

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015年12月3日 (03.12.2015)



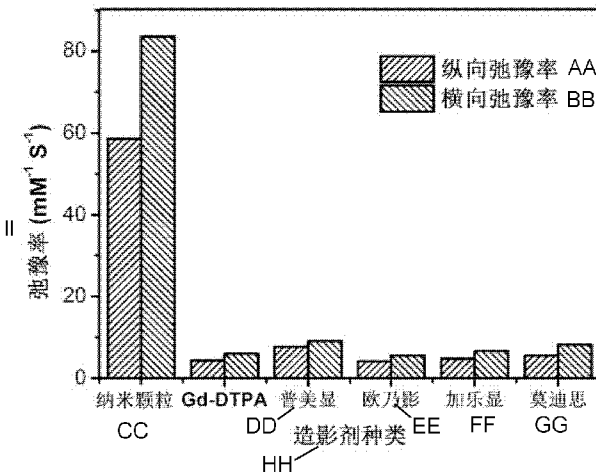
(10) 国际公布号
WO 2015/180205 A1

- (51) 国际专利分类号: A61K 49/18 (2006.01) A61K 49/08 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/079597
- (22) 国际申请日: 2014年6月10日 (10.06.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权: 201410233943.9 2014年5月29日 (29.05.2014) CN
- (71) 申请人: 北京大学 (PEKING UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国北京市海淀区颐和园路5号, Beijing 100871 (CN)。
- (72) 发明人: 孙聆东 (SUN, Lingdong); 中国北京市海淀区颐和园路5号北京大学, Beijing 100871 (CN)。 严纯华 (YAN, Chunhua); 中国北京市海淀区颐和园路5号北京大学, Beijing 100871 (CN)。 郑晓宇 (ZHENG, Xiaoyu); 中国北京市海淀区颐和园路5号北京大学, Beijing 100871 (CN)。
- (74) 代理人: 北京君尚知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING JOYSHINE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国北京市海淀区北四环西路68号左岸工社1316-1317室, Beijing 100080 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: RARE EARTH-BASED NANOPARTICLE MAGNETIC RESONANCE CONTRAST AGENT AND PREPARATION METHOD THEREOF

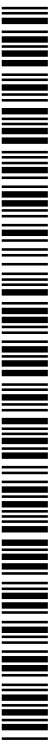
(54) 发明名称: 稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法



AA Longitudinal relaxation rate
 BB Transverse relaxation rate
 CC Nanoparticles
 DD Promovist
 EE Omniscan
 FF Gadobutrol
 GG MultiHance
 HH Contrast agent species
 II Relaxation rate (mM⁻¹s⁻¹)

(57) Abstract: A rare earth-based nanoparticle magnetic resonance contrast agent and a preparation method thereof. The rare earth-based nanoparticle magnetic resonance contrast agent are rare earth-based inorganic nanoparticles having the surface coated with a hydrophilic ligand, which is prepared by the following method: firstly rare earth-based nanoparticles are obtained by a high-temperature oil phase reaction, and then the surface is coated with hydrophilic molecules to obtain the rare earth-based nanoparticle magnetic resonance contrast agent. Compared with the existing clinical contrast agent, the magnetic resonance contrast agent has a greatly improved relaxation rate, a good imaging effect, a low injection dose as required, and a relatively long time in a body. In addition, a rigid structure of the inorganic nanoparticles can effectively reduce the free possibility of gadolinium ions.

(57) 摘要: 一种稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法。该稀土基纳米颗粒磁共振造影剂是表面包覆亲水性配体的稀土基无机纳米颗粒, 其通过如下方法制备而成: 首先通过高温油相反应获得稀土基纳米颗粒, 然后在其表面包覆亲水性分子后即得。该磁共振造影剂与现有临床造影剂相比, 弛豫率大大提高, 成像效果好, 所需注射剂量低, 且体内停留时间较长。此外, 无机纳米颗粒的刚性结构可有效降低钆离子游离可能。



WO 2015/180205 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法，属于纳米材料技术领域。

背景技术

磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 是医学诊断与分子成像领域中的一项重要技术，具有组织分辨率高、成像参数多、对人体无辐射损伤等优点。但由于 MRI 技术灵敏度较低，临床上常采用造影剂 (Contrast Agents) 来提高成像对比度和图像质量。造影剂可根据横、纵向弛豫率的比值高低分为两类：使局部组织变亮的 T_1 造影剂和使局部组织变暗的 T_2 造影剂。稀土离子具有未充满的 4f 电子层，因此具有独特的光、电、磁学特性，在磁共振 T_1 与 T_2 造影方面都具有重要的应用价值。

在 T_1 造影剂方面，三价的钆离子 (Gd^{3+}) 具有最多的未成对电子数，且电子自旋弛豫时间长，可以有效缩短纵向弛豫时间来增加图像亮度，因此被认为是 T_1 造影剂的最佳选择。为了降低游离的钆离子带来毒性的风险，当前应用最为广泛的 T_1 造影剂是含钆的顺磁性螯合物，以期通过螯合的方式降低其游离的可能。然而，该类造影剂通常弛豫率较低，造影效果有限，且所需剂量大，对于正常组织仍有一定的威胁。此外，由于该类造影剂属于小分子，体内停留时间短，无法保证长时间的诊断效果。

在 T_2 造影剂方面，具有超顺磁性的氧化铁纳米颗粒造影剂已经实现了商业化，但遗憾的是，此类造影剂在较低的磁场强度下 (1.5 T) 便已达到饱和磁化强度，在更高磁场强度下的造影效果较差 (NaDyF₄ Nanoparticles as T-2 Contrast Agents for Ultrahigh Field Magnetic Resonance Imaging, Frank C. J. M. van Veggel, et al. J. Phys. Chem. Lett. 2012, 3, 524–529)。而稀土离子 (如铽 Tb^{3+} 、镝 Dy^{3+} 、钬 Ho^{3+} 、铒 Er^{3+}) 具有较大的磁矩以及较短的电子自旋弛豫时间，有望满足高磁场强度下的造影需求。

综上所述，稀土基的无机纳米颗粒有望成为新一代高效的磁共振造影剂，因为单个颗粒包含大量的稀土离子，可产生更加显著的信号增强，且无机纳米结构的刚性骨架可以降低稀土离子游离的可能性。又由于纳米颗粒的尺寸大于螯合物，其体内循环时间较长。此外，无机纳米结构的表面易于修饰功能性基团以达到主动靶向、多模式成像等目的。因此，稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的开发与利用对于提高诊断的准确性及造影剂的安全性具有

重要的意义。

发明内容

本发明提出了一种稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法，该磁共振造影剂具有弛豫率高、注射剂量小、体内循环时间较长、稀土离子游离可能性低等特点。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂指的是表面包覆亲水性配体的稀土基无机纳米颗粒。本发明首先通过高温油相反应获得稀土基纳米颗粒，然后在其表面包覆亲水性分子后得到稀土基纳米颗粒磁共振造影剂。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂中稀土元素(RE)包括镧(La)、铈(Ce)、镨(Pr)、钕(Nd)、钐(Sm)、铕(Eu)、钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、钬(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu)、钪(Sc)和钇(Y)中的一种或几种。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂中稀土基纳米颗粒的组成是 $M_aREO_bX_c$ ，其中 RE 代表稀土元素，M 代表碱金属或碱土金属，X 代表氟或氯， $0 \leq a \leq 1$ ， $0 \leq b \leq 1.5$ ， $0 \leq c \leq 4$ 。此外，稀土基纳米颗粒还可以是以 $M_aREO_bX_c$ 为基质进行掺杂的无机化合物，进行掺杂的作用是赋予其发光性质或调控其磁性。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的表面包覆配体可以采用下列中的一种或多种：柠檬酸、半胱氨酸等亲水性小分子，以及聚乙烯醇、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸等亲水性高分子。

本发明提出一种稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的制备方法，其步骤为：

1) 在高沸点有机溶剂中，加入一定量的稀土前驱体或者稀土前驱体与非稀土前驱体的混合物，得到溶液 A；

2) 对溶液 A 抽真空以除去水分，然后在惰性气体保护下升温至 250-340 °C，维持 15 min-24 h，然后冷却至室温，得到溶胶 B；

3) 对溶胶 B 进行离心分离，对所得沉淀物进行洗涤，再对沉淀物的表面进行亲水性配体的包覆；

4) 将包覆后的颗粒分散于溶剂中，即得到造影剂。

其中，步骤 1) 中前驱体与溶剂摩尔比的优选范围是 1:20-1:200，前驱体中稀土前驱体是必须要加入的，而非稀土前驱体是否要加入取决于目标产物的组成；步骤 2) 优选在 100-140 °C 下进行所述抽真空；步骤 3) 优选采用大量乙醇进行洗涤，洗涤方式优选为离心洗涤，洗涤次数优选为 2-6 次；步骤 4) 所述溶剂优选为水或生理盐水。

本发明中的高沸点有机溶剂指油酸、亚油酸、油胺、十八烯、十六胺和十八胺中的一种

或多种组成的混合溶剂。

本发明中的稀土前驱体是下列中的一种或多种的混合：稀土的氢氧化物、草酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酰丙酮盐、苯基乙酰丙酮盐。

本发明中的非稀土前驱体是下列中的一种或多种的混合：碱金属与碱土金属的氟化物、氢氧化物、草酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酰丙酮盐、苯基乙酰丙酮盐。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的制备方法中，稀土基纳米颗粒可通过溶剂比例、前驱体投料量、反应温度、反应时间等参数调节纳米颗粒的组成、尺寸、形貌、晶化程度等；并可通过亲水性配体的表面包覆过程中水溶性分子的种类、投料量等调节造影剂的弛豫性质、生物相容性等。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂具有以下优点：

1. 本发明的磁共振造影剂单个颗粒包含大量的稀土离子，可显著降低周围质子的弛豫时间；
2. 本发明的磁共振造影剂尺寸大于螯合物，体内循环时间较长，可满足临床上长时间诊断的需要；
3. 本发明的磁共振造影剂弛豫率较高，与临床常用造影剂相比可高出约十倍，同浓度条件下造影效果更好；
4. 本发明的磁共振造影剂拥有无机纳米结构的刚性骨架，可减小稀土离子游离的可能，与螯合物相比更安全；
5. 本发明的磁共振造影剂由于造影性能优异，所需剂量与当前临床常用造影剂相比可大幅减少，可进一步降低损伤正常组织的风险；
6. 本发明的磁共振造影剂反应操作简单，易于控制，重复性良好，性质稳定。

附图说明

图 1 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂在不同浓度条件下的磁共振图像对比，所用扫描序列为 T1 加权序列，所用磁场强度为 3 T。

图 2 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂在不同浓度条件下的磁共振图像对比，所用扫描序列为 T2 加权序列，所用磁场强度为 3 T。

图 3 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂在不同浓度条件下的磁共振图像对比，所用扫描序列为 ceMRA 序列，所用磁场强度为 3 T。

图 4 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂在不同浓度条件下的磁共振图像对比，所用扫描序列为 LAVA 序列，所用磁场强度为 3 T。

图 5 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂的弛豫率对比示意图，所用磁场强度为 3 T。

图 6 是稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在不同磁场强度下的弛豫率对比。

具体实施方式

以下结合具体的实施方式，对本发明申请所述的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂及其制备方法进行描述，目的是为了公众更好地理解所述的技术内容，而不是对所述技术内容的限制，事实上，在以相同或近似的原理对所述复合材料及其制备方法进行的改进，都在本发明申请所要求保护的技术方案之内。以下仅以 50 mL 容量反应体系为例对实施方式进行说明，实际制备中可采用各物料同比例放大方式加以实施。

实施例一

Gd₂O₃ 纳米颗粒的合成：向油酸(4 mL)、油胺(12 mL)的混合溶剂中加入 0.5 mmol 乙酰丙酮钆，惰性气体保护下加热至 340 °C，维持该温度 15 min，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 Gd₂O₃ 纳米颗粒。

实施例二

Pr₂O₃ 纳米颗粒的合成：向油酸(6 mL)、油胺(12 mL)的混合溶剂中加入 0.5 mmol 乙酸镨，惰性气体保护下加热至 340 °C，维持该温度 2 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 Pr₂O₃ 纳米颗粒。

实施例三

Er₂O₃ 纳米颗粒的合成：向油酸(6 mL)、油胺(8 mL)的混合溶剂中加入 0.5 mmol 苯基乙酰丙酮铒，惰性气体保护下加热至 310 °C，维持该温度 1 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 Er₂O₃ 纳米颗粒。

实施例四

Y₂O₃ 纳米颗粒的合成：向油酸(2 mL)、油胺(3 mL)与十八烯(5 mL)的混合溶剂中加入 0.5 mmol 氢氧化钇，惰性气体保护下加热至 310 °C，维持该温度 1 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 Y₂O₃ 纳米颗粒。

实施例五

LaF₃ 纳米颗粒的合成：向油酸(20 mmol)与十八烯(20 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 三氟乙酸镧与 0.5 mmol 氟化锂，惰性气体保护下加热至 260 °C，维持该温度 4 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 LaF₃ 纳米颗粒。

实施例六

CeOF 纳米颗粒的合成：向油酸(5 mmol)与十六胺(35 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 草酸铈，惰性气体保护下加热至 320 °C，维持该温度 1 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 CeOF 纳米颗粒。

实施例七

EuOCl 纳米颗粒的合成：向油胺(20 mmol)与十八烯(20 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 三氟乙酸铈，惰性气体保护下加热至 330 °C，维持该温度 1 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤两次，得到 EuOCl 纳米颗粒。

实施例八

NaDyF₄:Yb,Er 纳米颗粒的合成：向油酸(10 mmol)、十八胺(10 mmol)与十八烯(20 mmol)的混合溶剂中加入 0.78 mmol 三氟乙酸镝、0.20 mmol 三氟乙酸铽、0.02 mmol 三氟乙酸铪与 1 mmol 三氟乙酸钠，惰性气体保护下加热至 250 °C，维持该温度 0.5 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤四次，得到 NaDyF₄:Yb,Er 纳米颗粒。

实施例九

LiTmF₄ 纳米颗粒的合成：向油酸(20 mmol)与十八烯(20 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 三氟乙酸锂与 1 mmol 三氟乙酸铪，惰性气体保护下加热至 320 °C，维持该温度 15 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤六次，得到 LiTmF₄ 纳米颗粒。

实施例十

KYb₂F₇ 纳米颗粒的合成：向油酸(20 mmol)与十八烯(20 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 三氟乙酸钾与 1 mmol 三氟乙酸铽，惰性气体保护下加热至 310 °C，维持该温度 2 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤六次，得到 KYb₂F₇ 纳米颗粒。

实施例十一

BaYF₅ 纳米颗粒的合成：向亚油酸(10 mmol)、油酸(10 mmol)与十八胺(20 mmol)的混合溶剂中加入 1 mmol 草酸钡与 1 mmol 三氟乙酸钇，惰性气体保护下加热至 340 °C，维持该温度 24 h，将反应液冷却至室温，向其中加入大量的乙醇，离心洗涤六次，得到 BaYF₅ 纳米颗粒。

实施例十二

颗粒表面包覆柠檬酸：将实施例一得到的 Gd₂O₃ 纳米颗粒(0.1 mmol)分散于 5 mL 氯仿中，加入柠檬酸水溶液(n/n=20)，室温下剧烈搅拌至少 6 h。取上层悬浊液体，加入大量乙醇离心，将所得沉淀分散于纯水中即得纳米颗粒磁共振造影剂。

实施例十三

颗粒表面包覆半胱氨酸：将实施例四得到的 Y₂O₃ 纳米颗粒(0.1 mmol)分散于 5 mL 氯仿

中，加入半胱氨酸水溶液($n/n=30$)，室温下剧烈搅拌至少 6 h。取上层悬浊液体，加入大量乙醇离心，将所得沉淀分散于纯水中即得纳米颗粒磁共振造影剂。

实施例十四

颗粒表面包覆聚乙烯醇：将实施例六得到的 CeOF 纳米颗粒(0.1 mmol)分散于 10 mL 环己烷中，加入 10 mL N,N-二甲基甲酰胺与 50 mg 四氟硼酸亚硝鎊，剧烈搅拌不少于 1 h。取下层液体，加入大量甲苯离心，将所得沉淀再次溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺，并加入聚乙烯醇 50 mg，搅拌不少于 4 h。然后向该溶液中加入大量丙酮，离心，将所得沉淀分散于纯水中即得纳米颗粒磁共振造影剂。

实施例十五

颗粒表面包覆聚乙烯亚胺：将实施例五得到的 LaF₃ 纳米颗粒(0.2 mmol)分散于 10 mL 环己烷中，加入 10 mL N,N-二甲基甲酰胺与 50 mg 四氟硼酸亚硝鎊，剧烈搅拌不少于 1 h。取下层液体，加入大量甲苯离心，将所得沉淀再次溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺，并加入聚乙烯亚胺 50 mg，搅拌不少于 4 h。然后向该溶液中加入大量丙酮，离心，将所得沉淀分散于纯水中即得纳米颗粒磁共振造影剂。

实施例十六

颗粒表面包覆聚乙烯吡咯烷酮：将实施例八得到的 NaDyF₄:Yb,Er 纳米颗粒(0.2 mmol)分散于 10 mL 环己烷中，加入 10 mL N,N-二甲基甲酰胺与 50 mg 四氟硼酸亚硝鎊，剧烈搅拌不少于 1 h。取下层液体，加入大量甲苯离心，将所得沉淀再次溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺，并加入聚乙烯吡咯烷酮 50 mg，搅拌不少于 4 h。然后向该溶液中加入大量丙酮，离心，将所得沉淀分散于纯水中即得纳米颗粒磁共振造影剂。

图 1-图 4 是实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂在不同浓度条件下的磁共振图像对比，所用磁场强度均为 3 T。图 1 所用扫描序列为 T₁ 加权序列；图 2 所用扫描序列为 T₂ 加权序列；图 3 所用扫描序列为 ceMRA 序列；图 4 所用扫描序列为 LAVA 序列。由图 1-图 4 可以看出，实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在相同浓度的条件下，成像效果优于临床常用造影剂，且造影效果随浓度增加而显著提高（图 1、图 3、图 4 中图像越亮表示造影效果越好，图 2 中图像越暗表示造影效果越好）。需要说明的是，图 1 中稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在较高浓度下图像变暗是由于“饱和效应”的存在，即此时 T₁ 造影效果已达到极限，而高浓度下 T₂ 造影效果将增强并部分抵消 T₁ 造影效果，该结果表明稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在浓度低于临床常用造影剂的条件下即可达到相同的造影效果。

图 5 是实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂与临床五种常用造影剂的弛豫率对比示意图，所用磁场强度为 3 T。由图 5 可以看出，实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的纵向和横向弛豫率均高于临床常用造影剂。

图 6 是实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在不同磁场强度下的弛豫率对比。由图 6 可以看出，实施例十二得到的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂在高磁场强度和低磁场强度下均表现出较高的纵向和横向弛豫率。

本发明的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂可以显著降低周围质子的弛豫时间，从而可以大幅提高局域组织的对比度。本发明申请所述的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂具有弛豫率高、体内停留时间较长、注射剂量低、稀土离子游离可能性小等特点，可以有效提高诊断的准确性及造影剂的安全性。

虽然本发明以前述的实施例公开如上，然其并非用以限定本发明。本发明所属技术领域的技术人员，在不脱离本发明的精神和范围内，当可做些许之更改与润饰。因此本发明的保护范围以权利要求书为准。

权利要求书

- 1、一种稀土基纳米颗粒磁共振造影剂，其特征在于，其为包覆亲水性配体的稀土基无机纳米颗粒。
- 2、根据权利要求1所述的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂，其特征在于，所述稀土基无机纳米颗粒的组成是 $M_aREO_bX_c$ ，其中 RE 代表稀土元素，M 代表碱金属或碱土金属，X 代表氟或氯， $0 \leq a \leq 1$ ， $0 \leq b \leq 1.5$ ， $0 \leq c \leq 4$ ；或者所述稀土基无机纳米颗粒是以所述 $M_aREO_bX_c$ 为基质进行掺杂的无机化合物。
- 3、根据权利要求1所述的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂，其特征在于，所述稀土元素包括镧、铈、镨、钕、钐、铕、钆、铈、钪、镉、铟、铊、铋、镱、镱、铀和钷中的一种或多种。
- 4、根据权利要求1所述的稀土基纳米颗粒磁共振造影剂，其特征在于，所述稀土基无机纳米颗粒的表面包覆配体是下列中的一种或多种：柠檬酸、半胱氨酸、聚乙烯醇、聚乙烯亚胺、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸。
- 5、一种权利要求1所述稀土基纳米颗粒磁共振造影剂的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：
 - 1) 在高沸点有机溶剂中，加入一定量的稀土前驱体或者稀土前驱体与非稀土前驱体的混合物，得到溶液 A；
 - 2) 对溶液 A 抽真空以除去水分，然后在惰性气体保护下升温至 250-340 °C，维持 15 min-24 h，然后冷却至室温，得到溶胶 B；
 - 3) 对溶胶 B 进行离心分离，对所得沉淀物进行洗涤，再对沉淀物的表面进行亲水性配体的包覆；
 - 4) 将包覆后的颗粒分散于溶剂中，即得到造影剂。
- 6、根据权利要求5所述的方法，其特征在于：所述高沸点有机溶剂指油酸、亚油酸、油胺、十八烯、十六胺和十八胺中的一种或多种组成的混合溶剂。
- 7、根据权利要求5所述的方法，其特征在于：所述稀土前驱体是下列中的一种或多种的混合：稀土的氢氧化物、草酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酰丙酮盐、苯基乙酰丙酮盐；所述非稀土前驱体是下列中的一种或多种的混合：碱金属与碱土金属的氟化物、氢氧化物、草酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酰丙酮盐、苯基乙酰丙酮盐。
- 8、根据权利要求5所述的方法，其特征在于：步骤1)中前驱体与溶剂的摩尔比是 1:20-1:200；步骤2)在 100-140 °C 下进行所述抽真空；步骤3)采用大量乙醇进行洗涤。

- 9、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于：步骤 3) 采用的洗涤方式为离心洗涤，洗涤次数为 2-6 次。
- 10、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于：步骤 4) 所述溶剂为水或生理盐水。

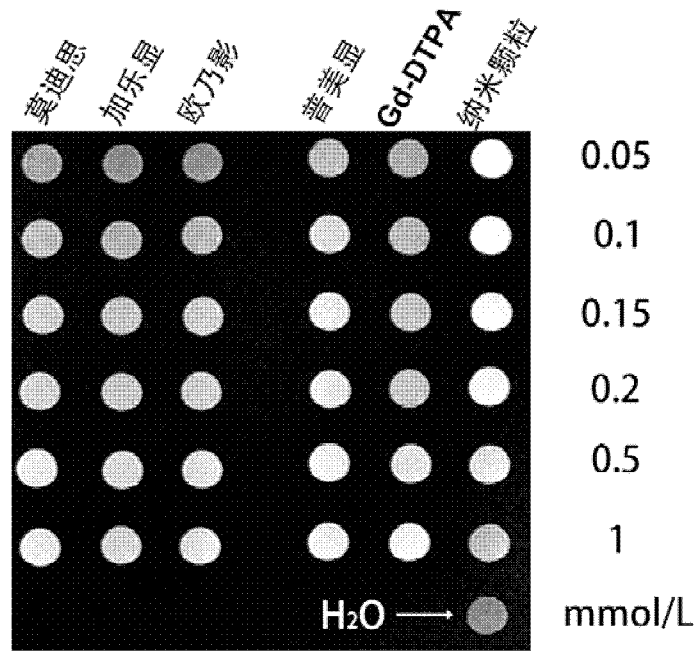


图 1

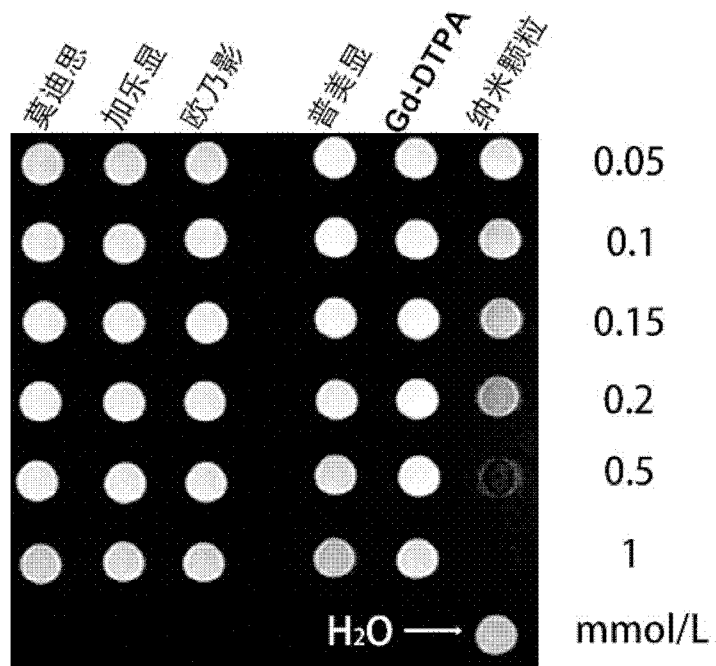


图 2

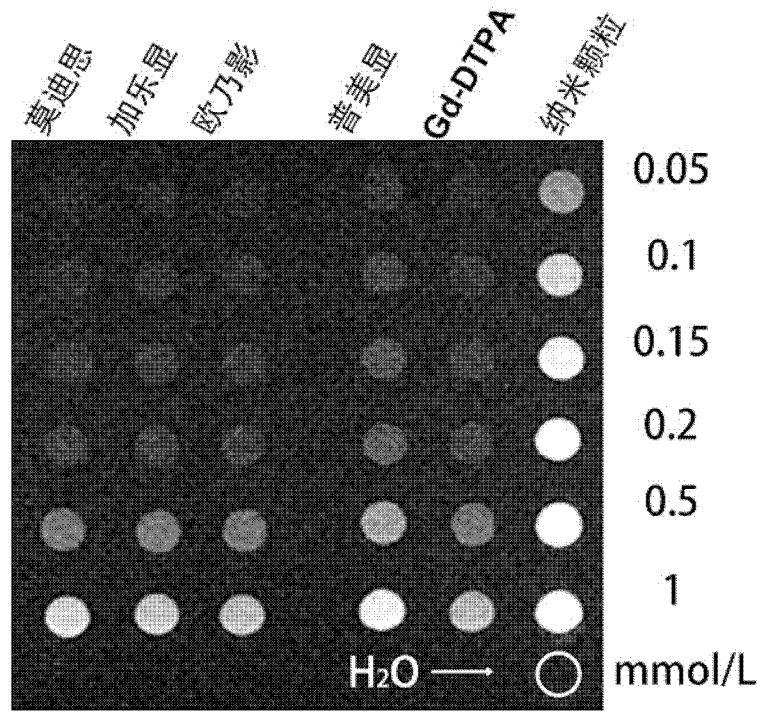


图 3

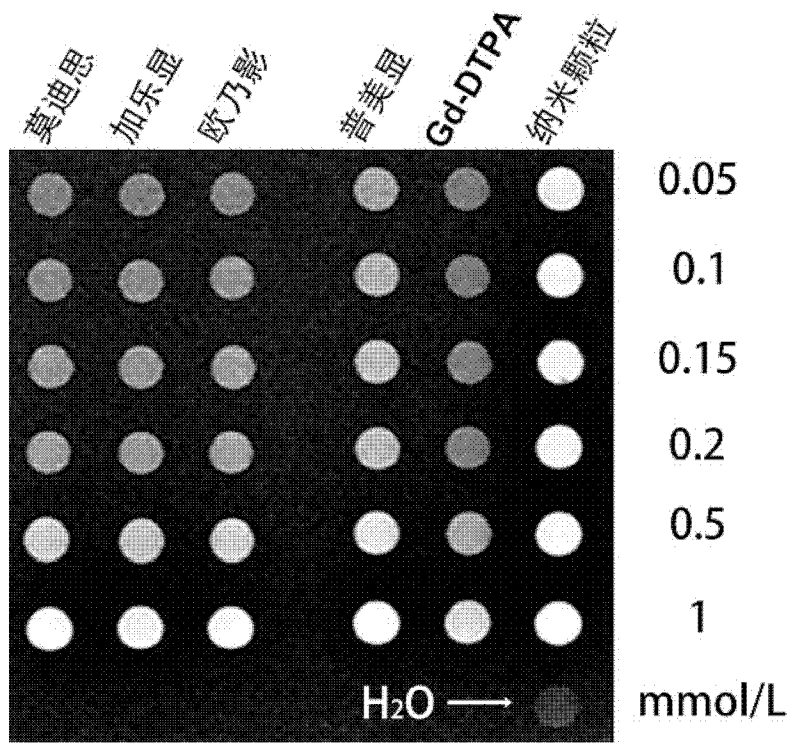


图 4

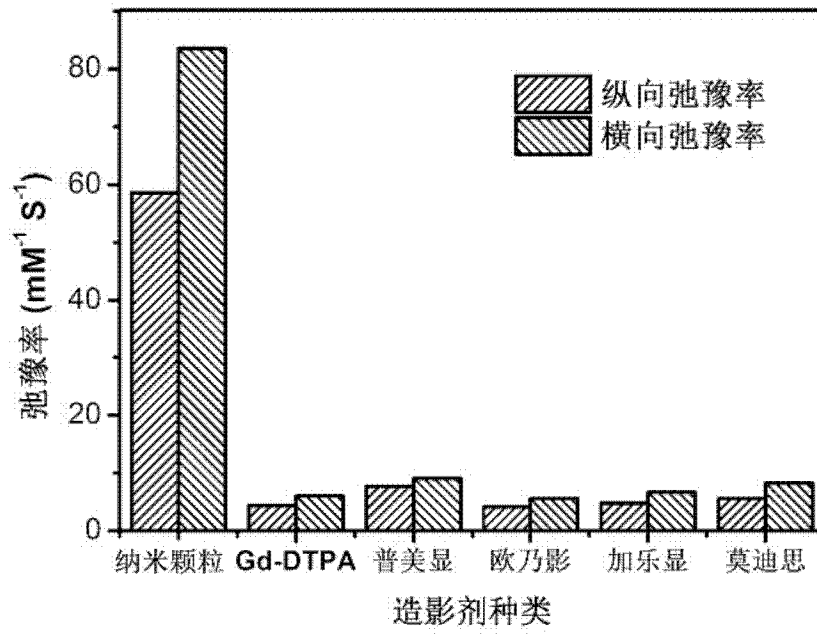


图 5

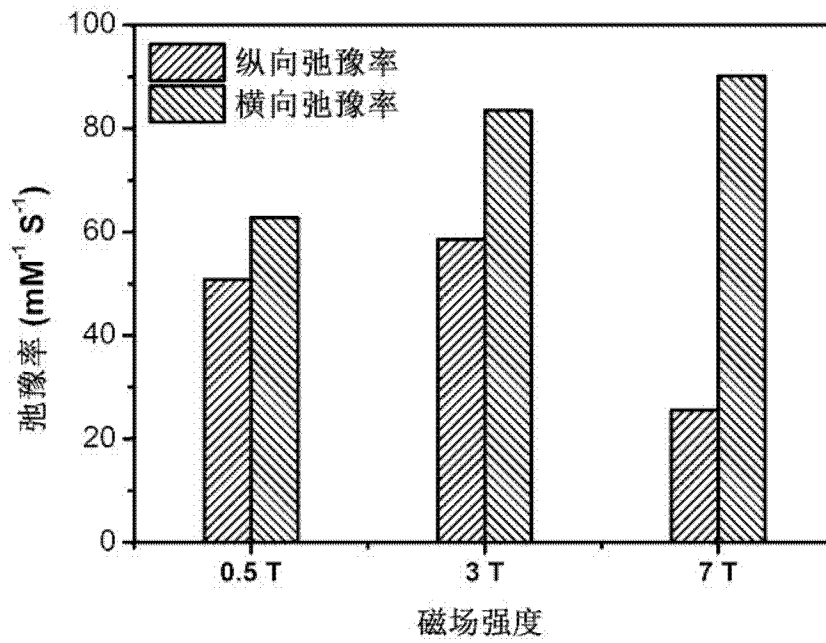


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/079597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 49/18 (2006.01) i; A61K 49/08 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: MRI, rare earth, Gd, Y, La, PAA, PMA, PEI, developing agent, Gd, Pr, Nd

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103623436 A (BEIJING ONEDER HIGHTECH CO., LTD) 12 March 2014 (12.03.2014) claims 4, 5, 12 and 13, embodiment 25, description, paragraph [0031]	1-10
X	CN 103275722 A (NANJING UNIVERSITY) 04 September 2013 (04.09.2013) claims 1-6, and embodiments 1-8	1-10
X	CN 103623435 A (SUZHOU BIOMAGNOVATION XO., LTD) 12 March 2014 (12.03.2014) claims 1-10, and embodiments 1-4	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
23 January 2015

Date of mailing of the international search report
27 February 2015

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
HE, Yibo
Telephone No. (86-10) 62413740

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/079597

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103623436 A	12 March 2014	None	
CN 103275722 A	04 September 2013	None	
CN 103623435 A	12 March 2014	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/079597

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 49/18(2006.01)i; A61K 49/08(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																								
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC: 磁共振, 显影剂, 稀土, 钷, 镱, 钆, 聚乙烯亚胺, 聚丙烯酸, MRI, rare earth, Gd, Y, La, PAA, PMA, PEI</p>																								
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 103623436 A (北京万德高科技发展有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求4-5和12-13, 实施例25, 说明书第31段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103275722 A (南京大学) 2013年 9月 4日 (2013 - 09 - 04) 权利要求1-6, 实施例1-8</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103623435 A (苏州迈格锐意医药科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-10, 实施例1-4</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 103623436 A (北京万德高科技发展有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求4-5和12-13, 实施例25, 说明书第31段	1-10	X	CN 103275722 A (南京大学) 2013年 9月 4日 (2013 - 09 - 04) 权利要求1-6, 实施例1-8	1-10	X	CN 103623435 A (苏州迈格锐意医药科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-10, 实施例1-4	1-10	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																						
X	CN 103623436 A (北京万德高科技发展有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求4-5和12-13, 实施例25, 说明书第31段	1-10																						
X	CN 103275722 A (南京大学) 2013年 9月 4日 (2013 - 09 - 04) 权利要求1-6, 实施例1-8	1-10																						
X	CN 103623435 A (苏州迈格锐意医药科技有限公司) 2014年 3月 12日 (2014 - 03 - 12) 权利要求1-10, 实施例1-4	1-10																						
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件																							
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性																							
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性																							
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件																							
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件																								
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 1月 23日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 2月 27日</p>																							
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>贺伊博</p> <p>电话号码 (86-10)010-62413740</p>																							

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/079597

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	103623436	A	2014年 3月 12日	无	
CN	103275722	A	2013年 9月 4日	无	
CN	103623435	A	2014年 3月 12日	无	