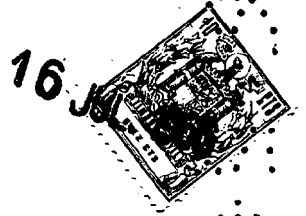


329209

PATENTE DE INVENCION

Caso: C-713
=====



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para neutralizar la acción cancerígena del 3,4-benzpireno".

Solicitante: CHEMICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CORPORATION, entidad norteamericana, residente en 515 Madison Avenue, Nueva York, N.Y., EE. UU. de A.

Esta invención se relaciona con el tratamiento de medios para fumar, particularmente los cigarrillos, para reducir los efectos productores de cáncer cuando se fuman los mismos.

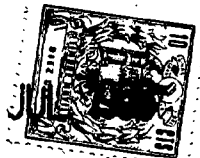
5.

El cáncer es una malignidad de cé



- lulas patológicamente cambiadas que comienza localmente, crece en los tejidos próximos y es llevada a través del cuerpo mediante la corriente sanguínea o la vía linfática. Dichas células patógenas pueden formar tumores renovados en las zonas distantes del cuerpo, un proceso que es conocido como metástasis. Todo el organismo de esta manera puede quedar afectado dependiendo de la malignidad, el sitio y el tamaño de dichos tumores.
- 5.
10. La capacidad de ciertos irritantes químicos, particularmente con reacciones crónicas para ocasionar el cáncer, se ha estudiado bien. Además, la presencia de dichos materiales productores de cáncer en los medios para fumar, particularmente los cigarrros, se acepta en la actualidad. El compuesto identificado generalmente como 3,4-benzpireno es uno de los cancerígenos más potentes percibidos en el humo del tabaco y está presente en cantidades mucho mayores que cualquiera de los otros compuestos identificados hasta la fecha. Las propiedades productoras de cáncer de este material se han conocido bien desde hace mucho tiempo puesto que está presente en el alquitrán de hulla.
- 15.
- 20.
25. Muchos de más de los 500 compuestos que se encuentran en el humo del cigarro no han demostrado que produzcan cáncer de por sí. Sin embargo, se ha encontrado que hay un efecto "cocancerogénico" o sinérgico entre los distintos constituyentes del humo mediante los cuales el humo tendrá mayores propiedades productoras de cáncer que las
- 30.

16



que podrían efectuar la suma de los constituyentes individuales del humo, Por lo tanto la eliminación o la reducción considerable del efecto de uno o más de los cancerígenos más poderosos tales como el 3,4-benzopireno puede disminuir considerablemente los efectos productores de cáncer del humo aún más allá de la fuerza de dicho compuesto, por sí, debido a la interacción de ese compuesto con los otros constituyentes del humo.

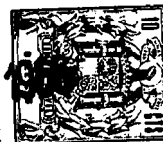
- 5.
10. Se sospecha que otras porciones de un cigarro que no sean el tabaco que se quema proporcionan irritantes productores de cáncer. Primero, los extractos del tabaco mismo se ha encontrado que tienen material cancerogénico aún cuando la actividad de dicho material generalmente es menor de aquélla que se encuentra en el condensado del humo. Además, el papel del cigarro consiste esencialmente de celulosa y la pirólisis de celulosa se ha mostrado que produce benzopireno. De esta manera es bastante posible que los efectos cancerogénicos al fumar los cigarrillos puedan ser ocasionados cuando menos en parte, al quemarse el papel del cigarro así como el tabaco.
- 15.
- 20.

El procedimiento de prueba convencional para determinar las propiedades productoras de cáncer de un material específico es tratar animales, tales como ratones, con el material. Cualquier agente que pueda producir cáncer en los animales se sospecha que es un cancerogénico en los seres humanos asimismo. La susceptibilidad relativamente alta de la piel del ratón a los hidrocarburos cancerogénicos

25.

30.

16 JUL. 1961



tales como 3,4-benzpireno ha hecho que el mismo sea un objeto de prueba favorito.

Aún cuando los riesgos de la salud más significativos parece ser que son ocasionados

5. por fumar cigarros, en contraste con el uso de otros medios para fumar tales como puros o pipas, es evidente que hay presentes en cualquier humo del tabaco varios materiales potencialmente cancerogénicos. La solicitud presente por lo tanto está encaminada a la
10. reducción de las propiedades productoras de cáncer en los medios para fumar, en general. Sin embargo, por razones de conveniencia la mayoría de las referencias en la presente se encaminará a fumar cigarros puesto que esto ha creado los problemas médicos más
15. importantes.

- Hasta la fecha no se ha ideado un método práctico para eliminar o aún para reducir significativamente las propiedades cancerogénicas del humo del cigarro que no sea eliminando ciertos materiales potencialmente peligrosos con un medio de filtración altamente eficiente. Se ha encontrado ahora, sin embargo, que puede efectuarse una mejora en el medio para fumar por ejemplo cigarros, poniendo en contacto el humo, de preferencia mediante un tratamiento del tabaco, con una composición que incluye un ácido, particularmente ácido cítrico, y un compuesto que contiene deuterio particularmente óxido de deuterio. El procedimiento preferido de esta invención proporciona una disminución o eliminación del 3,4-benzpireno que se presenta normalmente durante la combus
- 20.
- 25.
- 30.



5. tión del tabaco y lo hace de manera sencilla y eficiente sin afectar significativamente el sabor del humo y sin aumentar significativamente los costos debido a las pequeñas cantidades de las composiciones utilizadas y los gastos pequeños en inversión de equipo. Finalmente y con respecto a un requisito de fabricación específico, el contenido de humedad del tabaco no se aumentará mediante el tratamiento de esta invención más allá de la tolerancia normal de 10. 0,5 por ciento en peso que es convencionalmente aceptable en la industria.

15. La Figura 1 muestra que el material de tratamiento de esta invención puede usarse en relación con varias porciones de un cigarro con las cuales se pondrá en contacto el humo antes de llegar al fumador. Se prefiere que toda la sección de tabaco del medio para fumar que se designa mediante el número de referencia 10 en la Figura 1, se trate previamente. Sin embargo es posible tratar sólo la porción posterior de la sección del tabaco, es decir, la 20. porción adyacente al extremo de la boquilla de la misma. De manera semejante y particularmente puesto que el papel del cigarro ha mostrado que es una fuente de ciertos constituyentes productores de cáncer, 25. el envoltente o el papel del cigarro identificado como 20 en la Figura 1, puede tratarse previamente de conformidad con esta invención ya sea por sí o además de toda o cualquier parte de la sección del tabaco. Además, si el medio para fumar incluye un 30. filtro tal como el que se identifica en 30 en el ci-



garro de filtro convencional que se muestra en la Fi
gura 1, o posiblemente en una pipa o en un puro, cual
quier parte o todo el medio de filtro puede tratarse
previamente por si o en combinación con cualquier por
5. ción de la sección de tabaco y/o el envoltente. Ade
más de tratar las porciones específicas del medio pa
ra fumar que se han sugerido en lo que antecede y que
se han ilustrado en la Figura 1, es posible tratar pre
viamente ciertas porciones de una pipa tales como la
10. tabaquera o dentro del palo.

Aún cuando las varias alternativas
que se han enumerado en lo que antecede quedan dentro
del alcance de la presente invención, la aplicación
más práctica de esta invención es el uso de la mis
15. ma en un pre-tratamiento de tabaco antes de que se
fabrique el medio para fumar tal como un cigarrillo
o un material semejante con la misma. Además, de los
varios resultados evidentes funcionales y de eficien
cia mejorada que pueden esperarse mediante el trata
20. miento del tabaco mismo puesto que se proporcionará
mediante dicho procedimiento un contacto aumentado,
se cree que se efectúa una mejora en la reducción de
los efectos productores de cáncer con el tratamiento
del tabaco que puede no lograrse completamente con
25. tratamiento de otras porciones de los medios para fu
mar. No se sabe si esto que ocurre, se ocasiona me
diante cierta reacción específica entre el material
de tratamiento y el tabaco o posiblemente mediante
cierta reacción desconocida que ocurre durante la pi
30. rólisis de dicho tabaco tratado previamente o median



te cierto otro fenómeno desconocido.

5. Haciendo ahora referencia al tratamiento de tabaco que va a fabricarse eventualmente en un cigarro o un medio semejante, el tratamiento previo óptimo comprende someter el tabaco a un material que incluye un ácido y un compuesto que contiene deuterio. Más particularmente, se prepara y se rocía en el tabaco una solución acuosa que contiene el ácido, específicamente el ácido cítrico y, un compuesto que contiene deuterio, específicamente óxido de deuterio. El oxígeno gaseoso puede usarse como el impelente aún cuando las pruebas preliminares demuestran que el nitrógeno es un sustituto apropiado. Se han obtenido resultados óptimos utilizando un ácido cítrico prácticamente puro ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$) tal como aquél que puede obtenerse de la firma E. Merck en Darmstadt, Alemania y que se identifica en su catálogo como el artículo Número 244, que tiene un peso molecular de 210.14 y el siguiente análisis:

10.

15.

| | |
|---|-----------------|
| porción insoluble en agua | máximo 0,005 % |
| residuo después de 1 a cal cinación (pesado como sul- fato) | máximo 0,01 % |
| cloruro (Cl) | máximo 0,0005 % |
| sulfato (SO_4) | máximo 0,005 % |
| fosfato (PO_4) | máximo 0,001 % |
| oxalato | máximo 0,005 % |
| tartrato | máximo 0,2 % |
| metal pesado (tal como Pb) | máximo 0,0005 % |
| hierro (Fe) | máximo 0,0003 % |
| calcio (Ca) | máximo 0,0025 % |



Desde luego, pueden substituirse fácilmente otros ácidos cítricos comercialmente obtenibles. Aún cuando pueden usarse otros ácidos en vez de o en combinación con el ácido cítrico, deben ser aceptables para el consumo de los seres humanos en las pequeñas cantidades que pueden llegar al fumador y, de preferencia no deben afectar perjudicialmente el sabor del tabaco.

Aún cuando el óxido de deuterio o el agua pasada es el compuesto que contiene deuterio preferido de esta invención es básicamente el ión de deuterón el cual se cree que es significativo. De esta manera, pueden utilizarse otros materiales orgánicos e inorgánicos en donde un ión de hidrógeno se ha reemplazado por un ión de deuterón. Muchos de dichos materiales que contienen deuterio son bien conocidos en el arte tales como HDO , HDS , D_2S , NH_2D , NHD_2 , ND_3 y otros semejantes. También se cree que el ión de deuterón puede substituirse por el ión de hidrógeno en los ácidos orgánicos mediante lo cual, en vez de la combinación del ácido orgánico y el compuesto que contiene deuterio en el material preferido de esta invención, puede substituirse un compuesto que tiene un radical $-COOD$ en vez del radical carboxílico convencional, $-COOH$.

Nuevamente en el material preferido de esta invención, se utiliza un óxido de deuterio relativamente puro tal como aquél que se vende comercialmente por Merck como el artículo Número 2919 y que tiene un contenido de 99,75 por ciento de agua

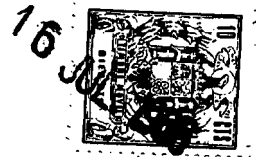


pesada.

La solución preferida se prepara a temperaturas ambiente, generalmente de 20° a 50°C. usando agua destilada aún cuando podría substituirse como el solvente el agua ionizada o aún agua de la llave de buena calidad. A una solución de ácido cítrico al 10 por ciento en peso, se añade 1 por ciento en peso de óxido de deuterio. Desde luego pueden utilizarse otras concentraciones del ácido orgánico mediante lo cual se modificaría correspondientemente la cantidad del óxido de deuterio.

La solución ácida al 10 por ciento que contiene 1 por ciento de agua pesada se diluye con agua destilada hasta que se logra un pH, de preferencia entre 4 y 6 y de manera óptima aproximadamente de 5. Aún cuando este pH puede modificarse en algo, un pH considerablemente inferior a 4 afectará perjudicialmente, por lo general, el sabor y el gusto del tabaco que se ha tratado. A fin de producir características óptimas de sabor, es significativo un pH de aproximadamente 5. De manera semejante, el límite máximo de un pH de 6 se regula básicamente mediante consideraciones prácticas ya que una solución que tiene menos acidez sería indeseablemente débil - mediante lo cual se haría necesario añadir una cantidad excesiva de la misma a la mezcla del tabaco humedeciendo indeseablemente el tabaco.

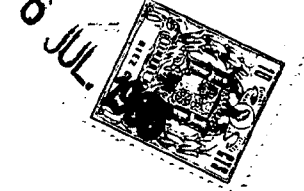
La solución preferida que se describe en lo que antecede puede prepararse a temperatura ambiente ordinaria y puede aplicarse al tabaco



como una rociadura en un tambor de sabor que se colo-
ca después de la operación de calcinar o de tostar,
antes de la envoltura del tabaco en la fabricación de
un cigarro o en un punto en donde el tabaco calentá-
do se ha enfriado lo suficientemente a fin de que no
evapore la solución de rociadura. Por lo general es
satisfactorio un sitio en donde el tabaco ha llegado
a una temperatura de aproximadamente 30°C. La ope-
ración de rociadura puede efectuarse normalmente a
temperaturas ambiente aún cuando pueden utilizarse tem-
peraturas ligeramente más elevadas si lo requieren.
Las condiciones climatológicas que prevalecen en la
fábrica. En cualquier caso por lo general no es ne-
cesario calentar la solución antes de la aplicación.

La relación cuantitativa de la so-
lución no es crítica siempre y cuando haya presentes
cantidades efectivas de los ingredientes significati-
vos para producir la reducción de los efectos produc-
tores de cáncer. Utilizando la composición preferi-
da que se describe en lo que antecede, se distribuyen
uniformemente más o menos 300 milímetros de la solu-
ción en cada cien kilogramos de tabaco en 2 minutos,
un procedimiento que aumentará el contenido de hume-
dad aproximadamente en 0,4 por ciento en peso, un au-
mento que queda dentro del límite comercial permisi-
ble del 0,5 por ciento.

La aplicación del material de es-
ta invención al tabaco mediante la técnica de rocia-
dura se ha encontrado que es muy útil desde un punto
de vista práctico. Además, es posible sumergir el -



tabaco en un baño de la composición o rociar el tabaco con la composición en la forma de un polvo o en una forma gaseosa a presión.

5. Desde luego, con la técnica de rociadura preferida, las partículas deben ser de un tamaño tal que no tiendan a flotar o quedar suspendidas en la atmósfera circundante y deben ponerse de manera relativamente rápida en contacto directo con el tabaco.


10. Las pruebas demuestran que el 3,4-benzpireno que es el más potente de los materiales cancerogénicos en el condensado del humo del tabaco, parece ser que se desactiva mediante el tratamiento del medio para fumar de conformidad con esta invención. Puede ser que se interfiera con las actividades co-cancerogénicas o sinérgicas del 3,4-benzpireno con los otros constituyentes del humo del tabaco mediante el concepto inventivo presente. En cualquier caso se ha demostrado claramente que este tratamiento, de hecho, funciona para reducir considerablemente o para eliminar los efectos cancerogénicos del humo del tabaco.

15. Se presentan los siguientes resultados de pruebas para ilustrar la importancia de la presente invención:

20. Se fabricaron dos lotes de cigarrillos, el primero de los cuales siguió las técnicas de funcionamiento convencionales del fabricante para la producción de su cigarrillo de filtro comercial. El

25. El segundo lote consistía de la misma marca de cigarrillo

16 JUL 1961



pero con el tabaco del mismo habiéndose tratado previamente de la manera preferida que se ha descrito en lo que antecede. El objeto de la investigación era determinar el contenido y el efecto de los cigarrillos mediante pruebas químicas y biológicas.

5.

Las pruebas químicas se basaron en el proceso de medir del Doctor Gernot Grimmer, catédrico de la Universidad de Hamburgo, que se publicó bajo el título "Eine Methode zur Bestimmung von 3,4-Benzpireno en Tabakrauchkondensaten von G. Grimmer, Biochemische Abteilung des Institutes für Organische Chemie der Universität Hamburg" en la publicación "Beiträge zur Tabakforschung", Hamburgo Número 3, - Agosto de 1.961, páginas 107 a 116.

10.

15.

Los resultados obtenidos mediante las medidas de conformidad con el proceso de Grimmer que se referían a 4.000 cigarrillos con filtro que se fumaron mecánicamente, demostraron la presencia de 0,1 miligramo de 3,4-benzpireno cancerogénico en el humo del cigarrillo. Esta cantidad de 3,4-benzpireno que es suficiente para producir el peligro de cáncer en el organismo humano, será alcanzado en 7 meses mediante un fumador que inhala diariamente el humo de 20 de dichos cigarrillos de filtro.

20.

25.

Con la ayuda de dosis repetidas del 3,4-benzpireno cancerogénico de los cigarrillos fumados producidos como en el primer lote descrito en lo que antecede, es decir, aquéllos que se produjeron de conformidad con las técnicas de fabricación convencionales con el tabaco no tratado, es posible pro

30.



ducir, con un alto grado de certeza, un tumor maligno en el ratón blanco cerca del punto de aplicación del cual morirá el animal a las pocas semanas. Sin embargo, no se produjeron dichos crecimientos cancerosos estando el material condensado del humo de aquéllos cigarros en donde el tabaco se había tratado previamente de conformidad con esta invención.

Se hace ahora referencia a la Figura 2 para un estudio de los resultados de la prueba in vivo en donde se trataron y observaron 5 grupos de ratones identificados mediante las letras "A" a "E" en el eje vertical y se observaron a través de un período de 70 días en el eje horizontal de la Figura 2. Se usaron para los experimentos un total de 150 ratones blancos completamente desarrollados de ambos sexos. Todos los animales se alimentaron y se trataron por lo demás exactamente de la misma manera a través de la duración de la investigación con la excepción de los tratamientos que van a describirse a continuación.

El grupo A consistía de 30 ratones que se proporcionaron de inyecciones intramusculares del material cancerogénico del condensado del humo del tabaco de los cigarros no tratados en un punto específico en sus lomos diariamente durante 10 días estando identificado cada día de aplicación de la Figura 2 mediante un asterisco (*). Durante el mismo período, a otros 30 ratones identificados como el grupo B se les introdujo en el estómago a través de una sonda de gubia el condensado del humo



de los cigarros que no se habían tratado. En ambos casos, la dosis diaria por animal fué de 0,1 miligramo de 3,4-benzpireno disuelto en aceite, usándose, la misma dosificación en las siguientes pruebas.

5. Otros 30 ratones identificados como el grupo C se proporcionaron de inyecciones intracutáneas en un punto específico de sus lomos diariamente durante 10 días con 3,4-benzpireno de los cigarros que tenían el tabaco tratado de conformidad con esta invención. 30 ratones más, identificados como el grupo D, recibieron 3,4-benzpireno de los cigarros tratados previamente dentro de sus estómagos a través de una sonda de gubia durante el mismo período, siendo los procedimientos utilizados para la introducción de los materiales a partir de los cigarros tratados previamente igual que aquéllos que se utilizaron para los condensados del humo del cigarro que no se había tratado.
- 10.
- 15.

20. Los 30 ratones restantes identificados como el grupo E solamente se proporcionaron de una dosis del solvente como un control recibiendo 15 de ellos el mismo intracutáneamente durante 10 días y recibiendo los otros 15 de ellos el mismo mediante intubación durante el mismo período.

25. La muerte de un ratón en un grupo específico se muestra en la Figura 2 mediante un pequeño círculo en el día en que ocurrió. Si el ratón se observaba que tenía uremia, el círculo se llenó para formar un punto negro en la Figura 2. Finalmente si se encontró ruptura del estómago se muestra una
- 30.



cruz sobre el círculo en la Figura 2.

5. Durante los primeros 10 días del experimento, es decir, el período durante el cual se estaba administrando el 3,4-benzpireno ningún animal murió. Los 30 ratones del grupo A que habían recibido inyecciones intracutáneas de 3,4-benzpireno a partir del condensado del humo del cigarro que no se había tratado murieron entre el vigésimo sexto y sexagésimo octavo día después de haberse iniciado el experimento, según podrá verse en la Figura 2. En todos estos animales se había desarrollado un claro tumor de piel. Con 14 animales de este grupo, la determinación del nitrógeno residual en el suero sanguíneo reveló la existencia de uremia. Con los animales restantes en este grupo no fué este el caso.

10. Los animales del grupo B que habían recibido el 3,4-benzpireno en el estómago a partir del condensado del humo del cigarro que no se había tratado, murieron antes ocurriendo sus muertes entre el vigésimo octavo y el quincuagésimo tercer días después de haberse iniciado el experimento. Se determinó la presencia de uremia en 8 de estos animales. 7 de los ratones muertos tenían una ruptura gástrica en el lugar del tumor. El tumor gástrico era bastante claro en todos los animales.

15. No hubo formación de tumores malignos en los animales de los grupos C o D durante el período del experimento ni muertes subsecuentes algunas. Además no se observó ninguna enfermedad maligna después del tratamiento. Los ratones de control



en el grupo E, que recibieron unicamente el solvente no mostrado en formación de tumor en la zona de aplicación al final del período de prueba.

De esta manera se verá que en las pruebas in vivo que se han descrito en lo que antecede de hay una demostración clara de que se redujeron considerablemente las propiedades cancerogénicas del humo del cigarro. De hecho no se encontró demostración de cáncer con los animales que se sometieron a los materiales altamente cancerogénicos por lo general a partir de los condensados del humo del tabaco en donde el tabaco se había tratado previamente de conformidad con la presente invención.

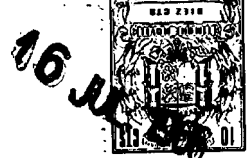
Además, el uso de métodos de prueba convencionales con respecto al sabor y al aroma no percibieron cosa alguna desfavorable al compararse las muestras del cigarro que se había tratado con las muestras que no se habían tratado. De esta manera la técnica indicada se encuentra que de ninguna manera deterioró ni afectó perjudicialmente los cigarrillos en cuanto se refiere a las personas que fuman.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patentes presentadas en Alemania con fechas 16 de julio 1.965.



- y 11 de marzo de 1.966, bajo los números B 82871 IVa/79c, y 533.631, acogándose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA NEUTRALIZAR LA ACCION CANCERIGENA DEL 3,4-BENZPIRENO"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5. 1ª.- Procedimiento para neutralizar la acción cancerígena del 3,4-benzpireno, procedente de la combustión de los medios para fumar, caracterizado porque se tratan dichos medios, antes de su combustión, con una composición formada por ácido cítrico y óxido de deuterio.
 - 10. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la composición tiene un pH comprendido entre 4 y 6 y preferiblemente de 5.
 - 15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la composición incluye un ácido orgánico que tiene un radical -COOD, en el que D significa un átomo de deuterio.
 - 20. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios para fumar se eligen del grupo formado por tabaco, papel de fumar y filtro para cigarrillos.
 - 25. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se rocían los medios para fumar con una solución acuosa de la composición: impelida con oxígeno gaseoso.
 - 30.



5. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios para fumar se sumergen en un baño que contiene dicha composición.

7ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios para fumar se rocian con la solución en forma de polvo.

10. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los medios para fumar se tratan con la composición en forma de gas a presión.

15. 9ª.- Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque la solución contiene un 10% en peso, aproximadamente, de ácido cítrico y un 1%, aproximadamente, de óxido de deuterio.

20. 10ª.- Procedimiento, según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha solución se añade por lo menos a una presión del tratado en el medio para fumar con una relación aproximada de 300 mililitros de solución por cada 100 kilos de tabaco.

25. 11ª.- Procedimiento para neutralizar la acción cancerígena del 3,4-benzpireno; tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria y en los adjuntos dibujos.

16 JUL 1966



Esta Memoria consta de diecinueve
hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUL. 1966

CHEMICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT
CORPORATION;

GÓMEZ ACEDO Y MODEJ
Firmado: F. Hernández Ruiz

