



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102018005838-0 A2



(22) Data do Depósito: 23/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 16/11/2021

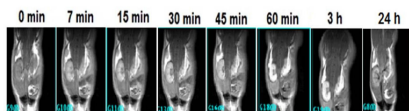
(54) **Título:** NANOPARTÍCULAS DE CARBONO ENCAPSULADAS COM ÍONS METÁLICOS BIOCOMPATÍVEIS E RESPECTIVO MÉTODO DE SÍNTESE DAS MESMAS PARA APLICAÇÃO BIOLÓGICA COMO AGENTE DE CONTRASTE EM MRI

(51) **Int. Cl.:** A61K 49/06; A61K 49/18; A61P 35/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO.

(72) **Inventor(es):** YARIMA SANCHEZ GARCIA; JORGE LUIZ NEVES; ADRIANE REGINA TODESCHINI; GUSTAVO TAVARES VENTURA; RAFAELA MUNIZ DE QUEIROZ; ANDRÉIA DE VASCONCELOS DOS SANTOS.

(57) **Resumo:** NANOPARTÍCULAS DE CARBONO ENCAPSULADAS COM ÍONS METÁLICOS BIOCOMPATÍVEIS E RESPECTIVO MÉTODO DE SÍNTESE DAS MESMAS PARA APLICAÇÃO BIOLÓGICA COMO AGENTE DE CONTRASTE EM MRI. A presente invenção está baseada no desenvolvimento de nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos e respectivo método de síntese, nos quais foi possível inserir em cada sistema íons de Mn^{2+} , Fe^{3+} ou Eu^{3+} para seu uso como agentes de contraste em MRI. As análises físico-químicas das nanopartículas foram realizadas através de estudos de microscopia eletrônica de transmissão (MET), potencial espectroscopia de energia dispersiva (EDS), estudo de relaxividade, além de caracterizações biológicas como viabilidade celular por MTT para avaliação da toxicidade em diferentes linhas celulares como células de câncer A459 (carcinoma do pulmão humano), HTC-116 (carcinoma do cólon humano), sadias como HBMEC (endoteliais microvasculares do cérebro humano) e ensaios in vivo em camundongo por MRI. Os resultados demonstraram que os carbon dots encapsulados com metais seus tamanhos médios, foram entre 5 e 14 nm, com formas esféricas e homogeneamente distribuídas e apresentaram baixa toxicidade. Os melhores resultados da relaxividade foram para $Mn@Cdots$ e foram as partículas utilizadas para MRI em camundongo que mostrou um aumento significativo do sinal nos rins, resultado do acúmulo destas partículas neste (...).



**Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos
biocompatíveis e respectivo método de síntese das mesmas para
aplicação biológica como agente de contraste em MRI**

01. A presente patente de invenção caracteriza-se pela obtenção de sistemas de nanopartículas biocompatíveis de carbono com íons metálicos como Mn^{2+} , Fe^{3+} e Eu^{3+} para aplicação biológica como agentes de contraste em MRI.

02. RMI é uma das técnicas não invasivas mais utilizadas hoje para realizar diagnóstico, atualmente uma das ferramentas de diagnóstico mais poderosas da ciência médica que produz imagens anatômicas tridimensionais detalhadas sem o uso de radiação nociva. Ela baseia-se numa tecnologia sofisticada que estimula e detecta a mudança na direção do eixo de rotação de prótons presentes na água que compõe os tecidos vivos e é usada para a detecção de doenças, ou diagnóstico e monitorização do tratamento.

03. Para obter uma melhor qualidade de imagem são utilizados os agentes de contraste em MRI porque permitem uma melhor interpretação das imagens obtidas mediante o aumento das diferenças entre tecidos normais e tecidos patológicos, aumentando a intensidade do sinal subsequente ao encurtamento dos tempos de relaxação dos prótons nos tecidos.

04. As nanopartículas utilizadas como agente de contraste de MRI são determinadas pelas propriedades magnéticas do núcleo do material, a distribuição do tamanho da partícula, a superfície de carga da partícula, a estabilidade nos solventes. Além disso, o comportamento farmacocinético é um determinante importante em aplicações de ressonância magnética, uma vez que o agente deve, idealmente,

permanecer no tecido alvo apenas durante o exame de ressonância magnética e ser rapidamente eliminado depois, sem se acumular em nenhuma parte do corpo.

05. A nanotecnologia tem trazido grandes oportunidades para o desenvolvimento e progresso das investigações biomédicas no diagnóstico de pelo alto contraste que elas produzem.

06. Na patente WO 2009/136764 descreve um agente de contraste de PET / MRI constituído por nanopartículas de ferrite e manganês revestidas com soro de albumina com um maior coeficiente de relaxividade do que as nanopartículas de óxido de ferro convencionais. O pedido de patente WO2011062217 descreve partículas magnéticas de óxido de ferro dispersas em água e o seu potencial de utilização para ressonância magnética (MRI) e na patente WO2010/048268 descreve um agente de contraste com nanopartículas baseada em oxo-cluster de manganês como agentes de contraste em MRI.

07. Entre os muitos tipos de nanomateriais desenvolvidos estão as nanopartículas de carbono, especificamente os pontos de carbono (Cdots), um novo tipo de nanopartículas de carbono, recentemente descobertos *durante* a separação e purificação de nanotubos de carbono de parede única (SWCNTs) por Xu et al em 2004 que atraíram recentemente grande atenção no campo biomédico devido às suas propriedades únicas como a fotoluminescência dependente do comprimento de onda de excitação, boa solubilidade em água e solventes orgânicos superiores às outras nanopartículas, excelente biocompatibilidade, toxicidade reduzida e alta permeabilidade da membrana celular.

08. Os carbon dots são compostos principalmente de três elementos: carbono, hidrogênio e oxigênio. Ao longo destes anos, tem

sido estudada a introdução de diferentes heteroátomos na estrutura destes nanocompósitos de modo a conferir características adicionais para seu uso como agentes de contrastes.

09. A presente invenção refere-se a nanopartículas de carbono com um núcleo magnético como Mn^{2+} , Fe^{3+} e Eu^{3+} e ao uso dessas nanopartículas magnéticas para sua aplicação como agente de contraste em Ressonância Magnética (MRI). Especificamente, de todos os carbon dots antes mencionados os $Mn@Cdots$ apresentarem excelentes propriedades farmacocinéticas: eliminação sistêmica rápida, revelando uma acessão vascular extraordinariamente baixa. Eles também exibem propriedades de relaxividade adequadas de T1 e T2, ou o que os torna ideais para uso em estudos de imagem.

10. Em seu primeiro aspecto, nesta patente, obtivemos através da síntese, nanopartículas carbonadas ou simplesmente, Cdots a base de Mn^{2+} , Fe^{3+} , Eu^{3+} , usando métodos simples como pirolises mencionados na literatura com algumas otimizações ao nível dos passos de purificação e caracterização de algumas técnicas como, microscopia eletrônica de transmissão (MET), potencial Zeta, espectroscopia de energia dispersiva (EDS) e medidas de relaxividade.

11. Outros aspectos desta patente foi a sua avaliação em análises biológicas como: citotoxicidade (MTT) em diferentes linhas celulares com células de câncer A549 (carcinoma do pulmão humano), HTC-116 (carcinoma do cólon humano) e sadias como HBMEC (endoteliais microvasculares do cérebro humano), pela técnica de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina, e finalmente, com experimentos de imagem por ressonância magnética das nanopartículas para sua avaliação como agentes de contraste em camundongos.

12. Portanto, a presente invenção tem como principal objetivo o desenvolvimento, estratégia de preparação, encapsulamento de metais, caracterização do Cdots, a partir de proteínas como a Concanavalina A com o intuito de direcionar a atividade biológica como agentes de contraste.

13. Inúmeros são os sistemas e métodos de preparação dos Cdots. O desenvolvimento de métodos de síntese mais adequados é uma importante etapa para potencializar as aplicações em grande escala, como por exemplo: ablação por laser, oxidação eletroquímica, combustão, pirólise, microondas ultrassom e métodos hidrotérmicos, entre outros.

14. Outro objetivo da presente invenção é o método de preparação das partículas acima descritas como agente de contraste para MRI. O método escolhido em nossa invenção foi a pirólise, ele está associado principalmente na simplicidade experimental requerida, sem o emprego de um aparato de difícil acesso, e na qualidade dos carbon dots obtidos. As nanopartículas de carbonos utilizadas em nosso trabalho foram sintetizadas a partir de materiais orgânicos, altamente biocompatíveis tais como proteínas, especificamente a proteína Concanavalina A, que pertence à família das lectinas.

15. O método mencionado é descrito como segue: As nanopartículas de carbono foram preparadas a partir de 5,0 ml de uma solução de Concanavalina A (tipo VI, Sigma) na concentração de 10 mg/mL, em tampão fosfato de sódio 0,01 mol/L, com NaCl 0,15 mol/L (PBS) (pH = 6,2). Foram separadas alíquotas de 5 mL da solução de Con A, às quais foram adicionados 60 μ L de solução aquosa 40 mg /mL de $\text{MnCl}_2 \bullet 4\text{H}_2\text{O}$; 60 μ L de solução aquosa 40 mg /mL de $\text{EuCl}_3 \bullet 6\text{H}_2\text{O}$; ou 60 μ L de solução aquosa de mg /mL de $\text{FeCl}_3 \bullet 4\text{H}_2\text{O}$, e 40 mg de Concanavalina sozinha respectivamente. As soluções foram mantidas em

repouso, à 25 °C, durante 4 horas e, em seguida foram secas, numa estufa a 100 °C.

16. Pelo método da pirólise, as amostras foram colocadas num forno a 300 °C, durante 3 horas, e resfriadas à temperatura ambiente, 3 mL de etanol a 70% foram adicionados nas quatro sínteses representadas na tabela representada em baixo, a mistura foi sonicada em banho ultrassônico (*LimpSonic*) durante 2 horas, para homogeneização das soluções.

Carbon dots	Íon
<i>Cdots</i>	-
Mn@ <i>Cdots</i>	Mn ²⁺
Fe@ <i>Cdots</i>	Fe ³⁺
Eu@ <i>Cdots</i>	Eu ³⁺

17. As soluções resultantes foram centrifugadas duas vezes a 15.000 rpm por 30 minutos e logo foi tirado o sobrenadante com as nanopartículas. O etanol das amostras foi secado a 90 °C numa estufa, após as nanopartículas foram dissolvidas em água e logo colocadas em dispositivos de ultrafiltração. Amicon Ultra-0.5 10 K (Millipore) com capacidade volumétrica igual a 500 µL para obter o tamanho ideal para nossa pesquisa. Os filtros foram colocados dentro de tubos coletores e centrifugados a 12.000 rpm g por 10 minutos a 4 °C, obtendo-se 500 µL de amostras concentradas de *Cdots*, Mn@*Cdots*, Fe@*Cdots* e Eu@*Cdots*. Os dispositivos filtrantes contendo as amostras concentradas foram colocadas de “ponta-cabeça” em novos tubos coletores e, centrifugados a 12000 rpm por 20 minutos. As formações das

nanopartículas de carbono com íons metálicos foram observadas quando as suspensões resultantes foram observadas sob luz ultravioleta em 365 nm, com intensa luminescência verde e azul.

18. As análises relacionadas abaixo foram realizadas com a finalidade de se assegurar e comprovar acerca da inserção dos metais nos carbon dots obtidos para avaliar seu uso como agente de contraste em nossa invenção.

19. Na figura 1. a, b, c e d se mostram as imagens de distribuições de tamanho dos sistemas Cdots, Mn@Cdots, Fe@Cdots e Eu@Cdots que foram investigadas a partir das imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).

20. Na figura 2. a, b, c e d, apresentam os resultados da técnica de espectroscopia de energia dispersiva (EDS) que foi realizada para poder atribuir aplicações aos carbon dots, já que foram desenvolvidos e funcionalizados, contendo metais basicamente um núcleo magnético como Mn^{2+} , Fe^{3+} e Eu^{3+} .

21. Os valores das medidas do potencial ζ dos carbon dots fornece informação acerca da sua estabilidade coloidal, partículas coloidais possuem geralmente uma carga de superfície não nula.

22. Na figura 3. a, b, e c, mostra a viabilidade celular de células (a) HBMEC (endoteliais microvasculares do cérebro humano), (b) A459 (carcinoma do pulmão humano) e (c) HTC-116 (carcinoma do cólon). Todas as nanopartículas de carbono utilizadas para estudos de citotoxicidade têm dimensões médias entre 5 e 14 nm.

23. Na figura 4. a e b, são mostrados os resultados da avaliação das propriedades de relaxividade magnética do Mn@Cdots para seu uso como agente de contraste. A relaxividade é um parâmetro que relaciona a taxa de relaxação (inversas dos tempos de relaxação) $1/T_1$ ou $1/T_2$ de uma

solução em função da concentração de agentes relaxantes. No caso de agentes de contraste se pode expressar sua capacidade pela relaxividade onde pode ser expressa por:

$$r_1 = 1 / T_1$$

$$r_2 = 1 / T_2$$

24. A avaliação das propriedades de relaxividade magnética r_1 e r_2 das nanopartículas de carbono sintetizadas na presente invenção, as analise foi realizado um espectrômetro de ressonância magnética (Bruker Biospin, Ettlingen, Alemanha) de 7 Teslas, variam da Central Analítica do DQF-UFPE. O agente relaxante de maior interesse em nossa invenção é baseado em carbon dots com íons paramagnéticos como: Mn^{2+} .

25. Para avaliar o efeito de contraste in vivo por MRI em camundongos, o experimento se realizo em um aparelho de ressonância magnética 7T 210 Bore Actively Screened Refrigerated Magnet System dedicado à pequenos animais (Varian Inc., Palo Alto, CA), equipado com um sistema de gradientes de alto desempenho e foram utilizadas bobinas de quadratura com 38 mm de diâmetro e 16 canais da UFRJ. Para estudar a farmacocinética in vivo das nanopartículas de carbono na ressonância magnética, obtivemos imagens ponderadas de T1 para as partículas de Mn@Cdots e os correspondentes mapas em seções axiais através do abdômen de camundongos. As imagens foram obtidas antes da administração intravenosa de Mn@Cdots e em tempos aumentados após a administração (0, 7, 15, 30, 45, 60 min, 3h e 24h). Os Mn@Cdots foram injetados por via intravenosa em camundongo Black C57BL/6 a uma dose de (15 mg / kg), o resultado mais relevante foi para Mn@Cdots que serão apresentados continuação. (figura 5)

26. Na figura 1. a, b, c, e d apresentam os tamanhos médios, em geral, das nanopartículas de Mn@Cdots, Fe@Cdots que são entre 10 a 14 nm, e para Cdots de 5 nm e Eu@Cdots 6 nm, com formas quase esféricas e homogeneamente distribuídas sobre toda a superfície do suporte, o que lhes dá uma enorme importância em áreas da biomedicina porque o tamanho dos nanopartículas deve ser pequeno o suficiente para evitar a captura pelo baço (100 nm), mas o suficiente grande para evitar vazamento direto pelos rins (5 nm). Portanto, as nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos obtidas em nossa invenção têm o tamanho ideal para alcançar a distribuição ideal in vivo.

27. Na figura 2. a, b, c, e d, os espectros de EDS confirmam a presença dos metais Mn^{2+} (15.9%), Fe^{3+} (35.7%) e Eu^{3+} (27.3%) nos nanosistemas Mn@Cdots, Fe@Cdots e Eu@Cdots, respectivamente. Todas as impregnações foram realizadas pelo método de pirólise indicando que a referida técnica de síntese/processamento é eficiente, mesmo a curtos períodos de processamento em uma única etapa, para a impregnação dos metais. Estes resultados sinalizam que este método pode-se prestar igualmente para a impregnação sobre outros metais gerando uma gama de possibilidades para estudo e aplicação biomédica.

28. Nos resultados obtidos de potencial ζ pode-se perceber que os carbon dots são altamente dispersáveis em água, os valores determinados para Cdots, Mn@Cdots, Fe@Cdots e Eu@Cdots foram (-28,2mV), (8.16 mV), (59.9 mV) e (58.9 mV), respectivamente. As dispersões são estáveis durante um tempo muito longo, sem sinais de floculação ou precipitação principalmente para Cdots, Fe@Cdots e Eu@Cdots o valor absoluto de alto potencial zeta, das nanopartículas tendem a repelir uma a outra e não flocular. Em outras palavras, estas

nanopartículas têm excelentes propriedades para ser usadas em aplicações biomédicas.

29. Na figura 3. a, b, e c, os resultados da viabilidade celular foram obtidos por meio do teste MTT colorimétrico, realizado após 24 h de incubação com as nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos, mostram que a incubação com concentrações crescentes de nanopartículas de carbono de 5 e 14 nm de diâmetro não afeta significativamente a viabilidade celular das células HBMEC (figura 3a), não houve diminuição estatisticamente significativa da viabilidade celular nas concentrações e nos tempos analisados, só houve morte celular com as nanopartículas de Mn@Cdots e Eu@Cdots com diferença significativa a partir 1 mg/mL com respeito ao controle, e com Cdots e Fe@Cdots foi a partir de 2 mg/mL indicando que as nanopartículas de carbono apresentam alterações na viabilidade celular apenas em altas concentrações. Para a linhagem de câncer de pulmão A549 (figura 3b), as nanopartículas começaram seu efeito citotóxico em uma concentração mais baixa especificamente o comportamento foi nos Cdots, Mn@Cdots e Eu@Cdots que alteraram a viabilidade celular desde 0,5 mg/ml com diferenças significativas com respeito ao controle, aparentemente, eles têm uma certa especificidade para esse tipo de tecido de câncer, e as nanopartículas de carbono com ferro só afeto a viabilidade celular na concentração de 1 mg/ml, e para o linhagem HTC-116 (figura 3c), apenas os Mn@Cdots apresentaram alteração na viabilidade na concentração de 0,5 mg / mL e as outras nanopartículas não tiveram efeitos significativos sobre a citotoxicidade neste tipo de célula.

30. Na figura 4. a e b, mostra o estudo das propriedades relaxométricas das nanopartículas de Mn@Cdots que foi realizado medindo os tempos de relaxação longitudinal e transversal dos prótons

(T1 e T2) em diferentes concentrações a 5mg/ml de Mn@Cdots e calculando os valores da relaxividade (r_1 e r_2).

31. A Tabela mostra os valores de relaxometria mais relevantes publicados dos agentes de contraste comerciais e suspensões de partículas preparadas por decomposição.

Produto Comercial	Material de Revestimento		D_{TEM} (nm)	r_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	r_2 (mM ⁻¹ s ⁻¹)
Sinerem/Combindex ⁸		Dextrano	4-15	9,9	65
Resovist	γ -Fe ₂ O ₃	Carboxidextrano	4-15	9,7	189
VSOP_C184		Ácido cítrico	5	14	33,4
Endorem/Feridex		Dextrano	4-15	10,1	120
AUTORES					
U.Tromsdorf et al ¹⁶	MnFe ₂ O ₄	Poli(anhídrido maleico -alt-1- tetradeceno)			107
					32
					53
					77
					94
					122
J. H. Lee et al ¹⁷	MnFe ₂ O ₄				358
	Fe ₃ O ₄		12		218
	CoFe ₂ O ₄	DMSA			172
	NiFe ₂ O ₄				152
	MnFe ₂ O ₄		9		265
	MnFe ₂ O ₄		6		208

32. Os valores de relaxividade dos Mn@Cdots obtidos em nossa invenção são muito altos e maiores ou semelhantes aos publicados para agentes de contraste comerciais. As medidas dos valores de r_1 e r_2 mostram que essas nanopartículas têm um futuro promissor como agentes de contraste na ressonância magnética devido aos seus altos valores de relaxividade, tamanho ideal e mostram vantagens significativas sobre os agentes comerciais de contraste que estão atualmente disponíveis.

33. A avaliação in vivo dos carbon dots encapsulado com metais (Mn@Cdots) foi realizada através da aquisição de imagens ponderadas

T1 e foram adquiridas em diferentes intervalos de pre e post tempo em 7, 15, 30, 45, 60, min e 3 e 24 horas após a injeção intravenosa do agente de contraste em camundongo. Na (figura 5) do camundongo antes e após de injetar as suspensões dos carbon dots, observou-se que após 7 minutos houve um aumento significativo do sinal a medida que foi passando de o tempo nos rins, resultado do acúmulo de partículas neste órgão. Sugerindo seu potencial uso de Mn@Cdots como uma nova classe de agentes de contraste no meio biológico.

REIVINDICAÇÕES

01. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos caracterizados por apresentar propriedades magnéticas (Mn@Cdots), com íons manganês, com um diâmetro entre 10 e 14 nm.

02. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos para utilização caracterizadas por um método de acordo com a reivindicação 1, que são obtidas por método pirolise de simples preparação.

03. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos para utilização num método de acordo com a reivindicação 1 e 2, em que as nanopartículas são caracterizados por ser pontos de carbono ou simplesmente carbon dots.

04. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos para utilização num método de acordo com a reivindicação 1 a 3, caracterizadas por ter tamanho entre 10 e 14 nm e o núcleo é formado de átomos de manganês.

05. Nanopartículas de carbono encapsuladas para utilização num método de acordo com qualquer uma das reivindicações de acordo com a reivindicação 1 a 4 em que as nanopartículas de carbono paramagnéticas são caracterizadas por ser solúveis em água.

06. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos ou carbon dots num método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizadas por ter uma boa farmacocinética e estabilidade química.

07. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos para utilização num método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que as nanopartículas de carbono paramagnéticas são caracterizadas por ter muito baixa toxicidade em linhagens de células como HBMEC e toxicidade específica para linhagem como A549 e HTC-116.

08. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos para utilização num método de acordo com qualquer uma das reivindicações

anteriores, caracterizadas por imagem na ressonância magnética e a obtenção de imagens específicas nos rins.

09. Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos paramagnéticas usada como agente de contraste, definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizadas por ter relaxividade r_1 e r_2 superiores aos de alguns agentes de contraste comerciais (figura 4).

10. Nanopartículas de carbono encapsuladas paramagnéticas, sendo a referida composição definida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizadas por um método de obtenção de imagens para ressonância magnética (figura 5).

11. Utilização de nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos paramagnéticos de acordo com as reivindicações 1 a 10 caracterizadas por melhorar a imagem na ressonância magnética nuclear.

12. Método de síntese para obtenção das nanopartículas de carbono encapsuladas caracterizado por preparar a partir de 5,0 ml de uma solução de Concanavalina A (tipo VI, Sigma) na concentração de 10 mg/mL, em tampão fosfato de sódio 0,01 mol/L, com NaCl 0,15 mol/L (PBS) (pH = 6,2); foram separadas alíquotas de 5 mL da solução de Con A, às quais foram adicionados 60 μ L de solução aquosa 40 mg /mL de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$; 60 μ L de solução aquosa 40 mg /mL de $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; ou 60 μ L de solução aquosa de mg /mL de $\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, e 40 mg de Concanavalina sozinha respectivamente; pelo método da pirólise, as amostras foram colocadas num forno a 300 °C, durante 3 horas, e resfriadas à temperatura ambiente, 3 mL de etanol a 70% foram adicionados nas quatro sínteses e, a mistura foi sonicada em banho ultrassônico (*LimpSonic*) durante 2 horas, para homogeneização das soluções.

FIGURAS

Figura 1

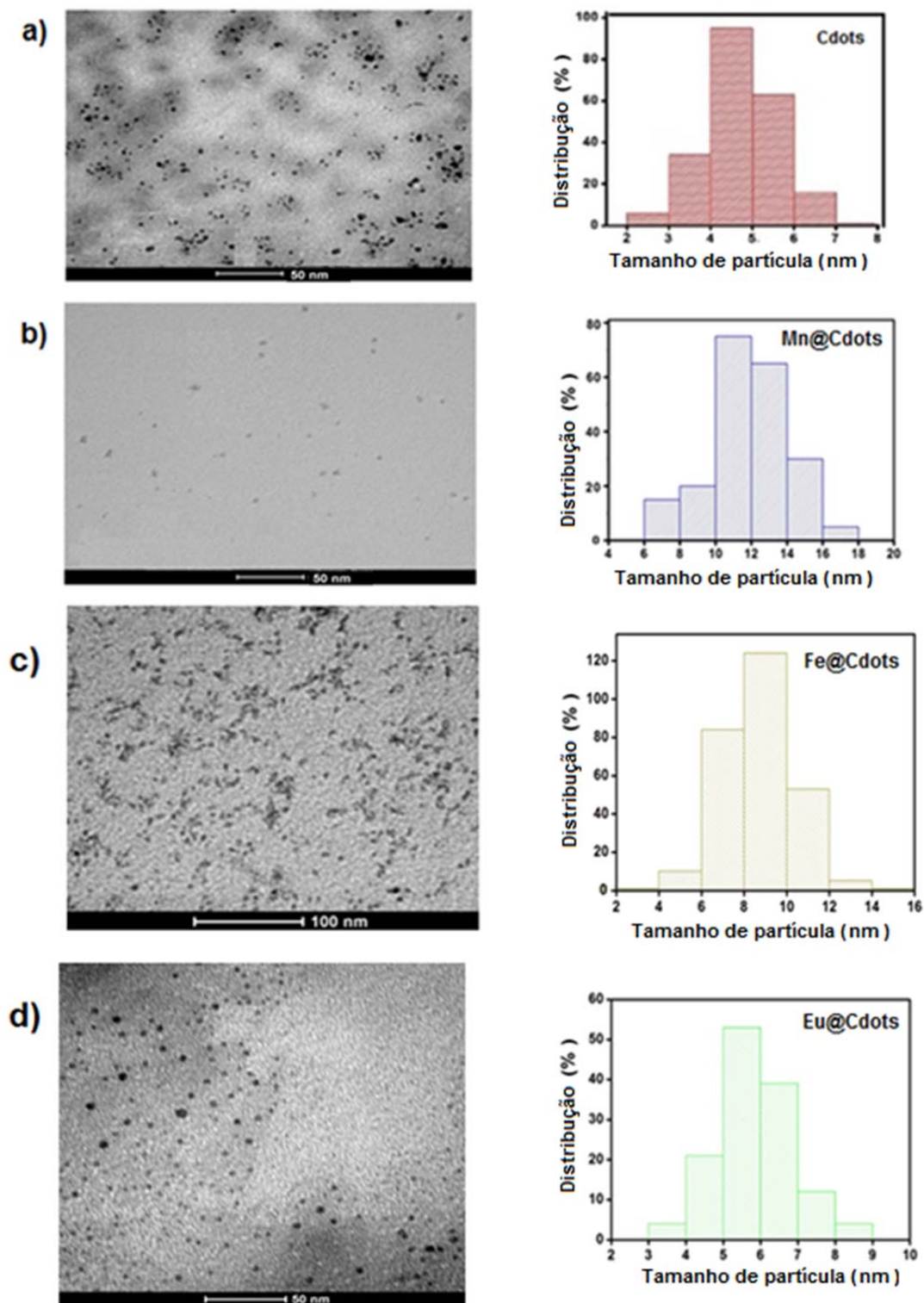


Figura 2

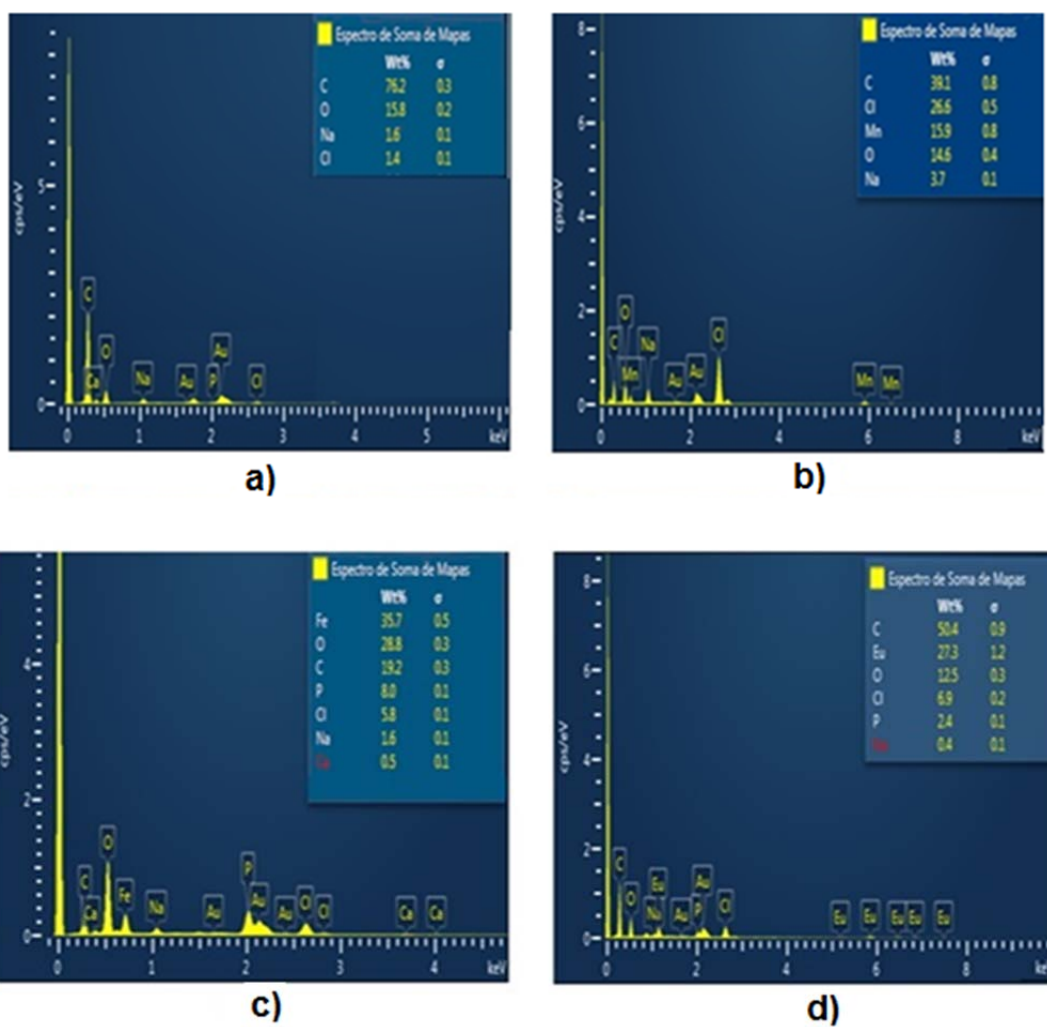


Figura 3

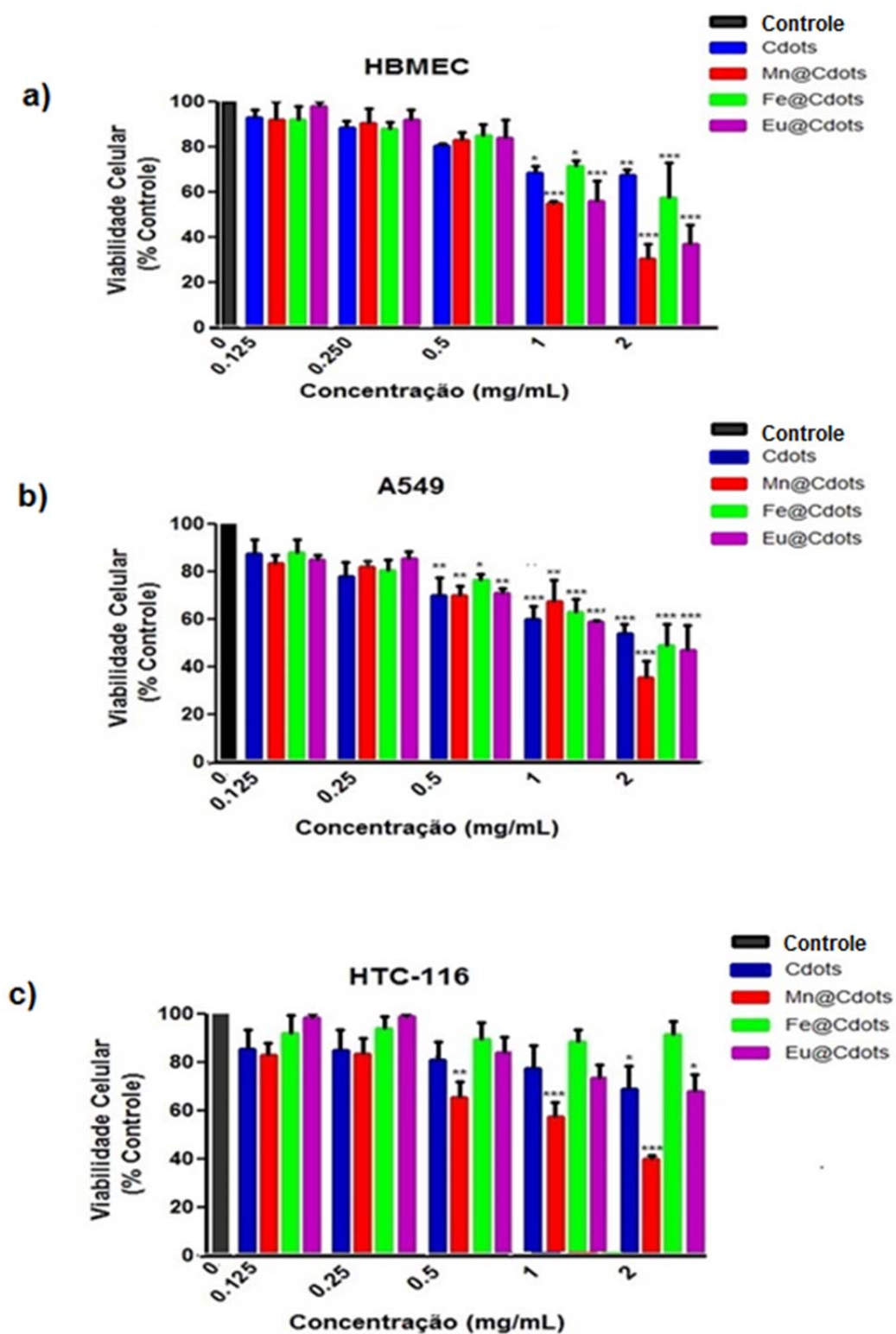


Figura 4

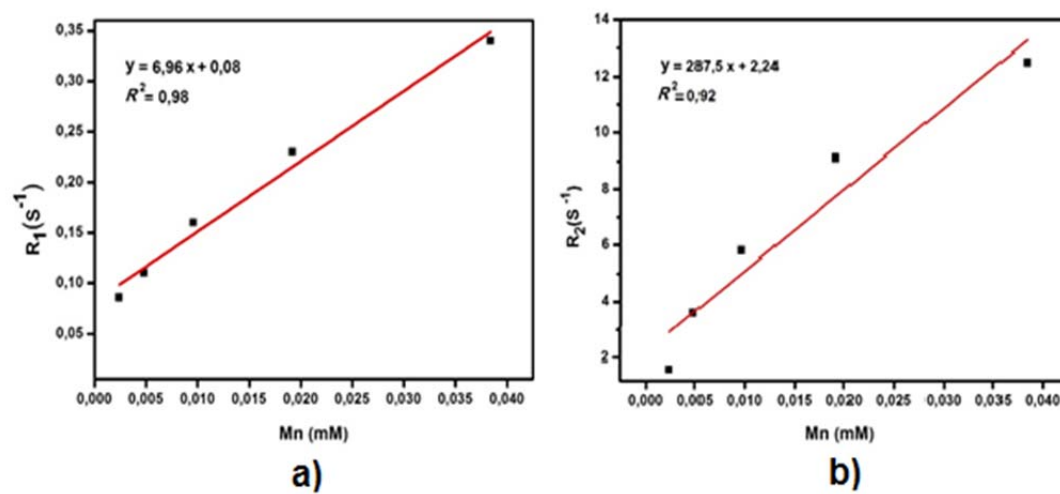
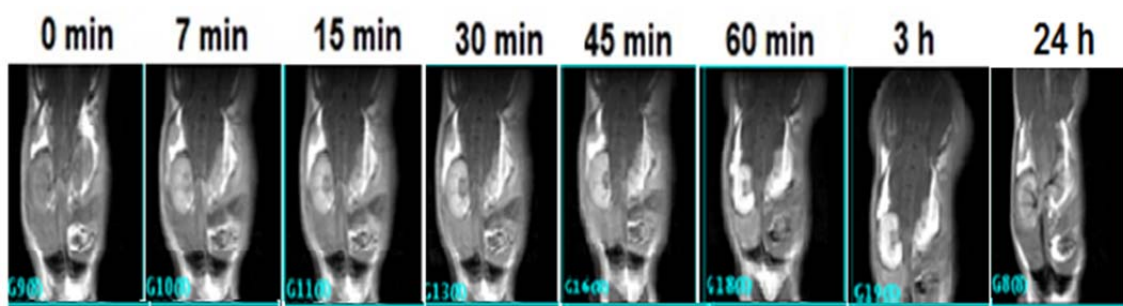


Figura 5



RESUMO

Nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos biocompatíveis e respectivo método de síntese das mesmas para aplicação biológica como agente de contraste em MRI

A presente invenção está baseada no desenvolvimento de nanopartículas de carbono encapsuladas com íons metálicos e respectivo método de síntese, nos quais foi possível inserir em cada sistema íons de Mn^{2+} , Fe^{3+} ou Eu^{3+} para seu uso como agentes de contraste em MRI. As análises físico-químicos das nanopartículas foram realizados através de estudos de microscopia eletrônica de transmissão (MET), potencial ζ espectroscopia de energia dispersiva (EDS), estudo de relaxividade, além de caracterizações biológicas como viabilidade celular por MTT para avaliação da toxicidade em diferentes linhas celulares como células de câncer A459 (carcinoma do pulmão humano), HTC-116 (carcinoma do cólon humano), sadias como HBMEC (endoteliais microvasculares do cérebro humano) e ensaios *in vivo* em camundongo por MRI. Os resultados demonstraram que os carbon dots encapsulados com metais seus tamanhos médios, foram entre 5 e 14 nm, com formas esféricas e homogeneamente distribuídas e apresentaram baixa toxicidade. Os melhores resultados da relaxividade foram para $Mn@Cdots$ e foram as partículas utilizadas para MRI em camundongo que mostrou um aumento significativo do sinal nos rins, resultado do acúmulo destas partículas neste órgão. O que podemos dizer que carbon dots encapsulado com metais como Mn^{2+} tem grande promessa como agente de contraste em MRI.