

硫酸钡混悬剂的反絮凝研究

戴娣* 王烈群* 王秀文* 何玉英 王鸿辰

(北京医学院药理学系药剂教研组)

提要 测定了硫酸钡不同工艺制成品的粒度分布。证明北京三厂中间产品(湿膏)本来粒度很细有97%是在 $4\mu\text{m}$ 以下,但烘干后成品粒度变粗, $80\mu\text{m}$ 以上的粒子占62%。这对造影效果会产生重要影响。喷雾干燥产品的粒度分布与原湿膏基本相同。用电泳法测定了硫酸钡混悬剂的动电位,确定硫酸钡是荷负电的。混悬剂的动电位在22mv以下可产生絮凝,适合于反絮凝的动电位是在50~66mv之间。电解质中六偏磷酸钠、焦磷酸钠和柠檬酸钠的反絮凝效力是按上列顺序减低的。例如配制100%硫酸钡混悬液三种电解质最适宜的浓度分别为 $5\times 10^{-3}\text{M}$ 、 $2\times 10^{-2}\text{M}$ 和 $3\times 10^{-2}\text{M}$ 。本文用粘度分析法研究了混悬液的絮凝反絮凝过程,所得结果与动电位和沉降容积的结果基本吻合,惟粘度法方便迅速并能反映出细小的变化,可用数字和曲线作鲜明的对比。但此法要求颗粒要细($10\mu\text{m}$ 以下)否则会发生机械性阻碍无法测定。

硫酸钡混悬剂作胃肠X射线对比剂已应用多年。今国内外已发展用双重造影新技术,对胃肠病变观察致微,尤其对胃癌能作到早期诊断提高治愈率实为钡剂应用的一重大发展。今国内钡剂质量不佳急需研究改进。

钡剂作为一种混悬剂,其特点是要求浓度高、粘度低;浓度高才能有足够的吸收X射线的的能力,粘度低才能有好的流动性以利在胃肠中分散涂匀。我们认为钡剂的主要问题在于原料的颗粒过粗和制剂的配方不当,未能达到稳定的反絮凝状态。尤其是服后容易絮凝而降低流动性和分散性影响造影效果。经观察研究我们认为钡剂必须是反絮凝的状态才能配成高浓度低粘度,才能有好的流动性和涂展性,因此我们重点地研究了钡剂的反絮凝过程。对絮凝的观察我们采用了动电位法、沉降容积法和粘度法以作比较,并找出最适宜的反絮凝剂和浓度。另外比较了反絮凝剂的抗胃酸性能。

实 验 部 分

(一) 硫酸钡各原料的粒度分析

硫酸钡原料粒度的大小与造影效果有密切的关系^[1~3]。如原料粒度不均,粗粒过多就会影响造影的清晰度,据报道一般用于胃肠造影最适宜的粒度应在 $4\mu\text{m}$ 左右,其中可混有 $12\mu\text{m}$ 左右的颗粒^[4]。为了比较现用原料和新工艺制成品的粒度分布情况,进行了以下数种原料的粒度分析。1. 北京第三制药厂商品, 2. 北京第三制药厂硫酸钡湿膏(是硫酸钡沉淀洗合格后未经干燥的中间产品), 3. 北京第三制药厂用喷雾干燥法制备的硫酸钡干粉, 4. 本实验室自制的硫酸钡湿膏。

粒度分析系采用 Andreason 的沉降分析器,利用沉降原理将不同粒度的颗粒分为若干

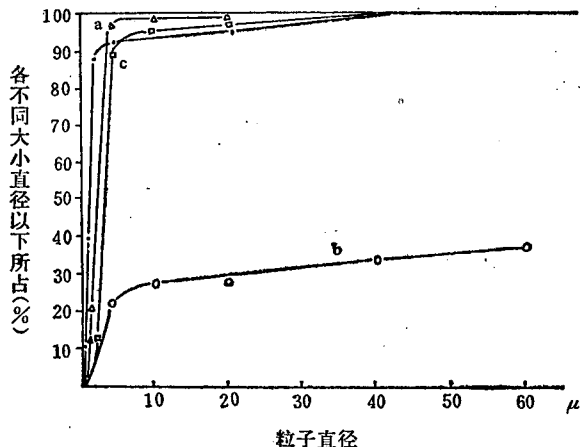


图 1 各种硫酸钡原料的粒度分布

○ 商品硫酸 □ 喷雾干燥品 △ 湿膏 · 自制品

组，用重量法求出大小不同范围的颗粒的重量百分数，方法详见文献^[5]。每种原料作两次粒度分析，取平均值。结果见图 1。

(二) 不同电解质对硫酸钡颗粒动电位的影响

在混悬液中硫酸钡颗粒间排斥或吸引均取决于动电位的高低。动电位高到一定范围颗粒间排斥力占优势而使混悬剂处于分散的反絮凝状态；动电位低到一定程度，颗粒间排斥力降低而吸引力占优势，使颗粒互相聚集而发生絮凝。因此测定和比较各种电解质对动电位的影响，就可找出有效的反絮凝剂和适宜的浓度。

实验方法：采用了电泳法测定动电位^[6]，应用 Burton 电泳池，铂片电极，电极间距离为 55 cm，操作电压为 120 V。对每种电解质须进行不同浓度下的一系列测定。将硫酸钡粉（北京第三制药厂产品）分别用不同浓度的电解质溶液制成含 20% 硫酸钡的混悬剂，充分搅拌均匀。先在电泳池内倾入相同浓度的电解质溶液至约容积的一半，将混悬液装入 Burton 电泳池的漏斗内，轻轻打开活塞，使混悬液缓缓进入池中，俟分介面升至刻度部位，并且上面的电解质溶液已与两电极连通即关闭活塞，记录分介面刻度。将电压调到 120 V，接通电源，用停表测 10 分钟后关掉电源，并记录界面移动的距离按下式计算动电位。

$$\zeta = \frac{4\pi\eta}{D} \frac{u}{H} (300)^2 \text{伏特}$$

式中 η 是介质的粘度（水在 20°C 粘度为 0.01 泊； D 是介质的介电常数（水为 81）； u 是电泳速度（cm/秒）； H 是电位梯度（V/cm）； $(300)^2$ 是静电单位转换为伏特时的转换因子。每种浓度均作两次测定，结果多数相同，个别有差异的取平均值。兹将测得结果表示如图 2。

(三) 电解质的种类和浓度对硫酸钡混悬液沉降容积的影响

絮凝程度不同沉降容积也不同，所以我们可以用沉降容积为指标来观察硫酸钡的絮凝情况，从而找出最适宜的反絮凝剂和适宜的浓度。

试验方法：取硫酸钡（三厂产品）以不同浓度的上述三种电解质溶液为介质配制混悬液 100 ml 在 100 ml 量筒中放置，经 24 小时后观察沉降容积并作记录。对三种不同浓度的硫酸钡混悬液（100%，50%，20%）进行了试验。将结果与动电位合绘于同一图 3、4、5 中对照如下：

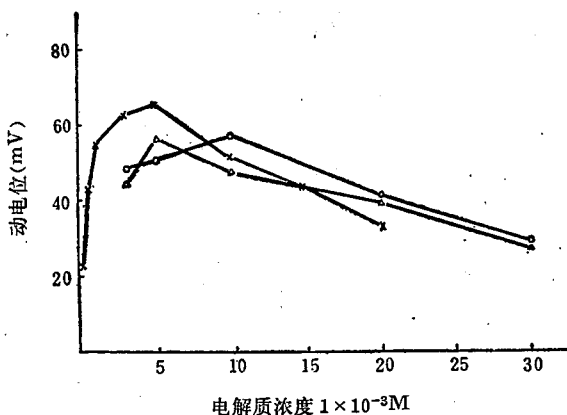


图 2 含各种电介质的硫酸钡混悬液的动电位变化图

△ 柠檬酸钠
○ 焦磷酸钠
× 六偏磷酸钠

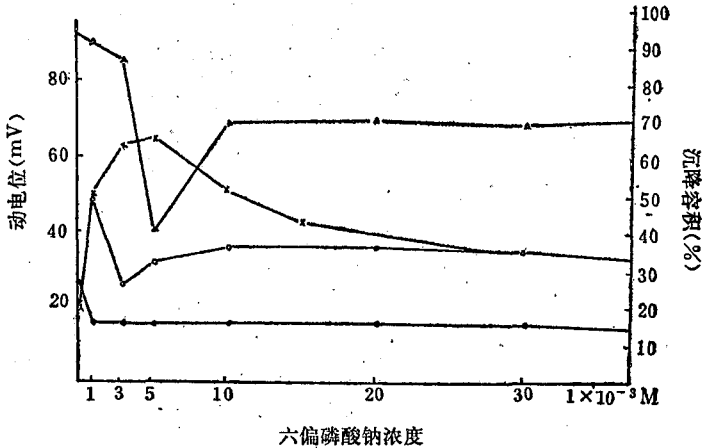


图 3 用六偏磷酸钠配制的硫酸钡混悬液的动电位与沉降容积的比较

- × 动电位曲线
- ▲ 100%硫酸钡沉降容积曲线
- 50%硫酸钡沉降容积曲线
- 70%硫酸钡沉降容积曲线

(四) 用粘度分析法比较各种电解质对硫酸钡混悬剂的反絮凝作用

对硫酸钡造影剂要求高浓度低粘度流动性好。流动性实为粘度的倒数，根据我们配制钡餐的经验认为粘度与电解质的种类和用量有很大的关系，换句话说制剂的流动性好坏主要取决于颗粒的絮凝程度。混悬液的絮凝程度除可由沉降容积反映出来外，还可能由粘度的变化上表现出来。从理论上讲，在一个单纯的硫酸钡水混悬液中，当颗粒间没有絮凝时体系的粘度可变得很小，当颗粒间产生一定程度的絮凝结构时体系的粘度就会增加。当絮凝程度不大时，这种变化从表观上无法觉察，但从粘度变化上却可明显的测出，因此我们利用粘度分析来判断混悬剂的絮凝程度，并与动电位和沉降容积等指标对照比较。

实验方法 用喷雾干燥品为原料配制下列数种混悬剂并用 Höppler 粘度计 (Rheo-Viscometer) 在 25°C 下测定粘度。配制和测定的制剂有两类：(1) 分别配制含三种不同电解质的 100% 硫酸钡的混悬液，改变电解质的浓度并测定其粘度。(2) 含有不同浓度六偏磷酸钠的 130% 和 150% 硫酸钡的混悬液。兹将测定结果作图 6、7 如下：

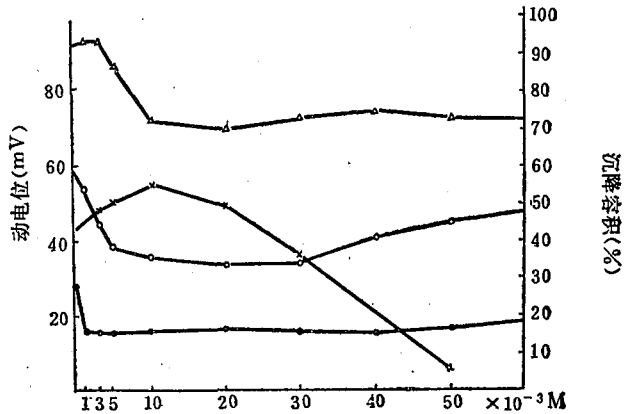


图 4 用焦磷酸钠配制的硫酸钡混悬液动电位和沉降容积的比较。符号同图 3

(五) 含不同电解质的硫酸钡混悬液对人工胃液絮凝作用的抵抗能力

因硫酸钡造影剂服后常受胃液的影响发生絮凝而影响造影效果，因此要求钡餐具有一定的抗酸能力。今以粘度为指标检查了含不同电解质的混悬剂遇到人工胃液后的絮凝变化。

实验方法： 配制三份 100% 的硫酸钡混悬液其中分别含有六偏磷酸钠 0.01 M，焦磷酸钠 0.02 M，柠檬酸钠 0.02 M。测定 pH 和粘度后再分别取 25 ml 加入不同量的人工胃液，测定

粘度和 pH 结果见表一，并取粘度对加入人工胃液量(ml)作图 8。

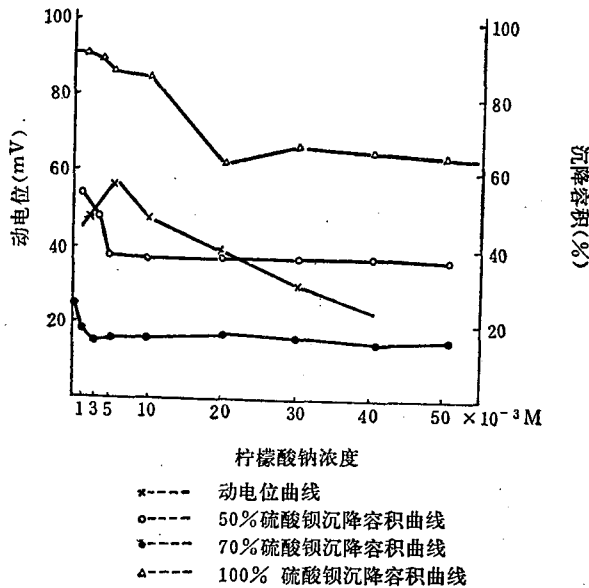


图 5 用柠檬酸钠配制的硫酸钠混悬液的动电位与沉降容积的比较

表 1 各混悬剂抗人工胃液性能

25 ml 制剂中 加入人工胃液量 (ml)	焦 磷 酸 钠		柠 檬 酸 钠		六 偏 磷 酸 钠	
	pH	粘度 (厘泊)	pH	粘度 (厘泊)	pH	粘度 (厘泊)
0	10.10	3.18	10.20	2.30	8.45	2.42
1	9.45	2.64	6.98	2.75
2	8.94	2.53	7.20	2.20	6.30	2.42
3	8.42	2.53	6.51	2.20	5.45	2.30
4	7.41	2.75	3.65	2.20
5	6.59	2.42	5.73	2.42	2.95	2.10
6	5.94	3.30	2.61	1.98
7	5.15	6.59	...	19.10	2.45	1.43
10	3.88	6.97	...	20.30	2.12	1.26
15	3.16	5.46	...	14.70	2.02	1.37
20	2.77	4.83	3.00	8.60	1.88	1.37

讨 论

(一) 粒度分析结果说明硫酸钡的中间产品(湿膏)的颗粒是很细的, $4\mu\text{m}$ 以下的颗粒占 96.78% (图 1 a); 经干燥箱烘干粉碎制成商品后颗粒变粗, $4\mu\text{m}$ 以下的颗粒仅占 21.22%, $80\mu\text{m}$ 以上的占 62.40% (图 1 b)。这说明烘干过程可使之结块, 再度粉碎过筛也未能变细。喷雾干燥制品粒度分布与原湿膏相近(图 1 c)说明喷雾干燥过程中很少发生颗粒的聚结。

(二) 硫酸钡颗粒在混悬液中未加任何电解质以前即是荷负电的, 因曾在镜下电泳试验中观察到其向阳电极移动。当混悬液中逐渐增加电解质浓度时, 动电位也逐渐增高, 达到一最高峰后又复下降。这是由于离子浓度增大, 双电层被压缩所致。这三种电解质的动电位曲

线虽然形状大致相同，但各有不同特点。六偏磷酸钠浓度很低时 ($2 \times 10^{-4} \text{M}$) 即可提高动电位 (至 23 mV)。其最高点也较其他二者为高 (66 mV)。柠檬酸钠要达到与其他二种电解质相等的动电位则需用较高的浓度。焦磷酸钠所造成的电位则居于两者之间。这种差别是由于各种电解质在硫酸钡颗粒表面被吸附的性能不同所引起的。在预试验中曾试验过多种电解质，只有上述三种具有反絮凝的能力。

当电解质浓度增加超过 $30 \times 10^{-3} \text{M}$ 时混悬液即絮凝发生沉降而无法测电位。从曲线可以看出最适宜的反絮凝的动电位范围是 50 mV 以上，低于 22 mV 即产生絮凝。因颗粒荷负电故所指动电位毫伏数均系负值。

(三) 从沉降容积曲线比较可看出各浓度的混悬液未加电解质前沉降容积最大，是处于絮凝状态。随着电解质浓度的增加而沉降容积有明显的减小，至达一最低点，此时混悬液达到完全反絮凝状态，这一点可看作是最适宜的电解质浓度。当电解质浓度超过此点再增加时沉降容积又按不同程度回升，这说明电解质超过一定浓度以后又可引起一定程度的絮凝而使沉降容积增大。这种变化从 100% 硫酸钡混悬剂的沉降容积曲线上表现得比较明显，硫酸钡浓度低时 (如 20%) 因沉降容积很小，在曲线上看不出有差别来。

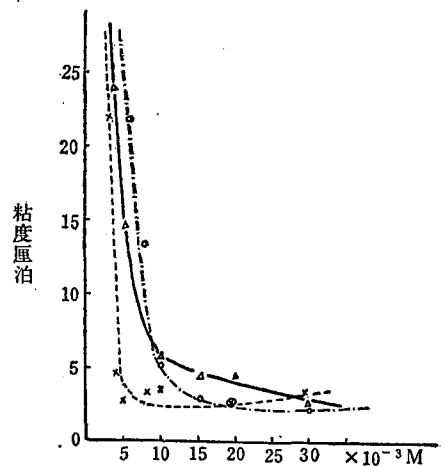
六偏磷酸钠作反絮凝剂时沉降容积的最低点表现特别明显，除 20% 混悬液曲线外均有一谷出现，而焦磷酸钠和柠檬酸钠的曲线则表现为一较平坦的凹陷部分。从图 3 可看出六偏磷酸钠对 100% 浓度的硫酸钡混悬液最适宜反絮凝的浓度要比其他两种为小，前者为 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 后者为 $2 \times 10^{-2} \text{M}$ 。另外注意到随着硫酸钡浓度的增加最适宜电解质的浓度也有向右偏移 (即浓度增高) 的倾向。例如对 20%、50% 和 100% 硫酸钡混悬液，六偏磷酸钠最适浓度分别为 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 $3 \times 10^{-3} \text{M}$ 和 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ ，而柠檬酸钠则分别为 $3 \times 10^{-3} \text{M}$ 、 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ 和 $2 \times 10^{-2} \text{M}$ 。

从动电位与沉降容积曲线比较可看出动电位与沉降容积有平行的关系，即动电位逐渐增高时沉降容积则相应的减小，以后随着动电位的降低而沉降容积又复有增大的趋势，从六偏磷酸钠和焦磷酸钠配制的硫酸钡 100% 混悬液来看，动电位的最高点和沉降容积的最低点基本是重合的。

(四) 从三种电解质的浓度对粘度所作曲线比较

(图 6) 六偏磷酸钠反絮凝效果较好。100% 硫酸钡混悬液中加入 0.1 M 的六偏磷酸钠溶液 1~5 ml 时，混悬液的粘度呈直线下降，由原来的 164.7 厘泊降至 2.2 厘泊。此后粘度又随电解质浓度的增加而略有增高，并出现一最低点，这种情况与动电位曲线和沉降容积曲线变化完全吻合，其最适浓度都在 $5 \times 10^{-3} \text{M}$ (相当于 5 ml) 处。

焦磷酸钠对 100% 硫酸钡混悬液粘度的影响与其对沉降容积的影响情况也是一致的，也是在 $2 \times 10^{-2} \text{M}$ 时出现最低值。焦磷酸钠用量少于 10 ml ($1 \times 10^{-2} \text{M}$) 时对粘度下降影响远不如六偏磷酸钠强，但在 10 ml 以上各点的粘度几乎与六偏磷酸钠者相同。柠檬酸钠则与焦磷酸钠相反浓度低时粘度下降显著，浓度高时对粘度影响反不显著。



电解质浓度
图 6 含不同电解质的 100% 硫酸钡混悬液的粘度曲线
△ 柠檬酸钠
○ 焦磷酸钠
× 六偏磷酸钠

使 100% 硫酸钡混悬液达到反絮凝六偏磷酸钠所需浓度是 $5 \times 10^{-3}M$ ，焦磷酸钠是 $2 \times 10^{-2}M$ ，柠檬酸钠则是 $3 \sim 4 \times 10^{-2}M$ 。六偏磷酸钠需用量小是一优点。

从图 7 看出用六偏磷酸钠配制 130% 和 150% 硫酸钡混悬液最适宜的量都可定为 10ml ($1 \times 10^{-2}M$)。

在临床应用时为了改善挂壁性能须另加一些增稠剂。据报道钡混悬剂最适宜的粘度应在

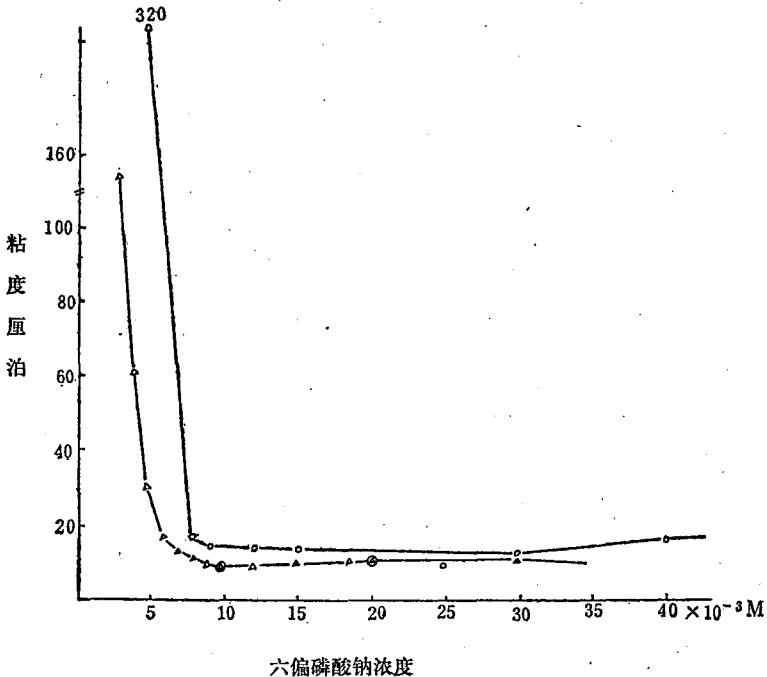


图 7 含六偏磷酸钠的 130% 和 150% 硫酸钡混悬液的粘度曲线

- △ 130% 硫酸钡混悬液
- 150% 硫酸钡混悬液

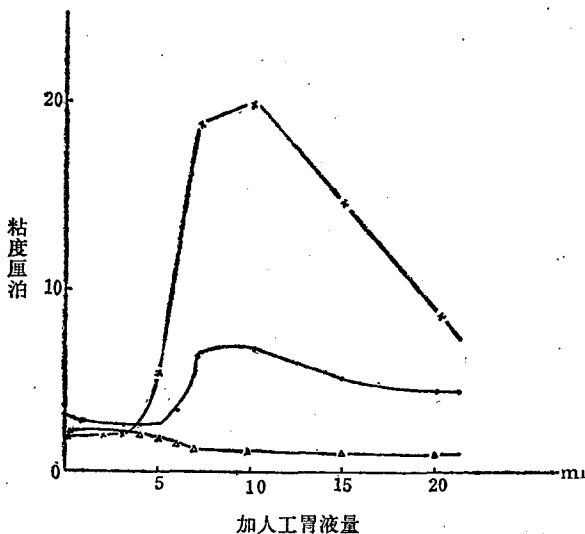


图 8 含不同电解质的硫酸钡混悬液对人工胃液絮凝作用的抵抗能力

- × 含柠檬酸钠的
- 含焦磷酸钠的
- △ 含六偏磷酸钠的

15~20 厘泊。应指出此粘度应是反絮凝状态下的粘度，而不应是絮凝状态下的粘度。至于增稠剂对硫酸钡混悬剂性能的影响和选择将在以后报道。

(五) 用焦磷酸钠和柠檬酸钠配的 100% 硫酸钡混悬液，当加入人工胃液后在开始阶段 pH 逐渐下降，但粘度变化不大，当加到一定数量时粘度开始急剧上升，此时已产生严重絮凝，外观可看出稠度增大，在显微镜下观察见完全絮凝，无布朗运动。从图 8 中看出柠檬酸钠抗胃液絮凝作用的能力最小，只能耐受混悬液本身 1/5 体积的人工胃液，其次是焦磷酸钠，它耐受 1/3 体积的人工胃液。粘度达到高峰又趋下降是由于人工胃液的稀释作用。用六偏磷酸钠配制的 100% 硫酸钡混悬液当加入人工胃液后 pH 逐渐下降，粘度也逐渐变小，在显微镜下观察分散仍均匀，有布朗运动，证明无絮凝发生。随着人工胃液的增加混悬液的粘度逐渐下降是稀释作用的结果。加入人工胃液总量已达自身体积的 4/5 仍无絮凝，说明六偏磷酸钠具有最强的抗人工胃液的能力，因而是三者中最好的反絮凝剂。

致谢 喷雾干燥制品和湿膏原料均由北京第三制药厂提供，谨此致谢。

注 所用电解质均系试剂规格

参 考 文 献

- [1] Davis LA: Factors influencing the roentgen visualization of gastric mucosa, *Radiology* 64: 29, 1955.
- [2] Brown GR: High-density barium sulfate suspensions: an improved diagnostic medium, *Ibidology* 81:839, 1963.
- [3] Shirley ES, et al: Studies in adherence of contrast media to mucosal surfaces, *radiology* 112: 727, 1974.
- [4] Miller RE: Barium sulfate suspensions, *radiology* 84:241, 1965.
- [5] Григоров ОН: Руководство к практическим Работам по Коллоидной Химии, 24~26, издательство «Химия», Москва, 1964.
- [6] *Ibid*, 194~199.

STUDIES ON THE DEFLOCCULATION OF BARIUM SULFATE SUSPENSIONS

Dai Di, Wang Liequn, Wang Xiuwen, He Yuying and Wang Hongchen.

(Department of Pharmacy, Beijing Medical Colleg, Beijing)

ABSTRACT

Deflocculation state was considered to be necessary for better fluidity and spreadability of barium sulfate suspension taken as an X-ray contrast medium in the examination of gastro-intestinal tract. The Zeta-potential of the barium sulfate particles in increasing concentration of different electrolytes was measured by the electrophoretic method in a Burton Cell. The results were compared with the corresponding sedimentation volume. It was found that the Zeta-potential ranging from 50 mV to 66 mV favored the deflocculation of the suspension, while that below 22 mV, flocculation was affected. The viscosities of 100%, 130% and 150% barium sulfate suspensions were measured using Hoppler's Rheo-viscometer. The viscosity dropped quickly at first on the addition of electrolytes, and then increased to some extent with further increase of electrolyte concentration. The minimum viscosity was considered to reflect complete deflocculation of the suspending particles. The electrolyte concentration producing minimum viscosity was shown to be the most effective deflocculating agent tested, while sodium pyrophosphate and sodium citrate are less effective.

The flocculation of the barium suspension by the gastric fluid after ingestion often leads to some troubles to the roentgenologists. We examined the ability of different electrolytes to retard such flocculation by means of the viscosity method.