

(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00309

(22) Data de depozit: 03/06/2021

(41) Data publicării cererii:  
30/12/2022 BOPI nr. 12/2022

(71) Solicitant:  
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU  
FIZICĂ TEHNICĂ - IFT IAȘI,  
BD.PROF. DIMITRIE MANGERON NR.47,  
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:  
• HEREA DUMITRU-DANIEL, STR.REDIU  
NR.6 A, BL.482 E, SC.B, ET.4, AP.17, IAȘI,  
IS, RO;

• MIHAI MARIUS-MUGUREL,  
STR. SPLAI BAHLUI NR. 16A, BL. G3,  
SC. A, ET. 4, AP. 17, IAȘI, IS, RO;  
• LOISO ADRIAN-VIRGILIU,  
STR. GHEORGHE ASACHI, NR.14, ET.1,  
AP.5, IAȘI, IS, RO;  
• GHERCĂ DANIEL, STR.PANAIT DONICI,  
BL.5, SC.D, ET.4, AP.52, ROMAN, NT, RO;  
• BORHAN ADRIAN IULIAN,  
STR.EGALITĂȚII, NR.6, BL.839, SC.A, ET.4,  
AP.17, IAȘI, IS, RO;  
• LUPU NICOLETA, ȘOS.NAȚIONALĂ  
NR.42B, BL.A1, SC.D, ET.4, AP.3, IAȘI, IS,  
RO

(54) **INSTALAȚIE AUTOMATIZATĂ PENTRU SINTEZĂ  
DE NANOSTRUCTURI DE CARBON DIN COMPUȘI IMIDICI  
PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o instalație automatizată pentru sinteza de nanoparticule de carbon de tip C-dots din compuși imidici, pentru aplicații biomedicale. Instalația conform invenției este alcătuită dintr-un reactor (1) cu incintă de piroliză în care materia primă este transformată în mod controlat în nanomateriale carbonice, reactorul (1) fiind integrat cu instrumente de monitorizare și control al proceselor de preparare și colectare a nanoparticulelor de carbon rezultate în urma reacției de piroliză, în care încălzirea și răcirea reactorului (1) se realizează cu ajutorul unui flux de aer generat de o suflantă (2) având parametrii de temperatură și ai debitului de aer controlați digital, controlul temperaturii din incinta reactorului (1) se realizează prin intermediul unui controler (3) de temperatură și a unui termocuplu (4), nanostructurile de carbon obținute sunt extrase cu ajutorul unei pompe (7) peristaltice într-un recipient (8) de colectare, iar introducerea dozată a lichidelor în reactor (1), pe parcursul procesului de piroliză, este realizată cu ajutorul unor electrovalve (V1, V2, V3 și V4) și echipamentele de comandă sunt controlate de un programator (11) electronic de tip PLC și sunt interfațate cu un PC pe care este instalat un software specializat.

Revendicări: 2  
Figuri: 3

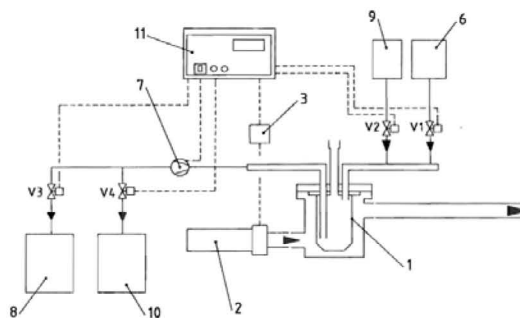


Fig. 3



**INSTALAȚIE AUTOMATIZATĂ PENTRU SINTEZĂ DE NANOSTRUCTURI DE  
CARBON DIN COMPUȘI IMIDICI PENTRU APLICAȚII BIOMEDICALE**

**DESCRIEREA INVENȚIEI**

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI Cerere de brevet de invenție Nr. <u>a 2021 00 309</u> Data depozit ..... <u>03</u> .. <u>06</u> ..2021
--

[01]. Prezenta invenție se referă la o instalație automatizată, multifuncțională, cu randament crescut de preparare la scară pilot a unor nanostructuri de carbon (C-dots) din compuși imidici.

[02] Dezvoltarea instalațiilor și metodelor de obținere a C-dots pe scară largă este fundamentală pentru utilizarea acestora în aplicații biomedicale. Majoritatea metodelor de sinteză de laborator actuale ar putea fi scalate pentru a produce C-dots în cantități crescute, însă, în practică, nu s-a realizat încă un tip de instalație automatizată de sinteză pentru producția în masă a unor nanomateriale pe bază de carbon. Prezenta invenție se caracterizează prin aceea că instalația automatizată multifuncțională, având la bază un reactor cu incintă de piroliză integrat cu instrumente de monitorizare și control ale proceselor de preparare și colectare a produșilor de reacție, are capacitatea de a sintetiza nanostructuri de carbon (i) cu randament mare, (ii) cu reproductibilitate înaltă și (iii) cu control fin al proprietăților fizico-chimice ale materialelor obținute, fiind prietenos cu mediul înconjurător. Prezenta invenție oferă posibilitatea de obținere de materiale nanostructurate biocompatibile, fotostabile și ușor de funcționalizat, cu o bună fluorescență și solubilitate crescută în apă pentru a fi utilizate, în special, în aplicații biomedicale precum terapia cancerului, imagistica *in vivo*, transportul țintit al medicamentelor, dar și în domenii ingineresti cum ar fi cele chimice, electronice și optoelectronice pentru conversie/stocare de energie, îmbunătățirea proceselor catalitice etc.

**Stadiul actual al domeniului**

[03] În mod curent, prepararea de C-dots are loc în recipiente încălzite în baie de ulei sau într-un cuptor electric, fiind bazată pe tehnica descompunerii termice. În descompunerea termică obișnuită, o substanță sau un compus se descompune chimic prin acțiunea căldurii. Reacțiile de descompunere termică sunt, în general, endotermice. Acest tip de reacții de descompunere este fie ireversibil (de exemplu, descompunerea amidonului sau a proteinelor), fie reversibil (precum descompunerea clorurii de amoniu sau a calcarului). Această metodă oferă diverse avantaje, cum ar fi: aplicabilitate crescută, timp redus de reacție pentru obținerea produșilor de interes, costuri reduse și producție pe scară largă [1]. Wang F. și colaboratorii au obținut prin această metodă structuri de tip C-dots puternic luminescente sintetizate prin descompunerea termică a acidului citric, ca sursă de carbon, și a unui organosilan, N-(β-aminoetil)-γ-aminopropil metildimetoxisilan (AEAPMS), ca agent de pasivare. Amestecul de reacție a fost

încălzit într-un balon de sticlă cu trei gâturi la 240°C timp de un minut, rezultând nanoparticule cu diametrul de circa 1 nm [2]. Mai târziu, Wang S. și colaboratorii au sintetizat C-dots prin această metodă din acid citric. Acidul citric a fost încălzit într-un balon de sticlă plasat în baie de ulei la temperatura de 200 °C timp de 30 de minute, apoi neutralizat cu o soluție de hidroxid de sodiu iar, în final, dializat pentru purificare. Dimensiunile C-dots obținute s-au situat în intervalul de la 0,7 la 1 nm [3] și au prezentat proprietăți fotoluminescente atât dependente de excitație, cât și independente, cu randamente cuantice diferite, în funcție de condițiile de sinteză. Wan și colaboratorii au sintetizat C-dots prin descompunerea termică a bromurii de 1-butil 3-metilimidazolium și a l-cisteinei, precursorii fiind încălziți sub agitare puternică într-un pahar plasat într-o baie de nisip la 240°C, timp de 120 de minute. Studiul de microscopie de forță atomică a arătat că mărimea particulelor a variat între 1 și 3,5 nm [4]. Alți cercetători au raportat, de asemenea, sinteza de C-dots prin această metodă pornind de la diverse molecule organice mici [5-7]. Martindale și colaboratorii au sintetizat C-dots solubili în apă pornind de la acid citric pe care l-au tratat termic în aer într-un cuptor electric (Carbolite furnace; ELF11/14B) la 180°C, timp de 40 de ore, obținând C-Dots funcționalizați cu grupări carboxilice care au format în final un lichid vâscos maro-portocaliu [7]. Wei și colaboratorii au obținut C-dots dopate cu azot, folosind o metodă de carbonizare ultrarapidă la 120°C, timp de 2 minute, pornind de la glucoză, ca sursă de carbon, și etilendiamină, ca sursă de azot. Dimensiunile obținute au fost în intervalul 1 - 7 nm, având un randament cuantic de 48% [8]. Wang J. și colaboratorii au sintetizat C-dots cu luminescență albastră, cu dimensiuni cuprinse între 4,8 și 9 nm carbonizând acidul citric într-o atmosferă de azot, la 200°C timp de două ore. Utilizând un analizor termogravimetric pentru studiul reducerii termice a nanoparticulelor rezultate, s-a observat o creștere de cinci ori a randamentului cuantic în comparație cu C-dots nereduse termic [9]. Dolai și colaboratorii au sintetizat (la 120°C, timp de 2,5 ore) o matrice de aerogel și C-dots, folosind 6-O-(O-O-dilauroil-tartaril)-d-glucoză ca sursă de carbon. În acest scop, s-a utilizat un cuptor electric (GCF1400 Atmosphere Furnace) și atmosferă de azot. Diametrul observat al nanoparticulelor a fost de circa 2,4 nm [10].

[04]. O altă metodă de obținere prin tratament termic a C-dots este prin metoda pirolizei moleculelor de precursor. Piroliza este o reacție de descompunere termică ireversibilă în care descompunerea materialelor organice are loc într-o atmosferă inertă. Aceasta implică modificări fizice, precum și chimice a materialelor organice, rezultând reziduuri solide care conțin carbon. În general, piroliza are loc la temperaturi foarte ridicate și sub presiune controlată. Prin piroliză, Bourlinos și colaboratorii au sintetizat C-dots dopate cu Gd(III), având diametrul mediu de circa 3,2 nm și fluorescență dublă. Pentru a fabrica Gd(III)-C-dots, metoda

de preparare a presupus amestecarea de tris (hidroximetil) aminometan (bază Tris), acid gadopentetic și clorhidrat de betaină, urmat de piroliză la temperatura de 250°C într-un creuzet de porțelan [11]. Zheng și colaboratorii au sintetizat un nou tip de C-dots folosind acid l-aspartic și d-glucoză ca molecule-sursă printr-o metodă directă de piroliză convențională. S-a folosit o soluție de acid l-aspartic și d-glucoză amestecată cu o soluție de NaOH și încălzită la temperatura de 200°C timp de 20 de minute. Diametrul mediu observat al particulelor a fost de circa 2 nm [12]. Feng și colaboratorii au sintetizat C-dots din acid citric prin metoda pirolizei termice convenționale, la 170°C timp de trei ore. S-a folosit dietilenetriamina ca agent de pasivare și, conform rezultatelor TEM, dimensiunea particulelor obținute a fost cuprinsă între 5 și 8 nm [13].

### **Problema pe care o rezolvă invenția**

[05]. Pentru obținerea de C-dots au fost dezvoltate o serie de dispozitive de laborator simple, neautomatizate, și metode specifice precum descărcarea în arc, ablația cu laser, oxidarea electrochimică, arderea/oxidarea termică, sinteza catalitică sau piroliza sub acțiunea microundelor, în care C-dots sunt „rupte” dintr-o structură de carbon mai mare (nanotuburi de carbon, de exemplu) sau obținute din precursori moleculari (funingine, săruri de citrat, zaharide sau glucide). Deși toate metodele și dispozitivele simple de preparare asociate acestora, descrise mai sus, sunt capabile să genereze materiale nanostructurate pe bază de carbon, acestea sunt lipsite de capacitatea de automatizare și control a procesului de sinteză, problemă care este rezolvată de prezenta invenție.

[06]. De asemenea, conform invenției, instalația concepută permite sinteza reproductibilă și cu randament mare a nanostructurilor de tip C-dots destinate unor aplicații biomedicale, oferind, de asemenea, un control eficient al calității produșilor sintetizați, comparativ cu dispozitivele de sinteză curente neautomatizate.

### **Avantaje ale invenției față de nivelul actual al domeniului**

[07]. Instalația de sinteză a C-dots poate produce nanomateriale carbonice de înaltă puritate la scară largă, cu costuri reduse și cu impact minim asupra mediului.

[08]. Instalația de sinteză automatizată prezintă o versatilitate crescută, permițând sinteza unei game largite de materiale care necesită temperaturi crescute pentru preparare.

[09]. Prin varierea automată a parametrilor de lucru, instalația de sinteză are capacitatea de răcire controlată a materialului sintetizat în regimuri de temperatură alese în funcție de cerințele materialului vizat.

**Descrierea detaliată a invenției**

[10]. Brevetul de invenție prezintă o instalație automatizată pentru prepararea unor nanostructuri de carbon de tip C-dots pentru aplicații medicale, folosind un reactor cu incintă de piroliză (Figura 1) în care materia primă este transformată controlat în nanomateriale carbonice, reactorul fiind integrat cu instrumente de monitorizare și control ale proceselor de preparare și colectare a C-dots rezultați în urma reacției de piroliză, pentru a asigura obținerea de produși de înaltă calitate. Prin prezenta invenție, procesul de sinteză poate fi scalat la nivel industrial pentru a prepara cu randament crescut nanostructuri de carbon, procesul fiind simplu, versatil și fiabil.

[11]. În Figura 2 este prezentată schema de principiu a reactorului de procesare pirolitică și a echipamentelor anexe, inclusiv interfața cu un PC, necesare pentru programare și control.

[12]. Incălzirea și răcirea reactorului (1) se realizează cu ajutorul unui flux de aer generat de o suflantă (2), prezentată în Figura 3, având parametrii de temperatură și ai debitului de aer controlați digital. Controlul temperaturii din incinta reactorului se realizează prin intermediul unui controler de temperatură (3) și a unui termocuplu (4) de tip K care poate măsura în domeniul  $0 \div 600^{\circ}\text{C}$ . Primul pas în procesul de obținere a C-Dots îl reprezintă alimentarea reactorului prin gura de încărcare (5) cu precursori ai reacției chimice. Piroliza este realizată în mod controlat din punct de vedere al regimului de temperatură care, de regulă, are limita superioară în jur de  $300^{\circ}\text{C}$ , incinta fiind apoi inundată cu apă deionizată, aflată, de regulă, la o temperatură de  $0 \dots 4^{\circ}\text{C}$  în vasul (6), imediat după oprirea procesului pirolitic. C-Dots aflați în suspensia apoasă sunt apoi extrași și colectați cu ajutorul unei pompe peristaltice (7) în recipientul de colectare a produșilor de reacție (8). Ulterior, eliminarea reziduurilor rezultate după fiecare șarjă și curățarea reactorului se poate realiza atât prin introducerea de cloroform din vasul (9) cât și de apă deionizată din vasul (6), lichidele de curățare fiind apoi evacuate cu pompa (7) în recipientul de golire și spălare a reziduurilor (10).

[13]. Introducerea dozată a lichidelor în reactorul (1) pe parcursul procesului de piroliză este realizată cu ajutorul electrovalvelor (V1), (V2), (V3) și (V4) prezentate în Figura 3. Toate echipamentele de comandă sunt controlate de către un programator electronic (11) de tip PLC și sunt interfațate cu un PC pe care a fost instalat un software specializat (Figura 2).

[14]. După evacuarea în recipientul de colectare (8) a suspensiei apoase de C-Dots, aceasta este supusă unui proces de centrifugare (circa  $9000 \div 12000 \times g$ ) și ulterior unui proces de liofilizare, obținându-se astfel produsul final, C-Dots, sub formă de pulbere.

35

[15]. Reactorul are la bază o incintă de reacție (1) realizată din oțel inoxidabil, fiind înconjurată de o manta de formă cilindrică (12) realizată din același material. Reactorul este rezistent atât la temperaturile ridicate la care se desfășoară secvența principală a procesului pirolitic cât și la variațiile bruște de temperatură din etapa de răcire rapidă a produșilor de reacție, permițând sinteze de C-dots într-o gamă largă de temperaturi. Incinta de reacție este prevăzută cu o serie de elemente de injecție și de evacuare a lichidelor utilizate în procesul de sinteză.

[16]. Mantaua (12) și incinta de reacție (13) ale reactorului, dispuse concentric una față de cealaltă, sunt fixate cu șuruburi pe un capac discoidal (14), toate fiind prelucrate din oțel inoxidabil. Aerul fierbinte introdus forțat de suflanta (2) prin gura de admisie (15) circulă între manta și incinta de piroliză, fiind apoi evacuat prin gura de evacuare (16). Are loc astfel încălzirea controlată și omogenă a incintei vasului de reacție (13) în interiorul căruia are loc procesul de piroliză a precursorului. În capacul metalic (14) sunt prevăzute găuri pentru gura de admisie a precursorilor, termocuplul (4) și a celor două conducte, de alimentare (17) și respectiv de evacuare (18), pentru transportul lichidelor utilizate.

**BIBLIOGRAFIE**

- 1) Wang Y., Hu A.: *Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications*. J Mater Chem C. 2014; 2(34): 6921–39.
- 2) Wang F., Xie Z., Zhang H., Liu C.Y., Zhang Y.G.: *Highly luminescent organosilane-functionalized carbon dots*. Adv. Funct. Mater. 2011; 21(6): 1027–31.
- 3) Wang S., Chen Z.G., Cole I., Li Q.: *Structural evolution of graphene quantum dots during thermal decomposition of citric acid and the corresponding photoluminescence*. Carbon. 2015; 82: 304–13.
- 4) Wan J.Y., Yang Z., Liu Z.G., Wang H.X.: *Ionic liquid-assisted thermal decomposition synthesis of carbon dots and graphene-like carbon sheets for optoelectronic application*. RSC Adv. 2016; 6(66): 61292–300.
- 5) Zheng M., Xie Z., Qu D., Li D., Du P., Jing X.: Sun Z. *On–Off–On fluorescent carbon dot nano-sensor for recognition of chromium (VI) and ascorbic acid based on the inner filter effect*. ACS Appl Mater Interfaces. 2013; 5(24): 13242–7.
- 6) Martindale B.C., Hutton G.A., Caputo C.A., Reisner E.: *Solar hydrogen production using carbon quantum dots and a molecular nickel catalyst*. J Am Chem Soc. 2015; 137(18): 6018–25.
- 7) Hou J., Wang W., Zhou T., Wang B., Li H., Ding L.: *Synthesis and formation mechanistic investigation of nitrogen-doped carbon dots with high quantum yield and yellowish-green fluorescence*. NANO. 2016; 8(21): 11185–93.
- 8) Wei X., Xu Y., Li Y., Yin X., He X.: *Ultrafast synthesis of nitrogen-doped carbon dots via neutralization heat for bioimaging and sensing*. RSC Adv. 2014; 4(84): 44504–8.
- 9) Wang J., Wei J., Su S., Qiu J.: *Novel fluorescence resonance energy transfer optical sensors for vitamin B12 detection using thermally reduced carbon dots*. New J Chem. 2014;39(1): 501–7.
- 10) Dolai K.S., Jelinek R.: *Chemical carbon-dot-aerogel sensor for aromatic volatile organic compounds*. Sens Actuators B Chem. 2017; 241: 607–13.
- 11) A. B. Bourlinos, A. Bakandritsos, A. Kouloumpis, D. Gournis, M. Krysmann, E. P. Giannelis, K. Polakova, K. Safarova, K. Hola, R. Zboril, *Gd(III)-doped carbon dots as a dual fluorescent-MRI probe*, Journal of Materials Chemistry, (2012) 22, 44, 23327- 23330.
- 12) Zheng M., Ruan S., Liu S., Sun T., Qu D., Zhao H., Xie Z., Gao H., Jing X., Sun Z.: *Self-targeting fluorescent carbon dots for diagnosis of brain cancer cells*. ACS Nano. 2015; 9(11): 11455–61.

- 13) Feng T., Ai X., An G., Yang P., Zhao Y.: *Charge-convertible carbon dots for imaging-guided drug delivery with enhanced in vivo cancer therapeutic efficiency*. ACS Nano. 2016; 10(4): 4410–20.



**FIGURI**

**Figura 1.** Reprezentarea schematică a reactorului cu incintă de piroliză.

**Figura 2.** Interfața instalației de sinteză cu PC

**Figura 3.** Schema bloc a instalației automatizate multifuncțională cu randament mare de obținere a unor nanostructuri de carbon din compuși imidici

**REVENDICĂRI**

1. Instalație automatizată pentru obținerea unor nanostructuri organice de tip „carbon dots” (C-dots) fluorescente **caracterizată prin aceea că** permite sintetiza controlată a acestora cu randament crescut și reproductibilitate înaltă, într-un regim de temperatură cuprins, de regulă, între 150°C...400°C, pentru utilizare în aplicații biomedicale precum terapia cancerului, imagistică *in vivo*, transportul țintit al medicamentelor, dar și în domenii ingineresti pentru aplicații în chimie, electronică și optoelectronică, pentru conversie/stocare de energie, la îmbunătățirea proceselor catalitice etc.
2. Instalație automatizată pentru obținerea unor nanomateriale organice, altele decât cel de tip „carbon dots”, **caracterizată prin aceea că** permite sintetiza controlată a acestora în regimuri de temperatură crescute, de regulă, până în 400°C, care pot fi destinate unor aplicații biomedicale sau ingineresti.

10

32

Figura 1

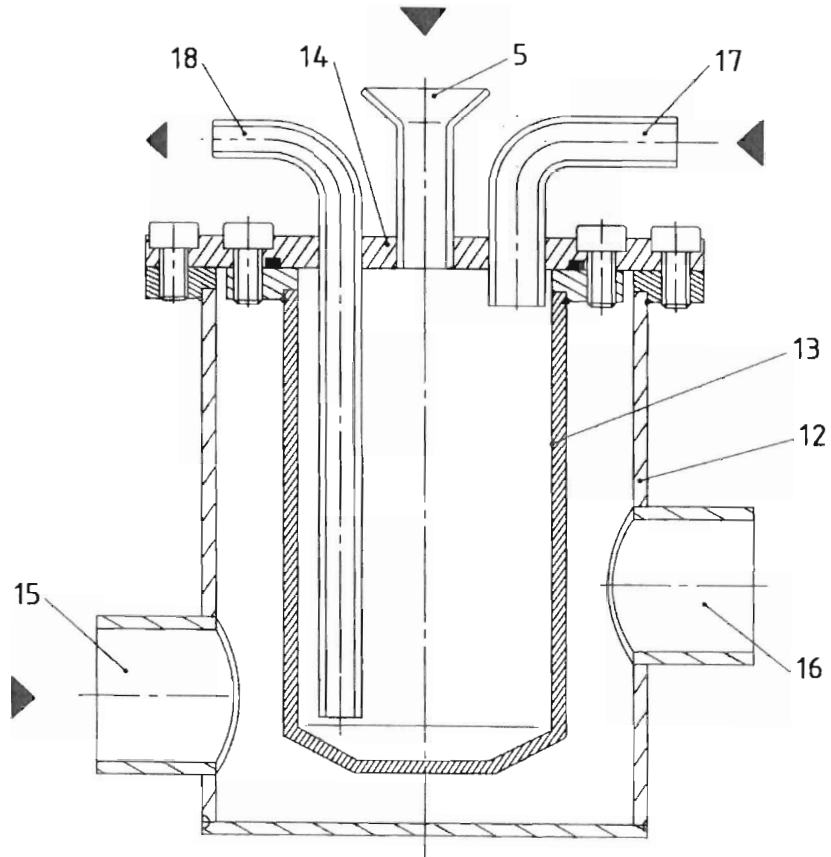


Figura 2

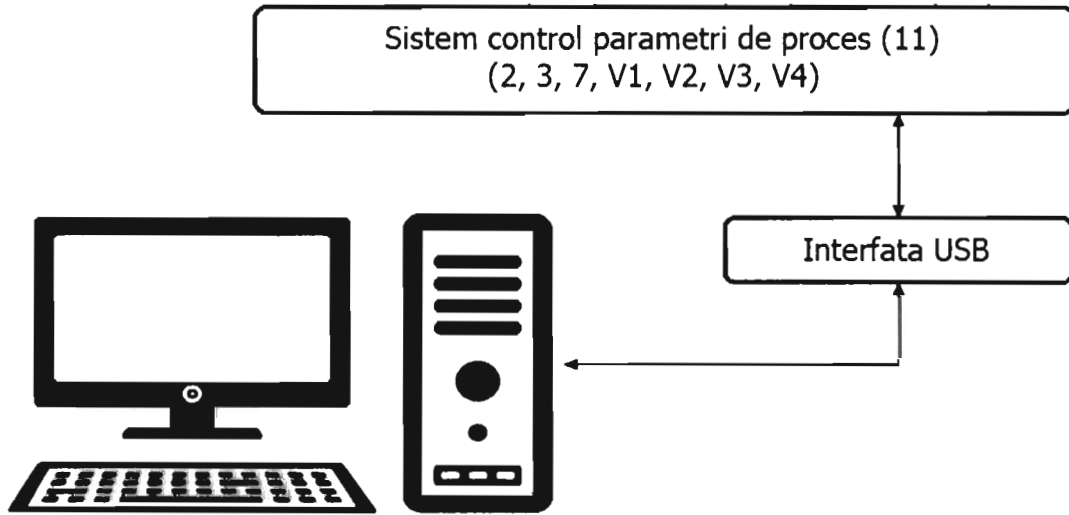


Figura 3

