(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0134478
(43) 공개일자 2017년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61M 37/0092 (2013.01)
A61M 37/0015 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7029022
(22) 출원일자(국제) 2016년03월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/020609
(87) 국제공개번호 WO 2016/141144
국제공개일자 2016년09월09일
(30) 우선권주장
62/127,715 2015년03월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
가이디드 테라피 시스템스, 엘.엘.씨.
미국, 아리조나 85202-1150, 메사, 사우쓰 시커모어 스트리트 33
(72) 발명자
슬래이톤, 미셸, 에이치.
미국, 아리조나 85283, 템프, 에스. 웰러스 웨이 1323
(74) 대리인
특허법인이지

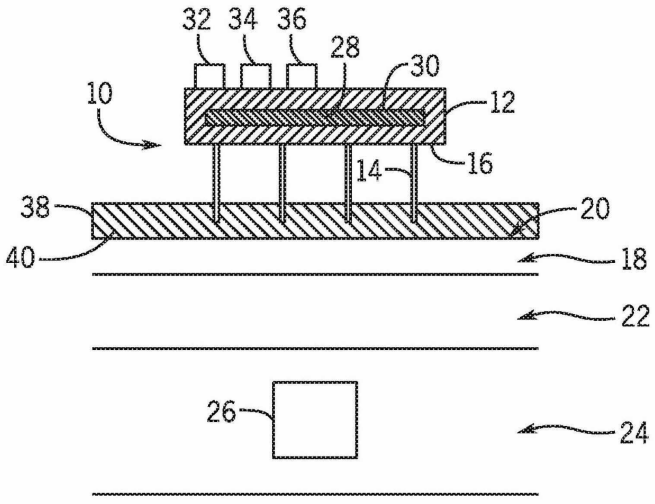
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **인조 마이크로채널을 통해 불투막 또는 반투막을 통과하여 물질을 이동하기 위한 방법 및 시스템**

(57) 요 약

운송대상에 대하여 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 가로 질러, 인위적으로 생성된 마이크로 채널 또는 피하 미세침을 통해 운송대상을 전달하는 시스템 및 방법이 기재된다. 상기 운송대상은 약물일 수 있고, 상기 멤브레인은 피부의 각질층일 수 있다. 상기 전달은 관성의 공동현상(inertial cavitation) 효과, 음향 스트리밍 효과, 또는 둘 다를 생성하고, 높은 피크강도를 갖는 초음파 에너지의 적용으로 인해 증가된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61M 2037/0061 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/127,720 2015년03월03일 미국(US)
14/637,237 2015년03월03일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

a) 각질층의 상부 표면을 약물과 접촉시키는 단계;

b) 마이크로 채널을 멤브레인 내에 생성하는 단계, 상기 마이크로 채널은 각질층의 상부 표면과 피부의 표피층 사이의 유체 전달을 제공하고;

c) 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 운송대상을 상기 마이크로 채널을 통해 상기 피부의 표피층 내로 전달하는 단계; 및

d) 상기 약물이 피부의 표피층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 상기 피부의 표피층으로부터 피부의 진피층으로 상기 약물을 주입시키는 단계

를 포함하는 피부의 각질층을 가로 질러 피부의 진피층으로 약물을 전달하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

단계 c)는 상기 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 약물로 향하게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 음향 에너지장은 펄스형 제1 음향 에너지고, 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭, 1㎒ 내지 30㎒의 주파수 및 5 W/cm^2 내지 70 ㎾/cm^2의 피크강도를 가지며, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 생성하여, 음향 스트리밍 또는 관성의 공동현상을 일으켜, 약물을 마이크로 채널을 통해 피부의 표피층으로 전달하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 펄스형 제1 음향 에너지는 2개 이상의 펄스에 적용되고, 상기 펄스는 10 마이크로초 내지 1 초의 길이로 분리되는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

단계 b)는 각질층을 미세침으로 천공하여 각질층에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

단계 b)는 원격 마이크로 채널 프로브로부터의 제2 광자-기반 에너지장을 상기 각질층으로 향하게 하여, 상기 각질층에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

단계 b)는 상기 각질층의 상부 표면 상에 복수의 미세침을 포함하는 외부 표면을 갖는 실린더를 롤링하여, 상기 각질층에 복수의 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 약물은 담체에 담겨있는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 담체는 글리세린, 리포솜, 나노입자 또는 미세기포인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

단계 a)는 단계 b) 전에 수행되는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

단계 b)는 단계 a) 전에 수행되는 방법.

청구항 12

a) 피하 미세침을 상부 표면으로부터 각질층으로 삽입하는 단계, 피하 미세침의 내부는 약물을 함유한 저장소와 유체로 연결되고, 상기 피하 미세침은 저장소와 피부의 표피층 사이의 유체 전달을 제공하고;

b) 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 약물로 향하게 하여, 상기 약물을 상기 피하 미세침을 통해 상기 피부의 표피층 내로 전달하는 단계; 및

c) 상기 약물이 피부의 표피층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 상기 피부의 표피층으로부터 피부의 진피층으로 상기 약물을 적용하는 단계

를 포함하는 피부의 각질층을 가로 질러 피부의 진피층으로 약물을 전달하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

단계 b)는 상기 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 약물로 향하게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

상기 제1 음향 에너지장은 펄스형 제1 음향 에너지고, 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭, 1㎒ 내지 30 ㎒의 주파수 및 5 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2의 피크강도를 가지며, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 생성하여, 음향 스트리밍 또는 관성의 공동현상을 일으켜 약물을 상기 피하 미세침을 통해 피부의 표피층으로 전달하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 펄스형 제1 음향 에너지는 2개 이상의 펄스에 적용되고, 상기 펄스는 10 마이크로초 내지 1 초의 길이로 분리되는 방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 약물은 담체에 담겨있는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 담체는 글리세린, 리포솜, 나노입자 또는 미세기포인 방법.

청구항 18

a) 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계;

b) 상기 멤브레인 내에 마이크로 채널을 형성하는 단계, 여기서 상기 멤브레인은 상부 멤브레인 표면 및 하부 멤브레인 표면을 갖고, 상기 마이크로 채널은 상부 멤브레인 표면과 하부 멤브레인 표면과 접촉하는 제1 물질층 사이의 유체 전달을 제공하고; 및

c) 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여, 상기 운송대상을 상기 마이크로 채널을 통해 상기 제1 물질층으로 전달하는 단계

를 포함하는 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해 운송대상을 전달하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 멤브레인은 피부의 각질층이고, 상기 상부 멤브레인 표면은 피부표면이고, 상기 제1 물질층은 표피층인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 운송대상은 약물인 방법.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 방법은 d) 상기 운송대상이 제1 물질층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 운송대상에 가하여, 상기 제1 물질층으로부터 상기 제1 물질층에 인접하고 상기 멤브레인 반대편의 제2 물질층으로 상기 운송대상을 전달하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 멤브레인은 피부의 각질층이고, 상기 상부 멤브레인 표면은 피부표면이고, 상기 제1 물질층은 표피층이고, 및 상기 제2 물질층은 진피층인 방법.

청구항 23

제18항에 있어서,

단계 c)는 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 운송대상으로 향하게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

제18항 또는 제23항에 있어서,

상기 제1 음향 에너지장은 펄스형 제1 음향 에너지고, 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭, 1㎒ 내지 30 ㎒의 주파수 및 5 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2의 피크강도를 가지며, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 생성하여, 음향 스트리밍 또는 관성의 공동현상을 일으켜 상기 운송대상을 마이크로 채널을 통해 상기 제1 물질층으로 전달하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 펄스형 제1 음향 에너지는 2개 이상의 펄스에 적용되고, 상기 펄스는 10 마이크로초 내지 1 초의 길이로 분리되는 방법.

청구항 26

제18항에 있어서,

단계 b)는 상기 멤브레인을 미세침으로 천공하여, 상기 멤브레인에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제18항에 있어서,

단계 b)는 원격 마이크로 채널 프로브로부터의 제2 광자-기반 에너지장을 상기 멤브레인으로 향하게 하여, 상기 멤브레인에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제18항에 있어서,

단계 b)는 상기 상부 멤브레인 표면 상에 복수의 미세침을 포함하는 외부 표면을 갖는 실린더를 롤링하여, 상기 멤브레인에 복수의 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제18항에 있어서,

상기 운송대상은 글리세린인 방법.

청구항 30

제18항에 있어서,

단계 a)는 단계 b) 전에 수행되는 방법.

청구항 31

제18항에 있어서,

단계 b)는 단계 a) 전에 수행되는 방법.

청구항 32

a) 중공의 미세침을 상부 멤브레인 표면으로부터 멤브레인으로 삽입하는 단계, 여기서 중공의 미세침의 내부는 운송대상을 함유한 저장소와 유체로 연결되고, 상기 멤브레인은 상부 멤브레인 표면 반대편의 하부 멤브레인 표면을 갖고, 상기 중공의 미세침은 저장소와 상기 하부 멤브레인 표면과 접촉하는 제1 물질층 사이의 유체 전달을 제공하고; 및

b) 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여, 상기 운송대상을 미세침을 통해 제1 물질층 전달하는 단계

를 포함하는 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해 운송대상을 전달하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 멤브레인은 피부의 각질층이고, 상기 상부 멤브레인 표면은 피부표면이고, 상기 제1 물질층은 표피층인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서,

상기 운송대상은 약물인 방법.

청구항 35

제32항에 있어서,

상기 방법은 c) 상기 운송대상이 제1 물질층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 운송대상에 가하여, 상기 제1 물질층으로부터 상기 제1 물질층에 인접하고 상기 멤브레인 반대편의 제2 물질층으로 상기 운송대상을 주입시키는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 36

제19항에 있어서,

상기 멤브레인은 피부의 각질층이고, 상기 상부 멤브레인 표면은 피부표면이고, 상기 제1 물질층은 표피층이고, 및 상기 제2 물질층은 진피층인 방법.

청구항 37

제32항에 있어서,

단계 b)는 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 운송대상으로 향하게 하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제32항 또는 제37항에 있어서,

상기 제1 음향 에너지장은 펄스형 제1 음향 에너지고, 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭, 1㎒ 내지 30 ㎒의 주파수 및 5 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2의 피크강도를 가지며, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 생성하여, 음향 스트리밍 또는 관성의 공동현상을 일으켜 상기 운송대상을 마이크로 채널을 통해 상기 제1 물질층으로 전달하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 펄스형 제1 음향 에너지는 2개 이상의 펄스에 적용되고, 상기 펄스는 10 마이크로초 내지 1 초의 길이로 분리되는 방법.

청구항 40

제32항에 있어서,

상기 운송대상은 글리세린인 방법.

청구항 41

운송대상을 포함하는 스탠드오프, 상기 스탠드오프는 프로브 하우징과 상부 멤브레인 표면 사이에 위치하도록 조절되고, 상기 스탠드오프는 상부 멤브레인 표면과 결합하도록 구성되고 하나 또는 그 이상의 공극을 포함하는 하부 스탠드오프 표면을 포함하고;

상기 프로브 하우징은

a) 멤브레인 내에 마이크로 채널을 생성하도록 구성된 마이크로 채널 프로브; 및

b) 음향 에너지장을 운송대상에 전달하여, 상기 하나 또는 그 이상의 공극을 통해, 상기 마이크로 채널을 통해 상기 스탠드오프로부터 제1 물질층으로 상기 운송대상을 전달하도록 구성된 초음파 에너지원을 포함하고,

상기 초음파 에너지원에 전력을 공급하도록 구성된 전력 공급기; 및

상기 초음파 에너지원을 제어하도록 구성된 제어모듈

을 포함하는 상부 멤브레인 표면으로부터 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해, 상기 멤

브레인에 인접하고 상기 상부 멤브레인 표면 반대편의 제1 물질층으로 운송대상을 전달하는 시스템.

청구항 42

운송대상을 포함하는 스탠드오프, 상기 스탠드오프는 프로브 하우징과 상부 멤브레인 표면 사이에 위치하도록 조절되고, 상기 스탠드오프는 상부 멤브레인 표면과 결합하도록 구성되고, 상기 멤브레인을 천공하고 상기 스탠드오프와 제1 물질층 사이의 유체 전달을 제공하도록 구성된 중공의 미세침을 포함하는 하부 스탠드오프 표면을 포함하고;

음향 에너지장을 운송대상에 전달하여, 상기 스탠드오프로부터, 상기 중공의 미세침을 통하여 운송대상을 제1 물질층으로 전달하도록 구성된 초음파 에너지원;

상기 초음파 에너지원에 전력을 공급하도록 구성된 전력 공급기; 및

상기 초음파 에너지원을 제어하도록 구성된 제어모듈

을 포함하는 상부 멤브레인 표면으로부터 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해, 상기 멤브레인에 인접하고 상기 상부 멤브레인 표면 반대편의 제1 물질층으로 운송대상을 전달하는 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은, 인위적으로 생성된 마이크로 채널을 이용하여 불투과성 또는 반-투과성 멤브레인을 통한 물질 전달 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약물의 경피전달은 피부의 각질층의 통과하기 어려운 성질에 의해 주로 제한된다. 각질층은 수분을 유지하고 실질적으로 다른 모든 것을 방출하도록 하는 장벽을 형성한다. 따라서, 국소적 약물 투여 및 각질층을 통해 각질층 하부에 위치한 조직으로의 약물 전달이 효과적이기 위해서는 이러한 장벽 특성을 극복하여야 한다.

[0003] 국소 적용된 약물의 생체이용률은 전형적으로 매우 낮다. 예를 들어, 국소 적용된 리도카인의 생체이용률은 약 3%이다. Campbell, et al. J. Pharm. Sci. 91(5), pp. 1343-50 (2002년. 5월.) 참조. 즉, 30 배 초과의 리도카인을 원하는 효과를 얻기 위해 국소적으로 투여해야 한다. 값 비싼 약물 또는 다양한 부작용을 갖는 약물의 경우, 원하는 효과를 갖기 위해 그러한 약물을 과량 투여하는 것은 바람직하지 않다.

[0004] 저주파 초음파영동(sonophoresis)은 경피약물전달을 강화하기 위한 공지의 방법이다. 그러나, 이러한 기존의 방법은 개선된 경피약물전달을 달성하기 위해 저주파수, 낮은 피크강도, 긴 적용 시간 또는 이들의 몇몇 조합을 필요로 한다.

[0005] 마이크로 채널은 반투성 또는 불투과성 멤브레인의 일 측면과 대향 측면 사이에서 유체 전달을 제공 할 수 있다. 그러나, 마이크로 채널을 통한 운송대상의 이동은 느리고 확산 및 모세관력에 의해 제한된다.

[0006] 따라서, 기술한 단점을 극복할 수 있는 새로운 시스템 및 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0007] 본 개시는 인위적으로 생성된 마이크로 채널을 통해 불투과성 또는 반-투과성 멤브레인을 통한 물질 전달방법 및 시스템을 제시함으로써 기술한 결점을 극복한다.

[0008] 일 실시예에서, 본 개시는 피부의 각질층을 가로 질러 피부의 진피층으로 약물을 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 각질층의 상부 표면을 약물과 접촉시키는 단계; 마이크로 채널을 멤브레인 내에 생성하는 단계, 상기 마이크로 채널은 각질층의 상부 표면과 피부의 표피층 사이의 유체 전달을 제공하고; 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 음향 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 운송대상으로 향하게 하여, 운송대상을 상기 마이크로 채널을 통해 상기 피부의 표피층 내로 전달하는 단계; 및 상기 약물이 피부의 표

피층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 상기 피부의 표피층으로부터 피부의 진피층으로 상기 약물을 전달하는 단계를 포함한다.

[0009] 다른 실시예에서, 본 개시는 피부의 각질층을 가로 질러 피부의 진피층으로 약물을 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 피하 미세침을 상부 표면으로부터 각질층으로 삽입하는 단계, 피하 미세침의 내부는 약물을 함유한 저장소와 유체로 연결되고, 상기 피하 미세침은 저장소와 피부의 표피층 사이의 유체 전달을 제공하고; 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 약물로 향하게 하여, 상기 약물을 상기 피하 미세침을 통해 상기 피부의 표피층 내로 전달하는 단계; 및 상기 약물이 피부의 표피층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 상기 피부의 표피층으로부터 피부의 진피층으로 상기 약물을 적용하는 단계를 포함한다.

[0010] 또 다른 실시예에 있어서, 본 개시는 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해 운송대상을 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계; 상기 마이크로 채널은 각질층의 상부 표면과 피부의 표피층 사이의 유체 전달을 제공하고; 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 상기 약물에 향하게 하여, 운송대상을 상기 마이크로 채널을 통해 상기 피부의 표피층 내로 전달하는 단계; 및 상기 약물이 피부의 표피층으로 전달된 후, 제2 음향 에너지장을 상기 약물로 향하게 하여, 상기 피부의 표피층으로부터 피부의 진피층으로 상기 약물을 주입시키는 단계를 포함한다.

[0011] 또 다른 실시예에 있어서, 본 개시는 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성인 멤브레인을 통해 운송대상을 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 중공의 미세침을 상부 멤브레인 표면으로부터 멤브레인으로 삽입하는 단계, 여기서 중공의 미세침의 내부는 운송대상을 함유한 저장소와 유체로 연결되고, 상기 멤브레인은 상부 멤브레인 표면 반대편의 하부 멤브레인 표면을 갖고, 상기 중공의 미세침은 저장소와 상기 하부 멤브레인 표면과 접촉하는 제1 물질층 사이의 유체 전달을 제공하고; 및 음향 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지원으로부터의 제1 광자-기반 에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여, 상기 운송대상을 미세침을 통해 제1 물질층 전달하는 단계를 포함한다.

[0012] 또 다른 실시예에 있어서, 본 개시는 상부 멤브레인 표면으로부터 멤브레인을 통해 상기 멤브레인에 인접하고 상기 상부 멤브레인 표면 반대편의 제1 물질층으로 운송대상을 전달하는 시스템을 제공한다. 상기 멤브레인은 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성일 수 있다. 상기 시스템은 스탠드오프, 프로브 하우징, 전력 공급기, 및 제어모듈을 포함할 수 있다. 상기 스탠드오프는 운송대상을 포함할 수 있다. 상기 스탠드오프는 프로브 하우징과 상부 멤브레인 표면 사이에 위치하도록 조절될 수 있다. 상기 스탠드오프는 상부 멤브레인 표면과 결합하도록 구성되고, 하나 또는 그 이상의 공극을 포함하는 하부 스탠드오프 표면을 포함할 수 있다. 상기 프로브 하우징은 마이크로 채널 프로브 및 초음파 에너지원을 포함할 수 있다. 상기 마이크로 채널 프로브는 멤브레인 내에 마이크로 채널을 생성하도록 구성될 수 있다. 상기 초음파 에너지원은 음향 에너지장을 상기 운송대상에 전달되도록 하여, 상기 스탠드오프로부터 운송대상을 하나 또는 그 이상의 공극을 통해, 상기 마이크로 채널을 통해 제1 물질층으로 전달되도록 구성될 수 있다. 상기 전력 공급기는 상기 초음파 에너지원에 전력을 공급하도록 구성될 수 있다. 상기 제어모듈은 상기 초음파 에너지원을 제어하도록 구성될 수 있다.

[0013] 또 다른 실시예에 있어서, 본 개시는 상부 멤브레인 표면으로부터 멤브레인을 통해, 상기 멤브레인에 인접하고 상기 상부 멤브레인 표면 반대편의 제1 물질층으로 운송대상을 전달하는 시스템을 제공한다. 상기 멤브레인은 운송대상에 대해 반투과성 또는 불투과성일 수 있다. 상기 시스템은 스탠드오프, 초음파 에너지원, 전력 공급기, 및 제어모듈을 포함할 수 있다. 상기 스탠드오프는 운송대상을 포함할 수 있다. 상기 스탠드오프는 프로브 하우징과 상부 멤브레인 표면 사이에 위치하도록 조절될 수 있다. 상기 스탠드오프는 상부 멤브레인 표면과 결합하도록 구성되고, 상기 멤브레인을 천공하고 상기 스탠드오프와 제1 물질층 사이의 유체 전달을 제공하도록 구성된 중공의 미세침을 포함하는 하부 스탠드오프 표면을 포함할 수 있다. 상기 초음파 에너지원은 음향 에너지장을 상기 운송대상에 전달되도록 하여, 상기 스탠드오프로부터 운송대상을 상기 중공의 미세침을 통하여 제1 물질층으로 전달하도록 구성될 수 있다. 상기 전력 공급기는 상기 초음파 에너지원에 전력을 공급하도록 구성될 수 있다. 상기 제어모듈은 상기 초음파 에너지원을 제어하도록 구성될 수 있다.

[0014] 본 발명의 상기 및 다른 실시예 및 이점은 다음의 설명으로부터 명백해질 것이다. 설명에서, 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 바람직한 실시예를 예시적으로 도시한 첨부 도면을 참조한다. 그러나, 이러한 실시예는 반드시 본 명세서의 전체 범위를 나타내는 것은 아니다. 따라서, 본 개시 내용의 범위를 해석하기 위한 청구 범위를 참조한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제1 단계를 도시한다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제2 단계를 도시한다.

도 1c는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제3 단계를 도시한다.

도 1d는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제4 단계를 도시한다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제1 단계를 도시한다.

도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제2 단계를 도시한다.

도 2c는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제3 단계를 도시한다.

도 2d는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달 시스템 및 그 사용 방법의 제4 단계를 도시한다..

도 3a는 본 발명의 일 실시예에 따른 롤러 전달 시스템 및 이의 사용방법을 도시한다.

도 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른 롤러 전달 시스템 및 이의 사용방법을 도시한다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 롤러 전달 시스템 및 이의 사용방법을 도시한다.

도 5a는 본 발명의 일 실시예에 따른 광자-방출 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제1 단계를 도시한다.

도 5b는 본 발명의 일 실시예에 따른 광자-방출 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제2 단계를 도시한다.

도 5c는 본 발명의 일 실시예에 따른 광자-방출 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제3 단계를 도시한다.

도 5d는 본 발명의 일 실시예에 따른 광자-방출 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제4 단계를 도시한다.

도 6a는 본 발명의 일 실시예에 따른 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제1 단계를 도시한다.

도 6b는 본 발명의 일 실시예에 따른 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제2 단계를 도시한다.

도 6c는 본 발명의 일 실시예에 따른 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제3 단계를 도시한다.

도 6d는 본 발명의 일 실시예에 따른 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제4 단계를 도시한다.

도 6e는 본 발명의 일 실시예에 따른 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 및 이의 사용방법의 제5 단계를 도시한다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 약물전달 시스템에 사용하기 위한 구성 요소 세트를 도시한다.

도 8a는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 약물전달방법의 순서도를 도시한다.

도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 약물전달방법의 순서도를 도시한다.

도 8c는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 약물전달방법의 순서도를 도시한다.

도 8d는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파 약물전달방법의 순서도를 도시한다.

도 9a는 실시예 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 멤브레인에서 마이크로 채널을 통해 전달되는 글리세린을 나타내는 사진이다.

도 9b는 실시예 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 멤브레인에서 마이크로 채널을 통해 전달되는 글리세린을 나타내는 사진이다.

도 9c는 실시예 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 멤브레인에서 마이크로 채널을 통해 전달되는 글리세린을 나타내는 사진이다.

도 9d는 실시예 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 멤브레인에서 마이크로 채널을 통해 전달되

는 글리세린을 나타내는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명이 더 상세하게 설명되기 전에, 본 발명은 설명된 특정 실시예에 한정되지 않는다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시 양태만을 기술하기 위한 것이며, 제한하려는 것은 아니다. 본 발명의 범위는 청구 범위에 의해서만 제한 될 것이다. 본원에서 사용된 단수 형태는 문맥 상 다르게 지시하지 않는 한 복수의 실시 양태를 포함한다.

[0017] 개선된 초음파 처리 효율 및 작동과 관련된 특정 구조, 장치 및 방법이 개시된다. 당업자는 본 발명의 개념을 벗어나지 않고 이미 설명된 것들 이외의 많은 추가 변형이 가능하다는 것을 명백히 알 수 있다. 본문을 해석함에 있어, 모든 용어는 문맥에 따라 가능한 한 가장 폭넓게 해석되어야 한다. "포함하는"이라는 용어의 변형은 요소, 구성 요소 또는 단계를 비독점적인 방식으로 언급하는 것으로 해석되어야 하므로, 참조된 요소, 구성 요소 또는 단계는 명시적으로 없는 다른 요소, 구성 요소 또는 단계와 결합될 수 있다. 어떤 구성요소들을 "포함하는"것으로 언급된 실시예들은 또한 이들 구성요소들로 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"으로 고려된다.

[0018] 본 명세서에서 미세침을 설명 할 때, 본 명세서는 문맥 상 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 고체 미세침, 중공의 미세침 및 피하 미세침을 포함하는 것으로 고려된다.

[0019] 본 발명은 피부의 각질층과 같은 반투성 또는 불투과성 멤브레인을 통해, 피부의 표피층과 같은 제1 매질층 내로, 약물과 같은 운송대상의 전달을 향상시키기 위한 방법 및 시스템을 제공한다. 상기 시스템 및 방법은 또한 제1 매질층, 또는 피부의 진피층과 같은 제2 매질층, 또는 피하 조직과 같은 그 다음 층 내로 보다 깊이 운송대상의 전달을 용이하게 할 수 있다.

[0020] 도 1a, 1b, 1c, 및 1d와 관련하여 기재되는 바와 같이, 전달 시스템 (10)은 초음파 프로브 (12) 및 하부 또는 다른 초음파 프로브 표면 (16)으로부터 돌출된 하나 이상의 미세침 (14)을 포함 할 수 있다. 전달 시스템 (10)은 상부 및 상부 멤브레인 표면 (20)을 갖는 불투과성 또는 반투과성의 멤브레인 (18)에 결합 될 수 있다. 멤브레인 (18)은 제1 물질층 (22) 및 선택적인 제2 물질층 (24) 상에 위치할 수 있다. 하나 또는 그 이상의 후속 물질층이 제2 물질층 (26) 아래에 존재할 수 있다. 관심 영역 (26)은 도시된 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24) 내 또는 도시되지 않은 후속 물질층 내의 임의의 인접한 위치 일 수 있다. 초음파 프로브 (12)는 하나 이상의 변환기 (30)를 포함 할 수 있는 초음파 소스 (28)를 포함 할 수 있다. 초음파 소스 (28) 및 변환기 (30)는 당업자에게 공지된 다양한 초음파 소스 또는 변환기 또는 본원에 기재된 초음파 특성을 생성하기에 적합하도록 미래 개발되는 초음파 소스 또는 변환기 중 임의의 것일 수 있다. 하나 이상의 변환기 (30)는 각각 독립적으로 단일 전달 요소, 전달 요소의 배열, 또는 전달 요소의 배열의 그룹 일 수 있다. 초음파 프로브 (12)는 초음파 시스템의 동작에 충분한 전력 공급기 (32) 및 전자기기 (34)에 결합 될 수 있다. 전력 공급기 (32)는 초음파 프로브에 전력을 공급하기에 적합한 것으로 당업자에게 알려져 있는 임의의 전력 공급기일 수 있다. 전자기기 (34)는 초음파 프로브를 작동하는데 적합한 것으로 당업자에게 알려진 전자기기 일 수 있다. 초음파 프로브 (12)은 초음파 프로브 (12)로부터 초음파의 방출을 제어하도록 구성된 제어모듈 (36)에 결합될 수 있다. 제어모듈 (36)은 초음파 프로브 (12)의 방사 특성을 제어하기에 적합한 것으로 당업자에게 알려져 있는 제어모듈 또는 제어기일 수 있다.

[0021] 적합한 전력 공급기 (32)의 예는 하나 이상의 직류 (DC) 전력 공급기, 일회용 또는 재충전 가능 배터리, 또는 초음파 프로브 (12)에 전기 에너지를 제공하도록 구성된 다른 전원 공급장치를 포함 할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 전력 공급기 (32)의 예는 초음파 소스 (28), 변환기 (30), 전자기기 (34), 제어모듈 (36), 또는 전기 에너지를 필요로 하는 초음파 프로브 (12)의 임의의 다른 양태를 포함한다. 전류센서, 전력센서 등과 같은 전력 공급기 (32)의 성능을 모니터링하기 위한 센서가 고려된다.

[0022] 적합한 전자기기 (34)의 예는 다중 채널 또는 단일 채널 전력 증폭기 또는 드라이버와 같은 증폭기 또는 드라이버; 전압을 조정하도록 구성된 전력 변환기; 개방-루프 피드백 시스템; 폐쇄-루프 피드백 시스템; 고조파 필터 또는 정합 필터와 같은 필터 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0023] 제어모듈 (36)은 초음파 프로브 (12)의 방출 특성을 제어하기에 적합한 구성요소를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 그 예로 초음파 프로브 (12)를 제어하도록 구성된 컴퓨팅 시스템; 타이밍 회로; 제어 및 사용자 인터페이싱을 제공하는 소프트웨어 및 알고리즘; 스위치, 버튼, 터치 스크린 등과 같은 입력 제어 장치; 조명 또는 오디오 신호 또는 디스플레이와 같은 출력 제어 장치; 보정 및 사용 데이터를 저장하기 위한 메모리와

같은 저장 요소들; 등을 포함한다.

[0024] 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)의 특정 양상을 측정하기에 적합한 센서를 또한 포함 할 수 있다. 센서의 예로는 온도 센서, 모션 센서, 위치센서, 용량 또는 음향과 같은 커플링 센서 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0025] 변환기 (30)는 구형-초점 단일 소자 변환기, 고리형/다중-요소 변환기, 영상화 영역을 갖는 환형 어레이, 라인-초점 단일-소자 변환기, 1-차원 선형 어레이, 1-차원 곡선형 선형 어레이, 기계적 포커스를 갖는 2-차원 어레이, 볼록렌즈 포커스, 오목렌즈 포커스, 복합렌즈 포커스 또는 다중렌즈 포커스, 2-차원 평면 어레이, 또는 본 명세서에 기재된 초음파 에너지를 생성하고 이에 상응하는 효과를 생성하기에 적합한 다른 변환기 배열로 구성될 수 있다.

[0026] 도 1a를 참조하면, 전달 시스템 (10)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치되는 것으로 도시되어있다. 결합 매질층 (38)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치된다. 결합 매질층 (38)는 운송대상 (40)을 포함 할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 운송대상 (40)은 결합 매질층 (38)에 분산되거나 용해될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 결합 매질층 (38) 자체가 운송대상 (40)일 수 있다.

[0027] 도 1b를 참조하면, 도 1a에 도시된 배열은 전달 시스템 (10)이 상부 멤브레인 표면 (20)에 연결되고, 미세침 (14)이 멤브레인 (18)을 천공하여, 멤브레인 내에 마이크로 채널 (42)을 생성시키고, 초음파 프로브 (12)가 제1 초음파 에너지장 (44)을 방출하기 시작 후에 도시되었다. 마이크로 채널 (42)은 멤브레인 (18)의 전체 깊이에 걸쳐 연장된다. 제1 음향 에너지장 (44)은 적어도 멤브레인 (18)을 통해 적어도 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44)에 응답하여, 운송대상 (40)은 상부 멤브레인 표면 (20) 상으로부터, 마이크로 채널 (42) 내로 또는 마이크로 채널 (42)을 통해 제1 물질층 (22)으로 전달될 수 있다.

[0028] 전달 시스템 (10)이 도시된 위치들 사이에 위치되는, 도 1a의 배열상태와 도 1b의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 제1 음향 에너지장 (44)이 부분적으로 멤브레인 (18) 내로만 통과하거나, 또는 멤브레인 (18)을 통과하지만 제1 물질층 (22) 내로 통과하지 않거나, 또는 멤브레인 (18)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과되는 중간상태도 존재할 수 있다. 유사한 중간상태에서, 운송대상 (40)은 마이크로 채널 (42) 내로만 부분적으로 통과 할 수 있거나, 마이크로 채널 (42)을 통과하지만 제1 물질층 (22)으로는 통과하지 않을 수 있거나, 마이크로 채널 (42)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과할 수 있다.

[0029] 도 1c를 참조하면, 도 1a 및 도 1b에 도시된 배열은 초음파 프로브 (12)가 적어도 멤브레인 (18)을 통해, 제1 물질층 (22) 및 부분적으로 제2 물질층 (24)을 통과하는 제2 음향 에너지장 (46)을 방출하기 시작한 후에 도시된다. 제2 음향 에너지장 (46)에 응답하여, 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22)으로부터 제1 물질층 (22) 보다 더 깊은 부분 또는 제2 물질층 (24)까지 전달 될 수 있다.

[0030] 제2 음향 에너지장 (46)이 제1 물질층 (22)을 통과하지만 제2 물질층 (24)은 통과 할 수 없거나, 도시된 깊이와는 다른 깊이로 제2 물질층 (24)으로 통과할 수 있는, 도 1b의 배열상태와 도 1c의 배열상태 사이에 중간상태가 존재한다는 것을 이해해야 한다. 유사한 중간상태에서, 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22)을 통과하지만 제2 물질층 (24) 내로 통과 할 수 없거나, 도시된 깊이와는 다른 깊이로 제2 물질층 (24) 내로 통과 할 수 있다.

[0031] 도 1d를 참조하면, 도 1a, 도 1b, 및 도 1c에 도시된 배열은 운송대상 (40)이 제2 물질층 (24) 내로 전달된 후에 도시된다. 제2 물질층 (24)에서, 운송대상 (40)은 제2 물질층 (24) 내의 성분들과 상호작용할 수 있다. 특정 실시예에서, 선택적으로 치료 에너지장 (48)으로 불리는 제3 음향 에너지장 (48)은 제2 물질층 (24) 내의 대상체적 (50, target volume)으로 향할 수 있다. 특정 실시예에서, 제3 음향 에너지장 (48)은, 본원의 설명된 바와 같이 광자-기반 소스에 의해 생성될 수 있는 광자-기반 치료 에너지장을 포함 할 수 있는 치료 에너지장 (48), 또는 RF 전극에 의해 생성 될 수 있는 무선 주파수 ("RF") 치료 에너지장을 대신할 수 있다. 대상체적 (50)는 제1 물질층 (46) 또는 후속 물질층에 위치될 수 있다. 대상체적 (50)은 운송대상 (40)을 포함하는 제2 물질층 (24)의 일 부분에 위치 될 수 있다.

[0032] 운송대상 (40)는 마이크로 채널 (42)의 형성 후에 표면에 적용될 수 있다. 미세침 (14) 및 초음파 프로브 (12)는 동일한 기기의 일부일 수 있거나 분리 될 수 있다. 이들이 분리되는 경우에서, 미세침 (14)을 포함하는 장치가 마이크로 채널 (42)을 형성하기 위해 사용될 수 있고, 운송대상 (40)은 마이크로 채널 (42)의 형성 이전 또는 이후에 상부 멤브레인 표면 (20)에 적용될 수 있고, 초음파 프로브는 운송대상 (40), 상부 멤브레인 표면 (20) 및 마이크로 채널 (42)에 결합될 수 있다.

[0033] 도 2a, 도 2b, 도 2c, 및 도 2d와 관련하여 기술될 바와 같이, 전달 시스템 (10)은 초음파 프로브 (12), 운송 대상 (40)을 포함하는 스탠드오프 (52) 및 하부 스탠드오프 표면 (54)으로부터 연장되는 하나 이상의 중공의 미세침 (14)을 포함할 수 있다. 전달 시스템 (10)은 본 명세서에서 기술된 특징들을 포함 할 수 있다. 스탠드오프 (52)는 하부 스탠드오프 표면 (54) 내에 다수의 공극을 포함 할 수 있으며, 각각의 공극은 중공의 미세침 (14)의 내부와 유체 연결된다. 복수의 공극 및 중공의 미세침 (14)의 내부는 운송대상 (40)과 유체 연결될 수 있다. 음향 에너지가 적용되지 않을 때, 복수의 공극은 운송대상 (40)을 스탠드오프 내에서 유지하기에 충분한 크기 및 형상일 수 있다. 특정 실시예에서, 운송대상 (40)은 운송대상 (40)의 표면 장력에 의해 스탠드오프 내에 유지된다. 특정 실시예에서, 스탠드오프는 초음파 소스 (12)에 연결된 젤 팩이다. 특정 실시예에서, 스탠드오프 (52)는 단단하거나 유연할 수 있다.

[0034] 도 2a를 참조하면, 전달 시스템 (10)이 상부 멤브레인 표면 (20) 상에 위치한다. 도 2 B를 참조하면, 도 2a에 도시된 배열은 전달 시스템 (10)이 상부 멤브레인 표면 (20)에 결합되고, 중공의 미세침 (14)는 멤브레인 (18)을 천공하여 멤브레인 (18)을 가로지르게 되고, 초음파 프로브 (12)는 제1 음향 에너지장 (44)를 방출하기 시작한 후에 도시된다. 중공의 미세침 (14)은 또한 멤브레인 (18)의 전체 깊이에 걸쳐 연장되는 마이크로 채널 (42)을 생성한다. 제1 음향 에너지장 (44)은 적어도 멤브레인 (18)을 통해서 적어도 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44)에 응답하여, 운송대상 (40)은 스탠드오프 (52)로부터 제1 물질층 (22)으로 전달될 수 있다.

[0035] 전달 시스템 (10)이 도시된 위치들 사이에 위치되는, 도 2a의 배열상태와 도 2b의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 제1 음향 에너지장 (44)이 부분적으로 멤브레인 (18) 내로만 통과하거나, 또는 멤브레인 (18)을 통과하지만 제1 물질층 (22) 내로 통과하지 않거나, 또는 멤브레인 (18)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과되는 중간상태도 존재할 수 있다. 유사한 중간상태에서, 운송대상 (40)은 중공의 미세침 (14) 내로만 부분적으로 통과 할 수 있거나, 중공의 미세침 (14)을 통과하지만 제1 물질층 (22)으로는 통과하지 않을 수 있거나, 중공의 미세침 (14)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 통과할 수 있다.

[0036] 도 2a를 참조하면, 도 2a 및 2b에 도시된 배열은 초음파 프로브 (12)가 적어도 멤브레인 (18)을 통해, 제1 물질층 (22) 및 부분적으로 제2 물질층 (24)을 통과하는 제2 음향 에너지장 (46)을 방출하기 시작한 후에 도시된다. 제2 음향 에너지장 (46)에 응답하여, 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22)으로부터 제1 물질층 (22) 보다 더 깊은 부분 또는 제2 물질층 (24)으로 전달 될 수 있다.

[0037] 제2 음향 에너지장 (46)이 제1 물질층 (22)을 통과하지만 제2 물질층 (24)은 통과 할 수 없거나, 도시된 깊이와는 다른 깊이로 제2 물질층 (24)으로 통과할 수 있는, 도 2b의 배열상태와 도 2c의 배열상태 사이에 중간상태가 존재한다는 것을 이해해야 한다. 유사한 중간상태에서, 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22)을 통과하지만 제2 물질층 (24) 내로 통과 할 수 없거나, 또는 도시된 깊이와는 다른 깊이로 제2 물질층 (24) 내로 통과 할 수 있다.

[0038] 도 2d를 참조하면, 도 2a, 도 2b, 및 도 2c에 도시된 배열은 운송대상 (40)이 제2 물질층 (24) 내로 전달된 후에 도시된다. 제2 물질층 (24)에서, 운송대상 (40)은 제2 물질층 (24) 내의 성분들과 상호작용할 수 있다. 특정 실시예에서, 제3 음향 에너지장 (48)은 운송대상 (40)을 포함하는 제2 물질층 (24)의 일 부분에 위치될 수 있다. 특정 실시예에서, 선택적으로 치료 에너지장 (48)으로 불리는 제3 음향 에너지장 (48)은 제2 물질층 (24) 내의 대상체적 (50)으로 향할 수 있다. 대상체적 (50)은 운송대상 (40)을 포함하는 제2 물질층 (24)의 일 부분에 위치 될 수 있다.

[0039] 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 평면이거나, 초점에 맞춰지거나, 약하게 초점에 맞춰지거나, 초점에 맞춰지지 않거나 또는 초점에 흐려질 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 약 10 kHz 내지 약 30 MHz의 범위의 주파수를 가질 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니지만, 약 10 kHz 내지 약 5 MHz, 약 10 kHz 내지 약 1 MHz, 약 20 kHz 내지 약 500 kHz, 약 20 kHz 내지 약 100 kHz, 약 20 kHz 내지 약 40 kHz, 약 5 MHz 내지 약 15 MHz, 약 2 MHz 내지 약 12 MHz, 약 3 MHz 내지 약 7 MHz, 약 1 MHz 내지 약 7 MHz, 약 2 MHz 내지 약 5 MHz, 약 3 MHz 내지 약 10 MHz, 또는 약 1 MHz 내지 약 10 MHz, 또는 명시적으로 언급되지 않은 이들 범위의 상한 및 하한의 다른 조합을 포함 할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 멤브레인 (18) 또는 제1 물질층 (22) 내의 물질을 손상시키지 않도록 구성될 수 있다.

[0040] 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 펄스형 또는 연속형파일 수 있다. 펄스형 음향 에너지의 경우, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장

(48)은 33 ns 내지 100 초의 범위의 펄스폭을 가질 수 있으며, 이에 한정되지는 않으나, 1us 내지 100 s, 10 ms 내지 1 s, 25 ms 내지 100 s, 1 ms 내지 5 s, 1 us 내지 1 s, 또는 10 us 내지 1 s의 범위의 펄스폭을 포함한다.

[0041] 펄스 제1 음향 에너지장 (44), 펄스 제2 음향 에너지장 (46) 또는 펄스 제3 음향 에너지장 (48)의 경우에, 펄스는 1 us 내지 1 s의 길이로 분리될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니나. 예를 들어, 10 us 내지 1 s의 범위의 길이로 분리될 수 있다.

[0042] 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 0.1 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2 범위의 피크강도를 가질 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 0.1 W/cm^2 내지 5 W/cm^2, 5 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2, 10 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2, 3 W/cm^2 내지 20 kW/cm^2, 3 W/cm^2 내지 50 kW/cm^2, 또는 명시적으로 언급되지 않은 이들 범위의 하한 및 상한의 다른 조합을 포함할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 또는 제3 음향 에너지장 (48)은 0.1 W/cm^2 내지 1 kW/cm^2 범위의 평균 강도를 가질 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 0.1 W/cm^2 내지 10 W/cm^2, 또는 5 W/cm^2 내지 1 kW/cm^2 범위의 평균 강도를 가질 수 있다.

[0043] 특정 응용에서, 본원에 기술된 시스템에 의해 생성되고 방법에 의해 이용되는 음향 에너지는 고주파 및 고강도 음향 에너지 일 수 있다. 이러한 용도들에 있어서, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 제3 음향 장 (48)은 상기 개시된 범위 내의 주파수 및 피크강도를 가질 수 있으며, 상기 범위는 적어도 1 MHz의 주파수 및 적어도 5 W/cm^2의 피크강도이다.

[0044] 특정 응용에서, 본원에 기술된 시스템에 의해 생성되고 방법에 의해 이용되는 음향 에너지는 저주파수 및 저강도 음향 에너지일 수 있다. 이러한 용도들에 있어서, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 제3 음향 장 (48)은 상기 개시된 범위 내의 주파수 및 피크강도를 가질 수 있으며, 상기 범위는 1 MHz 미만의 주파수 및 5 W/cm^2 미만의 피크강도이다.

[0045] 관성의 공동현상(inertial cavitation) 또는 음향 스트리밍의 생성에 이용되는 음향 에너지는 나노초 내지 초 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 관성의 공동현상 효과 또는 음향 스트리밍 효과를 생성하기에 적합한 변수들의 예에서, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 제3 음향 장 (48)은 1 MHz 내지 30 MHz 범위의 주파수 및 5 W/cm^2 내지 70 kW/cm^2 범위의 피크강도를 가질 수 있다. 관성의 공동현상 효과 또는 음향 스트리밍 효과를 생성하기에 적합한 변수들의 예로써, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 제3 음향 장 (48)은 10 kPa 내지 10 MPa 범위의 압력을 전달하는 2 MHz 내지 10 MHz의 주파수, 5 W/cm^2 내지 1 kW/cm^2의 평균강도를 가질 수 있다. 관성의 공동현상 효과 또는 음향 스트리밍 효과를 생성하기에 적합한 변수들의 예로써, 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 제3 음향 장 (48)은 10 kHz 내지 1 MHz 미만 범위의 주파수 및 0.1 W/cm^2 내지 5 W/cm^2 미만 범위의 피크강도를 가질 수 있다.

[0046] 마이크로 채널 (42) 또는 미세침 (14)에서 관성의 공동현상을 생성하는 것과 같은 용도에서, 제1 음향 에너지장 (44)은 약 33 ns 내지 약 100 s 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장 (44)은 펄스화될 수 있고, 약 1 us 내지 약 1 s, 또는 약 0.01 s 내지 약 5 s 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장 (44)은 상부 멤브레인 표면 (20)에서 3 W/cm^2 초과 및 약 100 kW/cm^2 이하의 피크강도를 가질 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44)의 강도는 충격파를 생성하기 위한 임계치 이하일 수 있다. 당해 기술분야의 통상의 지식을 가진자는 이러한 임계치가 물질 특성 및 사용되는 초음파의 특정 변수에 기초하여 변할 수 있고, 특정 물질 및 변수들에 대한 임계치를 실험적으로 또는 계산적으로 결정할 수 있음을 이해할 것이다.

[0047] 마이크로 채널 (42), 미세침 (14), 제1 물질층 (22), 또는 이들의 조합에 음향 스트리밍 압력을 제공하는 음향 스트리밍을 생성하는 것과 같은 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장 (44)은 펄스화될 수 있고, 약 1 us 내지 약 100 s 범위를 포함하지만 이에 한정되지 않는 약 0.001 s 내지 약 5 s 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장 (44)은 상부 멤브레인 표면 (20)에서 약 5 W/cm^2 내지 약 100 kW/cm^2 범위의 피크강도를 가질 수 있다. 음향 스트리밍은 상부 멤브레인 표면 (20)으로부터 제1 물질층 (22)으로의 세포 간 경로를 갖는 마이크로 채널을 생성 할 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장 (44)에 의해 생성된

음향 스트리밍은 마이크로 채널 (42), 미세침 (14), 제1 물질층 (22), 또는 이의 조합에서 약 10 kPa 내지 약 120 MPa의 압력을 생성할 수 있고, 이에 한정되지 않는, 예를 들어, 약 10 kPa 내지 약 10 MPa의 압력, 약 10 MPa 내지 약 120 MPa의 압력을 생성할 수 있다.

[0048] 마이크로 채널 (42), 미세침 (14), 제1 물질층 (22), 또는 이들의 조합에 관성의 공동현상 및 음향 스트리밍을 생성하는 것과 같은 특정 응용에서, 제1 음향 에너지 (44)은 관성의 공동현상 및 음향 스트리밍과 같은 두 가지 이상의 효과를 동시에 또는 교대로 제공할 수 있다. 특정 실시예에서, 관성의 공동현상 및 음향 스트리밍을 발생시키는 것은 500 Da 보다 고분자량을 갖는 약물과 같은 보다 큰 약물을 멤브레인 (18)을 통해 이동시키는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0049] 특정 응용에서, 제2 음향 에너지 (46)는 제1 물질층 (22), 제2 물질층 (24) 또는 이들의 조합에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생 시키도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지 (46)는 제1 물질층 (22) 및 제2 물질층 (24)을 통해 운송대상 (40)의 확산을 증가 시키도록 구성 될 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지 (46)는 약 100 kPa 내지 약 100 MPa의 압력을 제공하여 운송대상 (40)을 제1 물질층 (22)을 통해 제2 물질층 (24)으로 이동시킬 수 있다.

[0050] 본원에 기술된 효과는 물질-의존적이므로, 한 유형의 물질에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생 시키는데 필요한 초음파 에너지는 다른 유형의 물질에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생 시키는데 필요한 초음파 에너지와 다를 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 특정 효과가 생성되기 위해서는 그 효과를 생성하기 위한 임계치가 초과되어야 한다는 점도 이해되어야 한다. 그러나, 조직과 같은 특정 물질에서 관성의 공동현상 및 얻어지는 음향 스트리밍과 같은 본원에 기술된 효과를 생성하기 위한 임계치는 일반적으로 알려지지 않았다.

[0051] 조직에서의 관성의 공동현상에 관해서, 개과 골격근에서의 관성의 공동현상에 대한 임계치의 주파수-의존성에 관한 단일 실험 연구와는 별도로, Church 그 외에 의한 최근의 문헌은 주파수-의존성에 관한 결론을 내리기에는 "다른 조직에서 관성의 공동현상에 대한 실험 임계치에 대한 정보가 너무 적다"고 기술하고 있다. Church CC, et al. "inertial 공동현상 from ARFI imaging and the MI", Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 41, No. 2, pp. 472-485 (2015) 참조. 이 관찰은 주파수와 관련된 관성의 공동현상에 대한 임계치이며, 주파수 이외의 다른 공간적 및 시간적 매개 변수는 고려하지 않는다. 따라서, 당업자는 본 발명이 특정 결과, 즉, 각질층을 가로 질러 약물을 운반하는 것 및 상기 기재된 결과를 달성하기에 적합한 일반적인 매개 변수의 세트를 제공하는 것으로 나타난 효과의 관점에서 개시된다는 것을 이해해야 한다. 당업자는 관성의 공동현상의 존재가 관성의 공동현상과 관련된 복잡한 동역학의 결과인 특성 광대역 신호에 의해 확인될 수 있음을 또한 이해해야 한다.

[0052] 음향 스트리밍과 관련하여, 상기 효과는 전술한 관성의 공동현상 효과 또는 관성의 공동현상이 없는 효과에 의해 발생 될 수 있다. 관성의 공동현상이 없는 경우에, 음향 스트리밍은 조직, 예를 들어, 조직을 팽창시키는 각질층에 열을 가한 다음, 약물 또는 약물을 함유하는 담체에 압력을 가함으로 수행될 수 있다.

[0053] 관성의 공동현상 및 음향 스트리밍 효과는 피부의 불연속층에 대하여 본 명세서에서 기술되었지만, 피부 표면 아래의 더 깊은 깊이로 통과하여, 더 깊이 피부 또는 피하조직으로 약물 침투를 높일 수 있도록 통과할 수 있다.

[0054] 특정 실시예에서, 제1 음향 에너지 (44) 및 제2 음향 에너지 (46)는 실질적으로 동일할 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지 (46)는 음향 에너지를 더 깊이 집중시켜, 운송대상 (40)을 제2 물질층 (24)으로 이동시킬 수 있는 주파수를 가질 수 있다.

[0055] 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지 (46) 또는 제3 음향 에너지 (48)는 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)에 비파괴적인 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)에 열효과를 일으키도록 구성될 수 있다. 열효과는 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)의 온도를 상승시킬 수 있으며, 이는 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24) 내의 운송대상 (40)의 분산을 향상시킬 수 있다.

[0056] 제1 음향 에너지 (44), 제2 음향 에너지 (46) 또는 제3 음향 에너지 (48)는 하나 이상의 초음파 소스로부터 생성될 수 있다.

[0057] 특정 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)으로부터 대상체적 (50)으로 적어도 약 5, 이에 제한되지는 않지만, 적어도 약 10, 적어도 약 25, 적어도 약 50, 적어도 약 100, 또는 적어도 약 500의 강도 이득 (intensity gain)을 생성하도록 구성될 수 있다. 초점이 맞춰진 또는 강하게 초점이 맞춰진 초음파를 갖는 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)으로부터 대상체적 (50)으로 적어도 약 100, 또는 적어도 약 500

의 강도 이득, 또는 500 내지 50,000 범위의 이득을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 적어도 약 50의 강도 이득을 생성하도록 구성될 수 있다. 약하게 초점이 맞춰진 초음파를 갖는 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)으로부터 대상체적 (50)으로 적어도 약 5 또는 5 내지 500 범위의 강도 이득을 생성하도록 구성될 수 있다.

[0058] 펄스형 초음파의 특정 실시예에서, 제1 펄스는 제1 유형의 초점을 갖는 초음파일 수 있고, 제2 펄스는 제2 유형의 초점을 갖는 초음파일 수 있고, 제3 펄스는 제1 유형의 초점 또는 제3 유형 등의 초점을 갖는 초음파일 수 있다. 초점에 맞춰지거나, 초점에 맞춰지지 않거나 또는 초점에 흐려진 에너지의 다양한 조합 중 임의의 에너지가 다양한 펄스 중 임의의 것에 사용될 수 있다.

[0059] 특정 실시예에서, 제1 음향 에너지 (44), 제2 음향 에너지 (46), 또는 제3 음향 에너지 (48)는 대상체적 (50)의 열효과, 기계적 효과 또는 이들의 조합을 생성할 수 있다. 기계적 효과는 음향 에너지에 의해 생성되는 매체 내의 비-열효과다. 기계적 효과는 예를 들어 음향 공진, 음향 스트리밍, 파괴 음압(disruptive acoustic pressure), 충격파, 관성의 공동현상 및 비-관성의 공동현상 중 하나 일 수 있다.

[0060] 열효과는 약 1 ℃ 내지 약 65 ℃만큼 온도를 상승시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어 열효과는 약 1 ℃ 내지 약 15 ℃ 또는 약 15 ℃ 내지 약 65 ℃만큼 온도를 상승시킬 수 있다.

[0061] 도 3a를 참조하면, 전달 시스템 (10)의 변형예는 롤러 전달 시스템 (56)이다. 롤러 전달 시스템 (56)은 표면을 따라 롤링하기에 적합한 다양한 형상을 취할 수 있지만, 외부 실린더 표면 (60)으로부터 돌출된 복수의 미세침 (14)를 포함하는 실린더 (58)로 도시된다. 상기 롤러 전달 시스템 (56)은 상부 멤브레인 표면 (20)에 결합 될 수 있고, 사용자 또는 다른 충격 수단, 예를 들어, 로봇 방식의 충격 방식, 자동 충격 방식 등에 의해 방향 (62)을 따라 이동될 수 있다. 운송대상 (40)을 포함하는 결합 매질층 (38)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치될 수 있다. 상부 표면 영역 (20)을 따라 이동할 때, 미세침 (14)은 멤브레인 (18)을 천공하여, 멤브레인 (18)에 마이크로 채널 (42)을 생성할 수 있다. 마이크로 채널 (42)은 멤브레인 (18)의 전체 깊이를 가로질러 확장될 수 있다.

[0062] 일 실시예에서, 롤러 전달 시스템 (56)은 마이크로 채널 (42)을 포함하는 영역으로 제1 음향 에너지장 (44)을 향하게 하여, 운송대상 (40)을 마이크로 채널 (42)로 또는 이를 통해 전달 하도록 구성될 수 있다. 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)으로 더 깊게 확산되거나, 후속 음향 에너지장 (도시되지 않음)에 의해 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)로 더 깊게 확산될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 초음파 전달 시스템 (28)은 다수의 변환기 (30) 또는 변환기 (transduction) 요소를 포함 할 수 있으며, 롤러 전달 시스템 (56)이 방향 (62)를 따라 그리고 마이크로 채널 (42)로부터 멀리 이동하여도, 변환기 요소는 시간의 흐름에 따라 제1 음향 에너지장 (44)을 마이크로 채널 (42)로 계속해서 향하도록 한다.

[0063] 롤러 전달 시스템 (56)은 방향 (62)으로 이동함에 따라 롤러 전달 시스템 (56)의 위치를 감지하기 위한 위치센서 (64)를 포함 할 수 있다. 롤러 전달 시스템 (56)은 초음파 소스 (28)에 대한 미세침 (14)의 상대적 방향을 감지하기 위한 방향센서 (66)를 포함할 수 있다. 상기 롤러 전달 시스템 (56)은 전달 시스템 (10)을 위해 기술된 하나 이상의 특징을 포함할 수 있다.

[0064] 도 3b를 참조하면, 롤러 전달 시스템 (56)은 음향 에너지장과 같은 치료 에너지장 (48)을 대상체적 (50)으로 향하게 하도록 구성될 수 있다. 대상체적 (50)은 마이크로 채널 (42) 아래에 위치될 수 있다. 이를 달성하기 위하여, 제어모듈 (36)은 미세침 (14) 사이의 거리, 즉 그들이 멤브레인에서 생성하는 마이크로 채널 (42) 사이의 거리로 프로그램될 수 있다. 그 다음, 제어모듈 (36)은 롤러 전달 시스템 (56)이 마이크로 채널 (42) 사이의 거리를 이동한 후에 펄스 형태로 치료 에너지장 (48)을 대상체적 (50)에 향하도록 초음파 소스 (28)를 지향시킬 수 있다. 이와 달리, 또는 조합하여, 제어모듈 (36)은 초음파 소스 (28)에 대한 미세침 (14)의 상대적인 방향을 방향센서 (66)로부터 수신하도록 프로그래밍될 수 있다. 그리고, 제어모듈 (36)은, 방향센서 (66)가 미세침이 초음파 소스 (28) 아래에 위치하는 것을 인지할 때 펄스 방식으로, 초음파 소스 (28)가 치료 에너지장 (48)을 대상체적 (50)에 지향하도록 프로그램될 수 있다.

[0065] 도 4를 참조하면, 롤러 전달 시스템 (56)은 실린더 (58) 내에 포함되지 않은 초음파 소스 (28)를 포함할 수 있다. 상기 실시예에서, 초음파 소스 (28)는 제1 음향 에너지장 (44), 제2 음향 에너지장 (46) 또는 본원에 기재된 다른 음향 에너지를 마이크로 채널 (42), 멤브레인 층 (18), 제1 물질층 (22), 제2 물질층 (24), 또는 이들의 조합으로 향하도록할 수 있다.

[0066] 몇몇 실시예에서, 실린더 (58) 및 초음파 소스 (28)는 동일한 장치 내에 포함된다. 몇몇 실시예에서, 실린더

(58) 및 초음파 소스 (28)는 상이한 장치들에 포함된다.

[0067] 상기 롤러 전달 시스템 (56)은 2014 년 12 월 12 일자로 출원된 미국 특허 출원 제14/569,001호에 개시된 하나 이상의 양상을 더 포함 할 수 있으며, 이는 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

[0068] 도 5a, 도 5b, 도 5c, 및 도 5d와 관련하여 기재되는 바와 같이, 전달 시스템 (10)은 광자-방출 전달 시스템 (68)의 형태일 수 있다. 광자-방출 전달 시스템 (68)은 광자소스 (72) 및 본원에 기재된 전달 시스템 (10)의 특징들, 특히 도 2a, 2b, 2c, 및 2d와 관련하여 기재된 특징들을 포함하는 광자 프로브 (70)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 광자-방출 전달 시스템 (68)은 광자 프로브 (70), 광자소스 (72), 운송대상 (40)을 포함하는 스탠드오프 (52), 및 하부 스탠드오프 표면으로부터 연장되는 하나 이상의 중공의 미세침 (14)을 포함할 수 있다.

[0069] 도 5a를 참조하면, 광자-방출 전달 시스템 (68)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치할 수 있다. 도 5b를 참조하면, 도 5a에 도시된 배열은 광자-방출 전달 시스템 (68)이 상부 멤브레인 표면 (20)에 결합되고, 중공의 미세침 (14)이 멤브레인 (18)을 천공하여 멤브레인 (18) 내에 마이크로 채널 (42)을 생성하고, 광자 프로브 (70)가 제1 광자-기반 에너지장 (74)을 방출하기 시작한 후에 도시된다. 제1 광자-기반 에너지장 (74)은 스탠드오프 (52)로 지향될 수 있고, 중공의 미세침 (14)을 통해 운송대상 (40)을 제1 물질층 (22) 내로 이동하도록 구성된다. 몇몇 실시예에서, 제1 광자-기반 에너지장 (74)은 운송대상 (40)을 중공의 미세침 (14)을 통해 제1 물질층 (22)으로 이동시키는 압력을 생성하도록 스탠드오프 내에 광음향 효과를 시작하도록 구성될 수 있다. 이론에 따르면, 광음향 효과는 제1 광자-기반 에너지장 (74)이 전달되는 위치에서 운송대상 (40)의 확산을 개시할 수 있는 제1 광자-기반 에너지장 (74)의 흡수를 통해 빠른 열중성자화(thermalization)을 생성할 수 있다고 여겨지고, 여기서 제1 광자-기반 에너지장 (74)은 제1 광자-기반 에너지장 (74)이 전달되어 음파를 생성하는 위치에서 운송대상 (40)의 확산을 시작하게할 수 있다.

[0070] 특정 실시예에서, 스탠드오프 (52)는 음향 증폭기로 구성될 수 있으며, 이는 제1 광자-기반 에너지장 (74)에 의해 생성된 광음향 에너지의 Q 인자를 10 배 내지 1000 배까지 증폭시킬 수 있다.

[0071] 특정 실시예에서, 광자-방출 전달 시스템 (68)은 도 1a, 1b, 1c, 및 1d와 관련하여 기술된 전달 시스템 (10)과 동일한 방식으로 구성될 수 있고, 제1 광자-기반 에너지장은 운송대상 (40)을 마이크로 채널 (42)을 통해 제1 물질층 (22)으로 전달하도록 구성될 수 있다.

[0072] 도 5c를 참조하면, 광자-방출 전달 시스템 (68)은 선택적으로 초음파 프로브 (12)을 포함할 수 있고, 전달 시스템 (10)과 관련하여 도 2c에 대해 전술한 방식으로 기능할 수 있다.

[0073] 도 5d를 참조하면, 광자-방출 전달 시스템은 선택적으로 본 명세서에서 설명된 바와 같이 제2 물질층 (24) 내의 대상체적 (50)에 치료 에너지장 (48)을 전달할 수 있다. 초음파 소스 (28)에 의해 생성될 수 있는 음향 치료 에너지장, 광자소스 (72)에 의해 생성될 수 있는 광자-기반 치료 에너지장, 또는 RF 전극에 의해 생성될 수 있는 치료 RF 에너지장을 포함할 수 있다.

[0074] 본원에 기재된 바와 같이, 도 5a의 배열상태와 도 5b의 배열상태 사이에, 도 5b의 배열상태와 도 5c의 배열상태 사이에, 및 도 5c의 배열상태와 도 5d의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다.

[0075] 도 6a, 6b, 6c, 6d, 및 6e와 관련하여 기재되는 바와 같이, 전달 시스템 (10)은 원격 마이크로 채널 생성 전달 시스템 (76)의 형태일 수 있다. 전달 시스템 (76)은 초음파 프로브 (12) 및 원격 마이크로 채널 프로브 (78)를 포함할 수 있다. 원격-마이크로 채널 프로브 (78)은 내부에 마이크로 채널 (42)을 생성하도록 공간 제어 방식으로 멤브레인 (18) 및 선택적으로 제1 물질층 (22) 또는 제2 물질층 (24)을 제거하도록 구성된 광자소스 (72)을 포함 할 수 있다.

[0076] 도 6a를 참조하면, 전달 시스템 (76)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치되는 것으로 도시되어 있다. 결합 매질층 (38)은 상부 멤브레인 표면 (20) 위에 위치된다. 결합 매질층 (38)는 운송대상 (40)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 운송대상 (40)은 결합 매질층 (38) 내에 분산 또는 용해될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 결합 매질층 (38) 자체가 운송대상 (40)일 수 있다. 원격 마이크로 채널 프로브 (78)은 제2 광자-기반 에너지장 (80)를 멤브레인 (18)으로 및 부분적으로 제1 물질층 (22)으로 방출하기 시작한다.

[0077] 도 6b를 참조하면, 원격 마이크로 채널 프로브 (78)가 멤브레인 (18) 내에 마이크로 채널 (42)을 생성한 후에 도 6a에 도시된 구성이 도시된다.

[0078] 도 6c를 참조하면, 초음파 프로브 (12)가 제1 초음파 에너지장 (44)를 방출하기 시작한 후에도 6b에 도시된 배

열이 도시된다. 마이크로 채널 (42)은 멤브레인 (18)의 전체 깊이에 걸쳐 연장된다. 제1 음향 에너지장 (44)는 적어도 멤브레인 (18)을 통해 적어도 부분적으로 제1 물질층 (22) 내로 통과할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (44)에 응답하여, 운송대상 (40)은 상부 멤브레인 표면 (20) 상으로부터 마이크로 채널 (42)을 통해 제1 물질층 (22)으로 통과할 수 있다.

[0079] 도 6d를 참조하면, 초음파 프로브 (12)가, 적어도 멤브레인 (18)을 통해, 제1 물질층 (22) 및 부분적으로 제2 물질층 (42)을 통과하는, 제2 음향 에너지장 (46)을 방출하기 시작한 후에 도 6c에 도시된 구성이 도시된다. 제2 음향 에너지장 (46)에 응답하여, 운송대상 (40)은 제1 물질층 (22)으로부터 제1 물질층 (22)의 더 깊은 부분 또는 제2 물질층 (24)으로 전달된다.

[0080] 도 6e를 참조하면, 도 6d에 도시된 구성이 운송대상 (40)이 제2 물질층으로 유도되고, 치료 에너지장 (48)이 제2 물질층 (24) 내의 대상체적 (50)으로 향한 후에 도시된다. 도 6e에 도시된 동작은 도 1d와 관련하여 상술된 동작과 실질적으로 동일하게 기능할 수 있다.

[0081] 본원에 기재된 바와 같이, 도 6a의 배열상태와 도 6b의 배열상태 사이에, 도 6b의 배열상태와 도 6c의 배열상태 사이에, 도 6c의 배열상태와 도 6d의 배열상태 사이에, 및 도 6d의 배열상태와 도 6e의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다.

[0082] 도 7을 참조하면, 마이크로 채널 생성수단 (84)을 포함하는 마이크로 채널 장치 (82), 제1 초음파 장치 (86), 제2 초음파 장치 (88) 및 제3 초음파 장치 (90)를 포함하는 다수의 장치는 독립적으로 또는 결합적으로 운송대상 (40)의 전달을 제공하도록 개별적으로 또는 단일 시스템의 부분으로 구성될 수 있다. 마이크로 채널 생성수단 (84)을 포함하는 마이크로 채널 장치 (82)는 멤브레인 (18)을 통해 마이크로 채널 (42)을 생성하도록 구성된다. 마이크로 채널 생성수단 (84)은 마이크로 채널 (42)을 형성할 수 있는 본 명세서에 기술된 다양한 시스템 또는 방법 중 하나일 수 있다. 예를 들어, 마이크로 채널 생성수단 (84)은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 하나 이상의 음향 에너지장을 사용할 수 있다. 마이크로 채널 생성수단 (84)은 또한 하나 이상의 미세침을 포함할 수 있다. 마이크로 채널 생성수단 (84)은 멤브레인 (18) 내에 마이크로 채널 (42)을 생성하도록 구성된 제2 광자-기반 에너지장 (80)을 포함할 수 있다.

[0083] 마이크로 채널 장치 (82), 제1 초음파 장치 (86), 제2 초음파 장치 (88) 및 제3 초음파 장치 (90)는 집합적으로 또는 독립적으로 도시된 상부 멤브레인 표면 (20)을 가로 질러 오른쪽에서 왼쪽으로 이동할 수 있다. 결합 매질 (38)은 마이크로 채널 생성수단 (84)이 마이크로 채널 (42)을 생성하기 이전 또는 이후에 상부 멤브레인 표면 (20)에 적용될 수 있다. 마이크로 채널 장치 (82), 제1 초음파 장치 (86), 제2 초음파 장치 (88) 및 제3 초음파 장치 (90)가 차례로 작동하는 경우, 결합 매질 (38)는, 마이크로 채널 생성수단 (84)에 의한 운송대상 (40)의 손실 또는 오염을 피하기 위해 마이크로 채널 생성수단 (84)이 마이크로 채널 (42)을 생성한 후에, 상부 멤브레인 표면 (20)에 적용될 수 있다. 마이크로 채널 장치 (82), 제1 초음파 장치 (86), 제2 초음파 장치 (88) 및 제3 초음파 장치 (90)는 제어모듈 (36)에 의해 집합적으로 또는 독립적으로 제어될 수 있다. 특정 실시예에서, 마이크로 채널 장치 (82), 제1 초음파 장치 (86), 제2 초음파 장치 (88) 및 제3 초음파 장치 (90)는 각각 상부 멤브레인 표면 (20)을 가로 질러 롤링하도록 구성된 개별 실린더 또는 구의 형상으로 하우징될 수 있다.

[0084] 제1 초음파 장치 (86)는 제4 음향 에너지장 (92)을 상부 멤브레인 표면 (20) 내로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제4 음향 에너지장 (92)은 마이크로 채널 (42)을 통해 운송대상 (40)을 전달하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제4 음향 에너지 (92)는 본 명세서에 기재된 바와 같이 제1 음향 에너지장 (44)의 특성을 가질 수 있다.

[0085] 제2 초음파 장치 (88)는 제5 음향 에너지장 (94)을 상부 멤브레인 표면 (20) 내로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제5 음향 에너지장 (94)은 제1 물질층 (22) 및 선택적으로 제2 물질층 (24)을 통해 운송대상 (40)을 전달하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제5 음향 에너지 (94)는 본 명세서에 기재된 바와 같이 제2 음향 에너지장 (46)의 특성을 가질 수 있다.

[0086] 제3 초음파 장치 (90)는 제6 음향 에너지장 (96)을 상부 멤브레인 표면 (20) 내로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제6 음향 에너지장 (96)은 운송대상 (40)과 상호작용하도록 또는 운송대상 (40)을 포함하거나 이에 인접한 조직과 상호작용하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제6 음향 에너지장 (96)은 본 명세서에 기재된 바와 같이 제3 음향 에너지장 (48)의 특성을 가질 수 있다.

[0087] 제1 음향 에너지 (44), 제2 음향 에너지장 (46), 제3 음향 에너지장 (48), 제4 음향 에너지장 (92), 제5 음향 에너지장 (94) 또는 음향 에너지장 (96) 외에, 본원에 기술된 방법은 본 명세서에 설명된 하나 이상의 효과를

제공하도록 구성된 추가 음향 에너지를 이용할 수 있다.

[0088] 도 8a를 참조하면, 본 발명은 멤브레인을 가로 질러 운송대상을 운송하기 위한 방법 (200)을 제공한다. 단계 (202)에서, 방법 (200)은 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (204)에서, 방법 (200)은 멤브레인에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (206)에서, 방법 (200)은 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지장을 운송대상으로 향하게 함으로써, 운송대상을 마이크로 채널을 통해 전달시킬 수 있다.

[0089] 도 8b를 참조하면, 본 발명은 멤브레인을 가로 질러 운송대상을 운송하는 방법 (300)을 제공한다. 단계 (302)에서, 방법 (300)은 멤브레인에 마이크로 채널을 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (304)에서, 방법 (300)은 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계를 포함 할 수 있다. 단계 (306)에서, 방법 (300)은 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지장을 운송대상으로 향하게 함으로써, 운송대상을 마이크로 채널을 통해 전달시킬 수 있다.

[0090] 도 8c를 참조하면, 본 발명은 멤브레인을 가로 질러 운송대상물을 운송하기 위한 방법 (400)을 제공한다. 단계 (402)에서, 방법 (400)은 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (404)에서, 방법 (400)은 중공의 미세침을 멤브레인 내에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (406)에서, 상기 방법은 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 함으로써, 운송대상을 미세침을 통해 전달시킬 수 있다.

[0091] 도 8d를 참조하면, 본 발명은 멤브레인을 가로 질러 운송대상을 운송하기 위한 방법 (500)을 제공한다. 단계 (502)에서, 방법 (500)은 중공의 미세침을 멤브레인에 삽입하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (504)에서, 방법 (500)은 멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (506)에서, 상기 방법은 음향 에너지장 또는 광자-기반 에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여, 운송대상을 미세침을 통해 전달시킬 수 있다.

[0092] 당업자는 몇몇 실시예에서, 상기 운송대상의 특성이 운송대상이 마이크로 채널의 생성 이전에 적용되어야 하는지 또는 이후에 적용되어야 하는지 또는 미세침의 삽입 이전에 적용되어야 하는지 또는 이후에 적용되어야 하는지를 결정하는데 도움이 될 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 마이크로 채널을 생성하는 수단을 포함할지 않을지를 인식할 것이다.

[0093] 특정 실시예에서, 멤브레인 (18)은 피부의 각질층일 수 있고, 상부 멤브레인 표면 (20)은 피부의 표면일 수 있고, 제1 물질층 (22)은 피부의 표피층일 수 있고, 제2 물질층 (24)은 피부의 진피층일 수 있다. 운송대상 (40)이 피부의 진피층으로 전달 될 때, 운송대상 (40)은 그 내부의 조직과 상호작용하거나 또는 모세관을 통해 혈류로 들어 갈 수 있다.

[0094] 운송대상 (40)은 담체의 성분으로 혼합될 수 있거나 또는 담체의 성분일 수 있다. 담체는 생체 적합성일 수 있다. 생체 적합성 담체의 예는 글리세린, 리포좀, 나노입자, 미세기포 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 실시예에서, 담체는 관성의 공동현상에 대한 임계치를 상승 및/또는 낮출 수 있다.

[0095] 운송대상 (40)은 약물일 수 있다.

[0096] 특정 실시예에서, 본원에 기술된 방법은 멤브레인 (18)을 가로 질러 분당 5uL 초과, 분당 10uL 초과, 분당 20 uL 초과, 분당 40 uL 초과, 분당 50 uL 초과, 또는 분당 75 uL 초과를 포함하여 분당 1 uL 초과의 운송대상 (40)의 전달을 달성할 수 있다. 그러나 이에 한정되지는 않는다.

[0097] 약물은 음향 결합 매질 내로 혼합되거나 그 성분 일 수 있다. 일부 실시예에서, 음향 결합 젤 또는 음향 결합 크림과 같은 음향 결합 매질은 약물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 약물은 ROI보다 높은 피부 표면에 투여된다. 몇몇 응용에서, 상기 약물은 음향 결합 매질일 수 있다. 몇몇 응용에서, 상기 약물은 본원에 기재된 것들의 조합과 같은 약물의 조합일 수 있다.

[0098] 약물은 마취제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 마취제는 리도카인, 벤조카인, 프롤로카인, 테트라카인, 노보카인, 부탐벤, 디부카인, 옥시부프로카인, 프라목신, 프로파라카인, 프록시메타카인, 테트라카인 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 마취제는 예를 들어, 초음파 에너지로 피부의 마이크로 채널의 형성과 같은 초음파 에너지를 피부에 적용하여 발생하는 통증을 제거하거나 줄인다. 마취제는 혈액 유동을 수축시킬 수 있고, 이는, 예를 들어, 초음파 에너지에 의해 생성된 마이크로 채널 및 피부 표면 위로 흘러 들어가는 혈액과 같이 초음파 에너지가 피부에 적용되면서 피부 표면으로 흘러 나오는 혈액 유동을 제거하거나 줄일 수 있다. 또한,

음향 결합 매질에서 리도카인과 같은 마취제의 사용은 피부 표면을 통과하는 마이크로 채널의 초음파-유도된 생성과 같은 초음파 에너지의 적용으로부터의 피부 자극을 실질적으로 제거한다.

[0099] 약물은 의약품, 백신, 영양제 또는 활성 성분을 포함할 수 있다. 약물은 혈액 또는 혈액 성분, 알레르겐, 체세포, 재조합 치료 단백질, 또는 질병을 치료하기 위한 치료제로서 또는 화장품 또는 의학적 효과를 생성하기 위한 활성제로서 사용되는 다른 생세포를 포함할 수 있다. 약물은 예를 들어, 재조합 DNA 치료, 합성 성장 호르몬, 모노클로날 항체 또는 수용체 구성물과 같은 생물학적 제제를 포함할 수 있다. 약물은 줄기세포를 포함할 수 있다.

[0100] 약물은 제올라이트와 같은 흡착 화학물질을 포함할 수 있으며, 다른 지혈제는 심각한 상해를 신속히 밀봉하는데 사용된다. 약물은 출혈 및 혈전 동맥류를 치료하기 위해 외과적으로 사용될 수 있는 트롬빈 및/또는 피브린 글루를 포함할 수 있다. 약물은 아르기닌 바소프레신 수용체 1a를 활성화시킴으로써 혈소판 기능을 개선시키는데 사용될 수 있는 데스모프레신 (Desmopressin)을 포함할 수 있다. 약물은 혈우병 치료, 항응고제의 효과를 반전시키고, 응고인자 억제 장애 또는 소모성 질환을 가진 환자의 출혈을 치료하는데 사용될 수 있는 혈액 응고인자 농축물을 포함할 수 있다. 약물은 혈액 응고인자 생성물로서 사용될 수 있는 프로트롬빈 복합체 농축물, 저온침전물 및 신선한 냉동 플라즈마를 포함할 수 있다. 약물은 주요 출혈의 치료에 사용될 수 있는 재조합 활성 인간 인자 VII를 포함할 수 있다. 약물은 섬유소 분해를 억제할 수 있고 사실상 감소된 출혈 속도를 유발할 수 있는 트라넥삼산 (tranexamic acid) 및/또는 아미노카프로산 (aminocaproic acid)을 포함할 수 있다. 약물은 혈소판-풍부-혈장 (PRP), 중간엽 줄기세포 또는 성장인자를 포함할 수 있다. 예를 들어, PRP는 전형적으로 원심분리된 혈액의 분획이다. PRP는 부상의 치유를 활성화하는데 사용된다. PRP는 전형적으로 혈소판 (thrombocytes) 및 사이토카인 (성장인자)을 함유한다. PRP는 또한 트롬빈을 포함 할 수 있으며, 결합되었을 때 피브린 글루를 형성할 수 있는 피베노겐을 포함할 수 있다.

[0101] 또한, 약물은 예를 들어 글루코코르티코이드 코르티졸과 같은 스테로이드를 포함할 수 있다. 약물은 예를 들어, 알파 리포산, DMAE, 비타민 C 에스테르, 토코트리에놀 및/또는 인지질과 같은 활성 화합물을 포함할 수 있다. 약물은 예를 들어, 코르티손, 에타네르셉트, 아바타셉트, 아달리무맙 또는 인플릭시맙과 같은 약제학적 화합물을 포함할 수 있다. 약물은 보톡스를 포함할 수 있다. 약물은 곰팡이에서 유래될 수 있고, 피부 미백 용도로 사용될 수 있는 리그닌 퍼옥시다아제를 포함할 수 있다. 약물은 피부미백에 적용할 수 있는 과산화수소를 포함할 수 있다.

[0102] 약물은 예를 들어 아스피린, 셀레코씹 (셀레브렉스), 디클로페낙 (볼타렌), 디푸루니살 (돌로비드), 에토돌락 (로딘), 이부프로펜(모트린), 인도메타신(인도신), 케토프로펜(오루디스), 케토로락(토라돌), 나부메톤(레라펜), 나프록센(알레베, 나프로신), 옥사프로진(다이프로), 피록시캄(펠덴), 살사레이트(아미제식), 술린닥(실리노르일) 또는 톨메틴(톨렉틴)과 같은 비스테로이드성 항염증제 (NSAID)와 같은 항염증제를 포함할 수 있다.

[0103] 또한, 약물은 피부에 적용 영역에 미용적 및/또는 치료적 효과를 제공하는 활성 성분을 포함할 수 있다. 이러한 활성 성분은 피부 미백제, 항여드름제, 피부 연화제, 비스테로이드성 항염증제, 국소 마취제, 인공 태닝제, 방부제, 항미생물 및 항균 활성제, 피부 진정제, 태양광 차단제, 피부 장벽수리제(skin barrier repair agent), 주름방지제, 항피부수축제, 지질, 피지 억해제, 피부 감지제, 프로테아제 억제제, 피부 탄력강화제, 가려움 방지제, 모발 성장 억제제, 박리 효소 강화제, 항당화제 (anti-glycation agent), 콜라겐 생성을 자극하는 화합물, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0104] 이러한 활성 성분의 다른 예로는 판테놀, 토코페릴 니코티네이트, 벤조일 퍼옥시드, 3-하이드록시 벤조산, 플라보노이드 (예: 플라바논, 칼콘), 파르네졸, 피탄트리올, 글리콜산, 락트산, 4-하이드록시 벤조산, 아세틸 살리실산, 2-하이드록시 부탄산, 2-하이드록시 펜탄산, 2-하이드록시 헥산산, cis-레티녹산, trans-레티녹산, 레티놀, 레티닐 에스테르 (예: 레티닐 프로피오네이트), 피틴산, N-아세틸-L-시스테인, 리포익산, 토코페롤 및 이의 에스테르 (예: 토코페릴 아세테이트), 아제락산(아젤라산), 아라키돈산, 테트라싸ㄹ린, 하이드로코르티손, 아세토미노펜, 레조르시놀, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페녹시이소프로판올, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시 디페닐 에테르, 3,4,4'-트리클로로카르바니리드, 옥토피록스, 리도카인 하이드로클로라이드, 클로트리마졸, 미코나졸, 케토코나졸, 네오마이신 설페이트, 테오필린 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0105] 약물은 본원에 기술된 바와 같은 천연 또는 합성 화합물 또는 이러한 화합물의 조합, 약제 또는 생물학적 제제이거나 당업자에게 공지되어 있거나 미래에 개발 될 수 있다.

[0106] 약물은 전달을 위해 적절한 용매로 희석될 수 있다. 예를 들어, 약물은 약물의 전달을 향상시키기 위해 점도를

낮추기 위한 용매로 희석되거나 혼합될 수 있습니다. 예를 들어, 약물은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)의 제형과 혼합되는 것과 같이, 상기 약물 전달용 담체인 용매로 희석되거나 혼합될 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 예를 들어 디메틸 술폭시드 (DMSO)와 혼합된 약물과 같은 조직 내로의 흡수와 같은 조직 효과를 향상시키기 위한 용매와 혼합될 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 초음파 에너지 효과를 제한하거나 억제할 수 있는 용매와 혼합될 수 있다. 예를 들어, 약물은 제거의 열효과(thermal effect of ablation)를 억제하는 에탄올 (EtOH)과 함께 혼합할 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 초음파 에너지 효과를 증폭시킬 수 있는 용매와 혼합될 수 있다. 예를 들어, 약물은 낮은 음압에서 높은 감쇠 및/또는 공동현상을 촉진하도록 구성될 수 있는 조영제와 혼합될 수 있다.

[0107] 약물은 비-액체 상태일 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 열효과를 사용함으로써 전달에 적합한 액체 상태로 녹을 수 있는 젤 또는 고체일 수 있다. 예를 들어, 약물은 변환기로부터 방출된 적절한 양의 열에너지를 받으면 주입 가능한 상태로 변형되도록 구성된 열 반응성 하이드로젤에 혼합될 수 있다.

[0108] 몇몇 실시예에서, 약물은 ROI 상부의 피부 표면에 투여될 수 있다. 약물은 음향 결합 매질에 혼입되거나 그 성분 일 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 음향 결합 매질일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 음향 결합 매질은 예를 들어 제르말(Germall) 115, 하이드록시 벤조산의 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 에스테르, 벤질 알콜, 소듐 메타비스술피트, 이미다조리디닐 우레아, EDTA 및 이의 염, 브로노폴(2-브로모-2-니트로프로판-1,3-디올) 및 페녹시프로판올을 포함하는 수용성 또는 가용 가능한 방부제와 같은 방부제 및/또는 방부 촉진제; 소포제; 바인더; 생물학적 첨가제; 벌킹 제제; 착색제; 향수, 에센셜 오일 및 기타 천연 추출물을 포함할 수 있다.

[0109] 일반적으로, 본원에 설명된 미세침 (14)은 중실(solid) 또는 중공일 수 있다. 미세침 (14)은 200㎛ 내지 2.5mm 범위의 길이를 가질 수 있다. 미세침 (14)은 cm^2 당 10 미세침 내지 1000 미세침 농도인 어레이로 배열될 수 있다. 미세침은 27 게이지 이하 또는 30 게이지 이하 또는 25 게이지 내지 35 게이지 범위의 지름을 포함하되 이에 제한되지 않는 25 게이지 이하의 지름 (즉, 더 높은 게이지 값)을 가질 수 있다. 미세침 (14)은 그 길이 방향을 따라 실질적으로 일정한 직경을 가질 수 있거나, 길이에 따라 변하는 직경을 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 미세침 (14)은 미세침 (14)의 팁에 포인트를 형성하기 위해 점점 가늘어지는 직경을 가질 수 있다. 몇몇 실시예에서, 미세침은 환자의 피부에 삽입시 통증이 환자에게 느껴지는 것을 방지하거나 환자의 출혈을 방지하기에 충분히 작은 직경, 길이 또는 둘 다를 가질 수 있다.

[0110] 특정 실시예에서, 여기에 기술된 초음파 에너지장은 미세침 (14) 내로 결합될 수 있다. 이는 초음파 에너지장이 충분히 낮은 주파수를 갖는다면 환자에 의해 감지될 수 있는 미세침 (14)에서 진동을 유발할 수 있다. 이는 또한 초음파 에너지장이 열효과를 발생 시키도록 구성된 경우, 미세침 (14)에 열효과를 야기할 수 있다. 이러한 효과는 통증을 완화하거나 치유를 돕는다.

[0111] 특정 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 경피패치로서 구성될 수 있다. 예를 들어, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)이 스탠드오프 (52) 내의 적절한 투여량으로 약물을 포함하고 전지 전력과 같은 적절한 휴대용 전력 공급기를 사용하여 전달 시스템 (10)에 전력을 공급하는 기성품(off-the-shelf) 작동을 위해 구성될 수 있다. 전달 시스템 (10)을 위한 임의의 패키지를 제거한 후에, 전달 시스템 (10)은 환자 또는 사용자에 의해 위치에 적용될 수 있다. 특정 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)과 피부 표면 사이의 결합 유지를 용이하게 하기 위해 스탠드오프 (52)의 하부 표면 상에 접착 물질 또는 전달 시스템 (10) 위로 연장되는 패치를 포함할 수 있다.

[0112] 특정 실시예에서, 전달 시스템 (10)은, 전달 시스템 (10)이 적절하게 피부 표면 상에 위치 할 때, 환자 또는 사용자가 전달 시스템 (10)을 턴온 (및 계속해서 턴 오프)시킬 수 있게 하는 온-오프 스위치 또는 별도의 온-오프 장치를 가질 수 있다. 전달 시스템 (10)은 적어도 하나의 초음파 에너지 효과를 이용하여 스탠드오프 (52)로부터 피부 표면을 아래로 이동시킬 수 있다.

[0113] 본원에 기재된 전달 시스템 (10)은 전통적인 경피패치에 비해 중요한 장점을 가질 수 있다. 예를 들어, 전달 시스템 (10)은 보다 높은 분자량을 갖는 약물, 예를 들어 적어도 약 100 Da 또는 적어도 약 500 Da의 분자량을 갖는 약물을 전달할 수 있다. 또 다른 예로서, 전달 시스템 (10)은 기계적 확산에 의존하지 않으므로 더 많은 양의 약물이 피부 표면 아래의 영역에 도달하기 때문에 약물의 투여량을 감소시킬 수 있다. 또 다른 예로서, 전달 시스템 (10)은 친유성 및 친수성 상 둘 다 또는 비이온성인 것에 대한 친화력을 갖는 약물의 전달에 국한되지 않는다. 특정 실시예에서, 전달 시스템 (10)은 전달 시스템 (10)에 전력을 보충하기 위해 선택적으로 전달 시스템 (10)을 덮는 패치의 영역보다 크지 않은 태양 패널을 포함 할 수 있다.

[0114] 특정 실시예에서, 미세침 (14)는 전달 시스템 (10) 내부로 수축될 수 있다. 전달 시스템 (10)이 위치되면, 미세

침 (14)은 멤브레인 (18)을 천공하도록 연장될 수 있다. 멤브레인 (18)이 천공되면, 미세침 (14)은 선택적으로 다시 수축될 수 있다.

[0115] 멤브레인 (18)은 두께가 2㎛ 내지 1㎜, 5㎛ 내지 100㎛, 10㎛ 내지 40㎛, 또는 명시적으로 열거되지 않은 이들 범위의 상한 및 하한의 조합의 다른 두께를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 1㎛ 내지 2.5㎜ 범위 일 수 있다.

[0116] 특정 실시예에서, 마이크로 채널 (42)은 50 ㎛ 내지 1 ㎜ 범위의 직경을 가질 수 있다. 마이크로 채널 (42)은 50㎛ 내지 3㎜ 범위의 깊이를 가질 수 있다.

[0117] 광자소스 (72)는 레이저, 발광 다이오드 ("LED"), 강렬한 펄스 광원, 또는 이들의 조합일 수 있다. 특정 실시예에서, 광자소스 (72)는 2940 ㎚에서 광을 방출하는 Er : YAG 레이저, 10.66 ㎛에서 광을 방출하는 CO_2 레이저, 나노초 Q-스위치 레이저, 피코초 레이저, 펨토초 레이저 또는 당업자가 광음향 효과를 개시할 수 있는 것으로 식별하거나 또는 멤브레인 (18)에서 마이크로 채널을 생성 할 수 있는 것으로 식별 하는 다른 광원일 수 있다.

[0118] 본원에 기재된 시스템 및 방법은 수많은 임상 적용에 사용될 수 있다. 예를 들어, 흉터 치료는 약물을 마이크로 채널을 통한 음향 에너지에 의한 흉터 위치로의 유도를 포함할 수 있다. 제2 음향 에너지는 흉터 위치로 유도될 수 있고, 흉터 조직을 개조 및/또는 개질시키기 위해 상기 약물과 상호작용하도록 구성될 수 있고, 결국 개조를 통해 흉터 조직을 대체할 수 있다. 치료는 또한 치료 음향 에너지를 흉터 조직으로 유도하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 응용에서, 치료 음향 에너지는 흉터 조직의 일부를 유도되어 흉터 조직의 일부를 제거하도록 구성될 수 있다. 몇몇 응용에서, 치료 음향 에너지는 흉터 조직 내 또는 그 부근에 병변을 생성하도록 구성될 수 있으며, 이로써 병변 위의 피부 조임을 용이하게 한다. 몇몇 응용에서, 치료 음향 에너지는 흉터 조직 주위의 콜라겐의 양을 개조 및/또는 증가 시켜, 흉터 조직의 일부를 새로 형성된 콜라겐으로 대체할 수 있도록 구성될 수 있다.

[0119] 또 다른 실시예에서, 본원에 기술된 시스템 및 방법은 과색소 침착의 치료에 사용될 수 있다. 약물은 과다색소침착(hyperpigmentation)을 향상시키는 유효성분일 수 있는 피부 미백제일 수 있다. 이론에 구애 됨이 없이, 피부 미백제의 사용은 표피를, 특히 멜라닌이 생성되는 멜라닌 세포 영역을 효과적으로 자극할 수 있다. 피부 미백제와 초음파 에너지를 함께 사용하면 시너지 효과가 있는 피부 미백 효과를 얻을 수 있다. 약물은 예를 들어 아스코르브산 화합물, 비타민 B3 화합물, 아젤라산, 부틸히드록시아니솔, 갈산 및 그의 유도체, 글리시린진산, 히드로퀴논, 코직산, 알부틴, 뽕나무 추출물 및 이들의 혼합물과 같은 피부 미백제를 포함한다. 피부 미백제의 조합의 사용은 상이한 메커니즘을 통해 피부 미백 효과를 제공 할 수 있기 때문에 유리할 수 있다.

[0120] 또한, 일 실시예에서, 아스코르브산 화합물 및 비타민 B3 화합물의 조합이 사용될 수 있다. 아스코르브산 화합물의 예는 L-아스코르브산, 아스코르브산염 및 이의 유도체를 포함할 수 있다. 아스코르브산 염의 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 바륨, 암모늄 및 프로타민 염을 포함한다. 아스코르브산 유도체의 예는 예를 들어 아스코르브산의 에스테르, 및 아스코르브산의 에스테르 염을 포함한다. 아스코르브산 화합물의 예로는 아스코르브산과 글루코오스의 에스테르이고 통상적으로 L-아스코르브산 2-글루코시드 또는 아스코르빌글 루코시드라고 불리는 2-O-D-글루코피라노실-L-아스코르브산 및 그의 금속염, 나트륨 아스코르빌 포스페이트, 포스포러스 아스코르빌 포스페이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트 및 칼슘 아스코르빌 포스페이트와 같은 L-아스코르브산 포스페이트 에스테르 염을 포함한다. 또한, 약물은 피부 미백에 사용되는 곰팡이에서 유래될 수 있는 리그닌 퍼옥시다아제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약물은 피부 미백에 사용될 수 있는 과산화수소를 포함할 수 있다.

[0121] 예시적인 응용에서, 결합제는 피부 미백제를 포함하는 약물을 포함할 수 있다. 초음파 에너지는 미백제를 표피에 향하고 멜라닌과 접촉하도록 유도 할 수 있다. 미백제는 과량의 멜라닌을 제거 할 수 있다. 과량의 멜라닌 색소를 분해하는 공동현상 효과를 제공하기 위해 추가의 초음파 에너지를 표피로 향하게 할 수 있다. 일부 실시예에서, 추가의 초음파 에너지는 피부 미백제의 효과를 증가 시키도록 구성 될 수 있는 열효과를 제공하기 위해 표피로 향하게 될 수 있다. 일 예시에서, 피부 미백제는 과산화수소 일 수 있고, 초음파 에너지는 과산화수소의 온도를 적어도 1 ℃ 내지 약 15 ℃까지 증가시킬 수 있으며, 이는 피부 미백제의 효과를 증가시킨다.

[0122] 임상 적용의 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 시스템 및 방법은 저색소 침착의 치료에 사용될 수 있다. 예시적인 응용에서, 결합제는 코르티코스테로이드를 포함 할 수 있는 약물을 포함 할 수 있다. 초음파 에너지는 피부의 밝은색 영역의 표피로 코르티코스테로이드를 유도 할 수 있다. 제2 초음파 에너지는 치료 위치로 유도 될 수 있고, 치료 위치의 안료 농도를 증가시키는 상승작용 치료를 제공하기 위해 코르티코스테로이드와 상호작용하도록 구성 될 수 있다. 레이저로부터의 광자-기반 에너지와 같은 제2 에너지는 처리 위치로 향하여 처리 위치

에서 안료 농도를 추가로 증가시킬 수 있다. 초음파 에너지와 같은 제3 에너지는 생성된 안료를 분산시키고 치료 위치에서 균일한 착색 패턴을 제공하기 위해 치료 위치로 향하게 될 수 있다.

[0123] 또 다른 실시예에서, 고분자 약물은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달 될 수 있다. 고분자는 500 Da보다 클 수 있다. 고분자는 제조되거나 생물학적 소스에서 추출된 의약품 일 수 있다. 고분자의 예로는 백신, 혈액 또는 혈액 성분, 알레르겐, 체세포, 유전자 요법, 조직, 재조합 치료 단백질 및 생세포를 포함한다. 일 실시예에서, 고분자는 줄기세포를 포함한다. 에너지 효과는 마이크로 채널을 통해 피하조직으로 고분자를 유도하도록 구성된 음향 에너지장에 의해 제공된다. 에너지 효과는 음향 스트리밍 및/또는 공동현상이 될 수 있다. 몇몇 적용에서, 에너지 효과는 마이크로 채널을 통한 개선된 전달을 위해 고분자의 점도를 낮추도록 구성 될 수 있는 열효과다.

[0124] 또 다른 실시예에서, 화학요법 약물은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달 될 수 있다. 그러한 시스템 및 방법을 사용할 때의 이점 중 일부는 화학요법 약물을 종양 부위에 집중시키는 것과 (의약품을 전신에 노출시키는 것과는 대조적으로), 더 적은 투여량이 필요할 수 있으며 (부위별 치료로 인해) 및 더 큰 의약품의 효과를 포함한다.

[0125] 몇몇 적용에서, 화학요법 약물은 고분자 일 수 있다. 몇몇 응용에서, 본원에 기재된 시스템 및 방법은 암 줄기세포를 대상으로 하여 종양을 파괴하는 항체 약물 접합체를 전달할 수 있다. 몇몇 응용에서, 화학요법 약물은 리포좀 캡슐화된 화학요법 약물로서 음향 에너지장에 의해 마이크로 채널을 통해 치료 부위로 전달 될 수 있으며, 그 다음 제2 음향 에너지장이 전달되어 리포솜을 녹이고 화학요법 약물을 방출할 수 있다. 몇몇 적용에서, 종양의 감소 또는 제거로 이어질 수 있는 열을 발생시키지 않고 치료 부위의 종양에 미세-기포 (공동현상)를 제공하도록 구성된 음향 에너지장이 제공 될 수 있다. 이러한 미세기포는 약물의 미세혈관 투과성을 증가시키고, 간질 공간(interstitial space)을 통한 약물 통과를 증가 시키며, 약물의 종양세포 흡수를 증가시켜, 약물의 항종양 효과를 향상시킬 수 있다.

[0126] 화학요법의 몇몇 응용에서, 약물-로딩된 나노에멀젼은 음향 에너지장을 통해 마이크로 채널을 통해 종양 부위로 유도 될 수 있다. 제2 음향 에너지장은 종양 부위에 전달할 수 있으며, 미세기포에 의해 생성 될 수 있는 나노방울로부터의 약물 방출을 유발하도록 구성 될 수 있다. 제3 음향 에너지장은 종양 부위에 전달 될 수 있으며 종양에 의한 약물 흡수를 향상시키는 열효과 및/또는 공동현상과 같은 에너지 효과를 생성하도록 구성 될 수 있다.

[0127] 또 다른 실시예에서, 광역학요법은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달 될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 광역학요법은 감광제 및 광자-방출 소스를 투여된 약물을 활성화시키기 위해 포함하는 약물을 사용하는 의학적 치료이다. 몇몇 응용에서, 감광제를 포함하는 약물은 음향 에너지장을 이용하여 마이크로 채널을 통해 조직 내로 전달된다. 약물이 전달된 후, 조직에 의한 약물의 투과성 및/또는 흡수를 향상시키기 위해 제2 음향 에너지장이 전달 될 수 있다. 약물이 전달된 후, 특정 파장의 광자 에너지장이 광자-방출 소스에서 조직으로 전달되어 약물을 활성화시킨다. 광자-방출 소스는 레이저, LED 또는 강렬한 펄스 광을 포함 할 수 있지만 이에 국한되지는 않는다. 최적의 광자-방출 소스는 약물의 활성화를 위한 이상적인 파장 및 대상 조직의 위치에 의해 결정된다. 광자 에너지장은 특정 시간 동안 대상 조직에 직접 적용된다. 약물은 피부암의 치료에 사용되는 레블란(Levulan)일 수 있다. 약물은 피부암의 치료에 사용되는 메트빅스(Metvix)일 수 있다. 약물은 방광암, 폐암, 및 식도암 치료에 사용되는 포토핀(Photofin)일 수 있다. 약물은 예를 들어 여드름, 주사비, 태양손상, 피지선 확대, 주름, 사마귀, 육아종 염증 및 건선과 같은 다양한 피부 상태의 치료에 사용되는 아미노레불린산일 수 있다.

[0128] 또 다른 실시예에서, 근육손상은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 치료할 수 있다. 근육, 인대 또는 힘줄에 대한 손상을 치료하기 위해, 약물은 혈소판-풍부 혈장 (PRP), 중간엽 줄기세포 또는 성장인자를 포함할 수 있다. 예를 들어, PRP는 전형적으로 원심 분리된 혈액의 분획이다. PRP는 손상의 치유를 자극하는데 사용된다. PRP는 전형적으로 혈소판 및 사이토카인 (성장인자)을 함유한다. PRP는 또한 트롬빈을 함유 할 수 있으며, 결합되었을 때 피브린 글루를 형성할 수 있는 피베노겐(fibenogen)을 포함 할 수 있다. 약물은 마이크로 채널을 통해 예를 들어 조직에서의 찢김과 같은 손상부위로 전달될 수 있다. 그런 다음, 음향 에너지장을 상기 손상부위로 유도하여 약물을 활성화시키고/활성화시키거나 약물을 분산시킬 수 있다. 음향 에너지장은 손상부위의 조직과 약물의 상호작용을 시작하거나 손상부위의 혈액 관류를 증가시킬 수 있는 손상부위를 가열하기 위한 열효과를 생성 할 수 있다. 음향 에너지장은 염증을 최고조에 달하게 하고 치유과정의 속도를 증가시킬 수 있는 손상부위의 조직의 일부를 제거 할 수 있다. 음향 에너지장은 손상부위로 향하여, 제거적 열효과와 다양한 기계적

효과를 사용하여 찢겨진 부분을 용접 할 수 있다.

[0129] 일 실시예에서, 여드름은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 치료할 수 있다. 약물은 cis-레티노산, trans-레티노산, 레티놀, 레티닐 에스테르 (예, 레티닐 프로피오네이트), 피트산, N-아세틸-L-시스테인, 리포산, 토코페롤 및 이의 에스테르 (예를 들어, 토코페릴 아세테이트), 아젤라산, 아라키돈산, 테트라사이클린, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 하이드로코르티손, 아세토 미노펜, 레조르시놀, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페녹시이소프로판올, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시 디페닐에테르, 3,4,4'-트리클로로카르바닐리드 옥토피록스, 리도카인 하이드로클로라이드, 클로트리마졸, 미코나졸, 케토코나졸, 네오마이신 황산염, 테오필린 중 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 약물은 마이크로 채널을 통해 피지선을 포함하는 ROI로 유도된다. 약물은 피지선에 있는 여드름을 유발하는 박테리아와 상호작용하여 박테리아를 줄이거 나 제거한다. 음향 에너지장은 하나 이상의 피지선으로 약물을 분산시키는 기계적 효과를 제공 할 수 있다. 음향 에너지장은 피지선의 박테리아의 양을 제거하거나 줄이기 위해 약물의 반응을 촉진시키는 열효과를 제공할 수 있다. 음향 에너지장은 피지선의 적어도 일부를 손상 시키거나 파괴시키는 열효과를 제공 할 수 있다. 광자-기반의 에너지장은 ROI의 약물로 향하게 하여 광자 효과를 일으켜 약물을 활성화 할 수 있다. 광자-기반 에너지장은 ROI 내의 약물로 향하게 하여 햇빛으로부터 ROI에 있는 조직의 감광성을 감소시킬 수 있다.

[0130] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 펄스폭은 -3dB 또는 -6dB 파워 포인트에서 측정된 펄스의 시작부터 펄스의 끝까지의 시간이다.

[0131] 본 명세서에서 사용되는 "음향 스트리밍 "은 조직 환경을 통해 물질을 이동하는 음향 에너지의 힘을 지칭한다.

[0132] **실시예 1**

[0133] 몇 개의 수조는 각각 멤브레인 (18)에 의해 덮여지고, 멤브레인 (18)은 수조 내의 물과 접촉하였다. 제1 수조는 160 ㎛의 직경을 갖는 마이크로 채널을 갖는 0.8 ㎜ 두께의 실리콘 고무 멤브레인 (18)에 의해 덮였다. 제2 및 제3 수조는 직경 100 미크론의 직경을 갖는 마이크로 채널을 갖는 0.8 ㎜ 두께의 실리콘 고무 멤브레인 (18)으로 덮었다. 제4 수조는 직경 40 미크론의 직경을 갖는 마이크로 채널을 갖는 0.8 ㎜ 두께의 고감쇠 FR-4 멤브레인 (18)로 덮었다. 제5 및 제6 수조는 70-100 미크론의 직경을 갖는 마이크로 채널을 갖는 약 1 ㎜ 두께의 생체외 돼지 피부 멤브레인 (18)로 덮었다. 400-612 센티푸아즈의 점도를 갖는 염료 글리세린 용액을 운송대상 (40)로 사용하되었고, 각 멤브레인 (18)의 표면에 적용되었다. 초음파를 가하지 않고는 글리세린 용액이 마이크로 채널을 통과하지 못하였다.

[0134] 도 9a 및 도 9b를 참조하면, 제1 및 제2 수조 각각에 대해, 직경 2cm의 변환기가 글리세린에 결합되었고, 주파수 3.3 MHz, 피크세기 1 kW, 펄스폭 121 ㎳, 펄스 반복률 2.5Hz을 갖는 초음파 에너지장이 멤브레인 바로 아래의 깊이까지 집중되었다. 피크강도는 약 4 kW/cm^2이었다. 음향 압력은 약 10 MPa로 측정되었다. 글리세린은 마이크로 채널을 통해, 멤브레인 (18)을 가로 질러, 물로 전달되었다.

[0135] 도 9c를 참조하면, 제3 수조의 경우, 직경 2cm의 변환기가 글리세린에 결합되었고, 주파수 5 MHz, 피크 세기 1 kW, 펄스폭 121 ㎳, 펄스 반복률 2.5Hz를 갖는 초음파 에너지장이 멤브레인 바로 아래의 깊이까지 집중되었다. 피크강도는 약 8 kW/cm^2이었다. 음향 압력은 약 20 MPa로 측정되었다. 글리세린은 마이크로 채널을 통해, 멤브레인 (18)을 가로 질러 물로 전달되었다.

[0136] 도 9d를 참조하면, 제4 수조의 경우, 직경 2cm의 변환기가 글리세린에 결합되었고, 주파수 5 MHz, 피크 세기 1 kW, 펄스폭 121 ㎳, 펄스 반복률 2.5Hz를 갖는 초음파 에너지장이 멤브레인 바로 아래의 깊이까지 집중되었다. 피크강도는 약 8 kW/cm^2이었다. 음향 압력은 약 15 MPa로 측정되었다. 글리세린은 마이크로 채널을 통해, 멤브레인 (18)을 가로 질러, 물로 전달되었다.

[0137] 제5 수조의 경우, 직경 2cm의 변환기가 글리세린에 결합되었고, 도 9a 및 도 9b에 도시된 실시예와 관련하여 전술한 것과 동일한 특성을 갖는 초음파 에너지장이 멤브레인 바로 아래의 깊이까지 집중되었다. 제6 수조의 경우, 직경 2 ㎝의 변환기가 글리세린에 결합되었고, 도 9c 및 도 9d에 도시된 실시예와 관련하여 전술한 것과 동일한 특성을 갖는 초음파 에너지장이 멤브레인 바로 아래의 깊이까지 집중되었다. 두 경우 모두, 글리세린은 마이크로 채널을 통해, 멤브레인을 가로 질러, 물로 전달되었다.

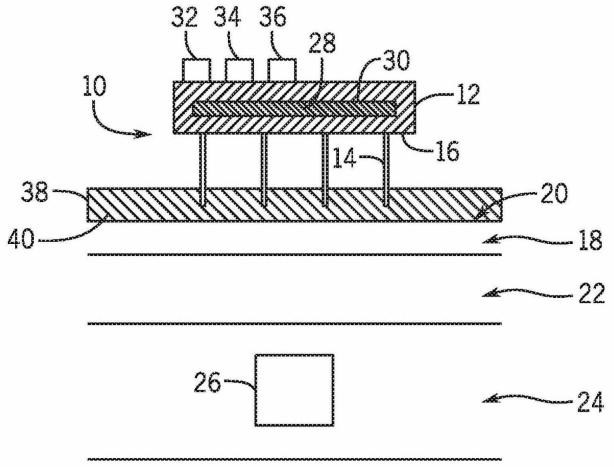
[0138] 상기 참조된 실시예에 대한 측정된 선형 스트리밍 속도는 24 ㎜/s 내지 480 ㎜/s의 범위였다. 알 수 있는 바와 같이, 도 9a, 9b, 9c, 및 9d를 참조하면, 더 멀리 이격된 방울은 보다 큰 선형 스트리밍 속도를 나타낸다.

[0139] 추가의 멤브레인 파라미터 및 초음파 파라미터는 전술한 바와 동일한 실험 방법으로 수행되었다. 선형 스트리밍 속도는 1.5 m/s 까지 측정되었다.

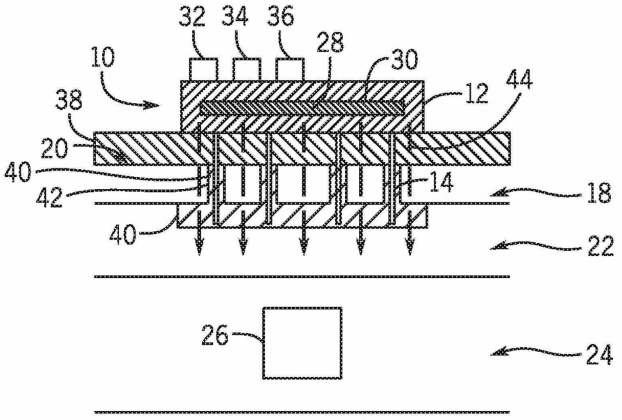
[0140] 본 발명은 다양한 예시적인 구성을 참조하여 위에서 설명되었다. 그러나, 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 예시적인 구성에 변경 및 수정이 가해질 수 있음을 인식 할 것이다. 예를 들어, 다양한 동작 단계 및 동작 단계를 수행하기 위한 구성 요소는 특정 응용에 따라 또는 시스템의 동작과 관련된 임의의 수의 비용 기능을 고려하여 다른 방법으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 다양한 단계들이 삭제되거나, 수정되거나, 다른 단계들과 결합 될 수 있다. 또한, 전술한 바와 같은 초음파 처리방법 및 시스템은 환자 근방의 의료 종사자에 의해 사용하기에 적합하지만, 시스템은 또한 원격으로 사용될 수 있다. 즉, 의료 종사자는 위성/무선, 또는 IP 또는 디지털 케이블 네트워크 등과 같은 유선 접속과 같은 다양한 통신 방식으로 전송되는 영상 정보를 갖는 원격 디스플레이를 통해 볼 수 있다. 의료 종사자는 변환기에 대한 적절한 배치에 관해서는 지역의 시술자에게 지시 할 수 있다. 또한, 다양한 예시적인 실시예가 비-침습적 구성을 포함 할 수 있지만, 시스템은 침입 치료 응용의 적어도 일정 레벨에 대해 구성 될 수 도있다. 이들 및 다른 변경 또는 수정은 첨부된 청구 범위에 설명된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

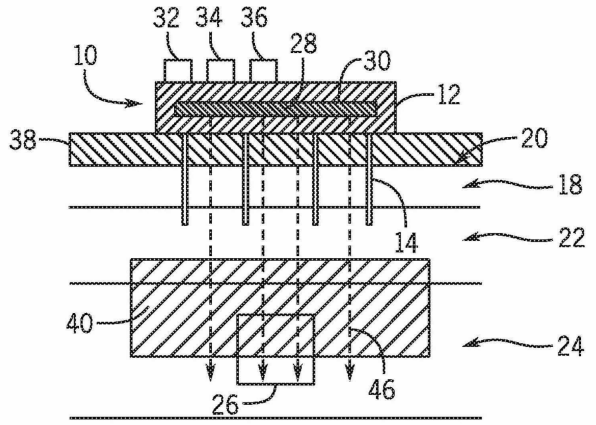
도면1a



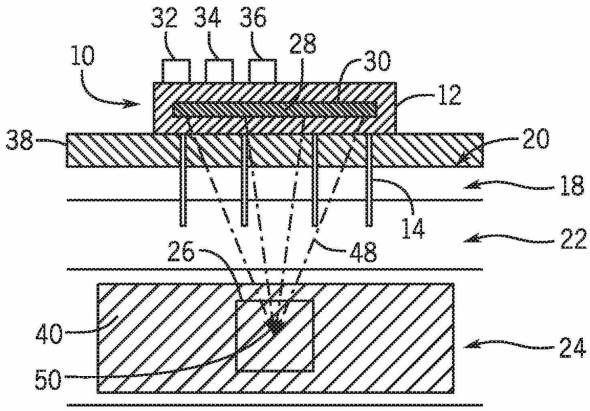
도면1b



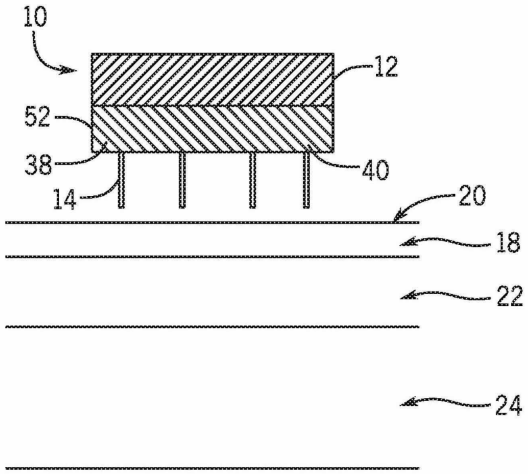
도면1c



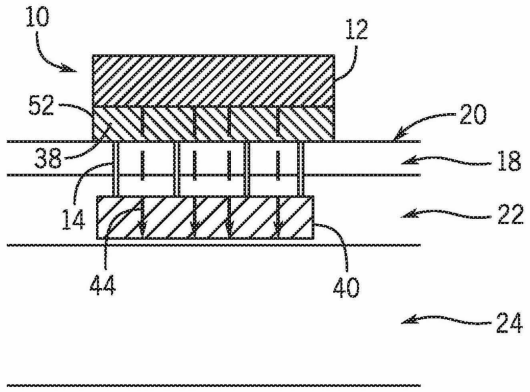
도면1d



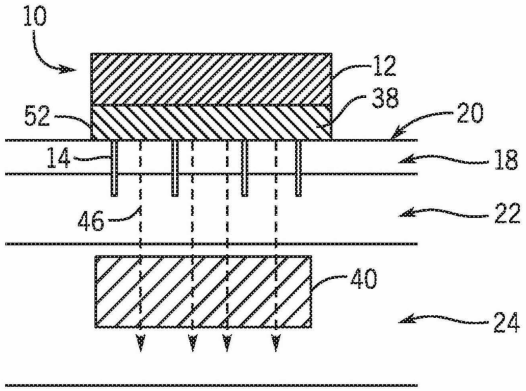
도면2a



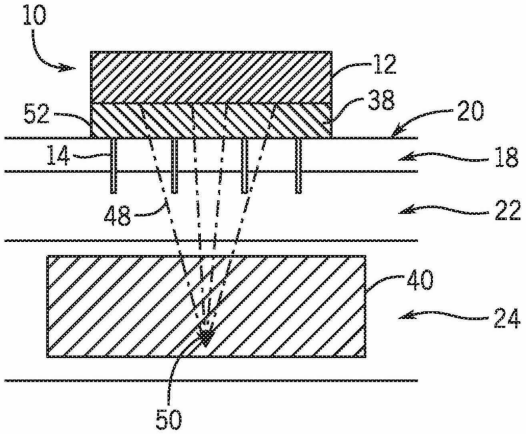
도면2b



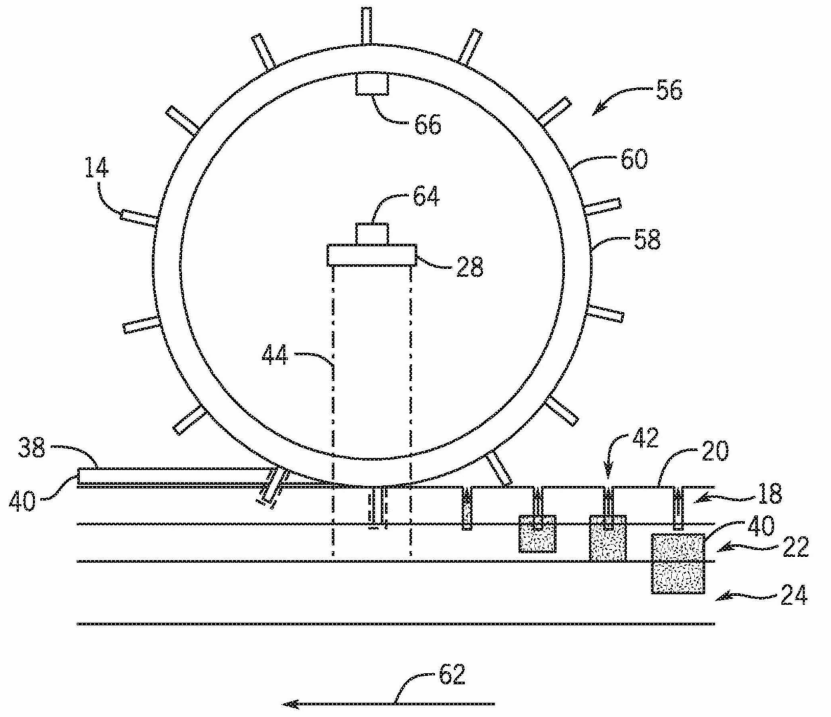
도면2c



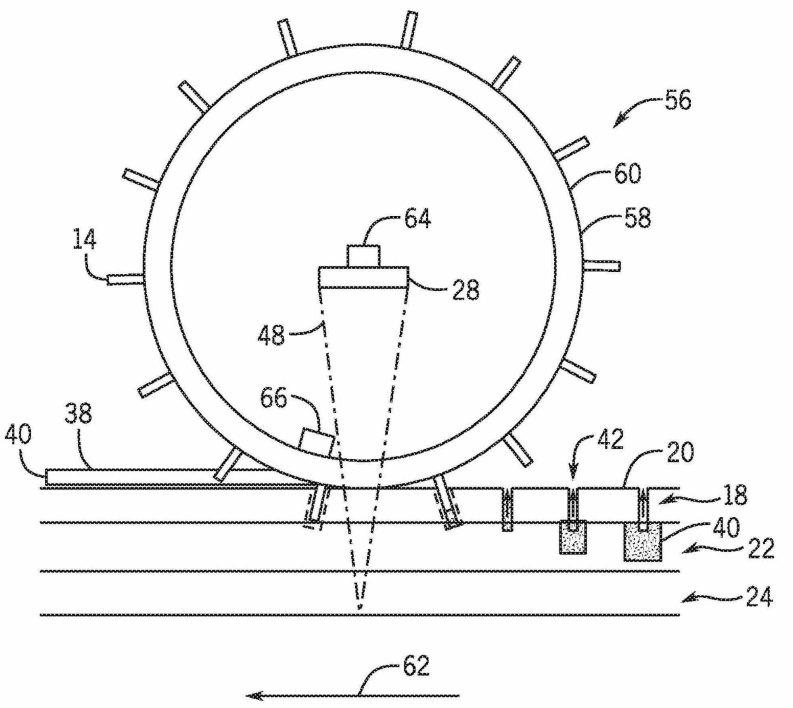
도면2d



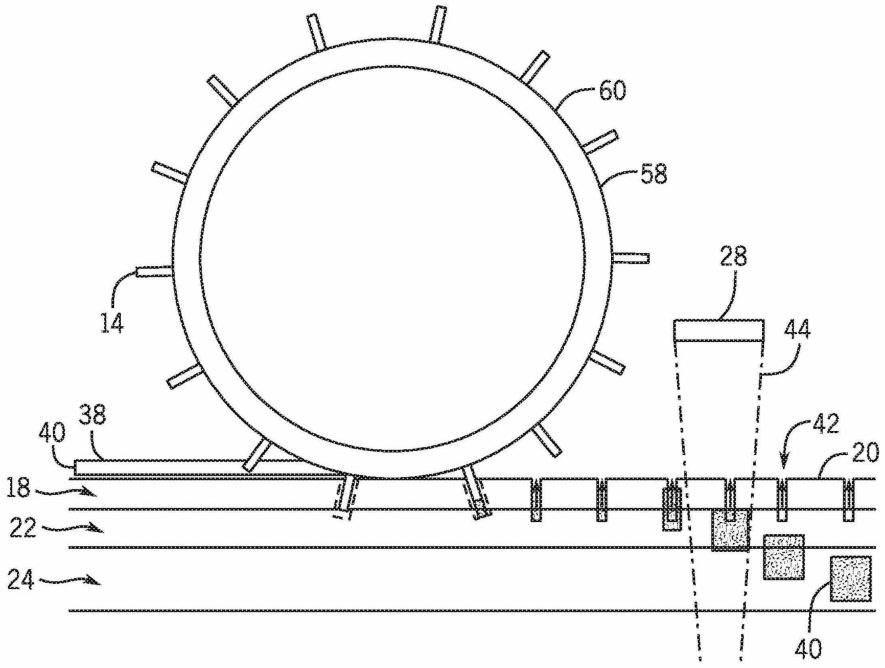
도면3a


56
66
14
60
64
58
28
44
38
42
20
40
18
40
22
24
62

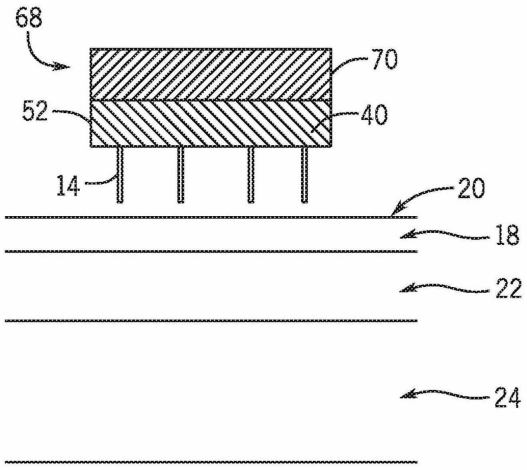
도면3b


56
60
64
58
14
28
48
66
40
38
42
20
18
40
22
24
62

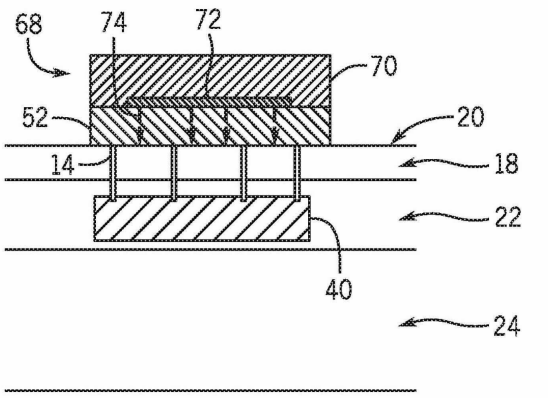
도면4



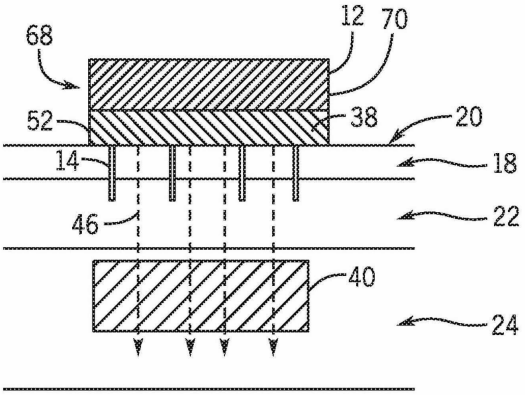
도면5a



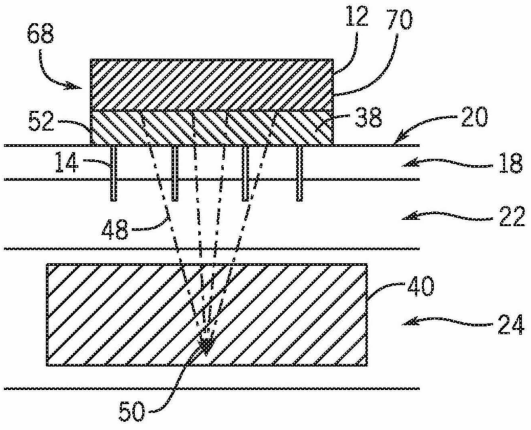
도면5b



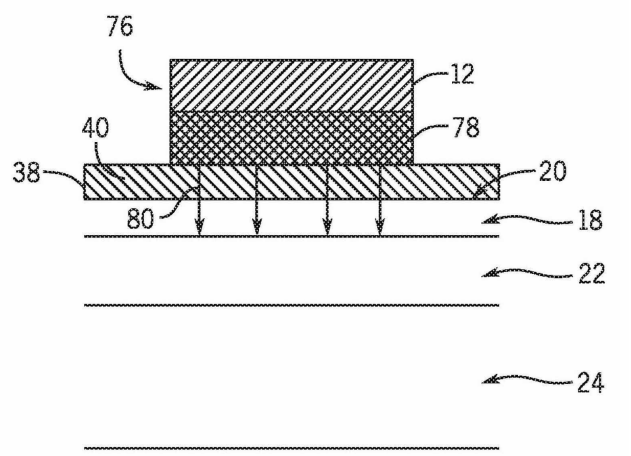
도면5c



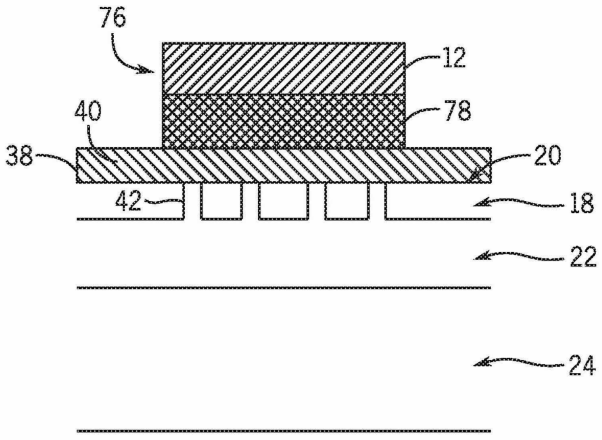
도면5d



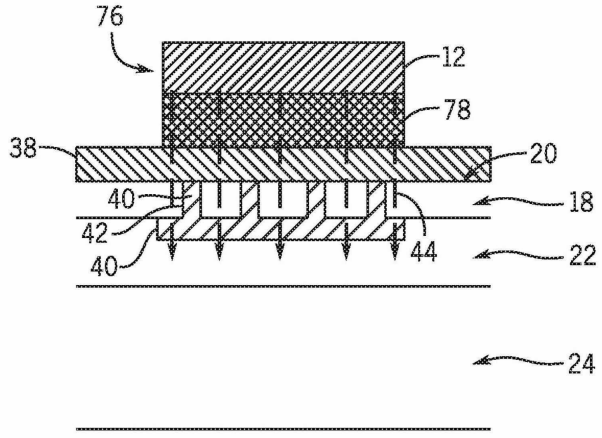
도면6a



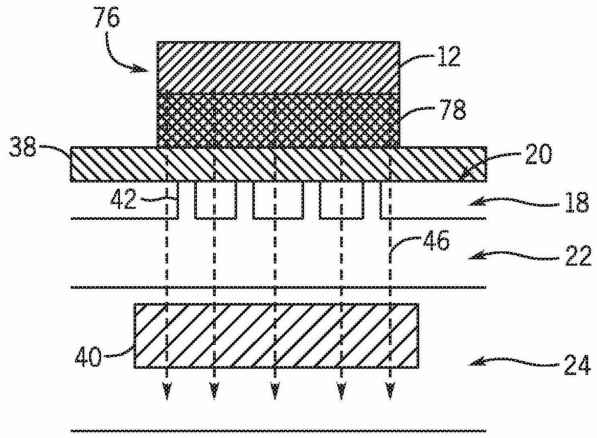
도면6b



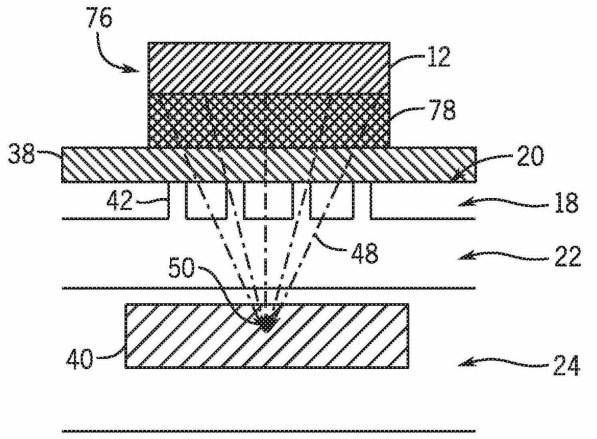
도면6c



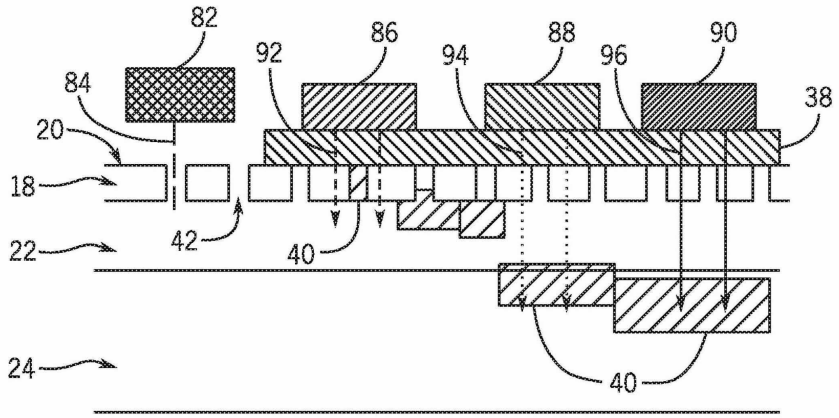
도면6d



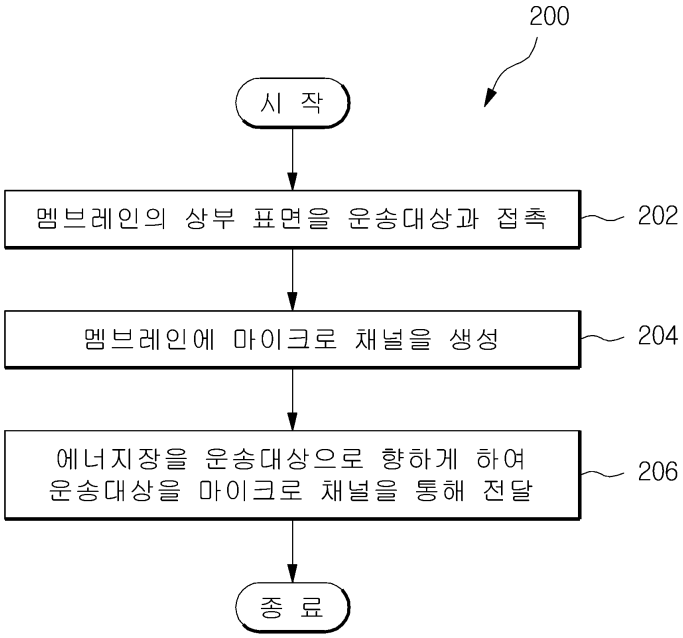
도면6e



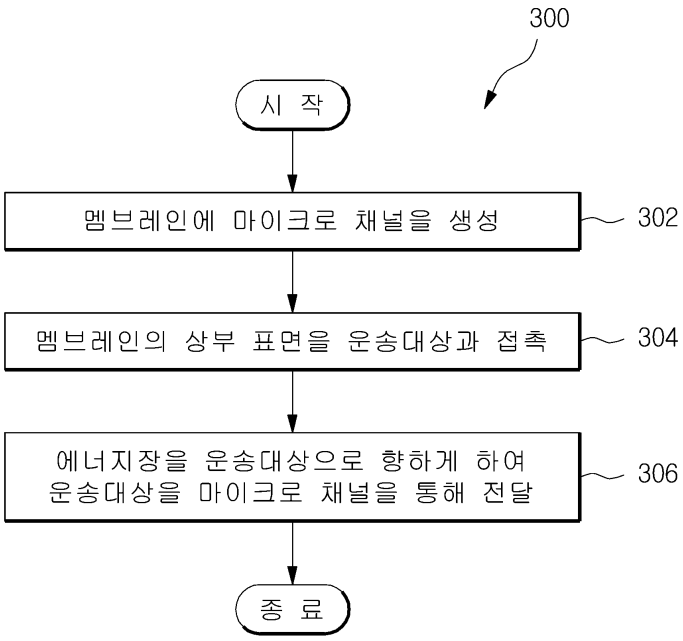
도면7



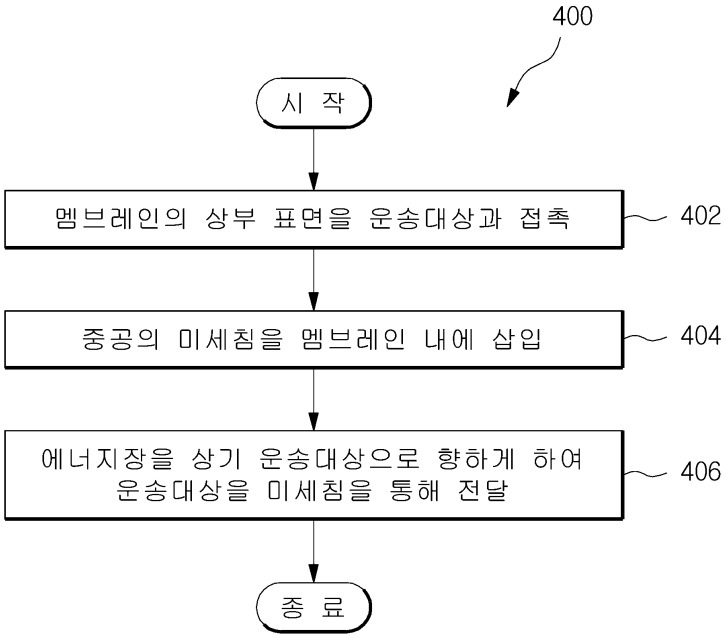
도면8a


200
시 작
멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉
202
멤브레인에 마이크로 채널을 생성
204
에너지장을 운송대상으로 향하게 하여
운송대상을 마이크로 채널을 통해 전달
206
종 료

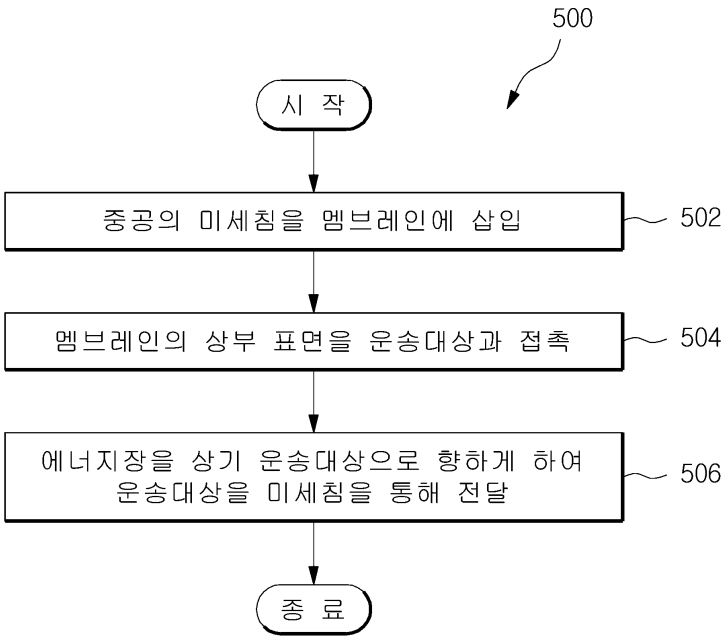
도면8b


300
시 작
멤브레인에 마이크로 채널을 생성
302
멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉
304
에너지장을 운송대상으로 향하게 하여
운송대상을 마이크로 채널을 통해 전달
306
종 료

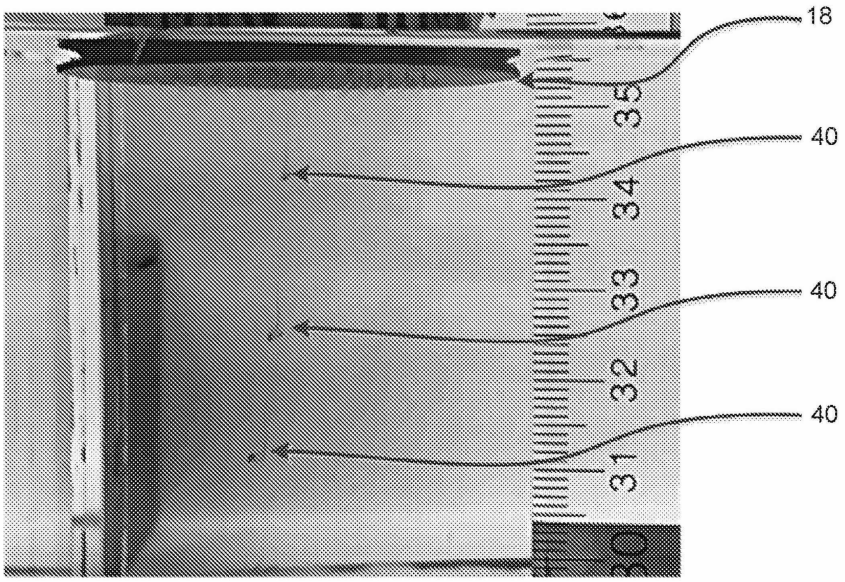
도면8c


400
시 작
멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉
402
중공의 미세침을 멤브레인 내에 삽입
404
에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여
운송대상을 미세침을 통해 전달
406
종 료

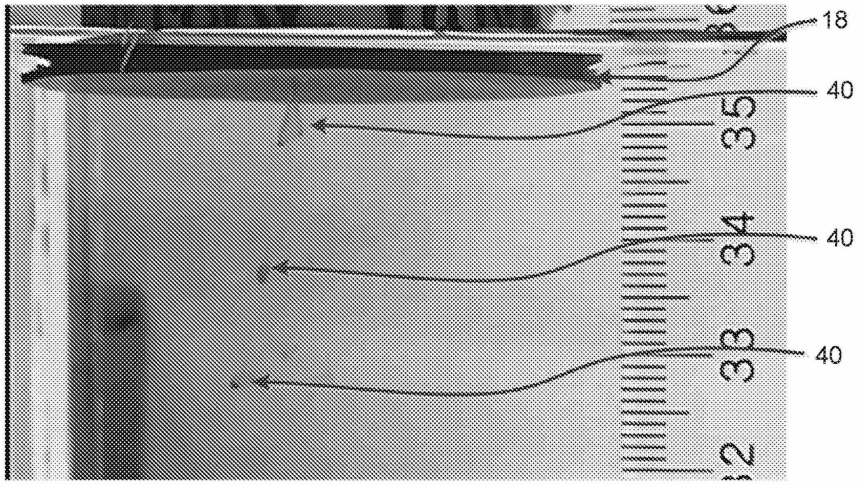
도면8d


500
시 작
중공의 미세침을 멤브레인에 삽입
502
멤브레인의 상부 표면을 운송대상과 접촉
504
에너지장을 상기 운송대상으로 향하게 하여
운송대상을 미세침을 통해 전달
506
종 료

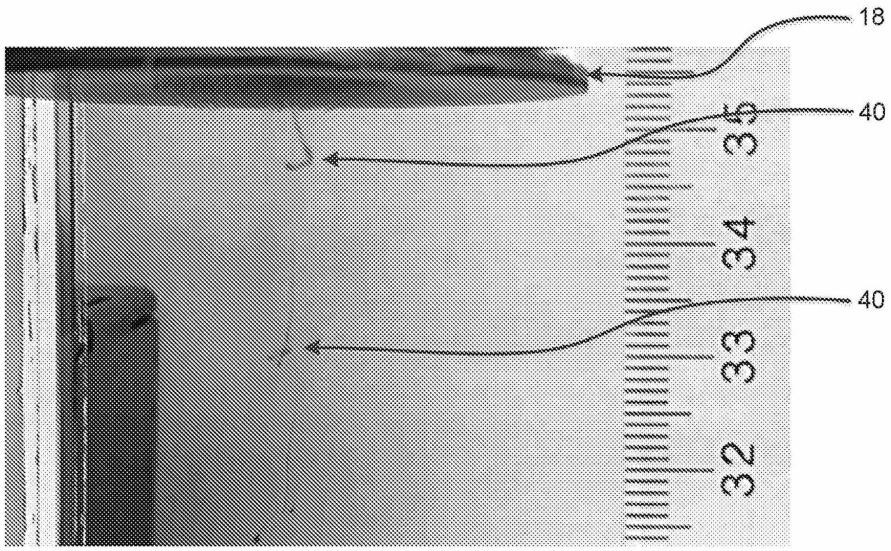
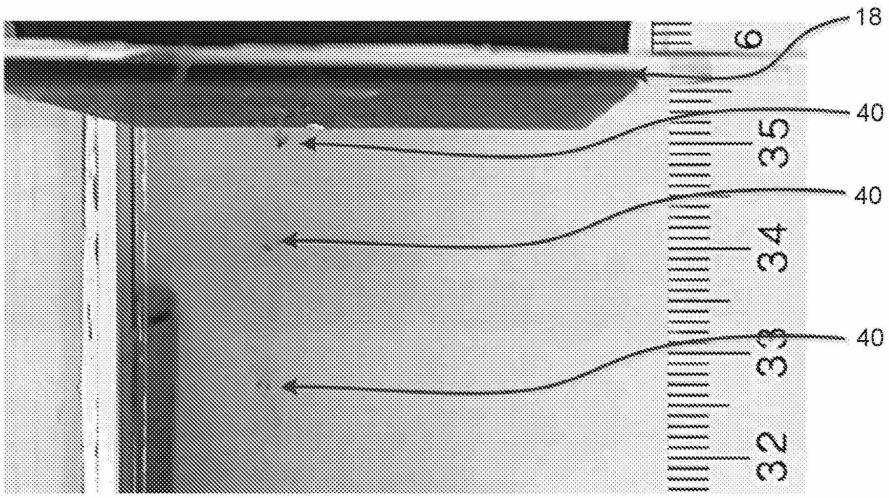
도면9a



도면9b



도면9c



도면9d