

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 4월 26일 (26.04.2018) **WIPO | PCT**



(10) 국제공개번호
WO 2018/074641 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 47/48* (2006.01) *A61K 33/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/011937
- (22) 국제출원일: 2016년 10월 21일 (21.10.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2016-0137505 2016년 10월 21일 (21.10.2016) KR
- (71) 출원인: 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR). 성균관대학교 산학협력단 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) [KR/KR]; 16419 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, Gyeonggi-do (KR). 주식회사 세닉스바이오테크 (CENYX BIOTECH INC.) [KR/KR]; 03130 서울시 종로구 창경궁로 112-15, 5층 502호, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 정한길 (JEONG, Han-Gil); 05644 서울시 송파구 오금로25길 14, 301호, Seoul (KR). 김도연 (KIM, Do Yeon); 02461 서울시 동대문구 이문로1길 21, 8-1402, Seoul (KR). 강동완 (KANG, Dong-Wan); 03100 서울시 종로구 율곡로17길 8, 407호, Seoul (KR). 김재윤 (KIM,

Jaeyun); 16418 경기도 수원시 장안구 화산로187번길 19, 104-603, Gyeonggi-do (KR). 차봉근 (CHA, Bong Geun); 04307 서울시 용산구 청파로71길 23-5, 101호, Seoul (KR). 이승훈 (LEE, Seung-Hoon); 06276 서울시 강남구 선릉로 221, 303-1501, Seoul (KR).

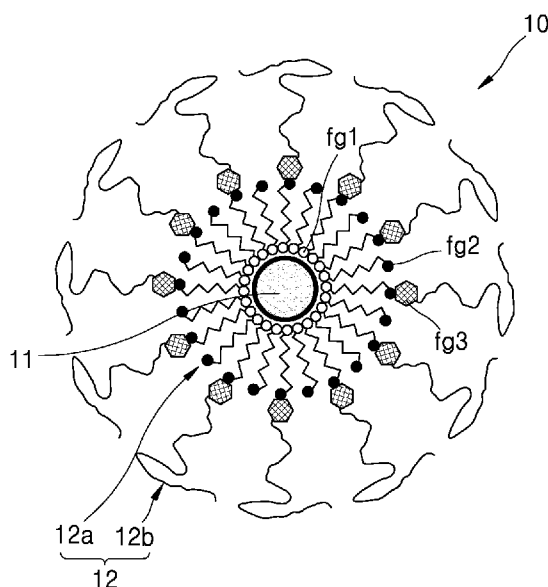
(74) 대리인: 리앤록 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

(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, 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, 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,

(54) Title: CERIA NANOCOMPOSITE COMPRISING CERIA NANOPARTICLES FOR TREATING SUBARACHNOID HEMORRHAGE, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 발명의 명칭: 세리아 나노입자를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체와 그의 제조방법, 및 약학적 조성물



(57) Abstract: Disclosed are a ceria nanocomposite comprising ceria nanoparticles for treating subarachnoid hemorrhage, a method for preparing the same, and a pharmaceutical composition. The disclosed ceria nanocomposite for treating subarachnoid hemorrhage comprises ceria nanoparticles and a surface modification layer disposed on surfaces of the ceria nanoparticles, wherein the surface modification layer comprises a polyethylene glycol residue.

(57) 요약서: 세리아 나노입자를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체와 그의 제조방법, 및 약학적 조성물이 개시된다. 개시된 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체는 세리아 나노입자 및 상기 세리아 나노입자의 표면에 배치된 표면개질층을 포함하고, 상기 표면 개질층은 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함한다.



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 4.17에 의한 선언서:

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

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 세리아 나노입자를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체와 그의 제조방법, 및 약학적 조성물 기술분야

- [1] 세리아 나노입자를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체와 그의 제조방법, 및 약학적 조성물이 개시된다. 보다 상세하게는, 세리아 나노입자 및 표면개질층을 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체와 그의 제조방법, 및 약학적 조성물이 개시된다.

배경기술

- [2] 지주막하출혈(Subarachnoid hemorrhage: SAH)은 두개강내 출혈의 아형(subtype)으로 혈관내의 혈액이 밖으로 유출(extravasation)되면서 지주막하공간(subarachnoid space)으로 들어가서 뇌실질(Brain parenchyma)의 주변부에 위치하는 뇌 조직에 다양한 염증 반응과 뇌세포 손상을 일으키는 질병이다.
- [3] 지주막하출혈은 뇌 주변을 전반적으로 감싸고 있는 지주막하공간에서 발생하는 출혈이기 때문에 뇌 전반에 걸쳐 손상을 일으키고, 이로 인해 발생 즉시 사망을 일으키거나 심각한 영구적 뇌손상을 초래하게 된다. 지주막하출혈의 원인으로는 두부의 외부적 충격으로 인한 외상(trauma), 뇌의 혈관벽의 변화로 인해 발생하는 뇌동맥류(aneurysm) 등을 들 수 있다. 또한, 예후 측면에 있어서 현대의학에서조차도 지주막하출혈은 여전히 사망률이 높고 예후가 나쁜 질환이다. 지주막하출혈 환자 중 10~15%는 병원에 도착하기도 전에 사망하며, 25%의 환자는 출혈이 발생한지 24시간 이내에 사망하게 된다. 또한, 발병 초기에 사망하지 않고 병원에 입원하더라도 1개월 이내에 평균 40%의 환자가 사망하며, 지주막하출혈 중 50%의 환자는 6개월 내에 사망하고, 종합적으로 환자 중 51~80%가 결국 사망하게 된다. 생존을 하게 되더라도 2주 이내에 재출혈(rebleeding), 뇌수종(hydrocephalus), 혈관연축(vasospasm)으로 인해 신경학적 합병증을 일으키고 대다수가 영구적인 뇌손상으로 인해 인지능력이 떨어져서 일상 생활이 불가능하고, 평생 침상 생활을 하게 되거나, 마비가 발생하여 걷지 못하게 된다.
- [4] 지주막하출혈이 상기와 같이 위험한 질병이며 나쁜 예후가 알려져 있는 질병임에도 불구하고, 현재 지주막하출혈로 인한 직접적인 뇌손상에 대한 치료는 전무한 상황이다. 현재 시행되고 있는 관리는 사후에 재출혈을 막기 위해 발병의 원인이 되는 뇌동맥류를 막고, 뇌수종의 합병증이 발생했을 때 뇌실-복강 단락(Ventriculo-peritoneal shunt)을 통해 뇌압을 조절해주는 등 발병 이후 발생하는 신경학적 합병증에 대한 관리와 예방에 대해서만 주로 이루어지고 있다.

- [5] 지주막하출혈로부터 발생하는 뇌의 손상은 초기 헤모글로빈과 트롬빈 등의 성분이 연쇄적으로 뇌조직에 염증, 부종 및 뇌조직 괴사를 일으키며, 활성 산소를 통해 산화적인 손상을 일으키기도 하며, 이는 또한 뇌조직 괴사의 원인이 된다. 이에 대해 전세계의 의학자, 과학자들은 지주막하출혈에 대해 발생하는 뇌손상을 막고자 노력을 기울이고 있으나, 아직까지 만족할만한 치료제가 개발되지 못하고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 발명의 일 구현예는 세리아 나노입자를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 제공한다.
- [7] 본 발명의 다른 구현예는 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체의 제조방법을 제공한다.
- [8] 본 발명의 또 다른 구현예는 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 일 측면은,
- [10] 세리아 나노입자 및 상기 세리아 나노입자의 표면에 배치된 표면개질층을 포함하고,
- [11] 상기 표면 개질층은 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 제공한다
- [12] 상기 표면개질층은, 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함하는 외층 및 일단부가 상기 세리아 나노입자에 결합되고 타단부가 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기와 결합된 내층을 포함할 수 있다.
- [13] 상기 내층은 상기 세리아 나노입자에 결합 가능한 제1 말단기 및 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기의 근원인 폴리에틸렌글리콜 유도체에 결합 가능한 제2 말단기를 갖는 다관능성 유기 화합물의 잔기를 포함할 수 있다.
- [14] 상기 다관능성 유기 화합물은 지방족 아미노 카르복실산을 포함할 수 있다.
- [15] 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체는 메톡시 PEG 숙시니미딜 글루타레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 바레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 카보네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 숙시네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 프로피오네이트 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [16] 상기 세리아 나노복합체의 입자크기는 5nm 내지 100nm일 수 있다.
- [17] 본 발명의 다른 측면은,
- [18] 세륨 전구체, 다관능성 분산 안정제 및 제1 용매를 포함하는 혼합 용액을 제조하는 단계;
- [19] 상기 혼합 용액을 가열하여 상기 다관능성 분산 안정제가 표면에 부착된 세리아 나노입자를 제조하는 단계; 및

[20] 상기 세리아 나노입자와 폴리에틸렌글리콜 유도체를 제2 용매내에서 혼합하여 상기 다관능성 분산 안정제와 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체를 결합시켜 세리아 나노복합체를 제조하는 단계를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체의 제조방법을 제공한다.

[21] 본 발명의 또 다른 측면은,

[22] 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[23] 본 발명의 일 구현예에 따른 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체는, 지주막하출혈로 인한 사망률 및 신경학적 손상을 감소시키고, 우수한 항산화 및 항염증 효과를 나타내므로, 지주막하출혈 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[24] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 세리아 나노복합체를 개략적으로 나타낸 도면이다.

[25] 도 2는 세리아 나노복합체 및 PBS(phosphate buffered saline)의 지주막하출혈 치료 효과로서 생존율을 나타낸 그래프이다.

[26] 도 3은 세리아 나노복합체 및 PBS의 지주막하출혈 치료 효과로서 신경학적 손상의 정도를 나타낸 그래프이다.

[27] 도 4는 세리아 나노복합체 및 PBS의 지주막하출혈 치료 효과로서 좌뇌와 우뇌의 총 뇌수량을 나타낸 그래프이다.

[28] 도 5 및 도 6은 세리아 나노복합체 및 PBS의 지주막하출혈 치료 효과로서 각각 좌뇌의 뇌수량과 우뇌의 뇌수량을 나타낸 그래프이다.

[29] 도 7은 지주막하출혈이 발생하지 않은 SD 래트의 뇌 단면 사진이다.

[30] 도 8은 지주막하출혈이 발생한 후 PBS가 주입된 SD 래트의 뇌 단면 사진이다.

[31] 도 9는 지주막하출혈이 발생한 후 세리아 나노복합체가 주입된 SD 래트의 뇌 단면 사진이다.

발명의 실시를 위한 형태

[32] 이하, 본 발명의 일 구현예에 따른 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 상세히 설명한다.

[33] 본 발명의 일 구현예에 따른 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체는 세리아(CeO_2) 나노입자 및 상기 세리아 나노입자의 표면에 배치된 표면개질층을 포함하는 세리아 나노복합체를 포함한다.

[34] 구체적으로, 상기 표면개질층은 상기 세리아 나노입자의 표면을 적어도 부분적으로 둘러싸도록 배치될 수 있다. 예를 들어, 상기 표면개질층은 상기 세리아 나노입자의 표면에 소정 간격으로 방사상으로 배치된 다수의 물질로 구성된 것일 수 있다.

[35] 상기 세리아 나노입자는 항산화 및 항염증 효과가 우수하여 지주막하출혈로

인한 사망률 및 신경학적 손상을 감소시키는 역할을 수행한다.

- [36] 상기 표면 개질층은 이를 포함하는 상기 세리아 나노복합체의 생체 생체 적합성(biocompatibility) 및 생체안전성(biosafety)을 향상시키는 역할을 수행한다.
- [37] 또한, 상기 표면 개질층은 상기 세리아 나노복합체의 전체 크기를 증가시킴으로써 상기 세리아 나노복합체가 식세포(phagocyte) 등에 의해 섭취(uptake)되지 않도록 하는 역할을 수행한다.
- [38] 또한, 상기 표면 개질층은 친수성 표면을 가져서, 상기 세리아 나노복합체가 혈액내에 주사될 때 혈액내의 수분과 먼저 부착되도록 하고 혈액내의 다른 이온들과 부착되는 것을 방지함으로써, 상기 세리아 나노복합체들끼리 응집되는 것을 방지하고 상기 세리아 나노복합체의 콜로이드 안정성(colloidal stability)을 향상시키는 역할을 수행한다.
- [39] 상기 표면 개질층은 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함한다.
- [40] 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기의 근원(origin)은 폴리에틸렌글리콜 유도체일 수 있다. 본 명세서에서, "폴리에틸렌글리콜 유도체"는 폴리에틸렌글리콜의 양말단 수소들 중의 적어도 하나가 다른 치환기(예를 들어, 알콕시기, 숙시니미딜 에스테르기)로 치환된 것을 의미한다.
- [41] 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체는 고분자 사슬 내의 에틸렌 옥사이드의 개수에 따라 약 100 내지 10,000달톤(Da)의 중량평균분자량을 가질 수 있다.
- [42] 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체는 메톡시 폴리에틸렌글리콜(PEG) 숙시니미딜 글루타레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 바레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 카보네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 숙시네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 프로피오네이트 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체로는 후술하는 다관능성 유기 화합물과 결합될 수 있는 하느 다른 다양한 화합물이 사용될 수 있다.
- [43] 또한, 상기 표면 개질층은 서로 결합된 외층 및 내층을 포함할 수 있다.
- [44] 상기 외층은 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함할 수 있다.
- [45] 상기 내층의 일단부는 상기 세리아 나노입자에 결합되고, 타단부는 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기와 결합될 수 있다. 예를 들어, 상기 내층의 일단부는 상기 세리아 나노입자에 화학적으로 결합되고, 타단부는 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기와 역시 화학적으로 결합(예를 들어, 공유결합)될 수 있다.
- [46] 상기 내층은 상기 세리아 나노입자에 결합 가능한 제1 말단기(예를 들어, 카르복실기) 및 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기의 근원인 폴리에틸렌글리콜 유도체에 결합 가능한 제2 말단기(예를 들어, 아민기)를 갖는 다관능성 유기 화합물의 잔기를 포함할 수 있다. 본 명세서에서, "다관능성 유기 화합물"이란 2 이상의 관능기를 갖는 유기 화합물을 의미한다.
- [47] 상기 다관능성 유기 화합물은 지방족 아미노 카르복실산을 포함할 수 있다.

- [48] 상기 지방족 아미노 카르복실산은 6-아미노헥산산, 5-아미노펜탄산, 4-아미노부탄산, 아미노카프로산, 아미노운데칸산, 아미노라우르산, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [49] 상기 세리아 나노복합체의 입자크기는 5nm 내지 100nm, 예를 들어, 5nm 내지 50nm일 수 있다. 상기 세리아 나노입자의 크기가 상기 범위이내이면, 우수한 수분산성 및 생체 적합성을 가질 수 있다.
- [50] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 세리아 나노복합체(10)를 개략적으로 나타낸 도면이다.
- [51] 도 1을 참조하면, 세리아 나노복합체(10)는 세리아 나노입자(11) 및 이의 표면에 배치된 표면개질층(12)을 포함한다.
- [52] 표면개질층(12)은 서로 결합된 내층(12a) 및 외층(12b)을 포함한다.
- [53] 내층(12a)은 세리아 나노입자(11)에 결합된 제1 말단 잔기(fg1) 및 외층(12b)에 결합된 제2 말단 잔기(fg2)를 갖는 다관능성 유기 화합물 잔기를 포함한다.
- [54] 외층(12b)은 내층(12a)에 포함된 상기 다관능성 유기 화합물 잔기의 제2 말단 잔기(fg2)와 결합된 제3 말단 잔기(fg3)를 갖는 폴리에틸렌글리콜 유도체 잔기를 포함한다.
- [55] 본 발명의 다른 구현예는 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [56] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 첨가제를 더 포함할 수 있고, 상기 첨가제는, 예를 들면, pH 조절제, 등장액화제, 보존제, 기타 부형제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [57] 상기 pH 조절제는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 암모니아액, 구연산칼륨, 트리에탄올아민, 구연산나트륨 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [58] 상기 등장액화제 D-만니톨, 소르비톨 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [59] 상기 보존제는 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 소르브산, 페놀, 크레졸, 클로로크레졸 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [60] 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체 또는 상기 약학적 조성물의 투여경로는 정맥내 투여, 동맥내 투여, 복강내 투여, 경구 투여, 골수내 투여, 흡입 투여, 비강내 투여, 피하 투여, 뇌실질내 투여, 뇌실내 투여, 척수강내 투여, 경막외 투여 등일 수 있다.
- [61] 상기 세리아 나노복합체 또는 상기 약학적 조성물의 일일 투여 용량은, 환자의 연령, 증상, 투여 제형 등에 따라 다양하게 조절 가능하다. 일례로, 상기 세리아 나노복합체 또는 상기 약학적 조성물의 일일 투여량은 0.5 내지 5 mg/kg, 예를 들어, 1 내지 2 mg/kg일 수 있다.
- [62] 상기 세리아 나노복합체 또는 상기 약학적 조성물은 세포막을 통과하여 세포질 내에 효율적으로 도달해 지주막하출혈 부위 및 출혈 주변 부위에서 뇌수량 감소, 세포사멸을 감소를 유도하여 우수한 항산화, 항염증 등의 효과를 나타낼 수 있으며, 이를 통해 생존율 향상 및 생존 개체에서의 기능적 회복 향상 효과를

나타낼 수 있다.

[63] 이하, 상기 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체의 제조방법을 상세히 설명한다.

[64] 상기 세리아 나노복합체의 제조방법은 세륨 전구체, 다관능성 분산 안정제 및 제1 용매를 포함하는 혼합 용액을 제조하는 단계(S10), 상기 혼합 용액을 가열하여 상기 다관능성 분산 안정제가 표면에 부착된 세리아 나노입자를 제조하는 단계(S20), 및 상기 세리아 나노입자와 폴리에틸렌글리콜 유도체를 제2 용매내에서 혼합하여 상기 다관능성 분산 안정제와 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체를 결합시켜 세리아 나노복합체를 제조하는 단계(S30)를 포함한다.

[65] 상기 단계(S30)는 세리아 나노입자의 폐길레이션(PEGylation)으로 지칭될 수 있다.

[66] 상기 세륨 전구체는 세륨(III) 아세테이트 하이드레이트, 세륨(III) 아세틸아세토네이트 하이드레이트, 세륨(III) 카보네이트 하이드레이트, 세륨(IV) 하이드록사이드, 세륨(III) 플루오라이드, 세륨(IV) 플루오라이드, 세륨(III) 클로라이드, 세륨(III) 클로라이드 헵타하이드레이트, 세륨(III) 브로마이드, 세륨(III) 아이오다이드, 세륨(III) 나이트레이트 헥사하이드레이트, 세륨(III) 옥살레이트 하이드레이트, 세륨(III) 설페이트, 세륨(III) 설페이트 하이드레이트, 세륨(IV) 설페이트 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[67] 상기 다관능성 분산 안정제는 전술한 다관능성 유기 화합물과 동일한 것일 수 있다.

[68] 상기 혼합 용액의 가열은 80°C 내지 95°C에서 0.5분 내지 1시간 동안 진행될 수 있다.

[69] 상기 단계(S10) 및 상기 단계(S20)는 세륨 전구체 및 제1 용매를 포함하는 세륨 전구체 용액을 제조하고, 다관능성 분산 안정제 및 제1 용매를 포함하는 분산 안정제 용액을 제조하고, 상기 분산 안정제 용액을 80°C 내지 95°C로 가열하고, 상기 세륨 전구체 용액을 상기 가열된 분산 안정제 용액에 첨가한 후 1분 내지 1시간 동안 유지함으로써 수행될 수 있다.

[70] 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체는 전술한 폴리에틸렌글리콜 유도체와 동일한 것일 수 있다.

[71] 상기 제1 용매 및 상기 제2 용매는 각각 수계 용매일 수 있다. 상기 제1 용매 및 상기 제2 용매가 각각 수계 용매일 경우, 상기 제조된 세리아 나노복합체는 독성이 거의 없거나 낮아 인체에 주입될 경우 부작용의 발생이 최소화될 수 있다.

[72] 상기 수계 용매는 물, 알코올(예를 들어, 에탄올, 메탄올, 프로판올 등) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[73] 이하, 본 발명을 하기 실시예를 들어 설명하지만, 본 발명이 하기 실시예로만 한정되는 것은 아니다.

[74] 실시예

- [75] 실시예 1: 세리아 나노복합체의 제조
- [76] (세리아 나노입자의 제조)
- [77] 6-아미노헥산산(1.3117 g, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 탈이온수(60 mL)에 용해시킨 후 교반하면서 공기 중에서 95°C로 가열하여 제1 용액을 제조하였다. 상기 제1 용액에 37중량%의 HCl(70 μ l, Duksan Pure Chemicals, South Korea)을 첨가하여 상기 제1 용액의 pH를 5.5로 조절하였다. 한편, 세륨(III) 나이트레이트 헥사하이드레이트($\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.08557 g, Alfa Aesar, Ward Hill, MA)를 실온(약 20°C)의 탈이온수(50 mL)에 용해시켜 제2 용액을 제조하였다. 이후, 상기 제2 용액을 상기 제1 용액에 첨가하여 제3 용액을 제조하였다. 이후, 상기 제3 용액의 온도를 95°C로 1분간 유지한 다음, 실온(약 20°C)으로 냉각하였다. 결과로서, 6-아미노헥산산이 표면에 결합된 세리아 나노입자를 얻었다. 이후, 상기 세리아 나노입자를 아세톤으로 3회 세척하여 미반응 물질들을 제거하였다.
- [78] (상기 세리아 나노입자의 패길레이션)
- [79] 상기에서 제조된 세리아 나노입자 20mg을 탈이온수 2mL에 첨가하여 현탁액을 제조하였다. 상기 현탁액을 에탄올 40mL에 용해된 메톡시 폴리에틸렌글리콜 숙시니미딜 글루타레이트(중량평균분자량: 5,000달톤) 500mg과 혼합하였다. 상기 혼합물을 실온에서 12시간 교반하여 상기 세리아 나노입자의 표면에 결합된 6-아미노헥산산의 아민기와 상기 메톡시 폴리에틸렌글리콜 숙시니미딜 글루타레이트의 숙시니미딜기를 공유결합시켰다. 결과로서, 세리아 나노복합체를 얻었다.
- [80] 평가에
- [81] 평가에 1: 세리아 나노 복합체의 지주막하출혈 치료 효과로서 생존율 증가 효과
- [82] 상기 실시예 1에서 제조된 세리아 나노복합체의 생존율 개선 효과를 평가하기 위하여, SD(Sparague-Dawley) 래트 (코아텍 주식회사)를 이소플루란으로 마취시킨 후, 좌측 중대뇌동맥을 4-0 프롤린 바늘로 관통(puncture)하여 지주막하출혈(SAH)을 유도하였다. 지주막하출혈을 유도한 시점부터 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 상기 세리아 나노복합체 0.5mg/kg 또는 대조군으로써 동일 부피의 인산완충용액(Phosphate Buffered Saline: PBS)(Amresco사 제품, pH 7.1~7.3)을 상기 SD 래트에 주사하였으며, SAH를 유도한 시점부터 21일후까지 상기 SD 래트의 사망여부를 주기적으로 확인하여, 그 생존율 결과를 도 2에 나타내었다.
- [83] 도 2를 참조하면, 상기 세리아 나노복합체를 SD 래트에 주입한 실시예 1의 경우가 대조군(즉, PBS를 SD 래트에 주입)인 비교예 1의 경우에 비해 사망률이 감소한 것으로 나타났다. 구체적으로, 대조군의 사망률은 70%이었으며, 세리아 나노복합체를 주입한 경우에는 사망률이 30%이었다. 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 각각 10마리의 SD 래트를 대상으로 실험하여, 그 평균값을 생존율로 표시하였다.

- [84] 평가에 2: 세리아 나노 복합체의 지주막하출혈 치료 효과로서 신경학적 손상 감소 효과
- [85] 상기 실시예 1에서 제조된 세리아 나노복합체의 신경학적 손상 감소 효과를 확인하기 위하여, SD 래트 (코아텍 주식회사)를 이소플루란으로 마취시킨 후, 좌측 중대뇌동맥을 4-0 프롤린 바늘로 관통(puncture)하여 지주막하출혈(SAH)을 유도하였다. 지주막하출혈을 유도한 시점부터 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 상기 세리아 나노복합체 0.5mg/kg 또는 대조군으로써 동일 부피의 인산완충용액 (Phosphate Buffered Saline: PBS)(Amresco사 제품, pH 7.1~7.3)을 상기 SD 래트에 주사하였으며, SAH를 유도한 시점부터 21일후까지 주기적으로 상기 SD 래트의 행동 점수를 변형 가르시아 점수(modified Garcia score)를 통해 계산하여, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 변형 가르시아 점수에 관한 내용은 하기 2개의 논문에 상세히 기술되어 있다.
- [86] ● Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ (1995) Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats: statistical validation. Stroke 26:627-634
- [87] ● Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, Zhang JH (2008) A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model. J Neurosci Methods 167:327-334
- [88] 도 3을 참조하면, 상기 세리아 나노복합체를 SD 래트에 주입한 실시예 1의 경우가 대조군(즉, PBS를 SD 래트에 주입)인 비교예 1의 경우에 비해 신경학적인 손상이 적게 남아 신경학적 후유증이 상대적으로 감소한 것으로 나타났다. 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 각각 10마리의 SD 래트를 대상으로 실험하여, 그 평균값을 변형 가르시아 점수로 표시하였다.
- [89] 평가에 3: 세리아 나노 복합체의 지주막하출혈 치료 효과로서 좌뇌와 우뇌의 총 뇌수량 감소 효과
- [90] 상기 실시예 1에서 제조된 세리아 나노복합체의 항염증 효과를 평가하기 위하여, 지주막하출혈을 일으키지 않은 SD 래트 (코아텍 주식회사)(삼모델, 참고예 1), 지주막하출혈을 일으킨 후 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 PBS(Amresco사 제품, pH 7.1~7.3)를 주입한 SD 래트(비교예 1), 및 지주막하출혈을 일으킨 후 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 상기 세리아 나노복합체를 주입한 SD 래트(실시예 1)의 뇌수량을 하기 표 1의 조건으로 평가하였다. 상기 삼모델은 SD 래트의 목에서 경동맥이 드러나도록 피하층을 박리만 한 뒤 다시 봉합한 모델이다.

[91] [표1]

	참고예 1	비교예 1	실시예 1
PBS 주입량	-	실시예 1의 세리아 나노복합체 주입량에 상응하는 부피	-
세리아 나노복합체 주입량(mg/kg)	-	-	0.5
뇌 적출 시점	삼모델 제작 후 72시간 후	SAH 발생후 72시간 후	SAH 발생후 72시간 후

[92]

[93] 상기 각 SD 래트로부터 뇌를 적출한 후 뇌간 및 소뇌를 제거하고, 좌뇌와 우뇌를 분리하였다. 이후, 상기 좌뇌의 습윤중량 및 상기 우뇌의 습윤중량을 각각 측정하였다. 이후, 상기 좌뇌와 상기 우뇌를 100°C에서 24시간 동안 건조하여 각각의 건조용량을 측정하여, 하기 수학적 식 1에 따라 뇌수량(water content)을 평가하였다.

[94] [수학적 식 1]

[95] $\text{뇌수량}(\%) = (\text{습윤중량} - \text{건조중량}) / \text{습윤중량} \times 100$

[96]

[97] 상기 좌뇌의 뇌수량과 상기 우뇌의 뇌수량을 합하여 얻어진, 상기 좌뇌와 상기 우뇌의 총 뇌수량을 도 4에 나타내었다.

[98] 도 4를 참조하면, 상기 세리아 나노복합체를 SD 래트에 주입한 실시예 1의 경우가 대조군(즉, PBS를 SD 래트에 주입)인 비교예 1의 경우에 비해 총 뇌수량이 감소한 것으로 나타났다. 여기서, 뇌수량이 적을수록 출혈 주변 부위의 부종이 감소함을 의미하며, 이는 곧 항염증 효과가 우수한 것을 의미한다.

[99] 또한, 상기 좌뇌의 뇌수량을 도 5에 나타내고, 상기 우뇌의 뇌수량을 도 6에 나타내었다.

[100] 도 5 및 도 6을 참조하면, 상기 세리아 나노복합체를 SD 래트에 주입한 실시예 1의 경우가 대조군(즉, PBS를 SD 래트에 주입)인 비교예 1의 경우에 비해 SAH 발생 지점인 좌측 중내동맥과 가까운 좌뇌에서 특히 뇌수량이 감소한 것으로 나타났다.

[101] 상기 참고예 1에서는 3마리의 SD 래트를 대상으로 실험하였고, 상기 실시예 1 및 비교예 1에서는 각각 6마리의 SD 래트를 대상으로 실험하였으며, 각각의 평균치를 뇌수량으로 표시하였다.

[102] 평가예 4: 세리아 나노 복합체의 지주막하출혈 치료 효과로서 세포 사멸률 감소 효과

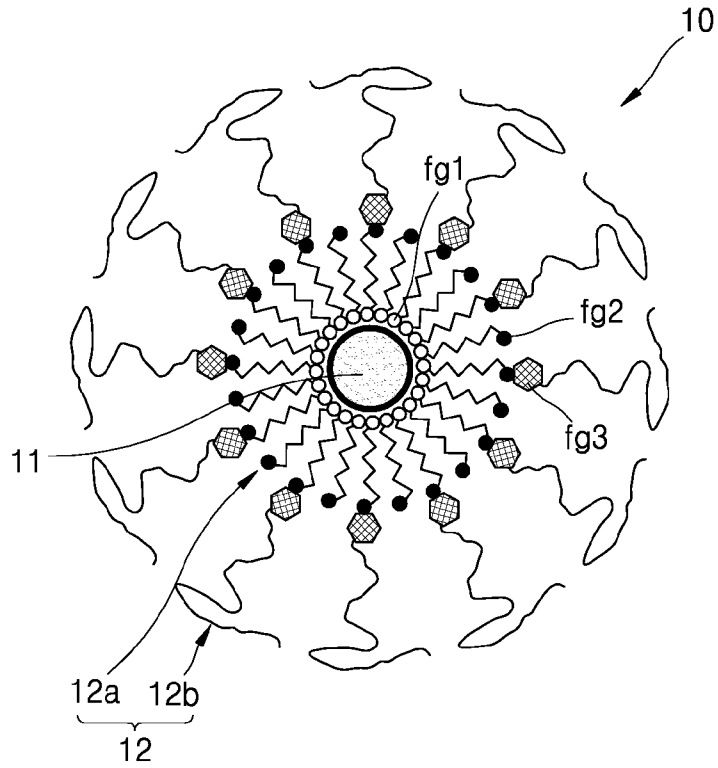
- [103] 상기 실시예 1에서 제조된 세리아 나노복합체의 세포 사멸률 감소 효과를 평가하기 위하여, TUNEL assay를 수행하였다. 구체적으로, 말단 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제(TdT)-매개 dUTP Nick End-labeling (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling) (TUNEL)을 사용하였다. TUNEL assay에 관한 내용은 하기 논문에 상세히 기술되어 있다.
- [104] ● Methods in Molecular Biology, vol. 203: In Situ Detection of DNA Damage: Methods and Protocols Edited by: V. V. Didenko © Humana Press Inc., Totowa, NJ
- [105] 지주막하출혈을 일으키지 않은 SD 래트 (코아텍 주식회사)(삼모델, 참고예 1), 지주막하출혈을 일으킨 후 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 PBS(Amresco사 제품, pH 7.1~7.3)를 주입한 SD 래트(비교예 1), 및 지주막하출혈을 일으킨 후 6시간 후 및 30시간 후에 각각 1회씩 총 2회에 걸쳐 상기 세리아 나노복합체를 주입한 SD 래트(비교예 1)의 뇌를 각각 적출하여, 뇌간 및 소뇌를 제거한 후, 절단한 다음, 광학 현미경으로 촬영하여, 그 결과를 도 7 내지 도 9에 나타내었다. 이때, 실험 개시후부터 뇌 적출까지의 실험 조건은 상기 평가예 3의 상기 표 1의 조건과 동일하였다.
- [106] 도 7은 지주막하출혈이 발생하지 않은 SD 래트(참고예 1)의 뇌 단면 사진이고, 도 8은 지주막하출혈이 발생한 후 PBS가 주입된 SD 래트(비교예 1)의 뇌 단면 사진이고, 도 9는 지주막하출혈이 발생한 후 세리아 나노복합체가 주입된 SD 래트(실시예 1)의 뇌 단면 사진이다.
- [107] 도 7 내지 도 8을 참조하면, 상기 세리아 나노복합체를 SD 래트에 주입한 실시예 1의 경우가 대조군(즉, PBS를 SD 래트에 주입)인 비교예 1의 경우에 비해 세포 사멸률이 감소한 것으로 나타났다.
- [108] 본 발명은 도면 및 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 구현예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

청구범위

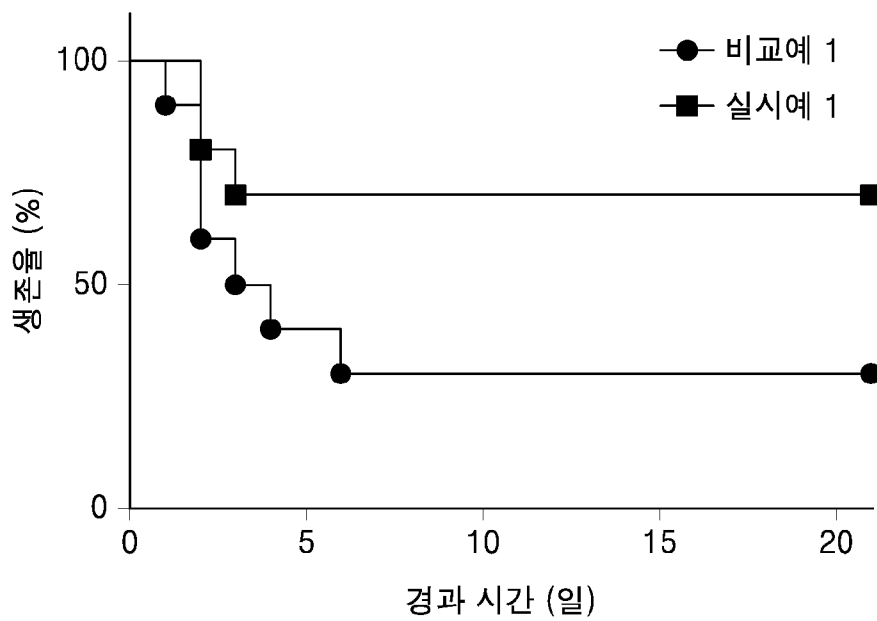
- [청구항 1] 세리아 나노입자 및 상기 세리아 나노입자의 표면에 배치된 표면개질층을 포함하고, 상기 표면 개질층은 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 표면개질층은, 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기를 포함하는 외층 및 일단부가 상기 세리아 나노입자에 결합되고 타단부가 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기와 결합된 내층을 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 내층은 상기 세리아 나노입자에 결합 가능한 제1 말단기 및 상기 폴리에틸렌글리콜 잔기의 근원인 폴리에틸렌글리콜 유도체에 결합 가능한 제2 말단기를 갖는 다관능성 유기 화합물의 잔기를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 다관능성 유기 화합물은 지방족 아미노 카르복실산을 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 5] 제3항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체는 메톡시 PEG 숙시니미딜 글루타레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 바레이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 카보네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 숙시네이트, 메톡시 PEG 숙시니미딜 프로피오네이트 또는 이들의 조합을 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 세리아 나노복합체의 입자크기는 5nm 내지 100nm인 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체.
- [청구항 7] 세륨 전구체, 다관능성 분산 안정제 및 제1 용매를 포함하는 혼합 용액을 제조하는 단계; 상기 혼합 용액을 가열하여 상기 다관능성 분산 안정제가 표면에 부착된 세리아 나노입자를 제조하는 단계; 및 상기 세리아 나노입자와 폴리에틸렌글리콜 유도체를 제2 용매내에서 혼합하여 상기 다관능성 분산 안정제와 상기 폴리에틸렌글리콜 유도체를 결합시켜 세리아 나노복합체를 제조하는 단계를 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체의 제조방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 제1 용매 및 상기 제2 용매는 각각 수계 용매인 지주막하출혈 치료용

- 세리아 나노복합체의 제조방법.
- [청구항 9] 제7항에 있어서,
상기 세륨 전구체는 세륨(III) 아세테이트 하이드레이트, 세륨(III) 아세틸아세토네이트 하이드레이트, 세륨(III) 카보네이트 하이드레이트, 세륨(IV) 하이드록사이드, 세륨(III) 플루오라이드, 세륨(IV) 플루오라이드, 세륨(III) 클로라이드, 세륨(III) 클로라이드 헵타하이드레이트, 세륨(III) 브로마이드, 세륨(III) 아이오다이드, 세륨(III) 나이트레이트 헥사하이드레이트, 세륨(III) 옥살레이트 하이드레이트, 세륨(III) 설페이트, 세륨(III) 설페이트 하이드레이트, 세륨(IV) 설페이트 또는 이들의 조합을 포함하는 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체의 제조방법.
- [청구항 10] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 지주막하출혈 치료용 세리아 나노복합체를 포함하는 약학적 조성물.

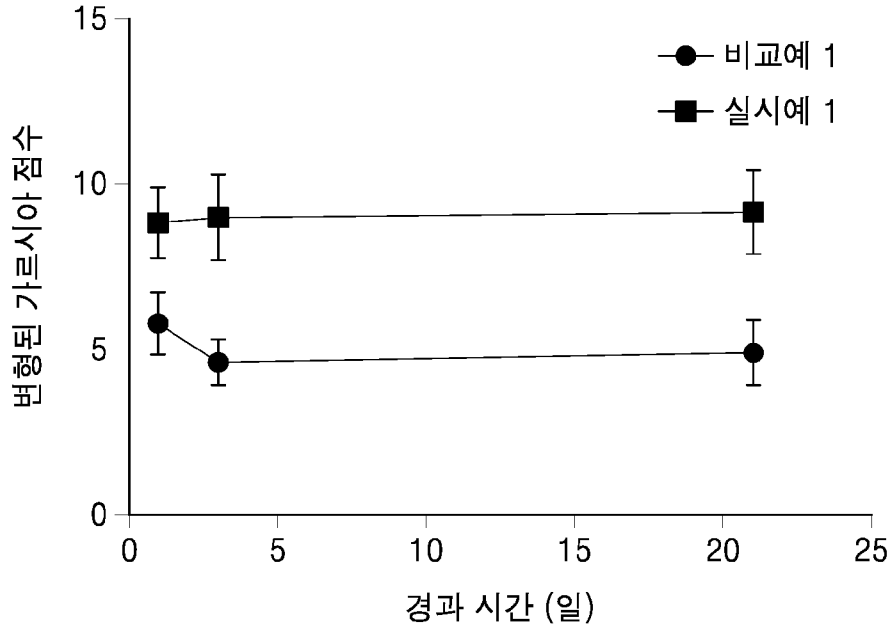
[도1]



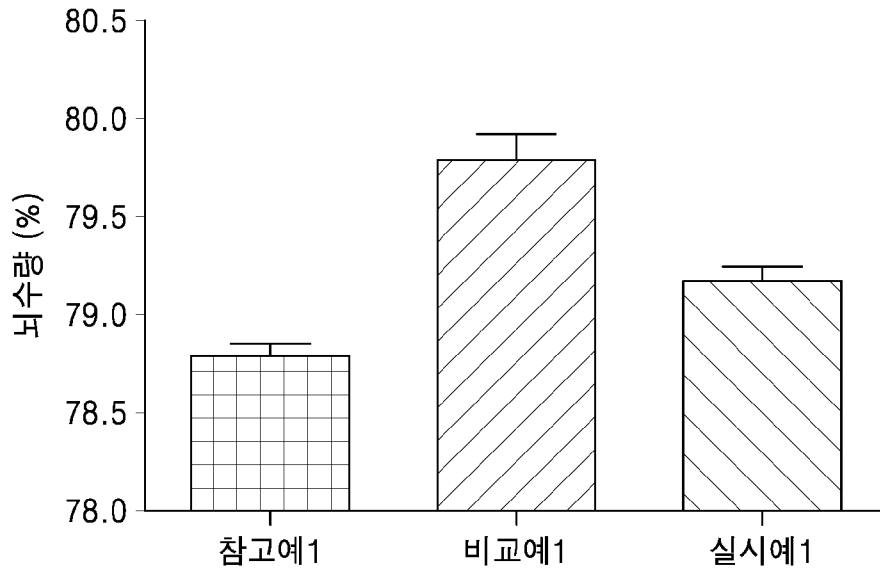
[도2]



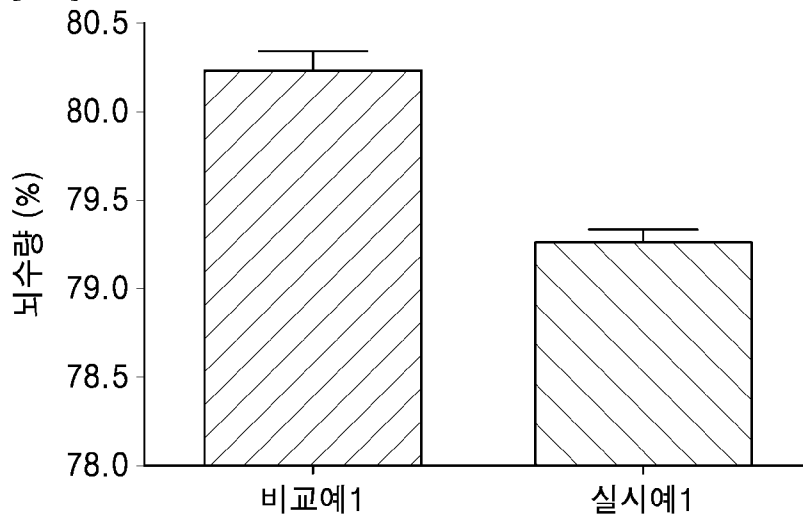
[도3]

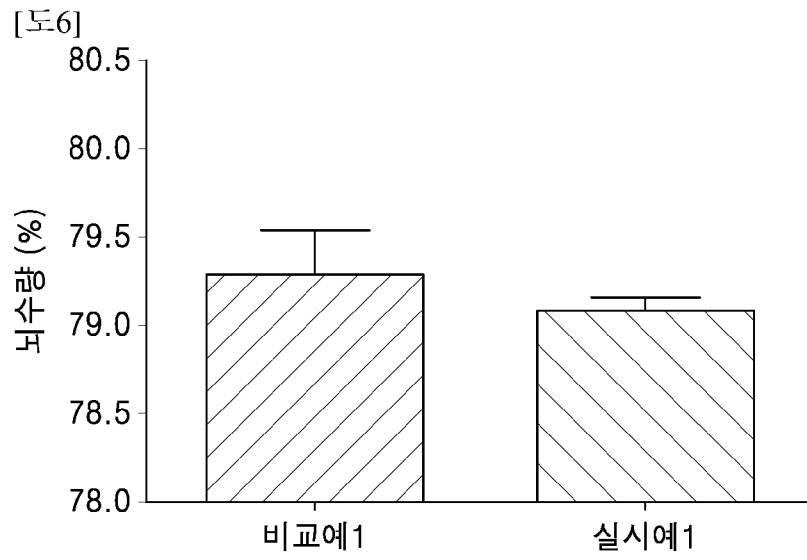


[도4]

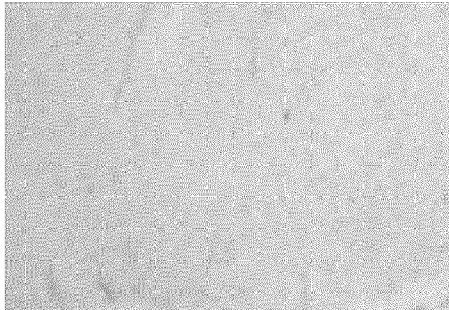


[도5]

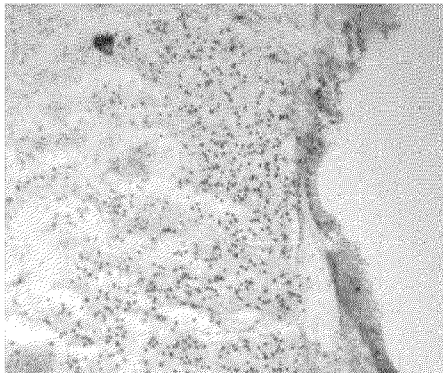




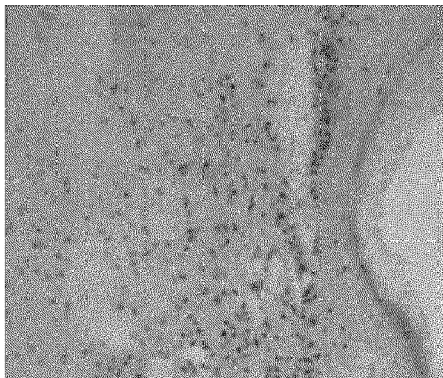
[도7]



[도8]



[도9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/011937

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/48(2006.01)i, A61K 33/00(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 47/48; A61K 9/16; A61K 33/00

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: subarachnoid hemorrhage treatment, ceria nano composition, ceria nano particle, surface modification layer, polyethylene glycol residues, outer layer, inner layer, multifunctional organic compound, aliphatic amino carboxylic acid, 6-amino hexanoic acid, polyethylene glycol derivatives, methoxy PEG succinimidyl glutarate, pharmaceutical composition

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2013-0114469 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 17 October 2013 See claims 1-30.	1-10
A	KIM, Chi Kyung et al., "Anti-inflammatory Effects of Ceria Nanoparticles in Experimental Intracerebral Hemorrhage Models", Stroke, February 2016, vol. 47, no. Suppl 1, abstract no. AWP265 See abstract.	1-10
A	YU, Tae Kyung et al., "Aqueous-phase Synthesis of Single-crystal Ceria Nanosheets", Angewandte Chemie International Edition, 2010, vol. 49, no. 26, pages 4484-4487 See pages 4484, 4485.	1-10
A	KIM, Tae Ho et al., "Mesoporous Silica-coated Luminescent Eu ³⁺ Doped GdVO ₄ Nanoparticles for Multimodal Imaging and Drug Delivery", RSC Advances, 2014, vol. 4, no. 86, pages 45687-45695 See pages 45688, 45689.	1-10
A	KIM, Chi Kyung et al., "Ceria Nanoparticles that Can Protect against Ischemic Stroke", Angewandte Chemie International Edition, 2012, vol. 51, no. 44, pages 11039-11043 See pages 11039, 11040	1-10



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

10 JULY 2017 (10.07.2017)

Date of mailing of the international search report

10 JULY 2017 (10.07.2017)

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. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/011937

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KANG, Dong-Wan, "Anti-inflammatory Effects of Ceria Nanoparticles in Experimental Intracerebral Hemorrhage Models", The 7th Japanese-Korean Joint Stroke Conference, October 2015, Scientific Symposium 2 See the entire document. ※ The above document is a known document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/011937

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0114469 A	17/10/2013	EP 2796151 A1	29/10/2014
		JP 2015-518480 A	02/07/2015
		US 2015-0079162 A1	19/03/2015
		WO 2013-154290 A1	17/10/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 47/48(2006.01)i, A61K 33/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 47/48; A61K 9/16; A61K 33/00

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: 지주막하출혈 치료, 세리아 나노복합체, 세리아 나노입자, 표면결정층, 폴리에틸렌글리콜 잔기, 외층, 내층, 다관능성 유기 화합물, 지방족 아미노 카르복실산, 6-아미노헥산산, 폴리에틸렌글리콜 유도체, 메톡시 PEG 숙시나미딜 글루타레이트, 약학적 조성물

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2013-0114469 A (서울대학교산학협력단) 2013.10.17 청구항 1-30 참조.	1-10
A	KIM, CHI KYUNG 등, "Anti-inflammatory effects of ceria nanoparticles in experimental intracerebral hemorrhage models," Stroke, 2016년 02월, 47권, Suppl 1호, 초록번호 AWP265 요약 참조.	1-10
A	YU, TAEKYUNG 등, "Aqueous-phase synthesis of single-crystal ceria nanosheets," Angewandte Chemie International Edition, 2010년, 49권, 26호, 페이지 4484-4487 페이지 4484, 4485 참조.	1-10
A	KIM, TAEHO 등, "Mesoporous silica-coated luminescent Eu3+ doped GdVO4 nanoparticles for multimodal imaging and drug delivery," RSC Advances, 2014년, 4권, 86호, 페이지 45687-45695 페이지 45688, 45689 참조.	1-10
A	KIM, CHI KYUNG 등, "Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke," Angewandte Chemie International Edition, 2012년, 51권, 44호, 페이지 11039-11043 페이지 11039, 11040 참조.	1-10

☒ 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

"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

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

조기윤

전화번호 +82-42-481-5655



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	강동완, “Anti-inflammatory effects of ceria nanoparticles in experimental intracerebral hemorrhage models,” The 7th Japanese-Korean Joint Stroke Conference, 2015년 10월, Scientific Symposium 2 전체 문헌 참조. ※ 위 문헌은 출원인이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임	1-10

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

KR 10-2013-0114469 A

2013/10/17

EP 2796151 A1

2014/10/29

JP 2015-518480 A

2015/07/02

US 2015-0079162 A1

2015/03/19

WO 2013-154290 A1

2013/10/17