

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 1월 6일 (06.01.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/005071 A1

(51) 국제특허분류:

A61M 37/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2021/007700

(22) 국제출원일:

2021년 6월 18일 (18.06.2021)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2020-0080091 2020년 6월 30일 (30.06.2020) KR

10-2021-0055845 2021년 4월 29일 (29.04.2021) KR

(71) 출원인: 주식회사 엘지생활건강 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) [KR/KR]; 03184 서울시 종로구 새문안로 58, Seoul (KR).

(72) 발명자: 송지은 (SONG, Ji-Eun); 07795 서울시 강서구 마곡중앙10로 70, Seoul (KR). 전승현 (JUN, Seung-Hyun); 07795 서울시 강서구 마곡중앙10로 70, Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM); 06643 서울시 서초구 서초중앙로 36, 3층, 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, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 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))

(54) Title: MICRONEEDLE COMPRISING MICROFIBER NETWORK STRUCTURE

(54) 발명의 명칭: 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들



AA ... Coat mixture
BB ... Silicone mold
CC ... Vacuum dry
DD ... Microfiber network structure
EE ... Separate
FF ... Drug injection hole

(57) Abstract: The present invention relates to a microneedle comprising a microfiber network structure, and more specifically, to a microneedle which has an insoluble microfiber network structure incorporated in a dissolving microneedle, and thus, without including a drug in a needle, via a drug injection hole on the back of a patch, can deliver to the skin a large amount of an aqueous drug solution or any type of drug.

(57) 요약서: 본 발명은 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 용해성 마이크로니들 기반에 불용성 미세섬유 네트워크 구조체를 함유시켜 니들에 약물을 포함하지 않고도 패치 뒷면의 약물주입용 홀을 통해 약물 수용액을 다량으로, 또한 약물 종류에 관계없이 피부로 전달할 수 있는 마이크로니들에 관한 것이다.



WO 2022/005071 A1

명세서

발명의 명칭: 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들 기술분야

- [1] 본 출원은 2020년 06월 30일 출원된 대한민국출원 제10-2020-0080091호 및 2021년 04월 29일 출원된 대한민국출원 제10-2021-0055845호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.
- [2] 본 발명은 미세섬유 네트워크 구조체를 함유하는 마이크로니들 패치에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 경피 약물 전달 시스템에서, 10 내지 15 마이크로 미터 두께의 피부의 최외각층인 각질은 가장 중요한 장벽으로 작용한다. 수백 마이크로 미터 이내의 길이를 갖는 마이크로니들(microneedle)은 최소한의 침입으로 피부를 물리적으로 관통할 수 있고, 간편하고 고통없이 피부에 약물을 효과적으로 전달할 수 있어 화장품 및 생의학과 같은 다양한 분야에서 널리 연구되고 있다. 1998년 미국 조지아공대 프라우스니츠 그룹에서 반도체 공정기술로 제조한 실리콘 마이크로니들의 개발로부터 시작하여, 금속, 세라믹 또는 유리로 제조된 다양한 솔리드(solid) 마이크로니들은 피부에 일시적인 미세 채널을 생성시켜 바늘에 코팅된 약물 혹은 피부에 국소적으로 도포한 약물을 전달한다. 그러나 바늘이 피부 안에서 부러지거나, 작은 입자 같은 것이 몸에 남을 경우 염증(inflammation)이 반응을 유발할 수 있는 문제점이 있다. 한편, 수용성 고분자로 만들어진 용해성(dissolving) 마이크로니들은 약물을 함유시켜 제조하며, 피부에 침투한 뒤 니들이 용해되면서 약물이 방출된다. 솔리드 마이크로니들에 비해 쉽게 제조가 가능하고, 피부에 잔여물이 남을 문제가 없는 등 다양한 장점이 있지만, 담지할 수 있는 활성 화합물은 친수성 물질로 제한되어있다. 또한 마이크로니들은 수백마이크로 크기로 내부에 담지할 수 있는 약물량이 제한되어 소량의 약물만 전달 가능하므로, 이는 효능을 주기에 불충분할 수 있다. 뿐만 아니라 마이크로니들을 제조하는 공정에서, 불안정한 활성 물질들의 변성이 일어나는 문제점이 있었다.
- [4] 따라서, 용해성 마이크로니들의 약물 로딩량 개선을 위한 몇 가지 연구들이 보고되었다. 용해성 마이크로니들과 국소 제제 각각에 동일한 약물을 로딩하여 국소제제를 도포한 뒤 니들을 적용하여 니들 단독사용 대비 약물 전달 효율을 높인 연구가 보고되었다(비특허문헌 1, 2 참조). 또한 친수성 약물을 함유한 용해성 마이크로니들 패치 가장자리에 마유를 도포하여 약물 및 마유의 2가지를 동시에 전달하는 시스템이 보고된 바 있다. 그러나, 상기와 같은 방법들 또한 약물 전달량을 크게 개선하지 못하였으며, 피부에 도포한 제제가 적절히

건조된 후 니들을 적용해야하거나, 오일상을 니들에 도포한 뒤 피부에 적용해야하는 등 사용상에 큰 불편함이 존재한다.

- [5] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.
- [6] [선행기술문헌]
- [7] 특허문헌 1: 대한민국 공개특허 제10-2017-0103698호
- [8] 비특허문헌 1: Molecular pharmaceutics 14 (2017) 2024-2031
- [9] 비특허문헌 2: Journal of cosmetic dermatology 18 (2019) 1083-1091
- [10] 비특허문헌 3: Journal of cosmetic dermatology 18 (2019) 936-943

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 이에, 상기 문제점들을 해결하기 위해, 본 발명은 용해성 마이크로니들에 불용성 미세섬유 네트워크 구조체를 첨가하여 마이크로니들 패치를 제조하는 경우, 마이크로니들 패치에 의한 피부천공 이후 추가로 공급되는 다양한 종류의 약물을 상기 미세섬유 구조체가 형성한 네트워크 구조체를 따라 빠르게 확산시킬 수 있을 뿐만 아니라, 패치 전체 영역에서 피부 깊숙히 다량으로 피부에 전달 가능한 것을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [12] 따라서, 본 발명의 목적은 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 용해성 마이크로니들 기반에 불용성 미세섬유 네트워크 구조체를 함유시켜 패치 뒷면을 통해 약물 수용액을 다량으로, 또한 약물 종류에 관계없이 피부로 전달할 수 있는 마이크로니들을 제공하기 위한 것이다.
- [13] 더 상세하게는 본 발명의 목적은 다음의 구현예들을 제공하는 데 있다.
- [14] 구현예 1. 미세섬유 네트워크 구조체; 및 마이크로니들 형성 물질을 포함하는 마이크로니들.
- [15] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 상기 네트워크 구조체를 형성하는 미세섬유는 셀룰로오스 섬유, 아크릴 섬유, 키토산 섬유, 폴리에틸렌 섬유, 폴리프로필렌 섬유, 폴리에틸렌테레프탈레이트 섬유, 폴리이미드 섬유 및 폴리아마이드 섬유로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [16] 구현예 3. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들은 복수 개의 바늘이 형성된 니들부 및 상기 복수 개의 바늘이 부착되어 있는 기판(substrate)부를 포함하고, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 상기 기판부 내에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [17] 구현예 4. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 상기 니들부 내에는 포함되어 있지 아니한 것을 특징으로 하는

마이크로니들.

[18] 구현예 5. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 피부 내에서 팽윤 또는 용해되는 것을 특징으로 하는 미세바늘.

[19] 구현예 6. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 수용해성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[20] 구현예 7. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 히알루론산 또는 그의 염, 카복시메틸 셀룰로오스 또는 그의 염, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 당류로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[21] 구현예 8. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들 내에 포함된 미세섬유 네트워크 구조체의 함량은 마이크로니들 전체 중량 대비 0.01 중량% 이상 내지 13.6 중량% 미만인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[22] 구현예 9. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 마이크로니들의 기관 부에 약물 주입공이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[23] 구현예 10. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 약물 주입공을 통해 약물을 주입하는 경우, 상기 기관부 내에 포함되어 있는 미세섬유 네트워크 구조체에 의하여 약물이 마이크로니들 패치의 전 면적으로 퍼져나가는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[24] 구현예 11. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 산화된 바이오셀룰로오스 미세섬유 네트워크 수분산체인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[25] 구현예 12. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 있어서, 상기 산화된 바이오셀룰로오스는 산화 전 바이오셀룰로오스에 포함된 전체 알코올기 중 0.8 mmol/g 셀룰로오스 이상이 카복실기로 치환된 것을 특징으로 하는 마이크로니들.

[26] 구현예 13. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 따른 마이크로니들 및 별도로 구비되는 약물을 포함하는 마이크로니들 키트.

[27] 구현예 14. 선행하는 구현예들 중 어느 하나에 따른 마이크로니들을 준비하는 단계; 및 상기 마이크로니들의 기관 부에 형성된 약물 주입공을 통해 유효성분을 주입하는 단계를 포함하는, 미용 목적을 위하여 피부에 효율적으로 유효성분을 주입하는 방법.

[28] 본 발명의 또 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

기술적 해결방법

[29] 본 발명의 하나의 관점은 미세섬유 네트워크 구조체; 및 마이크로니들 형성 물질을 포함하는 마이크로니들을 제공하는 것이다.

- [30] 상기 과제를 해결하기 위한 수단으로서, 물에 불용성인 미세섬유 네트워크 구조체와 함께 용해성 마이크로니들 형성 물질을 혼합하고, 기존의 용해성 마이크로니들의 제조방법인 마이크로몰딩 방법으로 마이크로니들 패치를 제조하였다.
- [31] 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 3차원으로 서로 얹혀있는 네트워크 구조를 갖고 있기 때문에 니들부를 형성하는 몰드 캐비티(cavity) 내로 들어가지 못하고 기판(substrate)부 뒷부분에만 고르게 분산되기 때문에, (i) 피부 내 수분에 의해 팽윤 또는 용해되는 복수의 니들이 형성되어 있는 니들부와 (ii) 불용성의 미세섬유 네트워크 구조체가 마이크로니들 형성 물질 중에 함침되어 있는 기판부를 포함하는 이중층의 마이크로니들 패치가 제조된다.
- [32] 즉, 니들 부분은 수용성 성분으로만 구성된 반면, 기판(substrate) 부분은 미세섬유 네트워크 구조체에 의해 물에 녹지 않으면서도 기판부 뒷면의 용액 주입용 구멍으로 주입한 약물 수용액을 즉각적으로 흡수하여 마이크로니들로 지속적으로 전달할 수 있는 reservoir 역할을 하게 된다. 또한 기판 하단부의 니들부는 피부 내 체액과 약물 수용액으로 동시에 용해되면서 유로를 형성하고, 그 유로를 따라 다량의 약물이 피부 내로 빠르게 침투할 수 있음을 확인하였다. 결과적으로, 마이크로니들에 약물을 로딩하기 위한 약물 안정성 유지 및 전처리 공정(예: 약물 표면 개질 및 코팅)과 같은 노력 없이도, 다량의 약물을 전달할 수 있는 시스템을 개발해 내었다.
- [33] 그리하여, 본 발명은 복수 개의 바늘이 형성된 니들부 및 상기 복수 개의 바늘이 부착되어 있는 기판(substrate)부를 포함하는 마이크로니들로서, 미세섬유 네트워크 구조체는 기판부 내에 포함된 것이고, 니들부 내에는 포함되어 있지 않은 마이크로니들 패치를 제공한다.
- [34] 바람직한 구현예에서, 상기 마이크로니들의 기판 부에는 약물 주입공이 형성되어 있을 수 있는데, 상기 약물 주입공을 통해 약물을 주입하는 경우, 기판부 내에 포함되어 있는 미세섬유 네트워크 구조체에 의하여 약물이 마이크로니들 패치의 전 면적으로 퍼져나가는 효과를 얻을 수 있다.
- [35] 본 발명의 마이크로니들 패치에 있어서, 상기 네트워크 구조체를 형성하는 미세섬유의 직경은 1 nm 내지 100 nm 이하, 바람직하게는 20 nm 내지 80 nm 이하인 것을 사용할 수 있다. 또한 종횡비(aspect ratio)가 4에서 5000 사이의 고분자 섬유, 탄소섬유, 전도성 고분자 섬유 등을 포함하며, 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.
- [36] 미세섬유의 함량은 마이크로니들 패치 건조 중량의 0.01 wt% 미만을 사용하면 약물 수용액을 빠르게 흡수할 수 있는 기능이 떨어지고, 13.6% 이상을 첨가할 경우 뽕죽한 팁을 지닌 니들의 제조가 어려우므로, 미세섬유 네트워크 구조체의 함량은 0.01 wt% 이상 13.6 wt% 미만으로 포함하는 것이 바람직하다.
- [37] 상기 네트워크 구조체를 형성하는 미세섬유는 바람직하게는 수분산이 가능하거나 수분산이 가능하도록 개질된 섬유를 의미하며, 예컨대 셀룰로오스

섬유, 아크릴 섬유, 키토산 섬유, 폴리에틸렌 섬유, 폴리프로필렌 섬유, 폴리에틸렌테레프탈레이트 섬유, 폴리이미드 섬유 및 폴리아마이드 섬유로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상을 사용할 수 있지만 반드시 이에 제한되는 것은 아니다.

- [38] 바람직하게는, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 수분 흡수력(water absorption capacity) 및 수분보유능(water retention capacity)이 높으면서도 불용성인, 산화된 바이오셀룰로오스 미세섬유 네트워크 수분산체일 수 있다. 바이오셀룰로오스는 박테리아로부터 합성된 셀룰로오스 미세섬유로, 식물 유래 셀룰로오스에 비해 섬유 직경이 얇고, 높은 물리적 강도, 높은 결정화도 등의 우수한 특성을 가지나, 주로 젤이나 시트와 같은 형태를 가져 화장품 제형 등에는 적용이 어려웠다. 본 발명자들은 특허문헌 1에서는 바이오셀룰로오스의 알코올기를 카복실기로 치환하여 수분산이 가능한 바이오셀룰로오스 미세섬유 수분산체를 개발하였다.
- [39] 따라서, 상기 미세섬유 네트워크 구조체를 형성하는 미세섬유로서 바이오셀룰로오스를 사용하는 경우에는, 알코올기 일부 또는 전부가 카복실기로 치환된 산화된 바이오셀룰로오스를 사용하여야 하며, 바람직하게는 상기 바이오셀룰로오스에 포함된 전체 알코올기 중 0.8 mmol/g 셀룰로오스 이상이 카복실기로 치환된 것을 사용할 수 있다.
- [40] 산화되지 아니한 일반 바이오셀룰로오스를 사용하는 경우 섬유 사이의 강한 수소결합으로 인해 수용해성 물질(마이크로니들 형성 물질) 중에서 응집체를 형성하고 네트워크 구조체를 형성하지 못한다. 즉, 산화되지 아니한 일반 바이오셀룰로오스를 사용하는 경우 네트워크 구조체를 형성하지 못하여, 니들 형성이 불가하거나, 니들부에 들어가서 피부에 잔여물을 남기는 문제가 발생할 수 있다.
- [41] 본 발명의 마이크로니들에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 피부 내에서 팽윤 또는 용해되는 것일 수 있는데, 예컨대 히알루로닉산 또는 그의 염, 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 그의 염, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올(Poly vinyl alcohol) 및 폴리비닐피롤리돈(Poly vinyl pyrrolidone) 등의 수용성 고분자; 자일로즈(Xylose), 수크로스(Sucrose), 말토오스(Maltose), 락토오스(Lactose), 트레할로스(Trehalose) 등의 당류; 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것일 수 있지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [42] 더 구체적으로는 상기 마이크로니들 형성 물질은 피부 내에서 잘 팽윤 또는 용해될 수 있는 수용성 물질로, 히알루로닉산(Hyaluronic acid) 또는 그의 염, 소듐-카복실메틸 셀룰로오스(Sodium carboxymethyl cellulose), 폴리비닐알코올(Poly(vinyl alcohol)), 폴리비닐피롤리돈(Poly(vinyl pyrrolidone)), 폴리아크릴산(Polyacrylate), 당류 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [43] 또한, 상기 마이크로니들 형성 물질은 마이크로니들의 피부 투과 강도, 피부 내에서의 용해속도 등을 종합적으로 고려하여 가소제, 계면활성제, 보존제 등을 추가적으로 포함할 수 있다.

- [44] 상기 가소제(plasticizer)로는, 예를 들어, 에틸렌 글리콜(Ethylene glycol), 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 디프로필렌 글리콜(Dipropylene glycole), 부틸렌 글리콜(Butylene glycol), 글리세린(Glycerine) 등의 폴리에올을 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다.
- [45] 또한, 미세섬유 네트워크 구조체; 및 마이크로니들 형성 물질을 포함하는 본 발명의 마이크로니들은 내부에 약물을 추가로 포함할 수도 있다. 즉 본 발명은 종래와 같이 용해성 마이크로니들 내부에 약물을 포함하는 경우를 배척하지 아니한다.
- [46] 본 발명의 마이크로니들의 구조나 형태는 기반부로부터 첨단부까지 살펴 보았을 때, 기반의 너비가 넓은 곳에서 좁아지는 형태로 사각형 피라미드 형상, 삼각형 피라미드 형상, 계단형 피라미드 형상, 마이크로블레이드 형상, 총알 형상 등 어떠한 형태라도 모두 가능하며, 길이는 20 μm 내지 2 mm 의 범위 내의 크기를 갖는 것이 바람직하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [47] 본 발명의 다른 관점은 상기 마이크로니들 및 별도로 구비되는 액상의 약물을 포함하는 마이크로니들 키트를 제공하는 것이다.
- [48] 본 발명의 또 다른 관점은 미세섬유 네트워크 구조체; 및 마이크로니들 형성 물질을 포함하고 마이크로니들의 기관 부에 약물 주입공이 형성되어 있는 마이크로니들을 준비하는 단계; 및 상기 마이크로니들의 기관 부에 형성된 약물 주입공을 통해 미용 약물을 주입하는 단계를 포함하는, 미용 목적을 위하여 피부에 효율적으로 미용 약물을 주입하는 방법을 제공하는 것이다.
- [49] 본 발명에서 제공되는 미세섬유 네트워크 구조체 함유 마이크로니들 패치는, 패치 뒷면의 약물 주입공(hole)을 통해 약물(바람직하게는 약물 수용액)을 주입하는 경우, 주입된 약물 용액을 미세섬유가 빠르게 흡수하고 지속적으로 마이크로니들부로 전달하는 reservoir 역할을 하여 체액과 약물 용액에 의해 녹은 마이크로니들부터 형성된 마이크로채널을 통해 다량의 약물을 피부로 전달할 수 있다. 또한 니들 내에 약물을 담지하지 않으므로 니들 제조과정에서 약물이 변성되거나 담지량의 제한이 없으므로 화장품이나 의약 산업에 유용하게 적용될 수 있다.
- [50] 본 발명에 기재된 모든 성분은, 바람직하게는, 한국, 중국, 미국, 유럽, 일본 등의 관련 법규, 규범 (예를 들어, 화장품 안전 기준 등에 관한 규정(한국), 화장품 안전 기술 규범(중국)) 등에서 규정한 최대사용치를 초과하지 않는다. 즉, 바람직하게, 본 발명의 마이크로니들과, 본 발명에 따라 사용되기 위한 약물, 그리고 상기 약물을 포함하는 마이크로니들 키트는 각국의 관련 법규, 규범에서 허용되는 함량 한도로 본 발명에 따른 성분들을 포함한다.

발명의 효과

- [51] 미세섬유 네트워크 구조체를 수용성 마이크로니들 형성 물질에 첨가하여 마이크로니들을 제조하면, 미세섬유 구조체가 3차원으로 서로 얽혀있는

네트워크 구조를 갖고 있기 때문에 니들을 형성하는 몰드 캐비티(cavity) 내로 들어가지 못하고 기판(substrate)부 뒷부분에만 고르게 분산되므로, 기존의 마이크로니들 제조방법인 몰딩 기술을 이용하여 한번의 캐스팅(casting)으로도 수용성 니들부 및 불용성 기판(substrate)부의 이중 구조를 지닌 마이크로니들 패치가 제공될 수 있다.

[52] 한편, 본 발명의 마이크로니들의 기판부 뒷면에 약물 주입공을 형성시키고, 이를 통해 약물을 주입하는 경우에는, 약물을 미세섬유가 빠르게 흡수하고 지속적으로 마이크로니들부로 전달하는 reservoir 역할을 하여 피부 내 수분에 의하여 팽윤 또는 용해된 마이크로니들부터 형성된 마이크로채널을 통해 다량의 약물을 피부로 전달할 수 있다.

[53] 또한, 기판부 뒷면에 약물 주입공을 형성시키고, 이를 통해 약물을 주입하는 경우, 반드시 니들 내에 약물을 포함시킬 필요가 없어서, 마이크로니들의 제조과정에서 약물이 변성되거나, 마이크로니들의 크기로 인해 약물 로딩량이 제한되는 문제점을 해결하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[54] 도 1은 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들 패치의 제조 과정을 보여주는 모식도이다.

[55] 도 2는 미세섬유 네트워크 구조체를 함유한 마이크로니들 패치의 약물 전달 원리를 보여주는 모식도이다.

[56] 도 3은 본 발명의 일 구현예에 따른 미세섬유 네트워크 구조체 및 실시예 1로 제조된 마이크로니들 패치의 미세구조를 보여주는 사진이다.

[57] 도 4는 비교예 1로 제조된 마이크로니들 패치의 형상이다.

[58] 도 5은 실시예 1과 비교예 2의 물에 대한 용해 및 구조적 특성 차이를 보여주는 사진이다.

[59] 도 6은 실시예 1과 비교예 2를 돼지피부에 적용하여 마이크로니들의 피부 천공율을 확인한 결과이다.

[60] 도 7은 실시예 1과 비교예 2를 돼지피부에 부착하여 모델 약물 수용액을 적용했을 때, 약물의 수평적/수직적 전달을 확인한 결과이다.

[61] 도 8는 실시예 1와 비교예 2를 돼지피부에 부착하여 모델 약물 수용액을 적용했을 때, 약물의 피부투과량을 분석한 결과이다.

발명의 실시를 위한 형태

[62] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명 하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[63] 실시예

[64] 실험예 1. 미세섬유 수분산체 네트워크를 함유한 마이크로니들 패치의 제조

- [65] 합성 시 마이크로니들 패치용 혼합물의 구성은 수불용성(water-insoluble) 물질인 더가든오브내추럴솔루션에서 제공받은 Aqua Cellulose Solution™ (바이오셀룰로오스의 알코올기가 카복실기로 치환되어 수분산이 가능한 바이오셀룰로오스 미세섬유 수분산체 1.5%, 증류수 95.5%, 헥산디올 3%)와 수용성 물질인 히알루로닉산(hyaluronic acid), 카복실메틸셀룰로스(carboxymethyl cellulose), 트레할로스(trehalose), 글리세린(glycerin), 증류수였다(표 1 참조). 이 혼합물을 실리콘 몰드에 도포하여 30분 간 진공을 잡은 후 50도에서 3시간 동안 건조하였다. 건조된 패치를 몰드로부터 분리하여 패치 중앙에 6 mm 직경의 약물 주입용 구멍을 뚫었다(도 1 참조).

- [66] [표1]

물질	실시예 1	비교예 1	비교예 2
히알루론산	2.2	2.2	2.2
카복실메틸셀룰로오스	1.8	1.2	2.55
트레할로스	3.0	3.0	3.0
글리세린	2.3	2.3	2.3
Aqua Cellulose Solution™	50.0	91.4	0
증류수	up to 100	up to 100	up to 100
제조 여부	○	X	○
최종 패치 내 미세섬유 중량(%)	7.5	13.6	0

- [67] 상기 표 1에서 실시예 1은 미세섬유 수분산체 네트워크(건조중량 기준 7.5%)를 함유한 마이크로니들 패치이다.
- [68] 비교예 1은 미세섬유 수분산체 네트워크(건조중량 기준 13.6%)를 함유한 마이크로니들 패치이다.
- [69] 비교예 2은 미세섬유 수분산체 네트워크를 함유하지 않은 용해성 마이크로니들 패치이다.
- [70]
- [71] 상기 실시예 1 및 비교예 1에서 사용된 바이오셀룰로오스 미세섬유의 구조를 보여주는 주사전자현미경 사진을 포함하여, 실시예 1에서 제조된 마이크로니들 패치의 주사전자현미경 사진을 도 3에 나타내었다. 도 3에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1에서 제조된 마이크로니들 패치의 미세구조를 측정하였을 때, 니들 표면과 패치의 전면에서는 미세섬유가 거의 관찰되지 않았으나, 패치의 후면에서는 전 영역에서 미세섬유가 균일하게 분포한 이중 구조를 가지고 있음을 확인할 수 있었다(도 3 참조).

[72] 또한, 마이크로니들 패치를 제조할 수 있는 (마이크로니들 팁이 잘 형성될 수 있는) 바이오셀룰로오스 미세섬유 수분산체의 중량은 13.6% 미만이어야 하며, 그 이상을 첨가할 경우 니들의 뾰족한 팁이 생성되지 않아 사용이 불가능한 것으로 확인되었다(표 1의 비교예 1 및 도 4 참조).

[73]

[74] **실험예 2. 미세섬유 함유 마이크로니들 패치의 구조적 특성 확인**

[75] 상기 실험예 1에서 제조한 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치(실시예 1)와 미세섬유 미포함 마이크로니들 패치(비교예 2)의 구조 및 용해 특성 비교하기 위하여, 약물 주입용 구멍을 뚫기 전의 각 패치에 물을 소량(0.1 mL) 떨어뜨려 형상 변화를 관찰하였다. 그 결과 비교예 2의 경우 니들을 포함한 패치 전체가 물에 녹아 형태가 사라지는 반면(도 5의 다 및 라 참조), 실시예 1은 니들 부분만 녹고 패치 기관부의 형태는 유지되는 것을 확인하였다(도 5의 가 및 나 참조).

[76]

[77] **실험예 3. 미세섬유 함유 및 미함유 마이크로니들 패치의 피부 천공율 비교**

[78] 상기 실험예 1에서 제조한 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치(실시예 1)와 미세섬유 미포함 마이크로니들 패치(비교예 2)를 돼지피부에 각각 부착하고 20 N의 힘으로 10초간 적용 후 패치를 제거하고 trypan blue 수용액으로 피부에 생성된 마이크로채널을 염색하여 피부 천공율을 비교하였다. 그 결과 미세섬유 포함 여부와 관계없이 피부 천공율은 90% 이상을 나타내었다(도 6 참조).

[79]

[80] **실험예 4. 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치의 약물 전달 능력의 가시화(visualization)**

[81] 상기 실험예 1에서 제조한 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치(실시예 1)와 미세섬유 미포함 마이크로니들 패치(비교예 2)를 돼지피부에 각각 부착하고 모델 약물인 로다민 B(rhodamine B) 수용액(300 µg/mL, 100 µL)을 패치의 홀 구조에 주입하여 약물 수용액의 수평적 분포를 비교하였다. 비교예 2(도 7나 참조)에서 로다민 B가 마이크로니들 패치의 일부 영역에만 분포한 것과 다르게 실시예 1(도 7가 참조)에서는 패치 영역 전체에 로다민 B가 고르게 퍼져있는 것을 확인할 수 있었다. 또한 실시예 1을 적용한 돼지피부와 아무것도 부착하지 않은 돼지피부에 각각 플루오레세인(fluorescein) 수용액 (50 µg/mL, 2 mL) 도포 후 패치와 잔여 용액을 제거하고 피부를 절편하여 약물의 수직적 분포를 확인하였다. 마이크로니들 패치 없이 약물을 도포한 경우 돼지피부 표면에서만 플루오레세인의 약한 형광이 관찰된 반면(도 7의 마 및 바 참조), 실시예 1의 경우 피부 깊숙히 강한 형광이 관찰되었다(도 7의 다 및 라 참조). 그 결과, 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치는 패치 전체 영역에서 피부 깊숙히 약물을 전달할 수 있음을 확인하였다.

[82]

[83] **실험예 5. 미세섬유를 함유한 마이크로니들 패치를 활용한 약물의 피부 투과량**

평가

- [84] 상기 실험예 1에서 제조한 실시예 1과 비교예 2를 돼지피부에 부착하여 receptor가 phosphate-buffered saline(pH 7.4, Gibco)로 채워진 프란츠셀에 장착하였다. 각 패치의 홀 구조에 모델 약물인 로다민 B 수용액(300 µg/mL, 100 µL)를 주입하여 17시간 동안 37도 및 상대습도 50%에서 약물을 투과시켰고, 이후 패치 및 흡수되지 않은 용액을 제거하여 피부 및 receptor으로의 약물 투과량을 분석하였다(도 8가 참조). 또한 실시예 1을 적용한 돼지피부와 아무것도 부착하지 않은 돼지피부에 각각 플루오레세인(fluorescein) 수용액(50 µg/mL, 2 mL) 도포 후 상기와 동일한 과정을 통해 약물 투과량을 분석하였다(도 8의 나 참조). 그 결과, 니들에 약물을 담지하지 않고도, 패치를 부착하지 않고 모델 약물 수용액만 도포한 것과 비교했을 때 훨씬 더 많은 양의 약물이 피부 내로 전달되었다. 뿐만 아니라, 비교예 2에 비해서도 더 많은 약물이 전달 가능한 것을 확인할 수 있었다.

청구범위

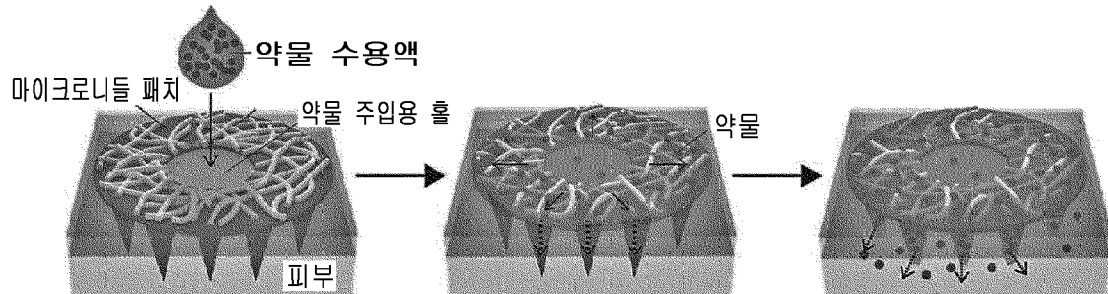
- [청구항 1] 미세섬유 네트워크 구조체; 및 마이크로니들 형성 물질을 포함하는 마이크로니들.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 네트워크 구조체를 형성하는 미세섬유는 셀룰로오스 섬유, 아크릴 섬유, 키토산 섬유, 폴리에틸렌 섬유, 폴리프로필렌 섬유, 폴리에틸렌테레프탈레이트 섬유, 폴리아미드 섬유 및 폴리아마이드 섬유로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들은 복수 개의 바늘이 형성된 니들부 및 상기 복수 개의 바늘이 부착되어 있는 기판(substrate)부를 포함하고, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 상기 기판부 내에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 상기 니들부 내에는 포함되어 있지 아니한 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 피부 내에서 팽윤 또는 용해되는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 수용해성 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들 형성 물질은 히알루론산 또는 그의 염, 카복시메틸 셀룰로오스 또는 그의 염, 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 당류로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 마이크로니들 내에 포함된 미세섬유 네트워크 구조체의 함량은 마이크로니들 전체 중량 대비 0.01 중량% 이상 내지 13.6 중량% 미만인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 9] 제3항에 있어서, 상기 마이크로니들의 기판 부에 약물 주입공이 형성되어 있는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 약물 주입공을 통해 약물을 주입하는 경우, 상기 기판부 내에 포함되어 있는 미세섬유 네트워크 구조체에 의하여 약물이 마이크로니들 패치의 전 면적으로 퍼져나가는 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 11] 제1항에 있어서 상기 미세섬유 네트워크 구조체는 산화된 바이오셀룰로오스 미세섬유 네트워크 수분산체인 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 산화된 바이오셀룰로오스는 산화 전 바이오셀룰로오스에 포함된 전체 알코올기 중 0.8 mmol/g 셀룰로오스

- 이상이 카복실기로 치환된 것을 특징으로 하는 마이크로니들.
- [청구항 13] 제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 따른 마이크로니들 및 별도로 구비되는 약물을 포함하는 마이크로니들 키트.
- [청구항 14] 제9항에 따른 마이크로니들을 준비하는 단계; 및
상기 마이크로니들의 기관 부에 형성된 약물 주입공을 통해 유효성분을 주입하는 단계
를 포함하는, 미용 목적을 위하여 피부에 효율적으로 유효성분을 주입하는 방법.

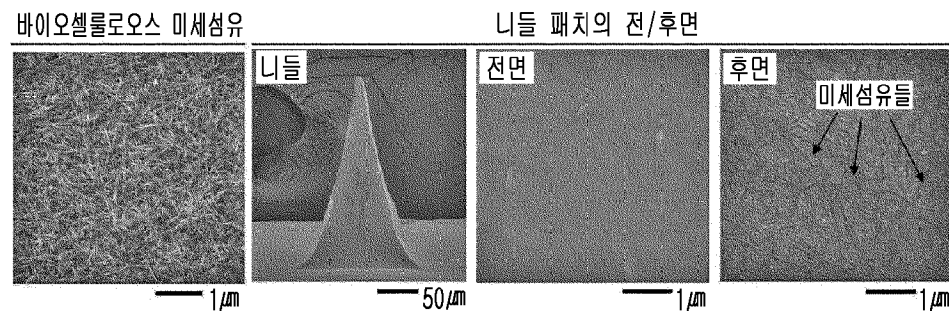
[도1]



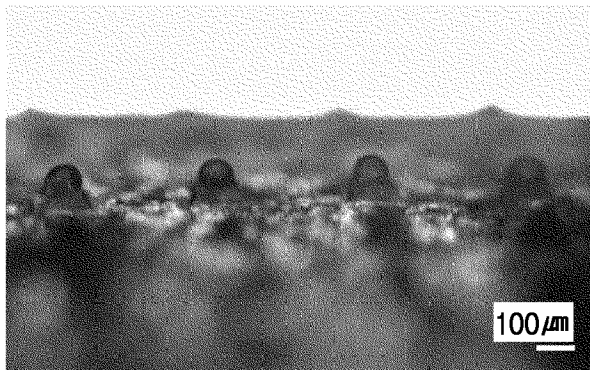
[도2]



[도3]

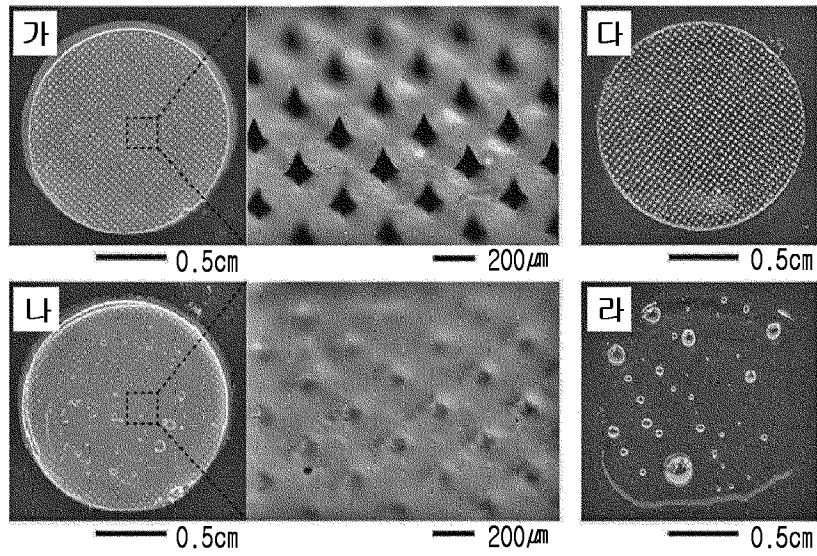


[도4]



[도5]

물을 떨어뜨리기 전

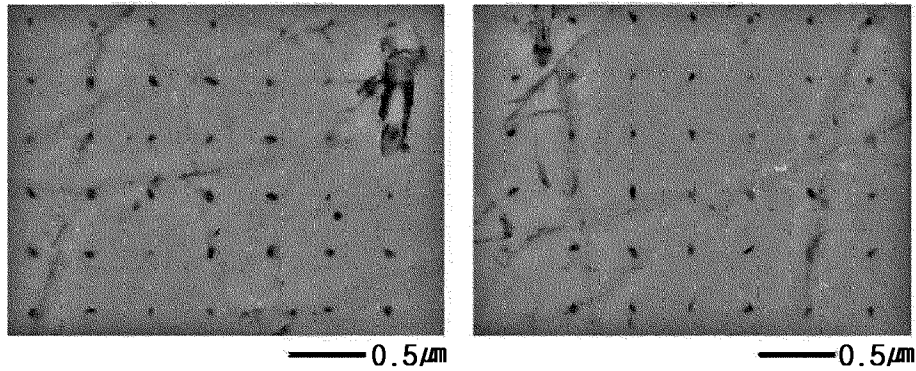


물을 떨어뜨린 후

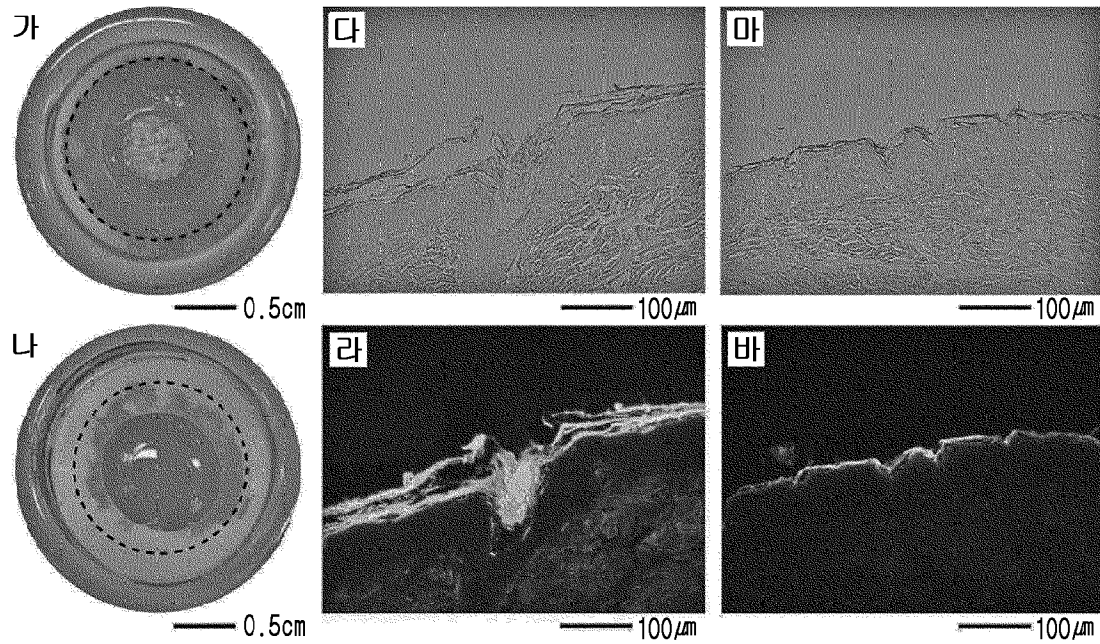
[도6]

실시예1

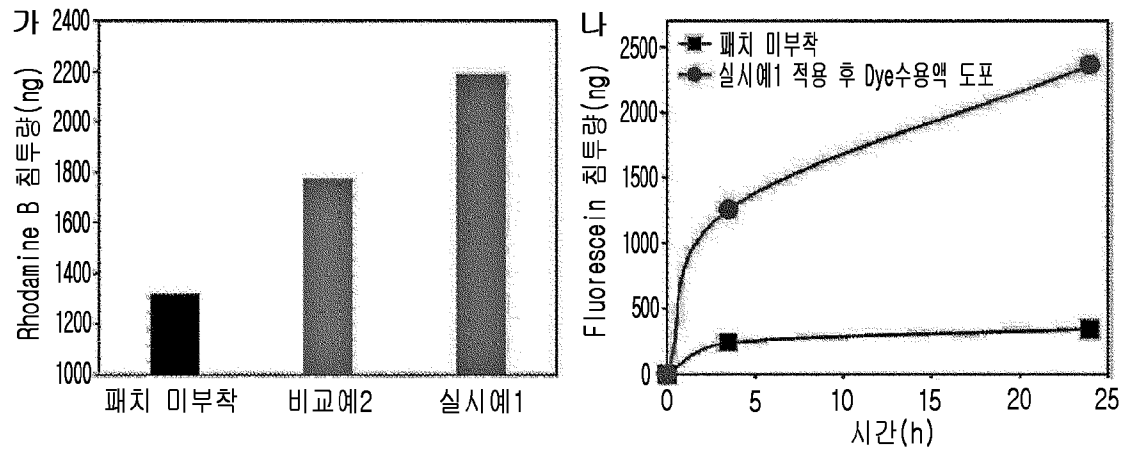
비교예2



[도7]



[도8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/007700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M 37/00(2006.01); A61K 31/728(2006.01); A61K 8/02(2006.01); A61K 8/73(2006.01); A61K 9/70(2006.01);
A61L 31/14(2006.01); A61M 5/158(2006.01); A61M 5/162(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 마이크로니들(microneedle), 미세 섬유(microfiber), 네트워크(network), 기판
(substrate), 주입공(injection hole), 바이오셀룰로오스(biocellulose)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2013-0006259 A (SMALL LAB CO., LTD.) 16 January 2013 (2013-01-16) See paragraphs [0008]-[0010], [0025] and [0028], claims 1, 3, 6 and 8-10 and figures 1 and 2.	1-8,13
Y		9-12,14
Y	JP 2016-189845 A (NISSHA PRINTING CO., LTD.) 10 November 2016 (2016-11-10) See paragraphs [0027]-[0030] and figure 1.	9,10,14
Y	KR 10-2017-0103698 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 13 September 2017 (2017-09-13) See paragraphs [0012] and [0028] and claims 1 and 4.	11,12
A	KR 10-2015-0005138 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 14 January 2015 (2015-01-14) See paragraphs [0007] and [0008].	1-14
A	US 2016-0129164 A1 (SMALL LAB CO., LTD.) 12 May 2016 (2016-05-12) See paragraphs [0033]-[0040] and figures 1A and 1B.	1-14



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

“D” document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2021

Date of mailing of the international search report

17 September 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/007700

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2013-0006259	A	16 January 2013	CN	204395040	U	17 June 2015
				KR	10-1392947	B1	12 May 2014
				WO	2013-089461	A1	20 June 2013
JP	2016-189845	A	10 November 2016	None			
KR	10-2017-0103698	A	13 September 2017	CN	108697620	A	23 October 2018
				EP	3424487	A1	09 January 2019
				JP	2019-507162	A	14 March 2019
				KR	10-1816792	B1	09 January 2018
				KR	10-2017-0103628	A	13 September 2017
				KR	10-2018-0016924	A	20 February 2018
				KR	10-2018-0016925	A	20 February 2018
				TW	201731481	A	16 September 2017
				US	2019-0060205	A1	28 February 2019
				WO	2017-150950	A1	08 September 2017
KR	10-2015-0005138	A	14 January 2015	KR	10-1544867	B1	17 August 2015
				KR	10-1621945	B1	17 May 2016
				KR	10-2015-0085502	A	23 July 2015
US	2016-0129164	A1	12 May 2016	CN	105581975	A	18 May 2016
				CN	105581975	B	11 December 2020
				EP	3017841	A1	11 May 2016
				EP	3017841	B1	30 December 2020
				JP	2016-087474	A	23 May 2016
				JP	6169149	B2	26 July 2017
				KR	10-1549086	B1	02 September 2015
				KR	10-1618523	B1	04 May 2016
US	10376615	B2	13 August 2019				

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61M 37/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61M 37/00(2006.01); A61K 31/728(2006.01); A61K 8/02(2006.01); A61K 8/73(2006.01); A61K 9/70(2006.01); A61L 31/14(2006.01); A61M 5/158(2006.01); A61M 5/162(2006.01) 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: 마이크로니들(microneedle), 미세섬유(microfiber), 네트워크(network), 기판(substrate), 주입공(injection hole), 바이오 셀룰로오스(biocellulose)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2013-0006259 A (주식회사 스몰랩) 2013.01.16 단락 [0008]-[0010], [0025], [0028], 청구항 1, 3, 6, 8-10 및 도면 1, 2	1-8,13
Y		9-12,14
Y	JP 2016-189845 A (NISSHA PRINTING CO., LTD.) 2016.11.10 단락 [0027]-[0030] 및 도면 1	9,10,14
Y	KR 10-2017-0103698 A (주식회사 엘지생활건강) 2017.09.13 단락 [0012], [0028] 및 청구항 1, 4	11,12
A	KR 10-2015-0005138 A (주식회사 엘지생활건강) 2015.01.14 단락 [0007], [0008]	1-14
A	US 2016-0129164 A1 (SMALL LAB CO., LTD.) 2016.05.12 단락 [0033]-[0040] 및 도면 1A, 1B	1-14
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년09월17일(17.09.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년09월17일(17.09.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2021/007700

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0006259 A	2013/01/16	CN 204395040 U	2015/06/17
		KR 10-1392947 B1	2014/05/12
		WO 2013-089461 A1	2013/06/20
JP 2016-189845 A	2016/11/10	없음	
KR 10-2017-0103698 A	2017/09/13	CN 108697620 A	2018/10/23
		EP 3424487 A1	2019/01/09
		JP 2019-507162 A	2019/03/14
		KR 10-1816792 B1	2018/01/09
		KR 10-2017-0103628 A	2017/09/13
		KR 10-2018-0016924 A	2018/02/20
		KR 10-2018-0016925 A	2018/02/20
		TW 201731481 A	2017/09/16
		US 2019-0060205 A1	2019/02/28
		WO 2017-150950 A1	2017/09/08
KR 10-2015-0005138 A	2015/01/14	KR 10-1544867 B1	2015/08/17
		KR 10-1621945 B1	2016/05/17
		KR 10-2015-0085502 A	2015/07/23
US 2016-0129164 A1	2016/05/12	CN 105581975 A	2016/05/18
		CN 105581975 B	2020/12/11
		EP 3017841 A1	2016/05/11
		EP 3017841 B1	2020/12/30
		JP 2016-087474 A	2016/05/23
		JP 6169149 B2	2017/07/26
		KR 10-1549086 B1	2015/09/02
		KR 10-1618523 B1	2016/05/04
		US 10376615 B2	2019/08/13