

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **229207**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **391056**

(22) Data zgłoszenia: **26.04.2010**

(51) Int.Cl.

A01N 59/16 (2006.01)

A61L 12/08 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

A01N 43/16 (2006.01)

A01N 37/40 (2006.01)

A61L 12/06 (2006.01)

A01N 43/08 (2006.01)

A01N 31/16 (2006.01)

(54) **Kompozycja w postaci płynu do pielęgnacji soczewek kontaktowych
i materiałów medycznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
07.11.2011 BUP 23/11

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
29.06.2018 WUP 06/18

(73) Uprawniony z patentu:

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, Kraków, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

PRZEMYSŁAW ŁABUZ, Kraków, PL

WOJCIECH MACYK, Kryspinów, PL

GRAŻYNA STOCHEL, Kraków, PL

PIOTR B. HECZKO, Kraków, PL

MAGDALENA STRUS, Kraków, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Rafał Witek

PL 229207 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest kompozycja w postaci płynu do stosowania zewnętrznego jako środek do płukania soczewek kontaktowych, zawierająca nanokrystaliczny fotokatalizator aktywny w świetle widzialnym oraz ewentualnie nadtlenek wodoru.

W Dokumentcie JP 2003 093 481 ujawniono sposób czyszczenia i sterylizacji soczewek kontaktowych przez nanocząstki tlenku tytanu (IV), przy czym obserwowano aktywność uzyskiwanej mieszaniny w obszarze UV (240–410 nm).

W publikacji WO 2008/019869 ujawniono niemodyfikowane nanocząstki z grupy ZnO_2 , Si, Sn lub TiO_2 .

W publikacji Rajh i wsp. „Surface restructuring of nanoparticles; An efficient route for ligand-metal oxide” J.Phys.Chem. B, 106, 10543–10552 (2002) ujawniono koloidalny roztwór TiO_2 zmodyfikowany ligandami w roztworze koloidalnym w kwaśnym pH. Przedstawiono właściwości spektralne tych materiałów, jednak przedstawione wyniki nie potwierdzają aktywności fotokatalitycznej opisywanych materiałów w roztworze wodnym.

W publikacji Benjamin Choquet i wsp. „Quercetin and Rutin as Potential Sunscreen Agents: Determination of Efficacy by an in vitro method” J.Nat.Prod., 2008, 71(6), 1117–1118 ujawniono zastosowanie rutyny jako środka przeciwpieniącego w emulsjach typu olej w wodzie, zawierających również TiO_2 lub ZnO , stosowanych do produkcji kremów.

Celem wynalazku jest dostarczenie kompozycji służącej do wytwarzania roztworu, który pod wpływem aktywacji światłem widzialnym będzie wykazywał właściwości sterylizujące i nadawał się dzięki temu do pielęgnacji różnych materiałów, zwłaszcza wymagających zapewnienia warunków fizjologicznych, takich jak soczewki kontaktowe czy materiały medyczne (cewniki, bandaże, strzykawki itp.).

Nieoczekiwanie tak zdefiniowany cel udało się osiągnąć dzięki niniejszemu wynalazkowi.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja mająca postać płynu zawierającego roztwór koloidalny, w którym fazę rozproszoną stanowią zmodyfikowane powierzchniowo nanocząstki dwutlenku tytanu o rozmiarach mniejszych niż 100 nm, a ośrodek dyspersyjny stanowi roztwór nadtlenu wodoru, w której to kompozycji nanocząsteczki dwutlenku tytanu są zmodyfikowane powierzchniowo związkami organicznymi charakteryzującymi się tym, że wykazuje stabilność w roztworach wodnych przy pH około 7 oraz tym, że związek organiczny jest związkiem wybranym z grupy obejmującej: sól disodową kwasu 4,5-dihydroksy-1,3-benzenodisulfonowego, rutynę oraz kwas askorbinowy.

Korzystnie, kompozycja według wynalazku wykazuje absorpcję światła widzialnego w zakresie długości fal λ nie mniejszym niż od ok. 400 nm do ok. 600 nm, korzystnie do ok. 700 nm oraz absorpcję światła ultrafioletowego ($\lambda < 400$ nm).

Korzystnie, kompozycja według wynalazku zawiera dodatkowo układ buforowy, korzystnie izotoniczny, utrzymujący pH w zakresie dopuszczalnym farmaceutycznie.

Korzystnie, kompozycja według wynalazku zawiera zmodyfikowany powierzchniowo nanokrystaliczny dwutlenek tytanu w ilości od $0,02 \text{ g dm}^{-3}$ do 1 g dm^{-3} , nadtlenek wodoru, korzystnie w ilości od $0,001 \text{ g dm}^{-3}$ do $0,1 \text{ g dm}^{-3}$ oraz związek stabilizujący nadtlenek wodoru, korzystnie EDTA.

Korzystnie, kompozycja według wynalazku zawiera dodatkowo substancje o działaniu bakterio-bójczym i grzybobójczym.

Kompozycja według wynalazku może zawierać dodatkowo farmaceutycznie dopuszczalne nośniki i substancje pomocnicze. Jako farmaceutycznie dopuszczalne nośniki i substancje pomocnicze można stosować znane nośniki i substancje stosowane standardowo w praktyce farmaceutycznej, które są kompatybilne ze składnikiem czynnym.

W przykładowej realizacji zmodyfikowany dwutlenek tytanu, w którym rozmiar ziarna nie przekracza 100 nm, tworzy stabilne układy koloidalne w roztworze PBS z zachowaniem swojej aktywności fotokatalitycznej. Korzystnie kompozycja według wynalazku stanowi klarowny wodny roztwór koloidalny, zawierający zmodyfikowany powierzchniowo rutyną nanokrystaliczny dwutlenek tytanu oraz nadtlenek wodoru, jako substancje aktywne, NaCl oraz bufor fosforanowy.

Korzystnie kompozycja, według wynalazku przygotowywana jest w postaci koncentratu, korzystnie o 50-krotnie większym stężeniu zmodyfikowanego powierzchniowo rutyną dwutlenku tytanu. Koncentrat miesza się z wodą, korzystnie z buforowanym, izotonicznym roztworem wodnym aż do osiągnięcia pożądanego stężenia.

Korzystnie kompozycja według wynalazku jest przeznaczona zwłaszcza do stosowania zewnętrznego jako środek do pielęgnacji soczewek kontaktowych. Ogólnie, może ona być wykorzystana do wytwarzania preparatu do odkażania lub dezynfekcji, korzystnie do wytwarzania preparatu fotosterylizującego, fotobakteriobójczego, fotogrybobójczego, fotokatalitycznego, przeznaczonego zwłaszcza do stosowania w jednej spośród następujących dziedzin: kosmetyce, dermatologii, okulistyce, laryngologii, urologii, ginekologii, reumatologii, onkologii, chirurgii, weterynarii, stomatologii, w szczególności do sterylizacji elementów szklanych lub z tworzywa sztucznego, zwłaszcza soczewek kontaktowych, cewników medycznych, przewodów szklanych i/lub plastikowych oraz innych powierzchni, których sterylizacja jest korzystna i/lub wymagana.

Kompozycja według wynalazku wykazuje aktywność fotokatalityczną podczas naświetlania światłem widzialnym ($\lambda > 400$ nm; fotokataliza jest konsekwencją procesu absorpcji światła widzialnego przez utworzony powierzchniowy kompleks typu *charge transfer*) oraz światłem ultrafioletowym ($\lambda < 400$ nm; fotokataliza jest konsekwencją procesu absorpcji światła ultrafioletowego przez utworzony powierzchniowy kompleks typu *charge transfer* lub bezpośrednio przez dwutlenek tytanu). W wyniku naświetlania generowane są tzw. reaktywne formy tlenu (OH^\cdot , O_2^\cdot , H_2O_2 , $^1\text{O}_2$).

Nieoczekiwano ustalono, że wzmocnienie właściwości utleniających fotokatalizatora opisanego powyżej może być uzyskane w obecności dodatkowych substancji aktywnych, jakimi są nadtlenki, np. nadtlenek wodoru. Przeniesienie elektronu z pasma przewodnictwa dwutlenku tytanu na cząsteczkę nadtlenku wodoru powoduje generowanie rodników hydroksylowych jako następstwo redukcji cząsteczki H_2O_2 . W obecności śladowych ilości jonów metali zachodzić może dodatkowo rozkład H_2O_2 do rodników hydroksylowych w wyniku reakcji znanych jako procesy Fentona. Ten proces mający niekorzystny wpływ na stabilność i trwałość kompozycji płynu można powstrzymać poprzez dodanie niewielkich ilości związków kompleksujących jony metali, np. EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy lub jego sól), w ilości koniecznej do związania tych jonów.

Przedmiotowy wynalazek w przykładach wykonania uwidocznił na rysunkach, na których Fig. 1 przedstawia widma absorpcyjne UV-vis roztworu koloidalnego nanokryształów TiO_2 modyfikowanych odpowiednio związkami K-1 (Tabela 2) (a), kwasem askorbinowym (b) oraz rutyną (c) (každorażowo stężenie: $0,4 \text{ g dm}^{-3}$); Fig. 2 przedstawia obraz TEM zarejestrowany dla materiału K-1@ TiO_2 ; Fig. 3 przedstawia wyniki naświetlania światłem widzialnym (z użyciem filtrów górnoprzepustowych) mieszaniny reakcyjnej (albumina wołowa z roztworem koloidalnym nanokryształów TiO_2 modyfikowanych odpowiednio związkami K-1, kwasem askorbinowym oraz rutyną), w obrazie elektroforetycznym: K-1@ TiO_2 : (a) $\lambda > 400$ nm, (b) $\lambda > 435$ nm, (c) $\lambda > 455$ nm, KA@ TiO_2 : (d) $\lambda > 400$ nm, (e) $\lambda > 420$ nm, rutyna@ TiO_2 : (f) $\lambda > 420$ nm, (g) $\lambda > 455$ nm; Fig. 4 przedstawia testy przeżywalności bakterii *E. coli* w obecności roztworu koloidalnego nanokryształów TiO_2 modyfikowanych K-1 (szare) i bez fotokatalizatora (czarne) (a) podczas naświetlania światłem o $\lambda > 420$ nm oraz (b) wyniki przeżywalności bakterii *E. coli* w takim samym układzie w ciemności, a także wyniki testów przeżywalności bakterii *E. coli* w obecności roztworu koloidalnego nanokryształów TiO_2 modyfikowanych kwasem askorbinowym (kwadraty) i bez fotokatalizatora (trójkąty) (c) podczas naświetlania światłem o $\lambda > 420$ nm oraz (d) wyniki przeżywalności bakterii *E. coli* w takim samym układzie w ciemności. Figura 5 prezentuje wyniki opisanych w przykładzie 5 testów porównawczych aktywności względem białek kompozycji według wynalazku oraz kompozycji bez dodatku substancji aktywnych. Figura 6 prezentuje wyniki opisanych w przykładzie 6 testów porównawczych aktywności bakteriobójczej kompozycji według wynalazku oraz kompozycji bez dodatku substancji aktywnych. Figura 7 prezentuje wyniki świadczące o nieoczekiwanej synergii współdziałania fotokatalizatora i nadtlenku wodoru.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja mająca postać płynu zawierającego roztwór koloidalny, w którym fazę rozproszoną stanowią zmodyfikowane powierzchniowo nanocząstki dwutlenku tytanu o rozmiarach mniejszych niż 100 nm, a ośrodek dyspersyjny stanowi roztwór nadtlenku wodoru, w której to kompozycji nanocząsteczki dwutlenku tytanu są zmodyfikowane powierzchniowo związkiem organicznym, **znamienna tym**, że wykazuje stabilność w roztworach wodnych przy pH około 7 oraz tym, że związek organiczny jest związkiem wybranym z grupy obejmującej: sól disodową kwasu 4,5-dihydroksy-1,3-benzenodisulfonowego, rutynę oraz kwas askorbinowy.

2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wykazuje absorpcję światła widzialnego w zakresie długości fal λ nie mniejszym niż od ok. 400 nm do ok. 600 nm, korzystnie do ok. 700 nm oraz absorpcję światła ultrafioletowego ($\lambda < 400$ nm).
3. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zawiera dodatkowo układ buforowy, korzystnie izotoniczny, utrzymujący pH w zakresie dopuszczalnym farmaceutycznie.
4. Kompozycja według zastrz. 4, **znamienna tym**, że zawiera modyfikowany powierzchniowo nanokrystaliczny dwutlenek tytanu w ilości od $0,02 \text{ g dm}^{-3}$ do 1 g dm^{-3} , nadtlenek wodoru, korzystnie w ilości od $0,001 \text{ g dm}^{-3}$ do $0,1 \text{ g dm}^{-3}$ oraz związek stabilizujący nadtlenek wodoru, korzystnie EDTA.
5. Kompozycja według zastrz. 4 lub 5, **znamienna tym**, że zawiera dodatkowo substancje o działaniu bakteriobójczym i grzybobójczym.

Rysunki

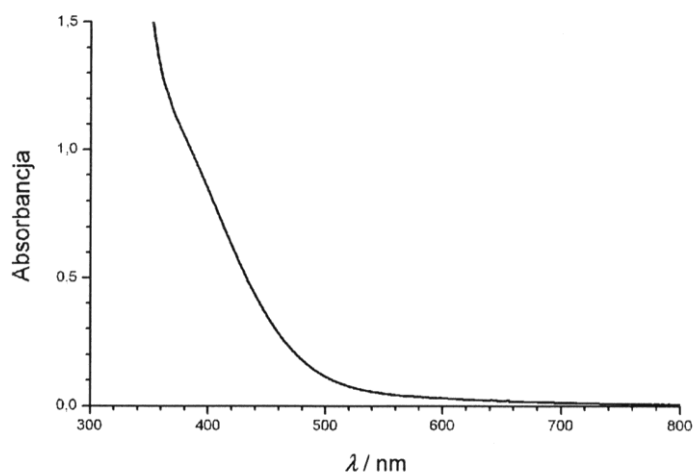


Fig. 1a

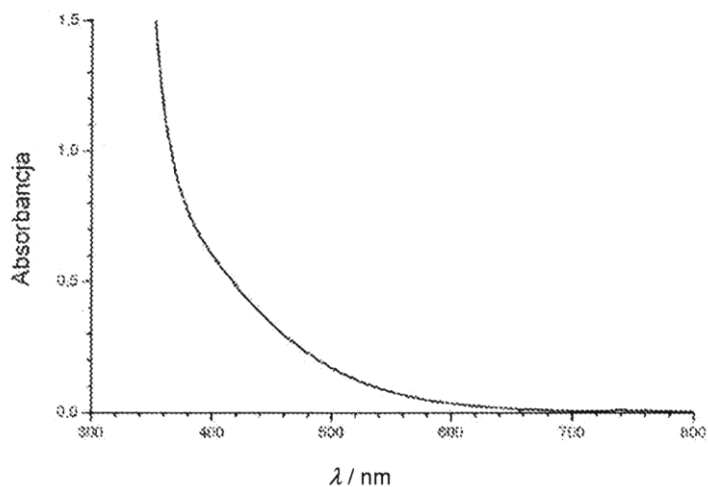


Fig. 1b

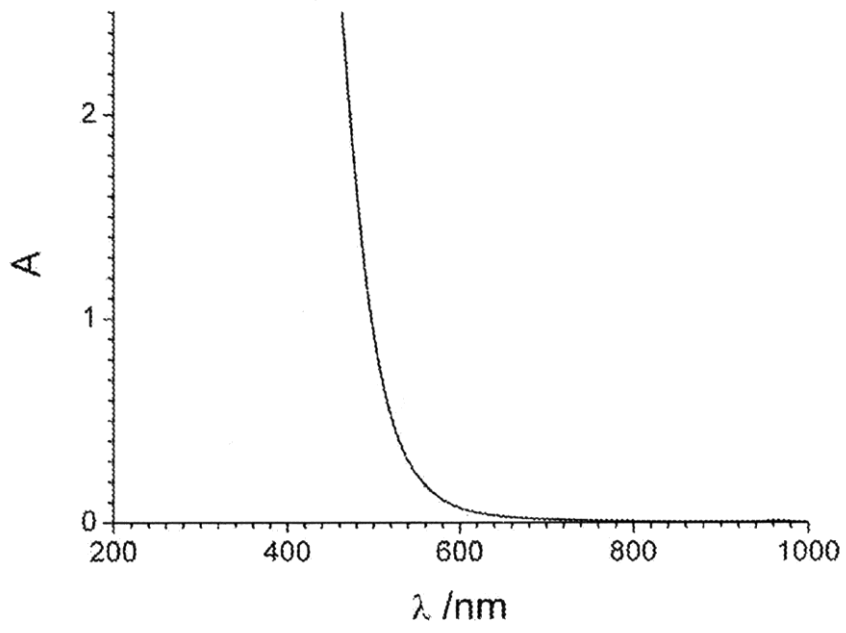


Fig. 1c

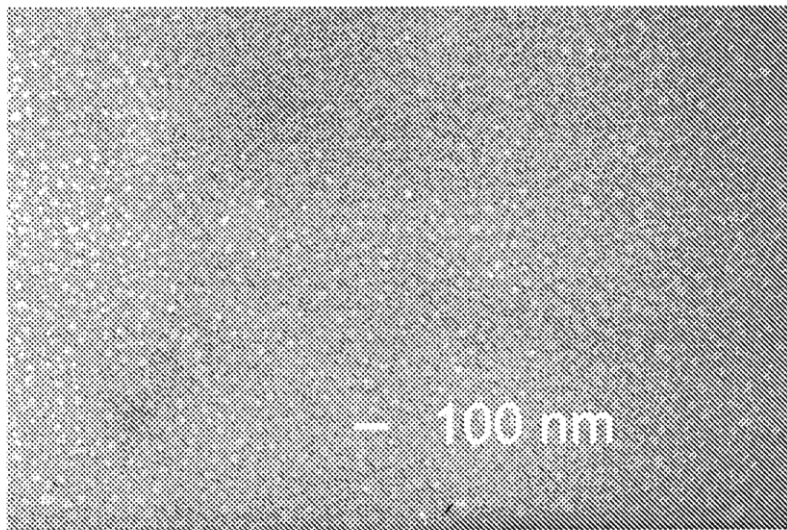


Fig. 2

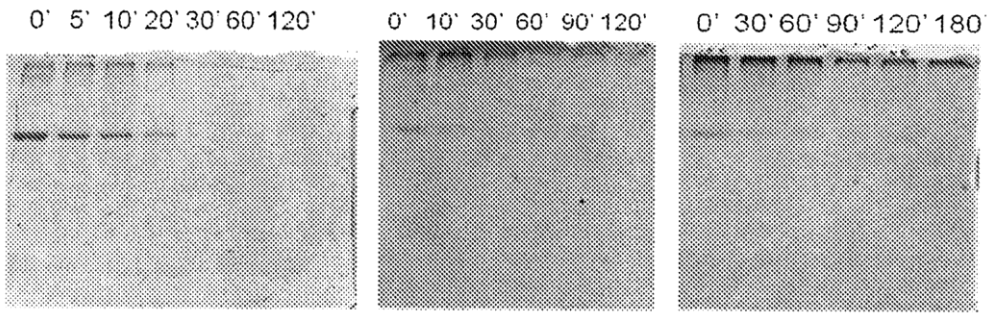


Fig. 3a

Fig. 3b

Fig. 3c

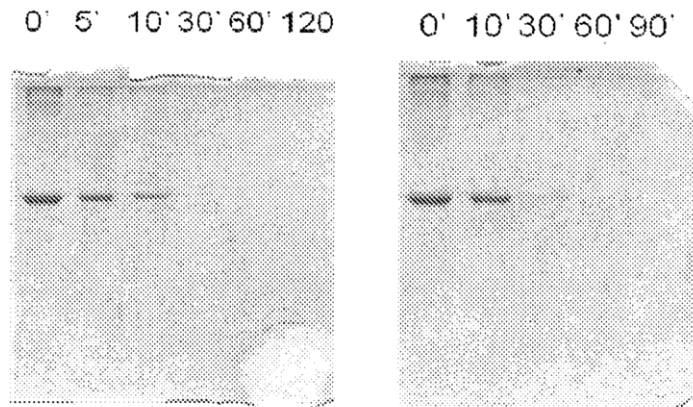


Fig. 3d

Fig. 3e

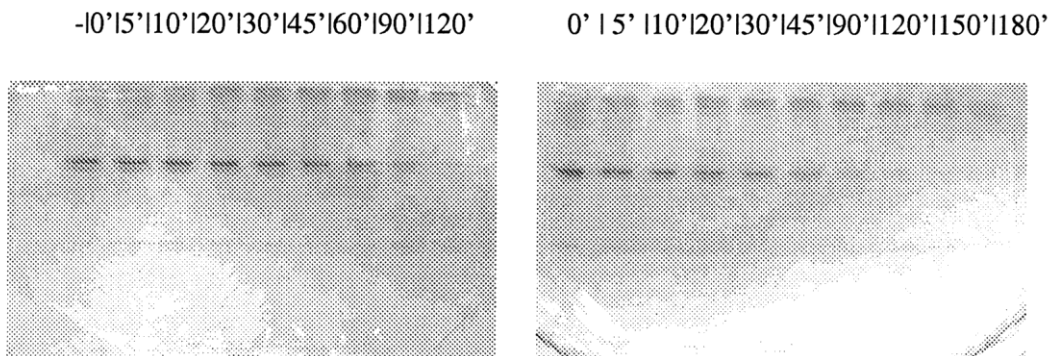


Fig. 3f

Fig. 3g

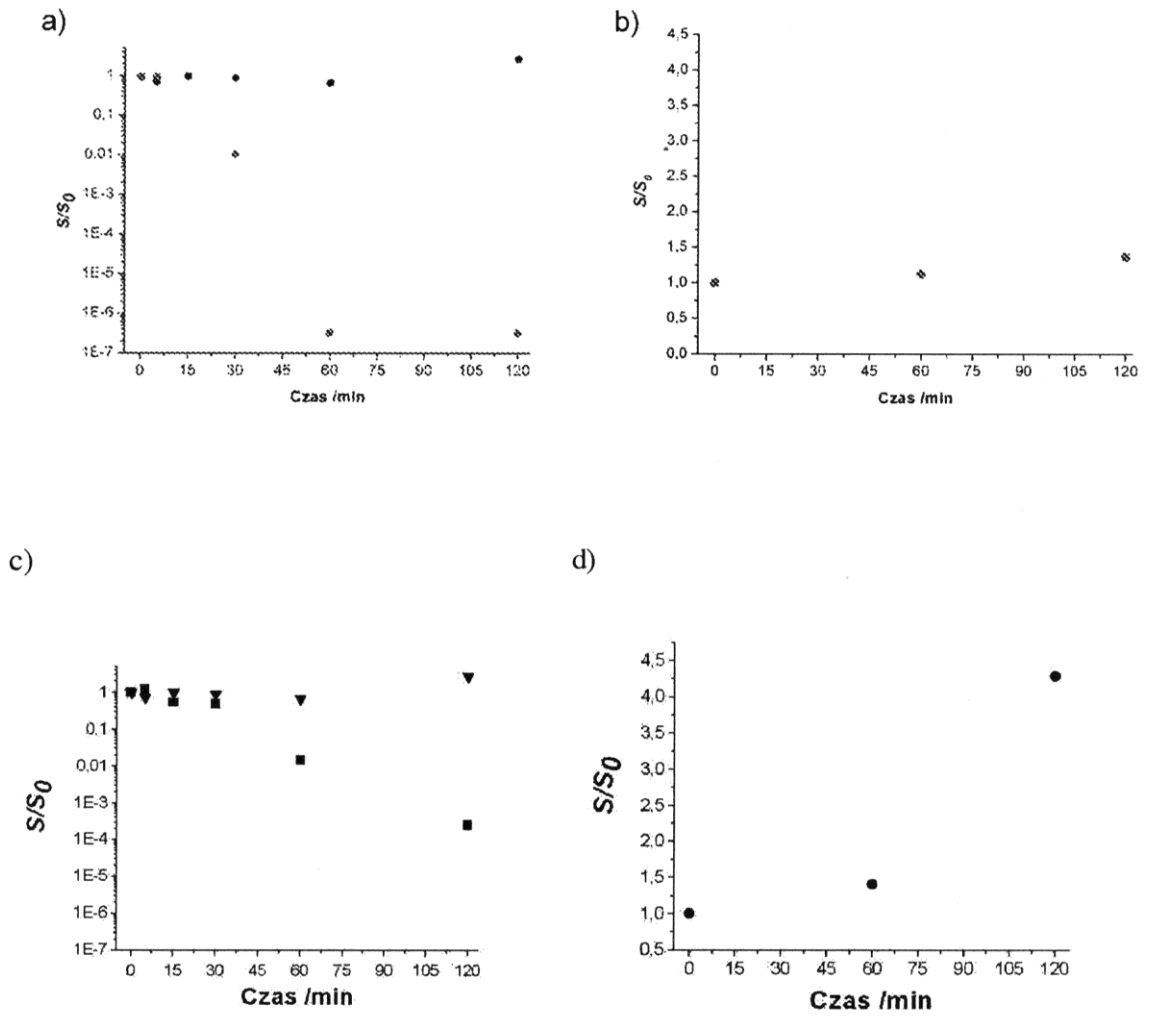


Fig. 4

Fig. 5a

rutyna@TiO₂ w PBS + naświetlanie 5 h

0' 5h

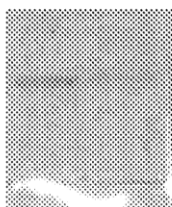


Fig. 5b

rutyna@TiO₂ w PBS + 2 mmol dm⁻³ H₂O₂ + naświetlanie 5 h

0' 1h 2h 3h 4h 5h

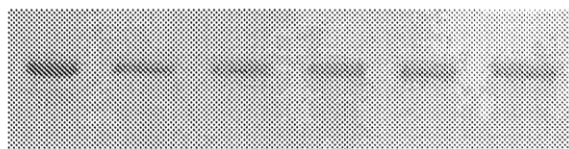


Fig. 5c

3% H₂O₂ (po 5 h w ciemności)

0' 5h

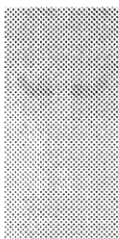


Fig. 6a

Escherichia coli + rutyna@TiO₂ (0,32 g dm⁻³) (-h – w ciemności; +h – w warunkach naświetlania)

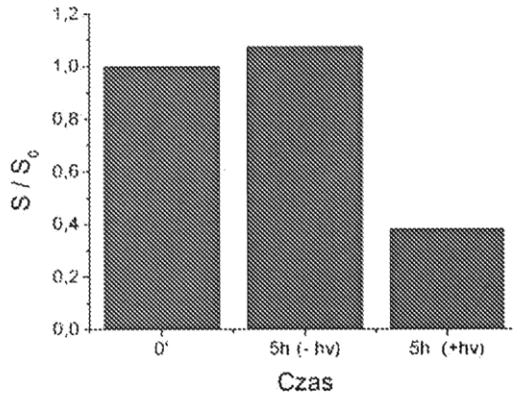


Fig. 6b

Escherichia coli + rutyna@TiO₂ (0,32g dm⁻³) + H₂O₂ (2 mmol dm⁻³) (-h – w ciemności; +h – w warunkach naświetlania)

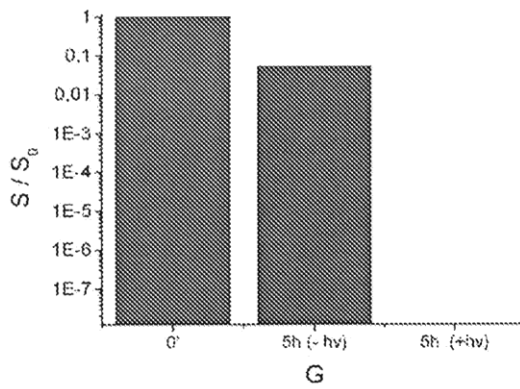
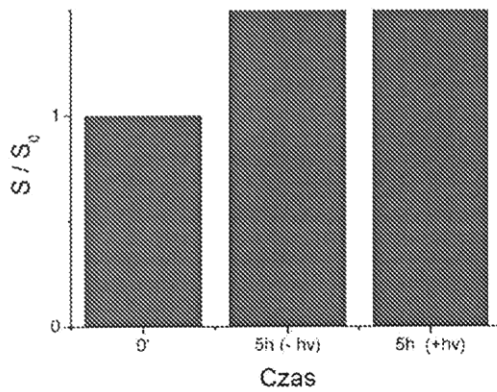


Fig. 6c

Escherichia coli w PBS (-h – w ciemności; +h – w warunkach naświetlania)



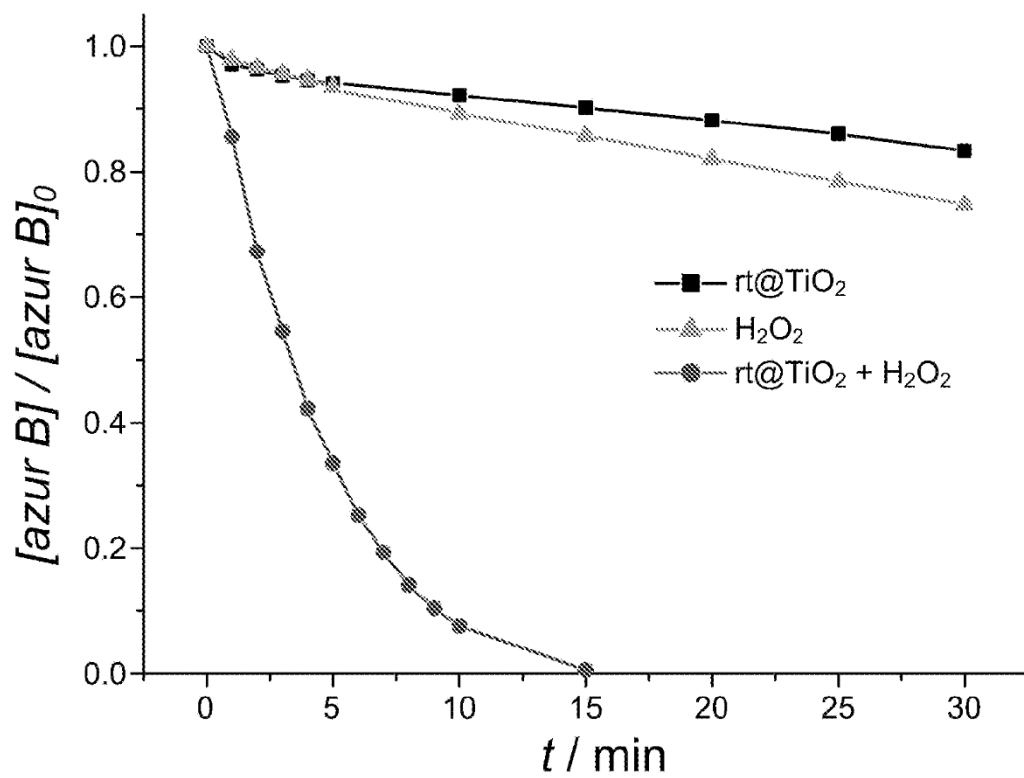


Fig. 7