	<b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2015-0115760 <b>(43) 공개일자</b> 2015년10월14일
<b>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)</b> <b>A61K 49/18</b> (2006.01) <b>A61K 49/06</b> (2006.01) <b>A61K 9/14</b> (2006.01) <b>A61K 9/16</b> (2006.01)		<b>(71) 출원인</b> <b>연세대학교 산학협력단</b> 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
<b>(52) CPC특허분류</b> <b>A61K 49/1878</b> (2013.01) <b>A61K 49/06</b> (2013.01)		<b>(72) 발명자</b> <b>천진우</b> 서울특별시 양천구 오목로 300 하이페리온 2차 아파트 201동 804호
<b>(21) 출원번호</b> 10-2015-7020929		<b>신태현</b> 경기도 용인시 수지구 신봉1로 347번길 56-1
<b>(22) 출원일자(국제)</b> 2014년01월03일		<b>(74) 대리인</b> <b>양부현</b>
<b>심사청구일자</b> 2015년09월21일		
<b>(85) 번역문제출일자</b> 2015년07월31일		
<b>(86) 국제출원번호</b> PCT/KR2014/000062		
<b>(87) 국제공개번호</b> WO 2014/107055		
<b>국제공개일자</b> 2014년07월10일		
<b>(30) 우선권주장</b> 1020130001002 2013년01월04일 대한민국(KR)		

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **나노입자 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하는 MRI 조영제**

**(57) 요약**

본 발명은 나노입자 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하는 자기공명영상(MRI) T1 조영제 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 MRI T1 조영제 조성물은 일정한 직경을 가지는 나노입자 지지체에 상자성의 T1 조영제 물질을 일정 두께 이하로 개질함으로써 T1 조영제 물질의 표면적-체적 비(surface-to-volume ratio)가 크게 증가하여 우수한 T1 자기스핀 이완효과를 가진다.

본 발명은 보다 정확하고 선명한 T1 양조영(positive contrast) 영상을 제공함으로써 신뢰도 높은 영상 진단에 유용하게 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/14** (2013.01)

**A61K 9/16** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

나노입자 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하며, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:200 - 1:1 인 자기공명영상(MRI) T1 조영제 조성물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:100 - 1:2.5 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:60 - 1:3 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:30 - 1:3 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께는 0.1-5 nm인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 50 nm 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 40 nm 이하인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 2-40 nm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 2-35 nm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 2-20 nm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체의 직경은 2-10 nm 인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체는 비자성 물질인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질은 금속 이온  $M^{n+}$  (M은  $Ti^{n+}$ ,  $V^{n+}$ ,  $Cr^{n+}$ ,  $Mn^{n+}$ ,  $Fe^{n+}$ ,  $Co^{n+}$ ,  $Ni^{n+}$ ,  $Cu^{n+}$ ,  $Ru^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란탄족 금속), 금속 산화물, 금속 착화합물, 금속 화합물 또는 이들의 다성분 혼성 구조체인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 T1 조영물질은 금속 산화물  $M_xO_y$  (M은  $Ti^{n+}$ ,  $V^{n+}$ ,  $Cr^{n+}$ ,  $Mn^{n+}$ ,  $Fe^{n+}$ ,  $Co^{n+}$ ,  $Ni^{n+}$ ,  $Cu^{n+}$ ,  $Ru^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란탄족 금속)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속원소,  $0 < x \leq 16$ ,  $0 < y \leq 8$ )인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 T1 조영물질은 금속이온 M(M은 Mn, Fe 또는 Gd,  $0 < x \leq 4$ ,  $0 < y \leq 4$ ), 금속이온 M이 포함된 금속 산화물, 금속 착화합물, 금속 화합물 또는 이들의 다성분 혼성 구조체인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 16

제 13 항에 있어서, 상기 금속 산화물은  $M_xO_y$  (M은 Mn, Fe 또는 Gd,  $0 < x \leq 4$ ,  $0 < y \leq 4$ )인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체는 무기 칼코겐  $M_xA_y$  (M은 2족 원소 (Be, Mg, Ca, Sr, Ba), 13족 원소 (Al, In, Tl), 14족 원소 (Si, Ge, Sn, Pb), 15족 원소 (As, Sb, Bi), 전이 금속 원소 (Sc, Ti, V, Zn, Y, Zr, Nb, Mo), 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Lu), 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소; A는 O, S, Se, 및 Te로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 16$ ,  $0 < y \leq 8$ ) 나노입자 지지체인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체는  $SiO_2$  나노입자 지지체인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 19

제 1 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체는 유기 중합체(organic polymer)인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 20

제 19 항에 있어서, 상기 유기 중합체는 다당류(polysaccharide)인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 다당류는 덱스트란(dextran)인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 22

제 19 항에 있어서, 상기 유기 중합체는 단백질인 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 단백질은 아프로티닌, 라이소자임 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 24

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질과 상기 나노입자 지지체는 이온결합, 정전기적 결합, 배위 결합, 소수성 결합, 수소 결합, 공유결합, 친수성 결합 또는 반데르 발스 결합에 의해 부착되는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 25

제 1 항에 있어서, 상기 T1 조영물질은 상기 나노입자 지지체 표면에서 성장함으로써 코팅층을 형성하는 것을 특징으로 하는 조성물.

#### 청구항 26

다음의 단계를 포함하는 T1 조영제의 T1 조영효과 향상(enhancing) 방법:

- (a) 나노입자 지지체를 제조하는 단계;
- (b) 상기 나노입자 지지체의 표면에 T1 조영물질의 코팅층을 형성하는 단계로서, 상기 나노입자 지지체를 제조하는 단계는 나노입자 지지체의 직경이 2-40 nm이 되도록 조절하면서 실시한다.

#### 청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체를 제조하는 단계는 나노입자 지지체의 직경이 2-35 nm이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 28

제 27 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체를 제조하는 단계는 나노입자 지지체의 직경이 2-20 nm이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 29

제 28 항에 있어서, 상기 나노입자 지지체를 제조하는 단계는 나노입자 지지체의 직경이 2-10 nm이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 30

다음의 단계를 포함하는 T1 조영제의 T1 조영효과 향상(enhancing) 방법:

- (a) 나노입자 지지체를 제조하는 단계;
- (b) 상기 나노입자 지지체의 표면에 T1 조영물질의 코팅층을 형성하는 단계로서, 상기 코팅층 형성 단계는 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비가 1:200 - 1:1 이 되도록 조절하면서 실시한다.

#### 청구항 31

제 32 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비가 1:100 - 1:2.5 이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법

#### 청구항 32

제 31 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비가 1:60 - 1:3이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비가 1:30 - 1:3이 되도록 조절하면서 실시하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하는 MRI 조영제에 관한 것이다.

### 배경 기술

나노 물질(nanomaterial)은 감소된 크기로 인해서 벌크물질(bulk material)과 다른 새로운 물리적/화학적 성질을 나타낸다. 또한 나노 물질에 대한 많은 연구로 크기뿐만 아니라 물질의 조성이나 모양 역시 조절할 수 있게 되면서 나노영역에서의 우수한 물리적/화학적 특성을 구현할 수 있게 되었다. 현재 나노기술은 다양하게 발전하고 있으며 크게 세 가지 분야로 분류되어 있다. 첫째, 나노 소재로 극미세한 크기의 새로운 물질과 재료를 합성하는 기술에 관한 것이다. 둘째, 나노 소자로 나노 크기의 재료들을 조합하거나 배열하여 일정한 기능을 발휘하

는 장치를 제조하는 기술에 관한 것이다. 셋째, 나노기술을 생명공학에 응용하는 기술(나노-바이오)에 관한 것이다.

[0003] 여러 가지 다양한 나노 입자 중 자성 나노입자는 생체 물질의 분리, 자기 공명 영상 진단, 거대자기저항센서를 포함한 자기-바이오 센서, 마이크로 유체계 시스템, 약물/유전자 전달, 자성 고온치료 등의 광범위한 나노-바이오 기술에 이용될 수 있다. 특히, 자성 나노 입자는 자기 공명 영상(MRI)의 진단제로 사용될 수 있다. MRI는 물 분자 내 수소의 핵스핀 이완을 측정하는데, 크게 T1, T2 영상을 측정할 수 있다. MRI 조영제는 T1 조영제와 T2 조영제로 분류되며 T1 또는 T2 신호를 증폭하는 역할을 한다. T1 및 T2는 MRI에서 핵스핀이 여기된 이후에 스핀-격자 완화 시간 또는 스핀-스핀 완화 시간을 각각 의미하며 서로 다른 조영효과를 가져온다. T1 조영제는 스핀-격자 이완을 일으킬 수 있는 상자성 물질로 구성되며 T1 조영제가 존재할 때 통상 물과 비교하여 밝은 신호 효과 (bright or positive contrast effect)를 나타낸다. T1 조영제로는 Gd 킬레이트 화합물이 주로 사용될 수 있으며 현재 MRI 영상을 획득하기 위해 사용되는 Magnevist(Schering, Germany)는 Gd-DTPA(Gd-diethylene triamine pentaacetic acid)로 구성되어 있다. 이외에도 최근  $Gd_2O_3$ (C. Riviere et al. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5076.),  $MnO$ (T.Hyeon et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 5397.) 등의 물질이 T1 조영제로 사용될 수 있음이 보고되어 있다.

[0004] 이에 반하여 T2 조영제는 산화철 나노 입자와 같은 초상자성 나노 입자가 주로 사용되고 있다. 이러한 자성 나노 입자는 외부에서 자기장을 주었을 때 자화되어 유도 자기장을 발생시켜 주변 물 분자의 수소 핵스핀의 스핀-스핀 이완 과정에 영향을 주어 자기공명영상 신호를 증폭시켜 통상 물과 비교하여 어두운 조영효과(dark or negative contrast effect)를 나타낸다. 주로 사용되고 있는 T2 조영제는 산화철 성분을 포함하는 Feridex, Resovist, Combadox 등이 있으며 최근 산화철 성분을 일부 치환함으로써 조영효과를 높인 MEIO(magnetism engineered iron oxide)가 개발되었다(J. Cheon et al. Nature Medicine 2007, 13, 95.).

[0005] MRI에서 T1 신호는 높은 신호강도(밝은 신호)를 가지고 있어 T1이 조직 간의 해상도가 뛰어나 해부학적인 구조를 좀 더 명확하게 구별할 수 있다. 또한, T1 영상에서 아급성(亞急性) 출혈(출혈 후 4~14일 경과) 등이 특징적으로 높은 신호강도를 보일 수 있으므로 T1 영상은 병변(病變) 내에서 출혈의 존재여부를 판단하는 데 유용하다는 장점을 가지고 있다.

[0006] 현재 T1 조영제로서 일반적으로 사용되는 금속 킬레이트 계열 물질은 그 작은 크기로 인한 빠른 분자 운동(tumbling rate) 때문에 물 분자 내 수소 핵스핀을 효과적으로 이완시키지 못한다. 한편, 금속 산화물 계열의 나노입자의 경우 금속 킬레이트에 비해 느린 분자운동 속도를 가지며 여러 금속에 의한 협력적인 핵스핀 이완이 가능한 반면 낮은 표면적-체적 비에 의해 그 효과가 제한적이다. 따라서, 이러한 기존의 T1 조영제의 한계를 극복함으로써 보다 효율적인 조영효과를 가지는 T1 MRI 조영제 나노입자의 개발이 요구된다.

[0007] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 물 분자 내 수소의 스핀-격자 이완을 효과적으로 일으킴으로써 우수한 T1 MRI 조영효과를 발휘하는 조영제 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 일정한 직경을 가지는 나노입자 지지체에 상자성의 T1 조영제 물질을 일정 두께 이하로 개질할 경우 T1 조영제 물질의 표면적-체적 비(surface-to-volume ratio)가 증가하여 조영제 물질의 분자 크기에 무관하게 현저히 향상된 T1 자기스핀 이완효과( $r1$ ,  $mM^{-1}s^{-1}$ )를 가짐을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0009] 따라서 본 발명의 목적은 나노입자 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하는 자기공명영상(MRI) T1 조영제 조성물을 제공하는 데 있다.

[0010] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

[0011] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

### 과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 나노입자 지지체 표면에 코팅된 T1 조영물질을 포함하며, 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:200 - 1:1 인 자기공명영상(MRI) T1 조영제 조성물을 제공한다.
- [0013] 본 발명자들은 물 분자 내 수소의 스핀-격자 이완을 효과적으로 일으킴으로써 우수한 T1 MRI 조영효과를 발휘하는 조영제 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 일정한 직경을 가지는 나노입자 지지체에 상자성의 T1 조영제 물질을 일정 두께 이하로 개질할 경우 T1 조영제 물질의 표면적-체적 비(surface-to-volume ratio)가 증가하여 조영제 물질의 분자 크기에 무관하게 현저히 향상된 T1 자기스핀 이완효과( $r1$ ,  $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )를 가짐을 발견하였다.
- [0014] 본 발명에 따르면, 나노입자 지지체 직경과 T1 조영물질 코팅층 두께 간의 비율을 일정 수준을 유지하도록 그 두께를 조절하면서 나노입자 지지체 표면에 T1 조영물질을 개질할 경우, T1 조영물질의 표면적-체적비가 극대화되어 기존의 물질과 비교하여 높은 T1 조영효과(최대 약  $8.5 \text{ mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ , 기존 상용화된 Teslascan과 비교하여 약 4 배 증가)를 얻을 수 있다.
- [0015] 본 명세서에서 용어 "자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging)" 은 자기장 안에서 수소 원자의 스핀이 이완되는 현상을 이용해 신체의 해부학적, 생리학적, 생화학적 정보를 영상으로 획득하여 살아있는 사람이나 동물의 신체기관을 비침습적으로 실시간 영상화하는 진단 방법을 의미한다.
- [0016] 본 명세서에서 용어 "T1 조영제" 는 영상을 얻기를 원하는 신체부위의 영상신호를 주위보다 상대적으로 높게 만들어 진단하고자 하는 부위를 밝게 나타내도록 하는 양조영(positive contrast) 조영제를 의미한다. T1 조영제는 T1 이완, 즉 종이완에 관계하는 조영제로서, 이러한 종이완은 스핀의 Z축 방향의 자화성분  $M_z$ 가 X 축으로부터 가해진 RF 에너지 충격흡수 이후 X-Y 평면의 Y 축에 정렬(align) 한 후 에너지를 외부로 방출하며 원래의 값으로 돌아오는 과정이며, 이 현상을 "T1 이완 (T1 relaxation)" 이라 부른다. 본 발명에서 이용될 수 있는 T1 조영물질은 T1 신호를 발생시킬 수 있는 모든 물질을 포함한다. 보다 구체적으로는 자성 물질을 포함하며 보다 더 구체적으로는 상자성 금속 (paramagnetic metal) 성분을 포함하는 물질로 구성된다.
- [0017] 본 명세서에서 용어 "코팅(coating)" 은 코팅(개질) 대상이 되는 물질의 기본적 물성에 변화를 주지 않으면서 상기 물질의 표면에 결합하는 것을 의미한다. 예를 들어 나노입자 지지체 표면에 T1 조영물질이 코팅되었다 함은 T1 조영물질이 나노입자 지지체 표면의 편중되지 않은 면적(delocalized area)에 직접 또는 간접적으로 결합하였음을 의미한다. 따라서, 본 명세서에서 "코팅" 이란 코팅대상 물질의 표면을 완전히 폐쇄시키는 층(layer)을 형성하는 경우만을 가리키는 것이 아님은 자명하다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 용어 "코팅" 은 원하는 T1 조영효과를 얻을 수 있을 만큼의 표면적-체적 비(surface-to-volume ratio)를 확보할 수 있을 정도의 표면을 점유하며 결합하는 것을 의미한다.
- [0018] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 T1 조영물질은 금속 이온  $M^{n+}$  ( $M$ 은  $\text{Ti}^{n+}$ ,  $\text{V}^{n+}$ ,  $\text{Cr}^{n+}$ ,  $\text{Mn}^{n+}$ ,  $\text{Fe}^{n+}$ ,  $\text{Co}^{n+}$ ,  $\text{Ni}^{n+}$ ,  $\text{Cu}^{n+}$ ,  $\text{Ru}^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란탄족 금속), 금속 산화물, 금속 착화합물, 금속 화합물 또는 이들의 다성분 혼성 구조체이다. 본 발명에서 이용되는 란탄족 금속의 구체적인 예에는  $\text{Eu}^{n+}$ ,  $\text{Gd}^{n+}$ ,  $\text{Tb}^{n+}$ ,  $\text{Dy}^{n+}$ ,  $\text{Ho}^{n+}$ ,  $\text{Er}^{n+}$ ,  $\text{Tm}^{n+}$ ,  $\text{Yb}^{n+}$  및  $\text{Lu}^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ )가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0019] 본 발명의 보다 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 T1 조영물질은 금속 산화물  $M_xO_y$  ( $M$ 은  $\text{Ti}^{n+}$ ,  $\text{V}^{n+}$ ,  $\text{Cr}^{n+}$ ,  $\text{Mn}^{n+}$ ,  $\text{Fe}^{n+}$ ,  $\text{Co}^{n+}$ ,  $\text{Ni}^{n+}$ ,  $\text{Cu}^{n+}$ ,  $\text{Ru}^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란탄족 금속)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속원소,  $0 < x \leq 16$ ,  $0 < y \leq 8$ )이다. 보다 구체적인 예로는, 상기 금속 산화물은  $M_xO_y$  ( $M = \text{Mn}$ ,  $0 < x \leq 4$ ,  $0 < y \leq 4$ )이다.
- [0020] 본 발명에서 T1 조영물질로 이용되는 금속 착화합물은 중심 금속과 그 금속에 배위 결합될 수 있는 리간드로 구성된 모든 물질을 말하며 특히, 홀 전자를 가져 자성을 띠는 금속과 배위 리간드로 이루어진 착화합물이다. 구체적인 예로는  $M_xL_y$  ( $M$ 은  $\text{Ti}^{n+}$ ,  $\text{V}^{n+}$ ,  $\text{Cr}^{n+}$ ,  $\text{Mn}^{n+}$ ,  $\text{Fe}^{n+}$ ,  $\text{Co}^{n+}$ ,  $\text{Ni}^{n+}$ ,  $\text{Cu}^{n+}$ ,  $\text{Ru}^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란탄족 금속)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $L$  = 금속과 배위결합을 이룰 수 있는 1종 이상의 리간드,  $0 < x \leq 10$ ,  $0 < y \leq 120$ )이다. 금속 착화합물로 더욱 구체적으로는 금속 킬레이트, 금속 유기물 구조체 (MOF; metal organic framework) 또는 배위 고분자(coordination polymer)가 포함된다.

- [0021] 상기 T1 조영물질로 사용 될 수 있는 금속 화합물은 금속 칼코겐(16족) 화합물, 금속 니코겐 (15족) 화합물, 금속 탄소족 (14족) 화합물, 금속 붕소족 (13족) 화합물을 포함한다.
- [0022] 본 발명의 구체적인 예로는 구현예에 따르면, 본 발명에서 T1 조영물질로 사용될 수 있는 금속 칼코겐 화합물은  $M_x^a A_z$ , 또는  $M_x^a M_y^b A_z$  ( $M^a$  = 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Gd, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, 및 Lu) 및 전이 금속 원소 (Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, 및 Ru)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $M^b$  = 1족 금속 원소, 2족 금속 원소, 13~15족 원소, 17족 원소, 전이 금속 원소, 란탄족, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 O, S, Se, Te, 및 Po로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 16$ ,  $0 \leq y \leq 16$ ,  $0 < z \leq 8$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체를 포함하며, 가장 바람직하게는  $M_x^a O_z$ ,  $M_x^a M_y^b O_z$  ( $M^a$  = 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Gd, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, 및 Lu), 및 전이 금속 원소 (Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, 및 Ru)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $M^b$  = 1족 금속 원소, 2족 금속 원소, 13족~15족 원소, 17족 원소, 전이 금속 원소, 란탄족, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 16$ ,  $0 \leq y \leq 16$ ,  $0 < z \leq 8$ )이다.
- [0023] 상기 T1 조영물질로 사용될 수 있는 금속 니코겐은, 구체적인 예로는  $M_x^c A_z$ ,  $M_x^c M_y^d A_z$  ( $M^c$  = 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Gd, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, 및 Lu), 및 전이 금속 원소 (Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, 및 Ru)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $M^d$  = 1족 금속 원소, 2족 금속 원소, 13~14족 원소, 15족 원소, 17족 원소, 전이 금속 원소, 란탄족 원소, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 N, P, As, Sb, 및 Bi로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 24$ ,  $0 \leq y \leq 24$ ,  $0 < z \leq 8$ )이다.
- [0024] 상기 T1 조영물질로 사용될 수 있는 금속 탄소족 화합물은, 구체적인 예로는  $M_x^e A_z$ ,  $M_x^e M_y^f A_z$  ( $M^e$  = 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Gd, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, 및 Lu), 및 전이 금속 원소 (Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, 및 Ru)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $M^f$  = 1족 금속 원소, 2족 금속 원소, 13족 원소, 15~17족 원소, 전이 금속 원소, 란탄족 원소, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 C, Si, Ge, Sn, 및 Pb로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 32$ ,  $0 \leq y \leq 32$ ,  $0 < z \leq 8$ )이다.
- [0025] 상기 T1 조영물질로 사용될 수 있는 금속 붕소족 화합물은, 구체적인 예로는  $M_x^i A_z$ ,  $M_x^i M_y^j A_z$  ( $M^i$  = 란탄족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Gd, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, 및 Lu), 및 전이 금속 원소 (Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, 및 Ru)로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $M^j$  = 1족 금속 원소, 2족 금속 원소, 14~17족 원소, 전이 금속 원소, 란탄족 원소, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 B, Al, Ga, In, 및 Tl로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 40$ ,  $0 \leq y \leq 40$ ,  $0 < z \leq 8$ )이다.
- [0026] 본 발명에서 이용되는 금속 킬레이트 화합물은 중심 금속과 2개 이상의 작용기로 동시에 결합을 이루는 킬레이트 리간드를 포함한다. 구체적인 예로는 킬레이트 리간드는 EDTA(ethylenediaminetetracetic acid), DTPA(diethylenetriaminopentaacetic acid), EOB-DTPA(N-[2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(4-ethoxyphenyl)propyl]-N-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]-L-glycine), DTPA-GLU(N,N-bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]-L-glutamic acid), DTPA-LYS(N,N-bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]-L-lysine), DTPA-BMA(N,N-bis[2-[carboxymethyl[(methylcarbonyl)methyl] amino]ethyl]glycine), BOPTA(4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid), DO3A(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetic acid), HPDO3A(10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triacetic acid) MCTA(2-methyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid), DOTMA((a, a', a'', a''')-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraacetic acid), PCTA(3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triene-3,6,9-triacetic acid), BOPTA(4-carboxy-5,8,11-bis(carboxymethyl)-1-phenyl-12-(phenylmethoxy) methyl-8-phosphomethyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-12-oid acid), N,N'-[[(포스포노메틸이미노)다이-2,1-에타네디일]bis[N-(카르복시메틸)글라이신] (N,N'-

phosphonomethylimino-di-2,1-ethanediyl-bis(N-carboxymethylglycine)), N,N' -[(포스포노메틸이미노)다이-2,1-에타네디일]bis[N-(포스포노메틸)글라이신] (N,N'-phosphonomethylimino-di-2,1-ethanediyl-bis(n-phosphonomethylglycine)), N,N' -[(포스포노메틸이미노)다이-2,1-에타네디일]bis[N-(카복시메틸)글라이신] (N,N'-(phosphinomethylimino-di-2,1-ethanediyl-bis-(N-(carboxymethyl)glycine)), DOTP(1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7,10-tetrakis(methylphosphonic acid), DOTMP(1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7,10-tetrakis(methylene(methyl phosphinic acid) 또는 이들의 유도체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0027]

본 발명에서 이용되는 금속 이온, 금속 산화물 금속 착화합물 및 금속 화합물 중 하나 이상의 다성분 혼성 구조체는 구체적인 예로써 무기 화합물에 착화합물 리간드가 추가로 배위되거나 리간드가 무기 화합물의 구성 원소를 치환한 형태를 가지고 있는 화합물이 될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 혼성 구조체의 하나의 구체적인 예로써,  $M_2O(CO_3)_2 \cdot H_2O$  ( $M = Ti^{n+}, V^{n+}, Cr^{n+}, Mn^{n+}, Fe^{n+}, Co^{n+}, Ni^{n+}, Cu^{n+}, Ru^{n+}$  ( $0 < n \leq 14$ ) 또는 란타늄 족 금속)은 본 발명의 T1 조영제로서 사용될 수 있는데 이는 금속 산화물의 하나인  $M_2O_3$  의 산소 원자 두개가  $CO_3$  리간드로 치환된 형태의 다성분 혼성 구조체이다. 또한, T1 조영물질로 사용이 가능한 다성분 혼성 구조체는 이온, 금속, 금속 산화물, 금속 착화합물 및 금속 화합물 중 하나 이상이 혼합되어 다양한 구조 및 형태로 존재될 수 있다.

[0028]

본 명세서에서 용어 "나노입자 지지체" 는 나노 수준의 직경을 가진 물질로서 T1 조영제 코팅층이 형성되는 기반 역할을 하는 지지물질(supporting material)을 의미한다. 지지물질로는 자기적 성질이 없어 조영효과를 저해하지 않는 모든 물질이 가능하다. 구체적으로는 무기 칼코겐 화합물, 무기 니코겐 화합물, 무기 탄소족 화합물, 무기 붕소족 화합물, 유기중합체, 공중합체, 세라믹 물질, 금속 착화합물 등을 포함한다. 지지물질의 형태는 구형, 다면체, 막대기, 판형 등의 다양한 형태가 가능하다. 구체적인 예로는 구 형태가 있다. 지지물질 표면에 T1 조영물질이 코팅됨으로써 T1 조영제는 체적에 비해 넓은 표면적을 갖게 된다.

[0029]

본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 나노입자 지지체는 무기 칼코겐  $M_xA_y$  ( $M$ 은 2족 원소 (Be, Mg, Ca, Sr, Ba), 13족 원소 (Al, In, Tl), 14족 원소 (Si, Ge, Sn, Pb), 15족 원소 (As, Sb, Bi), 전이 금속 원소 (Sc, Ti, V, Zn, Y, Zr, Nb, Mo), 란타늄 족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Lu), 및 악티늄 족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소; A는 O, S, Se, 및 Te로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 16$ ,  $0 < y \leq 8$ ) 나노입자 지지체이다. 보다 구체적으로는, 상기 나노입자 지지체는  $SiO_2$  나노입자 지지체이다.

[0030]

본 발명의 나노입자 지지체에 이용될 수 있는 무기 니코겐 화합물은 바람직하게는  $M_xA_z$  ( $M = 1$ 족 원소, 2족 원소, 13 족 원소, 14족 원소, 16족 원소, 17족 원소 전이 금속 원소, 란타늄 족 원소, 및 악티늄 족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 N, P, As, Sb, 및 Bi로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 24$ ,  $0 < y \leq 8$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체이며, 보다 바람직하게는  $M_xA_z$  ( $M = 1$ 족 원소 (Li, Na, K, Rb), 2족 원소 (Be, Mg, Ca, Sr, Ba), 13족 원소 (B, Al, In, Tl), 14족 원소 (C, Si, Ge, Sn, Pb), 16족 원소 (S, Se, Te, Po), 17족 원소 (F, Cl, Br, I), 전이 금속 원소 (Sc, Ti, V, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Pd, Ag, Cd, W, 및 Re), 란타늄 족 원소 (Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, 및 Lu), 및 악티늄 족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 N, P, As, Sb, 및 Bi로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 24$ ,  $0 < y \leq 8$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체이다.

[0031]

상기 나노입자 지지체로 사용될 수 있는 무기 탄소족 화합물은,  $M_xA_z$  ( $M = 1$ 족 원소, 2족 원소, 13족 원소, 15족 ~17족 원소, 전이 금속 원소, 란타늄 족 원소, 및 악티늄 족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 C, Si, Ge, Sn, 및 Pb로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 32$ ,  $0 < y \leq 8$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체이다.

[0032]

상기 나노입자 지지체로 사용될 수 있는 무기 붕소족 화합물은,  $M_xA_z$  ( $M = 1$ 족 원소, 2족 원소, 14족~17족 원소, 전이 금속 원소, 란타늄 족 원소, 및 악티늄 족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소, A는 B, Al, Ga, In, 및 Tl로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소;  $0 < x \leq 40$ ,  $0 < y \leq 8$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체이다.

[0033]

본 발명의 보다 구체적인 구현예에 따르면, 지지체에 이용될 수 있는 유기 중합체 물질 또는 공중합체는 견고성을 가지는 모든 고분자를 포함한다. 보다 구체적인 예로는 폴리에스테르, 폴리하이드록시알카노에이트(PHAs),

폴리( $\alpha$ -하이드록시에시드), 폴리( $\beta$ -하이드록시에시드), 폴리(3-하이드로시부티레이트-co-발러레이트; PHBV), 폴리(3-하이드록시프로피리오네이트; PHP), 폴리(3-하이드록시헥사노에이트; PHH), 폴리(4-하이드록시에시드), 폴리(4-하이드록시부티레이트), 폴리(4-하이드록시발러레이트), 폴리(4-하이드록시헥사노에이트), 폴리(에스테르아마이드), 폴리카프로락톤, 폴리락타이드, 폴리글리코라이드, 폴리(락타이드-co-글리코라이드; PLGA), 폴리디옥사논, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리(글리콜산-co-트리메틸렌 카보네이트), 폴리포스포에스테르, 폴리포스포에스테르 우레탄, 폴리(아미노산), 폴리사이아노아크릴레이트, 폴리(트리메틸렌 카보네이트), 폴리(이미노카보네이트), 폴리(아크릴레이트-co-스티렌), 플루로닉 공중합체, 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌글리콜, 폴리(타이로신 카보네이트), 폴리카보네이트, 폴리(타이로신 아릴레이트), 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리포스포젠스, PHA-PEG (polyhydroxyalkanoate-polyethylene glycol), 에틸렌 비닐 알코올 코폴리머(EVOH), 폴리우레탄, 폴리 스티렌, 폴리에스테르, 폴리올레핀, 폴리이소부틸렌과 에틸렌-알파올레핀 공중합체, 스티렌-이소부틸렌-스티렌 트리블록 공중합체, 아크릴 중합체, 및 공중합체, 비닐 할라이드 중합체 및 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리비닐리덴 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐리덴 클로라이드, 폴리플루오로알켄, 폴리퍼플루오로알켄, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 케톤, 폴리비닐 아로마틱스, 폴리스틸렌, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, ABS [poly(acrylonitrile, butadiene, styrene)] 수지, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리아마이드, 알키드 수지, 폴리옥시메틸렌, 폴리이미드, 폴리에테르, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴산-co-말레산, 폴리-L-라이신, 폴리스타이렌, 폴리메틸메틸아크릴레이트 공중합체, 폴리-p-페닐렌 비닐렌 (PPV), 폴리 알릴 아민, 설포네이트드 폴리스틸렌, 폴리 비닐 설페이트-폴리 비닐 아민 공중합체, 폴리 다이알릴메틸암모늄 클로라이드, 폴리-3,4-에틸렌다이옥시티오펜 (PEDOT), 폴리 아크릴아미도술폰산 (PAMPS), 이들의 유도체 또는 중합체를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0034]

상기 지지체로 사용될 수 있는 세라믹 물질은 구체적으로는 무기 산화물과 같은 무기 칼코겐 물질을 포함하며 예를 들면 타이타니아, 지르코니아, 실리카, 알루미늄, 알루미늄에이트 (aluminate) 무기 화합물, 실리케이트 (silicate) 무기 화합물, 지올라이트 (zeolite), 타이타네이트 (titanate) 무기 화합물, ZnO, 벨름니트 (belemnite) 무기 화합물, 칼륨 포스페이트 (potassium phosphate) 무기 화합물, 칼사이트 (calcite), 아페타이트 (apetite) 무기 화합물, Sialon (silicon aluminium oxynitride), 바나데이트 (vanadate) 무기 화합물, KTP (potassium titanyl phosphate) 무기 화합물, KTA (potassium titanyl Arsenate) 무기 화합물, 보레이트 (borate) 무기 화합물, 플루오라이드 (fluoride) 무기 화합물, 플루오로포스페이트 (fluorophosphate) 무기 화합물, 텅스테이트 (tungstate) 무기 화합물, 몰리브데이트 (molybdate) 무기 화합물, 갈레이트 (gallate) 무기 화합물, 셀레나이드 (selenide) 무기 화합물, 텔루라이드 (telluride) 무기 화합물, 니오베이트 (niobate) 무기 화합물, 탄탈레이트 (tantarate) 무기 화합물, 큐프리트 (cuprite,  $\text{Cu}_2\text{O}$ ), 세리아 (ceria), 브로멜라이트 (bromelite,  $\text{BeO}$ ), 다공성 물질 (예: MCM (mesoporous crystalline material)-41, MCM-48, SBA-15, SBA-16, 메조다공성 (mesoporous), 또는 마이크로다공성 (microporous) 물질), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체를 포함하나 이에 제한된 것은 아니다.

[0035]

상기 나노입자 지지체는 구체적으로는 금속 착화합물을 포함한다. 금속 착화합물은 중심 금속과 그 금속에 배위 결합될 수 있는 리간드로 구성된 모든 물질을 말하며 특히, 지지체에 사용될 수 있는 금속 착화합물은 자성을 띠지 않는 중심금속과 배위 리간드로 이루어진 착화합물이다. 바람직하게는  $M_xL_y$  ( $M = 1$ 족 원소, 2족 원소, 13족-17족 원소, 전이 금속 원소, 란타넘족 원소, 및 악티늄족 원소로 구성된 군으로부터 선택되는 1종 이상의 원소,  $L =$  금속과 배위결합을 이룰 수 있는 1종 이상의 리간드,  $0 < x \leq 10$ ,  $0 < y \leq 120$ ), 또는 이들의 다성분 혼성 구조체를 포함하나 이에 제한된 것은 아니다.

[0036]

나노입자 지지체로 사용 가능한 금속 착화합물로 더욱 구체적으로는 유기 금속 화합물 (organometallic compound), 금속 유기물 구조체 (MOF; metal organic framework) 또는 배위 고분자 (coordination polymer)가 포함된다.

[0037]

본 발명의 보다 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 나노입자 지지체는 유기 중합체이다. 본 명세서에서 용어 "유기 중합체(organic polymer)" 는 유기분자를 단량체(monomer unit)로 가지는 중합체 중 견고성을 가져 T1 조영제 코팅층의 지지물질(supporting material)의 역할을 할 수 있는 모든 물질을 포함한다.

[0038]

보다 더 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 유기 중합체는 다당류(polysaccharide)이며, 가장 구체적으로는 덱스트란(dextran)이다.

- [0039] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 유기 중합체는 단백질이며, 가장 구체적으로는 아프로티닌, 라이소자임 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다. 단백질은 그 종류와 분자량에 따라 특징적인 3차원 형태와 부피를 가지며, 2 nm 이하의 작은 입자를 제조하기가 용이하다.
- [0040] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명에서 이용되는 나노입자 지지체는 지질(lipid)을 포함하지 않는다.
- [0041] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:100 - 1:2.5 이다.
- [0042] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:60 - 1:3 이다.
- [0043] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:30 - 1:3 이다.
- [0044] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:20 - 1:3 이다.
- [0045] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비는 1:20 - 1:5 이고, 보다 구체적으로는 1:10 - 1:5 이다.
- [0046] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께는 0.1-5 nm이다.
- [0047] 보다 구체적으로는, 본 발명의 T1 조영물질 코팅층 두께는 0.1-3 nm 이고, 보다 더 구체적으로는 0.1-2 nm이다.
- [0048] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 나노입자 지지체 직경은 50 nm 이하이고, 보다 구체적으로는 40 nm 이하이며, 보다 더 구체적으로는 2-40 nm이다.
- [0049] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 나노입자 지지체 직경은 2-35 nm 이고, 보다 구체적으로는 2-30 nm 이며, 보다 더 구체적으로는 2-20 nm이고, 보다 더 구체적으로는 2-17 nm이며, 가장 구체적으로는 2-10 nm이다.
- [0050] 본 발명에서 제시하는 T1 조영제 조성물(T1 조영물질이 코팅된 나노입자 지지체 입자)의 전체 입자크기 범위는, 조영제로서 혈관 내에 장시간 잔류하면서 지속적, 간헐적인 MRI 영상을 얻어내기 위해 매우 중요한 기술적 특징일 뿐만 아니라, 우수한 핵스핀 이완율을 유지하기 위해 반드시 고려되어야 할 핵심적인 기술적 요소이다. 본 발명자들은 나노입자 지지체에 코팅된 T1 조영물질이 핵스핀 이완을 일으킬 수 있는 최소한의 두께를 유지하면서도 조영제로서의 역할을 수행할 정도의 전체 입자크기를 유지하는 범위 내에서 극대화된 표면적-체적 비를 가지는 최적의 두께 및 지지체 직경과의 비율을 발굴하였다.
- [0051] 본 발명에 일 실시예에 따르면, 1 nm의 T1 조영제( $Mn_3O_4$ )가 코팅된 25nm 직경의 나노입자의 경우 기존의 Gd 킬레이트 기반의 조영제(Magnevist)와 비교하여 약 224 %, Mn 킬레이트 기반의 조영제(Teslascan)과 비교하여 약 369 %,  $Mn_3O_4$  나노입자와 비교하여 약 347 %, MnO 나노입자와 비교하여 약 2235 % 증가된 T1 자기스핀 이완효과를 보임을 확인하였다.
- [0052] 아울러, 본 발명자들은 다양한 직경의 나노입자 지지체를 이용한 실험을 통해 나노입자 지지체가 일정 범위의 직경을 가질 경우 상기 범위 내에서 T1 자기스핀이완 효과( $r_1$ )가 극대화된다는 사실을 관찰함으로써, T1 조영물질 코팅층: 나노입자 지지체 직경의 비 뿐 아니라, 나노입자 지지체의 직경 자체도 T1 조영효과를 좌우하는 중요한 요소라는 사실을 확인하였다.
- [0053] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 T1 조영물질과 상기 나노입자 지지체는 이온결합, 정전기적 결합, 배위 결합, 소수성 결합, 수소 결합, 공유결합, 친수성 결합 또는 반데르 발스 결합에 의해 부착될 수 있으며, 또는 T1 조영물질이 상기 나노입자 지지체 표면에서 성장함으로써 코팅층을 형성할 수 있다.
- [0054] 본 발명의 조영제 조성물은 수용성 환경에서 분산상태를 안정하게 하고 생체적합성을 갖게 하는 물질과 추가적인 결합을 형성할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 T1 조영제 입자는 수용성 다작용기 리간드를 이용하여 상전이 함으로써 수용액 상에서 보다 효율적으로 사용될 수 있다.
- [0055] 본 발명의 T1 MRI 조영제 조성물은 기본적으로 MRI 조영에 이용되지만, 다른 타입의 조영을 가능하게 하는 물질이 결합되면 다중방식(multi-modal) 조영에 이용될 수 있다. 이 때, 다른 타입의 조영물질은 조영제와 직접 결

합되거나 조영제에 코팅된 다작용기 리간드를 통하여 간접적으로 결합되거나 담체에 함께 포함되어 구현될 수 있다.

[0056] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 T1 조영제의 T1 조영효과 향상(enhancing) 방법을 제공한다:

[0057] (a) 나노입자 지지체를 제조하는 단계;

[0058] (b) 상기 나노입자 지지체의 표면에 T1 조영물질의 코팅층을 형성하는 단계로서, 상기 나노입자 지지체를 제조하는 단계는 나노입자 지지체의 직경이 2-40 nm이 되도록 조절하면서 실시한다.

[0059] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 T1 조영제의 T1 조영효과 향상(enhancing) 방법을 제공한다:

[0060] (a) 나노입자 지지체를 제조하는 단계;

[0061] (b) 상기 나노입자 지지체의 표면에 T1 조영물질의 코팅층을 형성하는 단계로서, 상기 코팅층 형성 단계는 상기 T1 조영물질 코팅층 두께와 나노입자 지지체 직경의 비가 1:200 - 1:1 이 되도록 조절하면서 실시한다.

[0062] 본 발명에서 사용되는 나노입자 지지체, T1 조영물질, 이들의 제조방법 및 이들의 파라미터는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재 생략한다.

### 발명의 효과

[0063] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0064] (a) 본 발명은 T1 조영물질이 코팅된 나노입자 지지체를 포함하는 자기공명영상(MRI) T1 조영제 조성물을 제공한다.

[0065] (b) 본 발명의 MRI T1 조영제 조성물은 일정한 직경을 가지는 나노입자 지지체에 상자성의 T1 조영제 물질을 일정 두께 이하로 개질함으로써 T1 조영제 물질의 표면적-체적 비(surface-to-volume ratio)가 크게 증가하여 우수한 T1 자기스핀 이완효과를 가진다.

[0066] (c) 본 발명은 보다 정확하고 선명한 T1 양조영(positive contrast) 영상을 제공함으로써 신뢰도 높은 영상 진단에 유용하게 이용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0067] 도 1은 각기 다른 두께의  $Mn_3O_4$ 가 코팅된  $SiO_2@Mn_3O_4$  나노입자의 T1 자기스핀이완 효과와 기존 조영제의 T1 자기스핀 이완효과를 비교한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 각기 다른 직경을 갖는 지지체에 같은 조건으로 산화철을 코팅하여 합성한 나노입자의 T1 자기스핀 이완효과를 비교한 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0069] 실시예

[0070] 실시예 1: 실리카 나노입자 지지체의 합성

[0071] 이계팔 CO-520(Sigma-Aldrich, USA)를 포함하는 사이클로헥산(Fluka, USA) 용액에 수산화암모늄(Sigma-Aldrich, USA)을 첨가하여 역마이셀을 형성한 후 실리카 선구물질인 테트라에톡시실란(Sigma-Aldrich, USA)을 추가하였다. 상온에서 24시간 동안 반응시킴으로써 구 형태의 실리카 나노입자를 합성하였다. 이와 같이 형성된 실리카 나노입자를 과량의 에탄올을 첨가한 후 원심분리하여 침전시켜 분리하였다. 분리된 나노입자는 과량의 아세톤에 재분산시킨 뒤 원심분리하여 여분의 반응물들을 제거해주고, 최종적으로 나노입자를 물에 분산시켰다.

[0072] 실시예 2: 25 nm 크기의 실리카 나노입자 지지체( $SiO_2$ )의 합성

[0073] 이계팔 CO-520(7.45 g)을 포함하는 사이클로헥산(69.5 g) 용액에 15% 수산화암모늄(2.31 mL) 수용액을 첨가하여 역마이셀을 형성한 후 테트라에톡시실란(0.25 mL)을 실리카 선구물질로써 추가하였다. 상온에서 24시간 동안 반응시킴으로써 구 형태의 실리카 나노입자를 합성하였다. 이와 같은 방법으로 합성한 실리카 나노입자는 25 nm의 크기를 갖는다. 형성된 실리카 나노입자는 과량의 에탄올을 첨가한 후 원심분리하여 침전시켜 분리하였다. 분리된 나노입자는 과량의 아세톤에 재분산시킨 뒤 원심분리하여 여분의 반응물들을 제거해 주었다. 최종적으로 나노입자를 물에 분산시킨 후 수차례 필터(UltraCone, Millipore, USA)하여 정제하였다.

[0074] **실시예 3: 실리카 나노입자 지지체( $\text{SiO}_2$ )의 크기조절**

[0075] 이계팔 CO-520(7.45 g)을 포함하는 사이클로헥산(69.5 g) 용액에 수산화암모늄(2.31 mL) 수용액을 첨가하여 역마이셀을 형성한 후 테트라에톡시실란(0.25 mL)을 실리카 선구물질로써 추가하였다. 이 때, 수산화암모늄 수용액의 농도를 조절하므로써, 각각 20 nm, 30 nm, 40 nm, 45 nm 크기의 실리카 나노입자를 합성하였다. 형성된 실리카 나노입자는 과량의 에탄올을 첨가한 후 원심분리하여 침전시켜 분리하였다. 분리된 나노입자는 과량의 아세톤에 재분산시킨 뒤 원심분리하여 여분의 반응물들을 제거해 주었다. 최종적으로 나노입자를 물에 분산시킨 후 수차례 필터(UltraCone, Millipore, USA)하여 정제하였다.

[0076] **실시예 4: 텍스트란 나노입자 지지체의 합성**

[0077] 텍스트란(Pharmacosmos, Denmark)수용액에 수산화나트륨 (Sigma-Aldrich, USA)과 에피클로로히드린(Sigma-Aldrich, USA)를 첨가하여 텍스트란의 히드록시기를 에폭사이드기로 치환하였다. 에틸렌다이아민을 추가하여 텍스트란 사슬을 가교(cross-linking)하므로써 텍스트란 나노입자를 합성하였다. 이와 같이 합성된 텍스트란 나노입자는 과량의 에탄올을 첨가한 뒤 원심분리하여 침전시켜 분리하였다. 분리된 텍스트란 나노입자는 물에 재분산시킨 뒤 다이알리시스필터(Spectrum Labs., USA)를 통해 여분의 반응물들을 제거해 주었다.

[0078] **실시예 5: 텍스트란 나노입자 지지체의 크기 조절**

[0079] 텍스트란(1.8 g)을 포함하는 수용액(9 mL)에 수산화나트륨(5 N)과 에피클로로히드린(6 mL)을 첨가하여 텍스트란의 히드록시기를 에폭사이드기로 치환하였다. 에틸렌다이아민 (26 mL)을 드롭방식으로 추가하여 텍스트란 사슬을 가교(cross-linking) 하므로써 텍스트란 나노입자를 합성하였다. 이 때, 에틸렌다이아민 속도를 조절하므로써 각각 3 nm, 5 nm, 7 nm, 12 nm 크기의 텍스트란 나노입자를 합성할 수 있었다. 이와 같이 합성된 텍스트란 나노입자는 과량의 에탄올을 첨가한 뒤 원심분리하여 침전시켜 분리하였다. 분리된 텍스트란 나노입자는 물에 재분산시킨 뒤 다이알리시스필터(Spectrum Labs., USA)를 통해 여분의 반응물들을 제거해 주었다.

[0080] **실시예 6: 나노크기의 단백질 지지체 준비**

[0081] 단백질은 그 종류와 분자량에 따라 특징적인 크기와 형태를 갖는다. 참고문헌 (H. P. Erickson *et al. Biol. Proced. Online* 2009, 11, 32.)에 따르면 단백질의 크기는 분자량의 1/3제곱에 비례하며, 구체적으로는  $R = 0.066M^{1/3}$ 의 관계식을 갖는다. 지지체로 사용될, 분자량이 다른 두 종류의 단백질 (아프로티닌, 라이소자임)을 준비하였다. 아프로티닌(Sigma-Aldrich, USA)과 라이소자임(Sigma-Aldrich, USA)는 각각 6.7 kDa, 14.3 kDa의 분자량을 갖는 단백질로 각각 1.2 nm, 1.63 nm의 크기를 갖는다.

[0082] **실시예 7: 실리카 나노입자 지지체에 망간산화물이 코팅된 나노입자의 합성**

[0083] 앞서 합성한 구형의 실리카 나노입자의 표면에 망간산화물을 코팅하기 위해서 다음의 방법으로 실시하였다. 과량의 디에틸렌글리콜(Duksan, Korea)에 실리카 나노입자가 분산된 콜로이드 수용액과  $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ (Sigma-Aldrich, USA)를 선구물질로써 첨가하고 90℃에서 12시간 동안 반응시켜 실리카 나노입자 지지체에 망간산화물이 코팅된 구형의 나노입자를 합성하였다. 여분의 반응물질들을 제거하기 위하여, 합성된 나노입자에 과량의 아세톤을 첨가하고 원심분리하는 과정을 수차례 반복한 후 물에 분산시켰다.

[0084] **실시예 8: 실리카 나노입자 지지체에 망간산화물이 코팅된 나노입자 ( $\text{SiO}_2@\text{Mn}_3\text{O}_4$ )의 수용성 다작용기 리간드를 이용한 표면 개질**

[0085] 상기 실시예 7에서 합성한 실리카 나노입자 지지체에 망간산화물이 코팅된 나노입자의 수용액상에서의 안정도의 증가를 위해 수용성 다작용기 리간드 중 하나인 텍스트란(PK Chemicals, Denmark)을 이용하여 표면개질을 진행하였다. 텍스트란(2.25 g)이 포함된 증류수(10 mL)에 나노입자(10 mg)를 첨가한 후 75℃에서 12 시간 동안 반응함으로써 표면개질 하였다. 이는 나노입자 표면 망간산화물의 망간과 텍스트란의 하이드록시 작용기 간의 금속-

리간드 배위결합을 통하여 이루어졌다. 표면개질이 완료된 나노입자는 수차례 필터(UltraCone, Millipore, USA)하여 여분의 텍스트란을 제거함으로써 정제하였다.

**실시예 9: 나노입자 지지체에 산화철이 코팅된 나노입자의 합성**

앞서 합성한 나노입자 지지체 (실리카, 텍스트란, 단백질)의 표면에 산화철을 코팅하기 위해서 다음의 방법으로 실시하였다. 나노입자가 분산된 콜로이드 수용액에  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, USA)과  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, USA)를 선구물질로써 첨가하고 교반하였다. 이후 수산화암모늄을 추가하여 상온에서 10분간 반응시켜 나노입자 지지체에 산화철이 코팅된 나노입자를 합성하였다. 원심분리를 반복하여 지지체에 코팅되지 않은 여분의 산화철 나노입자를 제거하였으며, 여분의 반응물질을 제거하기 위하여 수차례 필터(UltraCone, Millipore, USA)하여 정제하였다.

**실시예 10:  $\text{SiO}_2@\text{Mn}_3\text{O}_4$  나노입자를 대상으로  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  코팅의 두께에 따른 자기스핀이완 효과를 비교 후,  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 의 표면적-체적 비와 자기스핀 이완효과와의 상관관계 확인**

조성은  $\text{SiO}_2@\text{Mn}_3\text{O}_4$ 로 동일하지만 각기 다른 두께의  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 를 갖는 구형의 나노물질을 합성 후 자기공명영상(MRI) 장비를 이용하여 T1 자기스핀이완 효과( $r_1$ )를 측정하였다.  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 의 두께에 의한 효과를 관찰하기 위하여 다른 모든 실험조건들은 동일하게 일치시켜 주었다. 구체적인 실험 방법은 다음과 같다. 각각의 시료를 0.25 mM, 0.125 mM 및 0.0625 mM 농도(망간 기준)로 물에 분산시켜 PCR 튜브에 담아 지지대에 고정시킨 후, 지지대를 MRI 손목 코일(wrist coil, Philips, Netherlands)의 중앙에 위치시킨 뒤 MRI(1.5 T, Philips, Netherlands)를 이용하여 각 시료의 T1 이완시간을 측정하였다. 이후 각 시료의 정확한 농도를 계산하기 위하여 ICP-AES 분석을 통하여 망간 이온의 양을 정량하였다. 이를 바탕으로 T1 자기스핀이완효과( $r_1$ )를 구하였다. T1 자기스핀 이완효과( $r_1$ ,  $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )는 T1 이완시간의 역수 ( $\text{s}^{-1}$ )를 망간이온의 농도(mM)에 대해 플롯하였을 때의 기울기로 구할 수 있으며 이렇게 구한 값을 도 1에 나타내었다.  $\text{SiO}_2@\text{Mn}_3\text{O}_4$  나노입자의  $r_1$ 값은  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 의 두께가 얇아 표면적-체적 비율이 높을수록 크게 나타났다. 실제로 가장 얇은 두께인 1 nm의  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 가 코팅된 경우, 가장 두꺼운 두께인 20 nm의  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 가 코팅된 나노입자와 비교하여 약 4285% 큰 T1 자기스핀이완 효과를 보였다. 또한 1 nm의  $\text{Mn}_3\text{O}_4$ 가 코팅된 나노입자의 경우 기존의 금속 킬레이트 기반의 조영제 (Magnevist)와 비교하여 약 224 %,  $\text{Mn}_3\text{O}_4$  나노입자와 비교하여 약 347 %, MnO 나노입자와 비교하여 약 2235 % 증가된 T1 자기스핀 이완효과를 보임을 확인하였다.

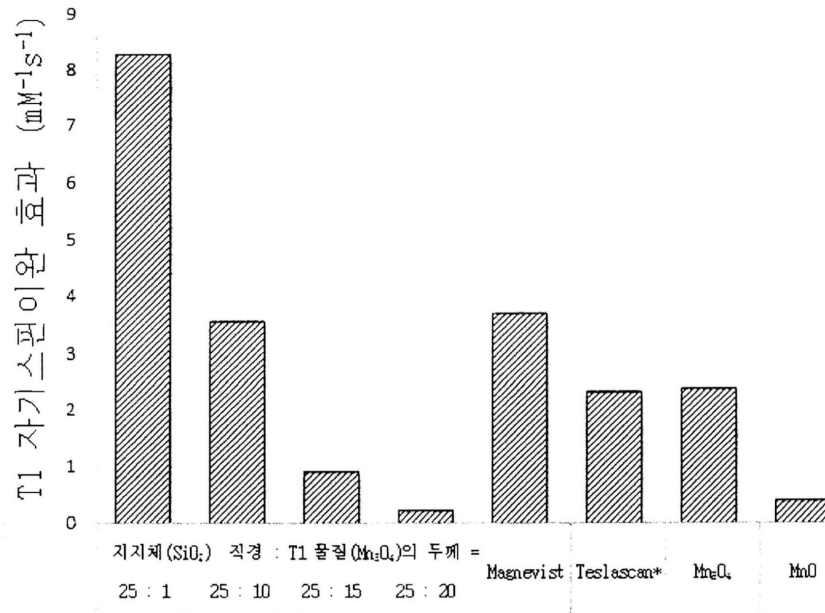
**실시예 11: 나노입자 지지체의 직경과 자기스핀 이완효과와의 상관관계 확인**

각기 다른 크기를 갖는 나노입자 지지체에 대해 같은 조건으로 산화철을 코팅한 뒤 자기공명영상(MRI) 장비를 이용하여 나노물질의 T1 자기스핀이완 효과( $r_1$ )를 측정하였다. 본 실험에 사용된 나노입자 지지체는 단백질 (1.2 nm, 1.63 nm), 텍스트란 (3.02 nm, 4.78 nm, 6.83 nm, 11.6 nm), 실리카 (19.26 nm, 33.29 nm, 38.84 nm, 44.89 nm) 이다. 구체적인 실험 방법은 다음과 같다. 각각의 시료를 0.25 mM, 0.125 mM 및 0.0625 mM 농도(철 기준)로 물에 분산시켜 PCR 튜브에 담아 지지대에 고정시킨 후, 지지대를 MRI 손목 코일(wrist coil, Philips, Netherlands)의 중앙에 위치시킨 뒤 MRI(1.5 T, Philips, Netherlands)를 이용하여 각 시료의 T1 이완시간을 측정하였다. 측정된 T1과 각 시료의 철 농도를 바탕으로 T1 자기스핀이완효과( $r_1$ )를 구하였다. T1 자기스핀 이완효과( $r_1$ ,  $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ )는 T1 이완시간의 역수 ( $\text{s}^{-1}$ )를 망간이온의 농도(mM)에 대해 플롯하였을 때의 기울기로 구할 수 있으며 이렇게 구한 값을 도 2에 나타내었다.  $r_1$ 값은 나노입자 지지체의 직경이 2 ~ 40 nm인 경우 모두 크게 나타났으며, 지지체의 직경이 1.2nm, 1.63 nm, 44.89 nm인 경우에는 현저히 낮게 나타났다.

이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



\* 문헌값 (H. Ai et al. Dalton Trans., 2012, 41, 14480)

도면2

