



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월09일
(11) 등록번호 10-1836634
(24) 등록일자 2018년03월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/00 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 8/587 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0060110
(22) 출원일자 2016년05월17일
심사청구일자 2016년05월17일
(65) 공개번호 10-2017-0129992
(43) 공개일자 2017년11월28일
(56) 선행기술조사문헌
KR101431522 B1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
한국표준과학연구원
대전 유성구 가정로 267(가정동, 한국표준과학연구원)
(72) 발명자
김세화
대전광역시 유성구 배울2로 19 905동 902호 (관평동, 대덕테크노밸리9단지아파트)
김용태
대전광역시 유성구 어은로 57 136동 1106호 (어은동, 한빛아파트)
마동희
대전광역시 유성구 가정로 267, 한국표준과학연구원 제2기숙사 111호
(74) 대리인
특허법인 아이퍼스

전체 청구항 수 : 총 16 항

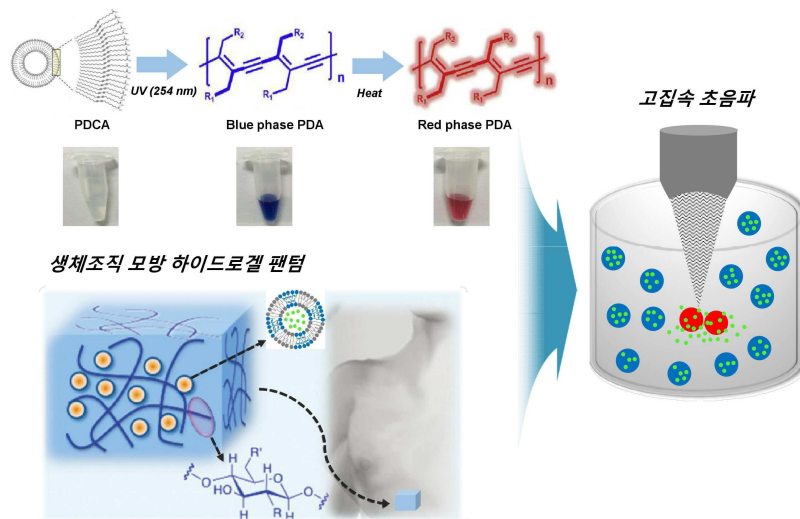
심사관 : 양성연

(54) 발명의 명칭 집속초음파용 초음파 팬텀, 그 초음파 팬텀의 제조방법, 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀, 그 제조방법 및 그 팬텀을 이용한 변색방법 및 약물전달방법

(57) 요약

본 발명은 집속초음파용 초음파 팬텀에 대한 것이다. 보다 상세하게는, 생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 초음파 팬텀에 있어서, 아가로오스와, 수크로오스와, 폴리디아세틸렌 소포체과, 증류수가 혼합되며, 집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분이, 온도에 따라 점진적으로 변색되는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀에 관한 것이다.

대표도 - 도18



(52) CPC특허분류

A61K 9/0009 (2013.01)

A61K 9/1273 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101554501 B1*

KR1020140001037 A

KR1020140113173 A

US08539813 B2

US20140260524 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 초음파 팬텀에 있어서,
아가로오스와, 수크로오스와, 온도감응물질과, 증류수가 혼합되며,
집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분이, 온도에 따라 점진적으로 변색되고, 상기 온도 감응물질은 폴리디아세틸렌 소포체인 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀.

청구항 2

제 1항에 있어서,
상기 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀.

청구항 3

삭제

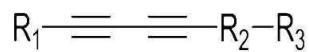
청구항 4

제 1항에 있어서,
상기 폴리디아세틸렌 소포체는 0 초과 ~ 100 μ M의 농도로 혼합되는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀.

청구항 5

제 1항에 있어서,
상기 폴리디아세틸렌 소포체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 주합체 또는 상기 화학식 1 화합물과 인지질(phospholipid)의 복합물로 유도된 복합중합체 인 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀;

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,
R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고,
R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며,
R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

청구항 6

생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 초음파 팬텀의 제조방법에 있어서,

아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키는 제1단계;

가열된 혼합물에 혼합물을 넣고 혼합하는 제2단계;

폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 제3단계;

제3단계에서 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히는 제4단계; 및

금형을 제거하여 초음파 팬텀을 분리하는 제5단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 폴리디아세틸렌 소포체는,

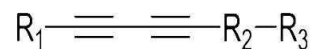
하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 인지질 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하는 단계;

인지질을 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 0 내지 50 몰%로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름 형태의 혼합물을 제조하는 단계;

증류수를 넣어 상기 필름형태의 혼합물을 용융시키는 단계; 및

초음파분산기로 분산시키는 단계;를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법;

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고,

R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며,

R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

청구항 8

제 6항에 있어서,

상기 제1단계에서,

아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 혼합하고,

상기 제3단계에서,

0 초과 ~ 100 μM의 농도로 상기 폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법.

청구항 9

초음파 팬텀을 이용한 타겟부 분변색방법에 있어서,

제 6항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 제조방법에 의해 초음파 팬텀을 제조하는 단계;

상기 초음파 팬텀에서 변색을 발생시킬 특정위치를 설정하는 단계;

집속초음파 변환기를 통해 상기 특정위치가 초점이 되도록 상기 집속초음파변환기를 제어하여 상기 초음파 팬텀에 초음파를 조사하는 단계; 및

상기 특정위치가 가열되어 점진적으로 변색되는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 변색되는 단계는,

파란색에서 점진적으로 적색으로 변색되는 것을 특징으로 하는 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법.

청구항 11

생체조직을 모방한 하이드로겔 팬텀에 있어서,

아가로오스와, 수크로오스와, 대상물질이 내포된 전달물질과, 증류수가 혼합되며,

집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분에 위치하는 상기 전달물질 내의 대상물질이 배출되고, 상기 전달물질은 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체인 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀.

청구항 12

삭제

청구항 13

제 11항에 있어서,

상기 대상물질은 약물 또는 형광염료인 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀.

청구항 14

제 11항에 있어서,

상기 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함하고,

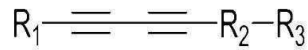
상기 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체는 0 초과 ~ 100 μ M의 농도로 혼합되는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀.

청구항 15

제 11항에 있어서,

상기 폴리디아세틸렌 소포체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 주합체 또는 상기 화학식 1 화합물과 인지질(phospholipid)의 복합물로 유도된 복합중합체 인 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀;

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고,

R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며,

R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

청구항 16

생체조직을 모방한 하이드로겔 팬텀의 제조방법에 있어서,

아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키는 제1단계;

가열된 혼합통에 혼합물을 넣고 혼합하는 제2단계;

대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 제3단계;

제3단계에서 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히는 제4단계; 및

금형을 제거하여 팬텀을 분리하는 제5단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀의 제조방법.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체는,

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 인지질 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하는 단계;

인지질을 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 0 내지 50 몰%로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름형태의 혼합물을 제조하는 단계;

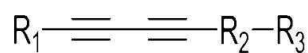
대상물질을 증류수에 녹여 저장용액을 제조한 후, 상기 필름형태의 혼합물에 가하는 단계;

초음파분산기로 분산시키는 단계;

잔존하는 상기 대상물질을 제거하는 단계; 및

초음파를 조사하여 가열하는 단계;를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀의 제조방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고,

R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며,

R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

택된 어느 하나이다.

청구항 18

대상물질을 특정위치에서 전달하기 위한 방법에 있어서,

제 16항 또는 제 17항에 따른 제조방법에 의해 팬텀을 제조하는 단계;

상기 팬텀에서 대상물질을 배출시킬 특정위치를 설정하는 단계;

집속초음파 변환기를 통해 상기 특정위치가 초점이 되도록 상기 집속초음파 변환기를 제어하여 상기 팬텀에 초음파를 조사하는 단계; 및

상기 특정위치에 위치하는 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체에서 상기 대상물질이 배출되는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 집속초음파용 초음파 팬텀에 대한 것이다. 보다 상세하게는, 인체 내의 음속과 유사하여 생체조직 모방이 가능하며 초음파 조사에 의해 가열된 특정부분만이 변색가능한 집속초음파용 초음파팬텀, 그 제조방법 및 타겟부분 변색방법에 대한 것이고, 생체조직 모방이 가능하며 초음파 조사에 의해 가열된 특정부분에 위치하는 리포솜 내에 저장된 약물을 외부로 배출하여 전달시킬 수 있는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀, 그 제조방법 및 이를 이용한 약물전달방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 영상의학과 영역에서 초음파검사(ultrasonography: USG)는 컴퓨터단층촬영(computed tomography: CT), 자기공명영상(magnetic resonance image: MRI) 등과 더불어 인체 단면을 영상화하는 검사법으로, 질병을 진단하는 중요한 부분을 공유하고 있다. 특히, 초음파검사는 실시간으로 인체 단면의 모든 방향을 영상화할 수 있는 것으로 인체의 질병을 검사하는 데 없어서는 안 될 중요한 검사법이며, CT, MRI 장비에 비해 가격이 저렴하고 설치공간의 제한이 적어 대부분의 병원에서 진단 장치로 널리 활용하고 있다. 이와 같은 초음파 진단기의 양적인 증가에 반하여, 최근 장비의 노후화로 인한 해상력 저하 등으로 질병의 구분을 어렵게 하는 요인이 되고 있다. 따라서, 초음파 팬텀을 이용하여 초음파 진단기의 성능을 주기적으로 평가하여 진단장치로서의 적합성 여부를 결정하여야 한다.
- [0003] 이러한 초음파 팬텀으로서, 초기에는 물에 적당한 산란체를 분산시킨 것을 사용하였는데, 이러한 경우 물의 부패에 따른 부유물 발생, 산란체의 층분리 등 다양한 문제점이 복합적으로 발생하여 사용상의 제한을 받았다.
- [0004] 이후, 아교, ZERDINE 등의 베이스 수지에 경석, 탈크 등의 무기충진제 산란체를 분산시켜 초음파 팬텀을 제작하였지만, 이들 역시 베이스 수지의 탈수, 산란체의 불균일한 분산 등에 따라 사용상의 유효기간이 매우 제한적이었다.
- [0005] 현재, 전량 수입에 의존하여 널리 사용되고 있는 팬텀인 539-ATS(USA) 또한 시간이 경과하면서 발생하는 경화, 탈수 현상, 온도에 따른 편차 등의 내구성 결여로 수명은 대략 2-5년에 불과하다.
- [0006] 따라서, 이러한 문제점을 극복하고자 탈수 현상 및 미생물에 의한 변질 또는 변형이 없는 고분자 수지를 베이스로 여기에 산란체를 균일하게 분산시킴으로써 초음파 팬텀의 유효 사용기간을 연장하고, 초음파 진단 성능을 향상시키기 위한 연구가 수행되고 있다.
- [0007] 또한, 초음파 팬텀에 사용되는 조직등가물질의 개발은 초음파 진단용 팬텀은 물론 유방, 갑상선, 자궁 등의 각종 초음파용 인체 장기를 제작하는데 기초가 되므로 초음파 진단기의 성능 평가를 위한 초음파 팬텀의 개발은 매우 중요하다.
- [0008] 이러한 초음파 열 치료에서 환자의 안전과 임상적인 효과를 확인하기 위해서, 장치가 열 병소를 생성하는지 통상적인 품질 보증(QA)시험을 수행하는 것이 중요하다. 시각적으로 불투명한 생물체 조직 내의 열 병소를 관찰하는 것은 어렵다. 초음파 열 효과를 이용한 치료술의 치료 효과 및 안전성을 보증하기 위해서는, 상온에서 투명

하며 음향 및 열전달 특성이 생체 조직과 유사한 TM(tissue mimicking) 열 병소에 대한 초음파의 열 효과를 가시화 할 수 있는 팬텀이 필요하다. 이러한 목적으로 개발된 기존 팬텀에는 단백질 기반 팬텀(protein based phantom), 이소프로필 아크릴아마이드 팬텀 (isopropyl acrylamide(NIPA) phantom)이 있다.

[0009] 단백질 기반 팬텀은 초음파의 생체 조직에 대한 열 효과 연구를 위해 많은 연구자들이 사용하고 있다. 이 팬텀은 상온에서 시각적으로 투명한 폴리아크릴아마이드 겔에, HIFU로 유도된 열 병소를 시각화하기 위해, 온도에 민감한 물질로 단백질(소혈청 알부민 또는 난백)을 첨가하여 구성된 팬텀이다. 상기 팬텀에 HIFU를 조사할 때 단백질의 변성으로 팬텀이 국소 부위에서 하얗게 불투명하게 변한 열 병소를 시각적으로 관찰할 수 있으며, HIFU 조건과 열 병소의 상관성을 이해하는 연구에 유용하게 사용되고 있다.

[0010] 그러나 단백질 팬텀은 많은 단점을 갖고 있다. 첫째 단백질의 변성은 온도에 비가역적이다. 따라서 한번 사용된 팬텀은 열 변성으로 인한 열 병소가 영구적으로 팬텀에 남기 때문에 재사용을 할 수 없다. 둘째 단백질 변성이 시작되는 임계 온도 (~ 70° C)가 고정되어있다. 따라서 이 부근의 온도를 초과하는 조건에 대해서만 팬텀을 통해 가시화가 가능하다. 만일 온열 치료를 고려할 경우, 초음파의 열 효과로 42~45° C 부근의 온도를 유지해야 하는데, 이 경우, 단백질 기반 팬텀을 사용하여 평가할 수 없다.

[0011] 넷째, 기존의 단백질 기반 팬텀의 음향 및 열적 특징은 생체 조직과 큰 차이를 보인다. 예를 들어, 감쇠 계수는 조직보다 훨씬 작았고(약 60%), 조직과 다르게 초음파가 흩어지지 않았다. HIFU 등과 같은 비선형 필드에서 중요한 비선형 매개 변수 (B/A)는 조직과는 다르다.

[0012] 다섯째, 단백질은 고가이며, 일단 변성이 되면 재사용이 어렵기 때문에, 경제성이 낮다. 참고로 50ml 팬텀을 만들기 위해 소요되는 이소프로필 아크릴아마이드는 약 10\$에 해당한다.

[0013] 이소프로필 아크릴아마이드 (NIPA) 팬텀은 온도에 민감한 폴리머인 이소프로필 아크릴아마이드의 혼합물로 이루어진 겔(gel)과 유사한 투명한 조직으로 미국에서 특허가 출원된 상태이다(Tian Y, Ye F, US patent, 2009, the application number beingPCT/US2009/000161). 상온에서 투명한 이소프로필 아크릴아마이드 팬텀은, 온도가 상승하면, 흰색으로 변하며, 열이 사라지면 다시 투명해기 때문에 반복적으로 사용할 수 있다. 투명도가 변화하는 온도는 제한된 범위 내에서 물질의 선택 및 함량에 따라 조절이 가능하다. 그러나 이소프로필 아크릴아마이드 팬텀은 다음과 같은 단점을 갖고 있다.

[0014] 첫째 투명도가 변하는 온도 구간을 조절하기 위해 아크릴아마이드 성분이 변화해야 하는데 이렇게 되면, 팬텀의 음향학적 특성 (예, 초음파의 감쇠계수)도 함께 변하게 되어, 팬텀이 음향학적으로 조직과 유사한 상태를 유지하기 어렵게 한다. 둘째, 실제로, 음향학적 특성과 열적 특성이 생체 조직과 유사한지 여부가 검증되지 못한 상태이다. 이소프로필 아크릴아마이드 팬텀의 음속과 음향 임피던스는 조직과 유사한 것으로 제시하고 있으나, 주요 음향학적 특성인 감쇠(attenuation), 분산, 비선형 매개변수(nonlinear parameter), 열적 특성은 평가되지 못한 상태이다. 셋째, 팬텀의 주요 구성 물질인 이소프로필 아크릴아마이드는 단백질 BSA와 같이 고가이다. 예를 들어 50ml 팬텀을 만들기 위해 소요되는 이소프로필 아크릴아마이드는 약 20\$에 해당한다. 다섯째, 프로필아크릴아마이드 팬텀의 준비 과정이 복잡하고, 단일 팬텀을 제조하는데 매우 시간이 소모되며(48시간), 질소 기체를 준비하는 조건이 특별하고, 특별한 환경이 조성되어야 하며 숙련된 기술자가 필요하다. 따라서 실현 가능성이 적다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) 한국 공개특허 제2008-0080510호
(특허문헌 0002) 한국 등록특허 제1134051호
(특허문헌 0003) 한국 공개특허 제2014-0001037호
(특허문헌 0004) 한국 공개특허 제2014-0113173호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 따라서 본 발명은 상기와 같은 종래의 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 본 발명의 일실시예에 따르면, 인체 내의 음속과 유사한 음속을 가지며, 집속초음파를 특정부분에 조사, 가열하게 되는 경우, 특정부분이 점진적으로 변색되는 집속초음파용 초음파 팬텀 및 그 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

[0017] 또한, 본 발명의 일실시예에 따르면, 인체 내의 음속과 유사한 음속을 가지며, 집속초음파를 특정부분에 조사, 가열하게 되는 경우, 특정부분에 위치한 전달물질 내에 내포된 대상물질이 배출되어 전달될 수 있는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀 및 그 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

[0018] 한편, 본 발명에서 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 제1목적은, 생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 초음파 팬텀에 있어서, 아가로오스와, 수크로오스와, 온도감응물질과, 증류수가 혼합되며, 집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분이, 온도에 따라 점진적으로 변색되는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀으로서 달성될 수 있다.

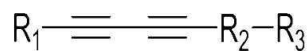
[0020] 또한, 상기 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0021] 그리고, 온도감응물질은 폴리디아세틸렌 소포체인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0022] 또한, 상기 폴리디아세틸렌 소포체는 0 초과 ~ 100 μM의 농도로 혼합되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0023] 그리고, 상기 폴리디아세틸렌 소포체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 주합체 또는 상기 화학식 1 화합물과 인지질(phospholipid)의 복합물로 유도된 복합중합체인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0024] [화학식 1]



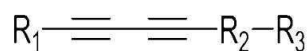
[0025]

[0026] 상기 화학식 1에서, R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고, R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며, R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0027] 본 발명의 제2목적은, 생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 초음파 팬텀의 제조방법에 있어서, 아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키는 제1단계; 가열된 혼합통에 혼합물을 넣고 혼합하는 제2단계; 폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 제3단계; 제3단계에서 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히는 제4단계; 및 금형을 제거하여 초음파 팬텀을 분리하는 제5단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법으로서 달성될 수 있다.

[0028] 그리고, 상기 폴리디아세틸렌 소포체는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 인지질 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하는 단계; 인지질을 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 0 내지 50 몰%로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름형태의 혼합물을 제조하는 단계; 증류수를 넣어 상기 필름형태의 혼합물을 용융시키는 단계; 및 초음파분산기로 분산시키는 단계;를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0029] [화학식 1]



[0030]

[0031] 상기 화학식 1에서, R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고, R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며, R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0032] 또한, 상기 제1단계에서, 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 혼합하고, 상기 제3단계에서, 0 초과 ~ 100 μM의 농도로 상기 폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0033] 본 발명의 제3목적은, 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법에 있어서, 앞서 언급한 제2항목적에 따른 제조 방법에 의해 초음파 팬텀을 제조하는 단계; 상기 초음파 팬텀에서 변색을 발생시킬 특정위치를 설정하는 단계; 집속초음파 변환기를 통해 상기 특정위치가 초점이 되도록 상기 집속초음파변환기를 제어하여 상기 초음파 팬텀에 초음파를 조사하는 단계; 및 상기 특정위치가 가열되어 점진적으로 변색되는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법으로서 달성될 수 있다.

[0034] 그리고, 상기 변색되는 단계는, 파란색에서 점진적으로 적색으로 변색되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0035] 본 발명의 제4목적은, 생체조직을 모방한 하이드로겔 팬텀에 있어서, 아가로오스와, 수크로오스와, 대상물질이 내포된 전달물질과, 증류수가 혼합되며, 집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분에 위치하는 상기 전달물질 내의 대상물질이 배출되는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀으로서 달성될 수 있다.

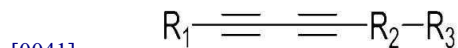
[0036] 또한, 상기 전달물질은 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0037] 그리고, 상기 대상물질은 약물 또는 형광염료인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0038] 또한, 상기 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함하고, 상기 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체는 0 초과 ~ 100 μ M의 농도로 혼합되는 것을 특징으로 하할 수 있다.

[0039] 그리고, 상기 폴리디아세틸렌 소포체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 주합체 또는 상기 화학식 1 화합물과 인지질(phospholipid)의 복합물로 유도된 복합중합체인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0040] [화학식 1]

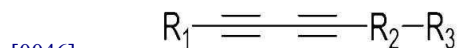


[0042] 상기 화학식 1에서, R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고, R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며, R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0043] 본 발명의 제5목적은, 생체조직을 모방한 하이드로겔 팬텀의 제조방법에 있어서, 아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키는 제1단계; 가열된 혼합통에 혼합물을 넣고 혼합하는 제2단계; 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체를 혼합하는 제3단계; 제3단계에서 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히는 제4단계; 및 금형을 제거하여 팬텀을 분리하는 제5단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀의 제조방법으로서 달성될 수 있다.

[0044] 그리고, 상기 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 인지질 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하는 단계; 인지질을 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 0 내지 50 몰%로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름형태의 혼합물을 제조하는 단계; 대상물질을 증류수에 녹여 저장용액을 제조한 후, 상기 필름형태의 혼합물에 가하는 단계; 초음파분산기로 분산시키는 단계; 잔존하는 상기 대상물질을 제거하는 단계; 및 초음파를 조사하여 가열하는 단계;를 포함하여 제조되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0045] [화학식 1]



[0047] 상기 화학식 1에서, R1은 탄소수 3 내지 18의 알킬기이고, R2는 탄소수 1 내지 16의 알킬기이며, R3는 에폭시기, -OH, -COOH, -COH, -NCO, -NCS, -CON₃, -OP(O²⁻)OH, 또는 -SH 작용기로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0048] 본 발명의 제6목적은, 대상물질을 특정위치에서 전달하기 위한 방법에 있어서, 앞서 언급한 제5목적에 따른 제조방법에 의해 팬텀을 제조하는 단계; 상기 팬텀에서 대상물질을 배출시킬 특정위치를 설정하는 단계; 집속초음파 변환기를 통해 상기 특정위치가 초점이 되도록 상기 집속초음파변환기를 제어하여 상기 팬텀에 초음파를 조사하는 단계; 및 상기 특정위치에 위치하는 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 소포체에서 상기 대상물질이 배출되는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법으로

서 달성될 수 있다.

발명의 효과

- [0049] 본 발명의 일실시예에 따른 집속 초음파용 초음파 팬텀에 따르면, 인체 내의 음속과 유사한 음속을 가지며, 집속초음파를 특정부분에 조사, 가열하게 되는 경우, 특정부분이 점진적으로 변색될 수 있는 효과를 갖는다.
- [0050] 또한, 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀에 따르면, 인체 내의 음속과 유사한 음속을 가지며, 집속초음파를 특정부분에 조사, 가열하게 되는 경우, 특정부분에 위치한 전달물질 내에 내포된 대상물질이 배출되어 전달될 수 있는 효과를 갖는다.
- [0051] 한편, 본 발명에서 얻을 수 있는 효과는 이상에서 언급한 효과들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0052] 본 명세서에 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 일실시예를 예시하는 것이며, 발명의 상세한 설명과 함께 본 발명의 기술적 사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어 해석되어서는 아니 된다.
- 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법의 흐름도,
- 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 폴리디아세틸렌 리포솜의 제조방법의 흐름도,
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 집속초음파 변환기를 이용한 초음파 팬텀의 타겟부분을 변색시키기 위한 장치의 구성도,
- 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법의 흐름도,
- 도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀 제조방법의 흐름도,
- 도 6은 본 발명의 일실시예에 따른 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 리포솜 제조방법의 흐름도,
- 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법의 흐름도,
- 도 8a 및 도 8b는 본 발명의 제1실시예에 따라 5%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀 각각의 사진,
- 도 9는 도 8a 및 도 8b에 도시된 팬텀에 대한 수크로오스 비율에 따른 음속 그래프,
- 도 10a 및 도 10b는 본 발명의 제1실시예에 따라 10%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀 각각의 사진,
- 도 11은 도 10a 및 도 10b에 도시된 팬텀에 대한 수크로오스 비율에 따른 음속 그래프,
- 도 12는 아가로오스와 수크로오스 비율에 따른 음속을 나타낸 표,
- 도 13은 본 발명의 제2실시예에 따라 제조된 5%의 아가로오스, 30%의 수크로오스에 0 μ M, 5 μ M, 20 μ M, 50 μ M의 농도를 PDA 리포솜을 혼합한 초음파 측정용 팬텀의 사진,
- 도 14는 도 13의 팬텀의 음속을 나타낸 그래프,
- 도 15는 PDA 리포솜을 첨가하기 전 팬텀(좌측)과, 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 사진,
- 도 16a 및 도 16b는 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 타겟부분에 초음파를 조사한 상태의 사진,
- 도 17은 25℃, 40℃, 50℃, 60℃, 70℃에서의 색상변화를 나타낸 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 사진,
- 도 18 및 도 19는 본 발명의 제5실시예에 따라 제조되는 대상물질을 내포한 PDA 리포솜의 제조단계와 제6실시예에 따라 제조되는 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법을 모식적으로 나타낸 구성도,

도 20은 아가로오스와 수크로오스가 혼합된 팬텀과, 대상물질을 내포한 PDA 리포솜을 혼합한 팬텀과, 이를 70℃로 가열한 상태의 팬텀 사진을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 이상의 본 발명의 목적들, 다른 목적들, 특징들 및 이점들은 첨부된 도면과 관련된 이하의 바람직한 실시예들을 통해서 쉽게 이해될 것이다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 통상의 기술자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다.
- [0054] 본 명세서에서, 어떤 구성요소가 다른 구성요소 상에 있다고 언급되는 경우에 그것은 다른 구성요소 상에 직접 형성될 수 있거나 또는 그들 사이에 제 3의 구성요소가 개재될 수도 있다는 것을 의미한다. 또한 도면들에 있어서, 구성요소들의 두께는 기술적 내용의 효과적인 설명을 위해 과장된 것이다.
- [0055] 본 명세서에서 기술하는 실시예들은 본 발명의 이상적인 예시도인 단면도 및/또는 평면도들을 참고하여 설명될 것이다. 도면들에 있어서, 막 및 영역들의 두께는 기술적 내용의 효과적인 설명을 위해 과장된 것이다. 따라서 제조 기술 및/또는 허용 오차 등에 의해 예시도의 형태가 변형될 수 있다. 따라서 본 발명의 실시예들은 도시된 특정 형태로 제한되는 것이 아니라 제조 공정에 따라 생성되는 형태의 변화도 포함하는 것이다. 예를 들면, 직각으로 도시된 영역은 라운드지거나 소정 곡률을 가지는 형태일 수 있다. 따라서 도면에서 예시된 영역들은 속성을 가지며, 도면에서 예시된 영역들의 모양은 소자의 영역의 특정 형태를 예시하기 위한 것이며 발명의 범주를 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서의 다양한 실시예들에서 제1, 제2 등의 용어가 다양한 구성요소들을 기술하기 위해서 사용되었지만, 이들 구성요소들이 이 같은 용어들에 의해서 한정되어서는 안 된다. 이들 용어들은 단지 어느 구성요소를 다른 구성요소와 구별시키기 위해서 사용되었을 뿐이다. 여기에 설명되고 예시되는 실시예들은 그것의 상보적인 실시예들도 포함한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 '포함한다(comprises)' 및/또는 '포함하는(comprising)'은 언급된 구성요소는 하나 이상의 다른 구성요소의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.
- [0057] 아래의 특정 실시예들을 기술하는데 있어서, 여러 가지의 특정적인 내용들은 발명을 더 구체적으로 설명하고 이해를 돕기 위해 작성되었다. 하지만 본 발명을 이해할 수 있을 정도로 이 분야의 지식을 갖고 있는 독자는 이러한 여러 가지의 특정적인 내용들이 없어도 사용될 수 있다는 것을 인지할 수 있다. 어떤 경우에는, 발명을 기술하는 데 있어서 흔히 알려졌으면서 발명과 크게 관련 없는 부분들은 본 발명을 설명하는데 있어 별 이유 없이 혼돈이 오는 것을 막기 위해 기술하지 않음을 미리 언급해 둔다.
- [0059] <구성 및 제조방법>
- [0060] 이하에서는 본 발명의 일실시예에 따른 집속초음파용 초음파 팬텀의 구성 및 제조방법 및 그 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법에 대해 설명하도록 한다.
- [0061] 본 발명의 일실시예에 따른 초음파 팬텀은, 생체 내에서의 음속과 대응되도록 생체 내를 모사한 것으로 아가로오스(agarose)와, 수크로오스(sucrose)와, 온도감응물질과, 증류수가 혼합되어 구성된다. 이러한 집속초음파용 초음파 팬텀은 집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분이, 온도에 따라 점진적으로 변색되게 된다.
- [0062] 본 발명의 일실시예에서는 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함할 수 있고, 온도감응물질은 폴리디아세틸렌 리포솜(PDA liposome)으로 구성된다. 이러한 폴리디아세틸렌 리포솜은 0 초과 ~ 100 μM의 농도로 혼합되게 된다.
- [0063] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 집속초음파용 초음파 팬텀의 제조방법의 흐름도를 도시한 것이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 먼저, 아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키게 된다. 아가로오스 3 ~ 12중량%, 상기 수크로오스 10 ~ 50중량%를 증류수에 혼합, 가열하여 용융시키게 된다(S1). 그리고, 가열된 혼합물에 혼합물을 넣고 혼합하게 된다(S2).
- [0064] 다음으로, 이러한 혼합물에 폴리디아세틸렌 리포솜을 혼합하게 된다(S3). 0 초과 ~ 100 μM의 농도로 폴리디아세틸렌 리포솜을 혼합하게 된다. 그리고, 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히고(S4), 금형을 제거하

여 초음파 팬텀을 분리하게 된다(S5).

- [0065] 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 폴리디아세틸렌 리포좀의 제조방법의 흐름도를 도시한 것이다. S3단계에서 혼합되는 폴리디아세틸렌 리포좀의 제조방법은 도 2에 도시된 바와 같이, 10,12-펜타코사다이노익 엑시드(10,12-Pentacosadiynoic acid)와, L- α -포스파티딜콜린(L- α -Phosphatidylcholine) 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하게 된다(S11).
- [0066] 그리고, 10,12-펜타코사다이노익 엑시드 저장용액과, L- α -포스파티딜콜린 저장용액을 2.5 ~ 3.5 : 0.7 ~ 1.3의 중량비율로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름형태의 혼합물을 제조하게 된다(S12).
- [0067] 다음으로, 증류수를 넣어 필름형태의 혼합물을 용융시키고(S13), 초음파분산기로 분산시키게 된다(S14). 그리고, 셀룰로오스 필터로 혼합물을 필터링하고 최종화합물을 1 ~ 8℃에서 10 ~ 14시간동안 안정화시켜 제조하게 된다(S15).
- [0068] 이하에서는 앞서 언급한 집속초음파용 초음파 팬텀의 타겟부분을 변색시키는 방법에 대해 설명하도록 한다. 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 집속초음파 변환기를 이용한 초음파 팬텀의 타겟부분을 변색시키기 위한 장치의 구성도를 도시한 것이다. 그리고, 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 초음파 팬텀을 이용한 타겟부분 변색방법의 흐름도를 도시한 것이다.
- [0069] 먼저, 앞서 언급한 본 발명의 일실시예에 따른 제조방법으로 집속초음파용 초음파팬텀을 제조하게 된다(S21). 그리고, 도 3에 도시된 바와 같이, 신호발생기와, 전력증폭기에 연결된 집속초음파변환기를 수조 하단에 설치하고, 집속초음파용 초음파팬텀을 부유시키게 된다. 그리고, 초음파 팬텀에서 변색을 발생시킬 특정위치를 설정하게 된다(S22).
- [0070] 그리로 설정한 특정위치가 초점이 되도록 집속초음파변환기를 제어하여 초음파 팬텀에 초음파를 조사하게 된다(S23). 초음파가 조사되면 특정위치가 가열되어 점진적으로 변색되게 된다(S24). 특정위치는 파란색에서 점진적으로 적색으로 변색되게 된다.
- [0071] 이하에서는 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀의 구성 및 그 제조방법에 대해 설명하도록 한다. 이러한 팬텀은 인체 내의 음속과 유사한 음속을 갖고 인체 내에서 초음파를 조사받아 전달물질에 내포된 대상물질을 배출시킬 수 있는지를 판단, 분석하기 위한 것이다.
- [0072] 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀은, 아가로오스와, 수크로오스와, 대상물질이 내포된 전달물질과, 증류수가 혼합되며, 집속초음파 변환기에 의해 초음파가 조사되어 가열된 특정부분에 위치하는 상기 전달물질 내의 대상물질이 배출되게 된다.
- [0073] 이러한 본 발명의 일실시예에 따른 전달물질은 대상물질이 내포된 폴리디아세틸렌 리포좀로 구성된다. 그리고, 이러한 대상물질은 약물 또는 형광물질일 수 있고, 아가로오스 3 ~ 12중량%, 수크로오스 10 ~ 50중량%를 포함하며, 대상물질이 내포된 폴리디아세틸렌 리포좀은 0 초과 ~ 100 μ M의 농도로 혼합되게 된다.
- [0074] 도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀 제조방법의 흐름도를 도시한 것이다. 그리고, 도 6은 본 발명의 일실시예에 따른 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 리포좀 제조방법의 흐름도를 도시한 것이다.
- [0075] 먼저, 아가로오스와, 수크로오스를 증류수에 용융시키게 된다(S31). 아가로오스 3 ~ 12중량%, 수크로오스 10 ~ 50중량%를 증류수에 용융시키게 된다. 그리고, 가열된 혼합통에 혼합물을 넣고 혼합하게 된다(S32). 다음으로 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 리포좀을 혼합하게 된다(S33).
- [0076] 그리고, 제조된 혼합물을 가열된 금형에 넣고, 식혀 굳히게 된다(S34). 다음으로, 금형을 제거하여 팬텀을 분리하게 된다(S35).
- [0077] S33단계에서 혼합되는 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 리포좀의 제조방법은 도 6에 도시된 바와 같이, 10,12-펜타코사다이노익 엑시드(10,12-Pentacosadiynoic acid)과, L- α -포스파티딜콜린(L- α -Phosphatidylcholine) 각각을 클로로포름에 녹여 저장용액을 제조하게 된다(S41).
- [0078] 그리고, 10,12-펜타코사다이노익 엑시드 저장용액과, L- α -포스파티딜콜린 저장용액을 0.5 ~ 1.5 : 0.5 ~ 1.5 중량비율로 혼합한 후 클로로포름을 제거하여 필름형태의 혼합물을 제조하게 된다(S42).
- [0079] 다음으로, 대상물질을 증류수에 녹여 저장용액을 제조한 후, 필름형태의 혼합물에 가하게 된다(S43). 그리고,

초음파분산기로 분산시키고(S44), 잔존하는 대상물질을 제거하게 된다(S45). 그리고, 초음파를 조사하여 가열하여 제조되게 된다(S46).

[0080] 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법의 흐름도를 도시한 것이다. 도 7에 도시된 바와 같이, 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 이용하여, 대상물질을 특정위치에서 전달하기 위한 방법은, 앞서 언급한 본 발명의 일실시예에 따른 제조방법에 의해 신체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 제조하게 된다(S51).

[0081] 그리고, 이러한 팬텀에서 대상물질을 배출시킬 특정위치를 설정하게 된다(S52). 다음으로, 집속초음파 변환기를 통해 상기 특정위치가 초점이 되도록 상기 집속초음파변환기를 제어하여 팬텀에 초음파를 조사하게 된다(S53).

[0082] 특정위치에 위치하는 대상물질을 내포한 폴리디아세틸렌 리포솜에서 대상물질이 배출되게 된다(S54).

[0084] <실시예>

[0085] 이하에서는 본 발명의 구체적 실시예에 대해 설명하도록 한다. 먼저, 실시예 1과 3은 인체 내에서의 음속과 유사한 음속을 갖는 혼합비율을 선택하기 위한 음속측정용 혼합팬텀의 제조 실시예에 해당한다.

[0086] [실시예 1: 음속측정용 아가로오스, 수크로오스 혼합 팬텀제조]

[0087] 아가로오스와 수크로오스가 혼합된 음속측정용 팬텀 제조는, 100 mL 비커에 아가로오스 1 g (5%, w/v), 수크로오스 6 g (30%, w/v)을 넣고 총 부피가 20 mL이 되도록 증류수를 첨가하였다. 그리고, 전자레인지로 2분간 가열하여 혼합물을 증류수에 완전히 녹였다. 다음으로 녹인 혼합액을 아크릴 원형 틀에 부어 실온에서 식혀 제조하였다.

[0088] 이러한 동일한 방식으로 5%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀을 각각 제조하였고, 10%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀을 각각제조하였다.

[0089] 도 8a 및 도 8b는 본 발명의 제1실시예에 따라 5%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀 각각의 사진을 도시한 것이다. 그리고, 도 9는 도 8a 및 도 8b에 도시된 팬텀에 대한 수크로오스 비율에 따른 음속 그래프를 도시한 것이다. 도 8a 및 도 8b에 도시된 바와 같이, 아가로오스의 비율을 5%로 일정하게 유지시킨 후, 수크로오스의 비율을 변화시켰을 때, 수크로오스의 비율이 증가함에 따라 팬텀의 투명도가 높아지는 것을 알 수 있다. 또한, 도 9에 도시된 바와 같이, 아가로오스의 비율을 5%로 일정하게 유지시킨 후, 수크로오스의 비율을 변화시켰을 때, 수크로오스의 비율이 증가함에 따라 음속이 증가되는 것을 알 수 있다.

[0090] 도 10a 및 도 10b는 본 발명의 제1실시예에 따라 10%의 아가로오스와, 0%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%의 수크로오스를 혼합한 팬텀 각각의 사진을 도시한 것이고, 도 11은 도 10a 및 도 10b에 도시된 팬텀에 대한 수크로오스 비율에 따른 음속 그래프를 도시한 것이다. 도 10a 및 도 10b에 도시된 바와 같이, 아가로오스의 비율을 10%로 일정하게 유지시킨 후, 수크로오스의 비율을 변화시켰을 때, 수크로오스의 비율이 증가함에 따라 팬텀의 투명도가 높아지는 것을 알 수 있다. 또한, 도 11에 도시된 바와 같이, 아가로오스의 비율을 10%로 일정하게 유지시킨 후, 수크로오스의 비율을 변화시켰을 때, 수크로오스의 비율이 증가함에 따라 음속이 증가되는 것을 알 수 있다.

[0091] 도 12는 아가로오스와 수크로오스 비율에 따른 음속을 나타낸 표를 도시한 것이다. 도 12에 도시된 바와 같이, 인체의 음속이 약 1540m/s이므로 음속측정값 1540m/s과 근접한 조건인 5% 아가로오스, 30% 수크로오스의 비율로 혼합하여 이하 모든 실시예를 진행하였다.

[0093] [실시예 2: PDA 리포솜 제조]

[0094] 본 발명의 제2실시예는 팬텀에 적용되는 PDA 리포솜을 제조한 것으로, 10,12-Pentacosadiynoic acid, L- α -Phosphatidylcholine을 각각 클로로포름에 녹여 10 mM 저장용액(stock solution)을 만들었다. 그리고, 10,12-Pentacosadiynoic acid, L- α -Phosphatidylcholine 저장 용액을 3:1(750 μ L:250 μ L)의 비율로 20 mL vial에 혼합한 후, 아르곤 가스로 클로로포름을 제거하여 혼합물을 필름 형태로 만들었다.

[0095] 그리고, 증류수 10 mL을 넣은 후, 80 $^{\circ}$ C에서 5분동안 가열하여 필름 형태의 혼합물을 녹였다. 다음으로 Sonicator로 25분 동안 혼합물을 분산시켰다. 그리고, 뜨거운 상태에서 0.4 μ m cellulose filter로 혼합물을 필터링하였고, 필터한 최종 화합물을 호일로 감싼 후, 4 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 안정화시켜 제조하였다.

- [0097] [실시예 3:음속측정용 아가로오스, 수크로오스 PDA 리포솜 혼합 팬텀제조]
- [0098] 아가로오스, 수크로오스 PDA 리포솜 혼합 팬텀에 대하여 PDA 리포솜의 농도에 따른 음속을 측정하기 위해 팬텀을 제조하였다.
- [0099] 100 mL 비커에 아가로오스 1 g(5%, w/v), 수크로오스 6 g(30%, w/v)을 넣고 총 부피가 20 mL이 되도록 증류수를 첨가하였다. 그리고, 전자레인지로 2분간 가열하여 혼합물을 증류수에 완전히 녹였다. 온도 47 °C에서 앞서 제2실시예에서 제조한 PDA 리포솜 1 mL(50 μM)을 첨가하였다. 그리고, PDA 리포솜이 혼합된 혼합액을 아크릴 원형 틀에 부어 실온에서 식혀서 제조하였다.
- [0100] 동일한 방식으로 PDA 리포솜의 농도를 5 μM, 10 μM, 20 μM, 30 μM, 40 μM으로 하여 각각을 제조하였다.
- [0101] 도 13은 본 발명의 제2실시예에 따라 제조된 5%의 아가로오스, 30%의 수크로오스에 0 μM, 5 μM, 20 μM, 50 μM의 농도를 PDA 리포솜을 혼합한 초음파 측정용 팬텀의 사진을 도시한 것이다. 도 13에 도시된 바와 같이, PDA 리포솜의 농도가 증가될 수록 팬텀이 파란색을 띠는 것을 알 수 있다. 도 14는 도 13의 팬텀의 음속을 나타낸 그래프를 도시한 것이다. 도 14에 도시된 바와 같이, PDA 리포솜의 농도가 증가될 수록 음속이 증가되는 것을 알 수 있다.
- [0103] [실시예 4:집속초음파용 초음파 팬텀제조]
- [0104] 실시예 4에서는 집속초음파용 초음파 팬텀을 제조하였다. 먼저, 금형과, 믹서 혼합통을 80 °C로 유지된 오븐에 넣어두었다. 그리고, 500 mL 비커에 아가로오스 6.5 g(5%, w/v), 수크로오스 39 g(30%, w/v)을 넣고 총 부피가 130 mL가 되도록 증류수를 첨가하였다.
- [0105] 그리고, 전자레인지로 5분간 가열하여 혼합물을 증류수에 완전히 녹인 후, 혼합통과 금형을 오븐에서 꺼내서, 혼합통에 혼합물을 부어 온도 60 °C가 될 때까지 식혔다.
- [0106] 그리고, 혼합통의 뚜껑을 닫고, Thinky super mixer 장비로 2분간 혼합하였다. 다음으로, 온도 47 °C 에서 실시예 2에서 제조한 PDA 리포솜을 6.5 mL(50 μM) 첨가하였다.
- [0107] 그리고, 혼합통의 뚜껑을 닫고, Thinky super mixer 장비로 2분간 다시 혼합하였다. 혼합이 완료되면, 금형에 기포가 생기지 않도록 혼합물을 잘 부어주었다. 그리고, 형의 뚜껑을 닫고, 실온에서 완전히 식혀 굳힌 후, 금형을 제거하여 집속초음파용 초음파팬텀을 분리하였다.
- [0108] 도 15는 PDA 리포솜을 첨가하기 전 팬텀(좌측)과, 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 사진을 도시한 것이다.
- [0109] 도 16a 및 도 16b는 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 타겟부분에 초음파를 조사한 상태의 사진을 도시한 것이다. 도 16a 및 도 16b에 도시된 바와 같이, 자체제작한 HIFU 장치를 통해 주파수 1.0 MHz, 강도 1000 W/cm²로 초음파 팬텀의 특정위치에 집속초음파를 10초동안 반복하여 조사하게 되는 경우, 조사된 특정위치가 가열되면서 파란색이 적색으로 변색되게 됨을 알 수 있다. 즉, 고강도 집속 초음파의 조사에 의하여, 초음파가 집중되는 특정부분의 온도가 순간적으로 올라가 팬텀의 색이 파란색에서 적색으로 변화하였음을 알 수 있다.
- [0110] 그리고, 도 17은 25°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C에서의 색상변화를 나타낸 본 발명의 제4실시예에 따라 제조된 집속초음파용 초음파 팬텀의 사진을 도시한 것이다. 도 17에 도시된 바와 같이, 제4실시예에 따라 제조된 초음파 팬텀은 온도가 증가될 수록 점진적으로 파란색에서 적색으로 변색됨을 알 수 있다. 도 17에 도시된 색변화를 토대로 하였을 때, 집속초음파에 의해 약 50°C 정도로 온도가 올라갔을 것으로 추정된다.
- [0112] [실시예 5:형광염료를 내포한 PDA 리포솜 제조]
- [0113] 실시예 5에서는 생체조각 모방 하이드로겔 팬텀에 혼합되게 되는 형광염료를 내포한 PDA 리포솜을 제조하였다.
- [0114] 10,12-Pentacosadiynoic acid, L-α-Phosphatidylcholine을 각각 클로로포름에 녹여 10 mM저장용액(stock solution)을 만들었다. 그리고, 10,12-Pentacosadiynoic acid, L-α-Phosphatidylcholine 저장 용액을 1:1 (500 μL:500 μL)의 비율로 20 mL vial에 혼합한 후, 아르곤 가스로 클로로포름을 제거하여 혼합물을 필름 형태로 만들었다.
- [0115] 그리고 형광염료인 Fluorescein을 증류수에 녹여 100 mM 저장용액을 만든 후, 이 저장용액 10 mL를 앞서 만들어

놓은 필름형태 혼합물에 가하였다. 다음으로, 혼합물을 50 °C에서 30분 동안 sonicator로 분산시켰다. 그리고, 뜨거운 상태에서 0.4 μm cellulose filter로 혼합물을 필터링하였다. 그리고, 필터한 최종 화합물을 호일로 감싼 후, 4 °C에서 12 시간 동안 안정화시켰다.

[0116] 그리고, Dialysis (10,000 cut off)로 남아있는 fluorescein 염료를 제거하였다. 마지막으로, 254 nm UV를 3분 동안 조사한 후, 70 °C에서 10분 동안 가열하여 형광염료를 내포한 PDA 리포솜을 제조하였다.

[0118] [실시예 6: 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀제조]

[0119] 실시예 6에서는 생체조직 모방 하이드로겔 팬텀을 제조하였다. 먼저, 금형과, 믹서 혼합통을 80 °C로 유지된 오븐에 넣어두었다. 그리고, 500 mL 비커에 아가로오스 6.5 g(5%, w/v, 수크로오스 39 g(30%, w/v)을 넣고 총 부피가 130 mL가 되도록 증류수를 첨가하였다.

[0120] 그리고, 전자레인지로 5분간 가열하여 혼합물을 증류수에 완전히 녹인 후, 혼합통과 금형을 오븐에서 꺼내서, 혼합통에 혼합물을 부어 온도 60 °C가 될 때까지 식혔다.

[0121] 그리고, 혼합통의 뚜껑을 닫고, Thinky super mixer 장비로 2분간 혼합하였다. 다음으로, 온도 47 °C 에서 실시예 5에서 제조한 형광염료를 내포한 PDA 리포솜을 6.5 mL(50 μM) 첨가하였다.

[0122] 그리고, 혼합통의 뚜껑을 닫고, Thinky super mixer 장비로 2분간 다시 혼합하였다. 혼합이 완료되면, 금형에 기포가 생기지 않도록 혼합물을 잘 부어주었다. 그리고, 형의 뚜껑을 닫고, 실온에서 완전히 식혀 굳힌 후, 금형을 제거하여 집속초음파용 초음파팬텀을 분리하였다.

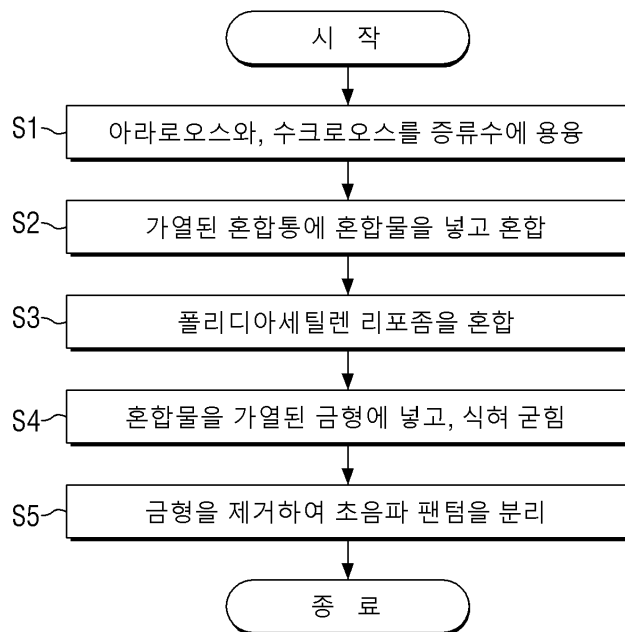
[0123] 도 18 및 도 19는 본 발명의 제5실시예에 따라 제조되는 대상물질을 내포한 PDA 리포솜의 제조단계와 제6실시예에 따라 제조되는 팬텀을 이용한 대상물질 전달방법을 모식적으로 나타낸 구성도를 도시한 것이다. 도 20은 아가로오스와 수크로오스가 혼합된 팬텀과, 대상물질을 내포한 PDA 리포솜을 혼합한 팬텀과, 이를 70°C로 가열한 상태의 팬텀 사진을 도시한 것이다.

[0124] 도 18, 도 19에 도시된 바와 같이, 제5실시예에서 254 nm UV를 조사하게 되는 경우 파란색을 띠게 되고, 집속초음파를 특정위치에 가하게 되는 경우 적색으로 변색되게 되며, PDA 리포솜 내에 내포되어 있던 형광염료(대상물질)이 배출되게 됨을 알 수 있다. PDA 리포솜은 약 40°C 정도에서 내포된 대상물질을 배출할 수 있게 되며, 이것은 PDA 리포솜은 lipid로 구성되어, 온도에 따라 고체상태와 액체상태로 존재하게 된다. 즉, 약 40°C 정도가 되면 고체상태의 PDA 리포솜이 액체상태가 되면서 내포된 대상물질이 배출될 수 있게 된다.

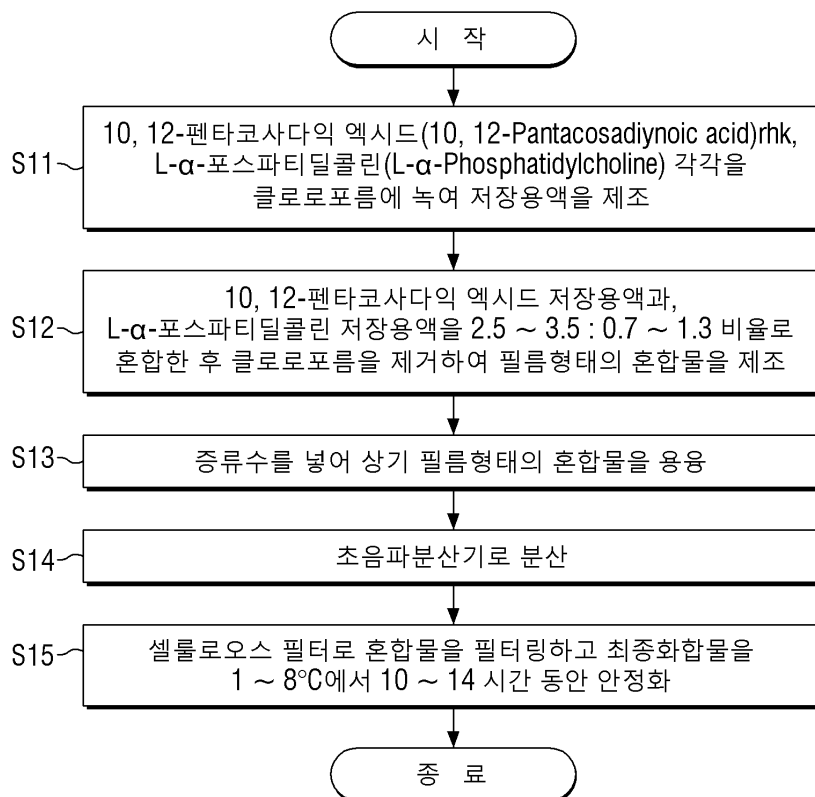
[0126] 또한, 상기와 같이 설명된 장치 및 방법은 상기 설명된 실시예들의 구성과 방법이 한정되게 적용될 수 있는 것이 아니라, 상기 실시예들은 다양한 변형이 이루어질 수 있도록 각 실시예들의 전부 또는 일부가 선택적으로 조합되어 구성될 수도 있다.

도면

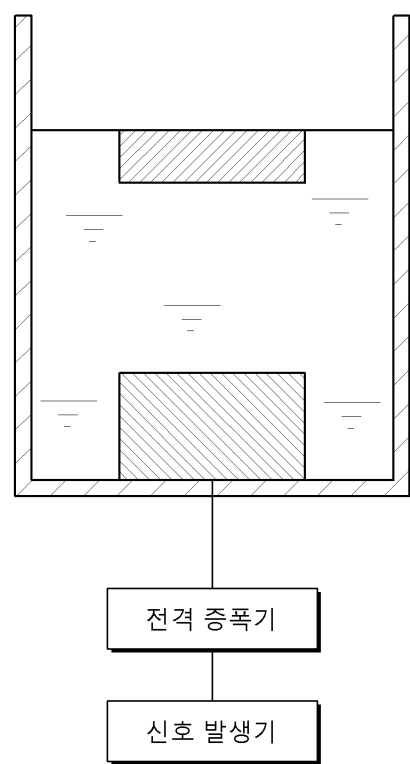
도면1



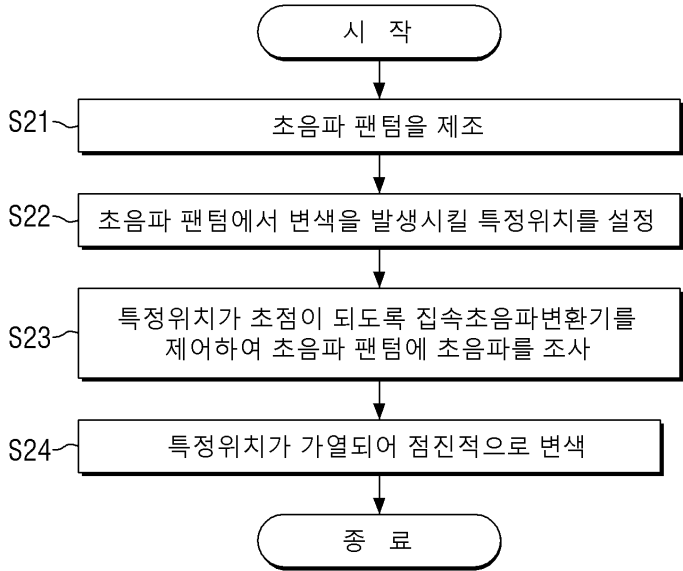
도면2



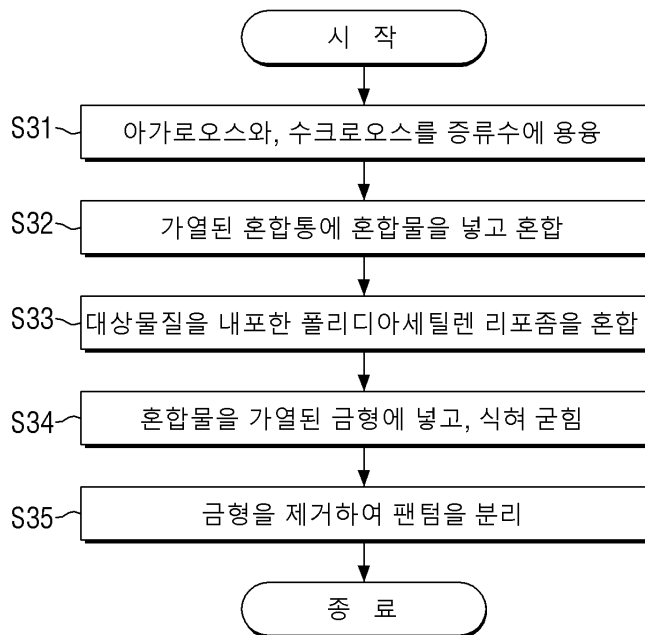
도면3



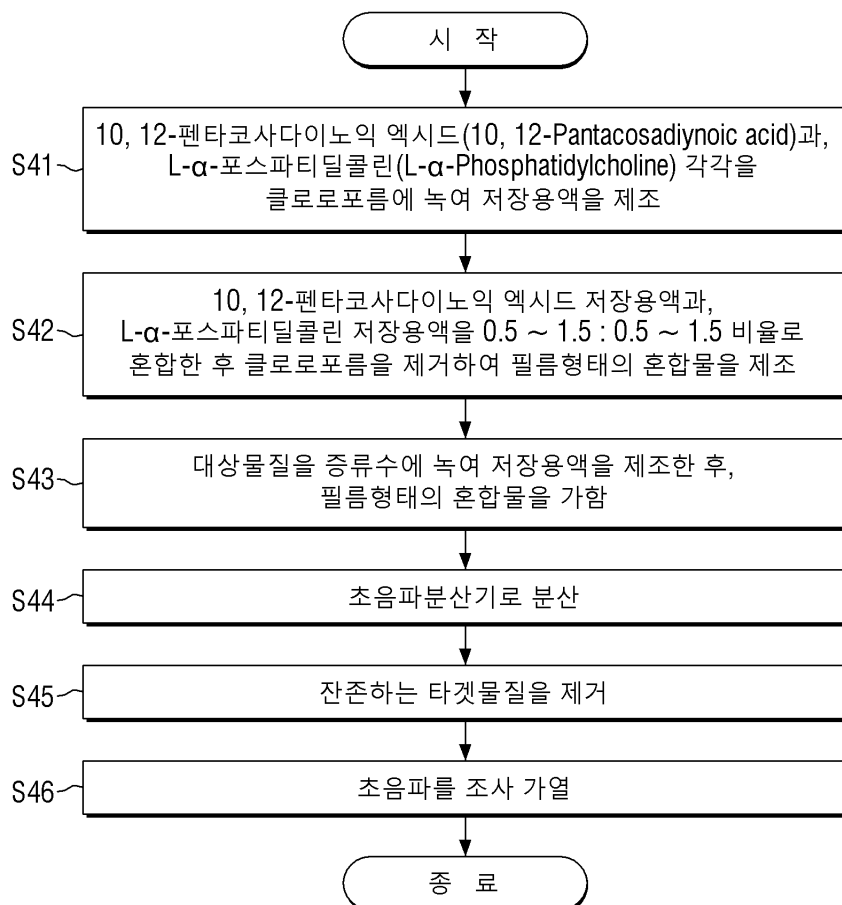
도면4



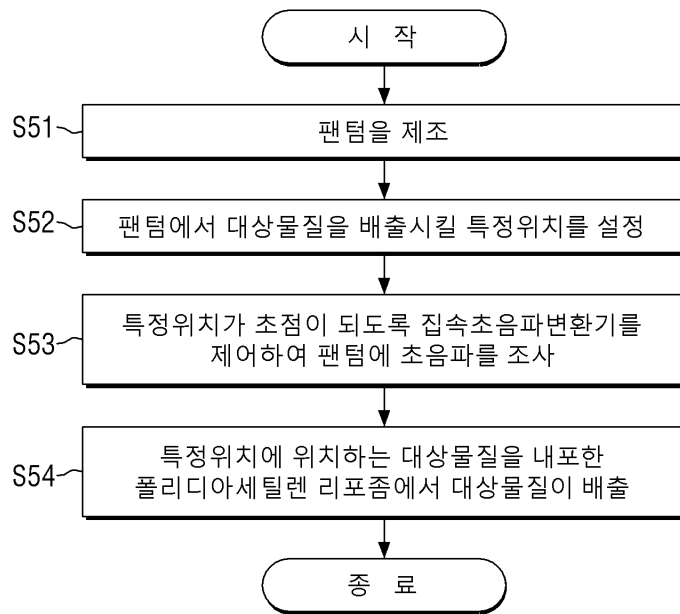
도면5



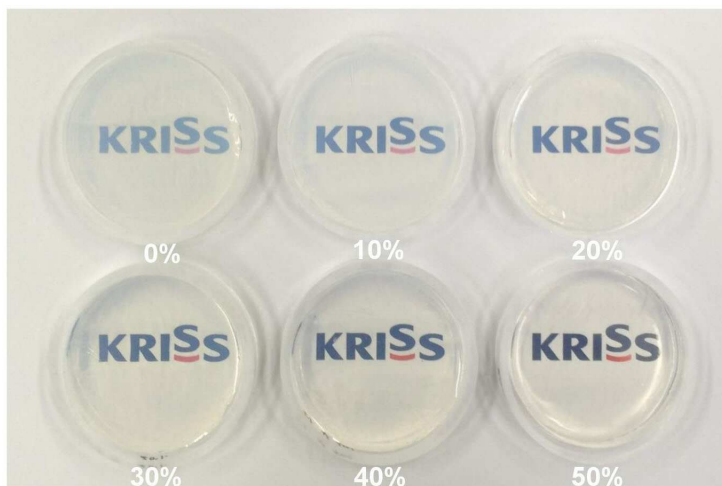
도면6



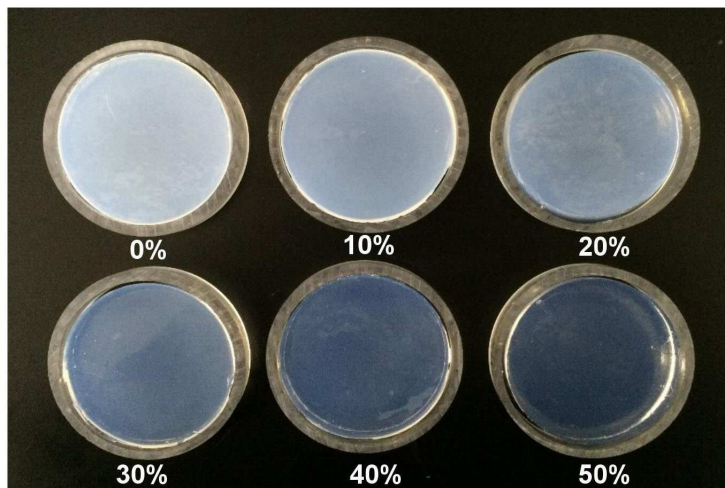
도면7



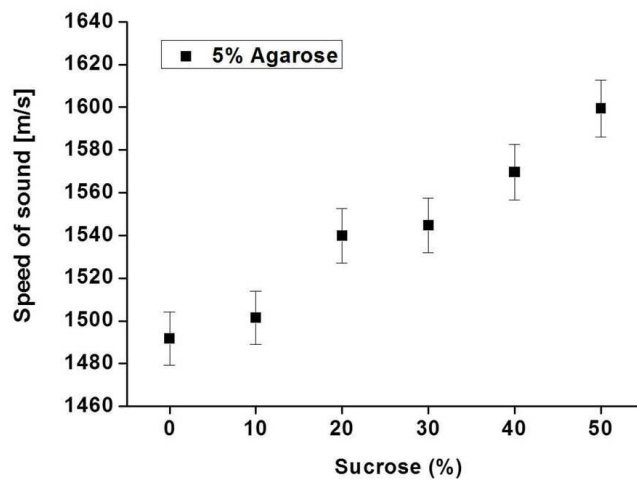
도면8a



도면8b



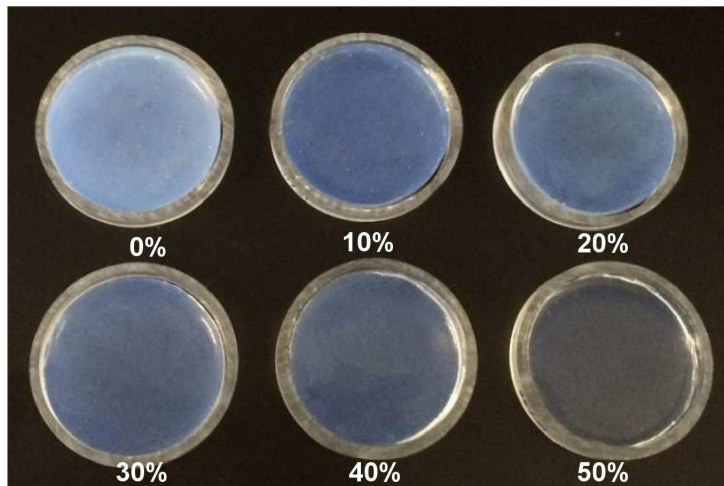
도면9



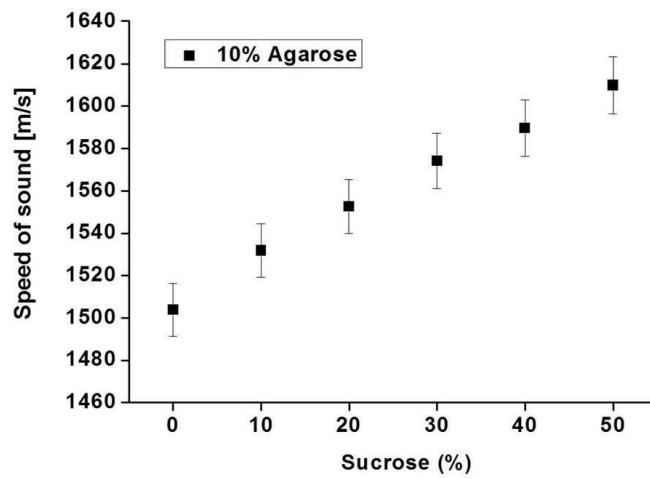
도면10a



도면10b



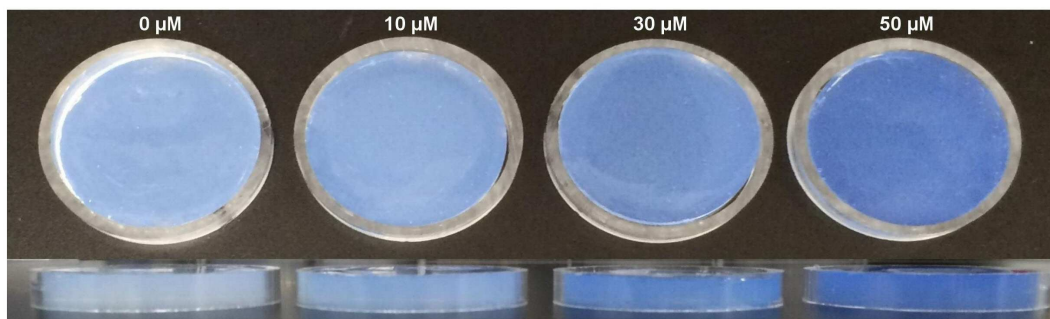
도면11



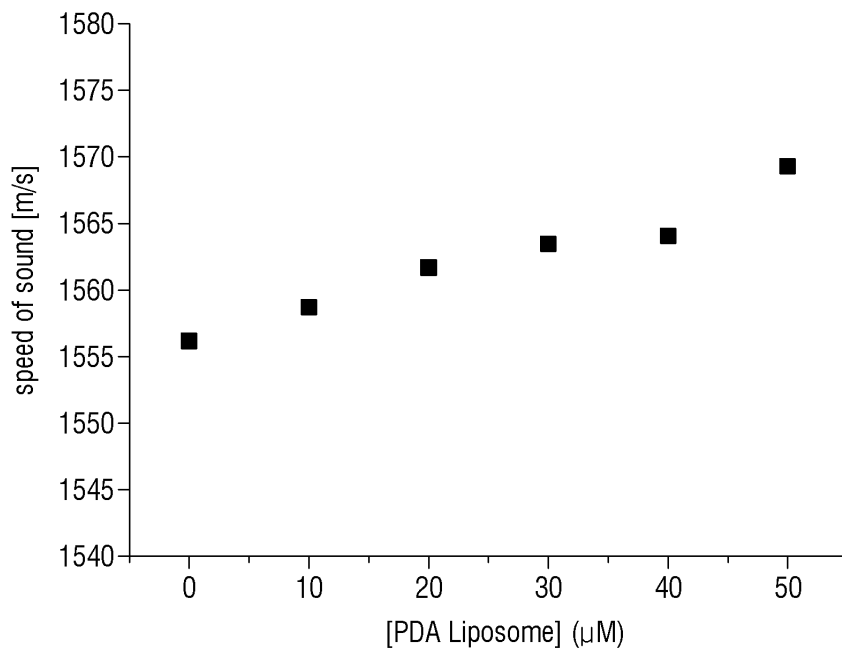
도면12

Agarose (%)	Sucrose (%)	v_ps (m/s)
5	0	1491.8
	10	1501.4
	20	1539.8
	30	1544.6
	40	1569.6
	50	1599.3
10	0	1503.8
	10	1531.8
	20	1552.6
	30	1574.2
	40	1589.6
	50	1609.7

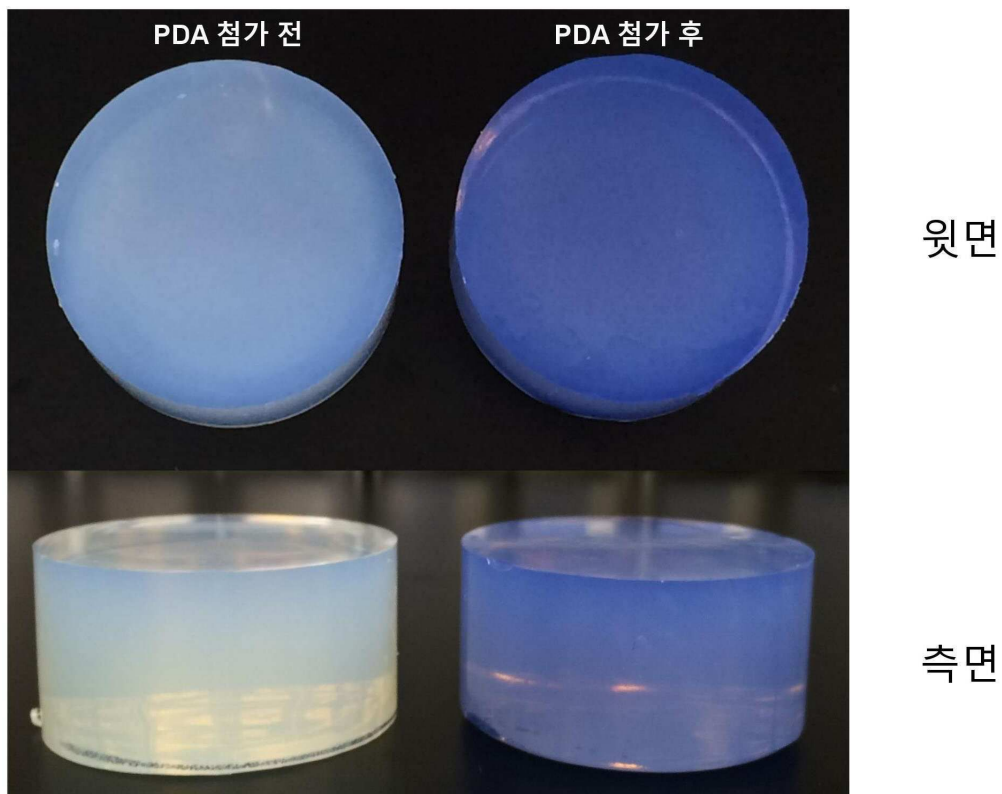
도면13



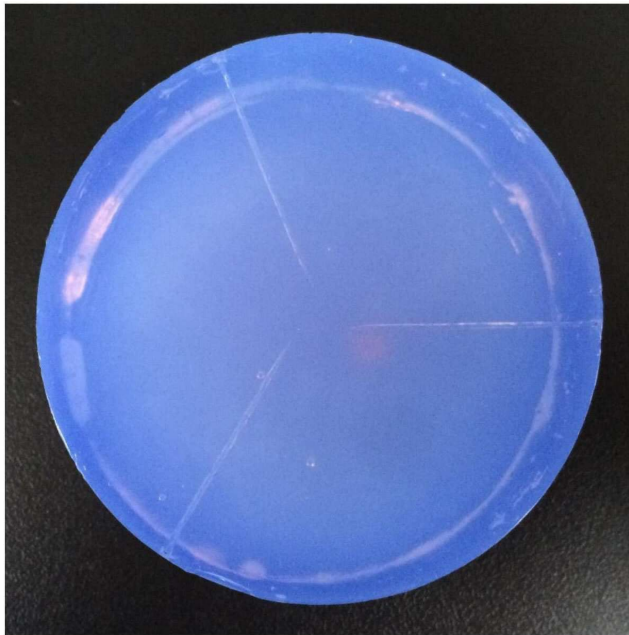
도면14



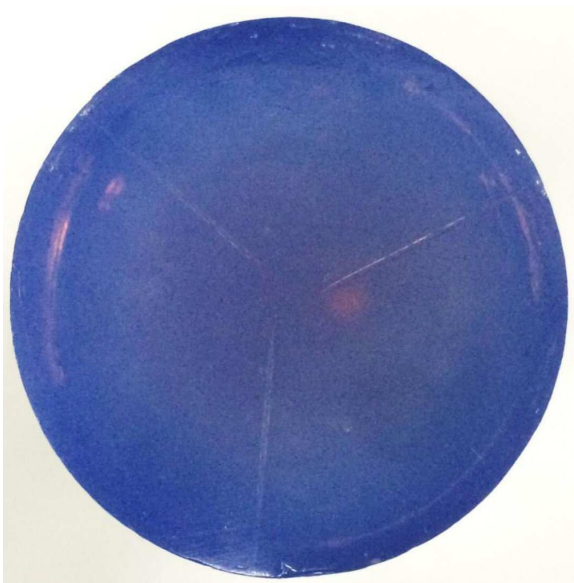
도면15



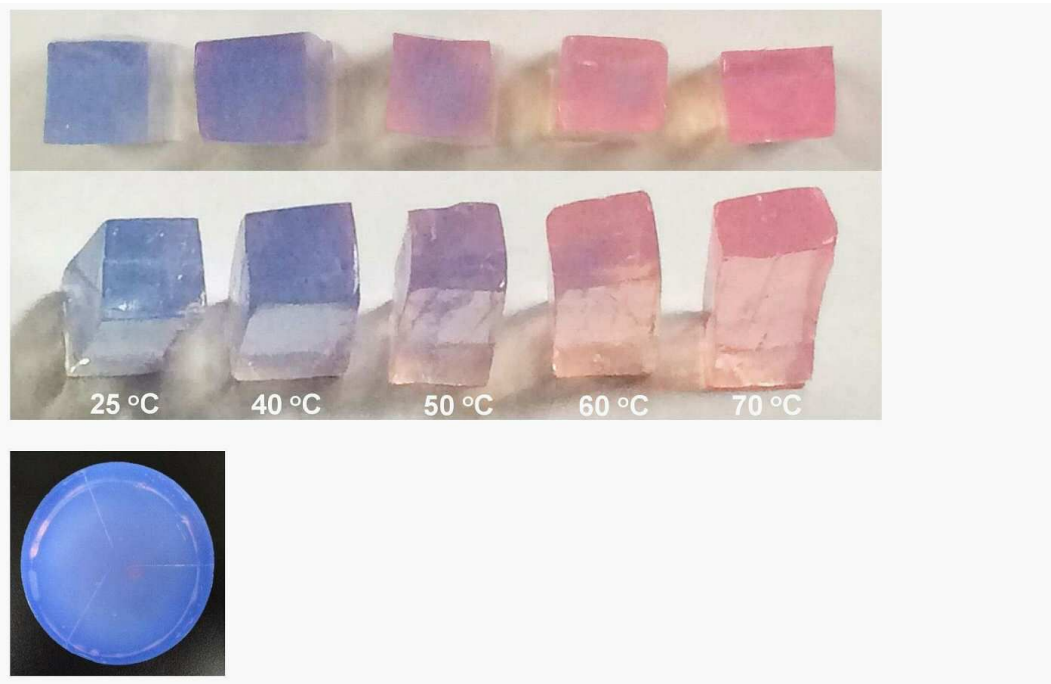
도면16a



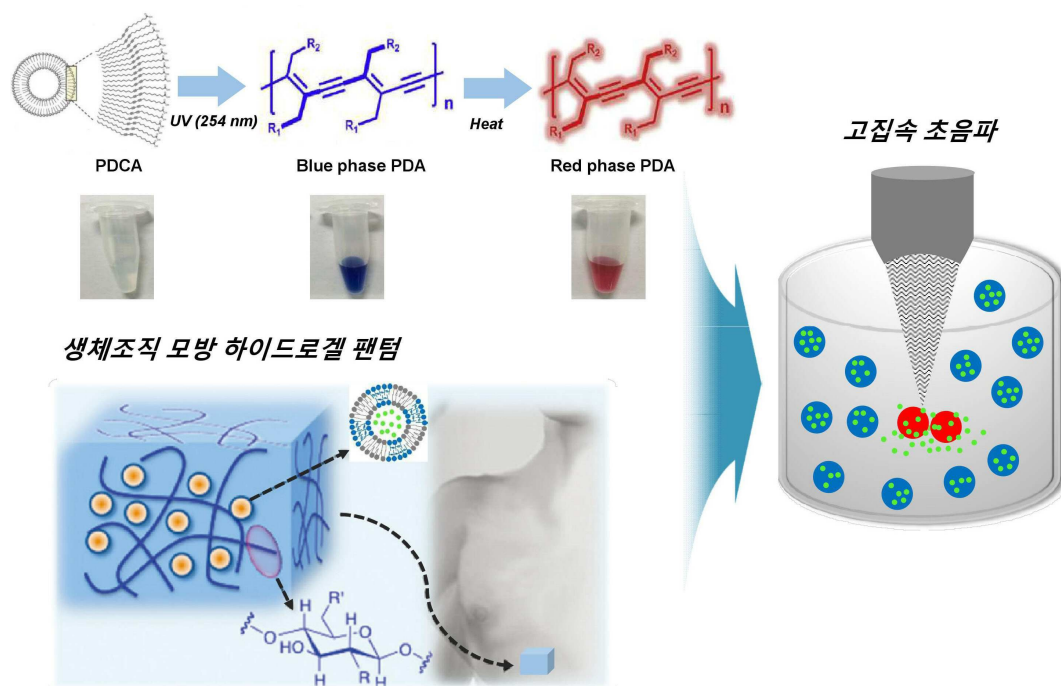
도면16b



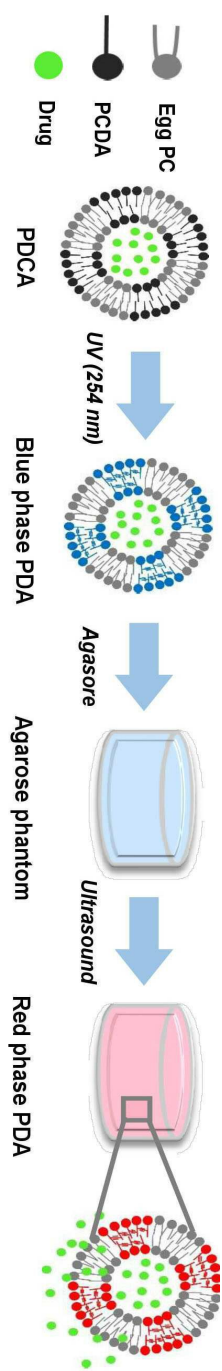
도면17



도면18



도면19



도면20



**Agarose
only**

**Agarose
+
PDA**

**Agarose
+
PDA (70 °C, heating)**

专利名称(译)	用于聚焦超声的超声体模，其超声体模的制造方法，生物医学组织模拟水凝胶体模，其制造方法，使用该体模的变色方法，以及药物输送方法		
公开(公告)号	KR101836634B1	公开(公告)日	2018-03-09
申请号	KR1020160060110	申请日	2016-05-17
[标]申请(专利权)人(译)	韩国标准科学研究院		
申请(专利权)人(译)	韩国研究院标准和科学		
当前申请(专利权)人(译)	韩国研究院标准和科学		
[标]发明人	KIM SE HWA 김세화 YONG TAE KIM 김용태 MA DONG HEE 마동희		
发明人	김세화 김용태 마동희		
IPC分类号	A61B8/00 A61K9/00 A61K9/127 A61K47/32		
CPC分类号	A61B8/587 A61K9/0009 A61K9/1273 A61K47/32 B29C39/003 B29C39/02 B29K2005/00 B29K2105/0035 B29K2105/0061 B29K2105/0064 B29K2995/0001 B29L2031/40 B29L2031/753 A61K49/22 B29B7/08		
其他公开文献	KR1020170129992A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于聚焦超声的超声体模。更具体地，在体内模拟的超声体模中，对应于体内声速，混合琼脂糖，蔗糖，聚二乙炔表皮和蒸馏水，并通过聚焦超声换能器照射超声波其特征在于，加热的特定部分根据温度逐渐变化颜色。

