

14-1



No. 14-177294-00000-0000

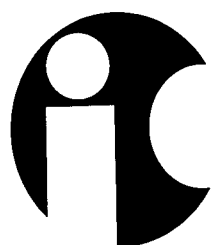
Fecha: 2014-08-13 16:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069-00023-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-174801-00000-0000

Fecha: 2014-08-11 16:39:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 01 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES QUE COMPREN-
DE UNA MEZCLA DE ACEITE, DE
ÁCIDO GRASO Y UN TENSOACTIVO Y
MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE PRONOVA BIOPHARMA N.

DOMICILIO LYSAKER, NORUEGA.

74. APODERADO ANVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 11 AGOSTO DE 2014



No. 14-177294- -00000-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00023-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-174891- -00000-0000

Fecha: 2014-08-11 16:39:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

3 NUEVAS CREACIONES CONVERSION, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal.

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular		Ciudad
Noruega	P.O. Box 420 N-1327 Lysaker (NO)		Lysaker
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500	

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro

79.143.366

20.281

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
AV. 82 No. 10 62 Piso 6		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

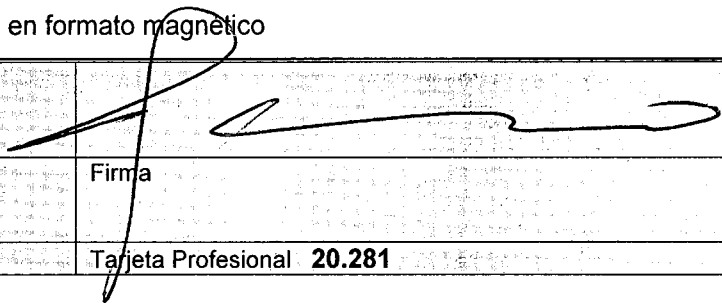
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISIÓN	FUSION
Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente 11.130.069 De: _____ A: _____	Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. Fecha

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnetico

7. Firma	
Alvaro Correa Ordoñez	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 79.143.366	Tarjeta Profesional 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0086198

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2014 - 16:14:37

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	2117	09/01/2014		23.000.00
RECIBO DE CA	999999999	14565	07/02/2014		11.000.00
RECIBO DE CA	999999999	59145	04/06/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68688	01/07/2014		773.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

35 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

31.000.00

Vr.CONCEPTO

1.085.000.00

\$1.085.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-177294- 00000-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- 00023-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

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 11 de 2014 - 16:14:37

014/046

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0049995

Bogotá D.C., Mayo 12 de 2014 - 16:37:13

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	587975964	08/05/2014	122.746.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-177294- -00000-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00023-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6

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

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

Mayo 12 de 2014 - 16:37:40

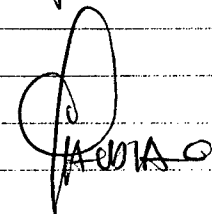
	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia:	Fecha: <u>14</u> / <u>8</u> / <u>13</u> AAAA MM DD	Recorrido:	
2020		4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-177294	0	7
2	11-130069	023	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El anexo contienen total de Archivos (5) en formato PDF, los cuales fueron procesados en el folio 5, correctamente





No. 14-177294- -00000-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130069- -00023-0000

Fecha: 2014-08-13 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 6



AC

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐☐
☐
☐
☐
☐

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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-174391- -00000-0000

Fecha: 2014-08-11 16:39:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

102-F08 (2009-11-18)

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 C_{24} 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.

[12] La presente descripción además se dirige a un preconcentrado farmacéutico que comprende: una mezcla de
20 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 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 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; en donde al menos un problema de salud es elegido de niveles lipídicos en plasma irregulares, funciones cardiovasculares, funciones inmune, funciones visuales, acción de insulina, desarrollo neuronal, insuficiencia cardíaca, e infarto post-miocardial.

[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 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 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 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®.

[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 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 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
20 marinos purificados, Triglicéridos de Ácido Omega-3 de la
25

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) 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 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 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 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-sustituidos y di-sustituidos. En una modalidad, al menos un

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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.

15 [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
20 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).

[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-Z omega-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 C₂₀, C₂₁, o C₂₂.

 [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.

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	Polioxietilen(4) lauril éter	9.7
Brij® 35	No iónico	polioxietilen (23) lauril éter	16.9
Brij® 52	No iónico	Polioxietilen (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 sorbitan 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 20 sulfato de amonio, éteres de sulfato tales como lauril éter sulfato de sodio, y sales de alquilbencensulfonato.

[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, didocosahexaenoil (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, 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, 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 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).

[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. 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 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 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, 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 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 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
15 tensoactivo; 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.

 [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 preconcentrado, 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-	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.

[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 tabla 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
5 laminó en un mezclador para laminado por 5 minutos. El
registro visual para esta prueba de laminado fue la misma
como la anterior.

[144] Tabla 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®L64	30/50	2	2	2
43	Span® 20/Pluronic®L64	40/90	2	2	2
44	Macrogl 400/Macrogl-glicerol-hidroxistearas 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 algínico/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 tensoactivo o combinación de tensoactivo se elige de tensoactivos Tween®; Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 65, Tween® 80 y Tween® 85.

[154] En otra modalidad, el tensoactivo se elige de una combinación de un tensoactivo Tween® y un tensoactivo elegido de Cremphor®, por ejemplo Tween® 20 y Cremphor EL. Sin embargo, en una modalidad adicional, un tensoactivo 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.

REIVINDICACIONES

5

1. Un preconcentrado farmacéutico que consiste 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
10 donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster
etílico y triglicérido; y al menos un tensoactivo no iónico,
en donde el preconcentrado farmacéutico no comprende un
agente farmacéuticamente activo diferente de la mezcla de
aceite de ácido graso.

15

2. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
1, en donde de al menos 75% de EPA y DHA de la mezcla de
aceite de ácido graso, al menos 95% es EPA.

20 3. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1,
en donde de al menos 75% de EPA y DHA de la mezcla de aceite
de ácido graso, al menos 95% es DHA.

4. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1,
25 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. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 4,
5 en donde al menos uno de los ácidos grasos omega-3 tiene una configuración cis.

6. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1,
en donde la mezcla de aceite de ácido graso además comprende
10 al menos otro ácido graso distinto de EPA y DHA elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido heneicosapentanoico (HPA), ácido docosapentanoico (DPA), ácido eicosatetranoico (ETA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido estearidónico (STA), ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido araquidónico
15 (AA), ácido osbond, ácido oléico, ácido ricinoléico, ácido erúcico, y mezclas de los mismos.

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

8. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 7,
en donde el aceite marino es un aceite de pescado purificado.

9. El 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 1:10 hasta 10:1, desde 1:8 hasta 8:1, desde 1:6 hasta 6:1, desde 1:5 hasta 5:1, desde 1:4 hasta 4:1, desde 1:3 hasta 3:1, desde 1:2 hasta 2:1, desde 1:1 hasta 2:1, o desde 1:2 hasta 1:3.

10. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos 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 monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15 hidroxistearatos, 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 propilenglicol, lauratos de propilenglicol, monopalmitoestearatos de propilenglicol, quilaia, ésteres de sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos y copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofobo central de polioxipropilen(poli(óxido de propileno)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(óxido

de etileno)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres de ácido graso de polioxietileno, aceite de ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

5 11. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 10, en donde los tensoactivos no iónicos son elegidos de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

10 12. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos un tensoactivo no iónico comprende desde 0,5% hasta 40%, desde 10% hasta 30%, o desde 10% hasta 25% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

15 13. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 12, en donde al menos un tensoactivo no iónico comprende 20% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

14. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1,
20 además que comprende al menos un co-tensoactivo elegido de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de pirrolidina, 2-pirrolidona, sales biliares, y mezclas de los mismos.

15. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 14, en donde el al menos un co-tensoactivo comprende desde 1% hasta 10% en peso con relación al peso total del preconcentrado.

5

16. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la relación en peso de la mezcla de aceite de ácido graso:tensoactivo total varía desde 1:1 hasta 200:1, desde 1:1 hasta 100:1, desde 1:1 hasta 50:1, desde 1:1 hasta 10:1, desde 1:1 hasta 8:1, desde 1:1 hasta 6:1 desde 1:1 hasta 5:1, desde 1:1 hasta 4:1, o desde 1:1 hasta 3:1.

17. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el preconcentrado además comprende al menos un solvente farmacéuticamente aceptable elegido de alcoholes inferiores y polioles.

15
20

18. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde además comprende al menos un antioxidante.

19. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 18, en donde el al menos un antioxidante se elige entre butilhidroxianisoles (BHA) y α -tocoferol.

25

20. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde la mezcla de aceite de ácido graso está presente en una cantidad farmacéuticamente efectiva.

5 21. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 1, en donde el preconcentrado está en la forma de una cápsula de gelatina.

22. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
10 21, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía desde 0,400 g hasta 1,300 g, desde 0,600 g hasta 1,200 g, desde 0,800 g hasta 1,000 g.

23. Un preconcentrado farmacéutico que consiste de:

15 una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde 80% hasta 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; y

20 al menos un tensoactivo no iónico elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos, en donde el preconcentrado farmacéutico no comprende un agente farmacéuticamente activo diferente de la mezcla de aceite de ácido graso.

24. Un preconcentrado farmacéutico que consiste de:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde 80% hasta 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;

al menos un tensoactivo no iónico elegido de polisorbato 20, polisorbato 80, y mezclas de los mismos; y

al menos un co-tensoactivo que comprende etanol,
10 en donde el preconcentrado farmacéutico no comprende un agente farmacéuticamente activo diferente de la mezcla de aceite de ácido graso.

25. El preconcentrado farmacéutico de la reivindicación 1,
15 en donde

La mezcla de aceite de ácido graso comprende desde 80% hasta 88% de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), en peso de la mezcla de aceite de ácido graso; y

en donde el preconcentrado forma un sistema de suministro de fármaco auto-nanoemulsificado (SNEDDS), un sistema de suministro de fármaco automicroemulsificado (SMEDDS), o un sistema de suministro de fármaco autoemulsificado (SEDDS) que comprende un preconcentrado farmacéutico en una solución acuosa.

26. El preconcentrado farmacéutico de conformidad con la reivindicación 25, en donde el tamaño de partícula de la emulsión varía desde 150 nm hasta 350 nm.

5 27. Un preconcentrado de suplemento alimenticio o preconcentrado de suplemento nutricional que consiste de:

una mezcla de aceite de ácido graso que comprende desde 25% hasta 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 no iónico,
en donde el preconcentrado de suplemento alimenticio o el
15 preconcentrado de suplemento nutricional no comprende un agente farmacéuticamente activo.

28. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende
20 desde 35% hasta 75% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, desde 40% hasta 70% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, desde 40% hasta 65% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, desde 40% hasta 60% de EPA y DHA, en peso de la mezcla
25 de aceite de ácido graso, desde 40% hasta 55% de EPA y DHA,

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

5 29. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, 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 30. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 29, en donde el aceite marino es un aceite de pescado purificado.

31. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
15 27, en donde la relación en peso de EPA:DHA de la mezcla de aceite de ácido graso varía desde 1:10 hasta 10:1, desde 1:8 hasta 8:1, desde 1:6 hasta 6:1, desde 1:5 hasta 5:1, desde 1:4 hasta 4:1, desde 1:3 hasta 3:1, desde 1:2 hasta 2:1, desde 1:1 hasta 2:1, o desde 1:2 hasta 1:3.

20

32. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, en donde el al menos un tensoactivo no iónico se elige de monoglicéridos de diacetilo, monopalmitoestearato de dietilenglicoles, monopalmitoestearato de etilenglicoles,
25 gliceril behenatos, gliceril diestearatos, gliceril

monolinoleatos, gliceril mono-oleatos, gliceril monoestearatos, macrogol cetostearil éteres, macrogol 15 hidroxiestearatos, macrogol lauril éteres, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, macrogol estearas, menfegol, 5 mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, polioxámeros, 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 10 sorbitán, ésteres de sacarosa, y mezclas de los mismos, y copolímeros no iónicos comprendidos de un polímero hidrofogo central de polioxipropilen(poli(óxido de propileno)) con un polímero hidrofílico de al menos uno de polietilen(poli(óxido de etileno)), polietilen éteres, ésteres de sorbitán, ésteres 15 de ácido graso de polioxietileno, aceite de ricino polietilado, y mezclas de los mismos.

33. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 32, en donde el al menos un tensoactivo no iónico se elige 20 de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, y mezclas de los mismos.

34. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 27, que además comprende al menos un co-tensoactivo elegido 25 de alcoholes de cadena corta, glicol éteres, derivados de

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

35. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
5 27, que además comprende al menos un antioxidante.

36. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
27, en donde el preconcentrado está en la forma de una
cápsula de gelatina.
10

37. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación
36, en donde el contenido de relleno de la cápsula varía
desde 0,400 g hasta 1,300 g, desde 0,600 g hasta 1,200 g, o
desde 0,800g hasta 1,000 g.
15

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

39. Un preconcentrado farmacéutico que consiste de:
una mezcla de aceite de ácido graso que comprende al menos
25 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;

al menos un tensoactivo no iónico;

5 al menos otro ácido graso; y

al menos un antioxidante,

en donde el preconcentrado farmacéutico no comprende un agente farmacéuticamente activo diferente de la mezcla de aceite de ácido graso.

10

40. El preconcentrado de conformidad con la reivindicación 39, en donde:

La mezcla de aceite de ácido graso comprende cerca de 84% de EPA y DHA, en peso de la mezcla de aceite de ácido graso, en

15 donde el EPA y DHA están en una forma elegida de éster etílico y triglicérido;

el al menos un tensoactivo no iónico comprende polisorbato 20;

el al menos otro ácido graso comprende ácido oléico; y

20 el al menos un antioxidante comprende butilhidroxianisoles (BHA).

41. El preconcentrado de la reivindicación 1, en donde el al menos un tensoactivo no iónico comprende aceite de ricino

25 polioxil hidrogenado y el preconcentrado comprende, además,

al menos un cotensoactivo elegido de alcoholes de cadena corta.

42. El preconcentrado de acuerdo con la reivindicación 27,
5 en donde la mezcla de aceite de ácido graso comprende,
además, al menos otro ácido graso diferente de EPA y DHA
elegido de ácido α -linolénico (ALA), ácido
heneicosapentaenoico (HPA), ácido docosapentaenoico (DPA),
ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosatrienocio (ETE),
10 ácido estearidónico (STA), ácido linoleico, ácido gamma-
linoleico (GLA), ácido araquidónico (AA), ácido osbond, ácido
oleico, ácido ricinoleico, ácido erucico y mezclas de los
mismos.

15 43. El preconcentrado de la reivindicación 27, en donde el
EPA y DHA están en la forma de etil éster; y el al menos un
tensoactivo no iónico se elige de polisorbato 20, polisorbato
80 y mezclas de los mismos.

20 44. El preconcentrado de la reivindicación 27, en donde el
al menos un tensoactivo no iónico comprende polisorbato 20;
la mezcla de aceite de ácido graso comprende al menos otro
ácido graso que comprende ácido oleico; y el preconcentrado
comprende, además, al menos un antioxidante que comprende
25 butilhidroxianisol (BHA).

45. El preconcentrado de la reivindicación 27, en donde el
al menos un tensoactivo no iónico comprende aceite de ricino
polioxil hidrogenado; y el preconcentrado, además, comprende
5 al menos un cotensoactivo elegido de alcoholes de cadena
corta.

10

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

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-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 a un preconcentrado de suplemento alimenticio.

FIG. 1

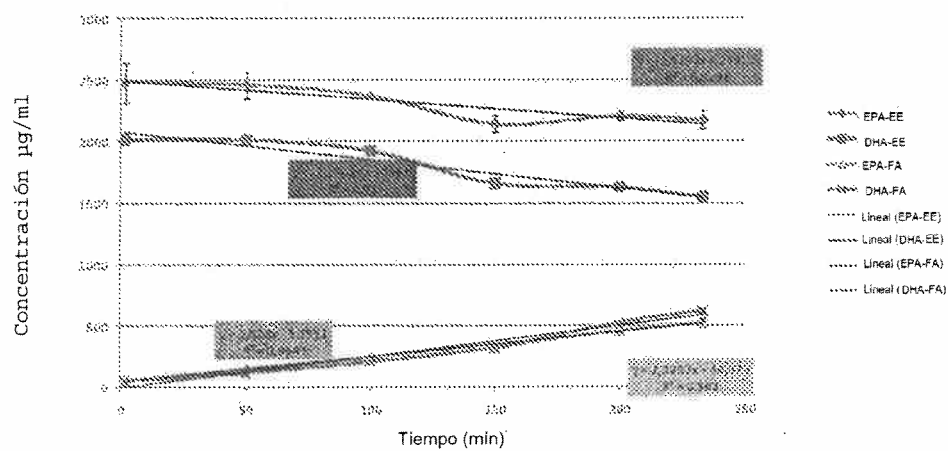


FIG. 2

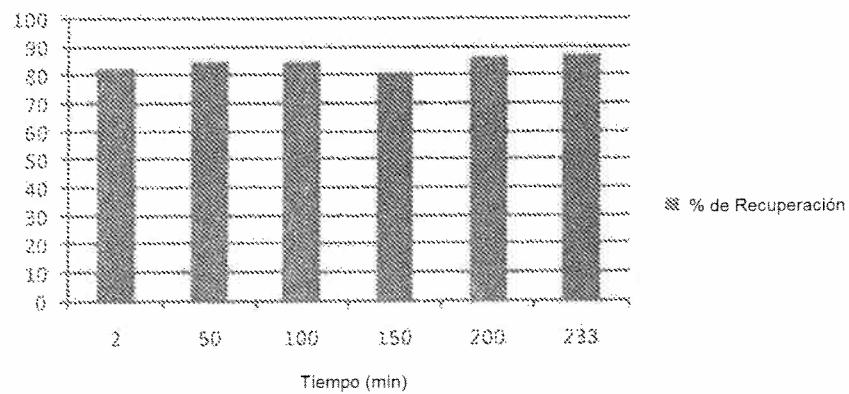


FIG. 3

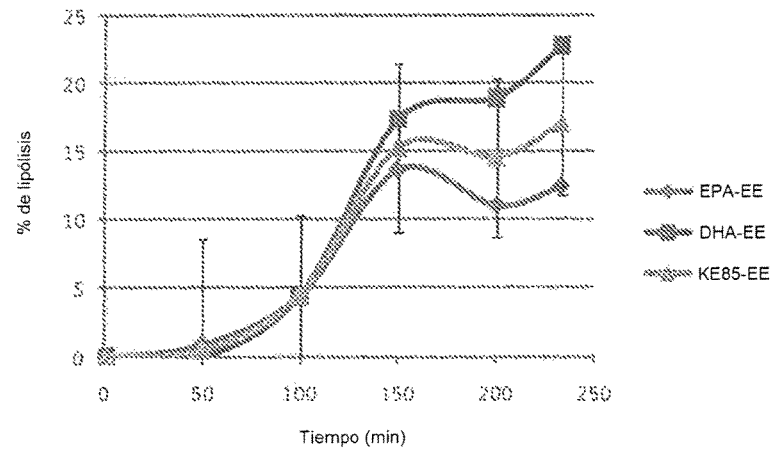


FIG. 4

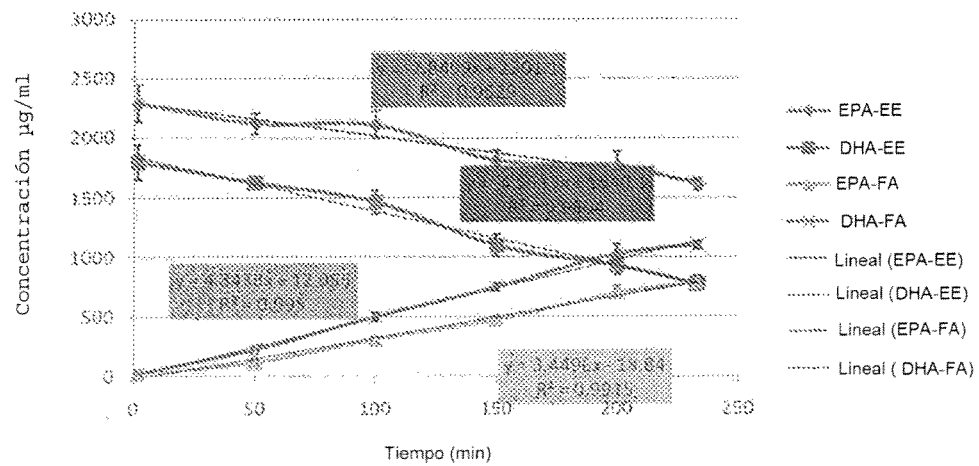


FIG. 5

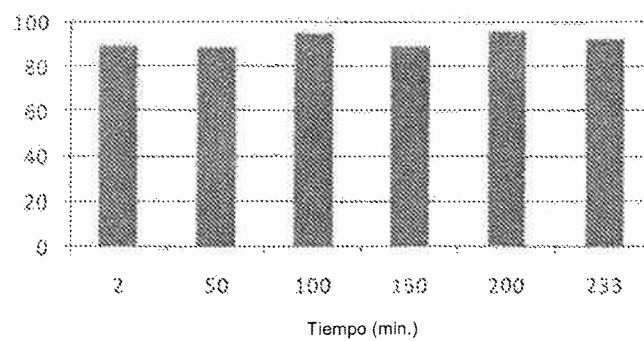


FIG. 6

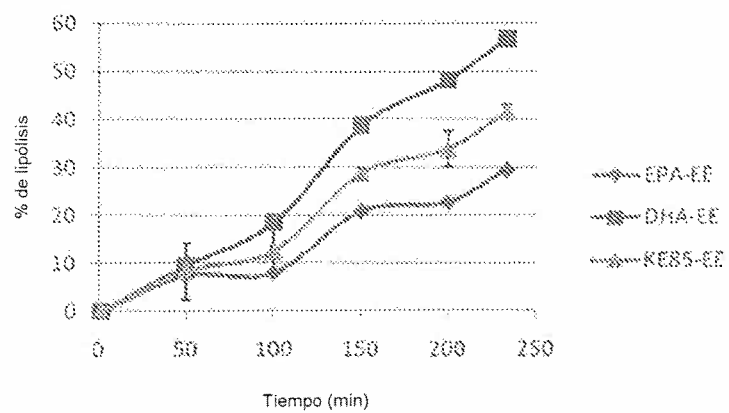


FIG. 7

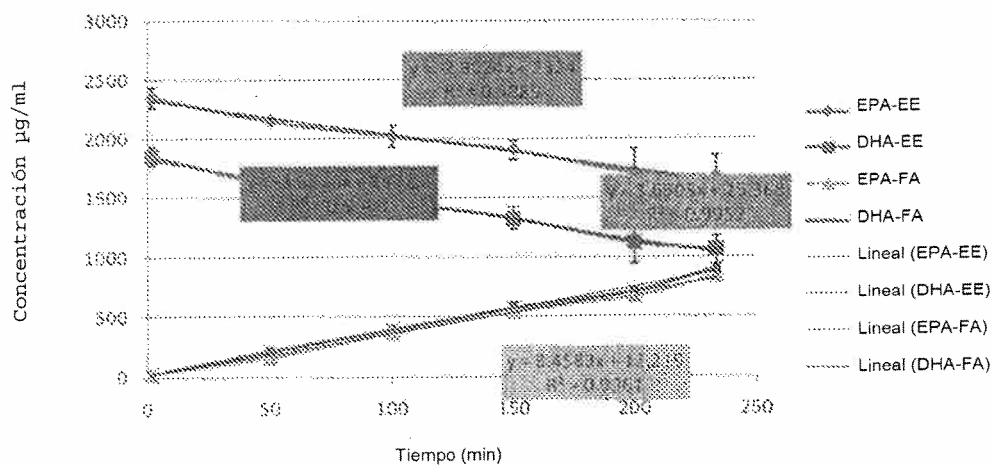


FIG. 8

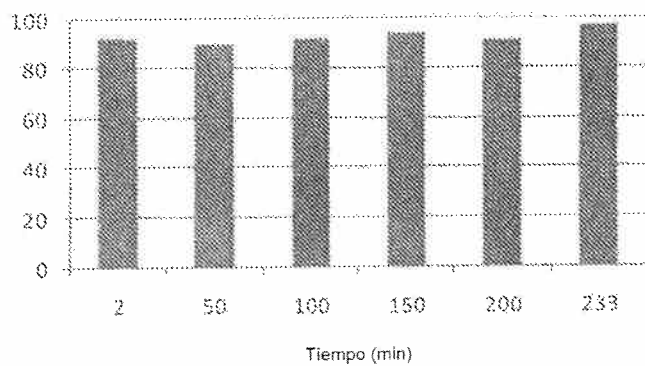


FIG. 9

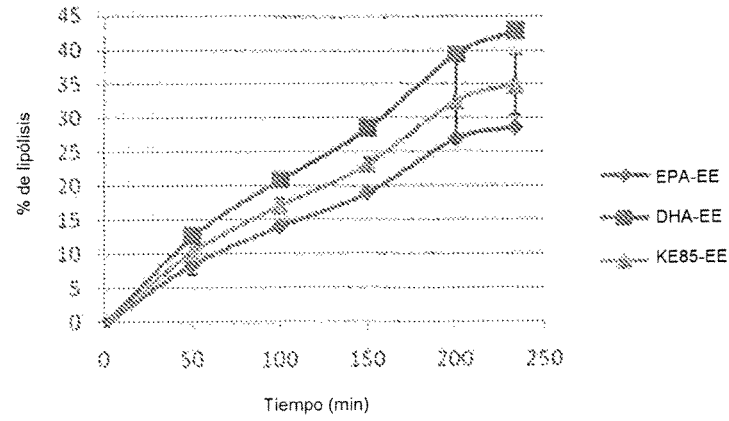


FIG. 10

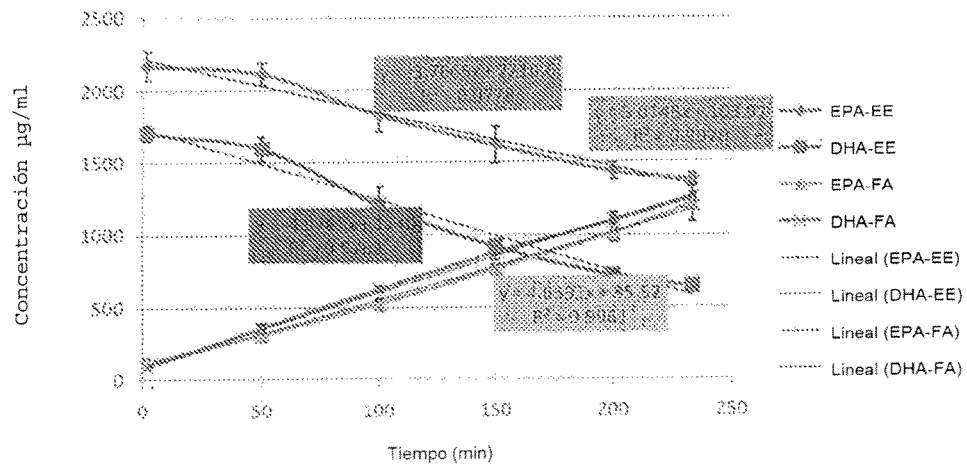


FIG. 11

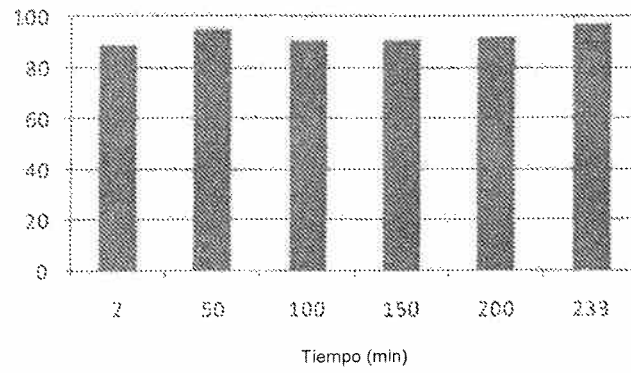


FIG. 12

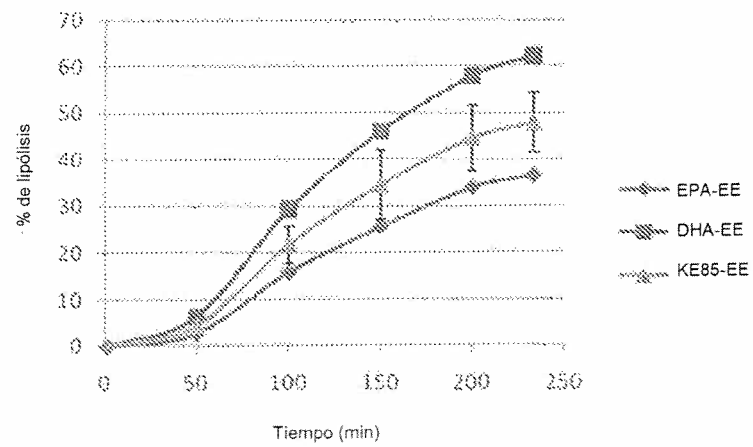


FIG. 13

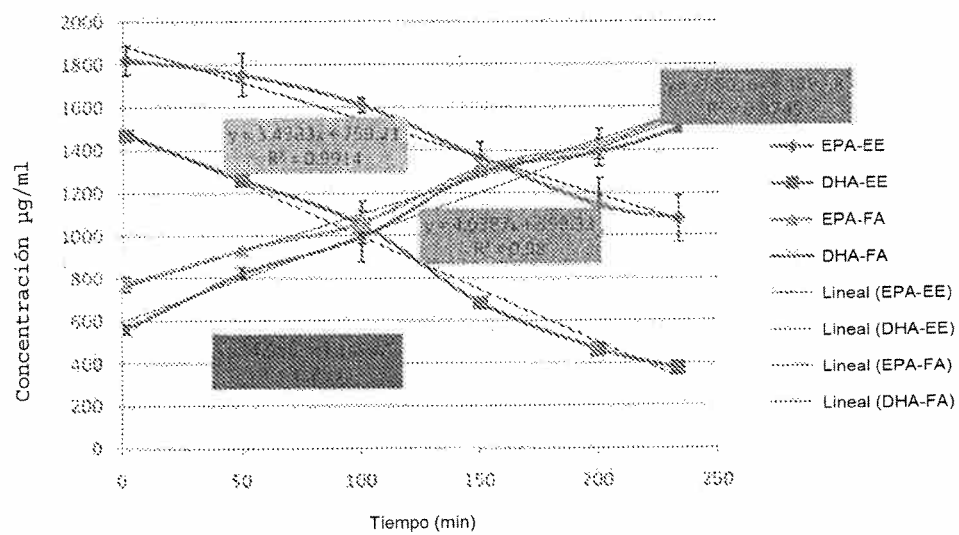


FIG. 14

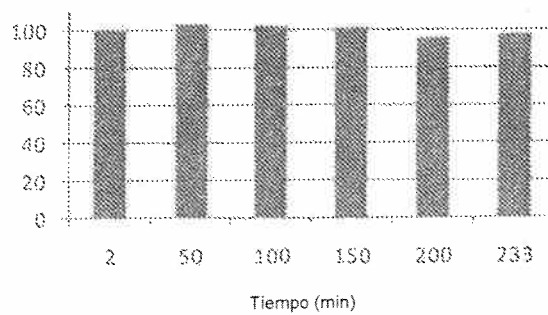


FIG. 15

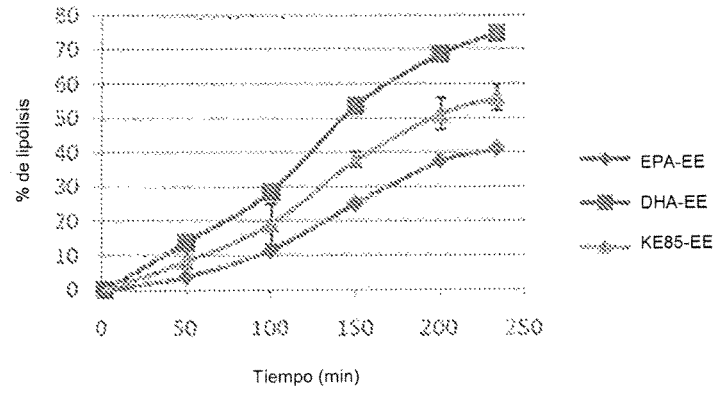


FIG. 16

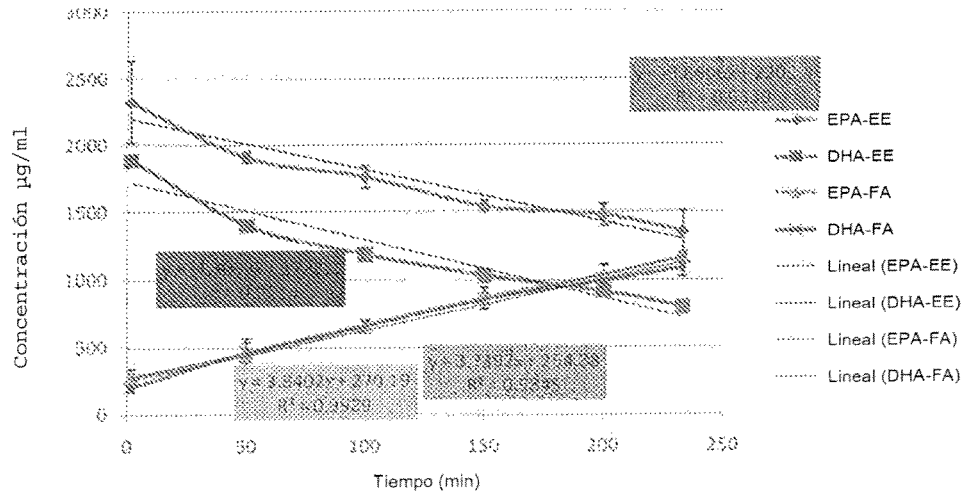


FIG. 17

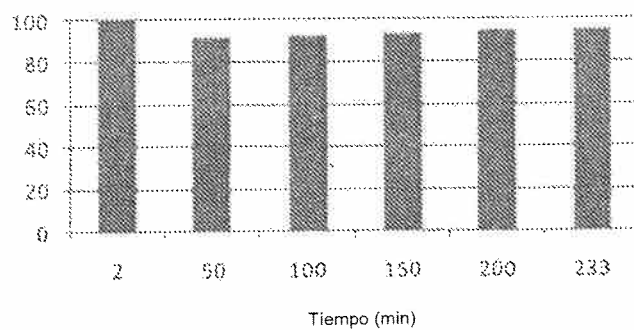
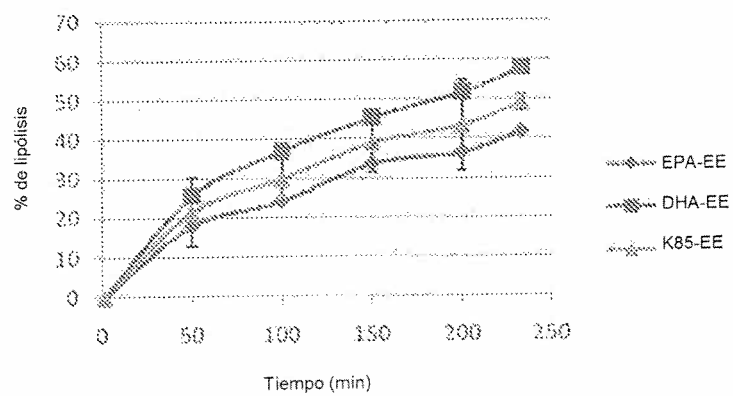


FIG. 18



Alm.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. Has been signed by Betty L. Finley

3. acting in the capacity of A Notary Public

4. Bears the seal/stamp of Betty L. Finley
Commonwealth of Virginia

Certified

5. at Richmond Virginia

6. On September 16, 2011

7. by The Secretary of the Commonwealth

8. No. 2807534-1

9. Seal/Stamp



10. Signature:

Janet V. Polarek

Secretary of the Commonwealth

This certification attests only to the authenticity of the signature of the official who signed the affixed document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification is not intended to imply that the contents of the document are correct, nor that they have the approval of the Commonwealth of Virginia.
(REV 1-20-11)

DECLARATION

I, Betty L. Finley, of FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LLP., 11955 Freedom Drive, Reston, Virginia 20190-5675, USA, hereby attest, to the best of my knowledge and belief, that the attached **ASSIGNMENT** is a true copy of the original **ASSIGNMENT** (Worldwide Rights) to PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, for the invention entitled, COMPOSITIONS COMPRISING A FATTY ACID OIL MIXTURE AND A SURFACTANT, AND METHODS AND USES THEREOF, which was executed by the inventors and claims convention priority to U.S. Provisional Application No. 61/158,613, filed on 9 March 2009, 61/242,630, filed 15 September 2009, 61/254,291, filed 23 October 2009, and 61/254,293, filed 23 October 2009.

At Reston, VA this 9th day of September, 2011.



Betty L. Finley
Notary Public
Reg. No. 320551

My commission expires: 9/30/2014



ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below named inventor(s), [hereinafter referred to as Assignor(s)], have made an invention entitled:

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

for which I/We will or have filed an international patent application under the Patent Cooperation Treaty (PCT);

WHEREAS, PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, a corporation of Norway whose post office address is P.O. Box 420, N-1327 Lysaker, Norway (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to an application for United States Letters Patent on this invention and the Letters Patent to be issued upon this application;

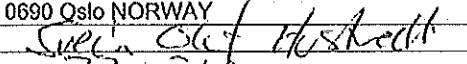
NOW THEREFORE, be it known that for consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, I/We, as Assignor(s), have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, provisional application No(s). 61/158,613, filed March 9, 2009, 61/242,630, filed on September 15, 2009, 61/254,291, filed on October 23, 2009, and 61/254,293, filed on October 23, 2009 (if any), and this application, all U.S. applications and all divisions, and continuations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority on the basis of the above provisional application (if any), as well as all rights to claim priority on the basis of this application, and all applications for Letters Patent which may hereafter be filed for this invention in any foreign country and all Letters Patent which may be granted on this invention in any foreign country, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and I/We hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any foreign country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, I/WE HEREBY covenant that I/We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and I/We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

AND, I/WE HEREBY further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

AND, I/WE HEREBY authorize the attorneys I/we have empowered to insert here in parentheses the PCT application number and official filing date (PCT Application No. PCT/IB2010/000824, filed 9 March 2010);

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

Name: Svein Olaf HUSTVEDT
Address: Bølerveien 16 G (Boelerveien 16 G)
0690 Oslo NORWAY
Signature: 
Date: 27.05.10

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. 10260.0047-00304

Name: Preben Houlberg OLESEN
Address: Ørevadsvej 20 (Oerevadsvej 20)
DK-2400 København NV (DK-2400 Copenhagen NV) DENMARK
By: *Preben H. Olesen*
Date: *April 23rd 2010*

Name: Gunnar BERGE
Address: Skøyenveien 5D (Skoeyenveien 5D)
0357 Oslo NORWAY
By: *G. Borge*
Date: *May 27, 2010*

Name: Jo Erik Johnsrud KLAVENESS
Address: Midtåsen 5 (Midtaasen 5)
1166 Oslo NORWAY
By: *Jo Klaveness*
Date: *June 6th, 2010*

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. Fue firmado por Betty L. Finley

3. Actuando en su calidad de Notaria Pública

4. Lleva el sello / estampilla de Betty L. Finley

Estado de Virginia

Certificado

5. en Richmond Virginia 6. El 16 de septiembre de 2011

7. por El Secretario de Estado

8. No. 2807534-1

9. Sello / Estampilla [Sello Dorado] 10. Firma: _____

Janet V. Polarek
Secretaria de Estado

Esta certificación da fe únicamente de la autenticidad de la firma del funcionario que suscribió el documento adjunto, el carácter en cual firmó el funcionario el documento y cuando sea adecuado la identidad del sello o timbre. Esta certificación no tiene como propósito implicar que el contenido del documento es correcto ni que tiene la aprobación del Estado de Virginia
(REV 1-20-11)

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

Teresa J. de Montes
Teresa Jiménez de Montes
c.c. 41.569.149 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No.220 del
6 de febrero de 1978,
expedida por el Ministerio de Justicia.

2

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 445/2011 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor. Esta es una traducción oficial efectuada el día 8 de noviembre de 2011 por la señora Teresa Jiménez de Montes, con cc 41.569.149 de Bogotá, traductora oficial según Resolución N° 220 del 6 de febrero de 1978, expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

DECLARACIÓN

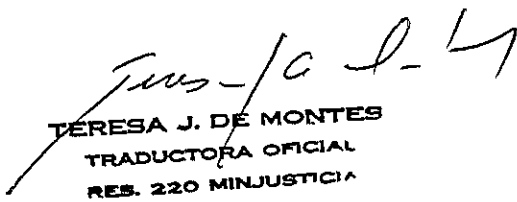
Yo, Betty L. Finley, de FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LLP., 11955 Freedom Drive, Reston, Virginia 20190-5675, USA, por la presente declaro que en mi leal saber y entender, la CESIÓN adjunta es una copia fiel de la Cesión original (Derechos en todo el mundo) a PRONOVA BIOPHARMA Norge AS, para la invención titulada, COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ÁCIDOS GRASOS DEL ACEITE Y UN TENSIOACTIVO, Y LOS MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS, que fue firmada por los inventores y reclama prioridad en virtud del Convenio para la Solicitud Provisional U.S. 61/158,613, presentada el 9 de marzo de 2009, 61/242,630, presentada el 15 de septiembre de 2009, 61/254,291, presentada el 23 de octubre de 2009, y 61/254,293, presentada el 23 de octubre de 2009.

Dado en Reston, Virginia, a los 9 días del mes de septiembre de 2011.

Firmado
Betty L. Finley
Notario Público Reg.
No. 320551

Mandato válido hasta : 30/09/14
SELLO
BETTY L. FINLEY
NOTARIA PUBLICA
REGISTO 320551
MANDATO VALIDO HASTA 9/30/14
ESTADO DE VIRGINIA

233250_1.DOC


TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

CESIÓN

TENIENDO EN CUENTA QUE, el/los inventor (es) mencionados más adelante [en adelante los Cedentes] hemos creado un invento titulado :

**COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UNA MEZCLA DE ÁCIDOS GRASOS DEL ACEITE Y UN TENSIOACTIVO, Y
MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS**

por la cual Yo/ Nosotros presentaremos o hemos presentado una solicitud internacional de patente en virtud del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT);

TENIENDO EN CUENTA QUE PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, una sociedad anónima de Noruega con dirección postal P.O. Box 420, N-1327 Lysaker, Norway (en adelante, el Cesionario), desea asegurar el derecho todos los derechos, títulos y participaciones en y para la solicitud de los Estados Unidos de Patente de Invención para esta invención y las Patentes de Invención que se expedirán para esta solicitud;

POR LO TANTO, conste por el presente que por una contraprestación onerosa cuyo recibo reconoce (mos) del Cesionario, Yo / Nosotros, como Cedente (s), hemos vendido, cedido, traspasado, y transferido y por el presente vendemos, cedemos, traspasamos y transferimos al Cesionario, a sus legítimos sucesores y cesionarios, todos mis / nuestros derechos títulos e intereses sobre esta invención, solicitud provisional no(s). 61/158,613, presentada el 9 de marzo de 2009, 61/242,630, presentada el 15 de septiembre de 2009, 61/254,291, presentada el 23 de octubre de 2009, y 61/254,293, presentada el 23 de octubre de 2009 (si corresponde), y esta solicitud , todas las divisiones, continuaciones de las mismas y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos que puedan otorgarse sobre las mismas, y todas las reexpediciones de las mismas, y todos los derechos a reivindicar prioridad con base en la solicitud provisional antes citada (si corresponde), al igual que todos los derechos a reivindicar prioridad con base a esta solicitud, y todas las solicitudes para Patentes de Invenciones que en adelante puedan presentarse para esta invención en cualquier país del exterior y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse para esta invención en un país del exterior y todas las extensiones, renovaciones y re-expediciones de las mismas; y Yo/Nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas Registros de los Estados Unidos y a cualquier funcionario público de cualquier país o países del exterior , cuya función sea expedir Patentes de Invenciones para esta invención al Cesionario, a sus sucesores y beneficiarios de conformidad con los términos de este Acuerdo

ADEMÁS, YO/ NOSOTROS, POR EL PRESENTE manifestamos que poseemos la totalidad de los derechos para traspasar la totalidad de la participación aquí cedida, y que Yo/ Nosotros no he (mos) suscrito, ni suscribiré (mos) ningún acuerdo que esté en conflicto con la presente Cesión;

ADEMÁS, YO/NOSOTROS aceptamos y acordamos que sin el recibo de contraprestación adicional, comunicaremos al Cesionario, a sus sucesores, representantes legales y beneficiarios, cualquier hecho del que tengamos conocimiento con relación a dicha invención, a testificar en cualquier proceso legal, a firmar todos los documentos legales que sean necesarios o convenientes para perfeccionar el título de esta invención al Cesionario, sus sucesores o beneficiarios a firmar todas las solicitudes de división, continuación o reexpedición, a prestar juramento legítimo, y en general, a colaborar en todo lo que esté a nuestro alcance para ayudar al Cesionario, sus sucesores, y beneficiarios, para obtener y hacer valer la protección adecuada de la patente para esta invención en los Estados Unidos y en cualquier país del exterior, quedando entendido que cualquier gasto relativo a la firma de estos documentos será asumida por el Cesionario, sus sucesores y beneficiarios.

Y, YO/NOSOTROS autorizamos a los apoderados que hemos facultado para insertar en este espacio y entre paréntesis el número de solicitud PCT y la fecha oficial de presentación (PCT Solicitud No. PCT/IB2010/000824/ presentada el 9 de marzo de 2010);

EN FE DE LO ANTERIOR , Yo / Nosotros firmamos

Nombre: Svein Olaf HUSTVEDT

Dirección: Belerveien 16 G (Boelerveien 16 G)

0690 Oslo NORWAY

Firma: [Firmado]

Fecha: 27.05.2010


TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJUSTICIA

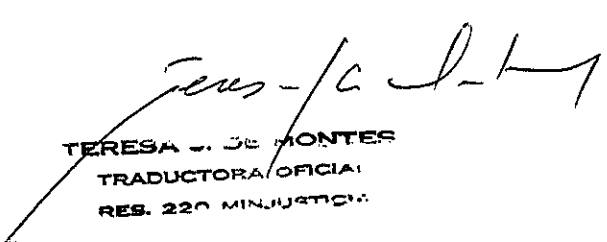
Nombre : Preben Houllberg OLESEN
Dirección : Prevadsvej 20 (Oerevadsvej 20)
DK-240Q Kabenhavn NV (DK-2400 Copenhagen NV) DENMARK

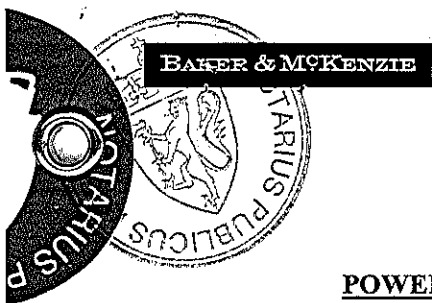
Fecha : Abril 23, 2010

Nombre: Gunnar BERGE
Dirección : Skoyenveien 5D (Skoeyenveien
5D)
0357 Oslo Norway

Por: [Firmado]
Fecha: Mayo 27, 2010

Nombre: Jo Erik Johnsrud KLAVENESS
Dirección: Midtåsen 5 (Midtaasen 5)
1166 Oslo NORWAY
Por : [Firmado]
Fecha: Junio 7, 2010


TERESA J. DE MONTES
TRADUCTORA OFICIAL
RES. 220 MINJURTCO



Hagden

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.

PRNOVA BIOPHARMA NORGE AS

located at

Vollsveien 6 N-1366 Lysaker , Norway.

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MÉNDEZ 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 ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; recordals 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 *14* day of *06* of 20 *11*

Morten Jurs
MORTEN JUR, CEO
Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

PRNOVA 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 enseñas 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 _____ días del mes de _____ de 20 _____

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 23 day of June
 20 11, 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

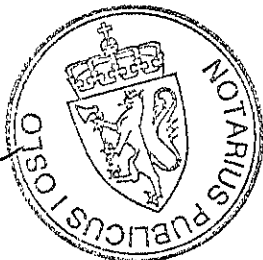
 de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica

 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:

Notary Public

Eivind Andreas Greni
 Eivind Andreas Greni
 forstekonsulent



El Notario Público

Eivind Andreas Greni
 Eivind Andreas Greni
 forstekonsulent

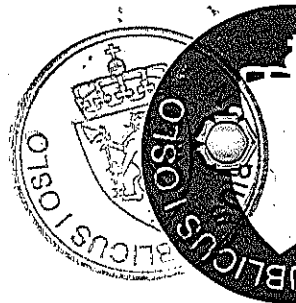


LEGALIZATION INSTRUCTIONS

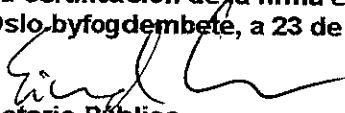
The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature will then be legalized by means of (i) the Apostille or (ii) all the way up to the Colombian Consulate. 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.

P2011/3



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

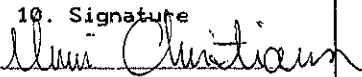


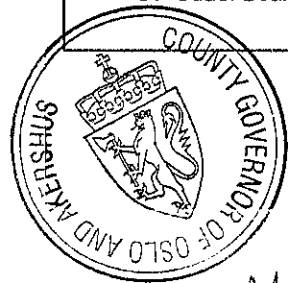
APOSTILLE

(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





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
Notary Public

For the Brønnøysund Register Centre



Geir Andreassen
Group Manager

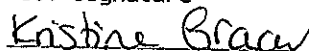


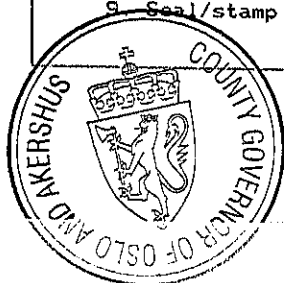
APOSTILLE

(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
9. Seal/stamp



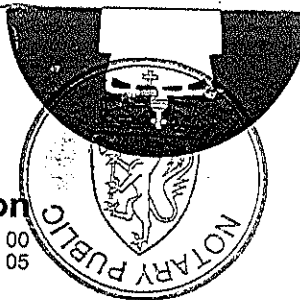


**The Brønnøysund
Register Centre**

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:

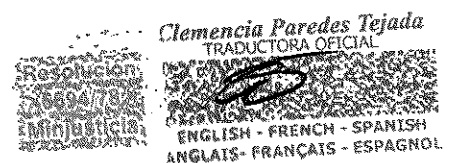
Firmado ilegible

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

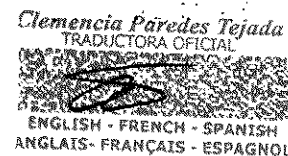
APOSTILLA

(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: PRONOVA BIOPHARAM NORGE AS
Sede de Negocios: Vollsvæien 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
Sverre Magne Sundbø
Miembros Suplentes: Pal Gunnar Nord
Ulf Sture Rolfsen
Wenche Colette Gordon
Ida Margrethe Aagaard
Carina Grorud Ballamy
Sebastian Sanne Andersen
Representante de los Empleados
Representante de los Empleados
Representante de los Empleado
Representante de los Empleados
Representante de los Empleados
Representante de los Empleados
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

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN
16694/78
2 Minjusticia
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

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	Firmado Ilegible
Frank Svensson	Geir Andreassen
Notario Público	Group Manager
por el Centro de Registro de Brønnsund	

Sello: NOTARIO PÚBLICO

Sello: Centro de Registro Brønnsund -Noruega

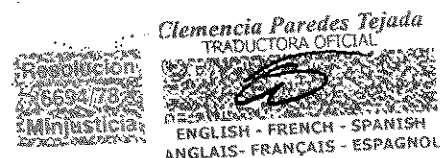
APOSTILLA

(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



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

Resolución:
36594/78
Ministerio de Justicia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL

ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL