



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2021 00423**

(22) Data de depozit: **22/07/2021**

(41) Data publicării cererii:  
**29/11/2021** BOPI nr. **11/2021**

(71) Solicitant:  
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
FIZICA MATERIALELOR-INCDFM,  
STR.ATOMIȘTILOR NR.405 A, MĂGURELE,  
IF, RO;**  
• **AGILROM SCIENTIFIC S.R.L.,  
BD.PIPERA, NR.1H, ILFOV, IF, RO**

(72) Inventatori:  
• **BAIBARAC MIHAELA,  
ALEEA BARAJUL DUNĂRII, NR.1, BL.M35,  
SC.5, ET.10, AP.217, SECTOR 3,  
BUCUREȘTI, B, RO;**  
• **MOGOS ALIN-MARIAN,  
STR.STRĂDUINȚEI, NR.5, BL.A3, SC.1,  
AP.21, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO**

(54) **SUPORȚI DE ITO MODIFICAȚI CU OXID DE GRAFENĂ  
REDUS FUNCȚIONALIZAT CU NANOPARTICULE DE Au  
PENTRU APLICAȚII ÎN DOMENIUL DETECȚIEI OPTICE  
A COMPUȘILOR FARMACEUTICI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la suportți de lamele de sticlă acoperite cu oxid de staniu și oxid de indiu ITO cu oxid de grafenă redus RGO funcționalizați cu nanoparticule de Au în vederea utilizării acestora în spectroscopia Raman pentru detecția optică a compușilor organici din domeniul farmaceutic. Suportții conform invenției se obțin prin depunerea soluției de RGO în dimetil formamidă pe suprafața suportului de ITO prin metoda " drop casting " și funcționalizarea suportului de ITO modificat cu RGO

cu nanoparticule de Au prin voltametrie ciclică, iar pentru cazul particular al acetaminofenului, suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au prezintă o dependență liniară în domeniul de concentrații 2,5...30 mM.

Revendicări: 1  
Figuri: 5



**SUPOȚI DE ITO MODIFICAȚI CU OXID DE GRAFENA REDUS  
FUNȚIONALIZAT CU NANOPARTICULE DE AUR PENTRU APLICAȚII ÎN  
DOMENIUL DETECȚIEI OPTICE A COMPUȘILOR FARMACEUTICI**

Invenția se referă la modificarea suportilor de ITO (lamele de sticlă acoperite cu oxid de staniu și oxid de indiu) cu oxid de grafenă redus funcționalizat electrochimic cu nanoparticule de Au ca noi platforme active în spectroscopia Raman exaltată prin plasmoni de suprafață (abreviată conform denumirii din limba engleză „surface enhanced Raman scattering” - SERS), de unică folosință, care să permită detecția unor compuși activi din domeniul farmaceutic. Abilitatea acestor noi platforme va fi exemplificată în cazul acetaminofenului (cunoscut sub numele de para acetil amino fenol) compus organic care este substanță activă în diferite produse farmaceutice comercializate sub denumirea de Paracetamol, Theraflu, Coldrex, Parasinus, Algopirin, etc.

Procedeele cunoscute pentru măsurare concentrație acetaminofenului sunt:

- i) spectroscopia în ultraviolet-vizibil (UV-VIS) [Ruiz-Medina, A.; Fernandez-de Cordona, M.L.; Ayora-Canada, M.J.; Pascual-Reguera, M.I.; Molina-Diaz, A. A flow-through solid phase UV spectrophotometer biparameter sensor for the sequential determination of ascorbic acid and paracetamol. Anal. Chim. Acta 2000, 404, 131–139.],
- ii) cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) [Bosch, M.E.; Sauche, A.J.R.; Rojas, F.S.; Ojeda, C.B. Determination of paracetamol: Historical evolution. J. Pharm. Biomed. Anal. 2006, 42, 291–321],
- iii) voltametria ciclică [Norrandi, I.; Rakhmana, R. Carbon paste electrode modified with poly(3-aminophenol) for voltammetric determination of paracetamol. Int. J. Electrochem. Sci. 2012, 7, 4479–4487] si
- iv) spectroscopia Raman exaltată prin plasmoni de suprafață (SERS) [Santos, E.D.B.; Lima, E.C.N.L.; De Oliveira, C.S.; Sigoli, F.A.; Mazali, I.O. Fast detection of paracetamol on a fold nanoparticle-chitosan substrate by SERS. Anal. Met. 2014, 6, 3564–3568].

În cazul spectroscopiei SERS, principalii suportați utilizați pentru detecția acetaminofenului au fost:



- i) nanoparticule de Au modificate cu chitosan [Santos, E.D.B.; Lima, E.C.N.L.; De Oliveira, C.S.; Sigoli, F.A.; Mazali, I.O. Fast detection of paracetamol on a fold nanoparticle-chitosan substrate by SERS. *Anal. Met.* 2014, 6, 3564–3568];
- ii) nanoparticule de tip miez-coaja de tip Au-Ag încorporate în nanostructuri de SiO<sub>2</sub> [Pham, X.H.; Hahm, E.; Huynh, K.H.; Kim, H.M.; Son, B.S., Jeong, D.H.; Jun, B.H. Sensitive and selective detection of 4-aminophenol in the presence of acetaminophen using gold-silver core-shell nanoparticles embedded in silica nanostructures, *J. Ind. Eng. Chem.* 83, 208-213, 2020];
- iii) grafenă sintetizată chimic [Sil, S; Kuhar, N.; Acharya, S.; Umopathy, S., Is Chemically synthesized graphene „really” a unique substrate for SERS and fluorescence quenching?, *Scientific Reports* 3, 3336, 2013];
- iv) nanoparticulele de Ag [De Bleye, C.; Dumont, E.; Rozet, E.; Sacre, P.Y.; Chavez, P. F.; Netchacovitch, L.; Piel, G.; Hubert, Ph.; Ziemons, E.; Determination of 4-aminophenol in a pharmaceutical formulation using surface enhanced Raman scattering: from development to method validation, *Talanta* 116, 899-905, 2013];
- v) nanostructuri de SiO<sub>2</sub> acoperite cu Au preparate prin litografiere [Sanger, K.; Durucan, O.; Wu, K.; Thilsted, A.H.; Heiskanen, A.; Rindzevicius, T.; Schmidt, M.S.; Zor, K.; Boisen, A. Large-scale, lithography-free production of transparent nanostructured surface for dual-functional electrochemical and SERS sensing, *ACS Sensors* 2 (12), 1869-1875, 2017];
- vi) foaie de Al acoperită cu nanoparticule de Au [Mukanova, Z.; Gudun, K.; Elemessova, Z.; Khamkhash, L.; Ralchenko, E.; Bukasov, R. Detection of paracetamol in water and urea in artificial urine with gold nanoparticles”Al foil cost-efficient SERS substrate, *Analytical Science*, 34, 183-187, 2018]

Dezavantajele acestor structuri constau în următoarele: i) timp mare pentru obținerea suporturilor activi SERS, ca rezultat al etapelor prevăzute în protocoalele raportate; și ii) echipamente scumpe care necesită personal înalt calificat.

Două mecanisme trebuie avute în vedere în cazul spectroscopiei SERS și anume mecanismul chimic care implică modificări de poziție a liniilor Raman ca rezultat al proceselor de transfer de sarcină de la interfața suport SERS / dielectric (ex. analit) și mecanismul de origine



electromagnetică care își are originea în generarea plasmonilor de suprafață la interfața metal/dielectric.

Suportii bazați pe lamele de sticlă acoperite cu oxid de staniu și oxid de indiu (ITO) modificate cu oxid de grafenă redus (RGO) funcționalizați electrochimic cu nanoparticule de Au conform invenției, înlătură aceste dezavantaje prin faptul că sunt utilizate doar două etape și anume prima implică depunerea RGO pe suportii de ITO prin metoda „drop casting” în timp ce a doua etapă presupune funcționalizarea RGO prin voltametrie ciclică cu nanoparticule de Au. În vederea demonstrării utilizării suportilor de ITO modificați cu RGO funcționalizați cu nanoparticule de Au în domeniul farmaceutic, va fi evidențiată dependența intensității spectrelor Raman ale acetaminofenului cu concentrația acestuia.

În continuare se prezintă un exemplu de realizare a invenției în legătură cu: a) modificarea suportilor de ITO cu RGO și funcționalizarea cu nanoparticule de Au și b) demonstrarea utilizării acestor suportii pentru înregistrarea spectrelor Raman ale acetaminofenului în domeniul de concentrații între 2.5 și 30 mM.

a) Modificarea suportilor de ITO cu RGO implică: a<sub>1</sub>) utilizarea unor suportii comerciali de ITO cu rezistivitatea de suprafață egală cu 15-25  $\Omega/\text{cm}^2$ , a<sub>2</sub>) prepararea unei soluții de RGO în dimetil formamide (DMF) având concentrația de 5 mg/ml, a<sub>3</sub>) depunerea pe un suport de ITO care are lungimea și lățimea egale cu 1.5 cm și 1 cm a 1 ml soluție de RGO în DMF și a<sub>4</sub>) tratarea termică a suportului la 100<sup>0</sup>C timp de 15 minute. Funcționalizarea suportului de ITO modificat cu RGO implică: a<sub>5</sub>) prepararea unei soluții 0.1 M HClO<sub>4</sub> și 0.5 mM HAuCl<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O și a<sub>6</sub>) înregistrarea a 5 voltamograme ciclice în domeniul de potențial între -0.3 și +1.3 V față de electrodul de referință Ag/AgCl, viteza de scanare a domeniului de potențial fiind de 100 mV/s. În vederea înțelegerii diferențelor între suportul de ITO înainte și respectiv după modificarea cu RGO, Figurile 1 și 2 prezintă voltamogramele ciclice obținute în condițiile menționate mai sus. Conform Figurii 1, pe măsură ce numărul de voltamograme ciclice crește de la 1 la 5 se observă că voltamograma ciclică este caracterizată: 1) printr-un maxim de oxidare având potențialul la +1.021 V vs. Ag/AgCl a cărui densitate de curent crește gradual cu numărul de voltamograme cilice înregistrate; cea de a 5-a voltamogramă ciclică are densitate de curent a maximumului de oxidare egală cu  $5.96 \times 10^{-4}$  A  $\text{cm}^{-2}$ ; și 2) două maxime de reducere; primul maxim de reducere are densitate de curent în cazul



voltamogramelor ciclice 1 și 5 egală cu  $-7.72 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și respectiv  $-4.81 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și potențialul egal cu  $+0.831 \text{ V vs. Ag/AgCl}$  indiferent de numărul de voltamograme ciclice. Cel de al doilea maxim de reducere are potențialul, când este înregistrată prima și respectiv a 5-a voltamogramă ciclică, egal cu  $+0.584 \text{ V}$  și respectiv  $+0.609 \text{ V vs. Ag/AgCl}$  și o densitate de curent egală cu  $-4.55 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și respectiv  $-3.94 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$ . La finalul celor 5 voltamograme ciclice, suportul de ITO este tratat termic la cca.  $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$  timp de 15 minute. Figura 2 prezintă primele 5 voltamograme ciclice ale suportului de ITO modificat cu RGO. În acest ultim caz se observă că pe măsură ce numărul de voltamograme ciclice crește de la 1 la 5, 1) maximul de oxidare este caracterizat printr-un potențial egal cu  $+0.617 \text{ V vs. Ag/AgCl}$  și o densitate de curent egală cu  $3.19 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și respectiv  $4.01 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și 2) maximul de reducere este caracterizat printr-un potențial egal cu  $+0.201 \text{ V vs. Ag/AgCl}$  și o densitate de curent egală cu  $-4.33 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$  și respectiv  $-3.40 \times 10^{-4} \text{ A cm}^{-2}$ .

b) Utilizarea acestor suporturi de ITO pentru detecția acetaminofenului este demonstrată prin înregistrarea spectrelor în domeniul de concentrație  $2.5 - 30 \text{ mM}$ . Figura 3 prezintă spectrele Raman folosind electrodul de ITO nemodificat pe care au fost depuse electrochimic nanoparticule de Au și respectiv electrodul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au. Spectrele Raman sunt înregistrate cu un spectrofotometru FT Raman, model Multiram, achiziționat de la Bruker, echipat cu un laser de tip YAG:Nd, rezoluția spectrelor Raman fiind de  $2 \text{ cm}^{-1}$ . În acest scop au fost preparați în condiții identice 5 suporturi de ITO pe care au fost depuse electrochimic nanoparticule de Au și respectiv 5 suporturi de ITO modificate cu RGO funcționalizate cu nanoparticule de Au, conform protocolului de mai sus. Cinci soluții apoase de acetaminofen au fost preparate având concentrațiile egale cu  $2.5, 5, 10, 20$  și  $30 \text{ mM}$ . Pe suprafața fiecărui suport a fost depus  $0.4 \text{ ml}$  de soluție apoasă de acetaminofen care au fost distribuiți uniform pe suprafața suporturilor de ITO, soluția fiind evaporată termic la temperatura de  $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$  timp de  $5 \text{ min}$ . Conform Figurilor 3a și 3b, atât în cazul suporturilor de ITO acoperite cu nanoparticule de Au cât și în cazul suporturilor de ITO modificate cu RGO și funcționalizate electrochimic cu nanoparticule de Au se observă că spectrele Raman sunt caracterizate prin linii Raman având maximele la cca.  $393, 651, 800, 860, 1170, 1238, 1280, 1327, 1375, 1519, 1564, 1614, 1650, 2931$  și  $3064 \text{ cm}^{-1}$  [M. Daescu, A. Matea, C. Negrila, C. Serbschi, A.C. Ion, M. Baibarac, Photoluminescence as a valuable tool in the optical characterization of acetaminophen and the monitoring of its photodegradation



reactions, *Molecules* 25, 4571, 2020]. Considerând linia Raman de la  $1614\text{ cm}^{-1}$ , atribuită modului de vibrație de întindere a legăturilor C-N, C-O și C-C în inelul benzenic al acetaminofenului, se observă conform Figurii 4 care pe măsură ce concentrația de compus organic pe suprafața celor doi suportți de ITO crește are loc o creștere a intensității acestei linii Raman, dependența fiind una de tip linear.

Folosind aceasta dependență prezentată în Figura 4b, se poate certifica dacă o tabletă de Paracetamol conține 500 mg de acetaminofen. În acest scop, o tabletă a produsului comercial Paracetamol care conține 500 mg de acetaminofen și diferiți excipienți este supusă mojarării și apoi ultrasonării în 250 ml apă distilată, timp de 10 minute. După cum se observă se obține o suspensie care prin filtrare permite reținerea pe hârtia de filtru a excipienților. Soluția filtrată conține acetaminofen, concentrația acesteia fiind egală cu 13.2 mM. Utilizând suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au, pe suprafața acestuia se depune 1 ml de soluție filtrată a medicamentului Paracetamol. După evaporarea a apei din soluția de Paracetamol depusă pe suprafața suportului de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au, conform Figurii 5 se observă că intensitatea liniei Raman de la  $1614\text{ cm}^{-1}$  este egală cu 0.03125 unități arbitrare. Conform Figurii 5b, la o intensitate a liniei Raman de la  $1614\text{ cm}^{-1}$  egală cu 0.03125 unități arbitrare, concentrația soluției ar trebui să fie egală cu 13.16 mM, valoare care este apropiată de cea preparată adică 13.2 mM.

Suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- Prepararea acestora implică doar două etape și anume depunerea RGO pe suportul de ITO prin metoda „drop casting” și funcționalizarea cu nanoparticule de Au prin voltametrie ciclică. Metoda de preparare este reproductibilă și nu au fost observate procese de degradare a acestor suportți prin stocarea în aer, timp de 3 luni.
- Suportții de ITO modifcați cu RGO funcționalizați cu nanoparticule de Au pot fi folosiți în detecția produsilor farmaceutici de tip acetaminofen în domeniul de concentrații 2.5 și 30 mM prin spectroscopie Raman exaltată prin plasmonii de suprafață. Acest lucru este posibil ca rezultat al generării plasmonilor de suprafață la interfața acetaminofenului cu suportul de ITO-RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au.

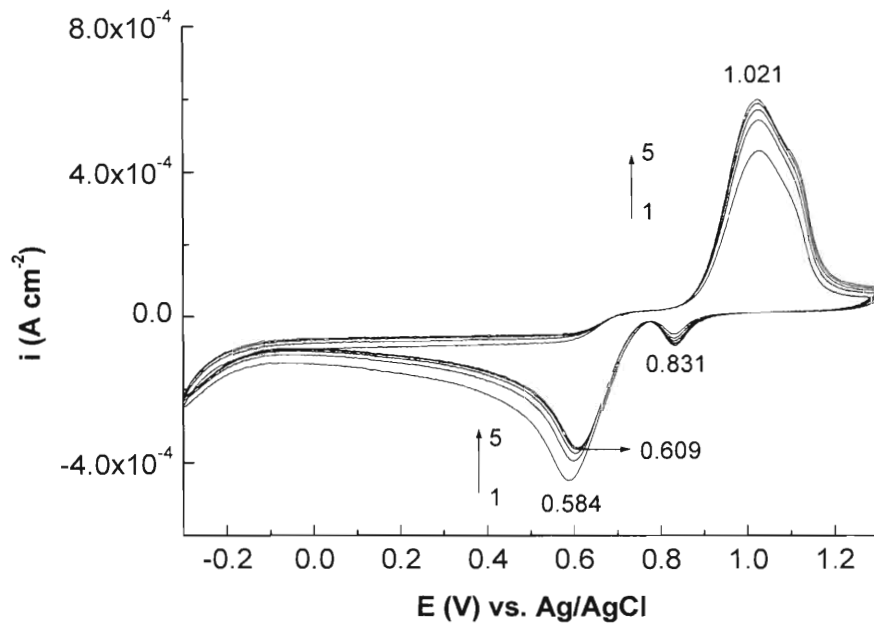


**SUPOȚI DE ITO MODIFICAȚI CU OXID DE GRAFENA REDUS  
FUNCȚIONALIZAT CU NANOPARTICULE DE AUR PENTRU APLICAȚII ÎN  
DOMENIUL DETECȚIEI OPTICE A COMPUȘILOR FARMACEUTICI**

**RE V E N D I C Ă R I**

1. Suportii de ITO modificați cu RGO funcționalizați cu nanoparticule de Au pot fi preparați utilizând două etape și anume a) depunerea soluției de RGO în dimetil formamidă pe suprafața suportului de ITO prin metoda „drop casting”, care este acompaniată de b) funcționalizarea suportului de ITO modificat cu RGO cu nanoparticulelor de Au prin voltametrie ciclica. Suportii de ITO modificați cu RGO funcționalizați cu nanoparticule de Au pot fi folosiți cu succes ca suporti activi în spectroscopia Raman pentru detecția optică a compușilor organici utilizați în domeniul farmaceutic. Pentru cazul particular al acetaminofenului, suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au prezintă o dependență liniară în domeniul de concentrații 2.5 și 30 mM. Acești suportii poti fi folosiți pentru detecția optică și a altor compuși organici.

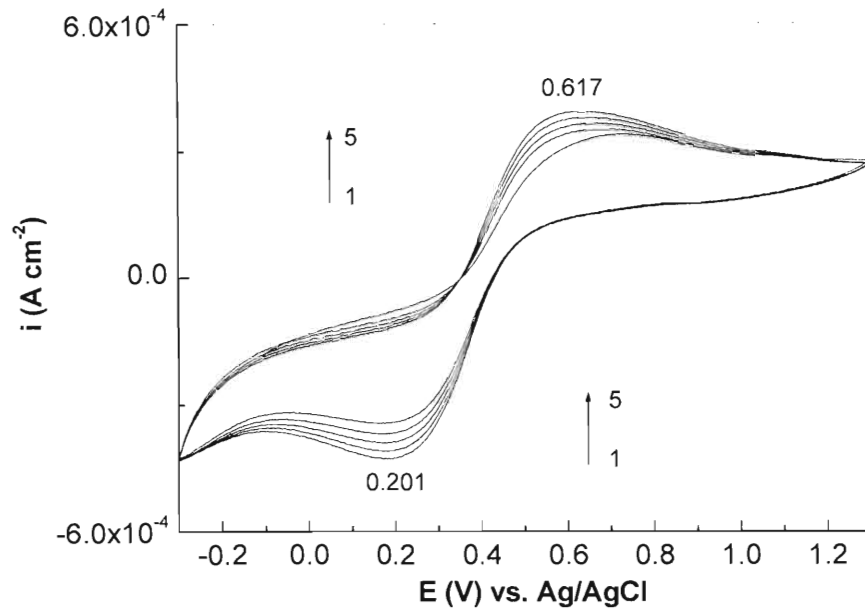




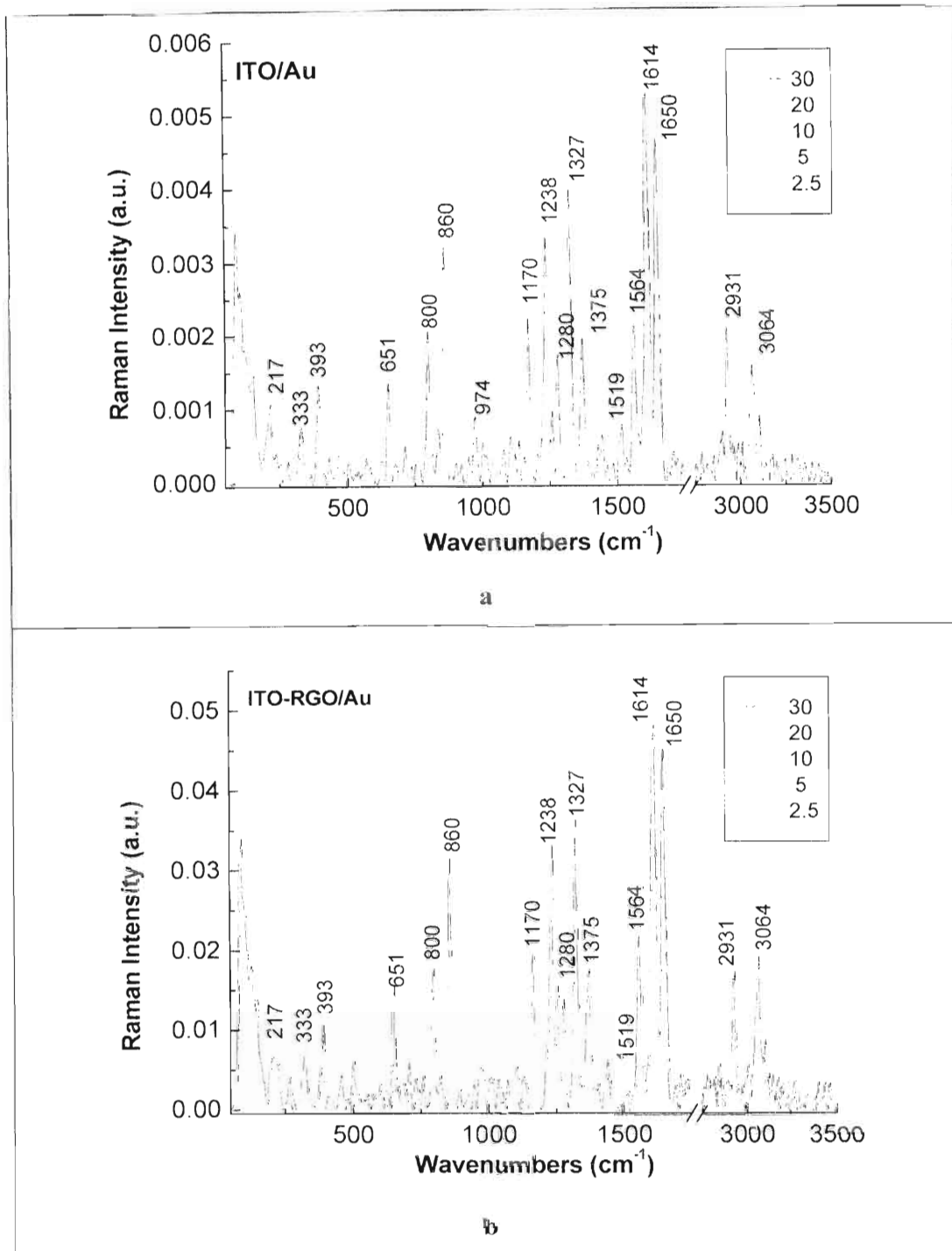
**Figura 1.** Primele 5 voltamograme ciclice ale suportului de ITO imersat în soluția apoasă de 0.1 M HClO<sub>4</sub> și 0.5 mM HAuCl<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O



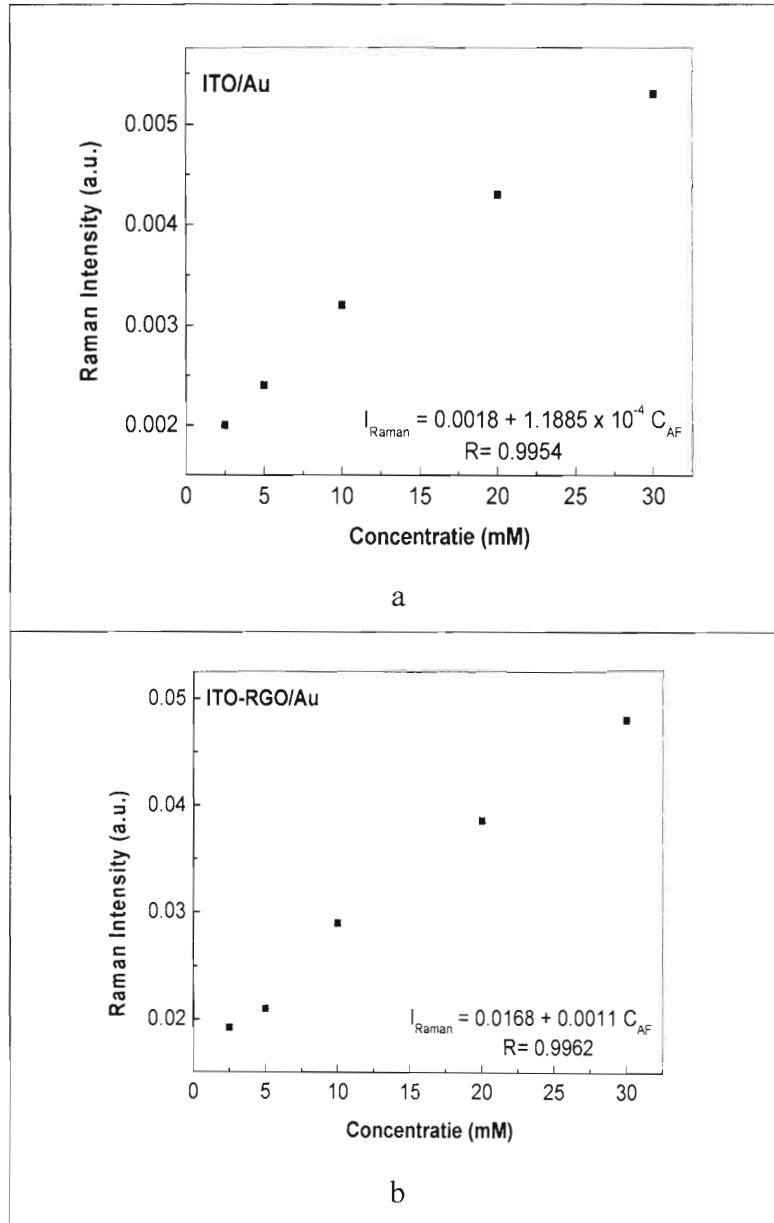




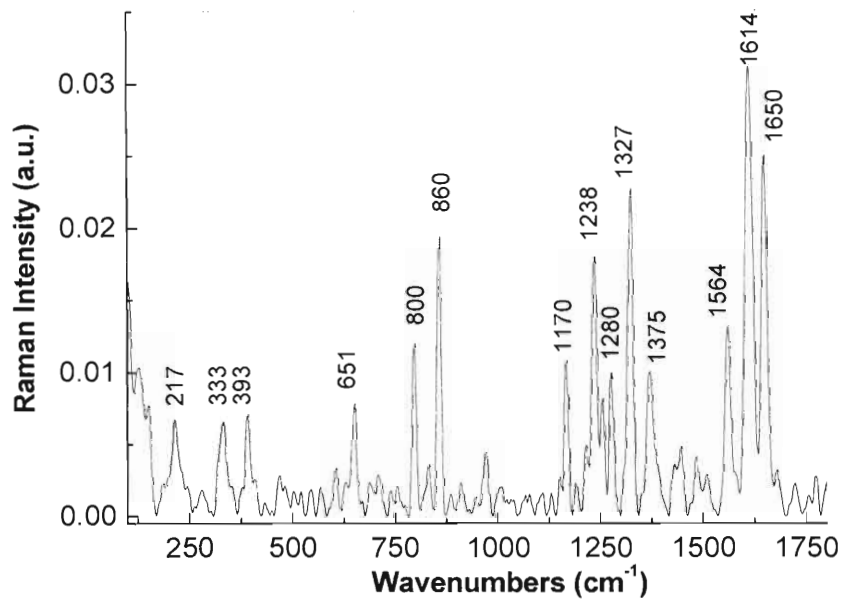
**Figura 2.** Primele 5 voltamograme ciclice ale suportului de ITO modificat cu RGO imersat în soluția apoasă de 0.1 M HClO<sub>4</sub> și 0.5 mM HAuCl<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O



**Figura 3.** Spectrele Raman înregistrate la lungimea de undă de excitare de 1064 nm, folosind (a) suportul de ITO modificat cu nanoparticule de Au și (b) suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au în cazul filmelor de acetaminofen obținute din soluțiile apoase având concentrația egală cu 2.5, 5, 10, 20 și 30 mM acetaminofen.



**Figure 4.** Dependența intensității liniei Raman având maximumul la  $1614 \text{ cm}^{-1}$  cu concentrația soluției de acetaminofen, când compusul organic este depus pe suportul de ITO acoperit cu nanoparticule de Au **(a)** și respectiv pe suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au **(b)**.



**Figura 5.** Spectrul Raman înregistrat la lungimea de undă de excitare de 1064 nm folosind suportul de ITO modificat cu RGO funcționalizat cu nanoparticule de Au când pe suprafața suportului este depus un film din soluția apoasă de Paracetamol preparată conform protocolului prezentat mai sus

