



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 01013**

(22) Data de depozit: **18/12/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2019** BOPI nr. **2/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/10/2015 BOPI nr. **10/2015**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
INGINERIE ELECTRICĂ ICPE - CA,
SPLAIUL UNIRII NR.313, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **GEORGESCU GABRIELA,
STR.SIBIU NR.2, BL.OD 1, SC.2, ET.4,
AP.56, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NEAMȚU JENICA, ȘOS.COLENTINA
NR.26, BL.64, SC.C 2, ET.6, AP.224,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **MĂLĂERU TEODORA,
BD.ALEXANDRU OBREGIA NR.22 A,
BL.II/30, SC.A, ET.10, AP.43, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **JITARU IOANA, STR.COLȚEI NR.23, AP.9,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**DE 102010042506 A1; RO 122439 B1;
J. NEAMȚU ȘI N. VERGA, "MAGNETIC
NANOPARTICLES FOR
MAGNETO-RESONANCE IMAGING AND
TARGETED DRUG DELIVERY", DIGEST
JOURNAL OF NANOMATERIALS AND
BIOSTRUCTURES, NR. 3, VOL. 6, PP.
969-978, 2011**

(54) **MATERIAL NANOGRANULAR DE TIP COMBINAȚIE
COMPLEXĂ Fe-ZAHARIDĂ ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE
A ACESTUIA**



RO 130612 B1

1 Invenția se referă la material nanogranular de tip combinație complexă Fe-zaharidă,
2 pentru aplicații biomedicale, în MRI, pentru diagnosticarea tumorilor maligne, și la un
3 procedeu de obținere a acestuia.

4 În scopul testării tumorilor maligne, este cunoscută utilizarea zaharidei prin
5 intermediul $F^{18}Z$, fluor18-zaharidă care se injectează, se dispune intratumoral, permițând
6 înregistrarea imaginii dispunerii metastazelor și tumorilor primare printr-un procedeu
7 computer-tomografic și la nivelul întregului organism.

8 Dezavantajul utilizării primului compozit, fluor F^{18} -zaharidă, este că fluorul F^{18} este
9 radioactiv (gamma emițător cu un timp de înjumătățire de 4 h) și trebuie eliminat rapid din
10 țesutul hepatic.

11 Sunt cunoscute procedee de obținere a unor nanocompozite magnetice (utilizate în
12 diagnosticarea tumorilor maligne) de tip magnetită-zaharidă, care prezintă următoarele
13 dezavantaje:

14 - nu au proprietăți paramagnetice (pentru a obține un contrast bun care să permită
15 o vizualizare clară a diverselor țesuturi este necesară utilizarea de agenți de contrast
16 paramagnetici);

17 - nu au stabilitate chimică ridicată în mediu fiziologic.

18 Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unui material
19 nanogranular compozit de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), cu funcționalizare în
20 diagnosticul tumorilor maligne prin faptul că fluorul F^{18} radioactiv este înlocuit cu o combinație
21 complexă, obținută printr-un procedeu eficient.

22 Materialul nanogranular de tip combinație complexă Fe-zaharidă, conform invenției,
23 înlătură dezavantajele prin aceea că este constituit dintr-o combinație complexă de tip Fe-
24 zaharidă, paramagnetică la temperatura camerei, 301 K (27,85°C), cu valori sub 1 emu/g,
25 iar la temperatură joasă 4 K (-269°C), curba de magnetizare nu prezintă histerezis și nu
26 atinge saturația până la 5 T, comportare caracteristică pentru nanoparticule magnetice de
27 dimensiuni de ordinul 1 nm sau mai mici; M_{sat} magnetizarea de saturație la temperatură joasă
28 4...5 K (-269...-268°C) este 4...4,5 emu/g.

29 Procedeu de obținere a materialului nanogranular de tip combinație complexă Fe-
30 zaharidă, conform invenției, înlătură dezavantajele de mai sus prin aceea că este realizat în
31 următoarele etape: 0,575 g Na este adăugat la o soluție apoasă, obținută din 1,527 g
32 aminoalcool (etanolamina) în 70...120 ml apă deionizată la temperatura camerei; în soluția
33 de alcoolat de sodiu obținută este adăugată o soluție apoasă de clorură ferică $FeCl_3$,
34 realizată din 4,055 g clorură ferică dizolvată în 100...300 ml apă deionizată la temperatura
35 de 40...50°C; alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4...7 h, împreună cu 1,642 g
36 zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), la temperatura de 40...60°C, în scopul obținerii combinației
37 complexe de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză).

38 Invenția prezintă următoarele avantaje:

39 - înlătură dezavantajele unor metode de diagnosticare ce au la bază iradierea;
40 prezintă stabilitate chimică ridicată în mediu fiziologic;

41 - materialul nanogranular compozit de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), conform
42 procedului menționat, este netoxic și neimunogen;

43 - obținerea unor dimensiuni ale particulelor nanocompozitului magnetic mai mici de
44 5 nm, pentru a rămâne în circulație după injectare, și pentru a trece prin sistemele capilare
45 ale organismului și țesuturilor, evitând embolia vaselor;

46 - materialul nanogranular compozit, de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), este
47 paramagnetic la temperatura camerei (pentru a obține însă un contrast bun, care să permită
48 o vizualizare clară a diverselor țesuturi, este necesară utilizarea de agenți de contrast,
49 paramagnetici);

RO 130612 B1

- ușor și rapid de realizat;	1
- consum energetic mai redus;	
- prețuri de cost reduse;	3
- controlul eficient al compoziției;	
- temperaturi de procesare scăzute;	5
- diminuarea poluării mediului înconjurător.	
Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției, combinație complexă de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), în legătură cu fig. 1...6, ce reprezintă:	7
- fig. 1, spectrul FT-IR al zaharidei;	9
- fig. 2, spectrul FT-IR al combinației complexe Fe-zaharidă;	
- fig. 3, spectrul UV-VIS al zaharidei (2 deoxi-D-glucoză);	11
- fig. 4, spectrul UV-VIS al combinației complexe Fe-zaharidă (2 deoxi-D-glucoză);	
- fig. 5, magnetizarea în funcție de inducția câmpului magnetic pentru combinația complexă Fe-zaharidă (la temperatura camerei);	13
- fig. 6, magnetizarea în funcție de inducția câmpului magnetic pentru combinația complexă Fe-zaharidă (la temperatură joasă, 4...5 K).	15
Materialul nanogranular compozit - combinația complexă Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză) este un material biocompatibil neradioactiv (Fluorul F^{18} este eliminat) care folosește o zaharidă cu rol de transport și fosforilare, dar nu o utilizează mai departe în procesul glicolitic (celula canceroasă fiind un mare consumator de glucoză).	17
Procedeul de obținere a combinației complexe de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), conform invenției, se realizează astfel: 0,575 g Na este adăugat la o soluție apoasă obținută din 1,527 g aminoalcool (etanolamină) în 70...120 ml apă deionizată la temperatura camerei. În soluția de alcoolat de sodiu obținută este adăugată o soluție apoasă de clorură ferică $FeCl_3$, realizată din 4,055 g clorură ferică dizolvată în 100...300 ml apă deionizată la temperatura de 40...50°C. Alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4...7 h, împreună cu 1,642 g zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), la temperatura de 40...60°C, în scopul obținerii combinației complexe de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză).	19
Parametrii utilizați în procedeul de obținere a combinației complexe de tipul Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză), asociați cu caracteristicile acestora, sunt prezentate în tabelul de mai jos.	21
	23
	25
	27
	29
	31

Natura probei	Dimensiunea medie a particulei (nm)	Analiza FT-IR	Analiza UV-VIS	Determinări magnetice		
				$M_{temp. camerei}$ (301 K) (emu/g)	M_{Sat} (temp. 4...5 K) (emu/g)	
Fe-zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză)		$\nu_{C-H} = 2920...2940 \text{ cm}^{-1}$ $800...900 \text{ cm}^{-1}$ (benzi atribuite inelului zaharidei) $\nu_{C-OH} = 1600 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{sim \ C-OH} = 1450 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{Fe-O-Fe} < 800 \text{ cm}^{-1}$	Atribuirea benzilor din spectrul combinației complexe s-a realizat prin comparație cu cel al zaharidei libere. Banda zaharidei ($\lambda = 210 \text{ nm}$); Banda cu transfer de sarcină ($\lambda = 340 \text{ nm}$); Banda atribuită Fe (III) într-o înconjurare octaedrică distorsionată ($\lambda = 600-660 \text{ nm}$)	< 1	4...4,5	
						33
						35
						37
						39
						41
43						
45						
47						

RO 130612 B1

1 Procedeul conform invenției prevede folosirea ca materii prime de: aminoalcool
(etanolamină), sodiu, clorură ferică și zaharidă (2 Deoxi-d-glucoză).

3 Combi-nația complexă de tipul Fe-zaharidă este caracterizată pe baza analizei FT-IR,
spectroscopie electronică UV-VIS în reflexie, determinări magnetice, stabilitate în mediu
5 fiziologic, testarea proprietăților biocide și analiza MRI.

În spectrul FT-IR (fig. 1, fig. 2) al combinației complexe sunt prezente:

7 - benzile caracteristice zaharidei: în intervalul 2920...2940 cm^{-1} atribuite $V_{\text{C-H}}$ și
800...900 cm^{-1} atribuite inelului zaharidei;

9 - deplasări ale benzilor din domeniul vibrațiilor V_{asim} (1600 cm^{-1}) și V_{sim} (1450 cm^{-1}) ale
grupării C-OH arată coordonarea acestei grupări la ionul metalic;

11 - benzile observate sub 800 cm^{-1} atribuite V_{asim} caracteristice legăturii Fe-O-Fe
prezente în complex.

13 Spectrul electronic în reflexie (fig. 3, fig. 4) pune în evidență coordonarea zaharidei
la ionii de Fe(III). Atribuirea benzilor din spectrul combinației complexe Fe-zaharidă se
15 realizează prin comparație cu cel al zaharidei libere. Alături de banda zaharidei din domeniul
UV (210 nm), în spectrul combinației complexe apar alte două benzi în domeniul UV apropiat
17 (340 nm - banda cu transfer de sarcină) și în domeniul vizibil - banda de la 600...660 nm
atribuită Fe(III) într-o înconjurare octaedrică distorsionată.

19 Spectrele electronice în reflexie și FT-IR arată complexarea între Fe (III) și zaharidă.

21 Magnetizarea la temperatura camerei (fig. 5) prezintă o comportare de tip
paramagnetic, cu valori sub 1 emu/g. La temperatură joasă (fig. 6), 4 K curba de magnetizare
nu prezintă histerezis și nu atinge saturația până la 5 T, această comportare fiind
23 caracteristică pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni foarte mici, de ordinul 1 nm sau
mai mici; acest ordin de mărime al particulelor le conferă posibilitatea de a rămâne în
25 circulație după injectare, și pentru a trece prin sistemele capilare ale organismului și
țesuturilor, evitând embolia vaselor.

27 Prezintă stabilitate chimică în mediu fiziologic.

29 Pentru testarea proprietăților biocide, combinația complexă Fe-zaharidă este testată
pe microorganisme din genul bacteriilor, drojdiilor și fungilor. Bacteriile utilizate sunt
Pseudomonas aeruginosa tulpina ATCC 15442, drojdii (tulpina *Candida scottii*) și fungi
31 (*Aspergillus niger* și *Fusarium oxisporum*).

33 Combi-nația complexă Fe-zaharidă nu prezintă toxicitate față de celulele de
microorganisme utilizate în aceste experimente, fapt care le poate permite înglobarea lor în
produse destinate domeniului medical.

35 Imaginile obținute în MRI, înregistrate în modurile t2 - transversal (secțiune
transversală) și t2 - coronal (secțiune longitudinală), pe modelul sintetizat și caracterizat, pun
37 în evidență un contrast foarte bun, asemănător probei martor de gadoliniu, și permit o
vizualizare clară a diverselor țesuturi.

RO 130612 B1

Revendicări

1. Material nanogranular de tip combinație complexă Fe-zaharidă, pentru diagnosticarea tumorilor maligne, **caracterizat prin aceea că** este constituit dintr-o combinație complexă de tip Fe-zaharidă, paramagnetică la temperatura camerei 27,85°C, cu valori sub 1 emu/g, iar la temperatură joasă, -269°C, curba de magnetizare nu prezintă histerezis și nu atinge saturația până la 5 T, comportare caracteristică pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni de ordinul 1 nm sau mai mici; M_{sat} magnetizarea de saturație la temperatură joasă -269...-268°C este 4...4,5 emu/g. 3 5 7 9
2. Procedeu de obținere a materialului nanogranular de tip combinație complexă Fe-zaharidă, **caracterizat prin aceea că** este realizat din următoarele etape: 0,575 g Na sunt adăugate la o soluție apoasă obținută din 1,527 g aminoalcool, în 70...120 ml apă deionizată la temperatura camerei; în soluția de alcoolat de sodiu obținută este adăugată o soluție apoasă de clorură ferică FeCl_3 , realizată din 4,055 g clorură ferică dizolvată în 100...300 ml apă deionizată la temperatura de 40...50°C; alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4...7 h, împreună cu 1,642 g zaharidă, la temperatura de 40...60°C, în scopul obținerii combinației complexe de tipul Fe-zaharidă. 11 13 15 17
3. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** aminoalcoolul este etalonamină. 19
4. Procedeu conform revendicării 2, **caracterizat prin aceea că** zaharida este 2-deoxi-2-glucoză. 21

(51) Int.Cl.

A61K 49/00^(2006.01),

A61K 33/24^(2006.01)

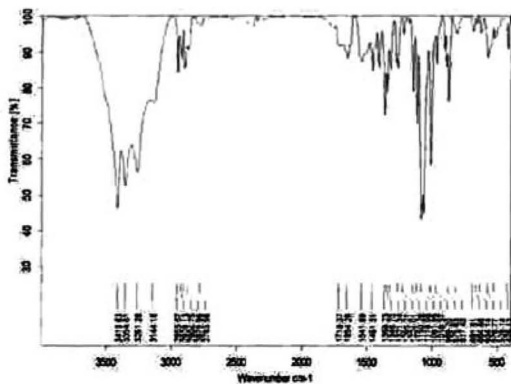


Fig. 1

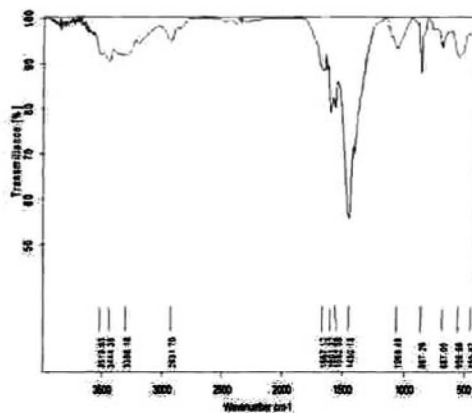


Fig. 2

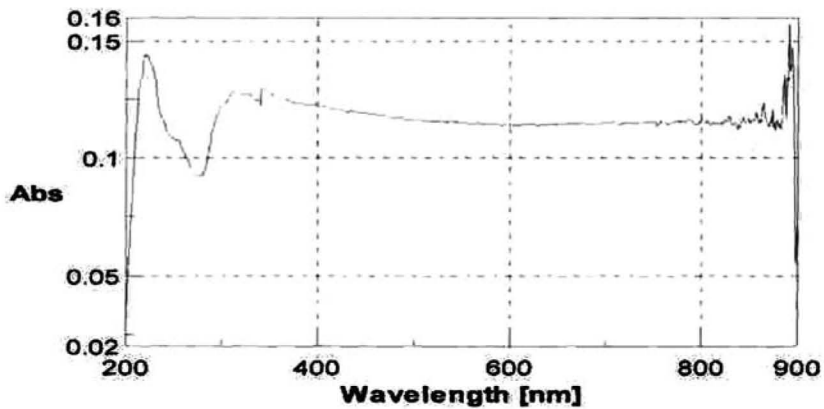


Fig. 3

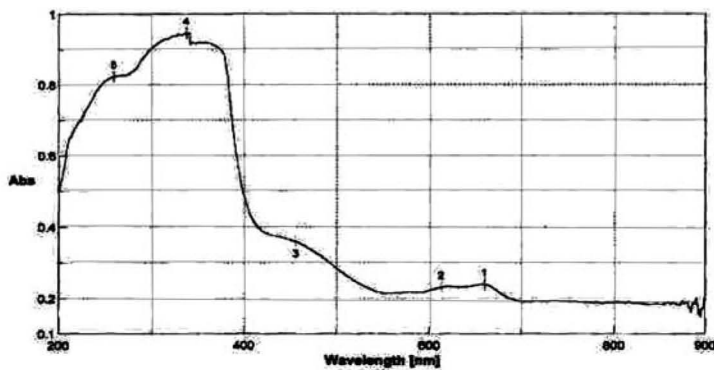


Fig. 4

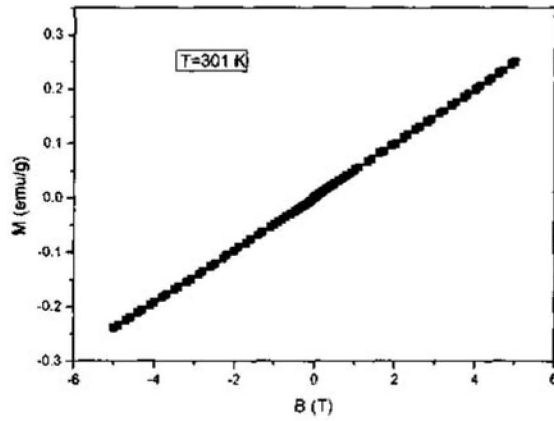


Fig. 5

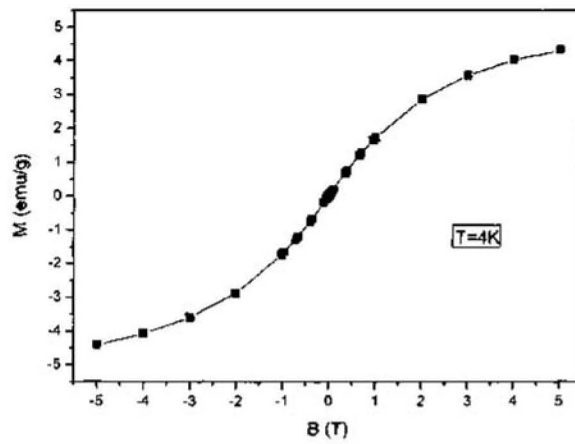


Fig. 6

