

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TOMO IV - Núm. 2

Marzo - Abril, 1963

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA

Redacción y Administración: FACULTAD DE
FARMACIA - GRANADA (ESPAÑA)

SUMARIO

	<u>PAG.</u>
TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD	
Acción de un colerético sobre la digestibilidad y palatibilidad de dietas con distintos tipos de grasa, por <i>G. Varela y Olga Moreira-Varela</i>	97
Contribución al estudio de F. E. IX: Valoración del gluconato cálcico, por <i>R. García Villanova, J. M.^a Suñé y J. Thomas</i>	109
TRABAJOS DE COLABORACION	
Cristaloquímica: Probable relación de las distancias reticulares anión-anión y catión-catión con algunas anomalías observadas en compuestos iónicos, por <i>F. Bosch</i>	119
TRABAJOS DE REVISION	
Estudios sobre el tabaco: Los Alcaloides.—Farmacología y Toxicología, por <i>G. Tena Núñez</i>	133

Ars. Pharm IV (n.º 2) 1963.

Acción de un colerético sobre la digestibilidad y palatabilidad de dietas con distintos tipos de grasas.

G. Varela y Olga Moreiras-Varela

La cantidad de grasa contenida en la dieta ejerce, según es sabido, una acción palatable sobre la misma. Al aumentar la concentración grasa de la ración, aumenta la cantidad de ingesta hasta llegar a una concentración óptima, a partir de la cual disminuye el alimento consumido.

Esta variación de la palatabilidad expresada como gramos de alimento ingerido en función de la concentración grasa, tratamos de explicarla en virtud de la capacidad digestiva grasa de los animales. En nuestra opinión, la grasa actúa como agente palatable hasta llegar hasta el citado óptimo de concentración, que en nuestra opinión coincide con el máximo de capacidad digestiva grasa.

El animal no ingiere más alimento que aquel que lleva la cantidad de grasa que es capaz de digerir y por ello, y siempre según nuestra hipótesis de trabajo, al aumentar la concentración lipídica del alimento por encima de su capacidad digestiva, el animal disminuye la ingesta para no ingerir una cantidad de grasa que al ir en las heces pudiera provocarle, como es sabido, diversos trastornos digestivos.

En recientes trabajos realizados en nuestro laboratorio, hemos en-

contrado que la concentración óptima del aceite de oliva en la dieta desde el punto de vista de la palatabilidad para la rata, era del 20%.

Por otro lado, desde hace tiempo, estamos estudiando la acción de diversos agentes emulgentes sobre distintos aspectos de la digestibilidad grasa.

Hemos intentado mediante los tratados emulgentes, de aumentar la capacidad grasa que en el caso de la citada concentración óptima del 20% de aceite de oliva debieran de aumentar la palatabilidad, es decir, que al aumentar la capacidad digestiva grasa, debiera de aumentar la ingesta.

Los resultados conseguidos mediante el empleo de diversos Tween y sales de ácidos biliares no han sido en general satisfactorios, pues estos agentes son por sí antipalatables o sea que disminuyen la cantidad de alimento consumido, lo cual dificulta la comprobación de nuestra hipótesis de trabajo.

Por todo lo anterior, pensamos que podía ser interesante el estudiar la acción sobre la palatabilidad y digestibilidad de la grasa a un nivel óptimo del 20% de un colerético, (*) que al aumentar la cantidad de bilis pudiera aumentar la capacidad digestiva para la grasa salvando el obstáculo del mal sabor que los agentes emulgentes empleados directamente producían.

Ensayamos un nuevo colerético de síntesis, el 1-fenil-1-hidroxi-N-pentano conocido por la sigla PC 1. Comprobamos que este agente por sí no ejerce acción antipalatable y en la bibliografía vimos su marcada acción colerética, tanto en los animales de laboratorio como en la clínica.

Comenzamos por estudiar con una dieta standard que contenía la ya dicha concentración del 20% de aceite de oliva, la acción del fármaco administrado mezclado con el alimento, sobre la ingesta y la digestibilidad de la grasa. Debido a que las ratas tenían una elevada digestibilidad para este aceite muy próximo al 100, pensamos que sería también conveniente ensayar con grasas en igual concentración y que fuesen menos digestibles.

En este sentido, la segunda experiencia la realizamos con sebo fundido de vaca y la tercera con ácido esteárico.

(*) Este producto nos fue facilitado por la firma, Boehringer Sohn. Ingelheim.

Situación bibliográfica

GRABÉ en 1934 estudió experimentalmente la acción colagoga de los carbinoles encontrando que la sustancia activa de la "Curcuma doméstica" era el p-tolil-metil-carbinol.

KALOW también estudió las acciones biliares de diversos carbinoles fenílicos.

ENGELHORN ensaya un nuevo compuesto de síntesis, el 1-fenil-1-hidroxi-N-pentano conocido por la sigla PC 1, en el que comprueba marcada acción colerética. Este compuesto es un líquido incoloro prácticamente insoluble en agua y miscible con los disolventes orgánicos.

Estudia la acción colerética en ratas con el colédoco canulado después de anestesia por etil-uretano. Se canulaba igualmente el intestino delgado por debajo de la ampolla de Vater. Es muy importante que los animales se mantengan en termostatos graduados de manera que la temperatura rectal de los mismos se mantenga a 36° C. El colédoco canulado se conectó a cuentagotas magnético y los resultados se leyeron a intervalos de una hora.

Tras el período en blanco, los fármacos se introdujeron por la cánula del intestino delgado. Debido a que el PC 1 no es hidrosoluble utiliza como medio de dilución aceite de oliva. Encuentra que el promedio de 100 pruebas en blanco sin PC 1 fue de 13 gotas por hora. Con dosis crecientes de colerético comprobó que hasta los 100 miligramos por Kg. de peso, la coleresis dependía de la cantidad de fármaco administrado y que un aumento de hasta 200 mg/kilo no aumentaba el efecto. El citado autor estudia también la acción del fármaco en ratas con lesiones experimentales de hígado provocadas por el alcohol alílico.

Igualmente estudia la toxicidad aguda y crónica para los ratones, encontrando que esta es muy baja.

KLEINSCHMIDT comprueba la acción colerética del PC 1 en enfermos con distintas afecciones de las vías biliares y en individuos sanos.

LORDICK, en pacientes y por la técnica de sondaje duodenal, comprueba la acción colerética del fármaco que se manifiesta tanto en lo que se refiere a la hidrocoleresis como al aumento de la secreción de bilirrubina.

A parecidas conclusiones llegan KELLER y BAMBERG.

En relación con la acción de la digestibilidad grasa sobre la ingesta, PEREZ TORROME, recientemente, encontró que los animales auto-

limitan la ingestación de alimento en función de las posibilidades de su aparato digestivo para tratar la grasa presente en la dieta.

VARELA, BOZA y JORDAN encuentran que la palatabilidad óptima para las ratas se da cuando la cantidad de aceite de oliva de la dieta es del 20% y que en concentraciones mayores disminuye la ingesta. Encuentran también que la correlación entre la grasa absorbida y la comida ingerida es muy significativa.

Los mismos autores ven que la acción de diversos emulgentes adicionados a la dieta no es significativa sobre la ingesta debido probablemente al mal sabor que estos le confieren. Solamente el Tween 80 y la mezcla de Tween 20 y sales biliares aumenta los coeficientes de digestibilidad de la grasa.

Técnica utilizada

Se realizan tres experiencias cada una con 12 ratas de las que seis consumen colerético y las otras seis no lo consumen.

La dieta utilizada en las tres experiencias es la standard de sostenimiento del laboratorio en la que se aumenta la cantidad de grasa problema hasta un 20%.

En la primera experiencia la grasa utilizada fue aceite de oliva. En la segunda sebo de vaca fundido y filtrado en caliente y en la tercera ácido esteárico comercial.

Los animales tenían un peso medio de 100 gramos y procedían de los de la raza Nestlé de nuestro criadero elegidos al azar sin distinción de sexos de entre los de ese peso. Los animales, a lo largo de las experiencias se mantenían a una temperatura aproximada de 22° C.

La técnica utilizada para la determinación de los coeficientes de digestibilidad es la de Mitchell que ya ha sido descrita con detalle en nuestros trabajos anteriores

Estudiamos alimento ingerido, grasa absorbida, Coeficiente de digestibilidad aparente de la grasa y coeficiente de eficacia en crecimiento.

Resultados experimentales

A) Composición de la dieta utilizada en las tres experiencias por 100 g de sustancia seca :

Proteína	15
Grasa... ..	20
Cenizas	6,9
Fibra bruta	4,3
N. E. L. N.	53,9

B) Colerético :

Se adiciona a la grasa y en las dos primeras experiencias con aceite de oliva y sebo de vaca se utiliza a la dosis de 100 mg por kilo de animal. En la tercera experiencia con ácido esteárico la dosis de colerético es triple que en las dos anteriores.

Los animales mientras dura la prueba consumen la dieta con colerético en el lote correspondiente.

C) Resultados de la primera experiencia con aceite de oliva.

D) Resultados de la segunda experiencia con sebo de vaca.

E) Resultados de la tercera experiencia con ácido esteárico.

Tratamiento estadístico

Estudiamos en las tres experiencias la significación de las medias con y sin colerético para los valores de la ingesta y de la grasa absorbida.

Estos valores son :

Para la cantidad de alimento ingerido en el caso del aceite de oliva no hay significación. ($t=0,0076$).

Para el sebo de vaca tampoco hay significación. ($t=0,428$).

Para el ácido esteárico la significación es muy grande aumentan por la acción del colerético con una probabilidad $> 0,01\%$ ($t = 3,045$).

Para la cantidad de grasa absorbida no existe significación para ninguna de las tres grasas ensayadas siendo para el aceite de oliva, el sebo y el ácido esteárico los valores de t de 0,437 ; 0,225 y 0,237 respectivamente.

Agradecemos a la Srta. Conchita Vidal la colaboración prestada en el Análisis estadístico de este trabajo.

C) Oliva

Experiencia	Sin colerético						Con colerético									
	Rata núm.	Peso de las ratas al comenzar	Peso de las ratas al terminar	Aumento de peso / rata	Aumento de peso / rata / día	Alimento ingerido / gramo.	Alimento ingerido / gr. / día	Grs. de heces	Grs. de heces / rata / día	Grs. de grasa ingerida / rata / día	Grs. de grasa fecal / rata / día	Grs. de grasa absorbida / rata / día	C. D. de la grasa	Media C. D. de la grasa	Coefficiente de eficiencia en crecimiento	Media C. E. C.
	♂ 1	88	100	12	1'71	78	11'1	12'83	2'56	2'220	0'148	2'072	95'33		1'02	
	♂ 2	114	118	4	0'57	72	10'3	12'73	2'54	2'060	0'129	1'931	93'25		0'37	
	♀ 3	83	84	1	0'14	58	8'3	9'44	1'88	1'560	0'083	1'577	95'00	93'27	0'115	0'46
	♂ 4	115	130	15	2'14	95	13'6	16'97	3'39	2'720	0'223	2'497	92'00	%	1'05	
	♀ 5	120	120	0	0	82	11'7	13'74	2'74	2'340	0'150	2'190	93'59		0	
	♀ 6	88	82	-6	0	53	7'6	8'19	1'64	1'520	0'114	1'406	92'50		0	
	♀ 7	109	108	-1	0	70	10	9'85	1'97	2'000	0'116	1'884	94'20		0	
	♀ 8	110	114	4	0'57	80	11'4	14'32	2'86	2'280	0'154	2'126	93'24		0'33	
	♂ 9	110	113	3	0'43	69	10	10'62	2'12	2'000	0'118	1'882	94'10	94'17	0'29	0'41
	♀ 10	110	117	7	1	73	10'4	14'10	2'82	2'080	0'126	1'954	94'00	%	0'64	
	♂ 11	110	118	8	1'14	72	10'3	13'37	2'67	2'060	0'146	1'914	93'00		0'74	
	♀ 12	107	112	5	0'71	71	10'1	13'78	2'75	2'020	0'070	1'950	96'53		0'47	

D) Sebo de vaca

Experiencia	Sin colerético																														
	Rata núm.	Peso de las ratas al comenzar		Peso de las ratas al terminar		Aumento de peso / rata		Aumento de peso / rata / día		Alimento ingerido / gramo.		Alimento ingerido / gr. / día		Grs. de heces		Grs. de heces / rata / día		Grs. de grasa ingerida / rata / día		Grs. de grasa fecal / rata / día		Grs. de grasa absorbida / rata / día		C. D. de la grasa		Media C. D. de la grasa		Coeficiente de eficiencia en crecimiento		Media de C. E. C.	
Con colerético	♀ 13	101	109	8	1'14	118	17'0	12'25	1'75	3'400	0'098	3'302	97'11																		
	♀ 14	112	125	13	1'85	85	12'1	15'40	2'20	2'420	0'154	2'266	93'63																		
	♀ 15	100	110	10	1'43	95	13'6	15'20	2'17	2'720	0'128	2'592	95'29																		
	♂ 16	100	122	22	3'14	114	16'3	19'75	2'82	3'260	0'194	3'066	94'04	94'33																	
	♂ 17	114	125	11	1'57	95	13'6	22'00	3'14	2'720	0'175	2'545	93'56	%																	
	♂ 18	110	120	10	1'43	94	13'4	17'72	2'53	2'680	0'204	2'476	92'38																		
	♂ 19	107	124	17	2'43	92	13'1	21'00	3'00	2'620	0'162	2'458	93'81																		
	♂ 20	113	127	14	2'00	121	17'3	17'05	2'43	3'460	0'165	3'295	95'23																		
	♂ 21	102	125	23	3'30	95	13'6	22'74	3'24	2'720	0'243	2'477	91'06	93'69																	
	♀ 22	108	123	15	2'14	117	16'7	15'97	2'28	3'340	0'171	3'169	94'88	%																	
	♀ 23	102	113	11	1'57	102	14'6	15'17	2'16	2'920	0'157	2'763	94'62																		
	♀ 24	106	115	9	1'28	93	13'3	17'40	2'48	2'660	0'198	2'462	92'55																		

E) Acido Estéarico

Experiencia	Sin colerético														Con colerético					
	Rata núm.	Peso de las ratas al comenzar	Peso de las ratas al terminar	Aumento de peso / rata	Aumento de peso / rata / día	Alimento ingerido / gramo.	Alimento ingerido / gram. / día	Grs de heces	Grs de heces / rata / día	Grs. de grasa ingerida / rata / día	Grs. de grasa fecal / rata / día	Grs. de grasa absorbida / rata / día	C. D. de la grasa	Media C. D de la grasa	Coefficiente de eficiencia en crecimiento	Media C E C.				
Sin colerético	♂ 25	98	106	8	1'1	63	9'00	17'55	2'50	1'80	0'145	1'655	91'9		0'59	0'79				
	♀ 26	100	106	16	2'1	69	9'85	20'40	2'91	1'97	0'189	1'781	90'8		1'08					
	♀ 27	97	102	5	0'7	81	11'57	23'54	3'36	2'31	0'255	2'075	89'8	90'0	0'29					
	♀ 28	97	121	24	3'4	87	12'42	23'77	3'39	2'48	0'210	2'270	91'5	%	1'21					
	♂ 29	92	98	6	0'8	51	7'28	17'10	2'44	1'45	0'192	1'258	86'5		0'55					
	♂ 30	103	120	17	2'4	79	11'28	23'56	3'36	2'25	0'225	2'025	90'0		1'03					
Con colerético	♂ 31	94	122	28	4'0	83	11'80	25'46	3'63	2'36	0'257	2'103	89'1		1'58	0'72				
	♂ 32	101	115	14	2'0	83	11'80	26'24	3'74	2'36	0'273	2'087	88'4		0'79					
	♂ 33	100	114	14	2'0	76	10'85	26'46	3'78	2'17	0'264	1'906	87'8	88'0	0'86					
	♂ 34	107	123	16	2'2	87	12'42	26'28	3'75	2'48	0'210	2'270	91'5	%	0'85					
	♀ 35	100	105	5	0'7	83	11'85	28'11	4'01	2'37	0'288	2'082	87'8		0'28					
	♀ 36	103	96	-7	-1	58	8'28	18'29	2'61	1'65	0'190	1'460	88'4		0					

Resumen y conclusiones

Se estudia en ratas la influencia de un colerético, el 1-fenil-indroxi-N-pentano (PC 1) adicionado a la dieta sobre la palatabilidad y digestibilidad de la grasa de una ración que contiene un 20% de la misma.

Se realizan tres experiencias, utilizando en cada una de ellas aceite de oliva, sebo fundido de vaca y ácido esteárico.

La técnica utilizada para la determinación de los coeficientes de digestibilidad es la Mitchell.

Se concluye:

1.º *Aumento de peso.*—Gramos de aumento por día y rata.

Aceite de oliva.	Sin colerético	5,33	Con colerético	4,53
Sebo de vaca.	Sin	"	Con	"
Acido esteárico.	Sin	"	Con	"
		12,3		14,8
		12,6		12,8

El aumento de peso es mucho mayor para el sebo de vaca y para el ácido esteárico que para el aceite de oliva. El colerético no parece ejercer acción sobre este aumento de peso excepto en el caso del sebo de vaca.

2.º *Alimento ingerido.*—Gramos por 7 días y rata.

Aceite de oliva.	Sin	73	Con	72,5
Sebo de vaca.	Sin	100	Con	103
Acido esteárico.	Sin	71,6	Con	78,3

El sebo de vaca se muestra como agente palatable mucho más eficaz que el aceite de oliva y que el ácido esteárico, aumentando la ingesta en un 30% aproximadamente. El colerético, según los datos del tratamiento estadístico, no aumenta la ingesta en el caso del aceite o del sebo y lo hace muy significativamente en el caso del ácido esteárico.

3.º *Grasa absorbida.*—Gramos por día y rata.

Aceite de oliva.	Sin	1,94	Con	1,95
Sebo de vaca.	Sin	2,70	Con	2,77
Acido esteárico.	Sin	1,84	Con	1,98

Estos valores son una consecuencia de la ingesta y de la digestibilidad y por tanto son mayores para el sebo que para las otras dos grasas.

No existe significación estadística para la acción del colerético en ninguna de las tres grasas empleadas.

4.º—*Coefficiente de Digestibilidad de la grasa.*

Aceite de oliva	Sin 93,2	Con 94,1
Sebo de vaca	Sin 94,3	Con 93,6
Acido esteárico	Sin 90,0	Con 88,0

Como era de esperar la digestibilidad del ácido esteárico es menor que las de las otras dos grasas.

El colerético no ejerce influencia sobre la misma en ninguna de las tres grasas.

5.º—*Coefficiente de eficacia en crecimiento.* Gramos de aumento de peso por 1 g de proteína ingerida.

Aceite de oliva	Sin 0,46	Con 0,41
Sebo de vaca	Sin 0,81	Con 0,97
Acido esteárico	Sin 0,72	Con 0,79

El menor corresponde a la dieta con aceite de oliva, le sigue el de la dieta con ácido esteárico y el mayor corresponde al sebo. Es también en esta última grasa donde el colerético parece ejercer una mayor acción mejoradora.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

THE EFFECT OF A CHOLERETIC ON THE DIGESTIBILITY AND PALATABILITY OF DIETS WITH DIFFERENT TYPES OF OILS AND FATS.

A study is made of the influence on rats of a choleretic, 1-phenyl-hydroxi-N-pentane (PC 1), added to the diet and the influence it has on the palatability and digestibility of the oil or fat of a ration containing 20% of it.

Three experiments are carried out, using in each one olive oil, melted beef suet and stearic acid.

The technique used for the determinations of the coefficients of digestibility is that of Mitchell.

The following conclusions are drawn:

1. **Increase of weight.** Grammes of increase per day per rat.

Olive oil	Without choleretic	5.33	With choleretic	4.53
Beef suet	" "	12.3	" "	14.8
Stearic acid	" "	12.6	" "	12.8

The increase of weight is much more for beef suet and stearic acid than for olive oil. The choleretic does not seem to have any effect on this increase of weight except in the case of the beef suet.

2. **Food consumed.** Grammes per 7 days per rat.

Olive oil	Without choleretic	73	With choleretic	72.5
Beef suet	" "	100	" "	103
Stearic acid	" "	71.6	" "	78.3

Beef suet is shown to be a much more efficient agent than olive oil and stearic acid, as it increases the ingesta by approximately 30%. According to the statistical treatment, the choleretic does not increase the ingesta in the case of olive oil or beef suet, but it does have a significant effect in the case of stearic acid.

3. **Fat or oil absorbed.** Grammes per day per rat.

Olive oil	Without choleretic	1.94	With choleretic	1.95
Beef suet	" "	2.70	" "	2.77
Stearic acid	" "	1.84	" "	1.98

These values are the consequence of the ingesta and digestibility and therefore are greater for the beef suet than for the other two.

There is no statistical significance for the action of the choleric on the three oils used.

4. **Coefficient of Digestibility of the oil or fat.**

Olive oil	Without choleric	93.2	With choleric	94.1
Beef suet	" "	94.3	" "	93.6
Stearic acid	" "	90.0	" "	88.0

As was expected, the digestibility of the stearic acid was less than those of the other two.

The choleric has no effect on the coefficient of digestibility of any of the three.

5. **Growth Efficiency Coefficient.** Grammes of increase of weight for 1 gramme of protein consumed.

Olive oil	Without choleric	0.64	with choleric	0.41
Beef suet	" "	0.81	" "	0.97
Stearic acid	" "	0.72	" "	0.79

The least corresponds to the diet with olive oil, followed by that with stearic acid and the most with beef suet. The choleric also appears to have a greater improving effect in the case of the stearic acid.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BAMBERG, H.—Therapie der Gegenwart 11, 564 (1961).
- 2.—ENGELHORN, R.—Arzneim. Forsch, 10, 255 (1960).
- 3.—GRABE, F.—Arch. exper. Path. u. Pharmak. 176, 673 (1934).
- 4.—KALOW, W.—Arch. exper. Path. u. Pharmak. 207, 696 (1949).
- 5.—KELLER, TH.—Med. Welt 7, 340 (1961).
- 6.—KLEINSCHMIDT, W.—Med. Monatsch. 15, 390 (1961).
- 7.—LORDICK, H. J.—Arzneim. Forsch, 10, 261 (1960).
- 8.—PEREZ TORROME, AURORA.—Tesis Facultad de Farmacia Madrid (1962).
- 9.—VARELA, G. BOZA, J. Y JORDAN, J.—Anales Bromatología, 14, 179 (1962).