

# LA TOXICITAT DE DIFERENTS MOSTRES COMERCIALS DE TETRAIODEFENOLFTA- LEÏNAT SÒDIC

per

J. BARBA I GOSÉ

El tetraiodefenolftaleïnat sòdic s'usa en la pràctica mèdica com auxiliar en l'exploració radiogràfica de les vies biliars. Administrat per injecció intravenosa o per via oral, a concentració suficient, fa opacs, als raigs X, la bufeta biliar i els conductes excretors, i s'utilitza cada dia amb més freqüència.

En cert nombre de casos s'observen símptomes de toxicitat després de la ingestió o la injecció. Wilkie i Illingworth (1), en injectar dosis de 3 a 4 gr., en solució del 6 al 8 per 100, observaren nàusees i vòmits trenta-tres vegades entre cent cinquanta-vuit pacients. Administrada per la boca, els casos de toxicitat semblen ésser menys freqüents, encara que també s'observen.

És possible que en tractar-se d'una substància de composició tan complexa, la toxicitat variï d'unes mostres a les altres. La tècnica de la preparació de la tetraiodefenolftaleïna ha estat descrita per Orndoff i Mahood (2). S'obté pura, cristal·litzada, a 270-272°. Com que tots els industrials productors curen especialment aquesta característica de l'obtenció, és difícil que en depenguin les

variacions de toxicitat; és ja més versemblable, en canvi, que depenguin de l'existència de compostos de baix contingut iodat, que no actuen de la mateixa manera que la tetraiodofenolftaleïna, en combinar-se amb la sosa. Aquí és, segurament, on s'ha de buscar l'origen de les diferències de toxicitat entre els diferents preparats comercials. En aquesta nota s'exposen els resultats obtinguts, quant a toxicitat, amb mostres que ens han proporcionat distints laboratoris.

### TÈCNICA

S'ha determinat per a cada mostra, la dosi necessària per a produir la mort del 50 per 100 de les rates observades en cada lot, i s'ha traçat una corba utilitzant com abscisses la quantitat de droga i com ordenades el tant per 100 de mortalitat (Trevan) (3). D'aquesta manera s'han obtingut valors que tenen molt poca dependència amb la sensibilitat de cada animal, cosa no assolida en les observacions de toxicitat fetes fins ara.

Les injeccions es feien sempre a rates en dejú des de la nit anterior, i l'observació durava uns tres dies.

La droga utilitzada es dissolia en aigua destil·lada, moments abans de practicar la injecció, i el volum total injectat era d'uns 0'2 cc. en animals que pesaven uns 20 gr., mantenint-se sempre la proporcionalitat entre el volum injectat i el pes de l'animal. Per a comprendre millor el mètode utilitzat per a la valoració de l'efecte letal mitjà, copiem el protocol referent a la primera de les mostres.

## TAULA I

## Mostra A

## Primera injecció

| Dosi en mgr.<br>per 20 gr. | Nombre de rates<br>injectades | Rates mortes<br>en les 72 hores |
|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 9                          | 10                            | 10                              |
| 8                          | 10                            | 8                               |
| 7                          | 10                            | 4                               |
| 6                          | 9                             | 2                               |

## Segona experiència, uns dies després

|   |    |    |
|---|----|----|
| 8 | 10 | 10 |
| 7 | 10 | 6  |
| 6 | 10 | 3  |

## Tercera experiència, uns dies més tard

|   |    |    |
|---|----|----|
| 8 | 10 | 10 |
| 7 | 10 | 9  |
| 6 | 10 | 5  |
| 5 | 30 | 1  |

Sumant les tres sèries, veiem que cada dosi s'injectà a unes trenta rates. Els resultats estan expressats en conjunt en la taula següent:

| Dosi en mgr.<br>per 20 gr. rata | Dosi en mgr.<br>per 1 gr. | Mortalitat | Tant per 100<br>mortalitat |
|---------------------------------|---------------------------|------------|----------------------------|
| 9                               | 0'45                      | 10/10      | 100                        |
| 8                               | 0'40                      | 28/30      | 93'3                       |
| 7                               | 0'35                      | 19/30      | 63'3                       |
| 6                               | 0'30                      | 10/29      | 34'4                       |
| 5                               | 0'25                      | 1/30       | 3'3                        |

Agafant com ordenades el coeficient en tant per 100 de mortalitat de la darrera columna de la taula anterior, i com abscisses els mil·ligrams de tetraiodofenoltaleinat sòdic per gram de rata, resultarà la corba corresponent a la fig. 1, i la dosi mortal mitjana serà de 0'325 mgr. per gram.

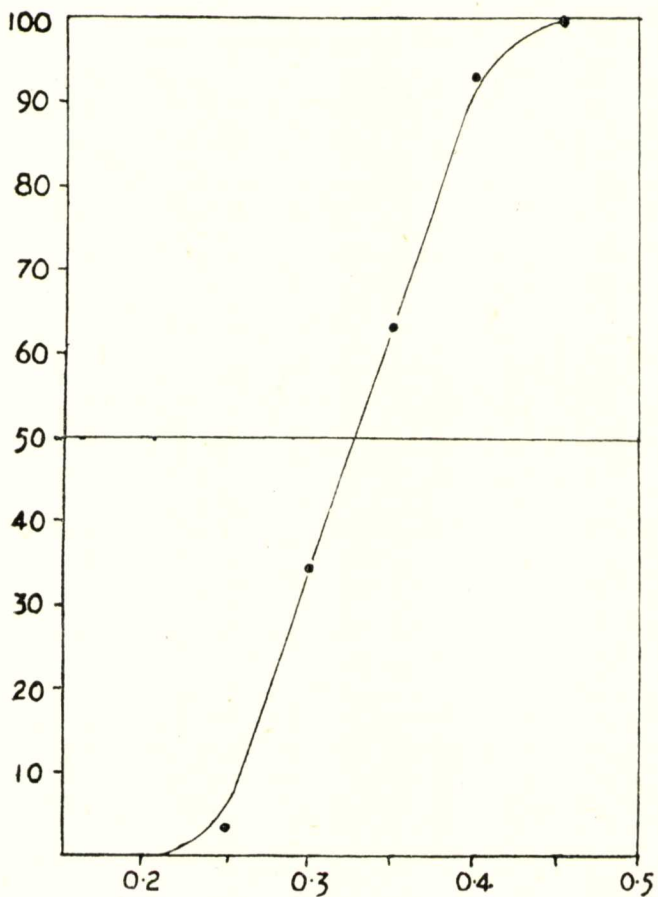


Fig. 1

Un bon exemple del perill d'utilitzar pocs animals per a determinacions d'aquesta naturalesa són els resultats obtinguts amb la mostra *E*, que exposem en la taula següent:

## TAULA II

## Mostra E

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. rata</u> | <u>Mortalitat<br/>primera prova</u> | <u>Mortalitat<br/>segona prova</u> | <u>Mortalitat<br/>tercera prova</u> |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 8                                       | 6/10                                | 9/10                               | 10/10                               |
| 7                                       | 2/10                                | 5/10                               | 9/10                                |
| 6                                       | 1/10                                | 5/10                               | 3/10                                |

En la primera prova, en la taula II, la dosi de 7 mgr. per 20 gr. d'animal mata solament dues entre deu rates; a la segona, la mortalitat ha estat de cinc entre deu, i a la tercera, de nou entre deu. Un grup de deu rates és evidentment massa reduït per a representar una experiència de tipus estadístic amb tots els graus de sensibilitat necessaris. Trevan (*loc. cit*) ha demostrat que per a moltes recerques és ja representatiu, donant valors de suficient exactitud, encara que, tanmateix, la seva valor augmenta en augmentar el nombre d'animals.

Els resultats de les diverses mostres s'exposen en les taules III, IV, V, VI, VII i VIII. La mostra B fou comprovada amb un nombre d'animals més gran que les altres, emprant-se unes dues-centes rates.

## TAULA III

## Mostra B

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. animal</u> | <u>Dosi en mgr.<br/>per gr. animal</u> | <u>Mortalitat</u> | <u>Tant per 100<br/>mortalitat</u> |
|---|--|-------------------|------------------------------------|
| 9   | 0'45                                   | 17/18             | 94                                 |
| 8   | 0'40                                   | 39/48             | 81                                 |
| 7   | 0'35                                   | 47/60             | 78                                 |
| 6   | 0'30                                   | 13/60             | 22                                 |
| 5   | 0'25                                   | 2/30              | 7                                  |

## TAULA IV

*Mostra C*

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. animal</u> | <u>Dosi en mgr.<br/>per gr. animal</u> | <u>Mortalitat</u> | <u>Tant per 100<br/>mortalitat</u> |
|---|--|-------------------|------------------------------------|
| 9   | 0'45                                   | 18/19             | 95                                 |
| 8   | 0'4                                    | 29/31             | 93'5                               |
| 7   | 0'35                                   | 9/30              | 30                                 |
| 6   | 0'3                                    | 0/14              | —                                  |

## TAULA V

*Mostra D*

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. animal</u> | <u>Dosi en mgr.<br/>per gr. animal</u> | <u>Mortalitat</u> | <u>Tant per 100<br/>mortalitat</u> |
|---|--|-------------------|------------------------------------|
| 8   | 0'4                                    | 10/10             | 100                                |
| 7   | 0'35                                   | 27/30             | 90                                 |
| 6   | 0'3                                    | 27/30             | 90                                 |
| 5   | 0'25                                   | 1/30              | 3                                  |
| 4   | 0'2                                    | 0/10              | —                                  |

## TAULA VI

*Mostra E*

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. animal</u> | <u>Dosi en mgr.<br/>per gr. animal</u> | <u>Mortalitat</u> | <u>Tant per 100<br/>mortalitat</u> |
|---|--|-------------------|------------------------------------|
| 8   | 0'4                                    | 25/30             | 83                                 |
| 7   | 0'35                                   | 16/30             | 53                                 |
| 6   | 0'3                                    | 9/30              | 30                                 |

## TAULA VII

*Mostra F*

| <u>Dosi en mgr.<br/>per 20 gr. animal</u> | <u>Dosi en mgr.<br/>per gr. animal</u> | <u>Mortalitat</u> | <u>Tant per 100<br/>mortalitat</u> |
|---|--|-------------------|------------------------------------|
| 7   | 0'35                                   | 27/30             | 90                                 |
| 6   | 0'3                                    | 24/30             | 80                                 |
| 5   | 0'25                                   | 9/30              | 30                                 |
| 4   | 0'2                                    | 2/30              | 6'6                                |

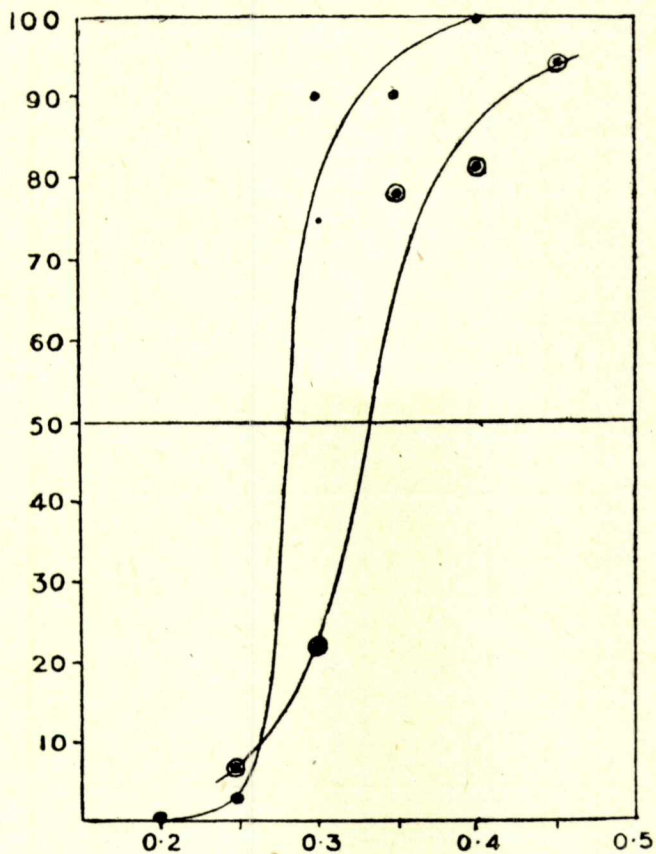


Fig. 2

TAULA VIII

Mostra G

| Dosi en mgr.<br>per 20 gr. animal | Dosi en mgr.<br>per gr. animal | Mortalitat | Tant per 100<br>mortalitat |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------|----------------------------|
| 8                                 | 0'4                            | 30/30      | 100                        |
| 7                                 | 0'35                           | 25/30      | 83                         |
| 6                                 | 0'3                            | 18/30      | 60                         |
| 5                                 | 0'25                           | 8/30       | 72                         |

Les corbes corresponents a les mostres són les de les figs. 2 i 3.

La fig. 2 ens dona les corbes corresponents a les mostres més i menys tòxiques de la sèrie. Les corbes

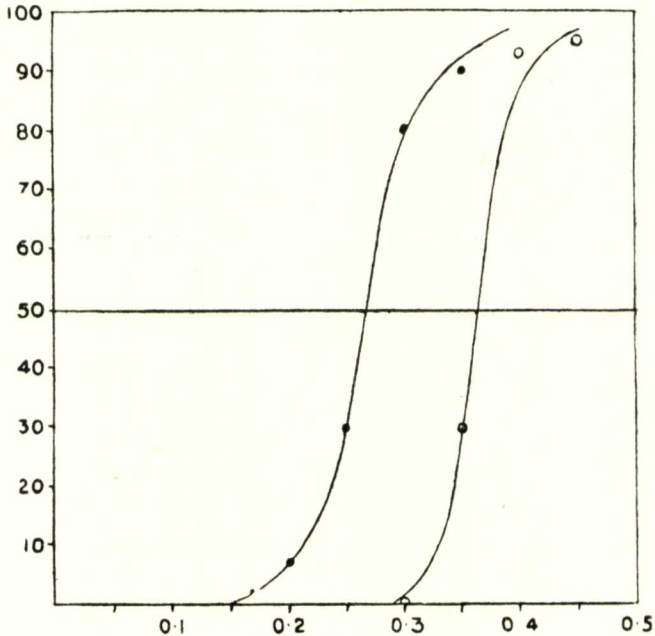


Fig. 3

són gairebé paral·leles, però en un grau molt superior l'una de l'altra. Les dosis letals mitjanes són 0'27 i 0'37 mgr. per gram d'animal. La mostra menys tòxica ho és amb una diferència d'un 73 per 100 de toxicitat respecte a la més perillosa.

La fig. 3 correspon a la mostra B, la més amplemment investigada, i a la mostra D, que dona la corba més vertical de totes. És impossible aclarir les causes



d'aquesta diferència de desenrotllament sense ampliar la sèrie experimental.

Les dosis mitjanes letals per a cada una de les mostres són les següents:

|               | Mil·ligrams<br>per gram-rata |
|---------------|------------------------------|
| Mostra A..... | 0'325                        |
| Mostra B..... | 0'330                        |
| Mostra C..... | 0'370                        |
| Mostra D..... | 0'275                        |
| Mostra E..... | 0'345                        |
| Mostra F..... | 0'270                        |
| Mostra G..... | 0'285                        |

Les diferències entre aquestes xifres són petites si es comparen amb les diferències de toxicitat que s'observen, per exemple, entre diverses mostres d'arsenobenzols. La conclusió pot ésser la següent : utilitzant tetraiodofenoltaleïnat sòdic procedent de laboratoris ben reputats, la diferència de toxicitat entre diferents mostres és molt petita.

#### SUMARI

1. La toxicitat de set mostres de tetraiodofenoltaleïnat sòdic procedents de diferents laboratoris comercials, s'ha determinat per injecció intravenosa en rates.

2. El pes de la droga, calculat per gram de rata, capaç de causar una mortalitat d'un 50 per 100 en setanta-dues hores, ha estat pres com a índex de toxicitat.

3. La dosi letal mitjana varia entre 0'37 mil·ligrams per gram-rata, per a la dosi menys tòxica, i 0'27 per a la més tòxica.

4. Les variacions de toxicitat, relativament petites, indiquen que, procedint la droga d'un fabricant ben reputat, aquestes diferències poden ésser negligibles en la pràctica.

*Pharmacological Laboratory of the Pharmaceutical  
Society of Great Britain.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Wilkie i Illingworth*, Brit. Med. Journ., I, 613; 1927.
2. *Orndoff i Mahood*, Journ. Amer. Chem. Soc., XL, 941; 1928.
3. *Trevan*, Proc. Royal Soc. Serie B, CI, 483; 1927.