

(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00768

(22) Data de depozit: 28/09/2017

(41) Data publicării cererii:
29/03/2019 BOPI nr. 3/2019

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA MATERIALELOR,
STR. ATOMIȘTILOR NR. 405A,
MĂGURELE, IF, RO

(72) Inventatori:
• PREDOI DANIELA, CALEA PLEVNEI
NR.94, BL.10D2, SC.1, ET.4, AP.12,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• ICONARU SIMONA LILIANA, SOS.VIIILOR,
NR.101, BL.1, SC.6, ET.6, AP.185,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;
• SOARE MARIAN, STR. DAMBULUI,
NR.96, ET.5, AP.11, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;

• NĂNESCU FLOREA,
STR. BRANDUȘELOR, NR.11, BL.H1, SC2,
ET.5, AP.50, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• NICOLAESCU ADRIAN DAN,
STR.VIIITORULUI, NR.182, BL.49, SC.1,
ET.8, AP.29, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;
• MOCANU AURA CĂTĂLINA,
STR.MILCOV, NR.2, BL. C1, SC.1, ET.2,
AP.8, BRĂILA, BR, RO;
• PREDOI MIHAI VALENTIN,
CALEA PLEVNEI, NR.94, BL. 10D2, SC.1,
ET.4, AP.12, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B,
RO;
• BEURAN MIRCEA,
ȘOSEAUA MIHAI BRAVU, NR.8, BL. P22 A,
SC.A, ET.5, AP.10, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;
• PRODAN ALINA MIHAELA,
STRADA MINIS, NR.2, BL. X5, SC.1, ET.2,
AP.26, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(54) APLICAREA SPECTROSCOPIEI ULTRASONICE ÎN ANALIZA
SUSPENSIILOR COLOIDALE CU ACCENT PE MATERIALELE
BIOCOMPATIBILE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o metodă de analiză a suspensiilor coloidale cu ajutorul spectroscopiei ultrasonice. Metoda conform invenției folosește impulsuri cu conținut spectral diferit, generate de traductoare de bandă largă, aplicând tehnica puls-ecou, iar caracteristicile spectrale sunt obținute prin analiza cu transformata Fourier rapidă (FFT) a semnalelor de ecou recepționate de la baza unei celule de măsurare care conține soluția studiată, ecourile generate în apă distilată constituind spectrul de referință al acestei analize.

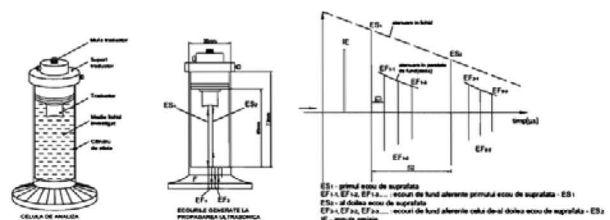


Fig. 1

Revendicări: 2
Figuri: 3

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 invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



33

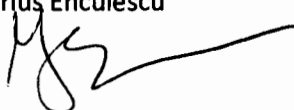
OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2017 0768
Data depozit ...2.8.-09.-2017...

DESCRIEREA INVENȚIEI:

APLICAREA SPECTROSCOPIEI ULTRASONICE IN ANALIZA SUSPENSIILOR COLOIDALE CU ACCENT PE MATERIALELE BIOCOMPATIBILE

Spectroscopia ultrasonică este una din tehnologiile dezvoltate cu scopul de a maximiza procesarea și calitatea și a asigura siguranța produselor farmaceutice, chimice și alimentare [1-2]. Una din aplicațiile posibile ale acestei tehnici este caracterizarea sistemelor disperse, care necesită identificarea cantității de fază dispersată și distribuția dimensiunii de particule [1-4]. Interesul manifestat în ultimii 15 ani a condus la posibilitatea utilizării tehnicilor ultrasonice pentru caracterizarea soluțiilor coloidale atât în laborator cât și în timpul procesului de sinteză, în ambele cazuri fiind necesar un număr mic de instrumente interconectate. În caracterizarea soluțiilor coloidale se corelează proprietățile soluției, în mod special distribuția dimensiunii de particule în faza dispersată, cu numărul de undă complex care guvernează propagarea [2]. Un astfel de proces de corelare constă în măsurarea fizică a coeficientului de atenuare a undei ultrasonice și a vitezei de fază în funcție de frecvență [2]. Astfel, mecanismele de atenuare a sunetului sunt diferite în dispersiile cu contrast de înaltă sau joasă densitate iar “pierderile vâscoase” sunt dominante în dispersiile cu contrast înalt de densitate, pe când cele “termice” sunt predominante în dispersiile cu contrast de joasă densitate [5]. Spectroscopia ultrasonică este folosită la diferite nivele de putere și frecvență, a) ultrasunete de joasă intensitate la frecvențe înalte (>1 MHz) și b) ultrasunete de înaltă intensitate la frecvențe joase (20-100 kHz). Având în vedere că viteza și eficiența de transmisie sunt dependente de natura legăturilor și de masele moleculelor prezente, deci de compoziția materialului, ultrasunetele de joasă intensitate pot fi utilizate pentru a obține informații despre proprietățile fizico-chimice ale materialelor [1]. Tehnica cu ultrasunete aplicată la analiza materialelor s-a dezvoltat mai lent decât în medicină, atât din cauză că, pentru obținerea unor rezoluții acceptabile, necesită instrumentație performantă la frecvențe mai ridicate,

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



cât și datorită faptului că prelucrarea datelor necesită dezvoltarea unor modele teoretice complexe și putere de calcul superioară. Progresele în instrumentație și achiziție digitală a datelor au făcut posibilă proiectarea și realizarea unor instrumente de laborator versatile cu aplicații ce variază de la studiul metalelor, la al materialelor ceramice, polimerice, probelor de biologie celulară și farmacologie. În 1963, Gerike [6] a arătat că spectrul ultrasonic al unui ecou conține informații legate de mărimea, forma și orientarea unui defect, respectiv de microstructura eșantionului (probei) investigate. Unda acustică excită interacțiunile interatomice și/sau moleculare din materiale, astfel comprimarea și întinderea oscilantă indusă de unda ultrasonică determină oscilații ale structurii atomice și/sau moleculare din eșantionul investigat, propagându-se din aproape în aproape și suferind modificări datorate interacțiunii cu mediul de propagare [7-8]. Amplitudinea deformațiilor oscilante asociate **undelor ultrasonice de interogație** folosite în Spectroscopia Ultrasonică analitică sunt extrem de mici astfel că analiza spectroscopică bazată pe unde ultrasonice este o tehnică nedistructivă [7]. Avantajul spectroscopiei ultrasonice este legat de faptul că undele acustice se pot propaga prin majoritatea materialelor conducând la investigații complete pe o gamă extinsă de materiale și produse. Undele acustice, în medii neomogene structurale sau compozite, spre deosebire de undele electromagnetice, sunt afectate de conversiile de mod, adică de schimbări ale tipului undei de interogație - incidente, respectiv, ale modurilor de oscilație asociate undei excitate inițial în material, pe parcursul propagării și interacțiunii cu mediul de propagare [8]. Această particularitate a undelor ultrasonice face ca recepția undelor emergente, purtătoare de informație, ca urmare a interacțiunilor cu mediul de propagare, să devină relativ complexă, necesitând o instrumentație care să asigure recepția distinctă a tuturor modurilor de oscilație semnificative sau cel puțin a celor previzionate. Pe de altă parte, o analiză ce ia în considerare și undele emergente generate prin conversie de mod conduce, în principiu, la o informație mai bogată despre eșantionul investigat. În ansamblu, putem spune că Spectroscopia Ultrasonică bazată pe excitația cu unde de bandă largă reunește două mari avantaje, esențiale în defectoscopie: conținut spectral foarte bogat și rezoluție spațială foarte ridicată, care pot fi extrapolate și pentru suspensiile coloidale.

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



a). **Pregătirea suspensiilor coloidale**

Se prezintă aplicarea Spectroscopiei Ultrasonice în analiza soluțiilor coloidale cu interes medical, astfel Nanoparticulele de oxid de fier (FeO-NPs) au fost realizate astfel încât să fie compatibile cu organismul uman. Biofuncționalizarea lor s-a obținut prin atașarea la suprafața lor a unor agenți (de legătură, de permeabilizare, de direcționare) care să permită tratamentul neoplasmelor. Caracteristicile lor aflate sub forma de golbule de nano-emulsii de tip ulei în apă, nanoparticulele de maghemita ($\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$) au dimensiuni de cațiva zeci de nanometri în diametru și sunt stabilizate printr-un strat de surfactant compus fosfolipide și agenți discreți.

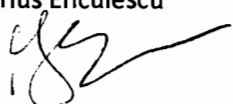
b). **Metoda de analiză a soluțiilor coloidale prin spectroscopie ultrasonică**

Din punctul de vedere al instrumentației utilizate pentru analiza spectrală, în Spectroscopia Ultrasonică există două abordări distincte, astfel:

i) *Unda ultrasonică incidentă (de interogație)* are banda spectrală foarte îngustă, dar frecvența centrală este variată (cuasi)continuu în domeniul de interes, care poate fi foarte larg (de exemplu, de la zeci de kHz la zeci de MHz). Într-un astfel de sistem, semnalele de excitație a traductorului ultrasonic sunt semnale de tip sinusoidal sintetizate electronic, modulate cu pulsuri dreptunghiulare având durata egală cu un multiplu al perioadei semnalului sinusoidal, suficient de mare pentru ca unda incidentă să fie cuasi-monocromatică. Sistemele de acest tip sunt utilizate în special la caracterizarea proprietăților microstructurale ale materialelor în domenii precum farmaceutică, chimie alimentară, industria lemnului etc..

ii) *Unda ultrasonică incidentă* provine de la excitarea unui traductor ultrasonic de bandă largă cu un puls electric de amplitudine relativ mare (zeci/sute de volți) cu front foarte mic - de ordinul nanosecundelor. Se generează astfel o undă incidentă (de interogație) cu o lărgime de bandă spectrală relativ largă (de ordinul a 10÷50 MHz). Acest mod de excitație este des întâlnit în defectoscopia ultrasonică și, din această cauză, sistemele cu excitație de bandă largă sunt utilizate în special în aplicațiile defectoscopice ale Spectroscopiei Ultrasonice; pentru obținerea unor pulsuri ultrasonice cu o bandă spectrală cât mai largă, se utilizează traductori puternic amortizați (ajungând până la a se

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Mariuș Enculescu

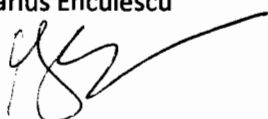


genera, practic, o singură cuasi-sinusoidă pe puls). Din punct de vedere defectoscopic, traductorii puternic amortizați permit obținerea unor rezoluții spațiale foarte ridicate (adică, putere înaltă de discriminare a discontinuităților foarte apropiate). Pentru analizele sistemelor coloidale se utilizează al doilea tip de instrumentație.

c). Caracterizarea ultrasonică a soluțiilor coloidale de nanoparticule funcționalizate în scopuri biologice

Principiul metodei de investigație este prezentat în FIGURA 1. Acesta presupune fixarea fiecăruia dintre traductorii utilizați în suportul destinat, proiectat și adaptat la dimensiunile cilindrului gradat iar distanța de 60 mm reprezintă parcursul sonic în soluția investigată, respectiv distanța dintre centrul traductorului și peretele de fund al celulei. Celula și suportul traductorului permit imersia completă a traductorului în apă, pentru măsurătorile de referință și respectiv, soluție coloidală, pentru caracterizarea nanoparticulelor de maghemită. Pentru excitația traductorului și recepția semnalelor ultrasonice s-au utilizat un Pulser-Receiver și preamplificator tip Olympus NDT, cu banda de trecere adecvată conținutului spectral al traductorului respectiv. Pulser – Receiver - ul furnizează ecourile de radiofrecvență (RF) a căror achiziție s-a efectuat cu un osciloscop digital Tektronix cu banda de 100 MHz. Semnalul este achiziționat atât în domeniul timp cât și în domeniul frecvență și se stochează în fișiere numerice specifice în computerul cuplat la osciloscop prin portul LAN. Tehnica se bazează pe **analiza spectrală a ecoului obținut la reflexia pulsului ultrasonic pe fundul celulei de măsurare, în care se află soluția studiată**. Parametrii de excitație a traductorilor și de recepție a semnalelor de ecou pentru măsurătorile spectrale pe soluțiile de nanoparticule sunt specificate în Tabelul 1 de mai jos. Măsurătorile s-au efectuat pe trei tipuri de traductori cu analiza pe mediul de referință și pe cele 4 soluții de nanoparticule. Protocolul experimental propus prevede ca după analiza fiecărei soluții în parte cilindrul gradat, precum și traductorul, să fie curățate sub jet de apă și ulterior uscate în jet de aer asigurându-se astfel necontaminarea probelor cu particule reziduale de la proba precedentă. Pentru analiza spectrală s-a utilizat un program de post-procesare a semnalelor achiziționate, pe baza transformatei Fourier obținută cu modulul de transformată Fourier Rapida (FFT) al osciloscopului.

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



Caracterizarea ultrasonica a suspensiilor coloidale (ex: cele cu continut de maghemita) se obtin cu ajutorul pulsurilor generate de traductorii de bandă largă cu frecvențe nominale de 10, 25 și 50 MHz, prin tehnica puls-ecou. Caracteristicile spectrale s-au obținut prin analiza cu transformată Fourier rapidă (FFT) a ecourilor provenite de la fundul celulei în care se află suspensia, după un drum sonic. Ecourile generate în apă distilată au constituit spectrul de referință al acestei analize.

Evaluarea influenței nanoparticulelor în suspensiile apoase asupra proprietăților spectrale ale semnalelor de ecou (frecvența centrală, lărgimea de bandă, limita superioară a frecvenței și limita inferioară a frecvenței) a fost realizată pentru impulsurile de intrare la diferite conținuturi spectrale. Sensibilitatea caracteristicilor spectrale la concentrația nanoparticulelor a fost caracterizată și comparată cu rezultatele vitezei ultrasonice și a măsurătorilor de atenuare efectuate pe același tip de nanoparticule. Aceste rezultate au contribuit la stabilirea celei mai indicate tehnici ultrasonice pentru caracterizarea suspensiilor de nanoparticule cu concentrații și distribuții de dimensiune diferite. Se prezinta ca exemplu caracteristica spectrala pentru solutiile investigate cu traductorul Panametrics 10 MHz in Figura 2.

Analiza asupra împrăștierii undelor ultrasonice pe particulele din solutie a condus la diminuarea frecvențelor înalte din spectrul ecoului analizat. Ca urmare, comparația spectrelor ecourilor normate la valoarea maximă obținută în aceleași condiții (traductor, celulă) pe apa distilată (mediul de referință) și respectiv, pe soluțiile studiate arata o atenuare a frecvențelor înalte în ultimul caz. Diferența spectrelor constituie o măsură a acestei atenuări, în directă corelație cu densitatea și distribuția particulelelor.

Metoda de analiza prezentata mai sus, a demonstrat o sensibilitate remarcabilă a proprietăților spectrale de propagare ultrasonică în soluțiile de nanoparticule de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Aceasta reprezintă punctul de plecare pentru dezvoltarea ulterioară a spectroscopiei ultrasonice de bandă largă ca metodă de caracterizare a acestor tipuri de soluții cu aplicații terapeutice extrem de semnificative.

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



BIBLIOGRAFIE

1. A.S. Dukhin, Acoustic Spectroscopy for Concentrated Polydisperse Colloids with High Density Contrast, *Langmuir*, 12 (21), 1996, pp 4987–4997.
2. R. E. Challis, Ultrasound techniques for characterizing colloidal dispersions, *Rep. Prog. Phys*, 68, 2005, p. 1541-1637.
3. C.L. Popa, M. Soare, Preliminary ultrasound studies on magnetic fluids based on iron oxide nanoparticles, In VIII International Conference On “Times of Polymers and Composites”: From Aerospace To Nanotechnology, 1736, 2016.
4. D. Predoi, C. L. Popa, M.V. Predoi, *Polymer Engineering & Science*, 2017, Doi: 10.1002/Pen.24501.
5. G. Bonacucina, Acoustic spectroscopy: A powerful analytical method for the pharmaceutical field?, *International journal of pharmaceutics*, 503(1), 2016, p. 174-195.
6. O.R. Gericke, Determination of the Geometry of Hidden Defects by Ultrasonic Pulse Analysis Testing, *The Journal of the Acoustical Society of America*, 35(3), martie 1963, p. 364-368.
7. V. Buckin, B. O'Driscoll, C. Smyth, A.C. Alting, R.W. Visschers, Ultrasonic spectroscopy for materials analysis: Recent advances. *Spectroscopy Europe* 15(1) (2003) 20-25.
8. L. Adler, Ultrasonic Spectroscopy, *The Evaluation of Materials and Structures by Quantitative Ultrasonics*, 330, 1993, p. 25-41.

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



REVENDICĂRI

Metoda ultrasonică pentru caracterizarea suspensiilor coloidale ale particulelor magnetice cu dimensiuni nanometrice.

Metoda ultrasonică pentru caracterizarea suspensiilor coloidale ale nanoparticulelor magnetice funcționalizate cu diversi surfactanti ce ar putea fi utilizate în domeniul biomedical.

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu



FIGURI:

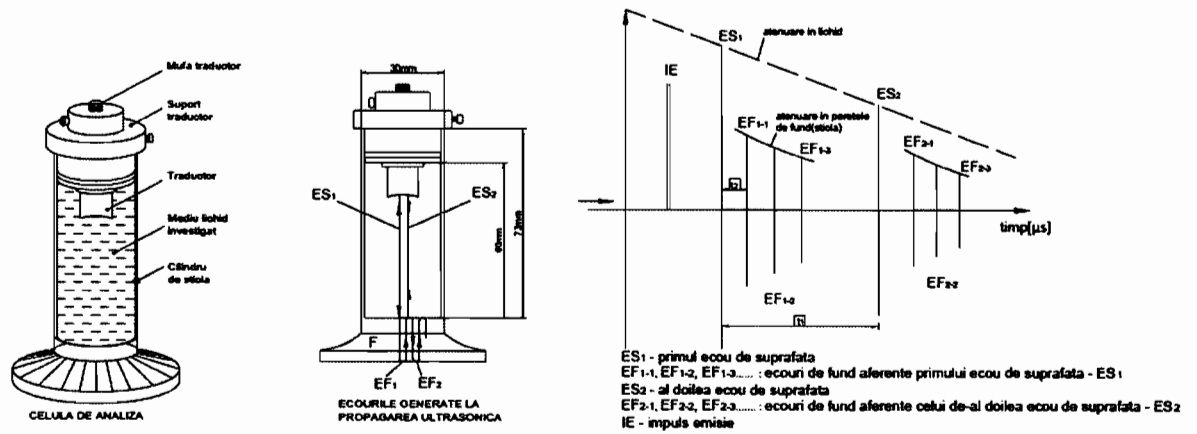


FIG. 1. Principiul metodei de investigație ultrasonică a soluțiilor

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu

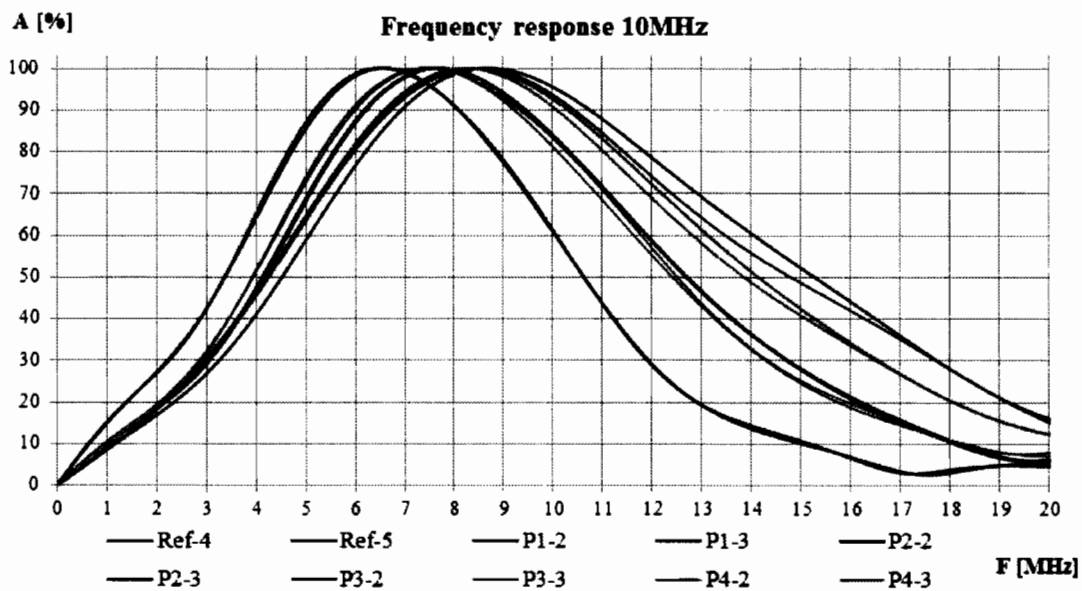


FIG.2 Caracteristicile spectrale ale soluțiilor investigate cu traductorul Panametrics 10MHz

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Mariuș Enculescu

TABELE:**TABELUL 1-** Parametrii de excitație a traductorilor și de recepție a semnalelor ecou

Pulser - Receiver	Amortizare	Energie	Frecvența de repetiție [Hz]	Filtru Frecvență HPF	Filtru Frecvență LPF
5072PR	50Ω	13 μJ	100	Out	Full BW
5073PR	50Ω	16 μJ	200	Out	Full BW

Director General INCDFM,
Dr. Ionuț Marius Enculescu

