



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2016 00679

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

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

(71) Solicitant:
• 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

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la nanoparticule magnetice stabilizate cu acid (N-fosfonometil)imidodiacetic, și dopate cu ioni ai pământurilor rare, caracterizate prin aceea că au valori ridicate ale magnetizării de saturație, cuprinse în intervalul 68,5...71 emu/g, și conțin în structura lor

0,5...3 procente masice ioni ai pământurilor rare sub formă chelatizată.

Revendicări: 1
Figuri: 6



DESCRIEREA INVENȚIEI

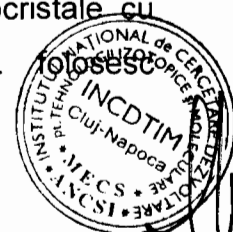
OFICIUL DE STAT PENTRU BREVETE ȘI MĂRCI
Cere de brevet de invenție
Nr. a 2016 00679
Data depozit ... 27-09-2016

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

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

Prepararea nanoparticulelor magnetice prin metoda coprecipitării și stabilizarea acestora cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic a fost raportată în literatură. Das și colab. Au folosit acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic in situ în reacția de coprecipitare și obținere a nanoparticulelor magnetice stabilizate având posibilitatea legării covalente a unor molecule cu capacitatea de recunoaștere moleculară [1]. Sahu și colab. au raportat prepararea nanoparticulelor magnetice prin metoda coprecipitării și stabilizarea acestora cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic, dar stabilizarea a fost realizată după ce nanoparticulele au fost separate, spălate și uscate. Reacția de modificare a suprafeței nanoparticulelor magnetice 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 Ni^{2+} au fost complexați de către agentul chelatizant aflat pe suprafața nanoparticulelor magnetice, pentru ca aceste nanoparticule magnetice să fie utilizabile în separarea proteinei recombinat histidinice cu randamente ridicate.

Deși sunt multe grupuri de cercetare implicate în domeniul aplicațiilor nanoparticulelor magnetice în imagistică medicală, totuși în literatură sunt puține articole care descriu nanoparticulele magnetice de tip magnetită dopate cu pământuri rare, iar cele mai multe dintre ele sunt apărute în ultimii ani. În cele mai multe articole sunt raportate nanoparticule magnetice dopate cu nanocristale cu conversie ascendentă de fluorescență [3-7]. Galhoum și colab.



nanoparticule magnetice functionalizate cu chitosan pentru adsorbția ionilor metalici de Nd(III), Dy(III) și Yb(III) [8]. În timp ce Liang și colab. folosesc nanoparticule magnetice funcționalizate cu polipirol-co-polietilenglicol pentru chelatizarea ionilor de gadolinium [9].

Tema principală a invenției este obținerea unor nanoparticule magnetice stabilizate cu un bun agent chelatic, capabil să chelatizeze ioni ai pământurilor rare. Prepararea nanoparticulelor magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare se realizează în două etape:

(i) în prima etapa se realizează sinteza magnetitei prin metoda coprecipitării, urmată de adsorbția *in situ* a acidului (N-fosfonometil)imidodiacetic;

(ii) a doua etapă consta în reacția de chelatizare a ionilor pământurilor rare

Pentru aplicarea acestor nanoparticule magnetice în domeniul imagisticii medicale, este necesar ca ligandul chelatic care stabilizează nanoparticula de magnetită să realizeze o legătură coordinativă cât mai stabilă în alte medii de reacție iar cantitatea de ioni ai pământurilor rare chelatizat pe suprafața nanoparticulelor magnetice să fie cât mai mare. Din aceste două motive am ales ca agent chelatazant acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic. 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 pot coordina foarte bine ionii pământurilor rare.

Avantajele acestor noi nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, descrise în acest brevet față de celelalte nanoparticule magnetice de același tip descrise în literatură, 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.



În literatura sunt raportate 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.

Explicarea pe scurt a schemelor și figurilor:

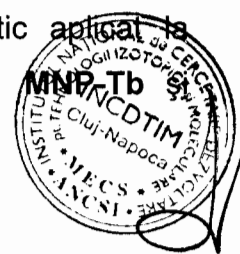
Schema 1: Prepararea nanoparticulelor magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic.

Schema 2: Reacția de chelatizare a ionilor de Gadolinu (Gd), Terbiu (Tb), erbiu (Er) și europiu (Eu).

Figura 1: Microscopia electronică în transmisie pentru nanoparticulele magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic **MNP-PMID** care fac obiectul acestui brevet. Imaginea de microscopie a nanoparticulelor magnetice, demonstrează formarea de nanoparticule individuale bine dispersate cu dimensiunea medie de 10-14 nm, fara formare de agregate.

Figura 2: Spectroscopia FTIR pentru nanoparticulele magnetice având suprafață modificată cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic **MNP-PMID** care fac obiectul acestei invenții. În figura 2 sunt prezentate spre comparație spectrele FTIR ale nanoparticulelor magnetice stabilizate cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic **MNP-PMID** precum și a 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.

Figura 3: Comportarea magnetizării în funcție de câmpul magnetic aplicat la temperatura camerei pentru nanoparticulele magnetice **MNP-PMID**, **MNP-Tb**



27-09-2016

MNP-Er. Magnetizarea are comportare superparamagnetică și valoarea de saturație pentru nanoparticulele acoperite cu acidul (N-fosfonometil)imidodiacetic **MNP-PMID** este de 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 pentru **MNP-Tb** și **MNP-Er** nu sunt modificate foarte mult după reacția de chelatare a ionilor pământurilor rare.

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

În scopul preparării acestor nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, a fost necesară prepararea de nanoparticule magnetice având pe suprafață un tip de moleculă care să îndeplinească cele două cerințe: (i) să adere foarte bine pe suprafața nanoparticulelor de magnetită și (ii) să conțină în moleculă grupări capabile să complexeze ioni ai pământurilor rare. 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 (N-fosfonometil)imidodiacetic cu formarea nanoparticulelor **MNP-PMID**. Nanoparticulele **MNP-PMID** având suprafața modificată sunt folosite pentru în reacția de chelatare a ionilor pământurilor rare. Reacția de chelatare este simplă constând în amestecarea nanoparticulelor magnetice cu suprafață modificată și săruri ale pământurilor rare în mediu apos timp de 24 ore. După terminarea reacției nanoparticulele rezultate sunt spălate succesiv cu apă și separate magnetic. Pentru toate cele patru tipuri de nanoparticule magnetice dopate cu ioni ai pământurilor rare, raportul molar între **MNP-PMID** și sărurile pământurilor rare a fost păstrat constant 2.

Se prezintă în continuare patru exemple concret nelimitative, de realizare a invenției.

Exemplul 1: Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,372 g $GdCl_3$ și se dispersează 0,50 g nanoparticule magnetice **MNP-PMID**, suspensia este lasată la temperatura camerei timp de 24 de ore, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanostructurile magnetice **MNP-Gd** rezultate sunt separate magnetic din



27 -09- 2016

masa de reacție și mai apoi spălate succesiv cu apă și acetonă iar apoi sunt uscate în etuva la temperatura de 60 °C.

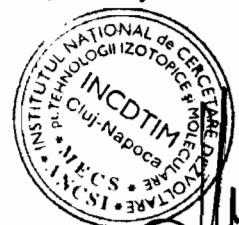
Exemplul 2: Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,373 g $TbCl_3$ și se dispersează 0,50 g nanoparticule magnetice **MNP-PMID**, suspensia este lasată la temperatura camerei timp de 24 de ore, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanoparticulele magnetice **MNP-Tb** rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție și mai apoi spălate succesiv cu apă și acetonă iar apoi sunt uscate în etuva la temperatura de 60 °C.

Exemplul 3: Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,382 g $ErCl_3$ și se dispersează 0,50 g nanoparticule magnetice **MNP-PMID**, suspensia este lasată la temperatura camerei timp de 24 de ore, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanostructurile magnetice **MNP-Er** rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție și mai apoi spălate succesiv cu apă și acetonă iar apoi sunt uscate în etuva la temperatura de 60 °C.

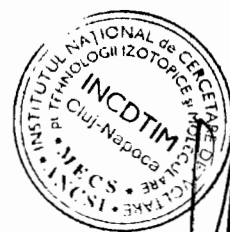
Exemplul 4: Într-un balon de 100 ml se dizolvă în 20 ml apă 0,366 g $EuCl_3$ și se dispersează 0,50 g nanoparticule magnetice **MNP-PMID**, suspensia este lasată la temperatura camerei timp de 24 de ore, sub agitare magnetică. După terminarea reacției nanostructurile magnetice **MNP-Eu** rezultate sunt separate magnetic din masa de reacție și mai apoi spălate succesiv cu apă și acetonă iar apoi sunt uscate în etuva la temperatura de 60 °C.

Referinte bibliografice:

1. M. Das, D. Mishra, P. Dhak, S. Gupta, T.K. Maiti, A. Basak, P. Pramanik, Small, Vol. 5(24), 2883–2893, 2009;
2. S. K. Sahu, A. Chakrabarty, D. Bhattacharya, S. K. Ghosh, P. Pramanik, J. Nanopart. Res., 13, 2475–2484, 2011;
3. Z. Liu, G. Yi, H Zhang, J. Ding, Y. Zhang, J. Xue, Chem.Comm., 694–696, 2008;
4. M. Zhang, S. Shi, J. Meng, X. Wang, H. Fan, Y. Zhu, X. Wang, Y. Qian, J. Phys. Chem. C, 112, 2825-2830, 2008;



5. J. Shen, L.-D. Sun, Y.-W. Zhang, C.-H. Yan, Chem.Comm., Vol. 46, 5731–573, 2010;
6. L. Zeng, L. Xiang, W. Ren, J. Zheng, T. Li, B. Chen, J. Zhang, C. Mao, A. Lib, A. Wu, RSC Advances, 3, 13915–13925, 2013;
7. Q. Cheng, H. Guo, Y. Li, S. Liu, J. Sui, W. Cai, J. Colloid Interface Sci., 475, 1-7, 2016;
8. 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, 2015;
9. X. Liang, Y. Li, X. Li, L. Jing, Z. Deng, X. Yue, C. Li, Z. Dai, Adv. Funct. Mater., 25, 1451–1462, 2015;

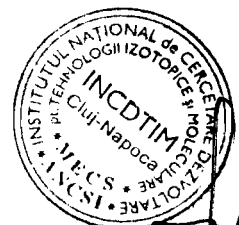


[Handwritten signature]

REVENDICĂRI

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

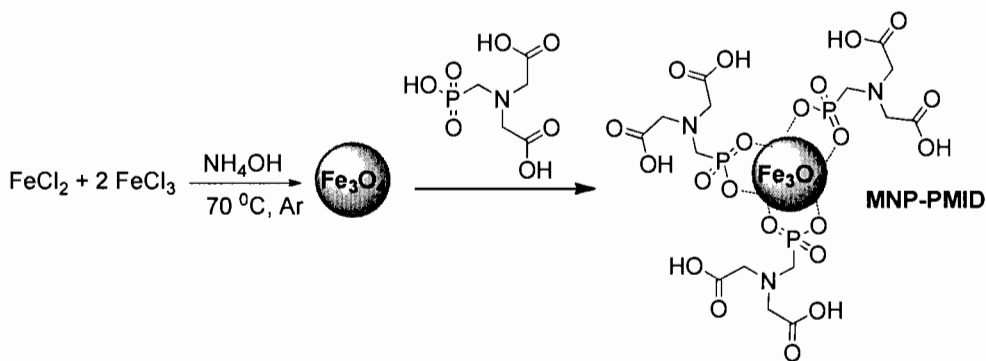
1. Nanoparticule magnetice stabilizate cu acid (N-fosfonometil)imidodiacetic și dopate cu ioni ai pământurilor rare, **caracterizate prin aceea că**, au valori ridicate ale magnetizării de saturație (68.5 – 71 emu/g) și conțin în structura lor, de la 0,5 până la 3 % procente masice, ioni ai pământurilor rare sub forma chelatizată.



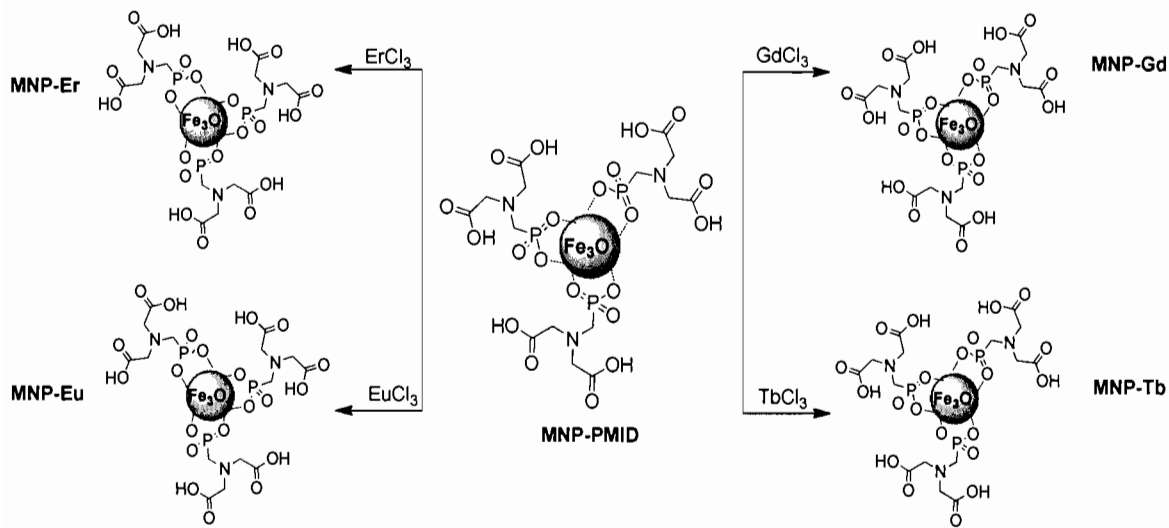
[Handwritten signature]

DESENE

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



Schema 1



Schema 2



[Handwritten signature]



Figura 1

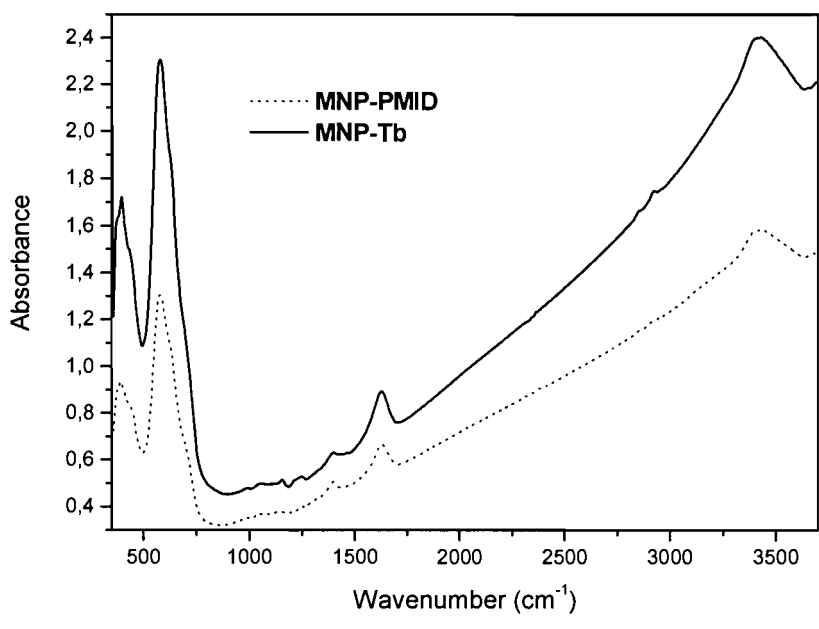


Figura 2

INSTITUTUL NATIONAL de CERCETARE
INCETIM
TEHNOLOGII IZOTOPICE
Cluj-Napoca
S.C. IREX
SOCIETATE
S.R.L.

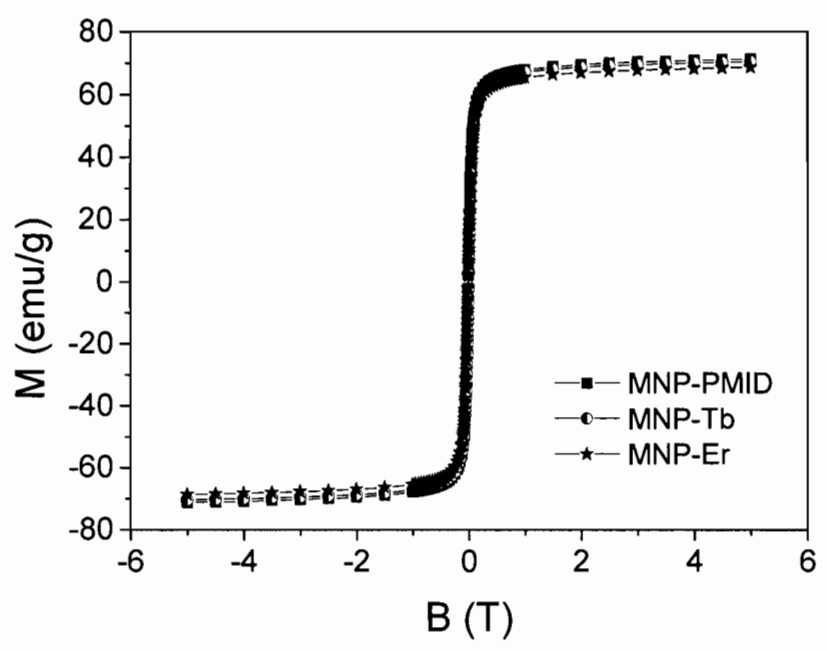


Figura 3

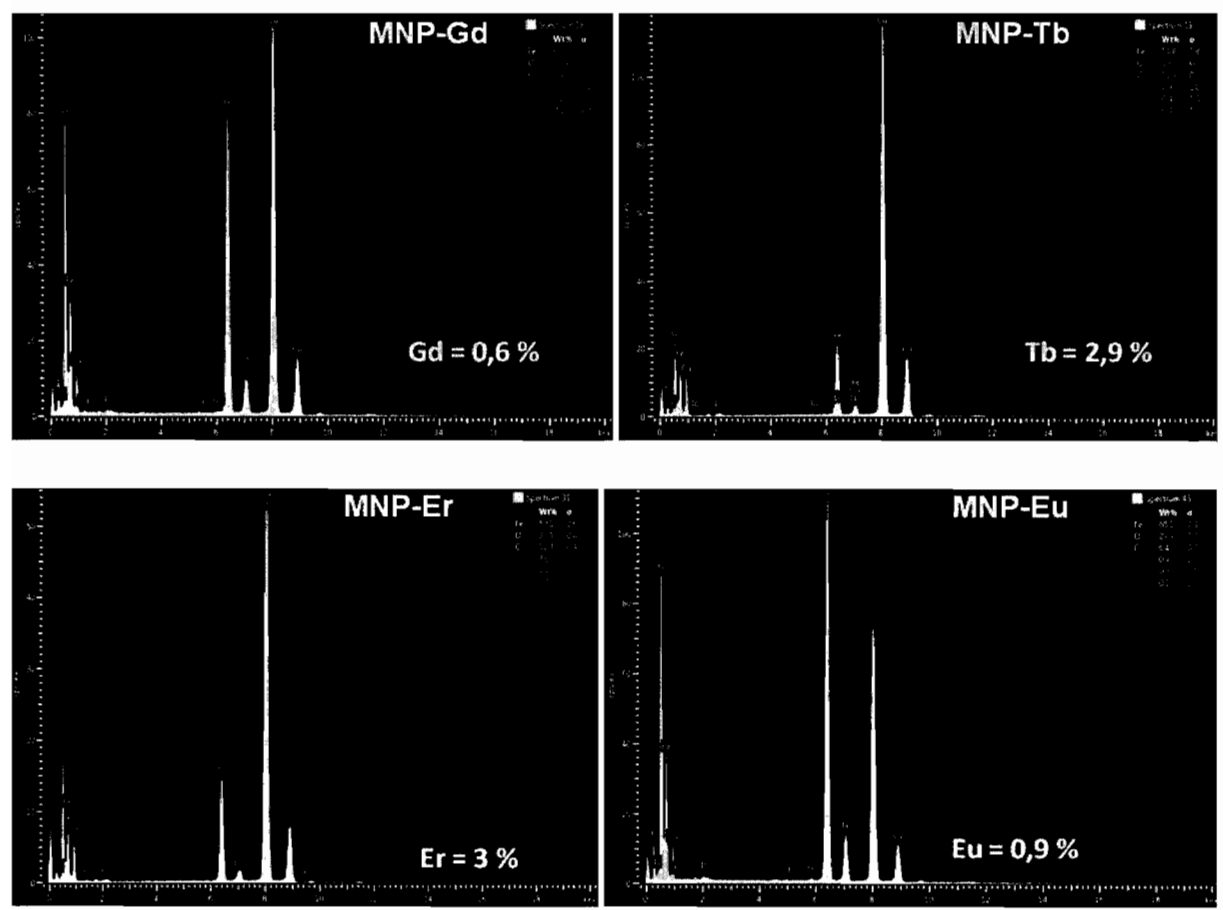


Figura 4

