

NOWE CZĄSTECZKI W POSTACI MIKROSFER $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ OTRZYMYWANYCH W IChTJ ZMODYFIKOWANĄ METODĄ ZOL-ŻEL DO ZWALCZANIA NOWOTWORÓW WĄTROBY

*The new molecules in the form of microspheres
 $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ obtained by modified INCT sol-gel
method for liver cancer treatment*

Wiesława Łada, Danuta Wawszczak

In the Sol-Gel Laboratory (INCT) on the basis many years of experience in the preparation new generation of ceramic materials has been taken study for preparation microspheres Y_2O_3 to treatment hepatic malignancies cancer. Using a combination of patented processes (INCT Process, patent PL-83484 and Complex Sol-Gel Process-CSGP, patent PL-172618) in one method for the production of spherical particles with diameters 10 to 100 μm obtained $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ microspheres (decision to grant a patent by the Polish Patent Office of November 19, 2014 for patent application P-394645 in 2011). Microspheres after fractionating were study to physicochemical properties and were tested stability in the environment physiological saline, serum and blood. In order to obtain the properties of the radiopharmaceutical $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ microspheres were irradiated in the reactor Maria in the reaction $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$.

W oparciu o wieloletnie doświadczenie w otrzymywaniu materiałów ceramicznych w pracowni Zol-Żel IChTJ podjęto się realizacji pomysłu wytwarzania mikrosfer Y_2O_3 do zwalczania raka wątroby. Korzystając z połączenia opatentowanych procesów otrzymywania materiałów ceramicznych w postaci ziaren sferycznych o różnej średnicy od 10 do 100 μm w jedną metodę (proces IChTJ patent PL- 83484 i Komplexowy Zol-Żel Proces-CSGP, patent PL -172618) i odpowiedni dobór warunków prowadzenia syntezy otrzymano sferyczne ziarna $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ (decyzja o przyznaniu patentu przez Urząd Patentowy z dnia 19 listopada 2014 r. na zgłoszenie patentowe P 394645 z 2011 r.). Mikrosfery po rozfrakcjonowaniu poddawane były badaniom fizykochemicznym i trwałości w różnych środowi-

skach: soli fizjologicznej, surowicy i krwi. W celu uzyskania właściwości radiofarmaceutyku, mikrosfery $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ były naświetlane w reaktorze Maria w reakcji $^{89}\text{Y}(n, \gamma)^{90}\text{Y}$.

Wątroba to jeden z najważniejszych narządów naszego ciała - główna „fabryka” chemiczna. Nowotwory wątroby - pierwotne lub przerzutowe - są problemem tysięcy Polaków. Jeśli guza (lub guzów) nie daje się usunąć chirurgicznie, pozostaje chemioterapia, która w wielu przypadkach niestety nie jest skuteczna. Chemioterapeutyki są podawane do układu żylnego i w związku z tym ich działanie obejmuje nie tylko wątrobę, lecz również cały organizm, wywołując przy tym różnorodne, złe znoszone przez pacjentów skutki uboczne. Większość nowotworów rozrasta się szybko i dlatego doskonałym pomysłem jest odcięcie

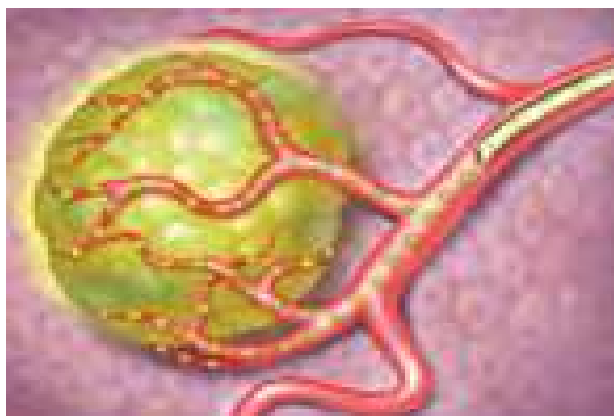
im dostaw „pożywienia” i tlenu - wystarczy w odpowiedni sposób zamknąć dopływ krwi do komórek guza i zastosować embolizację, a w połączeniu z radioizotopem radioembolizację. W Polsce przeprowadza się obecnie nieliczne tego typu zabiegi, do których kupuje się sprowadzane z Australii mikrosfery polimerowe znakowane radioizotopem itru-90 (emiterem promieniowania β) produkcji firmy SIRTex Medical. Są to bardzo kosztowne zabiegi, gdyż koszt jednego wynosi ok. 100 tys. zł, a refundacja uzależniona jest od decyzji NFZ. Dlatego w IChTJ powstał pomysł (2010 r.) wytwarzania mikrosfer rodzimej produkcji, które po aktywacji w reaktorze MARIA w Świerku mogłyby z powodzeniem zastąpić bardzo drogie, jak na polskie warunki, mikrosfery sprowadzane z Australii. Pomysł produkcji rodzimego radiofarmaceutyku powstał po rozmowie z prof. Leszkiem Królickim kierownikiem Zakładu Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego po przedstawieniu jak dużym problemem z punktu widzenia medycyny jest postępowanie w przypadku rozsianego procesu nowotworowego w wątrobie. Radioembolizacja jako metoda podawania mikrosfer z krótko życiowym izotopem jakim jest itr-90 pacjentom w ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat okazała się bardzo obiecująca i bezpieczna zarówno dla pacjentów jak i personelu wykonującego zabieg. Co prawda niestety nie we wszystkich przypadkach można będzie się spodziewać całkowitego wyleczenia, ale zabieg taki oszczędza choremu cierpienia, a także może przedłużyć życie.

Realizacji pomysłu wytwarzania mikrosfer w pracowni Zol-Żel IChTJ można było się podjąć w oparciu o wieloletnie doświadczenie zastosowania dwóch opatentowanych w tym zespole metod otrzymywania materiałów ceramicznych między innymi w postaci ziaren sferycznych o różnej średnicy (>10 do $<100\mu\text{m}$). Są to proces IChTJ (INCT Process, patent PL - 83484) i Komplexowy Zol-Żel Proces (CSGP, patent PL-172618). Połączenie obu tych procesów w jedną metodę i odpowiedni dobór warunków prowadzenia syntezy pozwoliło otrzymać sferyczne ziarna $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ - zgłoszenie patentowe P-394645. Wytworzone ziarna w skali laboratoryjnej po przejściu przez wszystkie etapy technologii z konwersją termiczną żeli włącznie już jako końcowy produkt $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ były rozfrakcjonowywane na sitach do odpowiednich frakcji (wielkości ziaren). Mikrosfery o określonych frakcjach poddawane były badaniom fizykochemicznym i trwałości w różnych środowiskach między innymi w surowicy. W celu uzyskania właściwości radiofarmaceutyku itr naturalny ^{89}Y w mikrosferach

musi być poddany aktywacji w reakcji jądrowej $^{89}\text{Y}(n,\gamma)^{90}\text{Y}$. W związku z tym poproszono do współpracy zespół prof. dr hab. Edwarda Illera z Ośrodka POLATOM Narodowego Centrum Badań Jądrowych w Świerku, gdzie mikrosfery $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ po naświetleniu w reaktorze Maria do $^{90}\text{Y}_2\text{O}_3$ już jako radiofarmaceutyk po dalszych badaniach może być stosowany terapeutycznie chorym na nowotwór wątroby.

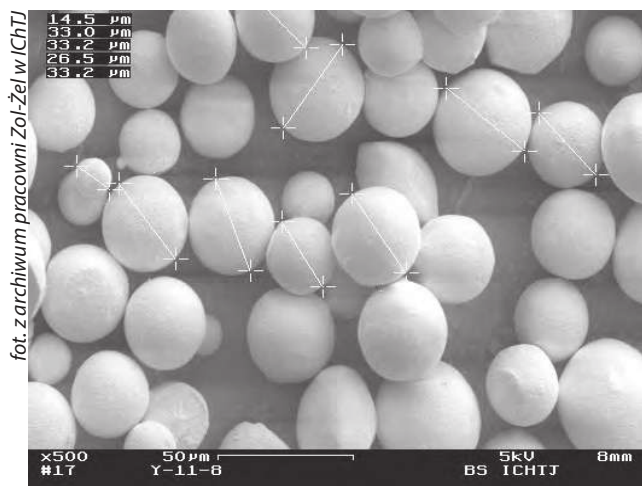
Oczywistym jest, że do zastosowania terapeutycznego mikrosfer jest daleka droga. Obecnie w IChTJ przeprowadza się badania fizykochemiczne i biologiczne. Przebadało zachowanie się mikrosfer w środowisku zbliżonym do występującego w organizmie człowieka oraz na fantomie wątroby. Następnym krokiem będzie przeprowadzenie badań przedklinicznych, a po ich pozytywnym wyniku przeprowadzenie eksperymentów medycznych.

Metoda otrzymywania mikrosfer itrowych była prezentowana na międzynarodowych wystawach wynalazków między innymi w Seulu (Seul International Invention Fair 2012) Tajwanie (Taiwan Invention Association 2012), Korei (Korea International Women's Invention Exposition 2012), gdzie uhonorowana została medalami z wyróżnieniem. Ponadto w 2013 r. IChTJ został wyróżniony przez ministra nauki i szkolnictwa wyższego prof. Barbarę Kudrycką dyplomem za „Sposób otrzymywania sferycznych ziaren trójtlenku itru”.



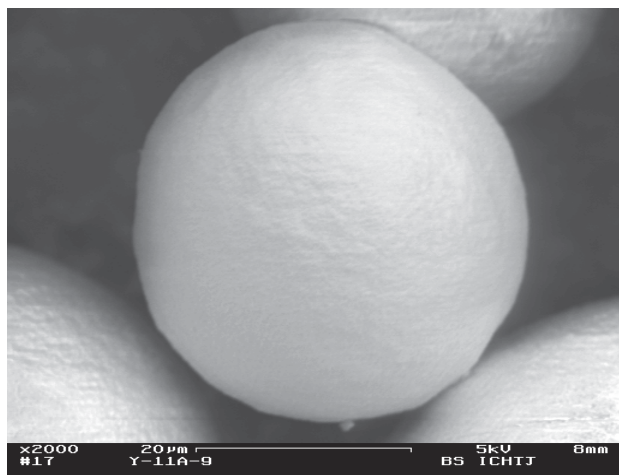
Fot. 1. Radioembolizacja złośliwego guza wątroby przy zastosowaniu mikrosfer z Y-90

Photo 1. Radioembolization of hepatic malignancies cancer using yttrium-90 microspheres



Fot. 2. SEM mikrosfer $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ otrzymywanych zmodyfikowaną ICHTJ metodą żol-żel

Photo 2. SEM of microspheres $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ obtained by modified INCT sol-gel method



Fot. 3. SEM pojedynczej mikrosfery $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ o $\Phi = 20\mu\text{m}$

Photo 3. SEM of $^{89}\text{Y}_2\text{O}_3$ microsphere about $\Phi = 20\mu\text{m}$



Fot. 4. Aparatura do otrzymywania mikrosfer

Photo 4. Apparatus for preparation of microspheres

Warszawa, 19 listopada 2014

URZĄD PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ
Departament Badań Patentowych
Al. Niepodległości 188-192
00-950 Warszawa, skr. poczt. 203

Nasz znak: DP.P.394645.11.ajur
Wasz znak: BPP-4312/CH5.2011

DECYZJA

Na podstawie art. 24 i art. 52 ustawy z dnia 30 czerwca 2000r. Prawo własności przemysłowej (Dz.U. z 2013r. poz. 1410) Urząd Patentowy RP po rozpatrzeniu zgłoszenia oznaczonego numerem P.394645 dokonanego w dniu 2011-04-21 udziela na rzecz:

INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ, Warszawa, Polska

PATENTU

na wynalazek(i) pt.:
Sposób otrzymywania sferycznych ziaren trójtlenku itru

pod warunkiem uiszczenia opłaty w wysokości 380zł, za I okres ochrony wynalazek(ów) rozpoczynający się w dniu 2011-04-21 i obejmujący 1-3 rok ochrony*.

Podstawa prawna: art. 224 ust. 1 ustawy Prawo własności przemysłowej oraz pkt II pkt 1 tabeli opłat stanowiącej załącznik nr 1 do rozporządzenia Rady Ministrów z 26 lutego 2008r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie opłat związanych z ochroną wynalazków, wzorów użytkowych, wzorów przemysłowych, znaków towarowych, oznaczeń geograficznych i topografii układów scalonych (Dz. U. z 2001 r. Nr 90, poz. 1000, Dz. U. z 2004 r. Nr 35, poz. 309, Dz. U. z 2008 r. Nr 41, poz. 341).

Urząd Patentowy RP wzywa do wniesienia tej opłaty w ciągu trzech miesięcy od dnia doręczenia decyzji.

W razie nieuiszczenia wskazanej opłaty w wyznaczonym terminie Urząd Patentowy RP, na podstawie art. 52 ust. 2 ustawy Prawo własności przemysłowej stwierdzi wygaśnięcie decyzji o udzieleniu patentu.

Od niniejszej decyzji stronie służy wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy przez Urząd Patentowy RP w terminie dwóch miesięcy od dnia jej doręczenia.

Na podstawie art. 227 ustawy Prawo własności przemysłowej oraz pkt I pkt 12 powołanej tabeli opłat Urząd Patentowy RP wzywa do wniesienia w terminie trzech miesięcy opłaty w wysokości 100zł za publikację o udzieleniu patentu.

Otrzymują:
rzec. pat. Iwona Brodowska
LEX-PAT KANCELARIA PRAWNO-
PATENTOWA
ul. Łucka 15/14
00-842 Warszawa

Andrzej Jurkiewicz
Ekspert
(dokument podpisany elektronicznie)

* Pouczenie

Jezeli w chwili wydania decyzji rozpoczął się kolejny okres ochrony wynalazku (kolejne lata), a Zgłaszający chce przedłużyć ochronę na ten okresy (tu lata), powinien łącznie z opłatą za I okres ochrony, wymienioną wyżej, wnieść opłatę za następne okresy - art. 224 ust. 1 ustawy Prawo własności przemysłowej.

1

Fot. 5. Decyzją Urzędu Patentowego RP z dnia 19 listopada 2014 udziela się na rzecz IChTJ Patentu na wynalazek „Sposób otrzymywania sferycznych ziaren trójtlenku itru”

Photo 5. Decision of the Patent Office of the Republic of 19 November 2014 shall be granting for an invention patent for IChTJ „Method for obtaining spherical grains of molybdenum trioxide”

mgr Wiesława Łada,
dr Danuta Wawszczak
Centrum Radiochemii i Chemii Jądrowej,
Instytut Chemii i Technologii Jądrowej,
Warszawa