

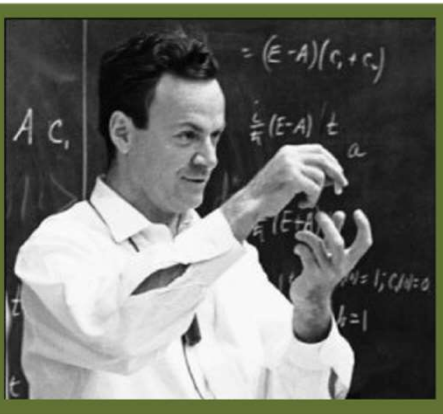


Nanorészecskék (orvosi alkalmazások)

biokompatibilitás és biodegradabilitás

Jedlovsky-Hajdú Angéla

2025.03.19.



Magyar kolloidkémia megalapítója Buzágh Aladár

There's Plenty of Room at the Bottom

A világunk abban az értelemben
oly csodálatos, hogy a csillagok
ugyanazokból az atomokból
állnak, mint a tehenek, és mi
magunk is, meg a kövek.

A fizika olyan, mint a szex.
Időnként van valami haszna is,
de nem ezért csináljuk.

Minden érdekessé válik, ha elég mélyen elmerülünk benne.

Mik azok a kolloidok?

Az anyag kolloid állapota → nem anyagcsoport hanem állapot!

Wolfgang Ostwald: „the world of neglected dimensions”

Diszkontinuitások: min az egyik irányba

1-500(1000)nm közötti tartományban

Természetes határok:

- 1nm alatt → kis molekulák, valódi oldat
- 500 (1000)nm felett → heterogén rendszer, valódi fázisok

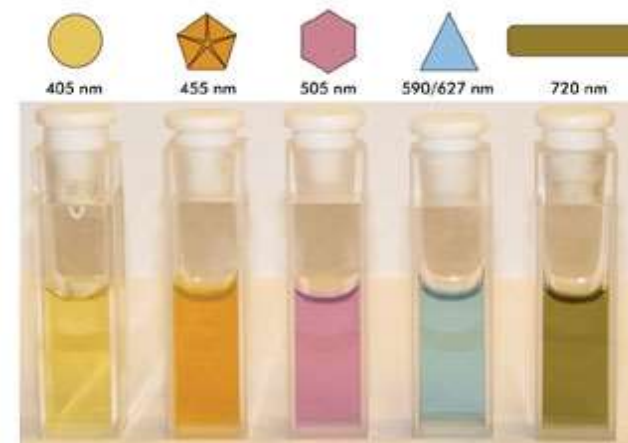
Diszkontinuitás:

- Méret
- Morfológia
- Méreteloszlás döntő

Új törvényszerűségek → kolloidika

FIZIKA / KÉMIA / FIZKÉM

„God created space
and the devil
created surface.”
/Wolfgang Pauli/



Rövid történeti áttekintés

- Ókor → kolloid anyagok használata, festékek, receptek, gyógyászat ...
- Középkor →

Lükurgosz kehely

íható arany (Cassius)



- 1700 évek vége C.W. Scheele → MnO_2 szol ("hard-luck Scheele,,)
- 1843-47 F. Selmi – első publikáció inorganikus kolloidokról
- 1856-ban M. Faraday első arany szol előállítása (**Tyndall jelenség**)
- 1860 T. Graham a kolloid elnevezés használata először:

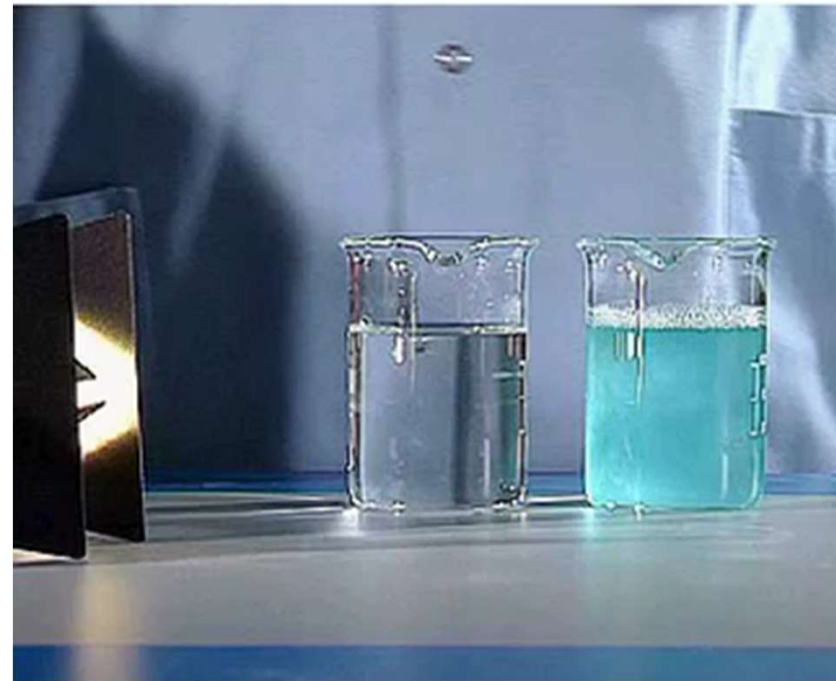
κολλα

Jelentése ragasztó angolul....

Faraday-Tyndall effektus



Valódi oldat vs kolloid oldat



McBain – micella kolloidok szappanoldatokban

Biofizika → fényszóródás jelensége!
Még sokszor visszatér kolloidikában

Graham elmélete a diffúzion alapult (BIOFIZIKA!FIZIKAIKÉMIA!):

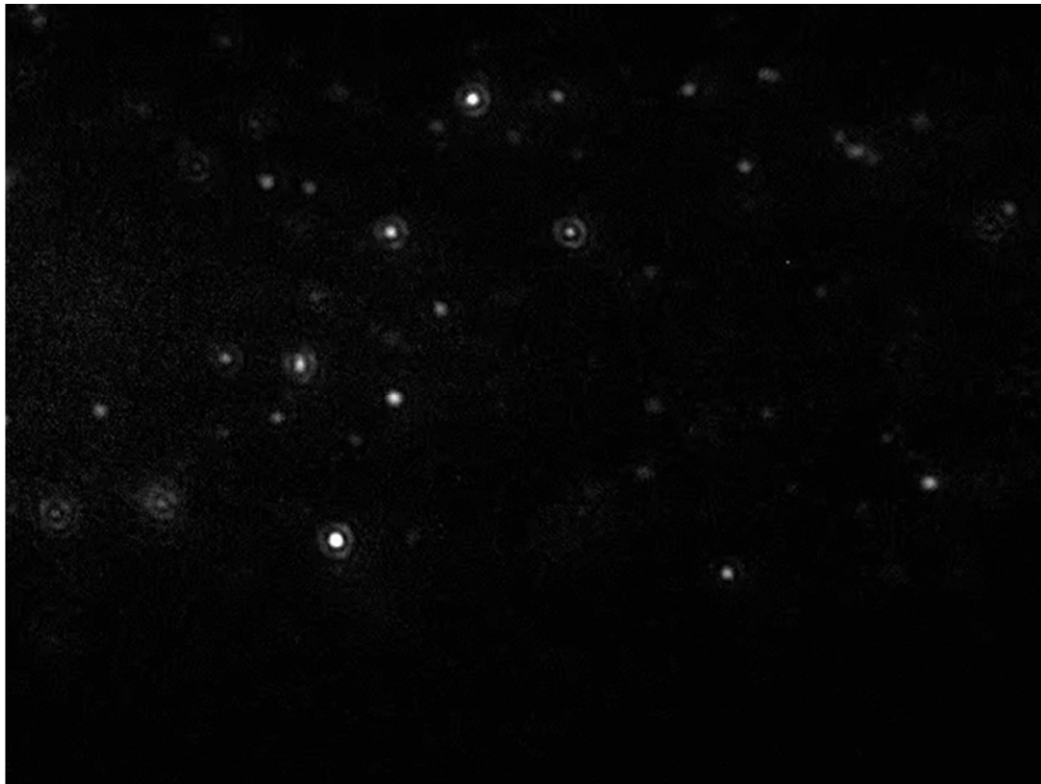
- Kristályok → gyors diffúzió
- Nem kristályos kolloid anyagok → lassú diffúzió



1903-ban **Richard Zsigmondy**: ultramikroszkóp (sötét látóterű mikroszkópia)

Brown mozgás → hőmozgás!

Modern változatánál lézer megvilágítás

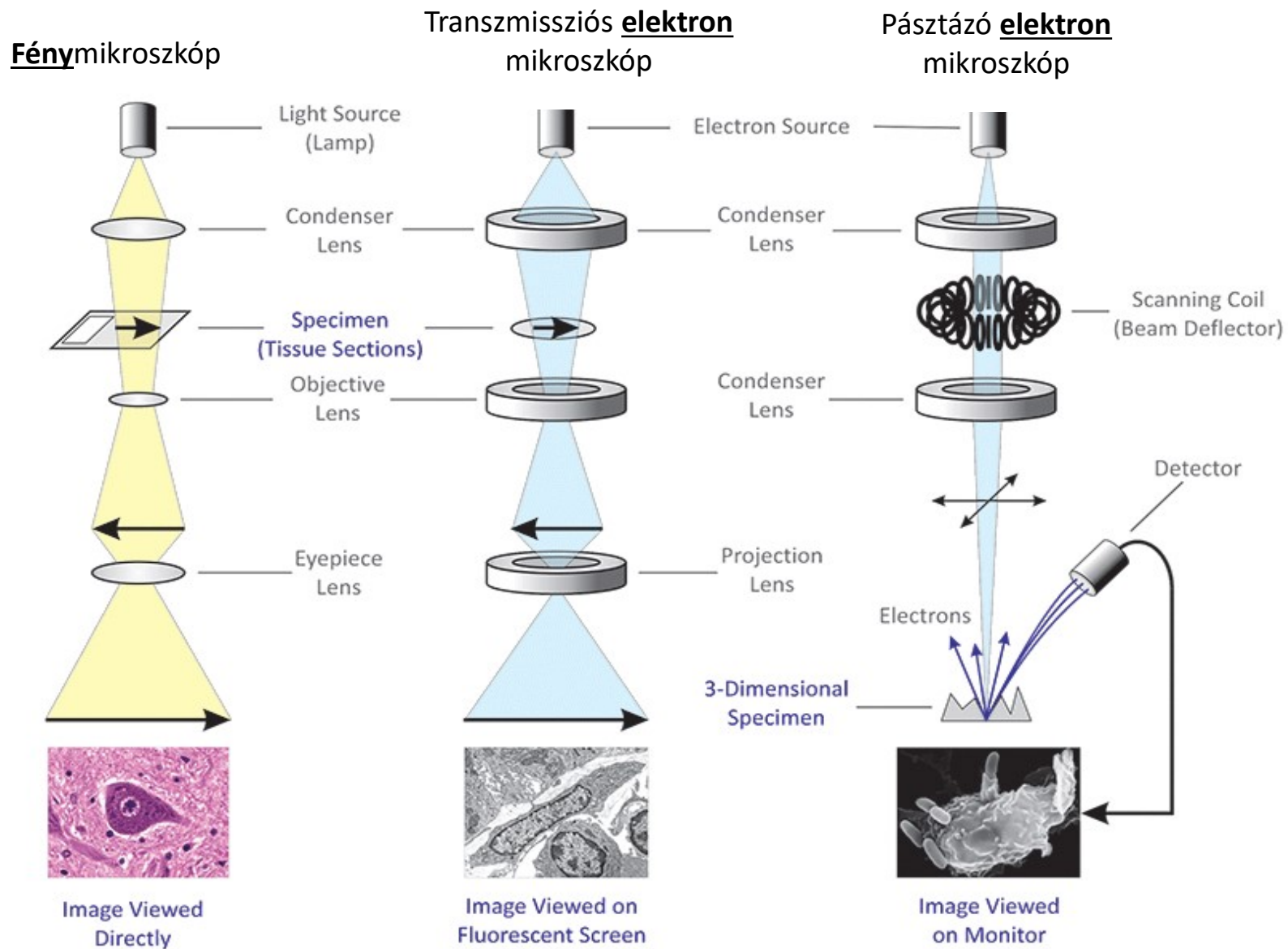


(méretmeghatározás során
előadáson még

Ultramikroszkóp: visszatérünk rá)
<https://www.youtube.com/watch?v=wiatSDfKi44>

***1920-30 Gibbs
Határfelületi termodinamika
Ostwald-Buzágh definíció
kolloid állapotra***

Zsigmondy után folytatódott a mikroszkópos képalkotás



Részletesen Kellermayer Professzor Úr előadásában jövőhéten

Diszperz rendszerek

Homogén

Kolloid

Heterogén

1 nm

500 nm
(1000nm)

Kémia

Valódi oldatok
Atomok
Ionok
Molekulák

Diszperziós
Makromolekulás
Asszociációs

rendszerek

Kolloidkémia

Amikroszkópikus tartomány

Szubmikroszkópikus tartomány:
Ultra és elektron mikroszkópokkal
észlelhető tartomány

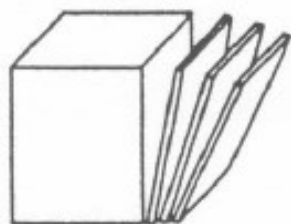
Makroszkópikus:
fénymikroszkóppal
vizsgálható tartomány

Fizikai-Kémia

Részecskeméret növekszik!

(Ostwald elmélete alapján)

Diszperziós kolloidok (líofo b kolloidok)



lamelláris



fibrilláris



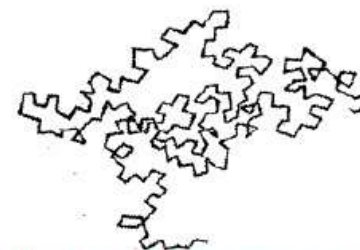
korpuszkuláris

Diszperz rendszerek

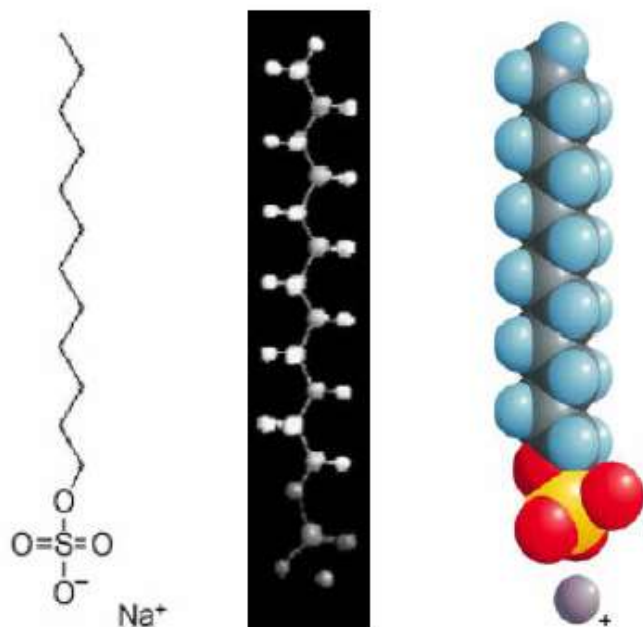
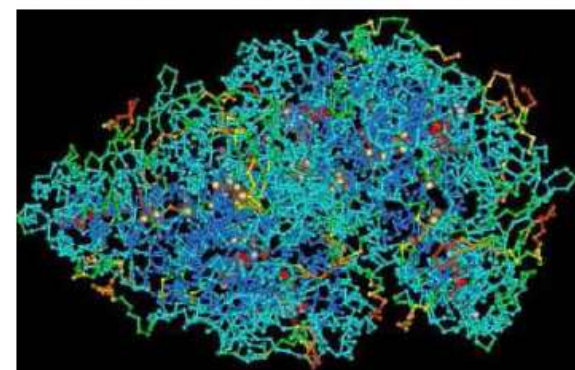
(Buzágh A.: Colloid Systems, Technical Press, London, 1937)

Lamelláris, fibrilláris, és korpuszkuláris alakú részecskék előállítása diszpergálással (felületnövelés aprítással)

Makromolekulás oldatok (líoofil kolloidok)

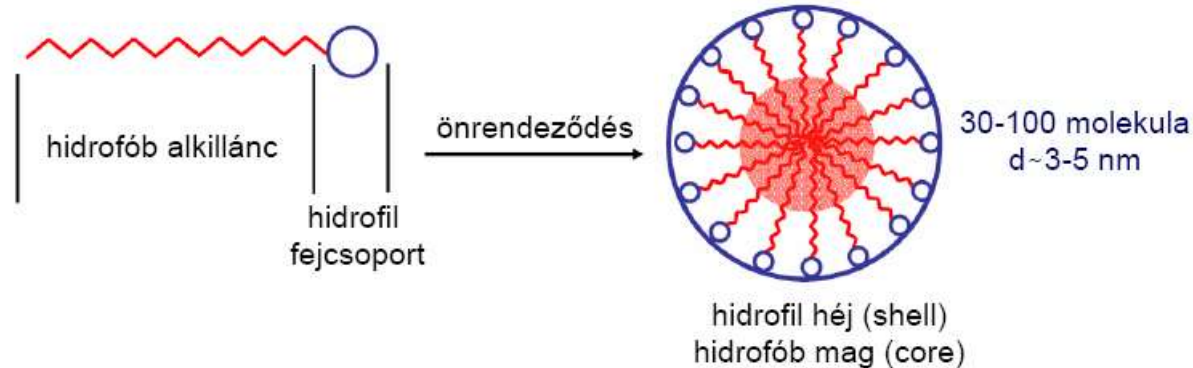


vízben oldott polipeptid makromolekula szerkezete

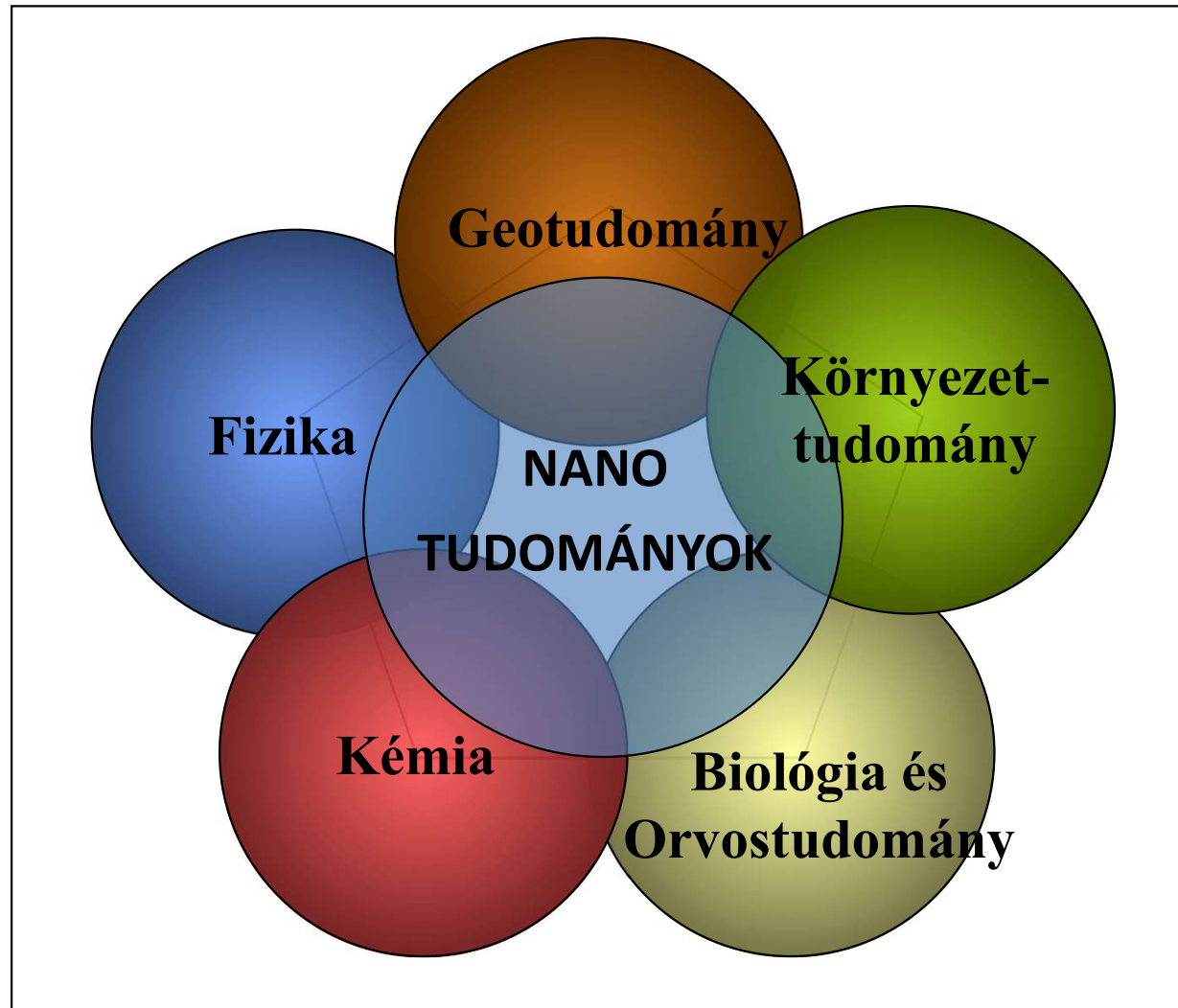


nátrium dodecil szulfát

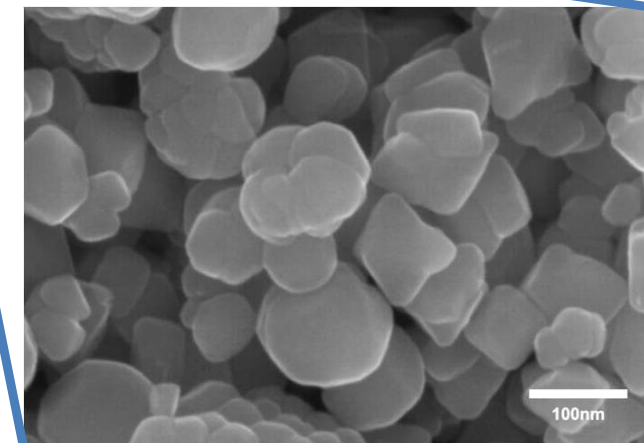
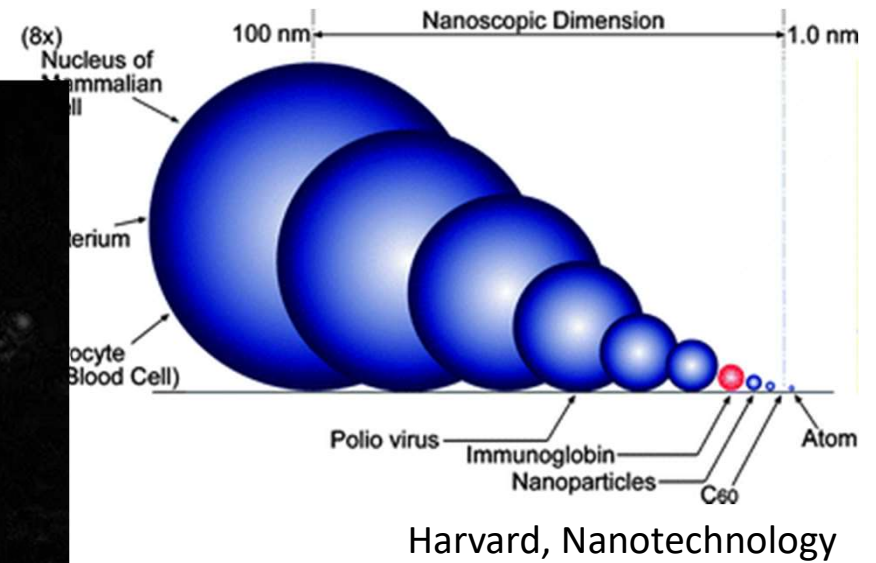
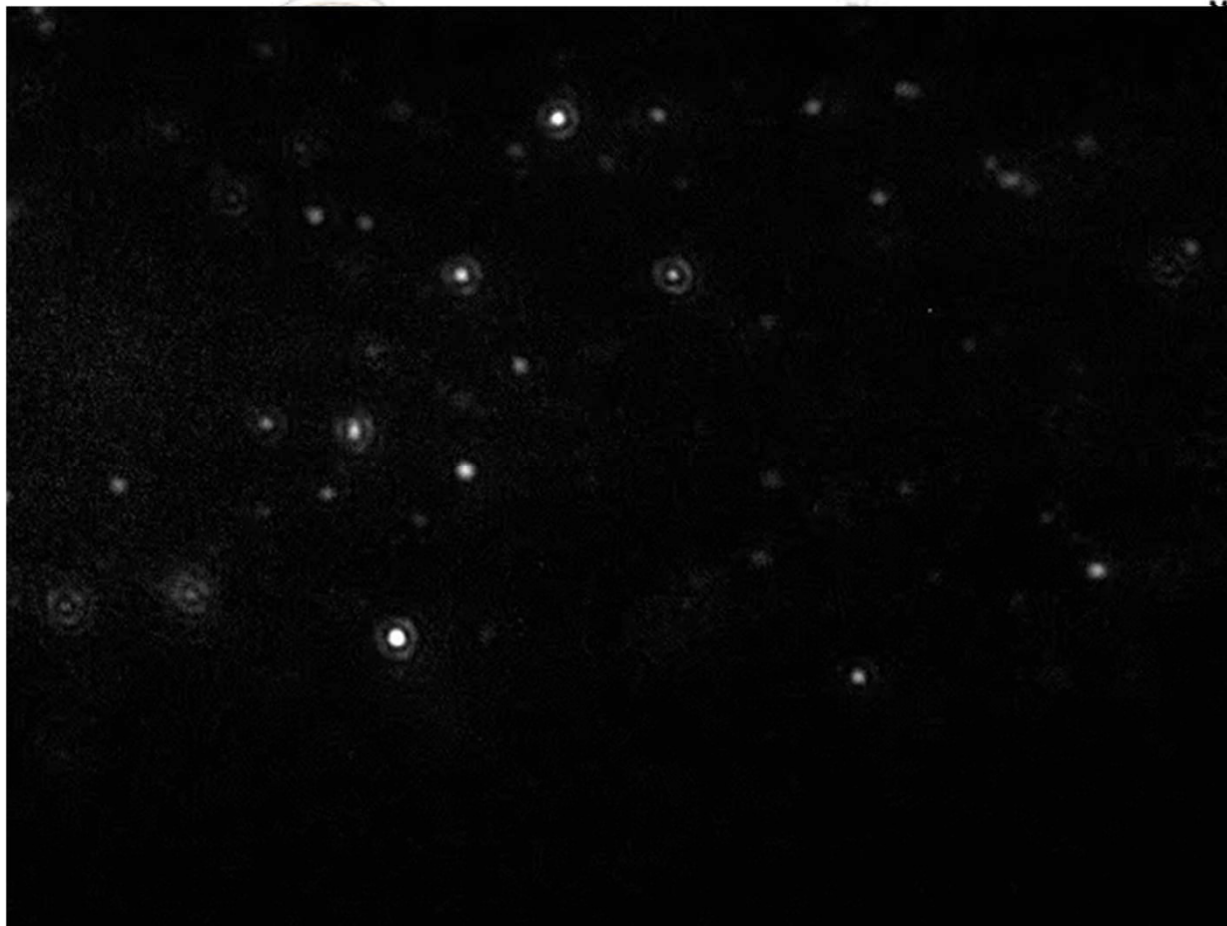
Asszociációs kolloidok oldatai (líoofil kolloidok)



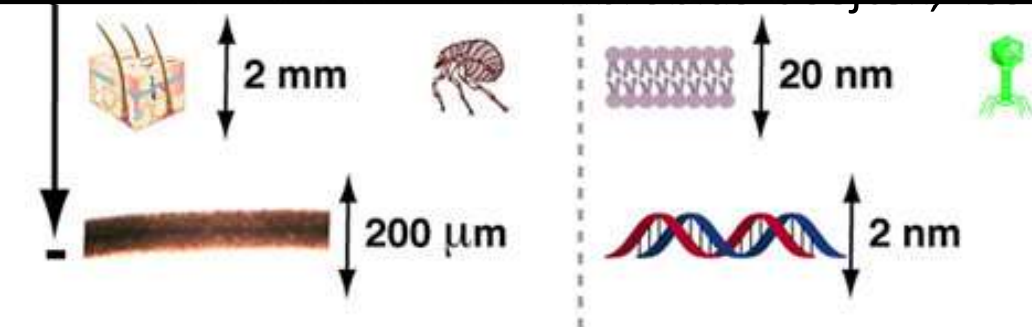
Az egyes tudományterületek megjelenése a nanovilágban



Nanovilág



Magnetit nanorészecskék, Getnano



Méret a lényeg?

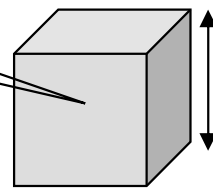
Fajlagos felület változása a méret függvényében

„God created space and the devil created surface.” /Wolfgang Pauli/

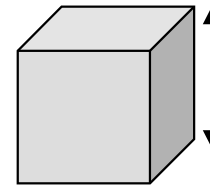


Felület hatása dominál!

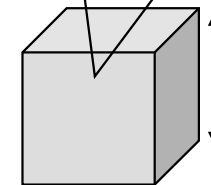
Felület elhanyagolható



1 cm



1 μm



1 nm

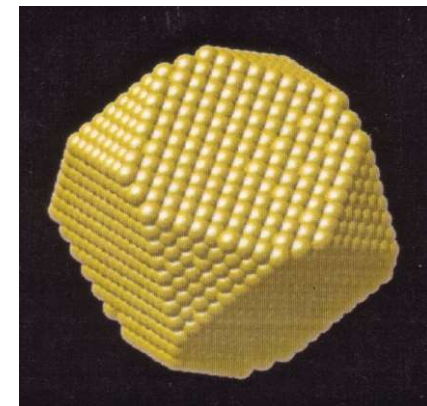
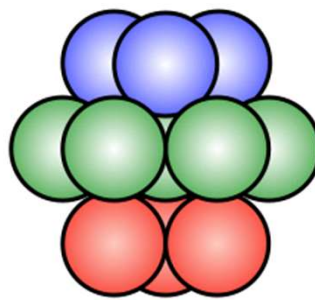
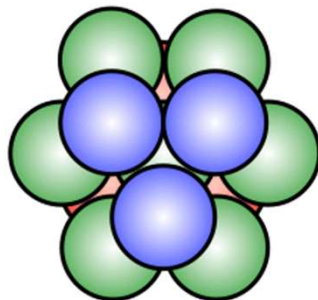
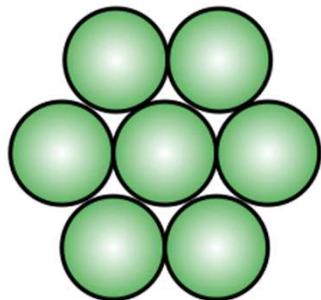
Fajlagos felület:

0.0006
 m^2 / g

6
 m^2 / g

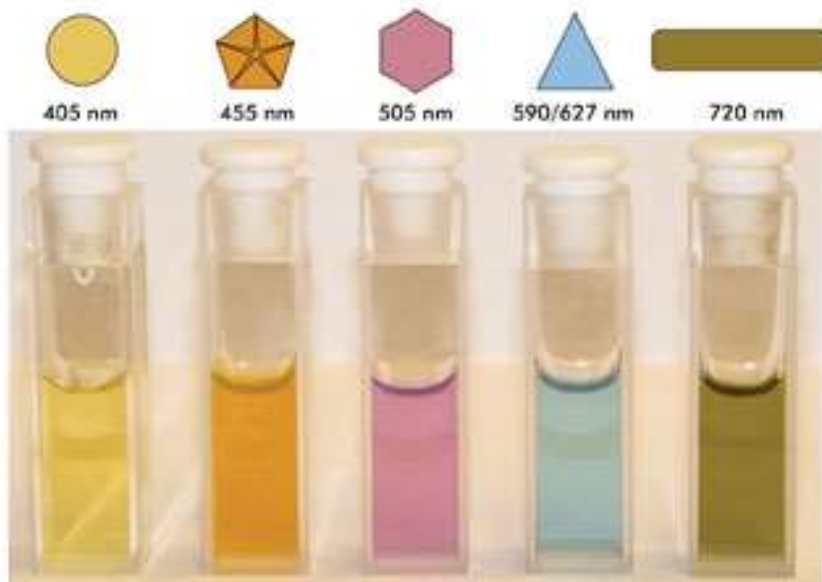
6000
 m^2 / g

Energiát igényel a felület létrehozása !



Méret a lényeg?

Fajlagos felület változása a méret függvényében

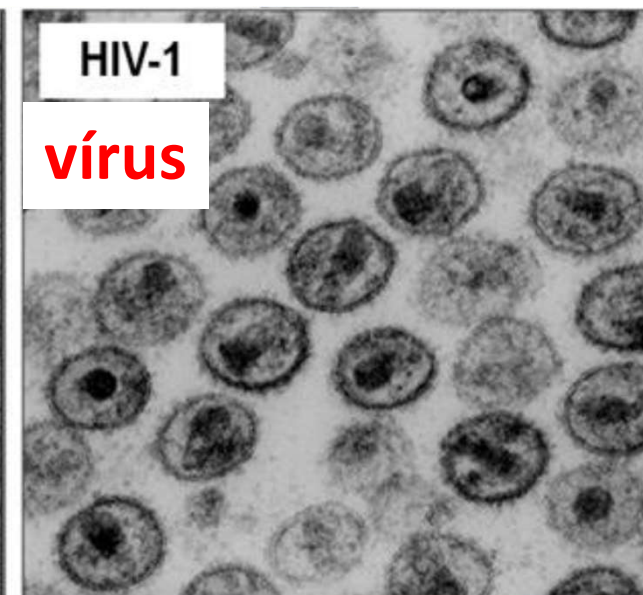
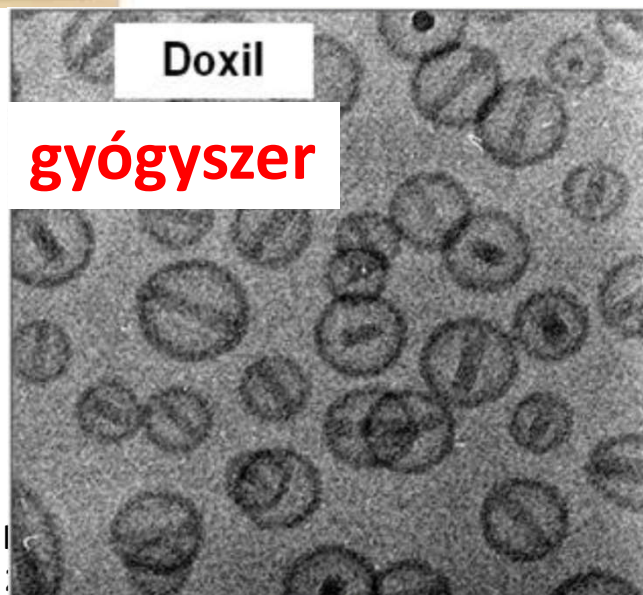


„God created space and the
devil created surface.”
/Wolfgang Pauli/

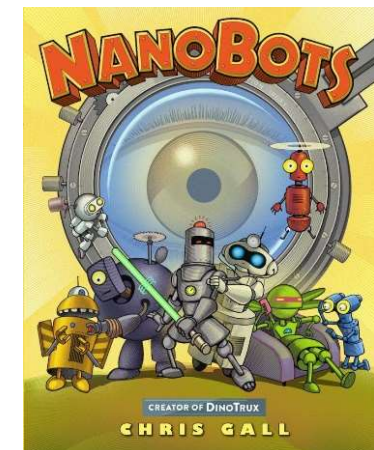
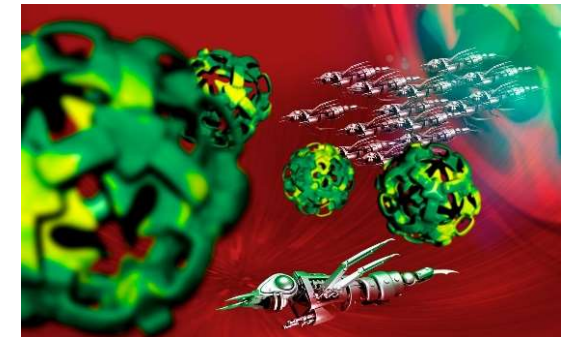
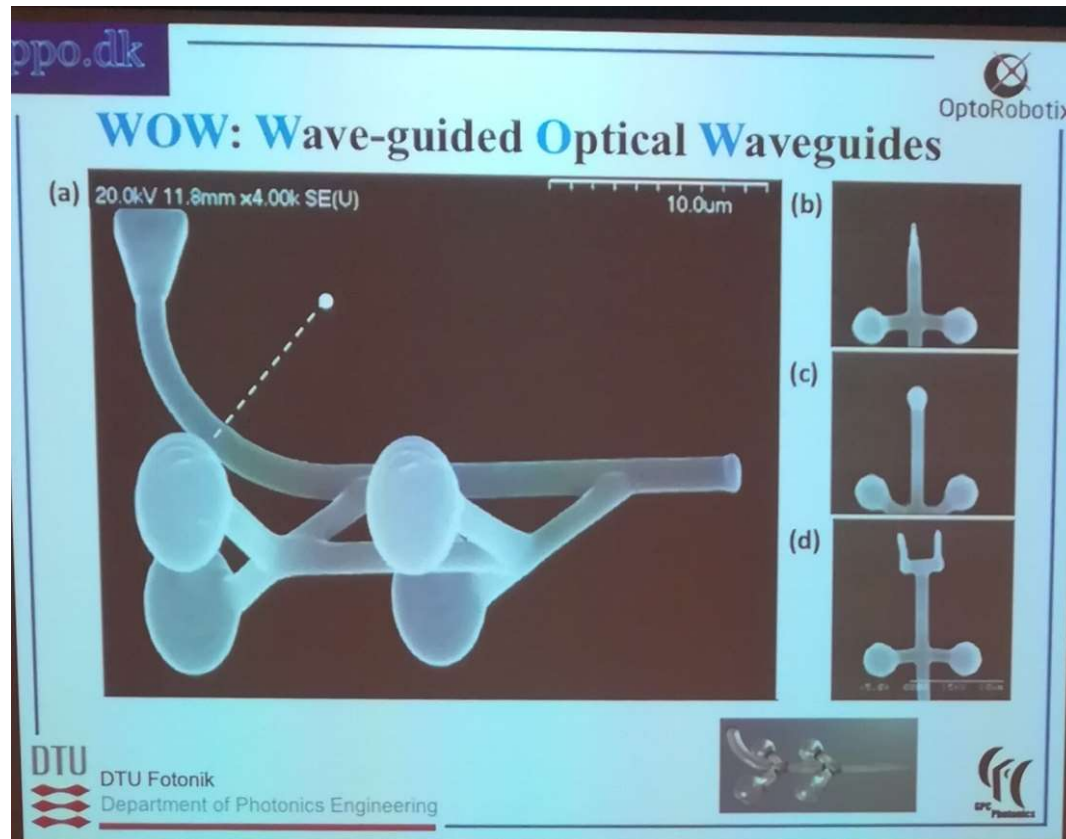
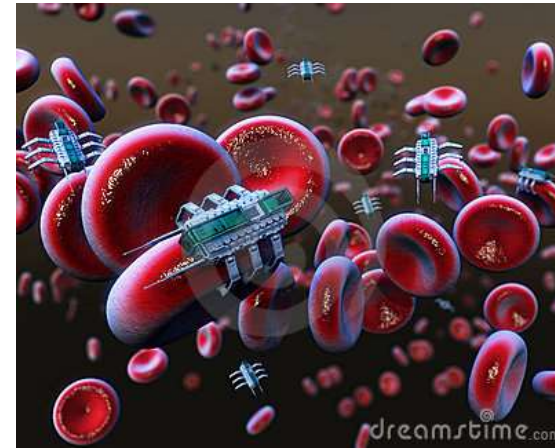
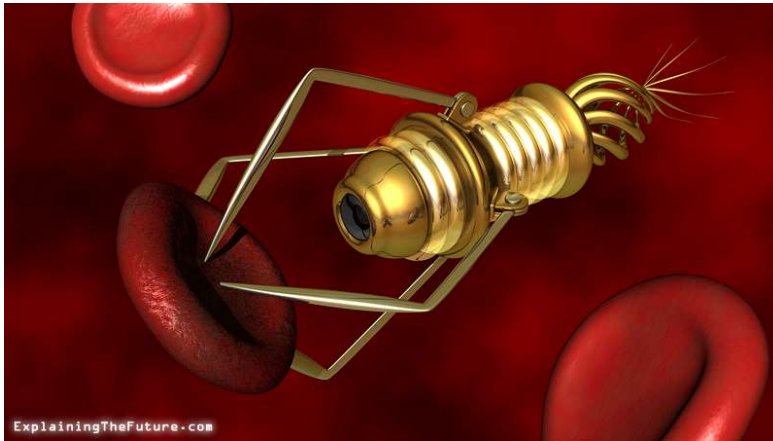
Nanorészecskék a
mindennapjainkban

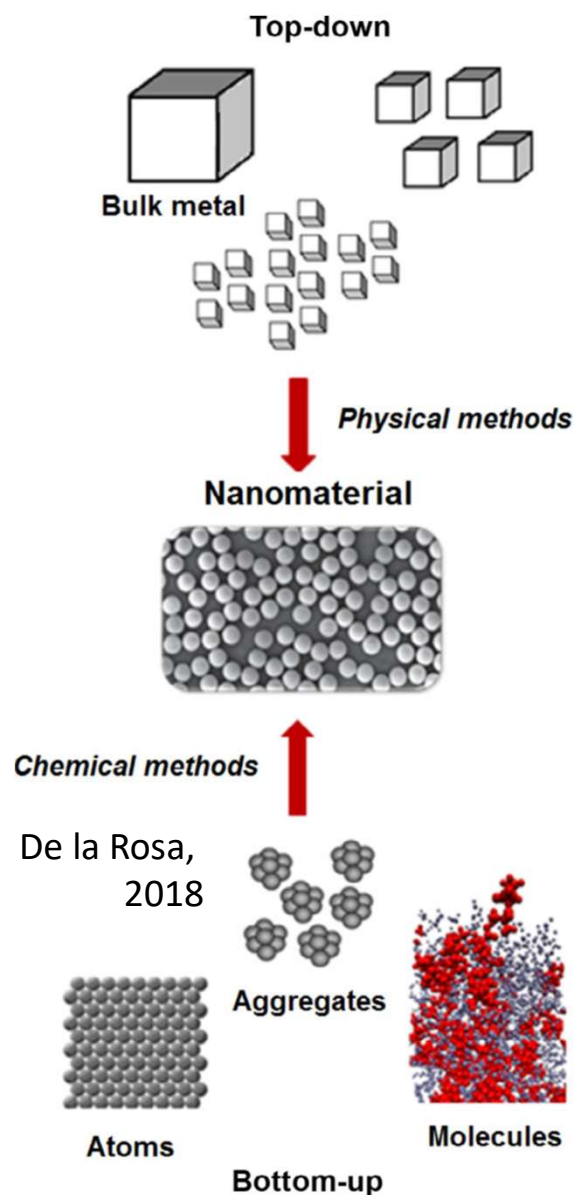
Nanotoxicitás???

Andrew D. Maynard et al., Safe
nanotechnology, Nature,



Nanovilág





A **NANOKÉMIA** magába foglalja a nanorészecskék előállítását, reakcióit, összetevőit és összefoglalja a világ vezető kutatóinak legjelentősebb munkáját.

A nanokémia nem más, mint a szintetikus kémia felhasználása arra, hogy nanoobjektumokat hozzunk létre különböző méretben, alakban, összetételben, felületi töltéssel és **FUNKCIÓVAL**.
(Geoffrey Ozin)

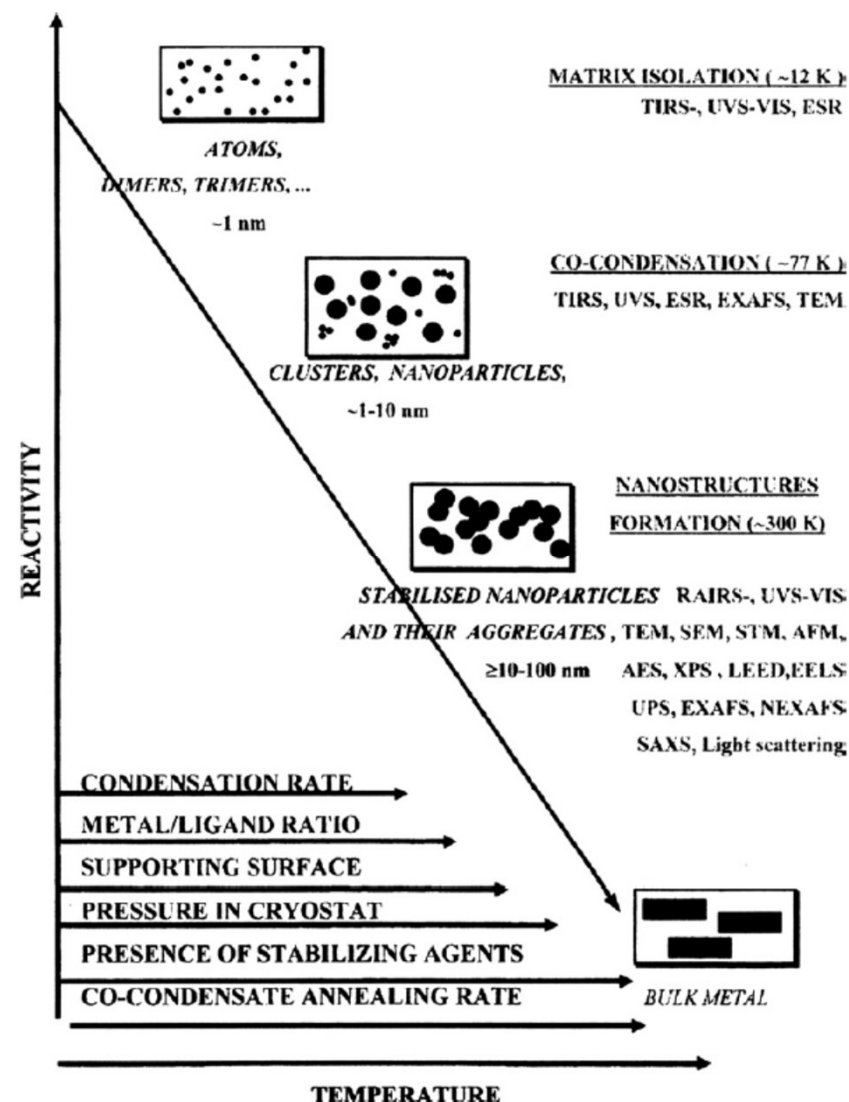


TABLE 1.1 Classification of Particles by their Sizes

(a)

U. Kreibitz²⁵

Domain I	Domain II	Domain III	Domain IV
Molecular clusters	Solid-state clusters	Microcrystals	Bulk particles
$N \leq 10$	$10^2 \leq N \leq 10^3$	$10^3 \leq N \leq 10^4$	$N > 10^5$
Indistinguishable surface and volume	Surface-volume ratio ≈ 1	Surface-volume ratio < 1	Surface-volume ratio < 1

(b)

K. Klabunde¹²

Chemistry	Nanoparticles					Solid-state physics
Atom	$N = 10$	$N = 10^2$	$N = 10^3$	$N = 10^4$	$N = 10^6$	Bulk matter
Diameter (nm)	1	2	3	5	7	10 >100

(c)

N. Takeo (*Disperse Systems*, Wiley-VCH, 1999, p. 315.)

Superfine clusters	Fine clusters	Coarse clusters
$2 < N \leq 20$	$20 < N \leq 500$	$500 < N \leq 10^7$
$2R \leq 1.1 \text{ nm}$	$1.1 \text{ nm} \leq 2R \leq 3.3 \text{ nm}$	$3.3 \text{ nm} \leq 2R \leq 100 \text{ nm}$
Indistinguishable surface and internal volumes	$0.9 \geq N_s/N_v \geq 0.5$	$0.5 \geq N_s/N_v$

(d)

G.B. Sergeev, V.E. Bochenkov (Physical Chemistry of Ultradispersed Systems: Conference Proceedings, Moscow, 2003, pp. 24–29.)

Chemistry of atoms	Nanochemistry					Chemistry of solid-state
	Number of atoms in particle					
Single atoms	10	10^2	10^3	10^4	10^6	Bulk
Diameter (nm)	1	2	3	5	7	10 >100

“nanocrystal”

“nanophase”

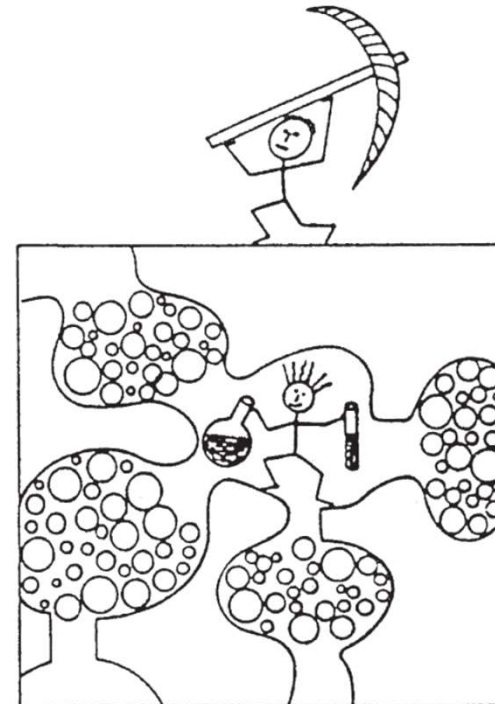
“nanostructure”

“nanosystem”

“nanocomposites”

egyedi, különálló nanorészecskékből
épült képződményeket jelölnek

G.B.SergeevK.J.Klabunde, Nanochemistry, 2013

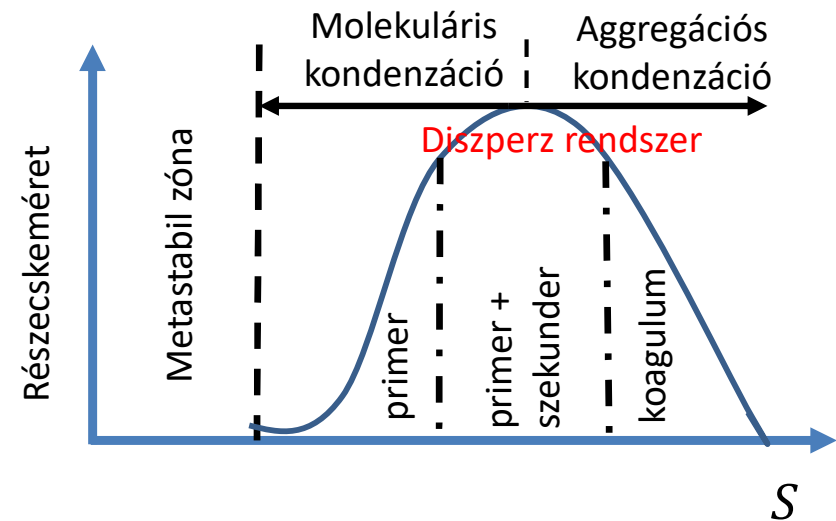


Weimarn szabály

1906 → A kolloid diszperz rendszereket nagyon híg vagy túltelített rendszerekből tudjuk létrehozni, sosem a kettő közöttiből. A relatív túltelítettség arány:

$$S = (Q - L) / L$$

(ahol Q az oldott anyag mennyisége, L pedig az oldhatóság).



A megfigyelései azt mutatták, hogy a kialakult részecskék átlagos mérete függ a kezdeti relatív túltelítettség koncentrációjától és a kezdeti gócképző pontok számától.

empirikus alapon meghatározott “szabályok”

Az első szabály leírja, hogy az átlagos kristály méret a gócképződés során nő a kezdeti relatív túltelítettség csökkenésével.

A második szabály pedig, jellemzi a gócnövekedés időbeli változását a túltelítettség függvényében, mely egy maximum függvény szerint változik.

Kelvin egyenlet

Túltelítettség foka: $S = \frac{p_r}{p}$ p_r - relatív nyomás a rendszerben
 p – egyensúlyi nyomás adott hőmérsékleten

Részecskeméret $r = \frac{2\gamma M}{\ln S RT \rho}$ γ - szilárd fázis felületi feszültsége
 M – molekulatömeg

M. Volmer (1939)

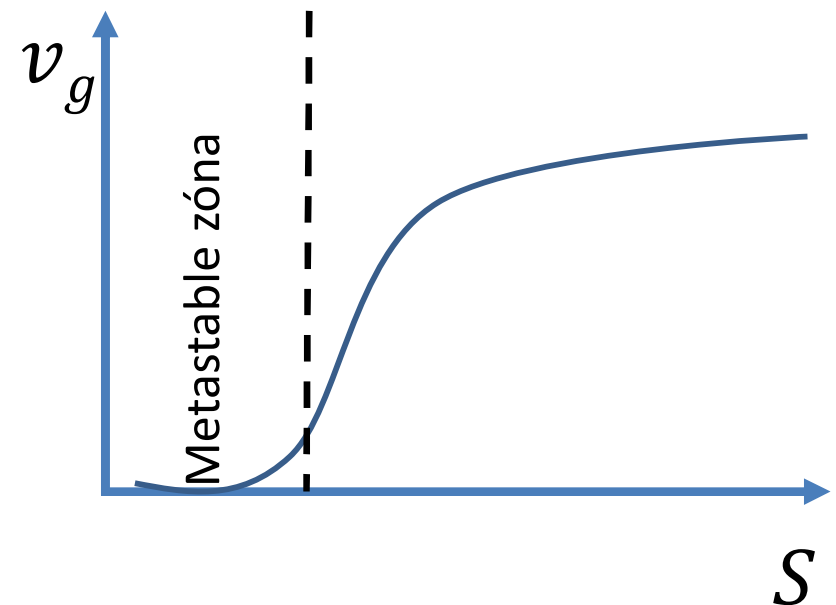
Gócképződési munka

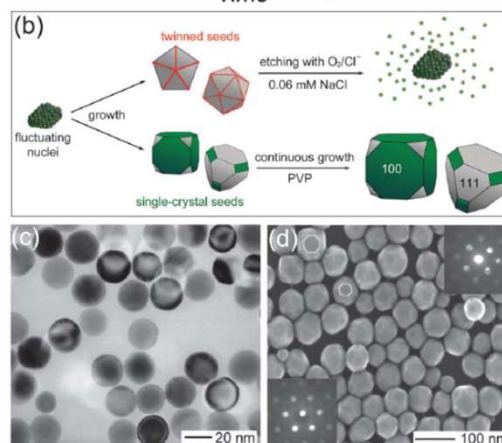
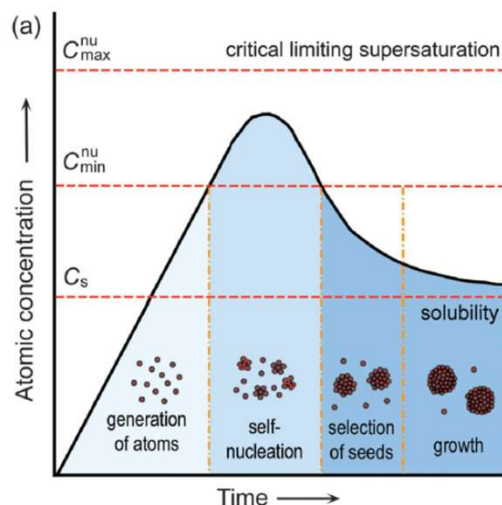
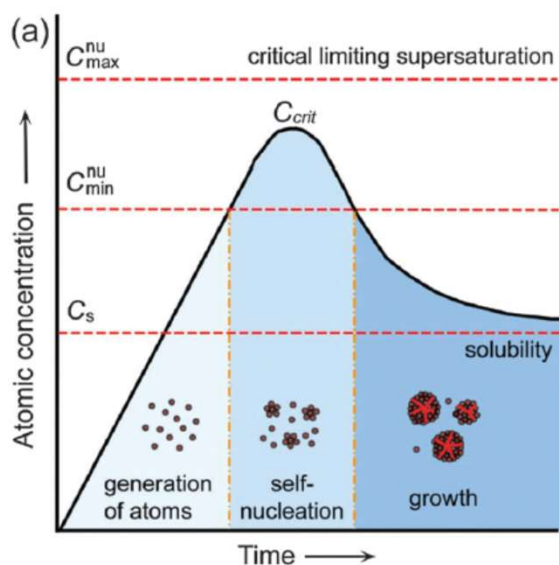
$$W_g = \frac{4r^2\pi\gamma}{3}$$

Gócképződés sebessége

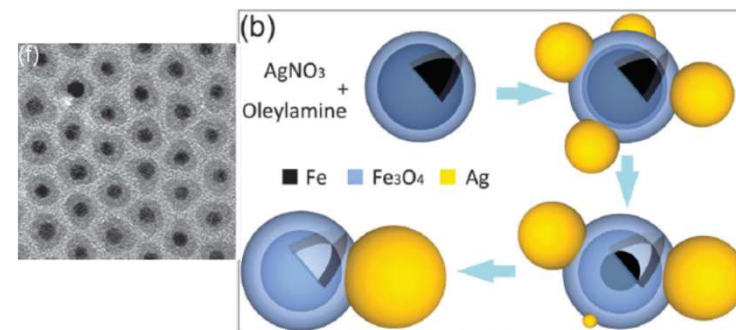
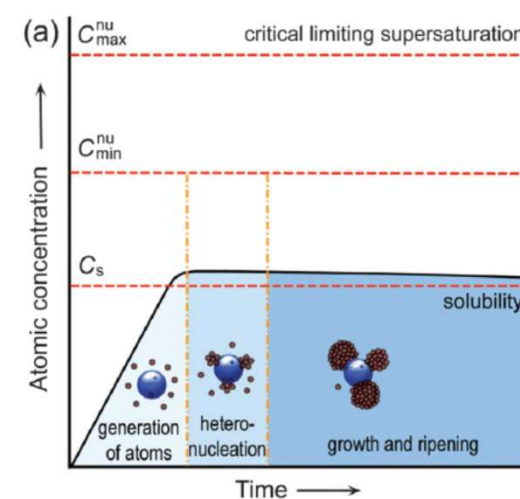
$$v_g = A e^{-\frac{W_g}{RT}}$$

A – konstans (az ütközések számától függ)

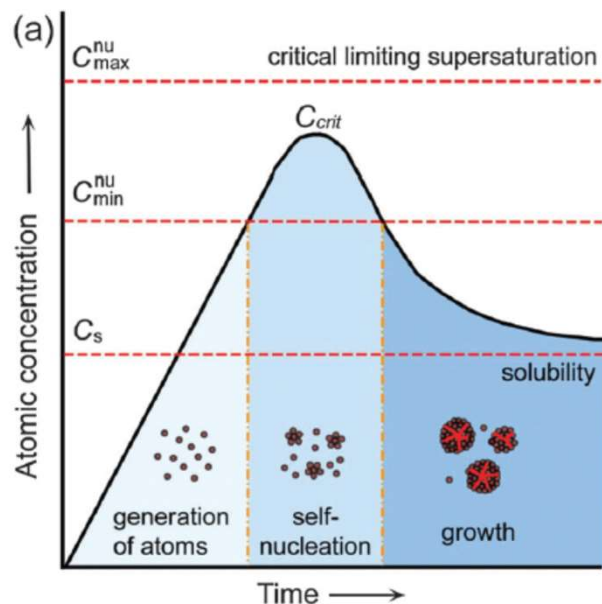




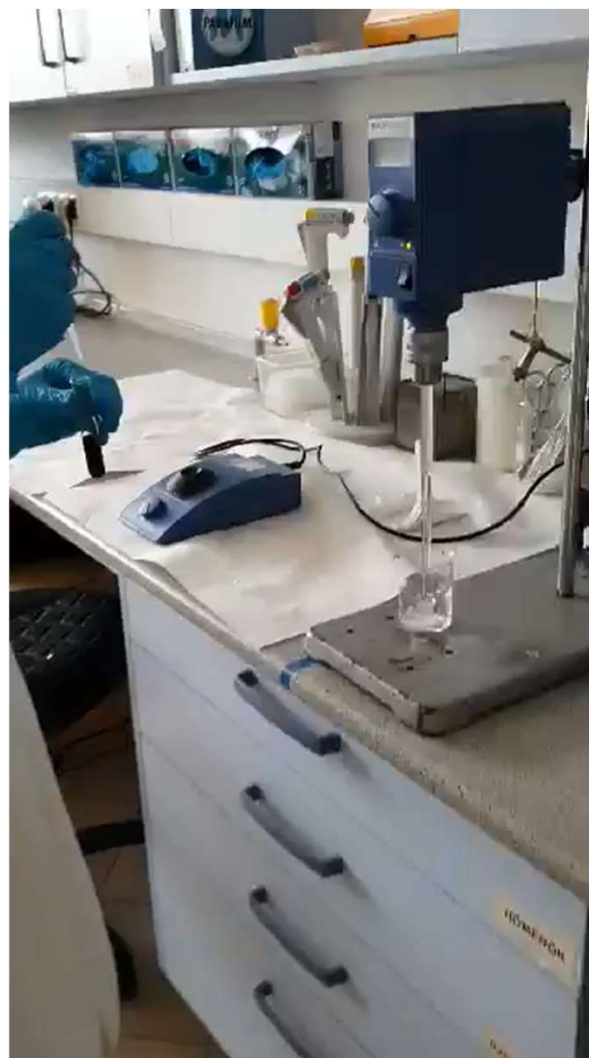
A módosított LaMer modell esetében egy extra lépés beiktatásával leválogathatók a kívánt kristályok (szerkezet, méret).



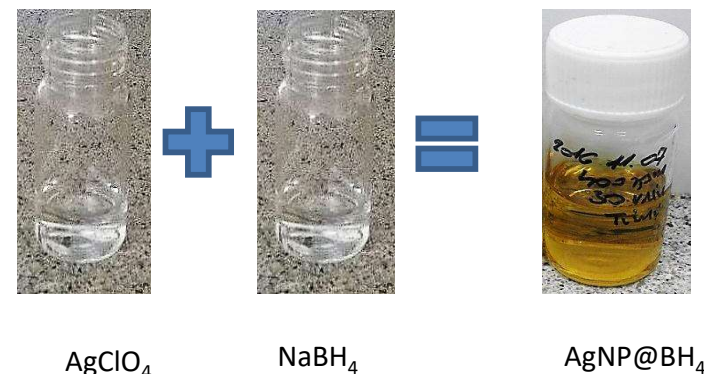
a) Módosított LaMer modell a heteronukleációval előállított hibrid struktúrák esetén. (b) Sematikus ábrázolása a hibrid nanostruktúrák kialakításának főbb lépéseiről (Fe/Fe₃O₄ nanoegységek és Arany részecskék esetén).



Magnetit nanorészecskék szintézise



Ezüst nanorészecskék szintézise



LaMer modellje leírja a nukleációt/gócképződést és gócnövekedést a reakció idő és a jelenlévő prekursor atomok koncentrációjának függvényében.

Ezüst nanorészecskék → antibakteriális hatás



Paul Karason



Sovereign Silver, Colloidal Bio-Active Silver Hydrosol Nasal Spray, 10 PPM, 2 fl oz (59 ml)

By Sovereign Silver

★★★★★ 67 Reviews

In Stock

- Expiration Date: Jun 2019
- Shipping Weight: 0.5 lbs (0.23 kg)
- Product Code: SSV-23234
- UPC Code: 684088232340
- Package Quantity: 2 fl oz (59 ml)
- Dimensions: 1.6 x 1.6 x 5.5 in, 0.3 lbs (0.14 kg)
- Sovereign Silver by Natural-Immunogenics Corp.

MSRP: \$14.99

Our Price: **\$11.99**

You Save: \$3.00 (20%)

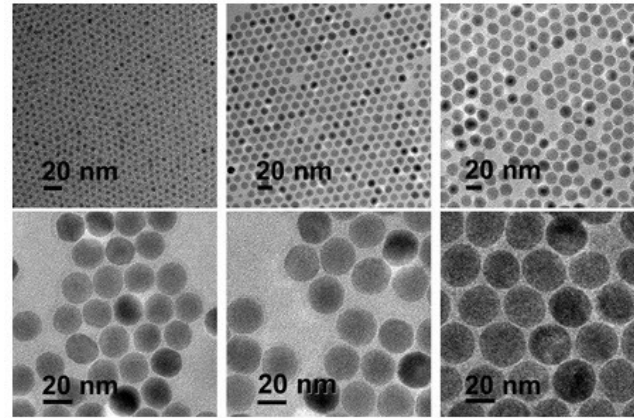
1



Chemical Free Colloidal Silver

Colloidal silver is the best thing that could have happened to man. The benefits of colloidal silver are plenty and to ignore it means you are missing the benefits that it has afforded you. Learn more about the colloidal silver and the many variations that are presented to the human use.

Mágneses részecskék - Magnetit



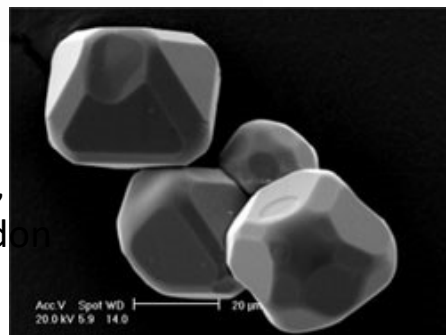
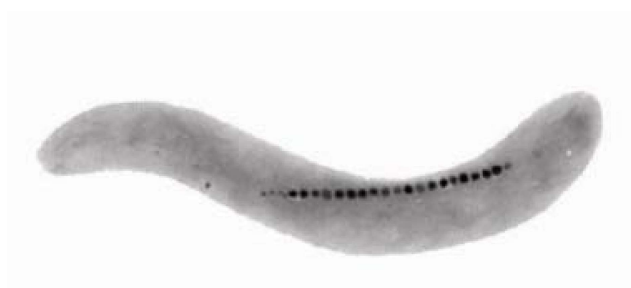
Sigma-Aldrich



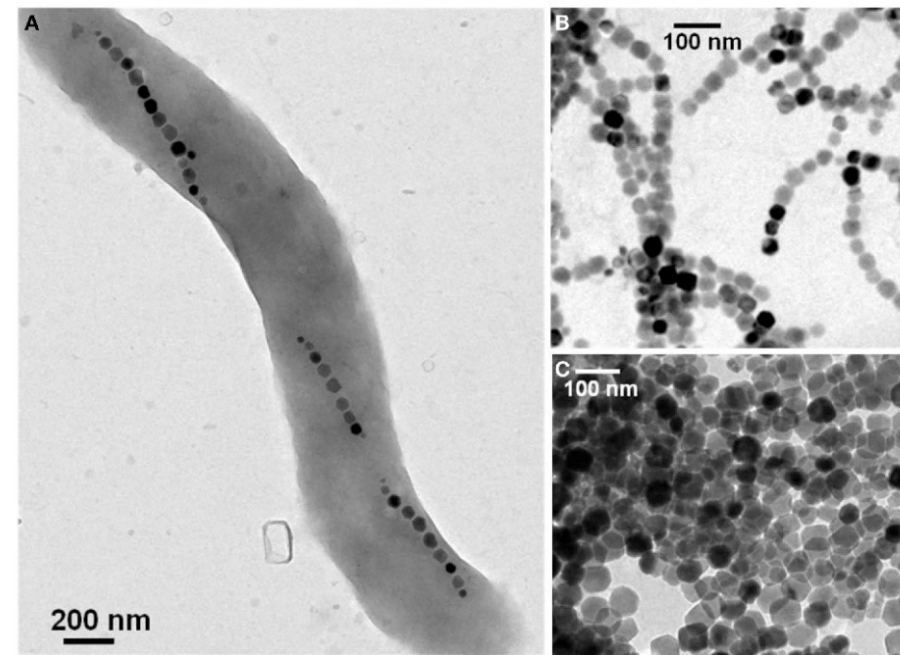
Mágneses folyadék



Magnetotaktikus baktériumok

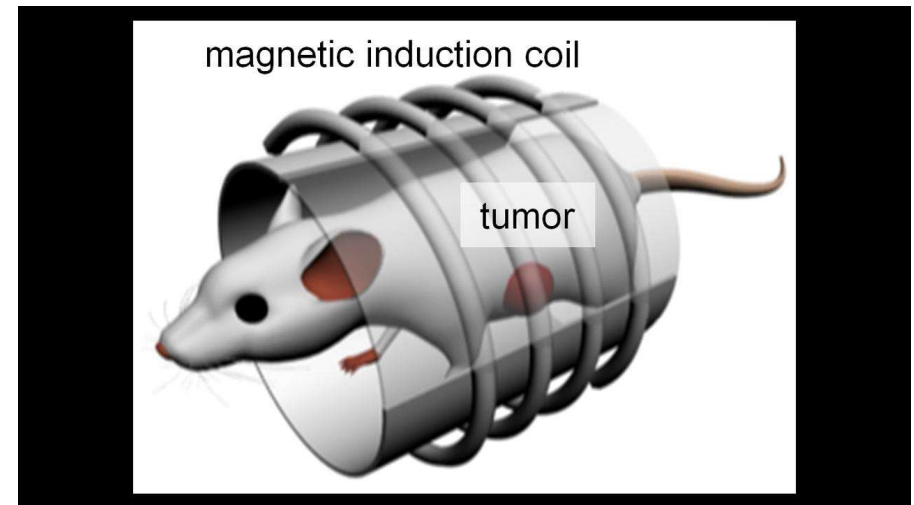


Adrian Muxworthy,
Imperial College London

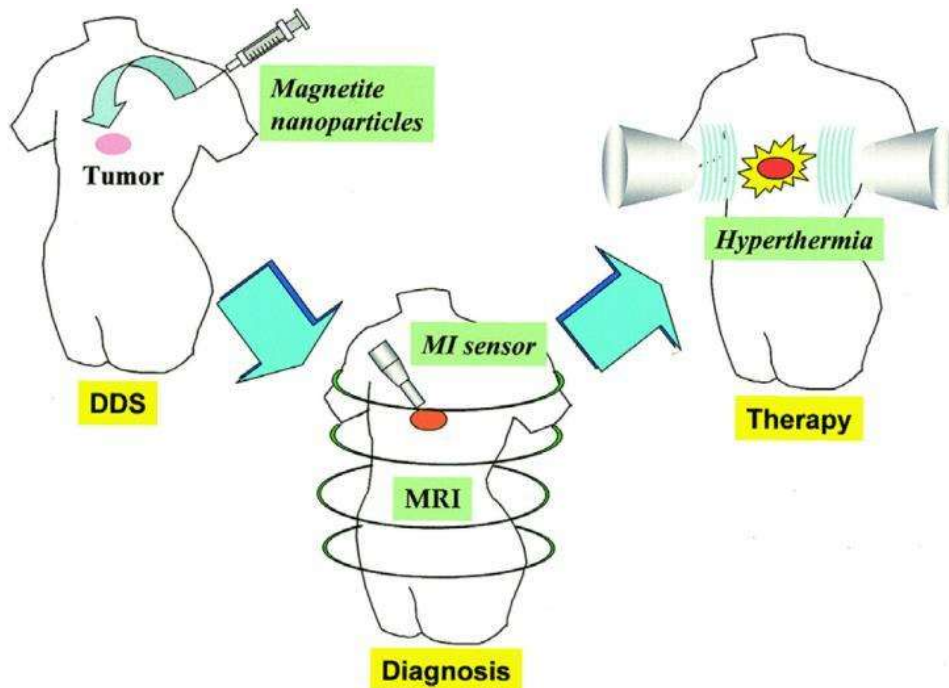


Alphandéry, 2014

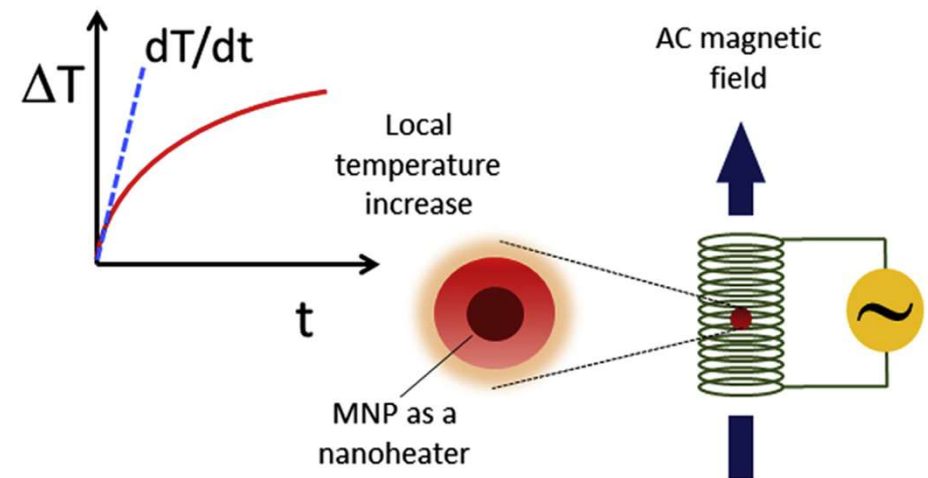
Mágneses hipertermia



Wogan, Sciencemag, 2011



Ito, J. Biosci Bioeng, 2005



Riva, Magnetic Nanocolloids, 2016

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Definíció??? –alakul, formálódik, felhasználás függő....

„A fő kihívás a szövetbarát (biokompatibilis) **bioanyagok** kialakítása. A "megfelelő" bioanyag azt jelenti, hogy **sem rövid- sem hosszú távon** ne legyen mérgező, allergén, vagy gyulladásokkeltő hatású, ne váltson ki immunológiai válaszreakciót, ne legyen rákkeltő, ne károsítsa a környező szöveteket, hanem minél inkább elősegítse a belőle készült eszköz sikeres működését az alkalmazás során. ” /Műszaki felülettudomány és orvosbiológiai alkalmazásai, Bertóti István - Marosi György - Tóth András, 2003/

18. biocompatibility

Ability to be in contact with a living system without producing an adverse effect.

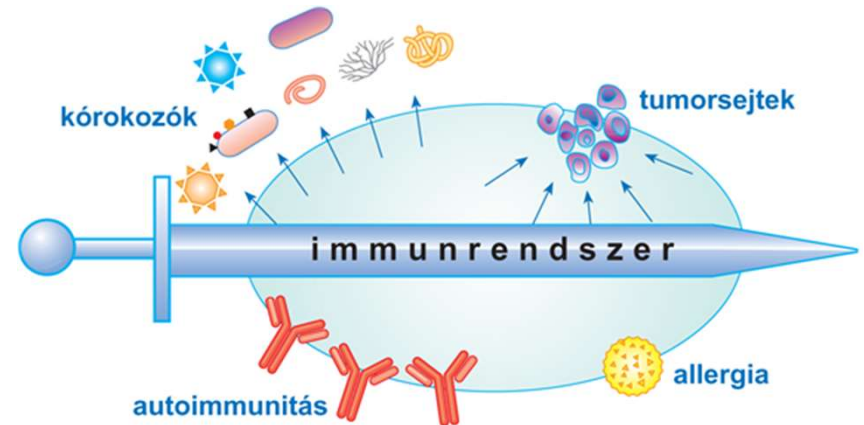
© 2012, IUPAC Pure Appl. Chem., Vol. 84, No. 2, pp. 377–410, 2012

Biokompatibilis – élő rendszerrel kölcsön hatva semmilyen ártó reakciót ne váltson ki sem az anyag sem a bomlástermékei

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Kölcsönhatás szinten mit jelent???

Immunológia-Anna, Erdei, Gabriella, Sármay, József, Prechl; Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012)

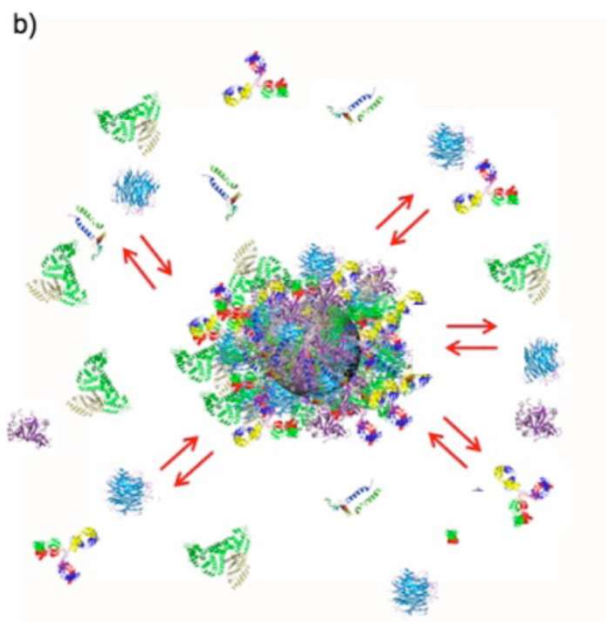


Felület?? :

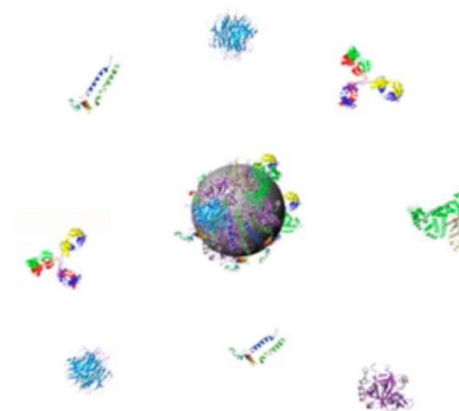
- Felületi töltések
- Felületi funkciós csoportok
- Érdesség
- Adhézió?? (jó vagy rossz?)
- Minta alakja
- ...

„God created space and the devil created surface.” /Wolfgang Pauli/

Full corona



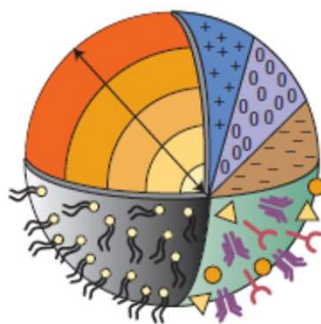
Hard corona



a

Size

- Th1/Th2 stimulation
- Adjuvant properties
- Internalization/phagocytic uptake
- Hapten properties
- Particle clearance



Hydrophobicity

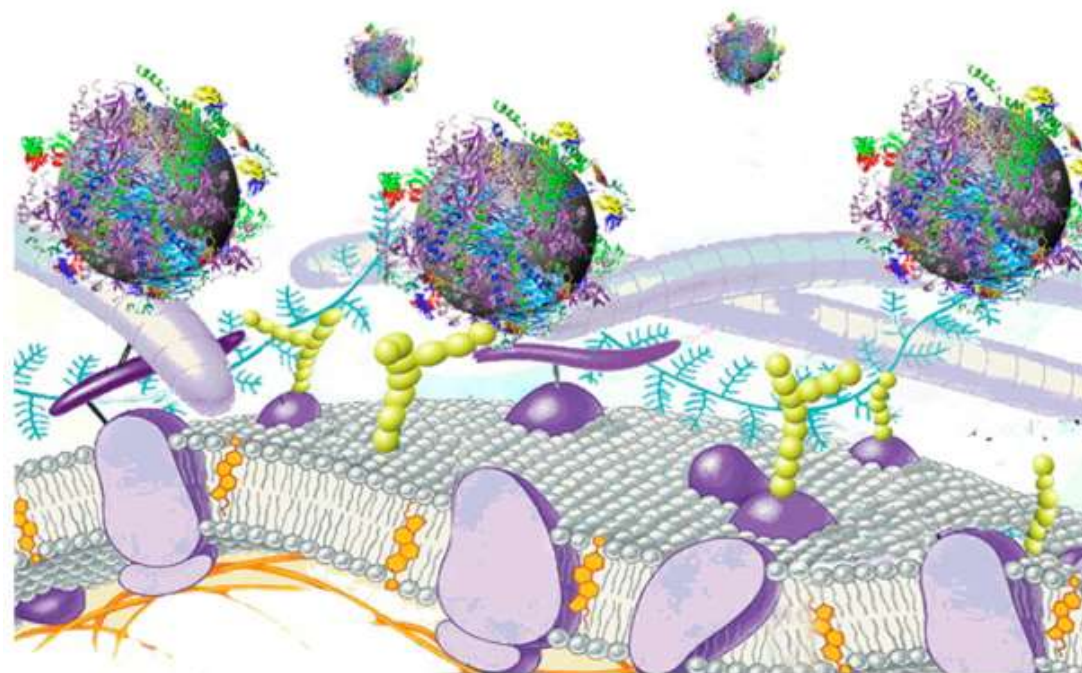
- Interaction with plasma proteins
- Internalization/phagocytic uptake
- Immune cell stimulation
- Particle clearance

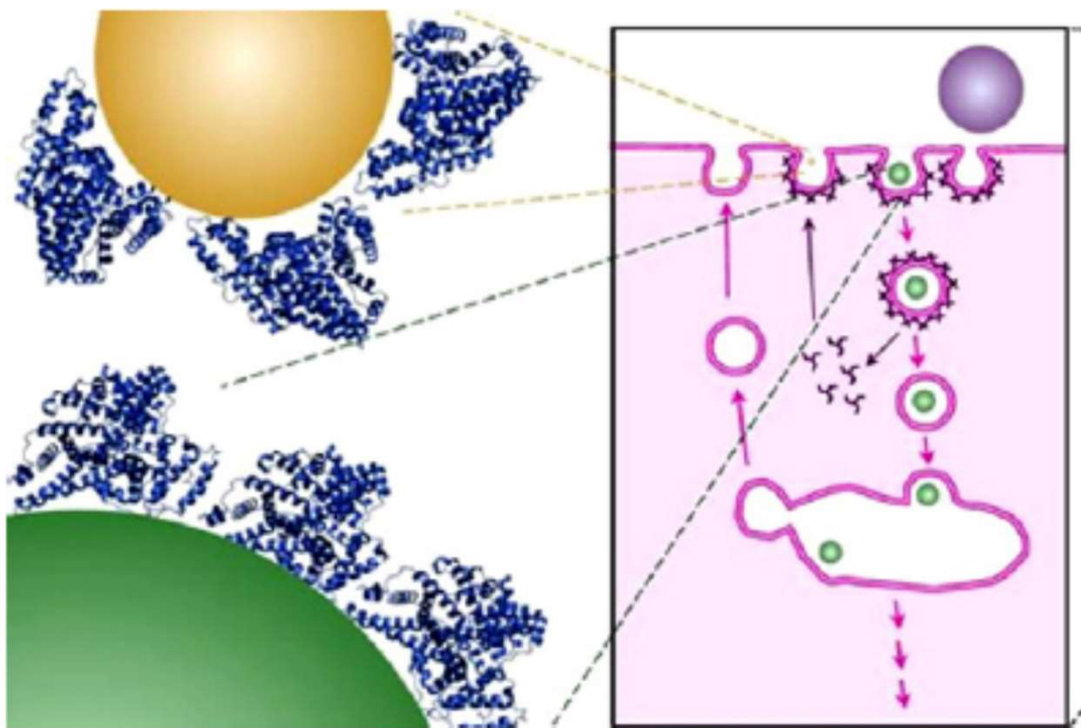
Charge

- Toxicity to immune cells
- Binding plasma proteins
- Particle clearance
- Immune cell stimulation

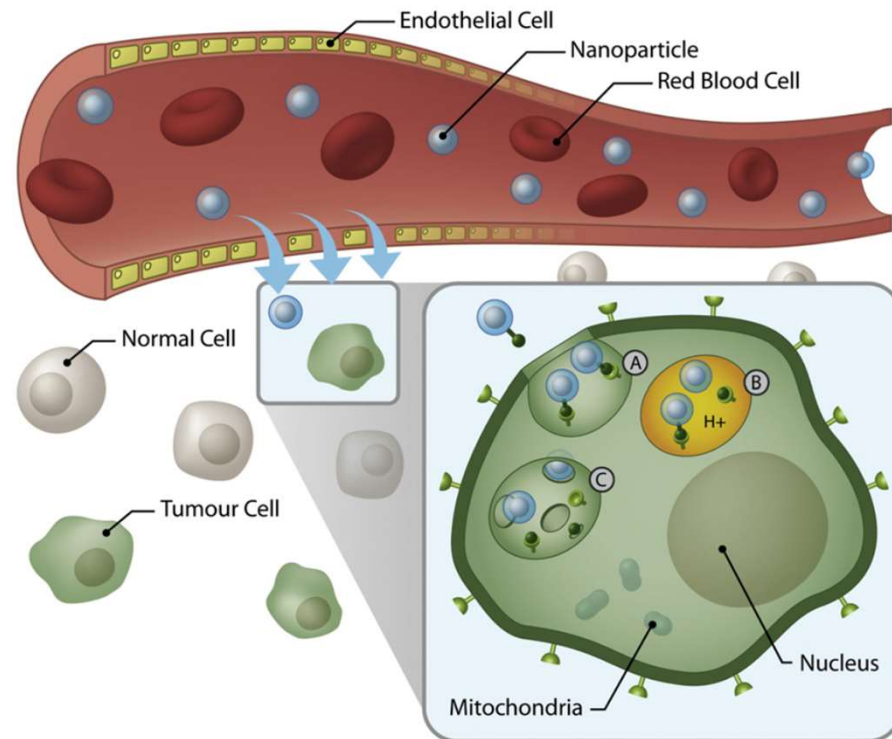
Targeting

Immunogenicity





Lynch et al., ACIS, 2007



Sun et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 2008

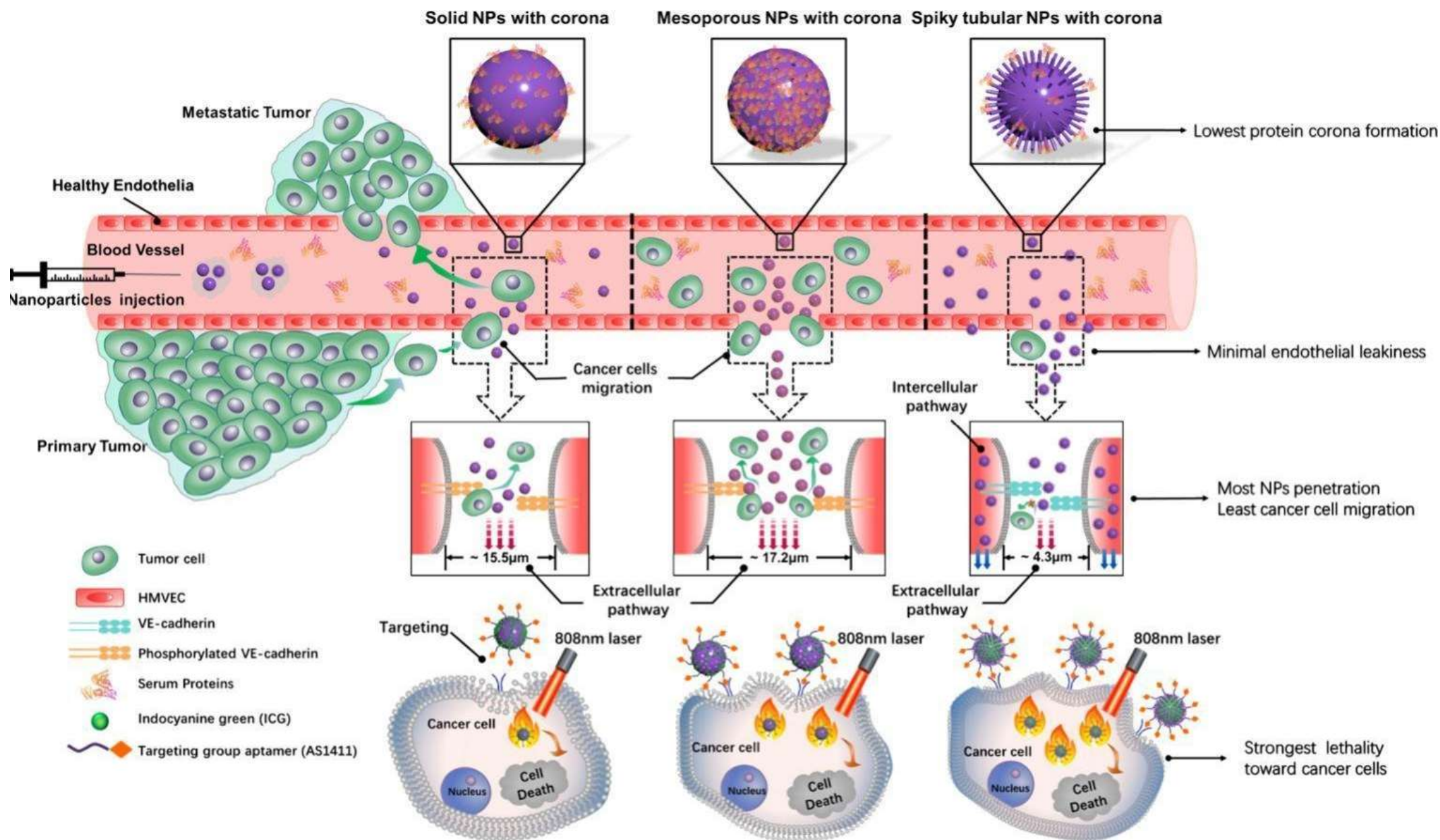
Sejtbe történő felvétel

- fagocitózis (mannóz receptor-, komplement receptor, stb.)
- makropinocitózis
- klatrin irányított felvétel
- kaveolin irányított felvétel
- Klatrin/kaveolin független endocitózis

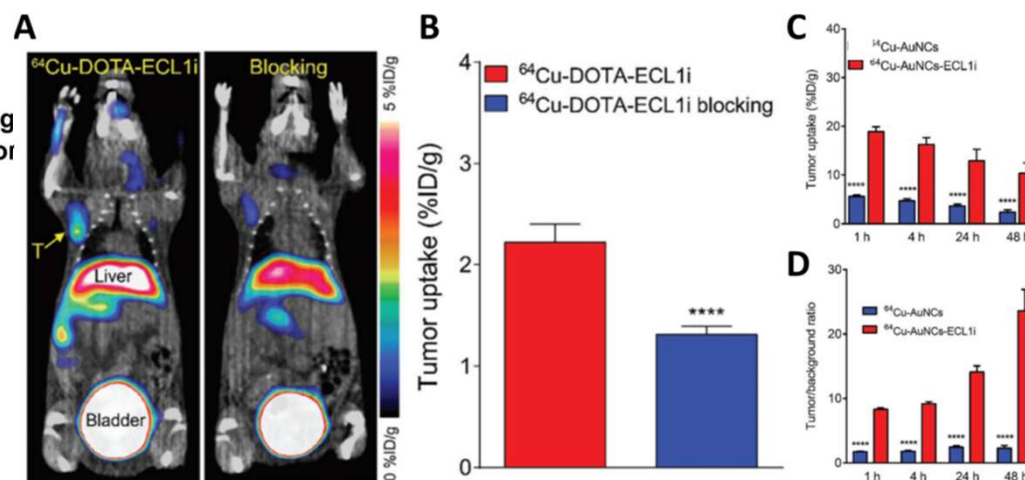
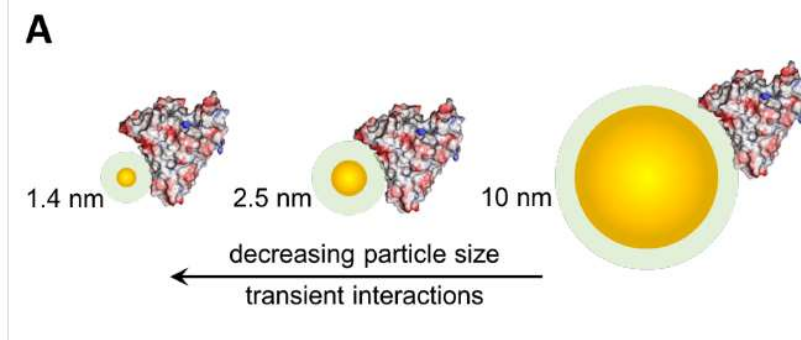
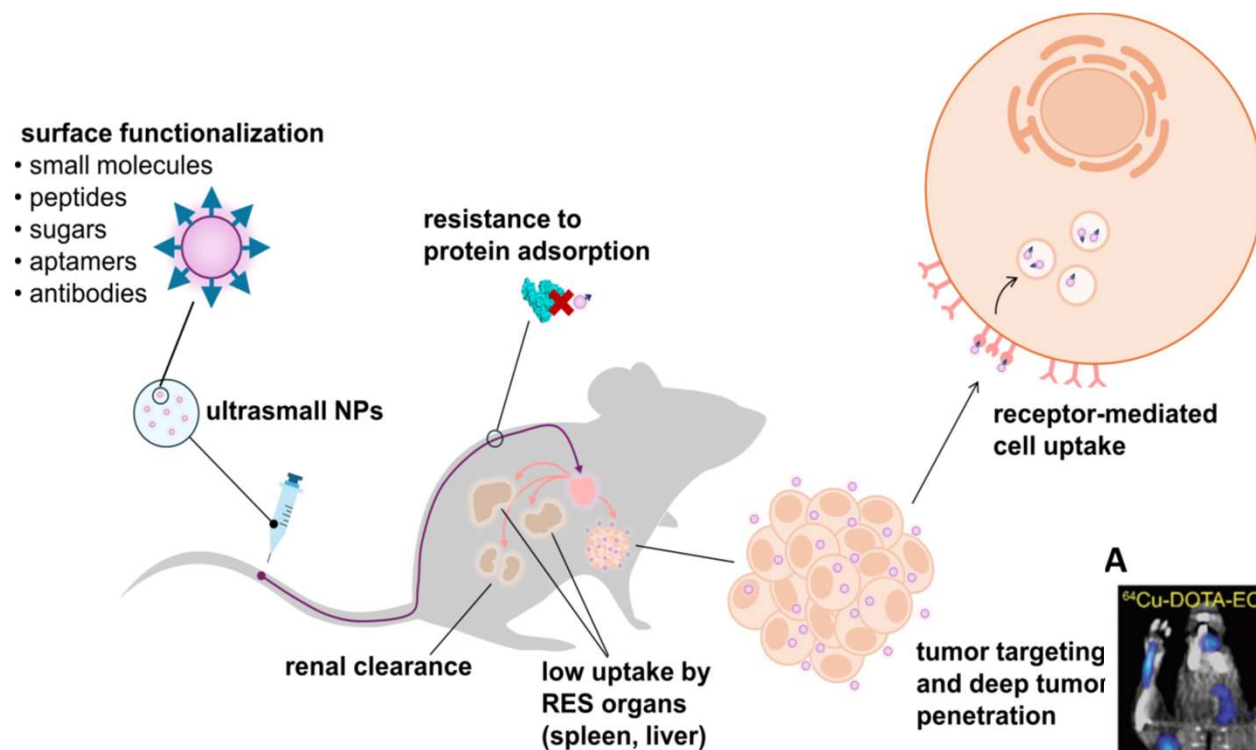
Mit lát a sejt?

Fehérjét

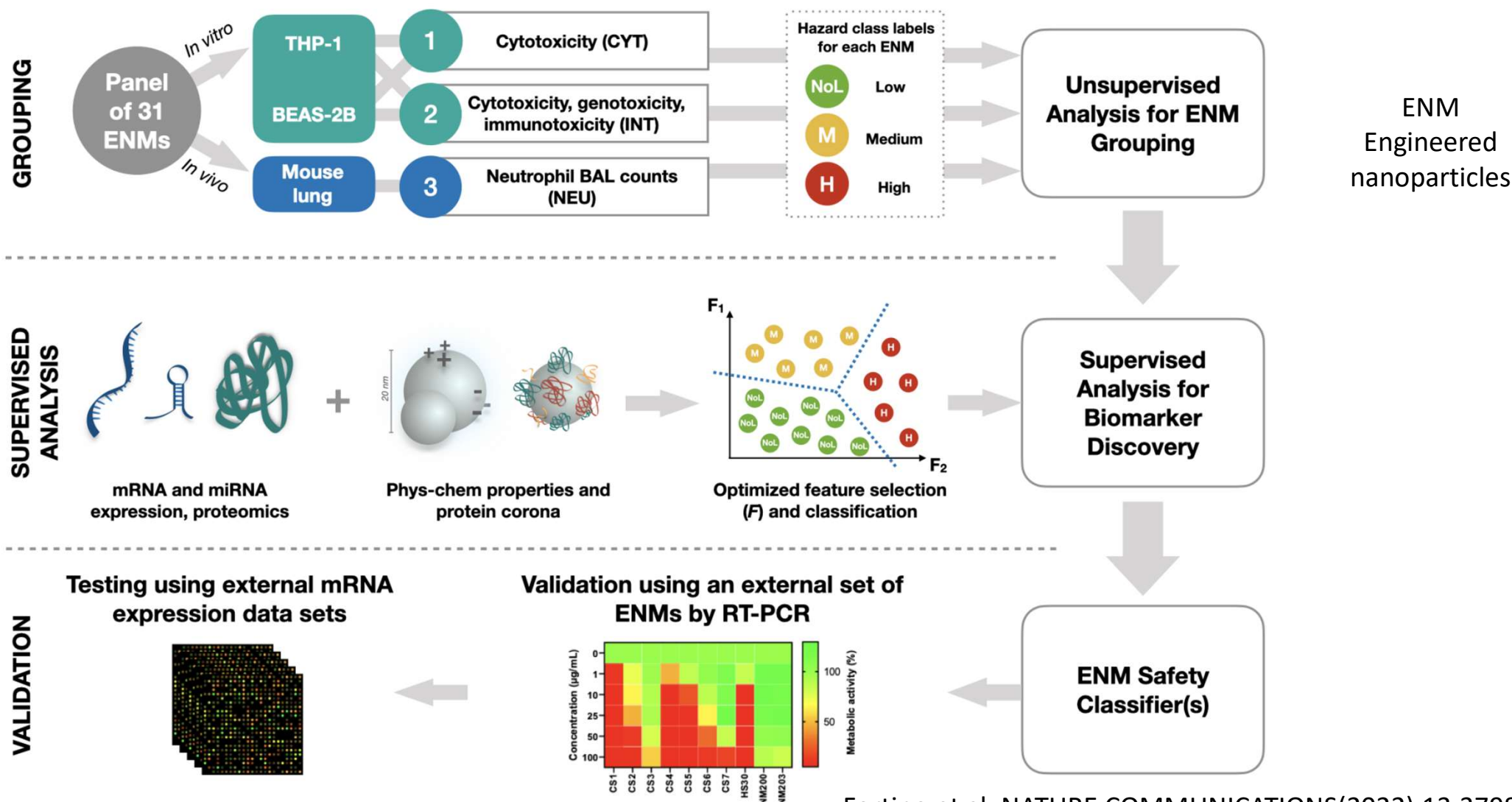
Implant,
nanorészecske,
polimer....

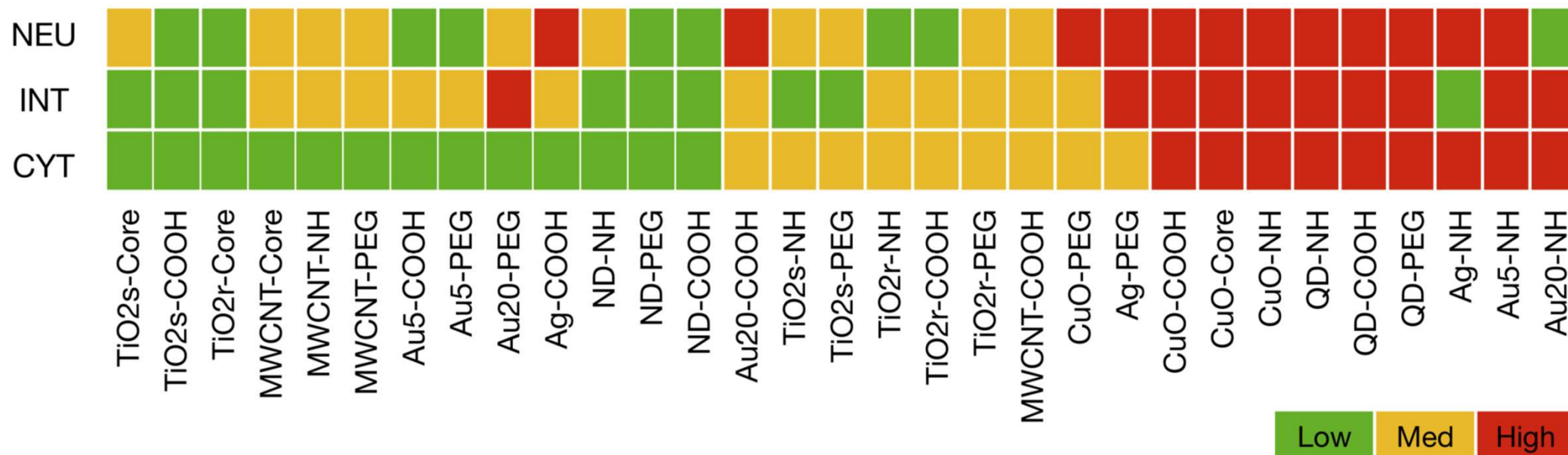


Lima et al, Realizing active targeting in cancer nanomedicine with ultrasmall nanoparticles, Belstein Nanotechnology, 2024



The experimental and computational approach taken to develop the ENM safety classifier.





a bronchoalveoláris folyadékban lévő neutrofilok számát használták az ENM-ek(engineered nanomaterials) egy harmadik, az in vivo toxicitásukat tükröző kategorizálására (NEU)

a genotoxicitási, citotoxicitási és immuntoxicitási adatok integrálása in vitro vizsgálatok segítségével (INT-nek nevezve)

Alapvető citotoxicitási mérések (CYT)

Biocompatibility Testing Standards

- [ISO 10993-1: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process](#)
- [ISO 10993-2: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 2: Animal Welfare Requirements](#)
- [ISO 10993-3: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity](#)
- [ISO 10993-4: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood](#)
- [ISO 10993-5: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity](#)
- [ISO 10993-6: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 6: Tests for local effects after implantation](#)
- [ISO 10993-7: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals](#)
- [ISO 10993-9: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products](#)
- [ISO 10993-10: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization](#)
- [ISO 10993-11: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for systemic toxicity](#)
- [ISO 10993-12: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample preparation and reference materials](#)
- [ISO 10993-13: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices](#)
- [ISO 10993-14: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics](#)
- [ISO 10993-15: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys](#)
- [ISO 10993-16: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables](#)
- [ISO 10993-17: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances](#)
- [ISO 10993-18: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 18: Chemical characterization of materials](#)
- [ISO/TS 10993-19: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials](#)
- [ISO/TS 10993-20: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices](#)
- [ISO/TS 10993-22: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 22: Guidance on nanomaterials](#)
- [ISO/TR 10993-33: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - supplement to ISO 10993-3](#)

Szabvány? Ajánlás?

A modern orvosi eszközök, implantátumok a legtöbbször nem egyetlen anyagból épülnek fel, így nem feltétlen célravezető egyetlen anyag biokompatibilitásáról beszélni.

Medical Plastics and Biomaterials, FDA, 2001

“The primary aim of this part of ISO 10993 is the protection of humans from potential biological risks arising from the use of medical devices.” (ISO 10993-1: 2009)

ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

International Organization for Standardization
Készülékekre, implantátumokra...

**de mi a helyzet az
alapanyagokkal???**

Toxicitásra van ISO szabvány!

<https://www.buzzsprout.com/318164/1840135-man-made-materials-meets-biology-taking-a-closer-look-at-biomaterials-and-implants>

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Definíció???

„Biodegradabilitás alatt azt értjük, hogy a különböző anyagok természetes, vagy mesterséges hatások következtében elvesztik szerkezetüket, alakjukat és a természetre nem káros anyagokká alakulnak át. A polimerek biodegradabilitása függ **az alapanyagok kémiai szerkezetétől és a termék végső összetételétől**. A biodegradábilis polimerek lehetnek természetes alapúak, vagy szintetikus úton előállítottak.”
/Polimertechnika -Dr. Hargitai Hajnalka, Dr. Dogossy Gábor , Széchenyi István Egyetem (2014)/

22. biodegradation

Degradation caused by enzymatic process resulting from the action of cells.

Note: Modified from [8] to exclude *abiotic enzymatic* processes.

© 2012, IUPAC Pure Appl.

Chem., Vol. 84, No. 2, pp. 377–410, 2012

23. biodegradation (biorelated polymer)

Degradation of a polymeric item due to cell-mediated phenomena [9].

Biodegradábilis – élő rendszerrel kölcsön hatva funkciója betöltését követően a szervezetben lebomoljon, bomlástermékei semmilyen ártó reakciót ne váltson ki, kiürüljön és/vagy beépüljön a normál anyagcsere körforgásba

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

- Hő (testhőmérséklet, magasabb-láz)
 - Fény (látható, UV, IR...)
 - pH (fiziológiás, ettől eltérő)
 - Vizes közeg (víz mint katalizátor)
 - Mikroorganizmusok
 - Enzimatis úton
- Tárolási körülmények esetén is fontos!!!

International Union of Pure and Applied Chemistry :

Biodegradáció definíció szerint az anyag enzimek által katalizált lebomlása *in vitro* vagy *in vivo* körülmények között.

/SUSHMITA PRADHAN/

ISO 14855 – Ultimate Biodegradation – CO2 Evolution

ISO 14855 is a standard biodegradation test method that determines ultimate aerobic biodegradability and disintegration of plastic materials under controlled composting conditions.

Visszavonva, 2012-ben felülvizsgálva

ISO 14855-1:2012

Determination of the ultimate aerobic biodegradability of plastic materials under controlled composting conditions

Method by analysis of evolved carbon dioxide

<https://www.iso.org/standard/57902.html>

Műanyagokra...

ISO 22403:2020

Plastics

Assessment of the intrinsic biodegradability of materials exposed to marine inocula under mesophilic aerobic laboratory conditions

Test methods and requirements

<https://www.iso.org/standard/73121.html>

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

Lépcsőzetes:

- Első lépés fragmentálódás → kisebb egységekre esik szét
ez lehet
 - Fotokémiai reakció
 - Hidrilízis
 - Mikrobiológiai reakció (organizmussal kölcsönhatva)
- Második lépés asszimiláció → a kisebb egységek lebontása
ezt követően kiürül vagy beépül az anyagcsere körfolyamatok egyikébe

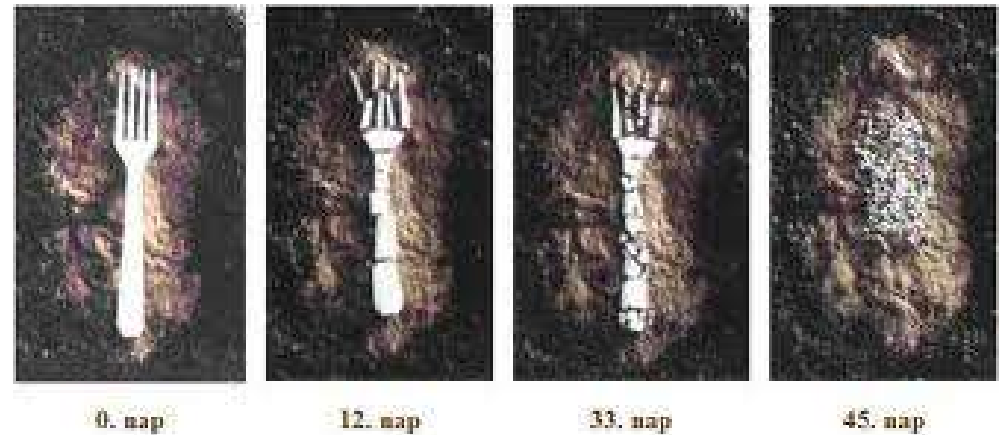
A biodegradáció nem csak az anyag (polimer) kémiai szerkezetétől,
de a **degradáció aktuális környezeti paramétereitől** is függ!!

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

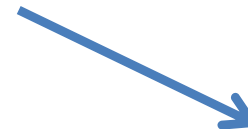
Degradáció hogyan valósulhat meg időben?

Függ:

- Kémiai összetétel
- Molekula tömeg
- Termék formulálása
- Mechanikai tulajdonság
- Tárolás
- Öregedés
- Alkalmazás körülményei → aktuális környezet



Természetes - mesterséges alapanyag



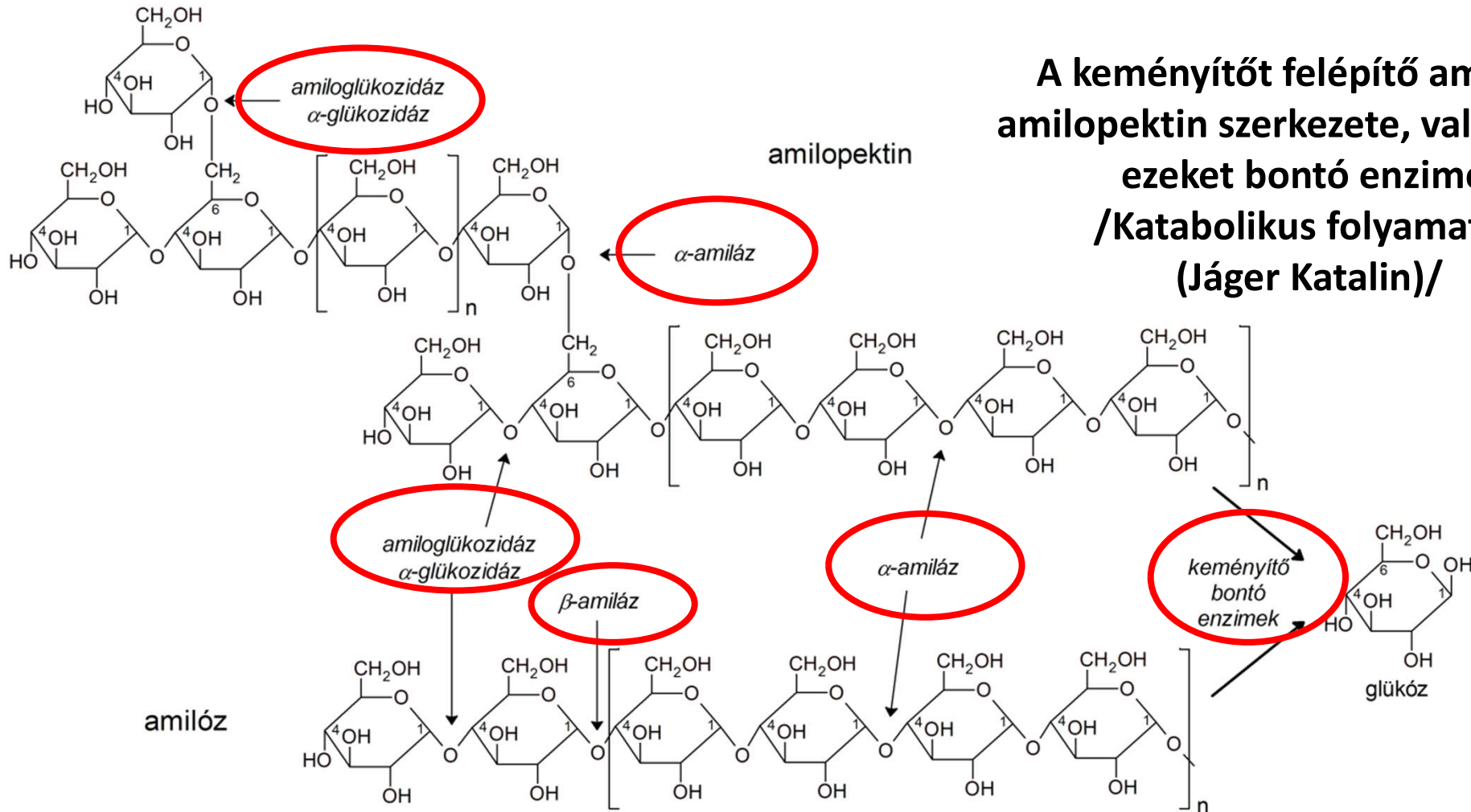
**Pl.: poli(szacharidok), fehérjék,
keményítő, cellulóz, stb**

Pl.: szintetikus polimerek

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

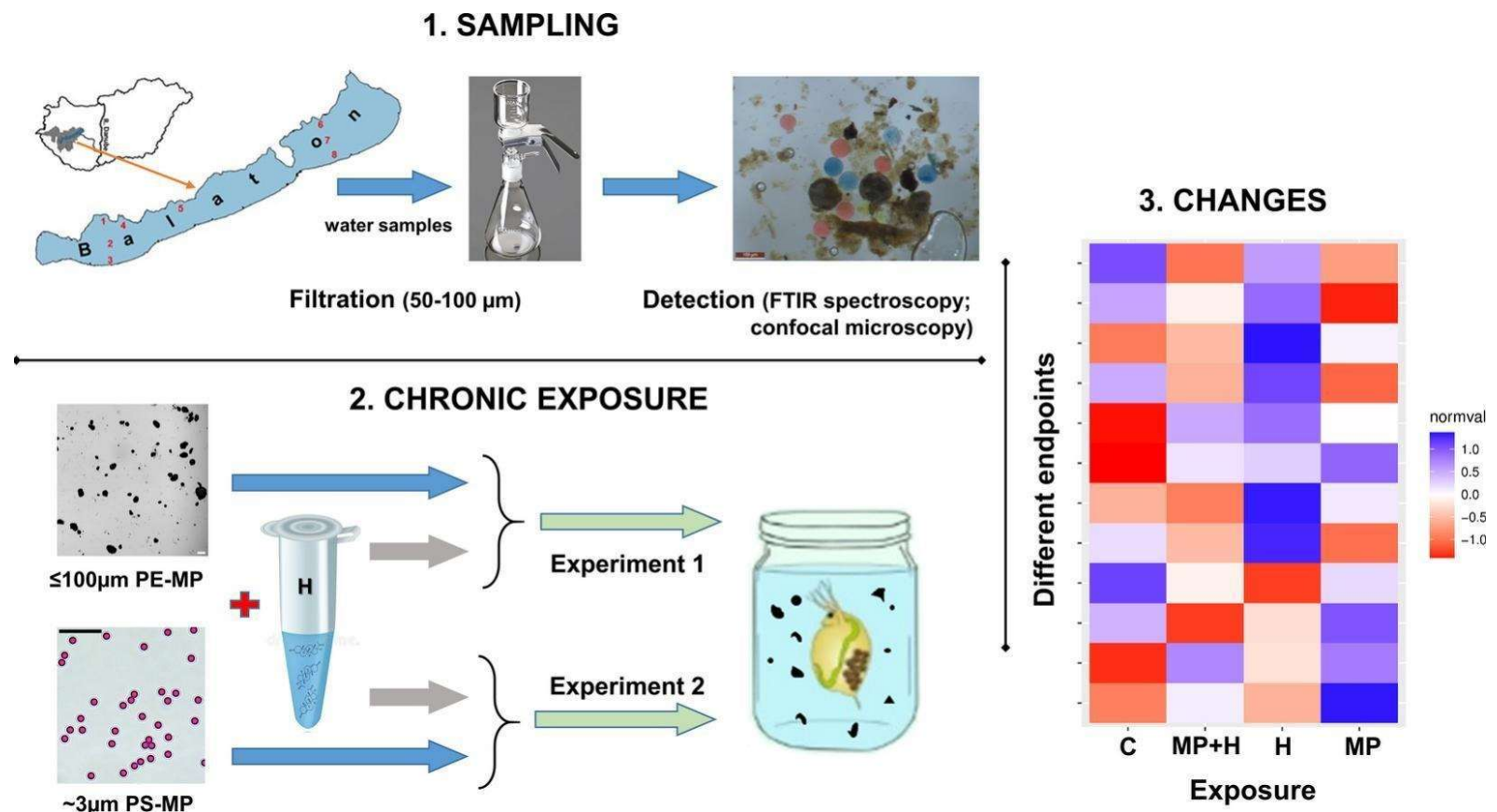
Degradáció hogyan valósulhat meg?

Enzimatis úton

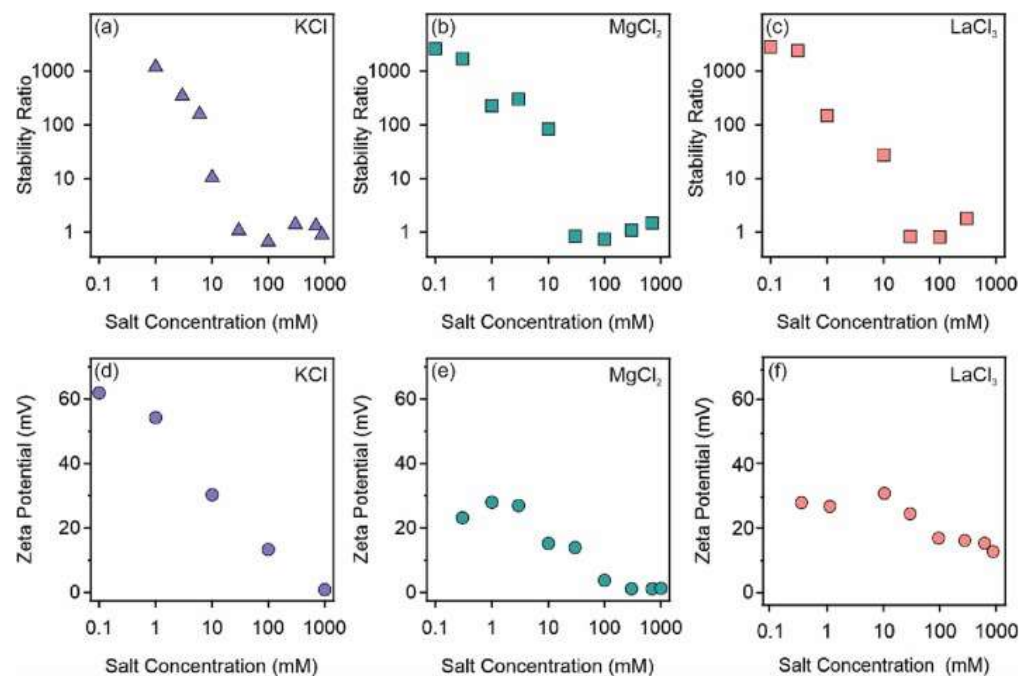
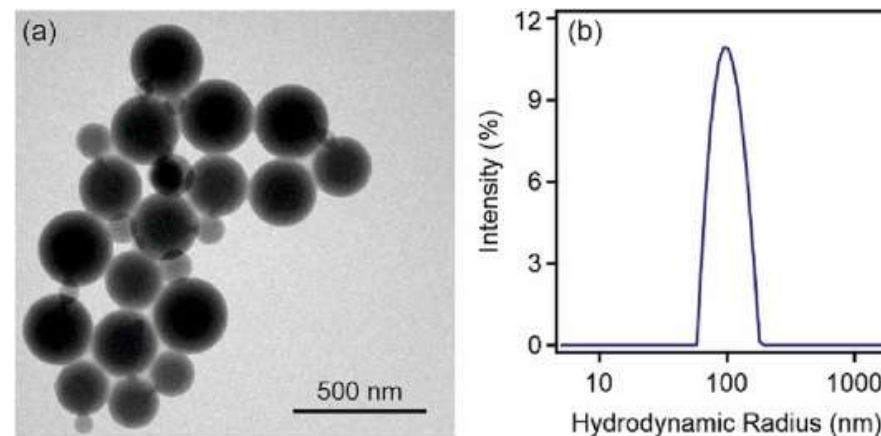
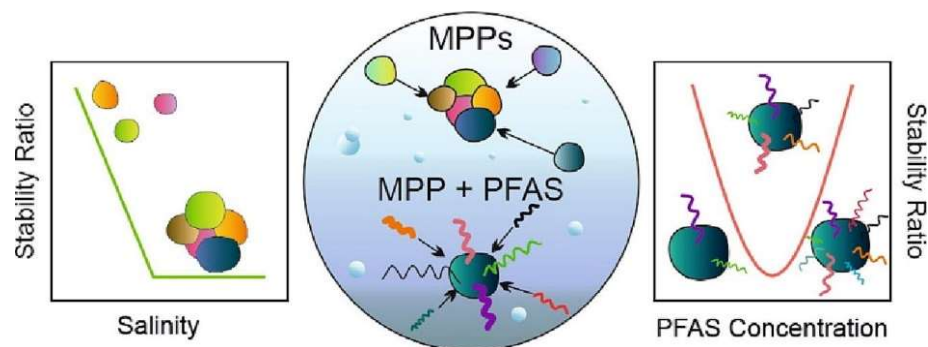


Presence, variation, and potential ecological impact of microplastics in the largest shallow lake of Central Europe

- The presence of 7 polymer types of microplastics in the size range of 50–100 μm was detected in Lake Balaton.
- Microplastics and progestogens can affect *Daphnia magna* at the behavioral and biochemical levels.
- The presence of microplastics may lead to reduced fitness in the aquatic biota in freshwaters.

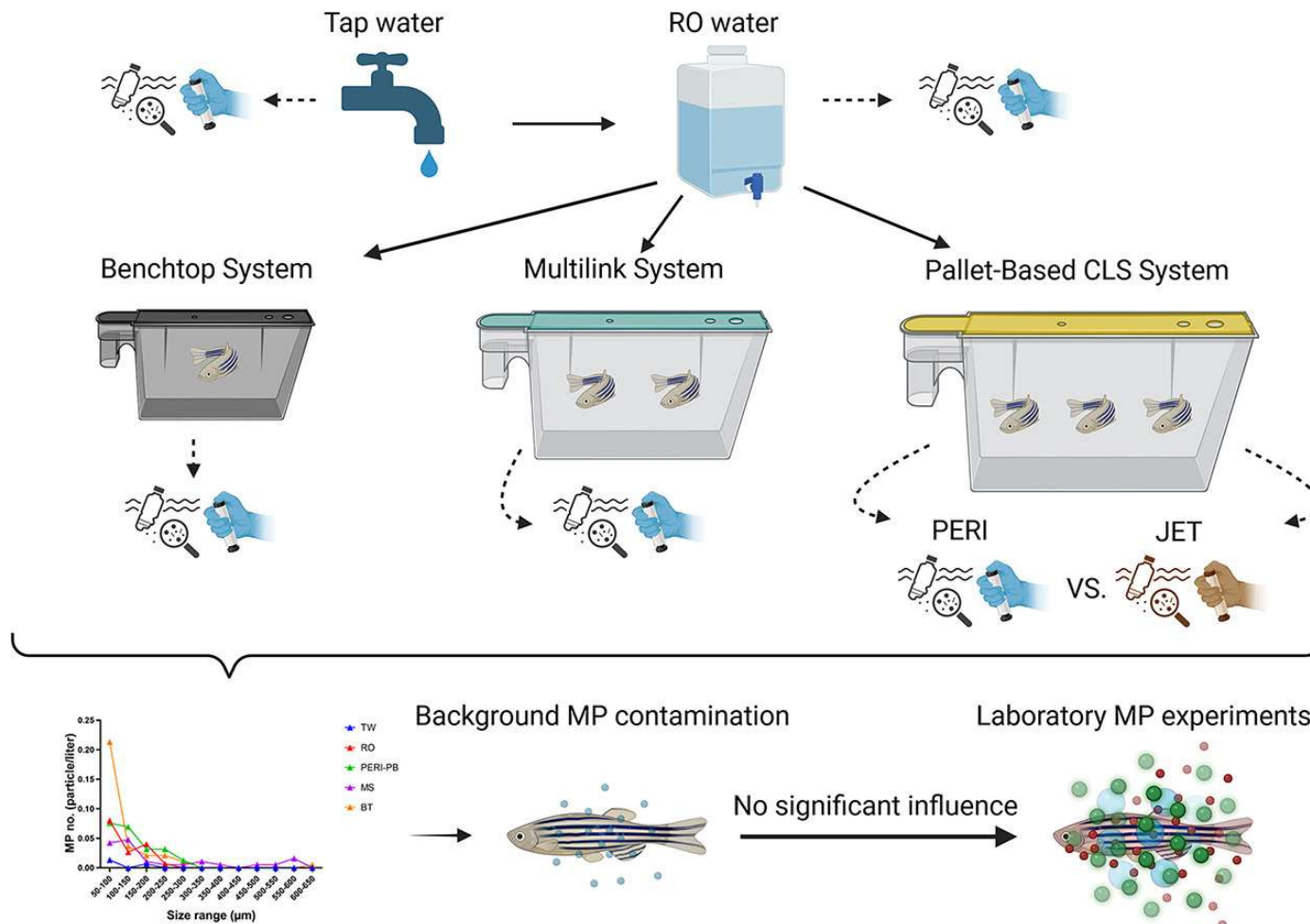


Mikroműanyagok-magyar kutatók



Bere Katalin et al.: Microplastics as an adsorption and transport medium for per- and polyfluoroalkyl substances in aquatic systems: Polystyrene and undecafluorohexanoic acid interactions, JMOLLIQUID, 2023

Prikler Bence et al, : Detection of microplastics in zebrafish housing systems: Can microplastic background contamination affect the final results of microplastic-related toxicological tests?, Aquatic Toxicology, 2024 august



- A halakban életkoruktól függetlenül voltak jelen a tárolási körülményekből származó mikro-műanyagok (MP).
- 11 féle, 50-650 µm-es mérettartományba tartozó polimertípust mutattak ki a halak tartására szolgáló rendszerekben.
- A mikro-műanyagok egy része külső forrásból származott, nem pedig a halak elhelyezésére szolgáló rendszerből.
- Az MP-k korábbi szennyeződésének hatása a toxikológiai vizsgálati eredményekre elhanyagolható.

Vége??