

25 JUN 1965

314654
P.- 29.552

US. nº 14181



25

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de JOHN HARRIS JONES, entidad norteamericana, establecida en 3701-B West Vanburen, Bellwood, Illinois, Estados Unidos de América, por:

" EL METODO DE PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACION ORAL "

Este invento se refiere a un compuesto o composición comestible, terapéuticamente útil, que posee un alto contenido de aceite vegetal, preparado especialmente para inducir una estabilidad mejor en la emulsión sanguínea aumentando la estabilidad de la fase grasa y por tanto, reduciendo los niveles de colesterol y aminorando una de las causas de la trombosis.

Uno de los problemas principales con que se tropieza en las enfermedades circulatorias del hombre, es el de la hipercolesterolemia, principalmente por ser un pade-



cimiento progresivo que frecuentemente produce trombosis. Los accidentes circulatorios provocados por cóagulos se tratan en lo general mediante terapia anticoagulante.

El peligro de la terapia anticoagulante ha sido comprobado en parte por los doctores Kevin D. Barron, y Guillermo Fergusson, quienes reportan en la publicación Journal of the American Academy of Neurology, de Julio de 1959, Vol. 9, Nº 7, Págs. 447, 455, algunos casos de hemorragia masiva intracraneal accidental debida específicamente a la introducción en el sistema del paciente de Dicumarol y Heparin para reducir la posibilidad de formación de cóagulos en el torrente sanguíneo.

Investigaciones recientes han mostrado que las grasas saturadas son factores contribuyentes a la agravación de la hipercolesterolemia. Estudios todavía más al día, han comprobado que las materias grasas no saturadas se han usado con cierto grado de buen éxito en el tratamiento de la condición a la que se atribuye el provocar un alto nivel de colesterol en la sangre. Se afirma que las grasas no saturadas añadidas a la dieta reducen el nivel de colesterol. Podría esperarse, en vista de lo anterior, que el añadir grasas no saturadas a la dieta para reducir el nivel de grasas saturadas en la sangre, sería la solución al problema de evitar la trombosis; pero esto no ha sido claramente demostrado. Kritchevski en su memoria sobre "El efecto de los componentes dietéticos en el metabolismo del Colesterol", publicada en el Journal of the American Oil Chemists Society, de Marzo de 1959, Vol. 36. #3, manifiesta lo siguiente:

"La severidad de la arterioesclerosis no pudo correlacionarse con los niveles de colesterol en el suero".



314654

Se ha trabajado mucho en la rama médica en la adición de fosfatos a la dieta humana; pero los resultados dejan mucho que desear, principalmente porque no hay medios para evitar la humectación o humidificación de los fosfatos que no son solubles en las grasas o aceites comestibles si están humectados, y porque la forma en que pueden obtenerse en el comercio produce una resistencia contra su aceptación. Se prescriben dosis masivas que provocan náusea y alteran el estómago.

Los fosfatos de tipo comercial son la fracción del aceite de soya insoluble en acetona, y cuando se les toma con jugos de fruta u otro vehículo acuoso se humectan o humidifican.

Los fosfatos reaccionan con el agua para formar hidratos que son insolubles en las grasas o aceites, y forman complejos con los azúcares, las proteínas, etc.

Es la barrera que representa el agua, con la cual se encuentra uno en primer lugar en la boca humana, y luego en el proceso de ingestión la que ha derrotado los esfuerzos llenos de buena intención para hacer pasar a los fosfatos hacia la fase grasa de la sangre.

Mi compuesto es una fórmula seca o anhidra de fosfatos disueltos en un vehículo seco de materia grasa no saturada comestible, actuando el vehículo graso para transportar de modo más eficaz los fosfatos secos haciéndolos atravesar la barrera de agua que se encuentra en los procesos del cuerpo humano.

Por lo tanto, he formulado una nueva composición de materias para el tratamiento de la hipercolesterolemia desde un ángulo diferente al consistente en sólo reducir el

314654



nivel de colesterol. El objeto del invento es lograr una composición o compuesto comestible que resulte útil para reducir la tensión superficial de la grasa de la sangre y de este modo hacer más segura una dispersión más fina
5 de la grasa sanguínea en la fase acuosa de la sangre, asegurando así además una emulsión sanguínea más estable, en la que hay una tendencia mucho menor de los sólidos no grasos para formar grumos o coagularse, y una tendencia mucho más reducida de las fracciones grasas de alto punto de fusión para separarse como gránulos o "separarse como por
10 congelación".

Los otros fines y ventajas del invento se harán evidentes en la siguiente descripción del mismo.

La composición del presente invento es la que
15 sigue:

96% o menos por peso de aceite de maíz o cualquier aceite vegetal comestible no saturado;

4% o más, por peso, de lecitina de soya u otros fosfatos animales o vegetales (El porcentaje
20 no es crítico);

16,000 unidades de vitamina A por cada 0.453590 kg;

3,200 unidades de vitamina D por cada 0.453590 kg.

Sabor a mantequilla, cantidad suficiente.

El método preferido para integrar un compuesto
25 con estos ingredientes es el que sigue:

En un reactor o marmita de vacío de acero inoxidable, encamisada, y con un agitador, coloquese las 96 o menos partes de aceite vegetal no saturado comestible de tipo comercial y caliéntese hasta 48.89°C. Añádase entonces
30 las 4 o más partes de fosfatos vegetales. Los fosfa-



314654

5 turos no resultan completamente solubles en el vehículo acei-
toso en este momento y se precipitarán. Arránquese el agi-
tador (230 revoluciones por minuto), ciérrase el reactor o
marmita y aplíquese un vacío de 334.841 cm³ (de 28 pulga-
das) o más, aplíquese calor suave a la camisa, hágase subir
la temperatura de la carga hasta 48.89°C, en la cual produ-
cirá mucha espuma. Debe preverse la forma de manipular tal
espuma.

10 La temperatura de la carga subirá poco a poco más
allá de 48.89°C pero no debe permitirse que la temperatura
exceda a 60.00°C. Podría permitirse que la temperatura pasa-
se de 82.22°C pero la de 60.00°C es preferible para hacer
seguro que se eviten daños a los fosfatos, por ejemplo,
que se acaramelen. Tras de trabajar la carga durante apro-
15 ximadamente 8 horas y una vez que ha cesado de producirse
espuma, cualquier humedad que haya habido en la carga traba-
jada habrá sido completamente eliminada. Entonces la carga
se enfría a menos de 32.22°C. En esta etapa los fosfatos
son completamente solubles en el vehículo aceitoso, ya que
20 estarán secos y no se precipitarán. Cuando la carga se ha
enfriado a 32.22°C, se interrumpe el vacío introduciéndo
nitrógeno en la parte superior de la marmita o reactor. En
este momento se añaden las vitaminas y el sabor.

25 La carga ya terminada debe ser almacenada en una
marmita cerrada y bajo nitrógeno para mantener la estabili-
dad, principalmente de las vitaminas.

Aún cuando el aceite de maíz de la composición
o compuesto tiene un lugar terapéutico en la fórmula, se
usa principalmente como un vehículo protector para la leci-
30 tina seca disuelta o los fosfatos que contiene ésta, a



fin de asegurar su transportación a través de las barreras que forma el agua presente en los procesos del cuerpo humano, y conducirlos hacia las grasas de la sangre.

5 Las fracciones grasas de alto punto de fusión se describen como saturada y el grado de saturación de un aceite o grasa se indica mediante su número de yodo (I). El aceite de maíz u otra grasa no saturada que se ingiera tiende a producir más bajos puntos de fusión y números de yodo más altos en las grasas de la sangre, pero según se
10 expresó antes esto no tiene correlación con la hipercolesterolemia. Se ha demostrado que añadiendo grasa no saturada a la dieta se eleva positivamente el número de yodo de la grasa sanguínea con una disminución resultante del nivel de colesterol. Se ha demostrado también que añadiendo
15 fosfatos a la dieta se eleva el número de yodo de la grasa de la sangre. Mi compuesto que es una combinación tanto de grasas no saturadas como de fosfatos, representa una fórmula ideal para producir número de yodo altos y bajos puntos de fusión o bajas titulaciones o títulos en la
20 grasa de la sangre humana.

El ingrediente del compuesto que tiene propiedades de superficie activa es un fosfato del aceite vegetal (lecitina) que es el fosfato natural original sacado de frijol de soya virgen por hidratación, centrifugación
25 u otro procedimiento, siendo luego secado al vacío para llevarlo a un contenido de humedad de 1% o menos. En esta forma puede dispersarse fácilmente pero no es soluble en grasas o aceites vegetales o animales, sino que se precipitará en aceites no saturados.

30 En mi invento yo seco aún más tanto el vehículo

314654



oleoso como los fosfatos incorporados, usando temperaturas bajas protectoras y al alto vacío, hasta un punto en que los fosfatos se hacen solubles en el vehículo aceitoso y no se precipitan. Los fosfatos o lecitinas humectados no son solubles en aceite o grasas. Mi fórmula y mi procedimiento hace seguro que los fosfatos queden protegidos contra la humectación en el proceso de la ingestión oral y la asimilación y que por lo tanto sean más efectivamente transportados hacia la fase grasa de la grasa de la sangre del cuerpo humano, en la cual los fosfatos secos podrán ser solubles.

La razón para incorporar las vitaminas A y D en la fórmula consiste en permitir de este modo que el médico prescriba su uso a la hora de tomar alimentos en lugar de la oleomargarina u otras sustancias para untar.

Se ha compuesto así una fórmula útil para reducir la tendencia de la sangre a producir un trombo, inhibiendo la hipercolesterolemia, la cual puede ser prescrita con seguridad y confianza por el médico, sin temor de un accidente hemorrágico en caso de dosis excesiva o dosificación prolongada.

Para resumir brevemente, podemos decir que una de las formas más simples de emulsión se describe como una emulsión de aceite en agua. Esto es un compuesto en el cual el aceite o la grasa se hallan finamente dispersos en una fase acuosa.

La inestabilidad de las emulsiones de aceite en agua se muestra como una ruptura o rompimiento de la emulsión. Esta es una situación en la cual la fase grasa o aceitosa se aglomera o congutina en glóbulos cada vez mayores,



hasta que al final la emulsión se separa.

La emulsión sanguínea difiere de la emulsión de aceite en agua por la circunstancia de que hay sólidos en la fase acuosa, tales como células o celdillas sanguíneas, etc. La inestabilidad de la emulsión sanguínea se presenta como un aumento en el tamaño de los glóbulos de grasa, causado por la aglomeración o conglutinación de la fase grasa, asociado con la aglomeración o conglutinación de los sólidos no grasos. Esta aglomeración o conglutinación de los sólidos no grasos puede aparecer como un grumo o coágulo. Este grumo de sólidos es una masa desequilibrada no balanceada, y no un verdadero coágulo, el cual es un fenómeno organizado natural de la sangre.

Una de las causas de la inestabilidad en la fase aceitosa o grasa de una emulsión es la separación en granulación o cristalización de las fracciones grasas de alto punto de fusión respecto de su continente, la fase aceitosa o grasa de la emulsión.

Un sólo cristal de grasa actuará como estimulador del crecimiento de cristales semejantes en su vecindad inmediata. Este se conoce con el nombre de cristal semilla, y podría ser la explicación para la formación de las placas de fracciones grasas de alto punto de fusión encontradas en las concavidades de los vasos sanguíneos.

La tendencia de las grasas o aceites comestibles de separarse en gránulos puede reducirse incorporando en los aceites o grasas una pequeña fracción de un factor comestible compatible con propiedades de superficie activa. Esto trabajará también para reducir la tensión superficial de la grasa.

314654



Si se usa un aceite o grasa con baja tensión superficial para hacer una emulsión, se tendrá como resultado una dispersión más fina de la grasa o el aceite en la fase acuosa, y mientras más fina sea la dispersión más estable será la emulsión.

Disminuir la tensión superficial de la grasa o aceite que se use para formar la emulsión producirá una emulsión de viscosidad más baja, y si el factor con propiedades de superficie activa que se use para reducir la tensión superficial es un fosfaturó, entonces además de una viscosidad reducida habrá un aumento en lubricidad o aceitosa.

Las fracciones grasas de alto punto de fusión se describen como saturadas. Hay una prueba de laboratorio que indica el grado de saturación de un aceite o grasa que se llama el número de yodo ($\#I$).

El Doctor Best del departamento de fisiología de la Universidad de Toronto, demostró que era posible producir en la grasa de ratas normales números de yodo que fluctuaban en gran variedad desde un $\#I$ de 92 hasta un $\#I$ de 130. Lo que resulta significativo de este experimento es que demuestra que es posible producir en grasa animal grasas sumamente saturadas equivalentes en caracteres físicos al aceite de algodón no invernalizado e igualmente grasas con un alto número de yodo que en caracteres físicos fuesen equivalentes a los aceites usados para ensaladas. El Dr. Best obtuvo estos extremos en números de yodo y en caracteres físicos, introduciendo en la dieta de las ratas lo que llamó fosfatinas. Solo le interesaba el transporte de grasas desde el hígado de los animales, y en esto tuvo



buen éxito.

Mi invento hace obtenible un anexo dietético que al ingerirse por seres humanos hará posible esperar que se produzca lo siguiente en la emulsión sanguínea:

- 5 1. Un aumento en el #I (número de yodo) de la grasa de la sangre.
2. Un descenso en el punto de fusión de la grasa de la sangre.
3. Un descenso de título o titulación de la grasa sanguínea.
- 10 4. Disminución de la tensión superficial de la grasa de la sangre.
5. Una dispersión más fina de la grasa de la sangre en la fase acuosa.
- 15 6. Una emulsión sanguínea más estable.
7. Una menor viscosidad en la emulsión sanguínea.
8. Un aumento de lubricidad o aceitosidad en la emulsión sanguínea.
9. Un descenso en la presión sanguínea.
- 20 10. Un descenso en la rapidez del pulso.
11. Si se puede mantener la baja tensión superficial de la grasa de la sangre, puede esperarse que las fracciones grasas de alto punto de fusión (colesterol) despositadas en los vasos sanguíneos sean finalmente removidas o deshechas por lavado.
- 25 12. El disminuir la tensión superficial de la grasa de la sangre mediante el aumento del nivel de fosfolípidos hace bajar el punto en el cual las fracciones grasas de más alto punto de fu-
- 30

314654



sión se separan por granulación, dando por resultado una fase grasa más estable.

Aunque he descrito lo que considero el método preferido para fabricar el producto materia de mi invento, admito que puede recurrirse a variaciones en temperatura, vacío y agitación, sin por ello salirse de la idea central o capital del invento.

10

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por veinte años son los siguientes:

1.- El método de preparar una composición farmacéutica para administración oral, que comprende una solución de aceite vegetal anhidro y fosfátidos anhidros, comprendiendo dicho método separar toda la humedad latente ocluida de dicho aceite vegetal, mezclar con él una pequeña cantidad de dichos fosfátidos, y agitar dicho aceite vegetal y dichos fosfátidos bajo vacío y calentando hasta que toda la humedad latente ocluida sea separada de ellos dando por resultado una composición completamente anhidra en la que los fosfátidos están completa y permanentemente disueltos en el aceite vegetal.

2.- El método de la reivindicación 1, en el que la agitación es a aproximadamente 230 revoluciones por minuto, el vacío es a aproximadamente 737 milímetros, y el

30



calor a aproximadamente 50°C.

3.- El método de la reivindicación 1, en el que los fosfátidos comprenden hasta el 10% en peso de la composición.

5 4.- El método de la reivindicación 1, en el que la relación volumétrica de aceite a fosfátidos es del orden de 9 a 1.

10 5.- El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la agitación de la composición bajo vacío y calentando se continúa durante aproximadamente 8 horas para separar de ella toda la humedad latente ocluida.

15 6.- El método de preparar una composición farmacéutica completamente anhidra para administración oral que consiste en separar toda la humedad latente ocluida de una cantidad de aceite vegetal, comestible, no saturado, mezclar con él una pequeña cantidad de fosfátidos, que comprende aproximadamente el 10% de dicha composición, y agitar rápidamente dicho aceite vegetal y dichos fosfátidos bajo vacío y calentando durante aproximadamente 8
20 horas o hasta que toda la humedad latente ocluida sea separada de ellos, dando por resultado una composición completamente anhidra en la que los fosfátidos están completa y permanentemente disueltos en el aceite vegetal.

25

3 4 6 5 4



7.- El metodo de preparar una composición farma-
céutica para administración oral.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a
máquinas, por una sola cara.

Madrid, 25 JUN 1965

P. A.
Alberto de Elorza
por Poder