



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

(21) BR 112019020466-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/04/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/04/2020

(54) **Título:** PARTÍCULAS MAGNÉTICAS, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA PARTÍCULA MAGNÉTICA E PARA DETERMINAR PELO MENOS UM ANALITO EM UMA AMOSTRA DE FLUIDO E USO DA PARTÍCULA MAGNÉTICA

(51) **Int. Cl.:** G01N 33/553; B01J 20/28; B03C 1/00; B01J 20/26; G01N 33/543.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/04/2017 EP 17166491.5.

(71) **Depositante(es):** F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

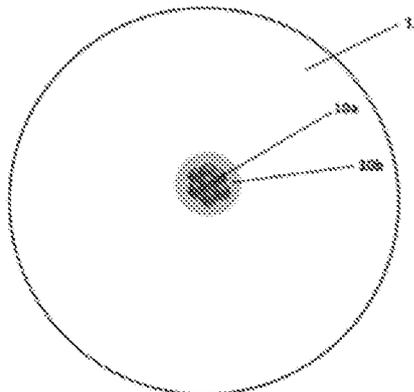
(72) **Inventor(es):** JENS CHRISTIAN BOLLE; MARTIN EDUARDO SILVESTRE; STEPHAN HUG; CAROLINE BYLDA.

(86) **Pedido PCT:** PCT EP2018059383 de 12/04/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/189286 de 18/10/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 30/09/2019

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a partículas magnéticas, em que cada partícula compreende uma matriz polimérica e no mínimo um núcleo magnético (M), em que a matriz polimérica compreende pelo menos, um polímero reticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de a partir de 1 para 60 micrômetros. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para preparar tais partículas e a partículas que são obtidas ou que podem ser obtidas pelo referido método. Além disso, a presente invenção refere-se ao uso dessas partículas magnéticas para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para determinar, pelo menos, um analito, em uma amostra de fluido que compreende o contato de uma partícula magnética da invenção ou uma partícula magnética obtida pelo método da presente invenção com uma amostra de fluido que compreende ou que se suspeita compreender pelo menos um analito.



**“PARTÍCULAS MAGNÉTICAS, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA  
PARTÍCULA MAGNÉTICA E PARA DETERMINAR PELO MENOS UM  
ANALITO EM UMA AMOSTRA DE FLUIDO E USO DA PARTÍCULA  
MAGNÉTICA”**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[001] A presente invenção refere-se a partículas magnéticas, em que cada partícula compreende uma matriz polimérica (P) e, pelo menos, um núcleo magnético (M), em que a matriz polimérica compreende pelo menos um polímero reticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 1 a 60 micrômetros. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para preparar tais partículas e a partículas que podem ser obtidas ou obtidas pelo referido método. Além disso, a presente invenção refere-se ao uso dessas partículas magnéticas para determinação qualitativa e/ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para determinar, pelo menos, um analito, em uma amostra de fluido que compreende o contato de uma partícula magnética da invenção ou de uma partícula magnética obtida pelo método da presente invenção com uma amostra de fluido que compreende ou que se suspeite que compreende pelo menos um analito.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] As partículas magnéticas são uma ótima ferramenta para capturar analitos de amostras humanas. Quando, por exemplo, cobertas com anticorpos, essas partículas são capazes de capturar especificamente analitos que podem ser detectados por técnicas ópticas. As propriedades magnéticas são de grande importância, pois permitem automação fácil, rápida e barata em sistemas de diagnóstico e, adicionalmente, evitam etapas demoradas de centrifugação e filtragem. Aqui, materiais superparamagnéticos recebem mais atenção, pois só mostram magnetização quando um campo magnético externo

é aplicado. Na ausência de um campo magnético externo, a magnetização aparece como sendo zero (sem “efeito de memória”). Por exemplo, os documentos EP 2003455 A1 e EP 2015074 A1 descrevem a extração de analitos de amostras humanas usando partículas magnéticas em um sistema LC/MS.

[003] São necessárias áreas de superfície específicas altas nas partículas magnéticas para enriquecer os analitos de amostras humanas. Para aumentar a área da superfície para mais de 1000 m<sup>2</sup>/g, as partículas magnéticas precisam ser revestidas com uma matriz porosa. Isso geralmente é feito incorporando partículas magnéticas a uma matriz porosa de sílica ou óxido de titânio. Uma desvantagem é a alta densidade de sílica e titânio que leva a uma diminuição da magnetização com o aumento da espessura do filme. Além disso, apenas sistemas mesoporosos (poros > 2 nm) podem ser desenvolvidos por utilização de sílica ou óxido de titânio, mas especialmente para pequenos analitos, são preferidos materiais com microporos (poros < 2 nm). Além disso, proteínas e fosfolipídios são adsorvidos nos grandes mesoporos, o que gera efeitos matriciais problemáticos no sistema LC/MS.

[004] Um requisito chave para a automação das partículas dentro da tecnologia de enriquecimento-fluxo de trabalho-MS é uma separação magnética rápida (< 5 s) para alta produtividade. O tamanho das partículas e a magnetização de saturação são propriedades cruciais. Portanto, são necessárias partículas com alta magnetização de saturação (> 5 A m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup>) e tamanhos grandes (> 2 µm). Além disso, para a robustez do sistema, a transferência de partículas tem de ser evitada. Portanto, as partículas precisam ter alta magnetização e tamanhos de partículas maiores que 1 µm.

[005] Partículas possuindo uma matriz polimérica com microporos estão, por exemplo, em Yang et al. *Polym. Chem.*, 2013, 4, 1425.

De acordo com Yang *et al.* as nanopartículas de óxido de ferro são primeiro revestidas com ácido oleico e depois são incorporadas em uma matriz de poliestireno por meio de uma polimerização de mini-emulsão. Para atingir uma área superficial específica alta, as nanopartículas são finalmente hiper-reticuladas por uma reação de Friedel-Crafts, utilizando  $\text{FeCl}_3$  como um catalisador e dimetoximetano como reagente de reticulação dependente de porosidade. As partículas resultantes têm um tamanho médio de 100 nm e uma magnetização de saturação de  $4,1 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$ . As partículas são descritas como sendo úteis para extrair moléculas orgânicas da água e também como drogas transportadoras para controle de administração de fármaco de ibuprofeno, no entanto, elas exibem apenas um tamanho de partícula relativamente pequeno bem como uma magnetização de saturação baixa, o que as torna desvantajosas para processos de automação.

[006] Xu *et al.* descreve a síntese de nanopartículas de óxido de ferro estabilizadas com citrato com tamanhos de grãos de cerca de 300 nm (S. Xu et al. *Polym. Chem.*, 2015, 6, 2892). Essas nanopartículas estabilizadas com citrato são revestidas com metacrilato de 3-(trimetoxissilil) propil (MEMO) e cobertas com um invólucro de poliestirol por meio de uma polimerização em emulsão sem sabão. Com esta técnica, uma nanopartícula é incorporada na partícula de polímero. Em uma segunda polimerização, outra camada é formada sobre a partícula. Essa polimerização é chamada de polimerização de inchaço semeado e contém uma composição de monômero diferente. Como última etapa, a porosidade é formada por uma reação hiper-reticulação com o  $\text{FeCl}_3$ , como catalisador de formação de poros. No entanto, com este processo, somente tamanhos de cerca de 400 nm são atingidos com uma magnetização de saturação de  $14,1 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$ .

[007] Assim, ainda há a necessidade de partículas vantajosas, em particular partículas úteis para processos de automação.

### **DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

[008] É, portanto, um objetivo da presente invenção fornecer partículas magnéticas porosas com um tamanho de partícula relativamente grande, bem como uma magnetização de saturação relativamente alta. Este problema é resolvido pela invenção com as características das reivindicações independentes da patente. Desenvolvimentos vantajosos da invenção, que podem ser realizados individualmente ou em combinação, são apresentados nas reivindicações dependentes e/ ou no relatório descritivo a seguir e nas formas de realização detalhadas.

[009] Tal como utilizado no que se segue, os termos “ter”, “compreender” ou “incluir” ou quaisquer variações gramaticais arbitrárias são utilizadas de maneira não exclusiva. Assim, esses termos podem se referir a uma situação em que, além da característica introduzida por esses termos, nenhuma característica adicional está presente na entidade descrita neste contexto e a uma situação em que uma ou mais características adicionais estão presentes. Como exemplo, as expressões “A tem B”, “A compreende B” e “A inclui B” podem se referir a uma situação em que, além de B, nenhum outro elemento está presente em A (isto é, uma situação em que A consiste única e exclusivamente em B) e em uma situação em que, além de B, um ou mais elementos adicionais estão presentes na entidade A, como elemento C, elementos C e D ou ainda mais elementos.

[0010] Além disso, deve-se observar que os termos “pelo menos um”, “um ou mais” ou expressões semelhantes indicando que uma característica ou elemento pode estar presente uma vez ou mais de uma vez, normalmente será usado apenas uma vez ao introduzir o respectiva característica ou elemento. A seguir, na maioria dos casos, ao se referir ao elemento ou elemento respectivo, as expressões “pelo menos um” ou “um ou mais” não serão repetidas, apesar do fato de que a característica ou elemento

respectivo possa estar presente uma ou mais vezes do que uma vez.

[0011] Além disso, conforme usado a seguir, os termos “de preferência”, “mais preferencialmente”, “particularmente”, “mais particularmente”, “especificamente”, “mais especificamente” ou termos similares são usados em conjunto com características opcionais, sem restringir possibilidades alternativas. Assim, as características introduzidas por esses termos são opcionais e não se destinam a restringir o escopo das reivindicações de qualquer forma. A invenção pode, como o técnico no assunto reconhecerá, ser realizada usando características alternativas. Da mesma forma, as características introduzidas por “em uma forma de realização da invenção” ou expressões semelhantes devem ser opcionais, sem nenhuma restrição em relação a formas de realização alternativas da invenção, sem nenhuma restrição em relação ao escopo da invenção e sem nenhuma restrição em relação à possibilidade de combinar as características introduzidas de tal maneira com outras características opcionais ou não opcionais da invenção.

[0012] Em um primeiro aspecto da presente invenção, uma partícula magnética compreendendo uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M) é divulgado, em que a matriz polimérica compreende pelo menos um polímero reticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 1 a 60 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320.

[0013] Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a um método para preparar um componente magnético compreendendo uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M), e a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo referido método, em que a matriz polimérica (P) compreende pelo menos um polímero reticulado, em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 1 a 60

micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320, o método compreendendo:

- (i) fornecer pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M),
- (ii) fornecer moléculas precursoras de polímeros,
- (iii) polimerizar moléculas precursoras de polímeros de acordo com (ii) na presença de, pelo menos, um núcleo magnético (M), formando assim uma partícula compreendendo o pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência os pelo dois menos núcleos magnéticos (M), embebidas em uma matriz polimérica (P1), e
- (iv) hiper-reticulação da matriz polimérica (P1) da partícula de polímero obtida em (iii),  
para fornecer a partícula magnética.

[0014] Em um terceiro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso da partícula magnética descrita acima e abaixo ou da partícula magnética que pode ser obtida pelo método descrito acima e abaixo, para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido.

[0015] Além disso, a presente invenção refere-se a um método para determinar pelo menos um analito em uma amostra de fluido compreendendo o contato de uma partícula magnética da invenção ou de uma partícula magnética obtida pelo método da presente invenção com uma amostra de fluido compreendendo ou suspeita de compreender pelo menos um analito.

#### *A partícula magnética*

[0016] As partículas magnéticas de acordo com a invenção têm um tamanho de partícula na faixa da partir de 1 a 60 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320. Mais preferencialmente, o tamanho de partícula está na faixa de 5 a 55 micrômetros, mais preferencialmente na

faixa de 10 a 50 micrômetros, mais preferencialmente na faixa de 15 a 45 micrômetros, mais preferencialmente na faixa de 20 a 40 micrômetros, e em particular, na faixa de desde 20 a 35 micrômetros. De acordo com uma forma de realização preferida, as partículas magnéticas de acordo com a invenção têm um tamanho de partícula na faixa de 5 a 40 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320.

[0017] Como descrito acima, a partícula magnética de acordo com a invenção compreende uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M). De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, a partícula magnética compreende mais de um núcleo magnético (M), ou seja, cada partícula compreende preferencialmente pelo menos um e, preferencialmente, pelo menos dois núcleos magnéticos (M). O núcleo magnético (M) compreende uma ou mais nanopartículas magnéticas, como, por exemplo, 1 a 20 nanopartículas magnéticas, preferencialmente 1 a 10, mais preferencialmente 1 a 5 e mais preferencialmente 1 a 3 nanopartículas magnéticas. Em alternativa, ela pode compreender mais do que 20 nanopartículas e, de um modo preferido 100 a 1,5 milhões de nanopartículas de um modo mais preferido 750 a 750.000 nanopartículas, mais preferencialmente 1.750 a 320.000 nanopartículas, em especial de 90.000 a 320.000 nanopartículas.

[0018] Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que a partícula compreende pelo menos dois núcleos magnéticos (M). De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a partícula magnética, bem como uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, consiste em pelo menos dois núcleos magnéticos (M) e a matriz polimérica (P).

[0019] Preferencialmente, a quantidade de núcleos magnéticos (M) é escolhida de modo que seja alcançada a desejada saturação de magnetização por saturação da partícula final. De preferência, a partícula magnética de acordo com a invenção, ou a partícula obtida ou que pode ser obtida pelo método acima descrito, tem uma magnetização de saturação de pelo menos  $1 \text{ A m}^2/\text{kg}$ . De preferência, a magnetização de saturação é de pelo menos  $1 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente de pelo menos  $2 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente de pelo menos  $3 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente de pelo menos  $4 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente pelo menos  $5 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente pelo menos  $6 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente pelo menos  $7 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente pelo menos  $8 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente pelo menos  $9 \text{ A m}^2/\text{kg}$  e, em particular, pelo menos  $10 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , tal como na faixa de  $10 \text{ A m}^2/\text{kg}$  a  $20 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , mais preferencialmente na faixa de  $10 \text{ A m}^2/\text{kg}$  a  $30 \text{ A m}^2/\text{kg}$ , como determinado de acordo com ASTM a 894/A 894M.

[0020] A partícula da presente invenção pode, em princípio, exibir qualquer forma geométrica, no entanto, de preferência, a partícula é substancialmente esférica. Como usado aqui, o termo “substancialmente esférico” refere-se a partículas com formas arredondadas que são preferencialmente não facetadas ou substancialmente livres de cantos afiados. Em certas formas de realização, as partículas substancialmente esféricas tipicamente têm uma razão de aspecto médio de menos do que 3:1 ou 2:1, por exemplo, uma razão de aspecto menor que 1,5:1 ou menor que 1,2:1. Em uma certa forma de realização, partículas substancialmente esféricas podem ter uma razão de aspecto de cerca de 1:1. A razão de aspecto ( $A_R$ ) é definida como sendo uma função do maior diâmetro ( $d_{\max}$ ) e do menor diâmetro ( $d_{\min}$ ) ortogonal a ela ( $A_R = d_{\min}/d_{\max}$ ). Os diâmetros são determinados por MEV ou por microscopia óptica.

[0021] A área superficial específica de BET da partícula magnética conforme descrita acima, bem como de uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, está preferencialmente na faixa de 50 a 2500 m<sup>2</sup>/ g, conforme determinado de acordo com a ISO 9277. Mais preferencialmente, a área superficial específica de BET da partícula magnética está na faixa de 100 a 1500 m<sup>2</sup>/ g e, em especial na faixa de 300 a 1000 m<sup>2</sup>/ g.

[0022] De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, a partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, é superparamagnética. O termo “superparamagnético” é conhecido pelo técnico no assunto e refere-se às propriedades magnéticas encontradas, em particular, para partículas menores que um único domínio magnético. Tais partículas orientam firmemente após a aplicação de um campo magnético externo até que seja atingido um valor máximo da magnetização global, denominada magnetização de saturação. Elas relaxam ao remover o campo magnético, sem histerese magnética (sem remanência) à temperatura ambiente. Na ausência de um campo magnético externo, as partículas superparamagnéticas exibem um momento magnético não permanente devido a flutuações térmicas da orientação dipolar (relaxação de Neel) e posição das partículas (relaxação browniana).

#### *O núcleo magnético (M)*

[0023] Como descrito acima, as partículas magnéticas de acordo com a invenção compreendem pelo menos um núcleo magnético (M) e preferencialmente pelo menos dois núcleos magnéticos (M). De preferência, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um composto selecionado a partir do grupo que consiste em metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma

mistura de dois ou mais dos mesmos. O pelo menos um núcleo magnético (M) também pode compreender uma liga com um metal como ouro, prata, platina ou cobre.

[0024] É para ser compreendido que cada núcleo magnético (M) pode compreender uma mistura de dois ou mais do grupo acima mencionado, ou seja, dois ou mais de um metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, um quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. Além disso, misturas de dois ou mais metais diferentes, dois ou mais óxidos de metais diferentes, dois ou mais carbetos de metais diferentes, dois ou mais nitretos de metais diferentes, dois ou mais sulfetos de metais diferentes, dois ou mais fosfetos de metais diferentes, dois ou mais quelatos de metais diferentes são concebíveis.

[0025] Além disso, deve ser entendido que, no caso da partícula magnética de acordo com a invenção compreender mais de um núcleo magnético (M), cada um dos núcleos magnéticos (M) presentes em uma única partícula pode ser o mesmo ou pode diferir um do outro. De preferência, todos os núcleos magnéticos (M) compreendidos em uma partícula magnética são os mesmos.

[0026] Mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de metal ou um carbeto de metal.

[0027] Em uma forma de realização preferida, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal ou quelato de metal compreendendo pelo menos um metal de transição. Os metais de transição preferidos de acordo com a invenção incluem, mas não estão limitados a, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, zinco, cádmio, níquel, gadolínio, cobre e molibdênio. Mais preferencialmente, o metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal ou quelato de metal

compreende pelo menos ferro. Mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de ferro, em particular um óxido de ferro selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{Co}_x\text{O}_y$ ,  $\text{NiFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CuFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{ZnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CdFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{BaFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{SrFe}_x\text{O}_y$ , em que x e y variam dependendo do método de síntese, e em que x é preferencialmente um número inteiro de 1 a 3, mais preferencialmente 2, e em que y é preferencialmente 3 ou 4. Mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0028] Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de ferro. Mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0029] O núcleo magnético (M) preferencialmente compreende, mais preferencialmente consiste em nanopartículas e um revestimento C1.

#### *Nanopartículas*

[0030] As nanopartículas são de preferência a parte que exhibe o magnetismo, de preferência superparamagnetismo de uma partícula. Nanopartículas são algumas vezes também referidas como “nanopartículas magnéticas” neste documento.

[0031] Preferencialmente, a pelo menos uma nanopartícula compreende, de preferência consiste em, pelo menos, uma nanopartícula magnética, de preferência superparamagnética e, opcionalmente, um revestimento, como um revestimento C2.

[0032] Como usado aqui, o termo “nanopartícula” refere-se a uma partícula que é menor que 100 nanômetros em pelo menos uma dimensão, ou seja, tendo um diâmetro menor que 100 nm. De preferência, a nanopartícula de acordo com a invenção tem um diâmetro na faixa de 1 a 20 nm,

preferencialmente de 4 a 15 nm, conforme determinado de acordo com as medições de TEM. Assim, de acordo com uma forma de realização preferida, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética conforme descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que a partícula magnética compreende pelo menos um núcleo magnético (M) que compreende pelo menos uma nanopartícula e opcionalmente um revestimento, como um revestimento C2.

[0033] Cada nanopartícula(s), preferencialmente tem/ têm um diâmetro na faixa de 1 a 20 nm, preferencialmente 4 nm a 15 nm, conforme determinado de acordo com as medições TEM. De preferência, a pelo menos uma nanopartícula magnética é superparamagnética.

[0034] O núcleo magnético (M) pode compreender apenas uma nanopartícula ou mais de uma nanopartícula. Em uma forma de realização, compreende de 1 a 20 nanopartículas. Em outra forma de realização, ele compreende 100 a 1,5 milhões de nanopartículas, mais preferencialmente 750 a 750.000 nanopartículas, mais preferencialmente 1.750 a 320.000 nanopartículas, em particular 90.000 a 320.000 nanopartículas. As nanopartículas podem estar presentes como núcleo magnético na forma de partículas individuais (isto é, separadas) ou podem ser agregados que consiste em várias nanopartículas. Esses agregados podem ter tamanhos diferentes, dependendo do número de nanopartículas incluídas. Tipicamente, são formadas as chamadas supra-partículas, que são descritas mais adiante em mais detalhes. No caso de um núcleo magnético compreendendo 100 ou mais nanopartículas, as nanopartículas formam tipicamente tais supra-partículas.

*Um núcleo magnético (M) compreendendo 1-20 nanopartículas*

[0035] De acordo com uma primeira forma de realização, o núcleo magnético (M) compreende, preferencialmente consiste em, 1-20 nanopartículas magnéticas e, opcionalmente, um revestimento C2, ou seja,

uma nanopartícula magnética, opcionalmente com o revestimento C2, forma a nanopartícula do núcleo magnético (M). Tipicamente, o núcleo magnético compreende 1 a 20 nanopartículas magnéticas, de preferência 1 a 10, mais preferencialmente de 1 a 5, e mais preferencialmente de 1 a 3 nanopartículas.

[0036] De preferência, neste caso, a nanopartícula compreende, mais preferencialmente, um composto selecionado a partir do grupo que consiste em metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. É para ser entendido que cada nanopartícula pode compreender, de preferência consistir em, uma mistura de dois ou mais do grupo acima mencionado, ou seja, duas ou mais de um metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. Além disso, misturas de dois ou mais metais diferentes, dois ou mais óxidos de metais diferentes, dois ou mais carbetos de metais diferentes, dois ou mais nitretos de metais diferentes, dois ou mais sulfetos de metais diferentes, dois ou mais quelatos de metais diferentes ou dois ou mais fosfetos de metais diferentes são concebíveis. Mais preferencialmente, a nanopartícula compreende, mais preferencialmente consiste em um óxido de metal ou de um carbeto de metal. Em uma forma de realização preferida, o metal é um metal de transição. Metais de transição preferidos de acordo com a invenção incluem, mas não estão limitados a, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, zinco, cádmio, níquel, gadolínio, cobre e molibdênio. Mais preferencialmente, o metal é ferro.

[0037] Assim, de acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a nanopartícula compreende, mais preferencialmente consiste em, um óxido de metal, óxido de ferro, mais preferencialmente, em particular,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0038] De acordo com esta forma de realização, é preferido que

no caso de mais do que um núcleo magnético (M) estar presente na partícula magnética, esses núcleos magnéticos (M) não são agregados entre si. De preferência, essas partículas são substancialmente uniformemente distribuídas dentro da matriz polimérica.

*Núcleo magnético (M) compreendendo uma supra-partícula*

[0039] De acordo com uma segunda forma de realização preferida, o núcleo magnético (M) compreende mais de 20 nanopartículas e, tipicamente, mais de 100 nanopartículas, em que essas nanopartículas são preferencialmente agregadas umas às outras para formar uma supra-partícula. Mais preferencialmente, neste caso, o núcleo magnético (M) compreende uma supra-partícula que consiste em agregados, revestidos, nanopartículas. De preferência, no presente caso, o núcleo magnético (M) compreende uma supra-partícula que compreende entre 100 para 1,5 milhões de nanopartículas mais preferencialmente 750 a 750000 nanopartículas, mais preferencialmente 1.750 a 320.000 nanopartículas, em particular 90.000 a 320.000 nanopartículas. De preferência, cada nanopartícula é revestida com pelo menos um revestimento C2. De preferência, neste caso, o núcleo magnético (M) compreende, assim, de preferência, a supra-partícula, que consiste em nanopartículas revestidas sendo agregadas entre si, em que as nanopartículas são revestidas com pelo menos um revestimento C2 e em que o revestimento é preferencialmente depositado na superfície das nanopartículas. A supra-partícula também pode ser preferencialmente revestida com um revestimento C1.

[0040] Assim, de acordo com esta segunda forma de realização preferida da invenção, a partícula magnética de acordo com a invenção compreende mais de 20 nanopartículas magnéticas e, de preferência, 100 a 1,5 milhão de nanopartículas, em que as referidas nanopartículas formam pelo menos uma supra-partícula. Cada uma das nanopartículas na supra-partícula é tipicamente revestida com pelo menos um revestimento C2 e a supra-partícula

é tipicamente revestida com pelo menos um revestimento C1.

[0041] De preferência, o revestimento C2 é um revestimento que cobre pelo menos uma parte, de preferência toda a superfície, de cada nanopartícula. De preferência, também neste caso, cada nanopartícula compreende, mais preferencialmente consiste em, um composto selecionado a partir do grupo que consiste em metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. É para ser compreendido que cada nanopartícula presente na supra-partícula pode compreender, de preferência consistir em, uma mistura de dois ou mais do grupo acima mencionado, ou seja, dois ou mais de um metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. Além disso, misturas de dois ou mais metais diferentes, dois ou mais óxidos de metais diferentes, dois ou mais carbetos de metais diferentes, dois ou mais nitratos de metais diferentes, dois ou mais sulfetos de metais diferentes, dois ou mais quelatos de metais diferentes ou dois ou mais fosfatos de metais diferentes são concebíveis. Mais preferencialmente, cada nanopartícula na supra-partícula compreende, mais preferencialmente consiste em, um óxido de metal ou um carbeto de metal. Em uma forma de realização preferida, o metal é um metal de transição. Os metais de transição preferidos de acordo com a invenção incluem, mas não estão limitados a, cromo, manganês, ferro, cobalto, níquel, zinco, cádmio, níquel, gadolínio, cobre e molibdênio. Mais preferencialmente, o metal é ferro. De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, cada nanopartícula compreendida na supra-partícula é uma nanopartícula de óxido de metal, mais preferencialmente uma nanopartícula de óxido de ferro, em particular uma nanopartícula de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0042] Assim, a presente invenção também se refere a uma

partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que o núcleo magnético (M) compreende ou consiste preferencialmente em uma supra-partícula que consiste em agregados de pelo menos 20 nanopartículas magnéticas em que as nanopartículas estão de preferência revestidas com pelo menos um revestimento C2.

[0043] De preferência, o núcleo magnético (M), incluindo o opcional, pelo menos um revestimento C1 tem um diâmetro na faixa de 80 a 500 nm, mais preferencialmente 150 a 400 nm, e a mais preferencialmente ainda 200 a 300 nm, conforme determinado de acordo com DLS (ISO 22412).

#### *O revestimento C2*

[0044] Como revestimento C2, em geral qualquer revestimento conhecido dos técnicos no assunto é concebível. De preferência, o revestimento C2 é, no entanto, selecionado a partir de pelo menos um membro do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, ácido poliacrílico, aminoácidos, tensoativos e ácidos graxos. Deve assim ser entendido que o referido grupo inclui sais e derivados, tais como ésteres e polímeros, dos compostos mencionados. Assim, o revestimento C2 é preferencialmente selecionado a partir de pelo menos um membro do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, sais de ácido dicarboxílico, derivados de ácido dicarboxílico, ácidos tricarboxílicos, sais de ácido tricarboxílico, derivados de ácido tricarboxílico, ácido poliacrílico, sais de ácido poliacrílico, derivados de ácido poliacrílico, aminoácidos, derivados de aminoácidos, sais de aminoácido, derivados de aminoácido, tensoativos, sal de tensoativos, ácidos graxos, sais de ácidos graxos e derivados de ácidos graxos.

[0045] Como usado aqui, os termos revestido ou revestimento são usados para se referir ao processo de adsorção, van der Waals e/ ou interações de grupos não polares (por exemplo, quimisorção ou adsorção

física) ou ligação covalente da nanopartícula magnética ou núcleo da supra-partícula e revestimento C2 ou C1 ou entre dois ou mais revestimentos, se presente.

[0046] Preferencialmente como ácidos graxos, sais de ácidos graxos ou derivados de ácidos graxos, tais compostos são escolhidos a partir daqueles que são capazes de se ligar à superfície da supra-partícula, assim preferencialmente estabilizando a supra-partícula. Um ácido graxo empregado como revestimento C2 é preferencialmente de cadeia simples de grupos alquila contendo de 8 a 22 átomos de carbono com um grupo carboxila terminal (-COOH) e adsorção de alta afinidade (por exemplo, quimisorção ou adsorção física) à superfície da partícula magnética. O ácido graxo possui múltiplas funções, incluindo a proteção do núcleo da partícula magnética da oxidação e/ou hidrólise na presença de água, o que pode reduzir significativamente a magnetização da nanopartícula (Hutten, et al. (2004) *J. Biotech.* 112: 47-63); a estabilização do núcleo das nanopartículas; e semelhantes. O termo “ácido graxo” inclui ácidos graxos saturados ou insaturados e, em particular, ácidos graxos insaturados. Exemplos de ácidos graxos saturados incluem ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enântico, ácido caprílico, ácido pelargônico, ácido capríco, ácido undecílico, ácido tridecílico, ácido pentadecílico, ácido margárico, ácido nonadecílico, ácido heneicosílico, ácido behênico, ácido tricosílico, ácido lignocérico, ácido pentacosílico, ácido cerótico, ácido heptacosílico, ácido montânico, ácido nonacosílico, ácido melíssico, ácido henatriacontílico, ácido lacceroico, ácido psílico, ácido gedico, ácido ceroplástico, ácido hexatriacontílico, ácido heptatriacontanoico e ácido octatriacontanoico e semelhantes. Exemplos de ácidos graxos insaturados incluem ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, araquidônico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidônico, ácido eicosatrienoico, ácido

eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido clupanodónico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido calêndico, ácido eicosadienoico, ácido docosadienoico, ácido adrênico, ácido docosapentaenoico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccênico, ácido paullínico, ácido 15-docosenoico, ácido 17-tetracosenoico, ácido elaidico, ácido gondoico, ácido de hidromel, ácido erúcico, ácido nervônico, ácido rumênico, ácido calêndico, ácido jacárico, ácido eleostárico, ácido catálpico, ácido punícico, ácido rumelênico ácido, parinárico, ácido bosseopentaenoico, ácido pinolênico, ácido podocárpico e similares. O ácido graxo pode ser sintético ou isolado de uma fonte natural usando métodos estabelecidos. Além disso, um ácido graxo pode ser um derivado, tal como um éster de ácido graxo de enol (ou seja, um ácido graxo reagido com a forma enólica de acetona), um éster graxo (ou seja, um ácido graxo com o hidrogênio ativo substituído pelo grupo alquila de um álcool monohídrico), uma amina graxa ou amida graxa, ou em formas de realização particulares, um álcool graxo como descrito acima. Um ácido graxo particularmente preferido é o ácido oleico.

[0047] Um tensoativo, como usado no contexto da presente invenção, é um composto orgânico que é anfipático, isto é, contendo grupos hidrofóbicos e grupos hidrofílicos. Preferencialmente os tensoativos escolhidos são capazes de se ligar à superfície da supra-partícula, estabilizando assim preferencialmente os tensoativos com uma variedade de comprimentos de cadeia, valores de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) e cargas superficiais podem ser utilizadas dependendo da aplicação. De preferência, o tensoativo de acordo com a invenção é um sal de amônio quaternário, alquilbenzenossulfonatos, sulfonatos de lignina, polioxiletolilato, ou éster

sulfato. Exemplos não limitativos de tensoativos são bromato de cetiltrimetilamônio, cloreto de cetiltrimetilamônio, nonifenolpolietoxetoxilatos (ou seja, NP-4, NP-40 e NP-7), dodecilbenzenossulfonato de sódio, lauril sulfato de amônio, lauril sulfato de sódio, miril sulfonato de sódio, docusato, perfluorooctanosulfonato, perfluorobutanosulfonato, alquil-aril éter fosfatos, alquil éter fosfatos, estearato de sódio, ácido 2-Acrilamido-2-metilpropano sulfônico, perfluorononanoate de amônio, lauril sulfato de magnésio, ácido perfluorononanoico, ácido perfluorooctanoico, fosfolípidos, lauril sulfato de potássio, alquil sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, laurato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio, nonanoiloxibenzenossulfonato de sódio, sulfato de sódio pareth, cloreto de behentrimônio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, bronidox, brometo de dimetildioctadecilamônio, cloreto de dimetildioctadecilamônio, lauril metil gluceth-10 cloreto de hidroxipropil dimônio, dicloridrato de octenidina, olaflur, N-oleil-1,3-propanodiamina, cloreto de estearalcônio, hidróxido de tetrametilamônio, brometo de tonzônio, cetomacrogol 1000, cetocloreto álcool, cetil álcool, cocamida DEA, cocamida MEA, decil poliglicose, cocoanfodiacetato de dissódio, monoestearato de glicerol, polietileno glicol isocetil éter, octilfenoxipolietoxietanol, lauril glicosídeo, maltosídeos, monolaurina, micosubtilina, nonoxinois, octaetilene glicol monododecil éter, N-octil-beta-D-tioglucopiranosídeo, glicosídeo de octila, álcool oleílico, pentaetileno glicol monododecil éter, polidocanol, poloxâmero, polietoxilado sebo amina, poliglicerol poliricinoleato, polissorbato, sorbitano, monolaurato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, tristearato de sorbitano, álcool estearílico, surfactina, Triton X-100, Tween 80, cocamidopropil betaína, cocamidopropil hidroxisultaína, dipalmitoilfosfatidilcolina, hidroxisultaina, óxido de laurildimetilamina, lecitina, óxido de miristamina, peptitergentes, lauroanfoacetato de sódio e éster de bis(2-etilhexil) sulfossuccínico.

[0048] O termo “aminoácidos”, conforme usado no significado da

presente invenção, refere-se a aminoácidos naturais ou não naturais ou derivados de aminoácidos, bem como a sais de aminoácidos. Preferencialmente, são escolhidos aminoácidos que são capazes de se ligar à superfície da supra-partícula, desse modo preferencialmente estabilizando a supra-partícula. Exemplos de aminoácidos incluem cisteína, metionina, histidina, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico, glutamina, glicina, isoleucina, leucina, lisina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina, selenocisteína, cisteína, desidroalanina, enduracididina, lantionina, norvalina e derivados dos mesmos.

[0049] O termo “ácido dicarboxílico”, no significado da presente invenção refere-se a um hidrocarboneto ou hidrocarboneto substituído contendo dois grupos funcionais de ácido carboxílico (isto é,  $R^1-(C(O)OH)_2$ ), em que  $R^1$  é (a) um hidrocarboneto linear contendo de 0 a 18 unidades de carbono ou (b) um hidrocarboneto cíclico contendo 3-8 unidades de carbono, como anéis aromáticos ou não aromáticos. O termo inclui sais e derivados de ácidos graxos, como ésteres de ácidos graxos. Ácidos dicarboxícos representativos são por exemplo, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido pentanedioico, ácido hexanodioico, ácido heptanedioico, ácido octanodioico, ácido nonanodioico, ácido decanodioico, ácido undecanodioico, ácido dodecanodioico, ácido hexadecanodioico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glutacônico, ácido traumático, ácido mucônico, ácido glutínico, ácido citracônico, ácido mesacônico, ácido málico, ácido aspártico, ácido glutâmico, ácido tartrônico, ácido tartárico, ácido diaminopimélico, ácido sacárico, ácido mesoxálico, ácido oxaloacético, ácido acetonadicarboxílico, ácido arabinárico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido difênico, ácido 2,6-naftalenodicarboxílico.

[0050] O termo “ácido tricarboxílico”, no significado da presente invenção refere-se a um hidrocarboneto ou hidrocarboneto substituído

contendo três grupos funcionais de ácido carboxílico (isto é,  $R^1-(C(O)OH)_3$ ), em que  $R^1$  é (a) um hidrocarboneto linear contendo de 3 a 18 unidades de carbono ou (b) um hidrocarboneto cíclico contendo 3 a 8 unidades de carbono, como anéis aromáticos ou não aromáticos. O termo inclui sais e derivados de ácidos graxos, como ésteres de ácidos graxos. Ácidos tricarboxílicos representativos são, por exemplo ácido cítrico (ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3 tricarboxílico), ácido isocítrico (ácido 1-hidroxiopropano-1,2,3 tricarboxílico), ácido aconítico (ácido prop-1-eno-1,2,3 tricarboxílico), ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido trimelítico (ácido benzeno-1,2,4-tricarboxílico), ácido triássico (ácido benzeno-1,3,5-tricarboxílico), ácido oxalosuccínico (ácido 1-oxopropano-1,2,3-tricarboxílico) ou ácido hemimelítico (ácido benzeno-1,2,3-tricarboxílico). De preferência, o ácido tricarboxílico é ácido cítrico, incluindo citratos, isto é, sais e derivados do ácido cítrico.

[0051] De preferência, C2 é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido cítrico, histidina, CTAB, CTAC, oleato de sódio, ácido poliacrílico ou misturas de dois ou mais dos mesmos (incluindo os respectivos sais ou derivados). Assim, a presente invenção também se refere a um componente magnético como descrito acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que o núcleo magnético (M) consiste preferencialmente em uma supra-partícula que consiste em nanopartículas magnéticas agregadas com pelo menos um revestimento C2, em que o pelo menos um revestimento C2 é selecionado a partir do grupo que consiste em citrato, histidina, CTAB, CTAC, oleato de sódio, ácido poliacrílico ou misturas de dois ou mais dos mesmos.

[0052] De preferência, a quantidade de revestimento C2 está na faixa de 1 a 80% em peso, de um modo mais preferido na faixa entre 5 e 70% em peso, mais preferencialmente na faixa de 10 a 50% em peso, mais preferencialmente de 20 para 40% com base no peso total da soma de C2 e da

supra-partícula.

*O revestimento C1*

[0053] Como descrito acima, o núcleo magnético (M) compreende, de preferência, mais preferencialmente consiste em nanopartículas magnéticas e um revestimento C1. Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que pelo menos um núcleo magnético (M) compreende ainda um revestimento C1.

[0054] O revestimento C1 é preferencialmente depositado na superfície do núcleo magnético (M). Deve ser entendido que entre o revestimento C1 e o núcleo magnético (M), outras camadas de separação podem existir, no entanto, de acordo com uma forma de realização preferida, C1 é revestido diretamente sobre o núcleo magnético (M).

[0055] De preferência, o revestimento C1 envolve toda a superfície do núcleo magnético (M).

[0056] Em princípio, qualquer revestimento adequado conhecido dos técnicos no assunto pode ser empregado. De maneira preferível, o revestimento C1 é selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos.

[0057] Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, compreendendo pelo menos um núcleo magnético (M), em que pelo menos um núcleo magnético o núcleo (M) compreende pelo menos um revestimento C1, e em que o revestimento C1 é selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e

misturas de dois ou mais dos mesmos.

[0058] De preferência, o revestimento C1 é selecionado a partir do grupo que consiste em sílica, tetraetil orto-silicato, metacrilato de 3-(trimetoxissilil)propil, viniltrimetoxissilano, viniltriétoxisilano, aliltrimetoxissilano, aliltriétoxisilano, triétoxivinilsilano, acrilato de 3-(trimetoxissilil)propil, trimetoxi(7-octen-1-il)silano, trimetoximetilsilano, triétoximetilsilano, etiltrimetoxissilano, triétoxi-(etil)silano, trimetoxifenilsilano, trimetoxi(2-feniletil)silano, trimetoxi(propil)silano, n-propiltriétoxisilano, isobutil(trimetoxi)silano, isobutiltriétoxisilano, ácido vinilfosfônico, dimetil vinilfosfonato, dietil vinilfosfonato, dietil alilfosfonato, dietil alil fosfato, dietil (2-metilalil)fosfonato, ácido octilfosfônico, ácido butilfosfônico, ácido decilfosfônico, ácido hexilfosfônico, ácido hexadecilfosfônico, ácido n-dodecilfosfônico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico e ácido araquídico, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enântico, ácido caprílico, ácido pelargônico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido tridecílico, ácido pentadecílico, ácido margárico, ácido nonadecílico, ácido heneicosílico, ácido behênico, ácido tricosílico, ácido lignocérico, ácido pentacosílico, ácido cerótico, ácido heptacosílico, ácido montânico, ácido nonacosílico, ácido melíssico, ácido henatriacontílico, ácido lacceroico, ácido psílico, ácido gédico, ácido ceroplástico, ácido hexatriacontílico, ácido heptatriacontanoico, ácido octatriacontanoico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ácido araquidônico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidônico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido henoicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido clupanodônico, ácido docosahexaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido calêndico, ácido eicosadienoico, ácido docosadienoico, ácido adrênico, ácido docosapentaenoico, ácido tetraco-satetraenoico, ácido tetracosapentaenoico,

ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido pal-mitoleico, ácido vaccênico, ácido paullínico, ácido 15-docosenoico, ácido 17-tetracosenoico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido de Mead, ácido erúcico, ácido nervônico, ácido rumênico, ácido calêndico, ácido jacárico, ácido eleostárico, ácido catálpico, ácido punícico, ácido rumelênico, ácido parinárico, ácido bosseopentaenoico, ácido pinolênico, ácido podocárpico e misturas de dois ou mais dos mesmos.

[0059] De preferência, cada núcleo magnético (M) compreende o revestimento C1 em uma quantidade de 1 a 40% em peso, preferencialmente de 2 a 15% em peso, mais preferencialmente de 5 a 10% em peso, com base no peso total de pelo menos um núcleo magnético (M).

[0060] De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, o revestimento C1 compreende grupos vinil ou acril.

*A matriz polimérica (P)*

[0061] Como descrito acima, cada partícula compreende além de pelo menos um núcleo magnético (M), uma matriz polimérica (P).

[0062] De preferência, a matriz polimérica (P) é uma matriz polimérica porosa, preferencialmente uma matriz polimérica porosa compreendendo poros com tamanho de poro menor que 100 nm, mais preferencialmente menor que 100 nm, mais preferencialmente menor que 90 nm, mais preferencialmente menor que 80 nm, mais preferencialmente menor que 70 nm, mais preferencialmente menor que 60 nm, mais preferencialmente menor ou igual a 50 nm, tal como na faixa de entre 0,5 nm e 50 nm, preferencialmente na faixa de 1 a 20 nm, como determinado de acordo com a norma ISO 15901.

[0063] Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que a matriz polimérica (P) é uma matriz polimérica porosa compreendendo poros com tamanho de poro menor que 100 nm, preferencialmente menor ou igual a 50 nm,

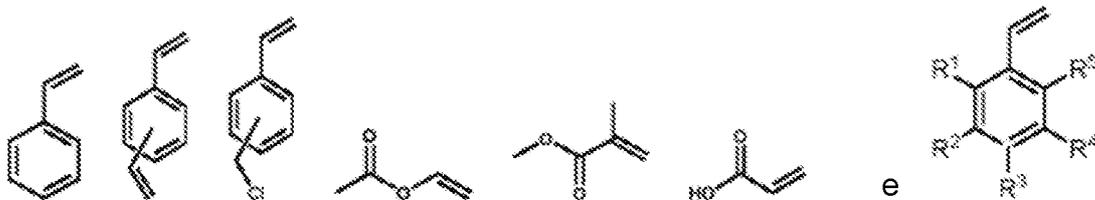
conforme determinado de acordo com a ISO 15901.

[0064] De preferência, pelo menos 90% de todos os poros presentes na matriz polimérica têm um tamanho de poro menor que 10 nm e pelo menos 50% de todos os poros presentes na matriz polimérica têm um tamanho de poro menor que 5 nm, conforme determinado de acordo com a ISO 15901.

[0065] De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a matriz polimérica não compreende macroporos, isto é, poros com um tamanho de poro maior que 50 nm.

[0066] De preferência, a partícula compreende a matriz polimérica (P) em uma quantidade na faixa de 40 a 98% em peso, mais preferencialmente na faixa de 50 a 95% em peso, mais preferencialmente na faixa de 60 a 90% em peso, e mais preferencialmente na faixa de 70 a 85% em peso, com base no peso total da partícula.

[0067] A matriz polimérica (P) compreende preferencialmente um copolímero obtido ou que pode ser obtido por um método compreendendo uma polimerização de pelo menos dois blocos de construção monoméricos diferentes selecionados a partir do grupo que consiste em estireno, estirenos funcionalizados, cloreto de vinilbenzila, divinilbenzeno, vinilacetato, metilmetacrilato e ácido acrílico. De preferência, o copolímero obtido ou que pode ser obtido por um método compreendendo uma polimerização de pelo menos dois blocos de construção monoméricos diferentes selecionados a partir do grupo que consiste nos seguintes monômeros:



com R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Br, -I, -F, -NR'R''-

NR'R''R''', -COOH, -CN, -OH, -OR', -COOR', -NO<sub>2</sub>, -SH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>, -R'(OH)<sub>x</sub>, -R'(COOH)<sub>x</sub>, -R'(COOR'')<sub>x</sub>, -R'(OR'')<sub>x</sub>, -R'(NH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(NHR'')<sub>x</sub>, -R'(NR''R''')<sub>x</sub>, -R'(Cl)<sub>x</sub>, -R'(I)<sub>x</sub>, -R'(Br)<sub>x</sub>, -R'(F)<sub>x</sub>, R'(CN)<sub>x</sub>, -R'(N<sub>3</sub>)<sub>x</sub>, -R'(NO<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(SH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(SO<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil e com R', R'' e R''' sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, halogenetos, hidrogênio, sulfetos, nitratos e aminas, e em que x é um número inteiro no intervalo de 1 a 3.

[0068] Em princípio, qualquer polímero conhecido para aqueles técnicos no assunto podem ser empregues. Preferencialmente, a matriz polimérica compreende um polímero reticulado, sendo esse polímero mais preferencialmente obtido ou que pode ser obtido por um método compreendendo copolimerização de blocos de construção monoméricos adequados na presença de pelo menos um bloco de construção monomérico que é um agente de reticulação, assim, um agente com o qual no polímero resultante é obtida uma reticulação. Agentes adequados para reticulação de polímeros são conhecidos para aqueles técnicos no assunto, e incluem, mas não se limitam a blocos de construção tais como divinilbenzeno, bis(vinilfenil)etano, bis(vinilbenziloxi)hexano, bis(vinilbenziloxi)dodecano e derivados dos mesmos.

[0069] De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, o divinilbenzeno é empregado como agente de reticulação.

[0070] De preferência, a matriz polimérica é obtida ou pode ser obtida por um método compreendendo copolimerização de blocos de construção monoméricos, em que 5 a 90% em volume de todos os blocos de construção monoméricos são agentes de reticulação.

[0071] De preferência, no polímero resultante é obtido um grau de reticulação de pelo menos 5%.

[0072] O pelo menos um núcleo magnético (M) é de preferência incorporado na matriz polimérica. O termo “incorporado”, neste contexto, é indicado como significando que o núcleo magnético é preferencialmente totalmente cercado pela matriz polimérica. Alternativamente, ele pode ser parcialmente rodeado pelo matriz polimérica. No presente caso, a matriz polimérica, no entanto, imobiliza o núcleo magnético.

[0073] Como descrito acima, de acordo com uma forma de realização preferida, a partícula compreende pelo menos dois núcleos magnéticos (M). Nesse caso, deve ser entendido que cada núcleo magnético (M) presente na partícula é incorporado na matriz polimérica (P). Assim, a presente invenção também se refere a uma partícula magnética como descrita acima, bem como a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método descrito acima, em que os pelo menos dois núcleos magnéticos (M) são incorporados na matriz polimérica.

#### *Hiperreticulação*

[0074] Mais preferencialmente, a matriz polimérica P compreende um copolímero reticulado obtido ou que pode ser obtido por um método que compreende a polimerização de pelo menos dois blocos de construção monoméricos diferentes, como descritos acima, em que, de preferência, é obtido um polímero reticulado, em que o polímero reticulado é ainda hiperreticulado. Assim, mais preferencialmente, a matriz polimérica compreende, em particular, um polímero hiperreticulado.

[0075] O termo “hiperreticulado”, conforme usado aqui, refere-se a um tipo de múltiplas reticulações resultando em uma rede tridimensional rígida. De preferência, a hiperreticulação é alcançada submetendo o polímero reticulado a uma reação química, obtendo-se assim o polímero hiperreticulado. Assim, a matriz polimérica (P) é uma matriz polimérica que é obtida ou que pode ser obtida por hiperreticulação adicional do polímero com ou sem um

agente de hiperreticulação por reação química. Agentes adequados para polímeros com hiperreticulação são conhecidos por técnicos no assunto e incluem, mas não estão limitados a dicloroetano, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, diclorobenzenos, triclorobenzenos, dicloroalcanos, dibromoalcanos, diiodoalcanos, tricloroalcanos, tribromoalcanos, triiodoalcanos, dimetoximetanos e misturas de dois ou mais dos mesmos.

[0076] De preferência, a hiperreticulação é obtida submetendo a matriz polimérica reticulada a uma reação de Friedel-Crafts, em particular a uma reação de Friedel-Crafts, como descrita abaixo.

#### *Funcionalização de superfície*

[0077] Deve ser entendido que as partículas magnéticas, compreendendo pelo menos um núcleo magnético M e a matriz polimérica (P), podem ainda compreender uma modificação da superfície. A superfície da partícula, assim a superfície da matriz polimérica (P), é preferencialmente funcionalizada com pelo menos um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -COOH, dietilaminoetanol, R-SO<sub>2</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, R-SO<sub>2</sub>-OH, -RNH, -R<sub>2</sub>N, -R<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, -C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>, fenilhexila, bi-fenila, Hidroxiapatita, ácido borônico, biotina, azida, epóxido, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, aminoácidos, -COOR, -COR, -OR, anticorpos e fragmentos dos mesmos, aptâmeros, ácidos nucleicos, polímeros e proteínas receptoras ou domínios de ligação dos mesmos. De preferência, estes grupos estão sendo ligados covalentemente a grupos funcionais adequados da matriz polimérica. As maneiras de realizar tais modificações são conhecidas pelos técnicos no assunto.

#### *Método para preparar a partícula magnética*

[0078] Como descrito acima, a presente invenção também se refere a um método para preparar uma partícula magnética compreendendo uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M),

preferencialmente pelo menos dois núcleos magnéticos (M), em que a matriz polimérica (P) compreende pelo menos um polímero reticulado, em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 1 a 60 micrômetros, o método compreendendo:

(i) fornecer pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M),

(ii) fornecer moléculas precursoras de polímeros,

(iii) polimerizar as moléculas precursoras de polímeros de acordo com (ii) na presença de pelo menos um núcleo magnético (M), formando assim uma partícula compreendendo pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência os pelo menos dois núcleos magnéticos (M), incorporados em uma matriz polimérica (P1), em que o polímero matricial (P1), de preferência compreende, mais preferencialmente consiste em um polímero reticulado, e

(iv) de preferência hiperreticulação da matriz polimérica (P1) da partícula obtida em (iii),

para dar a partícula magnética.

[0079] De preferência em (iii), o pelo menos um núcleo magnético (M) é incorporado na matriz.

#### *Etapas (i)*

[0080] Como descrito acima, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende preferencialmente um composto selecionado a partir do grupo que consiste em metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos. O pelo menos um núcleo magnético (M) também pode compreender uma liga com um metal como ouro, prata, platina ou cobre. Mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de metal ou um carbeto de metal, mais preferencialmente, o pelo menos

um núcleo magnético (M) compreende um óxido de ferro, em particular um óxido de ferro selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CoFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{NiFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CuFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{ZnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CdFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{BaFe}_x\text{O}$  e  $\text{SrFe}_x\text{O}$ , em que x e y variam de acordo com o método de síntese, e em que x é de preferência um número inteiro de 1 a 3, mais preferencialmente 2, e em que y é preferencialmente 3 ou 4, e mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0081] Assim, a presente invenção também se refere a um método, como descrito acima, e a uma partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo referido método, em que pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de metal ou um carbeto de metal, mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de ferro, em particular um óxido de ferro selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CoFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{NiFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CuFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{ZnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CdFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{BaFe}_x\text{O}$  e  $\text{SrFe}_x\text{O}$ , em que x e y variam de acordo com o método de síntese, e em que x é de preferência um número inteiro de 1 a 3, mais preferencialmente 2, e em que y é preferencialmente 3 ou 4, e mais preferencialmente, o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

[0082] Como descrito acima, o núcleo magnético (M) compreende, preferencialmente, mais preferencialmente consiste em nanopartículas magnéticas e um revestimento C1.

[0083] De preferência, a etapa (i) compreende:

- (i.1) fornecer pelo menos uma nanopartícula magnética, e
- (i.2) revestir a pelo menos uma nanopartícula magnética com um revestimento C1, sendo o revestimento C1 selecionado a partir de preferência de um grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos para dar o núcleo magnético (M).

[0084] A nanopartícula magnética em (i.1) compreende, preferencialmente consiste em, pelo menos uma nanopartícula magnética, de preferência superparamagnética, e opcionalmente um revestimento C2.

[0085] Assim, a etapa (i.1) compreende o fornecimento de pelo menos uma nanopartícula.

[0086] Os métodos para fornecer nanopartículas magnéticas são conhecidos do técnico no assunto e são, por exemplo, descritos em Lu, Salabas, Schüth, *Angew. Chem Int. Ed.* 2007, 46, 1222-1244, cujos respectivos conteúdos são aqui incorporados por referência.

[0087] Em particular no caso das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , Fe(II) e Fe(III), óxido é precipitado a partir de uma solução aquosa, de preferência a partir de solução aquosa alcalina, meios para proporcionar a respectivo nanopartícula.

[0088] De acordo com a primeira forma de realização preferida, descrita acima, em que cada núcleo magnético (M) compreende, pelo menos, uma nanopartícula magnética, opcionalmente com um revestimento C1, a etapa (I.1) compreende, assim, o fornecimento de, pelo menos, uma nanopartícula magnética, opcionalmente com um revestimento C1, formando o núcleo magnético (M). De preferência, no presente caso, a nanopartícula magnética não compreende um revestimento C2. De acordo com esta primeira forma de realização preferida da invenção, as partículas magnéticas de acordo com a invenção compreendem preferencialmente de 1 a 20 nanopartículas magnéticas.

[0089] De acordo com esta forma de realização, é preferível que, no caso de mais de um núcleo magnético (M) estarem presentes na partícula magnética, estes núcleos magnéticos (M) não são agregados uns com os outros. Preferivelmente, estas partículas são substancialmente uniformemente distribuídas dentro do da matriz polimérica.

[0090] Assim, a presente invenção também se refere a um método, como descrito acima, bem como a um partícula magnética, como descrita acima, em que a etapa (i) compreende:

(i.1) fornecer pelo menos uma nanopartícula magnética opcionalmente com um revestimento C2, para fornecer pelo menos uma nanopartícula magnética, e

(i.2) revestir a, pelo menos, uma nanopartícula magnética com um revestimento C1, o revestimento de C1 preferencialmente sendo selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos

para dar o núcleo magnético (M).

[0091] De acordo com a segunda forma de realização preferida descrita acima, o núcleo magnético (M), isto é, de preferência cada núcleo magnético (M), compreende mais de 20 nanopartículas, preferencialmente, entre 100 a 1,5 milhões de nanopartículas, mais preferencialmente 750 a 750.000 nanopartículas, mais preferencialmente 1.750 a 320.000 nanopartículas, em particular 90.000 a 320.000 nanopartículas. Mais preferencialmente, as nanopartículas formam pelo menos uma supra-partícula que consiste em nanopartículas agregadas, revestidas. De preferência, a referida supra-partícula sendo revestida com pelo menos um revestimento C1. De preferência, neste caso, a supra-partícula é revestida com pelo menos um revestimento C1, em que o revestimento é preferencialmente depositado na superfície da supra-partícula. Assim, a supra-partícula é preferencialmente revestida com um revestimento C1. É para ser entendido que cada nanopartícula dentro da supra-partícula é de preferência revestida, tal como com um revestimento C2. A etapa (i.1) compreende assim o fornecimento de mais de 20 nanopartículas, em que o método ainda compreende agregar as

referidas nanopartículas, desse modo formando pelo menos uma supra-partícula e opcionalmente revestindo cada supra-partícula com pelo menos um revestimento C1.

[0092] Assim, a presente invenção também se refere a um método, como descrito acima, bem como a uma partícula magnética, como descrita acima, em que a etapa (i) compreende:

(i.1) fornecer pelo menos uma supra-partícula,

(i.1.1) fornecendo mais de 20 nanopartículas, de preferência com um revestimento C2,

(i.1.2) agregando as referidas nanopartículas, formando assim uma supra-partícula, e

(i.2) revestir a pelo menos uma supra-partícula com um revestimento C1, o revestimento C1 sendo, de preferência, selecionado a partir de do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos para dar o núcleo magnético (M).

[0093] Nesse caso, cada núcleo magnético (M) compreende uma supra-partícula que consiste preferencialmente em pelo menos 21 nanopartículas revestidas, de preferência de 100 a 1,5 milhão de nanopartículas, mais preferencialmente de 750 a 750.000 nanopartículas, mais preferencialmente de 1.750 a 320.000 nanopartículas, em particular 90.000 a 320.000 nanopartículas revestidas sendo agregadas umas às outras.

[0094] Deve ser entendido que (i.1.1) e (i.1.2) podem ser realizadas em uma única etapa que é através de uma reação na qual as supra-partículas são fornecidas diretamente.

[0095] Os métodos para fornecer supra-partículas são conhecidos do técnico no assunto e são, por exemplo, descritos em Liu et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5875 - 5879, os respectivos conteúdos do qual são

aqui incorporados por referência.

[0096] Em particular, no caso de supra-partículas compreendendo nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , a síntese pode compreender a redução parcial de  $\text{FeCl}_3$ , preferencialmente a temperaturas elevadas, como em uma temperatura na faixa de 150 °C a 250 °C, e de preferência a uma pressão aumentada, tal como uma pressão de 2 a 10 bar, para obter supra-partículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

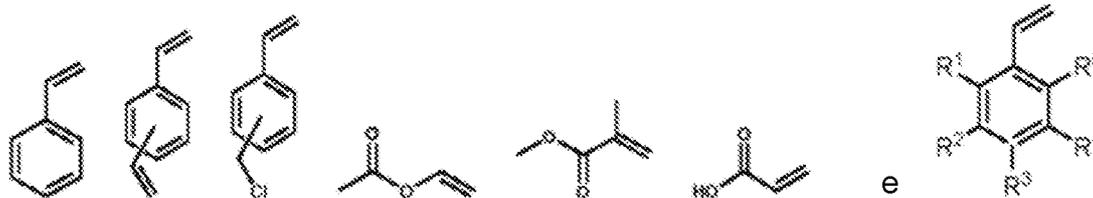
[0097] Como descrito acima, o revestimento C2 é assim selecionado a partir de, pelo menos, um membro do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, sais de ácidos dicarboxílicos, derivados de ácido dicarboxílico, ácido poliacrílico, sais de ácido poliacrílico, derivados de ácido poliacrílico, ácidos tricarboxílicos, sais de ácidos tricarboxílicos, derivados tricarboxílicos, aminoácidos, sais de aminoácidos, derivados de aminoácidos, tensoativos, sais de tensoativos, ácidos graxos, sais de ácidos graxos e derivados de ácidos graxos.

[0098] Métodos para revestir nanopartículas ou supra-partículas são conhecidos para o técnico no assunto. O revestimento é de preferência realizado *in situ* durante a síntese da supra-partícula.

#### *Etapa (ii)*

[0099] Na etapa (ii) são fornecidas moléculas precursoras de polímero, isto é, blocos de construção monoméricos que após polimerização dão o respectivo polímero.

[00100] De preferência, essas moléculas precursoras de polímeros em (ii) são selecionadas a partir do grupo que consiste em estireno, estirenos funcionalizados, cloreto de vinilbenzila, divinilbenzeno, vinilacetato, metilmetacrilato e ácido acrílico, mais preferencialmente selecionadas a partir do grupo que consiste nos seguintes monômeros:



com  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$ , sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-F$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NR'R''R'''$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR'$ ,  $-COOR'$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH_2$ ,  $-SO_2$ ,  $-R'(OH)_x$ ,  $-R'(COOH)_x$ ,  $-R'(COOR'')_x$ ,  $-R'(OR'')_x$ ,  $-R'(NH_2)_x$ ,  $-R'(NHR'')_x$ ,  $-R'(NR''R''')_x$ ,  $-R'(Cl)_x$ ,  $-R'(I)_x$ ,  $-R'(Br)_x$ ,  $-R'(F)_x$ ,  $R'(CN)_x$ ,  $-R'(N_3)_x$ ,  $-R'(NO_2)_x$ ,  $-R'(SH_2)_x$ ,  $-R'(SO_2)_x$ , alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil e com  $R'$ ,  $R''$  e  $R'''$  sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, halogenetos, hidrogênio, sulfetos, nitratos e aminas.

### *Etapa (iii)*

[00101] Na etapa (iii), as moléculas precursoras do polímero de acordo com (ii) são polimerizadas na presença de pelo menos um núcleo magnético (M), formando assim uma partícula compreendendo pelo menos um núcleo magnético (M), preferencialmente o pelo menos dois núcleos magnéticos (M), incorporados em uma matriz polimérica (P1), em que a matriz polimérica (P1) compreende preferencialmente, mais preferencialmente consiste em, um polímero reticulado, como descrito acima e abaixo. Esta matriz polimérica reticulada P1 é, em seguida, ainda, de preferência hiperreticulada na etapa (iv) para dar o matriz polimérica P.

[00102] A polimerização em (iii) é preferencialmente uma polimerização em suspensão. O termo “polimerização por suspensão” refere-se a um sistema no qual moléculas precursoras poliméricas que são relativamente insolúveis em água são suspensas como gotículas líquidas em uma fase aquosa. Geralmente, um agente de suspensão é empregado para manter a

suspensão e o polímero resultante é obtido como uma fase sólida dispersa. Enquanto os blocos de construção monoméricos podem ser diretamente dispersos em um sistema de polimerização em suspensão, solventes ou diluentes de hidrocarbonetos são comumente empregados com os monômeros, como n-heptano, isooctano, ciclohexano, benzeno, tolueno e similares, incluindo misturas.

[00103] No sistema de polimerização em suspensão, uma mistura de monômeros a ser polimerizada geralmente compreende os monômeros, ou, quando desejado, uma solução de polímero em monômero, o pelo menos um núcleo magnético (M), solvente e, quando empregado, um iniciador.

[00104] Assim, a etapa (iii) compreende preferencialmente:

(iii.1) fornecer uma composição (A) compreendendo as moléculas precursoras de polímeros de acordo com (ii), o pelo menos um núcleo magnético (M) de acordo com (i), pelo menos um solvente orgânico, pelo menos um iniciador e uma fase aquosa e opcionalmente aditivos, em que o solvente orgânico não é miscível com água e

(iii.2) agitar a composição (A) para dar uma emulsão (B) em que a emulsão é preferencialmente uma emulsão de solvente orgânico em água.

[00105] De preferência, a polimerização em (iii) é realizada na presença de um iniciador selecionado a partir do grupo que consiste em azobis(isobutironitril) (AIBN), 2,2'-azodi(2-metilbutironitrila) (VAZO 67), 1,1'-azobis(cianociclohexano) (VAZO 88), benzoilperóxido (BPO), 2,2'-azobis(2-amidinopropano) dicloridrato (AAPH) e 4,4'-azobis(ácido 4-cianopentanoico) (ACVA).

[00106] Os monômeros e o pelo menos um núcleo magnético (M) são de preferência suspensos em uma solução aquosa contendo opcionalmente pelo menos um agente de suspensão. A quantidade

de água usada pode variar amplamente, dependendo do tipo de reator empregado, dos meios de agitação e similares, embora a mistura de suspensão final contenha preferencialmente cerca de 5 a 60% em peso dos blocos de construção monoméricos com base no peso total de toda a mistura incluindo água.

[00107] Uma variedade de agentes de suspensão pode ser empregada como aditivo em sistemas de polimerização em suspensão, uma vez que o método envolve uma dispersão líquido em líquido e proporciona um produto final na forma de partículas sólidas discretas. Os agentes de suspensão incluem carbonatos insolúveis, silicatos, talco, gelatina, pectina, amido, derivados de celulose, fosfatos insolúveis, PVA, sais, NaCl, KCl, PVP e similares. De preferência, a polimerização em (iii) é realizada em a ausência de tensoativos.

[00108] O tempo empregado para a polimerização deve ser suficiente para o grau ou extensão de conversão desejada e pode variar em uma ampla faixa, dependendo de vários parâmetros de reação, tais como a temperatura empregada, de alguns minutos a muitas horas, como 48 horas. De preferência, a etapa (iii) é realizada durante um tempo no intervalo de 1 hora a 30 horas, preferencialmente 1 hora a 8 horas.

[00109] As temperaturas usadas são, pelo menos, suficientes para efetuar a polimerização térmica, ou para provocar a decomposição do iniciador de radical livre, em que utilizado, que proporciona a iniciação da reação, de preferência, abaixo das temperaturas que podem causar a formação de gel do polímero. As temperaturas preferencialmente empregues estão na faixa de cerca de 0 °C a 100 °C, preferencialmente de 40 a 90 °C.

[00110] A agitação é preferencialmente realizada com um agitador suspenso.

[00111] De preferência, a matriz polimérica (P1) compreende um polímero reticulado, sendo esse polímero mais preferencialmente obtido ou pode ser obtido por co-polimerização de um polímero com agente de reticulação. Os agentes adequados para reticulação de polímeros são conhecidos dos técnicos no assunto e incluem, mas não estão limitados a, divinilbenzeno, bis(vinilfenil)etano, bis(vinilbenziloxi)hexano, bis(vinilbenziloxi)dodecano e derivados dos mesmos.

[00112] De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, o divinilbenzeno é empregado como agente de reticulação. De preferência, a matriz polimérica (P1) é obtida ou que pode ser obtida reticulando um polímero com 5 a 90% em volume de um agente de reticulação, com base na quantidade total do polímero.

*Etapa (iv)*

[00113] A matriz polimérica (PI) é preferencialmente hiperreticulada em uma etapa adicional (iv). Se nenhuma outra etapa (iv) for realizada, a matriz polimérica (P1) corresponde preferencialmente ao polímero. No entanto, de acordo com uma forma de realização particularmente preferida, é realizada uma hiperreticulação em (iv), preferencialmente através de uma reação de Friedel-Crafts. O termo “reação de Friedel-Crafts” para fins deste pedido, refere-se a um tipo de reação bem conhecido desenvolvido por Charles Friedel e James Crafts para anexar substituintes a um anel aromático por substituição eletrofílica de aromas e inclui os dois principais tipos de reações de Friedel-Crafts: reações de alquilação e reações de acilação. A alquilação pode ser preferencialmente utilizada na invenção. Tais reações são geralmente realizadas na presença de um catalisador adequado, como um ácido de Lewis.

[00114] De um modo preferido, (iv) é realizado na presença de um catalisador que compreende, mais preferencialmente consiste em, um ácido de Lewis selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,

$\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SiCl}_4$  e misturas de dois ou mais dos mesmos. Mais preferencialmente, o catalisador compreende, mais preferencialmente consiste em,  $\text{FeCl}_3$  ou  $\text{ZnCl}_2$  ou uma mistura dos mesmos.

[00115] De preferência, a hiperreticulação em (iv) é realizada a uma temperatura na faixa de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a hiperreticulação em (iv) é realizada a uma temperatura menor ou igual a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , como uma temperatura na faixa de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ .

[00116] Mais preferencialmente (iv) é realizada uma temperatura inferior a  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a menos a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a menos de  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a menos de  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a menos de  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como preferencialmente a uma temperatura na faixa de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa de desde  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa de desde  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura no faixa de desde  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa da partir de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$  e mais preferencialmente na faixa de  $10$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . Durante a reação, a temperatura pode variar, ser constante ou gradual, ou mantida essencialmente constante. No caso da temperatura ser variada, isto é para ser entendido que a temperatura é sempre mantida a uma temperatura igual ou inferior a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , menor do que  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , menor do que  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , e de preferência a uma temperatura de menor do que  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente menor do que  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente menor do que  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente menor do que  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente menor do que  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , tal como preferencialmente a uma temperatura na faixa de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa de desde  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma temperatura na faixa de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ , mais preferencialmente a uma

temperatura na faixa de 0 °C a 30 °C e mais preferencialmente na faixa de 10 a 30 °C.

[00117] A reticulação pode ser realizada por qualquer solvente adequado conhecido para os técnicos no assunto e é de preferência realizada em um solvente compreendendo dicloroetano, tolueno, acetonitrila, DMF, etiléter, THF, benzeno, xileno, dioxano, alcanos, diclorometano, clorofórmio, clorobenzeno, tetracloreto de carbono, NMP, diclorobenzenos, triclorobenzenos, éteres, cicloalcanos, halogenetos orgânicos ou misturas de dois ou mais dos mesmos. Mais preferencialmente, a reticulação, em (iv) é realizada em um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em dicloroetano, tolueno, acetonitrila, DMF, etiléter, THF, benzeno, xileno, dioxano, alcanos, diclorometano, clorofórmio, clorobenzeno, tetracloreto de carbono.

[00118] De um modo preferido, a reação de (iv) não é realizada em dicloroetano ou outros halogenetos orgânicos, mais preferencialmente a reação em (iv) não é realizada em um solvente que compreende dicloroetano ou outros halogenetos orgânicos.

[00119] Em particular, a reação em (iv) é realizada em um solvente compreendendo pelo menos THF, acetonitrila, DMF, dioxano ou toluol. Mais preferencialmente, (iv) é realizada em um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em THF, acetonitrila, DMF, dioxano, toluol e misturas de dois ou mais dos mesmos.

[00120] De preferência, a reação em (iv) é realizada por um tempo de reação de 4h ou menos, tal como por um tempo na faixa de 10 min a 2 h, mais preferencialmente 30 min a 1,5 h, mais preferencialmente 45 min a 1 h.

[00121] De preferência, a reação em (iv) é realizada sob atmosfera inerte, ainda mais preferencialmente durante a reação em (iv) um gás inerte é transmitido através da mistura. De preferência, o gás inerte é

nitrogênio e/ ou argônio.

*Etapa opcional (v)*

[00122] Além das etapas descritas acima, o método pode compreender uma ou mais etapas adicionais. Em particular, o método pode compreender a funcionalização da superfície das partículas poliméricas obtidas de acordo com (iii) ou (iv).

[00123] Assim, a presente invenção refere-se também a um método, tal como descrito acima, bem como a partículas magnéticas obtidas ou que podem ser obtidas pelo método acima descrito, em que o método compreende ainda:

(v) funcionalizar a superfície da partícula de polímero de acordo com (iii) ou (iv).

[00124] De preferência, nesta etapa, as partículas de polímero são funcionalizadas com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -COOH, dietilaminoetanol, R-SO<sub>2</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, R-SO<sub>2</sub>-OH, -RNH, -R<sub>2</sub>N, -R<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, -C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>, fenil-hexila, bi-fenila, Hidroxiapatita, ácido borônico, biotina, azida, epóxido, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, aminoácidos, -COOR, -COR, -OR, anticorpos e fragmentos dos mesmos, aptâmeros, ácidos nucleicos, polímeros e proteínas receptoras ou domínios de ligação dos mesmos.

[00125] Os métodos para a funcionalização de partículas poliméricas são conhecidos do técnico no assunto e são, por exemplo, descritos em Bioconjugate Techniques 2<sup>nd</sup> Edition, G. T. Hermanson, os conteúdos revelados são aqui incorporados por referência.

[00126] Preferencialmente, esta etapa compreende pelo menos o tratamento das partículas com uma base adequada (funcionalização de OH), tal como, por exemplo, KOH. Alternativamente, a funcionalização pode ser uma funcionalização com COOH, funcionalização com C<sub>x</sub> ou uma

funcionalização com Epoxi. Detalhes adicionais sobre as referidas funcionalizações também são fornecidos nos exemplos anexos abaixo.

*Uso/ Método de análise*

[00127] A partícula magnética descrita acima e as partículas magnéticas obtidas ou que podem ser obtidas pelo método descrito acima são preferencialmente utilizadas para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido.

[00128] O termo determinação “qualitativa”, conforme aqui utilizado, refere-se à determinação da presença ou ausência de pelo menos um analito no fluido. Além disso, o termo também pode abranger uma avaliação da natureza do analito, ou seja, pode abranger a identificação do analito ou a identificação de uma classe de moléculas químicas às quais o analito pertence.

[00129] A presença ou ausência de, pelo menos, um analito pode ser determinada por contato da amostra de fluido com as partículas magnéticas por um tempo e sob condições suficientes para permitir a ligação do pelo menos um analito com a partícula magnética, subsequentemente, remover a amostra de fluido remanescente a partir da partícula magnética e determinar se o pelo menos um analito foi ligado à partícula magnética, ou não. Para determinar se o analito foi ligado à partícula magnética, ou não, os compostos ligados à partícula podem ser eluídos por técnicas adequadas e a presença ou ausência de pelo menos um analito pode ser subsequentemente determinada no eluato. Alternativamente, a ligação de pelo menos um analito pode ser determinada diretamente, ou seja, ligada à partícula magnética.

[00130] A identificação de, pelo menos, um analito ou classe química à qual ele pertence pode ser feita após o referido analito ter sido eluído da partícula magnética por métodos analíticos adequados, tais como espectrometria de massa, UV-vis, RMN, IR ou métodos bioquímicos, tais como ELISA, RIA e similares. Alternativamente, dependendo do tipo de agente usado

para a funcionalização da superfície, apenas um analito específico pode ser ligado. Por exemplo, no caso de anticorpos, a natureza química do analito é predeterminada devido à especificidade do anticorpo.

[00131] O termo “quantitativo”, conforme usado aqui, refere-se à determinação da quantidade absoluta ou relativa de pelo menos um analito compreendido em uma amostra de fluido.

[00132] A quantidade de pelo menos um analito pode ser determinada como descrito acima para a determinação qualitativa. No entanto, após a eluição do analito das partículas magnéticas, a quantidade deve para ser determinada no eluato. Alternativamente, a quantidade de analito ligado pode ser determinada diretamente.

[00133] À luz do exposto, a presente invenção também contempla um método para determinar pelo menos um analito em uma amostra de fluido compreendendo as etapas de:

(a) entrar em contato com uma partícula magnética de acordo com a invenção ou com a partícula magnética obtida ou que pode ser obtida pelo método da presente invenção com uma amostra de fluido compreendendo ou suspeita de compreender pelo menos um analito; e

(b) determinar o pelo menos um analito eluído da referida partícula magnética.

[00134] Normalmente, a determinação referida neste contexto é uma determinação qualitativa ou quantitativa.

[00135] Normalmente, a etapa (a) do método é realizada por um tempo e sob condições suficientes para permitirem a ligação do pelo menos um analito à partícula magnética. Assim, de preferência na etapa (a) pelo menos uma porção, de preferência todo o analito, está ligado à partícula. No caso, a determinação é uma determinação quantitativa, preferencialmente substancialmente todo o analito presente na amostra de fluido está ligado à

partícula.

[00136] De preferência, a etapa (a) compreende ainda a etapa de:

(a1) lavagem da partícula magnética à qual pelo menos uma porção do pelo menos um analito está ligada, preferencialmente sob condições que não eluem o pelo menos um analito; e/ ou

(a2) eluir o pelo menos um analito da partícula magnética sob condições adequadas para permitir a eluição do pelo menos um analito.

[00137] Mais especificamente, a determinação qualitativa ou quantitativa em (b) pode compreender a determinação da presença ou ausência de analito ligado na partícula magnética ou a determinação da quantidade de analito ligado à partícula magnética.

[00138] Deve ser entendido que a etapa de lavagem em (a1) pode ser realizada como uma etapa de lavagem única. Alternativamente, mais de uma etapa de lavagem pode ser realizada.

[00139] Mais especificamente, a determinação qualitativa pode compreender a seguinte etapa adicional como parte da etapa (a) e/ ou (b):

- determinar se o pelo menos um analito estava ligado à partícula magnética ou não.

[00140] Utilizando as partículas magnéticas da invenção ou que podem ser obtidas pelo método da invenção, reduz-se vantajosamente a transferência de matriz dos referidos fluidos em aplicações como discutidas acima.

[00141] Os analitos a serem determinados pelas partículas magnéticas da invenção ou das partículas magnéticas obtidas pelo método da invenção ou os analitos a serem determinados de acordo com os usos acima mencionados são, preferencialmente, compostos químicos presentes em

amostras de fluidos biológicos, amostras ambientais ou soluções de misturas de compostos químicos. Por conseguinte, a amostra de fluido referida de acordo com a presente invenção é, de preferência, selecionada a partir do grupo de fluidos que consiste em: fluidos corporais, amostras ambientais líquidas ou dissolvidas e soluções de misturas de compostos químicos.

[00142] Em uma forma de realização preferida, a amostra de fluido como aqui utilizada refere-se a uma amostra biológica obtida com a finalidade de avaliação *in vitro*. Nos métodos da presente invenção, o amostra de fluido ou amostra de paciente pode preferencialmente compreender qualquer fluido corporal.

[00143] As amostras de fluido preferidas são sangue total, soro, plasma, lavagem bronquioalveolar (LBA), fluido de revestimento epitelial (ELF), urina ou expectoração, sendo o plasma ou soro os mais preferidos.

[00144] O termo amostra de fluido inclui amostras biológicas que tenham sido manipuladas de qualquer forma após a sua coleta, tais como por tratamento com reagentes, solubilização ou enriquecimento de certos componentes, tais como proteínas ou polinucleotídeos. Normalmente, a amostra de fluido é uma amostra de líquido.

[00145] A amostra de fluido pode, por exemplo, ser sangue total, soro, anticorpos recuperados do paciente ou plasma. A amostra de fluido é preferencialmente sangue total, soro ou plasma. Em uma forma de realização, a amostra é uma amostra clínica. Em outra forma de realização, a amostra é usada em um ensaio de diagnóstico.

[00146] Dependendo da natureza da amostra de fluido, diferentes classes de compostos químicos devem ser detectadas. De preferência, o analito de acordo com a presente invenção pode ser selecionado a partir do grupo de esteroides, açúcares, vitaminas, drogas, incluindo medicamentos e drogas de abuso, compostos orgânicos, proteínas, ácidos

nucleicos e misturas de dois ou mais dos mesmos. Tais analitos, de forma crucial, ocorrem em amostras biológicas. No entanto, eles também podem estar presentes em amostras ambientais.

[00147] As aplicações acima mencionadas para determinar analitos em amostras de fluidos podem, preferencialmente, serem aplicadas ou estarem envolvidas em fins de diagnóstico, teste de drogas de abuso, controle ambiental, segurança alimentar, controle de qualidade, processos de purificação ou de fabricação. Em aplicações de diagnóstico, a determinação qualitativa ou quantitativa de um analito pode permitir auxiliar o diagnóstico se o analito é, por exemplo, um biomarcador para uma doença ou condição médica. Da mesma forma, a avaliação qualitativa ou quantitativa de um analito sendo um indicador de mudanças ambientais pode ajudar a identificar a poluição ou fazer avaliações das mudanças ambientais. A segurança alimentar, bem como os processos de fabricação ou purificação, podem ser controlados por determinação qualitativa ou quantitativa dos analitos indicadores. Tais indicadores também podem ser determinados em conexão com aspectos gerais do controle de qualidade, por exemplo, também em avaliações de estabilidade de armazenamento de produtos e similares.

[00148] De preferência, o analito é determinado por espectrometria de massa, UV-vis, RMN, IR.

[00149] Resumindo as descobertas da presente invenção, as seguintes formas de realização são particularmente preferidas:

1. Partícula magnética que compreende uma matriz polimérica (P) e, pelo menos, um núcleo magnético (M), de um modo preferido, pelo menos dois núcleos magnéticos, em que a matriz polimérica compreende pelo menos um polímero reticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula no intervalo a partir de 1 a 60 micrômetros, como determinado de acordo com a norma ISO 13320;

2. Partícula magnética da forma de realização 1, em que a matriz polimérica compreende poros com um tamanho de poro menor que 100 nm, preferencialmente menor ou igual a 50 nm, conforme determinado de acordo com a ISO 15901-3;

3. Partícula magnética da forma de realização 2, em que pelo menos 90% de todos os poros presentes na matriz polimérica (P) têm um tamanho de poro menor que 10 nm e pelo menos 50% de todos os poros presentes na matriz polimérica têm um tamanho de poro menor do que 5 nm, conforme determinado de acordo com a norma ISO 15901-3, de preferência, em que a matriz polimérica (P) não compreende macroporos com um tamanho de poro maior que 50 nm;

4. Partícula magnética da forma de realização 2 ou 3, em que a partícula tem uma área superficial específica BET na faixa de 50 a 2500 m<sup>2</sup>/g, conforme determinado de acordo com a ISO 9277;

5. Partícula magnética, de acordo com qualquer uma das formas de realização 1 a 4, em que a partícula magnética possui uma magnetização de saturação de pelo menos 1 A m<sup>2</sup>/kg, preferencialmente de pelo menos 10 A m<sup>2</sup>/kg, conforme determinado de acordo com ASTM A 894/ A 894M;

6. Partícula magnética de qualquer uma das formas de realização 1 a 5, em que o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um composto selecionado a partir do grupo que consiste em metal, carbeto de metal, nitreto de metal, sulfeto de metal, fosfeto de metal, óxido de metal, quelato de metal e uma mistura de dois ou mais dos mesmos;

7. Partícula magnética, de acordo com qualquer uma das formas de realização de 1 a 6, em que pelo menos um núcleo magnético (M) compreende um óxido de metal ou um carbeto de metal, mais preferencialmente, um óxido de ferro, em particular um óxido de ferro

selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{Co}_x\text{O}_y$ ,  $\text{NiFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CuFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{ZnFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{CdFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{BaFe}_x\text{O}_y$ ,  $\text{SrFe}_x\text{O}_y$ , em que x e y variam dependendo do método de síntese, e em que x é preferencialmente um número inteiro de 1 a 3, mais preferencialmente 2, e em que y é preferencialmente 3 ou 4 mais preferencialmente,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ;

8. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 7, em que a partícula magnética é superparamagnética;

9. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização de 1 a 8, em que o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende pelo menos uma nanopartícula magnética, preferencialmente pelo menos uma nanopartícula de óxido de ferro, mais preferencialmente uma nanopartícula de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ;

10. Partícula magnética da forma de realização 9, em que o referido pelo menos um núcleo magnético (M) compreende, mais preferencialmente consiste em, uma nanopartícula magnética e um revestimento C1;

11. Partícula magnética da forma de realização 9 ou 10, em que a pelo menos uma partícula nano-magnética tem um diâmetro na faixa de 1 a 20 nm, preferencialmente 4 a 15 nm, conforme determinado de acordo com as medições de TEM;

12. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização de 1 a 8, em que o pelo menos um núcleo magnético (M) compreende, de preferência consiste em uma supra-partícula e, opcionalmente, compreende um revestimento C1;

13. Partícula magnética da forma de realização 12, em que a referida supra-partícula consiste em nanopartículas agregadas e, de preferência, mais de 20 nanopartículas agregadas e, mais preferencialmente, de entre 100 e 1,5 milhões de nanopartículas;

14. A partícula magnética da forma de realização 13, em que cada nanopartícula é revestida com pelo menos um revestimento C2, revestimento esse que preferencialmente é depositado sobre a superfície da nanopartícula, e em que o revestimento C2 é preferencialmente selecionado a partir do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, sais de ácido dicarboxílico, derivados de ácido dicarboxílico, ácidos tricarboxílicos, sais de ácido tricarboxílico, derivados tricarboxílicos, aminoácidos, sais de aminoácidos, derivados de aminoácidos, tensoativos, sal de tensoativos, ácido poliacrílico, sais de ácido poliacrílico, derivados de ácido poliacrílico, ácidos graxos, sais de ácidos graxos e derivados de ácidos graxos;

15. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização de 12 a 14, em que a supra-partícula incluindo o pelo menos um revestimento C2, tem um diâmetro na faixa de 80 a 500 nm, preferencialmente 150 a 400 nm, e mais preferencialmente 200 a 300 nm, conforme determinado de acordo com DLS;

16. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização de 10 a 15, em que pelo menos um revestimento C1 é selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos;

17. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização de 10 a 16, em que o revestimento C1 é selecionado a partir do grupo que consiste em sílica, tetraetil ortossilicato, metacrilato de 3-(trimetoxissilil)propil, viniltrimetoxissilano, viniltriethoxissilano, aliltrimetoxissilano, aliltriethoxissilano, triethoxivinilsilano, acrilato de 3-(trimetoxissilil)propil, trimetoxi(7-octen-1-il)silano, trimetoximetilsilano, triethoximetilsilano, etiltrimetoxissilano, triethoxi-(etil)silano, trimetoxifenilsilano, trimetoxi(2-feniletil)silano, trimetoxi(propil)silano, n-propiltriethoxissilano, isobutil(trimetoxi)silano, isobutiltriethoxissilano, ácido vinilfosfônico, dimetil

vinilfosfonato, dietil vinilfosfonato, dietil alilfosfonato, dietil alil fosfato, dietil (2-metilalil)fosfonato, ácido octilfosfônico, ácido butilfosfônico, ácido decilfosfônico, ácido hexilfosfônico, ácido hexadecilfosfônico, ácido n-dodecilfosfônico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico e ácido araquídico, ácido propiônico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enântico, ácido caprílico, ácido pelargônico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido tridecílico, ácido pentadecílico, ácido margárico, ácido nonadecílico, ácido heneicosílico, ácido behênico, ácido tricosílico, ácido lignocérico, ácido pentacosílico, ácido cerótico, ácido heptacosílico, ácido montânico, ácido nonacosílico, ácido melíssico, ácido henatriacontílico, ácido lacceroico, ácido psílico, ácido gédico, ácido ceroplástico, ácido hexatriacontílico, ácido heptatriacontanoico, ácido octatriacontanoico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ácido araquidônico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidônico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido henoicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido clupanodônico, ácido docosahexaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido calêndico, ácido eicosadienoico, ácido docosadienoico, ácido adrênico, ácido docosapentaenoico, ácido tetraco-satetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido pal-mitoleico, ácido vaccênico, ácido paullínico, ácido 15-docosenoico, ácido 17-tetracosenoico, ácido elaídico, ácido gondoico, ácido de Mead, ácido erúcico, ácido nervônico, ácido rumênico, ácido calêndico, ácido jacárico, ácido eleostárico, ácido catálpico, ácido punícico, ácido rumelênico, ácido parinárico, ácido bosseopentaenoico, ácido pinolênico, ácido podocárpico e misturas de dois ou mais dos mesmos;

18. Partícula magnética da forma de realização 16 ou 17, em que o revestimento C1 é preferencialmente um revestimento de tensoativo ou

sílica.

19. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 10 a 18, em que pelo menos um núcleo magnético (M) compreende o revestimento C1 em uma quantidade de 1 a 40% em peso, preferencialmente de 2 a 15% em peso, mais preferencialmente de 5 a 10% em peso, com base no peso total de pelo menos um núcleo magnético (M);

20. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 10 a 12, em que o revestimento C1 é um tensoativo, e em que o pelo menos um núcleo magnético (M) de preferência compreende o revestimento C1 em uma quantidade de 1 a 15% em peso, preferencialmente de 5 a 10% em peso, com base no peso total de pelo menos um núcleo magnético (M), preferencialmente um revestimento de ácido oleico;

21. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 10 a 16, em que o revestimento C1 compreende grupos vinila ou acrílica;

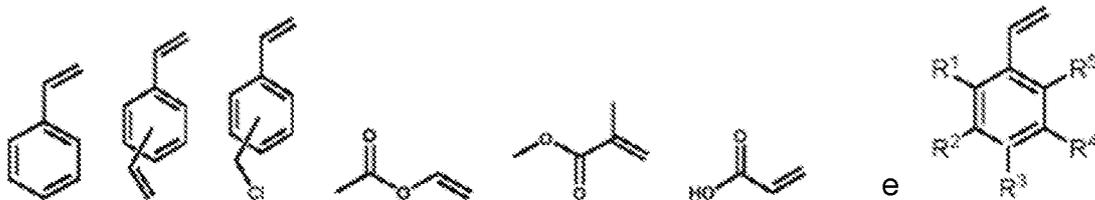
22. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 21, em que a partícula compreende pelo menos dois núcleos magnéticos (M);

23. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 22, em que a matriz polimérica (P) compreende um co-polímero reticulado obtido ou que pode ser obtido por um método que compreende a copolimerização de blocos de construção monoméricos adequados, na presença de pelo menos um bloco de construção monomérico que é um agente de reticulação, em que de preferência 5 a 90% em volume de todos os blocos de construção monoméricos são agentes de reticulação, mais preferencialmente divinilbenzenos;

24. Partícula magnética, da forma de realização 23, em que na copolimerização é obtido um polímero com um grau de reticulação de pelo

menos 5%;

25. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 24, em que a matriz polimérica compreende um copolímero obtido ou que pode ser obtido por um método que compreende a copolimerização de pelo menos dois blocos de construção monoméricos diferentes selecionados a partir do grupo que consiste em estireno, estirenos funcionalizados, cloreto de vinilbenzila, divinilbenzeno, vinilacetato, metilmetaacrilato e ácido acrílico, em que os blocos de construção monoméricos são preferencialmente selecionados a partir do grupo que consiste nos seguintes monômeros:



com R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>, sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -Br, -I, -F, -NR'R''-NR'R''R''', -COOH, -CN, -OH, -OR', -COOR', -NO<sub>2</sub>, -SH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>, -R'(OH)<sub>x</sub>, -R'(COOH)<sub>x</sub>, -R'(COOR'')<sub>x</sub>, -R'(OR'')<sub>x</sub>, -R'(NH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(NHR'')<sub>x</sub>, -R'(NR''R''')<sub>x</sub>, -R'(Cl)<sub>x</sub>, -R'(I)<sub>x</sub>, -R'(Br)<sub>x</sub>, -R'(F)<sub>x</sub>, R'(CN)<sub>x</sub>, -R'(N<sub>3</sub>)<sub>x</sub>, -R'(NO<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(SH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, -R'(SO<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil e com R', R'' e R''' sendo, independentemente um do outro, selecionados a partir do grupo que consiste em alquil, aril, cicloalquil, heteroaril, heterocicloalquil, halogenetos, hidrogênio, sulfetos, nitratos e aminas;

26. Partícula magnética, da forma de realização 25, em que um ou mais blocos de construção monoméricos são reticulados entre si;

27. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 26, em que pelo menos um núcleo magnético (M), preferencialmente pelo menos dois núcleos magnéticos (M), são incorporados

na matriz polimérica;

28. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 27, em que a partícula compreende pelo menos dois núcleos magnéticos (M) e uma matriz polimérica (P);

29. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 28, em que a superfície da partícula é funcionalizada com pelo menos um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -COOH, dietilaminoetanol, R-SO<sub>2</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, R-SO<sub>2</sub>-OH, -RNH, -R<sub>2</sub>N, -R<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, -C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>, fenil-hexila, bi-fenila, Hidroxiapatita, ácido borônico, biotina, azida, epóxido, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, aminoácidos, -COOR, -COR, -OR, anticorpos e fragmentos dos mesmos, aptâmeros, ácidos nucleicos, polímeros e proteínas receptoras ou domínios de ligação dos mesmos;

30. Partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 29, em que a partícula é uma partícula substancialmente esférica;

31. Método para preparar uma partícula magnética compreendendo uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M), em que a matriz polimérica (P) compreende pelo menos um polímero reticulado, em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 1 a 60 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320, o método compreendendo:

(i) fornecer pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M),

(ii) fornecer moléculas precursoras de polímeros,

(iii) a polimerização de moléculas precursoras de polímeros de acordo com (ii) na presença de, pelo menos, um núcleo magnético (M),

formando assim uma partícula compreendendo o pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência os pelo menos dois núcleos magnéticos (M), incorporados em uma matriz polimérica (P1), em que o polímero matricial (P1) compreende preferencialmente, mais preferencialmente consiste em, um polímero reticulado e

(iv) de um modo preferido hiperreticulação da matriz polimérica (P1) da partícula de polímero obtida em (iii),

para dar a partícula magnética;

32. O método, da forma de realização 31, em que em (iii) o pelo menos núcleo magnético (M) é incorporado na matriz;

33. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 ou 32, em que a hiperreticulação, em (iv) é realizada através de uma reação de Friedel-Crafts;

34. O método, da forma de realização 33, em que o hiperreticulação, em (iv) é realizada a uma temperatura na faixa de -30 a 120 °C;

35. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 34, em que a hiperreticulação em (iv) é realizada na presença de um catalisador que compreende, mais preferencialmente consiste em, um ácido de Lewis selecionado a partir do grupo que consiste em FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, SbCl<sub>5</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SiCl<sub>4</sub> e misturas de dois ou mais dos mesmos, mais preferencialmente na presença de um catalisador que compreende, mais preferencialmente consiste em, FeCl<sub>3</sub> ou ZnCl<sub>2</sub> ou uma mistura dos mesmos;

36. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 35, em que a hiperreticulação, em (iv) é realizada em um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em dicloroetano, tolueno, acetonitrila, dioxano, DMF, etiléter, THF, benzeno, xileno, alcanos, diclorometano, clorofórmio, clorobenzeno, tetracloreto de carbono, NMP, dicloro-benzenos,

triclorobenzenos, éteres, cicloalcanos, halogenetos orgânicos e misturas de dois ou mais dos mesmos, mais preferencialmente em um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em dicloroetano, tolueno, acetonitrila, DMF, etiléter, THF, benzeno, xileno, alcanos, diclorometano, clorofórmio, clorobenzeno, tetracloreto de carbono, dioxano, mais preferencialmente em um solvente selecionado a partir do grupo que consiste em THF, acetonitrila, DMF, dioxano e tolueno;

37. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 36, em que a hiperreticulação, em (iv) é realizada com um agente de reticulação selecionado a partir do grupo que consiste em dicloroetano, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, diclorobenzenos, triclorobenzenos, dicloroalcanos, dibromoalcanos, diiodoalcanos, tricloroalcalanos, tribromoalcanos, triiodoalcanos, dimetoximetano, dimetoxietano e misturas de dois ou mais dos mesmos;

38. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 37, em que o método ainda mais compreende:

(v) funcionalizar a superfície da partícula de polímero de acordo com (iii) ou (iv);

39. O método, da forma de realização 38, em que na etapa (v), a partícula de polímero é funcionalizada com um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em -OH, -COOH, dietilaminoetanol, R-SO<sub>2</sub>-OH, -NH<sub>2</sub>, R-SO<sub>2</sub>-OH, -RNH, -R<sub>2</sub>N, -R<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, -C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>, fenil-hexila, bi-fenila, Hidroxiapatita, ácido borônico, biotina, azida, epóxido, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterocicloalquila, aminoácidos, -COOR, -COR, -OR, anticorpos e fragmentos dos mesmos, aptâmeros, ácidos nucleicos, polímeros e proteínas receptoras ou domínios de ligação dos mesmos;

40. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a

39, em que a polimerização em (iii) é uma polimerização em suspensão;

41. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 40, em que a polimerização em (iii) é realizada na presença de um iniciador selecionado a partir do grupo que consiste em azobis(isobutironitril) (AIBN), 2,2'-azodi(2-metilbutironitrila) (VAZO 67), 1,1'-azobis(cianociclohexano) (VAZO 88), benzoilperóxido (BPO), 2,2'-azobis(2-amidinopropano) dicloridrato (AAPH) e 4,4'-azobis(ácido 4-cianopentanoico) (ACVA);

42. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 41, em que a etapa (iii) compreende:

(iii.1) fornecer uma composição (A) compreendendo as moléculas precursoras de polímero de acordo com (ii), o pelo menos um núcleo magnético (M) de acordo com (i), pelo menos um solvente orgânico, pelo menos um iniciador e uma fase aquosa, em que o solvente orgânico é não miscível com água, e em que, opcionalmente, a água compreende pelo menos um aditivo; e

(iii.2) agitar a composição (A) para dar uma emulsão (B), em que a emulsão é preferencialmente uma emulsão de solvente orgânico em água;

43. O método, da forma de realização 42, em que o referido pelo menos um aditivo é selecionado a partir dentre o grupo que consiste em: carbonatos insolúveis, silicatos, talco, gelatina, pectina, amido, derivados de celulose, fosfatos insolúveis, PVA, sais, NaCl, KCl e PVP;

44. O método, da forma de realização 42 ou 43, em que a agitação é realizada com um agitador suspenso;

45. O método, de qualquer uma das formas de realização 29 a 43, em que a polimerização em (iii) é realizada na ausência de qualquer tensoativo;

46. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 45, em que a etapa (iii) é realizada por um tempo na faixa de 1 hora a 30 horas,

preferencialmente 1 hora a 8 horas;

47. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 46, em que a etapa (iii) é realizada a uma temperatura na faixa de 0 °C a 100 °C, preferencialmente 40 °C a 90 °C;

48. O método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 47, em que a etapa (i) compreende:

(i.1) fornecer pelo menos uma nanopartícula magnética, e

(i.2) revestir a pelo menos uma nanopartícula magnética com um revestimento C1, sendo o revestimento C1, de preferência, selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos

para dar pelo menos um núcleo magnético (M);

49. O método, da forma de realização 48, em que (i) compreende:

(i.1.1) fornecer mais de 20 nanopartículas e, preferencialmente, pelo menos 21 nanopartículas com pelo menos um revestimento C2,

(i.1.2) agregar as mais de 20 nanopartículas, formando assim uma supra-partícula, e

(i.1.3) opcionalmente revestir a supra-partícula de acordo com (i.2) com pelo menos um revestimento C1,

para dar pelo menos um núcleo magnético (M);

50. O método, da forma de realização 49, em que o pelo menos um revestimento C2 é selecionado a partir a partir do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, sais de ácido dicarboxílico, derivados de ácido dicarboxílico, ácido poliacrílico, sais de ácido poliacrílico, derivados de ácido poliacrílico, ácidos tricarboxílicos, sais de ácido tricarboxílico, derivados tricarboxílicos, aminoácidos, sais de aminoácidos, derivados de aminoácidos, tensoativos, sal de tensoativos, ácidos graxos, sais de ácidos graxos e

derivados de ácidos graxos;

51. Partícula magnética obtida ou que pode ser obtida por um método, de qualquer uma das formas de realização 31 a 50, em que a partícula é preferencialmente uma partícula substancialmente esférica;

52. Uso da partícula magnética, de qualquer uma das formas de realização 1 a 30 ou um componente magnético, de acordo com a forma de realização 51, para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido;

53. O uso da forma de realização 52, em que o referido analito é selecionado a partir do grupo de esteroides, açúcares, vitaminas, drogas, compostos orgânicos, proteínas, ácidos nucleicos, açúcares e misturas de dois ou mais dos mesmos;

54. O uso, da forma de realização 52 ou 53, em que o referido analito é enriquecido pelas partículas magnéticas das formas de realização 1 a 30 ou pela partícula magnética de acordo com a forma de realização 51;

55. O uso, de qualquer uma das formas de realização 52 a 54, em que o referido analito é determinado por espectrometria de massa, UV-vis, RMN, IR;

56. O uso, de qualquer uma das formas de realização 52 a 55, em que o referido fluido é selecionado a partir do grupo de fluidos que consiste em: fluidos corporais, amostras ambientais líquidas ou dissolvidas e soluções de misturas de compostos químicos;

57. O uso, da forma de realização anterior, em que a partícula magnética de qualquer uma das formas de realização 1 a 30 ou a partícula magnética de acordo com a forma de realização 51, reduz a transferência de matriz dos referidos fluidos;

58. O uso, da forma de realização 57, em que a referida determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um

fluido está envolvida em fins de diagnóstico, teste de drogas de abuso, controle ambiental, segurança de alimentos, controle de qualidade, processos de purificação ou de fabricação;

59. Método para determinar pelo menos um analito em uma amostra de fluido compreendendo as etapas de:

a) colocar uma partícula magnética da invenção ou uma partícula magnética obtida pelo método da presente invenção em contato com uma amostra de fluido que compreende ou suspeita-se que compreenda pelo menos um analito; e

b) determinar o pelo menos um analito ligado à referida partícula magnética;

60. O método, da forma de realização 59, em que a etapa a) do método é realizada por um tempo e sob condições suficientes para permitir a ligação do pelo menos um analito à partícula magnética;

61. O método, da forma de realização 59 ou 60, em que a etapa a) compreende ainda:

a1) lavar a partícula magnética à qual está ligada pelo menos uma porção do pelo menos um analito, preferencialmente sob condições que não eluem o pelo menos um analito; e/ ou

a2) eluir o pelo menos um analito da partícula magnética sob condições adequadas para permitir a eluição do pelo menos um analito;

62. O método de qualquer uma das formas de realização 59 a 61, em que a referida determinação compreende a determinação da presença ou ausência do analito ligado na partícula magnética ou a determinação da quantidade de analito ligado à partícula magnética.

[00150] Outras características opcionais e formas de realização da invenção serão divulgadas com mais detalhes na descrição subsequente de formas de realização preferidas, de preferência em conjunto

com as reivindicações dependentes. Nela, os respectivas características opcionais podem ser realizadas de maneira isolada, bem como em qualquer combinação arbitrária possível, como o técnico no assunto entenderá. O escopo da invenção é não restrita pelas formas de realização preferidas. As formas de realização são representadas esquematicamente nas figuras. Nelas, números de referência idênticas nestas figuras se referem a elementos idênticos ou funcionalmente comparáveis.

[00151] Todas as referências citadas ao longo deste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência com relação ao conteúdo revelado especificamente mencionado, bem como em sua totalidade.

#### **DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

[00152] A Figura 1 é uma vista esquemática de uma partícula magnética compreendendo um núcleo magnético (M) (10a + 10b) com 1 a 20 nanopartículas (10a) e um revestimento C1 (10b), bem como uma matriz polimérica (P) (11).

[00153] A Figura 2 é uma vista esquemática de uma partícula magnética mais preferida compreendendo mais de um, isto é, três núcleos magnéticos (M) (10a + 10b), cada um com 1 a 20 nanopartículas (10a) e um revestimento C1 (10b), bem como uma matriz polimérica (P) (11).

[00154] A Figura 3 é uma vista esquemática de uma partícula magnética com uma matriz polimérica (P) (11) e um núcleo magnético (M) que consiste em uma supra-partícula formada por agregação de múltiplas nanopartículas (10a) que são revestidas com um revestimento C2 (10c), o núcleo magnético (M) tendo ainda um revestimento C1 (10b).

[00155] A Figura 4 é uma vista esquemática de uma partícula magnética mais preferida com uma matriz polimérica (P) (11) e mais de um núcleo magnético (M) que consiste em uma supra-partícula formada por agregação de múltiplas nanopartículas (10a) que são revestidas com um

revestimento C2 (10c), o núcleo magnético (M) tendo ainda um revestimento C1 (10b).

[00156] A Figura 5 mostra a magnetização de saturação calculada para as partículas sintetizadas por Xu *et al.* com tamanhos diferentes.

[00157] A Figura 6 mostra um fluxo de trabalho de enriquecimento usando contas, como descrito aqui para análise de amostras.

### EXEMPLOS

[00158] Os seguintes exemplos ilustram meramente a invenção. Seja como for, eles não devem ser interpretados como limitativos do escopo da invenção.

#### Exemplo 1: Preparação de contas

##### *Nanopartículas magnéticas revestidas de sílica (1)*

[00159] Em um procedimento geral, 43 g de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (0,22 mol) e 70 g de  $\text{FeCl}_3$  (0,43 mol) foram adicionados sob agitação para 2 L de água e aquecidos a 70 °C. 125 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28% em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram adicionados e após 10 minutos o precipitado preto foi separado com um ímã. O sobrenadante foi descartado e as nanopartículas magnéticas foram lavadas cinco vezes com água. As nanopartículas foram ressuspensas em 2 L de etanol sob ultrassonicação e transferidas para um reator de 4 L. O volume total foi preenchido até 3,2 L com etanol e sob agitação foram adicionados gota a gota uma mistura de tetraetoxissilano (TEOS; 50 mL; 0,22 mol) e etanol (350 mL). Após 24 h de agitação a 25 °C, as nanopartículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As nanopartículas revestidas com TEOS foram lavadas três vezes com etanol e ressuspensas em 2 L de etanol sob ultrassonicação. As nanopartículas foram transferidas para um reator de 4 L e o volume total foi preenchido para 3,1 L com etanol. A mistura foi aquecida a 50 °C e sob agitação uma mistura de [3-(metacrililoxi)propil]trimetoxissilano

(MEMO; 77 mL; 0,32 mol), isobutil(trimetoxi)silano (ISO; 33 mL; 0,17 mol) e etanol (390 mL) foi adicionada gota a gota. Após 24 h de agitação a 50 °C, as nanopartículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As nanopartículas revestidas com MEMO/ ISO foram lavadas duas vezes com etanol e armazenadas em etanol para dar *nanopartículas magnéticas revestidas com sílica (1)* (50 g).

*Nanopartículas magnéticas revestidas com tensoativo (2)*

[00160] Em um procedimento geral 126 g de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (0,63 mol) e 248 g de  $\text{FeCl}_3$  (1,53 mol) foram adicionados sob agitação, a 3 L de água e aqueceu-se a 55 °C. 460 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28% em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram adicionados e após 15 minutos o precipitado preto foi separado com um ímã. O sobrenadante foi descartado e as nanopartículas magnéticas foram lavadas três vezes com água. As nanopartículas magnéticas foram ressuspensas em 2000 mL e o pH foi ajustado para 7-9 com  $\text{NaOH}$  (10 M). Após ultrassonicação durante 30 min, a suspensão foi transferida para um reator de 4 L e foi adicionado 1 L de água. Enquanto se agitava, 120 mL de ácido oleico foram adicionados e a suspensão foi agitada por 45 minutos a 25 °C. As nanopartículas magnéticas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As nanopartículas revestidas com tensoativo foram lavadas três vezes com água e etanol e armazenadas em etanol para dar *nanopartículas magnéticas revestidas com tensoativo (2)* (203 g).

*Supra-partículas magnéticas revestidas de sílica (3)*

[00161] Em um procedimento geral, 44 g de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (0,16 mol) foram dissolvidos em 800 mL de etileno glicol e transferido para reator de alta pressão. Foram adicionados 9,7 g de citrato de sódio (0,037 mol) e 51,9 g de acetato de sódio (0,63 mol) e o reator de alta pressão foi vedado. A mistura foi tratada com agitação a 160 °C por 2 h e a 200 °C por 18 h. As nanopartículas formadas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi

descartado. As nanopartículas magnéticas foram lavadas três vezes com etanol e cinco vezes com água para dar supra-partículas magnéticas (13,3 g). 10 g das supra-partículas foram ressuspensas em 1500 mL de etanol em um reator de 2 L sob ultrassonicação e enquanto se agitava, uma mistura de tetraetoxissilano (TEOS; 15 mL; 68 mmol) e etanol (50 mL) foi adicionada gota a gota. Após 20 h de agitação a 25 °C, as supra-partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As supra-partículas revestidas com TEOS foram lavadas duas vezes com etanol e ressuspensas em 1300 mL de etanol sob ultrassonicação. A mistura foi aquecida a 65 °C e sob agitação uma mistura de [3-(metacrililoxi)propil]trimetoxissilano (MEMO; 14 mL; 59 mmol), isobutil(trimetoxi)silano (ISO; 6 mL; 31 mmol) e etanol (180 mL) foi adicionada gota a gota. Após 16 h de agitação a 50 °C, as supra-partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As supra-partículas revestidas com MEMO/ ISO foram lavadas três vezes com etanol e armazenadas em etanol para dar *supra-partículas magnéticas revestidas com sílica (3)* (10 g).

#### *Partículas magnéticas de polímero (4)*

[00162] Em um procedimento geral, foram adicionados 650 mL de água a um reator de vidro de 2 L com agitador mecânico. 13,5 g de PVA foram adicionados e agitados até a solução completa. 10 g de **(1)**, **(2)** ou **(3)** foram separados com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As nanopartículas magnéticas foram lavadas uma vez com tolueno e depois ressuspensas em 168 mL de tolueno. 23,6 mL de divinilbenzeno (0,17 mol) e 23,6 mL de cloreto de vinilbenzila (0,17 mol) foram adicionados e a mistura foi ultrassonicada por 1 h. Foram adicionados 3,84 g de 2,2'-azobis(2-metilbutironitrila) (20 mmol) e a mistura foi transferida para a solução de PVA sob agitação rápida. A mistura foi aquecida a 80 °C e a reação continuou por 4 h. As partículas magnéticas de polímero formadas foram separadas com um

ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas três vezes com água e metanol e ressuspensas em isopropanol/ água (10/90 v/ v) para dar *partículas magnéticas de polímero (4)* (52,3 g).

*Partículas magnéticas porosas de polímero (5)*

[00163] Em um procedimento geral, 5 g de (4) foram separados com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As nanopartículas magnéticas foram lavadas três vezes com o solvente de hiperreticulação (dicloroetano, tolueno, DMF, MeCN, dioxano ou THF) e depois ressuspensas em 60 mL no solvente escolhido. A suspensão foi agitada por 30 min e depois aquecida a 80 °C. Quando a temperatura foi atingida, o catalisador (FeCl<sub>3</sub> ou ZnCl<sub>2</sub>; 12 mmol) foi adicionado e nitrogênio foi borbulhado através da suspensão. Após 1 h, as partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas cinco vezes com etanol para dar *partículas magnéticas porosas de polímero (5)* (4,8 g).

*Partículas magnéticas porosas de polímero com funcionalidade OH (6)*

[00164] Em um procedimento geral, 4,8 g de (5) foram utilizados como sintetizado e suspenso em 60 mL de solução de KOH (6 M em H<sub>2</sub>O). A suspensão foi agitada a 60 °C por 16 h. As partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas várias vezes com água até que o pH 7 fosse atingido para dar *partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizadas com OH (6)* (4,8 g).

*Partículas magnéticas porosas de polímero com funcionalidade COOH (7)*

[00165] Em um procedimento geral, 1 g de (6) foram usados como sintetizados e suspensos em 20 mL de solução de NaClO (10-15% de cloro disponível em H<sub>2</sub>O). A suspensão foi agitada a 60 °C por 1,5 h. As partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As

partículas foram lavadas três vezes com água para dar *partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizado com COOH (7)* (1 g).

*Partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizadas com C<sub>x</sub> (8)*

[00166] Em um procedimento geral, 1 g de (7) foi utilizado como sintetizado e lavado duas vezes com tampão MES (ácido 2-morfolin-4-iletanossulfônico; 0,1 M; pH 5,0). As partículas foram resuspensas em 40 mL de tampão MES (0,1 M; pH 5,0) e 6,6 mL de solução de EDC (3-(etiliminometileneamino)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 10% p/ p em H<sub>2</sub>O) e 39,6 ml de solução de sulfo-NHS (N-hidroxissulfossuccinimida; 0,03 M em H<sub>2</sub>O) foram adicionados. A suspensão foi agitada a 11 °C durante 35 min. As partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas duas vezes com tampão MES e 46 mL de uma solução de C<sub>x</sub>H<sub>2x+1</sub>-NH<sub>2</sub> (x = 4, 6, 8 ou 10; 1/6 v/ v em etanol) e 49,5 mL de tampão de fosfato de potássio (0,1 M; pH 7,5) foram adicionados. A suspensão foi agitada a 25 °C por 2,5 h. As partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas três vezes com etanol e duas vezes com tampão de fosfato de potássio (0,02 M; pH 7,0) para dar *partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizadas com C<sub>x</sub> (8)* (1 g).

*Partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizadas com C<sub>x</sub> epóxi (9)*

[00167] Em um procedimento geral, 1 g de (6) foi utilizado como sintetizado e suspenso em 10 mL de DMF. 20 mL de epicloridrina e 10 mL de solução de NaOH (3,5 M em H<sub>2</sub>O) foram adicionados. A suspensão foi agitada a 40 °C por 22 h. As partículas foram separadas com um ímã e o sobrenadante foi descartado. As partículas foram lavadas várias vezes com água para dar *partículas magnéticas porosas de polímero funcionalizadas com*

epóxi (9) (1 g).

[00168] As seguintes Partículas foram preparadas:

**Tabela 1:** Partículas preparadas

Tipo de conta hiperreticulada CPS	Tipo incorporada Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetita	VB	DV	St	VA	PFS	Tamanh	Ms	SSA
			C	B				o de partícula		
			%	%				X <sub>50,3</sub>		
								µm	Am <sup>2</sup> /kg	m <sup>2</sup> /g
01-03	NPs@silica	1	50	50	0	0	0	21,5	10,4	1068
01-05	SupraPs@silica	3	50	50	0	0	0	27,0	7,1	1058
01-10	NPs@tensoativo	2	50	50	0	0	0	17,4	7,6	1037
04-13	NPs@silica	2	75	25	0	0	0	20,0	9,6	1131
04-12	SupraPs@silica	3	75	25	0	0	0	27,0	1,9	1617
33-02	NPs@silica	1	25	75	0	0	0	32,0	3,8	950
33-05	NPs@tensoativo	2	25	75	0	0	0	22,4	6,4	995
44-01	NPs@silica	1	37,5	62,5	0	0	0	29,6	3,9	2001
50-01	NPs@silica	1	10	90	0	0	0	37,4	4,0	940
05-22	NPs@silica	1	20	30	50	0	0	33,2	9,4	627
05-32	SupraPs@silica	3	20	30	50	0	0	21,6	6,3	Tbd
05-36	NPs@tensoativo	2	20	30	50	0	0	32,8	23,4	476
39-01	NPs@silica	1	37,5	5	57,5	0	0	29,7	16,3	58
40-01	NPs@silica	1	25	40	35	0	0	27,9	3,5	618
42-01	NPs@silica	1	50	27,5	22,5	0	0	24,5	5,3	1247
43-01	NPs@silica	1	50	5	45	0	0	19,2	4,8	817
46-01	NPs@silica	1	25	5	70	0	0	29,8	10.1	18
48-01	NPs@silica	1	10	65	25	0	0	40,1	5.0	924
49-01	NPs@silica	1	37,5	37,5	25	0	0	35,7	2.3	1201
51-01	NPs@silica	1	23,8	63,8	12,5	0	0	37,5	3.4.	1024
20-04	NPs@silica	1	48	32	0	20	0	46,0	16,6	1606
23-02	NPs@silica	1	36	55	0	9	0	54,0	7,7	100

Tipo de conta hiperreticulada CPS	Tipo incorporada Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetita	VB C	DV B	St	VA c	PFS t	Tamanho de partícula X <sub>50,3</sub>	Ms	SSA
										0
23-08	NPs@tensoativo	2	36	55	0	9	0	33,0	10,3	615
47-01	NPs@silica	1	52	29	0	0	19	39,0	7.3	405

#### Métodos de caracterização

[00169] Para análise do tamanho de partícula, foi utilizado um Mastersizer 2000 com Hydro 2000 (Malvern Instruments). As amostras foram suspensas em água ou etanol antes das medições.

[00170] Para análise da área de superfície e tamanho dos poros, foi utilizado um Autosorb iQ (Quantachrome Instruments). As amostras foram degaseificadas a 95 °C por 12 h sob vácuo para ativação.

[00171] Para medições de magnetização, foi utilizado um magnetômetro 7404-S (Lake Shores Cryotronics).

[00172] Um requisito essencial para a automação das partículas no interior da tecnologia de fluxo de trabalho de enriquecimento MS é uma separação magnética rápida (< 5 s) para alto rendimento. O tamanho das partículas e a magnetização de saturação são propriedades cruciais. Portanto, são necessárias partículas com alta saturação de magnetização (> 1 A m<sup>2</sup>kg<sup>-1</sup>) e tamanhos grandes (> 2 µm). Além disso, para a robustez do sistema, o transporte de partículas deve ser evitado. Portanto, as partículas precisam ter alta magnetização e tamanhos de partículas maiores que 1 µm.

[00173] Esse é o principal problema das rotas de síntese recém-descritas de partículas magnéticas de polímeros. O método de Yang *et al.* mostra a síntese de pequenas partículas (< 100 nm) com uma magnetização de saturação baixa (4,1 A m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup>). Essas partículas não atendem aos requisitos de automação devido ao tamanho pequeno das partículas e às propriedades de baixa magnetização. É difícil produzir

partículas maiores que 1 µm por polimerização em emulsão, dando um baixo potencial deste método de síntese para a produção de partículas com as propriedades requeridas. Xu *et al.* mostra a síntese de pequenas partículas (cerca de 400 nm) com uma magnetização de saturação elevada ( $14,1 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$ ). Com este método, devido ao fato de que somente um núcleo de  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NP}$  é incorporado por polímero de partícula (mono-core), partículas maiores podem ser produzidas unicamente por aumento do invólucro de polímero, o que levaria a uma redução drástica da magnetização de saturação. A Figura 5 mostra a magnetização de saturação calculada para as partículas sintetizadas por Xu *et al.* com tamanhos diferentes. Por exemplo, para uma síntese de partículas com um tamanho de 2 µm a magnetização de saturação iria ser inferior a  $1 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$  e para 10 µm inferior a  $0,01 \text{ A m}^2 \text{ kg}^{-1}$ . Essa perda significativa de magnetização levaria a tempos de separação extremamente longos, que não são aceitos para automação de alto rendimento. Portanto, essas partículas não atendem aos requisitos de automação devido ao pequeno tamanho de partícula e à síntese de partículas submicrônicas mononucleares, o que leva a baixas propriedades de magnetização.

[00174] Após a polimerização, há uma reação de hiperreticulação necessária para produzir porosidade na partícula e, portanto, áreas de superfície grandes. Uma desvantagem é a construção de HCl durante essa reação química. O HCl ataca o  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NPs}$  e, portanto, reduz a magnetização das partículas. Para esta etapa de reação, a espessura de revestimento e o tipo de revestimento de  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NPs}$  são essenciais. Yang *et al.* usa revestimento com ácido oleico e Xu *et al.* protege o  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NPs}$  com citrato.

#### Exemplo 2: Captura de analitos usando esferas magnéticas

##### *Captura de analito*

[00175] Para a avaliação das esferas, as esferas foram

submetidas ao fluxo de trabalho de enriquecimento, conforme ilustrado na Figura 6. Como amostras teste, foi utilizado um pool de soro cravado, onde os analitos cravados estão listados na Tabela 2 a seguir.

**Tabela 2:** Lista de analitos testados com partículas de CPS

<b>Esteroides</b>	<b>TDMs</b>	<b>DATs</b>	<b>Vitaminas</b>
Testosterona	Gabapentina	Metanfetamina	25OH-VitD <sub>3</sub>
	Ácido valproico	THC	
	Ciclosporina	Clordiazepoxide	
	Everolimus	Midazolan	
	Gentamicina	Nordiazepam	
	Tobramicina		

#### *Preparação de amostras*

[00176] As amostras foram preparadas espetando os 13 analitos de interesse em um pool de soro humano livre de analitos. A solução padrão interna foi uma mistura de metanol/ água 50:50 v/ v contendo análogos marcados com isótopos dos analitos alvo.

#### *Extração de contas*

[00177] Para cada amostra, 100 µl de soro foram misturados com 50 µl de suspensão de esferas em água a uma concentração de 50 mg/mL e equilibrada por 5 min em temperatura ambiente sob condições de agitação suave, para que os analitos pudessem acessar toda a superfície das partículas. Nos casos em que 25OH-Vitamina D<sub>3</sub> foi analisada, foi incluída uma etapa adicional em que 100 µL de solução de pré-tratamento foi adicionada à mistura e incubada por 15 min. O sobrenadante foi então descartado e as esferas magnéticas foram lavadas duas vezes com 200 µL de água. A eluição ocorreu com 100 µL de acetonitrila/ ácido fórmico a 2% em água 70:30 v/ v. Na etapa seguinte, 80 µL de eluato foram retirados do frasco e transferidos para

um frasco de HPLC, onde 5 µl de solução padrão interna foram adicionados antes da análise por LC-MS/MS.

### *Recuperação*

[00178] A quantificação foi realizada por calibração externa. Para isso, uma curva de calibração foi registrada em solução pura. A recuperação foi calculada comparando a concentração calculada na fração de eluato com a quantidade esperada.

[00179] Outro aspecto a ser caracterizado foi a pureza do eluato em relação às proteínas residuais, classificadas de acordo com:

Proteína residual:	Bom	< 1,0%	(< 855 µg/ mL)
	Médio	1,0-2,0%	(855-1710 µg/ mL)
	Fraco	> 2,0%	(> 1710 µg/ mL)

[00180] Para quase todas as amostras, a proteína residual estava abaixo de 1%, mostrando bons resultados para a remoção dos efeitos da matriz.

[00181] A tabela 3 a seguir mostra as propriedades de captura dos diferentes tipos de contas apresentados acima. Como pode ser visto, que com diferentes constituições de monômeros, a eficiência de captura para diferentes classes de analitos muda, dando a possibilidade de um design de cordão personalizado.

**Tabela 3:** Propriedades de captura de diferentes esferas

Tip o de cor dão	Ge mic ina	Gab pen tina	Metaanf etamina	Clordiaz epoxide	Ácid o valpr oico	Midaz olam	Tobra micina	Nordiaz eipam	Cyclos porina	T H C	Evero limus	Tosto stona	Vi tD
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<b>01- 03</b>	76 %	10%	92%	83%	14%	81%	59%	76%	58%	26 %	54%	65%	-
<b>01- 05</b>	78 %	17%	76%	71%	9%	71%	59%	60%	40%	13 %	40%	50%	4 %
<b>01- 10</b>	87 %	40%	111%	100%	26%	80%	38%	71%	35%	8 %	30%	57%	0 %
<b>13/</b>	91	33%	91%	81%	28%	77%	75%	67%	31%	10	36%	48%	-

Tip o de cor dão	Ge nta mic ina	Gab a- pen tina	Metaanf etamina	Clordiaz epoxide	Ácid o valpr oico	Midaz olam	Tobra micina	Nordiaz eipam	Cyclos porina	T H C	Evero limus	Tosto stona	Vi tD
04	%									%			
04- 12	82 %	26%	90%	81%	28%	77%	59%	64%	35%	8 %	38%	49%	0 %
33- 02	54 %	15%	81%	92%	12%	80%	17%	77%	50%	11 %	12%	68%	-
33- 05	16 %	4%	93%	118%	4%	96%	31%	99%	59%	11 %	25%	64%	0 %
44- 01	42 %	11%	81%	76%	13%	72%	14%	67%	38%	6 %	5%	57%	17 % *
50- 01	34 %	15%	75%	70%	17%	77%	19%	70%	34%	8 %	18%	51%	2 %
05- 22	50 %	11%	87%	41%	3%	19%	46%	48%	68%	12 %	51%	57%	-
26/ 05	53 %	2%	87%	65%	3%	30%	19%	62%	74%	14 %	26%	60%	2 %
05- 27	70 %	2%	94%	70%	2%	35%	32%	56%	38%	12 %	20%	52%	0 %
05- 36	54 %	4%	81%	89%	4%	37%	24%	72%	30%	5 %	24%	9%	0 %
39- 01	18 %	3%	82%	87%	2%	79%	15%	79%	58%	24 %	14%	68%	10 % *
40- 01	33 %	13%	80%	85%	13%	79%	8%	79%	34%	6 %	7%	67%	4 % *
42- 01	46 %	19%	79%	82%	16%	76%	13%	73%	28%	4 %	4%	55%	19 % *
43- 01	31 %	19%	64%	74%	16%	66%	11%	66%	22%	7 %	4%	51%	11 % *
46- 01	3% %	1%	67%	82%	2%	51%	5%	72%	57%	7 %	16%	30%	34 % *
48- 01	28 %	10%	79%	73%	12%	77%	19%	72%	39%	9 %	25%	51%	4 %
49- 01	38 %	15%	58%	53%	13%	57%	12%	53%	26%	7 %	16%	39%	0 %
51- 01	44 %	16%	63%	50%	17%	59%	20%	53%	29%	5 %	15%	43%	2 %
20- 04	60 %	33%	61%	47%	19%	41%	57%	33%	6%	3 %	4%	18%	-
23- 02	81 %	21%	94%	86%	36%	70%	64%	73%	36%	5 %	44%	49%	-

Tip o de cor dão	Ge mic ina	Gab a- pen tina	Metaanf etamina	Clordiaz epoxide	Ácid o valpr oico	Midaz olam	Tobra micina	Nordiaz eipam	Cyclos porina	T H C	Evero limus	Tosto stona	Vi tD
47- 01	15 %	4%	93%	142%	5%	103%	32%	107%	54%	6 %	32%	48%	0 %

### **REIVINDICAÇÕES**

1. PARTÍCULA MAGNÉTICA, caracterizada por compreender uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos, em que a matriz polimérica compreende, um polímero hiperreticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 5 a 40 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320.

2. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela matriz polimérica compreender poros com um tamanho de poro menor que 100 nm, preferencialmente menor ou igual a 50 nm, conforme determinado de acordo com a ISO 15901-3.

3. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por pelo menos 90% de todos os poros presentes na matriz polimérica (P) terem um tamanho de poro menor que 10 nm e pelo menos 50% de todos os poros presentes na matriz polimérica terem um tamanho de poro menor que 5 nm, como determinado de acordo com a norma ISO 15901-3, de preferência, em que a matriz polimérica (P) não compreende macroporos que têm um tamanho de poro maior do que 50 nm.

4. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 3, caracterizada pela partícula possuir uma área superficial específica de BET na faixa de 50 a 2500 m<sup>2</sup>/g, conforme determinado de acordo com a ISO 9277.

5. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pela partícula magnética ter uma magnetização de saturação de pelo menos 1 A m<sup>2</sup>/ kg, de preferência, de pelo menos 10 A m<sup>2</sup>/ kg.

6. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelas partículas magnéticas serem

superparamagnéticas.

7. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por pelo menos um núcleo magnético (M) compreender pelo menos uma nanopartícula magnética, preferencialmente pelo menos uma nanopartícula de óxido de ferro, mais preferencialmente uma nanopartícula de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

8. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo núcleo magnético (M) compreender, mais preferencialmente consistir em, pelo menos, uma nanopartícula e um revestimento C1.

9. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por pelo menos um núcleo magnético (M) compreender, preferencialmente consistir em, uma supra-partícula e, opcionalmente, compreender um revestimento C1.

10. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pela supra-partícula consistir em nanopartículas agregadas.

11. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 10, caracterizada pela referida supra-partícula consistir em nanopartículas agregadas e, preferencialmente, em mais de 20 nanopartículas agregadas e, mais preferencialmente, entre 100 e 1,5 milhões de nanopartículas.

12. PARTÍCULA MAGNÉTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizada por pelo menos um núcleo magnético (M) compreender, de preferência consistir em, uma supra-partícula e pelo menos um revestimento C2, cujo revestimento é depositado preferencialmente na superfície das nanopartículas,

e em que o revestimento C2 é preferencialmente selecionado a partir do grupo que consiste em ácidos dicarboxílicos, sais de ácido

dicarboxílico, derivados de ácido dicarboxílico, ácido poliacrílico, sais de ácido poliacrílico, derivados de ácido poliacrílico, ácidos tricarboxílicos, sais de ácido tricarboxílico, derivados tricarboxílicos, aminoácidos, sais de aminoácidos, derivados de aminoácidos, tensoativos, sal de tensoativos, ácidos graxos, sais de ácidos graxos e derivados de ácidos graxos.

13. **PARTÍCULA MAGNÉTICA**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 12, caracterizada por pelo menos um revestimento C1 ser selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, sílica, silicatos, silanos, fosfatos, fosfonatos, ácidos fosfônicos e misturas de dois ou mais dos mesmos.

14. **PARTÍCULA MAGNÉTICA**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pela matriz polimérica (P) compreender um copolímero obtido ou que pode ser obtido por um método que compreende a copolimerização de blocos de construção monoméricos adequados na presença de pelo menos um bloco de construção monomérico que é um agente de reticulação, em que preferencialmente 5 a 90% em volume de todos os blocos de construção monoméricos são agentes de reticulação, mais preferencialmente divinilbenzenos.

15. **MÉTODO PARA PREPARAR UMA PARTÍCULA MAGNÉTICA** compreendendo uma matriz polimérica (P) e pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M), em que a matriz polimérica (P) compreende pelo menos um polímero reticulado, em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de 5 a 40 micrômetros, conforme determinado de acordo com a ISO 13320, o método caracterizado por compreender:

- (i) fornecer pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência pelo menos dois núcleos magnéticos (M),
- (ii) fornecer moléculas precursoras de polímeros,

(iii) polimerizar moléculas precursoras de polímeros de acordo com (ii) na presença de pelo menos um núcleo magnético (M), formando assim uma partícula compreendendo o pelo menos um núcleo magnético (M), de preferência os pelo menos dois núcleos magnéticos (M), incorporados em uma matriz polimérica (P1), em que a matriz polimérica (P1) compreende preferencialmente, mais preferencialmente consiste em um polímero reticulado, e

(iv) hiperreticular a matriz polimérica (P1) da partícula de polímero obtida em (iii),

para dar a partícula magnética.

16. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pela hiperreticulação, em (iv), ser realizada por meio de uma reação de Friedel-Crafts.

17. PARTÍCULA MAGNÉTICA, caracterizada por ser obtida ou que pode ser obtida por um método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 15 a 16.

18. USO DA PARTÍCULA MAGNÉTICA, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou partícula magnética, conforme definida na reivindicação 17, caracterizado por ser para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido.

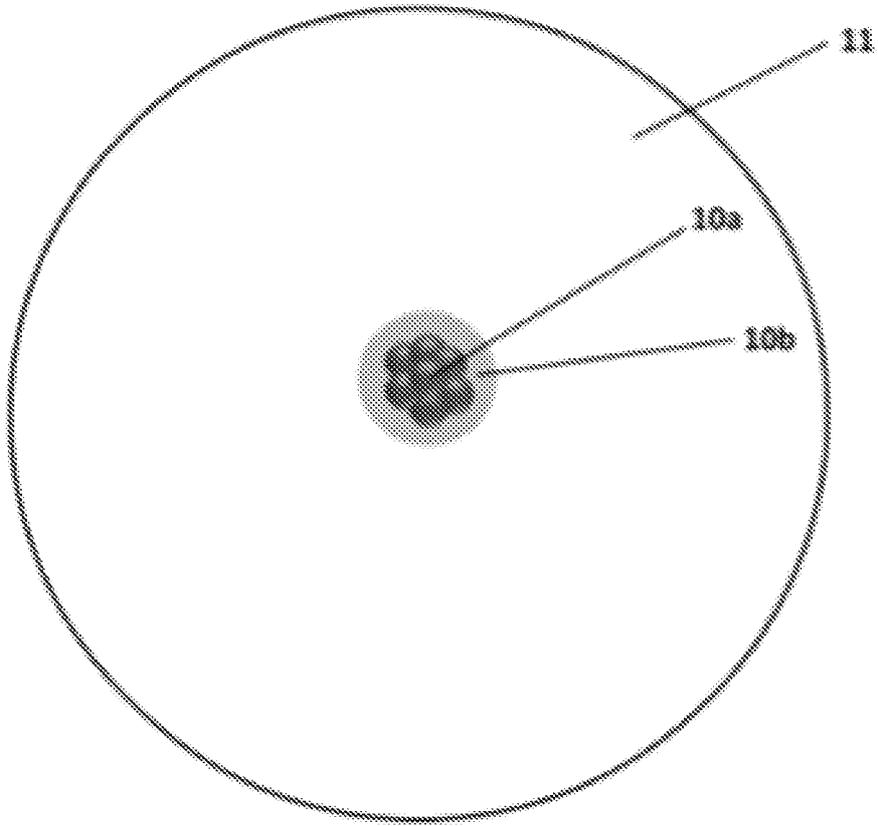
19. USO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo referido analito ser selecionado a partir do grupo de esteroides, vitaminas, drogas, açúcares, compostos orgânicos, proteínas, ácidos nucleicos, açúcares e misturas de dois ou mais dos mesmos.

20. MÉTODO PARA DETERMINAR PELO MENOS UM ANALITO EM UMA AMOSTRA DE FLUIDO, caracterizado por compreender as etapas de:

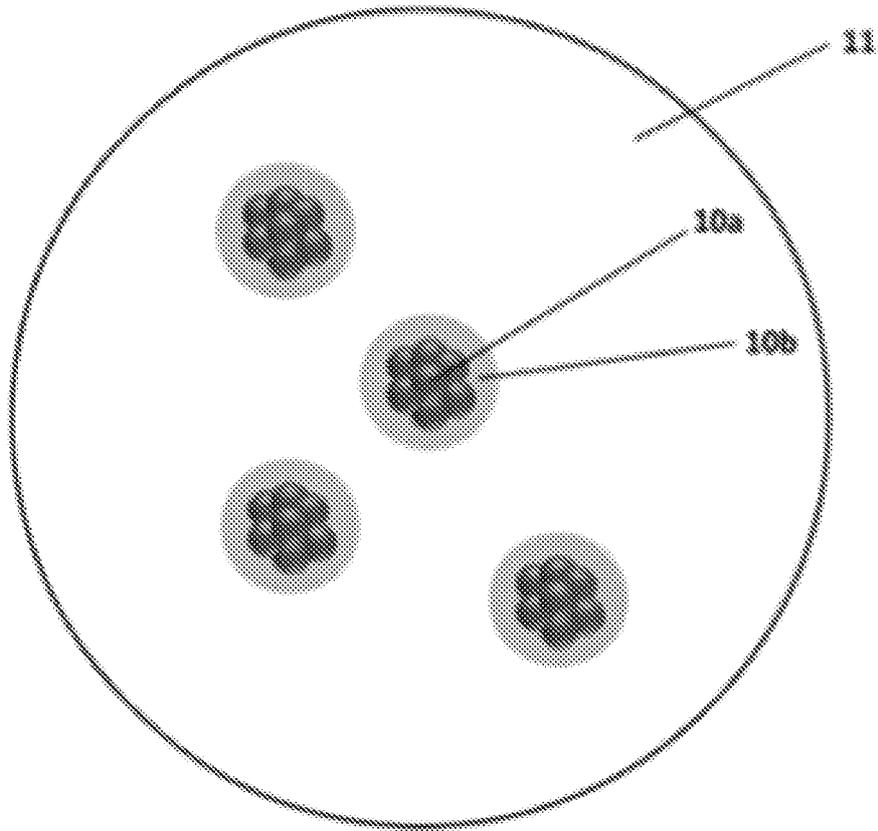
a) colocar uma partícula magnética, conforme definida em

qualquer uma das reivindicações 1 a 14 ou 17, em contato com uma amostra de fluido compreendendo ou que se suspeita compreender pelo menos um analito; e

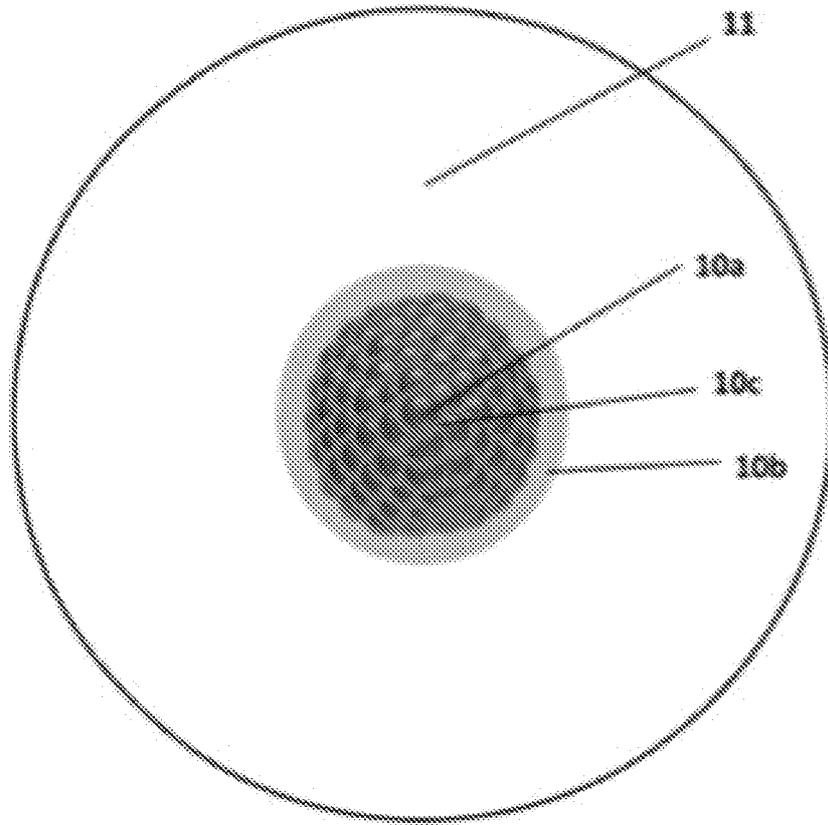
b) determinar o pelo menos um analito ligado à referida partícula magnética.



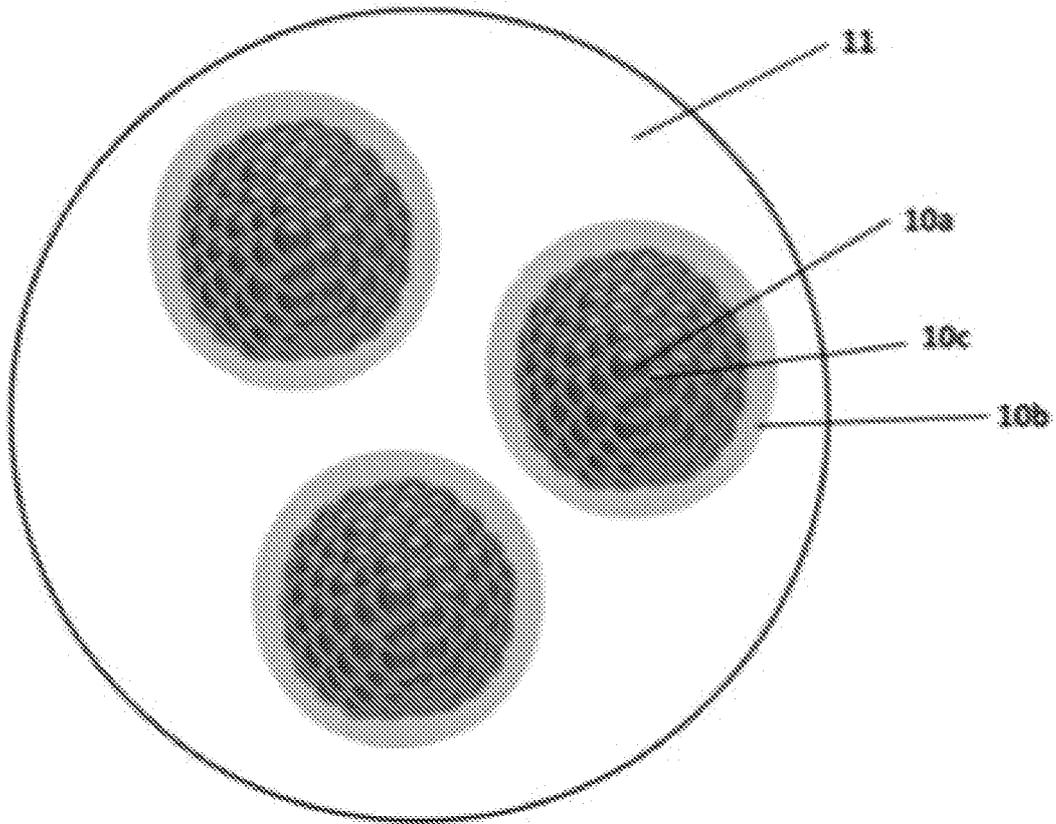
**Figura 1**



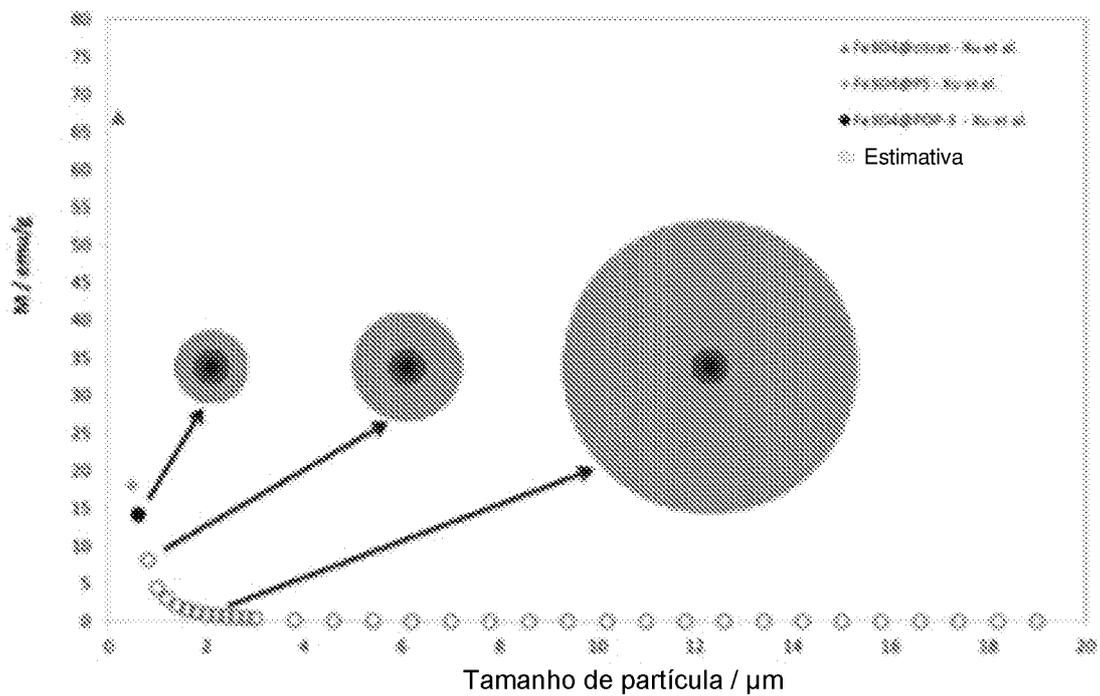
**Figura 2**

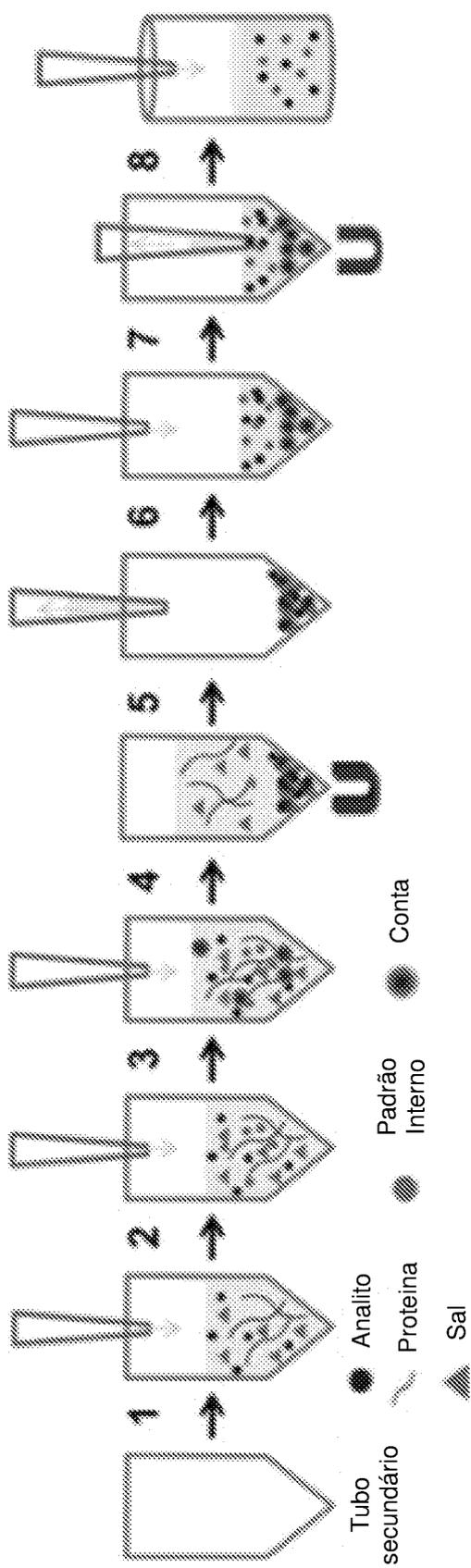


**Figura 3**



**Figura 4**

**Figura 5**



**Figura 6**

**RESUMO****“PARTÍCULAS MAGNÉTICAS, MÉTODOS PARA PREPARAR UMA PARTÍCULA MAGNÉTICA E PARA DETERMINAR PELO MENOS UM ANALITO EM UMA AMOSTRA DE FLUIDO E USO DA PARTÍCULA MAGNÉTICA”**

A presente invenção refere-se a partículas magnéticas, em que cada partícula compreende uma matriz polimérica e no mínimo um núcleo magnético (M), em que a matriz polimérica compreende pelo menos, um polímero reticulado e em que a partícula magnética tem um tamanho de partícula na faixa de a partir de 1 para 60 micrômetros. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para preparar tais partículas e a partículas que são obtidas ou que podem ser obtidas pelo referido método. Além disso, a presente invenção refere-se ao uso dessas partículas magnéticas para determinação qualitativa e/ ou quantitativa de pelo menos um analito em um fluido. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para determinar, pelo menos, um analito, em uma amostra de fluido que compreende o contato de uma partícula magnética da invenção ou uma partícula magnética obtida pelo método da presente invenção com uma amostra de fluido que compreende ou que se suspeita compreender pelo menos um analito.