



257893

257893

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

a favor de:

CHEMINOVA ESPAÑOLA, S.L., de nacionalidad española, residente en Madrid, José Fición, 9, por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PREPARADO PARA UN NUEVO METODO DE CONTRASTE BRONCOGRAFICO".

- - - - -

Memoria descriptiva

Ha sido siempre un problema complicado, la elección del medio de contraste, que se debe instilar en el arbol bronquial, para lograr una perfecta broncografía.

5      Para que un contraste merezca el título de tal, se le debe exigir las condiciones siguientes:

1º.- Elevado grado de contraste radiográfico.

2º.- Inocuidad absoluta.

3º.- Perfecta tolerancia, para que el producto no sea irri-  
tante y no produzca reflejos tusigenos.

10      4º.- Rápida y fácil eliminación, a ser posible por la misma  
via natural por la que se inyecta:

257893



5º.- Homogeneidad perfecta, para obtener imágenes uniformes.

6º.- Viscosidad elevada para evitar la inundación alveolar

15 7º.- Buena capacidad de adherencia a las paredes bronquiales.

8º.- Estabilidad del producto, para evitar alteraciones en su composición, que puedan transformarlo en tóxico, y

20 9º.- Economía, ya que hoy en día, la exploración del árbol bronquial, es casi una práctica de rutina y lo será tanto más, cuanto las anteriores propiedades sean cumplidas.

25 Muchas han sido las tentativas, hechas para hallar un medio de contraste adecuado, sin que tuvieran éxito, las experiencias practicadas por Williams en 1905, con óxido de bismuto, por Jakson, en 1918, con subcarbonato de bismuto, las de Waters, Baynes-Jones y Rowtreg, con yodoformo, las de Weitt Gartncet con óxido de torio y finalmente la de Linah y Stewar en 1921 con suspensión de bismuto en aceite.

30 Su empleo fué iniciado y en seguida abandonado. Se comprende fácilmente no reunían las condiciones que hemos indicado, y que se deben exigir a un buen medio de contraste.

35 Más fortuna tuvieron los preparados yodados. Fueron los primeros en emplearlos, Sicard y Forestier, que el 1922 obtuvieron el Lipiodol, a base de yodo asociado al aceite de papaver rheas. Desde dicha fecha a nuestros días ha sido el medio de contraste más usado.

40 El elevado grado de contraste que proporciona, su gran homogeneidad, su buena capacidad de adherirse a las paredes bronquiales, y la falta de algo mejor, obligan a prescindir de otras pésimas características del producto, como por ejemplo:

257893



1º.- Su inocuidad es solo relativa, según que enfermos. No ya solo por la frecuencia de alergias al yodo, sino también por sus efectos desfavorables, en algunos casos de tuberculosis pulmonar.

45 2º.- Su tolerancia escasa, lo que obliga a forzar las dosis del anestésico, con los peligros que ello supone, ya que se trata de un producto mal tolerado por las sensibles vías bronquiales.

3º.- Su eliminación tampoco es perfecta. Tarda varios días en eliminarse y cuando penetra en los alveolos, tarda muchísimo más, 50 meses o años.

4º.- Su viscosidad es escasa, lo que facilita su penetración en los alveolos, entorpeciendo la lectura de los broncogramas. Su retención y toxicidad, modernamente, ha sido corregidas de una manera eficaz, con la adición de sulfamidas en polvo, tal como preconizaron Darmer, Frielander y Wiles, (o bien con la adición de talco, 55 como hace Rose) práctica generalizada, pues evita o al menos atenua este gravísimo inconveniente, ya que rebaja la tensión superficial del aceite yodado, impidiendo la formación de microgotulas oleosas, que son fácilmente retenidas.

60 5º.- La estabilidad del producto, también es escasa, pudiendo suceder, que cuando este data de tiempo y no está suficientemente protegido de la luz, se altere, originando yodo libre, lo que aumenta tales inconvenientes.

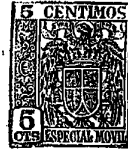
Tales razones, explican los múltiples accidentes descritos, 65 que consisten en:

1º.- Yodismo, con corizas, lagrimeos, hipersecreción bronquial, etc.

2º.- Frecuentes alergias, con síndromes urticariformes, asmáticos, además faciales, etc.

70 3º.- Fenómenos irritativos y fluxionarios de neumonitis, con fie

257893



bre elevada de varios días de duración.

4ª.- Reactivación de las lesiones tuberculosas pulmonares, en ciertas ocasiones y

75

5ª.- También se ha descrito como posible, el efecto secundario, que la retención del yodo puede producir, en los enfermos que a posteriori deban ser irradiados: Irradiaciones secundarias.

80

Parece que ante tales inconvenientes, su empleo debía estar prescrito. Si así no ha sucedido es por presentarse tales accidentes, en un escaso número de casos, y sobre todo, porque pese a su aparatosidad, los casos mortales son excepcionales.

85

Buscando evitar tales inconvenientes, se intentaron emplear los productos yodados hidrosolubles, siendo Lenardezzi y Alper los primeros que emplearon el producto yodado hidrosoluble Uroselectan en las broncografías. Su escasa viscosidad y su hipertonia, determinaban una rápida reabsorción con la consiguiente irritación de la mucosa y una gran dificultad para la toma de los broncogramas. Lo mismo sucedió con el Torotrast, empleado por Taylor y Dobrowitz.

90

Morales y Heiwinkel, en 1948 agregaron la carboxi-metilcelulosa sódica, para aumentar su viscosidad y por lo tanto, atenuar los citados inconvenientes, preparando un producto con el nombre de Umbradil, haciendo algo análogo Fischer con el Yoduron.

95

Otros autores con diversas modificaciones, prepararon el Broncoselectan, Diodone, Perabrodil y últimamente el mismo Fischer el Propiliidone. Sus características son:

1ª.- Un contenido bajo yodo. 25% dando por tanto un débil contraste radiológico.

100

2ª.- Buena viscosidad, elevada a causa de la Carboxi-metilcelulosa.

25 78 93



3ª.- Una tensión superficial baja, vecina de 0, de lo que se deduce que no forma globulos.

4ª.- Estabilidad prolongada, sin liberación de yodo libre por tanto.

105 5ª.- Una buena adherencia a las paredes bronquiales, y

6ª.- Una rápida eliminación, por reabsorción y eliminación renal que permite a la media hora la obtención de pielografías descendente.

En cambio sus inconvenientes son:

110 1ª.- Una menor tolerancia, con tos intensísima difícil por no decir imposible de evitar.

2ª.- Una fiebre que se presentan en el casi 50% de los casos, de una manera imprevista.

115 3ª.- Su falta de estabilidad, ocasionada, por lo visto, por la diferente latitud y que ocasione la aglomeración del producto, en el frasco, hasta el punto que en ocasiones resulta imposible su extracción del mismo.

120 La tos incoercible, es lo que más hemos notado, hasta el punto de que junto con su precio prohibitivo, al menos en España, nos han impedido emplearlos de una manera regular.

125 . Fuerón Di Rienzo y Duarte, los que marcarón la trayectoria y sugirieron el empleo del bario como medio de contraste. Esta idea ha sido actualizada por José Teixeira y Vicira Teixidera del Brasil, que últimamente los han publicado en la Revista del American College. Su método consiste en la asociación del sulfato de bario con la metilcelulosa.

Allí lo leimos y tal cual lo hemos probado. En las proporciones que indicaban, no logramos éxito, observando la repleción del follaje alveolar, con la consiguiente retención, por lo que

257893



130 las modificamos y ahora si que creemos haber logrado un completo éxito.

Hace ya un mes, expusimos en la Academia de Ciencias Médicas, Asociación de Neumología de Barcelona, los resultados de los 60 primeros casos. Ahora ya tenemos casi 150.

135 Entonces presentamos una serie de radiografías, mostrando los broncogramas en proyección posterior anterior y en transversa y la radio de control practicada a las 48 horas, de una serie de casos, en enfermos hospitalizados, lo que nos permitía una mayor facilidad de control. Y como entonces les podemos asegurar que a  
140 los 8 días del broncograma no persistia la más liviana cantidad de contraste, siendo la mayoría los que a las 48 horas lo habian expulsado ya por completo.

Ahora les mostramos las radiografias en las que se observa a las 48 horas, la casi completa eliminación del producto, a pesar  
145 que en dos de los casos, existe una marcada estenosis bronquial, uno de ellos (caso nº 1) por epiteloma primitivo y otro (caso nº 2) por estenosis bronquial, consecutiva a la lesión bronquial es pecífica, que ciertamente no favorecen la eliminación de ningún producto introducido en el arbol bronquial.

150 Los otros dos caso, se tratan (caso nº 3) de un síndrome de supuración bronquial, sin evidentes dilataciones, y otro (caso nº 4) de una neoplasia que afecta el segmento pica posterior del bronquio local superior izquierdo.

155 Actualmente ya no practicamos radiografias de control, pues su negatividad continuada, no permite un positivo ahorro de placas.

Empleamos una mezcla de sulfato de bario precipitado y lavado, para evitar impurezas con metil-celulosa, en una proporción de 2'5%. De esta mezcla, separamos 20 gr. que con auxilio de un peque  
ño mortero emulsionamos en 27-30 cc. de suero fisiológico, según  
160 nos interese, menor o mayor fluidez. La mezcla debe practicarse

257893



inmediatamente antes de su inyección ya que con el tiempo aumen  
ta la viscosidad del producto.

Del empleo de dicho producto y después de la experiencia ci  
tada, podemos sacar las conclusiones siguientes:

165 1ª.- Absolutamente ningún enfermo ha sufrido el más mínimo  
trastorno. Y al referirnos a trastornos, nos referimos a los  
yodismos y a las neumonitis con su variado cortejo, eran tan fre  
cuentes con el uso de preparados de yodo.

170 2ª.- Su pronta eliminación, ya que a los 8 días ha desapare  
cido todo vestigio del contraste, si no lo había ya hecho a las  
48 horas, extremo que nos parece importantísimo, en los casos  
en los que se debe proceder a una exploración de ambos hemitorax,  
ya que en breves horas podemos realizarla completa.

175 3ª.- Su tolerancia es absoluta, hasta el punto que con una  
anestesia deficiente, se logra al instilar el producto una com  
pleta desaparición de la tos. Tolerancia que dura más de 15 mi  
nutos, tos que en ocasiones se puede controlar, para lograr una  
mayor expansión del contraste en el árbol bronquial y

180 4ª.-La estabilidad del producto, tratándose de dos subs  
tancias inertes, es absoluta.

REIVINDICACIONES  
=====

185 1). Procedimiento de obtención de un preparado para un nuevo mé  
todo de contraste broncográfico, caracterizado por emplearse una  
asociación de sulfato de bario precipitado y lavado con metilce  
lulosa en una proporción de 2,5% de la que se separan 20 gramos  
que se emulsionan en 27-30 c.c. de suero fisiológico según la ma  
yor o menor fluidez interesada.

190 2). Procedimiento de obtención según la reivindicación anterior,  
caracterizado porque la preparación debe realizarse inmediatamen  
te antes de su administración inyectable para evitar el aumento

25 78 93



de la viscosidad del producto.

3). PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PREPARADO PARA UN NUEVO  
METODO DE CONTRASTE BRONCOGRAFICO.

Esta Memoria consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

195

Madrid, 6 de Mayo de 1960

*Baun*