

NOTICE
This report was prepared as an account of work sponsored by the United States Government. Neither the United States nor the United States Energy Research and Development Administration, nor any of their employees, nor any of their contractors, subcontractors, or their employees, makes any warranty, express or implied, or assumes any legal liability or responsibility for the accuracy, completeness or usefulness of any information, apparatus, product or process disclosed, or represents that its use would not infringe privately owned rights.

CONF-7501132-1

BNL-20958

Vert d'Indocyanine Marqué à l'Iode-123

Pour l'Etude Dynamique du Système Hépto-Biliaire

R. M. Lambrecht, A. N. Ansari, A. P. Wolf, et H. L. Atkins

Chemistry Department and Medical Research Center

Brookhaven National Laboratory, Upton, New York 11975, U.S.A.

RESUME

Ce rapport résume les résultats obtenus avec une substance marquée à l'Iode-123 pour l'étude dynamique du système hépto-biliaire. L'Iode-123 est un nuclide idéal en radio-pharmacologie parce que sa demi-vie est courte ($T_{1/2} = 13,3$ heures). Au cours de sa désintégration il émet une grande quantité (83 %) de photons de 159 keV. Le malade reçoit des doses de radiations inférieures à celles données par l'Iode-131 (100 fois moins). Le vert d'Indocyanine, colorant à base de tricarbocyanine, introduit par Heseltine et ses collègues en 1956 a plusieurs caractéristiques qui permettent de penser que l'Iode-123 marquée au vert d'Indocyanine pouvait être utilisé pour évaluer la fonction hépatique. La clearance plasmatique et la cinétique de l'excrétion biliaire du vert d'Indocyanine-¹²³I chez l'animal peuvent être comparées au Rose Bengal-¹³¹I et à la bromosulphaléine marquée à l'Iode-125.

ABSTRACT

This report summarizes the results to develop an iodine-125 labeled agent for dynamic studies of the hepato-biliary system. Iodine-125 is an ideal nuclide for radiopharmaceuticals, because of its short half-life ($T_{1/2} = 13.3$ hr); its decay with a high abundance (83 %) of 159 keV photons; and the reduced patient radiation exposure (a factor of 100 less than iodine-131). Indocyanine green, a tricarbonocyanine dye, was introduced by Heseltine and co-workers in 1956, has several characteristics which suggested that iodine-125 labeled ICG might be potentially useful for hepatic functional evaluation. The plasma clearance and biliary excretion kinetics of ^{125}I -ICG (in dogs) will be compared to ^{131}I -rose bengal and bromosulphalein labeled with iodine-125.

INTRODUCTION

Les radio-isotopes, les composés marqués ainsi que la méthodologie de la médecine nucléaire sont des outils efficaces pour l'étude dynamique du système hépato-biliaire.

Trois substances sont couramment utilisées pour déterminer l'état fonctionnel du foie. Ce sont la Bromosulphaléine (BSP), le Rose Bengal (RB) et le vert d'Indocyanine (ICG). Les essais à la BSP et au RB sont pratiqués depuis 1924 (1,2). En dépit de ses limites, l'essai à la BSP est toujours considéré comme un essai judicieux (1,3-5). La BSP et le RB ont été marqués à l'Iode-131 radioactif en 1955 et 1961, respectivement (6,7). Nordyke (8) et

d'autres auteurs ont établi des procédés acceptables pour l'utilisation du Rose Bengal- ^{131}I marqué à l'Iode radioactif pour déterminer la fonction du foie, mais le Rose Bengal- ^{131}I n'a pas été accepté universellement (9). Le vert d'Indocyanine a été conçu par Heseltine et Brooker (10) et introduit par Fox, Brooker, Heseltine et Wood (11) en 1956. Les caractéristiques biologiques du vert d'Indocyanine laissent supposer qu'on peut l'utiliser à bon escient pour déterminer la fonction hépato-biliaire s'il est marqué à l'Iode radioactif. Nous avons effectué les premières tentatives pour marquer le vert d'Indocyanine à l'Iode-123 en 1972 et les évaluations préliminaires du ^{123}I -ICG ont fait leur apparition (12,13). Durant la même période, Moreau, Lapalus et Meyniel (14-17) ont réalisé la synthèse de nouvelles indomonocarbocyanines reliées structurellement au ICG et ont étudié leur efficacité d'extraction hépato-biliaire. Ce rapport résume la nouvelle méthode d'introduction de l'Iode-123 dans la molécule d'ICG et présente les résultats biologiques comparés de l'ICG, RB et BSP marqués à l'Iode radioactif chez les animaux.

Nous en concluons que l'Iode-123 est le marqueur idéal des colorants utilisés pour la fonction hépato-biliaire. L'Iode-123 est fonction de la forte proportion de photons 159 KeV et de sa courte demi-vie de 15,3 heures. On peut obtenir des scintigraphies d'une très grande qualité. La dose de radiation est réduite par un facteur 100 par rapport à celle délivrée dans les mêmes conditions pour l'Iode-131.

ETUDE CHIMIQUE

La Fig. 1 montre la structure chimique du vert d'Indocyanine. Le marquage du colorant par excitation (18) s'est avéré jusqu'ici la seule méthode efficace de marquage à l'Iode de la molécule du vert d'Indocyanine (19). On obtient un marquage à l'Iode-123 carrier-free sans spécificité de la position de l'Iode dans la molécule d'ICG. Cette dernière a été marquée au hasard par les atomes et ions réactifs de l'Iode-123 sans énergie ou dans des états électroniques de faible intensité résultant de la transformation nucléaire du Xénon-123 en Iode-123. Le Xénon-123 a une demi-vie de 2,1 heures et il est produit dans le cyclotron (20) ou BLIP. La méthode de marquage consiste à laisser décomposer le Xénon-123 en contact avec des cristaux de vert d'Indocyanine maintenus à une température de 77° Kelvin (19).

Le vert d'Indocyanine (cardiogreen U.S.F.) tel qu'il est obtenu d'Hynson, Westcott et Dunning, Inc. contient 2-4 % d'iodure de sodium. Avant le marquage, on a éliminé l'Iode libre en dessous des limites de détection par fluorescence des rayons X. Après le marquage et l'élimination de l'iodure inorganique (12,13), on a dissous le ^{123}I -ICG dans un solvant aqueux stérile HW&D (eau stérile à un pH contrôlé). Le vert d'Indocyanine- ^{123}I peut être utilisé aussitôt après la dissolution. Une préparation d'un jour conservée dans de l'eau mettra en évidence une excrétion rénale chez le lapin normal, contrairement à une préparation de 4 heures.

Le tableau I résume les caractéristiques du vert d'Indocyanine marqué à l'Iode-125. Le rendement radio-chimique est de 10 % et l'activité spécifique est généralement de 10 mCi par mg et $T_{0.5}$, pour une préparation type utilisant 1 mg de vert d'Indocyanine. Le temps requis pour une nouvelle purification et évaporation de l'Iode radioactif inorganique et pour sa dissolution par voie intraveineuse est de 30 minutes. Le degré de pureté chimique et radiochimique est de 99,8 %. Le colorant marqué est carrier-free en iode mais contient par contre du vert d'Indocyanine marqué.

La pureté du ^{125}I -ICG est contrôlée par chromatographie sur couche mince, en utilisant du gel de silice (Eastman Chromatogram) avec éluant 1-3 et oxyde d'aluminium (Machery-Nagel Co, Polygram Alox N/UV) avec éluant 4.

- 1 - Isopropanol/acétate d'éthyle/ammoniac, 58% (5/3/2)
 $R_f = 0,61$
- 2 - Méthylethyl cétone/eau/acide propionique (70/30/30)
 $R_f = 0,82$
- 3 - n-butanol/acide acétique glacial/eau (60/15/25)
 $R_f = 0,63$
- 4 - Fyridine/eau/ alcool isopropylique/ammoniac (4/4/12.5/0.4)
 $R_f = 0,69$

Le vert d'Indocyanine (21) et le ^{125}I -ICG sont instables en solution aqueuse. La décomposition en 2 composés (les conformations probablement différentes de l'ICG) se produit rapidement

(en quelques heures) à des concentrations diluées spécialement lors de l'exposition à la lumière.

Les spectres d'absorption dans les ultraviolets du ^{125}I -ICG sont identiques dans le solvant aqueux stérile EW&D avec $\lambda_{\text{max}} = 780 \text{ nm}$. Le coefficient d'extinction de l'ICG dans du méthanol purgé par N_2 est de 246.000 à $\lambda_{\text{max}} = 784 \text{ nm}$. Le coefficient d'extraction est sensible au solvant et au traitement auquel il a été soumis (21-23).

Le Rose Bengal- ^{131}I a été obtenu chez Squibb. La bromosalphaléine marquée à l'Iode a été préparée par la méthode de Mitta (24). La dose de charge du ^{125}I -ICG était de $1 \mu\text{M}$; ^{125}I -BSP, $3 \mu\text{M}$, et Rose Bengal- ^{131}I , $1 \mu\text{M}$.

RESULTATS ET DISCUSSION

Notre premier objectif a été de déterminer le temps d'évolution du vert d'Indocyanine Iode-125 chez la souris. A faible dose de charge, au bout de charge, au bout de 6 minutes, l'activité au niveau intestinal est supérieure à celle qui existe au niveau du foie. L'activité rénale est inférieure à 1 %. Il n'y a pas d'excrétion rénale. On a fait varier dans cette étude la concentration du vert d'Indocyanine non radioactif, par rapport à la quantité de vert d'Indocyanine marqué à l'Iode-125. Nous en concluons qu'il est préférable d'avoir une forte activité spécifique et une faible dose de charge pour étudier la fonction

hépatique. Pour les doses de charge les plus fortes, le vert d'Indocyanine s'accumule dans le foie, la rate et les poumons et la clearance hépatique est lente. (Les détails sont donnés dans la référence 13).

Ayant déterminé la dose optimale (pour un chien d'un poids de $< 0,05 \text{ mg/kg} \approx 0,065 \mu\text{M/kg}$), nous avons étudié les taux de disparition au niveau du plasma chez le chien anesthésié. Les taux de clearance plasmatique varient de 17 % à 10 % par minute pour 6 chiens normaux. Le taux de clearance plasmatique est considérablement réduit chez un chien dont le cholédoque (courbe supérieure) a été ligaturé. Les résultats sont donnés dans la Fig. 2.

Les différences de pourcentage de l'activité plasmatique initiale par millilitre de sang, 15 minutes après l'injection représentent 70 % pour les cas anormaux et 17 % à 25 % pour les cas normaux. La demi-vie du vert d'Indocyanine dans le sang des cas normaux varie de 1,5 à 4,5 minutes.

Sur la Fig. 3 on compare le taux de clearance plasmatique du vert d'Indocyanine- ^{123}I et du Rose Bengal- ^{123}I ou de la BSP- ^{125}I . Il s'agit d'une expérience à double marquage. Les deux colorants marqués avec différents radio-isotopes sont injectés simultanément à une dose de charge totale faible. On effectue des prises de sang en série. Il apparaît de façon évidente que la BSP- ^{125}I a la clearance plasmatique la plus rapide avec une demi-vie de 10 minutes. Cependant, à 20 minutes, les trois produits sont à un niveau comparable dans le sang. On sait que la BSP- ^{125}I entre en

concurrence avec le vert d'Indocyanine pour former des complexes au niveau de l'albumine plasmatique. Le taux de clearance plasmatique du vert d'Indocyanine- ^{123}I est légèrement réduit dans l'étude à double tracé.

Dans la Fig. 4, on compare l'excrétion biliaire du vert d'Indocyanine- ^{123}I et de la BSP- ^{125}I , injectés simultanément chez un chien normal ayant une fistule biliaire externe. On note la radioactivité dès la 30^e minute. On s'aperçoit que le vert d'Indocyanine- ^{123}I se trouve légèrement plus concentré en pourcentage de la dose injectée par gramme de bile dans les premiers instants et légèrement moins concentré un peu plus tard. Ce qui signifie que le taux de clearance de la BSP- ^{125}I est plus rapide que celui du ^{123}I -ICG, mais que dans le processus total de l'excrétion biliaire, le vert d'Indocyanine- ^{123}I est plus rapide. Le vert d'Indocyanine non marqué n'est apparemment pas métabolisé par le foie. On sait cependant que la BSP est biotransformée dans le foie (25,26).

La Fig. 5 montre des scintiphotos de vert d'Indocyanine- ^{123}I dans le système hépato-biliaire d'un chien normal obtenues à l'aide d'un collimateur à base énergie sur la gamma-caméra. L'échancrure vésiculaire apparaît comme point froid après l'injection et le colorant marqué est progressivement excrété dans la bile permettant de visualiser les canaux biliaires et la vésicule. La photo E a été prise 24 heures plus tard et la flèche indique l'activité résiduelle dans la vésicule biliaire. Une scintiphoto

9

au sulfo-colloïde de technetium-99m prise immédiatement après montre la taille et la forme du foie.

Sur la Fig. 6, cette scintiphoto met en évidence la comparaison entre un chien normal et un chien ayant une obstruction totale du conduit biliaire. L'obstruction est due à l'opération puisqu'il s'agit d'un cholédoque ligaturé. Nous voyons en haut qu'il n'y a aucune accumulation du ^{123}I -ICG dans la vésicule biliaire. Il s'agit d'un point froid. La zone chaude que l'on peut observer représente l'emplacement de l'obstruction. La scintiphoto du bas montre le chien normal et la fonction normale à des moments comparables.

La Fig. 7 compare la dynamique du vert d'Indocyanine- ^{123}I chez un autre chien normal et un chien ayant une obstruction partielle du conduit biliaire. Chez le chien normal, les renseignements fournis par l'ordinateur indiquent que l'activité maximale dans le foie a lieu au bout d'environ 10 minutes, que l'activité maximale dans la bile a lieu au bout d'environ 10 à 12 minutes et que le produit est rapidement excrété dans l'intestin.

Chez le chien ayant une obstruction partielle, l'activité dans le foie continue durant les 90 minutes d'étude.

Ces résultats nous permettent de conclure que le ^{123}I -ICG peut être utile pour le diagnostic différentiel de l'ictère.

Le Tableau II compare les caractéristiques hépato-biliaires du vert d'Indocyanine- ^{123}I , du Rose Bengal et de la Bromosulphaléine iodée (27). Nous en concluons que le vert d'Indocyanine- ^{123}I se comporte comme un vert d'Indocyanine non marqué. La disparition

dans le plasma est exponentielle dans les premiers stades et le taux de disparition dépend de la dose administrée. Chez le chien normal, nous avons observé que 24 heures plus tard 98 % environ du ^{123}I -ICG présent initialement dans le foie à 15 minutes a disparu du foie. Contrairement à la Bromosulphaléine ou au Rose Bengal iodé, le vert d'Indocyanine- ^{123}I n'est pas épuré par le rein même dans le cas d'une obstruction totale du cholédoque.

Nous en concluons que l'Iode-123 est le marqueur idéal pour les colorants utilisés pour la fonction hépato-biliaire. On peut obtenir des scintigraphies d'une très grande qualité. La dose de radiation est réduite par un facteur 100 par rapport à celle délivrée dans les mêmes conditions pour l'Iode-131. Une dose de 1 à 5 mCi par patient devrait être suffisante. La dose de ^{123}I -ICG radiation absorbée en Rads par millicurie basée sur les études du chien est résumée ci-après : corps total (0,051), foie, normal (0,071), obstruction complète (1,7), gonades (0,094), thyroïde (1,3), gros intestin supérieur, normal (1,8), en supposant une stase complète de cette région (4,52).

Nous avons également étudié d'autres colorants marqués, tels les indomonocarbocyanines (28) mais jusqu'à présent aucun ne semble présenter les avantages du vert d'Indocyanine- ^{123}I . On examine les indomonocarbocyanines pour déterminer si un autre colorant, tout en étant relié structurellement à l'ICG peut être marqué commodément et de manière plus efficace et présenter aussi les caractéristiques physiologiques du composé modèle.

Nous en concluons que le vert d'Indocyanine- ^{123}I et les

courbes de clearance hépatique peuvent indiquer l'état fonctionnel du foie et que le colorant peut être utile pour établir le diagnostic différentiel de l'ictère. Nous espérons dans un avenir proche en commencer l'évaluation clinique.

Remerciements

L'un d'entre nous (RML) sera chargé de présenter cet article aux Journées Européennes D'Exploration Des Voies Biliaires extra-hépatiques 1975 et d'exprimer nos remerciements pour l'invitation qui nous est faite. Ms. C. Redvanly a apporté l'assistance technique en préparant la BSP-iode-125. Cette recherche a reçu le support de l'Administration pour le Développement et la Recherche de l'Energie des Etats-Unis.

Bibliographie

1. Rosenthal, S. M. and White, E. C., "Clinical applications of the bromosulphalein test for hepatic function", J. A. M. A. 84, 1112 (1925).
2. Delprat, G. D., Epstein, N. N., and Kerr, W. J., "New liver function test: elimination of rose bengal when injected into circulation of human subjects", Arch. Intern. Med. 34, 533 (1924).
3. Sievers, J. J., Morey, G. R., Samter, M., "Fixed anaphylactic sensitization, bromosulphalein studies", J. Allergy 20, 167 (1949).
4. Venger, N., "Fatal reaction to sulfobromophthalein sodium in a patient with bronchial asthma", J. A. M. A. 175, 306 (1961).
5. Mallin, S. M., Gambrescia, J. M., "A fatal reaction to sulbromophthalein", J. A. M. A. 174, 166 (1960).
6. Taplin, G. V., Meredith, O. M., Jr., Kade, H., "The radioactive (I-131 tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma ray scintillation counting techniques", J. Lab. Clin. Med. 45, 665 (1955).
7. Tubis, T., Nordyke, R. A., Posnick, E., and Bland, W. H., "The preparation and use of ¹³¹I-labeled sulfobromophthalein in liver function testing", J. Nucl. Med. 2, 282 (1961).
8. Nordyke, R. A., "Liver and Biliary tract function testing with radioiodinated rose bengal", Hawaii Med. J. 21, 144 (1961).
9. Freeman, L. M., Kay, C. J., Derman, A., "Renal excretion of radioiodinated rose bengal - a pitfall in the interpretation of rose bengal abdominal scans", J. Nucl. Med. 9, 227 (1968).
10. Heseltine, D. W. and Brooker, L. G. S., "Tricarbovanine infrared absorbing dyes", U. S. Patent 2, 895, 955. 21 July, 1959.

11. Fox, I. J., Brooker, L. G., Heseltine, D. W. and Wood, E. H., "A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation", *Circulation* 14, 937 (1956).
12. Ansari, A., Atkins, H. L., Lambrecht, R. M., Redvanly, C. S. and Wolf, A. P., "¹²³I-Indocyanine Green (¹²³I-ICG) as an agent for dynamic studies of the hepato-biliary system", in *Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine-1974* Vol. 1, IAEA, Vienna, 1974, pp 111-123.
13. Ansari, A., Lambrecht, R. M., Packer, S., Atkins, H. L., Redvanly, C. S. and Wolf, A. P., "Note on the distribution of Iodine-123 labeled indocyanine green in the eye, XVIII", *Invest. Ophth.* 14, 780 (1975).
14. Moreau, M. F., Lapalus, F. et Meyniel, G., "Possibilité offerte par de nouvelles indomonocarbocyanines pour l'explication fonctionnelle hepaticque", *C. R. Acad. Sc. Paris*, 276, Série D, 2473 (1973).
15. Lapalus, F., Moreau, M. F., Gaillard, G., et Meyniel, G., "Étude expérimentale de nouvelles indomonocarbocyanines à élimination biliaire sélective", *Biomedicine* 20, 231 (1974).
16. Moreau, M. F., Lapalus, F., et Meyniel, G., "Synthese d'indomonocarbocyanines à élimination biliaire sélective étude expérimentale chez l'animal", *Evr. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* 9, 274 (1974).
17. Moreau, M. F. et F. Lapalus, "Marquage par ¹²⁵I et ¹⁴C d'indomonocarbocyanines à tropisme hepaticque", *J. Label. Comp.* XI, 265 (1975).
18. Lambrecht, R. M. and Wolf, A. P., "Cyclotron production of the radiohalogens and their use in excitation labeling", in *Radiopharmaceuticals*, Subramanian, G., Rhodes, B. A., Cooper, J. F., and Sodt, V. J., eds. *Soc. Nuclear Medicine*, New York, 1975, pp .

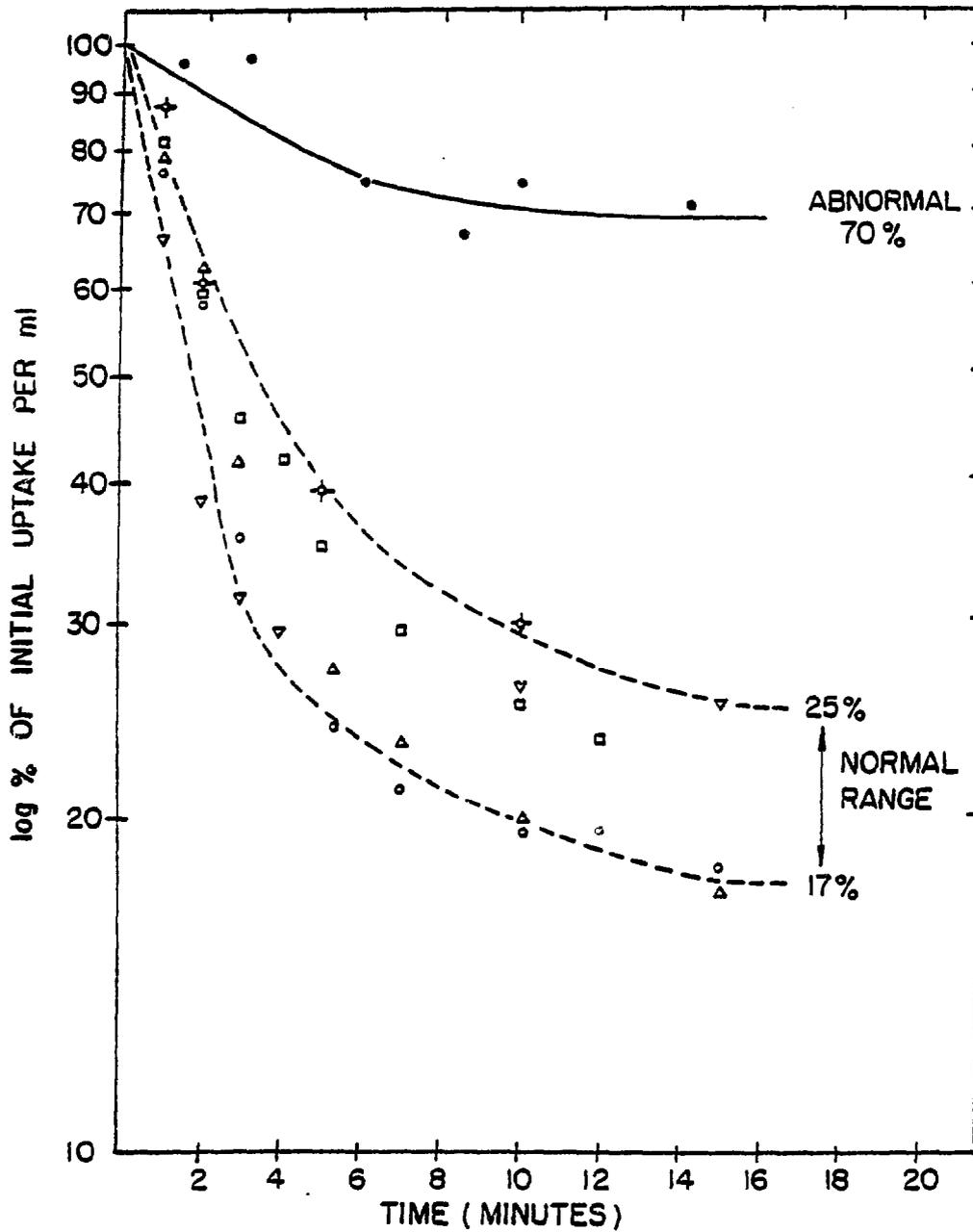
19. Lambrecht, R. M. and Wolf, A. P., "Cyclotron and short-lived halogen isotopes for radiopharmaceutical applications", Radiopharmaceuticals and Labeled Compounds (Proc. Symp. Copenhagen, 1973) vol. 1, IAEA, Vienna, 1973, pp 275-290.
20. Lambrecht, R. M. and Wolf, A. P., "The $^{122}\text{Te}(\alpha,3n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ generator, IV", Radiat. Res. 52, 32 (1972).
21. Gathje, J., Stever, R. R., and Nicholes, K. R. K., "Stability studies on indocyanine green dye", J. Appl. Physiology 25, 181 (1970).
22. Barbier, F. and deWeerd, G. A., "Chromatography and IR spectrography of Indocyanine Green", Clinica Chimica Acta 10, 549 (1964).
23. Heseltine, D., Private communication, 1974.
24. DeSuarez, A. F., Gomez, S., and Mitta, A. E. A., "Rapid preparation of ^{131}I -bromosulphalein", Radiochim. Acta 12, 172 (1969).
25. Grodsky, G. M., Carbone, J. V., and Fanska, R., "Identification of metabolites of sulfobromophthalein", J. Clin. Invest. 38, 1981 (1959).
26. Combes, B. and Stakelum, G. S., "Biliary excretion of sulfobromophthalein sodium (BSP) as a mercaptide", Clin. Res. 8, 48 (1960).
27. Part of this table was generated from: Butterman, G., Wolf, I., Fabst, H. W., Ehr, G., and Schulze, P. E., "Quantitative analysis of hepatograms using a gamma camera and labeled contrast media", in Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine, Vol. 1, IAEA, Vienna, 1974, pp 137-155; and other recent data: Serafini, A. N., Smoak, W. M., Hupf, H. B., Beaver, J. E., Holder, J., and Gilson, A. J., "Iodine-123 Rose Bengal: An improved hepatobiliary imaging agent", J. Nucl. Med. 16, 629 (1975); Goris, M. L., " ^{123}I -iodobromosulphthalein as a liver and biliary scanning agent", J. Nucl. Med. 14, 820 (1973).

28. Ansari, A., Atkins, W. L., Lambrecht, R. M., Reiffers, S. and Wolf, A. P.,
work in progress, 1975.

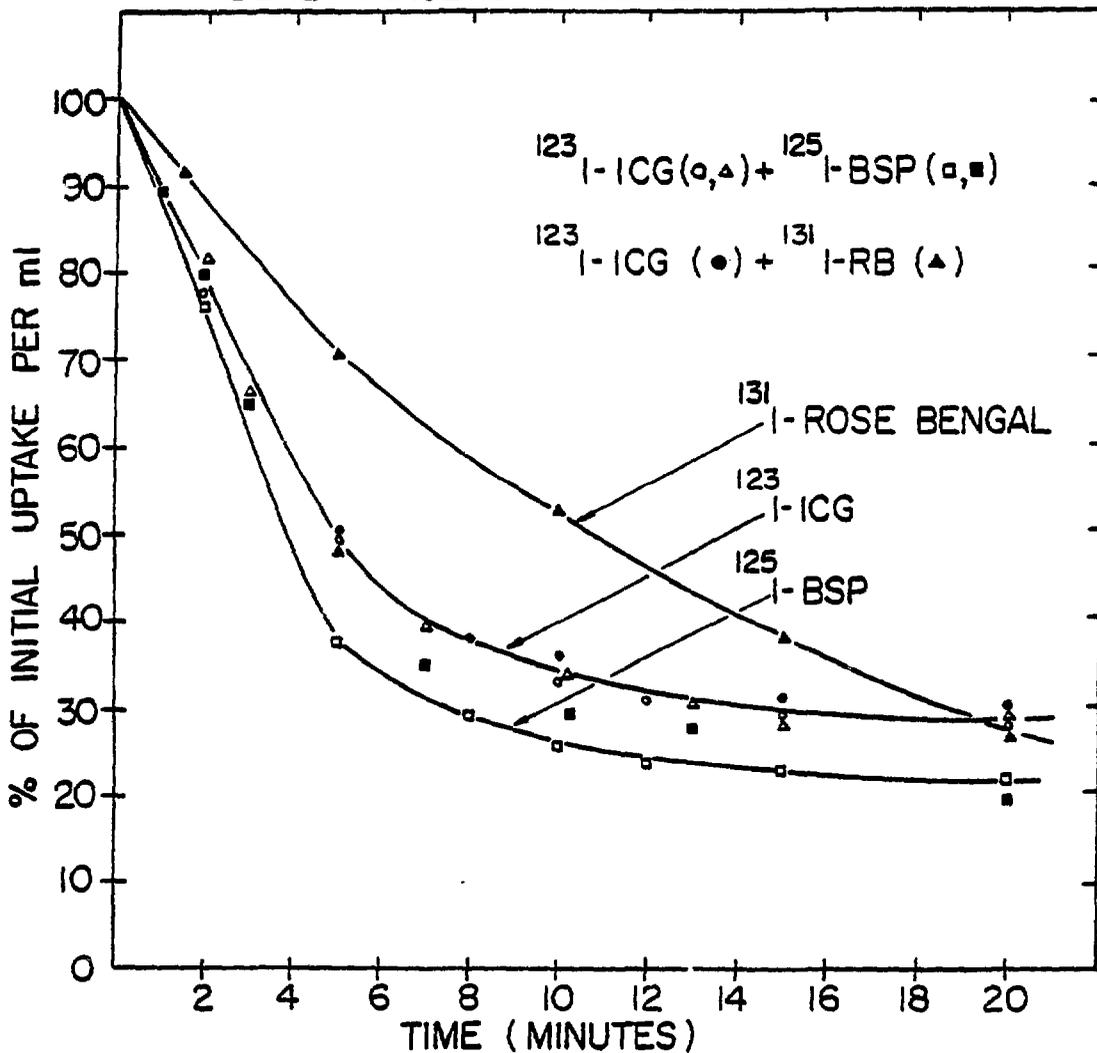
Légende des figures.

1. Structure chimique du vert d'Indocyanine.
2. Disparition du ^{123}I -ICG du sang des chiens.
3. Comparaison de la disparition du sang du ^{123}I -ICG + ^{131}I -RB et ^{123}I -ICG + ^{125}I -BSP injectés simultanément à deux chiens normaux.
4. Comparaison des taux d'excrétion biliaire du ^{123}I -ICG et du ^{125}I -BSP injectés et recueillis simultanément chez un chien ayant une fistule biliaire externe.
5. Scintiphotos du ^{123}I -ICG du système hépato-biliaire d'un chien normal. (E) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfo-colloïde prise 24 heures plus tard (réimpression permise, référence 12).
6. Scintiphotos du ^{123}I -ICG d'un chien normal et d'un chien ayant une obstruction totale du conduit biliaire (réimpression permise, référence 12).
7. Comparaison de la dynamique ^{123}I -ICG chez un chien ayant une obstruction partielle du conduit biliaire.

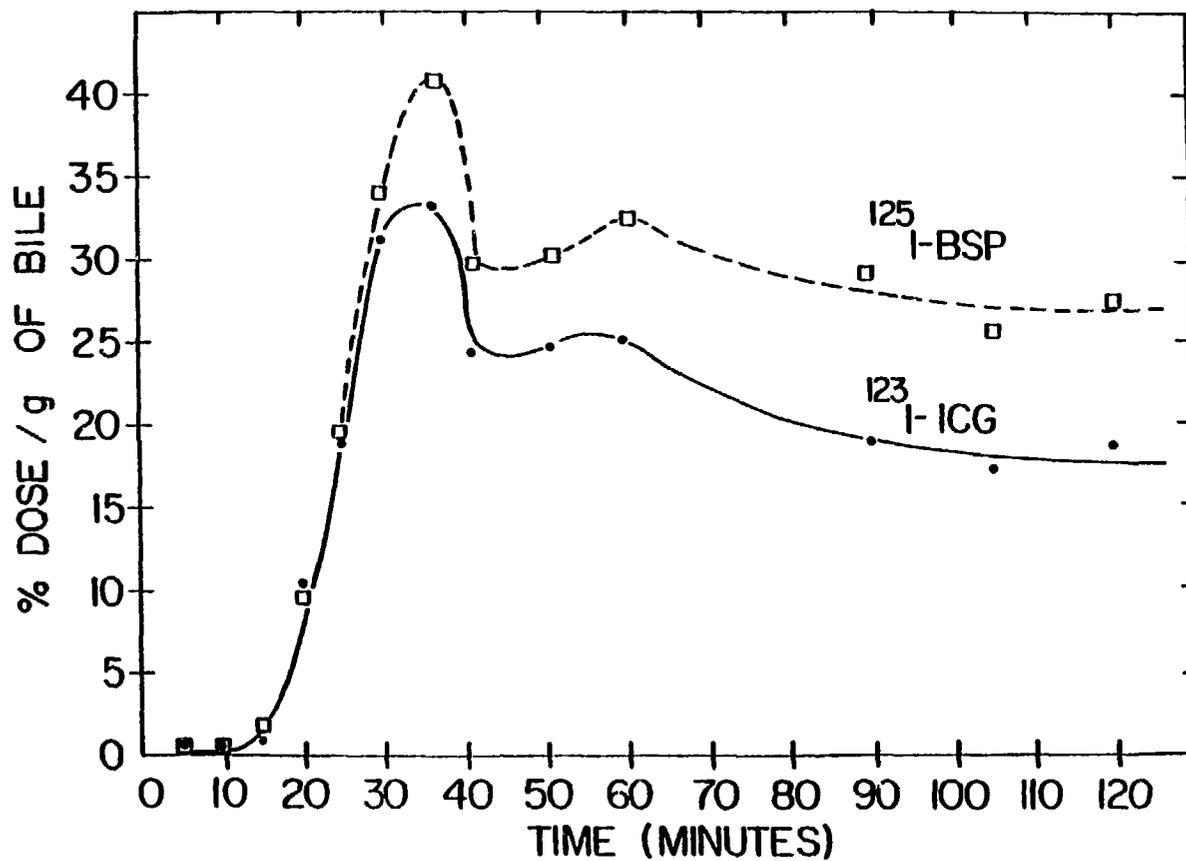
¹²³I-ICG PLASMA CLEARANCE IN DOGS

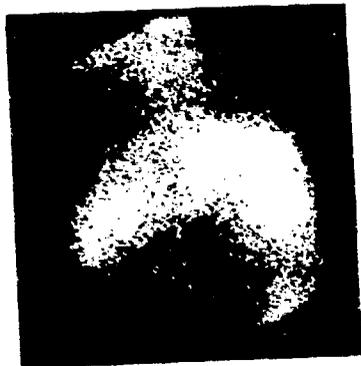


COMPARATIVE PLASMA CLEARANCE OF
DUAL TRACERS IN NORMAL DOGS

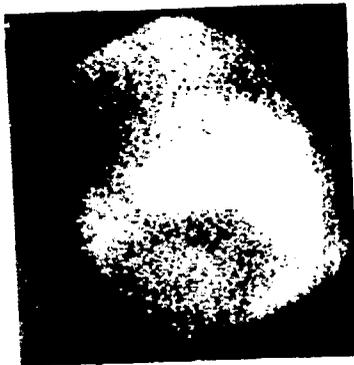


BILIARY EXCRETION RATES OF
 ^{123}I -ICG + ^{125}I -BSP
IN A NORMAL DOG





(A) 15 minutes



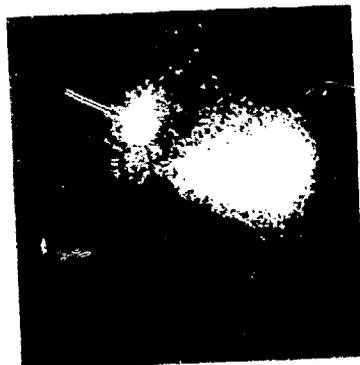
(B) 60 minutes



(C) 80 minutes



(D) 2 hours



(E) 24 hours



(F)

SERIAL SCINTIPHOTOS OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN NORMAL DOG. (A-D) SHOWS EXCRETION OF ^{123}I ICG FROM LIVER INTO BILIARY TREE. (E) 24 hour SCINTIPHOTO WITH RESIDUAL ACTIVITY IN THE GALL BLADDER. (F) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SULFUR COLLOID SCINTIPHOTO TAKEN AFTER (E).



(A) 15 minutes



(B) 40 minutes



(C) 95 minutes



(D) 15 minutes



(E) 40 minutes

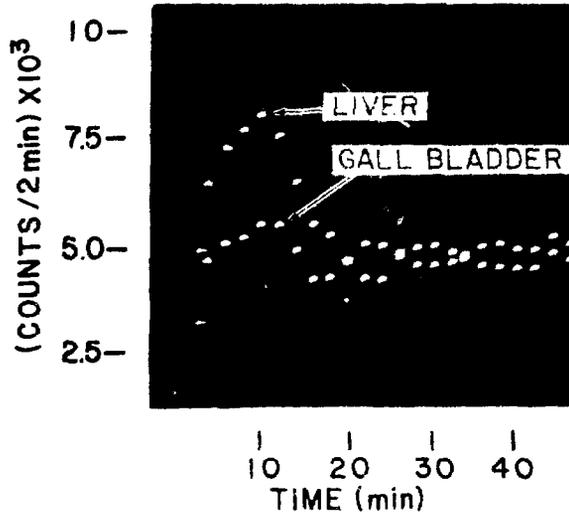


(F) 80 minutes

SERIAL SCINTIPHOTOS OF HEPATOBILIARY SYSTEM, COMPARISON OF NORMAL WITH COMPLETE BILE DUCT OBSTRUCTION. (A, B, and C) COMPLETE BILE DUCT OBSTRUCTION, (D, E, and F) ARE NORMAL.

^{123}I -ICG

NORMAL DOG



DOG WITH PARTIAL LIGATED
COMMON BILE DUCT

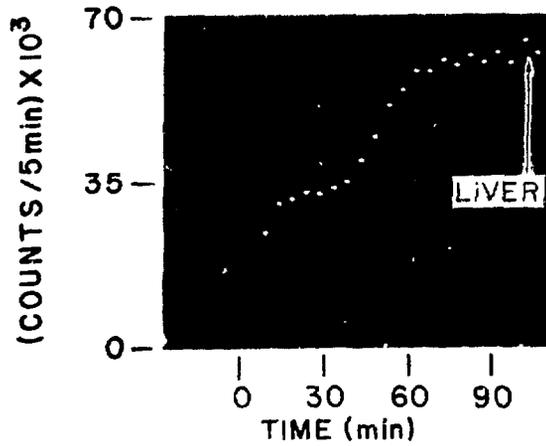


Table I. Characteristics of ^{123}I -ICG

ICG	1 mg
Radiochemical Yield (carrier-free in iodine)	$10 \pm 2\%$
Specific Activity (per 100 mCi ^{123}I)	10 mCi/mg
Radiochemical Purity	$< 0.2\% \text{ } ^{123}\text{I}^-$
Radionuclidic Purity	$> 99.8\% \text{ } ^{123}\text{I}$ $< 0.2\% \text{ } ^{125}\text{I}$
Preparation Time (after ^{123}Xe decay)	0.5 hr
Suggested loading dose	$< 0.02 \text{ mg/kg}$

Table II. Comparison of Biological Properties of Radioiodinated Dyes

	I-Bromsulphalein 123I-BSP	I-Rose-Bengal 123I-RB	I-Indocyanine-green† 123I-ICG
Blood-clearance (t/2)	3.1-10'	6-13'	1.5-4.5'
Liver-excretion (t/2)	20'	90-284'	5.3'
Hepatic-excretion-efficiency	~90%	30-50%	~98%*
Hepatic-to-plasma-reflux	no yes	no yes	
Diffusion into extravascular space	no yes	no yes	no
Intestinal reabsorption	partial	partial	no
Conjugation/transformation	partial	partial	?
Urinary excretion	5-20%	2-20%	<0.5-2%
Interference by bilirubin	yes	yes	no
Absorbed dose, Rad/mCi			
liver	0.0035	0.2	0.071
whole body	0.030	0.08	0.051
Gall bladder-visualization during test-time	irregular ≥ 15'	irregular ≥ 25'	~25'
Test-period	60'	60-120'	

†In dogs. *Based on difference between 15 min and 24 hr liver activity.