



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01166

(22) Data de depozit: 24.11.2010

(41) Data publicării cererii:
28.06.2013 BOPI nr. 6/2013

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU FIZICA
MATERIALELOR, STR. ATOMIȘTILOR
NR. 105 BIS, MĂGURELE, IF, RO;
• UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, STR. POLIZU GHEORGHE
NR. 1-7, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• METAV-CERCETARE DEZVOLTARE S.A.,
STR. C.A. ROSETTI NR. 31, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PREDOI DANIELA, CALEA PLEVNEI
NR. 94M, BL. 10D2, SC. 1, ET. 4, AP. 12,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;

• ANDRONESCU ECATERINA,
CALEA PLEVNEI NR. 141B, BL. 4, ET. 1,
AP. 1, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• GHITULICA CRISTINA DANIELA,
STR. COMANDOR EUGEN BOTEZ NR. 21,
ET. 1, AP. 2, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;
• GHIȚA RODICA, STR. VIORELE NR. 34,
BL. 15, SC. 2, ET. 7, AP. 66, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• UNGUREANU FLORICA, STR. OLTULUI
NR. 223, TURNU MĂGURELE, TR, RO;
• ICONARU SIMONA LILIANA,
STR. ELEGIEI NR. 8, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• TRUSCĂ ROXANA,
CALEA DOROBANȚILOR NR. 111-131, BL. 9,
SC. B, ET. 6, AP. 45, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) SINTEZA OXIZILOR DE FIER SUPERPARAMAGNETICI
ÎN POLIZAHARIDE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu pentru obținerea magnetitei utilizate ca purtător în compoziții medicamentoase. Procedeu conform invenției constă în coprecipitarea ionilor ferici și feroși într-o soluție apoasă de polizaharidă, de tip dextran și dextrin, la o temperatură de 90°C și pH de 11, suspensia rezultată este incubată timp de 1 h la o temperatură de 90°C, după

care particulele separate sunt dispersate în apă distilată, din care rezultă o dispersie stabilă de particule de magnetită.

Revendicări: 4
Figuri: 3

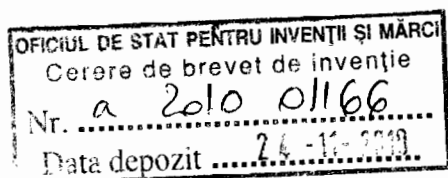


Sinteza oxizilor de fier superparamagnetici in polizaharide

Prezenta inventie se refera la sinteza prin co-precipitare a oxizilor de fier superparamagnetici (magnetite) in polizaharide de tipul dextranului si dextrinului. Domeniul de aplicabilitate depinde de proprietatile acestui material. Aceste proprietati depend de dimensiunea particulelor, de gradul de dispersie si de forma. Cercetarile actuale in domeniul nanoparticulelor magnetice sunt concentrate pe aplicatiile in domeniile in care proprietatile lor unice vor permite dezvoltarea de noi directii de cercetare. Ca urmare magnetita superparamagnetica in dextran poate fi utilizata in: transportul de substanta activa din medicamente la locul afectat, separarea magnetica a celulelor, imagistica medicala cat si ca agent de contrast in diagnosticare.

Magnetita coloidala, Fe_3O_4 , cu structură spinelică inversă $[Fe^{3+}]_{Td}[Fe^{3+}Fe^{2+}]_{Oh}O_4$, se formează direct prin coprecipitarea ionilor ferici și feroși în mediu alcalin la temperatura ambiantă și în condiții anaerobe [1-2] în proporție stoichiometrică $Fe^{II} / Fe^{III} = 0.5$. Alcalinizarea și hidroliza ionilor Fe^{III} singuri conduce de fapt la oxihidroxizi hidratați foarte slabi cristalini (ferhidrite) care cu timpul se transforma în goetită ($\alpha-FeOOH$) sau în hematită ($\alpha-Fe_2O_3$) în funcție de condițiile mediului. În mediu mai bogat în Fe^{II} ($0.1 \leq Fe^{II} / Fe^{III} \leq 0.3$) se obtine un amestec de două tipuri de particule cu structură spinelică, un tip sărac în Fe^{II} ($Fe^{II} / Fe^{III} \approx 0.07$) sub formă de particule nanometrice, altul bogat în Fe^{II} ($Fe^{II} / Fe^{III} \approx 0.03$) de dimensiune mult mai mare [3-4].

Director General INCDFM,



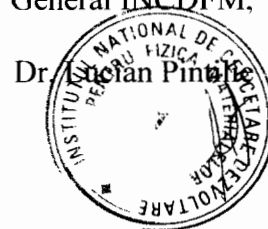
Pentru a obține o singură familie de particule de dimensiune nanometrică trebuie să avem un raport $Fe^{II} / Fe^{III} = 0.5$.

Dimensiunile particulelor sunt determinate de fizico-chimia mediului (natura bazei, pH, forța ionică). pH-ul dispersiei controlează starea de agregare. Cu cât particulele sunt mai mici cu atât pH-ul și forța ionică I sunt mai ridicate. Putem spune că dimensiunea particulelor este direct legată de pH și de forța ionică a mediului de precipitare.

Initial s-a realizat o solutie de dextran ce a fost incalzita la temperatura de $90^{\circ}C$ pentru 1 ora in conditii de agitatie magnetica permanenta. Dupa agitare, s-a adaugat o solutie de hidroxid de sodiu (NaOH) in solutia initiala. O solutie compusa din clorura feroasa ($FeCl_2 \cdot 4H_2O$) si clorura ferica ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) in raport stoichiometric $Fe^{II} / Fe^{III} = 1/2$ a fost adaugata picatura cu picatura in solutia de dextran. Suspensia obtinuta a fost fost incubata pentru 1a $90^{\circ}C$ agitand usor. In timpul procesului pH-ul a fost stabilizat la aproximativ 11. După separare particulele sunt dispersate în 50 ml de apă distilată, formând un sol de magnetita la $pH \sim 2$. În aceste condiții agregarea particulelor este minimă iar dispersiile sunt stabile.

In cazul pulberilor precipitatul rezultat a fost centrifugat si spalat cu apa deionizata. Uscarea pulberii obtinute se realizeaza la $40^{\circ}C$ in etuva dupa o centrifugare realizata in prealabil.

Director General INCDFM,



Particulele de oxid formează în apă o suspensie omogenă stabilă, o soluție. Pentru ca soluția să fie stabilă trebuie să existe forțe repulsive între particule. Aceste forțe pot rezulta din existența sarcinilor electrostatice de la suprafață.

Stabilitatea dispersiilor pune în joc forțe de natură diferită care sunt controlate de aceiași parametri, pH și forța ionică, cu toate că rolul lor trebuie să fie distinct în cele două cazuri [5]. Stabilitatea dispersiilor apoase este în esență determinată de bilanțul forțelor electrostatice Van der Waals care se exercită între particule. În cel de al doilea caz, particulele rămân încărcate și precipită solvate înconjurate de contraionii lor solvatați. Starea chimică a atomilor de fier superficiali poate fi modificată conform puterii de complexare a contra-ionilor. Distanța dintre particule depinde de grosimea stratului de solvatare (hidratare, geometrie și aranjamentul de contraioni).

Reprezentarea schematică a solvătării particulelor de magnetita la $\text{pH} \sim 2$ în soluție apoasă este prezentată în figura 1. Se pot observa primele două trei straturi de apă puternic legate de particulă și puternic structurate prin legături hidrogenate, straturi mai alungite unde structura moleculelor de apă dispare progresiv până la regăsirea comportamentului apei lichide. Atunci când particulele sunt obținute la $\text{pH} 2$ și uscate se conservă organizarea moleculelor de apă puternic structurate prin legăturile hidrogenate în timp ce la PCN (punct de sarcină nulă) moleculele de apă sunt împrăștiate pe suprafață (figura 2 - Reprezentarea schematică a solvătării particulelor de magnetita în funcție de modul de uscare). Stratul de solvatare este cu atât mai important cu cât particula este mai mică..

Director General INCDFM,



Evaluarea gradului de compatibilitate a particulelor de magnetita suprerparamagnetica in dextran pe celule hepatice HepG2, prin testul MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5- bromura de difeniltetrazolium) pentru 24 de ore a fost realizat pentru diferite concentratii de ioni de fier. S-a comparat citotoxicitatea pe termen lung (24h) de expunere a celulelor hepatice la ionii particulelor de magnetita in dextran la diverse concentratii ale fierului (0.0 μg fier/ml, 12.0 μg fier/ml, 24.0 μg fier /ml, 60.0 μg fier /ml and 240 μg fier /ml) (Figura 3). Viabilitatea celulelor a fost mai mare de 98% la cand concentratia de fier a fost 12 μg fier /ml si respectiv 24.0 μg fier/ml. Acest studiu ne-a permis intelegerea interactiilor dintre particulele de magnetita in dextran cu celule in conditii in vitro punand in evidenta gradul de biocompatibilitate.

Director General INCDFM,

Dr. Lucian Pintile



REVENICARI

1. Procedul sinteza propus pentru obtinerea de magnetitei superparamagnetice in dextran se caracterizeaza prin aceea ca sinteza are loc in solutie apoasa la temperatura mica (90°C), la $\text{pH} \sim 11$ conducand la obtinerea unui compus de sinteza stoichiometric si stabil.
2. Costurile de obtinere a magnetitei superparamagnetice in dextran sunt scazute, materialul putand fi recomandat pentru aplicatii practice in domenii precum medicina si farmacia.
3. Metoda propusa poate conduce la obtinerea compusului de sinteza in cantitate mare fiind o metoda rapida permitand obtinerea unui compus pur.
4. Prin prezentul prezentul procedeu de sinteza si analiza s-a permis intelegerea interactiilor dintre particulele de magnetite in dextran cu celule in conditii in vitro punand in evidenta gradul de biocompatibilitate.

Director General INCDFM,

Dr. Lucian Pratihe



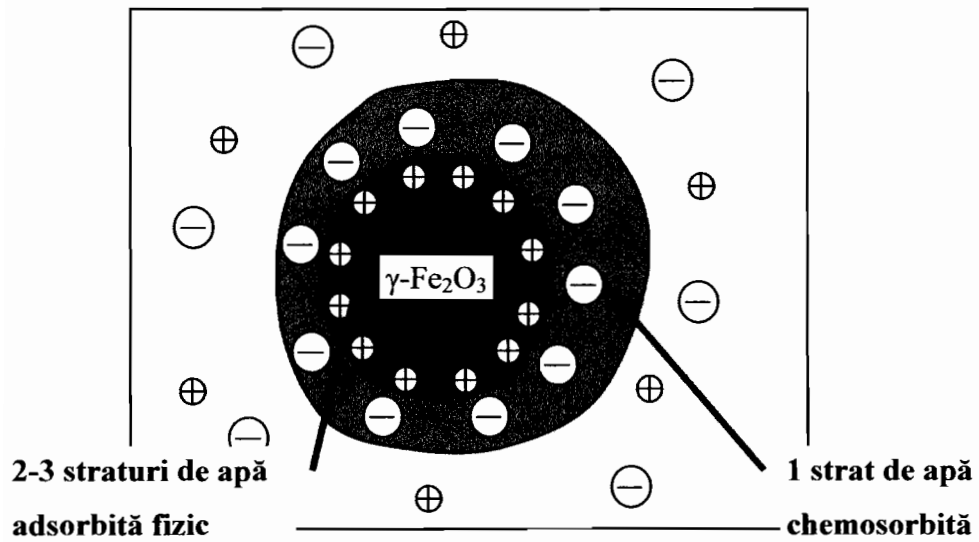


Figura 1

Director General INCDFM,

Dr. Lucian Pitaru



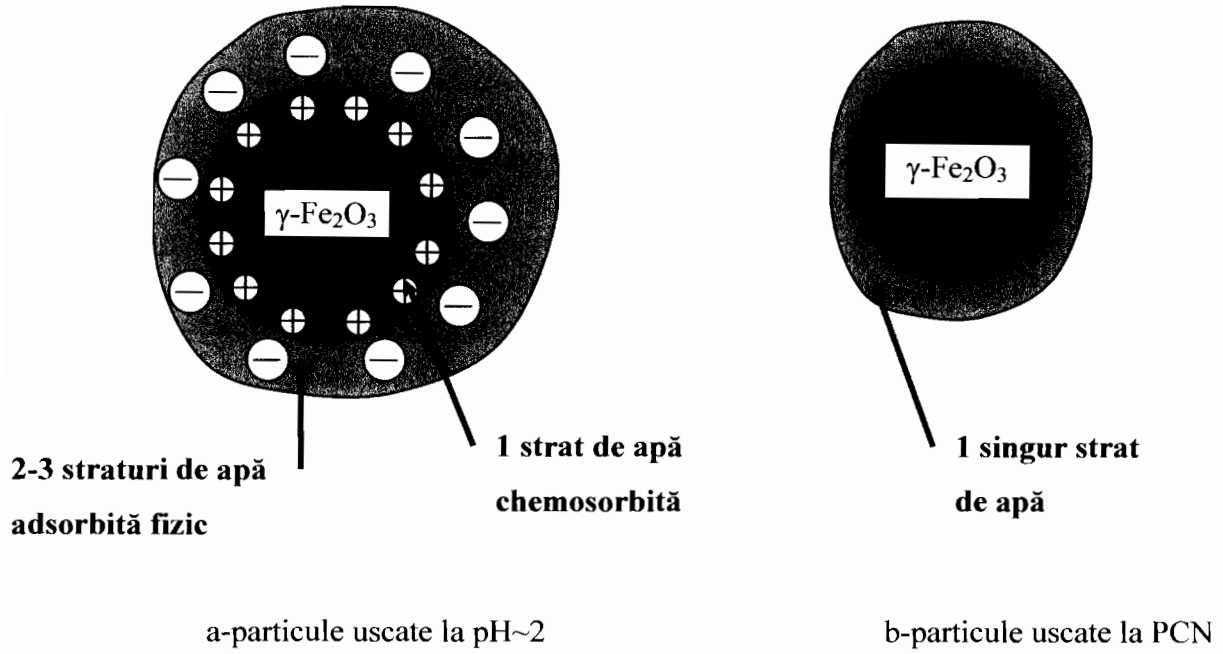


Figura 2

Director General INCDFM,

Dr. Lucian Pintilie



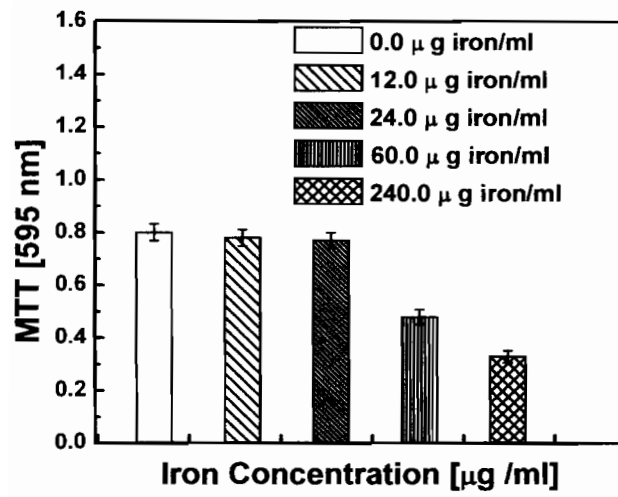


Figura 3

Director General INCDFM,

Dr. Lucian Mădălie

