



**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA ECONOMIA  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

CARTA PATENTE Nº BR 102014009136-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** BR 102014009136-0

**(22) Data do Depósito:** 15/04/2014

**(43) Data da Publicação Nacional:** 24/05/2016

**(51) Classificação Internacional:** C01G 49/08; B82Y 30/00.

**(54) Título:** PROCESSO DE SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA COM USO DE ULTRASSOM

**(73) Titular:** INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE GOIÁS. CGC/CPF: 10870883000144. Endereço: AV. ASSIS CHATEAUBRAND 1658, SETOR OESTE, GOIANA, GO, BRASIL (BR), 74130-012

**(72) Inventor:** WARDE ANTONIETA DA FONSECA ZANG; JOACHIM WERNER ZANG; MONISE CRISTINA RIBEIRO CASANOVA COLTRO; SÉRGIO BOTELHO DE OLIVEIRA; DANILO CÉSAR SILVA E SOUSA.

**Prazo de Validade:** 20 (vinte) anos contados a partir de 15/04/2014, observadas as condições legais

**Expedida em:** 10/08/2021

Assinado digitalmente por:

**Liane Elizabeth Caldeira Lage**

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



## "PROCESSO DE SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA COM USO DE ULTRASSOM".

### [001] **Campo e objetivos da invenção**

[002] Esta invenção refere-se ao “Processo de síntese de nanopartículas de magnetita com uso de ultrassom” com diversas aplicações, tais como na biotecnologia, como na preparação de compostos de óxido ferroso-férrico ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), como no processo de tratamento de água, de águas residuais, de esgotos ou de lamas e lodos por remoção de compostos dissolvidos especificados de ferro, bem em atividades terapêuticas, tais como na medicina como agente de contraste na ressonância magnética dada as propriedades supermagnéticas das nanopartículas de magnetita.

### [003] **Descrição do Estado da Técnica**

[004] A presente invenção mostra a síntese de nanopartículas de magnetita com uso do ultrassom acionado durante o processo para garantir a estabilidade e a faixa de tamanho nanométrico.

[005] A literatura mostra exemplos de suspensões de nanopartículas de magnetita para as mais variadas aplicações. Suspensões contendo nanopartículas de magnetita com propriedades magnéticas em solução aquosa foram primeiramente descritas por ELMORE (1938), neste artigo, o autor descreve a magnetização em coloides ferromagnéticos. A síntese de nanopartículas de magnetita descritas nesta invenção se baseia primeiramente no método de coprecipitação em solução aquosa, onde soluções dos sais de ferro nos estados de oxidação (II) e (III) são adicionados enquanto que uma solução de uma base é adicionado à mistura permitindo que o pH permaneça entre 8-12.

[006] Khan et al. (2011) descreveram uma síntese de nanopartículas de magnetita por coprecipitação usando como precursores os sais de ferro nos estados de oxidação (II) e ferro(III) em meio alcalino sem nenhum surfactante. As nanopartículas obtidas por estes autores apresentam tamanho entre 9 e 14nm. O mesmo método de síntese é descrito por El Ghandoor et al. (2012), no entanto as sínteses descritas por esses autores não fazem uso do ultrassom.

[007] O documento de patente CN102489264-A mostra a síntese de

nanopartículas magnéticas com quitosana onde esta solução reage com uma mistura de sais de ferro nos estados de oxidação (II) e (III) onde foi adicionado hidróxido de sódio para manter o pH na faixa 9-10. As diferenças do documento descrito com a invenção proposta é que o documento citado não faz uso de ultrassom, outra diferença, esta proposta não faz uso de quitosana como surfactante.

[008] Os documentos CN101347721-A; CN101347721-B descrevem síntese de nanopartículas magnéticas e posterior funcionalização para conexão de proteínas. Nestes documentos as nanopartículas de magnetita são obtidas por coprecipitação que envolve a dissolução de cloretos de ferro nos estados de oxidação (II) e (III) numa proporção molar 2:1 em água e aquecendo a solução a 80 graus Celsius e adicionando solução de amônia gota a gota. O documento se diferencia da invenção presente, pois usa uma temperatura muito alta para aquecer a solução de sais de ferro além de não fazer uso do ultrassom.

[009] O documento CN102218150-A; CN102218150-B descreve o mesmo método de coprecipitação partindo dos cloretos de ferro nos estados de oxidação (II) e (III), no entanto difere da invenção presente, pois funcionaliza as nanopartículas de magnetita com polietileno glicol e uma quitosana peguilada em pH 8-12 e temperatura de 15-40 graus Celsius. No entanto, a presente invenção propõe uma síntese controlada apenas para nanopartículas de magnetita e fazendo uso do ultrassom.

[010] O documento WO 2011107632-A1 descreve o preparo de nanopartículas de ouro usando citrato de sódio como agente redutor por meio sono-químico, ou seja, fazendo uso do ultrassom para agitação da mistura. Diferentemente, a invenção, reivindicada neste documento, propõe o uso do ultrassom na síntese de nanopartículas de magnetita com propriedades magnéticas.

[011] O documento WO 2011/073922-A1 descreve a síntese de nanopartículas de magnetita partindo de sais de ferro nos estados de oxidação (II) e (III) na presença de um ácido mineral obtendo-se partículas de tamanho uniforme. No entanto, esta síntese difere da invenção proposta, pois faz uso de um ácido mineral e não faz uso do ultrassom.

[012] O documento C84-099817/16 descreve a estabilização de nanopartículas

de magnetita partindo de sais de ferro nos estados de oxidação (II) e (III) submetido a ultrassom em meio altamente alcalino. No entanto, o método apresentado utiliza ultrassom somente após a síntese como agente desagregante e estabilizante de partículas e considerada sua aplicação no final do processo, a qualidade do produto da síntese fica comprometida. No que se refere ao tamanho da partícula, o documento citado mostra partículas sintetizadas na faixa de 7-12nm, as quais são inferiores ao observado na presente invenção. Dependendo da aplicação das nanopartículas, faixas de tamanho maiores são requeridas, a exemplo do documento seguinte.

[013] Gonzalez – Fernandez et al. (2009) pesquisaram, as propriedades magnéticas de nanopartículas de magnetita e a otimização destas para aplicação em tratamentos de hipertermia. Tamanhos de partículas entre 24 e 110nm foram preparados e otimizados para esta aplicação.

[014] Seki et al. (2004) mostraram que o tamanho da nanopartícula pode influenciar na sua distribuição, como demonstrado para vesículas lipídicas nas quais o tamanho variou entre 200 – 300nm versus 25 a 50nm.

[015] Sau et al. cristalizaram nanobastões de ouro com elevada razão de aspecto através do método de crescimento de “sementes” em meio aquoso. No procedimento de obtenção das “sementes de ouro” (semente = nanopartícula ou nanocristal de ouro) foram adicionadas, em diferentes concentrações, soluções de brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) a uma solução aquosa de ácido tetracloroáurico ( $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) sob leve agitação. Posteriormente foi adicionada uma solução resfriada de borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), na sequência, o sistema foi agitado por alguns minutos. Para o crescimento de nanobastões de ouro, soluções de CTAB,  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , nitrato de prata ( $\text{AgNO}_3$ ) e ácido ascórbico (AA) foram colocadas em um tubo, seguido da adição das soluções contendo as “sementes de ouro”. A mistura resultante foi agitada por alguns segundos e então mantida em repouso por algumas horas para promover a cristalização. Foi observado que o comprimento e a largura dos nanobastões mudam com o tempo de cristalização. Fatores outros são a concentração do agente redutor e do surfactante e a razão [semente]/concentração de íons de ouro ( $\text{Au}^{3+}$ ).

[016] O documento de patente US 2014/0045323A1 descreve o preparo de nano-cristais semicondutores e sua dispersão em solventes. Os nanocristais têm tamanho de 1 a 10nm e tem mínima agregação alcançada pelo uso de um cristal no meio – chamado de “semente” ou precursor da cristalização.

[017] A patente US 2014/0065437A1 descreve um método de produzir nanoestruturas segmentadas com auxílio de um aparato onde um dos lados se tem uma solução iônica metálica permitindo a cristalização das nanoestruturas no tamanho desejado.

[018] Nos processos apresentados, nenhuma referência é feita ao uso do ultrassom no processo. Nestas são apresentados processos de cristalização com requerimento de quantidades significativas de reagentes, o que aumenta o custo do processo.

[019] O presente invento mostra a significativa vantagem de fazer-se uso durante o processo somente de um artifício de ultrassom para promover a síntese das nanopartículas magnéticas. O uso do ultrassom durante o processo de síntese de nanopartículas neste invento contribui para o controle da cristalização e com isso, para o controle da qualidade e da faixa de tamanho dos mesmos, além de induzir a redução do tempo do processo.

[020] As aplicações de nanopartículas de magnetita são vastas e incluem áreas como medicina, biotecnologia e tratamento de resíduos. Os documentos seguintes mostram algumas das aplicações deste invento.

[021] O documento WO2012039960-A2; WO2012039960-A3 descreve nanopartículas de magnetita biocompatíveis para uso médico onde suas propriedades superparamagnéticas são usadas para localizar sua ação num determinado tecido. Essas nanopartículas têm aplicação em tratamentos terapêuticos e cirúrgicos.

[022] O documento WO2011045394-A1; GB2474456-A descreve nanopartículas magnéticas vinculadas a um dendrímero com superfície funcionalizada para ensaios de imunidade.

[023] Já os documentos WO2008034675-A1; ES2308901-A1; EP2064274-A1 descrevem um sistema contendo nanopartículas magnéticas de óxido metálico e

polímero que contém monômeros com diferentes grupos funcionais. Esse sistema pode ser usado para diagnóstico e tratamento de doenças humanas.

[024] Os documentos WO9962079-A; EP1088315-A; DE69909090-T2 descrevem nanopartículas magnéticas para uso em armazenamento e selagem magnéticos e manufatura de transformadores e indutores.

[025] Já os documentos WO2012121528-A2; KR2012100840-A; WO2012121528-A3 descrevem nanopartículas magnéticas encapsuladas com polímero biocompatível para diagnóstico e tratamento de câncer de tireoide.

[026] Já os documentos DE10254636-A1; WO2004047977-A1; DE10262128-A1 descrevem micropartículas magnéticas usadas como catalisadores e como carreadores de fármacos ou agentes cosméticos num sistema tipo gel.

[027] A patente WO03005029 exemplifica aplicação deste invento, nanopartículas de magnetita, em processo de biosseparação. Com diâmetros da magnetita variando de 1-200 nm. Partículas com diâmetro menor que 200 nm são superparamagnéticas. Esta classe de nanopartículas tem uma série de aplicações, dentre elas armazenamento de informações, imagem colorida, bioprocessamento, microbiologia diagnóstica, biossensores, transporte de drogas medicamentosas, refrigeração magnética, ferro fluidos, comutadores magnéticos, rótulos magnéticos, suporte magnético, a tecnologia é o de conferir propriedades magnéticas a um alvo naturalmente não-magnético de modo que este possa ser separado do meio, utilizando-os como separadores magnéticos. Este é particularmente útil para a separação dos sistemas de multifase de natureza complexa.

[028] O documento BRPI9021506-9 apresenta a aplicação de nanomagnetitas na extração de ouro em processos de moagem de minério. Esta se dá a partir da adesão de partículas de ouro de moagem a um meio composto por óleo e magnetita. Processo aplicativo para o produto desta invenção.

[029] O documento BRPI8706427-8 mostra a aplicação da magnetita na adsorção de ácido sulfídrico e seus derivados, tendo aplicação industrial no tratamento de gases (emissões) e soluções ou efluentes industriais.

[030] O documento BRPI0304455-6 faz uso de magnetita como material

adsorvedor “in situ” em processos de Remediação de áreas com contaminação. Uso na separação de produtos tóxicos de áreas densamente contaminadas.

[031] O documento CN101215041 fornece um processo para o tratamento de cromo hexavalente (Cr6+) em águas residuais, que compreende a adição de nanomagnetita de substrato montmorilonita em águas residuais que contêm cromo hexavalente, e empregando magnetita ou campo magnético adicional para reciclar o material de adsorção. Aplicação compreende vantagens de elevada eficiência, baixo custo de operação, simples, e podem ser amplamente utilizado para, o tratamento de águas residuais numa pluralidade de campos, tais como a curtimento de couro, o chapeamento, metalurgia, farmácia, ferro-cromo fundição, pigmento, indústria química e semelhantes.

[032] O documento KR20090068978 fornece um adsorvente que é excelente na reatividade como um catalisador capaz de formar dissulfureto, um método de preparação dos mesmos, e um método de remoção de compostos de enxofre que apresentam o gás natural, utilizando magnetita. O método de preparação inclui ainda uma fase de recuperação do conjunto de magnetita-sílica preparado no terceiro passo a partir da solução aquosa e um passo de filtragem e secagem do aglomerado de magnetita-sílica recuperada.

[033] O documento UA31883 mostra um método para a purificação de águas residuais a partir de íons de metais pesados utilizando leveduras e introdução do bocal de metal em solução no campo magnético permanente externo. As peças de nanomagnetitas são utilizadas, no número de que se encontra dentro da região de razão levedura e de magnetita de 5:1 a 30:1.

[034] O documento US006682660B2 apresenta o uso do ultrassom na síntese de materiais poliméricos nas etapas de emulsificação e nos primeiros estágios da polimerização para produzir partículas magnéticas. Este invento mostra a incorporação de magnetita em polímeros sintéticos orgânicos, diferentemente da presente invenção que sintetiza tão-somente nanomagnetitas.

[035] **Descrição da Invenção**

[036] O presente documento de patente refere-se diferentemente de outros

inventos que fazem uso do ultrassom para dispersar e desagregar partículas à aplicação de ultrassom durante o processo de síntese de nanopartículas de magnetita a partir de solução aquosa de sais de ferro, em proporções adequadas, compreendendo as etapas seguintes: Ultrassom aplicado na síntese de nanopartículas de magnetita compreende as etapas seguintes: 1ª Etapa – Acionamento do ultrassom, 2ª Etapa – Dissolução de sais de ferro em solução ácida, 3ª Etapa – Síntese de nanopartículas de magnetita, 4ª Etapa – Secagem natural.

[037] Os experimentos realizados são apresentados na sequencia para ilustrar a presente invenção, sendo não limitantes dos campos de abrangência desta patente:

[038] Descrição dos exemplos de experimentos

[039] Experimento 1: O primeiro experimento para controle, sem acionamento de ultrassom, de síntese de nanopartículas de magnetita compreendeu as etapas seguintes: 1ª Etapa – Adição num mesmo béquer contendo 25,0 mL de água destilada, 5,500 g de cloreto de ferro hidratado, fórmula  $\text{FeCl}_3$  (Sigma Aldrich), 2,100 g de sulfato ferroso hidratado, fórmula  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (Isofar Indústria e Comércio), 0,85 mL de ácido clorídrico (HCl), concentração 12 mol L<sup>-1</sup>, 2ª Etapa – Ajuste do pH da solução para 12 usando-se 25,0 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH), concentração 5,0 mol L<sup>-1</sup>, produto formado precipitado de nanopartículas de magnetita aglomeradas, 3ª Etapa – Secagem natural.

[040] Experimento 2: O segundo experimento abrangeu o Ultrassom aplicado na síntese de nanopartículas de magnetita e compreendeu as etapas seguintes: 1ª Etapa – Dissolução de sais de ferro, sais precursores de cloreto férrico ( $\text{FeCl}_3$  – Sigma Aldrich) e sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  – Isofar Indústria e Comércio) na proporção estequiométrica em massa de 2:1, em solução ácida de 25,0 mL de água e 0,85 mL de HCl p.a. (12 mol L<sup>-1</sup>), 2ª Etapa – Acionamento do ultrassom, 3ª Etapa – Síntese de nanopartículas de magnetita, adicionado o volume de 25,0 mL de Hidróxido de Sódio (NaOH) de concentração 5 mol.L<sup>-1</sup>, ajuste de pH para 12, produto formado precipitado negro de nanopartículas de magnetita mais dispersas que no primeiro experimento, 4ª Etapa – Secagem natural.

[041] Experimento 3: O terceiro experimento abrangeu o Ultrassom aplicado

na síntese de nanopartículas de magnetita e compreendeu as etapas seguintes: 1ª Etapa – Acionamento do ultrassom, 2ª Etapa – Dissolução de sais de ferro, sais precursores, sendo 5,500 g de cloreto de ferro ( $\text{FeCl}_3$ ) hidratado (Sigma Aldrich), 2,100 g de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (Isifar Indústria e Comércio), em solução ácida de 25,0 mL de água destilada 0,85 mL de ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ) p.a. ( $12 \text{ mol L}^{-1}$ ), 3ª Etapa – Síntese de nanopartículas de magnetita, adicionado o volume de 25,0 mL de Hidróxido de Sódio ( $\text{NaOH}$ ) de concentração  $5 \text{ mol.L}^{-1}$ , ajuste de pH para 12, produto formado precipitado negro formado por nanopartículas de magnetita mais dispersas que no primeiro experimento, 4ª Etapa – Secagem natural.

[042] Caracterização dos produtos dos experimentos:

[043] Os recursos usados na caracterização dos produtos dos experimentos foram o Microscópio Eletrônico de Transmissão e a técnica de difração de raios-x. O Microscópio Eletrônico de Transmissão, Marca Philips, Modelo CM200, Noruega. As Figuras 1 e 2 seguintes mostram as nanopartículas de magnetita formadas nos Experimentos 1 e 3, respectivamente.

[044] Figura 1: Nanopartículas de magnetita obtidas no Experimento 1 (sem acionamento do Ultrassom durante o experimento). Observa-se uma maior aglomeração das nanopartículas obtidas.

[045] Figura 2: Nanopartículas de magnetita obtidas no Experimento 3 (com acionamento de Ultrassom durante o experimento). Observa-se que as nanopartículas encontram-se mais dispersas.

[046] Na caracterização dos produtos obtidos nos experimentos foram usados recursos de difração de raios-x, método do pó, no aparelho Shimadzu, modelo DRX6000. Foi feita varredura constante de ângulos 2-Theta ( $\Theta$ ), de  $10^\circ$  a  $80^\circ$ , à taxa de  $2 \text{ graus.min}^{-1}$ . Os picos de difração nos difratogramas de raios-x foram comparados com os valores da ficha padrão (JCPDS – PDF 880866) para identificar a presença da magnetita. Os picos característicos de difração em graus  $2\Theta$  são os seguintes:  $30^\circ$  referente as reflexões hkl (220);  $35^\circ$  a hkl (311);  $43,4^\circ$  a hkl (400).

[047] Foram feitas análises de Raios-x dos produtos dessas sínteses. A Figura 3 seguinte mostra o difratograma das nanopartículas de magnetita obtido no Experimento

3 (com acionamento de Ultrassom durante o experimento). Foi possível caracterizar (JCPDS – PDF 880866) a presença da magnetita ( $Fe_3O_4$ ) indicada pelos picos característicos de difração em graus  $2\theta = 18^\circ$  (largo),  $31^\circ$  (fino),  $35^\circ$  a hkl (311) (bem definido),  $43,4^\circ$  a hkl (400), outros a  $45^\circ$ ,  $53,6^\circ$ ,  $57,7^\circ$ ,  $63,3^\circ$ .

[048] A difração de Raios-X do material é também utilizada para estimar o tamanho médio das partículas. A estimativa do diâmetro médio das nanopartículas pode ser obtida pela determinação da largura à meia altura da reflexão mais intensa, usando a **Função 1** denominada Scherrer, na sequência:

[049] 
$$D = 0,9 \cdot \lambda / B \cdot \cos\theta$$
 **Função (1)**

[050] Onde:  $\lambda$  = comprimento de onda de raios-X = 1,54 angstroms;  $\theta$  = ângulo de difração; e B = valor da largura da linha (pico) à meia altura corrigida.

[051] Com as técnicas citadas, estima-se que o diâmetro médio das nanopartículas de magnetitas é de aproximadamente 14,5 nm.

[052] Figura 3: Difratoograma das nanopartículas de magnetita obtidas no Experimento 3 (com acionamento de Ultrassom durante o experimento).

### [053] Referências

[054] BATISTA DA SILVEIRA, LUCIENE. *Estudos de propriedades magnéticas de fluidos e nanocompósitos magnéticos biocompatíveis*. Brasília: UnB, set. 2006. Tese de Doutorado. Programa de Pós-graduação do Instituto de Física da Universidade de Brasília. Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr. Paulo César de Moraes.

[055] EL GHANDOUR, H.; ZIDAN, H. M.; KHALI, Mostafa M. H.; et al. *Synthesis and Some Physical Properties of Magnetite ( $Fe_3O_4$ ) Nanoparticles*. International Journal of Electrochemical Science, v. 7, 6 ed., p. 5734-5745, 2012.

[056] ELMORE. W.C. *The Magnetization of Ferromagnetic Colloids*. Phys.Rev., v.54, n. 309, p.1092-1095, 1938.

[057] KHAN, U.S et al. *Optimal Method for Preparation of Magnetite nanoparticles*. Journal of the chemical society of Pakistan, v. 33, n. 5, p.628-633, 2011.

[058] GONZALEZ-FERNANDEZ, M.A. et al. *Magnetic nanoparticles for*

*power absorption: Optimizing size, shape and magnetic properties.* Journal of Solid State Chemistry 182 (2009) 2779–278

[059] SAU, T. K.; MURPHY, C. J. *Seeded High Yield Synthesis of Short Au Nanorods. Aqueous Solution.* Langmuir v.20, p. 6414-6420, 2004.

[060] SEKI J, SONOKE S, SAHEKI A, FUKUI H, SASAKI H, MAYUMI T. *Int J. Pharm.* Apr 1; 273(1-2):75-83, 2004.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo de síntese de nanopartículas de magnetita caracterizado pelo uso de ultrassom durante o processo que compreende as etapas seguintes:

1ª Etapa – Acionamento do aparato do tipo agitador magnético de ultrassom,

2ª Etapa – Adição de sais inorgânicos de ferro em solução ácida,

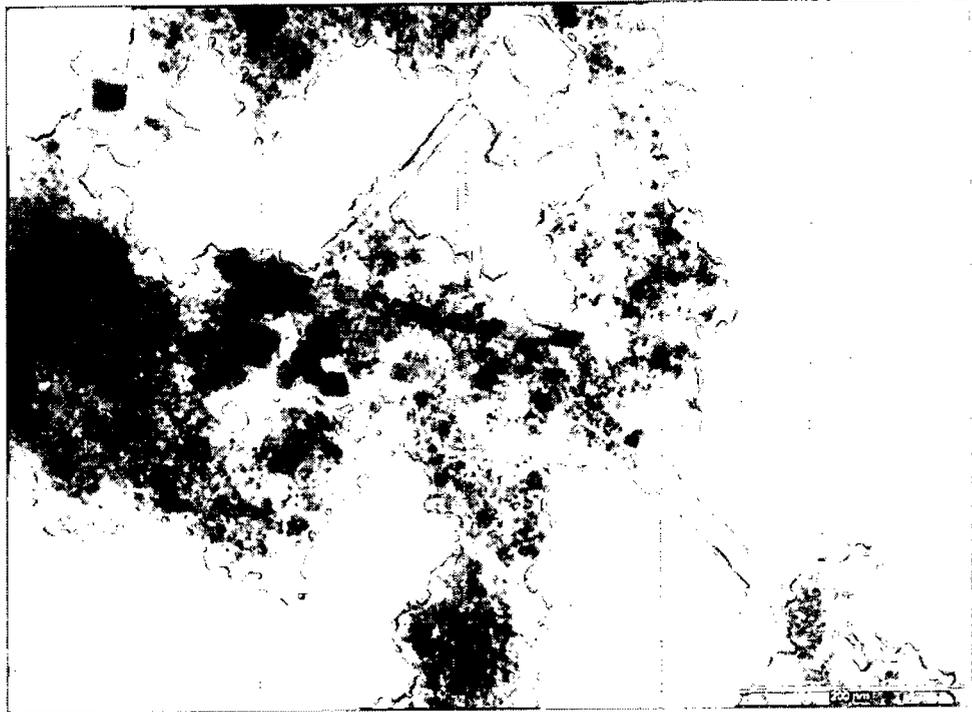
3ª Etapa – Formação de nanopartículas de magnetita, que utiliza solução aquosa básica numa faixa de pH de 7,5 a 12 e mantém o processo durante um tempo mínimo de 10 segundos,

4ª Etapa – Desativação do aparato de ultrassom,

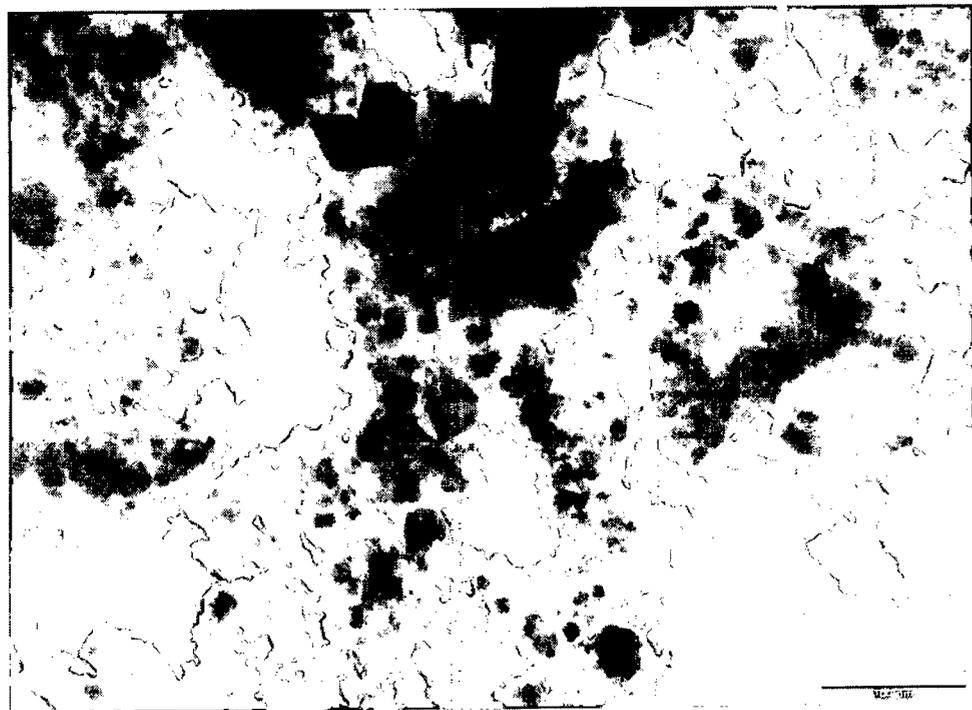
5ª Etapa – Secagem natural.

2. Uso do processo de síntese de nanopartículas de magnetita conforme definido na reivindicação 1 caracterizado por ser utilizado na biotecnologia, na preparação de compostos de óxido ferroso-férrico ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), no processo de tratamento de água, de águas residuais, de esgotos ou de lamas e lodos, na remoção de compostos dissolvidos especificados de ferro, em atividades terapêuticas, em ressonância magnética.

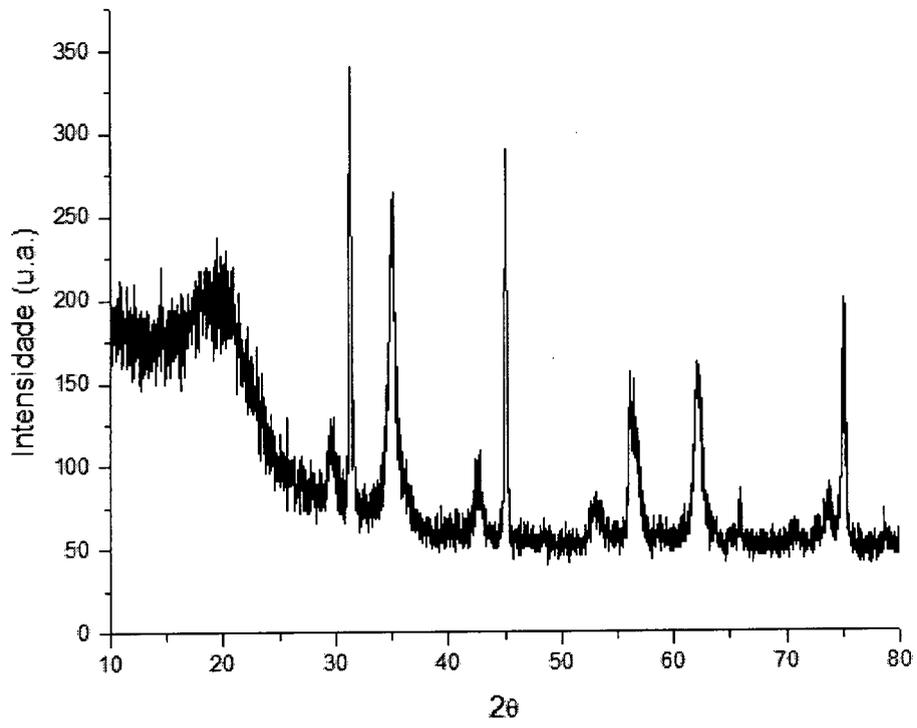
**FIGURAS**



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**