



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00596

(22) Data de depozit: 28/09/2022

(41) Data publicării cererii:
29/03/2024 BOPI nr. 3/2024

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
MICROTEHNOLOGIE-IMT BUCUREȘTI,
STR.EROU IANCU NICOLAE 126A,
VOLUNTARI, IF, RO

(72) Inventatori:
• ȚUCUREANU VASILICA,
STR.COMPLEXULUI NR.3, BL.61, SC.3,
ET.10, AP.131, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• MATEI ALINA, STR. DELINEȘTI NR.4,
BL.TD 45, SC.A, AP.17, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A MATERIALELOR OXIDICE
MULTIFUNCȚIONALE PRIN INTEGRAREA OXIDULUI
DE ITRIU FLUORESCENT CU OXID DE FIER MAGNETIC**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu chimic de sinteză prin precipitare a unor compozite oxidice prin integrarea particulelor de Fe_3O_4 , cunoscute pentru proprietățile lor magnetice, cu fosfor de oxid de itriu dopat cu ioni de erbiu și iterbiu $Y_2O_3: Er, Yb$ cu proprietăți fluorescente, materialele compozite fiind folosite ca mărcări fluorescente controlate de un câmp magnetic exterior în aplicații biomedicale. Procedeu conform invenției are următoarele etape:

1) sinteza nanoparticulelor de Fe_3O_4 prin prepararea unei soluții inițiale prin dizolvarea în apă deionizată, sub agitare magnetică, a sărurilor de sul-fat feros în prezența acidului clorhidric și a clorurii ferice, la care se adaugă alcool izopropilic, surfactant CTAB, soluția obținută menținându-se la o temperatură cuprinsă între 80...90°C, peste care se adaugă o soluție amoniacală până la obținerea unui pH = 11...12, urmat de etape de maturare, decantare și spălare a precipitatului cu soluție de ADI : IP în proporție de 3 : 1,

2) modificarea Fe_3O_4 într-o soluție de apă deionizată, alcool izopropilic și polietilen glicol, încălzit până la o temperatură cuprinsă între 100...110°C cu menținere timp de 2 ore urmat de maturare, decantare și spălare cu soluție de ADI:IP în proporție de 3 : 1,

3) prepararea unei soluții de bază folosind oxidul de Fe modificat cu polietilenglicol, alcool izopropilic, soluție amoniacală și uree, încălzirea soluției între 90...100°C sub agitare magnetică și adăugarea simultană a sărurilor de azotat ale cationilor metalici de Y, Er, Yb și uree, urmat de surfactantul CTAB și reglare la pH = 9...10 cu o soluție amoniacală, urmat de maturare, filtrare și spălare a precipitatului cu soluție de ADI : IP în proporție de 3: 1, și

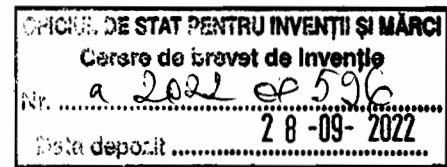
4) etapa de presinterizare la 600°C și etape de sinterizare la 900°C, cu o etapă intermediară de ultrasonare în prezența alcoolului izopropilic.

Revendicări: 1



PROCEDEU DE OBTINERE A MATERIALELOR OXIDICE MULTIFUNCTIONALE PRIN INTEGRAREA OXIDULUI DE ITRIU FLUORESCENT CU OXID DE FIER MAGNETIC

Autori: Țucureanu Vasilica, Matei Alina



Descriere:

Invenția se referă la un procedeu chimic de precipitare pentru integrarea particulelor de oxid de fier (Fe_3O_4), cunoscute a avea proprietăți magnetice, cu fosfor de oxid de itriu dopat cu ioni de erbiu și iterbiu ($\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Er},\text{Yb}$), cu proprietăți fluorescente. Aceste tipuri de compozite pot fi folosite ca mărcări fluorescenți și controlate de un câmp magnetic exterior în aplicații biomedicale. Unul dintre avantajele folosirii unei structuri multifuncționale nanostructurate de tipul $\text{Y}_2\text{O}_3@\text{Fe}_3\text{O}_4$ este reprezentat de lipsa efectelor secundare pe care le dau medicamentele citostatice utilizate în tratarea cancerului.

În ultimele decenii, sistemele compozite de nanomateriale au atras un interes semnificativ, deoarece combină diferite tipuri de materiale într-o singură nanostructură multifuncțională, care prezintă proprietățile modulelor sale componente. În general, dezvoltarea de materiale pentru diagnostic și tratament implică parcurgerea mai multor etape: (i) sinteza nanoparticulelor de bază; urmată de (ii) formarea structurilor compozite ale căror componente permit funcție de diagnostic și/sau tratament - cel mai adesea astfel de sisteme sunt formate din unul sau mai multe particule anorganice (dopate sau nedopate); (iii) acoperirea cu polimeri, silice sau alți compuși dielectrice; (iv) bioconjugarea sistemului prin care se realizează funcționalizarea cu un set de molecule diferite, permițându-le să îndeplinească funcții de țintire, diagnostic și terapeutice.

Sinteza oxizilor magnetici a cunoscut în ultimii ani o dezvoltare impetuoasă, ca urmare a numeroaselor sale aplicații tehnologice, cum ar fi administrarea țintită a medicamentelor, localizator în hipertermia terapeutică, imagistica prin rezonanță magnetică, hipertermie magnetică și termoablație, bioseparare și biodetecție. Particulele magnetice de dimensiuni nanometrice pot fi produse printr-o varietate de tehnici (precipitare, sol-gel, descompunere termică etc), care necesită unul sau mai mulți compuși de fier ca precursor, mai mulți reactivi chimici, atmosferă inertă, aparate speciale și/sau alte condiții restrictive, așa cum reiese și din brevetul de invenție RO 125769, care presupune folosirea unui oxalat de fier împreună cu hidroxid de sodiu sau uree în câmp de microunde, precum și din brevetul EP200558A1, care presupune formarea Fe_3O_4 în două etape de precipitare - în prima etapă sursa de fier este



pusă în contact cu o iodură, pentru ca în a doua etapă precipitatul obținut să fie hidrolizat prin ajustarea pH-ului până la aproximativ 8,5 - 9 sau mai mult, folosind soluție de hidroxid de sodiu sau amoniu, în prezența unui agent de gelifiere precum alcool polivinilic, poliacrilamidă, gelatină sau gumă arabică.

Oxidul de itriu (Y_2O_3) este un compus cristalin care prin dopare și codopare capătă proprietăți fizico-chimice remarcabile permițând absorbția radiației IR/UV și conversia acesteia, conducând la o emisie în vizibil, ca urmare a excitării în trepte între nivelele de energie discrete ale ionilor de pământuri rare. Sunt cunoscute procese chimice de sinteză a oxidului de itriu dopat cu diferite lantanide. În brevetul WO2010/071736A1 se obține pulbere de oxid de itriu dopat cu ioni de iterbiu prin reacția dintre o sare de azotat sau clorură și un agent de chelare, în prezența unui solvent de tip acetonă sau tetrahidrofuran. I. Benamma și colaboratorii au dezvoltat un proces sol-gel de sinteza a $Y_2O_3:Er, Yb$, pornind de la acetat de itriu și azotați pentru dopanți, acid acetic și etanol/metanol, urmat de etape de uscare a solventului în condiții supercritice în autoclavă la 500 și 800°C.

O altă direcție de cercetare pentru îmbunătățirea proprietăților și extinderea capacității aplicative a oxidului de itriu, presupune dezvoltarea unor compozite multifuncționale, însă la ora actuală literatura de specialitate este săracă în informații privind metodele de sinteză a unor compozite obținute prin integrarea oxizilor magnetici cu oxizi fluorescenți. Acest tip de material prezintă atât proprietăți super-paramagnetice cât și de fluorescență putând fi utilizat într-o gamă largă de aplicații, de la diagnosticare și până la tratament. Zhi Ya Ma și colaboratorii au dezvoltat un sistem integrat având miez de Fe_3O_4 și coajă de $Y_2O_3:Eu$. Procesul presupune sinteza în atmosferă de azot a miezului de Fe_3O_4 , folosind clorură ferică și clorură feroasă în prezență de polietilen glicol și folosind hidroxidul de amoniu ca agent de precipitare. Procedeu urmat de precipitarea fosforului de Y_2O_3 dopat cu ioni de europiu folosind ca agent de precipitare ureea și un tratament termic final la 700°C. O altă direcție de cercetare este cea urmată de Nayely Torres Gómez care a dezvoltat un procedeu de realizare a materialului $Y_2O_3:Eu@Fe_3O_4@Ag$. Oxidul de fier este obținut folosind clorură ferică, hidrazină și surfactanți, în prezență de azot; biosinteza nanoparticulelor de argint din azotat și *Camellia Sinensis* în prezență de PVP; și în final procesul hidrotermal de obținere a $Y_2O_3:Eu^{3+}@Fe_3O_4@Ag$ în soluție etanolică.

Procedeu de sinteză a compozitului multifuncțional $Y_2O_3:Er, Yb@Fe_3O_4$ conform invenției, extinde gama de structuri compozite magnetice cu aplicații biotehnologice, prin aceea că urmărește dezvoltarea unui compozit cu proprietăți magnetice și emisie în vizibil.



NIR. Prin folosirea a doi dopanți se crează premisele îmbunătățirii proprietăților luminescente ale fosforului. Prin combinarea a două pământuri rare și inserarea lor în matricea de Y_2O_3 se poate spune că avem un prim ion cu rol de sensibilizator, cu capacitate de absorbție a radiațiilor în infraroșu apropiat (NIR) și de a transfera energia către al doilea ion, care va determina o emisie a excesului de energie sub formă de fotoni în domeniul vizibil.

Alte avantaje ale procedurii conform invenției derivă din:

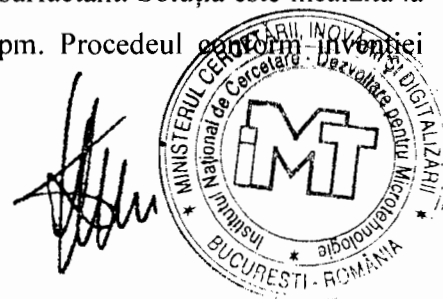
- Obținerea unui nou material compozit de tipul $Y_2O_3:Er,Yb@Fe_3O_4$ pentru aplicații biotehnologice, în condiții avantajoase economic, în principal ca urmare a metodei de sinteză a nanocompozitului $Y_2O_3:Er,Yb@Fe_3O_4$ relativ simplă, care nu necesită echipamente costisitoare;
- Sinteza prealabilă a nanoparticulelor de oxid de fier asigură un control bun asupra morfologiei, dimensiunii, distribuției, purității și densității nanoparticulelor magnetice în structura de compozit;
- Folosirea surfactanților a condus la scăderea tendinței de aglomerare;

Procedul conform invenției presupune parcurgerea următoarelor etape: (i) obținerea nanoparticulelor de oxid de fier, (ii) modificarea suprafeței oxidului de fier: (iii) precipitarea precursorului de itriu peste oxidul de fier, (iv) tratamentul termic final. Pentru obținerea materialelor nanocompozite de $Y_2O_3:Er,Yb@Fe_3O_4$, care fac obiectul invenției, prezentăm rețeta tehnologică. Se pornește în procesare folosind următoarele substanțe chimice (reactivi de puritate analitică): sulfat feros ($FeSO_4 \cdot 7H_2O$), clorură ferică ($FeCl_3$), azotat de itriu ($Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$), azotat de iterbiu ($Yb(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$), azotat de erbiu ($Er(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$), uree ($CO(NH_2)_2$), soluție de amoniac 25% (NH_4OH), acid clorhidric 37% (HCl), bromură de cetil-trimetil-amoniu ($(C_{16}H_{33})N(CH_3)_3Br$, CTAB), alcool izopropilic (IP, C_3H_7OH), polietilen glicol (PEG 400, $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$) și apă deionizată (ADI).

(i) obținerea nanoparticulelor de oxid de fier:

Procedul conform invenției presupune o primă etapă de obținere a nanoparticulelor de Fe_3O_4 folosind: o soluție de sulfat feros preparată prin dizolvare în apă deionizată și în prezență de HCl , de concentrație 5 mM; o soluție de clorură ferică, de concentrație 2,5 mM; surfactant CTAB de concentrație 0,05 mM, și soluție de hidroxid de amoniu de concentrație 30 mM proaspăt preparată.

Procedul conform invenției presupune introducerea într-un vas de laborator prevăzut cu dop (pahar, balon) a 100 ml soluție 5 mM de sulfat feros, 100 ml soluție 2,5 mM de clorură ferică, 10 ml alcool izopropilic și 5 ml soluție 0,05 mM de surfactant. Soluția este încălzită la 80...90°C și agitată continuu cu o viteză de circa 700 rpm. Procedul conform invenției



presupune adăugarea în etapa următoare a soluției amoniacale de concentrație 30 mM, cu o viteză de circa 5 ml/min, până la un pH=11...12. Se menține agitarea continuă și temperatura în regimul 80...90°C, timp de 2 ore. Pentru evitarea evaporării se închide vasul în care se afla soluția. Se oprește încălzirea și agitarea, iar soluția este lăsată peste noapte în repaus. Folosind un magnet se adună precipitatul pe fundul vasului și supernatantul se îndepărtează prin decantare. Se adaugă o soluție de ADI:IP în proporție de 3:1 pentru spălarea precipitatului. Se repetă operația de decantare-spălare de 5 ori.

Compusul de Fe₃O₄ astfel obținut este uscat sub vid, la o temperatură de 60°C.

(ii) modificarea suprafeței oxidului de fier:

Procedeul conform invenției presupune o a doua etapă de modificare a suprafeței oxidului de fier. Într-un pahar de laborator prevăzut cu dop, se introduc 200 mg oxid de fier obținut conform etapei anterioare de obținere nanoparticule de oxid de fier (i), peste care se adaugă 10 ml apă deionizată, 1 ml alcool izopropilic și 2 ml polietilen glicol. Soluția este încălzită la 100...110°C și agitată continuu timp de două ore. Pentru evitarea evaporării, vasul este menținut închis. Se oprește încălzirea și agitarea și se lasă în repaus timp de minim 12 ore. Folosind un magnet se adună precipitatul pe fundul vasului și supernatantul se îndepărtează prin decantare. Se adaugă o soluție de ADI:IP în proporție de 3:1, pentru spălarea precipitatului. Se repetă operația de decantare-spălare de 5 ori.

(iii) precipitarea precursorului de itriu peste oxidul de fier:

Procedeul conform invenției presupune o a treia etapă în care peste oxidul de fier modificat cu polietilen glicol este precipitat precursorul de oxid de itriu. Procedeul conform invenției presupune solubilizarea azotaților în apă deionizată și formarea unor soluții de azotați de concentrație 25 mM. Din uree se prepară o soluție de concentrație 1 M. Într-un pahar de laborator prevăzut cu dop se prepară o soluție formată din 50 ml apă deionizată, 5 ml alcool izopropilic, 200 mg oxid de fier modificat cu polietilen glicol, 1 ml soluție amoniacală 1M și 5 ml soluție de uree de concentrație 1 M. Se porneste agitarea și încălzirea soluției, și se menține timp de 10 min într-un regim termic de 90...100°C. La această soluție se adaugă simultan 30 ml soluție de azotați și 10 ml soluție de uree, cu o viteză de circa 3 ml/min. Procedeul conform invenției presupune adăugarea în etapa următoare a 10 ml soluție de CTAB 1mM și continuarea agitării pentru încă 10 min. Având în vedere natura materiilor prime pentru favorizarea coprecipitării, procedeul conform invenției presupune aducerea pH-ului la 9...10 cu soluția amoniacală 1M, soluție adăugată cu o viteză de 0,2 ml/min. Procedeul conform invenției presupune continuarea agitării la o temperatură de 100°C, timp de 3 ore,



urmată de o etapă de maturare de minim 12 ore. Precursorul astfel obținut este filtrat sub vid și spălat cu ADI:IP în proporție de 3:1.

(iv) tratamentul termic final:

Procedeul conform invenției presupune realizarea etapelor termice fără introducerea de gaze în cuptorul de calcinare, toate etapele termice se realizează în aer. *Etapa de presinterizare*, conform invenției, presupune descompunerea azotaților și a compușilor organici prin încălzire foarte lentă de la 25°C și până la 600°C după cum urmează: (i) 25-250°C cu o viteză de încălzire a cuptorului de 3°C/min și menținerea timp de o oră, urmată de (ii) creșterea temperaturii până la 600°C cu o viteză de încălzire a cuptorului de 5°C/min și menținerea timp de 3 ore. Se oprește încălzirea cuptorului și se lasă să se răcească proba treptat, odată cu răcirea cuptorului. Procedeul conform invenției presupune adăugarea de IP peste pulberea astfel obținută, se agită amestecul prin ultrasonare timp de 30 min. Raportul dintre pulberea și alcool este de 1:5. Etapa de *sinterizare propriu-zisă* presupune încălzirea lentă a probei după cum urmează: (i) 25-250°C cu o viteză de încălzire a cuptorului de 5°C/min și menținerea timp de o oră, (ii) 250- 600°C cu o viteză de încălzire a cuptorului de 5°C/min și menținerea timp de o oră, urmată de (iii) creșterea temperaturii până la 900°C cu o viteză de încălzire a cuptorului de 5°C/min și menținerea timp de 6 ore. Se oprește încălzirea cuptorului și se lasă să se răcească proba treptat, odată cu răcirea cuptorului.



Bibliografie:

1. Nr. patent: RO 125769/2010.
2. Nr. patent: EP 2 505 558 A1/2012.
3. Z. Y. Ma, D. Dosev, M. Nichkova, S. J. Gee, B. D. Hammock, I. M. Kennedy, Synthesis and bio-functionalization of multifunctional magnetic $\text{Fe}_3\text{O}_4@Y_2\text{O}_3:\text{Eu}$ nanocomposites, J. Mater. Chem 19, 4695–4700 [2009], doi:10.1039/b901427f.
4. Nayely Torres Gomez “Nanoestructuras Híbridas $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Ag-Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{3+}$: Evaluación de Sus Propiedades Físicas Y Su Posible Aplicación En Sensado” [2017].



Revendicari:

[1] Procedul de sinteză a nanocompozitelor de $Y_2O_3:Er,Yb@Fe_3O_4$ caracterizat prin aceea că cuprinde următoarele etape:

- sinteza nanoparticulelor de oxid de fier ca urmare a preparării unei soluții inițiale prin dizolvarea în apă deionizată, sub agitare magnetică, a sărurilor de sulfat feros în prezență de acid clorhidric, clorură ferică, la care se adaugă alcool izopropilic, surfactant CTAB, soluția obținută se menține într-un regim termic de 80...90°C și se adaugă soluție amoniacală până la pH=11...12, proces urmat de etape de maturare, decantare și spălare a precipitatului cu soluție de ADI:IP în proporție de 3:1;

- modificarea oxidului de fier ca urmare a dispersiei într-o soluție de apă deionizată, alcool izopropilic și polietilen glicol, încălzirii într-un regim termic de 100...110°C și menținerii timp de 2 ore, etape de maturare, decantare și spălare cu soluție de ADI:IP în proporție de 3:1;

- prepararea unei soluții de bază folosind ca materiale oxidul de fier modificat cu polietilenglicol, alcool izopropilic, soluție amoniacală și uree; soluția obținută se aduce la un regim termic de 90...100°C și sub agitare magnetică se adaugă simultan sărurile azotate ale cationilor metalici de itriu, erbiu, iterbiu și uree, urmate de surfactantul CTAB și reglare la pH=9...10 cu soluție amoniacală, urmat de etape de maturare, filtrare și spălare a precipitatului cu soluție de ADI:IP în proporție de 3:1;

- etapa de presinterizare la 600°C și etape de sinterizare la 900°C, cu o etapă intermediară de ultrasonare în prezența alcoolului izopropilic.

