



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2016 00838**

(22) Data de depozit: **16/11/2016**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/08/2021** BOPI nr. **8/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/05/2017 BOPI nr. **5/2017**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU ELECTROCHIMIE
ȘI MATERIE CONDENSATĂ-INC EMC
TIMIȘOARA,**
*STR. DR. PĂUNESCU-PODEANU NR. 144,
TIMIȘOARA, TM, RO*

(72) Inventatori:
• **VAN STADEN RALUCA-IOANA,**
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC. B, ET. 4,
AP. 52, BUCUREȘTI, B, RO;*
• **VAN STADEN JACOBUS FREDERICK,**
*STR. PAȘCANI NR. 8, BL. 728A, SC. B, ET. 4,
AP. 52, BUCUREȘTI, B, RO*

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RO 123101 (B1); RO 126898 (B1);
US 6205354 (B1)**

(54) **MINICELULĂ MULTIMODE DE UNICĂ FOLOSINȚĂ**



RO 131898 B1

1 Invenția se referă la o minicelulă multimode de unică folosință. Minicelula multimode
de unică folosință este folosită pentru determinări analitice și bioanalitice simultane a unuia
3 sau mai multor analiți utilizând simultan: metoda stocastică, metoda potențiometrică sau o
metoda voltametrică, pentru analiza alimentelor, analiza de mediu, a produselor farmaceutice
5 și a fluidelor biologice.

7 Sunt cunoscuți din brevetul **RO 123101 (B1)** senzori stochastici pentru determinarea
prezenței acidului ascorbic la nivel molecular din probe lichide, menite să fie utilizate în
domeniile farmaceutic, alimentar, chimic și biochimic, precum și la un proces pentru
9 obținerea acestuia, senzorii sunt constituiți dintr-un corp conic (1), în vârful căruia există un
strat (2) dintr-o pastă de diamant sau grafit modificată cu un derivat de porfirină, un strat (3)
11 de pastă de diamant sau grafit, un strat (4) de soluție de KCl și un electrod de referință
Ag/AgCl (5).

13 De asemenea sunt cunoscute din brevetul **RO 126898 (B1)** metoda și sistemul de
screening pentru analize biomedicale utilizate în determinarea calitativă și cantitativă a
15 substanțelor de interes biomedical în timp real, ușor de scanat în masă populația pentru a
îmbunătăți starea de sănătate.

17 Este cunoscut din brevetul **US 6205354 (B1)** o metodă și un aparat pentru determi-
narea nivelurilor de carotenoizi și compuși chimici similari în țesutul biologic, cum ar fi pielea
19 vie asigurând o determinare neinvazivă, rapidă, precisă și sigură a nivelurilor de carotenoizi.

21 Utilizarea senzorilor electrochimici clasici în laboratoarele dedicate controlului de
alimente, analizei de mediului și clinice este destul de rezervată având în vedere faptul că
electrozii în timp își pierd calitatea și fiabilitatea, nu au sensibilitatea și selectivitatea
23 necesare, acest lucru fiind reflectat și de evaluările care se fac înaintea oricărei măsurători
[**HY Aboul-Enein, RI Stefan, GE Baiulescu, "Quality and Reliability in Analytical
25 Chemistry", CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2000**].

27 Electrozii serigrafiați (fiind constituiți ca și celula propusă din electrozi de lucru,
electrozi de referință și electrozi auxiliari, toți printați pe material ceramic, de tip 2D) au
constituit o alternativă pentru acest tip de senzori; dezavantajul utilizării lor este consumul
29 de cele mai multe ori rapid al electrodului de referință, făcând astfel imposibilă chiar și o
singură măsurătoare [**Ph.M. Hallam, D.K. Kampouris, R.O. Kadara, CE. Banks, Graphite
31 screen printed electrodes for the electrochemical sensing of chromium(VI), Analyst,
135, 1947, 2010**]. În plus, analizele alimentare, de mediu și clinice au nevoie de o mare
33 sensibilitate și selectivitate. Acești senzori nu au cum să efectueze o analiză calitativă fiabilă
și de multe ori nici o analiză cantitativă fiabilă, a mai multor analiți din matrici complexe, cum
35 ar fi cele ale alimentelor, ale mediului, ale produselor farmaceutice și ale fluidelor biologice.

37 Problema tehnică pe care își propune să o rezolve prezenta invenție este aceea de
a realiza o minicelulă multimode de unică folosință care permite identificarea și cuantificarea
39 unor substanțe de interes alimentar, de mediu și clinic în câteva minute de la punerea în
contact cu proba de analizat.

41 Minicelula multimode de unică folosință conform invenției se compune (fig. 1), din
unul sau mai mulți senzori multimode (1), fiecare dintre senzorii multimode fiind conectat cu
câte un electrod de referință (2) și cu câte un electrod auxiliar (3), acești electrozi fiind plasați
43 într-un material din plastic, inert din punct de vedere electrochimic (4) care are formă de
triunghi echilateral cu latura de 1 cm.

45 Pentru realizarea minicelulei multimode, s-a printat cu ajutorul unei imprimante 3D,
utilizând polimer neconductor un triunghi echilateral cu latura de 1 cm și grosimea de 1 mm,
47 având plasate la distanța de 0,2 cm de vârf, pe fiecare dintre cele 3 bisectoare ale unghiurilor

RO 131898 B1

triunghiului, câte un tub (printat în același timp cu triunghiul) cu diametrul de 1 mm. Tubul corespunzător senzorului multimode (1) din fig. 1 a fost umplut cu pasta care conține, conform revendicării 1 porfirina, ftalocianina sau chitosan, prin tubul corespunzător electro-
dului de referință (2) s-a introdus sârmă de cupru pe care s-a depus electrolytic argint, iar prin
tubul corespunzător electro-
dului auxiliar (3) s-a introdus sârmă de cupru pe care s-a depus electrolytic platina.

Avantajele utilizării minicelulei multimode pentru analize de alimente, mediu și clinice sunt:

- evitarea contaminării probelor între măsurători, minicelulele putând fi aruncate după fiecare măsurătoare efectuată;

- creșterea calității și fiabilității analizelor;

- identificarea și cuantificarea substanțelor care dau calitatea produselor alimentare, dar și a toxinelor, într-o singură măsurătoare;

- identificarea și cuantificarea poluanților la nivelul la care încă nu sunt toxici pentru mediu, evitând acumularea lor și atingerea limitelor de toleranță maxime;

- identificarea și cuantificarea substanțelor aflate în cantități foarte mici, de interes clinic, ajutând în special la prevenția apariției bolilor;

- diminuarea costului analizei.

Minicelula multimode de unică folosință conform invenției este utilizată pentru analiză și se referă la:

- conectarea minicelulei multimode de unică folosință la un instrument electrochimic de tip PGSTAT;

- programarea metodelor care urmează a fi utilizate pentru analiză și anume: în mod obligatoriu modul stocastic efectuat utilizând tehnica cronoamperometrie la potențial constant (fixarea potențialului utilizat pentru modul stocastic, fixarea timpului analizei - de la 8 min pentru un analit până la 30 min pentru 7 analiți), această metodă va efectua în primul rând o analiză calitativă a probei de analizat, fiind capabilă să identifice analiții de interes și să efectueze o primă măsurătoare cantitativă a acestora; metoda potențiometrică - utilizată utilizând tehnica cronopotențiometrică la curent nul, cu ajutorul căreia se pot efectua analize cantitative ale analiților (fixarea timpului de analiză la 5 min); una dintre metodele voltametrice, cum ar fi voltametria în puls diferențial - utilizată pentru determinarea cantitativă a analiților de interes (fixarea domeniului de potențial - funcție de analiții care trebuie determinați);

- analiza diagramei rezultate în urma modului stocastic pentru determinarea valorilor t_{off} rezultate din diagrame în vederea identificării analiților de interes și măsurarea valorilor t_{on} utilizată la primele determinări cantitative ale analiților;

- analiza curbelor obținute în metodele potențiometrică și voltametrică, (de exemplu voltametria în puls diferențial) prin măsurarea potențialului (pentru metodele potențiometrice) și a înălțimii peak-ului pentru voltametria în puls diferențial pentru determinări cantitative ale analiților de interes;

- după efectuarea unei măsurători, minicelula multimode de unică folosință se aruncă.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a invenției în legătură cu fig. 1, care reprezintă o vedere în perspectivă a minicelulei multimode.

Exemplu

Se cântăresc la balanța analitică 50 mg pudră de oxid de grafenă; peste pudra de oxid de grafenă se adaugă 30 μ L ulei de parafină și 50 μ L soluție de ftalocianină de concentrație 0,001 mol/L și se omogenizează, rezultatul fiind o pastă modificată de oxid de grafenă. Această pastă se introduce în minicelula electrochimică de unică folosință, în tubul

RO 131898 B1

1 corespunzător senzorului multimode de lucru 1 fig. 1. Ca electrod de referință (fig. 1) se
2 utilizează un electrod de Ag/AgCl (confeționat prin electrodepunerea Ag și AgCl pe un fir
3 de cupru și introducerea firului în locul corespunzător electrodului de referință), iar ca
4 electrod auxiliar 3 (fig. 1) se utilizează un fir de cupru pe care s-a depus prin electrodepunere
5 Pt și care s-a introdus în celulă în spațiul corespunzător electrodului auxiliar, conform
6 descrierii anterioare.

7 Se prelevează 0,50 mL de sânge de la fiecare pacient examinat și minicelula se
8 introduce în proba de sânge. Următorii biomarkeri sunt examinați în fluidul biologic: CEA,
9 CA19-9, KRAS, p53. S-au utilizat două moduri: modul stocastic și voltametria în puls
10 diferențial. Potențialul utilizat pentru modul stocastic a fost 125 mV vs Ag/AgCl și timpul de
11 măsurare a fost de 400 sec. Pentru voltametria în puls diferențial domeniul de potențial
12 baleat a fost între -1,5 V și +1,5 V. Aceștia sunt în primul rând identificați în proba biologică
13 utilizând modul stocastic, bazat pe valorile t_{off} (CEA: 3,2 s; CA19-9 1,2 s; p53 1,8 s și KRAS
14 2,5 s) (fig. 2) și după aceea se efectuează două măsurători cantitative utilizând modul
15 stocastic (bazat pe măsurătoare valorii t_{on}) și voltametria în puls diferențial - pentru care s-au
16 măsurat înălțimile picurilor obținute.

17 Rezultatele obținute pentru determinarea CEA, p533 KRAS și CA19-9, utilizând
18 modul stocastic și modul voltametria în puls diferențial.

19

Tabelul 1

21 Modul	CEA	p53	KRAS	CA19-9
22 Stocastic	15,87 ng/mL	5,52 pg/mL	2,95 μ g/mL	130,090/1X11
23 Voltametria în puls diferențial	15,27 ng/mL	5,76 pg/mL	2,98 μ g/mL	131,00 U/mL

25

26 Rezultatele obținute pentru analiza cantitativă utilizând minicelula multimode de unică
27 folosință pentru analiza cantitativă a biomarkerilor: CEA, p53, KRAS și CA19-9
28 demonstrează că există o bună corelație între rezultatele obținute utilizând două moduri
29 diferite de măsurare: modul stocastic și modul - voltametria în puls diferențial, ceea ce
30 înseamnă că minicelula multimode de unică folosință poate fi utilizată fiabil pentru identificare
31 și determinarea cantitativă a CEA, p53, KRAS și CA 19-9.

RO 131898 B1

Revendicări

1. Minicelulă multimode de unică folosință, **caracterizată prin aceea că**, este constituită din unul sau mai mulți senzori multimode (1), fiecare dintre senzorii multimode fiind conectat cu câte un electrod de referință (2) și cu câte un electrod auxiliar (3), acești electrozi fiind plasați într-un material din plastic, inert din punct de vedere electrochimic (4) care are forma de triunghi echilateral cu latura de 1 cm. 1
2. Minicelulă multimode de unică folosință conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, efectuează simultan determinări ale unuia sau mai multor analiți utilizând simultan: metoda stocastică, metoda potențiometrică sau o metoda voltametrică, pentru analiza calității produselor alimentare, analiza de mediu și analiza clinică. 3 5 7 9 11
3. Minicelulă multimode de unică folosință conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, senzorul multimode (1) are partea activă din materiale cum ar fi porfirina, ftalocianina sau chitosan, prezintă nanocanale dar și una dintre proprietățile următoare: are activitate electrocatalitică și este capabil să interacționeze selectiv cu analiții de determinat, fiind imobilizat fizic sau chimic într-o matrice de grafenă, liantul fiind uleiul de parafină ultrapur. 13 15 17
4. Minicelulă multimode de unică folosință conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, electrodul de referință (2) și electrodul auxiliar (3) se obțin prin electrodepunerea metalelor necesare, de exemplu argint și platină, pe materiale conductoare, de exemplu sârma de cupru. 19 21



Fig. 1

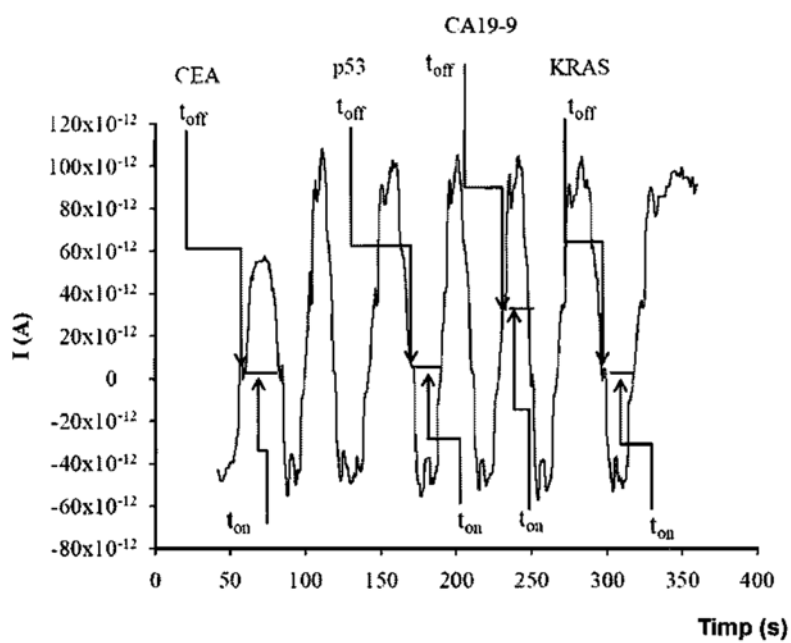


Fig. 2

