

# MIKROESZKÖZÖK ÉS NANOTECHNOLÓGIA A XXI. SZÁZADI ORVOSTUDOMÁNYBAN

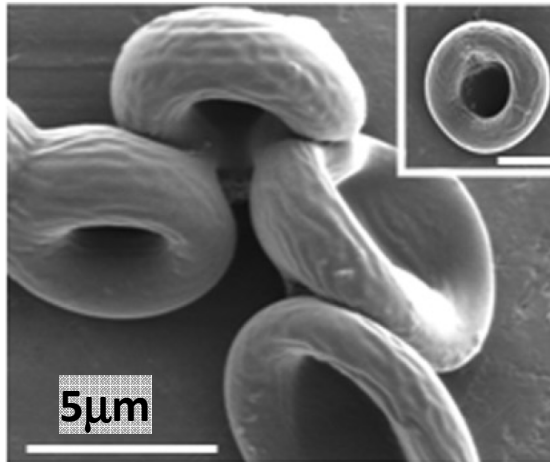
Kelemen Lóránd

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont

- Bevezetés
- Mikrofluidikai eljárások
- Nanorészecskék
- Nanorobotok

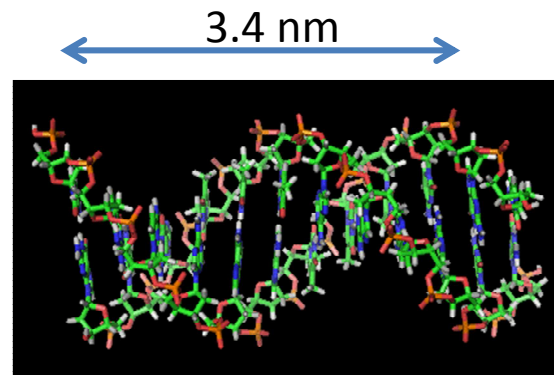


Mikrométer:  $10^{-6}$ m, 1/1.000 milliméter



PNAS 106:21495-21499 (2009)

Nanométer:  $10^{-9}$ m, 1/1.000.000 milliméter



Kutatási fázisban lévő eszközök, eljárások

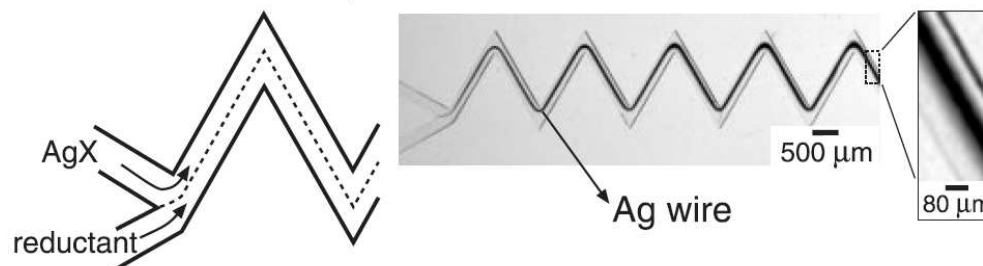
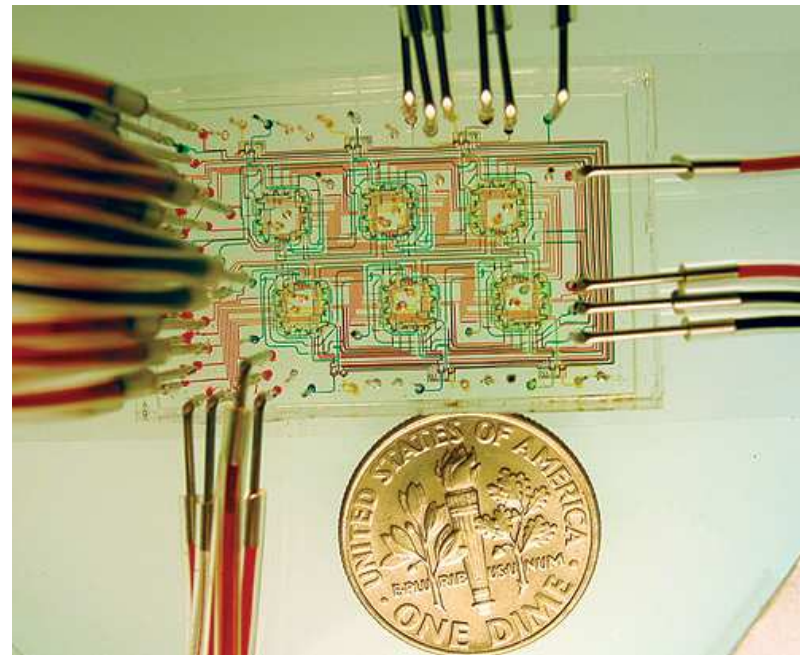
# Mikrofluidika

10-1000  $\mu\text{m}$  tipikus keresztmetszetű csatornákból, reakcióterekből, rezervoárokból épül fel

Komplett laboratórium egyetlen mikroszkóp tárgylemezen „Lab-on-a-chip”

Pikoliter, femtoliter térfogatú reakciók

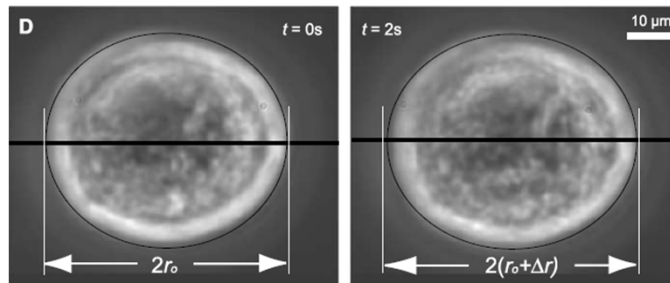
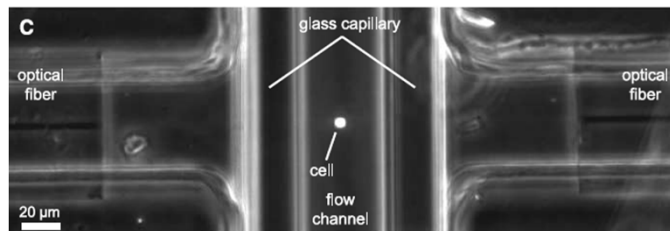
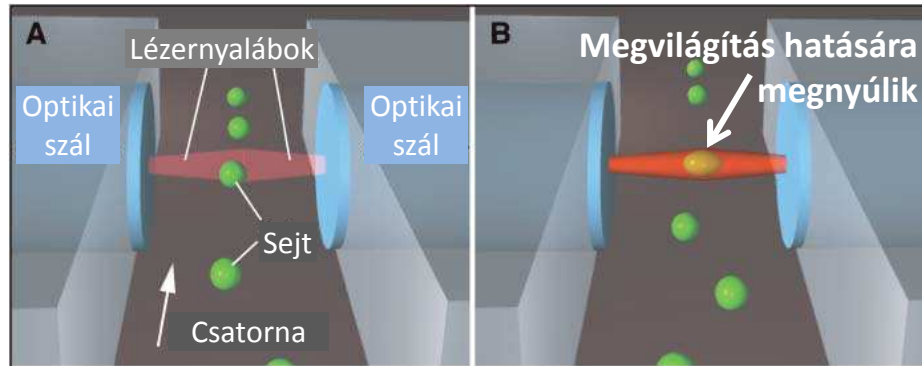
Egyedi sejteken végezhető vizsgálatok



# Rák diagnosztizálása a tumorsejtek deformálhatósága alapján

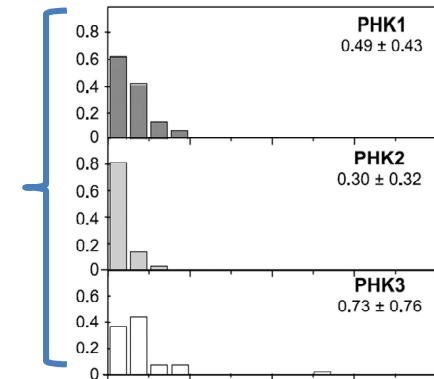
Mikrofluidikai csatornában végzett optikai vizsgálat

Hordozható eszközzé fejleszthető

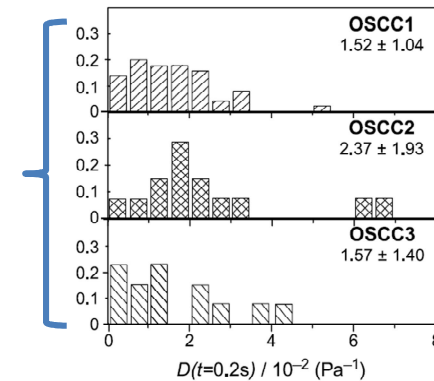


Kezdeti klinikai kísérletek

Egészséges sejtek



Tumorsejtek



Megnyúlás mértéke

## Sejtek válogatása fénynyomás segítségével

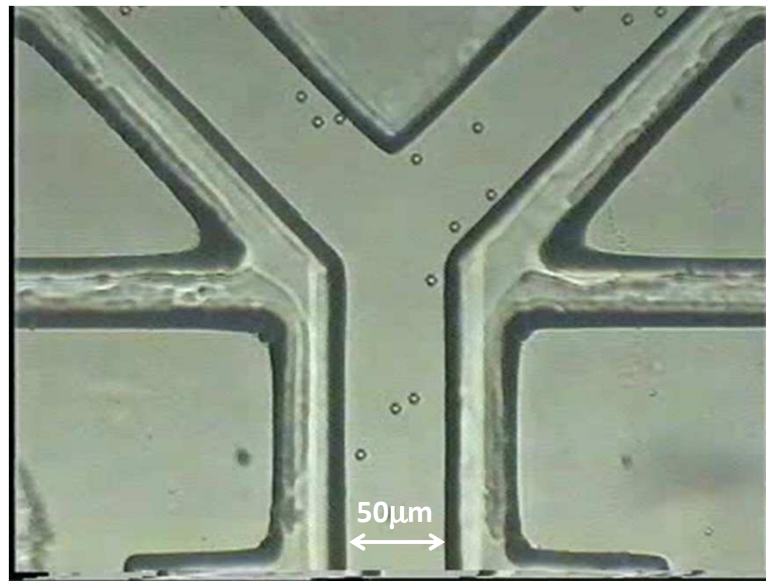
Fluoreszcensen jelölt sejteket válogatja ki egy sejt szupenzióból

Mikroszkóp tárgylemezre integrálható mobil eszközzé fejleszthető

„A” sejt

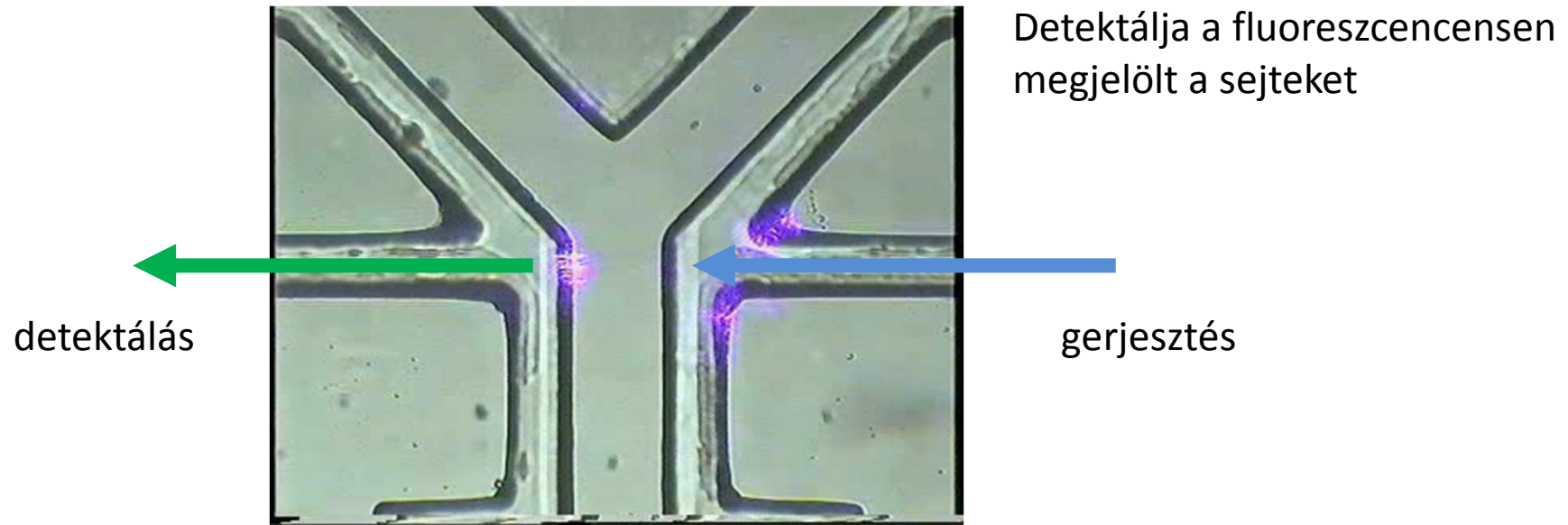
„B” sejt

kontroll

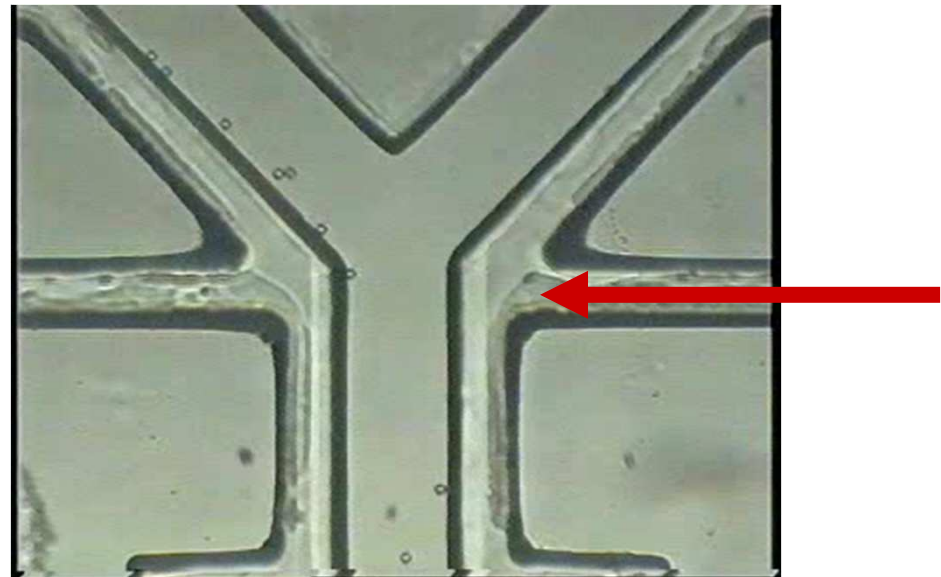


Mérő, irányító  
lézernyaláb

↑  
Sejt keverék



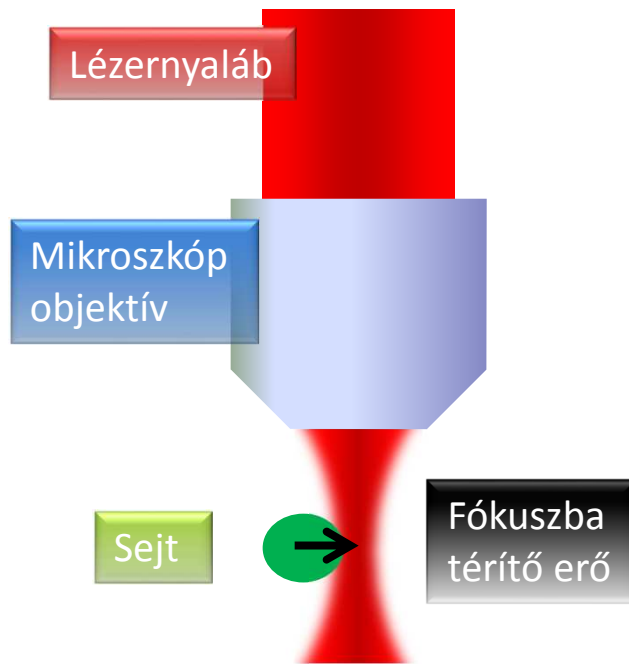
Az irányító nyáláb szelektíven a megfelelő csatornába tereli a sejteket



## Mikromanipuláció optikai csipessel

☹️ Laboratóriumhoz kötött

😊 Nagyobb precizitás, 3D mozgató



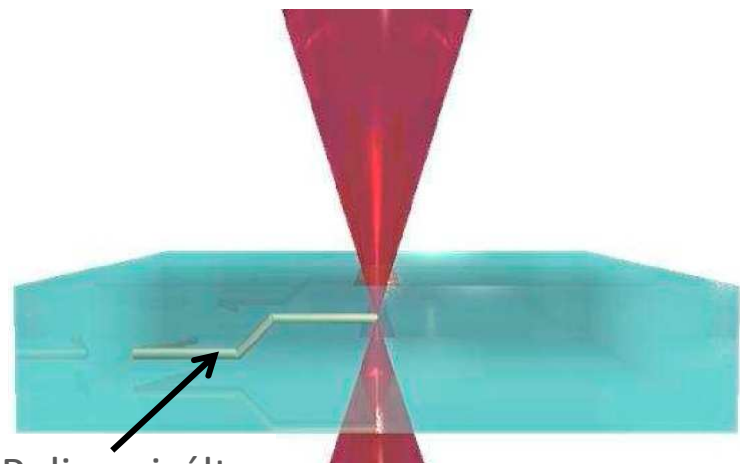
Keményítő darabkák (~5-10 $\mu$ m)

# Lézeres polimerizáció

Mioreszközök készítése 3D-ben

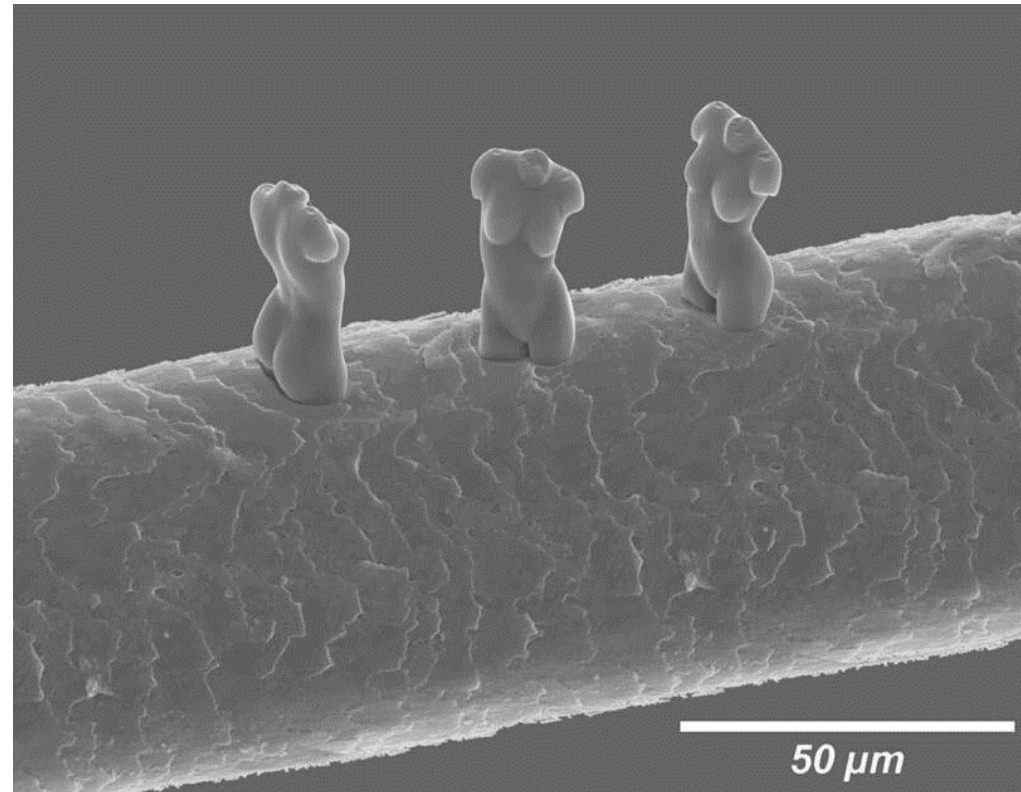
Méretetek: 100 nm – 100  $\mu\text{m}$

Fókuszált lézernyaláb



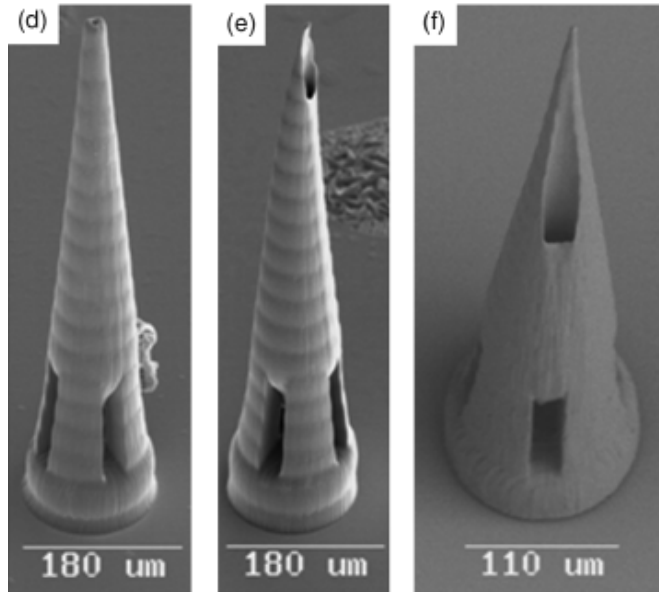
Polimerizált szerkezet

Fényre keményedő polimer

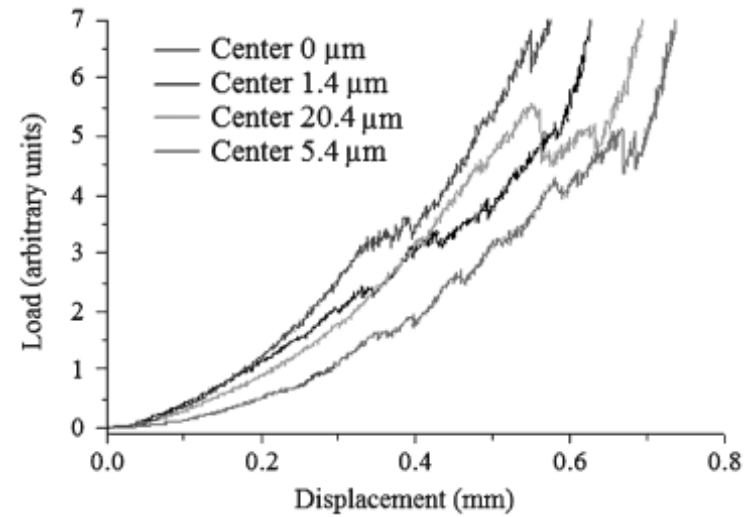




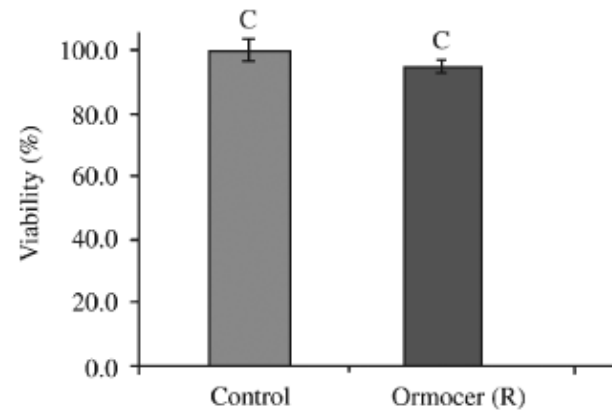
## Lézerrel polimerizált mikrotű gyógyszer bőrszövetbe juttatására



### Mechanikai ellenállás sertés hámszöveten tesztelve



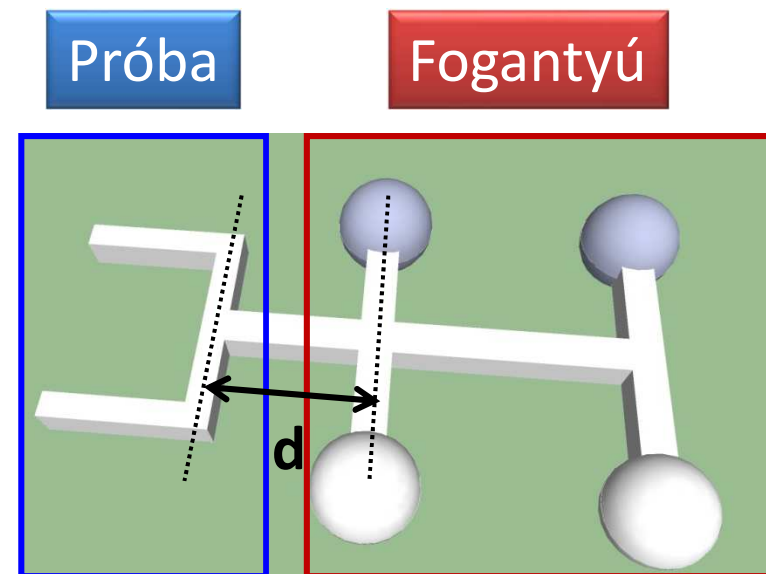
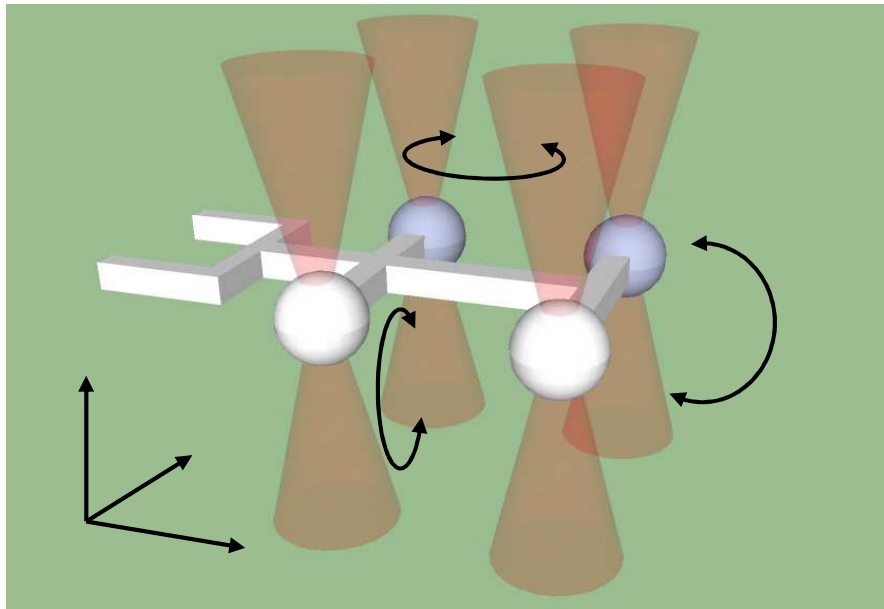
A tű anyaga polimer-kerámia hibrid (ORMOCER, sejtbarát)



## Optikai csipeszben használható mikroeszközök

Nano-, mikrométerű testek kontrollált mozgása fénnel, fizikai kontaktus nélkül

Optikai csipesszel megragadott mikroeszköz, amit szabadon lehet forgatni és pozícionálni

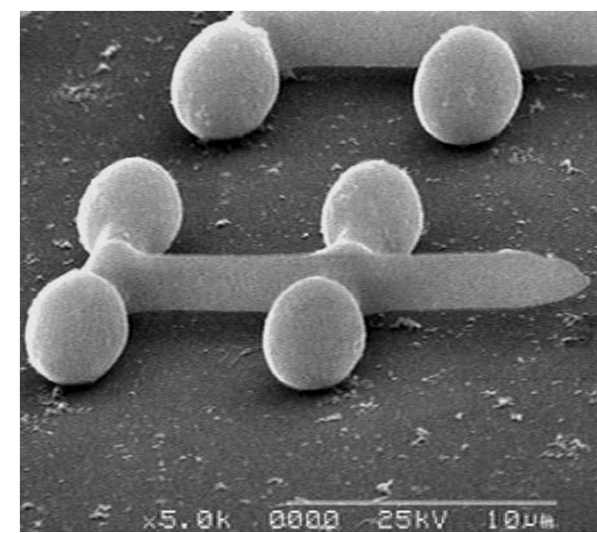
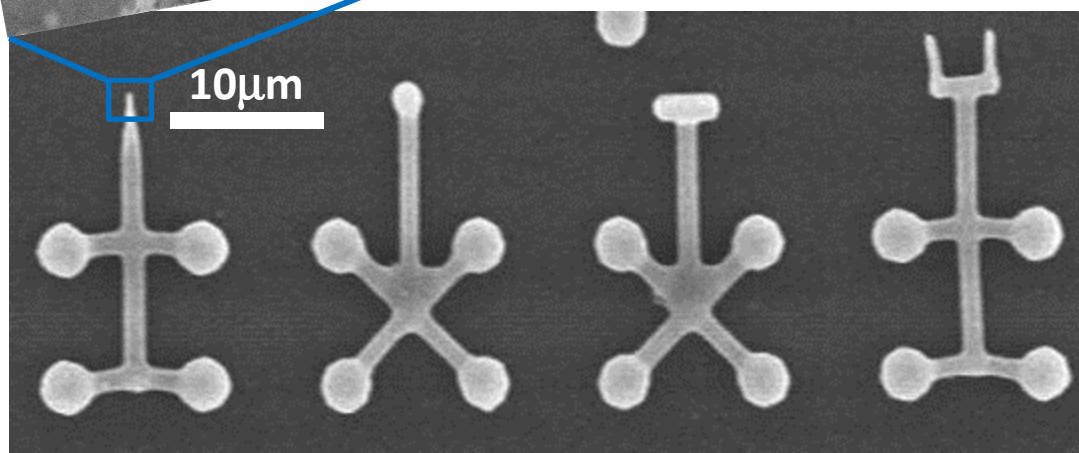
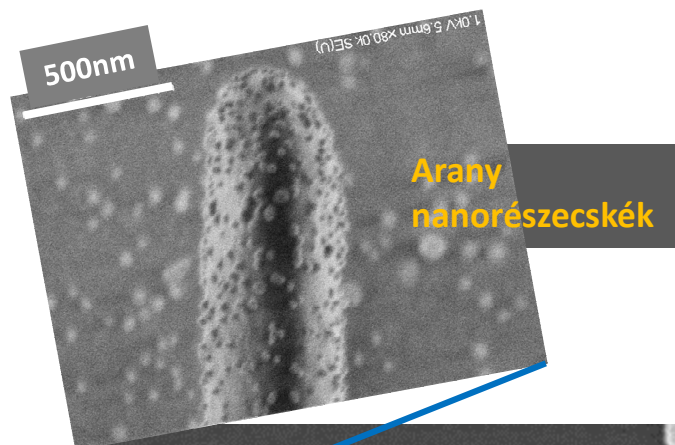
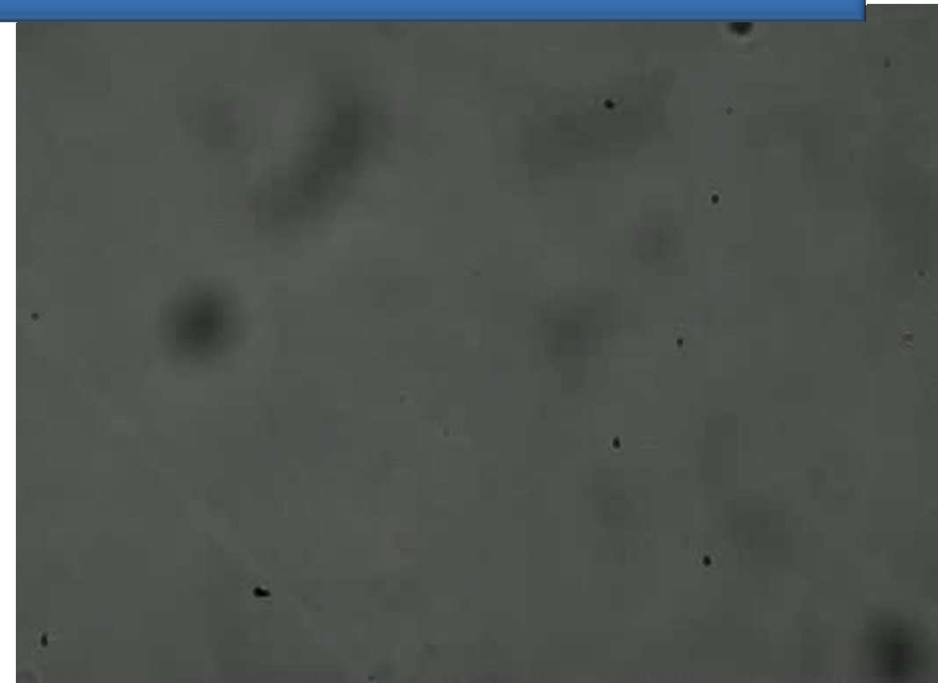


# Optikai csipeszben használható mikroeszközök

Készítés

Geometriai jellemzők

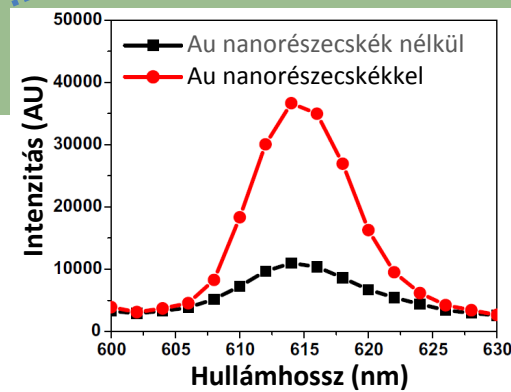
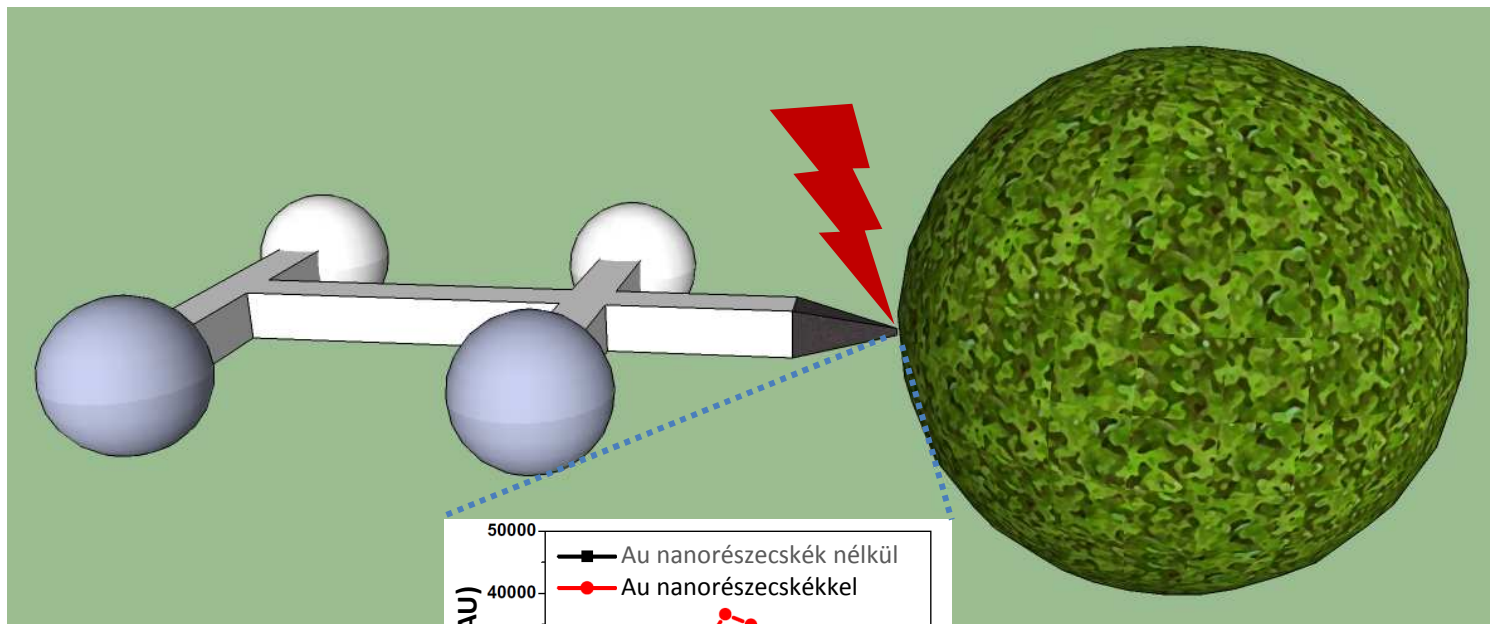
Felület funkcionalizálás



## Optikai csipeszben használható mikroszközök

Sejtek felületének vizsgálata felület-erősített fluoreszcenciával / Raman spektroszkópiával

Vizsgált terület:  $\sim 100\text{nm}$

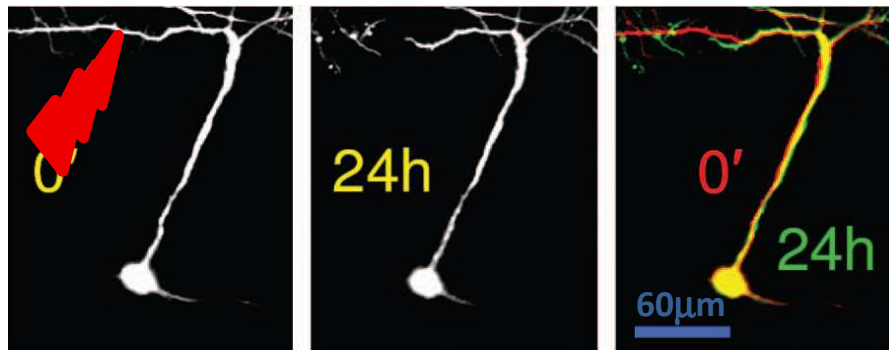


Erősített fluoreszcencia spektrum

## Lézeres mikrosebészet

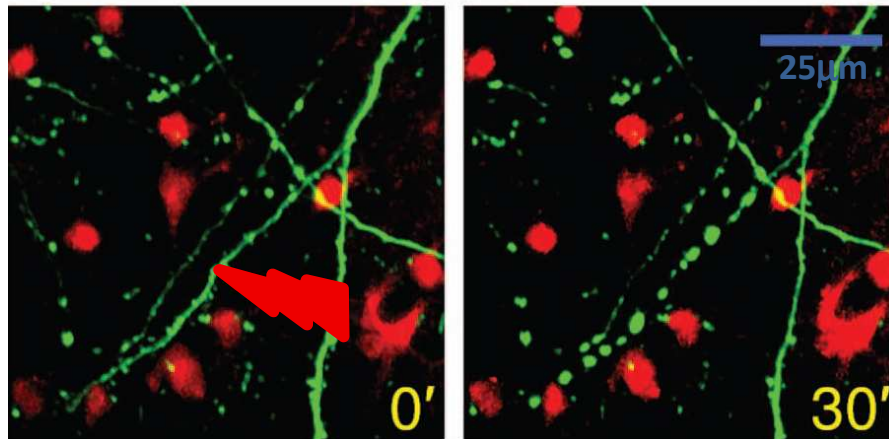
Idegsejt átvágása *in vivo* egyetlen lézerimpulzussal, 100-200 $\mu$ m mélységben

Infravörös hullámhossz: a szövetben nagyobb mélységben lehet dolgozni



Egyedileg lehet idegi kapcsolatokat megszakítani ...

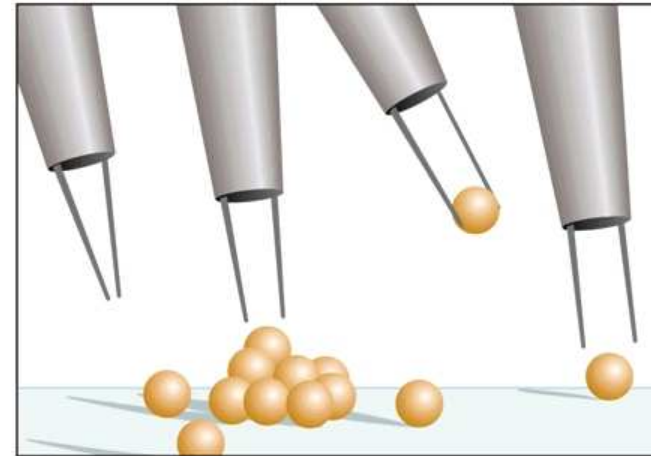
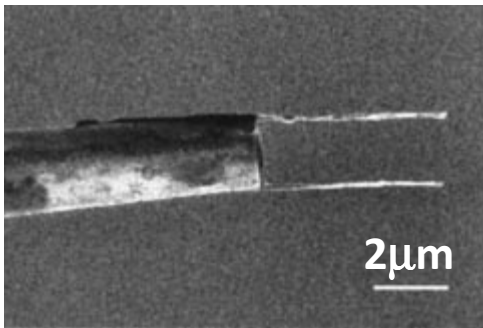
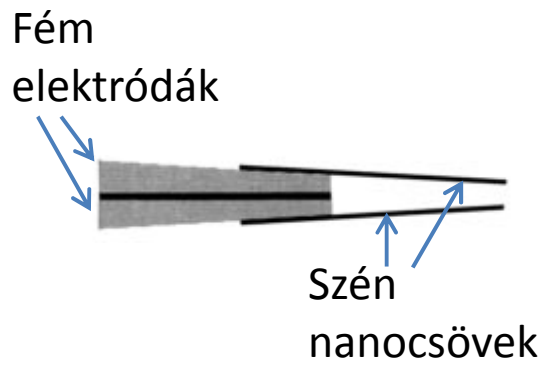
... a sejt többi részének károsodása nélkül



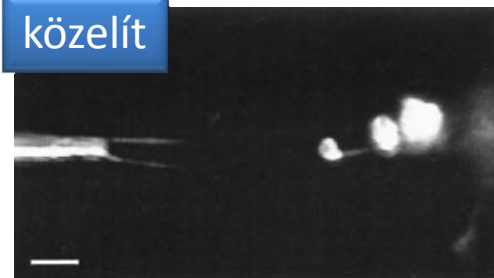
... a környezet károsodása nélkül

# Nanocsipesz

Nano-, mikrométerű testek kontrollált mozgatása mikromechanikai eszközzel



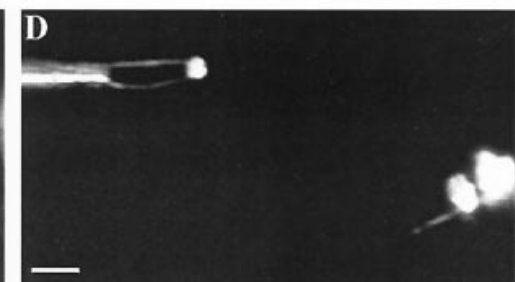
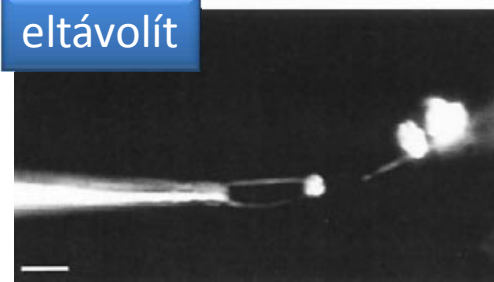
közelít



megragad



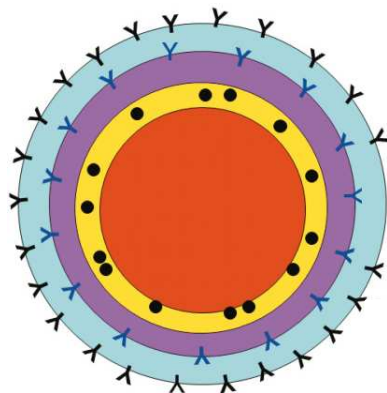
eltávolít



## A legegyszerűbb nanorobot: a nanorészecske

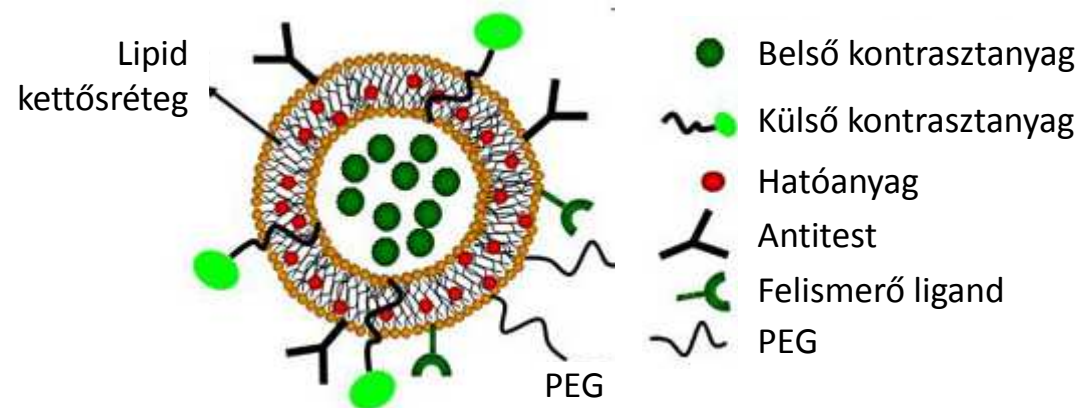
A megcélzott sejtet felismerő és a hatóanyagokat nanorészecskékre (-be) csomagolják

Szilárd maggal



- Célsejtet felismerő réteg
- Intracelluláris felismerés
- Terápiás összetevő
- Egyéb érzékelő
- Szilárd mag (MRI kontraszt vagy Q-pötty)

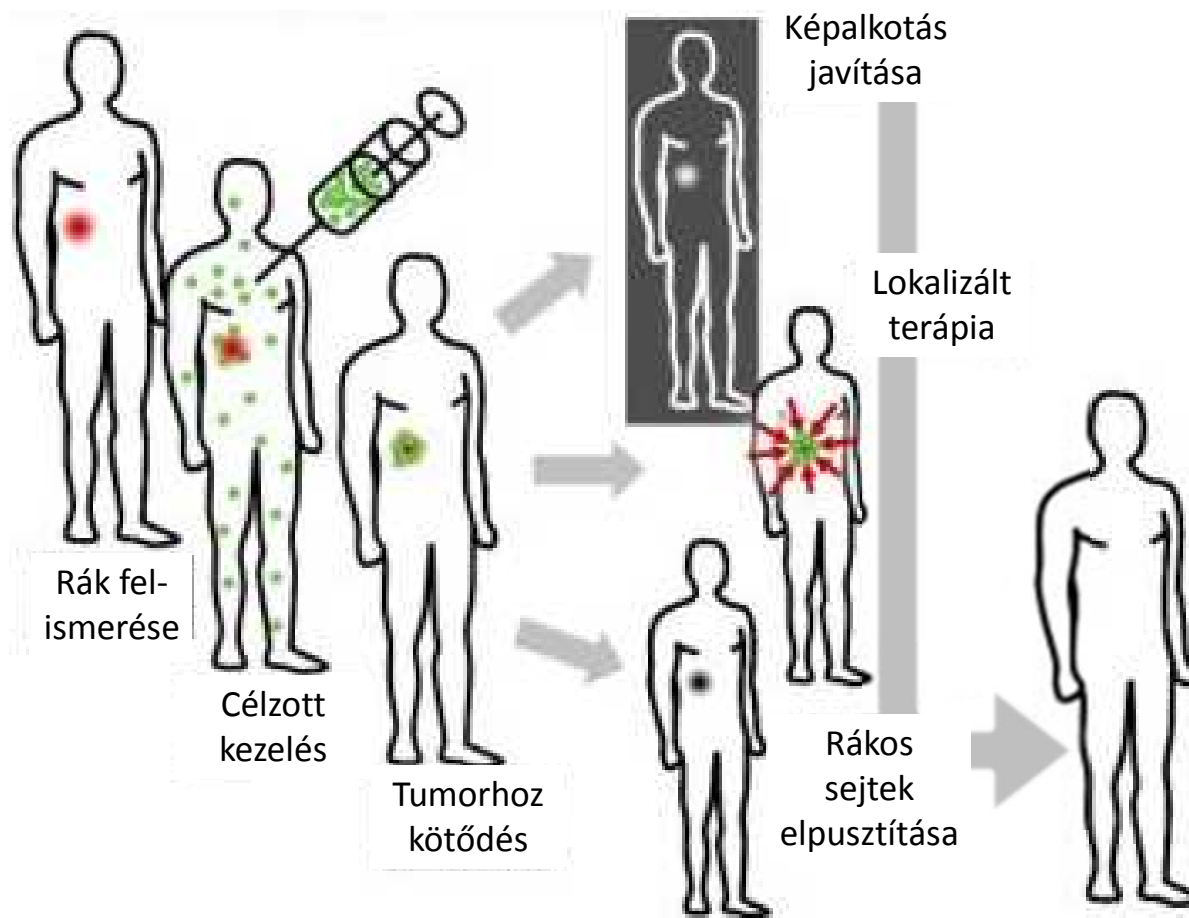
Liposzómában



Forgalomban lévő gyógyszerek liposzóma hordozóban

Termék	Hatóanyag	Gyártó
Doxil	Doxorubicin	ALZA
DaunoXome	Daunorubicin	Gilead Sciences
Ambisome	Amphotericin B	Gilead Sciences
Amphotec	Amphotericin B	ALZA
Abelect	Amphotericin B	ELAN

## Nanorészecskék alkalmazásának főbb módozatai





## Szabadalmak (csak két példa ...)

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication**  
Chen et al.

(10) **Pub. No.: US 2011/0014296 A1**  
(43) **Pub. Date: Jan. 20, 2011**

(54) **DRUG DELIVERY NANODEVICE, ITS PREPARATION METHOD AND USES THEREOF**

(22) Filed: **Jul. 17, 2009**

**Publication Classification**

(75) Inventors: **San-Yuan Chen**, Hsinchu City (TW); **Shang-Hsiu Hu**, Pingjhen City (TW); **Dean-Mo Liu**, Jhubei City (TW); **Kun-Ting Kuo**, Dashu Township (TW)

(51) **Int. Cl.**  
*A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 38/02* (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** ..... 424/490; 424/497; 424/9.3; 424/9.4; 977/774; 514/6.9; 514/9.6

Ferromágneses anyagba csomagolt gyógyszer, kontrasztanyag

(12) **United States Patent**  
Borbely et al.

(10) **Patent No.: US 7,976,825 B2**  
(45) **Date of Patent: Jul. 12, 2011**

(54) **CANCER CELL DIAGNOSIS BY TARGETING DELIVERY OF NANODEVICES**

(56) **References Cited**

(76) Inventors: **Janos Borbely**, Debrecen (HU); **Magdolna Bodnar**, Hajouboszormeny (HU); **John F Hartmann**, Princeton Junction, NJ (US); **Istvan Hajdu**, Tiszacsege (HU); **Jozsef Kollar**, Debrecen (HU); **Gyorgy Vamosi**, Debrecen (HU)

U.S. PATENT DOCUMENTS  
5,820,851 A \* 10/1998 Peng et al. .... 424/9.361  
7,291,598 B2 \* 11/2007 Sung et al. .... 514/12  
2005/0226938 A1 \* 10/2005 Borbely et al. .... 424/492  
2008/0160096 A1 \* 7/2008 Borbely et al. .... 424/493

FOREIGN PATENT DOCUMENTS  
WO WO 00/66090 \* 11/2000  
WO WO 2004096998 \* 11/2004

(\* ) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

\* cited by examiner

*Primary Examiner* — Richard Schnizer

(21) Appl. No.: **12/315,951**

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Thomas A. O'Rourke; Bodner & O'Rourke, LLP

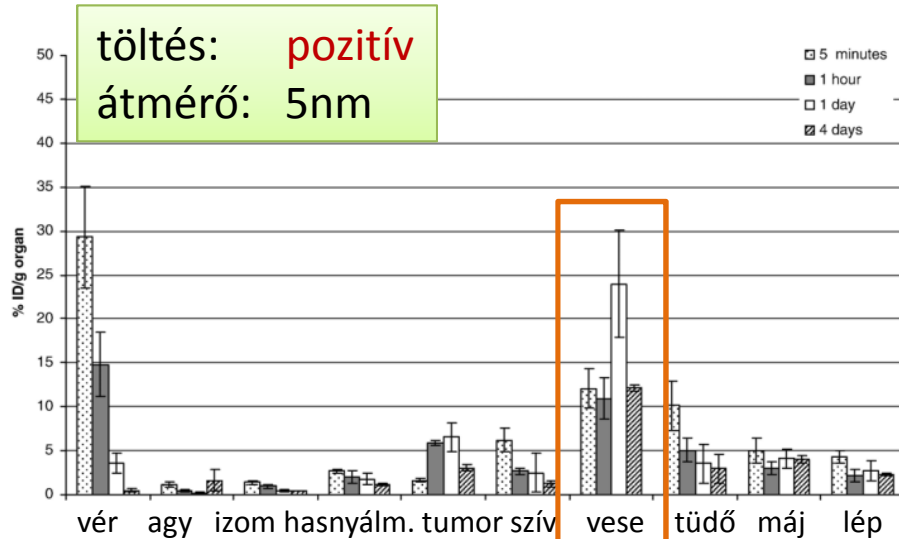
(22) Filed: **Dec. 8, 2008**

(57) **ABSTRACT**

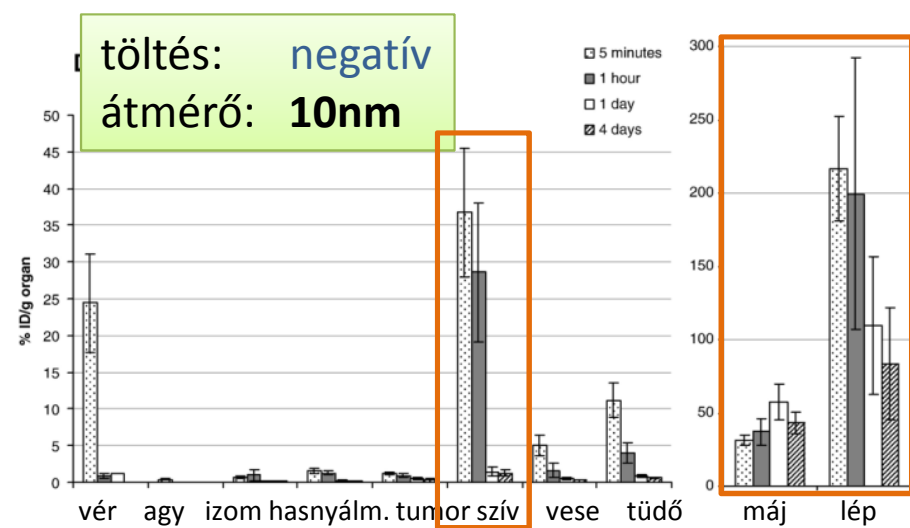
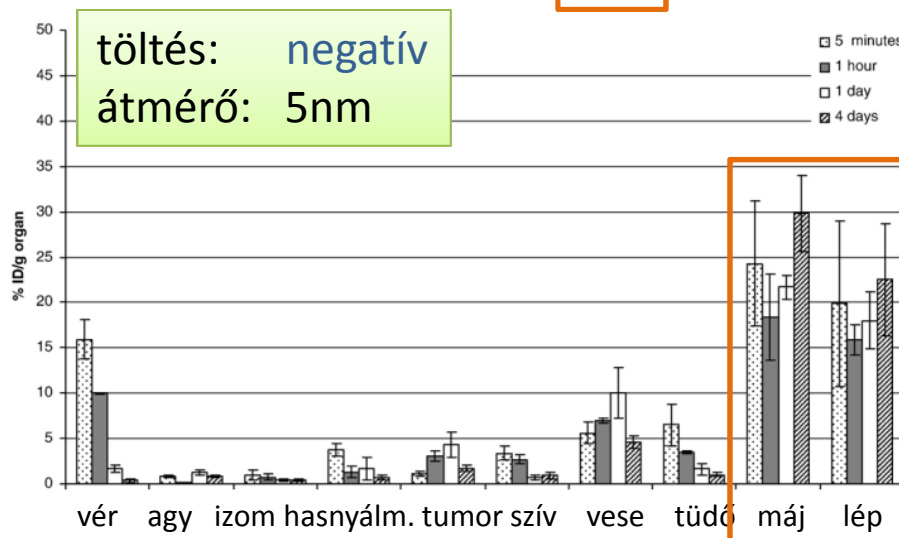
Polimer mátrixba csomagolt kontrasztanyag

# Nanorészecskék sejtjelző molekulák nélkül

Számít a méret és a töltés!



Arany nanorészecskék koncentrációja az egyes szervekben a méret és a töltés függvényében



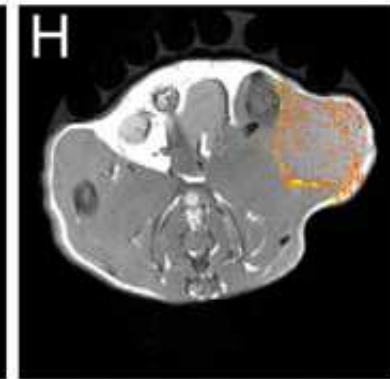
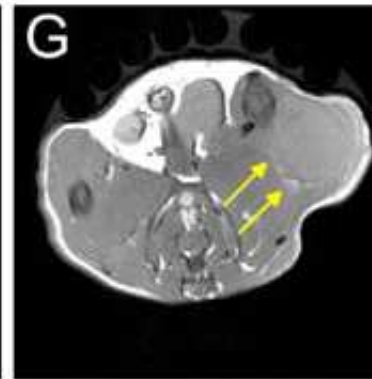
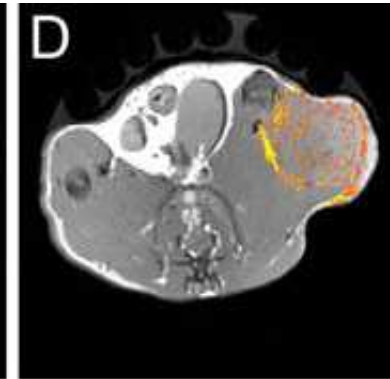
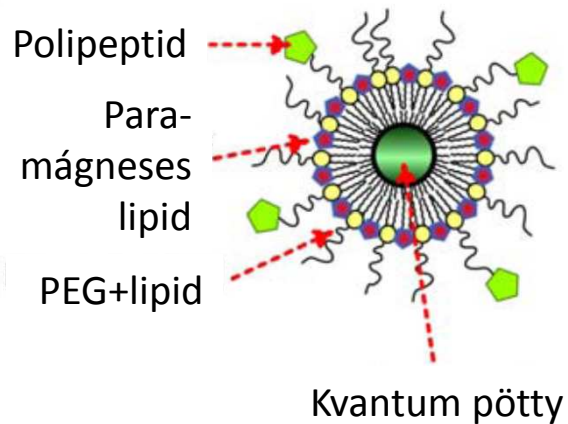
# Képalkotás javítása: MRI kontrasztanyag (patkány agy)

Kontrasztanyag  
nélkül

45 perccel a  
kontrasztanyag  
beadás után

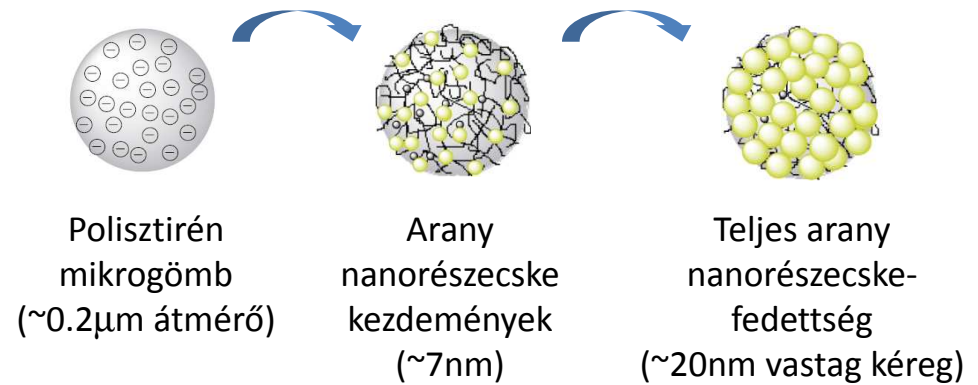
45 perccel a  
kontrasztanyag  
beadás után  
(kiemelve)

Nanorészecske: szilárd mag  
+  
lipid réteg

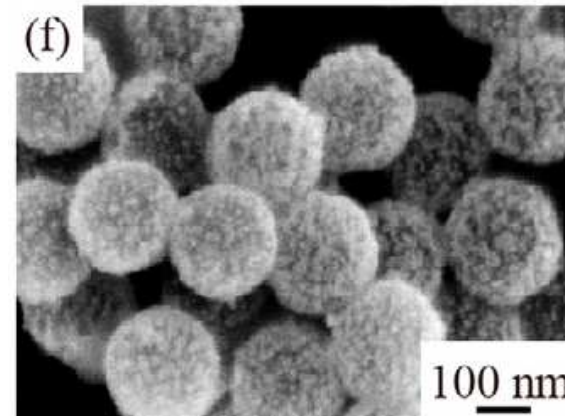
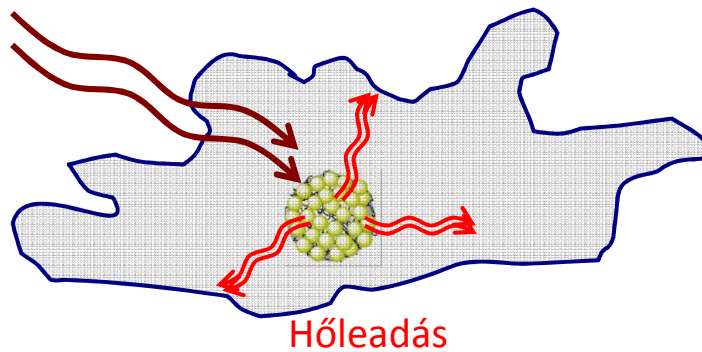


## Lokalizált terápia: tumor hőkezelési terápiaja

A tumorban felhalmozódott nanorészecskék lézeres megvilágítás hatására felmelegszenek



Infravörös lézerfény



# Lokalizált terápia: tumor hőkezeléses terápiaja

Nanorészecske  
+  
lézerefény

Csak  
lézerefény

Kontroll

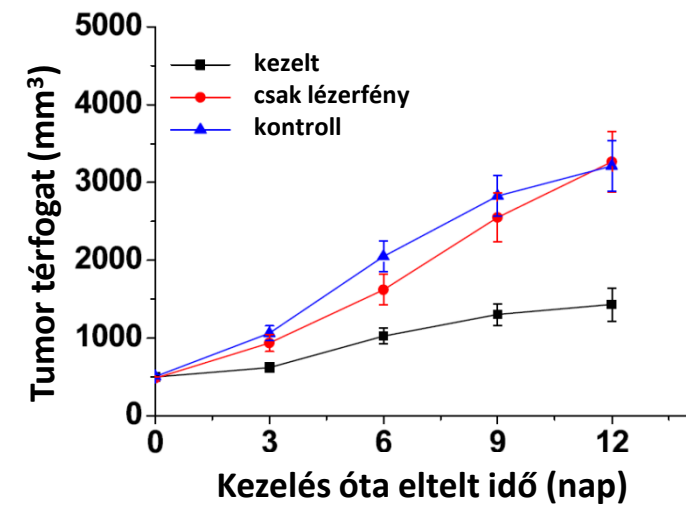
0. nap



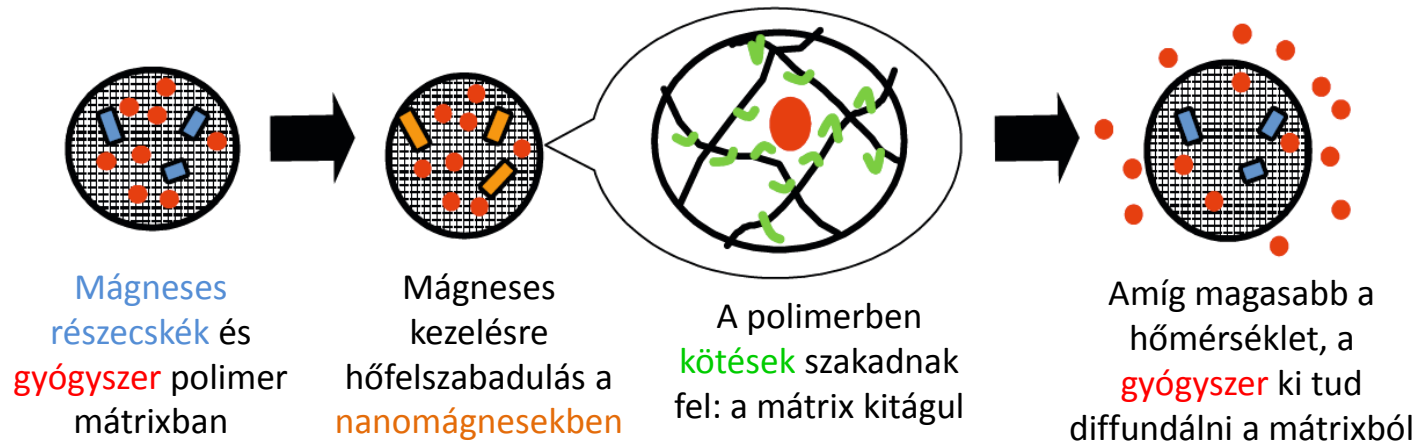
12.nap



A tumor lassabban nő a kezelés hatására



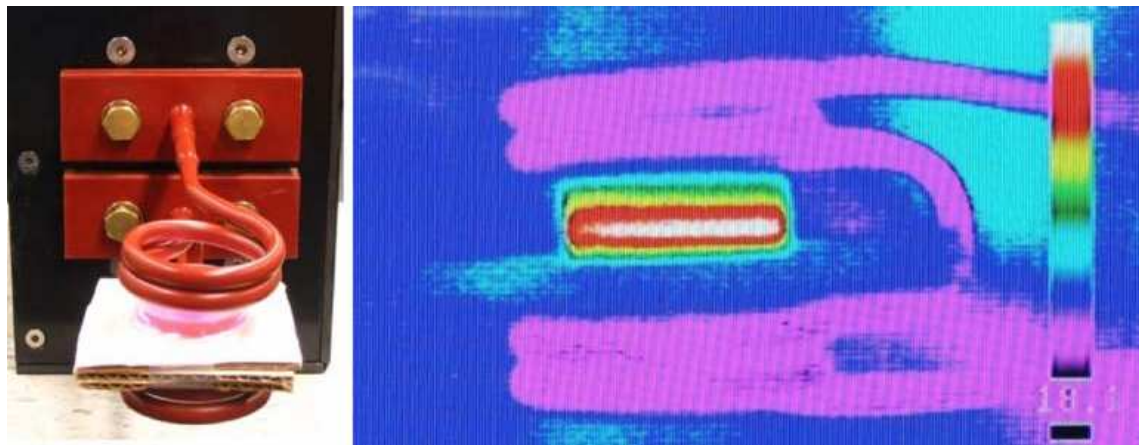
## Lokalizált terápia: hatóanyag termikus felszabadítása



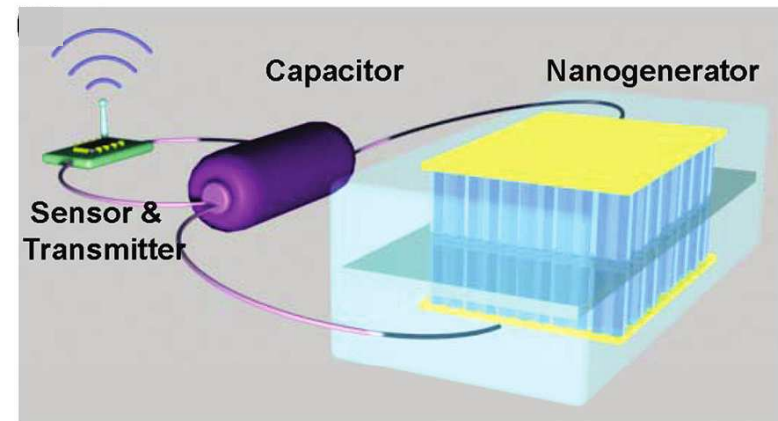
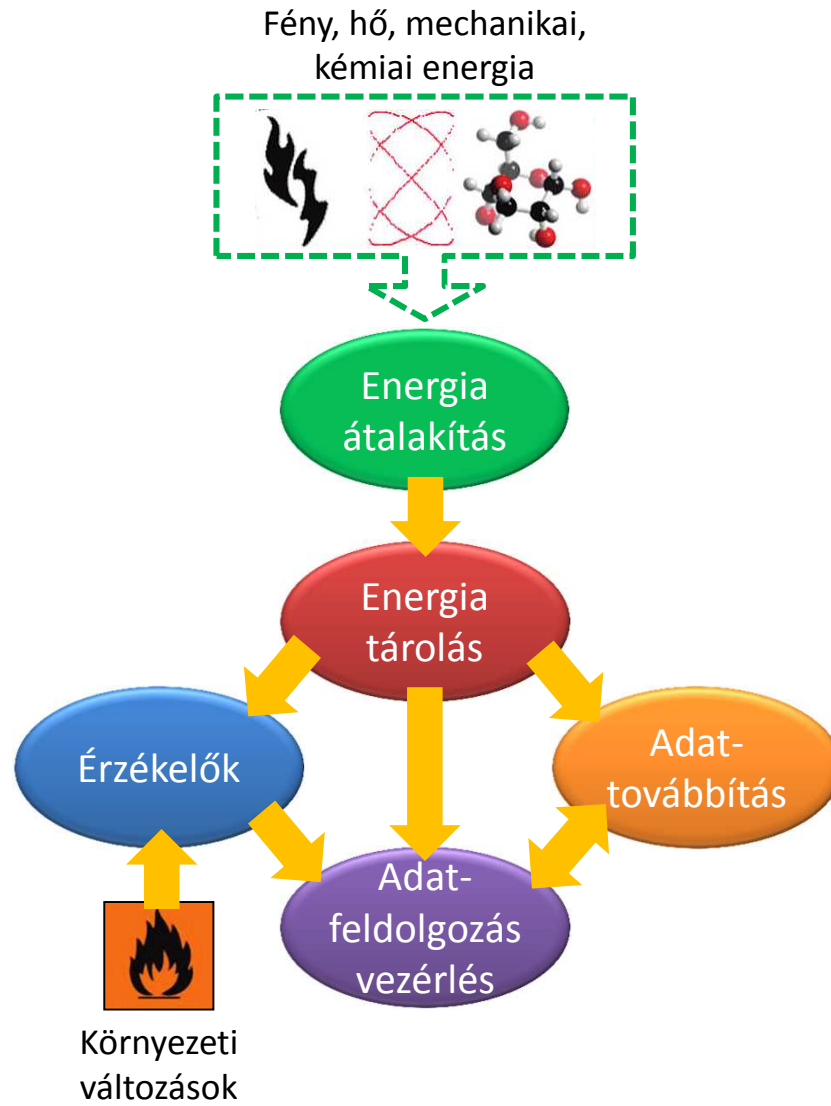
Laboratóriumban demonstrálták a hőmérséklet emelkedést kobalt ferrit szuszpenzióval

Példák a mágneses anyagokra:

Magnetit  $\text{Fe}_3\text{O}_4$   
Hematit,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$   
Kobalt ferrit,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$

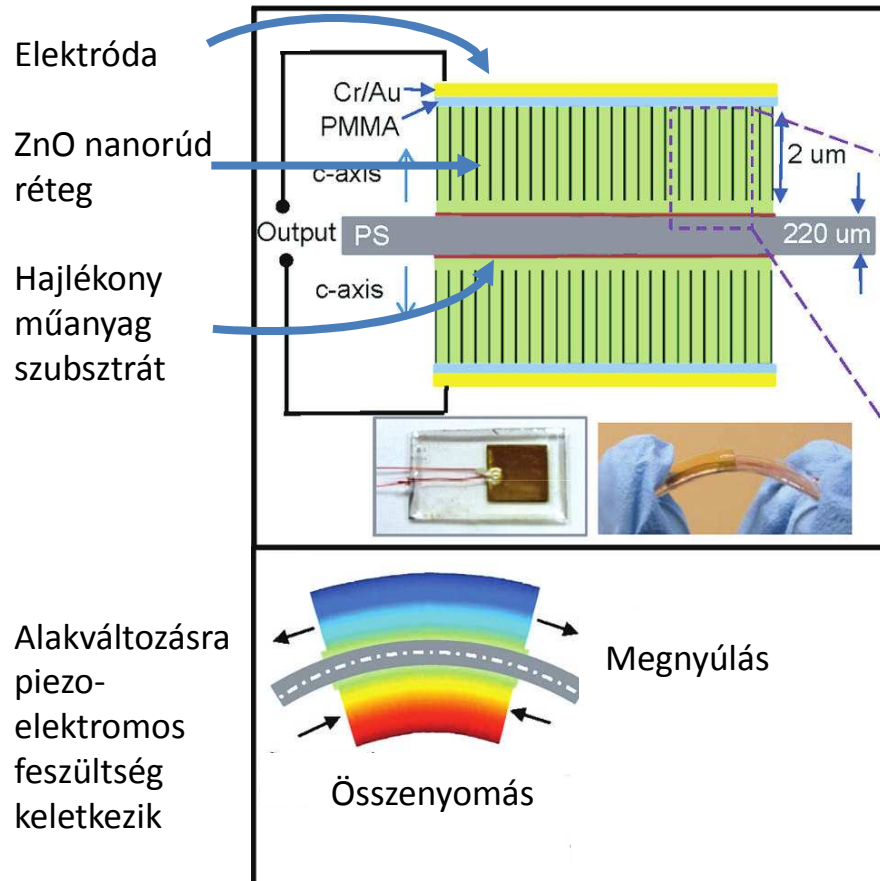


# Nanorobot tervezési stratégia

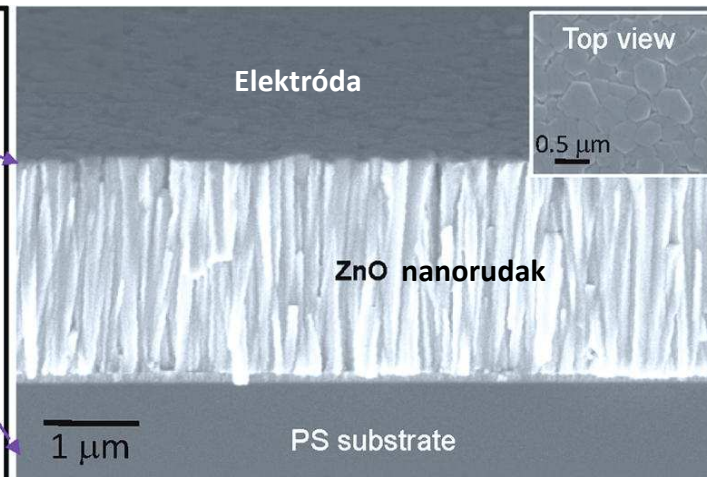


# Nanorobot tervezési stratégia

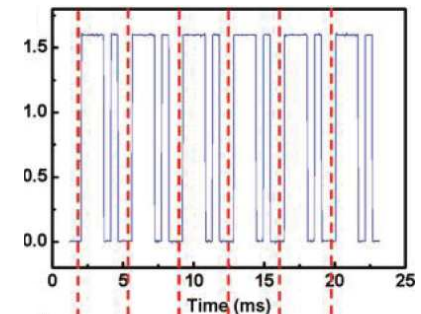
## Nanogenerátor vázlatja ...



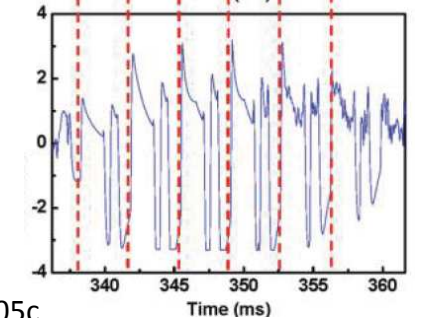
## ... és a megvalósult eszköz



Külső bemenő jel: LED fénye



Kimenő jel: rádió-frekvenciás adás



**Mechanikai deformáció** az áramkörök által használható elektromos feszültséggé alakul



## Nanorobot működésének számítógépes modellezése

Vércukorszint-figyelő robot

Modell elemei:

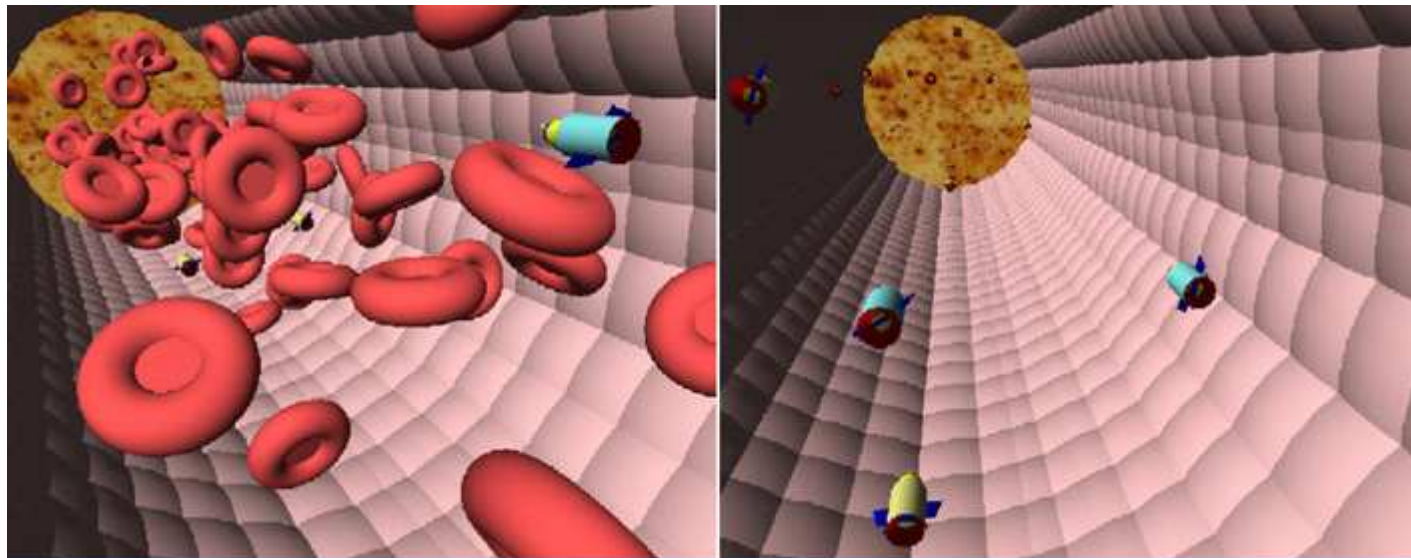
Nanorobot

Hajszálerek

Folyadékáramlás

Vércukor szintje

VVT



## Nanorobot működésének számítógépes modellezése

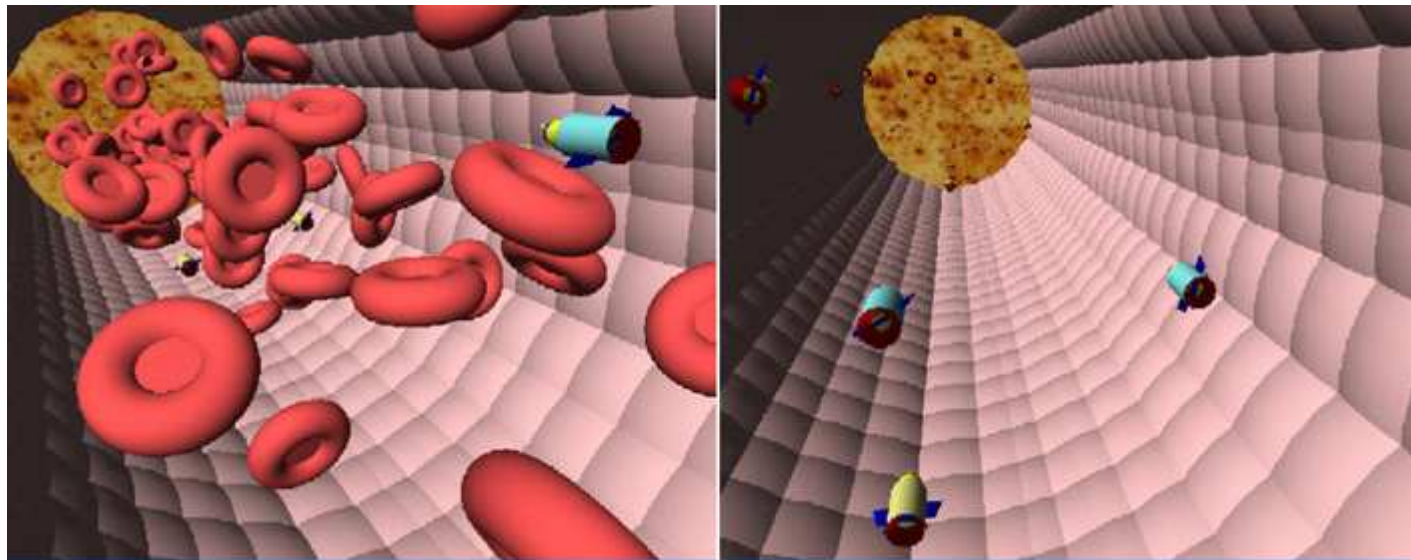
### Vércukorszint-figyelő robot

Erőforrás: CMOS

Mozgás: passzív áramlás

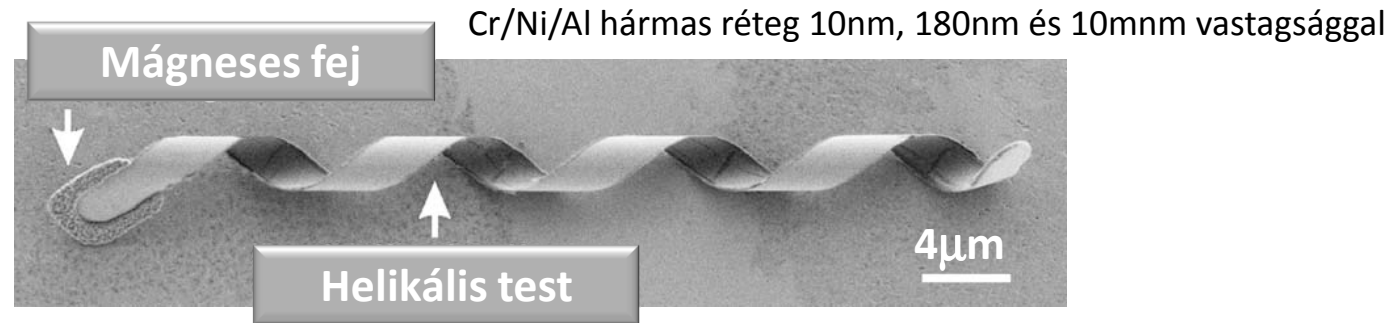
Vércukorszint megfigyelés: SGLT-3 fehérje szint mérése

Kommunikáció: rádiófrekvenciás impulzusok (mobiltelefon?)



## Lépések a nanorobot felé: mikrorobot

Mágneses fejjel és helikális testtel rendelkező struktúra forgó mágneses mezőben



InGaAs/GaAs/Cr hármas réteg 11nm, 16nm és 15nm vastagsággal  
Szalag szélessége: 1.8 $\mu$ m

A test mindig a mágneses mező irányára merőlegesen áll be

A forgó mező megforgatja a testet

Flagella-szerű mozgást végezve a forgó mozgás egyenesen haladóvá alakul



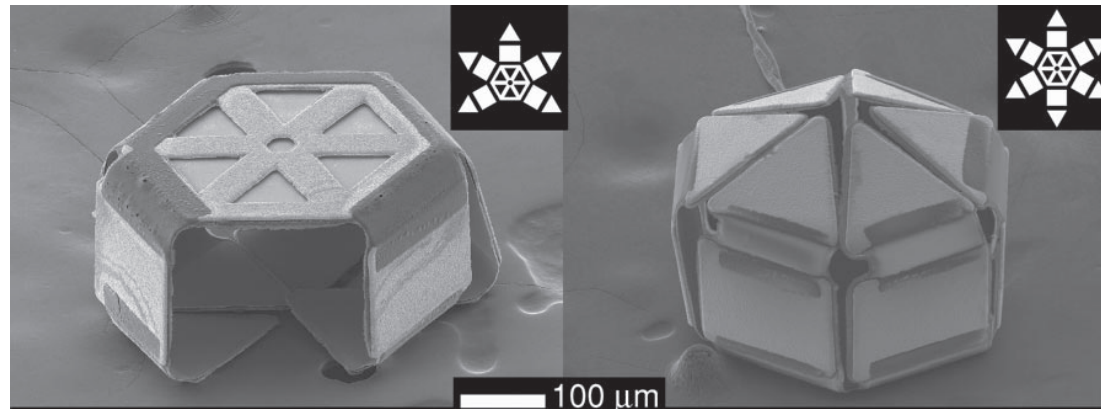
## Lépések a nanorobot felé: mikrorobot

Mágneses fejjel és helikális testtel rendelkező struktúra forgó mágneses mezőben

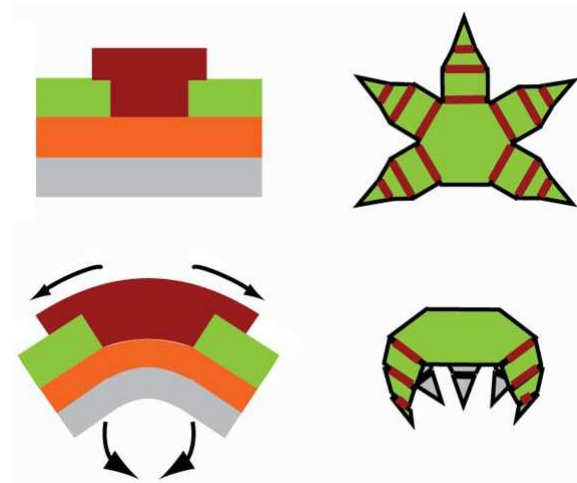


## Lépések a nanorobot felé

Vezeték nélküli, **mágneses térrel** irányítható és **termikusan** vezérelhető mikrofogó



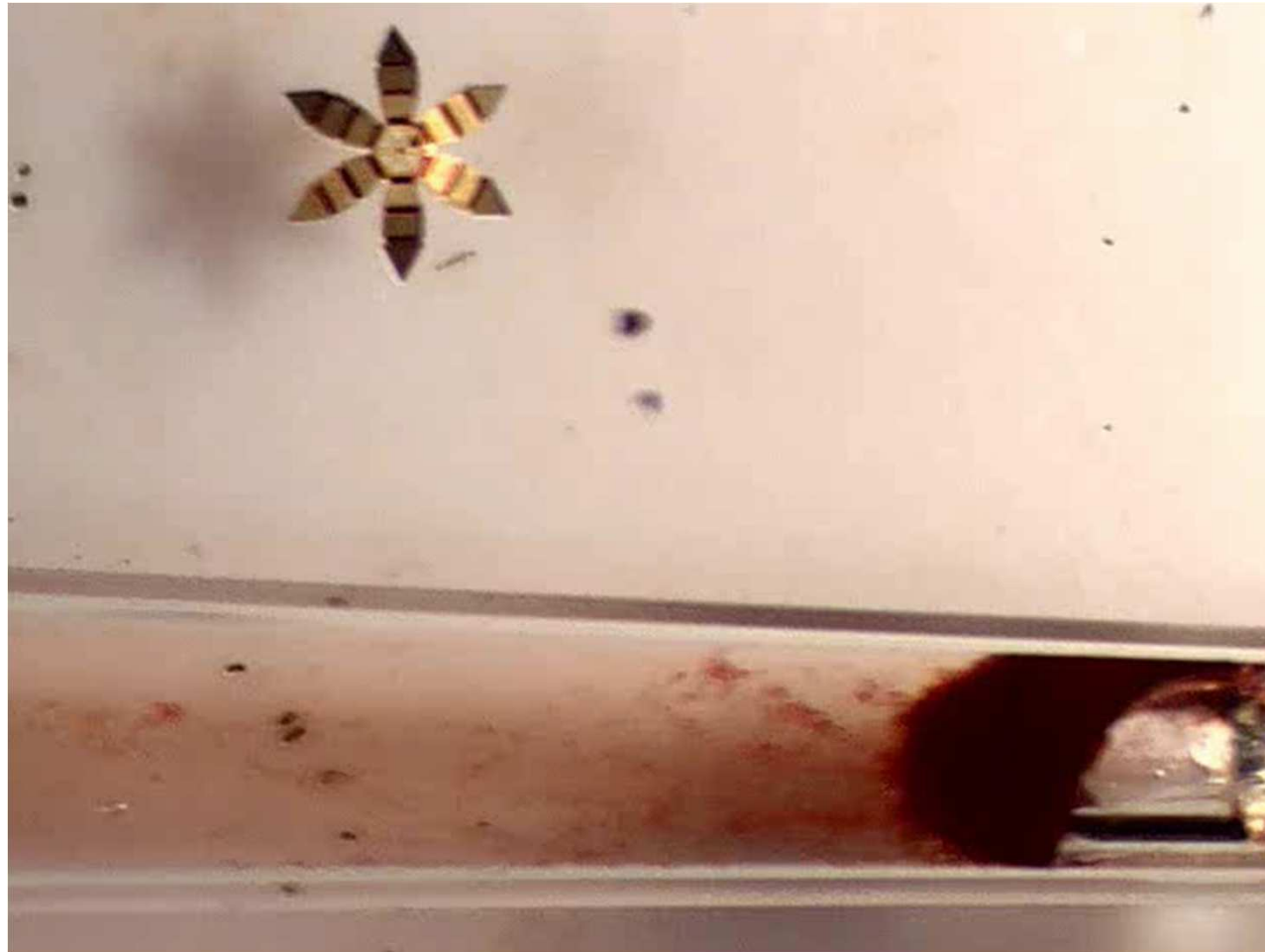
Műanyag  
Nikkel  
Réz  
Króm



Nyitott állapot

Hő hatására  
bezárul





MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont  
Biofizikai Intézet

Ormos Pál  
Dér András

Valkai Sándor  
Kirei Huba  
Badri A. L. Rao  
Mathesz Anna  
Vizsnyiczai Gaszton





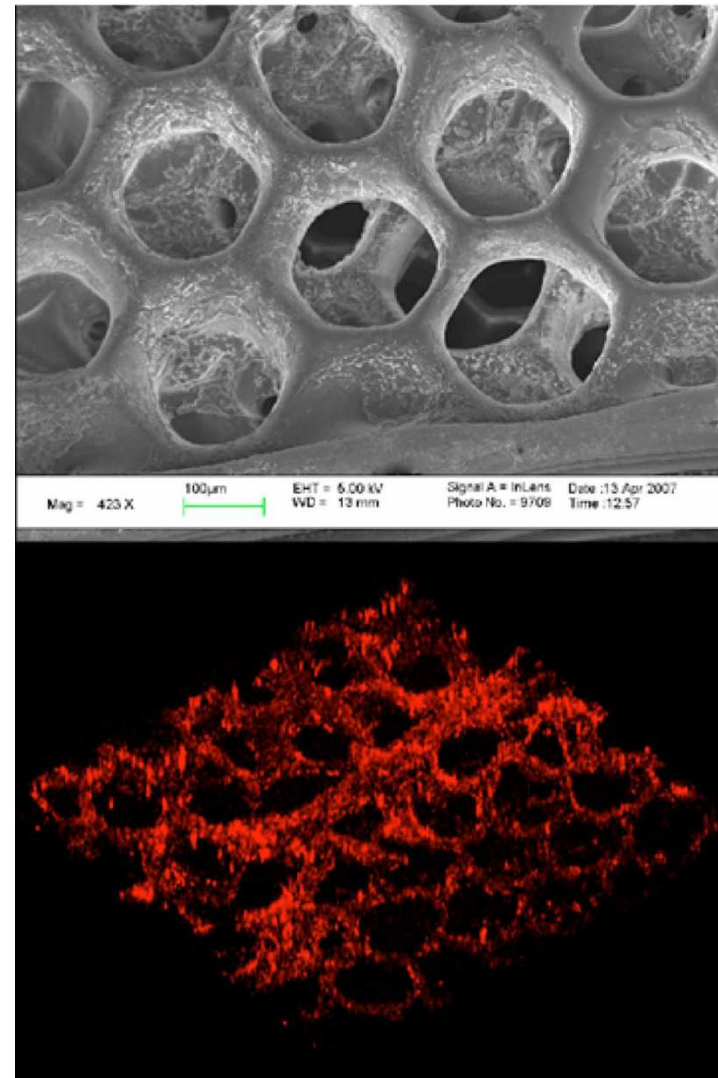
*Köszönöm*  
a  
*figyelmet*



UV-fény polimerizációval készített 3D  
vázszerkezet sejtkultúrák számára

Akril-alapú polimer váz

A vázszerkezeten nőtt, fluoreszcens  
festékkel jelölt sejtek



2008 Han

# Lokalizált terápia: hatóanyag termikus felszabadítása

## Hőmérséklet emelkedésének hatása a vivőanyagra

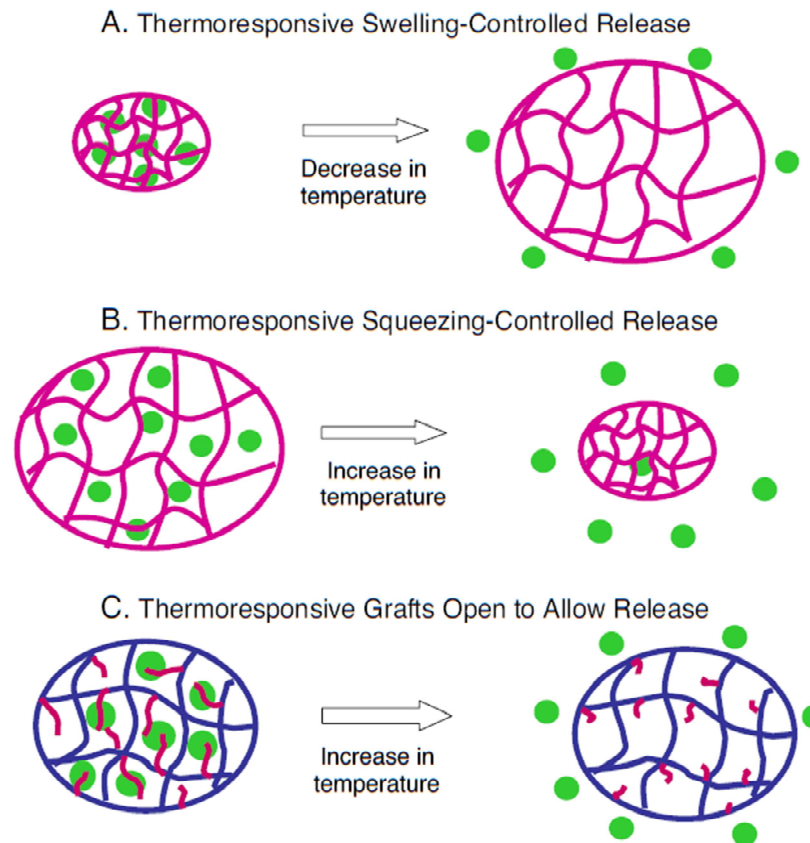
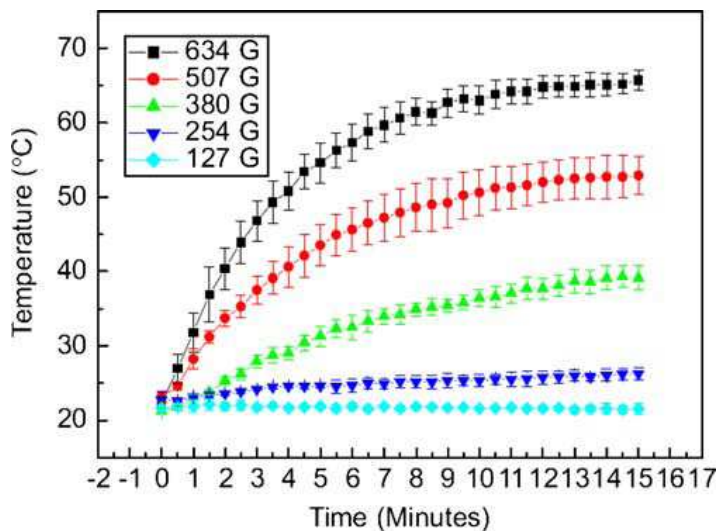


Fig. 5. Thermoresponsive structures for controlled release. Squeezing-controlled and grafted systems can be triggered by magnetic heating.