

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 8월 27일 (27.08.2020) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2020/171409 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/50 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61L 24/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/001379

(22) 국제출원일: 2020년 1월 29일 (29.01.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0019445 2019년 2월 19일 (19.02.2019) KR

(71) 출원인: 전남대학교산학협력단 (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 61186 광주시 북구 용봉로 77, Gwangju (KR). 재단법인 한국마이크로의료로봇연구원 (KOREA INSTITUTE OF MEDICAL MICROROBOTICS) [KR/KR]; 61011 광주시 북구 첨단과기로208번길 43-26 305호, Gwangju (KR).

(72) 발명자: 박종오 (PARK, Jongoh); 10211 경기도 고양시 일산서구 가좌2로 22 604-1802, Gyeonggi-do (KR). 최은표 (CHOI, Eunpyo); 61086 광주시 북구 첨단연신로 217 103-301, Gwangju (KR). 김창세 (KIM, Chang-Sei); 61011 광주시 북구 첨단과기로208번길 43-26, Gwangju (KR). 고광준 (GO, Gwangjun); 62261 광주시 광산구 첨단내촌로 102 107-502, Gwangju (KR). 한지원 (HAN, Jiwon); 61038 광주시 북구 일곡택지로 50 102-802, Gwangju (KR).

(74) 대리인: 윤대웅 (YOON, Dae Woong); 08793 서울시 관악구 남부순환로 1922 603호, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 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).

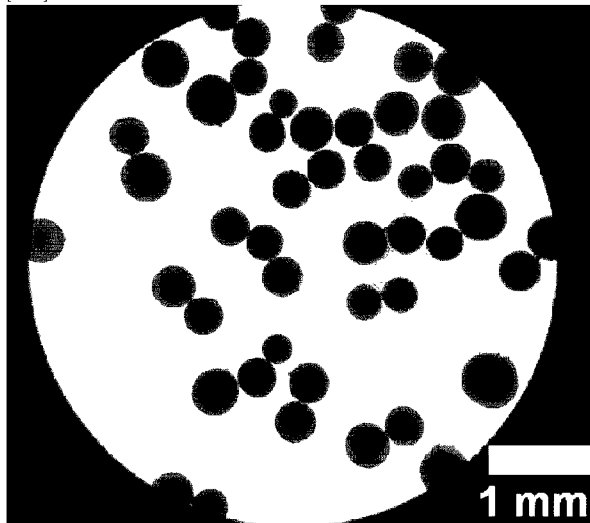
공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: MICROCARRIER FOR EMBOLIZATION, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 색전술용 마이크로캐리어 및 그 제조방법

[도1]



(57) Abstract: The present invention relates to a microcarrier for embolization, and a preparation method therefor, wherein the microcarrier comprises a biodegradable porous polymer, a stimulus-responsive polymer captured in the biodegradable porous polymer, and drug-supported magnetic nanoparticles captured in the stimulus-responsive polymer, thereby being capable of operating in an in vivo tumor-targeting manner and releasing, by an external stimulus, the drug-supported nanoparticles, so as to be effectively usable in tumor embolization.

(57) 요약서: 본 발명은 마이크로캐리어 (Microcarrier) 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상기 마이크로캐리어는 생분해성 다공성 (Porous) 고분자, 생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자 및 자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자를 포함함으로써, 생체 내 종양 표적화 구동 및 외부 자극에 의한 약물 담지-나노입자의 방출이 가능하므로, 종양 색전술 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

WO 2020/171409 A1

명세서

발명의 명칭: 색전술용 마이크로캐리어 및 그 제조방법

기술분야

- [1] 본 발명은 보건복지부의 지원 하에서 과제번호 HI19C0642에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 연구관리전문기관은 한국보건산업진흥원, 연구사업명은 "마이크로의료로봇실용화기술개발", 연구과제명은 "마이크로의료로봇 실용화 공통기반 기술개발 센터", 주관기관은 한국마이크로의료로봇연구원, 연구기간은 2019.06.12 ~ 2022.12.31이다.
- [2] 본 특허출원은 2019년 02월 19일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제10-2019-0019445호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시 사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.
- [3] 본 발명은 색전술용 마이크로캐리어 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [4] 색전술 (Embolization)은 종양으로 유입되는 동맥에 대해 선택적으로 색전술을 시행하여 종양을 치료하는 방법으로, 신체 특정 부위로 가는 혈류를 차단하는 시술을 말한다. 나아가, 종양으로 유입되는 동맥에 대해 항암제 (약물)를 투여하여 암세포만 선택적으로 괴사시키는 방법을 화학 색전술이라 한다.
- [5] 그러나, 종래의 색전 입자를 이용한 종양 색전술은 종양 외 동맥으로 색전되는 경우 심각한 부작용을 초래할 수 있다. 약물이 담지된 색전 입자를 이용한 화학 색전술 또한 표적화 기능 부재로 인해 약물 전달 효율이 낮을 뿐 아니라, 역류에 의해 종양 외 동맥으로 색전되는 부작용을 초래할 수 있는 문제가 있다.
- [6] 이에, 화학 색전술 시 종양 표적화 및 항암제 (약물) 방출 제어가 가능한 색전술용 약물 전달체에 대한 연구가 시급한 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [7] 본 발명자들은 종양 표적화 및 약물 방출 제어가 가능한 약물 담지 색전술용 입자를 찾고자 노력하였다. 그 결과, 약물-담지 자성 나노입자를 자극-감응성 고분자에 포집 후, 이를 생분해성 다공성 고분자에 포집하여 종양 표적화 및 약물 방출 제어가 가능한 마이크로캐리어를 제조하여, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [8] 따라서, 본 발명의 목적은 생분해성 다공성 (Porous) 고분자; 생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자; 및 자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자;를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier)를 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 마이크로캐리어 (Microcarrier)의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명자들은 종양 표적화 및 약물 방출 제어가 가능한 약물 담지 색전술용 입자를 찾고자 노력하였다. 그 결과, 약물-담지 자성 나노입자를 자극-감응성 고분자에 포집 후, 이를 생분해성 다공성 고분자에 포집시킴으로써 종양 표적화 및 약물 방출 제어가 가능한 마이크로캐리어를 제조할 수 있음을 규명하였다.
- [11] 본 발명은 생분해성 다공성 (Porous) 고분자, 생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자 및 자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier) 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [12] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.
- [13] 본 발명의 일 양태는 생분해성 다공성 (Porous) 고분자; 생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자; 및 자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자;를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier)에 관한 것이다.
- [14] 본 발명에서 "생분해성"이란 일반적으로 가수분해 및/또는 산화 분해를 통해 분해되거나, 효소적으로 또는 박테리아, 효모, 균류 및 조류 등의 미생물의 영향에 의해 적당한 시간 내에 분해되는 것을 의미한다.
- [15] 본 발명에서 "다공성"이란 기공 (pore), 채널 (channel) 및 케이지 (cage)의 배열을 지칭하며, 기공, 채널 및 케이지의 배열은 불규칙적이거나 규칙적 또는 주기적일 수 있다. 또한, 상기 기공 또는 채널은 분리되거나 상호 연결될 수 있고 1차원, 2차원 또는 3차원적일 수 있다.
- [16] 본 발명에 있어서 생분해성 다공성 고분자는 다공성의 구조체를 형성할 수 있는 입자라면 그 구체적인 종류는 특별히 제한되지 않으나, 천연 폴리머 또는 합성 폴리머를 포함할 수 있다.
- [17] 본 발명에 있어서 천연 폴리머는 콜라겐 (Collagen), 히알루론산 (Hyaluronic acid), 젤라틴 (Gelatin) 또는 키토산 (Chitosan)인 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [18] 본 발명에 있어서 합성 폴리머는 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)), PGA (poly(glycolic acid)), PLA (poly(lactic acid)) 또는 PEG (polyethylene glycol)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [19] 본 발명에 있어서 생분해성 다공성 고분자는 다공성 형태를 나타냄으로써, 기공, 채널 및/또는 케이지 내로 약물-담지 자성 나노입자가 포집된 고분자 나노입자가 효과적으로 담지 될 수 있다.
- [20] 본 발명에서 "자극-감응성"이란 온도, pH, 자기장 등과 같은 다양한 체내 및/또는 외 자극에 반응하는 것을 의미한다.
- [21] 나아가, 본 발명에서 "자극-감응성 고분자"는 상기의 온도, pH, 자기장 등과 같은 다양한 체내 및/또는 외 자극에 반응하여 용해/분해가 가능한 고분자를

의미한다.

- [22] 본 발명에 있어서 자극-감응성 고분자는 젤라틴 (Gelatin), PCL (Polycaprolactone), 키토산 (Chitosan), PNIPAAm (Poly(N-Isopropylacrylamide)) 및/또는 HEMA (2-hydroxyethyl(methacrylate))을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [23] 본 발명에 있어서 자극-감응성 고분자는 36 내지 40 °C의 체내 온도 범위에서 용해/분해가 가능하므로, 하기에서 설명할 약물-담지 자성 나노입자를 마이크로캐리어로부터 용이하게 방출시킬 수 있다.
- [24] 본 발명에 있어서 자극-감응성 고분자의 직경은 1 nm 내지 1000 um일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 자극-감응성 고분자는 약물-담지 자성 나노입자를 포집함과 동시에 상기 생분해성 다공성 고분자에 포집되므로, 이의 직경은 상기 마이크로캐리어의 직경보다는 작고, 약물-담지 자성 나노입자의 직경보다는 클 수 있다.
- [25] 본 발명에 있어서 자극-감응성 고분자는 상기 생분해성 다공성 고분자에 에멀전 (Emulsion) 형태로 포집된 것일 수 있다.
- [26] 본 발명에 있어서 에멀전은 일반적으로 혼합할 수 없는 두 가지 이상의 액체의 혼합물을 의미하며, 두 가지 이상의 액체가 혼합하여 다양한 유형의 에멀전을 형성할 수 있다. 예를 들어, 상기 에멀전은 오일이 분산 상 (Dispersed phase)이고 물이 분산 매질 (Dispersed medium)인 수중 유 (oil-in-water) 에멀전 또는 물이 분산 상이고 오일이 분산 매질인 유중 수 (water-in-oil) 에멀전인 것일 수 있다. 또한, 유중 수 에멀전이 분산 상이고 물이 분산 매질인 수중 유중 수 (water-in-oil-in-water) 에멀전일 수도 있고, 수중 유 에멀전이 분산 상이고 오일이 분산 매질인 유중 수중 유 (oil-in-water-in-oil) 에멀전일 수도 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [27] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 본 발명의 마이크로캐리어는 생분해성 다공성 고분자가 오일 (oil) 상인 경우 수 (water) 상의 자극-감응성 고분자가 이에 포집된 형태일 수 있고, 반대로 생분해성 다공성 고분자가 수 상인 경우 오일 상의 자극-감응성 고분자가 이에 포집된 형태일 수 있다.
- [28] 본 발명에 있어서 자성 나노입자는 내부에 자성체를 포함하여 자성 민감도를 가지는 다양한 물질의 나노입자를 의미한다.
- [29] 본 발명에 있어서 자성 나노입자는 자성 민감도를 갖는 입자라면 그 구체적인 종류는 특별히 제한되지 않으나, 자성 물질 또는 자성 합금일 수 있다.
- [30] 본 발명에 있어서 자성 물질은 Fe, Co, Mn, Ni, Gd, Mo, MM'_2O_4 또는 M_xO_y 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [31] 본 발명에 있어서 자성 물질이 MM'_2O_4 또는 M_xO_y 인 경우, M 및 M'은 각각 독립적으로 Fe, Co, Ni, Mn, Zn, Gd 또는 Cr이고, x는 1 내지 3의 정수, y는 1 내지 5의 정수인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [32] 본 발명에 있어서 자성 합금은 CoCu, CoPt, FePt, CoSm, NiFe 또는 NiFeCo일 수

있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [33] 본 발명에 있어서 자성 나노입자는 자성 민감도를 나타냄으로써, 자기장 제어를 통하여 본 발명의 마이크로캐리어를 종양 위치로 정밀 타겟팅할 수 있다.
- [34] 본 발명에 있어서 자성 나노입자는 종양 위치로 타겟팅 된 상기 마이크로캐리어에 의해 종양 동맥 색전이 진행된 후, 상기 자극-감응성 고분자가 용해됨에 따라 방출 될 수 있다.
- [35] 본 발명에 있어서 자성 나노입자 직경은 1 내지 1,000 nm, 1 내지 900 nm, 1 내지 800 nm, 1 내지 700 nm, 1 내지 600 nm, 10 내지 1,000 nm, 10 내지 900 nm, 10 내지 800 nm, 10 내지 700 nm, 10 내지 600 nm, 50 내지 1,000 nm, 50 내지 900 nm, 50 내지 800 nm, 50 내지 700 nm, 50 내지 600 nm, 예를 들어, 50 내지 500 nm일 수 있다. 자성 나노입자 직경이 1,000 nm를 초과하는 경우 생체로 투입 시 혈관을 막는 등 생체로의 적용성이 저하될 우려가 있다.
- [36] 본 발명에 있어서 자성 나노입자는 표면 코팅제로 코팅될 수 있으며, 이에 따라, 자성 나노입자의 독성 감소 및 병변 도달 비율 증가를 가능하게 할 수 있다.
- [37] 본 발명에 있어서 표면 코팅제는 스타치 (Starch), 폴리에틸렌이민 (Polyethylenimine), 덱스트란 (Dextran), 시트레이트 (Citrate), 카복시덱스트란 (Carboxydextran), PEG (Polyethyleneglycol) 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [38] 본 발명에 있어서 약물은 단백질, 펩타이드, 비타민, 핵산, 합성 약물 또는 천연 추출물일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [39] 본 발명에 있어서 합성 약물은 독소루비신 (Doxorubicine), 에피루비신 (Epirubicin), 젬시타빈 (Gemcitabine), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라틴 (Carboplatin), 로카르바진 (Procarbazine), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 닥티노마이신 (Dactinomycin), 다우노루비신 (Daunorubicin), 에토포시드 (Etoposide), 타목시펜 (Tamoxifen), 미토마이신 (Mitomycin), 블레오마이신 (Bleomycin), 플리코마이신 (Plicomycin), 트랜스플라티늄 (Transplatinum), 빈블라스틴 (Vinblastine) 및 메토평렉세이트 (Methotrexate)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [40] 본 발명에 있어서 약물은 자성 나노입자에 담지된 형태로 종양 내 암세포로 침투된 후, 외부 자극에 의해 자성 나노입자로부터 선택적으로 방출될 수 있다.
- [41] 본 발명에 있어서 외부 자극은 근적외선 (Near infrared, NIR), 초음파 (Ultrasonic wave) 및/또는 교류 자기장 (AC magnetic field) 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [42] 본 발명에 있어서 마이크로캐리어의 직경은 40 내지 1000 μm 일 수 있다. 상기 마이크로캐리어의 직경이 40 μm 미만인 경우 종양 외 동맥으로 흘러 기타 기관에 분포할 수 있으며, 1000 μm 초과인 경우 카테터 관을 통해 주입되기 용이하지 않을 수 있다.
- [43] 본 발명에 있어서 마이크로캐리어는 약학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어,

희석제, 방출지연제, 비활성 오일 및/또는 결합제 등을 추가로 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[44] 본 발명의 다른 일 양태는 상기 마이크로캐리어를 포함하는 항암용 약학 조성물에 관한 것이다.

[45] 본 발명에 있어서 암은 간암, 유방암, 위암, 폐암, 전립선암, 난소암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 대장암, 자궁경부암 또는 갑상선암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[46] 본 발명에 있어서 약학 조성물은 종양 색전술 (Embolization) 용도로 사용될 수 있다. 따라서, 상기 약학 조성물은 종양 치료에 있어 혈관 색전을 요구하는 경우에 용이하게 사용될 수 있다.

[47] 본 발명의 구체적인 일 양태에 있어서, 본 발명의 약학 조성물은 간암 화학색전술 (Transarterial Chemoembolization) 용도로 사용될 수 있다.

[48] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 (carrier)를 포함하는 것일 수 있다.

[49] 본 발명에 있어서 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[50] 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[51] 본 발명의 약제학적 조성물의 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 약제학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들어, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등과 같은 윤활제가 사용될 수도 있다.

[52] 본 발명의 약제학적 조성물의 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[53] 본 발명의 약제학적 조성물의 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등을 예시할 수 있다.

[54] 본 발명에 있어서 비수성용제, 현탁제에는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[55] 본 발명에 있어서 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은

아니다.

- [56] 본 발명의 약학 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 1일 투여량은 0.001 내지 10000 mg/kg일 수 있다.
- [57] 본 발명의 약학 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화 함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [58] 본 발명의 또 다른 일 양태는 상기 마이크로캐리어를 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료방법에 관한 것이다.
- [59] 본 발명의 암 치료방법은 상술한 본 발명의 마이크로캐리어를 포함하는 항암용 약학 조성물을 이용하는 것으로서, 이 둘 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다.
- [60] 본 발명에서 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 일반적인 모든 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 유효성분을 표적 세포로 전달할 수 있는 임의의 장치를 이용해 투여될 수도 있다.
- [61] 본 발명에서 "개체"는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어, 인간, 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한다.
- [62] 본 발명의 또 다른 일 양태는 상기 마이크로캐리어의 암 치료 용도에 관한 것이다.
- [63] 본 발명의 또 다른 일 양태는 하기 단계를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier)의 제조방법에 관한 것이다.
- [64] 자성 나노입자에 약물을 담지하는 제1 담지 단계;
- [65] 자극-감응성 고분자에 자성 나노입자를 담지하는 제2 담지 단계; 및
- [66] 생분해성 다공성 고분자에 자극-감응성 고분자를 담지하는 제3 담지 단계.
- [67] 본 발명에 있어서 제1 담지 단계는 스타치 (Starch), 폴리에틸렌이민 (Polyethylenimine), 덱스트란 (Dextran), 시트레이트 (Citrate), 카복시덱스트란 (Carboxydextran), PEG (Polyethyleneglycol) 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 자성 나노입자를 코팅하는 코팅 단계를 더 포함할 수 있다.

- [68] 본 발명에 있어서 코팅 단계는 자성 나노입자에 약물이 담지된 후 또는 자성 나노입자에 약물이 담지되기 전에 수행되는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [69] 본 발명에 있어서 각 단계의 담지 방법은 특별히 제한되지 않으나, 상기 각 담지체에 상기 각 피담지체를 첨가하여 교반하는 방법이 사용될 수 있다.
- [70] 본 발명에 있어서 제3 담지 단계는 유체장치 (Fluidic device)를 이용한 에멀전화(Emulsification)에 의해 수행될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [71] 본 발명에 있어서 에멀전은 일반적으로 혼합할 수 없는 두 가지 이상의 액체의 혼합물을 의미하며, 두 가지 이상의 액체가 혼합하여 다양한 유형의 에멀전을 형성할 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 에멀전은 예를 들어, 오일이 분산 상 (Dispersed phase)이고 물이 분산 매질 (Dispersed medium)인 수중 유 (oil-in-water) 에멀전, 물이 분산 상이고 오일이 분산 매질인 유중 수 (water-in-oil) 에멀전, 유중 수 에멀전이 분산 상이고 물이 분산 매질인 수중 유중 수 (water-in-oil-in-water) 에멀전 또는 수중 유 에멀전이 분산 상이고 오일이 분산 매질인 유중 수중 유 (oil-in-water-in-oil) 에멀전일 수도 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [73] 본 발명에 있어서 에멀전화는 (다중) 에멀전 제조에서 통상적으로 이용되는 모든 방법을 모두 포함하며, 유체장치 (Fluidic device)를 사용한 유체 채널 (flow channels) 내 물질 이동 (mass transfer)을 이용하는 방법일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [74] 본 발명의 마이크로캐리어의 제조방법에 있어, 상기 마이크로캐리어의 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 고려하여 생략한다.

발명의 효과

- [75] 본 발명은 마이크로캐리어 (Microcarrier) 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 마이크로캐리어는 생분해성 다공성 (Porous) 고분자, 생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자 및 자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자를 포함함으로써, 생체 내 종양 표적화 구동 및 외부 자극에 의한 약물 담지-나노입자의 방출이 가능하므로, 종양 색전술 용도로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [76] 도 1a 내지 도 1c는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로캐리어의 광학 현미경 (Eclipse Ti-U, Nikon, Japan) 사진이다.
- [77] 도 1d는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로캐리어의 육안 관찰 사진이다.
- [78] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로캐리어의 자기 구동 실험 결과이다.
- [79] 도 3a 및 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로캐리어의 자성 나노입자 방출 실험 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [80] 면역세포 (Immunocyte); 면역세포에 탐식 (Phagocytosis)된 리포좀 나노 구조체; 및 리포좀 나노 구조체에 담지된, 자성 나노입자, 금 나노입자 및 약물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나 이상;을 포함하는 면역세포-기반 의료용 마이크로로봇 (Microrobot).

발명의 실시를 위한 형태

- [81] 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.

[82]

- [83] 제조예. 마이크로캐리어(Microcarrier)의 제조

- [84] 가. 유체장치(Fluidic device)의 제작

- [85] PVC 튜브 (내경 1/32 인치 X 외경 3/32 인치)에 21G 니들을 삽입하여 양방향 흐름 채널 (two-way flow channels) 장치를 제작하고, 이에 시린지 펌프를 장착하여 마이크로캐리어 제조용 유체장치를 제작하였다.

[86]

- [87] 나. 마이크로캐리어의 제조

- [88] 먼저, 1 ml DCM/Span80 (100:1, v/v) 내에 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid), 70 mg/ml)를 녹인 PLGA 용액, 및 100 ml PVA (Polyvinyl alcohol) 1% 내에 젤라틴 (200 mg/ml) 및 Fe_3O_4 나노입자 (fluidMAG-D, Chemicell, Germany; 10 mg/mL)를 녹인 젤라틴 용액을 준비하였다. 그 다음, 상기 PLGA 용액(1 ml)에 상기 젤라틴 용액(0.8 ml)을 혼합 (2,500 rpm, 2분 30초)하여 W-O 에멀전을 제조하였다. 그 다음, 제조된 W-O 에멀전을 26G 니들 주사기에 붓고, 이를 상기 제작된 유체장치 (solution: PVA 1%, flow rate: 3 ml/분)의 21G 니들의 중앙에 삽입하였다. 채널에서 형성된 W-O-W 방울 (droplets)은 유체장치의 21G 니들을 따라 유입되었고, 냉수조 (ice bath) 내의 탈 이온수 (deionized water)가 채워진 500 ml 비커에 수집되었다. 상기 수집된 W-O-W 방울 내에 포함된 DCM (Dichloromethane)은 6 시간 동안 부드럽게 교반하면서 증발시켰다. 마지막으로, 상기 DCM이 제거된 W-O-W 방울 (마이크로캐리어)을 탈 이온수로 3회 세척한 후, 25 ml 바이알 (vial)의 탈 이온수에 보관하였다.

- [89] 제조된 마이크로캐리어를 광학 현미경 (Eclipse Ti-U, Nikon, Japan)으로 관찰하여 그 결과를 도 1a 내지 도 1c에 나타내었으며, 육안 관찰 결과를 도 1d에 나타내었다.

[90]

- [91] 실험예 1. 마이크로캐리어의 자기 구동성 확인

- [92] 제조예의 마이크로캐리어를 12-웰 플레이트 내에 위치시킨 후, 네오디뮴

(Neodymium) 영구자석 (지름 10 mm 및 두께 5 mm, N35 grade, 제이엘마그네트, 한국)을 이용하여 자기 구동성을 확인하여, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[93] 도 2에서 확인할 수 있듯이, 영구자석에 마이크로캐리어를 가까이 가져감에 따라 영구자석에서 발생된 자기장에 의해 마이크로캐리어가 영구자석으로 끌려가는 것을 알 수 있었다.

[94]

[95] **실험예 2. 마이크로캐리어의 자성 나노입자 방출 확인**

[96] 상기 제조예의 마이크로캐리어를 12-웰 플레이트 내에 위치시켜 37°C 챔버에 30분 동안 유지시킨 후, 광학 이미지 (EOS 600D, CANON, Japan) 및 광학 현미경 이미지 (Eclipse Ti-U, Nikon, Japan)를 통해 자성 나노입자의 방출 여부를 확인하여, 그 결과를 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

[97] 도 3a에서 확인할 수 있듯이, 온도 자극 전에는 마이크로캐리어가 포함된 PBS 용액의 색 변화가 없었으나, 온도 자극 30분 후 색 변화가 일어났다. 이는, 자극-감응성 고분자 (젤라틴)가 용해되어 마이크로캐리어로부터 자성 나노입자가 방출되었음을 의미한다.

[98] 또한, 도 3b에서 확인할 수 있듯이, 온도 자극 전후에 따라 마이크로캐리어의 투과도에 차이가 나타났으며, 마찬가지로 마이크로캐리어로부터 자성 나노입자가 방출되었음을 의미한다.

산업상 이용가능성

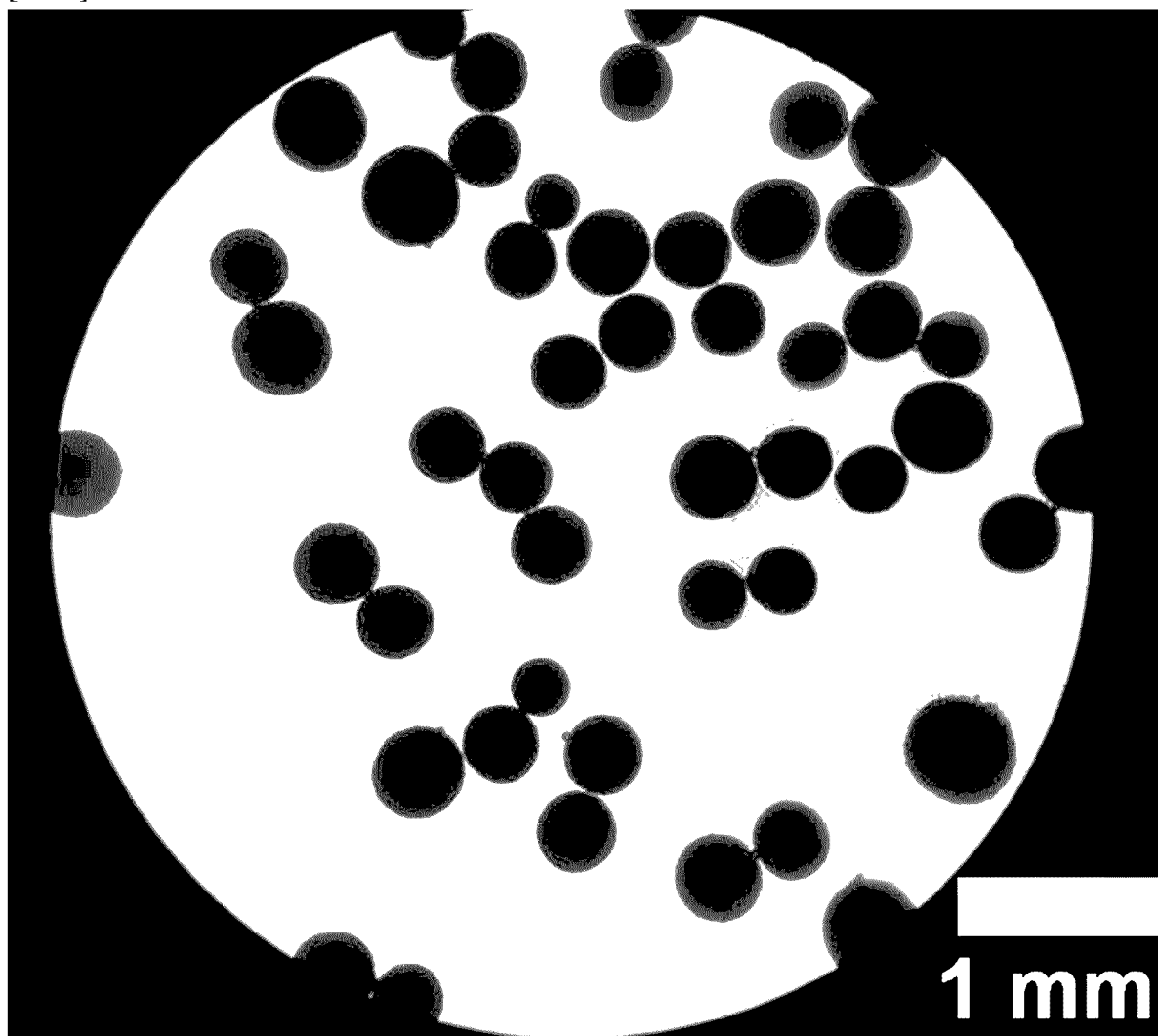
[99] 본 발명은 색전술용 마이크로캐리어 및 그 제조방법에 관한 것이다.

청구범위

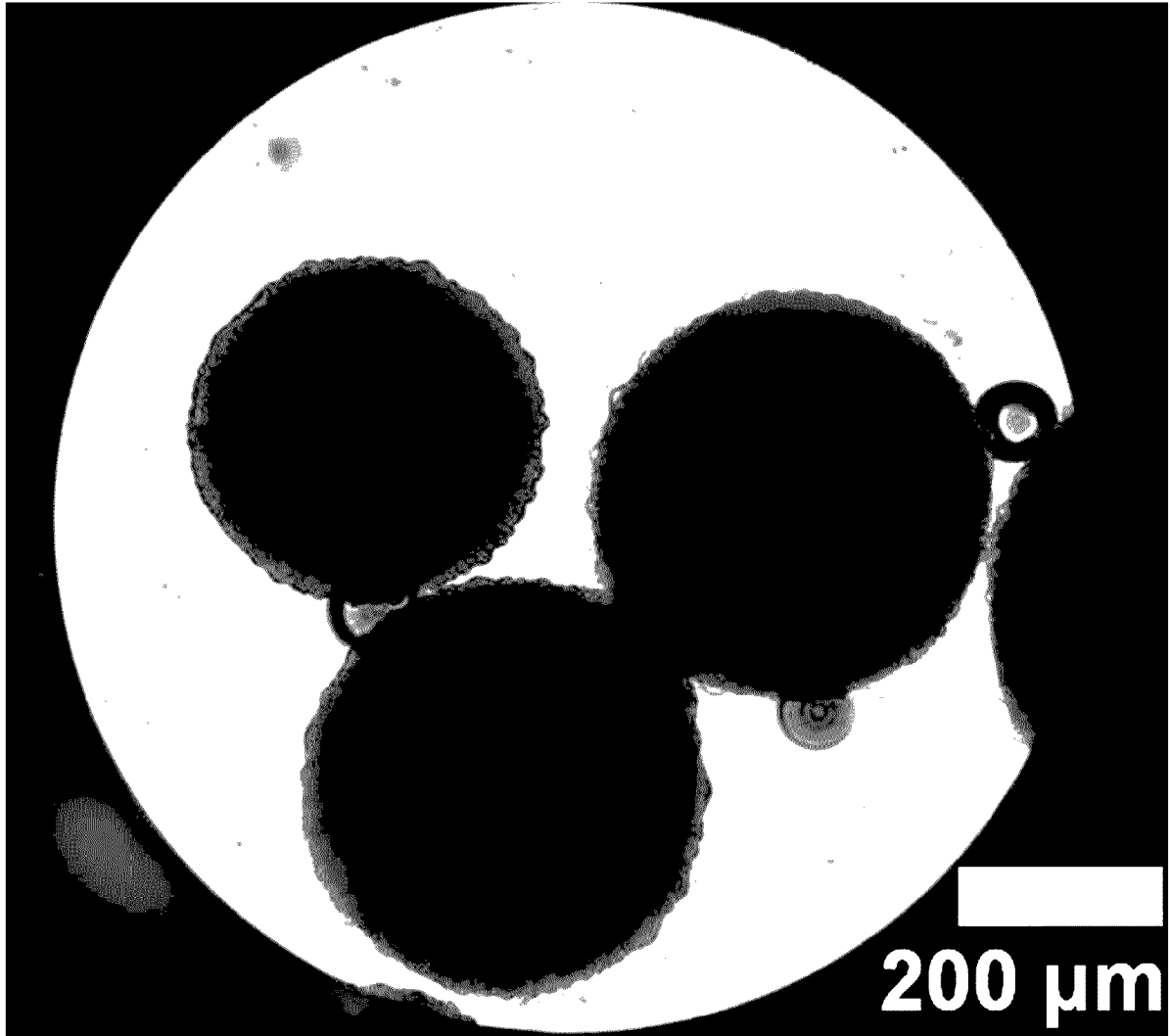
- [청구항 1] 생분해성 다공성 (Porous) 고분자;
생분해성 다공성 고분자에 포집된 자극-감응성 고분자; 및
자극-감응성 고분자에 포집된 약물-담지 자성 나노입자;
를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier).
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 생분해성 다공성 고분자는 PLGA
(poly(lactic-co-glycolic acid)), PGA (poly(glycolic acid)), PLA (poly(lactic
acid)), PEG (polyethylene glycol), 콜라겐 (Collagen), 히알루론산 (Hyaluronic
acid), 젤라틴 (Gelatin) 및 키토산 (Chitosan)으로 이루어진 군으로부터
선택되는 1종 이상인 것인, 마이크로캐리어.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 자극-감응성 고분자는 젤라틴 (Gelatin), PCL
(Polycaprolactone), 키토산 (Chitosan), PNIPAAm
(Poly(N-Isopropylacrylamide)) 및 HEMA (2-hydroxyethyl(methacrylate))로
이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인, 마이크로캐리어.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 자성 나노입자는 Fe, Co, Mn, Ni, Gd, Mo, MM'_2O_4 , M_xO_y (M 및 M'은 각각 독립적으로 Fe, Co, Ni, Mn, Zn, Gd 또는 Cr이고, x는 1
내지 3의 정수, y는 1 내지 5의 정수 임), CoCu, CoPt, FePt, CoSm, NiFe 및
NiFeCo로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인,
마이크로캐리어.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 자성 나노입자는 표면 코팅제로 코팅된 것인,
마이크로캐리어.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 표면 코팅제는 스타치 (Starch), 폴리에틸렌이민
(Polyethylenimine), 덱스트란 (Dextran), 시트레이트 (Citrate),
카복시덱스트란 (Carboxydextran), PEG (Polyethyleneglycol) 및 이의
유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것인,
마이크로캐리어.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 약물은 독소루비신 (Doxorubicine), 에피루비신
(Epirubicin), 겐시타빈 (Gemsitabin), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라틴
(Carboplatin), 로카르바진 (Procarbazine), 시클로포스파미드
(Cyclophosphamide), 닥티노마이신 (Dactinomycin), 다우노루비신
(Daunorubicin), 에토포시드 (Etoposide), 타목시펜 (Tamoxifen), 미토마이신
(Mitomycin), 블레오마이신 (Bleomycin), 플리코마이신 (Plicomycin),
트랜스플라티늄 (Transplatinum), 빈블라스틴 (Vinblastine) 및
메토트렉세이트 (Methotrexate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종
이상인 것인, 마이크로캐리어.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 마이크로캐리어를 포함하는 항암용
약학 조성물.

- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 조성물은 종양 색전술 (Embolization) 용도인 것인, 약학 조성물.
- [청구항 10] 하기의 단계를 포함하는 마이크로캐리어 (Microcarrier)의 제조방법:
자성 나노입자에 약물을 담지하는 제1 담지 단계;
자극-감응성 고분자에 상기 자성 나노입자를 담지하는 제2 담지 단계; 및
생분해성 다공성 고분자에 상기 자극-감응성 고분자를 담지하는 제3 담지 단계.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 제3 담지 단계는 유체장치 (Fluidic device)를 이용한 에멀전화 (Emulsification)에 의해 수행되는 것인, 방법.

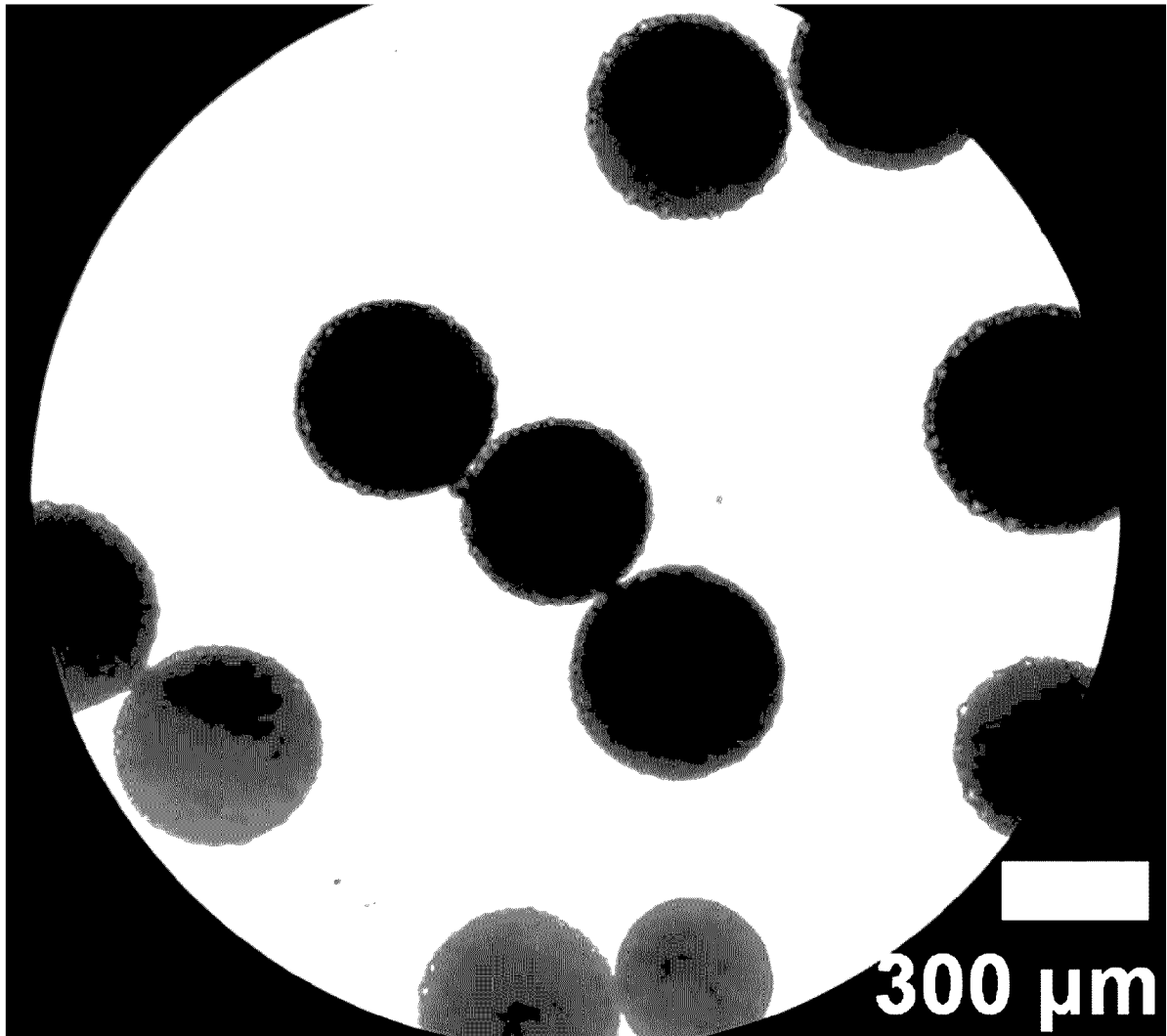
[도 1a]



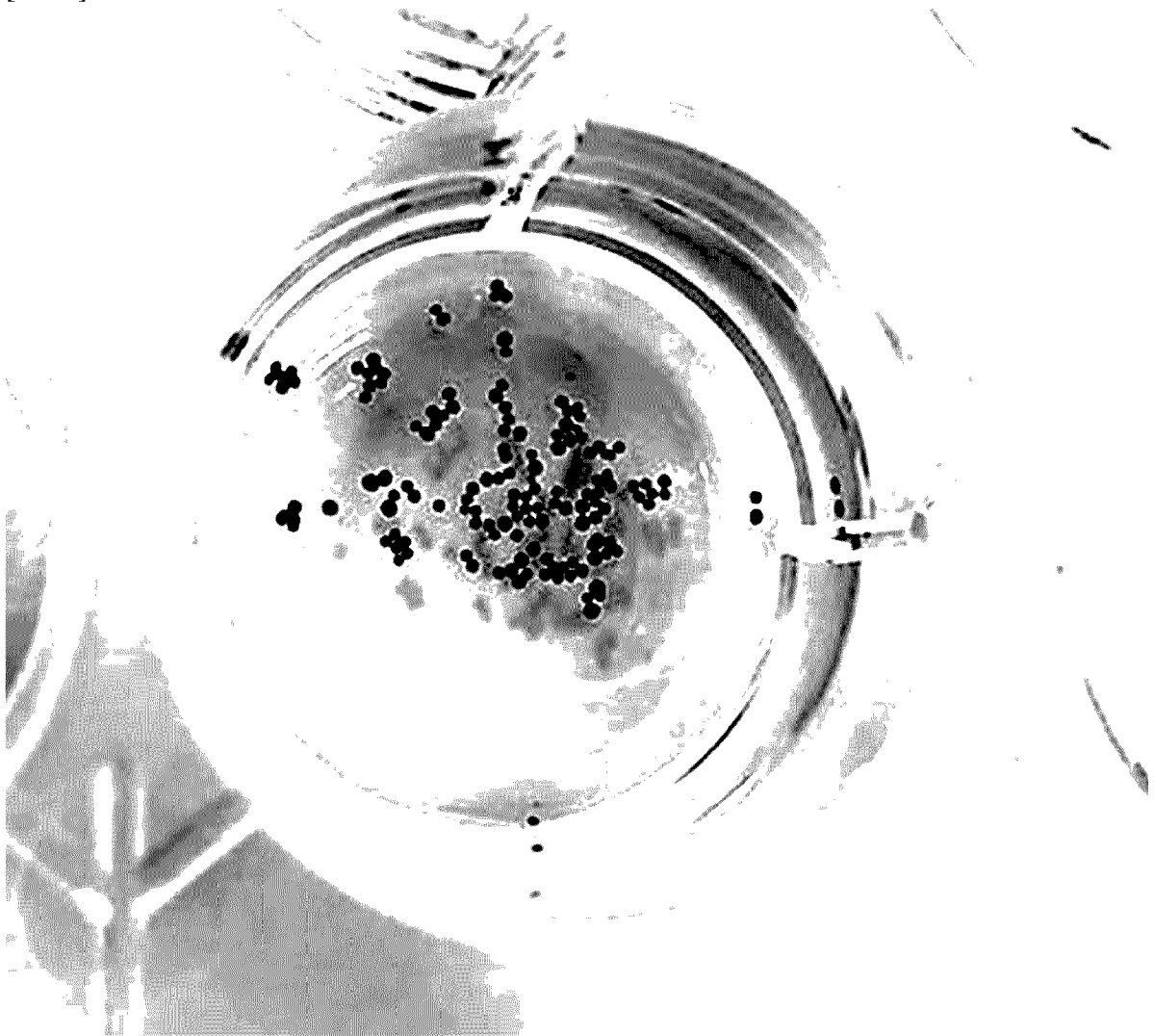
[도 1b]



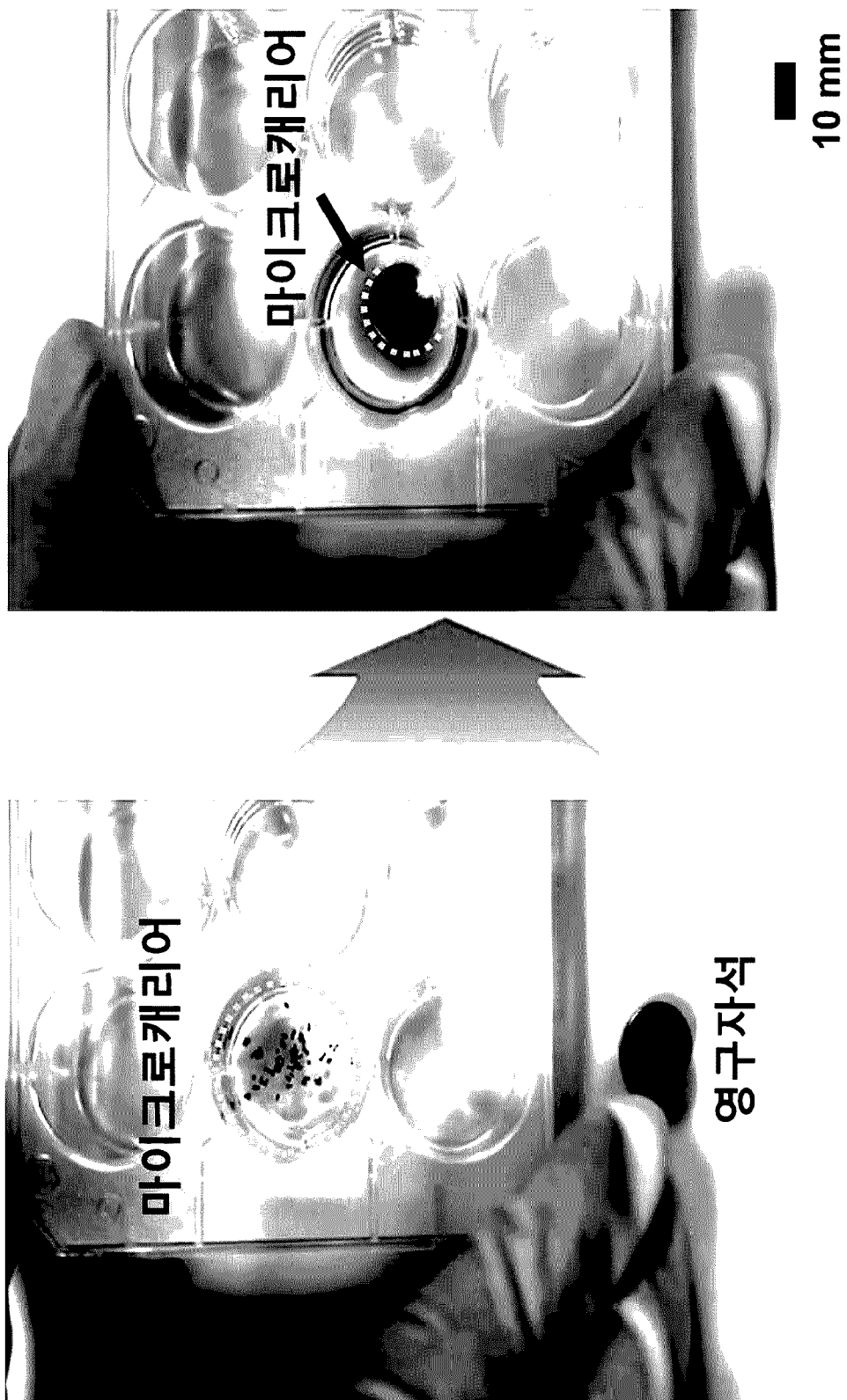
[도1c]



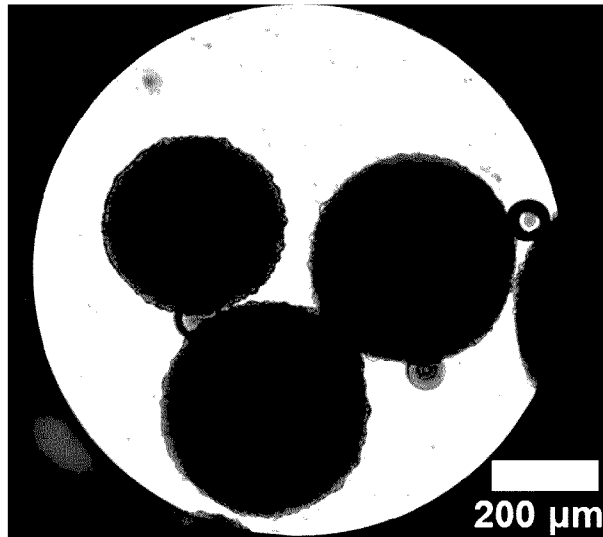
[도1d]



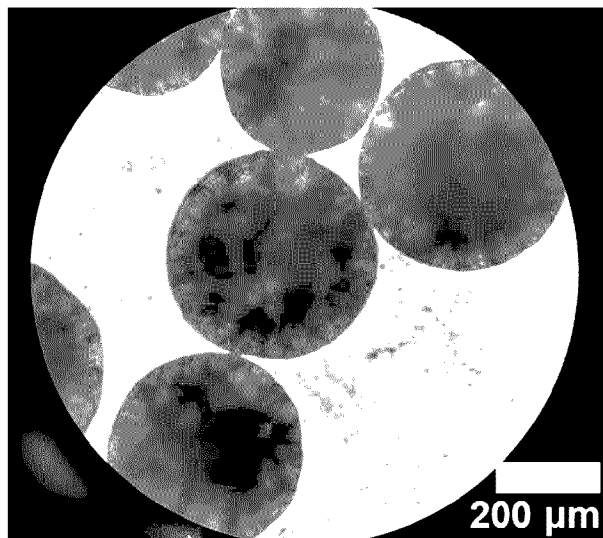
[도2]



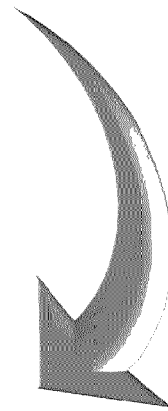
[도3a]



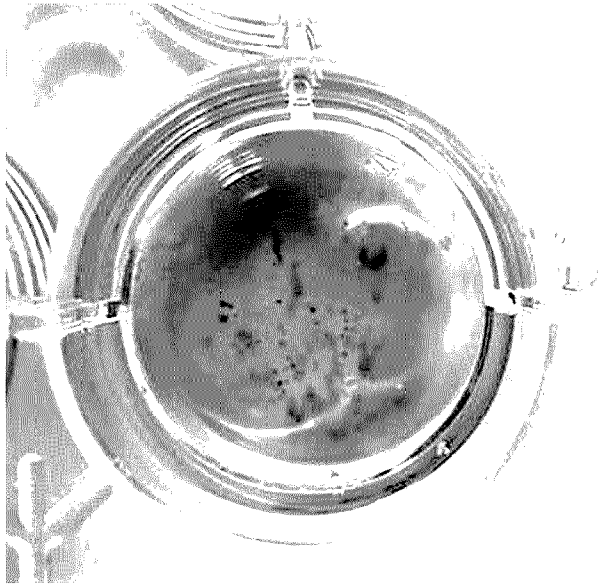
초기 상태



30분 후

자성나노입자
방출

[도3b]

**초기 상태****30분 후****자성나노입자
방출**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/001379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/50(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61L 24/00(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 9/50; A61K 31/65; A61K 9/14; A61K 9/51; A61K 45/06; A61P 35/00; A61L 24/00

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: embolization, microcarrier, porous polymer, biodegradation, stimulus-sensitive polymer, drug-carrying magnetic nanoparticles, PLGA, gelatin, Fe₃O₄

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DINCER, C. A. et al. Synthesis and characterization of Fe ₃ O ₄ -MPTMS-PLGA nanocomposites for anticancer drug loading and release studies. <i>Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology</i> . 2017, vol. 45, no. 7, pages 1408-1414 See abstract; page 1409; and figure 3.	1-11
Y	JEON, M. J. et al. Transcatheter intra-arterial infusion of doxorubicin loaded porous magnetic nano-clusters with iodinated oil for the treatment of liver cancer. <i>Biomaterials</i> . 2016, vol. 88, pages 25-33 See abstract; pages 30, 32; and figure 2.	1-11
Y	ARIAS, J. L. et al. Fe ₃ O ₄ /chitosan nanocomposite for magnetic drug targeting to cancer. <i>Journal of Materials Chemistry</i> . 2012, vol. 22, pages 7622-7632 See abstract; and page 7623.	1-4,8,10,11
A	BRAHIM, S. et al. Synthesis and Hydration Properties of pH-Sensitive p(HEMA)-Based Hydrogels Containing 3-(Trimethoxysilyl)propyl Methacrylate. <i>Biomacromolecules</i> . 2003, vol. 4, pages 497-503 See the entire document.	1-11
A	US 2019-0008773 A1 (GWANGJU INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 10 January 2019 See the entire document.	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 19 JUNE 2020 (19.06.2020)	Date of mailing of the international search report 19 JUNE 2020 (19.06.2020)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/001379

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DUO, Y. et al. DOX-loaded pH-sensitive mesoporous silica nanoparticles coated with PDA and PEG induce pro-death autophagy in breast cancer. RSC Advances. 2017, vol. 7 pages 39641-39650 See the entire document.	1-11
A	GAIHRE, B. et al. Encapsulation of Fe ₃ O ₄ in gelatin nanoparticles: Effect of different parameters on size and stability of the colloidal dispersion. Journal of Microencapsulation. February 2008, vol. 25, no. 1, pages 21-30 See the entire document.	1-11
A	ZHOU, J. et al. Construction and Evaluation of Fe ₃ O ₄ -Based PLGA Nanoparticles Carrying rtPA Used in the Detection of Thrombosis and in Targeted Thrombolysis. ACS Applied Materials & Interfaces. 2014, vol. 6, pages 5566-5576 See the entire document.	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/001379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2019-0008773 A1	10/01/2019	KR 10-2019-0006223 A KR 10-2019-0034168 A	18/01/2019 01/04/2019

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/50(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i, A61L 24/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/50; A61K 31/65; A61K 9/14; A61K 9/51; A61K 45/06; A61P 35/00; A61L 24/00

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: 색전술(embolization), 마이크로캐리어(microcarrier), 다공성 고분자(porous polymer), 생분해성(biodegradation), 자극-감응성 고분자(stimulus-sensitive polymer), 약물-담지 자성 나노입자(drug-carrying magnetic nanoparticles), PLGA, 젤라틴(gelatin), Fe3O4

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	DINCER, C. A. 등, `Synthesis and characterization of Fe3O4-MPTMS-PLGA nanocomposites for anticancer drug loading and release studies`, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2017, 45권, 7호, 페이지 1408-1414 초록; 페이지 1409; 및 도면 3	1-11
Y	JEON, M. J. 등, `Transcatheter intra-arterial infusion of doxorubicin loaded porous magnetic nano-clusters with iodinated oil for the treatment of liver cancer`, Biomaterials, 2016, 88권, 페이지 25-33 초록; 페이지 30, 32; 및 도면 2	1-11
Y	ARIAS, J. L. 등, `Fe3O4/chitosan nanocomposite for magnetic drug targeting to cancer`, Journal of Materials Chemistry, 2012, 22권, 페이지 7622-7632 초록; 및 페이지 7623	1-4, 8, 10, 11
A	BRAHIM, S. 등, `Synthesis and Hydration Properties of pH-Sensitive p(HEMA)-Based Hydrogels Containing 3-(Trimethoxysilyl)propyl Methacrylate`, Biomacromolecules, 2003, 4권, 페이지 497-503 전체 문헌	1-11
A	US 2019-0008773 A1 (GWANGJU INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 2019.01.10 전체 문헌	1-11

☒ 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

“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

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

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

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2020년 06월 19일 (19.06.2020)

국제조사보고서 발송일

2020년 06월 19일 (19.06.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



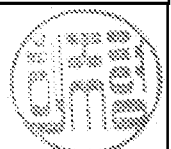
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



C (계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	DUO, Y. 등, `DOX-loaded pH-sensitive mesoporous silica nanoparticles coated with PDA and PEG induce pro-death autophagy in breast cancer`, RSC Advances, 2017, 7권, 페이지 39641-39650 전체 문헌	1-11
A	GAIHRE, B. 등, `Encapsulation of Fe3O4 in gelatin nanoparticles: Effect of different parameters on size and stability of the colloidal dispersion`, Journal of Microencapsulation, 2008.02., 25권, 1호, 페이지 21-30 전체 문헌	1-11
A	ZHOU, J. 등, `Construction and Evaluation of Fe3O4-Based PLGA Nanoparticles Carrying rtPA Used in the Detection of Thrombosis and in Targeted Thrombolysis`, ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6권, 페이지 5566-5576 전체 문헌	1-11

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

US 2019-0008773 A1

2019/01/10

KR 10-2019-0006223 A

2019/01/18

KR 10-2019-0034168 A

2019/04/01