

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2012-813

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

B82B 1/00 (2006.01)

B82B 3/00 (2006.01)

H01F 1/10 (2006.01)

C04B 35/26 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.11.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.10.2014**
(Věstník č. 40/2014)

(71) Přihlašovatel:
Fyzikální ústav AV ČR, v.v.i., Praha 8, CZ

(72) Původce:
Ing. Miroslav Veverka, Ph.D., Mníšek pod Brdy,
CZ
doc. Ing. Emil Pollert, DrSc., neuvedeno, CZ
Mgr. Vít Herynek, Ph.D., Brandýs nad Labem, CZ

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Vodné suspenze kobaltnatozinečnatých
feritových nanočástic, kontrastní látky pro
zobrazovací magnetickou rezonanci**

(57) Anotace:
Hybridní nanočástice spinelové feritové fáze o složení $\text{Co}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_{4+y}$ opatřených souvislou vrstvou hydratovaného oxidu křemičitého, který zajišťuje stabilitu jejich vodných suspenzí a neškodnost v organismu svým biokompatibilním povrchem. Ve srovnání se stávajícími materiály vykazují výrazně zvýšenou transversální relaxivitu a tím kontrastní rozlišení. Jsou tak s výhodou využitelné v biologii a medicíně jako kontrastní látka pro zobrazovací magnetickou rezonanci.

CZ 2012 - 813 A3

Vodné suspenze kobaltnatozinečnatých feritových nanočástic, kontrastní látky pro zobrazovací magnetickou rezonanci

Oblast techniky

Vynález se týká využití biokompatibilních ferimagnetických kobaltnatozinečnatých feritových nanočástic pro vybrané medicínské aplikace, především jako kontrastních látek pro zobrazovací magnetickou rezonanci. Skládají se z jader opatřených hydrofilním obalem zajišťujícím biokompatibilitu materiálu a stabilitu vodných suspenzí nanočástic v rozsahu hodnot pH 3 – pH 10, v souladu s biologickým prostředím.

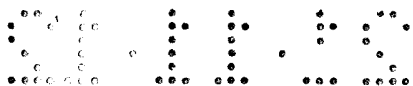
Dosavadní stav techniky

Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) představuje v současné medicíně důležitou diagnostickou metodu. Její možnosti podstatně rozšiřují kontrastní látky. Kontrastní látky v MRI zlepšují detekci a specifikaci lézí a patologií změnou intenzity signálu cílové tkáně ovlivněním jejich relaxačních časů.

V diagnostice se využívá dvou základních typů kontrastních látek. Paramagnetické kontrastní látky, obvykle chelátové komplexy gadolinia s vysokou longitudinální T1 relaxivitou a superparamagnetické kontrastní látky s jádrem tvořenými magnetitovými nebo maghemitovými jádrem a polymerním (např. dextranovým) obalem s dominantní transverzální T2 relaxivitou. Superparamagnetické kontrastní látky využívané v diagnostice (γ -Fe₂O₃ s dextranovým nebo karboxydextranovým potahem) dosahují hodnot T2-relaxivity maximálně ~ 200 s⁻¹/mM_{Fe}. Do organismu jsou aplikovány ve formě vodných suspenzí. Slabá adheze obalů k magnetickým jádrům snižuje stabilitu vodných suspenzí a vede následně k nežádoucímu vzniku aglomerátů.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou kontrastní látky pro zobrazovací magnetickou rezonanci, vodné suspenze nanočástic komplexních vícesložkových oxidů kovů, s výhodou nanokrystalů spinelové feritové fáze o složení Co_{1-x}Zn_xFe₂O_{4+y} opatřených souvislou vrstvou hydratovaného oxidu křemičitého.



Pro syntézu těchto nanokrystalů je používán pracovní postup založený na metodě koprecipitace hydroxidů požadovaných kationtů (Co^{2+} , Zn^{2+} a Fe^{3+}) z vodného roztoku příslušných dusičnanů v zásaditém prostředí při pH (9 – 10), kdy připravená zrna jsou dále tepelně zpracována při teplotách 400 °C – 700 °C. Vhodným nastavením chemického složení těchto nanokrystalů ($0 \leq x \leq 1$) a jejich velikosti 10 – 60 nm lze dosáhnout hodnot specifické magnetizace až 60 $\text{Am}^2\text{kg}^{-1}$. Výhodným řešením je využití nanokrystalů o velikosti 15 – 25 nm, které lze dle uvedených příkladů ovlivnit tepelným zpracováním, teplotou a dobou žíhání.

Následným krokem je povrchová úprava nanokrystalů pokrýváním souvislými vrstvami hydratovaného oxidu křemičitého výhodně s využitím tetraethoxysilanu. Tloušťku vrstvy hydratovaného oxidu křemičitého, a to minimálně v mezích 5 – 50 nm, lze regulovat volbou reakčních podmínek (teplota, doba, složení reakční směsi).

Jsou tak získány suspenze vysoce stabilní ve vodném prostředí při pH > 4. Hydrofilní obal z vrstvy hydratovaného oxidu křemičitého zároveň zamezuje expozici organismu vůči magnetickému jádru, která jsou tak pro organismus neškodná. Tím je zajištěna dostatečná biokompatibilita a použitelnost pro medicínské aplikace.

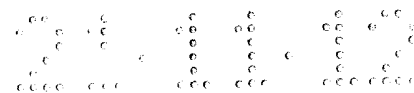
Transversální (T_2) relaxivita při poli 0,5 T dosahuje pro tyto nanočástice s nanokrystalickými jádry o velikosti 20 nm – 60 nm hodnot $\sim 1100 \text{ s}^{-1}/\text{mM}_{(\text{Co}+\text{Fe})}$, tedy hodnot výrazně vyšší než u superparamagnetických oxidů železa, kdy pro $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ s dextranovým potahem je T_2 relaxivita $200 \text{ s}^{-1}/\text{mM}_{\text{Fe}}$.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Pro syntézu byly použity vodné roztoky dusičnanu kobaltnatého, zinečnatého a železitého. Obsah kationtů v jednotlivých roztocích byl stanoven komplexometricky. Odebraná přesná množství roztoků dusičnanů v poměru příslušných kationtů $0.5 \text{ Co}^{2+} : 0.5 \text{ Zn}^{2+} : 2 \text{ Fe}^{3+}$ byla zředěna demineralizovanou vodou (vodivost $\leq 0,01 \text{ mS m}^{-1}$) a smíchána. Celkový objem v uvedeném případě činil 200 ml. Molární koncentrace iontů Co^{2+} a Zn^{2+} byla $0,0227 \text{ mol.dm}^{-3}$ a iontů Fe^{3+} $0,0908 \text{ mol.dm}^{-3}$.

Za stálého míchání byl k roztoku dusičnanů kationtů postupně přidáván vodný roztok amoniaku do dosažení pH $\sim 9 - 10$. Vzniklá směs obsahující hnědou sraženinu hydroxidů



příslušných kationtů byla zahřívána při teplotě 85 °C – 90 °C za stálého míchání po dobu 5 hodin. Poté byla teplota směsi zvyšována na 110 °C a po vysušení vyhřáta na teplotu rozkladu přítomného dusičnanu amonného, 230 °C. Hnědo-černý produkt byl dále žíhán na vzduchu při teplotě 500 °C po dobu 3 hodin. Průměrná velikost nanokrystalů feritu určená rentgenovou práškovou difrakcí byla 14 nm, specifická magnetizace připraveného materiálu $\sigma_{796 \text{ kA.m}^{-1}}$ (při $T = 300 \text{ K}$) = 52 Am²kg⁻¹.

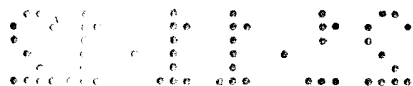
V dalším kroku byla suspenze feritových nanokrystalů (cca 0,13 g) dispergována v ultrazvukové lázni v 1 M kyselině dusičné (20 ml) po dobu 17 minut. Po odstředění byla k feritovým nanokrystalům přidána vychlazená 0,1 M kyselina citrónová (20 ml) a suspenze byla dispergována v ultrazvukové lázni chlazené ledem po dobu 17 minut.

Roztok kyseliny citrónové byl oddělen od sedimentu částic promytím. Zbytková kyselina citrónová vázaná na povrchu nanokrystalů byla převedena přidáním malého množství vodného roztoku amoniaku na citrát amonný, stabilizující nanokrystal ve vodné suspenzi. Suspenze byla dále dispergována v ultrazvukové lázni chlazené ledem po dobu 48 min. Poté byla suspenze přikapána za působení ultrazvuku do kulaté baňky obsahující soustavu ethanol (96% azeotropická směs) – voda – amoniak (25% vodný roztok) v poměru 15 : 4 : 1 (400 ml) temperovanou termostatem na 37 °C. Do suspenze bylo v jedné dávce přidáno množství tetraethoxysilanu odpovídající požadované síle obalové vrstvy (473 µl na 10 nm).

Směs byla ultrazvukově a mechanicky míchána v termostatované lázni po dobu 21 hod.

Reakční směs byla odstředěna v úhlovém rotoru při 6000 ot/min po dobu 45 minut. V dalších krocích byl odstředěný materiál postupně promýván za přídavku 100 – 200 ml ethanolu ve dvou cyklech při 6000 ot/min po dobu 45 min a poté za přídavku 100 – 200 ml demineralizované vody ve čtyřech cyklech při 6750 ot/min po dobu 40 min. Požadovaná frakce byla izolována oddělením supernatantu odstředěním při 1000 ot./min po dobu 15 minut, následným rozmícháním supernatantu za přídavku 240 ml demineralizované vody v ultrazvukové lázni po dobu 20 min, odstředěním směsi při 1000 ot/min po dobu 15 minut. Odstředěním při 6750 ot/min byl snížen objem výsledné suspenze. Průměrná tloušťka obalové vrstvy siliky činila ~ 20 nm

Transversální relaxivita měřená v magnetickém poli 0,5 T dosahovala při teplotě 30 °C hodnot $T_2 \sim 850 \text{ s}^{-1}/\text{mM}_{(\text{Co}+\text{Fe})}$.



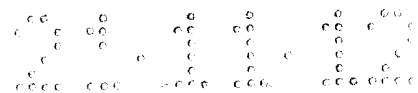
Příklad 2

Pro syntézu byly použity vodné roztoky dusičnanu kobaltnatého, zinečnatého a železitého. Přesný obsah kationtů v jednotlivých roztocích byl stanoven komplexometricky. Odebraná přesná množství roztoků dusičnanů v poměru příslušných kationtů $0,5 \text{ Co}^{2+} : 0,5 \text{ Zn}^{2+} : 2 \text{ Fe}^{3+}$ byla zředěna demineralizovanou vodou (vodivost $\leq 0,01 \text{ mS m}^{-1}$) a smíchána. Celkový objem v uvedeném případě činil 700 ml. Molární koncentrace iontů Co^{2+} a Zn^{2+} byla $0,03 \text{ mol.dm}^{-3}$ a iontů Fe^{3+} $0,12 \text{ mol.dm}^{-3}$.

Za stálého míchání byl k roztoku dusičnanů kationtů postupně přidáván vodný roztok amoniaku do dosažení $\text{pH} \sim 9 - 10$. Vzniklá směs obsahující hnědou sraženinu hydroxidů příslušných kationtů byla zahřívána při teplotě $85^\circ\text{C} - 90^\circ\text{C}$ a za stálého míchání po dobu 5 hodin. Poté byla teplota směsi zvyšována na 110°C a po vysušení vyhřáta na teplotu rozkladu přítomného dusičnanu amonného, 230°C .

Připravený prekursor byl mechanicky zpracován mletím v ethanolu ve vibračním kulovém mlýnku při max. frekvenci 21 kmitů/s po dobu 60 minut a poté vysušen na vzduchu. Hnědo-černý produkt byl vyžhán na vzduchu při teplotě 600°C po dobu 3 hodin a následně zpracován mletím v ethanolu při frekvenci 14 kmitů/s po dobu 60 minut. Průměrná velikost nanokrystalů feritu určená rentgenovou práškovou difrakcí byla 21 nm, specifická magnetizace připraveného materiálu $\sigma_{796 \text{ kA.m}^{-1}}$ (při $T = 300 \text{ K}$) = $52 \text{ Am}^2\text{kg}^{-1}$.

V dalším kroku byla suspenze feritových zrn (cca 0,3 g) dispergována ultrazvukem v 1 M kyselině dusičné (40 ml) po dobu 16 minut v ledové lázni. Po odstředění byla k feritovým nanokrystalům přidána vychlazená 0,1 M kyselina citrónová (50 ml) a suspenze byla dispergována v ultrazvukové lázni chlazené ledem po dobu 40 minut. Roztok kyseliny citrónové byl oddělen od sedimentu částic promytím. Zbytková kyselina citrónová vázaná na povrchu nanokrystalů byla převedena přidáním malého množství vodného roztoku amoniaku na citrát amonný, stabilizující nanokrystaly ve vodné suspenzi. Suspenze byla dále dispergována ultrazvukovou sondou v lázni chlazené ledem po dobu 30 minut. Poté byla suspenze přikapána za působení ultrazvuku do kulaté baňky obsahující soustavu ethanol (96% azeotropická směs) – voda – amoniak (25% vodný roztok) v poměru 15 : 4 : 1 (400 ml) temperovanou termostatem na 37°C . Do suspenze bylo v jedné dávce přidáno množství tetraethoxysilanu odpovídající požadované síle obalové vrstvy ($585 \mu\text{l}$ na 10 nm) a směs byla ultrazvukově a mechanicky míchána v termostatované lázni po dobu 19 hodin.



Reakční směs byla odstředěna v úhlovém rotoru při 6000 ot/min po dobu 45 minut. V dalších krocích byl odstředěný materiál postupně promýván za přídavku 100 – 200 ml ethanolu ve dvou cyklech při 6000 ot/min po dobu 45 minut a poté za přídavku 100 – 200 ml demineralizované vody ve čtyřech cyklech při 6750 ot/min po dobu 30 minut. Požadovaná frakce byla izolována oddělením supernatantu odstředěním při 1000 ot/min po dobu 15 minut, následným rozmícháním supernatantu za přídavku 240 ml demineralizované vody v ultrazvukové lázni po dobu 20 minut, odstředěním směsi při 1000 ot/min po dobu 15 minut. Odstředěním při 6750 ot/min byl snížen objem výsledné suspenze. Průměrná tloušťka obalové vrstvy siliky činila ~ 27 nm.

Transversální relaxivita měřená v magnetickém poli 0,5 T dosahovala v rozmezí teplot 10 °C – 60 °C hodnot $T_2 \sim 1100 \text{ s}^{-1}/\text{mM}_{(\text{Co}+\text{Fe})}$.

Průmyslová využitelnost

Hybridní nanočástice spinelové feritové fáze o složení $\text{Co}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_{4+\gamma}$ opatřených souvislou vrstvou hydratovaného oxidu křemičitého jsou využitelné v biologii a medicíně jako kontrastní látka pro zobrazovací magnetickou rezonanci.

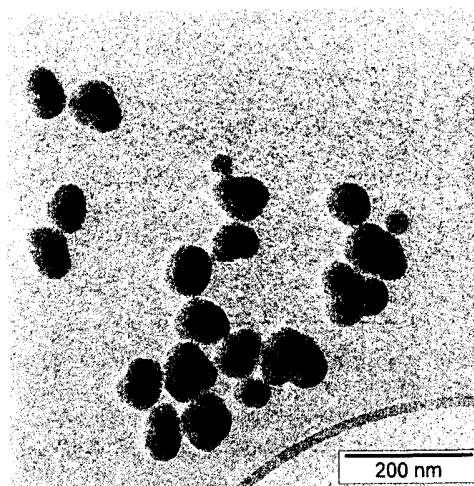


PATENTOVÉ NÁROKY

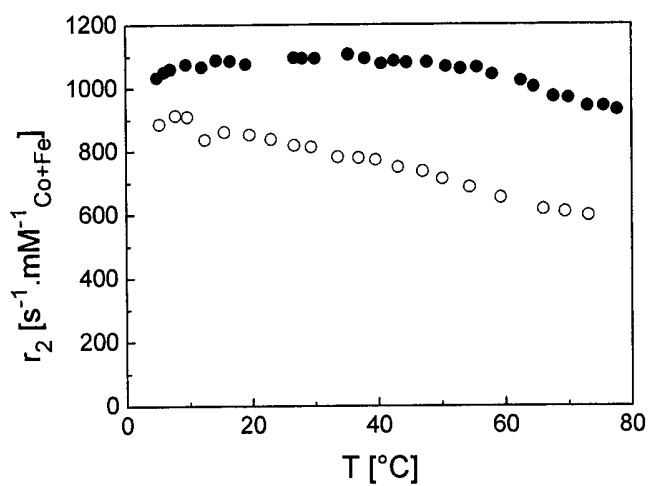
1. Nanokrystaly spinelové feritové fáze o složení $\text{Co}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_{4+y}$ **vyznačující se tím, že** jsou opatřeny souvislou hydrofilní vrstvou s výhodou hydratovaného oxidu křemičitého.
2. Nanokrystaly podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** velikost nanokrystalů je 10 – 60 nm, s výhodou 15 – 25 nm. Nanočástice podle nároku 1 a 2 **vyznačující se tím, že** tloušťka hydrofilní vrstvy je 5 – 50 nm, s výhodou 15 – 25 nm.
3. Použití nanočástic podle kteréhokoliv z předchozích nároků jako kontrastních látek pro zobrazovací magnetickou rezonanci.

1/1

2012-803



Nanokrystaly vzorku feritu $\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_{4+\gamma}$ obaleného silikou.



Závislosti T_2 -relaxivity na teplotě vodných suspenzí vzorků feritů $\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_{4+\gamma}$ obalených silikou, ○ příklad 1, ● příklad 2.