

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 726**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20	(2006.01) A61P 9/14	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	
A61K 31/202	(2006.01)	
A61K 9/02	(2006.01)	
A61P 1/10	(2006.01)	
A61P 1/14	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 31/04	(2006.01)	
A61P 31/12	(2006.01)	
A61P 31/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2009 PCT/IS2009/000012**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2010 WO10049954**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2009 E 09823196 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2349250**

54 Título: **Ácidos grasos para utilizar como medicamento**

30 Prioridad:

31.10.2008 US 110093 P
30.04.2009 US 174144 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2017

73 Titular/es:

LIPID PHARMACEUTICALS EHF. (100.0%)
Fiskislod 5-9
101 Reykjavik, IS

72 Inventor/es:

LOFTSSON, THORSTEINN y
STEFANSSON, EINAR

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 633 726 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ácidos grasos para utilizar como medicamento

5 ANTECEDENTES TÉCNICOS Y TÉCNICA ANTERIOR

[0001] Los laxantes se utilizan para tratar el estreñimiento, es decir, la ausencia de defecación regular, la acumulación de heces en el colon y/o el paso de pequeñas cantidades de heces duras y secas. A las personas que están estreñidas les puede resultar difícil y doloroso tener una evacuación intestinal. Los laxantes también se utilizan para limpiar el intestino inferior antes de una proctoscopia, rectoscopia, colonoscopia, obtención de imágenes de rayos x del colon o un procedimiento de diagnóstico similar. Existen varios tipos de laxantes, véase la visión general en la tabla 1. Los laxantes pueden producir efectos secundarios, pero por lo general no son graves. Los estimulantes e irritantes son más propensos que otros tipos de laxantes a causar efectos secundarios, tales como malestar abdominal, desmayos y calambres. Los laxantes pueden ser para la administración oral, por ejemplo comprimidos, cápsulas y líquidos, o para la administración rectal, por ejemplo, supositorios y enemas. Los laxantes administrados oralmente pueden reducir la biodisponibilidad de fármacos y nutrientes.

[0002] El aceite de ricino es un laxante bien conocido, una dosis de adulto terapéutica habitual para el efecto laxante es de 15 a 60 ml, administrados por vía oral. Aproximadamente el 90% del contenido de ácidos grasos en el aceite de ricino es el triglicérido formado de ácido ricinoleico (ácido 12-hidroxi-9-cis-octadecenoico), un ácido graso monounsaturado, que es el componente activo del aceite de ricino, actúa como laxante por estimulación de la secreción de fluidos y electrolitos en el intestino delgado. Se liberan una o dos copiosas heces semifluidas de 2 a 6 horas desde la administración. El ácido ricinoleico es eficaz para prevenir el crecimiento de numerosas especies de virus, bacterias, levaduras y mohos, y posee cierto efecto anti-inflamatorio (Vieira et al 2000; Burdock et al., 2006). Los ácidos grasos de cadena corta, tales como ácido láctico, acético, butírico y propiónico, pueden estimular la motilidad del colon y mediante el aumento de la presión osmótica (es decir, agentes hiperosmóticos, Tabla 1).

[0003] La lubiprostona (ácido difluoropentil-2-hidroxi-6-oxooctahidrociclopenta-heptanoico) es un ácido graso bicíclico derivado de un metabolito de la prostaglandina E1. Después de la administración oral, la lubiprostona activa canales de cloruro específicos (canales CIC-2) en el tracto gastro-intestinal para estimular la secreción del fluido intestinal, aumentar el tránsito de GI, y mejorar los síntomas del estreñimiento (BE Lacy 2008). Por lo tanto, la lubiprostona tiene un efecto específico del receptor.

Tabla 1, Tipos de laxantes

35

Clase	Sitio de acción	Inicio de acción	Mecanismo de acción	Ejemplos
Agentes productores de volumen	Intestino delgado y grueso	12-72 horas	aumentar el volumen de las heces (retener más agua) y ablandarán las heces y estimularán la motilidad intestinal	Psyllium, metilcelulosa, fibras dietéticas
Ablandadores de heces y tensioactivos	Intestino delgado y grueso	12-72 horas	Mantener agua y grasas en las heces, facilitando el movimiento	Docusate (un tensioactivo)
Solución salina	Intestino delgado y grueso	0,5-6 horas	Retener agua en el lumen intestinal, aumentando la presión intraluminal conduciendo a heces más blandas	hidróxido de magnesio, sulfato de magnesio, fosfato de sodio
Lubricantes y emolientes	Colon	6-8 horas	hacer que las heces sean resbaladizas de manera que se deslicen a través del intestino más fácilmente. Retrasa la absorción de agua	Aceite mineral
Agentes hiperosmóticos	Colon	0,5 horas	Actuar mediante el efecto osmótico que retiene el agua en el intestino	Sorbitol, lactulosa, polietilenglicol, supositorios de glicerina
Estimulantes e	Colon	6-10 horas	Estimular la acción	comprimidos de

irritantes	Colon	6-8 horas	peristáltica, es decir, la contracción de los músculos lisos que impulsan los contenidos a través del tracto digestivo	bisacodilo, senna Fenolftaleína
	Intestino delgado	2-6 horas		Aceite de ricino
	Colon	0,25-1 hora		Supositorio de bisacodilo
Alimentos				Higos, aceite de oliva, ciruelas

[0004] Se ha documentado que los ácidos grasos saturados e insaturados poseen tanto actividad antibacteriana como actividad antiviral, y que los ácidos grasos juegan un papel en la defensa natural frente a las infecciones en las membranas de las mucosas y la piel, véase, por ejemplo Kabara (1978). En estudios in vitro se ha demostrado que los ácidos grasos libres matan virus con envoltura, tales como Herpes simplex-1 y Herpes simplex-2, bacterias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas, tales como Helicobacter pylori, y hongos (véase Khulushi et al. (1995), Thormar et al. (2007), Carballera (2008)).

[0005] Los beneficios dietéticos y nutricionales de los ácidos grasos esenciales son bien conocidos y los suplementos dietéticos, tales como los aceites de pescado, se han usado durante mucho tiempo, proporcionando los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), también conocidos como ácidos grasos altamente insaturados (HUFA), en forma de triacilglicéridos (TAG), también llamados triglicéridos. Los llamados ácidos grasos esenciales omega-3 son particularmente beneficiosos.

[0006] El documento EP 420056 describe que los supositorios de base de grasa, en particular los basados en un sustituto no láurico de la manteca de cacao, pueden causar irritación que es inducida por la base de grasa. El documento sugiere añadir a los supositorios ácidos grasos, sales de ácidos grasos o ésteres de ácidos grasos, para reducir la irritación causada por la base de grasa.

[0007] Nuevos laxantes con pocos efectos secundarios y pocas molestias serían muy apreciados.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0008] La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que los ácidos grasos tienen un efecto laxante claro y significativa y se pueden utilizar de forma beneficiosa para iniciar la defecación en los sujetos que sufren de estreñimiento y/o heces duras o cuando debe realizarse la limpieza del recto y del intestino grueso. Los ejemplos proporcionados en este documento demuestran un efecto claro y convincente de los ácidos grasos en este sentido. Se proporcionan formas de dosificación farmacéuticas y procedimientos médicos basados en estos hallazgos.

[0009] La pared del tracto gastrointestinal (mucosa rectal) contiene nociceptores polimodales que se activan por una variedad de estímulos mecánicos, químicos u osmóticos y envían a través de neuronas aferentes primarias información al sistema nervioso entérico (inervación intrínseca) y al SNC a través de las vías simpática y parasimpática (inervaciones extrínsecas). Los inventores han descubierto que los ácidos grasos libres y mezclas de ácidos grasos actúan como estimulantes químicos del intestino en los nociceptores polimodales en la mucosa rectal que inician el proceso de defecación.

[0010] Las formas de dosificación farmacéuticas para otras afecciones médicas también se presentan en la descripción, pero no son parte de la invención, basadas en los efectos antiinflamatorios, antivirales y antibacterianos de los ácidos grasos. En el presente documento se proporcionan formas de dosificación para el tratamiento de enfermedades y afecciones, incluyendo las hemorroides, fisuras y prurito anal. Se describen composiciones nuevas y útiles de ácidos grasos, incluyendo composiciones con ácidos grasos y ciclodextrinas, que muestra que son estables y eficaces.

[0011] Las hemorroides, fisuras anales y pruritos anales son todas enfermedades anales benignas comunes que convencionalmente dependen de medicamentos a base de corticosteroides para su tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0012] La descripción proporciona en un primer aspecto una forma de dosificación farmacéutica para administración al recto y/o el intestino grueso con el fin de inducir la defecación (movimientos intestinales), es decir, inducir y/o estimular el proceso. La forma de dosificación comprende como principio activo uno o más de ácidos grasos. Dicho uno o más ácidos grasos están adecuadamente en forma de ácido graso libre. Los ácidos grasos libres son la realización actualmente preferida.

[0013] Dicho uno o más ácidos grasos tienen preferiblemente una longitud de cadena en el intervalo de cuatro a 36 átomos de carbono, tales como una longitud de cadena en el intervalo de 4 a 24 y más preferiblemente una longitud

de cadena en el intervalo de 8 a 24 carbonos. Más preferiblemente dicho uno o más ácidos grasos comprenden una mezcla de ácidos grasos, que pueden derivar de material lipídico natural adecuado, tal como aceites de origen animal o vegetal, fracciones de los mismos o una mezcla de los mismos.

Los ácidos grasos útiles en la invención incluyen ácidos grasos saturados, tales como ácido hexanoico (ácido caproico) (6:0), ácido heptanoico (ácido enántico) (7:0), ácido octanoico (ácido caprílico) (8:0), ácido nonanoico (ácido pelargónico) (9:0), ácido cáprico (10:0), ácido undecilénico (11:0), ácido láurico (12:0), ácido tridecílico (13:0), ácido mirístico (14:0), ácido palmítico (16:0) y ácido esteárico (18:0). Los ácidos grasos insaturados que son útiles incluyen ácido palmitoleico (16:1 n-7), ácido oleico (18:1 n-9), ácido eláidico (18:1), ácido linoleico (18:2 n-6), ácido linolénico (18:3), ácido araquidónico (20:4 n-6), ácido gadoleico (20:1 n-11), ácido gondoico (20:1 n-9; ácido cis-11 eicosenoico), ácido erúcico (22:1 n-9) y ácido cetoleico (22:1 n-11).

[0014] Los aceites vegetales útiles como materia prima para los ácidos grasos de la descripción incluyen aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de almendras, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de cáñamo, y cualquiera de sus mezclas. En realizaciones preferidas, los ácidos grasos se derivan de material de aceite que es farmacéuticamente aceptable y se definen de acuerdo con las normas de la Farmacopea (aceites de grado farmacéutico). Tales aceites incluyen aceites omega marinos, tales como aceite de pescado con omega-3 (Lysi, Islandia).

[0015] En una realización preferida, dicho uno o más ácidos grasos comprenden una mezcla de ácidos grasos que comprenden al menos aproximadamente un 20% en peso de ácidos grasos insaturados y al menos aproximadamente un 5% en peso de ácidos grasos poliinsaturados. El término ácido graso poliinsaturado indica un ácido graso con más de un doble enlace en su cadena lateral de acilo y se utiliza en la presente memoria de manera intercambiable con el término ácido graso altamente insaturado o HUFA. Muchos aceites naturales proporcionan dicha composición de ácidos grasos, por ejemplo los aceites vegetales mencionados anteriormente, y también aceites de pescado y otros aceites marinos, que proporcionan una fracción elevada de PUFA. Entre los ácidos grasos poliinsaturados útiles en la invención están los ácidos grasos omega-3 ácido alfa-linolénico (18:3), ácido estearidónico (18:3), ácido moróctico (18:4 n-3), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5; EPA), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido docosapentaenoico (22:5) y ácido docosahexaenoico (22:6; DHA), ácido tetracosapentaenoico (24:5), y ácido tetracosahexaenoico (24:6). Otros ácidos grasos poliinsaturados útiles son ácidos grasos omega-6, incluyendo el ácido linoleico (18:2 n-6), ácido gamma-linolénico (18:3 n-6), ácido eicosadienoico (20:2). La designación en paréntesis indica el número total de átomos de carbono en la cadena de acilo y el número de dobles enlaces, por tanto, 18:3 es un ácido graso con 18 átomos de carbono y tres dobles enlaces. El número omega indica la distancia desde el extremo lipófilo de la cadena de acilo donde está situado el primer doble enlace, también indicado con n, tal como se utiliza para otros ácidos grasos insaturados anteriores.

En una realización útil, la forma de dosificación farmacéutica comprende una mezcla de ácidos grasos derivados de organismos marinos. Los organismos marinos útiles como fuentes de material de ácido graso incluyen el aceite de animal marino derivado de una fuente animal seleccionada entre aceite de hígado de peces, incluyendo aceite de hígado de bacalao, aceite de atún; carne de pescado o harina de pescado, incluyendo carne o harina de arenque, capelán, caballa, sáballo, sardina, boquerón, jurel, bacaladilla, y atún; organismos planctónicos, calamares y moluscos.

Los aceites, tales como los mencionados anteriormente, se convierten fácilmente en ácidos grasos libres mediante hidrólisis.

[0016] Como se mencionó anteriormente, la forma de dosificación farmacéutica de la invención para la acción laxante se formula adecuadamente para administración al recto y/o los intestinos inferiores. En consecuencia, cualquier tipo de forma de dosificación adecuada para la administración en dicho sitio está dentro del alcance de la presente descripción. Las formas de dosificación actualmente contempladas incluyen supositorios, pomada, crema, loción, pasta, gel y formulaciones para la administración por enemas. Los supositorios son bien conocidos en la técnica, están generalmente formulados para ser sólidos a temperatura ambiente y hasta al menos aproximadamente 30°C, pero teniendo una temperatura de fusión inferior a la temperatura del cuerpo humano normal de 37°C. Por tanto, es común formular supositorios con una base de grasa, tal como manteca de cacao, que cumple los criterios de punto de fusión anterior. La manteca de cacao es una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados e insaturados que puede ser manipulada en forma sólida a temperatura ambiente pero se funde completamente a la temperatura corporal. Materiales más recientes incluyen los llamados sustitutos de la manteca de cacao (CBS), que incluyen las siguientes categorías: aceite de almendra de palma interesterificada completamente hidrogenada, estearina de almendra de palma completamente hidrogenada, fracciones medias de aceites vegetales hidrogenados que son ricos en ácidos grasos trans y glicéridos semisintéticos.

Las bases de grasa disponibles comercialmente útiles adecuadas para la presente descripción incluyen bases lipófilas Suppocire® (Gattefosse), base de aceite a base de vegetales semisintéticos disponibles en varios grados, incluyendo Suppocire® AS, AS2X, NA, Novata® (Henkel Int.) incluyendo Novata A, Novata B, y Novata BC, Witepsol® (Dynamit Nobel Ab), tales como Witepsol® H5, H12, H15, H32, H35, W25, W31, W32, W32, W35, y W45; Massa Estarinum® (SASOL), incluido Massa Estarinum® de los grados B, BC, E y 299.

Los supositorios de la presente descripción pueden comprender convenientemente cualquiera de los materiales mencionados anteriormente como base. También se pueden utilizar ceras hidrófilas en la invención, tales como los

polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 1500, PEG 3000, PEG 4000 y mezclas de los mismos). Suppocire AP, es una base anfílica que comprende glicéridos poliglicolizados saturados.

[0017] Se pueden añadir adecuadamente otros componentes de base, tal como cera de abejas, cera de carnauba o similares. La forma de dosificación supositorio también puede comprender en algunas realizaciones otros excipientes, tales como, pero no limitado a, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, disgregantes, colorantes y agentes de carga.

[0018] Las formas de dosificación de supositorio de la invención comprenderán generalmente el intervalo de 50-2000 mg del principio activo de ácido graso, y preferiblemente el intervalo de 50-1000 mg, tal como el intervalo de 100-750 mg, incluyendo aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 500 mg. Los supositorios más pequeños para uso pediátrico también están dentro del alcance de la invención, que en general serían más pequeños, y que comprenden el intervalo de 50-750 mg de agente activo de ácido graso, tal como el intervalo de 50-500, por ejemplo aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg. Dependiendo de la dosis deseada y el tamaño total deseado del supositorio, la cantidad de principio activo de ácido graso puede comprender el intervalo de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 75% en peso del peso total de la forma de dosificación, tal como el intervalo de aproximadamente 5-50% en peso, incluyendo el intervalo de aproximadamente 10-50% en peso, tal como el intervalo de aproximadamente 10-40% en peso.

[0019] Un tamaño común de supositorios moldeados o amasados para el uso en adultos de acuerdo con la invención está en el intervalo de aproximadamente 2-3 ml, tal como aproximadamente 2,0 ml, aproximadamente 2,2 ml o aproximadamente 2,5 ml. Dependiendo de la composición de excipientes, corresponderá generalmente a un peso en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 g, en consecuencia, los supositorios de acuerdo con la invención están adecuadamente en dicho intervalo de peso, tal como aproximadamente 1,8 g, aproximadamente 2,0 g, aproximadamente 2,2 g o aproximadamente 2,5 g.

[0020] Un tamaño adecuado para supositorios pediátricos en general sería aproximadamente la mitad del tamaño anterior, tal como en el intervalo de 0,5-1,5 ml, por ejemplo aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 0,8 ml, aproximadamente 1,0 ml, aproximadamente 1,2 o aproximadamente 1,5 ml.

[0021] Se ha encontrado útil incluir en la forma de dosificación de supositorio de la descripción un componente de aceite excipiente, tal como un aceite triacilglicérido (indicando el término aceite triacilglicérido en el presente documento un aceite natural, sintético o mixto que comprende predominantemente triglicéridos, tales como cualquiera de la aceites mencionados anteriormente, pero también puede incluir alguna fracción de diacilglicéridos y monoacilglicéridos), para reducir la molestia durante la acción del medicamento y los movimientos del intestino. En consecuencia, la forma de dosificación de la descripción comprende preferiblemente el intervalo de aproximadamente 5-50% en peso de aceite de triacilglicéridos, incluyendo el intervalo de aproximadamente 5-35% en peso de aceite de triacilglicéridos, tal como más preferiblemente el intervalo de aproximadamente 5-25% en peso, tal como aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso o aproximadamente 20% en peso. La base es en estas realizaciones se compuso en consecuencia con el fin de tener un punto de fusión deseado de la composición global de la forma de dosificación. Preferiblemente, el aceite de triacilglicérido es un aceite de grado farmacéutico, tal como aceite omega derivado de aceite de pescado mencionado anteriormente, o cualquier otro aceite adecuada farmacéuticamente aceptable bien definido.

[0022] Es útil incluir antioxidantes en las formas de dosificación de la descripción, tales como, pero no limitado a, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico o una sal del mismo, una sal de sulfatida, ácido cítrico, galato de propilo, alfa-tocoferol y palmitato de ascorbilo. Dependiendo del compuesto antioxidante seleccionado, una cantidad adecuada está, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 0,05-0,5% en peso, tal como en el intervalo de 0,1-0,3% en peso. Se pueden incluir otros agentes conservantes en algunas realizaciones, tales como cualquiera de los del grupo que consiste en ácido benzoico o derivados del mismo, incluyendo ácidos C₁₋₆-alquil-p-hidroxi-benzoico, tales como ácido metil-p-hidroxi-benzoico, ácido etil-p-hidroxi-benzoico, ácido propil-p-hidroxi-benzoico, ácido butil-p-hidroxi-benzoico, y mezclas de los mismos. En una realización particular interesante, el conservante es una mezcla de ácido metil-p-hidroxi-benzoico y ácido propil-p-hidroxi-benzoico, en la proporción de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 5:1 en peso, preferiblemente en la proporción de aproximadamente 4:1 en peso.

[0023] El conservante o conservantes están preferiblemente presentes en la formulación en una concentración tal de aproximadamente 0,05-0,2% en peso calculado sobre la formulación, que no afecta de manera sustancial a la actividad del lípido o lípidos.

[0024] La forma de dosificación de supositorio de la descripción se proporciona preferiblemente en envases aislados para inhibir adicionalmente la oxidación del aire, tales como envases blister alu-alu, recipientes Duma o similares.

[0025] Las formulaciones de enema son generalmente formulaciones líquidas o semilíquidas para administrar con aplicador rectal para enema de grado farmacéutico adecuado. Los aplicadores preferidos son aquellos que proporcionan la dosis adecuada de la formulación mediante la ruptura de abertura de un recipiente sellado con la forma de dosificación, tal como, por ejemplo, se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.657.900.

[0026] En otro aspecto, la invención proporciona un uso para estimular y/o iniciar el proceso de defecación, que comprende la administración al recto y/o intestinos inferiores de uno o más ácidos grasos. El uso se basa en el efecto estimulante de los ácidos grasos en los nociceptores polimodales en la mucosa rectal. El ácido graso se selecciona preferiblemente de cualquiera de los ácidos grasos mencionados anteriormente y mezclas de ácidos grasos y se puede formular en una forma adecuada, tal como en cualquiera de las formas descritas anteriormente.

[0027] Tal como puede entenderse a partir de la discusión anterior, los ácidos grasos libres son la forma preferida de ácidos grasos en el uso, aunque se contemplan otras formas, tales como ésteres etílicos de ácidos grasos, sal de ácidos grasos y monoglicéridos de ácidos grasos.

[0028] El uso generalmente comprenderá administrar en el intervalo de aproximadamente 100 a 2.000 mg de ácidos grasos, tal como en el intervalo de 100-1.000 mg, o cualquiera de los intervalos y cantidades mencionados anteriormente.

En la realización actualmente preferida, el uso comprende la administración del principio activo hasta el recto y/o los intestinos inferiores. Por consiguiente, el uso comprende preferiblemente la administración de formas de dosificación descritas anteriormente, incluyendo supositorios, enemas u otros tipos de formulación introducidos a través del ano.

[0029] Un aspecto adicional de la invención proporciona ácido graso para su uso como medicamento para estimular e inducir el proceso de defecación. Los ejemplos proporcionados en el presente documento demuestran un claro efecto clínico de los ácidos grasos que actúan como principio activo para la indicación médica y la acción clínica indicadas. Como se ilustra en el Ejemplo 6, el efecto se atribuye a los ácidos grasos, pero no al aceite triacilglicérido utilizado como excipiente. El ácido graso de la invención está preferiblemente en forma de ácido graso libre o cualquiera de las otras formas definidas anteriormente y preferiblemente el ácido graso se proporciona como una mezcla de ácidos grasos. Las mezclas adecuadas y prácticas se pueden obtener de fuentes naturales, derivarse de aceites animales o vegetales o mezcla de los mismos, tales como los mencionados anteriormente.

[0030] En el siguiente Ejemplo 1 se describe cómo se produce un extracto preferido de ácidos grasos libres por hidrólisis ácida de un aceite de pescado marino. Por consiguiente, está incluida en la invención una mezcla de ácidos grasos obtenibles a partir de la hidrólisis del aceite natural, tal como de un aceite vegetal o aceite de pescado, para usar como un medicamento laxante. El ácido graso de la invención se formula preferiblemente en una forma de dosificación de la invención, tales como, en particular, como un supositorio, preferiblemente como se describe adicionalmente en el presente documento.

[0031] Los ácidos grasos para su uso en la invención se pueden proporcionar adecuadamente por hidrólisis de aceites naturales, tales como los mencionados anteriormente. La hidrólisis de los triglicéridos puede ser catalizada por ácido o base. Como se ilustra en los Ejemplos adjuntos, la hidrólisis ácida de un aceite natural, tal como aceite de pescado, produce ácidos grasos útiles, la composición de la mezcla de ácidos grasos resultante es sustancialmente similar a la composición de ácidos grasos de la materia prima de aceite y puede variar dependiendo de la fuente natural y se puede derivar cualquier composición deseada mediante la mezcla de diferentes fuentes, ya sea mezclando aceites naturales antes de la hidrólisis o mezclando ácidos grasos individuales o mezclas de ácidos grasos. La composición de ácidos grasos de diferentes especies de pescado y aceite de pescado está bien documentada y es conocida por el experto en la materia.

Los ésteres etílicos de ácidos grasos para usar en la invención se pueden obtener por esterificación de los ácidos grasos libres, tal como con una lipasa adecuada, tal como, pero no limitado a, lipasa de *Rhizomucormiehei* (MML), *Pseudomonas sp.* lipasa (PSL) y *Pseudomonas fluorescens* lipasa (PFL). Véase, por ejemplo Halldorsson et al (2004), WO 95/24459, WO 00/49117 y la patente de Estados Unidos N° 7.491.522.

Los monoglicéridos pueden obtenerse por esterificación selectiva con glicerol con lipasa bajo condiciones de reacción adecuadas, para una visión general ver, Osman et al. (2006).

[0032] Un aspecto adicional de la descripción proporciona formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación con ácidos grasos y ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos y son útiles para la formación de complejos hospedador-huésped con moléculas hidrofóbicas. Los inventores han encontrado que los polvos de ácido graso secos se pueden proporcionar fácilmente en combinación con ciclodextrinas. Los compuestos de ciclodextrina que son útiles en la invención incluyen alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina y sus derivados, tales como 2-hidroxipropil-alfa-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina y sulfobutiléter gamma-ciclodextrina. Los polvos de ácidos grasos secos útiles pueden comprender una proporción de aproximadamente 1:1 de ácidos grasos y ciclodextrinas, o en el intervalo de 1:2 a 2:1 de ácidos grasos a ciclodextrinas, por ejemplo una proporción de aproximadamente 2:1 (67:33) de ácidos grasos:ciclodextrina, o una proporción de aproximadamente 3:2, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2:3, o 2:1. Se encontró que las composiciones de ciclodextrina-ácidos grasos según la presente invención eran sustancialmente más estables que los ácidos grasos.

[0033] La forma de dosificación es, en algunas realizaciones que no son parte de la invención, una forma de dosificación para la administración oral, tal como un comprimido, saquito o cápsula. Tales formas de dosificación se pueden formular mediante procedimientos convencionales con el complejo de ácidos grasos-ciclodextrina convertido en forma seca, tal como se describe en el presente documento.

[0034] Los comprimidos son una realización preferida que se pueden formular fácilmente mediante, por ejemplo compresión directa, granulación en seco ("slugging" o compactación con rodillos) o granulación en húmedo. La compresión directa es el modo preferido para esta invención. La granulación en seco consiste en la mezcla, compactación de los ingredientes, tamizado en seco, lubricación y compresión. El procedimiento de granulación en húmedo se utiliza para convertir una mezcla de polvo en gránulos que tienen un flujo y propiedades cohesivas adecuadas para la formación de comprimidos. El procedimiento incluye la mezcla de los ingredientes secos en un mezclador adecuado, seguido de la adición de una solución de granulación bajo cizallamiento a los polvos mezclados para obtener una granulación. La masa húmeda se tamiza a través de un tamiz adecuado y se seca mediante secado en bandeja o secado en lecho fluidizado. Alternativamente, la masa húmeda puede secarse y pasar a través de un molino. El proceso general incluye: pesaje, mezcla del polvo en seco, granulación en húmedo, secado, molienda, lubricación de la mezcla y compresión. La compresión directa es un proceso relativamente rápido, donde los materiales en polvo se comprimen directamente sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. El compuesto de ácido graso, los excipientes de la compresión directa y otras sustancias auxiliares, tales como un deslizante y un lubricante, se mezclan, por ejemplo, en una mezcladora de doble carcasa o aparato similar de baja cizalladura antes de comprimirse en comprimidos.

[0035] Los excipientes que pueden estar presentes incluyen uno o más de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y colorantes. Un deslizante se puede añadir para mejorar el flujo de mezcla en polvo en la tolva y en la matriz del comprimido. Los lubricantes se añaden típicamente para evitar que los materiales de formación de comprimidos se apelmacen, minimizar la fricción durante la compresión del comprimido y permitir la extracción del comprimido de la matriz. Los lubricantes se incluyen habitualmente en la mezcla de comprimido final en cantidades habitualmente inferiores al 1% en peso. Los lubricantes que pueden usarse en la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado y estearilfumarato de sodio. Los comprimidos de la descripción pueden comprender además uno o más diluyentes, añadidos para aumentar el peso en volumen de la mezcla dando lugar a un tamaño práctico para la compresión y/o afectando las propiedades de la mezcla para la compresión. Los diluyentes típicos que se pueden usar incluyen, por ejemplo, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, dextratos, dextrina, celulosa (preferiblemente celulosa microcristalina), manitol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón pregelatinizado y otros azúcares. Los aglutinantes se usan para aportar cualidades cohesivas al material en polvo. Los aglutinantes útiles incluyen almidón, gelatina, azúcares, tales como sacarosa, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, dextrosa, y lactosa, gomas naturales y sintéticas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etilcelulosa y ceras. Un disgregante puede incorporarse para asegurar que el comprimido tenga una velocidad aceptable de disgregación. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón, crospovidona, croscarmelosa y sales de carboximetilcelulosa. Algunos aglutinantes, tales como almidón y celulosa, también son excelentes disgregantes.

[0036] Otra forma de dosificación útil de la descripción es una cápsula. Las cápsulas adecuadas de tamaño apropiado para un tamaño de dosificación determinado son bien conocidas por el experto en la materia e incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina dura, de gelatina blanda y son más preferiblemente cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa. En la forma de dosificación de la invención, la cantidad de principio activo puede ser relativamente grande, tal como el intervalo de aproximadamente 50-2.000 mg de ácidos grasos, incluyendo el intervalo de aproximadamente 100-2.000 mg, tal como el intervalo de aproximadamente 100-1.000 mg, tal como de aproximadamente 200-1.000 mg, incluyendo aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1.000 mg. En consecuencia, se prefiere que la cantidad total de excipientes en un comprimido o cápsula de la invención no añada demasiada masa a la forma de dosificación. Por consiguiente, se prefiere que los excipientes comprendan menos de aproximadamente el 25% en peso, tal como menos de aproximadamente el 20% en peso y más preferiblemente menos de aproximadamente el 15% en peso.

[0037] Otras formas de realización útiles incluyen formas de dosificación para administración tópica, tales como, pero no limitado a, una pomada, crema, loción, gel, emulsión, liposomas, o pasta. Estas formas de dosificación se formulan adecuadamente con los ingredientes y excipientes convencionales. Geles, tales como, por iontoforesis, suspensiones y emulsiones, incluyendo emulsiones o microemulsiones de aceite/agua (w/o), w/o, o/w/o, w/o/w. Estas formas de dosificación se proporcionan adecuadamente mediante la mezcla de un polvo seco del complejo de ácidos grasos-ciclodextrina con ingredientes adecuados, en una base hidrófoba o hidrófila. La base puede comprender hidrocarburos, tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, ceras (por ejemplo, cera de abejas, cera de carnauba), jabón metálico, un mucílago, un aceite de origen natural, tal como aceite de maíz, de almendra, de ricino o de oliva, aceites minerales, aceites animales (perhidroxiescualeno); o un ácido graso, tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol, tal como etanol, isopropanol y propilenglicol. La formulación puede incluir cualquier agente tensioactivo adecuado, tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como ésteres de sorbitán o derivados de polioxietileno de los mismos. También pueden incluirse agentes de suspensión, tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos, tales como sílices silíceas. Las

formulaciones pueden comprender adicionalmente promotores de absorción, estabilizadores, por ejemplo, agentes estabilizantes de proteínas, conocidos en la técnica.

[0038] Las formas de dosificación tópicas incluyen preferiblemente un antioxidante, tal como cualquiera de los mencionados anteriormente para las formas de dosificación orales.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de extracto de ácidos grasos

[0039] Preparación de la mezcla de ácidos grasos de aceite de pescado: La mezcla de ácidos grasos se extrae de aceite de pescado (tal como aceite de hígado de pescado, por ejemplo, aceite de hígado de bacalao) después de la hidrólisis en medio acuoso. Se disuelve hidróxido de sodio (130 gramos) en una mezcla de 1,0 litros de etanol y 1,5 litros de agua purificada. A continuación, se añaden 1.000 gramos de aceite de hígado de bacalao y la mezcla se calienta a reflujo a 85°C durante 8 horas. A continuación, después de enfriar hasta 5°C, se añaden 800 ml de ácido clorhídrico 6 M y la fase oleosa se separa de la solución acuosa. A continuación, el aceite se lava cuatro veces con 800 ml de agua purificada a 50°C y finalmente se seca a temperatura ambiente bajo vacío. La composición de ácidos grasos del extracto y del aceite de hígado de bacalao usados para preparar el extracto se determina por cromatografía de gases. La composición de ácidos grasos relativa del extracto es aproximadamente la misma que en el aceite sin hidrolizar (Tabla 4).

Tabla 2: La composición de ácidos grasos de los triglicéridos presentes en el aceite de hígado de bacalao y su extracto de ácidos grasos.

Ácidos graso	Composición (%)		
Nombre	Número	Aceite de hígado de bacalao	Extracto de ácidos grasos
Ácido mirístico	14:0	3,4	3,8
Ácido palmítico	16:0	10,2	11,4
Ácido palmitoleico	16:1 n-7	6,6	7,0
Ácido esteárico	18:0	2,3	2,5
Ácido cis-vaccénico	18:1 n-7	4,4	4,4
Ácido oleico	18:1 n-9*	17,6	18,8
Ácido linoleico	18:2 n-6	1,2	1,3
Ácido moróctico	18:4 n-3	2,1	2,1
Ácido cis-11-Eicosenoico	20:1 n-7	0,4	0,5
Ácido gondoico	20:1 n-9	9,6	9,4
Ácido gadoleico	20:1 n-11	1,9	2,1
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	20:5 n-3	8,3	7,5
Ácido erúico	22:1 n-9	0,6	0,6
Ácido cetoleico	22: 1 n-11	9,0	9,7
Ácido clupandónico	22:5 n-3	1,4	1,4
ácido docosahexaenoico (DHA)	22:6 n-3	11,1	9,7

* incluye el ácido linolénico (18:3 n-3) que no fue separado del 18:1 n-9 en el sistema de GC. El aceite de hígado de bacalao contiene generalmente menos del 1% de ácido linolénico.

Ejemplo 2: Supositorios con extracto de ácidos grasos

[0040] Los supositorios se prepararon por el procedimiento de fusión. Se fundieron cera de abejas blanca (Apifil Gattefossé, Francia; 50 gramos), dibehenato de glicerol (Compritol 888, Gattefossé; 19 gramos) y grasa dura (Suppocire NA 0, Gattefossé; 530 gramos) y se mezclaron a aproximadamente 75°C y se dejaron enfriar hasta 50°C. A continuación, se añadieron la mezcla de antioxidantes de tocoferol (Coviox T70, Cognis, Alemania; 1 gramo), aceite de hígado de bacalao (100 gramos) y el extracto de ácidos grasos (300 gramos) y después de una mezcla intensa y enfriamiento a 45°C, la mezcla se vertió en un molde de supositorio (2,2 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. Los supositorios que contienen un extracto de ácidos grasos del 10% y el 20%, así como supositorios que contienen aceite de hígado de bacalao (100 gramos) o extracto de ácidos grasos (300 gramos), donde las cantidades adicionales de Suppocire NA 0 sustituyeron el otro ingrediente, se prepararon por el mismo procedimiento.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad en lote	Cantidad relativa
Cera de abejas (Apifil)	50 g	5%
Dibehenato de glicerol (Compritol)	19 g	1,9%

888)		
Grasa dura (Suppocire NA 0)	530 g	53%
Tocoferol (Coviox T70)	1 g	0,1%
aceite de hígado de bacalao	100 g	10%
extracto de ácido graso	300 g	30%
Total	1000 g	

Ejemplo 3: Pomada con extracto de ácidos grasos

[0041] Las pomadas se prepararon por el procedimiento de fusión. Se fusionaron la cera de abejas (Apifil, Gattefossé; 49 gramos), diestearato de glicerilo (Precirol ATO, Gattefossé; 20 gramos) y vaselina (parafina blanda blanca Ph.Eur; 330 gramos) sobre un baño de agua a una temperatura de 65 a 75°C. Después de enfriar hasta 50°C, se añadieron a esta base aceite de hígado de bacalao (300 gramos), extracto de ácidos grasos (300 gramos) y mezcla de antioxidantes de tocoferol (Coviox T70, Cognis; 1 gramo). A continuación, después de enfriar hasta temperatura ambiente, la pomada se llenó en tubos de aluminio de 30 ml.

Ejemplo 4: Estudio de doble ciego con supositorios

[0042] Se llevó a cabo un estudio doble ciego con 30 voluntarios sanos. En el día 1 los participantes se sometieron a un examen anal y se asignaron al azar en el grupo de estudio, recibiendo los principios activos (supositorios y pomadas que contenían una mezcla de ácidos grasos enriquecida con 30% de omega, véase la Tabla 2 y los Ejemplos 2 y 3), y el grupo control, que recibió placebo (idéntico supositorios y pomadas sin aceite de hígado de pescado y la mezcla de ácidos grasos) durante un período de estudio total de dos semanas. El grupo de estudio consistió en 3 varones y 12 mujeres, con una edad media de 46 años. El grupo de control estaba formado por 6 hombres y 9 mujeres, con una edad media de 43 años. Los participantes se administraron los supositorios en el recto y se aplicaron la pomada a la zona perianal dos veces al día con el examen clínico después de la primera semana, con examen anal donde se registraron cualquier signo de eritema, inflamación, sangre o llagas. Después de la segunda semana, los voluntarios se sometieron a un examen final. Los participantes también respondieron a un cuestionario sobre el efecto de los supositorios en su movimiento intestinal durante el examen de control después de la semana uno y dos.

[0043] El examen anal llevado a cabo después de la semana uno y en el control final no reveló ninguna reacción cutánea tóxica en ninguno de los grupos. No hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a las quejas de picazón o dolor leve entre los grupos. En el grupo de estudio, el 93% sintió la urgencia para defecar y hacer deposiciones, la mayor parte dentro de los 10 minutos después de la administración de los supositorios. En el grupo control, sólo el 37% sintió la necesidad para la defecación después de la administración de supositorios. La diferencia fue estadísticamente significativa ($P = 0,000$). Los supositorios estimularon claramente el movimiento intestinal causando la defecación sin causar diarrea, secreción de la mucosa o cualquier efecto prolongado después de la defecación.

Ejemplo 5: Comparación - supositorios con ácidos grasos vs. aceite TAG

[0044] Cinco voluntarios sanos participaron en este estudio. En el primer día fueron administrados por vía rectal un supositorio que contenía aceite de hígado de pescado enriquecido en omega al 10% y una mezcla de ácidos grasos enriquecidos en omega al 30% (véase la Tabla 2 y el Ejemplo 2) y en el día siete fueron administrados con un supositorio idéntico que contenía sólo el aceite de hígado de pescado (40 %), pero no ácidos grasos libres. Los supositorios que contenían el aceite de hígado de pescado y la mezcla de ácidos grasos estimularon el movimiento intestinal causando la defecación en todos los participantes, mientras que los supositorios que contenían únicamente el aceite de hígado de pescado no lo hicieron.

EJEMPLO 6: Comprimidos con ácido graso y ciclodextrina, para referencia solamente

[0045] Se preparó polvo seco que contenía ácidos grasos libres pesando 10 gramos de γ -ciclodextrina, 3 gramos de carboximetilcelulosa sódica (peso molecular de 90.000 Da) y 0,02 gramos de cloruro de benzalconio en un vaso de precipitados y se añadió agua pura en 90 ml. A continuación, se añadieron 9 gramos de aceite de hígado de bacalao y 1 gramo de mezcla de ácidos grasos libres (Ejemplo 1) a esta solución. Después de mezclar intensamente, la emulsión formada se liofilizó para formar el polvo de complejo seco. A continuación, se mezclaron 98,5 gramos del polvo de complejo con 0,5 gramos de dióxido de silicio y 1 gramo de estearato de magnesio, y los comprimidos (diámetro 15 mm, peso 0,75 gramos) se prepararon por compresión directa.

EJEMPLO 7: Polvo seco con ácidos grasos y ciclodextrina, para referencia solamente

[0046] Se disolvió γ -ciclodextrina (gamma-ciclodextrina; 15 gramos) en 85 ml de agua y se añadieron 15 gramos de la mezcla de ácidos grasos (Ejemplo 1) a la solución (pH 7,4). Después de mezcla intensa, la emulsión formada se liofilizó para formar polvo de complejo seco.

EJEMPLO 8: Actividad virucida de extracto de ácidos grasos y complejo de ácidos grasos-ciclodextrina, para referencia solamente

[0047] Se utilizaron monocapas de células CV-1 (línea celular de riñón de mono verde africano) en placas de cultivo celular de 96 pocillos (Nunc, Dinamarca) para determinar los títulos de infectividad del virus. El medio de cultivo celular fue un medio esencial mínimo de Eagle (MEM) con 10% de suero bovino fetal (FBS) y el medio de mantenimiento (MM) fue MEM con FBS al 2%. El extracto de ácidos grasos del aceite de hígado de bacalao, el extracto de ácidos grasos (Ejemplo 1) o el complejo de extracto de ácidos grasos/ γ -ciclodextrina (Ejemplo 7) se disolvió en MM hasta la concentración deseada (0,5% y 1,0%) agitando con intensidad durante un minuto. Las diluciones del extracto en MM se mezclaron con solución madre de virus del herpes simplex tipo 1 (HSV-1) en la proporción de 4:1 y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, la infectividad viral en las mezclas se valoró inmediatamente mediante inoculación de diluciones de 10 veces en MM en los pocillos con monocapas de CV-1, 100 μ l por pocillo y cuatro pocillos por dilución. Las placas de cultivo celular se incubaron durante 5 días a 37°C y 5% de CO₂ en aire. Los títulos de infectividad del virus se leyeron a continuación y se expresaron como log₁₀CCID₅₀ (50% de la dosis infectiva del cultivo celular) por 100 μ l. Los títulos en mezclas con extracto de ácidos grasos se restaron de los títulos de la mezcla de control en que HSV-1 estaba diluido 4:1 en MM. La diferencia, es decir, la reducción del título, se usó como una medida de la actividad antiviral (véase la Tabla 5).

Tabla 4 La actividad antiviral.

Compuesto	Título de virus Log ₁₀	Actividad virucida
Extracto de ácidos grasos en un complejo de γ -ciclodextrina	$\leq 1,5$	> 5,0
Aceite de hígado de bacalao (no diluido)	0	0
Extracto de ácidos grasos (no diluido)	$\leq 1,5$	> 5,0
Control de HSV-1	6,57 $\pm$ 0,10	x

REFERENCIAS

- J.J. Kabara, Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents. In: The pharmacological effect of lipids. Edited by J.J. Kabara. The American Oil Chemists Society, St.Louis, MO, 1978, pp. 1-13.
- S. Khulushi, H. A. Ahmed, P. Patel, M. A. Mendall, T. C. Northfield, The effect of unsaturated fatty acids on *Helicobacter pylori* in vitro, J. Med. Microbiol., 42, 276-282, 1995.
- N. M. Carballeira, New advances in fatty acids as antimalarial, antimycobacterial and antifungal agents, Prog. Lipid Res., 47, 50-61, 2008).
- H. Thormar, H. Hilmarsson, The role of microbicidal lipids in host defense against pathogens and their potential as therapeutic agents, Chem. Phys. Lip., 150, 1-11, 2007.
- C. Vieira, S. Evangelista, R. Crillo, A. Lippi, C. A. Maggi and S. Manzini, Effect of ricinoleic acid in acute and subchronic experimental models of inflammation, Med. Inflammation, 9, 223-228, 2000.
- G. A. Burdock, I. G. Carabin and J. C. Griffiths, Toxicology and pharmacology of sodium ricinoleate, Food Chem. Tox., 44, 1689-1698, 2006.
- B. E. Lacy and L. C. Levy, Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation, Clin. Interv. Aging, 3, 357-364, 2008.
- Osman, F., Ashour A.E., Gad, A.M., Monoglycerides: I. Synthesis by Direct Esterification of Fatty Acids and Glycerol, Fette, Seifen, Anstrichmittel, 70, 331-333, 2006.
- A. Halldorsson, B. Kristinsson and G.G. Haraldsson. Lipase selectivity toward fatty Acids Commonly Found in Fish Oil. Eur. J. Lipid Sci. Tech. 106, 79-87, 2004.

REIVINDICACIONES

1. Ácido graso libre o mezcla de ácidos grasos libres para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, que comprenden uno o más ácidos grasos libres saturados o insaturados con una longitud de la cadena de carbonos en el intervalo de C4 a C36.
2. Ácido graso libre o mezcla de ácidos grasos libres para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 1, que comprenden uno o más ácidos grasos libres saturados o insaturados con una longitud de la cadena de carbonos en el intervalo de C8 a C24.
3. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 1, en forma de una mezcla de ácidos grasos que comprende al menos aproximadamente el 20% en peso de ácidos grasos insaturados y al menos el 5% en peso de ácidos grasos poliinsaturados.
4. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 3, que derivan de aceite vegetal seleccionado del grupo que consiste en aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de almendras, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de linaza, aceite de colza, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de cáñamo y cualquiera de sus mezclas.
5. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 3, que derivan de organismos marinos y que se seleccionan del grupo que consiste en un aceite de animal marino derivado de una fuente animal seleccionada entre aceite de hígado de pescado, que incluye aceite de hígado de bacalao, aceite de atún; carne de pescado o harina de pescado, que incluye carne o harina de arenque, capelán, caballa, sáballo, sardina, boquerón, jurel, bacaladilla, y atún; organismos planctónicos, calamares y moluscos, y cualquiera de sus mezclas.
6. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento está en la forma seleccionada entre un supositorio, una pomada, una crema, una loción, una pasta, un gel, y una formulación para administración por enema.
7. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 6, en el que dicho medicamento está en la forma de un supositorio, que comprende el intervalo de aproximadamente el 5% en peso al 75% en peso de ácidos grasos, o el intervalo de aproximadamente el 5% al 50% en peso de ácidos grasos.
8. Ácido graso o mezcla de ácidos grasos para utilizar como medicamento para inducir el proceso de defecación mediante administración rectal, según la reivindicación 6, en el que dicho medicamento está en la forma de un supositorio, que comprende un total de dichos ácidos grasos en el intervalo de 50-2.000 mg y/o en el intervalo de 100-750 mg.