

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2018.4.1.36>

Preparation of iron oxide nanoparticle combined with radioisotope for molecular imaging

Ji Yong Park,¹ Yun-Sang Lee,^{2*} and Jae Min Jeong^{1,2}

¹ Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea;

² Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

ABSTRACT

Molecular imaging refers to detect the biochemical process in living organisms at the cellular and molecular levels and to quantify them. Due to several advantages of nanomaterials, various molecular images using nanomaterials are being tried. Attempts have been made to combine nanoparticles, known as micro- or nano-sized nanomaterials, with radioactive isotopes for molecular imaging probe. The radiolabeled nanoparticles will expand the molecular imaging due to nanoparticle's size-dependent nature. In particular, iron oxide nanoparticles can be used for magnetic resonance imaging, can be adjusted in size, easily functionalized, and biocompatible, making it a very good platform for molecular imaging. In addition, iron oxide nanoparticles may be the best example for a new approach to molecular imaging techniques. In this paper, we introduce various methods for preparation of iron oxide nanoparticle combined with radioisotope starting from various synthesis methods of iron oxide nanoparticles to utilize iron oxide nanoparticles as a platform for molecular imaging through radioactive labeling.

Key Word: Nanoparticle, Radioisotope, Labeling method, PET, MRI

Introduction

분자영상 (Molecular imaging) 은 세포 및 분자 수준에서 살아있는 유기체의 생화학적 과정을 탐색하고 이를 정량화 하는 것을 말한다. 이때 나노 물질이 가진 몇 가지 장점들로 인하여, 나노 물질을 이용한 다양한 분자영상이 시도되고 있다. 첫째로 다양한 조성 및 크기 조절이 가능하기 때문에 모든 분자영상 기법에 사용될 수 있다. 두 번째로 여러 특성이 혼합된 하이브리드 분자 영상을 위한 프로브의 경우, 대부분 나노 물질이 지닌 고유의 다기능적 특성으로 인하여 개발하기가 쉽다는 장점이 있다. 또한 세 번째로 용도별 맞춤형 합성을 통해 준비된 나노 물질은, 이를 활용한 영상추적자 또는 리간드가 도입된 경우에, 체내에서의 약물동력학과 같은

중요한 매개변수를 미세하게 조정할 수 있다. 이때 분자영상에 사용되는 나노 입자로는 양자점 나노 입자, 금 나노 입자, Up-converting nanoparticle, 리포좀, 덴드리머, 탄소 나노 튜브, 실리카 나노 입자 등이 있다 (1-12).

마이크로 또는 나노 수준의 크기를 가지는 나노 물질로 일컬어지는 나노 입자에 방사성 동위원소와 결합하여 사용하려는 시도는 오래 전부터 시도되어 왔다. 폐 관류 연구를 위해 ^{99m}Tc이 표지된 알부민 응집체가 그 대표적인 예이다 (13). 그러나 현재 개발되고 있는 방사성 표지 나노 입자는 단지 나노 입자의 물성을 이용한 이미지 기법의 확장이 아니라 정확한 크기의 조절을 통한 나노 입자의 크기 의존적 특성을 기반으로 방사성 동위원소와 결합시켜 이를 활용하는데 주안을 두고 있다.

Received: June 21, 2018 / Revised: June 27, 2018 / Accepted: June 29, 2018

Corresponding Author : Yun-Sang Lee, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea, Tel: +82-2-3668-8906, Fax: +82-745-7690, E-mail: wonza43@snu.ac.kr

Copyright©2018 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

이러한 나노 물질과 방사성 동위원소가 결합된 나노 입자를 이용한 핵의학 영상 중에서, 산화철 나노 입자를 나노 물질로 활용하는 것에 중점을 두고 이야기 해보고자 한다. 산화철 나노 입자의 경우 자기공명영상에 활용될 수 있으며, 크기 조절이 가능하고, 표면 기능화가 용이하며 생체적합성을 지니고 있어 분자영상을 위한 매우 좋은 플랫폼이 될 수 있다. 게다가 산화철 나노 입자의 경우 자기공명영상에 활용될 수 있으며, 크기조절이 가능하고, 표면 기능화가 용이하며 생체적합성을 지니고 있어 분자영상 특히 핵의학에 새로운 패러다임을 창출할 수 있을 것으로 사료된다. 이러한 크기에 기반한 특성을 핵의학적 영상을 통해 매우 엄밀히 관찰함으로써 분자영상을 위한 대부분의 나노 입자들이 가지는 생체분포, 약물동력학 및 투여량에서 오는 독성에 대한 문제들의 새로운 해결책을 제시할 수 있다.

지금부터 방사성 표지를 통한 분자영상기법 플랫폼으로써 산화철 나노 입자를 활용하기 위하여 산화철 나노 입자의 다양한 합성법에서 시작하여 이렇게 완성된 산화철 나노 입자에 방사성 동위원소를 도입하는 여러 가지 방법을 소개하고자 한다.

1. 분자영상을 위한 산화철 나노 입자의 합성

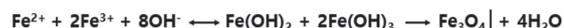
산화철 나노 입자는 생의학 분야에서 가장 많이 사용되는 나노 물질 중 하나이다. 이러한 산화철 나노 입자는 크기에 기인한 MRI 특성, 초상자성 거동, 생체 적합성 및 화학적 안정성 등의 주목할 만한 특성을 보여준다 (14). 또한 자기 코어로서 전형적으로 마그네타이트 (Magnetite, Fe_3O_4), 마그헤마이트 (Maghemite, $\gamma-Fe_2O_3$) 또는 두 가지가 혼합된 결정구조를 보여준다. 나노미터 규모의 표면장력으로 인한 응집을 피하기 위해, 이런 자기코어를 나타내는 산화철 나노 입자는 콜로이드 안정성을 위하여 코팅이라는 친수화 과정을 거치게 된다. 따라서 최종 산화철 나노 입자의 성질은 코어뿐만 아니라 코팅에 사용된 친수화 물질의 조합에 달려있다. 따라서 적절한 합성방법의 선택은 원하는 특징을 가지는 산화

철 나노 입자를 얻는데 매우 중요하다 (15). 가장 일반적으로 사용되는 방법을 아래에 소개한다.

지난 20년 동안 산화철 나노 입자를 생산하기 위해 다양한 합성방법이 개발되었다. 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 수용성과 비수용성 방법이다. 공침전법(Co-precipitation)이나 열합성 (Hydrothermal) 및 졸-겔 (Sol-gel) 합성의 경우 생리학적으로 안정한 산화철 나노 입자를 단일 반응으로 제조할 수 있다. 한편 비수용성 방법은 수성 방법에 비해 무극성 용매에서 산화철 나노 입자를 안정하게 생성하여, 결정성 및 크기의 균일성이 우수한 나노 입자를 얻을 수 있다.

1.1 공침전법

공침전법은 산화철 나노 입자를 얻기 위해 가장 많이 사용되는 수용성 방법이다. 1981년에 Massart 에 의해 개발된 첫 방법은 염기성 pH 에서 Fe^{2+}/Fe^{3+} 염 용액 간의 반응을 포함한다 (16). 이러한 조건하에서 1:2 몰 비율로 철 및 수산화물이 형성되어 최종적으로 Fe_3O_4 침전물의 형성이 유도된다 (Scheme 1).



Scheme 1. Reaction mechanism of the co-precipitation method developed by Massart

이런 공침전 방법은 대용량의 산화철 나노입장을 생산할 수 있기 때문에 널리 사용되어져 왔다 (17). 이 방법의 장점으로는 용매를 물로 진행되는 단일단계의 반응에서 콜로이드 안정성을 가진 나노입자를 합성할 수 있다는 점이다. 그러나 일반적으로 코어 주변의 계면활성제의 부착이 약하여 생물학적 결합효율의 저해를 가져온다.

1.2 열분해법

비수용성 방법 중에서는 유기 전구체를 이용한 열분해법이 사용된다. 이 방법에서는 여러 가지 계면 활성제와 함께 유기금속화합물을 고온에 노출시켜 분해하고, 코어의 형성 및 성장을 유도시켜 나노 입자를 합성한다 (18, 19). 이러

한 방법에 사용되는 유기금속전구체는 $Fe(cup)_3$, $Fe(CO)_5$, $Fe(oleate)_3$, $FeO(OH)$ 와 $Fe(acac)_3$ 등이 있다. 이런 열분해 방법의 주요 이점으로는 여러 열역학적 변수의 미세조정을 통해 크기와 모양을 제어할 수 있다는 점이다. 그러나 가장 큰 단점으로 물에 안정한 산화철 나노 입자를 얻기 위해서는 친수화를 위한 추가적인 단계가 필요하다는 점이다. 반면에 친수화를 위한 이 추가적인 단계로 인해 원하는 리간드 혹은 추가적인 기능을 나노 입자에 부여할 수 있게 하는 반응과정을 설계할 수 있기도 하다 (20).

1.3 마이크로파 합성법

최근에는 다양한 산화철 제형의 개발을 위해 마이크로파 구동 합성이 적용되었다. 이 방법은 균일한 가열을 통하여 산화철 나노 입자를 빠르게 합성할 수 있다 (21). 가열재킷, 오일 욕조 또는 모래 욕조 와 같은 전통적인 열 전달 장비에서 시료의 온도는 외부 열원으로부터의 열을 전달받아 온도를 올린다. 이 과정은 시간이 많이 걸리고, 샘플 내 온도 구배를 형성하며 국부적으로 과열된 부분을 형성하게 된다. 그러나 마이크로파 가열은 용액 내의 전체적인 가열을 통하여 온도 구배를 피할 수 있고 따라서 매우 균일한 나노 입자를 합성할 수 있다. 또한 마이크로파 오븐의 사용은 실험자에 따른 실험 오차를 줄이면서 나노 입자 합성의 재현성을 높여준다. 몇몇 연구에서 마이크로파를 이용하여 합성된 나노 입자의 바이오 및 의학에 대한 응용의 유용성이 입증되었다 (21).

2. 산화철 나노 입자의 방사성동위원소 표지

산화철 나노 입자를 기반으로 하는 나노 방사성 추적자 개발 과정에서 고려해야 할 두 가지 중요한 쟁점이 있다. 어떤 방사성 동위원소를 사용할 것인지 그리고 그것을 나노 입자의 어디에 도입할 것인지이다. 방사성동위원소의 선택은 그 동위원소의 반감기에 따라 어떤 목적의 영상실험을 계획하였는지 혹은 영상장비를 사용할 지에 따라 결정된다. 나노 입자

에 방사성동위원소를 도입하는 방법은 두 가지가 있으며, 나노 입자의 표면에 표지하는 방법과 나노 입자의 코어에 도입하는 방법이 있다. 사용된 표지 방법에 상관없이 나노 입자에 방사성동위원소를 도입하게 되면 나노 입자의 화학적 구성을 변화시킨다. 이러한 변화는 나노 입자의 표면 특성에 변화를 가져오게 된다(예를 들어 나노 입자의 표면특성 혹은 전하를 변화시킬 수 있는 킬레이트제의 사용 또는 미리 표지된 킬레이트제의 혼합). 그러나 핵의학 영상 기술의 높은 감도 덕분에 도입되는 방사성동위원소의 양은 매우 적다. 결과적으로, 방사성 동위원소의 도입 후 나타나게 되는 나노 입자의 변화는 거시적 규모에서 매우 작을 것으로 예상된다. 아래에서 대표적으로 사용되는 나노 입자 표지 방법인 표면 표지법과 코어 도핑법을 이야기 하고자 한다.

2.1. 나노 입자 표면 표지법

표면 표지 전략에 의해 이중 산화철 나노 방사성 추적자를 생산하기 위해서 두 가지 접근법이 사용된다. 가장 많이 사용되는 방법 중 하나는 나노 입자가 방사성동위원소와 복합체를 형성할 수 있는 리간드로 기능화되는 방법이다 (Figure 1a). 또한 상대적으로 새로운 접근 방법인 킬레이트가 없는 전략은 나노 입자의 표면 위에 방사성동위원소를 추가하는 것을 말한다 (Figure 1b). 후자의 경우 표면은 방사성동위원소에 대한 결합력이 있어야 하므로 나노 입자 자체의 정제 및 생체 내 활용이 가능해야 한다.

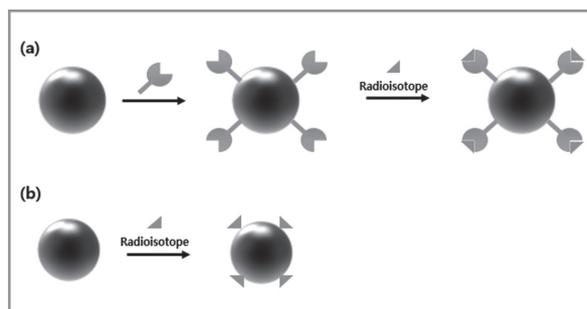


Figure 1. Surface radiolabeling strategies. (a) chelate approach. (b) chelate-free approach.

2.1.1 킬레이트 방법

이것은 리간드가 산화철 나노 입자의 표면에 첨가되어 방사성동위원소와 복합체를 형성하는 잘 알려진 고전적인 방법이다. 이 추적자의 개발에는 적어도 세 단계가 필요하다. 산화철 나노 입자의 합성, 킬레이트 리간드를 이용한 표면변환, 최종적으로 방사성동위원소의 표지이다. 리간드를 선택하는 단계에서 몇 가지를 고려하여야 한다. 첫째, 리간드는 생체 내 탈착을 피하기 위해 공유 결합에 의해 나노 입자 표면에 부착되어야 한다. 또한 리간드의 부착이 나노 입자의 콜로이드 특성을 변화시켜서는 안 된다. 마지막으로 선택된 리간드는 필요한 방사성동위원소와 안정한 배위착물을 형성해야 한다. 방사성동위원소와 리간드 사이의 안정한 배위착물의 형성이 이 방법에서 가장 핵심이자 문제가 발생하는 지점이다. 일단 방사성동위원소 표지 나노 입자가 정맥을 통해 주사되면, 혈류 내에 존재하는 많은 양이온들이 배위착물로부터 방사성동위원소를 대체하는 트랜스킬레이션 반응을 일으킬 수 있다. 이렇게 되면 핵의학 영상장비에서 얻는 신호는 산화철 나노 입자의 방사성 신호가 아니라 나노 입자에서 떨어져 나온 방사성동위원소에서 비롯된 것이며 이로 인해 결과 해석에 문제가 생길 수 있다.

현재 연구되고 있는 많은 리간드 중에서 heterocyclic dodecane 또는 nonane의 경우 나노 입자의 표면 기능기로서 많은 관심을 받았다. DOTA 또는 NOTA 로도 알려진 이러한 리간드는 ^{64}Cu 또는 ^{68}Ga 과 같은 서로 다른 동위원소와 매우 안정한 배위착물을 형성한다. 이러한 거대고리 리간드의 경우 그들의 선형 유사체들 보다 더 느린 해리속도를 보이기 때문에 생체 내 영상에 유리하다 (22). 이러한 접근법의 예는 PET/MRI 와 SPECT/MRI에서 보여진다 (23, 24). 이때 SPECT/MRI와 관련하여 가장 많이 사용되는 동위원소는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이며, DTPA와 같은 킬레이터를 이용하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 성공적으로 표지하였다. 예를 들어 Madru 등은 림프절의 검출을 위해 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 로 표지된 산화철 나노 입자의 합성을 통해 방사성 표지수율이 99%인 나노 입자를 보여주었다 (25). 이외에 다양한 SPECT 용 방사성동위원소 역시 산화철 나노 입자에 표지된다. 일부 연구에서는 반감기가 긴 방사성 동위원소를 사용하여 산화철 나노 입자의 방사성 표지에 관한 또 다

른 방법을 보여주었다. Misri 등은 산화철 나노 입자에 ^{111}In 이 표지 된 항체를 도입하기 위하여 DTPA를 킬레이트로서 사용하여 SPECT/MRI 이중영상 프로브를 생산하였다 (26). 이런 킬레이트 방법이 사용된 PET/MRI 실험에서 사용되는 대표적인 동위원소는 ^{64}Cu 이다. DOTA 혹은 NOTA 를 이용한 나노 입자에 우선 킬레이터를 도입한 이후 다음단계로 동위원소를 표지하게 된다. Yang 등은 NOTA를 이용하여 ^{64}Cu 가 도입된 산화철 나노 입자를 개발하였다. 중앙모형을 이용하여 중앙모형의 integrin을 표적할 수 있는 cRGD를 산화철 나노 입자에 도입하였고, 여기에 치료를 위한 독소루비신을 추가하여 방사성동위원소가 표지 된 진단 및 치료형 나노 입자를 합성하였다 (27).

이런 킬레이터를 이용한 접근법은 방사성동위원소 표지 나노 입자의 다기능화를 가능하게 하는 것이 매우 큰 장점인 직접적인 방법이다. 그럼에도 불구하고 일반적으로 다중단계를 필요로 하는 방법이기 때문에 시간이 많이 걸리는 단점이 있다. 이러한 단점은 킬레이트 없이 나노 입자 표면 위에 방사성동위원소를 직접적으로 도입하는 방법의 연구를 촉진시키게 되었다.

2.1.2 비킬레이트 방법

킬레이터가 없는 접근법은 산화철에 대한 일부 원소의 친화도를 이용하여 방사성동위원소를 나노 입자의 표면에 직접 결합시킨다. 비교적 새로운 방법론이며 몇 가지 예가 보고되었다. 예를 들어 비소는 마그네타이트에 대해 높은 친화성을 나타냄을 알아냈다 (28). Chen 등은 이를 이용하여 방사성 비소를 마그네타이트 나노 입자에 도입하여 킬레이터가 없는 합성으로 PET/MRI용 나노 입자를 생산했다 (29). 또 다른 예에서 ^{69}Ge 은 산화철 나노 입자의 표면에 흡착된다. 이 성질은 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 발생기를 만드는데 자주 사용되며, 나노 입자의 표면에 ^{69}Ge 을 갖는 산화철 나노 입자를 합성하였다 (30, 31). 이런 접근법의 장점은 한 단계 반응으로 방사성 동위원소가 나노 입자에 표지 된다는 것이다. 그러나 이 방법의 사용에 있어 몇 가지 불편한 점이 있다. 예를 들어 다른 표지방법에 비해 제한된 방사성 금속이 사용되기 때문에 생체 내 유용성이 감소한다. 또한 나노 입자의 방사성동위원소의 탈착

으로 인해 영상에서 신호 대 잡음비가 감소하고 비소의 경우에는 독성문제를 일으킬 수 있다. 최근 T. Nguyen 등은 방사성 표지가 된 킬레이터가 없는 산화철 나노 입자의 합성을 보고하였다 (32). 또 다른 예로 ⁶⁸Ga를 코어에 포함하고, 폴리에틸렌글리콜(PEG)로 코팅된 나노 입자가 매우 높은 표지 효율을 보이며 우수한 혈청 안정성을 보여주었다 (33, 34).

2.2 나노 입자 코어 도핑법

나노 입자 코어 도핑법은 나노 입자의 합성과 방사성동위원소의 결합이 동시에 수행된다 (figure 2). 방사성동위원소와 나노 입자의 합성법이 결정되면, 그 방법을 통해 만들어진 산화철 나노 입자의 경우 나노 입자 형성 시에 단순한 혼합 또는 포획된 형태가 아닌 결정 구조 내에 동위원소가 혼입되게 된다 (35). 이렇게 코어에 방사성동위원소가 도핑된 나노 입자는 나노 입자의 표면으로부터 방사성동위원소의 체내 탈착 및 트랜스킬레이션을 피할 수 있게 되어 우수한 방사화학적 안정성을 보인다.

코어 도핑 방법의 핵심은 산화철 나노 입자의 합성기술이다. 짧은 반감기 방사성동위원소가 도핑에 사용되는 경우 특히 빠르게 합성하여야 한다. 따라서 코어 도핑 방법으로 보고된 예는 산화철 나노 입자의 마이크로파 구동 합성을 주로 사용한다. 이전에 언급했듯이, 마이크로파 구동 합성은 재현성 높은 결과로 몇 분 안에 산화철 나노 입자를 얻을 수 있다. Wong 등에 의해 2012 년에 코어 도핑 된 산화철 나노 입자의 첫 번째 예가 보고되었다 (36). 그들은 마이크로파 합성을 사용하여 텍스트란으로 코팅되고 ⁶⁴Cu로 도핑된 산화철 나노 입자를 5분 안에 생산했다. 그들은 적당한 방사성 표지 수율을 가진 안정한 나노 입자를 얻었다.

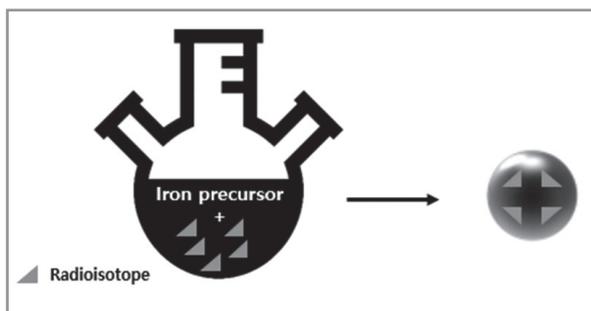


Figure 2. One-step core-doping synthesis of nano-radiomaterials.

Conclusion

분자영상 또는 핵의학 영상분야에서 방사성동위원소와 결합된 나노 물질의 사용이 점점 더 늘어나고 있다. 방사성동위원소 표지 나노 입자의 유용성은 하이브리드 영상에서의 매우 흥미로운 결과와 함께 약물동태학에서 더 명확한 생체 내 분포 결과를 예측할 수 있다는 점이다. 앞으로 진행될 새로운 연구 개발에서는 단순한 구성 요소의 첨가보다 방사성동위원소 표지 나노 입자의 균일하고 안정적인 생산에 초점을 맞추어야 한다. 이상적으로는 나노 물질과 방사성동위원소의 조합에서 얻을 수 있는 장점을 활용하여 미래의 환자에게 도움이 되는 기술을 개발하여야 할 것이다.

Acknowledgments

이 논문은 2018년도 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받은 국책연구사업(NRF-2017M2A2A7A01021401, NRF-2017M3A9G5082640, NRF-2015M2C2A1047687)을 통하여 수행된 연구임.

References

1. Bhatia D, Arumugam S, Nasilowski M, Joshi H, Wunder C, Chambon V. Quantum dot-loaded monofunctionalized DNA icosahedra for single-particle tracking of endocytic pathways. *Nat Nanotech* 2016;11:1112-1119..
2. Wichner SM, Mann VR, Powers AS, Segal MA, Mir M, Bandaria JN. Covalent protein labeling and improved single-molecule optical properties of aqueous CdSe/CdS quantum dots. *ACS Nano* 2017;11:6773-6781.
3. Song J, Yang X, Yang Z, Lin L, Liu Y, Zhou Z. Rational design of branched nanoporous gold nanoshells with enhanced physico-optical properties for optical imaging

- and cancer therapy. *ACS Nano* 2017;11:6102-6113.
4. Campbell JL, SoRelle ED, Ilovich O, Liba O, James ML, Qiu Z. Multimodal assessment of SERS nanoparticle biodistribution post ingestion reveals new potential for clinical translation of Raman imaging. *Biomaterials* 2017;135:42-52.
 5. Park HS, Nam SH, Kim J, Shin HS, Suh YD, Hong KS. Clear-cut observation of clearance of sustainable upconverting nanoparticles from lymphatic system of small living mice. *Scientific reports* 2016;6:27407.
 6. Wu T, Johnsen B, Qin Z, Morimoto M, Baillie D, Irie M. Two-colour fluorescent imaging in organisms using self-assembled nano-systems of upconverting nanoparticles and molecular switches. *Nanoscale* 2015;7:11263-11266.
 7. Edmonds S, Volpe A, Shmeeda H, Parente-Pereira AC, Radia R, Bagaña-Torres J. Exploiting the metal-chelating properties of the drug cargo for in vivo positron emission tomography imaging of liposomal nanomedicines. *ACS nano* 2016;10:10294-10307.
 8. Duan Y, Wei L, Petryk J, Ruddy TD. Formulation, characterization and tissue distribution of a novel pH-sensitive long-circulating liposome-based theranostic suitable for molecular imaging and drug delivery. *Int J Nanomedicine* 2016;11:5697-5708.
 9. Huang Y, Coman D, Hyder F, Ali MM. Dendrimer-based responsive MRI contrast agents (G1–G4) for biosensor imaging of redundant deviation in shifts (BIRDS). *Bioconjugate chem* 2015;26:2315-2323.
 10. Mendoza-Nava H, Ferro-Flores G, Ramírez FdM, Ocampo-García B, Santos-Cuevas C, Azorín-Vega E. Fluorescent, plasmonic, and radiotherapeutic properties of the ^{177}Lu -Dendrimer-AuNP-Folate-Bombesin nanoprobe located inside cancer cells. *Mol Imaging* 2017;16:1536012117704768.
 11. Budhathoki-Uprety J, Langenbacher RE, Jena PV, Roxbury D, Heller DA. A Carbon nanotube optical sensor reports nuclear entry via a noncanonical pathway. *ACS nano* 2017;11:3875-3982.
 12. Rainone P, Riva B, Belloli S, Sudati F, Ripamonti M, Verderio P, et al. Development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiolabeled nanosilica for targeted detection of HER2-positive breast cancer. *Int J Nanomedicine* 2017;12:3447-3461.
 13. Gwyther MM, Field E. Aggregated $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled albumin for lung scintiscanning. *Int J Appl radiat isot* 1966;17:485-486.
 14. Liu X, Chen C, Zhao Y, Jia B. A review on the synthesis of manganese oxide nanomaterials and their applications on lithium-ion batteries. *J Nanomat* 2013;2013.
 15. Gupta AK, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 2005;26:3995-4021.
 16. Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE transactions on magnetics* 1981;17:1247-1248.
 17. Park J, An K, Hwang Y, Park J-G, Noh H-J, Kim J-Y. Ultra-large-scale syntheses of monodisperse nanocrystals. *Nat mat* 2004;3:891-895.
 18. Lassenberger A, Grünewald T, Van Oostrum P, Rennhofer H, Amenitsch H, Zirbs R, et al. Monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition: elucidating particle formation by second-resolved in situ small-angle x-ray scattering. *Chem Mater* 2017;29:4511-4522.
 19. Hufschmid R, Arami H, Ferguson RM, Gonzales M, Teeman E, Brush LN, et al. Synthesis of phase-pure and monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition. *Nanoscale* 2015;7:11142-11154.
 20. Salinas B, Ruiz-Cabello J, Morales M, Herranz F. Olefin metathesis for the functionalization of superparamagnetic nanoparticles. Bioinspired,

- Biomimetic and Nanobiomaterials* 2012;1:166-172.
21. Wang W-W, Zhu Y-J, Ruan M-L. Microwave-assisted synthesis and magnetic property of magnetite and hematite nanoparticles. *J Nanopart Res* 2007;9:419-426.
 22. Alexander V. Design and synthesis of macrocyclic ligands and their complexes of lanthanides and actinides. *Chem Rev* 1995;95:273-342.
 23. Lahooti A, Sarkar S, Laurent S, Shanehsazzadeh S. Dual nano-sized contrast agents in PET/MRI: a systematic review. *Contrast Media Mol Imaging* 2016;11:428-447.
 24. Bouziotis P, Psimadas D, Tsotakos T, Stamopoulos D, Tsoukalas C. Radiolabeled iron oxide nanoparticles as dual-modality SPECT/MRI and PET/MRI agents. *Curr Top Med Chem* 2012;12:2694-702.
 25. Madru R, Kjellman P, Olsson F, Wingårdh K, Ingvar C, Ståhlberg F. ^{99m}Tc-labeled superparamagnetic iron Oxide Nanoparticles for Multimodality SPECT/MRI of Sentinel Lymph Nodes. *J Nucl Med* 2012;53:459-463.
 26. Misri R, Meier D, Yung AC, Kozlowski P, Häfeli UO. Development and evaluation of a dual-modality (MRI/SPECT) molecular imaging bioprobe. *Nanomedicine* 2012;8:1007-1016.
 27. Yang X, Hong H, Grailer JJ, Rowland IJ, Javadi A, Hurley SA, et al. cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and ⁶⁴Cu-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anticancer drug delivery and PET/MR imaging. *Biomaterials* 2011;32:4151-4160.
 28. Morin G, Wang Y, Ona-Nguema G, Juillot F, Calas G, Menguy N. EXAFS and HRTEM evidence for As (III)-containing surface precipitates on nanocrystalline magnetite: implications for As sequestration. *Langmuir* 2009;25:9119-9128.
 29. Chen F, Ellison PA, Lewis CM, Hong H, Zhang Y, Shi S. Chelator-free synthesis of a dual-modality PET/MRI agent. *Angew Chem Int Ed* 2013;52:13319-13323.
 30. Chakravarty R, Shukla R, Ram R, Tyagi AK, Dash A, Venkatesh M. Development of a nano-zirconia based ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator for biomedical applications. *Nucl Med Biol* 2011;38:575-583.
 31. Chakravarty R, Valdovinos HF, Chen F, Lewis CM, Ellison PA, Luo H. Intrinsically germanium-69-labeled iron oxide nanoparticles: synthesis and in-vivo dual-modality PET/MR imaging. *Adv Mater* 2014;26:5119-123.
 32. Pham TN, Lengkeek NA, Greguric I, Kim BJ, Pellegrini PA, Bickley SA. Tunable and noncytotoxic PET/SPECT-MRI multimodality imaging probes using colloiddally stable ligand-free superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Int J NanoMed* 2017;12:899-909.
 33. Madru R, Tran TA, Axelsson J, Ingvar C, Bibic A, Ståhlberg F. ⁶⁸Ga-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for multi-modality PET/MR/Cherenkov luminescence imaging of sentinel lymph nodes. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:60-69.
 34. Evertsson M, Kjellman P, Cinthio M, Andersson R, Tran TA, Grafström G. Combined magnetomotive ultrasound, PET/CT, and MR imaging of ⁶⁸Ga-labelled superparamagnetic iron oxide nanoparticles in rat sentinel lymph nodes in vivo. *Sci Rep* 2017;7:4824.
 35. Pellico J, Ruiz-Cabello J, Saiz-Alía M, Rosario G, Caja S, Montoya M. Fast synthesis and bioconjugation of ⁶⁸Ga core-doped extremely small iron oxide nanoparticles for PET/MR imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2016;11:203-210.
 36. Wong RM, Gilbert DA, Liu K, Louie AY. Rapid size-controlled synthesis of dextran-coated, ⁶⁴Cu-doped iron oxide nanoparticles. *ACS Nano* 2012;6:3461-3467.