

# Proiect MAGMED

## Tema

***Materiale nanocompozite magnetice pentru diagnosticul tumorilor maligne cu metoda de rezonanță magnetică***

**Contract:** CEEEX 128/20.07.2006

**Autoritatea Contractantă:** Program RELANSIN - Agenția Managerială de Cercetare Științifică, Inovare și Transfer Tehnologic, Politehnica București

**Contractor:** INCDIE ICPE-CA

**Director de proiect:** Dr. Fiz. Jenica Neamțu

**Perioada de derulare a proiectului:** 20.07.2006 – 20.09.2008

**Programul:** CEEEX – Cercetare de excelență

**Categoria de proiect:** Modul I – Proiecte de Cercetare – Dezvoltare Complexe

**Tipul proiectului:** P-CD

**Acronimul proiectului:** MAGMED

## Parteneri implicați în proiect:

**Coordonator proiect:** INCDIE ICPE-CA, București

**Director de proiect:** Dr. Fiz. Jenica Neamțu

**Partener 2:** UPB, București

**Partener 3:** UMF “Carol Davila”, București

**Partener 4:** Academia Romană Filiala Timișoara

**Partener 5:** INCDTIM, Cluj

## Arii tematice:

- nanoștiințe, nanotehnologii

- nanomedicină

## Platforma tehnologică:

- Nano-Medicina

## Obiectivul general:

Materiale nanocompozite magnetice pentru diagnosticul tumorilor maligne cu metoda de rezonanță magnetică

## Modul de finalizare al proiectului:

Diseminare și popularizare a metodicii IRM utilizând nanocompozitul magnetic

## Schemă de realizare a proiectului / Calendarul de timp:

**2006 - Etapa I:** Evaluarea principiilor și soluțiilor tehnice de realizare a compozitelor magnetice funcționalizate pentru diagnosticarea tumorilor maligne, *Perioada:* 20.07.2006 – 05.12.2006

**2007 - Etapa II:** Modele experimentale de materiale nanogranulare magnetice și fluide magnetice cu funcționalizare în diagnosticul tumorilor maligne, *Perioada:* 06.12.2006 – 30.11.2007

**2008 - Etapa III:** Stabilirea parametrilor optimi de sinteză a materialului nanogranular compozit magnetic, corelare cu proprietățile magnetice. Evaluarea experimentală IRM, *Perioada:* 01.12.2007 – 30.03.2008

**2008 - Etapa IV:** Prezentarea și demonstrarea funcționalității modelului de compozit magnetic nanogranular pentru diagnosticarea tumorilor maligne, *Perioada:* 31.03.2008 – 20.09.2008

## Potențiali utilizatori:

Spitalele din țară în investigarea bolnavilor utilizând aparate MRI pentru diagnosticare tumorilor și metastazelor.

## Impactul tehnic, economic și social:

Prin finalizarea proiectului se va obține: sporirea vizibilității științei românești la nivel internațional prin publicarea cercetărilor realizate, ce se înscriu în domeniile fizică, chimie, biochimie, medicină, oncologie.

-Rezultate economice certe prin realizarea investigațiilor pentru depistarea tumorilor maligne cu materiale puțin costisitoare și metode de Rezonanță Magnetică

- Integrarea cercetării desfășurate în institute și în învățământul superior cu activitatea experimentală de producere de noi biocompozite nanogranulare magnetice pentru diagnosticare tumorilor maligne

- Creșterea standardului de viață prin creerea de noi locuri de muncă în cercetare: 4 tineri studenți la Masterat și 3 tineri doctoranzi participanți la proiect

- Alinierea la normele comunității UE privind conservarea mediului și a resurselor naturale prin realizarea de noi produse neradioactive și cu performanțe superioare

- Reunirea specialiștilor în domeniu în "Rețeaua de Specialiști în domeniul Nanomaterialelor Magnetice pentru Aplicații Medicale" practic acoperă centre importante științifice, București, Cluj și Timișoara fiind deschisă tuturor specialiștilor care lucrează în această arie

Subliniem în mod deosebit faptul că folosirea noilor tehnologii de realizare a fluidelor de contrast constituite din compozite nanogranulare magnetice pentru diagnosticare tumorilor maligne respectă normele de protecția muncii, iar produsele rezultate nu au caracter nociv sau poluant.

**In etapa I principalele obiective sunt:**

1. Evaluarea principiilor si solutiilor tehnice de realizare a materialelor semiconductoare, feromagnetice, antiferomagnetice si diamagnetice componente ale Microsistemelor cu Magnetorezistenta Gigantica (GMR) si Tunelare dependenta de spin (TMR);
2. Procedurile de sinteza, a straturilor subtiri nanometrice magnetice/nemagnetice/semiconductoare cu; MagnetoRezistenta Gigant (GMR) si tunelare dependenta de spin (TMR): pulverizare magnetron DC, pulverizare de RadioFrecventa (RF), tun de ioni, evaporare in vid, fascicul de electroni, depunere electrochimica
3. Selectarea metodelor optime de depunere: evaporare clasica, fascicul de electroni, magnetron sputtering de RF, tun de ioni, depunere electrochimica pentru formarea substraturilor semiconductoare si a materilalelor de depunere.
4. Incercări preliminare de realizare a straturilor subtiri nanometrice magnetice/nemagnetice/semiconductoare.
5. Proceduri de sinteza a nanostructurilor magnetice de tipul semiconductori diluati feromagnetici (DMS) (Ga,Mn)As, (In,Mn)As (Ga,Mn)N, proiectarea unui echipament miniatural "micro-MBE" I. Conceptia si construirea incintei, a evaporatoarelor, manipulatorului.

In lumea stiintifica internationala se manifesta un interes deosebit in domeniul fizicii straturilor subtiri magnetice. Structurile sensitive bazate pe efectele de magnetorezistenta gigantica si de tunelare magnetica reprezinta aplicatii ale noilor fenomene descoperite in ultimii 10 ani: magnetorezistenta gigantica a multistraturilor metalice magnetice si conductia in aceste nanostructuri prin efecte de tunelara magnetica.

Nanotehnologiile deschid noi oportunitati pentru dezvoltarea unor dispozitive bazate pe materialele magnetice nanostructurate cu proprietati de magnetorezistenta.

Proprietatile de transport ale noilor sisteme magnetice depind de orientarea spinului electronilor. Avantajul acestor structuri magnetice nu este numai cel al densitatii mari de implementare, ci si puterea consumata foarte redusa a dispozitivelor realizate.

*Magnetorezistenta gigantica* se poate traduce prin diminuarea rezistentei la aplicarea unui camp magnetic. Aceasta diminuare a rezistivitatii este determinata de configuratia particulara a sistemului de multistraturi metalice magnetice. Investigatii teoretice au aratat ca efectul acesta provine din imprastierea anizotropica a electronilor datorata interactiei spin-orbita. S-a gasit ca un numar de aliaje bazate pe Fe, Co sau Ni prezinta o valoare destul de mare a efectului AMR. Din acest motiv efectul AMR prezinta interes din punct de vedere practic mai ales in aplicatii din domeniul senzorilor de camp magnetic si al capetelor de citire a informatiei inregistrata pe suport magnetic (hard disk).

Vom considera, in continuare, structuri ML de tip FM/NM/FM, unde FM reprezinta strat feromagnetic iar NM reprezinta strat nemagnetic. Asemenea structuri pot prezenta, in plus fata de efectul AMR, efectul de magnetorezistenta gigantica, (GMR): rezistenta depinde de unghiul dintre vectorii magnetizare din straturile FM. In unele studii experimentale ale unor asemenea sisteme directia magnetizarii a unuia dintre straturile FM este fixata prin interactie de schimb cu un feromagnet cu coercitivitate mare sau cu un strat antiferomagnetic (polarizare prin interactie de schimb – exchange biasing). In alte studii, magnetizarile din ambele straturi FM se pot roti libere. Pentru a calcula efectul combinat al AMR si GMR se extinde teoria semiclassical de transport Boltzmann pentru efectul GMR, propusa inițial de Camley si Barnas, pentru a include imprastierea dependentă de spin anizotropica in straturile FM si la interfețe. In acest model vom neglija imprastierea dependentă de spin la interfețele FM/NM. S-a observat ca efectul GMR in straturile de Py este dominat de imprastierea dependentă de spin in volum. In cazul straturilor de Fe predominant este termenul de imprastiere dependentă de spin la interfețe. Efectele refractiei, legate de treptele de potential la interfețe, nu sunt incluse asa incat  $m$  si  $v_F$  sunt constante in tot sistemul.

Crearea unor dispozitive electronice, care utilizeaza proprietatile de spin in structura fina a materialelor, a devenit un mare domeniu al fizicii teoretice si al nanoelectronicii experimentale.

Caracteristicile fizice de spin in metale si semiconductoare, studiate din punctul de vedere al fizicii teoretice, fizica corpului solid in speta, au demonstrat, deja, potentiale deschideri pentru tehnologiile electronice. Astfel, in tarile cu tehnologii avansate (SUA si Japonia) prototipuri ale dispozitivelor electronice cu proprietati de magnetorezistenta gigant [GMR] sunt experimentate in celule de stocare a informatiei "memorii active".

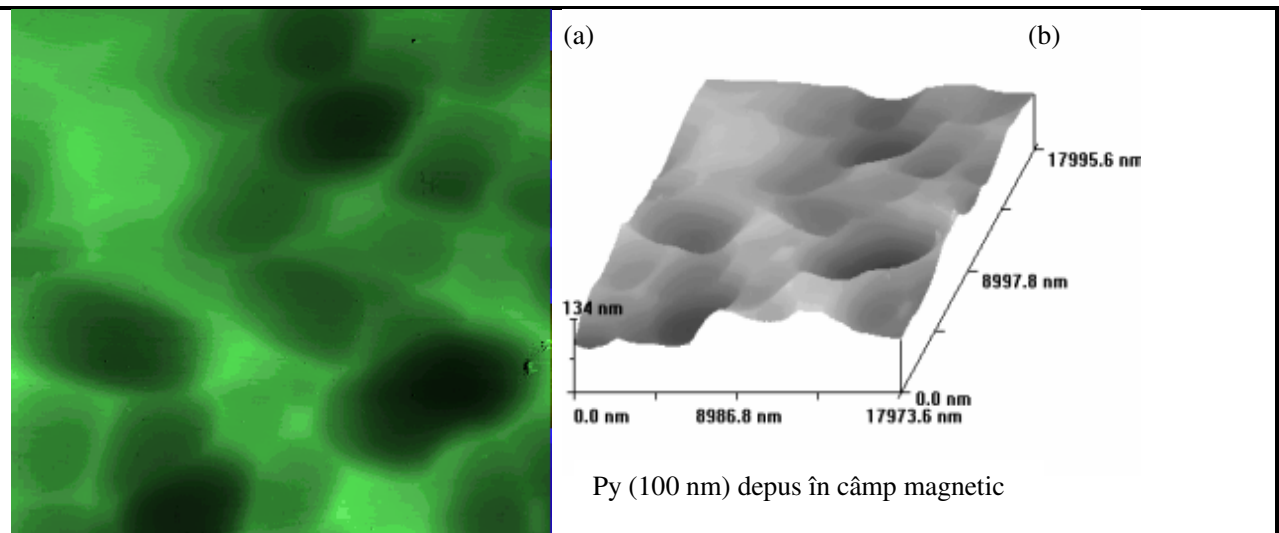
Dispozitivele electronice de tip GMR sunt de fapt structuri fine de multistrat, care alterneaza straturi metalice nanometrice feromagnetice si neferomagnetice.

Dispozitivul astfel realizat prezinta o comutare ultrarapida a rezistentei active de la valori mici (in cazul magnetizarii paralele "de spin") la valori gigantice (in cazul magnetizarii antiparalele "de spin").

Aceasta proprietate, "magnetorezistenta", a dispozitivului experimental produce o schimbare de sens a campurilor magnetice.

In scopul obtinerii unor microsisteme de multistraturi nanometrice magnetice cu efect de magnetorezistenta gigantica (GMR) si tunelare dependenta de spin (TMR) pentru spintronica au fost proiectate doua structuri preliminare de straturi subtiri,

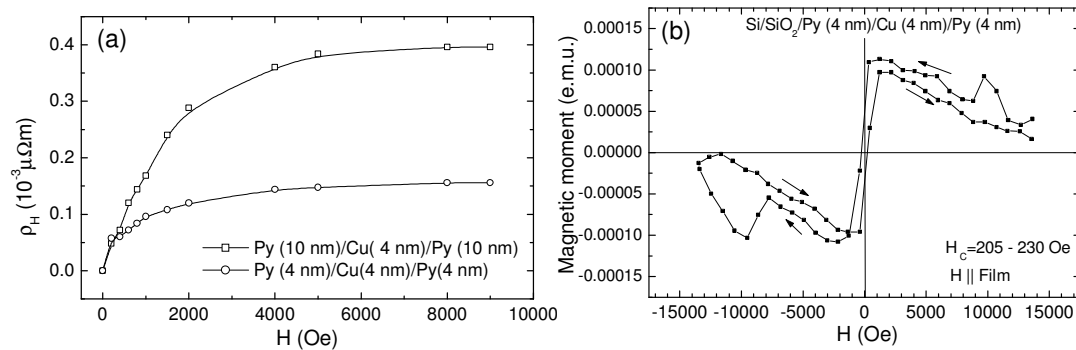
Pentru un strat de Py(100 nm) depus pe substrat de Si oxidat topografia suprafetei scanata prin AFM arata ca in Fig.2:



**Fig.2.** Imagini AFM pentru un strat de Py(100 nm) ce relevă (a) suprafața probei (plan-view) și (b) aspectul tridimensional al acesteia.

Suprafață scanată este de  $17973.633 \times 17995.605 \text{ nm}^2$ ; s-a obținut o valoare maximă a rugozității de 133,59 nm. Valoarea pătratică medie a denivelărilor (rms) este de 15,25 nm iar valoarea medie a rugozității este 12,84 nm. Dacă ne raportăm la grosimea stratului se observă o scădere a valorii relative a rugozității maxime de la 2,14 la 1,336. La fel, valoarea pătratică medie a denivelărilor (rms) scade de la 0,22 pentru stratul de 5 nm la 0,153 pentru stratul de 100 nm.

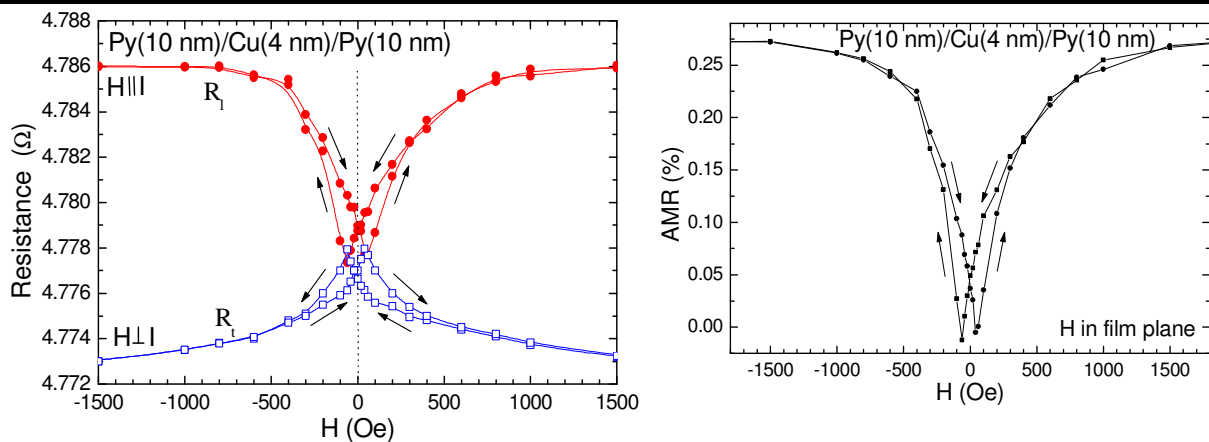
Rezultatele scanării AFM pentru straturi de Py foarte subțiri (5 nm) arată că structurile ML cu grosimi foarte mici ale stratului nemagnetic (Cu în acest caz) vor prezenta punți de legătură ascuțite între straturile de Py prin cel de Cu. Mai mult, la grosimi atât de mici ale stratului de Py, cu topografia prezentată în Fig.1, și strat de Cu cu grosime mică sau comparabilă (4 sau 8 nm) este de așteptat ca structura să fie mai degrabă un amestec între straturile de Py și Cu. Structura ML este puternic distorsionată acest lucru mărind rata de împrăștiere a electronilor pe grăunți și interfețele atât de rugoase. Este de așteptat, în acest caz să scadă amplitudinea efectelor galvanomagnetice și valoarea magnetizării comparativ cu structurile bine definite așa cum se poate vedea și din Fig.3. Amplitudinea extrem de mică a efectului magnetorezistiv, 0,08%, observat în structuri de tipul Py(4 nm)/Cu(4 nm)/Py(4 nm) este o altă confirmare a distorsionării structurii ML.



**Fig. 3.** (a) Dependența de camp magnetic a rezistivității Hall pentru două ML la care stratul de Py este de 4, respective 10 nm și curba de magnetizare, în plan, pentru ML Si/SiO<sub>2</sub>/Py(4 nm)/Cu(4 nm)/Py(4 nm)

Se poate observa din Fig.3, scăderea pronunțată a rezistivității Hall pentru structurile ML (cu strat magnetic foarte subțire depus prin evaporare termică) ce nu sunt bine definite structural. Prin urmare măsurătorile de efect Hall și magnetorezistiv pot oferi informații asupra calității structurilor depuse.

În cazul straturilor de Py mai groase de 5 nm se vede că se poate obține o suprafață mai netedă, dar vălurită. Acest lucru face ca stratul de Cu să acopere mai uniform stratul de Py și să avem o separare mai bună a straturilor de Py. În acest caz, însă, pe lângă cuplajul de schimb (feromagnetic și mai rar antiferomagnetic) dintre straturile feromagnetice mai apare și un cuplaj magnetostatic pozitiv de tip coajă de portocală. Asemenea structuri prezintă efecte MR însemnate atât în regim longitudinal cât și transversal rezultatul fiind efectul de magnetorezistență anizotropă (AMR) cunoscut și sub numele de efect Hall Planar (PHE). Fig.4 ilustrează rezultatul măsurătorilor de efect MR pe o structură de tip Si/SiO<sub>2</sub>/Py(4 nm)/Cu(4 nm)/Py(4 nm)



**Fig. 4.** Rezultatul măsurătorilor de efect MR pe un ML Si/SiO<sub>2</sub>/ Py(4 nm)/Cu(4 nm)/Py(4 nm).

Câmpul coercitiv obținut din aceste măsurători este de aproximativ 60 Oe în bun acord cu măsurătorile de VSM. În ciuda timpului extrem de scurt (cca. 2 luni, din care mare parte au constituit-o eforturile de contractare și - ulterior - de achiziții), s-au realizat mai multe dezvoltări experimentale:

- S-au pus la punct instalațiile de depuneri în vid înaintat, s-au realizat catodii țintă din materiale pure, suportii de probe și monitorul de grosimi, s-au realizat proiectele pentru alte dispozitive necesare.
- S-au selectat metodele optime de depunere: evaporare clasică, fascicul de electroni, magnetron sputtering de RF și depunerea electrochimică pentru formarea substraturilor semiconductoare și a straturilor subțiri de materiale magnetice.
- S-au selectat procedurile de sinteză, a structurilor de straturi subțiri nanometrice magnetice/nemagnetice/semiconductoare cu MagnetoRezistență Gigant (GMR) și tunelare dependentă de spin (TMR).
- S-a realizat modelarea structurilor de multistraturi cu GMR.
- Dispozitivele electronice de tip GMR sunt de fapt structuri fine de multistrat, care alternează straturi metalice nanometrice feromagnetice și neferomagnetice.

Dispozitivul astfel realizat prezintă o comutare ultrarapidă a rezistenței active de la valori mici (în cazul magnetizării paralele "de spin") la valori gigantice (în cazul magnetizării antiparalele "de spin").

Această proprietate, "magnetorezistență", a dispozitivului experimental produce o schimbare de sens a câmpurilor magnetice.

- În scopul obținerii unor micro sisteme de multistraturi nanometrice magnetice cu efect de magnetorezistență gigantică (GMR) și tunelare dependentă de spin (TMR) pentru spintronică au fost proiectate două structuri preliminare de straturi subțiri.
- S-au efectuat încercări preliminare de realizare a straturilor subțiri nanometrice magnetice/nemagnetice/semiconductoare.
- Proiectarea unui echipament miniatural "micro-MBE" I. Concepția și construirea incintei, a evaporatoarelor, manipulatorului.
- S-au selectat procedurile de sinteză a nanostructurilor magnetice de tipul semiconductorilor diluați feromagnetici (DMS) (Ga,Mn)As, (In,Mn)As (Ga,Mn)N.
- S-au realizat primele probe de DMS (Ga,Mn)As și (Fe,Mn)As printr-o tehnologie destul de complexă; s-au efectuat și măsurători asupra ZnO:Co.
- S-au efectuat caracterizări structurale XRD, AFM, Spectroscopie XPS, Spectroscopie de absorbție UV-Vizibil ale straturilor subțiri nanometrice magnetice, nemagnetice, și semiconductoare.
- S-au efectuat măsurători de conductibilitate electrică, de efect Hall și efect magnetorezistiv.
- Măsurătorile electrice asupra materialelor nanoscopice sunt măsurători low-level. Conform tuturor informațiilor prezente în paragrafele de mai sus atât metoda de măsură cât și instrumentul folosite în efectuarea măsurătorilor se aleg funcție de impedanța materialului nanoscopic.
- Efectuarea unor măsurători corecte în domeniul nanotehnologiilor implică următorii pași:  
Definirea calității măsurătorii, prin înțelegerea nivelului de sensibilitate, rezoluție și precizie necesare, proiectarea sistemului de măsură, care implică selectarea corectă a instrumentului.

Descrierea sintetică a rezultatelor obținute în perioada raportată și încadrarea activităților în obiectivul specific al proiectului. Se vor face precizări privind :

- participarea și contribuția partenerilor în realizarea etapei ;
- nivelul științific, tehnic și calitativ atins în stadiul respectiv;
- caracteristici tehnice (performanțe) obținute, comparativ cu cele menționate în

documentația de contractare;

- compararea indicatorilor realizați cu indicatorii propuși;
- modul de valorificare a etapei;

## REZUMAT

Proiectul are ca obiectiv specific cercetarea și dezvoltarea unor noi Nanomateriale magnetice biocompatibile, netoxice, neradioactive pentru diagnosticarea tumorilor maligne.

În cercetarea întreprinsă în cadrul etapei a II-a a proiectului s-au realizat următoarele activități:

- sinteza unor nanocompozite magnetice de tip nanoparticule oxidice (magnetită) – zaharidă (2-deoxi- D- glucoză) – polimer biocompatibil;
- sinteza unor nanocompozite magnetice de tip nanoparticule oxidice (magnetită, ferită de cupru, hexaferită de calciu) – polizaharidă (alginat);
- sinteza unor compozite de tip ferrofluide – polizaharidă (alginat);
- caracterizarea fizico-chimică a nanocompozitelor magnetice prin:
  - analiză spectrală în infraroșu (FT-IR);
  - difracție de raze X;
  - microscopie electronică de baleiaj (SEM);
  - microscopie electronică în transmisie (TEM);
  - proprietăți magnetice (magnetizare – intensitatea câmpului magnetic);
  - investigații magneto-optice statice;
  - analiza prin DLS cu Nano ZS.
- analiza FT-IR pune în evidență prezența în compozit atât a particulei magnetice cât și a polizaharidei;
- difracția de raze X stabilește dimensiunile nanometrice ale particulelor magnetice și faptul că prin încapsulare în polizaharidă, dimensiunile particulelor se micșorează;
- microscopia electronică de baleiaj relevă formarea unor agregate de nanoparticule încapsulate;
- microscopia electronică în transmisie efectuată pe ferrofluide în diverși surfactanți a evidențiat dispesia particulelor în mediul apos;
- proprietățile magnetice ale ferrofluidelor magnetice stabilizate precum și ale compozitelor magnetită – polizaharidă, ferită de cupru - polizaharidă și hexaferita – polizaharidă s-au evidențiat prin trasarea curbelor de magnetizare;
- investigații magneto - optice statice permit compararea probelor de nanofluide magnetice (NFM)/apa stabilizate dublu-steric cu diferite combinații ale LA (acid lauric, C12), MA (acid miristic, C14) și DBS (acid dodecilbenzensulfonic). Se observă că stabilizarea cu acidul miristic (MA) conduce la dimensiuni mai reduse ale nanoparticulelor magnetice (NPM) dispersate, respectiv la NFM/apa cel mai stabil;
- analiza prin DLS cu Nano ZS a nanofluidelor magnetice, a condus la distribuții dimensionale după intensitate și după număr a NPM învelite cu strat dublu de surfactant, respectiv a aglomeratelor de particule;

- microscopia electronică în transmisie efectuată pe nanocompozitul particulă magnetică – polizaharidă a permis evidențierea structurii core-shell a compozitului;
- pentru caracterizarea biocompatibilității și stabilității nanogranulelor compozite magnetită - polizaharidă au fost măsurate: chemotactismul nanogranulelor compozite, penetrabilitatea intracelulară, caracteristicile reologice, stabilitatea acoperirilor biocompatibile în fluidul sanguin, conductivitatea, prin IRM și tomoimpedantometrie. S-au utilizat lichide magnetice cu nanogranule compozite (magnetită - polizaharidă). Au fost efectuate experimentări la diverse diluții ale fluidului magnetic, la diferiți timpi de expunere a celulelor la acțiunea acestuia și pentru celule cu comportament diferit în ceea ce privește metabolismul glucozei. Au fost utilizate celule cu comportament diferit în ceea ce privește metabolismul glucozei și un minisistem biologic ce modelează un sistem arterial și țesuturile țintă. Se evidențiază o stabilitate intravasculară bună atât a ferofluidelor magnetice stabilizate cât și a compozitelor magnetită – polizaharidă.



**Indicatori de realizare a fazei (conform specificului fiecarui program/proiect)**

| Denumirea indicatorilor   | Numar  |   |
|---|--|---|
|   | Planificat   | Realizat  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• organizatii si respectiv de personal de cercetare implicate in program               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tipuri de organizatii; INCD,U.P., SC, Univ.</li> <li>○ nr. cercetatori/ proiect/ module</li> </ul> </li> <li>• sisteme, structuri, procese, metode, mecanisme implementate/ aplicate (pe categorii)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii modernizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate in cadrul programului, aliniate la standardele internationale</li> </ul> </li> <li>• produse/ tehnologii/ servicii certificate</li> <li>• agenti economici angrenati in parteneriate</li> <li>• platforme tehnologice integrate dezvoltate la nivelul programului</li> <li>• valoarea dotarilor noi pe program</li> <li>• brevete de inventie propuse/ acceptate</li> <li>• articole/ carti publicate               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Carti tehnice</i></li> <li>- <i>Cataloage</i></li> <li>- <i>Dicționare</i></li> <li>- <i>Pliante</i></li> <li>- <i>Postere</i></li> <li>- <i>Standard European</i></li> <li>- <i>Standard Internațional</i></li> <li>- <i>Standard național</i></li> <li>- <i>Documentații</i></li> <li>- <i>Studii</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Studii de piața</i></li> <li>- <i>Studii de fezabilitate</i></li> </ul> </li> <li>- <i>Caiet de sarcini</i></li> <li>- <i>Concepte</i></li> </ul> </li> </ul> | <p>INCD 3<br/>Univ 2</p> <p>26</p> <p>1/1</p> <p>3</p> | <p><b>INCD 3</b><br/><b>Univ 2</b></p> <p><b>26</b></p> <p><b>1/1</b></p> <p><b>3</b></p> |

|   |   |          |
|---|---|----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Metode</i></li> <li>- <i>Ghiduri</i></li> <li>- <i>Proceduri</i></li> <li>- <i>Manual de utilizare</i></li> <li>- <i>Rapoarte de verificare/testare</i></li> <li>- <i>Proiecte/ Desene de execuție modele, instalație pilot , prototip</i></li> <li>- <i>Planuri de afaceri</i></li> <li>• comunicari stiintifice</li> <li>• organisme ale infrastructurii de evaluare a conformitatii dezvoltate in cadrul programului: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ laboratoare de incercari</li> <li>○ laboratoare de etalonare</li> <li>○ organisme de certificare</li> </ul> </li> <li>• organisme de evaluare a conformitatii care isi desfasoara activitatea in domeniile reglementate prin directivele Uniunii Europene, din care: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse industriale care intra sub incidenta marcajului CE;</li> <li>○ produse agro - alimentare.</li> <li>○ nr. de specialisti formati/instruiti pentru evaluarea conformitatii;</li> </ul> </li> <li>• programe postdoctorale create la nivel national</li> <li>• cercetatori romani avand titlul de doctori in stiinte obtinut in strainatate sau stagii postdoctorale efectuate in strainatate reveniti in tara si angajati in unitati de cercetare</li> <li>• specialisti formati/ instruiti in managementul si administratia cercetarii</li> <li>• manifestari stiintifice sau promotionale cu participare internationala reprezentative;</li> <li>• vizite de lucru si stagii de lunga durata ale unor personalitati stiintifice din strainatate;</li> <li>• propuneri de proiecte transmise la programe internationale;</li> <li>• propuneri de proiecte internationale aprobate;</li> <li>• platforme tehnologice integrate in platforme tehnologice europene.</li> <li>• parteneriate nou create</li> <li>• <i>Software</i></li> <li>• <i>Baze de date</i></li> </ul> | 3 | <b>3</b> |
|---|---|----------|

|  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pagini web</i></li> </ul>  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Consultanta, Asistenta tehnica</i></li> <li>▪ <i>Cursuri de pregatire organizate</i></li> </ul>  |  |  |
| <p><i>Constructii institutionale si formare continua:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>linii de invatamant</i></li> <li>• <i>programe de masterat</i></li> <li>• <i>formare continua</i></li> <li>• <i>Pregatire post doctorala</i></li> <li>• <i>Pregatire manageriala</i></li> <li>• <i>Formarea de personal specializat</i></li> </ul> |  |  |

## REZUMAT

În prezent, diagnosticarea tumorilor maligne primare și mai ales secundare se face prin intermediul produsului  $F^{18}Z$  (fluor<sup>18</sup> - zaharidă) -metoda PET - CT - care se injectează, se dispune intratumoral și permite înregistrarea imaginii dispoziției metastazelor și tumorilor primare prin computer-tomografie.

Metoda este costisitoare și presupune introducerea în organism a unui izotop radioactiv.

Scopul cercetării efectuate în lucrare a fost acela de a realiza un compozit magnetic cu funcționalizare în diagnosticarea tumorilor maligne prin tehnica MRI.

În cercetarea întreprinsă în cadrul etapei a III-a a proiectului s-au realizat următoarele activități:

- sinteza unui nanocompozit magnetic de tip combinație complexă: Fe – zaharidă ( 2-deoxi- D- glucoză);
- caracterizarea fizico-chimică și biologică a nanocompozitelor magnetice obținute pe parcursul cercetării în cele trei etape:
  - analiza UV-VIS
  - analiză spectrală în infraroșu (FT-IR);
  - analiză structurală XRD
  - proprietăți magnetice (magnetizare – intensitatea câmpului magnetic);
  - studii de stabilitate termică TG;
  - studii de stabilitate a combinației complexe în mediu similar fluidului sanguin;
  - analiza prin DLS cu Nano ZS;
  - activitatea bactericidă a compozitelor magnetice sintetizate;
  - analiza MRI a compozitelor magnetice sintetizate.
- spectrele UV-VIS și FTIR ale combinației complexe indică complexarea zaharidei la ionul de Fe(III)
- studii ale magnetizării în funcție de câmpul magnetic aplicat pe combinația complexă, în domeniul  $-5\text{ T} \div +5\text{ T}$  atât la temperatura camerei cât și la 4 K. S-a observat că **la temperatura camerei**, magnetizarea prezintă o comportare de tip **paramagnetic**, cu valori sub 1 emu/g. **La temperatură joasă, 4 K** curba de magnetizare nu prezintă histerezis și nu atinge saturația până la 5 T, **această comportare fiind caracteristică pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni foarte mici, de ordinul 1 nm sau mai mici**
- stabilitatea combinației complexe s-a verificat spectrofotometric. S-au înregistrat curbele de absorbție în funcție de  $\lambda$  într-un interval de 24 ore ( $t_1 = 8\text{ min}$ ;  $t_2 = 30\text{ min}$ ;  $t_3 = 60\text{ min}$ ;  $t_4 = 24\text{ ore}$ ). Se observă păstrarea maximului de absorbție și după 24 ore, fapt ce confirmă stabilitatea combinației complexe sintetizate, într-o soluție de ser fiziologic (soluție cu pH asemănător fluidului sanguin).
- analiza prin DLS cu Nano ZS a unor suspensii de nanocompozit în apă (preparate din 4 tipuri de nanocompozite obținute în etapele anterioare,

sub formă de pulbere uscată, a condus la distribuții dimensionale după intensitate și după volum.

- pentru testarea proprietăților biocide ale substanțelor active magnetită - polizaharidă, combinația complexă Fe- 2- deoxi- d- glucoză și  $CuFe_2O_4$  - polizaharidă, au fost utilizate microorganisme din genul bacteriilor, drojdiilor și fungilor. Bacteriile utilizate au fost din genul *Pseudomonas aeruginosa* tulpina ATCC 15442, drojdiile din genul *Candida* tulpina *Candida scotti* și fungi din genul *Aspergillus niger* și *Fusarium oxisporum*. Substanțele active - compozitele conținând glucoză și/sau polizaharidă nu au avut efect biocid pe tulpinile studiate la toate concentrațiile testate, **nu prezintă toxicitate față de celulele de microorganisme utilizate în aceste experimente fapt care le poate permite înglobarea lor în produse farmaceutice (destinate domeniului medical).**
- pentru a obține un contrast bun care să permită o vizualizare clară a diverselor țesuturi este necesară utilizarea de **agenți de contrast, paramagnetici.** Imaginile obținute în MRI au fost înregistrate în modurile t2-transversal (secțiune transversală) și t2\_coronal (secțiune longitudinală) pe probele P2-P5 . Aceste imagini evidențiază faptul că toate probele (P2-P5: combinația complexă Fe - 2-Deoxi-D-Glucoza, ferită de Cu – polizaharidă, magnetită – zaharidă (varianta I), magnetită surfactată cu acid oleic provenită din nanofluid magnetic pe bază de apă – polizaharidă) investigate prezintă un contrast bun care să permită o vizualizare clară a diverselor țesuturi. Se remarcă (în raport cu proba martor de gadoliniu) că cel mai bun contrast îl prezintă proba P2 – combinația complexă Fe- 2-Deoxi-D-Glucoza și P3 - ferită de Cu – polizaharidă,

| Denumirea indicatorilor   | Numar   |   |
|---|---|---|
|   | Planificat                                    | Realizat  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• organizatii si respectiv de personal de cercetare implicate in program <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tipuri de organizatii; INCD,U.P., SC, Univ.</li> <li>○ nr. cercetatori/ proiect/ module</li> </ul> </li> <li>• sisteme, structuri, procese, metode, mecanisme implementate/ aplicate (pe categorii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii modernizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate in cadrul programului, aliniate la standardele</li> </ul> </li> </ul> | <p>INCD 3<br/>Univ 2</p> <p>26</p> <p>1/1</p> | <p><b>INCD 3</b><br/><b>Univ 2</b></p> <p><b>26</b></p> <p><b>1/1</b></p> |

|   |                   |                                 |
|---|-------------------|---------------------------------|
| <p>internationale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• produse/ tehnologii/ servicii certificate</li> <li>• agenti economici angrenati in parteneriate</li> <li>• platforme tehnologice integrate dezvoltate la nivelul programului</li> <li>• valoarea dotarilor noi pe program</li> <li>• brevete de inventie propuse/ acceptate</li> <li>• articole/ carti publicate <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Carti tehnice</i></li> <li>- <i>Cataloage</i></li> <li>- <i>Dicționare</i></li> <li>- <i>Pliante</i></li> <li>- <i>Postere</i></li> <li>- <i>Standard European</i></li> <li>- <i>Standard Internațional</i></li> <li>- <i>Standard național</i></li> <li>- <i>Documentații</i></li> <li>- <i>Studii</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Studii de piața</i></li> <li>- <i>Studii de fezabilitate</i></li> </ul> </li> <li>- <i>Caiet de sarcini</i></li> <li>- <i>Concepte</i></li> <li>- <i>Metode</i></li> <li>- <i>Ghiduri</i></li> <li>- <i>Proceduri</i></li> <li>- <i>Manual de utilizare</i></li> <li>- <i>Rapoarte de verificare/testare</i></li> <li>- <i>Proiecte/ Desene de execuție modele, instalație pilot , prototip</i></li> <li>- <i>Planuri de afaceri</i></li> </ul> </li> <li>• comunicari stiintifice</li> <li>• organisme ale infrastructurii de evaluare a conformitatii dezvoltate in cadrul programului: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ laboratoare de incercari</li> <li>○ laboratoare de etalonare</li> <li>○ organisme de certificare</li> </ul> </li> <li>• organisme de evaluare a conformitatii care isi desfasoara activitatea in domeniile reglementate prin directivele Uniunii Europene, din care: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse industriale care intra sub incidenta marcajului CE;</li> <li>○ produse agro - alimentare.</li> <li>○ nr. de specialisti formati/instruiti pentru evaluarea conformitatii;</li> </ul> </li> <li>• programe postdoctorale create la nivel</li> </ul> | <p>1</p> <p>3</p> | <p><b>1</b></p> <p><b>3</b></p> |
|---|-------------------|---------------------------------|

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>national</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cercetatori romani avand titlul de doctori in stiinte obtinut in strainatate sau stagii postdoctorale efectuate in strainatate reveniti in tara si angajati in unitati de cercetare</li> <li>• specialisti formati/ instruiti in managementul si administratia cercetarii</li> <li>• manifestari stiintifice sau promotionale cu participare internationala reprezentative;</li> <li>• vizite de lucru si stagii de lunga durata ale unor personalitati stiintifice din strainatate;</li> <li>• propuneri de proiecte transmise la programe internationale;</li> <li>• propuneri de proiecte internationale aprobate;</li> <li>• platforme tehnologice integrate in platforme tehnologice europene.</li> <li>• parteneriate nou create</li> <li>• <i>Software</i></li> <li>• <i>Baze de date</i></li> <li>• <i>Pagini web</i></li> </ul> | 1 | 1 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Consultanta, Asistenta tehnica</i></li> <li>▪ <i>Cursuri de pregatire organizate</i></li> </ul>   |   |   |
| <p><i>Constructii institutionale si formare continua:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>linii de invatamant</i></li> <li>• <i>programe de masterat</i></li> <li>• <i>formare continua</i></li> <li>• <i>Pregatire post doctorala</i></li> <li>• <i>Pregatire manageriala</i></li> <li>• <i>Formarea de personal specializat</i></li> </ul>  |   |   |

## REZUMAT

În cercetarea întreprinsă s-a urmărit realizarea unui nou material nanogranular compozit magnetic cu funcționalizare în diagnosticul tumorilor maligne prin tehnica MRI, care folosește o zaharidă cu rol de transport și fosforilare, dar care nu este utilizată mai departe în procesul glicolitic (celula canceroasă fiind un mare consumator de glucoză). *Realizarea acestui material compozit nanogranular și utilizarea pentru diagnosticul tumorilor maligne reprezintă o noutate pe plan internațional.*

În cercetarea întreprinsă în cadrul etapei a IV-a a proiectului s-au realizat următoarele activități :

- Sinteza și caracterizarea a două tipuri de modele:
  - o Compozit magnetic de tip nanoparticula magnetică – zaharidă – polimer biocompatibil;
  - o combinație complexă Fe – zaharidă (2 Deoxi- d- glucoză)
- Caracterizarea primului model testat s-a realizat prin analiza FT-IR, XRD, SEM determinări magnetice, analiza MRI, și determinări de citotoxicitate
- Caracterizarea celui de al doilea model testat s-a efectuat pe baza analizei FT-IR, spectroscopie electronică UV-Vis în reflexie, analiza TG-DTG, determinări magnetice, analiza MRI stabilitate în mediu fiziologic și determinări de citotoxicitate
- Spectrele FT-IR pun în evidență fixarea 2-deoxi-d-glucozei prin interacții diferite funcție de modelul testat (de exemplu, covalent-coordinative în cazul celui de al doilea model)
- Magnetizarea la temperatura camerei a celui de al doilea model prezintă o comportare de tip paramagnetic, cu valori sub 1 emu/g. La temperatură joasă, 4 K curba de magnetizare nu prezintă histerezis și nu atinge saturația până la 5 T, această comportare fiind caracteristică pentru nanoparticule magnetice de dimensiuni foarte mici, de ordinul 1 nm sau mai mici ; acest ordin de mărime al particulelor le conferă posibilitatea de a rămâne în circulație după injectare și pentru a trece prin sistemele capilare ale organismului și țesuturilor, evitând embolia vaselor
- Cel de al doilea model testat prezintă stabilitate chimică în mediu fiziologic într-un interval de timp de 24 ore



- Substanțele active - compozitele conținând zaharidă nu au avut efect bactericid pe tulpinile studiate la toate concentrațiile testate. Tulpina de *Fusarium oxisporum*, a prezentat o creștere vegetativă fără sporulare la combinația complexă 2-deoxi-D-glucoza-Fe (6).
- Pentru testarea proprietăților biocide ale substanțelor active magnetită – zaharidă și combinația complexă Fe- 2- deoxi- d- glucoză (au fost testate pe microorganisme din genul bacteriilor, drojdiilor și fungilor. Bacteriile utilizate au fost din genul *Pseudomonas aeruginosa* tulpina ATCC 15442, drojdiile din genul *Candida* tulpina *Candida scotti* și fungi din genul *Aspergillus niger* și *Fusarium oxisporum*. Compozitele conținând zaharidă nu prezintă toxicitate față de celulele de microorganisme utilizate în aceste experimente fapt care le poate permite înglobarea lor în produse farmaceutice (destinate domeniului medical).
- Imaginile obținute în MRI, înregistrate în modurile t2-transversal (secțiune transversală) și t2\_coronal (secțiune longitudinală) pe modelele sintetizate și caracterizate pun în evidență un contrast foarte bun asemănător probei martor (proba de gadoliniu) și permit o vizualizare clară a diverselor țesuturi.

Rezultatele testărilor compozitului sintetizat și analizat în cadrul proiectului (teste MRI, teste de stabilitate termică și stabilitate în medii fiziologice, determinări magnetice și determinări de citotoxicitate) fac parte integrantă din colaborarea în cadrul **Platformei Europene de Nanomedicina** (la care a aderat colectivul de cercetători ai INCDIE ICPE-CA) al cărui **obiectiv final este elaborarea strategiei de dezvoltare a domeniului de “Nanomateriale magnetice pentru aplicații medicale” în România și întărirea colaborărilor**.

INCDIE ICPE-CA a aderat la această platformă, participând activ la Meeting-urile de organizare a Platformei (Nanomedicine Platform Meeting, Abano Terme Italia, Ian. 2007, Madrid 2008).

| Denumirea indicatorilor   | Numar   |  |
|---|---|--|
|   | Planificat  | Realizat   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• organizatii si respectiv de personal de cercetare implicate in program <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tipuri de organizatii; INCD,U.P., SC, Univ.</li> <li>○ nr. cercetatori/ proiect/ module</li> </ul> </li> <li>• sisteme, structuri, procese, metode, mecanisme implementate/ aplicate (pe categorii) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii modernizate</li> <li>○ produse/ tehnologii/ servicii noi realizate in cadrul programului, aliniate la standardele internationale</li> </ul> </li> <li>• produse/ tehnologii/ servicii certificate</li> <li>• agenti economici angrenati in parteneriate</li> <li>• platforme tehnologice integrate dezvoltate la nivelul programului</li> <li>• valoarea dotarilor noi pe program</li> <li>• brevete de inventie propuse/ acceptate</li> <li>• articole/ carti publicate <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carti tehnice</li> <li>- Cataloage</li> <li>- Dicționare</li> <li>- Pliante</li> <li>- Postere</li> <li>- Standard European</li> <li>- Standard Internaționale</li> <li>- Standard național</li> <li>- Documentații</li> <li>- Studii <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studii de piața</li> <li>- Studii de fezabilitate</li> </ul> </li> <li>- Caiet de sarcini</li> <li>- Concepte</li> <li>- Metode</li> <li>- Ghiduri</li> <li>- Proceduri</li> <li>- Manual de utilizare</li> <li>- Rapoarte de verificare/testare</li> <li>- Proiecte/ Desene de execuție modele, instalație pilot , prototip</li> <li>- Planuri de afaceri</li> </ul> </li> <li>• comunicari stiintifice</li> </ul> | <p>INCD 3<br/>Univ 2</p> <p>20<br/>1/1</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> | <p><b>INCD 3</b><br/><b>Univ 2</b></p> <p><b>20</b><br/><b>1/1</b></p> <p><b>2</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>1</b></p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• organisme ale infrastructurii de evaluare a conformitatii dezvoltate in cadrul programului: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ laboratoare de incercari</li> <li>○ laboratoare de etalonare</li> <li>○ organisme de certificare</li> </ul> </li> <li>• organisme de evaluare a conformitatii care isi desfasoara activitatea in domeniile reglementate prin directivele Uniunii Europene, din care: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ produse industriale care intra sub incidenta marcajului CE;</li> <li>○ produse agro - alimentare.</li> <li>○ nr. de specialisti formati/instruiti pentru evaluarea conformitatii;</li> </ul> </li> <li>• programe postdoctorale create la nivel national</li> <li>• cercetatori romani avand titlul de doctori in stiinte obtinut in strainatate sau stagii postdoctorale efectuate in strainatate reveniti in tara si angajati in unitati de cercetare</li> <li>• specialisti formati/ instruiti in managementul si administratia cercetarii</li> <li>• manifestari stiintifice sau promotionale cu participare internationala reprezentative;</li> <li>• vizite de lucru si stagii de lunga durata ale unor personalitati stiintifice din strainatate;</li> <li>• propuneri de proiecte transmise la programe internationale;</li> <li>• propuneri de proiecte internationale aprobate;</li> <li>• platforme tehnologice integrate in platforme tehnologice europene.</li> <li>• parteneriate nou create</li> <li>• <i>Software</i></li> <li>• <i>Baze de date</i></li> <li>• <i>Pagini web</i></li> </ul> | <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">1</p> | <p style="text-align: center;"><b>1</b></p> <p style="text-align: center;"><b>1</b></p> <p style="text-align: center;"><b>1</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Consultanta, Asistenta tehnica</i></li> <li>▪ <i>Cursuri de pregatire organizate</i></li> </ul>  |  |   |
| <p><i>Constructii institutionale si formare continua:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>linii de invatamant</i></li> <li>• <i>programe de masterat</i></li> <li>• <i>formare continua</i></li> <li>• <i>Pregatire post doctorala</i></li> <li>• <i>Pregatire manageriala</i></li> <li>• <i>Formarea de personal specializat</i></li> </ul>   |  |   |