

Comparative Analysis of The Chemical Structure of ¹H-NMR Spectroscopy and ¹H-NMR Spectrum Prediction Program in Visipaque Contrast Agent

Beom-Hee Han^{1,2,*}

¹R&D Team of Radiation Science Technology Laboratory

²Radiology of Baekseok Culture University

Received: October 02, 2024. Revised: October 30, 2024. Accepted: October 31, 2024.

ABSTRACT

As a result of analyzing the spectrum using a ¹H-NMR spectrometer and a ¹H-NMR spectrum prediction program for Visipaque contrast agent, the molecular structure positions in the 2.18 ppm and 2.17 ppm regions were found to be different from each other. The 2.25 ppm and 2.34 ppm regions did not appear in the spectrum analysis using the spectrometer, but did appear in the analysis using the prediction program. In addition, the 2.58 ppm region appeared in the spectrum analysis using the spectrometer, but did not appear in the analysis using the prediction program. The 4.42 ppm region did not appear in the spectrum analysis using the spectrometer, but did appear in the analysis using the prediction program. In addition, the 5.61 ppm region appeared in the spectrum analysis using the spectrometer, but did not appear in the analysis using the prediction program. Based on this, it is thought that if we analyze it using the prediction program as a reference, we will be able to identify the chemical structure more clearly.

Keywords: Visipaque, NMR, NMR Spectrum Prediction Program, Non-ionic Dimer Contrast Agents, Chemical Shift

I. INTRODUCTION

X선 영상은 2차원 또는 3차원으로 구현하여 인체의 해부학적 구조와 병변을 진단하는 필수적으로 사용되는 검사이다. 그러나 2차원 또는 3차원으로 구현되는 X선 영상은 주변 조직과 병변을 명확히 구별하는데 한계가 있다. 이를 해결하기 위해 조영제를 사용하여 영상의 대조도를 증강시켜 보다 정확한 진단정보를 얻을 수 있다. 혈관 내에 주입되는 영상 구현을 위한 조영제는 tri-iodinated benzene rings에 carboxyl group의 결합여부에 따라 이온성과 비이온성으로 구분하고, 하나의 tri-iodinated benzene rings을 포함하는 단량체와 2개의 tri-iodinated benzene rings을 포함하는 이량체로 구별하고 있다^[1].

이러한 조영제는 2000년대 이후 국가적, 개인적으로 건강에 대한 관심도가 높아지면서 건강검진에 있어 필수적으로 이용되는 방사선 영상검사의 사용률도 증가되고 있는 추세에서 전산화단층촬영(Computed Tomography; CT), 자기공명영상(Magnetic Resonance Image; MRI), 혈관조영술 및 중재적시술, 초음파 영역 등에서 눈부신 발전으로 인해 조영제의 임상적 적용은 증가하였으며, 조영제는 질병의 진단에 있어 중요한 의약품으로 발전하였다^[2].

그러나 조영제는 질병을 진단하고 치료하는 중요한 역할을 하고 동시에 부작용도 늘어나고 있으며 매년 사망사례도 증가되는 것으로 보고된다^[3].

현재 임상 현장에서 사용하고 있는 조영제는 비이온성 단량체로 과거의 이온성 조영제 보다 안전

* Corresponding Author: Beom-Hee Han

E-mail: raphael121215@hanmail.net

Tel: +82-10-4422-0384

하지만 조영제 자체의 독성과 높은 점도 및 삼투압으로 인해 다양한 부작용이 발생된다.

특히 삼투압은 부작용 발생과 관계하며, 혈액의 삼투압보다 높은 조영제가 주입될 경우 부작용 발생 확률이 높아지게 된다^[4]. 그리고 이온성 조영제를 인체에 주입할 때 신경 독성으로 인한 경련이 발생할 수 있으며, 특히 간질 환자^[5] 또는 뇌종양 환자^[6]에서 현저하게 나타난다. 또한, 조영제는 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier; BBB)의 변화와 관계가 있으며, 분해는 나트륨 함량이 높고 삼투압이 높은 이온성 조영제에서 더 나쁘게 나타나는 것으로 보고된다.

그러나 비이온성 저삼투압 조영제는 대부분 경미한 반응을 나타내며, 생명에 지장이 없는 중등도의 반응에서는 환자의 1~2%에서 부작용이 발생한다. 또한, 생명을 위협하는 중증의 반응에서 이온성 조영제를 투여한 환자의 0.05~0.13%가 부작용이 나타나며 사망률은 75,000명에서 1명으로 발생한다. 삼투압이 낮은 비이온성 조영제는 anaphylactoid 반응을 일으킬 가능성이 적으며, 위험은 5배 이상 감소하며, 생명에 지장을 줄 수 있는 위험은 0.01~0.02%로 줄이고 사망률은 375,000명 중 1명에 근접한다.

조영제의 부작용은 몇 분 또는 몇 시간 내에 일어날 수 있고, 대부분의 노출 후 1시간 이내에 발생하며 거의 모든 치명적인 반응의 연구에서 조영제 주입 후 15분 이내에 시작되었다.

Anaphylactoid 반응을 유발하는 조영제는 심각한 호흡기, 심혈관 및 피부 이상을 유발할 수 있고, 이것은 기관지 평활근 수축 및 모세혈관과 정맥이 확장되고 혈관 투과성이 크게 증가한다. 관상동맥은 수축하고 심근은 허혈이 되어 부정맥을 일으키기 쉽다. 피부, 얼굴, 혀 및 후두의 붓기와 홍반도 관찰될 수 있다.

이러한 반응은 중증도에 따라 치료가 필요 없는 경미한 반응으로 분류될 수 있으며, 환자의 생명에 위협을 초래하는 중등도의 반응과 심각한 반응으로 분류된다. 가벼운 홍조, 입안의 금속 맛, 기침, 재채기 및 따끔 거림과 같은 가벼운 증상이 대부분의 환자에서 발생한다. 메스꺼움과 구토는 조영제

반응의 유일한 징후이면서 일반적 현상이나 비뇨기과의 치명적인 반응의 15%는 메스꺼움과 구토로 시작된다. 심각한 anaphylactoid 반응이 있었던 모든 환자는 재발이 발생할 수 있으므로 최소 24시간 동안 입원 및 모니터링 해야 한다.

조영제에서 발생하는 부작용의 원인은 조영제의 화학적 독성과 특히 체질 반응에 의한 것으로 구별할 수 있다^[7]. 화학적 독성과 관련된 부작용은 투여되는 조영제의 용량에 비례하여 인체 장기에 부작용이 야기되는 경우이다. 이러한 부작용은 불행히도 조영제 주입으로 인한 불가피한 결과이며, 임상에서 예측 가능한 방식으로 발생할 수 있는 부작용에 대한 지식과 조영제의 화학적 구조를 파악하는 것이 중요하다.

이에 본 논문에서는 조영제의 화학적 구조를 $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy와 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum 예측 프로그램을 이용하여 비교 분석하고 실질적인 차이점과 앞으로 조영제의 화학적 구조를 파악하는 기초 자료로 삼고자 한다.

II. OBJECTS AND METHODS

1. 연구대상

한국의약품안전관리원(Korea Institute of Drug Safety & Risk Management)에 보고된 식품의약품안전처에서 허가한 요오드화 조영제 중 Non-ionic Dimer 조영제 제제는 Iotrolan, Iodixanol 2제제가 있으며, 이 중 Iotrolan 제제의 Iovist 조영제는 임상에서 잘 사용하지 않아 수집하기 어려워 제외했으며, Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 대상으로 분석하였다.

Iodixanol 제제의 분자식은 Fig. 1의 분자 모형에서 보여주듯이 분자식은 $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{I}_6\text{N}_6\text{O}_{15}$ 이며, Visipaque 조영제는 심혈관조영, 뇌혈관조영(종래의 조영술 및 동맥 DSA), 말초동맥조영(종래의 조영술 및 동맥 DSA), 복부혈관조영(동맥 DSA), 정맥요로조영(IVP), 정맥조영, CT 조영증강, 척수조영(요추, 흉추, 경추), 관절조영, 자궁난관조영, 내시경역행체담관조영(ERCP), 소화관조영에 X선 조영제로 투여한다.

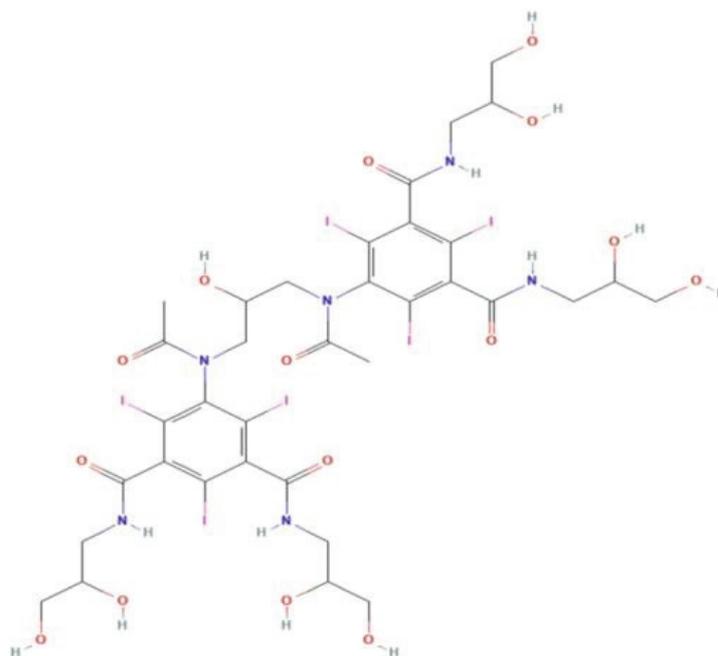


Fig. 1. Chemical Structure of Iodixanol Formulation.

2. 연구방법

2.1. ¹H-NMR Spectroscopy를 이용한 분석방법

Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제의 화학적 구조를 분석하기 위해 사용된 장비는 한국기초과학지원연구원(KOREA BASIC SCIENCE INSTITUTE; KBSI)에서 보유한 Bruker Avance(독일)의 700 MHz Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer를 이용하였다. 현재까지 알려진 수많은 spectroscopy 방법들 중에서 물질의 구조를 밝혀내는데 가장 유용한 방법으로는 X-ray crystallography를 꼽을 수 있다. 그러나 모든 spectroscopy 방법들이 그러하듯 X-ray 방법도 결정을 만들어야 한다는 단점이 있다. 현대 spectroscopy 방법에서 필요한 미량의 시료를 결정으로 만드는 것은 결코 쉬운 일이 아니며 시료의 양이 충분한 경우에도 결정이 아닌 물질들의 구조에는 무용지물일 수 밖에 없는 것이 이 방법이다. 이러한 단점에서 비교적 자유로울 수 있는 것이 NMR spectroscopy 방법이라고 할 수 있으며 이는 최근에 화학물질의 구조뿐만 아니라 정량분석까지 연구할 수 있는 방법이다.

물질을 분석하기 위해 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제 용액을 추출하고 용매 D₂O를 사용하여 희석하는 전처리 과정을 걸친 용액을 특수 유리로 만들어진 NMR 튜브에 채운 다음 ¹H-NMR Spectrometer에 삽입하여 스펙트럼을 획득하였다. 이후 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제의 NMR 스펙트럼 Data로부터 물질의 구조를 유도해 내어 화학적 이동(chemical shift) 값의 사용으로 물질구조의 요소들을 추정하여 분석하였다.

2.2. ¹H-NMR Spectrum Prediction Program을 이용한 분석방법

¹H-NMR Spectroscopy와 비교 분석하기 위해 인터넷 사이트(www.nmrdb.org)에서 무료 제공하는 ¹H-NMR Spectrum 예측 프로그램을 이용하여 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 대상으로 화학적 구조를 분석하였다. 인터넷 사이트(www.nmrdb.org)에 접속하면 분자의 구조를 예측할 수 있는 ¹H-NMR Spectrum 예측 프로그램이 나타난다.

NMR(핵자기공명) 스펙트럼 예측 프로그램은 화학자와 연구자가 분자 구조를 분석하고 NMR 스펙트럼을 예측하는 데 필수적인 도구로 NMR 데이터

를 시각화, 처리 및 분석하는 데 도움이 된다. 특히 분자 구조를 기반으로 화학적 이동과 스펙트럼 패턴을 예측하고 화학 연구의 다양한 응용 분야에 적용한다.

아래 Fig. 2에서 보여주듯이 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제의 화학구조 모양을 도구를 이용하여 그리고 자기장 강도와 화학적 이동 범위를 지정, 선 너비 및 플롯할 점의 숫자를 변경한다. 다음

으로 스펙트럼 시뮬레이션을 클릭하면 서로 다른 위치에 있는 양성자를 모두 표시해 주므로 분자 내 수소의 위치를 확인할 수 있다. 이렇게 획득한 분자구조 위치에 마우스를 갖다 대면 피크값 및 해당하는 화학적 이동값을 얻을 수 있다. 마지막으로 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제의 화학적 구조 중 ^1H 스펙트럼을 예측할 수 있다.

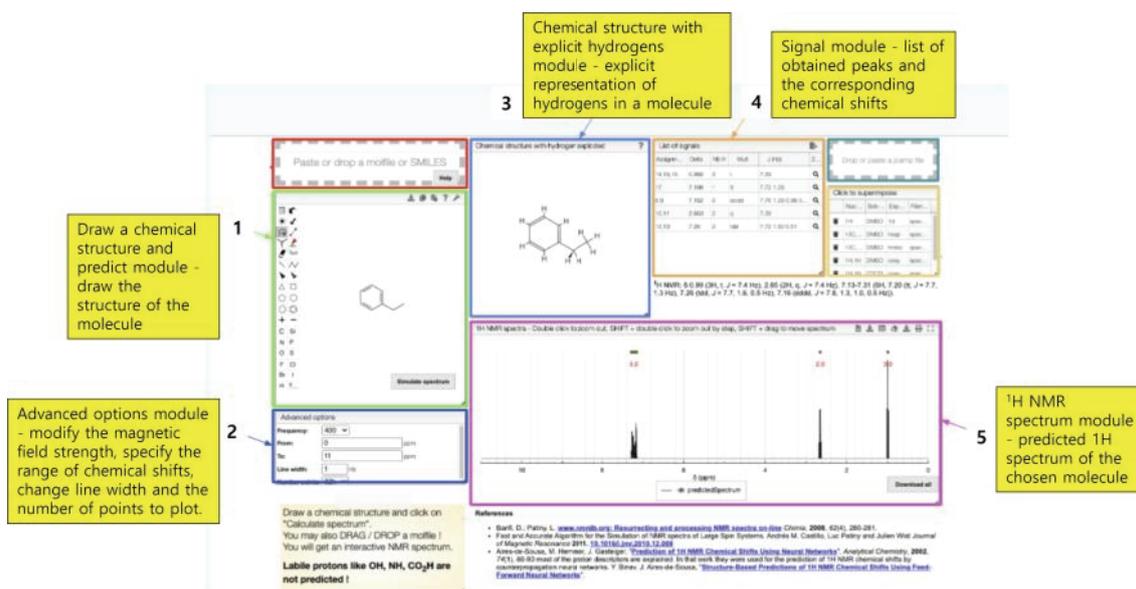


Fig. 2. www.nmrdb.org.

III. RESULT

1. $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy를 이용한 분석

Fig. 3과 같이 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 분석한 결과, 2.18 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 인접한 위치에 C-OH가 결합된 carboxyl group 2개와 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 갖지 않는다. 2.58 ppm 영역에서 singlet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 CH_3 를 갖는 methyl group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 갖지 않는다. 3.20 ppm 영역에서 doublet peak의 공진이 중복되어 나타났고, 이웃하는 proton은 각 1개를 갖는다. 분자구조를 살펴보면 CH_2 가 존재하는 methylene

group임을 알 수 있다. 3.50 ppm 영역과 3.60 ppm 영역 그리고 3.78 ppm 영역에서는 doublet peak의 공진이 중복되어 나타났고, 이웃하는 proton은 1개를 갖는다. 분자구조를 살펴보면 CH가 존재하는 methane group임을 알 수 있다. 5.75 ppm 영역과 3.85 ppm 영역에서는 multiplets peak의 공진이 나타나 분자구조는 명확히 알 수가 없다. 5.61 ppm 영역에서는 quintet peak의 공진이 나타났고, 이웃하는 proton은 4개를 갖는다. 분자구조를 살펴보면 CH가 존재하는 methane group임을 알 수 있다.

2. $^1\text{H-NMR}$ Spectrum Prediction Program을 이용한 분석

Fig. 4와 같이 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석한 결과, 2.17 ppm 영역과 2.25 ppm 영역에서

singlet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 갖지 않는다. 2.34 ppm 영역에서 triplet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 2개를 갖는다. 3.45 ppm영역과 3.49 ppm영역에서 doublet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 1개를 갖는다. 3.53 ppm영역에서 doublet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수

있다. 이웃하는 proton은 1개를 갖는다. 3.78 ppm영역과 3.86 ppm영역에서 quintet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 4개를 갖는다. 4.00 ppm영역에서 doublet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 1개를 갖는다. 4.42 ppm영역에서 triplet peak의 공진이 나타났고, 분자구조를 살펴보면 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있다. 이웃하는 proton은 2개를 갖는다.

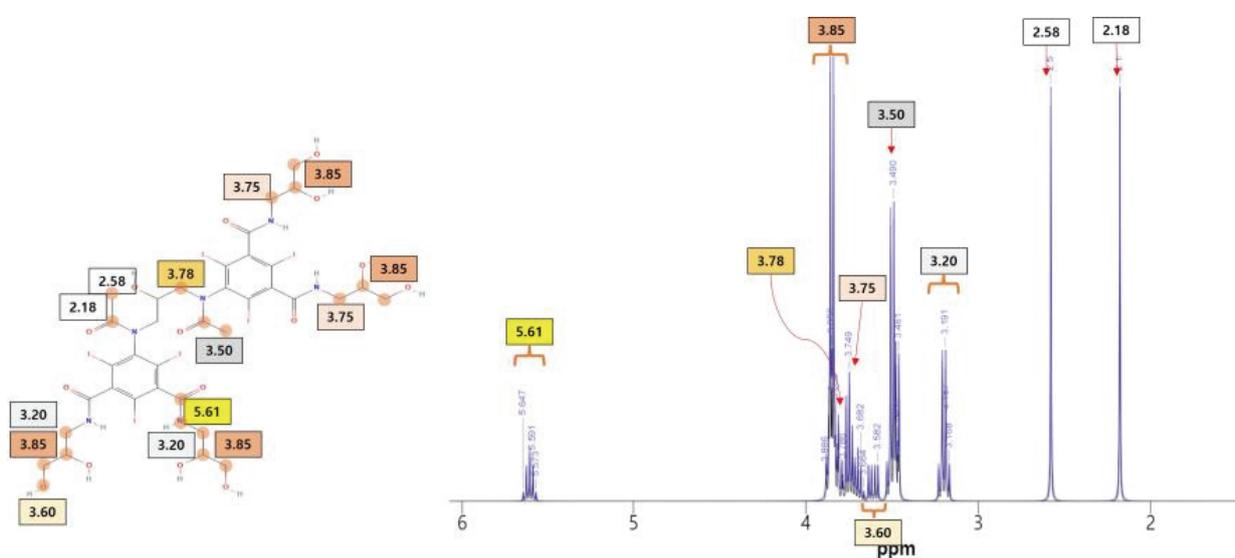


Fig. 3. Analysis using $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy.

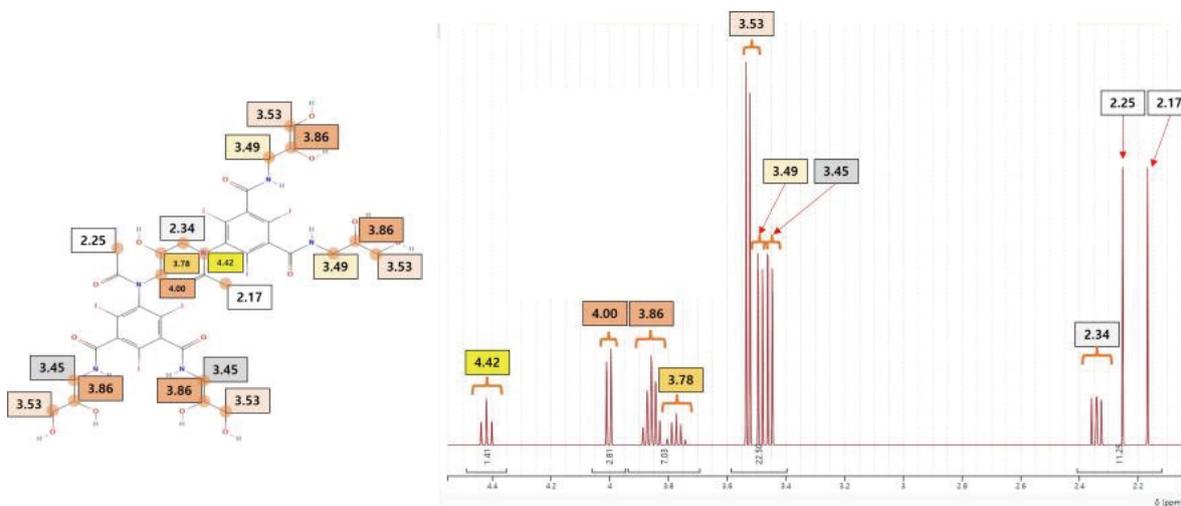


Fig. 4. Analysis using $^1\text{H-NMR}$ Spectrum Prediction Program.

3. Spectroscopy와 예측 프로그램의 화학적 구조 비교분석

Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석과 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석한 결과를 서로 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 2.18 ppm영역과 2.17 ppm영역에서 유사한 화학적 이동 값이 나타났고, 분자구조 역시 동일하게 나타났지만 위치는 서로 상이하게 나타났다. 2.25 ppm영역과 2.34 ppm영역은 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타났다. 또한 2.58 ppm영역은 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다. 3.20 ppm영역에서 3.60 ppm영역 범위는 모두 doublet peak의 공진이 나타났고, 분자구조는 상이하나 위치는 서로 유사하게 나타났다. 3.75 ppm영역에서 4.00 ppm영역 범위는 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 multiplets peak의 공진이 나타나 분자의 구조는 명확히 알 수 없었다. 그러나 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 quintet peak의 공진과 doublet peak의 공진이 나타나 각각 분자구조를 알 수 있었고 위치는 서로 유사하게 나타났다. 4.42 ppm영역은 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타났다. 그리고 5.61 ppm영역은 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났고, $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다.

IV. DISCUSSION

렌트겐이 X선을 발견한 이듬해인 1896년 5월에 조영제가 사용된 기록이 조저 알베어 브링제 (George Albert Boulenger)에 의해 런던 동물학협회에 보고된 바 있다. 이후 의료현장에서 조영제를 이용한 영상의학검사가 크게 증가하였으며, 이에 따른 부작용 발생은 환자 안전을 위협하는 한 요인

이 되고 있다. 1923년 요로계통의 검사를 위해 sodium iodide를 정맥주사한 이후 탈수증이 동반된 당뇨병환자에서 혈관조영제 투여로 인한 신독성의 산발적인 보고가 있었고, 1970년대 후반기에 들어서야 비로소 혈관조영제로 인한 심한 신독성이 많이 보고되면서 신독성에 경각심을 가지게 되었다.

이후 조영제 부작용에 대한 연구가 활발히 이루어졌으며, 2011년 Kim 등은 Visipaque를 사용하여 부작용의 사례를 발표하였다. Visipaque를 흉부 및 복부 조영 증강 CT검사에 사용 후 16시간에 환자는 전신에 가려움증을 호소하였고, 24시간에 가슴과 배쪽에 반점 발진이 나타났으며 96시간까지 피부 병변이 통합되면서 홍반성 병변 형태로 악화되는 양상 보였고, 등쪽과 양쪽 상, 하지로 진행되었고, 전신에 두드러기 증상을 보였다는 연구를 발표하였다^[8]. 또한, 부작용의 발생은 조영제의 성분 따라 유의한 영향을 보여주는데 2017년 Kim 등은 비이온성조영제의 부작용 발생양상을 다양하게 분석한 결과, Iodixanol은 조영제 부작용 발생 확률이 가장 높았지만 경증의 증상이 대부분으로 그 위험성은 상대적으로 낮았다. Iobitridol과 Iomeprol은 사용량 대비 중등증 이상의 발생비율이 높아 사용에 주의가 필요하며, 이들은 소화기계 부작용 양상이 눈에 띄게 높게 나왔다. Iopamidol은 호흡기계와 관련된 부작용 증상들이 높은 비율로 조사되었고, 기저질환이 있는 환자에서 Iodixanol과 Iohexol이 높은 발생 확률을 보여주었다. 비이온성 조영제의 다양한 성분들은 부작용 발생확률의 차이를 보였으며, 조영제의 분자구조, 삼투압 및 친수성 등의 물리화학적 특성이 부작용 발생에 있어서 특징적인 양상을 보이지는 않았으나, 개별적으로 나타나는 발생 확률의 차이는 성분에 따라 유의한 영향이 있다는 것을 보여준 연구이다^[9]. 하지만 이러한 조영제의 부작용은 약리적 요인에 의한 것이고 조영제의 화학적 구조 변화에 의한 부작용 연구 자료는 미미한 상황이다. 2020년 Han의 논문에 따르면, 의료기관에서 혈관계 조영제로 가장 많이 사용하고 있는 비이온성 요오드화 조영제인 Iopamidol제제의 P조영제와 Ioversol제제의 O조영제를 대상으로 환경요인은 방사선량의 변화, 온도의 변화, 조영제의 보관 기간의 변화에 따라 물리·화학적 변화를 분석

한 논문에서 환경요인 중 방사선 선량의 변화에서 Ioversol제제의 O조영제에서는 물리·화학적 변화가 나타나지 않았으나 Iopamidol제제 P조영제의 Electron beam에서는 물리·화학적 변화가 명확히 나타났다. 온도변화에서는 Ioversol제제의 O조영제에서는 물리·화학적 변화가 나타나지 않았으나 Iopamidol제제의 P조영제에서는 60°C와 80°C 시료에서는 물리·화학적 변화가 나타났다. 조영제의 보관기간에서는 Iopamidol제제의 P조영제와 Ioversol제제의 O조영제 모두에서 물리·화학적 변화가 나타나지 않았다^[10]. 이는 다양한 환경요인에 따라서 조영제의 물리·화학적 변화를 분석할 필요성을 보여준 의미 있는 논문이라 사료된다.

이와 같은 연구를 근거로 방사선 조영제의 부작용 사례 등을 파악하여 안전성을 높이기 위해 생물학적 반응을 제한하도록 설계된 조영제의 화학적 구조를 파악하는 것은 조영제 연구의 원동력이 된다. 하지만 이러한 연구는 많은 제한점을 두고 있어 활발한 연구에 어려움이 있다. 본 연구에서는 ¹H-NMR Spectroscopy만을 이용하여 분석한 선행논문들과 차별성을 두기 위해 ¹H-NMR Spectroscopy 이외에 인터넷 사이트에서 제공하는 ¹H-NMR Spectrum 예측 프로그램을 활용하여 좀 더 쉽게 접근하여 분석하고 다양한 방향에서 화학적 구조를 파악하기 위한 방법을 제시하며, 이에 관심있는 연구자들이 적극적인 활용을 기대해 본다.

V. CONCLUSIONS

조영제는 다양한 연구가 진행되고 있지만 부작용에 대한 부분으로 국한되어 있다. 조영제의 부작용은 여러 요인이 있지만 근본적인 조영제의 화학구조를 파악하는 것이 중요하다. 따라서 본 연구에서는 제약사의 미공개로 파악하기 어려운 조영제의 화학구조를 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석과 ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용한 분석을 토대로 파악하고 이를 비교하였다. 비이온성 요오드화 조영제로서 이합체인 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제 Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 대상으로 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석과 ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램

을 이용하여 분석한 결과를 서로 화학적 구조를 비교 분석하였다. 그 결과, ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서 2.18 ppm영역은 C-OH가 결합된 carboxyl group 2개와 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있었다. 2.58 ppm영역에서 CH₃를 갖는 methyl group이 존재함을 알 수 있었다. 3.20 ppm영역에서 CH₂가 존재하는 methylene group임을 알 수 있었다. 3.50 ppm영역과 3.60 ppm영역 그리고 3.78 ppm영역에서는 CH가 존재하는 methane group임을 알 수 있었다. 5.75 ppm영역과 3.85 ppm영역에서는 multiplets peak의 공진이 나타나 분자구조는 명확히 알 수가 없었다. 5.61 ppm영역에서는 CH가 존재하는 methane group임을 알 수 있었다.

Iodixanol 제제의 Visipaque 조영제를 ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석한 결과, 2.17 ppm영역과 2.25 ppm영역에서 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수 있었다. 2.34 ppm영역에서 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있었다. 3.45 ppm영역과 3.49 ppm영역에서 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있었다. 3.53 ppm영역에서 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수 있었다. 3.78 ppm영역과 3.86 ppm영역에서 C-OH가 결합된 carboxyl group이 존재함을 알 수 있었다. 4.00 ppm영역에서 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있었다. 4.42 ppm영역에서 C-HN이 결합된 amine group이 존재함을 알 수 있었다.

이를 비교 분석한 결과, 2.18 ppm영역과 2.17 ppm영역에서 유사한 화학적 이동값이 나타났고, 분자구조 역시 동일하게 나타났지만 위치는 서로 상이하게 나타났다. 2.25 ppm영역과 2.34 ppm영역은 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타났다. 또한 2.58 ppm영역은 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났다, ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다. 3.20 ppm영역에서 3.60 ppm영역 범위는 분자구조는 상이하나 위치는 서로 유사하게 나타났다. 3.75 ppm

영역에서 4.00 ppm 영역 범위는 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 multiplets peak의 공진이 나타나 분자의 구조는 명확히 알 수 없었다. 그러나 ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 각각 분자구조를 알 수 있었고 위치는 서로 유사하게 나타났다. 4.42 ppm 영역은 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타났다. 그리고 5.61 ppm 영역은 ¹H-NMR Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났고, ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다.

조영제에 의한 부작용은 다양한 요인 중 화학적 구조의 불안전성 요인도 포함된다. 특히, 조영제의 화학적 구조에 대한 평가는 매우 중요하므로 조영제의 화학적 구조와 성분을 파악할 필요가 요구되고 있다. 물질의 화학적 구조를 분석하는 가장 유용한 방법은 분광학(spectroscopy)이다. 분광학에서 가장 우수한 방법은 미량의 시료까지 분석이 가능한 핵자기공명분광법(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; NMR)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 CT 또는 혈관조영술 등을 시행하고 조영제가 신체에서 완전히 배출되지 않은 상태에서 방사선치료를 하는 경우가 종종 발생하고 있어 조영제의 화학적 구조를 NMR Spectrometer를 이용하여 분석하고, 이를 바탕으로 ¹H-NMR 스펙트럼 예측 프로그램과 함께 화학적 구조를 파악하는 기초 논문으로 향후 조영제의 화학구조 문제점에 대해 개선 방안을 마련하고, 소비자의 안전 확보에 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

Reference

[11] B. H. Han, "Chemical Structure Analysis of Non-ionic Monomer Contrast Agents Using ¹H-NMR Spectroscopy", *Journal of Radiological Science and Technology*, Vol. 44, No. 4, pp. 335-342, 2021.

<http://dx.doi.org/10.17946/JRST.2021.44.4.335>

- [2] H. C. Song, H. W. Lim, J. H. Hwa, S. J. Shin, B. S. Kim, Y. O. Kim, Y. S. Kim, E. J. Choi, "Clinical Usefulness of Multi-Detector Computed Tomography in Diagnosis of Patients with Microscopic Hematuria", *Kidney Research and Clinical Practice*, Vol. 26, No. 2, pp. 155-159, 2007. <https://kiss.kstudy.com/Detail/Ar?key=2696212>
- [3] H. E. Yoon, B. S. Kim, Y. S. Shin, J. H. Hwa, Y. G. Kim, S. J. Shin, Y. O. Kim, H. C. Song, Y. S. Kim, E. J. Choi, "Clinical characteristics of bladder cancer identified by multi-detector computed tomography in patients with asymptomatic isolated hematuria", *The Korean Journal of Medicine*, Vol. 77, No. 3, pp. 328-332, 2009.
- [4] K. E. Jung, J. M. Chung, B. C. Park, K. N. Jee, Y. K. Jee, M. H. Kim, "A Clinical Study of Cutaneous Adverse Reactions to Nonionic Contrast Media in Korea", *Annals of Dermatology*, Vol. 24, No. 1, pp. 22-25, 2021. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2012.24.1.22>
- [5] Y. M. Park, "Clinical observation and risk factor analysis of CT contrast media side effects that occur during medical examination", *Major in Radiological Science Department of Health Technology Convergence The Graduate School of Shinhan University*, pp. 3-22, 2021.
- [6] S. B. Shin, S. J. Jang, N. G. Lee, B. T. Choi, H. K. Shi, "Protective Effects of Traditional Korean Medicine Preparations, Herbs, and Active Compounds on the Blood-brain Barrier in Ischemic Stroke Model" *Journal of Life Science*, Vol. 32, No. 7, pp. 550-566, 2022. <http://dx.doi.org/10.5352/JLS.2022.32.7.550>
- [7] B. H. Han, "¹H-NMR Analysis according to the Storage Period after the Use of Iopamidol and Ioversol Formulations Contrast Agents", *Journal of Radiological Science and Technology*, Vol. 44, No. 3, pp. 239-245, 2021. <http://dx.doi.org/10.17946/JRST.2021.44.3.239>
- [8] C. Y. Kim, H. J. Kim, M. J. Kim, Y. J. Kang, H. J. Kim, S. H. Chang, D. J. Park, "Allergy Late Adverse Reaction to Iodixanol (Visipaque(R))", *The Korean Journal of Medicine*, Vol. 81, No. 1, pp. 130-134, 2011.
- [9] K. M. Kim, S. M. Im, S. G. Kim, G. T. Oh, G. W.

Lee, "Comparative analysis of adverse reactions to different non-ionic contrast media", Journal of Korean Society of Computed Tomographic Technology, Vol. 19, No. 2, pp. 17-26, 2017.

[10] B. H. Han, "Physicochemical Analysis According to Environmental Factors of X-ray Iodinated Contrast Agents", The Graduate School of Hanseo University, Doctor of Health Care, 2020.

[11] S. G. Lee, "The Role of NMR in the Field of Quantitative Analysis", Journal of the Korean Magnetic Resonance Society, Vol. 20 No. 3, pp. 87-94, 2016.
<http://dx.doi.org/10.6564/JKMRS.2016.20.3.087>

Visipaque 조영제에서 $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy와 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum 예측 프로그램의 화학적 구조 비교분석

한범희^{1,2,*}

¹방사선과학기술연구소 연구개발팀

²백석문화대학교 방사선과

요 약

Visipaque 조영제 대상으로 $^1\text{H-NMR}$ Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석과 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 예측 프로그램을 이용하여 분석한 결과, 2.18 ppm영역과 2.17 ppm영역에서 분자구조 위치는 서로 상이하게 나타났다. 2.25 ppm영역과 2.34 ppm영역은 Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, 예측 프로그램을 이용한 분석에서는 나타났다. 또한 2.58 ppm영역은 Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났고, 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다. 4.42 ppm영역은 Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타나지 않았고, 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타났다. 그리고 5.61 ppm영역은 Spectrometer를 이용한 스펙트럼 분석에서는 나타났고, 예측 프로그램을 이용하여 분석에서는 나타나지 않았다. 이를 바탕으로 예측 프로그램을 이용하여 참고로 분석한다면 좀 더 명확한 화학구조를 파악할 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: 비지과류, 핵자기공명분광법, 핵자기공명스펙트럼 예측프로그램, 비이온성이량체조영제, 화학적이동

연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(단독저자)	한범희	방사선과학기술연구소 연구개발팀 백석문화대학교 방사선과	소장 겸임교수