



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01032

(22) Data de depozit: 29.10.2010

(41) Data publicării cererii:
28.12.2012 BOPI nr. 12/2012

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA MATERIALELOR,
STR.ATOMIȘTILOI NR.105 BIS,
MĂGURELE, IF, RO

(72) Inventatori:
• TEODORESCU CRISTIAN MIHAIL,
STR.PRIDVORULUI NR.13, BL.13, SC.1,
AP.3, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;

• COSTESCU MARIA RUXANDRA,
BD.CEAHLĂU NR.11, BL.76, SC.A, AP.5,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• HUSANU MARIUS ADRIAN,
STR. NERVA TRAIAN NR.23-25, BL.M71,
AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• GHEORGHE NICOLETA GEORGIANA,
STR. ALBĂSTRELELOR NR.4, BL.B12,
SC.1, AP.10, MĂGURELE, IF, RO;
• LUNGU GEORGE ADRIAN,
STR. ILEANA COSÂNZEANA NR.10, BL.P7,
SC.2, ET.3, AP.41, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) NANOPARTICULE DE OXIZI DE VANADIU DOPATE CU
METALE MAGNETICE, PENTRU APLICAȚII ÎN TERAPIA
HIPERTERMICĂ A TUMORILOR MALIGNĂ

(57) Rezumat:

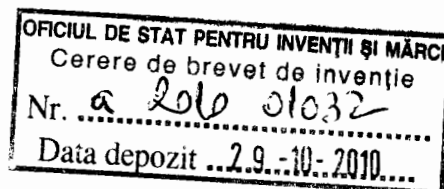
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor nanoparticule de oxizi de vanadiu dopate cu metale magnetice utilizate în medicină, în terapia hipertermică a tumorilor maligne. Procedeu conform invenției constă din imersarea unor ioni magnetici de Mn, Fe, Co, Ni, Gd, Sm într-o matrice de SO_2 sau S_2O_3 , care asigură tranziția izolator-metal la temperaturi apropiate de

acelea ale organismului uman, în care temperatura de tranziție este controlată în intervalul $-100...+70^\circ\text{C}$ prin variații ale stoechiometriei și nanostructurării.

Revendicări: 5
Figuri: 1



Descrierea invenției:



Nanoparticule de oxizi de vanadiu dopate cu metale magnetice, pentru aplicații în terapia hipertermică a tumorilor maligne

În domeniul recentelor aplicații ale nanoparticulelor funcționalizate în medicina [1], hipertermia magnetică joacă un rol principal. Interesul pentru acest domeniu este de la sine înțeles, întrucât de la punerea în evidență a efectului de creștere a permeabilității și retenției în tumorile maligne (enhanced permeability and retention, EPR [2]), vasculatura țesutului patologic afectat poate fi subiectul unei localizări mai importante de substanțe străine organismului. Ideea ultimilor ani este aceea de a acumula nanoparticule magnetice în asemenea țesuturi; după aceasta, prin aplicarea unui câmp de radiofrecvență, aceste nanoparticule absorb energia câmpului extern și o difuzează în țesutul înconjurător, creând efectul de hipertermie magnetică [3] și apoptoza controlată la nivel (micro) local.

Dirijarea acestor nanoparticule în exclusivitate spre țesuturile maligne rămâne, totuși, o problema spinoasă a nanomedicinii actuale. Se poate folosi dirijarea magnetică sau cu ajutorul unor antigene specifice [4-6]. În absența unor asemenea dirijări sau localizări, hipertermia magnetică este indusă necontrolat atât în țesuturile patologice, cât și în cele sănătoase.

În prezenta invenție, se propune soluționarea acestei dificultăți pe alta cale, și anume sinteza de nanoparticule cu proprietăți magnetice și în special cu variația magnetizării cu temperatura extrem de bine controlate, astfel încât aceste nanoparticule devin magnetice numai la temperaturi ușor superioare temperaturii normale a organismului ($T_0 \approx 37^\circ\text{C}$). Se folosește observația binecunoscută că zonele tumorilor maligne și/sau infecțioase au temperatura locală cu 1,5 până la 2 grade Celsius mai ridicată decât temperatura generală a organismului. Astfel, în condițiile în care s-ar putea sintetiza nanoparticule care nu sunt magnetice la $T \leq T_0$ și care devin magnetice pentru $T > T_0$, distribuția lor relativ uniformă în organism nu ar afecta proprietățile localizate de hipertermie magnetică. Într-adevăr, în acest caz numai nanoparticulele care rezidă într-un mediu cu $T > T_0$ devin feromagnetice. Restul nanoparticulelor nu prezintă proprietăți magnetice. La aplicarea unui câmp extern de radiofrecvență, hipertermia magnetică va fi indusă numai în țesuturile maligne.

Director General INCDFM,
Dr. Lucian Pintilie



Aceste proprietăți magnetice sunt, totuși, neobișnuite. Materialele care sunt subiectul acestei invenții prezintă o curbă cu variație abruptă a magnetizării în jurul temperaturii T_0 :

$$\left(\frac{\partial M}{\partial T} \right)_{T_0} \rightarrow +\infty \text{ (sau foarte mare)} \quad (1)$$

Aceste nanoparticule prezintă o formă specială de magnetism, cunoscută ca interacțiune de schimb indirect [7-9]. În aceste materiale, ionii magnetici se află izolați la distanțe reciproce egale cu mai multe constante de rețea, astfel încât stabilirea unei ordonări feromagnetice prin interacțiunea de schimb direct nu este posibilă. Ordonarea magnetică în asemenea materiale are loc prin interacțiunea de schimb indirect, intermediată de purtătorii de sarcină din matricea în care se află imersați ionii magnetici. Expresia interacției de schimb indirect între doi spini S_1 și S_2 situați la distanța R_{12} , intermediată de un gaz de electroni liberi, este dată de:

$$E(S_1 \cdot S_2, k_F R_{12}) = -\frac{S_1 \cdot S_2}{4} \frac{|\Delta|^2 m^*}{(2\pi)^3 R_{12}^4 \hbar^2} [2k_F R_{12} \cos(2k_F R_{12}) - \sin(2k_F R_{12})] \quad (2)$$

unde $\Delta_{kk'}$ este elementul de matrice al interacțiunii de schimb între partea atomică a funcțiilor Bloch:

$$\langle \psi_{k'}^{(0)} | \hat{\Delta}_j | \psi_k^{(0)} \rangle \approx \frac{1}{\Omega} \exp[i(k'-k) \cdot R_j] \langle u_k | \hat{\Delta} | u_{k'} \rangle \equiv \frac{1}{\Omega} \exp[i(k'-k) \cdot R_j] \Delta_{kk'} \quad (3)$$

Se consideră constant produsul $\Delta_{kk'} \Delta_{k'k} \approx |\Delta_{k_F k_F}|^2 \equiv |\Delta|^2$, evaluat la nivelul Fermi k_F . De asemenea, în formula (2) m^* este masa efectivă a purtătorilor de sarcină, iar $\hbar$ constanta lui Planck. Se observă că interacțiunea de schimb indirect se anulează pentru $k_F = 0$.

Ideea de baza a brevetului de față este imersarea ionilor magnetici în materiale în care se poate controla apariția purtătorilor de sarcină prin creșterea temperaturii. În condițiile în care matricea este un material semiconductor, materialul se numește "semiconductor diluat magnetic"; această clasă de materiale reprezintă un domeniu intens investigat în ultimii ani [10] și, într-adevăr, s-a demonstrat recent controlul magnetizării prin variația concentrației de

Director General INCDFM,
Dr. Lucian Pîntilie



purtători de sarcină [11]. În același timp, variația cu temperatura a concentrației purtătorilor de sarcină dintr-un semiconductor nu este suficient de abruptă pentru a satisface ecuația (1).

În aceasta invenție, materialele-prototip produse sunt formate din ionii magnetici Mn, Fe, Co, Ni, Gd, Sm diluați nu într-o matrice semiconductoare uzuală, ci într-un material care prezintă tranziție izolator $\rightarrow$ metal (TIM) la o temperatură controlabilă, apropiată de T_0 . Aceste matrici sunt reprezentate de oxizi de vanadiu: dioxidul de vanadiu VO_2 [12] sau sesquioxidul de vanadiu V_2O_3 [13]. Temperatura de tranziție TIM poate fi variată în mod continuu între $-100\text{ }^\circ\text{C}$ și $+70\text{ }^\circ\text{C}$ prin variații ale: (i) stoichiometriei; (ii) nanostructurării; (iii) dopajului. Conform considerațiilor privind interacțiunea de schimb indirect prezentată mai înainte, aceste materiale nu prezintă feromagnetism la $T < TIM$ și devin feromagnetice la $T > TIM$. Astfel, se poate alege $TIM \approx T_0$. De asemenea, tranziția izolator $\rightarrow$ metal este extrem de rapidă [12] și prezintă un ciclu de histerezis în temperatură de $1-2\text{ }^\circ\text{C}$, astfel încât odată stabilit feromagnetismul nanoparticulelor în țesuturile patologice, el subzistă până când se induce apoptoza controlată a țesutului, după care feromagnetismul și în consecință efectul de hipertermie dispăre. Schema de funcționare a acestor tipuri de nanoparticule este reprezentată în Figura 1.

Director General INCDFM,
Dr. Lucian Bîntilic



Revendicări:

1. Materiale de tipul matrice care prezintă tranziție izolator → metal la temperaturi apropiate de acelea ale organismului, dopate cu ioni magnetici: Mn, Fe, Co, Ni, Gd, Sm.
2. Principiul hipertermiei magnetice controlate de proprietatea materialelor propuse de a se magnetiza numai atunci când sunt absorbite în tumorile maligne.
3. Efecte ale nanostructurării asupra temperaturii de tranziție izolator → metal în oxizi de vanadiu.
4. Efecte ale stoichiometriei asupra temperaturii de tranziție izolator → metal în oxizi de vanadiu.
5. Inducerea ordonării feromagnetice între ioni magnetici izolați prin intermediul tranziției izolator → metal și al interacțiunii de schimb indirect.

Director General INCDFM,
Dr. Lucian Pintilie



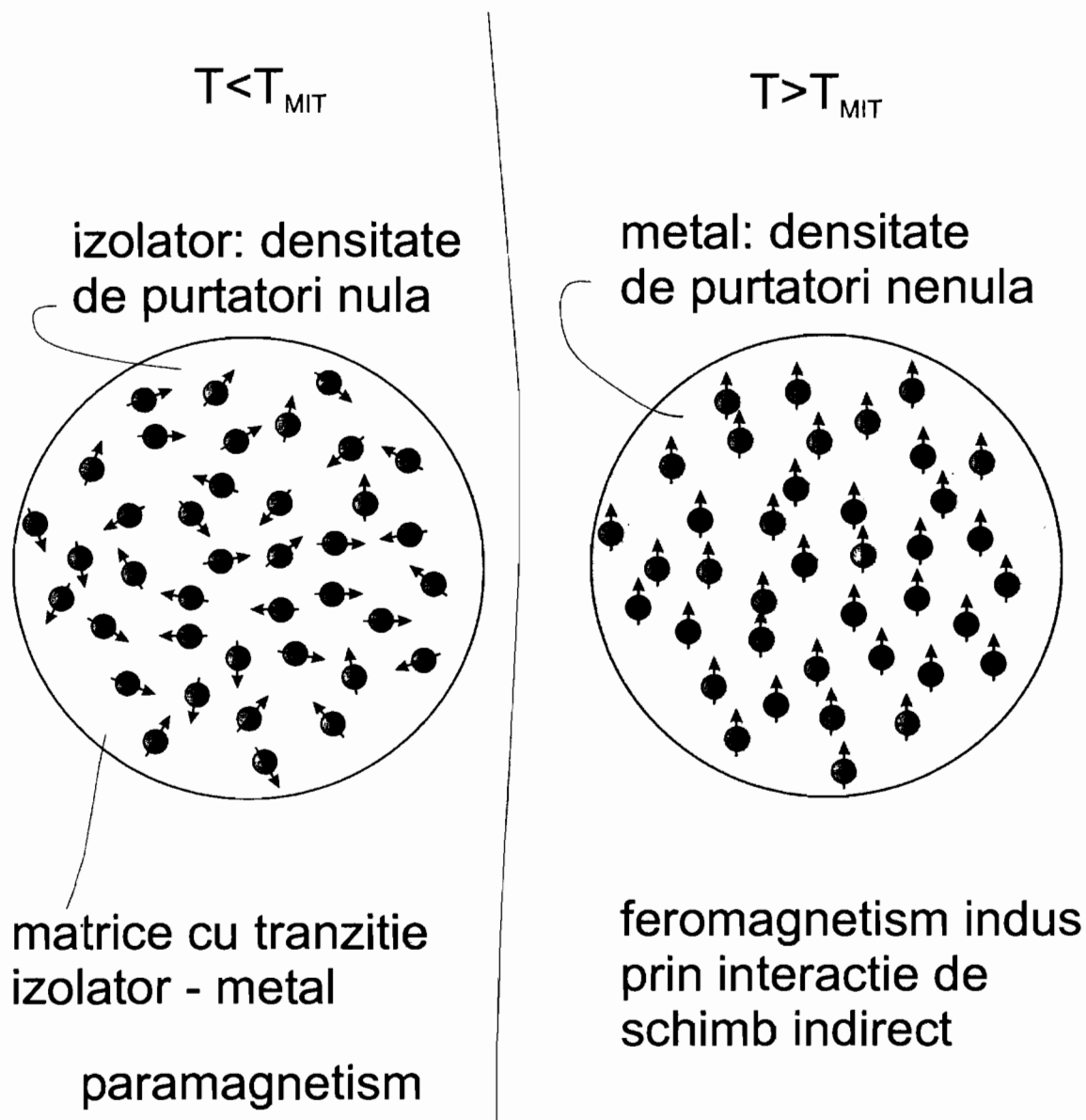


Figura 1: Schema principiului de funcționare al nanoparticulelor cu magnetizare controlată de interacțiunea metal-izolator în domeniul temperaturii corpului uman.

Director General INCDFM,
Dr. Lucian Pintilie

