

H/V.

1 JUL



memoria descriptiva 3 01 6 02

CLASE DE REGISTRO PATENTE DE INVENCION por veinte años en España

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE DREW CHEMICAL CORPORATION
-sociedad norteamericana del Estado de Delaware -

RESIDENCIA Y DOMICILIO New York 36, N. Y. (EE. UU.)
522 Fifth Avenue

OBJETO " METODO PARA TRATAR SERES HUMANOS QUE SUFREN DE MALA ABSORCION DE GRASA "

PRIORIDAD: Solicitud patente USA. Ser. N° 265.325 del día 15 - 3 - 1963, y
" " USA. Ser. N° 312.769 del día 30 - 9 - 1963.

INVENTORES: D. Vigen K. Babayan, y
D. George Barsky;
ambos de nacionalidad norteamericana.



1 301602

La patente n^o 297.549 se refiere a mejoras en la obtención de grasas sintéticas para fines comestibles y a una grasa de bajo contenido de calorías conteniendo ácidos grasos esenciales. El presente invento describe un método para tratar seres humanos que sufren de mala absorción de grasa, obteniéndose la reducción de colesterol en sangre, la deposición de colesterol en seres humanos y logrando el tratamiento de seres humanos que sufren de mala absorción de grasas.

5 Se ha conocido desde hace mucho tiempo que grasas, hidratos de carbono y proteínas son las tres principales clases de sustancias alimenticias, constituyendo las grasas la más alta ingestión calórica por unidad de peso, es decir 9,2 calorías por gramo. Ahora es bien conocido que las grasas son hidrolizadas y utilizadas en los intestinos. La grasa entra en los intestinos superiores y se mezcla con bilis y secreciones pancreáticas. El trigliceruro es hidrolizado en glicerina y ácidos grasos antes de su absorción por el intestino.

10 En el proceso digestivo en nuestros cuerpos se requieren pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales que tengan por lo menos dos dobles enlaces, tales como los ácidos linoléico y araquidónico, junto con grasas con el fin de "disparar" o acelerar la descomposición de grasas en fracciones asimilables.

15 La mala absorción de grasa causa seria dislocación de las funciones normales del cuerpo y puede dar por resultado enfermedades tales como hiperlipemia, ciluria, filariasis, enfermedad de Gierke (glicogenosis hepática), elefantiasis, cilotórax, hipercolesterolemia, pancreatitis, esteatorrea pancreatogénica y proteinu-



- 3 -

1 301602

Se encuentra además entre los objetos del presente invento la aplicación de una grasa sintética que es capaz de disminuir las exigencias del cuerpo de ácidos grasos esenciales y que es capaz de reducir el colesterol de la sangre y el contenido de la deposición de colesterol en el sistema del cuerpo.

5 Además está entre los objetos del presente invento la aplicación de una grasa sintética que es capaz de vencer las dificultades y desventajas resultantes de la mala absorción, reduciendo por ello sustancialmente o eliminando la ingestión de las grasas usuales teniendo en ellas los ácidos grasos más altos.

10 Los compuestos para la práctica del presente método consisten esencialmente en los ácidos grasos saturados más bajos en la forma de ^{SUS}ésteres, más comúnmente como sus triglicéridos o mezclas de los mismos. El uso de los ácidos grasos individuales simplemente o mezclados, puede considerarse también. Puesto que el ácido graso saturado conteniendo doce átomos de carbono parece ser el punto final esencial para la aplicación del método, entonces cualquier grasa o aceite hecho a medida comprendiendo ácidos grasos saturados de 2 a 12 átomos de carbono, puede utilizarse para el presente método. Preferentemente, aquellos ácidos grasos conteniendo de 8 a 10 átomos de carbono deberán utilizarse para practicar el presente invento, aunque es posible desde los ácidos acético C₂ hasta láurico, C₁₂, sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos.

20
25 Los ésteres de ácidos grasos saturados conteniendo 6, 8 y 10 átomos de carbono, usados simplemente o mezclados, representan el compuesto preferente para la aplicación del presente

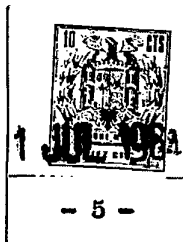


1
301602
invento. Usualmente, el ácido graso C_8 constituye de 65% a 95% de la mezcla de ácido. El importe de ácido caprílico es usualmente el doble de la cantidad de ácido cáprico, que está normalmente presente en el compuesto en cantidades de alrededor de 5% a 35%. También
5 pueden estar presentes cantidades menores de ácidos caprílico y láurico, siendo la cantidad máxima de éstos de alrededor de 5% de la mezcla de los ácidos. Usualmente los ácidos caprílico y láurico, si están presentes, existen en cantidades aproximadamente iguales, estando presente el ácido caprílico en cantidad ligeramente mayor que el
10 láurico.

El ácido graso C_8 puede estar presente solamente o en combinación con ácido graso C_{10} , en que dicha combinación constituye por lo menos 90% del presente compuesto. Puesto que el ácido graso C_{12} es valor marginal, la cantidad de este ácido presente en
15 la combinación con ácidos grasos que tienen longitud de cadena por encima de C_{12} no constituye más de alrededor de 10% del compuesto.

El alcohol usado para formar los ésteres de aplicación del presente invento también puede ser variado. Pueden emplearse alcoholes, mono-, di- y polihídricos tales como alcohol etílico, glicerol, sorbitol, etc., como el componente esterificador de
20 los ácidos grasos del presente invento. Esteres mixtos o recompuestos de los ácidos grasos de C_2 a C_{12} también pueden considerarse mientras dichos compuestos entren dentro del alcance de aplicación del presente invento.

25 En otro aspecto de aplicación del invento, los triglicéridos de ácido graso más bajo se modifican por los glicéridos de ácidos grasos más altos poli-insaturados, teniendo por lo



301602

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

menos dos dobles enlaces. El producto puede ser formado por interes-
terificación de tales ácidos grasos insaturados y una cantidad su-
ficiente de glicerina con los trigliceruros de dichos ácidos grasos
más bajos. En lugar de los ácidos grasos insaturados, pueden emplear-
se aceites que tengan presentes los ácidos grasos esenciales, preferen-
temente aquellos en que los ácidos grasos poli-insaturados constitu-
yen por lo menos 40% de los ácidos grasos presentes. Los ejemplos
típicos de tales aceites son aceites de cártamo, maíz, semilla de
algodonero y de semilla de soja.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Los trigliceruros de ácido graso más bajo satura-
do están usualmente presentes en cantidades desde alrededor de 5% a
90% de la grasa total que incluye los trigliceruros poli-insatura-
dos. Para algunos fines pueden estar presentes los trigliceruros
poli-insaturados en cantidades de alrededor de 5% a 50%. En algunos
compuestos los ácidos grasos poli-insaturados constituyen alrededor
de 0,2% a 5,0% de la grasa.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Puede emplearse cualquier procedimiento adecuado
para preparar los productos. Los ácidos se mezclan con la gliceri-
na bajo condiciones tales como se han empleado desde hace mucho
tiempo en varios procedimientos de esterificación. La mezcla de és-
teres que es de trigliceruros sustancialmente neutros, puede tener
una distribución al azar.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Los productos son estables contra oxidación, son
extremadamente claros de color e incluso blancos como el agua. Tie-
nen un olor y sabor suave y placentero y son bastante estables.
Cuando se aplican a la piel no son irritantes; suavizan la piel y
son absorbibles por la misma. Pueden utilizarse como agentes dis-



301602

1 persantes para sustancias orgánicas solubles en aceite.

Este invento se basa en la premisa de que los ácidos grasos saturados de una longitud de cadena por debajo de C_{12} , o sus ésteres, cuando se emplean simples o en combinación, o en conjunción con pequeñas cantidades de ácidos grasos esenciales, dan aceites que materialmente hacen disminuir la deposición de grasa en los tejidos del cuerpo, son esencialmente absorbidos por el cuerpo por vía de la vena porta, y también efectúan una reducción del colesterol del suero y de la deposición de colesterol en el cuerpo. Los ésteres de colesterol formados de tales mezclas de ácido graso tienden a ser diferentes de aquellas formadas con ácidos grasos saturados de mayor longitud de cadena, tales como palmítico o esteárico.

La presencia de los ácidos grasos esenciales puede ser en mezclas aditivas físicas con los gliceruros de cadena corta, pero preferentemente pueden estar en combinación química como ésteres sintetizados. En todos los casos, sin embargo, las características benéficas de ambos componentes se utilizan para un beneficio máximo tanto en usos de nutrición como en usos terapéuticos. Hay fuerte evidencia de que no solo estos gliceruros son ventajosos como alimento, sino que tienen ventajas medicinales y terapéuticas para sanar y curar ciertos males.

Como otro aspecto al practicar el presente invento, la solicitante ha utilizado el conocimiento anterior de la manera de que opera el sistema digestivo. Como hay dos caminos para la absorción de grasas, y como hay muchos casos de síndromes de mala absorción donde el camino normal de absorción ha sido bloqueado o lesionado, la solicitante ha descubierto un nuevo modo práctico



301602

1 para vencer estas dificultades utilizando un camino alternativo para la absorción de la grasa. Con el fin de utilizar este camino alternativo, la solicitante ha utilizado grasas hechas a medida de composición y longitud de cadena específicas.

5 Puesto que el ácido C_{12} (ácido láurico) parece ser el punto decisivo entre la absorción de grasas y/o ácidos grasos a través del intestino, entonces cualquier grasa hecha a medida o aceite teniendo ácidos de C_2 a C_{12} en su composición, puede utilizarse para la absorción por la vena porta. Preferentemente deberán
10 utilizarse ácidos de C_6 a C_{10} , pero es posible usar desde ácidos acético, C_2 , hasta láurico, C_{12} para tales compuestos de ésteres.

15 Los investigadores, teniendo pacientes con formas específicas de mala absorción, emplearon las grasas hechas a medida de los tipos mencionados arriba como un medio para tratar las condiciones de sus pacientes. En todos estos casos de síndromas de mala absorción, los pacientes han respondido al uso de la grasa hecha a medida. Se cree que el uso de tales grasas hechas a medida no sólo ayuda a aliviar los casos de mala absorción directa, sino que materialmente facilita la asimilación y digestión de grasas para personas que sufren de enfermedades relacionadas como enfermedad celiaca,
20 fibrosis cística y condiciones análogas.

25 Como otro aspecto al practicar el presente invento, los compuestos arriba citados pueden administrarse en combinación con varios agentes quelantes, tales como etilendiamina tetra-acetato o sus sales, en cantidades desde alrededor de 1 a 50.000 p.p.m. preferentemente a niveles desde 1 a 500 p.p.m, basado en el peso de dicho compuesto, consiguiendo por ello un efecto sinérgico dando



1

301602

por resultado la mayor reducción de colesterol en sangre y de deposición de colesterol en el cuerpo.

5

En el dibujo adjunto, la figura única consiste en una tabla mostrando una comparación de los resultados de alimentar ratas con composiciones que entran en la aplicación del presente invento y con grasas ordinarias. El peso de las ratas (en gramos) se inscribe contra la longitud de tiempo en semanas y días con la dieta para los diversos compuestos tal como se explica en la clave. Los tantos por ciento se refieren a la proporción de la dieta total representada por el compuesto grado en cada caso.

10

Las rayas que aparecen en el dibujo tienen la siguiente significación: n° 1 dieta de manteca al 40%; n° 2 dieta de manteca al 20%; n° 3 dieta libre de grasa; n° 4 dieta BB5534 (químicamente combinada al 20%); n° 5 dieta de BB5533 (químicamente combinada al 20%); n° 6 dieta 1.400 más 5% ácido linoléico (adición física); n° 7 dieta 1.400 al 40% y n° 8 dieta 1.400 al 20%.

15

Los siguientes son ejemplos específicos de la obtención de los productos básicos para la aplicación del presente método, y de los resultados obtenidos por dicho método.

20

Ejemplo 1

1940 partes de peso de glicerina se mezclan con 9900 partes de ácidos grasos, constituyendo un exceso de 10% sobre la cantidad necesaria para combinarse con la glicerina para formar un compuesto de trigliceruro. Los ácidos grasos se encuentran en las siguientes proporciones por peso:

25

Caprónico	1,7
Caprílico	72,0
Cáprico	26,2



304602

1

La mezcla es agitada mecánicamente y se aplica una
camisa de nitrógeno al recipiente de reacción. Se aplica calor y cuando la temperatura alcanza 140°C, se destila separándose agua y la temperatura se eleva gradualmente a un máximo de alrededor de 250°C, al
5 final de 11 horas. En las últimas 3 horas se aplica un vacío en la
extensión de 6 a 10 mm de presión.

5

El producto es refinado con solución de hidró-
xido sódico de una manera bien conocida en la técnica. Se lava, seca,
blanquea y se filtra al vacío. El valor de ácido graso libre del pro-
ducto es .06, calculado como ácido oléico.

10

Ejemplo 2.

Se hace una mezcla de 0,6 moles de glicerina y
2,1 moles de ácidos grasos de la siguiente composición de peso:

Caprónico	0,8
Caprílico	68,9
Cáprico	29,3
Láurico	1,0

15

Una pequeña cantidad de polvo de zinc se intro-
duce como catalizador, se aplica agitación y se procura una capa de
nitrógeno sobre el recipiente de reacción. La masa de reacción se
calienta durante un periodo de 2½ horas desde 145°C a un máximo de
alrededor de 245°C, al final de la operación. Se extrae vapor de agua
cuando se forma y hacia el final de la operación, se aplica un vacío
al recipiente de reacción.

20

25

El producto se refina con álcali, se lava, seca,
blanquea y filtra. Tiene un punto de sedimentación de -6°C.



Ejemplo 3.

Se hace una mezcla de 1940 partes de peso de glicerina con 9900 partes de una mezcla de ácido graso de la siguiente composición:

Caprílico	91,9
Cáprico	8,1
Capróico	trazas.

Se añade polvo de zinc como catalizador y el recipiente de reacción se calienta hasta una temperatura de 260°C. durante un periodo de alrededor de 8 horas. Se extrae agua en estado de vapor según se va formando.

Generalmente los productos arriba descritos tienen las siguientes características:

Color (Lovibond) 10 amarillo
1.0 rojo max.

Acido graso libre (como oléico) 0,05%

Valor de yodo: 5 max.

Sp. Gr. a 120°F. 0,9170

Indice de refracción a 60°C. 1.4352

Punto de sedimentación: por debajo
de -5°C.

Humedad:

Prueba de Kreis: (Perox. rancio) Negativo

Estabilidad de Swift: (Oxid.) 150 horas max.

Solubilidad en alcohol etílico al 95%
(infinita)

El trigliceruro puede prepararse con o sin el uso de un catalizador. En muchos casos el producto resultante tiene una distribución al azar de los ésteres, pero donde se utilizan cier-



301002

- 11 -

1

tas condiciones o ciertos catalizadores, el producto puede no tener distribución al azar; en tal caso, si el producto es interesterificado con el uso de metilato de sodio o análogo como un promotor se obtiene distribución al azar. Generalmente se bajará el punto de sedimentación; por ejemplo, un producto teniendo un punto de sedimentación de -6°C antes de la interesterificación, tuvo un punto de sedimentación de -12°C . después de la interesterificación.

5

Ejemplo 4.

10

Como alimento dietético, los presentes aceites han sido encontrados como de valor sustancial. Los aceites pueden añadirse a los alimentos en cantidad de hasta 40-50% de la mezcla, o los alimentos pueden ser fritos en dichos aceites. Han demostrado ser valiosos para suministrar energía sin la tendencia a depositarse en el cuerpo, puesto que se oxidan fácilmente.

15

Ejemplo 5.

20

Se hace una mezcla del producto del Ejemplo 1 y de manteca ordinaria en proporciones iguales. Se añade a ello un catalizador adecuado tal como metilato de sodio y la masa se calienta por procedimientos bien conocidos hasta que haya tenido lugar la interesterificación. Los productos se refinan, blanquean, secan y desodorizan.

25

Tal producto es mucho más aceptable nutricionalmente tanto desde el punto de vista de controlar la obesidad como del de la deposición de colesterol en el sistema, que la manteca original.

Ejemplo 6.

Se hace una mezcla que contiene 90% del aceite del ejemplo 1 y 10% de aceite de cártamo. Una cantidad muy pequeña,



301602

1

por ejemplo, 0.2% de solución de metilato sodio en metanol se introduce. La masa se mantiene a una temperatura de 80° a 85°C. durante aproximadamente una hora. El producto (BB-5633) es lavado con agua hasta que sea sustancialmente neutro y después se blanquea, seca y filtra. Después se desodoriza por vapor durante alrededor de tres horas a un alto vacío en presencia de nitrógeno.

5

Ejemplo 7.

Se hace una mezcla de 75% del aceite del ejemplo 1 y 25% de aceite de cártamo, en que se introduce una pequeña cantidad de solución de metilato de sodio en alcohol metílico. La mezcla se mantiene desde 70° a 80°C durante una hora para causar que tenga lugar la interesterificación (BB-5634). Después se lava con agua hasta que sea sustancialmente neutro, se blanquea, seca y filtra. Se realiza desodorización al vapor durante aproximadamente 3½ horas a alto vacío.

10

15

En los siguientes ejemplos, el procedimiento para producir la grasa sintética es aproximadamente el mismo que el utilizado en los ejemplos previamente descritos y está de acuerdo con un procedimiento bien conocido en la técnica de interesterificación.

20

Estos ejemplos son los siguientes:

Ejemplo 8.

- Gliceruro cáprico-caprílico 80 partes
- Aceite de hígado de bacalao 20 partes

25

Ejemplo 9.

- Tricaprilato de glicerilo 85 partes
- Aceite de linaza 15 partes



301602

- 13 -

1

Ejemplo 10.

Producto del ejemplo 1	100 partes
Acidos grasos de linaza	30 partes

Ejemplo 11.

5

Aceite de coco	45 partes
Producto del ejemplo 1	45 partes
Aceite de cártamo	10 partes

Ejemplo 12.

10

Glicerina (suficiente para formar trigliceruros)	
Acido linoléico	100 partes
Acido cáprico	36 partes
Acido caprílico	64 partes

Ejemplo 13.

15

Glicerina (suficiente para formar trigliceruros)	
Acido linoléico)	100 partes
Acido linoléico)	
Acido cáprico	10 partes
Acido butírico	3 partes

Ejemplo 14.

20

Glicerina (suficiente para formar trigliceruros)	
Acido araquidónico)	100 partes
Acido linoléico)	
Acido cáprico	30 partes
Acido caprílico	1,5 partes

25

Ejemplo 15.

La siguiente composición fué preparada mezclando



301602

- 14 -

1 físicamente los componentes en las proporciones indicadas a continuación.

Aceite de maíz 40 partes

Producto del ejemplo 1 75 partes

5 En los ejemplos 12, 13 y 14, las proporciones relativas de los ácidos usados pueden variarse considerablemente dependiendo de las características deseadas del aceite final y puede sustituirse el ácido araquidónico por ácidos linolénico y linoléico con resultados semejantes.

10 Ejemplo 16.

15 Un hombre de sesenta y un años con ciluria inducida por filariasis, fué tratado durante doce semanas con dietas de fórmula conteniendo como la fuente de grasa, en periodos sucesivos de alimentación, cantidades isocalóricas de aceite de maíz, y el trigliceruro sintético de cadena media del ejemplo 1. La grasa procuró 40 por ciento de calorías. La alimentación con aceite de maíz durante dieciocho días dió por resultado una marcada ciluria, y proteinuria llegando hasta 16 gm. por día. Los gliceruros urinarios en este tiempo tuvieron una composición de ácido graso virtualmente idéntica a la del aceite de maíz. La hematuria recurrió. Cuando dicho trigliceruro sintético de cadena media se administró como alimento durante treinta y dos días, la orina se hizo clara y esencialmente libre de grasa y proteína, y cesó la hematuria.

20 Ejemplo 17.

25 Un niño pequeño que tenía un contenido muy alto de lípido en la sangre, con hiperlipemia, fué tratado con una serie de grasas constituyendo ácidos grasos de C_2 a C_{12} de gliceruros de

301602



- 15 -

1
ácido graso.

5 El paciente mostró un nivel de 5.000 unidades/cc. de lípido en una dieta libre de grasa y una media de 50.000 unidades/cc. de lípido con una dieta regular de grasa (un triglicérido graso de C₁₆ y C₁₈ como fuente de grasa en su dieta). Fueron preparados triglicéridos compuestos de ácidos grasos de C₂ a C₁₂ en forma pura y en mezclas entre sí. Estos triglicéridos puros y mezclados fueron utilizados como grasa de sustitución en el paciente en una serie de pruebas de alimentación en este paciente.

10 En la misma dieta básica, cuando la grasa regular fué sustituida por los triglicéridos C₂ a C₁₂, la misma técnica analítica fué incapaz de recoger ninguna grasa en el plasma. El triglicérido C₁₂ en sí mostró alguna dificultad para ser completamente absorbido por medio de la vena porta, y dió una prueba positiva de estar presente en el plasma. Los triglicéridos de C₆, C₈, C₁₀ así como mezclas de estos ácidos, mostraron completa absorción y no apareció ninguna evidencia de alto contenido de lípido en el plasma.

15 El tejido adiposo de este paciente cuando se analizó por extracción del lípido y cromatografía de gas-líquido no mostró la presencia de ácidos por debajo de C₁₀.

20 Ejemplo 18.

25 La grasa sintética del ejemplo 2 fué administrada a un paciente varón de 51 años de edad con esteatorrea pancreatogénica para determinar si tal grasa (97% C₈ y C₁₀ ácidos grasos) sería mejor absorbida que un triglicérido naturalmente presente de cadena larga, tal como aceite de maíz. El paciente fué mantenido durante cuatro semanas con una dieta de fórmula conteniendo como su



30.002

1

única fuente de grasa, bien sea dicha grasa sintética, o aceite de maíz en cantidades isocalóricas, procurando 40% de calorías. En una dieta regular suplementada con pancreatina, el paciente tuvo franca esteatorrea, que cesó pronto después de haberse comenzado dicha fórmula de grasa sintética, aunque también se retuvo la pancreatina.

5

La salida de grasa fecal durante dicha alimentación con grasa sintética dió un promedio de 4,6 gm/día. Cuando se substituyó en la fórmula aceite de maíz, volvió la esteatorrea (49.4 gm/día). La esteatorrea desapareció de nuevo cuando se reanudó la grasa sintética.

10

Ejemplo 19.

Una mujer joven adolecía de obstrucción linfática y de pérdida de proteína. Se la sometió a una dieta libre de grasa suplementada con un aceite sintético que estaba compuesto de los trigliceruros de una mezcla de ácidos teniendo 6, 8 y 10 átomos de carbono, ^{que} en/el ácido de C₈ constituía alrededor del 80% del total de ácidos. La cantidad de aceite era suficiente para suministrar 40%-45% de la admisión calórica. Después de doce días la esteatorrea estuvo corregida y la pérdida de proteína fué reducida a casi lo normal.

15

20

Ejemplo 20.

Un paciente varón de 51 años tenía un chilotórax derecho y una pancreatitis bien documentada que era presumiblemente la base de una esteatorrea crónica. El paciente demostró estar marcadamente mal nutrido. Sus proteínas totales en suero fueron 4,7 gm. por ciento con un nivel de albúmina de 2,4. El paciente fué situado a dietas con varias fórmulas de grasa, es decir una fórmula de aceite de maíz; una fórmula regular de grasa consistente esencialmente en los trigliceruros de ácidos grasos de C₁₆ y C₁₈; una

25



301502

- 17 -

1

fórmula sintética de aceite de cártamo oleaginoso; y una fórmula de aceite sintético. El aceite sintético administrado era un trigliceruro de cadena media compuesto esencialmente de los trigliceruros de los ácidos grasos C_8 y C_{10} . Las fórmulas de grasa arriba citadas,

5

fueron usadas separadamente como única fuente de grasa dietética administrada al paciente. Se observó que la grasa fecal del paciente disminuyó con la fórmula de aceite sintético de cártamo oleaginoso, y cuando estuvo sometido a dicha fórmula el paciente efectivamente re-

10

sultó estreñido. Los resultados de los análisis fecales tendieron a mostrar que el paciente tenía marcada esteatorrea con la fórmula de

aceite de maíz y ninguna con el aceite sintético. En el último periodo de dicha terapia de fórmula de aceite sintético, no fué necesario

15

el uso de ulteriores toracentesis. El paciente, cuando fué descargado de

dicha fórmula de aceite sintético, mostró marcado incremento en sus proteínas y albúmina. totales en suero, siendo 6,2 gm. por ciento y

3,3 gm. por ciento respectivamente.

Ejemplo 21.

Un paciente con una total obstrucción biliar debida a carcinoma de la vesícula biliar tenía marcada esteatorrea.

20

La grasa fecal del paciente importó 80 gm./24 horas. El paciente había estado a una dieta de grasa regular consistente esencialmente en

los trigliceruros de ácidos grasos C_{16} y C_{18} . Esta dieta regular de grasa fué sustituida por un aceite de trigliceruro sintético de ca-

25

dena media compuesto casi enteramente de los trigliceruros de ácidos grasos C_8 y C_{10} . Esta fórmula de aceite sintético de trigliceruro de

cadena media se conservó durante un periodo de varias semanas. En

este tiempo el análisis fecal mostró que la pérdida fecal de grasa



3 1502

1

había descendido a 5 gm./24 horas.

Ejemplo 22.

5

Un paciente varón de 5 años con linfedema congénita y ascitias quillosas, como la base de un síndrome bien desarrollado de mala absorción de grasa, fué tratado con aceite sintético de trigliceruro de cadena media, compuesto esencialmente de los trigliceruros de ácidos grasos C₈ y C₁₀. La fórmula de aceite sintético substituyó la fórmula de aceite regular como fuente de grasa dietética y se administró al paciente con vitaminas parenterales. Desde la presencia de la fórmula de aceite sintético, el peso del paciente se mantuvo y su excreción de lípido de 72 horas bajó desde 36,6 gms. a 16 gms./72 horas. El uso de la fórmula de aceite sintético dió una admisión calórica satisfactoria al paciente y promovió un progresivo apoyo terapéutico de su condición adversa.

10

15

Ejemplo 23.

Un paciente con enteropatía exudativa, esteatorrea y baja nutrición, fué tratado con un aceite sintético de trigliceruro de cadena media compuesto esencialmente de los trigliceruros de ácidos grasos C₈ y C₁₀. Se supuso que la obstrucción de los linfáticos intestinales era la causa de las enfermedades aparentes. La fórmula de grasa de trigliceruro de cadena media reemplazó un tercio de la fórmula regular de grasa como fuente de la grasa dietética. Mientras se mantuvo con dicha adición de fórmula a la dieta, la cantidad de grasa fecal fué reducida por dos tercios de la cantidad mostrada cuando el paciente se mantenía con una fórmula regular de grasa. La determinación analítica de ácidos grasos fecales mostró que no se descubrieron ácidos grasos de cadena media (ácidos grasos C₈ y C₁₀)

20

25



301602

- 19 -

1 con la administración de trigliceruro de cadena media a la dieta.

Ejemplo 24.

5 Varios pacientes atacados de fibrosis cistítica unida a mala absorción de grasa fueron tratados con cantidades isocalóricas (aproximadamente 2 onzas/24 horas) de un aceite sintético compuesto casi enteramente de los trigliceruros de los ácidos grasos de C₈ y C₁₀. La fórmula de aceite sintético substituyó a la dieta regular de grasa, que se componía predominantemente de aceite de maíz como fuente de grasa dietética. Bajo la administración del aceite
10 sintético, la admisión calórica demostró ser satisfactoria, mientras que con la dieta de aceite de maíz, la admisión calórica demostró ser insatisfactoria.

15 En el curso de los tratamientos expuestos aquí, los ésteres de C₂ - C₁₂ fueron administrados individualmente así como en combinación entre sí, a varios pacientes. Los ésteres de C₆ a C₁₀ son los preferidos, dando resultados superiores.

Ejemplo 25.

20 Conejos machos de la raza holandesa con faja fueron mantenidos durante 12 meses en una dieta compuesta de una mezcla de purina para conejos aumentada con 6% de una grasa específica o 5,5% de una grasa, más 0,5% de los ácidos grasos libres obtenidos por saponificación de la grasa. Cada una de las dietas de grasa fué aumentada con 2% de colesterol. Al final del experimento, se analizaron el suero y el hígado para determinar colesterol, y las aortas de
25 los conejos fueron graduadas visualmente para aterosclerosis en una escala de 0-4. Se obtuvieron los siguientes resultados:

301602



CJH 1964

- 20 -

1

Grasa	Grado supervivencia	Variación peso (g)	Peso hígado (g)	Colesterol Hígado (g/100g)	Colesterol Suero (mg%)	Promedio Arco	Ateromata Torácico
Ninguna	11/11	145	81,6	0,45±0,21	604	2,5	1,5
5 Aceite coco	11/11	227	89,5	1,60±0,44	1751	2,8	2,0
Aceite coco + FFA	10/11	305	88,3	1,52±1,10	1673	2,7	2,3
10 Trigliceruro cadena media	11/11	314	84,4	0,35±0,14	1018	1,8	1,1
Trigliceruro cadena media + FFA	10/11	328	88,4	0,35±0,46	813	2,5	1,8
Aceite maíz	11/11	479	99,6	1,54±0,65	1580	2,1	1,2
15 Aceite maíz + FFA	11/11	236	100,9	1,02±0,45	1453	2,8	1,7

Los resultados precedentes indican que el uso de trigliceruro de cadena media, compuesto esencialmente de los trigliceruros de ácidos grasos C_8 y C_{10} , individualmente o en combinación con ácidos grasos libres de C_8 a C_{12} hace descender tanto el colesterol del suero como la deposición de colesterol del hígado. Además, la ateromata media observada por el uso de estas grasas indica el efecto de este tipo de grasa, esto es el trigliceruro de cadena media, individualmente o en combinación con ácidos grasos de C_8 a C_{12} , en reducir significativamente la tendencia a desarrollar ateroma.

25

Ejemplo 26.

Setenta y cuatro sujetos recibieron una dieta li-



301632

- 21 -

1

bre de grasas durante ocho días consistiendo esencialmente en 35,0 g de proteína y 201,0 g de hidrato de carbono, constituyendo 140,0 y 804,0 calorías respectivamente. Al final de este periodo preliminar de alimentación, los sujetos fueron divididos en ocho grupos y transferidos a dietas, en que la grasa, en la forma de varias fracciones de grasa butírica o triglicéridos de ácidos grasos C_6 a C_{12} con o sin suplemento de colesterol, fué sustituida por hidrato de carbono a un nivel de 30% de calorías. El colesterol total en plasma se determinó para los sujetos en el estado de ayuno a los 0, 4, 8, 12 y 16 días. Los grupos alimentados con las varias fracciones de grasa butírica mostraron en general un aumento significativo en los niveles de colesterol en plasma de sangre durante el periodo experimental, mientras que los grupos alimentados con los triglicéridos de ácidos grasos saturados de C_6 a C_{12} mostraron un descenso significativo en los niveles de colesterol en plasma, aún cuando se añadieron a la dieta en combinación con colesterol.

5

10

15

Ejemplo 27.

Se hicieron ensayos comparativos en ratones que fueron alimentados con una dieta normal con 20% de los presentes aceites y una dieta que contenía 20% de manteca. Sustancialmente más de los aceites presentes tuvieron que ingerirse que de manteca para mantener el peso del cuerpo. Cuando se permitió que los ratones comieran cantidades ilimitadas de estos alimentos, el aumento en el peso del cuerpo estuvo a un regimen más bajo con los presentes aceites.

20

25

El efecto protector de los presentes aceites contra toxicidad es excelente. En ensayos comparativos, los ratones



3 - 1602

- 22 -

1

fueron alimentados con una dieta normal conteniendo 20% de los presentes aceites y 10% de residuos auto-oxidados de aceite de algodón (conocidos por tener efectos tóxicos) y también con una mezcla similar empleando 20% de manteca en lugar de los aceites presentes. Los ratones alimentados con los presentes aceites fueron capaces de comer más y de ganar más peso, mientras no había efectos tóxicos de los residuos. La composición de manteca no fué capaz de procurar este efecto protector.

5

10

En la tabla adjunta, las curvas representan ensayos comparativos de alimentación en ratas. Se les dió una dieta básica consistente en 30% de caseína, 4% de sal, 2% de celulosa, 20% de grasa y 44% de dextrosa. Para fines de comparación, se incluyeron curvas mostrando, tanto dietas con manteca, como libres de grasa.

15

Se añadieron vitaminas a la dieta en cantidades requeridas para cubrir necesidades de factor asesorio. En las cinco curvas de acuerdo con ejemplos correspondientes del presente invento, la manteca fué completamente sustituida por la respectiva grasa sintética. Las curvas muestran que el grado de aumento de peso fué sustancialmente menor cuando las presentes grasas sustituyeron la manteca. Además, no apareció en un periodo de alrededor de un año ninguna deficiencia de ácidos grasos esenciales en los cuerpos de los animales de ensayo.

20

Se ha hallado que por el uso de las presentes grasas sintéticas, se han reducido grandemente las necesidades de ácidos grasos esenciales en el cuerpo, por lo tanto, indirectamente hay una medida de control sobre el colesterol en el sistema. También se ha encontrado que la deposición de colesterol en el sistema es reducida, lo que está probablemente causado en parte por la acción disolvente de los gliceruros

25

301602



1

más bajos de ácidos grasos y parcialmente por la retención del colesterol en solución en los gliceruros de ácidos grasos más bajos.

Ejemplo 28.

5

Los ensayos de alimentación en animales experimentales han indicado la eficacia del presente invento. Se realizaron ensayos con ratas machos comiendo libremente. Algunas fueron alimentadas con una dieta libre de grasa como un control; las ratas mostraron un aumento progresivo de peso hacia el final del ensayo a las 20 semanas de edad. Cuando la dieta incluía 20% de grasa en la forma de manteca, el aumento de peso de los animales de prueba fué de un regimen mayor y cuando se añadió 40% de manteca, el aumento de peso fué proporcionalmente mayor. Por otra parte, cuando se añadió a la dieta 20% o 40% del producto del ejemplo 1, los aumentos de peso fueron menores que incluso en el caso de la dieta libre de grasa, mientras que la salud de los animales no fué adversamente afectada. Ulteriores ensayos fueron hechos sobre ratas añadiendo 20% de los productos de los ejemplos 6 y 7 a la dieta, siendo el incremento del peso intermedio entre el control libre de grasa y la dieta conteniendo el producto del ejemplo 1. Todavía en otro ensayo, se empleó una mezcla del producto del ejemplo 1 con 5% de ácido linoléico en la cantidad de 20%; el grado de incremento de peso fué algo mayor que él del ejemplo 1 y menor que él de los ejemplos 6 y 7.

10

15

20

25

Aunque el invento ha sido descrito exponiendo un número de ejemplo específicos aplicación del invento, el mismo no está limitado a ellos, sino que los ejemplos meramente ilustran el alcance del invento y el gran número de compuestos que pueden utilizarse de acuerdo con el mismo. Por ejemplo, en el aceite interes-



301602

1

terificado, los tantos por cientos de los diversos ácidos usados puede variarse y los ácidos grasos altamente insaturados o aceites conteniéndoles pueden variar desde alrededor de 5% a 50% de todo el contenido de ácido graso, pero preferentemente los ácidos insaturados están incorporados en la porción inferior del régimen. Los procedimientos empleados en las diversas reacciones no necesitan ser aquellos específicamente descritos, sino que pueden emplearse también procedimientos cualesquiera de esterificación bien conocidos. El invento no está limitado al uso de aceites insaturados específicamente mencionados, sino que pueden emplearse cualesquiera de los aceites bien conocidos conteniendo más de 40% de los insaturados más altos. Los compuestos pueden añadirse a la dieta, bien sea como la única fuente, o como fuente parcial de grasa dietética dependiendo de las circunstancias que se encuentren. Generalmente, dichos compuestos se añaden a la dieta sustancialmente libre de grasas concurrentes naturalmente. Para algunos fines específicos puede añadirse cantidades menores de ácidos grasos más altos junto con el compuesto indicado. La intersolubilidad del compuesto y los ácidos grasos más altos entre sí pueden muy bien hacer posible que el producto homogéneo se administre al sujeto e incluso facilite su absorción.

5

10

15

20

Los métodos prácticos, por los que pueden administrarse los compuestos a la dieta/sujetos, son numerosos y diversos. Por ejemplo, el compuesto puede ser administrado como un componente de un aceite para ensalada, condimento de ensalada, sazoador de alimento, margarina, mayonesa, productos de caramelo, productos de confitería y otros tipos de productos alimenticios. En cada caso, se obtiene un método conveniente y satisfactorio para adminis-

25



3 3 3 0 2

1

trar el compuesto al paciente de modo que pueden conseguirse los efectos inherentes de dichos compuestos:

5

El tratamiento con el presente método ha mostrado resultados altamente favorables. Actúan como disolventes de ciertas vitaminas y facilitan la absorción de las mismas. Se reducen los depósitos grasos sobre las paredes de las arterias y así se mejora la circulación de la sangre esencialmente. Puesto que las nuevas grasas son absorbidas a través del sistema portal y se utilizan, se reduce grandemente la sollicitación sobre los intestinos en la digestión. Esto es de significado especial en el caso de que la intervención quirúrgica haya suprimido algunas estructuras intestinales. También es de valor en casos de daños al páncreas y no se produce suficiente pancreasitis para efectuar la digestión normal.

10

15

Los productos aquí mencionados están adaptados para administración terapéutica, como para corregir mala absorción de grasa y para reducción del colesterol en suero y de colesterol depositado. Son adecuados para fines dietéticos en el control de peso.

20

N O T A.-

=====

25

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Método para tratar seres humanos que sufren de mala absorción de grasa, caracterizado porque se alimentan dichos seres humanos a una dieta sustancialmente libre de grasas naturales,



3-6-2

1

añadiendo a dicha dieta una sustancial cantidad de ácidos grasos bajos tomados de la clase consistente en ácidos teniendo de 2 a 12 átomos de carbono, en que la cantidad de ácido C_{12} no es superior a alrededor del 10% de dicha mezcla.

5

2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dichos ácidos grasos bajos están en la forma de ésteres.

3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dichos ácidos grasos bajos están en la forma de triglicéridos.

10

4.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido graso C_8 constituye por encima de alrededor de 50% de la mezcla.

15

5.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los ácidos grasos C_8 y C_{10} constituyen por encima de alrededor de 90% de la mezcla.

6.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha mezcla contiene solamente aquellos ácidos que tienen 6, 8 y 10 átomos de carbono.

20

7.- Método para tratar seres humanos que sufren de esteatorrea, caracterizado por alimentar a dichos seres humanos con una dieta sustancialmente libre de grasas naturales, añadiendo a dicha dieta una cantidad sustancial de una mezcla de ácidos grasos bajos teniendo de 2 a 12 átomos de carbono, en que la cantidad de ácido C_{12} no es superior a alrededor de 10% de dicha mezcla.

25

8.- Método para tratar seres humanos que sufren de hiperlipemia, caracterizado por alimentar a dichos seres humanos con una dieta sustancialmente libre de grasas naturales, añadiendo a dicha dieta una cantidad sustancial de una mezcla de ácidos gra-



301602

1

esos bajos teniendo de 2 a 12 átomos de carbono, en que la cantidad de ácido C_{12} no es superior a alrededor de 10% de dicha mezcla.

5

9.- Método para tratar seres humanos que sufren de deficiencia pancreática, caracterizado porque consiste en alimentar a dichos seres humanos con una dieta sustancialmente libre de grasas naturales, añadiendo a dicha dieta una cantidad sustancial de una mezcla de ácidos grasos bajos teniendo de 2 a 12 átomos de carbono, en que la cantidad de ácido C_{12} no es superior a alrededor de 10% de dicha mezcla.

10

10.- Método para la reducción de colesterol de sangre y deposición de colesterol en seres humanos, caracterizado por alimentar con una dieta sustancialmente libre de grasas o aceites naturales, añadiendo a dicha dieta una cantidad sustancial de ácidos grasos saturados conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono y/o sus ésteres, en que la cantidad de ácidos grasos, conteniendo 12 o más átomos de carbono, no constituye más de alrededor del 10% de dicha mezcla.

15

20

25

11.- Método para la reducción de colesterol de sangre y deposición de colesterol en seres humanos, caracterizado por alimentar con una dieta sustancialmente libre de grasas o aceites naturales, añadiendo a dicha dieta una cantidad sustancial de una mezcla de ácidos grasos saturados conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono y/o de sus ésteres y desde alrededor de 1 a 50.000 p.p.m. preferentemente de 1 a 500 p.p.m de un agente quelante, en que la cantidad de ácidos grasos conteniendo 12 o más átomos de carbono no constituye por encima de alrededor de 10% de dicha mezcla.



301602

1 12.- Método para tratar seres humanos que sufren de mala absorción de grasa.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y se ilustra con los dibujos que a la misma se acompañan.

5 Consta esta memoria de veintiocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Julio de 1964.

10 CARLOS ROEB
S. P.

15

20

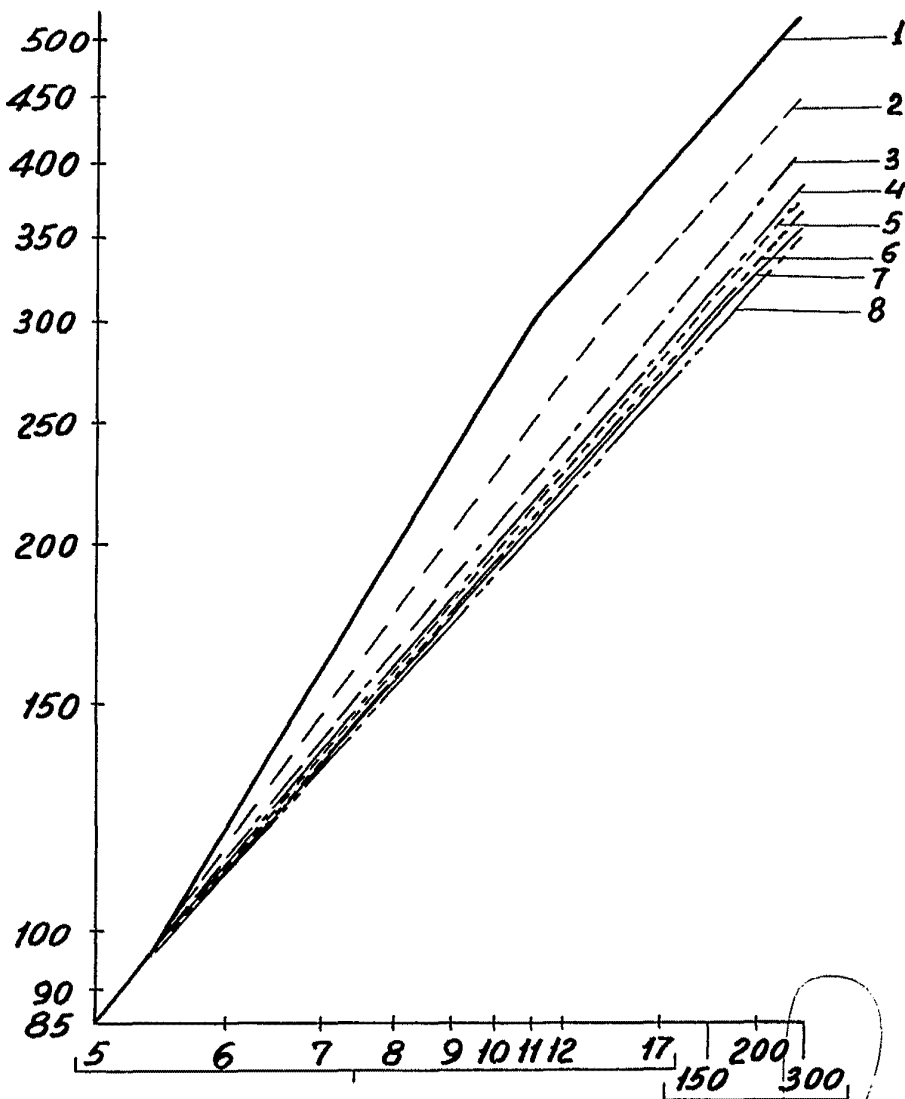
25



1964

- 1
- - - 2
- · - · 3
- · - · 4
- - - 5
- · - · 6
- - - 7
- · - · 8

3 602



ESCALA VARIABLE

CARLOS ROEB