



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2022 00476**

(22) Data de depozit: **04/08/2022**

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

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **CHIRCOV CRISTINA, STR.FRASINULUI,
NR.4, BL.4, SC.D, ET.4, AP.18, TULCEA,
TL, RO;**

• **BÎRCĂ ALEXANDRA CĂTĂLINA,
ALEEA REȘIȚA D, NR.8, BL.A1, SC.2, ET.2,
AP.22, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VASILE BOGDAN ȘTEFAN,
STR. REZERVELOR NR. 89, BL. 2, AP. 31,
ET. 4 SAT ROȘU, COMUNA CHIAJNA, IF,
RO;**
• **GRUMEZESCU ALEXANDRU MIHAI,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI, NR.313D, SC.1,
AP.115, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO**

*Această publicație include și modificările descrierii,
revendicărilor și desenelor depuse conform art. 35 alin.
(2) din HG nr. 547/2008*

(54) CONFIGURAȚIE MULTIFUNCȚIONALĂ MICROFLUIDICĂ PENTRU SINTEZA NANOPARTICULELOR

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a nanoparticulelor cu proprietăți îmbunătățite din punct de vedere al uniformității formei, a dimensiunii și a cristalinității, utilizând pentru sinteza acestora o configurație multifuncțională microfluidică, procedeu fiind utilizat în medicină, în industria farmaceutică, cosmetică, alimentară, textilă, industria constructoare de mașini și a materialelor de construcții. Procedeu de obținere conform invenției a nanoparticulelor de magnetită simplă folosind concentrațiile soluțiilor precursorare de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ de 0,5% pentru fiecare soluție în raport molar 2 : 1 și a soluției bazice de NH_4OH pentru precipitarea nanoparticulelor de 1 M, prin introducerea soluțiilor de precursori în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1) cu debite de 5...15 rot/min. Pentru fiecare soluție, urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4), urmată de amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului (5) de joncțiune și a camerelor (6 și 7) de amestecare, soluția amestecată ajungând până la nivelul canalului (8) de joncțiune unde intră în contact cu soluția bazică de NH_4OH 1 M, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4') cu debite de 15...25 rot/min. Pentru fiecare canal, nanoparticulele fiind colectate la nivelul camerei (3) de colectare cu un magnet pentru imobilizarea acestora, urmată de spălarea acestor acu apă ultrapură introdusă prin orificiile (1, 1', 2, 2', 4 și 4') de intrare până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire devine neutru, apoi se îndepărtează magnetul și se colectează

nanoparticulele de magnetită prin canalul (9) și prin orificiul (10) de ieșire, nanoparticulele de magnetită putând fi funcționalizate cu grupări amino sau cu grupări carboxil, având dimensiuni cuprinse între 4...11 nm și diametre hidrodinamice cuprinse între 150...350 nm.

Revendicări inițiale: 10
Revendicări amendate: 5
Figuri: 2

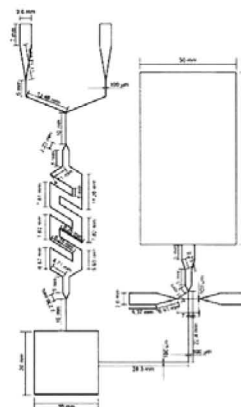


Fig. 2

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).



Titlul invenției: Configurație multifuncțională microfluidică pentru sinteza nanoparticulelor

Obiectul invenției Invenția se referă la o configurație multifuncțională microfluidică ce poate fi utilizată pentru sinteza de nanoparticule cu proprietăți îmbunătățite din punct de vedere al uniformității formei, dimensiunii și cristalinității.

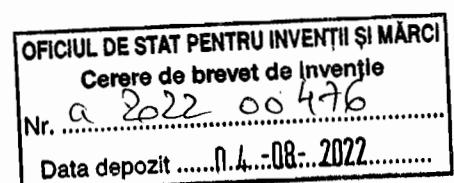
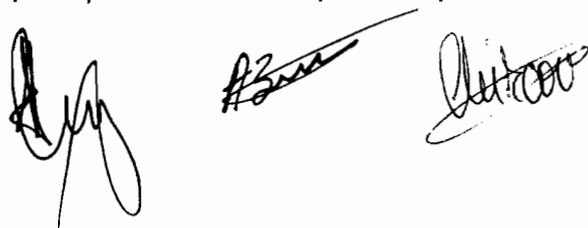
Domeniile industriale/economice în care poate fi aplicată invenția cuprind, în general, domeniile ce presupun utilizarea nanomaterialelor, nanobiomaterialelor și/sau nanotehnologiilor, și anume medicina, precum și industria farmaceutică, cosmetică, alimentară, automobilistică, textilă și a materialelor de construcții.

Proprietățile nanomaterialelor diferă considerabil față de echivalenții lor „bulk”, întrucât sunt caracterizate de efecte dependente de dimensiune (1). Astfel, dimensiunea reprezintă un criteriu fundamental ce direcționează ulterior proprietățile și potențialele aplicații ale acestora.

În general, sinteza nanomaterialelor și nanobiomaterialelor presupune metode de tip „top-down” și „bottom-up” (2). Deși implică tehnici des utilizate atât la nivel de laborator, cât și industrial, aceste metode sunt de cele mai multe ori caracterizate de o serie de limitări, precum imposibilitatea de a controla dimensiunea, distribuția granulometrică și uniformitatea formei, reproductibilitatea proprietăților obținute, randamentul proceselor și costurile ridicate de producție. Întrucât aplicațiile ce au la bază utilizarea de nanomateriale, în special cele din domeniul medical și farmaceutic, presupun intervale limitate și precise de dimensiune și formă, sinteza acestora necesită un control strict asupra acestor caracteristici în vederea asigurării biocompatibilității, biodistribuției, farmacocineticii și eliminării din organism adecvate (3, 4).

În acest context, metodele microfluidice se remarcă în mod constant ca metode eficiente pentru sinteza nanoparticulelor cu dimensiuni, forme și reactivitate de suprafață controlabile și ajustabile (4). Astfel, utilizarea acestor platforme microfluidice pentru obținerea de nanoparticule poate sprijini și oferi noi alternative în dezvoltarea de noi medicamente cu eficiență crescută sau de sisteme inteligente pentru tratament și diagnostic. De asemenea, aceste metode pot asigura un nivel ridicat de standardizare în ceea ce privește sinteza de nanoparticule la nivel global.

Stadiul actual al tehnicii implică utilizarea de platforme microfluidice pentru un număr limitat de pași implicați în sinteza nanoparticulelor. În general, are loc obținerea centrilor de nucleație ale respectivelor tipuri de nanoparticule în afara platformei, urmată de introducerea acestora în interiorul ei pentru finalizarea procesului de creștere a cristalitelor (5, 6). De asemenea, platformele microfluidice utilizate pentru sinteza nanoparticulelor presupun o singură etapă a procesului de sinteză, fără să asigure pași intermediari implicați (amestecare a reactivilor, spălare sau colectare) (7-10). În ceea ce privește brevetele disponibile până la momentul actual, acestea implică doar o parte din



etapele necesare procesului de sinteză de nanomateriale, precum amestecarea reactivilor și sinteza propriu-zisă (conform **CN108525622A**, **CN108527744A** și **CN112569882A**). Astfel, majoritatea metodelor microfluidice menționate asigură un proces incomplet al sintezei nanoparticulelor.

Totuși, importanța acestor metode în asigurarea unor distribuții de dimensiuni și forme înguste, uniformități, reproductibilități și control asupra proprietăților nanoparticulelor este demonstrată în toate cazurile. Specific, au fost raportate dimensiuni medii de nanoparticule de 2 nm în cazul nanoparticulelor de aur, <5 nm în cazul celor de argint (**CN111618313A**), 6 nm în cazul celor de oxid de fier și 9 nm în nanoparticulelor de oxid de zinc (7-10). De asemenea, controlul asupra dimensiunii este asigurat prin varierea parametrilor implicați în procesul de sinteză, și anume concentrația soluțiilor de precursori și debitele de curgere implicate în sinteză. Mai mult decât atât, forma nanomaterialelor poate fi variată prin varierea geometriei/configurației platformei microfluidice (**CN112432961A** și **CN110202161A**), oferind posibilitatea obținerii de nanomateriale sub formă de nanoparticule sferice (**CN108525622A**) bipiramidale (7), fibre (11), ace (**CN102745660A**), stele (**CN110666186A**) sau sisteme compozite de tip miez-înveliș (**KR20210053089A**, **CN111855769A** și **CN110197755A**).

De asemenea, pentru utilizarea nanoparticulelor în scop medical sau farmaceutic, este necesară implementarea unei etape de funcționalizare a acestora cu diverse grupări funcționale pentru a asigura atașarea ulterioară de molecule biologic active sau acoperirea cu un strat de polimer legat covalent. În acest moment, nu au fost identificate în literatură studii sau brevete care să introducă aceasta etapă la nivelul platformei microfluidice.

Scopul prezentei invenții este reprezentat de realizarea unei metode facile și eficiente din punct de vedere al costurilor pentru sinteza și funcționalizarea nanoparticulelor cu proprietăți optime în ceea ce privește controlul și uniformitatea dimensiunii, formei și reactivității de suprafață, având o reproductibilitate crescută.

Noutatea invenției presupune introducerea tuturor etapelor implicate în sinteza de nanoparticule la nivelul platformei microfluidice în vederea eliminării tuturor posibilelor variații, precum amestecarea neomogenă a reactivilor, formarea necontrolată a centrilor de nucleație ale nanoparticulelor sau atașarea neuniformă a agenților de funcționalizare pe suprafața nanoparticulelor. Un alt element de noutate al prezentei invenții este dat de posibilitatea utilizării acestei configurații pentru sinteza unei mari varietăți de nanoparticule.

Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor nanoparticule cu proprietăți îmbunătățite din punct de vedere al uniformității dimensiunii, formei și chimiei suprafeței utilizând o metodă facilă, cu grad ridicat de reproductibilitate și costuri reduse.



Descrierea invenției: Prezenta invenție se referă la utilizarea unei configurații multifuncționale microfluidice pentru sinteza nanoparticulelor. Configurația presupune utilizarea a cinci plăci ce pot fi constituite din diverse materiale (polimetilmetacrilat, polidimetilsiloxan, polietilentereftalat, sticlă, oțel inoxidabil etc.), suprapuse și fixate pentru a asigura etanșeitătea sistemului. Fiecare placă conține componente specifice fiecărei etape necesare în obținerea nanoparticulelor (Figura 1). Astfel, la nivelul primei plăci se regăsesc orificii pentru introducerea furtunurilor (1 și 1'), ce pot fi ajustate în funcție de diametrul acestora (diametrele variază în intervalul 0,5 – 3,5 mm). Ulterior, la nivelul celei de-a doua plăci, se regăsesc orificii intermediare, cu diametru redus (diametru ajustabil între 0,25 și 2,5 mm), pentru reducerea presiunii odată cu injectarea soluțiilor prin furtunuri (2 și 2'). La nivelul celei de-a treia plăci, sunt prezente canale prin care vor circula soluțiile de reactivi necesari sintezei (4 și 4') și canale sau camere pentru amestecarea acestora (5 – canal de joncțiune, 6 și 7 – camere de amestecare). De asemenea, la nivelul aceleiași plăci, este prezent un canal de joncțiune (8), la nivelul căruia are loc reacția propriu-zisă de sinteză a nanoparticulelor. Nanoparticulele odată sintetizate vor fi colectate în camera specifică de colectare (3), prezentă la nivelul plăcilor doi, trei și patru, unde vor putea fi spălate prin înlocuirea soluțiilor de reactivi cu apă. În urma spălării, nanoparticulele vor fi colectate prin canalul (9) și orificiul (10) de ieșire. Dimensiunile aferente fiecărui canal sau cameră sunt prezentate în Figura 2.

Așadar, procedeul de obținere a nanoparticulelor presupune introducerea simultană a soluțiilor precursorare utilizând furtunuri specifice prin orificiile de intrare (1 și 2), respectiv canalele de curgere (4), și amestecarea lor prin intermediul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7). Concomitent, are loc introducerea celei de-a doua soluții prin intermediul orificiilor de intrare (1' și 2') și a canalelor de curgere (4'). La nivelul canalului de joncțiune (8) are loc amestecarea celor două tipuri de soluții unde are loc reacția de sinteză propriu-zisă a nanoparticulelor. După formarea acestora, nanoparticulele vor continua traseul până la nivelul camerei de colectare (3). În urma obținerii unei cantități suficiente de nanoparticule, soluțiile introduse vor fi înlocuite cu apă ultrapură în vederea îndepărtării produșilor secundari de reacție. Ulterior, nanoparticulele vor fi colectate prin orificiul (9) și canalul (10) de ieșire.

Nanoparticulele astfel obținute sunt caracterizate de un grad ridicat al uniformității dimensionale și morfologice, ce pot fi ajustate prin varierea parametrilor de sinteză (concentrația soluțiilor de reactivi și debitul de curgere prin platforma microfluidică).

Astfel, se vor putea depăși o serie de bariere, în special în ceea ce privește aplicabilitatea, prin creșterea reproductibilității și standardizării nanoparticulelor obținute.

Avantajele invenției privind utilizarea configurației multifuncționale microfluidice pentru sinteza nanoparticulelor includ:

- uniformitatea dimensională și morfologică a nanoparticulelor sintetizate;
- reproductibilitatea crescută a procesului de sinteză de nanoparticule și a proprietăților obținute;



- creșterea gradului de standardizare în sinteza nanoparticulelor cu potențial în domeniile de interes, precum medical și farmaceutic;
- creșterea randamentului de reacție;
- reducerea costurilor implicate în sinteza nanoparticulelor (energetic, a materiilor prime).

Exemple de aplicare a invenției: Se prezintă în continuare trei exemple de aplicare a invenției pentru obținerea nanoparticulelor de magnetită (Fe_3O_4) simple (exemplul 1) și funcționalizate cu grupări amino ($-\text{NH}_2$) (exemplul 2) și carboxil ($-\text{COOH}$) (exemplul 3).

Exemplul 1

Nanoparticulele de magnetită sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 1:2, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1), urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4). Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7). Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M, utilizată ca agent de precipitare al ionilor de fier, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4'). Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4'). Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).

Debitele utilizate pentru soluțiile precursorare variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

Exemplul 2

Nanoparticulele de magnetită funcționalizate cu grupări amino ($-\text{NH}_2$) sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 1:2, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1), urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4). Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7). Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid sulfanilic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, utilizată ca



agent de precipitare al ionilor de fier și atașare a grupărilor amino la suprafața nanoparticulelor, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4'). Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4'). Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).

Debitele utilizate pentru soluțiile precursoare variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

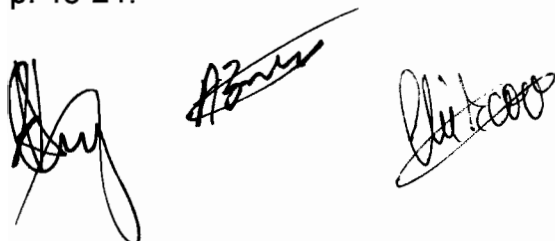
Exemplul 3

Nanoparticulele de magnetită funcționalizate cu grupări carboxil (-COOH) sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 1:2, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1), urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4). Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7). Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid 4-sulfobenzoic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, utilizată ca agent de precipitare al ionilor de fier și atașare a grupărilor carboxil la suprafața nanoparticulelor, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4'). Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4'). Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).

Debitele utilizate pentru soluțiile precursoare variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

Bibliografie

1. Baig N, Kammakakam I. a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges, DOI: 10.1039/D0MA00807A (Review Article) Mater. Adv. 2021;2:1821-71.
2. Khan FA. Synthesis of Nanomaterials: Methods & Technology. In: Khan FA, editor. Applications of Nanomaterials in Human Health. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 15-21.



3. Chircov C, Vasile BS. New Approaches in Synthesis and Characterization Methods of Iron Oxide Nanoparticles. 2022.
4. Chircov C, Bîrcă AC, Grumezescu AM, Vasile BS, Oprea O, Nicoară AI, et al. Synthesis of Magnetite Nanoparticles through a Lab-On-Chip Device. *Materials*. 2021;14(19):5906.
5. Hong T, Lu A, Liu W, Chen C. Microdroplet Synthesis of Silver Nanoparticles with Controlled Sizes. *Micromachines*. 2019;10(4):274.
6. Ye Z, Wang K, Lou M, Jia X, Xu F, Ye G. Consecutive synthesis of gold nanobipyramids with controllable morphologies using a microfluidic platform. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2020;24(5):38.
7. Singh A, Shirolkar M, Lalla NP, Malek CK, Kulkarni SK. Room temperature, water-based, microreactor synthesis of gold and silver nanoparticles. *International Journal of Nanotechnology*. 2009;6(5-6):541-51.
8. Kašpar O, Koyuncu AH, Pittermannová A, Ulbrich P, Tokárová V. Governing factors for preparation of silver nanoparticles using droplet-based microfluidic device. *Biomedical Microdevices*. 2019;21(4):88.
9. Suryawanshi PL, Sonawane SH, Bhanvase BA, Ashokkumar M, Pimplapure MS, Gogate PR. Synthesis of iron oxide nanoparticles in a continuous flow spiral microreactor and Corning® advanced flow™ reactor. *Green Processing and Synthesis*. 2018;7(1):1-11.
10. Chircov C, Bîrcă AC, Grumezescu AM, Vasile BS, Oprea O, Nicoară AI, et al. Synthesis of Magnetite Nanoparticles through a Lab-On-Chip Device. *Materials (Basel)*. 2021;14(19).
11. Hao N, Nie Y, Zhang JXJ. Microfluidic Flow Synthesis of Functional Mesoporous Silica Nanofibers with Tunable Aspect Ratios. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2018;6(2):1522-6.

Revendicări

1. Configurația multifuncțională microfluidică, conform Figura 1.
2. Dimensiunile canalelor și camerelor configurației multifuncționale microfluidice, conform Figura 2.
3. Procedul de obținere a nanoparticulelor de magnetită simple, conform Exemplu 1.
4. Procedul de obținere a nanoparticulelor de magnetită funcționalizate cu grupări amino, conform Exemplu 2.
5. Procedul de obținere a nanoparticulelor de magnetită funcționalizate cu grupări carboxil, conform Exemplu 3.
6. Concentrațiile soluțiilor precursoare (0,5% pentru fiecare soluție) și a soluției bazice pentru precipitarea nanoparticulelor (1 M).
7. Concentrațiile agenților de funcționalizare (acid sulfanilic și acid 4-sulfobenzoic) de 1-10%.
8. Debitul de injectare a soluțiilor precursoare (5-15 rot/min pentru fiecare soluție) și a soluției bazice pentru precipitare (și a agenților de funcționalizare) de 15-25 rot/min pentru fiecare canal.
9. Dimensiunile de 4-11 nm ale nanoparticulelor de magnetită sintetizate conform procedeelelor (revendicări 3, 4 și 5).
10. Diametrele hidrodinamice de 150-350 nm ale nanoparticulelor de magnetită sintetizate conform procedeelelor (revendicări 3, 4 și 5).



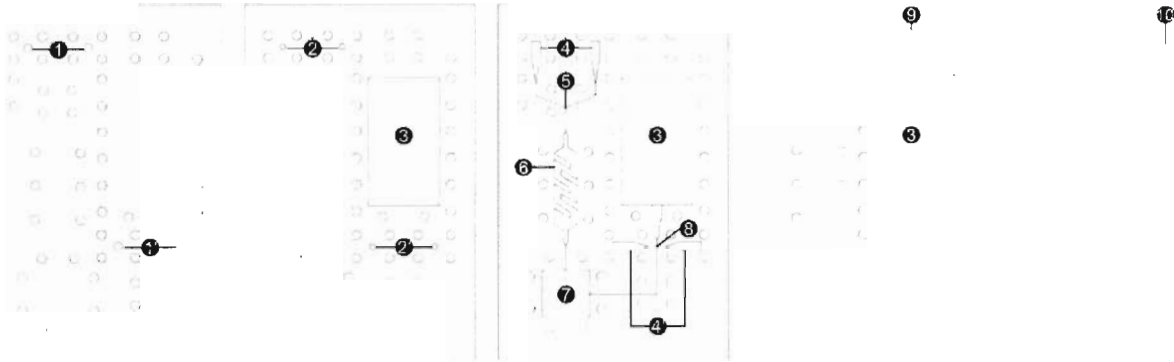


Figura 1. Configurarea multifuncțională microfluidică pentru sinteza nanoparticulelor propusă în prezenta invenție.

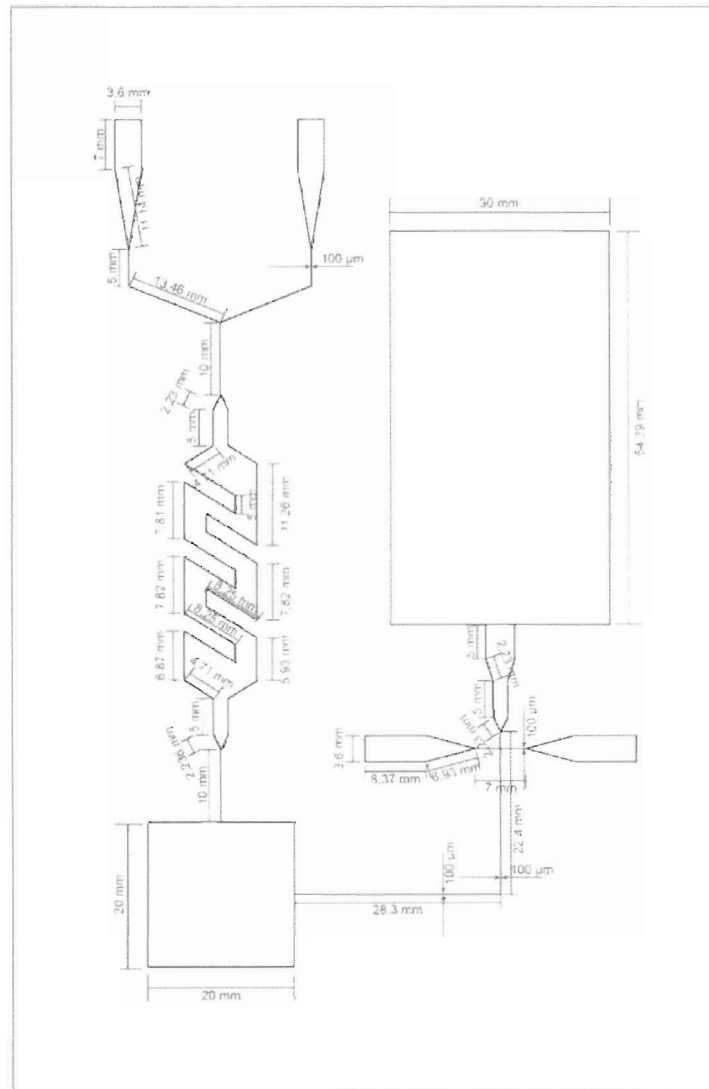


Figura 2. Dimensiunile aferente canalelor și camerelor de la nivelul configurației multifuncționale microfluidice pentru sinteza nanoparticulelor propusă în prezenta invenție.

[Signature]

[Signature]

[Signature]

Titlul invenției: Procedeu de obținere a nanoparticulelor utilizând pentru sinteza acestora o configurație multifuncțională microfluidică

Obiectul invenției Invenția se referă la o configurație multifuncțională microfluidică ce poate fi utilizată pentru sinteza de nanoparticule cu proprietăți îmbunătățite din punct de vedere al uniformității formei, dimensiunii și cristalinității.

Domeniile industriale/economice în care poate fi aplicată invenția cuprind, în general, domeniile ce presupun utilizarea nanomaterialelor, nanobiomaterialelor și/sau nanotehnologiilor, și anume medicina, precum și industria farmaceutică, cosmetică, alimentară, automobilistică, textilă și a materialelor de construcții.

Proprietățile nanomaterialelor diferă considerabil față de echivalenții lor „bulk”, întrucât sunt caracterizate de efecte dependente de dimensiune (1). Astfel, dimensiunea reprezintă un criteriu fundamental ce direcționează ulterior proprietățile și potențialele aplicații ale acestora.

În general, sinteza nanomaterialelor și nanobiomaterialelor presupune metode de tip „top-down” și „bottom-up” (2). Deși implică tehnici des utilizate atât la nivel de laborator, cât și industrial, aceste metode sunt de cele mai multe ori caracterizate de o serie de limitări, precum imposibilitatea de a controla dimensiunea, distribuția granulometrică și uniformitatea formei, reproductibilitatea proprietăților obținute, randamentul proceselor și costurile ridicate de producție. Întrucât aplicațiile ce au la bază utilizarea de nanomateriale, în special cele din domeniul medical și farmaceutic, presupun intervale limitate și precise de dimensiune și formă, sinteza acestora necesită un control strict asupra acestor caracteristici în vederea asigurării biocompatibilității, biodistribuției, farmacocineticii și eliminării din organism adecvate (3, 4).

În acest context, metodele microfluidice se remarcă în mod constant ca metode eficiente pentru sinteza nanoparticulelor cu dimensiuni, forme și reactivitate de suprafață controlabile și ajustabile (4). Astfel, utilizarea acestor platforme microfluidice pentru obținerea de nanoparticule poate sprijini și oferi noi alternative în dezvoltarea de noi medicamente cu eficiență crescută sau de sisteme inteligente pentru tratament și diagnostic. De asemenea, aceste metode pot asigura un nivel ridicat de standardizare în ceea ce privește sinteza de nanoparticule la nivel global.

Stadiul actual al tehnicii implică utilizarea de platforme microfluidice pentru un număr limitat de pași implicați în sinteza nanoparticulelor. În general, are loc obținerea centrilor de nucleație ale respectivelor tipuri de nanoparticule în afara platformei, urmată de introducerea acestora în interiorul ei pentru finalizarea procesului de creștere a cristalitelor (5, 6). De asemenea, platformele microfluidice utilizate pentru sinteza nanoparticulelor presupun o singură etapă a procesului de sinteză, fără să asigure pașii intermediari implicați (amestecare a reactivilor, spălare sau colectare) (7-10). În ceea ce privește brevetele disponibile până la momentul actual, acestea implică doar o parte din

etapele necesare procesului de sinteză de nanomateriale, precum amestecarea reactivilor și sinteza propriu-zisă (conform **CN108525622A**, **CN108527744A** și **CN112569882A**). Astfel, majoritatea metodelor microfluidice menționate asigură un proces incomplet al sintezei nanoparticulelor.

Totuși, importanța acestor metode în asigurarea unor distribuții de dimensiuni și forme înguste, uniformități, reproductibilități și control asupra proprietăților nanoparticulelor este demonstrată în toate cazurile. Specific, au fost raportate dimensiuni medii de nanoparticule de 2 nm în cazul nanoparticulelor de aur, <5 nm în cazul celor de argint (**CN111618313A**), 6 nm în cazul celor de oxid de fier și 9 nm în nanoparticulelor de oxid de zinc (7-10). De asemenea, controlul asupra dimensiunii este asigurat prin varierea parametrilor implicați în procesul de sinteză, și anume concentrația soluțiilor de precursori și debitele de curgere implicate în sinteză. Mai mult decât atât, forma nanomaterialelor poate fi variată prin varierea geometriei/configurației platformei microfluidice (**CN112432961A** și **CN110202161A**), oferind posibilitatea obținerii de nanomateriale sub formă de nanoparticule sferice (**CN108525622A**) bipiramidale (7), fibre (11), ace (**CN102745660A**), stele (**CN110666186A**) sau sisteme compozite de tip miez-înveliș (**KR20210053089A**, **CN111855769A** și **CN110197755A**).

De asemenea, pentru utilizarea nanoparticulelor în scop medical sau farmaceutic, este necesară implementarea unei etape de funcționalizare a acestora cu diverse grupări funcționale pentru a asigura atașarea ulterioară de molecule biologic active sau acoperirea cu un strat de polimer legat covalent. În acest moment, nu au fost identificate în literatură studii sau brevete care să introducă aceasta etapă la nivelul platformei microfluidice.

Scopul prezentei invenții este reprezentat de realizarea unei metode facile și eficiente din punct de vedere al costurilor pentru sinteza și funcționalizarea nanoparticulelor cu proprietăți optime în ceea ce privește controlul și uniformitatea dimensiunii, formei și reactivității de suprafață, având o reproductibilitate crescută.

Noutatea invenției presupune introducerea tuturor etapelor implicate în sinteza de nanoparticule la nivelul platformei microfluidice în vederea eliminării tuturor posibilelor variații, precum amestecarea neomogenă a reactivilor, formarea necontrolată a centrilor de nucleație ale nanoparticulelor sau atașarea neuniformă a agenților de funcționalizare pe suprafața nanoparticulelor. Un alt element de noutate al prezentei invenții este dat de posibilitatea utilizării acestei configurații pentru sinteza unei mari varietăți de nanoparticule.

Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor nanoparticule cu proprietăți îmbunătățite din punct de vedere al uniformității dimensiunii, formei și chimiei suprafeței utilizând o metodă facilă, cu grad ridicat de reproductibilitate și costuri reduse.

Descrierea invenției: Prezenta invenție se referă la utilizarea unei configurații multifuncționale microfluidice pentru sinteza nanoparticulelor. Configurația presupune utilizarea a cinci plăci ce pot fi constituite din diverse materiale (polimetilmetacrilat, polidimetilsiloxan, polietilentereftalat, sticlă, oțel inoxidabil etc.), suprapuse și fixate pentru a asigura etanșeitarea sistemului. Fiecare placă conține componente specifice fiecărei etape necesare în obținerea nanoparticulelor conform Figura 1. Astfel, la nivelul primei plăci se regăsesc orificii pentru introducerea furtunurilor **1** și **1'**, ce pot fi ajustate în funcție de diametrul acestora (diametrele variază în intervalul 0,5 – 3,5 mm). Ulterior, la nivelul celei de-a doua plăci, se regăsesc orificii intermediare, cu diametru redus (diametru ajustabil între 0,25 și 2,5 mm), pentru reducerea presiunii odată cu injectarea soluțiilor prin furtunuri **2** și **2'**. La nivelul celei de-a treia plăci, sunt prezente canale prin care vor circula soluțiile de reactivi necesari sintezei **4** și **4'** și canale sau camere pentru amestecarea acestora **5** – canal de joncțiune, **6** și **7** – camere de amestecare. De asemenea, la nivelul aceleiași plăci, este prezent un canal de joncțiune **8**, la nivelul căruia are loc reacția propriu-zisă de sinteză a nanoparticulelor. Nanoparticulele odată sintetizate vor fi colectate în camera specifică de colectare **3**, prezentă la nivelul plăcilor doi, trei și patru, unde vor putea fi spălate prin înlocuirea soluțiilor de reactivi cu apă. În urma spălării, nanoparticulele vor fi colectate prin canalul **9** și orificiul **10** de ieșire. Dimensiunile aferente fiecărui canal sau cameră sunt prezentate în Figura 2.

Așadar, procedeul de obținere a nanoparticulelor presupune introducerea simultană a soluțiilor precursorare utilizând furtunuri specifice prin orificiile de intrare **1** și **2**, respectiv canalele de curgere **4**, și amestecarea lor prin intermediul canalului de joncțiune **5** și camerelor de amestecare **6** și **7**. Concomitent, are loc introducerea celei de-a doua soluții prin intermediul orificiilor de intrare **1'** și **2'** și a canalelor de curgere **4'**. La nivelul canalului de joncțiune **8** are loc amestecarea celor două tipuri de soluții unde are loc reacția de sinteză propriu-zisă a nanoparticulelor. După formarea acestora, nanoparticulele vor continua traseul până la nivelul camerei de colectare **3**. În urma obținerii unei cantități suficiente de nanoparticule, soluțiile introduse vor fi înlocuite cu apă ultrapură în vederea îndepărtării produșilor secundari de reacție. Ulterior, nanoparticulele vor fi colectate prin orificiul **9** și canalul **10** de ieșire.

Nanoparticulele astfel obținute sunt caracterizate de un grad ridicat al uniformității dimensionale și morfologice, ce pot fi ajustate prin varierea parametrilor de sinteză (concentrația soluțiilor de reactivi și debitul de curgere prin platforma microfluidică).

Astfel, se vor putea depăși o serie de bariere, în special în ceea ce privește aplicabilitatea, prin creșterea reproductibilității și standardizării nanoparticulelor obținute.

Avantajele invenției privind utilizarea configurației multifuncționale microfluidice pentru sinteza nanoparticulelor includ:

- uniformitatea dimensională și morfologică a nanoparticulelor sintetizate;
- reproductibilitatea crescută a procesului de sinteză de nanoparticule și a proprietăților obținute;

- creșterea gradului de standardizare în sinteza nanoparticulelor cu potențial în domeniile de interes, precum medical și farmaceutic;
- creșterea randamentului de reacție;
- reducerea costurilor implicate în sinteza nanoparticulelor (energetic, a materiilor prime).

Exemple de aplicare a invenției: Se prezintă în continuare trei exemple de aplicare a invenției pentru obținerea nanoparticulelor de magnetită (Fe_3O_4) simple (exemplul 1) și funcționalizate cu grupări amino ($-\text{NH}_2$) (exemplul 2) și carboxil ($-\text{COOH}$) (exemplul 3).

Exemplul 1

Nanoparticulele de magnetită sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 2:1, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu **1**, urmând traseul prin orificiile **2** și canalele **4**. Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune **5** și camerelor de amestecare **6** și **7**. Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune **8**, unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M, utilizată ca agent de precipitare al ionilor de fier, introdusă prin orificiile **1'**, **2'** și **4'**. Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare **3**, prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare **1**, **1'**, **2**, **2'**, **4** și **4'**. Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul **9** și orificiul de ieșire **10**.

Debitele utilizate pentru soluțiile precursoare variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

Exemplul 2

Nanoparticulele de magnetită funcționalizate cu grupări amino ($-\text{NH}_2$) sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 2:1, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu **1**, urmând traseul prin orificiile **2** și canalele **4**. Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune **5** și camerelor de amestecare **6** și **7**. Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune **8**, unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid sulfanilic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, utilizată ca agent de

precipitare al ionilor de fier și atașare a grupărilor amino la suprafața nanoparticulelor, introdusă prin orificiile 1', 2' și 4'. Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare 3, prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare 1, 1', 2, 2', 4 și 4'. Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul 9 și orificiul de ieșire 10.

Debitele utilizate pentru soluțiile precursore variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

Exemplul 3

Nanoparticulele de magnetită funcționalizate cu grupări carboxil (-COOH) sunt sintetizate urmând procedeul descris anterior. Specific, precursorii $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă separat în apă ultrapură la un raport molar 2:1, cu concentrații individuale de 0,5%, pentru a obține o concentrație finală de 1% în urma amestecării la nivelul platformei microfluidice. Soluțiile de precursori sunt introduse în platforma microfluidică prin câte un orificiu 1, urmând traseul prin orificiile 2 și canalele 4. Ulterior, are loc amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune 5 și camerelor de amestecare 6 și 7. Soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune 8, unde intră în contact cu o soluție bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid 4-sulfobenzoic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, utilizată ca agent de precipitare al ionilor de fier și atașare a grupărilor carboxil la suprafața nanoparticulelor, introdusă prin orificiile 1', 2' și 4'. Nanoparticulele astfel sintetizate sunt colectate la nivelul camerei de colectare 3, prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, și spălate cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare 1, 1', 2, 2', 4 și 4'. Apa ultrapură este introdusă până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru. Ulterior, este îndepărtat magnetul, iar nanoparticulele de magnetită sunt colectate prin canalul 9 și orificiul de ieșire 10.

Debitele utilizate pentru soluțiile precursore variază între 5 și 15 rot/min pentru fiecare soluție, iar cele pentru soluția de precipitare, între 15 și 25 rot/min pentru fiecare canal.

Bibliografie

1. Baig N, Kammakakam I. a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges, DOI: 10.1039/D0MA00807A (Review Article) Mater. Adv. 2021;2:1821-71.
2. Khan FA. Synthesis of Nanomaterials: Methods & Technology. In: Khan FA, editor. Applications of Nanomaterials in Human Health. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 15-21.

3. Chircov C, Vasile BS. New Approaches in Synthesis and Characterization Methods of Iron Oxide Nanoparticles. 2022.
4. Chircov C, Bîrcă AC, Grumezescu AM, Vasile BS, Oprea O, Nicoară AI, et al. Synthesis of Magnetite Nanoparticles through a Lab-On-Chip Device. *Materials*. 2021;14(19):5906.
5. Hong T, Lu A, Liu W, Chen C. Microdroplet Synthesis of Silver Nanoparticles with Controlled Sizes. *Micromachines*. 2019;10(4):274.
6. Ye Z, Wang K, Lou M, Jia X, Xu F, Ye G. Consecutive synthesis of gold nanobipyramids with controllable morphologies using a microfluidic platform. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2020;24(5):38.
7. Singh A, Shirolkar M, Lalla NP, Malek CK, Kulkarni SK. Room temperature, water-based, microreactor synthesis of gold and silver nanoparticles. *International Journal of Nanotechnology*. 2009;6(5-6):541-51.
8. Kašpar O, Koyuncu AH, Pittermannová A, Ulbrich P, Tokárová V. Governing factors for preparation of silver nanoparticles using droplet-based microfluidic device. *Biomedical Microdevices*. 2019;21(4):88.
9. Suryawanshi PL, Sonawane SH, Bhanvase BA, Ashokkumar M, Pimplapure MS, Gogate PR. Synthesis of iron oxide nanoparticles in a continuous flow spiral microreactor and Corning® advanced flow™ reactor. *Green Processing and Synthesis*. 2018;7(1):1-11.
10. Chircov C, Bîrcă AC, Grumezescu AM, Vasile BS, Oprea O, Nicoară AI, et al. Synthesis of Magnetite Nanoparticles through a Lab-On-Chip Device. *Materials (Basel)*. 2021;14(19).
11. Hao N, Nie Y, Zhang JXJ. Microfluidic Flow Synthesis of Functional Mesoporous Silica Nanofibers with Tunable Aspect Ratios. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2018;6(2):1522-6.

Revendicări

1. Configurația multifuncțională microfluidică, conform Figura 1, caracterizată prin aceea că dimensiunile canalelor și camerelor sunt conform Figura 2.
2. Procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită simple folosind concentrațiile soluțiilor precursorare de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ de 0,5% pentru fiecare soluție în raport molar 2:1 și a soluției bazice de NH_4OH pentru precipitarea nanoparticulelor de 1 M, caracterizat prin aceea că are următoarele etape: a) introducerea soluțiilor de precursori în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1) cu debite de 5-15 rot/min pentru fiecare soluție, urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4), b) amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7), c) soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu soluția bazică de NH_4OH 1 M, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4') cu debite de 15-25 rot/min pentru fiecare canal, d) colectarea nanoparticulelor la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, d) spălarea nanoparticulelor cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4') până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru, e) îndepărtarea magnetului și colectarea nanoparticulelor de magnetită prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).
3. Procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită funcționalizate cu grupări amino folosind concentrațiile soluțiilor precursorare de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ de 0,5% pentru fiecare soluție în raport molar 2:1, a soluției bazice de NH_4OH pentru precipitarea nanoparticulelor de 1 M și a acidului sulfanilic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, caracterizat prin aceea că are următoarele etape: a) introducerea soluțiilor de precursori în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1) cu debite de 5-15 rot/min pentru fiecare soluție, urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4), b) amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7), c) soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu soluția bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid sulfanilic în concentrație de 1-10%, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4') cu debite de 15-25 rot/min pentru fiecare canal, d) colectarea nanoparticulelor la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, d) spălarea nanoparticulelor cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4') până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru, e) îndepărtarea magnetului și colectarea nanoparticulelor de magnetită prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).
4. Procedeu de obținere a nanoparticulelor de magnetită funcționalizate cu grupări carboxil folosind concentrațiile soluțiilor precursorare de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ de 0,5% pentru fiecare soluție în raport molar 2:1, a soluției

bazice de NH_4OH pentru precipitarea nanoparticulelor de 1 M și a acidului 4-sulfobenzoic ca agent de funcționalizare în concentrație de 1-10%, caracterizat prin aceea că are următoarele etape: a) introducerea soluțiilor de precursori în platforma microfluidică prin câte un orificiu (1) cu debite de 5-15 rot/min pentru fiecare soluție, urmând traseul prin orificiile (2) și canalele (4), b) amestecarea soluțiilor de precursori la nivelul canalului de joncțiune (5) și camerelor de amestecare (6 și 7), c) soluția amestecată continuă traseul până la nivelul canalului de joncțiune (8), unde intră în contact cu soluția bazică de NH_4OH 1 M ce conține acid 4-sulfobenzoic în concentrație de 1-10%, introdusă prin orificiile (1', 2' și 4') cu debite de 15-25 rot/min pentru fiecare canal, d) colectarea nanoparticulelor la nivelul camerei de colectare (3), prevăzută cu un magnet pentru imobilizarea acestora, d) spălarea nanoparticulelor cu apă ultrapură introdusă prin orificiile de intrare (1, 1', 2, 2', 4 și 4') până când pH-ul soluției care trece prin orificiul de ieșire va fi neutru, e) îndepărtarea magnetului și colectarea nanoparticulelor de magnetită prin canalul (9) și orificiul de ieșire (10).

5. Nanoparticule de magnetită conform revendicării 2,3 și 4, caracterizate prin aceea că prezintă dimensiuni de 4-11 nm și diametre hidrodinamice de 150-350 nm.

