

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2016년 12월 1일 (01.12.2016)



(10) 국제공개번호  
WO 2016/190703 A1

- (51) 국제특허분류: A61K 9/127 (2006.01) A61N 7/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/005631
- (22) 국제출원일: 2016년 5월 27일 (27.05.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2015-0075044 2015년 5월 28일 (28.05.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 퍼시픽시스템 (PACIFIC SYSTEM CO., LTD.) [KR/KR]; 22158 인천시 남구 인주대로 285, 비동 2층, Incheon (KR). 연세대학교 원주산학협력단 (YONSEI UNIVERSITY WONJU INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 26493 강원도 원주시 흥업면 연세대길 1, Gangwon-do (KR).
- (72) 발명자: 서종우 (SEO, Jong Woo); 22222 인천시 남구 학익소로 61 번길 135, 28 동 802 호, Incheon (KR). 서종범 (SEO, Jong Bum); 26494 강원도 원주시 흥업면 무수막 1길 44, Gangwon-do (KR). 송길수 (SONG, Gill Soo); 03454 서울시 은평구 은평로 8길 22, 7층, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 이상 (E-SANG PATENT & TRADE-MARK LAW FIRM); 06747 서울시 서초구 바우피로 188, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, 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).

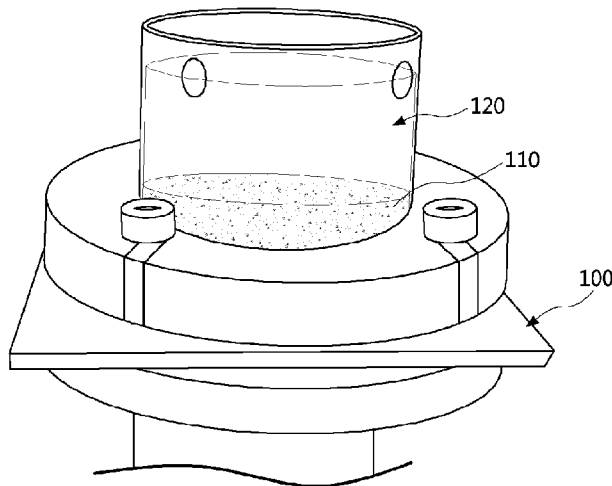
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

[다음 쪽 계속]

(54) Title: CAVITATION SEED FOR DRUG DELIVERY, AND DRUG DELIVERY METHOD USING SAME

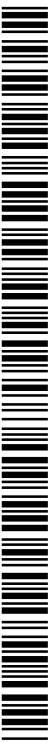
(54) 발명의 명칭 : 약물을 전달하기 위한 캐비테이션 시드 및 이를 이용한 약물 전달 방법



(57) Abstract: A cavitation seed for drug delivery, and a drug delivery method using the same are disclosed. The cavitation seed according to the present invention comprises: a shell which forms the outer surface thereof to maintain the outer shape thereof within a fluid; and a core which is located inside the shell to determine buoyancy of the cavitation seed within the fluid. The cavitation seed can improve an effect of delivering a drug into a body since cavitation is induced by ultrasound at a position close to the epidermis. In addition, the cavitation seed can be applied in the delivery of various drugs as well as skin cosmetics, such as skin whitening agents, depilatories, hair restorers and skin fillers, skin analgesics, local anesthetics, agents for genetic diseases such as psoriasis, and agents for treatment of skin disease such as skin cancer.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2016/190703 A1



- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

---

약물을 전달하기 위한 캐비테이션 시드 및 캐비테이션 시드를 이용한 약물 전달 방법이 개시된다. 본 발명에 따른 캐비테이션 시드(cavitation seed)는 유체 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell) 및 막의 내부에 위치하여 상기 유체 내에서 상기 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함한다. 따라서, 표피 가까운 위치에서 초음파에 의한 공동화(cavitation)가 유발되므로 체내로 약물 전달 효과를 향상시킬 수 있다. 또한, 피부 미백, 제모제, 발모제, 피부용 필러(filler) 등의 피부 미용, 피부용 진통제, 국부 마취제, 건선과 같은 유전적 질환, 피부암 등의 피부 치료뿐만 아니라 다양한 약물 전달에 적용할 수 있다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 약물을 전달하기 위한 캐비테이션 시드 및 이를 이용한 약물 전달 방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 약물 전달 기술에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 사람이나 동물의 표피를 통해 약물을 전달하기 위한 캐비테이션 시드 및 이를 이용하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 약물을 전달하는 방법에는 경구 투여 및 주사를 이용하는 방법과 피부를 통과하여 전달하는 방법이 있다.
- [3] 이때, 경구 투여 방식은 입을 통해 체내에 약물을 전달하는 방법으로, 가장 대표적인 방법이지만, 소화기관을 거치면서 약물이 영향을 받거나 특정 부위에 직접 약물을 전달하는 것에는 어려운 문제점이 있다.
- [4] 또한, 주사를 이용하는 방법은 비교적 약물의 흡수 속도가 빠른 장점이 있으나, 피투여자에게 공포감이나 고통을 줄 수 있는 문제점이 있다.
- [5] 한편, 피부를 통한 약물 전달은 위의 방법들과는 달리, 피 투여자가 공포감이나 고통을 갖는 문제가 없고, 특정 부위에 비교적 약물 전달하기 용이하며, 지속적으로 약물 투여가 가능하다는 장점이 있다.
- [6] 그러나, 기존의 피부를 통한 약물 전달 방식은 피부에 형성된 각질층에 의하여, 약물 전달 효과가 차단되는 문제점이 있다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [7] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 목적은, 중력 또는 전기장을 이용하여 표피 가까운 위치로 이동시킬 수 있도록 형성되는 캐비테이션 시드를 제공하는데 있다.
- [8] 또한, 본 발명의 다른 목적은, 표피 가까운 위치에서 초음파에 의한 공동화(cavitation)를 유발시킴으로써 체내로의 약물 전달 효과를 극대화시킬 수 있도록 캐비테이션 시드를 이용한 약물 전달 방법을 제공하는데 있다.

##### 과제 해결 수단

- [9] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른, 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed)는, 유체 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell) 및 막의 내부에 위치하여 유체 내에서 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함한다.
- [10] 여기서, 캐비테이션 시드는 유체 내에 조사된 초음파에 의해 공동화(cavitation)를 유발시킬 수 있다.

- [11] 여기서, 코어는 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 무거운 불활성 액화 기체일 수 있다.
- [12] 여기서, 불활성 액화 기체는 초음파에 의해 기화될 수 있다.
- [13] 여기서, 불활성 액화 기체는 퍼플루오로펜탄(perfluoro-pentane), 퍼플루오로헥산(perfluoro-hexane), 퍼플루오로메틸사이클로헥산(perfluoro-methylcyclo-hexane) 및 퍼플루오로옥탄(perfluoro-octane)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하여 구성될 수 있다.
- [14] 여기서, 불활성 액화 기체는 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체들을 포함하거나, 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체가 포함된 혼합물로 이루어질 수도 있다.
- [15] 여기서, 코어는 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 가벼운 기체일 수 있다.
- [16] 여기서, 기체는 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)일 수 있다.
- [17] 여기서, 막(Shell)은 단백질(protein), 친수성(hydrophilic)과 공수성(hydrophobic)의 특성을 갖는 인지질(phospholipid), 유사 지질 및 공수성만을 갖는 지질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하여 구성될 수 있다.
- [18] 여기서, 막(Shell)은 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.
- [19] 여기서, 막(Shell)은 DMPA-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphate), DPPA-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate), DOPA-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate), DMPG-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DPPG-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DOPG-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DMPS-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DPPS-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPS-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPE-Glutaryl-(Na)<sub>2</sub>, (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) Tetramyristoyl Cardiolipin-(Na)<sub>2</sub>, DSPE-mPEG-2000-Na(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DSPE-mPEG-5000-Na, DSPE-Maleimide PEG-2000-Na, DOTAP-Cl(1,2-di-[cis-9-octadecenoyl]-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 중에서 적어도 하나를 포함하여 구성될 수 있다.
- [20] 여기서, 막(Shell)은, DPPC(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)와 DPPA(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate)를 소정 비율로 포함할 수 있다.
- [21] 여기서, 유체는 캐비테이션 시드에 의해 유발된 공동화에 의하여 표피에 전달되는 약물일 수 있다.
- [22] 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 또 다른 일 실시예에 따른, 캐비테이션

시드(cavitation seed)를 이용하여 표피에 약물을 전달하는 방법은, 약물을 포함하는 유체에 캐비테이션 시드를 혼합한 혼합물을 제조하는 단계, 제조한 혼합물을 표피에 도입하는 단계, 혼합물에 형성되는 전자기장을 조절하여 혼합물 내에서 캐비테이션 시드의 위치를 결정하는 단계 및 캐비테이션 시드의 공동화를 유발하기 위해 초음파 방사 장치를 이용하여 혼합물에 초음파를 조사하는 단계를 포함한다.

- [23] 여기서, 캐비테이션 시드는 혼합물 내에서 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함할 수 있다.
- [24] 여기서, 캐비테이션 시드는 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell)을 포함하되, 막(Shell)은 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.
- [25] 다른 목적을 달성하기 위한 본 발명의 일 실시예에 따른, 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed) 혼합물은, 유체 및 유체에 혼합된 캐비테이션 시드를 포함하고, 캐비테이션 시드 각각은, 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell) 및 막의 내부에 위치하여 혼합물 내에서 부력을 결정하는 코어(Core)를 포함한다.
- [26] 여기서, 유체는 페룰산(ferulic acid)이 물에 소정의 비율로 희석된 수용액일 수 있다.
- [27] 여기서, 유체는 피부 미백제, 제모제, 발모제, 피부 필러(filler), 콜라겐, 진통제, 국부 마취제, 치료용 유전체, 암치료제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 미용적 또는 약제학적으로 허용되는 약물일 수 있다.
- [28] 여기서, 막(Shell)은, 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.

### 발명의 효과

- [29] 상술한 바와 같은 본 발명의 실시예에 따른 표피에 약물을 전달하기 위한 캐비테이션 시드 및 캐비테이션 시드를 이용한 약물 전달 방법에 따르면, 표피 가까운 위치에서 초음파에 의한 공동화(cavitation)가 유발되므로 체내로 약물 전달 효과를 향상시킬 수 있다.
- [30] 또한, 피부 미백, 제모제, 발모제, 피부용 필러(filler) 등의 피부 미용, 피부용 진통제, 국부 마취제, 건선과 같은 유전적 질환, 피부암 등의 피부 치료뿐만 아니라 다양한 약물 전달에 적용할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [31] 도 1은 피부 각질의 구조를 설명하는 예시도이다.
- [32] 도 2a는 피부에 약물을 전달하기 위해 초음파를 이용한 약물 전달 기법(Sonophoresis)을 설명하는 예시도이다.
- [33] 도 2b는 약물 전달 채널이 형성되는 것을 설명하는 예시도이다.
- [34] 도 3은 초음파 조영제를 설명하는 예시도이다.
- [35] 도 4a는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 주변 유체보다 무거운 불활성 액화

기체를 포함하는 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 상부에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.

- [36] 도 4b는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 주변 유체보다 무거운 불활성 액화 기체를 포함하는 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 측면에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [37] 도 5a는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)을 포함하는 캐비테이션 시드를 상부에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [38] 도 5b는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)을 포함하는 캐비테이션 시드를 측면에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [39] 도 6은 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드(cavitation seed)의 막(shell)을 형성하는 물질을 설명하는 예시도이다.
- [40] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용하여 표피 내로 전달되는 효과를 확인하기 위한 실험 환경을 설명하는 예시도이다.
- [41] 도 8은, 본 발명의 실시예에 따른 무거운 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용함에 따라 표피 가까이 위치한 캐비테이션 시드를 설명하는 예시도이다.
- [42] 도 9는, 본 발명의 실시예에 따른 무거운 캐비테이션을 이용함에 따라 향상된 약물 전달 효과를 설명하는 그래프이다.
- [43] 도 10a는 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을 포함하는 캐비테이션 시드를 상부에서 살펴본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [44] 도 10b는 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을 포함하는 캐비테이션 시드에 전자기장을 인가한 모습을 설명하는 예시도이다.
- [45] 도 11은 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을 포함하는 캐비테이션 시드를 이용함에 따라, 향상된 약물 전달 효과를 설명하는 그래프이다.
- [46] 도 12는 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드를 이용하여 표피에 약물을 전달하는 방법에 대한 흐름도이다.

#### 발명의 실시를 위한 형태

- [47] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다.
- [48] 제1, 제2, A, B 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로

명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다.

및/또는 이라는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.

- [49] 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "연결되어" 있다거나 "접속되어" 있다고 언급된 때에는, 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되어 있거나 또는 접속되어 있을 수도 있지만, 중간에 다른 구성요소가 존재할 수도 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소가 다른 구성요소에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 중간에 다른 구성요소가 존재하지 않는 것으로 이해되어야 할 것이다.
- [50] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [51] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [52]
- [53] 이하, 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다.
- [54] 도 1은 피부 각질의 구조를 설명하는 예시도이다.
- [55] 도 1을 참조하면, 피부 각질 부분의 구조는 "brick and mortar model"로 설명될 수 있다. 이러한 각질 구조를 통해서 알 수 있는 바와 같이, 각질세포막(cornified cell envelope) 등을 포함하는 구조로 이루어져 있는데, 피부의 각질(stratum Corneum)은 외부 물질로부터 인체를 보호하는 중요한 장벽(barrier) 역할을 함과 동시에 수분을 잃지 않도록 하는 역할을 한다.
- [56] 이때, 피부 각질의 두께는 그 위치에 따라 상이하지만 일반적으로 약 100um의 두께를 가진다. 따라서, 이러한 피부의 각질층 보호로 인해 약물을 신체 내로 전달하는 것에 어려움이 있다.
- [57] 이러한 피부의 장벽 효과를 극복하기 위한 방법에는 여러 가지가 있으나, 그 중 초음파를 이용한 기법(sonophoresis)이 그 중 하나로 사용될 수 있다.
- [58]
- [59] 도 2a는 피부에 약물을 전달하기 위해 초음파를 이용한 약물 전달

기법(Sonophoresis)을 설명하는 예시도이고, 도 2b는 약물 전달 채널이 형성되는 것을 설명하는 예시도이다.

- [60] 도 2a를 참조하면, 초음파를 이용한 약물 전달 기법(Sonophoresis)의 핵심 기전은 표피에 생성된 기포 또는 기포로 성장할 수 있는 시드(seed)가 비선형적으로 진동하거나 비대칭적으로 붕괴되면서 순간적으로 약물 전달 채널을 형성하는 것을 이용한다. 도 2a의 부호 21은 표피에서 기체의 진동이 있을 경우 발생된 유체의 흐름을 지시하며, 부호 22는 큰 폭으로 성장한 유체 흐름을 지시한다. 부호 23은 성장이 진행된 유체 흐름을 지시하며, 부호 24는 유체 흐름으로 인하여 피부 주변에 발생된 전단 응력(shear stress)을 지시한다. 이처럼 유체 흐름에 따라 피부 주변에 전단 응력(shear stress)이 발생하여 피부 각질(stratum corneum)의 장벽 역할을 감소 시킬 수 있다.
- [61] 도 2b를 참조하면, 약물 전달 과정을 확인할 수 있다. 도 2b의 부호 25는 기포 주변에 작용한 초음파를 지시하며, 부호 26은 초음파에 의하여 표피 부근에서 이루어지는 기포의 붕괴를 지시한다. 부호 27은 표피 부근에서의 기포 붕괴에 따라 형성된 약물 전달 채널을 지시한다. 이와 같이, 표피 부근에서 기포가 붕괴되면 비대칭적 경계 조건에 의하여 강한 제트 기류(jet streaming)가 발생할 수 있고, 이로 인하여 약물 전달 채널의 형성될 수 있다.
- [62] 상술한 캐비테이션 시드(cavitation seed)로 활용되는 것에는 미세 기포(micro bubble)로 구성된 초음파 조영제가 있다. 초음파 조영제는 원칙적으로 초음파 영상 검사에 혈관 또는 조직이 잘 보이도록 하는 미세한 기포를 말한다.
- [63] 이러한 초음파 조영제를 이용하여 약물을 전달하는 물질로 활용할 수 있다.
- [64]
- [65] 도 3은 초음파 조영제를 설명하는 예시도 이다.
- [66] 도 3을 참조하면, 초음파 조영제는 내부에 기체를 포함한 막(shell)이 있는 기포로, 여기에서 막은 기포를 안정화시키는 역할을 한다.
- [67] 일반적으로 초음파 조영제는 혈관이나 조직을 잘 보이게 하는 목적으로 이용되므로, 혈관 내에 자유로이 흐를 수 있는 형태로 개발된다. 이 때문에 혈관 벽에 붙지 않는다. 또한, 초음파 조영제는 흐르는 혈액 내에서 확산되어 균일하게 분포된다. 초음파 조영제가 흐르지 않는 유체에서는 크기가 작아 부력이 약하기는 하지만 부력이 작용할 수 있으며, 막(shell)의 종류에 따라 상층으로 뜨는 경우가 발생할 수 있다.
- [68] 따라서, 기존의 초음파 조영제로는 혈관벽을 포함한 표피 가까이 위치되기 어렵고, 이 때문에 앞서 도 2b에서 설명한 바와 같이, 표피 부근에서 기포의 붕괴를 통하여 약물을 전달하는 것에 한계가 존재한다.
- [69]
- [70] 생체의 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed)는, 캐비테이션 시드가 첨가된 유체 내에서 캐비테이션 시드의 외형을 유지하도록 캐비테이션 시드의 외면을 형성하는

막(Shell) 및 막의 내부에 위치하여 유체에서의 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(Core)를 포함할 수 있다.

- [71] 여기에서, 막(Shell)과 코어(Core)는 생물학적 적합성을 갖거나 신체 내 물질적 부작용이 없는 물질로 구성될 수 있다.
- [72] 본 발명에 따른 표피는 일반적으로 사람의 피부, 동물의 피부를 의미할 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 사람이나 동물의 혈관벽, 장기내벽 등을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [73] 여기에서, 캐비테이션 시드는 유체 내에 조사된 초음파에 의해 공동화(cavitation)를 유발시킬 수 있다. 공동화에 대해서는 앞에서 설명한 도2a와 도2b를 참조할 수 있다.
- [74] 또한, 유체는 캐비테이션 시드에 의해 유발된 공동화에 의하여 표피에 전달되는 약물일 있다. 예를 들면, 페룰산(ferulic acid)을 표피에 전달할 수 있다. 이 뿐 아니라, 표피를 통하여 체내에 전달하기 위해 필요한 다양한 종류의 약물이 사용될 수 있음은 물론이다.
- [75] 여기에서, 코어는 캐비테이션 시드의 부력을 정하는 역할을 하기 때문에 코어에 무엇을 이용하느냐에 따라서 부력이 달라지고, 부력에 의해 캐비테이션 시드가 표피에 집중적으로 위치될 수 있는지 여부를 결정될 수 있다.
- [76] 따라서, 이하에서 부력을 결정하는데 있어서의 코어에 대하여 보다 구체적으로 설명하도록 한다.
- [77]
- [78] 도 4a는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 주변 유체보다 무거운 불활성 액화 기체를 포함하는 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 상부에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [79] 도 4b는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 주변 유체보다 무거운 불활성 액화 기체를 포함하는 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 측면에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [80] 도 4a 및 도 4b를 참조하면, 코어는 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 무거운 불활성 액화 기체일 수 있다. 살레(42)에 이처럼 무거운 캐비테이션 시드(40)를 유체(41)에 혼합하여 변화를 살펴보았다. 여기서는 물 기반의 유체(41)를 사용하였으나, 이에 한정될 것은 아니다. 도 4a에서 볼 수 있는 것과 같이, 첨가된 유체(41)보다 무거운 액화 기체를 사용함에 따라, 캐비테이션 시드(40)가 주변 유체(41)보다 무겁기 때문에 유체(41) 내에서 아래로 가라앉을 수 있다. 도 4b에서 그 측면을 살펴보면, 좀 더 분명하게 캐비테이션 시드(40)가 가라앉아 있는 것을 알 수 있다. 이 때문에 표피에 캐비테이션 시드(40)를 집중적으로 위치시키도록 조절할 수 있다. 또한, 여기서 표피에 보다 정확하게 위치시키기 위해서는 캐비테이션 시드(40)의 크기를 조절함으로써 달성할 수 있다.
- [81] 여기에서, 불활성 액화 기체는 초음파에 의해 기화될 수 있다. 이처럼, 초음파에 의해 기화됨으로써 공동화(cavitation)를 잘 유발시킬 수 있다.

- [82] 불활성 액화 기체는 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체를 포함할 수 있고, 또는 이러한 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체가 포함된 혼합물로 이루어질 수도 있다.
- [83] 예를 들면, 불활성 액화 기체는 퍼플루오로펜탄(perfluoro-pentane, 끓는 점 30°C 부근, 밀도 1.63 g/ml), 퍼플루오로헥산(perfluoro-hexane, 끓는점 56°C 부근, 밀도 1.68 g/ml), 퍼플루오로메틸사이클로헥산(perfluoro-methylcyclo-hexane, 끓는점 76°C 부근, 1.788 g/ml), 퍼플루오로옥탄(perfluoro-octane, 끓는점 103°C 부근, 밀도 1.76 g/ml)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하여 구성될 수 있다. 이것은 예시적인 것이고, 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자는 이와 동등 또는 일부 변형된 불활성 액화 기체를 사용할 수 있다.
- [84] 상술한 기체들은 초음파에 의하여 손쉽게 기화된다는 점에서 약물 전달에 적절한 캐비테이션 시드로 활용할 수 있다.
- [85] 한편, 체내로 전달할 약물이 포함된, 표피 주위의 유체와, 표피가 중력의 방향과는 상이하게 위치하여, 유체에 첨가된 캐비테이션 시드가 주변 유체보다 무거우면, 오히려 캐비테이션 시드가 표피에서 더 멀어지는 경우가 있을 수 있다. 이러한 때에는 반대로, 캐비테이션 시드가 표피 주위의 유체보다 가벼워야 할 필요가 있다. 따라서, 이러한 경우, 코어는 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 가벼운 기체일 수 있다.
- [86]
- [87] 도 5a는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)을 포함하는 캐비테이션 시드를 상부에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [88] 도 5b는 본 발명의 실시예에 따른 코어가 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)을 포함하는 캐비테이션 시드를 측면에서 바라본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [89] 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)은 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 가벼운 대표적인 기체일 수 있다.
- [90] 도 5a 및 도 5b를 참조하면, 코어로 퍼플루오로부탄이 사용되어, 캐비테이션 시드(50)가 주변 유체(41)보다 가볍기 때문에, 부력이 크게 작용할 수 있다. 살레(42)에 이처럼 가벼운 캐비테이션 시드(50)를 주변 유체(41)에 혼합하여 변화를 살펴보았다. 여기서는 물 기반의 유체(41)를 사용하였으나, 이에 한정될 것은 아니다.
- [91] 도 5a에서와 같이 상부에서 살펴보면 캐비테이션 시드(50)가 주변 유체(41)에 균일하게 분포한 것을 확인할 수 있다. 측면에서 살펴볼 경우에도, 도 5b에서와 같이 캐비테이션 시드(50)가 주변 유체(41)에 균일하게 분포되어 있을 수 있다. 이 때문에 중력의 영향을 상쇄시켜 캐비테이션 시드(50)를 표피에 가깝게 위치시킬 수 있다. 이때, 표피와의 거리를 정확하게 조절하기 위하여 캐비테이션 시드(50)의 크기를 조절할 수 있음은 앞에서 설명한 바와 같다.
- [92] 다만, 상술한 바와 같이 캐비테이션 시드가 주변 유체보다 더 무겁거나 더 가볍게만 이용하는 경우, 중력과 동일 또는 반대 방향으로만 이동시킬 수 있기

때문에 다양한 방향에 적용하는 것이 어려울 수 있다. 예를 들면, 앓아 있는 사람의 얼굴에 약물을 전달해야 하는 경우, 중력 이외의 추가적인 힘으로 표피에 캐비테이션 시드를 위치시켜야 할 수 있다.

- [93] 따라서, 이를 위해서 캐비테이션 시드의 막은 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.
- [94] 이하에서 전자장을 이용할 수 있도록 캐비테이션 시드의 막을 형성하는 물질에 대하여 보다 구체적으로 설명하도록 한다.
- [95]
- [96] 도 6은 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드의 막을 형성하는 물질을 설명하는 예시도이다.
- [97] 도 6을 참조하여 캐비테이션 시드의 막을 형성하는 물질을 설명할 수 있다.
- [98] 먼저, 캐비테이션 시드의 막(Shell)은 단백질(protein), 친수성(hydrophilic)과 공수성(hydrophobic)의 특성을 갖는 인지질(phospholipid) 이나 유사 지질, 공수성만을 갖는 지질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [99] 여기서, 인지질(phospholipid)은 예를 들면,  
 DLPC(1,2-Dilauroyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
 DMPC(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
 DPPC(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
 DSPC(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
 DOPC(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine),  
 DMPE(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
 DPPE(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
 DOPE(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
 DMPA-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphate),  
 DPPA-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate),  
 DOPA-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate),  
 DMPG-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol),  
 DPPG-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol),  
 DOPG-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DMPS-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoserine),  
 DPPS-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoserine),  
 DOPS-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoserine),  
 DOPE-Glutaryl-(Na)<sub>2</sub>(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
 Tetramyristoyl Cardiolipin-(Na)<sub>2</sub>,  
 DSPE-mPEG-2000-Na(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine),  
 DSPE-mPEG-5000-Na, DSPE-Maleimide PEG-2000-Na,  
 DOTAP-Cl(1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane) 등이 있을 수 있다.
- [100] 도 6을 참조하면, 여러 인지질의 총 전하량(Net Charge)은, 일반적인 중성

용액(pH 7.4)에서 대부분 전하량 0을 가질 수 있다. 그러나, 도6의 일부 물질들은 적은 전하량을 갖고 있는 것을 확인할 수 있다.

[101] 따라서, 전하량을 가지는 인지질을 적어도 하나 포함하여 막을 구성할 수 있다.

[102] 예를 들면, 막(Shell)은 DMPA-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphate), DPPA-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate), DOPA-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate), DMPG-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DPPG-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DOPG-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DMPS-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DPPS-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPS-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPE-Glutaryl-(Na)<sub>2</sub>(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), Tetramyristoyl Cardiolipin-(Na)<sub>2</sub>, DSPE-mPEG-2000-Na(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DSPE-mPEG-5000-Na, DSPE-Maleimide PEG-2000-Na, DOTAP-Cl(1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane) 중에서 적어도 하나를 포함하여 구성될 수 있다.

[103] 다만, 이것은 예시적인 것이고 목적에 따라, 이러한 물질을 단독으로, 또는 일정 비율로 섞을 경우 전자장에 반응하는 막(Shell)을 갖는 캐비테이션 시드를 생성할 수 있다.

[104] 예를 들면, 막은 DPPC(중성 인지질)와 DPPA(음극성 인지질)를 일정 비율로 조합하여 구성할 수 있다. 더 구체적으로 설명하면, DPPC와 DPPA를 10:1로 희석할 수 있다. 이 경우 약 -28mV의 제타전위(zetapotential)가 측정될 수 있고 따라서, 이러한 물질을 외면의 막(Shell)으로 갖는 캐비테이션 시드는 전자장의 영향에 따라, 표피에 밀착되거나 반대로 멀어지게 될 수 있다.

[105] 그 밖에도 반데르발스 힘(van der waals force)이나 자기장을 추가적으로 이용하는 경우, 순수 지질 또는 다양한 나노 입자 화합물(nano particle compound)을 이용하여 막을 구성하는데 사용될 수도 있다.

[106]

[107] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용하여 표피 내로 전달되는 효과를 확인하기 위한 실험 환경을 설명하는 예시도이다.

[108] 도 7을 참조하면, 사람의 피부와 유사한 돼지 표피(porcine skin, 100)를 사용할 수 있고, 휘젓는 목적으로 사용되는 자기 교반기(magnetic stirrer, 300), 디퓨전 셀(diffusion cell, 200)을 포함하여 구성될 수 있다. 이때 디퓨전 셀(200)은 도 7의 돼지 표피(100)가 고정된 고정부의 상하를 모두 포함하는 의미로서 이하에서 설명한다. 또한, 여기서의 실험 환경은 캐비테이션 시드를 설명하기 위한 하나의 예로 이해되어야 한다.

- [109] 여기에서, 돼지 표피(100)는 마이크로톰(microtome)을 이용하여 약 2mm의 두께로 준비하였으며, 샘플의 일관성을 유지하기 위하여 돼지 표피(100) 양단의 전기적 저항(impedance) 값이 800 ~ 900 Ω인 샘플만을 사용하였다. 돼지 표피(100)는 디퓨전 셀(200)에 고정 장치로 고정시켜 위치시켰다. 그러나 반드시 이러한 표피에만 적용될 수 있는 것은 아니고 이것은 단지 하나의 실시예에 해당할 수 있다.
- [110] 먼저, 이 실험에 사용될 캐비테이션 시드는, 중성 인지질인 DPPC를 이용하여 막을 구성하고, 코어에는 퍼플루오로헥산(perfluoro-hexane)을 사용하여 첨가될 용액보다 무거운 액화 퍼플루오로헥산 리보솜(liposome)을 생성할 수 있다. 이때 캐비테이션 시드의 크기는 필터를 이용하여 1 μm(micro meter) 이하로 조절할 수 있다.
- [111] 이러한 캐비테이션 시드를 표피에 전달할 퍼룰산(ferulic acid) 용액 10000ppm에 부피기준으로 0.1%로 희석시켜 캐비테이션 시드가 포함된 용액을 제조할 수 있다.
- [112]
- [113] 도 8은, 본 발명의 실시예에 따른, 무거운 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용함에 따라 표피 가까이 위치한 캐비테이션 시드를 설명하는 예시도이다. 도 9는, 본 발명의 실시예에 따른 무거운 캐비테이션을 이용함에 따라 향상된 약물 전달 효과를 설명하는 그래프이다.
- [114] 도 8을 참조하면, 앞에 도 7의 실험 환경 하에서, 퍼룰산 용액(120)을 디퓨전 셀(200)에 넣으면 퍼룰산 용액(120) 내에서 캐비테이션 시드(105)가 더 무겁기 때문에 돼지 표피(100)에 집중적으로 위치되도록 할 수 있다.
- [115] 이러한 퍼룰산 용액(120) 내에 약 2 W/cm<sup>2</sup>의 초음파를 20분 동안 적용하며 매 10분 간격으로 퍼룰산(ferulic acid)이 전달된 양을 채집하여 고성능 액체 크로마토그래피(High Precision Liquid Chromatography, HPLC)로 정량적으로 측정된 결과를 확인할 수 있다. 이때, 초음파의 적용 시간 및 강도는 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 방법으로 결정할 수 있고 이 실험예에 제한되지 않는다.
- [116] 도 9를 참조하면, 기존의 초음파를 조사하는 방식이나 조영제를 첨가하여 초음파를 조사하는 방식은 단순 확산에 따른 전달양보다 최대 10배까지 향상되었음을 알 수 있다.
- [117] 반면, 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드를 첨가하여 초음파를 조사하는 방식은 단순 확산과 비교하면, 약 10000배까지 향상되었음을 알 수 있다.
- [118]
- [119] 도 10a는 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을 포함하는 캐비테이션 시드를 상부에서 살펴본 모습을 설명하는 예시도이다.
- [120] 도 10b는 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을

- 포함하는 캐비테이션 시드에 전자기장을 인가한 모습을 설명하는 예시도이다.
- [121] 도 11은 본 발명의 실시예에 따른 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 막을 포함하는 캐비테이션 시드를 이용함에 따라, 향상된 약물 전달 효과를 설명하는 그래프이다.
- [122] 도 10a를 참조하면, 앞서서의 도 8 및 도 9를 통해 설명한 실시예와 동일하게 본 실시예에서도 돼지 표피(100)를 사용하며, 돼지 표피(100)는 약 2mm의 두께를 준비하였고, 샘플의 일관성을 위하여 샘플 양단의 전기적 저항(impedance) 값이 800 ~ 900  $\Omega$  인 샘플들로만 실험하였다.
- [123] 또한, 전자기장에 반응하도록 DPPC와 DPPA 두가지 인지질을 10:1로 혼합하여 전하량을 갖는 막을 준비하고, 그 내부 코어는 퍼플루오로부탄(perfluorobutane)으로 채운 캐비테이션 시드(110)를 생성할 수 있다.
- [124] 생성된 캐비테이션 시드(110)는 퍼룰산(ferulic acid) 용액(120)에 0.1% 비율로 혼합할 수 있다.
- [125] 혼합된 퍼룰산 용액(120)을 디퓨전 셀(diffusion cell, 200)에 넣으면, 도 10a에서 확인할 수 있는 바와 같이 캐비테이션 시드(110)가 넓게 분포된 것을 확인할 수 있다. 이것은 내부 코어를 퍼플루오로부탄을 이용하였기 때문에 중력보다 부력이 더 크게 작용한 결과일 수 있다.
- [126] 여기에 전기장을 인가하기 위하여 전극을 넣고 DC 15 V를 인가하면, 도 10b와 같이 캐비테이션 시드(110)가 돼지 표피(100)에 집중적으로 위치하도록 유도할 수 있다.
- [127] 앞선 실시예와 마찬가지로, 약 2 W/cm<sup>2</sup>의 초음파를 20분 동안 적용하며 매 10분 간격으로 퍼룰산(ferulic acid)이 전달된 양을 채집하여 고성능 액체 크로마토그래피(High Precision Liquid Chromatography, HPLC)로 정량적으로 측정할 수 있다.
- [128] 도 11을 참조하면, 초음파를 조사하거나 기존의 초음파 조영제를 추가한 후 초음파를 조사하는 방식은 단순 확산에 비하여 최대 10배 정도 향상되었음을 알 수 있다.
- [129] 그러나, 전자기장의 영향을 받을 수 있도록 전하량이 있는 막이 포함된 캐비테이션 시드를 이용하는 경우, 전달되는 퍼룰산의 양은 단순 확산보다 약 800 배까지 향상될 수 있다.
- [130] 또한, 이 실험의 결과는 전기장의 세기 조절로 더욱 향상될 수 있는 여지가 있다.
- [131]
- [132] 도 12는 본 발명의 실시예에 따른 캐비테이션 시드를 이용하여 표피에 약물을 전달하는 방법에 대한 흐름도이다.
- [133] 도 12를 참조하면, 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용하여 생체의 표피에 약물을 전달하는 방법은, 약물을 포함하는 유체에 상기 캐비테이션 시드가

혼합된 혼합물을 상기 표피에 도입하는 단계(S120), 혼합물에 형성되는 전자기장을 조절하여 혼합물 내에서 캐비테이션 시드의 위치를 결정하는 단계(S121) 및 캐비테이션 시드의 공동화를 유발하기 위해 초음파 방사 장치를 이용하여 혼합물에 초음파를 조사하는 단계(S122)를 포함할 수 있다.

- [134] 여기에서, 초음파 방사 장치는 본 발명이 속한 기술분야에 속한 통상의 기술자가 쉽게 입수할 수 있는 다양한 장치를 이용할 수 있다.
- [135] 여기에서, 캐비테이션 시드는 혼합물 내에서 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함할 수 있다.
- [136] 여기에서, 캐비테이션 시드는 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell)을 포함하되, 막(Shell)은 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.
- [137]
- [138] 생체의 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed) 혼합물은, 유체 및 유체에 혼합된 캐비테이션 시드를 포함하고, 캐비테이션 시드 각각은, 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell) 및 막의 내부에 위치하여 혼합물 내에서 부력을 결정하는 코어(Core)를 포함할 수 있다.
- [139] 여기에서, 유체는 퍼룰산(ferulic acid)이 물에 소정의 비율로 희석된 수용액일 수 있다.
- [140] 여기에서, 유체는 피부 미백제, 제모제, 발모제, 피부 필러(filler), 콜라겐, 진통제, 국부 마취제, 치료용 유전체, 암치료제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 미용적 또는 약제학적으로 허용되는 약물일 수 있다.
- [141] 여기에서, 막(Shell)은, 전자기장에 반응하도록 전하량을 가질 수 있다.
- [142]
- [143] 본 발명은 표피에 가까운 이상적인 위치에 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed)을 집중적으로 위치시킨 후, 적절한 초음파 파라미터를 인가하여 공동화(cavitation)를 발생시킴으로써 표피에 약물 전달 효율을 증가시킬 수 있다.
- [144] 또한, 피부 미백, 제모제, 발모제, 피부용 필러(filler) 등의 피부 미용, 피부용 진통제, 국부 마취제, 건선과 같은 유전적 질환, 피부암 등의 피부 치료뿐만 아니라 다양한 약물 전달에 적용할 수 있다.
- [145]
- [146] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구의 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.
- [147]

## 청구범위

- [청구항 1] 생체의 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed)에 있어서, 유체 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell); 및 상기 막의 내부에 위치하여 상기 유체 내에서 상기 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함하되, 상기 캐비테이션 시드는 상기 유체 내에 조사된 초음파에 의해 공동화(cavitation)를 유발시키는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 코어는 상기 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 무거운 불활성 액화 기체인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 3] 청구항 2에 있어서, 상기 불활성 액화 기체는 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체를 포함하거나, 상기 퍼플루오로카본(perfluoro-carbon) 계열의 기체가 포함된 혼합물로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 4] 청구항 2에 있어서, 상기 불활성 액화 기체는 초음파에 의해 기화되는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 5] 청구항 2에 있어서, 상기 불활성 액화 기체는 퍼플루오로펜탄(perfluoro-pentane), 퍼플루오로헥산(perfluoro-hexane), 퍼플루오로메틸사이클로헥산(perfluoro-methylcyclo-hexane) 및 퍼플루오로옥탄(perfluoro-octane)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 코어는 상기 캐비테이션 시드가 첨가된 유체보다 가벼운 기체인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 7] 청구항 6에 있어서, 상기 기체는 퍼플루오로부탄(perfluoro-butane)인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 막(Shell)은 단백질(protein), 친수성(hydrophilic)과 공수성(hydrophobic)의 특성을 갖는 인지질(phospholipid), 유사 지질 및 공수성만을 갖는 지질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.
- [청구항 9] 청구항 1에 있어서,

상기 막(Shell)은 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.

[청구항 10] 청구항 1에 있어서,  
상기 막(Shell)은 DMPA-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphate), DPPA-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate), DOPA-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate), DMPG-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DPPG-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DOPG-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-Phosphoglycerol), DMPS-Na(1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DPPS-Na(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPS-Na(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoserine), DOPE-Glutaryl-(Na)<sub>2</sub>(1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), Tetramyristoyl Cardiolipin-(Na)<sub>2</sub>, DSPE-mPEG-2000-Na(1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine), DSPE-mPEG-5000-Na, DSPE-Maleimide PEG-2000-Na, DOTAP-Cl(1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane) 중에서 적어도 하나를 포함하여 구성되는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.

[청구항 11] 청구항 1에 있어서,  
상기 막(Shell)은, DPPC(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)와 DPPA(1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphate)를 소정 비율로 포함하는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.

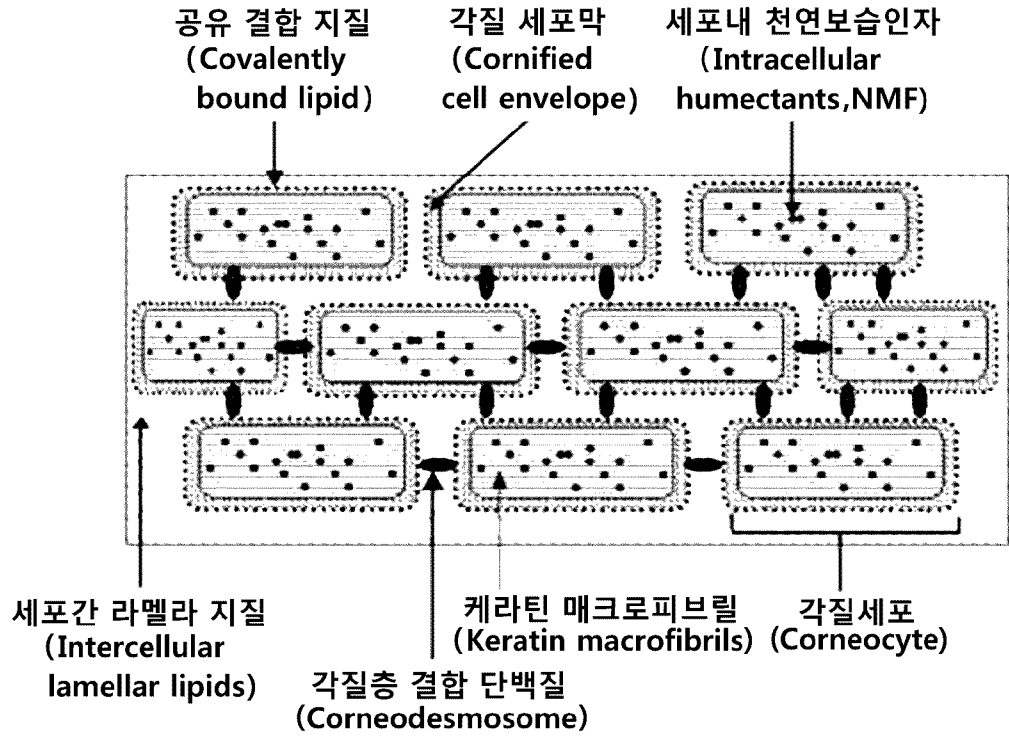
[청구항 12] 청구항 1에 있어서,  
상기 유체는 상기 캐비테이션 시드에 의해 유발된 공동화에 의하여 표피에 전달되는 약물인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드.

[청구항 13] 캐비테이션 시드(cavitation seed)를 이용하여 생체의 표피에 약물을 전달하는 방법에 있어서,  
약물을 포함하는 유체에 상기 캐비테이션 시드가 혼합된 혼합물을 상기 표피에 도입하는 단계;  
상기 혼합물에 형성되는 전자기장을 조절하여 상기 혼합물 내에서 상기 캐비테이션 시드의 위치를 결정하는 단계; 및  
상기 캐비테이션 시드의 공동화를 유발하기 위해 초음파 방사 장치를 이용하여 상기 혼합물에 초음파를 조사하는 단계를 포함하는, 약물 전달 방법.

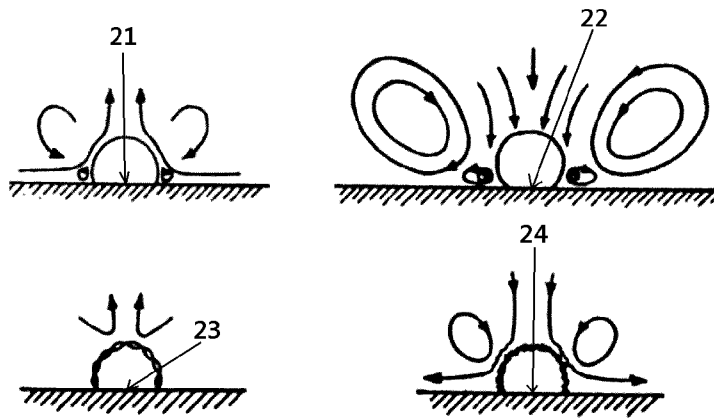
[청구항 14] 청구항 13에 있어서,  
상기 캐비테이션 시드는 상기 혼합물 내에서 상기 캐비테이션 시드의 부력을 결정하는 코어(core)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 약물 전달 방법.

- [청구항 15] 청구항 13에 있어서,  
상기 캐비테이션 시드는 상기 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell)을 포함하되,  
상기 막(Shell)은 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 것을 특징으로 하는, 약물 전달 방법.
- [청구항 16] 생체의 표피 주위에 공동(cavity)을 생성하는 공동화(cavitation)를 유발시키는 캐비테이션 시드(cavitation seed) 혼합물에 있어서,  
유체; 및  
상기 유체에 혼합된 캐비테이션 시드를 포함하고, 상기 캐비테이션 시드 각각은,  
상기 혼합물 내에서 외형을 유지하도록 외면을 형성하는 막(Shell); 및  
상기 막의 내부에 위치하여 상기 혼합물 내에서 부력을 결정하는 코어(Core)를 포함하는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드 혼합물.
- [청구항 17] 청구항 16에 있어서,  
상기 유체는 퍼룰산(ferulic acid)이 물에 소정의 비율로 희석된 수용액인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드 혼합물.
- [청구항 18] 청구항 16에 있어서,  
상기 유체는 피부 미백제, 제모제, 발모제, 피부 필러(filler), 콜라겐, 진통제, 국부 마취제, 치료용 유전체, 암치료제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 미용적 또는 약제학적으로 허용되는 약물인 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드 혼합물.
- [청구항 19] 청구항 16에 있어서,  
상기 막(Shell)은, 전자기장에 반응하도록 전하량을 갖는 것을 특징으로 하는, 캐비테이션 시드 혼합물.

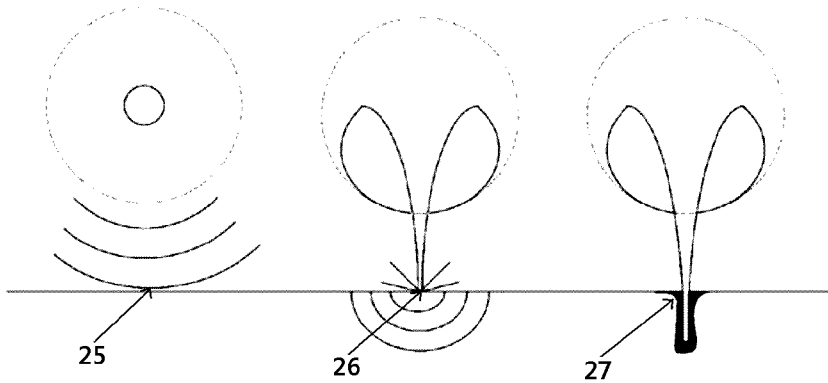
[도1]



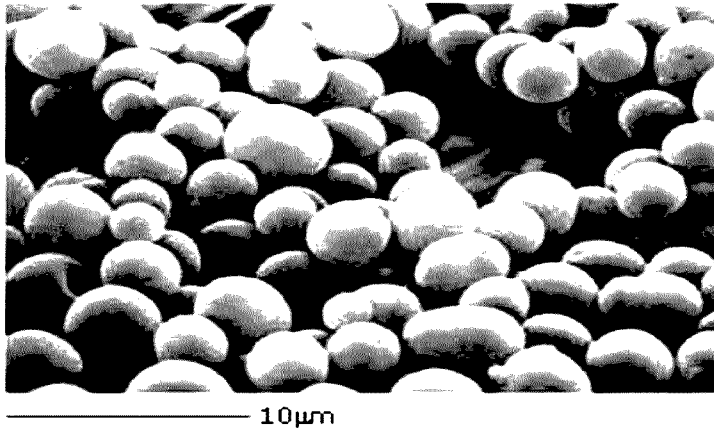
[도2a]



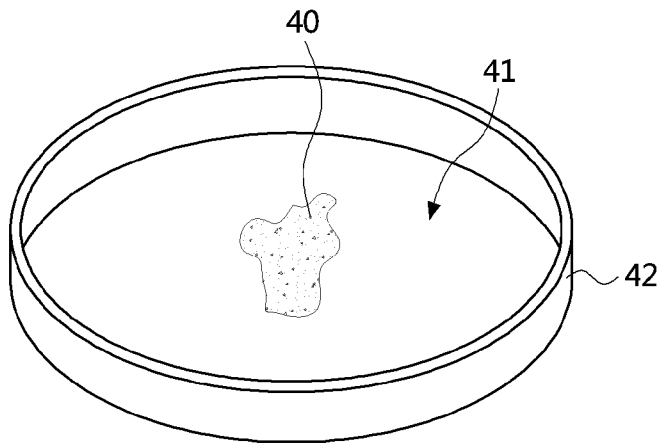
[도2b]



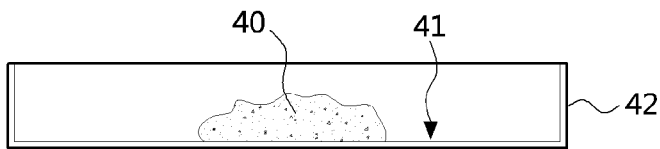
[도3]



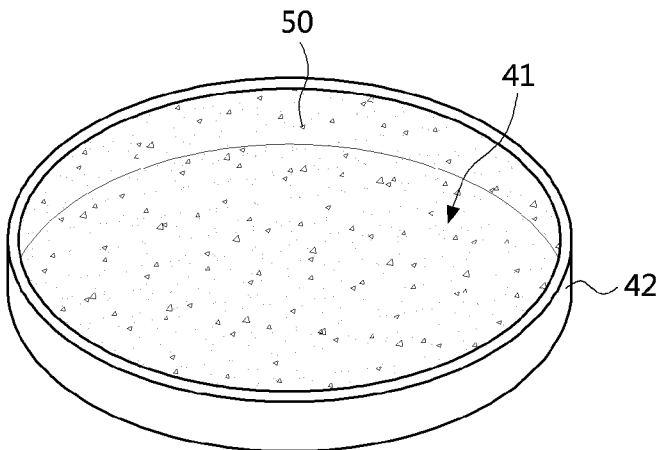
[도4a]



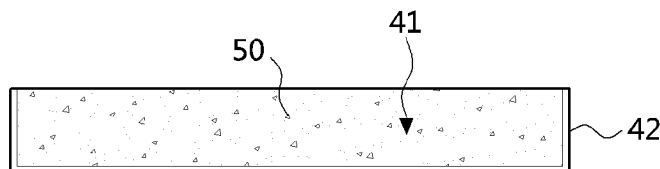
[도4b]



[도5a]



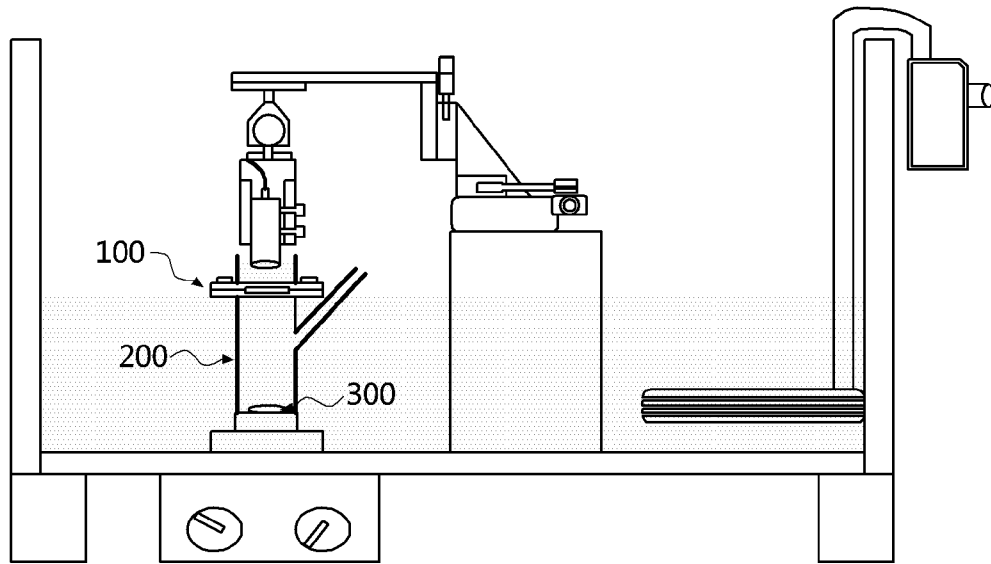
[도5b]



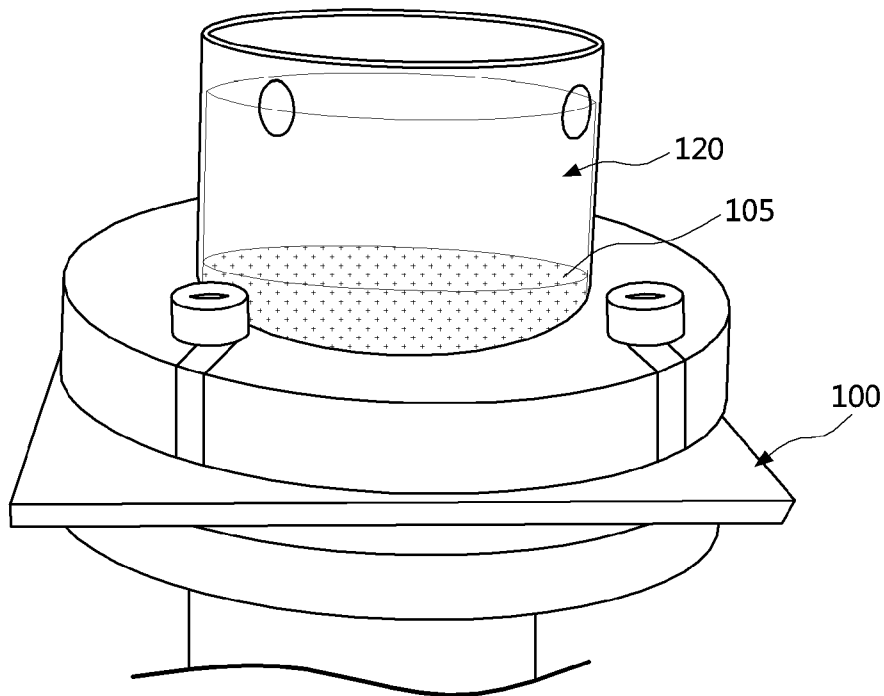
[도6]

인지질 명칭 (Name)	전이온도(Transition Temperature, °C)	pH 7.4에서의 총전하량 (Net Charge at pH 7.4)
DLPC	-1	0
DMPC	23	0
DPPC	41	0
DSPC	55	0
DOPC	-20	0
DMPE	50	0
DPPE	63	0
DOPE	-16	0
DMPA-Na	50	-1.3
DPPA-Na	67	-1.3
DOPA-Na	-8	-1.3
DMPG-Na	23	-1
DPPG-Na	41	-1
DOPG-Na	-18	-1
DMPS-Na	35	-1
DPPS-Na	54	-1
DOPS-Na	-11	-1
DOPE-Glutaryl-(Na) <sub>2</sub>	~-10	-2
Tetramyristoyl Cardiolipin-(Na) <sub>2</sub>	59	-2
DSPE-mPEG-2000-Na	N/A	-1
DSPE-mPEG-5000-Na	N/A	-1
DSPE-Maleimide PEG-2000-Na	N/A	-1
DOTAP-Cl	~-0	+1

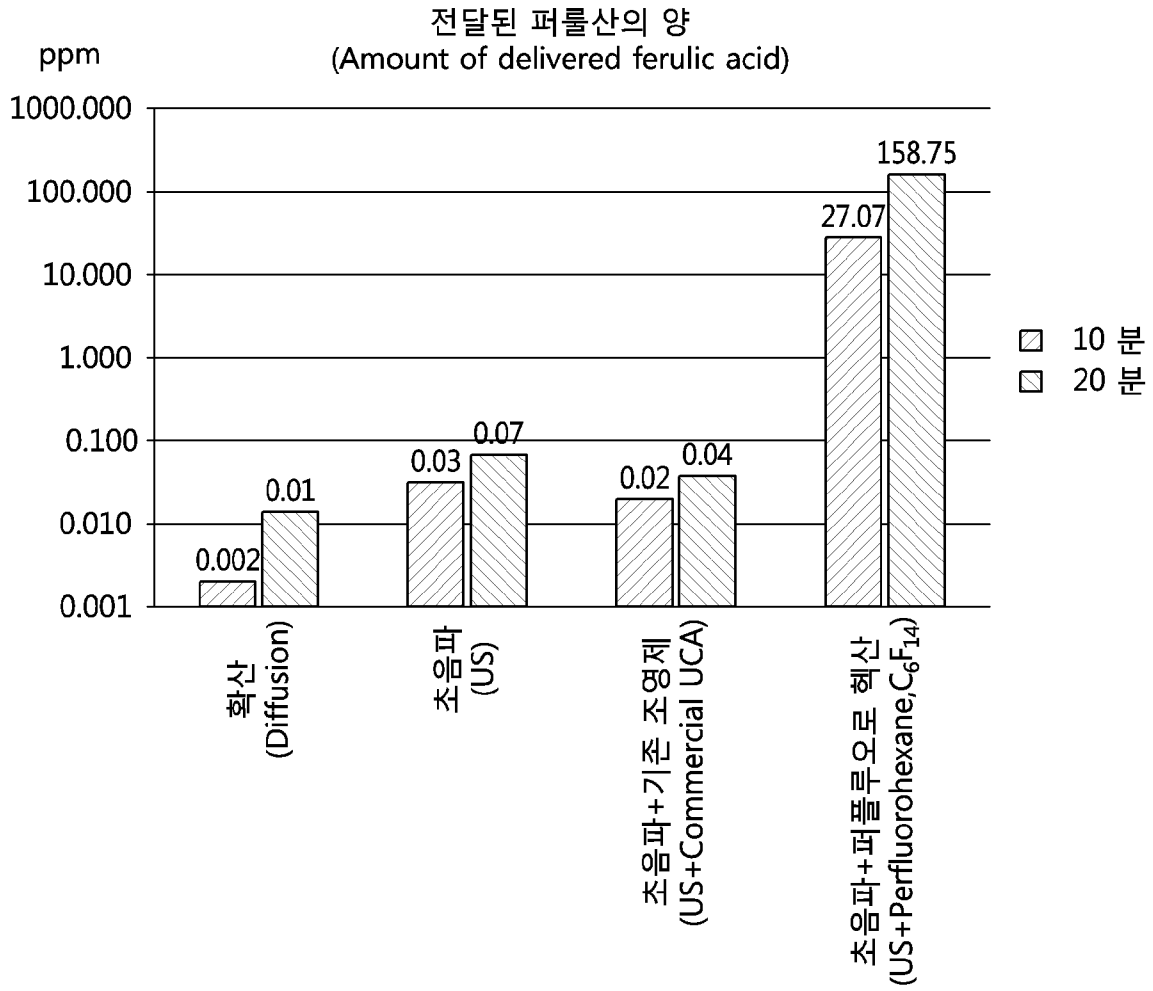
[도7]



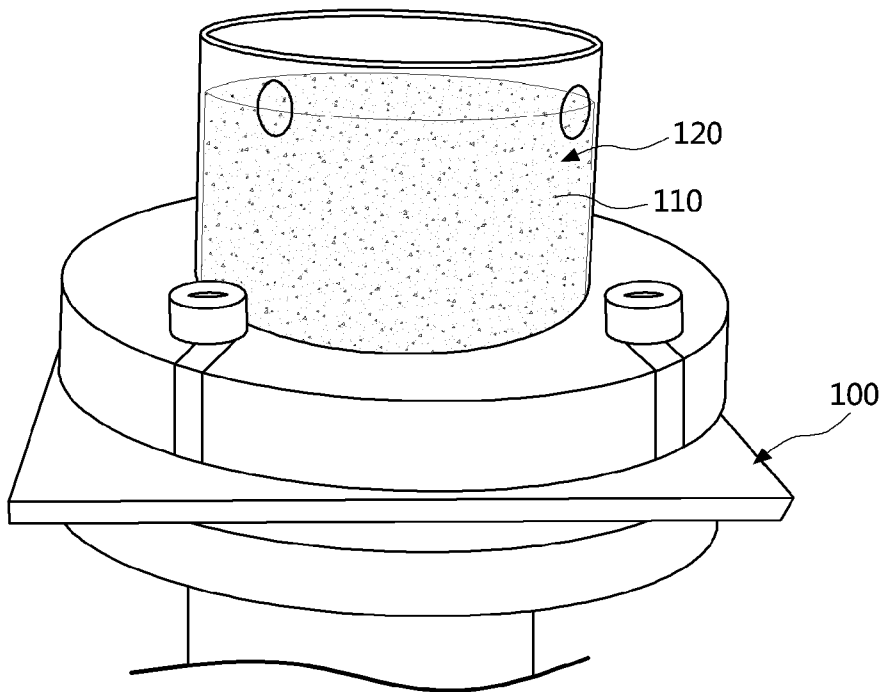
[도8]



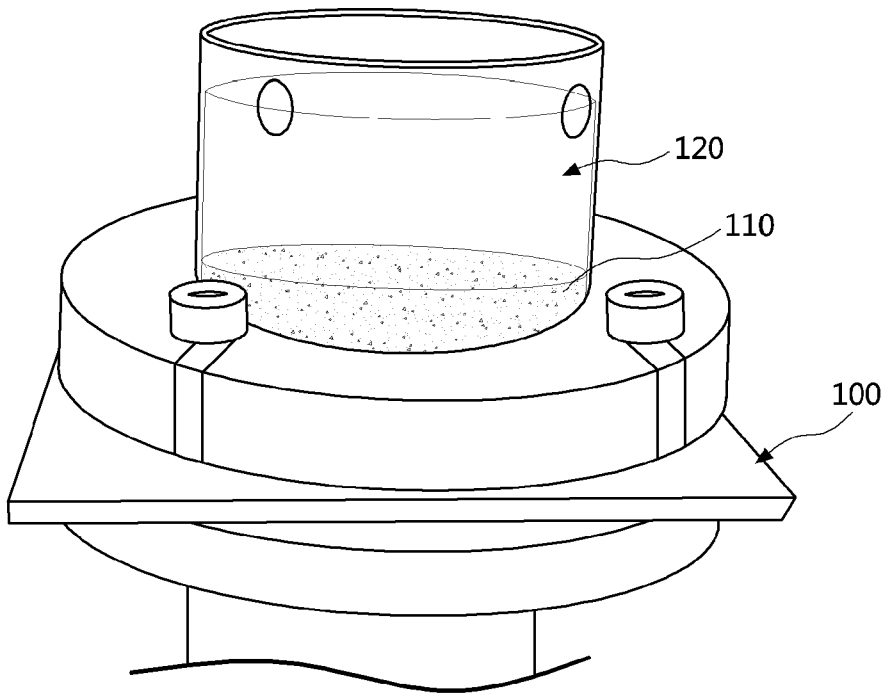
[도9]



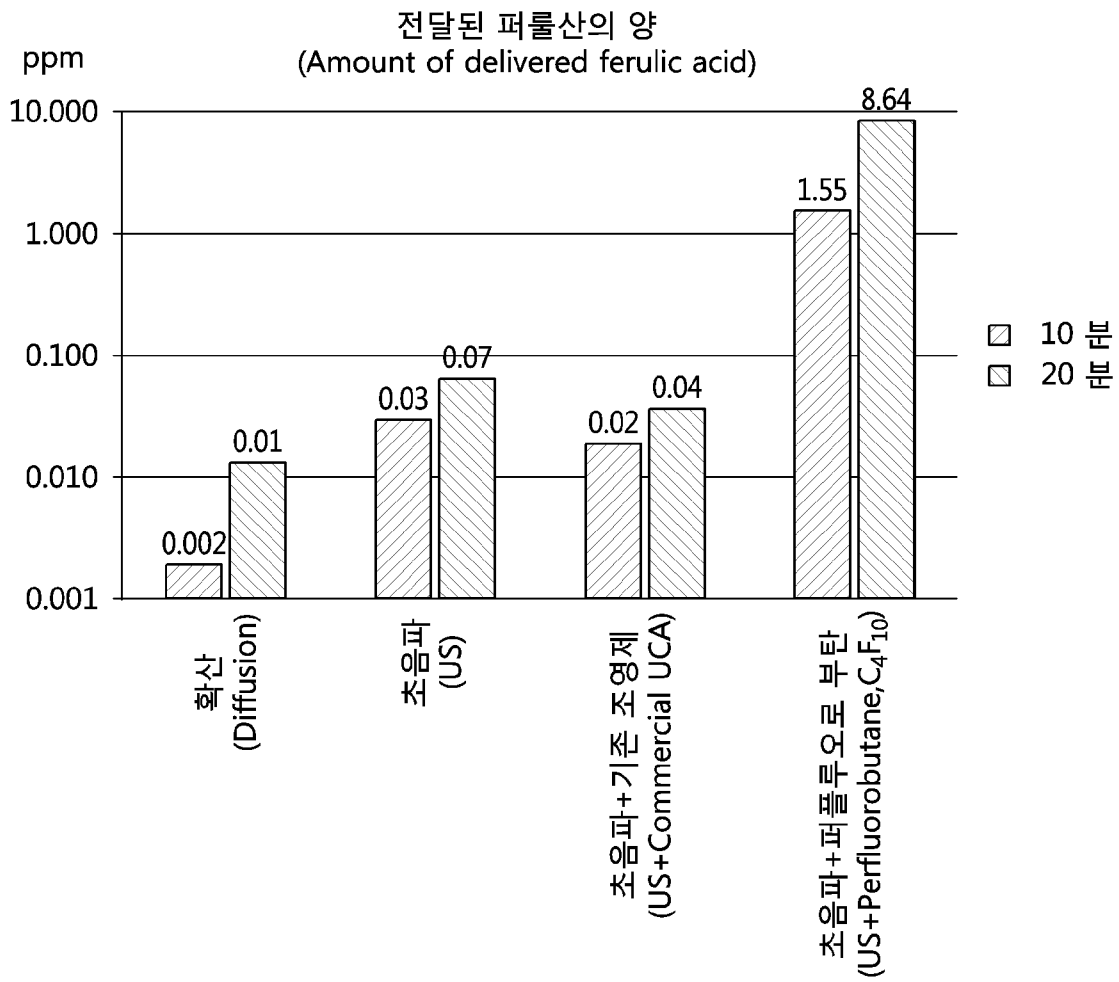
[도10a]



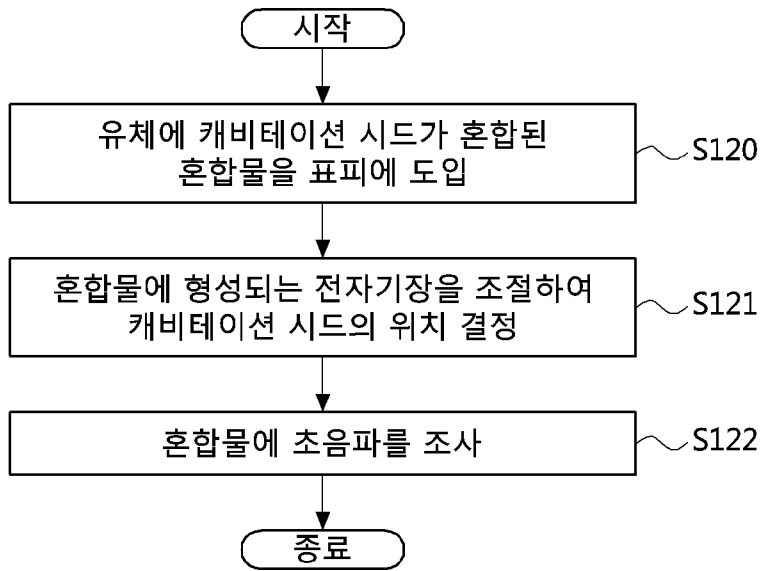
[도10b]



[도11]



[도12]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2016/005631**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 9/127(2006.01)i, A61N 7/00(2006.01)i*

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/127; A61K 9/46; A61K 9/00; A61K 49/00; A61K 38/38; A61K 38/47; A61B 17/00; A61N 7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above v  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: cavitation, perfluorocarbon, phospholipid, ultrasound, drug delivery, skin whitening

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2012-0140290 A (PACIFIC SYSTEM CO., LTD.) 31 December 2012 See paragraphs [0056]-[0079], [0094]-[0096], [0106], [0107], [0114]-[0119]; claims 1, 8, 9; and figures 8-10, 16, 19.	1-12,16-19
A	US 2004-0013662 A1 (PORTER, T. R. et al.) 22 January 2004 See the entire document.	1-12,16-19
A	US 2008-0063604 A1 (CLAUDIO, P. P.) 13 March 2008 See the entire document.	1-12,16-19
A	SEO, M. et al., Microfluidic Assembly of Monodisperse, Nanoparticle-incorporated Perfluorocarbon Microbubbles for Medical Imaging and Therapy. Langmuir, 2010, vol. 26, no. 17, pages 13855-13860 See the entire document.	1-12,16-19
A	WO 00-35351 A1 (SONTRA MEDICAL, INC.) 22 June 2000 See the entire document.	1-12,16-19

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“I” 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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search

18 OCTOBER 2016 (18.10.2016)

Date of mailing of the international search report

**18 OCTOBER 2016 (18.10.2016)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

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

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

1.  Claims Nos.: **13-15**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 13-15 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

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

International application No.

**PCT/KR2016/005631**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2012-0140290 A	31/12/2012	WO 2012-177031 A1	27/12/2012
US 2004-0013662 A1	22/01/2004	AT 260677 T	15/03/2004
		CA 2258882 A1	08/01/1998
		CA 2258882 C	17/03/2009
		CA 2337361 A1	20/01/2000
		CA 2337361 C	16/11/2010
		DE 69727958 T2	07/04/2005
		EP 0888054 A1	26/03/2003
		EP 0888054 B1	03/09/2003
		EP 0938341 A2	01/09/1999
		EP 0938341 B1	03/03/2004
		EP 1094843 A1	02/05/2001
		EP 1094843 B1	01/10/2003
		JP 2000-507931 A	27/06/2000
		JP 2000-515499 A	21/11/2000
		JP 2002-520298 A	09/07/2002
		JP 2007-297414 A	15/11/2007
		JP 2009-029810 A	12/02/2009
		JP 2010-095541 A	30/04/2010
		JP 4201348 B2	24/12/2008
		JP 4774135 B2	14/09/2011
		KR 10-0649035 B1	24/11/2006
		US 2004-0057946 A1	25/03/2004
		US 5849727 A	15/12/1998
		US 6117858 A	12/09/2000
		US 6245747 B1	12/06/2001
		US 6537814 B1	25/03/2003
		US 7115583 B2	03/10/2006
		US 7198949 B2	03/04/2007
		WO 00-02588 A1	20/01/2000
		WO 97-33474 A1	18/09/1997
		WO 98-00172 A2	08/01/1998
		WO 98-00172 A3	14/05/1998
US 2008-0063604 A1	13/03/2008	US 8454937 B2	04/06/2013
WO 00-35351 A1	22/06/2000	AU 2192100 A	03/07/2000
		AU 768190 B2	04/12/2003
		CA 2355187 A1	22/06/2000
		EP 1139880 A1	10/10/2001
		EP 1139880 A4	17/08/2005
		JP 2002-542841 A	17/12/2002
		US 2004-0087879 A1	06/05/2004
		US 6620123 B1	16/09/2003
		WO 00-35351 A9	10/05/2001

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
A61K 9/127(2006.01)i, A61N 7/00(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
A61K 9/127; A61K 9/46; A61K 9/00; A61K 49/00; A61K 38/38; A61K 38/47; A61B 17/00; A61N 7/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 공동화, 퍼플루오로카본, 인지질, 초음파, 약물 전달, 피부 미백

**C. 관련 문헌**

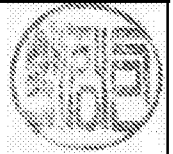
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2012-0140290 A (주식회사 퍼시픽시스템) 2012.12.31. 단락 [0056]-[0079], [0094]-[0096], [0106], [0107], [0114]-[0119]; 청구항 1, 8, 9; 및 도면 8-10, 16, 19 참조.	1-12, 16-19
A	US 2004-0013662 A1 (PORTER, T. R. 등) 2004.01.22. 문헌 전체 참조.	1-12, 16-19
A	US 2008-0063604 A1 (CLAUDIO, P. P.) 2008.03.13. 문헌 전체 참조.	1-12, 16-19
A	SEO, M. 등, Microfluidic assembly of monodisperse, nanoparticle-incorporated perfluorocarbon microbubbles for medical imaging and therapy. Langmuir, 2010년, 26권, 17호, 페이지 13855-13860 문헌 전체 참조.	1-12, 16-19
A	WO 00-35351 A1 (SONTRA MEDICAL, INC.) 2000.06.22. 문헌 전체 참조.	1-12, 16-19

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  
 “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 2016년 10월 18일 (18.10.2016)	국제조사보고서 발송일 2016년 10월 18일 (18.10.2016)
--------------------------------------------	-------------------------------------------

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 박정민 전화번호 +82-42-481-3516
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------



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

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

- 1.  청구항: 13-15  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제13항 내지 제15항은 치료에 의한 인체의 처치방법을 포함하고 있으므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
- 2.  청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3.  청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

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

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

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

이의신청에  
관한 기재

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

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0140290 A	2012/12/31	WO 2012-177031 A1	2012/12/27
US 2004-0013662 A1	2004/01/22	AT 260677 T	2004/03/15
		CA 2258882 A1	1998/01/08
		CA 2258882 C	2009/03/17
		CA 2337361 A1	2000/01/20
		CA 2337361 C	2010/11/16
		DE 69727958 T2	2005/04/07
		EP 0888054 A1	2003/03/26
		EP 0888054 B1	2003/09/03
		EP 0938341 A2	1999/09/01
		EP 0938341 B1	2004/03/03
		EP 1094843 A1	2001/05/02
		EP 1094843 B1	2003/10/01
		JP 2000-507931 A	2000/06/27
		JP 2000-515499 A	2000/11/21
		JP 2002-520298 A	2002/07/09
		JP 2007-297414 A	2007/11/15
		JP 2009-029810 A	2009/02/12
		JP 2010-095541 A	2010/04/30
		JP 4201348 B2	2008/12/24
		JP 4774135 B2	2011/09/14
		KR 10-0649035 B1	2006/11/24
		US 2004-0057946 A1	2004/03/25
		US 5849727 A	1998/12/15
		US 6117858 A	2000/09/12
		US 6245747 B1	2001/06/12
		US 6537814 B1	2003/03/25
		US 7115583 B2	2006/10/03
		US 7198949 B2	2007/04/03
		WO 00-02588 A1	2000/01/20
		WO 97-33474 A1	1997/09/18
		WO 98-00172 A2	1998/01/08
		WO 98-00172 A3	1998/05/14
US 2008-0063604 A1	2008/03/13	US 8454937 B2	2013/06/04
WO 00-35351 A1	2000/06/22	AU 2192100 A	2000/07/03
		AU 768190 B2	2003/12/04
		CA 2355187 A1	2000/06/22
		EP 1139880 A1	2001/10/10
		EP 1139880 A4	2005/08/17
		JP 2002-542841 A	2002/12/17
		US 2004-0087879 A1	2004/05/06
		US 6620123 B1	2003/09/16
		WO 00-35351 A9	2001/05/10