

생체적합성 유·무기 나노 입자를 이용한 조영제의 최근 개발 동향

조선행 · 김문석 · 강길선 · 김정안 · 이해방

1. 서론

최근 노인 인구가 증가함에 따라 뇌혈관질환, 암질
환이 증가하고 있으며, 생활환경의 변화에 따른 성인

병 발병 연령이 점차 낮아져 건강에 대한 관심이 증
가하고 있다. 이에 따른 병의 조기 발견을 위한 여러
진단방법이 발전되고 있으며 최첨단 진단방법인 핵자
기공명 단층촬영술 (MRI, magnetic resonance im-

조선행

1987 한남대학교 화학과 (학사)
1990 한남대학교 화학과 (석사)
1990~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀,
1995 연구원
1995~ 한국과학기술원 화학과 (박사)
2000
1995~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀,
현재 선임연구원

김문석

1990 인하대학교 고분자공학과 (학사)
1995 삼성화학 페인트(주) 연구원
1998 인하대학교 고분자공학과 (석사)
2001 동경공업대학 전자화학과 (박사)
2003~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀,
현재 선임연구원

강길선

1982 인하대학교 고분자공학과 (학사)
1985 인하대학교 고분자공학과 (석사)
1987~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀
(선임연구원)
1998
1991~ 아이오와 주립대학교 생체의료공
1995 학과 (박사)
1998~ 전북대학교 고분자공학과, 유기신
현재 물질공학과, 부교수

김정안

1980 서울대학교 화학공학과 (학사)
1987 미국 애크론대 고분자과 (석사)
1990 미국 애크론대 고분자과 (박사)
1980 한국과학기술연구원, 연구원
1989 미국 애크론대 (Post Doc)
1997 서울대학교 초빙교수
1994~ KIST 고분자하이브리드센터,
현재 책임연구원

이해방

1964 동국대학교 화학과 (학사)
1966 동국대학교 화학과 (석사)
1974 유타대학교 재료공학과 (박사)
1974~ 노스캐롤라이나 치과대학,
1976 선임연구원
1976~ 밀턴로이사, 로드사, 켄달사,
1984 책임연구원
1984~ 한국화학연구원 생체의료고분자팀,
현재 책임연구원

조선행



김문석



강길선



김정안



이해방



Recent Advances of Contrast Agent using Biocompatible Organic · Inorganic Nanospheres

한국화학연구원 나노 생체재료팀 (Sun Hang Cho, Moon Suk Kim, and Hai Bang Lee, Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P.O.Box 107, Yuseong, Deajeon 305-606, Korea) e-mail: shcho@kRICT.re.kr

전북대학교 유기 신물질 공학과 (Gilson Khang, Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea)

한국과학기술연구원 (Jungahn Kim, Polymer Hybrids Center, Korea Institute of Science and Technology, P. O. Box 131 Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)

age)의 사용이 증가되고 있다.

MRI는 기본적으로 양성자에서 나오는 신호를 측정하는 것이다. MRI는 처음에 비침습적인 진단법에 목표를 두었으나, 1988년 첫 MRI 조영제 (contrast agent)가 시판된 이후 조영제와 같이 사용하면 진단상의 민감도와 특이도를 향상시킬 수 있음이 밝혀졌으며, 최근에는 MRI 혈관 조영술, 관류영상에 이르기까지 MRI 조영제의 사용 영역이 점차 증대되고 있다.

조영제는 X선 촬영 시 확인 불가능했던 부위 (혈관, 위, 장 등의 내장기관)를 유기입자로 협심증, 심근경색증 등의 조기진단을 통하여 병이 악화되기 전에 치료를 할 수 있고, 또한 암으로 인한 사망을 조기에 발견하여 치료를 할 수 있도록 선명한 영상을 제공하는 물질로서, 조영제 시장은 항암제 시장의 약 25% 정도로 앞으로 더 큰 시장으로 성장할 것으로 판단된다. 그러나 우리나라는 조영제의 대부분을 수입에 의존하고 있어 이로 인한 고가의 진단비용이 소비되고 있는 실정이다. 본 고에서는 이러한 조영제의 진단원리 및 종류를 설명하고, 생체적합성 고분자를 이용한 조영제 개발의 최근 연구동향과 합성 방법을 기술하고자 한다.

2. 본론

2.1 MRI 조영제의 진단 원리

윈트겐의 진공방전 연구 중 발견된 X선은 물질에 대해 투과력을 가지고 있어 인체 내부의 장기 특히 골격계를 볼 수 있게 되어 의료계에 커다란 반향을 불러 일으켰으나, 인체에 유해함이 부각되면서 이를 극복하기 위해 최근에 대두된 것이 MRI이다.¹⁻³

MRI의 원리는 원자핵의 회전운동과 세차운동에서 비롯되며 원자핵에 고주파 에너지를 가했다가 제거할 때 발생하는 방출에너지를 검출하여 영상화하는 것이다. 이 과정은 두 가지로 분류할 수 있다. 자장의 균질성과 원자핵 간의 상호작용으로 인해 방출되는 에너지 신호가 급격히 감소되는 과정인 T2와, 고주파를 제거한 직후 원자핵들이 자장방향으로 다시 재배열되는 과정에서 주위물질에 에너지를 주어 발생하는 열평형상태인 T1이 그것이다.⁴⁻⁶

현재의 MRI는 양성자에서 나오는 신호를 측정하여 횡단면은 물론 관상면, 시상면 등을 필요한 각도로 자유자재로 촬영할 수 있는데 이때 필수적인 요소가 조영제이다. 조영제는 일반 MRI 혹은 X선 사진만으로는 영상화가 되지 않는 조직이나 기관에 투여, 각 기

관의 흡수차이를 이용하여 목적하는 부위를 자세히 관찰하고자 할 때 혹은 기능을 평가하기 위해 이용하는 물질로서 명확하게 영상을 형성시키기 위하여 이용되는 물질이다.^{7,8} 인체 내에 투여되는 조영제는 그 자체가 약리학적 활성을 나타내지 않기 때문에 장기 및 투여 부위와 반응하지 않아야 한다. MRI가 조직간의 흡수차를 이용하기 때문에 조영제는 투여부위에서의 흡수차가 커야 미세부위 관찰이 용이해진다. 또한 일반적으로 무기물의 입자들로 이루어져 있기 때문에 체내에 흡수 및 저장될 경우 치명적일 수 있다. 따라서 흡수, 배설 및 제거가 용이해야 한다.^{9,10}

MRI 조영제는 주성분에 양성자를 포함하지 않으므로 촬영 중 그 자체가 탐지되는 것이 아니라 주위에 있는 물의 양성자 이완을 촉진함으로써 작용한다. 여기에 X선 조영제와의 차이점이 있다. 즉, X선 조영제의 작용원리는 그 자체가 영상에서 고밀도의 명암으로 나타나는 직접적인 효과인 반면, MRI 조영제는 주위 양성자의 T1, T2 이완시간에 영향을 주는 간접적인 효과이다. 따라서 효과적인 MRI 조영제의 기본 조건은 자장과 수소핵의 상호작용이다. 조영제는 자장 안에서 양성 및 음성강화제 성분을 가지는 물질이어야 한다. MRI 조영제는 그 주위 물의 양성자와 일시적인 상호작용을 하여야 하므로, 반드시 상자성 물질이어야 한다. 이에 반해 반자성 물질은 MRI 신호에 대해 반응을 거의 보이지 않으며, 강자성 물질은 잔류자화 현상 때문에 각각 조영제로 사용할 수 없다.^{11,12}

조영제를 혈관으로 주사한 후 시간의 경과에 따라 혈관 및 조직의 조영 효과가 증대되는 시기를 동맥기, 혈액저류기 및 세포외기로 나눌 수 있다. 동맥기란 조영제가 동맥혈관을 지나 정맥에 이르기 전까지의 기간으로서 동맥의 영상을 관찰할 수 있으며, 이를 이용하여 혈관중, 간세포암 및 과혈관성 종양을 검사할 수 있는 시기를 말한다. 혈액저류기는 조영제가 신체의 혈관에 고르게 퍼져있는 시기로서 대부분의 종양을 관찰할 수 있다. 종양의 경우 다른 장기로의 전이 현상이 강하며, 이러한 전이 현상 때문에 종양은 완치가 어려운 질병이다. 그러나 조영제를 투여한 후 MRI를 촬영하면 암발생 부위는 물론 다른 장기로의 전이 여부를 확인할 수 있다. 이 시기를 세포외기라 하며 중요시되는 이유가 여기에 있다. 세포외기에는 혈관 및 조직에 조영제가 고르게 퍼져 간질공간의 조영증강을 유도하여 조직의 미세한 부분까지 명확히 확인할 수 있다.^{13,14}

2.2 조영제의 종류

X선 촬영 시 주로 이용되는 조영제로는 황산바륨, 요오드, 공기 및 이산화탄소 등이 있으나 콩팥에 대한 독성이 나타나 사용에 신중을 기하여야 한다. 반면 MRI 조영제로 이용되는 물질의 각 원자나 분자들은 독립적으로 자기모멘트를 갖고 있으나, 모두 자유자재로 배열되어 있기 때문에 평소에는 물질이 자성을 갖지 않는다. 그러나 외부의 자기장을 받으면, 각 자기모멘트들은 같은 방향으로 배열을 하려하나, 열운동으로 인하여 완전히 나란하게 배열하지 못하여 결국 자화를 나타내지 않는 상태에 있게 된다. 결국 MRI 조영제는 X선 조영제와 비교하여 콩팥독성 등의 부작용이 감소시켜 고분자와 결합을 통하여 해결하려 하였다.

2.2.1 상자성 및 초상자성 제제

이러한 MRI 조영제는 자장에 미치는 영향에 따라 상자성, 초상자성 제제로 구분되며, 각각 양성 조영제 및 음성 조영제라고도 불린다. 전자는 T1 감쇄효과가 우수하여 T1 강조영상에서 밝은 신호로 보이며, 후자는 T2 감쇄효과가 우수하여 T2 영상에서 신호를 어렵게 만든다.

현재 임상에 사용되고 있는 상자성 물질로는 가돌리늄 (Gd), 망간 (Mn) 등의 전이금속 이온이 대표적인데, 이들 이온들은 자체 독성이 강하기 때문에 착화합물 형태 (Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, Gd-DOTA and Gd-DO3A 등)로 제조하여 안정한 형태로 변환시켜 몸속으로 투여한다. 상자성 물질을 적용하는 경우는 이미지를 밝게 하여 주변 조직보다 뚜렷이 부각시켜 관찰해야 하는 부위-식도, 위 및 대장 등-에 주로 이용된다.^{15,16}

초상자성 물질에는 산화철을 이용하는데, 입자 크기에 따라 두 가지로 구분할 수 있다. 입자 크기가 50 nm 이상의 경우를 SPIO (superparamagnetic iron oxide)라고 하며, 그 이하의 크기를 가지는 것을 USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide)라고 한다. 초상자성 물질을 적용하는 경우는 음성 조영을 필요로 하는 경우로, 조영제가 전달된 부분의 신호를 감소시켜 주변 조직보다 이미지를 더 어렵게 한다.¹⁷ 현재 SPIO제제는 Feridex® (AMI사)와 Resovist® (Shering사) 두 종류가 이용되며, 전자의 경우는 서서히 주입해야 하므로 시간에 따른 비조영과 조영증강 영상을 두 번에 걸쳐 따로 얻어야 하는 불편이 있으나 후자의 경우는 급속 주사 형태로 한번에 주입이 가능한 장점이 있다. 이에 반해 입자의 크기를 더

욱 작게 한 USPIO는 혈관에서 대식세포의 탐식 작용으로부터 덜 민감하여 장시간 체류를 이용, 혈관의 이상 유무를 확인할 수 있다. 주입량 또한 SPIO에 비해 적어 급속주입이 가능한 장점이 있다.^{18,19}

2.2.2 세포외, 조직 및 혈액저류 제제

현재 신체 거의 모든 장기와 기관에 이용되고 있는 MRI 조영제는 분포 및 기능에 따라 세포외제제, 조직지향적 제제, 혈액저류 제제로 분류된다. 이는 본질적으로 동일한 기작을 하며 단지 특정부위에 머무름 시간에 따라 이용되는 부위가 다른 것이다.

세포외제제는 투여 후 영상 시점 조절을 통해 다양한 용도로 사용가능하나 비특이적인 단점이 있다. 즉 이 계열의 제품들은 T1과 T2에 모두 영향을 주어 감쇄시키지만 저농도 투여시 T2 보다 T1 감쇄가 우수하여 MR 신호강도를 증가시키기 때문에 T1 강조영상에 주로 이용된다.

조직지향적 제제는 세포외제제가 비특이적이며 혈관이나 조직에 머무르는 시간이 짧은 단점을 보완하여 보다 조직에 특이적으로 오래 분포하도록 제조한 것이다. 이는 주로 국소 간병변의 진단에 사용되며, 세포 안으로도 분포되어 영상 발현시간이 장시간인 장점이 있다. 혈액저류 제제는 혈관 조영을 목적으로 이용되며, 혈관에 상대적으로 오랫동안 존재한다는 것이 특징이다.²⁰

2.3 생체적합성 고분자를 이용한 조영제 개발

2.3.1 생체적합 고분자를 이용한 Gd 조영제 개발

가돌리늄은 원소번호 64의 희토류원소에 속하며 자연상태에서 7종의 동위원소가 존재한다. 가돌리늄은 자성이 강하고 중성자를 흡수하는 힘이 다른 원소보다 월등히 크다는 장점을 지니고 있어 MRI 조영제로 사용되고 있다. 또한 중성자흡수능을 이용하여 중성자 항암치료의 사용도 시도되고 있다. 하지만 대부분 조영제와 마찬가지로 가돌리늄 조영제도 투여 후 구토, 설사, 어지러움 등 등의 단점을 지니고 있으며 체내에서 독성을 일으키기도 하기 때문에 환자들이 거부감을 가진다. 이러한 가돌리늄의 부작용을 제거하고 혈관체류 시간이 짧은 가돌리늄의 혈관체류 시간을 증진시키기 위한 연구가 주로 이루어지고 있다. 표 1에는 이러한 가돌리늄 조영제 제품 및 연구 현황을 나타내었다.

현재 임상에서 사용되고 있는 가돌리늄 조영제는 가돌리늄 이온의 복합체로 많이 사용되고 있다.²¹ 즉, 가돌리늄 자체만으로는 조영제로 사용할 수 없기 때문에 그림 1에 나타난 것처럼 폴리아미노폴리카복

표 1. 현재 시판 중인 가돌리늄 조영제 및 연구 개발 중인 가돌리늄 조영제

| 구조명 | 중심 원소 | 이완 | 인체분포 | 적용증 | 상품명 |
|---|------------------|--|------------------|-------------------|-------------------|
| Gadopentate dimeglumine, Gd-DTPA | Gd ³⁺ | r1=3.4, r2=3.8, B0=1.0T, Xm=2.7 10 ⁻² | 혈관내, 세포외기질 | 신경/전신 | Magnevist |
| | | | 위장관 | 위장 조영 | Magnevist enteral |
| Gadoterate meglumine, Gd-DOTA | Gd ³⁺ | r1=3.4, r2=4.8, B0=1.0T, Xm=2.7 10 ⁻² | 혈관내, 세포외기질 | 신경/전신 | Dotarem |
| Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA | Gd ³⁺ | r1=3.9, r2=4.3, B0=1.0T, Xm=2.7 10 ⁻² | 혈관내, 세포외기질 | 신경/전신 | Omniscan |
| Gadoteridol, Gd-HP-DO3A | Gd ³⁺ | r1=3.7, r2=4.8, B0=1.0T, Xm=2.7 10 ⁻² | 혈관내, 세포외기질 | 신경/전신 | Prohance |
| Gadobenate di-meglumine, Gd-BOPTA | Gd ³⁺ | r1=4.6, r2=6.2, B0=1.0 T | 혈관내, 세포외기질, 간장계통 | 신경/전신, 간절제술 | Multihance |
| Gadoxetic acid, Gd-EOB-DTPA | Gd ³⁺ | short T1-relaxation time | 간장계통 | 간절제술 | Eovist |
| Liposomes, paramagnetic | Gd ³⁺ | | RES-directed | 간절제술 | |
| Polylysine-(Gd-DTPA)x-dextran | Gd ³⁺ | | 림프절 | 림프절 시기결정 | |
| Diphenylcyclohexyl phosphodiester-Gd-DTPA, MS 325 EPIX | Gd ³⁺ | | 혈관내, 단시간의 제거반감기 | 모세혈관 침투 MRA 조영술 | |
| MP 2269, 4-pentyl-bicyclo [2.2.2] octan-1-carboxyl-di-L-aspartyllysine-DTPA | Gd ³⁺ | r1=6.2, B0=1.0 T | 혈관내 | MRA 조영술 | |
| (Gd-DTPA)-17, 24 cascade polymer | Gd ³⁺ | r1=11.9, B0=1.0 T, (r2=16.5) | 혈관내 | 혈관 MRA 조영술 | |
| Gd-DTPA-PEG polymers (polyethylene glycol) | Gd ³⁺ | r1=6.0, B0=1.0 T | 혈관내 | 모세혈관 침투 MRA 조영술 | |
| (Gd-DTPA)n-albumin (Gd-DOTA)n-albumin | Gd ³⁺ | r1=14.4, B0=0.23 T | 혈관내 | 혈관 MRA 조영술, 유방조영술 | |
| (Gd-DTPA)n-polylysine | Gd ³⁺ | r1=13.1, B0=0.23T | 혈관내 | MRA 조영술 | |
| (Gd-DTPA)n-dextran | Gd ³⁺ | | 혈관내 | MRA 조영술 | |
| WIN 22181 | Gd ³⁺ | r1=9.5 | | 비노조영술 | |

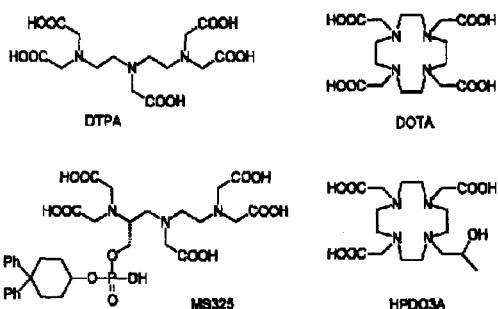


그림 1. 폴리아미노카르복실릭 리간드의 화학구조.

실릭 복합체를 이용한 Gd-디에틸렌트리아민펜타아세트산 (Gd-DTPA), Gd-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산 (Gd-OTA),

Gd-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-(2-하이드록시프로필)-4,7,10-트리아세트산 (Gd-PDO3A)²² 등의 형태로 사용되고 있다.^{23,24} 가돌리늄 조영제는 혈관 주사시 혈관 밖으로 빠르게 확산이 이루어지기 때문에 촬영시 지속적인 투여가 필요하여 환자의 순응도가 낮을 수 밖에 없었다. 따라서 장시간 혈관에 존재하도록 하고 부작용을 감소시키기 위해 폴리아민,²⁵ 올리고핵산,²⁶ 폴리에틸렌글리콜류 (PEG),^{27,28} 다당류,²⁹ 폴리라이신³⁰ 및 알부민^{31,32} 등의 생체적합성 고분자를 가돌리늄 복합체에 결합시켜 조영제로 사용하기 위한 연구가 진행되고 있다. 또한 고분자상이나 덴드리머상의 가돌리늄 복합체^{33,34} 또는 리포솜과 마이셀을^{35,36} 이용한 조영제 개발도 이루어지고 있다.

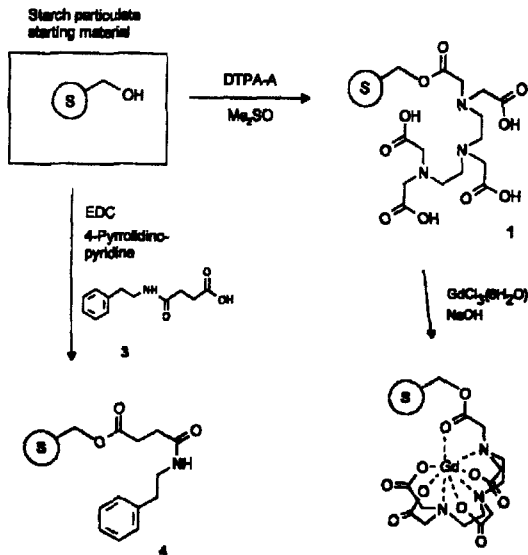


그림 2. 다당류가 결합된 Gd-DTPA 조영제 구조.

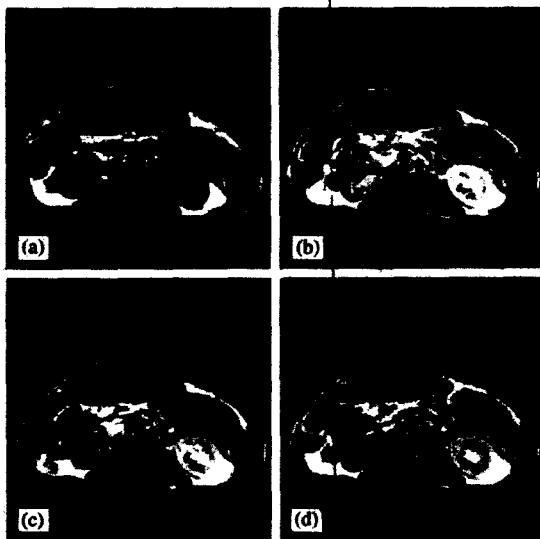


그림 3. 토끼의 간에 주입된 다당류-DTPA-Gd 조영제. (a) 초기, (b) 10분후, (c) 35분후, (d) 70분후.

(1) 다당류를 이용한 Gd 조영제 개발

다당류는 친수성을 나타내며 생체안전성이 뛰어나고 분자량의 조절을 통해 혈관에서 세포로의 이행을 막아 혈관체류 시간을 증가시킬 수 있다.³⁷⁻⁴⁰ 그림 2는 다당류를 전달체로 하는 Gd-DTPA의 복합체 구조로⁴¹ 고분자와 Gd-DTPA 복합체가 결합된 조영제의 효능은 그림 3에서 보이는 것처럼 70분 이상의 장시간에서도 우수한 대비효과를 보이는 것을 알 수 있다. 또한 고분자가 결합된 Gd-DTPA 복합체가 일반적인 Gd-DTPA 복합체에 비해 높은 MRI 신호

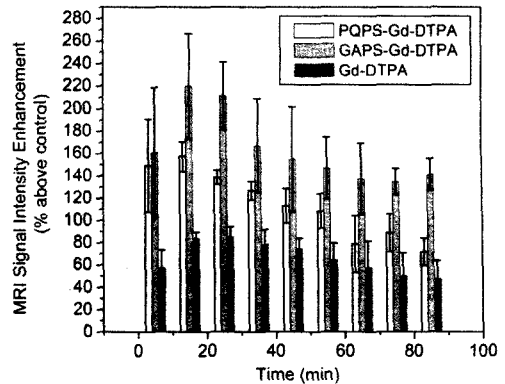


그림 4. 다당류가 결합된 조영제의 MRI 신호세기.

효율을 나타내고 있으며 약 30분을 기점으로 MRI 신호효율이 낮아지고 있지만 고분자가 결합되지 않은 복합체에 비해 높다. 더구나 다당류의 종류에 따라 MRI 신호효율을 변화시킬 수 있는 것을 그림 4에 나타내었다.⁴² 이러한 결과로 고분자가 결합된 Gd-DTPA 복합체는 혈관 내에서 조영제의 체류 시간을 증가시켜 주고 결합된 고분자의 관능기를 변화시킴으로써 MRI 신호효율을 변화시킬 수 있다.

(2) 덴드리머를 이용한 Gd 조영제 개발

덴드리머는 약물전달체, 유전자 전달체 및 조영 전달체로 널리 연구되고 있다. 또한 낮은 다분산도를 지녔고 약물방출 조절 및 표적지향 등의 여러 분야에 응용될 수 있는 초가지 고분자로 각광받고 있으며 일부는 상업화를 위한 연구가 진행 중에 있다.⁴³⁻⁴⁵ 이러한 덴드리머의 종류는 폴리아미도아민 (PAMAM), 디아미노부탄 (DAB), 디아미노에탄 (DAE), 카르보실란이 가지형태로 되어있는 폴리에틸렌옥사이드 (CSi-PEO) 등으로 구조식을 그림 5에 나타내었다.⁴⁶ 이들은 분자 가운데를 중심으로 방사상으로 가지들이 뻗어나가는 형태를 지니고 있으며 이러한 특성 때문에 조영제를 담지시킬 경우 중앙에 조영제가 복합형태로 위치하게 되고 이를 덴드리머의 분자가 가지들이 둘러싸고 있는 형태로 나타낸다.

그림 6은 이러한 덴드리머를 조영제로 이용하기 위해 진행되고 있는 연구 중의 하나로 PAMAM형 덴드리머를 이용한 Gd-DTPA의 화학적인 구조를 나타낸 것이다. 앞서 언급했던 것처럼 Gd-DTPA 복합체가 덴드리머의 중앙에 위치하게 되고 주변으로 많은 가지가 뻗어나가는 형태인 것을 확인할 수 있다. 이러한 구조를 지니게 됨으로써 덴드리머 내부에 존재하는 조영제가 안전하게 오랜 시간 동안 혈관 내

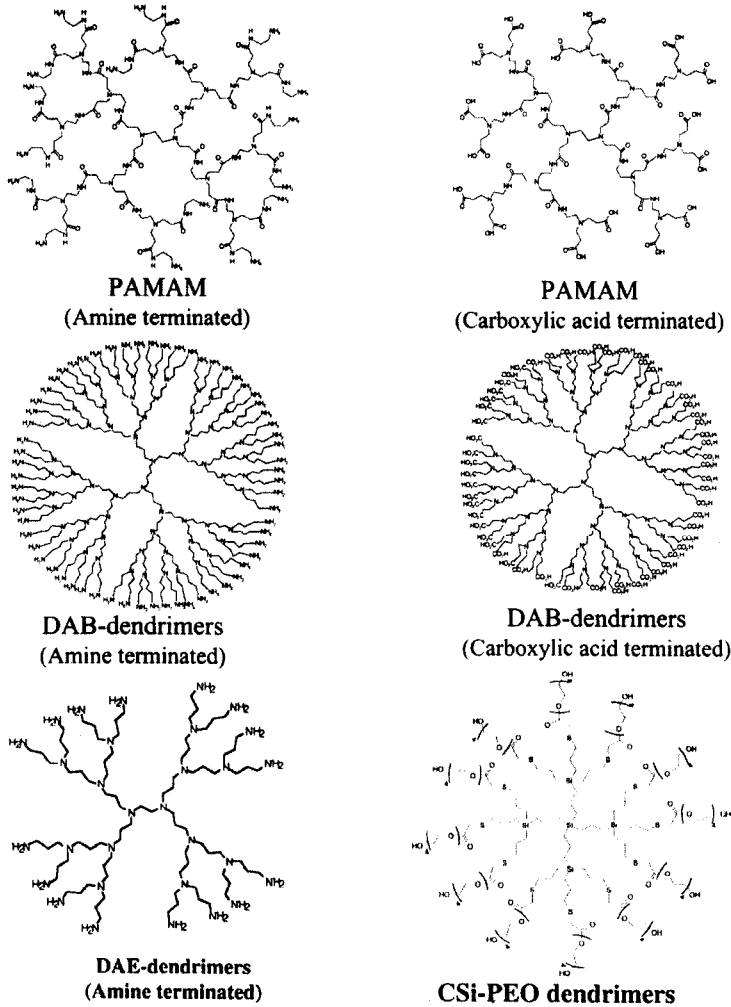


그림 5. 덴드리머의 화학구조식.

에서 존재하게 되는 것이다.⁴⁷ 그림 7에는 덴드리머-Gd-DOTA 복합체가 주입하기 전 (a)과 주입 60분 후 (b)의 영상이 차이를 나타내었다. 장시간 조영제가 체류함으로써 60분이 지난 후에 촬영을 실시하였어도 영상이 비교적 정확하게 표현되고 있는 것을 알 수 있다.⁴⁸ 이는 덴드리머 고분자가 조영제를 혈관 밖으로 이행하지 못하게 하여 혈관 내에 오랜 시간 동안 체류하도록 하는 효과를 나타낸다는 것으로 판단된다.

(3) 폴리아민산을 이용한 Gd 조영제 개발

아민산은 약물, 단백질 및 유전자 등의 전달체로의 응용이 연구 중이다. 따라서 아민산을 이용하여 생체적합성 고분자로 합성하고 PEG, 친수성 리간드 등의 여러 관능기를 도입하여 조영효과를 얻기 위해서

Gd-DTPA를 결합시키는 연구가 진행되었다. 이 연구 결과 제조한 고분자에 Gd-DTPA가 결합되는 것을 확인할 수 있었으며 500 nm 이하의 미세입자가 되는 것을 알 수 있었다. 현재 제조된 폴리아민산-Gd-DTPA 복합체의 MRI 영상 정밀도 및 조영제에 결합된 고분자의 안정성 실험이 본 연구팀에 의하여 진행중이다.

2.3.2 생체적합성 고분자를 이용한 산화철 조영제

현재 주로 연구가 되고 있는 산화철 조영제는 SPIO를 기본으로 하는 콜로이드이다. 이것은 나노크기의 마그네타이트 또는 마그네마이트를 주물질로 하고 텍스트라이나 전분 등의 고분자성 탄수화물로 코팅이 되어 있다. 마그네틱 나노 입자는 콜로이드 용액의 산화철 용액인데 나노 입자들의 큰 이완시호 때문에 조

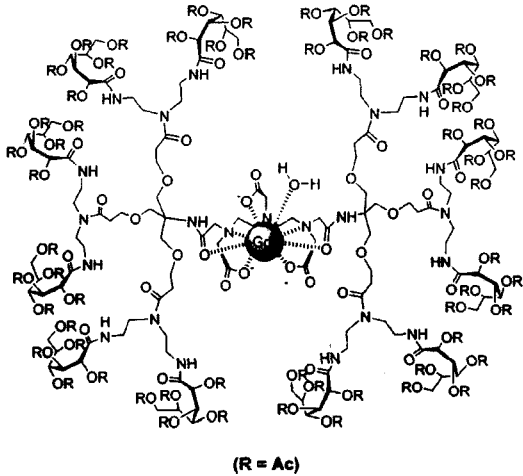


그림 6. 덴드리머-Gd-DTPA로 이루어진 조영제의 구조.

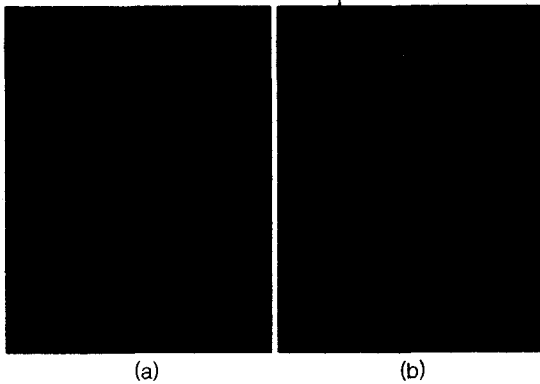


그림 7. 덴드리머-Gd-DOTA 조영제의 영상. (a) 조영제 주입전, (b) 조영제 주입 60분 후.

영제로서 사용된다. 산화철 용액의 나노 입자 크기는 코어부분의 크기와 코팅의 두께, 응집의 양상에 따라 다양한 분포를 갖는다 (그림 8).⁴⁹

Gd 조영제는 수밀리몰 농도에서 우수한 조영효과를 나타내는 반면 SPIO는 수나노몰 농도로도 조영효과가 뛰어나기 때문에 MRI 조영제로서 연구가 가능성 및 효과의 잠재성이 크다고 본다.⁵⁰⁻⁵² 초상자성체 물질로서 마그네타이트나 γ -페라이트 등의 산화철이 대표적인데 수십나노미터의 크기의 입자 형태로 제조하여 몸속에 투여한다. 조영 원리는 조영제가 전달된 부분의 시그널을 감소시켜 주변조직보다 이미지를 더 어둡게 하여 조영제가 전달된 부분을 영상에서 감추어 주변의 다른 조직의 밝기를 향상시키고 관찰할 수 있도록 하는 역할을 한다.

조영제로 이용하기 위해서는 높은 포화 자화도

를 가지면서 작고 균일한 안정한 마그네틱 용액이 제조되어야 한다. 순수한 마그네틱 입자는 다음과 같은 제한 때문에 이용하지 못한다. (1) 응집현상이 크다. (2) 충분히 안정하지 않으면 본래 구조가 변해서 자기적인 특성이 변할 수 있다. (3) 생체 환경에 접하게 되면 빠르게 생분해가 일어날 수 있다. (4) 자체만으로는 독성이 있다. 따라서 이러한 문제를 줄이기 위해서 고분자가 코팅된 SPIO와 USPIO가 개발되고 있다.⁵³⁻⁵⁶ 최근 많이 사용되는 코팅제로는 텍스트란 유도체, 알부민, 폴리비닐알콜 (PVA), PEG, 플록사머, 플록아민 등이 있다.^{57,58}

(1) 마그네틱 나노 입자의 합성법

가) 열분해법 : 철분 전구체의 열분해를 이용하여 다양한 사이즈의 입자를 제조할 수 있다 (그림 9). 첫 번째로는 뜨거운 계면활성제 용액에 유기금속화합물을 빠르게 주입함으로써 핵형성을 유도할 수 있고 두 번째로는 낮은 온도에서 제반 시약들을 혼합한 후 천천히 열을 가하여 핵형성을 조절하는 방법이 있다. 일반적으로 고온에 방치하는 동안 입자 사이즈가 증가할 수 있고 반응온도를 빠르게 감소시킴으로써 나노 입자의 성장을 막을 수 있다.

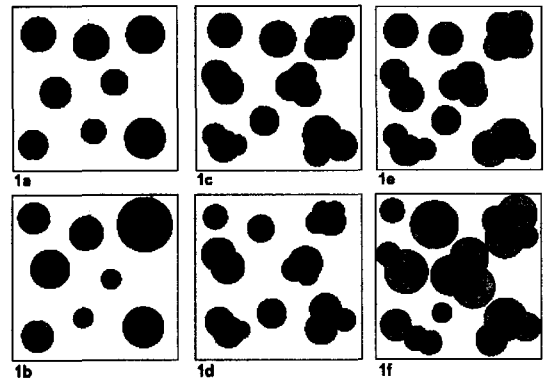


그림 8. 산화철용액에서 나노 입자의 크기 분포 모델.

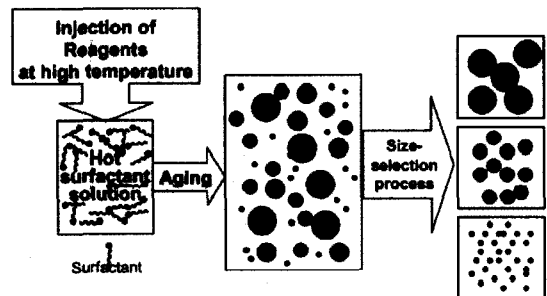


그림 9. 열분해 과정.

나) 공침법 : 페로스 (Fe^{2+})와 페릭 (Fe^{3+})에 NaOH 나 $NH_3 \cdot H_2O$ 등의 염기에 의한 공침으로 수용액상에서 합성할 수 있다. 또는 하이드라진 존재 하에서 Fe^{3+} 킬레이트의 알칼리 용액의 열분해에 의해 합성되고 가수분해된 Fe^{2+} 염의 초음파 화학적 분해에 의해 합성된다. 이러한 수용액상의 합성법은 pH에 따라서 합성과 정제 단계가 조절되고 20 nm 이하의 단분산 입자를 만드는데 극히 제한되어 있다. 따라서 최근에는 열분해에 의한 산화법을 많이 이용하고 있다.⁵⁹⁻⁶¹

다) Water-in-Oil (W/O) 마이크로유화방법 : 물, 유상, 계면활성제로 구성된 계에서 계면활성제 분자가 물과 유상의 계면장력을 감소시켜 투명한 용액을 형성한다. 이 유화상태가 나노 형성반응의 나노 크기 반응체로 작용한다. 합성된 입자크기는 유화 크기의 조절에 의하여 조절한다. 공침법으로 합성한 마그네타이트는 서로 응집하여 있는 반면 마이크로유화방법에 의해 합성한 마그네타이트는 입자사이의 표면에 코팅된 계면활성제로 인하여 우수하게 분산 되었으며 입자크기는 10 nm 이하였다.⁶²⁻⁶⁶

라) 레이저를 이용한 열분해 : 철 펜타카르보닐과 에틸렌의 기체상 혼합물의 CO_2 레이저 열분해에 의해 섬유상의 산화철 나노 입자가 형성된다. 비교적 균일한 사이즈의 입자가 제조되며 한 단계 반응으로 안정한 콜로이드를 만들 수 있는 장점이 있다.⁶⁷

(2) 생분해성 고분자로 코팅된 마그네틱 나노 입자
가) 텍스트란과 PVA 나노 입자 : 텍스트란과 PVA의 존재 하에서 마그네타이트/마그네타이트 나노 입자가 제조된다. 마그네타이트는 몽침형태와 목걸이형태의 응집을 일으킨다. 응집에서의 입자들의 배열이 자기적 특성에 영향을 준다.⁶⁸

나) 마그네타이트가 도포된 실리카 나노 입자: 마그네틱 코어에 실리카 나노 입자를 도핑하는 것으로 기본 구조는 마그네틱 나노 입자에 수식이 가능한 실리카 코팅이 되어 있다. 입자 사이즈도 고르다.⁶⁹ 입자크기가 60~90 nm의 비교적 큰 SPIO 입자들은 13분의 빠른 반감기로 간장에 의하여 비교적 빠르게 제거되어 골수 또는 림프절에 도달하지 못한다. 25 nm의 크기를 갖는 입자들은 반감기가 90분으로 혈액내 순환시간이 길고 림프절에 축적이 되어 림프

표 2. 현재 시판되고 있는 산화철을 이용한 조영제

| 구조명 | 중심 원소 | 이완 | 인체분포 | 적응증 | 상품명 |
|---|-------------------|---|--|-----------------------------|--------------------|
| predominantly positive enhancers | | | | | |
| ferric ammonium citrate(FAC) | Fe^{2+} | paramagnetic | 위장관 | 위장 조영 | Ferristez |
| Fe-HBED | Fe^{2+} | | 간장조영 | 간절제술 | Eovist |
| Fe-EHPD | Fe^{2+} | | | | |
| predominantly negative enhancers | | | | | |
| Ferrum oxide. (USAN),SPIO, Ami-25, dextran-coated | Fe^{2+}/Fe^{3+} | $r1=40.0, r2=160, B0=0.47T, X_m=0.4$ | RES-directed | 간절제 및 조절 | Emdorem Feridex |
| Ferrixan, Carboxy-dextran coated iron oxide nanoparticle, SHU 555A | Fe^{2+} | $r1=25.4, r2=151$ | RES-directed | 간절제술 | Resovist |
| USPIO, AMI-227 | Fe^{3+}/Fe^{2+} | $r1=25, r2=160, B0=0.47T, X_m=0.34, r1=23.3, r2=48.9, B0=0.47T$ | 혈관, 림프, 간장 (AG-USPIO) | 간질환 MRA 조영술 | Sinerem, Combidex |
| FeO-BPA USPIO | Fe^{3+}/Fe^{2+} | | 혈관 | MRA 조영술 | |
| MION, Monocrystalline iron oxide nanoparticles (larger particles = DDM 128, PION-ASF) | Fe^{3+}/Fe^{2+} | $r1=3.7, r2=6.5, B0=0.47T, X_m=0.11$ | 혈관, 림프 (MION-46) 암, FAB-MION, 항미오신, FAB-MION | MRA 조영술, 림프조영술, 암검사, 외경색조영술 | |
| PION, polycrystalline iron oxide nanoparticles (larger particles = DDM 128, PION-ASF) | Fe^{3+}/Fe^{2+} | $T2'$ enhanced, $r2/r1=4.4, r2/r1=7$ | RES-directed 림프, 간장 | 간절제술, MR 림프조영술 | |
| Ferromuxsilum (USAN) AMI-121 | Fe^{3+}/Fe^{2+} | $T2'$ enhanced $X_m=0.23$ | 위장관 | 위장 조영 | Lumirem Gastromark |
| Ferristene (USAN) oral magnetic particles (OMP) | Fe^{3+}/Fe^{2+} | $T2'$ enhanced | 위장관 | 위장 조영 | Abdoscan |

철로의 이동을 위한 조영제 또는 혈관 조영제로의 산화철 가능성에 대한 연구가 진행되고 있다.

(3) 현재 시판되고 있는 산화철 조영제

현재 시판되고 있는 Amersham사에서 제조된 산화철을 이용한 조영제를 표 2에 나타내었다. 간장조영제중 SPIO로 분류할 수 있는 페럼옥사이드(Fe-ridex®)는 텍스트란으로 코팅된 산화철로서 정맥 내 주입하여 사용한다. 직경 50~200 nm의 입자로 망상내피세포에 의해 빠르게 탐식되어 한 시간 이내에 혈액으로부터 제거되며 주로 간세포에 특이적으로 분포한다. 대부분의 간 중앙에는 쿠퍼세포가 없으므로 SPIO에 의해 정상 간의 신호강도가 감소되며 상대적으로 병변의 주변 간조직 간의 대조도가 증가하여 병변이 명확하게 즉, 상대조각보다 어둡게 보인다. 이 약의 부작용 발현율은 10~15%이며, 가장 흔한 부작용은 요통으로 심한 통증도 나타날 수 있다. 주사 속도를 빠르게 하면 저혈압의 위험이 커지므로 주의 를 요한다.

또 다른 SPIO 제제로서 암 뿐만 아니라 중추신경 계통의 질병까지도 진단할 수 있는 Resovist®는 카르복시텍스트란으로 코팅된 산화철 나노 입자의 콜리이드이다. 평균 입자크기가 61 nm이며 국소 간병변의 조영이 가능하며 조기 간암의 진단이 가능하다. 급속 주입 시에도 저혈압 등의 부작용이 없다.

USPIO라 불리는 직경 50 nm 미만의 산화철 입자

는 SPIO와 달리 대식세포에 의한 탐식효율이 낮아 혈류 내에 장기간 잔존한다. 이들은 T1 및 T2를 유사한 정도로 감소시켜 T1 강조영상에서는 신호강도를 증가시키고, T2 강조영상에서는 신호강도를 감소시킨다. 이 계열의 약물 중 Combidex® (유럽: Sinerem®)는 림프절의 암을 진단하는 제제로서 림프절은 다양한 암의 전이가 이루어지는 곳이다. Combidex®는 FDA 승인을 받았으나 국내에는 아직 허가되어 있지 않다. Amersham사에서 출시된 PEG-feron®은 글루코오스 등장액에 분산되어 있다. 이는 직경 11~20 nm로 혈액내 반감기가 3~4시간이다.

MION (Monocrystalline iron oxide nanoparticle)은 가교된 산화철로서 텍스트란 입자를 제조할 때 사용하는 에피히드로클로린과 같은 가교제와 연결되어 있으며, 철 주변에 일부 반응하지 않은 텍스트란 사슬들이 부유되어 있다.

음성 경구용 조영제인 GastroMark®는 실리콘이 코팅된 SPIO이다. 위장관을 조영해주며 일회 300 mL를 경구 투여한다. 또한 체강과 같은 인접한 복부 조직을 가시화해준다. 또 다른 경구용 조영제로서 Abdoscan®은 녹지 않는 물질로 코팅된 것으로 300 nm정도 되는 큰 사이즈의 산화철로 되어 있다.

(4) 생체적합성 고분자를 이용한 산화철 조영제 개발 현황

최근 산화철 나노 입자에 PEG 실란을 고정시켜 세

표 3. 현재 연구 중이거나 시판 중인 여러 종류의 조영제

| 구조명 | 중심 원소 | 이완 | 인체분포 | 적용증 | 상품명 |
|---|--|---|--------------|-----------|------------------|
| MnCl ₂ | Mn ²⁺ | paramagnetic | 위장관 | 위장 조영 | Lumenhance |
| Fatty emulsion | fatty liquid | short T1-relaxation time | 위장관 | 위장 조영 | |
| Vegetable oils | fatty liquid | short T1-relaxation time | 위장관 | 위장 조영 | |
| Sucrose polyesters | fatty liquid | short T1-relaxation time | 위장관 | 위장 조영 | |
| Mangafodipir trisodium MN-DPDP, Manganese dipyroxyl diphosphate | Mn ²⁺ | r1=2.3, r2=4.0, B0=1.0 T | 체강, 부신피질 | 간절제술 | Teslascan |
| Mn-EDTA-PP (liposome) | Mn ²⁺ | r1=37.4, r2=53.2, B0=0.5 T | | | Memosomes |
| Manganese substituted hydroxylapatite PEG-APD (MnHA/PEG-APD) | Mn ²⁺ | r1=21.7, r2=26.9, B0=1.0 T | 혈관내 | MRA 조영술 | |
| Sprodyamide, Dy-DTPA-BMA | Dy ²⁺ | T2*enhanced, r1=3.4, r2=3.8, B0=0.47 T, Xm=4.46 10 ² | 혈관내 | 혈류 관류 | |
| Dy-DTPA | Dy ²⁺ | T2*enhanced, Xm=4.8 10 ² | 혈관내 | 혈류 관류 | |
| Albumin-(Dy-DTPA)x | Dy ²⁺ | T2*enhanced | 혈관내 | 혈류 관류 | |
| Magnetic starch microspherers | Mr ²⁺ /Mr ³⁺ | r1=27.6, r2=183.7, B0=1.0T | RES-directed | 간절제술, 비장 | |
| Perfluorooctylbromide (PFOB) | water immiscible liquid | proton density reduction, signal void | 위장관 | 위장 조영 | |
| Barium suspensions and clay mineral particles OMP | Ba ³⁺ , Al ³⁺ , Si ²⁺ | diamagnetic, T2-short | 위장관 | 위장 조영 | various mixtures |
| Dy-tatraphenyl-porphyrin sulfonate, Dy-TPPS or Ho-TPPS | Dy ²⁺ , Ho ²⁺ | high susceptibility | 선택적 암촬영 | 암 측정 및 조절 | |

포표적지향 제제로 이용하려는 시도가 있으며,⁷⁰ 카르복실기를 갖는 PEO-polyurethane-PEO 트리블릭 공중합체를 결합시켜 수용액에서 용이하게 분산되는 마그네틱나노 입자를 제조하는 연구가 진행되고 있다.

2.3.3 기타 조영제 개발 및 연구현황

표 3에는 Gd와 Fe를 제외한 기타 조영제의 개발 및 연구현황을 나타낸 것이다. 대부분 사용했을 때 안전한 위장관에 사용하기 위해 연구되고 있으며, 일부는 혈관조영제로 연구 개발되고 있다.

3. 결론

현재 국민건강에 대한 관심증진과 고령화로 인한 질환의 조기 진단을 위해 X선, CT 및 MRI 검사가 많이 이루어지고 있다. 특히 MRI 검사는 정확한 진단이 가능하며 다른 검사에 비해 다양한 부위에 적용할 수 있기 때문에 앞으로 많은 발전이 이루어질 것이다. 결과적으로 좀 더 정밀하고 정확한 MRI 조영제의 많은 연구와 발전이 동반되어야 할 것으로 판단된다. 하지만 조영제는 어느 정도 부작용을 지니고 있으며 이로 인한 환자 순응도 역시 감소되는 것이 현실이다. 이 때문에 생체적합성 고분자를 이용한 조영제 제조가 연구되고 있으며 이미 일부는 상용화되고 있다. 그러나 이러한 생체적합성 고분자를 이용한 조영제의 연구가 거의 해외에서 이루어지고 있으며 국내의 연구현황은 미약하다. 따라서 생체적합성 고분자와 여러 희토류금속을 이용한 혈관조영제의 연구개발은 계속적으로 커지는 시장 잠재성과 함께 현재 다국적 기업에 의하여 대부분의 시장을 잠식당한 우리의 현실을 감안할 때 필수적이며 적기라 아니할 수 없다. 본 연구 특성상 최종 사용자인 의사를 위시하여 약학자, 공학자 및 여타 다학제간의 연구와 함께 정부에서 지속적이며 정책적인 지원은 본 분야의 세계적인 기술 자립과 함께 기술의 세계화 및 선진화를 이루어 국내보건업계의 수준을 한 단계 상승시킬 수 있을 것이다.

감사의 글: 본 총설 중 본 연구자에 의하여 수행된 연구는 산업자원부의 차세대신기술개발사업의 지원으로 연구되어 이에 감사드립니다. 또한 원고정리에 힘쓴 이하영, 안용산, 임낙현군에도 감사드립니다.

참고문헌

1. G. Holland, R. Hawkes, and W. Moore, *J. Comput.*

- Assist. Tomogr.*, **4**, 429 (1980).
2. W. K. Johnson, C. Stoupis, G. M. Torres, E. B. Rosenberg, and P. R. Ros, *Mag. Res. Imag.*, **14**, 43 (1996).
3. F. Martin, K. Barbara, H. Christoph, S. Henry, and K. Rainer, *Mag. Res. Imag.*, **22**, 843 (2004).
4. Y. Tatsuhirom, I. Kenjiro, O. Keiji, A. Kohtaro, U. Toyokazu, H. Fuminori, and M. Masaharu, *Bio. Med. Chem. Let.*, **14**, 2787 (2004).
5. P. Andrew, S. Vijay, G. Joel, and P. David, *Mol. Imag.*, **2**, 333 (2003).
6. M. Bradford, R. G. Ramachandra, M. Patrick, and H. Daniel, *Mol. Imag.*, **2**, 324 (2003).
7. Y. Tatsuhiro, I. Kenjiro, O. Keiji, A. Kohtaro, and U. Toyokazu, *Anal. Sci.*, **20**, 5 (2004).
8. S. Adam, R. Torsten, and G. Alessandro, *Mag. Res. Imag.*, **21**, 1191 (2003).
9. S. Heiland, W. Reith, M. Forsting, K. Sartor, and K. Jan, *Mag. Res. Imag.*, **19**, 813 (2001).
10. H. Fujii and K. Yoshikawa, *Mag. Res. Imag.*, **20**, 271 (2002).
11. Y. K. Jeong, *J. K. P. Metal. Ins.*, **9**, 141 (2002).
12. M. Alessandro, *Mini. Med. Chem.*, **3**, 845 (2003).
13. L. Sophie, V. E. Luce, F. Yanjun, and M. Robert, *Bio. Chem.*, **15**, 99 (2004).
14. A. F. Caseiro, D. Paulo, S. A. Dean, Z. Atif, Z. Shanrong, L. Robert, and N. Maria, *Invest. Radio.*, **38**, 750 (2003).
15. S. Albrecht, Z. Claus, G. Cindy, J. Manuela, M. Franziska, and J. Tobias, *F. Radio. Bio. Med.*, **36**, 976 (2004).
16. L. Calabi, G. Alfieri, L. Biondi, and L. Paleari, *J. Mag. Res.*, **156**, 222 (2002).
17. W. Susanne, S. Jorg, P. Herbert, H. Bernd, and T. Matthias, *Invest. Radio.*, **37**, 167 (2002).
18. B. Gallex and J. Pringot, *Radio.*, **203**, 297 (1997).
19. K. Kenneth, F. Dennis, and S. Marga, *Bio. Med.*, **8**, 207 (1999).
20. P. Arnold, J. Ward, and D. Wilson, *Mag. Res. Imag.*, **21**, 695 (2003).
21. P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurphy, and R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **99**, 2293 (1999).
22. L. Lattuada and G. Lux, *Tetrahedron Letters.*, **44**, 3893 (2003).
23. D. E. Reichert, S. J. Lewis, and C. J. Anderson, *Coord. Chem. Rev.*, **184**, 3 (1999).
24. L. Thunus and R. Lejeune, *Coord. Chem. Rev.*, **184**, 125 (1999).
25. R. G. Cooper, C. J. Etheridge, L. Stewart, J. Marshall, S. Rudginsky, S. H. Cheng, and A. D. Miller, *J. Chem. Eur.*, **4**, 137 (1998).
26. H. Vu, H. T. Schmaltz, and K. Jayaraman, *Bioconjug Chem.*, **5**, 666 (1994).
27. H. Ishiwata, A. Vertut-Do, T. Hirose, and K. Miyajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1005 (1995).
28. N. Boden, R. J. Bushby, S. Clarckson, S. D.

- Evans, P. F. Knowles, and A. Marsh, *Tetrahedron*, **53**, 10939 (1997).
29. K. Akiyoshi, T. Nishikawa, S. Shichibe, and J. Sunamoto, *Chem. Lett.*, **8**, 707 (1995).
 30. R. B. Lauffer and T. J. Brady, *Mag. Res. Imag.*, **3**, 11 (1985).
 31. U. Schmiedl, M. Ogan, H. Paajanen, M. Marotti, L. E. Crooks, A. C. Brito, and R. C. Brasch, *Radiol.*, **162**, 205 (1987).
 32. R. X. Zhuo, Y. J. Fu, and J. Liao, *Chin. Chem. Lett.*, **8**, 157 (1997).
 33. D. L. Ladd, R. Hollister, X. Peng, D. Wei, G. Wu, D. Delecki, R. A. Snow, J. L. Toner, K. Kellar, J. Eck, V. C. Desai, G. Raymond, L. B. Kinter, T. S. Desser, and D. L. Rubin, *Bioconj Chem.*, **10**, 361 (1999).
 34. W. Krause, N. Hackmann-Schlichter, F. K. Maier, and R. Muller, *Top. Curr. Chem.*, **210**, 261 (2000).
 35. E. C. Unger, D. K. Shen, and T. A. Fritz, *J. Mag. Res. Imag.*, **3**, 195 (1993).
 36. H. Tournier, R. Hyacinthe, and M. Schneider, *Acad. Radiol.*, **9**, S20 (2002).
 37. S. W. Bligh, C. T. Harding, P. J. Sadler, R. A. Bulman, G. M. Bydder, J. M. Pennock, J. D. Kelly, I. A. Latham, and J. A. Marriott, *Mag. Res. Med.*, **17**, 516 (1991).
 38. F. E. Armitage, D. E. Richardson, and K. C. P. Li, *Bioconj Chem.*, **1**, 365 (1990).
 39. W. A. Gibby, J. Billings, J. Hall, and T. W. Ovitt, *Invest Radiol.*, **25**, 164 (1990).
 40. J. H. Baybrook and L. D. Hall, *Carbohydr. Res.*, **187**, C6 (1989).
 41. P. Rongved, T. H. Fritzell, P. Strande, and J. Klaveness, *Carbohydr. Res.*, **287**, 77 (1996).
 42. G. Suna, J. Fengb, F. Jinga, F. Peia, and M. Liub, *J. Mag and Mag. Mater.*, **265**, 123 (2003).
 43. F. Vogtle, S. Gesterman, R. Hesse, H. Schwierz, and B. Windisch, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 987 (2000).
 44. K. Inoue, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 453 (2000).
 45. L. D. Margerum, B. K. Campion, M. Koo, N. Shargil, J. J. Lai, A. Marumoto, and P. C. Son-tum, *J. Alloys Compounds.*, **249**, 185 (1997).
 46. N. Malik, R. Wiwattanapatapee, R. Klopsch, K. Lorenz, H. Frey, J. W. Weener, E. W. Meijer, W. Paulus, and R. Duncan, *J. Controlled Rel.*, **65**, 133 (2000).
 47. M. Takahashi, Y. Hara, K. Aoshima, H. Kurihara, T. Oshikawa, and M. Yamashitaa, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8485 (2000).
 48. L. H. Bryant, E. K. Jordan, J. W. M. Bulte, and J. A. Frank, *Acad. Radiol.*, **9**, S29 (2002).
 49. C. Gro, K. Büscher, E. Romanus, C. A. Helm, and W. Weitschies, *Eur. Cells Mater.*, **3**, 163 (2002).
 50. J. W. Bulte, Y. Hoekstra, R. L. Kamman, R. L. Magin, A. G. Webb, R. W. Briggs, K. G. Go, C. E. Hulstaert, and S. Miltenyi, *Mag. Res. Med.*, **25**, 148 (1992).
 51. M. Knauth, T. Egelhof, S. U. Roth, C. R. Wirtz, and K. Sartor, *Am. J. Neuroradiol.*, **22**, 99 (2001).
 52. L. M. Lacava, Z. G. M. Lacava, M. F. Da Silva, O. Silva, S. B. Chaves, R. B. Azevedo, F. Pelegrini, C. Gansau, N. Buske, and P. C. Morais, *Biophys.*, **252**, 367 (2002).
 53. K. Lind, M. Kresse, N. P. Debus, and R. H. Muller, *J. Drug Target.*, **10**, 221 (2002).
 54. M. F. Bellin, C. Beigelman, and S. Precetti-Morel, *Eur. J. Radiol.*, **34**, 257 (2000).
 55. B. Bonnemain, *Review. J. Drug Target.*, **6**, 167 (1998).
 56. R. N. Muller, P. Vallet, F. Maton, A. Roch, J. F. Goudemant, L. Vander Elst, P. Gillis, S. Peto, F. Moyny, and Y. van Haverbeke, *Invest Radiol.*, **25**, S34 (1990).
 57. C. C. Berry, S. Wells, S. Charles, and A. S. G. Curtis, *Biomaterials*, **24**, 4551 (2003).
 58. L. A. Harris, J. D. Goff, A. Y. Carmichael, J. S. Riffle, J. J. Harburn, T. G. St. Pierre, and M. Saunders, *Chem. Mater.*, **15**, 1367 (2003).
 59. Y. S. Kang, S. Risbud, J. F. Rabolt, and P. Stroeve, *Chem. Mater.*, **8**, 2209 (1996).
 60. R. S. Sapiaszko and E. Matijevec, *J. Colloid Inter. Sci.*, **74**, 405 (1979).
 61. R. Vijayakumar, Y. Koltypin, I. Felner, and A. Gedanken, *Mater. Sci. Eng.*, **A286**, 101 (2000).
 62. D. L. Leslie-Pelecky and R. D. Reike, *Chem. Mater.*, **8**, 1770 (1996).
 63. J. A. Lopez Perez, M. A. Lopez Quintela, J. Mira, J. Rivas, and S. W. Charles, *J. Phys. Chem. B.*, **101**, 8045 (1997).
 64. J. A. Lopez Perez, M. A. Lopez Quintela, J. Mira, and J. Rivas, *IEEE Trans. Magn.*, **33**, 4359 (1997).
 65. P. A. Dresco, V. S. Zaitsev, R. J. Gambino, and B. Chu, *Langmuir*, **15**, 1945 (1999).
 66. M. K. Lee, C. M. Sorensen, K. J. Klabunde, and G. C. Hadjipanayis, *IEEE Trans. Magn.*, **28**, 3180 (1992).
 67. H. Hofmeister, F. Huisken, B. Kohn, R. Alexandrescu, S. Cojocar, A. Crunteanu, I. Morjan, and L. Diamandescue, *Appl. Phys. A.*, **72**, 7 (2001).
 68. H. Pardoe, T. G. St. Pierre, J. Dobson, and W. Chu, *J. Magn. Mag. Materials.*, **225**, 41 (2001).
 69. S. Santra, R. Tapeç, N. Theodoropoulou, J. Dobson, A. Hebard, and W. Tan, *Langmuir*, **17**, 2900 (2001).
 70. N. Kohler, G. E. Fryxell, and M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7206 (2004).