طلب دولي منشور وفقا لمعاهدة التعاون بشأن البراءات (12)

المنظمة العالمية للملكية الفكرية (19)
المكتب الدولي

WIPO | PCT

رقم النشر الدولي (10)
WO 2017/003324 A2

تاريخ النشر الدولي (43)
05 05.01.2017) 2017 (يناير,

(51) التصنيف الدولي للبراءات : غير مصنف

(21) رقم الطلب الدولي :
PCT/SA2016/000010

(22) تاريخ الإيداع الدولي :
27 27.06.2016) 2016 (يونيو,

(25) لغة الإيداع : العربية

(26) لغة النشر : العربية

(30) بيانات بشأن الأولوية :
115360625 28 28.06.2015) 2015 (يونيو, SA

(72) المخترع ؛ و
(71) مودع الطلب : **AL ABASS, Nada Yahia Mohammed** [SA/SA]; 61008 نجران، 2768 نجران ص.ب (SA).

(81) *ما لم ينص على خلاف ذلك، لأغراض كل نوع من دول معينة (أنواع الحماية الوطنية المتوفرة)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

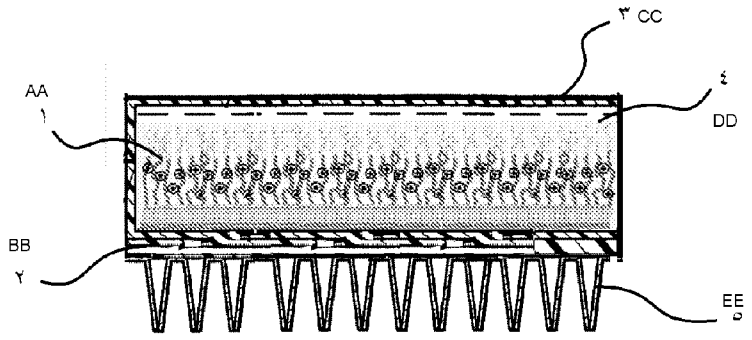
(84) *ما لم ينص على خلاف ذلك، لأغراض كل نوع من دول معينة (أنواع الحماية الإقليمية المتوفرة)* : الأريبو (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), المكتب الأوروبي الأسيوي للبراءات (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), أوروبي (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), المنظمة الإفريقية للملكية الفكرية (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

منشور:

— بدون تقرير البحث الدولي، وسينشر لدى استلام ذلك التقرير

(54) **Title** : WAFER FOR DIAGNOSING CANCER AND METHOD OF USE THEREOF

(54) العنوان : رقاقة لتشخيص مرض السرطان وطريقة عملها



FF
شكل ١

AA 1
BB 2
CC 3
DD 4
EE 5
FF Figure 1

(57) **Abstract** : The present invention relates to a small wafer for diagnosing skin cancer, which is made from silicon and comprises multiple layers, the first being an n-type semiconductor substrate (2) from the underside of which extends a set of nano sodium-ion selective electrodes (5) and to the top of which is tethered a set of strong polycationic brushes (1). The wafer contains a solution (4) consisting of water in which a small percentage of sodium chloride (NaCl) is dissolved. The wafer is covered by a thin, flexible silicon film (3) and also comprises a needle for injecting the cell with cytochrome c. The aim of the invention is to enable the rapid diagnosis of skin cancer where it is present on the body, and to obtain immediate results by means of the formation of shapes on the surface of the wafer as a result of the movement of the polycationic brush (PMETAC), without needing to perform a biopsy and test the tissues externally of the body, which requires much time and effort to preserve cell activity.

(57) الملخص :

يتبع في الصفحة اللاحقة

WO 2017/003324 A2

يتعلق الاختراع الحالي برقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد مصنوعة من السليكون وتتكون من عدة طبقات تبدأ ب n-type semiconductor substrate (2) وينزل منها مجموعة من الأقطاب الكهربائية بحجم النانو (nano sodium-ions selective electrodes، يكون بداخل الرقاقة محلول يتكون من ماء مذاب فيه نسبة strong polycationic brush(1) بينما يثبت عليها من الأعلى مجموعة من ال (thin-film cover) (3) ويغلفها من الاعلى غطاء من السليكون المرن .(4) Sodium Chloride (Nacl قليلة من ملح كلوريد الصوديوم والهدف من الاختراع هو توفير امكانية تشخيص مرض سرطان الجلد بشكل سريع في cytochrome c. ومن ابرة لحقن الخلية بمادة ، (اماكن وجوده على الجسم والحصول على النتائج في الحال من خلال تكون اشكال بارزة على سطح الرقاقة نتيجة لحركة ال polycationic brush ((PMETAC دون الحاجة الى عمل الخزعة واختبار الانسجة خارج الجسم والذي يتطلب الكثير من الوقت والجهد للحفاظ على نشاط الخلايا.

رقاقة لتشخيص مرض السرطان وطريقة عملها

Wafer for Cancer Diagnosis and Method therefor

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي برقاقة صغيرة لتشخيص مرض السرطان cancer مصنوعة من السليكون وتتكون من عدة طبقات تبدأ بn-type semiconductor substrate وينزل منها مجموعة من الأقطاب الكهربائية بحجم النانو nano sodium-ions selective electrodes ، بينما يثبت عليها من الأعلى مجموعة من ال strong polycationic brush (PMETAC) يكون بداخل الرقاقة محلول يتكون من ماء مذاب فيه نسبة قلية من ملح كلوريد الصـوديوم (Nacl) Sodium Chloride . ويغلفهامن الاعلى غطاء من السليكون المرن (thin-film cover)

والجدير بالذكر أن مرض السرطان من اكثر الامراض انتشارا ومن اكثرها تعقيدا؛اذ انه من المعروف في التقنيات السابقة انه لكي يتم تشخيص هذا المرض يجب على المريض عمل الخزعة biopsy وهذه العملية تحتاج إلى الكثير من الوقت والجهد الكبير للحفاظ على نشاط خلايا لإختبارها في معامل متخصصة من اجل تشخيص مرض السرطان، كما يمكن إستخدام هذه الرقاقة وطريقة عملها في جميع التطبيقات ذات العلاقة وبنفس المجال للكائنات الحية.

ويختلف الاختراع الحالي عن التقنية السابقة بأنه يمثل تقنية جديدة في مجال تشخيص السرطان بحيث يضمن لنا القيام بعملية التشخيص بالقليل من الجهد والوقت من خلال رقاقة صغيرة يعتمد عملها على إختبار الخلية السرطانية بدون الحاجة إلى أخذ خزعة وإجراء فحوصات لها معقدة قد تستغرق وقت طويلا في معامل خاصة بإستخدام خاصية ال Responsive polymer brush و خاصية الموت الخلوي الذي تقاومه الخلية السرطانية وقياس تركيز أيونات الصوديوم بداخلها باستخدام الأقطاب الكهربائية.

الوصف العام للاختراع

إن مهمة هذا الاختراع على ضوء ما سبق هو توفير رقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد مصنوعة من السليكون ينزل من هذة الرقاقة مجموعة من الاقطاب بحجم النانو ، يعتمد عملها

على إختبار الخلية السرطانية بدون الحاجة إلى أخذ خزعة وإجراء فحوصات لها معقدة قد تستغرق وقت طويلا في معامل خاصة بإستخدام نوع معين من البوليمرات و التي تتغير اشكالها عند تغير شحنة السطح التي تتواجد عليه .

حيث كما هو معروف ان الخلايا السرطانية تقاوم عملية الموت الخلوي و تسلك سلوك عدائي و تحافظ على بقائها و من ثم انتشارها في المناطق المجاورة . وفقا للموت الخلوي الذي يرتبط بعديد من المظاهر ولكن من أهم مظاهر الخلية عند موتها هو فقدان أيونات الصوديوم الموجبة الشحنة وخروجها من الخلية عند موتها .

الرقاقة الصغيرة والمصنوعة من السليكون في الاختراع الحالي تحتوي من الداخل على محلول يتكون من الماء مذاب فيه نسبة قليلة من ملح كلوريد الصوديوم مذاب ، يكون شكل الرقاقة مستوي ، ويظهر منها مجموعة من الأقطاب بحجم النانو nano sodium-ion selective electrodesللإختبار يمكنها أن تدخل الخلايا في النسيج المراد اختباره من الجلد وتكون هذه الاقطاب مثبته على سطح ال n-type semiconductor substrate من الاسفل بينما من الاعلى تكون strong polycationic brush مثبته عليها و يغلفها من الاعلى غطاء مرن من السليكون .

ويتضمن تشخيص مرض السرطان بواسطة رقاقة السليكون على عدة خطوات وهي :

- حقن الخلايا المستهدفه السرطانية فقط بمادة تحفز الموت الخلوي للخلايا بشكل دقيق ومحدود تسمى مادة السيتوكروم .

- وضع رقاقة السليكون على المنطقة المستهدفة وحقن الاقطاب إلى داخل الخلايا السرطانية حيث ان هذه الاقطاب تعمل على قياس تركيز ايونات الصوديوم في حال وجودها داخل الخلية و ينتج عن ذلك تيار كهربائي يمر من خلال الاقطاب الى سطح ال substrate و الذي يكسبه شحنة سالبة

- النتيجه قد تكون احدى الاحتمالين التاليين :

الاحتمال الاول في حال اذا تم موت الخلية المستهدفة بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي لن يكون هناك ايونات الصوديوم و لن ينتج لنا تيار كهربائي في الاقطاب و ستحتفظ الرقاقة بنفس الخصائص دون ان يظهر على السطح أي تشكلات من البوليمر ويظهر السطح بشكل نقي و هنا يكون التشخيص سلبي و لا وجود لمرض السرطان .

الاحتمال الثاني :

في حال اذا لم تمت الخلية السرطانية بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي تحتفظ بنشاط الايونات بداخله و يكون تركيز ايونات الصوديوم فيها كبير و نتيجة لذلك عند حقن الاقطاب بداخل الخلية فهذه الاقطاب تقوم بقياس التركيز و تولد لنا تيار كهربائي يمر عبرها الى ال substrateو الذي يصبح ذو شحنة سالبة ممايؤدي الى حركة polycationic brush ,و انجذابها الى الاسفل باتجاه السطح نتيجه لانها تحمل شحنه سالبة مما ينتج عن هذةالحركة تشكلات من البوليمر تظهر على سطح الرقاقة بشكل واضح و في هذه الحالة يكون التشخيص ايجابي و تكون الخلية سرطانية .

وسوف تتضح جوانب ومميزات أخرى للاختراع من الوصف التالي وعناصر الحماية المرفقة.

<u>شرح مختصر للرسومات</u>

شكل ١ : يوضح الشكل العام لرقاقة السليكون التي تستخدم في تشخيص مرض سرطان الجلد .

شكل ٢ : يوضح الn-type semiconductor substrate negative charge

شكل ٣ : يوضح شكل مقطعي للرقاقة بعد نزع الغلاف.

شكل ٤ : يوضح شكل مقطعي لتمدد ال polycationic brush ويكون التشخيص سلبي.

شكل ٥ : يوضح شكل مقطعي يوضح انكماش polycationic brush ويكون التشخيص ايجابي .

الوصف التفصيلي:

يوضح الشكل (١) الشكل العام للرقاقة التي تستخدم في تشخيص مرض سرطان الجلد، **(melanoma)** حيث يشتمل على رقاقة السليكون التي تتكون من (٢) n-type semiconductor substrate و ينزل منها مجموعه من الاقطاب تكون بحجو النانو sodium ion selective electrodes (٥) لقياس تركيز ايونات الصوديوم على شكل تيار كهربائي ؛ ومن محلول يحتوي على الماء و تركيز قليل من Nacl (٤) و يغطيها من الاعلى طبقة من السليكون المرن (٣)؛ ومن ابرة لحقن الخلية بمادة السيتوكروم.ويتضح من الشكل (٢) شكل مقطعي للرقاقة من الأسفل و التي تتكون من ال substrateو الذي يحمل شحنه سالبة بينما يتبت عليه من الأعلى ال polycationic brushو التي تحمل شحنة موجبة حيث يكون شكلها مستوي ويظهر منها مجموعة من الأقطاب الكهربائية بحجم النانو. ويتضح من الشكل رقم (٣) شكل مقطعي للرقاقة بعد نزع الغلاف اللازم لتغطية الاقطاب للحفاظ عليها (٨)، كما يبين الشكل رقم (٤) شكل مقطعي للرقاقة و يوضح عملها في حال اذا كان التشخيص سلبي و لا توجد خلية سرطانيه حيث تحافظ ال brush على تمددها لعدم وجود تيار كهربائي في ال substrate (١١)، ويتضح من الشكل رقم (٥) شكل مقطعي جانبي يوضح عمل الرقاقة في حال اذا كان التشخيص ايجابي و كانت الخلية سرطانية حيث تتكمش ال brush نتيجة لوجود التيار الكهربائي الذي يمر في ال substrateو يكسبه شحنه سالبة و تنجذب ال brush لانها تحمل شحنة موجبة ممايؤدي الى انكماشها و تمددها على السطح (١٢) .

حيث أن الرقاقة الصغيرة والمصنوعة من السليكون في الاختراع الحالي تحتوي من الداخل على محلول يتكون من الماء مذاب فيه نسبة قليلة من ملح كلوريد الصوديوم والذي يعمل على ذائبية ال polycationic، يكون شكل الرقاقة مستوي حيث تكون القاعدة عبارة عن n-type semiconductor، وينزل منها مجموعة من الأقطاب بحجم النانو Sodium ions selective electrodes للأختبار يمكنها أن تدخل الخلايا في النسيج المراد اختباره من الجلد وتقوم هذه الأقطاب بقياس تركيز ايونات الصوديوم بداخل الخلية على شكل تيار كهربائي يمر عبرها الى ال substrate الرقاقة.

ويتضمن تشخيص مرض السرطان بواسطة رقاقة السليكون على عدة خطوات وهي :

– حقن الخلايا المستهدفه السرطانية فقط بمادة تحفز الموت الخلوي للخلايا بشكل دقيق ومحدود تسمى مادة السيتوكروم .

– وضع رقاقة السليكون على المنطقة المستهدفة وحقن الاقطاب إلى داخل الخلايا السرطانية حيث ان هذه الاقطاب تعمل على قياس تركيز ايونات الصوديوم في حال وجودها داخل الخلية و ينتج عن ذلك تيار كهربائي يمر من خلال الاقطاب الى سطح ال substrate و الذي يحمل الشحنة سالبة

– النتيجه قد تكون احدى الاحتمالين التاليين:

الاحتمال الاول في حال اذا تم موت الخلية المستهدفة بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي لن يكون هناك ايونات الصوديوم و لن ينتج لنا تيار كهربائي في الاقطاب و ستحتفظ الرقاقة بنفس الخصائص دون ان يظهر على السطح أي تشكلات من البوليمر ويظهر السطح بشكل نقي و هنا يكون التشخيص سلبي و لا وجود لمرض السرطان .

الاحتمال الثاني :

في حال اذا لم تمت الخلية السرطانية بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي تحتفظ بنشاط الايونات بداخله و يكون تركيز ايونات الصوديوم فيها كبير و نتيجة لذلك عند حقن الاقطاب بداخل الخلية فهذه الاقطاب تقوم بقياس التركيز و تولد لنا تيار كهربائي يمر عبرها الى ال substrate والذي يصبح ذو شحنة سالبة ممايؤدي الى حركة polycationic brush ,وانجذابها الى الاسفل باتجاه السطح نتيجه لانها تحمل شحنه سالبة مما ينتج عن هذه الحركة تشكلات من البوليمر تظهر على سطح الرقاقة بشكل واضح و في هذه الحالة يكون التشخيص ايجابي و تكون الخلية سرطانية .

وبهذه الكيفية، يتم تحقيق رقاقة لتشخيص مرض السرطان ويدرك ذو المهارة في هذا المجال بعد الاستفادة من هذا الكشف أنه يمكن اختراع نماذج أخرى لا تنفصل عن مجال الاختراع كما تم الكشف عنه في هذا الطلب، ووفقاً لذلك يتم تقييد مجال الاختراع فقط بعناصر الحماية المرفقة.

عناصر الحماية

١- رقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد melanoma دون الحاجة إلى عمل خزعة أو أختبارات أنسجة خارج الجسم، مصنوعة من مادة السيلكون و تتكون من (٢) n-type semiconductor substrate، وينزل منها اقطاب كهربائية بحجم النانو لقياس تركيز ايونات الصوديوم في داخل الخلية و تحويله الى تيار كهربائي(٥) sodium ion selective electrodes ؛ ومن الاعلى تثبت مجموعه من (PMETAC) strong polycationic brush (١) ؛ ومن داخل الرقاقة يوجد محلول (٤) عبارة عن ماء مذاب فيه نسبة قلية من ملح كلوريد الصـــوديوم Sodium Chloride (Nacl) ؛ و الطبقة العلوية عبارة عن غطاء مرن من السليكون thin-film cover (٣). ومن ابرة لحقن الخلية بمادة السيتوكروم . تكون الرقاقة ذات سطح مستوي لينه شفافة بحيث يمكن التحكم في حركتها .

٢- رقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد (melanoma) وفقاً لعنصر الحماية (١) مجموعة الأقطاب بحجم النانو (٥) يمكنها أن تدخل إلى داخل الخلايا في النسيج المراد اختباره من الجلد وتقوم هذه الأقطاب بالكشف عن ايونات الصوديوم في داخل الخلية و تولد تيار كهربائي.

٣- رقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد melanoma وفقاً لعنصر الحماية (١) يكون شكلها مستوي و الطبقة السفلية منها عبارة عن n-type semiconductor substrate (٢) و الذي يحمل شحنة سالبة و يثبت عليها من الأعلى strong polycationic brush والتي تحمل الشحنه موجبه (١).

٤- رقاقة صغيرة لتشخيص مرض سرطان الجلد (melanoma)تستخدم بخطوات ، وهي :

- حقن الخلايا المستهدفه فقط بمادة تحفز الموت الخلوي للخلايا بشكل دقيق ومحدود تسمى مادة cytochrome c .

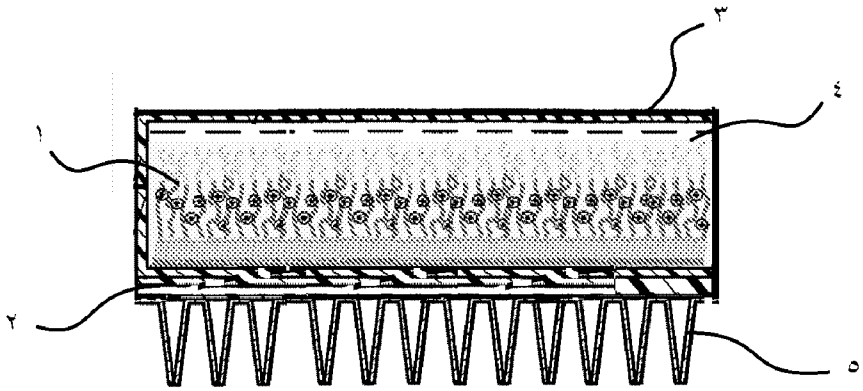
- وضع رقاقة السليكون على المنطقة المستهدفة وحقن الاقطاب إلى داخل الخلايا السرطانية حيث ان هذه الاقطاب تعمل على قياس تركيز ايونات الصوديوم في حال وجودها داخل الخلية و ينتج عن ذلك تيار كهربائي يمر من خلال الاقطاب الى سطح ال substrate و الذي يكسبه شحنة سالبة وعلى أساسها يمكن أن تكون نتيجة التشخيص:

الاحتمال الاول في حال اذا تم موت الخلية المستهدفة بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي لن يكون هناك ايونات الصوديوم و لن ينتج لنا تيار كهربائي في الاقطاب و ستحتفظ الرقاقة بنفس الخصائص دون ان يظهر على السطح أي تشكلات من البوليمر ويظهر السطح بشكل نقي و هنا يكون التشخيص سلبي و لا وجود لمرض السرطان .شكل ٤

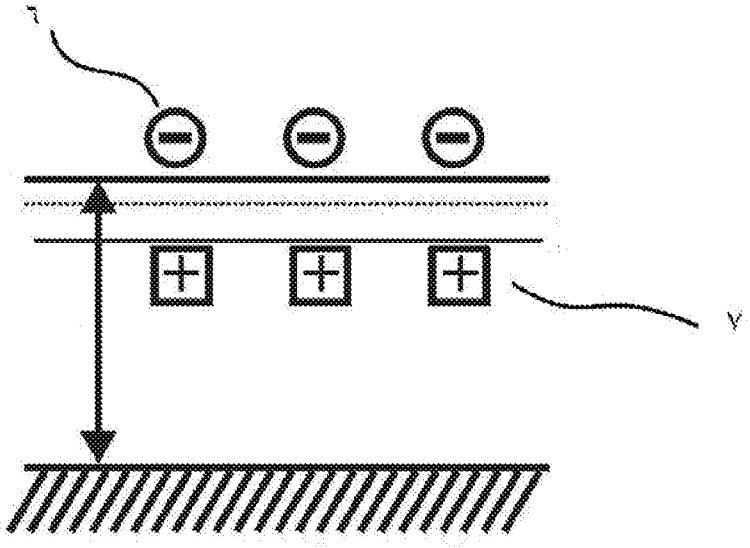
الاحتمال الثاني: في حال اذا لم تمت الخلية السرطانية بعد حقنها بمادة السيتوكروم بالتالي تحتفظ بنشاط الايونات بداخله و يكون تركيز ايونات الصوديوم فيها كبير و نتيجة لذلك عند حقن الاقطاب بداخل الخلية فهذه الاقطاب تقوم بقياس التركيز و تولد لنا تيار كهربائي يمر عبرها الى ال substrate والذي يصبح ذو شحنة سالبة ممايؤدي الى حركة polycationic brush ,و انجذابها الى الاسفل باتجاه السطح نتيجه لانها تحمل شحنه سالبة مما ينتج عن هذهالحركة تشكلات من البوليمر تظهر على سطح الرقاقة بشكل واضح و في هذه الحالة يكون التشخيص ايجابي و تكون الخلية سرطانية

.شكل ٥

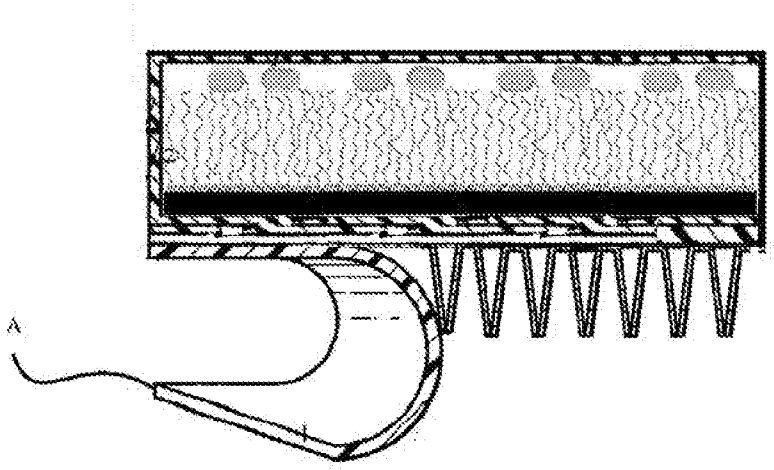
٤- رقاقة صغيرة لتشخيص مرض السرطان cancer وفقاً لعنصر الحماية (٤) يتم استخدام خاصية ال Responsive polymer brush التي تتمدد و تتكمش بالاعتماد على شحنة ال substrate في حال تواجد التيار الكهربائي بالاعتماد على وجود ايونات الصوديوم في داخل الخلية السرطانية و التي تستخدم كمؤشر لموت الخلية .



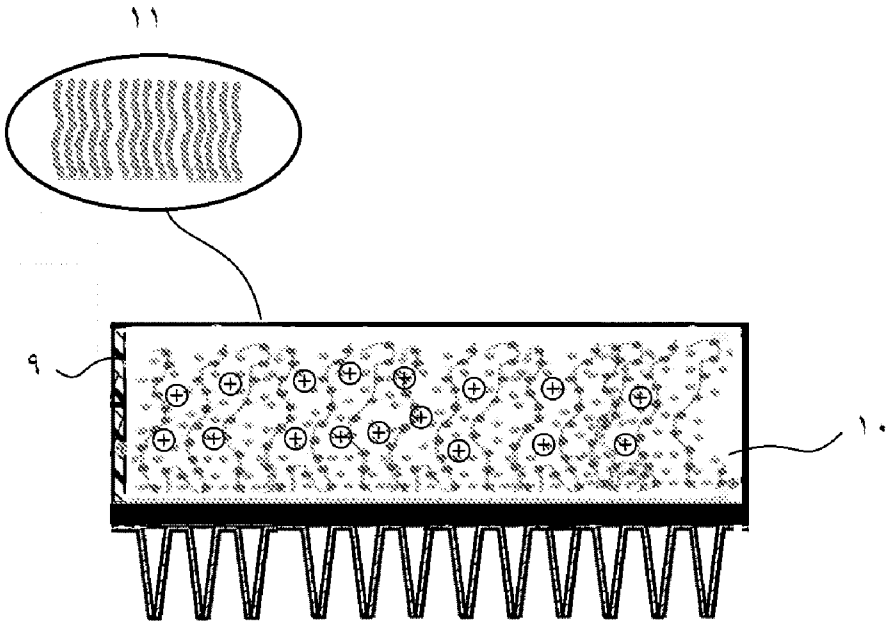
شكل ١



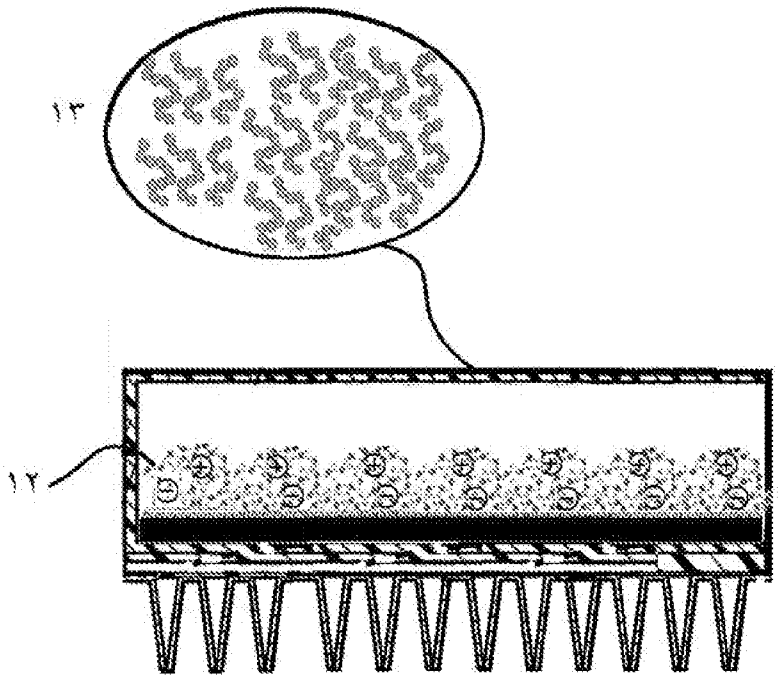
شكل ٢



شكل ٣



شكل ٤



شكل ٥