(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017 년 8 월 3 일 (03.08.2017)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2017/131365 A1

(51) 국제특허분류:
C01B 25/32 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/000364

(22) 국제출원일: 2017 년 1 월 11 일 (11.01.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0010446 2016 년 1 월 28 일 (28.01.2016) KR

(71) 출원인: **성균관대학교산학협력단 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY)** [KR/KR]; 16419 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: **정현석 (JUNG, Hyun Suk)**; 05501 서울시 송파구 올림픽로 99, 154 동 1802 호, Seoul (KR). **이정헌 (LEE, Jung Heon)**; 10349 경기도 고양시 일산서구 탄중로 501, 506-1001, Gyeonggi-do (KR). **박소연 (PARK, So Yeon)**; 16421 경기도 수원시 장안구 일월로 90 번길 16-12, 203 호, Gyeonggi-do (KR). **주연경 (JU, Yeon Kyeong)**; 58014 전라남도 순천시 해룡면 신대로 97, 504 동 1801 호, Jeollanam-do (KR). **백지현 (BAEK, Ji Hyun)**; 07033 서울시 동작구 상도로 320, 104 동 1201 호, Seoul (KR). **권승리 (KWON, Seung Lee)**; 13965 경기도 안양시 만안구 안양로 468 번길 25-8, 가동 207 호, Gyeonggi-do (KR). **김병조 (KIM, Byeong Jo)**; 05630 서울시 송파구 위례성대로 4 길 32, 201 호, Seoul (KR). **한만형 (HAN, Man Hyung)**; 08210 서울시 구로구 경인로 619-3, 1501 호, Seoul (KR). **김영훈 (KIM, Yong Hoon)**; 13614 경기도 성남시 분당구 정자일로 72, 306 동 1404 호, Gyeonggi-do (KR).

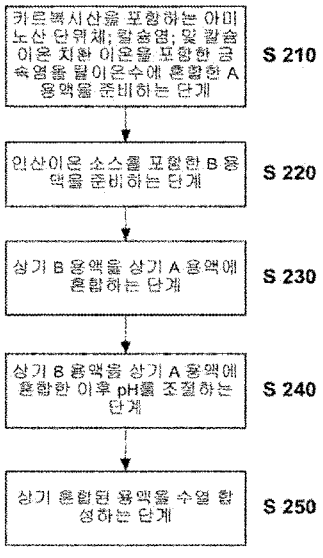
(74) 대리인: **남건필 (NAM, Gunpil)** 등; 07299 서울시 영등포구 경인로 775, 에이스하이테크시티 2 동 508 호, Seoul (KR).

(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, JP, KE, KG, KH, KN,

[다음 쪽 계속]

(54) **Title**: METHOD FOR PREPARING LUMINOUS SPHERICAL HYDROXYAPATITE, AND LUMINOUS SPHERICAL HYDROXYAPATITE PREPARED THEREBY

(54) **발명의 명칭** : 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법 및 이에 의해 제작된 구형의 발광 수산화 아파타이트



S210 ... Step of preparing solution A in which: amino acid unit containing carboxylicacid; calcium salt; and metal salt comprising calciumion-substituted ion are mixed in deionized water
S220 ... Step of preparing solution B containing phosphate ion source
S230 ... Step of mixing solution B and solution A
S240 ... Step of adjusting pH after mixing solution B and solution A
S250 ... Step of carrying out hydrothermal synthesis of mixed solution

(57) **Abstract**: The present invention relates to a method for preparing luminous spherical hydroxyapatite. In addition, the present invention relates to luminous spherical hydroxyapatite prepared by the method. The luminous spherical hydroxyapatite can be used as a drug delivery vehicle. According to the present invention, a method for preparing a luminous spherical hydroxyapatite powder can exclude an additional synthesis of amino acid polymers and the use of an organic solvent dispersion medium having low biocompatibility, an antifoaming agent and the like, and thus process simplification and the stability according to bio-application can be expected.

(57) **요약서**: 본 발명은 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 방법에 의해 제작된 구형의 발광 수산화 아파타이트에 관한 것이다. 이러한 구형의 발광 수산화 아파타이트는 약물 전달체로 이용이 가능하다. 본 발명에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트 분말의 제조 방법은, 추가적인 아미노산 고분자 합성 및 생체친화성이 낮은 유기용매 분산매 및 소포제 등의 사용을 배제할 수 있어 공정 간소화 및 생체 적용에 따른 안정성을 기대할 수 있다.

WO 2017/131365 A1

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, 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))

명세서

발명의 명칭: 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법 및 이에 의해 제작된 구형의 발광 수산화 아파타이트

기술분야

[1] 본 발명은 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법에 관한 것이다. 또한, 이러한 방법에 의해 제작된 구형의 발광 수산화 아파타이트에 관한 것이다. 이러한 구형의 발광 수산화 아파타이트는 약물 전달체로 이용이 가능하다.

배경기술

[2] 구형의 발광 수산화 아파타이트는 상대적으로 낮은 독성 및 넓은 표면적으로 생체에 적은 량의 전달체 사용으로 다량의 약물을 전달 할 수 있다는 특징과 생체 내에서 모니터링이 가능하다는 이유로 약물 전달체로서 높은 가능성을 가지고 있다.

[3] 그러나 기존의 구형의 발광 수산화 아파타이트는 생체친화성이 낮은 Ce, Er, Tb, Cr 등과 같은 란타나이드 계열 원소 및 CTAB [Cetrimonium bromide]과 같은 시트르산을 포함한 고분자를 사용하여 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하였다.

[4] 이러한 종래의 구형의 발광 수산화 아파타이트의 경우에는 생체 적합성이 낮다는 문제점이 있었다.

[5] 또한, 종래 기술에 따르면 수산화 아파타이트를 제작하는 과정에서 구형을 만드는데 있어서 수산화 아파타이트를 합성하는 단계에서부터 구형의 템플레이트를 제작하지 아니하였는 바, 그 제작 방법에 있어서 구형을 만들기 위한 추가적인 단계를 거쳐야 하는 등의 번거로움이 존재하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[6] 본 발명은 칼슘이온 치환 원소와 카르복시산을 포함하는 아미노산을 이용하여 발광 특성 및 큰 표면적을 갖은 생체 친화성이 높은 약물 전달체로 이용 가능한 수산화 아파타이트를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[7] 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법은, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체 및 칼슘염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계; 인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계; 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계; 및 상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계를 포함한다.

[8] 상기 수열 합성하는 단계는 120 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.

[9] 또한, 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 상기 pH는 4 내지 8의 pH 값으로 조절되는 것이 바람직하다.

[10] 본 발명의 추가적인 실시예에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법은, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체; 칼슘염; 및 칼슘이온의 치환 이온을 포함한 금속염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계; 인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계; 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계; 및 상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계를 포함한다.

[11] 상기 수열 합성하는 단계는 120 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.

[12] 또한, 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 상기 pH는 4 내지 8의 pH 값으로 조절되는 것이 바람직하다.

[13] 한편, 상기 칼슘이온 치환 이온을 포함한 금속염의 몰비는 0.20 내지 0.80인 것이 바람직하다.

[14] 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 구형의 발광 수산화 아파타이트는 약물 전달체로 이용 가능하다.

발명의 효과

[15] 본 발명에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트 분말의 제조 방법은, 추가적인 아미노산 고분자 합성 및 생체친화성이 낮은 유기용매 분산매 및 소포제 등의 사용을 배제할 수 있어 공정 간소화 및 생체 적용에 따른 안정성을 기대할 수 있다.

[16] 또한, 본 발명에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트 분말의 제조 방법에 따르면, 일정량의 치환 이온을 칼슘 이온과 치환하여 합성함으로서 CO^{2-} 라디칼 이온에 의해서 발광하는 수산화 아파타이트 구형 분말을 제조할 수 있다. 이 경우 치환 이온 량을 조절하여 구형 분말의 표면적 및 표면 특성, 발광 특성을 조절할 수 있다.

[17] 또한, 본 발명의 제조 방법을 통하여 수득한 수산화 아파타이트 구형 분말은 큰 표면적과 우수한 표면 특성을 갖는 물질로서 수산화 아파타이트의 하이드록시기와 카르복실기와 약물의 카르복실기 혹은 아미노기 사이의 수소결합을 통해 수산화 아파타이트 표면에 많은 양의 약물을 담지할 수 있다. 뿐만 아니라 약물 담지 유지 능력도 우수하여 약물 전달체로서의 사용이 가능한 효과를 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[18] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.

[19] 도 2a-2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.

[20] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의

XRD 측정 데이터를 도시한다.

[21] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자 및 아스파르트산 단위체를 넣지 않고 합성한 수산화 아파타이트 입자의 SEM 사진을 각각 도시한다.

[22] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의 FT-IR spectra의 측정 결과를 도시한다.

[23] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의 Sr/Sr+Ca 의 몰 비에 따라 제조된 수산화 아파타이트의 입자 표면의 SEM 사진을 도시한다.

[24] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의 발광 특성을 확인하기 위한 PL spectra 측정 데이터를 나타낸다.

[25] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의 표면 특성을 확인하기 위한 N_2 adsorption-desorption isotherm 데이터이다.

[26] 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자에 약물을 담지한 후 방출되는 약물의 양을 시간에 따른 cumulative release 그래프를 나타낸 것이다.

[27] 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자에 약물을 담지한 후 약물 방출을 한 입자를 추출하여 형광 방출 스펙트럼을 측정한 결과를 도시한다.

[28] 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따라 제작된 구형의 수산화 아파타이트 입자의 세포 독성 실험을 확인하기 위한 MTT assay 결과를 나타낸다.

[29] 다양한 실시예들이 이제 도면을 참조하여 설명되며, 전체 도면에서 걸쳐 유사한 도면번호는 유사한 엘리먼트를 나타내기 위해서 사용된다. 설명을 위해 본 명세서에서, 다양한 설명들이 본 발명의 이해를 제공하기 위해서 제시된다. 그러나 이러한 실시예들은 이러한 특정 설명 없이도 실행될 수 있음이 명백하다. 다른 예들에서, 공지된 구조 및 장치들은 실시예들의 설명을 용이하게 하기 위해서 블록 다이아그램 형태로 제시된다.

발명의 실시를 위한 형태

[30] 하기 설명은 본 발명의 실시예에 대한 기본적인 이해를 제공하기 위해서 하나 이상의 실시예들의 간략화된 설명을 제공한다. 본 섹션은 모든 가능한 실시예들에 대한 포괄적인 개요는 아니며, 모든 엘리먼트들 중 핵심 엘리먼트를 식별하거나, 모든 실시예의 범위를 커버하고자 할 의도도 아니다. 그 유일한 목적은 후에 제시되는 상세한 설명에 대한 도입부로서 간략화된 형태로 하나 이상의 실시예들의 개념을 제공하기 위함이다.

[31] 본 발명은 칼슘이온 치환 원소와 카르복시산을 포함하는 아미노산을 이용하여 발광 특성 및 큰 표면적을 갖은 생체 친화성이 높은 약물 전달체로 이용 가능한 수산화 아파타이트를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[32] 본 발명에 따르면, 아미노산 단위체를 기반으로한 템플레이트를 사용함과 아울러 물을 분산매인 용매로 하여 수열 합성법에 의해 수산화 아파타이트 구형 분말을 제조할 수 있다.

[33] 또한, 종래 기술에 따르면 수산화 아파타이트를 제작하는 과정에서 구형을 만드는데 있어서 템플레이트(template) 제작 단계에서부터 구형의 템플레이트를 제작하지 아니하였지만, 본 발명에서는 템플레이트 제작 단계에서 이미 구형의 템플레이트를 제작한 이후 수열 합성법에 의해 제작하는 방법을 이용하고 있어 매우 공정이 간소화된다는 장점을 갖는다.

[34] 이하에서는 먼저 구형의 수산화 아파타이트를 제작하는 방법에 대해 설명하도록 하고, 이후 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법에 대해서 차례대로 설명하도록 하겠다.

[35] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.

[36] 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법은, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체 및 칼슘염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계(S 110); 인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계(S 120); 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계(S 130); 및 상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계(S 150)를 포함한다.

[37] S 110 단계는 A 용액을 준비하는 단계로서, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체와 칼슘염을 탈이온수에 혼합한 용액을 이용해 구형의 수산화 아파타이트를 제조하기 위한 템플레이트를 형성하게 된다.

[38] 아미노산 단위체는 카르복시산을 포함하는 것이면 어떠한 것이든 가능하며, 예를 들어 아스파르트산 단위체가 이용될 수 있다.

[39] 칼슘염은 예를 들어 염화 칼슘 등이 이용될 수 있으며, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[40] S 120 단계는 B 용액을 준비하는 단계로서, 인산 이온 소스를 포함한 용액을 준비한다. 탈이온수에 인산 이온 소스를 용해시켜 제조하게 되며, 인산 이온 소스는 예를 들어 암모늄 하이드로젠 포스페이트 $(NH_4)_2HPO_4$가 이용될 수 있다.

[41] S 130 단계에서는 B 용액을 A 용액에 혼합하게 되며, S 150 단계에서는 수열합성 단계를 거치게 된다.

[42] 수열 합성 단계는 120℃ 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안 수행되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 180℃ 내지 220℃의 온도 범위에서 10시간 내지 14시간 동안 수행되는 것이 바람직하다. 구체적인 조건 등에 대해서는 실시예 부분에서 추가적으로 설명하도록 하겠다.

[43] 한편 도 1에서 보는 것처럼, S 130 단계 이후 pH를 조절하는 단계(S 140)를 추가로 포함할 수도 있다. A 용액과 B 용액을 혼합하였을때 미리 형성되는 결정이 있으면 전체적인 균일한 성장이 이루어지지 아니하기 문제점이 있으며, 이러한 문제점을 해결하기 위해 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함함으로써

결정화를 없애주어 전체적으로 균일한 결정 성장을 유도할 수 있게 된다. 또한 수열 합성 전 pH의 조절은 아스파르트산 단위체가 수열합성을 통해 구형의 템플레이트를 형성하는 것을 유도할 수 있게 된다. 바람직한 pH값은 약 4 내지 8이고, 바람직하게는 약 4 내지 6이며, 가장 바람직하게는 약 5이고, 이러한 pH의 조절은 예를 들어 암모니아수 등을 이용해 조절할 수 있다.

[44]

[45] 지금까지 구형의 수산화 아파타이트를 제작하는 방법에 대해 설명하였으며, 지금부터는 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법에 대해서 차례대로 설명하도록 하겠다.

[46] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.

[47] 본 발명의 일 실시예에 따른 구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법은, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체; 칼슘염; 및 칼슘이온 치환 이온을 포함한 금속염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계(S 210); 인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계(S 220); 상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계(S 230); 및 상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계(S 250)를 포함한다.

[48] S 2210 단계는 A 용액을 준비하는 단계로서, 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체와 칼슘염, 그리고 칼슘 이온의 치환 이온을 포함한 금속염을 탈이온수에 혼합한 용액을 이용해 구형의 수산화 아파타이트를 제조하기 위한 템플레이트를 형성하게 된다.

[49] 아미노산 단위체는 카르복시산을 포함하는 것이면 어떠한 것이든 가능하며, 예를 들어 아스파르트산 단위체가 이용될 수 있다.

[50] 칼슘염은 예를 들어 염화 칼슘 등이 이용될 수 있으며, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[51] 칼슘 이온의 치환 이온을 포함한 금속염은 Ca^{2+}를 치환할 수 있는 2가 금속 이온을 포함한 금속염으로서, 예를 들어 $SrCl_2$ 등이 있다.

[52] 한편, 칼슘이온 치환 이온을 포함한 금속염의 몰비는 0.20 내지 0.80이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.25 내지 0.5이다. 예를 들어 $CaCl_2$ 및 $SrCl_2$를 혼합한 경우, X=Sr/(Sr+Ca)의 몰비가 0.20 내지 0.80이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.25 내지 0.5이다. 이러한 몰비에서 발광특성 및 구형에 의한 큰 표면적을 가질 수 있기 때문이다.

[53] S 220 단계는 B 용액을 준비하는 단계로서, 인산 이온 소스를 포함한 용액을 준비한다. 탈이온수에 인산 이온 소스를 용해시켜 제조하게 되며, 인산 이온 소스는 예를 들어 암모늄 하이드로젠 포스페이트 $(NH_4)_2HPO_4$가 이용될 수 있다.

[54] S 230 단계에서는 B 용액을 A 용액에 혼합하게 되며, S 250 단계에서는 수열합성 단계를 거치게 된다.

[55] 수열 합성 단계는 120℃ 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안

수행되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 180℃ 내지 220℃의 온도 범위에서 10시간 내지 14시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.

[56] 한편 도 2에서 보는 것처럼, S 230 단계 이후 pH를 조절하는 단계(S 240)를 추가로 포함할 수도 있다. A 용액과 B 용액을 혼합하였을때 미리 형성되는 결정이 있으면 전체적인 균일한 성장이 이루어지지 아니하기 문제점이 있으며, 이러한 문제점을 해결하기 위해 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함함으로써 결정화를 없애주어 전체적으로 균일한 결정 성장을 유도할 수 있게 된다. 바람직한 pH값은 약 4 내지 8이며, 더욱 바람직하게는 약 4 내지 6이며, 가장 바람직하게는 약 5이고, 이러한 pH의 조절은 예를 들어 암모니아수 등을 이용해 조절할 수 있다. 이러한 수열 합성 전 pH의 조절은 Asp monomer 가 수열합성을 통해 구형의 템플레이트를 형성하는 것을 유도할 수 있게 된다.

[57] 또한, 수산화 아파타이트에 약물을 담지하는 것은 수산화 아파타이트 표면의 하이드록시기와 카르복실기와 약물의 카르복실기 혹은 아미노기 사이의 수소결합을 통해 약물이 수산화 아파타이트 표면에 담지될 수 있다.

[58] 약물은 카르복시산 혹은 아미노기를 포함하는 것이면 어떠한 것이든 가능하며, 예를 들어 vancomycin 혹은 mitomycin 가 이용될 수 있다.

[59]

[60] 이하에서는 구체적인 실시예와 함께 본 발명의 내용을 추가적으로 설명하도록 하겠다.

[61] [실시예 1]

[62] 실시예 1은 구형의 수산화 아파타이트 입자를 제조하는 내용에 관한 것이다. 구형의 수산화 아파타이트 입자는 아래와 같은 A 용액 및 B 용액을 혼합하여 수열합성법에 의해 제조된다.

[63] A 용액은 1g의 아스파르트산 단위체(Asp) 및 0.294g의 염화 칼슘을 20ml의 탈이온수에 혼합하여 제조하였다. B 용액은 암모늄 하이드로젠 포스페이트 $(NH_4)_2HPO_4$ 0.158g을 탈이온수 15ml에 용해시켜 제조하였다. 30분 동안의 격렬한 혼합 이후, 용액 B를 용액 A에 도입하였다. 혼합한 용액을 1M의 암모니아수를 이용해 pH 5로 조절하여 투명한 용액으로 만든 후에, 상기 용액을 스테인리스 강철 오토클레이브에 정치된 테플론 병에 넣고, 12시간 동안 200℃에서 반응시켰다. 오토클레이브를 실온으로 냉각시킨 후, 탈이온수 및 에탄올로 세척하고, 3시간 동안 60℃ 진공오븐에서 건조시켜 구형의 수산화 아파타이트를 수득하였다.

[64]

[65] 이렇게 제조된 수산화 아파타이트 입자를 XRD 측정을 하여 도 3에 나타내었고, 수산화 아파타이트를 나타내는 JCPDS 카드 09-0432 와 일치함을 확인하여 합성된 입자가 수산화 아파타이트임을 확인할 수 있었다.

[66] 실시예 1에서 제조된 수산화 아파타이트와 아스파르트산 단위체를 넣지 않고 그 외는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 합성한 수산화 아파타이트 입자의

SEM 사진을 도 4에서 나타내었다. 도 4를 통해 아스파르트산 단위체의 유무에 따라 수산화 아파타이트 입자의 구형의 유무를 결정함을 확인할 수 있었다. 즉, 본 발명에서 카르복시산을 포함한 아미노산 단위체를 포함하느냐에 따라 제조되는 수산화 아파타이트 입자의 구형 유무가 결정되게 된다.

[67] 아스파르트산 단위체, 폴리 아스파르트산, 상기 실시예 1에서 제조된 수산화 아파타이트의 FT-IR spectra를 측정하고 그 결과를 도 5에 나타내었다. 그 결과를 통해 상기 실시예 1에서 제조된 수산화 아파타이트는 합성시 아스파르트산 단위체가 폴리 아스파르트산이 되어 수산화 아파타이트 내에 존재한다는 것을 확인하였다.

[68]

[69] [실시예 2]

[70] 실시예 1에서 제조된 수산화 아파타이트 입자에 발광 특성을 추가하기 위해 스트론튬 치환이온을 표 1과 같이 X=Sr/(Sr+Ca) 의 몰 비가 0, 0.25, 0.5, 1 의 조건을 만족하도록 제조하였다.

[71] [표1]

샘플	Sr/(Ca+Sr)의 용액에서의 몰비	Sr/(Ca+Sr)의 입자에서의 몰비
조건 1	0	0
조건 2	0.25	0.23
조건 3	0.5	0.48
조건 4	1.0	1.0

[72] 조건 1은 실시예 1과 동일한 방법으로 제조되었고, 조건 2는 A 용액에 염화 칼슘 0.2205g, 염화 스트론튬 0.133 g, 조건 3은 A 용액에 염화 칼슘 0.147 g, 염화 스트론튬 0.267 g, 조건 4는 염화 스트론튬을 0.533g 넣었고 그 외의 방법은 실시예 1과 동일하게 제조되었다.

[73]

[74] 실시예 2에서 제조된 수산화 아파타이트 입자의 각기 SEM 사진은 도 6에 나타내었다. 도 6에서 Sr/Sr+Ca 의 몰 비에 따라 제조된 수산화 아파타이트의 입자 표면의 모양이 다름을 나타내었고 칼슘 이온이 들어가지 않은 조건 4의 경우 구형의 수산화 아파타이트 입자를 형성하지 못하였음을 확인 할 수 있었다.

[75] 실시예 2에서 제조된 수산화 아파타이트 입자의 각기 발광 특성은 PL spectra 측정을 통해 분석하였고 이를 도 7에서 나타내었다. 도 7에서 모든 조건의 수산화 아파타이트는 emission은 395 nm에서, excitation은 335 nm에서 하였고, 발광 특성은 조건 2 > 조건3 > 조건1 > 조건 4 순서를 나타냄을 확인하였다.

[76] 실시예 2에서 제조된 수산화 아파타이트 입자의 표면 특성은 N_2 adsorption-desorption isotherm 분석하였고 이는 도 8에 나타내었다. 도 8을 통해

조건 1, 조건 2, 조건 3 입자는 H4 type 의 히스테리스시스 곡선을 보이며, 이를 통해 mesoporous 구조의 입자임을 확인하였고, 조건 4 입자는 그렇지 않음을 확인하였다.

[77]

[78] [실시예 3]

[79] 실시예 2에서 합성된 구형의 발광 수산화 아파타이트 입자 5 mg을 약물(Vancomycin) 3 mg/ml의 농도로 용해된 탈이온수 10 ml에 24 시간 동안 37℃에서 담지시키고, 약물이 담지된 발광 수산화 아파타이트는 원심분리 후 60℃ 진공오븐에서 건조시켜 수득하였다.

[80]

[81] 실시예 3에서 얻은 가기 다른 조건의 약물이 담지된 수산화 아파타이트 입자의 표면 특성 및 약물 담지 능력을 표 2에 나타내었다.

[82] [표2]

샘플	BET surface area(m^2/g)	BJH total pore volume (cm^3/g)	Average pore size (nm)	DLA (mg/g)	DLE (%)
조건1	135.99	0.82	19.79	6.89	57.4
조건2	133.38	0.87	29.29	7.09	59.1
조건3	79.64	0.78	22.40	5.80	48.3
조건4	24.44	0.35	25.52	3.84	32

[83]

[84] 표 2는 BET surface area, BJH total pore volume, average pore size, drug-loading amount, drug-loading efficiency를 나타내었고, 이를 통해 약물 담지 능력은 조건 2의 입자가 가장 좋음을 확인하였다.

[85]

[86] 실시예 3에서 얻은 각기 다른 조건의 약물(Vancomycin)이 담지된 수산화 아파타이트 입자를 pH 7.4 으로 제조된 10ml phosphate buffer solution(PBS)에 분산하였고 그 후 37℃에서 배양하였다. 다른 시간점(최대 120 시간)에서, 배지로 방출되는 약물의 양을 UV-vis 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

[87] 이를 도 9의 시간에 따른 cumulative release 그래프로 나타내었고 초기에 약물을 폭발적으로 방출한 후 방출 정도가 줄다가 72 시간 이후에 방출 정도가 유지됨을 확인하였고, 방출 유지량이 조건 2에서 가장 좋음을 확인하였다.

[88]

[89] 실시예 2에서 얻은 발광 수산화 아파타이트 중 발광 특성이 가장 좋은 조건 2 의 입자를 통해서 약물 방출에 따른 약물이 담지된 수산화 아파타이트 발광 특성을 비교하였다. 실시예 2를 통해 얻은 조건 2의 입자는 실시예3을 통해 약물이 담지

되었고 상기 실험예 방법을 통해 약물이 방출 되었다. 다른 시간점(3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 h)에서 약물 방출을 한 입자를 추출하여 형광 방출 스펙트럼을 측정하였다. 그 결과를 도 10에 나타내었고 방출 시간의 증가에 따라 발광 강도가 증가함을 확인하였다. 도 10의 그래프에서 아래쪽 그래프로부터 위쪽으로 올라갈수록 방출 시간이 증가되는 그래프를 나타낸다.

[90]

[91] [실시예 4]

[92] 실시예 2에서 얻은 각기 다른 조건의 수산화 아파타이트 입자의 사포 독성 실험은 골모세포(MC3T3-E1)를 사용하여 MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay를 시행하였다. MC3T3-E1 세포는 104개/well 의 밀도로 96-well 플레이트에 분주하여 최소필수배양액 배지 (a-MEM) 100μl 에서 5% CO_2 의 기상에서 37℃에서 24시간 동안 접촉하였다. MTT assay를 위해, 실시예2 에서 얻은 각기 다른 조건의 수산화 아파타이트를 FBS 와 페니실린-스트렙토마이신이 들어가지 않은 순수 a-MEM 배지에 0.5 mg/ml 농도로 분산하여 세포가 있는 각 well 의 배지를 갈아 넣은 후 24, 36, 72 시간동안 배양하여 준비하였다. 배양이 끝난 후 각각의 배지를 100μl MTT 용액으로 교체한 후 37℃에서 3시간 동안 배양 후 100μl DMSO 로 다시 교체해준다. 1시간의 추가 교반 후 570nm에서 흡광도 값을 비교하여 발광 수산화 아파타이트 입자의 세포 독성 정도를 분석하였다. 도 11에 MTT assay 결과를 나타내었고 제어(control)는 세포가 배양된 well에 입자를 첨가하지 않은 조건을 의미한다. 모든 조건 하에서 세포 생체활성(viability)이 거의 100 %에 가까움을 보였고 이를 통해 실시예 2에서 얻은 가기 다른 조건의 수산화 아파타이트는 세포 독성이 없음을 확인하였다.

[93]

[94] 제시된 실시예들에 대한 설명은 임의의 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며, 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 발명은 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니라, 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체 및 칼슘염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계;
인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계;
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계; 및
상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계를 포함하는,
구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,
상기 수열 합성하는 단계는 120 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안 수행되는,
구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함하는,
구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 4] 제 3 항에 있어서,
상기 pH는 4 내지 8의 pH 값으로 조절하는,
구형의 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 5] 카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체; 칼슘염; 및 칼슘이온의 치환 이온을 포함한 금속염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계;
인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계;
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계; 및
상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계를 포함하는,
구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 6] 제 5 항에 있어서,
상기 수열 합성하는 단계는 120 내지 230℃의 온도 범위에서 20분 내지 24시간 동안 수행되는,
구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 7] 제 5 항에 있어서,
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계를 추가로 포함하는,
구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

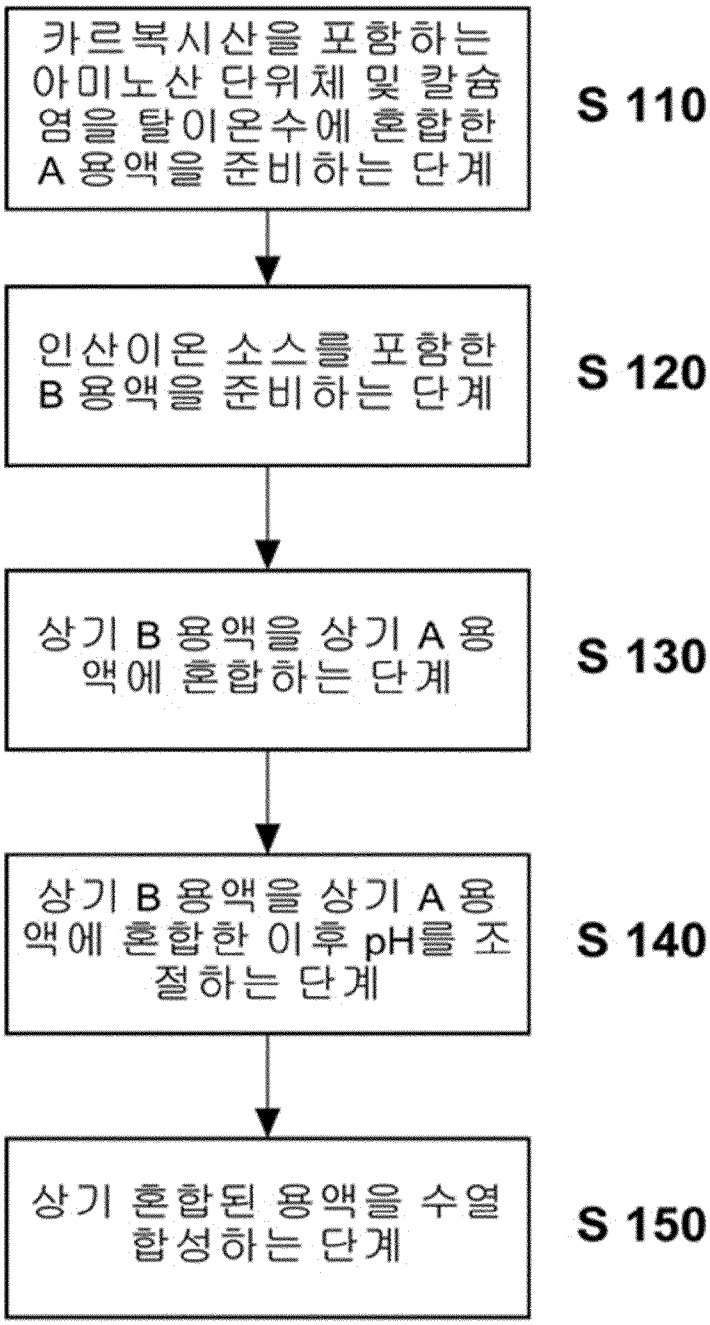
[청구항 8] 제 7 항에 있어서,
상기 pH는 4 내지 8의 pH 값으로 조절하는,
구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 9] 제 5 항에 있어서,
상기 칼슘이온 치환 이온을 포함한 금속염의 몰비는 0.20 내지 0.80인,

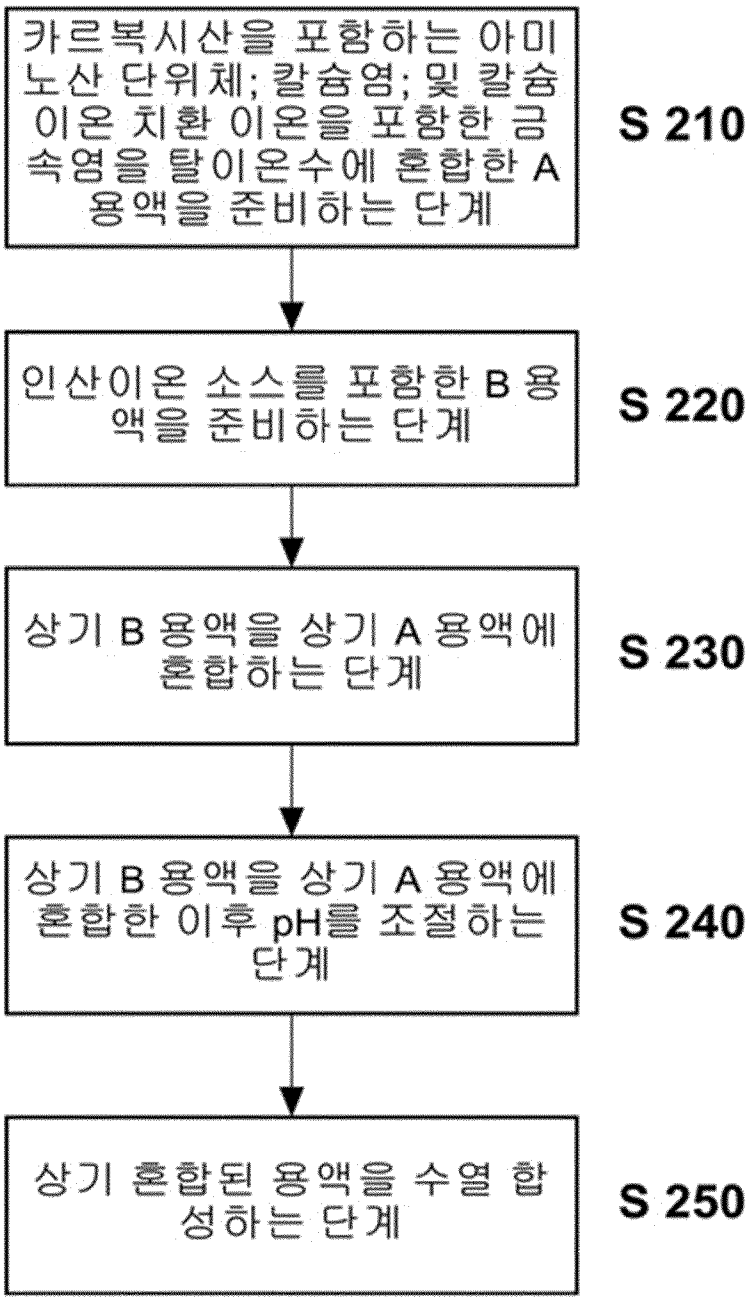
구형의 발광 수산화 아파타이트를 제조하는 방법.

[청구항 10] 제 5 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제작되며, 약물 전달체로 이용 가능한 구형의 발광 수산화 아파타이트.

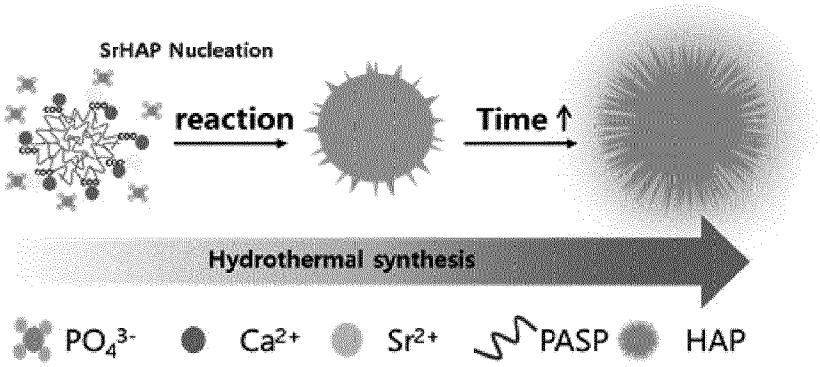
[도1]


카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체 및 칼슘 염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계
S 110
인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계
S 120
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계
S 130
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계
S 140
상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계
S 150

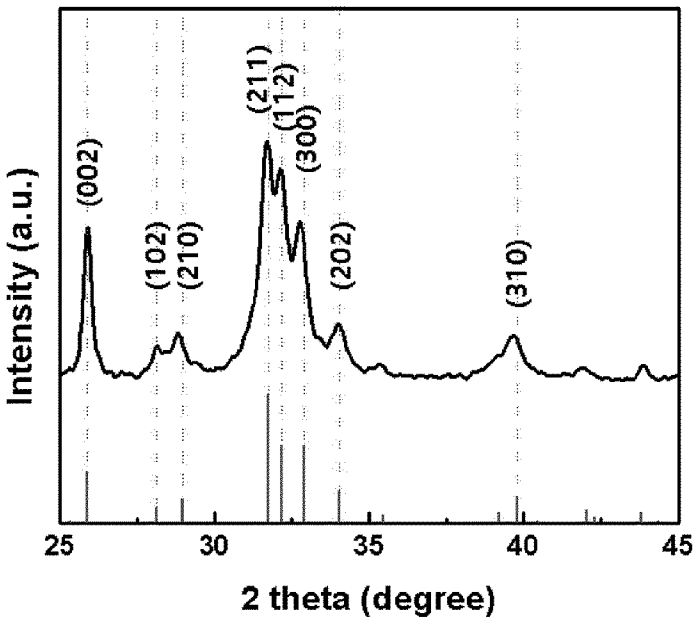
[도2a]


카르복시산을 포함하는 아미노산 단위체; 칼슘염; 및 칼슘 이온 치환 이온을 포함한 금속염을 탈이온수에 혼합한 A 용액을 준비하는 단계
S 210
인산이온 소스를 포함한 B 용액을 준비하는 단계
S 220
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합하는 단계
S 230
상기 B 용액을 상기 A 용액에 혼합한 이후 pH를 조절하는 단계
S 240
상기 혼합된 용액을 수열 합성하는 단계
S 250

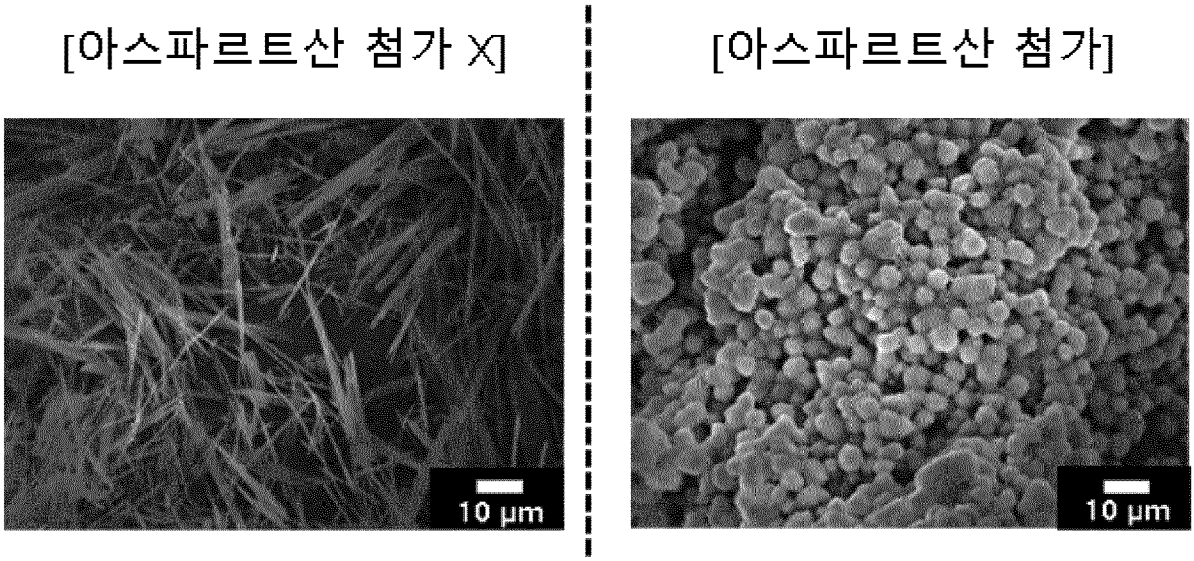
[도2b]


SrHAP Nucleation
reaction
Time
Hydrothermal synthesis
PO4 3-
Ca2+
Sr2+
PASP
HAP

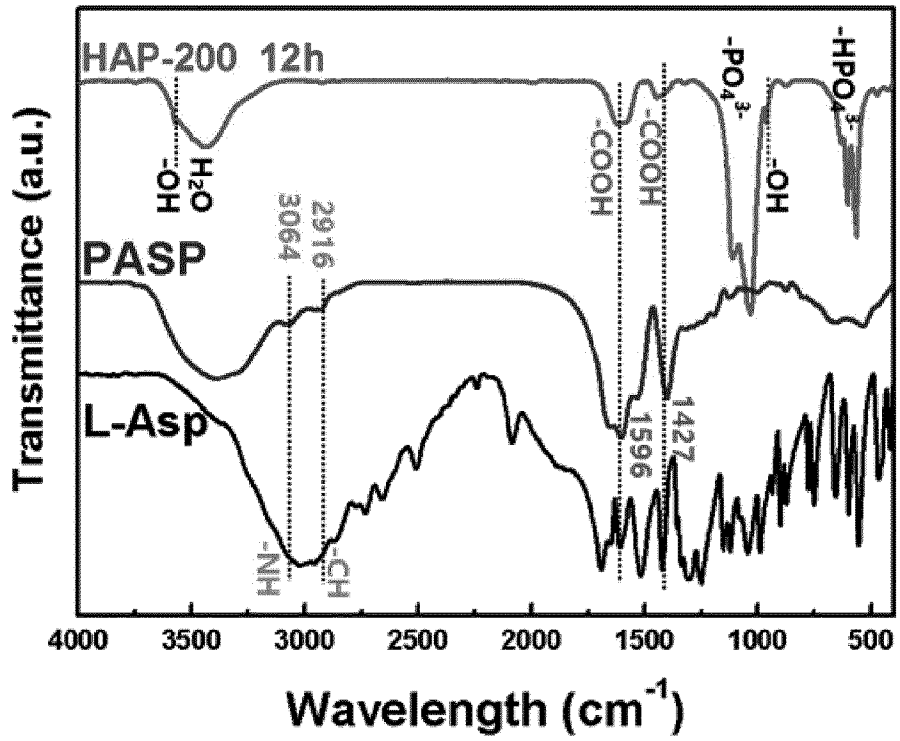
[도3]


Intensity (a.u.)
(002)
(102)
(210)
(211)
(112)
(300)
(202)
(310)
25
30
35
40
45
2 theta (degree)

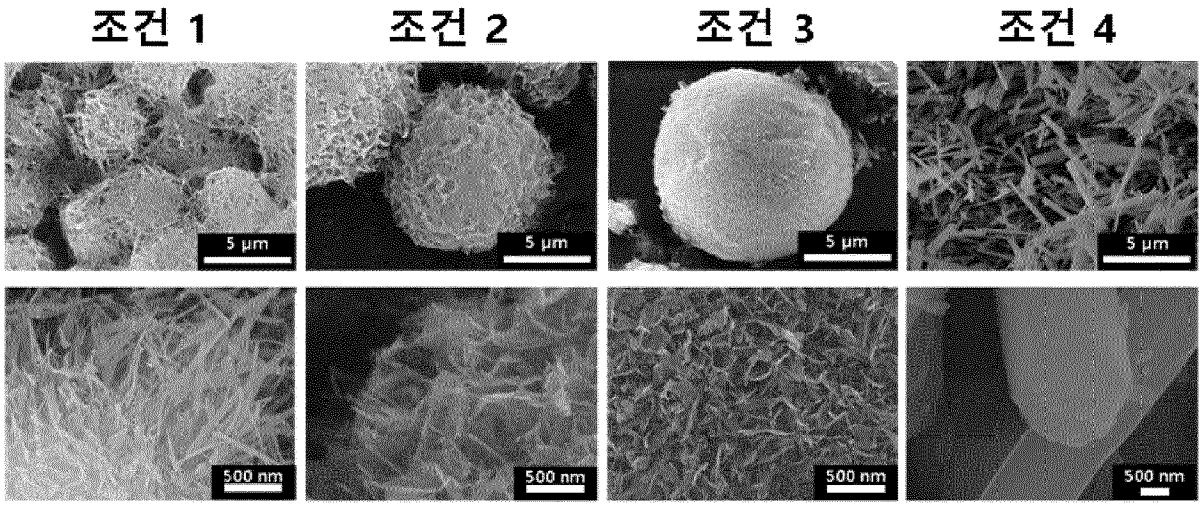
[도4]


[아스파르트산 첨가 X]
[아스파르트산 첨가]
10 μm
10 μm

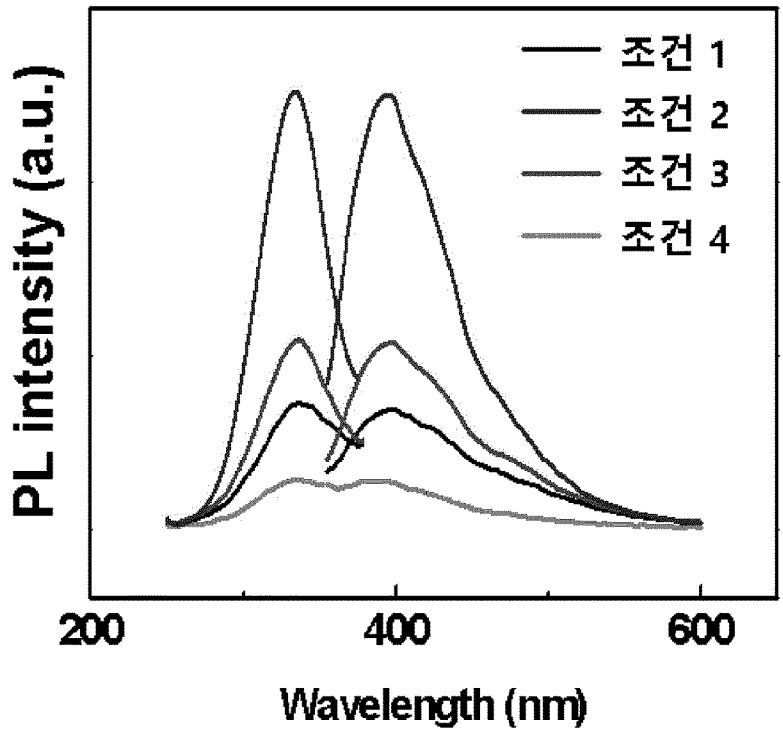
[도5]


HAP-200 12h
PASP
L-Asp
Transmittance (a.u.)
Wavelength (cm-1)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
HO-
H2O
3064
2916
HN-
CH-
-COOH
-COOH
1596
1427
-PO4 3-
-OH
-HPO4 3-

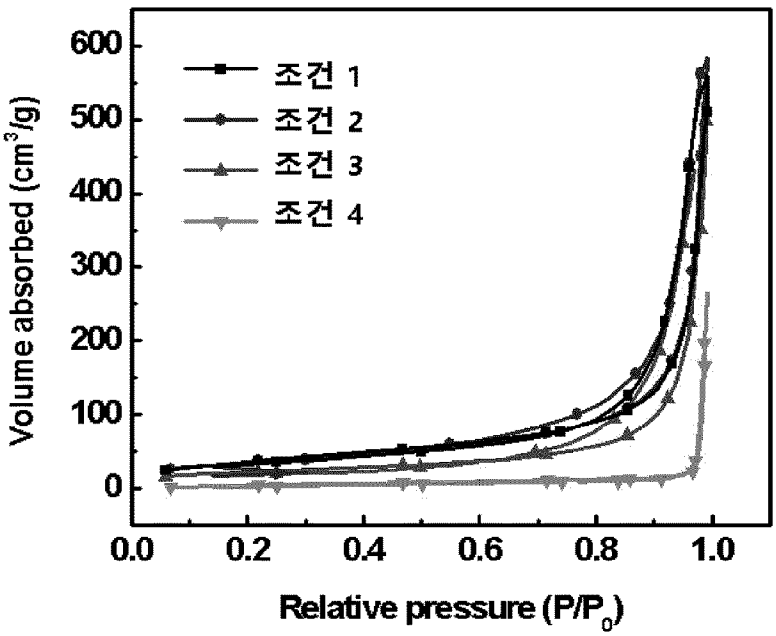
[도6]


조건 1
조건 2
조건 3
조건 4
5 μm
500 nm

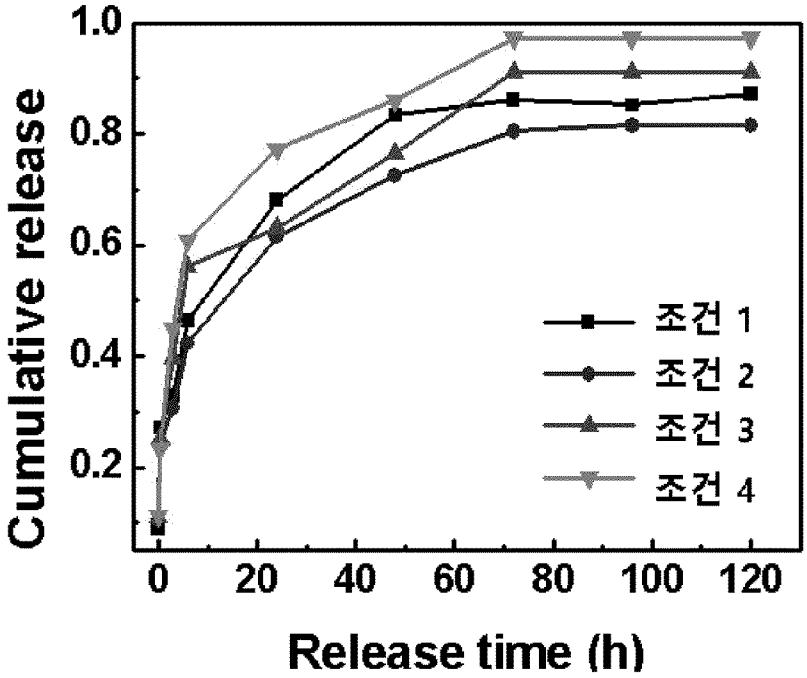
[도7]


조건 1
조건 2
조건 3
조건 4
PL intensity (a.u.)
200
400
600
Wavelength (nm)

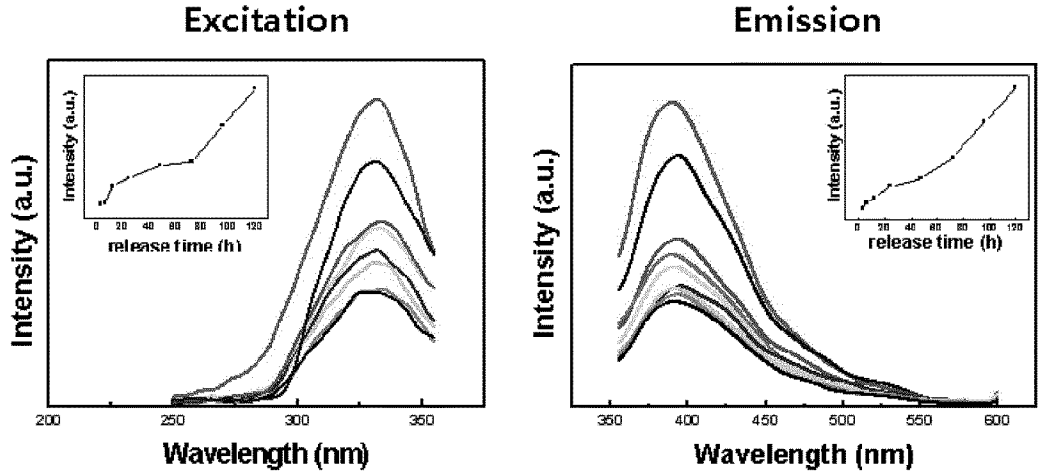
[도8]


조건 1
조건 2
조건 3
조건 4
Volume absorbed (cm³/g)
600
500
400
300
200
100
0
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Relative pressure (P/P0)

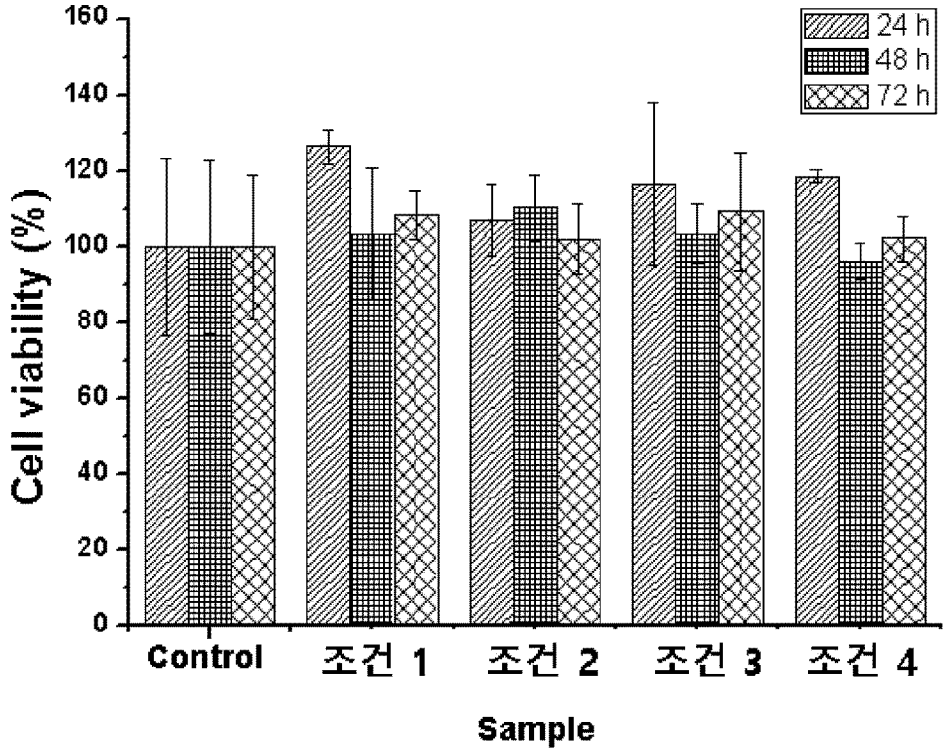
[도9]


Cumulative release
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
20
40
60
80
100
120
Release time (h)
조건 1
조건 2
조건 3
조건 4

[도10]


Excitation
Intensity (a.u.)
Wavelength (nm)
200
250
300
350
Intensity (a.u.)
release time (h)
Emission
Intensity (a.u.)
Wavelength (nm)
350
400
450
500
550
600
Intensity (a.u.)
release time (h)

[도11]


24 h
48 h
72 h
Cell viability (%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Control
조건 1
조건 2
조건 3
조건 4
Sample

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/000364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C01B 25/32(2006.01)i, A61K 47/02(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)

C01B 25/32; B82B 3/00; A61K 47/04; A61K 47/02

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: globular hydroxyapatite, carboxylic acid-containing amino acid monomer, calcium salt, deionized water, phosphate ion source, hydrothermal synthesis, pH control, substitution ion of calcium ion, globular light-emitting hydroxyapatite, drug carrier

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JIANG, Shu-Dong et al., "Fabrication of Hydroxyapatite Hierarchical Hollow Microspheres and Potential Application in Water Treatment", The Journal of Physical Chemistry C, 2012, vol. 116, no. 7, pages 4484-4492 See abstract; pages 4485, 4486; and figure 2.	1-4
Y		5-10
Y	JIANG, Fei et al., "Strontium-substituted, Luminescent and Mesoporous Hydroxyapatite Microspheres for Sustained Drug Release", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2014, vol. 25, no. 2, pages 391-400 See abstract; pages 392, 399; and figures 2, 10.	5-10
X	PARK, So Yeon et al., "Aspartic Acid-assisted Synthesis of Multifunctional Strontium-substituted Hydroxyapatite Microspheres", European Materials Research Society, 2015 Spring Meeting, May 2015, Functional Colloids and Nanomaterials, W-66 See abstract; and presentation materials.	1,2,5,6,9,10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 APRIL 2017 (11.04.2017)	**11 APRIL 2017 (11.04.2017)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/000364

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARK, So Yeon et al., "Strontium-substituted Hydroxyapatite Microspheres for Drug Loading and Release", 14th International Union of Materials Research Societies-International Conference on Advanced Materials, October 2015, I-3TuP-7 See abstract; and poster.	1,2,5,6,9,10
A	KR 10-2015-0103971 A (DANKOOK UNIVERSITY CHEONAN CAMPUS INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 14 September 2015 See claims 1-9.	1-10
PX	PARK, So Yeon et al., "Aspartic Acid-assisted Synthesis of Multifunctional Strontium-substituted Hydroxyapatite Microspheres", Crystal Growth & Design, 2016, vol. 16, no. 8, pages 4318-4326 (Published online: 29 June 2016) See abstract; page 4319; and figures 1-3.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/000364

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2015-0103971 A	14/09/2015	KR 10-1604899 B1	18/03/2016

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/000364

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C01B 25/32(2006.01)i, A61K 47/02(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C01B 25/32; B82B 3/00; A61K 47/04; A61K 47/02

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: 구형의 수산화 아파타이트, 카르복시산 포함 아미노산 단위체, 칼슘염, 탈이온수, 인산이온 소스, 수열 합성, pH 조절, 칼슘이온의 치환이온, 구형의 발광 수산화 아파타이트, 약물전달체

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JIANG, SHU-DONG 등, "Fabrication of hydroxyapatite hierarchical hollow microspheres and potential application in water treatment," The Journal of Physical Chemistry C, 2012년, 116권, 7호, 페이지 4484-4492 요약; 페이지 4485, 4486; 및 도면 2 참조.	1-4
Y		5-10
Y	JIANG, FEI 등, "Strontium-substituted, luminescent and mesoporous hydroxyapatite microspheres for sustained drug release," Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2014년, 25권, 2호, 페이지 391-400 요약; 페이지 392, 399; 및 도면 2, 10 참조.	5-10
X	PARK, SO YEON 등, "Aspartic acid-assisted synthesis of multifunctional strontium-substituted hydroxyapatite microspheres," European Materials Research Society, 2015 Spring Meeting, 2015년 05월, Functional colloids and nanomaterials, W-66 요약; 및 발표자료 참조.	1,2,5,6,9,10

☒ 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

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 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	국제조사보고서 발송일
2017년 04월 11일 (11.04.2017)	2017년 04월 11일 (11.04.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
김승범
전화번호 +82-42-481-3371

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2017/000364

C(계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	PARK, SO YEON 등, "Strontium-substituted hydroxyapatite microspheres for drug loading and release," 14th International Union of materials Research Societies-International Conference on Advanced Materials, 2015년 10월, I-3TuP-7 요약; 및 포스터 참조.	1,2,5,6,9,10
A	KR 10-2015-0103971 A (단국대학교 천안캠퍼스 산학협력단) 2015.09.14 청구항 1-9 참조.	1-10
PX	PARK, SO YEON 등, "Aspartic acid-assisted synthesis of multifunctional strontium-substituted hydroxyapatite microspheres," Crystal Growth & Design, 2016년, 16권, 8호, 페이지 4318-4326 (온라인공개: 2016.06.29) 요약; 페이지 4319; 및 도면 1-3 참조.	1-10

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/000364

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2015-0103971 A	2015/09/14	KR 10-1604899 B1	2016/03/18