

350596

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Br. 52.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de un opacificante para exámen radiológico del tubo digestivo".

=====

Solicitante: Société Francaise des Laboratoires LABAZ, entidad francesa, y Dr. Max BUFFETAUT, de nacionalidad francesa, residente: el 1º en: 39, avenue Pierre 1^{er} de Serbie, Paris 8e, Francia, y el 2º en: 3, rue de la Gare, Louviers (Eure), Francia.

=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de un nuevo opacificante para ser administrado por vía oral y destinado a ser utilizado para el exámen del tubo digestivo.

5. La nueva mezcla opacificante de este invento



está constituida por la adición al sulfato de bario coloidal de tres constituyentes esenciales tales como un cuerpo tensioactivo no tóxico, un poliol y un agente de peptización.

5. Como cuerpo tensioactivo no tóxico que puede servir para la preparación de la mezcla del invento, podemos citar, por ejemplo, los alquilsulfatos de sodio tales como el laurilsulfato de sodio y el tetrade-cilsulfato de sodio, los alquilsulfoacetatos de sodio, como son el laurilsulfoacetato de sodio, los alquilsulfo succinatos de sodio tales como el dioctilsulfosuccinato de sodio o también los ésteres de los polialcoholes y de los ácidos grasos tales como los ester-ésteres polioxialquilénicos de sorbitán. El poliol puede ser un hexitol como, por ejemplo, el manitol o el sorbitol o un pentitol como es el arabitol o el xilitol. El agente de peptización puede ser un fosfato alcalino o también una sal no tóxica hidrosoluble y, preferentemente, la sal sódica de un poliacido orgánico alifático hidroxilado tal como, por ejemplo, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido málico y el ácido ascórbico.

15. A esta mezcla es preferible, pero no obligatorio, añadir un agente de solubilización como es la glicerina, un polietilenglicol o propilenglicol para favorecer de esta forma la dispersión o la disolución de los cuerpos tensioactivos. Igualmente se puede incorporar en la mezcla del invento un agente de conservación apropiado como es el ácido sórbico.

20. En otra, se puede añadir a la mezcla un agente espesante, tal como el alginato de sodio, así como un

25.
30.



agente dispersante como, por ejemplo, del género del sílice coloidal, destinado a reducir al mínimo la posibilidad de formación de grumos o de un depósito compacto. Igualmente, se puede incorporar en la mezcla del invento toda sustancia edulcorante y/o aromática capaz de hacer más agradable su administración al paciente que se va a examinar.

5. El opacificante según el invento ofrece ventajas que, consideradas desde el punto de vista de los conocidos hasta el presente, son de carácter totalmente inesperado. En efecto, el mecanismo de acción de la mezcla del invento no se permite una explicación sobre la base de factores físicos y/o fisiológicos conocidos hasta hoy. En los ensayos efectuados con mezclas que comprendían de una parte sulfato de bario coloidal y de otra cada uno de los tres constituyentes esenciales tomados por separado, han demostrado que es solamente la combinación de los tres últimos con el sulfato de bario coloidal lo que permite obtener las ventajas excepcionales que ofrece el opacificante del invento.

10. La combinación de los tres constituyentes esenciales mencionados anteriormente provoca una aceleración muy marcada del paso de la toma de barita a lo largo del tubo digestivo y, de otra, confiere a la mezcla del invento un grado excepcional de adherencia y flúidez.

15. La aceleración de paso así obtenida permite el exámen radiológico del tubo digestivo después del esófago hasta el ángulo izquierdo del colon en un lapsus



- de tiempo extremadamente corto, comprendido entre 1 hora 30 minutos a 3 horas según sea el caso; resultado que ninguna otra composición utilizada hasta el momento permitía esperar. En efecto, a la búsqueda de toda técnica utilizada hasta el momento actual en el modo de acelerar el paso de la toma de barita, la aceleración obtenida por la mezcla del presente invento no encuentra su origen en una modificación artificial de la cinética del tubo digestivo. Al contrario, el tiempo de paso acelerado de la mezcla del invento atravesando el tubo digestivo, para cada caso individual, se halla en proporción perfecta con el tiempo de paso normal en el sujeto a examinar, lo cual deja intacta la posibilidad de descubrir toda anomalía del comportamiento del tubo digestivo tal como, por ejemplo, el hiperperistaltismo patológico.
- 5.
- 10.
- 15.

El grado excepcional de adherencia y de fluidez de la mezcla del invento permite al radiólogo obtener imágenes extremadamente claras, aún en las secciones del tubo digestivo más difícilmente accesibles a la radiografía.

20.

La combinación de estos factores constituye un avance considerable en comparación con las composiciones y las técnicas empleadas hasta el momento presente.

- 25.
- Citemos a título de ejemplo el examen radiológico del duodeno, operación en la que las sustancias opacificantes utilizadas hasta el presente no permiten la visibilidad total del cuadro duodenal más que por suerte y aún así muy raramente. Este inconveniente impone a menudo el recurso del sondaje donde se ne
- 30.



- cesitan modificadores de comportamiento indeseable como es la morfina, procedimientos que son extremadamente desagradables para el paciente. En lo concerniente a la morfina, es notorio que esta sustancia, además de
5. otras desventajas que presenta su utilización, modifica el aspecto radiológico y cinético del bulbo duodenal y del duodeno. La utilización de la mezcla del invento permite a la vez que evitar estas dificultades y obtener la visibilidad del cuadro duodenal entero por espacio de unos diez minutos aproximadamente, una nueva absorción de la mezcla hará posible además la prolongación a voluntad de este periodo de visibilidad constante.
- 10.

- Podríamos citar igualmente, a título de ejemplo,
15. el examen radiológico del intestino delgado donde los productos opacificantes empleados actualmente no discurren, salvo en caso de aceleración patológica, de las 4 a las 6 horas como mínimo. De este modo, el examen es lento y difícil y precisa numerosos clichés. Además,
20. mientras hay un paso lento debido a un estado patológico, la duración del examen del intestino delgado puede tardar 12 horas o quizás 16, lo cual constituye una duración prácticamente prohibitiva además de que la irregularidad de la progresión no permite ninguna previsión en el horario. Para hacer frente a esta dificultad, se recurre frecuentemente a los aceleradores de paso, pero todos están en desacuerdo, sea por su irregularidad de acción, sea, sobre todo, por la hipersecrección intestinal que provocan y que vela todas las imágenes bari-
25. tosas y las hace inservibles. Además, hay casi siempre
- 30.

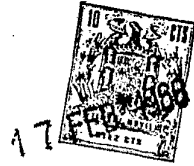


- una fragmentación de la columna opaca con segmentos no opacificantes. La mezcla del invento efectúa el recorrido o paso del intestino delgado a una velocidad de tres a cuatro veces superior a aquella de los opacificantes empleados actualmente y esto sin fragmentación y sin hipersecrección. De esta forma, la válvula ileocecal se cierra alrededor de una hora después de la ingestión. No existe ninguna hipersecrección y la adherencia a la mucosa, junto con la extremada fluidez del preparado del invento, da lugar a un moldeamiento exacto y particularmente delicado de los pliegues intestinales más complicados. La progresión rápida de la mezcla del invento permite la obtención de imágenes de saturación y de evacuaciones sucesivas que no han sido posibles de realizar hasta el presente. En otra, la rapidez de paso del preparado del invento, así como la fineza y remanencia de las imágenes obtenidas, se unen para dar imágenes del intestino delgado en un número de clichés muy reducidos, mientras que las compresiones localizadas permiten aislar y examinar a voluntad uno u otro segmento intestinal. De esta forma, el número total de clichés necesarios puede ser disminuido considerablemente, la precisión del diagnóstico muy mejorada y la duración total del examen sensiblemente acortada. Además, la aceleración fija del tiempo de paso permite prever fácilmente el horario ulterior de los clichés sucesivos, lo cual mejora la rentabilidad del empleo de las sales radiológicas. En fin, la aceleración general permite poner en evidencia ciertas dudas de la cinética del intestino delgado que no habían podido ser
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



estudiadas hasta el presente como, por ejemplo, la estasis ileal.

- En lo que concierne más particularmente al examen radiológico del colon, las sustancias empleadas anteriormente por vía oral daban lugar a una opacificación lenta, irregular y de mala calidad, al punto que la opacificación del colon por vía oral ha sido casi totalmente abandonada en favor del lavado baritoso. Por el contrario, la mezcla del invento permite obtener una opacificación rápida y de excelente calidad. En efecto, la opacificación del colon recto es total en un individuo normal de una a dos horas después de la ingestión de la mezcla, siendo alcanzado el ángulo izquierdo entre una hora y media y dos horas. Esta opacificación, gracias a la adherencia y a las calidades opacificantes excepcionales del preparado del invento, muestra los menores relieves mucosos y permite la obtención de imágenes donde el valor diagnóstico es considerable.
- Es igualmente posible obtener con la ayuda de la mezcla del invento la opacificación de la totalidad del cuadro cólico, y comprende el colon descendente, colon sigmoideo y el recto. Para realizarlo, será suficiente administrar la mezcla del invento la víspera del examen y efectuar una readministración de la mezcla justo antes del examen radiológico, lo que conduce a la opacificación de la totalidad del colon.
- La utilización de un agente tensioactivo con sulfato de bario ya es conocida. Por ejemplo, la patente Francesa nº 3723 M presenta el sulfato de bario
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



- y los homoglicanos aniónicos parcialmente esterificados o eterificados con un diácido ó un dialcohol, con la adición eventual de un polialquilarilsulfonato. De esta forma, la mezcla no da lugar a ninguna aceleración del recorrido de la baritina. Por otra parte, el empleo del sulfato de bario de un polioliol, y sobre todo de sorbitol, y de un agente peptizador se describe en la patente francesa nº 1.064.359. Tampoco aquí es cuestión de una aceleración del recorrido de la toma baritosa.
5. Por el contrario, un artículo publicado en el Acta Gastro-Enterologica, Bélgica, 1966, 29, 779-790 hace uso del empleo del sorbitol como acelerador de paso de la toma baritosa a lo largo del intestino delgado. Independientemente del hecho que, siguiendo la discusión publicada al respecto sobre el mismo tema, los resultados obtenidos por el autor son discutidos por otros especialistas, hay que llamar la atención sobre la cantidad importante de polioliol empleada por este autor, a saber: 30 g de sorbitol por una dosis de sulfato de bario normal de 130 a 150 g. Es cierto que una cantidad de un azúcar, al incurrir con el sorbitol, en cantidad de 30 g, puede crear en el tubo digestivo una necesidad de agua susceptible de provocar una dilución excesiva del opacificante, como consecuencia de la fragmentación de éste y una fuerte disminución de la calidad de las imágenes radiológicas. La mezcla del invento no presenta este inconveniente, puesto que permite el empleo de una dosis para 130 a 150 g de sulfato de bario, de una cantidad de polioliol tan mínima, por ejemplo 4 a 5 g que excluye todo riesgo de dilución
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



del opacificante en el curso de su paso acelerado a
traves del tubo digestivo. La experiencia ha demos-
trado que el empleo de una cantidad de sorbitol tan
mínima de 4 a 5 g no provoca ninguna aceleración del
5. paso.

El opacificante del invento puede presentarse
bajo forma de suspensión acuosa, preferentemente en
forma de polvo, permitiendo al usuario preparar su
propia suspensión según la necesidad particular del
10. caso que deba examinar.

Los metodos de preparación de mezclas de éste
género del objeto del presente invento son ya conoci-
dos y utilizados corrientemente.

Para preparar el opacificante del invento bajo
15. la forma de polvo, se mezcla intimamente el cuerpo
tensioactivo, el poliol y el agente de peptización,
para formar un polvo homogéneo que se tamiza. A este
polvo se mezcla en progresion geometrica el sulfato
de bario coloidal.

20. En el caso de utilizar poliol bajo la forma de
solucion acuosa, se añadirá una mezcla que comprenda
el cuerpo tensioactivo y el agente de peptización en
una cantidad apropiada de sulfato de bario y se tri-
tura la mezcla asi obtenida hasta la absorcion comple-
25. ta de la fase líquida. El polvo que resulte se tamiza
y diluye en la cantidad deseada, junto con el resto
de la cantidad de sulfato de bario.

Para preparar el opacificante del invento bajo
la forma de una suspension acuosa, se disuelve el
30. cuerpo tensioactivo, el poliol y el agente de peptiza



EB. 1968

ción en agua destilada. En la solución acuosa así obtenida, se dispersa el sulfato de bario coloidal bajo fuerte agitación.

5. A estas dos formas del opacificante según el invento, se puede, si se desea, añadir uno o más agentes facultativos enumerados anteriormente, a saber: un agente de solubilización destinado a favorecer la dispersión o disolución del cuerpo tensioactivo, un agente de conservación, un agente de dispersión, así como una sustancia edulcorante y/o aromática.

10. Siguiendo los procedimientos descritos de una forma general anteriormente, han sido preparadas las formulaciones dadas a continuación:

EJEMPLO 1

15. Se obtuvo una suspensión del opacificante disolviendo en 200 ml de agua destilada 0,045 g de laurilsulfoacetato de sodio, 3,125 g de sorbitol, 0,45 g de citrato trisódico hidratado y dispersándose bajo fuerte agitación en la solución acuosa así obtenida
20. 135 g de sulfato de bario coloidal.

A esta suspensión fueron agregados 0,005 g de ácido sorbico disuelto en 0,625 g de polietilenglicol 400, así como una cantidad de agua destilada hasta alcanzar un volumen total de 300 ml.

25. EJEMPLO 2

Procediendo de la misma manera que el Ejemplo 1, se preparó una suspensión correspondiente a la formulación siguiente:



	Sulfato de bario coloidal	135	g
	Dioctilsulfosuccinato de sodio	0,050	g
	Sorbitol	3,5	g
	Ascorbato de sodio	1	g
5.	Acido sórbico	0,005	g
	Glicerina	2	g
	Agua destilada hasta completar	300	ml

EJEMPLO 3

Procediendo de la misma manera que en el Ejemplo 1, se preparó una suspensión correspondiente a la formulación siguiente:

	Sulfato de bario coloidal	150	g
	Monocoleato de polioxietileno (20) sorbitano	0,250	g
	Manitol	4	g
15.	Fosfato disódico	0,600	g
	Acido ascórbico	0,010	g
	Agua destilada hasta completar	300	ml

EJEMPLO 4

Se preparo el opacificante del invento en forma de polvo mezclando cuidadosamente 0,045 g de laurilsulfacetato de sodio, 3,125 g de sorbitol, 0,45 g de citrato trisódico hidratado, tamizando el polvo así obtenido.

A éste polvo, se mezclaron en progresion geométrica 150 g de sulfato de bario coloidal. A la mezcla asi preparada se añadió 0,005 g de ácido sórbico disuelto en 0.625 g de polietilenglicol 400 y enseguida 0,30 g de ciclamato de sodio, 1,0 g de café soluble, 0,60 g de alginato de sodio y 2,0 g de silice coloidal.

Los ejemplos dados anteriormente sirven para



ilustrar diferentes preparaciones siguiendo los principios del invento y no representan carácter limitativo alguno al alcance del invento.

- 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.
10. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes, presentadas en Francia con fechas y números siguientes: 17 de febrero de 1967, nº PV. 95.329 y el 7 de noviembre de 1967, nº PV. 127.151; 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 In ven ci ón por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN OPACIFICANTE PARA EXAMEN RADIOLOGICO DEL TUBO DIGESTIVO"; caracterizandose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
25. 1ª.- "Procedimiento de obtención de un opacificante para examen radiológico del tubo digestivo", caracterizado porque al sulfato de bario coloidal, se adiciona un cuerpo tensioactivo no tóxico, un poliol y un agente de peptización.
30. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como cuerpo tensioactivo no tóxico se añade un compuesto elegido del grupo consistente en un alquilsulfato de sodio, un alquilsulfoace



tato de sodii, un alquilsulfosuccinato de sodio y un éster de polialcohol y de un ácido graso, como poliol se añade un pentitol ó un hexitol y como agente de peptización se añade un fosfato alcalino o una sal no tóxica hidrosoluble de un poliácido orgánico alifático hidroxilado.

- 5.
- 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como alquilsulfato de sodio se añade el laurilsulfato de sodio o el tetradecilsulfato de sodio, como alquilsulfoacetato de sodio se añade el laurilsulfoacetato de sodio, como alquilsulfosuccinato de sodio se añade el dioctilsulfosuccinato de sodio, como éster de polialcohol y del ácido graso se añade el monooleato de polioxietileno (20) sorbitan,
- 10.
- 15.
- 20.
- como pentitol se añade el arabitól o el hilitól, como hexitol se añade el manitol ó el sorbitól, como fosfato alcalino se añade el fosfato disódico y como sal no tóxica hidrosoluble de un poliácido orgánico alifático hidroxilado se añade una sal sódica del ácido cítrico, del ácido tartárico, del ácido málico ó del ácido ascórbico.

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque al sulfato de bario coloidal se añade, preferentemente el laurilsulfoacetato de sodio, el sorbitól y la sal sódica del ácido cítrico,

25.



5ª.- "Procedimiento de obtención de un opacifi-
cante para exámen radiológico del tubo digestivo"; tal
y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

5. Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid

47 FEB. 1968

Société Francaise des Laboratoires LABAZ y

Dr. Max BUFFETAUT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Rula