(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일
(11) 등록번호 10-2494745
(24) 등록일자 2023년01월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 18/18 (2006.01) *A61B 18/00* (2022.01)
A61B 18/28 (2006.01) *A61N 1/40* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 18/1815 (2013.01)
A61B 18/28 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0130480
(22) 출원일자 2020년10월08일
심사청구일자 2020년10월08일
(65) 공개번호 10-2021-0043472
(43) 공개일자 2021년04월21일
(30) 우선권주장
1020190126283 2019년10월11일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130127232 A*
JP2010167283 A*
KR1020170007675 A
US20170000887 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
광운대학교 산학협력단
서울특별시 노원구 광운로 20, 광운대학교 내 (월계동)
(72) 발명자
김남영
경기도 광주시 퇴촌면 산수로 1374
김은성
경기도 광주시 퇴촌면 산수로 1374
(74) 대리인
리앤목특허법인

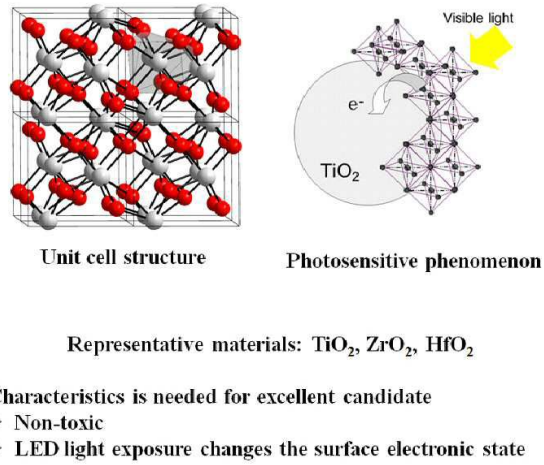
전체 청구항 수 : 총 5 항 심사관 : 이덕희

(54) 발명의 명칭 **뇌암 치료 또는 뇌암 제거 수술을 위한 광감가성 전이 재료와 뇌암 세포의 이동 유도용 RF 마이크로 칩과 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 광감각제 (photosensitizer)를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 조성물, 및 그를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트 및 암의 치료방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61N 1/403 (2013.01)
A61B 2018/00321 (2013.01)
A61B 2018/00589 (2013.01)
A61B 2018/00595 (2013.01)
A61B 2018/1846 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345315578
과제번호 2018R1A6A1A03025242
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 이공분야기초연구사업 - 기초연구기반구축사업 - 대학중점연구소지원사업 - 중점연구소지원(이공계분야)
연구과제명 나노 소자 응용 연구소
기 여 율 1/1
과제수행기관명 광운대학교
연구기간 2018.06.01 ~ 2027.02.28

명 세 서

청구범위

청구항 1

이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제 (photosensitizer)를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트로서,

암 세포를 포함하는 생체 조직에 13 ~ 14 MHz의 주파수를 조사하는 안테나를 포함하는 RF 흡수기 (Radio-frequency absorber)를 더 포함하며,

상기 RF 흡수기는 암 세포를 포함하는 생체 조직의 일측 표면에 이식 또는 부착되어, 상기 RF 흡수기가 이식 또는 부착되어 있는 생체 조직의 일측 표면의 영역으로 암 세포를 이동시키는 것이며,

상기 RF 흡수기는 마이크로칩의 상에 실장되는 전원 공급부 (Supplier), 인덕터(L)와 커패시터(C)로 구성된 LC 발진기 (LC Oscillator), AM, FM, ASK, 또는 FSK 변조 중 어느 하나의 변조 방식을 사용하는 변조기 (Modulator), 13~14 MHz에서 중심주파수를 갖고 1 ~ 2MHz 대역폭을 갖는 밴드패스 필터 (Bandpass filter), 13~14 MHz 주파수 신호를 증폭하는 증폭기 (Amplifier), 및 안테나(Antenna)를 포함하는, 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 광감각제는 입자 또는 분산액 형태인 것인, 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 RF 흡수기는 상기 생체 조직에 13.56 MHz의 주파수를 조사하는, 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 암은 고형암인 것인, 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 암은 뇌암인 것인, 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 광감각성 전이 금속 산화물과 뇌암 세포의 이동 유도용 RF 마이크로 칩과 이의 용도를 이용한 뇌암 치료 및 뇌암 제거 기술에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 뇌암 치료를 위한 종양 내 이식용 조성물, 및 그를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트 및 암의 치료방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 우리나라는 전 세계에서 고령화 속도가 가장 빠르게 진행되고 있으며, 이와 관련된 퇴행성 뇌질환 및 노인성 질환 치료제의 수요가 급증하고 있다. 특히, 65세이상 인구의 사망 원인 중 1위는 암으로서, 인구 10만 명당 865.4명의 사망 원인이 되고 있으며, 뇌혈관 질환 (410.7명), 심장 질환 (332.6명), 당뇨병 (146.6명)이 그 뒤 따르고 있다. 특히, 두개골 내에 생기는 모든 종양을 일컫는 뇌종양은, 2013년에 발표된 중앙 암 등록본부 자료에 따르면, 남녀를 합쳐서 연 1,679건으로, 연령대 별로는 50대가 17.6%로 가장 많고, 60대 16.5%, 70대 14.9%의 순으로 고연령 층에서 높은 발병율을 보이고 있다.

[0003] 현재, 뇌종양의 치료법은 크게 세 가지를 들 수 있는데, 첫째로 외과적 수술, 둘째 방사선 치료, 셋째 항암 화학요법이 있다. 임상에서는 항암제인 아바스틴, 테모졸로마이드, 독소루비신 등의 항암제가 뇌종양의 치료에 널리 사용되고 있으나, 이들은 메스꺼움과 구토, 구내염, 설사, 복통, 탈모, 및 감염 (폐렴, 요로 감염)과 같은 부작용이 심한 것으로 알려져 있다.

[0004] 이에, 최근에는 자연적 상태의 종양을 사멸시키기 위하여 에너지에 기초 (energy-based)한 최소 침습성 암의 치료방법이 연구되고 있다. 상기 최소 침습성 암의 치료방법으로는 광선을 이용한 광역학 치료법 (Photodynamic therapy:PDT)과 광선 대신 소리 (초음파)를 사용한 음파 역학 치료법 (Sonar Dynamic Therapy: SDP)가 이용되고 있다. 이 중에서도 광역학 치료법은 광감작제 (Photosensitizer)를 체내에 주사하고, 질병 부위에 특별한 파장을 갖는 레이저 빛 (광선)을 조사하여 종양을 치료하는 방법이다. 이는 병변 부위에만 선택적으로 치료가 가능하며, 부작용의 발생 가능성이 낮아 반복 시술이 가능하므로 그 효과를 증진시킬 수 있을 뿐만 아니라, 외과적 수술, 방사선 요법, 및 화학적 요법 등의 다른 치료법과 병행이 가능하다는 장점이 있다.

[0005] 그러나, 광역학 치료법에 사용되는 광선 (적색광)은 10 ㎜까지 깊이까지만 체내로 침투 가능하고, 이에 따라 표재성 또는 국소 영역에 존재하는 종양에만 적용할 수 있다는 제한이 있다. 또한, 상기 치료법은 생체 분자들간 부적절한 상호 작용이나, 광감각제들간 상호엉김 (aggregation) 현상으로 인해 종양 조직으로의 선택적인 전달에는 한계가 있는 실정이다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 미셀, 밀봉 리포좀, 및 바이오 폴리머 등 다양한 담체 시스템과 결합한 기술에 대한 연구가 진행되고 있으나, 여전히 주목할 만한 결과를 얻지 못하고 있다.

[0006] 이러한 기술적 배경 하에서, 종래 시판 중인 제품보다 광역학 치료 효과를 향상시키면서, 생체 친화적인 안정성을 가지는 새로운 광감각제 또는 치료학적 접근이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 일 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제를 포함하는 암 치료를 위한 종양

내 이식용 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 다른 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 및 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트를 제공하는 것이다.

[0009] 또 다른 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제가 처리된, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 광선을 조사하는 단계를 포함하는 암의 치료방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 일 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 조성물을 제공한다.

[0011] 본 명세서에서 사용된 용어, "암 (Cancer)"은 세포가 정상적인 성장 한계를 무시하고 분열 및 성장하는 공격적 (aggressive) 특성, 주위 조직에 침투하는 침투적 (invasive) 특성 및 체내의 다른 부위로 퍼지는 전이적 (metastatic) 특성을 갖는 세포에 의한 질병을 총칭하는 의미이다. 상기 암은 고형암일 수 있고, 발병 부위에 따른 암의 종류로는 간암, 대장암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 폐암, 자궁암, 결장암, 방광암, 및 췌장암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는, 뇌암일 수 있다.

[0012] 본 명세서에서 사용된 용어, "치료"는 상기 조성물의 종양 내 이식 또는 처리를 통하여 암에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미할 수 있으며, 예를 들어, 광감작제를 체내에 투여하고, 질병 부위에 특별한 파장을 갖는 레이저 빛 (광선)을 조사하여 종양을 치료하는 방법, 즉 광역학 치료 (Photodynamic therapy:PDT)를 의미하는 것일 수 있다.

[0013] 본 명세서에서 사용된 용어, "광감각제 (Photosensitizer)"는 특정 파장의 광선이 조사되었을 때 여기(excitation)된 후, 형광 신호를 생성하거나, 주변의 기질 또는 산소와 반응하여 반응성 산소종(reactive oxygen species)을 생성하는 물질로서, 상기 생성된 반응성 산소종은 주변 암 세포를 사멸 또는 괴사시켜 암의 치료 효과를 가져다 준다. 다만, 기존의 광감제는 화상, 부종, 홍반, DNA 돌연변이 등과 같은 광과민성 반응을 유발하고, 종양 조직에 대한 비선택적인 전달로 인해 임상적 적용에는 어려움을 겪고 있는 실정이다. 이러한 종래의 문제점을 해소하기 위한 일 실시예에서, 상기 광감각제는 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0014] 일 실시예에 따른 종양 내 이식용 조성물은 암 형성 조직 부위에 직접적으로 주사하거나 정맥 주입을 통한 비경구 형태로 투여될 수 있다. 상기 비경구 투여용 조성물은 입자 또는 분말 형태로 제조될 수 있고, 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 멸균 정제수, 약 pH 7의 완충액, 또는 생리 식염수 중에 분산 및/또는 용해시켜 생체 내에 주입될 수 있으며, 필요한 경우, 보존제, 안정화제 등과 같은 통상의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0015] 다른 양상은 다른 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 및 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제를 포함하는 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트를 제공한다.

[0016] 상기 용어, "암", "치료", 및 "광감각제"등에 대해서는 상기한 바와 같다.

[0017] 일 실시예에 따른 암 치료를 위한 종양 내 이식용 키트는, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 13 ~ 14 MHz의 주파수를 조사하는 안테나를 포함하는 RF 흡수기를 더 포함할 수 있다.

[0018] 상기 RF 흡수기는, 13 ~ 14 MHz의 주파수를 생체 조직에 조사하기 위한 구성으로, 당업계에 공지된 다양한 재질 및 형상을 갖는 형태로 제조될 수 있고, 예를 들어 마이크로 단위의 칩 (Chip) 형태로 마련될 수 있다. 또한, 상기 RF 흡수기의 일측 면에는 생체 조직과 대향하거나 생체 조직과 접촉된 상태에서 특정 대역의 주파수를 조사할 수 있는 안테나를 포함할 수 있다. 상기 안테나는 RF 흡수기에서 생체 조직과 가장 근접한 면으로서, 주파

수를 송신/수신하기 위한 당업계에 공지된 구조, 예를 들어, Cavity backed 로그 나선형 도전 구조물을 포함할 수 있다. 상기 RF 흡수기는 생체 조직과 대향하거나, 생체 조직에 이식 또는 부착된 상태로 사용될 수 있으며, 이때, RF 흡수기의 안테나에서 조사되는 특정 대역의 주파수, 예를 들어, 13.56 MHz의 주파수는 생체 조직 내 국소 영역으로 암 세포를 이동시킬 수 있다.

[0019] 일 실시예에 있어서, RF 흡수기는 마이크로 칩 형태로 마련될 수 있으며, 상기 RF 흡수기의 집적 회로는 마이크로칩의 상에 실장되는 전원 공급부 (Supplier), 인덕터(L)와 커패시터(C)로 구성된 LC 발진기 (LC Oscillator), AM, FM, ASK, 또는 FSK 변조 중 어느 하나의 변조 방식을 사용하는 변조기 (Modulator), 13~14 MHz에서 중심주파수를 갖고 1 ~ 2 MHz 대역폭을 갖는 밴드패스 필터 (Bandpass filter), 13~14 MHz 주파수 신호를 증폭하는 증폭기 (Amplifier) 및 안테나(Antenna)를 포함할 수 있다. 또한, RF 흡수기의 작동(ON/OFF)에 관여하는 당업계에 알려진 RF 흡수기와 제어부와 블루투스 (Bluetooth) 통신부가 별도로 마련될 수도 있다.

[0020] 상기 RF 흡수기는 특정 대역의 주파수를 암 세포를 포함하는 생체 조직에 조사함으로써, 생체 조직 전반에 넓게 분포하는 암 세포를 국소 영역, 예를 들어, RF 흡수기가 이식 또는 부착되어 있는 생체 조직의 일측의 영역으로 이동시켜 병변 부위를 축소시키는 효과를 가져다 준다. 따라서, 광역학 치료 등과 같은 국소 부위의 암 치료법을 실시하기 전에, 상기 방법을 실시함으로써, 암 세포 대한 상기 광감각제의 선택성을 향상시키고, 궁극적으로 암의 치료 효과를 증진시킬 수 있다.

[0021] 또 다른 양상은 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제가 처리된, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 광선을 조사하는 단계를 포함하는 암의 치료방법을 제공한다.

[0022] 상기 용어, "암", "치료", 및 "광감각제"등에 대해서는 상기한 바와 같다.

[0023] 상기 암 세포는 개체의 생체 조직으로부터 유래한 것일 수 있다. 상기 개체는 척추동물일 수 있고, 구체적으로 포유류, 양서류, 파충류, 조류 등일 수 있으며, 보다 구체적으로 포유동물일 수 있으며, 예를 들어, 인간 (Homo sapiens)일 수 있다.

[0024] 일 실시예에 있어서, 상기 광감각제를 처리하기 전에, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 이식 또는 부착되어 있는, RF 흡수기 (Radio-frequency absorber)를 작동시켜 13 ~ 14 MHz의 주파수를 발생시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 전술한 바와 같이, RF 흡수기의 안테나에서 조사되는 특정 대역의 주파수, 예를 들어, 13.56 MHz의 주파수는 생체 조직 내 국소 영역으로 암 세포를 이동시킴으로써, 암 세포 대한 상기 광감각제의 선택성을 향상시키고, 궁극적으로 암의 치료 효과를 증진시킴에 기여할 수 있다.

[0025] 상기 암세포에 광선을 조사하는 단계에서, 상기 광선은 펄스 적외선, 가시광선, LED (Light-emitting diodes), 및 여과된 백색광 소스 등과 같은 당업계에 잘 알려진 광선이 적용될 수 있다.

[0026] 상기 단계에서는 암 세포 주변에 위치하는 광 감각제를 활성화시킴으로써, 이에 따라, 생성된 반응성 산소종은 주변 암 세포를 사멸 또는 괴사시킬 수 있다. 또한, 상기 단계에서는 암의 치료 분야에서 통용되고 있는 치료법이 단독, 또는 병용될 수 있다. 예를 들어, 암의 국소 치료법 단독, 또는 국소 치료법과 전신 치료법이 동시에 (simultaneous), 별도 (separate), 또는 순차적 (sequential)으로 적용될 수 있다.

발명의 효과

[0027] 본 발명의 일 양상에 따른 조성물 및 키트는 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제를 이용함으로써, 암세포를 효과적으로 제거할 수 있고, 이에 앞서서, RF 흡수기 (RF Absorber)를 작동시켜 암 세포를 포함하는 생체 조직에 13 ~ 14 MHz의 주파수를 적용할 수 있다.

[0028] 이러한 기술은 기존의 화학약물 치료 (Chemotherapy) 또는 방사선 치료 (Radiotherapy) 보다 인체에 덜 유해할 뿐만 아니라, 보다 효과적으로 암 세포를 제거할 수 있으므로, 암 치료 분야의 핵심 기술로 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 일 구체예에 따른 뇌 조직 전체에 산재해 있는 암 세포를 개략적으로 나타낸 것이다.

도 2는 일 구체예에 따른 광감각제의 광감각 현상 및 생체 내 이식을 위한 이들의 조건을 나타낸 것이다.

도 3은 일 구체예에 따른 광감각제 및 RF 흡수기를 사용하여 암을 치료하는 일련의 과정을 개략적으로 나타낸 것이다.

도 4는 일 구체예에 따른 RF 흡수기의 예식적인 구조 및 형상을 나타낸 것이다.

도 5는 일 구체예에 따른 RF 회로의 개략도이다.

도 6은 일 구체예에 따른 RF 흡수기의 작동 과정을 나타낸 것이다.

도 7은 일 구체예에 따른 광감각 프로세스에서 전자의 상태 및 전이 과정을 개략적으로 나타낸 것이다.

도 8은 일 구체예에 따른 광감각제 (TiO_2 나노입자)의 전자 구조로서, 내부 밴드 갭 및 반응성 산소종을 생성하는 기작을 개략적으로 나타낸 것이다.

도 9는 암 세포가 존재하는 조직에 약 13.56 MHz의 RF 주파수를 20 시간 동안 조사한 후, 상기 RF 주파수를 조사한 영역으로 이동된 암 세포를 계수한 결과이다 (Control: RF 주파수를 조사하지 않은 군, Treated: RF 주파수를 조사한 군).

도 10은 암 세포가 존재하는 조직에 약 13.56 MHz의 RF 주파수를 20 시간 동안 조사한 후, 암 세포 내 운동성 또는 이동성과 관련된 인자들의 발현 변화를 확인한 결과이다 (Control: RF 주파수를 조사하지 않은 군, Treated: RF 주파수를 조사한 군).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부된 도면을 참조하여 그 구성 및 동장을 상세하게 설명한다.

[0031] 하기 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0032] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우 "포함한다 (comprise, include)"및/또는 "포함하는 (comprising, including)"은 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.

[0033] 도 2는 일 구체예에 따른 광감각제의 광감각 현상 및 생체 내 이식을 위한 이들의 조건을 나타낸 것이다.

[0034] 일 실시예에 따른 광감각제는 특정 파장의 광선이 조사되었을 때 여기된 후, 주변 기질 또는 산소와 반응하여 반응성 산소종을 생성할 수 있으며, 상기 생성된 반응성 산소종은 광감각제 주변의 암 세포를 사멸 또는 괴사시킬 수 있다. 상기 광감제를 생체 내 이식할 수 있는 조건으로서, 1) 생체 내 무독성일 것 (Non-toxic), 2) 광선에 의해 표면 전자 상태를 변화시킬 것 (changing a surface electronic state)이 요구되며, 상기 광감제는 광촉매제로 사용되는 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0035] 도 3은 일 구체예에 따른 광감각제 및 RF 흡수기를 사용하여 암을 치료하는 일련의 과정을 개략적으로 나타낸 것이다.

[0036] 일 실시예에 따른 암의 치료방법은 (a) 암 세포를 포함하는 생체 조직에 이식 또는 부착되어 있는, RF 흡수기를 작동시켜 13 내지 14 MHz의 주파수를 상기 생체 조직에 전달하는 단계; 및 (b) 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제가 처리된, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 광선을 조사하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 (a) 단계에서는 생체 조직 전반에 넓게 분포하는 암 세포를 국소 영역, 예를 들어, RF 흡수기가 이식 또는 부착되어 있는 생체 조직의 일측의 영역으로 이동시켜 암 세포 대한 상기 광감각제의 선택성을 향상시킬 수 있다. 상기 (b) 단계에서는 암 세포 주변에 위치하는 광 감각제를 활성화시킴으로써, 이에 따라, 생성된 반응성 산소종은 주변 암 세포

를 사멸 또는 괴사시킬 수 있다.

[0037] 도 4 및 도 5는 일 구체예에 따른 RF 흡수기의 예식적인 구조 및 형상과, RF 회로의 개략도를 나타낸 것이다.

[0038] 일 실시예에 따른 RF 흡수기는 13 내지 14 MHz, 보다 구체적으로, 13.56 MHz의 주파수를 발생시켜 이를 생체 조직에 조사하기 위한 것으로서, 당업계에 공지된 다양한 재질 및 형상으로 제조될 수 있다.

[0039] RF 흡수기는 암 세포를 포함하는 생체 조직에 10 ~ 200 mW 13 ~ 14 MHz의 주파수(13.56 MHz)를 조사하는 RF 흡수기(RF absorber)를 사용할 수 있다.

[0040] 예를 들어, 원형의 실린더 또는 사각형의 실린더 형상을 갖는 마이크로 단위의 칩 (Chip)으로 마련될 수 있다. 또한, 상기 RF 흡수기는 생체 조직에 주파수를 발송하기 위한 안테나를 포함할 수 있고, 상기 안테나는 특정 대역의 주파수를 형성하기 위하여 Cavity backed 로그 나선형 도전 구조물을 포함할 수도 있다.

[0041] 아울러, RF 흡수기는 마이크로 칩 형태로 마련될 수 있으며, 상기 RF 흡수기의 집적 회로는 마이크로칩의 상에 실장되는 전원 공급부 (Supplier), 인덕터(L)와 커패시터(C)로 구성된 LC 발진기 (LC Oscillator), AM, FM, ASK, 또는 FSK 변조 중 어느 하나의 변조 방식을 사용하는 변조기 (Modulator), 13~14 MHz에서 중심주파수를 갖고 1 ~ 2MHz 대역폭을 갖는 밴드패스 필터 (Bandpass filter), 13~14 MHz 주파수 신호를 증폭하는 증폭기 (Amplifier) 및 안테나(Antenna)를 포함하며, Hybrid MIC, MMIC 또는 SoC으로 제작된다.

[0042] 또한, 상기 RF 흡수기는 마이크로 LED 구동회로 또는 광 파이버 구동회로를 구비하며, 생체 조직 내부에 도달하는 470 ~ 700nm 파장을 갖는 근적외선(NIR, Near Infrared)을 조사하는 마이크로 LED 또는 광 파이버(optical fiber)를 더 포함할 수 있다.

[0043] 또한, 필요에 따라, 믹서 (mixer), 전력 분배기 (power divider), 발룬 필터 (Balun filer) 등을 더 포함할 수 있고 RF 흡수기의 작동(ON/OFF)에 관여하는 당업계에 알려진 RF 흡수기와 제어부와 블루투스 (Bluetooth) 통신부가 별도로 마련될 수도 있다.

[0044] 도 6은 일 구체예에 따른 RF 흡수기의 작동 과정을 나타낸 것이다.

[0045] 일 실시예에 따른 RF 흡수기는 생체 조직과 대향하거나, 생체 조직에 이식 또는 부착된 상태로 사용될 수 있으며, 이때, RF 흡수기의 안테나에서 조사되는 특정 대역의 주파수, 예를 들어, 13.56 MHz의 주파수는 생체 조직 전반에 넓게 분포하는 암 세포를 국소 영역, 예를 들어, RF 흡수기가 이식 또는 부착되어 있는 생체 조직의 일측의 영역으로 이동시켜 병변 부위를 축소시키는 효과를 가져다 준다. 따라서, 광역학 치료 등과 같은 국소 부위의 암 치료법을 실시하기 전에, 상기 방법을 실시함으로써, 암 세포 대한 상기 광감각제의 선택성을 향상시키고, 궁극적으로 암의 치료 효과를 증진시킬 수 있다.

[0046] 도 7은 일 구체예에 따른 광감각 프로세스에서 전자의 상태 및 전이 과정을 개략적으로 나타낸 것이다.

[0047] 상기 광감각제는 여기 상태 (Excited state)에서 매우 불안정하며, 초과된 에너지를 빛 또는 열로 방출한다. 상기 여기 상태는 하나의 전자로부터 유래된 역전된 스핀에 의해, 보다 안정적인 삼중자 상태로 전환될 수 있다. 삼중자 상태에서의 광감각제는 방사선이 없는 상태로 파괴되어 바닥 상태로 되거나, 산소 분자로 에너지를 전달하며, 이는 바닥 상태 내 삼중자에서 보여지는 고유한 특성이다. 이러한 과정에서, 유형 Ⅰ은 반응성 산소종을 생성하는 반응으로서, 광감각제는 미세세포 환경 하에서 유기 분자와 직접적으로 반응하며, 수소 원자 또는 전자를 획득하여 라디컬을 생성한다. 환원된 광감각제의 후속적인 자가산화 반응은 과산화물 음이온 라디컬(O_2^{*-})을 생성하며, 변이 또는 과산화물 음이온 라디컬 내 전자의 환원은 과산화수소 (H_2O_2)를 생성하고, 이는 강력한 산화제인 하드록실 라디컬 (HO*)에 의해 하나의 전자로 환원될 수 있다. 한편, 유형 Ⅱ는 삼중자 상태의 이완 (relaxation)이 일어나면서, 단일자 $^1O_2$를 생성하는 반응이다. 유형 Ⅱ에 의한 반응성 산소종의 생성은 유형 Ⅰ에 비하여 상대적으로 용이하며, 대부분의 광감각제는 유형 Ⅱ의 반응에 작용하는 것일 수 있으며, 이를 통해 세포의 자가사멸, 괴사, 및 자가 포식-관련 세포 사멸과 같은 세포 사멸을 유발할 수 있다.

[0048]

[0049] 도 8은 일 구체예에 따른 광감각제의 전자 구조로서, 내부 밴드 갭 및 반응성 산소종을 생성하는 기작을 개략적으로 나타낸 것이다.

[0050] 상기 광감각제는 예를 들어, TiO_2 나노입자일 수 있다. 이 경우, 반응성 산소의 생성은 TiO_2 나노 입자 표면 상

전자-정공 쌍의 여기 및 산출에 의해 이루어질 수 있다. TiO_2 는 류틸 (rutile) 및 아나타제 (anatase)에 대하여 각각 갭(Eg)이 3.0 및 3.2 eV인 광대역 반도체이다. TiO_2 나노 입자의 경우, 갭(Eg)이 3.5eV로 증가할 수 있으며, 상기 TiO_2 나노 입자의 여기는 380 nm 미만의 파장을 갖는 UV 공급원에 의한 조사에 의해 달성될 수 있다. 한편, 반응성 산소종 생성의 효율은 양자 수율, 즉, 유용한 반응에 참여하는 전하 운반체의 정공 수 대비 전자-정공 쌍을 생성하는 흡수된 광자의 비율, 및 촉매 반응의 스펙트럼에 의해 결정되며, 이는 필요에 따라, 적의 변경 가능하여 실시할 수 있다.

[0051] 상기 광감각제는 예를 들어, CeO_2 나노입자일 수 있다, 상기 CeO_2 나노입자는 암 세포에 대해 광역학 치료 효과를 발휘하는 반면, 건강한 세포에 대해 안정적인 항산화 보호를 제공할 수 있다는 점에서 암 치료 효과를 보다 증진시킬 수 있다. 구체적으로, 상기 CeO_2 나노입자는 레이져 절제를 통해 수득될 수 있으며, 상기와 같이 수득된 나노입자는 표면 원소 층 내 산소 결함 (oxygen vacancies)이 높은 함량으로 존재하여, 항산화 CeO_2 사이클 (CeO_2 à Ce_2O_3 à CeO_2)의 효율을 증진시킬 수 있다. 투과 현미경 상에서 수행된 EELS 연구에 따르면, pH 7.5의 배지에서 제조된 CeO_2 나노입자는 60% 이상 Ce_2O_3 함량을 가지고 있음을 보여 주었던 반면, pH 5 내지 5.5의 배지에서 준비된 나노 입자는 최대 20%의 Ce_2O_3 함량으로, 그 함량이 크게 감소됨을 보여 주었다. 따라서, 절개된 CeO_2 나노입자를 사용하는 경우, 세포질이 약 알칼리성인 건강한 세포에서는 항산화 순환인 CeO_2 사이클을 통해 광감각 반응에 의한 세포 사멸을 막을 수 있다. 이와 함께, 상기 항산화 사이클은 산성 조건의 세포질을 갖는 암 세포에서는 작용하지 않기 때문에, 자외선에 의해 생성된 반응성 산소종이 암 세포를 효과적으로 파괴할 수 있는 바, 암 세포 특이적인 사멸을 가능하게 한다.

[0052] 일 실시예에 따른 암의 치료방법은 (a) 암 세포를 포함하는 생체 조직에 이식 또는 부착되어 있는, RF 흡수기를 작동시켜 13 ~ 14 MHz의 주파수 (예, 13.56 MHz)를 상기 생체 조직에 전달하는 단계; 및 (b) 상기 암세포를 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 (a) 단계에서는 생체 조직 전반에 넓게 분포하는 암 세포를 국소 영역, 예를 들어, RF 흡수기가 이식 또는 부착되어 있는 생체 조직의 일측의 영역으로 이동시켜 병변 부위를 축소시킬 수 있다. 상기 (b) 단계에서는 생체 조직 내 정상 조직으로부터 암 세포를 분리하는 것뿐만 아니라, 암 세포를 사멸시키거나 그 기능을 저하시키는 일체의 행위를 의미하는 것으로서, 이산화 세륨 (CeO_2), 이산화 타이타늄 (TiO_2), 이산화 지르코늄 (ZrO_2), 이산화 하프늄 (HfO_2), 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 광감각제 (photosensitizer)가 처리된, 암 세포를 포함하는 생체 조직에 광선을 조사하는 단계가 적용될 수 있다. 보다 구체적으로, 나노입자 형태의 광감각제를 표적 요법 등을 적용하여 선택적으로 종양 조직에 투여한 뒤, 특수 광 섬유 프로브를 사용하여 광감각제가 존재하는 종양 조직에 광선을 조사할 수 있다. 광학 양자의 흡수로 인해, 원자가 대역의 전자가 전도대를 통과할 때, 광감각제에서 전자-정공 쌍이 형성될 수 있고, 반응성 산소종을 생성하여 주변 암 세포를 사멸 또는 괴사시켜 암의 치료 효과를 가져다 줄 수 있다.

[0053] **[실시예]**

[0054] **실시예 1. RF 주파수에 의한 암 세포의 이동**

[0055] 본 실시예에서는 암 세포의 이동에 RF 주파수가 미치는 영향을 확인하고자 하였다. 구체적으로, 일 실시예에 따른 RF 흡수기를 사용하여, 암 세포가 존재하는 조직에 약 13.56 MHz의 RF 주파수를 20 시간 동안 조사하였다. 이후, 상기 RF 주파수를 조사한 영역으로 이동된 암 세포를 계수하였고, 상기 암 세포에서 운동성 또는 이동성과 관련된 인자들의 발현 변화를 평가하였다. 상기 암세포로는 피부 암 세포로 알려져 있는 WM 세포 또는 G361 세포를 사용하였고, 대조군으로는 RF 주파수를 조사하지 않은 군을 설정하였다.

[0056] 그 결과, 도 9에 나타내 바와 같이, RF 주파수를 조사한 영역으로 다수의 암 세포가 이동하는 것을 WM 세포 및 G361 세포 모두에서 확인할 수 있었으며, 이러한 효과는 대조군에 비해 현저한 것이었다. 또한, 도 10에 나타낸 바와 같이, RF 주파수는 EGF, FGF 등과 같은 암 세포의 이동성 관련 인자들을 상향 조절하였다.

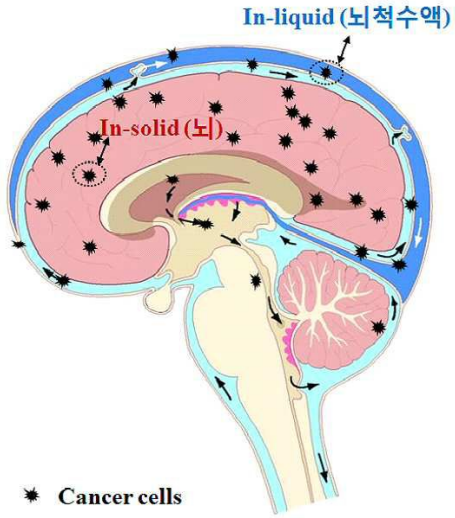
[0057] 이러한 실험 결과로부터, 생체 조직에 13 ~ 14 MHz의 주파수를 적용함으로써, 생체 조직의 일측 표면의 영역으로 암 세포를 이동시킬 수 있고, 이를 통해 암 세포 또는 조직을 효과적으로 제거해 낼 수 있음을 알 수 있었다.

[0058] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해

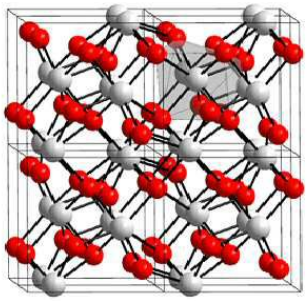
할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

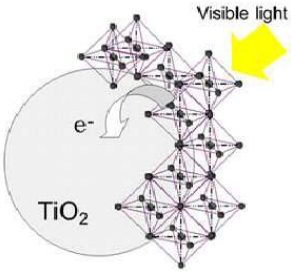
도면1



도면2



Unit cell structure



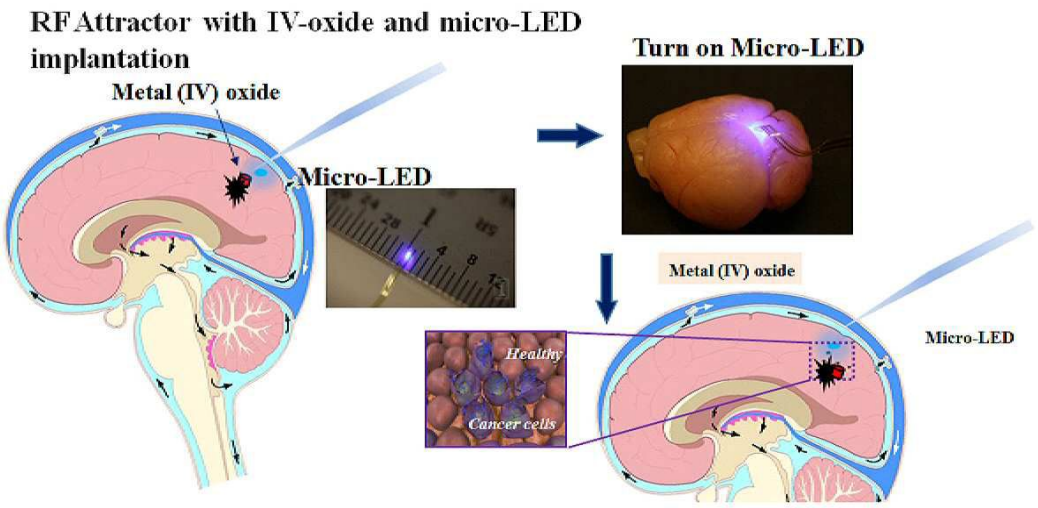
Photosensitive phenomenon

Representative materials: TiO_2, ZrO_2, HfO_2

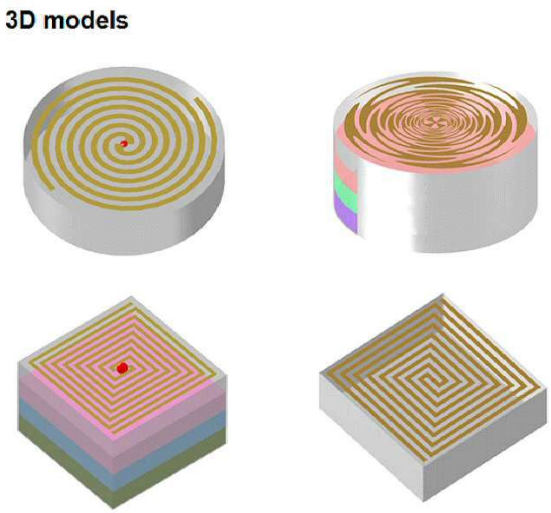
Characteristics is needed for excellent candidate

- Non-toxic
- LED light exposure changes the surface electronic state

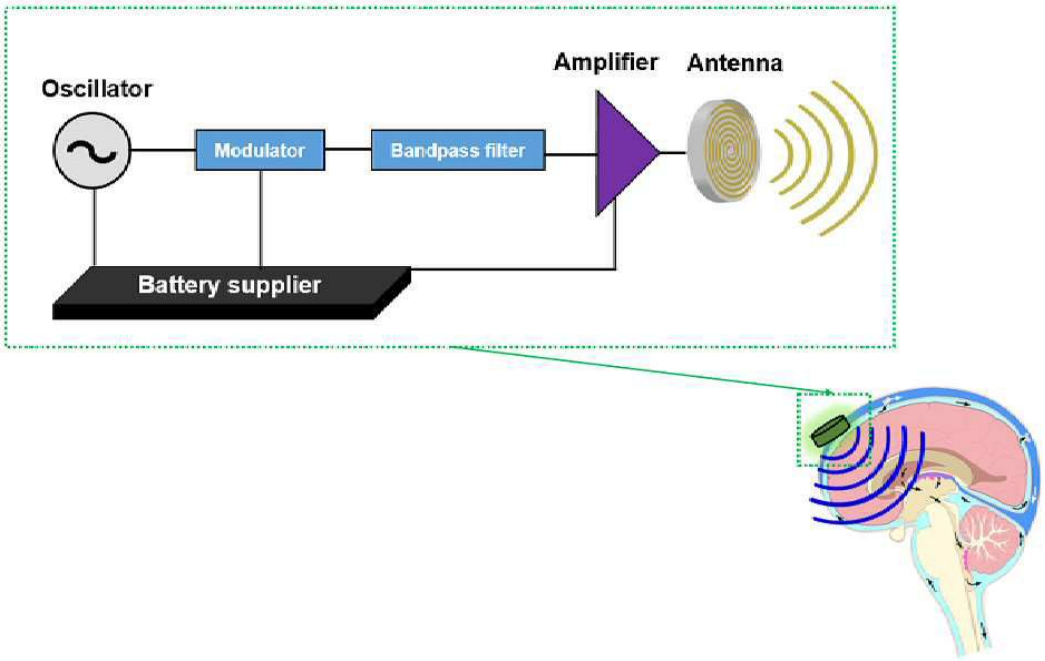
도면3


RF Attractor with IV-oxide and micro-LED implantation
Metal (IV) oxide
Micro-LED
Turn on Micro-LED
Metal (IV) oxide
Micro-LED
Healthy
Cancer cells

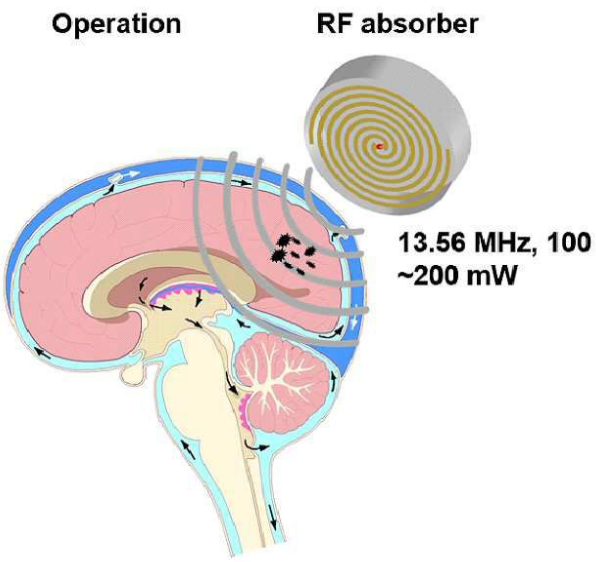
도면4


3D models

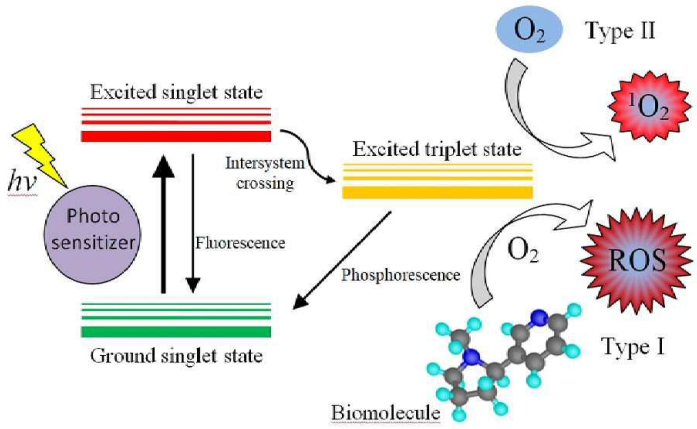
도면5


Oscillator
Modulator
Bandpass filter
Amplifier
Antenna
Battery supplier

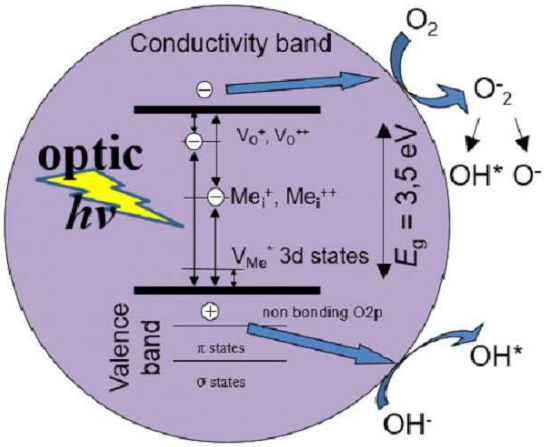
도면6


Operation
RF absorber
13.56 MHz, 100
~200 mW

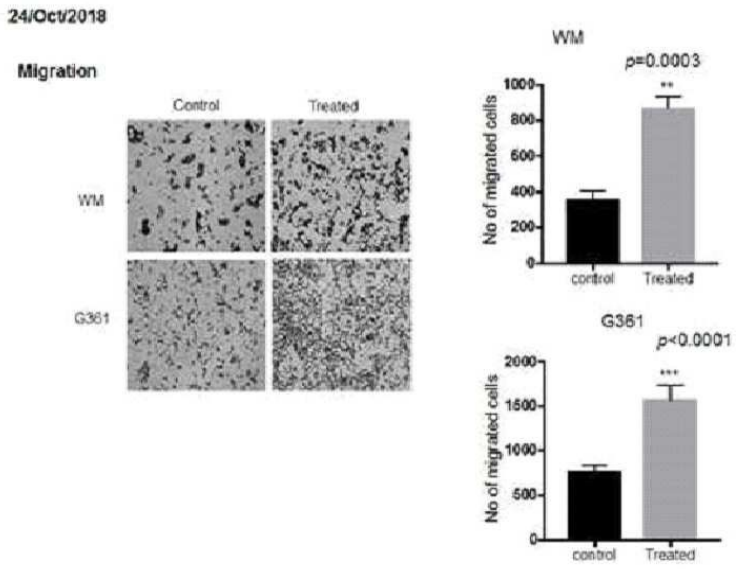
도면7


O2
Type II
1O2
Excited singlet state
Excited triplet state
Intersystem crossing
hν
Photo sensitizer
Fluorescence
Phosphorescence
O2
ROS
Type I
Ground singlet state
Biomolecule

도면8

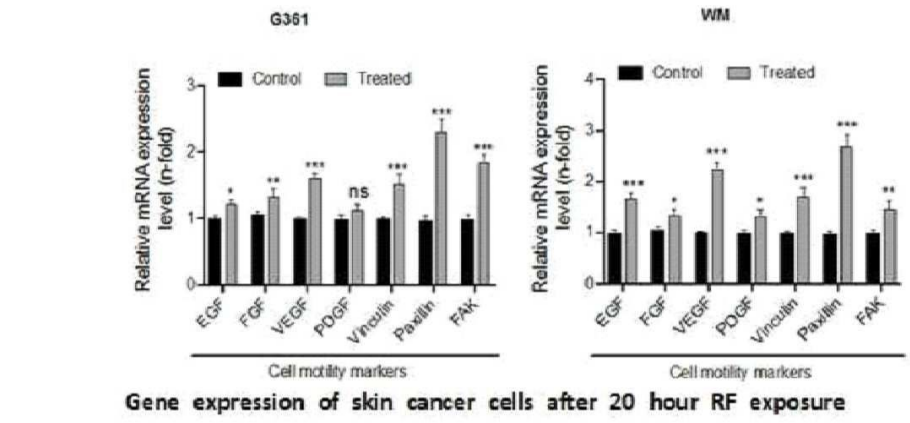

Conductivity band
O2
O-2
optic
hν
VO+, VO++
Mei+, Mei++
VMe+ 3d states
Eg = 3,5 eV
OH* O-
non bonding O2p
π states
σ states
Valence band
OH*
OH-

도면9



Motility of melanoma skin cancer cells after 20 hour RF exposure

도면10



Gene expression of skin cancer cells after 20 hour RF exposure