



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENTIE

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

(22) Data de depozit: **18.12.2013**

(41) Data publicării cererii:
30.10.2015 BOPI nr. **10/2015**

(71) Solicitant:

• INSTITUTUL NATIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
INGINERIE ELECTRICĂ ICPE - CA,
SPLAIUL UNIRII NR.313, SECTOR 3,
BUCUREŞTI, B, RO

• NEAMȚU JENICA, ȘOS.COLENTINA
NR.26, BL.64, SC.C 2, ET.6, AP.224,
SECTOR 2, BUCUREŞTI, B, RO;
• MĂLĂERU TEODORA,
BD.ALEXANDRU OBREGIA NR.22 A,
BL.II/30, SC.A, ET.10, AP.43, SECTOR 4,
BUCUREŞTI, B, RO;
• JITARU IOANA, STR.COLTEI NR.23, AP.9,
SECTOR 3, BUCUREŞTI, B, RO

(72) Inventatori:

• GEORGESCU GABRIELA, STR.SIBIU
NR.2, BL.OD 1, SC.2, ET.4, AP.56,
SECTOR 6, BUCUREŞTI, B, RO;

(54) MATERIAL NANOGANULAR DE TIP COMBINATIE COMPLEXĂ Fe-ZAHARIDĂ ȘI PROCEDEU DE OBȚINERE A ACESTUIA

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un material nanogranular pentru aplicații biomedicale, și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Materialul conform invenției este constituit dintr-o combinație de tip Fe-zaharidă, paramagnetică la temperatura camerei, 301 K, cu valori sub 1 emu/g, iar la temperatură joasă 4 K, curba de magnetizare nu prezintă histerezis și nu atinge saturația până la 5 T, magnetizația de saturație la temperatură joasă 4...5 K fiind de 4...4,5 emu/g. Procedeul conform invenției constă în adăugarea a 0,575 g Na la o soluție de

etanolamină în apă deionizată la temperatura camerei, soluția de alcoolat de sodiu rezultată se adaugă la o soluție apoasă de clorură ferică, în continuare alcoolatul de fier rezultat este refluxat timp de 4...7 h împreună cu 1,642 g zaharidă la temperatură de 40...60°C, din care rezultă combinația complexă Fe-2-deoxi-d-glucoză.

Revendicări: 2

Figuri: 6

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de inventie a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de inventie este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



a 2013 - 01013
18.12.2013

24

Material nanogranular de tip combinatie complexa Fe - zaharidă si procedeu de obtinere a acestuia

Inventia se refera la material nanogranular de tip combinatie complexa Fe - zaharida pentru aplicatii biomedicale, in MRI pentru diagnosticarea tumorilor maligne si la un procedeu de obtinere a acestuia.

In scopul testarii tumorilor maligne este cunoscuta utilizarea zaharidei prin intermediul F18Z, fluor18 - zaharida care se injecteaza, se dispune intratumoral, permitand inregistrarea imaginii disponerii metastazelor si tumorilor primare printr-un procedeu computer-tomografic si la nivelul intregului organism.

Dezavantajul utilizarii primului compozit, fluor F¹⁸ - zaharida este ca fluorul F¹⁸ este radioactiv (gamma emitor cu un timp de injumatatire de 4 ore) si trebuie eliminat rapid din tesutul hepatic.

Sunt cunoscute procedee de obtinere a unor nanocompozite magnetice (utilizate in diagnosticarea tumorilor maligne) de tip magnetita - zaharida care prezinta urmatoarele dezavantaje:

- nu au proprietati paramagnetice (pentru a obtine un contrast bun care sa permeta o vizualizare clara a diverselor tesuturi este necesara utilizarea de agenti de contrast paramagnetic);
- nu au stabilitate chimica ridicata in mediu fiziologic.

Problema tehnica pe care o rezolva inventia consta in obtinerea unui material nanogranular compozit de tipul Fe - zaharidă (2 Deoxi - d - glucoză), cu functionalizare in diagnosticul tumorilor maligne prin faptul ca fluorul F18 radioactiv este inlocuit cu o combinatie complexa, obtinut printr-un procedeu eficient.

Materialul nanogranular de tip combinatie complexa Fe - zaharida, conform inventiei, inlatura dezavantajele prin aceea ca, este constituit dintr-o combinatie complexa de tip Fe - zaharida, paramagnetica la temperatura camerei, 301 K, cu valori sub 1 emu/g, iar la temperatura joasa 4 K curba de magnetizare nu prezinta histerezis si nu atinge saturatia pana la 5 T, comportare caracteristica pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni de ordinul 1 nm sau mai mici; M_{sat} magnetizarea de saturatie la temperatura joasa 4 ... 5 K este 4...4,5 Emu/g.

Procedeu de obtinere a materialului nanogranular de tip combinatie complexa Fe - zaharidă, conform inventiei, inlatura dezavantajele de mai sus prin aceea ca este realizat din urmatoarele etape: procedeu de obtinere a materialului nanogranular de tip combinatie complexa Fe – zaharida, caracterizat prin aceea ca este realizat din urmatoarele etape: 0,575 g Na este adaugat la o solutie apoasa obtinuta din 1,527 g aminoalcool (etanolamina) in 70 - 120 ml apa deionizata la temperatura camerei; in solutia de alcoolat de sodiu obtinuta este adaugata o solutie apoasa de clorura ferica FeCl₃ realizata din 4,055 g clorura ferica dizolvata in 100 - 300 ml apa deionizata la temperatura de 40 – 50°C; alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4-7 ore, impreuna cu 1,642 g zaharida (2 Deoxi - d - glucoza) la temperatura de 40 - 60°C, in scopul obtinerii combinatiei complexe de tipul Fe – zaharida (2 Deoxi - d - glucoză).

Inventia prezinta urmatoarele avantaje:

- inlatura dezavantajele unor metode de diagnosticare care au la baza iradierea;
- stabilitate chimică ridicata in mediu fiziologic;
- materialul nanogranular compozit de tipul Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoza), conform procedeului mentionat este netoxic si neimunogen;
- obtinerea unor dimensiuni ale particulelor nanocompozitului magnetic mai mici de 5 nm pentru a ramane in circulatie dupa injectare si pentru a trece prin sistemele capilare ale organismului si tesuturilor evitand embolia vaselor;
- materialul nanogranular compozit de tipul Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoza) este paramagnetic la temperatura camerei (pentru a obtine insa un contrast bun care sa permita o vizualizare clara a diverselor tesuturi este necesara utilizarea de agenti de contrast, paramagnetici).
- usor si rapid de realizat;
- consum energetic mai redus;
- preturi de cost reduse;
- controlul eficient al compozitiei;
- temperaturi de procesare scazute;
- diminuarea poluarii mediului inconjurator.

Se prezinta in continuare un exemplu de realizare a inventiei, combinatie complexa de tipul Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoza), in legatura cu figurile 1...6 care reprezinta:

- Fig. 1 - spectrul FT - IR al zaharidei;
- Fig. 2 - Spectrul FT - IR al combinatiei complexe Fe - zaharida;
- Fig. 3 - Spectrul UV - VIS al zaharidei (2 deoxi - D - glucoza);
- Fig. 4 - Spectrul UV - VIS al combinatiei complexe Fe - zaharida (2 deoxi - D - glucoza);
- Fig. 5 - Magnetizarea functie de inductia campului magnetic pentru combinatia complexa Fe - zaharida (la temperatura camerei);
- Fig. 6 - Magnetizarea functie de inductia campului magnetic pentru combinatia complexa Fe - zaharida (la temperatura joasa, 4... 5K).

Materialul nanogranular compozit - combinatia complexa Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoza) este un material biocompatibil neradioactiv (Fluorul F¹⁸ este eliminat) care foloseste o zaharida cu rol de transport si fosforilare, dar nu o utilizeaza mai departe in procesul glicolitic (celula canceroasa fiind un mare consumator de glucoza).

Procedeu de obtinere a combinatiei complexe de tipul Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoza), conform inventiei, se realizeaza astfel: 0,575 g Na este adaugat la o solutie apoasa obtinuta din 1,527 g aminoalcool (etanolamina) in 70 - 120 ml apa deionizata la temperatura camerei. In solutia de alcoolat de sodiu obtinuta este adaugata o solutie apoasa de clorura ferica FeCl₃ realizata din 4,055 g clorura ferica dizolvata in 100 - 300 ml apa deionizata la temperatura de

40 – 50°C. Alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4-7 ore, impreuna cu 1,642 g zaharida (2 Deoxi - d - glucoza) la temperatura de 40 - 60°C, in scopul obtinerii combinatiei complexe de tipul Fe – zaharida (2 Deoxi - d - glucoză).

Parametrii utilizati in procedeul de obtinere al combinatiei complexe de tipul Fe - zaharida (2 Deoxi - d - glucoză), asociati cu caracteristicile acestora sunt prezentate in tabelul 1.

Tabelul 1

Nr. crt	Natura probei	Dimensiunea medie a particulei (nm)	Analiza FT - IR	Analiza UV - VIS	Determinari magnetice	
					M _{temp. camerei} (301 K) (emu/g)	M _{Sat (temp. 4...5 K)} (emu/g)
1	Fe – zaharida (2 Deoxi - d - glucoza)	1	v _{C-H} = 2920...2940 cm ⁻¹ 800...900 cm ⁻¹ (benzi atribuite inelului zaharidei) v _{C-OH} = 1600 cm ⁻¹ v _{sim C-OH} = 1450 cm ⁻¹ v _{Fe-O-Fe} < 800 cm ⁻¹	Atribuirea benzilor din spectrul combinatiei complexe s-a realizat prin comparatie cu cel al zaharidei libere. Banda zaharidei ($\lambda = 210$ nm); Banda cu transfer de sarcina ($\lambda = 340$ nm); Banda atribuita Fe (III) intr-o inconjurare octaedrica distorsionata ($\lambda = 600 - 660$ nm)	< 1	4 ... 4,5

Procedeul conform inventiei prevede folosirea ca materii prime: aminoalcool (etanolamina), sodiu, clorura ferica si zaharida (2 Deoxi - d - glucoză).

Combinatia complexa de tipul Fe - zaharida este caracterizata pe baza analizei FT-IR, spectroscopie electronica UV - VIS in reflexie, determinari magnetice, stabilitate in mediu fiziologic, testarea proprietatilor biocide si analiza MRI.

In spectrul FT - IR (Fig. 1, Fig. 2) al combinatiei complexe sunt prezente:

- benzile caracteristice zaharidei: intre 2920...2940 cm⁻¹ atribuite v_{C-H} si 800...900 cm⁻¹ atribuite inelului zaharidei;
- deplasari ale benzilor din domeniul vibratiilor v_{asim} (1600 cm⁻¹) si v_{sim} (1450 cm⁻¹) ale gruparii C-OH indica coordinarea acestei grupari la ionul metalic;
- benzile observate sub 800 cm⁻¹ atribuite v_{asim} caracteristice legaturii Fe-O-Fe prezente in complex.

Spectrul electronic in reflexie (Fig. 3, Fig. 4) pune in evidenta coordinarea zaharidei la ionii de Fe(III). Atribuirea benzilor din spectrul combinatiei complexe Fe - zaharida se realizeaza prin comparatie cu cel al zaharidei libere. Alaturi de

banda zaharidei din domeniul UV (210 nm) in spectrul combinatiei complexe apar alte doua benzi in domeniul UV apropiat (340 nm - banda cu transfer de sarcina) si in domeniul vizibil - banda de la 600...660 nm atribuita Fe(III) intr-o inconjurare octaedrica distorsionata.

Spectrele de electronic in reflexie si FT - IR indica complexarea intre Fe (III) si zaharida.

Magnetizarea la temperatura camerei (Fig. 5) prezinta o comportare de tip paramagnetic, cu valori sub 1 emu/g. La temperatura joasa (Fig. 6), 4 K curba de magnetizare nu prezinta histerezis si nu atinge saturatia pana la 5 T, aceasta comportare fiind caracteristica pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni foarte mici, de ordinul 1 nm sau mai mici; acest ordin de marime al particulelor le confera posibilitatea de a ramane in circulatie dupa injectare si pentru a trece prin sistemele capilare ale organismului si tesuturilor, evitand embolia vaselor.

Prezinta stabilitate chimica in mediu fiziologic.

Pentru testarea proprietatilor biocide combinatia complexa Fe - zaharida este testata pe microorganisme din genul bacteriilor, drojdiilor si fungilor. Bacteriile utilizate sunt Pseudomonas aeruginosa tulpina ATCC 15442, drojdi (tulpina Candida scotti) si fungi (Aspergillus niger si Fusarium oxysporum).

Combinatia complexa Fe - zaharida nu prezinta toxicitate fata de celulele de microorganisme utilizate in aceste experimente fapt care le poate permite inglobarea lor in produse destinate domeniului medical.

Imaginiile obtinute in MRI, inregistrate in modurile t2 - transversal (sectiune transversala) si t2_coronal (sectiune longitudinala), pe modelul sintetizat si caracterizat, pun in evidenta un contrast foarte bun asemanator probei martor de gadoliniu si permite o vizualizare clara a diverselor tesuturi.

Revendicari

1. Materialul nanogranular de tip combinatie complexa Fe – zaharida pentru diagnosticarea tumorilor maligne, caracterizat prin aceea ca, este constituit dintr-o combinatie complexa de tip Fe – zaharida, paramagnetica la temperatura camerei 301 K cu valori sub 1 emu/g, iar la temperatură joasă 4 K curba de magnetizare nu prezinta histerezis si nu atinge saturatia pana la 5 T, comportare caracteristica pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni de ordinul 1 nm sau mai mici; M_{sat} magnetizarea de saturatie la temperatura joasa 4... 5 K este 4...4,5 Emu/g.
2. Procedeu de obtinere a materialului nanogranular de tip combinatie complexa Fe – zaharida, caracterizat prin aceea ca este realizat din urmatoarele etape: 0,575 g Na este adaugat la o solutie apoasa obtinuta din 1,527 g aminoalcool (etanolamina) in 70 - 120 ml apa deionizata la temperatura camerei; in solutia de alcoolat de sodiu obtinuta este adaugata o solutie apoasa de clorura ferica $FeCl_3$ realizata din 4,055 g clorura ferica dizolvata in 100 - 300 ml apa deionizata la temperatura de 40 – 50°C; alcoolatul de fier rezultat este apoi refluxat timp de 4-7 ore, impreuna cu 1,642 g zaharida (2 Deoxi - d - glucoza) la temperatura de 40 - 60°C, in scopul obtinerii combinatiei complexe de tipul Fe – zaharida (2 Deoxi - d - glucoză).

2013 01013 --
18-12- 2013

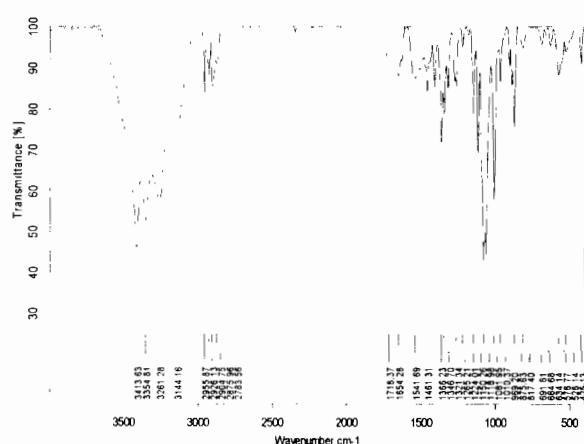


Fig. 1. Spectrul FT - IR al zaharidei

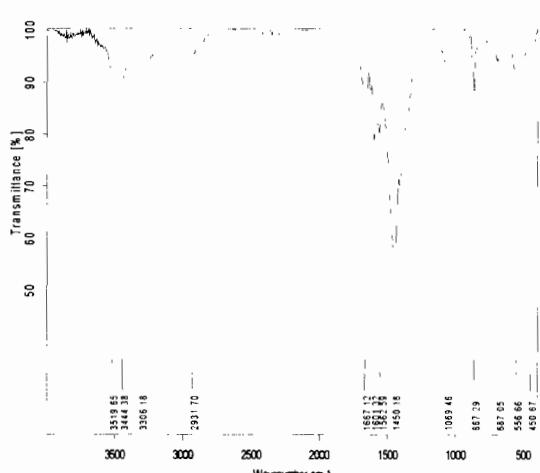


Fig. 2. Spectrul FT - IR al combinatiei complexe Fe - zaharida

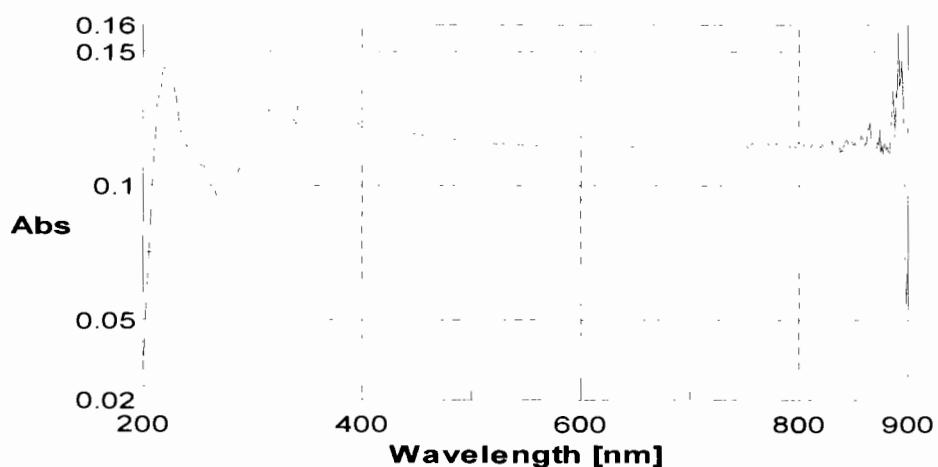


Fig. 3. Spectrul UV - VIS al zaharidei (2 deoxi - D - glucoza)

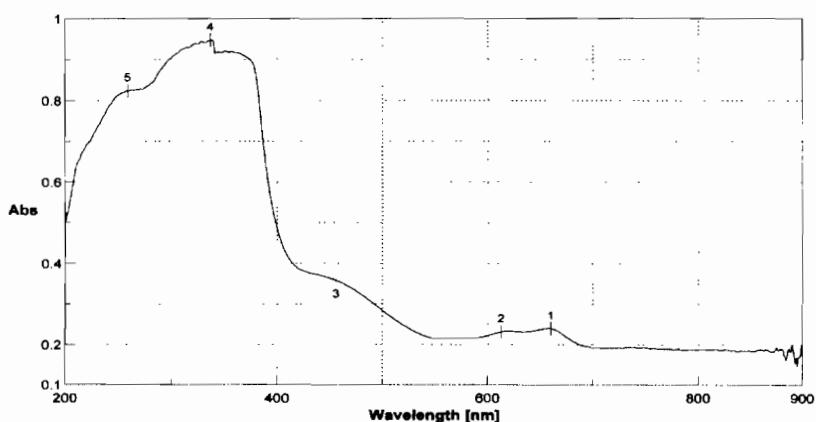


Fig. 4. Spectrul UV - VIS al combinatiei complexe Fe - zaharida (2 deoxi - D - glucoza)

2013 01013--
18 -12- 2013

18

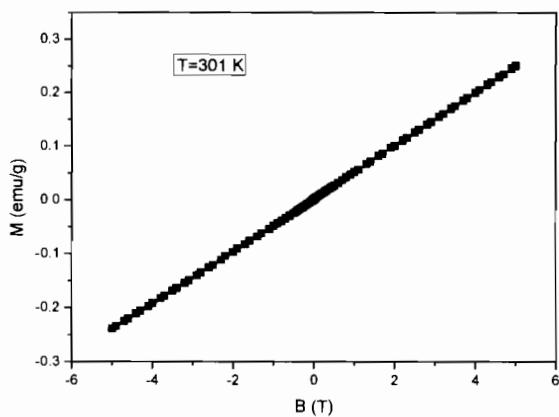


Fig. 5. Magnetizarea functie de inductia campului magnetic pentru combinatia complexa Fe - zaharida (la temperatura camerei)

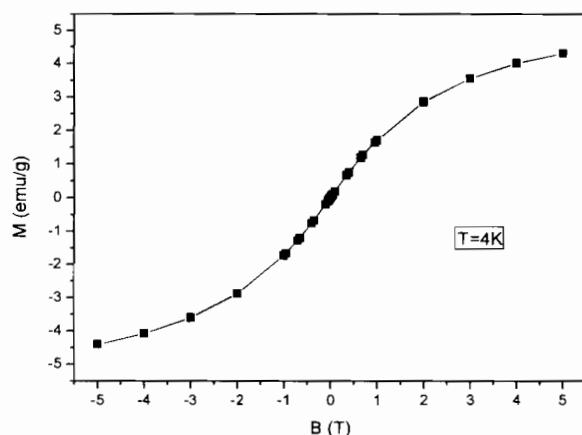


Fig. 6. Magnetizarea functie de inductia campului magnetic pentru combinatia complexa Fe - zaharida (la temperatura joasa, 4... 5K)