



- (51) 국제특허분류:
A61B 5/00 (2006.01) A61K 49/04 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/010803
- (22) 국제출원일: 2015년 10월 14일 (14.10.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0053327 2015년 4월 15일 (15.04.2015) KR
- (71) 출원인: 서강대학교 산학협력단 (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) [KR/KR]; 04107 서울시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김현철 (KIM, Hyun Cheol); 07344 서울시 영등포구 63로 7, B동 501호 (여의도동, 은하아파트), Seoul (KR). 장진호 (CHANG, Jin Ho); 08018 서울시 양천구 목동동로 130, 1429동 503호 (신정동, 신시가지 14단지아파트), Seoul (KR). 문형원 (MOON, Hyung Won); 07712 서울시 강서구 강서로 33길 58, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 김현진 (KIM, Hyun Jin); 06142 서울시 강남구 테헤란로 37길 7, 조이타워 301호 (대신국제특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, 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, 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.

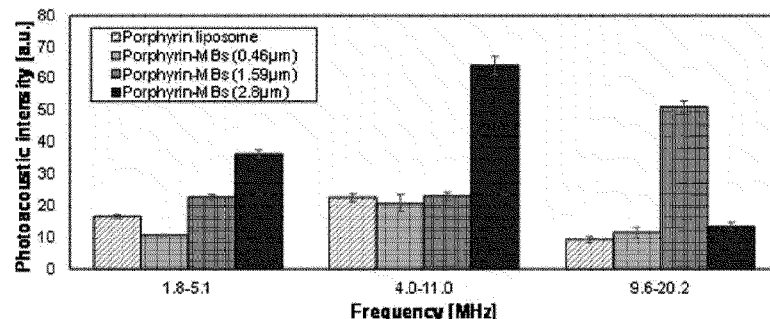
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: DIAGNOSIS SYSTEM AND METHOD USING PHOTOACOUSTIC/ULTRASOUND CONTRAST AGENT

(54) 발명의 명칭 : 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단 시스템 및 방법



(57) Abstract: The present invention relates to a diagnosis system and method using a contrast agent used in a photoacoustic image diagnosis and ultrasound image diagnosis, and more particularly, to a diagnosis system and method that analyze a correlation between a size of a contrast agent and a frequency of an ultrasound emitted from the contrast agent, and discriminate and selectively detect an ultrasound emitted from each of a plurality of the contrast agents, so that the diagnosis system and method can obtain a plurality of clear photoacoustic images.

(57) 요약서: 본 발명은 광음향 영상진단과 초음파 영상진단에 사용되는 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법에 대한 것으로, 더욱 상세하게는 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수의 상관관계를 분석하여 복수 개의 조영제 각각에서 방출하는 초음파를 구분하여 선별적으로 검출하므로, 명확한 복수 개의 광음향 영상을 획득할 수 있는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법에 대한 것이다.

명세서

발명의 명칭: 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단 시스템 및 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 광음향 영상진단과 초음파 영상진단에 사용되는 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법에 대한 것으로, 더욱 상세하게는 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 초음파의 주파수의 상관관계를 분석하여 복수 개의 조영제 각각에서 방출하는 초음파를 구분하여 선별적으로 검출하므로, 명확한 복수 개의 광음향 영상을 획득할 수 있는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법에 대한 것이다.

배경기술

- [2] 생물학적 타겟의 정확한 이미징은, 다양한 질환의 오류 없는 진단을 위한 중요한 도구가 되고 있으며, 최근 단일 이미징 방식(single imaging modality)의 단점을 극복하기 위해 서로 상이한 방식의 이미징 기술을 조합한 다-방식 이미징 기술이 개발되고 있다. 상기 다-방식 이미징 기술의 일 예로 체내에 빛을 가하고 체내에서 방출된 초음파를 검출 및 영상화하는 광음향 영상진단과 초음파를 체내에 가하고 방출된 초음파를 검출 및 영상화하는 초음파 영상진단 등의 조합을 들 수 있으며, 상기 광음향 영상진단과 초음파 영상진단에서 사용할 수 있도록 하기의 특허문헌처럼 질병을 진단하기 위하여 질병 환부에 인위적인 대비효과를 주어 명확한 진단이 가능하도록 하는 광음향/초음파 조영제가 개발되고 있다.

- [3] <특허문헌>

- [4] 특허공개공보 제10-2015-0010908호(2015. 01. 29. 공개) "결합된 광음향 및 초음파 이지징용 조영제"

- [5] 하지만, 종래의 광음향/초음파 조영제를 이용하여 진단하는 방법은 명확한 광음향 영상 및 멀티 영상을 얻을 수 없는 문제가 있다. 따라서, 조영제와 상기 조영제에서 방출되는 초음파의 상관관계를 분석하여, 명확한 광음향 영상 및 멀티 영상을 획득할 수 있는 기술의 필요성이 증대되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로,
 [7] 본 발명은 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수의 상관관계를 토대로 광음향 영상을 획득하므로, 명확한 광음향 진단을 수행할 수 있는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.
 [8] 또한, 본 발명은 다른 크기를 갖는 복수 개의 조영제를 사용하고 각각의

조영제에서 방출되는 초음파를 선별적으로 검출하므로, 복수 개의 광음향 영상을 획득할 수 있는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명은 앞서 본 목적을 달성하기 위하여 다음과 같은 구성을 가진 실시예에 의해 구현된다.
- [10] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법은 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 한다.
- [11] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법은 광음향/초음파 조영제에 빛을 조사하여 특정 주파수를 가지는 초음파가 방출되도록 하는 광음향신호발생단계와, 상기 광음향신호발생단계에서 방출된 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상화단계를 포함하며, 상기 검출영상화단계에서는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 한다.
- [12] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 광음향신호발생단계에서는 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제가 사용되어, 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파가 방출되게 되며, 상기 검출영상화단계에서는 상기 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파 각각을 검출하고 영상화하여 복수 개의 영상을 구현하는 것을 특징으로 한다.
- [13] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 체내의 다른 부위에 이식되며, 상기 검출영상화단계에서는 한꺼번에 여러 부위에 대한 광음향 영상이 구현되는 것을 특징으로 한다.
- [14] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 체내의 동일 부위에 이식되며, 상기 검출영상화단계에서는 동일 부위에 대한 복수 개의 광음향 영상이 구현되는 것을 특징으로 한다.
- [15] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 서로 다른 바이오마커를 타겟팅하여, 상기 검출영상화단계에서 복수 개의 광음향 영상을 구현함으로써 멀티이미징이 가능한 것을 특징으로 한다.
- [16] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 그

표면에 접합하여 특정 바이오마커를 타겟팅하는 리간드를 추가로 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [17] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법에 있어서 상기 검출영상화단계에서 상기 복수 개의 광음향 영상 각각은 서로 다른 색상을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [18] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템은 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 한다.
- [19] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템은 체내에 이식되어 광음향 및 초음파 조영제로 사용되는 광음향/초음파 조영제와, 상기 광음향/초음파 조영제에 빛을 가하는 광조사장치와, 상기 광음향/초음파 조영제가 상기 광조사장치에서 가해진 빛을 흡수하여 방출하는 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상장치를 포함하며, 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 한다.
- [20] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제가 방출하는 초음파를 검출하는 초음파 변환자를 포함하며, 상기 초음파 변환자는 특정 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 검출 주파수 대역을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [21] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 광음향/초음파 조영제는 크기가 다른 복수 개가 사용되어 각각의 광음향/초음파 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수는 상이하며, 상기 검출영상장치는 상이한 초음파의 주파수를 개별적으로 검출하고 영상화하여 복수 개의 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 한다.
- [22] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제가 방출하는 초음파를 검출하는 복수 개의 초음파 변환자를 포함하며, 상기 복수 개의 초음파 변환자 각각은 각각의 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 주파수 대역을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [23] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서, 상기 초음파 변환자는 복수 개의 광음향/초음파 조영제에서 방출하는 초음파의 주파수 대역을 모두 수용할 수 있는 하나의 광대역 초음파 변환자가 사용되거나, 다양한 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자를 통합하여 사용되는 것을 특징으로 한다.
- [24] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 광음향/초음파 조영제는 내부에 기체를

가지는 마이크로버블과, 상기 마이크로버블의 표면에 결합하거나 내부에 적재되는 광음향 조영성분을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [25] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 광음향/초음파 조영제는 상기 마이크로버블의 표면에 결합하여 특정 바이오마커를 타겟팅하는 리간드를 추가로 포함하며, 상기 기체는 perfluorocarbon 및 sulfur hexafluoride 중에서 어느 하나 이상이 사용되며, 상기 마이크로버블은 단백질 또는 지질로 형성되고, 상기 광음향 조영성분은 포르피린(porphyrin), 인도시안그린(Indocyanine green), 녹색형광단백질(Green fluorescence protein(GFP)), 페리틴(Ferritin), 금 나노로드(Gold nanorod) 중에서 어느 하나 이상이 사용되는 것을 특징으로 한다.
- [26] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템에 있어서 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수는 광음향 조영성분에서 방출한 초음파가 상기 마이크로버블에 의해 공명하여 발생하는 공명 주파수인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

- [27] 본 발명은 앞서 본 실시예에 의해 다음과 같은 효과를 얻을 수 있다.
- [28] 본 발명은 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수의 상관관계를 토대로 광음향 영상을 획득하므로, 명확한 광음향 진단을 수행할 수 있는 효과가 있다.
- [29] 또한, 본 발명은 다른 크기를 갖는 복수 개의 조영제를 사용하고 각각의 조영제에서 방출되는 초음파를 선별적으로 검출하므로, 복수 개의 광음향 영상을 획득할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [30] 도 1은 시료 1 내지 4의 크기 분포를 나타내는 도표.
- [31] 도 2는 각 초음파 변환자의 검출 주파수 대역 분포 및 광음향/초음파 조영제의 크기에 대한 최적 주파수 및 신호의 세기를 나타내는 도표.
- [32] 도 3은 시료 1 내지 4를 이용하여 얻은 광음향 영상 이미지.
- [33] 도 4는 시료 1 내지 4에 따라 각 초음파 변환자에서의 정량적 광음향 신호의 세기를 나타내는 도표.
- [34] 도 5는 광음향/초음파 조영제의 크기와 공명 주파수의 관계를 이론적 및 실험적으로 나타내는 도표.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [35] 이하에서는 본 발명에 따른 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템 및 방법을 첨부된 도면을 참조하여 상세히 설명한다. 특별한 정의가 없는 한 본 명세서의 모든 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 기술자가 이해하는 당해 용어의 일반적 의미와 동일하고 만약 본 명세서에 사용된 용어의 의미와 충돌하는 경우에는 본 명세서에 사용된 정의에 따른다.

또한, 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대해 상세한 설명은 생략한다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[36]

[37] 본 발명의 일 실시예는 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 광음향/초음파 조영제를 이용한 진단시스템에 대한 것으로, 상기 진단시스템은 체내에 주입되어 광음향 및 초음파 조영제로 사용되는 광음향/초음파 조영제와, 상기 광음향/초음파 조영제에 빛을 가하는 광조사장치(미도시)와, 상기 광음향/초음파 조영제가 상기 광조사장치에서 가해진 빛을 흡수하여 방출하는 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상장치(미도시)를 포함하며, 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출된 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 한다.

[38]

[39] 상기 광음향/초음파 조영제는 체내에 주입되어 광음향 및 초음파 조영제로 사용되는 구성으로, 종래의 광음향/초음파 조영제도 사용될 수 있으나, 일 예로 바람직하게는 내부에 기체를 가지는 마이크로버블과, 상기 마이크로버블의 표면에 결합하거나 내부에 적재되는 광음향 조영성분을 포함하여 이루어진다. 상기 기체는 perfluorocarbon 또는/및 sulfur hexafluoride가 사용되며, 상기 마이크로버블은 단백질 또는 지질로 형성되며, 상기 광음향 조영성분은 포르피린(porphyrin), 인도시안그린(Indocyanine green), 녹색형광단백질(Green fluorescence protein(GFP)), 페리틴(Ferritin), 금 나노로드(Gold nanorod) 등의 광음향 조영제 역할을 하는 물질이 사용될 수 있다. 본원발명은 상기 광음향/초음파 조영제의 크기(즉, 마이크로버블의 크기)에 따라 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파의 주파수가 상이하다는 점을 분석하고, 서로 다른 크기를 가지는 복수 개의 조영제를 사용하여 각각의 조영제에서 상이한 주파수를 가지는 초음파를 방출하도록 하고, 상이한 주파수를 가지는 초음파를 각각 검출 영상화하여 선명한 멀티 영상을 구현할 수 있도록 완성되었다. 상기 조영제의 크기에 따라 방출되는 주파수가 상이한 것은 광음향 조영성분에서 방출된 초음파가 상기 마이크로버블에 의해 공명하여 특정 주파수를 가지는 초음파가 상기 조영제에서 방출되기 때문인 것으로 분석되었다. 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제는 체내의 동일 부위에 이식될 수 있고, 체내의 다른 부위에 이식되는 것도 가능하다. 상기 조영제를 동일 부위에 이식하여 복수 개의 영상을 획득하는 경우 한 부위에 대해 복수 개의 영상을 획득할 수 있고, 상기 조영제를 다른 부위에 이식하여 복수 개의 영상을 획득하는 경우 한꺼번에 여러 부위에 대한 영상을 획득하는 것이 가능하게 된다.

- [40] 상기 광음향/초음파 조영제는 그 표면(마이크로버블의 표면)에 접합(Conjugation)하여 특정 바이오마커(Biomarker)를 타겟팅(targeting)하는 리간드(Ligand)를 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 크기가 다른 두 개의 광음향/초음파 조영제 1(조영제 1의 표면에는 특정 바이오마커 **a**를 타겟팅하는 리간드 **A**가 접합됨) 및 2(조영제 2의 표면에는 특정 바이오마커 **b**를 타겟팅하는 리간드 **B**가 접합됨)를 준비하고, 상기 조영제 1 및 2를 체내에 주입하면 상기 조영제 1은 바이오마터 **a**를 타겟팅하여 결합하고 조영제 2는 바이오마커 **b**를 타겟팅하여 결합하게 된다.
- [41]
- [42] 상기 광조사장치는 체내에 주입된 광음향/초음파 조영제에 빛을 조사하는 구성으로, 예컨대 광음향 조영성분인 포르피린을 포함한 다양한 광음향 조영제가 최적으로 흡광할 수 있는 파장인 700 ~ 800nm의 파장을 가지는 빛을 조사한다. 예컨대, 상기 바이오마커 **a**, **b** 각각에 결합한 조영제 1 및 2에 상기 광조사장치를 이용하여 빛을 조사하면, 상기 조영제 1, 2 각각은 서로 다른 주파수를 가지는 초음파를 발생시킨다.
- [43]
- [44] 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제가 상기 광조사장치에서 가해진 빛을 흡수하여 방출하는 초음파를 검출하여 영상화하는 구성으로, 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출된 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하게 된다. 상기 검출영상장치는 초음파 변환자, 초음파 영상장치 등을 포함할 수 있다.
- [45] 상기 초음파 변환자(ultrasound transducer)는 상기 광음향/초음파 조영제가 방출하는 초음파를 검출하는 장치로, 상이한 검출 주파수 대역을 가지게 된다. 예컨대, 시판 중인 초음파 변환자 C5-2/60, L14-5/38 및 L40-8/12 각각이 검출할 수 있는 주파수 대역은 1.8-5.1, 4.0-11.0 및 9.6-20.2MHz임을 하기의 실시예에서 확인하였다. 상기 광음향/초음파 조영제는 크기에 따라 방출되는 초음파의 주파수가 상이하므로, 특정 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자를 사용하여 좀 더 선명한 영상을 획득할 수 있게 된다. 또한, 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제를 사용하는 경우, 상기 조영제의 개수에 따라 초음파 변환자를 구비하고, 각각의 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 주파수 대역을 가지는 각각의 초음파 변환자를 사용하여 좀 더 선명한 멀티 영상을 획득할 수 있게 된다. 예컨대, 8MHz의 최적 주파수를 가지는 초음파를 방출하는 조영제와, 15MHz의 최적 주파수를 가지는 초음파를 방출하는 조영제가 사용되었을 때, 상기 L14-5/38과 L40-8/12의 초음파 변환자를 사용하여 초음파를 검출하는 경우, 선명한 두 개의 영상을 획득할 수 있게 된다. 더불어, 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출하는 초음파의 주파수 대역을 모두 수용할 수 있는 하나의 광대역 초음파 변환자를 사용할 수도 있으며, 다양한 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자를 통합하여

상기 광음향/초음파 조영제에서 방출하는 초음파의 주파수 대역을 모두 동시에 획득할 수도 있다.

- [46] 상기 초음파 영상장치는 상기 초음파 변환자에서 검출하여 출력한 데이터를 기초로 광음향 영상을 디스플레이하는 구성으로, 크기가 다른 복수 개의 조영제가 사용되어 각각 다른 주파수를 가지는 초음파가 방출되어 상기 초음파 변환자에 의해 복수 개의 데이터가 출력된 경우 상기 조영제의 개수에 대응하는 복수 개의 광음향 영상이 구현되게 된다. 또한, 상기 초음파 영상장치는 상기 복수 개의 광음향 영상 각각에 다른 색상을 부여하여 광음향 영상을 디스플레이할 수도 있다. 예컨대, 상기 바이오마커 a, b 각각에 결합한 조영제 1 및 2에 상기 광조사장치를 이용하여 빛을 조사하여 상기 조영제 1, 2 각각이 서로 다른 주파수를 가지는 초음파를 방출하도록 하면, 상기 초음파 변환자는 각각의 초음파를 검출하여 복수 개의 데이터를 출력하고, 상기 초음파 영상장치는 상기 데이터를 기초로 서로 다른 색상을 가지는 복수 개의 광음향 영상을 발생시키게 된다. 이를 통해, 바이오마커 a, b 각각의 체내 분포를 확인하는 것이 가능하고, 멀티이미징이 가능하게 된다.

[47]

- [48] 본 발명의 다른 실시예는 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 광음향/초음파 조영제를 이용한 진단방법에 대한 것으로, 상기 진단방법은 상기 진단시스템을 이용하여 이루어지게 된다. 상기 진단방법은 광음향/초음파 조영제에 빛을 조사하여 특정 주파수를 가지는 초음파가 방출되도록 하는 광음향신호발생단계와, 상기 광음향신호발생단계에서 방출된 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상화단계 등을 포함하며, 상기 검출영상화단계에서는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출된 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 한다. 상기 진단방법은 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수의 상관관계를 분석하는 분석단계를 추가로 포함할 수 있다.

[49]

- [50] 상기 광음향신호발생단계는 광음향/초음파 조영제에 빛을 조사하여 특정 주파수를 가지는 초음파가 방출되도록 하는 단계로, 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 상기 조영제가 방출하는 초음파의 주파수가 상이하게 된다. 상기 광음향신호발생단계에서 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제가 사용되는 경우, 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파가 방출되게 된다.

[51]

상기 검출영상화단계는 상기 광음향신호발생단계에서 방출된 초음파를 검출하여 영상화하는 단계로, 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 광음향/초음파 조영제에서 방출된 초음파의 주파수를

선별적으로 검출하여 영상화하게 된다. 상기 광음향신호발생단계에서 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제가 사용되어 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파가 방출되는 경우, 상기 검출영상화단계에서는 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파 각각을 검출하고 영상화하여 복수 개의 영상을 구현하게 된다.

[52]

[53] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 보다 상세히 설명하기로 한다. 하지만, 이들은 본 발명을 보다 상세하게 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 권리범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[54]

[55] <실시예 1> 포르피린과 지질이 결합된 porphyrin-lipid의 제조

[56]

[57] porphyrin microbubble의 subunit인 porphyrin-lipid는 lysophosphatidylcholine과 pyropheophorbide의 acylation 반응으로 제조되었다. 먼저, 100nmol의 1-palmitoyl-2-hydroxyl-sn-glycero-3-phosphocholine, 50nmol의 pyropheophorbide, 50nmol의 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, 25nmol의 4-(dimethylamino) pyridine 및 50μL의 N,N-diisopropylethylamine을 10mL의 anhydrous dichloromethane에 녹인 후, 상온에서 차광한 상태로 argon 환경에서 48시간 동안 반응시켰다. 이후, 모든 solvent를 증발시켜 남은 잔여물을 thin layer chromatography(20x20cm pre-coated silica gel plate with fluorescent indicator, 1.5mm thickness)로 정제하며 이때 thin layer chromatography의 retardation factor(Rf)가 0.4를 주요 밴드로 하여 추출하는 것으로 정제하였다. 정제 방법은 diol modified silica를 이용하여 chromatography를 한 후 2%와 5%의 methanol이 함유되어 있는 dichloromethane으로 불순물을 제거하고 8%의 methanol이 함유되어 있는 dichloromethane으로 정제하였다. 정제된 pyropheophorbide-lipid는 1μmol의 농도로 분취하고 nitrogen gas를 흘려줌으로써 dry시켜 argon환경에서 -20°C에서 보관하였다. 추출된 porphyrin-lipid 순도는 high performance liquid chromatography와 mass spectrometry(조건 : Phenomenex Jupiter C4 column, 0.4mL/min flow from 25% to 95% acetonitrile followed by hold 0.1% trifluoroacetic acid, compound eluted at 32min, observed mass : 1013.1)로 분석하였다.

[58]

[59] <실시예 2> 광음향/초음파 조영제(porphyrin-microbubble(MBs))의 제조

[60]

[61] 1) 실시예 1에서 제조된 porphyrin-lipid와 phospholipid의 일종인 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine(DSPC) 각각을 용매인 chloroform에 녹인다.

[62] 2) chloroform에 녹아 있는 porphyrin-lipid와 DSPC 각각이 96nM, 480nM이 되도록 멸균된 vial에 혼합한다.

- [63] 3) 이후, nitrogen gas를 흘려주어 chloroform을 증발시켜 lipid thin film 형태로 제작한 이후, vacuum 상태에서 30분 이상 보관하여 chloroform을 완전히 증발시키고, phosphate buffer saline(PBS) 990 μ L 및 유화제인 polyethylene-40-stearate(PEG40s) 10 μ L 첨가한다. 이때, PEG40s는 최종 물 비율이 10%가 될 수 있도록 미리 계산된 농도(2mg/mL)로 진행한다.
- [64] 4) vial 벽면에 형성된 porphyrin-lipid thin film을 분산시키기 위하여 70°C의 물에 1분간 담가 porphyrin lipid의 phase transition temperature(55-60°C) 이상의 온도를 유지시켜 주고, bath sonicator(40 kHz)를 이용하여 30초 동안 sonication함으로써 porphyrin-lipid thin film을 분산시킨다. 위 porphyrin-lipid film을 완전히 분산시키고 균일화하기 위하여 위의 과정을 3번 반복함으로써 porphyrin liposome(시료 1)을 완성한다.
- [65] 5) 이 후, perfluorocarbon gas(본 실험에서는 perfluoropropane gas)가 충전된 porphyrin microbubble로 제작하기 위하여 먼저, 5mL의 시료 1이 담긴 vial을 70°C로 유지되는 water bath에 담가 온도를 유지시켜 주고, 이것을 pin-type의 ultra sonicator(UP400s, hielscher, Teltow, German)에 적용하여 perfluoropropane gas를 내부에 충전시킨다. gas를 충전하는 방법은 ultra sonicator의 pin 끝 부분에 perfluoropropane gas를 흘려주고, pin의 끝부분은 시료 1 용액의 표면 부근에 위치시키며, 온도가 70°C로 유지된 시료 1 용액을 ultra sonication함으로써 perfluoropropane gas가 충전된 porphyrin-microbubble 1 내지 3(시료 2 내지 4)을 제조하였다.
- [66] 6) porphyrin microbubble 1 내지 3(시료 2 내지 4)의 크기는 ultra sonicator의 pin에 위치한 기체를 발생시키는 튜브 직경과 sonication의 세기로 조절 될 수 있는데 porphyrin microbubble 1(시료 2)의 경우에는 약 0.52mm의 직경을 가지는 tube를 이용하여 perfluoropropane gas를 배출하였으며 amplitude와 cycle을 각각 100%, 1로 설정해 놓은 후 1분간 sonication함으로써 제작하였다. porphyrin microbubble 2(시료 3)의 경우 0.83mm의 직경을 가지는 tube를 이용하여 30초 동안 sonication함으로써 제작하였으며 이때 설정된 실험값은 100%의 amplitude와 1의 cycle로 설정을 되었다. 마지막으로 porphyrin microbubble 3(시료 4)의 경우 위와 동일하게 0.83mm의 직경을 가지는 tube를 이용하여 10초 동안 sonication함으로써 제작하였으며 사용된 설정값은 80%의 amplitude와 1의 cycle이다.
- [67]
- [68] <실시예 3> 광음향/초음파 조영제의 크기(직경) 분포 분석
- [69]
- [70] 1) Dynamic Light Scattering 방법으로 시료 1 내지 4의 크기 분포를 측정하여, 도 1에 나타내었다.
- [71] 2) 도 1을 참조하면, porphyrin liposome, porphyrin microbubble 1,2,3의 크기분포는 각각 $216.07 \pm 22.18 \text{ nm}$, $0.46 \pm 28.73 \mu\text{m}$, $1.59 \pm 0.62 \mu\text{m}$, $2.80 \pm 0.35 \mu\text{m}$ 임을

확인할 수 있다.

[72]

[73] <실시예 4> 초음파 변환자의 검출 주파수 대역 분포 및 광음향/초음파 조영제의 크기에 대한 최적 주파수 및 신호의 세기 분석

[74]

[75] 1) 광음향/초음파 조영제에서 발생하는 광음향 신호의 검출을 위해 사용되는 초음파 변환자(ultrasound transducer) C5-2/60, L14-5/38 및 L40-8/12 각각의 검출가능한 주파수 대역을 1 내지 30MHz 범위 내에서 측정하여 그림 2에 나타내었다. 각 초음파 변환자가 검출할 수 있는 주파수 범위가 overlap이 되는 것을 최소화하기 위하여 검출 대역폭을 설정하였고, 각각 초음파 변환자 간의 검출능 차이에 의해 발생할 수 있는 신호 세기의 차이를 보상해주기 위하여 신호의 세기를 정량화하여 초음파 변환자 간의 신호 세기의 차이에 대한 보상값을 설정하였다. 신호의 검출은 일반적인 pulse-echo test를 통하여 이루어졌으며, 상용화되어있는 pulser-receiver와 digital oscilloscope를 이용하여 신호를 방출 및 검출하였다.

[76] 2) porphyrin microbubble의 크기 분포에 대한 최적의 주파수는 초음파 공명 주파수를 계산할 수 있는 하기의 수식식 1에 의해 산출하였으며, porphyrin microbubble 1 내지 3이 가지고 있는 parameter 값을 대입함으로써 도출하여 그림 2에 나타내었다.

[77] 수식식 1

$$f_{\text{res}} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{3\gamma p_0}{\rho r^2} + \frac{2S_p}{\rho r^3}}$$

[78] (여기서, γ : polytropic gas index(1.06), p_0 : ambient pressure(1000kgm⁻³), ρ : density of the medium(100kPa), r : radius of the porphyrin-microbubble, S_p : shell stiffness(5.32±0.43 N/m))

[79] 3) 초음파 변환자 C5-2/60, L14-5/38, L40-8/12 각각의 검출할 수 있는 주파수 대역은 1.8-5.1, 4.0-11.0 및 9.6-20.2MHz로 검증되었으며, 시료 2 내지 4에 대한 최적의 공명 주파수를 계산한 결과는 각각 100MHz, 23MHz, 10MHz이었다. 따라서, 시료 3 및 4는 각각 상기 초음파 변환자 중에서 L40-8/12 및 L14-5/38에서 최적의 영상이 가능함을 도출하였다.

[80]

[81] <실시예 5> 광음향 영상 측정

[82]

[83] 1) 시료 1 내지 4의 광음향 영상을 획득하기 위해 function generator(AFG3252, Tektronix Corp., Beaverton, OR, USA)가 연결된 Q-switch Nd: YAG laser excitation system(Surelite III-10 and Surelite OPO Plus, Continuum Inc., Santa Clara, CA,

USA)을 이용하여 광에너지를 주었으며 상용화된 초음파 영상기기를 이용하여 영상을 획득하였다. 시료 1 내지 4에 투영된 광원은 porphyrin이 최적으로 흡광할 수 있는 파장인 700nm을 이용하였으며 10Hz의 pulse ratio, 5mJ/cm²의 세기를 이용하였으며, 시료 1 내지 4에 의해 발생한 광음향은 초음파 영상기기에 부착된 초음파 변환자 C5-2/60, L14-5/38 및 L40-8/12를 이용하여 신호를 획득하였다. 획득한 신호는 MATLAB code를 이용하여 복원, 정량화하였고, 영상획득을 위해서 광원에 의해 영향을 받지 않는 tygon tube를 수조의 중심에 위치시킨 후, 수조에 초음파가 이동할 수 있는 매질인 물을 채운 후 광원이 집중될 수 있는 거리에 광원과 초음파 변환자를 위치시킨 후, 각각의 tygon에 시료 1 내지 4를 투여한 이후 각 초음파 변환자에 대하여 광음향 신호를 획득하였다. 획득한 신호는 각 초음파 변환자에 대하여 사전에 검증된 검출 주파수 대역에 대한 신호만을 영상화시켰으며 신호의 세기를 정량화하였다.

- [84] 2) 시료 1 내지 4에 대한 광음향 신호를 각각의 초음파 변환자에서 검출하고 이를 이용하여 영상을 재현한 결과와 신호의 세기를 도 3 및 4에 나타내었다. 도 3 및 4를 보면, 초음파 변환자 C5-2/60에서 검출할 수 있는 1.8-5.1MHz의 주파수 대역에서는 시료 2 및 3의 경우에는 영상의 대비효과가 뛰어나지 않고 가장 근사한 공명 주파수를 가지는 시료 4에서는 영상의 대비효과가 뛰어남을 알 수 있다. 특히, 시료 4의 최적 공명 주파수가 포함된 초음파 변환자 L14-5/38에서는 시료 2 및 3의 경우 영상의 intensity가 비슷하게 유지가 되는 반면, 시료 4의 영상 intensity는 비약적으로 증가하였으며 나머지 조영제(시료 2 및 3)의 광음향 신호와 비교하여 약 3배의 영상 intensity 차이를 나타내고 있음을 알 수 있다. 또한, 시료 3의 최적 공명주파수와 근사한 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자 L40-8/12에서는 시료 3의 영상 intensity가 선택적으로 증폭되었음을 알 수 있다. 따라서, 일반적으로 넓은 대역의 주파수를 가지는 광음향 조영제(본원발명에서 포르피린의 역할)에 대해서 초음파 조영제(본원발명에서 내부에 기체가 충전된 지질 등으로 이루어진 마이크로버블의 역할)와의 융합에 의한 공명현상을 이용하여 특정 주파수에서 선택적으로 신호를 증폭시킬 수가 있으며, porphyrin microbubble의 크기조절에 의하여 원하는 최적의 공명주파수 대역을 선택적으로 조절할 수 있음을 알 수 있다.

[85]

[86] <실시예 6> 광음향/초음파 조영제 대한 공명 주파수 분석

[87]

[88] 1) 광음향/초음파 조영제의 광음향 신호가 조영제와의 공명에 의해 광음향 신호를 발생시킨다는 것을 입증하기 위하여 광음향/초음파 조영제의 공명 주파수를 분석하였다.

[89] 2) 먼저, 4.0-11.0MHz의 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자(L14-5/38)에서 가장 강한 신호를 나타내는 광음향/초음파 조영제(시료 5)와, 9.6-20.2MHz의 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자(L40-8/12)에서 가장 강한 신호를 나타내는

광음향 초음파 조영제(시료 6)를 실시예 2에 명시된 제조방법으로 준비한다.
제조된 시료 5 및 6은 각각 $3.17 \pm 0.53 \mu\text{m}$ 및 $1.92 \pm 0.21 \mu\text{m}$ 의 크기 분포를 가진다.

- [90] 3) 시료 5 및 6의 광음향/초음파 조영제에 대하여 각각의 최적 공명주파수를 상기 수학적 식 1에 근거하여 이론값을 계산한다. 이후, 시료 5 및 6의 광음향/초음파 조영제의 공명 주파수를 실험적으로 검증하기 위하여 4-20MHz의 주파수 대역에서 0.5MHz 간격으로 초음파의 신호를 분석하였다. 초음파 방출을 위하여 4-15MHz 및 10-20MHz를 방출할 수 있는 single element transducer를 이용하였으며, 발생한 초음파의 신호를 검출하기 위하여 전 주파수의 초음파를 감지할 수 있는 hydrophone을 이용하여 모든 주파수의 초음파 신호를 감지한 후 신호를 정량 분석하였다. 각각의 주파수에서 방출하는 초음파의 세기를 동일하게 조절하기 위하여 0.5MHz 간격마다 방출하는 초음파의 세기를 측정, 동일하게 조절하고, 광음향/초음파 조영제와의 공명에 의한 초음파신호를 검출하기 위하여 single element transducer와 hydrophone 사이에 agarose phantom을 위치시킨 후 내부에 광음향/초음파 조영제를 주입하여 초음파와의 공명에 의해 발생한 초음파 신호를 검출하여 정량 분석한다.

- [91] 2) 시료 5 및 6의 광음향/초음파 조영제의 이론적 공명주파수는 시료 5의 경우 15.2-21.0 MHz의 공명 주파수 대역을 가지며 17.7MHz에서 최적의 공명 주파수를 나타낸다. 또한, 시료 6의 경우 6.84-11.4MHz의 공명 주파수 대역을 가지며 8.62 MHz에서 최적의 공명 주파수를 나타낸다. 도 5(a)는 광음향/초음파 조영제의 크기에 대한 이론적 최적의 공명 주파수 대역을 보여주는 그래프이며, 도 5(b)는 시료 5 및 6의 최적 공명 주파수를 실험적으로 보여주는 그래프인데, 이론적 계산한 결과와 실험으로 검출한 결과는 비슷한 양상의 결과를 보여주고 있다. 이 결과는 도 4에서 보여준 광음향 신호가 가장 강하게 검출되었던 주파수 대역과 일치하고 있다. 도 4 및 5의 결과를 근거로 하여, 광음향 신호의 발생은 광음향/초음파 조영제와의 공명현상으로 인하여 광음향 신호의 주파수 대역을 자유롭게 조절할 수 있음을 나타내며, 광음향 신호의 특정 주파수를 검출할 수 있는 초음파 변환자를 사용하고 및 초음파 영상장치의 신호처리를 통해 멀티 이미징을 구현할 수 있게 된다.

[92]

- [93] 상에서, 출원인은 본 발명의 바람직한 실시예들을 설명하였지만, 이와 같은 실시예들은 본 발명의 기술적 사상을 구현하는 일 실시예일 뿐이며 본 발명의 기술적 사상을 구현하는 한 어떠한 변경에 또는 수정에도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

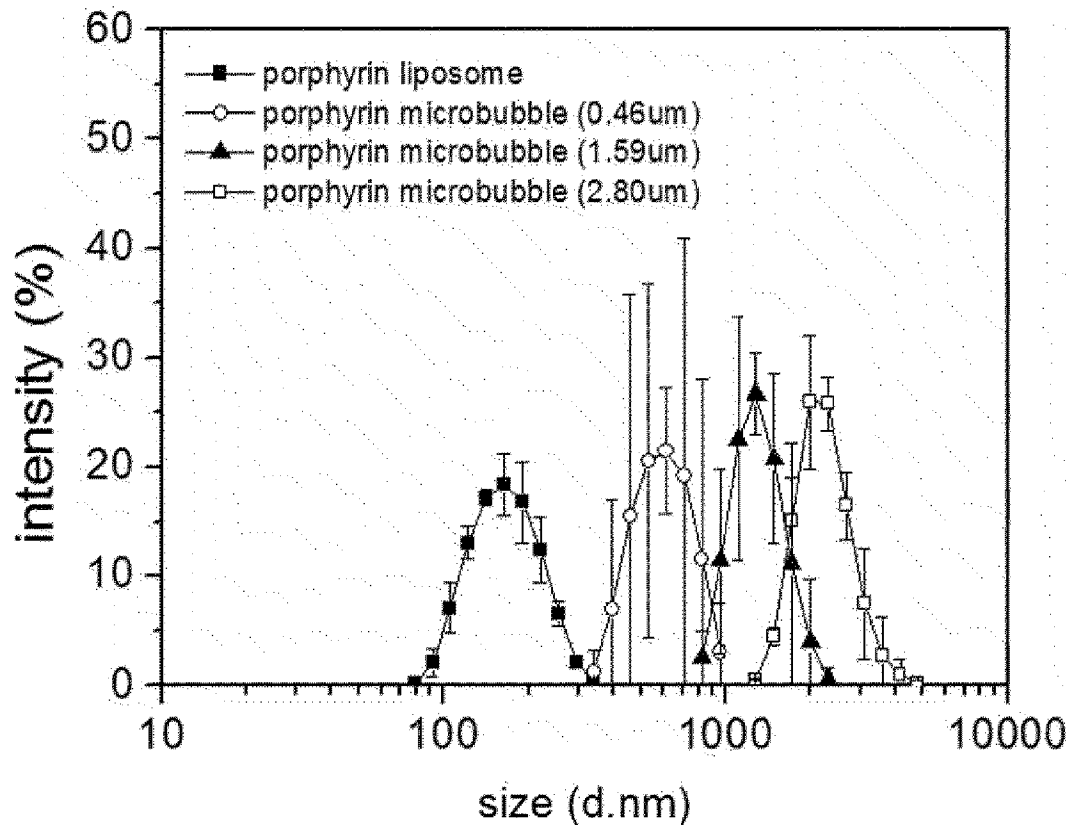
청구범위

- [청구항 1] 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법은
광음향/초음파 조영제에 빛을 조사하여 특정 주파수를 가지는 초음파가 방출되도록 하는 광음향신호발생단계와, 상기 광음향신호발생단계에서 방출된 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상화단계를 포함하며,
상기 검출영상화단계에서는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 광음향신호발생단계에서는 크기가 다른 복수 개의 광음향/초음파 조영제가 사용되어, 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파가 방출되게 되며,
상기 검출영상화단계에서는 상기 상이한 주파수를 가지는 복수 개의 초음파 각각을 검출하고 영상화하여 복수 개의 영상을 구현하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 체내의 다른 부위에 이식되며, 상기 검출영상화단계에서는 한꺼번에 여러 부위에 대한 광음향 영상이 구현되는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 5] 제3항에 있어서,
상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 체내의 동일 부위에 이식되며, 상기 검출영상화단계에서는 동일 부위에 대한 복수 개의 광음향 영상이 구현되는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 6] 제3항에 있어서,
상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 서로 다른 바이오마커를 타겟팅하여, 상기 검출영상화단계에서 복수 개의 광음향 영상을 구현함으로써 멀티이미징이 가능한 것을 특징으로

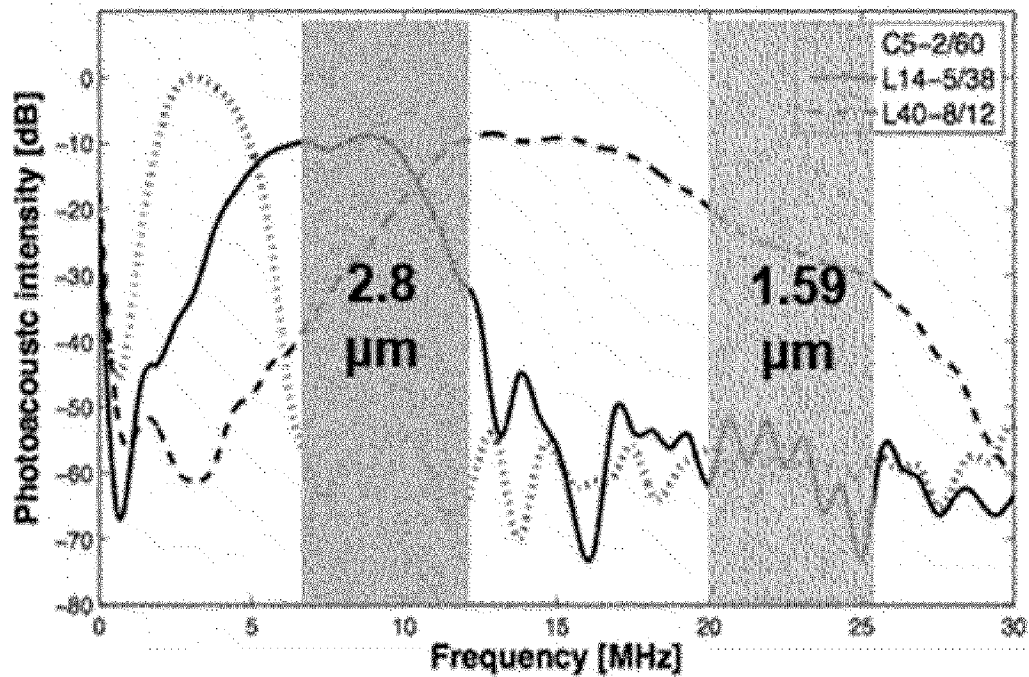
- 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 복수 개의 광음향/초음파 조영제 각각은 그 표면에 접합하여 특정 바이오마커를 타겟팅하는 리간드를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 검출영상화단계에서 상기 복수 개의 광음향 영상 각각은 서로 다른 색상을 가지는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단방법.
- [청구항 9] 광음향/초음파 조영제의 크기와 상기 조영제에서 방출하는 광음향 신호인 초음파 주파수의 상관관계를 고려하여 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템은 체내에 이식되어 광음향 및 초음파 조영제로 사용되는 광음향/초음파 조영제와, 상기 광음향/초음파 조영제에 빛을 가하는 광조사장치와, 상기 광음향/초음파 조영제가 상기 광조사장치에서 가해진 빛을 흡수하여 방출하는 초음파를 검출하여 영상화하는 검출영상장치를 포함하며,
상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제의 크기에 따라 변화하는 상기 초음파의 주파수를 선별적으로 검출하여 영상화하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,
상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제가 방출하는 초음파를 검출하는 초음파 변환자를 포함하며,
상기 초음파 변환자는 특정 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 검출 주파수 대역을 가지는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 광음향/초음파 조영제는 크기가 다른 복수 개가 사용되어 각각의 광음향/초음파 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수는 상이하며,
상기 검출영상장치는 상이한 초음파의 주파수를 개별적으로 검출하고 영상화하여 복수 개의 광음향 영상을 구현하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,

- 상기 검출영상장치는 상기 광음향/초음파 조영제가 방출하는 초음파를 검출하는 복수 개의 초음파 변환자를 포함하며, 상기 복수 개의 초음파 변환자 각각은 각각의 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수를 포함하는 주파수 대역을 가지는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 14] 제12항에 있어서,
상기 초음파 변환자는 복수 개의 광음향/초음파 조영제에서 방출하는 초음파의 주파수 대역을 모두 수용할 수 있는 하나의 광대역 초음파 변환자가 사용되거나, 다양한 주파수 대역을 가지는 초음파 변환자를 통합하여 사용되는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 15] 제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 광음향/초음파 조영제는
내부에 기체를 가지는 마이크로버블과, 상기 마이크로버블의 표면에 결합하거나 내부에 적재되는 광음향 조영성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 광음향/초음파 조영제는 상기 마이크로버블의 표면에 결합하여 특정 바이오마커를 타겟팅하는 리간드를 추가로 포함하며,
상기 기체는 perfluorocarbon 및 sulfur hexafluoride 중에서 어느 하나 이상이 사용되며, 상기 마이크로버블은 단백질 또는 지질로 형성되고, 상기 광음향 조영성분은 포르피린(porphyrin), 인도시안그린(Indocyanine green), 녹색형광단백질(Green fluorescence protein(GFP)), 페리틴(Ferritin), 금 나노로드(Gold nanorod) 중에서 어느 하나 이상이 사용되는 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 광음향/초음파 조영제에서 방출되는 초음파의 주파수는 광음향 조영성분에서 방출한 초음파가 상기 마이크로버블에 의해 공명하여 발생하는 공명 주파수인 것을 특징으로 하는 광음향/초음파 조영제를 이용하는 진단시스템.

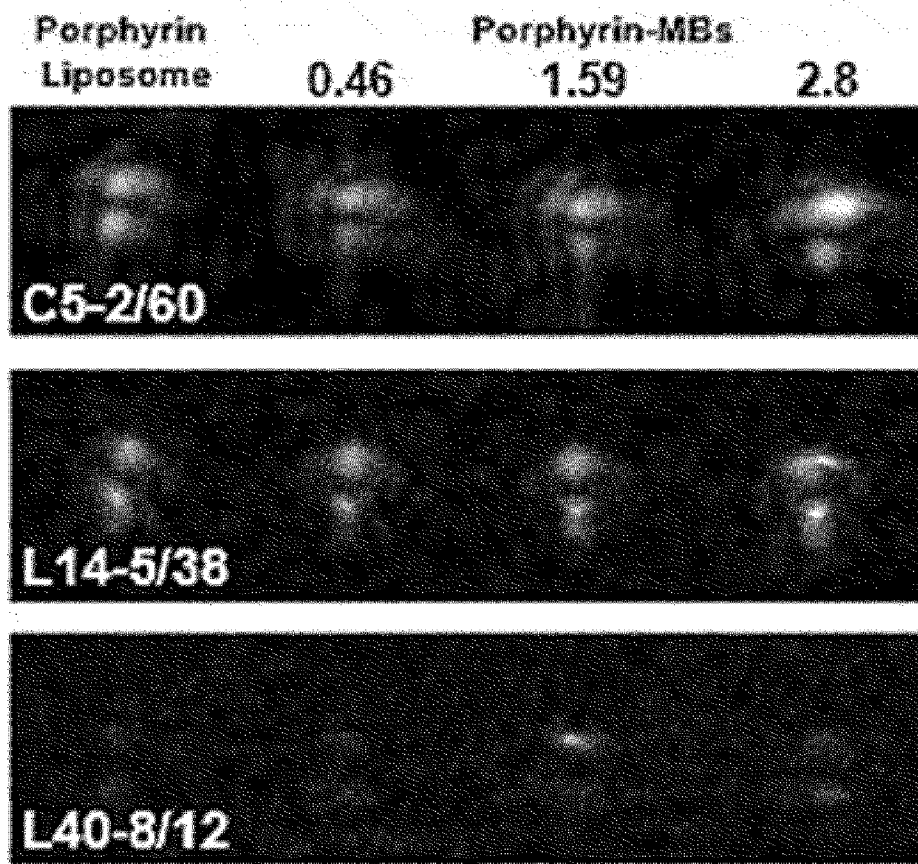
[Fig. 1]



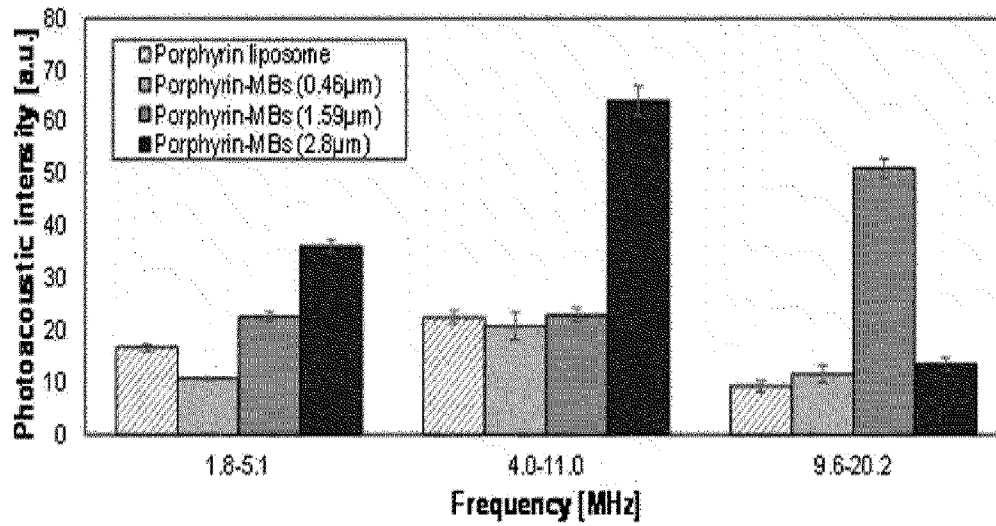
[Fig. 2]



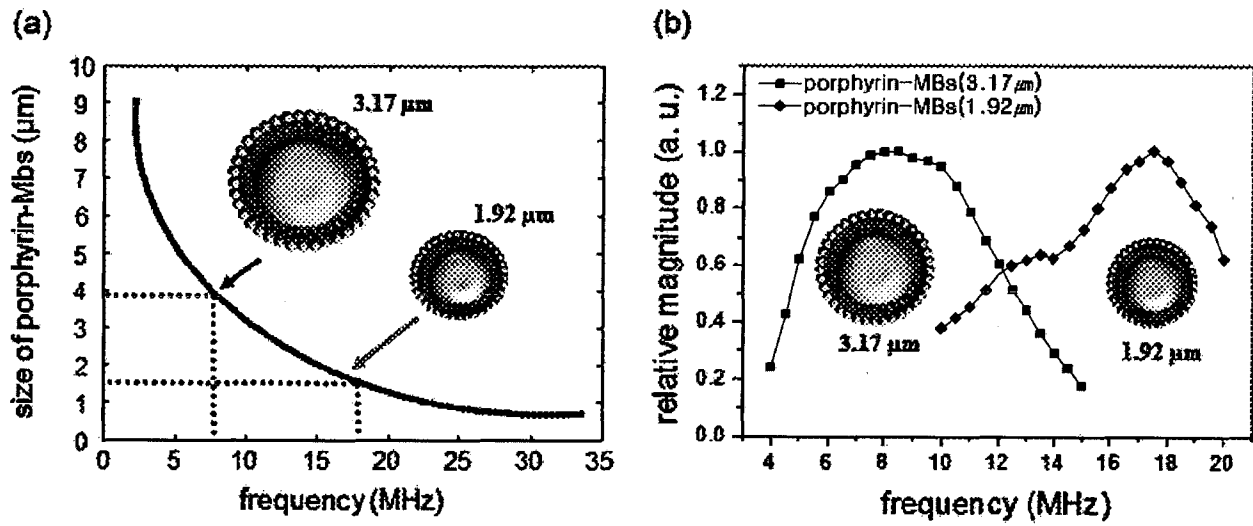
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/010803**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61B 5/00(2006.01)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)

A61B 5/00; A61K 49/06; A61B 6/00; A61B 8/08; A61K 49/22; A61B 8/00; A61K 49/04

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

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: photoacoustic, ultrasonic wave, contrast agent, size, frequency

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009-057021 A2 (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N.V.) 07 May 2009 See abstract, page 5, lines 15-29, page 9, line 27-page 10, line 9 and claims 1-17.	9-11
Y		12-14
A		15-17
Y	US 2003-0028098 A1 (BROCK-FISHER, George A.) 06 February 2003 See abstract, paragraphs [0006], [0027] and claim 17.	12-14
A	US 2014-0066761 A1 (ORAEVSKY, Alexander A. et al.) 06 March 2014 See abstract, paragraphs [0066]-[0068], claims 1-14 and figures 1-3.	9-17
A	KR 10-2015-0010908 A (THE STATE UNIVERSITY OF NEW YORK BUFFALO et al.) 29 January 2015 See abstract, paragraphs [0042]-[0044] and claims 1-17.	9-17
A	US 2014-0236005 A1 (CHEN, Xucui et al.) 21 August 2014 See abstract, paragraphs [0055]-[0060] and claims 1-18.	9-17



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

22 JANUARY 2016 (22.01.2016)

Date of mailing of the international search report

22 JANUARY 2016 (22.01.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/010803

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-8 pertain to a method for diagnosis of the human body, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/010803

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2009-057021 A2	07/05/2009	WO 2009-057021 A3	06/08/2009
US 2003-0028098 A1	06/02/2003	CN 1476310 A	18/02/2004
		EP 1414348 A1	06/05/2004
		JP 2004-536655 A	09/12/2004
		US 6638230 B2	28/10/2003
		WO 03-011140 A1	13/02/2003
US 2014-0066761 A1	06/03/2014	NONE	
KR 10-2015-0010908 A	29/01/2015	US 2015-0023881 A1	22/01/2015
		WO 2015-012539 A1	29/01/2015
US 2014-0236005 A1	21/08/2014	WO 2013-032946 A1	07/03/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61B 5/00(2006.01)i, A61K 49/04(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61B 5/00; A61K 49/06; A61B 6/00; A61B 8/08; A61K 49/22; A61B 8/00; A61K 49/04

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 광음향, 초음파, 조영제, 크기, 주파수

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2009-057021 A2 (KONINKLIJKE PHILIPS ELECTRONICS N.V.) 2009.05.07 요약, 페이지 5, 라인 15-29, 페이지 9, 라인 27-페이지 10, 라인 9 및 청구항 1-17 참조.	9-11
Y		12-14
A		15-17
Y	US 2003-0028098 A1 (GEORGE A. BROCK-FISHER) 2003.02.06 요약, 문단번호 [0006],[0027] 및 청구항 17 참조.	12-14
A	US 2014-0066761 A1 (ALEXANDER A. ORAEVSKY 등) 2014.03.06 요약, 문단번호 [0066]-[0068], 청구항 1-14 및 도면 1-3 참조.	9-17
A	KR 10-2015-0010908 A (더 스테이트 유니버시티 오브 뉴욕 버팔로 등) 2015.01.29 요약, 문단번호 [0042]-[0044] 및 청구항 1-17 참조.	9-17
A	US 2014-0236005 A1 (XUCAI CHEN 등) 2014.08.21 요약, 문단번호 [0055]-[0060] 및 청구항 1-18 참조.	9-17

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 01월 22일 (22.01.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 01월 22일 (22.01.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

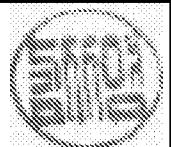
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

김자영

전화번호 +82-42-481-8131



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 1-8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 1-8 항은 사람의 진단 방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2009-057021 A2	2009/05/07	WO 2009-057021 A3	2009/08/06
US 2003-0028098 A1	2003/02/06	CN 1476310 A	2004/02/18
		EP 1414348 A1	2004/05/06
		JP 2004-536655 A	2004/12/09
		US 6638230 B2	2003/10/28
		WO 03-011140 A1	2003/02/13
US 2014-0066761 A1	2014/03/06	없음	
KR 10-2015-0010908 A	2015/01/29	US 2015-0023881 A1	2015/01/22
		WO 2015-012539 A1	2015/01/29
US 2014-0236005 A1	2014/08/21	WO 2013-032946 A1	2013/03/07