



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00679**

(22) Data de depozit: **27/09/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/11/2019** BOPI nr. **11/2019**

(41) Data publicării cererii:
28/04/2017 BOPI nr. **4/2017**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU TEHNOLOGII
IZOTOPICE ȘI MOLECULARE (INCDTIM),
STR. DONATH NR. 67-103 POB 700,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(72) Inventatori:
• **NAN ALEXANDRINA EMILIA,
STR. SOMEȘULUI NR.5A, AP.21,
FLOREȘTI, CJ, RO;**
• **TURCU RODICA PAULA,
STR. TITU MAIORESCU NR.7, AP.4,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**HONGJIN CHANG, JUAN XIE, BAOZHOU
ZHAO, BOTONG LIU, SHUILIN XU, NA
REN, XIAOJI XIE, LING HUANG AND WEI
HUANG, "RARE EARTH ION-DOPED
UPCONVERSION NANOCRYSTALS:
SYNTHESIS AND SURFACE
MODIFICATION", NANOMATERIALS,
VOL. 5, PP. 1-25, 2015; SONG WANG, JING
FENG, SHUYAN SONG, HONGJIE ZHANG,
"RARE EARTH FLUORIDES
UPCONVERSION NANOPHOSPHORS:
FROM SYNTHESIS TO APPLICATIONS IN
BIOIMAGING", CRYST. ENG. COMM., VOL.
36, 2013; JEAN-CLAUDE G. BUNZILIA,
SVETLANA V. ELISEEVA, "LANTHANIDE
NIR LUMINESCENCE FOR
TELECOMMUNICATIONS, BIOANALYSES
AND SOLAR ENERGY CONVERSION",
JOURNAL OF RARE EARTHS, VOL. 28,
PP. 824-842, 2010**

(54) **NANOPARTICULE DE MAGNETITĂ STABILIZATE CU ACID
(N-FOSFONOMETIL) IMIDODIACETIC ȘI DOPATE CU IONI
AI PĂMÂNTURILOR RARE**



RO 131770 B1

1 Inventția se referă la nanoparticule magnetice stabilizate cu agentul chelatic, acidul
(N-fosfonometil)imidodiacetic, capabil să chelatizeze ioni ai pământurilor rare. Aceste
3 nanoparticule magnetice decorate cu ioni ai pământurilor rare își găsesc aplicabilitatea în
imagistica medicală, fiind candidați excelenți pentru dezvoltarea conceptului de imagistică
5 multimodală.

Este cunoscut din articolul "**Rare Earth Ion-Doped Upconversion Nanocrystals:
7 Synthesis and Surface Modification - Hongjin Chang, Juan Xie, Baozhou Zhao, Botong
Liu, Shuilin Xu, Na Ren, Xiaoji Xie, Ling Huang and Wei Huang-Nanomaterials (Basel).
9 2015 Mar; 5(1): 1-25** faptul că nanoparticulele dopate cu nanocristale de pământuri rare, cu
conversie ascendentă, sunt utilizate la scară largă în domenii cum ar fi bioimagistică, luând
11 în considerare modificarea suprafeței.

De asemenea, este cunoscută, din articolul "**Rare earth fluorides upconversion
13 nanophosphors: from synthesis to applications in bioimaging**"- Song Wang, Jing
Feng, Shuyan Song, Hongjie Zhang - Issue 36, 2013, Cryst Eng Comm, conversia
15 nanoparticulelor ionilor cu pământuri rare atunci când sunt excitate de radiațiile fotonice cu
o energie mai mică, această proprietate luminoasă unică face ca nanoparticulele să
17 promoveze sonde pentru bioimagistică, cu caracteristici de autofluorescență scăzută,
dispersare și absorbție mai mică, și penetrare profundă în probe biologice.

Se cunoaște, din articolul "**Lanthanide NIR luminescence for telecommunications,
19 bioanalyses and solar energy conversion**"- Jean-Claude G. Bünzli, Svetlana V.
Eliseeva, Journal of Rare Earths, Volume 28, Issue 6, December 2010, Pages 824-842",
21 faptul că ionii lantanidici au proprietăți magnetice și spectroscopice și, de asemenea, au
capacitatea de a genera luminiscentă, cu aplicarea lor în imagistică.

Prepararea nanoparticulelor magnetice prin metoda coprecipitării, și stabilizarea
25 acestora cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic au fost raportate în literatură. Acidul (N-
fosfonometil)imidodiacetic *in situ* a fost utilizat în reacția de coprecipitare și obținere a
27 nanoparticulelor magnetice stabilizate, având posibilitatea legării covalente a unor molecule
cu capacitatea de recunoaștere moleculară [M. Das, D. Mishra, P. Dhak, S. Gupta, T. K.
29 Maiti, A. Basak, P. Pramanik, Small, Vol. 5(24), 2883-2893, 2009]. Nanoparticulele
magnetice se prepară prin metoda coprecipitării și stabilizării acestora cu acidul (N-
31 fosfonometil)imidodiacetic, dar stabilizarea se realizează după ce nanoparticulele au fost
separate, spălate și uscate. Reacția de modificare a suprafeței nanoparticulelor magnetice
33 a avut loc prin dizolvarea acidului (N-fosfonometil)imidodiacetic în apă, iar în soluția formată
redispersarea nanoparticulele magnetice cu ajutorul unei sonde cu ultrasunete [2]. Ionii de
35 Ni²⁺ au fost complexați de către agentul chelatizant aflat pe suprafața nanoparticulelor
magnetice, pentru ca aceste nanoparticule magnetice să fie utilizabile în separarea proteinei
37 recombinante histidinice cu randamente ridicate.

Se folosesc nanoparticule magnetice funcționalizate cu chitosan, pentru adsorbția
39 ionilor metalici de Nd(III), Dy(III) și Yb(III) [A. A. Galhoum, M. G. Mahfouz, S. T. Abdel-
Rehem, N. A. Gomaa, A. A. Atia, T. Vincent, E. Guibal, Cellulose, Vol. 2(4), 2589-2605,
41 2015], sau se folosesc nanoparticule magnetice funcționalizate cu polipirrol-co-poli(etilenglicol
pentru chelatizarea ionilor de gadolinium [X. Liang, Y. Li, X. Li, L. Jing, Z Deng, X. Yue, C.
43 Li, Z. Dai, Adv. Funct. Mater., 25, 1451-1462, 2015].

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția, așa cum rezultă din descriere, constă
45 în obținerea unor nanoparticule magnetice stabilizate cu un agent chelatic capabil să
chelatizeze ioni ai pământurilor rare.

RO 131770 B1

| | |
|---|----|
| Prepararea nanoparticulelor magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, conform invenției, se realizează în două etape: | 1 |
| - în prima etapă se realizează sinteza magnetitei prin metoda coprecipitării, urmată de adsorbția <i>in situ</i> a acidului (N-fosfonometil)imidodiacetic; | 3 |
| - a doua etapă constă în reacția de chelatizare a ionilor pământurilor rare. | 5 |
| Pentru aplicarea acestor nanoparticule magnetice în domeniul imagisticii medicale, este necesar ca ligandul chelatic ce stabilizează nanoparticula de magnetită să realizeze o legătură coordinativă cât mai stabilă în alte medii de reacție, iar cantitatea de ioni ai pământurilor rare chelatizate pe suprafața nanoparticulelor magnetice să fie cât mai mare. | 7 |
| Din aceste două motive am ales ca agent chelatizant acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic. | 9 |
| Pe de o parte, deoarece gruparea fosfonică formează o legătură puternică cu nanoparticulele de magnetită, asigurând, prin prezența celor două grupări carboxil, și o bună dispersie coloidală a acestor nanoparticule magnetice. Iar pe de altă parte, acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic, prin atomul de azot și cele două grupări carboxil, poate coordina foarte bine ionii pământurilor rare. | 11 |
| Avantajele acestor nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, conform invenției, constau în stabilitatea lor în diferite medii de reacție și, respectiv, biocompatibilitatea acestor materiale magnetice. Stabilitatea este conferită de legătura coordinativă puternică ce se formează între gruparea fosfonică și nanoparticula de magnetită, dar și de puterea de complexare a ionilor pământurilor rare de către acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic. Alte avantaje ale acestor nanoparticule magnetice sunt producerea lor în doi pași de reacție și, nu în ultimul rând, costul lor de producție redus. | 13 |
| Există doar câteva tipuri de nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, care își găsesc aplicații în imagistică medicală, din acest motiv este de mare importanță dezvoltarea altor materiale magnetice care își pot găsi aplicații în domeniul imagisticii medicale, dar mai ales în subdomeniul imagisticii medicale multimodale, subdomeniu de mare interes, nou apărut, a cărui dezvoltare a avut loc în ultimii cinci ani. Aceste nanoparticule magnetice descrise în acest brevet pot fi aplicate cu succes în domeniile menționate mai sus. | 15 |
| Se dă în continuare explicarea pe scurt a schemelor și figurilor ce reprezintă: | 17 |
| - schema 1, prepararea nanoparticulelor magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic; | 19 |
| - schema 2, reacția de chelatizare a ionilor de Gadolinium (Gd), Terbiu (Tb), Erbium (Er) și Europiu (Eu); | 21 |
| - fig. 1, microscopia electronică în transmisie pentru nanoparticulele magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic MNP-PMID, conform invenției. Imaginea de microscopie a nanoparticulelor magnetice demonstrează formarea de nanoparticule individuale bine dispersate, cu dimensiunea medie de 10...14 nm, fără formare de agregate; | 23 |
| - fig. 2, spectroscopia FTIR pentru nanoparticulele magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic MNP-PMID, conform invenției. În fig. 2 sunt prezentate spre comparație spectrele FTIR ale nanoparticulelor magnetice stabilizate cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic MNP-PMID, precum și al nanoparticulelor magnetice dopate cu ioni de terbiu (Tb). În ambele spectre FTIR apare banda de absorbție specifică legăturii Fe-O prezentă în magnetită, pentru MNP-PMID la valoarea de 587 cm^{-1} , iar pentru MNP-Tb la valoarea de 580 cm^{-1} . Banda de adsorbție largă și de intensitate redusă în jurul valorii de 1060 cm^{-1} , prezentă în ambele spectre, este banda de absorbție specifică legăturii P-O, dar și a legăturilor O-C-O și C-C din acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic. În ambele spectre FTIR la valoarea deplasării de 1392 cm^{-1} este prezentă banda specifică legăturilor C-N, iar la valoarea de 1628 cm^{-1} banda specifică legăturii C=O; | 25 |
| - fig. 3, comportarea magnetizării în funcție de câmpul magnetic aplicat la temperatura camerei, pentru nanoparticulele magnetice MNP-PMID, MN-Tb și MNP-Er. | 27 |
| | 29 |
| | 31 |
| | 33 |
| | 35 |
| | 37 |
| | 39 |
| | 41 |
| | 43 |
| | 45 |
| | 47 |
| | 49 |
| | 51 |

RO 131770 B1

1 Magnetizarea are comportare superparamagnetică, și valoarea de saturație pentru
nanoparticulele acoperite cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic MNP-PMID este de
3 71 emu/g, pentru nanoparticulele magnetice dopate cu terbiu 70 emu/g, iar pentru
nanoparticulele magnetice dopate cu erbiu 68,5 emu/g. Valorile magnetizației de saturație
5 pentru MNP-Tb și MNP-Er nu sunt modificate foarte mult după reacția de chelatizare a ionilor
pământurilor rare;

7 - fig. 4, spectroscopia de raze X dispersivă în energie (EDXS) pentru nanoparticulele
magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare. Spectrele EDXS au permis analiza calitativă
9 și cantitativă a elementelor prezente în probele sintetizate MNP-Gd, MNP-Tb, MNP-Er,
respectiv, MNP-Eu.

11 Pentru prepararea acestor nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor
rare, conform invenției, a fost necesară prepararea de nanoparticule magnetice având pe
13 suprafață un tip de moleculă care trebuie să îndeplinească cele două cerințe:

- 15 - să adere foarte bine pe suprafața nanoparticulelor de magnetită;
- 15 - să conțină în moleculă grupări capabile să complexeze ioni ai pământurilor rare.

17 Prepararea acestor nanoparticule magnetice a fost realizată conform schemei 1, un
prim pas fiind sinteza propriu-zisă a magnetitei, iar apoi *in situ* absorbția acidului
19 (N-fosfonometil)imidodiacetic cu formarea nanoparticulelor MNP-PMID. Nanoparticulele
MNP-PMID având suprafața modificată sunt folosite în reacția de chelatizare a ionilor
21 pământurilor rare. Reacția de chelatizare este simplă, constând în amestecarea
nanoparticulelor magnetice cu suprafață modificată, și sărurilor pământurilor rare în mediu
23 apos, timp de 24 h. După terminarea reacției, nanoparticulele rezultate sunt spălate succesiv
cu apă și separate magnetic. Pentru toate cele patru tipuri de nanoparticule magnetice
25 dopate cu ioni ai pământurilor rare, raportul molar între MNP-PMID și sărurile pământurilor
rare a fost păstrat constant 2.

Se prezintă în continuare exemple de realizare a invenției.

27 **Exemplul 1**

Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,372 g $GdCl_3$ și se dispersează
29 0,50 g nanoparticule magnetice MNP-PMID; suspensia este lăsată la temperatura camerei
timp de 24 h, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanostructurile magnetice
31 MNP-Gd rezultate, sunt separate magnetic din masa de reacție și mai apoi spălate succesiv
cu apă și acetonă, iar apoi sunt uscate în etuvă la temperatura de 60°C.

33 **Exemplul 2**

Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,373 g $TbCl_3$ și se dispersează
35 0,50 g nanoparticule magnetice MNP-PMID; suspensia este lăsată la temperatura camerei
timp de 24 h, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanoparticulele magnetice
37 MNP-Tb rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție, și mai apoi spălate succesiv
cu apă și acetonă, iar apoi sunt uscate în etuvă la temperatura de 60°C.

39 **Exemplul 3**

Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,382 g $ErCl_3$ și se dispersează
41 0,50 g nanoparticule magnetice MNP-PMID; suspensia este lăsată la temperatura camerei
timp de 24 h, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanostructurile magnetice
43 MNP-Er rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție, și mai apoi spălate succesiv
cu apă și acetonă, iar apoi sunt uscate în etuvă la temperatura de 60°C.

45 **Exemplul 4**

Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,366 g $EuCl_3$ și se dispersează
47 0,50 g nanoparticule magnetice MNP-PMID; suspensia este lăsată la temperatura camerei
timp de 24 h, sub agitare magnetică. După terminarea reacției, nanostructurile magnetice
49 MNP-Eu rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție, și mai apoi spălate succesiv
cu apă și acetonă, iar apoi sunt uscate în etuvă la temperatura de 60°C.

RO 131770 B1

Revendicare

1

Nanoparticule magnetice stabilizate cu acid (N-fosfonometil)imidodiacetic și dopate cu ioni ai pământurilor rare, **caracterizate prin aceea că** au valori ale magnetizării de saturație cuprinse în intervalul 68,5...71 emu/g și conțin în structura lor de la 0,5 până la 3 procente masice ioni ai pământurilor rare sub formă chelatizată.

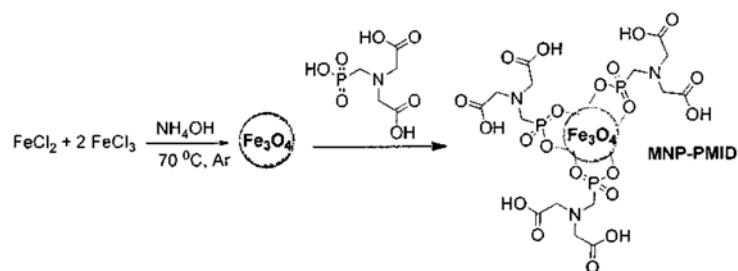
3

5

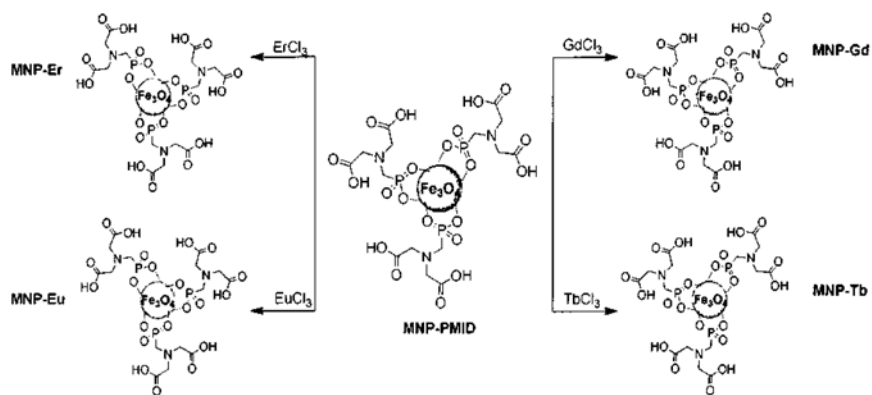
(51) Int.Cl.

A61K 49/06 (2006.01),

C22B 59/00 (2006.01)



Schema 1



Schema 2

(51) Int.Cl.
A61K 49/06 (2006.01);
C22B 59/00 (2006.01)

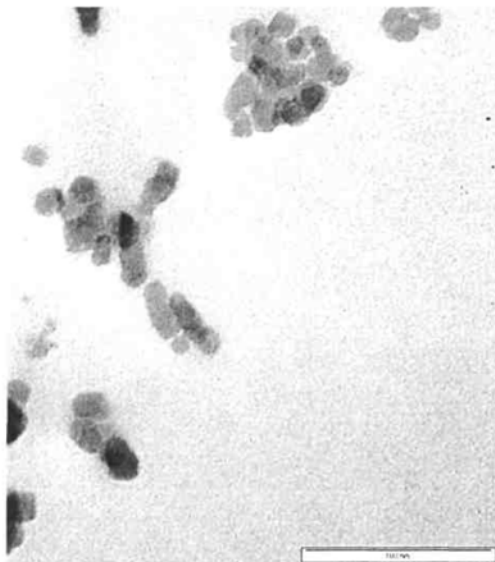


Fig. 1

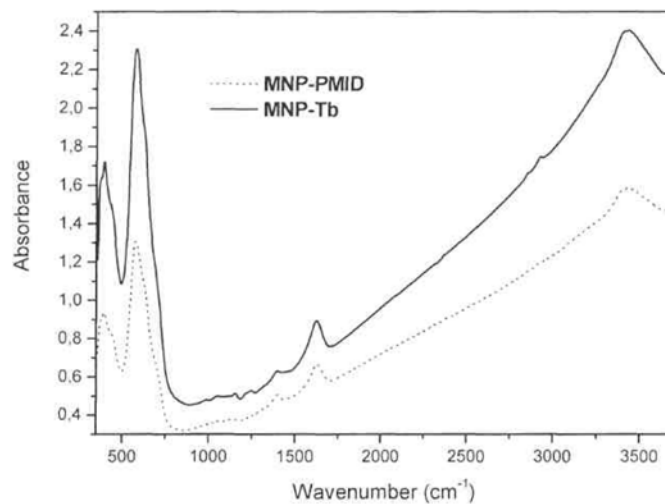


Fig. 2

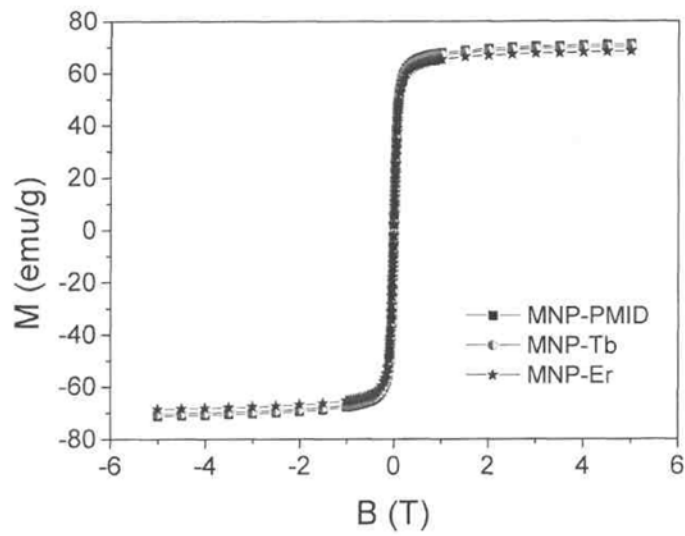


Fig. 3

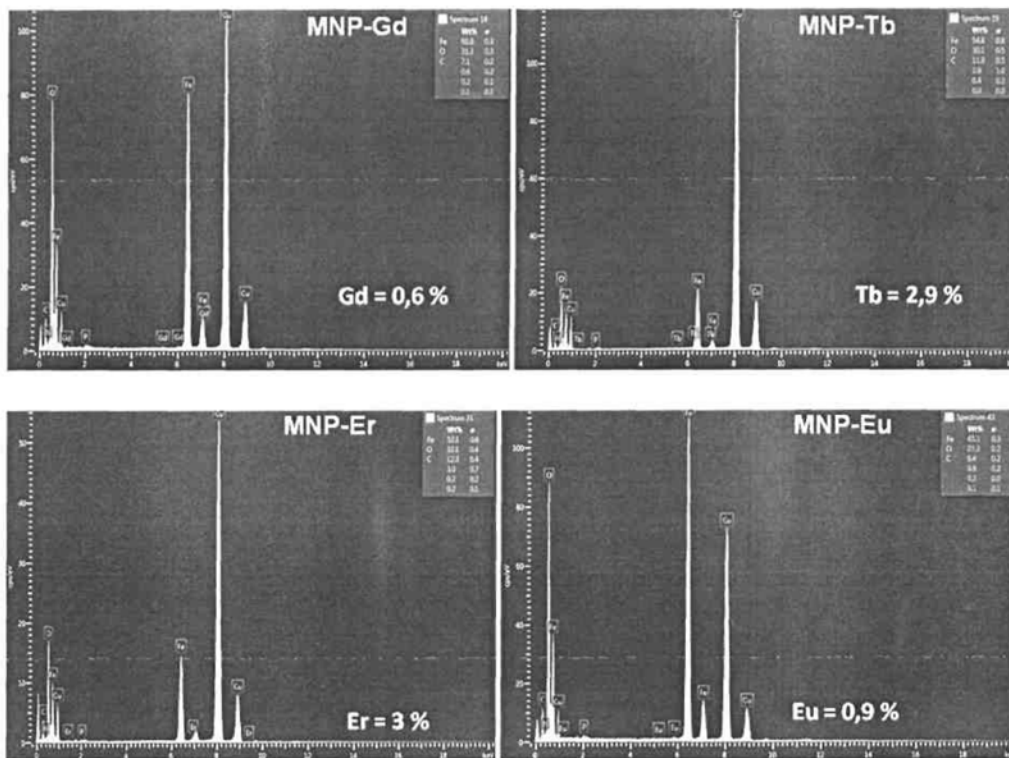


Fig. 4

