

X线造影剂碘佛醇注射液的制备及动物造影实验

刘娅灵¹, 罗世能¹, 邹霏¹, 谢敏浩¹, 何拥军¹, 王德杭², 潘溪江² (1.江苏省原子医学研究所, 江苏 无锡 214063; 2.南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 制备非离子型 X线造影剂碘佛醇注射液, 进行兔造影试验并与同品种进口品安射力进行造影增强效果比较。方法 用自制碘佛醇为原料, 三羟甲基氨基甲烷和依地酸钙钠为辅料, 经高温灭菌制成碘佛醇注射液并进行质检。新西兰兔 5 只使用 20%乌拉坦 (4 mL/kg 体重) 静脉麻醉后, 2 d 内分两次于耳缘静脉注射碘佛醇及安射力 (1.5 mL/kg, 注射速率均为 1.5 mL/s)。每次注射后进行腹部 CT 增强扫描, 观察及比较肝脏及腹主动脉的增强效应。结果 自制碘佛醇注射液的造影效果与安射力相似, 统计学处理无显著性差异。结论 自制碘佛醇注射液可替代安射力用于 CT 造影。

关键词:非离子型 X线造影剂; 碘佛醇注射液; 动物实验

中图分类号: R981⁺.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693 (2005) 02-0100-03

Preparation and CT contrast enhancement in animals of X-ray contrast agent Ioversol injection

LIU Ya-ling¹, LUO Shi-neng¹, ZOU Pei¹, XIE Min-hao¹, HE Yong-jun¹, WANG De-hang², PAN Xi-jiang² (1. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China; 2. First affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the non-ionic X-ray contrast agent Ioversol injection and study its contrast effects in rabbits, then compare its contrast enhancement with that of Optiray, a imported identical variety. **METHOD** Ioversol injection was prepared with our self-made Ioversol, tromethamine and edetate calcium disodium and the quality of the injection was detected according to USP 25. 5 New Zealand rabbits were intravenously anesthetized with 20% urethan (4 mL/kg) and then each injected with Ioversol injection and Optiray through ear limbic vein intermittently in 2 days (1.5 mL/kg, 1.5 mL/s). After each injection, contrast enhancement of livers and ventral aorta were observed and the effects of Ioversol injection and Optiray within a same animal were compared. **RESULTS** Contrast effects of our self-made Ioversol injection were identical with those of Optiray. There was no significant difference between them statistically. **CONCLUSION** Optiray could be replaced with our self-made Ioversol injection in CT.

KEY WORDS: non-ionic contrast agent; Ioversol injection; animal studies

非离子型 X线造影剂因其水溶性大、黏度低、渗透压小、不良反应小等优点而逐渐取代离子型造影剂被广泛应用于临床^[1]。碘佛醇 (化学名为 N,N-双(2,3-二羟丙基)-5-[N-(2-羟乙基)羟乙酰胺基]-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺, 英文名称为 Ioversol)^[2,3]是由美国万灵科医药公司开发研制的非离子型 X线造影剂, 由于其分子内六个羟基均匀的分布于苯环的周围, 有效的屏蔽了脂溶性的碘苯基团, 使得由它制成的碘佛醇注射液成为一种应用较广泛的非离子型 X线造影剂^[4]。但由于其制备工艺复杂, 技术要求高, 一直依赖于进口, 其进口同品种制剂为安射力。近来我们以自制的 5-氨基-N,N-双(2,3-二羟丙基)-2,4,6-三碘-1,3-苯二甲酰胺^[5]为起始原料经氯酰化、水解和氮烷基化反应制得碘佛醇并经元素分析、红外光谱、核磁共振和质谱确证结构^[6]。本实验采用自制碘佛醇为原料制备碘佛醇注射液的方法, 对所得注射液进行了质量检查, 符合美国药典标准并用碘佛醇注射液进行动物造影实验, 造影效果与安射力无统计学差异。

1 实验材料

1.1 药品与仪器

碘佛醇 (自制, 批号: 1211); 安射力 (Optiray 规格为 320 mgI/mL, 批号: L8121915, 美国万灵科公司); 德国 KNAUER 公司高效液相色谱仪 (K-501 型泵, K2501 型紫外检测器, Eurochrom 2000 数据工作站); PHS-3C 精密酸度计; Somatom AR-SP 型全身螺旋 CT 机 (德国西门子公司)。

1.2 动物

新西兰兔 (3.5 ~ 4.5 kg, 由江苏省农科院畜牧兽医研究所实验动物室提供)

2 方法与结果

2.1 碘佛醇注射液的制备

准确称取碘佛醇 1356g, 氨基丁三醇 7.2g 和依地酸钙钠 0.4g, 加注射用水 1200 mL 溶解, 用 1 mol/L 盐酸调节溶液 pH 到 6.8 左右, 加注射用水到 2000 mL, 加 8g 活性炭于 80℃ 加热 30 min, 过滤, 用混合纤维素酯微孔滤膜过滤, 以 75 mL 分

基金项目: 本实验得到江苏省科技厅 (BJ2000048) 和江苏省卫生厅 (H9810) 科研项目资助

作者简介: 刘娅灵 (1972.7-), 女, 汉族, 籍贯: 江苏南通, 大学本科, 助理研究员, 主要从事药品开发研究。电话: 0510-5508875

装于瓶中,封口,于 120℃ 高温灭菌 20 min,即得规格为 320mgI/mL 的碘佛醇注射液。

2.2 碘佛醇注射液的质量检查

参照美国药典^[7]和中国药典^[8]对自制碘佛醇注射液进行质检。

2.2.1 pH 值 参见文献^[8]附录 VI H pH 值测定法,取碘佛醇注射液 5 mL 进行测定,测得 pH 值为 6.75。

2.2.2 有关物质检查 参见文献^[7]碘佛醇注射液有关物质检查法,移取 1.5 mL 碘佛醇注射液至 100 mL 量瓶中,加水至刻度,进样 20 μL 至 IntertsilC8 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 柱,以乙腈-水溶液 (4:96) 为流动相洗脱,温度为 35℃,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 254 nm。结果总杂质含量为 1.12% (以面积归一化法计算)。

2.2.3 含量测定

精确量取 5 mL 碘佛醇注射液加入 50 mL 量瓶中,加水至刻度,再精确量取 5 mL 至 100 mL 烧瓶中,加入 5 mol/L 氢氧化钠溶液 12 mL,水 20 mL 和锌粉 1 g,装上回流冷凝管,回流 30 min。将烧瓶冷至室温,用水 20 mL 清洗冷凝管后,过滤。彻底清洗烧瓶和滤器 (20 mL 水 × 3 次),合并入滤液。加 1 mol/L 硫酸 40 mL,用 0.05 mol/L 硝酸银滴定液立刻进行电位滴定。双盐桥电极作为参比电极,银电极作为指示电极。结果碘佛醇注射液含量为 98.6%。

2.3 动物造影实验

2.3.1 动物准备 新西兰兔 5 只,使用 20% 乌拉坦 (4 mL/kg 体重) 静脉麻醉后,2 d 内分两次进行腹部 CT 增强扫描,分别于耳缘静脉注射碘佛醇注射液及安射力,进行配对组自身对比实验,观察及比较肝脏及腹主动脉的增强效应。注射剂量为 1.5 mL/kg,注射速率均为 1.5 mL/s。

2.3.2 CT 扫描方法 首先对每只兔进行腹部平扫,测定肝脏、(腹) 主动脉的平均 CT 值,再选定合适的平面,注射造影剂 (分别为碘佛醇注射液和安射力) 后,延迟 10 s 于上述层面进行单层动态 CT 扫描,扫描间隔为 10 s,共扫 150 s,测定肝脏和腹主动脉的 CT 值改变情况,以下式计算造影剂的绝对增强值:

绝对增强值 (HU) = 增强后的 CT 值 - 平扫时的 CT 值。

2.3.3 造影增强效果 通过以上实验分别得到碘佛醇注射液和安射力的肝脏和腹主动脉的 CT 增强值,采用 SPSS 软件对两组样本均数进行统计学处理 (配对设计的 *t* 检验),统计学处理结果见表 1, 2, 由表 1, 2 可看出使用两种造影剂进行肝脏 CT 增强扫描时,两组间肝脏增强效应和腹主动脉增强效应 (以绝对增强值表示) 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 1 新西兰兔注射碘佛醇注射液与安射力后肝脏造影绝对增强值 (HU) ($n = 5$)

Tab 1 HU of ioversol injection and optiray in New Zealand rabbit livers

注射后时间 (s)	碘佛醇 ($\bar{x} \pm s$)	安射力 ($\bar{x} \pm s$)	T	P
10	20.00 17.49	23.40 9.68	0.34	0.75
20	63.40 19.36	53.40 7.23	1.18	0.30

注射后时间 (s)	碘佛醇 ($\bar{x} \pm s$)	安射力 ($\bar{x} \pm s$)	T	P
30	60.20 17.21	55.00 8.00	0.50	0.64
40	47.50 11.85	52.60 9.76	0.32	0.77
50	46.60 13.07	44.60 8.82	0.27	0.80
60	38.00 11.11	41.60 8.50	0.50	0.65
70	43.20 14.69	41.20 5.17	0.31	0.77
80	39.60 14.44	41.20 7.66	0.30	0.78
90	34.80 12.30	39.80 10.06	0.73	0.51
100	35.60 12.26	36.40 8.76	0.25	0.82
110	34.20 12.56	33.00 4.53	0.23	0.83
120	33.20 13.46	31.25 7.23	0.64	0.57
130	34.80 13.16	31.75 12.68	1.25	0.30
140	27.40 6.11	30.80 10.64	0.72	0.51
150	26.00 11.25	31.80 10.57	1.56	0.19

表 2 新西兰兔注射碘佛醇注射液与安射力腹主动脉造影绝对增强值 (HU) ($n = 5$)

Tab 2 HU of ioversol injection and optiray in New Zealand rabbit ventral aorta

注射后时间 (s)	碘佛醇 ($\bar{x} \pm s$)	安射力 ($\bar{x} \pm s$)	T	P
10	302.00 57.33	234.60 61.27	1.39	0.238
20	154.40 58.52	192.00 38.86	1.00	0.373
30	122.60 42.02	185.00 37.66	4.75	0.009
40	135.33 43.47	182.00 54.37	1.00	0.420
50	151.00 18.92	109.40 46.92	1.90	0.15
60	125.25 44.45	131.20 26.47	0.47	0.668
70	84.80 48.07	125.20 39.08	1.11	0.327
80	98.40 38.40	97.00 28.69	0.10	0.923
90	86.00 55.44	78.00 28.50	0.48	0.654
100	124.20 46.45	102.00 40.63	1.19	0.298
110	74.33 17.01	72.25 34.89	0.45	0.699
120	80.33 44.09	56.75 28.97	1.61	0.252
130	94.80 54.82	84.33 17.62	0.84	0.487
140	80.67 53.54	62.40 22.60	0.93	0.452
150	65.20 13.72	90.66 55.79	1.53	0.273

由此将肝脏和腹主动脉平均 CT 增强值对时间作图碘佛醇注射液与安射力对兔肝脏和腹主动脉的增强——时间衰减曲线其强度和形态都基本一致。

3 小结

由以上实验结果可看出,自制碘佛醇注射液的质量符合美国药典标准,造影效果与进口同品种制剂安射力相同,对实质性脏器 (肝脏) 及血管 (腹主动脉等) 均有显著的增强效应,可作为价廉物美的新一代国产造影剂进入临床试用和验证。该注射液正在申报国家新药。

参考文献

- [1] 吴恩惠. 介绍经肾排泄水溶性碘造影剂 [J]. 中华放射学杂志, 1992, 26(2): 131.
- [2] Liu YL, Chesterfield M. Triiodoisophthalamide X-Ray contrast Agent [P]. US 4396598. 1982-01-11.
- [3] Dunn TJ, White DH, Kneller MT. Process for producing ioversol [P]. WO 96/40286. 1996-06-06.
- [4] 孙立军, 李敬邦, 毛松寿, 等. 安射力在选择性冠状动脉及心室造影中的初步应用 [J]. 实用放射学杂志, 1997, 13(10): 609.
- [5] 罗世能, 谢敏浩, 刘娅灵, 等. 一种碘海醇的制备方法 [P]. 中

国专利 ZL: 95112779.9. 2002-01-23.

[6] 罗世能, 邹霏, 刘娅灵, 等. 非离子型 X线造影剂碘佛醇的合成 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(4): 338.

[7] 美国药典 25版 [S]. 2002: 939.

[8] 中国药典 2000年版. 二部 [S]. 2000: 附录 46.

收稿日期: 2003-09-02