante.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicho al menos un antioxidante se selecciona del grupo que consiste en al menos un tocoferol, al menos un tocotrienol o una combinación de los mismos.
- 40 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que dicha composición comprende desde 0.01% p/p a 5% p/p de dicho al menos un tocoferol, dicho al menos un tocotrienol o dicha combinación de los mismos.
14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición además comprende al menos un terpeno.
- 45 15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, en la que dicho al menos un terpeno es aceite de d-limoneno o naranja natural.
16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que dicha composición comprende desde 0.01% p/p a 5% p/p de d-limoneno o aceite de naranja natural.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 es un éster de una composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos en la que al menos el 80% en peso de la composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos comprende una combinación de ácidos (omega-3 todos-Z)-5,8,11,14,17- eicosapentaenoicos (EPA) y ácidos (omega-3 todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoicos (DHA) en una proporción en peso de EPA:DHA desde 1:2 a 2:1; y en la que el ácido (omega-3 todos-Z) -6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico está presente en una cantidad de al menos un uno por ciento en peso.
18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que los ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA están presentes en una cantidad de al menos el 1.5% en peso del total de ácidos grasos.
19. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que al menos el 3% en peso de la composición comprende ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA que tienen 18, 20, 21 o 22 átomos de carbono.
20. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicho al menos un éster del ácido graso omega-3 es un éster de una composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos en la que al menos el 90% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3 de cadena larga, poliinsaturada; en la que al menos el 80% en peso de la composición farmacéutica de ácidos grasos mixtos está compuesta por una combinación de ácido (omega-3 todos-Z)-5,8,11,14,17- eicosapentaenoico (EPA) y ácido (omega-3 todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA) en una proporción de peso de EPA:DHA desde 1:1 a 2:1, con el EPA constituyendo 40 a 60% en peso de la composición y el DHA que constituyen 25 a 45% en peso de la composición; en la que al menos el 4.5% en peso de la composición está compuesta por ácidos grasos omega-3 distintos a EPA y DHA que tienen 18, 20, 21 o 22 átomos de carbono; en la que desde 1 a 4% en peso de la composición está compuesta por ácido (omega-3 todos-Z)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico; y en el que la composición está en forma de dosificación oral e incluye una cantidad eficaz de un antioxidante farmacéuticamente aceptable.
21. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde 40% (p/p) a 95% (p/p) del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 en dicha composición.
22. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la proporción de dichos ésteres etílicos de EPA: DHA es de 2.4:1 y en la que dichos ésteres etílicos de EPA y DHA combinados comprenden desde 40% (p/p) a 85% (p/p) del total de ésteres de ácidos grasos omega-3 en dicha composición.
23. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la proporción en peso de EPA: DHA es desde 1:1 a 2:1.
24. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición es para administración oral.
25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que dicha composición se proporciona en una forma de dosificación que es un gel o dentro de una cubierta de cápsula.
26. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente para uso como un medicamento.
27. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: síndrome metabólico, degeneración macular, deficiencia de omega-3, deterioro cognitivo, incluso como resultado de una cirugía o lesión cerebral traumática (tal como, por ejemplo, como resultado de una conmoción cerebral), depresión mayor, suicidio, depresión posparto, inflamación, colangitis esclerosante primaria, trastorno límite de la personalidad en mujeres, cáncer de mama, enfermedad hepática no alcohólica con ácidos grasos y mejoría en la cognición y el comportamiento en niños.
28. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente para uso en el tratamiento de una afección o trastorno cardiovascular.
29. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 28, en la que dicha afección o trastorno cardiovascular se selecciona de hipertensión, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, disfunción sistólica, disfunción diastólica, aneurisma, disección aórtica, isquemia de miocardio, infarto de miocardio agudo (AMI), infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI), angina pectoris, angina inestable (UA) y angina estable (SA), infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía congestiva dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, cor pulmonale, arritmia, cardiopatía valvular, endocarditis, embolia pulmonar, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica y arteriopatía periférica.
30. La composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 27 a 29, en la que dicha composición es para la administración con al menos un agente hipolipemiante o reductor de colesterol seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la absorción de colesterol, secuestrantes/resinas de ácidos biliares, estatinas, niacina y derivados, inhibidores de la MTP, fibratos e inhibidores de CETP.
31. Un alimento funcional que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

FIGURA 1

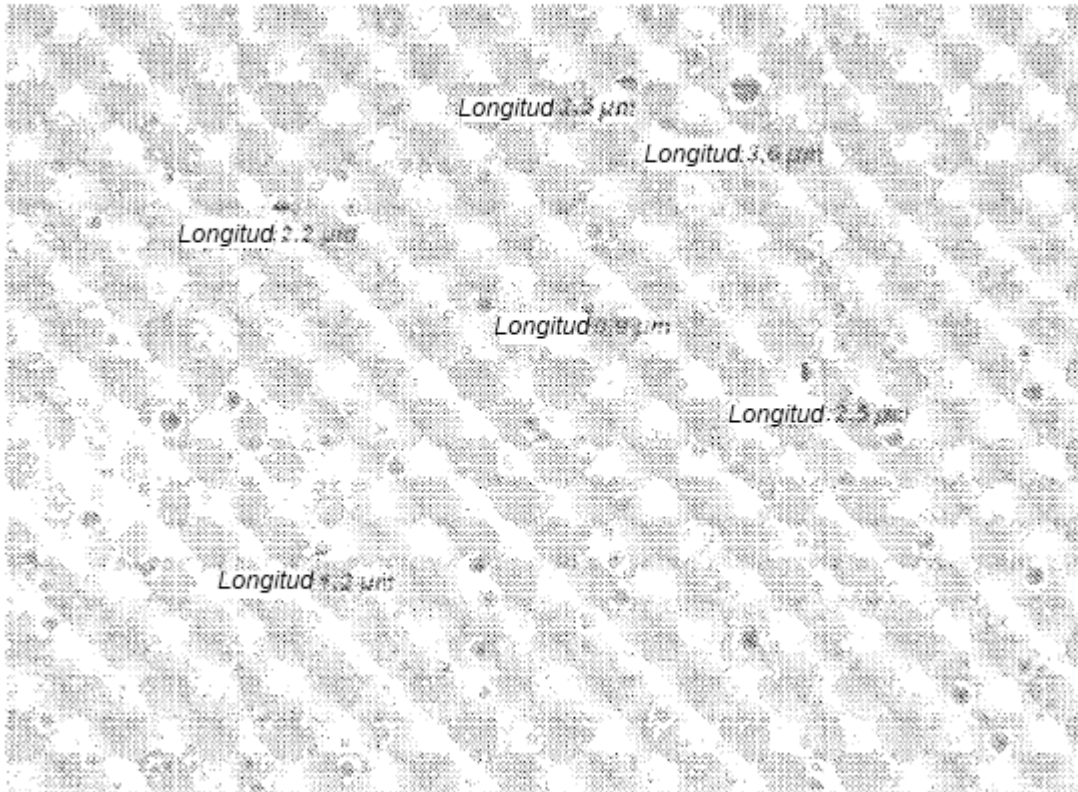


FIGURA 2

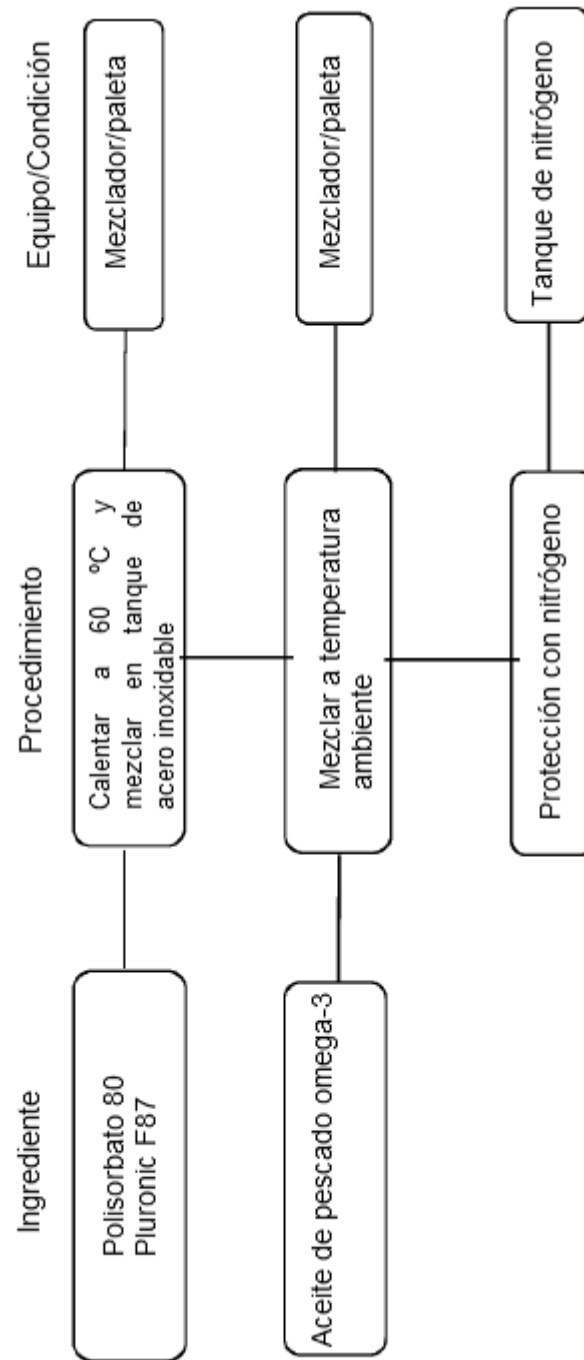


FIGURA 3

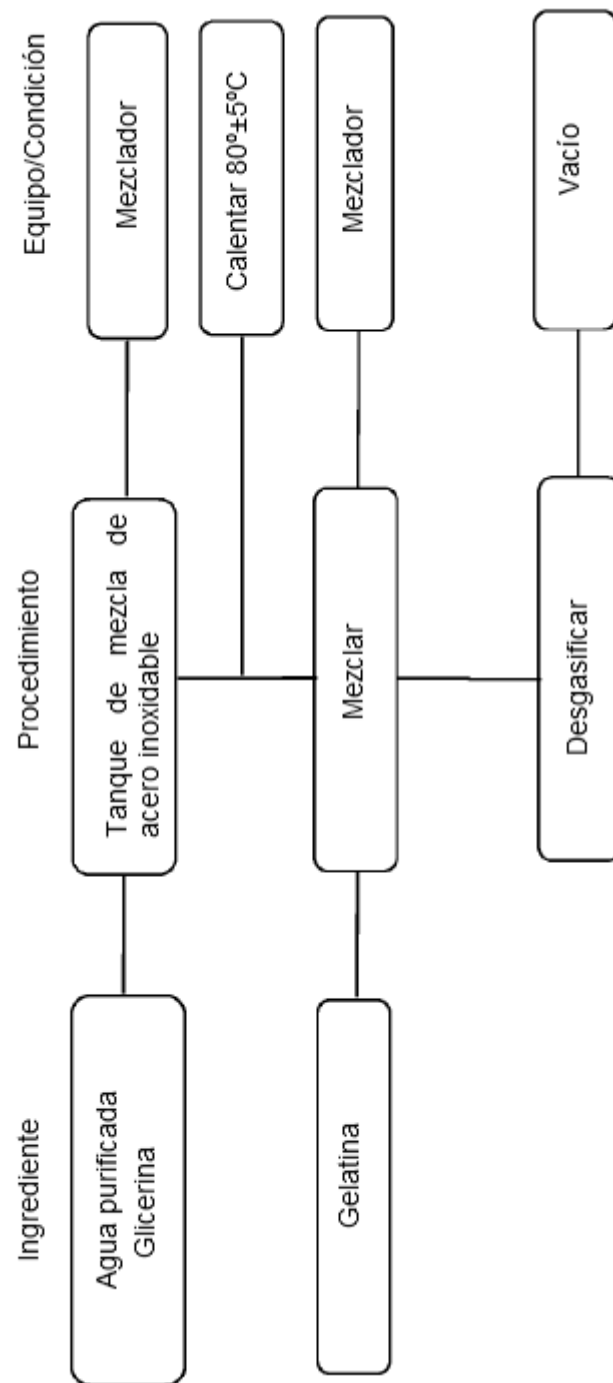


FIGURA 4

