

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 11월 3일 (03.11.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/175436 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 49/06 (2006.01) A61K 49/10 (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/001642
- (22) 국제출원일: 2016년 2월 18일 (18.02.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0061094 2015년 4월 30일 (30.04.2015) KR
- (71) 출원인: 경북대학교 산학협력단 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 702-701 대구시 북구 대학로 80 (산격동), Daegu (KR).
- (72) 발명자: 이강호 (LEE, Gang Ho); 07987 서울시 양천구 목동동로 350, 533 동 504 호, Seoul (KR). 장용민 (CHANG, Yongmin); 41948 대구시 중구 달구벌대로 443 길 26-8, 302 호, Daegu (KR). 김태정 (KIM, Tae-Jeong); 38571 경상북도 경산시 남산면 프라임밸리길 60, 21 호, Gyeongsangbuk-do (KR). 채권석 (CHAE, Kwon Seok); 42130 대구시 수성구 명덕로 368, 101-1509, Daegu (KR).
- (74) 대리인: 남건필 (NAM, Gunpil) 등; 150-972 서울시 영등포구 경인로 775, 에이스하이테크시티 2 동 508 호 (문래동 3 가), 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).

규칙 4.17 에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: GADOLINIUM COMPOSITE, MRI-CT DOUBLE IMAGE CONTRAST CONTAINING SAME, AND METHOD FOR PREPARING GADOLINIUM COMPOSITE

(54) 발명의 명칭 : 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법

(57) Abstract: In a gadolinium composite, an MRI-CT double image contrast containing the same, and a method for preparing a gadolinium composite, the gadolinium composite comprises an iodide compound, which is disposed on a surface of gadolinium oxide particles and has, as a functional group, at least one of a carboxyl group, a hydroxyl group, and an amine group.

(57) 요약서: 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법에서, 가돌리늄 복합체는 산화가돌리늄 입자의 표면에 배치된, 카르복실기, 하이드록시기 및 아민기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물을 포함한다.



WO 2016/175436 A1

명세서

발명의 명칭: 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 수용성이면서 생체적합성이 높은 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 방사선 분야의 대표적인 침단 영상 장치로서, X-선을 사용하는 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography, 이하, CT라 함)은 뼈처럼 밀도 있는 구조물을 영상화하는데 효과적인 영상장치이나 부드러운 조직을 영상화하는 데는 선명도가 크게 감소하기 때문에 조직과 주변부위를 구분하는데 한계가 있다. 이러한 CT의 한계를 극복하기 위하여 CT용 조영제(contrast agent)에 대한 많은 연구가 진행되고 있고, 현재에는 Ultravist(상품명, 바이엘, 미국)와 같은 요오드를 기반으로 하는 조영제가 가장 광범위하게 사용되고 있다.
- [3] 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, 이하, MRI라 함)이란 자장을 발생하는 커다란 자석통 속에 인체를 들어가게 한 후 고주파를 발생시켜 신체부위에 있는 양성자를 공명시켜 각 조직에서 나오는 신호의 차이를 측정하여 컴퓨터를 통해 재구성하여, 영상화하는 기술이다. 이러한 MRI는 다른 영상법에 비해 해상도 및 대조도가 높고 심부장기영상과 3차원 정보 제공이 실시간으로 가능한 장점을 가지고 있어, 진단용으로 널리 이용되고 있다. MRI는 고유한 조직 신호 차이를 다양한 기법으로 생체 영상화 할 수 있지만, 조영제를 사용하는 경우에 조직 내 물 분자의 자기이완시간을 변화시켜 조직의 대조도를 더욱 증가시켜 시인성을 높일 수 있으므로 보다 정확하게 진단할 수 있다.
- [4] CT와 MRI는 서로 영상을 획득하는 방식이 다르기 때문에 서로 다른 종류의 조영제를 이용한다. 최근에는, 동일한 진단부위에서의 2 개 이상의 진단영상 획득할 수 있는 다중영상 조영제에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있으며 경북대학교 장용민 교수 연구팀에서는 2010년에 금 나노입자 표면에 수천개의 가돌리늄(gadolinium) 리간드를 결합시킨 형태의 MRI/CT 조영제를 개발한 바 있다(Ji-Ae Park, et al, Gold nanoparticles functionalized by gadolinium-DTPA conjugate of cysteine as a multimodal bioimaging agent, BMCL, 2010, 20, 2287-2291).
- [5] 그러나 본 발명자는 이와 다른 구조와 성분을 갖는 아주 작은 가돌리늄 복합체를 합성하여 MRI/CT 조영제를 발명하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 일 목적은 수용성이고 생체적합성이 높은 가돌리늄 복합체를 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 다른 목적은 가돌리늄 복합체를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제를 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 또 다른 목적은 가돌리늄 복합체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 일 목적을 위한 가돌리늄 복합체는 산화가돌리늄 입자의 표면에 배치된, 카르복실기, 하이드록시기 및 아민기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물을 포함한다.
- [10] 일 실시예에서, 상기 요오드화 화합물은 적어도 1개 이상의 수소 원자가 요오드로 치환된 벤젠고리에 상기 작용기가 결합된 구조를 갖는 화합물일 수 있다.
- [11] 일 실시예에서, 상기 요오드화 화합물은
5-아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈산(5-Amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid),
3-[[6-(3-카복시-2,4,6-트리아이오도아닐리노)-6-옥소헥사놀]
아미노]-2,4,6-트리아이오도벤조산(3-[[6-(3-carboxy-2,4,6-triiodoanilino)-6-oxohex
anoyl]amino]-2,4, 6-triiodobenzoic acid),
3,5-디아세트아미도-2,4,6-트리아이오도벤조산(3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzo
ic acid) 및/또는
5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(아세틸아잔디일)비스(N1,N3-비스(2,3-
하이드록시프로필)-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드)[5,5'-(2-hydroxypropane-
1,3-diyl)
bis(acetylanediyl)bis(N1,N3-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide)]
일 수 있다.
- [12] 일 실시예에서, 상기 요오드화 화합물의 상기 작용기가 산화가돌리늄 입자의 표면과 화학 결합하여 배치될 수 있다.
- [13] 본 발명의 다른 목적을 위한 MRI-CT를 위한 이중영상 조영제는 산화가돌리늄 입자의 표면에, 카르복실기, 하이드록시기 및 아민기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물이 배치된 가돌리늄 복합체를 포함한다.
- [14] 본 발명의 또 다른 목적을 위한 가돌리늄 복합체의 제조 방법은, 산화가돌리늄 입자를 제조하는 단계 및 상기 산화가돌리늄 입자에 카르복실기 및 하이드록시기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물을 혼합하여, 상기 산화가돌리늄 입자에 상기 요오드화 화합물을 포함하는 표면층을 형성하는 단계를 포함한다.
- [15] 일 실시예에서, 상기 산화가돌리늄 입자는 산화가돌리늄 전구체를 포함하는 제1 용액에, 수산화나트륨을 포함하는 제2 용액을 혼합하여 제조할 수 있다.

- [16] 일 실시예에서, 상기 요오드화 화합물을 포함하는 용액, 상기 제1 용액 및 상기 제2 용액 각각은 용매로서 에틸렌계 글리콜을 이용할 수 있다.
- [17] 일 실시예에서, 상기 산화가돌리늄 입자를 제조하는 단계는 상기 제1 및 제2 용액들이 혼합된 상태에서 150 내지 220°C의 온도 조건으로 열처리하는 단계를 포함하고, 상기 표면층을 형성하는 단계는 상기 산화가돌리늄 입자와 상기 요오드화 화합물을 포함하는 용액이 혼합된 상태에서 90 내지 130°C의 온도 조건으로 열처리하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [18] 본 발명의 가돌리늄 복합체, 이를 포함하는 MRI-CT 이중영상 조영제 및 가돌리늄 복합체의 제조 방법에 따르면, 수용성이고 생체적합성이 높은 가돌리늄 복합체를 제공할 수 있다. 이러한 가돌리늄 복합체는 독성이 없어 인체에 조영제로 이용할 수 있으며, 한 번의 투여로 MRI와 CT 이미지를 모두 얻을 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [19] 도 1은 본 발명에 따른 가돌리늄 복합체의 나노 구조를 설명하기 위한 모식도이다.
- [20] 도 2 내지 도 5는 본 발명에 따른 다양한 성분의 가돌리늄 복합체에서 코어 입자와 표면층의 결합 구조를 설명하기 위한 도면들이다.
- [21] 도 6은 본 발명에 따른 샘플 1 내지 4의 분석 결과를 설명하기 위한 도면이다.
- [22] 도 7은 본 발명에 따른 샘플 1 내지 4의 자기적 특성을 설명하기 위한 도면이다.
- [23] 도 8은 샘플 1 내지 4의 릴랙소메트릭 특성 및 X-선 흡수능을 설명하기 위한 도면이다.
- [24] 도 9는 샘플 1 내지 4 각각의 생체 외 세포독성을 설명하기 위한 도면이다.
- [25] 도 10은 샘플 1을 쥐에 적용한 경우의 결과를 설명하기 위한 도면이다.
- [26] 도 11은 샘플 4와 시판하는 조영제의 조영 특성을 설명하기 위한 도면이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [27] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다.
- [28] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는

의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

- [29] 도 1은 본 발명에 따른 가돌리늄 복합체의 나노 구조를 설명하기 위한 모식도이다.
- [30] 도 1을 참조하면, 가돌리늄 복합체(100)는 산화가돌리늄 입자(110) 및 표면층(120)을 포함한다. 설명의 편의를 위해서, 도 1에서 표면층(120)을 구성하는 요오드화 화합물은 도면번호 "122"로 표시하고, 요오드화 화합물에서 특히 산화가돌리늄 입자(110)와 결합된 부분을 "작용기"라고 지칭하며 도면번호 "124"로 도시한다.
- [31] 산화가돌리늄 입자(110)는 산화가돌리늄(gadolinium oxide, Gd_2O_3)으로 이루어진 나노 입자이다. 산화가돌리늄 입자(110)는 염화가돌리늄을 수산화나트륨과 혼합하여 열처리함으로써 제조할 수 있다. 이때, 염화가돌리늄 및 수산화나트륨 각각은 에틸렌계 글리콜에 용해된 상태로 서로 혼합될 수 있으며, 염화가돌리늄 및 에틸렌계 글리콜을 포함하는 제1 용액과 수산화나트륨과 에틸렌계 글리콜을 포함하는 제2 용액이 혼합된 상태에서 150 내지 210°C에서 열처리함으로써 산화가돌리늄 입자(110)가 제조될 수 있다. 에틸렌계 글리콜의 예로서는, 트리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.
- [32] 표면층(120)은 요오드화 화합물(122)로 이루어진 층으로서, 산화가돌리늄 입자(110) 표면의 적어도 일부를 커버하도록 형성된다. 일례로, 표면층(120)은 산화가돌리늄 입자(110)의 표면을 전체적으로 피복할 수도 있고, 일부만 부분적으로 피복할 수도 있다. 도 1에서는 설명의 편의를 위해서 요오드화 화합물(122)이 산화가돌리늄 입자(110) 표면의 상부에 배치된 것으로 이격시켜 도시하였으나, 요오드화 화합물(122)의 작용기(124)와 산화가돌리늄 입자(110)의 표면에는 화학 결합, 물리적 결합 및/또는 전기적 인력이 존재할 수 있으며, 표면층(120)은 리간드 역할을 하는 요오드화 화합물(122)의 그룹일 수 있다.
- [33] 요오드화 화합물(122)을 포함하는 제3 용액을 제조하여, 산화가돌리늄 입자(110)에 혼합하여 열처리함으로써 가돌리늄 복합체(100)를 제조할 수 있다. 이때, 상기 제3 용액의 용매 또한 에틸렌계 글리콜일 수 있고, 제3 용액을 혼합하여 열처리하는 온도는 90 내지 130°C일 수 있다.
- [34] 요오드화 화합물(122)은 작용기(124)를 통해서 산화가돌리늄 입자(110)와 결합하는데, 작용기(124)는 카르복실기(carboxylic group, $-COOH$), 하이드록시기(hydroxyl group, $-OH$) 또는 아민기(amine group, $-NH_2$)일 수 있다. 작용기(124)의 산소 원자 또는 질소 원자가 산화가돌리늄 입자(110)와 결합하여 요오드화 화합물(122)이 산화가돌리늄 입자(110)의 리간드가 될 수 있다.
- [35] 요오드화 화합물(122)은 골격으로서 적어도 1개의 수소 원자가 요오드로 치환된 벤젠 고리를 포함하고, 상기 벤젠 고리에 작용기(124)가 결합된 구조의 화합물일 수 있다. 요오드화 화합물(122)의 예로서는,

5-아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈산(5-Amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid),
 3-[[6-(3-카복시-2,4,6-트리아이오도아닐리노)-6-옥소헥사놀]아미노]-2,4,6-트리아이오도벤조산(3-[[6-(3-carboxy-2,4,6-triiodoanilino)-6-oxohexanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzoic acid),
 3,5-디아세트아미도-2,4,6-트리아이오도벤조산(3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoic acid),
 5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(아세틸아잔디일)비스(N1,N3-비스(2,3-하이드록시프로필)-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드)[5,5'-(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(acetylazanediy)bis(N1,N3-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide)] 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 조합하여 이용할 수 있다. 요오드화 화합물(122)과 산화가돌리늄 입자(110)의 결합 구조에 대해서는 도 2 내지 도 5를 참조하여 후술하여 설명하기로 한다.

[36] 도 2 내지 도 5는 본 발명에 따른 다양한 성분의 가돌리늄 복합체에서 코어 입자와 표면층의 결합 구조를 설명하기 위한 도면들이다.

[37] 도 2는 요오드화 화합물로서 5-아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈산을 포함하는 가돌리늄 복합체를 설명하기 위한 도면으로, 도 2를 참조하면 요오드화 화합물은 작용기로서 카르복시기를 포함하며 카르복시기의 산소원자들이 산화가돌리늄 입자(110)의 표면과 결합하여 가돌리늄 복합체를 구성한다.

[38] 도 3은 요오드화 화합물로서 3-[[6-(3-카복시-2,4,6-트리아이오도아닐리노)-6-옥소헥사놀]아미노]-2,4,6-트리아이오도벤조산을 포함하는 가돌리늄 복합체를 설명하기 위한 도면으로, 도 3을 참조하면 요오드화 화합물은 작용기로서 카르복시기 및 아민기를 포함하며 카르복시기의 산소원자들이 산화가돌리늄 입자(110)의 표면과 결합하여 가돌리늄 복합체를 구성할 수 있다. 도 3과 달리, 산화가돌리늄 입자(110)는 요오드화 화합물의 아민기와 결합하여 가돌리늄 복합체(100)를 구성할 수 있다.

[39] 도 4는 요오드화 화합물로서 3,5-디아세트아미도-2,4,6-트리아이오도벤조산을 포함하는 가돌리늄 복합체를 설명하기 위한 도면으로, 도 4를 참조하면 이 경우 또한 요오드화 화합물은 작용기로서 카르복시기를 포함하며 카르복시기의 산소원자들이 산화가돌리늄 입자(110)의 표면과 결합하여 가돌리늄 복합체를 구성한다.

[40] 도 5는 요오드화 화합물로서 5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(아세틸아잔디일)비스(N1,N3-비스(2,3-하이드록시프로필)-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드를 포함하는 가돌리늄 복합체를 설명하기 위한 도면으로, 도 5를 참조하면 요오드화 화합물은 작용기로서 2개 이상의 하이드록시기를 포함하며 하이드록시기의 산소원자들이 산화가돌리늄 입자(110)의 표면과 결합하여 가돌리늄 복합체를 구성한다. 도 5에서는 요오드화 화합물이 8개의 하이드록시기를 포함하고 있고

이중 4개의 하이드록시기들의 4개의 산소원자들이 산화가돌리늄 입자(110)와 결합된 것을 도시하였으나 나머지 4개의 하이드록시기 또한 산화가돌리늄 입자(110)와 결합하여 리간드를 이룰 수 있다.

- [41] 도 1 내지 도 5에서 설명한 가돌리늄 복합체(100)는 비록 코어로서 무기물인 산화가돌리늄 입자(110)를 포함하지만 요오드화 화합물(122)을 포함하는 표면층(120)이 그 표면에 형성됨으로써 수용성 및 생체적합성을 향상시킬 수 있다. 또한, 가돌리늄 복합체(100)는 MRI 뿐만 아니라 CT에 대해서도 조영 특성을 나타내므로 MRI-CT 이중영상 조영제로 이용될 수 있다. 이 MRI-CT 이중영상 조영제는 생체 내에서의 독성이 거의 없어 안전하게 인간의 생체 내 상태를 진단하는데 용이하게 이용할 수 있다. 본 발명에 따른 가돌리늄 복합체(100)의 합성 방법, 실제 제조 가능성, 이중영상 조영제로서의 이용 가능성 등은 하기 실험을 통해서 구체적으로 설명하기로 한다.

[42] 샘플 1의 제조

- [43] (i) 트리에틸렌 글리콜(triethylene glycol) 25 mL에 5 mmol의 가돌리늄 전구체인 $GdCl_3 \cdot xH_2O$ 를 혼합하여 제1 용액을 제조하였고, (ii) 트리에틸렌 글리콜 10 mL에 15 mmol의 수산화나트륨(NaOH)을 혼합하여 제2 용액을 준비하였으며, (iii) 10 mL의 트리에틸렌 글리콜에 5-아미노-2,4,6-트리아이도이소프탈산 5 mmol을 혼합하여 제3 용액을 준비하였다.

- [44] 상기 제1 용액의 제조에서는, 상기 가돌리늄 전구체가 트리에틸렌 글리콜에 완전히 녹을 때까지 대기압 조건 하에서 자석 교반으로 60°C에서 가열 공정을 수행하였다. 이어서, 상기 제2 용액을 상기 제1 용액에 혼합하고, 상기 제1 및 제2 용액들의 혼합 용액을 180°C에서 4 시간동안 자석 교반하였다.

- [45] 산화가돌리늄 입자에 표면층의 형성을 위해서, 온도를 60°C로 낮추고 여기에 상기 제3 용액을 천천히 첨가하였다. 다시 반응 온도를 110°C로 승온시키고 12 시간동안 자석 교반하였다. 상온으로 냉각시키고 증류수를 이용한 세척 공정을 거쳐 본 발명의 실시예 1에 따른 가돌리늄 복합체(샘플 1)를 제조하였다.

[46] 샘플 2 내지 4의 제조

- [47] 제3 용액의 제조에

3-[[6-(3-카복시-2,4,6-트리아이오도아닐리노)-6-옥소헥사놀]아미노]-2,4,6-트리아이오도벤조산으로서 Adipiodone (상품명, Sinografin사)을 이용한 것을 제외하고는 샘플 1의 제조와 실질적으로 동일한 공정을 통해서 본 발명의 실시예 2에 따른 가돌리늄 복합체(샘플 2)를 제조하였다.

- [48] 또한, 제3 용액의 제조에 3,5-디아세트아미도-2,4,6-트리아이오도벤조산으로서 Hypaque (상품명, GE healthcare사)을 이용한 것을 제외하고는 샘플 1의 제조와 실질적으로 동일한 공정을 통해서 본 발명의 실시예 3에 따른 가돌리늄 복합체(샘플 3)를 제조하였다.

- [49] 또한, 제3 용액의 제조에

5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(아세틸아잔디일)비스(N1,N3-비스(2,3-

하이드록시프로필)-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드)로서 Visipaque (상품명, GE healthcare사)을 이용한 것을 제외하고는 샘플 1의 제조와 실질적으로 동일한 공정을 통해서 본 발명의 실시예 4에 따른 가돌리늄 복합체(샘플 4)를 제조하였다.

[50] 샘플 1 내지 4의 분석

[51] 상기와 같이 준비한 샘플 1 내지 4 각각에 대해서, FT-IR(Fourier transform infrared, 푸리에 변환 적외선) 흡수 분석, TGA(열중량분석, thermogravimetric analysis) 곡선, 표면층 특성, P(요오드화 화합물의 중량%)값의 비교 분석 및 XPS(X선 광전자 분광법) 분석을 수행하였고, 그 결과를 도 6에 나타낸다. 이때, 표면층 특성은 요오드화 화합물의 중량%(P), 요오드화 화합물의 그래프팅 밀도(grafting density, σ), 가돌리늄 복합체당 요오드화 화합물의 수(N) 및 가돌리늄 복합체 당 요오드 원자의 수(NI)로 분석하였다.

[52] FT-IR 분석은 분석 장비로서, Galaxy 7020A(상품명, Mattson Instruments, Inc.사)을 이용하여 400 내지 4,000 cm^{-1} 에서 측정하였다.

[53] TGA 분석은 SDT-Q 600(상품명, TA Instruments사)을 이용하여 상온에서부터 700°C 이하의 온도 범위에서 측정하였다.

[54] 표면층 특성 분석은, EA 장치로서 Flash 2000(상품명, ThermoFisher사)을 이용하고 XPS 측정을 위해 Quantera SXM(상품명, ULVAC-PHI사)을 이용하여 수행하였다.

[55] 도 6은 본 발명에 따른 샘플 1 내지 4의 분석 결과를 설명하기 위한 도면이다.

[56] 도 6에서, (a)가 FT-IR 분석 결과를 나타내고, (b)가 TGA 분석 결과이며, (c)가 표면층 특성 분석 결과이며, (d)가 TGA와 EA(elemental analyzer)로부터 P값의 비교 분석 결과이며, (e)가 XPS(X-ray photoelectron spectrometer) 분석 결과이다.

[57] 도 6의 (a)에서, 4개의 그래프들은 각각 샘플 1 내지 샘플 4에 관한 것이며, 샘플 1 내지 샘플 4 각각의 그래프(빨강선)와 프리-요오드화 화합물의 그래프(파랑선)을 나타낸다. 여기서, 샘플 1 내지 4 모두에서 요오드화 화합물의 흡수 피크와 거의 유사한 경향을 나타내는 흡수 피크들이 나타남을 알 수 있고, 이를 통해서 요오드화 화합물이 산화가돌리늄 입자의 표면에 코팅된 것을 확인할 수 있다.

[58] 또한, 샘플 1 내지 샘플 3 각각에서는, 프리-요오드화 화합물의 경우에 비해서 가돌리늄 복합체의 파장이 단파장으로 약 74 내지 75 cm^{-1} 만큼 시프트한 것을 확인할 수 있는데, 이는 산화가돌리늄 입자와 요오드화 화합물의 카르복실기의 결합이 존재함을 알 수 있다. 샘플 4에서는, 산화가돌리늄 입자와 요오드화 화합물의 하이드록시기의 결합이 존재함을 예측할 수 있다.

[59] 도 6의 (b)를 참조하면, 샘플 1 내지 4 각각에서 산화가돌리늄 입자가 요오드화 화합물에 의해 충분히 코팅되었음을 알 수 있다.

[60] 도 6의 (c)를 참조하면, 샘플 1 내지 4 각각이 구분되는 특정한 값을 나타내고, 샘플 1 내지 4 각각에서 계산된 값들을 비교하면, 요오드화 화합물의 중량이

클수록 요오드화 화합물의 중량%(P), 요오드화 화합물의 그래프팅 밀도(grafting density, σ), 가돌리늄 복합체당 요오드화 화합물의 수(N) 및 가돌리늄 복합체 당 요오드 원자의 수(NI)는 작은 값을 갖는 것을 알 수 있다. 이는, 질량이 큰 요오드화 화합물의 분자가 산화가돌리늄 입자가 코팅됨으로써, 질량이 큰 요오드화 화합물이 산화가돌리늄 입자의 표면에서 더 큰 부피를 차지하기 때문인 것으로 볼 수 있다.

[61] 도 6의 (d)를 참조하면, 샘플 1 내지 4 각각이 구분되는 특정한 값을 나타내는 것을 알 수 있다. EA 데이터에서는 수분의 함량이 제거되지 않았기 때문에 TGA의 결과에 의해 추정된 P값에 비해 상대적으로 큰 값을 나타내지만, 이를 제외하고는 EA 분석 결과와 TGA에 의한 값과 일관성이 있는 값을 나타내는 것을 알 수 있다.

[62] 도 6의 (e)를 참조하면, 전자 결합 에너지(electron binding energy, EBE) 스케일에서, 예를 들어 약 618.8 eV($3d_{5/2}$)와 630.2 eV($3d_{3/2}$)에서 특정 피크가 나타나며, 이는 샘플 1 내지 4 각각에서 모두 나타나는 것을 알 수 있다. 즉, 샘플 1 내지 4 모두에서 산화가돌리늄 입자의 표면에 요오드화 화합물이 코팅되어 있는 상태임을 알 수 있다.

[63] 샘플 1 내지 4의 자기적 특성 평가

[64] 샘플 1 내지 4 각각에 대해서, 온도 5K 또는 300K에서의 -50000 내지 50000 범위에서의 어플라이드 자기장(applied field, H, 단위: Oe)의 값에 따른 질량-보정된 자화 특성(mass-corrected magnetization, M, 단위: emu/g)을 측정하였다. 또한, H=0 Oe에서의 0K 내지 300K의 온도 범위 내에서 온도(T)에 따른, 자기장이 없는 냉각된 M(zero-field-cooled M)을 측정하였다. 그 결과를 도 7에 나타낸다.

[65] 도 7은 본 발명에 따른 샘플 1 내지 4의 자기적 특성을 설명하기 위한 도면이다. 도 7에서, (a)가 M-H 그래프를 나타내고, (b)가 M-T 그래프를 나타낸다.

[66] 도 7의 (a)를 참조하면, 온도 5K 및 300K 각각에서의 M-H 그래프는 샘플 1 내지 4 모두에서 보자력(coercivity)과 잔류자기(remanence)가 실질적으로 0인 것을 알 수 있다(이력현상(hysteresis)이 일어나지 않음).

[67] (b)를 참조하면, 5K 이하에서 이력현상의 결핍과 자기전이(magnetic transition)의 부재는 샘플 1 내지 4 모두가 가돌리늄 산화물과 같은 상자성(paramagnetic)임을 보여준다.

[68] MR 및 CT에 대한 기능성 평가

[69] 완화시간(relaxation time) T_1 및 T_2 와 맵이미지 R_1 및 R_2 를 니코일(knee coil)을 갖는 1.5 테슬라 MRI 스캐너인 GE 1.5T Sigma Advantage(상품명, GE Healthcare사)를 이용하여 측정하였다. 샘플 1과 증류수를 이용하여 1 mM, 0.5 mM, 0.25 mM, 0.125 mM 및 0.0625 mM의 농도를 갖는 5개의 수용액을 준비하고, 동일하게 샘플 2 내지 4 각각을 이용하여 각 샘플마다 농도가 서로 다른 5개의 수용액들을 준비하였다. 이들을 이용하여 완화시간 T_1 및 T_2 와 맵이미지 R_1 및 R_2

- 를 측정하였다. 물 양성자 완화(water proton relaxivity) r_1 및 r_2 를 가돌리늄 농도에 대한 $1/T_1$ 및 $1/T_2$ 의 플롯의 기울기로부터 추산하였으며 T_1 의 측정은 역전회복법(reverse recovery method)을 이용하였다. T_2 의 측정은 CPMG(Carr Purcell Meiboom Gill pulse sequence)를 이용하였다. 그 결과를 도 8에 나타낸다.
- [70] 도 8은 샘플 1 내지 4의 릴랙소메트릭 특성 및 X-선 흡수능을 설명하기 위한 도면이다.
- [71] 도 8에서, (a)는 $1/T_1$ 및 $1/T_2$ 의 그래프이고, (b)는 맵이미지 R_1 및 R_2 를 나타내며, (c)는 r_1 및 r_2 의 그래프이며, (d)는 X선 흡수를 나타낸 그래프이다.
- [72] 도 8의 (a)를 참조하면, 용액 상태에서 r_1 및 r_2 의 값은 기울기와 $1/T_1$ 및 $1/T_2$ 로부터 추산되는데, 추산되는 r_1 및 r_2 의 값은 Gd-DTPA(Gd(III)-diethylenetriamine pentaacetic acid)나 Gd-DOTA(Gd(III)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)와 같은 킬레이트 형태의 Gd 입자에 비해서 큰 값을 갖는다. 또한, r_1/r_2 또한 1에 가까운 값을 갖는다.
- [73] 도 8의 (b)를 참조하면, 샘플 1 내지 4 모두에 있어서, 맵이미지 R_1 및 R_2 에 있어서 용액 상태에서 명백한 투여 의존적(dose-dependent) 대비의 향상을 보여준다. 특히, 샘플 1 내지 4에서, 용액의 농도가 증가할수록 보다 선명한 이미지를 나타내는 것을 알 수 있다.
- [74] T_1 MRI 조영제로 적합하기 위해서는, r_1 의 값이 증가하고 r_1/r_2 의 값이 1에 가까운 값을 가져야 한다. 도 8의 (a) 및 (b)에 나타난 결과들에 따르면, 시판하고 있는 조영제에 비해서 더 나은 릴랙소메트릭(relaxometric) 특성을 갖는 T_1 MRI 조영제임을 알 수 있다.
- [75] 도 8의 (c)를 참조하면, 샘플 1 내지 4 각각에서 요오드화 화합물의 크기에 따른 r_1 및 r_2 의 값이 다르게 나타나는 것을 알 수 있다. 샘플 1 내지 4 각각에서 서로 다른 r_1 및 r_2 의 값이 나타나는 것은, 동일한 산화가돌리늄 입자를 이용했음에 기초하면, 요오드화 화합물에 의한 것으로 유추할 수 있다. 산화가돌리늄 입자에 대한 물 접근성(water accessibility)은 리간드의 크기에 의존한다. 일반적으로 물 분자가 더 많을수록 더 큰 크기의 리간드가 산화가돌리늄 입자에 접근할 수 있어, r_1 및 r_2 의 값을 감소시키는데 이러한 경향이 샘플 1 내지 4에서도 나타난 것으로 볼 수 있다.
- [76] 도 8의 (d)를 참조하면, 70 kV의 X선 소스 전압에서 X선 흡수에 있어서, 시판하는 Omniscan 및 Ultravist 조영제의 X선 흡수능과 샘플 1 내지 4 각각의 흡수능을 비교하면 샘플 1 내지 4의 X선 흡수능이 다른 것들에 비해서 현저하게 높은 것을 알 수 있다. 이때의 레퍼런스는 물의 0.0 HU(Hounsfield units)로 하였다. 뿐만 아니라, 100 mM의 농도에서 촬영한 팬텀 영상(phantom image)을 참조하면, 샘플 1 내지 4 각각의 이미지가 시판하는 조영제들의 영상에 비해서 더 밝게 나타남을 알 수 있다. 즉, 샘플 1 내지 4는 시판하는 조영제들에 비해서 더 높은 X선 흡수능을 갖는 X선 조영제로서 이용될 수 있음을 알 수 있다.

- [77] 상기 기능성 평가 결과, 즉, 도 8의 분석 결과를 참조하면, 본 발명에 따른 샘플 1 내지 4 모두 이 모든 조건을 적절히 만족하는 것을 알 수 있고, MRI 및 CT를 위한 이중영상 조영제로 이용하게 적합함을 알 수 있다.
- [78] 생체 외 세포독성 평가 결과
- [79] 샘플 1의 농도를 10, 100, 200 및 500 μ M로 한 용액을 준비하였고, 샘플 2 내지 4 각각에 대해서 동일한 용액을 준비하였다. 인체 전립선암(Human prostate cancer) 세포인 DU1445와 일반 쥐의 간세포(hepatocyte)인 NCTC1469을 테스트 셀로 준비하고, 준비된 용액들을 이용하여 48 시간동안의 세포 생존 능력을 측정하였다. 그 결과를 도 9에 나타낸다.
- [80] 도 9는 샘플 1 내지 4 각각의 생체 외 세포독성을 설명하기 위한 도면이고, 도 9의 (a)는 DU1445의 생존능력을 나타내고, (b)는 NCTC1469의 생존 능력을 나타낸다.
- [81] 도 9의 (a) 및 (b)를 참조하면, 샘플 1 내지 4가 가해진 경우에도 세포의 생존 능력이 좋은 것을 알 수 있다. 즉, 샘플 1 내지 4는 생체 적합성을 가지고 있음을 알 수 있다.
- [82] 이중영상 이미지 평가-1
- [83] 미국의 ICR(Institute of Cancer Research)에서 제공받은 쥐(이하, ICR 마우스라 함)에 샘플 1을 0.1 mmol/kg 적용한 조영제를 제조하고 이를 정맥 주사하여 MRI 촬영하여 그 이미지를 얻었다. 또한, 샘플 1을 0.56 mmol/kg 적용한 조영제를 제조하고 이를 정맥 주사하여 CT 촬영하여 그 이미지를 얻었다. 그 결과를 도 10에 나타낸다.
- [84] 도 10은 샘플 1을 쥐에 적용한 경우의 결과를 설명하기 위한 도면이다.
- [85] 도 10에서, (a)는 간(liver, L로 표시함)의 T₁ MRI 이미지이고, (b)는 신장(kidneys, K로 표시함) 및 대동맥(aorta, A로 표시함)의 T₁ MRI 이미지이며, (c)는 방광(bladder, B로 표시함)의 CT 이미지이다.
- [86] 도 10의 (a) 및 (b)를 참조하면, 조영제를 투여한 후에, ICR 마우스의 간, 신장 및 대동맥에서 좀 더 밝게 나타나는 부분이 발생하는 것을 알 수 있다. 그러나 간에서는 투여 후 90분 후에는 다시 원래 상태로 돌아왔으며, 신장과 대동맥에서는 주사후 15분 후에 다시 원래 상태로 돌아온 것을 알 수 있다.
- [87] 뿐만 아니라, 도 10의 (c)를 참조하면, 조영제를 투여한 후에 ICR 마우스의 방광에서 좀 더 밝게 나타나는 부분이 발생하는 것을 알 수 있다. 이때에는 투여 후에 210분이 경과하더라도 X선 흡수가 계속하여 일어나고 있음을 알 수 있다.
- [88] 이중영상 이미지 평가-2
- [89] 샘플 4를 이용하여 조영제를 제조하고, 이를 쥐에 투여한 후에 MRI 및 CT 촬영을 하여 이미지를 획득하였다. 이때, 비교를 위해 시판하는 MRI 조영제로서 Omniscan을 이용하였으며 시판하는 Ultravist를 CT 조영제로서 이용하였다. 그 결과를 도 11에 나타낸다.
- [90] 도 11은 샘플 4와 시판하는 조영제의 조영 특성을 설명하기 위한 도면이다.

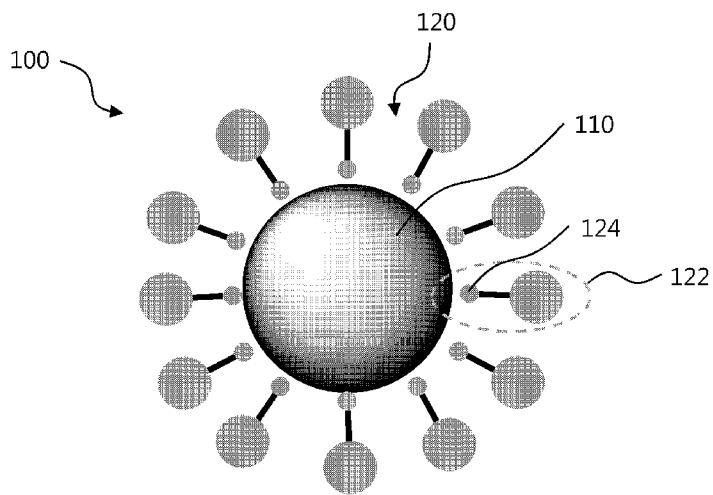
- [91] 도 11에서, (a-i)은 샘플 4의 MRI 이미지이고, (a-ii)는 Omniscan의 MRI 이미지이며, (b-i)는 샘플 4의 CT 이미지이고, (b-ii)는 Ultravist의 CT이미지이다.
- [92] 도 11의 (a-i) 및 (a-ii)를 참조하면, 투여한 후 12시간이 경과한 후의 이미지를 비교하면 조영제를 투입함으로써 쥐의 간에서 좀 더 밝게 나타나는 부분이 발생하는 것을 알 수 있다. 다만, (a-i)와 (a-ii)를 비교하면, (a-i)의 경우가 (a-ii)에 비해서 더 밝게 나타나는 것을 알 수 있다.
- [93] 또한, 도 11의 (b-i) 및 (b-ii)를 참조하면, 마찬가지로 투여한 후 3분이 경과한 후의 이미지를 비교하면 조영제를 투입함으로써 쥐의 간에서 좀 더 밝게 나타나는 부분이 발생하는 것을 알 수 있다. 다만, (b-i)와 (b-ii)를 비교하면, (b-i)의 경우가 (b-ii)에 비해서 더 밝게 나타나는 것을 알 수 있다.
- [94] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

청구범위

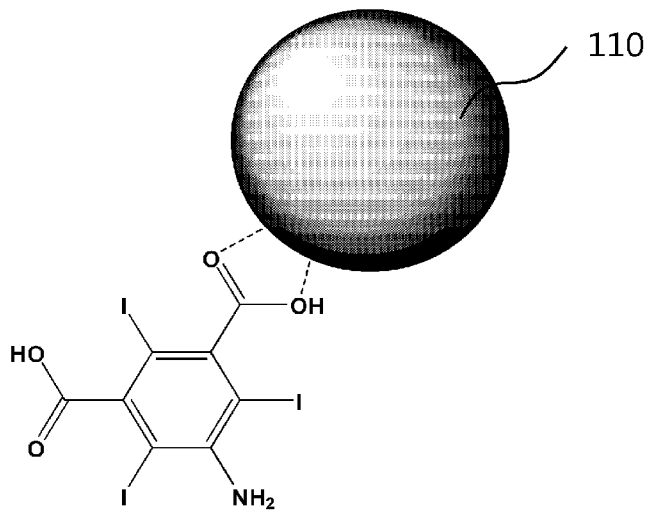
- [청구항 1] 산화가돌리늄 입자의 표면에, 카르복실기, 하이드록시기 및 아민기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물이 배치된, 가돌리늄 복합체.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
요오드화 화합물은
적어도 1개 이상의 수소 원자가 요오드로 치환된 벤젠고리에 상기 작용기가 결합된 구조를 갖는 화합물인 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
요오드화 화합물은
5-아미노-2,4,6-트리아이오도이소프탈산(5-Amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid), 3-[[6-(3-카복시-2,4,6-트리아이오도아닐리노)-6-옥소헥사놀]아미노]-2,4,6-트리아이오도벤조산(3-[[6-(3-carboxy-2,4,6-triiodoanilino)-6-oxohexanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzoic acid),
3,5-디아세트아미도-2,4,6-트리아이오도벤조산(3,5-diacetamido-2,4,6-triiodobenzoic acid) 및
5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(아세틸아잔디일)비스(N1,N3-비스(2,3-하이드록시프로필)-2,4,6-트리아이오도이소프탈아미드)[5,5'-(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(acetylanediyl)bis(N1,N3-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodoisophthalamide)]으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 작용기가 산화가돌리늄 입자의 표면과 화학 결합하여 배치된 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체.
- [청구항 5] 산화가돌리늄 입자의 표면에, 카르복실기, 하이드록시기 및 아민기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물이 배치된 가돌리늄 복합체를 포함하는,
MRI-CT 이중영상 조영제.
- [청구항 6] 산화가돌리늄 입자를 제조하는 단계; 및
상기 산화가돌리늄 입자에 카르복실기 및 하이드록시기 중 적어도 어느 하나를 작용기로 갖는 요오드화 화합물을 혼합하여, 상기 산화가돌리늄 입자에 상기 요오드화 화합물을 포함하는 표면층을 형성하는 단계를 포함하는,

- 가돌리늄 복합체의 제조 방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 산화가돌리늄 입자는
산화가돌리늄 전구체를 포함하는 제1 용액에, 수산화나트륨을 포함하는
제2 용액을 혼합하여 제조하는 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체의 제조 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 요오드화 화합물을 포함하는 용액, 상기 제1 용액 및 상기 제2 용액
각각은 용매로서 에틸렌계 글리콜을 이용하는 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체의 제조 방법.
- [청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 산화가돌리늄 입자를 제조하는 단계는 상기 제1 및 제2 용액들이
혼합된 상태에서 150 내지 220°C의 온도 조건으로 열처리하는 단계를
포함하고,
상기 표면층을 형성하는 단계는 상기 산화가돌리늄 입자와 상기
요오드화 화합물을 포함하는 용액이 혼합된 상태에서 90 내지 130°C의
온도 조건으로 열처리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는,
가돌리늄 복합체의 제조 방법.

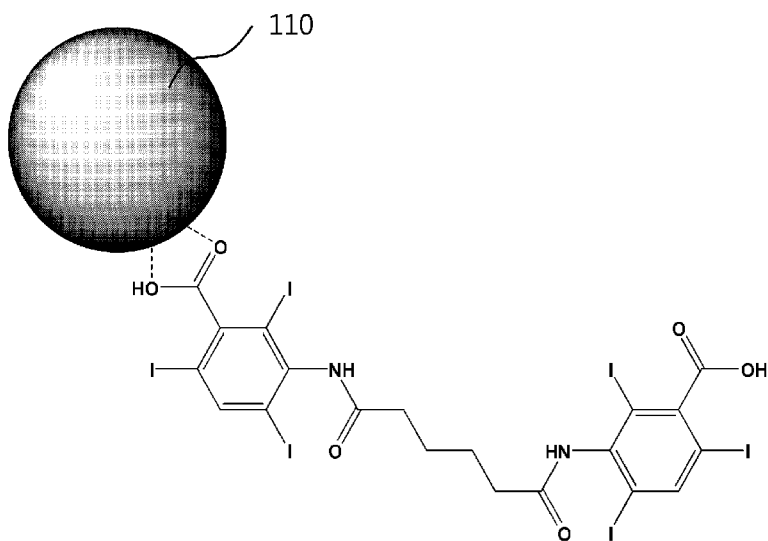
[도1]



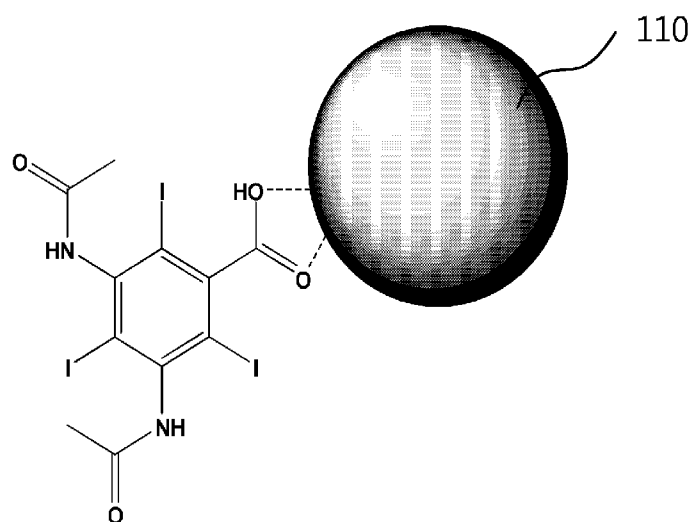
[도2]



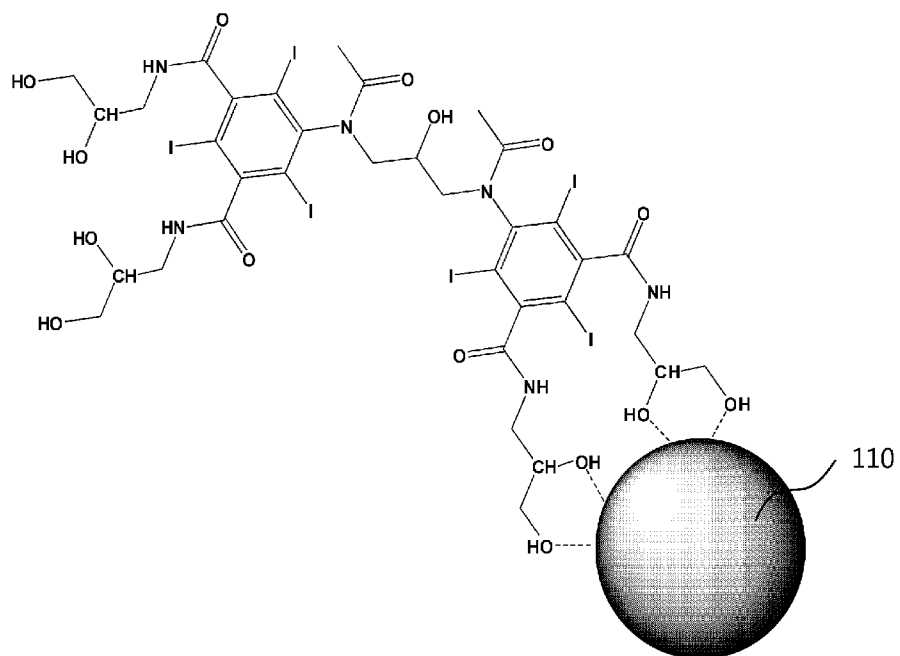
[도3]



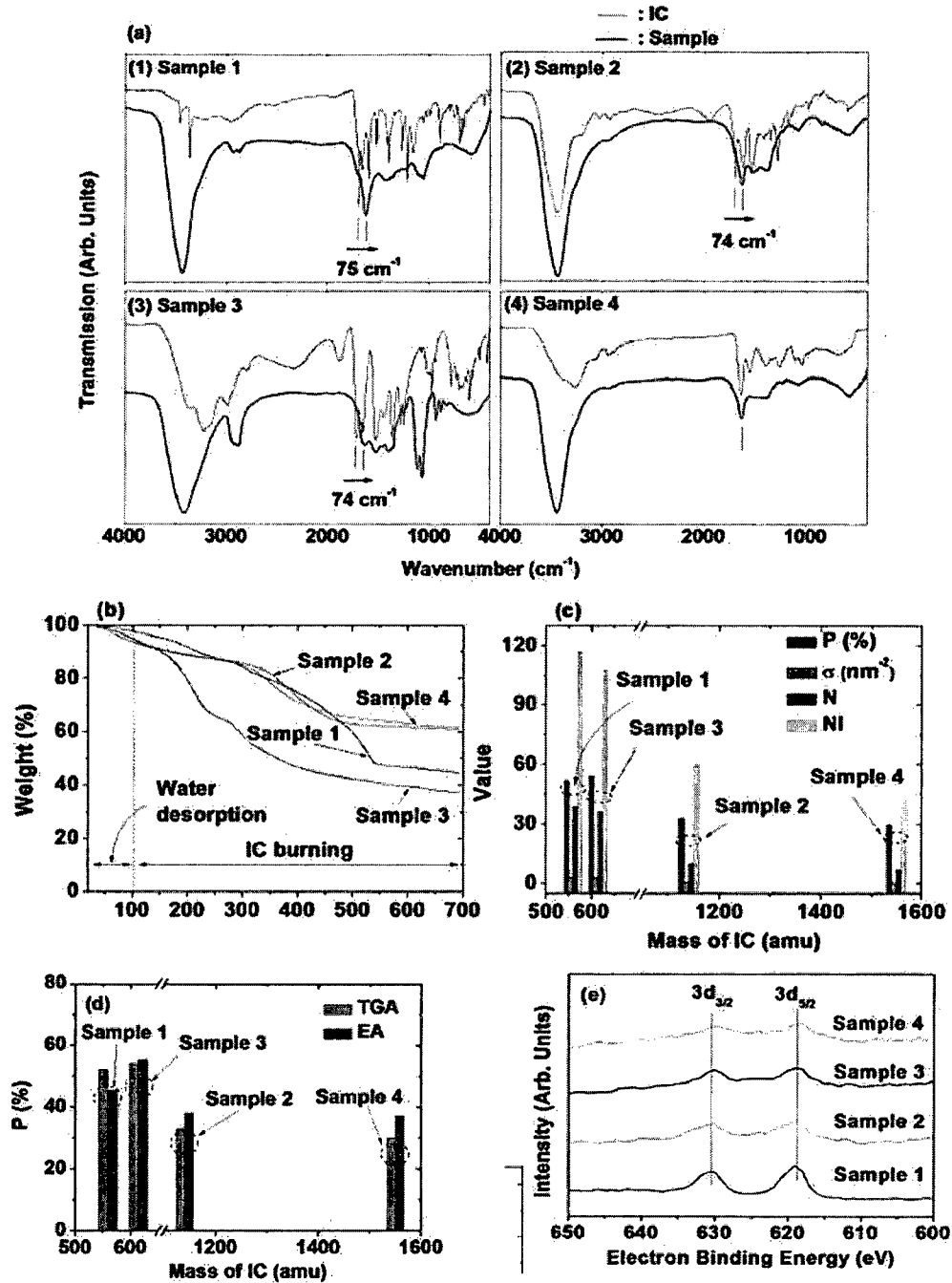
[도4]



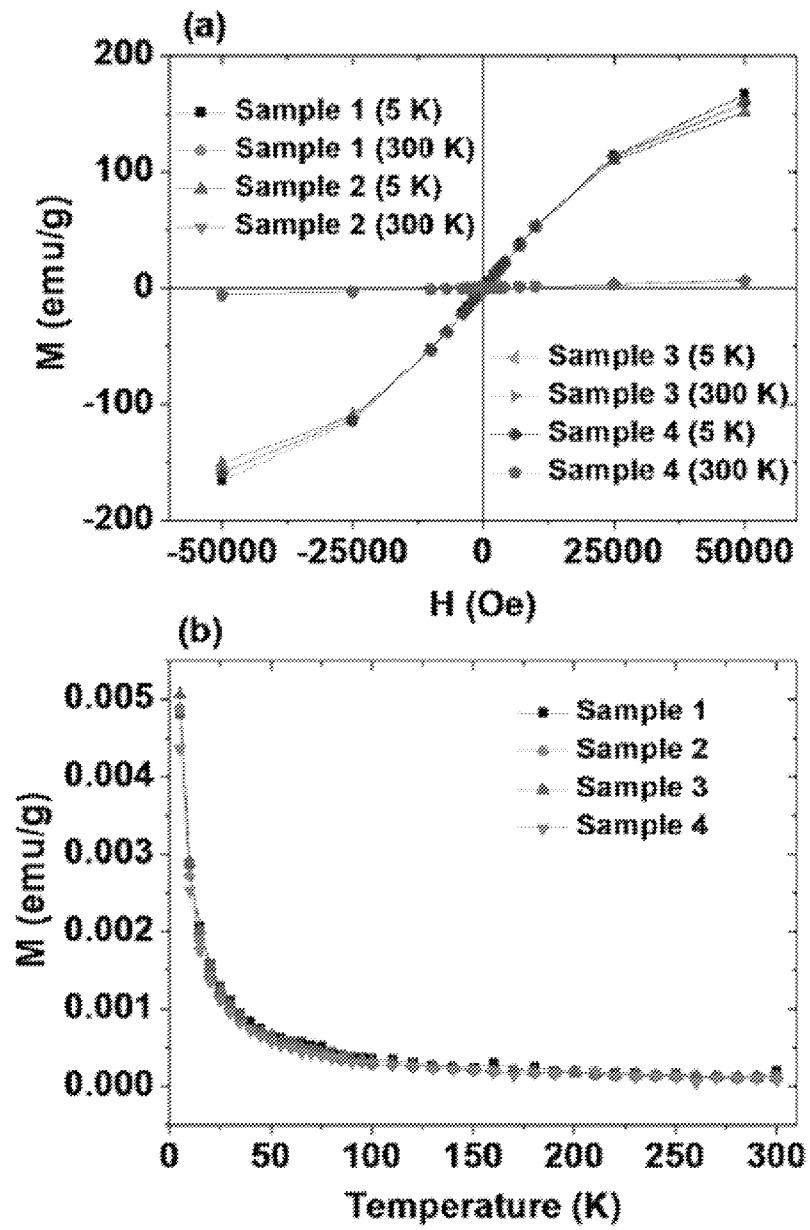
[도5]



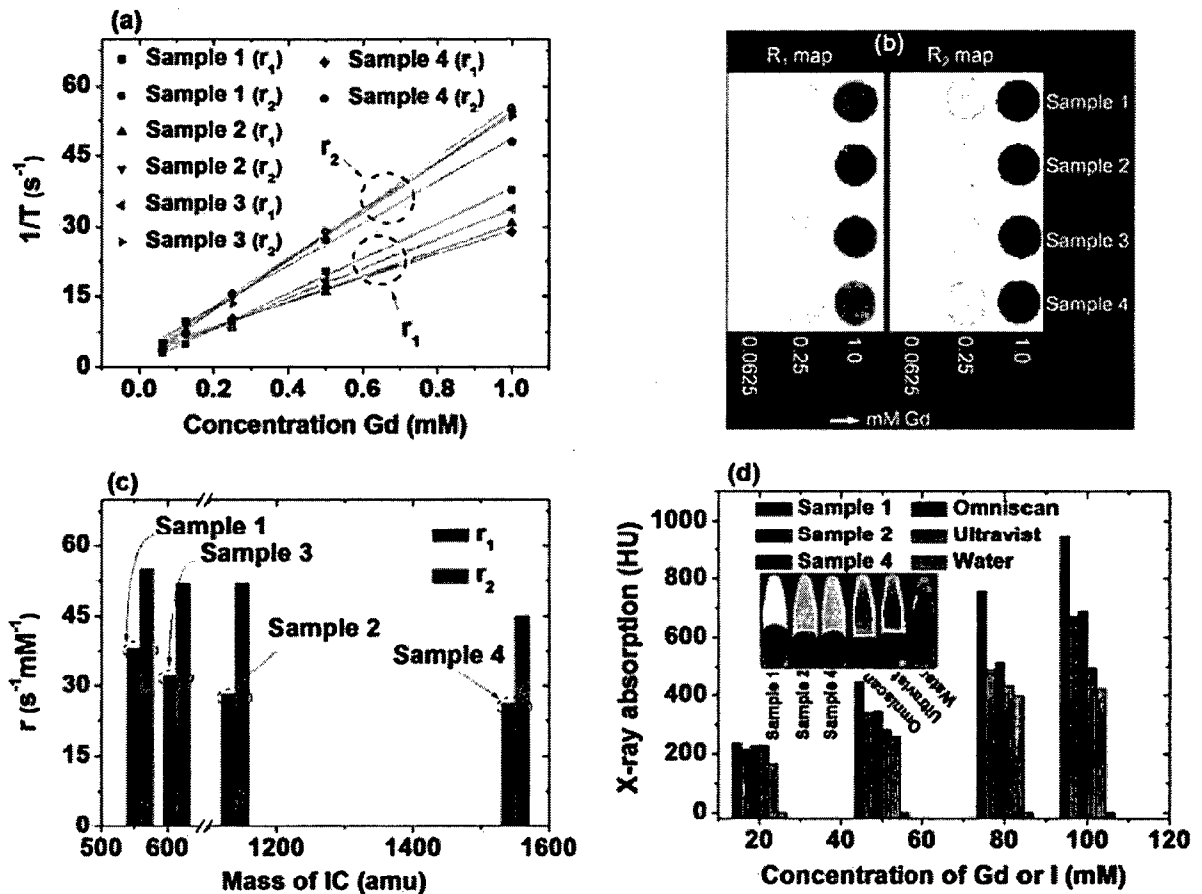
[도 6]



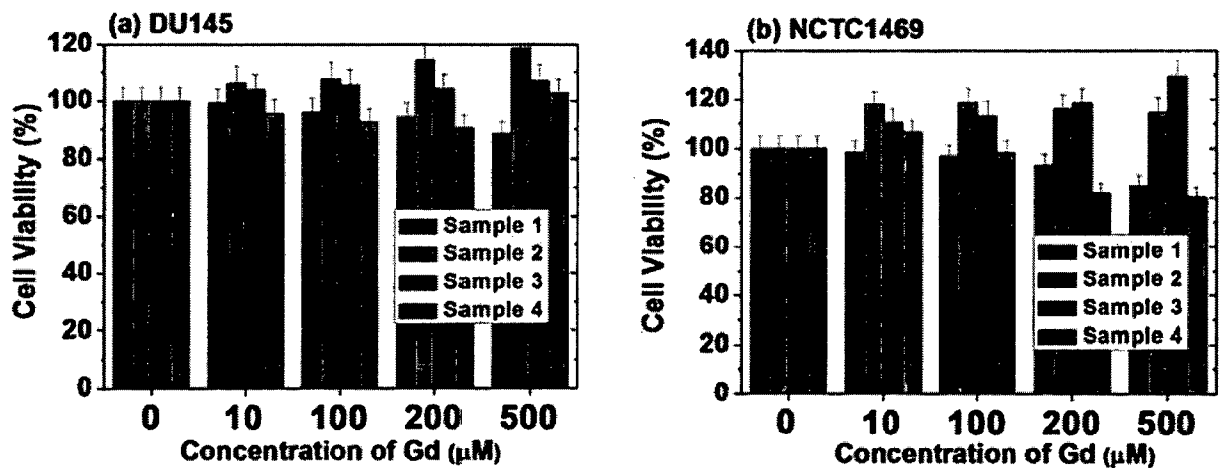
[도7]



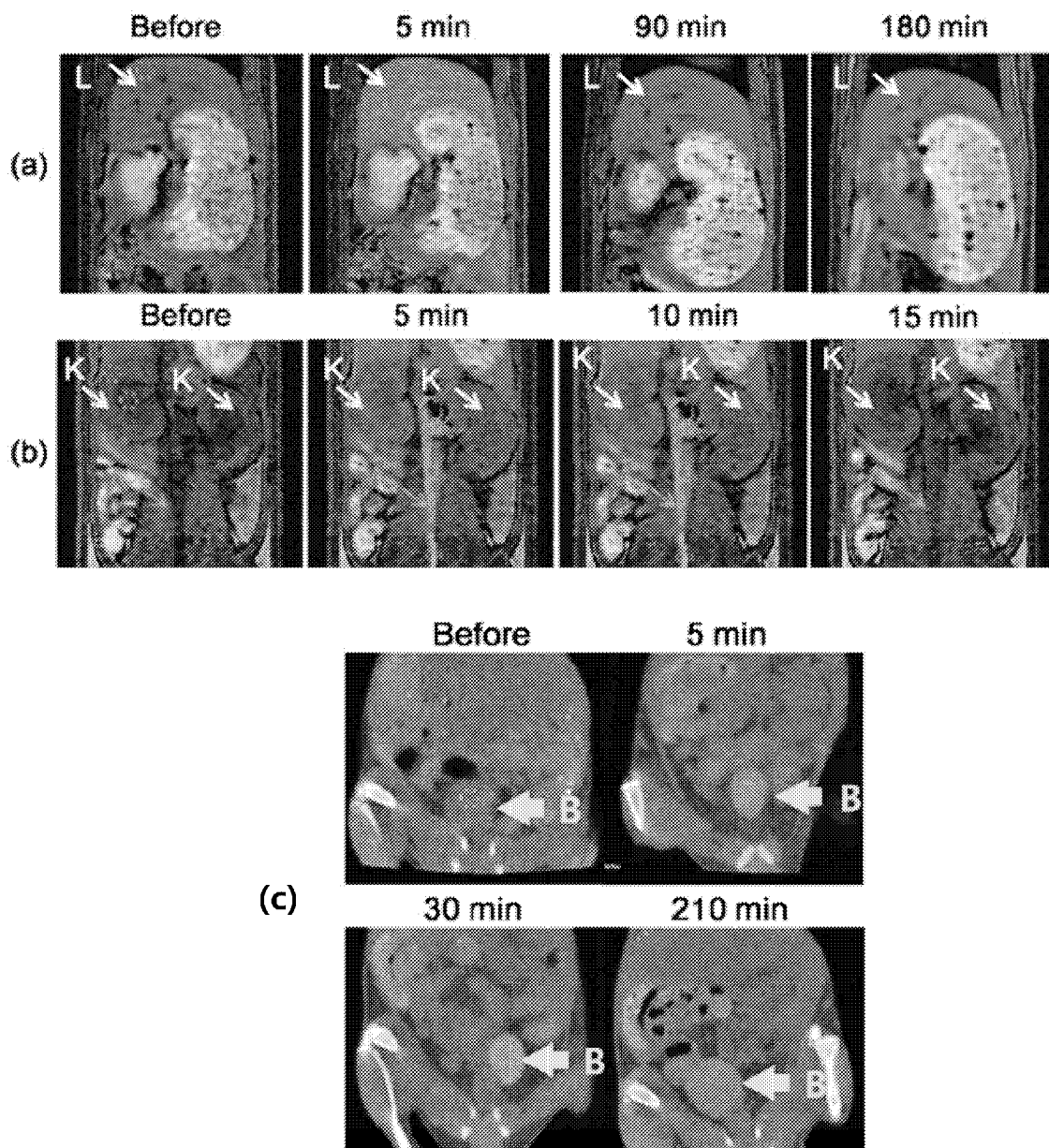
[도 8]



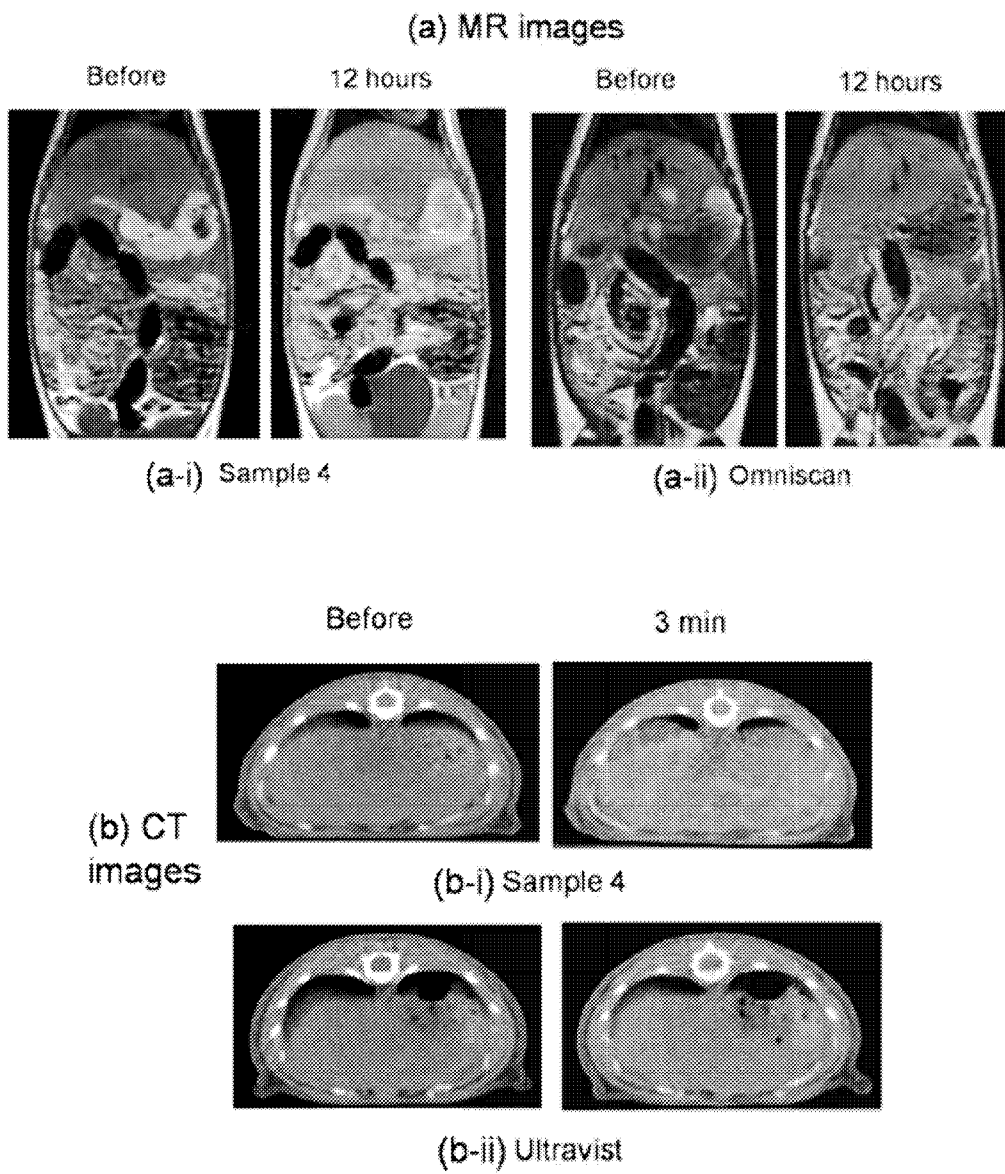
[도 9]



[도10]



[도11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/001642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 49/06(2006.01)i, A61K 49/08(2006.01)i, A61K 49/10(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 49/06; B82Y 5/00; C07C 233/36; A61K 49/04; C07F 1/00; C07F 5/00; A61K 49/08; A61K 49/10

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: gadolinium complex, carboxyl group, hydroxy group, amine group, functional group, iodine compound

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUSIC, Hrvoje et al., "X-ray-computed Tomography Contrast Agents", Chemical Reviews, 2013, vol. 113, pages 1641-1666 See abstract; page 1652, right column, paragraph [2].	1-9
A	KR 10-1084435 B1 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 21 November 2011 See the entire document.	1-9
A	KR 10-1336071 B1 (KOREA INSTITUTE OF RADIOLOGICAL & MEDICAL SCIENCES) 05 December 2013 See the entire document.	1-9
A	KR 10-0624670 B1 (DONGKOOK FINE CHEMICAL CO., LTD.) 18 September 2006 See the entire document.	1-9
A	JP 5406459 B2 (YAMASHITA, Koji et al.) 05 February 2014 See the entire document.	1-9
X	KIM, Cho Rong et al., "Ligand-size Dependent Water Proton Relaxivities in Ultrasmall Gadolinium Oxide Nanoparticles and in Vivo T1 MR Images in a 1.5 T MR Field", Physical Chemistry Chemical Physics, 2014, vol. 16, pages 19866-19873 * The above document is a document declaring non-prejudicial lack of novelty by the applicant. See the entire document.	1-9



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

19 AUGUST 2016 (19.08.2016)

Date of mailing of the international search report

19 AUGUST 2016 (19.08.2016)

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/KR2016/001642

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHMAD, MD. WASI et al., "Potential Dual Imaging Nanoparticle: Gd₂O₃ Nanoparticle", Scientific Reports, 24 February 2015, vol. 5, 8549, inner pages 1-11 ※ The above document is a document declaring non-prejudicial lack of novelty by the applicant. See the entire document.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/001642

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1084435 B1	21/11/2011	KR 2010-0007665 A US 2010-0008854 A1 US 8916134 B2	22/01/2010 14/01/2010 23/12/2014
KR 10-1336071 B1	05/12/2013	KR 10-2013-0080245 A	12/07/2013
KR 10-0624670 B1	18/09/2006	KR 10-2006-0037716 A	03/05/2006
JP 5406459 B2	05/02/2014	JP 2009-196906 A	03/09/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 49/06(2006.01)i, A61K 49/08(2006.01)i, A61K 49/10(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 49/06; B82Y 5/00; C07C 233/36; A61K 49/04; C07F 1/00; C07F 5/00; A61K 49/08; A61K 49/10

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: 가돌리늄 복합체, 카르복실기, 하이드록시기, 아민기, 작용기, 요오드화 화합물

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	LUSIC, HRVOJE 등, `X-ray-computed tomography contrast agents`, Chemical Reviews, 2013, 113권, 페이지 1641-1666 요약; 페이지 1652, 오른쪽 컬럼, 단락 2 참조.	1-9
A	KR 10-1084435 B1 (연세대학교 산학협력단) 2011.11.21 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-1336071 B1 (한국원자력의학원) 2013.12.05 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-0624670 B1 (동국정밀화학(주)) 2006.09.18 전체 문헌 참조.	1-9
A	JP 5406459 B2 (YAMASHITA, KOJI 등) 2014.02.05 전체 문헌 참조.	1-9
X	KIM, CHO RONG 등, `Ligand-size dependent water proton relaxivities in ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles and in vivo T 1 MR images in a 1.5 T MR field`, Physical Chemistry Chemical Physics, 2014, 16권, 페이지 19866-19873 * 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임. 전체 문헌 참조.	1-9

☒ 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 08월 19일 (19.08.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 08월 19일 (19.08.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	AHMAD, MD. WASI 등, `Potential dual imaging nanoparticle: Gd2O3 nanoparticle`, Scientific reports, 2015,02,24, 5권, 8549, 내부 페이지 1-11 ※위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임. 전체 문헌 참조.	1-9

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1084435 B1	2011/11/21	KR 2010-0007665 A US 2010-0008854 A1 US 8916134 B2	2010/01/22 2010/01/14 2014/12/23
KR 10-1336071 B1	2013/12/05	KR 10-2013-0080245 A	2013/07/12
KR 10-0624670 B1	2006/09/18	KR 10-2006-0037716 A	2006/05/03
JP 5406459 B2	2014/02/05	JP 2009-196906 A	2009/09/03