



PATENTE DE INVENCION

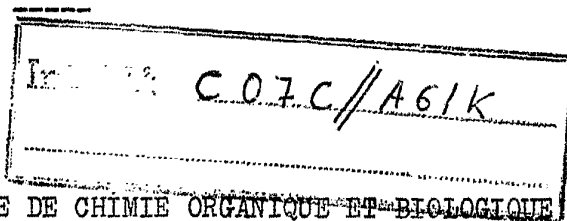
Dossier No. 464/73

418746

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIACETONA CETO-2 GULONATO
DE CALCIO.-



Solicitante: A.E.C. - SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE
entidad francesa, residente en 24, Avenue de L' Opéra,
75 PARIS, Francia.-

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de una nueva sal del ácido diacetona ceto-2 gulónico dotada de interesantes propiedades farmacológicas.

5. El ácido diacetona ceto-2 gulónico (denominado



a continuación en abreviatura DCG) es un producto conocido como intermediario de síntesis de la vitamina C. Su preparación se describe particularmente por Velluz (sustancias naturales de síntesis, Masson, 1951, vol. I, páginas 8 y siguientes). El

5. DCG es un producto muy inestable, que se descompone fácilmente en presencia de ácidos minerales y que no soporta ni el calentamiento ni la compresión. Es particularmente imposible conservar el DCG en solución acuosa, incluso en presencia de un agente estabilizador como el tri-(hidroxi-metil)-aminometano,

10. (denominado a continuación TRIS). Igualmente es imposible proceder a compresiones de este ácido sin provocar en él degradaciones profundas. Por consiguiente, es imposible utilizar el DCG en terapéutica.

Por otra parte, se ha descrito en el "Journal of Agricultural Chemical Society of Japan", (1951-52), vol. 25, páginas 198-200, la preparación del diacetón ceto-2 gulónato de potasio, pero no se ha descrito ninguna utilización de este compuesto en terapéutica.

15.

Se ha descubierto ahora, de manera totalmente sorprendente, que la sal de calcio del DCG presentaba una notable estabilidad, particularmente al almacenamiento y a la compresión y podía ser utilizada muy eficazmente como agente terapéutico debido a sus interesantes propiedades hipocolesterolemizante, hipolipemiente y de estimulación física.

20.

La invención tiene pues por objeto un procedimiento de preparación de la sal de calcio del ácido diacetona ceto-2 gulónico, caracterizado porque se hace reaccionar ácido diacetona ceto-2 gulónico en hidróxido o carbonato cálcico.

25.

La sal mencionada es un compuesto químico nuevo.

Puede administrarse en forma de una composición tera-

30.



péutica en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Si se desea, se puede también introducir en la composición un estabilizante auxiliar como el TRIS, por ejemplo a razón del 1 al 5 % del peso del principio activo, particularmente un 2% en peso aproximadamente.

10. La nueva sal se administra convenientemente por vía oral en forma de comprimidos, comprimidos grageados o polvos efervescentes en bolsitas. Cada dosis unitaria contiene, por ejemplo, de 0,1 a 2 g de sal por dosis unitaria.

15. Para obtener los comprimidos, se suelen utilizar adyuvantes, clásicos de compresión como el Avicel (celulosa cristalina suministrada por la American Viscose Corporation), el Precirol (mezcla de mono-, di- y triestearatos y palmitatos de glicerol vendida por la Sociedad GATTEFOSSE), etc.

Los comprimidos obtenidos presentan una notable estabilidad que puede incluso mejorarse con la presencia de estabilizantes auxiliares como posteriormente se indica.

20. La sal de calcio puede administrarse a la dosis de 0,250 g a varios gramos por día, (3 a 4 g, por ejemplo).

El ejemplo no limitativo siguiente ilustra la preparación y las características de la sal de calcio del ácido diacetona.

EJEMPLO

25. En un reactor de 30 litros, se introducen, 2,1 kg de carbonato cálcico por una cantidad equivalente de hidróxido de calcio). Bajo buena agitación, se introduce, en pequeñas porciones separadas en unas 3 horas, 7 kg. de DCG. Se produce una cantidad importante de espuma. Una vez terminada la adición se deja reposar durante un mínimo de una hora a temperatu-
- 30.

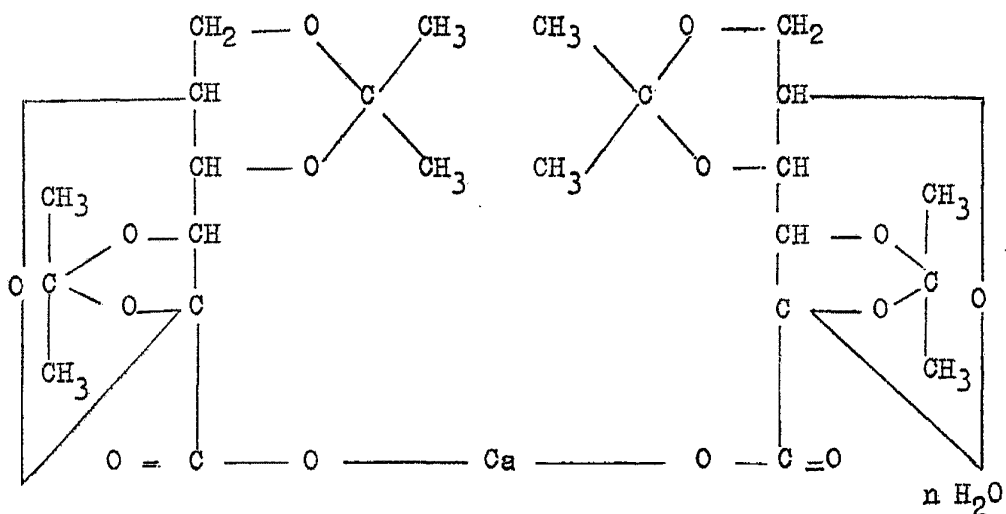


ra ambiente bajo buena agitación. Se filtra el carbonato cálcico en exceso y se lava por medio de un litro de agua. La sal de calcio puede obtenerse bien por evaporación de la solución en vacío, o bien por precipitación, por medio de una mezcla alcohol-éter. De este modo se obtiene, con un rendimiento ponderal cercano al 85%, un producto con la fórmula:

5.

10.

15.



20.

25.

30.

El DCGCa $[(C_{12}H_{17}O_7)_2Ca \cdot nH_2O]$ se presenta en forma de un polvo blanco, fino, muy ligero, prácticamente inodoro, pero de sabor amargo, muy soluble en agua, soluble en alcohol, poco soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter.

- pH = 6-7 (en solución acuosa 0,1 M)
- $\frac{20}{D} = -11,3^\circ$
- Ca % = 6,08-6,01 (por complexometría directa en presencia de murexida).

Puede obtenerse una dosis total de DCGCa por quelación con iones de cobre dosificados a continuación por complexometría después de extracción del quelato formado. Se encuentra



de este modo un contenido de al menos el 96%.

5. En cromatografía en capa delgada sobre sílice MERCK HF 254 + 366 con el disolvente: butanol/ácido acético/agua - 4/1/1, se observa un punto único de Rf cercano a 0,7 visible a los UV a 254 m μ y puesto de manifiesto por el ácido fosfomolibdico + permanganato sulfúrico.

10. Se ha comprobado que esta sal presenta una notable estabilidad. Calentada más de 100 días a 60°C, no muestra ninguna traza de degradación. Esta estabilidad puede aún mejorarse añadiendo pequeñas cantidades de TRIS como por ejemplo un 2%.

15. En este caso, se añade el TRIS en la solución acuosa después de la separación del carbonato cálcico. Así, se ha reproducido este ejemplo añadiendo 105 g de TRIS a la solución en esta fase. El DCGCa solo o conteniendo aproximadamente 2 % de TRIS puede comprimirse en presencia de adyuvantes de compresión habituales tales como Avicel, Precirol, etc., convirtiéndose si se quiere acto seguido los comprimidos en grageas por los medios habituales.

20. Damos a continuación, a título ilustrativo, los resultados de pruebas toxicológicas, farmacológicas y clínicas efectuadas con el DCGCa.

A - Toxicidad:

25. Se ha estudiado la toxicidad aguda del DCGCa por vía venosa y por vía oral en el ratón suizo SPF.

La DL₅₀ del producto por vía venosa es igual a 1,375 g/kg en el macho y 1,275 g/kg en la hembra. Por vía oral, la DL₅₀ es superior a 8 g/kg en los ratones machos o hembras.

30. En la rata SPF, macho o hembra, la DL₅₀ del producto



por vía oral es superior a 8 g/kg.

5. Se ha estudiado la toxicidad a largo plazo en la rata, macho o hembra, en un periodo de 3 meses. El producto no alteró el crecimiento de los animales incluso a la dosis de 1600 mg/kg.
- El examen histológico de los órganos digestivos, los riñones, el bazo, las glándulas tiroide y suprarrenales, las gónadas, el corazón y el encéfalo no reveló ninguna lesión que pudiera ser considerada como una intolerancia al producto.
10. Se ha estudiado la tolerancia del producto terminado en la rata y en el perro.
- La DCGCa a las diferentes dosis: 100, 500 ó 1500 mg/kg en la rata no aportó modificaciones en cuanto al crecimiento de los animales.
15. Desde el punto de vista hematológico, el producto no aporta perturbaciones ni en la línea eritrocitaria ni en la leucocitaria.
- Los pesos de los órganos de los diferentes lotes tratados no se diferencian estadísticamente de los pesos de los órganos de los animales de control.
20. En el perro, dosis de 1 g/día no modificaron el apetito de los animales. No se observaron signos de intolerancia. En particular, no apareció ningún signo de diarrea, vómitos o alteraciones cutáneas.
25. Los diversos análisis de sangre y orina practicados, en estos animales permanecieron normales. Hay que señalar, no obstante, un descenso en el colesterol sérico, ocurriendo esta caída al cabo de 15 días de tratamiento y bajo régimen dietético idéntico.
30. En total, el DCGCa se ha mostrado como un producto de



baja toxicidad en diferentes especies animales.

B - Estudio farmacológico:

El estudio farmacológico del DCGCa ha permitido poner de relieve su acción en la hipercolesterolemia y la hiperlipemia.

5.

(a) Se ha investigado la acción del DCGCa en la concentración de colesterol sérico de la rata normal.

10.

Animales sometidos a una dieta hídrica exclusiva recibieron, al cabo de seis horas, el DCGCa a la dosis de 1 g/kg por vía oral. Dieciocho horas más tarde, se retiraron de 5 a 6 ml de sangre y se efectuaron dosificaciones del colesterol. El producto, en administración única, no modificó la concentración de colesterol sérico con relación a los animales de control.

15.

	<u>Colesterol total mg/100 ml</u>
Animales de control	80 ± 10
Animales tratados	77,5 ± 10

20.

(b) Se ha investigado la acción del producto en la hipercolesterolemia de ratas sometidas a una inyección de Triton WR 1339 (tensoactivo suministrado por Rohm y Haas). Se sabe que se puede provocar un aumento importante del colesterol total inyectando, por vía venosa, 300 mg/kg de Triton WR 1339, (J. Exptl. Med., 1953, 97, 117). Los resultados de los análisis efectuados 18 horas después de la inyección de Triton WR 1339, por una parte en los animales de control, y por otra en los animales tratados con 1 g/kg de DCGCa en el momento de la inyección de Triton y dos horas antes de las tomas de sangre han demostrado una notable acción hipocolesterolemizante del producto:

25.



Colesterol total gramo/litro

Controles con Triton	2,40 ± 0,32
Tratados	1,41 ± 0,38

5. El DGGCa administrado a la dosis de 1 g/kg dos veces, la primera fué al mismo tiempo que el Triton y la segunda dieciseis horas después, provocó un descenso importante en la colesteroemia que alcanzó el 40 %.

Durante otra prueba, se administró el DGGCa en una dosis única de 1 g/kg en el momento de la inyección del Triton.

10. Los resultados obtenidos confirman la experiencia anterior:

Colesterol total gramo/litro

Controles con Triton	2,41 ± 0,23
Tratados	1,68 ± 0,24

La reducción de la colesteroemia es del orden del 30%.

15. (C) Se ha investigado la acción en el descenso de los lípidos totales en las mismas condiciones. La dosificación o análisis de los lípidos se efectuó por el método de Delsal (Fichas Técnicas de Química Biológica-Fleury).

Lípidos totales del suero gramo/litro

20. Controles sin Triton	4,28 ± 0,30
Controles con Triton	15,32 ± 0,86
Tratados	12,42 ± 1,31

25. En administración única a la dosis de 1 g/kg en el momento de la inyección del Triton, el DGGCa redujo la concentración de los lípidos séricos en un 18%. La glucemia de los animales que recibían uno o dos g/kg de DGGCa no quedó alterada.

30. (d) Se ha investigado, por otra parte, la acción del DGGCa en la hipercolesterolemia y en la hiperlipemia provocadas por un régimen rico en colesterol en el conejo.



Se administró a conejos machos con un peso medio de 2 kg un régimen alimenticio a base de alimento de mantenimiento suministrado por la Sociedad UAR, 7 rue du Maréchal Galliéni, 91 VILLEMOISSON sur Orge, Francia (Usine d'Alimentation Rationnelle), bajo el nombre de "Alimento completo de mantenimiento del conejo" (ficha técnica UAR nr. 112) y aguas de beber a voluntad. Fueron distribuidos en grupos de cinco y recibieron además los tratamientos siguientes administrados con comida por vía oral durante 21 días.

5.

10.

Grupo nº 1 - Agua

Grupo nº 2 - DCGCA, 500 mg/kg

Grupo nº 3 - Colesterol 250 mg/kg (solución al 10% en aceite de oliva).

Grupo nº 4 - Colesterol 250 mg/kg (solución al 10% en aceite de oliva).

15.

+ DCGCa 500 mg/kg vía oral.

Los días 0, 7, 14, y 21, se retira a cada animal sangre en la vena marginal, de la oreja, y se practica en el suero:

- la dosificación del colesterol sérico.

20.

- la dosificación de los lípidos séricos totales.

La tabla siguiente indica los resultados obtenidos en forma de medias de cada grupo:

	<u>Colesterolemia en gramo/litro</u>				
	<u>Días</u>	<u>0</u>	<u>7</u>	<u>14</u>	<u>21</u>
25.	Grupo nº 1	0,52	0,55	0,61	0,57
	Grupo nº 2	0,62	0,47	0,56	0,42
	Grupo nº 3	0,44	0,84	0,94	1,18
	Grupo nº 4	0,45	0,82	0,64	0,75



Lipidemia en gramo/litro

5.

Grupo nº 1	3,90	3,51	3,07	3,34
Grupo nº 2	3,34	3,05	3,51	2,93
Grupo nº 3	3,84	4,20	4,49	4,58
Grupo nº 4	3,35	4,44	3,38	3,48

10. Puede comprobarse que el DCGCa limita la crisis colesterolemica y lipidémica en los animales que reciben un régimen rico en colesterol. Además disminuye ligeramente o mantiene cerca de lo normal los porcentajes de colesterol o de lípidos en caso de un régimen normal.

Durante otra prueba, se administró a colesterol por vía oral a conejos machos de 2 kg(250 mg/kg en solución al 10% en aceite de oliva).

15. Fueron distribuidos en grupos de cinco:

- Grupo nº 1 - Colesterol 250 mg/kg durante 55 días,
- Grupo nº 2 - Colesterol 250 mg/kg durante 28 días, después agua.
- Grupo nº 3 - Colesterol 250 mg/kg durante 28 días, después DCGCa 500 mg/kg.

20. Las dosificaciones del colesterol y de los lípidos séricos totales se realizaron los días 28, 34, 41 y 55.

Los resultados de las dosificaciones son los siguientes:

25.

	<u>Colesterolemia en gramo/litro</u>					
	<u>Días</u>	<u>28</u>	<u>34</u>	<u>41</u>	<u>48</u>	<u>55</u>
Grupo nº 1		1,35	1,75	2,08	2,40	2,50
Grupo nº 2		1,46	1,01	0,65	0,55	0,58
Grupo nº 3		1,46	0,65	0,55	0,55	0,57



Lipidemia en gramo/litro

Grupo nº 1	4,82	5,15	6,10	7,60	9,00
Grupo nº 2	4,95	4,60	3,32	3,55	3,30
Grupo nº 3	4,45	3,63	3,70	3,55	3,70

5. Puede comprobarse que el DCGCa devuelve a la normalidad los porcentajes de colesterol y de lípidos totales con más rapidez que la simple suspensión del régimen hipocolesterolado.
10. Al sacrificar los animales, se comprobó que la sobrecarga hepática en grasas que se producía por infiltraciones grasas del parénquima hepático disminuyó fuertemente con el producto.
15. El DCGCa presentó igualmente un obstáculo a la aparición de los ateromas o redujo muy fuertemente las placas ateromatosas de la aorta, provocadas por la sobrecarga de colesterol, hasta el punto de que no se encuentran infiltraciones extendidas confluyentes en las aortas de los animales tratados.
20. (e) El DCGCa no parece tener ninguna acción ante los anticoagulantes (Tromexane, pindiona) ni en el sentido de una disminución ni en el sentido de una potencialización.
- (f) El producto no provoca estado de inhibición ni excitación del sistema nervioso central como han demostrado experimentos basados en los reflejos condicionados.
25. Por el contrario, en experimentos de fatiga practicados con la prueba de la natación en el ratón, se asiste a un aumento de este tiempo de natación bajo la influencia del producto.
30. Se han realizado experimentos con la rata en jaula giratoria y se ha podido comprobar que el DCGCa parecía



actuar en la fatiga muscular; su acción en la motricidad de la rata se explica probablemente por un punto de impacto periférico, muscular, que parece contribuir a mejorar su comportamiento, retrasando o disminuyendo la fatiga.

5. (g) El producto administrado por vía oral no modifica la presión arterial ni la respiración en los perros clorados ni en los conejos uretanizados. La reactividad a la adrenalina, la noradrenalina, la isopropil noradrenalina y la acetilcolina quedó sin cambios después del DCGCa administrado por vía gástrica o por vía duodenal.
10. (h) Se ha intentado saber si el diacetona ceto-2 gulonato de calcio se comportaba como un precursor de ácido ascórbico.
15. Se sometió a cobayos a un régimen carente de vitamina C y algunos animales recibieron al mismo tiempo que el régimen carencial bien vitamina C o bien el DCGCa a la dosis de 75 mg/kg/día por vía oral.
20. Se prosiguió el tratamiento durante veinte días. Después de este plazo, el lote con carencia de vitamina C mostró una mortalidad de 8 animales de cada 12. En el lote que recibió la vitamina C, no hubo ninguna mortalidad. En el lote que recibía el DCGCa, hubo nueve muertos de cada doce.
25. Se ve pues que la mortalidad revelada en régimen carencial queda suprimida por la vitamina C y no por el DCGCa.
- La dosificación del ácido ascórbico a nivel de las glándulas suprarrenales dió los resultados siguientes:
- | | |
|--------------------------------|--------------------|
| Régimen carencial | 14 μ g/100 mg. |
| Régimen carencial + vitamina C | 71 μ g/100 mg. |
| Régimen carencial + DCGCa | 18 μ g/100 mg. |
30. Ocurre pues que el DCGCa es incapaz de desempeñar el



papel de precursor en la síntesis de la vit. C.

5. En conclusión, el DCGCa, producto de débil toxicidad, aguda o crónica, se ha demostrado que posee notables acciones hipocolesterolemizantes e hipolipemiantes. Posee además una acción anti-fatiga cuyo punto de impacto parece ser muscular.

C - Estudio Clínico

10. Se han administrado comprimidos en grageas dosificados a 0,5 g de DCGCa por unidad a enfermos afectados de hipercolesterolemia, hiperlipemia o hipertrigliceridemia. Las dosis utilizadas variaron entre dos y seis grageas al día.

15. Las dosis de colesterol, de lípidos totales y de triglicéridos demostraron que el producto provocaba un importante descenso de estos últimos (colesterol 23%, lípidos totales 32%, triglicéridos 29%).

En cien casos clínicos estudiados, se obtuvieron 75 resultados buenos y muy buenos, 15 resultados medianos y 10 resultados mediocres o nulos.

20. La administración del DCGCa, por otra parte, se practicó en enfermos asténicos que se beneficiaron en gran medida de la acción anti-fatiga del producto.

Damos a continuación, a título de ejemplo, algunos casos clínicos detallados que ilustran la acción del DCGCa en el colesterol, los lípidos totales y los triglicéridos.

25. CASO NR. 1 - enfermo K - sexo masculinos, 42 años.

30. Sujeto que presenta una diabetes familiar conocida desde cuatro años antes y que se traduce biológicamente en una subida glucémica de 1,60 a 3,10 en una hora en hiperglucemia provocada. El enfermo recibe desde hace cuatro años Glucophage Retal dos comprimidos al día.



El colesterol se situa en 2,70, los lípidos en 8,25 y los triglicéridos en 4,05.

Se administran seis grageas al día de DCGCa durante dos meses.

Dos meses más tarde, se encuentra el colesterol en 2,45 los lípidos en 6,50 y los triglicéridos en 1,30.

5. Habiendo seguido el enfermo un régimen idéntico durante este periodo de tratamiento, se puede pues imputar al medicamento una actividad importante que afecta particularmente a los triglicéridos.

CASO NR. 2 - enfermo A - sexo femenino, 72 años.

10. Se le descubre una diabetes reciente con glucemia a 2,90. La diabetes se trata con régimen dietético y Glibenclamida a razón de medio comprimido al día, y, al cabo de un mes, se comprueba que el porcentaje de colesterol está a 3,25.

15. En este momento se añaden seis grageas al día de DCGCa y, un mes más tarde, el porcentaje de colesterol alcanza 2,75.

El enfermo se siente fisiológicamente bien y soporta perfectamente el doble tratamiento que se proseguirá.

20. CASO NR. 3 - enfermo E - sexo femenino, 54 años.

Pequeña diabética con glucemia a 1,28 al despertarse y en ayunas y que no ha sufrido régimen ni tratamiento.

El control de la hiperglucemia muestra una disminución a 2,14, mientras que el colesterol se eleva a 3,90.

25. Se prescribe un tratamiento oral con Biguanidinas Retard y se administran igualmente dos grageas de DCGCa, una por la mañana y otra por la noche. Se dosifica el colesterol al cabo de dos semanas, encontrándose a 2,65.

Se observa pues una disminución del colesterol de

- 30.



un 32% con un beneficio clínico muy positivo.

CASO NR. 4 - enfermo B - sexo femenino, 57 años.

5. Enferma diabética muy discreta desde 5 o 6 años que presenta una concentración de lípidos totales de 9 g con un régimen diabético mantenido ya de forma correcta.

Se le administran seis grageas de DCGCa y se hace un control un mes más tarde, que dá, para los lípidos, una concentración de 4,50.

10. La mejoría de los lípidos coincide con una sensación de bienestar fisiológico, no habiéndose modificado paralelamente la diabetes.

CASO NR. 5 - enfermo L - sexo femenino, 57 años.

15. Enferma inquieta por antecedentes familiares de infarto de miocardio. El colesterol está en una concentración de 3,80.

Se le administran cuatro grageas al día de DCGCa durante tres meses. La concentración de colesterol se sitúa en 3,05 al cabo de seis semanas y después en 2,95 a los tres meses de tratamiento.

20. Se ha comprobado pues una disminución del 22%.

CASO NR. 6 - enfermo L - sexo femenino, 62 años.

Obsesidad relativa. Colesterol en 3,60. No hay diabetes.

25. Ningún signo funcional a excepción de una cierta laxitud.

30. Se administran seis grageas de DCGCa durante seis semanas al mismo tiempo que un régimen que había seguido anteriormente. El colesterol desciende a 2,80, es decir, una disminución válida, acompañada por una mejoría del tono general de la interesada.



CASO NR. 7 - enfermo Th - sexo masculino, 67 años.

Viene a la consulta por temor a hipertensión por dolores de cabeza y vértigos.

5. Se encuentra una hiperglucemia provocada en 2,80, un colesterol en 5,80 y lípidos totales de 28 g con suero muy lactescente.

10. Se administran seis comprimidos al día de DCGCa y al cabo de un mes el colesterol se encuentra en 2,20 y los lípidos en 6g. Interrumpido el tratamiento del interesado, se le encuentra dos meses más tarde un colesterol en 3,10 y lípidos totales en 26 g, siendo el suero de nuevo lactescente.

Un segundo tratamiento de DCGCa con seis grageas al día devuelve el colesterol a 1,90 y los lípidos a 6 g.

15. La acción del medicamento se pone particularmente de relieve por la contra-prueba después de la suspensión del tratamiento.

Se observa en este enfermo una mejoría del estado general y una disminución de los vértigos.

CASO NR. 8 - enfermo S - sexo masculino, 40 años.

20. Hospitalizado por vértigos, náuseas y tensión arterial inestable y habitualmente elevada. La concentración de lípidos totales se sitúa en 9,8 con una reacción de Burnstein en 129 U.

25. El estudio clínico y biológico no pone de relieve ningún otro signo, por lo que se administran seis grageas al día de DCGCa durante seis semanas y el interesado acude de nuevo a la consulta.

30. Los vértigos y náuseas han desaparecido y la concentración de lípidos totales es de 7,2, situados en la reacción de Burnstein en 92 U en lugar de 129 U. El efecto bioló-



gico y clínico del DCGCa aparece favorable en este sujeto.

CASO NR. 9 - enfermo V - sexo masculino, 53 años.

Enfermo con diabetes tratado con sulfamidas hipoglucemiantes. Se encuentra una hiperlipemia importante.

5. El colesterol está en 3,74, los lípidos totales en 17,50 y los triglicéridos en 9,60.

Se administran seis grageas al día de DCGCa durante seis semanas. Los resultados biológicos al cabo de seis semanas de tratamiento son: para el colesterol 3,20, los lípidos totales 7,75 y los triglicéridos 2,90.

10.

El resultado obtenido aparece muy positivo ya que el colesterol ha descendido en un 14,4%, los lípidos totales en un 55,7% y los triglicéridos en un 69,8%.

CASO NR. 10 - enferma B, sexo femenino, 26 años.

15. Enferma con hipotiroidía discreta tratada anteriormente con tiroglobulina. El tratamiento se abandonó dos meses antes, siguiéndose únicamente un régimen dietético hipocalórico.

20. El colesterol está en 3,80, los lípidos totales en 7,85 y los triglicéridos en 2,60.

Se le administran seis grageas al día durante tres semanas. Al cabo de tres semanas de tratamiento, se encuentra un colesterol en 2,55, los lípidos totales en 6 g y los triglicéridos en 1,10. El resultado biológico en esta enferma es por lo tanto muy bueno.

25.

CASO NR. 11 - enfermo M, sexo femenino, 55 años.

Fuerte miopía evolutiva con degeneración retiniana en una obesa que evoluciona desde hace quince años.

30. Tratamientos anteriores: protectores vasculares (rutina, nicotinamida); antacianosidas vit. E; resultados



mediocres.

Los resultados biológicos son los siguientes: colesterol 3,20, lípidos totales 11,30 y triglicéridos 5.

5. Se administran seis comprimidos al día de DCGCa durante cuatro meses.

Se observa una disminución del estado exudativo de las zonas de degeneración periférica desde el punto de vista ocular.

10. El balance biológico hace aparecer una caída de colesterol que se encuentra en 1,20, lípidos totales en 7,10 y triglicéridos en 1,70.

La enferma ha perdido 12 kilos y siente un sensible bienestar.

15. La tolerancia al DCGCa fue muy buena. El producto se mostró de notable eficacia en el plano general y biológico.
CASO NR. 12 - enfermo B - sexo femenino, 62 años.

20. Retinopatía hipertensa aterosclerosa, con aparición de algunos pequeños exudados. Cefaleas, moscas volantes. Tratamientos anteriores: hipotensores diversos seguidos irregularmente. El colesterol está en 3,90, los lípidos totales en 6,30 y los triglicéridos en 0,90.

Se administran cuatro grageas de DCGCa al día durante ocho meses; hay desaparición de los signos funcionales y desaparición de los exudados.

25. El colesterol está en 2,30, los lípidos totales en 5,85 y los triglicéridos en 0,87.

La eficacia ha sido pues buena en los signos funcionales, los exudados y el colesterol.

CASO NR. 13 - enfermo P, sexo masculino, 42 años.

30. Xantelasma de los párpados superior e inferior del



ojo izquierdo de aparición reciente (algunos meses). No hay tratamiento anterior. El colesterol está en 3,95, los lípidos totales en 8 g y los triglicéridos en 1,95.

5. Se administran seis comprimidos al día de DCGCa durante seis semanas, y después cuatro comprimidos al día durante cuatro meses y medio.

El colesterol está en 2,30, los lípidos totales en 7,20 y los triglicéridos en 0,96.

10. La eficacia del DCGCa aparece en este enfermo tanto desde el punto de vista biológico como desde el ocular.

CASO NR. 14 - enfermo W, sexo masculino, 54 años.

Catarata patológica con complicaciones. Degeneración macular secundaria del ojo derecho.

15. El sujeto es ligeramente pletórico con estado prediabético. El colesterol está en 2,60, los lípidos totales en 12,20 y los triglicéridos en 5.

Se le administran seis comprimidos al día durante sesenta días, y después cuatro comprimidos durante otros sesenta días. Finalmente seis comprimidos durante treces meses.

20. El colesterol desciende a 2,25, los lípidos totales a 7,5 y los triglicéridos a 1,35. La tolerancia al producto DCGCa fué excelente y la eficacia muy buena en el plano general y biológico.

25. En resumen, la utilización del DCGCa ha dado grandes satisfacciones en el tratamiento de las sobrecargas lipídicas, tanto si se trata de lípidos totales como del colesterol o los triglicéridos.

30. El interés de la nueva sal de calcio, aparte de su actividad, se sitúa en una tolerancia muy notable, tanto en el plano digestivo como en el plano general.

22 NOV 1973



NOTA

5. 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 Patente, presentada en Francia, con fecha 15 de Septiembre de 1972, bajo el número 72 32 896; acogiéndose por lo 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:

10. PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DIACETONA CETO-2 GULONATO DE CALCIO; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento de preparación de diacetona ceto-2 gulonato de calcio, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido diacetona ceto-2 gulónico con hidróxido o carbonato de calcio.

20. 2.- Procedimiento de preparación de diacetona ceto-2 gulonato de calcio, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 NOV. 1973

A.E.C. - SOCIETE DE CHIMIE ORGANIQUE ET BIOLOGIQUE.-

A. GOMEZ ACEDO Y MUDEL
p. Firmado: L. Goeta Fernández



AGE