



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00256

(22) Data de depozit: 24/04/2019

(41) Data publicării cererii:
27/11/2020 BOPI nr. 11/2020

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
INGINERIE ELECTRICĂ ICPE-CA,
SPLAIUL UNIRII NR.313, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• GEORGESCU GABRIELA, STR.SIBIU
NR.2, BL.OD 1, SC.2, ET.4, AP.56,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• MĂLĂERU TEODORA,
BD.ALEXANDRU OBREGIA NR.22 A,
BL.II/30, SC.A, ET.10, AP.43, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;

• ENESCU ELENA, DRUMUL TABEREI
NR.64, BL.F 4, SC.5, ET.1, AP.80,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;
• PĂTROI EROS ALEXANDRU,
STR.VATRA DORNEI NR.11, BL.18 B+C,
SC.2, ET.1, AP.49, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• MARINESCU VIRGIL EMANUEL,
CALEA CĂLĂRAȘI NR.94, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• SBĂRCEA BEATRICE GABRIELA,
BD.THEODOR PALLADY NR.30C, BL.T2,
ET.5, AP.57, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO

(54) NANOCOMPOZIT γ -Fe₂O₃-POLIMER BIOCOMPATIBIL

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui nanocompozit γ -Fe₂O₃ -polimer biocompatibil pentru aplicații biomedicale. Procedeu, conform invenției, constă în etapele de: preparare a unei soluții de acetat de fier din 1,739 g Fe(C₂H₃O₂)₂ și 60 ml polietilenglicol, adăugarea de KOH 1M pentru o valoare pH 10...11, respectiv, 1 ml H₂O₂, refluxarea soluției la temperatura de 100...220°C, rezultând nanoparticule de oxid de fier

γ -Fe₂O₃ care sunt refluxate timp de 4...10 h, împreună cu polimer biocompatibil polietilenimină, rezultând un nanocompozit hidrofil cu o dimensiune a particulelor mai mică de 20 nm, utilizat ca trasor magnetic neradio-activ în metode de diagnostic tumoral.

Revendicări: 1



Nanocompozit γ -Fe₂O₃ – polimer biocompatibil

Invenția se referă la un nanocompozit γ -Fe₂O₃ – polimer biocompatibil pentru aplicații ca traser magnetic neradioactiv în diagnosticarea tumorilor maligne prin tehnica magnetică (non-invazivă) pentru biopsia ganglionului santinelă SNB.

În scopul precizării precoce a diagnosticului oncologic (prezenței sau absenței metastazării în nodulii limfatici regionali) în cazul femeilor diagnosticate cu cancer la sân în faze incipiente și cuantificării eficienței intervenției chirurgicale este cunoscută utilizarea traserului magnetic radioactiv tehnetiū 99m, un compozit oxidic magnetic radioactiv, care se injectează în jurul tumorii și permite identificarea intraoperatorie a ganglionului santinelă, urmată de limfoscintigrafie, la intervale prestabilite, astfel încât să se poată evidenția traseul parcurs de celulele neoplazice desprinse din tumora primară.

Identificarea intraoperatorie a ganglionului santinelă se face cu ajutorul unui «gamma finder» (detector portabil intraoperator de radiații gamma), ganglionul santinelă este extras și trimis laboratorului de anatomie patologică. Dacă acest ganglion nu este invadat tumoral, nu va fi necesară extirparea tuturor grupelor ganglionare.

Dezavantajul utilizării acestui procedeu pentru obținerea acestui traser magnetic radioactiv (tehnetiū 99m) este că tehnetiū este radioactiv și trebuie eliminat rapid din organism.

Este cunoscută, din RO 122439, o metodă de preparare a unui nanocompozit magnetic pentru aplicații biomedicale, constituit dintr-un miez de Fe₃O₄ încapsulat în polimer polivinilpirolidonă și o zaharidă 2-deoxi-d-glucoză, cu dimensiuni ale particulelor de 20 - 30 nm și comportare feromagnetică $M_{sat} > 15$ emu/g.

Dezavantajul utilizării acestui procedeu pentru obținerea acestui compozit magnetic este acela dat de faptul că particulele de nanocompozit biocompatibil nu sunt sferice, nu au dimensiuni suficient de mici (< 20 nm) pentru îmbunătățirea contrastului imaginilor RMN ale ganglionilor limfatici și nu sunt superparamagnetice.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în îmbunătățirea caracteristicilor (rețea cristalină de tip maghemită, particule cu dimensiuni < 20 nm, magnetizare de saturație $M_{sat} > 40$ emu/g, magnetizare remanentă $M_r=0$, câmp coercitiv $H_c=0$) pentru obținerea unui material compozit de tip γ -Fe₂O₃ – polimer biocompatibil polietilenimină PEI, cu particule sferice și cu proprietăți supermagnetice.

Nanocompozitul γ -Fe₂O₃ – polimer biocompatibil, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că este constituit dintr-un miez magnetic cu rețea cristalină de tip maghemită cu structură cristalină cubică, încapsulat într-un polimer biocompatibil hidrofil polietilenimină PEI, materialul nanocompozit rezultat având particule sferice cu dimensiuni < 20 nm, magnetizare de saturație $M_{sat} > 40$ emu/g; nanoparticulele magnetice sunt sintetizate într-un sistem de tipul: Fe(C₂H₃O₂)₂ – KOH – PEG 200 – H₂O₂ – PEI.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- înlătură dezavantajele investigației clinice biopsia ganglionului santinelă (SNB), care se face cu un traser magnetic radioactiv (tehnetiū 99m) ;
- obținerea unui nanocompozit oxidic magnetic de tipul γ -Fe₂O₃ – polimer biocompatibil cu aplicații ca traser magnetic neradioactiv în diagnosticarea tumorilor maligne prin tehnica magnetică (non-invazivă) pentru SNB, independentă de radioizotopi;
- permite precizarea precoce a diagnosticului oncologic și cuantificarea eficienței intervenției chirurgicale;

- înlocuirea traserului radioactiv cu unul neradioactiv va duce la eliminarea cerințelor stricte de manipulare și de transport a acestuia, de eliminare a deșeurilor radioactive și a accesului la instalațiile de medicină nucleară;
- realizarea unei distribuții perfect omogene la scară moleculară oferă posibilitatea de obținere a unor produși omogeni și puri în condiții bine controlate;
- prepararea nanocompozitului se realizează în condiții economice privind condițiile de lucru (fără presiune, la temperaturi reduse), cu un consum de energie redus care va conduce la micșorarea prețului de cost al traserului magnetic;
- investigația clinică cu traser magnetic neradioactiv devine accesibilă unui număr mai mare de pacienți datorită scăderii prețului de cost comparativ cu tehnicile de imagistică medicală care folosesc traseri radioactivi;
- nanoparticulele de maghemită $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ preparate sunt eficiente în îmbunătățirea contrastului imaginilor RMN ale ganglionilor limfatici, prezentând atât biocompatibilitate cât și toxicitate redusă;
- nanocompozitul $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil PEI este netoxic și neimunogen;
- prepararea unor particule de nanocompozit sferice și cu dimensiuni mai mici de 20 nm permite asigurarea unui contrast optim al imaginilor RMN pentru ganglionii limfatici;
- obținerea unor dimensiuni ale particulelor de nanocompozit magnetic, mai mici de 20 nm, asigură stabilitatea coloidală;
- obținerea unor nanoparticulele superparamagnetice cu suprafață specifică mare, care sedimentează lent și se redispersează ușor și uniform în mediul de dispersie;
- realizarea unor particule magnetice stabile în apă, la pH neutru;
- încapsularea nanoparticulelor magnetice oxidice în polimer hidrofil îmbunătățește dispersarea, stabilitatea chimică a particulelor și reduce toxicitatea acestora, reprezentând o metodă adecvată pentru prepararea de compozite magnetice cu utilizări in vitro sau in vivo;
- reducerea dimensiunilor particulelor sub 20 nm și respectiv stabilizarea suprafețelor nanoparticulelor $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ cu un strat de lanțuri polimere hidrofilice inhibă opsonizarea și se obține un timp de menținere în circulație sanguină mai mare;
- evidențierea ganglionului sentinela se face simplu și rapid prin realizarea unei suspensii apoase de nanoparticule de compozit $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil, injectarea interstițială și identificarea intraoperatorie cu un magnetometru portabil și respectiv prin colorarea vizuală maro-negru a nodulilor.

Nanocompozitul $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil, conform invenției este obținut dintr-o soluție de acetat de fier preparată din 1,739 g $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ în 60 ml polietilenglicol PEG 200, la care se adaugă o soluție de KOH 1M pentru a obține o valoare a pH-ului ului cuprinsă între 10 ... 11; în soluția obținută este adăugat 1ml H_2O_2 și este refluxată timp de 2 – 3 ore la o temperatură aflată în intervalul 100 ... 220°C; nanoparticulele de oxid de fier $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ rezultate sunt refluxate timp de 4 ... 10 ore, împreună cu polietilenimină PEI, în scopul obținerii nanoparticulelor de nanocompozit $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil conform invenției.

Materialul nanocompozit rezultat are particule sferice cu dimensiuni < 20 nm, magnetizare de saturație $M_{\text{sat}} > 40$ emu/g, magnetizare remanentă $M_r=0$ și câmp coercitiv $H_c=0$; nanoparticulele magnetice sunt sintetizate într-un sistem de tipul: $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ – KOH – PEG 200 – H_2O_2 – PEI, conform tabelului 1.

Tabelul 1

Nr crt	Sistem	Natura fazei cristaline (XRD)	Structură cristalină	Dimensiunea medie de cristalit (XRD)	Forma nanoparticulelor compozit (SEM)	Dimensiunea particulelor (SEM)	Măsurători magnetice		
							M_r (emu/g)	M_s (emu/g)	H_c (Oe)
1.	Fe(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ – KOH – PEG 200 – H ₂ O ₂ – PEI	Maghemită	cubică	7,85 nm	sferică	7,5 – 18 nm	0	47 emu/g	0

Revendicare

Nanocompozit $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil, (polietilenimină PEI) hidrofil, cu dimensiune a particulelor mai mică de 20 nm, caracterizat prin aceea că este obținut dintr-o soluție de acetat de fier preparată din 1,739 g $\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ în 60 ml polietilenglicol PEG 200, la care se adaugă o soluție de KOH 1M pentru a obține o valoare a pH-ului ului cuprinsă între 10 ... 11; în soluția obținută este adăugat 1ml H_2O_2 și este refluxată timp de 2 – 3 ore la o temperatură aflată în intervalul 100 220⁰C; nanoparticulele de oxid de fier $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ rezultate sunt refluxate timp de 4 ... 10 ore, împreună cu polietilenimină PEI, în scopul obținerii nanoparticulelor de nanocompozit $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ – polimer biocompatibil.