

<원저>

Iopamidol과 Ioversol 제제 조영제의 사용 후 보관 기간에 따른 $^1\text{H-NMR}$ 분석

한범희

방사선과학기술연구소 연구개발팀

$^1\text{H-NMR}$ Analysis according to the Storage Period after the Use of Iopamidol and Ioversol Formulations Contrast Agents

Beom-Hee Han

R&D Team of Radiation Science Technology Laboratory

Abstract Since the side effects of contrast agents occur in many ways, hospitals must clearly identify the contrast agents and know how to manage them. Storage of contrast media It is common practice to store contrast media in a warm room to reduce viscosity and improve patient comfort. However, it is important to recognize that long-term storage at high temperatures can shorten the shelf life of a product. Therefore, in this study, the presence or absence of chemical changes according to the storage period after using the contrast medium was analyzed. As the analysis equipment, a 500 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer of Bruker Avance (Germany) possessed by Korea Basic Science Institute (KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE; KBSI) was used. For the X-ray iodide contrast medium, Pamiray contrast medium of Iopamidol and Optiray contrast medium of Ioversol, samples remaining after 7 days, 20 days, 30 days, and 1 year were collected. By acquiring the spectrum from the $^1\text{H-NMR}$ spectrometer of the contrast medium stimulated by It was compared and analyzed with the standard sample. In conclusion, depending on the storage period of the contrast medium, no peaks of physical and chemical changes were observed in both the Pamiray contrast medium of Iopamidol and the Optiray contrast medium of Ioversol after 7 days, 20 days, 30 days, and 1 year after use.

Key Words : Contrast Agents, Iopamidol, Ioversol, NMR, Storage Period

중심 단어 : 요오드화 조영제, Iopamidol, Ioversol, 핵자기공명분광법, 보관기간

1. 서론

X선 영상에서 발생하는 대조도는 X선 조사에 의한 각 조직의 흡수차에 따라 달라지는데 이러한 흡수도는 분자 내에 존재하는 원자의 원자번호, 분자의 농도, 조사된 단면의 두께에 의해 결정된다. 하지만 조직의 X선 흡수차가 적은 경우 대조도 차이는 상대적으로 감소되는데 조영제는 각 조직의 X선 흡수차를 인위적으로 달리하여 영상의 대조도를 향상

시키는 목적으로 사용한다. 원자번호가 53인 요오드(iodine; I)가 조영제로 많이 사용되는 이유는 X선 흡수에 최적의 능력을 가지며, 비정상조직과 정상조직 간에 뛰어난 조영증강 효과 때문이다. 일반적으로 조영제는 각 영상이 제공하는 정상 해부학적인 정보 외에 장기의 기능, 비정상적인 부위의 발견 및 이를 특성화하고 선택적으로 검사하고자 하는 목적 부위의 대조도를 향상시키거나 농도차를 강조하여 혈관 및 조직의 밀도차이를 크게 함으로써, 각 장기의 조영제

Corresponding author: Beom-Hee Han, R&D Team of Radiation Science Technology Laboratory, 1247, Oeam-ro, Asan-si, Chungcheongnam-do, 31561, Republic of Korea / Tel: +82-41-911-9399 / E-mail: raphael121215@hanmail.net

Received 17 June 2021; Revised 23 June 2021; Accepted 28 June 2021

Copyright ©2021 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

증강에 따라 장기나 혈관의 형태, 위치, 기능적 변화를 보여 질병을 진단하기 위한 목적으로 광범위하게 사용한다[1].

이처럼 조영제의 사용빈도가 증가함에 따라 여러 가지 부작용도 함께 보고되고 있다[2,3]. X선 조영제 관련 의약품 안전성 정보 보고(이상사례 의심약물 보고)에 따르면 2014년 14,572 건에서 2016년에는 18,240 건으로 매년 증가해 해열·진통·소염제, 항악성종양제, 항생제에 이어 4 번째로 많은 보고건수를 기록하고 있다. 조영제 부작용의 기전은 조영제의 화학적 독성과 특이 체질 반응에 의한 것으로 구분할 수 있다[4]. 첫 번째로 화학적 독성과 관련한 부작용은 조영제 주입량과 농도, 주입 부위, 주입 속도, 삼투질 농도, 점도 및 분자 독성 등이 있다[5-11]. 두 번째로 특이 체질 반응과 관련된 부작용은 Anaphylactoid 반응으로 예측할 수 없고, 진행이나 사망을 막기 위해 신속하고 정확한 관리가 필요하다. Anaphylactic의 잘 알려진 원인 중 항생제(특히 페니실린)와 조영제가 가장 일반적이며, 이중 조영제에 의한 부작용은 비이온성 조영제가 보편화되어 건강검진 및 각종 검사의 증가로 투여 빈도가 높아진 것이 원인이다. 하지만 관리의 소홀함으로 각종 감염이나 조영제의 변질로 인한 부작용도 간과해서는 안 된다. 그래서 Royal College of Radiologists는 부작용 관리의 중요성을 인식하고, 영향에 대한 지침을 발표한 바 있다[12].

이와 같이 조영제의 부작용은 다방면으로 발생되므로 병원에서는 조영제의 제제를 명확히 파악하고 관리방안을 숙지해야 한다. 조영제의 보관은 점도를 감소시키고 환자 편의를 개선하기 위해 온장고에 조영제를 저장하는 것이 일반적인 관행이다. 그러나 고온에서 장기간 보관하는 동안 제품의 저장 수명을 단축할 수 있다는 것을 인식하는 것이 중요하다. 또한, X선 조영제의 활성 성분은 X선과 같은 빛과 고 에너지 조사에 노출 될 때 물질 별 분해 경로에 따라 분해된다. 가벼운 분해를 피하기 위해 일부 제품은 컬러 용기로 제공되지만 이 방법으로 X선으로 인한 분해로부터 제품을 보호하지는 않는다[13].

이에 본 연구에서는 조영제를 사용한 후 보관기간에 따라 화학적 변화의 유무를 분석하였다.

II. 대상 및 방법

1. 연구대상

의료기관에서 혈관계 조영제로 가장 많이 사용하고 있는 비이온성 수용성 조영제인 Iopamidol 제제의 Pamiray 조

영제와 Ioversol 제제의 Optiray 조영제를 대상으로 선택하였다.

Pamiray 조영제는 국내 최초로 자체 원료합성 및 제품화한 고순도 X선 조영제로 국내에서 60% 이상의 시장점유를 하고 있는 가장 널리 사용되는 Iopamidol 제제이며, 분자식은 $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ 이다[Fig. 1(A)].

Optiray 조영제는 1989년에 처음으로 출시되었으며, 1996년에는 프랑스, 벨기에, 룩셈부르크와 스위스에서 수동 또는 자동 주입이 가능한 Pre-filled 시린지(해외 제품명 Ultraject[®])로도 출시된 Ioversol 제제이며, 분자식은 $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$ 이다[Fig. 1(B)].

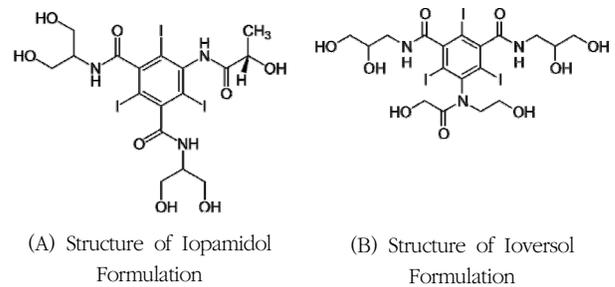


Fig. 1. Chemical structure of Iopamidol and Ioversol Formulation

2. 분석장비

Iopamidol 제제의 Pamiray 조영제와 Ioversol 제제의 Optiray 조영제의 화학적 구조를 분석하기 위해 사용된 장비는 한국기초과학지원연구원(KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE; KBSI)에서 보유한 Bruker Avance(독일)의 500 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer이다 [Fig. 2].

물질의 화학적 구조를 분석하는 가장 유용한 방법은 분광학(spectroscopy)이다. 분광학에서 가장 우수한 방법은 미량의 시료까지 분석이 가능한 핵자기공명분광법(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; NMRS)이라고 할 수 있으며, 최근 화학물질의 구조뿐만 아니라 정량분석이나 의약개발과 설계를 위한 대사학(metabonomics) 분야로 응용분야를 넓혀가는 등 물질을 다루는 모든 분야로 확대되어 가고 있다[14].

NMR의 분석 원리는 시료를 원자핵의 회전 전이를 일으키는 RF공명을 이용해 측정하는 방식이다. 입자에 자기장이 가해지면 스핀 각운동량에 따라 에너지가 갈라지고 그 차이를 이용하여 화합물을 분석한다. NMR 분광법은 원자 번호나 질량수, 둘 중 하나라도 홀수인 핵에 대해 측정할 수 있다. 핵자기공명현상은 자기모멘트를 가지는 핵이 에너지

를 흡수하여 외부 자기장에 대해 스핀 방향을 바꿀 때 일어난다. 이 공명 진동수가 각 핵의 화학적 상황에 따라 다르게 나타나기 때문에 이 값을 이용하여 분자 내 원자의 위치를 분석할 수 있다.



Fig. 2. 500 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer

3. 분석방법

X선 요오드화 조영제인 Iopamidol제제의 Pamiray 조영제와 Ioversol제제의 Optiray 조영제를 대상으로 사용 후 남은 조영제를 7 일, 20 일, 30 일, 1 년의 기간이 경과한 시료를 수집하였다[Fig. 3]. 보관 기간의 환경요인에 자극을 받은 조영제는 용매 D_2O 를 사용하여 희석하는 전처리 과정을 거쳐 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer로부터 스펙트럼을 획득하였다. 획득한 NMR 스펙트럼과 표준시료의 data로부터 물질의 구조를 유도해 내어 화학 이동(chemical shift) 값의 사용으로 물질구조의 요소들을 추정하여 표준시료와 비교·분석하였다.

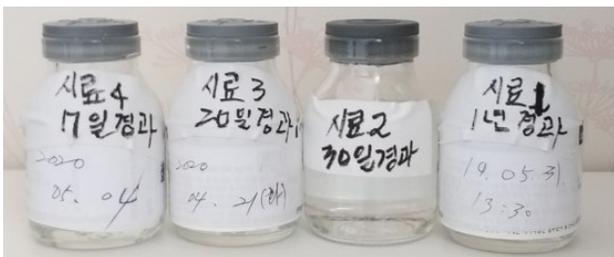


Fig. 3. Samples according to storage period of contrast agent remaining after use

III. 결과

1. 조영제별 표준시료의 $^1\text{H-NMR}$ 분석

1) Iopamidol 제제 Pamiray 조영제의 분석

Iopamidol 제제 Pamiray 조영제의 표준시료를 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 분석한 결과, 1.14 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타났으며, 분자구조는 HO 요소가 있었다. 이것은 carboxyl group이라는 것을 알 수 있었고, 이웃하는 양성자를 갖지 않는다. 1.47 ppm 영역에서는 quartet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 CH_3 요소가 있었다. 이것은 carboxyl group과 결합된 methyl group이라는 것을 알 수 있었고, 3개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 3.65 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 OH(HO) 요소가 있었다. 이것은 Iopamidol제제 Pamiray 조영제의 구성성분에 따라 carboxyl group에 tromethamine 요소가 결합되어 있다는 것을 알 수 있었고, 이웃하는 양성자를 갖지 않는다. 3.79 ppm 영역에서 triplet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 carboxyl group이라는 것을 알 수 있었고, 인접한 위치에 amine group이 연결되어 있다는 것을 알 수 있으며, 2개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 4.08 ppm 영역에서 quartet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 amine group이라는 것을 알 수 있었고, 인접한 위치에 2개의 상이한 carboxyl group이 존재함을 알 수 있으며, 3개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 4.41 ppm 영역에서 triplet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 carboxyl group과 methyl group이 서로 연결된 것을 알 수 있었고, 인접한 위치에 carbonyl group과 amine group이 존재함을 알 수 있으며, 2개의 이웃하는 양성자를 갖는다[Fig. 4].

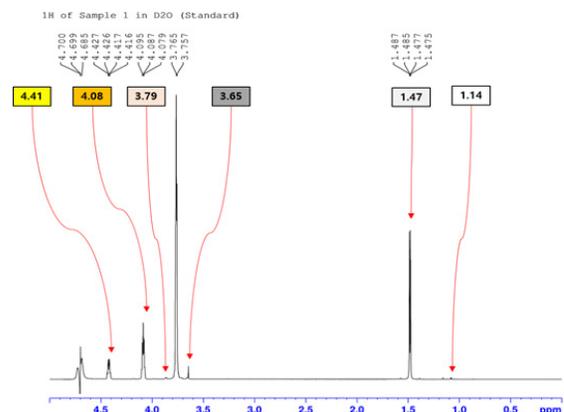


Fig. 4. $^1\text{H-NMR}$ analysis of standard samples of iopamidol formulation Pamiray contrast agent

2) Ioversol 제제 Optiray 조영제의 분석

Ioversol 제제 Optiray 조영제의 표준시료를 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 분석한 결과, 3.35 ppm 영역에서 multiplets peak의 공진이 분포되어 있어 성분의 관찰이 어려웠다. 3.50-3.52 ppm 영역은 multiplets peak의 공진이 분포되어 있으나 분자구조는 amine group과 carboxyl group이 복합적으로 나타나는 것을 알 수 있었다. 3.58 ppm 영역에서 quartet peak의 공진이 나타나 분자구조는 OH 요소가 있었다. 이것은 carboxyl group이라는 것을 알 수 있었고, 3개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 3.65 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 OH(HO) 요소가 있었다. 이것은 Ioversol제제 Optiray 조영제의 구성성분에 따라 carboxyl group에 disodium EDTA 요소가 결합되어 있다는 것을 알 수 있었고, 이웃하는 양성자를 갖지 않는다. 3.81 ppm 영역에서 doublet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 carboxyl group이라는 것을 알 수 있었고, 인접한 위치에 1개의 상이한 carboxyl group이 존재함을 알 수 있으며, 1개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 3.93 ppm 영역에서 quartet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴

보면 carboxyl group이라는 것을 알 수 있었고, 인접한 위치에 1개의 상이한 carboxyl group과 amine group이 존재함을 알 수 있으며, 3개의 이웃하는 양성자를 갖는다. 4.57 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타나 분자구조를 살펴보면 carboxyl group과 carbonyl group이 서로 연결된 것을 알 수 있었고, 이웃하는 양성자를 갖지 않는다[Fig. 5].

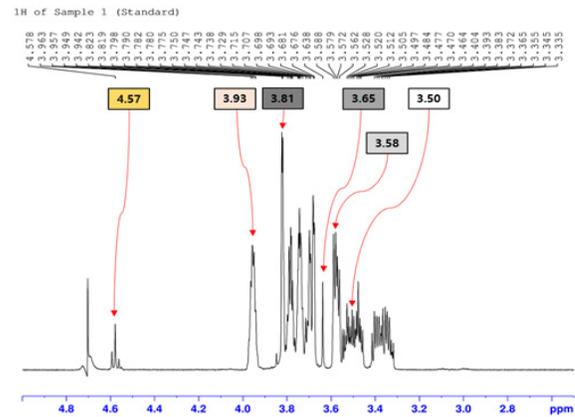
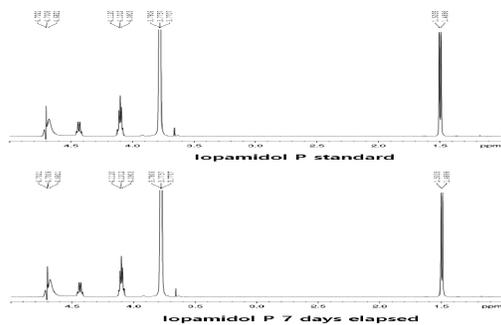
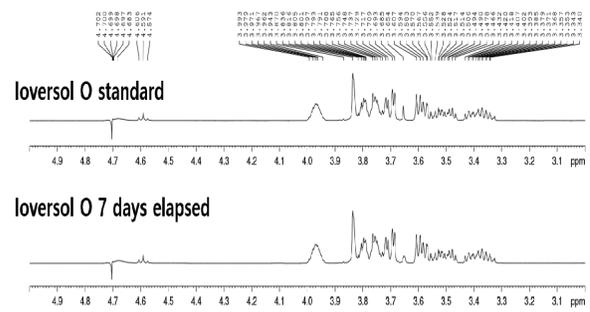


Fig. 5. $^1\text{H-NMR}$ analysis of standard samples of ioversol formulation Optiray contrast agent

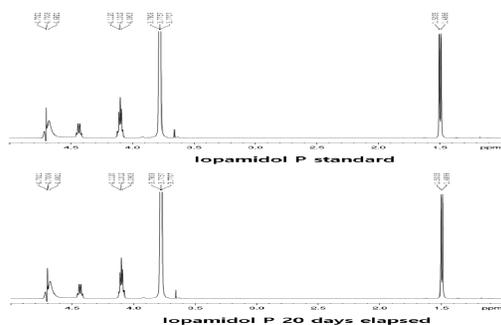


(A) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Iopamidol Formulation Pamiray Contrast Agent

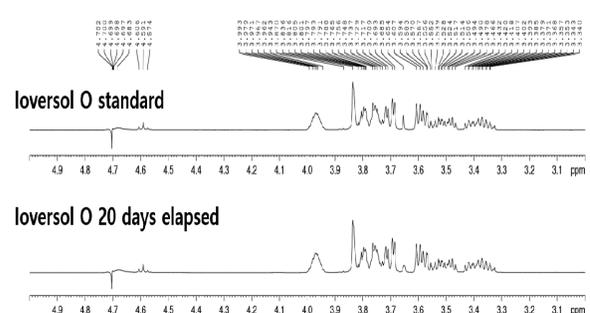


(B) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Ioversol Formulation Optiray Contrast Agent

Fig. 6. $^1\text{H-NMR}$ spectrum after 7 days elapsed of storage period of contrast agent remaining after use



(A) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Iopamidol Formulation Pamiray Contrast Agent



(B) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Ioversol Formulation Optiray Contrast Agent

Fig. 7. $^1\text{H-NMR}$ spectrum after 20 days elapsed of storage period of contrast agent remaining after use

2. 7 일 경과한 조영제 분석

Iopamidol제제 Pamiray 조영제와 Ioversol제제 Optiray 조영제를 사용 후 보관 기간이 7일이 경과한 조영제의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 두 제제 모두 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다 [Fig. 6].

3. 20 일 경과한 조영제 분석

Iopamidol제제 Pamiray 조영제와 Ioversol제제 Optiray 조영제를 사용 후 보관 기간이 20일이 경과한 조영제의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 두 제제 모두 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다 [Fig. 7].

4. 30 일 경과한 조영제 분석

Iopamidol제제 Pamiray 조영제와 Ioversol제제 Optiray 조영제를 사용 후 보관 기간이 30일이 경과한 조영제의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 두 제

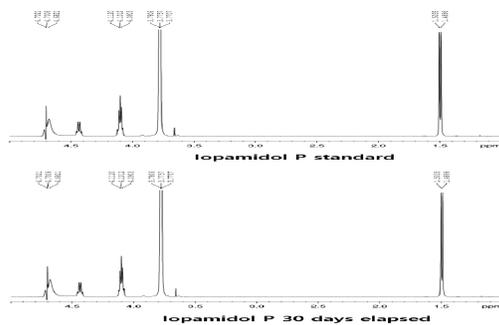
제 모두 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다 [Fig. 8].

5. 1년 경과한 조영제 분석

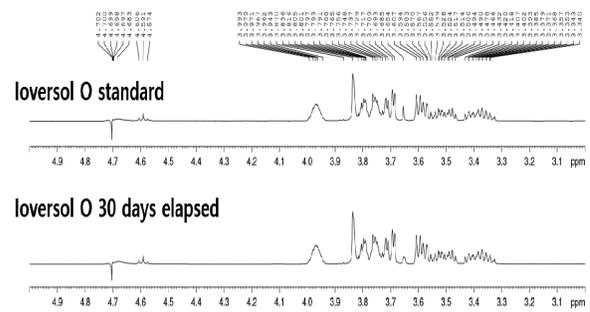
Iopamidol제제 Pamiray 조영제와 Ioversol제제 Optiray 조영제를 사용 후 보관 기간이 1년이 경과한 조영제의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 두 제제 모두 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다 [Fig. 9].

IV. 고찰

방사선 조영제의 주요 특징은 진단 범위 내에서 X선의 흡수이다. X선 흡수는 이미 물이나 조직의 일반적인 유기성분보다 칼슘에서 훨씬 더 두드러져 나타난다. 원자번호가 더 높은 원소를 선택하면 방사선의 에너지스펙트럼에 상대적인 K-edge 흡수 위치에 따라 약간의 불규칙성이 증가하게 된다.

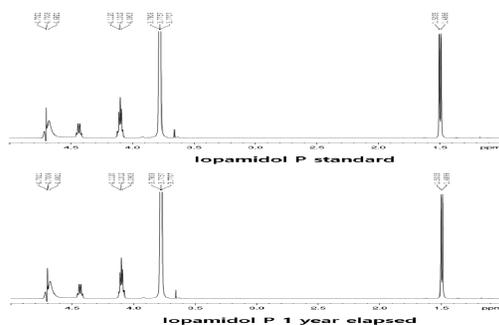


(A) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Iopamidol Formulation Pamiray Contrast Agent

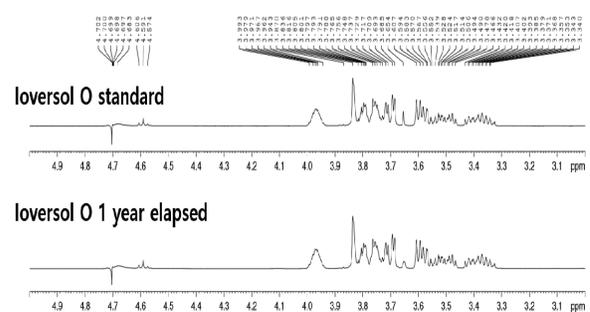


(B) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Ioversol Formulation Optiray Contrast Agent

Fig. 8. $^1\text{H-NMR}$ spectrum after 30 days elapsed of storage period of contrast agent remaining after use



(A) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Iopamidol Formulation Pamiray Contrast Agent



(B) $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of Ioversol Formulation Optiray Contrast Agent

Fig. 9. $^1\text{H-NMR}$ spectrum after 1 year elapsed of storage period of contrast agent remaining

X선 흡수 능력이 다른 요소를 비교할 경우 여러 가지 요소들을 고려해야 한다. 첫 번째, 시료에 도달하는 방사선의 에너지스펙트럼이고, 두 번째, 환자의 관련 부분(예:복부, 머리 또는 사지)에 의해 제공되는 감약 효과이며, 세 번째, 컴퓨터단층촬영의 경우 측정된 부피 또는 관심영역의 조영제 농도와 방사선검사의 경우 특정 영역 내의 조영제의 양이다. 두 기술 모두에서 제공되는 대조도 요소의 농도 또는 용량은 X선 조영제를 다루는 연구에서 제시된 데이터를 도출할 수 있어야 한다. 네 번째, 비교되는 질량 또는 원자를 기반으로 하는지 여부에 대한 설명이다.

요오드에 대한 선호는 진단 에너지스펙트럼 내에서 X선을 흡수하는 높은 효과와 다수의 원자를 하나의 유기분자에 안정적으로 결합시키는 화학적 다양성과 조영제 분자로부터 방출되는 경우 요오드화 이온의 낮은 독성 때문이다[15]. 그러나 요오드화 조영제의 부작용으로 인한 사망 또는 사망에 이르는 경우의 발생률은 비록 1% 미만이지만 사망 사례는 매년 발생된다. 의약품부작용보고시스템 (Korea Adverse Event Reporting System)을 통하여 2011년 1월 1일부터 2017년 12월 31일 사이에 보고된 자료에서 요오드화 조영제 부작용으로 인한 사망은 Iopromide가 15건, 사망에 이르는 경우는 Iomeprol이 80건으로 가장 많았다[16]. 이러한 부작용에 있어 화학적 구조의 변화를 연구하고자 하는 노력이 있어야 한다. 그 중 $^1\text{H-NMR}$ 을 이용한 Iopamidol 제제의 Pamiray 조영제와 Ioversol 제제의 Optiray 조영제를 대상으로 온도변화에 따라 물리·화학적 변화를 분석한 연구에서 Iopamidol 제제의 Pamiray 조영제는 60°C 이상의 고온으로 상승함에 따라 화학결합에서 해리되어 이물질 생성의 결과로 물리적 변화가 있었고, Ioversol 제제의 Optiray 조영제에서 물리·화학적 변화가 없어 Iopamidol 제제의 Pamiray 조영제보다 Ioversol 제제의 Optiray 조영제가 더욱 안정성이 있는 것으로 평가되었다[17].

본 연구에서는 사용 후 남은 조영제의 보관 기간에 따라 물리·화학적 변화는 나타나지 않았다. 하지만 조영제 제품 설명서에서는 개봉 후 즉시 또는 4 시간 이내 사용하고, 1 회 용으로만 사용하고 남은 조영제는 폐기함을 권고하고 있으며[18], 이는 감염 관리에 관한 사항으로 재사용을 금지해야 한다.

V. 결론

조영제의 보관 기간에 따라 사용 후 7 일, 20 일, 30 일, 1 년 경과한 Iopamidol제제의 Pamiray 조영제와 Ioversol

제제의 Optiray 조영제 모두에서 물리·화학적 변화의 peak가 나타나지 않았다. 결론적으로 보관기간 경과에 관계없이 분자 구조의 물리·화학적 안정성이 있는 것으로 평가되었다. 비록 사용 후 보관기간에 따라 조영제의 물리·화학적 변화는 없었지만 환경의 변화에 따라 다방면으로 물리·화학적 변화가 발생할 수 있으므로 조영제의 화학적 구조와 성분을 파악할 필요가 요구된다.

REFERENCES

- [1] Kim MC, Kim KK, Kweon DC, Lim CH, Kim HJ, Im IC, et al. Textbook of computed tomography. Chung Ku Publisher; 2020.
- [2] Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of non-ionic iodinated contrast media reactions. *AJR*. 2008;191(2):409-15.
- [3] Kang YH. The Precaution duty and the product liability for adverse reactions to the contrast media. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2007;30(4):305-11.
- [4] Kwon KS. Analysis of Adverse Reactions to CT contrast Medium. University of Ulsan; 2004.
- [5] Thrall JH. Adverse reactions to contrast media. In: Swan-son DP, Chilton HM, Thrall JH(eds) *Pharmaceuticals in medical imaging*. 1st ed. New York: Macmillan; 1990:253-77.
- [6] Cohan RH, Ellis JH, Garner WL. Extravasation of radiographic contrast material: Recognition, prevention, and treatment. *Radiology*. 1996;200:593-604.
- [7] Kim SH, Park JH, Kim YL, et al. Experimental tissue damage after subcutaneous injection of water soluble contrast media. *Invest Radiol*. 1990;25:678-85.
- [8] Sistrom CL, Gay SB, Peffley RN. Extravasation of iopamidol and iohexol during contrast-enhanced CT: A report of 28 cases. *Radiology*. 1991;180:707-10.
- [9] Penry JB, Livingstone JB. A comparison of diagnostic effectiveness and vascular side-effects of various diatrizoate salts used for intravenous pyelography. *Clin Radiol*. 1972;23:362-9.

- [10] Evill CA, Wilson AI, Sage MR. Chemotoxic effects of low-osmolar contrast media on the blood brain barrier. *Invest Radiol*. 1990;25:S82-3.
- [11] Blum W, Weinberg U, Shenkman L, et al. Hyperthyroidism after iodinated contrast medium. *N Engl J Med*. 1974;291:24-5.
- [12] Sidhu PS, Dawson P. Guidelines for the management of reactions to intravenous contrast media. London: Royal College of Radiologists; 1993.
- [13] Dawson P, David O, Ronald G. Textbook Contrast Media. British Library; 1999.
- [14] Lee SK. The analysis of NMR spectrum. Hanrimwon; 2014.
- [15] Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, et al. Experimental and theoretical X-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents. *Med Phys*. 1993;20:15-31.
- [16] Yu SM, Han DK, Hong JW. Comparative analysis of death-related iodide contrast media due to adverse reactions of contrast media in computed tomography. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2021;44(1):47-52.
- [17] Han BH. Physicochemical analysis according to temperature changes of iopamidol and ioversol formulation. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2020;43(4):273-80.
- [18] Dongkook Life Science. 2017; from: <http://www.dkls.co.kr/product/view.php?type=medicine&idx=21>.

구분	성명	소속	직위
단독	한범희	방사선과학기술연구소	탐장