



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0134480  
(43) 공개일자 2017년12월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61M 37/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61N 7/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61M 37/0092 (2013.01)  
A61K 9/0009 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7029116
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월03일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년10월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/020600
- (87) 국제공개번호 WO 2016/141136  
국제공개일자 2016년09월09일
- (30) 우선권주장  
62/127,720 2015년03월03일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

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

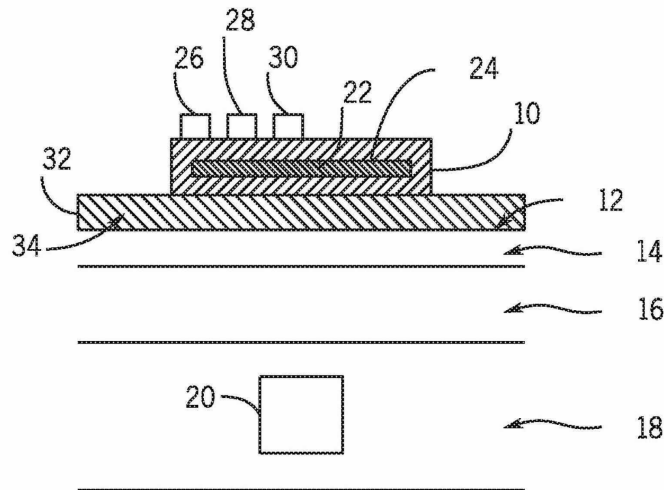
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 초음파의 보조로 약물을 조직으로 전달하기 위한 방법 및 시스템

(57) 요약

본 개시는 조직에 약물을 초음파로 전달하기 위한 방법 및 시스템을 제공한다. 약물 전달은 관성의 공동현상 (inertial cavitation) 효과, 음향 스트리밍 효과 또는 두 가지 모두를 발생시키는 고강도 초음파 펄스의 적용에 의해 촉진된다. 본 개시는 또한 본원에 기재된 방법에 따라 각질층을 가로 질러 마취제를 전달함으로써 초음파 에너지의 적용과 관련된 통증 또는 부종을 경감시키는 방법 및 시스템을 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류  
*A61N 7/02* (2013.01)

(30) 우선권주장  
14/637,237 2015년03월03일 미국(US)  
62/127,715 2015년03월03일 미국(US)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

초음파 변환기를 포함하는 초음파 프로브, 상기 초음파 프로브 및 상기 초음파 변환기는 피부표면에 투여되는 약물에 결합되도록 구성되고; 및

상기 초음파 변환기에 전기적으로 결합된 제어 시스템, 상기 제어 시스템은 사용시 상기 초음파 변환기가 제1 펄스형 음향 에너지장을 피부표면에 인가하게 하고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수,  $100 \text{ W/cm}^2$  내지  $100 \text{ kW/cm}^2$ 의 피크강도 및 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭을 갖고, 각질층에 관성 공동 현상(inertial cavitation), 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으켜 각질층을 통해 약물을 전달하고,

를 포함하는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 상기 초음파 변환기가 각질층 아래의 조직에서 임상적 효과를 얻기에 충분한 각질층을 통한 약물 투여량을 유도하기에 충분한 시간 동안 제1 펄스형 음향 에너지장을 적용하도록 하는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 상기 초음파 변환기가 10 마이크로초당 1 펄스 내지 100 초당 1 펄스의 펄스 반복률로 제1 펄스형 음향 에너지장을 적용하도록 하는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 아래의 조직에 열효과를 생성하여, 조직 온도를  $1^\circ \text{C}$  내지  $15^\circ \text{C}$  상승시키는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 상기 초음파 변환기가 제1 펄스형 음향 에너지장의 펄스들 사이의 교류 펄스형 음향 에너지장을 적용하도록 하고, 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수,  $5 \text{ W/cm}^2$  내지  $100,000 \text{ W/cm}^2$ 의 피크강도, 1 마이크로초 내지 0.1 초의 펄스폭을 갖고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장 및 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 각질층에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으켜 각질층을 통해 약물을 전달하는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 초음파 변환기가 제2 펄스형 음향 에너지장을 각질층의 하부 깊이에 있는 대상체적에 집중하게 하고, 상기 제2 음향 에너지장은 상기 대상체적 내에 열효과를 생성시켜 대상체적의 적어도 일부를 제거시키는 초음파 약물전달시스템.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 열효과는 피부표면과 대상체적 사이의 중간 조직을 손상시키지 않고 대상체적의 온도를 15 ° C 내지 65 ° C 상승시키는 초음파 약물전달시스템.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 초음파 변환기가 피부표면 하부 깊이로 제2 펄스형 음향 에너지장을 적용하도록 하고, 여기서 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 초음파 변환기 또는 다른 초음파 변환기로부터 방출되고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 5 W/cm<sup>2</sup> 내지 70,000 W/cm<sup>2</sup>의 강도, 및 33 나노초 내지 1 초의 펄스폭을 가져, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 갖는 음향 스트리밍을 생성하고, 약물을 표피층을 통해 진피층으로 전달하는 초음파 약물전달시스템.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장 또는 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 표피층 또는 진피층 내에 열효과를 일으키고, 상기 열효과는 온도를 1 ° C 내지 15 ° C 상승시키는 초음파 약물전달시스템.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

상기 열효과는 표피층 또는 진피층 내의 혈액 관류를 증가시켜, 혈류 내로의 약물 흡수를 증가시키는 초음파 약물전달시스템.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

상기 제어 시스템은 사용시 초음파 변환기가 피부표면 아래에 0.5 밀리미터 내지 7 밀리미터의 깊이에서 관성 공동 효과를 제공하도록 구성된 제2 펄스형 음향 에너지장을 인가하도록 하고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 3 W/cm<sup>2</sup> 내지 100 kW/cm<sup>2</sup>의 피크강도, 및 33 나노초 내지 100 초의 펄스폭을 가지며, 이로 인해 피부표면 아래의 표피층 또는 진피층 내로 약물의 분산을 증가시키는 초음파 약물전달시스템.

**청구항 12**

- a) 약물을 피부표면으로 투여하는 단계;
- b) 초음파 변환기를 상기 약물 및 상기 피부표면과 결합시키는 단계; 및
- c) 상기 초음파 변환기로부터의 제1 펄스형 음향 에너지장을 상기 피부표면으로 적용시키는 단계, 여기서 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 100 W/cm<sup>2</sup> 내지 100 kW/cm<sup>2</sup>의 피크강도 및 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭을 가지고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 내에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으켜, 상기 각질층을 통해 약물을 전달하는 것을 포함하는 피부표면의 각질층을 통한 초음파 약물전달방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 아래의 조직에서 임상 효과를 얻기에 충분한 약물 투여량을 각질층을 통해 전달하기에 충분한 시간 동안 적용하는 초음파 약물전달방법.

**청구항 14**

제12항에 있어서,

상기 제1 펄스형 초음파 에너지는 10 마이크로초당 1 펄스 내지 100 초당 1 펄스의 펄스 반복률을 갖는 초음파 약물전달방법.

**청구항 15**

제12항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 아래의 조직에 열효과를 생성하여 조직 온도를 1 ° C 내지 15 ° C 상승시키는 초음파 약물전달방법.

**청구항 16**

제12항에 있어서,

상기 방법은 d) 제1 펄스형 음향 에너지장 펄스들 사이의 교류 펄스형 음향 에너지장을 적용하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 5 W/cm<sup>2</sup> 내지 100,000 W/cm<sup>2</sup>의 피크강도, 1 마이크로초 내지 0.1 초의 펄스폭을 갖고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장 및 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 각질층 내에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 생성하여 상기 각질층을 통해 약물을 전달하는 초음파 약물전달방법.

**청구항 17**

제12항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 각질층 아래의 깊이에 있는 대상체적에 초점을 맞추는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제2 음향 에너지장은 상기 대상체적에 열효과를 생성하여 대상체적의 적어도 일부를 제거하도록 구성되는 초음파 약물전달방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

상기 열효과는 피부표면과 대상체적 사이의 중간 조직을 손상시키지 않고 대상체적의 온도를 15 ° C 내지 65 ° C 상승시키는 초음파 약물전달방법.

**청구항 19**

제12항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 피부표면 아래의 깊이에 집중시켜, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 갖는 음향 스트리밍을 생성하고, 상기 약물을 표피층을 통해 진피층으로 전달하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 상기 초음파 변환기 또는 상이한 초음파 변환기로부터 방출되고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 5 W/cm<sup>2</sup> 내지 70,000 W/cm<sup>2</sup>의 강도, 및 33 나노초 내지 1 초의 펄스폭을 가지는 초음파 약물전달방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장 또는 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 표피층 또는 진피층에 열효과를 생성하고, 상기 열효과는 온도를 1 ° C 내지 15 ° C 상승시키는 초음파 약물전달방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기 열효과는 표피층 또는 진피층 내의 혈액 관류를 증가시켜 혈류로의 약물 흡수를 증가시키는 초음파 약물전달방법.

**청구항 22**

제12항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 피부표면 아래에 0.5 밀리미터 내지 7 밀리미터의 깊이에 관성 공동현상 효과를 제공하도록 적용하여 피부표면 아래의 표피층 또는 진피층으로 약물의 분산을 증가시키는 단계를 더 포함하고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수,  $3 \text{ W/cm}^2$  내지  $100 \text{ kW/cm}^2$ 의 피크강도 및 33 나노초 내지 100 초의 펄스폭을 갖는 초음파 약물전달방법.

**청구항 23**

a) 관심영역 위의 피부표면에 약물을 포함하는 결합매질을 적용하는 단계, 여기서 상기 약물은 상기 관심영역 내의 조직을 마취시키도록 구성된 마취제를 포함하고;

b) 초음파 에너지를 상기 결합매질, 상기 피부표면, 및 상기 관심영역에 결합하는 단계;

c) 상기 초음파 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 피부표면으로 향하게 하여, 상기 약물을 관심영역 내의 조직으로 전달하고, 관심영역의 일부 내의 조직을 마취시키는 단계; 및

d) 제2 음향 에너지장을 관심영역 내의 조직 내의 대상체적으로 향하게 하는 단계, 여기서 상기 제2 음향 에너지장은 대상체적 내의 조직을 제거하고, 상기 약물은 조직 제거에 의해 생성된 통증을 감소시키거나 제거하는 것을 포함하는 초음파 치료로 인한 통증을 줄이거나 제거하는 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서,

상기 제1 초음파 에너지는

1 MHz 내지 30 MHz의 주파수;

$100 \text{ W/cm}^2$  내지  $100,000 \text{ W/cm}^2$ 의 피크강도;

33 나노초 내지 5 초의 펄스폭; 및

10 마이크로초당 1 펄스 내지 100 초당 1 펄스의 펄스 반복률

중 하나 또는 그 이상의 특성을 갖는 방법.

**청구항 25**

제23항에 있어서,

상기 제1 음향 에너지장은 관심영역 내의 조직 내에 열효과를 생성하여 조직 온도를  $1^\circ \text{C}$  내지  $15^\circ \text{C}$  상승시키는 방법.

**청구항 26**

제23항에 있어서,

상기 방법은 e) 표적영역에 관성 공동 현상 효과를 제공하도록 구성된 제3 음향 에너지장을 적용하여 상기 표적영역으로 약물을 분산시키는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제3 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수,  $3 \text{ W/cm}^2$  내지  $100 \text{ kW/cm}^2$ 의 피크강도 및 33 나노초 내지 100 초의 펄스폭을 갖는 방법.

**청구항 27**

제23항에 있어서,

상기 방법은 e) 제2 초음파 에너지를 상기 결합매질, 상기 피부표면, 및 상기 관심영역에 결합하는 단계를 더 포함하고, 상기 제2 음향 에너지장은 상기 제2 초음파 에너지원에 의해 생성되는 방법.

**청구항 28**

제23항에 있어서,

상기 제2 음향 에너지장은 상기 초음파 에너지원에 의해 생성되는 방법.

**청구항 29**

제23항에 있어서,

상기 마취제는 리도카인, 벤조카인, 프리로카인, 테트라카인, 노보카인, 부탐벤, 디부카인, 옥시부프로카인, 프라목신, 프로파라카인, 프로시메타카인, 테트라카인 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

**청구항 30**

a) 피부표면을 비-마취제 약물 및 마취제를 포함하는 결합매질과 접촉시키는 단계;

b) 초음파 에너지원을 상기 결합매질 및 상기 피부표면에 결합하는 단계;

c) 초음파 변환기로부터의 제1 펄스형 음향 에너지장을 피부표면에 적용하여, 피부표면의 각질층을 가로 질러 피부표면 아래의 표피층으로 상기 약물 및 상기 마취제를 전달하는 단계, 여기서 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은  $100 \text{ W/cm}^2$  내지  $100 \text{ kW/cm}^2$ 의 피크강도를 가지고, 상기 마취제는 상기 제1 펄스형 음향 에너지장의 적용으로 인한 통증 또는 부종을 경감시키는

것을 포함하는 초음파-사용된 경피약물전달 방법.

**청구항 31**

제30항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장은

1 MHz 내지 30 MHz의 주파수;

33 나노초 내지 5 초의 펄스폭; 및

10 마이크로초당 1 펄스 내지 100 초당 1 펄스의 펄스 반복률

중 하나 또는 그 이상의 특성을 갖는 방법.

**청구항 32**

제30항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 표피층의 표적영역 내에 열효과를 생성하여 표적영역 온도를  $1^\circ \text{C}$  내지  $15^\circ \text{C}$  상승시키는 방법.

**청구항 33**

제30항에 있어서,

상기 방법은 d) 제1 펄스형 음향 에너지장 펄스들 사이의 교류 펄스형 음향 에너지장을 적용하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수,  $5 \text{ W/cm}^2$  내지  $100,000 \text{ W/cm}^2$ 의 피크강도, 33 나노초 내지 0.1 초의 펄스폭을 갖고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장 및 상기 교류 펄스형 음향 에너지장은 각질층 내에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 생성하여 상기 각질층을 통해 약물을 전달하는 방법.

**청구항 34**

제30항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 표피층 내의 대상체적에 초점을 맞추는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제2 음향 에너지장은 상기 대상체적에 열효과를 생성하여 대상체적의 적어도 일부를 제거하도록 구성되

는 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서,

상기 열효과는 피부표면과 대상체적 사이의 중간 조직을 손상시키지 않고 대상체적의 온도를 15 ° C 내지 65 ° C 상승시키는 방법.

**청구항 36**

제34항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 표피층 내의 깊이에 집중시켜, 10 kPa 내지 100 MPa의 압력을 갖는 음향 스트리밍을 생성하고, 상기 약물을 표피층을 통해 진피층으로 전달하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 상기 초음파 변환기 또는 상이한 초음파 변환기로부터 방출되고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 5 W/cm<sup>2</sup> 내지 70,000 W/cm<sup>2</sup>의 강도, 및 33 나노초 내지 1 초의 펄스폭을 가지는 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

상기 제1 펄스형 음향 에너지장 또는 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 표피층 또는 진피층에 열효과를 생성하고, 상기 열효과는 온도를 1 ° C 내지 15 ° C 상승시키는 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서,

상기 열효과는 표피층 또는 진피층 내의 혈액 관류를 증가시켜 혈류로의 약물 흡수를 증가시키는 방법.

**청구항 39**

제25항에 있어서,

상기 방법은 d) 제3 펄스형 음향 에너지장을 진피층 내의 대상체적으로 집중하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 제3 음향 에너지장은 대상체적 내에 열효과를 생성하여 대상체적의 적어도 일부를 제거하는 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서,

상기 열효과는 피부표면과 대상체적 사이의 중간 조직을 손상시키지 않고 대상체적의 온도를 15 ° C 내지 65 ° C 상승시키는 방법.

**청구항 41**

제30항에 있어서,

상기 방법은 d) 제2 펄스형 음향 에너지장을 피부표면 아래에 0.5 밀리미터 내지 7 밀리미터의 깊이에 관성 공동현상 효과를 제공하도록 적용하여 피부표면 아래의 표피층 또는 진피층으로 약물의 분산을 증가시키는 단계를 더 포함하고, 상기 제2 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 3 W/cm<sup>2</sup> 내지 100 kW/cm<sup>2</sup>의 피크 강도 및 33 나노초 내지 100 초의 펄스폭을 갖는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 초음파의 보조로 약물을 조직으로 전달하기 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2015 년 3 월 3 일자로 출원된 미국 특허 출원 제14/637,237호, 2015 년 3 월 3 일자로 출원된 미국

가출원 제62/127,715호 및 제62/127,720호의 우선권의 이익을 주장하고, 모든 목적을 위해 본원에 참고 문헌으로 포함된다.

**배경 기술**

- [0003] 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.
- [0004] 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 초과 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.
- [0005] 국소 적용된 약물의 이러한 제한된 생물학적 이용가능성에 대한 해결방법은 일반적으로 피부를 물리적으로 천공하는 것을 포함하는데, 이는 바람직하지 않다. 그 이유는 일부 환자가 그러한 절차와 관련된 바늘에 대한 혐오감을 가질 수 있기 때문이다.
- [0006] 저주파 초음파역동(sonophoresis)은 경피약물전달을 강화하기 위한 공지된 방법이다. 그러나, 이러한 기존의 방법은 개선된 경피약물전달을 달성하기 위해 저주파수, 낮은 피크강도, 긴 적용 시간 또는 이들의 몇몇 조합을 필요로 한다.
- [0007] 따라서, 기술한 단점을 극복할 수 있는 새로운 시스템 및 방법에 대한 필요성이 존재한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0008] 본 개시는 조직으로의 초음파-사용된 약물전달방법 및 시스템을 제시함으로써 기술한 결점을 극복한다.

**과제의 해결 수단**

- [0009] 일 측면에서, 본 개시는 초음파-사용된 약물전달시스템을 제공한다. 상기 시스템은 초음파 프로브와 제어 시스템을 포함할 수 있다. 초음파 프로브는 초음파 변환기를 포함할 수 있다. 초음파 프로브 및 초음파 변환기는 피부표면에 투여되는 약물에 연결되도록 구성될 수 있다. 제어 시스템은 초음파 변환기에 전기적으로 연결될 수 있다. 제어 시스템은 사용시 상기 초음파 변환기가 제1 펄스형 음향 에너지장을 피부표면에 인가하게 할 수 있다. 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 100 W/cm<sup>2</sup> 내지 100 kW/cm<sup>2</sup>의 피크강도 및 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭을 가질 수 있다. 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층에 관성 공동 현상(inertial cavitation), 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으켜 각질층을 통해 약물을 전달할 수 있다.
- [0010] 또 다른 측면에서, 본 개시는 피부표면의 각질층을 통한 초음파-사용된 약물전달방법을 제공한다. 상기 방법은: 약물을 피부표면으로 투여하는 단계; 초음파 변환기를 상기 약물 및 상기 피부표면과 결합시키는 단계; 상기 초음파 변환기로부터의 제1 펄스형 음향 에너지장을 상기 피부표면으로 적용시키는 단계를 포함한다. 제1 펄스형 음향 에너지장은 1 MHz 내지 30 MHz의 주파수, 100 W/cm<sup>2</sup> 내지 100 kW/cm<sup>2</sup>의 피크강도 및 33 나노초 내지 5 초의 펄스폭을 가질 수 있다. 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 내에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으키고 상기 각질층을 통해 약물을 전달할 수 있다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 본 개시는 초음파 치료로 인한 통증을 줄이거나 제거하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 관심영역 위의 피부표면에 약물을 포함하는 결합매질을 적용하는 단계, 여기서 상기 약물은 상기 관심영역 내의 조직을 마취시키도록 구성된 마취제를 포함하고; 초음파 에너지를 상기 결합매질, 상기 피부표면, 및 상기 관심영역에 결합하는 단계; 상기 초음파 에너지원으로부터의 제1 음향 에너지장을 피부표면으로 향하게 하여, 상기 약물을 관심영역 내의 조직으로 전달하고, 관심영역의 일부분 내의 조직을 마취시키는 단계; 및 제2 음향 에너지장을 관심영역 내의 조직 내의 대상체적으로 향하게 하는 단계, 여기서 상기 제2 음향 에너지장은 대상체적 내의 조직을 제거하고, 상기 약물은 조직 제거에 의해 생성된 통증을 감소시키거나 제거하는 것을 포함할 수 있다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 개시는 초음파-사용된 경피약물전달 방법을 제공한다. 상기 방법은: 피부표면을 비-마취

제 약물 및 마취제를 포함하는 결합매질과 접촉시키는 단계; 초음파 에너지를 상기 결합매질 및 상기 피부표면에 결합하는 단계; 초음파 변환기로부터의 제1 펄스형 음향 에너지장을 피부표면에 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 제1 펄스형 음향 에너지장은  $100 \text{ W/cm}^2$  내지  $100 \text{ kW/cm}^2$ 의 피크강도를 가질 수 있다. 제1 펄스형 음향 에너지장은 피부표면의 각질층을 가로 질러 피부표면 아래의 표피층으로 약물 및 마취제를 전달할 수 있다. 마취제는 상기 제1 펄스형 음향 에너지장의 적용으로 인한 통증 또는 부종을 경감시킬 수 있다.

**발명의 효과**

[0013] 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**

[0014] 도 1A는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제1 단계를 도시한다. 도 1B는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제2 단계를 도시한다. 도 1C는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제3 단계를 도시한다. 도 1D는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제4 단계를 도시한다. 도 2A는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제1 단계를 도시한다. 도 2B는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제2 단계를 도시한다. 도 2C는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제3 단계를 도시한다. 도 2D는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달 프로브 및 그 사용 방법의 제4 단계를 도시한다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달시스템용 구성요소 세트를 도시한다. 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 초음파-사용된 약물전달방법을 도시한다. 도 5A는 실시예 1에 나타난 바와 같이, 5% 리도카인 연고가 있는 경우 및 없는 경우의 본 발명의 일 실시예에 따른 방법을 적용한 결과를 나타내는 사진이다. 도 5B는 실시예 1에 나타난 바와 같이, 5% 리도카인 연고가 있는 경우 및 없는 경우의 본 발명의 일 실시예에 따른 방법을 적용한 결과를 나타내는 사진이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 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.

[0016] 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, 구성요소 또는 단계를 비독점적인 방식으로 언급하는 것으로 해석되어야 하므로, 참조된 요소, 구성요소 또는 단계는 명시적으로 없는 다른 요소, 구성요소 또는 단계와 결합될 수 있다. 어떤 구성요소들을 "포함하는"것으로 언급된 실시예들은 또한 이들 구성요소들로 "본질적으로 구성되는" 및 "구성되는"으로 고려된다.

[0017] 본 개시는 약물을 피부의 각질층을 가로 질러 표피층으로의 전달을 향상시키는 방법 및 시스템을 제공한다. 시스템과 방법은 또한 표피층으로 또는 진피층 및 진피층 아래 피하조직으로 더 깊이 약물 이동을 촉진시킨다.

[0018] 도 1A, 도 1B, 도 1C, 및 도 1D와 관련하여 설명될 바와 같이, 초음파 보조의 약물 전달 프로브(10)는 피부표면(12) 상에 위치하고 결합될 수 있다. 피부표면(12)은 각질층(14), 표피층(16) 및 진피층(18)의 상부에 위치될 수 있다. 관심영역 (20)은 도시된 피부표면 (12), 각질층 (14), 표피층 (16), 진피층 (18) 또는 이의 조합 내의

임의의 인접한 위치일 수 있다. 관심영역 (20)은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 관심영역일 수 있다. 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)는 하나 또는 그 이상의 변환기 (24)를 포함 할 수 있는 초음파 소스 (22)를 포함 할 수 있다. 초음파 소스 (22)는 본 명세서에 기재된 임의의 소스일 수 있다. 상기 변환기 (24)는 본 명세서에 기재된 임의의 변환기일 수 있다. 하나 또는 그 이상의 변환기 (24)는 각각 독립적으로 단일 전달 요소, 전달 요소의 배열, 또는 전달 요소의 배열의 그룹일 수 있다. 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)는 초음파 시스템의 동작에 충분한 전력 공급기 (26) 및 전자기기 (28)에 결합될 수 있다. 전력 공급기 (26)는 본 명세서에 기재된 임의의 전력 공급기와 같은 초음파 프로브에 전력을 공급하기에 적합한 것으로 당업자에게 알려져 있는 임의의 전력 공급기일 수 있다. 전자기기 (28)는 본 명세서에 기술된 임의의 전자기기와 같은 초음파 프로브를 작동 시키기에 적합한 것으로 당업자에게 알려진 임의의 전자기기일 수 있다. 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)는 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)로부터의 초음파의 방출을 제어하도록 구성된 제어모듈 (30)에 연결될 수 있다. 제어모듈 (30)은 본 명세서에 기재된 임의의 제어모듈 또는 제어기와 같은 초음파 프로브의 방출 특성을 제어하기에 적합한 것으로 본 기술분야의 당업자에게 알려져 있는 임의의 제어모듈 또는 제어기일 수 있다.

[0019] 적합한 전력 공급기 (32)의 예는 하나 이상의 직류 (DC) 전력 공급기, 일회용 또는 재충전 가능 배터리, 또는 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)에 전기 에너지를 제공하도록 구성된 다른 전력 공급기를 포함 할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 전력 공급기 (32)의 예는 초음파 소스 (28), 변환기 (30), 전자기기 (28), 제어모듈 (30), 또는 전기 에너지를 필요로 하는 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)의 임의의 다른 양태를 포함한다. 전류센서, 전력센서 등과 같은 전력 공급기 (32)의 성능을 모니터링하기 위한 센서가 고려된다.

[0020] 적합한 전자기기 (28)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.

[0021] 제어모듈 (30)은 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)의 방출 특성을 제어하기에 적합한 구성요소를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 그 예로 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)를 제어하도록 구성된 컴퓨팅 시스템; 타이밍 회로; 제어 및 사용자 인터페이스를 제공하는 소프트웨어 및 알고리즘; 스위치, 버튼, 터치 스크린 등과 같은 입력 제어장치; 조명 또는 오디오 신호 또는 디스플레이와 같은 출력 제어장치; 보정 및 사용 데이터를 저장하기 위한 메모리와 같은 저장 요소들 등을 포함한다.

[0022] 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)은 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)의 특정 양상을 측정하기에 적합한 센서를 또한 포함할 수 있다. 센서의 예로는 온도센서, 모션센서, 위치센서, 용량 또는 음향과 같은 커플링 센서 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0023] 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.

[0024] 도 1A를 참조하면, 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)는 결합매질 (32)를 통해 피부표면 (12)에 결합될 수 있다. 결합매질 (32)는 약물 (34)을 포함할 수 있다.

[0025] 도 1B를 참조하면, 도 1A에 도시된 배열은 적어도 피부표면 (12) 및 각질층 (14)을 통해 적어도 부분적으로 표피층 (16)을 통과하는 제1 음향 에너지장 (36)을 방출하기 시작한 후에 도시된다. 제1 음향 에너지장 (36)에 응답하여, 약물 (34)은 피부표면 (12) 위로부터 피부표면 (12)을 통해 각질층 (14)으로 또는 각질층 (14)을 통해 표피층 (16)으로 전달될 수 있다.

[0026] 도 1A의 배열상태와 도 1B의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 여기서, 제1 음향 에너지장 (36)이 부분적으로 각질층 (14) 내로만 통과하거나, 또는 각질층 (14)을 통과하지만 표피층 (16) 내로 통과하지 않거나, 또는 각질층 (14)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 표피층 (16)으로 통과되는 중간상태도 존재할 수 있다. 유사한 중간상태에서, 약물 (34)은 각질층 (14) 내로만 부분적으로 통과 할 수 있거나, 각질층 (14)을 통과하지만 표피층 (16)으로는 통과하지 않을 수 있거나, 각질층 (14)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 부분적으로 표피층 (16)으로 통과할 수 있다.

[0027] 도 1C를 참조하면, 도 1A 및 도 1B에 도시된 배열은 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)가 제2 음향 에너지장 (38)을 방출하기 시작한 후 도시된다. 여기서, 제2 음향 에너지장 (38)은 적어도 피부표면 (12), 각질층 (14),

및 표피층 (16)을 통해 적어도 부분적으로 진피층 (18)을 통과한다. 제2 음향 에너지장 (38)에 응답하여, 약물 (34)은 표피층 (16)으로부터 표피층 (16)의 더 깊은 부분으로 또는 진피층 (18)으로 전달될 수 있다.

[0028] 도 1B의 배열상태와 도 1C의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 여기서, 제2 음향 에너지장 (38)은 표피층 (16)을 통과하지만 진피층 (18)은 통과하지 않거나, 표피층 (16)을 통해 부분적으로 진피층 (18)으로 통과하거나, 또는 도시된 깊이와는 다른 깊이로 진피층 (18)으로 통과할 수 있다. 유사한 중간 상태에서, 약물 (34)은 표피층 (16)을 통과하지만 진피층 (18)은 통과하지 않거나, 표피층 (16)을 통해 부분적으로 진피층 (18)으로 통과하거나, 또는 도시된 깊이와는 다른 깊이로 진피층 (18)으로 통과할 수 있다.

[0029] 도 1D를 참조하면, 도 1A, 도 1B, 및 도 1C에 도시된 배열은 약물 (34)이 진피층 (18) 내로 전달된 후에 도시되었다. 진피층 (18)에서, 약물은 조직과 상호작용을 하거나 모세 혈관을 통해 혈류에 진입할 수 있다. 특정 응용에서, 선택적으로 치료 음향 에너지장 (40)으로 불리는 제3 음향 에너지장 (40)은 진피층 (18) 내의 대상체적 (60, target volume)으로 향할 수 있다.

[0030] 피부표면의 각질층을 통한 초음파를 보조로 약물을 전달하는 방법은 다음의 단계를 포함할 수 있다: 약물을 피부표면으로 투여하는 단계; 초음파 변환기를 약물 및 피부표면에 결합하는 단계; 상기 초음파 변환기로부터의 제1 펄스형 음향 에너지장을 상기 피부표면으로 적용시키는 단계, 여기서 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 본 명세서에 기재된 특성 중 하나 또는 그 이상을 갖고, 상기 제1 펄스형 음향 에너지장은 각질층 내에 관성 공동 현상, 음향 스트리밍, 또는 이의 조합을 일으켜, 상기 각질층을 통해 약물을 전달한다.

[0031] 도 2A, 도 2B, 도 2C, 및 도 2D와 관련하여 설명될 바와 같이, 전달 시스템 (44)은 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10) 및 약물 (34)을 포함하는 스탠드오프 (46)를 포함할 수 있다. 스탠드오프 (46)는 하부표면 (48)에 복수의 공극을 포함할 수 있으며, 복수의 공극은 약물 (34)과 유체 연결된다. 복수의 공극은 약물 (34)을 스탠드오프 (46) 내에 유지하기에 충분한 크기 및 형상 일 수 있다. 특정 실시예에서, 약물 (34)은 약물 (34)의 표면 장력에 의해 스탠드오프 (46) 내에 유지된다. 특정 실시예에서, 스탠드오프 (46)는 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)에 연결된 젤 팩일 수 있다. 특정 실시예에서, 스탠드오프 (46)는 단단하거나 유연할 수 있다.

[0032] 도 2A를 참조하면, 전달 시스템 (44)은 피부표면 (12) 위에 위치한다. 도 2B에서, 도 2A에 도시된 배열은 전달 시스템 (44)이 피부표면 (12)에 결합된 후에 도시되었다. 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)은 적어도 피부표면 (12) 및 각질층 (14)을 통해 적어도 부분적으로 표피층 (16)으로 통과하는 제1 음향 에너지장 (36)을 방출할 수 있다. 제1 음향 에너지장 (36)에 응답하여, 약물 (34)은 피부표면 (12) 위로부터 피부표면 (12)을 통해 각질층 (14)으로 또는 각질층 (14)을 통해 표피층으로 전달될 수 있다.

[0033] 도 2A의 배열상태와 도 2B의 배열상태 사이에 중간상태들이 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 여기서, 제1 음향 에너지장 (36)은 각질층 (14) 내로만 부분적으로 통과하거나, 각질층 (14)을 통하지만 표피층 (16) 내로 통과하지 않거나, 각질층 (14)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 표피층 (16)으로 부분적으로 통과할 수 있다. 유사한 중간상태에서, 약물 (34)은 각질층 (14) 내로만 부분적으로 통과하거나, 각질층 (14)을 통하지만 표피층 (16) 내로 통과하지 않거나, 각질층 (14)을 통해 도시된 깊이와는 다른 깊이로 표피층 (16)으로 부분적으로 통과할 수 있다.

[0034] 도 2C를 참조하면, 도 2A 및 도 2B에 도시된 배열은 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)가 제2 음향 에너지장 (38)을 방출하기 시작한 후 도시되었다. 여기서, 제2 음향 에너지장 (38)은 적어도 피부표면 (12), 각질층 (14) 및 표피층 (16)을 통해 진피층 (18)으로 적어도 부분적으로 통과한다. 제2 음향 에너지장 (38)에 응답하여, 약물 (34)은 표피층으로부터 표피층 (16)의 더 깊은 부분으로, 부분적으로 진피층 (18) 또는 모두 표피층으로 전달될 수 있다.

[0035] 도 2B의 배열상태와 도 2C의 배열상태 사이에 중간상태가 존재한다는 것을 이해해야 한다. 여기서, 제2 음향 에너지장 (38)은 표피층 (16)을 통과하나 진피층 (18)으로 통과하지 않거나, 표피층 (16)을 통해 부분적으로 진피층 (18)으로 통과하거나, 또는 도시된 깊이와는 다른 깊이로 진피층 (18)으로 통과할 수 있다. 유사한 중간상태에서, 약물 (34)은 표피층 (16)을 통과하나 진피층 (18)으로 통과하지 않거나, 표피층 (16)을 통해 부분적으로 진피층 (18)으로 통과하거나, 또는 도시된 깊이와는 다른 깊이로 진피층 (18)으로 통과할 수 있다.

[0036] 도 2D를 참조하면, 도 2A, 도 2B, 및 도 2C에 도시된 배열은 약물 (34)이 진피층 (18)으로 전달된 후 도시되었다. 진피층에서, 약물 (34)은 조직과 상호작용을 하거나 모세 혈관을 통해 혈류에 진입할 수 있다. 특정 응용에서, 선택적으로 치료 음향 에너지장 (40)으로 불리는 제3 음향 에너지장 (40)은 진피층 (18) 내의 대상체적 (60)으로 향할 수 있다. 대상체적 (60)은 약물 (34)을 함유하는 진피층 (18)의 일부분에 위치될 수 있다.

- [0037] 특정 실시예에서, 전달 시스템 (44)은 경피패치로서 구성될 수 있다. 예를 들어, 전달 시스템 (44)은 기성품 (off-the-shelf) 작동을 위해 구성될 수 있다. 여기서, 전달 시스템 (44)은 스탠드오프 (46) 내의 적절한 투여량의 약물 (34) 및 전달 시스템 (10)에 전력을 공급하는 전지 전력과 같은 적절한 휴대용 전력 공급기를 포함한다. 전달 시스템 (44)용 임의의 패키지를 제거한 후에, 전달 시스템 (44)은 환자 또는 사용자에게 의해 위치에 적용될 수 있다. 특정 실시예에서, 전달 시스템 (44)은 프로브 (10)와 피부표면 (12) 사이의 결합 유지를 용이하게 하는 스탠드오프 (46)의 하부표면 (48) 상에 접착물질 또는 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10) 위로 연장되어 패치를 포함할 수 있다.
- [0038] 특정 실시예에서, 전달 시스템 (44)은, 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)이 적절하게 피부표면 상에 위치할 때, 환자 또는 사용자가 전달 시스템 (44)을 턴온 (및 계속해서 턴 오프)시킬 수 있게 하는 온-오프 스위치 또는 별도의 온-오프 장치를 가질 수 있다. 전달 시스템 (44)은 적어도 하나의 초음파 에너지 효과를 이용하여 스탠드오프 (46)로부터 피부표면 (12)을 아래로 약물 (34)을 이동시킬 수 있다.
- [0039] 본원에 기재된 전달 시스템 (44)은 전통적인 경피패치에 비해 중요한 장점을 가질 수 있다. 예를 들어, 전달 시스템 (44)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 (44)은 친유성 및 친수성 상 둘 다 또는 비이온성인 것에 대한 친화력을 갖는 약물(34)의 전달에 국한되지 않는다. 특정 실시예에서, 전달 시스템 (44)은 전달 시스템 (44)에 전력을 보충하기 위해 선택적으로 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10)을 덮는 패치의 영역보다 크지 않은 태양 패널을 포함할 수 있다.
- [0040] 도 3을 참조하면, 마이크로 채널 생성수단 (52)을 포함하는 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (54), 제2 초음파 장치 (56) 및 제3 초음파 장치 (58)를 포함하는 다중장치는 약물 (34)의 전달을 제공하도록 독립적으로 또는 단일 시스템의 부분으로 또는 결합적으로 구성될 수 있다. 마이크로 채널 생성수단 (52)을 포함하는 마이크로 채널 장치 (50)는 각질층 (14)을 통해 마이크로 채널 (60)을 생성하도록 구성된다. 마이크로 채널 장치 (50) 및 마이크로 채널 생성수단 (52)은 본 명세서에 기술된 다양한 시스템 또는 방법 중 하나일 수 있다. 예를 들어, 마이크로 채널 장치 (50)는 초음파 프로브일 수 있고, 마이크로 채널 생성수단 (52)은 도 1A, 도 1B, 도 1C, 도 1D, 도 2A, 도 2B, 도 2C, 및 도 2D의 설명에서 설명한 바와 같이 하나 또는 그 이상 음향 에너지장을 사용할 수 있다. 마이크로 채널 장치 (50) 및 마이크로 채널 생성수단 (52)은 하나 또는 그 이상의 미세 침을 포함할 수도 있다. 마이크로 채널 장치 (50)는 광자-기반 에너지원일 수 있으며, 마이크로 채널 생성수단 (52)은 각질층 (14)에 마이크로 채널 (60)을 생성하도록 구성된 광자-기반 에너지장을 포함할 수 있다.
- [0041] 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (54), 제2 초음파 장치 (56) 및 제3 초음파 장치 (58)가 차례로 작동하는 경우, 마이크로 채널 생성수단 (52)은 마이크로 채널 생성수단 (52)에 의한 약물 (34)의 손실 또는 약물 (34)의 오염을 방지하기 위한 마이크로 채널 (60)을 생성한 후, 결합매질 (32)은 일반적으로 피부표면 (12)에 적용된다. 제2 초음파 장치 마이크로 채널 생성수단 (52)이 마이크로 채널 생성수단 (52)에 의한 약물 (34)의 손실 또는 오염을 피하기 위해 마이크로 채널 생성수단 (52)이 마이크로 채널 (60)을 생성 한 후에, 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (54), 제2 초음파 장치 (56) 및 제3 초음파 장치 (58)가 통상적으로 피부표면 (12)에 적용된다. 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (54), 제2 초음파 장치 (56) 및 제3 초음파 장치 (58)는 제어모듈 (30)에 의해 집합적으로 또는 독립적으로 제어될 수 있다. 특정 실시예에서, 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (54), 제2 초음파 장치 (56) 및 제3 초음파 장치 (58)는 피부표면 (12)을 가로 질러 회전하도록 구성된 개별 실린더 또는 구의 형상으로 각각 하우징될 수 있다.
- [0042] 제1 초음파 장치 (54)는 제4 음향 에너지장 (62)을 피부표면 (12)으로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제4 음향 에너지장 (62)은 마이크로 채널 (60)을 통해 약물 (34)을 전달시키도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제4 음향 에너지장 (62)은 본원에 기술된 바와 같이 제1 음향 에너지장 (36)의 특성을 가질 수 있다.
- [0043] 제2 초음파 장치 (56)는 제5 초음파 장치 (64)을 피부표면 (12)으로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제5 초음파 장치 (64)는 표피층 (16)을 통과하고 부분적으로 진피층 (18)을 통해 약물 (34)을 전달하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제5 초음파 장치 (64)는 본원에 기술된 바와 같이 제2 음향 에너지장 (38)의 특성을 가질 수 있다.
- [0044] 제3 초음파 장치 (58)는 제6 초음파 장치 (66)를 피부표면 (12)으로 지향 시키도록 구성될 수 있다. 제6 초음파 장치 (66)는 약물 (34)과 상호작용하도록 또는 약물 (34)을 포함하거나 이에 인접한 조직과 상호작용하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제6 초음파 장치 (66)는 본원에 기술된 바와 같이 제3 음향 에너지장 (40)의

특성을 가질 수 있다.

- [0045] 제1 음향 에너지 (36), 제2 음향 에너지장 (38), 제3 음향 에너지장 (40), 제4 음향 에너지장 (62), 제5 음향 에너지장 (64), 또는 제6 초음파 장치 (66) 이외에, 본원에 기술된 방법은 본 명세서에 설명된 하나 또는 그 이상 효과를 제공하도록 구성된 추가 음향 에너지를 이용할 수 있다.
- [0046] 특정 실시예에서, 초음파 보조의 약물 전달 프로브 (10), 전달 장치 (44), 마이크로 채널 장치 (50), 제1 초음파 장치 (40), 제2 초음파 장치 (56), 제3 초음파 장치 또는 이들의 임의의 조합과 같은 시스템은 본 명세서에 기재된 다양한 구성요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 시스템은 제어모듈 (30)을 포함할 수 있다. 하나의 비제한적인 예로서, 이러한 제어모듈 (30)은 상기 기재된 제어모듈 (20)일 수 있고, 여기서 상기 제어모듈은 적어도 하나의 통신(communication)을 수신하고, 예를 들어, 음향 변환기 (24)와 같은 초음파 에너지원에 의해 전송되는 음향 에너지장의 분산을 제어하도록 구성될 수 있다. 제어모듈 (30)은 치료 시작 신호 및 치료 중지 신호를 수신하도록 구성될 수 있다. 제어모듈 (30)은 원하는 결과를 위해 ROI (20)에 치료를 제공하도록 프로그래밍될 수 있다. 제어모듈 (30)은 치료 프로그램 (치료 기능)을 개시 및 실행할 수 있다. 여기서 제어모듈 (30)은 ROI (20)에서 프로그래밍된 음향 에너지장의 분포를 제공하기 위해, 초음파 소스의 공간적 변수 및/또는 시간적 변수의 제어를 포함할 수 있다. 제어모듈 (30)은 하나 또는 그 이상의 센서들 및/또는 검출기들로부터 피드백을 수신하도록 구성될 수 있고, 제어모듈 (30)은 피드백에 기초하여 치료 프로그램을 종료시킬 수 있다.
- [0047] 제어모듈 (30)은 무선 인터페이스를 통해 프로브 (10)와 통신하도록 구성될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 제어모듈 (20, 30인 것 같습니다. 추후 보정시 보정하시기 바랍니다)은 디스플레이 및 예를 들어 키보드와 같은 사용자 인터페이스를 갖는 무선장치일 수 있다. 무선장치의 예로는 개인정보단말기 (PDA), 휴대전화, 스마트폰, iPhone, iPad, 컴퓨터, 랩톱, 넷북, 태블릿 또는 공지의 또는 미래에 개발 될 수 있는 다른 장치를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 무선 인터페이스의 예는 여기에 기술된 임의의 무선 인터페이스 및 공지의 또는 미래에 개발 될 수 있는 임의의 무선 인터페이스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 프로브 (10)는 무선 인터페이스를 통해 통신하는데 사용될 수 있는 임의의 소프트웨어뿐만 아니라 예를 들어 전자기기, 안테나 등과 같은 임의의 하드웨어를 포함할 수 있다.
- [0048] 무선장치는 프로브 (10)에 의해 생성된 이미지를 표시하도록 구성될 수 있다. 무선장치는 프로브 (10)의 적어도 일부를 제어하도록 구성될 수 있다. 무선장치는 프로브 (10)에 의해 생성된 데이터를 저장하고 무선장치로 전송하도록 구성 될 수 있다.
- [0049] 다양한 감지 및 모니터링 구성요소가 또한 제어모듈 내에 구현될 수 있다. 예를 들어, 모니터링, 감지 및 인터페이스 제어 구성요소는 ROI (20)로부터 음향 또는 다른 공간적 및 시간적 정보와 같은 정보를 수신하고 처리하기 위해, 상기 프로브 (10) 내에 구현된 모션 검출 시스템으로 작동할 수 있다. 감지 및 모니터링 구성요소는 또한 다양한 제어, 인터페이스 및 스위치 및/또는 전력 검출기를 포함할 수 있다. 이러한 감지 및 모니터링 구성요소는 프로브 (10) 내에서 개방-루프 및/또는 폐쇄-루프 피드백 시스템을 용이하게 할 수 있다.
- [0050] 몇몇 측면에서, 감지 및 모니터링 구성요소들은, 청각 또는 시각 경보 시스템에 접속되어 상기 프로브 (10)의 과용을 방지할 수 있는 센서를 더 포함할 수 있다. 상기 센서는 피부에 전달되는 에너지의 양 및/또는 프로브 (10)가 음향 에너지를 능동적으로 방출하는 시간을 감지할 수 있다. 특정 시간 또는 온도 임계치에 도달하면, 경보가 경보음을 울리거나 시각 표시기가 활성화되어 임계치에 도달했음을 사용자에게 알린다. 이는 장치의 과용을 방지 할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 센서는 제어모듈에 동작 가능하게 연결되고, 제어모듈 (30)을 작동시켜 음향 에너지를 프로브 (10)로부터 방출하는 것을 강제적으로 중지시킬 수 있다. 몇몇 실시예에서, 제어모듈 (30)은 전력공급을 제어하여 프로브 (10) 내의 음향 변환기 (24)에 제공되는 전력량을 변환시킨다.
- [0051] 위치 센서는 변환기의 뒤쪽에 위치하거나 변환기의 앞쪽에 위치하거나 변환기의 어레이 내에 통합될 수 있다. 프로브(18)는 예를 들어 레이저 위치 센서 및 모션 센서, 또는 레이저 위치 센서 및 시각 장치, 또는 모션 센서 및 시각 장치, 또는 레이저 위치 센서, 모션 센서 및 시각 장치와 같은 하나 이상의 위치 센서를 포함할 수 있다. 여러 실시예에서, 위치 센서는 1-D 또는 2-D 패턴 내에서 동일 간격으로 이격되게 또는 임의의 다른 간격으로 배치된 복수의 처리 구역을 생성하기 위해 음향 에너지의 펄스 간의 거리를 결정할 수 있다. 프로브(18)가 방향을 따라 이동하는 동안, 위치 센서는 초음파 소스가 이동하는 속도에 관계 없이 ROI 12로 방출될 음향 에너지의 펄스 거리를 결정한다.
- [0052] 몇몇 측면에서, 상기 시스템은 초음파 소스가 ROI 12에 결합되는지 여부를 결정하기 위한 접촉 센서를 더 포함할 수 있다. 조직 접촉 센서는 초음파 소스가 ROI 12에 결합되었는지 여부와 관련하여 컨트롤 모듈(20)과 신호

를 주고 받을 수 있다.

[0053] 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38) 또는 제3 음향 에너지장(40)은 평면이거나, 초점이 맞춰지거나, 약하게 초점이 맞춰지거나, 초점에 맞춰지지 않거나 또는 초점이 흐려질 수 있다. 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38) 또는 제3 음향 에너지장(40)은 약 1 MHz 내지 약 30 MHz의 범위의 주파수를 가질 수 있으며, 반드시 이에 한정되는 것은 아니지만, 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 여기에 명시적으로 언급되지 않은 상술한 범위의 상한과 하한의 여러 다른 조합을 포함할 수 있다. 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38), 또는 제3 음향 에너지장(40)은 각질층(14) 또는 표피(16)의 세포를 손상시키지 않도록 구성될 수 있다.

[0054] 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38) 또는 제3 음향 에너지장(40)은 펄스화될 수 있으며, 펄스 간에 약 1 $\mu$ s 내지 약 100 초의 범위의 지연을 가질 수 있다. 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38) 또는 제3 음향 에너지장(40)은 연속파일 수 있다. 몇몇 측면에서, 제1 음향 에너지장(36), 제2 음향 에너지장(38) 또는 제3 음향 에너지장(40)은 펄스형일 수 있으며, 10 $\mu$ s당 하나의 펄스 내지 100초당 하나의 펄스의 펄스 반복률을 가질 수 있다.

[0055] 피부 표면(12)으로부터 표피(16)로의 세포 간 경로를 가진 마이크로 채널을 생성할 수 있는 각질층(14)에서 관성의 공동 현상을 생성하는 것과 같은 용도에서, 제1 음향 에너지장(36)은 약 33 ns에서 약 100 s의 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장(36)은 펄스화될 수 있으며, 약 1  $\mu$ s 내지 약 1 초의 범위의 펄스폭, 또는 약 0.01  $\mu$ s 내지 약 5초의 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장(36) 피부 표면(12)에서 3 W/cm<sup>2</sup> 보다 크고 100 kW/cm<sup>2</sup> 보다 작거나 같은 정도의 피크강도를 가질 수 있다. 예를 들면, 제1 음향 에너지장(36)은 10 W/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 50 W/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 100 W/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 300 W/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 500 W/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 1 kW/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 3 kW/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도, 또는 5 kW/cm<sup>2</sup>보다 큰 피크 강도를 가질 수 있다. 제1 음향 에너지장(36)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.

[0056] 각질층(14), 표피(16), 또는 이들의 조합에 음향 스트리밍 압력을 제공하는 음향 스트리밍을 생성하는 것과 같은 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장(36)은 펄스화될 수 있고, 이러한 펄스는 약 33 ns 내지 약 100 s 범위의 펄스폭을 가지며 이에 한정되지 않는 약 1  $\mu$ s 내지 10 초 범위, 또는 약 0.001초 내지 약 5초 범위의 펄스폭을 가질 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장(36)은 피부 표면(12)에서 약 5 W/cm<sup>2</sup> 내지 약 100 kW/cm<sup>2</sup> 범위의 피크강도를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 제1 음향 에너지장(36)은 10 W/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 50 W/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 100 W/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 300 W/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 500 W/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 1 kW/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 3 kW/cm<sup>2</sup> 보다 큰, 또는 5 kW/cm<sup>2</sup> 보다 큰 피크강도를 가질 수 있다. 음향 스트리밍은 피부 표면(12)으로부터 표피(16)로의 세포 간 경로를 갖는 마이크로 채널을 생성할 수 있다. 이러한 특정 응용에서, 제1 음향 에너지장(36)에 의해 생성되는 음향 스트리밍은 각질층(14), 표피(16), 또는 이들의 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.

[0057] 피부 표면(12)으로부터 표피(16)로의 세포 간 경로 및 세포 경유 경로 모두를 가지는 마이크로 채널을 생성할 수 있는 각질층(14), 표피(16) 또는 이들의 조합에서 관성의 공동 현상 및 음향 스트리밍 압력을 제공하는 음향 스트리밍을 생성하는 것과 같은 특정 용도에서, 제1 음향 에너지장(36)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 각질층(14)을 통해 이동시키는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0058] 특정 응용에서, 제2 음향 에너지(38)는 표피(16), 진피(18) 또는 이들의 조합에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생시키도록 구성될 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지(38)는 표피(16) 및 진피(18)를 통해 약물(34)의 확산을 증가시키도록 구성 될 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지(38)는 약 100 kPa 내

지 약 100 MPa의 압력을 제공하여 약물(34)을 표피(16)를 통해 진피(18)로 이동시킬 수 있다.

- [0059] 본원에 기술된 효과는 조직-의존적이므로, 한 유형의 조직에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생시키는데 필요한 초음파 에너지는 다른 유형의 조직에서 관성의 공동현상 또는 음향 스트리밍을 발생시키는데 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, 조직에서 관성의 공동현상 및 얻어지는 음향 스트리밍과 같은 본원에 기술된 효과를 생성하기 위한 임계치는 일반적으로 알려지지 않았다.
- [0060] 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.
- [0061] 음향 스트리밍과 관련하여, 상기 효과는 진술한 관성의 공동현상 효과 또는 관성의 공동현상이 없는 효과에 의해 발생될 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.
- [0062] 관성의 공동현상 및 음향 스트리밍 효과는 피부의 불연속층에 대하여 본 명세서에서 기술되었지만, 피부 표면 아래의 더 깊은 깊이로 통과하여, 더 깊이 피부 또는 피하조직으로 약물의 침투를 높일 수 있도록 통과할 수 있다.
- [0063] 특정 실시예에서, 제1 음향 에너지(36) 및 제2 음향 에너지(38)는 실질적으로 동일할 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지(38)는 음향 에너지를 더 깊이 집중시켜, 약물(34)을 진피(18)로 이동시킬 수 있는 주파수를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 제2 음향 에너지(38)는 표피(16) 또는 진피(18)의 세포에 비파괴적인 열효과를 표피(16) 또는 진피(18)에 일으키도록 구성될 수 있다.
- [0064] 제1 음향 에너지(36), 제2 음향 에너지(38) 또는 제3 음향 에너지(40)는 하나 이상의 초음파 소스로부터 생성될 수 있다.
- [0065] 특정 실시예에서, 초음파 보조의 약물 전달 프로브(10)는 상기 약물 전달 프로브(10)로부터 대상체적(42)으로 적어도 약 5, 이에 제한되지는 않지만, 적어도 약 10, 적어도 약 25, 적어도 약 50, 또는 적어도 약 100의 강도 이득(intensity gain)을 생성하도록 구성될 수 있다. 초점이 맞춰진 또는 강하게 초점이 맞춰진 초음파를 갖는 실시예에서, 초음파 보조의 약물 전달 프로브(10)는 상기 약물 전달 프로브(10)로부터 대상체적(42)으로 적어도 약 100, 또는 적어도 약 500의 강도 이득을 포함하는, 그러나 이에 한정되지 않는, 적어도 약 50의 강도 이득을 생성하도록 구성될 수 있다. 약하게 초점이 맞춰진 초음파를 갖는 실시예에서, 초음파 보조의 약물 전달 프로브(10)는 상기 약물 전달 프로브(10)로부터 대상체적(42)으로 적어도 약 5의 강도 이득을 생성하도록 구성될 수 있다.
- [0066] 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 조합 중 임의의 에너지가 다양한 펄스 중 임의의 것에 사용될 수 있다.
- [0067] 특정 실시예에서, 제1 음향 에너지(36), 제2 음향 에너지(38), 또는 제3 음향 에너지(40)는 대상체적(42)에서 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.
- [0068] 도 4를 참조하면, 초음파의 보조로 약물을 전달하는 방법(200)을 설명하는 흐름도가 도시된다. 프로세스 블록(202)에서, 방법(200)은 약물(34)을 피부 표면(12)에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(203)에서, 방법(200)은 마이크로 채널(60)을 각질층(14)을 통해 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(204)에서, 방법(200)은 약물(34)을 마이크로 채널(60)을 통해 향하도록 하기 위한 제1 음향 에너지장

(36)을 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(206)에서, 방법(200)은 약물(34)을 표피(16) 및 진피(18)를 통해 향하도록 하기 위한 제2 음향 에너지장(38)을 적용하는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(208)에서, 방법(200)은 약물(34)을 조직과 상호작용시키거나, 혈관을 통해 운반시키거나, 또는 이들의 조합을 위해 대상 체적(42)으로 이동시키는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(210)에서, 방법(200)은 약물(34)의 효과를 모니터링하는 단계를 포함할 수 있다. 프로세스 블록(218)에서, 방법(200)은 치료가 완료되었는지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 만약 치료가 완료된 것으로 결정되어 결정 블록(218)에 예스(222)라고 대답하면, 방법(200)은 종료될 수 있다. 만약 치료가 완료되지 않은 것으로 결정되어 결정 블록(218)에 노(220)라고 대답하면, 방법(200)은 프로세스 블록(202)으로 되돌아가거나 또는 선택적 프로세스 블록(212)을 진행할 수 있다.

- [0069] 선택적 프로세스 블록(212)에서, 방법(200)은 치료적 음향 에너지장(40)을 대상 체적(42)으로 향하게 하는 단계를 포함할 수 있다. 약물이 대상 체적(42) 내에 또는 인접하여 위치할 때, 선택적 프로세스 블록(212)에서, 방법(200)은 약물(34)이 활성화시키기 위한 제3 음향 에너지장(40)을 대상 체적(42)으로 향하게 하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0070] 특정 실시예에서, 본원에 기재된 시스템과 방법은 비-마취성 약물과 결합된 마취제를 활용할 수 있는데, 이러한 마취제는 약물의 경피 전달과 관련된 염증 및 고통, 또는 본원에서 설명되는 초음파를 통한 여러 효과들을 포함하여, 초음파 에너지의 적용과 관련된 염증 및 고통을 줄일 수 있다.
- [0071] 특정 실시예에서, 약물은 초음파 에너지에 대해 적어도 부분적으로 투명할 수 있다. 특정 실시예에서, 약물은 초음파 에너지에 대해 거의 완전하게 투명할 수 있다.
- [0072] 특정 실시예에서, 각질층(14)은 초음파 에너지의 적용 전에 실질적으로 온전한 형태일 수 있다. 예를 들면, 초음파 에너지의 적용 전에, 각질층(14)은 천공, 마이크로 채널, 상처, 약물의 투과성을 향상시키기 위한 다른 수단, 또는 이들의 조합을 가지지 않는다.
- [0073] 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 구체적인 실시예에서, 약물은 ROI보다 높은 피부 표면에 투여된다. 몇몇 응용에서, 상기 약물은 음향 결합 매질일 수 있다. 몇몇 응용에서, 상기 약물은 본원에 기재된 것들의 임의의 조합과 같은 약물의 조합일 수 있다.
- [0074] 약물은 생체적합성 캐리어(biocompatible carrier)에 혼합되거나 또는 그 구성일 수 있다. 생체적합성 약물 캐리어의 예로는 글리세린, 리포솜, 나노입자, 미세기포 등을 포함하고, 반드시 여기 기재된 것으로 한정되는 것은 아니다. 특정 실시예에서, 상기 캐리어는 관성공동현상의 임계값을 높이거나 및/또는 낮출 수 있다.
- [0075] 약물은 마취제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 마취제는 리도카인, 벤조카인, 프로플로카인, 테트라카인, 노보카인, 부타벤, 디부카인, 옥시부프로카인, 프라목신, 프로프라카인, 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.
- [0076] 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 임의의 생체포를 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.
- [0077] 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 피브리린 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, 저온

침전물 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 원심 분리된 혈액의 분획이다. PRP는 부상의 치유를 활성화하는데 사용된다. PRP는 전형적으로 혈소판(thrombocytes) 및 사이토카인(성장인자)을 함유한다. 또한, PRP는 트롬빈을 포함 할 수 있으며, 결합되었을 때 피브리린 글루를 형성할 수 있는 피베노겐을 포함할 수 있다.

[0078] 또한, 약물은 예를 들어 글루코코르티코이드 코르티졸과 같은 스테로이드를 포함할 수 있다. 약물은 예를 들어, 알파 리포산, DMAE, 비타민 C 에스테르, 토코트리엔올 및/또는 인지질과 같은 활성 화합물을 포함할 수 있다. 약물은 예를 들어, 코르티손, 에타네르셉트, 아바타셉트, 아달리루맙 또는 인플릭시맙과 같은 약제학적 화합물을 포함할 수 있다. 약물은 보톡스를 포함할 수 있다. 약물은 고평이에서 유래될 수 있고, 피부 미백 용도로 사용될 수 있는 리그닌 퍼옥시다아제를 포함할 수 있다. 약물은 피부미백에 적용할 수 있는 과산화수소를 포함할 수 있다.

[0079] 약물은 예를 들어 아스피린, 셀레코립(셀레브렉스), 디클로페낙(볼타렌), 디푸루니살(돌로비드), 에토돌락(로딘), 이부프로펜(모트린), 인도메타신(인도신), 케토프로펜(오루디스), 케토로락(토라돌), 나부메톤(레라펜), 나프록센(알레베, 나프로신), 옥사프로진(다이프로), 피록시캠(펠텐), 살사레이트(아미제시), 숄린당(실리노르일) 또는 톨메틴(톨렉틴)과 같은 비스테로이드성 항염증제 (NSAID)와 같은 항염증제를 포함할 수 있다.

[0080] 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, 향미생물 및 향균 활성제, 피부 진정제, 태양광 차단제, 피부 장벽 수리제(skin barrier repair agent), 주름방지제, 항피부수축제, 지질, 피지 억제제, 피부 감지제, 프로테아제 억제제, 피부 탄력 강화제, 가려움 방지제, 모발 성장 억제제, 박리 효소 강화제, 항당화제(anti-glycation agent), 콜라겐 생성을 자극하는 화합물, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0081] 이러한 활성 성분의 다른 예로는 판테놀, 토코페릴 니코티네이트, 벤조일 퍼옥시드, 3-하이드록시 벤조산, 플라보노이드(예: 플라바논, 갈론), 파르네놀, 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, 테트라실리린, 하이드로코르티손, 아세트미노펜, 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.

[0082] 약물은 본원에 기술된 바와 같은 천연 또는 합성 화합물 또는 이러한 화합물의 조합, 약제 또는 생물학적 체제이거나 당업자에게 공지되어 있거나 미래에 개발 될 수 있다.

[0083] 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 혼합될 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.

[0084] 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.

[0085] 몇몇 실시예에서, 약물은 ROI 상부의 피부 표면에 투여될 수 있다. 약물은 음향 결합 매질에 혼합되거나 그 성분 일 수 있다. 몇몇 응용에서, 약물은 음향 결합 매질일 수 있다. 몇몇 실시예에서, 음향 결합 매질은 예를 들

어 제르말(Germall) 115, 하이드록시 벤조산의 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 에스테르, 벤질 알콜, 소듐 메타비스ulfite, 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.

[0086] 특정 실시예에서, 마이크로 채널(60)은 피부 표면(12)과 표피(16) 간의 유체의 이동을 위해 충분히 깊게 형성될 수 있다. 마이크로 채널(60)은 피부 표면(12)으로부터 표피(16)로 약물이 통과하도록 하기 위한 충분한 크기의 직경을 가질 수 있다. 마이크로 채널(60)은 피하 조직으로부터 피부 표면(12)으로 출혈이 발생하는 것을 막기 위한 충분히 작은 직경을 가질 수 있다.

[0087] 특정 실시예에서, 단일 초음파 펄스는 각질층을 통해 약물을 전달하기 위한 충분한 효과를 제공할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 초음파 펄스를 포함하지만 이에 한정되지 않는 두 가지 이상의 초음파 펄스는 각질층(14)을 통해 약물을 전달하기 위한 충분한 효과를 제공할 수 있다.

[0088] 특정 실시예에서, 본원에 기재된 시스템 및 방법은 총 시간이 5분보다 적은 시간 동안, 그러나 이에 한정되지 않는 3분보다 적은, 1분보다 적은, 50초보다 적은, 40초보다 적은, 30초보다 적은, 25초보다 적은, 20초보다 적은, 15초보다 적은, 10초보다 적은, 5초보다 적은, 4초보다 적은, 3초보다 적은, 2초보다 적은, 또는 1초보다 적은 총 시간 동안 초음파 에너지를 적용하여, 각질층(14)을 통해 약물을 전달할 수 있다.

[0089] 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 바꾸기 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 제거하고 이를 통해 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 증가시켜, 흉터 조직의 일부를 새로 형성된 콜라겐으로 대체할 수 있도록 구성될 수 있다.

[0090] 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 구애됨이 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, 글리시리진산, 히드로퀴논, 코직산, 알부틴, 뽕나무 추출물 및 이들의 혼합물과 같은 피부 미백제를 포함한다. 피부 미백제의 조합의 사용은 상이한 메커니즘을 통해 피부 미백 효과를 제공할 수 있기 때문에 유리할 수 있다.

[0091] 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 아스코르빌글루코시드라고 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 고평이에서 유래될 수 있는 리그닌 퍼옥시다아제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 약물은 피부 미백에 사용될 수 있는 과산화수소를 포함할 수 있다.

[0092] 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 °C 내지 약 15 °C 증가시킬 수 있으며, 이는 피부 미백제의 효과를 증가시킨다.

- [0093] 임상 적용의 또 다른 실시예에서, 본원에 기재된 시스템 및 방법은 저색소 침착의 치료에 사용될 수 있다. 예시적인 응용에서, 결합제는 코르티코스테로이드를 포함할 수 있는 약물을 포함할 수 있다. 초음파 에너지는 피부의 밝은색 영역의 표피로 코르티코스테로이드를 유도할 수 있다. 제2 초음파 에너지는 치료 위치로 유도될 수 있고, 치료 위치의 안료 농도를 증가시키는 상승작용 치료를 제공하기 위해 코르티코스테로이드와 상호작용하도록 구성될 수 있다. 레이저로부터의 광자-기반 에너지와 같은 제2 에너지는 처리 위치로 향하여 처리 위치에서 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.
- [0094] 또 다른 실시예에서, 고분자 약물은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달될 수 있다. 고분자는 500 Da보다 클 수 있다. 고분자는 제조되거나 생물학적 소스에서 추출된 임의의 의약품일 수 있다. 고분자의 예로는 백신, 혈액 또는 혈액 성분, 알레르겐, 체세포, 유전자 요법, 조직, 재조합 치료 단백질 및 생체포를 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 관성의 공동현상이 될 수 있다. 몇몇 적용에서, 에너지 효과는 마이크로 채널을 통한 개선된 전달을 위해 고분자의 점도를 낮추도록 구성될 수 있는 열효과다.
- [0095] 또 다른 실시예에서, 화학요법 약물은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달될 수 있다. 이러한 본원의 시스템 및 방법을 사용할 때의 이점 중 일부는, (의약품을 전신에 노출시키는 것과는 대조적으로) 화학요법 약물을 종양 부위에 집중시키는 것과, (부위별 치료로 인해) 더 적은 투여량이 요구될 수 있으며, 더 큰 의약품의 효과를 포함한다.
- [0096] 몇몇 적용에서, 화학요법 약물은 고분자일 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 전달될 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 미세기포 (공동현상)를 제공하도록 구성된 음향 에너지장이 제공될 수 있다. 이러한 미세기포는 약물의 미세혈관 투과성을 증가시키고, 간질 공간(interstitial space)을 통한 약물 통과를 증가시키며, 약물의 종양세포 흡수를 증가시켜, 약물의 항 종양 효과를 향상시킬 수 있다.
- [0097] 화학요법의 몇몇 응용에서, 약물-로딩된 나노에멀전은 음향 에너지장을 이용하여 마이크로 채널을 통해 종양 부위로 유도될 수 있다. 제2 음향 에너지장은 종양 부위에 전달할 수 있으며, 미세기포에 의해 생성될 수 있는 나노방울(nanodroplets)로부터의 약물 방출을 유발하도록 구성될 수 있다. 제3 음향 에너지장은 종양 부위에 전달될 수 있으며 종양에 의한 약물 흡수를 향상시키는 열효과 및/또는 공동현상과 같은 에너지 효과를 생성하도록 구성될 수 있다.
- [0098] 또 다른 실시예에서, 광역학 요법은 본원에 기재된 시스템 및 방법을 사용하여 전달될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 광역학 요법은 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 전달될 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 포함할 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, 주사(rosacea), 태양손상, 피지선 확대, 주름, 사마귀, 육아종 염증 및 건선과 같은 다양한 피부 상태의 치료에 사용되는 아미노레블린산일 수 있다.
- [0099] 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 함유할 수 있으며, 결합되었을 때 피브린 글루를 형성할 수 있는 피베노젠(fibinogen)을 포함할 수 있다. 약물은 마이크로 채널을

통해 예를 들어 조직에서의 찢김과 같은 손상부위로 전달된다. 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 생성할 수 있다. 음향 에너지장은 염증을 최고조에 달하게 하고 치유과정의 속도를 증가시킬 수 있는 손상부위의 조직의 일부를 제거할 수 있다. 음향 에너지장은 손상부위로 향하여, 제거적 열효과와 다양한 기계적 효과를 사용하여 찢겨진 부분을 용접할 수 있다.

[0100] 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, 아세트 미노펜, 레조르시놀, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페녹시이소프로판올, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시 디페닐에테르, 3,4,4'-트리클로로카르바닐리드 옥토퍼록스, 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 줄이거나 제거한다. 음향 에너지장은 하나 이상의 피지선으로 약물을 분산시키는 기계적 효과를 제공할 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 제공할 수 있다. 광자-기반의 에너지장은 ROI의 약물로 향하게 하여 광자 효과를 일으켜 약물을 활성화할 수 있다. 광자-기반 에너지장은 ROI 내의 약물로 향하게 하여 햇빛으로부터 ROI에 있는 조직의 감광성을 감소시킬 수 있다.

[0101] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 펄스폭은 -3dB 또는 -6dB 파워 포인트에서 측정된 펄스의 시작부터 펄스의 끝까지의 시간이다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 "음향 스트리밍"은 조직 환경을 통해 물질을 이동하는 음향 에너지의 힘을 지칭한다.

[0103] **실시예 1**

[0104] 초음파 변환기는 제1 위치에 표준 음향 결합 젤과 그리고 제2 위치에 음향 결합 젤로서 5%의 리도카인 국소 용액(topical solution)과 함께 환자의 팔뚝에 결합되었다. 5% 리도카인 국소 용액은 1 dB/cm/MHz 보다 작은 무시할 정도의 음향 감쇠를 가졌다. 초음파 변환기는 초음파 에너지를 10 MHz, 25 ms의 펄스폭 및 0.5 J의 에너지로 전송하였다. 초음파 에너지는 인간 피부 표면 아래 1.5mm 깊이에 집중시켰다. 5% 리도카인 국소 용액의 존재는 리도카인을 사용하지 않은 상태로 초음파 에너지를 적용하는 것과 비교하여 초음파 에너지의 적용에 따른 고통을 10점 만점의 고통지수(10-point pain scale)에서 대략 2점 정도를 경감시켰다. 도 5A를 참조하면, 초음파 에너지는 치료 라인의 왼쪽 구역에 표준 음향 결합 젤만 존재한 상태로 가해졌고, 동일한 초음파 에너지가 그 오른쪽 구역에 5% 리도카인 국소 용액이 피부 표면에 존재한 상태로 가해졌다. 도 5B를 참조하면, 초음파 에너지는 치료 라인의 오른쪽 구역에 표준 음향 결합 젤만 존재한 상태로 가해졌고, 동일한 초음파 에너지가 그 왼쪽 구역에 5% 리도카인 연고가 피부 표면에 존재한 상태로 가해졌다. 도 5A 및 도 5B는 이번 개시에서 리도카인의 치료 효과의 증거를 보여준다. 초음파 에너지의 적용 후, 리도카인이 적용되지 않은 치료 구역은 따끔거리고, 빨게 지고, 부은 것처럼 되었으며, 리도카인이 적용되었던 치료 구역은 부드러웠으며, 거의 눈에 띄지 않는 잔여물이 포함된 정도였다. 사용되었던 초음파 에너지는 물, 젤, 및 조직에 적용되었을 때 광대역 스펙트럼 특성을 보여주었으며, 이는 관성의 공동 현상 효과의 증거이다.

[0105] **실시예 2**

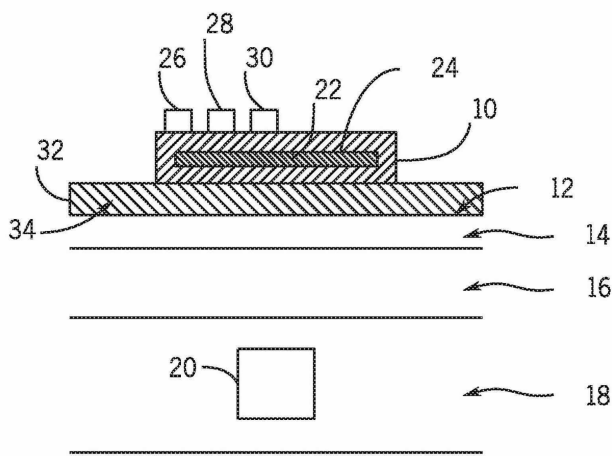
[0106] 초음파 변환기는 결합체로서 염색물과 함께 돼지 피부 표면에 결합되었다. 염색물은 녹색 식용 색소로 염색되었다. 초음파 변환기는 고강도 초음파 포인트 익스포저(ultrasound point exposure)의 치료 라인에 2.87 MHz의 주파수, 170 ms의 펄스폭, 및 10 W의 펄스 강도로 초음파 에너지를 전송하였다. 초음파 에너지는 돼지 피부의 표면 아래 대략 1.5mm 깊이에 집중시켰다. 초음파 에너지로 처리되지 않은 영역에서는 1.0 mm 내지 1.5 mm 범위의 염료 침투가 발생하였다. 초음파 에너지로 처리된 영역에서는 2.0 mm 내지 2.8 mm 범위의 염료 침투가 발생하였고, 이에 따라 초음파 에너지의 적용이 염료가 포함된 물의 경피 전달(transdermal transport)을 향상시킨다는 것을 보여주었다. 사용되었던 초음파 에너지는 물, 젤, 및 조직에 적용되었을 때 광대역 스펙트럼 특성을 보여주었으며, 이는 관성의 공동 현상 효과의 증거이다.

[0107] 본 발명은 다양한 예시적인 구성을 참조하여 위에서 설명되었다. 그러나, 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지

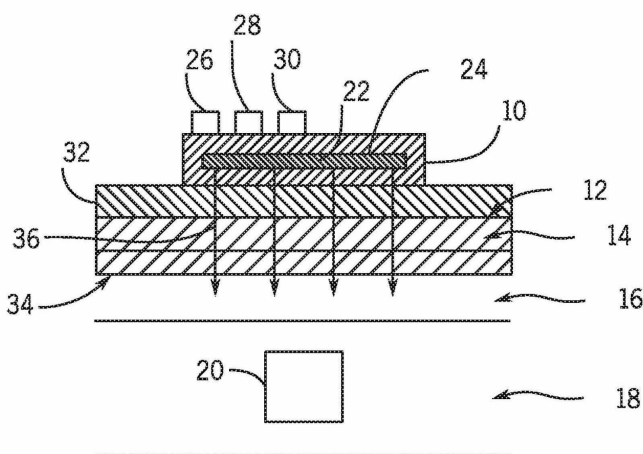
않으면서 예시적인 구성에 변경 및 수정이 가해질 수 있음을 인식 할 것이다. 예를 들어, 다양한 동작 단계 및 동작 단계를 수행하기 위한 구성 요소는 특정 응용에 따라 또는 시스템의 동작과 관련된 임의의 수의 비용 기능을 고려하여 다른 방법으로 구현될 수 있다. 예를 들어, 다양한 단계들이 삭제되거나, 수정되거나, 다른 단계들과 결합 될 수 있다. 또한, 전술한 바와 같은 초음파 처리방법 및 시스템은 환자 근방의 의료 종사자에 의해 사용하기에 적합하지만, 시스템은 또한 원격으로 사용될 수 있다. 즉, 의료 종사자는 위성/무선, 또는 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 범위내 설명된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

**도면**

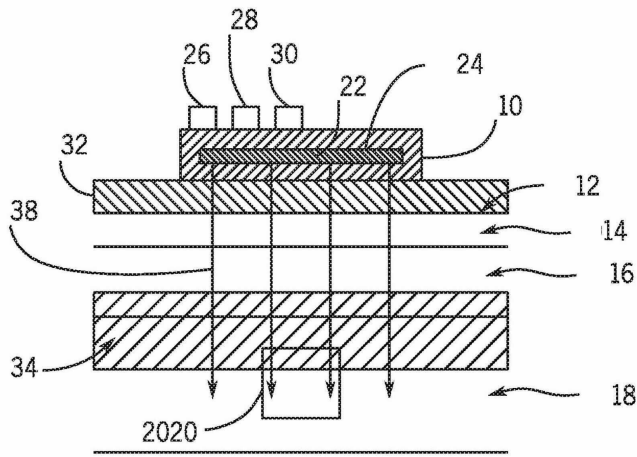
**도면1a**



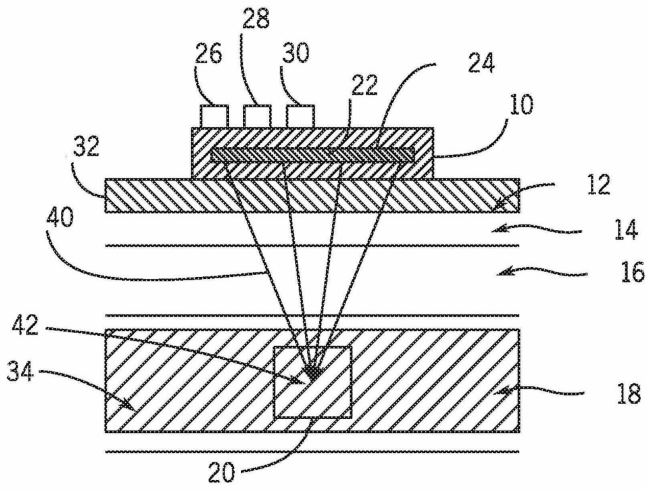
**도면1b**



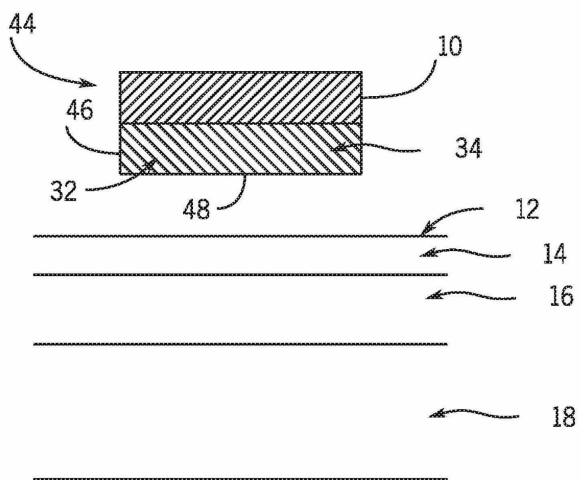
도면1c



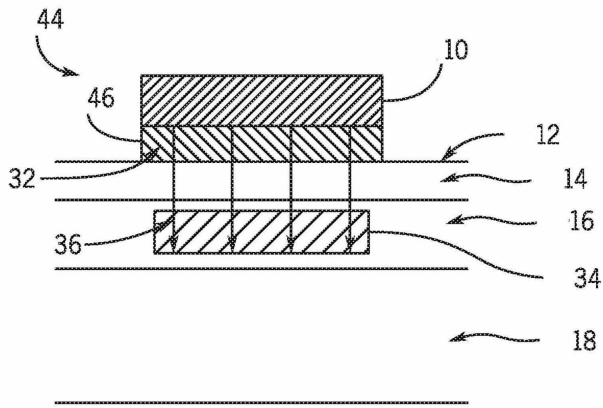
도면1d



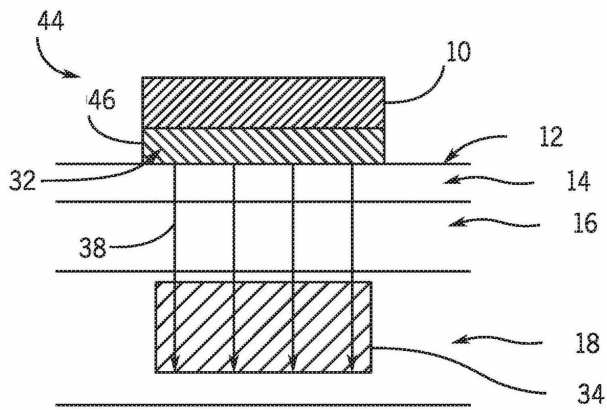
도면2a



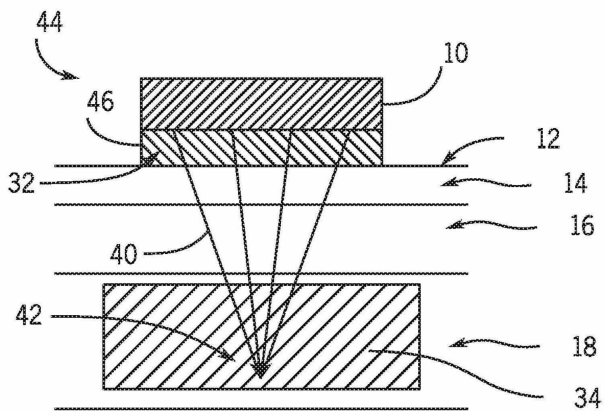
도면2b



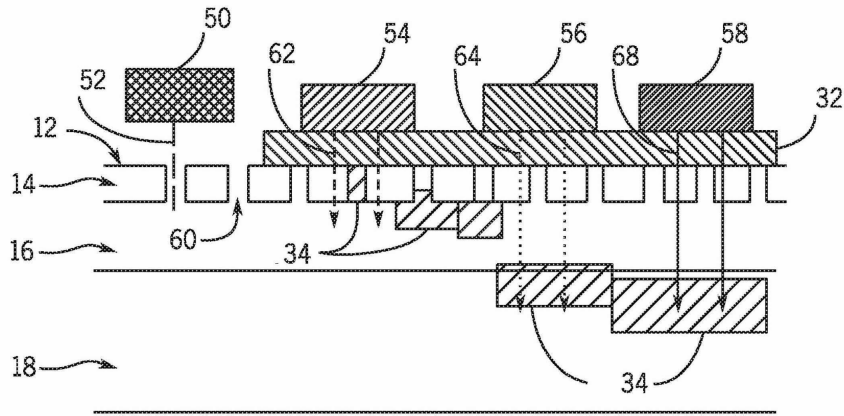
도면2c



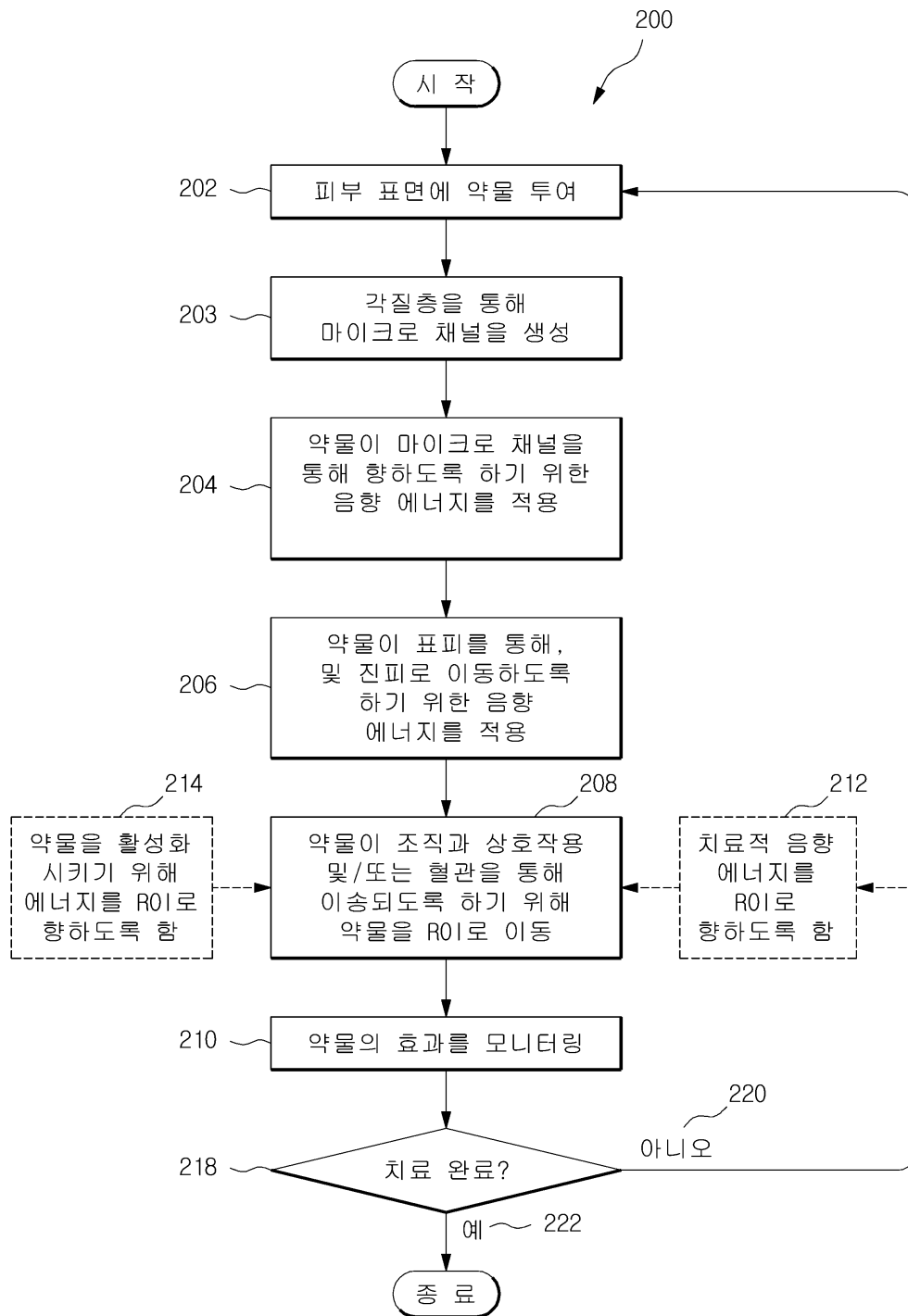
도면2d



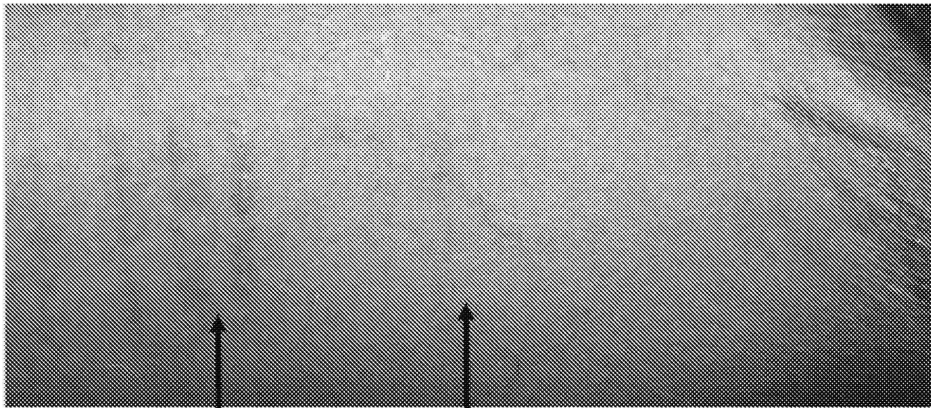
도면3



도면4

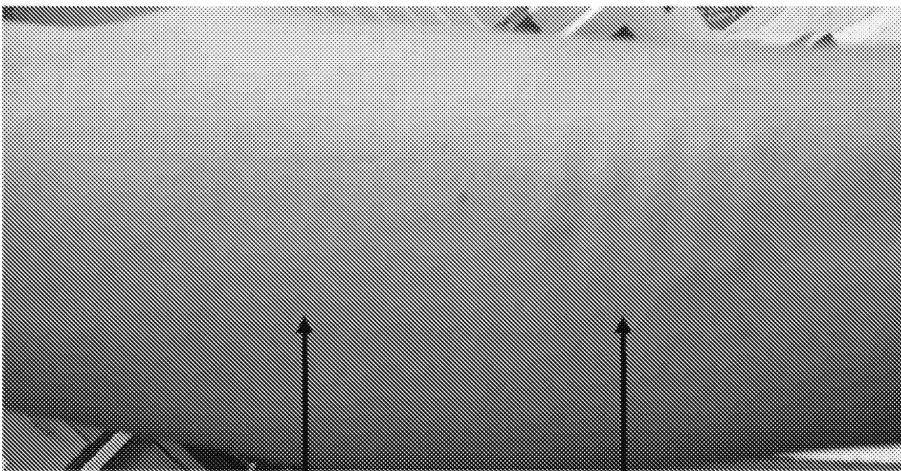


도면5a



리도카인 미적용      5% 리도카인 연고

도면5b



5% 리도카인 연고      리도카인 미적용