

## &lt;원저&gt;

## Iopamidol과 Ioversol 제제 조영제의 온도변화에 따른 물리화학적 분석

한범희

방사선과학기술연구소 연구개발팀

## Physicochemical Analysis according to Temperature Changes of Iopamidol and Ioversol Formulation Contrast Agents

Beom-Hee Han

R&amp;D Team of Radiation Science Technology Laboratory

**Abstract** In this study, the P contrast agent of Iopamidol, which is a nonionic iodide contrast agent most commonly used as a vascular contrast agent in medical institutions, and the O contrast agent of Ioversol, were studied. The physicochemical changes according to the temperature change were compared and analyzed using the Bruker Avance 500MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer owned by the Korea Basic Science Institute (KBSI). There was no physical or chemical change in the O contrast medium of Ioversol formulation in temperature change. However, in the P contrast agent of Iopamidol, a doublet peak began to appear in the 1.1 ppm region of the sample at 60°C, and the doublet peak was clearly observed in the sample at 80°C. As a result of this study, 1H-NMR analysis revealed that the P contrast agent of the Iopamidol formulation was dissociated from chemical bonds as it rose to a high temperature of 60°C or higher, resulting in the formation of foreign substances. It was evaluated that the O contrast agent of Ioversol formulation had physico-chemical stability than the P contrast agent of Iopamidol formulation. As shown in this study, it is necessary to analyze the physical and chemical changes of contrast agents according to various environmental factors.

**Key Words:** Contrast Agents, Iopamidol, Ioversol, NMR, Temperature changes

**중심 단어:** 요오드화 조영제, Iopamidol, Ioversol, 핵자기공명분광법, 온도변화

## I. 서론

의료기관에서 방사선을 이용하여 시행하는 검사과정에서 병변의 선별력과 영상의 대조도를 증가시키는 여러 가지 방법 중에서 조영제를 이용한 진단검사가 상당히 높아지고 있다. 조영제는 전산화단층촬영(Computed Tomography: CT), 자기공명영상(Magnetic Resonance Image: MRI) 등과 같은 진단검사에서 인체 내에 주입하여 조직의 내부나 조직 주변에 침투되어 정상적인 해부학적 구조의 변형정도를 정확하게 알 수 있게 도와주는 보조 의약품이다[1,2]. 그러나 조영제는 약물 부작용 발생을 일으킬 수 있으므로 사

용할 때 이에 대한 위험을 인식해야 한다[3-5].

조영제 부작용 사고를 예방하기 위해서는 조영제를 이용한 진단검사를 시행하기 전에 동의서를 작성하여 발생 가능한 부작용에 대해 피검자에게 충분한 설명과 검사 내용을 전달하고, 부작용 경험 및 병력 확인하거나, 피부반응검사(AST), 안구검사(Eye ball test), 알레르기검사 등을 실시하여 부작용에 대한 준비와 주의 의무를 알려야 한다[6]. 조영제의 안전사고 발생은 오심, 구토 등의 가벼운 부작용과 응급조치를 취할 정도의 심한 부작용으로 의료 사망사고가 있는 것으로 보고되고 있다.

혈관 조영제에서 발생하는 부작용의 기전은 조영제의 화

This study was supported by the Research Program funded by the Ministry of SMEs and Startup

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 10 August 2020; Revised 28 August 2020; Accepted 29 August 2020

Copyright ©2020 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

학적 독성과 특이 체질 반응에 의한 것으로 구분할 수 있다 [7]. 화학적 독성과 관련한 부작용은 투여되는 조영제의 용량에 비례하여 신체장기에 부작용을 야기하는 경우이다. 그러나 환경요인에 의해 조영제의 물리·화학적 변화가 인체에 미치는 영향에 대해서는 논의된 바 없다.

연구 문헌에서 이온성 조영제의 부작용 유병률이 3~8배 높은 것으로 추정되고[8], 조영제의 반복 투여 시 17~35%의 발생률과 비이온성 조영제가 사용되는 경우 5%의 발생률로 감소할 수 있다[9]는 결과에 따라 의료기관에서 혈관계 조영제로 가장 많이 사용하고 있는 실정이다.

본 연구에서 비이온성 요오드화 조영제인 Iopamidol 제제의 P조영제와 Ioversol 제제의 O조영제를 대상으로 환경요인 중 온도의 변화에 따른 물리·화학적 변화를 NMR Spectrometer를 이용하여 비교·분석을 하였다. 조영제 제품 설명서에 따르면 조영제의 보관온도는 실온보관(1~30°C)으로 권장하고 있으며, 고온에서 장기간 보관하는 동안 제품의 보관 수명을 단축할 수 있다는 문헌 보고도 있다[10].

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 대사체학(Metabonomics) 분야로 응용분야를 넓혀가는 등 물질을 다루는 모든 분야로 확대되어 가고 있다[11].

이에 본 연구에서는 의료기관에서 사용되고 있는 조영제의 환경요인 중 온도변화에 따른 물리·화학적 변화를 NMR Spectrometer를 이용하여 비교·분석을 하였고, 도출된 문제점에 대해서는 개선 방안을 마련하고, 환자의 안전 확보에 기여하고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 연구대상

의료기관에서 혈관계 조영제로 가장 많이 사용하고 있는 비이온성 수용성 조영제인 Iopamidol 제제의 P조영제와 Ioversol 제제의 O조영제를 대상으로 선택하였다.

P조영제는 국내 최초로 자체 원료합성 및 제품화한 고순도 X선 조영제로 국내에서 널리 사용되는 Iopamidol 제제이다[12]. Iopamidol 제제의 분자식은  $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ 이며[Fig. 1], 주성분은 1 ml 당 Iopamidol 510 mg으로 전체

성분의 51%를 함유한다. 첨가제로는 완충제 역할을 하는 Tromethamine과 중화제 역할을 하는 Disodium EDTA가 소량 첨가되며, 기타 첨가제로 pH조절제 역할을 하는 염산 및 수산화나트륨과 49%에 해당하는 주사용수로 구성되어 있다[13].

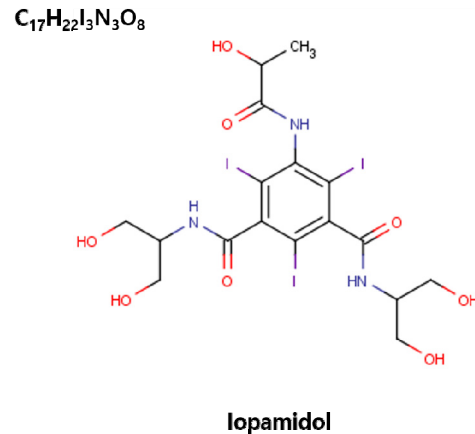


Fig. 1. Chemical structure of iopamidol

O조영제는 1989년에 처음으로 출시되었으며, 1996년에는 프랑스, 벨기에, 룩셈부르크와 스위스에서 수동 또는 자동 주입이 가능한 Pre-filled 시린지(해외 제품명 Ultraject®)로도 출시된 Ioversol 제제이다. Ioversol 제제의 분자식은  $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$ 이며[Fig. 2], 주성분은 1 ml 당 Ioversol 678 mg으로 전체 성분의 68%를 함유한다. 첨가제로는 완충제 역할을 하는 Tromethamine과 중화제 역할을 하는 Disodium EDTA가 소량 첨가되며, 기타 첨가제로 pH조절제 역할을 하는 염산 및 수산화나트륨과 32%에 해당하는 주사용수로 구성되어 있다[14].

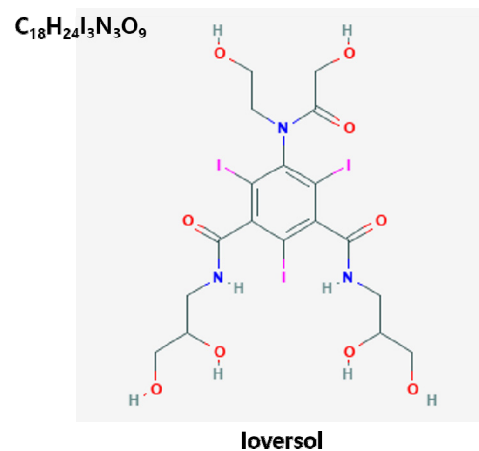


Fig. 2. Chemical structure of Ioversol

## 2. 분석장비

혈관계 조영제의 환경요인에 따른 물리·화학적 분석을 위해 사용된 장비는 한국기초과학지원연구원(KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE; KBSI)에서 보유한 Bruker Avance(독일)의 500 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer이다[Fig. 3].



Fig. 3. 500 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer

분석 가능한 시료 상태는 다양한 용매에 용해되는 액체 또는 고체이고, 시료양 및 크기는  $^1\text{H}$ 에서 1~5 mg이며,  $^{13}\text{C}$ 에서는 10~30 mg 정도이다. Bruker Avance의 500 MHz NMR Spectrometer은 CryoProbe를 장착하여 NMR Probe에서 나타나는 전기적인 Noise는 온도를 내리면 작아지는 원리를 이용하여 액화질소로 코일 부분의 온도를  $-30^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키면 기존의 Signal/Noise를 증가시켜서 800 MHz의 성능 효과를 낼 수 있는 장치로서 기존에 Overnight시키는 Acquisition을 수 시간 내에 얻을 수 있는 장점이 있다.

CryoProbe Prodigy의 특징으로는 Observe & Inverse detection in full automation시스템을 갖추고 있고,  $^1\text{H}$  및  $^{19}\text{F}$ 의 S/N 비율은 2(vs. RT probe)보다 낮은 계수를 가지고 있으며, 모든 핵에서 Cold preamplifiers(BB/ $^1\text{H}/^2\text{H}$ ) 할 수

있다. 그리고 Z-gradient와 ATM 호환이 가능하며, 샘플 온도 범위는  $0\sim 80^\circ\text{C}$ 에서 가능하다. 용도 및 활용분야는 유기화합물, 무기화합물의 구조분석 및 정성·정량분석이 가능하고, 화학반응 진행과정의 추적과 구조 해석, 반응속도 측정 및 분자의 운동성 연구에 적용되며, 작용기들의 화학적 환경 등에 관한 연구와 단백질 및 핵산을 포함하는 생화학 물질의 분석이 가능한 장비이다[Table 1].

## 3. 연구방법

혈관계 조영제(A) 용액을 추출(B)하고 용매  $\text{D}_2\text{O}$ 를 사용하여 희석하는 전처리 과정(C)을 걸친 용액을 특수 유리로 만들어진 NMR 튜브(D)에 채운 다음  $^1\text{H}$ -NMR Spectrometer에 삽입하여 스펙트럼을 획득하였다(E). 이후 표준시료 조영제의 NMR 스펙트럼 Data로부터 물질의 구조를 유도해 내어 화학 이동(chemical shift) 값의 사용으로 물질구조의 요소들을 추정하여 분석하였다[Fig. 4].

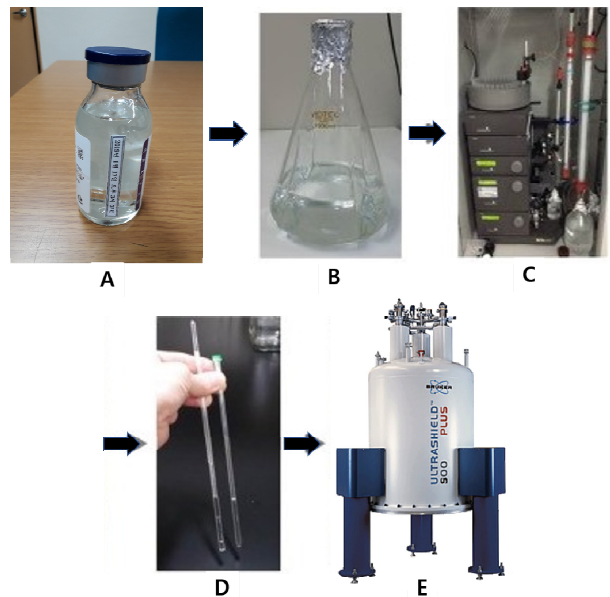


Fig. 4.  $^1\text{H}$ -NMR analysis process

Table 1. Specification of 500 MHz NMR Spectrometer equipment

	500 MHz	500 MHz Cryoprobe
Model	Bruker Avance 500 MHz	Bruker AVANCE II+ 500 MHz NMR with CryoProbe Prodigy
Analytical nuclides	$^1\text{H}$ / $^{109}\text{Ag}$ ~ $^{31}\text{P}$	
Magnetic Field	11,74 Tesla	
Probe Head	5 mm Multinuclear probe	5 mm Broad Band Probe (BBO)
Software	X-WIN 3.5	TOPSPIN 3.1
Variable Temperature Range	$-150 \sim 150^\circ\text{C}$	$0 \sim 80^\circ\text{C}$

온도변화에 따른 시료는 시중에 판매되는 온장고를 이용하여 요오드화 조영제인 Iopamidol 제제의 P조영제와 Ioversol 제제의 O조영제를 대상으로 각각 온장고에 35°C, 45°C, 60°C로 설정하고, 24시간 동안 보관 유지하였다[Fig. 5]. 온도의 환경요인에 자극을 받은 조영제는 용매 D2O를 사용하여 희석하는 전처리 과정을 거쳐 <sup>1</sup>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. 5. Warm cabinet used for temperature change

### III. 결과

#### 1. 35°C에 따른 분석

Iopamidol 제제 P조영제를 설정 온도 35°C로 가열한 후 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·화학적 변화의 peak의 공진 변화가 나타나지 않았다[Fig. 6].

Ioversol 제제 O조영제를 설정 온도 35°C로 가열한 후 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다[Fig. 7].

#### 2. 45°C에 따른 분석

Iopamidol 제제 P조영제를 설정 온도 45°C로 가열한 후 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·화학적 변화의 peak의 공진 변화가 나타나지 않았다[Fig. 8].

Ioversol 제제 O조영제를 설정 온도 45°C로 가열한 후 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다[Fig. 9].

#### 3. 60°C에 따른 분석

Iopamidol 제제 P조영제를 설정 온도 60°C로 가열한 후

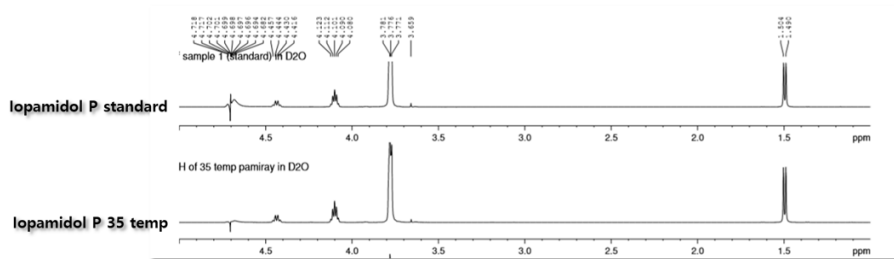


Fig. 6. <sup>1</sup>H-NMR spectrum compared with standard sample and 35°C iopamidol formulation P contrast agent

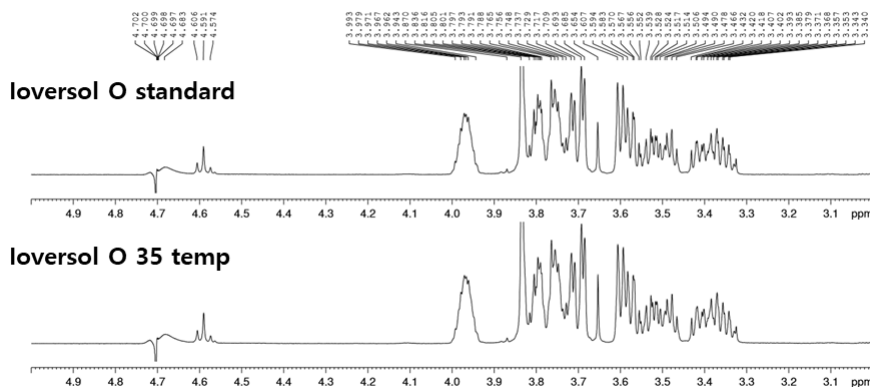


Fig. 7. <sup>1</sup>H-NMR spectrum compared with standard sample and 35°C ioversol formulation O contrast agent

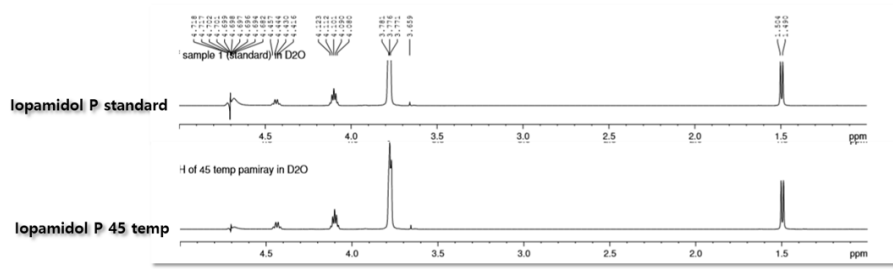


Fig. 8.  $^1\text{H-NMR}$  spectrum compared with standard sample and 45°C iopamidol formulation P contrast agent

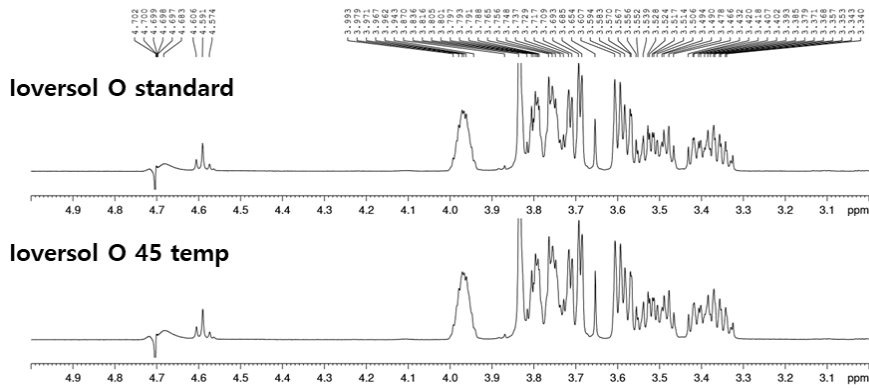


Fig. 9.  $^1\text{H-NMR}$  spectrum compared with standard sample and 45°C ioversol formulation O contrast agent

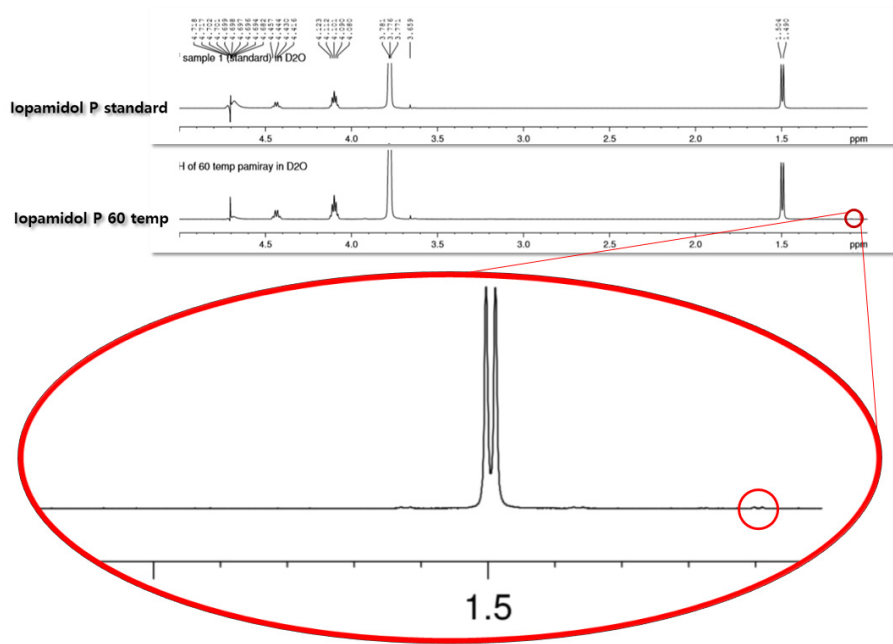


Fig. 10.  $^1\text{H-NMR}$  spectrum compared with standard sample and 60°C iopamidol formulation P contrast agent

$^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 1.1 ppm 영역에서 표준시료에는 없었던 peak가 doublet peak로 나타나기 시작하였다[Fig. 10].

Ioversol 제제 O조영제를 설정 온도 60°C로 가열한 후  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·

화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다[Fig. 11].

#### 4. 80°C에 따른 분석

Iopamidol 제제 P조영제를 설정 온도 80°C로 가열한 후

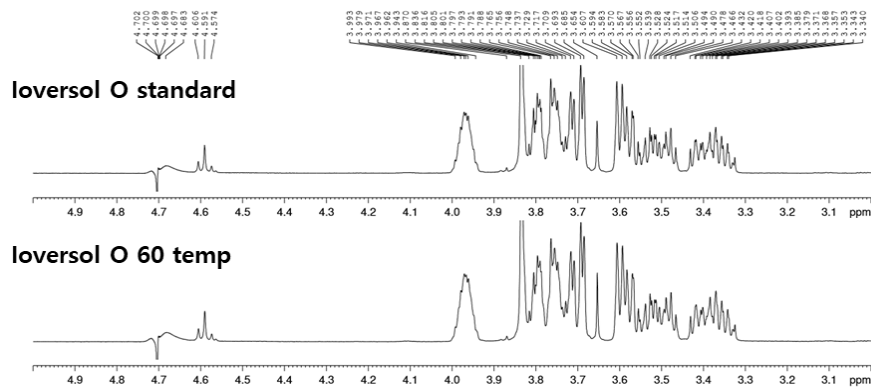


Fig. 11. <sup>1</sup>H-NMR spectrum compared with standard sample and 60°C Ioversol formulation O contrast agent

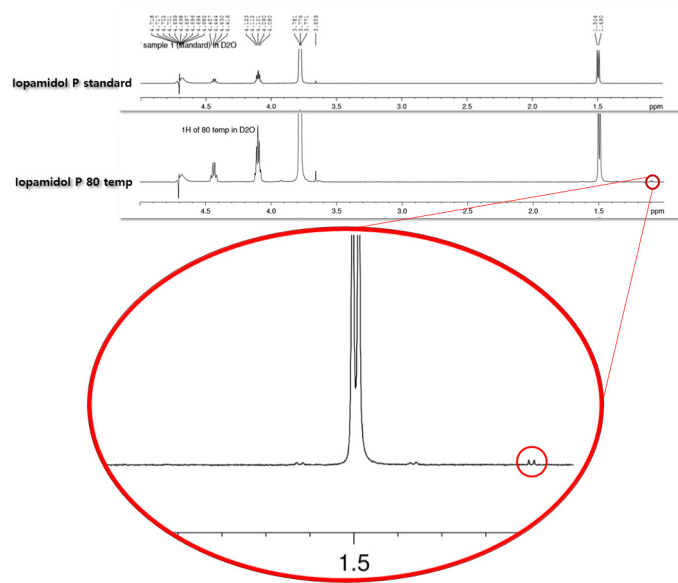


Fig. 12. <sup>1</sup>H-NMR spectrum compared with standard sample and 80°C Iopamidol formulation P contrast agent

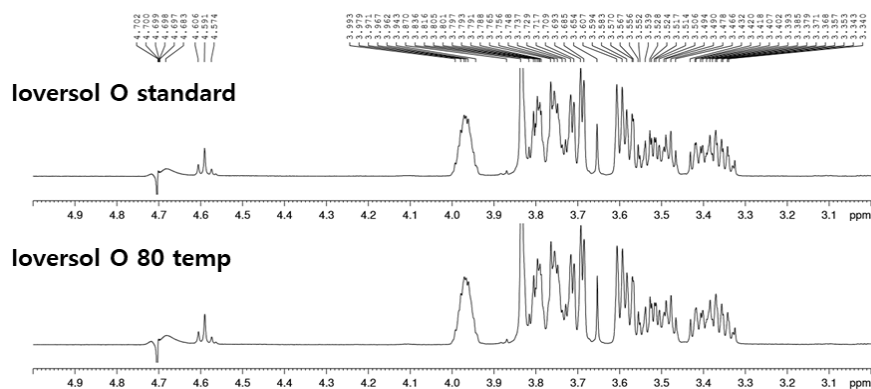


Fig. 13. <sup>1</sup>H-NMR spectrum compared with standard sample and 80°C Ioversol formulation O contrast agent

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 1.1 ppm 영역에서 표준시료에는 없었던 peak가 doublet peak의 공진이 명확히 나타났고, 이것은 1개의 이웃하는 양성자를 갖는다[Fig. 12].

Ioversol 제제 O조영제를 설정 온도 80°C로 가열한 후 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼을 표준시료와 비교·분석한 결과, 물리·화학적 변화의 peak 공진이 나타나지 않았다[Fig. 13].

## IV. 고찰

1895년 11월 8일 독일 뷔르츠부르크에서 Wilhelm Conrad Röntgen은 새로운 광선을 발견하여 이것을 X선이라고 불렀으며, 초기에 X선 장치의 낮은 전력으로 인해 석회화된 림프질, 섬유종, 결핵과 같은 석회화의 특성을 구별하기가 어려웠다[15]. 이를 해결하기 위해 복부 압박장치를 사용하여 도움이 되었지만 보다 의미있는 영상을 얻을 수 있는 강력한 X선 장치의 개발이 필요하였다. 1901년 처음으로 Schmidt와 Kolischer는 방광경을 사용하여 복부 방사선검사가 가능한 요관 카테터를 도입하였고, 1904년 Klose가 제안한 비와 같이 방사선 불투과성 물질의 주입으로 이어졌다[16]. 최초의 성공적인 정맥 내 주입용 물질은 N-methyl-5-iodo-2-pyridone으로 된 Selectan Neutral이었다. 그러나 Swick은 1927년 5월 Rath에 의해 특허된 독성이 적고 가용성이 높은 5-iodo-2-pyridine-N-acetate sodium으로 된 Uroselectan을 권장하였다[17,18]. Uroselectan이 도입된 후 1929년 Binz와 Rath는 pyridine ring-diodrast (Diodone)와 neo-ipax(Uroselectan B, Iodoxy)의 두 가지 추가 변형된 물질을 개발했으며, 각 분자에는 두 개의 요오드 원자가 포함되어 있었다. 베를린의 Schering Kahlbaum은 Binz와 Rath의 pyridone agents 개발을 지원하여 세계 최고의 혈관 내 조영제 제조업체가 되었고, 이 화합물은 매우 성공적이었으며 20년간 표준 혈관 내 또는 요로조영제로 사용하였다. 1953년에 Wallingford는 side chain C3 위치의 amine(-NH<sub>2</sub>) group에 acetyl(-COCH<sub>3</sub>)과 같은 수소원자 중 하나를 대체할 수 있음을 보여 주었고, 이 acetyl-amino group은 tri-iodo 화합물의 독성을 크게 감소시켰으며, acetrizoate(Urokon, Diaginol)는 최초로 의료에 도입된 이온성 요오드화 조영제이다[19].

조영제의 약리학을 연구한 스웨덴의 젊은 방사선 전문의인 Torsten Almén은 HOCM의 매우 높은 삼투압(생체학적 삼투압의 최대 8배)이 많은 조영제 독성의 원인이 된다고 생각하여 non-radio-opaque 양이온을 amide와 같은 non-ionizing radical로 대체하여 조영제의 삼투압 감소를 제안하였다[20]. 1969년 11월 생물학적 및 약리학적 시험 후, 화합물 16(Sweet Sixteen이라고 함)이 가장 적합한 것으로 나타났으며, 이는 저삼투압 조영제(LOCM)인 최초의 Amipaque로 metrizoate의 glucose amide를 기본으로 하는 metrizamide라는 비이온성 요오드화 조영제가 처음 개발된 것이다. 비이온성 조영제의 개발은 종래의 이온성 조영제의 문제를 크게 개선시켰으며, 특히 단백 결합물을 현저하게 낮추는 것은 물론 삼투압도 크게 저하시켰다. 하지만 Amipaque

는 화학독성을 크게 줄이지는 못하였다. 그 후 glucose amide 대신에 3개의 친수성 원자만을 결합시켜 화학적 안정성을 높인 비이온성 조영제들이 개발되었다[21]. 그러나 조영제는 질병을 진단하고 치료에 중요한 역할을 함과 동시에 부작용도 증가되고 있으며 매년 사망사례도 보고된다[22]. 조영제 제품 설명서에 따르면 조영제의 보관온도는 실온(1~30°C)보관으로 제약회사는 권장하고 있으며, 온장고에 조영제를 보관하여 사용하면 점도가 낮아 혈관 내에서 조영제의 흐름이 원활해진다[23,24]. 그러나 본 연구와 같이 고온에 의한 물리적 변화로 인해 고온에서 장기간 보관하는 동안 제품의 보관 수명을 단축할 수 있다는 것을 인식해야 한다.

## V. 결론

비이온성 요오드화 조영제인 Iopamidol 제제의 P조영제와 Ioversol 제제의 O조영제를 대상으로 온도의 변화에 따라 물리·화학적 변화를 NMR Spectrometer를 통해 비교·분석하였다. 온도변화에서 Ioversol 제제의 O조영제에서는 물리·화학적 변화가 나타나지 않았다. 그러나 Iopamidol 제제의 P조영제에서 60°C 시료의 1.1 ppm영역에서 doublet peak가 나타나기 시작하여 80°C 시료에서는 doublet peak가 명확히 나타났다.

<sup>1</sup>H-NMR 분석에서 Iopamidol 제제의 P조영제는 60°C 이상의 고온으로 상승함에 따라 화학결합에서 해리되어 이 물질 생성의 결과로 물리적 변화가 있음을 알 수 있었고, Iopamidol 제제의 P조영제보다 Ioversol 제제의 O조영제에서 물리·화학적 안정성이 있는 것으로 평가되었다.

본 연구에서 나타났듯이 조영제의 제제별 온도에 대한 물리·화학적 변화는 다르게 나타났다. 그러므로 다양한 환경요인에 따라서 조영제의 물리·화학적 변화를 분석할 필요가 있다.

## REFERENCES

- [1] ESUR Contrast Media Safety Committee. ESUR guidelines on contrast media. European Society of Urogenital Radiology; 2007.
- [2] Ko IH, Kim KK, Kim DY, Kim MK, Kim MC, Kim JS, et al. Textbook computed tomography. Chung-Ku Publisher; 2005.
- [3] Park CM, Lee MK, Song TB, Lee BR, Lim SC, Jang JK, et al. Safety evaluation of iopamidol contrast medium used for radiological examination of a local

- clinic in Korea. *Yakhak Hoeji*. 2009;53(6): 328–33.
- [4] Yang WS, Shin SG. Consideration of adverse reaction to MDCT contrast media. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2012;35(1):51–7.
- [5] Jang KJ, Kweon DC, Kim MG, Yoo BG. Development and Implementation of a Critical Pathway for Prevention of Adverse Reactions to Contrast Media for Computed Tomography. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2007;30(1):39–46.
- [6] 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.
- [7] Kwon KS. Analysis of adverse reactions to CT contrast medium. University of Ulsan; 2004.
- [8] Wieten DM, Hirsch FD, Hartman GW. Acute reaction to urographic contrast medium: Incidence, clinical characteristics and relationships to hypersensitivity states. *Am J Roentgenol*. 1973;119:832–40.
- [9] Siegle R, Halvosen R, Dillon J, et al. The use of iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material. *Invest Radiol*. 1991;26:411–6.
- [10] Dawson P, David O, Ronald G. Textbook contrast media. British Library; 1999.
- [11] Lee SK. The analysis of NMR spectrum. Hanrimwon; 2014.
- [12] Hyun-Sook Hong, Dae-Ho Kim, Hae-Kyung Lee, Moo-Chan Chung, Deuk-Lin Choi, Kuy-Hyang Kwon, Ki-Jung Kim. Clinical Application of Intravascular Administration of Non-ionic, Low Osmolar Contrast Agent, Ioversol (Optiray 320) and Its Side Effects Comparison with Meglumine Iothalamate(Conray 60). *Journal of Korean Radiological Society*. 1990; 26(6):1284–90.
- [13] Dongkook Life Science. 2019. Available from: <http://www.dkls.co.kr/product/list.php?type=medicine>.
- [14] Ministry of Food and Drug Safety. 2017. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/searchDrug?sort=&sortOrder=false&searchYn=true&page=1&searchDivision=detail&itemName=%EC%9D%B4%EC%98%A4%EB%B2%84%EC%86%94&entpName=&ingrName1=&ingrName2=&ingrName3=&itemSeq=&stdrCodeName=&atcCodeName=&indutyClassCode=&scClassNo=&narcoticKindCode=&etcOtcCode=&makeMaterialGb=&searchConEe=AND&eeDocData=&searchConUd=AND&udDocData=&searchConNb=AND&nbDocData=&startPermitDate=&endPermitDate=>.
- [15] Thomas AMK. Development of diagnostic radiology. In: Thomas AMK, Isherwood I, Wells PNT(Eds.), *The invisible light, 100 year of medical radiology*. Oxford: Blackwell Science; 1995: 13–8.
- [16] Swick M. Radiographic media in urology, the discovery of excretion urography. *Surg Clin N Am*. 1978;58:977–94.
- [17] Swick M. Darstellung der Niere und Harnwege in Roentgenbild durch intravenöse Einbringung eines Kontraststoffes: Des Uroselectans. *Klin uanau Wochenschr*. 1929;8:2087–9.
- [18] Von Lichtenberg A, Swick M. Klinische Prüfung des Uroselectans. *Klin Wochenschr*. 1929;8:2089–91.
- [19] Wallingford VH. The development of organic iodide compounds as X-ray contrast media. *J Am Pharm Assoc (Scientific Edition)*. 1953;42:721–8.
- [20] Almén T. Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water-soluble contrast agents of low osmolality. *J Theor Biol*. 1969;24:216–26.
- [21] Kim YD. The side effect of contrast media and its related factors in contrast enhanced computed tomography [master's thesis]. Department of public health, Graduate School, Chonnam National University; 2005.
- [22] Jung KE, Chung JM, Park BC, Jee KN, Jee YK, Kim MH. A clinical study of cutaneous adverse reactions to nonionic contrast media in Korea. *Ann Dermatol*. 2012;24(1):22–5.
- [23] Dyvik K, Dyrstad K, Tronstad A. Relationship between viscosity and determined injection pressure in angiographic catheters for common roentgen contrast media. *Acta Radiologica Suppl*. 1995;36:43–9.
- [24] Smedby O. Viscosity of some contemporary contrast media before and after mixing with whole blood. *Acta Radiol*. 1992;33:600–5.

구분	성명	소속	직위
단독	한범희	방사선과학기술연구소 R&D팀	팀장