



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0065619  
(43) 공개일자 2010년06월17일

(51) Int. Cl.

A61K 33/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0124036

(22) 출원일자 2008년12월08일

심사청구일자 2008년12월08일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천 남구 용현동 253 인하대학교

(72) 발명자

이종무

경기도 고양시 일산동구 정발산동 1354번지 밤가  
시마을 건영빌라 912동 303호

김호형

충청남도 천안시 성정동 한도아파트 1206호

홍찬석

인천광역시 남구 학익동 동아풍림아파트 115동  
701호

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 14 항

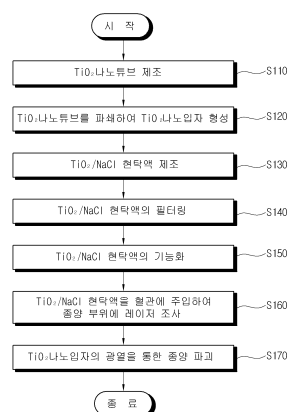
(54)  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법과 이를 위한  $TiO_2$  나노튜브 제조 방법 및  $TiO_2/NaCl$  현탁액 제조 방법

### (57) 요약

본 발명은,  $TiO_2$  나노입자와 식염수의 혼합액인  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 제조하는 단계; (b) 상기  $TiO_2/NaCl$  현탁액에 엽산 또는 항체를 교반하여 상기 현탁액을 기능화시키는 단계; (c) 상기 기능화된  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 신체의 혈관에 주입한 이후, 상기 신체의 종양 부위에 근적외선을 조사하는 단계; 및 (d) 상기  $TiO_2/NaCl$  현탁액 내의 상기  $TiO_2$  나노입자로부터 열이 발생하여 상기 종양을 파괴하는 단계;를 포함하는  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법과 이를 위한  $TiO_2$  나노튜브 제조 방법 및  $TiO_2/NaCl$  현탁액 제조 방법을 제공한다.

개시된  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법에 따르면, 광열특성이 우수한  $TiO_2/NaCl$  현탁액을 제조하여 혈관 내에 주입한 이후, 근적외선을 조사하여 종양을 제거함에 따라, 암 치료 효과가 우수하고 주변의 정상세포의 손상을 최소화할 수 있으며, 외과수술법에 의하지 않고 종양을 간단하게 제거할 수 있다.

### 대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R0A-2007-000-20009-0

부처명 과학기술부

연구사업명 국가지정연구실사업

연구과제명 나노다공성 실리콘 기반 차세대 암진단 및 치료기술

주관기관 한국과학재단

연구기간 2007년 07월 01일 ~ 2010년 06월 30일

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- (a)  $\text{TiO}_2$ 나노입자와 식염수의 혼합액인  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 제조하는 단계;
- (b) 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액에 염산 또는 황체를 교반하여 상기 현탁액을 기능화시키는 단계;
- (c) 상기 기능화된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 신체의 혈관에 주입한 이후, 상기 신체의 종양 부위에 근적외선을 조사하는 단계; 및
- (d) 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 내의 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자로부터 열이 발생하여 상기 종양을 파괴하는 단계;를 포함하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 (a) 단계 이전에는,

- (e)  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 제조하는 단계; 및
- (f) 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 파쇄하여 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 형성하는 단계;를 포함하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

### 청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 (e) 단계는,

- (g) 하부전극의 상부에 구리판을 배치하고 상기 구리판의 상부에 Ti박판을 얹는 단계;
- (h) 내부가 관통된 상부전극과, 상기 하부전극 간을 서로 밀착시키는 단계;
- (i) 상기 상부전극의 관통된 내부에 전해질 용액을 채워서 상기 Ti박판의 상면에 상기 전해질 용액을 접촉시키는 단계;
- (j) 상기 하부전극을 양극, 상기 상부전극을 음극으로 하여 전원을 인가하여, 상기 Ti박판의 표면을 전기화학적으로 에칭하여, 상기 표면에 50 내지 100nm 직경의 기공을 갖는 복수 개의  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 포함한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층을 형성하는 단계;를 포함하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

### 청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 (f) 단계는,

상기 (j) 단계 이후, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 형성된 Ti박판을 식염수에 넣고 초음파 진동시켜, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 상기 Ti박판으로부터 박리되면서 미세 입자로 파쇄됨에 따라 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자가 형성되어 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액이 제조되는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

### 청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 (f) 단계에서,

상기 초음파 진동은, 6 내지 12 시간 동안 70 내지 120W의 전력 범위로 수행하며 상기 식염수는 0.9 내지 1.5 중량%의 식염수인,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

### 청구항 6

청구항 2에 있어서, 상기 (a) 단계와 (b) 단계 사이에는,

- (k) 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 나노필터가 장착된 주사기에 넣고 압력을 가함에 따라, 일정크기 이하의  $\text{TiO}_2$ 나노

입자를 갖는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액만 필터링하는 단계;를 더 포함하며,

상기 (b) 단계는,

상기 (k) 단계에서 필터링된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액에 상기 염산 또는 항체를 초음파 진동으로 교반하여 수행하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

#### 청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 (k) 단계는,

0.22  $\mu\text{m}$  이하의 나노입자의 필터링 성능을 갖는 나노필터를 통해 상기 필터링을 수행하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

#### 청구항 8

청구항 1항에 있어서, 상기 (c) 단계는,

상기 기능화된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 상기 혈관에 주입하여 18 내지 30시간 대기한 이후 근적외선을 조사하는,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 근적외선의 파장은 700 내지 1000nm이고, 근적외선 조사 강도는 다색광 근적외선을 사용할 경우 0.2 내지 0.5W/cm<sup>2</sup>이고, 근적외선 레이저를 사용할 경우 0.1 내지 0.4W/cm<sup>2</sup>인,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법.

#### 청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 기재된 광열 암 치료용  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 제조하기 위한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 방법에 관한 것으로서,

(l) 하부전극의 상부에 구리판을 배치하고 상기 구리판의 상부에 Ti박판을 얹는 단계;

(m) 내부가 관통된 상부전극과, 상기 하부전극 간을 서로 밀착시키는 단계;

상기 상부전극의 관통된 내부에 전해질 용액을 채워서 상기 Ti박판의 상면에 상기 전해질 용액을 접촉시키는 단계;

(n) 상기 하부전극을 양극, 상기 상부전극을 음극으로 하여 전원을 인가하여, 상기 Ti박판의 표면을 전기화학적으로 에칭하여, 상기 표면에 50 내지 100nm 직경의 기공을 갖는 복수 개의  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 포함한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층을 형성하는 단계;를 포함하며,

상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자는, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층을 파쇄하여 제조되는, 광열 암 치료용 발열제제를 위한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 방법.

#### 청구항 11

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 개시된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액의 제조 방법에 관한 것으로서,

(o) 표면에  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 형성된 Ti박판을 식염수에 넣고 초음파 진동시켜, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 상기 Ti박판으로부터 박리되면서 미세 입자로 파쇄됨에 따라 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자가 형성되어 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액이 제조되는 단계;를 포함하는, 광열 암 치료용 발열제제로 혈관에 주입되는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액의 제조 방법.

#### 청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 (o) 단계에서,

상기 초음파 진동은, 6 내지 12 시간 동안 70 내지 120W의 전력 범위로 수행하는, 광열 암 치료용 발열제제로 혈관에 주입되는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액의 제조 방법.

### 청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 (o) 단계 이후,

(p) 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 나노필터가 장착된 주사기에 넣고 압력을 가함에 따라, 일정크기 이하의  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 갖는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액만 필터링하는 단계; 및

(q) 상기 필터링된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액에 염산 또는 항체를 넣고 초음파 진동으로 교반하여 상기 현탁액을 기능화시켜서, 상기 혈관의 주입을 대기하는 단계를 더 포함하는, 광열 암 치료용 발열제제로 혈관에 주입되는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액의 제조 방법.

### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 (p) 단계는,

0.22  $\mu\text{m}$  이하의 나노입자의 필터링 성능을 갖는 나노필터를 통해 상기 필터링을 수행하는, 광열 암 치료용 발열제제로 혈관에 주입되는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액의 제조 방법.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법과 이를 위한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 방법 및  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는  $\text{TiO}_2$ 나노튜브로부터 제조된  $\text{TiO}_2$ 나노입자의 광열효과를 이용한 암 치료 방법과 이를 위한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 방법 및  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 광열 암 치료기술(Cancer Thermotherapy)은, 암 치료시 위험하고 비용이 많이 드는 수술에 의하지 않고, 환자의 혈관에 약물을 주사한 후 종양 부위에 근적외선을 쏘여 종양을 한 겹씩 벗겨 냄으로써 쉽게 암을 치료하는 기술이다.

[0003] 여기서, '광열'이란 광을 조사했을 때 열이 발생함을 의미한다. 이 광열 치료법은, 외과수술법에 비해 비파괴적이고 간단하며 부작용이 적다. 또한, 전신 마취가 불필요하고 환자의 고통도 거의 없으며, 안정과 회복을 위한 기간이 짧을 뿐만 아니라 여러 차례 반복 치료가 가능한 이점도 있다. 즉, 이러한 광열 치료법은, 비용도 더 적게 들고 의사도 덜 힘든, 부작용이 적은 암 치료법으로서, 악성 종양 외에도 불필요한 다른 종양이나 부위를 제거하는 데에도 적용될 수 있다.

[0004] 종양 부위에 발열기구를 삽입하여 단순히 가열하는 방식을 갖는 열에 의한 암 치료기술은 이미 오래 전에 시도된 바 있으나, 암세포와 정상세포의 식별이 불가능하여 암세포 주변의 정상세포들도 파괴되는 문제로 인해, 실제 임상에는 널리 적용되지 못하였다. 이에 반해, 상기 광열 치료법은 약물 치료법과 방사선 치료법을 결합시킨 암 치료법으로서, 이 두 치료법의 단점을 모두 극복한 새로운 암 치료법이라 할 수 있다. 초기의 열 치료법은, 광원에 따라 그 종류가 다양하나, 이 광열법들은 대부분 치료기간이 길고, 치료 부위의 경계면이 부정확한 단점을 갖고 있다.

[0005] 2003년에 발표된 실리카 나노입자에 금을 코팅한 나노셸과 근적외선을 결합한 광열 치료기술(L. R. Hirsch, J. Stafford R, J. A. Bankson, S. R. Serksen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas, J. L. West, Proc. Natl. Acad. Sci. vol. 100, p. 13549, 2002), 그리고 2005년에 발표된 단일벽 탄소나노튜브(single wall carbon nanotube : SWCNT)를 근적외선과 결합한 광열치료 기술(N. W. S. Kam, M. O'connell, J.

A. Wisdom and H. Dai, Proc. Natl. Acad. Sci. vol. 102, p. 11600, 2005)이 암세포를 더욱 선택적으로 파괴할 수 있는 효과적인 새로운 암 치료법으로 큰 주목을 받고 있다.

- [0006] 이 치료법들은 광감응제 또는 발열제를 빛과 함께 이용하여 제거하고자 하는 암 세포를 선택적으로 죽인다는 점에서 현재 임상에서 널리 사용되고 있는 광역동법(photodynamic therapy, PDT)과 유사하다. 상기 두 테크닉에서는 55 - 70℃의 온도를 얻기 위하여 매우 고강도의 근적외선(나노셀의 경우에는 4 - 35 W/cm<sup>2</sup>, SWCNT의 경우에는 1 - 4 W/cm<sup>2</sup>)이 사용되었다. 광열치료법에서 사용되는 광원의 강도가 이렇게 높으면 정상세포가 나노셀이나 SWCNT와 같은 발열제와 아주 가까이 있지 않더라도 손상될 수 있다. 한편, 암세포를 완전히 파괴하기 위해서는 46 ℃ 이상의 온도에서 1 시간 이상 열을 가해야 한다. 50 - 52 ℃로 온도를 증가시키면 4 ~ 6 분 만에 암세포를 죽일 수 있으며, 60 ℃ 이상의 온도에서는 1 분만 경과해도 암세포가 죽는다.

## 발명의 내용

### 해결 하고자하는 과제

- [0007] 본 발명은, 광열특성이 우수한 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 체내에 주입한 후 근적외선을 조사하여 종양을 간단히 제거하고 주변의 정상세포의 손상을 최소화할 수 있는 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법과 이를 위한 TiO<sub>2</sub>나노튜브 제조 방법 및 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액 제조 방법을 제공하는 데 목적이 있다.

### 과제 해결수단

- [0008] 본 발명은, TiO<sub>2</sub>나노입자와 식염수의 혼합액인 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 제조하는 단계; 상기 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액에 염산 또는 항체를 교반하여 상기 현탁액을 기능화시키는 단계; 상기 기능화된 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 신체의 혈관에 주입한 이후, 상기 신체의 종양 부위에 근적외선을 조사하는 단계; 및 상기 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액 내의 상기 TiO<sub>2</sub>나노입자로부터 열이 발생하여 상기 종양을 파괴하는 단계;를 포함하는, TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법을 제공한다.
- [0009] 또한, 본 발명은, 상기 광열 암 치료용 TiO<sub>2</sub>나노입자를 제조하기 위한 TiO<sub>2</sub>나노튜브 제조 방법에 관한 것으로서, 하부전극의 상부에 구리판을 배치하고 상기 구리판의 상부에 Ti박판을 얹는 단계; 내부가 관통된 상부전극과, 상기 하부전극 간을 서로 밀착시키는 단계; 상기 상부전극의 관통된 내부에 전해질 용액을 채워서 상기 Ti박판의 상면에 상기 전해질 용액을 접촉시키는 단계; 상기 하부전극을 양극, 상기 상부전극을 음극으로 하여 전원을 인가하여, 상기 Ti박판의 표면을 전기화학적으로 에칭하여, 상기 표면에 50 내지 100nm 직경의 기공을 갖는 복수 개의 TiO<sub>2</sub>나노튜브를 포함한 TiO<sub>2</sub>나노튜브층을 형성하는 단계;를 포함하며, 상기 TiO<sub>2</sub>나노입자는, 상기 TiO<sub>2</sub>나노튜브층을 파쇄하여 제조되는, 광열 암 치료용 발열제제를 위한 TiO<sub>2</sub>나노튜브 제조 방법을 제공한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 상기 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액의 제조 방법에 관한 것으로서, 표면에 TiO<sub>2</sub>나노튜브층이 형성된 Ti박판을 식염수에 넣고 초음파 진동시켜, 상기 TiO<sub>2</sub>나노튜브층이 상기 Ti박판으로부터 박리되면서 미세 입자로 파쇄됨에 따라 상기 TiO<sub>2</sub>나노입자가 형성되어 상기 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액이 제조되는 단계;를 포함하는, 광열 암 치료용 발열제제로 혈관에 주입되는 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액의 제조 방법을 제공한다.

## 효 과

- [0011] 본 발명에 따른 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법과 이를 위한 TiO<sub>2</sub>나노튜브 제조 방법 및 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액 제조 방법에 따르면, 광열특성이 우수한 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 제조하여 혈관 내에 주입한 후 근적외선을 조사하여 종양을 제거함에 따라, 암 치료 효과가 우수하고 주변의 정상세포의 손상을 최소화할 수 있으며, 외과수술법에 의하지 않고 종양을 간단하게 제거할 수 있다.

## 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0012] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 TiO<sub>2</sub>/NaCl 현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법의 흐름도이고, 도 2는 TiO<sub>2</sub>나노튜브 제조를 위한 장치의 구성도이다. 그리고, 도 3은 도 2에 의해 제조된 TiO<sub>2</sub>나노튜브층의 실시예를 나타내는

평면도이고, 도 4는 도 3의 정면도이고, 도 5는 도 4의 확대 정면도이다.

[0013] 이하에서는 도 1을 참조로 하여, 본 발명의 실시예에 따른 상기 광열 압 치료 방법에 관하여 보다 상세히 설명하고자 한다.

[0014] 먼저,  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 제조하고(S110), 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 파쇄하여  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 형성한다(S120). 다음으로, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자와 식염수의 혼합액인  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 제조한다(S130). 물론, 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 제조시에는 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브의 파쇄를 통해 형성된  $\text{TiO}_2$ 나노입자 형태로 한정되는 것이 아니며, 다른 여러 방식으로 이미 제작된  $\text{TiO}_2$ 나노입자 형태도 이용 가능함은 물론이다.

[0015] 여기서, 상기 광열 압 치료용 발열제체로서  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 제조하기 위한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 단계(S110)를 도 2를 참조로 하여 설명하면 다음과 같다.

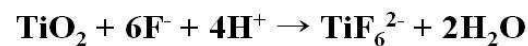
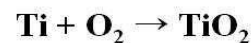
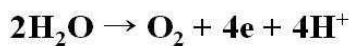
[0016] 먼저, 하부전극(120)의 상부에 구리판(130)을 배치하고 상기 구리판(130)의 상부에 Ti박판(140)을 얹는다. 예를 들어, 상기 Ti박판(140)은 가로, 세로, 두께가 각각  $3.5\text{cm} \times 3.5\text{cm} \times 1\text{cm}$ 인 얇은 Ti판이 이용될 수 있다.

[0017] 다음으로, 상부전극(110)과 상기 하부전극(120) 간을 서로 밀착시킨다. 여기서 그 밀착력을 증가시키기 위하여 오링(170)이 이용 가능하다. 한편, 상부전극(110)은 내부가 관통되어 있다. 상기 상부전극(110)과 하부전극(120)은 내식성이 우수한 테프론 재질로 구성 가능한데, 반드시 이 재질로 한정되는 것은 아니다. 그리고 이 상부전극(110)과 하부전극(120)은 각각 와이어(ex, 백금(Pt) 와이어)로 연결되어 전원장치(160)에 연결된다.

[0018] 그리고, 상기 상부전극(110)의 관통된 내부에 전해질 용액(150)을 채워서, 상기 Ti박판(140)의 상면에 상기 전해질 용액(150)을 접촉시킨다. 이때, 사용되는 전해질 용액(150)으로는 0.3 wt%  $\text{NH}_4\text{F}$ (98% ACS reagent)와 에틸렌글리콜(98% anhydrous)의 혼합 용액이 이용 가능한데, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다.

[0019] 다음으로, 상기 하부전극(120)을 양극, 상기 상부전극(110)을 음극으로 하여 전원장치(160)를 통해 전원을 각각 인가하여, 상기 Ti박판(140)의 표면을 전기화학적으로 에칭한다. 상기 전원의 인가를 통해 하부전극(120) 측의 전자들은 상부전극(110) 측으로 회수되고, Ti박판(140)의 표면 상에서 이온들이 몰과 반응하여, 그 표면에  $\text{TiO}_2$ 막이 형성된다. 상기 회수된 전자들은 음극 측인 상부전극(110)에서 전해질 쪽으로 되돌아가서 수소이온과 반응하여 수소가스가 발생된다. 이러한 과정을 화학식에 의하여 개략적으로 표현하면 아래와 같다.

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 이상과 같은 전원 인가에 따른 전자의 회수 등의 반응에 따라, 상기 Ti박판(140)의 표면에 50 내지 100nm 직경의 기공을 갖는 복수 개의  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 포함한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층을 형성하게 된다. 상술한 전기화학적 에칭 방식은 전기화학적 양극화(Electrochemical Anodization)라고도 부른다. 여기서, 상기 50nm 이하의 직경을 갖는 기공은 상기 전기화학적 에칭 방식으로는 제조가 어렵다. 또한, 높은 광열효과를 얻기 위해서는  $\text{TiO}_2$ 나노튜브의 직경이 100nm 이하인 것이 바람직하다.

[0023] 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층 생성을 위한 실시예로서, 상기 전원장치(160)의 전압을 60V로 하여 조명을 사용하지 않고 17시간 동안 에칭(양극화) 처리한 다음, 상온에서 24시간 이상 건조시키면, 상기 Ti박판(140)의 표면에  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 형성된다. 이렇게 형성된  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층의 평면도와 측면도는 도 3 내지 도 5를 참조한다. 이때,  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층에 생기는 기공은 직경 80nm이고, 길이가 16 $\mu\text{m}$  되는 튜브 형태를 갖는다.

[0024] 한편, 이러한  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 단계(S110)는, Ti박판(140)을 전기화학적으로 양극화하는 상술한 방법에 반드시 국한되는 것은 아니며, 전기화학적 식각법, 졸겔법, 수열법, 종자성장법, 형틀을 이용하는 방법 등을 사용해도 무방하다.

- [0025] 한편, 상기 제조된  $\text{TiO}_2$ 나노튜브를 파쇄하여  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 형성하는 단계(S120)는 다음과 같다. 먼저, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 형성된 Ti박판(140)을 식염수가 담긴 비이커 속에 넣고 초음파 진동시키면, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층이 상기 Ti박판(140)으로부터 박리되면서 미세 입자로 파쇄됨에 따라, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브들로 구성된  $\text{TiO}_2$ 나노입자가 형성되어 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액이 제조된다. 이때, 상기 미세 입자는 200nm 이하의 입자로 파쇄 가능한데, 혈관이 막히는 것을 방지하기 위해서는 200nm 이하의 입자가 이용되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기  $\text{TiO}_2$ 나노튜브들로부터 구성된  $\text{TiO}_2$ 나노입자는 100nm 내지 200nm의 크기로 형성 가능하다.
- [0026] 여기서, 상기 식염수는 0.9 내지 1.8 중량%의 식염수가 이용 가능하다. 일반적으로 시판되는 생리 식염수의 농도는 0.9 내지 1.8 중량%으로서, 이 농도 범위로 설정한 것이다. 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자와 식염수로 이루어진 현탁액은 궁극적으로 암을 치료하기 위하여 혈관 내에 주입되어야 하므로 생리 식염수와 거의 같은 범위의 농도를 가진 식염수를 사용하는 것이 효과적인 이유에서이다.
- [0027] 또한,  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층의 박리와 파쇄에 이용되는 상기 초음파 진동은, 6 내지 12 시간 동안, 70 내지 120W의 전력 범위로 수행 가능하고, 진동 주파수는 예를 들어 42kHz가 이용될 수 있다.
- [0028] 일반적으로 입자를 혈관 내에 주입하려면, 혈관의 크기를 고려하여, 주입되는 입자의 크기가 200nm 이하가 되어야 한다. 여기서, 진동시간이 길수록  $\text{TiO}_2$ 나노입자의 크기가 더 작아지고 균일해질 수 있다. 즉, 6시간 미만의 경우는 200nm 이하의 입자 크기와 입자의 균일성을 갖기에 부족할 수 있다. 그리고, 상기 6시간 내지 12시간 이상을 진동시켜 만든  $\text{TiO}_2$ 나노입자들의 크기는 200nm 이하가 될 수 있고 그 균일도 역시 실제 사용할 수 있는 수준으로 가능하다. 그러나, 12시간 이상 진동시키는 경우 시료 준비 시간이 너무 길어서 다량의 시료를 단시간에 만들기 어려운 단점이 있다.
- [0029] 한편, 상기 초음파 진동의 사용 전력이 70W 이하인 경우에는,  $\text{TiO}_2$  나노튜브층이 200nm 이하의 나노입자로 잘게 파쇄되지 않으므로 주의해야 한다. 그리고, 120W 이상의 전력은 전력이 낭비된다는 의미가 있고 미세 입자가 손상될 수도 있다.
- [0030] 한편, 상기 현탁액을 제조(S130)한 이후에는, 상기 제조된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 나노필터가 장착된 주사기에 넣고 압력을 가함에 따라, 일정크기 이하의  $\text{TiO}_2$ 나노입자를 갖는  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액만 필터링하여 사용할 수 있다(S140). 이때, 나노필터를 통과하여 주사기 바늘 끝으로 나오는 현탁액은 다른 비이커에 모아서 따로 둔다. 이러한 필터링에는, 0.22  $\mu\text{m}$  이하의 나노입자의 필터링 성능을 갖는 나노필터가 이용 가능하다. 즉, 상기의 초음파 진동에 의해 평균적으로 200nm 이하의  $\text{TiO}_2$  나노입자로 파쇄한다 하더라도, 일부 더 큰 나노입자가 존재할 수 있으므로, 상기한 필터링 과정이 필요하다. 물론, 상기 혈관의 크기를 고려하여, 0.2 $\mu\text{m}$ (=200nm) 이하의 크기를 필터링하는 나노필터를 적용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0031] 도 6은 상기한 방법으로 제조한  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액과, 다른 종류의  $\text{TiO}_2$ 나노튜브에 대한 각각의 근적외선 조사시간에 따른 온도 변화를 나타내는 그래프이다. 이때 조사강도는 0.3W/cm<sup>2</sup>이 공통으로 적용되었다.
- [0032] 즉, 도 6은 각각의  $\text{TiO}_2$  샘플들에 조사강도 0.3W/cm<sup>2</sup>인 다색광의 근적외선을 20분 간 조사할 경우, 조사시간에 따른 현탁액의 온도 변화를 적외선 온도계(모델:AZ8859, 최대용량:1mW, 파장:670nm, 측정범위:-20~420℃)로 측정하여 플롯한 것이다.
- [0033] 동일한 근적외선 조사시간에 대해 상기  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액(●)은  $\text{TiO}_2$  나노튜브층(■)보다 발생된 열의 온도가 낮는데, 이것은 상기 현탁액 내의 수분이 열을 흡수하기 때문에 발생하는 냉각효과 때문인 것으로 판단된다. 또한,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$ 현탁액(●)은, 동일한 근적외선 조사시간에 대해,  $\text{TiO}_2/\text{PBS}$  현탁액(▲)보다 온도가 더 높는데, 이는 Na 이온이  $\text{TiO}_2$ 와 반응하여 화합물을 형성할 때 생성되는 열이 PBS 내의 K 이온이  $\text{TiO}_2$ 와 반응하여 화합물을 형성할 때 생성되는 열보다 더 많기 때문으로 판단된다.
- [0034] 이와 관련하여, 다공성 실리콘(PSi)의 경우로서, PSi/NaCl 현탁액의 광열특성이 PSi/PBS 현탁액의 광열특성보다 훨씬 더 우수한 것으로 기존에 보고된 바 있다. 이것은 XPS(X-ray Photoemission Spectroscopy) 분석결과와 PBS 용액은 Si과 특정한 화합물을 생성하지 않는 반면, Na 이온은  $\text{Na}_2\text{SiF}_6$ 를 생성하기 때문인 것으로 판명되었다(C. Lee, H. Kim, C. Hong, M. Kim, S. S. Hong, D. H. Lee and W. I. Lee, J. Mater. Chem. vol. 18, p. 4790,

2008).

- [0035] 한편, 도 6에서,  $\text{TiO}_2$  나노튜브층(■)을  $\text{TiO}_2$  나노입자(▼)들과 비교할 때, 같은 나노구조임에도 불구하고, 근적외선 조사시간 3분 이후부터  $\text{TiO}_2$  나노튜브층(■)은  $\text{TiO}_2$  나노입자(▼)에 비해, 동일한 조사시간에 대해 대체로 5 °C 정도 일관성있게 온도가 더 높는데, 이것은  $\text{TiO}_2$  나노튜브층(■)이  $\text{TiO}_2$  나노입자(▼)보다 광열특성이 확실히 더 우수함을 입증하는 것이다. 물론, 나노입자의 경우를 살펴보면, 순수한  $\text{TiO}_2$  나노입자(▼)들이  $\text{TiO}_2$  나노입자를 증류수와 교반하여 만든 현탁액(◆)보다 동일한 근적외선 조사시간에 대해 5 - 9 °C 정도 온도가 더 높은 것으로 나타났는데, 이것 역시 수분의 흡열효과 또는 냉각효과 때문인 것으로 생각된다.
- [0036] 이상에서 살펴 본 바와 같이  $\text{TiO}_2$ 의 경우,  $\text{TiO}_2$  나노튜브를 용액과 섞지 않았을 때 광열특성이 가장 우수하다. 그러나  $\text{TiO}_2$  나노튜브를 암환자의 혈관을 통하여 주입하기 위해서는, 200nm 이하의 입자 상태로 파쇄한 다음 용액(식염수)과 교반하여 현탁액으로 만들지 않으면 안되므로, 상기 현탁액 중에서 광열특성이 가장 우수한  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 광열 암 치료의 발열제제로 사용하는 것이 가장 효과적이다.
- [0037] 한편, 도 7은 다색광 근적외선의 조사강도를 0.3, 0.6 및 1 W/cm<sup>2</sup>으로 달리했을 때,  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 온도를 근적외선 조사시간의 함수로 각각 플롯한 것이다.
- [0038] 조사강도가 증가함에 따라,  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 온도가 크게 증가함을 알 수 있다. 문제는 근적외선 조사강도가 증가함에 따라, 근적외선 자체의 열도 그만큼 더 증가한다는 것이다. 이것은 종양 부위에 근적외선을 조사할 때 근적외선이 피부를 뚫고 체내로 들어가 종양 부위에 도달하게 되는데, 피부 자체가 근적외선 자체의 열을 흡수하게 되므로, 근적외선의 조사강도가 피부 세포가 손상될 정도로 높아서는 아니됨을 의미하는 것이다.
- [0039] 도 7은 0.6 W/cm<sup>2</sup>의 조사강도에 대한 증류수(D.I. water)의 온도도 함께 나타내었는데, 상기 증류수는 광열효과를 나타내지 않으므로 증류수의 온도 상승은 근적외선 자체가 갖는 열에 의한 것을 의미한다. 그런데, 증류수의 경우 수분의 냉각효과를 갖고 있으므로, 엄격히 말하면 실제 증류수의 온도는 근적외선이 피부를 통과할 때 피부의 온도보다 좀 더 낮다고 할 수 있다. 그러므로, 근적외선의 조사강도가 0.6 W/cm<sup>2</sup>일 때 동일한 조사 시간에 대해  $\text{TiO}_2$  나노튜브와 증류수의 온도 차가 바로 순수한  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 광열 효과에 해당한다. 즉, 근적외선 조사강도 0.6 W/cm<sup>2</sup>와 조사시간 20 분에서의  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 광열효과는 약 30°C임을 알 수 있다.
- [0040] 또한, 상술한 바와 같이, 암세포를 4분 이내에 죽이기 위해서는 55°C 정도의 온도가 필요한 것으로 판단되는데,  $\text{TiO}_2$  나노튜브를 사용하여 그 온도를 안정적으로 얻기 위해서는 '다색광 근적외선'을 사용할 경우 0.4 W/cm<sup>2</sup>의 근적외선 조사강도가 필요하며,  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 사용하면서 '근적외선 레이저'를 사용할 경우에는 다색광 근적외선의 경우보다 약간 더 높은 조사강도 0.4 - 0.5 W/cm<sup>2</sup> 정도의 근적외선이 필요한 것으로 판단된다.
- [0041] 참고로, 근적외선은 그 사용 파장의 개수에 따라 '다색광 근적외선'과 '근적외선 레이저'로 구분 가능하다. 상기 '다색광 근적외선'의 경우는 서로 다른 여러 파장의 근적외선이 합쳐져 함께 조사되는 것이고, 상기 '근적외선 레이저'는 단일의 특정 파장의 근적외선이 조사되는 것이다. 일반적으로, '다색광 근적외선'은 다양한 파장의 근적외선이 조사되므로 투과능력, 집광력 등이 '근적외선 레이저'에 비해 다소 떨어진다. 이에 반해, '근적외선 레이저'는 단일 파장만을 조사하여 초점을 맞추기가 유리하고 매우 정확한 집광력을 가지며, 예를 들면 인체 투과율이 우수한 특정 파장의 근적외선을 원하는 부위에 집중적으로 강하게 조사할 수 있다. 이와 관련하여, 상기 '다색광 근적외선'은, 상기 '근적외선 레이저'와 유사한 성능을 얻기 위해 더 큰 조사강도가 필요하다고 볼 수 있다. 근적외선 레이저 장치는 다색광 근적외선 장치에 비해 고가이다.
- [0042] 도 8은 근적외선을 조사하는 시간에 대해,  $\text{TiO}_2$  나노튜브를 포함하여 지금까지 광열치료용 발열제제로 발표된 나노소재들의 온도 상승 즉, 광열효과를 비교한 것이다.  $\text{TiO}_2$  나노튜브는 다공성 실리콘(PSi) 보다는 광열효과가 떨어지지만, 단일벽 탄소나노튜브(SWCNT), 겹벽 탄소나노튜브(MWCNT), 금 나노박막(Au Thin Flim) 보다 광열효과가 더 우수함을 알 수 있다.
- [0043] 도 9는 도 6의 각 나노소재에 대한 광흡수도를 보인 것이다. 근적외선 파장대(700 ~ 1000nm)에서 다공성 실리콘(PSi)의 광흡수도가 가장 높고, MWCNT와  $\text{TiO}_2$  나노튜브가 비슷한 흡수도를 보이며, 그 다음이 SWCNT, 그리고  $\text{TiO}_2$ 가 가장 낮은 흡수도를 보인다.

- [0044] 광흡수도의 순서가 이와 같이 도 8의 광열특성의 순서와 비슷한 것으로 보아 나노소재의 광열효과를 결정하는 가장 큰 인자가 광흡수도임을 알 수 있다. 또한  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 광흡수도가  $\text{TiO}_2$ 의 광흡수도보다 훨씬 더 큰데, 이것은  $\text{TiO}_2$  나노튜브의 밴드갭 에너지(3.3 - 3.67 eV)가  $\text{TiO}_2$ 의 그것(anatase:3.2 eV, rutile:3.0 eV)보다 더 큰 것처럼, 양자크기 효과(quantum size effect) 때문인 것으로 보인다.
- [0045] 한편, 다시 도 1을 참조하면, 상기와 같이 현탁액의 필터링(S140) 이후에는, 상기 필터링된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액에 상기 염산 또는 항체를 초음파 진동으로 교반하여 상기 현탁액을 기능화시킨다(S150). 예를 들어, 초음파 진동을 6시간 내지 8시간 동안 충분히 수행하여, 염산 또는 항체가 충분히 교반되도록 하여 현탁액을 기능화시킨다.
- [0046] 그런 다음, 상기 기능화된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 신체의 혈관에 주입한 이후, 상기 신체의 종양 부위에 근적외선을 조사한다(S160). 이때, 상기 현탁액을 혈관에 주입하여 18 내지 30시간 대기한 이후 근적외선을 조사한다. 10 내지 30시간은,  $\text{TiO}_2$ 나노입자들이 혈관을 통하여 암세포(또는 종양) 부위로 이동하는데 걸리는 충분한 시간을 의미한다. 보통은 환자가 입원한 상태에서 치료가 이루어지므로, 근적외선을 조사하여 실제 치료하기 시작하는 시간을 30 시간보다 더 늦출 이유는 없다. 또한, 18시간 이하인 경우에는 상기  $\text{TiO}_2$ 나노입자들이 암세포로 충분히 이동할 수 없다.
- [0047] 한편, 상기 조사되는 근적외선은, 앞서 상술한 바와 같이 단파장의 레이저인 '근적외선 레이저'가 상기 '다색광 근적외선'에 비해 더욱 효과적이지만, '다색광 근적외선'도 적용 가능하다. 상기 '근적외선 레이저'를 사용할 경우, 레이저 파장은 700 내지 1000nm가 적용 가능한데, 특히 812nm가 인체에 대한 투과도가 가장 높은 파장이므로, 상기한 700 내지 1000nm 범위 내에서도 812nm가 적용되는 것이 더욱 효과적이라고 볼 수 있다. 물론, 상기 '다색광 레이저'를 사용할 경우, 상기 700 내지 1000nm 범위 또는 이보다 넓은 700 내지 1200nm 범위의 파장이 이용될 수 있다. 또한, '다색광 근적외선'을 사용할 경우, 조사 강도는 앞서 실험에 따른 그래프 데이터를 바탕으로 하여 0.2 내지 0.5W/cm<sup>2</sup>가 적용 가능하며, '근적외선 레이저'를 사용할 경우에는 조사강도가 '0.1 내지 0.4W/cm<sup>2</sup>가 적용 가능하다.
- [0048] 이상과 같이 근적외선을 충분히 조사한 이후에는, 상기 혈관 내로 주입된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 내의  $\text{TiO}_2$ 나노입자로부터 열이 발생하여 상기 종양을 파괴한다(S170). 이러한 S160 내지 S170단계에 관한 실시예를 설명하면 다음과 같다.
- [0049] 먼저, 염산에 의하여 기능화된  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 혈관 주사를 사용하여 암환자의 정맥에 주사한다. 주사를 맞은 환자는 햇빛과 전기불이 차단된 실내에서 하루동안 머물러서 광선이 피부에 닿지 않게 하는 것이 바람직하다. 이렇게 24시간이 경과한 이후 종양이 있는 곳으로 판단되는 부위를 중심으로, 조사강도 0.45 W/cm<sup>2</sup>를 갖는 812nm의 근적외선을 이용하여, 종양의 크기에 따라 10 ~ 60분 가량 조사해 준다. 종양이 한 군데 이상 존재할 때에는 이러한 근적외선 조사 작업을 종양 부위마다 반복한다. 즉, 종양 부위에 근적외선을 조사하면  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액 내의  $\text{TiO}_2$ 나노입자에 광열 반응이 일어나면서 종양이 한결씩 벗겨져 제거가 된다.
- [0050] 이상과 같은 광열 암 치료 방법은, 근적외선을 조사함에 따라 암 치료 효과가 우수하며 주변의 정상세포의 손상을 최소화할 수 있다. 또한, 근적외선을 지속적으로 조사함으로써 외과수술법에 의하지 않고 종양을 간단하게 제작할 수 있다.
- [0051] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 본 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

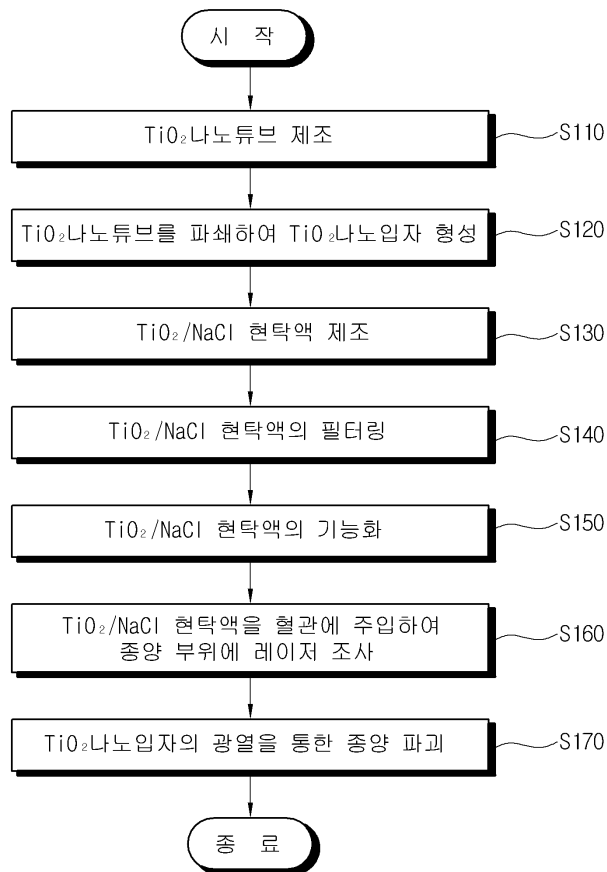
### 도면의 간단한 설명

- [0052] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액을 이용한 광열 암 치료 방법의 흐름도,
- [0053] 도 2는  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조를 위한 장치의 구성도,
- [0054] 도 3은 도 2에 의해 제조된  $\text{TiO}_2$ 나노튜브층의 실시예를 나타내는 평면도,
- [0055] 도 4는 도 3의 정면도,
- [0056] 도 5는 도 4의 확대 정면도,

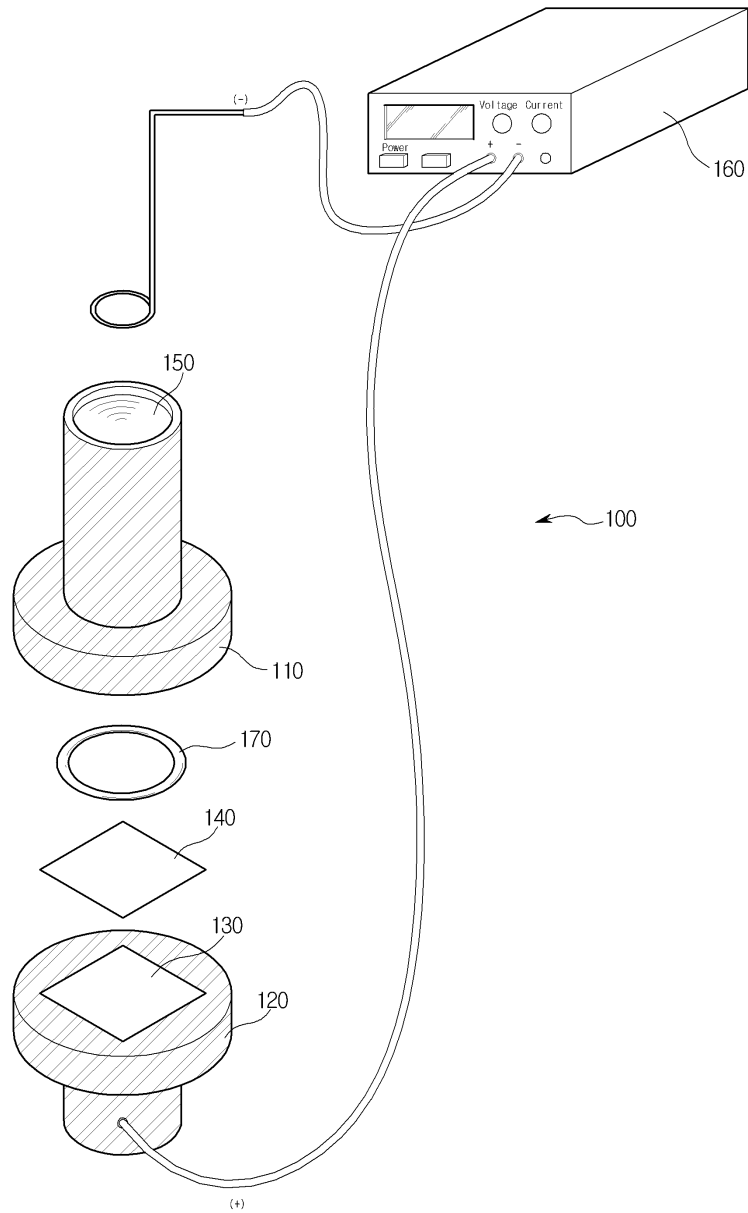
- [0057] 도 6은  $\text{TiO}_2/\text{NaCl}$  현탁액과, 다른 종류의  $\text{TiO}_2$ 나노튜브에 대한 각각의 근적외선 조사시간에 따른 온도 변화를 나타내는 그래프,
- [0058] 도 7은 근적외선 조사강도를 달리한 경우 조사시간에 따른  $\text{TiO}_2$ 나노튜브의 온도변화 그래프,
- [0059] 도 8은 근적외선 조사시간에 따른 나노소재들의 온도변화 그래프,
- [0060] 도 9는 파장에 따른 나노소재들의 광흡수도 그래프이다.
- [0061] 100:  $\text{TiO}_2$ 나노튜브 제조 장치                      110: 상부전극
- [0062] 120: 하부전극                                              130: 구리판
- [0063] 140: Ti박판                                              150: 전해질 용액
- [0064] 160: 전원장치                                              170: 오링

## 도면

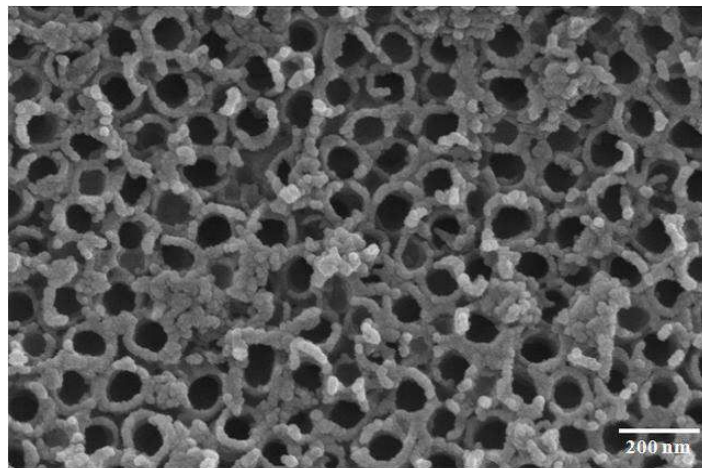
### 도면1



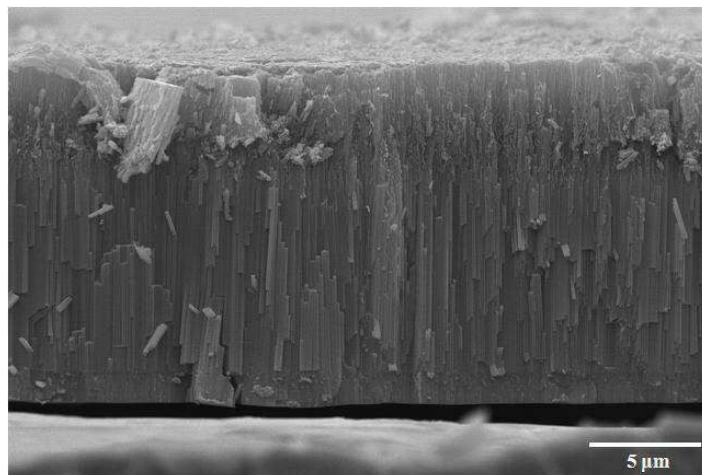
도면2



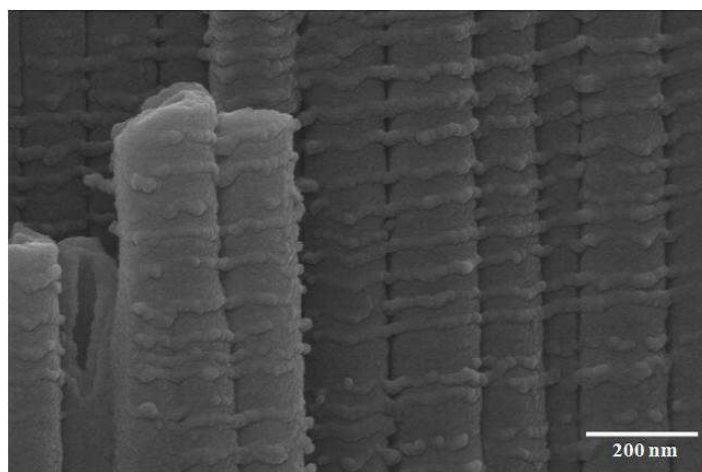
도면3



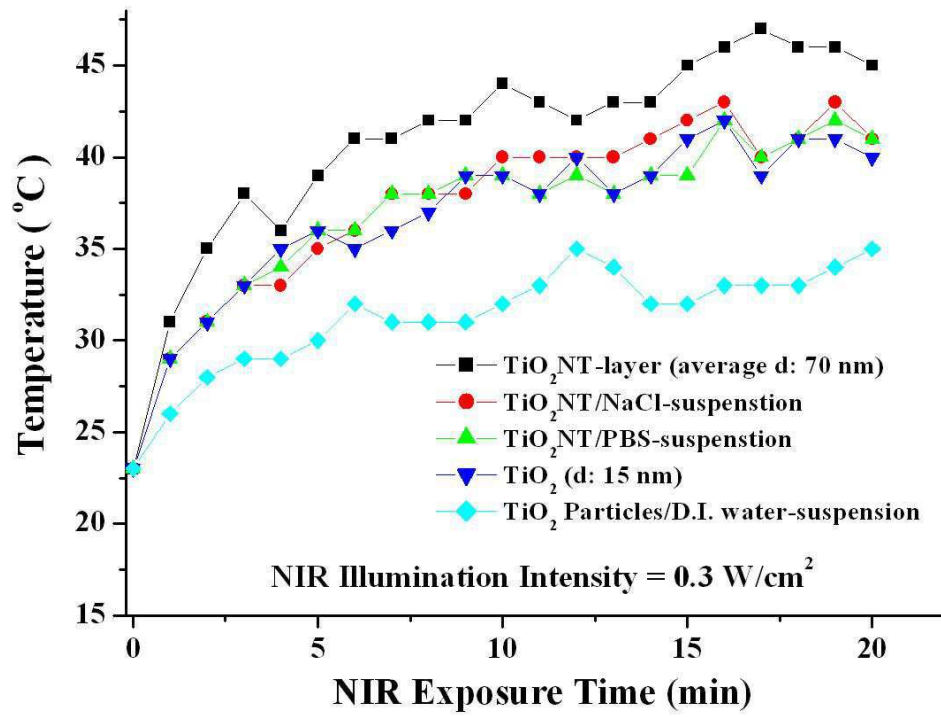
도면4



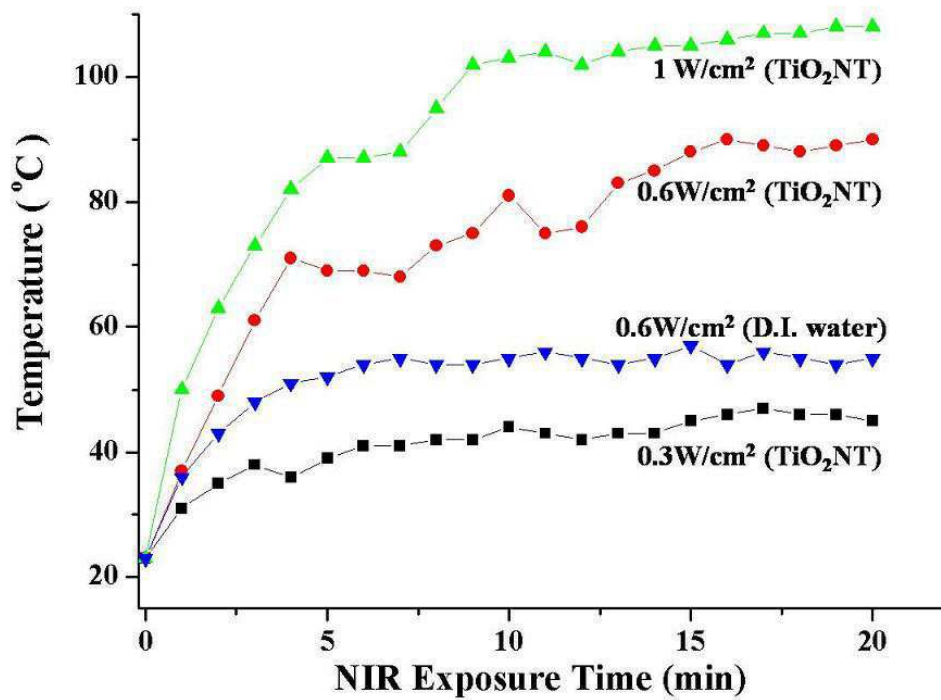
도면5



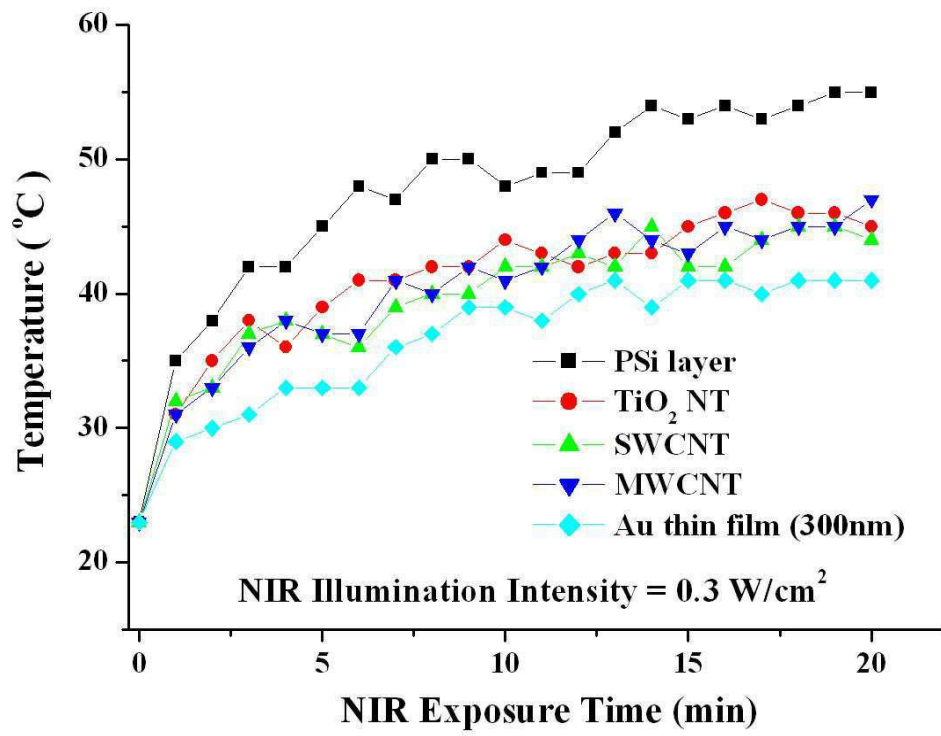
도면6



도면7



도면8



도면9

