

1960

263108



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 9 de Diciembre de 1960, con el núm. 263.108

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AKTIEBOLAGET PHARMACIA, entidad sueca establecida en  
Sofielundsgatan 2, Uppsala, Suecia, por :

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA FABRICACION DE PREPARACIONES -  
AUXILIARES PARA EFECTUAR LA EVACUACION DEL COLON"

---

El presente invento se refiere de un modo general a un agen  
te auxiliar, de gran eficacia, administrable por via rectal, para  
efectuar una evacuación del colon, por ejemplo, en relación con -  
investigaciones médicas, particularmente investigaciones con ra--  
5 yos X. Más particularmente, el presente invento se refiere a un  
agente auxiliar de esta clase que efectúa una eliminación comple-  
ta del contenido del colon sin exigir la introducción de grandes

263108



cantidades de agua en el colon y sin que haya riesgo alguno de que se altere el equilibrio de fluidos del organismo. En la siguiente Memoria Descriptiva se hará alusión al término "agente auxiliar -- administrable por vía rectal para efectuar una evacuación del colon" con la denominación simplemente de "un agente auxiliar del tipo -- mencionado", para mayor brevedad.

Para realizar algunas investigaciones médicas, es muy importante que el colon se vacíe del modo más completo posible. Esto se refiere particularmente al caso de la inspección visual del recto y el sigmoideo para fines diagnósticos. Es de la máxima importancia para investigaciones con rayos X del colon y el recto, en las que la interpretación de las imágenes obtenidas resulta más -- difícil, o imposible, por heces productoras de contraste. Otros tipos de investigaciones con rayos X en las que disminuyen también las posibilidades de interpretar la imágenes de rayos X, debido a contenidos intestinales productores de contraste, son la urografía, histerosalpingografía, colecistografía y pelvicerteriografía.

El término "investigaciones con rayos X" tal como aquí se -- uso se refiere tanto a aquellas investigaciones en las que los rayos X, después de haber pasado a través de diferentes partes del -- cuerpo, son interceptados como imagen sobre una placa fotográfica como a aquellas investigaciones en las que se hace que los rayos que pasan produzcan sobre una superficie fluorescente la llamada -- irradiación.

Para efectuar una evacuación del colon, se han empleado antes de ahora enemas acuosos con los que se introducen en el colon grandes cantidades de agua, conteniendo frecuentemente varios aditivos, para inducir su evacuación, expulsándose el contenido del -- colon en forma de una suspensión.

Sin embargo, en los últimos años se ha encontrado que la in-

263108



5 introducción de una cantidad excesivamente grande de agua en los -  
enemas puede ser perjudicial y se ha dado cuenta en la prensa pro-  
fesional de esos de la llamada intoxicación por agua, particular-  
mente en pediatría (Véase por ejemplo Lancet /1959:1/7072, pági-  
nas 559-560 "Peligro de los enemas acuosos"). Además, hay que --  
mencionar que, en relación con tales investigaciones con rayos X  
del tracto urinario, que se basan en la excreción de agente de --  
contraste, cualquier suministro de agua al organismo puede dar co-  
mo resultado la dilución de los agentes de contraste y, por esta  
10 razón el suministro de líquidos debe ser lo menor posible.

15 Teniendo en cuenta estos peligros e inconveniente, se em-  
plean algunas veces pequeños enemas de una solución acuosa hipertó-  
nica de fosfato sódico, en lugar de los enemas con gran cantidad -  
de agua, estando basado el efecto de estos enemas pequeños en un  
incremento de la presión osmótica cristalóide en el colon. Sin -  
embargo, estos enemas pequeños pueden producir efectos secundarios  
indeseables si la solución se difunde a través de la pared del co-  
lon y altera el equilibrio fluido del organismo.

20 De acuerdo con este invento, hemos encontrado un agente au-  
xiliar terapéuticamente aceptable del tipo mencionado, que supera  
los inconvenientes arriba señalados y efectúa una eliminación com-  
pleta del contenido del colon sin exigir la introducción de gran-  
des cantidades de agua en el colon y sin que haya ningún riesgo de  
alteración en el equilibrio fluido del organismo.

25 El presente invento, en su aspecto más amplio, abarca la --  
preparación de un agente auxiliar del tipo mencionado constituido  
por una solución acuosa que contiene como ingredientes activos --  
esenciales:

30 (a) una sal de un hidroxácido alifático orgánico polibási-  
co; y



(b) un polihidroxi alcohol que tiene por lo menos 5 grupos hidroxilo, siendo preferidos los hexitoles como por ejemplo manitol, sorbitol y dulcitol sobre los pentitoles, tales como arabitol, xilitol y adonitol.

5 Como hidroxiaácido alifático orgánico polibásico puede mencionarse el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido málico y el ácido ascórbico.

Como sales de un hidroxiaácido alifático orgánico polibásico pueden mencionarse las sales de metales alcalinos, preferiblemente las sales de sodio y potasio, pero también pueden usarse - la sal amónica y sales de bases orgánicas, por ejemplo, aminas.

En principio, el efecto del agente auxiliar del tipo mencionado de acuerdo con el invento difiere del que se perseguía - en composiciones anteriores para fines análogos.

15 El objeto principal de nuestro invento es formar una suspensión del contenido del colon en su propia agua, que se realiza haciendo que el agente auxiliar del tipo mencionado penetre - en el contenido del colon, que puede considerarse que es una sustancia coloidal orgánica hinchada precipitada que contiene cantidades relativamente grandes de agua. De este modo se efectúa una peptización de la sustancia coloidal con liberación del agua, y - las partículas menores resultantes forman una suspensión con este agua que abandona el colon durante el proceso de evacuación.

25 El agente auxiliar del tipo mencionado de acuerdo con nuestro invento puede prepararse en forma de una solución o puede prepararse de manera que tenga un aspecto de tipo de unguento.

El agente auxiliar del tipo mencionado de acuerdo con nuestro invento ha demostrado ser particularmente efectivo para varios tipos de catarro del colon. Por el mismo método es posible también efectuar una evacuación completa del colon sin ningún --

20



efecto perjudicial, de manera que las investigaciones con rayos X del colon y órganos circundantes pueden realizarse sin ningún riesgo de la presencia de contrastes perturbadores sobre las imágenes de rayos X obtenidas. A este respecto, la materia objeto del presente invento representa un avance importante en el campo del diagnóstico médico.

El agente auxiliar del tipo mencionado se ha utilizado también en relación con investigaciones diferentes de las de exámenes con rayos X, en las que es importante que el colon esté completamente evacuado. Así, por ejemplo, el agente auxiliar ha demostrado ser valioso para estudios directos de la membrana mucosa intestinal, para investigaciones de tumores sospechosos (biopsias) y para exámenes ginecológicos.

Para que el agente auxiliar del tipo mencionado de acuerdo con el invento pueda cumplir la exigencia de ser terapéuticamente aceptable, su valor de pH debe ser preferiblemente no muy alejado del punto neutro sobre cada lado del mismo. Sobre el lado ácido, es probablemente preferible un límite inferior del valor de pH de 6, pero hay que advertir que pueden usarse valores de pH algo menores. Sin embargo, cuando se usan valores de pH menores de 6, aproximadamente, puede ser necesario añadir un anestésico local al agente auxiliar de manera que no se originen dolores en su uso. Como límite superior preferible sobre el lado alcalino del punto neutro, puede señalarse un valor de pH de 9, aproximadamente. En realidad, es preferible que no se pase de un valor de pH de 8, aproximadamente. Sin embargo, podrían usarse aquí valores de pH mayores de 9 y los inconvenientes ocasionados podrían compensarse por incorporación de un anestésico local en el agente auxiliar del tipo mencionado en una cantidad suficiente para eliminar el riesgo de dolor que se origine cuando se usa el agente auxiliar.

2631



Aunque los ingredientes esenciales del agente auxiliar del tipo mencionado de acuerdo con este invento se han explicado arriba, los expertos en esta técnica apreciarán fácilmente que el agente auxiliar puede contener también un cierto número de otros ingredientes para aumentar la eficacia general de la composición.

**AGENTES HUMECTANTES:** En el caso de que el agente auxiliar del tipo mencionado lleve incorporado un humectante, este último puede ser de tipo aniónico, catiónico, o no iónico. Como aniónico, puede mencionarse sulfosuccinato de dioctil-sodio, sulfoacetato de lauril-sodio, sulfato de lauril-sodio, y tetradecilsulfato de sodio. Como agentes humectantes catiónicos pueden mencionarse compuestos de amonio cuaternario que pueden caracterizarse como sales de compuestos orgánicos nitrogenados sintéticos. Ejemplos de humectantes catiónicos son: cloruro de benzalconio (cloruro de alcoholbencildimetilamonio), cloruro de bencetonio, cloruro de bencildimetil (2-(2-/1,1,3,3-tetrametilbutilfenoxi/etoxi)etil) amonio, monohidrato; cloruro de cetil piridinio (monohidrato de la sal cuaternaria de piridina y cloruro de cetilo), cloruro de metilbencetonio, cloruro de bencildimetil 2-(2-/1,1,3,3-tetrametilbutilcresoxi/etoxi)etil amonio. Como agentes humectantes no iónicos pueden mencionarse los ésteres de alcoholes polivalentes y ácidos grasos, por ejemplo, los humectantes de monooleato de polioxietileno sorbitano que se venden con el nombre comercial de "Tween" por Atlas Powder Company.

**ANESTÉSICOS :** Pueden incorporarse convenientemente en la composición anestésicos locales en una cantidad comprendida entre los límites de 0,5-5 %, aproximadamente. Como ejemplos de los mismos deben mencionarse formiato de butetamina (p-aminobenzoato de formiato de 2-isobutilaminoetilo), hidrocioruro de monocaína (hidrocioruro de p-aminobenzoato de 2-isobutilaminoetilo), hidro

263108



cloruro de monocaína (hidrocloruro de p-aminobenzoato de 2-isobu-  
tilaminoetilo), hidrocloruro de nupercaina (2-butoxi-N-/2-dietil-  
aminoetil/cinconinamida), hidrocloruro de diotano (hidrocloruro de  
3-/-1-1-piperidil/-1,2-propanodiol dicarbanilato), diotano (3-/pi-  
peridil)-1,2-propanodiol dicarbanilato), hidrocloruro de kilocaína  
5 (hidrocloruro de alfa-dietilamino-2,6-acetoxilidida), hidrocloruro  
de amilsina (hidrocloruro de p-aminobenzoato de 2-amilaminoetilo),  
hidrocloruro de meticaína (hidrocloruro de benzoato de 3-/2-metil-  
-1-piperidil/propilo).

10 ESTABILIZADORES DE pH: Pueden añadirse cantidades pequeñas de sus-  
tancias capaces de estabilizar el pH de la composición dentro de -  
los límites deseados de 6 y 9. Como ejemplos de agentes capaces -  
de estabilizar el pH entre los límites de 7-9, pueden mencionarse:  
3-(tris-hidroximetil) aminometano, N-dimetilenciglicina, dietanola  
15 mina y trietanolamina. Como ejemplos de agentes capaces de esta-  
bilizar el pH entre los límites de 6-7, deben mencionarse: glicoco  
la, glicina, bicarbonato sódico, mezclas de monofosfato sódico y -  
difosfato sódico y bórax. (Véase: Bates, Determinaciones electro-  
métricas de pH, teoría y práctica, /1954/ páginas 114-116). El con-  
20 tenido del agente estabilizante del pH puede alcanzar a 10 %, y no  
debe pasar usualmente de alrededor de 5 %.

GLICEROL: Hemos encontrado que es usualmente conveniente incluir -  
glicerol en las composiciones para favorecer la solubilidad de los  
componentes del agente auxiliar del tipo mencionado, particularmen  
25 te cuando este último contiene un humectante.

AGENTE INCREMENTADOR DE LA VISCOSIDAD: Las composiciones pueden -  
contener también un agente incrementador de la viscosidad tal como  
polisacáridos, por ejemplo, dextrano, insulina, almidón acuosu-  
ble, pectina, goma arábiga, carboximetil compuestos de almidón y -  
30 celulosa, polipéptidos y proteidos, por ejemplo, gelatina, políme-

263108



ros sintéticos, por ejemplo polivinilpirrolidona. El contenido --  
del agente incrementador de la viscosidad puede alcanzar hasta --  
10 %, aproximadamente, pero preferiblemente no excede de 5 %, --  
aproximadamente.

5 Los porcentajes de los diferentes ingredientes de los agen-  
tes auxiliares del tipo mencionado de acuerdo con el invento pue-  
dan variar dentro de los límites evidentes que se deducen de la -  
siguiente tabla :

	Sal de hidroxí-ácido	2-15 %
10	Un alcohol que tiene por lo menos 5 grupos hidroxilo	10-80 %
	Agua	5-70 %
	Glicerol	0-15 %
	Humectante	0-5 %

15 El efecto del glicerol comienza en el límite de 0,02 por --  
ciento, y el del humectante en 0,01 por ciento. A 0,2 por ciento,  
el efecto de la glicerina es todavía más acusado.

En la siguiente tabla se dan límites preferibles con respec-  
to a los porcentajes:

	Sal de hidroxí-ácido	4-10 %
20	Un alcohol que tiene por lo menos 5 grupos hidroxí	20-65 %
	Agua	8-40 %
	Glicerol	0,02-12 %
	Humectante	0,01-3 %

25 Preferiblemente, los agentes auxiliares del tipo mencionado -  
contienen los diferentes ingredientes indicados en las tablas en un  
total que alcanza por lo menos 90 %, y más preferiblemente, 95 por  
ciento, por lo menos.

30 Puede haber presentes sustancias adicionales en porcentajes -  
que alcancen preferiblemente a no más de 10 por ciento y mejor aún,  
no más de 5 %.



20108

### EJEMPLOS

Las partes y porcentajes son en peso, la temperatura es la ambiente, y la presión es la atmosférica, a no ser que se indique otra cosa.

#### 5 Ejemplo 1

Se preparó un agente auxiliar del tipo mencionado mezclando juntamente los siguientes ingredientes:

	Citrato sódico (tribásico)	10 gr.
	Sulfo acetato de laurilo y sodio	2 gr.
10	Glicerol	10 gr.
	Agua	10 gr.
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %) hasta	100 gr.

15 Esta composición, cuyo pH era 7,4, demostró ser un agente -- auxiliar particularmente efectivo del tipo mencionado y, como tal, resultó valiosa para investigaciones médicas en las que había que evacuar el colon.

#### Ejemplo 2

Se preparó un agente auxiliar del tipo mencionado mezclando conjuntamente los siguientes ingredientes:

20	Citrato sódico (tribásico)	100 gr.
	Sorbitol (100 %)	600 gr.
	Sulfo succinato de dioctile y sodio	20 gr.
	Glicerol	50 gr.
	Agua destilada hasta	1000 gr.

25 La composición anterior, cuyo pH era 7,4, fué particularmente efectiva como agentes auxiliar del tipo mencionado y muy adecuada para investigación médica, en la que es importante que el colon -- evacuado cuidadosamente. Igualmente, la composición es fácilmente soportable sin que se produzcan dolores por su uso.



### Ejemplo 3

Se preparó un agente auxiliar del tipo mencionado mezclando conjuntamente los siguientes ingredientes:

	Citrato sódico (tribásico)	50 gr.
5	Sulfosuccinato de dioctilo y sodio	20 gr.
	Glicerol	50 gr.
	Sorbitol (solución acuosa al 70 %)	hasta 1000 gr.

La solución, con un valor de pH de 7,2, se colocó en recipientes desechables con 10 ml. en cada unidad. La cantidad, en la mayoría de los casos, demostró ser suficiente para eliminar los catarros más graves en el colon y eliminó el contenido del colon completamente, de manera que los órganos de la proximidad del colon pudieron diagnosticarse sin perturbaciones debidas a con-  
 10 tante producido por heces contenidas en el colon.

### 15 Ejemplo 4

Se preparó un agente auxiliar efectivo y útil del tipo mencionado, a base de los siguientes ingredientes:

	Ascorbato sódico	7,5 gr.
	Manitol	25,0 gr.
20	Agua, cantidad suficiente para hacer	100 gr.

### Ejemplo 5

Se preparó un agente auxiliar efectivo y útil del tipo mencionado a base de los siguientes ingredientes:

	Tartrato sodo-potásico	9 gr.
25	Polisorbato 20 (Tween 20)	1 gr.
	Sorbitol	60 gr.
	Agua, suficiente para hacer	100 gr.

### Ejemplo 6

Se preparó un agente auxiliar efectivo y útil del tipo mencionado a base de los siguientes ingredientes:

263108



	Acido málico	6,5 gr.
	Bicarbonato sódico	4 gr.
	Cloruro de bencetonio	0,05 gr.
	Glicerol	5 gr.
5	Mezcla Polyalkohol PA 70 solución acuosa viscosa de sorbitol y xilitol) suficiente para hacer	100 gr.

Las composiciones preparadas de acuerdo con los ejemplos anteriores se encontró que eliminaban completamente el contenido del colon sin requerir la introducción de grandes cantidades de agua en el colon y sin alterar el equilibrio fluido del organismo.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Suecia, el 10 de Diciembre de 1959, bajo el número 11.651/59, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presenta para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Mejoras introducidas en la fabricación de preparaciones auxiliares administrables por vía rectal, terapéuticamente aceptables, para la evacuación del colon, por ejemplo, en relación con investigaciones médicas, particularmente investigaciones con rayos X, caracterizadas porque las mismas consisten en una solución acuosa que contiene los ingredientes siguientes (a) sal de un hidróxiácido alifático polibásico y (b) un alcohol que tenga por lo menos 5 grupos hidroxilo.

2º.- Mejoras según el punto 1º, caracterizadas porque las composiciones comprenden los ingredientes siguientes: (a) -



263108

sal de un hidroxí ácido polibásico alifático, 2 a 15%, (b) un -- alcohol que tenga por lo menos 5 grupos hidroxilo, 10 a 80%, (c) agua, 5 a 70 %.

5 3º.- Mejoras según los puntos 1º a 2º, caracterizadas por-- que las composiciones contienen además glicerol.

4º.- Mejoras según el punto 3º, caracterizadas porque el - contenido de glicerol no es mayor de 15 %.

5º.- Mejoras según los puntos 1º a 4º, caracterizadas por-- que las composiciones comprenden además un agente humectante.

10 6º.- Mejoras según el punto 5º, caracterizadas porque el -- contenido de agente humectante no es mayor de 5%.

7º.- Mejoras según los puntos 1º a 6º, según las cuales el hidroxí ácido polibásico alifático es ácido cítrico, ácido máli-- co, ácido tartárico o ácido ascórbico.

15 8º.- Mejoras según los puntos 1º a 7º, según las cuales el alcohol que tiene por lo menos 5 grupos hidroxilo es sorbitol, ma nitol o xilitol.

9º.- Mejoras según los puntos 1º a 8º, según las cuales la composición acuosa es un líquido.

20 10º.- Mejoras según los puntos 1º a 9º, según las cuales la solución acuosa contiene un agente espesador.

11º.- Mejoras según el punto 10º, según las cuales la solu-- ción acuosa tiene un contenido suficiente de agente espesador pa ra hacerla semifluida o a manera de unguento.

25 12º.- Mejoras introducidas en la fabricación de preparacio-- nes auxiliares para efectuar la evacuación del colon.

263108



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

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por  
una sola de sus caras.

Madrid, 17 DE FEBRERO DE 1911

P. A.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'M. A. L.' or similar, written over a faint, illegible stamp.