

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 562**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/IB2014/000823**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14132134**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14728281 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2961384**

54 Título: **Una composición que comprende un compuesto lipídico, un triglicérido y un tensioactivo, y procedimientos de uso de la misma**

30 Prioridad:

**28.02.2013 US 201361770646 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2020**

73 Titular/es:

**BASF AS (100.0%)  
P.O. Box 420  
1327 Lysaker, NO**

72 Inventor/es:

**HUSTVEDT, SVEIN OLAF;  
OLESEN, PREBEN HOULBERG y  
MÜLLERTZ, ANETTE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 748 562 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

Una composición que comprende un compuesto lipídico, un triglicérido y un tensioactivo, y procedimientos de uso de la misma

**Campo técnico**

5 La presente divulgación se refiere, en general, a composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo; así como procedimientos para su uso. Más en particular, la presente divulgación se refiere en general a composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; y un tensioactivo; así como procedimientos para su uso. La presente divulgación se refiere además a sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), sistemas de administración de fármacos autonanoemulsionante (SEDDS) o sistemas de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDL), que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo.

**Antecedentes**

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, tales como EPA y DHA, están bien establecidos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia (HTG) y tienen efectos beneficiosos por otros factores de riesgo asociados con cardiopatías crónicas, tales como hipertensión y un estado protrombótico. Los ácidos grasos omega-3, tales como EPA y DHA, también puede regular las funciones inmunitarias, la acción de la insulina, el desarrollo neuronal y la función visual. Además, los ácidos grasos omega-3 generalmente se toleran bien, sin que generen efectos secundarios graves. Sin embargo, debido a sus limitados efectos biológicos sobre otros factores de riesgo cardiovascular, tal como la disminución del colesterol LDL, existe la necesidad de desarrollar nuevos derivados de ácido graso omega-3 con efectos biológicos mejorados. Rossmeisl y col. han estudiado los efectos biológicos de los derivados de ácidos grasos omega-3, tales EPA alfa-sustituidos y derivados de DHA. Véase Rossmeisl y col. (Obesity (2009) 17: 1023-1031).

25 La publicación internacional de solicitud de patente n.º WO 2010/128401 desvela que ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico influye favorablemente en los perfiles lipídicos e inhibe el desarrollo de aterosclerosis en el modelo de ratón transgénico APOE \* 3Leiden.CETP de ratón. Específicamente, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico disminuyó el colesterol total y aumentó el colesterol HDL en comparación con un control. También disminuyó las áreas de lesión aterosclerótica en la aorta en comparación con un control. Dichos resultados demuestran que el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico y sus derivados pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de varias afecciones, tales como inflamación, afecciones hiperlipidémicas, obesidad, enfermedad de hígado graso, aterosclerosis, resistencia periférica a la insulina, y/o afecciones diabéticas. Se hace referencia a las páginas 54-58 del documento f WO 2010/128401 y a las páginas 14-16 del documento WO2012/059818 que describen la prueba biológica de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico y las correspondientes figuras mencionadas en los mismos.

Para ser efectivo en tales regímenes de prevención o tratamiento, el principio activo, ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo debe alcanzar su diana biológica. La evidencia sugiere, sin embargo, que tal direccionamiento es complicado por 40 enzimas que interconvierten los ácidos grasos de cadena larga y los alcoholes *in vivo*. Además, el grupo funcional ácido carboxílico de moléculas de ácido graso se dirige a la unión celular, pero este grupo ionizable puede impedir que la molécula cruce las membranas celulares, tal como la de la pared intestinal. Como resultado, los grupos funcionales de ácido carboxílico a menudo son protegidos como ésteres, que luego son hidrolizados por enzimas plasmáticas. Este proceso puede no ocurrir lo suficientemente rápido en la sangre y puede ocurrir predominantemente en el hígado, evitando que el principio activo alcance su objetivo celular.

Idealmente, una formulación ayudará o apoyará al principio farmacéutico activo (API) para alcanzar su órgano objetivo, en este caso, el hígado, y también mejorará la biodisponibilidad del API al aumentar la absorción de la vena porta y mejorar las propiedades farmacocinéticas que conducen a propiedades mejoradas de beneficio-riesgo del API debido a una menor exposición sistémica y, por lo tanto, a un menor riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.

50 Documentos tales como los documentos WO 2010/103402 y US 2011/0054029 desvelan composiciones de ácidos grasos que contienen tensioactivos, pero no desvelan específicamente ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Aunque ambos documentos describen formulaciones establecidas para mejorar la biodisponibilidad de los ácidos grasos omega-3, tales como EPA y DHA, no se da ninguna enseñanza con respecto a las formulaciones que mejoran las propiedades farmacocinéticas, tal como la falta de diferencias de género, baja 55 variabilidad individual o exposición proporcional a la dosis. Las solicitudes de patente mencionadas anteriormente tampoco abordan el problema de lograr una biodisponibilidad independiente de los alimentos de los principios activos.

El documento WO 2012/032415 desvela preconcentrado que comprenden una mezcla de aceite de ácido graso, al menos un tensioactivo, y al menos una estatina o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o complejo del

mismo, y procedimientos y usos del mismo. Los preconcentrados son capaces de formar un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), a sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) en una solución acuosa.

5 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar o potenciar la solubilización, la digestión, la biodisponibilidad y/o la absorción in vivo, mientras se mantiene la habilidad para el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para cruzar las membranas celulares y alcanzar sus objetivos biológicos.

10 Además, sigue existiendo la necesidad de una composición que tenga propiedades farmacocinéticas mejoradas, tal como la falta de diferencias de género, baja variabilidad individual o exposición proporcional a la dosis, y no exhibe efectos alimentarios, de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una manera deseable.

### **Descripción**

15 La presente divulgación se refiere en general a composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo. La presente invención se refiere a una composición que comprende de 5 % a 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico. También se describen composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido elegido entre aceites de triglicérido de cadena media (MCT) o aceites de triglicérido de cadena larga (LCT); y un tensioactivo no iónico. Además se describen composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; y un tensioactivo. Más en particular,

20 se describen composiciones que comprenden ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido elegido entre aceites de MCT o aceites de LCT; y un tensioactivo no iónico. La presente divulgación se refiere además a una composición de este tipo, que es un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) y forma microemulsiones en contacto con medio acuoso. Además, la presente divulgación se refiere a una composición de este tipo, que es un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS) y forma nanoemulsiones en contacto con medios acuosos.

25

30

Sorprendentemente, se ha demostrado que las composiciones o preconcentrados de la presente divulgación aumentarán la concentración de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación en la fase micelar en más del 50 %, en comparación con una formulación de aceite estándar. Por lo tanto, estos SMEDDS aumentan la velocidad y el grado de cantidad de principio farmacéutico activo (API) disponible para absorción en una situación in vivo.

35 Las composiciones desveladas actualmente pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de cápsula o comprimido, a un sujeto para el tratamiento, prevención, o regulación de al menos una afección, que incluye, por ejemplo, activación o modulación de al menos uno de las isoformas  $\alpha$  del receptor activado por proliferador de peroxisoma humano (PPAR),  $\gamma$  o  $\delta$ , en el que dicha composición actúa como un pan-agonista o modulador; para la prevención y/o tratamiento de una afección dislipidémica, por ejemplo, hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia y dislipidemia mixta; la prevención y/o tratamiento de niveles de triglicéridos elevados, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL; el incremento del colesterol HDL; el tratamiento y/o la prevención de obesidad o una afección de sobrepeso; la reducción de peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal; el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad de hígado graso, tal como, por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD); el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o afección inflamatoria;

40 el tratamiento y/o la prevención de aterosclerosis; el tratamiento y/o la prevención de resistencia periférica a la insulina y/o una afección diabética; el tratamiento y/o prevención de diabetes de tipo 2; la reducción de insulina en plasma, glucemia y/o triglicéridos en suero, y/o cualquier combinación de los mismos.

45

Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son meramente ejemplares y explicativas y no son necesariamente limitantes de la presente divulgación, tal como se reivindica.

### **Breve descripción de los dibujos**

50 La Figura 1 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 1-8.  
 La Figura 2 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 9, 14, 17 y 18.  
 La Figura 3 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 22-25 y 27.  
 La Figura 4 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 38 y 44.  
 55 La Figura 5 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 73-77.  
 La Figura 6 muestra emulsiones formadas para las composiciones n.º 73-77.  
 La Figura 7 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 62-65.  
 La Figura 8 muestra las distribuciones de tamaño de partícula para las composiciones n.º 66-72.  
 La Figura 9 muestra una mejora en el efecto alimentario después de la administración de la formulación de acuerdo

con la presente divulgación a sujetos masculinos sanos en estado alimentado y en ayunas.

La Figura 10 demuestra la farmacocinética lineal después de la administración de formulaciones de acuerdo con la presente divulgación a sujetos sanos.

La Figura 11 demuestra baja variabilidad individual en farmacocinética

- 5 tras la administración de una formulación de acuerdo con la presente divulgación.

### **Descripción detallada**

Los aspectos particulares de la divulgación se describen con más detalle a continuación. Los términos y las definiciones tal como se usan en la presente solicitud y tal como se aclaran en el presente documento pretenden representar el significado dentro de la presente divulgación.

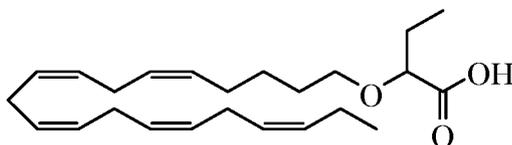
- 10 Las formas en singular "uno", "un/una", y "el" y "la" incluyen referencias en plural, salvo que el contexto indique lo contrario.

Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" significan que son casi iguales a un número o valor citado. Tal como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" deberían entenderse de forma general que abarcan  $\pm$  el 10 % de una cantidad específica, frecuencia o valor.

- 15 Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento" incluye cualquier aplicación terapéutica que pueda beneficiar a un mamífero humano o no humano. Los tratamientos tanto humanos como veterinarios están dentro del ámbito de la presente divulgación. El tratamiento puede responder a una afección existente o puede ser profiláctico, es decir, preventivo.

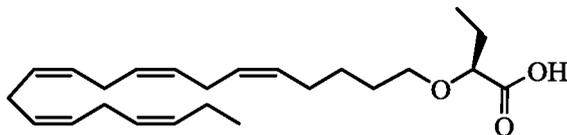
- 20 Los términos "administrar", "administración"; o "que administra", como se usa en el presente documento, se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir por parte de un profesional de la salud o bajo su dirección una composición de acuerdo con la divulgación, e (2) introducir, tomar o consumir por el paciente o la persona misma, una composición de acuerdo con la divulgación.

- 25 El ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en varias formas estereoisoméricas, incluyendo sus enantiómeros. En una realización, la presente divulgación proporciona para todos los isómeros ópticos de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico y sus mezclas.



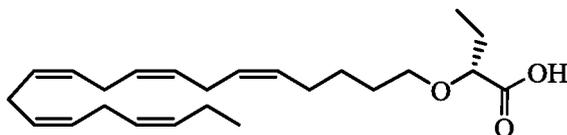
ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico

- 30 En otra realización, el compuesto de la presente divulgación es ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otra realización, el compuesto de la presente divulgación es ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico.



ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico

- 35 En otra realización más, el compuesto de la presente divulgación es ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En aún otra realización, el compuesto de la presente divulgación es ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico.

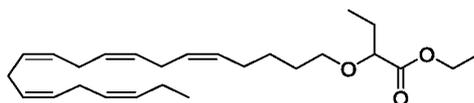


- 40 ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico

En al menos una realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente como un derivado de éster, tal como, por ejemplo, como un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, en el que la cadena alquilo puede ser lineal o ramificada.

5 En al menos una realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente como un derivado de éster, tal como, por ejemplo, como un derivado éster de metilo, etilo, o fenilo.

En al menos una realización, la composición de la presente divulgación comprende 2-((5Z,8Z, 11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de etilo



10 En al menos una realización, la composición de la presente divulgación comprende 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de metilo.

En al menos una realización, la composición de la presente divulgación comprende 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de fenilo.

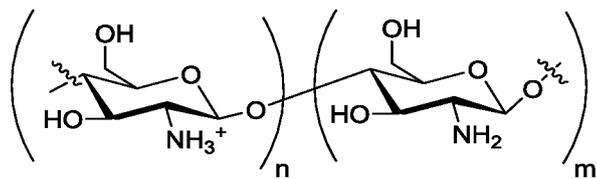
15 En una realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo.

En al menos una realización, ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en forma racémica o cualquier proporción de enantiómeros (R) y (S).

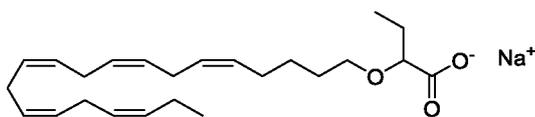
20 En realizaciones, donde el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente como una sal, que tiene un contraión con al menos un centro estereogénico o el éster de un alcohol con al menos un centro estereogénico, el compuesto puede tener múltiples estereocentros. En esas situaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma de diastereómeros. Por lo tanto, en al menos una realización, el compuesto de la presente divulgación puede estar presente como al menos un diastereómero.

25 El ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico se puede preparar como se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2010/128401. El ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o éster. Por ejemplo, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico puede estar en forma de un éster, tal como un fosfolípido, un triglicérido, un 1,2-diglicérido, un 1,3-diglicérido, un 1-monoglicérido o un 2-monoglicérido. Ésteres adicionales pueden incluir, pero sin limitación, ésteres de etilo, metilo, propilo, butilo y fenilo, y mezclas de los mismos. En una realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico puede estar en forma de un éster de metilo, etilo, propilo o n-butilo.

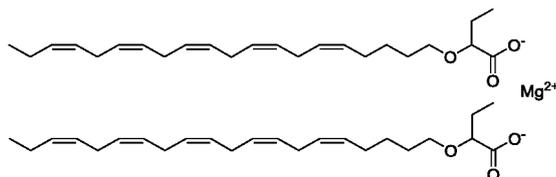
35 Las sales adecuadas para la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, sales de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>; iones metálicos, tales como Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> o Ca<sup>2+</sup>; una amina primaria protonada, tal como *tert*-butil amonio, (3S,5S,7S)-adamantan-1-amonio, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio; una aminopiridina protonada, tal como piridin-2-amonio; una amina secundaria protonada, tal como dietilamonio, 2,3,4,5,6-pentahidroxi-N-metilhexan-1-amonio, N-etilnaftalen-1-amonio; una amina terciaria protonada, tal como 4-metilmorfolin-4-io; y una guanidina protonada, tal como amino((4-amino-4-carboxibutil)amino)metaniminio o un heterociclo protonado, tal como 1H-imidazol-3-io. Ejemplos adicionales de sales adecuadas incluyen iones cuaternizados de meglumina, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, etilendiamina, piperazina, y sales de una diamina diprotonada, tal como etano-1,2-diamonio<sup>2+</sup> o piperazina-1,4-dio<sup>2+</sup>.  
40 Otras sales de acuerdo con la presente divulgación pueden comprender Chitosán protonado:



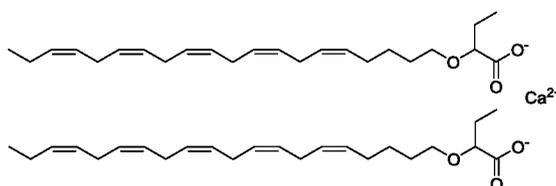
45 En al menos una realización de la presente divulgación, las composiciones comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal es una sal monovalente; un triglicérido; y un tensioactivo. En una realización de la presente divulgación, la sal es 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de sodio



En al menos una realización de la presente divulgación, las composiciones comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la sal es una sal divalente; un triglicérido; y un tensioactivo. En una realización de la presente divulgación, la sal es 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoato de magnesio.



En al menos una realización de la divulgación, la sal es 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoato de calcio



Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para tratar, por ejemplo, reducir y/o aliviar los efectos y/o síntomas de al menos un problema de salud en un sujeto que lo necesite.

El término "composición farmacéutica" significa un compuesto de acuerdo con la presente divulgación en cualquier forma adecuada para uso médico.

Las composiciones desveladas actualmente pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéutico no activo, tal como, por ejemplo, excipientes adicionales. Dichos excipientes pueden solubilizar, suspender, espesar, diluir, emulsionar, estabilizar, conservar, proteger, el color, aromatizar y adaptar principios activos en una preparación aplicable y eficaz, de tal modo que sea seguro, conveniente, de otro modo aceptable para su uso. En al menos una realización, el ingrediente farmacéutico no activo puede elegirse entre dióxido de silicio coloidal, crospovidona, monohidrato de lactosa, lecitina, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, povidona, laurilsulfato de sodio, estearilo fumarato de sodio, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

La composición desvelada en la presente puede comprender además un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes adecuados para la presente divulgación incluyen, pero sin limitación,  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), EDTA de calcio disódico, acetatos de alfa tocoferilo, butilhidroxitoluenos (BHT) y butilhidroxianisoles (BHA).

Las composiciones desveladas en el presente documento pueden administrarse por vía oral. Para administración oral, las composiciones pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, perlas, o en otras formas adecuadas para administración oral, tal como, por ejemplo, comprimidos cargado de líquido (LLT). En una realización, las perlas están presentes en forma de bolsita. En una realización, dichas cápsulas, perlas o comprimidos pueden recubrirse opcionalmente con un recubrimiento gastrorresistente. En al menos una realización de la divulgación, la composición está en forma de cápsula de gelatina. Dichas cápsulas de gelatina pueden estar hechas de gelatina de tipo A, gelatina de tipo B, y cualquier combinación de las mismas, fabricadas a partir del colágeno de piel y hueso de animales, por ejemplo de fuentes tales como pescado, cerdos o ganado bovino. En al menos una realización, las cápsulas de gelatina se pueden seleccionar tanto de cápsulas duras como blandas. En una realización, la cápsula es una cápsula de gelatina dura. En otra realización, la cápsula es una cápsula de gelatina blanda. En otra realización de la presente divulgación, la composición está en forma de una cápsula de alginato hecha de alginato M, G-alginato, o combinaciones de M- y G-alginato. En una realización, la composición está en forma de una cápsula hecha de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra realización, la cápsula es una cápsula en cápsula. En aún otra realización, la cápsula es una cápsula resistente al ácido.

En algunas realizaciones, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico, un derivado de éster, tal como un éster de metilo, etilo, propilo o butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como magnesio, del mismo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de aproximadamente 5 % a 60 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 46 % en peso de la

composición total, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 15 % a aproximadamente 48 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 48 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición total. En otra realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición farmacéutica en una cantidad farmacéuticamente eficaz. En una realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único principio activo en la composición.

En una realización, la composición farmacéutica comprende al menos un 11 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, tal como un éster de metilo, etilo, propilo o butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como magnesio, de los mismos. En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 30 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es decir, la composición comprende aproximadamente 100 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 333 mg de la composición total. En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 15 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es decir, la composición comprende aproximadamente 50 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 333 mg de la composición total. En una realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 46 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es decir, la composición comprende aproximadamente 153 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por 333 mg de la composición total. En al menos un realización, la composición comprende aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la composición total, tal como aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 150 mg, tal como aproximadamente 200 mg, tal como aproximadamente 250 mg, tal como aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 350 mg, tal como aproximadamente 400 mg, y tal como aproximadamente 450 mg, de la composición total del volumen de carga de la forma de dosificación, tal como una cápsula, que está en el intervalo de 150-1000 mg.

En algunas realizaciones, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 %, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 46 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 15 % a aproximadamente 48 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 48 % en peso de la composición total, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición total. En otra realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente en la composición en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Es decir, la composición comprende aproximadamente 100 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, por 333 mg de la composición total. En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente un 15 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Es decir, la composición comprende aproximadamente 50 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, por 333 mg de la composición total. En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente 46 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Es decir, la composición comprende aproximadamente 153 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, por 333 mg de la composición total. En al menos un realización, la composición comprende aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de la composición total, tal como aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 150 mg, tal como aproximadamente 200 mg, tal como aproximadamente 250 mg, tal como aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 350 mg, tal como aproximadamente 400 mg, y tal como aproximadamente 450 mg, de la composición total del volumen de carga de la forma de dosificación, tal como una cápsula, que está en el intervalo de 150-1000 mg.

En algunas realizaciones, el 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio está

presente en la composición farmacéutica en una cantidad que varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 %, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % en peso de la composición total. En otra realización, el 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio está presente en la composición en una cantidad farmacéuticamente eficaz.

5 En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 % en peso de la composición total de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio. Es decir, la composición comprende aproximadamente 100 mg de la sal de magnesio, por 333 mg de la composición total. En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente 15 % en peso de la composición total de la sal de magnesio del principio activo. Es decir, la composición comprende aproximadamente 50 mg de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio, por 333 mg de la composición total. En una realización la composición farmacéutica comprende aproximadamente 46 % en peso de la composición total de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio. Es decir, la composición comprende aproximadamente 153 mg de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio, por 333 mg de la composición total. En al menos un realización, la composición comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio, de la composición total, tal como aproximadamente 50 mg, tal como aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 150 mg, tal como aproximadamente 200 mg, tal como aproximadamente 250 mg, tal como aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 350 mg, tal como aproximadamente 400 mg, y tal como aproximadamente 450 mg, de la composición total del volumen de carga de la forma de dosificación, tal como una cápsula, que está en el intervalo de 150-1000 mg. En al menos una realización, las cápsulas de otros tamaños, tales como, por ejemplo, 150 mg, 300 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 y 900 mg, pueden ser convenientes.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, el contenido de carga de la cápsula varía de aproximadamente 0,150 g a aproximadamente 1,200 g. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el contenido de carga de la cápsula varía de aproximadamente 0,300 g a aproximadamente 0,900 g, de aproximadamente 0,600 g a aproximadamente 0,900 g, de aproximadamente 0,600 g a aproximadamente 0,800 g, de aproximadamente 0,800 g a aproximadamente 1,000 g, de aproximadamente 1,000 g a aproximadamente 1,200 g, o cualquier cantidad entre ellas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el contenido de relleno de la cápsula es de aproximadamente 0,600 g, aproximadamente 0,800 g, aproximadamente 1,000 g, o aproximadamente 1,200 g.

Las cápsulas u otras composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento pueden fabricarse en condiciones de bajo oxígeno para inhibir la oxidación durante el procedimiento de fabricación. La preparación de cápsulas y/o microcápsulas de acuerdo con la presente divulgación puede realizarse siguiendo los procedimientos descritos en las referencias. Ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, procedimientos de coacervación simple (véase, por ejemplo, ES 2009346, EP 0052510 y EP 0346879), procedimientos de coacervación compleja (véase, por ejemplo, GB 1393805), procedimientos de emulsión doble (véase, por ejemplo, U.S. 4,652,441), procedimientos de emulsión simple (véase, por ejemplo, U.S. 5,445,832) y procedimientos de evaporación del disolvente (véase, por ejemplo, el documento GB 2209937). Esos procedimientos pueden, por ejemplo, proporcionar procesamiento continuo y flexibilidad de tamaño de lote.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido elegido entre aceites de MCT o aceites de LCT; y un tensioactivo no iónico. La presente divulgación describe una composición farmacéutica que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido elegido de entre aceites de MCT; y un tensioactivo no iónico. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; un triglicérido elegido de entre aceites de MCT; y un tensioactivo no iónico o una composición farmacéutica que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico en forma de un éster de metilo, etilo, propilo o butilo; un triglicérido elegido de entre aceites de MCT; y un tensioactivo no iónico.

Las composiciones de la presente divulgación pueden producir dispersiones de tamaño de partícula medio bajo o muy bajo cuando se mezclan con un medio acuoso. Dichas dispersiones pueden caracterizarse como nanomulsionaciones o microemulsionaciones. Por ejemplo, tras la administración, se piensa que las composiciones producen dispersiones o emulsionaciones con fluidos u otros fluidos fisiológicos y, por lo tanto, se consideran sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS) o sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS).

La absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mejora administrando a un ser humano una composición farmacéutica que comprende del 5 % al 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un triglicérido de cadena media; y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico, que es un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS) o un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SMEDDS) y formas en las que entra en contacto una gota y el medio acuoso como se desvela en el presente documento. La absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico también se potencia administrando a un ser humano una composición

farmacéutica que comprende de 5 % a 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un triglicérido de cadena media; y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico, que es un SNEDDS o SMEDDS y forma una emulsión en contacto con medio acuoso como se desvela en el presente documento.

## 5 **Triglicéridos**

Se describen triglicéridos elegidos entre aceites de triglicérido de cadena media (MCT) o aceites de triglicérido de cadena larga (LCT).

"MCT" como se usan en el presente documento, significa ésteres de glicerol de ácidos grasos alifáticos de cadena media (6 a 12 carbonos). En al menos una realización, el aceite de MCT comprende, principalmente, triglicéridos de C8-C10, tal como triglicérido cáprico y caprílico. Por lo tanto, en al menos una realización, el aceite de MCT deriva de ácido cáprico y caprílico. En al menos una realización, el aceite de MTC comprende entre 50 y 80 % de ácido caprílico y entre 20 y 50 % de ácido cáprico. En una realización, el MTC comprende de aproximadamente de 50 a 60 % de ácido caprílico y aproximadamente de 40 a 50 % de ácido cáprico, tal como, por ejemplo, aproximadamente 56 % de ácido caprílico y aproximadamente 44 % de ácido cáprico. En una realización, el MCT es líquido a temperatura ambiente. En al menos, una realización el triglicérido es un MTC de acuerdo con la Farmacopea europea o de EE.UU. Un ejemplo de un aceite de MCT adecuado es Miglyol 812 N.

"LCT" como se usa en el presente documento significa triglicéridos de ácidos grasos con colas alifáticas mayores de 12 carbonos. Limitado hacia arriba en menos de 25 carbonos. Los aceites de LCT adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de soja y aceite de semilla de cártamo.

El aceite de MCT se usa como el triglicérido. También se describe una mezcla de aceites de cadena media y cadena larga usados como el triglicérido.

El triglicérido está presente en la composición en una cantidad que varía, por ejemplo, de 15 % a 60 % en peso de la composición total, tal como, que varía de 15 % a 50 % en peso de la composición total, tal como, que varía de 20 % a 49 % en peso de la composición total, tal como, de 20 % a 40 % en peso de la composición total, tal como, que varía de 20 % a 30 % en peso de la composición total, tal como, que varía de 35 % a 40 % en peso de la composición total, tal como, de 30 % a 40 % en peso de la composición total.

Aunque los preconcentrados con un contenido de principio farmacéutico activo que puede variar de 40-60 % y un tensioactivo no iónico pero sin MCT podrían estar claros, tales preconcentrados no demostraron ni emulsión homogénea en el medio gastrointestinal ni distribución de tamaño de micelas monodispersas.

## 30 **Tensioactivos**

Un tensioactivo puede, por ejemplo, disminuir la tensión superficial de un líquido o la tensión superficial entre dos líquidos. Por ejemplo, los tensioactivos de acuerdo con la presente divulgación pueden disminuir la tensión superficial entre el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una solución acuosa.

Los tensioactivos adecuados descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polisorbatos, tal como, por ejemplo, polioxietileno (POE)-20-sorbitán monooleato, Tween 80, Crillet 4, polioxietileno (POE)-20-sorbitán monolaurato, Tween 60, Tween 40, Tween 20 y Crillet 1; ésteres de sorbitán, tal como, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, Span 20, y Crill 1; copolímeros de bloque de ((poli(óxido de etileno))-(poli(óxido de propileno))) (PEO-PPO), tal como, por ejemplo, poloxámero 188, Pluronic/Lutrol F 68; éteres de alquilo de polioxietileno (POE), tal como, por ejemplo, éter de polioxietileno (POE)-10-oleílo y Brij 96 V; aceite de ricino polioxietileno (POE), tal como, por ejemplo, aceite de ricino polioxietileno (POE)-35, Cremophor-EL (también llamado Kolliphor EL) y Etocas 35 HV; aceite de ricino polioxietileno (POE) hidrogenado, tal como, por ejemplo, aceite de ricino polioxietileno (POE)-40 hidrogenado, Cremophore RH 40 (también llamado Kolliphor RH 40), aceite de ricino hidrogenado (HCO)-40, y Croduret 40 LD; aceite de ricino polioxietileno (POE)-60 hidrogenado, tal como, por ejemplo, Cremophore RH 60, aceite de ricino hidrogenado (HCO)-60; estearato de polioxietileno (POE), tal como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG)-660-12-hidroxiestearato y Solutol HS 15 (también llamado Kolliphor HS15); fosfolípidos, tal como, por ejemplo, lecitina de soja, lecitina de huevo, dioleil fosfatidil colina y distearoil fosfatidil glicerol; fosfolípidos de polietilenglicol (PEG)ilados; dimiristoil fosfatidil colina; Span 80; y Brij 97; o mezclas de los mismos.

En al menos una realización, el tensioactivo se elige de entre Solutol HS 15, Cremophor-EL, Cremophore RH 60, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Span 80, Brij 97 y sus mezclas.

En otra realización, el tensioactivo se elige de entre Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, y sus mezclas.

En una realización, se usa más de un tensioactivo.

En una realización, la composición comprende una mezcla de Tween 20, Tween 80 y Solutol HS 15 como tensioactivos.

En otra realización, la composición comprende una mezcla de Tween 80 y Solutol HS 15 como tensioactivos.

En otra realización, la composición comprende una mezcla de Tween 20 y Solutol HS 15 como tensioactivos.

- 5 El tensioactivo está presente en la composición en una cantidad que varía de 10 % a 60 % en peso de la composición total, tal como de 30 % a 60 % en peso de la composición total, tal como, de 30 % a 50 % en peso de la composición total, tal como, de 30 % a 40 % en peso de la composición total, tal como, de 35 % a 50 % en peso de la composición total, tal como, de 35 % a 45 % en peso de la composición total.

También se describe a composición que comprende un tensioactivo elegidos entre tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos.

- 10 Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos adecuados para la presente divulgación se mencionan a continuación.

Los tensioactivos Pluronic® son copolímeros no iónicos compuestos por un polímero hidrofóbico central (polioxipropileno(poli(óxido de propileno))) con un polímero hidrofílico (polioxietileno(poli(óxido de etileno))) en cada lado. Varios productos Pluronic® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Ejemplos de tensioactivos Pluronic®.

	Tipo	Peso molecular promedio (D)	Valor HLB
Pluronic® L-31	No iónico	1100	1,0-7,0
Pluronic® L-35	No iónico	1900	18,0-23,0
Pluronic® L-61	No iónico	2000	1,0-7,0
Pluronic® L-81	No iónico	2800	1,0-7,0
Pluronic® L-64	No iónico	2900	12,0-18,0
Pluronic® L-121	No iónico	4400	1,0-7,0
Pluronic® P-123	No iónico	5800	7-9
Pluronic® F-68	No iónico	8400	> 24
Pluronic® F-108	No iónico	14600	> 24

- 15 Brij® son tensioactivos no iónicos que comprenden éteres de polietileno. Varios productos Brij® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2: Ejemplos de tensioactivos Brij®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Brij® 30	No iónico	Polioxietileno (4) lauriléter	9,7
Brij® 35	No iónico	polioxietileno (23) lauriléter	16,9
Brij® 52	No iónico	éter de cetil polioxietileno (2)	5,3
Brij® 56	No iónico	éter de cetil polioxietileno (10)	12,9
Brij® 58	No iónico	éter de cetil polioxietileno (20)	15,7
Brij® 72	No iónico	éter de estearil polioxietileno (2)	4,9
Brij® 76	No iónico	éter de estearil polioxietileno (10)	12,4
Brij® 78	No iónico	éter de estearil polioxietileno (20)	15,3
Brij® 92V	No iónico	éter de oleil polyoxietileno (2)	4,9
Brij® 93	No iónico	éter de oleil polyoxietileno (2)	4
Brij® 96V	No iónico	éter de oleil polietilenglicol	12,4
Brij® 97	No iónico	éter de oleil polyoxietileno (10)	12
Brij® 98	No iónico	éter de oleil polyoxietileno (20)	15,3
Brij® 700	No iónico	éter de estearil polioxietileno (100)	18

Span® son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de sorbitán. Span® está disponible de diferentes fuentes, incluido Aldrich. Varios productos Span® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: Ejemplos de tensioactivos Span®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Span® 20	No iónico	monolaurato de sorbitán	8,6
Span® 40	No iónico	monopalmitato de sorbitán	6,7
Span® 60	No iónico	monoestearato de sorbitán	4,7
Span® 65	No iónico	triestearato de sorbitán	2,1
Span® 80	No iónico	monooleato de sorbitán	4,3
Span® 85	No iónico	Trioleato de sorbitano	1,8

Tween® (polisorbatos) son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de polioxietileno sorbitán. Varios productos Tween® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4: Ejemplos de tensioactivos Tween®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Tween® 20	No iónico	monolaurato de polioxietilensorbitán (20)	16,0
Tween® 40	No iónico	monopalmitato de polioxietilensorbitán (20)	15,6
Tween® 60	No iónico	monoestearato de polioxietilen sorbitán	14,9
Tween® 65	No iónico	triestearato de polioxietilen sorbitán	10,5
Tween® 80	No iónico	monooleato de polioxietilensorbitán (20)	15,0
Tween® 85	No iónico	trioleato de polioxietilensorbitán	11,0

- 5 Myrj® son tensioactivos no iónicos que comprenden ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Varios productos Myrj® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5: Ejemplos de tensioactivos Myrj®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Myrj® 45	No iónico	monoestearato de polioxietileno	11,1
Myrj® 49	No iónico	monoestearato de polioxietileno	15,0
Myrj® 52	No iónico	monoestearato de polioxietileno	16,9
Myrj® 53	No iónico	monoestearato de polioxietileno	17,9

Cremophor® son tensioactivos no iónicos. Varios productos Cremophor® disponibles comercialmente se enumeran en la Tabla 6.

10

Tabla 6: Ejemplos de tensioactivos Cremophor®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Cremophor® REL	No iónico	aceite de ricino polioxietilado	2-14
Cremophor® RH40	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	14-16
Cremophor® RH60	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	15-17
Cremophor® RO	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	16,1

- De acuerdo con la presente divulgación, otros ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen, pero sin limitación, diacetil monoglicéridos; monopalmitoestearato de dietilenglicol; etilenglicol monopalmitoestearato; behenato de glicerilo; diestearato de glicerilo; monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; monoestearato de glicerilo; éter de macrogol cetostearilo, tal como cetomacrogol 1000 y éter de polioxi 20 cetostearilo; macrogol 15 hidroxistearato; éteres de macrogol laurilo, tal como laureth 4 y lauromacrogol 400; éteres de macrogol monometilo; éteres de macrogol oleilo, tal como, éter de polioxil 10 oleilo; estearatos de macrogol, tal como polioxil 40 estearato; menfegol; mono y diglicéridos; nonoxinolos, tal como nonoxinol-9, nonoxinol-10 y nonoxinol-11; octoxinolos, tales como octoxinol 9 y octoxinol 10; polioxámeros, tal como, polioxaleno, polioxámero 188 y polioxámero 407; polioxil aceite de ricino, tal como, polioxil 35 aceite de ricino; polioxil aceite de ricino hidrogenado, tal como polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado; propilenglicol diacetato; y propilenglicol lauratos, tal como propilenglicol dilaurato y propilenglicol monolaurato. Otros ejemplos incluyen propilenglicol monopalmitoestearato; quillay; ésteres de sorbitán; y ésteres de sacarosa.

También se describen tensioactivos aniónicos adecuados, que incluyen, por ejemplo, sales de ácido perfluorocarboxílico y ácido perfluorosulfónico; sales de alquilsulfato, tal como dodecil sulfato sódico y amonio laurilsulfato; éteres de sulfato, tal como lauril éter sulfato de sodio; y sales de alquibenceno sulfonato.

- 25 También se describen tensioactivos catiónicos adecuados, que incluyen, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, tal como cloruro de benzalconio; cloruros de cetilpiridinio; cloruro de bencetonio; y bromuros de cetil trimetilamonio u otras sales de trimetilalquilamonio.

También se describen tensioactivos zwitteriónicos, que incluyen, pero con limitación, por ejemplo, dodecil betaínas; coco anfoglicinatos; y cocamidopropil betaínas.

- En algunas realizaciones de la presente divulgación, el tensioactivo puede comprender un fosfolípido, derivado del mismo y análogo del mismo. Tales tensioactivos pueden, por ejemplo, se elegidos de entre fosfolípidos naturales, sintéticos y semisintéticos, derivados de los mismos y análogos de los mismos. Los ejemplos de tensioactivos de fosfolípidos incluyen fosfatidilcolinas con lípidos saturados, insaturados y/o poliinsaturados, tales como, dioleoilfosfatidilcolina, dipentadecanoilfosfatidilcolina, dilauroilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, di-eicopentaenoil(EPA)colina, didocosahexaenoil(DHA)colina, fosfatidiletanolaminas; fosfatidilgliceroles; fosfatidilserinas; y fosfatidilinositoles. Otros tensioactivos fosfolípidos de ejemplo incluyen lecitina de soja; lecitina de huevo; dioleil fosfatidilcolina; diestearoil fosfatidil glicerol; fosfolípidos PEG-ilados; y dimiristoil fosfatidilcolina.
- Los fosfolípidos pueden ser "naturales" o de origen marino, elegidos de entre, por ejemplo, fosfatidilcolina; fosfatidiletanolamina; fosfatidilserina; y fosfatidilinositol. El resto de ácido graso puede elegirse de entre 14:0, 16:0, 16:1n-7, 18:0, 18:1n-9, 18:1 n-7, 18:2n-6, 18:3n-3, 18:4n-3, 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3 y 22:6n-3, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el resto de ácido graso se elige entre ácido palmítico, EPA y DHA.
- Otros tensioactivos ejemplares adecuados para la presente divulgación se enumeran en la Tabla 7 (los tensioactivos aniónicos y catiónicos no son de acuerdo con la invención).

Tabla 7: Otros tensioactivos

Tensioactivo	Tipo	Valor HBL
Diestearato de etilenglicol	No iónico	1,5
Monoestearato de glicerilo	No iónico	3,3
Monoestearato de propilenglicol	No iónico	3,4
Monoestearato de glicerilo	No iónico	3,8
Dietilenglicol monolaurato	No iónico	6,1
Goma arábica	Aniónico	8,0
Bromuro de cetrimonio	Catiónico	23,3
Cloruro de cetilpiridinio	Catiónico	26,0
Polioxámero 188	No iónico	29,0
Laurilsulfato sódico	Aniónico	40

### Codisolventes

- Ejemplos de codisolventes adecuados para la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, alcoholes de cadena corta, que comprenden de 1 a 6 carbonos (por ejemplo, etanol); alcohol bencílico; alcanos dioles y trioles (por ejemplo, propilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, tal como PEG y PEG 400); éteres de glicol, tal como, tetraglicol y glicofuroil (por ejemplo, éter de tetrahidrofurfurilo); derivados de pirrolidina, tal como, N-metil pirrolidona (por ejemplo, Pharnasolve®) y 2-pirrolidona (por ejemplo, Soluphor® P); y sales biliares, por ejemplo desoxicolato sódico. Otros ejemplos incluyen oleato de etilo.
- En al menos una realización, el codisolvente se elige de entre etanol, alcohol bencílico, tetraglicol, PEG 400 y triacetina. En otra realización, el tensioactivo se elige de entre PEG 400 y alcohol bencílico.
- En algunas realizaciones, el codisolvente está presente en la composición en una cantidad que varía de 0 % a 20 % en peso de la composición total, tal como, de 0 % a 15 % en peso de la composición total, tal como, de 0 % a 10 % en peso de la composición total.

### SMEDDS/SNEDDS/SEDDS

- Las composiciones de la presente divulgación pueden estar en forma de un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), en los que las composiciones forman emulsiones en una solución acuosa.
- Ejemplos de soluciones acuosas incluyen, pero sin limitación, agua, medios gástricos y medios intestinales.
- Sin quedar ligados a teoría alguna, se cree que las composiciones de SNEDDS, SMEDDS, o SEDDS desveladas forman una emulsión tras el contacto con medios gástricos y/o intestinales en el cuerpo, que comprenden partículas micelares. La emulsión puede, por ejemplo, proporcionar una mayor o mejor estabilidad al ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la absorción en el cuerpo y/o proporcionar un área superficial aumentada o mejorada para absorción. Por tanto, SNEDDS, SMEDDS y SEDDS pueden proporcionar hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción mejoradas, o cualquier combinación de los mismos de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo *in vivo*.
- Las composiciones SNEDDS, SMEDDS o SEDDS desveladas en el presente documento pueden comprender un

5 tamaño de partícula, es decir, un diámetro de partícula, que varía de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 5  $\mu$ m. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el tamaño de partícula varía de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 1  $\mu$ m, tal como de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 750 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 500 nm, o de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 350 nm, medido usando un Malvern Zetasizer (Malvern Instrument, Worcestershire, UK) midiendo el tamaño de partícula un intervalo de 0,6 - 6000 nm y el potencial zeta de la partícula varía de 3 nm - 5  $\mu$ m.

### Procedimientos o usos

10 La presente divulgación describe además un procedimiento de tratamiento, prevención y/o regulación de al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo, en el que el al menos un problema de salud elige entre un trastorno que responde a la activación o modulación de al menos una de las isoformas  $\alpha$  del receptor activado por proliferador de peroxisoma humano (PPAR),  $\gamma$  o  $\delta$ ; una afección dislipidémica, por ejemplo, hipertrigliceridemia (HTG); dislipidemia; dislipidemia mixta; niveles de triglicéridos elevados, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL; el incremento del colesterol HDL; obesidad o una afección de sobrepeso; la reducción de peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal; enfermedad de hígado graso, por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD); una enfermedad o afección inflamatoria; aterosclerosis; resistencia periférica a la insulina y/o una afección diabética; diabetes tipo 2; y la reducción de insulina en plasma, glucemia y/o triglicéridos en suero.

20 Porque el principio activo es altamente lipofílico y, por lo tanto, demuestra muy baja solubilidad en agua, se realizaron varios experimentos para encontrar disolventes óptimos o SMEDDS que aumentaran la solubilidad y/o formaran emulsiones estables en agua y medios biorrelevantes, tal como jugo gástrico y contenido intestinal. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que las composiciones dentro de ciertos intervalos de componentes podrían formar emulsiones a velocidad rápida o media, de tal manera que las emulsiones podrían formarse en un entorno *in vivo*. Además, las composiciones de acuerdo con la presente divulgación forman micro- y nanoemulsiones con un tamaño de partícula tan bajo como de 10 nm a 150 nm, que eran estables tanto en jugo gástrico como en fluido intestinal. Por lo tanto, las composiciones desveladas en el presente documento pueden usarse en una formulación farmacéutica que contenga capacidades entéricas. Incluso se demostró que una formulación de SNEDDS mejora la biodisponibilidad *in vivo* en al menos un 30 %. Esta mejora se demostró por un aumento predominante en la captación de la vena del puerto, posiblemente aumentando la actividad farmacológica al aumentar la captación hepática en comparación con la captación linfática aumentada, y así sin aumentar los efectos adversos sistémicos.

35 En el presente documento se describe también un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa para el tratamiento y/o regulación de al menos un problema de salud elige entre un trastorno que responde a la activación o modulación de al menos una de las isoformas  $\alpha$  del receptor activado por proliferador de peroxisoma humano (PPAR),  $\gamma$  o  $\delta$ ; una afección dislipidémica, por ejemplo, hipertrigliceridemia (HTG); dislipidemia; dislipidemia mixta; niveles de triglicéridos elevados, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL; el incremento del colesterol HDL; obesidad o una afección de sobrepeso; la reducción de peso corporal y/o para prevenir el aumento de peso corporal; enfermedad de hígado graso, por ejemplo, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD); una enfermedad o afección inflamatoria; aterosclerosis; resistencia periférica a la insulina y/o una afección diabética; diabetes tipo 2; y la reducción de insulina en plasma, glucemia y/o triglicéridos en suero.

45 La presente divulgación describe un procedimiento para tratar al menos un problema de salud en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo. En algunas realizaciones, el procedimiento trata al menos uno de niveles de triglicéridos elevados, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL y/o niveles de colesterol VLDL. Por ejemplo, el procedimiento puede reducir los niveles de triglicérido de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, o de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, en un sujeto con niveles de triglicéridos elevados.

55 En al menos un aspecto, al menos una enfermedad o afección es aterosclerosis. Por ejemplo, la presente divulgación describe además un procedimiento para reducir y/o ralentizar la progresión del desarrollo de aterosclerosis. Los procedimientos desvelados en el presente documento pueden, por ejemplo, reducir al menos uno de insulina en plasma, glucemia, y triglicéridos en suero en un sujeto que lo necesite. La presente divulgación también describe un procedimiento para tratar y/o prevenir al menos uno de niveles de triglicéridos elevados, niveles elevados de colesterol VLDL/LDL y niveles bajos de colesterol HDL en un sujeto que lo necesite.

60 La presente divulgación describe un procedimiento para mejorar al menos un parámetro elegido de entre hidrólisis,

solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo; en el que la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se han mejorado en comparación con el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin un triglicérido y/o tensioactivo. Además, la composición puede formar una emulsión en una solución acuosa. En algunos aspectos, la solución acuosa son medios gástricos y/o medios intestinales. La biodisponibilidad puede incrementarse en al menos un 20 %, tal como en aproximadamente un 30 % o en al menos un 40 % en comparación con el mismo derivado de ácido graso que no se formula con un triglicérido y/o tensioactivo.

En otro aspecto más, la dosis para la composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo es de aproximadamente 0,150 g a aproximadamente 2,5 g al día de la composición, tal como de aproximadamente 0,200 g a aproximadamente 2 g al día de la composición, incluyendo de aproximadamente 0,300 g a aproximadamente 1,2 g al día de la composición, y de aproximadamente 0,600 g a aproximadamente 1,2 g al día de la composición.

las composiciones desveladas en el presente documento pueden administrarse de 1 a 10 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día. La administración puede ser oral, o cualquier otra forma de administración que proporcione una dosis de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto, tal como un ser humano.

#### **Descripción de ciertas realizaciones**

En el presente documento se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; un tensioactivo; y un codisolvente. En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido elegido de entre aceites de MCT o LCT; un tensioactivo no iónico; y un codisolvente.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; un tensioactivo, elegido de entre polisorbatos; y un codisolvente, tal como PEG-400.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; y una mezcla de Tween 80, Tween 20 y Solutol HS15.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; una mezcla de Tween 80 y Solutol HS15; y PEG 400.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un de aceite MCT; a mezcla de Tween 20 y Solutol HS15; y PEG 400.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un aceite de MCT; y Tween 80.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un aceite MCT; y Tween 20.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un aceite de MCT; Tween 80 y Tween 20.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un aceite de MCT; Tween 80 y Tween 20.

5 En una realización, se proporciona una composición que comprende 40 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 30 % en peso de Tween 20.

En una realización, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 40 % en peso de Tween 20.

10 En una realización, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de etil 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato; 30 % en peso de un aceite de MCT, tal como por ejemplo por ejemplo Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20.

En un aspecto, se describe una composición que comprende 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; un aceite de MCT; y Tween 20 o Tween 80.

15 En una realización, se proporciona una composición que comprende 50 % en peso de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; 40 % en peso de un aceite de MCT; y 10 % en peso de Tween 20. En una realización, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; 50 % en peso de un aceite de MCT; y 20 % en peso de Tween 80.

20 En una realización, se proporciona una composición que comprende 46,2 % en peso de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato; 23,1 % en peso de un Miglyol 812N; y un 30,8 % en peso de Tween 20, Tween 80, Chremophor EL o Solutol HS15.

Las composiciones de acuerdo con la presente divulgación son preconcentrados. Por consiguiente, estas composiciones de preconcentrados forman nanoemulsiones en contacto con medios acuosos.

25 La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; y un tensioactivo; en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa. La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster fenílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de magnesio, del mismo; un triglicérido elegido de entre aceites MCT o LCT; y un tensioactivo no iónico; en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

35 En una realización, la presente divulgación se refiere a un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS) que comprende una composición farmacéutica, que comprende: de 5 % a 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

45 La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido; un tensioactivo; y un codisolvente, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa. La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster fenílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de magnesio, del mismo; un triglicérido elegido de entre aceites MCT o LCT; un tensioactivo no iónico; y un codisolvente, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

50 El principio farmacéutico activo en SNEDDS, SMEDDS y SEDSS de acuerdo con la presente divulgación puede estar en forma de su enantiómero (R), su enantiómero (S) o as una mezcla de sus enantiómeros R y S.

55 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS), que comprende una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-

5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite MCT; un tensioactivo, elegido entre polisorbatos; y un codisolvente, tal como PEG-400, en la que se describe la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

5 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite MCT; y una mezcla de Tween 80, Tween 20 y Solutol HS15, en la que se describe la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

10 En un aspecto, un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite MCT; a mezcla de Tween 80 y Solutol HS15; y PEG 400, en la que se describe la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

15 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un triglicérido, tal como un aceite MCT; a mezcla de Tween 20 y Solutol HS15; y PEG 400, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

20 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un aceite MCT; y Tween 80, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

25 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un aceite MCT; y Tween 20, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

30 En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), que comprende 40 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 30 % en peso de Tween 20, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

35 En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 40 % en peso de Tween 20.

40 En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, sal de magnesio; un aceite MCT; y Tween 20 o Tween 80.

45 En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende 50 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, sal de magnesio; 40 % en peso de un aceite de MCT; y 10 % en peso de Tween 20. En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende el 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, sal de magnesio; 50 % en peso de un aceite de MCT; y 20 % en peso de Tween 80.

50 La presente divulgación describe más particularmente una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; y un tensioactivo. La presente divulgación se refiere, más particularmente, a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido elegido entre un aceite de MCT o LTC; y un tensioactivo no iónico.

55 En un aspecto, SE PROPORCIONA una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; un tensioactivo; y un codisolvente. En una realización, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-

((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido elegido entre un aceite de MCT o LCT; un tensioactivo no iónico; y un codisolvente.

5 En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite MCT; un tensioactivo, elegido entre polisorbatos; y un codisolvente, tal como PEG-400.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite MCT; y una mezcla de Tween 80, Tween 20 y Solutol HS15.

10 En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite MCT; a mezcla de Tween 80 y Solutol HS15; y PEG 400.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite MCT; a mezcla de Tween 20 y Solutol HS15; y PEG 400.

15 En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un aceite MCT; y Tween 80.

En un aspecto, se describe una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un aceite MCT; y Tween 20.

20 En una realización, se proporciona una composición que comprende 40 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de un aceite de MCT, tal como, por ejemplo, Miglyol 812 N; y 30 % en peso de Tween 20.

En una realización, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 40 % en peso de Tween 20.

25 En una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 5 % a 46 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 49 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

30 En una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 15 % a 48 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 40 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 50 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

35 En una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 40 % a 48 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 30 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 40 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

En una realización, la divulgación de la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 10 % a 25 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 35 % a 49 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 35 % a 50 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

40 También se describe una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un triglicérido y un tensioactivo, para su uso en la mejora de la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se han mejorado en comparación con el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin un triglicérido o tensioactivo. También se describe una composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster fenílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de magnesio, del mismo, un triglicérido elegido de entre un aceite de MCT o de LCT, y un tensioactivo no iónico, para su uso en la mejora de la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster fenílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de magnesio, del mismo, en el que la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o derivado de éster fenílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

55

tal como una sal de magnesio, del mismo se mejoran cuando se compara con el principio activo mencionado anteriormente sin un triglicérido elegido de entre un aceite de MCT o de LCT o tensioactivo no iónico.

- 5 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, polisorbato 20 y Miglyol 812N en una proporción en peso de aproximadamente 2,5-3,5:3,5-4,5:2,5-3,5.
- En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, polisorbato 20 y Miglyol 812N en una proporción en peso de aproximadamente 3:4:3.
- 10 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, polisorbato 20 y Miglyol 812N en una proporción en peso de 3:4:3.
- En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 450 mg de polisorbato 20 y de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- 15 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende 250 mg a 350 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de 350 mg a 450 mg de polisorbato 20 y de 250 mg a 350 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende aproximadamente 225 mg a aproximadamente 325 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 425 mg de polisorbato 20 y de aproximadamente 225 mg a aproximadamente 325 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- 20 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende 225 mg a 325 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de 325 mg a 425 mg de polisorbato 20 y de 225 mg a 325 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende aproximadamente 300 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 400 mg de polisorbato 20, y aproximadamente 300 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- 25 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende 300 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, 400 mg de polisorbato 20, y 300 mg de Miglyol 812N por gramo de la composición.
- 30 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 5 % a 60 % en peso de la composición total de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.
- 35 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende de 20 % a 60 % en peso de la composición total de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio; de 40 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 25 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.
- 40 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende aproximadamente 11-40 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y aproximadamente 60-89 % en peso de la composición total de una mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media, en la que la proporción en peso del polisorbato y el triglicérido de cadena media es aproximadamente 2:3 a 3:2. En otra realización la composición de acuerdo con la presente divulgación comprende aproximadamente 30-38 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y aproximadamente 60-89 % en peso de la composición total de una mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media, en la que la proporción en peso del polisorbato y el triglicérido de cadena media es aproximadamente 2:3 a 3:2.
- 45 En al menos una realización, la composición de acuerdo con la presente divulgación que comprende aproximadamente 11-40 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo 30-38 % en peso de la composición total y aproximadamente 60-89 % en peso de la composición total o aproximadamente 62-70 % en peso de la composición total, según sea el caso, de una mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media, en la que la proporción en peso del polisorbato y el triglicérido de cadena media es aproximadamente 2:3 a 3:2, comprende además
- 50
- 55

- de aproximadamente 0-15 % en peso de la composición total de un codisolvente, en la que el codisolvente sustituye del 0-15 % en peso de la mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media. Por ejemplo en una realización, el codisolvente es alcohol bencílico. En al menos una realización, la sal es 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio. En una realización, la proporción en peso del polisorbato y el triglicérido de cadena media es de aproximadamente 3:2.
- Las composiciones de acuerdo con la presente divulgación anteriores son preconcentrados, y formarán nanoemulsiones en contacto con medios acuosos. Por lo tanto, en al menos una realización las composiciones/preconcentrados de la presente divulgación descritos anteriormente son el sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS).
- La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; y un tensioactivo; en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- La presente divulgación también describe un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido; un tensioactivo; y un codisolvente, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende a composición que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; un tensioactivo, elegido de entre polisorbatos; y un codisolvente, tal como PEG-400, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; y una mezcla de Tween 80, Tween 20 y Solutol HS15, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; a mezcla de Tween 80 y Solutol HS15; y PEG 400, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un triglicérido, tal como un aceite de MCT; a mezcla de Tween 20 y Solutol HS15; y PEG 400, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un aceite MCT; y Tween 80, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En un aspecto, se describe un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; un aceite MCT; y Tween 20, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende 40 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 30 % en peso de Tween 20, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de un aceite de MCT; y 40 % en peso de Tween 20, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.
- En una realización, la composición comprende aproximadamente 100 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 133 mg de Tween 20, aproximadamente 100 mg de Miglyol 812N, y aproximadamente 0,1 mg o 150-300 ppm de hidroxí anisol butilado.
- En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende aproximadamente 100 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 133 mg de Tween 20, aproximadamente 100 mg de Miglyol 812N, y aproximadamente 0,1 mg o 150-300 ppm de hidroxí anisol butilado, en el que la composición forma una emulsión en

una solución acuosa.

En una realización, la composición comprende aproximadamente 50 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 162 mg de Tween 20, aproximadamente 121 mg de Miglyol 812N, y aproximadamente 0,1 mg o 150-300 ppm de hidroxí anisol butilado.

- 5 En una realización, se proporciona un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende aproximadamente 50 mg de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 162 mg de polisorbato 20, aproximadamente 121 mg de Miglyol 812N, y aproximadamente 0,1 mg o 150-300 ppm de hidroxí anisol butilado, en el que la composición forma una emulsión en una solución acuosa.

- 10 Una composición de acuerdo con la presente divulgación puede mejorar la biodisponibilidad del API al aumentar significativamente la absorción de la vena porta y mejorar las propiedades farmacocinéticas, tal como no proporcionar diferencias de género, baja variabilidad individual y exposición proporcional a la dosis, y conduce a propiedades mejoradas de beneficio-riesgo del API debido a una menor exposición sistémica y, por lo tanto, a un menor riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.

- 15 Una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 mejoró la biodisponibilidad sistémica del API, como se muestra en la sección experimental.

- 20 Sorprendentemente, como se muestra en la sección experimental, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 mejoró la captación del API por la vena porta. De este modo, posiblemente se aumente la eficacia del API sin aumentar la exposición sistémica que puede producir acontecimientos adversos.

Una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 alcanzó una buena biodisponibilidad independiente del API, como se muestra en la sección experimental.

- 25 Sorprendentemente, como se muestra en la sección experimental, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 proporcionó una variabilidad farmacocinética individual del API muy baja.

- 30 como se muestra en la sección experimental, se proporciona una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 proporcionó propiedades farmacocinéticas del API que aumentaron de manera proporcional a la dosis, como se muestra en la sección experimental.

Una composición que comprende 30 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; 30 % en peso de Miglyol 812N; y 40 % en peso de Tween 20 encapsulada en cápsulas de gelatina muestra estabilidad dentro de la memoria descriptiva estándar durante más de 9 meses.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente divulgación sin, sin embargo, limitar su naturaleza.

### 35 **Ejemplos**

#### **Procedimientos generales:**

- 40 Se prepararon diferentes composiciones como se describe en las Tablas 10-15. El principio activo es ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Para preparar las composiciones, los componentes se mezclaron de acuerdo con las Tablas identificadas a continuación según el peso. Las composiciones se inspeccionaron visualmente después de mezclarlas y nuevamente después de haberlas almacenado durante 24 horas a temperatura ambiente. Bajo el encabezado Composición, una designación "clara" representa una mezcla homogénea transparente; una designación "poco clara" representa una mezcla no homogénea, donde se puede observar cierta turbidez mediante inspección visual. No se determinó el grado de turbidez.

- 45 Todas las composiciones claras se emulsionaron en el medio acuoso especificado, añadiendo el medio acuoso (2 ml) a aproximadamente 100 mg de la composición. La composición de los medios gástricos se muestra en la Tabla 8 y la composición de los medios intestinales se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 8: Composición de medios gástricos.**

Medios gástricos	
Sales biliares, Porcino (mM)	0,08
Lecitina (mM)	0,02
Cloruro sódico (nM)	34,2
Pepsina (mg/ ml)	0,1
pH	1,6 (ajustar con HCl 1 M)
Osmolaridad (mOsm/kg)	120

**Tabla 9: Composición de los medios intestinales.**

Medios intestinales	
Sales biliares, Porcino (mM)	5
Fosfolípidos, LIPOID S PC (mM)	1,25
Trizma maleato (mM)	2
Na <sup>+</sup> (mM)	150

El resultado de la emulsificación se determinó mediante inspección visual aproximadamente 30 minutos después de la mezcla. Una mayoría de las composiciones formaron emulsiones lechosas inmediatamente después de la mezcla. Las emulsiones que permanecieron lechosas y homogéneas después de 3 horas se describen como "lechosas", bajo el encabezado Emulsión. Las emulsiones que se separaron o se volvieron no homogéneas donde se observaron gotas de aceite se describen como "separadas", bajo el encabezado Emulsión.

Las emulsiones seleccionadas se caracterizaron adicionalmente determinando el tamaño de partícula. Se midió un tamaño de partícula usando un Malvern Zetasizer (Malvern Instrument, Worcestershire, UK) midiendo el tamaño de partícula un intervalo de 0,6 - 6.000 nm y el potencial zeta de la partícula varía de 3 nm - 10 µm.

Las microemulsiones formadas se pueden probar con respecto a la distribución del API en la fracción micelar, lipídica y granular s en condiciones lipólicas. Los experimentos de lipólisis *in vitro* se realizaron con formulaciones SMEDDS, ejemplificadas por la formulación n.º 27, en un medio intestinal en ayunas biorrelevante. Esta formulación SMEDDS aumentará la concentración del compuesto en la fase micelar en más del 50 %, en comparación con una formulación de aceite estándar. Por lo tanto, este SMEDDS aumenta la velocidad y el grado de cantidad disponible para absorción en una situación *in vivo*.

### Ejemplo 1: Composiciones

Se prepararon composiciones y se evaluaron emulsiones usando los procedimientos generales anteriores. Las emulsiones de las composiciones n.º 1-28 se formaron usando agua como el medio acuoso. Los resultados se muestran en la Tabla 10 que se expone a continuación. Las emulsiones de las composiciones n.º 9, 14, 17, 18, 22, 23, 24, 25 y 27 se formaron utilizando tanto medios gástricos como medios intestinales como los medios acuosos (en experimentos separados). La distribución del tamaño de partícula para los números de composición 1-8 en agua se muestra en la Figura 1. La distribución del tamaño de partícula para los números de composición 9, 14, 17 y 18 en medios gástricos e intestinales se muestra en la Figura 2. La distribución del tamaño de partícula para los números de composición 22, 23, 24, 25 y 27 en medios gástricos e intestinales se muestra en la Figura 3.

**Tabla 10. Composiciones y emulsiones**

No	Twee n-20 (mg)	Tween -80 (mg)	Solutol HS 15 (mg)	Miglyol (mg)	PEG 400 (mg)	*Principio activo (mg)	% en peso del principio activo	Preconc.	Aspecto de la emulsión en agua
1		300	100	400	100	150	14,3	transparente	Transparente, totalmente emulsionado
2		300	100	400	100	300	25,0	transparente	Transparente, alguna separación
3		300	100	400	100	400	30,8	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
4		300	100	400	50	350	29,2	transparente	Lechoso/azulado, separación clara
5		300	100	400	0	400	33,3	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
6		300	100	350	0	300	28,6	transparente	Transparente, totalmente emulsionado
7		300	100	300	0	350	33,3	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"

(continuación)

No	Twee n-20 (mg)	Tween -80 (mg)	Solutol HS 15 (mg)	Miglyol (mg)	PEG 400 (mg)	*Principio activo (mg)	% en peso del principio activo	Preconc.	Aspecto de la emulsión en agua
8		300	100	300	50	350	31,8	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
9	300		100	400	100	150	14,3	transparente	Transparente, totalmente emulsionado
10	300		100	400	100	300	25,0	transparente	Lechoso, totalmente emulsionado
11	300		100	400	100	400	30,8	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
12	300		100	400	50	350	29,2	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
13	300		100	400	0	400	33,3	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
14	300		100	350	0	300	28,6	transparente	Lechoso, separación clara
15	300		100	300	0	350	33,3	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
16	300		100	300	50	350	31,8	transparente	Lechoso, separación clara
17		300	100	350	0	150	16,7	transparente	Transparente, totalmente emulsionado
18		300	100	350	0	250	25,0	transparente	Blanquecino/Azulado/Transparente, totalmente emulsionado
19		300	100	350	0	325	30,2	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
20		400	0	350	0	300	28,6	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
21		0	400	350	0	300	28,6	transparente	Lechoso/azulado, separación clara
22	300		100	350	0	150	16,7	transparente	Transparente, totalmente emulsionado
23	300		100	350	0	250	25,0	transparente	Lechoso/azulado, totalmente emulsionado
24	300		100	350	0	325	30,2	transparente	Lechoso, totalmente emulsionado
25	400		0	350	0	300	28,6	transparente	Lechoso, totalmente emulsionado
26	0		400	350	0	300	28,6	transparente	Azulado, separación clara
27	400		0	300	0	300	30,0	transparente	Lechoso, totalmente emulsionado
28	400		0	350	0	350	31,8	transparente	Lechoso, con un poco de "crema encima"
Ácido *2-((5Z,8Z, 11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico									

A partir de una serie de experimentos, fue posible concluir que varias composiciones, por ejemplo, N.º 22-25 y 27, demostró que la emulsión se formó rápidamente en agua y sus aspectos en agua indicaron mezclas completamente emulsionadas.

### Ejemplo 2: Composiciones adicionales

- 5 Composiciones con diferentes cantidades de principio activo. (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico), diferentes tipos y cantidades de triglicéridos, y diferentes tipos y cantidades de tensioactivos se prepararon como se muestra en la Tabla 11. En la Tabla 11, MCT significa Miglyol 812 N, y SBO significa aceite de soja. Las emulsiones de las composiciones n.º 38 y 44 se formaron utilizando tanto los medios gástricos como los medios intestinales como medios acuosos (en experimentos separados). La distribución del tamaño de partícula para los números de composición 38 y 44 se muestra en la Figura 4. La escala dada a continuación se usó para describir las observaciones. Las composiciones n.º 32-34, 42-44, 50-55 no son de acuerdo con la invención.

1: Nanoemulsión altamente transparente, con tinte azulado, estable. Tamaño de partícula 10-50 nm.

## ES 2 748 562 T3

- 2: Nanoemulsión transparente, con tinte azulado, estable. Tamaño de partícula 50-100 nm.
- 3: Emulsión parcialmente transparente, blanca, estable. Tamaño de partícula 100-150 nm.
- 4: Emulsión parcialmente transparente, blanca, separación menor y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula 100-150 nm.
- 5 5: Emulsión parcialmente transparente, blanca, separación media y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula 100-150 nm.
- 6: Emulsión parcialmente transparente, blanca, Gran separación y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula 100-150 nm.
- 7: Emulsión no transparente, emulsión blanca, estable. Tamaño de partícula > 150 nm.
- 10 8: Emulsión no transparente, emulsión blanca, separación menor y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula > 150 nM.
- 9: Emulsión no transparente, emulsión blanca, separación media y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula > 150 nM.
- 15 10: Emulsión no transparente, emulsión blanca, Gran separación y asentamiento de partículas. Tamaño de partícula > 150 nM.
- 11: No se formó emulsión.

Tabla 11: Composiciones adicionales y emulsiones

n.º	Tween-20 (mg)	Tween-40 (mg)	Tween-60 (mg)	Tween-80 (mg)	Triglicérido (mg)	*Principio activo (mg)	% en peso del principio activo	Preconc.	Aspecto de emulsión en agua
					<b>SBO</b>				
32	400				300	300	30,0	transparente	8
33	400				350	300	28,6	transparente	8
34	400				350	350	31,8	transparente	9
					<b>MCT</b>				
27	400				300	300	30,0	transparente	3
35	400				275	300	30,8	transparente	4
36	400				250	300	31,6	transparente	4
37	400				275	325	32,5	transparente	4
38	400				250	350	35,0	transparente	5
					<b>MCT</b>				
39		400			300	300	30,0	transparente	5
40			400		300	300	30,0	transparente	5
41				400	300	300	30,0	transparente	5
					<b>SBO</b>				
42		400			300	300	30,0	transparente	8
43			400		300	300	30,0	transparente	8
44				400	300	300	30,0	transparente	8
n.º	Tensioactivo (mg)	Tween-80 (mg)	Triglicérido (mg)	Principio activo (mg)	% Princ. act.	Preconc.	Aspecto de emulsión en agua		
	<b>Brij '97</b>								
48	400		<b>MCT</b>						
			300	300	30,0	transparente	9		
			<b>SBO</b>						
50	400		300	300	30,0	transparente	8		
	<b>Chremophor EL</b>								
52	400		300	300	30,0	transparente	10		
	<b>Span80</b>								
53	400		300	300	30,0	NH	11		
	<b>Triacetina</b>								
54	300	200		300	30,0	transparente	11		
55	400	200		400	40,0	transparente	11		

\*ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico

Sobre la base de estos experimentos adicionales, fue posible concluir que varias composiciones, por ejemplo, N.º 35-41, así como en n.º 27, podrían usarse para formar emulsiones totalmente emulsionadas en agua con un tamaño de partícula inferior a 150 nm. Todas estas composiciones contenían al menos 30 % de principio activo.

### Ejemplo 3: Compatibilidad de las composiciones con codisolventes

- 5 Se examinó la compatibilidad de la composición n.º 27 con codisolventes. Se añadió codisolvente (50 mg) al preconcentrado (950 mg), preparado de una solución de Tween-20 (3 g), MCT (2,2 g) y principio activo (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, 2,4 g). Los resultados de este estudio de compatibilidad se muestran en la Tabla 12. La composición es compatible con una amplia gama de codisolventes. El alto contenido del principio activo permite la adición de codisolventes hidrófilos en esta composición. La tasa de dispersión indica la tasa de ocurrencia de una mezcla y/o una emulsión. Se usó la siguiente escala: 1 = rápido, 2 = medio, 3 = lento.

**Tabla 12. Estudios de compatibilidad de codisolventes**

N.º	Codisolvente	Preconcentrado	Tasa de dispersión	Aspecto en agua
56	Etanol	Homogéneo	1	Lechoso como 27
57	Triacetina	Homogéneo	2	Lechoso como 27
58	Tetraglicol	Homogéneo	2	Más transparente que 27
59	Solutol HS15	Homogéneo	3	Lechoso como 27
60	PEG 400	Homogéneo	3	Lechoso como 27
61	Alcohol bencílico	Homogéneo	3	Lechoso como 27

### Ejemplo 4: Composiciones adicionales con cantidades variadas de MCT y principio activo

- 15 Se prepararon composiciones adicionales con Tween-20, Tween-80, Solutol HS 15 y cantidades variadas de aceite de MCT (Miglyol 812N) y principio activo (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico). Las emulsiones de las composiciones n.º 73-77 se formaron usando agua como medio acuoso. Los resultados se muestran en la Tabla 13 y las Figuras 5 y 6.

**Tabla 13. Composiciones adicionales y emulsiones**

n.º	Tween-20 (mg)	Tween-80 (mg)	Solutol HS 15 (mg)	Aceite MC T (mg)	Principio activo (mg)	% Princ. act.	Pre. Conc.	Aspecto de la emulsión en agua
73	300	100	400	100	150	14,3	transparente	(Vial 9) Altamente transparente, totalmente emulsionado
74	300	100	400	100	200	19,1	transparente	(Vial 10) Altamente transparente, totalmente emulsionado
75	300	100	400	100	250	21,7	transparente	(Vial 11) Translúcido/lechoso, totalmente emulsionado
76	300	100	400	150	250	20,8	transparente	(Vial 14) Translúcido/lechoso, totalmente emulsionado
77	300	100	400	175	275	22	transparente	(Vial 15) Translúcido/lechoso, totalmente emulsionado

### Ejemplo 5 (no conforme a la invención): Sustitución de LCT por MCT

- 20 Se evaluó la sustitución de varios aceites de LCT por el aceite de MCT en la Composición N.º 27. Los estudios iniciales indicaron que una composición compuesta de Tween-20/Principio activo/LCT en una relación de 400/300/200 era la concentración máxima de LCT que se podía alcanzar. El aumento de la fracción de LCT a 235 dio como resultado preconcentrados no homogéneos. Las emulsiones de las composiciones n.º 62-65 se formaron usando agua como medio acuoso. La composición de los preconcentrados se muestra en la Tabla 14 y las distribuciones del tamaño de partícula para las emulsiones formadas en agua se muestran en la Figura 7.

**Tabla 14: Sustitución de LCT por MCT en la Composición 27**

n.º	Tween-20 (mg)	Principio activo (mg)	Aceite LCT (200 mg)
62	400	300	Aceite de sésamo
63	400	300	Aceite de ricino
64	400	300	Aceite de soja
65	400	300	aceite de semilla de cártamo

**Ejemplo 6 (no conforme a la invención): Optimización de la cantidad de aceite de sésamo**

Se investigaron varias cantidades de aceite de sésamo como el aceite de LCT en la composición. Las emulsiones de las composiciones n.º 66-72 se formaron usando agua como medio acuoso. La composición de los preconcentrados se muestra en la Tabla 15 y las distribuciones del tamaño de partícula para las emulsiones formadas en agua se muestran en la Figura 8. La composición óptima fue la Composición N.º 89.

**Tabla 15: Optimización de la cantidad de aceite de sésamo**

n.º	Tween-20 (mg)	Principio activo (mg)	Aceite de sésamo (mg)
66	400	300	150
67	400	300	160
68	400	300	170
69	400	300	180
70	400	300	190
89	400	300	210
72	400	300	235

**Ejemplo 7: SMEDDS preparado a partir de sales**

Las sales preparadas a partir de contraiones monovalentes son altamente solubles en tensioactivos de acuerdo con la presente divulgación y se pueden preparar excelentes preconcentrados y SMEDDS. La sal de magnesio muestra solubilidad media en tensioactivos y codisolventes, y se pueden preparar emulsiones excelentes, que son más estables que los SMEDDS hechos con iones monovalentes.

**Preparación de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi) butanoato de magnesio**

Se mezcló (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3,74 g) con MgCO<sub>3</sub> (420 mg, Sigma-Aldrich, N.º de catálogo M7179). Se añadió agua (2,0 ml) y la mezcla se agitó con agitación mecánica a temperatura ambiente (TA) durante la noche. Se desarrolla CO<sub>2</sub> y se forma una pasta homogénea espesa. Se añadió etanol (20 ml) al matraz de reacción en agitación. La sal de magnesio formada a partir de (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico se disuelve tras la adición de etanol. La solución se filtró y se evaporó a sequedad al vacío. El aceite crudo viscoso se evaporó dos veces con 96 % de etanol para retirar los restos de agua. El aceite se almacenó en nitrógeno a temperatura ambiente y no cambia de color después del almacenamiento durante varias semanas.

**Preparación de las composiciones**

Las composiciones se prepararon mezclando los componentes mostrados para cada muestra en la Tabla 16. Las composiciones se clasificaron como poco claras (se separan en fases en poco tiempo), turbias (casi transparentes, no se separan en fases) y claras (preconcentrados transparentes homogéneos). Las composiciones contenían Tween 80, aceite de MCT (Miglyol 812N) y la sal de magnesio de (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico. Como se muestra en la Tabla 16, se forman se forman composiciones que forman preconcentrados claros que comprenden aproximadamente 20-50 % en peso de la composición total del API, aproximadamente 45-60 % en peso de la composición total de aceite de MCT y aproximadamente 5-25 % en peso de la composición total de Tween 80. Las mejores composiciones se formaron con aproximadamente 50 % en peso de la composición total de aceite de MCT, aproximadamente 30 % en peso de la composición total de la sal de magnesio de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico y aproximadamente 20 % en peso de la composición total de Tween 80.

**Tabla 16:** Composiciones preparadas a partir de Tween 80, Miglyol 812N y (2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio

N.º de muestra	Tween 80 (mg)	Sal de Mg (mg)	Aceite MCT (mg)	% en peso de sal de Mg	preconc.
101	500	1500	500	60,0	poco claro
102	750	1500	1750	37,5	poco claro

(continuación)

N.º de muestra	Tween 80 (mg)	Sal de Mg (mg)	Aceite MCT (mg)	% en peso de sal de Mg		preconc.	
103	50	300	50	75,0		poco claro	
104	100	300	100	60,0		poco claro	
405	300	300	600	25,0		poco claro	
106	300	300	700	23,1		turbio	
107	300	300	750	22,2		turbio	
108	300	300	800	21,4		transparente	
109	50	300	300	46,2		poco claro	
110	50	300	250	50,0		poco claro	
111	20	300	100	71,4		poco claro	
112	60	300	550	33,0		poco claro	
113	80	300	600	30,6		poco claro	
114	100	300	600	30,0		poco claro	
115	120	300	600	29,4		poco claro	
116	140	300	600	28,8		turbio	
117	160	300	600	28,3		transparente	
118	160	300	650	27,0		poco claro	
119	160	300	700	25,9		poco claro	
120	180	300	700	25,4		poco claro	
121	260	300	700	23,8		transparente	
n.º	Tween 80	Sal de Mg	Aceite de MCT	% en peso de sal de Mg	% en peso de Tween 80	% en peso de MCT	preconc.
122	100	400	500	40,0	10,0	50,0	poco claro
123	120	400	600	35,7	10,7	53,6	poco claro
124	140	400	800	29,9	10,4	59,7	turbio
125	140	400	850	28,8	10,1	61,2	turbio
126	180	350	700	28,5	14,6	56,9	transparente
127	210	350	800	25,7	15,4	58,8	transparente
128	210	350	850	24,8	14,9	60,3	turbio
129	240	350	1000	22,0	15,1	62,9	poco claro
130	240	350	1050	21,3	14,6	64,0	poco claro
131	200	300	500	30,0	20,0	50,0	turbio
132	240	350	600	29,4	20,2	50,4	turbio
133	240	350	650	28,2	19,4	52,4	transparente
134	280	350	750	25,4	20,3	54,3	turbio
135	200	300	280	38,5	25,6	35,9	poco claro
136	200	300	300	37,5	25,0	37,5	poco claro
137	200	300	350	35,3	23,5	41,2	poco claro
138	200	300	400	33,3	22,2	44,4	turbio
139	200	300	450	31,6	21,1	47,4	transparente

**Ejemplo 8: Mejora de la captación de la vena porta**

5 Se investigó el perfil de absorción de una formulación que incluye Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API, 30 % en peso). El API se mezcló con los otros componentes de la composición como se describe en "Procedimientos generales". La formulación utilizada en este ejemplo corresponde a la composición N.º 27 del Ejemplo 1. La absorción se estudió en grupos de 4 ratas Sprague-Dawley macho después de la administración de una dosis oral única del API a 50 mg/kg/peso corporal.

10 Se dejó en ayunas a las ratas durante una noche antes del uso y se suplementaron con 2 ml/rata de solución salina al 0,9 % 30 minutos antes de la dosificación. La formulación se administró por sonda oral y se extrajo sangre a través de un catéter de la vena porta y líquido linfático a través del conducto linfático mesentérico. Las muestras se obtuvieron a puntos de tiempo indicados tras la administración hasta 24 horas. Se analizó la concentración del API tanto en plasma como en linfa. La cantidad absorbida por unidad de tiempo se determinó como AUC por flujo, véase la tabla 17.

**Tabla 17: Absorción por la vena porta y linfática mesentérica después de una dosis oral única de API a 50 mg/kg/de PC en ratas SD**

Formulación	API en Tween 20 y Miglyol 812		
	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC*flujo	T <sub>máx</sub> (h)
Vena porta	19	715	2
Linfa mesentérica	7,7	66	4

Se concluye que la formulación proporcionó una absorción mucho mayor por la vena porta en comparación con la ruta linfática comparada. Por lo tanto, la exposición sistémica se reduce y, como resultado, también puede reducir los posibles efectos secundarios sistémicos del API.

**Ejemplo 9: Biodisponibilidad mejorada**

El perfil farmacocinético de dos formulaciones diferentes (aceite de maíz o Tween 20/Miglyol 812) de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API) se estudió en grupos de 4 minicerdos de Gottingen macho después de la administración de una dosis oral única a 276 mg/animal (en aceite de maíz) o 309 mg/animal (formulación Tween 20/Miglyol 812). La formulación de acuerdo con la presente divulgación incluyó Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y API (30 % en peso). El API se mezcló con los otros componentes de la composición como se describe en "Procedimientos generales". La composición en este ejemplo corresponde a la composición n.º 27 del Ejemplo 1. Ambas formulaciones se administraron a los minicerdos por sonda oral.

Los niveles plasmáticos de API aumentaron para alcanzar un máximo entre 1 y 3 horas después de la dosis con ambas formulaciones (Tabla 18). A continuación, las concentraciones plasmáticas disminuyeron a niveles bajos o indetectables en el último punto de tiempo de 36 horas después de la dosificación. La formulación de API en Tween 20 y Miglyol 812 mostró una mejora de biodisponibilidad de 56 % en comparación con el de API en aceite de maíz.

**Tabla 18: Parámetros farmacocinéticos de API después de una administración oral única a minicerdos**

Formulación	Dosis (mg/kg)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> relativa (mg.h/ ml)	T <sub>máx</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
API en aceite de maíz	15,5	1,97	1	2,8	10,2
API en Tween 20 y Miglyol 812N	17,3	3,82	1,56	1,3	9,11

Para la formulación de acuerdo con la presente divulgación, se determinó que la biodisponibilidad sistémica absoluta era del 32 % en relación con una administración intravenosa, mientras que la cantidad total de material relacionado con el API excretado por vía urinaria era del 60 %.

Se concluye que la formulación de acuerdo con la presente divulgación mejoró tanto la biodisponibilidad sistémica como la total, muy probablemente al mejorar la absorción a través de la vena porta.

**Ejemplo 10: Mejora del efecto alimentario**

Se ha realizado un estudio de fase 1 de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API) que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la farmacodinámica (PD) en individuos sanos. Cada grupo consistió en 6 animales sanos. La formulación de acuerdo con la presente divulgación incluyó Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y API (30 % en peso). El API se mezcló con otros componentes de la composición como se describe en "Procedimientos generales". La formulación de este ejemplo corresponde a la composición N.º 27 del Ejemplo 1. La premezcla se cargó en cápsulas y se administró por vía oral a seres humanos.

Los datos notificados demuestran que el API se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo con valores medios de T<sub>máx</sub> de aproximadamente 1 a 2 horas en sujetos sanos, hombres y mujeres, que reciben dosis únicas. El estudio de efecto alimentario realizado, con un mínimo de 10 días antes de cada dosis, demostró que no hay un efecto alimentario significativo en la biodisponibilidad del API utilizando la formulación SMEDDS según la presente divulgación. T<sub>máx</sub> se retrasó aproximadamente 1,5 horas cuando la formulación de SMEDDS se administró conjuntamente con alimentos, véase la Tabla 19 y la Figura 9. La Figura 9 muestra la media aritmética de las concentraciones del API después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de API a sujetos macho sanos en estado de ayuno y sin ayunar.

El API demuestra baja solubilidad en agua y baja permeabilidad. Por lo tanto, se espera una baja biodisponibilidad. Sorprendentemente, se concluye que la composición de SMEDDS de acuerdo con la presente divulgación disminuye el efecto del alimento sobre la biodisponibilidad.

**Tabla 19: Parámetros PK después de la administración de una dosis oral única de 100 mg de API en ayunas y estados alimentados**

Estado	AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/ ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ ml)	T <sub>máx</sub> (horas)	t <sub>1/2</sub> (horas)
Alimentados	15	2,7	3,6	6,29 ± 2,13
En ayunas	14	2,8	1,4	6,36 ± 3,13

**Ejemplo 10: Demostración de farmacocinética lineal**

Se ha realizado un estudio de fase 1 de ácido 2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API) que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la farmacodinámica (PD) en individuos sanos. Cada grupo de dosis consistió en 6 animales sanos. La dosis inicial de API recibida fue de 5 mg, y la dosis máxima de API fue de 600 mg. El API se mezcló con los otros componentes de la composición de acuerdo con la Tabla 20, la premezcla se cargó en cápsulas y se administró por vía oral a seres humanos.

**Tabla 20: Composición del API en cápsulas**

Cantidad de (mg)	Miglyol 812 ( % en peso)	Tween 20 ( % en peso)
5	42	56
50	36	49
100	30	40

Un mínimo de 10 días de intermedio antes de cada dosis. Se administran dosis crecientes a los grupos secuencialmente. La exposición basada en la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ) aumentó de manera más que proporcional a la dosis entre 5 a 600 mg. La Figura 10 muestra la media aritmética de las concentraciones del API después de la administración de una dosis oral única de 5, 20, 50, 100, 150, 200, 400 y 600 mg a sujetos sanos.

Se concluye que la formulación del SMEDDS de acuerdo con la presente divulgación puede proporcionar una farmacocinética lineal independiente de la dosis.

**Ejemplo 11: Demostración de la baja variabilidad individual en la farmacocinética**

Se ha realizado un estudio de fase 1 de ácido 2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API) que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la farmacodinámica (PD) en individuos sanos. Cada grupo de dosis consistió en 6 animales sanos. La dosis inicial recibida de API fue de 5 mg, y la dosis máxima fue de 600 mg. Los datos presentados en el presente documento son con una dosis API de 600 mg. Esta formulación incluía Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y API (30 % en peso). El API se mezcló con otros componentes de la composición como se describe en "Procedimientos generales". La formulación de este ejemplo corresponde a la composición N.º 27 del Ejemplo 1. Un mínimo de 10 días de intermedio antes de cada dosis. Se administraron dosis crecientes a los grupos secuencialmente. La exposición basada en la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ) demostró una variabilidad individual inesperadamente baja en farmacocinética con un % de CV (variabilidad relativa) de aproximadamente 10 y 15 % respectivamente. La Figura 11 demuestra las concentraciones plasmáticas de API para todos los sujetos después de una administración de dosis oral única de 600 mg a sujetos varones sanos.

Se concluye que la formulación del SMEDDS de acuerdo con la presente divulgación puede proporcionar una variabilidad individual baja en la farmacocinética.

**Ejemplo 12: Demostración de ausencia de diferencias de género en la farmacocinética**

Se ha realizado un estudio de fase 1 de ácido 2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (API) que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la farmacodinámica (PD) en individuos sanos. Cada grupo de dosis consistió en 6 animales sanos. Se administró una dosis del API de 300 mg dos veces al día por vía oral a machos y hembras durante 14 días consecutivos. La formulación dada incluyó Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y API (30 % en peso). El API se mezcló con los otros componentes de la formulación como se describe en "Procedimientos generales". La formulación de este ejemplo corresponde a la composición N.º 27 del Ejemplo 1. La exposición basada en la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva de 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ) demostró que no había diferencias de género en la farmacocinética. La Tabla 21 demuestra la farmacocinética en machos y hembras para todos los sujetos después de una administración de dosis oral única de 300 mg dos veces al día en sujetos sanos.

**Tabla 21: Farmacocinética en machos y hembras para todos los sujetos después de una sola administración de dosis oral de 300 mg dos veces al día en sujetos sanos.**

Tratamiento	Sexo	Día	Media geométrica		Relación de AUC	Relación $C_{m\acute{a}x}$
			$AUC_{0-T}$	$C_{m\acute{a}x}$	F/M	F/M
300 mg	Varón	14	80900	14100	0,937	1,12
	Femenino		75800	15800		

**Ejemplo 13: Demostración de la estabilidad de la composición durante más de 9 meses**

La formulación de acuerdo con la presente divulgación incluyó Tween 20 (40 % en peso), Miglyol 812N (30 % en peso) y API (30 % en peso) y se mezcló como se describe en "Procedimientos generales". Esta formulación corresponde a la composición n.º 27 del Ejemplo 1. La premezcla se cargó en cápsulas y la cápsulas se colocaron en condiciones estándar para la prueba de estabilidad, es decir, 25 °C/60 % de HR. Los datos presentados en la Tabla 22 demuestran

que la composición total en cápsulas de gelatina es estable durante más de 9 meses.

**Tabla 22: Datos de estabilidad de la composición n.º 27 del Ejemplo 1**

	Memoria descriptiva	T0M	T3M	T6M	T9M
API de ensayo	90-110 mg/cápsula	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
BHA	NLT 63 µg/cápsula <sup>2</sup>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Impurezas relacionadas	NMT % área 0,5	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	NMT 30 min (min-máx, en min) <sup>1</sup>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

<sup>1</sup>NMT= no superior a  
<sup>2</sup>NLT= no inferior a

**Ejemplo 14: Composiciones con un % en peso alto del API**

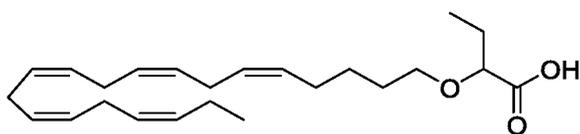
5 Se prepararon composiciones con diferentes cantidades de principio activo. (ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico), Miglyol 812N como triglicéridos, y diferentes tipos y cantidades de tensioactivos como se muestra en la Tabla 23.

**Tabla 23: Composiciones con un % en peso alto de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico**

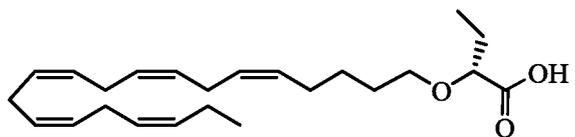
N.º de muestra	API	Miglyol 812 N	Tween 20	% de API	% de Miglyol 812 N	% de tensioactivo	preconc.
1	300	300	400	30,0	30,0	40,0	transparente
2	300	250	333,0	34,0	28,3	37,7	transparente
3	300	200	266,0	39,2	26,1	34,7	transparente
4	300	150	200,0	46,2	23,1	30,8	transparente
5	300	100	133,0	56,3	18,8	25,0	transparente
N.º de muestra	API	Miglyol 812 N	Tween 80	% de API	% de Miglyol 812 N	% de tensioactivo	preconc.
6	300	300	400	30,0	30,0	40,0	transparente
7	300	250	333,0	34,0	28,3	37,7	transparente
8	300	200	266,0	39,2	26,1	34,7	transparente
9	300	150	200,0	46,2	23,1	30,8	transparente
10	300	100	133,0	56,3	18,8	25,0	transparente
N.º de muestra	API	Miglyol 812 N	Tween 40	% de API	% de Miglyol 812 N	% de tensioactivo	preconc.
11	300	300	400	30,0	30,0	40,0	transparente
12	300	250	333,0	34,0	28,3	37,7	transparente
13	300	200	266,0	39,2	26,1	34,7	transparente
14	300	150	200,0	46,2	23,1	30,8	transparente
15	300	100	133,0	56,3	18,8	25,0	transparente
N.º de muestra	API	Miglyol 812 N	Chromophor EL	% de API	% de Miglyol 812 N	% de tensioactivo	preconc.
16	300	300	400	30,0	30,0	40,0	transparente
17	300	250	333,0	34,0	28,3	37,7	transparente
18	300	200	266,0	39,2	26,1	34,7	transparente
19	300	150	200,0	46,2	23,1	30,8	transparente
20	300	100	133,0	56,3	18,8	25,0	transparente
N.º de muestra	API	Miglyol 812 N	Solutol HS15	% de API	% de Miglyol 812 N	% de tensioactivo	preconc.
21	300	300	400	30,0	30,0	40,0	transparente
22	300	250	333,0	34,0	28,3	37,7	transparente
23	300	200	266,0	39,2	26,1	34,7	transparente
24	300	150	200,0	46,2	23,1	30,8	transparente
25	300	100	133,0	56,3	18,8	25,0	transparente

## REIVINDICACIONES

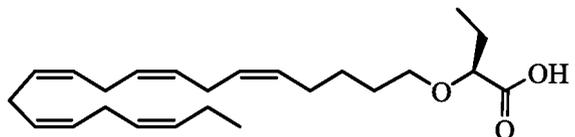
1. Una composición que comprende de 5 % a 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-  
 5 icoso-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es un preconcentrado que forma una nano- o micro-emulsión en contacto con medios acuosos.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además un codisolvente.
- 10 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-  
 icoso-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente como su enantiómero (R), su enantiómero (S), o una mezcla de sus enantiómeros (R)- y (S)-.
- 15 5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-  
 icoso-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico



su enantiómero (R)



su enantiómero (S)



20

o  
 una mezcla de sus enantiómeros (R) y (S).

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la sal se forma a partir del  
 25 ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato y un ion elegido de entre Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>,  
 Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e iones cuaternizados de meglumina, tris(hidroximetil)aminometano, dietilamina, arginina, etilendiamina,  
 piperazina y sales de quitosano protonado.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el ácido 2-  
 ((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icoso-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico está presente como un derivado de éster elegido de  
 entre un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o éster de fenilo.
- 30 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el aceite de triglicérido de  
 cadena media comprende triglicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el triglicérido de cadena media deriva de ácido cáprico  
 y caprílico.
- 35 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el aceite de triglicérido de cadena media comprende  
 entre 50 y 80 % de ácido caprílico y entre 20 a 50 % de ácido cáprico, tal como de aproximadamente 50 a 60 % de  
 ácido caprílico y de aproximadamente 40 a 50 % de ácido cáprico.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el tensioactivo se elige de  
 entre polisorbatos, ésteres de sorbitán, copolímeros de bloque de ((poli(óxido de etileno))-poli(óxido de propileno))  
 (PEO-PPO), aceite de ricino polioxiétileno (POE), aceite de ricino polioxiétileno (POE) hidrogenado, aceite de ricino

- polioxietileno (POE)-60 hidrogenado, estearato de polioxietileno (POE), fosfolípidos y mezclas de los mismos; tal como monooleato de polioxietileno (POE)-20-sorbitán, Tween 80, Crillet 4, polioxietileno (POE)-20-sorbitán monolaurato, Tween 60, Tween 40, Tween 20, Crillet 1, poloxámero 188, Pluronic/Lutrol F 68, éteres de alquilo de polioxietileno (POE), éter de oleilo de polioxietileno (POE)-10 y Brij 96 V; preferentemente, el tensioactivo se elige de entre Solutol HS 15, Cremophor-EL, Cremophore RH 40, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Span 80, Brij 97 y sus mezclas.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-11, que comprende de 0 % a 20 % en peso de la composición total del codisolvente, tal como de 0 % a 10 % en peso de la composición total del codisolvente y en la que el codisolvente se elige de entre alcoholes de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, etanol, alcohol bencílico, alcanodiolos y trioles, éteres de glicol, propilenglicol (PG), glicerol, tetraglicol, polietilenglicoles (PEG), PEG 400, derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, triacetina y sus mezclas.
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT y un tensioactivo elegido de entre polisorbatos y un codisolvente PEG 400; ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT, Tween 80, Solutol HS15 y PEG 400; ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT, Tween 20, Tween 80 y Solutol HS15; ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT, Tween 20, Solutol HS15 y PEG 400; ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT y Tween 80; ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un aceite de MCT y Tween 20; o ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8, 11,14, 17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Tween 20 y Miglyol 812N.
14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende de 5 % a 46 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 49 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico; de 15 % a 48 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z, 14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 40 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 50 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico; de 40 % a 48 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z, 17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico; de 20 % a 30 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 30 % a 40 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico; o de 10 % a 25 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, de 35 % a 49 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 35 % a 50 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, Tween 20 y Miglyol 812N en una proporción en peso de aproximadamente 2,5-3,5:3,5-4,5:2,5-3,5, tal como en una proporción en peso de aproximadamente 3:4:3.
16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende además un antioxidante, tal como un antioxidante elegido de entre  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), EDTA de calcio disódico, acetatos de alfa tocoferilo, butilhidroxitoluenos (BHT) y butilhidroxianisoles (BHA).
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que comprende aproximadamente 46 % en peso de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, aproximadamente 23 % en peso de Miglyol 812N, aproximadamente 31 % en peso de tensioactivo, tal como polisorbato 20, polisorbato 80, chremophore EL o Solutol HS15 y aproximadamente 150-300 ppm de hidroxil anisil butilado.
18. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende aproximadamente 11-40 % en peso de la composición total de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio y aproximadamente 60-89 % en peso de la composición total de una mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media, en la que la proporción en peso del polisorbato y el triglicérido de cadena media es aproximadamente 2:3 a 3:2.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende además de aproximadamente 0-15 % en peso de la composición total de un codisolvente, en la que el codisolvente sustituye del 0 al 15 % en peso de la mezcla que comprende un polisorbato y un triglicérido de cadena media.
20. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que la distribución del tamaño

de partículas de la emulsión es monodispersa, preferentemente, el tamaño de partículas de la emulsión varía de aproximadamente 150 nm a aproximadamente 350 nm.

21. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, formulada para uso oral.

5 22. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 en forma de un cápsula, comprimido recubierto de líquido o perla.

10 23. Un sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) que comprende una composición farmacéutica, que comprende: de 5 % a 60 % en peso de la composición total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8, 11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de 15 % a 60 % en peso de la composición total de un aceite de triglicérido de cadena media (MCT); y de 10 % a 60 % en peso de la composición total de un tensioactivo no iónico.

24. El sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS), o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende además un codisolvente.

15 25. El sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, que comprende ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de magnesio, 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de calcio o 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoato de sodio.

26. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 o el sistema de administración de fármacos autonanoemulsionantes (SNEDDS), sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistema de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23, 24 y 25 para su uso en

25 la prevención y/o tratamiento de una afección dislipidémica, tal como hipertrigliceridemia (HTG), dislipidemia o dislipidemia mixta;

la prevención y/o tratamiento de niveles de triglicéridos elevados, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL;

30 la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del hígado graso;

la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria;

la prevención y/o tratamiento de aterosclerosis;

la prevención y/o tratamiento de resistencia periférica a la insulina y/o una afección diabética;

35 la prevención y/o tratamiento de la diabetes de tipo 2; y/o

la reducción de insulina en plasma, glucemia y/o triglicéridos en suero.

27. Las composiciones o SNEDDS, SMEDDS o SEDDS para su uso de acuerdo con la reivindicación 26 para administrar una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día, preferentemente una vez al día.

40 28. Las composiciones o SNEDDS, SMEDDS o SEDDS para su uso de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, en las que la dosis total de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada al día varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, tal como de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg.

45 29. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 26, en la que la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad y/o absorción de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se han mejorado en comparación con el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico, un derivado de éster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sin un aceite de triglicérido de cadena media (MCT) o un tensioactivo no iónico en las mismas cantidades.

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 1 en agua

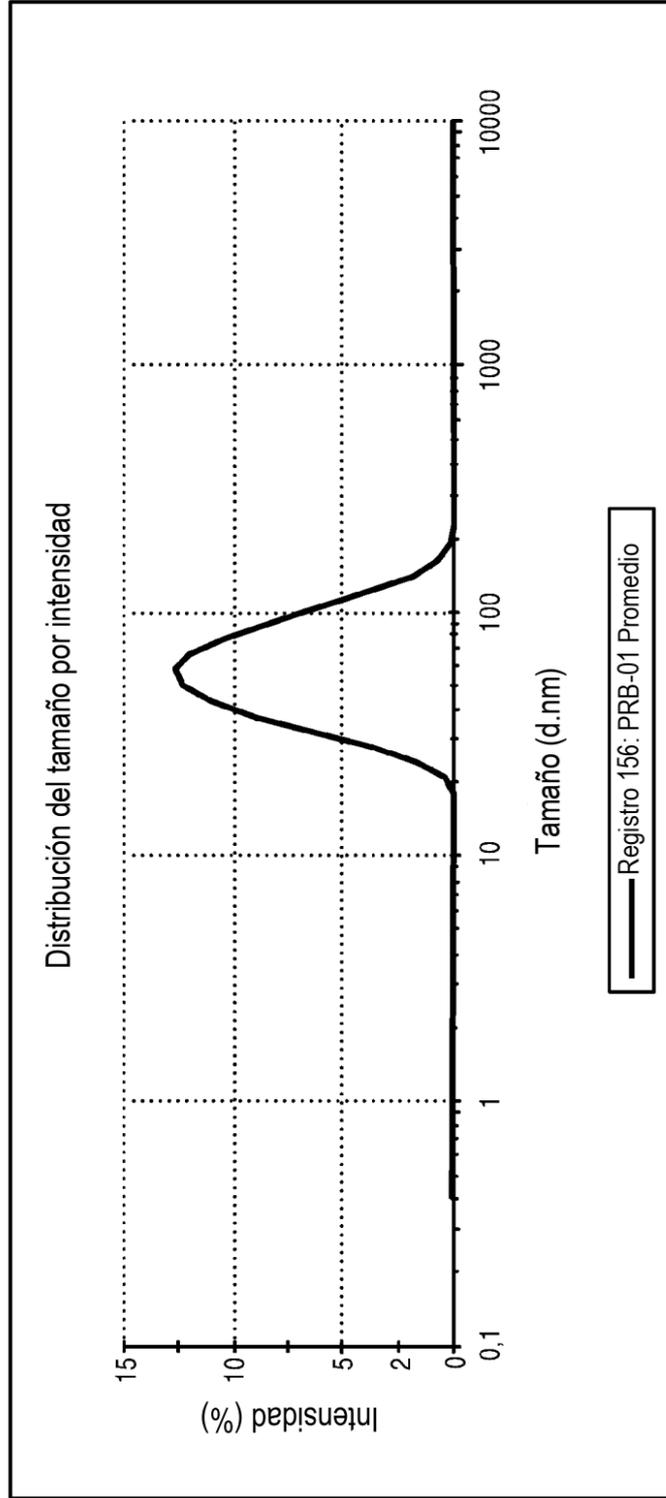
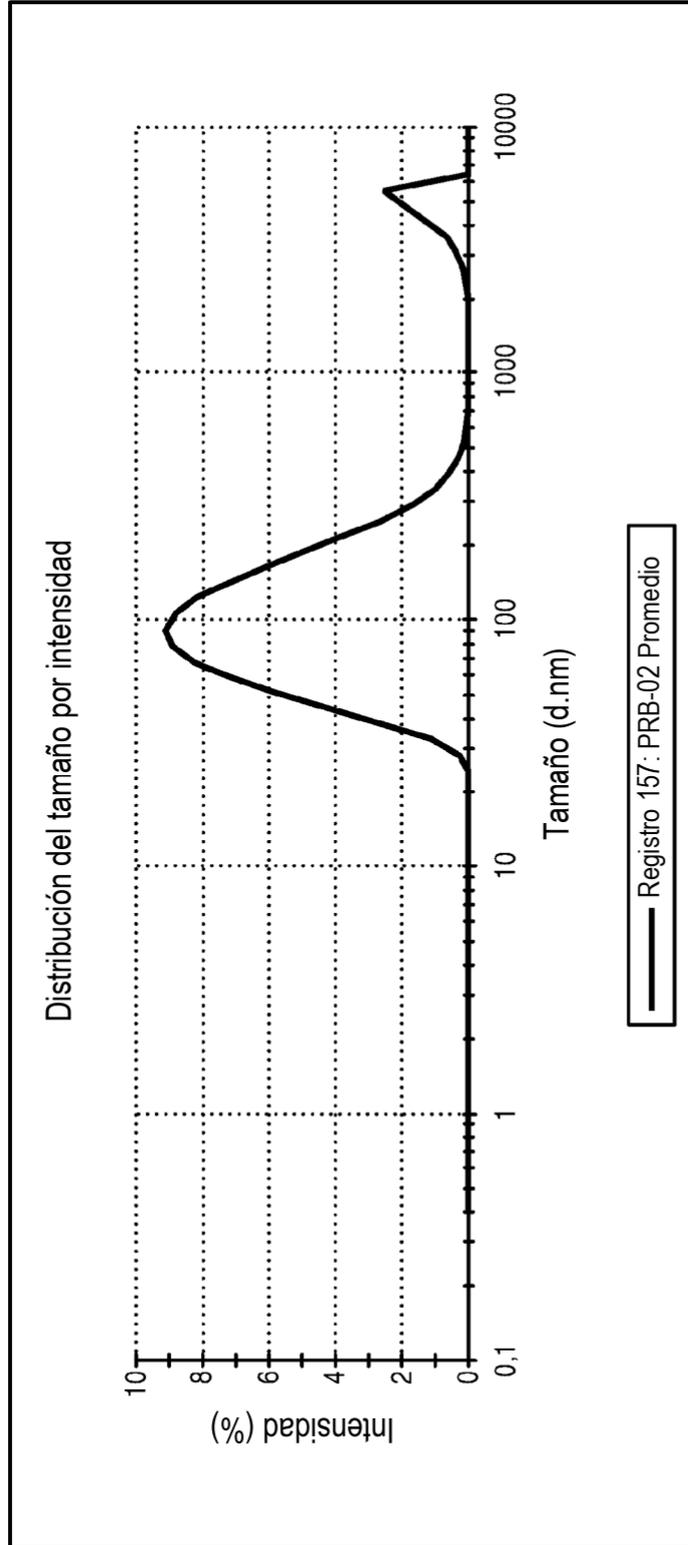


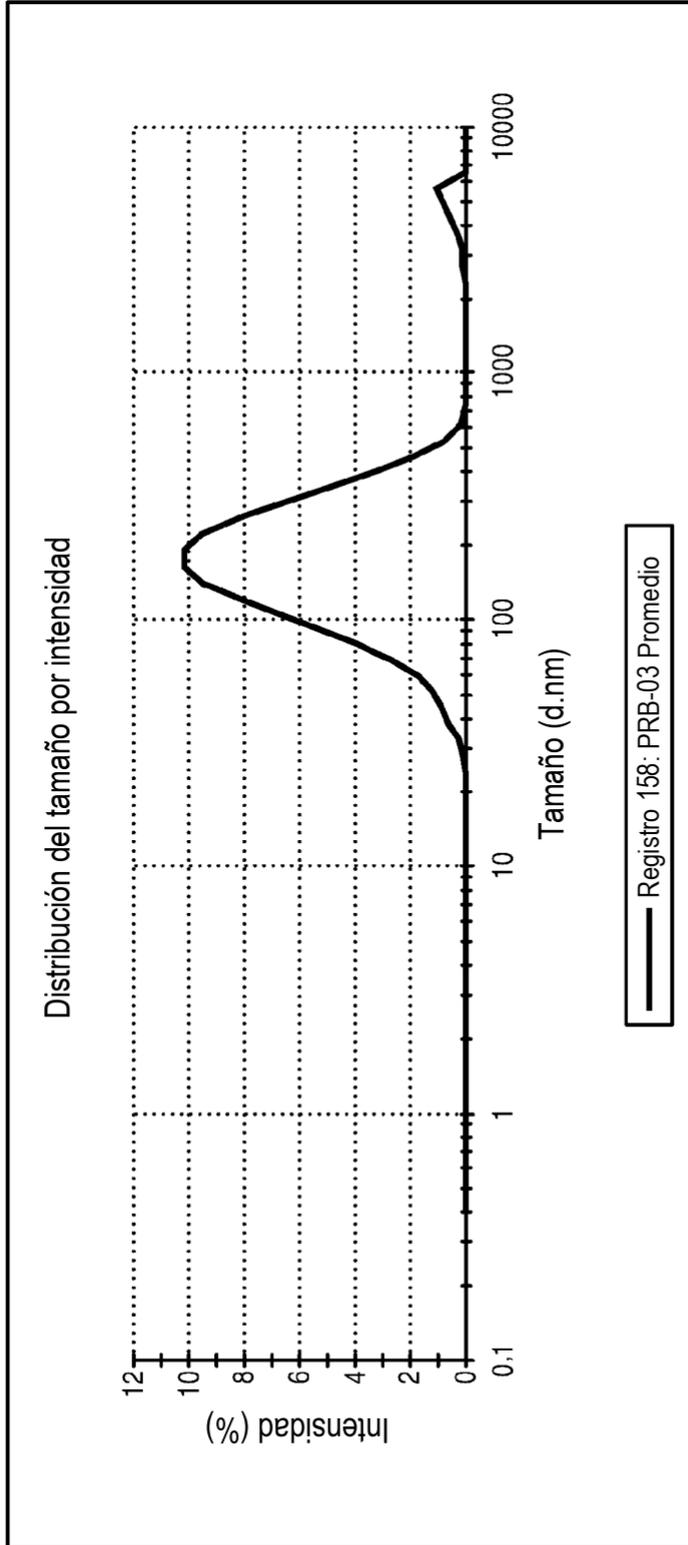
FIG. 1

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 2 en agua



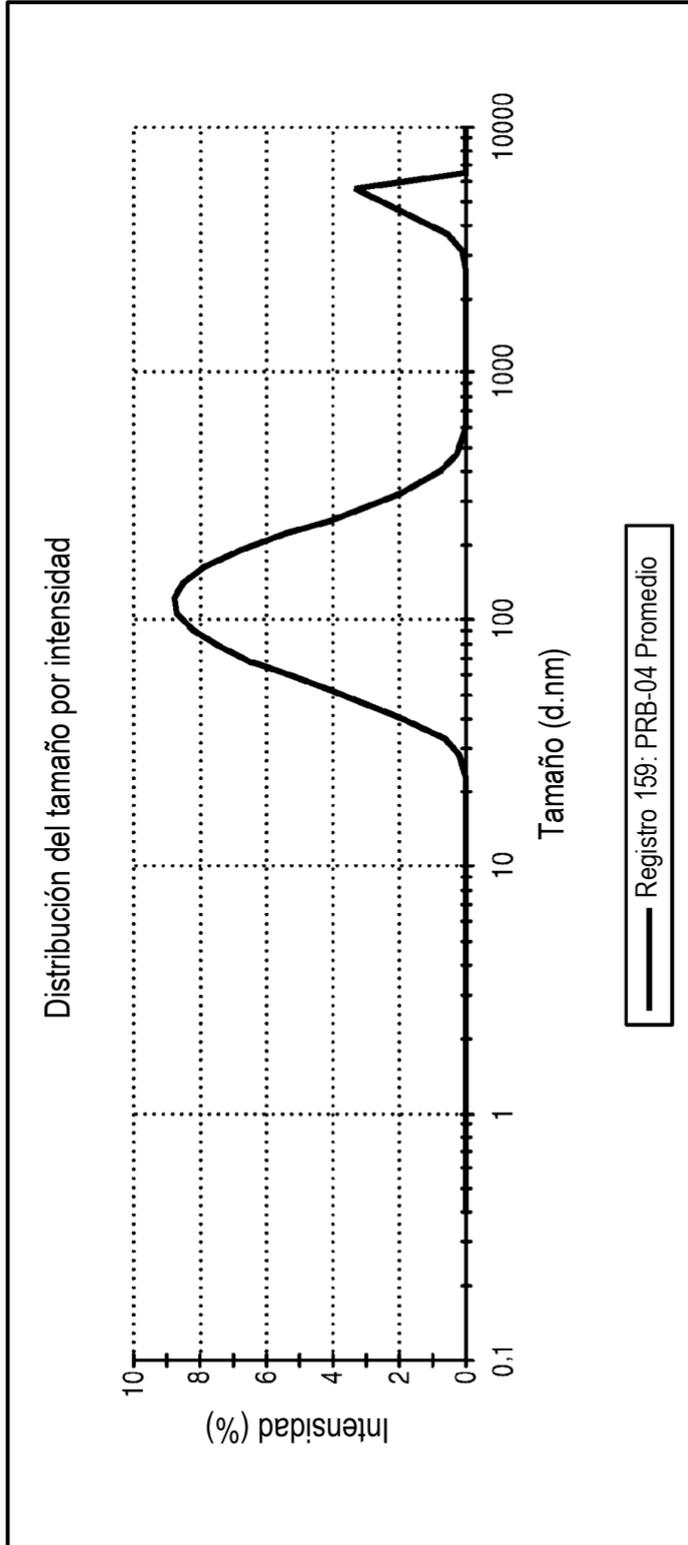
**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 3 en agua



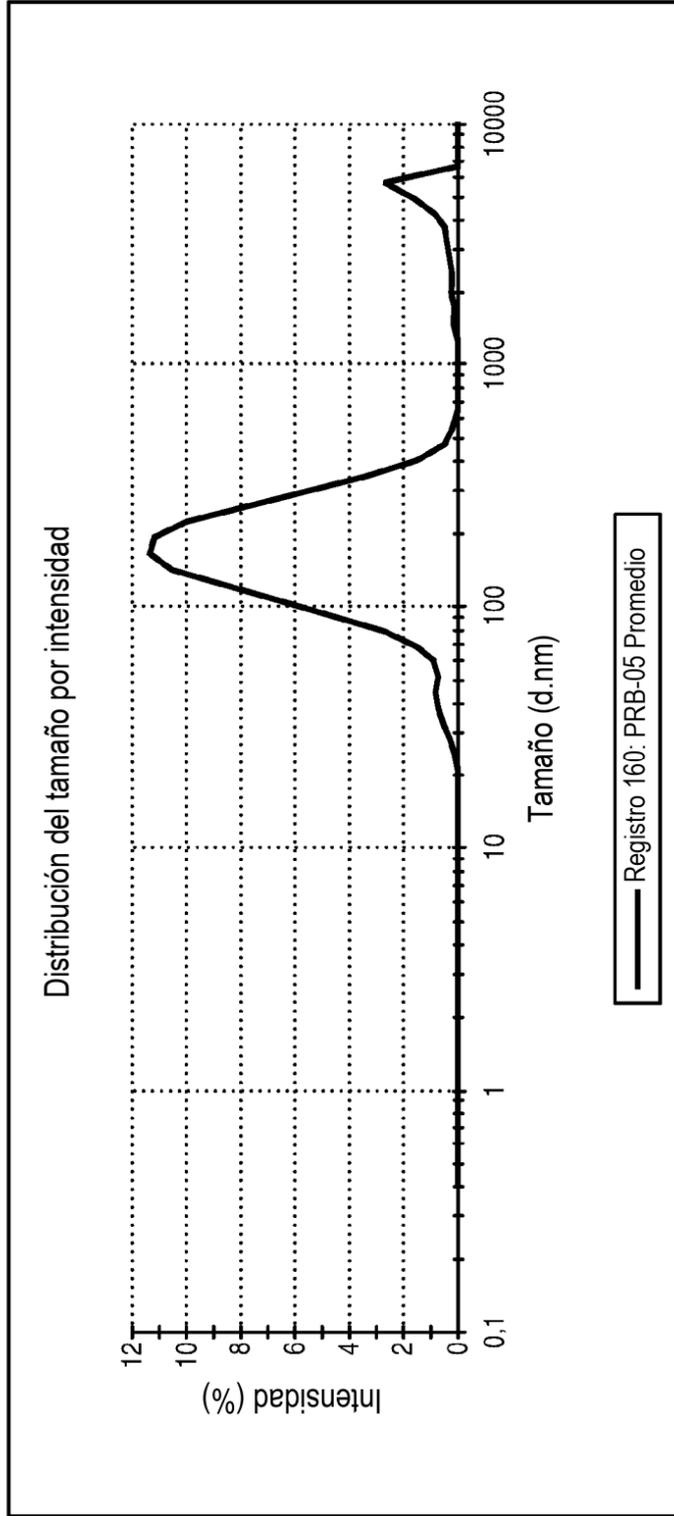
**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 4 en agua



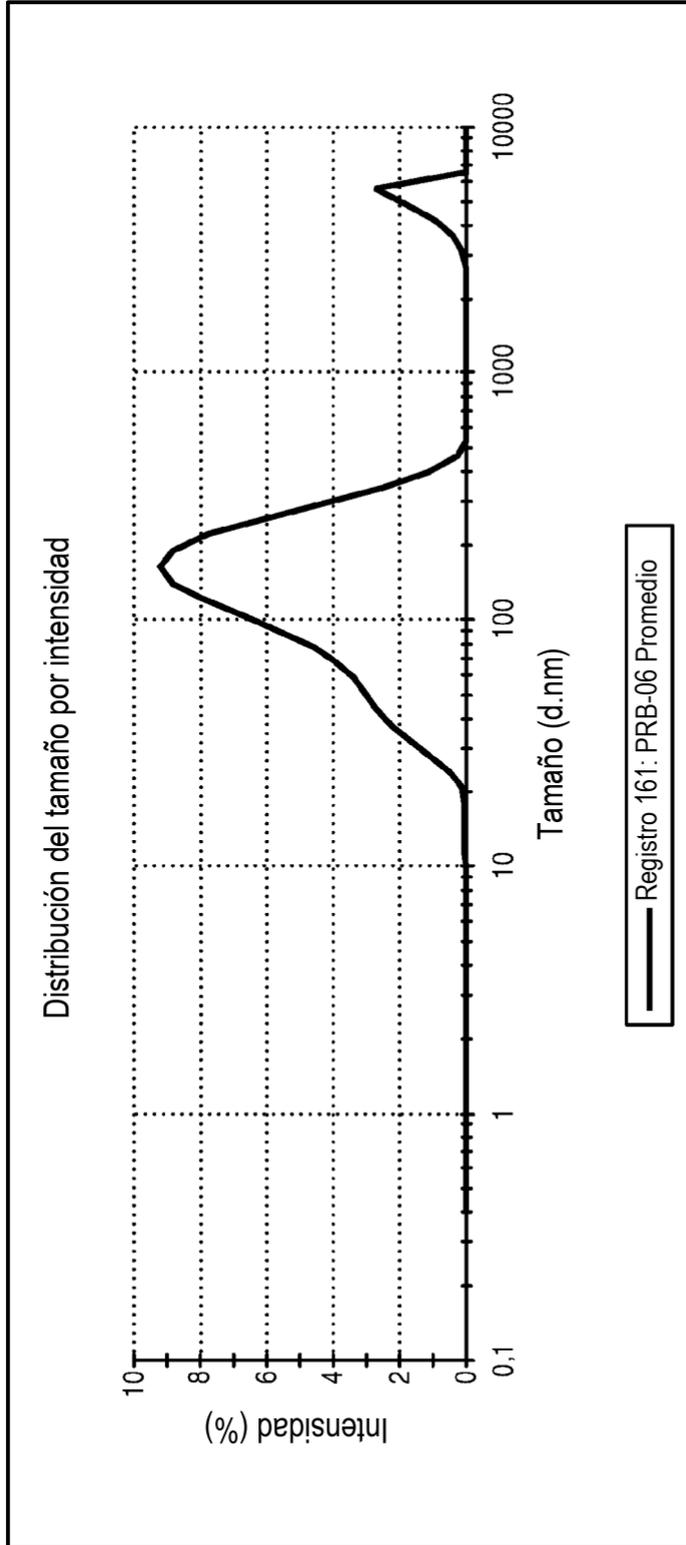
**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 5 en agua



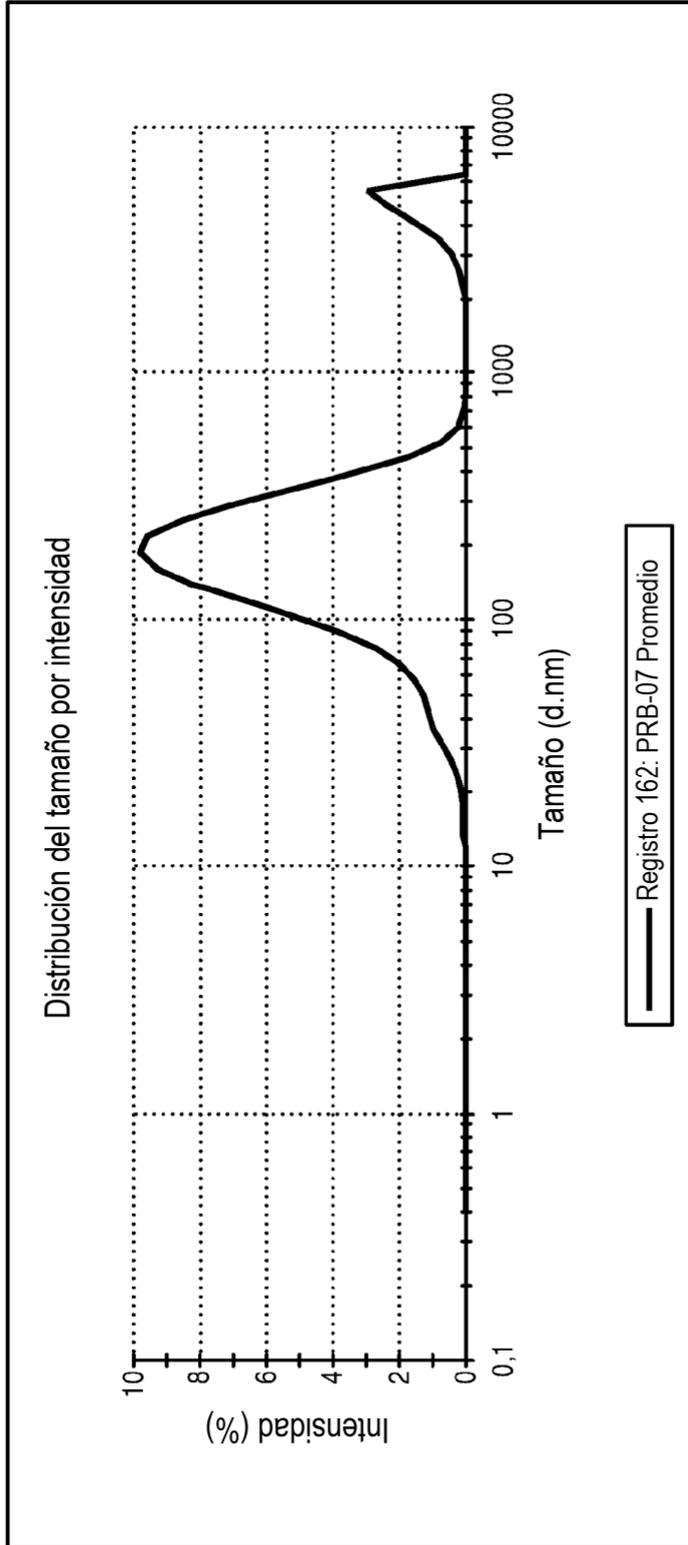
**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 6 en agua



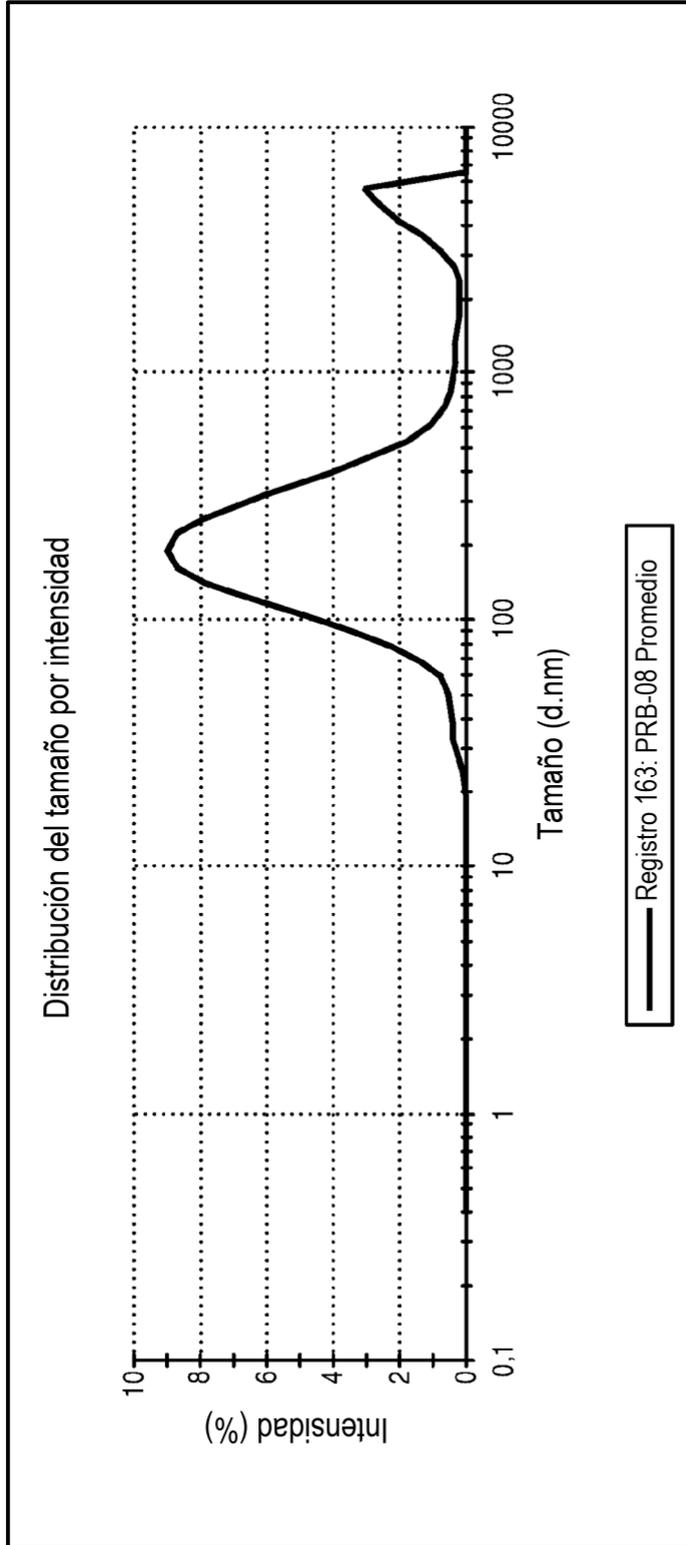
**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 7 en agua



**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 8 en agua



**FIG. 1**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 9 en medio gástrico

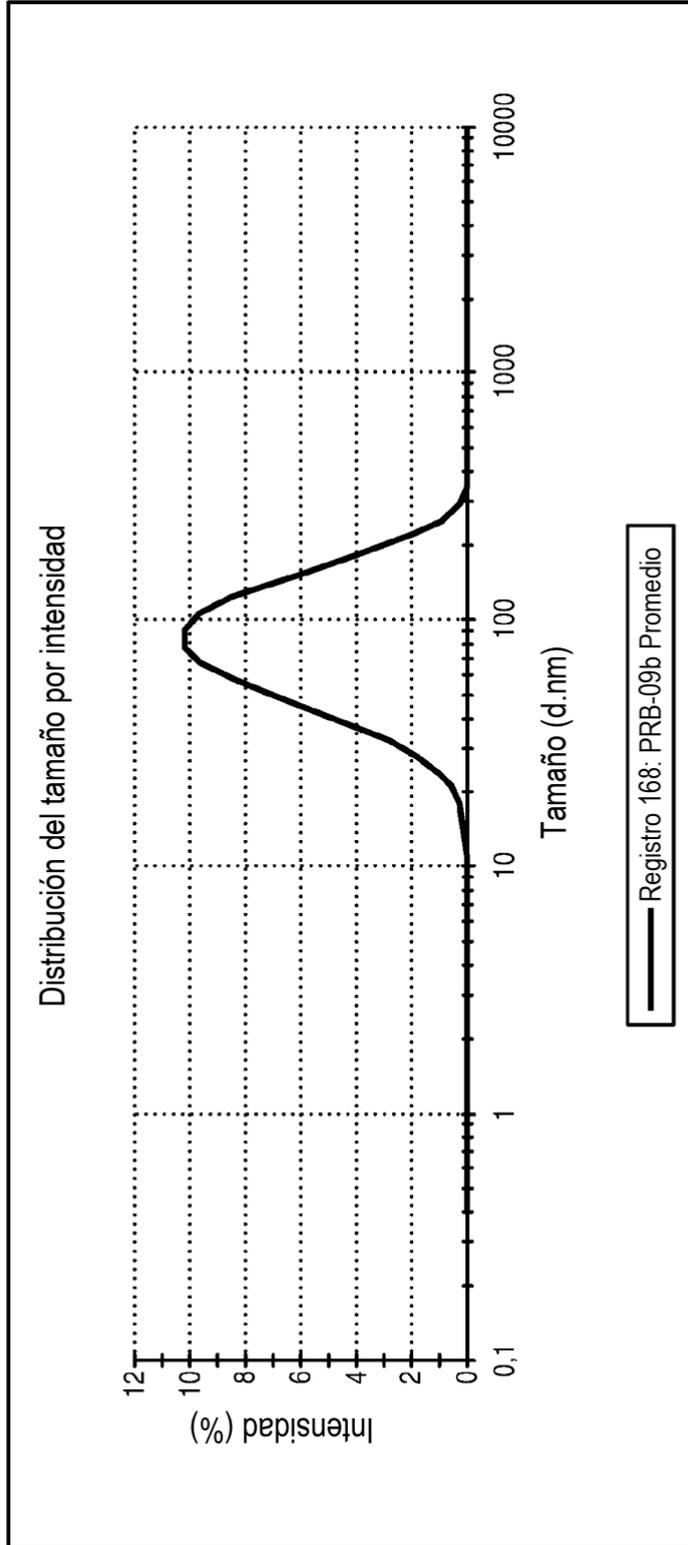
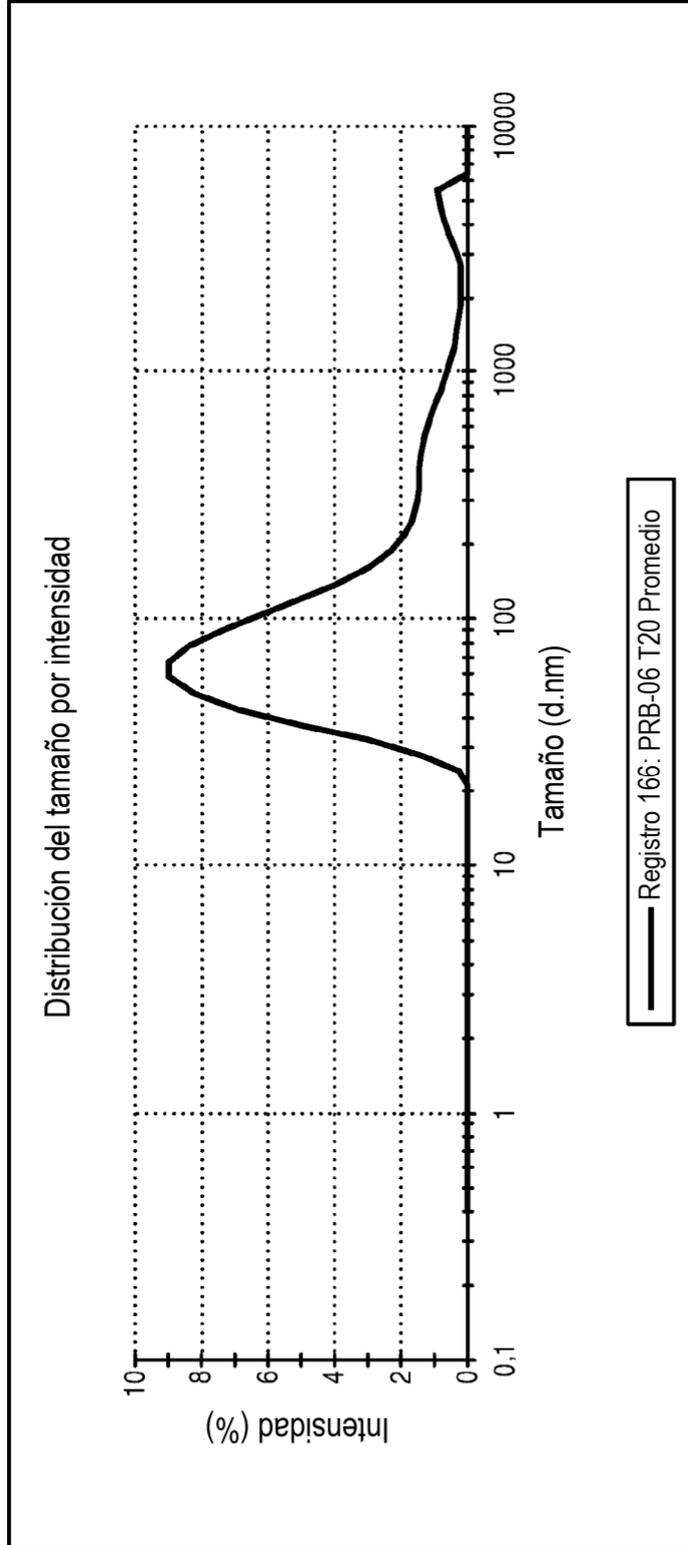


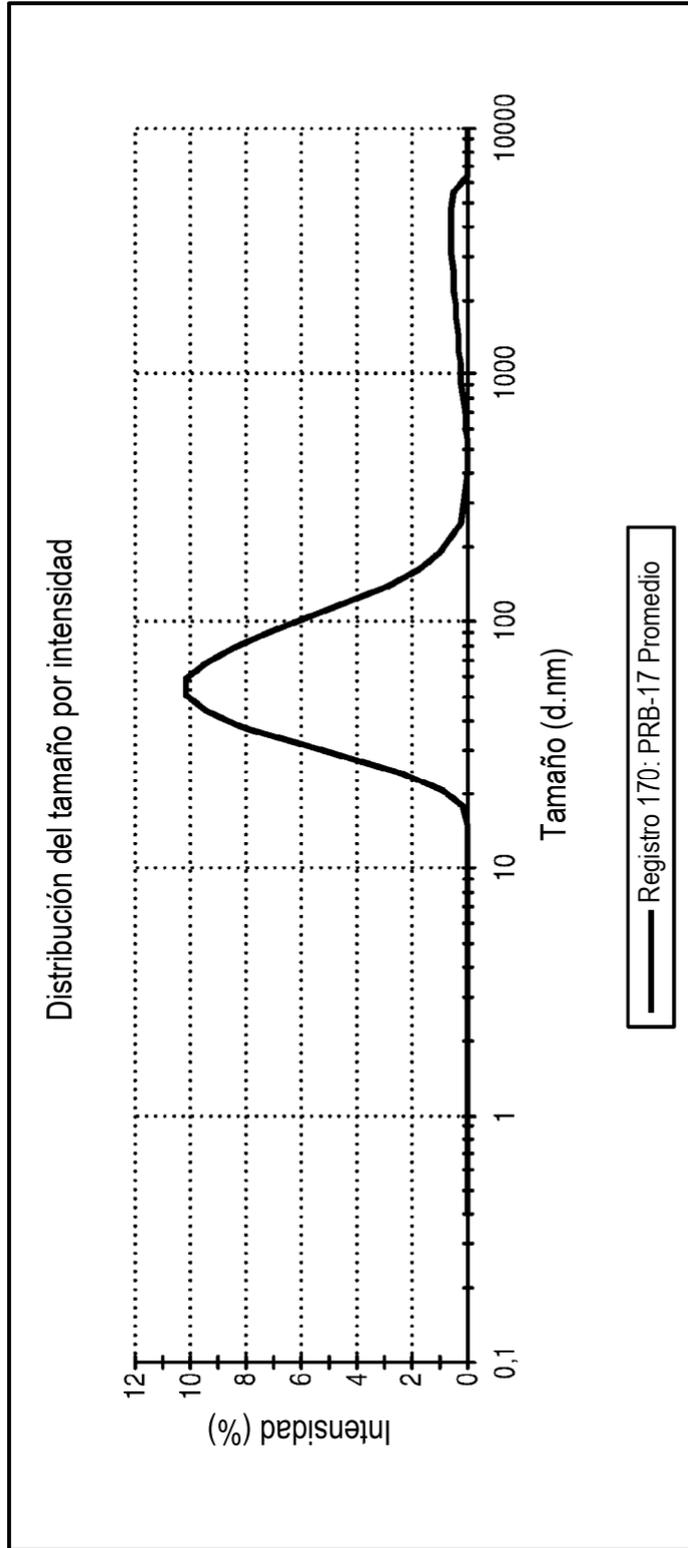
FIG. 2

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 14 en medio gástrico



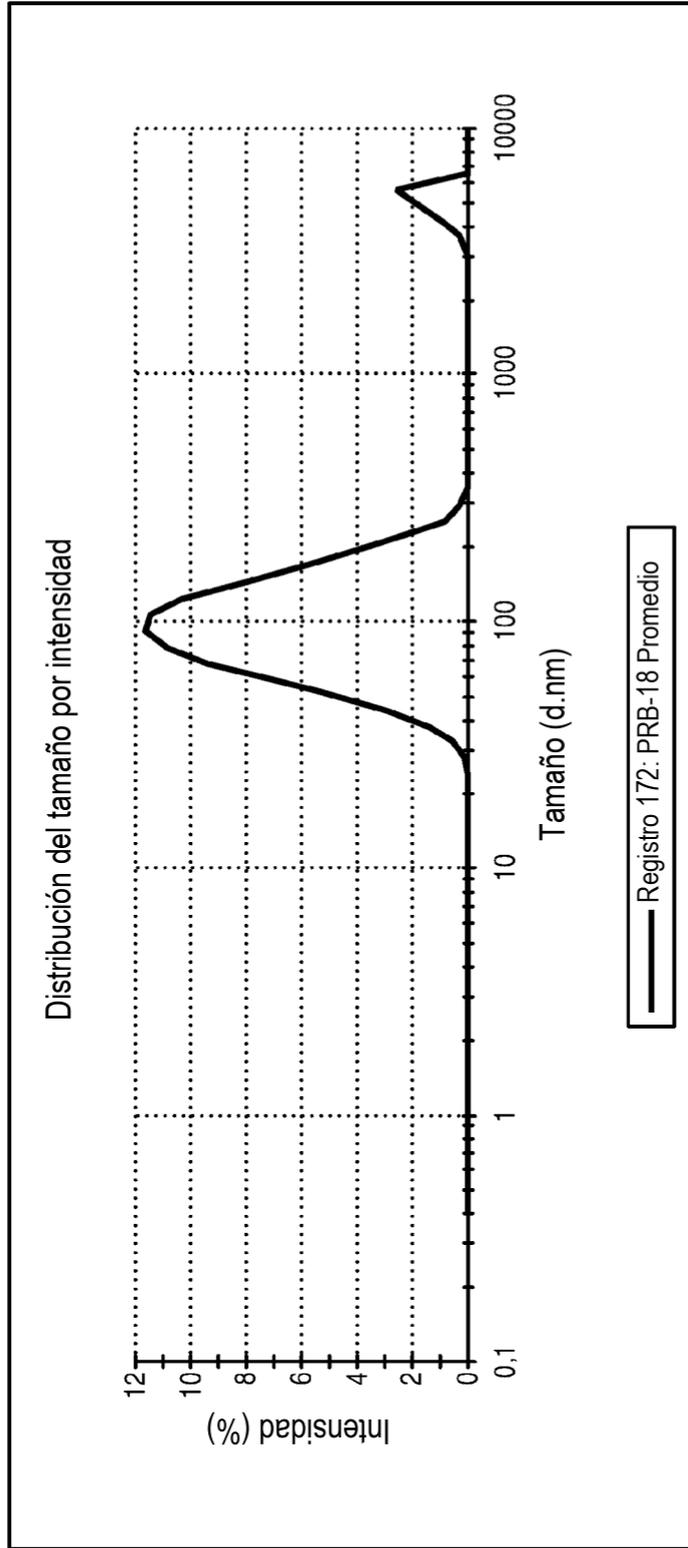
**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 17 en medio gástrico



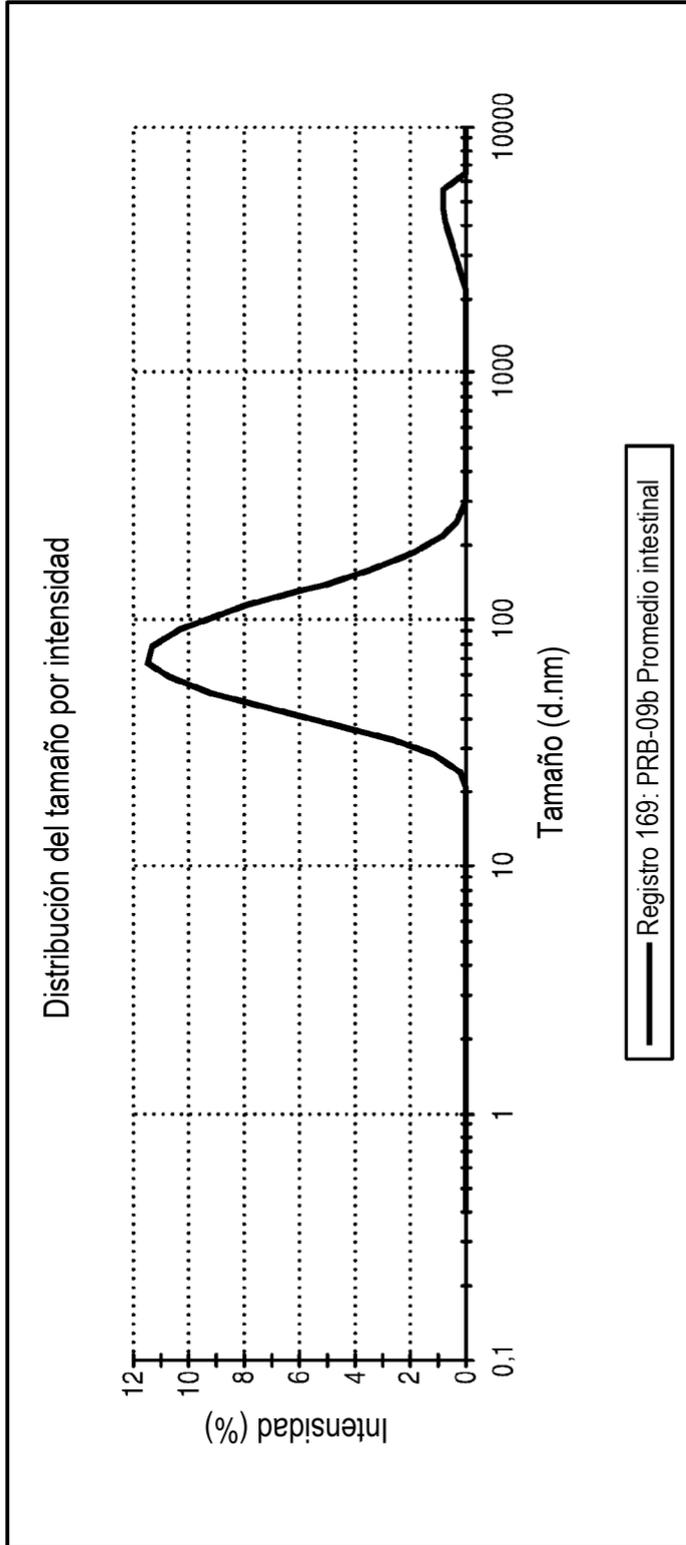
**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 18 en medio gástrico



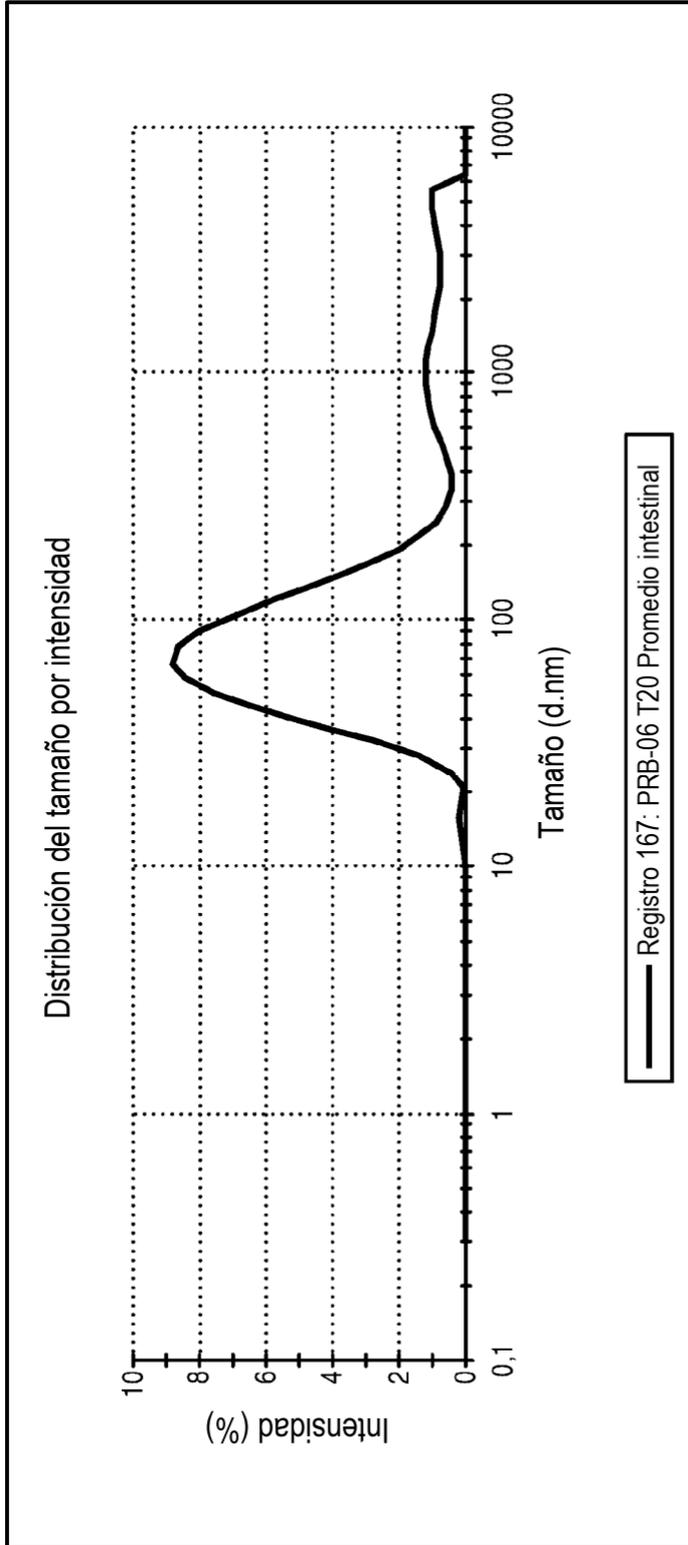
**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 9 en medio intestinal



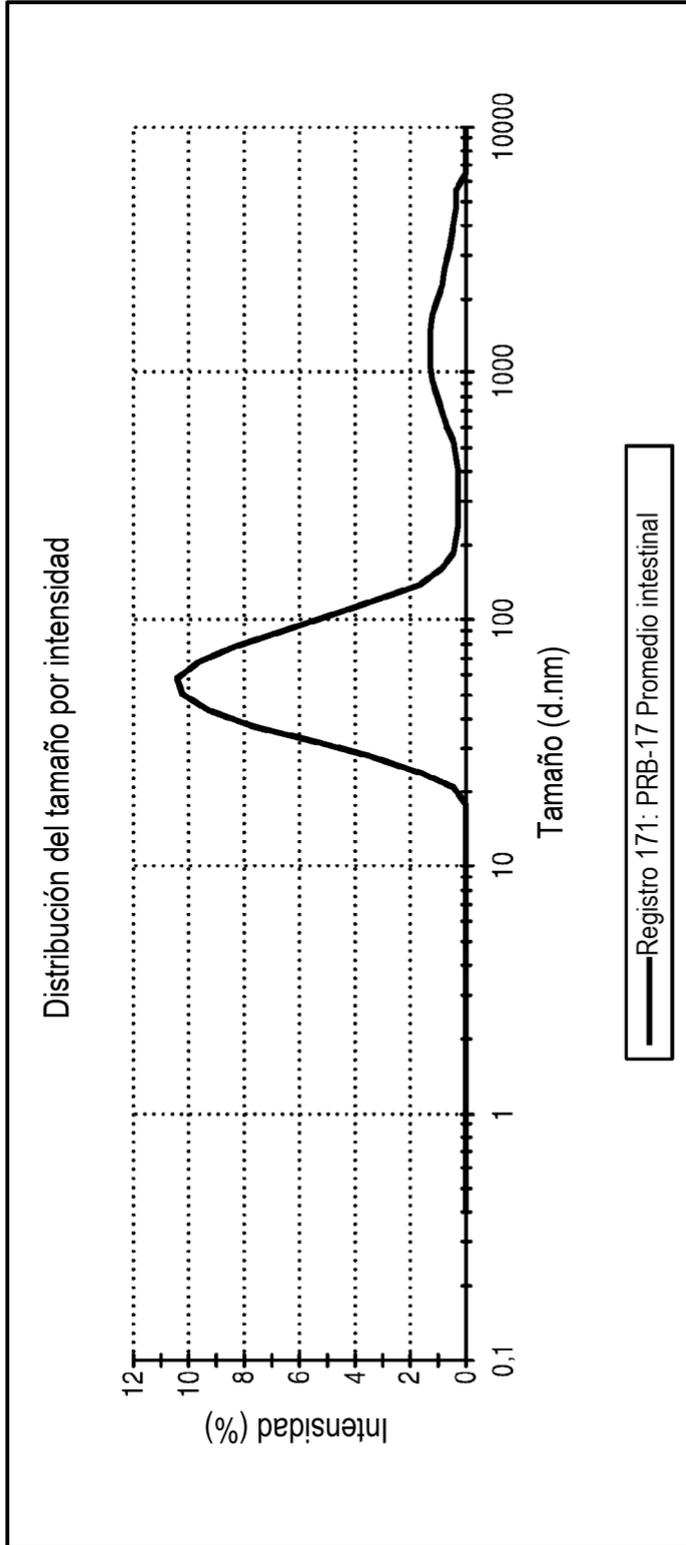
**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 14 en medio intestinal



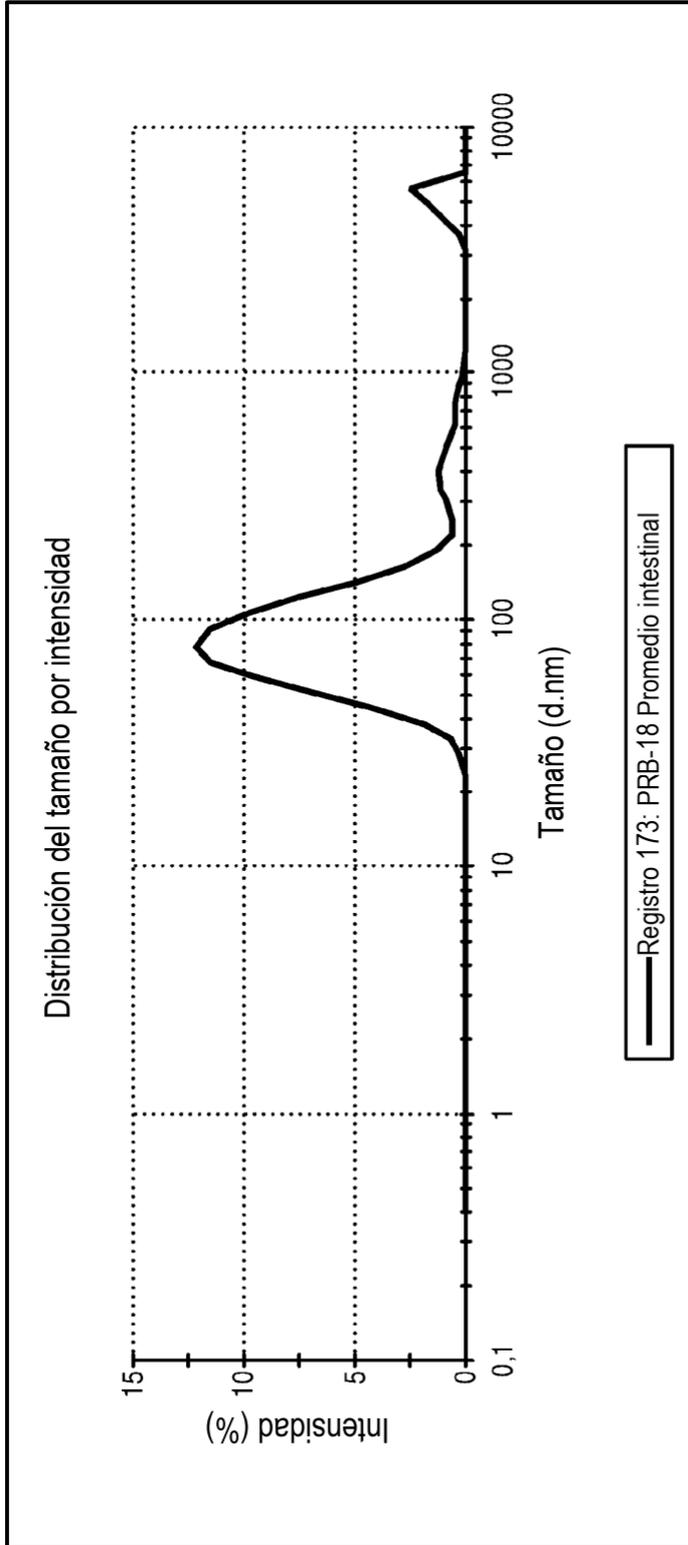
**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 17 en medio intestinal



**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 18 en medio intestinal



**FIG. 2**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 22 en medio gástrico

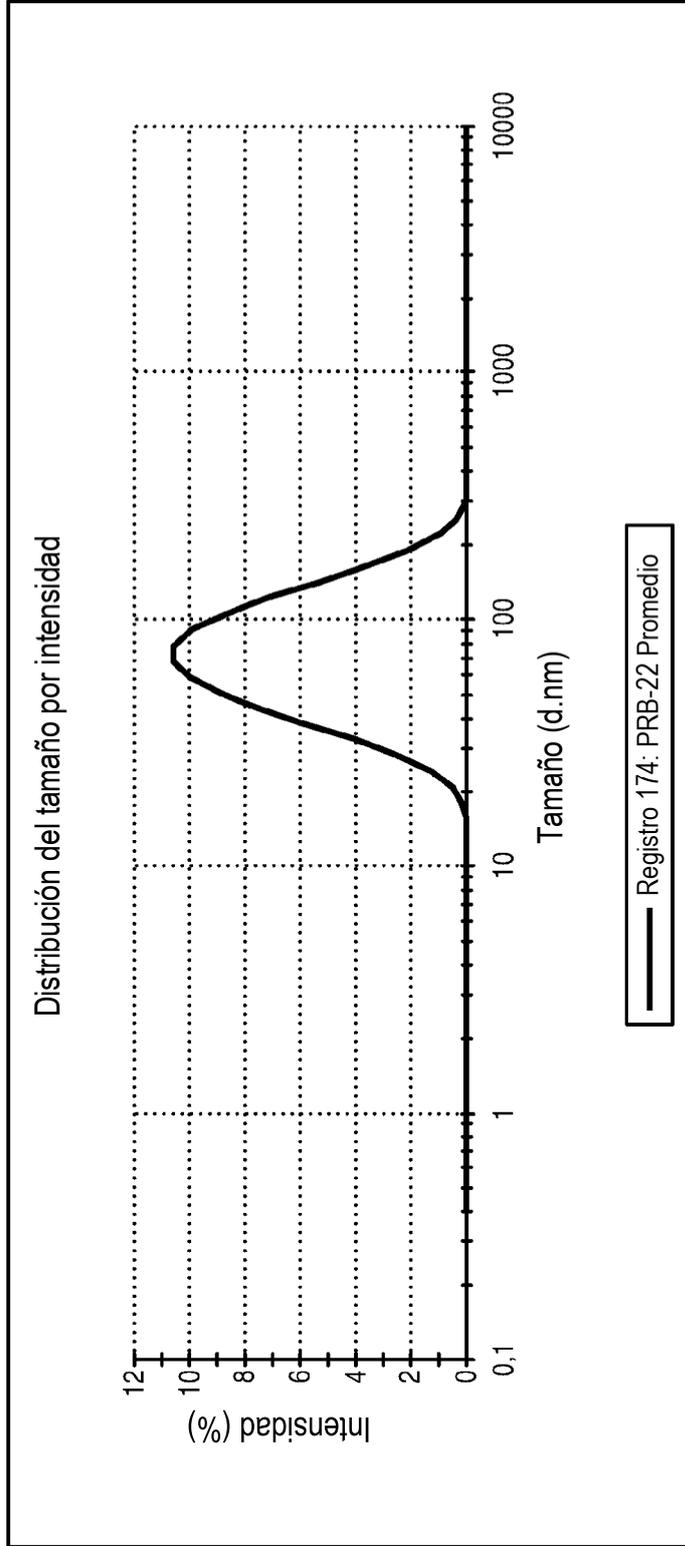
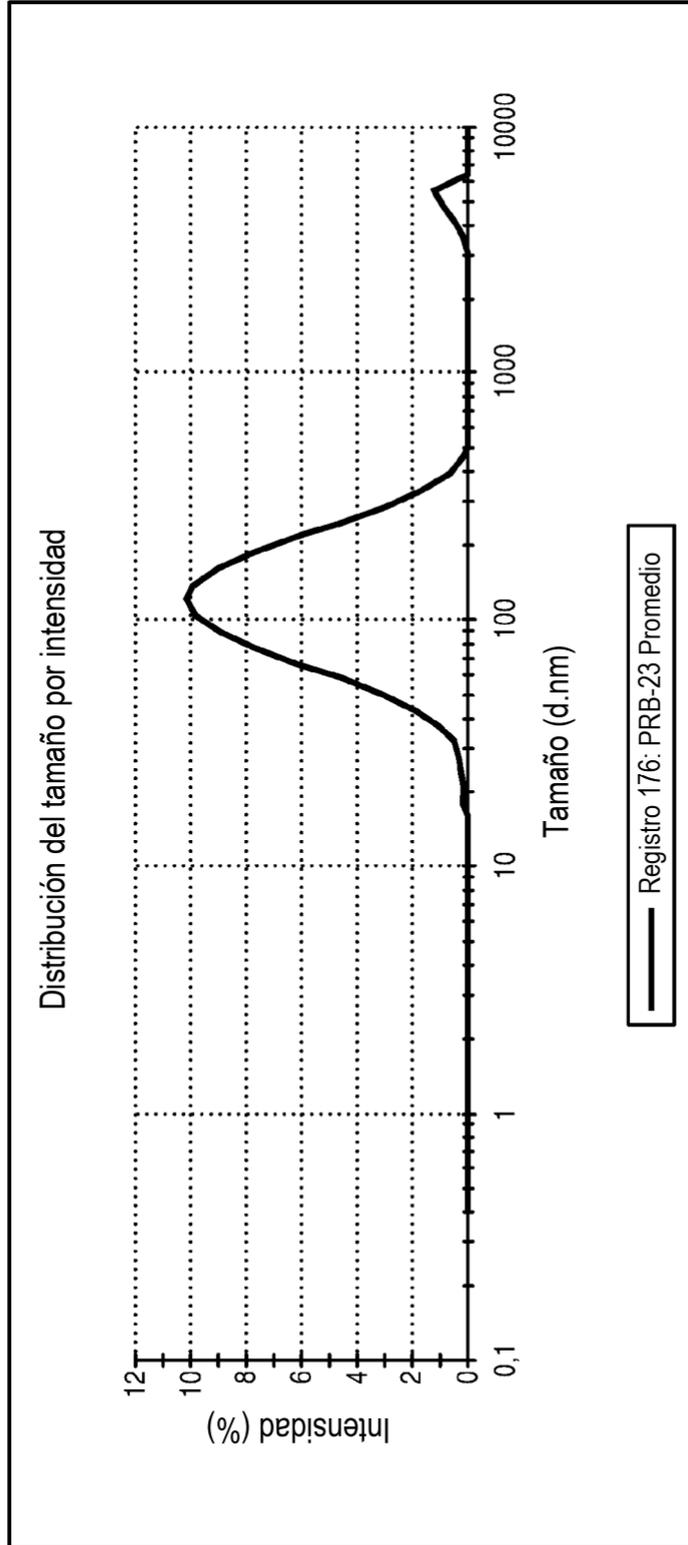


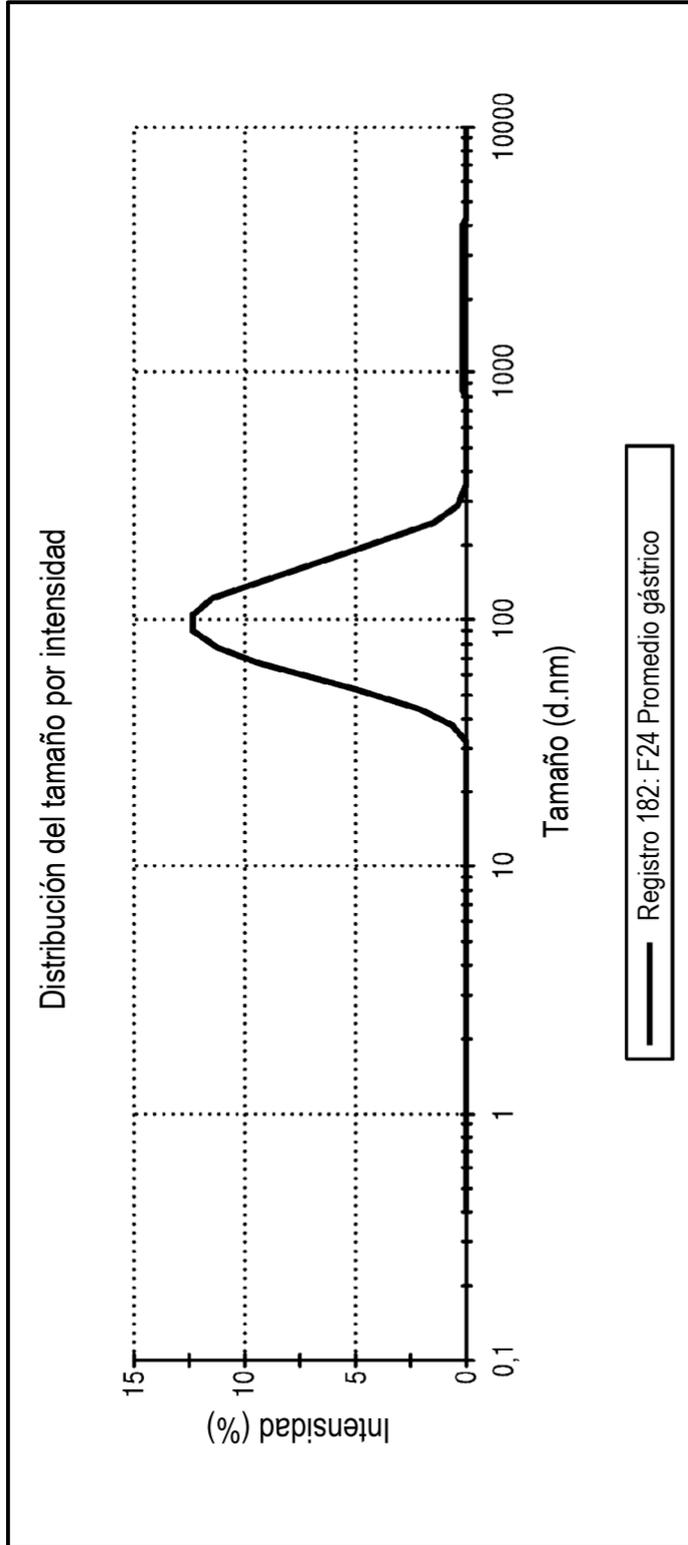
FIG. 3

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 23 en medio gástrico



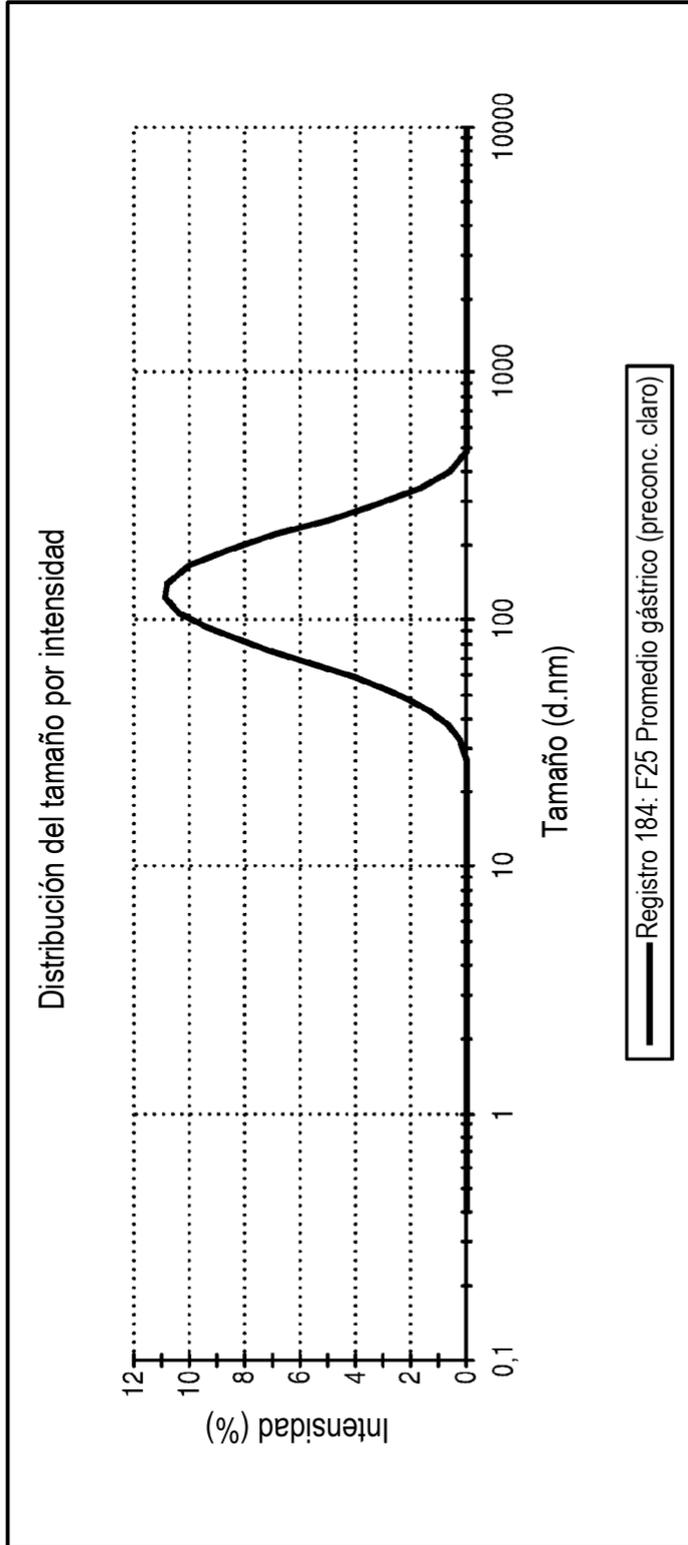
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 24 en medio gástrico



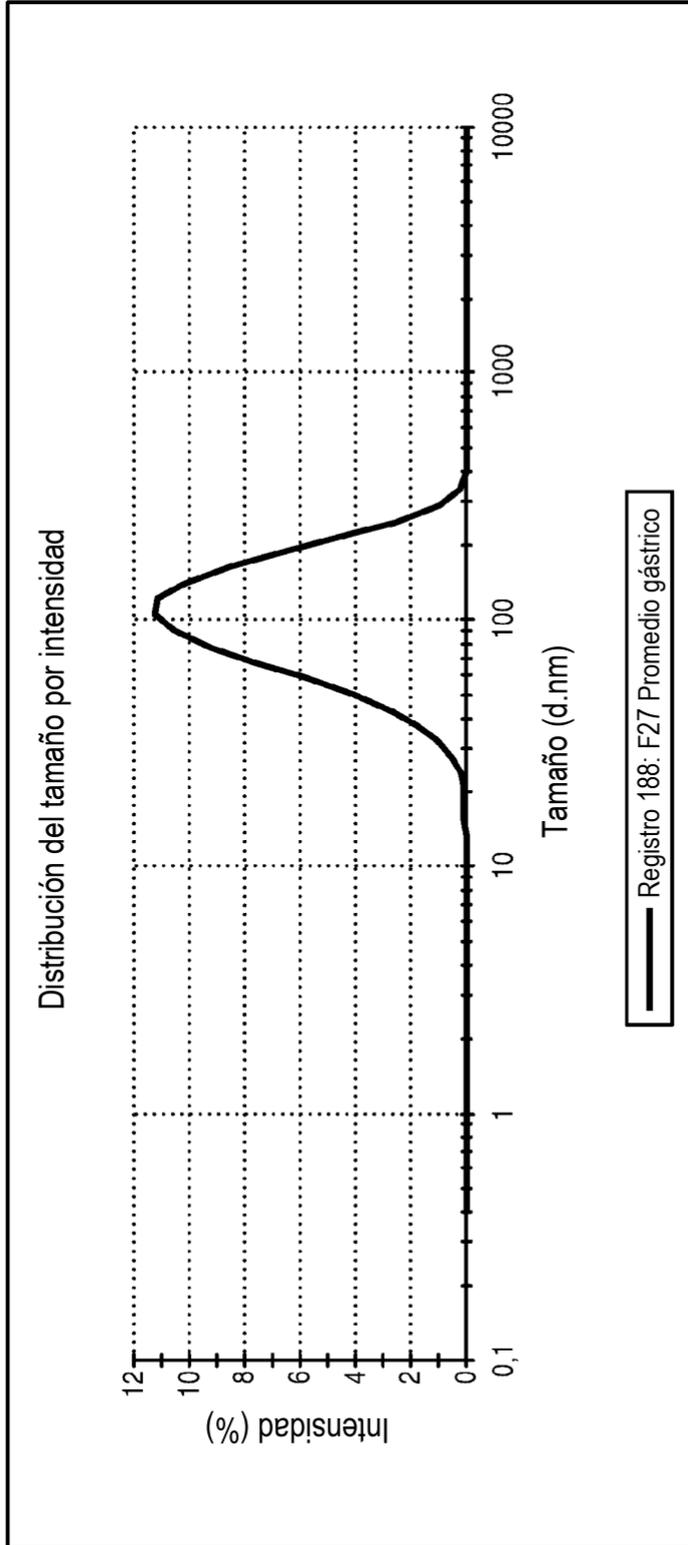
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 25 en medio gástrico



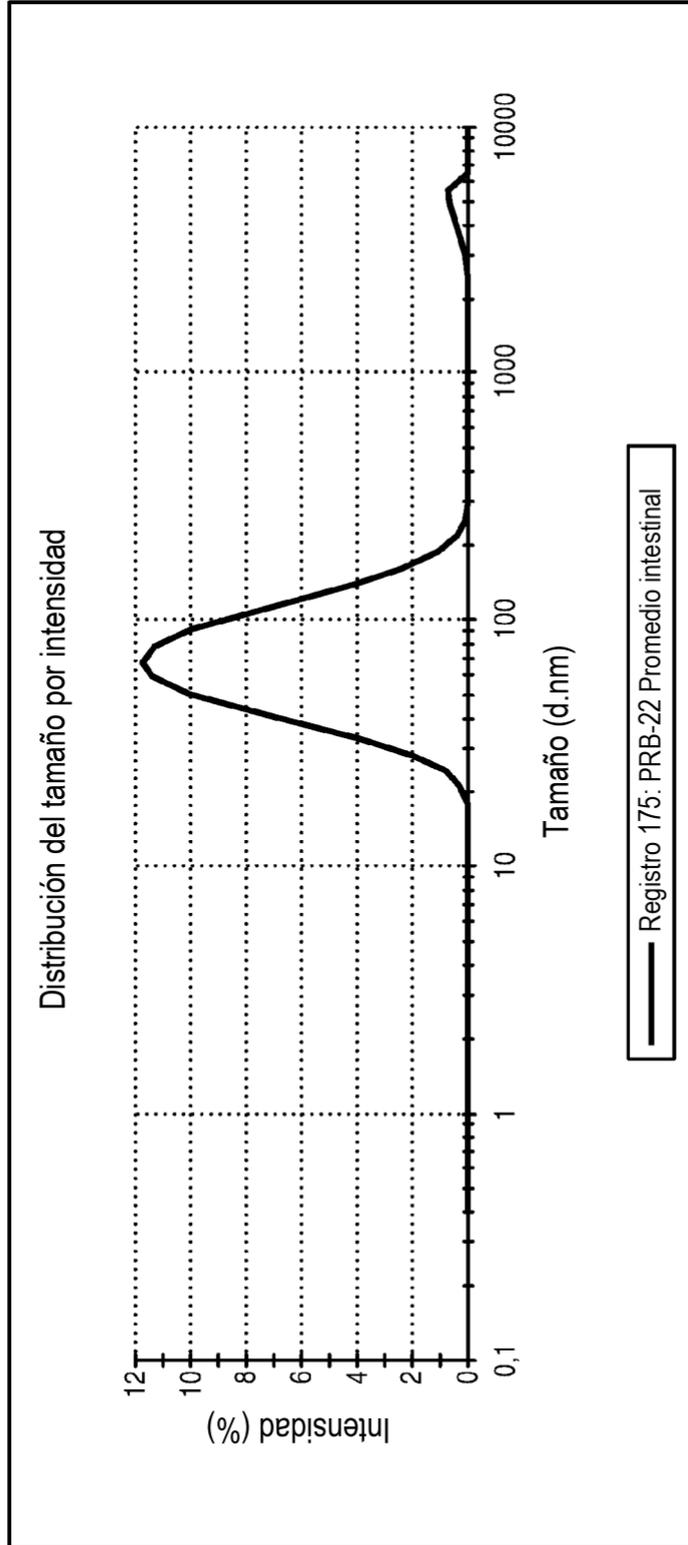
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 27 en medio gástrico



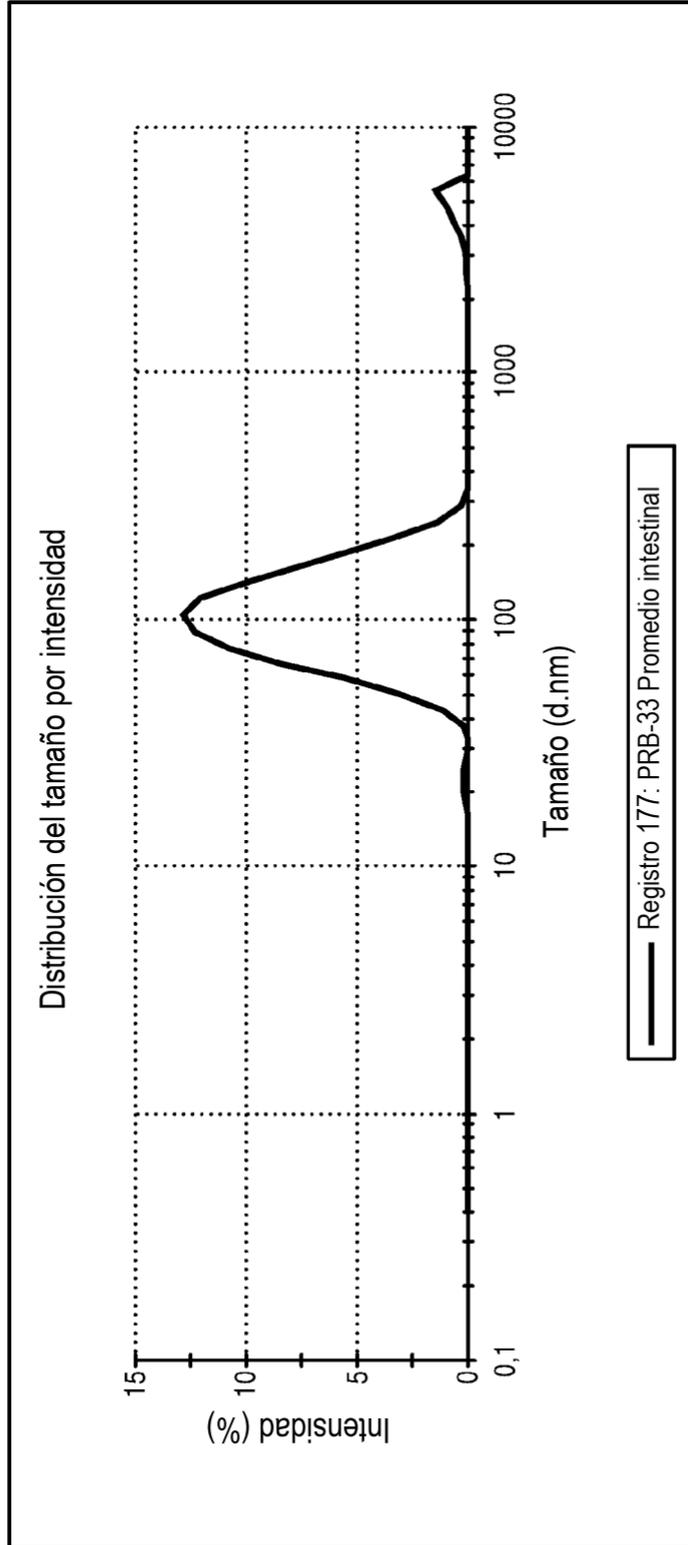
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 22 en medio intestinal



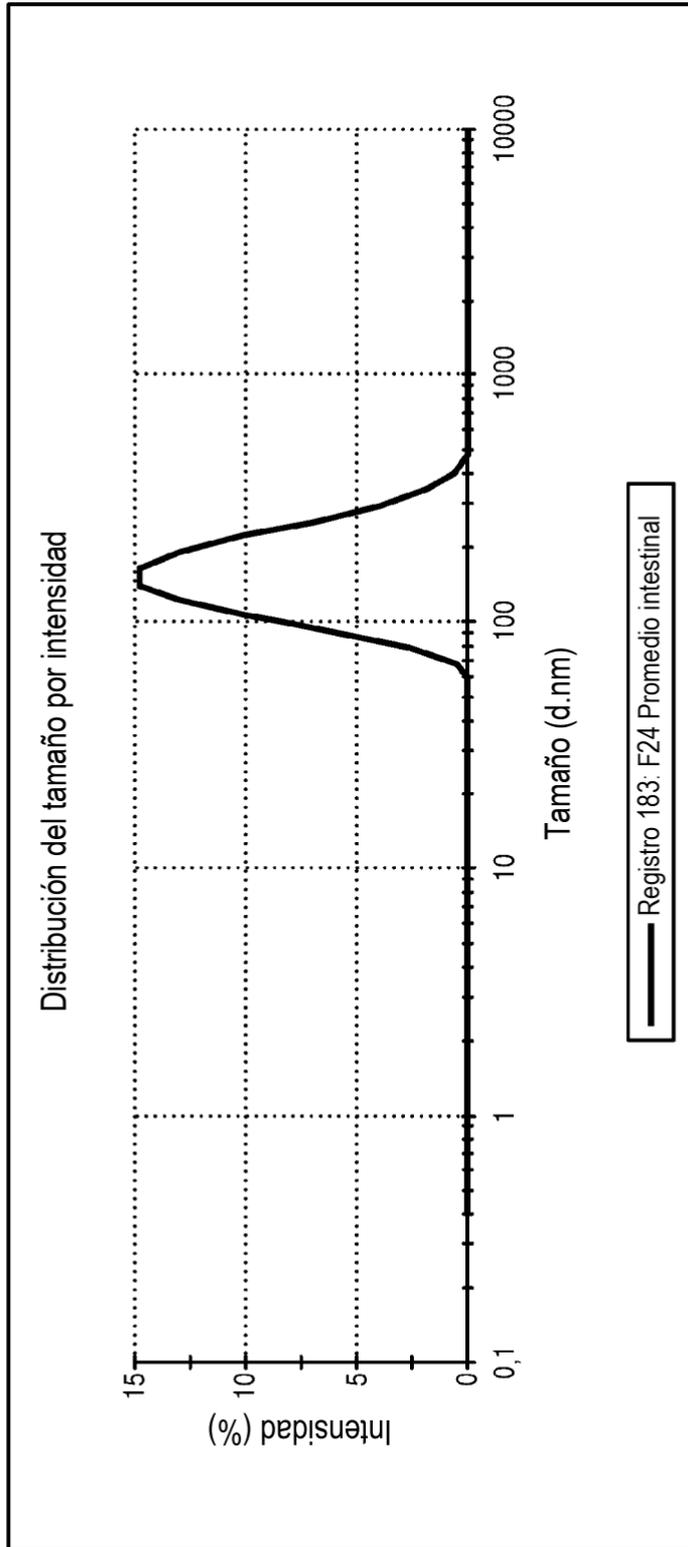
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 23 en medio intestinal



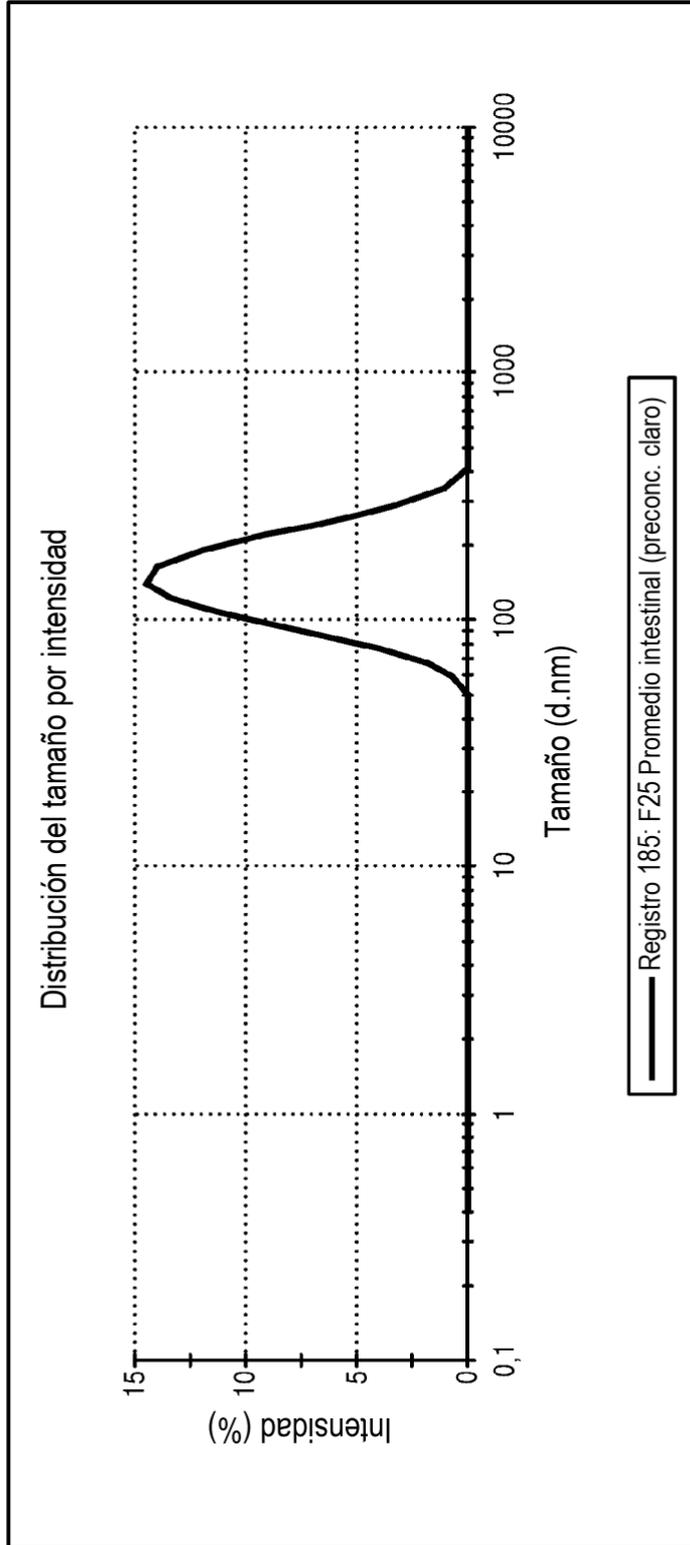
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 24 en medio intestinal



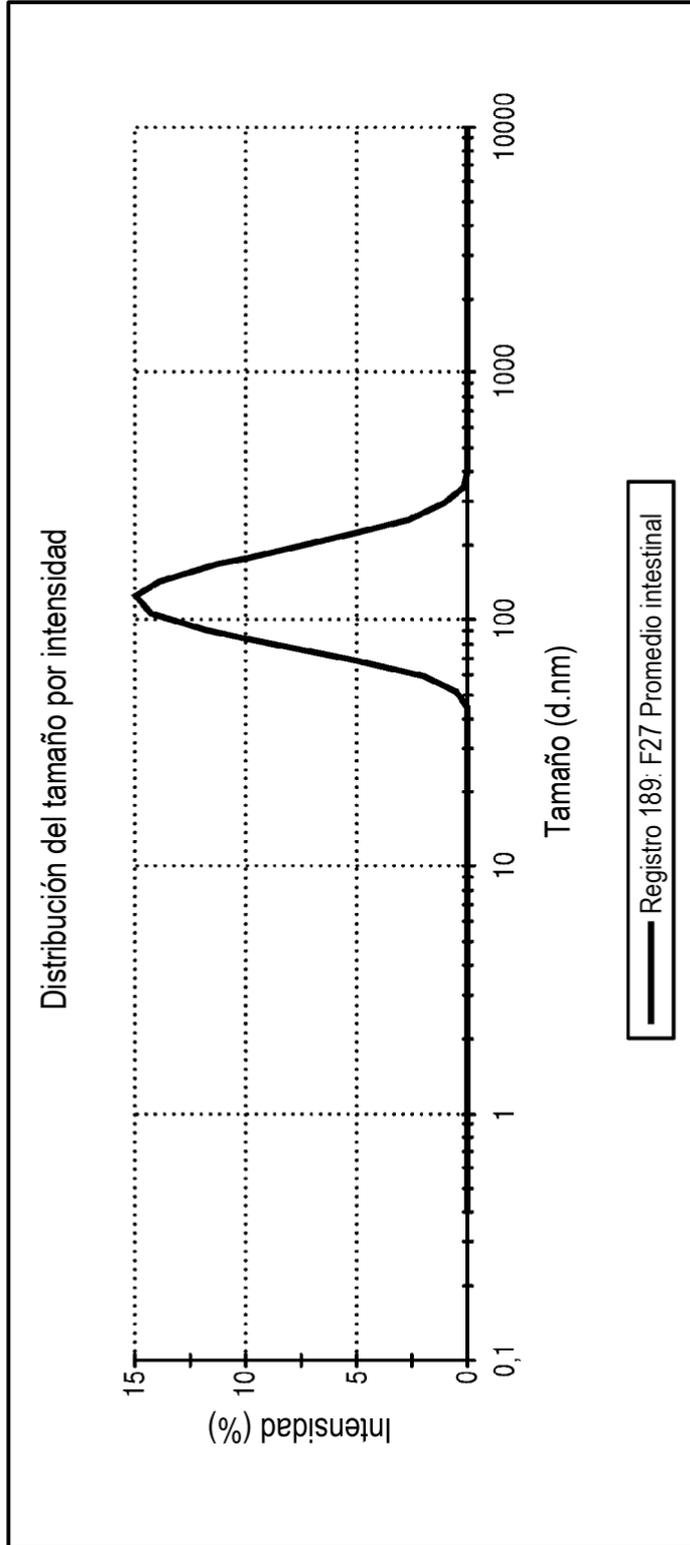
**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 25 en medio intestinal



**FIG. 3**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 27 en medio intestinal



Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 38 en medio gástrico

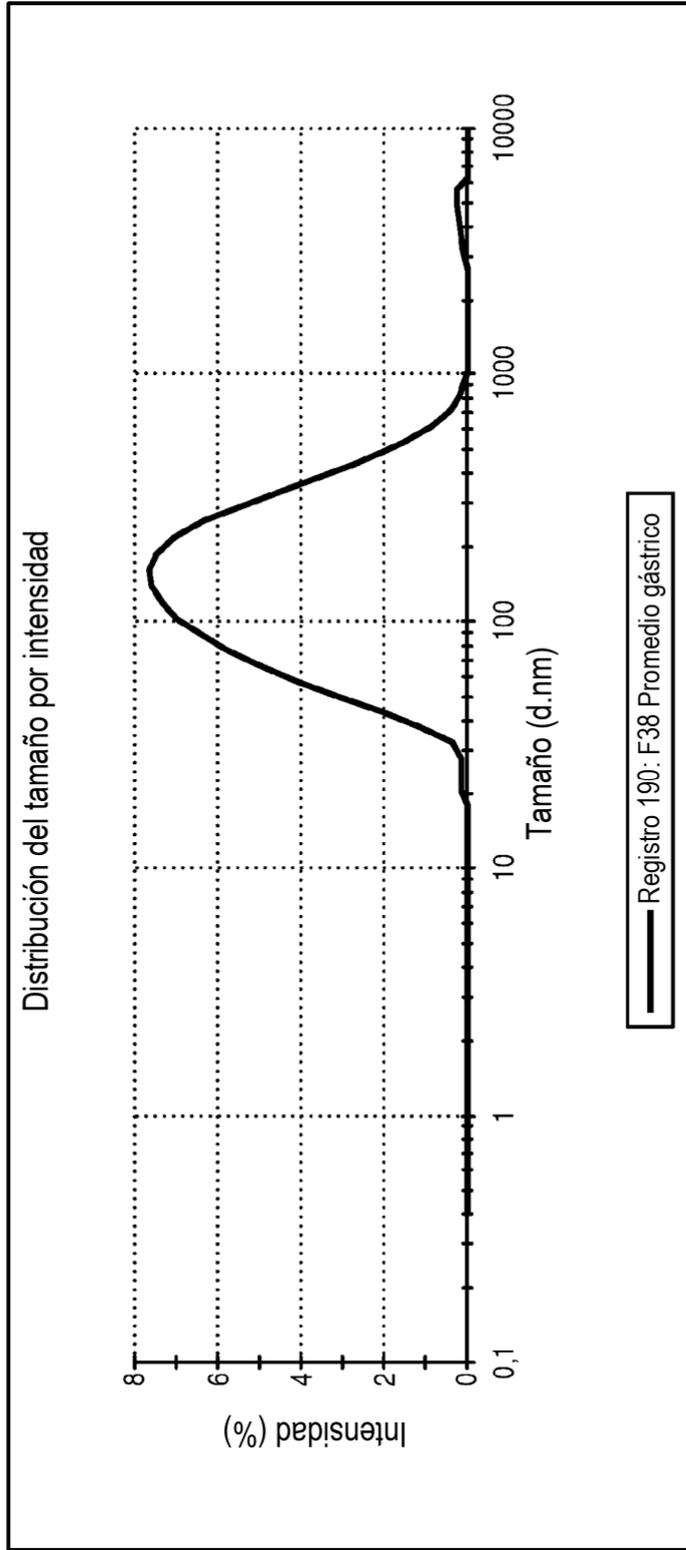
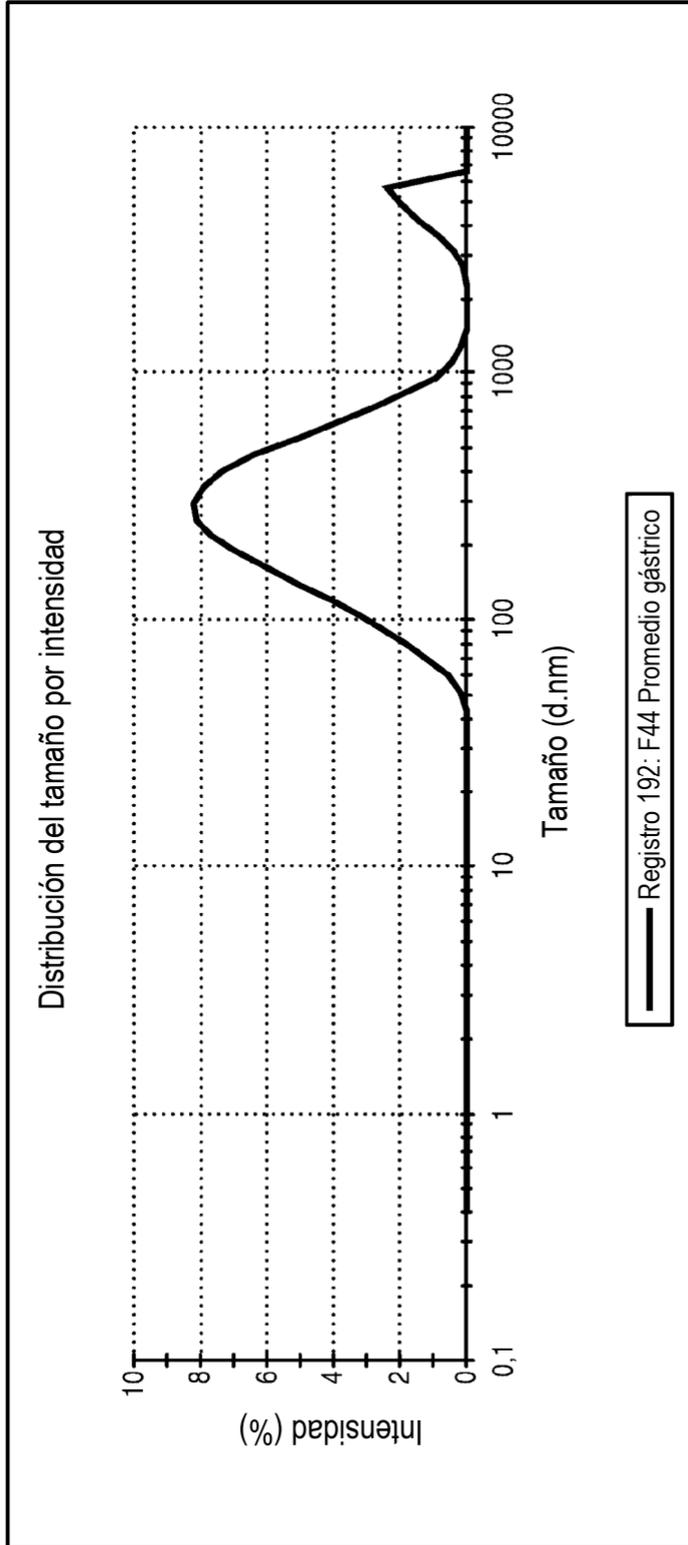


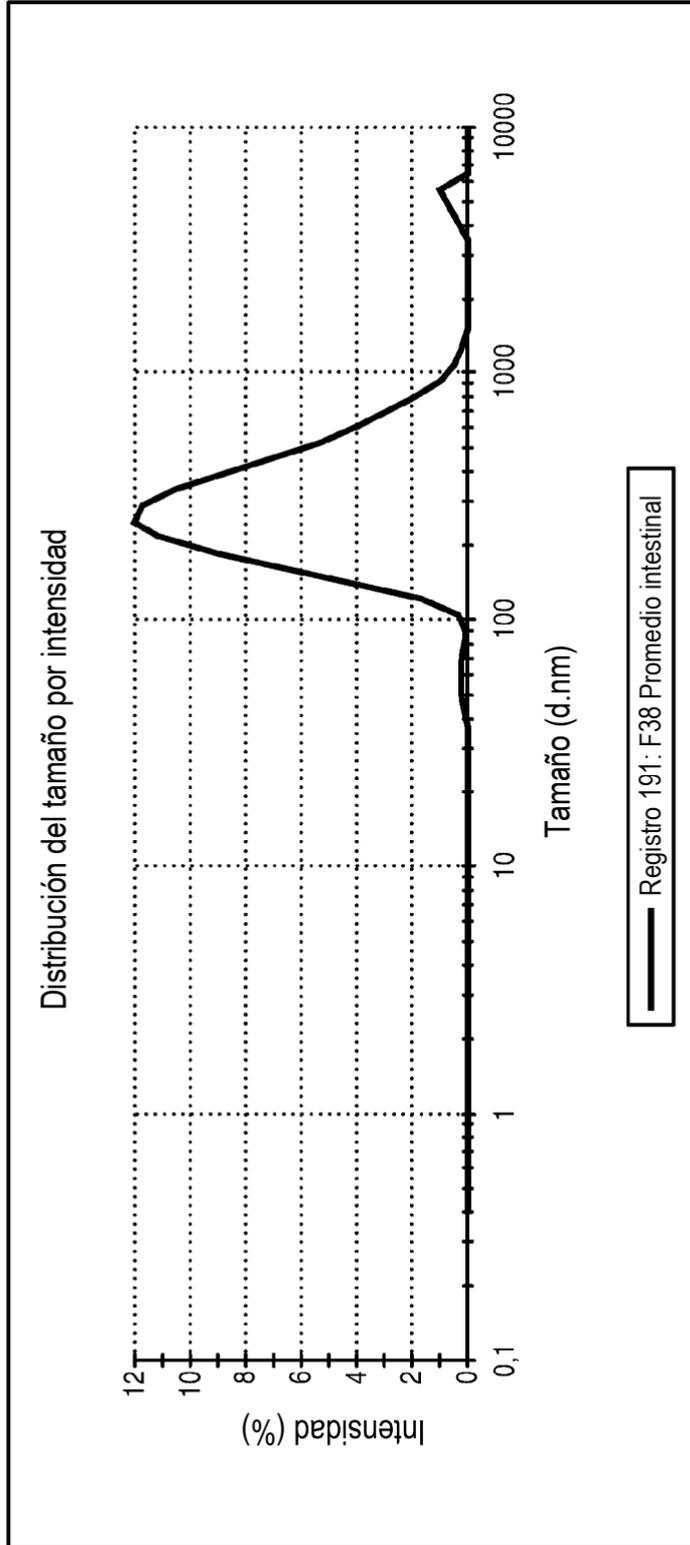
FIG. 4

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 44 en medio gástrico



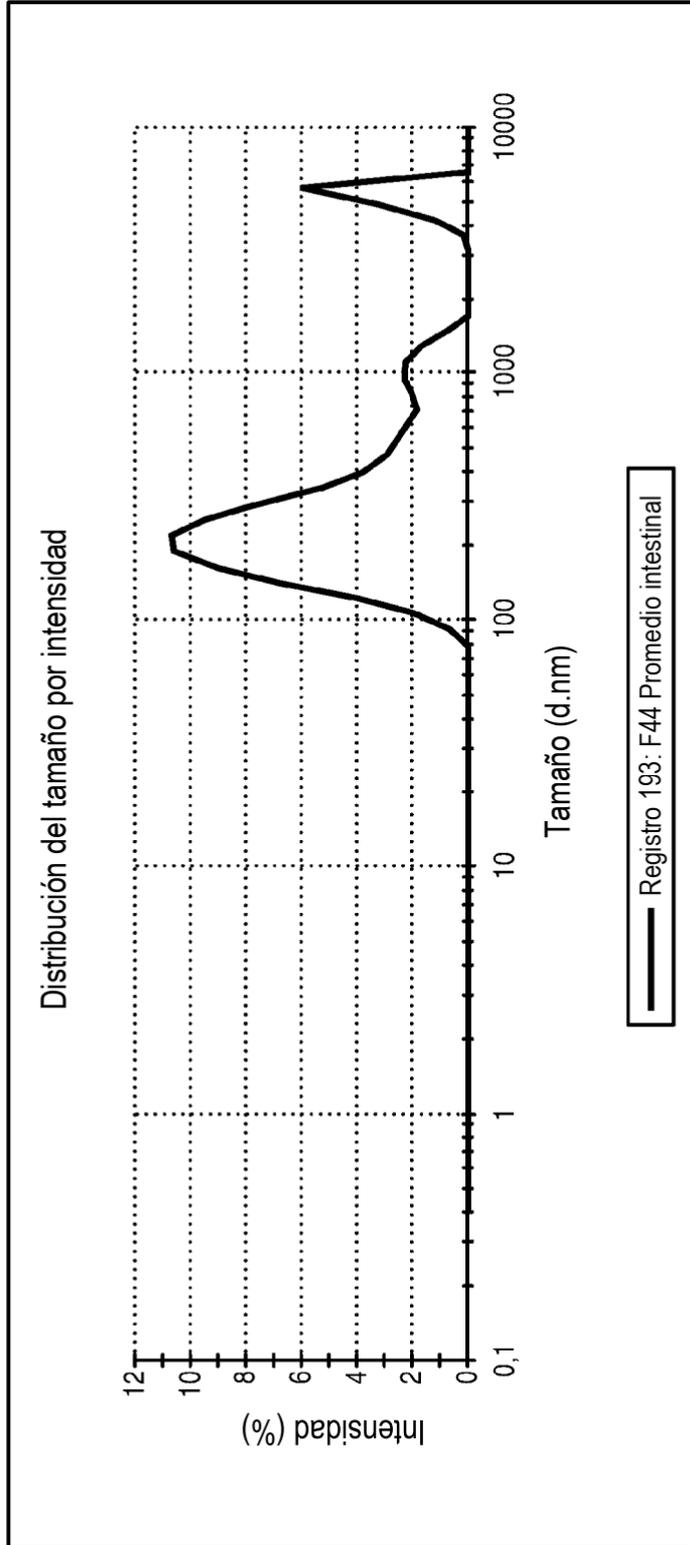
**FIG. 4**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 38 en medio intestinal



**FIG. 4**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 44 en medio intestinal



**FIG. 4**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 73 en agua Milli-Q

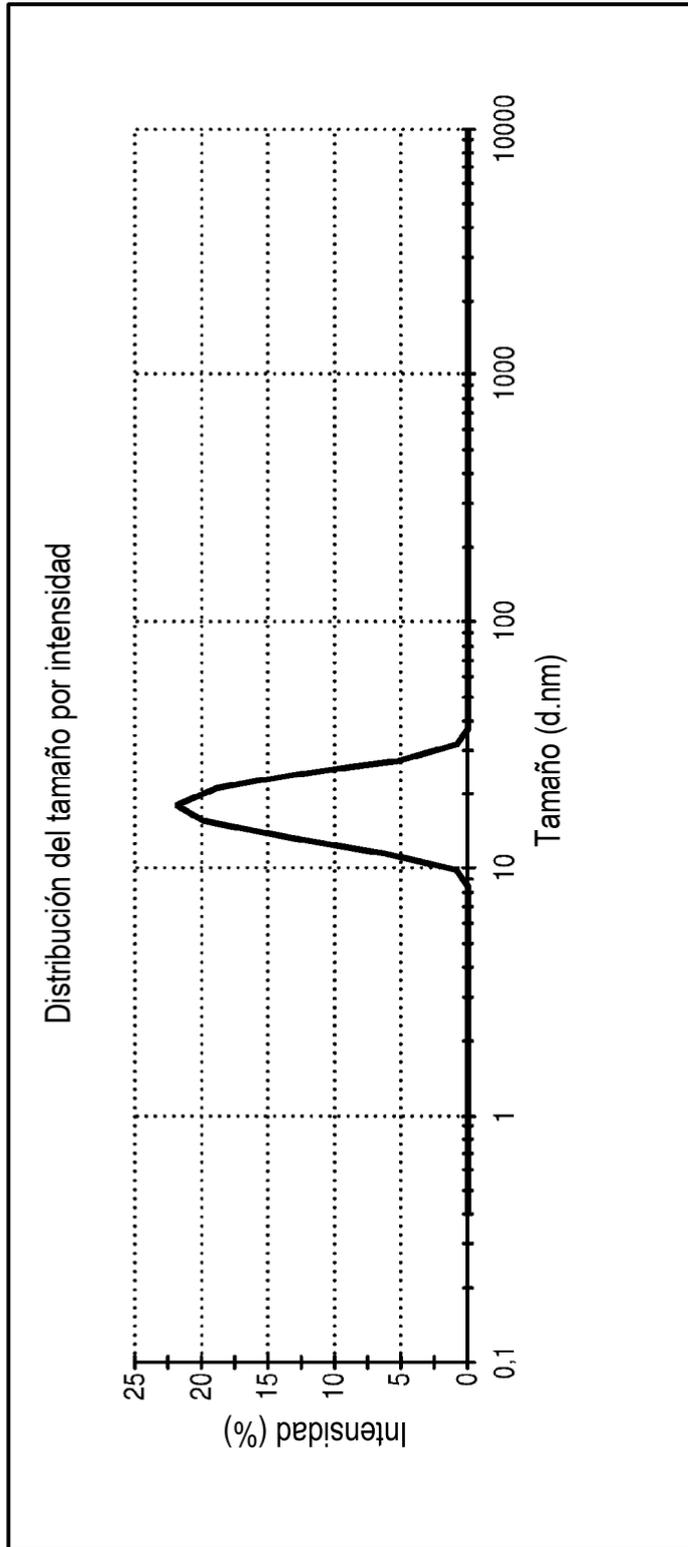
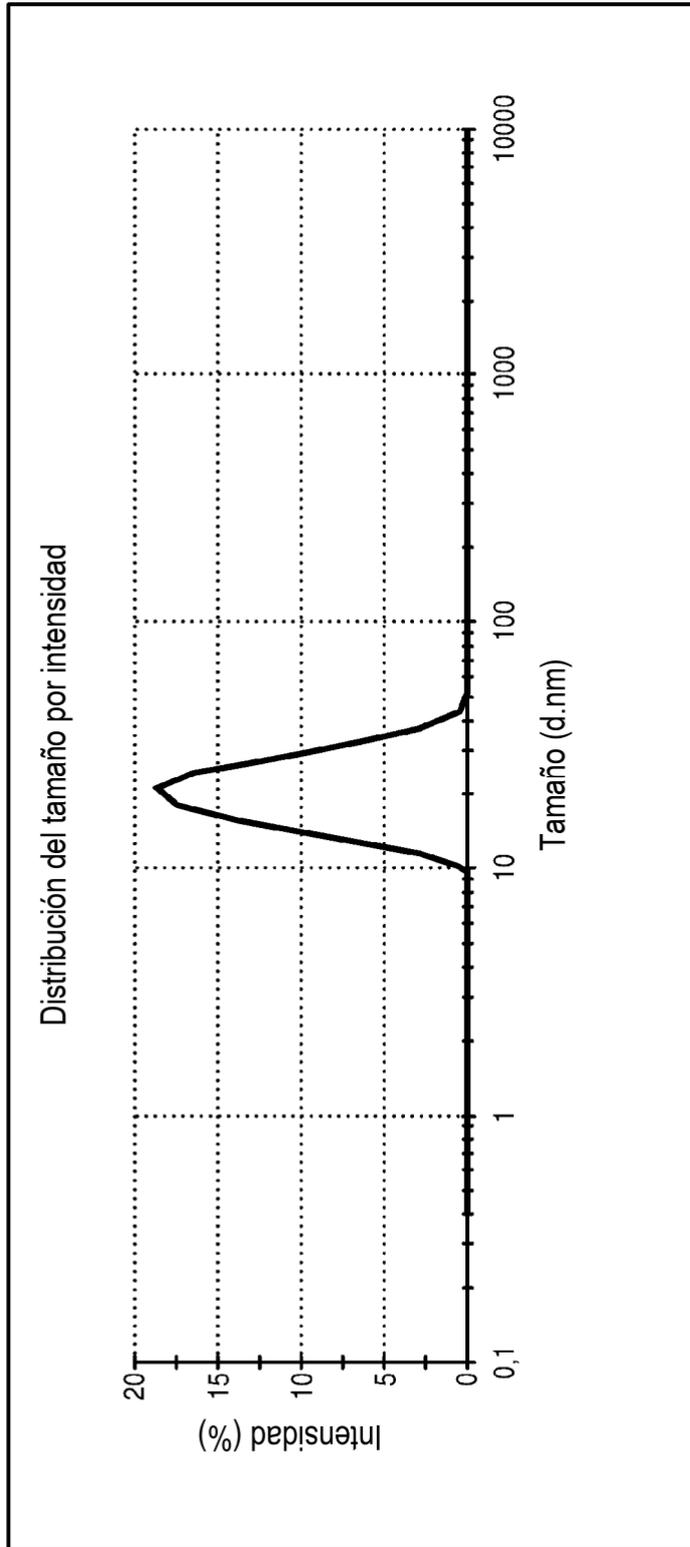


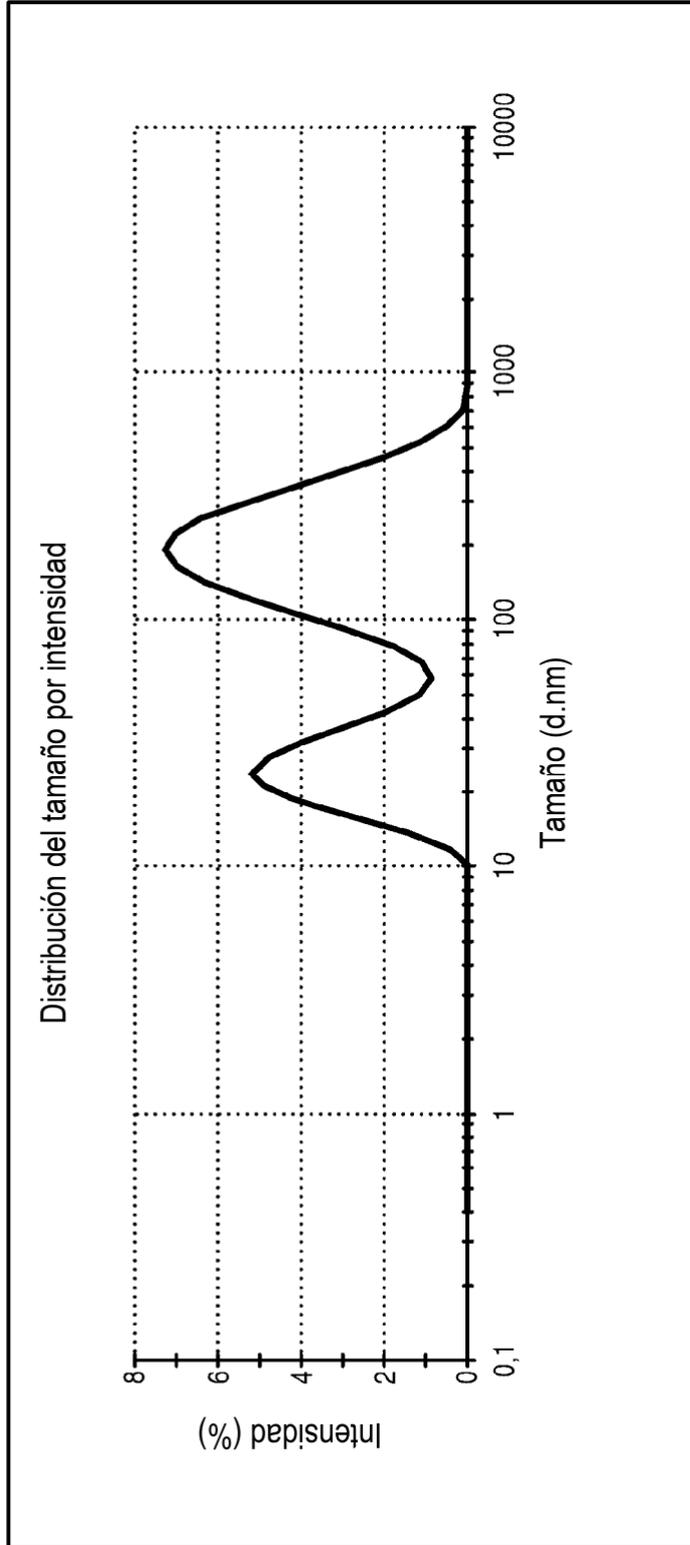
FIG. 5

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 74 en agua Milli-Q



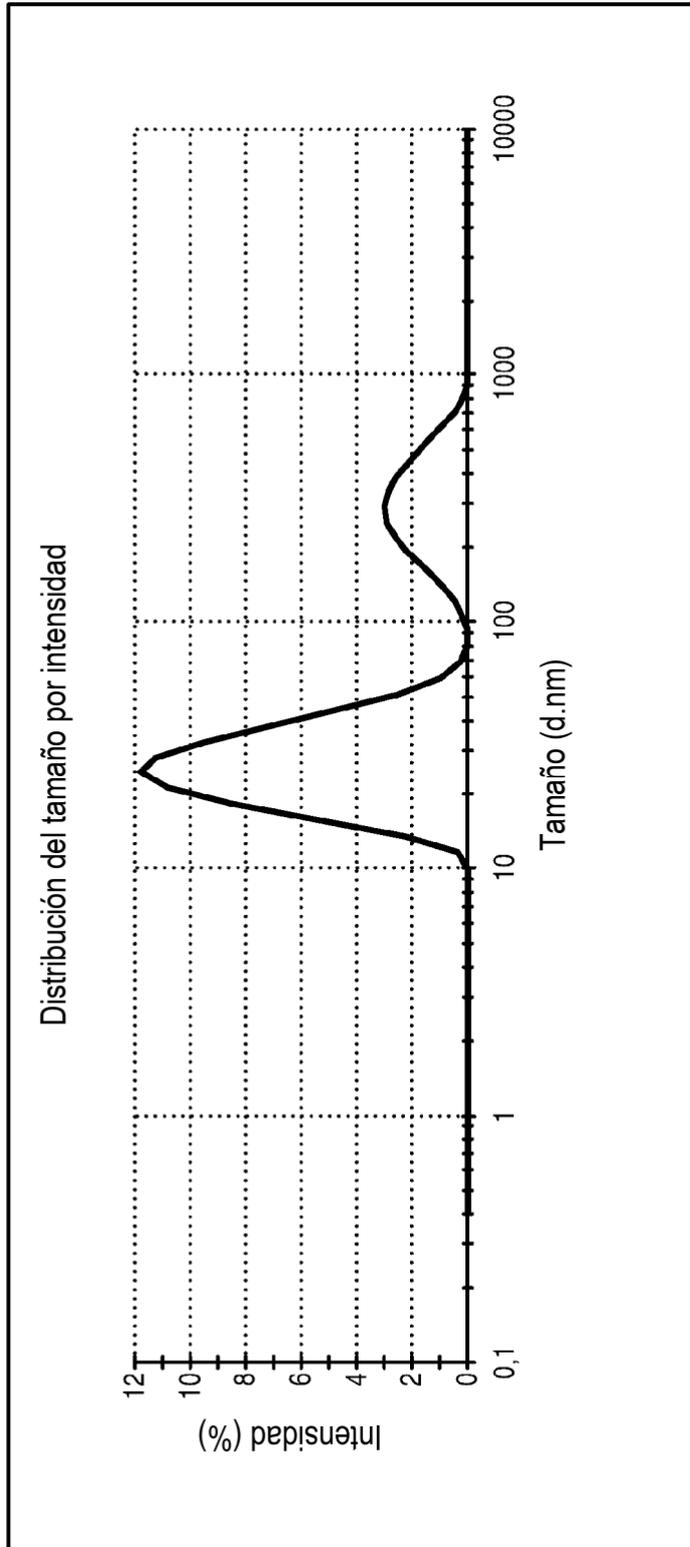
**FIG. 5**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 75 en agua Milli-Q



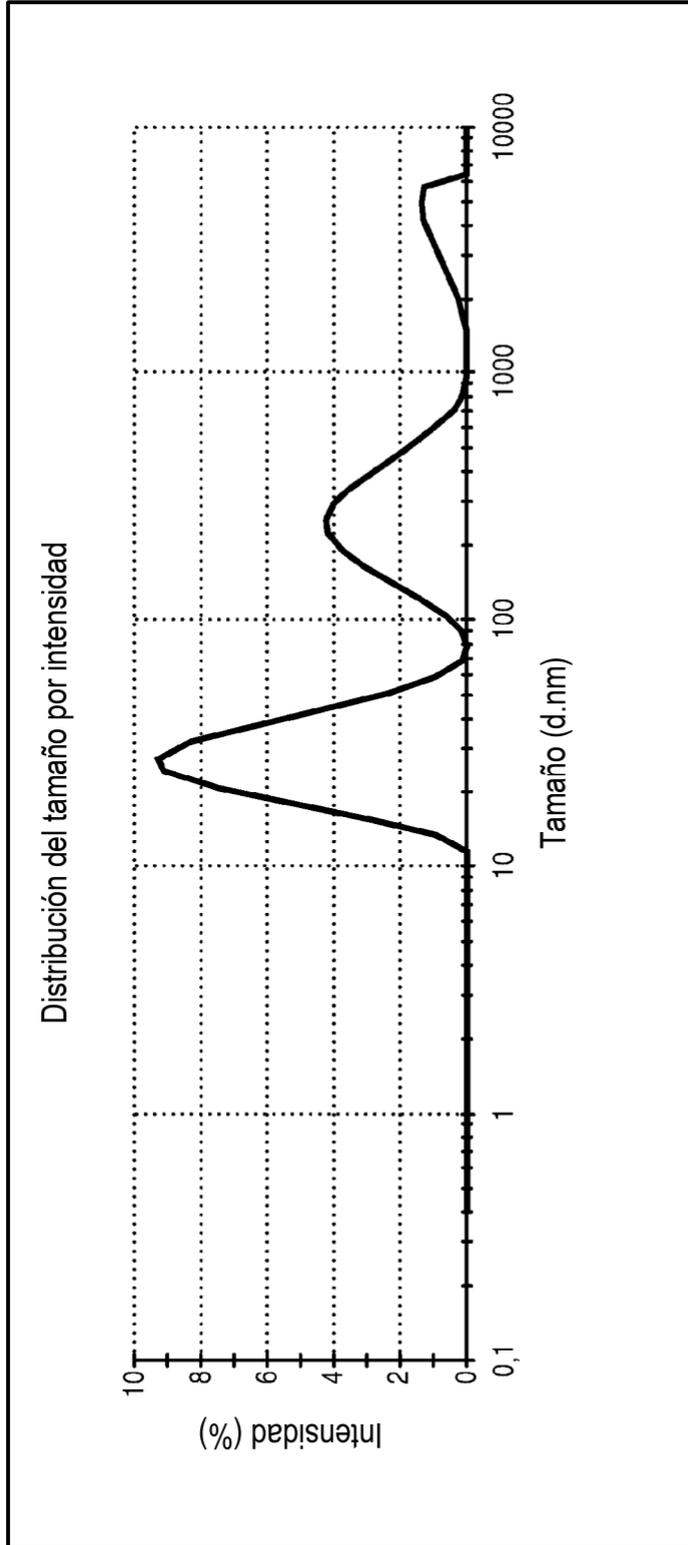
**FIG. 5**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 76 en agua Milli-Q



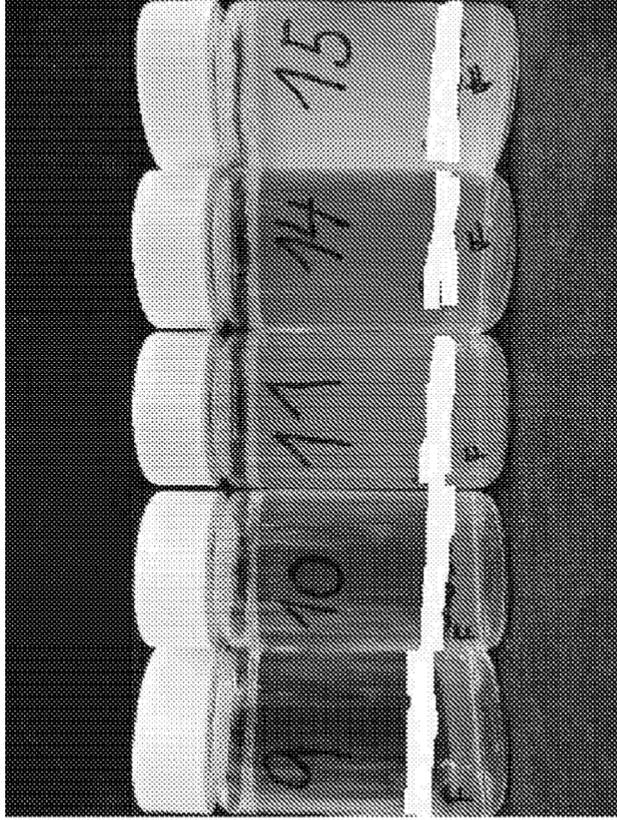
**FIG. 5**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 77 en agua Milli-Q



**FIG. 5**  
**(Continuación)**

Emulsiones formadas para las muestras n.º 73-77 (viales 9, 10, 11, 14, 15, respectivamente)



**FIG. 6**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 62 en agua Milli-Q

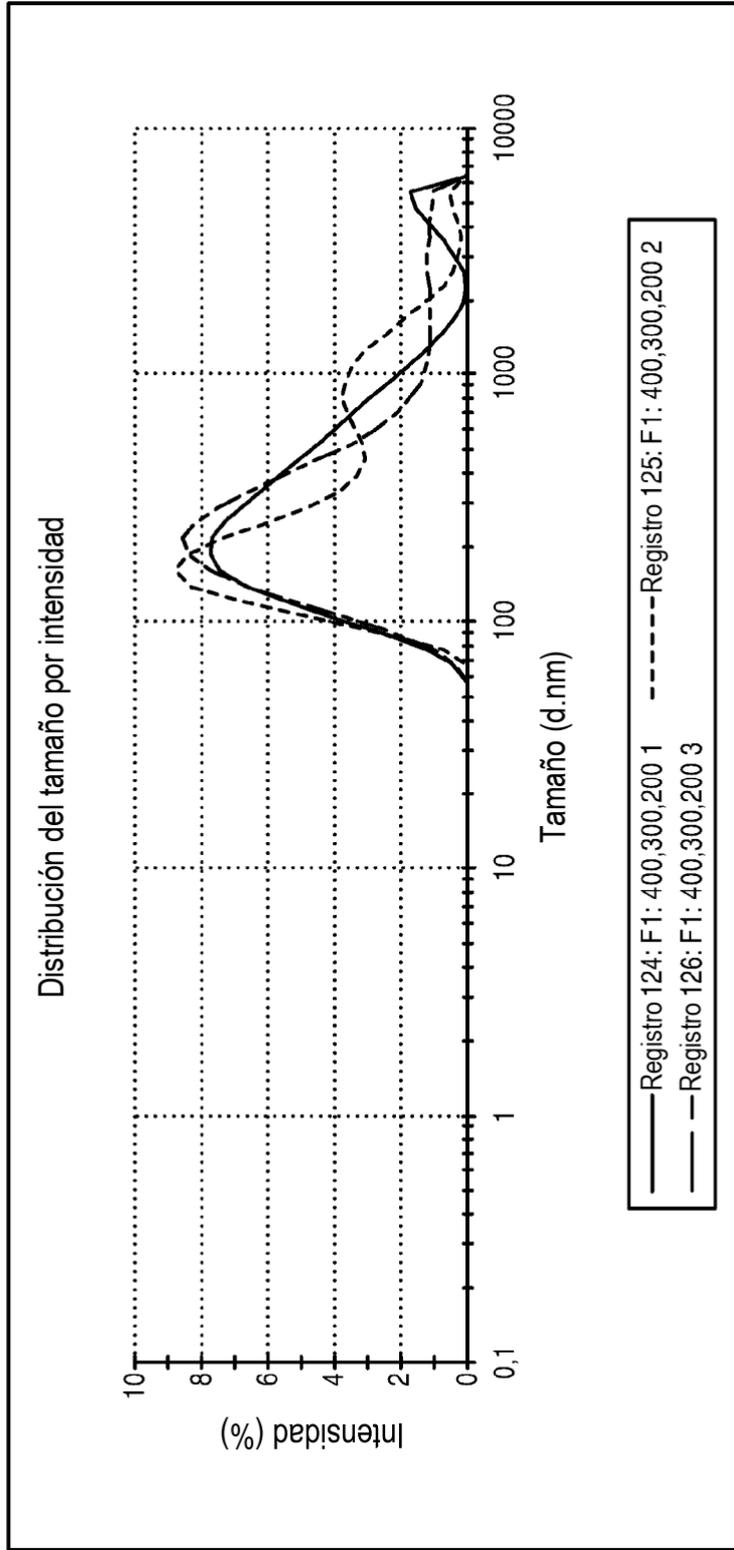
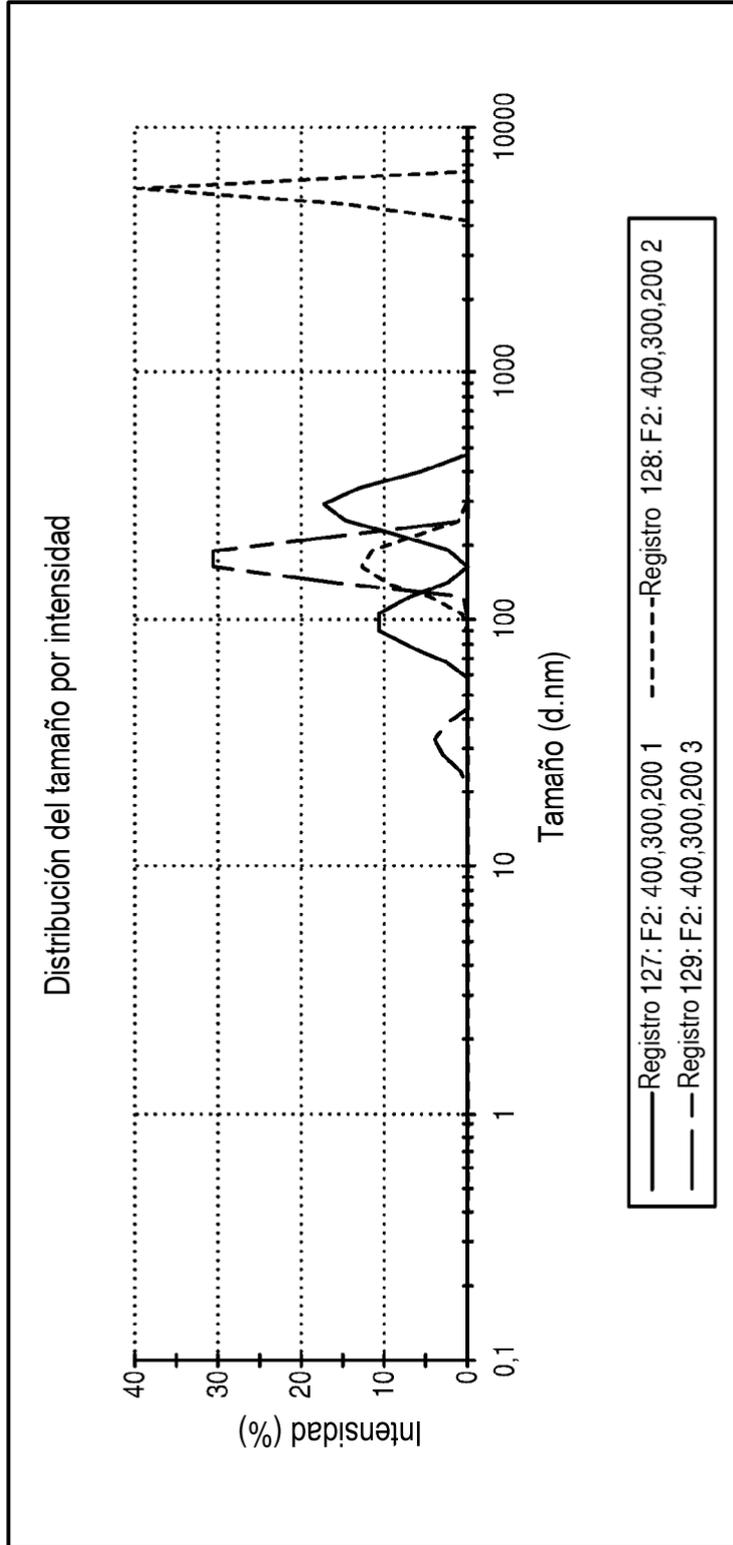


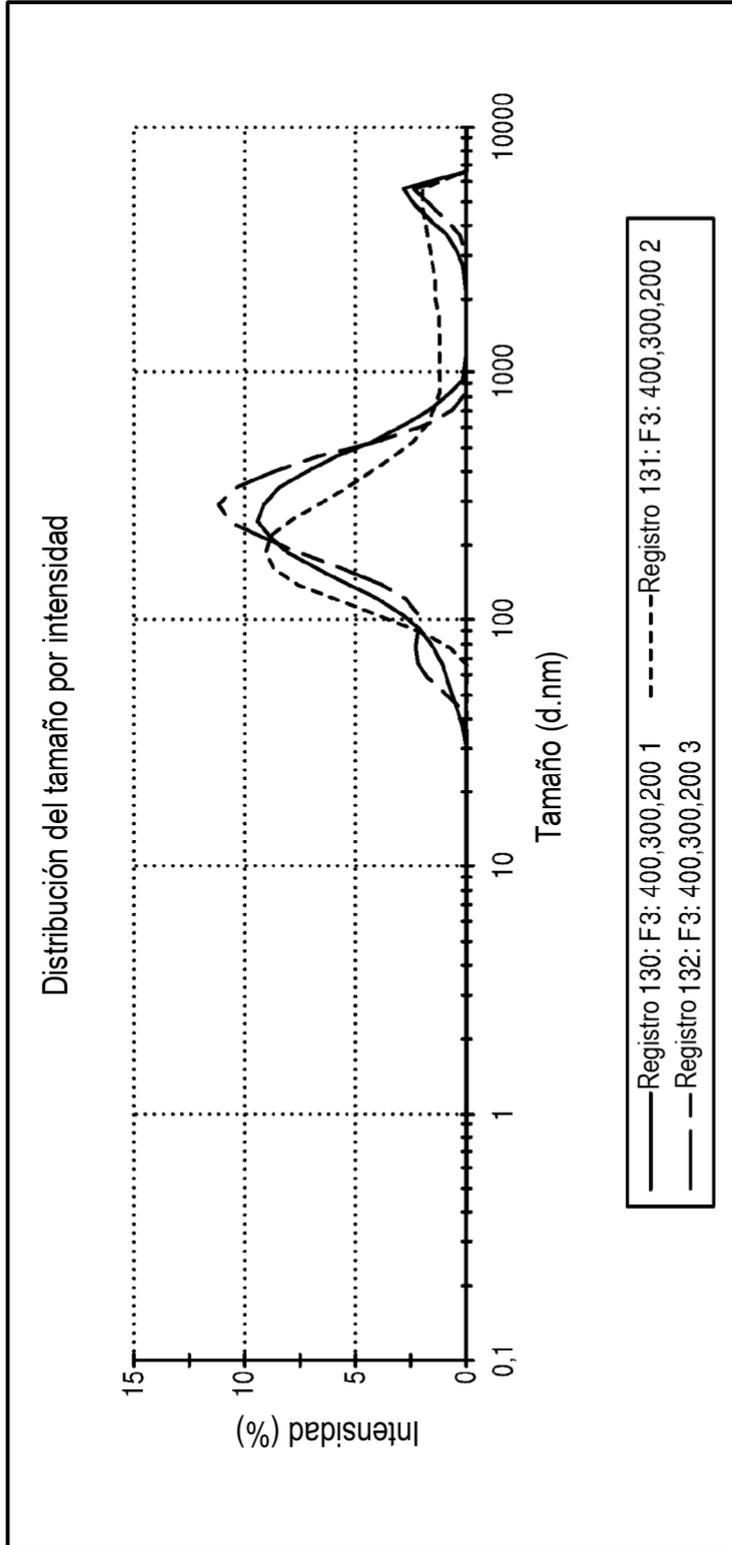
FIG. 7

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 63 en agua Milli-Q



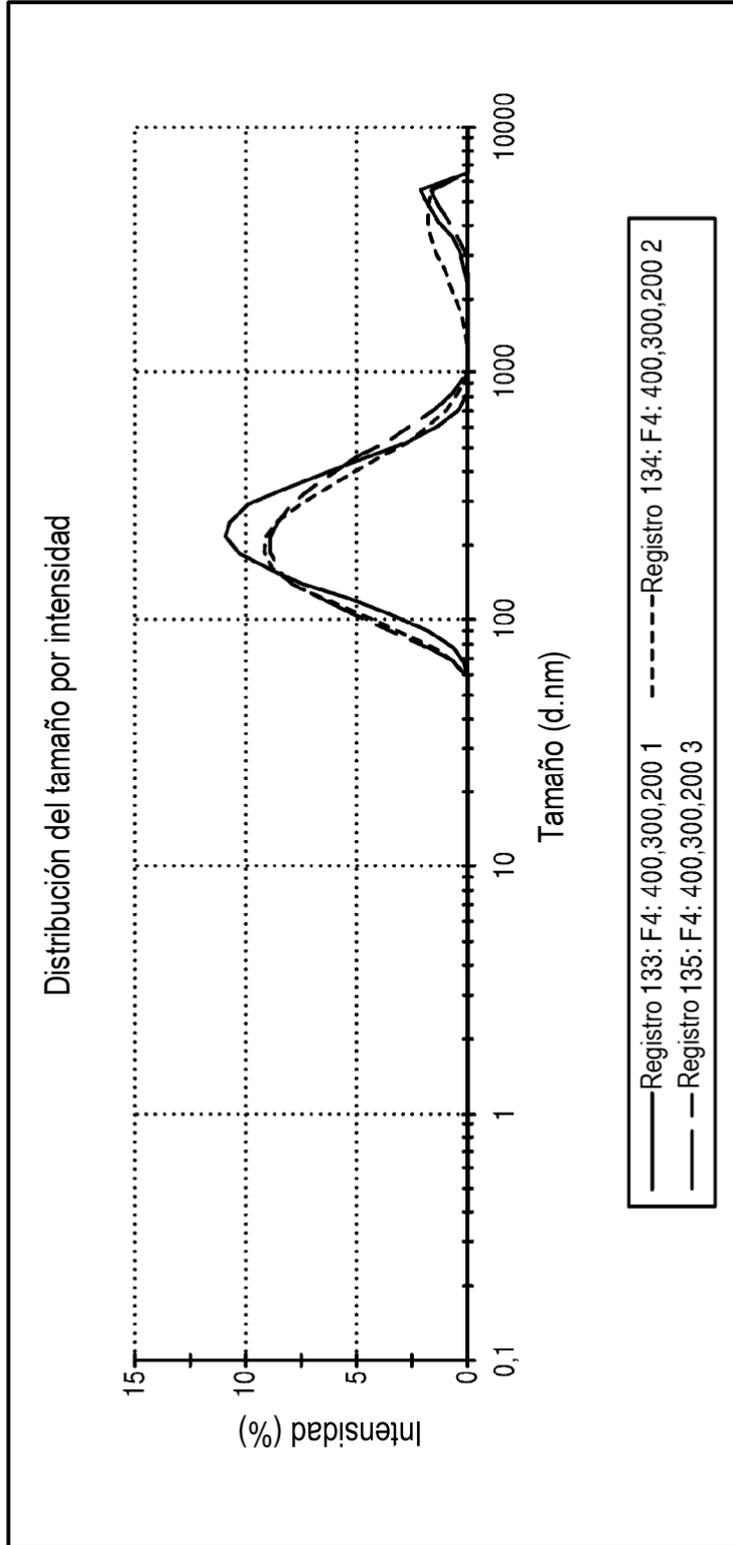
**FIG. 7**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 64 en agua Milli-Q



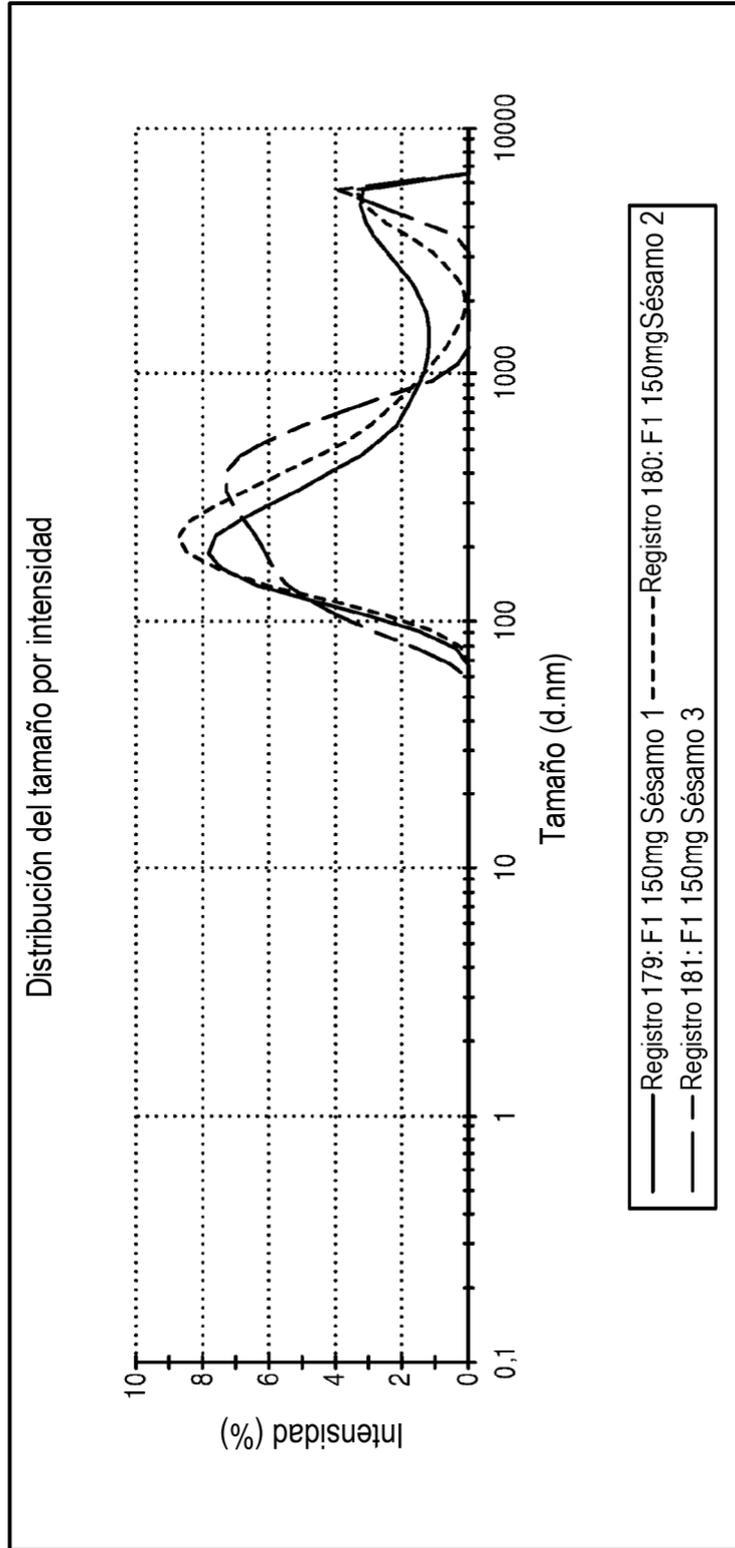
**FIG. 7**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 65 en agua Milli-Q



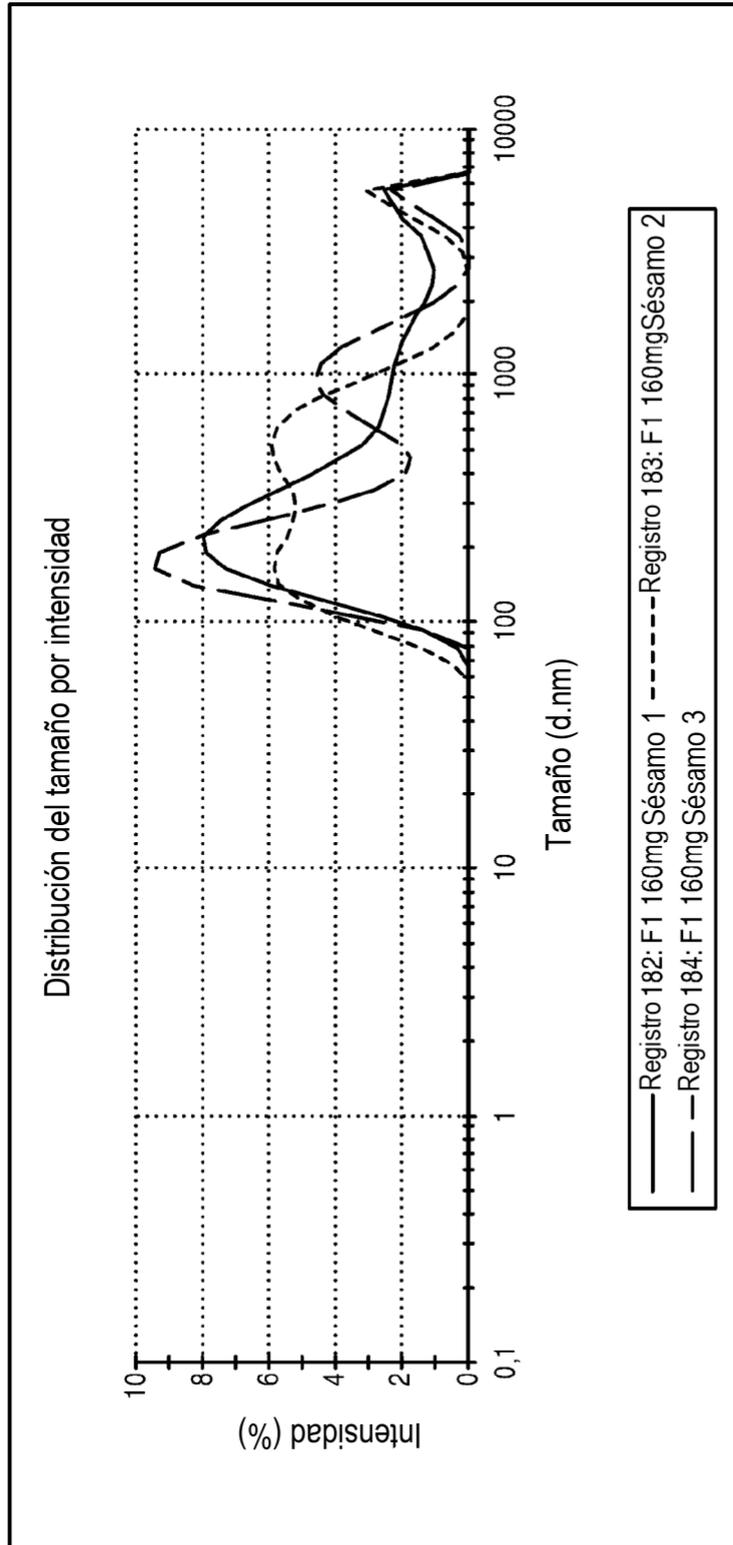
**FIG. 7**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 66 en agua Milli-Q



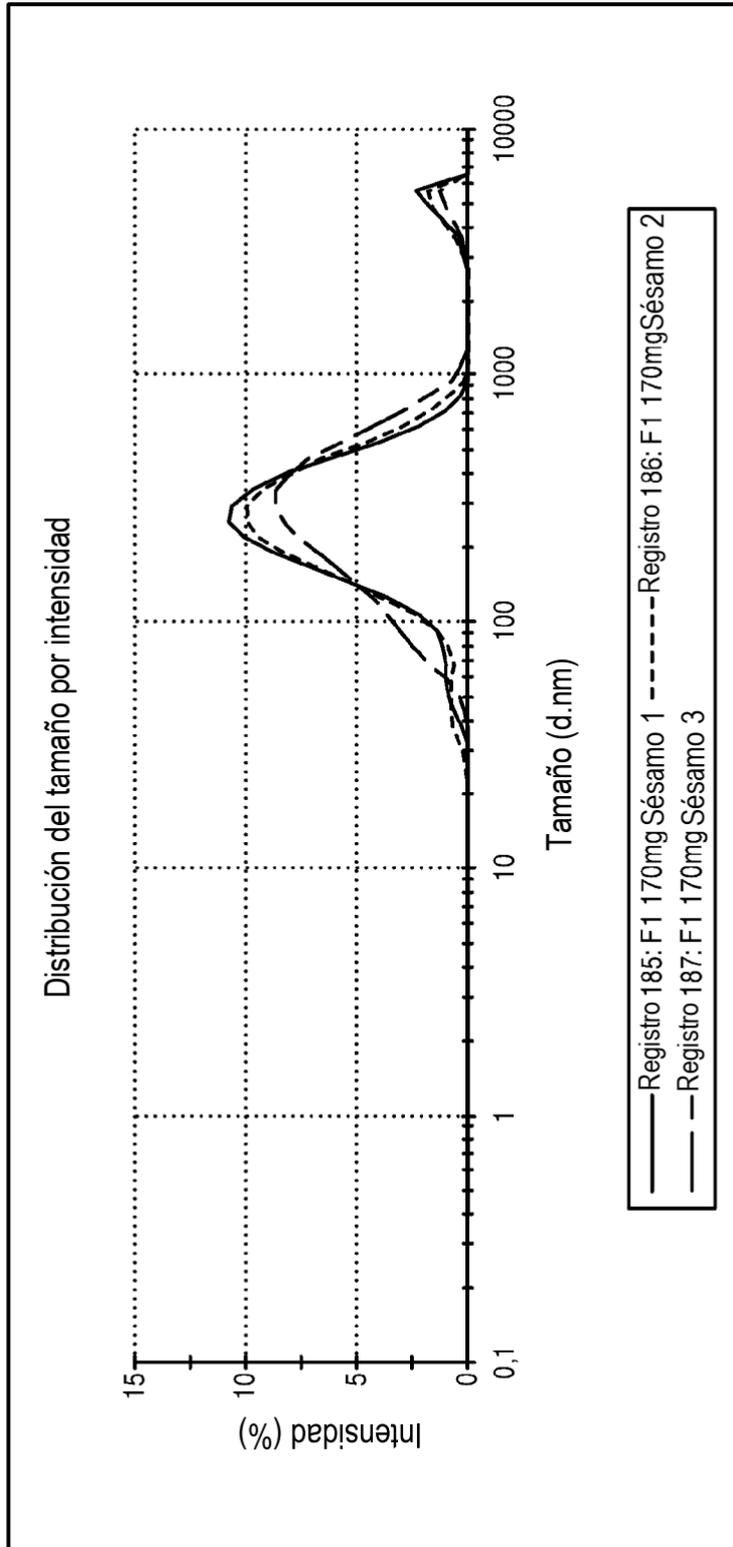
**FIG. 8**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 67 en agua Milli-Q



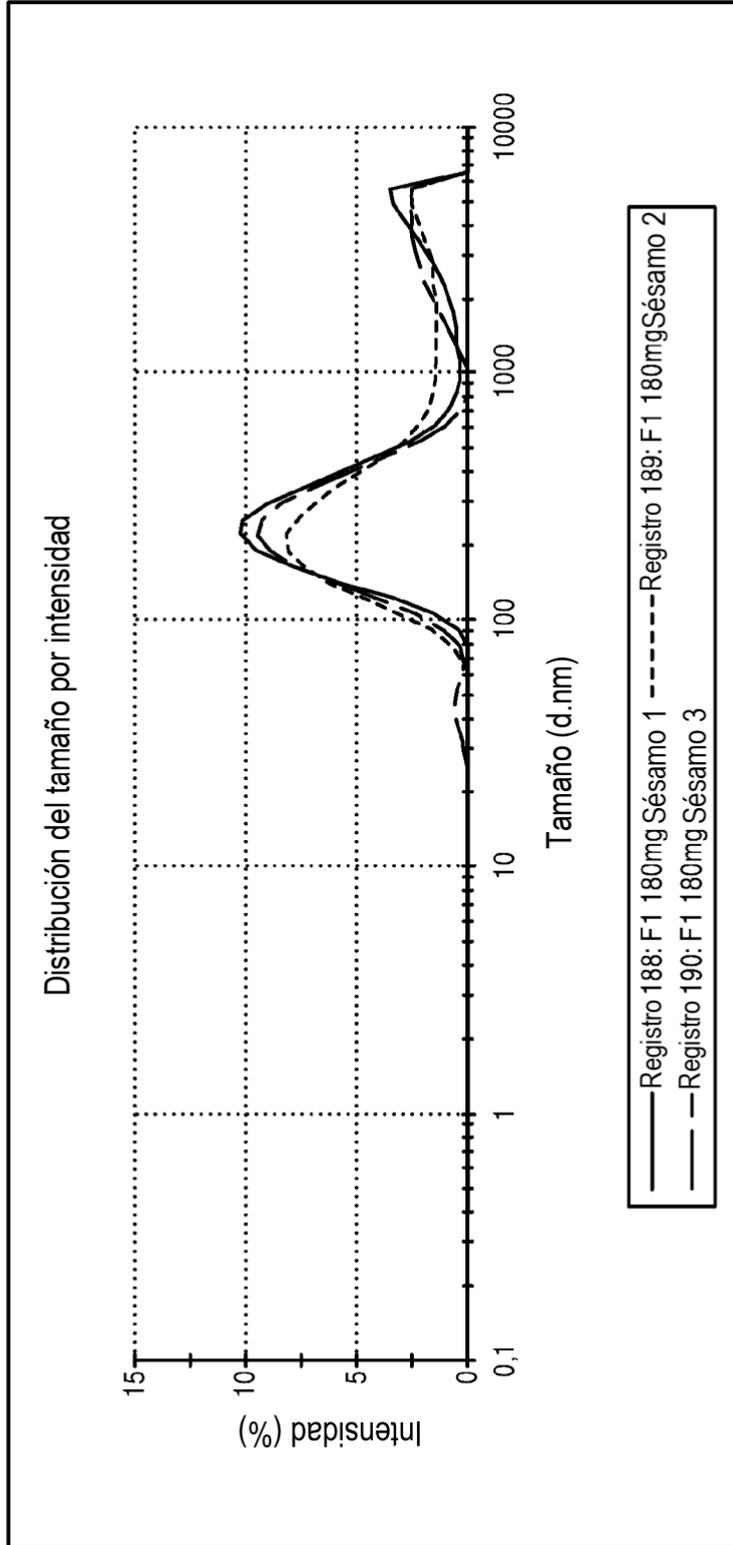
**FIG. 8**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 68 en agua Milli-Q



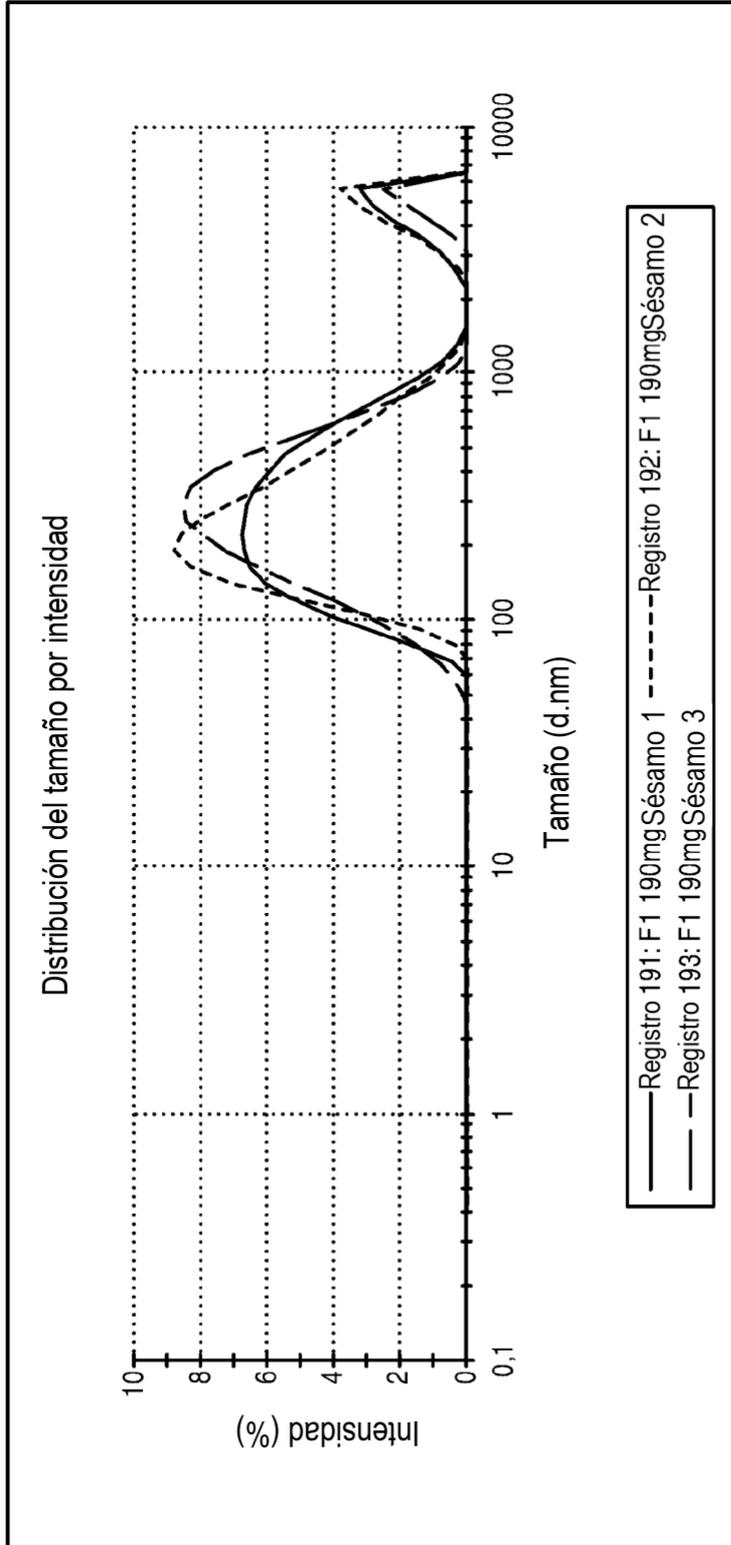
**FIG. 8**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 69 en agua Milli-Q



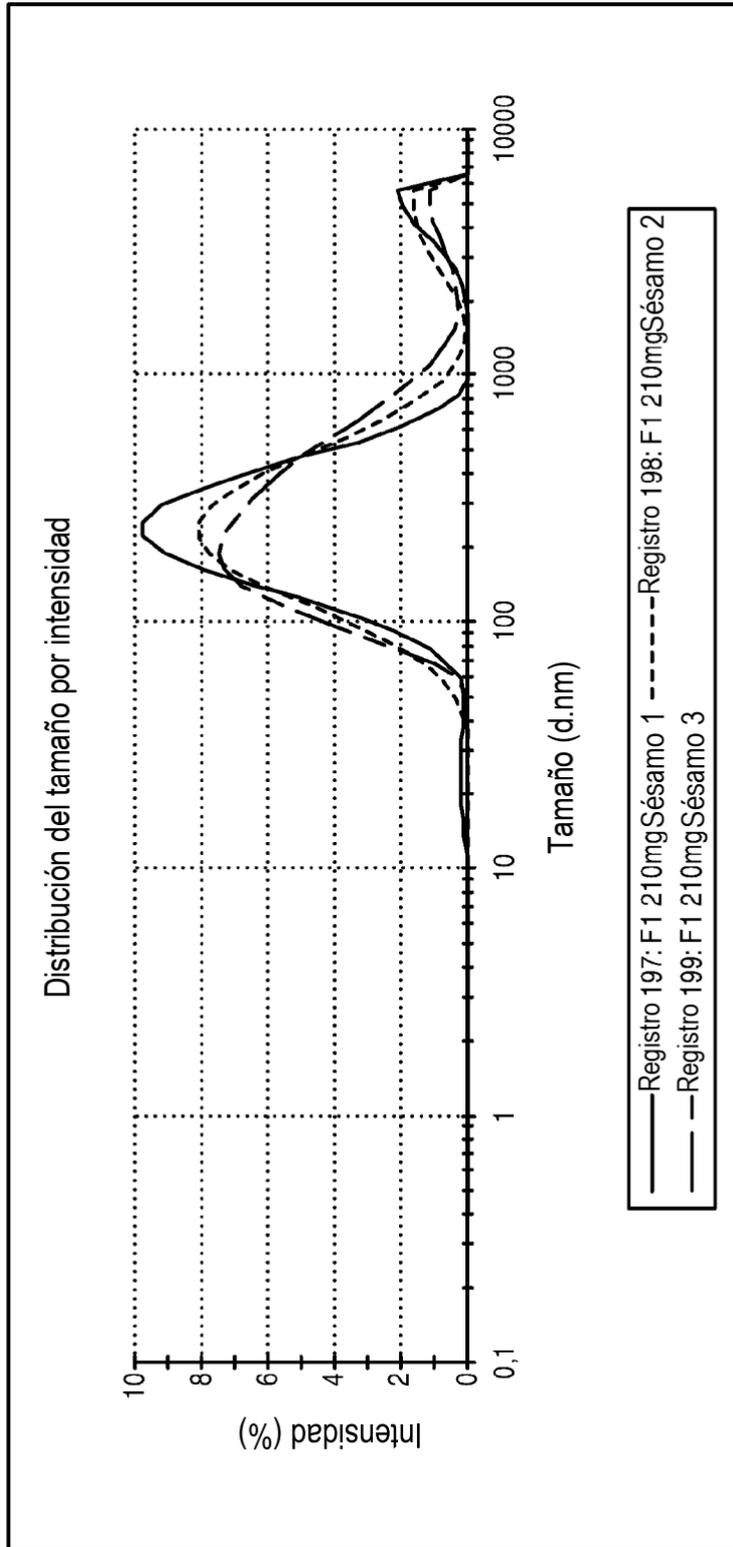
**FIG. 8**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 70 en agua Milli-Q



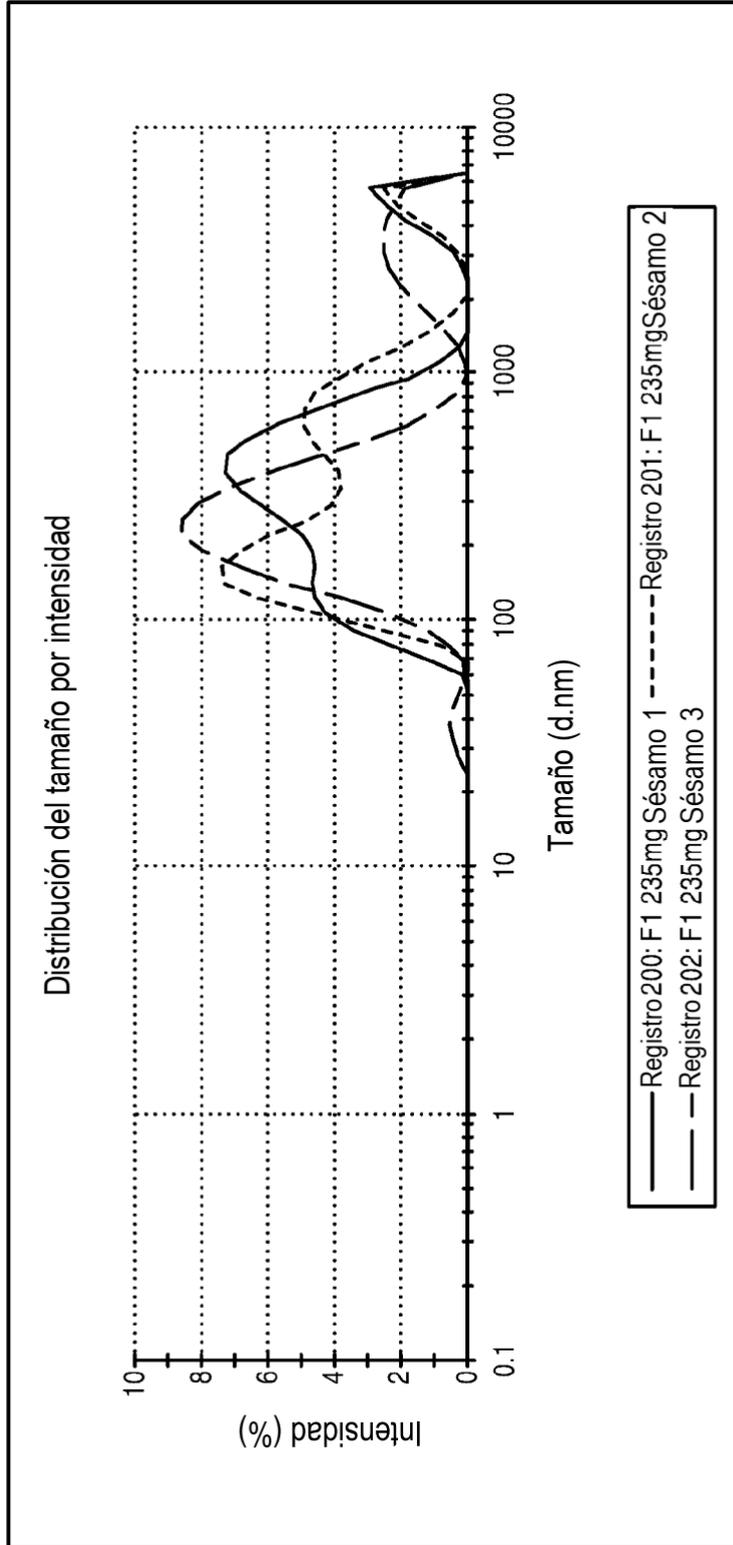
**FIG. 8**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 71 en agua Milli-Q



**FIG. 8**  
**(Continuación)**

Distribución del tamaño de partícula para la composición n.º 72 en agua Milli-Q



**FIG. 8**  
**(Continuación)**

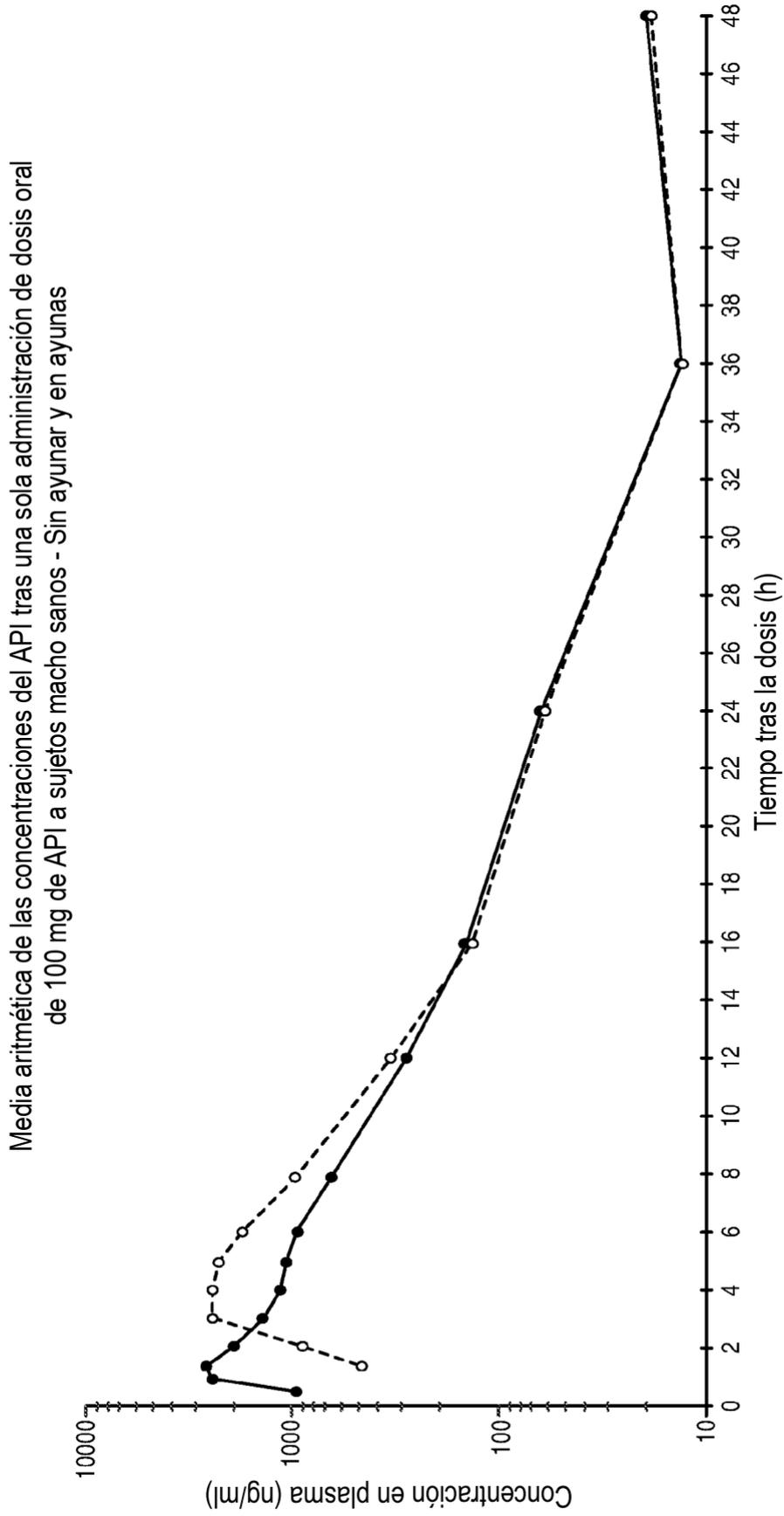


FIG. 9

Media aritmética de las concentraciones del API tras una sola administración de dosis oral de 5, 20, 50, 100, 150, 200, 400 y 600 mg a sujetos sanos

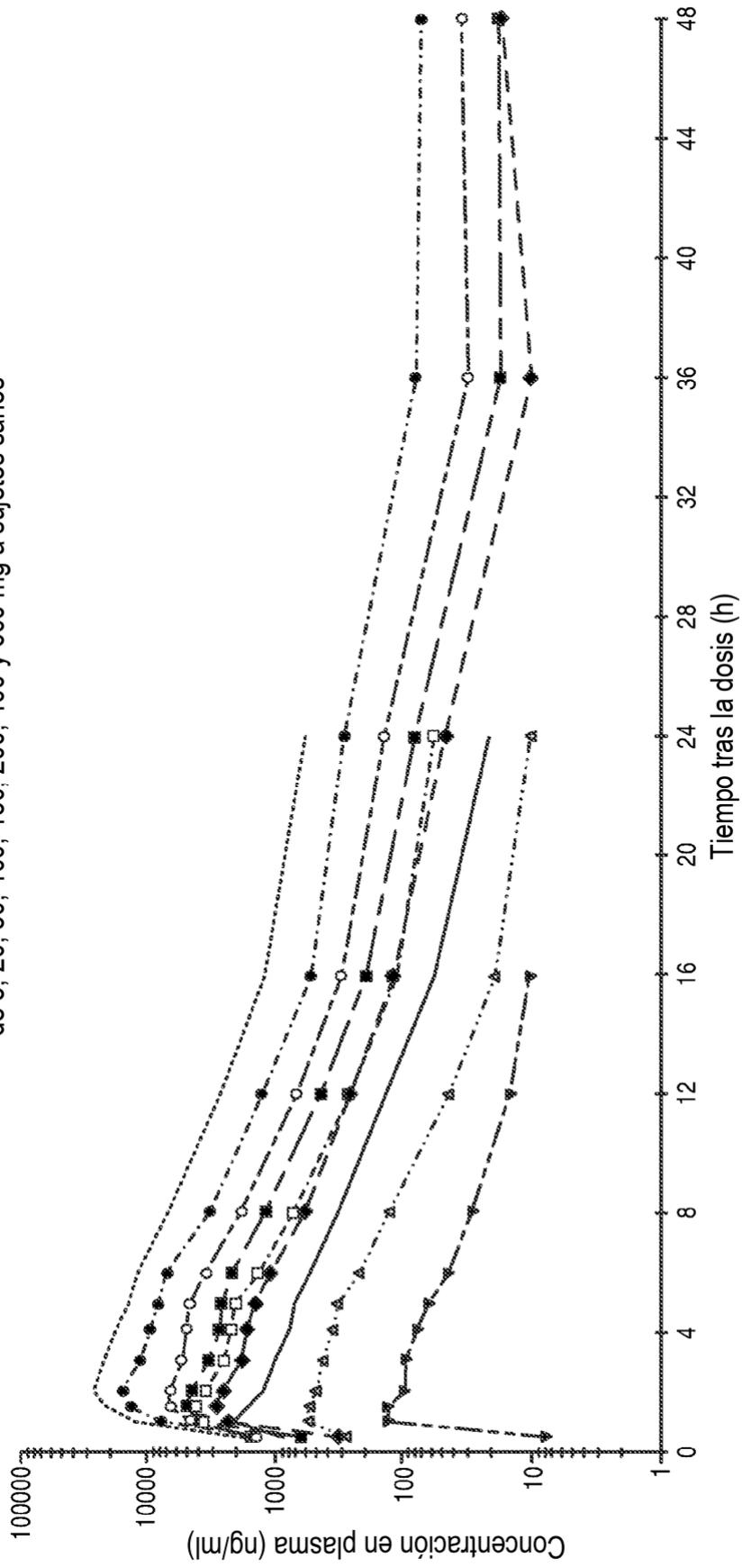


FIG. 10

Concentraciones plasmáticas del API tras una sola administración de dosis oral de 600 mg de API a sujetos macho sanos - Todos los sujetos

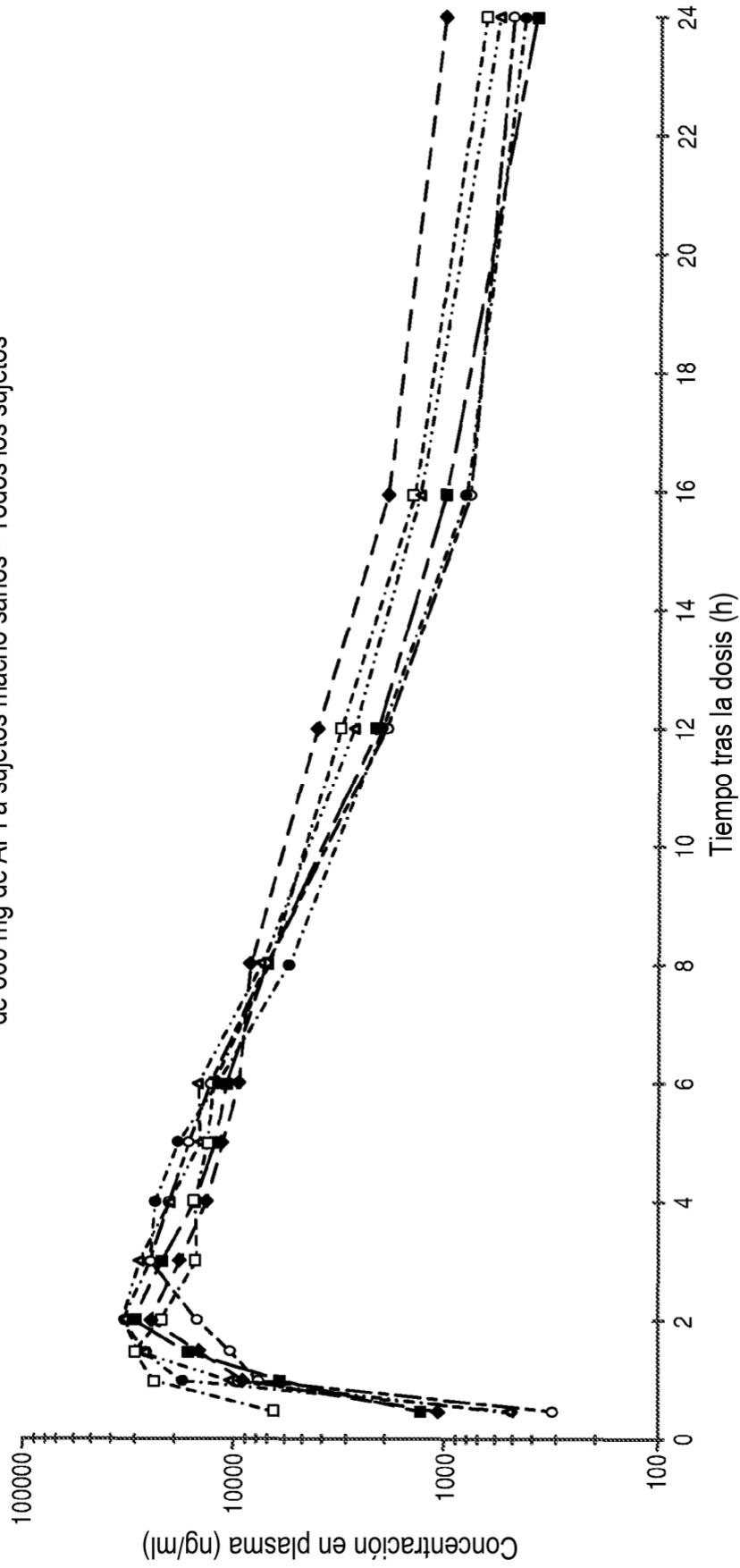


FIG. 11