

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2020년 3월 26일 (26.03.2020)

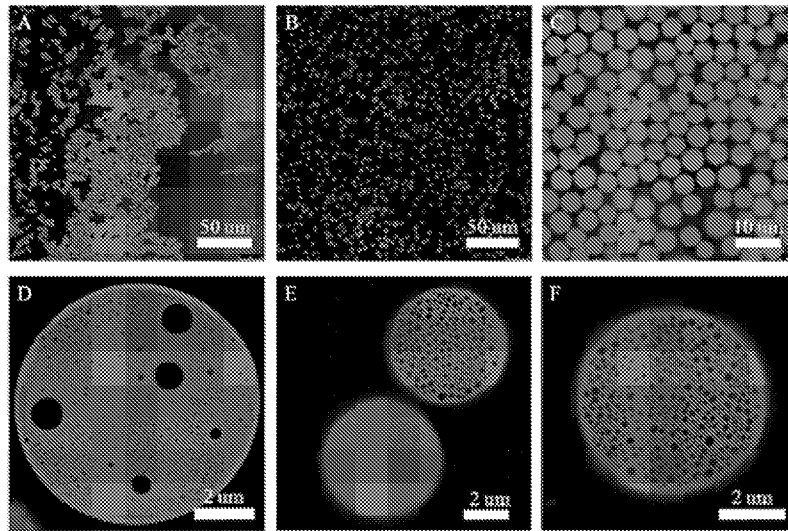


(10) 국제공개번호  
**WO 2020/060275 A1**

- (51) 국제특허분류: *A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)  
*A61K 9/51* (2006.01) *A61K 49/22* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/012217
- (22) 국제출원일: 2019년 9월 20일 (20.09.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0113896 2018년 9월 21일 (21.09.2018) KR
- (71) 출원인: 삼육대학교산학협력단 (SAHMYOOK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 01795 서울시 노원구 화랑로 815, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박명환 (PARK, Myoung Hwan); 12110 경기도 남양주시 별내4로 8, 4604-1501, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인(유)화우 (YOON & YANG (IP) LLC); 06175 서울시 강남구 테헤란로108길 11, 4층, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: ULTRASOUND-INDUCED DRUG DELIVERY SYSTEM USING DRUG CARRIER COMPRISING NANOBUBBLES AND DRUG

(54) 발명의 명칭: 나노버블과 약물이 함유된 약물담지체를 활용한 초음파 유도 약물전달 시스템



(57) Abstract: The present invention relates to an ultrasound-induced drug delivery system using a drug carrier in which a plurality of nanobubbles and a high concentration of a drug are contained in a single microcapsule and, more particularly, relates to a method for preparing a drug carrier, in which a high concentration of a drug and a plurality of nanobubbles are capsulated together, by generating nanobubbles in oil having the drug dissolved therein by using a nanobubble generation apparatus, and then microcapsulating the resulting oil, and an ultrasound-induced drug delivery system using same. A drug carrier using nanobubbles according to the present invention is prepared as a drug carrier in which a drug and nanobubbles are capsulated together using a nanobubble solution, and thus, in particular, when ultrasound is applied, nanobubbles collapse or agglomerate, resulting in the effect of maximizing drug delivery efficiency. In addition, the drug carrier according to the present invention contains a plurality of nanobubbles inside a microcapsule, and thus not only can be used as a drug carrier, but can also be used as a contrast agent, and a drug carrier prepared according to the method for preparing a drug carrier in which a drug and nanobubbles are capsulated together can simultaneously perform in-vivo diagnosis and treatment.

(57) 요약서: 본 발명은 다수의 나노버블과 고농도의 약물이 하나의 미세캡슐에 함께 함유된 약물담지체를 활용한 초음파



WO 2020/060275 A1

(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 제21조(3))

유도 약물전달 시스템에 관한 것으로, 구체적으로는, 나노버블 제조장치를 활용하여 약물이 용해된 오일에 나노버블을 발생시킨 후, 이를 미세 캡슐화하여 고농도의 약물과 다수의 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체를 제조하는 방법 및 이를 활용한 초음파 유도 약물 전달 시스템에 관한 것이다. 본 발명에 따른 나노버블을 이용한 약물 전달체는 나노버블용액을 이용하여 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체로 제조되어, 특히 초음파를 가해주면 나노버블이 붕괴 또는 응집되면서 약물 전달 효율이 극대화되는 효과를 가진다. 또한, 본 발명의 약물 전달체는 미세캡슐 내부에 다수의 나노버블을 함유하고 있기 때문에 약물전달체 뿐만 아니라, 조영제로서도 활용될 수 있으며, 상기 약물 전달체를 제조하는 방법에 따라 제조된, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체는 체내 진단과 치료를 동시에 수행할 수 있는 특징이 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 나노버블과 약물이 함유된 약물담지체를 활용한 초음파 유도 약물전달 시스템

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 다수의 나노버블과 고농도의 약물이 하나의 미세캡슐에 함께 함유된 약물담지체를 활용한 초음파 유도 약물전달 시스템에 관한 것으로, 구체적으로는, 나노버블 제조장치를 활용하여 약물이 용해된 오일에 나노버블을 발생시킨 후, 이를 미세 캡슐화하여 고농도의 약물과 다수의 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체를 제조하는 방법 및 이를 활용한 초음파 유도 약물전달 시스템에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

- [3] 약물 전달 시스템(Drug delivery system)은 표적부위에 약물을 선택적으로 전달하여 장시간 동안 유효 혈중농도를 질병에 따라 최적화함으로써 치료 효능 및 효과를 극대화시키고, 약물 부작용의 극소화를 목적으로 한다.
- [4] 이러한 약물 전달체의 대부분인 나노 약물 전달체는 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 대표적인 제조방법으로, 자가 유화 확산법을 이용한 나노입자, 블록 공중합체 등을 이용한 미셀 형성을 통한 나노입자, 자성을 이용한 나노입자, 이온성 고분자의 복합체 반응을 이용한 나노입자 등이 있다.
- [5] 나노입자가 인체에 투입될 때는 주사, 경구, 피부 등 다양한 방법을 통해 전달되며 이때 약물의 분포는 다른 전달체와는 구별되는 약물의 분포를 나타내며 이것은 나노입자의 특성에 따라 달라진다.
- [6] 또한, 이러한 나노입자에 표적 전달 효율을 높이기 위하여 다양한 표적 리간드를 결합시키거나, 근적외선 조사를 통해 약물 방출 속도를 제어하거나, 초음파에 의해 침투 능력을 향상시키는 등의 약물 전달의 극대화를 꾀하는 연구들이 여러 분야에서 일어나고 있으며, 여전히 타겟 부위에 적정 시기, 적정량의 약물 방출을 조절하기 위한 우수한 약물 전달 기술 개발은 요구되고 있는 실정이다.

[7]

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [8] 본 발명의 일 목적은 초음파에 의한 효과적인 약물 전달이 가능한, 다수의 나노버블이 미세캡슐에 약물과 함께 함유된 약물 전달체를 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 물에 분산이 어려운 지용성 약물이 용해된 오일에 나노버블 제조장치를 활용하여 나노버블을 발생시킨 후, 지용성 약물과 나노버블을 함유하는 오일(나노버블용액)을 미세 캡슐화하여 수용액에 분산이

용이한 약물 전달체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

- [10] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

[11]

### 과제 해결 수단

- [12] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 우선, 나노버블 제조장치를 활용하여 물에 분산이 어려운 지용성 약물이 용해된 오일에 나노버블을 발생시킨 후, 지용성 약물과 나노버블을 함유하는 오일을 미세 캡슐화하여 수용액에 분산이 용이한 약물 전달체를 제조하는 방법을 제공한다. 본 명세서 내에서 상기 용어 약물 전달체는 '미세캡슐' 또는 '나노버블 미세캡슐' 등과 혼용될 수 있다.
- [13] 본 발명에 있어서, 상기 나노버블용액은 직경이 50nm 내지 500nm 범위, 일 예로 특히, 직경 50nm 내지 200nm 미만 크기의 나노버블을 함유한 버블용액으로, 버블(bubble)이라 함은 기포 즉, 액체에 존재하는 기포 주머니를 의미한다. 본 발명에 따른 나노버블용액의 농도, 즉, 나노버블용액 내에 존재하는 나노버블의 개수는 5억개/ml, 10억개/ml 내지 30억개/ml 이상의 나노버블을 함유하는 용액이다. 이러한 나노버블은 상온 이하의 온도에서 2~6개월 이상 안정적으로 유지될 수 있다. 나노버블의 크기가 상기 범위보다 커지면 부상(浮上)으로 인해 나노버블용액의 안정성이 현저히 떨어지며, 상기 범위보다 낮은 개수의 나노버블용액은 단일 미세캡슐 내부의 나노버블 수가 적어 초음파 유도 약물 전달 효율이 현저히 떨어질 수 있다.
- [14] 본 발명에 있어서, 상기 방법은,
- [15] (a) 약물을 유기 용매에 용해시킨 후, 오일과 혼합하여 혼합액을 제조하는 단계;
- [16] (b) 상기 혼합액으로부터 유기용매를 제거하는 단계;
- [17] (c) 상기 유기용매가 제거된 혼합액에 나노버블을 발생시키거나, 또는 약물을 함유하는 오일과 나노버블을 함유하는 오일을 각각 제조한 후 이를 혼합함으로써 지용성 약물과 나노버블을 함께 함유하는 오일 용액(나노버블용액)을 제조하는 단계; 및
- [18] (d) 계면활성제를 함유한 수용액에 상기 나노버블용액을 혼합하는 단계;
- [19] 를 포함할 수 있다.
- [20] 본 발명에 있어서, 상기 약물 전달체는 에멀전 형태로 수용액에 분산되어 있는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [21] 상기 (c) 단계에 있어서, 상기 약물을 함유하는 오일과 나노버블을 함유하는 오일이 혼합되는 비율에는 특별히 제한이 없으며, 당업자가 실시하고자 하는 목적에 따라 적절한 비율로 상기 오일들을 혼합하여 본 발명의 나노버블용액을 제조할 수 있다.

- [22] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 (d) 단계는 계면활성제를 함유한 수용액에 약물과 나노버블을 함유하는 오일(나노버블용액)을 멤브레인을 통해 통과시킴으로써 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 약물 전달체를 제조하는 것일 수 있으며, 일 예시로, 에멀전 발생장치(IMK-40, MC Tech 등)를 이용하여 상기 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체를 제조할 수 있다.
- [23] 특히, 상기 약물은 오일 내 함유된 형태로 나노버블과 함께 캡슐화되어 미세캡슐 형태의 약물 전달체로 제조될 수 있다.
- [24] 본 발명에 있어서, 상기 약물은 지용성 약물일 수 있으며, 지질에 대한 친화도를 가진 약물, 물 보다 지질 또는 리포이드에 대하여 강한 친화력을 가진 약물, 비극성 유체에 대해 친화력을 가진 약물, 지질 또는 리포이드에 대하여 결합 가능한 기능기를 가지는 약물은 모두 포함된다. 또한, 상기 약물은 특별히 그 종류에 제한되지 아니하며, 화학약물, 단백질 의약, 펩타이드 의약, 유전자 치료용 핵산 분자, 나노 입자, 요오드화 조영제, 가돌리늄 조영제, 바륨 조영제, 형광입자 및 자성입자와 같은 조영물질, (기능성) 화장품 유효성분 또는 미용학적으로 사용되는 유효성분 모두를 포함한다. 예컨대, 상기 화장품 유효성분 또는 미용학적으로 사용되는 유효성분은 미백 효과를 나타내는 나이아신아마이드, 알부틴, 백출유, 4-엔-부틸레조시놀, 에칠아스코빌에텔; 주름 개선 효과를 나타내는 아데노신, 아시아티코사이드, 레티놀, 레티닐팔미테이트; 항염 효과를 나타내는 알란토인, 알로에베라 추출물, 아줄렌, 병풀추출물 외에 항산화 효과 또는 자외선 차단 효과 등을 나타내는 화장품 성분들을 포함할 수 있으며, 이에 특별히 제한되지 않는다.
- [25] 본 발명에 이용될 수 있는 지용성 약물은 예를 들어, 항암제, (퇴행성) 뇌 질환 치료제, 항염증제, 진통제, 항관절염제, 진경제, 항우울증제, 항정신병약물, 신경안정제, 항불안제, 마약길항제, 항파킨스질환 약물, 콜린성 아고니스트, 항혈관신생억제제, 면역억제제, 항바이러스제, 항생제, 식욕억제제, 진통제, 항콜린제, 항히스타민제, 항편두통제, 호르몬제, 관상혈관, 뇌혈관 또는 말초혈관 확장제, 피임약, 항혈전제, 이노제, 항고혈압제, 심혈관질환 치료제, 미용성분(예컨대, 주름개선제, 피부노화 억제제 및 피부미백제) 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 예로, 독소루비신, 파클리탁셀, 빈크리스틴, 다우노루비신(daunorubicin), 빈블라스틴(vinblastine), 액티노마이신-D(actinomycin-D), 도세탁셀, 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide), 비산트렌(bisantrene), 호모해링토닌(homoharringtonine), 글리벡(Gleevec; STI-571), 시스플라틴, 5-플로로우라실, 아드리아마이신, 메토티렉세이트, 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 멜팔란(melphalan), 니트로젠 무스타드(nitrogen mustard) 또는 니트로소우레아(nitrosourea)와 같은 약물일 수 있다.
- [26] 본 발명에 있어서, 상기 유기용매는 특별한 제한없이 약물의 용해도가 높은

- 용매를 사용할 수 있으나, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 아세톤, 에탄올, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 클로로포름, 다이옥산, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 또는 아세트산 등일 수 있다.
- [27] 본 발명에 있어서, 상기 약물은 유기 용매에 대하여 0.001 내지 10g/mL의 농도로 용해시킬 수 있다. 또한, 상기 유기용매의 경우 약물이 용해된 용액 내에 낮은 끓는점을 가지고 있고, 이러한 유기용매는 진공 또는 회전 농축기를 이용하여 완벽히 제거되도록 한다.
- [28] 본 발명에 있어서, 상기 오일은 파라핀오일(paraffin oil), 알파-비사볼롤( $\alpha$ -bisabolol), 스테아릴 글리세레티네이트(stearyl glycyrrhetinate), 살리실산(salicylic acid), 토코페릴 아세테이트(tocopheryl acetate), 판테놀(panthenol), 글리세릴 스테아레이트(glyceryl stearate), 세틸옥탄올레이트(cetyl octanolate), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 2-에틸렌 이소펠라고네이트(2-ethylene isopelagonate), 디-c12-13 알킬 말레이트(di-c12-13 alkyl malate), 세테아틸 옥타노에이트(cetearyl octanoate), 부틸렌 글리콜 디카프틸레이트/디카프레이트(butylene glycol dicaprylate/dicaprate), 이소노닐 이소스테아레이트(isononyl isostearate), 이소스테아릴 이소스테아레이트(isostearyl isostearate), 세틸 옥타노에이트(cetyl octanoate), 옥틸도데실 미리스테이트(octyl dodecyl myristate), 세틸 에스테르류(cetyl esters), c10-30 콜레스테롤/라노스테롤 에스테르(c10-30 cholesterol/lanosterol ester), 수소화 카스터 오일(hydrogenated castor oil), 모노글리세라이드(mono-glycerides), 디글리세라이드(diglycerides), 트리글리세라이드(triglycerides), 비스왁스(beeswax), 카나우바 왁스(canauba wax), 숙토스 디스테아레이트(sucrose distearate), PEG-8 비스왁스(PEG-8 beeswax), 칸델리아 왁스(candelilla(*euphorbia cerifera*) wax), 미네랄 오일, 스쿠알렌(squalene), 스쿠알란(squalane), 중간 사슬 글리세라이드, 미글리올(myglyol), 크레모포(cremophor), 수소화 캐스터 오일, 옥수수유, 깨유, 면실유 또는 글리세롤 등이 사용될 수 있다.
- [29] 본 발명에 있어서, 상기 오일은 약물의 오일에 대한 용해도에 따라 상기 유기용매 대비 5 내지 20 부피비로 혼합될 수 있다.
- [30] 본 발명에 있어서, 상기 유기용매가 제거된 혼합액 또는 약물을 함유하는 오일에 나노버블을 발생시키는 방법은, 당해 기술분야에 존재하는 다양한 방법을 활용할 수 있으며, 예컨대, 기계적 교반, 초음파 기포 발생법, 멤브레인 통과법, 유체순환법 등과 같은 다양한 제조방법을 이용할 수 있다. 일 예시로, 대한민국 특허출원 제10-2019-0068228호, "나노버블수 생성장치"에 개시된 장치 및 방법을 이용하여 본 발명의 나노버블용액을 제조할 수 있다.
- [31] 본 발명에 있어서, 상기 나노버블 내 가스의 종류는 크게 제한됨이 없으나, 구체적인 예시로는, 공기, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, Ar, 퍼플루오로부탄, 퍼플루오로프로판(옥타플루오로프로판 등)을 포함한다.

- [32] 본 발명에 있어서, 상기 계면활성제를 함유한 수용액은 물과 같은 수성 용매에 계면활성제가 함유된 용액을 의미하며, 농도는 전체 수용액 100 중량부에 대해 1~ 내지 30 중량부일 수 있다.
- [33] 본 발명에 있어서, 상기 계면활성제는, CTAB(세틸트리메틸암모늄 브로마이드)과 같은 양이온성 계면활성제, Citrate(구연산염)과 같은 음이온성 계면활성제, PVA(폴리비닐알코올)와 같은 비이온성 계면활성제, 생체고분자성 계면활성제, 양쪽이온성 계면활성제 모두 그 종류에 제한없이 사용가능하다.
- [34] 예컨대, 상기 양이온성 계면활성제는 4급(quaternary) 암모늄 화합물, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 키토산, 라우릴디메틸벤질암모늄 클로라이드, 아실 카르니틴 히드로클로라이드, 알킬피리디늄 할라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 양이온성 지질, 폴리메틸메타크릴레이트 트리메틸암모늄 브로마이드, 술포늄 화합물, 폴리비닐피롤리돈-2-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 디메틸 술페이트, 헥사데실트리메틸 암모늄 브로마이드, 포스포늄 화합물, 벤질-디(2-클로로에틸)에틸암모늄브로마이드, 코코넛 트리메틸 암모늄 클로라이드, 코코넛 트리메틸 암모늄 브로마이드, 코코넛 메틸 디히드록시에틸 암모늄 클로라이드, 코코넛 메틸 디히드록시에틸 암모늄 브로마이드, 데실 트리에틸 암모늄 클로라이드, 데실 디메틸 히드록시에틸 암모늄 클로라이드 브로마이드, (C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>)디메틸 히드록시에틸 암모늄 클로라이드, (C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>)디메틸 히드록시에틸 암모늄 클로라이드 브로마이드, 코코넛 디메틸 히드록시 에틸 암모늄 클로라이드, 코코넛 디메틸 히드록시에틸 암모늄 브로마이드, 미리스틸 트리메틸 암모늄 메틸술페이트, 라우릴 디메틸 벤질 암모늄 클로라이드, 라우릴디메틸 벤질 암모늄 브로마이드, 라우릴 디메틸 (에테녹시)<sub>4</sub> 암모늄 클로라이드, 라우릴 디메틸 (에테녹시)<sub>4</sub> 암모늄 브로마이드, N-알킬 (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>) 디메틸벤질 암모늄클로라이드, N-알킬 (C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>)디메틸-벤질 암모늄 클로라이드, N-테트라데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드 일수화물, 디메틸 디데실 암모늄 클로라이드, N-알킬 (C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>)디메틸 1-나프틸메틸 암모늄 클로라이드, 트리메틸암모늄 할라이드 알킬-트리메틸암모늄 염, 디알킬-디메틸암모늄 염, 라우릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 에톡실화 알킬아미도알킬디알킬암모늄 염, 에톡실화 트리알킬 암모늄 염, 디알킬벤젠 디알킬암모늄 클로라이드, N-디데실디메틸 암모늄 클로라이드, N-테트라데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드 일수화물, N-알킬(C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>) 디메틸 1-나프틸메틸 암모늄클로라이드, 도데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 디알킬 벤젠알킬 암모늄클로라이드, 라우릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 알킬벤질 메틸 암모늄 클로라이드, 알킬 벤질 디메틸 암모늄브로마이드, C<sub>12</sub> 트리메틸 암모늄 브로마이드, C<sub>15</sub> 트리메틸암모늄 브로마이드, C<sub>17</sub> 트리메틸 암모늄 브로마이드, 도데실벤질 트리에틸 암모늄 클로라이드, 폴리디알릴디메틸암모늄

클로라이드, 디메틸 암모늄 클로라이드, 알킬디메틸암모늄 할로게니드, 트리세틸 메틸 암모늄 클로라이드, 데실트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리에틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드, 메틸 트리옥틸암모늄 클로라이드, 폴리쿼트(POLYQUAT) 10, 테트라부틸암모늄브로마이드, 벤질 트리메틸암모늄 브로마이드, 콜린 에스테르, 벤즈알코늄 클로라이드, 스테아르알코늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 브로마이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 4급화(quaternized) 폴리옥시에틸알킬아민의 할라이드 염, "미라폴(MIRAPOL)" (폴리쿼터늄-2), "알카쿼트(Alkaquat)" (알킬 디메틸 벤질암모늄 클로라이드, 로디아(Rhodia)에 의해 제조됨), 알킬 피리디늄 염, 아민, 아민 염, 이미드 아졸리늄 염, 양성자화 4급 아크릴아미드, 메틸화 4급 중합체, 양이온성구아 검, 벤즈알코늄 클로라이드, 도데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 트리에탄올아민 및 폴옥사민으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [35] 상기 음이온성 계면활성제는 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 1-헵탄설포네이트, 소듐 헥산설포네이트, 소듐 도데실설페이트, 트리에탄올암모늄도데실벤젠설페이트, 칼륨 라우레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 리튬 도데실설페이트, 소듐 라우릴설페이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 소듐 알기네이트, 디옥틸 소듐 술포숙시네이트, 포스파티딜 글리세롤, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜세린, 포스파티드산 및 그의 염, 글리세릴 에스테르, 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 담즙산 및 그의 염, 콜산, 데옥시콜산, 글리코콜산, 타우로콜산, 글리코데옥시콜산, 알킬 술포네이트, 아릴 술포네이트, 알킬 포스페이트, 알킬 포스포네이트, 스테아르산 및 그의 염, 팔미트산 및 그의 염, 칼슘 스테아레이트, 포스페이트, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 디옥틸술포숙시네이트, 소듐 술포숙신산의 디알킬에스테르, 인지질 및 칼슘 카르복시메틸셀룰로즈로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [36] 본 명세서의 상기 비이온성 계면활성제는 Tween계 계면활성제, SPAN계 계면활성제, 폴리옥시에틸렌 지방(fatty) 알코올 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 소르비탄 에스테르, 글리세릴 에스테르, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 에스테르, 세틸 알코올, 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 아릴알킬 폴리에테르 알코올, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌 공중합체, 폴록사머, 폴락사민, 메틸셀룰로즈, 히드록시셀룰로즈, 히드록시메틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 히드록시 프로필셀룰로즈, 히드록시 프로필메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트, 비결정성

셀룰로즈, 다당류, 전분, 전분 유도체, 히드록시에틸 전분, 폴리비닐 알코올, 트리에탄올아민 스테아레이트, 아민 옥시드, 텍스트란, 글리세롤, 아카시아 검, 콜레스테롤, 트래거캔스, 및 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [37] 본 명세서에서 상기 생체고분자성 계면활성제는 알부민, 키토산, 헤파린, 폴리사카라이드, 폴리글리콘산, 폴리락트산, 폴리하이드록시뷰티그산, 고무, 수베린, 멜라니, 리그닌, 셀룰로스와 같은 다양한 폴리펩타이드, 핵산, 탄수화물로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [38] 본 명세서의 상기 양쪽 이온성 계면활성제는 N-도데실-N, N-디메틸-3-암모니오-1-프로판설포네이트, 베타인, 알킬 베타인, 알킬아미도 베타인, 아미도 프로필 베타인, 코코암포카르복시글리시네이트, 사코시네이트 아미노프로피오네이트, 아미노글리시네이트, 이미다졸리늄 베타인, 양쪽성이미다졸린, N-알킬-N,N-디메틸암모니오-1-프로판술폰에이트, 3-콜아미도-1-프로필디메틸암모니오-1-프로판술폰에이트, 도데실포스포콜린 및 설포-베타인으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [39] 본 발명에 있어서, 상기 계면활성제를 함유한 수용액에 상기 나노버블용액을 혼합하는 경우, 도 1에 제시된 바와 같이, 에멀전 발생장치를 활용하여 다양한 크기의 미세캡슐 입자를 만들 수 있다. 예를 들어, (IMK-40 장치에 내장된 펌프를 이용해 자동으로 밀어내어) 멤브레인을 통해 약물을 함유한 나노버블용액이 상기 수용액과 혼합되는 경우, 상기 멤브레인의 포어(pore) 크기는 0.2 내지 100 $\mu\text{m}$  일 수 있다.
- [40]
- [41] 상기 목적을 달성하기 위한 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 방법에 따라 제조된, 나노버블과 약물이 함께 캡슐화된 약물 전달체를 제공한다.
- [42] 본 발명에 따른 약물 전달체는, 상기 제조방법에 따라 제조되는 것으로, 도 3에 나타난 바와 같이, 수용액 상에 모델 약물(빨간색, 나일레드)과 나노버블(미세캡슐 내부의 검은색) 및 오일이 캡슐화된 미세캡슐의 형태로 분산된 에멀전 형태를 가지고 있다.
- [43] 본 발명에 있어서, 상기 미세캡슐은 약 0.3 내지 20  $\mu\text{m}$  크기를 가질 수 있으며, 이는 사용된 멤브레인의 포어 크기에 의존한다.
- [44] 본 발명에 있어서, 상기 약물 전달체는 특히 초음파를 가해주면 나노 버블이 붕괴 또는 응집되면서 순간적으로 고온, 고압을 일으켜 약물 전달 효율이 극대화된다(도 6 및 도 7). 이러한 초음파의 종류에는 제한이 없으며, 예컨대 집속초음파 등일 수 있다. 특히 집속초음파를 활용하여 인체 내 선택된 부위의 약물방출 현상을 외부에서 효과적으로 제어할 수 있다.

[45]

- [46] 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 하나의 양태로서, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 상기 약물 전달체를 포함하는 화장료 조성물을 제공한다.
- [47] 상기 약물 전달체를 포함하는 화장료 조성물은 피부 미백, 피부 탄력증진 및 주름 개선, 피부 보습, 항산화, 항염증 등의 효과를 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 본 발명의 약물 전달체가 화장료 조성물로서 활용될 경우, 상기 약물 전달체에 함유되는 약물은 (기능성) 화장품 유효성분 또는 미용학적으로 사용되는 유효성분 등을 제한없이 포함할 수 있다. 화장품 유효성분 또는 미용학적으로 사용되는 유효성분은 전술한 바와 같다.
- [48] 본 발명에 따른 화장료 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체 세정료, 입욕제, 선 스크린크림, 선오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린싱, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패취 및 스프레이로 구성된 군으로부터 선택되는 제형으로 제조할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [49] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 일반 피부 화장료에 배합되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체를 1 종 이상 추가로 포함할 수 있으며, 통상의 성분으로 예를 들면 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 저급 알콜, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [50]
- [51] 또한, 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 하나의 양태로서, 상기 약물 전달체를 포함하는 조영제를 제공한다.
- [52] 본 발명에서 용어 "조영제"는 신체 장기의 상태파악 및 질병의 진단을 목적으로, 혈관이나 조직 등이 보다 잘 보이도록 인위적으로 대조도의 차를 만들어 영상으로 나타내기 위해서 사용되는 제제를 의미하는 것으로, 보다 구체적으로는 "초음파 조영제"를 의미할 수 있다. 상기 초음파 조영제의 대표적인 예는 미세버블 또는 나노버블을 활용한 것일 수 있으며, 체내로 주입된 미세버블 또는 나노버블의 계면에서 발생하는 초음파 반응성의 차이로 인해 조영 특성을 나타낸다.
- [53] 본 발명의 약물 전달체는 미세캡슐 내부에 다수의 나노버블을 함유하고 있기 때문에 약물전달체 뿐만 아니라, 조영제로서도 활용될 수 있다. 또한, 본 발명의 약물 전달체를 제조하는 방법에 따라 제조된 약물 전달체는 체내 진단과 치료를 동시에 수행할 수 있는 특징이 있으며, 약물없이 제조되어 다수의 나노버블을 함유하는 미세캡슐은 생체 적합성이 우수하고 생체 내 안정성이 우수하며, 하나의 미세캡슐 내부의 다수의 나노버블이 초음파에 함께 반응할 수 있으므로, 효율적인 초음파 조영제로 활용될 수 있다.
- [54] 또한, 사용되는 검사 진단법 및 목적에 따라, 당업계에 공지된 요오드화 조영제,

가돌리늄 조영제, 바륨 조영제, 설펜사플루오라이드, 형광입자 및 자성입자와 같은 조영물질이 상기 미세캡슐 내부에 나노버블과 함께 함유될 경우 다양한 특성의 조영제로서 활용될 수 있다. 상기 조영제가 적용될 수 있는 구현예로 X-선 영상화기술, 컴퓨터 단층촬영(CT, Computer Tomography), 자기공명영상(MRI, Magnetic Resonance Imaging), 양전자방출단층촬영(PET, Positron Emission Tomography), 초음파 촬영을 비롯한 핵 영상화 등이 있을 수 있으나, 이에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[55]

[56] 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 하나의 양태로서, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 상기 약물 전달체를 개체에 투여하는 단계; 및 상기 약물 전달체의 투여 부위에 초음파를 조사하여 약물을 방출시키는 단계를 포함하는, 약물 전달방법을 제공한다. 상기 약물은 전술한 바와 같다.

[57] 본 발명에 있어서, 상기 약물 전달체는 특히 초음파를 가해주면 나노버블이 붕괴 또는 응집되면서 순간적으로 고온, 고압을 일으켜 약물 전달 효율이 극대화된다. 구체적으로, 상기 초음파의 종류는 집속초음파인 것을 특징으로 할 수 있으나, 이에 특별히 제한되지 않는다. 일 예로서, 본 발명에 따른 약물 전달방법은 초음파 조사에 의해 유도되는 뇌혈관장벽(blood-brain barrier, BBB) disruption을 활용한 것으로, 상기 약물 전달체를 개체에 투여하고 투여 부위에 초음파를 조사할 경우 초음파에 의한 고열(hyperthermia)로 인해 순간적으로 BBB disruption이 일어나 뇌실질 내로의 약물 투과성이 증가될 수 있다.

[58] 상기 개체는 마우스, 랫트, 개, 고양이, 소, 말, 돼지 및 인간을 포함하는 포유류일 수 있으나 이에 특별히 제한되지 않으며, 상기 약물 전달체의 투여는 질환의 종류, 환부 및 개체의 상태 등을 고려하여 당해 기술 분야에서 당업자에게 알려진 투여 방법을 적절히 선택하여 수행될 수 있다.

[59]

[60] 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 하나의 양태로서, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 상기 약물 전달체를 개체에 투여하는 단계; 및 상기 약물 전달체의 투여 부위에 초음파를 조사하여 약물을 방출시키는 단계를 포함하는, 뇌 질환 또는 암의 치료 방법을 제공한다.

[61] 상기 개체 및 투여는 전술한 바와 같으며, 구체적으로, 상기 뇌 질환은 혈전증, 색전증, 뇌졸중, 뇌중풍, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하 출혈 및 뇌종양으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 상기 암은 예를 들어 대장암, 췌장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 혈액암, 방광암, 신장암, 난소암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음분암종, 식도암, 소장암, 내분비선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종 등일 수 있으나, 이에 특별히 제한되지 않는다.

[62]

[63] 상기 목적을 달성하기 위한 또 다른 하나의 양태로서, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 상기 약물 전달체를 포함하는, 뇌 질환 또는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 뇌 질환 및 암은 전술한 바와 같다.

[64]

본 발명에서 용어 "예방"은 본 발명의 약물 전달체의 투여로 뇌 질환 또는 암의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하며, "치료"는 본 발명의 약물 전달체의 투여로 상기 뇌 질환 또는 암의 증세가 호전되거나 이롭게 바뀌는 모든 행위를 의미한다.

[65]

본 발명의 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 담체는 비자연적 담체(non-naturally occurring carrier)를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상기 "약학적으로 허용 가능한"은 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다. 구체적으로, 상기 담체의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되고 약학적으로 허용되는 담체라면 어느 것이든 사용할 수 있다. 상기 담체의 비제한적인 예로, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 알부민 주사용액, 덱스트로스 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 등을 들 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다. 또한, 필요한 경우 항산화제, 완충액 및/또는 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가하여 사용할 수 있으며, 희석제, 분산제, 계면 활성제, 결합제, 윤활제 등을 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제 등으로 제제화하여 사용할 수 있다.

[66]

본 발명에 따른 뇌 질환 또는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 투여 방식은 특별히 제한되지 않으며, 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용하는 방식에 따를 수 있다. 상기 투여 방식의 비제한적인 예로, 약학적 조성물을 경구 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 뇌 질환 또는 암의 예방 또는 치료용 조성물은 목적하는 투여 방식에 따라서 다양한 제형으로 제조될 수 있다.

[67]

### 발명의 효과

[68]

본 발명에 따른 나노버블을 이용한 약물 전달체는 나노버블용액을 이용하여 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 약물 전달체로 제조되어, 특히 초음파를 가해주면 나노버블이 붕괴 또는 응집되면서 약물 전달 효율이 극대화되는 효과를 가진다.

[69] 또한, 한 미세캡슐 내부에 다수의 나노버블이 함께 함유되어 있기 때문에 제조된 미세캡슐은 초음파 조영제로서 활용될 수 있다.

[70] 한편, 앞서 기재된 효과는 예시적인 것에 불과하며 당업자의 관점에서 본 발명의 세부 구성으로부터 예측되거나 기대되는 효과들 또한 본원발명 고유의 효과에 추가될 수 있을 것이다.

[71]

### 도면의 간단한 설명

[72] 도 1은 본 발명에 따른 약물 및 나노버블을 함유하는 오일을 다공성 멤브레인을 통과시켜 미세캡슐화 된 약물 전달체를 제조하는 과정을 나타낸 그림이다.

[73] 도 2는 본 발명에 따라 제조된 나노버블용액 내부의 버블 개수를 NTA(나노입자추적분석기)를 활용하여 측정한 결과와 나노버블의 이미지이다.

[74] 도 3은 본 발명에 따라 제조된 미세캡슐 형태의 약물 전달체 이미지이다. 구체적으로, 도 3의 A-C는 균일한 크기를 갖는 미세캡슐이 분산된 다양한 농도의 형광 이미지를 나타내며, 빨간색은 사용된 약물(나일레드, 독소루비신)에 의한 형광특성에 기인한 것이다. 도 3의 D-F는 각각의 미세캡슐을 확대하여 내부의 나노버블을 함유하는 모습을 나타낸다. 구체적으로, 도 3의 E는 공초점 분석기의 초점이 일치하는 미세캡슐과 일치하지 않는 미세캡슐을 동시에 나타낸다.

[75] 도 4는 계면활성제로 형광색소가 고정된 알부민(Bovine serum albumin, BSA)을 활용하여 제조된 미세캡슐들의 형광 이미지를 나타낸다. 구체적으로, 도 4의 A는 약물(Doxorubicin)을 미세캡슐 내부에 함유하고 있어 빨간색을 나타내고, 도 4의 B는 미세캡슐 외부에 형성된 알부민을 보여주는 초록색의 껍질 이미지를 나타내고 있으며, 도 4의 C는 도 4의 A와 B에서 얻은 이미지를 합쳐서 나타낸 이미지이다. 아울러, 도 4의 D는 알부민의 초록색을 확실하게 보기 위해 약물이 함유되지 않은 미세캡슐을 제조하여 캡슐표면에 존재하는 알부민의 존재를 나타내는 형광 이미지이다.

[76] 도 5는 피부 투과성 특성을 측정하기 위해 사용된 Franz cell과 멤브레인을 통해 약물이 전달되는 모식도를 나타낸 것이다. 구체적으로, 도 5의 A는 피부 투과성 분석에 사용된 Franz cell의 모식도를 나타내며, 도 5의 B는 인공피부/사람 피부를 멤브레인으로 활용하여 약물방출 특성을 분석하는 개략도를 나타낸다.

[77] 도 6은 Fanze cell과 인공피부 멤브레인을 사용하여 측정한 약물의 피부 투과성 특성을 나타낸 것이다. 구체적으로, 도 6의 A는 초음파 조사없이 순수하게 나노버블에 의해 모델 약물(나일레드)의 피부 투과성이 향상되는 결과를 시간의 흐름에 따라 보여주는 그래프이며, 도 6의 B는 약물(독소루비신) 및 나노버블을 함유하는 미세캡슐 형태의 약물 전달체에서 초음파 조사와 함께 약물 방출이 향상되는 경우, 나노버블이 없는 미세캡슐에 초음파를 조사한 경우, 및 나노버블을 함유하는 미세캡슐에 대해 초음파를 조사하지 않은 경우의 피부

투과성을 함께 비교한 그래프이다.

[78] 도 7는 약물 및 나노버블을 함유하는 미세캡슐 형태의 약물 전달체에 초음파를 조사할 때 발생하는 특성을 나타낸 이미지이다. 구체적으로, 미세캡슐에 초음파를 조사하면 각각의 미세캡슐의 크기와 형태에는 큰 변화가 없지만, 각 미세캡슐 내부에 존재하는 나노버블들의 응집으로 인해 버블 크기의 증가를 확인할 수 있다.

[79] 도 8은 제조된 나노버블 미세캡슐의 초음파 조영 특성을 나타낸 이미지이다. 구체적으로, 아가로스 젤 사이에 고정된 고무튜브에 증류수(A, E), 나노버블이 없는 미세캡슐 수용액(C, G), 나노버블을 함유하는 미세캡슐 수용액(B, D, F, H)을 순차적으로 흘렸을 때 초음파 조사에 반응하는 도플러 효과를 관측한 결과를 나타낸다.

[80]

### 발명의 실시를 위한 형태

[81] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시 형태들을 설명한다. 그러나, 본 발명의 실시 형태는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 이하 설명하는 실시 형태로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 실시 형태는 당해 기술분야에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다.

[82]

[83] 실시예: 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된, 에멀전 형태로 분산된 약물 전달체 제조

[84] 모델 약물(Nile red, 나일레드) 및 지용성 약물(Doxorubicin, 독소루비신) 각각 1g을 디클로로메탄 100mL에 녹인 뒤, 옥수수유 1000mL에 혼합하였다. 그 다음으로, 상기 디클로로메탄을 회전 농축기를 이용하여 완벽히 제거한 다음, 발명의 설명에 개시되어 있는 대한민국 특허출원 제10-2019-0068228호, "나노버블수 생성장치"를 이용하여 나노버블용액을 제조하였다(도 1에서의 원편 용기). 제조된 나노버블용액 내부의 나노버블의 개수는 반으로 희석시켜 NTA(나노입자추적분석기)를 활용하여 측정하였으며, 도 2는 나노버블용액 1 mL안에 약 20억개의 나노버블이 존재하는 것을 보여준다.

[85] 이렇게 제조된 나노버블용액은 에멀전 발생장치(IMK-40, MC Tech)를 활용하여 멤브레인 포어 "1 $\mu$ m"로 하여, 도 1에서와 같이 PVA(폴리비닐알코올) 또는 알부민이 함유된 수용액(도 1 오른편 용기)에 분산시켜, 최종적으로 에멀전 형태의 약물 전달체 수용액을 제조하였다.

[86] 도 3에 나타난 바와 같이, 공초점 형광분석장비를 이용하여 나노버블과 형광 약물(나일레드 또는 독소루비신)이 함유된 오일이 캡슐화되어 미세캡슐 형태로 제조됨을 확인하였고, 미세캡슐의 크기는 약 5 $\mu$ m 내외인 것으로 확인되었다.

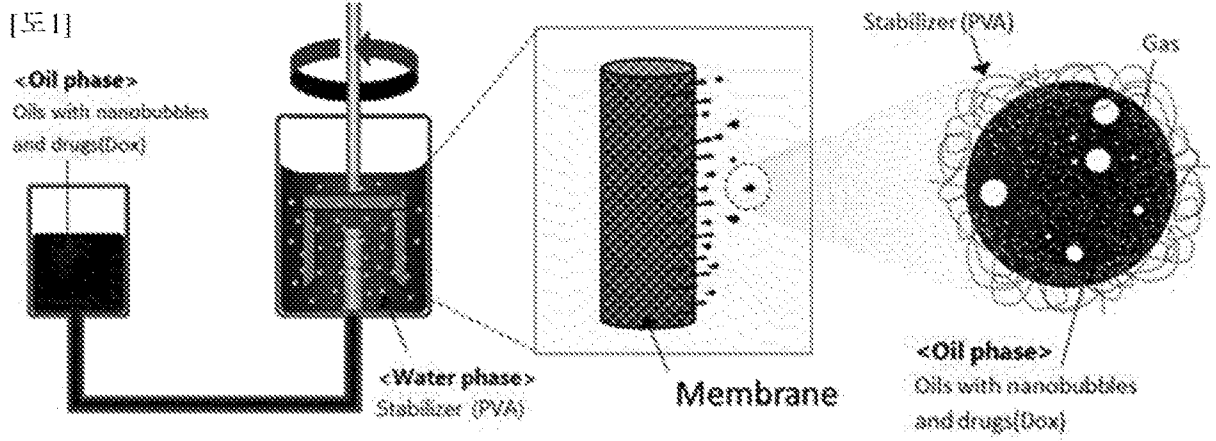
[87]

- [88] 실험예 1: 초음파 유/무에 따른 약물 방출 비교 실험
- [89] 제조된 미세 약물 전달체의 약물 방출 특성은 도 5의 A Franz Cell 위쪽 부분(Dosage compartment)에 약물 전달체가 분산되어 있는 용액을 첨가하여 측정하였으며, Franz Cell 아래부분(Receptor compartment)에 사용한 용액은 20% DMSO 수용액을 사용하였다. Thermal jacket을 통해 온도가 일정한 수용액을 순환시켜 실험기구의 온도를 37°C로 유지하였으며, Sampling area를 통해 일정 시간마다 샘플을 채취하고 순수한 용액을 보충하여 멤브레인을 통해 전달되는 약물의 양을 측정하였다. 그 결과, 도 6의 A는 모델 약물(나일레드)이 나노버블과 함께 미세캡슐화 되었을 때 나노버블을 함유하지 않은 경우에 비해 약물의 피부 투과성이 향상됨을 나타내었다.
- [90] 추가적으로, 초음파 조사에 의해 강화된 약물 방출을 확인하기 위한 실험은 1L 물이 담겨 있는 초음파 세척기 안에서 이루어졌고, 초음파 발생 유/무에 따른 약물 방출 속도를 비교한 결과, 도 6의 B는 약물(독소루비신)이 나노버블과 함께 미세캡슐화 되었을 때 나노버블을 함유하지 않은 경우에 비해 피부 투과성이 향상됨을 나타내며, 또한 초음파를 조사하지 않은 경우 나노버블을 함유하는 미세캡슐의 피부 투과성이 현저히 떨어지는 것을 확인할 수 있다.
- [91]
- [92] 실험예 2: 나노버블 미세캡슐의 초음파 조영 특성 비교 실험
- [93] 상기 실시예에 따른 방법으로 제조된 나노버블 미세캡슐의 초음파 조영 특성을 확인하기 위해 고무튜브가 고정된 아가로스 겔을 제조하였다. 1mL 실린지를 이용하여 각각의 샘플(증류수 (A, E), 나노버블이 없는 미세캡슐 수용액(C, G), 나노버블을 함유하는 미세캡슐 수용액(B, D, F, H))을 채취한 뒤, 실린지 펌프(1mL/min)를 사용하여 제조한 아가로스 겔 안에 고정된 고무튜브에 각각의 샘플을 흘려보내면서 초음파(주파수 11.43 MHz, 파워 50 dB) 프로브를 상기 아가로스겔 위에 올려놓고 이미징하였다.
- [94] 그 결과, 증류수와 나노버블이 없는 미세캡슐 수용액을 흘린 경우에는 초음파 조사에도 특별한 도플러 효과가 관측되지 않았으나, 나노버블을 함유하는 미세캡슐 수용액을 흘린 경우에는 강한 도플러 효과가 관측된 것으로 보아, 이로부터 본 발명에 따른 나노버블 미세캡슐의 초음파 조영제로서의 특성을 확인하였다.
- [95]
- [96] 이상에서 본 발명에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능하다는 것은 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

## 청구범위

- [청구항 1] (a) 약물을 유기용매에 용해시킨 후, 오일과 혼합하여 혼합액을 제조하는 단계;  
 (b) 상기 혼합액으로부터 유기용매를 제거하는 단계;  
 (c) 상기 유기용매가 제거된 혼합액에 나노버블을 발생시키거나, 또는 약물을 함유하는 오일과 나노버블을 함유하는 오일을 각각 제조한 후 이를 혼합함으로써 약물과 나노버블을 함께 함유하는 오일 용액(나노버블용액)을 제조하는 단계; 및  
 (d) 계면활성제를 함유한 수용액에 상기 나노버블용액을 혼합하는 단계를 포함하는, 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 약물 전달체를 제조하는 방법.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,  
 상기 나노버블용액은 직경 50nm 내지 200nm 미만의 나노버블을 함유하는 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,  
 상기 약물 전달체는 에멀전 형태로 수용액에 분산되어 있는 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,  
 상기 (d) 단계는 상기 계면활성제를 함유한 수용액에 멤브레인을 통해 상기 나노버블용액을 통과시킴으로써 약물과 나노버블이 함께 캡슐화된 미세캡슐 형태의 약물 전달체를 제조하는 것인, 방법.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,  
 상기 약물은 오일 내 함유된 형태로 나노버블과 함께 캡슐화되어 미세캡슐 형태의 약물 전달체가 제조되는 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 6] 제 1항에 있어서,  
 상기 약물은 지용성 약물인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서,  
 상기 약물은 화장품 유효성분인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 8] 제 1항에 있어서,  
 상기 계면활성제의 농도는 전체 수용액 100 중량부에 대하여 2 내지 30 중량부인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [청구항 9] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된 것을 특징으로 하는, 나노버블과 약물이 함께 캡슐화된 약물 전달체.
- [청구항 10] 제 9항에 있어서,  
 상기 약물 전달체는 에멀전 형태로 수용액에 분산되어 있는 것을 특징으로 하는, 약물 전달체.
- [청구항 11] 제 9항에 있어서,

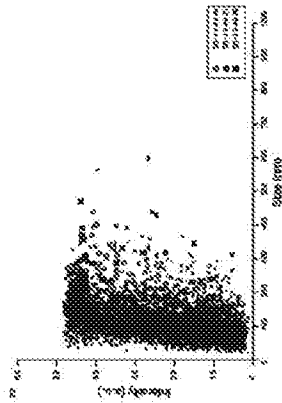
- 상기 약물 전달체는 초음파 조사에 의해 상기 나노버블이 붕괴 또는 응집되어 약물 전달 효율이 향상되는 것을 특징으로 하는, 약물 전달체.
- [청구항 12] 제 9항에 있어서,  
상기 약물은 지용성 약물인 것을 특징으로 하는, 약물 전달체.
- [청구항 13] 제 9항에 있어서,  
상기 약물은 화장품 유효성분인 것을 특징으로 하는, 약물 전달체.
- [청구항 14] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된 약물 전달체를 포함하는, 조영제.
- [청구항 15] 제 14항에 있어서,  
상기 조영제는 초음파 조영제인 것을 특징으로 하는 것인, 조영제.
- [청구항 16] 제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된, 나노버블과 약물이 함께 캡슐화된 약물 전달체를 개체에 투여하는 단계; 및  
상기 약물 전달체의 투여 부위에 초음파를 조사하여 약물을 방출시키는 단계를 포함하는, 약물 전달방법.
- [청구항 17] 제 16항에 있어서,  
상기 초음파는 집속초음파인 것을 특징으로 하는, 방법.



[E 2]

20 2019-08-21 11:45:31

# NANOSIGHT

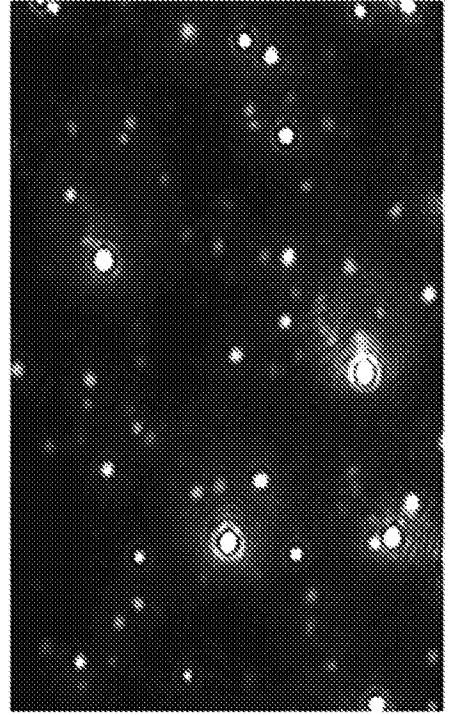


Intensity / Size graph for Experiment:  
20 2019-08-21 11:45:31

Sample Used: 0101 (100%)

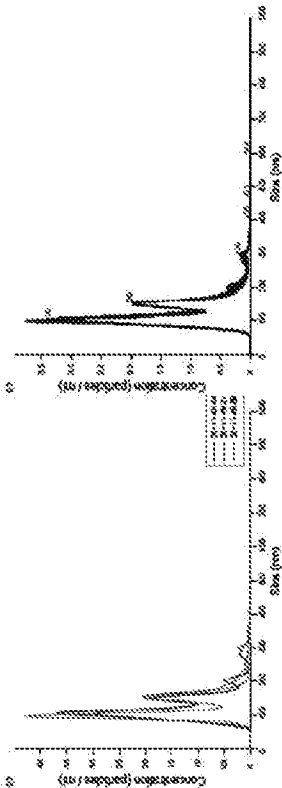
z-Stack Standard Measurement (1:20 40x10 21:45:27) 19/19

Mean: 132.1 nm  
 Mode: 99.7 nm  
 Concentration:  
 1.94x10<sup>9</sup> particles/mL



20 2019-08-21 11:45:31

# NANOSIGHT



Average PDLA Concentration / Size for Experiment:  
20 2019-08-21 11:46:31  
Error bars indicate  $\pm 1$  standard error of the mean

Sample:

z-Stack: 19/19  
 Mean: 132.1 nm  
 Mode: 99.7 nm  
 STD: 40.8 nm  
 D10: 57.0 nm  
 D50: 115.2 nm  
 D90: 182.8 nm  
 z-Stack Mean  $\pm$  Standard Error: 132.1  $\pm$  0.8 nm  
 z-Stack: 19/19  
 STD: 40.8  $\pm$  2.0 nm  
 D10: 56.8  $\pm$  0.8 nm  
 D50: 115.2  $\pm$  1.1 nm  
 D90: 182.8  $\pm$  0.4 nm  
 Concentration: 1.94x10<sup>9</sup>  $\pm$  0.10x10<sup>9</sup> particles/mL  
 99.5  $\pm$  2.5 particles/nm<sup>3</sup>  
 109.3  $\pm$  0.7 particles/nm<sup>3</sup>

Included Files:

20 2019-08-21 11:45:44  
 20 2019-08-21 11:46:27  
 20 2019-08-21 11:46:58

Details:

RTA Version: NTA 3.2 Dev Build 3.3.16  
 Script Used: z-Stack Standard Measurement (1:20 40x10 21:45:27)  
 Tom (Operator): 11-8037 21 02/28/19  
 Measurement: RNTK  
 Sample Name: 20  
 Sluents:  
 Buffer:  
 Buffer Salt:

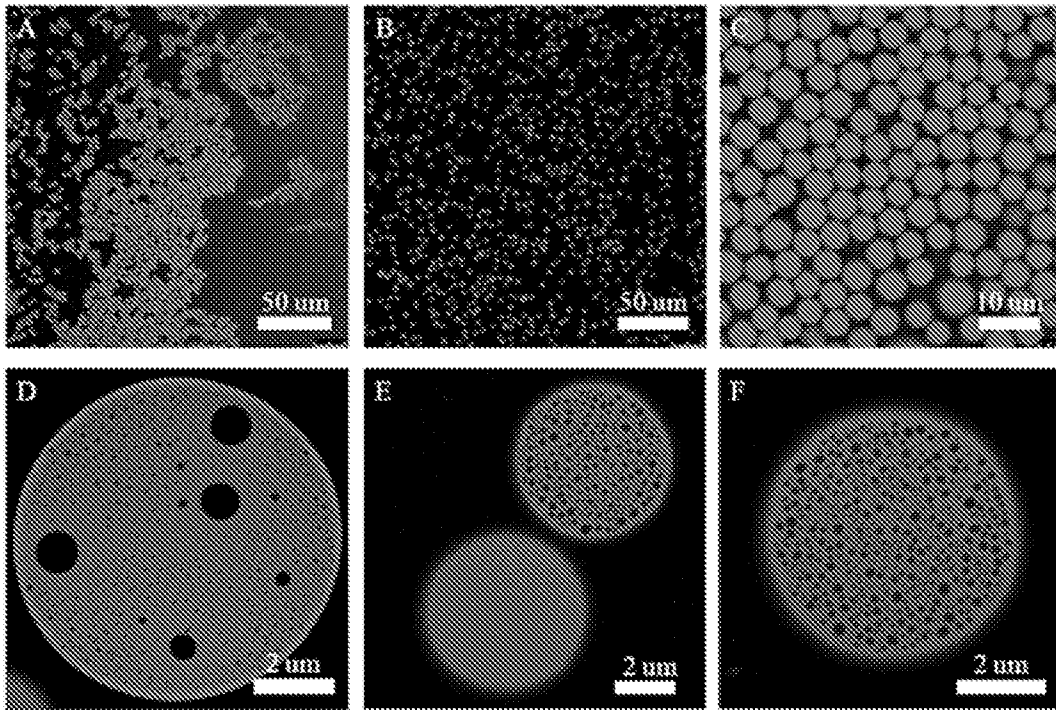
Sample Size Settings:

Camera Type: sCMOS  
 Lens Type: Unknown  
 Camera Lens: 12  
 Camera Serial: 1309  
 Camera Model: 148  
 Camera Date: 28.0  
 Number of Frames: 1619  
 Temperature: 21.2 °C  
 Wavelength: 635 nm  
 Dilution Factor: Dilution not recorded.

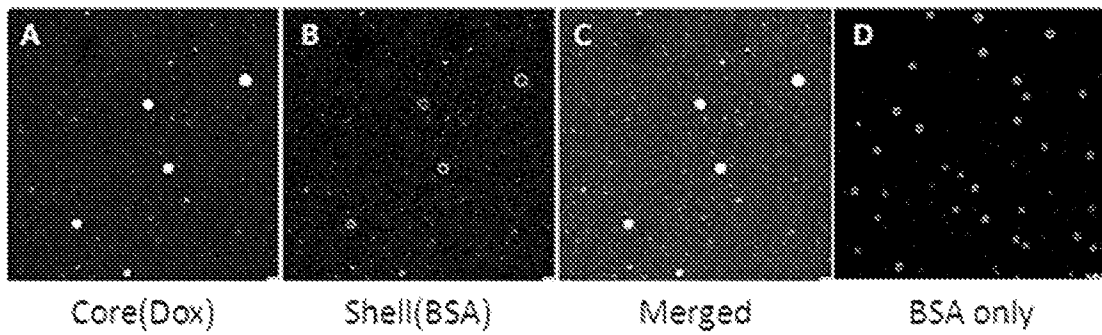
Analysis Settings:

Default Threshold: 5  
 Size Slice: Auto  
 Max. Jump Distance: 6000 12.5 - 12.7 nm

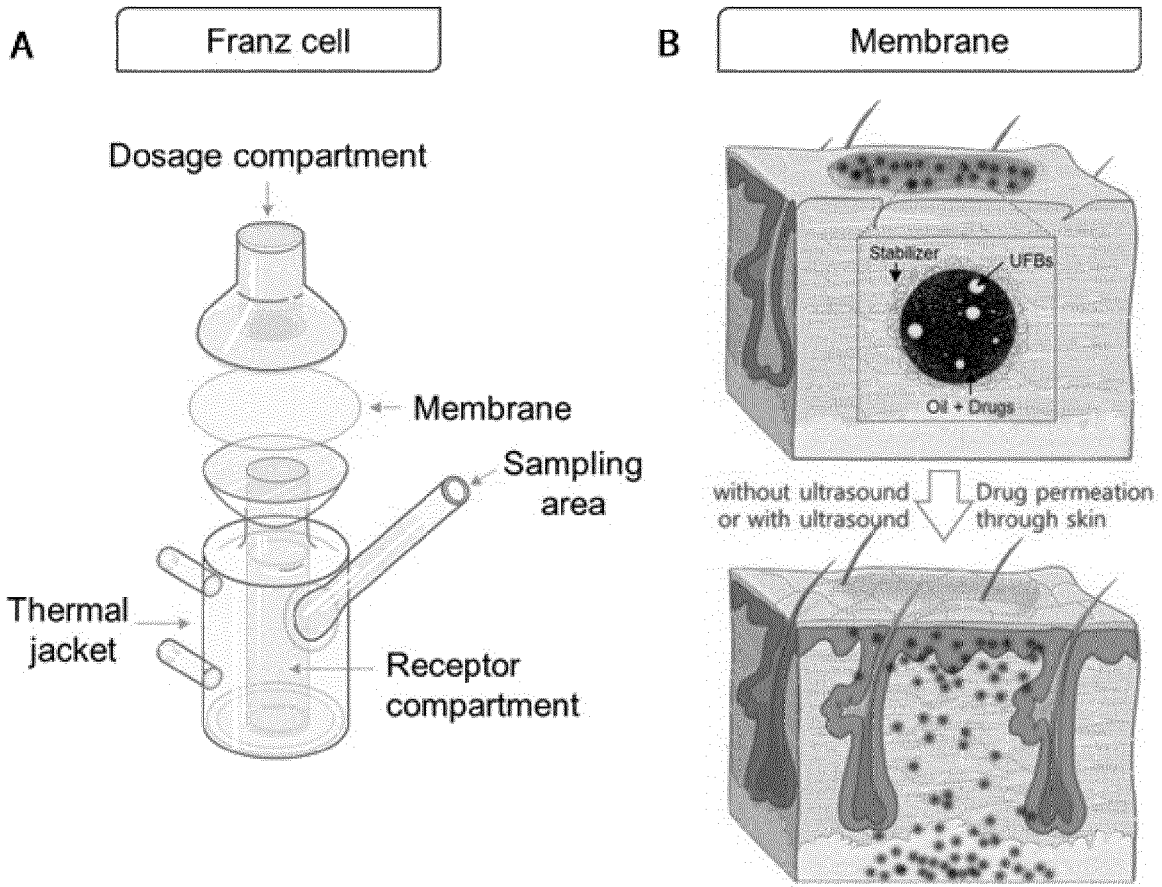
[도3]



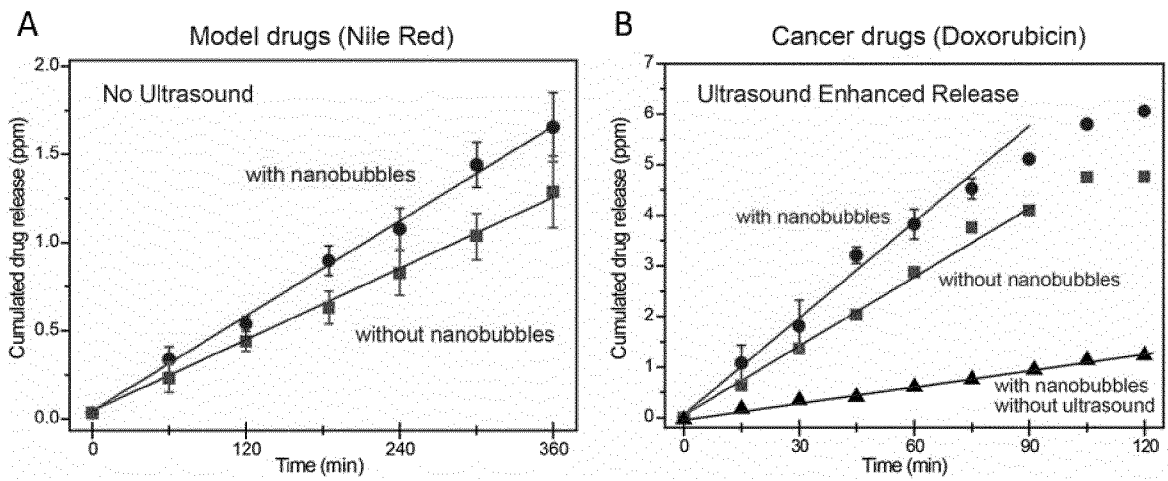
[도4]



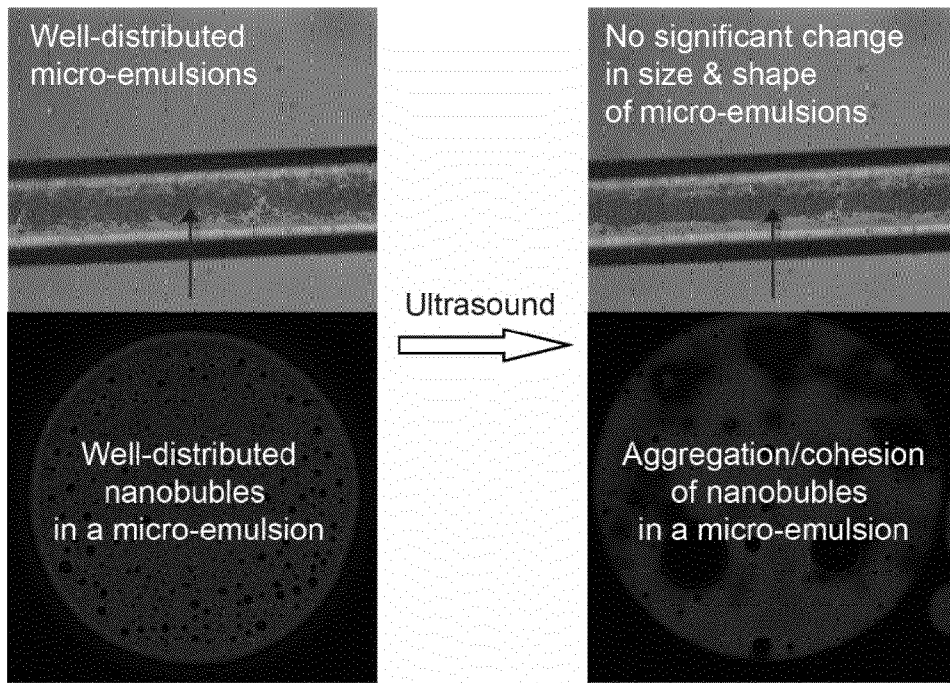
[도5]



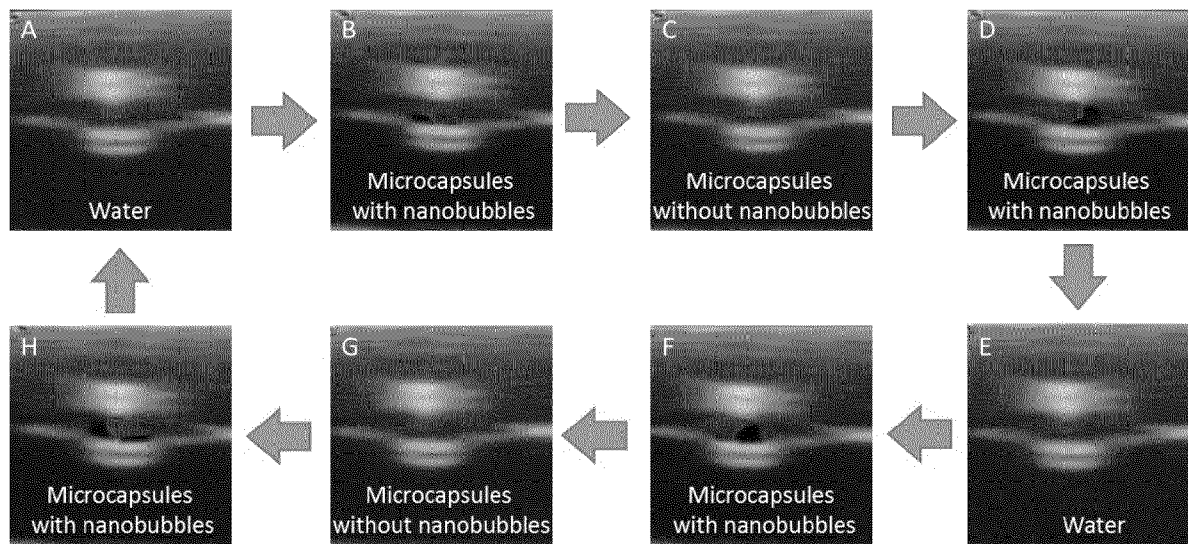
[도6]



[도7]



[도8]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/012217

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 49/22(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 9/00; A61B 8/00; A61K 47/30; A61K 48/00; A61K 49/00; A61K 49/04; A61K 49/08; A61K 49/22; A61K 9/127; A61P 35/00; A61K 9/51; A61K 9/107

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) &amp; Keywords: nano bubble, organic solvent, surfactant

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | KR 10-2014-0018150 A (IMGT CO., LTD.) 12 February 2014<br>See claims 1-15.  | 1-15                  |
| A         | JP 2010-163393 A (CHUNG YUAN CHRISTIAN UNIV.) 29 July 2010<br>See claims 1-15.  | 1-15                  |
| A         | KR 10-1996-0704622 A (NYCOMED IMAGING AS.) 09 October 1996<br>See claims 1-25.  | 1-15                  |
| A         | KR 10-1595795 B1 (IMGT CO., LTD.) 22 February 2016<br>See the entire document.  | 1-15                  |
| A         | KR 10-1487088 B1 (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH & BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 27 January 2015<br>See the entire document. | 1-15                  |
| A         | US 2012-0121516 A1 (TABELING, P. et al.) 17 May 2012<br>See the entire document.  | 1-15                  |



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

"&amp;" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

03 JANUARY 2020 (03.01.2020)

Date of mailing of the international search report

03 JANUARY 2020 (03.01.2020)

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/KR2019/012217

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.: 16, 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 16 and 17 pertain to a method for treatment of the human body, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2019/012217**

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member | Publication date |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| KR 10-2014-0018150 A                   | 12/02/2014       | KR 10-1488822 B1     | 04/02/2015       |
|  |                  | WO 2014-021678 A1    | 06/02/2014       |
| JP 2010-163393 A                       | 29/07/2010       | JP 4933569 B2        | 16/05/2012       |
| KR 10-1996-0704622 A                   | 09/10/1996       | CA 2170906 A1        | 09/03/1995       |
|  |                  | CN 1136285 A         | 20/11/1996       |
|  |                  | CN 1136285 C         | 19/11/1996       |
|  |                  | EP 0717658 A1        | 26/06/1996       |
|  |                  | JP 09-503202 A       | 31/03/1997       |
|  |                  | JP 3552721 B2        | 11/08/2004       |
|  |                  | US 5919434 A         | 06/07/1999       |
|  |                  | WO 95-06518 A1       | 09/03/1995       |
|  |                  | KR 10-1595795 B1     | 22/02/2016       |
| EP 3120872 A1                          | 25/01/2017       |                      |                  |
| JP 2017-511804 A                       | 27/04/2017       |                      |                  |
| JP 6347850 B2                          | 27/06/2018       |                      |                  |
| US 2017-0080114 A1                     | 23/03/2017       |                      |                  |
| WO 2015-141917 A1                      | 24/09/2015       |                      |                  |
| KR 10-1487088 B1                       | 27/01/2015       | CN 104755108 A       | 01/07/2015       |
|  |                  | CN 104755108 B       | 27/04/2018       |
|  |                  | EP 2913065 A1        | 02/09/2015       |
|  |                  | KR 10-1390631 B1     | 29/04/2014       |
|  |                  | KR 10-2014-0023853 A | 27/02/2014       |
|  |                  | US 2015-0343079 A1   | 03/12/2015       |
|  |                  | WO 2014-027812 A1    | 20/02/2014       |
|  |                  | WO 2014-065513 A1    | 01/05/2014       |
| US 2012-0121516 A1                     | 17/05/2012       | CN 102573797 A       | 11/07/2012       |
|  |                  | CN 102573797 B       | 29/10/2014       |
|  |                  | EP 2453875 A1        | 23/05/2012       |
|  |                  | JP 2012-533531 A     | 27/12/2012       |
|  |                  | JP 5856055 B2        | 09/02/2016       |
|  |                  | WO 2011-007082 A1    | 20/01/2011       |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
A61K 9/00(2006.01)i, A61K 9/51(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 49/22(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
A61K 9/00; A61B 8/00; A61K 47/30; A61K 48/00; A61K 49/00; A61K 49/04; A61K 49/08; A61K 49/22; A61K 9/127;  
A61P 35/00; A61K 9/51; A61K 9/107

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: 나노버블(nano bubble), 유기용매(organic solvent), 계면활성제(surfactant)

**C. 관련 문헌**

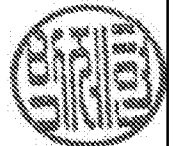
| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재   | 관련 청구항 |
|-------|--|--------|
| A     | KR 10-2014-0018150 A ((주)아이엠지티) 2014.02.12<br>청구항 1-15               | 1-15   |
| A     | JP 2010-163393 A (CHUNG YUAN CHRISTIAN UNIV.) 2010.07.29<br>청구항 1-15 | 1-15   |
| A     | KR 10-1996-0704622 A (니코메드 이메이징 에이에스) 1996.10.09<br>청구항 1-25         | 1-15   |
| A     | KR 10-1595795 B1 ((주)아이엠지티) 2016.02.22<br>전문                         | 1-15   |
| A     | KR 10-1487088 B1 (서강대학교산학협력단) 2015.01.27<br>전문                       | 1-15   |
| A     | US 2012-0121516 A1 (TABELING, P. 등) 2012.05.17<br>전문                 | 1-15   |

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  
 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌  
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “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 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 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 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

|  |   |
|--|---|
| 국제조사의 실제 완료일<br>2020년 01월 03일 (03.01.2020) | 국제조사보고서 발송일<br>2020년 01월 03일 (03.01.2020) |
|--|---|

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,<br>4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578 | 심사관<br>박제현<br>전화번호 +82-42-481-3349 |
|---|------------------------------------|



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1.  청구항: 16, 17  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 16, 17는 사람의 처치방법에 관한 것이므로, PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
- 2.  청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3.  청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1.  출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2.  추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3.  출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4.  출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌  | 공개일  |
|-----------------------|------------|---|--|
| KR 10-2014-0018150 A  | 2014/02/12 | KR 10-1488822 B1<br>WO 2014-021678 A1   | 2015/02/04<br>2014/02/06   |
| JP 2010-163393 A      | 2010/07/29 | JP 4933569 B2   | 2012/05/16   |
| KR 10-1996-0704622 A  | 1996/10/09 | CA 2170906 A1<br>CN 1136285 A<br>CN 1136285 C<br>EP 0717658 A1<br>JP 09-503202 A<br>JP 3552721 B2<br>US 5919434 A<br>WO 95-06518 A1                           | 1995/03/09<br>1996/11/20<br>1996/11/19<br>1996/06/26<br>1997/03/31<br>2004/08/11<br>1999/07/06<br>1995/03/09 |
| KR 10-1595795 B1      | 2016/02/22 | CN 106456806 A<br>EP 3120872 A1<br>JP 2017-511804 A<br>JP 6347850 B2<br>US 2017-0080114 A1<br>WO 2015-141917 A1   | 2017/02/22<br>2017/01/25<br>2017/04/27<br>2018/06/27<br>2017/03/23<br>2015/09/24                             |
| KR 10-1487088 B1      | 2015/01/27 | CN 104755108 A<br>CN 104755108 B<br>EP 2913065 A1<br>KR 10-1390631 B1<br>KR 10-2014-0023853 A<br>US 2015-0343079 A1<br>WO 2014-027812 A1<br>WO 2014-065513 A1 | 2015/07/01<br>2018/04/27<br>2015/09/02<br>2014/04/29<br>2014/02/27<br>2015/12/03<br>2014/02/20<br>2014/05/01 |
| US 2012-0121516 A1    | 2012/05/17 | CN 102573797 A<br>CN 102573797 B<br>EP 2453875 A1<br>JP 2012-533531 A<br>JP 5856055 B2<br>WO 2011-007082 A1   | 2012/07/11<br>2014/10/29<br>2012/05/23<br>2012/12/27<br>2016/02/09<br>2011/01/20                             |