

膽囊造影劑四碘酚酞鈉的製備*

胡炳晟

(中國協和醫學院藥材科化驗室)

四碘酚酞鈉用於膽囊造影是一種比較早的藥物，至今一般醫院中仍多應用此藥作臨床診斷。但此藥皆為進口貨，價昂，或因貯存過久或其他原因造影效能不佳或根本不顯影，甚感不便。因此我們開始了試製工作，經過多次的試驗。後來張昭坤同志發表了製備四碘酚酞鈉的文章^[1]，給了我們莫大的幫助和啓示。我們主要根據了張同志的方法進一步製成粉劑，這樣可以便於貯存，同時加入適當滲料，病人也易於服用。成品合於藥典規格，造影效能良好，優於英、日貨。

今將製備方法和試驗結果報告於後。

(一) 製備方法^[1,2,3]

取三口燒瓶一個，一口插入溫度計，一口裝上分液漏斗，中間為攪拌裝置。

溶氫氧化鈉 40 克於 500 毫升水中，加入酚酞 50 克溶解，置於上述三口燒瓶中。另稱取碘 160 克及碘化鉀 160 克，溶於 250 毫升水中，置於上述分液漏斗中。

開動攪拌器，滴加碘溶液，瓶內溫度保持 10—15°C，約一小時滴加畢，再攪拌十分鐘，避光放置過夜。

所得紫藍色液加稀鹽酸適量使發生淺黃色乳狀沉澱，至沉澱完全，溶液無色為止(加入稀鹽酸量約為 125 毫升)，吸濾之。將沉澱傾入一大燒杯中，加水用玻璃棒攪動洗滌，後將上層水輕輕倒入吸濾漏斗中，餘下之沉澱再加水洗滌一次，吸濾。取沉澱加 20% 氫氧化鈉液適量溶之(用量約為 75 毫升)。後再照上法加稀鹽酸處理，前後共三次。沉澱用 5% 亞硫酸氫鈉液洗之，每次 100 毫升，共三次。再照上述洗滌法充分用水洗淨，置烘箱中 100—105°C 乾燥六小時。

乾燥後取出研成細粉，稱重。每 10 克加入 8% 氫氧化鈉液 12.5 毫升溶之，速吸濾，避光真空乾燥。乾燥後研成細粉即得。產品為紫藍色晶性粉末，得量約為

* 1954 年 8 月 24 日收到。

125 克。

以上所用原料皆為市售純品。

膽囊造影成人劑量為 4 克。宜加入適量滲料(如砂糖、乳糖、或葡萄糖,以砂糖為最經濟,和一些香料)裝入無菌棕色瓶中密封室溫貯存。英、日貨滲料中多加入適量檸檬酸,以中和鹼性,避免服後嘔吐。本品 4 克加入 25 克砂糖,服後無嘔吐現象,因此可不必加入檸檬酸。加入檸檬酸保存過久易使部分四碘酚酞析出影響造影效能。如必要加入檸檬酸時,以用澱粉製成乾燥顆粒加入為宜。

(二) 藥典的化學檢查

本品根據中國藥典方法^[4]作鑑定、檢查、含量測定,完全合於藥典規格。

第一批製品:含四碘酚酞量為 85.03%;分離出之四碘酚酞含碘(I)量為 62.58%。

第二批製品:含四碘酚酞量為 85.1%;分離出之四碘酚酞含碘(I)量為 62.7%。

(三) 毒性試驗

動物採用小白鼠,年齡兩個月左右,體重 13—16 克,雄性。

(1) 半數致死量:標準品購不到,不能作對照。僅用本品單獨試驗。

將小白鼠分成六組每組七個,口服給藥量為:0.3 毫克/克, 0.5 毫克/克, 0.7 毫克/克, 0.8 毫克/克, 0.9 毫克/克, 1.1 毫克/克。第一次試驗結果半數致死量為 0.78 毫克/克;第二次結果為 0.73 毫克/克,平均為 0.755 毫克/克。腹腔給藥半數致死量為 0.38 毫克/克。死後小白鼠解剖肉眼觀察有肝臟充血現象。

(2) 本品和英貨的毒性比較:購到的英貨(Burroughs Wellcome & Co. 出品)標籤上註明內加有檸檬酸,但其量不詳。本品根據英國藥典附錄^[5]加入 40% 檸檬酸和英貨作毒性比較,今將所得結果表列如下:

體重每克給藥量 (毫克)	每組小鼠數	口服藥後廿四小時小鼠死亡數量		
		英	貨	本 品
0.7	7			1
0.9	7			
1.1	7	3		
1.3	7	3		
1.5	7	7		
1.7	7	5		
1.9	7	6		1
2.1	7	7		1

註:因檸檬酸加入之量可能不同,故本試驗僅作參考。

由上表觀之毒性較英貨為小。四碘酚酞鈉加入檸檬酸後溶於水有部分不溶性四碘酚酞析出服後不易吸收，故毒性較小。

(3) 體溫觀察：動物為五個小白兔體重為 1.5—1.8 公斤，雄性。口服給藥量為 200 毫克/公斤，服藥前後精神體溫皆正常，體溫無升高現象。

以上動物解剖後作肝臟切片病理檢查，肝臟組織無破壞現象。心臟無變化。

(四) 造 影 情 形

取本品 4 克加入砂糖 25 克，加水 50 毫升溶之，入口服後無暈眩嘔吐腹疼現象，精神體溫皆正常。服後 14 小時洗腸後造影，顯影清晰優於英、日貨。見圖版。

(五) 結 論

由以上證明本品已可供臨床應用，解決了當前的困難。製成成品的價格較進口貨約低十倍以上。如能在藥廠大量製造，再改進製備方法，想成本更可降低。

在整個實驗過程中，承上級領導的支持和我院藥理、放射、病理諸科系的密切配合與幫助，特此誌謝。

參 考 文 獻

- [1] 張昭坤，藥學通報，1954，2，62。
- [2] *The British Pharmaceutical Codex* 1949，442。
- [3] *Remington's Practice of Pharmacy*，9th. Ed. p. 606。
- [4] 中華人民共和國藥典，1953 年版，270 頁。上海商務印書館。
- [5] *The British Pharmaceutical Codex*，1949，p. 1269。

THE PREPARATION OF TETRAIODOPHTHALEIN SODIUM FOR THE ROENTGENOGRAPHIC EXAMINATION OF THE GALL BLADDER

HU PING-CHENG

(China Union Medical College, Peking)

ABSTRACT

A method is given for the preparation of tetraiodophthalein sodium. The product fully conforms with the requirements of the Chinese pharmacopoeia 1953 and has been proved by roentgenographic tests to be suitable for clinical use. The LD 50 for white mice was found to be 0.755 mg/g.