

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **227854**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **409387**

(51) Int.Cl.  
**G21K 4/00 (2006.01)**  
**C09K 11/06 (2006.01)**  
**G01T 1/203 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **07.09.2014**

---

(54) **Zastosowanie 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu oraz scyntylator polimerowy**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**14.03.2016 BUP 06/16**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**31.01.2018 WUP 01/18**

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Jagielloński, Kraków, PL**  
**UNIwersytet Rolniczy**  
**IM. HUGONA KOŁŁĄTAJA W KRAKOWIE,**  
**Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ANNA WIECZOREK, Kraków, PL**  
**ANDRZEJ DANIEL, Kraków, PL**  
**TOMASZ UCHACZ, Kraków, PL**  
**PAWEŁ MOSKAŁ, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Rafał Witek**

---

**PL 227854 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest scyntylator polimerowy zawierający 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu, jako drugi dodatek fluorescencyjny. Wynalazek znajduje zastosowanie zwłaszcza w diagnostyce medycznej.

Scyntylatory są powszechnie stosowanymi detektorami promieniowania jądrowego gamma oraz X, jak również naładowanych i obojętnych cząstek. Materiały scyntylicyjne dzielą się na dwie grupy: organiczne i nieorganiczne, a ich właściwości zależą od liczby atomowej.

Scyntylatory znalazły szerokie zastosowanie na wielu polach nauki i przemysłu. Są najbardziej powszechnymi detektorami używanymi w eksperymentach fizyki cząstek oraz fizyki jądrowej, na przykład stanowią istotną część układów eksperymentalnych zainstalowanych na Wielkim Zderzaczu Hadronów w Europejskim Ośrodku Fizyki Cząstek (CERN).

Scyntylatory stosowane są także w astrofizyce do obserwacji nowopowstających gwiazd, przy poszukiwaniu surowców mineralnych oraz w celu zapewnienia bezpieczeństwa na lotniskach, jako metoda alternatywna do stosowanych najczęściej przy prześwietlaniu bagażu promieni X. Na polach minowych scyntylatory pomagają w zlokalizowaniu ładunku wybuchowego bez narażenia życia ludzkiego.

Scyntylatory są również powszechnie stosowane w medycynie nuklearnej – diagnostyce medycznej, są główną częścią tomografów komputerowych (CT), pozytonowych emisyjnych tomografów (PET) oraz tomografii komputerowej pojedynczych fotonów (SPECT). Wymienione metody bazują na detekcji promieniowania X lub kwantów gamma pochodzących z anihilacji elektronów z tkanek ciała z pozytonami uwalnianymi przez radiofarmaceutyk podany pacjentowi. Do pomiaru anihilacyjnych kwantów gamma obecnie używa się scyntylatorów zbudowanych z nieorganicznych kryształów.

Znaczenie metod PET oraz SPECT wzrasta, ponieważ są szczególnie efektywne w wykrywaniu coraz częściej występujących chorób nowotworowych, a także schorzeń neurologicznych, kardiologicznych oraz gastrologicznych.

Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa jest jedną z najbardziej zaawansowanych nieinwazyjnych technik diagnostycznych. W związku z rosnącym zapotrzebowaniem na tomografy pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej, których w Polsce i innych krajach ciągle jest zbyt mało, opracowana została nowatorska metoda konstrukcji tychże urządzeń opisana w zgłoszeniach patentowych WO2011/008118 oraz WO2011/008119. Drogie scyntylatory nieorganiczne zastąpione są tanimi scyntylatorami polimerowymi. Rozwiązanie to otwiera nowe możliwości w dziedzinie diagnostyki: umożliwia jednoczesne zbadanie pacjenta za pomocą dwóch metod: pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej oraz magnetycznego rezonansu jądrowego (zgłoszenie patentowe „Tomograf hybrydowy TOF-PET/MRI” Nr. P.405184 (2013)). Zastosowane techniki rekonstrukcji dają możliwość jednoczesnego obrazowania morfologicznego i funkcjonalnego. Dzięki nowatorskiemu podejściu do konstrukcji komory diagnostycznej, tomograf umożliwia obrazowanie całego pacjenta, lub jego większej części, przy zastosowaniu odpowiednio długich bloków scyntylatorów. Jest to szczególnie korzystne jeśli chodzi o wykrywanie przerzutów nowotworów. Takie rozwiązanie nie tylko pozwala na najszybsze z możliwych zbadanie i wykrycie choroby, ratując życie pacjenta, ale również znacznie obniża koszty badania oraz skraca czas potrzebny na pełną diagnostykę jednej osoby. PET pozwala również na monitorowanie efektów prowadzonych terapii. Tomografy PET są nieocenionym narzędziem diagnostycznym ze względu na możliwość wykrycia chorób nowotworowych nawet we wczesnych ich stadiach, co pozwala na natychmiastowe podjęcie leczenia oraz dobór właściwej terapii. Jednakże stosowane obecnie komory diagnostyczne składają się z pierścienia zawierającego wiele niewielkich scyntylatorów nieorganicznych, których cena jest bardzo wysoka. Ze względu na cenę, prowadzenie diagnostyki z użyciem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej jest poza zasięgiem większości krajów świata.

Wynalazek opisany w zgłoszeniach patentowych WO2011/008118 oraz WO2011/008119 oraz w publikacji P. Moskal et al., („A novel TOF-PET detector based on organic scintillators”, *Radiotherapy & Oncology* 110 (2014) S69) ma na celu znaczne obniżenie kosztów tomografu, poprzez zastąpienie drogich nieorganicznych scyntylatorów przez tanie polimerowe, przy jednoczesnej poprawie jakości obrazowania dzięki zastosowaniu nowatorskich metod rekonstrukcji obrazu. Powszechne użycie tego typu detektorów znalazłoby również zastosowanie przy prowadzeniu eksperymentów z zakresu fizyki cząstek oraz fizyki jądrowej.

Scyntylatory polimerowe wytwarza się rozpuszczając dodatki scyntylicyjne w oczyszczonym ciekłym monomerze i inicjując reakcję polimeryzacji. Ilość pierwszego dodatku fluorescencyjnego zazwyczaj nie przekracza 20%, chociaż najczęściej jest to 1–2% (N. Zaitseva et al., „Plastic scintillators with effective pulse shape discrimination for neutron and gamma detection”. WO2012142365 A3, 2012).

Procesy wytwarzania scyntylatorów polimerowych różnią się, w zależności od stosowanego cyklu temperaturowego podczas procesu polimeryzacji. Scyntylatory mogą być wytwarzane stosując inicjator polimeryzacji lub inicjując reakcję termicznie. Reakcja biegnie w szczelnie zamkniętych pojemnikach, roztwór wraz z rozpuszczonymi w nim dodatkami jest wcześniej poddany barbotażowi gazu obojętnego w celu usunięcia tlenu prowadzącego do żółknięcia powstającego polimeru (A. Bross, K. Mellott i A. Pla-Dalmau, „Extruded plastic scintillator including inorganic powders”. Patent US7067079 B2, 2006). Przy stosowaniu dodatku inicjatora, reakcja prowadzona jest w niskich temperaturach około 50°C, natomiast w przypadku braku inicjatora, kiedy reakcja polimeryzacji zaczyna biec pod wpływem temperatury, mieści się ona w przedziale maksymalnych temperatur 120–200°C i jest prowadzona w odpowiednio dobranym, zoptymalizowanym czasie.

2-(4-styrylofenylo)benzoksazol otrzymywany jest podczas stosunkowo prostej syntezy nie wymagającej dużych nakładów finansowych.

2-(4-styrylofenylo)benzoksazol został po raz pierwszy otrzymany przez Adolfa Emila Siegrista i współpracowników w 1960 roku i zastosowany wraz z serią pokrewnych struktur jako wybielacz optyczny. Procedura otrzymywania jest opisana w trzech patentach (Ciba Ltd., Patent nr GB941048, 1960; *Chem. Abstr.*, 1964, vol. 61, 5828c; Ciba Ltd. Patent nr CH374361, 1960; *Chem. Abstr.* 1965, vol. 62, 697f; Kodak SA, Patent: BE641415, 1962, *Chem. Abstr.*, 1965, vol. 63, 3093a). W 1967 roku ukazała się publikacja przeglądowa Siegrista dotycząca styryloazoli (Siegrist, Adolf E., Preparation of heterocyclic stilbene compounds. Anil synthesis, *Helvetica Chimica Acta*, 50(3), 906–57, 1967).

Ponadto patent US 3,476,747 opisuje sposób otrzymywania 1,2-bis(arylo)etylenów, w którym jako produkt uboczny może powstawać również 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol.

Proponowany w niniejszym zgłoszeniu związek był również wykorzystywany jako materiał emisyjny w diodach elektroluminescencyjnych OLED (Ko, Chung-Wen; Tao, Yu-Tai; Danel, Andrzej; Krzeminska, Lidia; Tomasik, Piotr Organic Light-Emitting Diodes Based on 2-(Stilbene-4-yl)-benzoxazole Derivatives: An Implication on the Emission Mechanism, *Chemistry of Materials*, 13(7) 2441–2446, 2001) czy też materiał NLO (Bobrovnikova, Yu. A.; Vernigor, E. M.; Zverev, G. M.; Luk'yanets, E. A.; Martynov, A. D.; Khrolova, O. R., Effective transformation of the second harmonics of a ruby laser into stimulated radiation in the 400–70 nm range of stilbenyloxazole solutions, *Zhurnal Prikladnoi Spektroskopii*, 13(2) 216–19, 1970. Inne zastosowania tego związku dotyczyły zastosowań kosmetycznych, stomatologicznych albo materiałów fotograficznych.

Celem wynalazku jest zaproponowanie nowej kompozycji scyntylatora polimerowego nadającego się zwłaszcza do stosowania w diagnostyce medycznej, w szczególności w produkcji tomografów komputerowych (CT), pozytonowych emisyjnych tomografów (PET) oraz tomografii komputerowej pojedynczych fotonów (SPECT).

Nieoczekiwanie okazało się, że właściwości scyntylicyjne 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu są zbliżone do właściwości dostępnych przesuwaczy długości fali, a zalety wynikające z łatwości jego syntezy umożliwiają szersze zastosowanie tej substancji, jako dodatku scyntylicyjnego.

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu do wytwarzania scyntylatorów polimerowych, przy czym związek ten jest stosowany w scyntylatorach polimerowych, jako drugi dodatek fluorescencyjny stanowiący substancję pośredniczącą w przekazie światła z zakresu UV (330–380 nm) do zakresu światła widzialnego (powyżej 400 nm).

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest scyntylator polimerowy charakteryzujący się tym że zawiera 2,5-difenylooksazolu w ilości od 1% wag. do 10% wag. oraz 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol w ilości od 0.01 % wag. do 0.1 % wag. rozpuszczone w polimerze organicznym, przy czym polimer organiczny wybiera się z grupy obejmującej polistyren lub poliwinylotoluen.

Korzystnie scyntylator polimerowy według wynalazku zawiera 2,5-difenylooksazolu w ilości około 2% wag. Równie korzystnie scyntylator polimerowy według wynalazku zawiera 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol w ilości około 0,03% wag.

W korzystnej realizacji wynalazku 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol jest stosowany jako drugi dodatek fluorescencyjny w scyntylatorach polimerowych. Jest to substancja pośrednicząca w przekazie światła z zakresu UV (330–380 nm) do zakresu światła widzialnego (powyżej 400 nm). Istnieje wiele

związków chemicznych stosowanych jako przesuwacze długości fali w scyntylatorach, a wybór warunkowany jest preferowanym zakresem długości fali oraz pierwszym dodatkiem scyntylacyjnym, gdyż widmo emisji pierwszego dodatku musi nakładać się z widmem absorpcji drugiego dodatku.

Istota niniejszego wynalazku wiąże się ze stosowaniem 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu, jako drugiego dodatku fluorescencyjnego w scyntylatorach polimerowych na bazie polistyrenu lub poliwinylotoluenu. Zadaniem przesuwacza długości fali jest absorpcja energii z pierwszego dodatku w zakresie UV i emisja w zakresie światła widzialnego. Maksimum emisji 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu wynosi 400 nm. Substancja ta rozpuszcza się w obydwu monomerach w zakresie stężeń do kilkudziesięciu setnych procenta. Odpowiedni dobór pierwszego dodatku fluorescencyjnego zapewnia efektywny transfer energii na drodze: polimer (przekaz bezpromienisty) – pierwszy dodatek (UV) – 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol (światło widzialne). To z kolei prowadzi do uzyskania wysokiej wartości wydajności świetlnej.

Produkcja scyntylatorów polimerowych z dodatkiem 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu oraz zastosowanie ich w tomografii pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej pozwala na znaczne obniżenie kosztów tych urządzeń, a tym samym ich rozpowszechnienie i w konsekwencji obniżenie kosztów diagnozowania nowotworów i monitorowania terapii przeciwnowotworowej.

W celu lepszego wyjaśnienia istoty wynalazku niniejszy opis został zilustrowany załączonymi rysunkami, przy czym:

na Fig. 1 przedstawiono schemat blokowy układu eksperymentalnego służącego do określenia wydajności świetlnej scyntylatorów;

na Fig. 2 przedstawiono schemat układu eksperymentalnego służącego do określenia rozdzielczości czasowej scyntylatorów. Skrót PM oznacza fotopowielacz. Źródło umieszczone zostało w owianym kolimatorze o szerokości szczeliny: 1,5 mm.

Ponadto opis zawiera opisane poniżej przykłady wykonania wynalazku, które nie powinny być jednak utożsamiane z jego istotą zdefiniowaną powyżej.

#### Przykład 1

Otrzymywanie scyntylatora polimerowego

Synteza wspomnianego scyntylatora polegała na rozpuszczeniu dodatków: 2,5-difenyloksazolu oraz 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu w monomerze w ilości odpowiednio: 2% oraz 0,03% w stosunku do masy próbki oraz prowadzeniu reakcji polimeryzacji tak przygotowanego roztworu. Przykładowe składy scyntylatorów przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1  
Składy przykładowych scyntylatorów

Polimer	Pierwszy dodatek	Drugi dodatek: 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol
Polistyren	p-terfenyl, 2% wag.	0,03 % wag.
Polistyren	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,03 % wag.
Poliwinylotoluen	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,01 % wag.
Poliwinylotoluen	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,02 % wag.
Poliwinylotoluen	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,03 % wag.
Poliwinylotoluen	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,04 % wag.
Poliwinylotoluen	2,5-difenyloksazol, 2 % wag	0,05 % wag.

Przed reakcją, monomer (styren, winylotoluen) oczyszczono, używając granulek zasadowego aktywowanego tlenku glinu z sitem molekularnym A4. Następnie odpowiednie ilości dodatków fluorescencyjnych rozpuszczono w ciekłym monomerze, roztwór przelano do szklanej ampulej, wcześniej silanizowanej, aby zapobiec adhezji szkła do polimeru i poddano barbotażowi argonu przez kilka minut. Ampulę zamknięto szczelnie w płomieniu palnika.

Proces polimeryzacji zainicjowano termicznie. Zastosowano cykl temperaturowy użyty podczas wytwarzania scyntylatorów: 0,01 h – 100°C, 4 h – 140°C, 72 h – 140°C, 10 h – 90°C, 2 h – 90°C, 12 h – 30°C

W wyniku długiej syntezy, trwającej około 100 godzin otrzymano scyntylator homogeniczny o dobrych właściwościach optycznych.

#### Przykład 2

Właściwości optyczne scyntylatora polimerowego według wynalazku

Scyntylator uzyskany zgodnie z przykładem 1 został przetestowany w opisanym poniżej eksperymencie.

Do określenia wydajności świetlnej scyntylatora użyto układu eksperymentalnego, którego schemat przedstawiono na Fig. 1. Wszystkie próbki zostały jednakowo przycięte i wypolerowane, owinięto je taśmą teflonową, pozostawiając nieowinięty jeden koniec, który za pomocą żelu optycznego EJ-550 został przymocowany do okienka fotopowielacza. Źródłem kwantów gamma był izotop  $^{137}\text{Cs}$  emitujący kwanty gamma o energii 622 keV oddziałujące ze scyntylatorem. Pomiar wykonano dla próbek zawierających 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol oraz dla próbki referencyjnej scyntylatorów BC-420 firmy Saint Gobain. Za pomocą oscyloskopu zarejestrowano widma wysokości sygnałów kończące się zbroczem Comptona, na podstawie położenia jego środka wyznaczono wydajność świetlną scyntylatora. W granicach niepewności pomiarowych stwierdzono, że wydajność świetlna scyntylatora będącego przedmiotem tego zgłoszenia nie odbiega od wydajności scyntylatora BC-420.

Wyznaczono też rozdzielczość czasową scyntylatora zawierającego 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol) dla rejestrowania kwantów gamma o energii 511 keV używanych w tomografii PET. W układzie przedstawionym na Fig. 2 umieszczono w tym celu 2 scyntylatory owinięte w folię Vikuity: badany oraz referencyjny o tych samych wymiarach (14 mm x 14 mm x 20 mm). Próbką odniesienia był scyntylator BC-420 firmy Saint-Gobain. Scyntylatory naświetlane zostały w środku ich długości, a źródłem emitującym anihilacyjne kwanty gamma był izotop  $^{22}\text{Na}$ . Energia emitowanych kwantów gamma wynosiła 511 keV. Używając tak przygotowanego zestawu dokonano pomiaru polegającego na rejestracji różnicy czasów pomiędzy sygnałami z fotopowielaczy PM1 i PM2 oraz PM3 i PM4. W powyższym układzie uzyskano bardzo dobre rozdzielczości czasowe wyznaczania czasu interakcji kwantu gamma równe 50ps. Analogiczną wartość otrzymano dla komercyjnego scyntylatora BC-420.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie 2-(4-styrylofenylo)benzoksazolu do wytwarzania scyntylatorów polimerowych, przy czym związek ten jest stosowany w scyntylatorach polimerowych jako drugi dodatek fluorescencyjny stanowiący substancję pośredniczącą w przekazie światła z zakresu UV (330–380 nm) do zakresu światła widzialnego (powyżej 400 nm).
2. Scyntylator polimerowy, **znamienny tym**, że zawiera 2,5-difenylookszolu w ilości od 1% wag. do 10% wag. oraz 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol w ilości od 0,01 % wag. do 0,1% wag. rozpuszczone w polimerze organicznym, przy czym polimer organiczny wybiera się z grupy obejmującej polistyren lub poliwinylotoluen.
3. Scyntylator polimerowy według zastrz. 2, **znamienny tym**, że zawiera 2,5-difenylookszolu w ilości około 2% wag.
4. Scyntylator polimerowy według zastrz. 2, **znamienny tym**, że zawiera 2-(4-styrylofenylo)benzoksazol w ilości około 0,03% wag.

## Rysunki

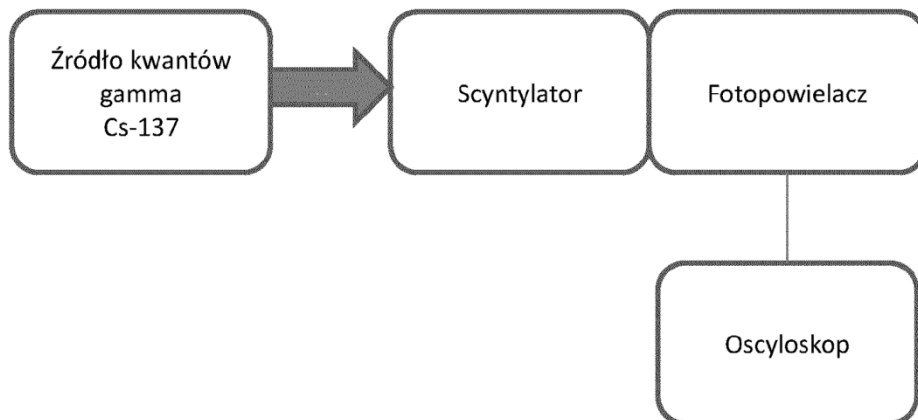


Fig. 1

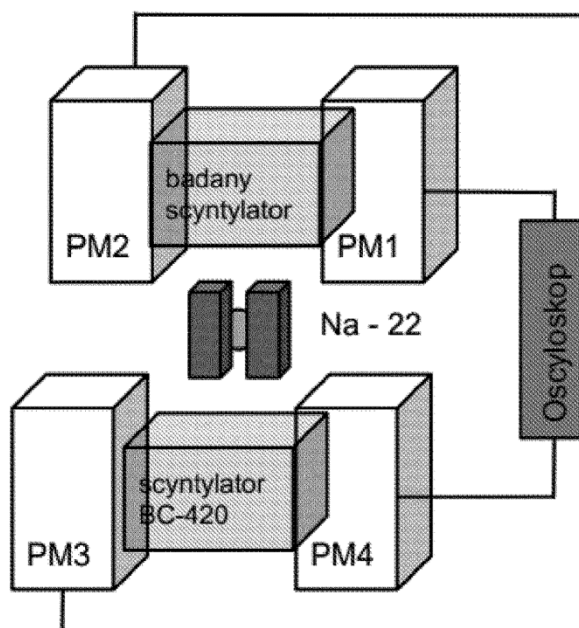


Fig. 2