

(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
2019 年 10 月 24 日 (24.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/200501 A1

(51) 国际专利分类号:
C01B 32/154 (2017.01) *A61K 49/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/083137

(22) 国际申请日: 2018 年 4 月 15 日 (15.04.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 南通纺织丝绸产业技术研究院 (NANTONG TEXTILE & SILK INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市通州区新世纪大道266号江海智汇园D1号楼, Jiangsu 226300 (CN)。苏州大学 (SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。

(72) 发明人: 谌宁 (CHEN, Ning); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。

阳威 (YANG, Wei); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。王姚峰 (WANG, Yaofeng); 中国江苏省苏州市相城区济学路8号, Jiangsu 215137 (CN)。

(74) 代理人: 苏州创元专利商标事务所有限公司 (SUZHOU CREATOR PATENT AND TRADEMARK AGENCY, LTD); 中国江苏省苏州市姑苏区干将西路93号5楼陶海峰, Jiangsu 215002 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: WATER-SOLUBLE INLAID THORIUM FULLERENE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 水溶性内嵌钍富勒烯及其制备方法与应用

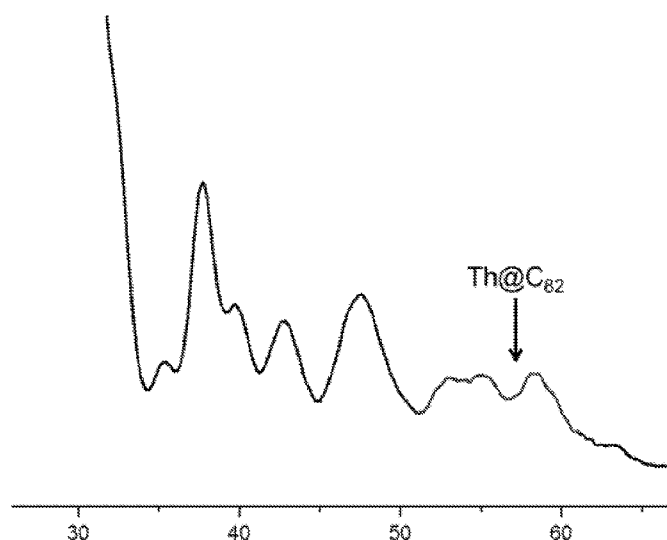


图 1

(57) Abstract: Disclosed by the present invention are a water-soluble inlaid thorium fullerene, a preparation method therefor and an application thereof. Specifically, the method comprises: first evacuating a reaction chamber that is equipped with electrodes to form a vacuum, then filling a He atmosphere having a pressure of $2.5-3.5 \times 10^4$ Pa, next using a graphite rod having spectral purity as a cathode and using a hollow graphite rod filled with a mixture of ThO_2 /graphite powder as an anode, and performing arc discharge by using the anode and cathode at a current intensity of 90-100 A in the described mixed atmosphere so as to prepare inlaid thorium fullerene $\text{Th}@\text{C}_{82}$. After chromatographic purification, a mixed solvent of hydrogen peroxide and ammonia water is added (the ratio being 7: 3) and heated at 50°C for 3 h to prepare water-soluble inlaid thorium fullerene. The present



WO 2019/200501 A1

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。

(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, ST, 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))。

invention may modify the surface of Th@C₈₂ with a hydrophilic group, while the amino group on the surface is further facilitated in coupling with other biologically active molecules so as to improve targeting performance and achieve the effect of targeted diagnosis and treatment, thus providing a wide space of selection for subsequent development.

(57) 摘要: 本发明公开了水溶性内嵌钍富勒烯及其制备方法与应用。具体而言, 该方法首先将配备电极的反应室抽成真空后, 充入压力为 $2.5\sim 3.5\times 10^{-4}$ Pa的He气氛, 以光谱纯石墨棒作为阴极, 内填ThO₂/石墨粉混合物的空心石墨棒作为阳极, 阴阳两极在上述混合气氛中于90~100 A电流强度下进行电弧放电, 以制备内嵌钍富勒烯Th@C₈₂。色谱提纯后, 加入双氧水和氨水的混合溶剂(比例为7:3), 加热50℃搅拌3h, 可制备水溶性的内嵌钍富勒烯。本发明可以将Th@C₈₂的表面修饰上亲水基团, 同时表面的氨基还便于进一步和其它生物活性分子偶联以增加靶向性, 达到靶向诊疗的效果, 为后续开发提供了广阔的选择空间。

水溶性内嵌钍富勒烯及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于材料化学领域，具体涉及水溶性的内嵌钍富勒烯（ Th@C_{82} ）及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 水溶性的内嵌富勒烯是先嵌入金属原子到富勒烯碳笼内部，后对富勒烯表面进行修饰而制成的分子。由于碳笼内金属原子的嵌入，与空心富勒烯和其他内嵌富勒烯的结构以及各种物理化学性质有明显的不同，再通过表面修饰内嵌富勒烯，从而使其具有更加独特优异的性质。根据目前的相关实验结果，已经可以预期这类化合物在生物、医药、材料等领域均具有较广泛的应用前景。

[0003] 制备内嵌富勒烯的主要方法有：离子注入法和电弧放电法。其中离子注入法制备内嵌富勒烯产量很低，很难放大制备规模。电弧放电法所需的实验装置比较简单，是目前制备内嵌富勒烯最为成熟和广泛应用的方法。在内嵌金属原子簇富勒烯的制备过程中，金属源直接影响目标产物的产率和选择性，以及稳定性。

发明概述

技术问题

[0004] 本发明提供了一种制备水溶性内嵌富勒烯的有效方法，该方法简便易行，能够以较高的收率和选择性来合成目标产物水溶性内嵌富勒烯。

问题的解决方案

技术解决方案

[0005] 具体而言，本发明通过下列技术方案来实现：

[0006] 一种水溶性内嵌钍富勒烯的制备方法，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在 He 气氛中进行电弧放电，得到内嵌钍富勒烯；然后将内嵌钍富勒烯与双氧水、氨水混合，加热搅拌，制备水溶性内嵌钍富勒烯。

- [0007] 本发明还公开了一种内嵌钷富勒烯的制备方法，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在He气氛中进行电弧放电，得到内嵌钷富勒烯。
- [0008] 本发明还公开了基于水溶性内嵌钷富勒烯的造影剂及其制备方法，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在He气氛中进行电弧放电，得到内嵌钷富勒烯；然后将内嵌钷富勒烯与双氧水、氨水混合，加热搅拌；然后将得到的溶液过滤、沉淀、洗涤、透析，得到基于水溶性内嵌钷富勒烯的造影剂。
- [0009] 上述技术方案中，所述 ThO_2 /石墨粉混合物中 ThO_2 与石墨粉的摩尔比为1:12~30；所述阳极在Ar气氛下于1000℃预处理10小时再用于电弧放电。
- [0010] 上述技术方案中，所述He气氛的压力为 $2.5 \sim 4.0 \times 10^{-4}$ Pa；所述电弧放电时，电流为90~100 A。将内嵌富勒烯的产量大大提高，占总富勒烯的20%以上。
- [0011] 上述技术方案中，所述电弧放电时，阳极与阴极的间距为5~10 mm。
- [0012] 上述技术方案中，所述电弧放电完成后进行分离纯化，得到内嵌钷富勒烯，具体为首先对灰炱进行萃取，然后采用色谱法进行纯化，得到内嵌钷富勒烯。
- [0013] 上述技术方案中，所述双氧水质量分数为30%，氨水质量分数为25~28%；所述加热搅拌为50℃下搅拌3h。
- [0014] 本发明还公开了根据上述制备方法制备的水溶性内嵌钷富勒烯或者内嵌钷富勒烯。
- [0015] 现有技术用内嵌物源与石墨粉混合制备阳极，电弧放电制备内嵌富勒烯，内嵌物源对产率以及产品性能影响很大，比如以异氰酸胍为氮源得到的目标产物的产率较低；钷基富勒烯的合成产率低、溶解性差、分离困难，并且其碳笼表面还有一个未成对电子，在空气中不稳定。
- [0016] 本发明以光谱纯石墨棒作为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的空心石墨棒为阳极，在通电以及He气氛的条件下两电极间产生高温电弧，阳极石墨和金属钷在高温条件下蒸发，从而生成内嵌富勒烯；然后再进行表面修饰，主要是应用一些亲核基团对碳笼进行加成，从而形成水溶性的分子，可以通过包吞进入细胞

，在CT造影剂方面等放射医学方面有重要的潜在应用价值。相比于目前已有应用于造影剂方面的药物，本发明水溶性的内嵌钍富勒烯既有效利用了金属原子截面积大在造影剂方面的功效，利用了内嵌富勒烯特殊的结构特性，使得内嵌的重金属离子不会释放到人体内，避免了重金属对人体的伤害。因此本发明还公开了上述水溶性内嵌钍富勒烯或者内嵌钍富勒烯在制备造影剂中的应用以及上述内嵌钍富勒烯在制备水溶性内嵌钍富勒烯中的应用。

[0017] 本发明将配备电极的反应室抽成真空后，充入He气氛，电极在He气氛中进行电弧放电，以制备内嵌钍富勒烯Th@C₈₂，利用索氏提取器提取出内嵌富勒烯，然后进行表面修饰，通过透析袋透析制备出水溶性的内嵌富勒烯。

[0018] 本发明在所述电弧放电完成后，还包括对产物进行分离纯化的步骤：首先对所得的富含富勒烯的灰炆进行萃取，然后采用色谱法进行纯化。所述萃取使用索氏提取器，所用的溶剂为氯苯或邻二氯苯。所述色谱法为高效液相色谱法，所用的色谱柱为Buckyprep M柱，流动相为甲苯，流速为10 mL/min，检测波长为330 nm；所用的透析袋为截留分子量为3500，透析时间为3~7天。所用的双氧水、氨水、内嵌钍富勒烯的比例为7ml:3ml:5mg；这样形成的水溶性富勒烯可以与生物体相溶，避免出现排斥反应。

发明的有益效果

有益效果

[0019] 由于上述技术方案的运用，本发明提供的水溶性的内嵌钍富勒烯的制备方法与现有技术相比具有如下优点：

[0020] （1）本发明将金属元素钍嵌入空心富勒烯中，利用双氧水和氨水进行表面修饰制成可溶于水的富勒烯，可以通过表面的氨基接各种靶向基团，是一种性质独特的中间产物，生产过程比较简单，产率高，可操作性强。

[0021] （2）与传统的钍医疗药物相比，该水溶物性质稳定，碳笼不易被破坏，不会泄露钍，避免造成对人体的伤害，有利于后续研发工作的开展，极具科研开发和市场投资价值。

对附图的简要说明

附图说明

- [0022] 图1为实施例一制备含内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 的混合物甲苯溶液在Buckyprep M色谱柱上的流出曲线图;
- [0023] 图2为实施例一制备含内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 的混合物的质谱谱图;
- [0024] 图3为实施例一制备含内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 的混合物的质谱谱部分放大图;
- [0025] 图4为实施例一水溶性的内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 的XPS图;
- [0026] 图5为实施例一水溶性的内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 的XPS分峰拟合图;
- [0027] 图6为实施例一内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 进行表面修饰前的紫外图;
- [0028] 图7为实施例一内嵌钍富勒烯 ($\text{Th}@\text{C}_{82}$) 进行表面修饰后的紫外图;
- [0029] 图8为实施例二基于水溶性内嵌钍富勒烯的造影剂与现有造影剂的CT成像图。

发明实施例

本发明的实施方式

- [0030] 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。此外应理解, 在阅读了本发明讲授的内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。此外, 如无特殊说明, 下述实施例中所用材料, 试剂等均可从商业途径获得。
- [0031] 所需的试剂和仪器如下所述:
- [0032] 光谱纯石墨棒 (上海锋溢碳素有限公司);
- [0033] 石墨粉 (含碳量99.95%, 青岛金日来石墨有限公司);
- [0034] ThO_2 (苏州大学放射医学与防护学院);
- [0035] 氯苯 (分析纯, 上海国药);
- [0036] 邻二氯苯 (分析纯, 上海国药);
- [0037] 甲苯 (分析纯, 上海国药);
- [0038] 高纯气体 (苏州成兴工业气体有限公司);
- [0039] 高温管式炉 (合肥科晶GSL-1500X);
- [0040] 真空电弧炉 (北京泰科诺VDK-250);

- [0041] 高效液相色谱仪（日本分析工业LC-9210NEXT）；
- [0042] Buckyprep M色谱柱（20×250 mm，日本Nacalai公司）；
- [0043] 质谱仪（Bruker BIFLEX-III，德国布鲁克公司）；X射线光电子能谱仪（美国赛默飞世尔科技公司）；
- [0044] 氨水（分析纯，25-28%，阿拉丁）；
- [0045] 双氧水（分析纯，30%，阿拉丁）。
- [0046] 实施例一
- [0047] （1）富勒烯的制备：把直径为8 mm，长度为100 mm的实心光谱纯石墨棒钻成内径为6 mm，深度为80 mm左右的空心石墨棒。将 ThO_2 和石墨粉的混合物（摩尔比为1:24）填充至上述空心石墨棒中并压实。将填充好的石墨棒置于高温管式炉中在高纯Ar气氛下加热至1000°C，保持10个小时，作为阳极。实心光谱纯石墨棒作为阴极。
- [0048] 将预处理过的石墨棒安装在真空电弧炉的阳极并固定，密封炉腔，打开真空泵，将炉腔内抽至气压低于10 Pa时，关闭真空泵，向炉腔内充入高纯He气体，炉腔内气压约为 2.95×10^{-4} Pa。打开循环冷却水，开启电焊机，调节电流至90 A，移动阴极使其与阳极接近，以便产生电弧。由于阳极在电弧中不断蒸发消耗，需移动阴极，使两电极间距离保持在5~10 mm，在这一条件下电弧放电较稳定。在He气氛中，电弧内圈为绿色，外圈为红色，温度高达4000 K以上。石墨、金属颗粒以及He气体在高温放电区域原子化或形成高温等离子体，并在离开电弧区域的过程中相互反应进而重组成富勒烯。阳极石墨棒消耗完全后（大约10分钟），切断电源停止放电，待电弧炉冷却后，充入Ar至常压，打开电弧炉收集产生的灰炆。
- [0049] （2）富勒烯的提取：使用索式萃取器，用氯苯萃取灰炆中的富勒烯，过滤，除溶剂后得到富含富勒烯的萃取物。
- [0050] （3）富勒烯的纯化及鉴定：将富含富勒烯的萃取物用甲苯溶解，过滤后用高效液相色谱法（HPLC）进行纯化，得到内嵌钍富勒烯($\text{Th}@\text{C}_{82}$)，所用的色谱柱为Buckyprep M柱，流动相为甲苯，流速为10 mL/min，检测波长330 nm， C_{60} 、 C_{70} 的保留时间最短，约为8-15分钟左右，内嵌钍富勒烯和其他大富勒烯的保

留时间较长，大多数在18分钟以上，相应色谱结果如图1所示，收率为20%。

[0051] 本发明给出其他内嵌金属源（钪（Sc），钇（Y），钛（Ti），钒（V）和镧系金属）合成作为对比，合成内嵌富勒烯消耗一根碳棒的时间约为一个小时，产率为2%~4%；而本发明内嵌钪富勒烯消耗一根碳棒需要的时间大约是10 min，产率高达20%。

[0052] （4）富勒烯的表面修饰：称取5mg的内嵌钪富勒烯(Th@C₈₂)于单口烧瓶中，加入比例为7:3的双氧水和氨水的混合溶液10ml，加热至50℃，搅拌3h，即可生成水溶性的内嵌钪富勒烯，为溶液状态。

[0053] 图2、图3为上述含内嵌钪富勒烯（Th@C₈₂）的混合物的质谱谱图。图4为上述水溶性的内嵌钪富勒烯（Th@C₈₂）的XPS图；图5是对目标产物的C1s, O1s, N1s 结合能分别进行分峰拟合的结果。图中可以看到三种形式的碳，其中结合能 284.8 eV 处对应的是 C-C 和 C=C 等无氧碳，286.4 eV 处对应的是 C-O、C-N 等与羟基和氨基相连的碳，而 288.2 eV 处则对应于 C=O 等与羰基相连的碳。

[0054] 图6是碳笼修饰后的紫外图，图7是Th@C₈₂的紫外吸收峰。对比发现Th@C₈₂其特征吸收峰消失，表明碳笼表面的共轭结构被破坏，有羟基和胺基接在碳笼上。

[0055] 实施例二

[0056] 将实施例一步骤（4）得到的溶液用0.45um的滤膜过滤，减压蒸馏至1mL，加入水溶性的内嵌钪富勒烯的不良溶剂乙醇，析出黄色沉淀，离心收集并用乙醇洗涤三次，再将固体溶于去离子水，用截留分子量为3500的透析袋进行透析，得到基于水溶性内嵌钪富勒烯的造影剂。后将得到的基于水溶性内嵌钪富勒烯的造影剂进行CT成像，其性能优于碘氟醇，见图8，第一行碘氟醇CT成像图，第二行是基于水溶性内嵌钪富勒烯的造影剂CT成像图。

权利要求书

- [权利要求 1] 一种水溶性内嵌钍富勒烯的制备方法，其特征在于，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在He气氛中进行电弧放电，得到内嵌钍富勒烯；然后将内嵌钍富勒烯与双氧水、氨水混合，加热搅拌，制备水溶性内嵌钍富勒烯。
- [权利要求 2] 一种内嵌钍富勒烯的制备方法，其特征在于，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在He气氛中进行电弧放电，得到内嵌钍富勒烯。
- [权利要求 3] 基于水溶性内嵌钍富勒烯的造影剂的制备方法，其特征在于，包括如下步骤，以石墨为阴极、填充 ThO_2 /石墨粉混合物的石墨棒为阳极，在He气氛中进行电弧放电，得到内嵌钍富勒烯；然后将内嵌钍富勒烯与双氧水、氨水混合，加热搅拌得到溶液；然后将得到的溶液过滤、沉淀、洗涤、透析，得到基于水溶性内嵌钍富勒烯的造影剂。
- [权利要求 4] 根据权利要求1、2或者3所述的制备方法，其特征在于，所述He气氛的压力为 $2.5 \sim 4.0 \times 10^{-4} \text{ Pa}$ ；所述电弧放电时，电流为 $90 \sim 100 \text{ A}$ 。
- [权利要求 5] 根据权利要求1、2或者3所述的制备方法，其特征在于，所述电弧放电时，阳极与阴极的间距为 $5 \sim 10 \text{ mm}$ 。
- [权利要求 6] 根据权利要求1、2或者3所述的制备方法，其特征在于，所述电弧放电完成后进行分离纯化，得到内嵌钍富勒烯，具体为首先对灰炱进行萃取，然后采用色谱法进行纯化，得到内嵌钍富勒烯。
- [权利要求 7] 根据权利要求1、2或者3所述的制备方法，其特征在于，所述 ThO_2 /石墨粉混合物中 ThO_2 与石墨粉的摩尔比为 $1:12 \sim 30$ ；所述阳极在Ar气氛下于 1000°C 预处理10小时再用于电弧放电。
- [权利要求 8] 根据权利要求1所述水溶性内嵌钍富勒烯的制备方法，其特征在于，所述双氧水质量分数为30%，氨水质量分数为 $25 \sim 28\%$ ；所述加热搅拌为 50°C 下搅拌3h。
- [权利要求 9] 根据权利要求1、2或者3所述的制备方法制备的水溶性内嵌钍富勒烯、内嵌钍富勒烯或者基于水溶性内嵌钍富勒烯的造影剂。

[权利要求 10] 权利要求9所述水溶性内嵌钽富勒烯或者内嵌钽富勒烯在制备造影剂中的应用；权利要求9所述内嵌钽富勒烯在制备水溶性内嵌钽富勒烯中的应用。

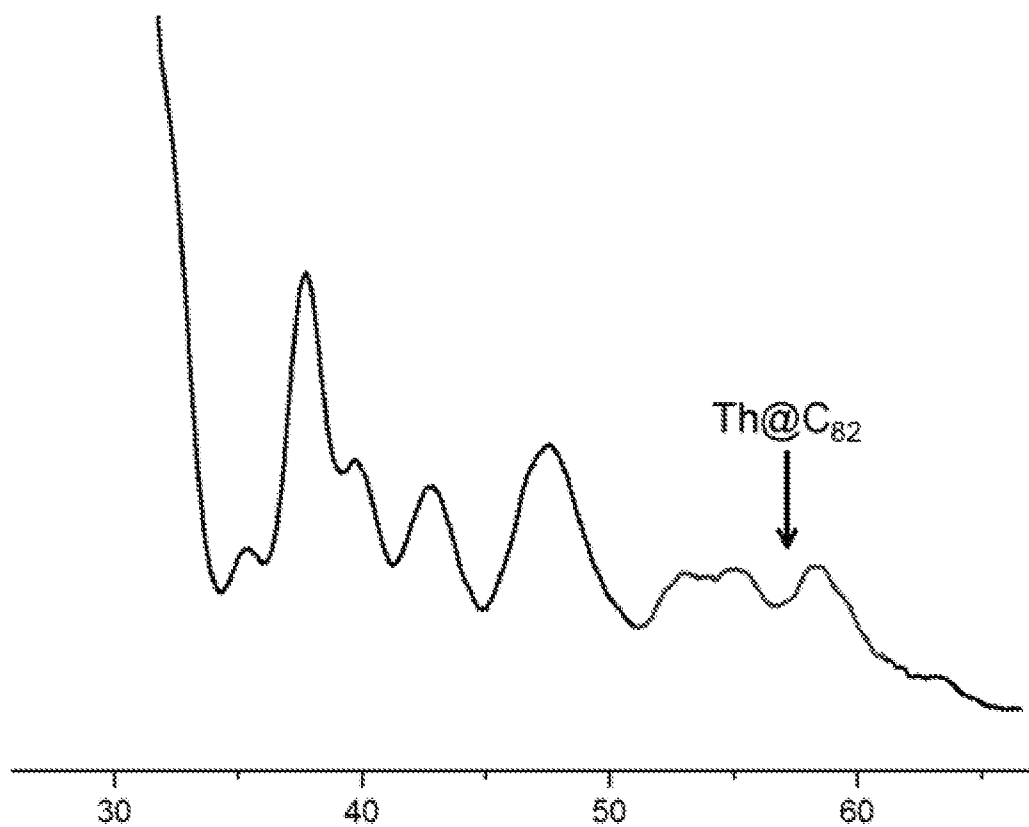


图 1

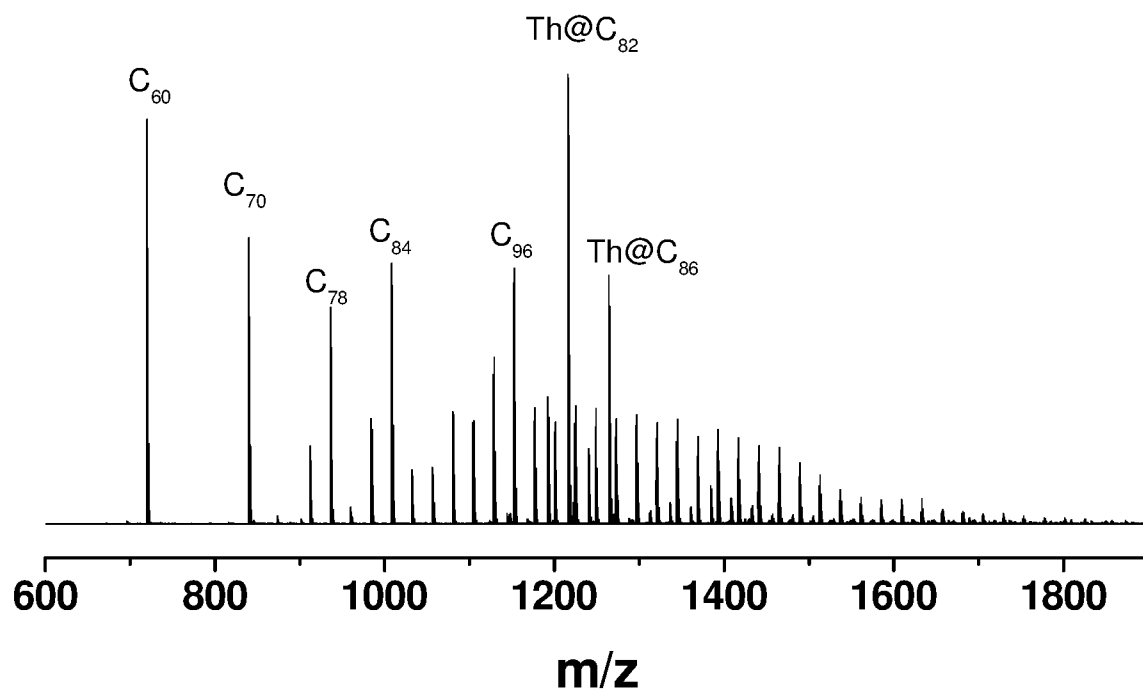


图 2

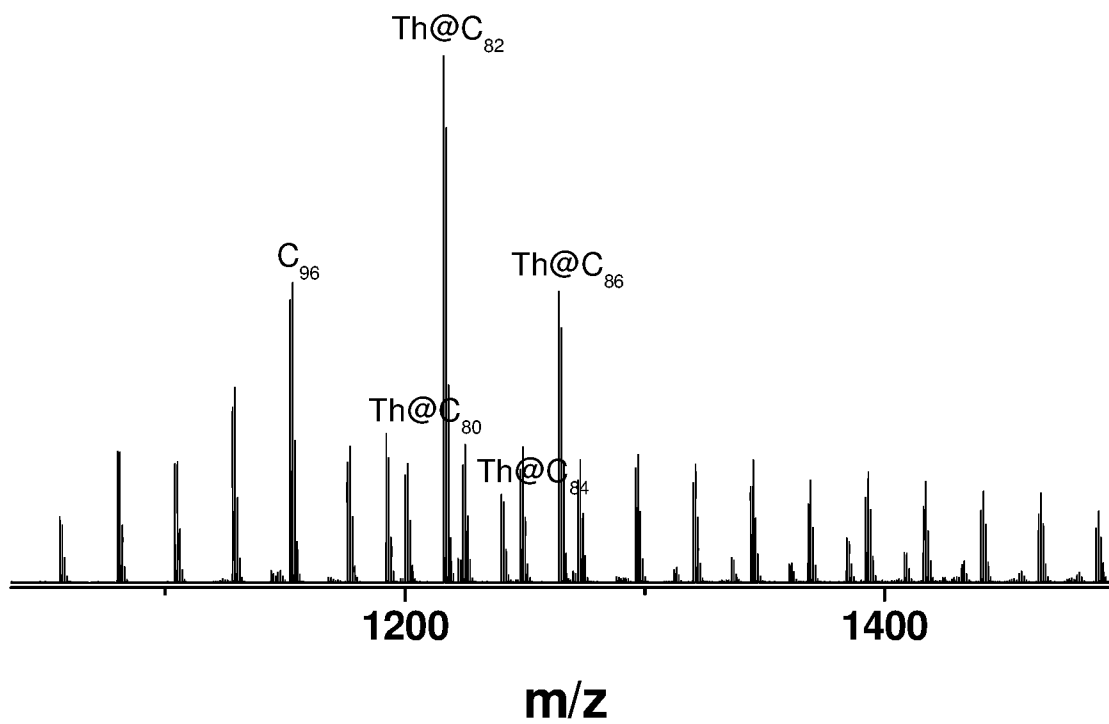


图 3

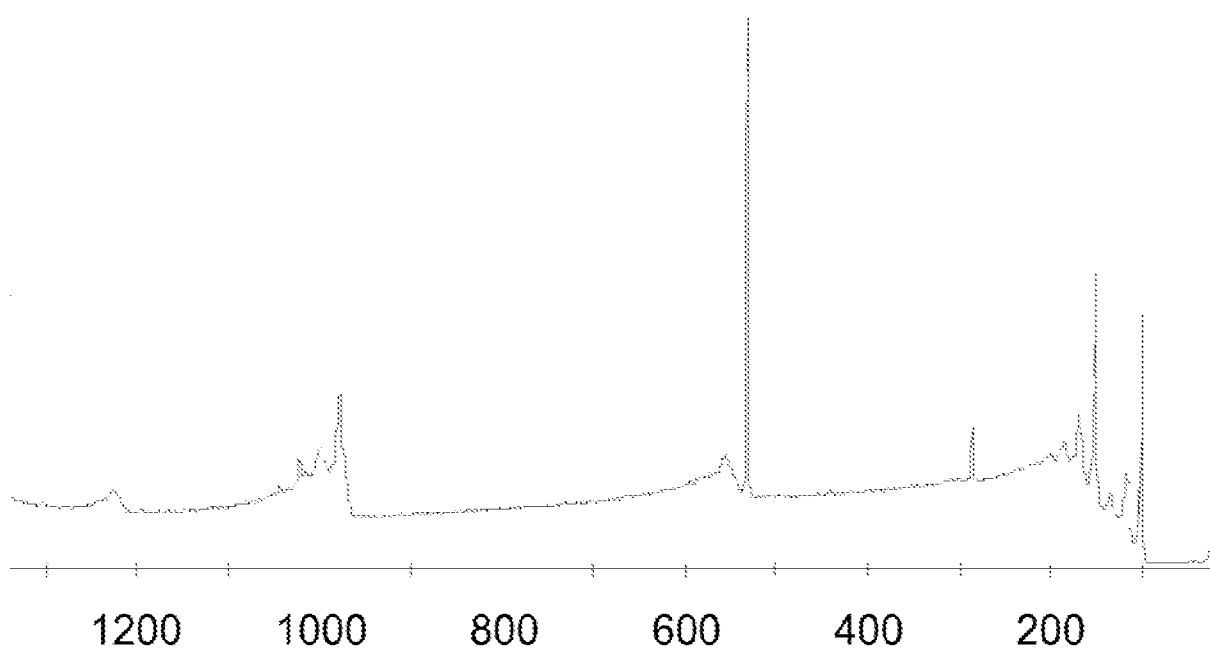


图 4

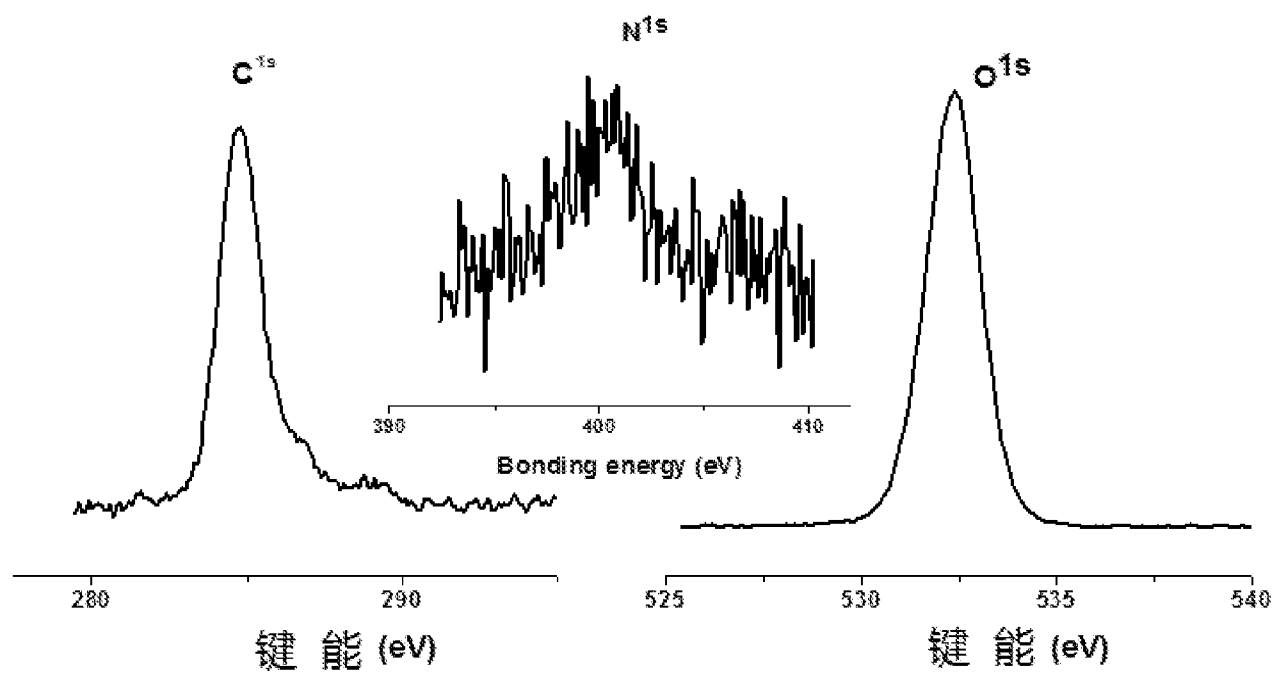


图 5

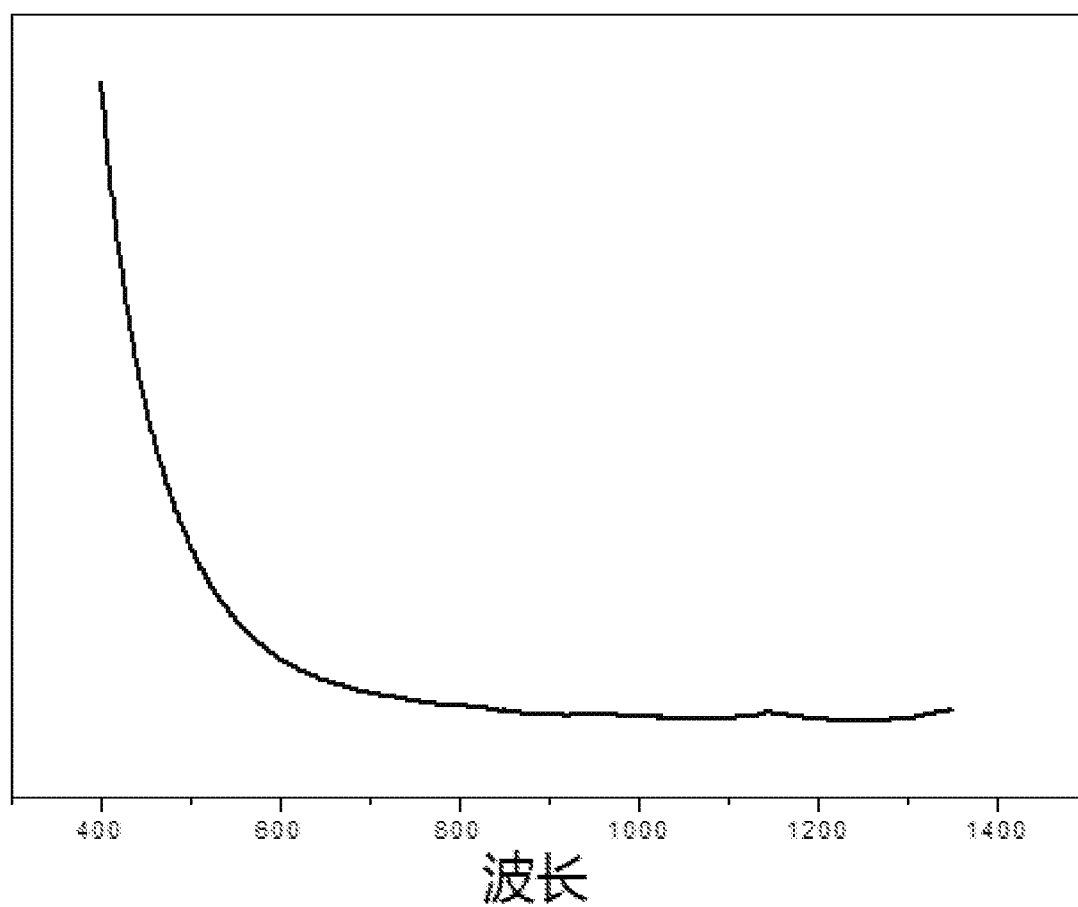


图 6

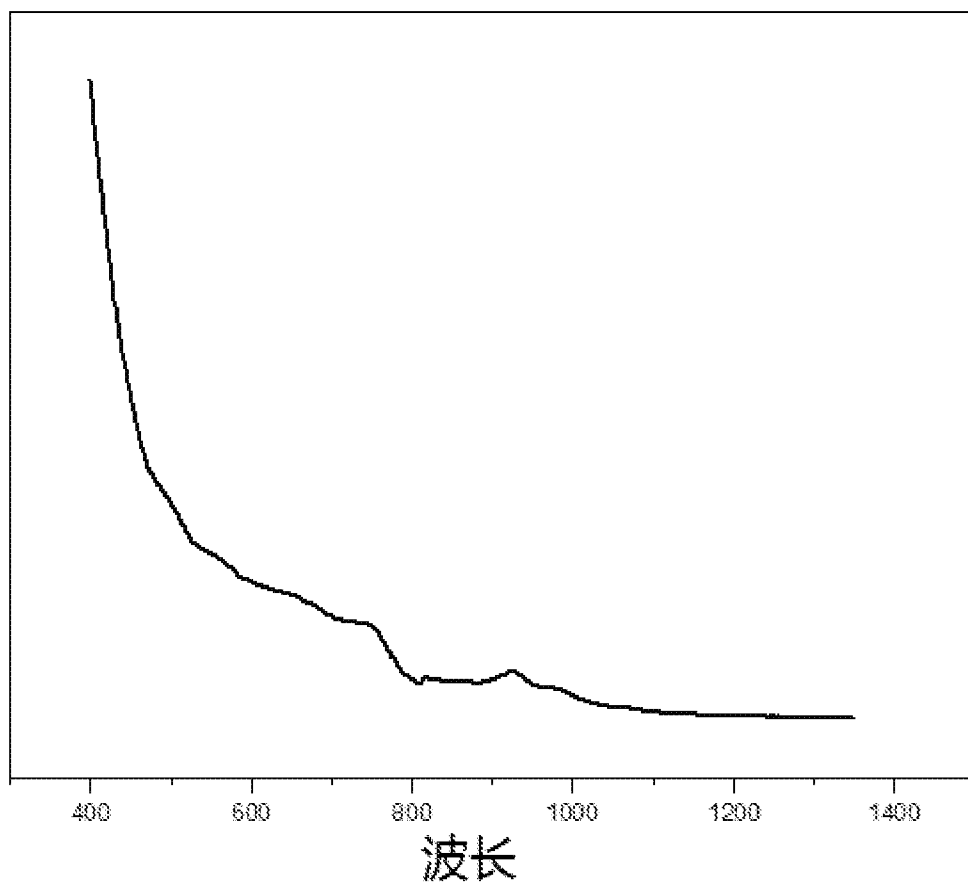


图 7

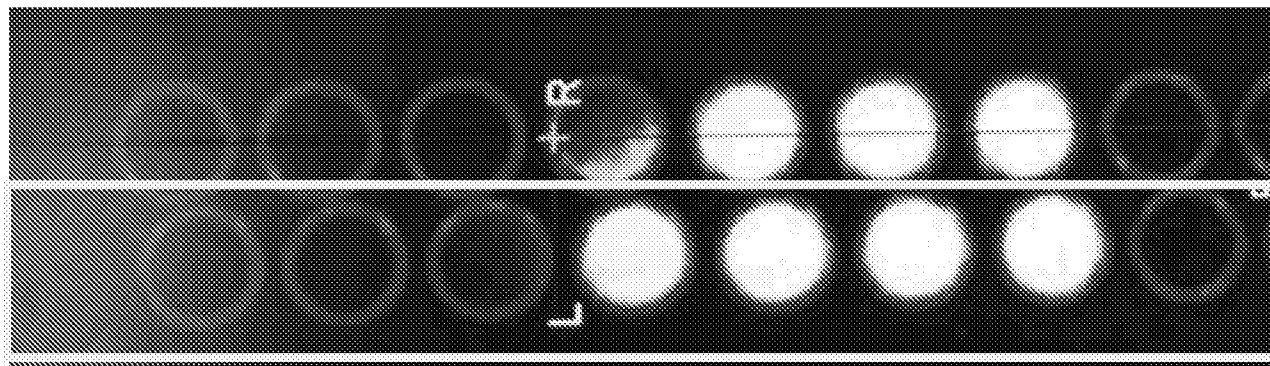


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/083137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C01B 32/154(2017.01)i; A61K 49/04(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)

C01B32; A61K49

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS (STN): 南通纺织丝绸产业技术研究院, 苏州大学, 张家港工业技术研究院, 湛宁, 阳威, 王姚峰, 富勒烯, 钍, 钍土, 氧化钍, 双氧水, 氨水, 石墨, 造影, Th, thorium, thoria, fullerene, fullerite, hydrogen peroxide, perhydrol, ammonium hydroxide, ammonia, radiography, contrast, [2089386-45-6], [147230-79-3]

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CN 108298520 A (ZHANGJIAGANG INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGIES SOOCHOW UNIVERSITY ET AL.) 20 July 2018 (2018-07-20) claims 1-10	1-10
E	CN 108275672 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 13 July 2018 (2018-07-13) claims 1-10, and description, paragraph [0013]	9
X	WANG, Yaofeng et al. "Unique Four-Electron Metal-to-Cage Charge Transfer of Th to a C82 Fullerene Cage: Complete Structural Characterization of Th@C3v(8)-C82" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 139(4), 17 March 2017 (2017-03-17), pages 5110-5116, especially section "2. RESULTS AND DISCUSSION"	9
A	WANG, Yaofeng et al. "Unique Four-Electron Metal-to-Cage Charge Transfer of Th to a C82 Fullerene Cage: Complete Structural Characterization of Th@C3v(8)-C82" <i>Journal of the American Chemical Society</i> , Vol. 139(4), 17 March 2017 (2017-03-17), pages 5110-5116	1-8, 10
A	CN 104129775 A (SOOCHOW UNIVERSITY) 05 November 2014 (2014-11-05) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 December 2018

Date of mailing of the international search report

17 January 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/083137

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MIKAWA, M. et al. "Paramagnetic Water-Soluble Metallofullerenes Having the Highest Relaxivity for MRI Contrast Agents" <i>Bioconjugate Chemistry</i> , Vol. 12, No. (4), 27 June 2001 (2001-06-27), pages 510-514, especially section "MATERIALS AND METHODS"	1-10
A	LI, Qu et al. "Study of Rare Earth Encapsulated Carbon Nanomolecules for Biomedical Uses" <i>Journal of Alloys and Compounds</i> , Vol. 408-412, 27 June 2005 (2005-06-27), pages 400-404, especially section "2. Experimental"	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/083137

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108298520	A	20 July 2018	None			
CN	108275672	A	13 July 2018	None			
CN	104129775	A	05 November 2014	CN	104129775	B	30 December 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/083137

A. 主题的分类

C01B 32/154(2017.01)i; A61K 49/04(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C01B32; A61K49

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS (STN); 南通纺织丝绸产业技术研究院, 苏州大学, 张家港工业技术研究院, 湛宁, 阳威, 王姚峰, 富勒烯, 钍, 钍土, 氧化钍, 双氧水, 氨水, 石墨, 造影, Th, thorium, thoria, fullerene, fullerite, hydrogen peroxide, perhydrol, ammonium hydroxide, ammonia, radiography, contrast, [2089386-45-6], [147230-79-3]

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
E	CN 108298520 A (苏州大学张家港工业技术研究院等) 2018年 7月 20日 (2018 - 07 - 20) 权利要求1-10	1-10
E	CN 108275672 A (苏州大学) 2018年 7月 13日 (2018 - 07 - 13) 权利要求1-10, 说明书第[0013段]	9
X	Yaofeng WANG等. "Unique Four-Electron Metal-to-Cage Charge Transfer of Th to a C82 Fullerene Cage: Complete Structural Characterization of Th@C3v(8)-C82" Journal of the American Chemical Society, 第4期 第139卷, 2017年 3月 17日 (2017 - 03 - 17), 第5110-5116页, 尤其是 "2. RESULTS AND DISCUSSION" 部分	9
A	Yaofeng WANG等. "Unique Four-Electron Metal-to-Cage Charge Transfer of Th to a C82 Fullerene Cage: Complete Structural Characterization of Th@C3v(8)-C82" Journal of the American Chemical Society, 第4期 第139卷, 2017年 3月 17日 (2017 - 03 - 17), 5110-5116页	1-8, 10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 12月 28日

国际检索报告邮寄日期

2019年 1月 17日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

常晓屿

电话号码 86-(010)-62084213

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 104129775 A (苏州大学) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 全文	1-10
A	Mikawa, MASAHIITO等. "Paramagnetic Water-Soluble Metallofullerenes Having the Highest Relaxivity for MRI Contrast Agents" Bioconjugate Chemistry, 第12卷, 第4期, 2001年 6月 27日 (2001 - 06 - 27), 第510-514页, 尤其是 "MATERIALS AND METHODS" 部分	1-10
A	Qu, LI等. "Study of rare earth encapsulated carbon nanomolecules for biomedical uses" Journal of Alloys and Compounds, 第408-412卷, 2005年 6月 27日 (2005 - 06 - 27), 第400-404页, 尤其是 "2. Experimental" 部分	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/083137

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	108298520	A	2018年 7月 20日	无	
CN	108275672	A	2018年 7月 13日	无	
CN	104129775	A	2014年 11月 5日	CN 104129775	B 2015年 12月 30日