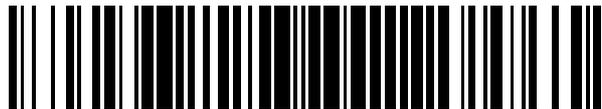


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 997**

51 Int. Cl.:

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2011 PCT/US2011/001567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12033538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011 E 11760887 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2613809**

54 Título: **Método para atenuar los efectos adversos del fármaco usando los ácidos grasos omega-3 como un vehículo terapéutico parenteral del fármaco**

30 Prioridad:

10.09.2010 US 923257

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

18.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DRISCOLL, DAVID F.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 760 997 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

Método para atenuar los efectos adversos del fármaco usando los ácidos grasos omega-3 como un vehículo terapéutico parenteral del fármaco

5

Campo de la Invención

La presente descripción se relaciona con las formulaciones medicinales que pueden, por ejemplo, contener suficientes cantidades de los ácidos grasos parenterales omega-3 derivados de los aceites naturales de origen marino, y que pueden funcionar como un nuevo portador o vehículo "terapéutico" del fármaco. Esta nueva solicitud propuesta es diferente a los portadores o vehículos "farmacéuticos" convencionales de fármacos.

10

Las formulaciones que contienen aceite de origen marino pueden estar en forma de vehículo emulsivo de fármaco, que comprende los ácidos grasos omega-3, unidos a las moléculas del triglicérido o del éster, como un componente oleoso de la emulsión, además de un componente acuoso. Estos dos componentes de la emulsión, con la ayuda de un tensioactivo conveniente, pueden existir como fases separadas, pero miscibles, junto con uno o más fármacos que, cuando se administran parenteralmente sin el aceite de origen marino complementario que contiene los ácidos grasos omega-3, se esperaría que frecuentemente causaran algún daño colateral a un órgano vital. La nueva formulación que contiene el aceite de origen marino se puede suministrar a través de la administración intravenosa, como una emulsión oleosa/acuosa que contiene los fármacos. La adición de los ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés) y/o ácido docosapentaenoico (DPA, por sus siglas en inglés) a las formulaciones que contienen los fármacos seleccionados, puede reducir por lo menos un perfil de efecto adverso de dichos fármacos tras la administración intravenosa. Por lo menos un perfil de efecto adverso puede dar lugar a una toxicidad farmacológica, y se puede manifestar a través del estrés oxidativo, inflamación, estímulo inmunológico o isquemia de uno o más órganos vitales, o una combinación de los mismos.

15

20

25

30

Antecedentes de la Invención

Los ácidos grasos bioactivos omega-3 o n3 (n3-FA, por sus siglas en inglés) están presentes en los triglicéridos naturales de aceite de origen marino y están incluidos en una variedad de productos comerciales como complementos alimenticios, en tales formas, por ejemplo, como cápsulas de gelatina blanda, alimentos, formulaciones nutricionales enterales, y emulsiones oleosas/acuosas nutricionales parenterales. También, los n3-FA derivados semisintéticamente también existen en una forma muy purificada, como los etil-ésteres de ácidos omega-3 en las cápsulas rellenas con líquido, usadas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Los componentes bioactivos de los aceites de origen marino pueden consistir en tres ácidos grasos principales omega-3: es decir, ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés) y, en un grado inferior, ácido docosapentaenoico (DPA, por sus siglas en inglés).

35

40

En las instalaciones de terapia intensiva, la administración de la nutrición clínica complementada con los ácidos grasos omega-3 en las emulsiones lipídicas inyectables que contienen aceite de pescado, ha demostrado que reduce la mortalidad, el uso de los antibióticos y la duración de la hospitalización (Referencias [8] y [17]). Estos efectos beneficiosos generales se observaron en los pacientes quirúrgicos gravemente enfermos, pero las razones específicas de estos resultados positivos fueron confusas, según se observó por la siguiente sinopsis de una de las conclusiones del estudio: "Debido a la carencia de la literatura sustancial del estudio con referencia a la intervención nutricional de sustrato único relacionada a la diagnosis en los pacientes gravemente enfermos, los actuales datos se pueden usar en la formulación de las hipótesis..." (Referencia [8]). Es decir, hay evidencia para apoyar los beneficios clínicos generales, o no específicos para proporcionar los n3-FA a los pacientes gravemente enfermos, pero las razones de estos beneficios no se conocen bien.

45

50

A través de la comparación, en los pacientes médicos gravemente enfermos, la complementación con las emulsiones de nutrición parenteral que contienen aceite de pescado no afectó la inflamación o el efecto (Referencia [33]). Finalmente, en una revisión reciente acerca de la función de las emulsiones de nutrición parenteral que contienen aceite de pescado, la siguiente declaración sintetiza su situación actual en la medicina clínica: "...el efecto en los procesos inflamatorios, la función inmunológica y los episodios clínicos finales no son fáciles de comprender, puesto que hay muy pocos estudios y aquellos que están disponibles reportan resultados contradictorios" (Referencia [31]). Debido a la heterogeneidad de las poblaciones pacientes, y la variedad compleja de las enfermedades y de los tratamientos, la actual aplicación de los n3-FA como tal, no es específica. Por otra parte, hay diferencias cualitativas significativas con respecto a las emulsiones disponibles que contienen aceite de pescado y varias composiciones oleosas (Número de Solicitud Norteamericana 12/382,196 y Número de Solicitud Internacional PCT/US2010/000723), las cuales

55

60

65

además ocultan cualquier beneficio clínico potencial.

En WO 01/49284 A1 se divulga un método para la inhibición de aporte sanguíneo a un tumor, que comprende las etapas de

- a) localizar una arteria que proporcione el aporte sanguíneo mayoritario a un tumor, donde dicha arteria es la que está más próxima del tumor y
- b) inyectar intra-arterialmente en la arteria localizada una cantidad pre-determinada de un ácido graso poliinsaturado bajo la forma de una disolución de al menos un ácido graso poliinsaturado que se selecciona de ácido linoleico, ácido gama-linoleico, ácido dihomo-gama-linolénico, ácido araquidónico, ácido alfa-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido cis-parinárico y una o más sustancias antiangiogénicas.

En US 6,417,233 B1 se divulgan composiciones que contienen como ingredientes activos una benzoquinona liposoluble, y al menos un ácido graso poliinsaturado omega-3 seleccionado de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido linoléico para la prevención y/o tratamiento de mitocondriopatías.

En EP 780124 A1 se divulga una composición farmacéutica administrable por vía oral, parenteral, rectal o transdérmica para la prevención y tratamiento de disturbios cardiovasculares. La composición comprende como ingredientes activos L-carnitina o una L-carnitina alcanóilo y un ácido poliinsaturado que pertenece a la serie de omega-3.

En WO 01/89474 A1 se divulga una composición farmacéutica estéril para administración parenteral que comprende una emulsión aceite en agua en la que un agente sedante neutralizante de radicales libres disuelto en un disolvente inmiscible con el agua rico en omega-3, se emulsiona con agua y se estabiliza mediante un surfactante.

En EP 687418 A1 se divulgan formulaciones que se pueden administrar por vía parenteral para limitar la respuesta a una lesión.

En US 2004/0247694 A1 se divulga una emulsión que comprende triglicéridos de cadena mediana (MCT, por su sigla en inglés) y aceite de pescado. La emulsión tiene un número de aplicaciones terapéuticas donde es deseable la disminución de producción de citotoxinas.

Breve Descripción de la Invención

Las realizaciones de la presente invención se determinan por las reivindicaciones independientes. Realizaciones preferidas se reflejan en las reivindicaciones dependientes.

Preferiblemente, la administración parenteral de la composición de la invención es una administración intravenosa.

Una realización ejemplar puede abordar un aspecto significativo en el tratamiento de los pacientes gravemente enfermos que requieren la asistencia intravenosa, es decir, la terapia farmacológica, que puede contribuir significativamente a determinar el resultado clínico. Las terapias intravenosas se pueden prescribir en varios entornos (por ejemplo, hospital, cuidado ambulatorio, hospicio, sanatorio, rehabilitación u hogar) dependiendo del paciente, enfermedad y pronóstico. La coadministración de un fármaco parenteral conocido por causar daño a los órganos vitales, pero ahora acompañado por los n3-FA específicos como vehículo terapéutico del fármaco, al inicio de la terapia de medicación, puede permitir la incorporación rápida de los n3-FA a la membrana citoplasmática. Los n3-FA pueden sustituir los n6-FA presentes de las fuentes dietéticas comunes, y por lo tanto, los anteriores pueden reducir la lesión a estos órganos vitales, por ejemplo, a través de la alteración a la producción de los mediadores lipídicos producidos, y, probablemente mejoren los resultados clínicos.

De acuerdo con un aspecto ejemplar, se proporciona un método para administrar parenteralmente una composición, el método comprende administrar parenteralmente a una persona una composición que comprende por lo menos un ácido graso omega-3 y por lo menos un fármaco, donde por lo menos un ácido graso omega-3 y por lo menos un fármaco se administran simultáneamente.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización preferida de la composición farmacéutica, por lo menos un ácido graso omega-3 y por lo menos un fármaco se administran simultáneamente. En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica puede también consistir en un sistema farmacéutico donde los componentes individuales de la composición están parcial o totalmente separados entre sí. El sistema farmacéutico puede tener dos o más compartimentos. Una realización adicional de la invención es un sistema farmacéutico para la administración parenteral que comprende por lo menos dos compartimentos:

a) el primer compartimiento que comprende un componente de ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos de ácido graso omega-3 y en el éster de ácido graso omega-3, como el etil-éster de ácido graso omega-3; y

b) el segundo compartimiento que comprende por lo menos un fármaco,

5 donde dicho componente de ácido graso omega-3 y dicho fármaco se administran simultáneamente. En una realización ejemplar, antes de la administración de los componentes presentes en los compartimientos del sistema farmacéutico, se conduce una etapa de mezclado donde el contenido del primer compartimiento se combina con el contenido del segundo compartimiento. Alternativamente, el contenido del primer envase y el contenido del segundo envase se pueden administrar al paciente individualmente además de simultáneamente. De acuerdo con una realización preferida, el contenido del primer compartimiento se administra intravenosamente mientras al mismo tiempo se administra el contenido del segundo compartimiento, preferiblemente se administra intravenosamente. Preferiblemente, el primer compartimiento comprende el componente de ácido graso omega-3 como una emulsión oleosa/acuosa y el segundo compartimiento comprende un fármaco disuelto en un líquido, preferiblemente agua. Para los hospitales y en caso de emergencias, puede ser útil un kit que comprende los diferentes componentes de la composición farmacéutica de la invención. Una realización adicional de la presente invención es un kit tal como se define en la reivindicación 13.

20 Antes de la administración al paciente, el contenido de los diferentes envases estériles del kit de la invención se puede mezclar para formar la composición farmacéutica de la invención. Alternativamente, el contenido de los diferentes envases estériles se puede administrar al paciente por separado además de simultáneamente.

25 De acuerdo con un aspecto ejemplar, una composición puede contener las cantidades biodisponibles de los ácidos grasos omega-3 derivados natural o sintéticamente (es decir, los ácidos grasos n3 o n3-FA). Los ácidos grasos omega-3 pueden estar presentes a una suficiente concentración como un producto farmacéutico para proporcionar un beneficio terapéutico, junto con un fármaco prescrito cuyo perfil de efecto secundario se asocia con el daño significativo a los órganos vitales. Esta combinación puede formar un único "vehículo terapéutico del fármaco" (TDV, por sus siglas en inglés) (Número de Solicitud Norteamericana 12/382,196 y Número de Solicitud Internacional PCT/US2010/000723).

30 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, una composición que contiene tanto por lo menos un fármaco prescrito como el aceite que contiene n3-FA, tal como una emulsión inyectable que contiene aceite, se administra a través de una ruta de administración intravenosa.

35 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, una administración intravenosa combinada de los n3-FA concentrados y por lo menos un fármaco prescrito conocido por causar daño colateral a los órganos vitales en una sola formulación inyectable, puede asegurar la mayor biodisponibilidad y la incorporación rápida de los n3-FA en la membrana citoplasmática, lo cual no se puede lograr a través de las rutas de administración orales o enterales.

40 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, por lo menos una consecuencia adversa de la toxicidad farmacológica a los órganos vitales se puede mejorar o eliminar con las acciones farmacológicas de los n3-FA, EPA, DHA y/o DPA, que pueden actuar para reducir la lesión orgánica debido al estrés oxidativo pronunciada, inflamación, modulación inmunológica, y/o isquemia que afecta a uno o más órganos vitales.

45 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, las cantidades de los n3-FA bioactivos, es decir, la suma de EPA, DHA y/o DPA, que tiene una concentración total que oscila de 1 a 300 mg/kg, están presentes en una formulación parenteral para atenuar el daño a uno o más órganos vitales causados por al menos un fármaco prescrito que también está presente en la composición.

50 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, los tipos y las cantidades relativas de los n3-FA bioactivos presentes en la formulación pueden variar de 0 a 100% para cada componente de aceite de n3-FA, por ejemplo, EPA, DHA y DPA, para una concentración total determinada de todos los componentes de aceite de n3-FA.

55 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la combinación eficaz (EPA ± DHA ± DPA) y la dosis de los n3-FA (1 mg/kg a 300 mg/kg), junto con cada fármaco prescrito en la formulación inyectable puede ser n3FA + fármaco específico, n3-FA + fármaco de categoría específica, o aplicarse a un espectro amplio de los fármacos que responden a un régimen de n3-FA con la combinación y dosis específicas.

60 De acuerdo con otro aspecto ejemplar, el fármaco prescrito puede residir ya sea en la fracción oleosa o en la fracción acuosa de la formulación inyectable, es decir, dentro de la fase "dispersa" (es decir, "interna") o "continua" (es decir, "externa") de una emulsión, dependiendo si el fármaco es soluble en aceite o soluble en agua, respectivamente. Por consiguiente, la carencia de la consecuencia farmacéutica de la localización del fármaco, es decir, si reside en la fase dispersa o continua, es nueva en esta descripción. Es decir, el fármaco en las emulsiones inyectables a base de fármaco más tradicionales es comúnmente insoluble en agua, y por

lo tanto, necesariamente reside casi siempre en la fase dispersa (oleosa). Por lo tanto, tales emulsiones sirven principalmente solo como portadores farmacológicos, o vehículos farmacológicos farmacéuticos. En cambio, en la presente descripción, el "portador" que contiene el aceite de n3-FA en sí puede desempeñar una función farmacológica activa como vehículo terapéutico farmacológico, independientemente si el fármaco reside en la fracción oleosa o acuosa de la emulsión, por ejemplo, sin importar si se ubica en la fase interna (dispersa) o externa (continua) de la emulsión.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, los n3-FA combinados con un fármaco particular pueden aumentar las acciones farmacológicas de la terapia farmacológica prevista, independientemente de la función de los n3-FA en la reducción del daño orgánico causado con el fármaco particular individual. Así pues, la mejora de la respuesta terapéutica de la terapia farmacológica puede mejorar el resultado clínico.

Descripción Detallada de la Invención

Una realización de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende por lo menos un ácido graso omega-3 y por lo menos un fármaco. Una modalidad preferida adicional es una composición farmacéutica para la administración parenteral que comprende:

- a) un componente de ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos de ácido graso omega-3 y/o en el éster de ácido graso omega-3, como el etil-éster de ácido graso omega-3; y
- b) por lo menos un fármaco.

Una realización ejemplar se dirige a una nueva composición de dosificación farmacológica inyectable que comprende: una suficiente concentración de un aceite derivado, por ejemplo, de los triglicéridos de aceite de pescado que contienen los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, o n-3 (n3-FA); un fármaco que tiene un perfil de reacción adverso que se asocia con el daño a uno o más órganos vitales; y un componente acuoso de una emulsión diseñada para la inyección intravenosa. Una composición ejemplar comprende los n3-FA bioactivos específicos y concentrados con el propósito de tratar las afecciones particulares que pueden estar farmacéuticamente relacionadas (Número de Solicitud Norteamericana 12/382,196). Por ejemplo, los n3-FA bioactivos son capaces de proporcionar el tratamiento seguro de las causas iatrogénicas de la enfermedad renal, donde la nefrotoxicidad inducida con el fármaco es mediada, en parte, al reducir el flujo sanguíneo, es decir, la isquemia, que altera los efectos vasoconstrictores del tromboxano A2 (Número de Solicitud Internacional PCT/US2010/000723).

Tal y como se usa en la presente, el término el "aceite que contiene los n3-FA" pertenece a los constituyentes como los triglicéridos que están presentes en los aceites de origen marino, así como los constituyentes como los etil-ésteres, que son los derivados o productos obtenidos a partir de la transesterificación de los n3-FA de las formas de triglicéridos a las formas de éster. La fuente de los n3-FA, sin embargo, para una formulación de fármaco específica puede ser, por ejemplo, completamente natural (por ejemplo, aceite de origen marino sin procesar) o derivada semisintéticamente (por ejemplo, aceite de origen marino procesado). La fuente de los n3-FA puede proporcionar suficientes cantidades de EPA, DHA y/o DPA bioactivos, como, por ejemplo, unidos a las moléculas de triglicéridos o de etil-éster, para atenuar o reducir los efectos nocivos de un fármaco prescrito específico en un sistema particular de órganos vitales. Las acciones farmacológicas beneficiosas atribuidas a estos n3-FA bioactivos incluyen, por ejemplo, las reducciones del estrés oxidativo, inflamación, estímulo inmunológico y la isquemia que se presenta a partir de las lesiones relacionadas con el fármaco.

El suministro de los n3-FA bioactivos, que incluyen los EPA, DHA y/o DPA, y el efecto cascada sobre el metabolismo de la prostaglandina, así como la generación de los mediadores químicos endógenos importantes de estos precursores de n3-FA (por ejemplo, las resolvinas y protectinas), puede potencialmente tener un efecto beneficioso sobre los efectos patofisiológicos de muchas enfermedades. Esta divulgación puede extender estos beneficios potenciales para aplicarlos a los fármacos seleccionados que afectan de manera dañina a los órganos vitales del cuerpo. Por ejemplo, sustituir las dietas que son ricas en los ácidos grasos omega-6 o n6 (ácido linoleico y ácido araquidónico) con las dietas ricas en los n3-FA (EPA, DHA y/o DPA) puede alterar significativamente el perfil de eicosanoides (prostaglandinas de la serie 2 → prostaglandinas de la serie 3; tromboxanos de la serie 2 → tromboxanos de la serie 3; leucotrienos de la serie 4 → leucotrienos de la serie 5). Por ejemplo, las prostaglandinas de la serie 2 derivadas de los n6-FA son proinflamatorias en comparación con las prostaglandinas de la serie 3 de los n3-FA; los tromboxanos de la serie 2 obtenidos de los n6-FA son provasoconstrictores/procoagulantes en comparación con los tromboxanos de la serie 3 obtenidos de los n3-FA; y los leucotrienos de la serie 4 derivados de los n6-FA producen una inmunorespuesta excesiva en comparación con los leucotrienos de la serie 5 derivados de los n3-FA.

Los hallazgos recientes con respecto a los mediadores químicos (por ejemplo, resolvinas y protectinas) generados a partir de los n3-FA muestran que los beneficios clínicos con respecto a los procesos inflamatorios pueden extenderse más allá del efecto inicial. Además, estos mediadores pueden estar implicados activamente en la reducción del grado del estrés oxidativo así como en la facilitación de la

eliminación de los desechos en las áreas afectadas y en la reducción del daño colateral a los tejidos circundantes causado por una respuesta inflamatoria sistémica excesiva que se presenta a partir de varias causas fisiológicas de la lesión tisular (por ejemplo, infección, trauma, cirugía, etcétera). El estrés oxidativo, inflamación, estímulo de la inmunorespuesta y la isquemia pueden ser factores etiológicos significativos implicados en las causas farmacológicas del daño inducido por el fármaco a los órganos vitales, y el suministro de los n3-FA parenterales al principio de la terapia de medicación puede reducir sustancialmente estos efectos adversos del fármaco, así como reducir o eliminar la morbilidad adjunta y la mortalidad posible.

En otra realización ejemplar, el vehículo farmacológico terapéutico que contiene n3-FA se puede utilizar en combinación con un fármaco prescrito previsto para la administración intravenosa. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención está en forma de emulsión oleosa/acuosa.

La tabla 1 proporciona un intervalo amplio de relaciones ejemplares del aceite y agua en las composiciones ejemplares, junto con el consumo correspondiente de los n3-FA bioactivos de una mezcla intravenosa del fármaco de 50 ml, según se usó comúnmente en el entorno clínico. Por ejemplo, la relación del aceite al agua de la composición puede ser de aproximadamente 0,1 a 99,9 a 20,0 a 80,0. La relación del aceite al agua puede depender de, por ejemplo, el contenido de n3-FA de la fase oleosa, particularmente por lo menos un fármaco y un aceite de origen marino empleados, y el tratamiento particular.

De acuerdo con otra realización ejemplar, las terapias intravenosas pueden proporcionar una biodisponibilidad creciente (por ejemplo, de aproximadamente 100% de la dosis administrada) en comparación con las otras rutas de administración (por ejemplo, oral, tópica, intramuscular, subcutánea, supositorio, etcétera) debido a las alteraciones en la absorción y/o en el metabolismo de los fármacos no administrados directamente en la circulación sistémica. Así pues, la administración intravenosa del vehículo terapéutico del fármaco puede aumentar la velocidad de incorporación de los n3-FA en la membrana citoplasmática (por ejemplo, algunas horas después de la infusión) y acelera en gran medida el inicio de los efectos beneficiosos de los n3-FA en comparación con la ruta de administración oral o enteral que puede incluir comúnmente días o semanas del pretratamiento con los n3-FA individuales antes de que la terapia farmacológica pueda comenzar. Por ejemplo, en un proceso convencional, cuando el aceite de pescado se usó como vehículo a través del lavado gástrico en un modelo animal de la nefrotoxicidad experimental, un período de pretratamiento de 14 días fue necesario para alcanzar las suficientes concentraciones en la membrana citoplasmática para atenuar el daño renal (Referencia [9]). En un proceso convencional, en las condiciones donde las cápsulas orales de aceite de pescado se han administrado como terapia, por ejemplo, en los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad cardiovascular, los beneficios clínicos no fueron evidentes hasta varios meses después de la complementación (Referencia [31]). Por lo tanto, la biodisponibilidad, y la incorporación rápida y acertada de los n3-FA en la membrana citoplasmática, son importantes para lograr la reducción de los efectos adversos del fármaco al usar las emulsiones inyectables que contienen n3-FA como un vehículo terapéutico del fármaco.

Otra realización ejemplar se dirige a los fármacos candidatos prescritos intravenosamente, para los cuales su uso se puede asociar con los efectos nocivos significativos a los órganos vitales, que incluyen los mecanismos de toxicidad que implican el estrés oxidativo, la inflamación, el estímulo inmunológico, y la lesión isquémica a los tejidos orgánicos (Referencia [10]). En virtud de la administración de tales fármacos intravenosos, la alta biodisponibilidad generada en los mismos puede aumentar el potencial tóxico de estos agentes farmacológicos. Los órganos vitales del cuerpo humano pueden incluir el cerebro, el corazón, los pulmones, el hígado y los riñones. Por ejemplo, se sabe que el cerebro está en un ambiente rico en lípidos, que contiene las células y fibras nerviosas protegidas por un tejido que contiene lípidos, conocido como mielina que forma una envoltura protectora alrededor de las estructuras neuronales. Un riesgo de lesión se plantea con los fármacos muy lipofílicos, como por ejemplo, el agente antiarrítmico, amiodarona, un análogo estructural de la hormona tiroidea, que puede acumularse en estos tejidos lipídicos, destruyendo la envoltura de mielina e interrumpiendo la conducción nerviosa. Estos efectos neurotóxicos pueden causar la neuropatía periférica.

Otros fármacos que actúan en el sistema nervioso central, como por ejemplo, levodopa, usada en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, pueden beneficiarse de los n3-FA. El uso a largo plazo de la levodopa se ha asociado con las complicaciones en la función motriz (movimientos involuntarios) que se han vinculado con las altas concentraciones de ácido araquidónico en el cerebro. El suministro de los n3-FA puede competir con el n6-FA, ácido araquidónico, y son el sustrato preferido para los ácidos grasos importantes en el metabolismo humano. Por lo tanto, la reducción de las concentraciones de n6-FA puede ser beneficiosa para los pacientes con la enfermedad de Parkinson para reducir los efectos nocivos de la levodopa (Referencia [11]). En otro ejemplo, el fármaco anticáncer doxorubicina, un antibiótico de antraciclina, puede causar la cardiotoxicidad aguda o crónica debido al estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno que inducen el daño a los tejidos del corazón. En los animales de laboratorio, el pretratamiento con las dietas enriquecidas con n3-FA durante por lo menos 3 semanas, se ha sugerido para mejorar el índice terapéutico de los antineoplásicos de antraciclina (Referencia [12]).

En otro ejemplo, el fármaco antitumoral, bleomicina, un glicopéptido básico, puede inducir una carga oxidativa en los tejidos pulmonares, que contienen bajos niveles de la enzima inactivadora del fármaco, hidrolasa de bleomicina. Los niveles cada vez mayores de bleomicina en el tejido pulmonar pueden causar una liberación de citosinas, por ejemplo, el factor de necrosis tumoral, y pueden también dar lugar a la interacción con el hierro y con el oxígeno molecular, que puede a su vez causar la producción peligrosa de los radicales libres. En los cultivos de las células endoteliales pulmonares expuestos a la amidarona, el pretratamiento con los n3-FA demostró la protección contra la toxicidad (Referencia [13]). En otro ejemplo, el anticonvulsivo, ácido valproico, un ácido carboxílico con cadenas ramificadas, puede producir la esteatosis hepática, o el "hígado graso", que conduce a la enfermedad hepática significativa. En un modelo animal de la lesión hepática necroinflamatoria, el pretratamiento con los n3-FA redujo el daño oxidativo y mostró los efectos protectores (Referencia [14]). En otros ejemplos más que implican los animales pretratados con los n3-FA, varios antibióticos populares, como la gentamicina (Referencia [15]), y los agentes inmunosupresores, como la ciclosporina (Referencia [16]) mostraron causar menos daño renal. Otros fármacos candidatos, que pueden causar el daño renal, por ejemplo, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, que incluyen el ketorolaco y la indometacina, así como los agentes de radiocontraste iónico, también pueden beneficiarse de la inclusión de los n3-FA en las emulsiones intravenosas que contienen dichos fármacos o agentes.

En las realizaciones ejemplares, la coadministración en lugar del pretratamiento con los n3-FA específicos, a alta concentración, y en suficiente dosis intravenosa, al usar, por ejemplo, los aceites de origen marino que contienen el ácido omega-3 como el vehículo terapéutico del fármaco, puede mejorar en gran medida el perfil de seguridad de los fármacos parenteralmente administrados que actualmente ejercen los efectos nocivos sobre los órganos vitales. El pretratamiento con los n3-FA antes de la terapia farmacológica no es comúnmente una opción razonable para los pacientes gravemente enfermos que requieren la terapia farmacológica, para quienes la acción rápida puede ser importante. Por lo tanto, en tales casos, el suministro de los n3-FA a través de la administración oral o enteral no es comúnmente viable o práctica. Esta ventaja es especialmente importante en caso de que tales fármacos posean un índice terapéutico reducido (por ejemplo, una relación bajo de la dosis promedio mortal a la dosis promedio deseable). El índice terapéutico se refiere a la relación de la dosis requerida para producir un efecto tóxico y de la dosis necesaria para producir la respuesta terapéutica deseada, y es una indicación relativa de la potencia y de la seguridad del fármaco. Por ejemplo, por lo menos un fármaco que tiene un índice terapéutico reducido puede exhibir un traslapeo significativo entre la dosis efectiva y la dosis tóxica.

Un ejemplo de un fármaco que tiene un índice terapéutico reducido es el aminoglucósido, gentamicina, que es un antibiótico parenteral de amplio espectro contra las bacterias gram-negativas aerobias. Un intervalo terapéutico ejemplar en el plasma es de entre 4 a 10 µg/ml, pero la toxicidad en los riñones se produce cuando el nivel mínimo sanguíneo (el nivel sanguíneo antes de la siguiente dosis) está por encima de 2 µg/ml. Tal fármaco ejemplar tiene un intervalo terapéutico reducido y la toxicidad en los riñones se asocia con la excreción deteriorada y con la acumulación de fármaco.

Otro ejemplo de un fármaco que tiene un índice terapéutico reducido es el antibiótico antihongos anfotericina B que puede tener un alto nivel de toxicidad renal, y que se presenta en el intervalo de dosis terapéutica. Los ejemplos adicionales de los fármacos que tienen un índice terapéutico reducido incluyen la ciclosporina, ketorolaco, cisplatino, fármaco anticáncer de antraciclina doxorubicina. En el caso de la doxorubicina, una dosis acumulativa de > 550 mg/m² se puede asociar con la cardiomiopatía. En una modalidad ejemplar, el uso de los n3-FA como un vehículo terapéutico del fármaco con estos fármacos que tienen un índice terapéutico reducido, puede atenuar las respuestas tóxicas en los órganos vitales.

La tabla 2 representa los ejemplos de los fármacos/categorías posibles que se pueden asociar con la lesión a los órganos vitales. Otros fármacos/categorías se pueden incluir donde, por ejemplo, la coadministración de los n3-FA concentrados puede aumentar los efectos de la terapia farmacológica primaria. De acuerdo con una modalidad preferida de la composición farmacéutica, por lo menos un fármaco es un material que daña un órgano vital cuando el material no se administra simultáneamente con por lo menos un ácido graso omega-3, por ejemplo, el triglicérido de ácido graso omega-3 y/o el éster de ácido graso omega-3, como el etil-éster de ácido graso omega-3.

Los ejemplos en la tabla 2 no son necesariamente limitantes, sino más bien son los ejemplos de una gama amplia de combinaciones y permutaciones posibles.

Una realización ejemplar puede emplear, por ejemplo, un intervalo de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg, así como las combinaciones de los n3-FA diseñadas para acompañar un fármaco prescrito en una formulación intravenosa propuesta. La tabla 3 proporciona los ejemplos de las dosis (en gramos de n3-FA) a través del intervalo de dosis mencionado anteriormente para los pacientes adultos que pesan entre 40 y 100 kg. Las incorporaciones en la tabla 3 se pueden aplicar a los pesos más bajos, por ejemplo para niños y pacientes pediátricos, en el caso pertinente. Los ejemplos en la tabla 3 no son necesariamente limitantes, sino más bien son los ejemplos de una gama amplia de combinaciones y permutaciones posibles.

De acuerdo con un aspecto ejemplar, una fuente de los n3-FA puede ser natural, semisintética, sintética, o una combinación de las mismas. Por ejemplo, una fuente natural de los n3-FA puede incluir los triglicéridos de aceite de pescado. Una fuente derivada semisintéticamente de los n3-FA puede incluir, por ejemplo, los n3-FA unidos a los triglicéridos neutros, el etanol al igual que los etil-ésteres, o a una combinación de los mismos. La fuente de los n3-FA puede ser natural, como a partir de los triglicéridos de aceite de origen marino, pero entonces se pueden enriquecer sintéticamente. Las fuentes de los n3-FA pueden ser de una mezcla de los productos naturales y derivados sintéticamente.

Por ejemplo, se puede usar un aceite que se deriva del aceite de pescado el cual contiene los n3-FA a una concentración más alta que la que se presenta en las fuentes naturales.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende los triglicéridos de ácido graso omega-3 y los triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés). Preferiblemente, la composición farmacéutica para la administración parenteral, preferiblemente intravenosa, es una emulsión que comprende el 10 a 40% en peso de MCT, de acuerdo con la cantidad total del componente oleoso en la emulsión.

Preferiblemente, el triglicérido de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés) [el triglicérido obtenido a partir de la esterificación de la glicerina con los ácidos grasos de cadena media]; comprende más del 50%, más preferiblemente más del 80% y especialmente por lo menos 95% de los ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono, de acuerdo con en la cantidad total de ácidos grasos esterificados en el MCT. Además, la composición de la fracción de ácido graso del MCT puede comprender (de acuerdo con la cantidad total de ácidos grasos esterificados en el MCT):

- ácido caproico, preferiblemente a un valor máximo de 2,0%; y/o
- ácido caprílico, preferiblemente que oscila de 50,0 a 80,0%; y/o
- ácido cáprico, preferiblemente que oscila de 20,0 a 50,0%; y/o
- ácido láurico, preferiblemente hasta un valor máximo de 3,0% y/o
- ácido mirístico, preferiblemente hasta un valor máximo de 1,0%.

El aceite puede incluir opcionalmente los ácidos grasos de cadena media de los triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), que pueden ser los ácidos grasos saturados de cadena media. El aceite puede incluir opcionalmente los n6-FA como por ejemplo, de un aceite vegetal. En una modalidad, la composición como una emulsión puede ser estable, tiene la eliminación metabólica normal, y/o es bien tolerada por los pacientes. Por ejemplo, la emulsión puede ser una emulsión oleosa/acuosa (o/w, por sus siglas en inglés).

Un aceite ejemplar se deriva del pescado, y puede ser rico en los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados y bioactivos. El componente oleoso de la emulsión puede contener los triglicéridos de aceite de pescado, por ejemplo, los triglicéridos de ácido omega-3. Los triglicéridos de aceite de pescado, pueden estar presentes de aproximadamente 60% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 70% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de acuerdo con el peso total del componente oleoso de la emulsión. Por ejemplo, al emplear los intervalos ejemplares de los triglicéridos de aceite de pescado, se puede aumentar la cantidad de los ácidos grasos omega-3 esterificados suministrados a un cuerpo humano. Por ejemplo, el Solicitante ha reconocido la importancia clínica del consumo absoluto de los ácidos grasos omega-3, y ha descubierto que tal consumo absoluto de los ácidos grasos omega-3 se puede aumentar al emplear, por ejemplo, los intervalos ejemplares de los triglicéridos de aceite de pescado. Por ejemplo, los Solicitantes han reconocido que en por lo menos algunas aplicaciones, por ejemplo, las aplicaciones de salud cardiovascular, el consumo absoluto de los ácidos grasos omega-3 puede ser un indicador más exacto de la eficacia total que la relación de los ácidos grasos omega-3 a los ácidos grasos omega-6.

Pueden ser compuestos de 20 a 22 átomos de carbono y pueden contener 3 o más enlaces dobles ubicados en la tercera posición del extremo metílico de la molécula de ácido graso de cadena larga (LCFA, por sus siglas en inglés). La fórmula estándar para varios ácidos grasos (FA, por sus siglas en inglés) incluye: 1) la cantidad de átomos de carbono, seguida por, 2) la cantidad de enlaces dobles, y por último 3) la posición del enlace doble con relación a la posición de metilo (o "n3" en el caso del LCFA del aceite de pescado). Particularmente, el aceite de origen marino se puede enriquecer en gran medida con dos n3-FA importantes, es decir, ácido eicosapentaenoico, o EPA (20:5n3), y ácido docosahexaenoico, o DHA (22:5n3). El aceite de origen marino puede contener pocas cantidades de otros n3-FA, como ácido docosapentaenoico, o DPA (22:6n3). El componente de aceite de pescado de la emulsión lipídica parenteral o/w puede representar los aceites de una mezcla de las familias de pescado graso, por ejemplo de las siguientes especies: Engraulidae (por ejemplo, anchoas), Carangidae (por ejemplo, caballa), Clupeidae (por ejemplo, arenque), Osmeridae (por ejemplo, eperlano), Salmonidae (por ejemplo, salmón) y Scombridae (atún).

En la Farmacopea Europea (EP, por sus siglas en inglés), hay dos monografías (es decir, EP 1352 titulada “Triglicéridos de Ácido Omega-3”, y, EP 1912 titulada “Aceite de Pescado, Rico en Ácidos Omega-3”) que pertenecen al aceite de pescado que es aceptable para el uso en las emulsiones parenterales (EP 1352, EP 1912, 2008). La monografía EP 1352 es sustancialmente diferente de EP 1912 en cuanto a que la composición y los requisitos para los n3-FA bioactivo en EP 1352 son mucho más altos que en EP 1912 (EP 1352: EPA + DHA \geq 45%; total de n3-FA \geq 60% contra EP 1912: EPA: \geq 13%; DHA \geq 9%; total de n3-FA \geq 28%). Los niveles de los n3-FA en EP 1912 son constantes con aquellos encontrados en la naturaleza. A través de la comparación, en EP 1352, las concentraciones de n3-FA son sustancialmente más altas y se pueden obtener por un proceso de enriquecimiento como la destilación molecular, por lo cual se eliminan ciertos ácidos grasos indeseables que están presentes, por ejemplo, el ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. Al realizar lo anterior, las concentraciones de todos los FA presentes, y particularmente los n3-FA, son proporcionalmente elevadas (Referencia [32]). En una modalidad ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir los ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. En una modalidad ejemplar, los triglicéridos de aceite de pescado pueden incluir una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado. Por ejemplo, los ácidos grasos y los ácidos grasos omega-3 (como por ejemplo, EPA y DHA) discutidos en la presente se refieren a las partes constituyentes de tales ácidos en un triglicérido de aceite de pescado, de acuerdo con EP 1352. Por ejemplo, los ácidos grasos y los ácidos grasos omega-3 (como por ejemplo, EPA y DHA) discutidos anteriormente pueden estar en su forma esterificada cuando están presentes en los triglicéridos de aceite de pescado.

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un componente de ácido graso omega-3 que comprende el ácido eicosapentaenoico en una cantidad de 30% o mayor, el ácido docosahexaenoico en una cantidad de 30% o menos, y el ácido docosapentaenoico en una cantidad de aproximadamente 40% o menos, de acuerdo con el peso del contenido total de ácido graso omega-3.

Los triglicéridos de aceite de pescado pueden contener por lo menos un n6-FA, por ejemplo, una pluralidad de n6-FA. Por lo menos un n6-FA puede incluir, por ejemplo, el ácido araquidónico o AA (20:4n6), ácido linoleico o LA (18:2n6), ácido alfa linolénico o ALA (18:3n3) o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el contenido total de por lo menos un n6-FA puede ser de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0%, o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 0,9%, o de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 0,8%, o de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 0,7%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 0,6%, de acuerdo con el peso del componente oleoso de la emulsión.

Un segundo componente ejemplar del componente oleoso de la emulsión puede incluir por lo menos un triglicérido de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), por ejemplo, una pluralidad de los MCT. Por ejemplo, por lo menos un MCT puede estar presente de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de acuerdo con el peso total del componente oleoso de la emulsión. Por ejemplo, al emplear los intervalos ejemplares de MCT, se puede aumentar la cantidad de los ácidos grasos esterificados omega-3 suministrada a un cuerpo humano. Por ejemplo, al emplear los intervalos ejemplares de MCT, se puede aumentar la cantidad de los ácidos grasos esterificados omega-3 que se suministra a un cuerpo humano con el uso de una cantidad relativamente más pequeña de MCT, que aún alcanza la eliminación metabólica beneficiosa y las características de estabilidad fisicoquímica de la emulsión.

Por ejemplo, por lo menos un MCT puede incluir un ácido graso de cadena media saturado, por ejemplo, una pluralidad de los ácidos grasos saturados de cadena media. En una realización ejemplar, el MCT es un triglicérido de un ácido graso que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. El MCT se puede derivar de una planta como un vegetal, por ejemplo, de una pluralidad de plantas. El MCT puede contener ácido caprílico (por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 50% a aproximadamente 80% en peso del MCT), un FA saturado de 8 átomos de carbono (8:0). El MCT puede contener ácido cáprico (por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% en peso del MCT), un FA saturado de 10 átomos de carbono (10:0). Por ejemplo, los triglicéridos de cadena media pueden contener los triglicéridos de ácido caprílico y de ácido cáprico, en una cantidad de por lo menos 90% en peso de los triglicéridos de cadena media. La descripción del MCT para el uso en esta descripción puede, por ejemplo, cumplir los requisitos de la monografía EP 0868, titulada “Triglicéridos de Cadena Media” (Triglicéridos saturados de cadena media) (EP 0868, 2008).

La determinación del contenido de los ácidos grasos omega-3 se puede realizar según se describió en la Farmacopea Europea “Aceite de pescado rico en ácidos omega-3”. El contenido de los n3-FA puede ser de cualquier n3-FA individual, o de cualquier combinación de los mismos. En una modalidad ejemplar, la composición puede contener los EPA, DHA, DPA o una combinación de los mismos, por ejemplo, cada uno de EPA, DHA y DPA. La dosificación individual, por ejemplo, la dosificación diaria total, del ácido eicosapentaenoico puede variar de 0 a 300 mg/kg de la formulación, por ejemplo, de 50 a 250 mg/kg, por ejemplo, de 100 a 200 mg/kg, de acuerdo con el peso corporal. La dosificación individual, por ejemplo, la

5 dosificación diaria total, del ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés) puede variar de 0 a 300 mg/kg de la formulación, por ejemplo, de 50 a 250 mg/kg, por ejemplo, de 100 a 200 mg/kg, de acuerdo con el peso corporal. La dosificación individual, por ejemplo, la dosificación diaria total, del ácido docosapentaenoico (DPA, por sus siglas en inglés) puede variar de 0 a 300 mg/kg de la formulación, por ejemplo, de 50 a 250 mg/kg, por ejemplo, de 100 a 200 mg/kg, de acuerdo con el peso corporal. Por ejemplo, EPA, DHA y/o DPA pueden estar presentes en las cantidades que sean eficaces para atenuar el daño a por lo menos un órgano vital que sería causado de otra manera debido a por lo menos un fármaco.

10 Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención es para el uso en el tratamiento a través de la administración parenteral diaria del ácido graso omega-3 en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

15 La dosificación individual de los n3-FA puede ser de cualquier n3-FA individual, o de cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, que contenga EPA, DHA y DPA). En una modalidad ejemplar, la dosificación diaria total individual de los n3-FA puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 200 mg/kg, de acuerdo con el peso corporal.

20 En otra realización ejemplar, varias combinaciones de los n3-FA bioactivos pueden estar presentes, con algunos vehículos terapéuticos del fármaco que contienen los porcentajes específicos de los n3-FA seleccionados. En este sentido, la tabla 4 proporciona una muestra de las combinaciones posibles de los n3-FA que actúan como vehículo terapéutico del fármaco. Por ejemplo, el EPA puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 100%, por ejemplo, de aproximadamente 30% a aproximadamente 100%, de acuerdo con el peso del contenido total de n3-FA. Por ejemplo, el DHA puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 100%, por ejemplo, de aproximadamente 0% a aproximadamente 30%, de acuerdo con el peso del contenido total de n3-FA. Por ejemplo, el DPA puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 100%, por ejemplo, de aproximadamente 0% a aproximadamente 40%, de acuerdo con el peso del contenido total de n3-FA. Los ejemplos en la tabla 4 no son necesariamente limitantes, sino más bien son los ejemplos de una gama amplia de combinaciones y de permutaciones posibles.

30 Es posible en algunos casos que un fármaco prescrito específico, dentro del dominio de una dosis terapéutica definida, se beneficie o requiera una dosis y/o una combinación específicas de los n3-FA adaptados o modificados para maximizar los efectos de atenuación de toxicidad de los n3-FA. Ciertos fármacos prescritos dentro de una categoría de los agentes farmacológicos pueden beneficiarse de una combinación particular de los n3-FA, o es posible que tal vehículo pueda aplicarse a una gama amplia de fármacos y de categorías, de acuerdo con una modalidad ejemplar. La tabla 5 proporciona un ejemplo de un vehículo terapéutico del fármaco en varias infusiones de volumen pequeño, y de las cantidades de los n3-FA que un paciente puede recibir en un período de 24 horas. Los ejemplos en la tabla 5 no son necesariamente limitantes, sino más bien son los ejemplos de una gama amplia de combinaciones y de permutaciones posibles.

40 La concentración del fármaco en la composición y la dosificación del fármaco, por ejemplo, la dosificación diaria total, pueden depender de varios factores como, por ejemplo, la formulación de n3-FA, el fármaco y la afección específica que está tratándose.

45 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende el fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,005% en peso a aproximadamente 1,5% en peso, de acuerdo con el peso de la composición.

50 Por ejemplo, por lo menos un fármaco puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1,5%, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, de acuerdo con el peso de la composición.

55 Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa en el tratamiento a través de la administración parenteral diaria de un fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal.

60 La dosificación del fármaco puede estar en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg/kg, de acuerdo con el peso de la composición. Por ejemplo, el volumen intravenoso de una dosificación de la composición puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 ml/dosis para los adultos, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ml/dosis para los niños.

65 Como otra realización ejemplar, el fármaco prescrito puede estar presente ya sea en la fracción oleosa o en la fracción acuosa de una emulsión oleosa/acuosa inyectable que contiene n3-FA, dependiendo de las características fisicoquímicas del fármaco. Por ejemplo, las composiciones y los métodos ejemplares hacen posible que el fármaco esté completamente presente en la fracción oleosa, completamente presente en la

fracción acuosa, o presente en las fracciones oleosa y acuosa. Por ejemplo, este método puede ser opuesto a la práctica actual en la industria farmacéutica, por ejemplo, al usar las emulsiones oleosas/acuosas inyectables como vehículo farmacéutico del fármaco para administrar con seguridad los fármacos insolubles en agua a través de la ruta de administración intravenosa (Driscoll et al., 2009).

5 Por ejemplo, el agente anestésico/sedante insoluble en agua propofol, que reside en la fase oleosa rica en omega-6 de una emulsión oleosa/acuosas inyectable, es un ejemplo de la práctica convencional usada en las aplicaciones del vehículo de fármaco por los farmacéuticos formuladores. En cambio, en una realización
10 ejemplar, el aceite que contiene el ácido graso omega-3 puede funcionar como un nuevo componente terapéutico, en comparación con simplemente un componente farmacéutico (por ejemplo, solamente el portador). Por lo tanto, su uso no se limita a un grupo particular de fármacos de acuerdo con sus coeficientes inherentes de solubilidad y de distribución con respecto a la fase particular (por ejemplo, oleosa o acuosa) de la emulsión. En una modalidad ejemplar, el aceite que contiene el ácido graso omega-3 puede servir para los propósitos duales, por ejemplo, como tanto un vehículo farmacéutico como un terapéutico del fármaco para
15 los agentes farmacológicos seleccionados.

Como otra realización ejemplar, los n3-FA en una formulación específica pueden aumentar las acciones farmacológicas del fármaco prescrito primario y mejorar la respuesta terapéutica a la terapia farmacológica. Estos efectos pueden producirse a partir de los efectos farmacológicos aditivos que tanto complementan las acciones previstas del fármaco primario como también mejoran y/o aceleran las propiedades de alteración de membrana (por ejemplo, reparación y sensibilización) de los n3-FA. En el primer caso, por ejemplo, los efectos clínicos de un diurético como el "diurético continuo de alta eficacia", furosemida, cuyas acciones farmacológicas implican la síntesis mejorada de las prostaglandinas vasodilatadoras que aumentan el flujo sanguíneo en los riñones, se pueden aumentar por las acciones de los n3-FA que forman el vasoconstrictor menor, tromboxano de la serie A3.

Lo anterior puede ser de importancia clínica particular en los pacientes gravemente enfermos que están sobrecargados con líquidos y que son resistentes a la terapia diurética convencional. En otro ejemplo, los n3-FA pueden poseer las propiedades analgésicas que pueden complementar las acciones de los fármacos usados en el control del dolor (Referencia [18]). En el segundo caso, por ejemplo, se ha sugerido que los n3-FA pueden mejorar la respuesta a la quimioterapia de varios cánceres con la citotoxicidad mejorada de los fármacos anticáncer y al reducir el estrés oxidativo en los modelos animales y de cultivo celular (Referencias [19] a [27]) y humanos (Referencias [28] a [30]). En una modalidad ejemplar, un beneficio adicional de usar los n3-FA como un vehículo terapéutico del fármaco puede ser una mejora de los resultados clínicos al aumentar la respuesta a la terapia del fármaco primario.

De acuerdo con un aspecto la composición farmacéutica comprende:

- 40 a) un componente de ácido graso omega-3 seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos de ácido graso omega-3 y/o en el etil-éster de ácido graso omega-3; y
b) por lo menos un fármaco para el uso en el tratamiento o profilaxis de los efectos secundarios tóxicos de dicho fármaco.

Además, la composición farmacéutica de la invención se puede usar en la atenuación de los efectos de la toxicidad del fármaco. Los efectos de la toxicidad se seleccionan preferiblemente del grupo seleccionado de estrés oxidativo, inflamación, inmunorespuesta adversa, isquemia y los daños a órganos vitales como el riñón, cerebro, corazón, hígado y pulmón, preferiblemente los efectos adversos del fármaco se seleccionan del grupo que consiste en el estrés oxidativo, inflamación, estímulo inmunológico, isquemia de por lo menos un órgano vital, y una combinación de los mismos.

Debido a la complejidad de las diversas acciones de los n3-FA que pueden reducir la inflamación, estrés oxidativo, modulación inmunológica y la lesión isquémica, y a las acciones farmacológicas relacionadas que son la base de los mecanismos de lesión causada por el fármaco a los órganos vitales, hay numerosos aspectos ejemplares únicos de esta descripción. Las interacciones especiales entre los n3-FA y los fármacos asociados al daño a los órganos vitales pueden permitir alcanzar estos beneficios desde el inicio de la terapia farmacológica a través del suministro intravenoso del vehículo terapéutico del fármaco. Es decir, en una modalidad ejemplar, la biodisponibilidad casi completa de la ruta de administración intravenosa puede permitir que la incorporación rápida de los n3-FA en la membrana citoplasmática ejerza la atenuación de los efectos tóxicos de los fármacos seleccionados.

En una realización ejemplar, tener la opción de proporcionar los n3-FA a altas concentraciones muy por encima de los niveles encontrados en las fuentes naturales de origen marino, al usar los métodos semisintéticos de enriquecimiento a través de la unión a las moléculas del triglicérido o del éster, puede mejorar adicionalmente su incorporación eficiente en la membrana citoplasmática. Por ejemplo, una composición descrita en el Número de Solicitud Norteamericana Copendiente 12/382,196 presentado el 11 de marzo de 2009, y en el Número de Solicitud Internacional PCT/US2010/000723 presentado el 11 de marzo de

2010, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia, se puede emplear en las actuales composiciones y métodos. Esta ventaja ejemplar puede ser particularmente beneficiosa, debido a que muchos fármacos intravenosos se proporcionan en múltiples dosis durante 24 horas a través de dosificaciones parenterales de volumen pequeño (por ejemplo, ≤ 100 ml). Por lo tanto, en ciertos casos, al usar las fuentes completamente naturales de aceite de pescado, que da como promedio aproximadamente 30% de los n3-FA en el perfil total del ácido graso, puede beneficiarse o requerir de volúmenes más altos de emulsión lipídica por día, que no puede tolerarse (por ejemplo, que induce la hipertrigliceridemia). También, el uso de tal aceite de pescado natural de concentración relativamente baja de n3-FA, puede no ser capaz de suministrar razonablemente y con seguridad las dosis eficaces de n3-FA como un vehículo terapéutico del fármaco a los límites superiores indicados en esta descripción (por ejemplo, hasta 300 mg/kg). El uso de los aspectos ejemplares puede evitar las preocupaciones asociadas con el pretratamiento con los n3-FA cuando se aplican otras rutas de administración (por ejemplo, oral o enteral).

En una realización preferida la composición farmacéutica es una emulsión donde la emulsión comprende un componente oleoso y un componente acuoso, el componente oleoso comprende los triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% de acuerdo con el peso del componente oleoso; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden los ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y, por lo menos un triglicérido de cadena media, donde una cantidad total de por lo menos un triglicérido de cadena media es de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de acuerdo con el peso del componente oleoso.

En un aspecto ejemplar, la composición empleada en el método puede ser una emulsión que comprende: un componente oleoso y un componente acuoso, el componente oleoso comprende: los triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% de acuerdo con el peso del componente oleoso; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden los ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y, por lo menos un triglicérido de cadena media, donde una cantidad total de por lo menos un triglicérido de cadena media es de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de acuerdo con el peso del componente del aceite.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la composición empleada en el método puede ser una emulsión que comprende: un componente oleoso y un componente acuoso, el componente oleoso comprende: los triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de más del 50% a aproximadamente 90% de acuerdo con el peso del componente oleoso de la emulsión; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden los ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y un triglicérido de cadena media.

De acuerdo con otro aspecto ejemplar, la composición empleada en el método puede ser una emulsión que comprende: un componente oleoso y un componente acuoso, el componente oleoso comprende: los triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente 31% a aproximadamente 90% de acuerdo con el peso del componente oleoso de la emulsión; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden los ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de los ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y un triglicérido de cadena media; donde la emulsión es una emulsión oleosa/acuosa, y donde la concentración del componente oleoso en la emulsión es de 5 g/100 ml a menos de 20 g/100 ml, o la concentración del componente oleoso en la emulsión es mayor de 20 g/100 ml a 30 g/100 ml.

En una realización ejemplar, los n3-FA pueden, por ejemplo, ejercer sus efectos beneficiosos al modificar los mecanismos comunes de la lesión tisular que se basan en la toxicidad en los órganos vitales. Al reducir el potencial tóxico de los fármacos en los órganos vitales, las dosis más altas de ciertos fármacos se pueden suministrar para abordar el problema clínico subyacente, que puede aumentar la eficacia clínica de ciertos regímenes de fármaco de una manera dependiente de la dosis. En los casos seleccionados, los n3-FA pueden mejorar la respuesta terapéutica de los fármacos al aumentar o complementar sus mecanismos de las acciones farmacológicas.

El vehículo terapéutico del fármaco puede ejercer sus efectos de atenuación de toxicidad de los fármacos seleccionados al reducir el estrés oxidativo, al reducir la inflamación, al reducir las inmunorrespuestas

adversas, al reducir la isquemia, o una combinación de los mismos. La composición del vehículo terapéutico que contiene n3-FA se puede adaptar a un fármaco específico, a una dosis específica de un fármaco, a varios fármacos en la misma categoría terapéutica, y/o a varios fármacos que abarcan varias categorías terapéuticas. El vehículo terapéutico del fármaco puede aumentar los efectos farmacológicos beneficiosos del fármaco en la formulación además de la mitigación de su toxicidad. El vehículo terapéutico del fármaco puede aumentar los efectos farmacológicos beneficiosos del fármaco en la formulación que puede reducir la cantidad de fármaco necesaria con una mitigación adicional de su toxicidad. El vehículo terapéutico del fármaco puede mejorar la respuesta terapéutica de la terapia farmacológica y por lo tanto, el resultado clínico a través de sus propiedades reparadoras. El vehículo terapéutico del fármaco se puede utilizar para la administración parenteral de los fármacos como, por ejemplo, una emulsión inyectable oleosa/acuosa para ejercer sus efectos beneficiosos en el inicio de la terapia farmacológica. La adición del fármaco a un vehículo terapéutico del fármaco producido a partir de esta Solicitud puede residir tanto en la fase "dispersa" o en la "interna" como en la fase "continua" o "externa" de una formulación de emulsión.

En una realización ejemplar de un método para administrar parenteralmente la composición, por lo menos un ácido graso omega-3 y por lo menos un fármaco se administran simultáneamente. Por ejemplo, tal administración simultánea se puede lograr en virtud de por lo menos un ácido graso omega-3 y de por lo menos un fármaco que están presentes en la misma composición de emulsión. Cualquier administración parenteral conveniente se puede utilizar que incluye, por ejemplo, la administración intravenosa y/o la administración intrarterial.

En una realización ejemplar, el método no incluye un proceso de pretratamiento para pretratar a la persona con un ácido graso omega-3 antes de la etapa para administrar parenteralmente la composición. Por ejemplo, el proceso de pretratamiento que se excluye de acuerdo con una modalidad ejemplar puede incluir la administración diaria de un ácido graso omega-3. Por ejemplo, el proceso de pretratamiento que se excluye de acuerdo con una modalidad ejemplar es un pretratamiento con un ácido graso omega-3 que se realiza 1 día o más antes de la administración de la composición o, por ejemplo, 3 días o más antes de la administración o, por ejemplo, 7 días o más antes de la administración o, por ejemplo, 14 días o más antes de la administración. Por ejemplo, el proceso de pretratamiento que se excluye de acuerdo con una modalidad ejemplar es un pretratamiento con un ácido graso omega-3 que se realiza 3 a 21 días antes de la administración de la composición o, por ejemplo, 7 a 14 días antes de la administración de la composición.

La composición farmacéutica de la presente invención puede preferiblemente comprender además ingredientes aceptables farmacéuticamente, especialmente los ingredientes que se pueden usar para las composiciones farmacéuticas que se administran intravenosamente. De acuerdo con una realización preferida la composición farmacéutica comprende uno o más emulsores, preferiblemente los fosfolípidos, especialmente la lecitina de huevo.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden adicionalmente glicerina.

Además, la composición de la presente invención puede comprender el oleato de sodio y/o los agentes de ajuste de pH como NaOH o HCl.

Además, la composición farmacéutica puede comprender preferiblemente uno o más antioxidantes, preferiblemente α -tocoferol.

Se ha encontrado que los efectos excelentes se pueden alcanzar para las composiciones farmacéuticas que comprenden los fármacos seleccionados del grupo de antibióticos y NSAID, particularmente donde el fármaco se selecciona de ketorolaco, una sal farmacéutica aceptable del ketorolaco y de la gentamicina y una sal farmacéutica aceptable de gentamicina. Una modalidad preferida de la composición farmacéutica es una emulsión oleosa/acuosa que comprende los triglicéridos de ácido graso omega-3 y los triglicéridos de cadena media y un fármaco seleccionado de ketorolaco y gentamicina y las sales farmacéuticas de los mismos.

Especialmente el farmacéutico es conveniente para el uso en la atenuación de la nefrotoxicidad de un fármaco seleccionado de ketorolaco y gentamicina y las sales farmacéuticas de los mismos.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en una anfotericina, quinolona, agente antineoplásico, amiodarona, diurético continuo, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, indometacina, ketorolaco y una combinación de los mismos.

Debido al efecto excelente de la atenuación de toxicidad de los componentes de ácido graso omega-3, preferiblemente en combinación con MCT, la composición farmacéutica de la invención puede comprender varias clases de fármacos. Los buenos resultados particulares se pueden alcanzar con una composición farmacéutica, donde por lo menos un fármaco se selecciona del grupo que consiste en:

- a) Antibióticos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en aminoglucósidos, anfotericina, cloranfenicol, ketoconazol, macrólidos, quinolonas y tetraciclinas,
- b) Agentes antineoplásicos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en agentes alquilizantes, antimetabolitos, y los complejos de coordinación con platino antimetabólicos,
- c) Agentes antiParkinson, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en levodopa, pramipexol, ropinirol, rotigotina y bromocriptina,
- d) Agentes cardiovasculares, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en adenosina, amiodarona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés) y flecainida,
- e) Diuréticos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en diuréticos continuos, diuréticos ahorradores de potasio y tiazidas,
- f) Agentes inmunosupresores, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato y Tacrolímús,
- g) Psicotrópicos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en haloperidol, inhibidores de monoaminoxidasa, fenotiazinas, inhibidores de reabsorción de serotonina y tioxantinas,
- h) Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, indometacina y ketorolaco; y
- i) Sales y derivados farmacéuticos aceptables de los fármacos a) a h).

De acuerdo con una realización especialmente preferida, la composición farmacéutica comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroideo seleccionado del grupo que consiste en acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco así como las sales y derivados farmacéuticos aceptables de los mismos para el uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, hinchazón, enrojecimiento, fiebre o inflamación, especialmente para el uso en el tratamiento o profilaxis del dolor postoperatorio agudo severo.

Los resultados excelentes se pueden alcanzar a través de una composición farmacéutica que comprende como fármaco el ketorolaco o una sal farmacéuticamente aceptable de ketorolaco, como ketorolaco trometamina, para el uso en el tratamiento o profilaxis del dolor, hinchazón, enrojecimiento o inflamación, especialmente para el uso en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo severo. Dicha composición farmacéutica muestra los efectos mejorados con respecto a una nefrotoxicidad reducida que permite aumentar la dosis que se administrará.

Con la composición farmacéutica de la presente invención, es generalmente posible aumentar la dosis de los fármacos que se administrarán en comparación con la dosis generalmente administrada. Generalmente, el cálculo de la dosis de un fármaco es un equilibrio entre la eficacia del fármaco y los efectos secundarios tóxicos posibles. Debido al efecto de atenuación de toxicidad de la composición farmacéutica de la invención, la dosis de los fármacos se puede aumentar mientras mantiene los bajos efectos de toxicidad. Por lo tanto, los fármacos se pueden administrar en dosis más altas y son más eficaces.

En una realización ejemplar, la composición farmacéutica de la invención se puede utilizar en el tratamiento mediante la administración parenteral diaria de la ketorolaco trometamina en una sola dosis de más de 60 mg, preferiblemente de más de 75 mg; y en dosis múltiples de más de 120 mg/día, preferiblemente de más de 150 mg/día.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende el acetaminofeno para el uso en el tratamiento o profilaxis del dolor y/o de la fiebre.

La dosis de acetaminofeno que se administrará a un paciente se puede aumentar significativamente en comparación con las dosis generalmente administradas. De acuerdo con una modalidad preferida, la composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de los pacientes que pesan ≥ 50 kg a través de la administración parenteral diaria del acetaminofeno en una sola dosis de más de 1000 mg, preferiblemente de más de 1250 mg; y en dosis múltiples de más de 4000 mg/día, preferiblemente de más de 5000 mg/día.

Especialmente, la composición farmacéutica es preferiblemente para el uso en el tratamiento de los pacientes que pesan menos de 50 kg a través de la administración parenteral diaria del acetaminofeno en una sola dosis de más de 15 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de más de 18,75 mg/kg; y en dosis múltiples de más de 75 mg/kg/día, preferiblemente de más de 93,75 mg/kg/día.

De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, la composición farmacéutica comprende la indometacina o una sal farmacéutica aceptable de la indometacina, preferiblemente para el uso en el tratamiento para cerrar un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo en los niños prematuros que pesan entre 500 g y 1750 g, especialmente cuando el tratamiento médico generalmente es ineficaz. Especialmente para el tratamiento de niños, es recomendable un régimen de dosis bien equilibradas pero efectivas. Por lo tanto, en una modalidad preferida, la composición farmacéutica comprende la indometacina o una sal farmacéutica aceptable de indometacina para el uso en el tratamiento de los niños

prematureros que pesan entre 500 g a 1750 g a través de la administración parenteral de tres ciclos intravenosos en intervalos de 12 a 24 horas con la primera dosis de más de 0,2 mg/kg, preferiblemente de más de 0,25 mg/kg y una dosis total de hasta más de entre 0,4 mg/kg y 0,7 mg/kg, preferiblemente de más de entre 0,5 mg/kg y 0,875 mg/kg.

5 Los antibióticos y especialmente los antibióticos de aminoglucósido son especialmente los fármacos preferidos. Hay una demanda enorme para los antibióticos que son muy eficaces, particularmente los antibióticos que son eficaces contra las cepas de bacterias multirresistentes. En la técnica anterior, la dosis de administración y la eficacia de los antibióticos están limitadas debido a los efectos secundarios tóxicos. Sin embargo, la composición farmacéutica preferida de la presente invención que comprende los antibióticos es más eficaz puesto que una dosis más alta se puede administrar debido al efecto de atenuación de toxicidad de la composición. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica comprende un antibiótico de aminoglucósido seleccionado del grupo que consiste en amikacina, gentamicina, tobramicina y las sales farmacéuticas aceptables de las mismas, preferible para el uso en el tratamiento y en la profilaxis de las infecciones.

10 Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende la amikacina o una sal farmacéutica aceptable de amikacina, como sulfato de amikacina, para el uso en el tratamiento y en la profilaxis de las infecciones, especialmente las infecciones con las bacterias gram-negativas multirresistentes a fármacos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* y *Providencia stuartii* o para el uso en el tratamiento o en la profilaxis de las infecciones micobacteriológicas no tuberculares y tuberculosis. En una modalidad ejemplar, la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento a través de la administración parenteral diaria del sulfato de amikacina en una dosis de más de 15 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de más de 20,25 mg/kg de peso corporal.

25 De acuerdo con otra realización preferida la composición farmacéutica comprende como el fármaco a la gentamicina o la sal farmacéutica aceptable de gentamicina, como sulfato de gentamicina, para el uso en el tratamiento o en la profilaxis de las infecciones, especialmente la infección sistémica y del tracto urinario, infecciones peligrosas para la vida, infecciones del pecho, bacteremia, septicemia, infecciones neonatales severas, más especialmente infecciones causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. y *Providencia* spp. Especialmente, la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento a través de la administración parenteral diaria del sulfato de gentamicina en una sola dosis de más de 160 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de más de 224 mg/kg de peso corporal; y en dosis múltiples de más de 5 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de más de 7 mg/kg de peso corporal/día.

35 De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende la tobramicina o sales farmacéuticas aceptables de tobramicina, preferiblemente para el uso en el tratamiento de las infecciones, especialmente de las infecciones del sistema nervioso central que incluyen meningitis, septicemia, e sepsis neonatal o infecciones gastrointestinales que incluyen la peritonitis o las infecciones del tracto urinario como pielonefritis y cistitis o las infecciones de las vías respiratorias inferiores, que incluyen pulmonía, bronconeumonía y bronquitis aguda o las infecciones de la piel, huesos y del tejido blando que incluyen las quemaduras.

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

45 De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende la amiodarona o una sal farmacéutica aceptable de amiodarona, como clorhidrato de amiodarona, preferiblemente para el uso en el tratamiento o en la profilaxis de la arritmia cardíaca o del síndrome de Wolff-Parkinson-White, especialmente de las taquiarritmias seleccionadas del grupo que consiste en las taquicardias supraventriculares, taquicardias nodales, taquicardias ventriculares, palpitación atrial, fibrilación atrial y fibrilación ventricular. Preferiblemente, la composición farmacéutica es para el uso en el tratamiento mediante la administración parenteral diaria del clorhidrato de amiodarona en una dosis durante las primeras 24 horas de más de 1000 mg, preferiblemente de más de 1250 mg; y de más de 720 mg como infusión de mantenimiento durante 24 horas, preferiblemente de más de 900 mg durante 24 horas.

50 De acuerdo con otra realización, la composición farmacéutica de la invención comprende por lo menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en los agentes antineoplásicos para el uso en la reducción de la toxicidad a los órganos vitales.

55 En una realización ejemplar, la composición farmacéutica comprende por lo menos un fármaco que se selecciona del grupo que consiste en los agentes antineoplásicos para el uso en el aumento de la toxicidad contra las células tumorales.

5 Especialmente, se prefiere una composición farmacéutica, donde por lo menos un fármaco se selecciona del grupo que consiste en los agentes antineoplásicos para el uso simultáneo en la reducción de la toxicidad del fármaco y en el aumento de su toxicidad contra las células tumorales, preferiblemente para el uso en el tratamiento del cáncer.

Tabla 1. Ejemplos de varias mezclas de emulsión (relaciones de aceite:agua o O:A) y consumo correspondientes de n3-FA a partir de una dosis de mezcla de fármaco de volumen pequeño

Contenido de n3-FA de la fase oleosa					
Relación de O:A (g de aceite/dosis)	20%	40%	60%	80%	100%
	(g de n3-FA/dosis)				
0,1:99,9 (0,05 g)	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05
0,5:99,5 (0,25 g)	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25
1,0:99,0 (0,50 g)	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50
5,0:95,0 (2,50 g)	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50
10,0:90,0 (5,0 g)	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
15,0:85,0 (7,5 g)	1,50	3,00	4,50	6,00	7,50
20,0:80,0 (10 g)	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00

5 **Tabla 2. Ejemplos de los fármacos/categorías potenciales que afectan a los órganos vitales que pueden beneficiarse de la terapia de atenuación de daño con n3-FA**

1. Antibióticos

- a. aminoglucósidos
- b. anfotericina
- c. cloranfenicol
- d. ketoconazol
- e. macrólidos
- f. quinolonas
- g. tetraciclinas

2. Agentes antineoplásicos

- a. agentes alquilizantes
- b. antimetabolitos
- c. complejos de coordinación con platino antimetabólicos

3. Agentes antiParkinson

- a. levodopa
- b. pramipexol
- c. ropinirol
- d. rotigotina
- e. bromocriptina

4. Agentes cardiovasculares

- a. adenosina
- b. amiodarona
- c. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés)
- d. flecainida

5. Diuréticos

- a. diuréticos continuos
- b. diuréticos ahorradores de potasio
- c. tiazidas

6. Agentes inmunosupresores

- a. azatioprina
- b. ciclosporina
- c. micofenolato
- e. tacrolimús

7. Fármacos antiinflamatorias no esteroideos

- a. acetaminofeno
- b. aspirina
- c. ibuprofeno
- d. indometacina
- e. ketorolaco

8. Psicotrópicos

- a. haloperidol
- b. inhibidores de monoaminoxidasa
- c. fenotiazinas
- d. inhibidores de reabsorción de serotonina
- e. tioxantinas

Tabla 3. Consumo de los n3-FA (g/dosis) que oscila de 1 a 100 mg/kg

Peso de paciente adulto, kg	Intervalo de dosis de n3-FA, mg/kg			
	1	10	50	100
	g de n3-FA/peso corporal			
40	0,04	0,4	2,0	4,0
50	0,05	0,5	2,5	5,0
60	0,06	0,6	3,0	6,0
70	0,07	0,7	3,5	7,0
80	0,08	0,8	4,0	8,0
90	0,09	0,9	4,5	9,0
100	0,10	1,0	5,0	10,0

5 **Tabla 4. Muestra de los n3-FA potenciales e intervalos de dosis (% del perfil de aceite de n3-FA) como vehículos terapéuticos del fármaco**

EPA	DHA	DPA
100	0	0
80	20	0
60	40	0
40	60	0
20	80	0
0	100	0
0	80	20
0	60	40
0	40	60
0	20	80
0	0	100
20	0	80
40	0	60
60	0	40
80	0	20
10	80	10
20	60	20
30	40	30
40	30	30
60	20	20
10	10	80
20	20	60
20	40	40
30	30	40

10 **Tabla 5. Infusiones parenterales de volumen pequeño y consumo de n3-FA al usar una emulsión oleosa/acuosa al 10% con 50% de los n3-FA en la fase oleosa**

Infusiones por día

Volumen de infusión	1	2	3	4
	(g de n3-FA)			
1 ml	0,05	0,10	0,15	0,20
5 ml	0,25	0,50	0,75	1,00
10 ml	0,50	1,00	1,50	2,00
25 ml	1,25	2,50	3,75	5,00
50 ml	2,50	5,00	7,50	10,00

Estudio de citotoxicidad:**I. Líneas celulares y condiciones de cultivo**

Los experimentos *in vitro* se realizaron al usar las células mesangiales transformadas por SV 40 de ratón, [SV40 MES 13 (CRL-1927™)]. La línea celular se compró de American Type Culture Collection (ATCC-LGC Standards GmbH, Wesel, Alemania). Las células SV40 MES 13 se cultivaron en medio de crecimiento completo de ATCC: el medio básico para esta línea celular es una mezcla de 3:1 del medio de Eagle modificado por Dulbecco formulado por ATCC [ATCC (DMEM, por sus siglas en inglés)], y medio F12 de Ham (PAA Laboratories GmbH, Colbe, Alemania) con 14 mM de HEPES, complementado con 5% de suero bovino fetal (FBS, por sus siglas en inglés), 100 U/ml de penicilina, 0,1 mg/ml de estreptomina. Bajo estas condiciones de cultivo las SV40 MES 13 conservaron muchas de las características distinguidas de las células mesangiales intraglomerulares. Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humedecida de 5% de CO₂ y 95% de aire; el medio se cambió cada 48 H.

II. Sustancias bajo prueba

Se han preparado las siguientes emulsiones madre:

Tabla 6. Emulsión LO-3 5/5

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ¹	100 g
Triglicérido de ácido graso omega-3 ²	100 g
Lecitina de huevo	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
Alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máximo 0,06 g
Agua	agregar 1000 ml

Tabla 7. Emulsión LO-3 7/3

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ¹	60 g
Triglicérido de ácido graso omega-3 ²	140 g
Lecitina de huevo	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
Alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máximo 0,06 g
Agua	agregar 1000 ml

Tabla 8. Emulsión LO-3 9/1

Componente	Cantidad por 1000 ml
Triglicérido de cadena media ¹	20 g
Triglicérido de ácido graso omega-3 ²	180 g
Lecitina de huevo	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
Alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máximo 0,06 g
Agua	agregar 1000 ml

¹Triglicérido de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés) [triglicérido obtenido a partir de la esterificación de la glicerina con los ácidos grasos de cadena media];

mínimo 95% de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono;

Composición de la fracción de ácido graso:

- ácido caproico: máximo 2,0%
- ácido caprílico: 50,0 a 80,0%,
- ácido cáprico: 20,0 a 50,0%,
- ácido láurico: máximo 3,0% y
- ácido mirístico: máximo 1,0%

²Triglicérido de ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado de acuerdo con la Farmacopea Europea 1352: Mezcla de mono, di- y triésteres de ácidos omega-3 con el glicerol que contiene principalmente los triésteres y obtenido ya sea por la esterificación de los ácidos omega-3 concentrados y purificados con glicerol o por la transesterificación de los etil-ésteres de ácidos omega-3 con glicerol. El origen de los ácidos omega-3 es la grasa natural de las especies de pescados grasos que provienen de las familias como Engraulidae, Carangidae, Clupeidae, Osmeridae, Salmonidae y Scombridae. El contenido:

- suma del contenido de ácidos omega-3 EPA y DHA, expresados como triglicéridos: mínimo 45,0%
- ácidos grasos omega-3 totales, expresados como los triglicéridos: mínimo 60,0%.

Un triglicérido de cadena larga del ácido graso omega-6 que contiene el aceite se representa en la tabla 9.

Tabla 9. Emulsión O-6-LCT

Componente	Cantidad por 1000 ml
Aceite de soya	200 g
Lecitina de huevo	12 g
Glicerina	25 g
Oleato de sodio	0,3 g
Alfa-tocoferol	0,2 g
NaOH	máximo 0,06 g
Agua	agregar 1000 ml

Según se muestra en las figura 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D y 6, las soluciones madre (20%) representadas en las tablas 6 a 9 se han diluido a la concentración especificada en dichas figuras. La concentración mencionada en dichas figuras se refiere a la concentración de la suma de los componentes oleosos, es decir, MCT y el triglicérido de ácido graso omega-3 y aceite de soya, respectivamente, en la composición.

Como un fármaco ejemplar fuera de la lista de los NSAID, se prueba la ketorolaco trometamina. La siguiente formulación se ha usado y se ha probado a varias concentraciones (ver la figura 1 a las figuras 4A-4D):

Inyección de ketorolaco trometamina, USP, I.V./I.M. 30 mg/ml (Hospira, Inc., Lake Forest E.E. U.U.).

Como un fármaco ejemplar fuera de la lista de antibióticos, se prueba el aminoglucósido gentamicina. La siguiente formulación se ha usado y se ha probado a varias concentraciones (ver la figura 5 y figura 6).

Solución de gentamicina, 50 mg/ml, G1397 (Sigma-Aldrich, Saint Louis E.E. U.U.).

Métodos de análisis

En esta parte experimental y en las figuras, el fármaco "ketorolaco trometamina" simplemente será denominado como "ketorolaco".

Determinación de las concentraciones citotóxicas del ketorolaco o gentamicina

2-4 x 10³ células SV40 MES 13 en 100 µl de medio/pozo se sembraron en placas de 96 pozos (BD Falcon™, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Alemania). Después de 48 h, el medio se cambió y diferentes concentraciones de ketorolaco (0,1-1 mM) o gentamicina (0,5-5 mM) se probaron después de tratamientos de 24 h, la citotoxicidad se midió según se describirá posteriormente (ver la "determinación de la citotoxicidad celular"). Como control (= 0% de citotoxicidad), se usaron las células cultivadas con únicamente el medio, sin tratamiento adicional con ketorolaco o gentamicina.

Determinación del efecto de atenuación de citotoxicidad de las emulsiones probadas contra los efectos citotóxicos de ketorolaco o gentamicina

4 x 10³ células SV40 MES 13 se sembraron en 100 µl de medio/pozo en placas de 96 pozos (BD Falcon™, Becton Dickinson GmbH, Heidelberg, Alemania). Después de 48 h, el medio se cambió y se agregaron 50 µl de medio/pozo. Inmediatamente, las emulsiones de prueba (tablas 6 a 9) se disolvieron en el medio y 50 µl/pozo a las concentraciones de 0,005%, 0,01% o 0,02% se habían agregado a las células. Como control negativo, se usaron las células, que recibieron 50 µl de medio sin las emulsiones de prueba. Después de la incubación durante 24 h con las emulsiones de prueba mencionadas anteriormente, las siguientes concentraciones de ketorolaco o gentamicina se agregaron a las células MES 13 que se incubaron adicionalmente durante 24 h: 0,25 mM, 0,5 mM o 1 mM o 0,5 mM, 1 mM, 2,5 mM o 5 mM, respectivamente. Las diferentes concentraciones de ketorolaco o gentamicina se agregaron a las células pretratadas (24 h) con las emulsiones de prueba (efecto protector) o sin el pretratamiento (citotoxicidad de ketorolaco o gentamicina [control]). Los controles adicionales se llevaron a cabo: las células pretratadas con las emulsiones de prueba, no obstante, sin ketorolaco o gentamicina (control del efecto de la emulsión de prueba) así como las células sin el pretratamiento de la emulsión de prueba y sin ketorolaco o gentamicina (= 0% de citotoxicidad).

Determinación de la citotoxicidad celular

La citotoxicidad celular analizada al usar el reactivo PrestoBlue™ (Invitrogen-Life Technologies GmbH, Darmstadt, Alemania). El reactivo PrestoBlue™ es una solución a base de resazurina que funciona como un indicador de la viabilidad celular al usar la energía de reducción de las células vivas para medir cuantitativamente la viabilidad. Cuando se agrega a las células, el reactivo PrestoBlue™ — que contiene un compuesto no fluorescente permeable en la célula — se modifica a través del ambiente de reducción de las células viables, con lo cual llegar a ser muy fluorescente, que se puede detectar al usar las mediciones de la fluorescencia o absorbancia (Referencia [1]). El reactivo PrestoBlue™ es más sensible que alamarBlue®, que es un indicador de reducción-oxidación de la actividad enzimática ampliamente usado en toda la evaluación del organismo (Referencia [2]) y se usa ampliamente en la prueba de evaluación de la viabilidad y de la citotoxicidad (Referencias [2-6]). El reactivo PrestoBlue™ se agregó directamente a las células en el medio de cultivo a una concentración final de 10%. Entonces, las placas se regresaron a la incubadora. 30 min, 1 h, 2 h, 3 h y 4 h después de la adición del reactivo PrestoBlue™, la densidad óptica (OD, por sus siglas en inglés) se midió a 570 nm y 600 nm (como referencia) con un lector de ELISA SUNRISE (Tecan, Salzburg, Austria).

Los resultados se expresan en % de citotoxicidad [$100 - (\text{OD}_{570/600} \text{ de muestras} \times 100 / \text{OD}_{570/600} \text{ del control sin las sustancias})$]. El software SigmaPlot se usó para realizar los análisis estadísticos a través de la prueba t de Student no pareada. Los datos se muestran como promedio ± SEM. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Las figuras 1 a 6 muestran los resultados de las mediciones de citotoxicidad.

La figura 1 demuestra los efectos citotóxicos del tratamiento de 24 h con ketorolaco a varias concentraciones en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de las células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio ± SEM; p, significación contra las células sin tratamiento (= control).

En cada una de las figuras 2A-C, 3A-C, 4A-D y 6, de izquierda a derecha, las columnas tienen el siguiente significado:

primera columna:	muestra la citotoxicidad de la emulsión pura a la concentración especificada sin el fármaco.
segunda columna:	muestra la citotoxicidad del fármaco a la concentración especificada sin la emulsión.
tercera columna:	muestra la citotoxicidad de la composición que consiste en la emulsión a la concentración especificada y el fármaco con la concentración según se especificó en la segunda columna.
cuarta columna:	muestra la citotoxicidad del fármaco a la concentración especificada sin la emulsión.
quinta columna:	muestra la citotoxicidad de la composición que consiste en la emulsión a la concentración especificada y el fármaco con la concentración según se especificó en la cuarta columna.
sexta columna:	muestra la citotoxicidad del fármaco a la concentración especificada sin la emulsión.
séptima columna:	muestra la citotoxicidad de la composición que consiste en la emulsión a la concentración especificada y el fármaco con la concentración según se especificó en la sexta columna.

Las figuras 2A-2C muestran los efectos del tratamiento de 48 h con concentraciones al 0,005% de LO-3 5/5

(figura 2A), LO-3 7/3 (figura 2B) y LO-3 9/1 (figura 2C) con respecto al efecto citotóxico de ketorolaco en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de las células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio \pm SEM; p, significación contra el tratamiento con ketorolaco; n=4 experimentos independientes, usando 4-6 pozos por tratamiento y experimento.

Las figuras 3A-3C muestran los efectos del tratamiento de 48 h con 0,01% de concentración de LO-3 5/5 (figura 3A), LO-3 7/3 (figura 3B) y LO-3 9/1 (figura 3C) con respecto al efecto citotóxico de ketorolaco en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de las células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio \pm SEM; p, significación contra el tratamiento con ketorolaco; n=4 experimentos independientes, usando 4-6 pozos por tratamiento y experimento.

Las figuras 4A a 4D muestran los efectos del tratamiento de 48 h con 0,02% de concentración de LO-3 5/5 (figura 4A), LO-3 7/3 (figura 4B), LO-3 9/1 (figura 4C) y O-6-LCT (figura 4D; comparativa) con respecto al efecto citotóxico de ketorolaco en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio \pm SEM; p, significación contra el tratamiento con ketorolaco; n=4 experimentos independientes, usando 4-6 pozos por tratamiento y experimento.

La figura 5 muestra los efectos citotóxicos del tratamiento de 24 h con gentamicina a varias concentraciones en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio \pm SEM; p, significación contra las células sin tratamiento (= control).

La figura 6 muestra los efectos del tratamiento de 48 h con 0,005% de concentración de LO-3 9/1 con respecto al efecto citotóxico de la gentamicina en las células mesangiales intraglomerulares de ratón (SV40 MES 13). Los valores [en % de citotoxicidad de células sin tratamiento (= control, = 0% de citotoxicidad)] se proporcionan como promedio \pm SEM; p, significación contra el tratamiento con gentamicina; n=4 experimentos independientes, usando 4-6 pozos por tratamiento y experimento.

Aunque varias realizaciones se describen en la presente memoria, será apreciado que las variaciones, modificaciones y otros cambios en forma y detalle se pueden realizar sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción. Tales variaciones y modificaciones se deben considerar dentro del ámbito y alcance de la descripción según se definió por las reivindicaciones anexadas.

Lista de referencias:

- [1] [http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/brands/](http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/brands/Molecular-Probes/Key-Molecular-Probes-Products/PrestoBlue-Cell-Viability-Reagent.html) Molecular-Probes/Key-Molecular-Probes-Products/PrestoBlue-Cell-Viability-Reagent.html
- [2] Mansour NR, Bickle QD (2010). Comparison of Microscopy and Alamar Blue Reduction in a Larval Based Assay for Schistosoma Drug Screening. *PloS Negl Trop Dis.*, 4(8):e795. doi:10.1371/journal.pntd.0000795.
- [3] Nociari MM, Shalev A, Benias P, Russo C. (1998). A novel one-step, highly sensitive fluorometric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol Meth.*, 213:157-167.
- [4] Hamid R, Rotshteyn Y, Rabadi L, Parikh R, Bullock P. (2004). Comparison of alamarBlue and MTT assays for high through-put screening. *Toxicol In Vitro*, 18:703-10.
- [5] Van der Harst MR, Bull S, Laffont CM, Klein WR. (2005). Gentamicin neprotoxicity-a comparison of in vitro finding with in vivo experiments in equines. *Vet Res Commun*, 29(3):247-61.
- [6] Al-Nasiry S, Geusens N, Hanssens M, Luyten C, Pijnenborg R. (2007). The use of Alamar Blue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells. *Human Reproduction*, 22(5): 1304-1309.
- [7] Sykes ML, Avery VM. (2009). Development of an Alamar Blue viability assay in 384-well format for high throughput whole cell screening of *Trypanosoma brucei brucei* bloodstream form strain 427. *Am J Trop Med Hyg.* 81 (4):665-74.
- [8] Heller AR et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related outcome. *Crit Care Med* 2006;34:972-79.
- [9] Elzinga et al. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for ciclosporina. *Transplantation* 1987;43:271-74.
- [10] Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, NY, 1996.
- [11] Julien C et al. Postmortem brain fatty acid profile of levodopa-treated Parkinson disease patients and parkinsonian monkeys. *Neurochem Int* 2006;48:404-14.
- [12] Germain E et al. Anthracycline-induced cardiac toxicity is not increased by dietary omega-3 fatty acids. *Pharmacol Res* 2003;47:111-17.

- [13] Futamura Y. Toxicity of amiodarone on mouse pulmonary endothelial cells cultured with or without alveolar macrophages. *J Toxicol Sci* 1996;21 :253-67.
- [14] Gonzalez-Pérez A et al. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: protectin D1 and 17S-hydroxy DHA. *FASEB J* 2006;20:2537-39.
- 5 [15] Priyamvada S et al. Studies on the protective effect of dietary fish oil on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Prostaglandins Leukotr Essent Fatty Acids* 2008; 78:369-81.
- [16] Yang W et al. Attenuation of ciclosporine-induced nephrotoxicity by dietary supplementation of seal oil in Sprague-Dawley rats. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:1485-92.
- 10 [17] Wichamnn MW et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil-containing (lipoplus, MLF 541): data from a prospective, randomized multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700-6.
- [18] Matta JA et al. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578:397-411.
- [19] Abulrob AN et al. The effect of fatty acids and analogues upon intracellular levels of doxorubicin in cells displaying P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *J Drug Target* 2000;8:247-56.
- 15 [20] Rudra PK et al. Cell-specific enhancement of doxorubicin toxicity in human tumour cells by docosahexaenoic acid. *Anticancer Res* 2001 ;21 :29-38.
- [21] Ding WQ et al. Differential sensitivity of cancer cells to docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity: the potential importance of down-regulation of superoxide dismutase 1 expression. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1109-17.
- 20 [22] Calviello G et al. docosahexaenoic acid enhances the susceptibility of human colorectal cancer cells to 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:12-20.
- [23] Maheo K et al. Differential sensitization of cancer cells to doxorubicin by DHA: a role for lipoperoxidation. *Free Radic Biol Med* 2005;15:742-51.
- 25 [24] Menendez JA et al. Endogenous supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acid (DHA: 22:6n3) synergistically enhances taxane cytotoxicity and downregulates Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene expression in human breast cancer cells. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:263-70.
- [25] Colas S et al. Sensitization by dietary docosahexaenoci acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. *Clin Cancer Res* 2006;12:5879.86.
- 30 [26] Wang Y et al. Synthesis and preliminary antitumor activity evaluation of a DHA and doxorubicin conjugate. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:2974-47.
- [27] Manni A et al. The impact of fish oil on the chemopreventive efficacy of tamoxifen against development of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2010;3:322-30.
- 35 [28] Harries M et al. Phase I/II study of DHA-paclitaxel in combination with carboplatin in patients with advanced malignant solid tumors. *Br J Cancer* 2004;91 :1651-55.
- [29] Bognoux P et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;101 :1978-85.
- [30] Fracasso PM et al. Phase 1 and pharmacokinetic study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel, Taxoprexin, in resistant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:451-58.
- 40 [31] Calder PC. Fatty acids and inflammation - From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr* 2010;29:5-12.
- [32] Driscoll et al. Pharmacopeial compliance of fish oil-containing parenteral lipid emulsion mixtures: Globule size distribution (GSD) and fatty acid analyses. *Int J Pharm* 2009;379:125-30.
- 45 [33] Frieseckes S et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial. *Int Care Med* 2008;34:1411-20.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión farmacéutica aceite en agua para administración parenteral que comprende
- 5 a) triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 90%, en base al peso del componente oleoso, donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden ácidos grasos omega-3 en una cantidad de aproximadamente 60%, en base al peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado y donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de al menos 45%, en base al peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y al menos un triglicérido de cadena media en una cantidad de aproximadamente 10% a
- 10 b) al menos un fármaco para uso en el tratamiento o profilaxis de los efectos tóxicos de dicho fármaco.
2. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según las reivindicaciones 1 o 2 para uso en mitigar los efectos tóxicos de dicho fármaco y donde los efectos tóxicos se seleccionan preferiblemente del grupo seleccionado de estrés oxidativo, inflamación, respuesta inmune adversa, isquemia y daños a órganos vitales tales como riñón, cerebro, corazón, hígado y pulmón, más preferiblemente efectos adversos de fármacos seleccionados del grupo que consiste en estrés oxidativo, inflamación, estimulación inmune, isquemia de al menos un órgano vital, y una combinación de los mismos.
- 15 3. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según la reivindicación 1 donde la emulsión comprende 10 a 30% en peso de triglicéridos de cadena media, en base a la cantidad total del componente oleoso de la emulsión.
- 20 4. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 donde la emulsión comprende un componente oleoso y un componente acuoso, el componente oleoso comprende triglicéridos de aceite de pescado en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 90% en base al peso del componente oleoso; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, en base al peso total de ácidos grasos en los triglicéridos de aceite de pescado; donde los triglicéridos de aceite de pescado comprenden una cantidad total de EPA y DHA de por lo menos 45%, en base al peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y, por lo menos un triglicérido de cadena media, donde la cantidad total del por lo menos un triglicérido de cadena media es de aproximadamente 10% a aproximadamente 40, en base al peso del componente oleoso.
- 25 30 35 5. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 donde el componente ácido graso omega-3 comprende ácido eicosapentaenoico en una cantidad del 30% o mayor, ácido docosahexaenoico en una cantidad del 30% o menos, y ácido docosapentaenoico en una cantidad de aproximadamente 40% o menos, en base al peso del contenido total de ácido graso omega-3.
- 40 6. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento por administración parenteral diaria de dicho ácido graso omega-3 , en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg/kg.
- 45 7. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, donde por lo menos un fármaco es un material que daña un órgano vital cuando el material no se administra simultáneamente con por lo menos un ácido graso omega-3.
- 50 8. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento a través de la administración parenteral diaria de dicho fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg del peso corporal.
- 55 9. Emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una emulsión aceite en agua que comprende los triglicéridos de ácido graso omega-3 y los triglicéridos de cadena media y un fármaco seleccionado de ketorolaco y de gentamicina.
- 60 10. La emulsión farmacéutica aceite en agua para uso según la reivindicación 9 para uso en la atenuación de la nefrotoxicidad de un fármaco seleccionado de ketorolaco y de gentamicina.
- 65 11. Emulsión farmacéutica aceite en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el tratamiento o profilaxis de los efectos tóxicos de dicho fármaco, donde el tratamiento o profilaxis no incluyen un proceso de pretratamiento de pretratar la persona con una fuente de ácido graso omega-3 antes de la administración parenteral de la composición.
12. El kit que comprende
- a) uno o más envases que comprenden triglicéridos de aceite de pescado que incluyen ácidos

grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado y donde la cantidad total de EPA y DHA es de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y al menos un triglicérido de cadena media; y

5 b) uno o más envases que comprenden por lo menos un fármaco.
para uso como una emulsión aceite en agua.

13. El sistema farmacéutico para la administración parenteral que comprende por lo menos dos compartimientos

10 a) el primer compartimiento comprende triglicéridos de aceite de pescado que incluyen ácidos grasos omega-3 en una cantidad de por lo menos 60%, de acuerdo con el peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado y donde la cantidad total de EPA y DHA es de por lo menos 45%, de acuerdo con el peso total de ácidos grasos de los triglicéridos de aceite de pescado; y al menos un triglicérido de cadena media; y

15 b) el segundo compartimiento comprende por lo menos un fármaco
donde dicho componente de ácido graso omega-3 y dicho fármaco se administran simultáneamente.

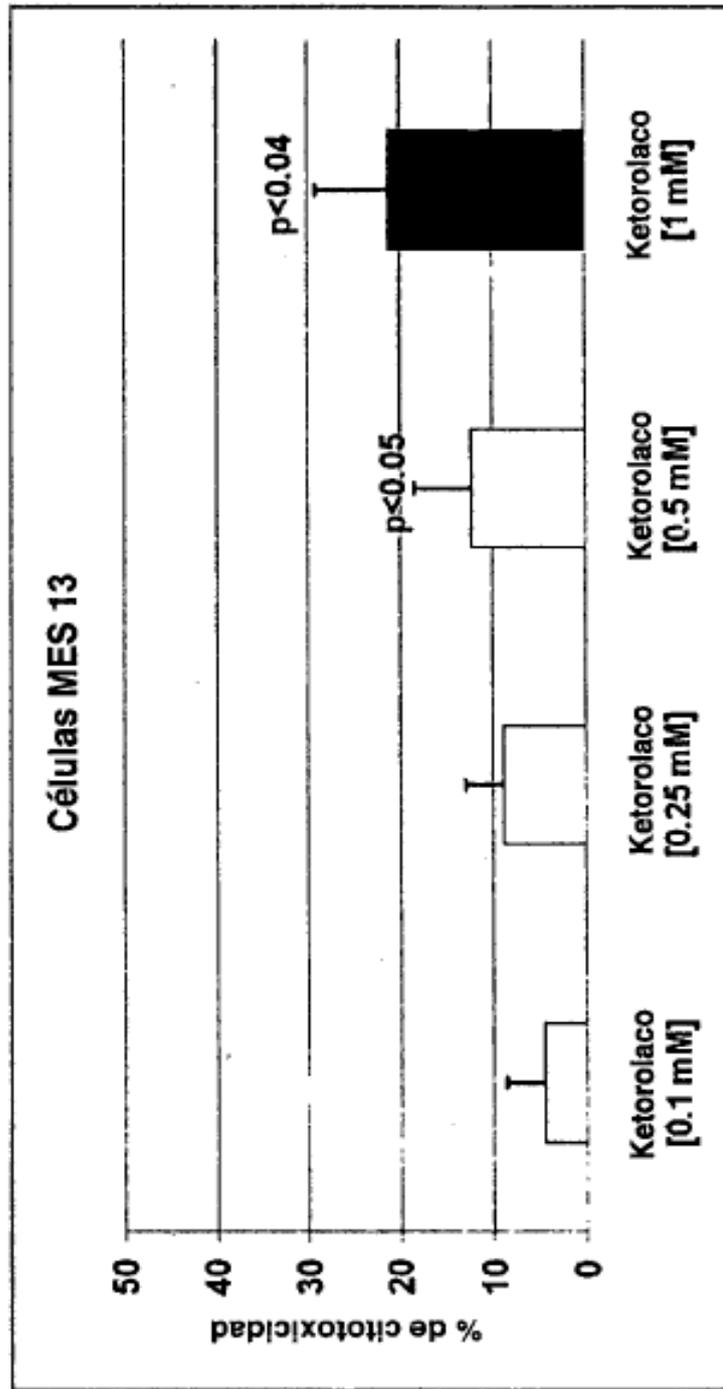


Fig. 1

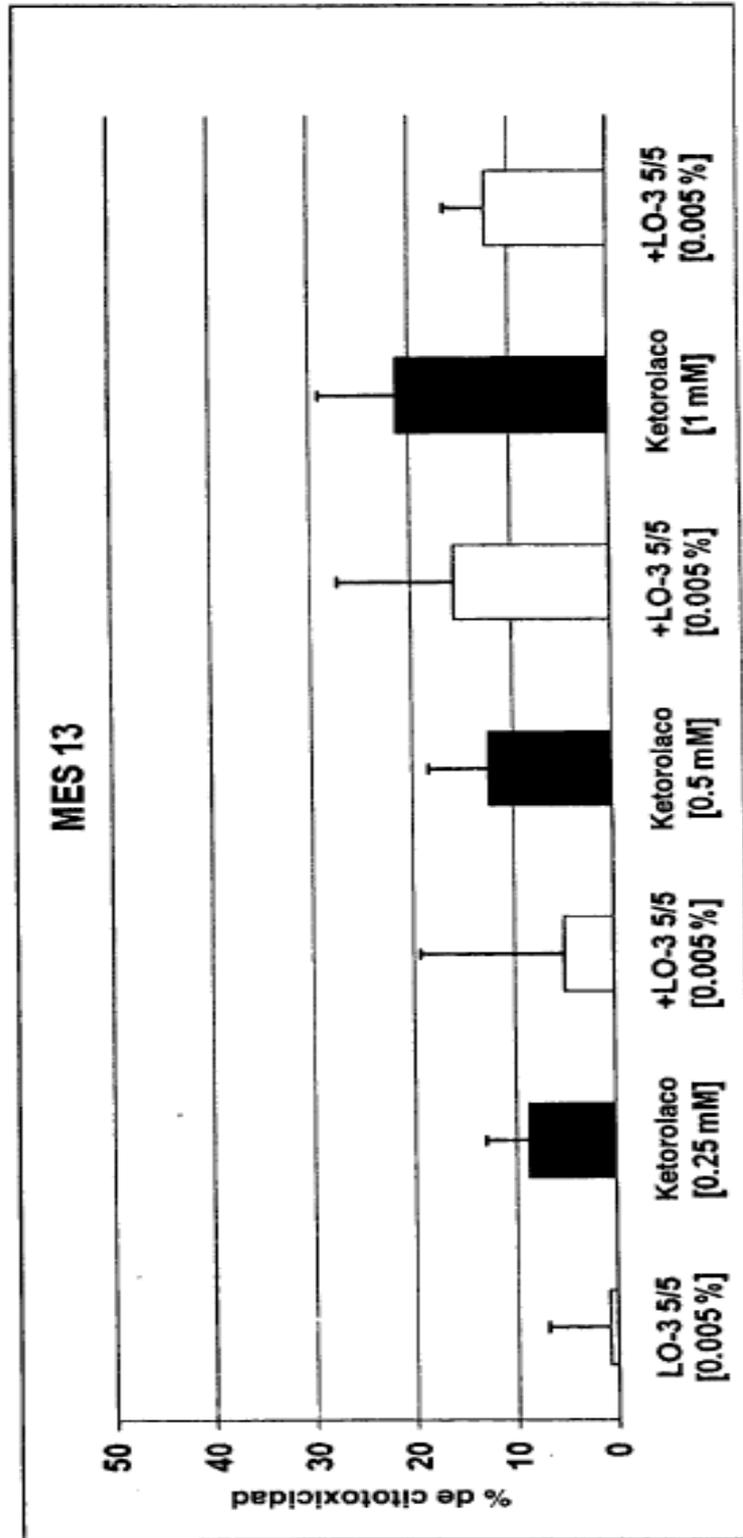


Fig. 2A

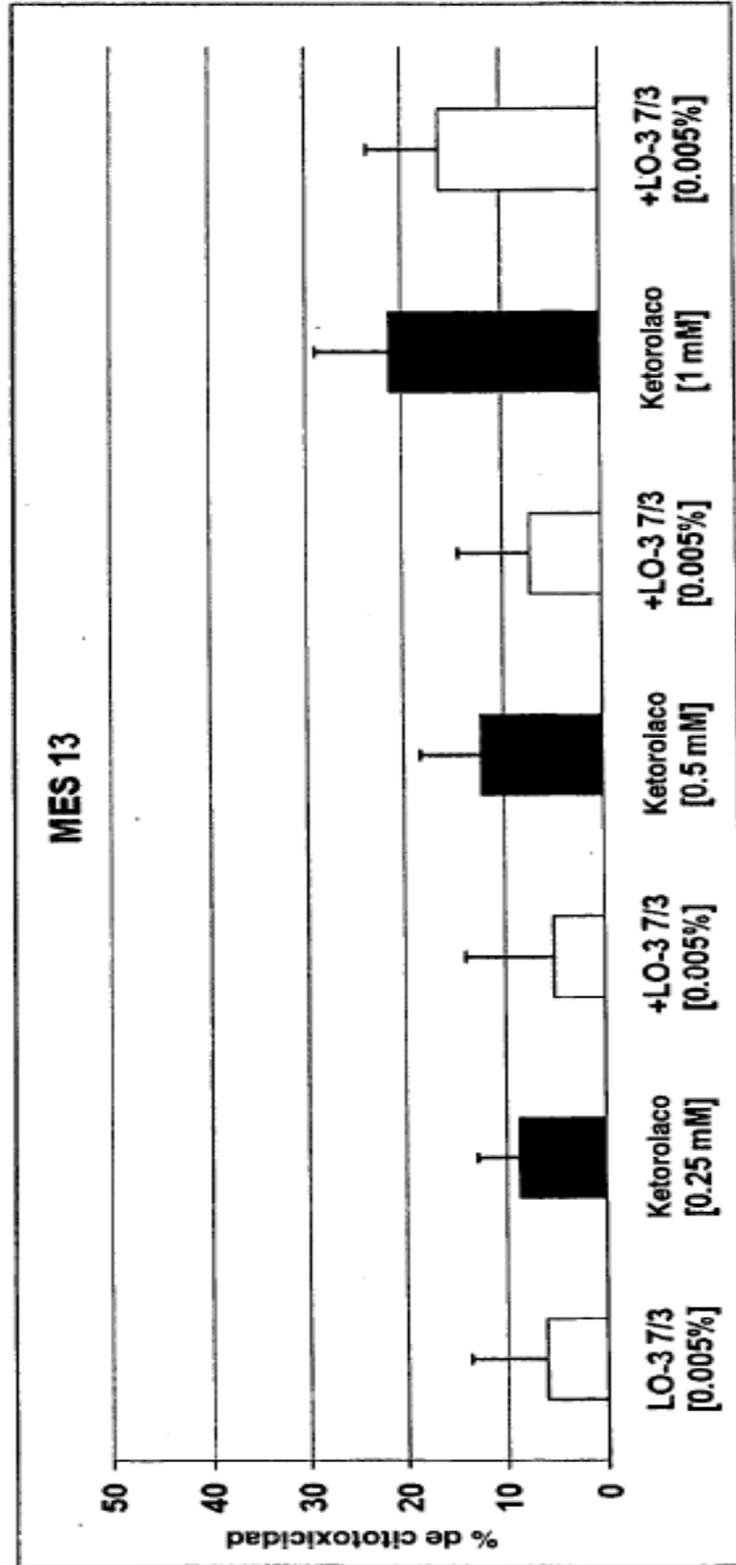


Fig. 2B

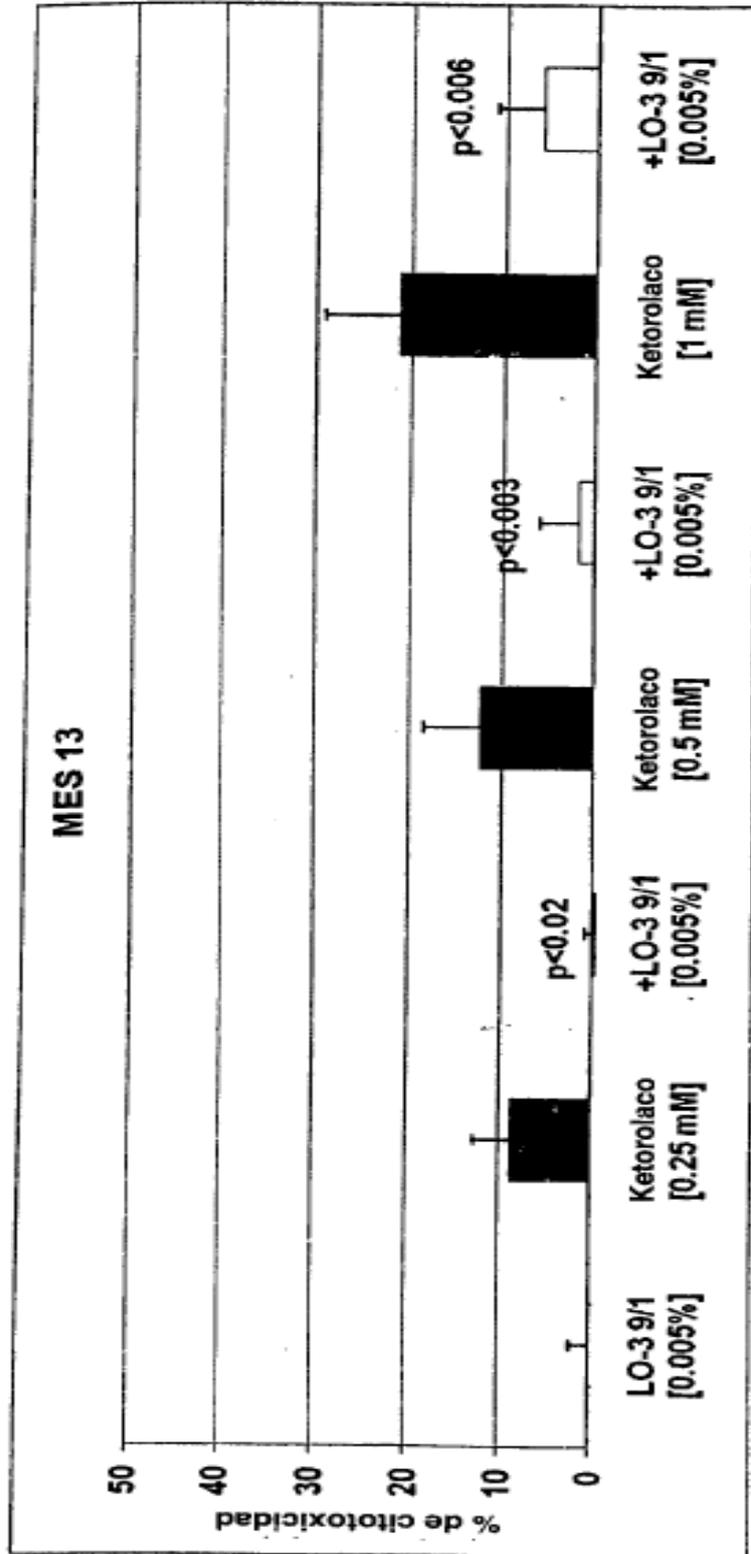


Fig. 2C

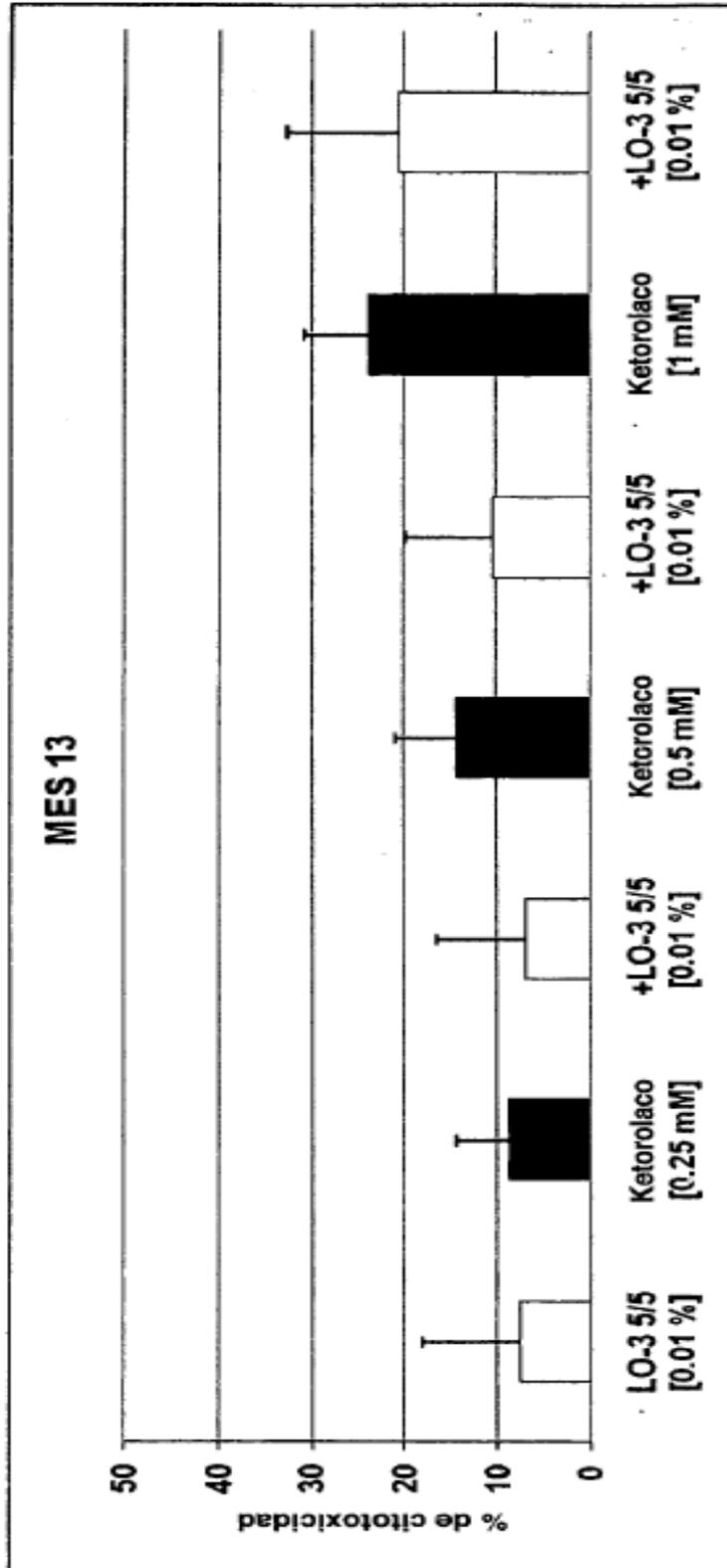


Fig. 3A

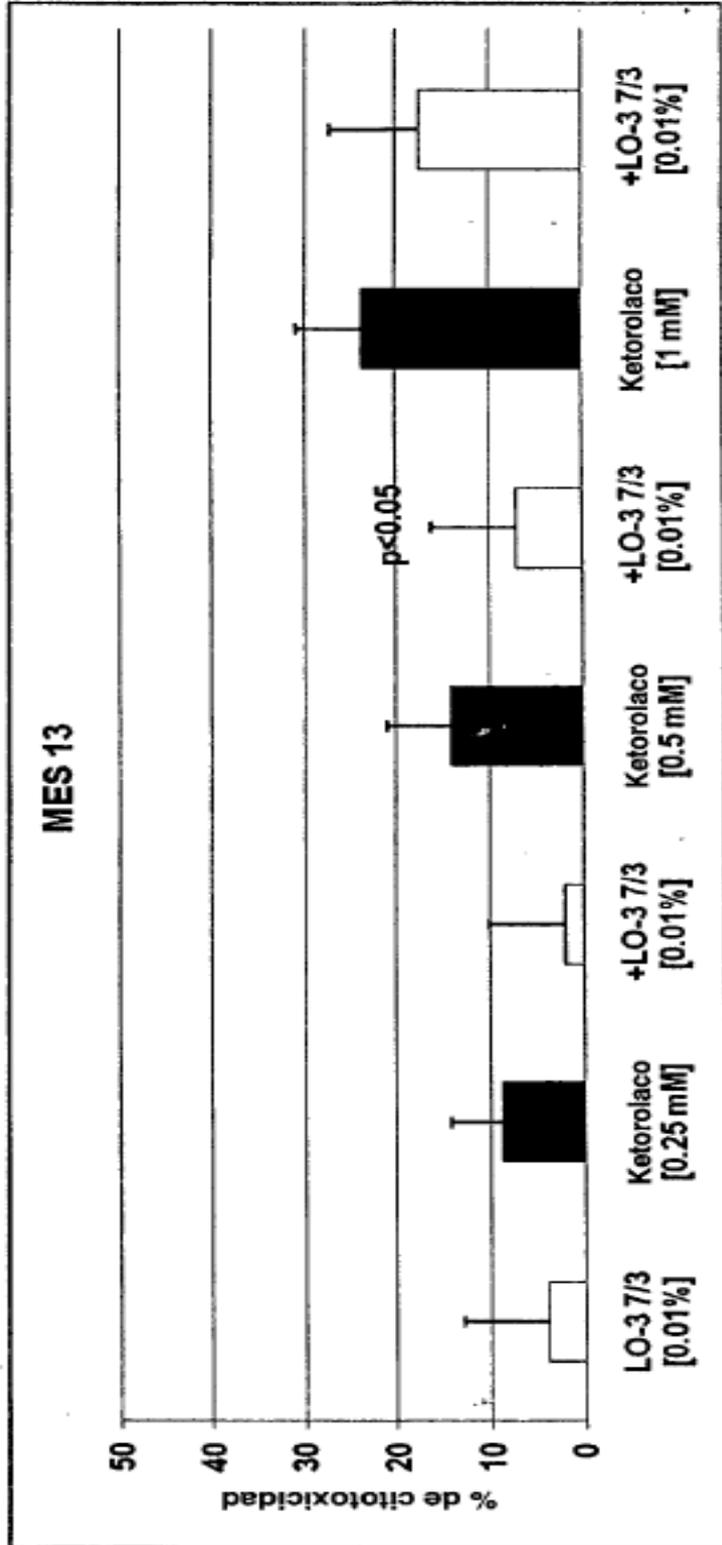


Fig. 3B

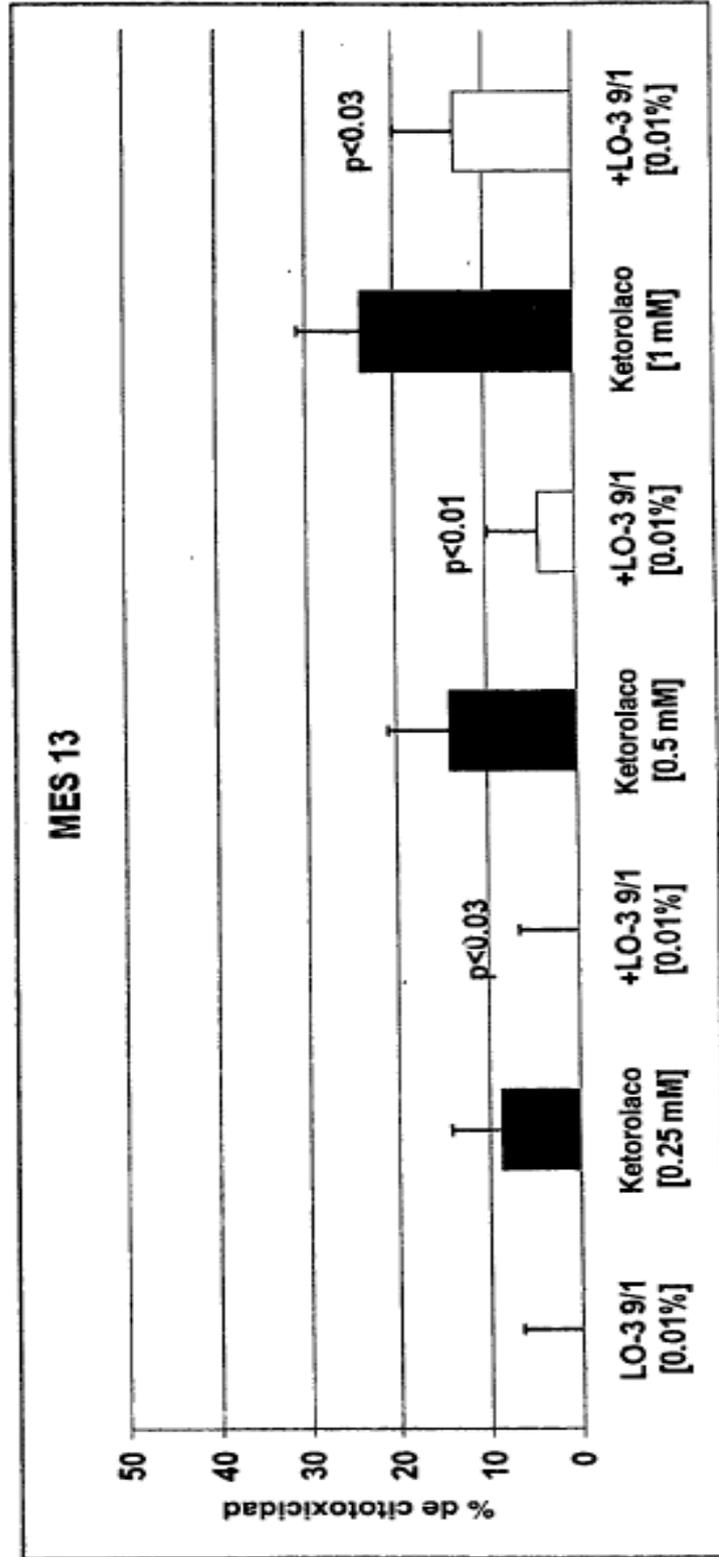


Fig. 3C

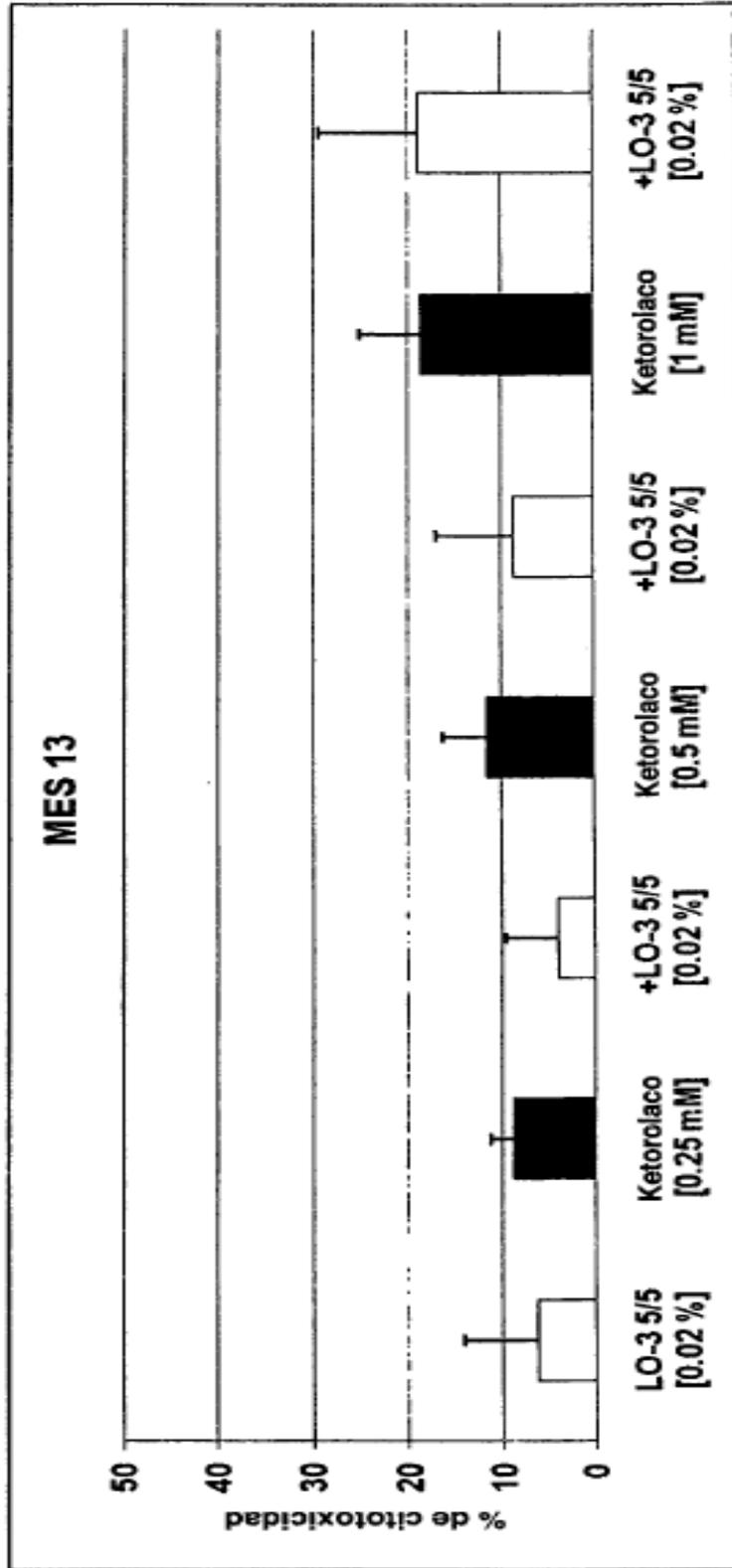


Fig. 4A

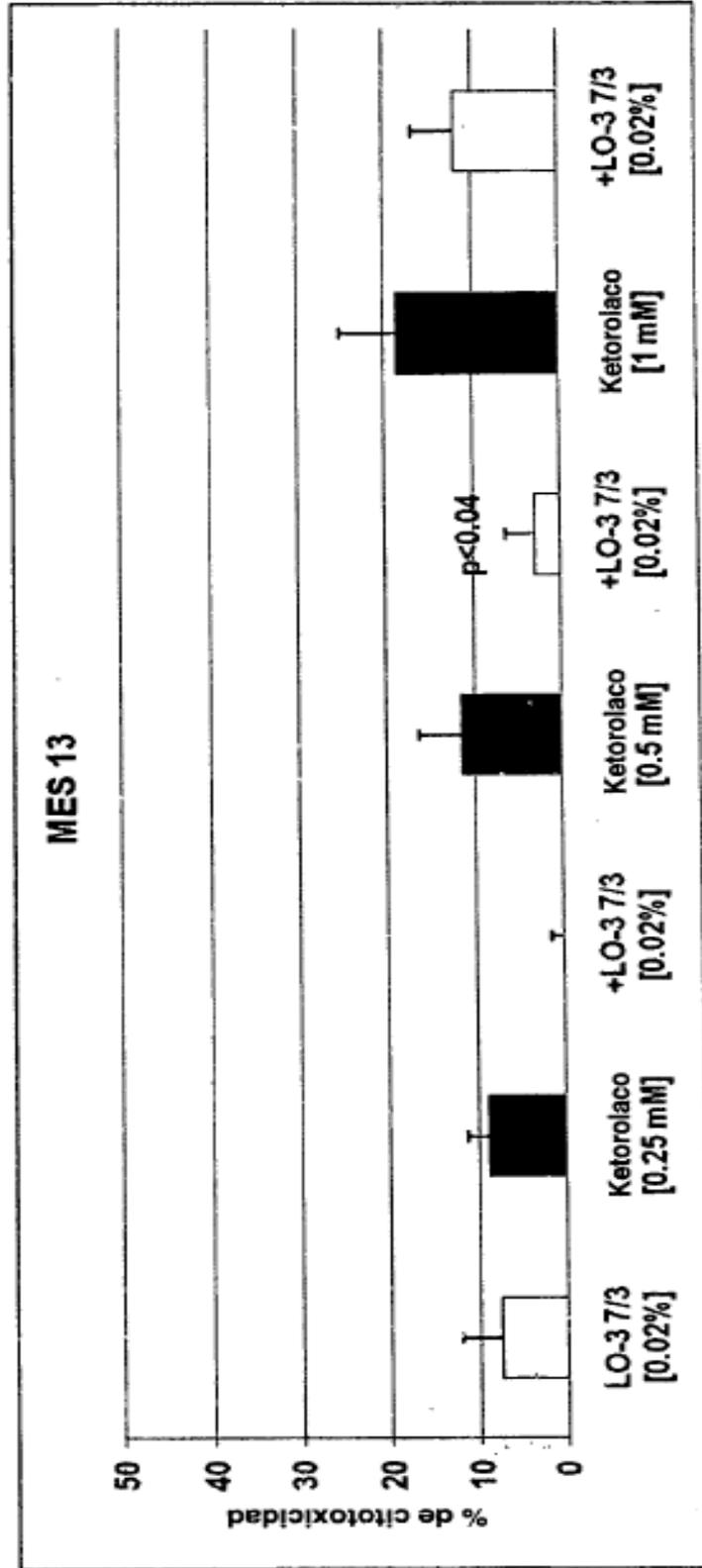


Fig. 4B

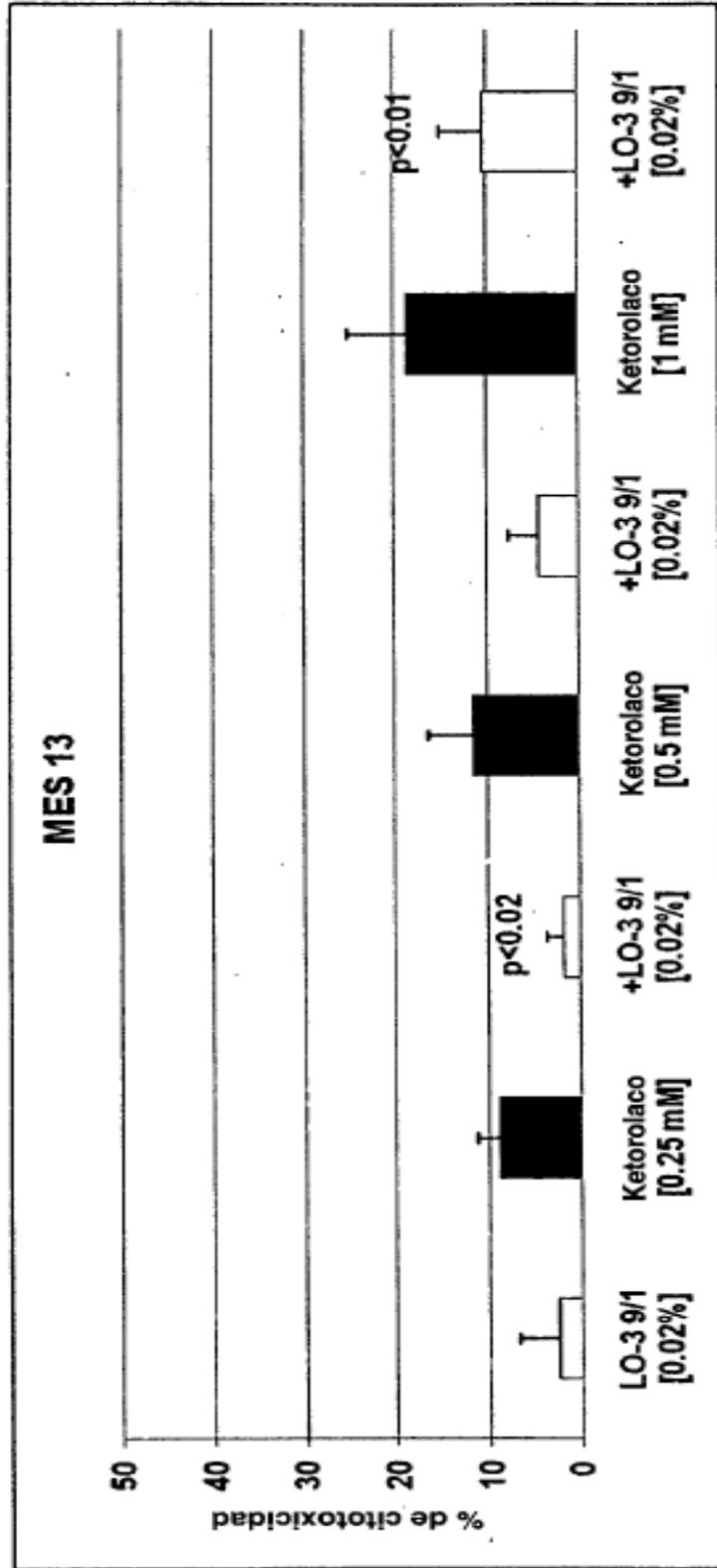


Fig. 4C

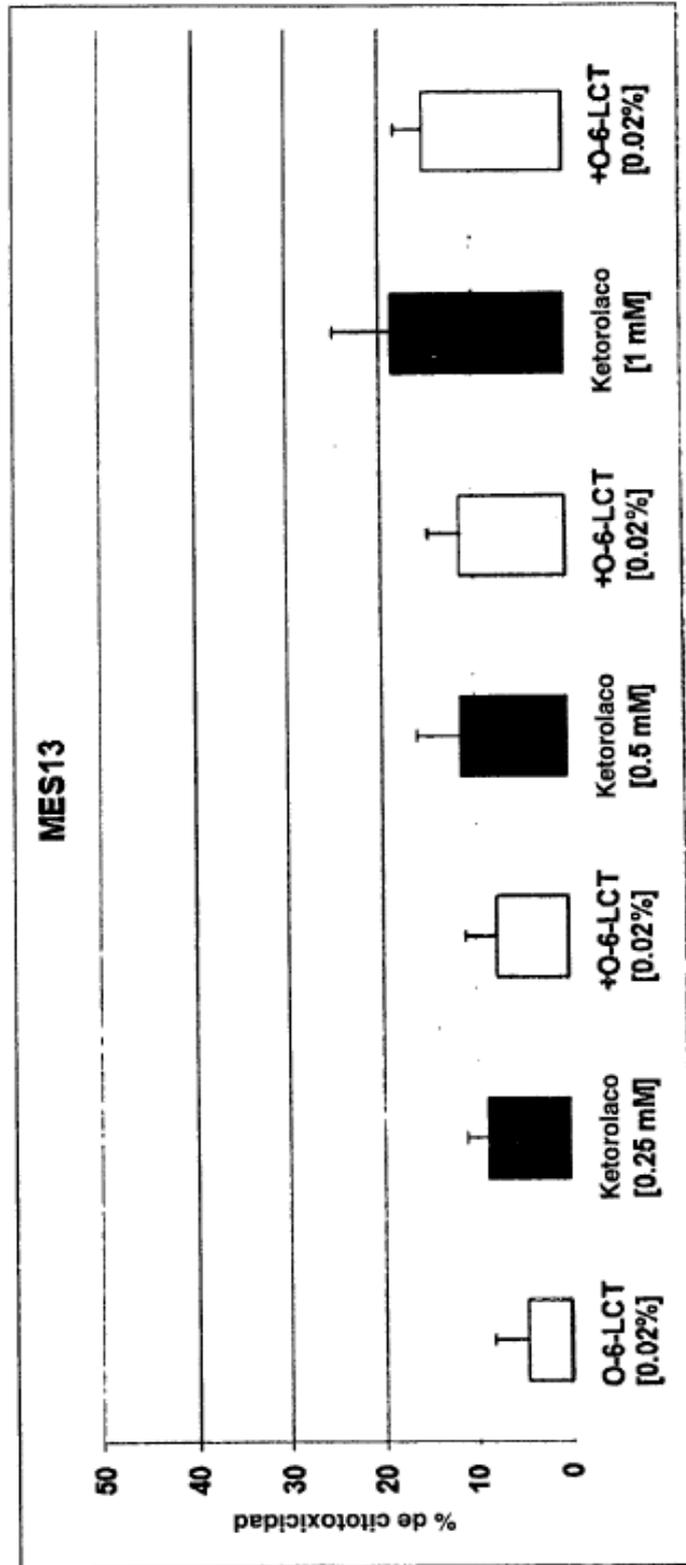


Fig. 4D

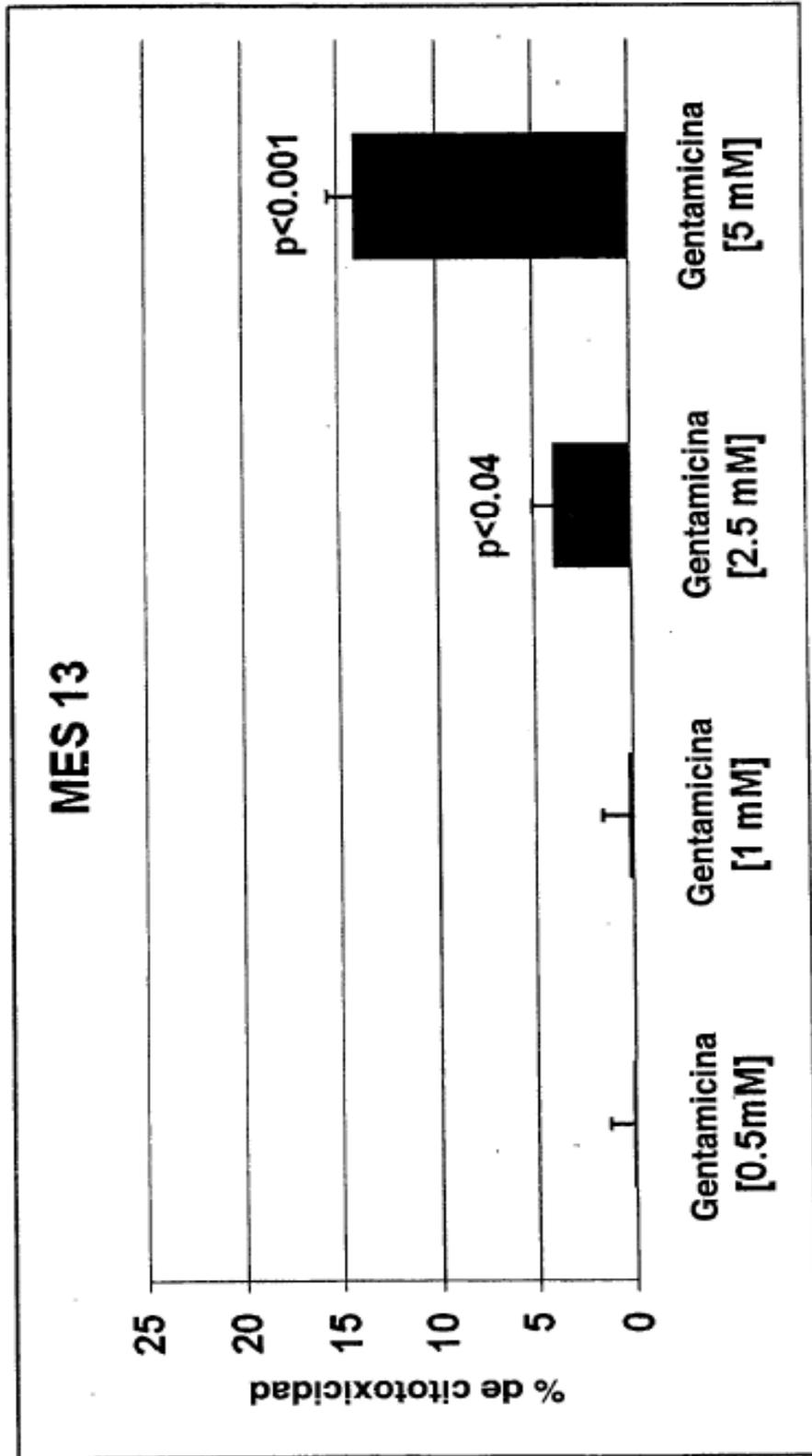


Fig. 5

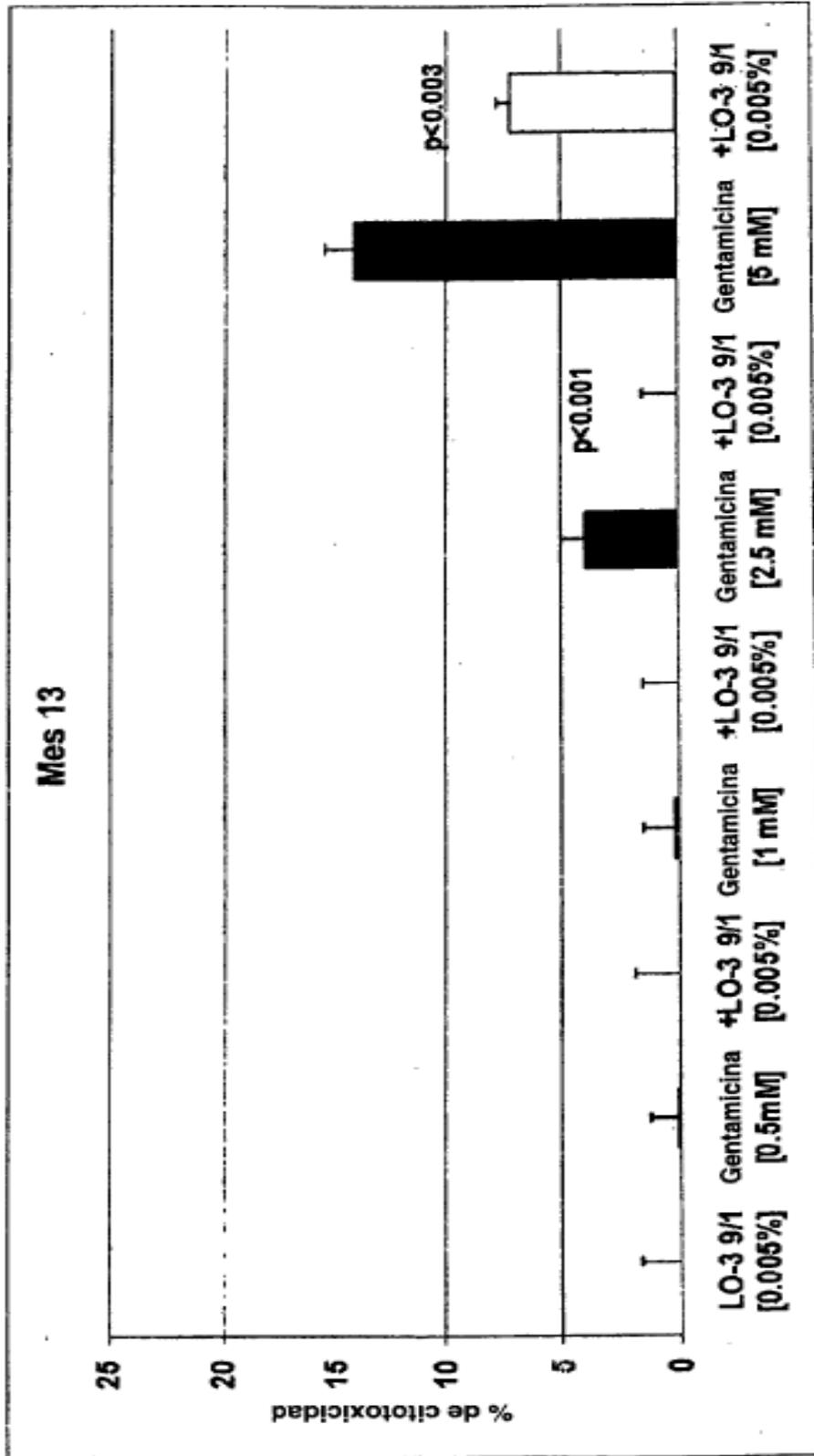


Fig. 6