



(12) Translation of new
European patent specification

(11) NO/EP 2320949 B2

After opposition procedure

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 47/44 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 35/60 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2014.02.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2013.10.23
(45)	Decision of the opposition in EPO	2017.12.13
	Decision of the opposition in NIPO	2018.03.12
(86)	European Application Nr.	10751124.8
(86)	European Filing Date	2010.03.11
(87)	The European Application's Publication Date	2011.05.18
(30)	Priority	2009.03.11, US, 382196
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Stable Solutions LLC, 551 Mills Way, Goleta, California 93117, US-USA
(72)	Inventor	DRISCOLL, David, F., 75 Grange Park, BridgewaterMassachusetts 02324, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	OMEGA-3 ENRICHED FISH OIL-IN-WATER PARENTERAL NUTRITION EMULSIONS
(56)	References Cited:	DE-A1- 19 648 566, EP-A1- 1 279 400, US-A- 5 874 470, US-A- 6 008 248, PORSGAARD T ET AL: 'Gastric emptying in rats folloeing administration of a range of different fats measured as acetaminophen concentration in plasma' ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM vol. 47, 2003, pages 132 - 138, US-A1- 2004 247 693, US-B1- 7 323 206, WO-A1-90/08544, WO-A1- 2004//026294, US-A- 6 020 020

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here:

OMEGA-3-BERIKEDE, PARENTERALE ERNÆRINGSEMULSJONER AV FISKEOLJE I VANN

BAKGRUNN

5

Område

Den foreliggende beskrivelsen vedrører en emulsjon og en sammensetning inneholdende minst omega-3-syre-triglyserider og et triglyserid av middels kjedelengde. Emulsjonen kan være en olje-i-vann-emulsjon. Emulsjonen og sammensetningen kan for eksempel anvendes i parenteral administrasjon.

Kjent teknikk

Parenterale olje-i-vann-emulsjoner er anvendt klinisk til ernærings- og medisinske formål. Av de ulike oljetyper som anvendes, ble soyabønneolje først introdusert for nesten 50 år siden, og innehar således den største kliniske erfaringen.

Parenterale emulsjoner er beskrevet i internasjonalt publiseringsnr. WO 97/19683, US patentnr. 5,874,470 og US patentsøknad med publiseringsnr. 2004/0247693.

US patentsøknad med publiseringsnr. 2004/0247693 omtaler en isotonisk lipidemulsjon som inkluderer (i) omtrent 60 til omtrent 95 vekt-% triglyserider av middels kjedelengde og (ii) omtrent 5 til 40 vekt-% fiskeolje, basert på totalmengden lipider i emulsjonen, med forbehold om at emulsjonen ikke inneholder vegetabiliske oljer.

KORT BESKRIVELSE

Det tilveiebringes en olje-i-vann-emulsjon omfattende:

a) fiskeoljetriglyserider bestående av glyserol som esterifiseres med fettsyrer, hvori fettsyrene omfatter EPA (eikosapentaensyre) og DHA (dokosaheksaensyre)

i en mengde av minst 45 vekt-% av fettsyrene og den totale mengden av omega-3-fettsyrer er minst 60 vekt-% av fettsyrene, og

b) minst én triglyseridolje av middels kjedelengde, og

5 hvori fiskeoljetriglyseridene er tilstedeværende i en mengde av minst 51 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt, og triglyseridene av middels kjedelengde er tilstedeværende i en mengde av 10 til 49 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt.

10 Ifølge et annet eksempel på et trekk er fiskeoljetriglyseridene tilstedeværende i en mengde som spenner fra 51 til 90 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt.

15 Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter oljekomponenten i tillegg en vegetabilsk olje.

Ifølge et annet eksempel på et trekk er den vegetabilske oljen tilstedeværende i en mengde av opptil 10 vektprosent, foretrukket fra 2 til 8 vekt-%, basert på totalvekten av olje-i-vann-emulsjonens oljekomponent.

20 Ifølge et annet eksempel på et trekk er den vegetabilske oljen valgt fra gruppen bestående av soyabønneolje og safflorolje og blandinger derav.

25 Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen oljekomponenten i en mengde som spenner fra 5 til 30 g/100 ml, foretrukket 15 til 25 g/100 ml, for eksempel 20 g/100 ml, basert på emulsjonens totalvekt.

30 Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen i tillegg minst én fosfolipidemulgatorkomponent som foretrukket er valgt fra gruppen av fosfolipider derivert fra egg eller soya.

Ifølge et annet eksempel på et trekk er fosfolipidemulgatorkomponenten et fosfatidylkolin.

35 Ifølge et annet eksempel på et trekk er fosfolipidemulgatorkomponenten tilstedeværende i et vektforhold mellom fosfolipid og triglyserider som spenner fra 0,05 til 0,07, foretrukket 0,06.

følge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen i tillegg et isotonisk middel, foretrukket i en konsentrasjon som spenner fra 20 til 25 g/l.

5 Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen glyserol som isotonisk middel.

Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen et pH-justerende middel.

10 Ifølge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen natriumoleat som pH-justerende middel.

15 følge et annet eksempel på et trekk er det pH-justerende middelet tilstedeværende i en konsentrasjon på opptil 3 g/l.

Ifølge et annet eksempel på et trekk spenner emulsjonens pH-verdi fra 6 til 9, foretrukket fra 6 til 8,5, mer foretrukket fra 7,5 til 8,5.

20 følge et annet eksempel på et trekk omfatter olje-i-vann-emulsjonen i tillegg en antioksidant som foretrukket er tilstedeværende i en konsentrasjon på opptil 1 g/l.

følge et annet eksempel på et trekk er antioksidanten α -tokoferol.

25 følge et annet eksempel på et trekk er emulsjonen anvendelig parenteralt.

følge et annet eksempel på et trekk er oljedråpenes gjennomsnittlige dråpediameter er under 250 nm, foretrukket under 240 nm ved 20 °C.

30 følge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning omfattende eller bestående av en olje-i-vann-emulsjon.

35 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i profylakse eller behandling av sykdomsgruppen bestående av systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), respiratorisk distress-syndrom

(RDS), ernærings og/eller diettårsak til leversykdom, en iatrogen årsak til leversykdom, en patologisk årsak til leversykdom, en immunmodulering, hodeskade, postoperativt stress, et hjerteinfarkt og cystisk fibrose.

- 5 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som inkluderer en beriket fiskeolje ifølge spesifikasjonene i Ph. Eur 1352, som er en "behandlet" olje som forsterkes til å inneholde en høyere andel av de bioaktive omega-3-fettsyrene sammenlignet med naturlige kilder.
- 10 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som inkluderer en omega-3- essensiell fettsyre (essential fatty acid, EFA) og en omega-6-EFA av en fiskeolje, hvori omega-6-EFA-en er tilstedeværende i en mengde som minimerer en negativ klinisk virkning av for store inntak av pro-inflammatoriske fettsyremediatorer.
- 15 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en emulsjon der en endelig o/v-emulsjonskonsentrasjon er fra omtrent 5 g/100 ml til omtrent 30 g/100 ml, for eksempel en konsentrasjon på omtrent 20 g/100 ml.
- 20 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som inkluderer fettsyrer (fatty acid, FA) av en triglyseridolje av middels kjedelengde (medium-chain triglyceride, MCT), hvori FA-ene av middels kjedelengde er tilstedeværende i mengder som er effektive for å forenkle den metabolske clearance av fiskeolje. MCT-ene kan for eksempel være i en mengde som er
- 25 effektiv for å forenkle den metabolske clearance av langkjedede triglyserider.
- Ifølge et annet eksempel på et trekk kan MCT-ene fungere som en egnet energikilde, hvis nitrogensparende egenskaper er minst likeverdige som eller sammenlignbare med langkjedede triglyserider, men uten metabolsk konsekvens
- 30 for inflammatoriske prosesser hos pasienter.
- Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en emulsjon som inkluderer MCT-er i mengder som er effektive for å opprettholde emulsjonens stabilitet.
- 35 Ifølge et annet eksempel på et trekk finnes det en reduksjon av konsentrasjonen av mettede langkjedede fettsyrer (long-chain fatty acid, LCFA) i emulsjonens

oljekilde, som kan resultere i en reduksjon av kliniske bivirkninger så som inflammasjon, glukoseintoleranse og/eller insulinresistens.

5 Ifølge et annet eksempel på et trekk kan sammensetningen av emulsjonens oljefase justeres for å optimere responsen på intravenøs ernæringsstøtte.

10 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning av emulsjonens oljefase som kan inkludere n3-FA-er i en mengde som er effektiv for å utøve en ønskelig farmakologisk effekt, for eksempel for å bekjempe skadelige inflatoriske responser eller bevare vitale organers funksjoner.

15 Ifølge et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som kan inkludere en optimal balanse av triglyserider for å redusere eller eliminere toksisiteten som kan følge av den parenterale administrasjonen av konvensjonelle o/v-emulsjoner.

DETALJERT BESKRIVELSE

20 Et eksempel på en utførelsesform er rettet mot en ny parenteral emulsjons sammensetning omfattende: en relativ høy konsentrasjon av en olje derivert fra fiskeoljetriglyserider, som er høyt beriket med langkjedede omega-3 (n-3)-fettsyrer (n3-FA-er); en relativt lav konsentrasjon av fettsyrer av middels kjedelengde (MCT-er); og eventuelt en mengde langkjedede omega-6 (n-6)-fettsyrer (n6-FA-er).

25 Som anvendt heri gjelder betegnelsene "fiskeolje" og "fiskeoljer" bestanddeler så som triglyserider som er tilstedeværende i en fiskeolje, og bestanddeler så som triglyserider som er derivater eller produkter oppnådd fra en fiskeolje. I et eksempel på en utførelsesform inkluderer fiskeoljetriglyserider beskrevet heri
30 triglyserider derivert eller syntetisk fremstilt fra en fiskeolje. Fiskeoljetriglyseridene kan inkludere en syntetisk derivert olje inneholdende re-esterifiserte omega-3-fettsyrer, som er derivert fra en fiskeolje. Den syntetisk deriverte oljen kan deriveres fra en fiskeolje i samsvar med en berikelsesprosess som er effektiv for å separere ønskelige fettsyrer (så som omega-3-fettsyrer, for
35 eksempel EPA og DHA) fra, for eksempel enkelte uønskede fettsyrer (for eksempel, mettede langkjedede FA-er). Et eksempel på slik berikelsesprosess er separasjon ved molekyldestillasjon og/eller -filtrering. I et eksempel på en

utførelsesform kan den syntetisk deriverte oljen deriveres på en måte som samsvarer med EP 1352, drøftet nedenfor.

5 Oljen som deriveres fra fiskeolje kan inneholde n3-FA-er med en høyere konsentrasjon enn den som forekommer i naturlige kilder. Fettsyrene av middels kjedelengde fra triglyserider av middels kjedelengde (MCT-er) kan være mettede fettsyrer av middels kjedelengde. N6-FA-ene kan tilveiebringes fra en vegetabilsk olje, for eksempel for å imøtekomme EFA-krav. I én utførelsesform kan sammensetningen av en slik emulsjon være stabil, den har normal 10 metabolsk clearing og/eller tolereres godt av pasienter. Emulsjonen kan for eksempel være en olje-i-vann-emulsjon (o/v--emulsjon).

Et eksempel på en olje er derivert fra fisk, og kan være rik på flerumettede og bioaktive omega-3-fettsyrer. Emulsjonens oljekomponent kan inneholde 15 fiskeoljetriglyserider, som for eksempel er rike på omega-3-syre-triglyserider. Fiskeoljetriglyseridene kan være tilstedeværende fra omtrent 31 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 41 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 45 % til omtrent 90 %, eller fra mer enn 50 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 51 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 55 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 60 20 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 61 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 70 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 71 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 80 % til omtrent 90 %, eller fra omtrent 40 % til omtrent 80%, eller fra omtrent 50 % til omtrent 70 %, eller fra omtrent 60 % til omtrent 65 %, basert på totalvekten av emulsjonens oljekomponent. Ved å benytte eksempler på 25 områder av fiskeoljetriglyserider kan mengden esterifiserte omega-3-fettsyrer som leveres til en menneskekropp, økes. Søkeren har for eksempel anerkjent den kliniske betydningen av det absolutte inntaket av omega-3-fettsyrer, og at slikt absolutt inntak av omega-3-fettsyrer kan økes, for eksempel, ved å benytte eksemplene på områder for fiskeoljetriglyserider. For eksempel har søkere, i det 30 minste i noen anvendelsesområder, for eksempel kardiovaskulære helseindikasjoner, anerkjent at det absolutte inntaket av omega-3-fettsyrer kan være en mer presis indikator for total effekt enn forholdet mellom omega-3-fettsyrer og omega-6-fettsyrer. Se for eksempel Stanley et al, 2007.

35 Fiskeoljetriglyseridene kan være 20-22-karbon-forbindelser og kan inneholde 3 eller flere dobbeltbindinger plassert ved 3' posisjon fra metylenden av det langkjedede fettsyremolekylet (LCFA-molekylet). Standard notasjon for de ulike

fettsyrene (FA-ene) inkluderer: 1) karbonnummer, etterfulgt av, 2) antallet dobbeltbindinger, og avsluttes med 3) dobbeltbindingens posisjon i forhold til metylets posisjon (eller "n3" i tilfellet med LCFA-en fra fiskeolje. Særlig kan den marine oljen være høyt beriket med to viktige n3-FA-er, dvs. eikosapentaensyre, eller EPA (20:5n3), og dokosaheksaensyre, eller DHA (22:5n3). Den marine oljen kan inneholde mindre mengder av andre n3-FA-er, så som dokosapentaensyre, eller DPA (22:6n3). Den parenterale o/v-lipidemulsjonens fiskeoljekomponent kan representere oljer fra en blanding av familier av fet fisk, så som fra de følgende artene: Engraulidae (f.eks. ansjos), Carangidae (f.eks. makrell), Clupeidae (f.eks. sild), Osmeridae (f.eks. krøkle), Salmonidae (f.eks. laks) og Scombridge (tunfisk).

I Den europeiske farmakopé (EP) er det to monografier (dvs. EP 1352, kalt "Omega-3 Acid Triglycerides" og EP 1912, kalt "Fish Oil, Rich in Omega-3 Acids") som gjelder fiskeolje (EP 1352, EP 1912, 2008). Monografien EP 1352 skiller seg i det vesentlige fra EP 1912 i det at sammensetningen og kravene til de bioaktive n3-FA-ene i EP 1352 er mye høyere enn i EP 1912 (EP 1352: EPA + DHA $\geq$ 45 %; totale n3-FA-er $\geq$ 60 % kontra EP 1912: EPA: $\geq$ 13 %; DHA $\geq$ 9 %; totale n3-FA-er $\geq$ 28 %). N3-FA-nivåene i EP 1912 samsvarer med dem som finnes i naturen. Til sammenligning er n3-FA-konsentrasjonene i EP 1352 vesentlig høyere, og kan oppnås ved en berikelsesprosess så som molekyldestillasjon, hvorved enkelte uønskede LCFA-er som er tilstedeværende, for eksempel myristinsyre, palmitinsyre og stearinsyre, fjernes. Ved å gjøre dette stiger konsentrasjonene av alle de tilstedeværende FA-ene, og særlig n3-FA-ene, proporsjonalt (Driscoll, 2008a).

I et eksempel på en utførelsesform kan fiskeoljetriglyseridene inkludere omega-3-fettsyrer, uttrykt som triglyserider, i en mengde av minst 60 %, basert på totalvekten av fiskeoljetriglyseridenes fettsyrer. I et eksempel på en utførelsesform kan fiskeoljetriglyseridene inkludere en total mengde EPA og DHA, uttrykt som triglyserider, på minst 45 %, basert på totalvekten av fiskeoljetriglyseridenes fettsyrer. For eksempel kan en fettsyre som uttrykkes som et triglyserid, henvises til som en esterifisert fettsyre. For eksempel henviser omega-3-fettsyrene (som for eksempel EPA og DHA) som drøftes heri, til bestanddelene av slike syrer i et fiskeoljetriglyserid i samsvar med EP 1352. Omega-3-fettsyrene (som for eksempel EPA og DHA) som drøftes ovenfor, kan

for eksempel være i sin esterifiserte form når de er tilstedeværende i fiskeoljetriglyseridene.

5 Fiskeoljetriglyseridene kan inneholde minst én n6-FA, for eksempel et flertall av n6-FA-er. Den minst ene n6-FA-en kan for eksempel inkludere arakidonsyre eller AA (arachidonic acid), (20:4n6) og linolsyre eller LA (linoleic acid) (18:2n6). I tillegg eller alternativt kan n3-FA-en alfa-linolensyre eller ALA (alpha linoleic acid), (18:3n3) være tilstedeværende. Det totale innholdet av den minst ene n6-FA-en kan for eksempel være fra omtrent 0,1 % til omtrent 1,0 %, eller fra 10 omtrent 0,2 % til omtrent 0,9 %, eller fra omtrent 0,3 % til omtrent 0,8 %, eller fra omtrent 0,4 % til omtrent 0,7 %, eller fra omtrent 0,5 % til omtrent 0,6 %, basert på vekten av emulsjonens oljekomponent.

15 Et eksempel på en andre komponent av emulsjonens oljekomponent kan inkludere minst én olje med triglyserider av middels kjedelengde (MCT-olje), for eksempel i et flertall av eksempler på MCT-konsentrasjoner. Den minst ene MCT-oljen kan for eksempel være tilstedeværende fra omtrent 10 % til omtrent 69 %, eller fra omtrent 10 % til omtrent 40 %, eller fra omtrent 10 % til omtrent 30 %, eller fra omtrent 10 % til omtrent 20 %, eller fra omtrent 10 % til omtrent 20 15 %, eller fra omtrent 20 % til omtrent 60 %, eller fra omtrent 30 % til omtrent 50 %, eller fra omtrent 40 % til omtrent 45 %, basert på totalvekten av emulsjonens oljekomponent. Ved å benytte eksempler på områder av MCT-konsentrasjoner kan mengden esterifiserte omega-3-fettsyrer som leveres til en menneskekropp, økes. Ved å benytte eksempler på MCT-konsentrasjoner kan for 25 eksempel mengden esterifiserte omega-3-fettsyrer som leveres til en menneskekropp, økes med anvendelse av en relativt mindre mengde MCT-er, og fortsatt oppnå gunstig metabolsk clearing og karakteristiske trekk for fysisk-kjemisk stabilitet av emulsjonen.

30 Den minst ene MCT-oljen kan for eksempel inkludere mettede fettsyrer av middels kjedelengde, for eksempel et flertall mettede fettsyrer av middels kjedelengde. I et eksempel på en utførelsesform, kan MCT-ene inkludere en blanding av fettsyrer med 6 til 12 karbonatomer. MCT-oljen kan deriveres fra en plante så som en frukt eller grønnsak, for eksempel et flertall planter. MCT-oljen 35 kan inneholde kaprylsyre (for eksempel i en mengde av omtrent 50 til omtrent 80 vekt-% av MCT-oljen), en mettet FA med 8 karboner (8:0). MCT-oljen kan inneholde kaprylsyre (for eksempel i en mengde av omtrent 20 til omtrent 50

vekt-% av MCT-oljen), en mettet FA med 10 karboner (10:0). Triglyseridene av middels kjedelengde kan for eksempel inneholde kaprylsyre og kaprinsyre, i en mengde av minst 90 vekt-% av MCT-oljen. Beskrivelsen av MCT-oljen for anvendelse i denne omtalen kan for eksempel imøtekomme kravene i EP-monografi 0868, kalt "Triglycerides, Medium Chain" (Triglycerida saturate media) (EP 0868, 2008).

Oljekomponenten kan eventuelt inkludere en vegetabilsk olje. Den vegetabilske oljen kan for eksempel inkludere soyabønneolje, safflorolje eller en kombinasjon derav. Den vegetabilske oljen kan for eksempel være rik på n6-FA, LA, og/eller den kan inneholde mindre mengder av n3-FA-en, ALA.

Emulsjonen kan eventuelt inkludere minst én ytterligere ingrediens, en farmasøytisk adjuvans. Den minst ene ytterligere ingrediensen kan for eksempel inkludere eggfosfolipid, natriumoleat, glyserol, alfa-tokoferol og natriumhydroksid og/eller sterilt vann. Slike ingredienser kan for eksempel anvendes for å stabilisere emulsjonen og gjøre dens anvendelse egnet for intravenøs administrasjon i samsvar med farmakopé-spesifikasjoner.

Parenterale olje-i-vann-emulsjoner kan anvendes klinisk til ernærings- og medisinske formål. Av de ulike oljetyper som anvendes, ble soyabønneolje historisk først vellykket introdusert i det kliniske miljøet for nesten 50 år siden, og har således generert den største kliniske erfaringen, men nyere formuleringer har inkludert andre oljer, så som MCT-, fiske- og olivenoljer. Som ernæringstilskudd er parenterale o/v-emulsjoner ment for anvendelse hos pasienter med dysfunksjonell fordøyelseskanal, som for eksempel skyldes trombose i mesenterialarterie, noe som krever en omfattende tynntarmsreseksjon som fremkaller en tilstand kjent som kort tarm-syndrom. Følgelig har slike pasienter utilstrekkelig tarm og er derfor ikke i stand til å absorbere nok makronæringsstoffer (protein, karbohydrat og fett) og mikroernæringsstoffer (elektrolytter, vitaminer og mineraler). Det finnes andre kliniske indikasjoner for intravenøs ernæring (f.eks. stråleindusert enteritt, tarmobstruksjon, ileostomi med mye oppsamling osv.) som også kan kreve livslang intravenøs ernæring. I andre kliniske tilfeller anvendes også intravenøs ernæring som en midlertidig terapeutisk manøver, hos kritisk syke pasienter, for å støtte kroppens metabolske respons på skade og infeksjon. I fravær av oralt inntak kan disse katabolske tilstandene fremkalle store daglige tap av vitalt

kroppsprotein og kraftige energiunderskudd. Dersom dette vedvarer, eller ledsages av allerede eksisterende malnutrisjon, kan fraværet av ernæringsintervensjon øke risikoen for betydelig klinisk morbiditet eller mortalitet (Driscoll, 2008b).

5

I tilfellet med parenterale o/v-emulsjoner inneholdende fiskeolje, kan disse emulsjonene tilveiebringe de essensielle fettsyrene (EFA-ene) fra både n-3 FA-ene EPA, DHA og n-6-FA-en AA, som ikke kan syntetiseres av kroppen. I tilfellet med parenterale o/v-emulsjoner inneholdende soyabønneolje, kan disse emulsjonene tilveiebringe forløperne til disse EFA-ene i form av ALA for n3-FA-er og LA for n6-FA-er. Igjen ble innføringen av soyabønneolje historisk basert på å tilveiebringe tilstrekkelige konsentrasjoner av ALA (7 til 11 %) og svært høye mengder LA (50 til 55 %) for å forebygge EFA-underskudd. For å imøtekomme EFA-kravene med soyabønneoljebaserte parenterale emulsjoner kreves mellom 1 og 4 % av daglig minimum av kalorier (Bistran, 2003). Således, i en 2000 kcal diett for voksne vil for eksempel 1 % av kaloriinntaket (som LA eller ~50 % soyabønneolje) kunne oversettes til tilnærmet 40 kcal, eller et minimum på omtrent 3,5 g soyabønneolje per dag (tilsvarende 17,5 ml av en 20-% lipidemulsjon); for en 100 kcal diett for nyfødte vil, 1 % av kaloriinntaket kunne oversettes til 2 kcal (omtrent 0,2 g per dag, eller 1 ml soyabønneoljeemulsjon) for å imøtekomme EFA-kravene.

I tillegg til å være en kilde til EFA-er, kan parenterale lipidemulsjoner også foreskrives som en daglig kilde til energi eller kalorier, ofte som erstatning for en porsjon av kaloriene som ville blitt tilveiebrakt som karbohydrat (hydrert dekstrose eller glukose), administrert intravenøst. Praksisen med å foreskrive både glukose og lipider som energikilder (eller et "system med blandet næring") kan gjøres for å unngå betydelige metabolske komplikasjoner som assosieres med høye doser av intravenøs glukose. Disse inkluderer hyperglykemi og økt infeksjonsrisiko, leverskade fra den metabolske omdannelsen av glukose til fett i leveren, økt respiratorisk dysfunksjon fra høy produksjon av karbondioksid assosiert med hepatisk lipogenese hos pasienter med nedsatt lungefunksjon, og andre bivirkninger. Som en daglig kalorikilde, foreskrives fettinntak fra parenterale lipidemulsjoner allment i mengder som spenner fra 20 og 40 % av totalt kaloriinntak. Således representerer dette, for eksempel i en 2000 kcal diett for voksne, 400 til 800 kcal, eller tilnærmet 44 til 88 g per dag, som tilsvarer omtrent 220 til 440 ml per dag av en 20-% olje-i-vann-emulsjon. For en diett for

nyfødte, på 100 kcal per dag, ville dette tilsvare 20 til 40 kcal, eller tilnærmet 2,2 til 4,4 g per dag, som tilsvarer omtrent 10 til 20 ml per dag av den samme 20-% lipidemulsjonen.

5 Selv om en soyabønneoljebasert parenteral emulsjon var den første, sikre, intravenøse o/v-dispersjonen, innført i 1961, og derfor er den formuleringen som i størst grad anvendes på verdensbasis, er soyabønneolje ikke det optimale lipidet å anvende i det kliniske miljøet. Som et langkjedet triglyserid (long-chain triglyceride, LCT) av planteopprinnelse, er den "omega"-fettsyren som finnes i 10 i størst mengde i denne oljen, den flerumettede, essensielle (forløper) n6-FA-en LA (50-55 %), etterfulgt av den enumettede, ikke-essensielle n9-FA-en oleinsyre (18:1 n9) (24-26 %), etterfulgt av den flerumettede essensielle (forløper) n3-FA-en ALA (7 til 11 %). På grunn av den dominerende tilstedeværelsen av n6-FA-en LA, og i betraktning både av dens pro-inflammatoriske rolle og det faktum 15 at den er en forløper til den høyt vasoaktive "2-serien" eikosanoider, som involverer prostaglandiner og tromboksaner, samt den potente immunmodulerende "4-serien" leukotriener, kan soyabønneolje aksentuere den systemiske inflammasjonsresponsen negativt og/eller forverre svekkelsen av enkelte funksjoner av vitale organer. Under kritisk sykdom ledsaget av 20 systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS) kan for eksempel "serie-2"-eikosanoidene som produseres fra infusjonen av soyabønneoljebaserte, parenterale emulsjoner, forverre lungefunksjon hos pasienter med respiratorisk distress-syndrom. Hos voksne har for eksempel infusjoner av soyabønneoljebaserte lipidemulsjoner fremkalt to ulike bivirkninger på lungene, 25 som har vist seg å være infusjonsrateavhengige (Mathru et al, 1991). I ett tilfelle, ble infusjoner på 100 g av en 20-% soyabønneoljebasert, parenteral emulsjon (dvs. 500 ml) over 10 timer assosiert med betydelig økt shuntfraksjon i forhold til nivåer før infusjon, antakelig via prostaglandinmediert pulmonal vasodilatasjon. Denne virkningen er motsatt av den normale fysiologiske 30 responsen når blodstrøm reduseres proporsjonalt til dårlig ventilerte lungeavsnitt under respiratorisk distress, kjent som hypoksisk pulmonal vasokonstriksjon. Dette resulterer i en ufysiologisk forstyrrelse mellom den normalt balanserte ventilasjonen og perfusjonen i lungene, hvor kroppen nå gjør forgjeves forsøk på å perfundere dårlig ventilerte områder av lungen. På den annen side har den 35 samme infusjonen, men nå tilført i løpet av kun 5 timer, vist seg å forårsake motsatt effekt, dvs. vasokonstriksjon, bevist ved betydelige økninger i gjennomsnittlig pulmonalarterietrykk, som også kan forverre respiratorisk

funksjon ved å forsterke den hypoksiske, vasokonstruktive pulmonalresponsen til potensielt patologiske proporsjoner (f.eks. pulmonal hypertensjon). Lignende uønskede pulmonalresponser har vært assosiert med tilførselen av parenterale lipidemulsjoner som er rike på n6-FA-er, hos spedbarn (Prasertsom et al, 1996).

5

Et annet klinisk eksempel som demonstrerer de potensielle skadelige effektene assosiert med administrasjonen av konvensjonelle, soyabønneoljebaserte, parenterale emulsjoner, som er rike på de pro-inflammatoriske n6-FA-ene, innebærer levertoksisitet. Hos akutt syke barn med SIRS kan for eksempel forlenget tilførsel av soyabønneoljebaserte, parenterale emulsjoner indusere en patologisk tilstand kjent som leversykdom assosiert med parenteral ernæring eller PNALD (parenteral nutrition-associated liver disease). PNALD-tilstanden forekommer ofte med langsiktig anvendelse av parenteral ernæring hos barn, og kan føre til leversvikt og behov for levertransplantasjon. Kliniske funn assosiert med PNALD inkluderer anormale stigninger av blodbestanddeler som er observert i leverfunksjonstester, så som serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase, som skyldes akkumulasjon av fett i lever, som til slutt fører til organsvikt (Gura et al, 2006). Virkemåten for leverskade er ikke fullstendig forstått, men er antydnet å forekomme ifølge en teori med "to treff". Det første "treffet" forekommer under akkumulasjon av fett i leveren, eller leversteatose. Det andre "treffet" som følger, forekommer i en serie sammenhengende trinn som begynner med inflammasjon og celledegenerasjon, etterfulgt av produksjon av reaktive oksygenarter eller peroksidasjonsprodukter som forårsaker oksidativt stress, som til slutt forårsaker skade på levervev (Paquot et al, 2005). Hos spedbarn som utvikler PNALD, er mortaliteten nær 100 % innen ett år fra diagnosen (Wales et al., 2005). Bivirkninger på leveren fra kronisk eksponering for parenterale soyabønneoljeemulsjoner har vært forbundet med voksne som krever langsiktig parenteral ernæring (Ling et al, 2001).

10

15

20

25

30

35

I et eksempel på en utførelsesform er det derfor klart at parenterale lipidemulsjoner inneholdende store mengder triglyserider som er rike på n6-FA-er, ikke er optimale, og assosieres med betydelige bivirkninger hos pasienter som krever intravenøs ernæring. Derfor kan utviklingen av alternative lipidkilder som reduserer konsentrasjonen av n-6 FA-er og deres ledsagende pro-inflammatoriske effekter, være av stor klinisk nytte. Anvendelsen av n9-FA-er som finnes i olivenolje, så som de enumettede fettsyrene som er mindre pro-inflammatoriske, kan være av betydelig nytte. Anvendelsen av n3-FA-er, så som

de flerumettede fettsyrener som produserer "serie-3"-eikosanoider, kan imidlertid være av størst klinisk nytte. Faktisk har de siste n3-FA-ene fra de betydningsfulle omegafamiliene av fettsyrer som har vist seg svært lovende og er de minst pro-inflammatoriske, også vist seg å inneha gunstige effekter på vitale organer, samt å forårsake betydningsfulle immunmodulerende effekter (Wanten, 2007). Således vil den ideelle parenterale lipidemulsjon være én som er stabil, tilveiebringer en tilstrekkelig forsyning av EFA-ene, tilveiebringer en tett energi- eller kalorikilde, minimerer bivirkningene fra pro-inflammatoriske FA-er, forbedrer vitale organers funksjoner, og innehar terapeutisk gunstige immunmodulerende effekter, særlig under akutt sykdom.

Eksempler på utførelsesformer omtalt heri benytter en ny stoff sammensetning inneholdende oljer, for eksempel fra MCT-er og LCT-er, med nye doser av de ulike, mettede fettsyrener av middels kjedelengde (medium-chain fatty acid, MCFA) (for eksempel MCFA-er med 8 til 10 karboner) og, hovedsakelig umettede, langkjedede fettsyrer (for eksempel LCFA-er med 18 til 22 karboner) fra de biologisk viktige, essensielle FA-ene fra n3- og n6-familien. I den endelige oljesammensetningen av den parenterale o/v-lipidemulsjonen kan den resulterende oljefasen dannes som en enkel "fysisk" blanding eller miks av de ønskede oljene. Alternativt kan spesielt tilpassede blandinger av "strukturerte" triglyserider dannes gjennom hydrolyse av FA-er fra ulike oljers glyserolstrukturer, etterfulgt av tilfeldig transesterifisering som frembringer både foretrukne så vel som analoge triglyseridkombinasjoner. Eller de "strukturerte" triglyseridene kan dannes gjennom enzymsyntese ved utvalgte lipaser som er regionspesifikke, f. eks. sn-1- og sn-3-posisjoner, og FA-spesifikke, og fremstiller en renere form av kjemisk definerte, strukturerte triglyserider. Uansett hvordan de fremstilles, består de resulterende emulsjonene av blandinger av ulike triglyserider og fettsyrer, primært fra fiskeolje og MCT-olje, og de blandes i spesifikke proporsjoner. I alle tilfeller, når formuleringene tilveiebringes innenfor områdene og spesifikasjonene i tabell 1, kan de avgi nye, endelige lipidblandinger som tjener som: 1) en tett kalorikilde, inneholdende: 2) en høyt beriket fiskeolje som viktigste lipidkilde; 3) minimale, men tilstrekkelige mengder av omega-6-fettsyrener; 4) tilstrekkelige mengder MCT-olje til å forenkle dens metabolske clearance ved intravenøs tilførsel; 5) tilstrekkelige mengder MCT-olje til å forenkle emulsjonens stabilitet; og/eller 6) eventuelt, en liten fraksjon soyabønneolje som en ekstra kilde til essensielle fettsyrer for omega-6-krav.

I et eksempel på en utførelsesform kan konsentrasjonen av olje i emulsjonen være en hvilken som helst egnet konsentrasjon. Den endelige konsentrasjonen av olje i formuleringen kan for eksempel være 20 % olje-i-vann eller 20 g per 100 ml emulsjon. Mer generelt kan mengden av oljekomponenten i olje-i-vann-emulsjonen være fra 5 g/100 ml til 30 g/100 ml. I et eksempel på en utførelsesform kan mengden av oljekomponenten i olje-i-vann-emulsjonen være 5 g/100 ml til 17,5 g/100 ml, eller mengden av oljekomponenten i olje-i-vann-emulsjonen kan være 22,5 g/100 ml til 30 g/100 ml.

Den endelige formuleringens sammensetning kan tilpasses for å optimere forholdene mellom alle ingrediensene for å rettes mot en lang rekke kliniske og farmasøytiske problemer. I tillegg kan en gitt formulering også ønskelig inneholde en spesifikk ingrediens, eller et sett spesifikke ingredienser, med det formål å rettes mot én eller flere spesielle medisinske tilstander og/eller farmasøytiske formål, og således avgi flere variasjoner i sammensetning for å fremstille flere ulike formuleringer. For eksempel, i behandlingen av kritisk syke pasienter med systemisk inflammatorisk responssyndrom, kan det å tilveiebringe høye mengder omega-3-syre-triglyserider, for eksempel motvirke de skadelige effektene av for høyt betennelsesnivå. Likeledes kan det deriveres farmasøytiske fordeler fra fiskeolje inneholdende høye konsentrasjoner av de bioaktive n-3-FA-ene, for eksempel ved anvendelse som et legemiddelvehikkel for å motvirke effekten av legemidler som påvirker vitale endeorganer, så som nefrotoksisteter, slik at nyreblodstrøm kan opprettholdes gjennom de motvirkende effektene av prostaglandinene derivert fra "serie 3" kontra skadelige iskemiske effekter fra "serie 2". Eksempler på områder for fiskeolje- og MCT-oljekonsentrasjoner er fremsatt i tabell 1. De spesifikke konsentrasjonene av emulsjonens bestanddeler kan avhenge av den ønskede behandlingen.

Tabell 2 tilveiebringer et utvalg av ulike oljekombinasjoner, uttrykt som vektprosent av hver av triglyseridene. I et eksempel på en utførelsesform kan kun høyt beriket fiskeolje, i samsvar med EP-monografien 1352 (EP 1352, 2008), være fiskeoljekilden, sammen med en viss mengde MCT-olje, også i samsvar med EP-monografien 0868 (EP 0868, 2008), som omfatter den totale lipidfraksjonen (for eksempel 20 g olje per 100 ml emulsjon) i den foreliggende søknaden. I et eksempel på en utførelsesform kan en redusert konsentrasjon av mettede LCFA-er benyttes for å unngå potensielle komplikasjoner, så som

insulinresistens (Lee et al, 2006), som kan være ett klinisk viktig spørsmål for den kritisk syke.

I et eksempel på en utførelsesform kan emulsjonens oljekomponent inkludere en vegetabilsk olje. Den vegetabilske oljen kan for eksempel inkludere soyabønneolje, safflorolje og/eller en kombinasjon derav. Den vegetabilske oljen kan være tilstedeværende i en mengde av opptil 10 %, eller fra omtrent 1 % til omtrent 10 %, eller fra omtrent 2 % til omtrent 9 %, eller fra omtrent 3 % til omtrent 8 %, eller fra omtrent 4 % til omtrent 7 %, eller fra omtrent 5 % til omtrent 6 %, basert på vekten av emulsjonens oljekomponent. For eksempel kan 2 g vegetabilsk olje så som soyabønneolje være tilstedeværende per 20 g total olje per 100 ml emulsjon.

Den vegetabilske oljen, så som soyabønneolje, kan benyttes i tilfelle anvendelse derav anses klinisk fordelaktig eller nødvendig for å øke dosen av omega-6-FA-ene i en gitt formulering. For eksempel kan anvendelsen av en vegetabilsk olje så som soyabønneolje være fordelaktig for å tilveiebringe ekstra ernæringsstøtte. Den vegetabilske oljen så som soyabønneolje kan anvendes i behandlingen av en pasient som trenger livslang intravenøs ernæringsstøtte hvor, for eksempel tilfredsstillelse av disse pasientenes n6-FA-krav gjennom bare fiskeolje i fiskeolje-MCT-blandinger kan være utilstrekkelig til å unngå en underskuddstilstand, spesielt når alle ernæringsingredienser kun kan tilveiebringes gjennom den intravenøse administrasjonsmåten.

I eksempler på utførelsesformer kan mengden vegetabilsk olje (så som for eksempel soyabønneolje og/eller safflorolje) begrenses til å omfatte ikke mer en omtrent 10 vekt-% av den totale oljekomponenten, mens konsentrasjoner av vegetabilsk olje, i nåværende formuleringer, typisk varierer fra 20 til 100 vekt-% av emulsjonens oljekomponent. Den vegetabilske oljen kan for eksempel være tilstedeværende fra 0 % til omtrent 10 %, eller fra omtrent 1 % til omtrent 9 %, eller fra omtrent 2 % til omtrent 8 %, eller fra omtrent 3 % til omtrent 7 %, eller fra omtrent 4 % til omtrent 6 %, basert på totalvekten av emulsjonens oljekomponent. Det finnes tallrike kombinasjoner og permutasjoner som kan deriveres fra de foreliggende sammensetningene. Det skal derfor forstås at de spesifikke kombinasjonene representert i tabell 2, bare er ment å illustrere representative kombinasjoner og ikke er ment å være altomfattende eller

begrensende på noen måte. Herav vil muligheten for ytterligere variasjoner være åpenbar for fagmannen.

5 Den tiltenkte fiskeoljeemulsjonen i denne søknaden kan for eksempel være én som inneholder en høy konsentrasjon eller den høyst mulige konsentrasjonen av de bioaktivt viktige n3-FA-ene, som er best i stand til å levere en lang rekke potensielle kliniske fordeler ved å forandre lipider i blodet og cellemembraners struktur og funksjon. Det å øke de absolutte inntakene av n3-FA-er for å forbedre kardiovaskulær helse, kan for eksempel være en klinisk fordel, snarere enn for eksempel å basere behandling på n6:n3-forholdet som opprinnelig tenkt (Stanley JC et al., 2007), og kan være effektivt for å oppnå lignende kliniske fordeler i andre inflammatoriske tilstander. Tilveiebringelse av større mengder n3-FA-er i forhold til n6-inntak kan resultere i forskyvning av AA i cellemembraner ved EPA, og et skift bort fra de høyt vasoaktive og pro-inflammatoriske eikosanoidene i "serie 2" til fordel for den mindre vasoaktive "serie 3". Disse handlingene kan føre til en heldig modulering av den metabolske responsen og immunresponsen på skade og infeksjon, særlig i ulike scenarier i akuttpleiemiljø (f.eks. multippel organsvikt, hodeskade, sepsis, forbrenninger og inflammatorisk tarmsykdom). Således kan kilden (og sammenhengende dose) av fiskeolje som er tiltenkt i denne søknaden ha vesentlige og klinisk gunstige effekter. Fiskeoljetriglyseridene kan inkludere omega-3-fettsyrer, uttrykt som triglyserider, i en mengde av minst 60 %, basert på totalvekten av fiskeoljetriglyseridenes fettsyrer. Fiskeoljetriglyseridene kan inkludere en total mengde EPA og DHA, uttrykt som triglyserider, på minst 45 %, basert på totalvekten av fiskeoljetriglyseridenes fettsyrer. I et eksempel på en utførelsesform kan fiskeoljetriglyseridene inkludere en total mengde EPA og DHA, uttrykt som triglyserider, på minst 45 %, basert på totalvekten av fiskeoljetriglyseridenes fettsyrer. Den oppgitte minimumskonsentrasjonen kan for eksempel være lik summen av EPA og DHA, uttrykt som triglyserider, ≥ 45 vekt-% av n3-FA-profilen, og det totale n3-FA-innholdet (f.eks. EPA + DHA + DPA) ≥ 60 vekt-% fra den valgte fiskeoljekilden. Disse spesifikasjonene er i samsvar med kravene i EP-monografi 1352 (EP 1352, 2008). Av dagens tre, kommersielt tilgjengelige produkter inneholdende fiskeolje, samsvarer to med de nedre grensene (dvs. EPA ≥ 13 %; DHA ≥ 9 %; total n3-FA ≥ 28 %) tilknyttet EP-monografi 1912 (EP 1912, 2008). Konsentrasjonen av fiskeolje i den eneste av dagens tilgjengelige formuleringer som imøtekommer EP 1352 er kun 10 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, mens i denne søknaden for eksempel,

kan minimumsvektprosenten av oljekomponenten av emulsjonen som inneholder den oppgitte høyt berikede fiskeoljekilden, være 31 %. Mengden bioaktive n3-FA-er i fiskeolje som er beskrevet i denne omtalen, kan være mer enn det dobbelte av mengdene som mer allment finnes for klinisk anvendelse som oppgitt i oljekildevekt i de to ulike EP-monografiene (f.eks. EP 1352, total n3-FA: ≥ 60 %; kontra EP 1912, total n3-FA: ≥ 28 %).

Ett trekk ved et eksempel på en formulering er å levere en høy konsentrasjon av berikede fiskeoljetriglyserider som, for eksempel, har den høyest tilgjengelige konsentrasjonen som imøtekommer en høy standard eller de høyeste farmakopéstandardene, for eksempel for å maksimere den kliniske nytten av n3-FA-ene i en rekke kliniske tilstander, så som systemisk inflammatorisk responssyndrom, eller SIRS, som karakteristisk finnes hos kritisk syke pasienter. Faktisk ble blodkonsentrasjonene av C-reaktivt protein, en biomarkør for SIRS, funnet å være betydelig redusert hos kritisk syke pasienter med pankreatitt som mottok n3-FA-er, sammenlignet med de pasientene som mottok lipider som n6-FA-er (Wang, 2008). Ettersom inflammasjon følger med alle former for akutt metabolsk stress, kan leveringen av høyt konsentrerte n3-FA-er redusere inflammasjon og forbedret utfallet i behandlingen av mange medisinske tilstander. Videre, siden fluidoverbelastning også er et viktig problem i intensivavdelinger, vil høyt konsentrerte n3-FA-er redusere volumbyrden, som er et viktig klinisk spørsmål i pleien av kritisk syke pasienter (Lowell et al, 1990). I tillegg vil den totale dosen lipider som leveres, være kun halvparten av mengden ifølge denne omtalen for dagens emulsjoner som overholder EP 1912, sammenlignet med å anvende en fiskeoljekilde som skildret i detalj i denne søknaden, som imøtekommer de høyere spesifikasjonene i EP 1352, og således for eksempel reduserer eller unngår for høye lipidinntak (både kvantitet og kvalitet av leverte fettsyrer) som kan påvirke dens metabolske clearance.

Eksempler på formuleringer beskrevet i denne omtalen kan utformes for å inneholde en tilstrekkelig mengde av de essensielle FA-ene assosiert med (eller oppnådd fra): 1) n3-familien, dvs. EPA (20:5n3), DHA (22:6n3) og mindre mengder av dens forløper, linolensyre (18:3n3); og, 2) omega-6-, eller n6-familien, arakidonsyre (20:4n6) eller AA, så vel som små mengder av dens forløper, linolensyre (18:2n6). Med hensyn til å imøtekomme kravene til essensielle n3-FA-er, kan dette målet enkelt nås både gjennom de anbefalte konsentrasjonene av fiskeolje i formelen, så vel som av en høyt beriket n3-FA-

kilde, ifølge spesifikasjonene i EP 1352. Mengden av de essensielle n6-FA-ene som benyttes kan være spesifikt utformet til å være minimert i eksempler på formuleringer, men i beskjedne mengder som likevel er store nok til å forebygge EFA-underskudd. Tilfredsstillelse av n-6-FA-kravene kan for eksempel oppnås gjennom anvendelsen av en fiskeolje-MCT-blanding, på grunn av det faktum at den gjennomsnittlige mengden AA som finnes i fiskeolje er tilnærmet 0,5 %. Derfor, fordi mengden FA som trengs som AA er tilnærmet én tiendedel av dosen som trengs dersom den tilveiebringes gjennom sin forløper, imøtekommes således LA-, EFA-kravene. For eksempel, for å hindre EFA-underskudd ved å tilveiebringe LA ved parenteral administrasjon, bør minst 1 % av det totale, daglige kaloriinntaket tilveiebringes (Bistran, 2003). Som tidligere oppgitt vil minimumsinntaket av LA i en diett med 2000 kcal per dag, være 2,2 g per dag, eller tilnærmet 3,5 g soyabønneolje (~55 % LA); når det gjelder AA, vil kravene til den samme dietten være tilnærmet 0,2 g per dag; i en diett med 1500 kcal per dag vil det trengs 1,6 g LA, eller ~ 0,16 g AA per dag; i en diett med 1000 kcal per dag vil det trengs 1,1 g LA, eller ~ 0,11 g AA; i en diett med 500 kcal per dag vil det trengs 0,55 g LA, ~ 0,05 g AA; og til slutt, i en diett med 100 kcal per dag vil det trengs 0,11 g LA, eller 0,01 g som AA per 100 kalorier. Slik det kan ses i tabell 3, som kun tilveiebringer prøvesammensetninger for fiskeolje-MCT-blandinger, vil EFA-kravene til n6-FA-er som kommer fra AA i fiskeoljen, imøtekommes i blandingen av 80 % fiskeolje - 20 % MCT, som vist. Dette inkluderer ikke den ytterligere kilden til n6-FA-er som kommer fra LA-en som normalt er tilstedeværende i fiskeolje. Det bør også anerkjennes at enkelte sammensetninger eller formuleringer av produkter derivert fra denne beskrivelsen, for eksempel kan være ment for kortsiktig parenteral administrasjon under kritisk sykdom, snarere enn for eksempel for pasienter som er utsatt for EFA-underskudd. I andre tilfeller, der EFA-supplering er et klinisk anliggende, kan det tenkes ut alternative formuleringer som kan inneholde svært små mengder soyabønneolje (for eksempel opptil 10 %) av den totale oljefasen. Tabell 4 tilveiebringer eksempler på formuleringer som anvender et fast 60:40 (vekt)-forhold mellom fiskeolje og MCT-olje, med økende fraksjoner av soyabønneolje som spenner fra 1 til 5 %. Det "faste" fiskeolje-MCT-forholdet vist i tabell 4 er bare illustrerende og ikke ment å være ekskluderende eller begrensende på noen måte for de ulike oljeforholdene som er mulige baser på denne omtalen.

Et eksempel på en endelig oljekonsentrasjon i eksempler på formuleringer er en 20-% olje-i-vann-emulsjon (20 g oljeblanding per 100 ml emulsjon). Denne samlede oljekonsentrasjonen kan svare til oljekonsentrasjonen i administrerte lipidemulsjoner som anvendes klinisk, og den kan være assosiert med bedre clearance i plasma, sammenlignet med "10-%"-formuleringer, ettersom det optimale fosfolipid-triglyserid-forholdet (PL: TG) for parenterale lipidemulsjoner synes å være omtrent 0,06 (1,2 g PL: 20 g TG) (Driscoll et al., 2001). Ikke desto finnes det flere variasjoner av den endelige konsentrasjonen av olje i blandinger, som kan tenkes ut i eksempler på utførelsesformer, så lenge PL: TG-forholdet på 0,06 opprettholdes. En prøve av de ulike formuleringene vises i tabell 5.

Konsentrasjonene av MCT-olje i ulike, mulige formuleringer kan være tilstrekkelig til å forenkle clearance av de langkjedede triglyseridene i fiskeolje (20-karbon-EPA og 22-karbon-DHA), som har vist seg å forekomme i andre blandinger (Simoens et al., 2008). Eksempler på (vekt-)forhold mellom MCT og omega-3-LCT i denne søknaden kan være forskjellige fra det som finnes i andre parenterale lipidemulsjonsblandinger som inneholder begge disse oljene. Av denne grunn er eksemplene på mengder som er beskrevet i denne søknaden, unike, og de resulterende formuleringene kan ha utbytte av evaluering for å bekrefte den gunstige effekten på clearance av LCT-er i plasma, i nærvær av MCT-er. I tillegg eller alternativt kan disse formuleringenes clearance forenkles ved å optimere infusjonsraten, for eksempel i samsvar med dens normale metabolske clearance.

Konsentrasjonene av MCT-olje i de ulike, mulige formuleringene kan være tilstrekkelig til å forenkle den fysisk-kjemiske stabiliteten av de langkjedede triglyseridene i fiskeolje (20-karbon-EPA og 22-karbon-DHA), som har vist seg å forekomme i andre blandinger. (Driscoll et al., 2002). Eksempler på (vekt-)forhold mellom MCT og omega-3-LCT i denne søknaden kan være forskjellige fra andre parenterale lipidemulsjonsblandinger som inneholder begge disse oljene. Av denne grunn kan de relative og absolutte mengdene av hver oljetype som anvendes i denne søknaden, være unike, og de resulterende formuleringene kan ha utbytte av evaluering for å bekrefte den gunstige effekten på stabiliteten av LCT-er i emulsjonen, i nærvær av MCT-er.

I et eksempel på en utførelsesform kan mengdene av mettede LCFA-er i en emulsjon endres, for eksempel for å senke konsentrasjonen derav i forhold til

den som er tilstedeværende i naturlige kilder. For eksempel kan en spesifikk reduksjon av konsentrasjonene av LCFA-er, så som palmitinsyre, (16:0), bidra til å redusere risikoen for insulinresistens (Lee et al, 2006), noe som kan være særlig relevant hos akutt syke pasienter. I tillegg, for eksempel ved å faktisk øke proporsjonene av høyt berikede, flerumettede n3-FA-er, så som EPA (20:5n3) og DHA (22:6n3), i samsvar med EP 1352, og ved å øke proporsjonen av de høyt berikede fiskeoljetriglyseridene i emulsjonens oljekomponent som beskrevet, kan dette redusere konsentrasjonene av de mettede LCFA-ene som kan fremkalle potensielt skadelige bivirkninger.

Eksempler på parenterale lipidemulsjoner kan eventuelt inneholde vegetabilsk olje som en ekstra kilde til n6-FA-er, i tillegg til mengdene som allerede er tilstedeværende i fiskeoljen. Soyabønneoljen kan for eksempel være tilstedeværende som en svært liten fraksjon (vektfraksjon av emulsjonens oljekomponent. Soyabønneoljen kan for eksempel benyttes i et tilfelle hvor EFA-underskuddet anses å utgjøre en betydelig klinisk risiko, så som hos pasienter som mottar livslang, parenteral ernæringsstøtte. Hos denne pasientpopulasjonen kan det utvikles ernæringsunderskudd, for eksempel dersom det er liten til ingen gastrointestinal absorpsjon av næringsstoffer via oralt inntak. Under denne omstendighet kan et høyere inntak av n6-FA-er via parenteral lipidemulsjon, være ønskelig. Tabell 4 tilveiebringer et eksempel på en prøve av mulige formuleringer, hvor soyabønneoljeinnholdet økes gradvis opptil et nivå på 5 vekt-% av emulsjonens oljekomponent. I tillegg kan anvendelsen av høyere n3-FA-proporsjoner (opptil 90 %) i ulike, mulige formuleringer for eksempel også øke n6-FA-inntaket.

Eksempler på formuleringer fremstilt som beskrevet heri kan utformes for å tilveiebringe en enkelt, men tett kalorikilde som for eksempel er like nitrogensparende som i konvensjonelle eller nåværende parenterale lipidemulsjoner. Den endelige parenterale lipidformuleringen kan ideelt være en isotonisk energikilde som kan tilveiebringes i små volumer når det er mulig. Dette kan være særlig fordelaktig, for eksempel i tilfellet med akutt syke pasienter som kan være volumoverbelastet som følge av å ha mottatt flere intravenøse fluider til medisinske formål, så som for gjenoppliving og opprettholdelse av blodtrykk, nyrefunksjon og intravenøs medisiner.

Ifølge et eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning omfattende en beriket fiskeoljetriglyserider som en lipidkilde.

5 I et annet eksempel på et trekk omfatter sammensetningen minst 45 vekt-% EPA og DHA, uttrykt som triglyserider, og minst 60 vekt-% n3-FA, uttrykt som triglyserider, basert på sammensetningens totalvekt.

10 I et annet eksempel på et trekk er sammensetningen en olje-i-vann-emulsjon som har en olje derivert fra en beriket fiskeolje fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent.

15 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en fremgangsmåte for administrasjon av sammensetningen (så som for eksempel en emulsjon), omfattende administrasjon av sammensetningen til en menneskekropp, hvori emulsjonens oljekomponent inneholder en konsentrasjon av n3-FA-er som er tilstrekkelig til å tilveiebringe en effektiv dose.

20 I andre eksempler på trekk, er den administrerte dosen n3-FA-er egnet for sikker behandling av systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS); dosen er egnet for sikker behandling av respiratorisk distress-syndrom (RDS); dosen er egnet for sikker behandling av ernærings- og/eller diettårsak til leversykdom; dosen er egnet for sikker behandling av iatrogene årsaker til lever- eller nyresykdom; dosen er egnet for sikker behandling av en patologisk årsak til lever- eller nyresykdom; dosen er egnet for sikker behandling av immunmodulering; dosen er egnet for sikker behandling av hodeskade; dosen er
25 egnet for sikker behandling av postoperativt stress; dosen er egnet for sikker behandling av hjerteinfarkt; og/eller dosen er egnet for sikker behandling av cystisk fibrose.

30 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning omfattende essensielle omega-3-fettsyrer og essensielle omega-6-fettsyrer av en fiskeolje, hvori de essensielle fettsyrene er tilstedeværende i mengder som er effektive for å minimere en virkning av for store mengder pro-inflammatoriske fettsyrer.

35 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en fremgangsmåte for administrasjon av sammensetningen, omfattende administrasjon av sammensetningen til en menneskekropp.

5 I et annet eksempel på et trekk er en mengde av den essensielle omega-6-fettsyren egnet for sikker behandling for å avdempe eller forebygge EFA-underskudd når området for fiskeolje er fra omtrent 31 vekt-% og 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, i fravær av soyabønneolje.

10 I et annet eksempel på et trekk er en mengde av den essensielle omega-6-fettsyren egnet for sikker behandling for å avdempe eller forebygge EFA-underskudd når området for fiskeolje er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljefase, i fravær av soyabønneolje. For å avdempe eller forebygge EFA-underskudd ytterligere når fiskeoljeområdet er mellom 31 % og 90 %, kan konsentrasjonen av ekstra soyabønneolje være mellom 1 og 10 vekt-% av emulsjonens oljekomponent.

15 I et annet eksempel på et trekk er en mengde av den essensielle omega-6-fettsyren egnet for sikker behandling av medisinske tilstander, uten å utøve klinisk betydelige bivirkninger relatert til eikosanoidmetabolisme.

20 I et annet eksempel på et trekk verken forstyrrer eller motvirker en mengde av den essensielle omega-6-fettsyren den tilstedeværende dosen av n3-FA-er.

25 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som inkluderer fettsyrer av middels kjedelengde av en MCT-olje, hvori fettsyrene av middels kjedelengde er tilstedeværende i en mengde som er effektiv for å forenkle den metabolske clearance av fiskeolje.

30 I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljen tilstedeværende i en mengde fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og mengden av MCT-oljen tillater sikker clearance av fiskeoljen i plasma.

35 I andre eksempler på trekk, inkorporeres den tilførte dosen lipider i cellemembraner; den tilførte dosen lipider genererer serie-3-eikosanoider; og/eller den tilførte dosen lipider fremkaller ikke klinisk betydelig hypertriglyseridemi.

I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning som inkluderer triglyserider med middels kjedelengde av en olje, hvori fettsyrene av middels

kjedelengde er tilstedeværende i en mengde som er effektiv for å forenkle stabilitet.

5 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning, hvori MCT-oljekonsentrasjonen er fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og hvori konsentrasjonene tillater fysisk-kjemisk stabilitet av sammensetningen fra omtrent 18 til omtrent 24 måneder.

10

I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljekonsentrasjonen fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-%, fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og en soyabønneoljekonsentrasjon er opptil omtrent 10 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og hvori konsentrasjonene tillater fysisk-kjemisk stabilitet av sammensetningen i sin opprinnelige beholder fra omtrent 18 til omtrent 24 måneder.

15

20

I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljekonsentrasjonen fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og hvori konsentrasjonene tillater fysisk-kjemisk stabilitet av sammensetningen som anvendt i en på forhånd tilberedt sprøyte, i opptil 12 timer ved temperaturer opptil 40 °C.

25

I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljekonsentrasjonen fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og en soyabønneoljekonsentrasjon er opptil omtrent 10 vekt-%, for eksempel opptil omtrent 5 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, hvori konsentrasjonene tillater den fysisk-kjemiske stabiliteten av sammensetningen som anvendt i en på forhånd tilberedt sprøyte, i opptil 12 timer ved temperaturer opptil 40 °C.

30

35

I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljekonsentrasjonen fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og konsentrasjonene tillater den fysisk-kjemiske stabiliteten av sammensetningen

som en på forhånd tilberedt tilsetning til TPN (total parenteral nutrition, total parenteral ernæring), i opptil 24 timer ved temperaturer opptil 40 °C.

5 I et annet eksempel på et trekk er MCT-oljekonsentrasjonen fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, fiskeoljekonsentrasjonen er fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og en soyabønneoljekonsentrasjon er opptil 10 vekt-% av emulsjonens oljekomponent, og konsentrasjonene tillater den fysiske-kjemiske stabiliteten av sammensetningen som anvendt i en på forhånd tilberedt TPN-tilsetning, i opptil 10 24 timer ved temperaturer opptil 40 °C.

I et annet eksempel på et trekk tilveiebringer sammensetningen en kalorikilde som er like nitrogensparende som en parenteral soyabønneolje-i-vann-emulsjon.

15 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringer sammensetningen en tilstrekkelig mengde eggfosfolipider i forhold til triglyceridoljefasen, for å stabilisere emulsjonen.

20 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringer sammensetningen en tilstrekkelig mengde eggfosfolipider i forhold til triglyceridoljefasen, for ikke å hindre clearance eller nedbrytning av de tilførte lipiddråpene.

25 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringer sammensetningen en tilstrekkelig mengde α - tokoferol som en antioksidant, for å beskytte de i høy grad flerumettede n-3-fettsyrene som er tilstedeværende.

30 I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en sammensetning omfattende fettsyrer av en fiskeolje og triglyserider av middels kjedelengde, hvori sammensetningen er en olje-i-vann-emulsjon omfattende en oljefase og en vandig fase.

I et annet eksempel på et trekk er den berikede fiskeoljen tilstedeværende i en mengde fra omtrent 31 til omtrent 90 vekt-% av emulsjonens oljekomponent.

35 I et annet eksempel på et trekk er triglyseridene av middels kjedelengde tilstedeværende i en mengde fra omtrent 10 til omtrent 69 vekt-% av emulsjonens oljekomponent.

I et annet eksempel på et trekk tilveiebringes en fremgangsmåte for parenteral administrasjon av sammensetningen, omfattende parenteral administrasjon av sammensetningen til en menneskekropp.

5

Eksemplene beskrevet heri er ikke ment å være altomfattende, men er i stedet benyttet for å danne eksempler på utførelsesformer av omtalen. Det skal forstås at manipulering av spesifikke konsentrasjoner av totale ingredienser, inkludert for eksempel spesifikke sammensetninger og proporsjoner av hver ingrediens innenfor de oppgitte konsentrasjonsområdene, kan være fordelaktig for å oppnå et spesifikt optimalt utfall. I den foreliggende omtalen, kan eksempler på trekk avgi unike, parenterale lipidemulsjoner egnet for spesielle medisinske formål.

10

15

Som allerede beskrevet heri, kan eksempler på emulsjoner ha ulike endelige sammensetninger og karakteristiske trekk, avhengig av emulsjonens spesifikke anvendelsesområde. I et eksempel på en utførelsesform kan emulsjonen være i samsvar med spesifikasjonene fremsatt i Den amerikanske farmakopé (USP), kapittel <729> kalt "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (Den amerikanske farmakopé, 2009). De to eksemplene på grenser for perlestørrelse inkluderer; 1) den intensitetsvektede, gjennomsnittlige dråpestørrelsen som er mindre enn 500 nanometer, oppnådd ved dynamiske eller statiske lysspredningsmetoder; og 2) den volumvektede prosenten av fett større enn fem mikrometer, eller PFAT₅, som er mindre enn 0,05 vekt-%, oppnådd ved lysslukking som benytter fremgangsmåter for optisk avlesing av enkeltpartikler.

20

25

Emulsjonen kan ha hvilke som helst fysiske og kjemiske karakteristiske trekk, så som dråper, størrelse og pH, frie fettsyrer osv. Emulsjonen kan for eksempel inneha fysiske karakteristiske trekk som forenkler dens anvendelse i anvendelsesområder for parenteral administrasjon. I et eksempel på en utførelsesform kan en emulsjon ha en gjennomsnittlig dråpestørrelse på for eksempel mindre enn 500 nm, eller mindre enn 250 nm, eller mindre enn 240 nm, eller fra 230 til 240 nm. I et eksempel på en utførelsesform kan en emulsjon ha en PFAT₅-verdi på mindre enn 0,05 %.

30

35

Eksempler på fysiske og kjemiske utførelsesformer ble fremstilt og testet for å bekrefte at slike utførelsesformer samsvarer med spesifikasjoner, for eksempel spesifisering fremsatt i USP <729> og eksempler på produksjonsspesifikasjoner.

For å eksemplifisere den farmasøytiske gjennomførligheten av eksemplene på emulsjoner inneholdende relativt store mengder av omega-3-syre-triglyserider, for eksempel omtrent 60 til omtrent 90 vekt-% av oljekomponenten, sammen med relativt små mengder MCT, for eksempel omtrent 10 til omtrent 40 vekt-% av oljefasen, ble det fremstilt og testet eksempler på lipidemulsjoner 1 og 2 med forhold mellom omega-3-fettsyre-triglyserider og MCT-er på henholdsvis 90:10, og 70:30, ble sammenlignet med de for tiden tilgjengelige emulsjonene 3, 4 og 5. Ulike fysiske og kjemiske karakteristiske trekk ble målt og sammenlignet, og resultatene er fremsatt i tabell 6.

Som det kan ses av resultatene, på samme måte som dagens tilgjengelige emulsjoner, var eksemplene på emulsjoner i samsvar med gjennomsnittsstørrelse- og PFAT₅-spesifikasjonene i United States Pharmacopoeia (USP), kapittel <729> kalt "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (United States - Pharmacopoeia, 2009). I tillegg var eksempler på emulsjoner i samsvar med eksempler på produksjonsspesifikasjoner (for eksempel pH, peroksidverdi, syreverdi, frie fettsyrer, fosfatidylkolin og glyserol). Slike data bekrefter søkerens tidligere forståelse av at eksempler på emulsjoner er i stand til å samsvare med ulike spesifikasjoner.

Tabeller nevnt heri er fremsatt nedenfor:

Tabell 1. Sammensetninger av LipOmega-3 - 20 % MCT

*FARMASØYTISK INGREDIENS	KONSENTRASJON (g/l) **(80 % FO:20 % MCT)	*** KONSENTRASJONSOMRÅDE (g/l)
Viktigste FA-er, fiskeolje	160	62 til 180
(36,5 %) EPA (20:5n3)	58,4	22,6 til 65,7
(25,3 %) DHA (22:6n3)	40,5	15,7 til 45,5
(7,0 %) DPA (20:6n3)	11,1	4,0 til 12,6

*FARMASØYTISK INGREDIENS	KONSENTRASJON (g/l) **(80 % FO:20 % MCT)	*** KONSENTRASJONSOMRÅDE (g/l)
(0,50 %) AA (20:4n6)	0,8	0,31 til 0,9
MCT-olje	40	20 til 138
Viktigste FA-er, soyabønneolje	0	0 til 10
(55 %) (18:2n6)	0	0,0 til 5,5
(10 %) (18:3n3)	0	0,0 til 1,0
Glyserol	22,5	20 til 25
Eggfosfolipider	12	PL: TG-forhold, 0,06
Natriumoleat	2,5	0 til 3
α-tokoferol	0,2	0 til 1
Sterilt vann for inj.	q.s. ad 1000,0	Fast
*INGREDIENS-områder: Fiskeolje: 31 til 90 %; MCT-olje: 10 til 69 %; soyabønneolje: 0 til 5 %; glyserol: 2,0 til 2,5 %; **Prøveformulering og g per l ***GENERELT BEREGNET OMRÅDE: INGREDIENSENES OMRÅDER; uten å svare for målefeil under forsøk.		

Tabell 2. Prøvesammensetninger av mulige oljekombinasjoner av LipOmega-3-MCT 20 %

Prøve	Fiskeolje (%)	MCT-olje (%)	Soyabønneolje (%)
1	90	10	0
2	80	20	0
3	70	30	0
4	60	40	0
5	50	50	0
6	40	60	0

Prøve	Fiskeolje (%)	MCT-olje (%)	Soyabønneolje (%)
7	31	69	0
8	90	9	1
9	80	18	2
10	70	27,5	2,5
11	60	37	3
12	50	46,5	3,5
13	40	56	4
14	31	64	5

Tabell 3. EFA-inntak fra prøveformuleringer av LipOmega-3-MCT prøveblandinger av fiskeolje-MCT-olje

Proteinblanding med fiskeolje og MCT-olje							
Kcal/dag (20 % fett)	20 g (100 ml) av en blanding av 80 % fiskeolje - 20 % MCT-olje						
	*Linol- %	2,2	*Linolen- %	1,5	AA	EPA	DHA
100 (2,2 g)	0,038 g		0,026 g		0,009 g	0,64 g	0,45 g
500 (11,1 g)	0,195 g		0,133 g		0,044 g	3,24 g	2,25 g
1000 (22,2 g)	0,391 g		0,266 g		0,089 g	6,48 g	5,62 g
1500 (33,3 g)	0,586 g		0,399 g		0,133 g	9,72 g	8,42 g
2000 (44,4 g)	0,781 g		0,533 g		0,178 g	12,96 g	11,23 g
20 g (100 ml) av en blanding av 70 % fiskeolje - 30 % MCT-olje							
100 (2,2 g)	0,033 g		0,023 g		0,008 g	0,56 g	0,39 g
500 (11,1 g)	0,171 g		0,117 g		0,039 g	2,84 g	1,97 g
1000 (22,2 g)	0,342 g		0,233 g		0,078 g	5,67 g	3,93 g
1500 (33,3 g)	0,513 g		0,350 g		0,117 g	8,51 g	5,90 g
2000 (44,4 g)	0,684 g		0,466 g		0,155 g	11,34 g	7,86 g

20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 40 % MCT-olje					
100 (2,2 g)	0,029 g	0,020 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,147 g	0,100 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,293 g	0,200 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,440 g	0,300 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	0,586 g	0,400 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
20 g (100 ml) av en blanding av 50 % fiskeolje - 50 % MCT-olje					
100 (2,2 g)	0,024 g	0,017 g	0,006 g	0,40 g	0,28 g
500 (11,1 g)	0,122 g	0,083 g	0,028 g	2,03 g	1,40 g
1000 (22,2 g)	0,244 g	0,167 g	0,056 g	4,05 g	2,81 g
1500 (33,3 g)	0,366 g	0,250 g	0,083 g	6,08 g	4,21 g
2000 (44,4 g)	0,488 g	0,333 g	0,111 g	8,10 g	5,62 g
20 g (100 ml) av en blanding av 40 % fiskeolje - 60 % MCT-olje					
100 (2,2 g)	0,019 g	0,013 g	0,004 g	0,32 g	0,22 g
500 (11,1 g)	0,098 g	0,067 g	0,022 g	1,62 g	1,12 g
1000 (22,2 g)	0,195 g	0,133 g	0,044 g	3,24 g	2,25 g
1500 (33,3 g)	0,293 g	0,200 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
2000 (44,4 g)	0,391 g	0,266 g	0,089 g	6,48 g	4,49 g
*Mengdene omega-6-FA-er er gjennomsnitt for fiskefamiliene i					

	20 g (100 ml) av en blanding av 40 % fiskeolje - 60 % MCT-olje
monografi 1352.	

Tabell 4. EFA-inntak fra prøveformuleringer av LipOmega-3-MCT prøveblandinger av fiskeolje-MCT-olje og soyaolje

Kcal/dag (20 % fett)	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 39 % MCT-olje - 1 % soyaolje				
	*Linol-	*Linolen-	AA	EPA	DHA
100 (2,2 g)	0,041 g	0,022 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,208 g	0,110 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,415 g	0,222 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,623 g	0,333 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	0,830 g	0,444 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 38 % MCT-olje - 2 % soyaolje				
100 (2,2 g)	0,053 g	0,024 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,269 g	0,122 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,537 g	0,244 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	0,806 g	0,367 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,074 g	0,489 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 37 % MCT-olje - 3 % soyaolje				
100 (2,2 g)	0,065 g	0,027 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,330 g	0,133 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,659 g	0,266 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500	0,989 g	0,400 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g

	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 37 % MCT-olje - 3 % soyaolje				
(33,3 g)					
2000 (44,4 g)	1,319 g	0,533 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 36 % MCT-olje - 4 % soyaolje				
100 (2,2 g)	0,077 g	0,029 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,391 g	0,144 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,781 g	0,289 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	1,173 g	0,433 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,563 g	0,578 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
	20 g (100 ml) av en blanding av 60 % fiskeolje - 35% MCT-olje - 5% soyaolje				
100 (2,2 g)	0,085 g	0,031 g	0,007 g	0,48 g	0,33 g
500 (11,1 g)	0,452 g	0,156 g	0,033 g	2,43 g	1,68 g
1000 (22,2 g)	0,904 g	0,311 g	0,067 g	4,86 g	3,37 g
1500 (33,3 g)	1,356 g	0,467 g	0,100 g	7,29 g	5,05 g
2000 (44,4 g)	1,807 g	0,622 g	0,133 g	9,72 g	6,74 g
*Inkluderer mengder fra både fiskeolje og soyaolje.					

Tabell 5. Ulike prøvekonsentrasjoner av oljefasen mens det opprettholdes et fosfolipid:triglyserid-forhold på 0,06.

Olje	totalt	Fosfolipid	Fiskeolje	MCT-olje	Soyaolje
(g/100 ml)		(g/100 ml)	(%)	(%)	(%)
5,0		0,30	90	10	0
7,5		0,45	80	20	0
10,0		0,60	80	15	5
12,5		0,75	70	30	0
15,0		0,90	70	29	1
17,5		1,05	60	40	0
20,0		1,20	60	36	4
22,5		1,35	50	50	0
25,0		1,50	50	47	3
27,5		1,65	40	60	0
30,0		1,80	31	69	0

Tabell 6. Fysisk og kjemisk profil av eksempel- og komparative emulsjoner (20 g olje/dl) ved 25 °C

Spesifikasjoner		Emulsjoner				
Parameter	Område	1	2	3	4	5
pH	7,5-8,5	8,07	8,06	8,1	8,0	7,9
Gjennomsnittsstørrelse (nm)	240-320	234	235	282	243	256
PFAT ₅ (%)	< 0,05	0,042	0,034	0,029	0,018	0,025
Peroksidverdi	< 1,0	0,38	0,40	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Syreverdi	< 0,5	0,14	0,12	< 0,2	0,3	0,3
Frie fettsyrer (mmol/l)	< 3,0	2,28	1,91	1,98	2,17	2,23
Fosfatidylkolin (g/l)	7,8-10,6	9,53	9,91	9,13	8,89	9,13
Glyserol (g/l)	23,8-26,3	24,5	25,2	25,6	25,3	25,8

1 (eksempel) = 90 % fiskeoljetriglyserider (FOT):10 % triglyserider av

Spesifikasjoner		Emulsjoner				
Parameter	Område	1	2	3	4	5
middels kjedelengde (MCT) 2 (eksempel) = 70 % FOT:30 % MCT 3 (sammenligning) = Lipofundin N (100 % soyabønneoljetriglyserider) 4 (sammenligning) = Lipofundin N (50 % soyabønneoljetriglyserider) 50 % MCT-er) 5 (sammenligning) = Lipidem (50 % MCT-er:40 % soyabønneoljetriglyserider:10 % FOT)						

5 Selv om ulike utførelsesformer beskrives heri, skal det forstås at variasjoner, modifikasjoner og andre endringer i form og detalj kan utføres uten å avvike fra omtalens omfang. Slike variasjoner og modifikasjoner skal anses å være innenfor omtalens rekkevidde og omfang, som definert av de medfølgende kravene.

Henvisninger

10

Lowell et al. Crit Care Med 1990;18:728-733.

Mathru et al. Chest 1991;99:426-29.

Prasertsom et al., Arch Dis Child 1996;74:F95-98.

Ling et al. Digestive Disease Science 2001;46:2484-9.

15

Driscoll et al. Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. I Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition (Rombeau, Rolandelli, red.) W.B. Saunders, 2001; s. 35-59.

Driscoll et al. International Journal of Pharmaceutics, 2002;240:1-10.

Bistran, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2003;27:168-75.

Gura et al. Clinical Nutrition 2005;24:839-47.

20

Wales et al. Journal of Pediatric Surgery 2005;40:755-62.

Paquot et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:183-87.

Lee et al. J Appl Physiol 2006 ;100 :1467-74.

Gura et al. Pediatrics 2006; 118:e197-e201.

Stanley et al. British Journal of Nutrition, 2007; 98:1305-1310.

Wanten et al. American Journal of Clinical Nutrition 2007;85:1171-84.

Den europeiske farmakopé 6.0, monografi 1352, Omega-3 Acid Triglycerides, Omega-3 acidorum triglycerida, 1893-95, 2008.

5 Den europeiske farmakopé 6.0, monografi 1912, Fish Oil, Rich in Omega-3 Acids, Piscis oleum omega-3 acidis abundans, 2554-56, 2008.

Den europeiske farmakopé 6.0, monografi 0868, Triglycerides, Medium-Chain, Triglycerida saturate media, 3122-24, 2008.

Driscoll et al, International Journal of Pharmaceutics, 2008a, I trykken.

10 Wang et al. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2008;32:236-41.

Simoens et al. American Journal of Clinical Nutrition 2008;88:282-88.

Driscoll et al. Parenteral and Enteral Nutrition in the Intensive Care Unit. I Intensive

Care Medicine (Irwin og Rippe, red.), Wolters Kluwer, 2008b; s. 2187-2201.

15 United States Pharmacopoeia (USP) Kapittel <729> kalt "Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (United States Pharmacopoeia, 2009).

Patentkrav**1.** Olje-i-vann-emulsjon omfattende:

a) fiskeoljetriglyserider bestående av glyserol som esterifiseres med fettsyrer, hvori fettsyrene omfatter EPA og DHA i en mengde av minst 45 vekt-% av fettsyrene og den totale mengden av omega-3-fettsyrer er minst 60 vekt-% av fettsyrene, og

b) minst én triglyseridolje av middels kjedelengde, og

hvor fiskeoljetriglyseridene er tilstedeværende i en mengde av minst 51 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt, og triglyseridene av middels kjedelengde er tilstedeværende i en mengde av 10 til 49 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt, hvori emulsjonen i tillegg omfatter minst ett fosfolipid.

2. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 1, hvori fiskeoljetriglyseridene er tilstedeværende i en mengde som spenner fra 51 til 90 vekt-% basert på oljekomponentens totalvekt.

3. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 1 eller 2, hvori oljekomponenten i tillegg omfatter en vegetabilsk olje.

4. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 3, hvori den vegetabilske oljen er tilstedeværende i en mengde av opptil 10 vekt-%, foretrukket fra 2 til 8 vekt-%, basert på totalvekten av olje-i-vann-emulsjonens oljekomponent.

5. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 3 eller 4, hvori den vegetabilske oljen er valgt fra gruppen bestående av soyabønneolje og safflorolje og blandinger derav.

6. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 5, omfattende oljekomponenten i en mengde som spenner fra 5 til 30 vekt-%, foretrukket 15 til 25 vekt-%, særlig 20 vekt-%, basert på emulsjonens totalvekt.

7. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 6, i tillegg omfattende minst ett fosfolipid som er valgt fra gruppen av fosfolipider derivert fra egg eller soya.

8. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 7, hvori fosfolipidet er et fosfatidylkolin.

9. Olje-i-vann-emulsjonen ifølge krav 1, hvori fosfolipidet er tilstedeværende i et vektforhold mellom fosfolipid og triglyserider som spenner fra 0,05 til 0,07, foretrukket 0,06.

5 **10.** Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 9, i tillegg omfattende et isotonisk middel, foretrukket i en konsentrasjon som spenner fra 20 til 25 g/l.

10 **11.** Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 10, omfattende et pH-justerende middel.

15 **12.** Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 11, i tillegg omfattende en antioksidant som foretrukket er tilstedeværende i en konsentrasjon på opptil 1 g/l.

15 **13.** Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 12, hvori emulsjonen er anvendelig parenteralt.

20 **14.** Olje-i-vann-emulsjonen ifølge minst ett av kravene 1 til 13, hvori oljedråpenes gjennomsnittlige dråpediameter er under 250 nm, foretrukket under 240 nm ved 20 °C.

25 **15.** Farmasøytisk sammensetning omfattende eller bestående av en olje-i-vann-emulsjon ifølge minst ett av kravene 1 til 14.