



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069-00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Composiciones que comprenden una mezcla
de ACEITE DE ACIDO GRASO y un TENSIOACTIVO, y
MÉTODO y USOS de las MISMAS.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** PRONOVA BIOFARMA NORWEG AS.

DOMICILIO NORUEGA.

74. **APODERADO** ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Septiembre 30, 2011.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PRNOVA BIOPHARMA NORGE AS

Dirección: P.O. Box 420 N-1327 Lysaker (NO)

Nacionalidad o Domicilio: Noruega

Lugar de Constitución: Noruega

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 5

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: alvaro.correa@bakermckenzie.com

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de propiedad Industrial, sirvase indicar el número de radicación (del poder).

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HUSTVEDT, Svein, Olaf; OLESEN, Preben, Houlberg; BERGE, Gunnar; KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud.

Dirección: P.O. Box 420 N-1327 Lysaker (NO)

Nacionalidad o Domicilio: Noruega

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/000824

Fecha 09/03/2010

Publicación Internacional No. WO/2010/103404

Fecha 16/09/2010

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES QUE COMPREDEN UNA MEZCLA DE ACEITE DE ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO, Y MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/48, A61K 31/202, A61K 31/557, A61K 9/66, A23D 9/00, A23L 1/327, A61K 9/107.

⑧

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) Pais de Origen

US

US

US

US

(32) Fecha

09/03/2009

15/09/2009

23/10/2009

23/10/2009

(31) Número de Solicitud

61/158,613

61/242,630

61/254,291

61/254,293

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

BOGLMS/BOGDMS-#24541-VI.DOC NUESTRA REFERENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

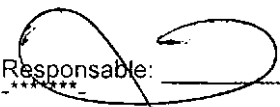
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0085022
		Bogotá D.C., Agosto 31 de 2011 - 16:33:02

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE	NI 900.034.906
--------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	V.R. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	413165900	30/08/2011	43.898.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091141

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 07:53:30

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	390992453	15/09/2011	51.305.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL)	289.000.00	289.000.00
			\$289.000.00

SON: **DOSCIENTOS OCHENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069-00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Cnll Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2011 - 07:53:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0085023

Bogotá D.C., Agosto 31 de 2011 - 16:33:02

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	V/R PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	413165900	30/08/2011	43.398.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 31 de 2011 - 16:33:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0087730
		Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52,925.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00 571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-130069- -00000-0000
Fecha: 2011-10-03 18:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087779

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52,925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 8 de 2011 - 07:26:44

2011/014

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087780

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069-00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 8 de 2011 - 07:28:44

2011/014 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0087781

Bogotá D.C., Septiembre 07 de 2011 - 16:53:10

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325037790	07/09/2011	52.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			819.000.00	819.000.00
				5819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00000-0000

Fecha: 2011-10-03 16:48:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 196

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910185 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 8 de 2011 - 07:26:44

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS			
(72) Inventor(es) HUSTVEDT, Svein, Olaf; OLESEN, Preben, Houlberg; BERGE, Gunnar; KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/158,613	09/03/2009	US
	61/242,630	15/09/2009	US
	61/254,291	23/10/2009	US
	61/254,293	23/10/2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 09/10/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2010		N° publicación: WO/2010/103404	
No. de solicitud PCT/IB2010/000824			
(54) Título: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ACEITE DE ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO, Y MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

(72) Inventor(es) HUSTVEDT, Svein, Olaf; OLESEN, Preben, Houlberg; BERGE, Gunnar; KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/158,613	09/03/2009	US
	61/242,630	15/09/2009	US
	61/254,291	23/10/2009	US
	61/254,293	23/10/2009	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/10/2011

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 09/03/2010

No. de solicitud PCT/IB2010/000824

(87) Publicación internacional:

Fecha: 16/09/2010

No. Publicación : WO/2010/103404

(54) Título: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ACEITE DE ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO, Y MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

(57) Resumen:
La presente invención se refiere a un preconcentrado que comprende una mezcla de aceite de ácido graso que contiene EPA y DHA, preferiblemente en la forma de éster etílico o triglicérido, y al menos un tensoactivo. Los preconcentrados son capaces de formar un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificable, un sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificable o un sistema de suministro de fármaco auto-emulsificable (SNEDDS, SMEDDS o SEDDS) en una solución acuosa. La solicitud también se dirige a un preconcentrado de suplemento alimenticio.

CONTINUA AL RESPALDO ...

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/158,613	09.03.2009	US
	61/242,630	15.09.2009	US
	61/254,291	23.10.2009	US
	61/254,293	23.10.2009	US
		(72) Inventor(es) HUSTVEDT, Svein, Olaf; OLESEN, Preben, Houlberg; BERGE, Gunnar; KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud;	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(54) Título: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ACEITE DE ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO, Y MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS			

Resumen:

La presente invención se refiere a un preconcentrado que comprende una mezcla de aceite de ácido graso que contiene EPA y DHA, preferiblemente en la forma de éster etílico o triglicérido, y al menos un tensoactivo. Los preconcentrados son capaces de formar un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificable, un sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificable o un sistema de suministro de fármaco auto-emulsificable (SNEDDS, SMEDDS o SEDDS) en una solución acuosa. La solicitud también se dirige a un preconcentrado de suplemento alimenticio.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 September 2010 (16.09.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/103404 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01) A23D 9/00 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) A23L 1/327 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/000824

(22) International Filing Date:

9 March 2010 (09.03.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/158,613	9 March 2009 (09.03.2009)	US
61/242,630	15 September 2009 (15.09.2009)	US
61/254,291	23 October 2009 (23.10.2009)	US
61/254,293	23 October 2009 (23.10.2009)	US

(71) Applicant (for all designated States except US):

PRNOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO/NO];
P.O. Box 420, N-1327 Lysaker (NO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HUSTVEDT,
Svein, Olaf [NO/NO]; Bolerveien 16 G, N-0690 Oslo
(NO). OLESEN, Preben, Houlberg [DK/DK]; Ore-
vadsvej 20, DK-2400 Kobenhavn NV (DK). BERGJE,

Gunnar [NO/NO]; Skoyenveien 5d, N-0357 Oslo (NO).
KLAVENESS, Jo Erik, Johnsrud [NO/NO]; Midtassen
5, N-1166 Oslo (NO).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING A FATTY ACID OIL MIXTURE AND A SURFACTANT, AND METHODS AND
USES THEREOF

(57) Abstract: A preconcentrate comprising a fatty acid oil mixture that contains EPA and DHA, preferably in the form of ethyl
ester or triglyceride, and at least one surfactant. The preconcentrates are capable of forming a self-nanoemulsifying drug delivery
system, a self-microemulsifying drug delivery system or a self-emulsifying drug delivery system (SNEDDS, SMEDDS or SEDDS)
in an aqueous solution. The application is also directed to a food supplement preconcentrate.



WO 2010/103404 A1

**COMPOSITIONS COMPRISING A FATTY ACID OIL MIXTURE AND A SURFACTANT,
AND METHODS AND USES THEREOF**

[001] This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 61/158,613, filed on March 9, 2009, U.S. Provisional Application No. 61/242,630, filed on September 15, 2009, U.S. Provisional Application No. 61/254,291, filed on October 23, 2009, and U.S. Provisional Application No. 61/254,293, filed on October 23, 2009, all of which are incorporated herein by reference in their entireties.

[002] The present disclosure relates generally to preconcentrates comprising a fatty acid oil mixture and at least one surfactant, and methods of use thereof. The fatty acid oil mixture may comprise omega-3 fatty acids, such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in ethyl ester or triglyceride form. Further disclosed are self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) and self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS).

[003] The preconcentrates presently disclosed may be administered, e.g., in capsule form, to a subject for therapeutic treatment and/or regulation of at least one health problem including, for example, irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, hypertriglyceridemia, heart failure, and post myocardial infarction (MI). The present disclosure further relates to a method of increasing hydrolysis, solubility, bioavailability, absorption, and/or any combination thereof.

[004] In humans, cholesterol and triglycerides are part of lipoprotein complexes in the bloodstream and can be separated via ultracentrifugation into high-density lipoprotein (HDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), low-density lipoprotein (LDL), and very-low-density lipoprotein (VLDL) fractions. Cholesterol and triglycerides are synthesized in the liver, incorporated into VLDL, and released into the plasma. High levels of total cholesterol (total-C), LDL-C, and apolipoprotein B (a membrane complex for LDL-C and VLDL-C) promote human atherosclerosis and decreased levels of HDL-C and its transport complex; apolipoprotein A is also associated with the development of atherosclerosis. Furthermore, cardiovascular morbidity and mortality in humans can vary directly with the level of total-C and LDL-C and inversely with the level of HDL-C. In addition, research suggests that non-HDL cholesterol is an indicator of hypertriglyceridemia, vascular disease, atherosclerotic disease, and related conditions. In fact, NCEP ATP III specifies non-HDL cholesterol reduction as a treatment objective.

[005] Omega-3 fatty acids may regulate plasma lipid levels, cardiovascular and immune functions, insulin action, and neuronal development, and visual function. Marine oils, also commonly referred to as fish oils, are a source of omega-3 fatty acids, including

eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), have been found to regulate lipid metabolism. Plant-based oils and microbial oils are also sources of omega-3 fatty acids. Omega-3 fatty acids may have beneficial effects on the risk factors for cardiovascular diseases, for example hypertension and hypertriglyceridemia, and on the coagulation factor VII phospholipid complex activity. Omega-3 fatty acids may also lower serum triglycerides, increase serum HDL cholesterol, lower systolic and diastolic blood pressure and/or pulse rate, and may lower the activity of the blood coagulation factor VII-phospholipid complex. Further, omega-3 fatty acids are generally well-tolerated, without giving rise to severe side effects.

[006] Several formulations of omega-3 fatty acids have been developed. For example, one form of omega-3 fatty acid oil mixture is a concentrate of primary omega-3, long chain, polyunsaturated fatty acids from fish oil containing DHA and EPA, such as sold under the trademark Omacor® / Lovaza™ / Zodin® / Seacor®. See, for example, U.S. Patent Nos. 5,502,077, 5,656,667 and 5,698,594. In particular, each 1000 mg capsule of Lovaza™ contains at least 90% omega-3 ethyl ester fatty acids (84% EPA/DHA); approximately 465 mg EPA ethyl ester and approximately 375 mg DHA ethyl ester.

[007] Further, for example, EPA/DHA ethyl esters have also been used in compositions for delivery of therapeutic drugs. For instance, U.S. Patent No. 6,284,268 (Cyclosporine Therapeutics Ltd.) describes a self-emulsifying microemulsion or emulsion preconcentrate pharmaceutical compositions containing an omega-3 fatty acid oil and poorly water soluble therapeutic agent such as cyclosporine for oral administration. Cyclosporines are claimed to have additive or synergistic therapeutic effects with omega-3 fatty acid oil. The '268 patent discloses greater solubility and stability of cyclosporine formulations comprising omega-3 fatty acid oils. WO 99/29300 (RTP Pharma) relates to self-emulsifying fenofibrate formulations based on a hydrophobic component selected from triglyceride, diglyceride, monoglycerides, free fatty acids and fatty acids and derivatives thereof.

[008] However, evidence suggests that long chain fatty acids and alcohols of up to at least C₂₄ are reversibly interconverted. Enzyme systems exist in the liver, fibroblasts, and the brain that convert fatty alcohols to fatty acids. In some tissues, fatty acids can be reduced back to alcohols. The carboxylic acid functional group of fatty acid molecules targets binding, but this ionizable group may hinder the molecule from crossing the cell membranes, such as of the intestinal wall. As a result, carboxylic acid functional groups are often protected as esters. The ester is less polar than the carboxylic acid, and may more easily cross the fatty cell membranes. Once in the bloodstream, the ester can be hydrolyzed back to the free carboxylic acid by enzyme esterase in the blood. It may

be possible that the plasma enzymes do not hydrolyze the ester fast enough, however, and that the conversion of ester to free carboxylic acid predominantly takes place in the liver. Ethyl esters of polyunsaturated fatty can also be hydrolyzed to free carboxylic acids in vivo.

[009] Thus, there remains a need in the art for compositions and/or methods that improve or enhance solubilization, digestion, bioavailability and/or absorption of omega-3 fatty acids in vivo, while maintaining the ability to cross cell membranes.

[010] It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are not restrictive of the present disclosure, as claimed.

[011] The present disclosure is further directed to a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant.

[012] The present disclosure is further directed to a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; and at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof.

[013] The present disclosure is further directed to a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof; and at least one co-surfactant comprising ethanol.

[014] The present disclosure is further directed to a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) comprising a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the preconcentrate forms an emulsion in an aqueous solution.

[015] The present disclosure is further directed to a method of treating at least one health problem in a subject in need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising at least

75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the at least one health problem is chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

[016] The present disclosure is further directed to a food supplement preconcentrate or nutritional supplement preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant.

[017] The present disclosure is further directed to a method for enhancing at least one parameter chosen from hydrolysis, solubility, bioavailability, absorption, and combinations thereof of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) comprising combining: a fatty acid oil mixture comprising EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the fatty acid oil mixture and the at least one surfactant form a preconcentrate.

[018] The present disclosure is further directed to a method of regulating at least one health problem in a subject in need thereof comprising administering to the subject a supplement preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the at least one health problem is chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

[019] The present disclosure is further directed to a food supplement or nutritional supplement preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant for the regulation of at least one health problem chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[020] FIG 1 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of Omacor®.

[021] FIG 2 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for Omacor®.

[022] FIG 3 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for Omacor®.

[023] FIG 4 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of preconcentrate A.

[024] FIG 5 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for preconcentrate A.

[025] FIG 6 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for preconcentrate A.

[026] FIG 7 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of preconcentrate B.

[027] FIG 8 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for preconcentrate B.

[028] FIG 9 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for preconcentrate B.

[029] FIG 10 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of preconcentrate C.

[030] FIG 11 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for preconcentrate C.

[031] FIG 12 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for preconcentrate C.

[032] FIG 13 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of preconcentrate D.

[033] FIG 14 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for preconcentrate D.

[034] FIG 15 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for preconcentrate D.

[035] FIG 16 shows the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of preconcentrate E.

[036] FIG 17 shows the percent recovery of EPA + DHA at different time-points for preconcentrate E.

[037] FIG 18 shows the percent lipolysis of EPA-EE, DHA-EE and total K85EE at different time points for preconcentrate E.

DESCRIPTION

[038] Particular aspects of the disclosure are described in greater detail below. The terms and definitions as used in the present application and as clarified herein are intended to represent the meaning within the present disclosure. The patent and scientific literature referred to herein and referenced above is hereby incorporated by reference. The terms and definitions provided herein control, if in conflict with terms and/or definitions incorporated by reference.

[039] The singular forms "a," "an," and "the" include plural reference unless the context dictates otherwise.

[040] The terms "approximately" and "about" mean to be nearly the same as a referenced number or value. As used herein, the terms "approximately" and "about" should be generally understood to encompass $\pm 10\%$ of a specified amount, frequency or value.

[041] The terms "administer," "administration" or "administering" as used herein refer to (1) providing, giving, dosing and/or prescribing by either a health practitioner or his authorized agent or under his direction a preconcentrate according to the disclosure, and (2) putting into, taking or consuming by the patient or person himself or herself, a preconcentrate according to the disclosure.

[042] The present disclosure provides for pharmaceutical and supplement preconcentrates comprising a fatty acid oil mixture and at least one surfactant, and methods of use thereof. The preconcentrates of the present disclosure can produce dispersions of low or very low mean particle size when mixed with an aqueous medium. Such dispersions can be characterized as nanoemulsions, microemulsions, or emulsions. For example, upon delivery, the preconcentrates are thought to produce dispersions with gastric or other physiological fluids generating self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS), or self emulsifying drug delivery systems (SEDDS).

Fatty acid oil mixture

[043] Compositions of the present disclosure comprise at least one fatty acid oil mixture comprising eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). As used herein, the term "fatty acid oil mixture" includes fatty acids, such as unsaturated (e.g., monounsaturated, polyunsaturated) or saturated fatty acids, as well as pharmaceutically-acceptable esters, free acids, mono-, di- and triglycerides, derivatives, conjugates, precursors, salts, and mixtures thereof. In at least one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises fatty acids, such as omega-3 fatty acids, in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.

[044] The term "omega-3 fatty acids" includes natural and synthetic omega-3 fatty acids, as well as pharmaceutically-acceptable esters, free acids, triglycerides, derivatives, conjugates (see, e.g., Zaloga et al., U.S. Patent Application Publication No. 2004/0254357, and Horrobin et al., U.S. Patent No. 6,245,811, each hereby incorporated by reference), precursors, salts, and mixtures thereof. Examples of omega-3 fatty acid oils include, but are not limited to, omega-3 polyunsaturated, long-chain fatty acids such as eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), α -linolenic acid (ALA), heneicosapentaenoic acid (HPA), docosapentaenoic acid (DPA), eicosatetraenoic acid (ETA), eicosatrienoic acid (ETE), and octadecatetraenoic acid (i.e., stearidonic acid, STA); esters of omega-3 fatty acids with glycerol such as mono-, di- and triglycerides; and esters of the omega-3 fatty acids and a primary, secondary and/or tertiary alcohol, such as, for example, fatty acid methyl esters and fatty acid ethyl esters. The omega-3 fatty acids, esters, triglycerides, derivatives, conjugates, precursors, salts and/or mixtures thereof according to the present disclosure can be used in their pure form and/or as a component of an oil, for example, as marine oil (e.g., fish oil and purified fish oil concentrates), algae oils, microbial oils and plant-based oils.

[045] In some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture comprises EPA and DHA. Further for example, the fatty acid oil mixture comprises EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.

[046] The fatty acid oil mixture of the present disclosure may further comprise at least one fatty acid other than EPA and DHA. Examples of such fatty acids include, but are not limited to, omega-3 fatty acids other than EPA and DHA and omega-6 fatty acids. For example, in some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture comprises at least one fatty acid other than EPA and DHA chosen from α -linolenic acid (ALA), heneicosapentaenoic acid (HPA), docosapentaenoic acid (DPA), eicosatetraenoic acid (ETA), eicosatrienoic acid (ETE), and stearidonic acid (STA). In some embodiments, the at least one fatty acid other than EPA and DHA is chosen from linoleic acid, gamma-linolenic acid (GLA), arachidonic acid (AA), docosapentaenoic acid (i.e., osbond acid), and mixtures thereof. In some embodiments, the at least one fatty acid other than EPA and DHA is in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.

[047] Examples of further fatty acids, or mixtures thereof (fatty acid oil mixtures) encompassed by the present disclosure include, but are not limited to, the fatty acids defined in the European Pharmacopoeia Omega-3 Ethyl Esters 90 and purified marine oils, the European Pharmacopoeia Omega-3 Acid Triglycerides, the European Pharmacopoeia Omega-3 acid Ethyl Esters 60, the European Pharmacopoeia Fish Oil Rich in Omega-3 Acids monograph, and/or for instance, the USP fish oil monograph.

[048] Commercial examples of fatty acid oil mixtures comprising different fatty acids suitable for the present disclosure include, but are not limited to: Incromega™ omega-3 marine oil concentrates such as Incromega™ TG7010 SR, Incromega™ E7010 SR, Incromega™ TG6015, Incromega™ EPA500TG SR, Incromega™ E400200 SR, Incromega™ E4010, Incromega™ DHA700TG SR, Incromega™ DHA700E SR, Incromega™ DHA500TG SR, Incromega™ TG3322 SR, Incromega™ E3322 SR, Incromega™ TG3322, Incromega™ E3322, Incromega™ Trio TG/EE (Croda International PLC, Yorkshire, England); EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, EPAX5500EE, EPAX5500TG, EPAX5000EE, EPAX5000TG, EPAX6000EE, EPAX6000TG, EPAX6000FA, EPAX6500EE, EPAX6500TG, EPAX4510TG, EPAX1050TG, EPAX2050TG, EPAX 7010TG, EPAX7010EE, EPAX6015TG/EE, EPAX4020TG, and EPAX4020EE (EPAX is a wholly-owned subsidiary of Norwegian company Austevoll Seafood ASA); Omacor® / Lovaza™ / Zodin® / Seacor® finished pharmaceutical product, K85EE, and AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS); MEG-3® EPA/DHA fish oil concentrates (Ocean Nutrition Canada); DHA FNO "Functional Nutritional Oil" and DHA CL "Clear Liquid" (Lonza); Superba™ Krill Oil (Aker); omega-3 products comprising DHA produced by Martek; Neptune krill oil (Neptune); cod-liver oil products and anti-reflux fish oil concentrate (TG) produced by Møllers; Lysi Omega-3 Fish oil; Seven Seas Triomega® Cod Liver Oil Blend (Seven Seas); Fri Flyt Omega-3 (Vesterålens); and Epadel (Mochida). Those commercial embodiments provide for various omega-3 fatty acids, combinations, and other components as a result of the transesterification process or method of preparation in order to obtain the omega-3 fatty acid(s) from various sources, such as marine, algae, microbial, and plant-based sources.

[049] In some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture comprises at least one fatty acid derivative, such as an alpha-substituted omega-3 fatty acid derivative. The at least one alpha substituted omega-3 fatty acid derivative may be substituted, for example, at the second carbon atom from the functional group of the omega-3 fatty acid with at least one substituent chosen from hydrogen, hydroxyl groups, alkyl groups, such as C₁-C₃ alkyl groups, and alkoxy groups. In one embodiment of the present disclosure, the at least one alpha-substituted omega-3 fatty acid derivative is chosen from mono-substituted and di-substituted fatty acids. In one embodiment, the at least one alpha substituted omega-3 fatty acid derivative is chosen from alpha-substituted C₁₄-C₂₄ alkenes having 2 to 6 double bonds. In another embodiment, the at least one alpha-substituted omega-3 fatty acid derivative is chosen from alpha-substituted C₁₄-C₂₄ alkenes having 5 or 6 double bonds in cis configuration.

[050] In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises EPA and/or DHA in a form of an alpha-substituted fatty acid derivative. For example, in one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises EPA in a form of an alpha-substituted derivative. In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises DHA in a form of an alpha-substituted derivative. In yet another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises EPA and DHA in a form of an alpha-substituted derivative.

[051] In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises EPA and DHA, and further comprises at least one alpha-substituted omega-3 fatty acid derivative. For example, in some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises EPA and DHA, and at least one of EPA and DHA in a form of an alpha-substituted derivative.

[052] In another embodiment, the EPA and DHA of the fatty acid oil mixture is at least one alpha-substituted omega-3 fatty acid derivative.

[053] The fatty acid oil mixture according to the present disclosure may be derived from animal oils and/or non-animal oils. In some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture is derived from at least one oil chosen from marine oil, algae oil, plant-based oil, and microbial oil. Marine oils include, for example, fish oil, krill oil, and lipid composition derived from fish. Plant-based oils include, for example, flaxseed oil, canola oil, mustard seed oil, and soybean oil. Microbial oils include, for example, products by Martek. In at least one embodiment of the present disclosure, the fatty acid oil mixture is derived from a marine oil, such as a fish oil. In at least one embodiment, the marine oil is a purified fish oil.

[054] In some embodiments of the present disclosure, the fatty acids, such as omega-3 fatty acids, of the fatty acid oil mixture are esterified, such as alkyl esters, such as ethyl ester. In other embodiments, the fatty acids are chosen from mono-, di-, and triglycerides.

[055] In some embodiments, the fatty acid oil mixture is obtained by a transesterification of the body oil of a fat fish species coming from, for example, anchovy or tuna oil, and subsequent physico-chemical purification processes, including urea fractionation followed by molecular distillation. In some embodiments, the crude oil mixture may also be subjected to a stripping process for decreasing the amount of environmental pollutants and/or cholesterol before the transesterification.

[056] In another embodiment, the fatty acid oil mixture is obtained by using supercritical CO₂ extraction or chromatography techniques, for example to up-concentrate primary EPA and DHA from fish oil concentrates.

[057] In some embodiments of the present disclosure, at least one of the omega-3 fatty acids of the fatty acid oil mixture has a cis configuration. Examples include, but are not limited to, (all-Z)-9,12,15-octadecatrienoic acid (ALA), (all-Z)-6,9,12,15-

octadecatetraenoic acid (STA), (all-Z)-11,14,17-eicosatrienoic acid (ETE), (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA), (all-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA), (all-Z)-8,11,14,17-eicosatetraenoic acid (ETA), (all-Z)-7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid (DPA), (all-Z)-6,9,12,15,19-heneicosapentaenoic acid (HPA); (all-Z)-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid, (all-Z)-4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid (osbond acid), (all-Z)-9,12-octadecadienoic acid (linoleic acid), (all-Z)-5,8,11,14-eicosatetraenoic acid (AA), (all-Z)-6,9,12-octadecatrienoic acid (GLA); (Z)-9-octadecenoic acid (oleic acid), 13(Z)-docosenoic acid (erucic acid), (R-(Z))-12-hydroxy-9-octadecenoic acid (ricinoleic acid).

[058] In some embodiments of the present disclosure, the weight ratio of EPA:DHA of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:10 to about 10:1, from about 1:8 to about 8:1, from about 1:6 to about 6:1, from about 1:5 to about 5:1, from about 1:4 to about 4:1, from about 1:3 to about 3:1, or from about 1:2 to about 2:1. In at least one embodiment, the weight ratio of EPA:DHA of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to about 2:1. In at least one embodiment, the weight ratio of EPA:DHA of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:1 to about 2:1. In at least one embodiment, the weight ratio of EPA:DHA of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to about 1:3.

Pharmaceutical

[059] In some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture acts as an active pharmaceutical ingredient (API). For example, the present disclosure provides for a pharmaceutical composition comprising a fatty acid oil mixture and at least one surfactant. In some embodiments, the fatty acid oil mixture is present in a pharmaceutically-acceptable amount. As used herein, the term "pharmaceutically-effective amount" means an amount sufficient to treat, e.g., reduce and/or alleviate the effects, symptoms, etc., at least one health problem in a subject in need thereof. In at least some embodiments of the present disclosure, the fatty acid oil mixture does not comprise an additional active agent.

[060] Where the preconcentrate is a pharmaceutical preconcentrate, the fatty acid oil mixture comprises at least 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture. In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises at least 80% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, such as at least 85%, at least 90%, or at least 95%, by weight of the fatty acid oil mixture. In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises about 80% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, such as about 85%, about 90%, about 95%, or any number in between, by weight of the fatty acid oil mixture.

[061] For example, in some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises from about 75% to about 95% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, such

as from about 75% to about 90%, from about 75% to about 88%, from about 75% to about 85%, from about 75% to about 80%, from about 80% to about 95%, from about 80% to about 90%, from about 80% to about 85%, from about 85% to about 95%, from about 85% to about 90%, and further for example, from about 90% to about 95% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, or any number in between. In at least one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises from about 80% to about 85% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, such as from about 80% to about 88%, such as about 84%, by weight of the fatty acid oil mixture.

[062] In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises at least 95% of EPA or DHA, or EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form.

[063] In a further embodiment, the fatty acid oil mixture may comprise other omega-3 fatty acids. For example, the present disclosure encompasses at least 90% omega-3 fatty acids, by weight of the fatty acid oil mixture.

[064] In one embodiment, for example, the fatty acid oil mixture comprises from about 75% to about 88% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 90% of omega-3 fatty acids in ethyl ester form, by weight of the fatty acid oil mixture.

[065] In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises from about 75% to about 88% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 90% of omega-3 fatty acids in ethyl ester form, by weight of the fatty acid oil mixture, and wherein the fatty acid oil mixture comprises α -linolenic acid (ALA).

[066] In one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises from about 80% to about 88% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form, and further comprises docosapentaenoic acid (DPA) in ethyl ester form.

[067] In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises from about 80% to about 88% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form, and further comprises from about 1% to about 4% (all-Z omega-3)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoic acid (HPA) in ethyl ester form, by weight of the fatty acid oil mixture.

[068] In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises from about 80% to about 88% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; and from 1% to about 4% fatty acid ethyl esters other than EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the fatty acid ethyl esters other than EPA and DHA have C₂₀, C₂₁, or C₂₂ carbon atoms.

[069] In one embodiment, the fatty acid oil mixture may comprise K85EE or AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS). In another embodiment, the fatty acid oil mixture may comprise K85TG (Pronova BioPharma Norge AS).

EPA and DHA products

[070] In at least one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is EPA. In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 80% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is EPA. In yet another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 90% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is EPA.

[071] In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is DHA. For example, in one embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 80% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is DHA. In another embodiment, the fatty acid oil mixture comprises at least 90% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, of which at least 95% is DHA.

Supplement

[072] The present disclosure further provides a food supplement or a nutritional supplement comprising a fatty acid oil mixture and at least one surfactant, wherein the fatty acid oil mixture comprises less than 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture. In some embodiments, for example, the fatty acid oil comprises less than 70% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, such as less than 65%, less than 60%, less than 55%, less than 50%, less than 45%, less than 40%, or even less than 35% by weight of the fatty acid oil mixture.

[073] In some embodiments, the fatty acid oil mixture comprises from about 25% to about 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, such as from about 30% to about 75%, from about 30% to about 70%, from about 30% to about 65%, from about 30% to about 55%, from about 30% to about 50%, from about 30% to about 45%, from about 30% to about 40%, and further for example, from about 30% to about 35% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture.

[074] In some embodiments of the present disclosure, the fatty acids, such as omega-3 fatty acids, of the fatty acid oil mixture are esterified, such as alkyl esters. The alkyl esters may include, but are not limited to, ethyl, methyl, propyl, and butyl esters, and mixtures thereof. In other embodiments, the fatty acids are chosen from mono-, di-, and triglycerides. For example, the fatty acid oil mixture comprises from about 25% to about 75% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture in a form chosen from methyl ester, ethyl ester, and triglyceride.

Surfactant / Preconcentrate

[075] The present disclosure further provides for a preconcentrate composition. As used herein, the term "preconcentrate" refers to a composition comprising a fatty acid oil mixture and at least one surfactant.

[076] A surfactant may, for example, lower the surface tension of a liquid or the surface tension between two liquids. For example, surfactants according to the present disclosure may lower the surface tension between the fatty acid oil mixture and an aqueous solution.

[077] Chemically speaking, surfactants are molecules with at least one hydrophilic part and at least one hydrophobic (i.e., lipophilic) part. Surfactant properties may be reflected in the hydrophilic-lipophilic balance (HLB) value of the surfactant, wherein the HLB value is a measure of the degree of hydrophilic versus lipophilic properties of a surfactant. The HLB value normally ranges from 0 to 20, where a HLB value of 0 represents high hydrophilic character, and a HLB of 20 represents high lipophilic character. Surfactants are often used in combination with other surfactants, wherein the HLB values are additive. The HLB value of surfactant mixtures may be calculated as follows:

$$HLB_A \text{ (fraction of surfactant A)} + HLB_B \text{ (fraction of surfactant B)} = HLB_{A+B \text{ mixture}}$$

[078] Surfactants are generally classified as ionic surfactants, e.g., anionic or cationic surfactants, and nonionic surfactants. If the surfactant contains two oppositely charged groups, the surfactant is named a zwitterionic surfactant. Other types of surfactants include, for example, phospholipids.

[079] In at least one embodiment of the present disclosure, the preconcentrate comprises at least one surfactant chosen from nonionic, anionic, cationic, and zwitterionic surfactants.

[080] Non-limiting examples of nonionic surfactants suitable for the present disclosure are mentioned below.

[081] Pluronic® surfactants are nonionic copolymers composed of a central hydrophobic polymer (polyoxypropylene(poly(propylene oxide))) with a hydrophilic polymer (polyoxyethylene(poly(ethylene oxide))) on each side. Various commercially-available Pluronic® products are listed in Table 1.

Table 1: Examples of Pluronic® surfactants.

	Type	Average Molecular Weight (D)	HLB Value
Pluronic® L-31	Non-ionic	1100	1.0-7.0
Pluronic® L-35	Non-ionic	1900	18.0-23.0

Pluronic® L-61	Non-ionic	2000	1.0-7.0
Pluronic® L-81	Non-ionic	2800	1.0-7.0
Pluronic® L-64	Non-ionic	2900	12.0-18.0
Pluronic® L-121	Non-ionic	4400	1.0-7.0
Pluronic® P-123	Non-ionic	5800	7-9
Pluronic® F-68	Non-ionic	8400	> 24
Pluronic® F-108	Non-ionic	14600	> 24

[082] Brij® are nonionic surfactants comprising polyethylene ethers. Various commercially-available Brij® products are listed in Table 2.

Table 2: Examples of Brij® surfactants.

	Type	Compound	HLB Value
Brij® 30	Non-ionic	Polyoxyethylene(4) lauryl ether	9.7
Brij® 35	Non-ionic	polyoxyethylene (23) lauryl ether	16.9
Brij® 52	Non-ionic	Polyoxyethylene (2) cetyl ether	5.3
Brij® 56	Non-ionic	Polyoxyethylene (10) cetyl ether	12.9
Brij® 58	Non-ionic	Polyoxyethylene (20) cetyl ether	15.7
Brij® 72	Non-ionic	polyoxyethylene (2) stearyl ether	4.9
Brij® 76	Non-ionic	polyoxyethylene (10) stearyl ether	12.4
Brij® 78	Non-ionic	polyoxyethylene (20) stearyl ether	15.3
Brij® 92V	Non-ionic	Polyoxyethylene (2) oleyl ether	4.9
Brij® 93	Non-ionic	Polyoxyethylene (2) oleyl ether	4
Brij® 96V	Non-ionic	polyethylene glycol oleyl ether	12.4
Brij® 97	Non-ionic	Polyoxyethylene (10) oleyl ether	12
Brij® 98	Non-ionic	Polyoxyethylene (20) oleyl ether	15.3
Brij® 700	Non-ionic	polyoxyethylene (100) stearyl ether	18

[083] Span® are nonionic surfactants comprising sorbitan esters. Span® is available from different sources including Aldrich. Various commercially-available Span® products are listed in Table 3.

Table 3: Examples of Span® surfactants.

	Type	Compound	HLB Value
Span® 20	Non-ionic	sorbitan monolaurate	8.6
Span® 40	Non-ionic	sorbitan monopalmitate	6.7
Span® 60	Non-ionic	sorbitan monostearate	4.7

Span® 65	Non-ionic	sorbitan tristearate	2.1
Span® 80	Non-ionic	sorbitan monooleate	4.3
Span® 85	Non-ionic	Sorbitan trioleate	1.8

[084] Tween® (polysorbates) are nonionic surfactants comprising polyoxyethylene sorbitan esters. Various commercially-available Tween® products are listed in Table 4.

Table 4: Examples of Tween® surfactants.

	Type	Compound	HLB Value
Tween® 20	Non-ionic	polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate	16.0
Tween® 40	Non-ionic	polyoxyethylene (20) sorbitan monopalmitate	15.6
Tween® 60	Non-ionic	polyoxyethylene sorbitan monostearate	14.9
Tween® 65	Non-ionic	polyoxyethylene sorbitan tristearate	10.5
Tween® 80	Non-ionic	polyoxyethylene(20)sorbitan monooleate	15.0
Tween® 85	Non-ionic	polyoxyethylene sorbane trioleate	11.0

[085] Myrj® are nonionic surfactants comprising polyoxyethylene fatty acid esters. Various commercially-available Myrj® products are listed in Table 5.

Table 5: Examples of Myrj® surfactants.

	Type	Compound	HLB Value
Myrj® 45	Non-ionic	polyoxyethylene monostearate	11.1
Myrj® 49	Non-ionic	polyoxyethylene monostearate	15.0
Myrj® 52	Non-ionic	polyoxyethylene monostearate	16.9
Myrj® 53	Non-ionic	polyoxyethylene monostearate	17.9

[086] Cremophor® are nonionic surfactants. Various commercially-available Cremophor® products are listed in Table 6.

Table 6: Examples of Cremophor® surfactants.

	Type	Compound	HLB Value
Cremophor® REL	Non-ionic	polyoxyethylated castor oil	2-14
Cremophor® RH40	Non-ionic	hydrogenated	14-16

		polyoxyethylated castor oil	
Cremophor® RH60	Non-ionic	hydrogenated polyoxyethylated castor oil	15-17
Cremophor® RO	Non-ionic	hydrogenated polyoxyethylated castor oil	16.1

[087] According to the present disclosure, other exemplary nonionic surfactants include, but are not limited to, diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearate, ethylene glycol monopalmitostearate, glyceryl behenate, glyceryl distearate, glyceryl monolinoleate, glyceryl mono-oleate, glyceryl monostearate, macrogol cetostearyl ether such as cetomacrogol 1000 and polyoxy 20 cetostearyl ether, macrogol 15 hydroxystearate, macrogol lauryl ethers such as laureth 4 and lauromacrogol 400, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers such as polyoxyl 10 oleyl ether, macrogol stearates such as polyoxyl 40 stearate, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols such as nonoxinol-9, nonoxinol-10 and nonoxinol-11, octoxinols such as octoxinol 9 and octoxinol 10, polyoxamers such as polyoxalene, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oil such as polyoxyl 35 castor oil, polyoxyl hydrogenated castor oil such as polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol diacetate, propylene glycol laurates such as propylene glycol dilaurate and propylene glycol monolaurate. Further examples include propylene glycol monopalmitostearate, quillaia, sorbitan esters, and sucrose esters.

[088] Anionic surfactants suitable for the present disclosure include, for example, salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts such as sodium dodecyl sulphate and ammonium lauryl sulphate, sulphate ethers such as sodium lauryl ether sulphate, and alkyl benzene sulphonate salts.

[089] Cationic surfactants suitable for the present disclosure include, for example, quaternary ammonium compounds such as benzalkonium chloride, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, and cetyl trimethylammonium bromides or other trimethylalkylammonium salts.

[090] Zwitterionic surfactants include, but are limited to, for example dodecyl betaines, coco amphoglycinates and cocamidopropyl betaines.

[091] In some embodiments of the present disclosure, the surfactant may comprise a phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof. Such surfactants may, for example, be chosen from natural, synthetic, and semisynthetic phospholipids, derivatives thereof, and analogues thereof. Phospholipids may be "natural" or from a marine origin chosen from, e.g., phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, and phosphatidylinositol. The fatty acid moiety may be chosen from 14:0, 16:0, 16: 1n-7, 18:0, 18:1n-9, 18:1n-7, 18:2n-6, 18:3n-3, 18:4n-3, 20:4n-6, 20:5n-3,

22:5n-3 and 22:6n-3, or any combinations thereof. In one embodiment, the fatty acid moiety is chosen from palmitic acid, EPA and DHA. Exemplary phospholipids surfactants include phosphatidylcholines with saturated, unsaturated and/or polyunsaturated lipids such as dioleoylphosphatidylcholine, dipentadecanoylphosphatidylcholine, dilauroylphosphatidylcholine, dimyristoylphosphatidylcholine, dipalmitoylphosphatidylcholine, distearoylphosphatidylcholine, di-eicopentaenoyl(EPA)choline, didocosahexaenoyl(DHA)choline, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines and phosphatidylinositols. Other exemplary phospholipid surfactants include soybean lecithin, egg lecithin, dioleoyl phosphatidylcholine, distearoyl phosphatidyl glycerol, PEG-ylated phospholipids, and dimyristoyl phosphatidylcholine.

[092] Other exemplary surfactants suitable for the present disclosure are listed in Table 7.

Table 7: Other surfactants

Surfactant	Type	HLB Value
Ethylene glycol distearate	Nonionic	1.5
Glyceryl monostearate	Nonionic	3.3
Propylene glycol monostearate	Nonionic	3.4
Glyceryl monostearate	Nonionic	3.8
Diethylene glycol monolaurate	Nonionic	6.1
Acacia	Anionic	8.0
Cetrimonium bromide	Cationic	23.3
Cetylpyridinium chloride	Cationic	26.0
Polyoxamer 188	Nonionic	29.0
Sodium lauryl sulphate	Anionic	40

[093] In some embodiments of the present disclosure, the at least one surfactant does not comprise Labrasol, Cremophor RH40, or the combination of Cremophor and Tween-80.

[094] In some embodiments, the at least one surfactant has a hydrophilic-lipophilic balance (HLB) of less than about 10, such as less than about 9, or less than about 8.

Co-surfactant

[095] In some embodiments, compositions of the present disclosure further comprise at least one co-surfactant. As used herein the term "co-surfactant" means a substance added to the preconcentrate in combination with the at least one surfactant to

affect, e.g., increase or enhance, emulsification and/or stability of the preconcentrate, for example to aid in forming an emulsion. In some embodiments, the at least one co-surfactant is hydrophilic. In some embodiments, the at least one co-surfactant is not in free acid form.

[096] Examples of co-surfactants suitable for the present disclosure include, but are not limited to, short chain alcohols comprising from 1 to 6 carbons (e.g., ethanol), benzyl alcohol, alkane diols and triols (e.g., propylene glycol, glycerol, polyethylene glycols such as PEG and PEG 400), glycol ethers such as tetraglycol and glycofurol (e.g., tetrahydrofurfuryl PEG ether), pyrrolidine derivatives such as N-methyl pyrrolidone (e.g., Pharmasolve®) and 2-pyrrolidone (e.g., Soluphor® P), and bile salts, for example sodium deoxycholate. Further examples include ethyl oleate.

[097] In some embodiments, the at least one co-surfactant comprises from about 1% to about 10%, by weight relative to the weight of the preconcentrate.

Solvent

[098] In some embodiments, compositions according to the present disclosure, such as the preconcentrate, further comprises at least one solvent. As used herein, the term "solvent" means a substance added to the preconcentrate to affect and/or alter the consistency of the preconcentrate, for example in an aqueous solution. In some embodiments, the solvent is hydrophilic. Hydrophilic solvents suitable for the present disclosure include, but are not limited to, alcohols, including water-miscible alcohols, such as absolute ethanol and/or glycerol, and glycols, for example glycols obtainable from an oxide such as ethylene oxide, such as 1,2-propylene glycol. Other non-limiting examples include polyols, such as polyalkylene glycol, e.g., poly(C₂₋₃)alkylene glycol such as polyethylene glycol. In at least one embodiment, the at least one solvent is a pharmaceutically-acceptable solvent.

[099] In some embodiments of the present disclosure, the preconcentrate comprises at least one substance that acts both as a co-surfactant and a solvent, for example an alcohol such as ethanol. In other embodiments, the preconcentrate comprises at least one co-surfactant and at least one solvent that are different substances. For example, in some embodiments the preconcentrate comprises ethanol as the co-surfactant and glycerol as the solvent.

[0100] In some embodiments of the present disclosure, the preconcentrate is a pharmaceutical preconcentrate comprising a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant.

[0101] In one embodiment, the pharmaceutical preconcentrate comprises: a fatty acid oil mixture comprising at least 95% of EPA ethyl ester, DHA ethyl ester, or mixtures thereof, by weight of the fatty acid oil mixture; and a least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof.

[0102] In another embodiment, the pharmaceutical preconcentrate comprises: a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; and at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof; wherein the at least one surfactant comprises less than 40%, by weight relative to the weight of the preconcentrate.

[0103] In another embodiment, the pharmaceutical preconcentrate comprises: a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% EPA and DHA by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; and at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof; wherein the at least one surfactant comprises less than 35%, by weight relative the weight of the preconcentrate.

[0104] In some embodiments, for example, the pharmaceutical preconcentrate comprises K85EE as the fatty acid oil mixture, and at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof.

[0105] In another embodiment, the pharmaceutical preconcentrate comprises a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; at least one surfactant chosen from polysorbate 80; and at least one co-surfactant comprising ethanol.

[0106] In some embodiments, the pre-concentrate is in the form of a gelatin capsule or loaded into a tablet.

[0107] In other embodiments, the preconcentrate is a food supplement preconcentrate or nutritional supplement preconcentrate comprising a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant.

[0108] In some embodiments, the weight ratio of fatty acid oil mixture:total surfactant of the preconcentrate ranges from about 1:1 to about 200:1, from about 1:1 to about 100:1, from about 1:1 to about 50:1, from about 1:1 to about 10:1, from about 1:1 to about 8:1, from about 1.1 to 6:1 from about 1:1 to about 5:1, from about 1:1 to about 4:1, or from about 1:1 to about 3:1.

[0109] In some embodiments, the at least one surfactant comprises from about 0.5% to about 40%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate. For

example, in some embodiments, the at least one surfactant comprises from about 1% to about 35%, from about 5% to about 35%, from about 10% to about 35%, from about 15% to about 35%, from about 15% to about 30%, or from about 20% to about 30%, by weight, relative to the total weight of the preconcentrate. In one embodiment, the at least one surfactant comprises about 20%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

SNEDDS/SMEDDS/SEDDS

[0110] The preconcentrate of the present disclosure may be in a form of a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), a self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or a self emulsifying drug delivery system (SEDDS), wherein the preconcentrate forms an emulsion in an aqueous solution.

[0111] Without being bound by theory, it is believed that the preconcentrate forms a SNEDDS, SMEDDS, and/or SEDDS upon contact with gastric and/or intestinal media in the body, wherein the preconcentrate forms an emulsion comprising micelle particles. The emulsion may, for example, provide for increased or improved stability of the fatty acids for uptake in the body and/or provide increased surface area for absorption. SNEDDS/SMEDDS/SEDDS may thus provide for enhanced or improved hydrolysis, solubility, bioavailability, absorption, or any combinations thereof of fatty acids in vivo.

[0112] Generally, known SNEDDS/SMEDDS/SEDDS formulations comprise ~10 mg of a drug and ~500 mg of surfactants/co-surfactants. The SNEDDS/SMEDDS/SEDDS presently disclosed may have the opposite relationship, i.e., the amount of fatty acid oil mixture comprising the active pharmaceutical ingredient (API) is greater than the amount of surfactant.

[0113] The SNEDDS/SMEDDS/SEDDS presently disclosed may comprise a particle size (i.e., particle diameter) ranging from about 5 nm to about 10 μ m. For example, in some embodiments, the particle size ranges from about 5 nm to about 1 μ m, such as from about 50 nm to about 750 nm, from about 100 nm to about 500 nm, or from about 150 nm to about 350 nm.

Excipients

[0114] The compositions presently disclosed may further comprise at least one non-active pharmaceutical ingredient, e.g., excipient. Non-active ingredients may solubilize, suspend, thicken, dilute, emulsify, stabilize, preserve, protect, color, flavor, and/or fashion active ingredients into an applicable and efficacious preparation, such that it may be safe, convenient, and/or otherwise acceptable for use. The at least one non-active ingredient may be chosen from colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose

monohydrate, lecithin, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, povidone, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, talc, titanium dioxide, and xanthum gum.

[0115] The compositions presently disclosed may further comprise at least one antioxidant. Examples of antioxidants suitable for the present disclosure include, but are not limited to, α -tocopherol (vitamin E), calcium disodium EDTA, alpha tocopheryl acetates, butylhydroxytoluenes (BHT), and butylhydroxyanisoles (BHA).

[0116] The compositions presently disclosed may further comprise at least one superdisintegrant. Superdisintegrants may, for example, improve disintegrant efficiency resulting in decreased use levels in comparison to traditional disintegrants. Examples of superdisintegrants include, but are not limited to, crosscarmellose (a crosslinked cellulose), crospovidone (a crosslinked polymer), sodium starch glycolate (a crosslinked starch), and soy polysaccharides. Commercial examples of superdisintegrants include Kollidon® (BASF), Polyplasdone® XL (ISP), and Ac-Di-Sol (FMC BioPolymer).

[0117] In some embodiments of the present disclosure, the composition comprises from about 1% to about 25% of at least one superdisintegrant by weight of the composition, such as from about 1% to about 20% by weight, or from about 1% to about 15% by weight of the composition. In some embodiments, the compositions comprising at least one superdisintegrant are in a tablet form.

[0118] The compositions presently disclosed may be administered, e.g., in capsule, tablet or any other drug delivery forms. For example, the composition may be encapsulated, such as in a gelatin capsule. In some embodiments, the preconcentrate is encapsulated in a gelatin capsule.

[0119] In some embodiments of the present disclosure, the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.600 g. For example, in some embodiments, the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.300 g, from about 0.600 g to about 1.200 g, from about 0.600 g to about 0.800 g, from about 0.800 g to about 1.000, from about 1.000 g to about 1.200 g, or any amount in between. For example, in some embodiments the capsule fill content is about 0.600 g, about 0.800 g, about 1.000 g, or about 1.200 g.

[0120] The capsules presently disclosed may be manufactured in low oxygen conditions to inhibit oxidation during the manufacturing process. Preparation of capsules and/or microcapsules in accordance with the present disclosure may be carried out following any of the methods described in the literature. Examples of such methods include, but are not limited to, simple coacervation methods (see, e.g., ES 2009346, EP 0052510, and EP 0346879), complex coacervation methods (see, e.g., GB 1393805), double emulsion methods (see, e.g., U.S. 4,652,441), simple emulsion methods (see,

e.g., U.S. 5,445,832), and solvent evaporation methods (see, e.g., GB 2209937). Those methods may, for example, provide for continuous processing and flexibility of batch size.

Methods or Uses

[0121] The present disclosure further encompasses methods of treating and/or regulating at least one health problem in a subject in need thereof. The compositions presently disclosed may be administered, e.g., in capsule, tablet or any other drug delivery forms, to a subject for therapeutic treatment and/or regulation of at least one health problem including, for example, irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction. In some embodiments, the at least one health problem is chosen from mixed dyslipidemia, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, heart failure, and post-myocardial infarction.

[0122] In one embodiment, there is a method of treating at least one health problem in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutical preconcentrate comprising a pharmaceutically-effective amount of a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant. In some embodiments, the method treats at least one of elevated triglyceride levels, non-HDL cholesterol levels, LDL cholesterol levels and/or VLDL cholesterol levels.

[0123] In another embodiment, there is a method of regulating at least one health problem in a subject in need thereof, comprising administering to the subject administering to the subject a supplement preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the at least one health problem is chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

[0124] In some embodiments, the pharmaceutical or supplement preconcentrate forms a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), a self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) in an aqueous solution. In some embodiments, the aqueous solution is gastric media and/or intestinal media.

[0125] The total daily dosage of the fatty acid oil mixture may range from about 0.600 g to about 6.000 g. For example, in some embodiments, the total dosage of the fatty acid oil mixture ranges from about 0.800 g to about 4.000 g, from about 1.000 g to

about 4.000 g, or from about 1.000 g to about 2.000 g. In one embodiment, the fatty acid oil mixture is chosen from K85EE and AGP 103 fatty acid oil compositions.

[0126] The preconcentrates presently disclosed may be administered in from 1 to 10 dosages, such as from 1 to 4 times a day, such as once, twice, three times, or four times per day, and further for example, once, twice or three times per day. The administration may be oral or any other form of administration that provides a dosage of fatty acids, e.g., omega-3 fatty acids, to a subject.

[0127] The following examples are intended to illustrate the present disclosure without, however, being limiting in nature. It is understood that the skilled artisan will envision additional embodiments consistent with the disclosure provided herein.

EXAMPLES

[0128] Example 1: Compatibility of Preconcentrates with Solvents

[0129] The compatibility of solvents and a preconcentrate having a fixed amount of K85EE and Tween-80 were evaluated. The preconcentrates described in Table 8 were prepared according to the schemes below on a weight to weight basis. The preconcentrates were visually inspected after mixing and again after being stored for 24 hours at room temperature. Under the Preconcentrate heading, a "clear" designation represents a transparent homogenous mixture; a "turbid" designation represents a nonhomogenous mixture, where some turbidity can be observed by visual inspection. The degree of turbidity was not determined.

Table 8: Compatibility of Solvent and Preconcentrates.

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	96% ethanol (mg)	96% ethanol (%)	Preconcentrate
400	110	10.7	2.1	Turbid
400	110	18.7	3.5	Turbid
400	110	28.4	5.3	Turbid
400	110	32.1	5.9	Turbid
400	110	45.7	8.2	Turbid
400	110	53.5	9.5	Turbid
400	110	61.5	10.8	Turbid
400	110	69.8	12.0	Turbid
400	110	79.9	13.5	Turbid
400	110	91.3	15.2	Turbid
400	110	102.5	16.7	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	Propylene glycol (mg)	Propylene glycol (%)	Preconcentrate

400	110	11.1	2.1	Turbid
400	110	16.7	3.2	Turbid
400	110	23.1	4.3	Turbid
400	110	32.9	6.1	Turbid
400	110	41.5	7.5	Turbid
400	110	48.6	8.7	Turbid
400	110	59.9	10.5	Turbid
400	110	72.9	12.5	Turbid
400	110	81.5	13.8	Turbid
400	110	93.5	15.5	Turbid
400	110	104.6	17.0	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	PEG 300 (mg)	PEG 300 (%)	Preconcentrate
400	110	13.9	2.7	Turbid
400	110	23.7	4.4	Turbid
400	110	35.6	6.5	Turbid
400	110	47.1	8.5	Turbid
400	110	55.0	9.7	Turbid
400	110	68.7	11.9	Turbid
400	110	81.8	13.8	Turbid
400	110	90.3	15.0	Turbid
400	110	104.0	16.9	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	Benzyl alcohol (mg)	Benzyl alcohol (%)	Preconcentrate
400	110	0	0	Clear
400	110	11.4	2.2	Turbid
400	110	18.1	3.4	Turbid
400	110	30.9	5.7	Clear
400	110	45.5	8.2	Clear
400	110	55.6	9.8	Clear
400	110	66.7	11.6	Clear
400	110	77.4	13.2	Clear
400	110	92.1	15.3	Clear
400	110	99.0	16.3	Clear
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	Triacetin (mg)	Triacetin (%)	Preconcentrate
400	110	12.3	2.4	Turbid
400	110	24.3	4.5	Turbid
400	110	35.8	6.6	Turbid
400	110	45.3	8.2	Turbid
400	110	57.0	10.1	Turbid
400	110	68.1	11.8	Turbid

400	110	80.9	13.7	Turbid
400	110	90.0	15.0	Turbid
400	110	101.7	16.6	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	1-octadecanol 99% (mg)	1-octadecanol 99% (%)	Preconcentrate
400	110	8.6	1.7	Precipitate
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	oleyl alcohol 85% (mg)	oleyl alcohol 85% (%)	Preconcentrate
400	100	13.0	2.5	Turbid
400	100	26.5	4.9	Turbid
400	100	37.3	6.8	Turbid
400	100	49.5	8.8	Turbid
400	100	62.6	10.9	Turbid
400	100	77.7	13.2	Turbid
400	100	92.2	15.3	Turbid
400	100	105.7	17.2	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	1-tetradecanol 97% (mg)	1 tetradecanol 97% (%)	Preconcentrate
400	100	1.7	0.3	Turbid
400	100	10.3	2.0	Turbid
400	100	22.7	4.3	Turbid
400	100	35.8	6.6	Precipitate
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	glycerol (mg)	glycerol (%)	Preconcentrate
400	100	17.7	3.4	Turbid
400	100	28.0	5.2	Turbid
400	100	41.7	7.6	Turbid
400	100	52.8	9.4	Turbid
400	100	71.2	12.3	Turbid
400	100	85.4	14.3	Turbid
400	100	92.3	15.3	Turbid
400	100	105.7	17.2	Turbid
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	Oleic acid 90 % (mg)	Oleic acid 90% (%)	Preconcentrate
400	100	13.2	2.5	Turbid
400	100	23.9	4.5	Turbid
400	100	31.5	5.8	Turbid
400	100	41.4	7.5	Turbid
400	100	51.8	9.2	Turbid
400	100	65.2	11.3	Clear

400	100	79.8	13.5	Clear
400	100	87.2	14.6	Clear
400	100	102.2	16.7	Clear
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	1-docosanol 98% (mg)	1-docosanol 98% (%)	Preconcentrate
400	100	9.6	1.8	Precipitate

[0130] **Example 2: Lipolysis and Solubilization**

[0131] Studies were done to analyze the rate of lipolysis (i.e., hydrolysis) and solubilization for different preconcentrates comprising K85EE and different free fatty acids and surfactants. Specifically, four experiments were designed to determine how the amount of surfactant influences the rate and extent of lipolysis and solubilization. The lipolysis was conducted on SMEDDS formulations comprising K85EE.

[0132] **Materials**

- Bile salts: Porcine Bile extract (Sigma); contains glycine and taurine conjugates of hyodeoxycholic acid and other bile salts.
- Pancreatic lipase, Porcine pancreas (Sigma); contains many enzymes, including amylase, trypsin, lipase, ribonuclease and protease.
- Lecithin: Phospholipids (LIPOID S PC from LIPOID AG)
- Trizma maleate (Sigma Aldrich)
- Tween 20, Molecular Biology Grade (AppliChem Darmstadt), Tween 80 (Fluka)
- α -Linoleic acid (Sigma 60%), Oleic acid (Aldrich 90%)
- K85-EE and K85-FA

[0133] Preconcentrates A-E were prepared as summarized in Table 9.

Table 9: Preconcentrates A-E.

Preconcentrate	Fatty acid oil mixture	Free fatty acid	Surfactant
A	K85EE (400 mg)	oleic acid (100 mg)	Tween 20 (300 mg)
B	K85EE (400 mg)	oleic acid (100 mg)	Tween 20 (75 mg)
C	K85EE (500 mg)	linoleic acid (100 mg)	Tween 80 (200 mg)
D	K85EE (400 mg)	K85FA (100 mg)	Tween 20 (300 mg)
E	K85EE (400 mg)	—	Tween 80 (100 mg)

[0134] **Lipolysis general procedure**

[0135] The in vitro dynamic lipolysis model developed by Zangenberg et al. (Zangenberg, N.H. et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 14, 237-244, 2001; Zangenberg, N.H., et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 14, 115-122, 2001) was used with slight modifications. The lipolysis was conducted in a thermostated 600 ml jacketed glass vessel in the presence of porcine bile extract, with continuous addition calcium chloride. The lipase source was porcine pancreatin and the hydrolysis was followed by titration with sodium hydroxide solution (1.0 N) using a pH stat (pH 6.5). The initial composition of the lipolysis media is shown in Table 10.

Table 10: Initial composition of lipolysis media.

Substance	Initial concentration
Pancreatic lipase, Porcine pancreas	800 USP units/ml
Bile salts, Porcine Bile extract	5 mM
Phospholipids, LIPOID S PC from LIPOID AG	1.25 mM
Trizma maleate	2 mM
Na ⁺	150 mM
K85-EE	5.58 mg/ml

[0136] The final volume in all experiments was 300 ml and the calcium dispensing rate during the experiments was 0.045 mmol/min (0.09 ml/min). In all experiments, the amount of K85-EE added corresponds to 5.58 mg/ml.

[0137] To determine the course of K85-EE lipolysis by HPLC, crude samples were withdrawn and acidified with dilute hydrochloric acid. The concentrations of EPA-EE, DHA-EE, EPA-FA and DHA-FA were determined by HPLC in triplicate. Experiments were performed with LC Agilent Technologies 1200 series at a column temperature of 30°C, mobile phase (A) water (0.1% acetic acid) and (B) MeCN (0.1% acetic acid), with gradient: 0 to 8 minutes, from 70% B to 100% B; 8 to 15 minutes, 100 % B; 16 to 16 minutes: from 100 % B to 70% B, 16 to 20 minutes: 70% B. The flow rate was 0.5 ml/min, UV @ 210 nM, injection volume: 5 µl, and run time: 20 minutes.

[0138] Concentrations of EPA ethyl ester (EPA-EE), DHA ethyl ester (DHA-EE), EPA free acid (EPA-FA), and DHA free acid (DHA-FA) were monitored over time and the rate of lipolysis calculated as shown in Table 11 for comparison with Omacor®.

Table 11: Lipolysis of EPA and DHA ethyl ester in comparison to Omacor®.

	EPA-EE lipolysis (µg/ml/min)	DHA-EE lipolysis (µg/ml/min)	% lipolysis K85EE at t=233 min
Omacor	1.5	2.3	17
A	2.8	4.5	41
B	2.9	3.9	35

C	3.7	5.0	47
D	3.5	5.0	55
E	3.8	4.3	45

[0139] FIGs 1, 4, 7, 10, 3, and 16 graphically illustrate the disappearance of EPA-EE and DHA-EE and the appearance of EPA-FA and DHA-FA during lipolysis of each respective sample examined. Sample points from 2 minutes to 233 minutes were included in the graphs. In addition, linear regression lines have been included.

[0140] FIGs 2, 5, 8, 11, 14, and 17 provide the percent recover of EPA + DHA at different time-points for each respective sample examined. Data are given as the sum of EPA-EE, DHA-EE, EPA-FA, and DHA-FA and given as a percentage of theoretical amount 5580 µg/ml.

[0141] FIGs 3, 6, 9, 12, 15, and 18 graphically illustrate the percent lipolysis at different time points for EPA-EE, DHA-EE and total K85EE. Values are calculated relative to the total amount of EPA-EE and DHA-EE determined by HPLC after lipolysis for 2 minutes.

[0142] **Example 3: Emulsions in pure water**

[0143] The oil content in one capsule OMACOR®, comprising EPA ethyl ester (465 mg), DHA ethyl ester (375 mg) and alpha-tocopherol (4 mg) were mixed in a scintillation vial with various surfactants as shown below in Table 12. Water (10 ml) was added at 37 degrees centigrade and the mixture was shaken for 15 seconds using a Vortex mixer. The mixture was observed after 1 minute and after 5 minutes. The visual score for emulsion homogeneity was scored as follows: No emulsion = score 0, emulsion but not homogeneous emulsion= score 1, homogenous emulsion = score 2.

[0144] The mixture was after mixing also rolled in a roller mixer for 5 minutes. The visual score for this roller test was the same as above.

Table 12: Emulsions in pure water.

Reference No.	Surfactant(s)	Amount of Surfactant (mg)	Score After Vortex for 1 minute	Score After Vortex 5 minutes	Score Roller Mixer
1	None	0	0	0	0
2	Brij® 30	100	2	2	2
3	Brij® 35	100	2	1	2
4	Brij® 52	100	2	2	2
5	Brij® 58	100	2	1	2
6	Brij® 72	100	2	1	2
7	Brij® 78	100	2	1	2
8	Brij® 92V	100	2	2	2

9	Brij® 93	100	2	2	2
10	Brij® 96V	100	2	2	2
11	Brij® 97	100	2	2	2
12	Brij® 98	100	2	1	2
13	Brij® 700	100	1	1	2
14	Brij® S-10	100	1	1	2
15	Pluronic® L-31	100	1	1	2
16	Pluronic® L-35	100	1	1	2
17	Pluronic® L-81	100	2	2	2
18	Pluronic® L-64	100	2	2	2
19	Pluronic® L-121	100	2	2	2
20	Pluronic® P-123	100	1	1	2
21	Pluronic® F-68	100	0	0	1
22	Pluronic® F-108	100	0	0	1
23	Span® 20	100	2	2	2
24	Span® 60	100	0	0	1
25	Span® 65	100	0	0	0
26	Span® 80	100	1	1	2
27	Span® 85	100	0	0	1
28	Tween® 20	100	2	1	2
29	Tween® 40	100	2	1	2
30	Tween® 60	100	2	1	2
31	Tween® 80	100	2	1	2
32	Alginic Acid	100	1	0	1
33	Alginic Acid sodium salt	100	2	1	1
34	Macroglycerol-hydroxystearas 40	100	2	2	2
35	Sodium lauryl sulphate	100	1	1	2
36	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycerol ethanolamine	100	0	0	0
37	1-Hexadecanol	100	1	0	0
38	1,2-Dipalmitoy-sn	100	2	1	1
39	Macrogol 400	100	0	0	1
40	Myristic acid sodium salt	100	1	1	1
41	Brij® 52/ Macroglycerol-hydroxystearas 40	30/20	2	2	2
42	Brij® 62/Pluronic® L 64	30/50	2	2	2
43	Span® 20/Pluronic® L64	40/90	2	2	2
44	Macrogol 400/ Macrogol-glycerol-hydroxystearas 40	120/60	2	2	2

45	Tween®20/Span®20	60/60	2	2	2
46	Tween®20/Span®20/Macrogol 400	90/90/60	2	2	2
47	Span®20/Tween®20/Brij®97	70/100/40	2	2	2
48	Alginic acid sodium salt/Span®60	110/60	2	2	2
49	Pluronic®F-68/Pluronic®L64/Span®60	20/180/20	2	2	2

[0145] **Example 4: Emulsions in Artificial Gastric Juice**

[0146] The oil content in one capsule OMACOR®, comprising EPA ethyl ester (465 mg), DHA ethyl ester (375 mg) and alpha-tocopherol (4 mg) were mixed in a scintillation vial with various surfactants as shown below in Table 13. The experimental set up in the examples below is the same as described previously except that that artificial gastric juice without pepsin (European Pharmacopeia 6.0, page 274) was used instead of water.

Table 13: Emulsions in artificial gastric juice

Reference No.	Surfactant(s)	Amount of Surfactant (mg)	Score After Vortex for 1 minute	Score after Vortex for 5 minutes	Score Roller Mixer
50	None	0	0	0	0
51	Brij®52	100	2	1	2
52	Brij®96V	100	2	1	2
53	Pluronic®L64	100	2	2	2
54	Tween®40	100	2	2	2
55	Macrogolglycerol-Hydroxysteraras 40	100	2	2	2

[0147] **Example 5: Emulsions in Simulated Intestinal fluid**

[0148] The oil content in one capsule OMACOR®, comprising EPA ethyl ester (465 mg), DHA ethyl ester (375 mg) and alpha-tocopherol (4 mg) were mixed in a scintillation vial with various surfactants as shown below in Table 14. The experimental set up in the examples below is the same as described previously except that that simulated intestinal fluid pH 6.8 without pancreas powder (European Pharmacopeia 6.0, page 274) was used instead of water.

Table 14: Emulsions in simulated intestinal fluid.

Reference No.	Surfactant(s)	Amount of Surfactant (mg)	Score After Vortex for 1 minute	Score after Vortex for 5 minutes	Score Roller Mixer
56	None	0	0	0	0
57	Brij®52	100	2	2	2
58	Brij®96V	100	2	2	2
59	Pluronic®L64	100	2	2	2
60	Tween®40	100	2	2	2
61	Macrogolglycerol-Hydroxysteraras 40	100	2	2	2

[0149] **Example 6: Microscopic Examination of Emulsions**

[0150] Emulsions from Example 52 (gastric juice) and Example 58 (intestinal fluid) were examined under the microscope after 24 hours rolling. Both emulsions were found to be suspensions of oil in water with no tendency to aggregation.

[0151] **Example 7: Pharmaceutical Formulations**

[0152] The following examples in Table 15 illustrate pharmaceutical formulations that can be prepared.

Table 15: Pharmaceutical Formulations

Example No.	K85EE or AGP103 Oil Mixture	Surfactant or Surfactant System
64	X	Tween® 20
65	X	Tween® 40
66	X	Tween® 80
67	X	Tween®20 +Tween® 40
68	X	Tween®+Cremphor®
69	X	Tween®+Solutol HS 15

[0153] In an embodiment, the surfactant or combination of surfactants is chosen from Tween® surfactants; Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 65, Tween® 80 and Tween® 85.

[0154] In another embodiment, the surfactant is chosen from a combination of a Tween® surfactants and a surfactant chosen from Cremphor®, for instance Tween® 20

and Cremphor EL. Moreover, in a further embodiment, a Tween® 20 and Solutol HS 15 surfactant can be used together as well as Tween® 20 and Tween® 40.

[0155] Fatty acid oil mixtures of pharmaceutical preconcentrates, wherein the fatty acid oil mixture is a K85EE or AGP-103 oil composition are presented in Table 16.

Table 16: Fatty acid oil mixture for pharmaceutical preconcentrates.

Fatty acid oil mixture: 1000 mg K85EE fatty acid oil mixture	Minimum Value	Maximum Value
EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
EPA EE	430 mg/g	495 mg/g
DHA EE	347 mg/g	403 mg/g
Total omega-3 EE	>90% (w/w)	

EE = ethyl ester

[0156] **Example 8: Additional Emulsions In Artificial Gastric Juice and Simulated Intestinal Fluid**

[0157] Preconcentrates 1-23 were prepared with EPA/DHA ethyl ester (1000 mg K85EE) and various surfactants and surfactant mixtures as shown in Table 17 below. Emulsions were prepared in both gastric juice and simulated intestinal fluid as described in Examples 4 and 5. Results were the same for emulsions in artificial gastric juice and simulated intestinal fluid, and appear in Table 17.

Table 17: Emulsions in artificial gastric juice and simulated intestinal fluid.

Reference No.	Surfactant(s)	Amount of Surfactant (mg)	Score After Vortex for 1 minute	Score After Vortex 5 minutes	Score Roller Mixer
1	Cremophor® EL	20	2	1	2
2	Cremophor® EL	80	2	1	2
3	Cremophor® EL	100	2	1	2
4	Cremophor® EL	150	2	2	2
5	Cremophor® EL	200	2	2	2
6	Cremophor® EL	250	2	2	2
7	Cremophor® EL	300	2	2	2
8	Cremophor® EL	400	2	2	2
9	Cremophor® EL	500	2	2	2
10	Cremophor® EL	600	2	2	2
11	Cremophor® EL	700	2	2	2
12	Cremophor® EL	800	2	2	2
13	Cremophor® EL	900	2	2	2
14	Cremophor® EL	1000	2	2	2
15	Cremophor® EL	1200	2	2	2

16	Cremophor® EL Tween® 60	150 100	2	2	1
17	Cremophor® EL Brij® 30 Span® 85	40 20 20	2	2	2
18	Cremophor® EL	5	2	1	2
19	Cremophor® EL Tween® 80	60 70	2	1	2
20	Macrogolglyceroli Hydroxystearas 40	60	2	1	2
21	Macrogolglyceroli Hydroxystearas 40 Span® 20 Polysorbate 20	90 30 50	2	1	2
22	Macrogolglyceroli Hydroxystearas 40 Brij® 93 Polysorbate 20	60 30 60	2	1	2
23	Cremophor® EL Pluronic® F68 Brij® 92V Polysorbate 20	60 30 30 20	2	2	2

[0158] Emulsions 4-15 prepared in both artificial gastric juice and simulated intestinal fluid were homogenous (milky) for several hours when standing . Emulsions 1-3 separated somewhat after preparation (i.e., after several hours of standing). Microscopy of Emulsions 1-15 showed that the average particle size was less than 100 micrometers. Homogenization treatment (UltraRurrax(IKA)) of Emulsion 4 for 20 seconds resulted in a substantial increase of formation of small particles (< 10 microns).

[0159] Based on the preconcentrates prepared, a 0.5% non-ionic surfactant (e.g., Cremophor®) can emulsify EPA/DHA ethyl ester in both artificial gastric juice and simulated intestinal fluid. In addition, including more than one surfactant appears to stabilize the emulsion. Further, the particle size can vary depending upon the emulsification method.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical preconcentrate comprising:
a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and
at least one surfactant.
2. The composition according to claim 1, wherein of the at least 75% EPA and DHA of the fatty acid oil mixture, at least 95% is EPA.
3. The composition according to claim 1, wherein of the at least 75% EPA and DHA of the fatty acid oil mixture, at least 95% is DHA.
4. The preconcentrate according to claim 1, wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 90% omega-3 fatty acids, by weight of the fatty acid oil mixture.
5. The preconcentrate according to claim 4, wherein at least one of the omega-3 fatty acids has a *cis* configuration.
6. The preconcentrate according to claim 1, wherein the fatty acid oil mixture further comprises at least one other fatty acid other than EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.
7. The preconcentrate according to claim 6, wherein the at least one other fatty acid is chosen from α -linolenic acid (ALA), heneicosapentaenoic acid (HPA), docosapentaenoic acid (DPA), eicosatetraenoic acid (ETA), eicosatrienoic acid (ETE), stearidonic acid (STA), and mixtures thereof.
8. The preconcentrate according to claim 6, wherein the at least one other fatty acid is chosen from linoleic acid, gamma-linolenic acid (GLA), arachidonic acid (AA), osbond acid, and mixtures thereof.
9. The preconcentrate according to claim 1, wherein the fatty acid oil mixture is derived from at least one oil chosen from marine oil, algae oil, plant-based oil, and microbial oil.
10. The preconcentrate according to claim 9, wherein the marine oil is a purified fish oil.

11. The preconcentrate according to claim 1, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:10 to 10:1, from about 1:8 to 8:1, from about 1:6 to 6:1, from about 1:5 to 5:1, from about 1:4 to 4:1, from about 1:3 to 3:1, from about 1:2 to 2:1, from about 1.1 to 2.1, or from about 1.2 to 1.3.

12. The preconcentrate according to claim 11, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to 2:1.

13. The preconcentrate according to claim 12, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1.2 to 1.3.

14. The preconcentrate according to claim 1, wherein the EPA or the DHA of the fatty acid oil mixture, or the EPA and the DHA of the fatty acid oil mixture is in a form of an alpha-substituted fatty acid derivative.

15. The preconcentrate according to claim 1, wherein the at least one surfactant is chosen from anionic, nonionic, cationic, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof.

16. The preconcentrate according to claim 15, wherein the anionic surfactants are chosen from salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts, sulphate ethers, alkyl benzene sulphonate salts, and mixtures thereof.

17. The preconcentrate according to claim 15, wherein the nonionic surfactants are chosen from diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearates, ethylene glycol monopalmitostearates, glyceryl behenates, glyceryl distearates, glyceryl monolinoleates, glyceryl mono-oleates, glyceryl monostearates, macrogol cetostearyl ethers, macrogol 15 hydroxystearates, macrogol lauril ethers, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers, macrogol stearas, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols, octoxinols, polyoxamers, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oils, polyoxyl hydrogenated castor oils, propylene glycol diacetates, propylene glycol laureates, propylene glycol monopalmitostearates, quillaia, sorbitan esters, sucrose esters, and mixtures thereof.

18. The preconcentrate according to claim 15, wherein the nonionic surfactants are chosen from nonionic copolymers comprised of a central hydrophobic polymer of polyoxypropylene(poly(propylene oxide)) with a hydrophilic polymer of at least one of polyethylene(poly(ethylene oxide)), polyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyethylated castor oil, and mixtures thereof.

19. The preconcentrate according to claim 18, wherein the nonionic surfactants are chosen from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, and mixtures thereof.

20. The preconcentrate according to claim 15, wherein the cationic surfactants are chosen from quaternary ammonium compounds, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, cetyl trimethylammonium bromides, and mixtures thereof.

21. The preconcentrate according to claim 15, wherein the zwitterionic surfactants are chosen from dodecyl betaines, coco amphoglycinates, cocamidopropyl betaines, and mixtures thereof.

22. The preconcentrate according to claim 1, wherein the at least one surfactant is a phospholipid, derivative thereof, analogue thereof, or any mixture thereof.

23. The preconcentrate according to claim 22, wherein the phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof is chosen from natural, synthetic, semisynthetic phospholipids, and mixtures thereof.

24. The preconcentrate according to claim 23, wherein the phospholipid or derivative or analogue thereof is chosen from phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, and mixtures thereof.

25. The preconcentrate according to claim 1, wherein the at least one surfactant comprises from about 0.5% to about 40%, from about 10% to about 30%, or from about 10% to about 25%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

26. The preconcentrate according to claim 25, wherein the at least one surfactant comprises about 20%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

27. The preconcentrate according to claim 1, further comprising at least one co-surfactant.

28. The preconcentrate according to claim 27, wherein the at least one co-surfactant is chosen from short chain alcohols, glycol ethers, pyrrolidine derivatives, 2-pyrrolidone, bile salts, and mixtures thereof.

29. The preconcentrate according to claim 27, wherein the at least one co-surfactant comprises from about 1% to about 10%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

30. The preconcentrate according to claim 1, wherein the ratio of fatty acid oil mixture:total surfactant ranges from about 1:1 to about 200:1, from about 1:1 to about 100:1, from about 1:1 to about 50:1, from about 1:1 to about 10:1, from about 1:1 to about 8:1, from about 1:1 to about 6:1, from about 1:1 to about 5:1, from about 1:1 to about 4:1, or from about 1:1 to about 3:1.

31. The preconcentrate according to claim 1, wherein the preconcentrate further comprises at least one pharmaceutically-acceptable solvent.

32. The preconcentrate according to claim 31, wherein the at least one pharmaceutically-acceptable solvent is chosen from lower alcohols and polyols.

33. The preconcentrate according to claim 1, further comprising at least one antioxidant.

34. The preconcentrate according to claim 1, wherein the fatty acid oil mixture is present in a pharmaceutically-effective amount.

35. The preconcentrate according to claim 1, wherein the preconcentrate is in the form of a gelatin capsule.

36. The preconcentrate according to claim 35, wherein the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.300 g.

37. The preconcentrate according to claim 36, wherein the capsule fill content ranges from about 0.600 g to about 1.200 g.

38. The preconcentrate according to claim 37, wherein the capsule fill content ranges from about 0.800 g to about 1.000 g.

39. A pharmaceutical preconcentrate comprising:
a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form; and
at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof.

40. A pharmaceutical preconcentrate comprising:
a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in ethyl ester form;
at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof; and
at least one co-surfactant comprising ethanol.
41. A self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) comprising a pharmaceutical preconcentrate comprising:
a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and
at least one surfactant;
wherein the preconcentrate forms an emulsion in an aqueous solution.
42. The system according to claim 41, wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 90% omega-3 fatty acids, by weight of the fatty acid oil mixture.
43. The system according to claim 42, wherein at least one of the omega-3 fatty acids has a *cis* configuration.
44. The system according to claim 41, wherein the fatty acid oil mixture further comprises at least one other fatty acid other than EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.
45. The system according to claim 44, wherein the at least one other fatty acid is chosen from α -linolenic acid (ALA), heneicosapentaenoic acid (HPA), docosapentaenoic acid (DPA), eicosatetraenoic acid (ETA), eicosatrienoic acid (ETE), stearidonic acid (STA), and mixtures thereof.
46. The system according to claim 44, wherein the at least one other fatty acid is chosen from linoleic acid, gamma-linolenic acid (GLA), arachidonic acid (AA), osbond acid, and mixtures thereof.
47. The system according to claim 41, wherein the fatty acid oil mixture is derived from at least one oil chosen from marine oil, algae oil, plant-based oil, and microbial oil.
48. The system according to claim 47, wherein the marine oil is a purified fish oil.

49. The system according to claim 41, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:10 to 10:1, from about 1:8 to 8:1, from about 1:6 to 6:1, from about 1:5 to 5:1, from about 1:4 to 4:1, from about 1:3 to 3:1, from about 1:2 to 2:1, from about 1:1 to 2:1, or from about 1:2 to 1:3.

50. The system according to claim 49, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to 2:1.

51. The system according to claim 50, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to 1:3.

52. The system according to claim 41, wherein the EPA or the DHA of the fatty acid oil mixture, or the EPA and the DHA of the fatty acid oil mixture is in a form of an alpha-substituted fatty acid derivative.

53. The system according to claim 41, wherein the at least one surfactant is chosen from anionic, nonionic, cationic, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof.

54. The system according to claim 53, wherein the anionic surfactants are chosen from salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts, sulphate ethers, alkyl benzene sulphonate salts, and mixtures thereof.

55. The system according to claim 53, wherein the nonionic surfactants are chosen from diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearates, ethylene glycol monopalmitostearates, glyceryl behenates, glyceryl distearates, glyceryl monolinoleates, glyceryl mono-oleates, glyceryl monostearates, macrogol cetostearyl ether, macrogol 15 hydroxystearates, macrogol lauryl ethers, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers, macrogol stearates, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols, octoxinols, polyoxamers, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oils, polyoxyl hydrogenated castor oils, propylene glycol diacetates, propylene glycol laureates, propylene glycol monopalmitostearates, quillaia, sorbitan esters, sucrose esters, and mixtures thereof.

56. The system according to claim 53, wherein the nonionic surfactants are chosen from nonionic copolymers comprised of a central hydrophobic polymer of polyoxypropylene(poly(propylene oxide)) with a hydrophilic polymer of at least one of polyethylene(poly(ethylene oxide)), polyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyethylated castor oil, and mixtures thereof.

57. The system according to claim 56, wherein the nonionic surfactants are chosen from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, and mixtures thereof.

58. The system according to claim 53, wherein the cationic surfactants are chosen from quaternary ammonium compounds, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, cetyl trimethylammonium bromides, and mixtures thereof.

59. The system according to claim 53, wherein the zwitterionic surfactants are chosen from dodecyl betaines, coco amphoglycinates, cocamidopropyl betaines, and mixtures thereof.

60. The system according to claim 41, wherein the at least one surfactant is a phospholipid, derivative thereof, analogue thereof, or any mixture thereof.

61. The system according to claim 60, wherein the phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof is chosen from natural, synthetic, semisynthetic phospholipids, and mixtures thereof.

62. The system according to claim 61, wherein the phospholipid or derivative or analogue thereof is chosen from phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, and mixtures thereof.

63. The system according to claim 41, wherein the at least one surfactant comprises from about 0.5% to about 40%, from about 10% to about 30%, or from about 10% to about 25%, by weight relative to the total weight of the system.

64. The system according to claim 63, wherein the at least one surfactant comprises about 20%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

65. The system according to claim 41, wherein the preconcentrate further comprises at least one co-surfactant.

66. The system according to claim 65, wherein the at least one co-surfactant is chosen from short chain alcohols, glycol ethers, pyrrolidine derivatives, 2-pyrrolidone, bile salts, and mixtures thereof.

67. The system according to claim 65, wherein the at least one co-surfactant comprises from about 1% to about 10%, by weight relative to the total weight of the preconcentrate.

68. The system according to claim 41, wherein the ratio of fatty acid oil mixture:total surfactant ranges from about 1:1 to about 200:1, from about 1:1 to about 100:1, from about 1:1 to about 50:1, from about 1:1 to about 10:1, from about 1:1 to about 8:1, from about 1:1 to about 6:1, from about 1:1 to about 5:1, from about 1:1 to about 4:1, or from about 1:1 to about 3:1.

69. The system according to claim 41, wherein the preconcentrate further comprises at least one pharmaceutically-acceptable solvent.

70. The system according to claim 69, wherein the at least one pharmaceutically-acceptable solvent is chosen from lower alcohols and polyols.

71. The system according to claim 41, wherein the preconcentrate further comprises at least one antioxidant.

72. The system according to claim 41, wherein the fatty acid oil mixture is present in a pharmaceutically-effective amount.

73. The system according to claim 41, wherein the system is in the form of a gelatin capsule.

74. The system according to claim 73, wherein the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.300 g.

75. The system according to claim 74, wherein the capsule fill content ranges from about 0.600 g to about 1.200 g.

76. The system according to claim 75, wherein the capsule fill content ranges from about 0.800 g to about 1.000 g.

77. The system according to claim 41, wherein the particle size of the emulsion ranges from about 150 nm to about 350 nm.

78. A method of treating at least one health problem in a subject in need thereof comprising administering to the subject a pharmaceutical preconcentrate comprising:

a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and
at least one surfactant;

wherein the at least one health problem is chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

79. The method according to claim 78, wherein the at least one health problem is chosen from mixed dyslipidemia, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, heart failure, and post myocardial infarction.

80. The method according to claim 79, wherein the at least one health problem is chosen from elevated triglyceride levels, non-HDL cholesterol levels, LDL cholesterol levels and/or VLDL cholesterol levels.

81. The method according to claim 78, wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 90% omega-3 fatty acids, by weight of the fatty acid oil mixture.

82. The method according to claim 81, wherein at least one of the omega-3 fatty acids has a *cis* configuration.

83. The method according to claim 78, wherein the fatty acid oil mixture further comprises at least one other fatty acid other than EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride.

84. The method according to claim 83, wherein the at least one other fatty acid is chosen from α -linolenic acid (ALA), heneicosapentaenoic acid (HPA), docosapentaenoic acid (DPA), eicosatetraenoic acid (ETA), eicosatrienoic acid (ETE), stearidonic acid (STA), and mixtures thereof.

85. The method according to claim 83, wherein the at least one other fatty acid is chosen from linoleic acid, gamma-linolenic acid (GLA), arachidonic acid (AA), osbond acid, and mixtures thereof.

86. The method according to claim 78, wherein the fatty acid oil mixture is derived from at least one oil chosen from marine oil, algae oil, plant-based oil, and microbial oil.

87. The method according to claim 86, wherein the marine oil is a purified fish oil.

88. The method according to claim 78, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:10 to 10:1, from about 1:8 to 8:1, from about 1:6 to 6:1, from about 1:5 to 5:1, from about 1:4 to 4:1, from about 1:3 to 3:1, from about 1:2 to 2:1, from about 1.1 to 2.1, or from about 1.2 to 1.3.

89. The method according to claim 88, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:2 to 2:1.

90. The method according to claim 89, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1.2 to 1.3.

91. The method according to claim 78, wherein the EPA or the DHA of the fatty acid oil mixture, or the EPA and the DHA of the fatty acid oil mixture is in a form of an alpha-substituted fatty acid derivative.

92. The method according to claim 78, wherein the at least one surfactant is chosen from anionic, nonionic, cationic, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof.

93. The method according to claim 92, wherein the anionic surfactants are chosen from salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts, sulphate ethers, alkyl benzene sulphonate salts, and mixtures thereof.

94. The method according to claim 92, wherein the nonionic surfactants are chosen from diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearates, ethylene glycol monopalmitostearates, glyceryl behenates, glyceryl distearates, glyceryl monolinoleates, glyceryl mono-oleates, glyceryl monostearates, macrogol cetostearyl ether, macrogol 15 hydroxystearates, macrogol lauryl ethers, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers, macrogol stearates, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols, octoxinols, polyoxamers, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oils, polyoxyl hydrogenated castor oils, propylene glycol diacetates, propylene glycol laureates, propylene glycol monopalmitostearates, quillaia, sorbitan esters, sucrose esters, and mixtures thereof.

95. The method according to claim 92, wherein the nonionic surfactants are chosen from nonionic copolymers comprised of a central hydrophobic polymer of polyoxypropylene(poly(propylene oxide)) with a hydrophilic polymer of at least one of polyethylene(poly(ethylene oxide)), polyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyethylated castor oil, and mixtures thereof.

96. The method according to claim 95, wherein the nonionic surfactants are chosen from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, and mixtures thereof.

97. The method according to claim 92, wherein the cationic surfactants are chosen from quaternary ammonium compounds, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, cetyl trimethylammonium bromides, and mixtures thereof.

98. The method according to claim 92, wherein the zwitterionic surfactants are chosen from dodecyl betaines, coco amphoglycinates, cocamidopropyl betaines, and mixtures thereof.

99. The method according to claim 78, wherein the at least one surfactant is a phospholipid, derivative thereof, analogue thereof, or any mixture thereof.

100. The method according to claim 99, wherein the phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof is chosen from natural, synthetic, semisynthetic phospholipids, and mixtures thereof.

101. The method according to claim 100, wherein the phospholipid or derivative or analogue thereof is chosen from phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, and mixtures thereof.

102. The method according to claim 78, wherein the preconcentrate further comprises at least one co-surfactant.

103. The method according to claim 102, wherein the at least one co-surfactant is chosen from short chain alcohols, glycol ethers, pyrrolidine derivatives, 2-pyrrolidone, bile salts, and mixtures thereof.

104. The method according to claim 78, wherein the preconcentrate further comprises at least one antioxidant.

105. The method according to claim 78, wherein the preconcentrate is in the form of a gelatin capsule.

106. The method according to claim 105, wherein the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.300 g.

107. The method according to claim 106, wherein the capsule fill content ranges from about 0.600 g to about 1.200 g.

108. The method according to claim 107, wherein the capsule fill content ranges from about 0.800 g to about 1.000 g.

109. The method according to claim 78, wherein the preconcentrate is administered once, twice, or three times per day.

110. The method according to claim 78, wherein the preconcentrate forms a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) in an aqueous solution.

111. A food supplement preconcentrate or nutritional supplement preconcentrate comprising:

a fatty acid oil mixture comprising from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant.

112. The preconcentrate according to claim 111, wherein the fatty acid oil mixture comprises from about 35% to about 75% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, from about 40% to about 70% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, from about 40% to about 65% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, from about 40% to about 60% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, from about 40% to about 55% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture, or from about 50% to about 55% EPA and DHA, by weight of the fatty acid oil mixture.

113. The preconcentrate according to claim 111, wherein the fatty acid oil mixture is derived from at least one oil chosen from marine oil, algae oil, plant-based oil, and microbial oil.

114. The preconcentrate according to claim 113, wherein the marine oil is a purified fish oil.

115. The preconcentrate according to claim 111, wherein the EPA:DHA weight ratio of the fatty acid oil mixture ranges from about 1:10 to about 10:1, from about 1:8 to about 8:1, from about 1:6 to about 6:1, from about 1:5 to about 5:1, from about 1:4 to about 4:1, from about 1:3 to about 3:1, from about 1.2 to about 2:1, from about 1.1 to about 2.1, or from about 1.2 to about 1.3.

116. The preconcentrate according to claim 111, wherein the at least one surfactant is chosen from anionic, nonionic, cationic, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof.

117. The preconcentrate according to claim 116, wherein the anionic surfactants are chosen from salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts, sulphate ethers, alkyl benzene sulphonate salts, and mixtures thereof.

118. The preconcentrate according to claim 116, wherein the nonionic surfactants are chosen from diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearates, ethylene glycol monopalmitostearates, glyceryl behenates, glyceryl distearates, glyceryl monolinoleates, glyceryl mono-oleates, glyceryl monostearates, macrogol cetostearyl ether, macrogol 15 hydroxystearates, macrogol lauril ethers, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers, macrogol stearas, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols, octoxinols, polyoxamers, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oils, polyoxyl hydrogenated castor oils, propylene glycol diacetates, propylene glycol laureates, propylene glycol monopalmitostearates, quillaia, sorbitan esters, sucrose esters, and mixtures thereof.

119. The preconcentrate according to claim 116, wherein the nonionic surfactants are chosen from nonionic copolymers comprised of a central hydrophobic polymer of polyoxypropylene(poly(propylene oxide)) with a hydrophilic polymer of at least one of polyethylene(poly(ethylene oxide)), polyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyethylated castor oil, and mixtures thereof.

120. The preconcentrate according to claim 119, wherein the nonionic surfactants are chosen from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, and mixtures thereof.

121. The preconcentrate according to claim 116, wherein the cationic surfactants are chosen from quaternary ammonium compounds, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, cetyl trimethylammonium bromides, and mixtures thereof.

122. The preconcentrate according to claim 116, wherein the zwitterionic surfactants are chosen from dodecyl betaines, coco amphoglycinates, cocamidopropyl betaines, and mixtures thereof.

123. The preconcentrate according to claim 111, wherein the at least one surfactant is a phospholipid, derivative thereof, analogue thereof, or any mixture thereof.

124. The preconcentrate according to claim 123, wherein the phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof is chosen from natural, synthetic, semisynthetic phospholipids, and mixtures thereof.

125. The preconcentrate according to claim 124, wherein the phospholipid or derivative or analogue thereof is chosen from phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, and mixtures thereof.

126. The preconcentrate according to claim 111, further comprising at least one co-surfactant.

127. The preconcentrate according to claim 126, wherein the at least one co-surfactant is chosen from short chain alcohols, glycol ethers, pyrrolidine derivatives, 2-pyrrolidone, bile salts, and mixtures thereof.

128. The preconcentrate according to claim 111, further comprising at least one antioxidant.

129. The preconcentrate according to claim 111, wherein the preconcentrate is in the form of a gelatin capsule.

130. The preconcentrate according to claim 129, wherein the capsule fill content ranges from about 0.400 g to about 1.300 g.

131. The preconcentrate according to claim 130, wherein the capsule fill content ranges from about 0.600 g to about 1.200 g.

132. The preconcentrate according to claim 131, wherein the capsule fill content ranges from about 0.800 g to about 1.000 g.

133. The preconcentrate according to claim 111, wherein the preconcentrate forms a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) in an aqueous solution.

134. A method for enhancing at least one parameter chosen from hydrolysis, solubility, bioavailability, absorption, and combinations thereof of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) comprising combining:

a fatty acid oil mixture comprising EPA and DHA in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and

at least one surfactant;

wherein the fatty acid oil mixture and the at least one surfactant form a preconcentrate.

135. The method according to claim 134, wherein the fatty acid oil mixture comprises at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture.

136. The method according to claim 134, wherein the fatty acid oil mixture comprises from about 25% to about 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture.

137. The system according to claim 134, wherein the at least one surfactant is chosen from anionic, nonionic, cationic, zwitterionic surfactants, and mixtures thereof.

138. The system according to claim 137, wherein the anionic surfactants are chosen from salts of perfluorocarboxylic acids and perfluorosulphonic acid, alkyl sulphate salts, sulphate ethers, alkyl benzene sulphonate salts, and mixtures thereof.

139. The system according to claim 137, wherein the nonionic surfactants are chosen from diacetyl monoglycerides, diethylene glycol monopalmitostearates, ethylene glycol monopalmitostearates, glyceryl behenates, glyceryl distearates, glyceryl monolinoleates, glyceryl mono-oleates, glyceryl monostearates, macrogol cetostearyl ethers, macrogol 15 hydroxystearates, macrogol lauril ethers, macrogol monomethyl ethers, macrogol oleyl ethers, macrogol stearas, menfegol, mono and diglycerides, nonoxinols, octoxinols, polyoxamers, polyoxamer 188, polyoxamer 407, polyoxyl castor oils, polyoxyl hydrogenated castor oils, propylene glycol diacetates, propylene glycol laureates, propylene glycol monopalmitostearates, quillaia, sorbitan esters, sucrose esters, and mixtures thereof.

140. The system according to claim 137, wherein the nonionic surfactants are chosen from nonionic copolymers comprised of a central hydrophobic polymer of polyoxypropylene(poly(propylene oxide)) with a hydrophilic polymer of at least one of polyethylene(poly(ethylene oxide)), polyethylene ethers, sorbitan esters, polyoxyethylene fatty acid esters, polyethylated castor oil, and mixtures thereof.

141. The system according to claim 140, wherein the nonionic surfactants are chosen from polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, and mixtures thereof.

142. The system according to claim 137, wherein the cationic surfactants are chosen from quaternary ammonium compounds, cetylpyridinium chlorides, benzethonium chlorides, cetyl trimethylammonium bromides, and mixtures thereof.

143. The system according to claim 137, wherein the zwitterionic surfactants are chosen from dodecyl betaines, coco amphoglycinates, cocamidopropyl betaines, and mixtures thereof.

144. The system according to claim 134, wherein the at least one surfactant is a phospholipid, derivative thereof, analogue thereof, or any mixture thereof.

145. The system according to claim 144, wherein the phospholipid, derivative thereof, or analogue thereof is chosen from natural, synthetic, semisynthetic phospholipids, and mixtures thereof.

146. The system according to claim 145, wherein the phospholipid or derivative or analogue thereof is chosen from phosphatidylcholines, phosphatidylethanolamines, phosphatidylglycerols, phosphatidylserines, phosphatidylinositols, and mixtures thereof.

147. The system according to claim 134, wherein the preconcentrate further comprises at least one co-surfactant.

148. The system according to claim 147, wherein the at least one co-surfactant is chosen from short chain alcohols, glycol ethers, pyrrolidine derivatives, 2-pyrrolidone, bile salts, and mixtures thereof.

149. The system according to claim 135, wherein the preconcentrate comprises:
a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and
at least one surfactant chosen from polysorbate 20, polysorbate 80, and mixtures thereof.

150. The system according to claim 135, wherein the preconcentrate comprises:
a fatty acid oil mixture comprising from about 80% to about 88% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride;
at least one surfactant chosen from polysorbate 20 polysorbate 80, and mixtures thereof; and
at least one co-surfactant comprising ethanol.

151. The method according to claim 134, wherein the preconcentrate

forms a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) in an aqueous solution.

152. The method according to claim 151, wherein the system comprises an emulsion with a particle size ranging from about 150 nm to about 350 nm.

153. A pharmaceutical preconcentrate comprising a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant for the treatment of at least one health problem chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

154. A self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), or self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) comprising a pharmaceutical preconcentrate comprising: a fatty acid oil mixture comprising at least 75% eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), by weight of the fatty acid oil mixture, wherein the EPA and DHA are in a form chosen from ethyl ester and triglyceride; and at least one surfactant; wherein the preconcentrate forms an emulsion in an aqueous solution for the treatment of at least one health problem chosen from irregular plasma lipid levels, cardiovascular functions, immune functions, visual functions, insulin action, neuronal development, heart failure, and post myocardial infarction.

FIG. 1

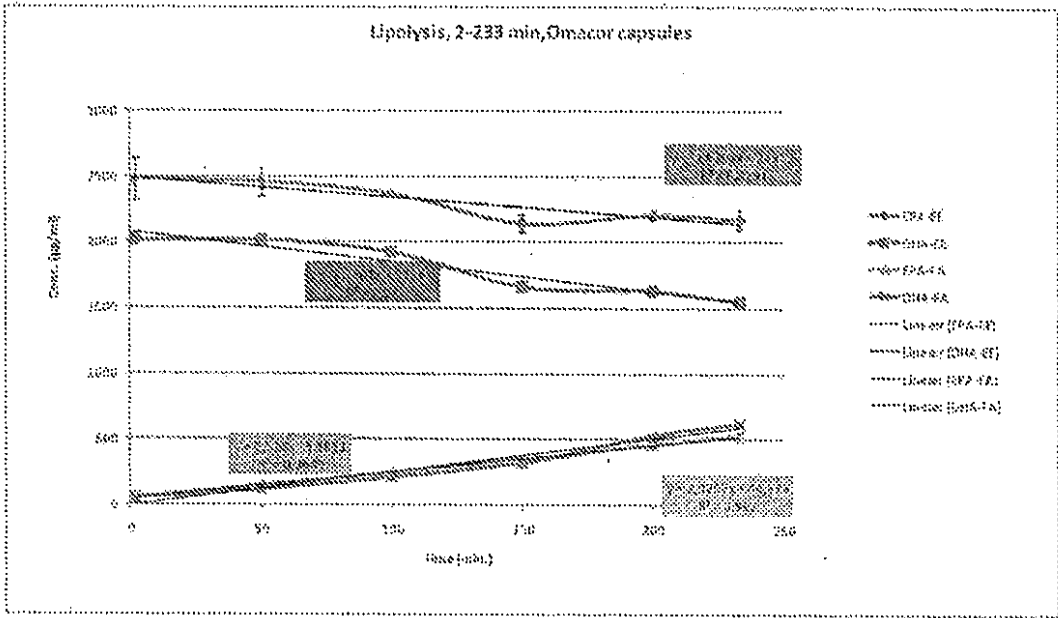


FIG. 2

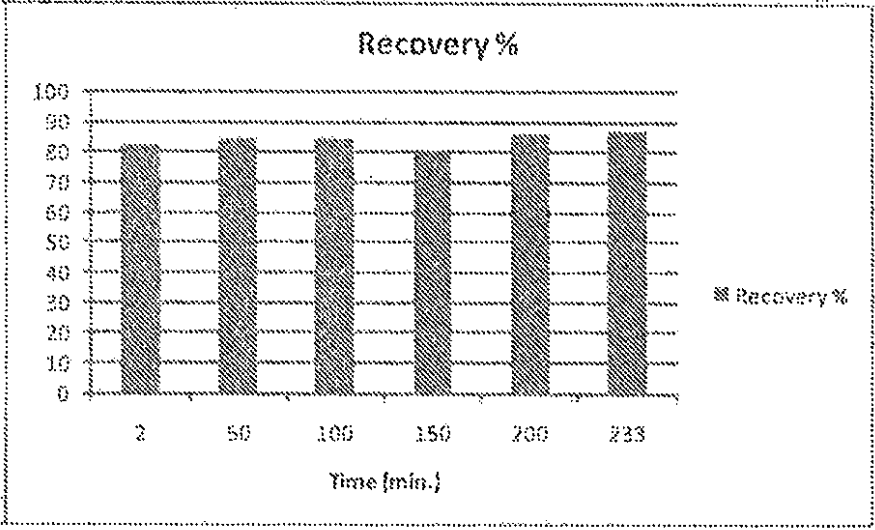


FIG. 3

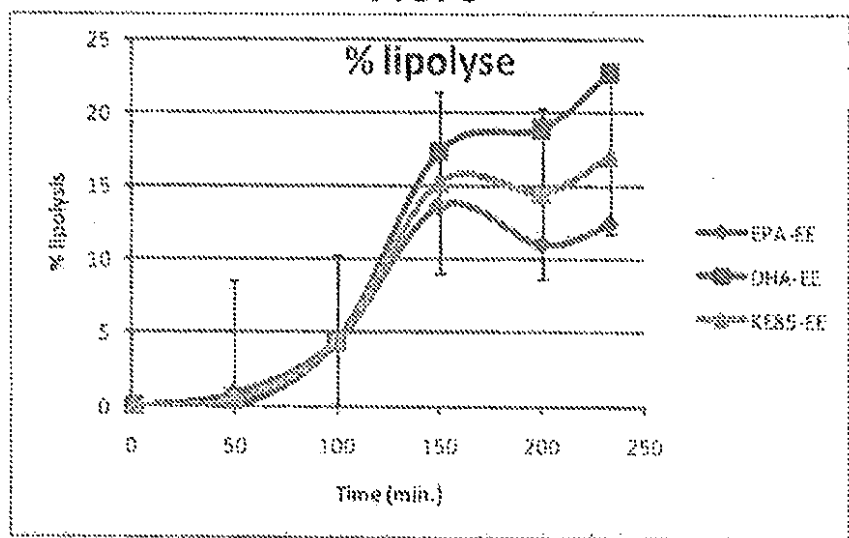


FIG. 4

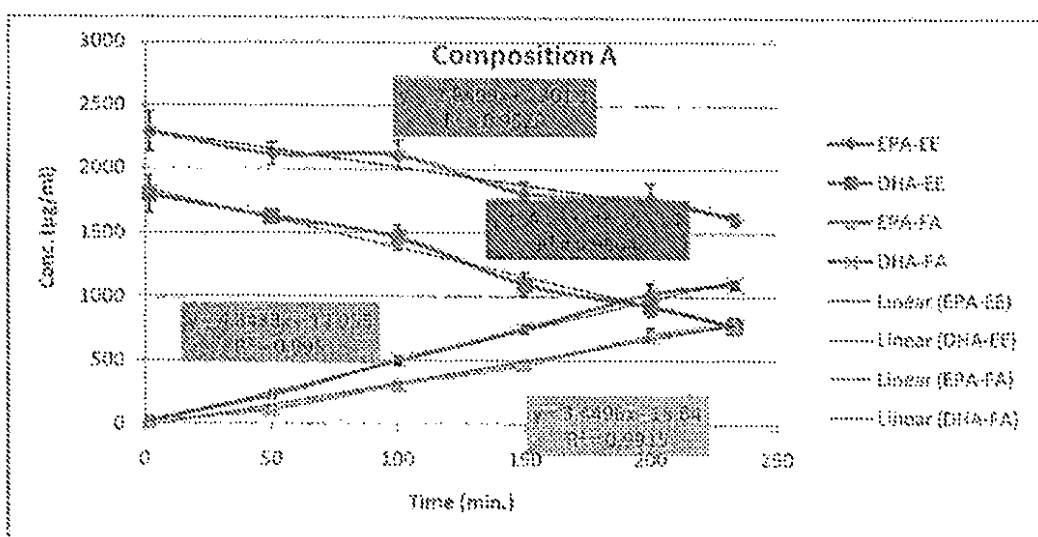


FIG. 5

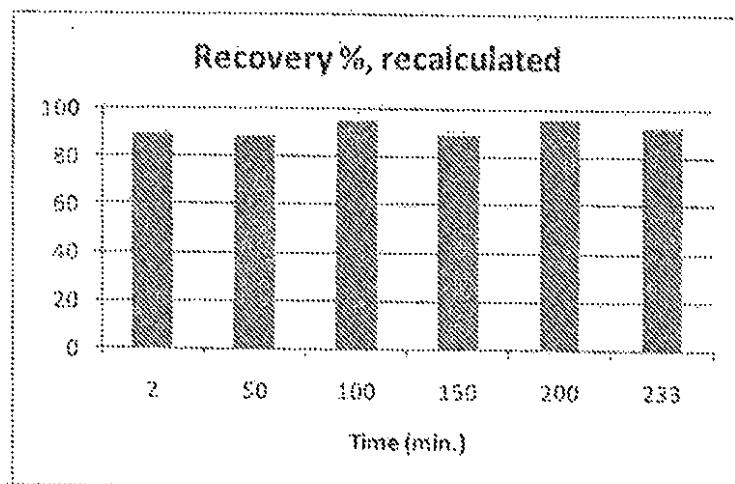


FIG. 6

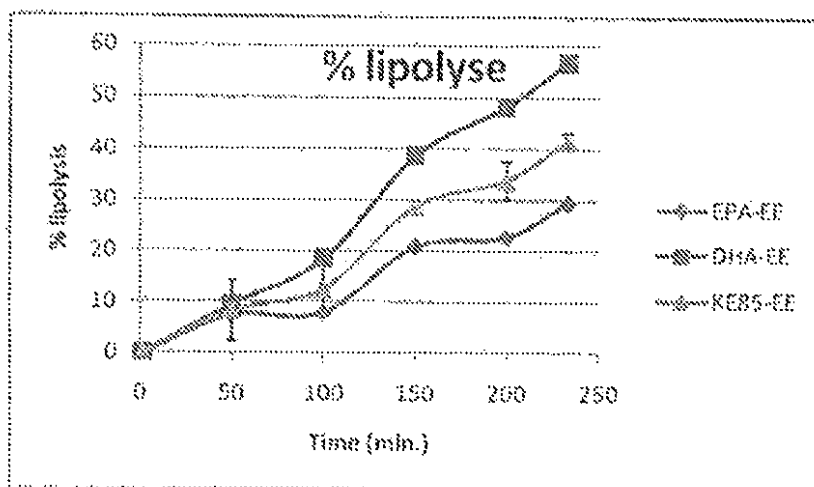


FIG. 7

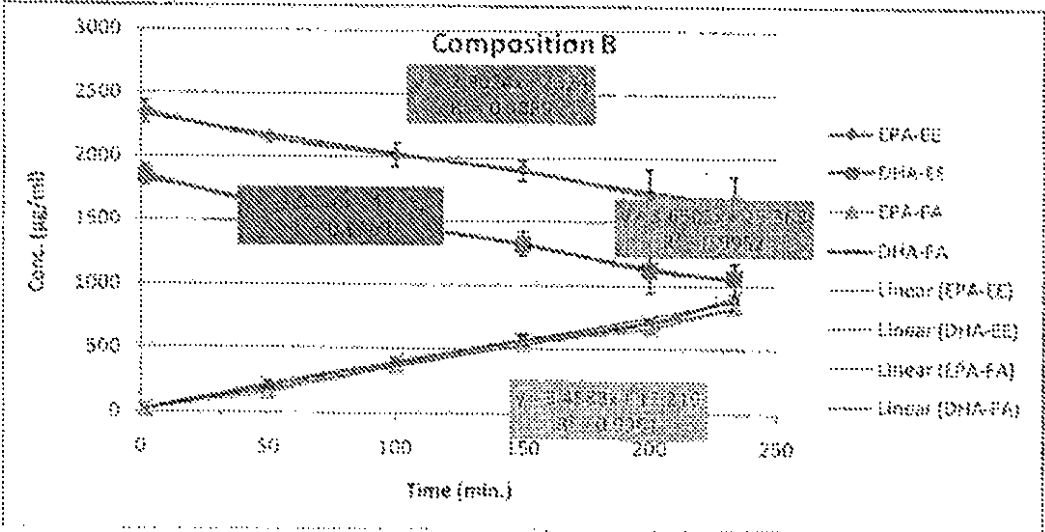


FIG. 8

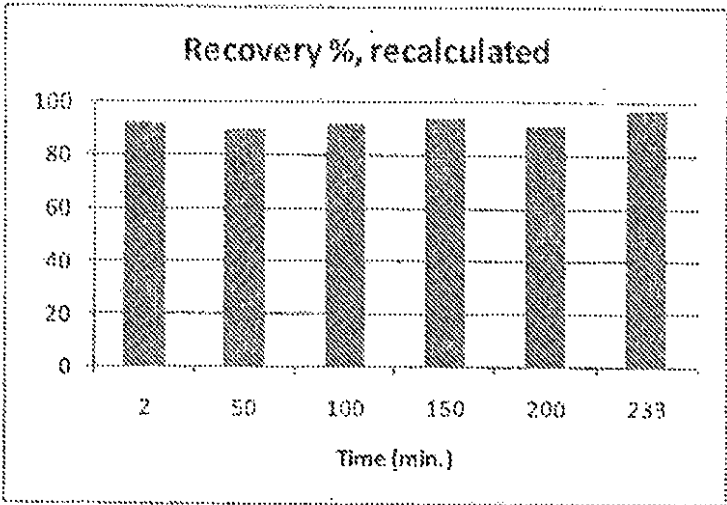


FIG. 9

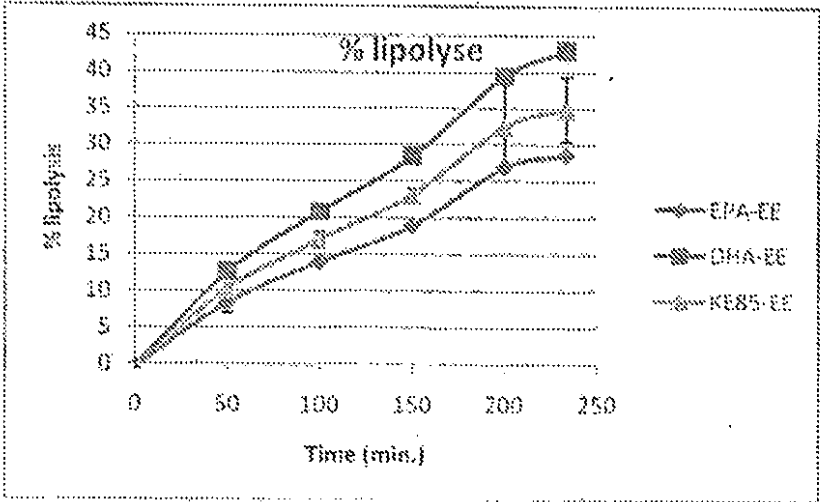


FIG. 10

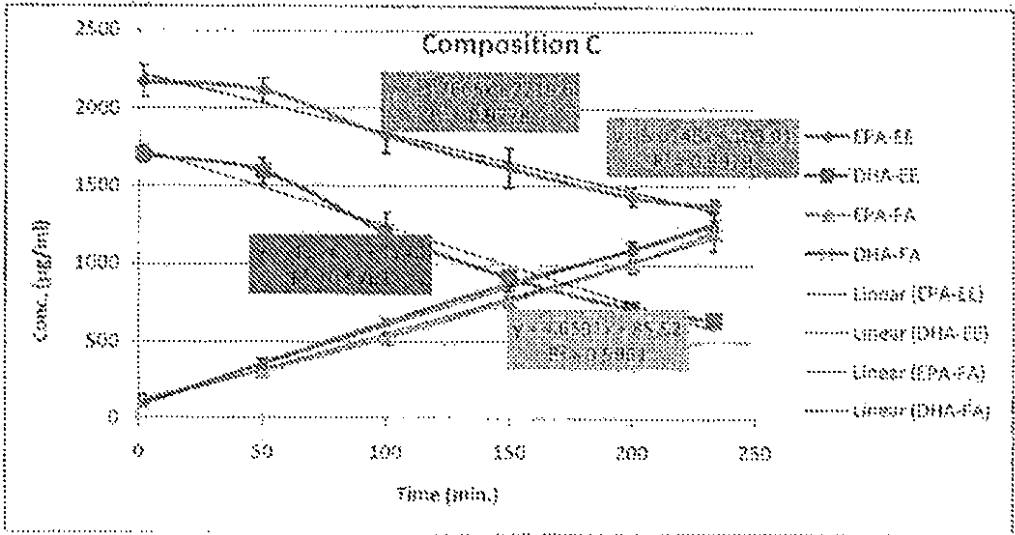


FIG. 11

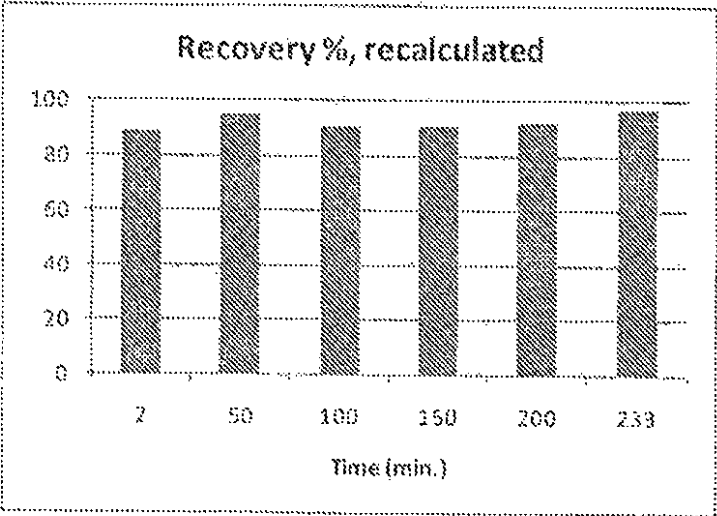


FIG. 12

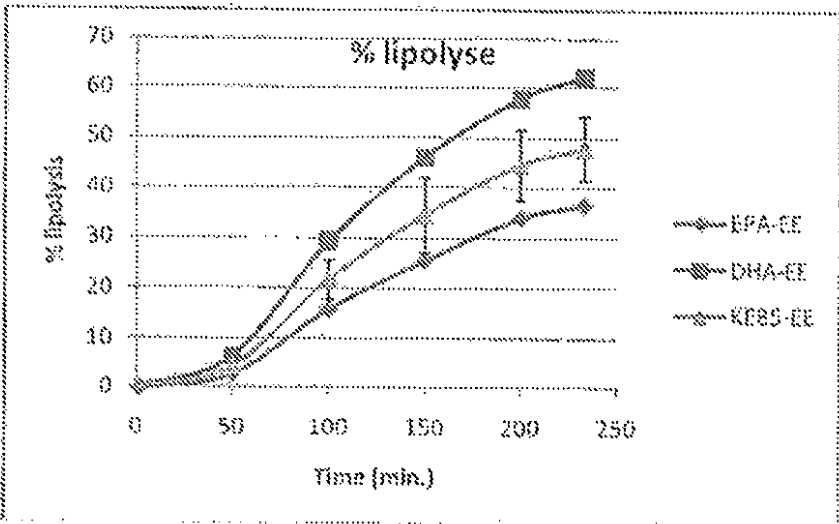


FIG. 13

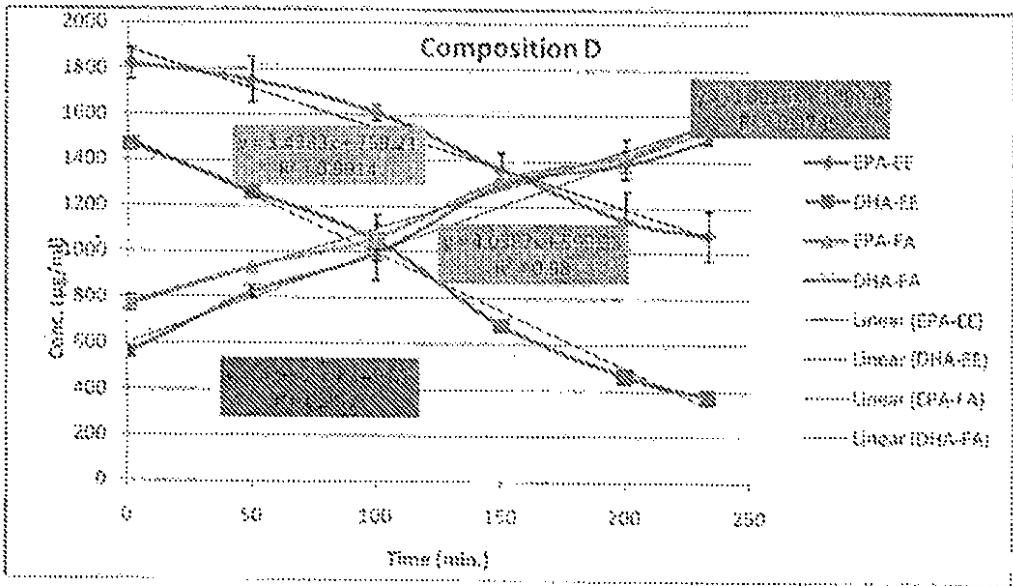


FIG. 14

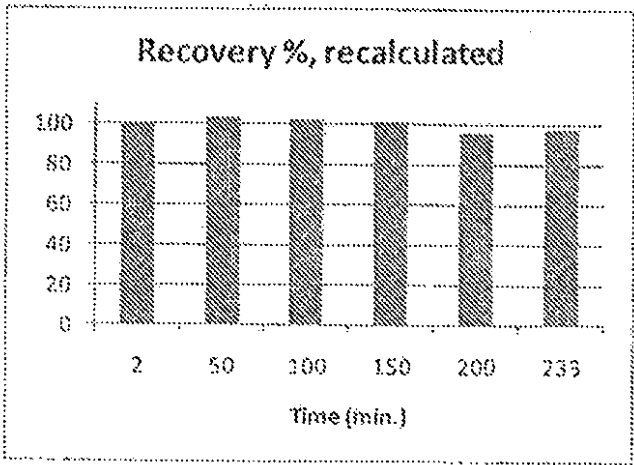


FIG. 15

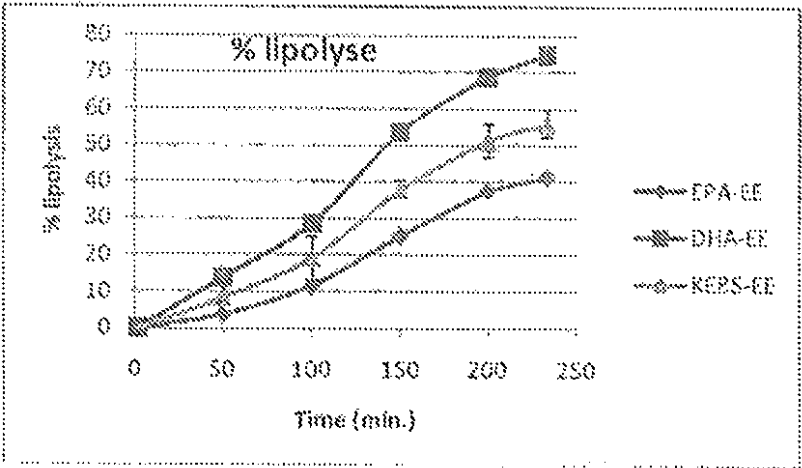


FIG. 16

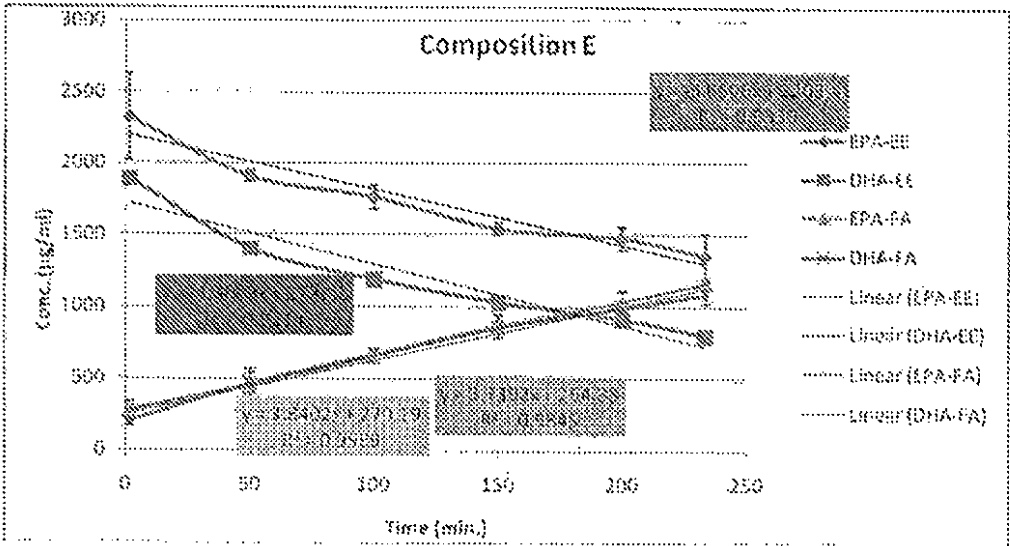


FIG. 17

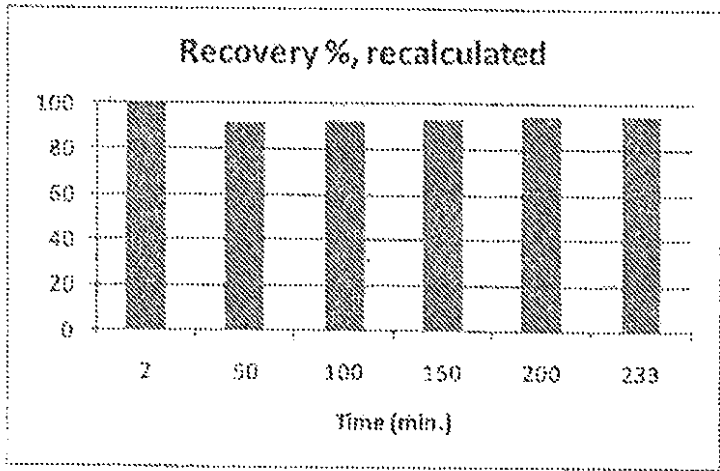
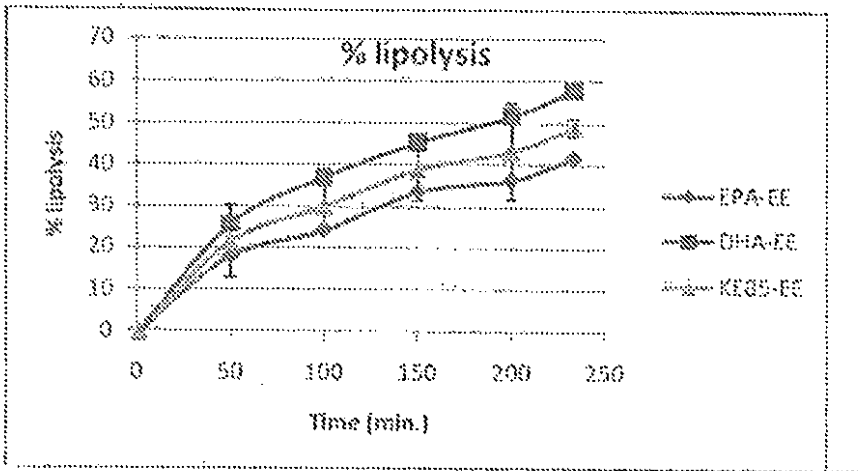


FIG. 18



COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ACEITE DE ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO, Y MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

5 [1]Esta solicitud reivindica prioridad a la
solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/158,613
presentada en Marzo 9, de 2009, a la solicitud provisional de
los Estados Unidos 61/242,630 presentada en Septiembre 15 de
2009, a la solicitud provisional de los Estados Unidos
10 61/254,291 presentada el 23 de Octubre de 2009 y a la
solicitud provisional de los Estados Unidos 61/254,293
presentada en Octubre 23 de 2009.

 [2]La presente descripción se refiere en general a
preconcentrados que comprenden una mezcla de aceite de ácido
15 graso y al menos un tensoactivo, y métodos de uso de los
mismos. La mezcla de aceite de ácido graso puede comprender
ácidos grasos omega-3, tales como ácido eicosapentanoico
(EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) en éster etílico o forma
de triglicérido. Descritos además están sistemas de
20 suministro de fármaco auto-nanoemulsificados(SNEDDS),
sistemas de suministro de fármaco auto-
microemulsificados(SMEDDS) y sistemas de suministro de
fármaco auto-emulsificados (SEDDS).

 [3]Los preconcentrados actualmente descritos pueden
25 ser administrados, por ejemplo, en forma de cápsula, a un

sujeto para tratamiento terapéutico y/o regulación de al menos un problema de salud que incluye, por ejemplo, niveles irregulares de lípidos en plasma , funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardiaca, e infarto post-miocardial (MI). La presente descripción además se refiere a un método para incrementar la hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción, y/o cualquier combinación de los mismos.

[4]En humanos, el colesterol y triglicéridos son parte de complejos de lipoproteínas en la corriente sanguínea y pueden ser separados vía ultracentrifugación en fracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), y lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). El colesterol y triglicéridos son sintetizados en el hígado, incorporados en VLDL y liberados en el plasma. Niveles altos de colesterol total (C-total), LDL-C, y apolipoproteína B (un complejo de membrana para LDL-C y VLDL-C) promueven la aterosclerosis humana y reducen niveles de HDL-C y su complejo de transporte; la apolipoproteína A también está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Además, la morbilidad y mortalidad cardiovascular en humanos puede variar directamente con el nivel de C-total y LDL-C e inversamente

con el nivel de HDL-C. Además, la investigación sugiere que el colesterol no HDL es un indicador de hipertrigliceridemia, enfermedad vascular, enfermedad aterosclerótica, y condiciones relacionadas. De hecho, el ATP III de NCEP
5 especifica reducción de colesterol no HDL como un tratamiento objetivo.

[5] Ácidos grasos omega-3 pueden regular niveles lípidos en plasma, funciones inmune y cardiovasculares, acción de insulina, y desarrollo neuronal, y función visual.
10 Se ha encontrado que los aceites marinos, también comúnmente referidos como aceites de pescado, son una fuente de ácidos grasos omega-3, que incluyen ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), regulan el metabolismo lipídico. Aceites vegetales y aceites microbianos también son fuentes
15 de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 pueden tener efectos benéficos en los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, por ejemplo hipertensión e hipertrigliceridemia, y en la actividad del complejo fosfolípido del factor de coagulación VII. Los ácidos grasos
20 omega-3 también pueden reducir triglicéridos en suero, incrementar el colesterol HDL en suero, reducir la presión sanguínea sistólica y diastólica y/o frecuencia de pulso, y pueden reducir la actividad del complejo de fosfolípido del factor de coagulación VII de la sangre. Además, los ácidos
25 grasos omega-3 son en general bien tolerados, sin dar origen

a efectos secundarios severos.

[6] Se han desarrollado varias formulaciones de ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, una forma de mezcla de aceite de ácido graso omega-3 es un concentrado de ácidos grasos poliinsaturados, de cadena larga, omega-3 primarios de aceite de pescado que contiene DHA y EPA, tal como el vendido bajo la marca comercial Omacor®/Lovaza™/Zodin®/Seacor®. Véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,502,077, 5,656,667 y 5,698,594. En particular, cada 1000 mg de cápsula de Lovaza™ contiene al menos 90% de ácidos grasos de éster etílico de omega-3 (84% EPA/DHA); aproximadamente 465 mg de éster etílico de EPA y aproximadamente 375 mg de éster etílico de DHA.

[7] Además, por ejemplo, ésteres etílicos de EPA/DHA también han sido usados en composiciones para suministro de fármacos terapéuticos. Por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 6,284,268 (Cyclosporine Therapeutics Ltd.) describe una microemulsión auto-emulsificada o composiciones farmacéuticas de preconcentrado de emulsión que contiene un aceite de ácido graso omega-3 y agente terapéutico escasamente soluble en agua tal como ciclosporina para administración oral. Las ciclosporinas son reivindicadas por tener efectos terapéuticos sinérgicos o aditivos con aceite de ácido graso omega-3. La patente '268 describe mayor solubilidad y estabilidad de formulaciones de ciclosporina

que comprenden aceites de ácido graso omega-3. El documento WO 99/29300 (RTP Pharma) se refiere a formulaciones de fenofibrato auto-emulsificada con base a un componente hidrofóbico seleccionado de triglicérido, diglicérido, 5 monoglicéridos, ácidos grasos libres y ácidos grasos y derivados de los mismos.

[8] Sin embargo, la evidencia sugiere que ácidos grasos de cadena larga y alcoholes de hasta al menos C₂₄ son reversiblemente interconvertidos. Existen en el hígado, 10 fibroblastos, y el cerebro sistemas enzimáticos que convierten alcoholes grasos a ácidos grasos. En algunos tejidos, los ácidos grasos pueden ser reducidos nuevamente a alcoholes. El grupo funcional de ácido carboxílico de moléculas de ácido graso dirige el enlace, pero este grupo 15 ionizable puede obstaculizar la molécula de cruzar las membranas celulares, tales como de la pared intestinal. Como resultado, los grupos funcionales de ácido carboxílico son a menudo protegidos como ésteres. El éster es menos polar que el ácido carboxílico, y puede cruzar más fácilmente las 20 membranas de células grasas. Una vez en la corriente sanguínea, el éster puede ser hidrolizado nuevamente al ácido carboxílico libre por la enzima estearasa en la sangre. Es posible que las enzimas del plasma no hidrolicen el éster lo suficientemente rápido, por lo que, la conversión del éster 25 al ácido carboxílico libre predominantemente se lleva a cabo

en en el hígado. Ésteres etílicos de ácido poliinsaturado también pueden ser hidrolizados a los ácidos carboxílicos libres *in vivo*.

[9] De este modo, permanece una necesidad en la
5 técnica de composiciones y/o métodos que mejoren o intensifiquen la solubilización, digestión, biodisponibilidad y/o absorción de ácidos grasos omega-3 *in vivo*, mientras mantienen la capacidad de cruzar las membranas celulares.

[10] Se entiende que tanto la descripción general
10 mencionada anteriormente como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicatorias solamente y no son restrictivas de la presente descripción, como se reivindica.

[11] La presente descripción además se dirige a un
preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de
15 aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA son una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo.

20 [12] La presente descripción además se dirige a un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite
25 de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de

éster etílico; y al menos un tensoactivo elegido entre polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

[13] La presente descripción además se dirige a un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de
5 aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico; al menos un tensoactivo elegido entre
10 polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; y al menos un co-tensoactivo que comprende etanol.

[14] La presente descripción además se dirige a un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificada (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-
15 microemulsificada (SMEDDS), o sistema de suministro de fármaco auto-emulsificada (SEDDS) que comprende un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y
20 ácido docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo; en donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.

25 [15] La presente descripción además se dirige a un

método para tratar al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo; en donde al menos un problema de salud es elegido de niveles lípidos en plasma irregulares, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

[16] La presente descripción además se dirige a un preconcentrado de suplemento alimenticio o preconcentrado de suplemento nutricional que comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo.

[17] La presente descripción además se dirige a un método para intensificar al menos un parámetro elegido de hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción, y combinaciones de los mismos de ácido eicosapentanoico (EPA) y

ácido docosahexanoico (DHA) que comprende combinar: una
mezcla de aceite de ácido graso que comprende EPA y DHA en
una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos
un tensoactivo; en donde la mezcla de aceite de ácido graso y
5 al menos un tensoactivo forman un preconcentrado.

[18] La presente descripción además se dirige a un
método para regular al menos un problema de salud en un
sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al
sujeto un preconcentrado de suplemento que comprende: una
10 mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde
aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de ácido
eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso
de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA
están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y
15 al menos un tensoactivo; en donde al menos un problema de
salud es elegido de niveles lípidicos en plasma irregulares,
funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones
visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal,
insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

20 [19] La presente descripción además se dirige a un
suplemento alimenticio o preconcentrado de suplemento
nutricional que comprende: una mezcla de aceite de ácido
graso que comprende desde aproximadamente 25% hasta
aproximadamente 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido
25 docosahexanoico (DHA), por peso de la mezcla de aceite de

ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo. para la regulación de al menos un problema de salud elegido de niveles lípidicos irregulares en plasma, funciones
5 cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardiaca, e infarto post-miocardial.

Breve Descripción de las Figuras

[20] La FIG. 1 muestra la desaparición de EPA-EE y
10 DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis de Omacor®.

[21] La FIG. 2 muestra el porcentaje de recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para Omacor®.

15 [22] La FIG. 3 muestra el porcentaje de lipólisis de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo para Omacor®.

[23] La FIG. 4 muestra la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis
20 para el preconcentrado A.

[24] La FIG. 5 muestra el porcentaje de recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado A.

[25] La FIG. 6 muestra el porcentaje de lipólisis
25 de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo

para el preconcentrado A.

[26] La FIG. 7 muestra la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis para el preconcentrado B.

5 [27] La FIG. 8 muestra el porcentaje de recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado B.

[28] La FIG. 9 muestra el porcentaje de lipólisis de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo
10 para el preconcentrado B.

[29] La FIG. 10 muestra la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis para el preconcentrado C.

[30] La FIG. 11 muestra el porcentaje de
15 recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado C.

[31] La FIG. 12 muestra el porcentaje de lipólisis de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado C.

20 [32] La FIG. 13 muestra la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis para el preconcentrado D.

[33] La FIG. 14 muestra el porcentaje de
25 recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado D.

[34] La FIG. 15 muestra el porcentaje de lipólisis de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado D.

[35] La FIG. 16 muestra la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis para el preconcentrado E.

[36] La FIG. 17 muestra el porcentaje de recuperación de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado E.

[37] La FIG. 18 muestra el porcentaje de lipólisis de EPA-EE, DHA-EE y K85EE total a diferentes puntos de tiempo para el preconcentrado E.

Descripción

[38] Aspectos particulares de la descripción son descritos en mayor detalle abajo. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se clarifican aquí están propuestos para representar el significado dentro de la presente descripción. La patente y literatura científica referida en la presente y referenciada anteriormente están con ello incorporada por referencia. Los términos y definiciones proporcionados en la presente regulan, si están en conflicto con términos y/o definiciones incorporados por referencia.

[39] Las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto lo

dicte de otro modo.

[40] Los términos "aproximadamente" y "alrededor" significan ser cercanamente lo mismo como un número o valor referenciado. Como se usa en la presente, los términos
5 "aproximadamente" y "alrededor" deben ser en general entendidos por abarcar $\pm 10\%$ de una cantidad especificada, frecuencia o valor.

[41] Los términos "administrar," "administración" o "administrando" como se usa en la presente se refiere a (1)
10 proporcionar, dar, dosificar y/o prescribir por ya sea un practicante de la salud o su agente autorizado o bajo su dirección un preconcentrado de conformidad con la descripción, y (2) poniendo en, tomando o consumiendo por el paciente o persona el mismo o ella misma, un preconcentrado
15 de conformidad con la descripción.

[42] La presente descripción se proporciona para preconcentrados de suplemento y farmacéuticos que comprenden una mezcla de aceite de ácido graso y al menos un tensoactivo, y métodos de uso de los mismos. Los
20 preconcentrados de la presente descripción pueden producir dispersiones de tamaño de partícula bajo o muy bajo cuando se mezclan con un medio acuoso. Tales dispersiones pueden ser caracterizadas como nanoemulsiones, microemulsiones, o emulsiones. Por ejemplo, después del suministro, los
25 preconcentrados se piensa producen dispersiones con fluidos.

gástricos y otros fluidos fisiológicos generando sistemas de suministro de fármaco auto-nanoemulsificados (SNEDDS), sistemas de suministro de fármaco auto-microemulsificados (SMEDDS), o sistemas de suministro de fármaco auto-emulsificados (SEDDS).

Mezcla de aceite de ácido graso

[43] Las composiciones de la presente descripción comprenden al menos una mezcla de aceite de ácido graso que comprende ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA). Como se usa en la presente, el término "mezcla de aceite de ácido graso" incluye ácidos grasos, tales como ácidos grasos saturados o insaturados (por ejemplo, monoinsaturado, poliinsaturado), así como también ésteres, ácidos libres, mono, di y triglicéridos, derivados, conjugados, precursores, sales y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. En al menos una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende ácidos grasos, tales como ácidos grasos omega-3, en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

[44] El término "ácidos grasos omega-3" incluye ácidos grasos omega-3 naturales y sintéticos, así como también ésteres, ácidos libres, triglicéridos, derivados, conjugados, (véase, por ejemplo, Zaloga et al., Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2004/0254357, y Horrobin et al., Patente Estadounidense No. 6,245,811, cada

una de las cuales está con ello incorporada por referencia),
precursores, sales, y mezclas de los mismos farmacéuticamente
aceptables. Ejemplos de aceite de ácido graso omega-3
incluyen, pero no se limitan a, poliinsaturado omega-3,
5 ácidos grasos de cadena larga tales como ácido
eicosapentanoico (EPA), ácido docosahexanoico (DHA), ácido α -
linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido
docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido
eicosatrienoico (ETE), y ácido octadecatetranoico (es decir,
10 ácido estearidónico, STA); ésteres de ácidos grasos omega-3
con glicerol tales como mono-, di- y triglicéridos; y ésteres
de los ácidos grasos omega-3 y un alcohol primario,
secundario y/o terciario, tal como, por ejemplo, éster
metílicos del ácido graso y ésteres etílicos del ácido graso.
15 Los ésteres, triglicéridos, derivados, conjugados,
precursores, sales de ácidos grasos omega-3 y/o mezclas de
los mismos de conformidad con la presente descripción se
pueden usar en su forma pura y/o como un componente de un
aceite, por ejemplo, como aceite marino (por ejemplo, aceite
20 de pescado y concentrados de aceite de pescado purificado),
aceites de algas, aceites microbianos y aceites a base de
plantas.

[45] En algunas modalidades de la presente
descripción, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA
25 y DHA. Además por ejemplo, la mezcla de aceite de ácido graso

comprende EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

[46] La mezcla de aceite de ácido graso de la presente descripción puede comprender además al menos un
5 ácido graso distinto de EPA y DHA. Ejemplos de tales ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos omega-3 distintos de EPA y DHA y ácidos grasos omega-6. Por ejemplo, en algunas modalidades de la presente descripción, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos un ácido graso
10 distinto de EPA y DHA elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), y ácido estearidónico (STA). En algunas modalidades, al menos un ácido graso distinto de EPA y DHA es elegido de
15 ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosapentanoico (es decir, ácido osbond), y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, al menos un ácido graso distinto de EPA y DHA está en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

[47] Ejemplos de ácidos grasos adicionales, o mezclas de los mismos (mezclas de aceite de ácidos grasos) abarcados por la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, los ácidos grasos definidos en los Ésteres etílicos Omega-3 90 de la Farmacopea Europea y aceites
25 marinos purificados, Triglicéridos de Ácido Omega-3 de la

Farmacopea Europea, los Ésteres Etílicos Omega-3 60 de la Farmacopea Europea, Monografía de Aceite de Pescado Rico en Ácidos Omega-3 de la Farmacopea Europea, y/o por ejemplo, la monografía de aceite de pescado de USP.

- 5 [48] Ejemplos Comerciales de mezclas de aceite de ácidos grasos que comprenden ácidos grasos diferentes adecuados por la presente descripción incluyen, pero no se limitan a: concentrados de aceite marino omega-3 Incromega™ tales como Incromega™ TG7010 SR, Incromega™ E7010 SR, 10 Incromega™ TG6015, Incromega™ EPA500TG SR, Incromega™ E400200 SR, Incromega™ E4010, Incromega™ DHA700TG SR, Incromega™ DHA700E SR, Incromega™ DHA500TG SR, Incromega™ TG3322 SR, Incromega™ E3322 SR, Incromega™ TG3322, Incromega™ E3322, Incromega™ Trio TG/EE (Croda International PLC, Yorkshire, 15 Inglaterra); EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, EPAX5500EE, EPAX5500TG, EPAX5000EE, EPAX5000TG, EPAX6000EE, EPAX6000TG, EPAX6000FA, EPAX6500EE, EPAX6500TG, EPAX4510TG, EPAX1050TG, EPAX2050TG, EPAX7010TG, EPAX7010EE, EPAX6015TG/EE, EPAX4020TG, y EPAX4020EE (EPAX es un 20 subsidiario completamente apropiado de la compañía Noruega Austevoll Seafood ASA); producto farmacéutico terminado de Omacor®/Lovaza™/Zodin®/Seacor®, K85EE, y AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS); concentrados de aceite de pescado de EPA/DHA MEG-3® (Ocean Nutrition Canadá); DHA FNO "Aceite 25 Nutricional Funcional" y DHA CL "Líquido Transparente"

(Lonza); Aceite Krill Superba™ (Aker); productos omega-3 que comprenden DHA producido por Martek; aceite krill Neptune (Neptune); productos de aceite de hígado de bacalao y concentrados de aceite de pescado anti-reflujo (TG) 5 producidos por Mollers; Aceites de Pescado Omega-3 Lysi; Mezcla de Aceite de Hígado de Bacalao Seven Seas Triomega® (Seven Seas); Omega-3 Fri Flyt (Vesteralens); y Epadel (Mochida). Aquellas modalidades comerciales proporcionan varios ácidos grasos omega-3, combinaciones, y otros 10 componentes como un resultado del proceso de transesterificación o método de preparación para obtener el(los) ácido(s) graso(s) omega-3 de varias fuentes, tales como fuentes marinas, algas, microbianas y a base de plantas.

[49] En algunas modalidades de la presente 15 descripción, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos un derivado de ácido graso, tal como un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido. Al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido puede ser sustituido, por ejemplo, en el segundo átomo de carbono del grupo funcional 20 del ácido graso omega-3 con al menos un sustituyente elegido de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo, tales como grupos alquilo C₁-C₃, y grupos alcoxi. En una modalidad de la presente descripción, al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido es elegido de ácidos grasos mono- 25 sustituidos y di-sustituidos. En una modalidad, al menos un

91
derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido es elegido de alquenos $C_{14}-C_{24}$ alfa-sustituidos que tienen 2 a 6 enlaces dobles. En otra modalidad, al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido es elegido de alquenos $C_{14}-C_{24}$ alfa-sustituidos que tienen 5 o 6 enlaces dobles en la configuración cis.

[50] En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA y/o DHA en una forma de un derivado de ácido graso alfa-sustituido. Por ejemplo, en una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA en una forma de un derivado alfa-sustituido. En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende DHA en una forma de un derivado alfa-sustituido. En aún otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA y DHA en una forma de un derivado alfa-sustituido.

[51] En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA y DHA, y además comprende al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende EPA y DHA, y al menos uno de EPA y DHA en una forma de un derivado alfa-sustituido.

[52] En otra modalidad, el EPA y DHA de la mezcla de aceite de ácido graso es al menos un derivado de ácido graso omega-3 alfa-sustituido.

[53] La mezcla de aceite de ácido graso de

conformidad con la presente descripción se puede derivar de aceites animales y/o aceites no animales. En algunas modalidades de la presente descripción, la mezcla de aceite de ácido graso se deriva de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas, aceite a base de plantas, y aceite microbiano. Aceites marinos incluyen, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de krill, y composición lípida derivada de pescado. Aceites a base de plantas incluyen, por ejemplo, aceite de linaza, aceite de canola, aceite de semilla de mostaza, y aceite de soya. Aceites microbianos incluyen, por ejemplo, productos por Martek. En al menos una modalidad de la presente descripción, la mezcla de aceite de ácido graso se deriva de un aceite marino, tal como un aceite de pescado. En al menos una modalidad, el aceite marino es un aceite de pescado purificado.

[54] En algunas modalidades de la presente descripción, los ácidos grasos, tales como ácidos grasos omega-3, de la mezcla de aceite de ácido graso son esterificados, tales como alquil ésteres, tales como éster etílico. en otras modalidades, los ácidos grasos son elegidos de mono-, di-, y triglicéridos.

[55] En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso se obtiene por una transesterificación del aceite corporal de una especie de pescado graso que viene de, por ejemplo, aceite de anchoa o atún, y subsecuentes procesos de

purificación físico-químicos, que incluyen fraccionamiento de urea seguido por destilación molecular. En algunas modalidades, la mezcla de aceite crudo también puede ser sometida a un proceso de separación reduciendo la cantidad de
5 contaminantes ambientales y/o colesterol antes de la transesterificación.

[56] En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso se obtiene usando extracción supercrítica de CO₂ o técnicas de cromatografía, por ejemplo hasta concentrados
10 primarios de EPA y DHA a partir de concentrados de pescado.

[57] En algunas modalidades de la presente descripción, al menos uno de los ácidos grasos omega-3 de la mezcla de aceite de ácido graso tiene una configuración cis. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido (todos-Z)-
15 9,12,15-octadecatrienoico (ALA), ácido (todos-Z)-6,9,12,15-octadecatetreñoico (STA), ácido (todos-Z)-11,14,17-eicosatrienoico (ETE), ácido (todos-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentanoico (EPA), ácido (todos-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexanoico (DHA), ácido (todos-Z)-8,11,14,17-
20 eicosatetranoico (ETA), ácido (todos-Z)-7,10,13,16,19-docosapentanoico (DPA), ácido (todos-Z)-6,9,12,15,19-heneicosapentanoico (HPA); ácido (todos-Z)-5,8,11,14-eicosatetranoico, ácido (todos-Z)-4,7,10,13,16-docosapentanoico (ácido osbond), ácido (todos-Z)-9,12-
25 octadecadienoico (ácido linoleico), ácido (todos-Z)-

5,8,11,14-eicosatetranoico (AA), ácido (todos-Z)-6,9,12-octadecatrienoico (GLA); ácido (Z)-9-octadecenoico (ácido oleico), ácido 13(Z)-docosenoico (ácido erúcico), ácido (R-(Z))-12-hidroxi-9-octadecenoico (ácido ricinoleico).

5 [58] En algunas modalidades de la presente descripción, la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 1:8 hasta aproximadamente 8:1, desde aproximadamente 1:6 hasta
10 aproximadamente 6:1, desde aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 5:1, desde aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 4:1, desde aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 3:1, o desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 2:1. En al menos una modalidad, la relación
15 en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 2:1. En al menos una modalidad, la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 2:1. En al menos una modalidad, la
20 relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:3.

Farmacéutico

[59] En algunas modalidades de la presente
25 descripción, la mezcla de aceite de ácido graso actúa como un

ingrediente farmacéutico activo (API). Por ejemplo, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de aceite de ácido graso y al menos un tensoactivo. En algunas modalidades, la mezcla de aceite
5 de ácido graso está presente en una cantidad farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente, el término "cantidad farmacéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para tratar, por ejemplo, reducir y/o aliviar los efectos, síntomas, etc., al menos un problema de
10 salud en un sujeto en necesidad del mismo. En al menos algunas modalidades de la presente descripción, la mezcla de aceite de ácido graso no comprende un agente activo adicional.

[60] En donde el preconcentrado es un
15 preconcentrado farmacéutico, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso. En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, tal como
20 al menos 85%, al menos 90%, o al menos 95% en peso de la mezcla de aceite de ácido graso. En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende aproximadamente 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, tal como aproximadamente 85%, aproximadamente 90%,
25 aproximadamente 95%, o cualquier número entre estos, en peso

de la mezcla de aceite de ácido graso.

[61] Por ejemplo, en algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 95% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, tal como desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 90%, desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 88%, desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 85%, desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 80%, desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 95%, desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%, desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 95%, desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 90%, y además por ejemplo, desde aproximadamente 90% hasta aproximadamente 95% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, o cualquier número entre estos. En al menos una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, tal como desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88%, tal como aproximadamente 84% en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

[62] En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 95% de EPA o DHA, o EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el

EPA y DHA están en la forma de éster etílico.

[63] En una modalidad adicional, la mezcla de aceite de ácido graso puede comprender otros ácidos grasos omega-3. Por ejemplo, la presente descripción abarca al menos
5 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

[64] En una modalidad, por ejemplo, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA, en peso de la mezcla
10 de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico; en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 90% de ácidos grasos omega-3 en forma de éster etílico, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

[65] En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico; en donde la mezcla de aceite de ácido
15 graso comprende al menos 90% de ácidos grasos omega-3 en forma de éster etílico, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, y en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende ácido α -linolénico (ALA).
20

[66] En una modalidad, la mezcla de aceite de ácido
25 graso comprende desde aproximadamente 80% hasta

aproximadamente 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico, y además comprende ácido docosapentanoico (DPA) en forma de éster etílico.

5 [67] En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico, y además comprende desde
10 aproximadamente 1% hasta aproximadamente 4% (ácido todos- ω -3)-6,9,12,15,18-heneicosapentanoico (HPA) en forma de éster etílico, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

 [68] En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 80% hasta
15 aproximadamente 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico; y desde 1% hasta aproximadamente 4% de ésteres etílicos de ácido graso distintos de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde los
20 ésteres etílicos de ácido graso distintos de EPA y DHA tienen átomos de carbono C_{20} , C_{21} , o C_{22} .

 [69] En una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso puede comprender K85EE o AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS). En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido
25 graso puede comprender K85TG (Pronova BioPharma Norge AS).

Productos de EPA y DHA

[70] En al menos una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es EPA. En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es EPA. En aún otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 90% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es EPA.

[71] En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es DHA. Por ejemplo, en una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 80% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es DHA. En otra modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 90% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, de la cual al menos 95% es DHA.

20 Suplemento

[72] La presente descripción además proporciona un suplemento alimenticio o un suplemento nutricional que comprende una mezcla de aceite de ácido graso y al menos un tensoactivo, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende menos de 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de

aceite de ácido graso. En algunas modalidades, por ejemplo, el aceite de ácido graso comprende menos de 70% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, tal como menos de 65%, menos de 60%, menos de 55%, menos de 50%, menos de 5 45%, menos de 40%, o aún menos de 35% en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

[73] En algunas modalidades, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de 10 aceite de ácido graso, tal como desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 75%, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 70%, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 65%, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 55%, desde aproximadamente 30% hasta 15 aproximadamente 50%, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 45%, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 40%, y además por ejemplo, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 35% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

20 [74] En algunas modalidades de la presente descripción, los ácidos grasos, tales como ácidos grasos omega-3, de la mezcla de aceite de ácido graso son esterificados, tales como alquil ésteres. Los alquil ésteres pueden incluir, pero no se limitan a, etilo, metilo, propilo, 25 y butil ésteres, y mezclas de los mismos. En otras

modalidades, los ácidos grasos son elegidos de mono-, di-, y triglicéridos. Por ejemplo, la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de EPA y DHA en peso de la mezcla de
5 aceite de ácido graso en una forma elegida de éster metílico, éster etílico, y triglicérido.

Tensoactivo/Preconcentrado

[75] La presente descripción además proporciona una composición preconcentrada. Como se usa en la presente, el
10 término "preconcentrado" se refiere a una composición que comprende una mezcla de aceite de ácido graso y al menos un tensoactivo.

[76] Un tensoactivo puede, por ejemplo, reducir la tensión de superficie de un líquido o la tensión de
15 superficie entre dos líquidos. Por ejemplo, tensoactivos de conformidad con la presente descripción pueden reducir la tensión de superficie entre la mezcla de aceite de ácido graso y una solución acuosa.

[77] Hablando químicamente, los tensoactivos son
20 moléculas con al menos una parte hidrofílica y al menos una parte hidrofóbica (es decir, lipofílica). Las propiedades tensoactivas pueden ser reflejadas en el valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del tensoactivo, en donde el valor HLB es una medida del grado de propiedades hidrofílicas
25 contra lipofílicas de un tensoactivo. El valor de HLB

normalmente varía desde 0 hasta 20, en donde un valor de HLB de 0 representa carácter hidrofílico alto, y un HLB de 20 representa carácter lipofílico alto. Los tensoactivos son a menudo usados en combinación con otros tensoactivos, en donde los valores de HLB son aditivos. El valor de HLB de mezclas tensoactivas puede ser calculado como sigue:

$$HLB_A \text{ (fracción de tensoactivo A)} + HLB_B \text{ (fracción de tensoactivo B)} = HLB_{A+B \text{ mezcla}}$$

[78] Los tensoactivos son en general clasificados como tensoactivos iónicos, por ejemplo, tensoactivos aniónicos o catiónicos, y tensoactivos no iónicos. Si el tensoactivo contiene dos grupos opuestamente cargados, el tensoactivo es nombrado un tensoactivo zwitteriónico. Otros tipos de tensoactivos incluyen, por ejemplo, fosfolípidos.

[79] En al menos una modalidad de la presente descripción, el preconcentrado comprende al menos un tensoactivo elegido de tensoactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos.

[80] Ejemplos no limitantes de tensoactivos no iónicos adecuados por la presente descripción son mencionados abajo.

[81] Tensoactivos Pluronic® son copolímeros no iónicos	Tipo	Peso Molecular	Valor HLB
Pluronic® L-31	No	1100	1.0-7.0
Pluronic® L-35	No	1900	18.0-22.0
Pluronic® L-61	No	2000	1.0-7.0

Pluronic® L-81	No	2800	1.0-7.0
Pluronic® L-64	No	2900	12.0-
Pluronic® L-121	No	4400	1.0-7.0
Pluronic® P-123	No	5800	7-9
Pluronic® F-68	No	8400	>24
Pluronic® F-108	No	14600	>24

[82] Brij® son tensoactivos no iónicos que comprenden éteres de polietileno. Varios productos Brij® comercialmente disponibles están listados en la Tabla 2.

5

10

15

Tabla 2: Ejemplos de tensoactivos Brij®.	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Brij® 30	No iónico	Polioxiетен(4) lauril éter	9.7
Brij® 35	No iónico	polioxiетен (23) lauril éter	16.9
Brij® 52	No iónico	Polioxiетен (2) cetil éter	5.3

Brij® 56	No iónico	Polioxietilen (10) cetil éter	12.9
Brij® 58	No iónico	Polioxietilen (20) cetil éter	15.7
Brij® 72	No iónico	polioxietilen (2) estearil éter	4.9
Brij® 76	No iónico	polioxietilen (10) estearil éter	12.4
Brij® 78	No iónico	polioxietilen (20) estearil éter	15.3
Brij® 92V	No iónico	Polioxietilen (2) oleil éter	4.9
Brij® 93	No iónico	Polioxietilen (2) oleil éter	4
Brij® 96V	No iónico	polietilen glicol oleil éter	12.4
Brij® 97	No iónico	Polioxietilen (10) oleil éter	12
Brij® 98	No iónico	Polioxietilen (20) oleil éter	15.3
Brij® 700	No iónico	polioxietilen (100) estearil éter	18

[83] Span® son tensoactivos no iónicos que comprenden ésteres de sorbitán. Span® está disponible a partir de diferentes fuentes incluyendo Aldrich. Varios de los productos Span® comercialmente disponibles están listados en la Tabla 3.

Tabla 3: Ejemplos de tensoactivos Span®.	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Span® 20	No iónico	monolaurato de sorbitán	8.6
Span® 40	No iónico	monopalmitato de sorbitán	6.7
Span® 60	No iónico	monoestearato de sorbitán	4.7
Span® 65	No iónico	triestearato de sorbitán	2.1
Span® 80	No iónico	monooleato de sorbitán	4.3

Span® 85	No iónico	trioleato de sorbitán	1.8
----------	-----------	-----------------------	-----

[84] Tween® (polisorbatos) son tensoactivos no iónicos que comprenden ésteres de polioxietilen sorbitán. Varios productos Tween® comercialmente disponibles están listados en la Tabla 4.

Tabla 4: Ejemplos de tensoactivos Tween®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Tween® 20	No iónico	polioxietilen (20) monolaurato de sorbitán	16.0
Tween® 40	No iónico	polioxietilen (20) monopalmitato de sorbitán	15.6
Tween® 60	No iónico	polioxietilen monostearato de sorbitán	14.9
Tween® 65	No iónico	polioxietilen triestearato de sorbitán	10.5
Tween® 80	No iónico	polioxietilen (20) monooleato de sorbitán	15.0
Tween® 85	No iónico	polioxietilen sorban trioleato	11.0

[85] Myrj® son tensoactivos no iónicos que comprenden ésteres de ácido graso de polioxietileno. Varios productos Myrj® comercialmente disponibles están listados en la Tabla 5.

Tabla 5: Ejemplos de tensoactivos Myrj®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Myrj® 45	No iónico	polioxietilen monoestearato	11.1
Myrj® 49	No iónico	polioxietilen monoestearato	15.0

Myrj® 52	No iónico	polioxietilen monoestearato	16.9
Myrj® 53	No iónico	polioxietilen monoestearato	17.9

[86] Cremophor® son tensoactivos no iónicos. Varios productos Cremophor® comercialmente disponibles están listados en la Tabla 6.

Tabla 6: Ejemplos de tensoactivos Cremophor®.

	Tipo	Compuesto	Valor HLB
Cremophor® REL	No iónico	aceite de ricino polioxietilado	2-14
Cremophor® RH40	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	14-16
Cremophor® RH60	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	15-17
Cremophor® RO	No iónico	aceite de ricino polioxietilado hidrogenado	16.1

[87] De conformidad con la presente descripción, otros tensoactivos ejemplares no iónicos incluyen, pero no se limitan a, monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicol, monopalmitoestearato de etilenglicol, gliceril behenato, gliceril diestearato, gliceril monolinoleato, gliceril mono-oleato, gliceril monoestearato, macrogol cetostearil éter tal como cetomacrogol 1000 y polioxi 20 cetostearil éter, macrogol 15 hidroxiestearato,

macrogol lauril éteres tales como laureth 4 y lauromacrogol 400, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres tales como polioxil 10 oleil éter, macrogol estearatos tales como polioxil 40 estearato, menfegol, mono y diglicéridos, 5 nonoxinoles tales como nonoxinol-9, nonoxinol-10 y nonoxinol-11, octoxinoles tales como octoxinol 9 y octoxinol 10, polioxámeros tales como polioxaleno, polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil tal como aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino polioxil hidrogenado tal 10 como aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, diacetato de propilen glicol, lauratos de propilen glicol tales como dilaurato de propilenglicol y monolaurato de propilenglicol. Ejemplos adicionales incluyen monopalmitoestearato de propilen glicol, quilaia, ésteres de sorbitán, y ésteres de 15 sacarosa.

[88] Tensoactivos aniónicos adecuados para la presente descripción incluyen, por ejemplo, sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico, sales de alquil sulfato tales como dodecil sulfato de sodio y lauril sulfato de amonio, éteres de sulfato tales como lauril éter sulfato de sodio, y sales de alquilbencensulfonato. 20

[89] Tensoactivos catiónicos adecuados para la presente descripción incluyen, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternarios tales como cloruro de benzalconio, 25 cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio y bromuros

de cetiltrimetilamonio u otras sales de trimetilalquilamonio.

[90] Tensoactivos zwitteriónicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo dodecil betaínas, coco anfoglucuronatos y cocamidopropil betaínas.

5 [91] En algunas modalidades de la presente descripción, el tensoactivo puede comprender un fosfolípido, derivado del mismo, o análogo del mismo. Tales tensoactivos pueden, por ejemplo, ser elegidos de fosfolípidos naturales, sintéticos y semisintéticos, derivados de los mismos, y
10 análogos de los mismos. Los fosfolípidos pueden ser "naturales" o de un origen marino elegidos de, por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, y fosfatidilinositol. La porción de ácido graso puede ser elegida de 14:0, 16:0, 16: 1n-7, 18:0, 18:1n-9, 18:1n-7,
15 18:2n-6, 18:3n-3, 18:4n-3, 20:4n-6, 20:5n-3, 22:5n-3 y 22:6n-3, o cualesquiera combinaciones de las mismas. En una modalidad, la porción de ácido graso es elegida de ácido palmítico, EPA y DHA. Tensoactivos fosfolípidos ejemplares incluyen fosfatidilcolinas con lípidos saturados, insaturados
20 y/o poliinsaturados tales como dioleoilfosfatidilcolina, dipentadecanoilfosfatidilcolina, dilauroilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, di-eicopentaenoil (EPA) colina, didocosaheptaenoil (DHA) colina, fosfatidiletanolaminas,
25 fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas y

fosfatidilinositoles. Otros tensoactivos fosfolípidos ejemplares incluyen lecitina de soya, lecitina de huevo, iolelil fosfatidilcolina, diestearoil fosfatidil glicerol, fosfolípidos PEG-ilados, y dimiristoil fosfatidilcolina.

5 [92] Otros tensoactivos ejemplares adecuados para la presente descripción están listados en la Tabla 7.

Tabla 7: Otros	Tipo	Valor HLB
diestearato de etilenglicol	No iónico	1.5
Gliceril monoestearato	No iónico	3.3
Propilen glicol monoestearato	No iónico	3.4
Gliceril monoestearato	No iónico	3.8
Dietilen glicol monolaurato	No iónico	6.1
Acacia	Aniónico	8.0
bromuro de cetrimonio	Catiónico	23.3
bromuro de cetilpiridinio	Catiónico	26.0
Polioxámero 188	No iónico	29.0
lauril sulfato de sodio	Aniónico	40

[93] En algunas modalidades de la presente
10 descripción, al menos un tensoactivo no comprende Labrasol, Cremophor RH40, o la combinación de Cremophor y Tween-80.

[94] En algunas modalidades, al menos un
tensoactivo tiene un balance hidrofílico-lipofílico (HLB) de
menos de aproximadamente 10, tal como menos de
15 aproximadamente 9, o menos de aproximadamente 8.

Co-tensoactivo

[95] En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción además comprenden al menos un co-tensoactivo. Como se usa en la presente el término "co-tensoactivo" significa una sustancia agregada al preconcentrado en combinación con al menos un tensioactivo para afectar, por ejemplo, incrementar o intensificar, la emulsificación y/o estabilidad del preconcentrado, por ejemplo para ayudar en la formación de una emulsión. En algunas modalidades, al menos un co-tensoactivo es hidrofílico. En algunas modalidades, al menos un co-tensoactivo no está en forma de ácido libre.

[96] Ejemplos de co-tensoactivos adecuados para la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, alcoholes de cadena corta que comprenden desde 1 hasta 6 carbonos (por ejemplo, etanol), alcohol bencílico, alcan dioles y trioles (por ejemplo, propilen glicol, glicerol, polietilen glicoles tales como PEG y PEG 400), glicol éteres tales como tetraglicol y glicofurol (por ejemplo, tetrahidrofurfuril PEG éter), derivados de pirrolidina tales como N-metil pirrolidona (por ejemplo, Pharnasolve®) y 2-pirrolidona (por ejemplo, Soluphor® P), y sales biliares, por ejemplo desoxicolato de sodio. Ejemplos adicionales incluyen oleato de etilo.

[97] En algunas modalidades, al menos un co-

tensoactivo comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% en peso con relación al peso del preconcentrado.

Solvente

5 [98] En algunas modalidades, composiciones de conformidad con la presente descripción, tal como el preconcentrado, además comprenden al menos un solvente. Como se usa en la presente, el término "solvente" significa una sustancia agregada al preconcentrado para afectar y/o alterar
10 la consistencia del preconcentrado, por ejemplo en una solución acuosa. En algunas modalidades, el solvente es hidrofílico. Solventes hidrofílicos adecuados para la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, que incluyen alcoholes miscibles en agua, tales
15 como etanol absoluto y/o glicerol, y glicoles, por ejemplo glicoles obtenibles de un óxido tal como óxido de etileno, tal como 1,2-propilen glicol. Otros ejemplos no limitantes incluyen polioles, tales como polialquilen glicol, por ejemplo, poli(C₂₋₃)alquilen glicol tal como polietilen glicol.
20 En al menos una modalidad, al menos un solvente es un solvente farmacéuticamente aceptable.

 [99] En algunas modalidades de la presente descripción, el preconcentrado comprende al menos una sustancia que actúa tanto como un co-tensoactivo y un
25 solvente, por ejemplo un alcohol tal como etanol. En otras

modalidades, el preconcentrado comprende al menos un co-tensoactivo y al menos un solvente que son sustancias diferentes. Por ejemplo, en algunas modalidades el preconcentrado comprende etanol como el co-tensoactivo y
5 glicerol como el solvente.

[100] En algunas modalidades de la presente descripción, el preconcentrado es un preconcentrado farmacéutico que comprende una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico
10 (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo.

[101] En una modalidad, el preconcentrado
15 farmacéutico comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 95% de éster etílico de EPA, éster etílico de DHA, o mezclas de los mismos, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso; y al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los
20 mismos.

[102] En otra modalidad, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de
25 aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la

forma de éster etílico; y al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; en donde al menos un tensoactivo comprende menos de 40% en peso con relación al peso del preconcentrado.

5 [103] En otra modalidad, el preconcentrado farmacéutico comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la
10 forma de éster etílico; y al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; en donde al menos un tensoactivo comprende menos de 35% en peso con relación al peso del preconcentrado.

 [104] En algunas modalidades, por ejemplo, el
15 preconcentrado farmacéutico comprende K85EE como la mezcla de aceite de ácido graso, y al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

 [105] En otra modalidad, el preconcentrado farmacéutico comprende una mezcla de aceite de ácido graso
20 que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico; al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 80; y al menos un co-tensoactivo que comprende
25 etanol.

[106] En algunas modalidades, el pre-concentrado está en la forma de una cápsula de gelatina o cargado en una tableta.

[107] En otras modalidades, el preconcentrado es
5 un preconcentrado de suplemento alimenticio o
preconcentrado de suplemento nutricional que comprende una
mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde
aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de EPA y DHA,
en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el
10 EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y
triglicérido; y al menos un tensoactivo.

[108] En algunas modalidades, la relación en peso
de mezcla de aceite de ácido graso:tensoactivo total del
preconcentrado varía desde aproximadamente 1:1 hasta
15 aproximadamente 200:1, desde aproximadamente 1:1 hasta
aproximadamente 100:1, desde aproximadamente 1:1 hasta
aproximadamente 50:1, desde aproximadamente 1:1 hasta
aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 1:1 hasta
aproximadamente 8:1, desde aproximadamente 1:1 hasta 6:1,
20 desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, desde
aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, o desde
aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1.

[109] En algunas modalidades, al menos un
tensoactivo comprende desde aproximadamente 0.5% hasta
25 aproximadamente 40% en peso con relación al peso total del

preconcentrado. Por ejemplo, en algunas modalidades, al menos un tensoactivo comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 35%, desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 35%, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 35%, desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 35%, desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 30%, o desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 30% en peso, con relación al peso total del preconcentrado. En una modalidad, al menos un tensoactivo comprende aproximadamente 20% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

SNEDDS/SMEDDS/SEDDS

[110] El preconcentrado de la presente descripción puede estar en una forma de un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificada (SNEDDS), un sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificada (SMEDDS), o un sistema de suministro de fármaco auto-emulsificada (SEDDS), en donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.

[111] Sin ser ligado por teoría, se cree que el preconcentrado forma un SNEDDS, SMEDDS, y/o SEDDS después del contacto con medio gástrico y/o intestinal en el cuerpo, en donde el preconcentrado forma una emulsión que comprende partículas de micelio. La emulsión puede, por ejemplo, proporcionar estabilidad incrementada o mejorada

de los ácidos grasos para absorción en el cuerpo y/o proporcionar área de superficie incrementada para absorción. Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS pueden de este modo proporcionar hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción intensificada o mejorada, o cualesquiera combinaciones de los mismos de ácidos grasos *in vivo*.

[112] En general, formulaciones de SNEDDS/SMEDDS/SEDDS conocidas comprenden ~10 mg de un fármaco y ~500 mg de tensoactivos/co-tensoactivos. Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS actualmente descritos pueden tener la relación opuesta, es decir, la cantidad de mezcla de aceite de ácido graso que comprende el ingrediente farmacéutico activo (API) es mayor que la cantidad de tensoactivo.

[113] Los SNEDDS/SMEDDS/SEDDS actualmente descritos pueden comprender un tamaño de partícula (es decir, diámetro de partícula) que varía desde aproximadamente 5 nm hasta aproximadamente 10 μ m. Por ejemplo, en algunas modalidades, el tamaño de partícula varía desde aproximadamente 5 nm hasta aproximadamente 1 nm, tal como desde aproximadamente 50 nm hasta aproximadamente 750 nm, desde aproximadamente 100 nm hasta aproximadamente 500 nm, o desde aproximadamente 150 nm hasta aproximadamente 350 nm.

Excipientes

[114] Las composiciones actualmente descritas

pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéutico no activo, por ejemplo, excipiente. Ingredientes no activos pueden solubilizar, suspender, espesar, diluir, emulsificar, estabilizar, preservar, 5 proteger, dar color, sabor y/o forma de ingredientes activos en una preparación aplicable y eficaz, de manera que puede ser segura, conveniente, y/o de otro modo aceptable para uso. Al menos un ingrediente no activo puede ser elegido de dióxido de silicio coloidal, crospovidona, 10 monohidrato de lactosa, lecitina, celulosa microcristalina, alcohol polivinílico, povidona, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio y goma xantana.

[115] Las composiciones actualmente descritas 15 pueden comprender además al menos un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes adecuados para la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, α -tocoferol (vitamina E), calcio disódico EDTA, alfa tocoferil acetatos, butilhidroxitoluenos (BHT), y butilhidroxianisoles (BHA).

20 [116] Las composiciones actualmente descritas pueden comprender además al menos un superdesintegrante. Los superdesintegrantes pueden, por ejemplo, mejorar la eficiencia desintegrante que resulta en niveles de uso reducido en comparación con desintegrantes tradicionales. 25 Ejemplos de superdesintegrantes incluyen, pero no se

limitan a, croscarmelosa (una celulosa reticulada),
crospovidona (un polímero reticulado), glicolato almidón de
sodio (un almidón reticulado), y polisacáridos de soya.
Ejemplos comerciales de superdesintegrantes incluyen
5 Kollidon® (BASF), Poliplasdone® XL (ISP), y Ac-Di-Sol (FMC
BioPolimer).

[117] En algunas modalidades de la presente
descripción, la composición comprende desde aproximadamente
1% hasta aproximadamente 25% de al menos un
10 superdesintegrante en peso de la composición, tal como
desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20% en peso,
o desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15% en
peso de la composición. En algunas modalidades, las
composiciones que comprenden al menos un superdesintegrante.
15 están en una forma de tableta.

[118] Las composiciones actualmente descritas
pueden ser administradas, por ejemplo, en cápsula, tableta
o cualesquiera otras formas de suministro de fármaco. Por
ejemplo, la composición puede ser encapsulada, tal como en
20 una cápsula de gelatina. En algunas modalidades, el
preconcentrado es encapsulado en una cápsula de gelatina.

[119] En algunas modalidades de la presente
descripción, el contenido de relleno de la cápsula varía
desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.600 g.
25 Por ejemplo, en algunas modalidades, el contenido de relleno

de la cápsula varía desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.300 g, desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 1.200 g, desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 0.800 g, desde aproximadamente 0.800 g hasta
5 aproximadamente 1.000, desde aproximadamente 1.000 g hasta aproximadamente 1.200 g, o cualquier cantidad entre estos. Por ejemplo, en algunas modalidades el contenido de relleno de la cápsula es aproximadamente 0.600 g, aproximadamente 0.800 g, aproximadamente 1.000 g, o aproximadamente 1.200 g.

10 [120] Las cápsulas actualmente descritas pueden ser manufacturadas en bajas condiciones de oxígeno para inhibir la oxidación durante el proceso de manufacturación. La preparación de las cápsulas y/o microcápsulas de conformidad con la presente descripción se puede llevar a
15 cabo siguiendo cualquiera de los métodos descritos en la literatura. Ejemplos de tales métodos incluyen, pero no se limitan a, métodos de coacervación simple (véase, por ejemplo, documentos ES 2009346, EP 0052510, y EP 0346879), métodos de coacervación de complejo (véase, por ejemplo,
20 documento GB 1393805), métodos de emulsión doble (véase, por ejemplo, documento U.S. 4,652,441), métodos de emulsión simple (véase, por ejemplo, documento U.S. 5,445,832), y métodos de evaporación de solvente (véase, por ejemplo, documento GB 2209937). Estos métodos pueden, por ejemplo,
25 proporcionar procesamiento continuo y flexibilidad del tamaño

del lote.

Métodos o Usos

[121] La presente descripción además abarca métodos para tratar y/o regular al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo. Las composiciones actualmente
5 descritas pueden ser administradas, por ejemplo, en cápsula, tableta o cualquier otra forma de suministro de fármaco, a un sujeto para tratamiento terapéutico y/o regulación de al menos un problema de salud que incluye, por ejemplo, niveles
10 lipídicos irregulares en plasma, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial. En algunas modalidades, al menos un problema de salud es elegido de dislipidemia combinada, dislipidemia,
15 hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

[122] En una modalidad, existe un método para tratar al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un
20 preconcentrado farmacéutico que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una
25 forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un

tensoactivo. En algunas modalidades, el método trata al menos uno de niveles elevados de triglicéridos, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL y/o niveles de colesterol VLDL.

5 [123] En otra modalidad, existe un método para regular al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un preconcentrado de suplemento que comprende: una mezcla de
10 aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo; en donde al menos un problema de salud es
15 elegido de niveles lipídicos irregulares en plasma, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

 [124] En algunas modalidades, el preconcentrado de
20 suplemento o farmacéutico forma un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), un sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o un sistema de suministro de fármaco auto-emulsificado (SEDDS) en una solución acuosa. En algunas modalidades, la solución
25 acuosa es medio gástrico y/o medio intestinal.

[125] La dosificación diaria total de la mezcla de aceite de ácido graso puede variar desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 6.000 g. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosificación total de la mezcla de
5 aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 0.800 g hasta aproximadamente 4.000 g, desde aproximadamente 1.000 g hasta aproximadamente 4.000 g, o desde aproximadamente 1.000 g hasta aproximadamente 2.000 g. En una modalidad, la mezcla de aceite de ácido graso es elegida de composiciones de
10 aceite de ácido graso K85EE y AGP 103.

[126] Los preconcentrados actualmente descritos pueden ser administrados desde 1 hasta 10 dosificaciones, tales como desde 1 hasta 4 veces al día, tal como una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces por día, y además por
15 ejemplo, una vez, dos veces o tres veces por día. La administración puede ser oral o cualquier otra forma de administración que proporciona una dosificación de ácidos grasos, por ejemplo, ácidos grasos omega-3, a un sujeto.

[127] Los siguientes ejemplos están propuestos para
20 ilustrar la presente descripción pero sin embargo, sin ser limitante en naturaleza. Se entiende que la persona experta contemplará modalidades adicionales consistentes con la descripción proporcionada en la presente.

EJEMPLOS

25 [128] Ejemplo 1: Compatibilidad de Preconcentrados con

Solventes

[129]_ Se evalúan la compatibilidad de solventes y un preconcentrado que tiene una cantidad fija de K85EE y Tween-80. Los preconcentrados descritos en la Tabla 8 se preparan de conformidad con los esquemas posteriores en una base peso a peso. Los preconcentrados son visualmente inspeccionados después del mezclado y de nuevo son después almacenados por 24 horas a temperatura ambiente. Bajo el título de preeconcentrado, una designación "clara" representa una mezcla homogénea transparente; una designación "turbia" representa una mezcla no homogénea, en donde se puede observar alguna turbidez por inspección visual. No fue determinado el grado de turbidez

15 **Tabla 8.** Compatibilidad de Solventes y Preconcentrados.

K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	96% etanol (mg)	96% etanol (%)	Preconcentrado
400	110	10.7	2.1	Turbio
400	110	18.7	3.5	Turbio
400	110	28.4	5.3	Turbio
400	110	32.1	5.9	Turbio
400	110	45.7	8.2	Turbio
400	110	53.5	9.5	Turbio
400	110	61.5	10.8	Turbio
400	110	69.8	12.0	Turbio
400	110	79.9	13.5	Turbio
400	110	91.3	15.2	Turbio
400	110	102.5	16.7	Turbio

K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	Propilen glicol (mg)	Propilen glicol (%)	Preconcentrado
400	110	11.1	2.1	Turbio
400	110	16.7	3.2	Turbio
400	110	23.1	4.3	Turbio
400	110	32.9	6.1	Turbio
400	110	41.5	7.5	Turbio
400	110	48.6	8.7	Turbio
400	110	59.9	10.5	Turbio
400	110	72.9	12.5	Turbio
400	110	81.5	13.8	Turbio
400	110	93.5	15.5	Turbio
400	110	104.6	17.0	Turbio
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	PEG 300 (mg)	PEG 300 (%)	Preconcentrado
400	110	13.9	2.7	Turbio
400	110	23.7	4.4	Turbio
400	110	35.6	6.5	Turbio
400	110	47.1	8.5	Turbio
400	110	55.0	9.7	Turbio
400	110	68.7	11.9	Turbio
400	110	81.8	13.8	Turbio
400	110	90.3	15.0	Turbio
400	110	104.0	16.9	Turbio
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	Alcohol bencílico (mg)	Alcohol bencílico (%)	Preconcentrado
400	110	0	0	Claro
400	110	11.4	2.2	Turbio
400	110	18.1	3.4	Turbio
400	110	30.9	5.7	Claro
400	110	45.5	8.2	Claro
400	110	55.6	9.8	Claro
400	110	66.7	11.6	Claro
400	110	77.4	13.2	Claro
400	110	92.1	15.3	Claro
400	110	99.0	16.3	Claro
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	Triacetina (mg)	Triacetina (%)	Preconcentrado
400	110	12.3	2.4	Turbio
400	110	24.3	4.5	Turbio

400	110	35.8	6.6	Turbio
400	110	45.3	8.2	Turbio
400	110	57.0	10.1	Turbio
400	110	68.1	11.8	Turbio
400	110	80.9	13.7	Turbio
400	110	90.0	15.0	Turbio
400	110	101.7	16.6	Turbio
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	1-octadecanol 99% (mg)	1-octadecanol 99% (%)	Preconcentrado
400	110	8.6	1.7	Precipitado
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	Alcohol oleílico 85% (mg)	Alcohol oleílico 85% (%)	Preconcentrado
400	100	13.0	2.5	Turbio
400	100	26.5	4.9	Turbio
400	100	37.3	6.8	Turbio
400	100	49.5	8.8	Turbio
400	100	62.6	10.9	Turbio
400	100	77.7	13.2	Turbio
400	100	92.2	15.3	Turbio
400	100	105.7	17.2	Turbio
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	1-tetradecanol 97% (mg)	1 tetradecanol 97% (%)	Preconcentrado
400	100	1.7	0.3	Turbio
400	100	10.3	2.0	Turbio
400	100	22.7	4.3	Turbio
400	100	35.8	6.6	Precipitado
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	glicerol (mg)	glicerol (%)	Preconcentrado
400	100	17.7	3.4	Turbio
400	100	28.0	5.2	Turbio
400	100	41.7	7.6	Turbio
400	100	52.8	9.4	Turbio
400	100	71.2	12.3	Turbio
400	100	85.4	14.3	Turbio
400	100	92.3	15.3	Turbio
400	100	105.7	17.2	Turbio

K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	Ácido oleico 90 % (mg)	Ácido oleico 90% (%)	Preconcentrado
400	100	13.2	2.5	Turbio
400	100	23.9	4.5	Turbio
400	100	31.5	5.8	Turbio
400	100	41.4	7.5	Turbio
400	100	51.8	9.2	Turbio
400	100	65.2	11.3	Claro
400	100	79.8	13.5	Claro
400	100	87.2	14.6	Claro
400	100	102.2	16.7	Claro
K85-EE (mg)	Tween- 80 (mg)	1-docosanol 98% (mg)	1-docosanol 98% (%)	Preconcentrado
400	100	9.6	1.8	Precipitado

5 [130] Ejemplo 2: Lipólisis y Solubilización

[131] Se realizaron estudios para analizar la velocidad de lipólisis (es decir, hidrólisis) y solubilización para diferentes preconcentrados que comprende K85EE y diferentes ácidos grasos libres, y tensoactivos.

10 Específicamente, se diseñan cuatro experimentos para determinar cómo la cantidad de tensoactivo tiene influencia en la velocidad y extensión de lipólisis y solubilización. La lipólisis se conduce en formulaciones SMEDSS que comprende K85EE.

15 [132] Materiales

- Sales biliares: Extracto Biliar Porcino (Sigma);

contiene conjugados de glicina y taurina de ácido hiodesoxicólico y otras sales biliares.

- Lipasa pancreática, Páncreas de porcino (Sigma); contiene muchas enzimas, que incluyen amilasa, tripsina, lipasa, ribonucleasa y proteasa.
- Lecitina: Fosfolípidos (LIPOID S OC de LIPOID AG)
- Maleato de trizma (Sigma Aldrich)
- Tween 20, Grado Biología Molecular (AppliChem Darmstadt), Tween 80 (Fluka)
- Ácido α -Linoleico (Sigma 60%), Ácido oleico (Aldrich 90%)
- K85-EE y K85-FA

[133]_Se prepararon los preconcentrados A-E como se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Preconcentrados A-E	Mezcla de aceite de ácido graso	Ácido graso libre	Tensoactivo
A	K85EE (400 mg)	Ácido oleico (mg)	Tween 20 (300 mg)
B	K85EE (400 mg)	Ácido oleico (100 mg)	Tween 20 (75 mg)
C	K85EE (500 mg)	Ácido linoleico (100 mg)	Tween 80 (200 mg)
D	K85EE (400 mg)	K85FA (100mg)	Tween 20 (300 mg)
E	K85EE (400 mg)	--	Tween 80 (100 mg)

[134] Procedimiento General de Lipólisis

[135] Se usó el modelo de lipólisis dinámica *in vivo* desarrollado por Zangenberg et al. (Zangenberg, N.H. et al., *Eur. J. Pharm. Sci.* 14, 237-244, 2001; Zangenberg, N.H., et al.,

Eur. J. Pharm. Sci. 14,115-122, 2001) con ligeras modificaciones. La lipólisis se condujo en un recipiente de vidrio con chaleco de 600 ml con termostato en la presencia de extracto biliar porcino, con adición continua de cloruro de calcio. La fuente de lipasa fue de pancreatina porcina y se siguió la hidrólisis por titulación con solución de hidróxido de sodio (0.1 N) usando un termostato a pH (pH 6.5). La composición inicial del medio de lipólisis se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Composición inicial de	Concentración inicial
Lipasa pancreática, Páncreas de porcino	800 USP unidades/ml
Sales biliares, extracto Biliar de Porcino	5 mM
Fosfolípidos, LIPOID S PC de LIPOID AG	1.25 mM
Maleato de trizma	2 mM
Na ⁺	150 mM
K85-EE	5.58 mg/ml

10

[136] El volumen final en todos los experimentos fue 300 ml y la velocidad de dispersión de calcio durante el experimento fue 0.045 mmol/min (0.09 ml/min). En todos los experimentos, la cantidad de K85-EE agregado corresponde a 5.58 mg/ml.

15

[137] Para determinar el curso de lipólisis K85-EE por HPLC, se retiraron muestras crudas y se acidificaron con ácido clorhídrico diluido. Las concentraciones de EPA-EE,

DHA-EE, EPA-FA y DHA-FA se determinaron por HPLC por triplicado. Los experimentos se realizaron con series Technologies 1200 LC Agilent a una temperatura de columna de 30°C, fase móvil (A) agua (ácido acético al 0.1%) y (B) MeCN (ácido acético al 0.1%), con gradiente: 0 a 8 minutos, de 70% B hasta 100% B; 8 a 15 minutos, 100% B; 16 a 16 minutos; de 100% B hasta 70% B, 16 a 20 minutos: 70% B. La velocidad de flujo fue 0.5 ml/min, UV @ 210 nM, volumen de inyección: 5 µl y tiempo de corrida: 20 minutos.

[138] Se monitorearon las concentraciones de éster etílico EPA (EPA-EE), éster etílico DHA (DHA-EE), ácido libre EPA (EPA-FA) y ácido libre DHA (DHA-FA) durante un tiempo y la velocidad de lipólisis calculada como se muestra en la abla 11 por comparación con Omacor®.

Tabla 11: Lipólisis de éster etílico EPA y DHA en comparación a Omacor®.

	Lipólisis EPA-EE (µg/ml/min)	Lipólisis DHA-EE (µg/ml/min)	% de lipólisis K85EE a t=233 min
Omacor	1.5	2.3	17
A	2.8	4.5	41
B	2.9	3.9	35
C	3.7	5.0	47
D	3.5	5.0	55
E	3.8	4.3	45

[139] Las figuras 1, 4, 7, 10, 3 y 16 ilustran gráficamente la desaparición de EPA-EE y DHA-EE y la

aparición de EPA-FA y DHA-FA durante la lipólisis de cada muestra respectiva examinada. Se incluyen en las gráficas puntos de muestra de 2 minutos a 233 minutos. Además, se han incluido líneas de regresión lineal.

5 [140] Las figuras 2, 5, 8, 11, 14 y 17 proporcionan el porcentaje recuperado de EPA + DHA a diferentes puntos de tiempo para cada muestra respectiva examinada. Los datos se proporcionan como la suma de EPA-EE, DHA-EE, EPA-FA, y DHA-FA, y se proporcionan como un porcentaje de la cantidad teórica 5580
10 µg/ml.

[141] Las figuras 3, 6, 9, 12, 15 y 18 ilustran gráficamente el porcentaje de lipólisis a diferentes puntos de tiempo para EPA-EE, DHA-EE y K85EE total. Los valores se calculan en relación a la cantidad total de EPA-EE y DHA-EE
15 determinada por HPLC después de la lipólisis por 2 minutos.

Ejemplo 3: Emulsiones en agua pura

[142] Se mezclaron el contenido de aceite en una capsula OMACOR®, que comprende éster etílico EPA (465 mg), éster etílico DHA (375 mg) y alfa-tocoferol (4 mg) en un vial
20 de escintilación con varios tensoactivos como se muestra posteriormente en la Tabla 12. Se agregó agua (10 ml) a 37 grados centígrados y la mezcla se agitó por 15 segundos usando un mezclador Vortex. La mezcla se observó después de 1 minuto y después de 5 minutos. El registro visual para
25 homogeneidad de emulsión se registró como sigue: Sin emulsión

registro 0, emulsión pero no emulsión homogénea = registro 1,
emulsión homogénea = registro 2.

[143] La mezcla después del mezclado también se laminó en un mezclador para laminado por 5 minutos. El registro visual para esta prueba de laminado fue la misma como la anterior.

[144] Tabl a 12. Emulsión	Tensoactivo(s)	Cantidad de tensoactivo (mg)	Registro después de Vortex por 1 minuto	Registro después de Vortex por 5 minutos	Registro del Mezclador de laminado
1	Ninguno	0	0	0	0
2	Brij® 30	100	2	2	2
3	Brij® 35	100	2	1	2
4	Brij® 52	100	2	2	2
5	Brij® 58	100	2	1	2
6	Brij® 72	100	2	1	2
7	Brij® 78	100	2	1	2
8	Brij® 92V	100	2	2	2
9	Brij® 93	100	2	2	2
10	Brij® 96V	100	2	2	2
11	Brij® 97	100	2	2	2
12	Brij® 98	100	2	1	2
13	Brij® 700	100	1	1	2
14	Brij® S-10	100	1	1	2
15	Pluronic® L-31	100	1	1	2
16	Pluronic® L-35	100	1	1	2
17	Pluronic® L-81	100	2	2	2
18	Pluronic® L-64	100	2	2	2
19	Pluronic® L-121	100	2	2	2
20	Pluronic® P-123	100	1	1	2
21	Pluronic® F-68	100	0	0	1
22	Pluronic® F-108	100	0	0	1
23	Span® 20	100	2	2	2
24	Span® 60	100	0	0	1
25	Span® 65	100	0	0	0
26	Span® 80	100	1	1	2
27	Span® 85	100	0	0	1
28	Tween® 20	100	2	1	2
29	Tween® 40	100	2	1	2
30	Tween® 60	100	2	1	2
31	Tween® 80	100	2	1	2
32	Ácido algínico	100	1	0	1
33	Sal de sodio de ácido algínico	100	2	1	1
34	Macrogolglicerol- hidroxiestearas 40	100	2	2	2
35	Lauril sulfato de sodio	100	1	1	2

36	Etanolamina de 1,2-Dipalmitoil-sn-glicerol	100	0	0	0
37	1-Hexadecanol	100	1	0	0
38	1,2-Dipalmitoil-sn	100	2	1	1
39	Macrogl 400	100	0	0	1
40	Sal de sodio de ácido mirístico	100	1	1	1
41	Brij® 52/Macroglglicerol-hidroxistearas 40	30/20	2	2	2
42	Brij®62/Pluronic®L 64	30/50	2	2	2
43	Span® 20/Pluronic® L64	40/90	2	2	2
44	Macrogl 400/Macrogl-glicerol-hidroxiestearas 40	120/60	2	2	2
45	Tween®20/Span® 20	60/60	2	2	2
46	Tween®20/Span® 20/Macrogl 400	90/90/60	2	2	2
47	Span®20/Tween® 20/Brij®97	70/100/40	2	2	2
48	Sal de sodio de ácido alginico/Span®60	110/60	2	2	2
49	Pluronic®F-68/Pluronic® L64/Span®60	20/180/20	2	2	2

[145] Ejemplo 4: Emulsiones en Jugo Gástrico Artificial

[146]_ Se mezclaron el contenido en una cápsula OMACOR®, que comprende éster etílico EPA (465 mg), éster etílico DHA (375 mg) y alfa-tocoferol (4 mg) en un vial de scintilación con varios tensoactivos como se muestra posteriormente en la Tabla 13. El establecimiento experimental en los ejemplos posteriores es el mismo como se describió previamente excepto que se usó jugo gástrico

artificial sin pepsina (European Pharmacopeia 6.0, página 274) en lugar de agua.

Tabla 13. Emulsiones en jugo gástrico	Tensoactivo(s)	Cantidad de tensoactivo (mg)	Registro después de Vortex por 1 minuto	Registro después de Vortex por 5 minutos	Registro del mezclador de laminado
50	Ninguno	0	0	0	0
51	Brij®52	100	2	1	2
52	Brij®96V	100	2	1	2
53	Pluronic®L64	100	2	2	2
54	Tween®40	100	2	2	2
55	Macrogolglicerol - Hidroxiesteraras 40	100	2	2	2

[147] Ejemplo 5: Emulsiones en Fluido Intestinal Simulado

5 [148]_ Se mezclaron el contenido en una cápsula OMACOR®, que comprende éster etílico EPA (465 mg), éster etílico DHA (375 mg) y alfa-tocoferol (4 mg) en un vial de escintilación con varios tensoactivos como se muestra posteriormente en la Tabla 14. El establecimiento
10 experimental en los ejemplos posteriores es el mismo como se escribió previamente excepto que se usó fluido intestinal simulado pH 6.8, sin polvo pancreático (European Pharmacopeia 6.0, página 274) en lugar de agua.

Tabla 14. Emulsiones en fluido	Tensoactivo(s)	Cantidad de tensoactivo (mg)	Registro después de Vortex por 1 minuto	Registro después de Vortex por 5 minutos	Registro del mezclador de laminado
56	Ninguno	0	0	0	0
57	Brij®52	100	2	2	2

58	Brij®96V	100	2	2	2
59	Pluronic®L64	100	2	2	2
60	Tween®40	100	2	2	2
61	Macrogolglicerol - Hidroxiesteraras 40	100	2	2	2

[149] Ejemplo 6: Examen en Microscopio de Emulsiones

[150]_ Las emulsiones del Ejemplo 52 (jugo gástrico)
5 e Ejemplo 58 (fluido intestinal) se examinaron bajo el
microscopio después de 24 horas de laminado. Ambas emulsiones
se encontraron ser suspensiones de aceite en agua sin
tendencia a agregación.

[151] Ejemplo 7: Formulaciones Farmacéuticas

10 [152]_ Los siguientes ejemplos en la Tabla 15
ilustran las formulaciones farmacéuticas que se pueden
preparar

Tabla 15: Formulaciones Farmacéuticas

No. de ejemplo	K85EE o Mezcla de aceite AGP103ON	Tensoactivo o Sistema de Tensoactivo
64	X	Tween® 20
65	X	Tween® 40
66	X	Tween® 80
67	X	Tween®20 +Tween® 40
68	X	Tween®+Cremphor®
69	X	Tween®+Solutol HS 15

[153] En una modalidad, el tensioactivo o combinación de tensioactivo se elige de tensioactivos Tween®; Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 65, Tween® 80 y Tween® 85.

[154] En otra modalidad, el tensioactivo se elige de una combinación de un tensioactivo Tween® y un tensioactivo elegido de Cremphor®, por ejemplo Tween® 20 y Cremphor EL. Sin embargo, en una modalidad adicional, un tensioactivo Tween® 20 y Solutol HS 15 se pueden usar juntos así como también Tween® 20 y Tween® 40.

[155] Mezclas de aceite de ácido graso de preconcentrados farmacéuticos, en donde la mezcla de aceite de ácido graso es una composición aceitosa de K85EE o AGP-103 están representadas en la Tabla 16.

Tabla 16. Mezcla de aceite de ácido graso para preconcentrados farmacéuticos

Mezcla de aceite de ácido graso: 1000 mg de mezcla de aceite de ácido graso K85EE	Valor Mínimo	Valor Máximo
EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
EPAEE	430 mg/g	495 mg/g
DHAEE	347 mg/g	403 mg/g
omega-3 EE Total	>90% (p/p)	

EE = éster etílico

[156] Ejemplo 8: Emulsiones Adicionales en Jugo GástricoArtificial y Fluido Intestinal Simulado

[157]_ Se prepararon los preconcentrados 1-23 con éster etílico EPA/DHA (100 mg de K85EE) y varios tensoactivos y mezclas de tensoactivos como se muestra en la Tabla 17 posterior. Se prepararon las emulsiones en tanto jugo gástrico como fluido intestinal simulado como se describe en los Ejemplos 4 y 5. Los resultados son los mismos para emulsiones en jugo gástrico artificial como en fluido intestinal simulado, y aparecen en la Tabla 17.

Tabla 17. Emulsiones en	Tensoactivo(s)	Cantidad de tensoactivo (mg)	Registro después de Vórtex por 1 minuto	Registro después de Vórtex por 5 minutos	Registro del Mezclador de laminado
1	Cremophor® EL	20	2	1	2
2	Cremophor® EL	80	2	1	2
3	Cremophor® EL	100	2	1	2
4	Cremophor® EL	150	2	2	2
5	Cremophor® EL	200	2	2	2
6	Cremophor® EL	250	2	2	2
7	Cremophor® EL	300	2	2	2
8	Cremophor® EL	400	2	2	2
9	Cremophor® EL	500	2	2	2
10	Cremophor® EL	600	2	2	2
11	Cremophor® EL	700	2	2	2
12	Cremophor® EL	800	2	2	2
13	Cremophor® EL	900	2	2	2
14	Cremophor® EL	1000	2	2	2
15	Cremophor® EL	1200	2	2	2
16	Cremophor® EL Tween® 60	150 100	2	2	1
17	Cremophor® EL Brij® 30 Span® 85	40 20 20	2	2	2
18	Cremophor® EL	5	2	1	2

19	Cremophor® EL Tween® 80	60 70	2	1	2
20	Macrogolglyceroli Hidroxiestearas 40	60	2	1	2
21	Macrogolglyceroli Hidroxiestearas 40 Span® 20 Polisorbato 20	90 30 50	2	1	2
22	Macrogolglycerol Hidroxiestearas 40 Brij® 93 Polisorbato 20	60 30 60	2	1	2
23	Cremophor® EL Pluronic® F68 Brij® 92V Polisorbato 20	60 30 30 20	2	2	2

[158] Las emulsiones 4-15 preparadas tanto en jugos gástricos artificiales como en fluido intestinal simulado fueron homogéneas (lechosas) por varias horas estando en reposo. Las emulsiones 1-3 separadas algún tiempo después de la preparación (es decir, después de varias horas de reposo). El microscopio de las Emulsiones 1-15 mostró que el tamaño de partícula promedio fue menos que 100 micrones. El tratamiento de homogenización (UltraRurrax (IKA)) de la Emulsión 4 por 20 segundos resultó en un incremento sustancial de formación de partículas pequeñas (< 10 micrones).

[159] En base a los preconcentrados preparados, un tensoactivo no iónico 0.5% (por ejemplo, Cremophor®) puede emulsificar éster etílico EPA/DHA tanto en jugo gástrico artificial como fluido intestinal simulado. Además, que incluye más de un tensoactivo que aparece para estabilizar la

emulsión. Además, el tamaño de partícula puede variar dependiendo del método de emulsificación.

5

REIVINDICACIONES

1. Un preconcentrado farmacéutico que comprende:
una mezcla de aceite de ácido graso que comprende
al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido
10 docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de
ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida
de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo.

2. Composición de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizada porque al menos 75% de EPA y
DHA de la mezcla de aceite de ácido graso, al menos 95% es
EPA.

3. Composición de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizada porque al menos 75% de EPA y
20 DHA de la mezcla de aceite de ácido graso, al menos 95% es
DHA.

4. Preconcentrado de conformidad con la
reivindicación 1, en donde la mezcla de aceite de ácido graso
comprende al menos 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de
25 la mezcla de aceite de ácido graso.

5. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 4, en donde al menos uno de los ácidos grasos omega-3 tiene una configuración cis.

6. Preconcentrado de conformidad con la
5 reivindicación 1, en donde la mezcla de aceite de ácido graso además comprende al menos otro ácido graso distinto de EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

7. Preconcentrado de conformidad con la
10 reivindicación 6, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido estearidónico (STA), y mezclas de los mismos.

8. Preconcentrado de conformidad con la
15 reivindicación 6, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido araquidónico (AA), ácido osbond, y mezclas de los mismos.

9. Preconcentrado de conformidad con la
20 reivindicación 1, en donde la mezcla de aceite de ácido graso se deriva de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas, aceite a base de plantas, y aceite microbiano.

10. Preconcentrado de conformidad con la
25 reivindicación 9, en donde el aceite marino es un aceite de

141
pescado purificado.

11. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde
5 aproximadamente 1:10 hasta 10:1, desde aproximadamente 1:8 hasta 8:1, desde aproximadamente 1:6 hasta 6:1, desde aproximadamente 1:5 hasta 5:1, desde aproximadamente 1:4 hasta 4:1, desde aproximadamente 1:3 hasta 3:1, desde aproximadamente 1.2 hasta 2:1, desde aproximadamente 1.1
10 hasta 2.1, o desde aproximadamente 1.2 hasta 1.3.

12. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 11, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:2 hasta 2:1.

13. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 12, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1.2 hasta 1.3.

14. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el EPA o el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso, o el EPA y el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso está en una forma de un derivado de ácido graso alfa-sustituido.

15. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos un tensoactivo es elegido

de tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y mezclas de los mismos.

16. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 15, en donde los tensoactivos aniónicos son
5 elegidos de sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico, sales de alquil sulfato, éteres de sulfato, sales de alquilbencen sulfonatos, y mezclas de los mismos.

17. Preconcentrado de conformidad con la
10 reivindicación 15, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles, gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril
15 monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros, polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil
20 polioxil hidrogenados, diacetatos de propilenglicol, lauratos de propilenglicol, monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos.

18. Preconcentrado de conformidad con la
25 reivindicación 15, en donde los tensoactivos no iónicos son

elegidos de copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofóbico central de polioxipropilen(poli(propilen óxido)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(etilen óxido)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

19. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 18, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

20. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 15, en donde los tensoactivos catiónicos son elegidos de compuestos de amonio cuaternarios, cloruros de cetilpiridinio, cloruros de bencetonio, bromuros de cetiltrimetilamonio, y mezclas de los mismos.

21. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 15, en donde los tensoactivos zwitteriónicos son elegidos de dodecil betáinas, coco anfoglucosaminatos, cocoamidopropil betáinas, y mezclas de los mismos.

22. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos un tensoactivo es un fosfolípido, derivado del mismo, análogo del mismo, o cualquier mezcla del mismo.

23. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 22, en donde el fosfolípido, derivado del

mismo, o análogo del mismo es elegido de fosfolípidos naturales, sintéticos, semisintéticos, y mezclas de los mismos.

24. Preconcentrado de conformidad con la
5 reivindicación 23, en donde el fosfolípido o derivado o análogo del mismo es elegido de fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, y mezclas de los mismos.

10 25. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos un tensoactivo comprende desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 40%, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 30%, o desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 25% en peso con
15 relación al peso total del preconcentrado.

26. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 25, en donde al menos un tensoactivo comprende aproximadamente 20% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

20 27. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, además que comprende al menos un co-tensoactivo.

28. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, en donde al menos un co-tensoactivo es
25 elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres,

derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los mismos.

29. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, en donde al menos un co-tensioactivo
5 comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

30. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la relación de la mezcla de aceite de ácido graso:tensioactivo total varía desde aproximadamente
10 1:1 hasta aproximadamente 200:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 100:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 50:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, desde aproximadamente 1:1 hasta 6:1
15 desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1.

31. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el preconcentrado además comprende
20 al menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

32. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 31, en donde al menos un solvente farmacéuticamente aceptable es elegido de alcoholes inferiores y polioles.

25 33. Preconcentrado de conformidad con la

reivindicación 1, en donde además comprende al menos un antioxidante.

34. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mezcla de aceite de ácido graso
5 está presente en una cantidad farmacéuticamente efectiva.

35. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el preconcentrado está en la forma de una cápsula de gelatina.

36. Preconcentrado de conformidad con la
10 reivindicación 35, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.300 g.

37. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 36, en donde el contenido de relleno de la
15 cápsula varía desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 1.200 g.

38. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 37, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.800 g hasta
20 aproximadamente 1.000 g.

39. Un preconcentrado farmacéutico que comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso
25 de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA

están en la forma de éster etílico; y

al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

40. Un preconcentrado farmacéutico que comprende:

5 una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en la forma de éster etílico;

10 al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; y

al menos un co-tensoactivo que comprende etanol.

41. Un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o sistema de suministro de fármaco auto-emulsificado (SEDDS) que comprende un preconcentrado farmacéutico que comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y

al menos un tensoactivo;

20 en donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa.

42. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

5 43. Sistema de conformidad con la reivindicación 42, en donde al menos uno de los ácidos grasos omega-3 tiene una configuración cis.

 44. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde la mezcla de aceite de ácido graso además
10 comprende al menos otro ácido graso distinto de EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

 45. Sistema de conformidad con la reivindicación 44, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido
15 docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido estearidónico (STA), y mezclas de los mismos.

 46. Sistema de conformidad con la reivindicación 44, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido
20 linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido araquidónico (AA), ácido osbond, y mezclas de los mismos.

 47. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde la mezcla de aceite de ácido graso se deriva de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas,
25 aceite a base de plantas, y aceite microbiano.

48. Sistema de conformidad con la reivindicación 47, en donde el aceite marino es un aceite de pescado purificado.

49. Sistema de conformidad con la reivindicación 5 41, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:10 hasta 10:1, desde aproximadamente 1:8 hasta 8:1, desde aproximadamente 1:6 hasta 6:1, desde aproximadamente 1:5 hasta 5:1, desde aproximadamente 1:4 hasta 4:1, desde 10 aproximadamente 1:3 hasta 3:1, desde aproximadamente 1.2 a 2:1, desde aproximadamente 1.1 hasta 2.1, o desde aproximadamente 1.2 hasta 1.3.

50. Sistema de conformidad con la reivindicación 49, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de 15 aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:2 hasta 2:1.

51. Sistema de conformidad con la reivindicación 50, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1.2 hasta 20 1.3.

52. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde el EPA o el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso, y el EPA y el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso está en una forma de un derivado de ácido graso alfa- 25 sustituido.

53. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde al menos un tensoactivo es elegido de tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y mezclas de los mismos.

5 54. Sistema de conformidad con la reivindicación 53, en donde los tensoactivos aniónicos son elegidos de sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico, sales de alquil sulfato, éteres de sulfato, sales de alquilbencen sulfonatos, y mezclas de los mismos.

10 55. Sistema de conformidad con la reivindicación 53, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles, gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril
15 monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros,
20 polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, diacetatos de propilenglicol, lauratos de propilenglicol, monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos.

25 56. Sistema de conformidad con la reivindicación

53, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofóbico central de polioxipropilen(poli(propilen óxido)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de
5 polietilen(poli(etilen óxido)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

57. Sistema de conformidad con la reivindicación 56, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de
10 polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

58. Sistema de conformidad con la reivindicación 53, en donde los tensoactivos catiónicos son elegidos de compuestos de amonio cuaternarios, cloruros de
15 cetilpiridinio, cloruros de bencetonio, bromuros de cetiltrimetilamonio, y mezclas de los mismos.

59. Sistema de conformidad con la reivindicación 53, en donde los tensoactivos zwitteriónicos son elegidos de dodecil betaínas, coco anfoglucínatos, cocoamidopropil
20 betaínas, y mezclas de los mismos.

60. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde al menos un tensoactivo es un fosfolípido, derivado del mismo, análogo del mismo, o cualquier mezcla del mismo.

25 61. Sistema de conformidad con la reivindicación

60, en donde el fosfolípido, derivado del mismo, o análogo del mismo es elegido de fosfolípidos naturales, sintéticos, semisintéticos, y mezclas de los mismos.

62. Sistema de conformidad con la reivindicación
5 61, en donde el fosfolípido o derivado o análogo del mismo es elegido de fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, y mezclas de los mismos.

63. Sistema de conformidad con la reivindicación
10 41, en donde al menos un tensoactivo comprende desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 40%, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 30%, o desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 25% en peso con relación al peso total del sistema.

15 64. Sistema de conformidad con la reivindicación 63, en donde al menos un tensoactivo comprende aproximadamente 20% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

65. Sistema de conformidad con la reivindicación
20 41, en donde el preconcentrado además comprende al menos un co-tensoactivo.

66. Sistema de conformidad con la reivindicación
65, en donde al menos un co-tensoactivo es elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de
25 pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los

misimos.

67. Sistema de conformidad con la reivindicación 65, en donde al menos un co-tensoactivo comprende desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% en peso con
5 relación al peso total del preconcentrado.

68. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde la relación de la mezcla de aceite de ácido graso:tensoactivo total varía desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 200:1, desde aproximadamente 1:1 hasta
10 aproximadamente 100:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 50:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 8:1, desde aproximadamente 1:1 hasta 6:1 desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 5:1, desde
15 aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, o desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 3:1.

69. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde el preconcentrado además comprende al menos un solvente farmacéuticamente aceptable.

20 70. Sistema de conformidad con la reivindicación 69, en donde al menos un solvente farmacéuticamente aceptable es elegido de alcoholes inferiores y polioles.

71. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde el preconcentrado además comprende al menos un
25 antioxidante.

72. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde la mezcla de aceite de ácido graso está presente en una cantidad farmacéuticamente efectiva.

73. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde el sistema está en la forma de una cápsula de gelatina.

74. Sistema de conformidad con la reivindicación 73, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.300 g.

75. Sistema de conformidad con la reivindicación 74, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 1.200 g.

76. Sistema de conformidad con la reivindicación 75, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.800 g hasta aproximadamente 1.000 g.

77. Sistema de conformidad con la reivindicación 41, en donde el tamaño de partícula de la emulsión varía desde aproximadamente 150 nm hasta aproximadamente 350 nm.

78. Un método para tratar al menos un problema de salud en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto un preconcentrado farmacéutico que comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de

ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y

al menos un tensoactivo;

5 en donde al menos un problema de salud es elegido de niveles lipídicos irregulares en plasma, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardiaca, e infarto post-miocardial.

79. Método de conformidad con la reivindicación
10 78, en donde al menos un problema de salud es elegido de dislipidemia combinada, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, insuficiencia cardiaca, e infarto post-miocardial.

80. Método de conformidad con la reivindicación
15 79, en donde al menos un problema de salud es elegido de niveles elevados de triglicéridos, niveles de colesterol no HDL, niveles de colesterol LDL y/o niveles de colesterol VLDL.

81. Método de conformidad con la reivindicación
20 78, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 90% de ácidos grasos omega-3, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

82. Método de conformidad con la reivindicación
25 81, en donde al menos uno de los ácidos grasos omega-3 tiene una configuración cis.

83. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde la mezcla de aceite de ácido graso además comprende al menos otro ácido graso distinto de EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido.

5 84. Método de conformidad con la reivindicación 83, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido estearidónico (STA), y mezclas
10 de los mismos.

85. Método de conformidad con la reivindicación 83, en donde al menos otro ácido graso es elegido de ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido araquidónico (AA), ácido osbond, y mezclas de los mismos.

15 86. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde la mezcla de aceite de ácido graso es derivado de al menos un aceite elegido de aceite marino, aceite de algas, aceite a base de plantas, y aceite microbiano.

20 87. Método de conformidad con la reivindicación 86, en donde el aceite marino es un aceite de pescado purificado.

88. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:10 hasta
25 10:1, desde aproximadamente 1:8 hasta 8:1, desde

aproximadamente 1:6 hasta 6:1, desde aproximadamente 1:5 hasta 5:1, desde aproximadamente 1:4 hasta 4:1, desde aproximadamente 1:3 hasta 3:1, desde aproximadamente 1.2 hasta 2:1, desde aproximadamente 1.1 hasta 2.1, o desde
5 aproximadamente 1.2 hasta 1.3.

89. Método de conformidad con la reivindicación 88, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1:2 hasta 2:1.

10 90. Método de conformidad con la reivindicación 89, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde aproximadamente 1.2 hasta 1.3.

15 91. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde el EPA o el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso, o el EPA y el DHA de la mezcla de aceite de ácido graso está en una forma de un derivado de ácido graso alfa-sustituido.

20 92. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde al menos un tensoactivo es elegido de tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y mezclas de los mismos.

25 93. Método de conformidad con la reivindicación 92, en donde los tensoactivos aniónicos son elegidos de sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico,

sales de alquil sulfato, éteres de sulfato, sales de alquilbencen sulfonatos, y mezclas de los mismos.

94. Método de conformidad con la reivindicación 92, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de
5 monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles, gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15
10 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros, polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, diacetatos de
15 propilenglicol, lauratos de propilenglicol, monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos.

95. Método de conformidad con la reivindicación 92, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de
20 copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofóbico central de polioxipropilen(poli(propilen óxido)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(etilen óxido)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de
25 ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

96. Método de conformidad con la reivindicación 95, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

5 97. Método de conformidad con la reivindicación 92, en donde los tensoactivos catiónicos son elegidos de compuestos de amonio cuaternarios, cloruros de cetilpiridinio, cloruros de bencetonio, bromuros de cetiltrimetilamonio, y mezclas de los mismos.

10 98. Método de conformidad con la reivindicación 92, en donde los tensoactivos zwitteriónicos son elegidos de dodecil betaínas, coco a anfoglucínatos, cocamidopropil betaínas, y mezclas de los mismos.

15 99. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde al menos un tensoactivo es un fosfolípido, derivado del mismo, análogo del mismo, o cualquier mezcla del mismo.

20 100. Método de conformidad con la reivindicación 99, en donde el fosfolípido, derivado del mismo, o análogo del mismo es elegido de fosfolípidos naturales, sintéticos, semisintéticos, y mezclas de los mismos.

25 101. Método de conformidad con la reivindicación 100, en donde el fosfolípido o derivado o análogo del mismo es elegido de fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, fosfatidilserinas,

fosfatidilinositoles, y mezclas de los mismos.

102. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde el preconcentrado además comprende al menos un co-tensoactivo.

5 103. Método de conformidad con la reivindicación 102, en donde al menos un co-tensoactivo es elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los mismos.

10 104. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde el preconcentrado además comprende al menos un antioxidante.

15 105. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde el preconcentrado está en la forma de una cápsula de gelatina.

106. Método de conformidad con la reivindicación 105, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.300 g.

20 107. Método de conformidad con la reivindicación 106, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 1.200 g.

108. Método de conformidad con la reivindicación 107, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.800 g hasta aproximadamente 1.000 g.

25 109. Método de conformidad con la reivindicación

78, en donde el preconcentrado es administrado una vez, dos veces, o tres veces por día.

110. Método de conformidad con la reivindicación 78, en donde el preconcentrado forma un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o sistema de suministro de fármaco auto-emulsificado (SEDDS) en una solución acuosa.

111. Un preconcentrado de suplemento alimenticio o preconcentrado de suplemento nutricional que comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo.

112. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 35% hasta aproximadamente 75% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 65% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de

aceite de ácido graso, desde aproximadamente 40% hasta
aproximadamente 60% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de
aceite de ácido graso, desde aproximadamente 40% hasta
aproximadamente 55% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de
5 aceite de ácido graso, o desde aproximadamente 50% hasta
aproximadamente 55% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de
aceite de ácido graso.

113. Preconcentrado de conformidad con la
reivindicación 111, en donde la mezcla de aceite de ácido
10 graso se deriva de al menos un aceite elegido de aceite
marino, aceite de algas, aceite a base de plantas, y aceite
microbiano.

114. Preconcentrado de conformidad con la
reivindicación 113, en donde el aceite marino es un aceite de
15 pescado purificado.

115. Preconcentrado de conformidad con la
reivindicación 111, en donde la relación en peso de EPA:DHA
de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde
aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 10:1, desde
20 aproximadamente 1:8 hasta aproximadamente 8:1, desde
aproximadamente 1:6 hasta aproximadamente 6:1, desde
aproximadamente 1:5 hasta aproximadamente 5:1, desde
aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 4:1, desde
aproximadamente 1:3 hasta aproximadamente 3:1, desde
25 aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 2:1, desde

aproximadamente 1.1 hasta aproximadamente 2.1, o desde aproximadamente 1.2 hasta aproximadamente 1.3.

116. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, en donde al menos un tensoactivo es
5 elegido de tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y mezclas de los mismos.

117. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 116, en donde los tensoactivos aniónicos son elegidos de sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido
10 perfluorosulfónico, sales de alquil sulfato, éteres de sulfato, sales de alquilbencen sulfonatos, y mezclas de los mismos.

118. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 116, en donde los tensoactivos no iónicos son
15 elegidos de monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles, gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril monoestearatos, macrogol cetoestearil éteres, macrogol
20 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros, polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, diacetatos de
25 propilenglicol, lauratos de propilenglicol,

monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos.

119. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 116, en donde los tensoactivos no iónicos son
5 elegidos de copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofóbico central de polioxipropilen(poli(propilen óxido)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(etilen óxido)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de
10 ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

120. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 119, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

15 121. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 116, en donde los tensoactivos catiónicos son elegidos de compuestos de amonio cuaternarios, cloruros de cetilpiridinio, cloruros de bencetonio, bromuros de cetiltrimetilamonio, y mezclas de los mismos.

20 122. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 116, en donde los tensoactivos zwitteriónicos son elegidos de dodecil betaínas, coco a anfoglucinos, cocamidopropil betaínas, y mezclas de los mismos.

25 123. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, en donde al menos un tensoactivo es un

fosfolípido, derivado del mismo, análogo del mismo, o cualquier mezcla del mismo.

124. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 123, en donde el fosfolípido, derivado del mismo, o análogo del mismo es elegido de fosfolípidos naturales, sintéticos, semisintéticos, y mezclas de los mismos.

125. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 124, en donde el fosfolípido o derivado o análogo del mismo es elegido de fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, y mezclas de los mismos.

126. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, que además comprende al menos un co-tensoactivo.

127. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 126, en donde al menos un co-tensoactivo es elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los mismos.

128. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, que además comprende al menos un antioxidante.

129. Preconcentrado de conformidad con la

reivindicación 111, en donde el preconcentrado está en la forma de una cápsula de gelatina.

130. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 129, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.400 g hasta aproximadamente 1.300 g.

131. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 130, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.600 g hasta aproximadamente 1.200 g.

132. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 131, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde aproximadamente 0.800 g hasta aproximadamente 1.000 g.

133. Preconcentrado de conformidad con la reivindicación 111, en donde el preconcentrado forma un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o sistema de suministro de fármaco auto-emulsificado (SEDDS) en una solución acuosa.

134. Un método para intensificar al menos un parámetro elegido de hidrólisis, solubilidad, biodisponibilidad, absorción, y combinaciones de los mismos de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) que comprende combinar:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende EPA y DHA en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y

al menos un tensoactivo;

5

en donde la mezcla de aceite de ácido graso y al menos un tensoactivo forman un preconcentrado.

135. Método de conformidad con la reivindicación 134, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

136. Método de conformidad con la reivindicación 134, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso.

137. Sistema de conformidad con la reivindicación 134, en donde al menos un tensoactivo es elegido de tensoactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos, zwitteriónicos, y mezclas de los mismos.

138. Sistema de conformidad con la reivindicación 137, en donde los tensoactivos aniónicos son elegidos de sales de ácidos perfluorocarboxílicos y ácido perfluorosulfónico, sales de alquil sulfato, éteres de

sulfato, sales de alquilbencen sulfonatos, y mezclas de los mismos.

139. Sistema de conformidad con la reivindicación 137, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de
5 monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles, gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15
10 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros, polioxámero 188, polioxámero 407, aceite de ricino polioxil, aceites de ricino polioxil hidrogenados, diacetatos de
15 propilenglicol, lauratos de propilenglicol, monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos.

140. Sistema de conformidad con la reivindicación 137, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de
20 copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofóbico central de polioxipropilen(poli(propilen óxido)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(etilen óxido)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de
25 ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

141. Sistema de conformidad con la reivindicación 140, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

5 142. Sistema de conformidad con la reivindicación 137, en donde los tensoactivos catiónicos son elegidos de compuestos de amonio cuaternarios, cloruros de cetilpiridinio, cloruros de bencetonio, bromuros de cetiltrimetilamonio, y mezclas de los mismos.

10 143. Sistema de conformidad con la reivindicación 137, en donde los tensoactivos zwitteriónicos son elegidos de dodecil betainas, coco a anfoglucosaminatos, cocamidopropil betainas, y mezclas de los mismos.

15 144. Sistema de conformidad con la reivindicación 134, en donde al menos un tensoactivo es un fosfolípido, derivado del mismo, análogo del mismo, o cualquier mezcla del mismo.

20 145. Sistema de conformidad con la reivindicación 144, en donde el fosfolípido, derivado del mismo, o análogo del mismo es elegido de fosfolípidos naturales, sintéticos, semisintéticos, y mezclas de los mismos.

25 146. Sistema de conformidad con la reivindicación 145, en donde el fosfolípido o derivado o análogo del mismo es elegido de fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicérolas, fosfatidilserinas,

fosfatidilinositoles, y mezclas de los mismos.

147. Sistema de conformidad con la reivindicación 134, en donde el preconcentrado además comprende al menos un co-tensoactivo.

5 148. Sistema de conformidad con la reivindicación 147, en donde al menos un co-tensoactivo es elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los mismos.

10 149. Sistema de conformidad con la reivindicación 135, en donde el preconcentrado comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) en peso
15 de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y
al menos un tensioactivo elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

20 150. Sistema de conformidad con la reivindicación 135, en donde el preconcentrado comprende:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) en peso
25 de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA

están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido;

al menos un tensoactivo elegido de polisorbato 20 polisorbato 80, y mezclas de los mismos; y

al menos un co-tensoactivo que comprende etanol.

5 151. Método de conformidad con la reivindicación 134, en donde el preconcentrado forma un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o sistema de suministro de
10 fármaco auto-emulsificado (SEDDS) en una solución acuosa.

152. Método de conformidad con la reivindicación 151, en donde el sistema comprende una emulsión con un tamaño de partícula que varía desde aproximadamente 150 nm hasta aproximadamente 350 nm.

15 153. Un preconcentrado farmacéutico que comprende una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster
20 etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo para el tratamiento de al menos un problema de salud elegido de niveles lipídicos irregulares en plasma, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia
25 cardíaca, e infarto post-miocardial.

154. Un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), sistema de suministro de fármaco auto-microemulsificado (SMEDDS), o sistema de suministro de fármaco auto-emulsificado (SEDDS) que comprende un
5 preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos 75% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido; y
10 al menos un tensoactivo; en donde el preconcentrado forma una emulsión en una solución acuosa para el tratamiento de al menos un problema de salud elegido de niveles lipídicos irregulares en plasma, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo
15 neuronal, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un
preconcentrado que comprende una mezcla de aceite de ácido
graso que contiene EPA y DHA, preferiblemente en la forma de
éster etílico o triglicérido, y al menos un tensoactivo. Los
10 preconcentrados son capaces de formar un sistema de
suministro de fármaco auto-nanoemulsificado, un sistema de
suministro de fármaco auto-microemulsificado o un sistema de
suministro de fármaco auto-emulsificado (SNEDDS, SMEDDS o
SEDDS) en una solución acuosa. La solicitud también se dirige
15 a un preconcentrado de suplemento alimenticio.

FIG. 1

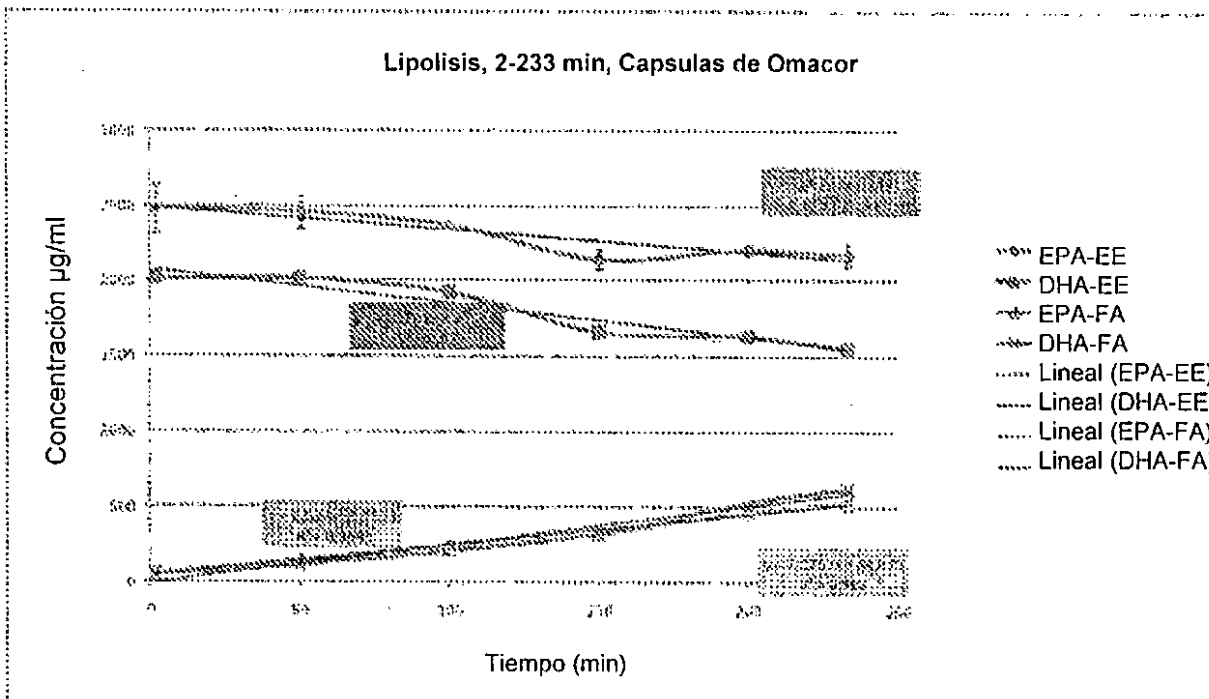


FIG. 2

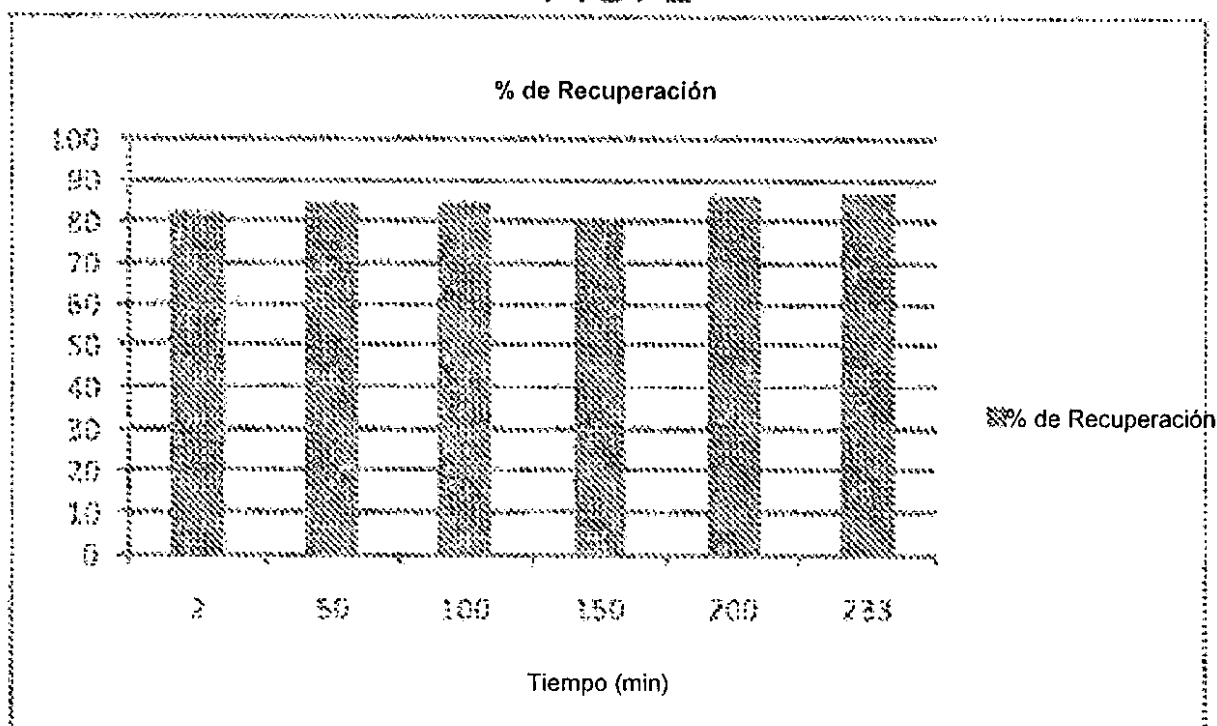


FIG. 3

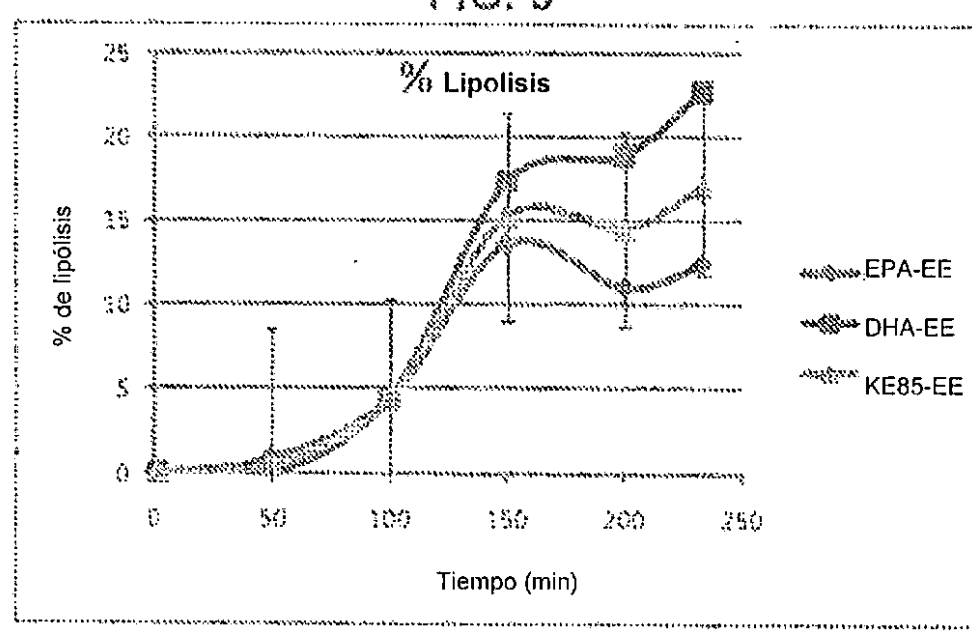


FIG. 4

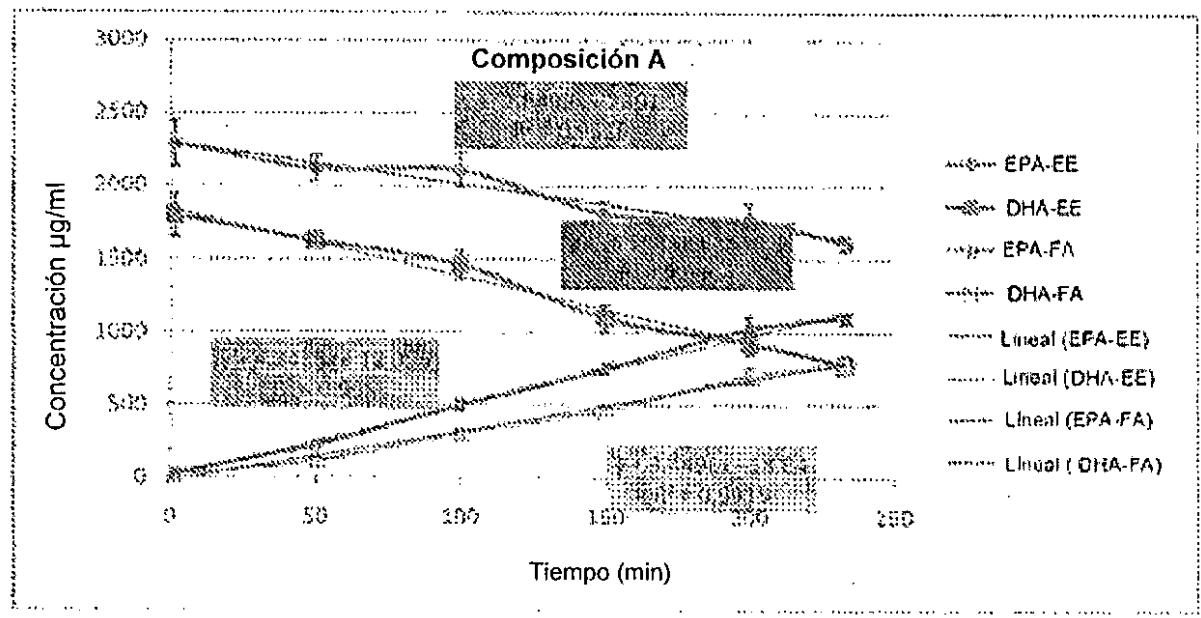


FIG. 5

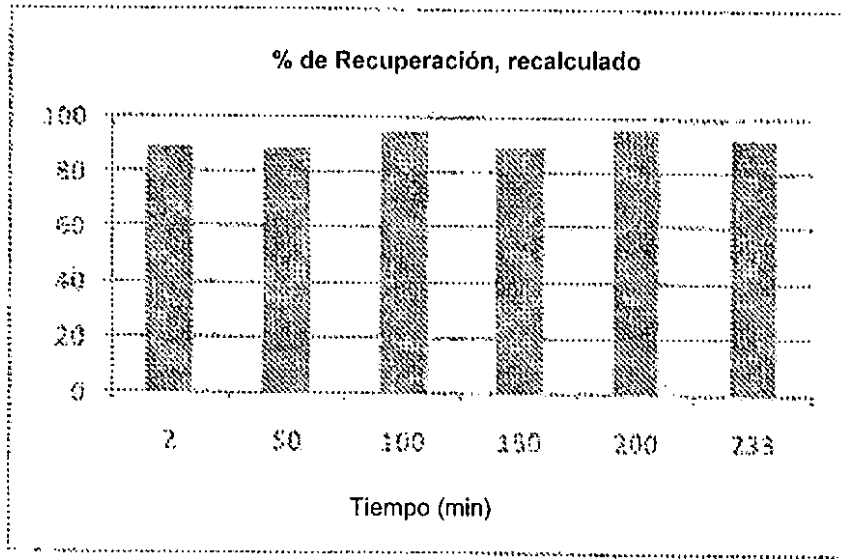


FIG. 6

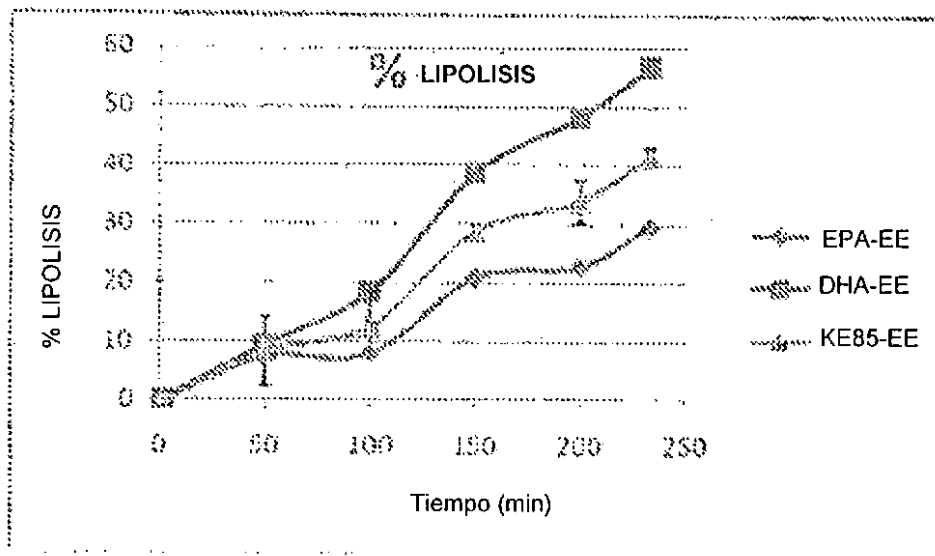


FIG. 7

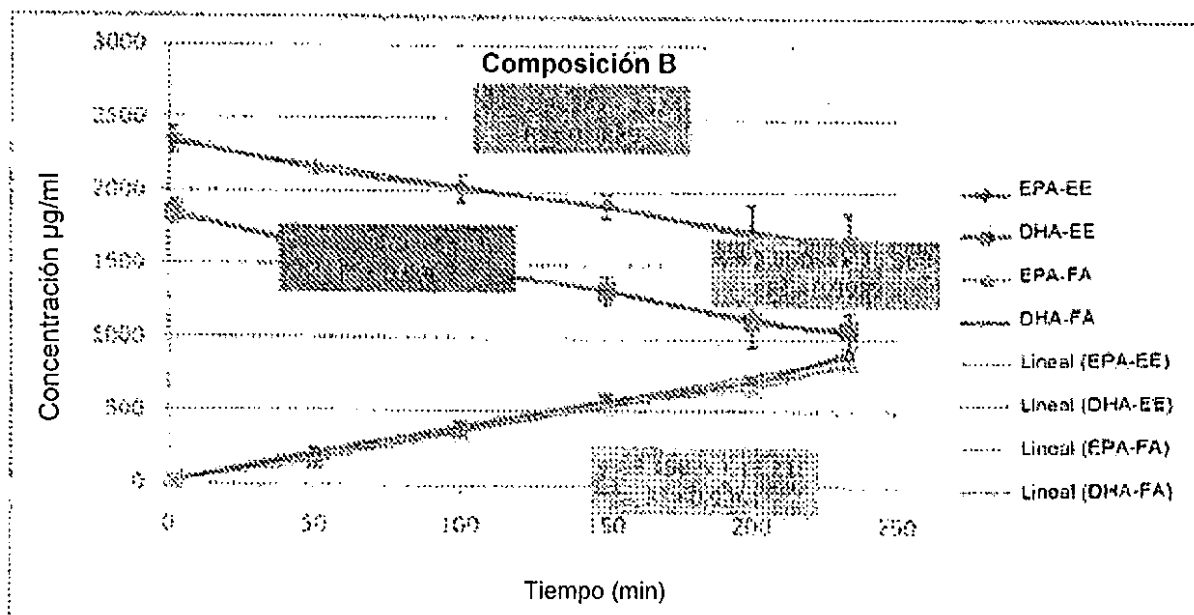


FIG. 8

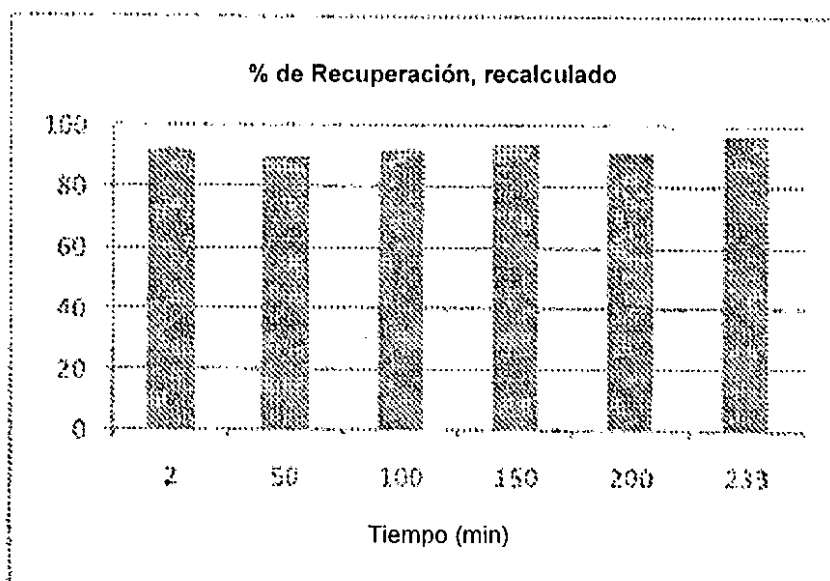


FIG. 9

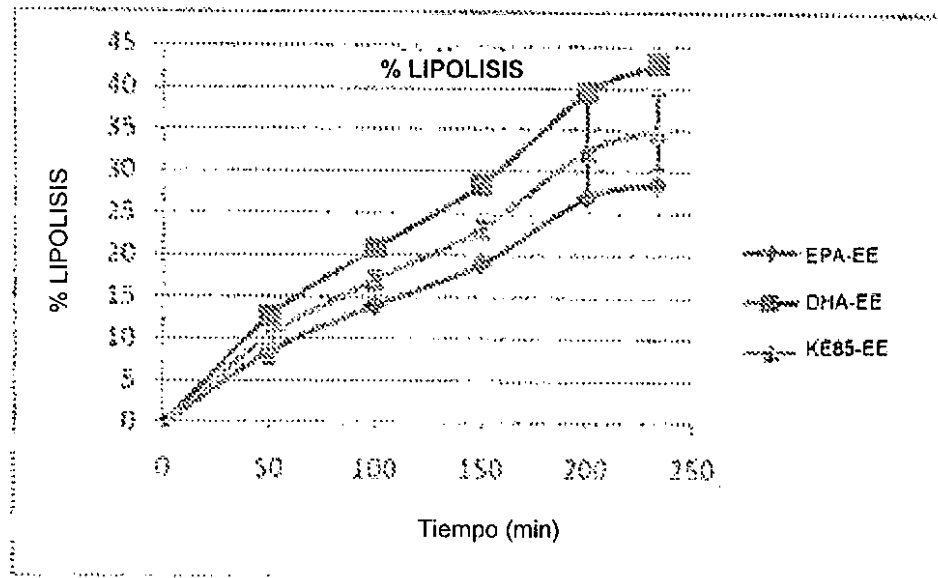


FIG. 10

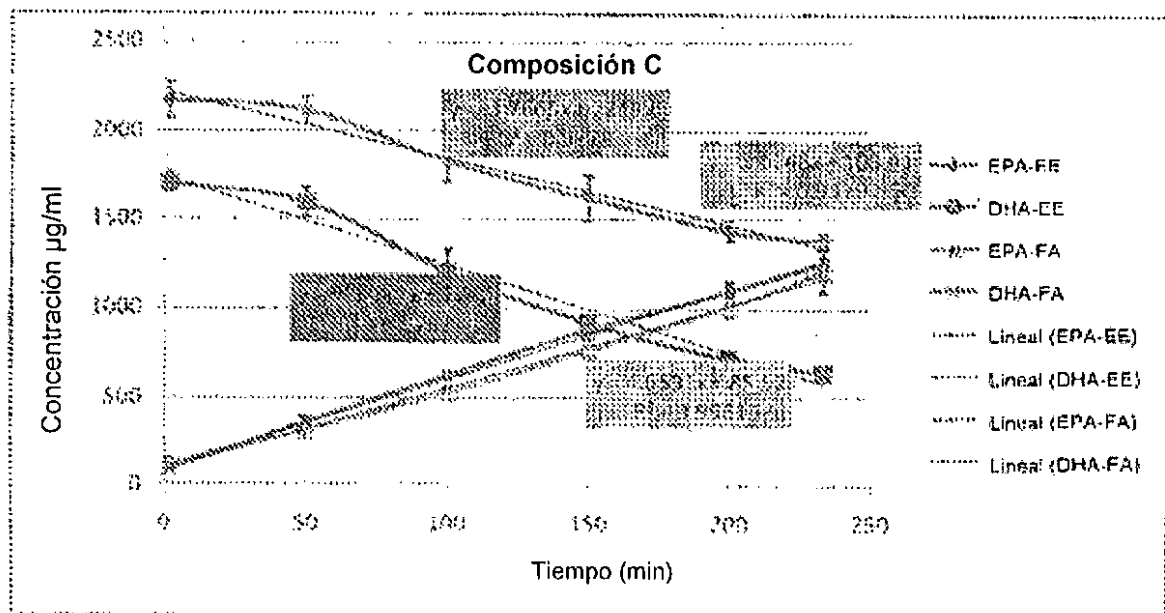


FIG. 11

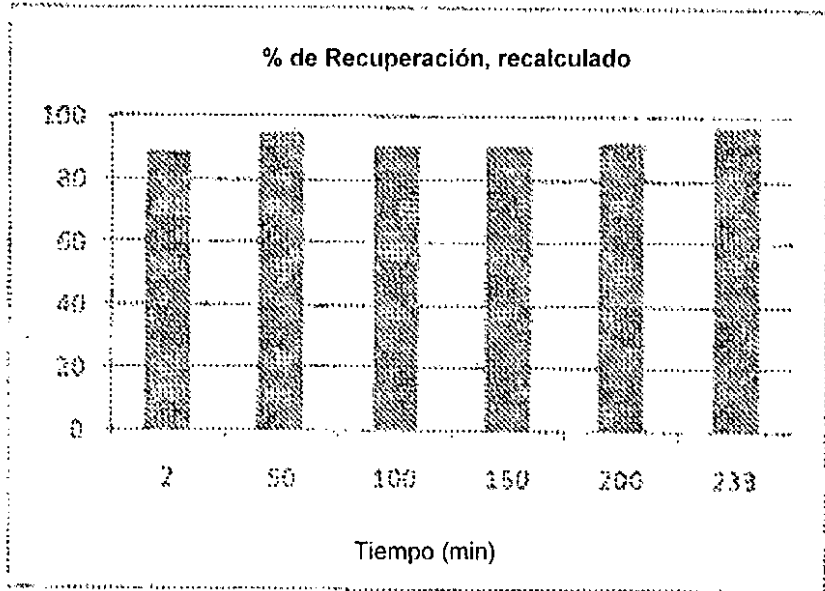


FIG. 12

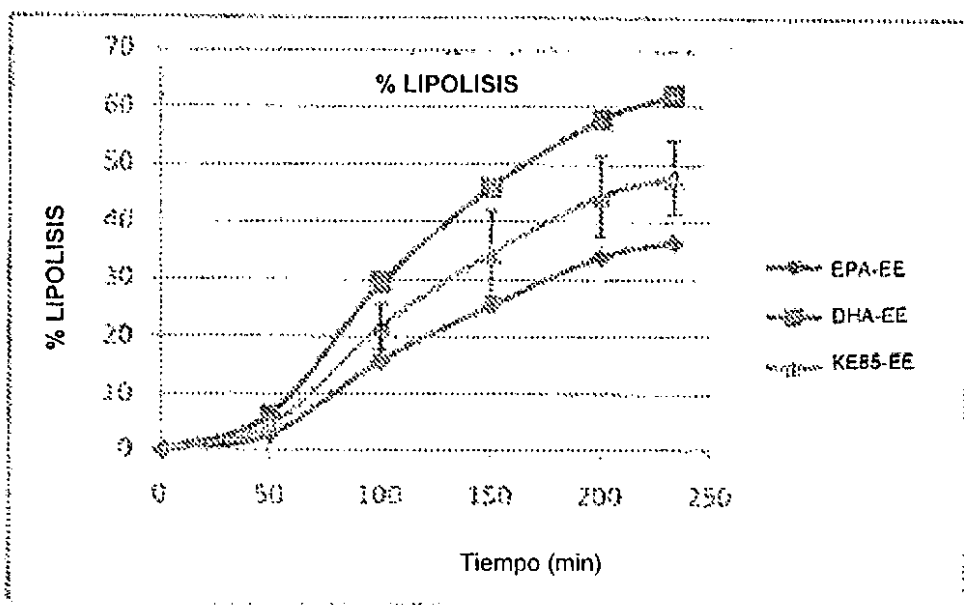


FIG. 13

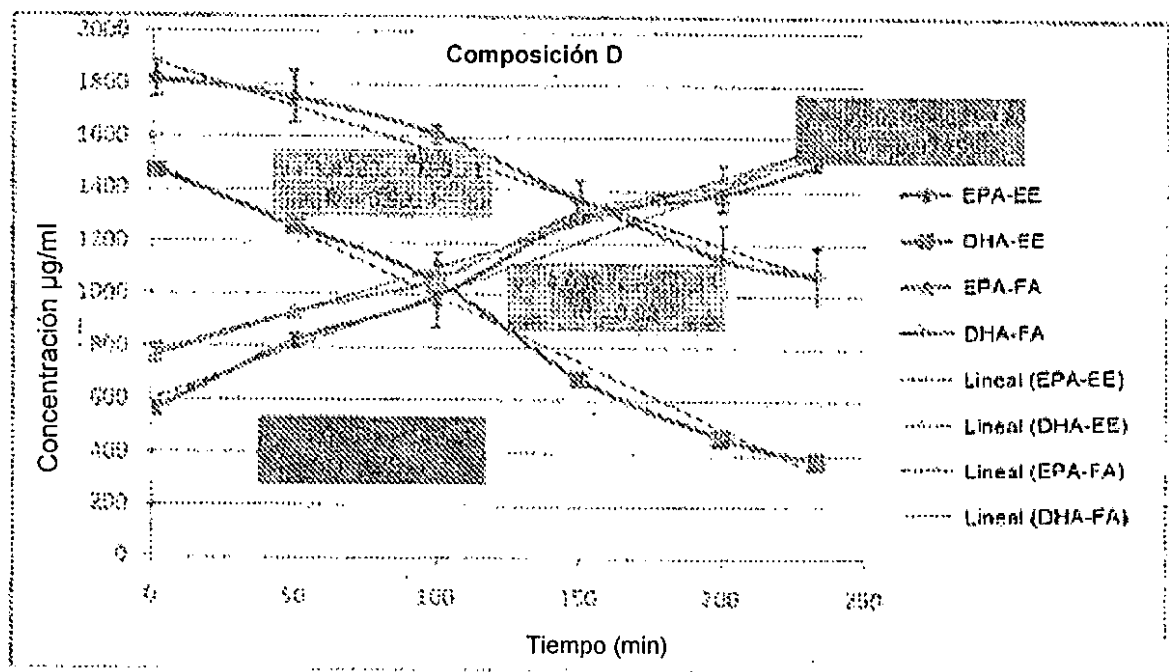


FIG. 14

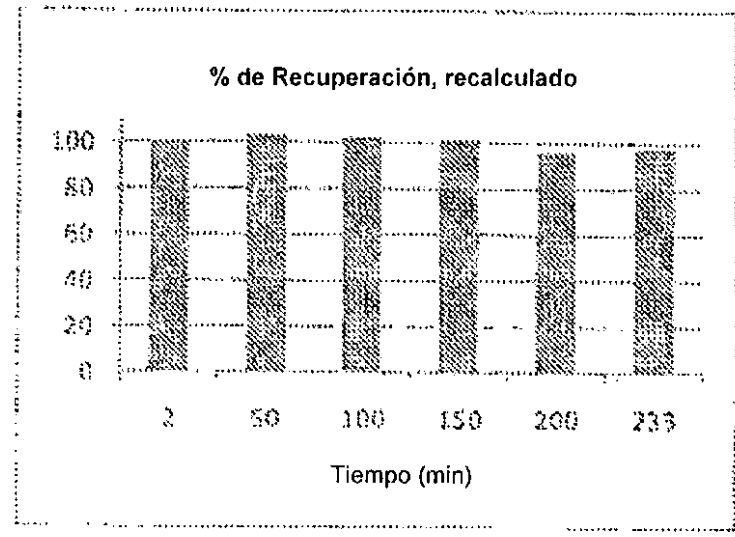


FIG. 15

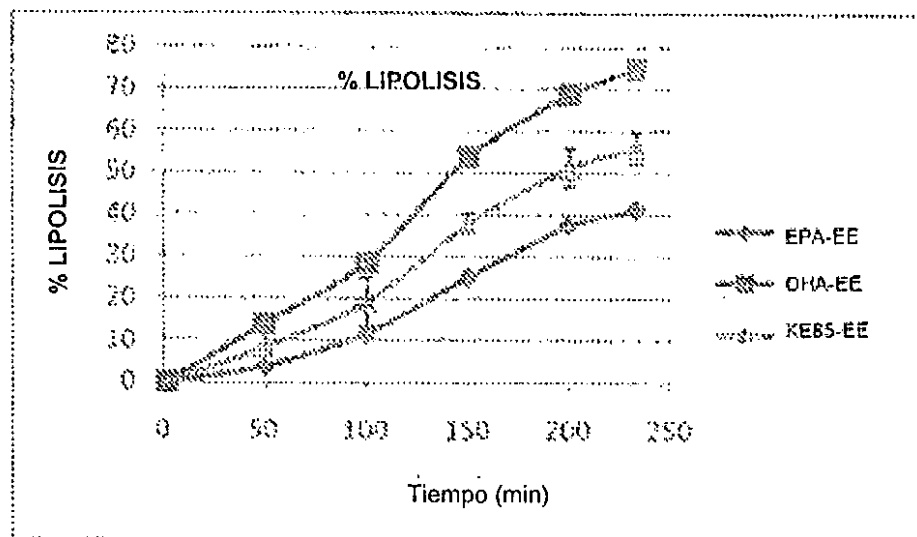


FIG. 16

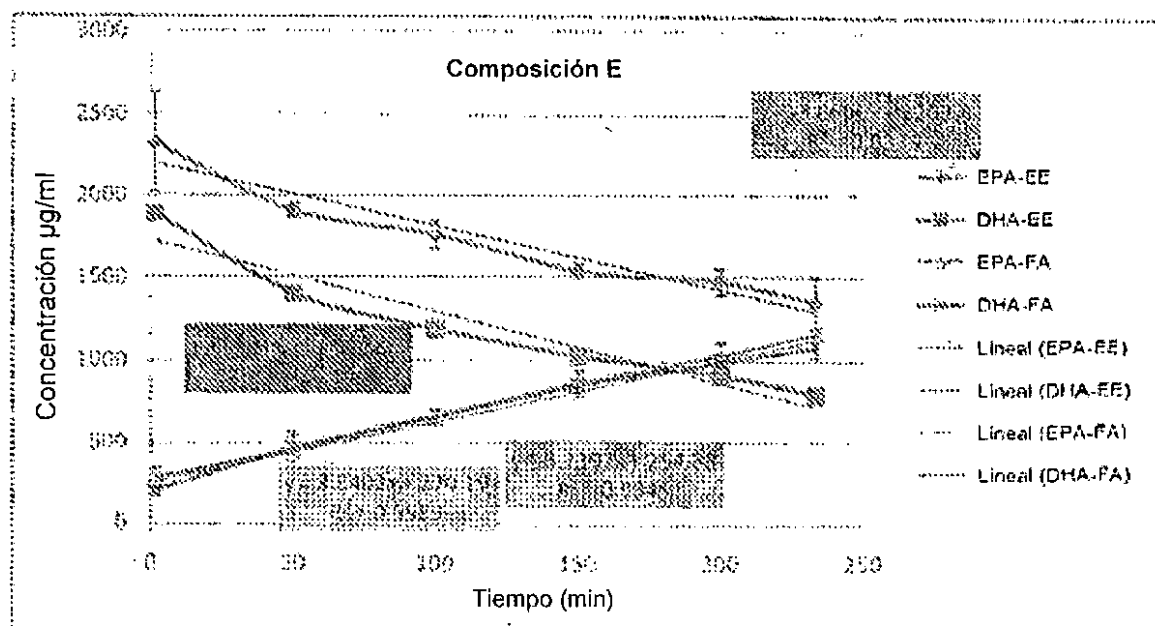


FIG. 17

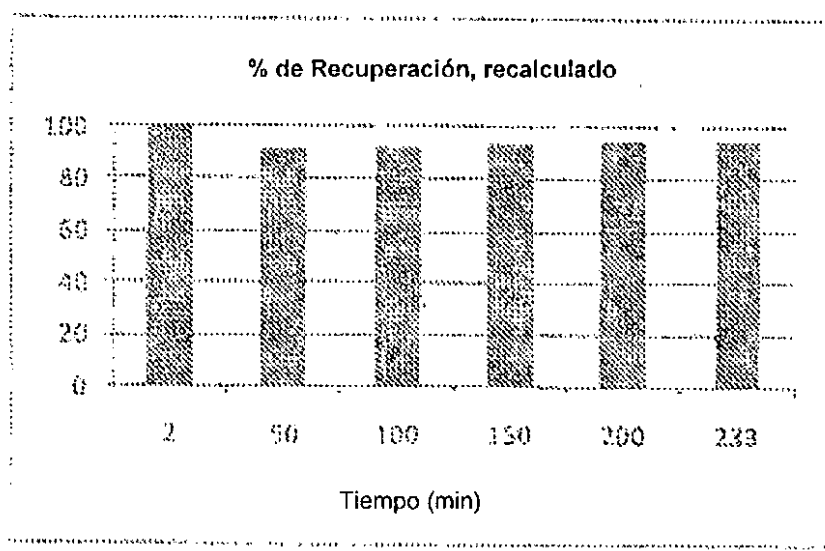
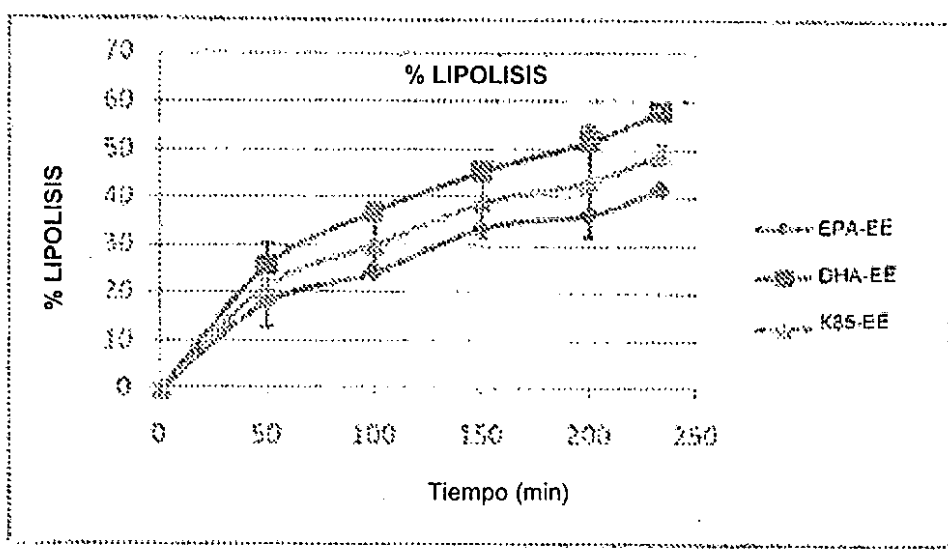


FIG. 18





Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

located at

Vollsveien 6 N-1366 Lysaker, Norway.

declares that it hereby grants to

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO

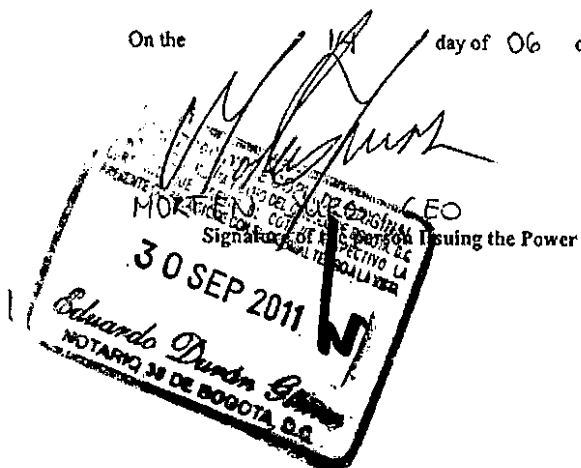
of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A members of
Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of
Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to
pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and
registration of commercial names and commercial ensgins;
registration and renewal of domain names; Prosecution and
obtainment of patents, utility models, industrial designs,
integrated circuits layout-designs and vegetal varieties;
records of mergers, changes of name, assignments,
changes of domicile and address; security interests; liens
and other acts that affect or limit the mentioned industrial
property rights; filing and prosecution of oppositions;
recordal of license of use agreements; filing and prosecution
of cancellation actions, annulment actions, annulment and
reinstatement of right action, and all judicial actions
available for the prosecution of proceedings related to
intellectual property matters, unfair competition, and
protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and
lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including
faculties to enter into settlement agreements, conciliations and
transactions, abandon applications and renounce rights and, in
general, to take all the actions before the competent authorities
in order to duly protect our intellectual property. To the said
mandatories sufficient power is granted hereby to receive
notifications for and on behalf of the Company, to confer
powers on those who are to represent the Company judicially
and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims
and demands that may be presented in connection with the
marks and other intellectual property rights, and to do
everything that may be required before administrative or
judicial officers of any class to comply this power, giving them
likewise faculty to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in Lysaker, NORWAY

On the 16 day of 06 of 20 11



PODER

La abajo firmada,

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

domiciliada en

Vollsveien 6 N-1366 Lysaker, Norway.

declara por el presente que otorga a

ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o OLGA
GEORGETTE OTERO

de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A., miembros de Baker &
McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C.,
Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las
autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres
comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de
nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes
de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas
de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales;
inscripción de fusiones, cambios de nombre, traspasos, cambios de
domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda,
embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados
derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de
oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y
tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad,
acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás
acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad
industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y
demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas,
recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en
acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar
solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las
autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida
protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los
expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a
nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar
a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas
las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros
derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier
orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente
facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar
dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los 16 días del mes de 06 de 20 11

Firma de la persona que firma el Poder

BARER & MCKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 23 day of June 2011, the undersigned Notary

CERTIFIES

- 1. That Morten Juers of legal age and domiciled in set his hand on the foregoing document.
- 2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
- 3. That the grantor has executed the foregoing document as of the corporate person
- 4. That the corporate person having its home office in is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
- 6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de de 20, el suscrito Notario

DA FE

- 1. Que mayor y domiciliado en suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
- 2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
- 3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de la persona jurídica
- 4. Que la persona jurídica con sede en está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
- 5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
- 6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
CORSO NOTARIAL TRENIA Y OCHO
CERTIFICADO QUE PREVIÓ EL
PRESENTE COMPROBARE CON EL
30 SEP 2011
Eduardo Durán
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, DC

Eivind Andreas Greni
forstekonsulent



El Notario Público
Eivind Andreas Greni
forstekonsulent



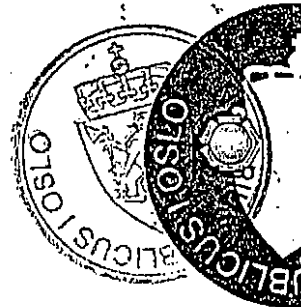
LEGALIZATION INSTRUCTIONS

The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature will then be legalized by means of (i) the Apostille or (ii) all the way up to the Colombian Consulate. Enclosed you will find a memorandum on the Apostille also.

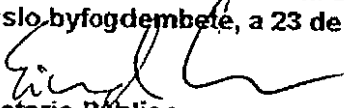
Please take into account that in either legalization procedure, the Notary Public should list the sources e.g. articles of incorporation of the company, based on which it can certify that the person who signs the power is authorized to act on behalf of the company and that the company exists and is in good standing. Please see section (6) of the Notarial Certification enclosed herewith.

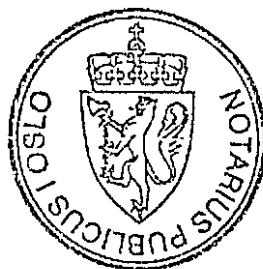


42011/3



Certifico a efectos notariales que Morten Jurs ha firmado el presente documento.
La certificación de la firma está basada en la firma depositada en nuestro Registro de Firmas.
Oslo byfogdembete, a 23 de junio de 2011


Notario Público
Eivind Andreas Greni
førstekonsulent



APOSTILLE

(Convention de La Haye du octobre 1961)

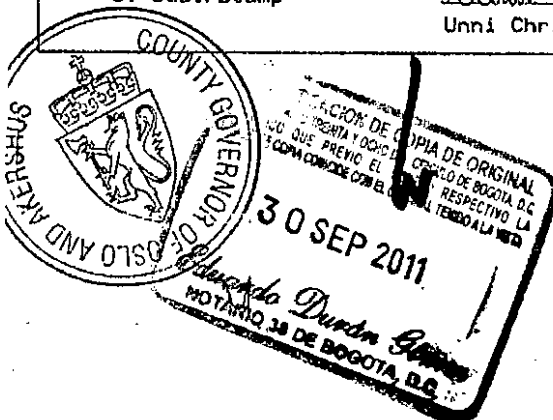
1. Country: Norway
2. This public document has been signed by:
Eivind Andreas Greni
3. Acting in the capacity of:
Notary Public
4. bears the seal/stamp of:
The Notary Public in Oslo

Certified

5. at Oslo
6. the 23.06.2011
7. by the Governor of the counties of
Oslo og Akershus
8. No 87007
9. Seal/stamp

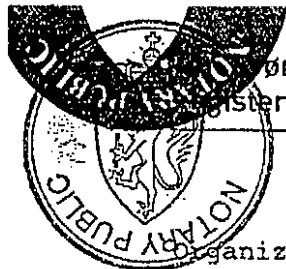
10. Signature


Unni Christiansen



RECEPCION DE COPIA DE ORIGINAL
NO QUE PREVIÓ EL
30 SEP 2011


NOTARIO 30 DE BOGOTA, D.C.



Organization number: 914 183 987

Type of company: Limited company

Date of incorporation: 1917-01-02

Transferred to the Register of Business Enterprises: 1989-01-07

Name: PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

Business address: Vollsveien 6
1366 LYSAKER

Municipality: 0219 BÆRUM

Country: Norway

Postal address: P.O. Box 420
1327 LYSAKER

Telephone number: + 47 22 53 48 50

Share capital NOK: 1,000,000.00

General manager/
managing director: Morten Jurs

Board of directors:
Chairman of the board: Synne Hermansen Røine
Veslekroken 6 A
0379 OSLO

Board member(s): Morten Jurs
Roger Tuen
Sverre Magne Sundbø

Deputy board member(s): Pål Gunnar Nord
Ulf Sture Rolfsen
Wenche Collett Gordon
Ida Margrethe Aagaard
Carina Grorud Ballamy
Sebastian Sanne Andersen

Signature: The general manager and the chairman of the board jointly.

Power of procuration: The general manager alone.

Employees'
representative

Employees'
representative

Employees'
representative

Employees'
representative

Employees'
representative

Employees'
representative

Employees'
representative





**The Brønnøysund
Register Centre**

The Register of Business Enterprises
Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund
Organization number: 974 760 673
Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificate of Registration

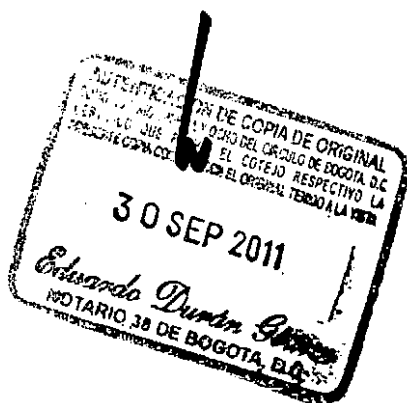
Dep. of Distribution: +47 75 00 75 00
Fax: +47 75 00 75 05

The certificate of registration contains information concerning one particular business enterprise registered in the Register of Business Enterprises, identified by its organization number.

The information contained in the certificate will only pertain to matters registered in the Register of Business Enterprises as of the date of the printout.

Matters for which notification is required and for which notification has not been given, and which are contrary to what has been registered, cannot be brought to bear against a third party, unless said third party was aware of or should have been aware of the matters, cf. the Norwegian Business Enterprise Registration Act § 10-1.

Any person has the right of access to the information registered in the Register of Business Enterprises. This does not apply to (Norwegian) personal identity numbers.



Auditor: Certified auditing company
Organization number 980 211 282
DELOITTE AS
Karenslyst allé 20
0278 OSLO

The Brønnøysund Register Centre

The Register of Business Enterprises,
2011-06-29



Frank Svensson

Frank Svensson
Notary Public

for the Brønnøysund Register Centre

Geir Andreassen

Geir Andreassen
Group Manager



APOSTILLE

(Convention de La Haye du octobre 1961)

1. Country: Norway
2. This public document has been signed by:
Frank Svensson
3. Acting in the capacity of:
Notary Public
4. bears the seal/stamp of:
The Notary Public in Brønnøysund

Certified

5. at Oslo 6. the 06.07.2011

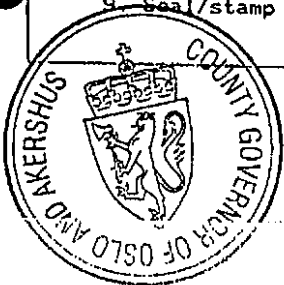
7. by the Governor of the counties of
Oslo og Akershus

8. No 88167

10. Signature

Kristine Graav
Kristine Graav

9. Seal/stamp



Date of transcript 2011-09-03



Organization number 914 183 987

Page 2 of 2

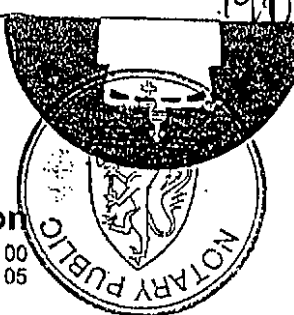


**The Brønnøysund
Register Centre**

The Register of Business Enterprises
Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund
Organization number: 974 760 673
Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificate of Registration

Dep. of Distribution: +47 75 00 75 00
Fax: +47 75 00 75 05



The certificate of registration contains information concerning one particular business enterprise registered in the Register of Business Enterprises, identified by its organization number.

The information contained in the certificate will only pertain to matters registered in the Register of Business Enterprises as of the date of the printout.

Matters for which notification is required and for which notification has not been given, and which are contrary to what has been registered, cannot be brought to bear against a third party, unless said third party was aware of or should have been aware of the matters, cf. the Norwegian Business Enterprise Registration Act § 10-1.

Any person has the right of access to the information registered in the Register of Business Enterprises. This does not apply to (Norwegian) personal identity numbers.



PODER

Original en inglés y español de Poder otorgado por PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS a Alvaro Correa-Ordóñez y otros abogados de la firma Baker & McKenzie para Registro y renovación de marcas y otros firmado por Morten Jurs, CEO, el 14 de Junio de 2011 en Lysacker, Noruega.

- 2 -

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los veintitrés días del mes de Junio de 2011, el suscrito Notario Eivind Andreas Greni

DA FE

- 1.- Que Morten Jurs
mayor de edad y domiciliado en
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Presidente
de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica
con sede en
está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para
el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto
social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que
ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus
fechas y de su origen o procedencia:

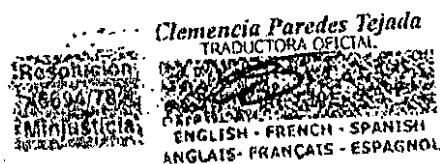
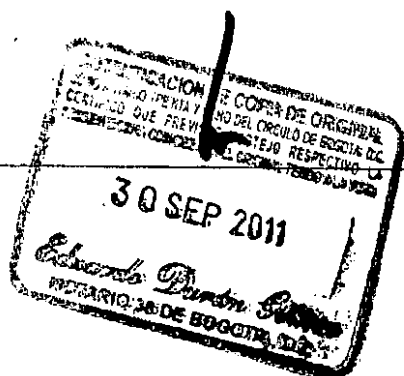
Firmado ilegible

Eivind Andreas Greni - forstekonsulent

Notario Público

Sello Notarial

NOTARIUS PUBLICUS I OLSO



INSTRUCCIONES DE LEGALIZACIÓN

La firma del oficial corporativo que emite el Poder en nombre de la Compañía debe ser autenticada por medio de una Certificación Notarial como la incluida aquí. La firma del Notario debe entonces legalizarse por medio de (i) Apostilla o (ii) todas las instancias hasta el Consulado de Colombia. Adjunto hay también un memorando sobre la Apostilla.

Favor tener en cuenta que en cualquiera de los dos procedimientos de legalización, el Notario Público debe listar las fuentes, ejemplo, estatutos de constitución de la compañía, con base en lo cual puede certificar que la persona que firma el poder está autorizada para actuar en nombre y representación de la Compañía, y que la compañía existe y está a Paz y Salvo. Favor ver Sección 6 de la Certificación Notarial adjunta.

Sigue certificación notarial en español firmada por el Notario Público Eivind Andreas Greni - førstekonsulent

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5 de 1961)

1. País: Noruega
2. Este documento público ha sido firmado por Eivind Andreas Greni
3. Actuando en capacidad de Notario Público
4. Tiene el sello de Notario Público en Oslo

CERTIFICADO

5. En Oslo
6. El día 23.06.2011
7. Por el Gobernador de los Condados de Oslo og Akershus
8. No. 87007
9. Sello/Estampilla: COUNTY GOVERNOR OF OSLO AND AKERSHUS
10. Firmado ilegible
Unni Christiansen



Centro de Registro
de Brønnøysund

Certificado de Registro

Organización número: 914 183 987

Tipo de Compañía: Sociedad Limitada

Fecha de constitución: 1917-01-02

Transferida al Registro
de Sociedades de Negocios: 1989-01-07

Nombre: PRNOVA BIOPHARAM NORGE AS

Sede de Negocios: Vollsveien 6
1366 LYSAKER

Municipalidad: 0219 BÆRUM

País: Noruega

Dirección Postal: P. O. Box 420
1327 LYSAKER

Teléfono: + 47 22 53 48 50

Capital Accionario NOK: 1.000.000,00

Gerente General/
Director Administrativo Morten Jurs

Junta Directiva:

Presidente de la Junta: Syne Hermansen Røine
Veslekroken 6 A
0379 OSLO

Miembros de la Junta: Morten Jurs
Roger Tuen

Miembros Suplentes: Sverre Magne Sundbø Representante de los Empleados
Pal Gunnar Nord Representante de los Empleados
Ulf Sture Rolfsen Representante de los Empleado
Wenche Colette Gordon Representante de los Empleados
Ida Margrethe Aagaard Representante de los Empleados
Carina Grorud Ballamy Representante de los Empleados
Sebastian Sanne Andersen Representante de los Empleados

Firmas: El gerente general y el
Presidente, conjuntamente

Poder de representación: El gerente general individualmente

Fecha de la transcripción: 2011 - 06 - 29 Organización número 914 183 987 Página 1 de 2

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
CERTIFICADO QUE PRESERVA EL DERECHO DEL ORIGINAL DE BOGOTA D.C.
30 SEP 2011
Eduardo Durán
NOTARIO DE BOGOTA D.C.

Resolución
46694/78
Injusticia
Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Centro de Registro
de Brønnøysund
El Registro de Empresas de Negocios
Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund
Organización número: 974 760 673
Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificado de Registro
Dep. de Distribución + 47 75 00 75 00
Fax: + 47 75 00 75 05

El certificado de registro contiene información relativa a una empresa de negocios particular registrada en el Registro de Sociedades de Negocios, identificada por su número de organización.

La información contenida en el certificado solo es pertinente a asuntos registrados en el Registro de Sociedades de Negocios en la fecha de la impresión.

Los asuntos cuya notificación se requiere y para los cuales no hay notificación, y que son contrarios a los datos que han sido registrados, no pueden ser utilizados contra una tercera parte, a menos que dicha tercera parte esté informada o debiera estar informada de los asuntos, cf La Ley Noruega de Registro de Sociedades de Negocios 10-1.

Cualquier persona tiene derecho de acceso a la información registrada en el Registro de Sociedades de Negocios. Esto no aplica a números de identidad personal (Noruegos).

12

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL
El Registrado tiene y otorga del
CARRICO QUE PREVIÓ EL COTEN RESPECTIVO LA
POSERNE COMO CORRECTO CON EL ORIGINAL TENIDO A LA MANO
30 SEP 2011
Eduardo Martín Gómez
NOTARIO 38 DE BOGOTÁ, D.C.

Resolución
156694/78
Ministerio de Justicia
Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
EN ESPAÑOL - INGLÉS - FRANCÉS - ALEMÁN - ITALIANO - PORTUGUÉS - RUSO - JAPONÉS - COREANO - HINGLÉS - VIETNAMES - ARABIC - HEBREW - PERSIAN - URDU - BENGALI - GUJARATI - KANNADA - MALAYALAM - MARATHI - NEPALI - PUNJABI - SANSKRIT - SINDHI - TAMIL - TELUGU - URDU - VIETNAMESE
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Centro de Registro
de Brønnsund

Certificado de Registro

Auditor: Organización de auditoría certificada
Organización número: 980 211 282
DELOITTE AS
Kartenlyst allé 20
0278 OSLO

Centro de Registro de Brønnsund

El Registro de Sociedades de Negocios
2011 - 06 -29

Firmado Ilegible
Frank Svensson
Notario Público
por el Centro de Registro de Brønnsund

Firmado Ilegible
Geir Andreassen
Group Manager

Sello: NOTARIO PÚBLICO

Sello: Centro de Registro Brønnsund -Noruega

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5 de 1961)

- 1. País: Noruega
- 2. Este documento público ha sido firmado por Frank Svensson
- 3. Actuando en capacidad de Notario Público
- 4. Tiene el sello de Notario Público en Brønnsund

CERTIFICADO

- 5. En Oslo
- 6. El día 06.07.2011
- 7. Por el Gobernador de los Condados de Oslo og Akershus
- 8. No. 88167
- 9. Sello/Estampilla: COUNTY GOVERNOR OF OSLO AND AKERSHUS
- 10. Firmado Ilegible
Kristine Graav

13



Centro de Registro

de Brønnøysund

El Registro de Compañías de Negocios

Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund

Organización número: 974 760 673

Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificado de Registro

Dep. de Distribución + 47 75 00 75 00

Fax: + 47 75 00 75 05

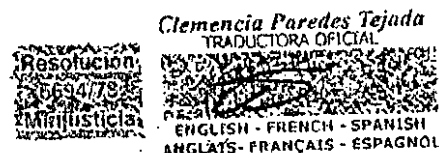
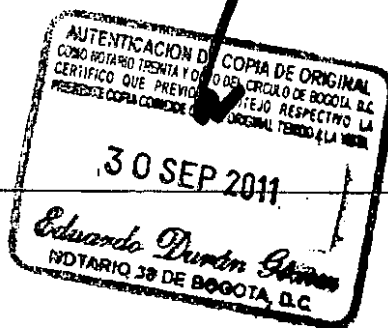
El certificado de registro contiene información relativa a una empresa de negocios particular registrada en el Registro de Sociedades de Negocios, identificada por su número de organización.

La información contenida en el certificado solo es pertinente a asuntos registrados en el Registro de Sociedades de Negocios en la fecha de la impresión.

Los asuntos cuya notificación se requiere y para los cuales no hay notificación, y que son contrarios a los datos que han sido registrados, no pueden ser utilizados contra una tercera parte, a menos que dicha tercera parte esté informada o debiera estar informada de los asuntos, cf La Ley Noruega de Registro de Sociedades de Negocios 10-1.

Cualquier persona tiene derecho de acceso a la información registrada en el Registro de Sociedades de Negocios. Esto no aplica a números de identidad personal (Noruegos).

14



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐