

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 817 527**

51 Int. Cl.:

A61K 9/66	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/202	(2006.01) A23L 33/10	(2006.01)
A61K 31/232	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 47/14	(2007.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 7/02	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014** **PCT/JP2014/069115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015** **WO15008849**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014** **E 14826392 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020** **EP 3023098**

54 Título: **Composición autoemulsionante de ácidos grasos ω -3**

30 Prioridad:

18.07.2013 JP 2013149645

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2021

73 Titular/es:

MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
7 Yotsuya 1-chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-8515, JP

72 Inventor/es:

KIMURA, SHIGERU;
ITO, HIROMITSU;
FUJII, HIROSATO y
YAMAGATA, MOTOO

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 817 527 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

Composición autoemulsionante de ácidos grasos ω -3

Campo técnico

La presente invención proporciona una composición autoemulsionante que contiene eicosapentaenoato de etilo (EPA-E).

Antecedentes de la técnica

Los ácidos grasos poliinsaturados ω 3 conocidos (en lo sucesivo en el presente documento abreviados como PUFA ω 3) incluyen ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como EPA) y ácido docosahexaenoico (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como DHA). Dado que los PUFA ω 3 y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen acciones, tales como la acción antiarterioesclerosis, la acción supresora de agregación plaquetaria, la acción hipolipidemiante en sangre, la acción antiinflamatoria, la acción carcinoestática y la acción central, estos se combinan en diversos productos alimenticios y se comercializan en el mercado en forma de productos alimenticios saludables y médicos y farmacéuticos.

El éster de eicosapentaenoato de etilo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como EPA-E) se comercializa en el mercado en Japón como agente terapéutico oral para la mejora de la úlcera, el dolor y el frío asociados a la arterioesclerosis obliterante, así como la hiperlipidemia (nombre del producto Epadel, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.). Cuando el EPA-E se administra por vía oral en ayunas, el aumento de la concentración en plasma de EPA es menor que en el caso de la administración oral después de la comida, posiblemente porque la absorción del EPA-E requiere la secreción de ácidos biliares y componentes alimenticios como excipiente. Por consiguiente, el Epadel tiene instrucciones de administrarse por vía oral inmediatamente después de la comida (véase la Literatura no de patente 1).

Sin embargo, el cumplimiento del tratamiento farmacológico o el procedimiento de dosificación se ha convertido en un problema para aquellas personas que no ingieren el desayuno con el cambio reciente en el régimen de vida, los pacientes que solo pueden ingerir comidas en una cantidad reducida, los pacientes que solo pueden ingerir una dieta líquida (leche, caldo de arroz, papilla de almidón, huevo, sopa, zumo o complemento nutricional oral), los pacientes con capacidad de absorción reducida del tubo intestinal (por ejemplo, los ancianos, los pacientes de enfermedad intestinal, los pacientes después de una cirugía intestinal, los pacientes con cáncer terminal y los pacientes que ingieren un inhibidor de la lipasa) o los pacientes que no pueden ingerir comidas, tales como aquellos después del infarto cerebral.

Recientemente se ha señalado la atención sobre la relación de la afección en la que el nivel de triglicéridos en suero (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como TG) aumenta de manera anómala después de las comidas, al tiempo que es normal al ayunar, o la hipertrigliceridemia sin ayunar con una prolongación de tal aumento anómalo con la arteriopatía coronaria y se desea desarrollar una preparación de PUFA ω 3 rápidamente absorbible, aunque se administre antes de las comidas, y que pueda suprimir el aumento en el nivel de TG en suero después de las comidas.

Se ha indicado una preparación autoemulsionante que no contiene agua en la preparación y que es fácilmente dispersable y autoemulsionante cuando se pone en contacto con agua (véase la Literatura de patente 1 y la Literatura no de patente 4). Esta preparación contiene un PUFA ω 3 y fenofibrato como sus componentes eficaces, etanol y un tensioactivo.

Estas composiciones contienen etanol como componente añadido para la mejora de la disolución del fenofibrato. Sin embargo, la volatilización del etanol se asocia al riesgo de la deformación de la cápsula y la inclusión de burbujas en la cápsula, los daños en la calidad, tales como la deformación y las grietas de la cápsula, así como la desnaturalización del contenido en la cápsula, tal como la turbidez y la separación. Además, el uso de una preparación que contenga tal composición debe resultar difícil, si no imposible, para los pacientes intolerables al alcohol (etanol).

También se indica una composición autoemulsionante que contiene etanol y alcoholes polihídricos, además de los PUFA ω 3 y un tensioactivo, que puede formar una dispersión que tiene un tamaño de partícula promedio pequeño o muy pequeño cuando se pone en contacto con agua (Literatura de patente 2).

Con respecto a las composiciones autoemulsionantes que tienen un bajo contenido de etanol, se ha indicado una composición autoemulsionante que comprende un PUFA ω 3, un emulsionante que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como HLB) de al menos 10, lecitina y un alcohol polihídrico, tal como propilen glicol o glicerina, que tiene una alta propiedad autoemulsionante, capacidad de absorción oral en ayunas y velocidad de absorción (Literatura de patente 3).

Cuando una composición que contiene un codisolvente, tal como un alcohol polihídrico, se encapsula en una cápsula, el codisolvente se mueve hacia la película de la cápsula para provocar la desnaturalización de la composición, así como la deformación de la cápsula, debido al reblandecimiento de la cápsula (Literatura de patente 4).

Las composiciones autoemulsionantes, ya que contienen, en general, cantidades mayores de emulsionantes y, por consiguiente, que se aumentan en la cantidad total, son responsables de causar la inflamación del tubo gastrointestinal o tienen un contenido reducido por cápsula del componente biológicamente activo disuelto en el componente de aceite (Literatura de patente 5). Por consiguiente, el emulsionante usado en la composición autoemulsionante es, preferentemente, el que es no tóxico o menos tóxico incluso en el caso de una administración continua y el emulsionante se usa preferentemente en un contenido bajo.

En vista del cumplimiento del tratamiento, la cantidad del emulsionante y los alcoholes incorporados se debe minimizar también en consideración de la reducción del tamaño de la preparación porque la cantidad de la preparación que se ha de ingerir por administración aumenta con el aumento en la cantidad de los componentes distintos del PUFA ω 3 en la composición autoemulsionante, dado que se debe ingerir una cantidad predeterminada del PUFA ω 3 por administración.

La Literatura de patente 6 desvela un preconcentrado de emulsión que comprende un aceite de ácido graso omega-3.

Lista de citas

LITERATURAS DE PATENTE

Literatura de patente 1: documento JP 2008-516890 A

Literatura de patente 2: documento JP 2012-519728 A

Literatura de patente 3: documento WO 2010/134614

Literatura de patente 4: documento JP 2011-12003 A

Literatura de patente 5: documento JP 2012-180337 A

Literatura de patente 6: documento WO 2011/047259 A

LITERATURAS NO DE PATENTE

Literatura no de patente 1: Epadel S (Drug Interview Form), Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., junio de 2012

Literatura no de patente 2: "Guideline for Diagnosis and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, 2007 Edition" editado por Japan Atherosclerosis Society y publicado por Kyowa Kikaku Ltd., 25 de abril de 2007

Literatura no de patente 3: Diabetes, vol. 57, n.º 9, 2382-2392, 2008

Literatura no de patente 4: European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 33, 351-360, 2008

Literatura no de patente 5: "2007 Dictionary of Drug Additives" editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan y publicado por Yakuji Nippo Ltd., 25 de julio de 2007

Sumario de la invención

Problemas técnicos

Existe la demanda de una preparación en la que se hayan reducido el etanol y los alcoholes polihídricos añadidos a la composición autoemulsionante.

También existe la demanda de una preparación en la que se haya reducido el emulsionante añadido a la composición autoemulsionante.

También existe la demanda de una preparación en la que se haya aumentado el contenido del PUFA ω 3 en la composición autoemulsionante.

También existe la demanda de una composición autoemulsionante que muestre un excelente cumplimiento del tratamiento farmacológico.

También existe la demanda de una composición autoemulsionante que esté libre de desnaturalización, tal como la turbidez y la separación, y que conserve el buen aspecto durante su almacenamiento a temperatura ambiente y, asimismo, en entornos de baja temperatura y alta temperatura, dado que el uso de la composición autoemulsionante como fármaco puede implicar el almacenamiento en entornos de regiones frías y de otro tipo.

También existe la demanda de una composición autoemulsionante en la que la composición tenga una calidad estable.

También existe la demanda de una preparación en la que la composición autoemulsionante se haya encapsulado.

También existe la demanda de una preparación en la que se suprima el reblandecimiento de la película de la cápsula después de la encapsulación de la composición autoemulsionante de tal manera que la preparación encapsulada no se deforme.

- 5 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición autoemulsionante que haya conseguido una o más de las demandas descritas anteriormente. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una preparación que encapsule tal composición.

Solución a los problemas

- 10 En vista de los problemas descritos anteriormente, los inventores de la presente invención realizaron una investigación intensiva sobre los componentes que serían sustitutos del etanol y los alcoholes polihídricos y hallaron que una cantidad predeterminada de agua resulta útil para mejorar la compatibilidad de la composición autoemulsionante.

Los inventores también hallaron que el contenido del agente emulsionante se puede reducir adicionalmente y, de ese modo, se completó una composición autoemulsionante que tenía un alto contenido del PUFA $\omega 3$. La presente invención se ha completado sobre la base de tales hallazgos.

- 15 La composición de la presente invención es una composición que presenta excelentes propiedades con respecto a al menos uno de los problemas descritos anteriormente.

Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención es una preparación autoemulsionante encapsulada que tiene una composición autoemulsionante que comprende, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto,

- a) del 70 al 90 % en peso de eicosapentaenoato de etilo,
- 20 b) del 0,5 al 6 % en peso de agua, y
- c) del 1 al 29 % en peso de un agente emulsionante que incluye o bien
 - i) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o
 - ii) al menos dos elementos seleccionados del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno, o
- 25 del 1 al 29 % en peso de un agente emulsionante que incluye
 - i) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán y
 - ii) al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno, en la que
- d) el contenido de etanol es de hasta el 4 % en peso de la composición completa, y
- 30 e) el contenido de alcohol polihídrico es de hasta el 4 % en peso de la composición completa,

estando dicha composición autoemulsionante mantenida en una cápsula como contenido líquido, en la que la cápsula es una cápsula dura y/o una cápsula blanda.

Efectos ventajosos de la invención

- 35 La composición autoemulsionante de la presente invención contiene una pequeña cantidad de agua en lugar del etanol y el alcohol polihídrico en su composición. La compatibilidad de la composición mejora con tal composición y la cantidad del emulsionante usado también se puede reducir y, por consiguiente, se mejora, de ese modo, la seguridad de los animales (incluyendo los seres humanos). Además, el PUFA $\omega 3$ se incluirá en un contenido más alto y esto permite la reducción en la cantidad de emulsionante usado y, de ese modo, se mejora el cumplimiento del tratamiento.

- 40 La inclusión del agua en la composición también permite una composición sin o con un uso minimizado del etanol o los alcoholes polihídricos y, por tanto, la prevención del reblandecimiento de la película de la cápsula y la deformación de la cápsula.

- 45 La composición autoemulsionante de la presente invención es excelente en cuanto a al menos una de compatibilidad (aspecto), propiedad autoemulsionante, dispersabilidad de composición, estabilidad de emulsión y capacidad de absorción y se absorberá rápidamente aunque se administre antes de las comidas o después de la ingesta de una dieta baja en grasas para suprimir el aumento de TG en suero después de las comidas o, si se administra a la hora de dormir, evitará la deficiencia de ácidos grasos esenciales en un sujeto que ingiera un inhibidor de la lipasa.

Además, la composición autoemulsionante de la invención está libre de separación y turbidez, es decir, mantiene un buen aspecto cuando se almacena a temperatura ambiente, una temperatura más baja (por ejemplo, 5 °C) o una temperatura más alta (por ejemplo, 40 °C). Preferentemente, la composición está libre de separación y turbidez y, por

tanto, mantiene un buen aspecto en cualquiera de las dos condiciones de temperatura anteriores, más preferentemente en las tres condiciones.

La composición autoemulsionante de la presente invención tiene al menos uno, preferentemente al menos dos y más preferentemente la totalidad de los caracteres ventajosos descritos anteriormente.

5 **Descripción de las realizaciones**

A continuación, se describe con detalle la presente invención.

La presente invención se refiere a una composición autoemulsionante que comprende del 70 al 90 % en peso en total de EPA-E y del 1 al 29 % en peso de un agente emulsionante particular y que tiene un contenido bajo o nulo de etanol o alcohol polihídrico, una preparación autoemulsionante encapsulada que tiene tal composición autoemulsionante
10 encapsulada como contenido y una preparación farmacéutica, un procedimiento de producción y un procedimiento de uso de la misma.

En la presente invención, el "PUFA ω 3" es un ácido graso que tiene una pluralidad de enlaces dobles de carbono-carbono en la molécula y el primer enlace doble está en la 3ª posición desde el extremo del lado del grupo metilo. Los ejemplos típicos incluyen ácido α -linolénico, EPA, DHA, ácido eicosatrienoico, ácido estearidónico, ácido
15 eicosatetraenoico, ácido clupanodónico, ácido tetracosapentaenoico y ácido nisínico. A menos que se especifique de otro modo, los términos "PUFA ω 3", "EPA", "DHA" y "ácido graso", tal como se usan en la presente invención, significan PUFA ω 3, EPA, DHA y un ácido graso con sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, respectivamente.

El PUFA ω 3 usado en la presente invención puede ser un PUFA ω 3 sintético, semisintético o natural o un aceite natural que contenga tal PUFA ω 3. Los ejemplos del PUFA ω 3 natural incluyen un extracto de un aceite natural que
20 contiene un PUFA ω 3, un aceite natural purificado en bruto que contiene un PUFA ω 3 y un aceite natural altamente purificado que contiene un PUFA ω 3 producido mediante un procedimiento conocido en la técnica. Los PUFA ω 3 semisintéticos de ejemplo incluyen los PUFA ω 3 producidos mediante un microorganismo o similares y los PUFA ω 3 o los PUFA ω 3 naturales que se han sometido a un tratamiento químico, tal como esterificación o intercambio de éster.
25 En la presente invención, los PUFA ω 3 se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

En la presente invención, el EPA y el DHA son los ejemplos preferibles de los PUFA ω 3 y el EPA resulta más preferible. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables del PUFA ω 3 incluyen sales inorgánicas, tales como sales de sodio y sales de potasio, sales orgánicas, tales como sales de bencilamina y sales de dietilamina, sales con aminoácidos básicos, tales como sales de arginina y sales de lisina, y los ésteres de ejemplo incluyen ésteres de
30 alquilo, tales como éster de etilo, y ésteres, tales como monoglicérido, diglicérido y triglicérido. Los ejemplos preferibles incluyen éster de etilo y éster de TG y el más preferido es el éster de etilo. Más específicamente, los ejemplos preferibles incluyen EPA-E, éster de TG de EPA, DHA-E y éster de TG de DHA y, entre estos, los más preferidos son el EPA-E y el DHA-E y el más preferido es el EPA-E. La composición de la invención comprende del 70 al 90 % en peso de EPA-E.

El PUFA ω 3 usado como material de partida de la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente en cuanto a la pureza. La pureza es típicamente de tal manera que el contenido del PUFA ω 3 en relación con el ácido graso total contenido en la composición de la presente invención podría ser preferentemente de al menos el 50 % en peso, más preferentemente de al menos el 70 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 80 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 90 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 96,5 % en peso y lo más preferentemente de al menos el 98 % en peso. El PUFA ω 3 que contiene EPA en una alta pureza, por ejemplo, el que tiene un contenido de EPA de al menos el 50 % en peso resulta preferible y el contenido es más preferentemente de al menos el 60 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 70 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 80 % en peso, todavía más preferentemente de al menos el 90 % en peso, incluso más preferentemente de al menos el 96,5 % en peso y lo más preferentemente de al menos el 98 % en peso. En otras palabras, la composición de la presente invención tiene preferentemente una alta pureza de PUFA ω 3 en el ácido graso total, más preferentemente, una alta pureza de EPA + DHA como PUFA ω 3 y, lo más preferentemente, tiene EPA en tal pureza que el EPA no se asocia esencialmente a ningún DHA o simplemente a, por ejemplo, menos del 1,0 %, preferentemente menos del 0,5 % y más preferentemente menos del 0,2 % de DHA.
45

Por ejemplo, cuando se usan el EPA-E y DHA-E, la relación de composición de EPA-E/DHA-E y el contenido de (EPA-E + DHA-E) en relación con el ácido graso total no se limitan particularmente siempre que la pureza del EPA-E en la composición de la presente invención se encuentre en el intervalo descrito anteriormente.
50

La composición de la presente invención también puede contener un ácido graso poliinsaturado distinto del PUFA ω 3, tal como ácido linoleico, ácido γ -linolénico o ácido dihomo- γ -linolénico, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo. Sin embargo, resulta deseable que el contenido de ácido araquidónico o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo sea bajo, preferentemente de menos del 2 % en peso y más preferentemente de menos del 1 % en peso. La composición que está esencialmente libre de ácido araquidónico y las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo resulta particularmente preferida. En la composición autoemulsionante de la presente invención, el contenido de EPA-E es del 70 al 90 % en peso, preferentemente del 70
55

al 86 % en peso, más preferentemente del 72 al 85 % en peso y todavía más preferentemente del 74 al 84 % en peso. El PUFA $\omega 3$ puede ser un PUFA $\omega 3$ individual, es decir, EPA-E, o una mezcla de dos o más. Si se usa una mezcla, el contenido de ácidos grasos mixtos en la composición autoemulsionante es del 70 al 90 % en peso en total.

El PUFA $\omega 3$ usado puede ser una cápsula blanda que contenga el EPA-E en una alta pureza (al menos el 96,5 % en peso) (nombre del producto Epadel; fabricado por Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) disponible en el mercado en Japón como agente terapéutico para la ASO y la hiperlipidemia o una cápsula que contenga EPA-E de alta pureza (nombre del producto VASCEPA; Amarin) disponible en el mercado en los EE. UU. como agente terapéutico para la hipertrigliceridemia. El PUFA $\omega 3$ usado también puede ser una mezcla de EPA-E y DHA-E.

Los aceites de pescado purificados también se pueden usar para el PUFA $\omega 3$ y los usos del monoglicérido (MG), el diglicérido (DG) y los derivados de TG y las combinaciones de los mismos como PUFA $\omega 3$ también son realizaciones preferibles. Diversos productos que contienen el PUFA $\omega 3$ están disponibles en el mercado, por ejemplo, Incr omega F2250, F2628, E2251, F2573, TG2162, TG2779, TG2928, TG3525, y E5015 (Croda International PLC, Yorkshire, Inglaterra), y EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, K85TG, K85EE y K80EE (Pronova Biopharma, Lysaker, Noruega).

En la presente invención, el "éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán" es éter de polioxietileno de un éster de ácido graso en el que una parte de los grupos hidroxilo de sorbitol anhidro se han esterificado con un ácido graso. Diversos compuestos con diferentes ácidos grasos esterificantes están disponibles en el mercado y los ejemplos incluyen monolaurato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TL-10, polisorbato 20, Tween 20), monopalmitato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TP-10V, polisorbato 40, Tween 40), monoestearato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TS-10MV, polisorbato 60, Tween 60), triestearato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TS-30V, polisorbato 65), monoisoestearato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TI-10V), monooleato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TO-10MV, polisorbato 80, Tween 80) y trioleato de polioxietilen sorbitán (20) (NIKKOL TO-30V, polisorbato 85) y los preferidos son monoestearato de polioxietilen sorbitán (20), monooleato de polioxietilen sorbitán (20) y trioleato de polioxietilen sorbitán (20) y el más preferido es monooleato de polioxietilen sorbitán (20).

Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. La expresión "éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de tales compuestos.

El contenido del éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán en la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente siempre que los méritos de la presente invención no se vean afectados negativamente. El contenido es, generalmente, del 1 al 29 % en peso, preferentemente del 5 al 20 % en peso y más preferentemente del 7 al 15 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto.

En la presente invención, el "éster de ácido graso de sorbitán" es un compuesto obtenido mediante la esterificación de grupos hidroxilo de sorbitol anhidro con un ácido graso. Diversos compuestos con diferentes ácidos grasos esterificantes están disponibles en el mercado y los ejemplos incluyen monolaurato de sorbitán (Span 20; NIKKOL SL-10; Nonion LP-20R), monoestearato de sorbitán (NIKKOL SS-10MV), monooleato de sorbitán (Span 80; NIKKOL SO-10V), monopalmitato de sorbitán (Span 40; NIKKOL SP-10V), trioleato de sorbitán (NIKKOL SO-30) y sesquioleato de sorbitán (Span 83; NIKKOL SO-15MV; Nonion OP-83R), siendo el monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán y sesquioleato de sorbitán, entre otros, el monolaurato de sorbitán, preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. La expresión "éster de ácido graso de sorbitán", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de tales compuestos.

El contenido del éster de ácido graso de sorbitán en la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente siempre que los méritos de la presente invención no se vean afectados negativamente. El contenido es, generalmente, del 1 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 15 % en peso y más preferentemente del 3 al 10 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto, o del 2 al 8 % en peso, preferentemente del 2 al 7 % en peso y más preferentemente del 3 al 5 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto.

En la presente invención, el "éster de ácido graso de glicerina" es un éster de un ácido graso y glicerina o poliglicerina y derivados de los mismos (incluyendo éster de ácido graso de glicerina, ésteres de ácido acético y graso de glicerol, ésteres de ácido láctico y graso de glicerol, ésteres de ácido cítrico y graso de glicerol, ésteres de ácido succínico y graso de glicerol, ésteres de ácido diacetil tartárico y graso de glicerol, éster de ácido acético de glicerina, éster de ácido graso de poliglicerina y éster de ácido ricinoleico condensado de poliglicerina).

Diversos compuestos están disponibles en el mercado y los ejemplos incluyen monooleato de glicerilo (PECEOL), monoestearato de glicerilo (NIKKOL MGS-F50SEV, MGS-AMV, MGS-BMV), monooleato de decaglicerilo (NIKKOL Decaglyn 1-OV; POEM J-0381V), monolaurato de decaglicerilo (NIKKOL Decaglyn 1-L), trioleato de decaglicerilo (NIKKOL Decaglyn 3-OV), pentaoleato de decaglicerilo (NIKKOL Decaglyn 5-OV) y monooleato de tetraglicerilo (NIKKOL Tetraglyn 1-OV), siendo el monooleato de glicerilo, monooleato de decaglicerilo y monoestearato de glicerilo, entre otros, el monooleato de decaglicerilo, preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. La expresión "éster de ácido graso de glicerina", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de

tales compuestos.

El contenido del éster de ácido graso de glicerina en la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente siempre que los méritos de la presente invención no se vean afectados negativamente. El contenido es, generalmente, del 1 al 25 % en peso, preferentemente del 3 al 20 % en peso, más preferentemente del 5 al 15 % en peso e incluso más preferentemente del 6 al 10 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto, o del 1 al 20 % en peso, preferentemente del 1 al 15 % en peso, más preferentemente del 1 al 10 % en peso e incluso más preferentemente del 1 al 8 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto.

En la presente invención, el "aceite de ricino de polioxietileno" es un compuesto preparado mediante polimerización por adición de óxido de etileno al aceite de ricino. Diversos compuestos con diferentes grados promedios de polimerización de óxido de etileno están disponibles en el mercado y los ejemplos incluyen NIKKOL CO-3 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 3, NIKKOL CO-10 (Nikko Chemicals Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 10, EMALEX C-20 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 20, EMALEX C-30 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 30, Kolliphor EL (BASF) (aceite de ricino de polioxileno 35) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 35, EMALEX C-40 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 40 y EMALEX C-50 (Nippon Emulsion Co., Ltd.) con un índice molar promedio de óxido de etileno de 50 y el preferido es Kolliphor EL. Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. La expresión "aceite de ricino de polioxietileno", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de tales compuestos, a menos que se indique de otro modo.

El contenido del aceite de ricino de polioxietileno en la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente siempre que los méritos de la presente invención no se vean afectados negativamente. El contenido es, generalmente, del 1 al 20 % en peso, preferentemente del 2 al 15 % en peso, más preferentemente del 3 al 10 % en peso e incluso más preferentemente del 4 al 6 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto.

Las realizaciones preferidas de la composición autoemulsionante de la invención son tal como se describen en los siguientes i) y/o ii).

i) Una realización preferida de la composición autoemulsionante de la invención contiene al menos un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán como emulsionante. Más preferentemente, la composición de la invención contiene un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán como emulsionante principal. En otra realización preferida, el agente emulsionante a usar en la composición se compone esencialmente de un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán y al menos uno seleccionado entre un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno.

La cantidad de un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán contenido como emulsionante principal será de al menos 40 partes en peso, preferentemente de al menos 50 partes en peso y más preferentemente de al menos 60 partes en peso, cuando se define la cantidad total de emulsionantes contenidos en la composición como 100 partes en peso. La cantidad de al menos un emulsionante seleccionado entre un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno y usado en combinación con el éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán será de hasta 60 partes en peso, preferentemente de hasta 50 partes en peso y más preferentemente de hasta 40 partes en peso, cuando se define la cantidad total del agente emulsionante a usar en la composición como 100 partes en peso.

ii) Otra realización preferida más de la composición autoemulsionante de la invención contiene al menos dos seleccionados entre un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno. Esta realización puede no contener un éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán.

Aunque la combinación de dos emulsionantes no se limita particularmente, se prefieren combinaciones de un éster de ácido graso de sorbitán y un aceite de ricino de polioxietileno, de un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno y de un éster de ácido graso de sorbitán y un éster de ácido graso de glicerina, siendo una combinación de un éster de ácido graso de sorbitán y un aceite de ricino de polioxietileno y una combinación de un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno más preferidas.

En esta realización, la cantidad de un emulsionante contenido en la composición en una cantidad mayor que cualquier otro emulsionante es preferentemente de hasta 75 partes en peso, más preferentemente de hasta 67 partes en peso e incluso más preferentemente de hasta 60 partes en peso, cuando se define la cantidad total de emulsionantes contenidos en la composición como 100 partes en peso. En algunos casos, la cantidad de tal emulsionante es preferentemente de 30 a 80 partes en peso, más preferentemente de 35 a 70 partes en peso, incluso más preferentemente de 38 a 67 partes en peso y lo más preferentemente de 40 a 55 partes en peso.

En la composición autoemulsionante de la presente invención, se puede usar una pluralidad de emulsionantes, incluyendo un aceite de ricino de polioxietileno, como agente emulsionante. La cantidad de aceite de ricino de polioxietileno contenido en la composición es preferentemente de hasta 70 partes en peso, más preferentemente de

hasta 60 partes en peso e incluso más preferentemente de hasta 50 partes en peso, cuando se define la cantidad total de emulsionantes contenidos en la composición como 100 partes en peso. En algunos casos, la cantidad de aceite de ricino de polioxietileno es preferentemente de 10 a 70 partes en peso, más preferentemente de 15 a 60 partes en peso, incluso más preferentemente de 17 a 40 partes en peso y lo más preferentemente de 18 a 30 partes en peso.

- 5 La composición autoemulsionante de la presente invención también puede contener un emulsionante distinto del éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerina y aceite de ricino de polioxietileno, aunque la cantidad de tal emulsionante es de hasta 20 partes en peso, preferentemente de hasta 10 partes en peso, más preferentemente de hasta 5 partes en peso y lo más preferentemente ninguna, cuando se define la cantidad total de emulsionantes usados en la composición como 100 partes en peso. El emulsionante adicional no se limita particularmente siempre que este satisfaga al menos una de las demandas descritas anteriormente y los emulsionantes adicionales de ejemplo incluyen aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, éster de ácido graso de propileno glicol, glicérido poliglicolado saturado, polioxietileno polipropileno glicol y éster de ácido graso de sacarosa.

- 15 El contenido total de emulsionantes en la composición autoemulsionante de la presente invención no se limita particularmente siempre que los méritos de la presente invención no se vean afectados negativamente. El contenido total de emulsionante es del 1 al 29 % en peso, preferentemente del 5 al 29 % en peso, más preferentemente del 6 al 29 % en peso, todavía más preferentemente del 7 al 29 % en peso e incluso más preferentemente del 8 al 29 % en peso, especialmente del 9 al 29 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto. En algunos casos, el contenido total de emulsionante es preferentemente del 5 al 24 % en peso y más preferentemente del 10 al 20 % en peso. En casos alternativos, el contenido total de emulsionante es preferentemente del 6 al 28 % en peso, más preferentemente del 8 al 26 % en peso e incluso más preferentemente del 9 al 25 % en peso. Además, la cantidad total de emulsionantes contenidos en la composición es de 5 a 45 partes en peso, preferentemente de 10 a 45 partes en peso, más preferentemente de 15 a 35 partes en peso e incluso más preferentemente de 15 a 20 partes en peso en relación con 100 partes en peso del PUFA ω 3.

- 25 La composición y la preparación farmacéutica de la presente invención contienen una pequeña cantidad de agua. La adición de agua a una composición que contiene un lípido hidrófobo se concibe, generalmente, como una pérdida de compatibilidad.

- 30 La presencia de una cantidad específica de agua en la composición de la invención da como resultado una compatibilidad mejorada de la composición, hace innecesario el uso de alcohol polihídrico y etanol y, por tanto, permite que el producto tenga un aspecto transparente y elimina el problema de separación o turbidez de una composición, aunque no contenga un alcohol polihídrico, etanol o lecitina.

Se puede añadir una pequeña cantidad de agua durante la preparación de la composición autoemulsionante o el agua en la película de la cápsula de gelatina se puede transferir a la composición autoemulsionante después de la encapsulación de la composición autoemulsionante en la cápsula.

- 35 Además, la composición libre del alcohol polihídrico y el etanol no hace que la cápsula se reblandezca o se deforme después de la encapsulación, ni tiene efectos secundarios del etanol en los pacientes con intolerancia al alcohol que ingieren la composición.

- 40 El contenido de agua de la composición autoemulsionante es del 0,5 al 6 % en peso, más preferentemente del 0,5 al 4 % en peso, todavía más preferentemente del 0,5 al 3 % en peso e incluso más preferentemente del 0,5 al 2,5 % en peso, siendo un contenido del 0,7 al 1,5 % en peso el más preferido, cuando se define que la composición es el 100 % en peso en su conjunto.

- 45 El contenido de agua es preferentemente del 1 al 30 % en peso, más preferentemente del 2 al 25 % en peso, todavía más preferentemente del 3 al 20 % en peso e incluso más preferentemente del 4 al 15 % en peso, siendo un contenido del 5 al 9 % en peso el más preferido, cuando se define la cantidad total de emulsionantes contenidos en la composición autoemulsionante como 100 partes en peso.

- 50 En la presente invención, la "lecitina" es un tipo de glicerofosfolípido y los ejemplos incluyen lecitina de soja, lecitina de soja zimolítica, lecitina de soja hidrogenada, lecitina de yema de huevo, fosfolípido hidrogenado, fosfolípido de leche, lisolecitina, fosfatidil colina y fosfatidil serina. Las preferidas son la lecitina de soja, lecitina de soja zimolítica, lecitina de soja hidrogenada y lecitina de yema de huevo y la más preferida es la lecitina de soja. Estas se pueden usar solas o en combinación de dos o más. El término "lecitina", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de tales glicerofosfolípidos, a menos que se indique de otro modo. En la presente invención, la lecitina no se incluye en el agente emulsionante.

- 55 Diversas lecitinas están disponibles en el mercado y los ejemplos de tales productos incluyen lecitina de soja purificada (Nisshin Oil), lecitina de yema de huevo purificada (Asahi Kasei Pharma Corporation) y lecitina de yema de huevo PL-100M (Kewpie Corporation) y también resulta posible el uso de tales productos. Las lecitinas de soja de ejemplo incluyen BASIS LP-20B (Nisshin Oil Mills, Ltd.) y Lipoid S45 y S20 (Lipoid) y las lecitinas zimolíticas de ejemplo incluyen BASIS LP-20E (Nisshin Oil Mills, Ltd.) y Phospholipon RLPC20 (Lipoid). Diversos de tales productos disponibles en el mercado se pueden usar en la composición.

En una realización preferida de la composición autoemulsionante de la presente invención, no está contenida esencialmente ninguna lecitina. Por ejemplo, no están contenidas 3 o más partes en peso de lecitina en la composición en relación con 100 partes en peso del PUFA $\omega 3$. En otras palabras, la cantidad de lecitina contenida en la composición es de menos de 3 partes en peso, preferentemente de menos de 2 partes en peso, más preferentemente de menos de 1 parte en peso y lo más preferentemente de 0 partes en peso. La cantidad de lecitina contenida en la composición autoemulsionante de la invención es preferentemente de 0 partes en peso o más, pero de menos de 3 partes en peso, y más preferentemente de 0 partes en peso o más, pero de menos de 1 parte en peso.

El contenido de lecitina es preferentemente inferior al 2,1 % en peso, más preferentemente inferior al 1,4 % en peso e incluso más preferentemente inferior al 0,7 % en peso, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto.

En la presente invención, el "alcohol polihídrico" es un compuesto de poliol que tiene la estructura de un hidrocarburo alifático cíclico o de cadena lineal en el que dos o más átomos de carbono se sustituyen, cada uno, con un grupo hidroxilo. Tales alcoholes polihídricos de ejemplo incluyen alcoholes divalentes, tales como etilen glicol, propilen glicol, trimetilen glicol, 1,2-butilen glicol, tetrametilen glicol, 1,3-butilen glicol, 2,3-butilen glicol y pentametilen glicol; alcoholes trivalentes, tales como glicerina, trimetilolpropano y 1,2,6-hexano triol; y polímeros de alcohol polihídrico, tales como dietilen glicol, dipropilen glicol, trietilen glicol, polietilen glicol, polipropilen glicol y poliglicerina, y el preferido es propilen glicol o glicerina. La glicerina también incluye glicerina concentrada. El término "alcohol polihídrico", tal como se usa en la presente invención, significa la totalidad de tales compuestos de poliol, a menos que se indique de otro modo.

Ventajosamente, el contenido del alcohol polihídrico en la composición autoemulsionante de la presente invención es de tal manera que no hace que una cápsula llena de la composición se deforme. En una realización preferida, la composición de la invención no contiene esencialmente ningún alcohol polihídrico. En otras palabras, la composición no contiene el alcohol polihídrico en un contenido superior al 4 % en peso, cuando se define que la composición es el 100 % en peso en su conjunto. Como alternativa, el contenido de alcohol polihídrico es de hasta el 4 % en peso, preferentemente de hasta el 3 % en peso, más preferentemente de hasta el 2 % en peso, incluso más preferentemente de hasta el 1 % en peso y lo más preferentemente del 0 % en peso.

Ventajosamente, el contenido del etanol en la composición autoemulsionante de la presente invención es de tal manera que no se induce un cambio en la calidad durante la encapsulación, la distribución o el almacenamiento y tampoco se induce la desnaturalización del contenido de la cápsula y el contenido de etanol no debe exceder la dosis médica diaria permitida experimentalmente. En una realización preferida, la composición de la invención no contiene esencialmente ningún etanol. En otras palabras, la composición no contiene el etanol en un contenido superior al 4 % en peso, cuando se define que la composición es el 100 % en peso en su conjunto. Como alternativa, el contenido de etanol es de hasta el 4 % en peso, preferentemente de hasta el 3 % en peso, más preferentemente de hasta el 2 % en peso, incluso más preferentemente de hasta el 1 % en peso y lo más preferentemente del 0 % en peso.

Cuando se añaden el etanol y el alcohol polihídrico en la composición, el contenido total del etanol y el alcohol polihídrico es preferentemente de no más del 4 % en peso, cuando se define que la composición es el 100 % en peso en su conjunto. El contenido total del etanol y el alcohol polihídrico en la composición es preferentemente de hasta el 4 % en peso, más preferentemente de hasta el 3 % en peso, todavía más preferentemente de hasta el 2 % en peso, incluso más preferentemente de hasta el 1 % en peso y lo más preferentemente del 0 % en peso.

La concentración de etanol preferible se puede determinar basándose en la concentración de PUFA $\omega 3$ de la composición autoemulsionante y la dosis diaria de la composición autoemulsionante. Cuando la composición autoemulsionante de la presente invención se administra por vía oral en una dosis diaria de 1.800 mg en términos de PUFA $\omega 3$ y se prepara una preparación que contiene el PUFA $\omega 3$, por ejemplo, al 75 % en peso, la dosis de etanol no excederá los 3,26 mg, que es la dosis máxima diaria descrita en el "Dictionary of Pharmaceutical Additives", cuando la concentración de etanol es de hasta el 0,135 % en peso.

En la composición autoemulsionante de la presente invención que contiene tal PUFA $\omega 3$ y el agente emulsionante, tal como se ha descrito anteriormente, una realización preferida es la combinación que contiene 1) EPA-E, 2) agua y 3) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como emulsionante. Otra realización preferida es la combinación de 1) EPA-E, 2) agua y 3) al menos dos emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno.

Otra realización preferida es la combinación de 1) EPA-E, 2) agua, 3) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como emulsionante y 4) al menos un emulsionante seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno. Otra realización preferida más es la combinación de 1) EPA-E, 2) agua, 3) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como emulsionante y 4) al menos dos emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno.

En cada una de tales composiciones autoemulsionantes, el contenido de EPA-E 1) es del 70 al 90 % en peso, el contenido del agua 2) es del 0,5 al 6 % en peso y el contenido del emulsionante o los emulsionantes 3) es del 1 al 29 % en peso, cuando se define que la composición relevante es el 100 % en peso en su conjunto.

La composición autoemulsionante de la presente invención se encapsula en una cápsula. La cápsula seleccionada puede ser una cápsula dura o una cápsula blanda y, preferentemente, la cápsula usada es una cápsula blanda. La cápsula blanda no se limita particularmente en cuanto a la forma y, preferentemente, la cápsula blanda es una cápsula blanda de tipo troquel rotatorio o una cápsula blanda esférica.

- 5 En la cápsula blanda de la presente invención, la película de la cápsula no está necesariamente limitada por su composición y los ingredientes principales de ejemplo incluyen gelatina, carragenano, pectina, pululano, arginato de sodio, almidón, hipromelosa, hidroxipropil celulosa y otros ingredientes conocidos. La preferida es la gelatina y el tipo de gelatina usada no está particularmente limitado. Las gelatinas de ejemplo incluyen gelatina sometida a tratamiento con ácido, gelatina sometida a tratamiento con álcali, gelatina anfótera, gelatina modificada químicamente y otras
- 10 gelatinas conocidas, que se pueden usar solas o en combinación de dos o más. La gelatina usada es, preferentemente, una gelatina sometida a tratamiento con ácido o una gelatina sometida a tratamiento con álcali. La fuente de la gelatina no está necesariamente limitada y la gelatina usada puede ser la de hueso de ganado bovino, piel de ganado bovino, hueso de cerdo, piel de cerdo, escamas de pescado o piel de pescado y, preferentemente, la de hueso de ganado bovino, piel de ganado bovino, hueso de cerdo o piel de cerdo.
- 15 La "gelatina" usada puede ser la que se usa normalmente en la producción de una cápsula blanda, por ejemplo, la gelatina médica (gelatina y gelatina purificada) definida en la 16ª edición de la Farmacopea japonesa. La gelatina también puede ser una combinación de dos o más tipos y la película de la cápsula también puede contener otros componentes, tales como un agente plastificante.

- 20 El "agente plastificante" añadido a la película de la cápsula puede ser el que se usa normalmente en la producción de una cápsula blanda, incluyendo los ejemplos preferidos un alcohol polihídrico, tal como glicerina (por ejemplo, glicerina concentrada), etilen glicol, polietilen glicol, propilen glicol o polipropilen glicol, y un alcohol de azúcar, tal como sorbitol, manitol o xilitol. Estos agentes plastificantes se pueden usar en combinación de dos o más. La glicerina y el sorbitol son particularmente preferidos. También se prefiere una combinación de glicerina y sorbitol y, en este caso, la glicerina y el sorbitol se pueden usar en una relación en peso en el intervalo de 1:5 a 5:1 y más preferentemente de 1:3 a 3:1.

- 25 En la preparación de cápsulas blandas y, en particular, en la cápsula blanda esférica de la presente invención, la solución de la película de la cápsula contiene preferentemente la gelatina y el agente plastificante en una relación en peso en el intervalo de 10:1 a 1:10 y más preferentemente de 10:1 a 1:1.

La relación en peso entre la solución de la película de la cápsula y el contenido de la cápsula es típicamente de 10:1 a 1:10 y preferentemente de 3:1 a 1:10.

- 30 Si se desea, la película de la cápsula también puede contener diversos aditivos comúnmente usados en la película de la cápsula. Tales aditivos de ejemplo incluyen aminoácidos, ácido cítrico, glicerina, sorbitol, trehalosa y otros agentes plastificantes, antiséptico, tinte, óxido de titanio y otros colorantes y ácidos orgánicos.

La composición en la película de la cápsula se puede preparar mediante la disolución de la gelatina, el agente plastificante y los aditivos opcionales en agua a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

- 35 Una preparación autoemulsionante encapsulada que tiene la composición autoemulsionante de la presente invención como su contenido líquido tiene preferentemente una alta dureza inmediatamente después de la producción y esta dureza se mantiene preferentemente durante el almacenamiento. La pérdida de la dureza resulta desfavorable en vista de la calidad porque la pérdida de la dureza no solo da como resultado la deformación, sino también la fragilidad y la rotura, de la cápsula y la filtración del contenido. El reblandecimiento de la cápsula se puede detectar mediante la medición de la dureza con un dispositivo de ensayo de dureza común.

- 40 La preparación autoemulsionante encapsulada de la presente invención tiene la dureza inmediatamente después de la producción de al menos 176,52 N, preferentemente de al menos 196,13 N y más preferentemente de al menos 215,75 N. Resulta deseable que la dureza de la preparación no disminuya sustancialmente o no disminuya en 58,83 N o más cuando la preparación se almacena en un paquete de aluminio herméticamente sellado a 40 °C durante 1 semana, en comparación con la dureza inmediatamente después de la producción. Preferentemente, la preparación de la invención tiene una dureza de al menos 98,06 N, más preferentemente de al menos 147,1 N e incluso más preferentemente de al menos 196,13 N después del almacenamiento a 40 °C durante 1 semana.

- Suponiendo que la dureza inmediatamente después de la producción es del 100 %, al menos el 60 %, preferentemente al menos el 70 %, más preferentemente al menos el 80 % y lo más preferentemente al menos el 90 % de la misma se presenta (mantiene) después del almacenamiento en un paquete de aluminio herméticamente sellado a 40 °C durante 1 semana.

- 50 La dosis y el período de dosificación del PUFA ω 3 usado en la composición autoemulsionante de la presente invención se vuelven suficientes para conseguir la acción prevista y se pueden ajustar adecuadamente, dependiendo de la vía de administración, la frecuencia de administración al día, la gravedad de los síntomas, el peso corporal, la edad y otros factores.

En el caso de la administración oral, la composición se administra de una a tres veces al día en una dosis de EPA-E,

por ejemplo, de 0,1 a 5 g/día, preferentemente de 0,2 a 3 g/día, más preferentemente de 0,3 a 3 g/día, todavía más preferentemente de 0,5 a 3 g/día e incluso más preferentemente de 0,9 a 3 g/día. La administración se puede realizar una vez en la dosis completa o varias veces en dosis divididas, según sea necesario. La frecuencia de administración al día es, preferentemente, una vez al día o dos o tres veces al día. En el caso de la administración de una vez al día, de una a diez cápsulas, preferentemente de una a ocho cápsulas, más preferentemente de una a seis cápsulas, todavía más preferentemente de una a cuatro cápsulas e incluso más preferentemente de una a tres cápsulas como cápsulas blandas que contienen, cada una, 1 g de EPA-E, por ejemplo, se pueden administrar. Las cápsulas blandas que contienen, cada una, 1 g de EPA-E se pueden combinar con cápsulas blandas que contienen, cada una, 0,5 g del éster para administrar la composición en una dosis de EPA-E de 0,5 g, 1,5 g, 2,5 g, 3,5 g, 4,5 g o 5,5 g/administración.

Aunque la administración de EPA-E durante y después de las comidas se considera preferible y la administración inmediatamente después de las comidas (dentro de los 30 minutos posteriores a las comidas) más preferible, debido a que la absorción de EPA-E se ve influenciada por la dieta, la composición autoemulsionante de la presente invención tiene una excelente capacidad de absorción en ayunas y, por lo tanto, esta ejerce los efectos previstos, incluso cuando se administra en un momento distinto a durante, después o inmediatamente después de las comidas, por ejemplo, antes o inmediatamente antes de las comidas, entre las comidas o a la hora de dormir; cuando se administra a pacientes con capacidad de absorción reducida del tubo intestinal (por ejemplo, los ancianos, los pacientes de enfermedad intestinal, los pacientes después de una cirugía intestinal, los pacientes con cáncer terminal o los pacientes que ingieren un inhibidor de la lipasa); o cuando se administra en una dosis reducida.

La composición autoemulsionante de la presente invención se caracteriza preferentemente porque el tiempo hasta que se alcanza la concentración en sangre máxima después de la administración oral es comparable a o más corto que el hallado en la solución madre de PUFA ω 3. De otro modo, la composición de la invención se caracteriza preferentemente porque la concentración en sangre máxima es más alta que la hallada en la solución madre de PUFA ω 3. Además, la composición de la invención se caracteriza preferentemente porque la concentración en sangre dos horas después de la administración, el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a dos horas después de la administración y/o el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a 72 horas después de la administración son comparables a o superiores a los hallados en la solución madre de PUFA ω 3. Más preferentemente, la composición autoemulsionante de la presente invención se caracteriza porque el tiempo hasta que se alcanza la concentración en sangre máxima es corto, la concentración en sangre máxima es alta y tanto la concentración en sangre dos horas después de la administración como el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a dos horas y/o de cero a 72 horas después de la administración son altas, en comparación con aquellos en la solución madre de PUFA ω 3, respectivamente.

Tal farmacocinética como la anterior se puede confirmar con perros, macacos u otros animales y, preferentemente, mediante examen en seres humanos.

En un estudio farmacocinético realizado mediante la administración por vía oral de la composición autoemulsionante a beagle machos en ayunas durante al menos 18 horas en una dosis de PUFA ω 3 de 600 mg, la concentración en sangre máxima de PUFA ω 3 es, por ejemplo, preferentemente de al menos 50 μ g/ml, más preferentemente de al menos 60 μ g/ml e incluso más preferentemente de al menos 70 μ g/ml, tal como se calcula con la corrección mediante la sustracción de la concentración de ácido graso poliinsaturado ω 3 en sangre antes de la administración de la composición. El área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω 3 frente a tiempo de cero a dos horas después de la administración es preferentemente de al menos 50 μ g/ml·h, más preferentemente de al menos 60 μ g/ml·h e incluso más preferentemente de al menos 70 μ g/ml·h. La combinación de los intervalos de la concentración en sangre máxima de PUFA ω 3 y el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω 3 frente a tiempo es preferentemente una combinación del intervalo de al menos 50 μ g/ml y el intervalo de al menos 50 μ g/ml·h, más preferentemente una combinación del intervalo de al menos 60 μ g/ml y el intervalo de al menos 60 μ g/ml·h e incluso más preferentemente una combinación del intervalo de al menos 70 μ g/ml y el intervalo de al menos 70 μ g/ml·h.

En un estudio farmacocinético realizado mediante la administración por vía oral de la composición autoemulsionante a macacos cangrejeros machos en ayunas durante al menos 12 horas en una dosis de PUFA ω 3 de 45 mg/kg de peso corporal, la concentración en sangre máxima de PUFA ω 3 es preferentemente de al menos 50 μ g/ml y más preferentemente de al menos 70 μ g/ml, tal como se calcula con la corrección mediante la sustracción de la concentración de ácido graso poliinsaturado ω 3 en sangre antes de la administración de la composición. El área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω 3 frente a tiempo de cero a 12 horas después de la administración es preferentemente de al menos 400 μ g/ml·h y más preferentemente de al menos 500 μ g/ml·h. La combinación de los intervalos de la concentración en sangre máxima de PUFA ω 3 y el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω 3 frente a tiempo anterior es preferentemente una combinación del intervalo de al menos 50 μ g/ml y el intervalo de al menos 400 μ g/ml·h y más preferentemente una combinación del intervalo de al menos 70 μ g/ml y el intervalo de al menos 500 μ g/ml·h.

En un estudio farmacocinético realizado mediante la administración por vía oral de la composición autoemulsionante a seres humanos en un momento, tal como antes de las comidas, inmediatamente después de las comidas o después de las comidas, en una dosis de PUFA ω 3 o EPA de 1.800 mg, la concentración en sangre máxima de PUFA ω 3 es preferentemente de al menos 50 μ g/ml, más preferentemente de al menos 100 μ g/ml, todavía más preferentemente

de al menos 150 µg/ml, incluso más preferentemente de al menos 200 µg/ml y lo más preferentemente de al menos 300 µg/ml, tal como se calcula con la corrección mediante la sustracción de la concentración de ácido graso poliinsaturado ω3 en sangre antes de la administración de la composición. Como alternativa, la concentración en sangre máxima de PUFA ω3 es preferentemente de 10 a 1.000 µg/ml, más preferentemente de 20 a 500 µg/ml, todavía más preferentemente de 40 a 300 µg/ml, incluso más preferentemente de 50 a 150 µg/ml y lo más preferentemente de 50 a 100 µg/ml. El área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo de cero a 72 horas después de la administración es preferentemente de al menos 500 µg/ml·h, más preferentemente de al menos 1.000 µg/ml·h, todavía más preferentemente de al menos 1.500 µg/ml·h, incluso más preferentemente de al menos 2.000 µg/ml·h y lo más preferentemente de al menos 3.000 µg/ml·h. Como alternativa, el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo anterior es preferentemente de 500 a 4.500 µg/ml·h, más preferentemente de 600 a 3.000 µg/ml·h, todavía más preferentemente de 700 a 2.500 µg/ml·h, incluso más preferentemente de 800 a 2.000 µg/ml·h y lo más preferentemente de 1.000 a 1.500 µg/ml·h. El tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima es preferentemente de hasta 6 horas, más preferentemente de hasta 5 horas, todavía más preferentemente de hasta 3 horas, incluso más preferentemente de hasta 1 hora y lo más preferentemente de menos de una hora. Como alternativa, el tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima es preferentemente de 0,5 a 10 horas, más preferentemente de 1 a 8 horas, todavía más preferentemente de 1,5 a 7 horas, incluso más preferentemente de 2 a 5 horas y lo más preferentemente de 2,5 a 4 horas. La semivida de eliminación de plasma es preferentemente de al menos 10 horas, más preferentemente de al menos 20 horas, todavía más preferentemente de al menos 30 horas, incluso más preferentemente de al menos 40 horas y lo más preferentemente de al menos 50 horas. Como alternativa, la semivida de eliminación de plasma es preferentemente de 0 a 150 horas, más preferentemente de 10 a 120 horas, todavía más preferentemente de 30 a 100 horas, incluso más preferentemente de 25 a 75 horas y lo más preferentemente de 25 a 50 horas.

En un estudio farmacocinético realizado mediante la administración por vía oral de la composición autoemulsionante a seres humanos en un momento, tal como antes de las comidas, inmediatamente después de las comidas o después de las comidas, en una dosis de PUFA ω3 o EPA de 3.600 mg, la concentración en sangre máxima de PUFA ω3 es preferentemente de al menos 50 µg/ml, más preferentemente de al menos 100 µg/ml, todavía más preferentemente de al menos 150 µg/ml, incluso más preferentemente de al menos 200 µg/ml y lo más preferentemente de al menos 300 µg/ml, tal como se calcula con la corrección mediante la sustracción de la concentración de ácido graso poliinsaturado ω3 en sangre antes de la administración de la composición. Como alternativa, la concentración en sangre máxima de PUFA ω3 es preferentemente de 10 a 1.000 µg/ml, más preferentemente de 20 a 500 µg/ml, todavía más preferentemente de 50 a 400 µg/ml, incluso más preferentemente de 100 a 300 µg/ml y lo más preferentemente de 150 a 200 µg/ml. El área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo de cero a 72 horas después de la administración es preferentemente de al menos 500 µg/ml·h, más preferentemente de al menos 1.000 µg/ml·h, todavía más preferentemente de al menos 1.500 µg/ml·h, incluso más preferentemente de al menos 2.000 µg/ml·h y lo más preferentemente de al menos 3.000 µg/ml·h. Como alternativa, el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo anterior es preferentemente de 500 a 5.000 µg/ml·h, más preferentemente de 1.000 a 4.700 µg/ml·h, todavía más preferentemente de 1.500 a 4.500 µg/ml·h, incluso más preferentemente de 2.000 a 4.000 µg/ml·h y lo más preferentemente de 2.500 a 3.500 µg/ml·h. El tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima es preferentemente de hasta 6 horas, más preferentemente de hasta 5 horas, todavía más preferentemente de hasta 3 horas, incluso más preferentemente de hasta 1 hora y lo más preferentemente de menos de una hora. Como alternativa, el tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima es preferentemente de 0,5 a 10 horas, más preferentemente de 1 a 8 horas, todavía más preferentemente de 1,5 a 7 horas, incluso más preferentemente de 2 a 6 horas y lo más preferentemente de 3 a 5 horas. La semivida de eliminación de plasma es preferentemente de al menos 10 horas, más preferentemente de al menos 20 horas, todavía más preferentemente de al menos 30 horas, incluso más preferentemente de al menos 40 horas y lo más preferentemente de al menos 50 horas. Como alternativa, la semivida de eliminación de plasma es preferentemente de 0 a 150 horas, más preferentemente de 10 a 120 horas, todavía más preferentemente de 30 a 100 horas, incluso más preferentemente de 25 a 75 horas y lo más preferentemente de 25 a 50 horas.

En el caso de un estudio farmacocinético con seres humanos, los intervalos numéricos mencionados anteriormente también se pueden reemplazar por aquellos mencionados a continuación. Para ser más específicos: en un estudio realizado mediante la administración por vía oral de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 1.800 mg, la concentración en plasma máxima de PUFA ω3, tal como se calcula con la corrección mediante la sustracción de la concentración de ácido graso poliinsaturado ω3 en sangre antes de la administración de la composición, no se limita particularmente, aunque se puede especificar que es: de 10 a 50; de 50 a 100; de 100 a 150; de 150 a 200; de 200 a 250; de 250 a 300; de 300 a 350; de 350 a 400; de 400 a 450; de 450 a 500; de 500 a 600; de 600 a 700; de 700 a 800; de 800 a 900; de 900 a 1.000; de 10 a 30; de 20 a 40; de 30 a 50; de 40 a 60; de 50 a 70; de 60 a 80; de 70 a 90; de 80 a 100; de 90 a 110; de 100 a 120; de 110 a 130; de 120 a 140; de 130 a 150; de 140 a 160; de 150 a 170; de 160 a 180; de 170 a 190; de 180 a 200; de 190 a 210; de 200 a 220; de 220 a 240; de 240 a 260; de 260 a 280; de 280 a 300; de 10 a 20; de 15 a 25; de 20 a 30; de 25 a 35; de 30 a 40; de 35 a 45; de 40 a 50; de 45 a 55; de 50 a 55; de 53 a 58; de 55 a 60; de 58 a 63; de 60 a 65; de 63 a 68; de 65 a 70; de 68 a 73; de 70 a 75; de 73 a 78; de 75 a 80; de 78 a 83; de 80 a 85; de 83 a 88; de 85 a 90; de 88 a 93; de 90 a 95; de 93 a 98; de 95 a 100; de 98 a 103; de 100 a 105; de 103 a 108; de 105 a 110; de 108 a 113; de 110 a 115; de 113 a 118; de 115 a 120; de 118 a 123; de 120 a 125; de 123 a 128; de 125 a 130; de 128 a 133; de 130 a 135; de 133 a 138; de 135 a 140; de 138 a 143; de 140 a 145; de 143 a 148; de 145 a

150; de 150 a 160; de 155 a 165; de 160 a 170; de 165 a 175; de 170 a 180; de 175 a 185; de 180 a 190; de 185 a 195; de 190 a 200; de 195 a 205; de 200 a 210; de 205 a 215; de 210 a 220; de 215 a 225; de 220 a 230; de 225 a 235; de 230 a 240; de 235 a 245; o de 240 a 250 µg/ml. En un estudio realizado mediante la administración de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 3.600 mg, la concentración en plasma máxima de PUFA ω3 se puede especificar que es: de 10 a 50; de 50 a 100; de 100 a 150; de 150 a 200; de 200 a 250; de 250 a 300; de 300 a 350; de 350 a 400; de 400 a 450; de 450 a 500; de 500 a 600; de 600 a 700; de 700 a 800; de 800 a 900; de 900 a 1.000; de 10 a 30; de 20 a 40; de 30 a 50; de 40 a 60; de 50 a 70; de 60 a 80; de 70 a 90; de 80 a 100; de 90 a 110; de 100 a 120; de 110 a 130; de 120 a 140; de 130 a 150; de 140 a 160; de 150 a 170; de 160 a 180; de 170 a 190; de 180 a 200; de 190 a 210; de 200 a 220; de 220 a 240; de 240 a 260; de 260 a 280; de 280 a 300; de 10 a 20; de 15 a 25; de 20 a 30; de 25 a 35; de 30 a 40; de 35 a 45; de 40 a 50; de 45 a 55; de 50 a 55; de 53 a 58; de 55 a 60; de 58 a 63; de 60 a 65; de 63 a 68; de 65 a 70; de 68 a 73; de 70 a 75; de 73 a 78; de 75 a 80; de 78 a 83; de 80 a 85; de 83 a 88; de 85 a 90; de 88 a 93; de 90 a 95; de 93 a 98; de 95 a 100; de 98 a 103; de 100 a 105; de 103 a 108; de 105 a 110; de 108 a 113; de 110 a 115; de 113 a 118; de 115 a 120; de 118 a 123; de 120 a 125; de 123 a 128; de 125 a 130; de 128 a 133; de 130 a 135; de 133 a 138; de 135 a 140; de 138 a 143; de 140 a 145; de 143 a 148; de 145 a 150; de 150 a 160; de 155 a 165; de 160 a 170; de 165 a 175; de 170 a 180; de 175 a 185; de 180 a 190; de 185 a 195; de 190 a 200; de 195 a 205; de 200 a 210; de 205 a 215; de 210 a 220; de 215 a 225; de 220 a 230; de 225 a 235; de 230 a 240; de 235 a 245; o de 240 a 250 µg/ml.

El área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo de cero a 72 horas después de la administración en un estudio realizado mediante la administración de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 1.800 mg se puede especificar que es: de 500 a 1.500; de 1.000 a 2.000; de 1.500 a 2.500; de 2.000 a 3.000; de 2.500 a 3.500; de 3.000 a 4.000; de 500 a 1.000; de 750 a 1.250; de 1.000 a 1.500; de 1.250 a 1.750; de 1.500 a 2.000; de 1.750 a 2.250; de 2.000 a 2.500; de 2.250 a 2.750; de 2.500 a 3.000; de 2.750 a 3.250; de 3.000 a 3.500; de 3.250 a 3.750; de 3.500 a 4.000; de 3.750 a 4.250; de 4.000 a 4.500; de 4.250 a 4.750; de 4.500 a 5.000; de 500 a 700; de 600 a 800; de 700 a 900; de 800 a 1.000; de 900 a 1.100; de 1.000 a 1.200; de 1.100 a 1.300; de 1.200 a 1.400; de 1.300 a 1.500; de 1.400 a 1.600; de 1.500 a 1.700; de 1.600 a 1.800; de 1.700 a 1.900; de 1.800 a 2.000; de 1.900 a 2.100; de 2.000 a 2.200; de 2.100 a 2.300; de 2.200 a 2.400; de 2.300 a 2.500; de 2.400 a 2.600; de 2.500 a 2.700; de 2.600 a 2.800; de 2.700 a 2.900; de 2.800 a 3.000; de 2.900 a 3.100; de 3.000 a 3.200; de 3.100 a 3.300; de 3.200 a 3.400; de 3.300 a 3.500; de 3.400 a 3.600; de 3.500 a 3.700; de 3.600 a 3.800; de 3.700 a 3.900; de 3.800 a 4.000; de 3.900 a 4.100; de 4.000 a 4.200; de 4.100 a 4.300; de 4.200 a 4.400; de 4.300 a 4.500; de 500 a 600; de 550 a 650; de 600 a 700; de 650 a 750; de 700 a 800; de 750 a 850; de 800 a 900; de 850 a 950; de 900 a 1.000; de 950 a 1.050; de 1.000 a 1.100; de 1.050 a 1.150; de 1.100 a 1.200; de 1.150 a 1.250; de 1.200 a 1.300; de 1.250 a 1.350; de 1.300 a 1.400; de 1.350 a 1.450; de 1.400 a 1.500; de 1.450 a 1.550; de 1.500 a 1.600; de 1.550 a 1.650; de 1.600 a 1.700; de 1.650 a 1.750; de 1.700 a 1.800; de 1.750 a 1.850; de 1.800 a 1.900; de 1.850 a 1.950; de 1.900 a 2.000; de 1.950 a 2.050; de 2.000 a 2.100; de 2.050 a 2.150; de 2.100 a 2.200; de 2.150 a 2.250; de 2.200 a 2.300; de 2.250 a 2.350; de 2.300 a 2.400; de 2.350 a 2.450; de 2.400 a 2.500; de 2.450 a 2.550; de 2.500 a 2.600; de 2.550 a 2.650; de 2.600 a 2.700; de 2.650 a 2.750; de 2.700 a 2.800; de 2.750 a 2.850; de 2.800 a 2.900; de 2.850 a 2.950; de 2.900 a 3.000; de 2.950 a 3.050; de 3.000 a 3.100; de 3.150 a 3.250; de 3.200 a 3.300; de 3.250 a 3.350; de 3.300 a 3.400; de 3.350 a 3.450; de 3.400 a 3.500; de 3.500 a 3.600; de 3.600 a 3.700; de 3.700 a 3.800; de 3.800 a 3.900; de 3.900 a 4.000; de 4.000 a 4.100; de 4.100 a 4.200; de 4.200 a 4.300; de 4.300 a 4.400; o de 4.400 a 4.500 µg/ml·h. En un estudio realizado mediante la administración de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 3.600 mg, el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA ω3 frente a tiempo anterior se puede especificar que es: de 500 a 1.500; de 1.000 a 2.000; de 1.500 a 2.500; de 2.000 a 3.000; de 2.500 a 3.500; de 3.000 a 4.000; de 500 a 1.000; de 750 a 1.250; de 1.000 a 1.500; de 1.250 a 1.750; de 1.500 a 2.000; de 1.750 a 2.250; de 2.000 a 2.500; de 2.250 a 2.750; de 2.500 a 3.000; de 2.750 a 3.250; de 3.000 a 3.500; de 3.250 a 3.750; de 3.500 a 4.000; de 3.750 a 4.250; de 4.000 a 4.500; de 4.250 a 4.750; de 4.500 a 5.000; de 500 a 700; de 600 a 800; de 700 a 900; de 800 a 1.000; de 900 a 1.100; de 1.000 a 1.200; de 1.100 a 1.300; de 1.200 a 1.400; de 1.300 a 1.500; de 1.400 a 1.600; de 1.500 a 1.700; de 1.600 a 1.800; de 1.700 a 1.900; de 1.800 a 2.000; de 1.900 a 2.100; de 2.000 a 2.200; de 2.100 a 2.300; de 2.200 a 2.400; de 2.300 a 2.500; de 2.400 a 2.600; de 2.500 a 2.700; de 2.600 a 2.800; de 2.700 a 2.900; de 2.800 a 3.000; de 2.900 a 3.100; de 3.000 a 3.200; de 3.100 a 3.300; de 3.200 a 3.400; de 3.300 a 3.500; de 3.400 a 3.600; de 3.500 a 3.700; de 3.600 a 3.800; de 3.700 a 3.900; de 3.800 a 4.000; de 3.900 a 4.100; de 4.000 a 4.200; de 4.100 a 4.300; de 4.200 a 4.400; de 4.300 a 4.500; de 500 a 600; de 550 a 650; de 600 a 700; de 650 a 750; de 700 a 800; de 750 a 850; de 800 a 900; de 850 a 950; de 900 a 1.000; de 950 a 1.050; de 1.000 a 1.100; de 1.050 a 1.150; de 1.100 a 1.200; de 1.150 a 1.250; de 1.200 a 1.300; de 1.250 a 1.350; de 1.300 a 1.400; de 1.350 a 1.450; de 1.400 a 1.500; de 1.450 a 1.550; de 1.500 a 1.600; de 1.550 a 1.650; de 1.600 a 1.700; de 1.650 a 1.750; de 1.700 a 1.800; de 1.750 a 1.850; de 1.800 a 1.900; de 1.850 a 1.950; de 1.900 a 2.000; de 1.950 a 2.050; de 2.000 a 2.100; de 2.050 a 2.150; de 2.100 a 2.200; de 2.150 a 2.250; de 2.200 a 2.300; de 2.250 a 2.350; de 2.300 a 2.400; de 2.350 a 2.450; de 2.400 a 2.500; de 2.450 a 2.550; de 2.500 a 2.600; de 2.550 a 2.650; de 2.600 a 2.700; de 2.650 a 2.750; de 2.700 a 2.800; de 2.750 a 2.850; de 2.800 a 2.900; de 2.850 a 2.950; de 2.900 a 3.000; de 2.950 a 3.050; de 3.000 a 3.100; de 3.150 a 3.250; de 3.200 a 3.300; de 3.250 a 3.350; de 3.300 a 3.400; de 3.350 a 3.450; de 3.400 a 3.500; de 3.500 a 3.600; de 3.600 a 3.700; de 3.700 a 3.800; de 3.800 a 3.900; de 3.900 a 4.000; de 4.000 a 4.100; de 4.100 a 4.200; de 4.200 a 4.300; de 4.300 a 4.400; o de 4.400 a 4.500 µg/ml·h.

El tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima en un estudio realizado mediante la administración de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 1.800 mg o 3.600 mg se puede especificar que es: de 0 a 2; de 1 a 3; de 2 a 4; de 3 a 5; de 4 a 6; de 5 a 7; de 6 a 8; de 7 a 9; de 8 a 10; de 0 a 1; de 0,5 a 1,5; de 1 a 2; de 1,5 a 2,5; de 2 a 3; de 2,5 a 3,5; de 3 a 4; de 3,5 a 4,5; de 4 a 5; de 4,5 a 5,5; de 5 a 6; de 5,5 a 6,5; de 6 a 7; de 6,5 a 7,5; de 7 a 8; de 7,5 a 8,5; de 8 a 9; de 8,5 a 9,5; de 9 a 10; de 0 a 0,5; de 0,3 a 0,8; de 0,5 a 1; de 0,8 a 1,3; de 1 a 1,5; de 1,3 a 1,8; de 1,5 a 2; de 1,8 a 2,3; de 2 a 2,5; de 2,3 a 2,8; de 2,5 a 3; de 2,8 a 3,3; de 3 a 3,5; de 3,3 a 3,8; de 3,5 a 4; de 3,8 a 4,3; de 4 a 4,5; de 4,3 a 4,8; de 4,5 a 5; de 4,8 a 5,3; de 5 a 5,5; de 5,3 a 5,8; de 5,5 a 6; de 5,8 a 6,3; de 6 a 6,5; de 6,3 a 6,8; de 6,5 a 7; de 6,8 a 7,3; de 7 a 7,5; de 7,3 a 7,8; de 7,5 a 8; de 7,8 a 8,3; de 8 a 8,5; de 8,3 a 8,8; de 8,5 a 9; de 8,8 a 9,3; de 9 a 9,5; de 9,3 a 9,8; o de 9,5 a 10 horas.

La semivida de eliminación de plasma en un estudio realizado mediante la administración de la composición autoemulsionante en un momento, tal como antes, inmediatamente después o después de las comidas, en una dosis de EPA de 1.800 mg o 3.600 mg se puede especificar que es: de 0 a 50; de 25 a 75; de 50 a 100; de 75 a 125; de 100 a 150; de 125 a 175; de 150 a 200; de 0 a 20; de 10 a 30; de 20 a 40; de 30 a 50; de 40 a 60; de 50 a 70; de 60 a 80; de 70 a 90; de 80 a 100; de 90 a 110; de 100 a 120; de 110 a 130; de 120 a 140; de 130 a 150; de 0 a 10; de 5 a 15; de 10 a 20; de 15 a 25; de 20 a 30; de 25 a 35; de 30 a 40; de 35 a 45; de 40 a 50; de 45 a 55; de 50 a 60; de 55 a 65; de 60 a 70; de 65 a 75; de 70 a 80; de 75 a 85; de 80 a 90; de 85 a 95; de 90 a 100; de 95 a 105; de 100 a 110; de 105 a 115; o de 110 a 120 horas.

La presente invención se puede definir mediante una combinación de dos o más seleccionados entre la concentración en plasma máxima de PUFA $\omega 3$, el área bajo la curva de concentración en sangre de PUFA $\omega 3$ frente a tiempo de cero a 72 horas después de la administración, el tiempo hasta que se alcanza la concentración en plasma máxima y la semivida de eliminación de plasma.

La composición autoemulsionante de la presente invención también puede contener aditivos, tales como un adyuvante de emulsificación, estabilizante, antiséptico, tensioactivo y antioxidante. Los adyuvantes de emulsificación de ejemplo incluyen ácidos grasos que contienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico, ácido linolénico y ácido mirístico y sus sales. Los estabilizantes de ejemplo incluyen ácido fosfatídico, ácido ascórbico, glicerina y cetanolos y los antisépticos de ejemplo incluyen paraoxibenzoato de etilo y paraoxibenzoato de propilo. Los antioxidantes de ejemplo incluyen antioxidantes solubles en aceite, tales como hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, galato de propilo, quinona farmacéuticamente aceptable, astaxantina y α -tocoferol.

Además, un excipiente o vehículo adecuado, un colorante, un aromatizante y, opcionalmente, un aceite vegetal y un aditivo, tal como disolvente orgánico no tóxico o agente solubilizante no tóxico, emulsionante, agente de suspensión (por ejemplo, Tween 80 y solución de goma arábiga), agente isotónico, agente de ajuste del pH, estabilizante, corrector, agente aromatizante, conservante, antioxidante o promotor de la absorción, comúnmente usados en la técnica se pueden combinar adecuadamente con la composición de la invención para preparar una preparación farmacéutica adecuada.

Más específicamente, dado que el PUFA $\omega 3$ está altamente insaturado, la cantidad eficaz de un antioxidante soluble en aceite, por ejemplo, al menos un elemento seleccionado de hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, galato de propilo, quinona farmacéuticamente aceptable, astaxantina y α -tocoferol, se incorpora preferentemente en la composición.

Dado que la composición autoemulsionante de la presente invención también se usa para aplicación farmacéutica, esta tiene preferentemente buen aspecto, propiedad autoemulsionante, dispersabilidad de composición, estabilidad de emulsión y estabilidad de almacenamiento. El aspecto de la composición autoemulsionante es de tal manera que la composición no se separa, enturbia, solidifica o precipita, sino que es transparente. La composición que tiene un aspecto deficiente puede ser farmacéuticamente no adecuada y tal composición puede ser insuficiente en cuanto al rendimiento requerido, tal como la propiedad autoemulsionante.

Con respecto a la temperatura de almacenamiento, la composición autoemulsionante y la preparación preparada mediante la encapsulación de tal composición es preferentemente transparente tanto a baja temperatura como a alta temperatura en vista de su uso en una región fría o un entorno caliente.

En el caso de la composición autoemulsionante que tiene una buena propiedad autoemulsionante, buena dispersabilidad de la composición y alta estabilidad de emulsión, la composición se dispersa rápidamente tras el contacto con agua para formar una microemulsión que tiene un diámetro de gotita de emulsión adecuado. La capacidad de absorción de un aceite, tal como EPA-E, está relacionada con el tamaño del diámetro de gotita de emulsión y el grado de la capacidad de absorción tras la administración al animal se puede estimar mediante la medición del diámetro de gotita de emulsión.

En la presente invención, el "diámetro de gotita medio" es el valor del diámetro medio en volumen entre las gotitas de la composición emulsionada medido mediante el uso de un analizador de tamaño de partícula (por ejemplo, Nanotrac fabricado por Nikkiso Co., Ltd.), usando agua de medio de dispersión de acuerdo con un procedimiento de medición

convencional (por ejemplo, ajuste de un tiempo cero de 30 segundos, un tiempo de medición de 30 segundos, un promedio de tres mediciones). El diámetro de gotita medio, cuando la composición autoemulsionante de la presente invención se dispersa en agua o similares, no se limita particularmente siempre que este sea de hasta 2 μm y el producto tenga buena dispersabilidad en emulsión, buena estabilidad de emulsión o buena capacidad de absorción y el diámetro de gotita medio es típicamente de hasta 1,5 μm , más preferentemente de hasta 1,0 μm , todavía más preferentemente de hasta 0,5 μm y lo más preferentemente de hasta 0,3 μm .

La composición autoemulsionante de la presente invención se puede usar mediante la combinación con un segundo componente eficaz. El segundo componente eficaz puede ser cualquier componente seleccionado adecuadamente, dependiendo del tipo y la gravedad de la enfermedad previstos, siempre que este no afecte negativamente a los méritos de los PUFA $\omega 3$. Tales segundos componentes eficaces de ejemplo incluyen agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, antihipertensores, antidiabéticos, antioxidantes, agentes mejoradores de la circulación sanguínea, derivados de ácidos biliares, agentes terapéuticos de NAFLD y NASH, así como supresores de la evolución y agentes terapéuticos para el deterioro cognitivo.

Los ejemplos de un segundo componente eficaz favorable incluyen agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, tales como polien fosfatidil colina, materia no saponificable en aceite de soja (esterol de soja), gamma orizanol, butirato de riboflavina, sulfato de dextrano sulfuro sódico 18, pantetina y elastasa. También se incluyen estatinas, tales como pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y cerivastatina; fibratos, tales como simfibrato, clofibrato, clinofibrato, bezafibrato y fenofibrato; inhibidores de enzimas lipolíticas, tales como orlistat y cetilistat; resinas, tales como colestiramina y colestiramida; y ezetimiba.

Los antihipertensores de ejemplo incluyen: antagonistas del receptor de la angiotensina II, tales como irbesartán, olmesartán medoxomil, candesartán cilexetil, telmisartán, valsartán y losartán potásico; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, tales como alacepril, clorhidrato de imidapril, maleato de enalapril, captopril, clorhidrato de quinapril, hidrato de cilazapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, trandolapril, clorhidrato de benazepril, perindopril e hidrato de lisinopril; antagonistas del calcio, tales como azelnidipina, besilato de amlodipina, aranidipina, clorhidrato de efonidipina, cilnidipina, clorhidrato de nicardipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, nilvadipina, clorhidrato de barnidipina, felodipina, benidipina y manidipina; bloqueadores del receptor α , tales como tolazolina y fentolamina; bloqueadores del receptor β , tales como atenolol, metoprolol, acebutolol, propranolol, pindolol, carvedilol y clorhidrato de labetalol; estimulantes del receptor α , tales como clonidina y metildopa; y diuréticos, tales como eplerenona, hidroclorotiazida y furosemida.

Los antidiabéticos de ejemplo incluyen: inhibidores de la α -glucosidasa, tales como acarbosa, voglibosa y miglitol; agentes hipoglucemiantes de la sulfonilurea, tales como gliclazida, glibenclamida, glimepirida y tolbutamida; secretagogos de la insulina de acción corta, tales como nateglinida y mitiglinida; agentes hipoglucemiantes de la biguanida, tales como clorhidrato de metformina y clorhidrato de buformina; inhibidores de la dipeptidil fosfatasa-4, tales como sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, teneligliptina, anagliptina y saxagliptina; tiazolidinas, tales como clorhidrato de pioglitazona y maleato de rosiglitazona; derivados del péptido 1 de tipo glucagón, tales como exenatida y liraglutida; e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, tales como ipragliflozina, dapagliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, canagliflozina y empagliflozina.

Los antioxidantes de ejemplo incluyen vitaminas, tales como ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E) y éster de nicotinato de tocoferol, N-acetilcisteína y probucol.

Los agentes mejoradores de la circulación sanguínea de ejemplo incluyen cilostazol, clorhidrato de ticlopidina, alprostadil, limaprost, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato, argatrobán, naftidrofurilo, clorhidrato de isoxsuprina, batroxobina, mesilato de dihidroergotoxina, clorhidrato de tolazolina, hepronicato y extracto de shimotsuto.

Los derivados de ácidos biliares de ejemplo incluyen ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, bilis en polvo, ácido desoxicólico, ácido cólico, extracto de bilis, bilis de oso, bezoar oriental y ácido deshídrocólico. Los ejemplos favorables son biotina (vitamina B7), cianocobalamina (vitamina B12), ácido pantoténico (vitamina B5), ácido fólico (vitamina B9), tiamina (vitamina B1), vitamina A, vitamina D, vitamina K, tirosina, piridoxina (vitamina B6), aminoácidos ramificados, tales como leucina, isoleucina y valina, calcio, hierro, zinc, cobre, magnesio y similares. También son favorables los ingredientes de alimentos para un uso específico para la salud y alimentos con propiedades nutricionales, tales como proteínas de soja, quitosán, alginato de sodio de bajo peso molecular, fibra dietética derivada de cáscaras de semillas de psilio, péptidos de soja unidos a fosfolípidos, ésteres de esteroles vegetales, ésteres de estanoles vegetales, diacilglicerol, productos de proteólisis de globina y catequina del té.

Los agentes terapéuticos de NAFLD y NASH de ejemplo incluyen las estatinas, tales como pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y cerivastatina; los antagonistas del receptor de la angiotensina II, tales como irbesartán, olmesartán medoxomil, candesartán cilexetil, telmisartán, valsartán y losartán potásico; los agentes hipoglucemiantes de la biguanida, tales como clorhidrato de metformina y clorhidrato de buformina; y las tiazolidinas, tales como clorhidrato de pioglitazona y maleato de rosiglitazona, tal como se ha mencionado anteriormente, así como los ligandos de la aspirina y el receptor de farnesoide X (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como FXR), tales como ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico y ácido obeticólico.

Los supresores de la evolución y agentes terapéuticos para el deterioro cognitivo de ejemplo incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como clorhidrato de donepezil y bromhidrato de galantamina; inhibidores del receptor del NMDA, tales como clorhidrato de memantina; antiplaquetarios, tales como aspirina, sulfato de clopidogrel, cilostazol y clorhidrato de ticlopidina; e inhibidores del factor Xa, tales como rivaroxabán y apixabán. Además, los agentes terapéuticos para la hiperlipidemia, antihipertensores, antidiabéticos, antioxidantes y agentes mejoradores de la circulación sanguínea, tal como se han mencionado anteriormente, también se pueden usar como supresores de la evolución y agentes terapéuticos para el deterioro cognitivo.

A fin de conseguir las acciones farmacológicas del PUFA $\omega 3$, la composición autoemulsionante de la presente invención tiene, preferentemente, al menos un mérito seleccionado de buen aspecto, buena propiedad autoemulsionante, alta dispersabilidad de composición, alta estabilidad de emulsión, alta estabilidad de almacenamiento (incluyendo la estabilidad a bajas y altas temperaturas), alta capacidad de absorción, en particular, alta capacidad de absorción y alta velocidad de absorción en condiciones de ayunas y comodidad en la ingesta de la preparación o el cumplimiento del tratamiento.

La composición autoemulsionante de la presente invención está bien adaptada para su uso como agente terapéutico para el sometimiento a tratamiento de diversas enfermedades de animales, mamíferos, en particular, es decir, se puede usar como, por ejemplo, agente terapéutico para la dislipidemia (hipercolesterolemia, hipercolesterolemia LDL, hipercolesterolemia no HDL, hipercolesterolemia VLDL, hipocolesterolemia HDL, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia de apo B, hipolipoproteinemia de apo A-I y así sucesivamente), agente terapéutico para la hipertrigliceridemia posprandial, antiarterioesclerótico, supresor de la agregación plaquetaria, agente terapéutico para la insuficiencia circulatoria periférica, agente profiláctico para episodios cardiovasculares, agente terapéutico para enfermedades inflamatorias (NAFLD, NASH y así sucesivamente), supresor de la evolución y agente terapéutico para el deterioro cognitivo (demencia del tipo Alzheimer, demencia cerebrovascular, tipo mixto de demencia y así sucesivamente), agente anticanceroso y agente terapéutico para enfermedades de origen central (depresión, afección depresiva, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico y así sucesivamente). En el tratamiento de las enfermedades anteriores, la composición autoemulsionante de la invención no se limita particularmente en cuanto a la frecuencia de administración al día y se administra preferentemente una vez al día en la dosis diaria completa o dos o tres veces al día en dosis divididas, siendo más preferible la administración de una o dos veces al día y siendo lo más preferible la administración de una vez al día.

La composición autoemulsionante de la presente invención es particularmente eficaz en la mejora o el tratamiento de la dislipidemia y la hipertrigliceridemia posprandial y la prevención de su reagudización o evolución en síndrome metabólico, episodios cardiocerebrovasculares y úlcera o gangrena en una extremidad distal. Los mamíferos de ejemplo incluyen seres humanos, animales domésticos, tales como ganado bovino, caballos y cerdos, y animales de compañía, tales como perro, gato, conejo, rata y ratón, y el preferido es el ser humano. Más específicamente, se prevé que la composición autoemulsionante de la presente invención muestre efectos de mejora o terapéuticos para la dislipidemia y la hipertrigliceridemia posprandial en pacientes con dislipidemia que padezcan un aumento en el lípido en sangre, que presenten resistencia a la insulina o que padezcan un aumento en la presión sanguínea, tales como los pacientes con síndrome metabólico.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con más detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos comparativos, que de ninguna manera limitan el ámbito de la invención.

(Ejemplo 1)

En un recipiente, se colocaron y sellaron 0,05 g de agua, 0,95 g de oleato de polioxietilen sorbitán (20) y 4 g de EPA-E, tal como se pesaron, y se mezclaron con calentamiento hasta aproximadamente 70 °C para preparar, de ese modo, una composición autoemulsionante. La composición autoemulsionante así preparada se selló después de la purga con nitrógeno y se almacenó a temperatura ambiente hasta que se realizó la evaluación. La formulación de la composición autoemulsionante se muestra en la Tabla 1. En la Tabla, el símbolo "-" significa que el componente en cuestión no se añadió o no se midió.

(Ejemplos 2 a 8 y Ejemplos comparativos 1 a 3)

Las composiciones autoemulsionantes de los Ejemplos 2 a 9 y las composiciones de los Ejemplos comparativos 1 a 3 se prepararon y almacenaron mediante la repetición del procedimiento del Ejemplo 1, de tal manera que las relaciones de composición fueron tal como se muestran en la Tabla 1. Las formulaciones de las composiciones autoemulsionantes se muestran en la Tabla 1.

(Ejemplos 9 a 17 y Ejemplos comparativos 4 a 8)

Las composiciones autoemulsionantes de los Ejemplos 10 a 15 y las composiciones de los Ejemplos comparativos 4 a 8 se prepararon y almacenaron mediante la repetición del procedimiento del Ejemplo 1, de tal manera que las relaciones de composición fueron tal como se muestran en la Tabla 2. Las formulaciones de las composiciones autoemulsionantes se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo de ensayo 1 <Evaluación de aspecto>

- 5 Las composiciones autoemulsionantes y las composiciones de los Ejemplos comparativos, tal como se producen mediante el procedimiento de producción anterior, se dejaron reposar a temperatura ambiente y, después de aproximadamente 1 hora, se evaluó su aspecto. Cuando la composición era homogénea debido a su buena compatibilidad, la composición se evaluó como "transparente". La composición se evaluó como "separada" cuando se observó la separación y "turbia" cuando se observó opacidad.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo de ensayo 2 <Evaluación de la propiedad autoemulsionante>

- 10 Las composiciones autoemulsionantes y las composiciones de los Ejemplos comparativos, tal como se producen mediante el procedimiento de producción anterior, se evaluaron para determinar su propiedad autoemulsionante mediante la adición de 10 µl de cada composición gota a gota a 5 ml de agua purificada o un primer fluido para el ensayo de disolución de la Farmacopea japonesa a 37 °C en el tubo de ensayo. La composición que se emulsionó espontáneamente solo mediante la adición gota a gota se evaluó como "buena" y el caso que no se convirtió en una emulsión solo mediante la adición gota a gota se evaluó como "deficiente". A continuación, la composición se agitó
- 15 ligeramente en condiciones constantes y se examinaron otras propiedades. Con respecto a la dispersabilidad de la composición, la composición se evaluó como "buena" cuando se dispersó y como "deficiente" cuando se dejó parcialmente no dispersa como masa. Con respecto a la estabilidad de emulsión, la composición se evaluó como "buena" cuando no se observó separación de aceite y como "deficiente" cuando se observó separación de aceite. Se ha de indicar que las composiciones que no se evaluaron como "transparentes" en la evaluación de aspecto no se evaluaron en tales propiedades, dado que las composiciones no homogéneas se concibieron como no adecuadas para la evaluación de propiedades.
- 20

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo de ensayo 3 <Evaluación de diámetro de gotita de emulsión>

Condiciones para la medición del diámetro de gotita medio y resultados de medición.

- 25 Mediante el uso de aproximadamente 1,5 ml de la composición emulsionada obtenida en el Ejemplo de ensayo 2, se midió el diámetro de gotita medio (diámetro medio en volumen) mediante un analizador de tamaño de partícula (Nanotrak, fabricado por Nikkiso Co., Ltd.) usando agua como medio de dispersión.

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo de ensayo 4 <Evaluación del aspecto después del almacenamiento en condiciones graves>

- 30 Las composiciones que se evaluaron como "transparentes" en el Ejemplo de ensayo 1 se dejaron reposar y se almacenaron durante una noche (durante aproximadamente 12 horas) a 5 °C o 40 °C antes de evaluar su aspecto. Cuando la composición era homogénea debido a su buena compatibilidad, la composición se evaluó como "transparente". La composición se evaluó como "separada" cuando se observó la separación y como "turbia" cuando se observó opacidad.
- 35 Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2. En las Tablas, el símbolo "-" significa que el componente en cuestión no se añadió o no se midió.

[Tabla 1]

Componente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Eicosapentaenoato de etilo	80,0	84,0	80,0	75,0	84,0	80,0	80,0	76,0	80,0	80,0	94,0
Agua purificada	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0	0,5	4,0	0,0	8,0	1,0
Oleato de polioxietilen sorbitán (20)	19,0	8,6	10,0	-	7,0	17,0	10,5	10,0	10,0	7,0	5,0
Trioleato de polioxietilen sorbitán (20)	-	-	-	15,0	-	-	-	-	-	-	-
Monolaurato de sorbitán	-	-	-	-	3,0	-	4,0	5,0	5,0	2,0	-
Sesquioleato de sorbitán	-	6,4	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Oleato de decaglicerilo	-	-	9,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Acete de ricino de polioxilo 35	-	-	-	8,0	4,0	-	4,0	5,0	5,0	3,0	-
Éster de ácido graso de propilen glicol	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Lecitina de soja	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Ej. de ensayo 1	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Separada	Separada	Separada
Ej. de ensayo 2	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Sin evaluar	Sin evaluar	Sin evaluar
	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena			
	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena			
Ej. de ensayo 3 Diámetro de gotita de emulsión	0,23	0,41	0,19	0,19	0,22	0,25	0,21	0,20	Sin evaluar	Sin evaluar	Sin evaluar
	0,29	0,29	0,87	0,24	0,18	0,27	0,18	0,23			
	0,29	0,29	0,87	0,24	0,18	0,27	0,18	0,23			
Ej. de ensayo 4 Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Sin evaluar	Sin evaluar	Sin evaluar
	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente			

[Tabla 2]

Componente	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17
Eicosapentaenoato de etilo	75,0	80,0	80,0	82,0	84,0	80,0	84,0	80,0	80,0
Agua purificada	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Oleato de polioxietilen sorbitán (20)	-	-	-	-	10,0	10,0	8,0	10,0	10,0
Monolaurato de sorbitán	-	7,5	5,0	5,0	4,0	4,0	4,0	4,0	-
Sesquioleato de sorbitán	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monooleato de sorbitán	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0
Monooleato de glicerilo	-	-	-	-	-	-	-	1,0	-
Oleato de decaglicerilo	15,0	-	9,0	7,0	8,0	-	-	-	-
Aceite de ricino de polioxilo 35	8,0	10,5	5,0	5,0	3,0	5,0	3,0	5,0	5,0
Lecitina de soja	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Propilen glicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ej. de ensayo 1	Aspecto	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17
		Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Ej. de ensayo 2	Propiedad autoemulsionante	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
	Dispersabilidad de composición	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
	Estabilidad de emulsión	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
Ej. de ensayo 3 Diámetro de gotita de emulsión	Agua purificada a 37 °C (µm)	0,18	0,25	0,22	0,29	0,29	0,18	0,18	0,21	0,21
	1 ^{er} líquido de la Farmacopea japonesa a 37 °C (µm)	0,18	0,34	0,22	0,25	0,26	0,29	0,17	0,22	0,27
Ej. de ensayo 4 Aspecto	Almacenado a 5 °C	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
	Almacenado a 40 °C	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente

Componente	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Eicosapentaenoato de etilo	80,0	75,2	70,0	80,0	80,0
Agua purificada	-	-	-	-	1,0
Oleato de polioxietilen sorbitán (20)	-	5,8	-	11,4	-
Monolaurato de sorbitán	7,5	-	14,3	-	-
Sesquioleato de sorbitán	-	-	-	8,6	-
Monooleato de sorbitán	-	-	-	-	-
Monooleato de glicerilo	-	-	-	-	-
Oleato de decaglicerilo	-	-	-	-	-
Aceite de ricino de polioxilo 35	10,5	5,8	15,7	-	19,0
Lecitina de soja	-	6,5	-	-	-
Propilen glicol	-	6,7	-	-	-
Etanol	2,0	-	-	-	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

		Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Ej. de ensayo 1	Aspecto	Separada	Transparente	Transparente	Transparente	Separada
Ej. de ensayo 2	Propiedad autoemulsionante	Sin evaluar	Buena	Buena	Buena	Sin evaluar
	Dispersabilidad de composición		Buena	Buena	Buena	
	Estabilidad de emulsión		Buena	Buena	Buena	
Ej. de ensayo 3 Diámetro de gotita de emulsión	Agua purificada a 37 °C (µm)		0,18	0,17	0,68	
	1 ^{er} líquido de la Farmacopea japonesa a 37 °C (µm)		0,18	0,48	0,33	
Ej. de ensayo 4 Aspecto	Almacenado a 5 °C	Sin evaluar	Transparente	Precipitada	Separada	Sin evaluar
	Almacenado a 40 °C		Separada	Transparente	Separada	

La composición del Ejemplo 1 contenía un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como único emulsionante junto con una cantidad especificada de agua y, tal como se muestra en la Tabla 1, tenía buen aspecto y excelentes propiedades, incluyendo la propiedad autoemulsionante. Este resultado indica que los méritos de la presente invención se consiguen incluso mediante una composición que solo contiene un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como emulsionante.

Las composiciones de los Ejemplos 2 a 8 y 14 a 17 tenían diversos emulsionantes añadidos a las mismas, además del éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán como emulsionante, y, además, contenían agua. Las composiciones fueron excelentes en cuanto al aspecto, la propiedad autoemulsionante y otras propiedades, tal como fue el caso con la composición del Ejemplo 1.

Las composiciones de los Ejemplos 7 y 8, así como los Ejemplos comparativos 1 y 2, contenían agua en cantidades variadas. La composición del Ejemplo comparativo 1 no contenía agua y se volvió separada. La composición del Ejemplo comparativo 2, que contenía el 8 % en peso de agua, también se volvió separada.

En la presente invención, se usa agua en lugar de etanol o un alcohol polihídrico con el fin de mejorar la compatibilidad de una composición. La composición que no contenía agua se separó debido a su compatibilidad no adecuada. Al mismo tiempo, la composición con un contenido de agua demasiado alto también se separó. No se produjo separación en las composiciones de los Ejemplos 1 a 9, teniendo, cada una, contenido del 0,5 al 4 % en peso de agua. Estos resultados indican que la adición de agua en una cantidad especificada de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 6 % en peso es importante en la preparación de la composición de la invención, que es excelente en cuanto al aspecto y las propiedades.

La composición del Ejemplo comparativo 3, que contenía agua y tenía un alto contenido de eicosapentaenoato de etilo del 94 % en peso, se volvió separada. Se considera que incluso una composición que contenga la cantidad especificada de agua se separará si esta tiene un contenido de aceite superior a entre el 70 y el 90 % en peso porque la cantidad de emulsionantes que se puede contener se reduce con respecto a la cantidad de componentes de aceite.

La composición del Ejemplo comparativo 4 no contenía agua, sino etanol, y se observó separación en su evaluación de aspecto.

La composición del Ejemplo 10 se preparó mediante el reemplazo del etanol, tal como se usa en el Ejemplo comparativo 4, por agua y fue buena en cuanto al aspecto. Se considera que, en el caso del agua, un contenido de aproximadamente el 2 % en peso puede generar una compatibilidad adecuada, mientras que, en la composición del Ejemplo comparativo 4, que tenía contenido el 2 % en peso de etanol, se produjo separación debido a la escasez de etanol.

La composición del Ejemplo comparativo 5 no contenía agua, sino lecitina y un alcohol polihídrico. Tal como en el caso del Ejemplo 1 y similares, esta composición tenía buen aspecto y excelentes propiedades, incluyendo la propiedad autoemulsionante a temperatura ambiente.

La composición, sin embargo, se separó después del almacenamiento durante una noche a 40 °C, lo que demuestra que la adición de la cantidad especificada de agua permite una composición de buen aspecto, incluso en el entorno a temperaturas más altas o más bajas.

Las composiciones de los Ejemplos 9 a 13 contenían, cada una, al menos dos emulsionantes seleccionados entre un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxilo y, además, contenían agua. Tal como se muestra en la Tabla 2, las composiciones tenían buen aspecto y fueron excelentes en cuanto a la propiedad autoemulsionante y otras propiedades.

Por otro lado, la composición del Ejemplo comparativo 8, que contenía solo uno seleccionado entre los emulsionantes anteriores, tenía un aspecto separado. Los resultados indican que se necesitan seleccionar dos o más emulsionantes.

Las composiciones de los Ejemplos comparativos 5 a 7 contenían, cada una, emulsionantes seleccionados entre un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, un éster de ácido graso de sorbitán y un aceite de ricino de polioxilo y no contenían agua. Aunque las composiciones eran transparentes en cuanto a su aspecto a temperatura ambiente, se produjo separación o precipitación en las composiciones durante el almacenamiento a temperaturas más bajas y/o más altas debido a que no contenían agua.

La composición del Ejemplo comparativo 8 solo contenía un aceite de ricino de polioxilo como emulsionante y se separó a temperaturas de 5 °C y 40 °C. En la presente invención, con el fin de obtener la composición autoemulsionante que tiene un buen rendimiento si contiene la cantidad especificada de agua, resulta necesario usar, como agente emulsionante, i) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o ii) al menos dos emulsionantes seleccionados entre un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno. A partir de este Ejemplo comparativo, se observa que el uso de un aceite de ricino de polioxietileno solo no permite la composición autoemulsionante, tal como se espera. En otras palabras, se ha hallado que un determinado emulsionante o agente emulsionante necesita usarse en la composición autoemulsionante que tiene un buen rendimiento si contiene la cantidad especificada de agua.

Ejemplo de ensayo 5 <Farmacocinética en beagles>

La composición del Ejemplo 14 se administró por vía oral a 6 beagles machos (a la edad de 2 a 6 años con un peso corporal de 13 kg, 3 beagles Marshall y 3 beagles Nosan) en condiciones en ayunas y se evaluó la concentración en sangre de EPA. Los animales de ensayo habían estado en ayunas desde 18 horas o más antes de la administración y a cada animal se le administró la composición en una cantidad correspondiente a 600 mg del EPA-E. Se extrajo sangre antes de la administración y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración y se separó el plasma para medir la concentración en plasma de EPA mediante CL/EM/EM (procedimiento en el que se aísla una muestra mediante cromatografía líquida y, a continuación, se somete a espectrometría de masas para realizar la separación y la medición en la misma). Se administró al grupo de control la solución madre de EPA-E encapsulada en una cápsula.

La Tabla 3 muestra la concentración en sangre máxima (C_{máx}), el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a dos horas (AUC₀₋₂) y el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a 24 horas (AUC₀₋₂₄), tal como se calculan a partir de los resultados de ensayo. En el cálculo de cada parámetro, la corrección se realizó mediante la sustracción de la concentración en sangre de EPA antes de la administración de la concentración en sangre medida.

[Tabla 3]

Resultados del Ej. de ensayo 5	Ej. 14	Solución madre de EPA-E
	(En ayunas)	(Control en ayunas)
C _{máx} (µg/ml)	120,7	16,6
AUC ₀₋₂ (µg/ml·h)	84,0	14,4
AUC ₀₋₂₄ (µg/ml·h)	844,6	188

En los animales, a los que se administró la composición autoemulsionante del Ejemplo 14, los valores de la C_{máx} y el AUC₀₋₂, que son parámetros de la velocidad de absorción, fueron más altos que en el grupo control (en ayunas). Con respecto al AUC₀₋₂, que es, en particular, un parámetro del aumento de la concentración en sangre inmediatamente después de la administración, los valores en los animales, a los que se administró la composición del Ejemplo 14, fueron aproximadamente seis veces más altos que aquellos del grupo de control. Los valores de C_{máx} fueron aproximadamente 7,3 veces más altos que aquellos del grupo de control. Por otro lado, con respecto al AUC₀₋₂₄ como parámetro de la cantidad de absorción, los valores en los animales, a los que se administró la composición autoemulsionante del Ejemplo 14, fueron aproximadamente 4,5 veces más altos que aquellos del grupo de control. Más específicamente, se confirmó que, cuando se administró la composición autoemulsionante del Ejemplo 14, la cantidad del EPA absorbido hasta 24 horas después de la administración oral aumentó y, asimismo, la absorción de EPA fue rápida, especialmente después de la administración oral, en comparación con el grupo de control. Por consiguiente, la composición autoemulsionante de la presente invención sería un candidato para la preparación autoemulsionante que puede aumentar rápida y notablemente la concentración en sangre de EPA con una acción farmacológica rápida y eficaz, aunque se ingiera en condiciones de antes de la comida, antes de dormir o de ayunas de otro tipo.

Ejemplo de ensayo 6 <Farmacocinética en macacos cangrejeros>

La composición del Ejemplo 14 se administra por vía oral a 6 macacos cangrejeros (a la edad de 2 a 5 años con un peso corporal de 2,70 a 4,65 kg; Hamuri) en condiciones de ayunas y se evalúa la concentración en sangre de EPA. Los animales de ensayo están en ayunas durante 12 horas o más antes de la administración y a cada animal se le administra la composición autoemulsionante en una cantidad correspondiente a 45 mg/kg de peso corporal del EPA-E. Al grupo de control se le administra la solución madre de EPA-E encapsulada en una cápsula. Se extrae sangre antes de la administración y 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas después de la administración y se separa el plasma para medir el EPA en plasma mediante CL/EM/EM. A partir de los resultados de ensayo, se calculan la concentración en sangre máxima (C_{máx}), el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a 12 horas (AUC₀₋₁₂) y el área bajo la curva de concentración en sangre frente a tiempo de cero a 72 horas (AUC₀₋₇₂). En el cálculo de cada parámetro, la corrección se realiza mediante la sustracción de la concentración en sangre de EPA antes de la administración de la concentración en sangre medida.

En los animales que tienen la composición del Ejemplo 14 administrada a los mismos, los valores de los parámetros de concentración en sangre, tales como la C_{máx} y el AUC₀₋₁₂, se aumentan en comparación con el grupo de control. Más específicamente, se confirma que, cuando se administra la composición autoemulsionante del Ejemplo 14, se aumenta la cantidad del EPA absorbido y, asimismo, la absorción de EPA es rápida después de la administración oral.

(Ejemplo 2-1) Preparación de cápsula autoemulsionante.

Se produjo, mediante un procedimiento rotatorio, una cápsula de gelatina blanda llena de 375 mg (cantidad correspondiente a 300 mg de EPA-E) de la composición autoemulsionante obtenida en el Ejemplo 14. La preparación

de cápsula autoemulsionante así producida tenía una forma idéntica a la cápsula de gelatina blanda que estaba llena de EPA-E solo y se libró de desventajas, tales como la deformación de la película de la cápsula inmediatamente después de la producción.

(Ejemplo de referencia 2-2 y Ejemplo comparativo 2-3)

5 Preparaciones de cápsula.

La composición autoemulsionante del Ejemplo y la composición del Ejemplo comparativo se prepararon y almacenaron mediante la repetición del procedimiento del Ejemplo 1, de tal manera que las relaciones de composición fueron tal como se muestran en la Tabla 4. Las formulaciones de las composiciones se muestran en la Tabla 4.

10 Una cápsula de gelatina blanda llena de 375 mg de la composición del Ejemplo de referencia 2-2 y la llena de 441 mg de la composición del Ejemplo comparativo 2-3 (ambas cantidades correspondientes a 300 mg de EPA-E) se produjeron mediante un procedimiento rotatorio. La preparación de cápsula autoemulsionante así producida tenía una forma idéntica a la cápsula de gelatina blanda que estaba llena de EPA-E solo y se libró de desventajas, tales como la deformación de la película de la cápsula.

Ejemplo de ensayo 6 <Retención de dureza de cápsula>

15 Las preparaciones de cápsula del Ejemplo 2-1, el Ejemplo de referencia 2-2 y el Ejemplo comparativo 2-3 se midieron en cuanto a la dureza. Cada preparación también se midió en cuanto a la dureza después del almacenamiento a 40 °C y una humedad relativa del 75 % durante una, dos y cuatro semanas.

20 Los resultados en la fase inicial y los resultados después del almacenamiento a 40 °C durante una, dos y cuatro semanas se muestran en la Tabla 4. La preparación en la fase inicial se refiere a la preparación que se ha almacenado a temperatura ambiente después de su producción hasta la evaluación de la dureza. Dado que se habían almacenado a 40 °C tal como se sellaron en paquetes de aluminio, las preparaciones no se vieron afectadas por la humedad.

[Tabla 4]

Componente		Ej. 2-1	Ej. de referencia 2-2	Ej. comparativo 2-3
Eicosapentaenoato de etilo		80,0	80,0	68,0
Agua purificada		1,0	2,0	-
Oleato de polioxietilen sorbitán (20)		10,0	5,8	7,1
Monolaurato de sorbitán		4,0	-	-
Aceite de ricino de polioxilo 35		5,0	5,8	7,1
Lecitina de soja		-	6,4	9,5
Propilen glicol		-	-	8,3
Total		100,0	100,0	100,0
Ej. de ensayo 6 Dureza (N)	Fase inicial	311,85	283,41	153,96
	A 40 °C durante 1 semana	-	-	89,24
	A 40 °C durante 2 semanas	304,99	-	87,27
	A 40 °C durante 4 semanas	302,04	268,7	79,43

25 La preparación del Ejemplo 2-1 es una preparación de cápsula de la presente invención y la preparación del Ejemplo de referencia 2-2 es de una formulación que reemplaza el monolaurato de sorbitán contenido en el Ejemplo 2-1 por lecitina de soja. Las preparaciones tenían valores de dureza de 311,85 N y 283,41 N, respectivamente, en la fase inicial, valores muy cercanos entre sí, y tales valores esencialmente no se redujeron incluso después del almacenamiento a 40 °C durante una a cuatro semanas. Esto indica que ni un éster de ácido graso de sorbitán ni la lecitina de soja es un componente que causa la reducción de la dureza de una cápsula.

30 La preparación del Ejemplo comparativo 2-3 es de una formulación que reemplaza el agua en el Ejemplo de referencia 2-2 por propilen glicol. La dureza de esta preparación fue aproximadamente el 54 % de la del Ejemplo de referencia 2-2, es decir, la preparación fue inferior en cuanto a la dureza ya en la fase inicial. Además, la dureza de la preparación se redujo en gran medida después del almacenamiento a 40 °C durante solo una semana.

Se halló a partir de lo anterior que, aunque un alcohol polihídrico que posiblemente comprenda aproximadamente el 8 % del contenido líquido cause la reducción de la dureza, la composición de la invención que no contiene alcoholes

polihídricos, sino agua, no causa la reducción de la dureza.

Aplicabilidad industrial

- 5 La composición autoemulsionante de la presente invención es excelente en cuanto a al menos una de la compatibilidad (el aspecto), la propiedad autoemulsionante, la dispersabilidad de composición, la estabilidad de emulsión y la capacidad de absorción y esta, ya que se absorbe rápidamente, aunque se ingiera antes de las comidas, suprime el aumento de TG en suero después de la comida. La composición autoemulsionante de la presente invención es útil para su incorporación en diversos alimentos o como alimento para usos dietéticos especiales, alimento con propiedades saludables (alimento para un uso específico para la salud y alimento con propiedades nutricionales), alimento saludable (complemento) o producto farmacéutico.
- 10 La composición autoemulsionante de la presente invención tiene un contenido bajo o nulo de alcohol polihídrico y, por lo tanto, la composición está libre del problema del reblandecimiento y la deformación de la cápsula durante la distribución o el almacenamiento causados por el alcohol polihídrico. En otras palabras, la composición autoemulsionante de la presente invención se asocia a un riesgo reducido de cambio de calidad.
- 15 La composición autoemulsionante de la presente invención tiene la calidad de un producto farmacéutico que se puede almacenar en una localización fría o caliente, dado que la composición no se vuelve turbia o separada, aunque se almacene en un entorno de baja o alta temperatura.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación autoemulsionante encapsulada que tiene una composición autoemulsionante que comprende, cuando se define que la composición autoemulsionante es el 100 % en peso en su conjunto,
 - 5 a) del 70 al 90 % en peso de eicosapentaenoato de etilo,
 - b) del 0,5 al 6 % en peso de agua, y
 - c) del 1 al 29 % en peso de un agente emulsionante que incluye o bien
 - i) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán o
 - ii) al menos dos elementos seleccionados del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno, o
 - 10 del 1 al 29 % en peso de un agente emulsionante que incluye
 - i) un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán y
 - ii) al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de glicerina y un aceite de ricino de polioxietileno, en la que
 - 15 d) el contenido de etanol es de hasta el 4 % en peso de la composición completa, y
 - e) el contenido de alcohol polihídrico es de hasta el 4 % en peso de la composición completa,estando dicha composición autoemulsionante mantenida en una cápsula como contenido líquido, en la que la cápsula es una cápsula dura y/o una cápsula blanda.
2. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el diámetro de gotita medio en volumen, cuando la composición autoemulsionante se dispersa en agua, es de hasta 1,0 µm.
- 20 3. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición autoemulsionante comprende del 72 al 85 % en peso de eicosapentaenoato de etilo.
4. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el alcohol polihídrico es propilen glicol o glicerina.
- 25 5. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del etanol es de hasta el 1 % en peso de la composición completa.
6. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido del alcohol polihídrico es de hasta el 1 % en peso de la composición completa.
7. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el contenido de lecitina en la composición es de menos de 3 partes en peso en relación con 100 partes en peso de eicosapentaenoato de etilo.
- 30 8. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que una película de cápsula de la cápsula blanda contiene gelatina.
9. Una preparación autoemulsionante encapsulada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el contenido de alcohol polihídrico es del 0 % en peso.