(19) **RU** (11) **2 126 273** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 L 2/18**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **95118443/13, 09.02.1994**

(30) Приоритет: **12.02.1993 US 08/017.232**

(46) Дата публикации: **20.02.1999**

(56) Ссылки: **US 4585488 A, 11.10.86. WO 92/17571 A, 15.10.92. WO 92/11041 A, 09.07.92.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **12.09.95**

(86) Заявка PCT:
US 94/01428 (09.02.94)

(87) Публикация PCT:
WO 94/17833 (18.08.94)

(98) Адрес для переписки:
103104 Москва, Б.Палашевский пер.3 офис 2, Гоулинг Страти и Хендерсон Дементьеву В.Н.

(71) Заявитель:
Аллерган, Инк (US)

(72) Изобретатель: **Кук Джеймс Н. (US), Уорсли Джон Л. (US)**

(73) Патентообладатель:
Аллерган, Инк (US)

(54) СПОСОБ РАЗЛОЖЕНИЯ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ДЕЗИНФЕКЦИИ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ДЕЗИНФЕКЦИИ КОНТАКТНОЙ ЛИНЗЫ, СОСТАВ ТАБЛЕТКИ ДЛЯ РАЗЛОЖЕНИЯ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА, КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Описаны композиции и способы разложения перекиси водорода, используемой в количестве, достаточном для дезинфекции контактных линз. Предложено использование каталазы, происходящей не от млекопитающего, например каталазы, полученной в результате действия одного или нескольких микроорганизмов, таких как Micrococcus luteus, Aspergillus niger или их смеси для ускорения разложения перекиси водорода. Такая каталаза имеет значительные преимущества относительно традиционно применяемой для обработки контактных линз бычьей каталазы. В частности, она имеет большую стабильность. При реализации изобретения происходит быстрая и эффективная дезинфекция контактных линз. 8 с. и 13 з. п. ф-лы, 5 табл.

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

(19) **RU** (11) **2 126 273** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 L 2/18**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **95118443/13, 09.02.1994**

(30) Priority: **12.02.1993 US 08/017.232**

(46) Date of publication: **20.02.1999**

(85) Commencement of national phase: **12.09.95**

(86) PCT application:
US 94/01428 (09.02.94)

(87) PCT publication:
WO 94/17833 (18.08.94)

(98) Mail address:
103104 Moskva, B.Palashevskij per.3 ofis 2, Gouling, Strati i Khenderson Dement'evu V.N.

(71) Applicant:
Allergan, Ink (US)

(72) Inventor: **Kuk Dzhejms N. (US), Uorsli Dzhon L. (US)**

(73) Proprietor:
Allergan, Ink (US)

(54) METHOD OF DECOMPOSITION OF HYDROGEN PEROXIDE (VARIANTS), A METHOD OF DISINFECTION OF CONTACT LENS (VARIANTS), A METHOD OF DISINFECTION OF CONTACT LENS, TABLET COMPOSITION FOR HYDROGEN PEROXIDE DECOMPOSITION, A COMPOSITION (VARIANTS)

(57) Abstract:

FIELD: medicine, ophthalmology, biochemistry. SUBSTANCE: invention describes compositions and methods of decomposition of hydrogen peroxide taken at amount that is sufficient for contact lens disinfection. Invention proposes the use catalase obtained as a result of effect of one or some microorganisms, for example, Micrococcus luteus, Aspergillus niger or their mixture to accelerate hydrogen peroxide decomposition process. This catalase shows significant advantage as compared with that usually used for treatment of contact lens with bovine catalase, in part, this catalase shows enhanced stability. Invention provides rapid and effective disinfection of contact lens. EFFECT: improved method of decomposition, enhanced effectiveness of a composition. 21 cl, 11 ex

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Данное изобретение относится к разложению перекиси водорода, например перекиси водорода, используемой для дезинфекции линз, например контактных линз. В частности, изобретение относится к композициям и способом, используемым для быстрого и эффективного разложения перекиси водорода и дезинфекции и предпочтительно очистки таких линз, при этом уменьшается раздражение глаз, вызванное дезинфекцией линз.

Контактные линзы следует периодически дезинфицировать и очищать для того, чтобы предотвратить инфекцию или другие вредные воздействия на глаза, связанные с ношением контактных линз. В настоящее время имеется несколько различных систем и методов, которые позволяют человеку, который носит линзы, очищать и дезинфицировать линзы в перерывах между ношением. Эти известные очищающие и дезинфицирующие системы можно разделить на "горячие" и "холодные". Горячие системы требуют применения нагревания для дезинфекции контактных линз, холодные системы используют для дезинфекции линз химическими дезинфицирующими веществами при комнатной температуре.

Дезинфицирующие холодные системы охватывают системы, содержащие перекись водорода. Дезинфицирующие растворы перекиси водорода являются эффективными для уничтожения бактерий и грибков, которые могут загрязнять контактные линзы. Однако остаточная перекись водорода, содержащаяся на контактной линзе, может вызвать раздражение, жжение или травму глаза, если не вызвать ее разрушения, то есть разложение, нейтрализацию, инактивацию или химическое восстановление. Таким образом, разрушение остаточной перекиси водорода в жидкой среде, содержащей продезинфицированную контактную линзу, должно обеспечить безопасное и удобное ношение дезинфицированных контактных линз. Жидкая среда (не считая содержащейся в ней перекиси водорода), используемая для дезинфекции контактных линз, должна быть практически изотонической, например, по отношению к человеческому глазу и предпочтительно приемлемой в офтальмольгии для уменьшения возможности возникновения проблем, связанных с надеванием дезинфицированных линз.

Для ускорения разложения остаточной перекиси водорода в дезинфицирующем агенте эффективно используют каталазу, в частности бычью каталазу, например каталазу, полученную из говяжьей печени. См., например, патент США 4585488, Giefer. Хотя бычья каталаза с успехом применяется для разложения перекиси водорода, используемой для контактных линз, было бы благоприятно использовать еще более активный и/или стабильный агент для облегчения разложения перекиси водорода в дезинфицирующем растворе. Для разложения сравнительно небольших количеств (выраженных в частях на миллион (ppm)) перекиси водорода в промышленных сточных водах применяют другие каталазы, отличающиеся от каталазы, полученной из бычьих органов. В патенте США 2635069, Baker, описана каталаза, полученная из плесневых грибов, таких как Penicillium chrysogenum, Penicillium notatum и Aspergillus niger, используемая для разложения перекиси водорода в промышленных условиях, например в производстве мехов, вспененных каучуков, тканей, пера, мыла и пищевых продуктов. В патенте США 3123539, Beer, Jr. описана каталаза, полученная из бактерий, например Micrococcus lysoderkticus, и являющаяся более активной, чем каталаза, полученная из других источников, этот патент не раскрывает конкретного применения каталазы. Однако, насколько известно авторам данного изобретения, из уровня техники не известно использование каталазы, происходящей не из млекопитающих, при дезинфекции контактных линз.

Существует необходимость в системе ухода за контактными линзами, которая быстро и эффективно дезинфицирует и предпочтительно очищает контактную линзу для того, чтобы ее можно было носить удобно и без осложнений.

Сущность изобретения

Разработаны новые композиции и способы, используемые для дезинфекции и предпочтительно очистки линзы, предпочтительно контактной линзы, и для разложения остаточной перекиси водорода. Эти композиции и способы используют преимущества улучшенных свойств каталаз, происходящих не от млекопитающего, по сравнению с бычьей каталазой. Используемые согласно данному изобретению каталазы, происходящие не из млекопитающего, обозначаемые ниже как NMDC, не только часто более активны по сравнению с бычьей каталазой, но также более стабильны по сравнению с бычьей каталазой.

Эта повышенная стабильность облегчает коммерческое производство и распространение продуктов для ухода за линзами, включающих такие NMDC. Например, NMDC часто имеют повышенную стабильность в процессе производства, например, получения таблеток, содержащих такие NMDC. Кроме того, повышенная стабильность NMDC обеспечивает большую жизнеспособность продуктов.

Далее NMDC по данному изобретению является более стабильными при повышенных температурах и/или в более широком интервале pH, чем бычья каталаза. Это преимущество в стабильности дает большую свободу в выборе условий дезинфекции контактной линзы.

Действительно, эти условия могут выбираться так, чтобы они обеспечивали быструю и эффективную дезинфекцию линз, без опасения, что эти условия будут препятствовать действию каталазы. Более того, используемые согласно данному изобретению NMDC предпочтительно менее восприимчивы к дезактивации при высоких концентрациях перекиси водорода (которые применяют при дезинфекции контактных линз), чем бычья каталаза. Это свойство может обеспечить более быстрое разложение перекиси водорода по сравнению с бычьей каталазой в том же первоначальном активном количестве или же привести к тем же результатам при использовании меньших количеств NMDC по сравнению с количеством

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

бычьей каталазы, необходимым для получения этих результатов.

Данное изобретение предусматривает способы разложения перекиси водорода. Такие способы включают контактирование контактной линзы с жидкой средой, содержащей перекись водорода, в присутствии NMDC в количестве, эффективном для ускорения разложения практически всего количества перекиси водорода в жидкой среде.

NMDC, используемые согласно данному изобретению, предпочтительно получены в результате действия микроорганизмов, например микроорганизмов, выбранных из группы, включающей бактерии, грибы, например плесневые грибы, и их смеси. Особенно пригодны NMDC, полученные в результате действия Micrococcus lutcus, Aspergillus niger и их смесей. Контактные линзы, используемые при контактировании, предпочтительно дезинфицируют путем действия перекиси водорода во время или до контактирования.

Согласно дальнейшему аспекту данного изобретения предусмотрены способы дезинфицирования контактной линзы. Эти способы включают контактирование контактной линзы с первой жидкой средой, содержащей перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию линзы. Это контактирование происходит при условиях, эффективных для дезинфекции контактной линзы. Дезинфицированная линза контактирует со второй жидкой средой, содержащей перекись водорода, в присутствии NMDC в количестве, эффективном для ускорения разложения практически всего количества перекиси водорода во второй жидкой среде.

Согласно одному наиболее предпочтительному аспекту первая жидкая среда и вторая жидкая среда представляют собой одну и ту же жидкость, предпочтительно водную, практически изотоническую жидкую среду. Согласно одному варианту обе вышеуказанные стадии контактирования происходят по меньшей мере частично в одно и то же время.

Настоящее изобретение направлено далее на создание композиций. Согласно одному широкому аспекту это изобретение предусматривает композиции, представляющие собой водную, практически изотоническую, предпочтительно приемлемую в офтальмологии жидкую среду, содержащую NMDC. Водная, практически изотоническая жидкая среда, предпочтительно включает эффективное регулирующее pH количество буферного компонента. Согласно другому широкому аспекту изобретения предусмотрены композиции, представляющие собой жидкую среду, содержащую контактную линзу и перекись водорода в количестве, эффективном для дезинфекции контактной линзы. В этих композициях присутствует NMDC в количестве, эффективном для ускорения разложения практически всего количества перекиси водорода в жидкой среде после ее (каталазы) выделения в жидкой среде.

Согласно дополнительному широкому аспекту данного изобретения предусмотрены композиции, содержащие NMDC, эффективно ускоряющие разложение перекиси водорода, и барьерный компонент, эффективно задерживающий выделение NMDC в жидкой среде, содержащей перекись водорода, обозначаемой ниже HPLM, в течение определенного промежутка времени после того, как композицию добавят к HPLM. Предпочтительно, NMDC используют в количестве, эффективном для ускорения разложения практически всей перекиси водорода, находящейся в HPLM, в которой выделяется композиция.

Подробное описание изобретения

Данное изобретение особенно имеет значение там, где для дезинфекции всех типов линз, например контактных линз, выигрывающих в свойствах от периодической дезинфекции, применяют перекись водорода. Такие линзы могут быть изготовлены из любого подходящего материала или комбинации материалов и могут иметь любую подходящую конфигурацию, которые практически не повреждаются перекисью водорода, композициями или способами согласно настоящему изобретению.

Данное изобретение использует обнаруженные одно или несколько преимуществ каталазы, происходящей не от млекопитающего (NMDC), например повышенную стабильность по сравнению с бычьей каталазой при разложении перекиси водорода, дезинфицирующей контактные линзы. Особенно пригодны NMDC, полученные в результате действия одного или нескольких микроорганизмов, предпочтительно выбранных из бактерий, грибов и их смесей. Превосходные результаты получены с NMDC, полученными в результате действия микроорганизмов, выбранных из Micrococcus luteus, Aspergillus niger и их смесей.

Согласно одному варианту предусмотрены методы разложения перекиси водорода. Эти методы заключаются в контактировании контактной линзы с жидкой средой, предпочтительно водной жидкой средой, содержащей перекись водорода, в присутствии NMDC в количестве, эффективном для ускорения разложения практически всей перекиси водорода в жидкой среде предпочтительно в течение 3 ч или 4 ч с начала стадии контактирования.

Эти методы предпочтительно предусматривают дезинфекцию контактной линзы в жидкой среде путем действия перекиси водорода, например, во время или до контактирования.

Согласно другому варианту предусмотрены способы дезинфекции контактных линз. Такие способы включают контактирование контактной линзы с первой жидкой средой, содержащей перекись водорода в количестве, достаточном для дезинфекции контактной линзы. Такое контактирование проводится при условиях, обеспечивающих дезинфекцию контактной линзы. Дезинфицированная линза контактирует со второй жидкой средой, предпочтительно водной, содержащей перекись водорода, в присутствии NMDC в количестве, обеспечивающем ускорение разложения практически всей перекиси водорода во второй жидкой среде. Как только произойдет разложение практически всей перекиси водорода, дезинфицированную контактную линзу можно удалить из второй

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

жидкой среды и надеть ее непосредственно для безопасного и удобного ношения.

Можно также вынуть дезинфицированную контактную линзу из второй жидкой среды, промыть ее солевым раствором или другой подходящей жидкостью для удаления остаточной каталазы и затем надеть ее, при этом обеспечивается безопасное и удобное ношение. Предпочтительно, чтобы первая жидкая среда и вторая жидкая среда были одинаковыми или, по меньшей мере, полученные на одной основе.

Согласно еще одному аспекту предусмотрены композиции, представляющие собой водную, практически изотоническую жидкую среду, содержащую NMDC. Предпочтительно такая водная, практически изотоническая жидкая среда включает эффективное для регулирования pH количество буферного компонента, более предпочтительно, чтобы pH жидкой среды можно было установить в интервале 3-10, например 6-8.

Предусмотрены также композиции, представляющие собой жидкую среду, описанную выше, контактную линзу и NMDC. Жидкая среда содержит перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию контактной линзы. NMDC содержится в количестве, обеспечивающем ускорение разложения практически всей перекиси водорода в жидкой среде после того, как она (NMDC) выделилась в этой среде.

Согласно предпочтительному варианту предусмотрены композиции, которые приводят к пролонгированному выделению NMDC. В соответствии с этим вариантом NMDC содержится в количестве, обеспечивающем ускорение разложения перекиси водорода. Вводится также барьерный компонент, обеспечивающий замедление выделения NMDC в HPLM в течение определенного промежутка времени после начала контактирования композиции с HPLM. По этому варианту NMDC содержится в количестве, обеспечивающем ускорение разложения практически всей перекиси водорода, находящейся в HPLM, в которую выделяется NMMDC.

Хотя в соответствии с данным изобретением можно использовать ряд NMDC-каталаз, предпочтительно применять NMDC, полученную в результате действия одного или нескольких микроорганизмов, выбранных из ряда: бактерии, грибы и их смеси.

Получение таких NMDC можно осуществить с использованием обычных и хорошо известных способов и методик. Поэтому здесь не приводится подробное описание таких способов и методик и это не входит в объем данного изобретения.

Превосходные результаты достигают, если NMDC получена в результате действия Micrococcus luteus, Aspergillus niger и их смеси.

Количество используемой NMDC должно быть достаточным для разложения всей перекиси водорода, содержащейся в HPLM, куда выделяется NMDC. Можно применять избыток NMDC. Однако не следует применять большого избытка NMDC, например более 30% от количества, необходимого для разложения всей перекиси водорода, находящейся в HPLM, так как такой избыток NMDC может вызвать проблемы с дезинфицированными линзами и/или с возможностью затем носить такие дезинфицированные линзы без осложнений. Предпочтительно, чтобы NMDC содержалась в количестве 10-1000, более предпочтительно 20-800 единиц активности каталазы на 1 мл жидкой среды. Количество используемой NMDC зависит не только от количества перекиси водорода, которую нужно разложить, но и от вида используемой конкретной NMDC. Например, в водном растворе, содержащем 3% мас. перекиси водорода, предпочтительно применять 100-1000 ед. активности каталазы / мл раствора, если каталаза получена путем действия Micrococcus luteus; и 10-200 ед. активности каталазы / мл раствора, если каталаза получена путем действия Aspergillus niger.

Согласно данному изобретению предпочтительно использовать перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию. Количество, обеспечивающее дезинфекцию, означает предпочтительно такое количество, которое приведет к уменьшению микробной нагрузки на 1 log за 3 ч. Более предпочтительно, чтобы количество применяемой перекиси водорода было таким, чтобы микробное нагрузка уменьшалась на один log за 1 ч. Особенно предпочтительны такие количества, которые уменьшают микробную нагрузку на одну единицу log за 10 мин или менее. Известно, что эффективные дезинфицирующие растворы для контактных линз предпочтительно содержат 0,5-6% перекиси водорода. Эти растворы эффективны для уничтожения бактерий и грибов и других микроорганизмов, которые можно обнаружить на контактных линзах.

Используемые жидкие среды подбирают так, чтобы они не оказывали заметного вредного воздействия на обрабатываемую линзу и на человека, который носит обработанные линзы. Жидкая среда должна быть такой, чтобы она позволяла и предпочтительно даже облегчала обработку линз. Жидкие среды предпочтительно получать на основе воды, практически это изотонические жидкие среды. Особенно пригодны жидкие среды на основе солевого раствора, например обычного физиологического раствора или буферного солевого раствора. Предпочтительно, чтобы на стадии контактирования, когда происходит дезинфекция, pH водной жидкой среды был равен от 2 или 3 до 9. В течение периода времени, когда происходит разложение остаточной перекиси водорода, pH водной жидкой среды составляет предпочтительно 3 или выше, например до 10 или 6-8.

Одно важное преимущество некоторых NMDC, например каталазы, полученной при действии Aspergillus niger, состоит в том, что они способны эффективно действовать при разложении перекиси водорода в более широком интервале pH по сравнению с бычьей каталазой. Это свойство позволяет осуществлять дезинфекцию в кислых условиях, что часто является предпочтительным, и разложение перекиси водорода тоже начинается при тех же кислых условиях.

Таким образом, время, требующееся для разложения всей перекиси водорода,

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

уменьшается, так как нет необходимости ждать, пока pH жидкой среды не изменится перед началом контактирования HPLM с NMDC. К моменту, когда разложение перекиси водорода завершится, предпочтительно, чтобы pH жидкой среды находился в интервале 6-8.

Жидкая среда, например водная жидкая среда, предпочтительно включает буферный компонент, присутствующий в количестве, обеспечивающем поддержание pH жидкой среды в желаемом интервале. Этот буферный компонент может содержаться в жидкой среде и/или может быть добавлен в жидкую среду, например, в отдельности или в смеси с одной или несколькими другими компонентами, например с NMDC. Среди подходящих буферных компонентов или буферных агентов, которые могут быть использованы, можно назвать те, которые обычно применяются при уходе за линзами. Примеры подходящих буферных компонентов включают соединения с карбонатными группами, бикарбонатными, фосфатными, боратными группами и т.п. и их смеси. Буферы могут быть солями щелочных и щелочноземельных металлов, в частности натрия и калия.

Согласно одному варианту твердые композиции, предпочтительно первоначально контактирующие с HPLM в то же самое время, что и линза, подвергаемая дезинфекции, могут обеспечить эффективную дезинфекцию и, кроме того, эффективное разложение остаточной перекиси водорода в жидкой среде для того, чтобы дезинфицированную линзу можно было удалить из жидкой среды и затем надеть и носить без осложнений и без ощущения дискомфорта. Такие твердые композиции могут быть в форме по меньшей мере одного изделия, например таблетки, капсул, одной или более твердых частиц, гранул и т.п., которые включают покрытие, например ядро, такое как ядро таблетки, и защитный (барьерный) или замедляющий выделение компонент. Часть с покрытием или ядро включает NMDC. Барьерный компонент замедляет выделение NMDC из ядра в HPLM в течение времени, предпочтительно достаточного для дезинфекции линзы. Предпочтительно, чтобы барьерный компонент практически окружал или покрывал часть с покрытием.

Замедление выделения NMDC в жидкую среду может быть осуществлено любым из многих подходящих методов, ряд из которых хорошо известен из уровня техники. Например, компонент может быть введен путем покрытия ядра таблетки, пилюли, гранул или другой частицы или частиц или т.п., содержащих NMDC, при медленном растворении материала покрытия, который может быть полностью или только частично растворим в жидкой среде, или же путем включения NMDC в матрицу, из которой она медленно выделяется. Кроме того, на матрицу может быть нанесено покрытие из медленно растворяющегося материала для того, чтобы замедлить начало медленного выделения. Замедленно выделяющаяся форма NMDC предпочтительно является такой, которая обеспечивает практически полное отсутствие выделения во время периода задержки с последующим быстрым и практически полным выделением NMDC в конце этого периода. Такого результата можно достичь путем покрытия NMDC медленно растворяющимся материалом.

Барьерные компоненты как для покрытий, так и для матриц включают водорастворимые винильные полимеры, например поливинил-пирролидон, поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль; водорастворимые протеины; полисахариды и производные целлюлозы, например метилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы; альгиновую кислоту и ее соли и другие производные; и т.п. и их смеси.

Хотя предпочтительны многослойные (включающие ядро и слои покрытия) таблетки или пилюли, формы с замедленным выделением могут быть в виде других изделий, например порошка, гранул и т. п. Технология приготовления форм с замедленным выделением хорошо известна, например описана в книге Controlled Drug Delinery, 2 -nd Ed., Joseph R. Robinson and Vincent H.L. Lee, Eds; Marcel Dekker, Jnc, New Jork, 1987.

Количество используемого барьерного компонента согласно данному изобретению не является критическим при условии, что он действует, как описано выше. Количество барьерного компонента может быть в интервале от 1% или от 5% до 1000% или более в расчете на вес NMDC.

Заявляемые твердые композиции могут быть получены с использованием одного из подходящих методов, ряд из которых является обычным и хорошо известным из уровня техники. Выбор метода получения зависит в значительной мере от желаемой формы композиции.

По одному из предпочтительных вариантов используют метод таблетирования, например обычный метод таблетирования, для получения композиции в виде таблеток. При таблетировании композиции согласно данному изобретению можно использовать известные добавки, например носители на основе сахаров, такие как лактозу, поверхностно-активные вещества, например лаурилсульфат натрия, моноалкиловые эфиры полиоксиэтиленгликоля, алкил-фрилэтоксилаты или сложные эфиры сахаридов, и водорастворимые полимеры, например поливинилпирролидон и полиэтиленгликоль.

Согласно особенно предпочтительному варианту композиции могут далее включать по меньшей мере один фермент, обеспечивающий удаление продуктов распада с поверхности контактной линзы. Среди таких продуктов, образующихся на контактной линзе во время ее обычного использования, находятся остатки протеина, остатки муцина, остатки липидов и углеводов. На одной линзе могут быть продукты распада одного или нескольких типов.

Используемый фермент может быть выбран из перекисно-активных ферментов, которые обычно применяют при ферментативной очистке контактных линз. Например, согласно данному изобретению пригодны многие из ферментов, описанных в возобновленном патенте США 32672 (Muth и др.) и в патенте США 3910296 (Karageozian и др.). Эти патенты полностью включены как ссылки. Среди пригодных ферментов можно

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

упомянуть протеолитические, липазы и их смеси.

Предпочтительными протеолитическими ферментами являются те, у которых нет сульфгидрильных групп или дисульфидных связей, которые могут реагировать с активным кислородом в HPLM с уменьшением активности фермента. Можно также использовать металлопротеазы, те ферменты, которые содержат ион двухвалентного металла, например кальция, магния или цинка, связанный с протеином.

Наиболее предпочтительной группой протеолитических ферментов являются сериновые протеазы, особенно происходящие от Bacillus and Streptomyces бактерий и плесневых грибов Aspergillus. В этой группе более предпочтительные ферменты являются щелочными протеазами, называемыми субтилизиновыми ферментами. Можно привести ссылку на Deagl, L., Moser, P.W. and Wildi, B.S., "Proteases of the Genus Bacillus. II Alkaline Proteases", Brotechnology and Broengineering, Vol. XII, p.p. 213-249 (1970) и Keay, L. and Moser, P.W., "Differentiation of Alkaline Proteases form Bacillus Species", Biochenucal and Biophysical Research Comm.., Vol.34, N 5, p.p. 600-604 (1969).

Субтилизиновые ферменты разделены на два подкласса - субтилизин А и субтилизин В. К группе субтилизина А относятся ферменты, происходящие от таких видов, как B. subtilis, B. licheniformis и B. pumilis. Организмы этого подкласса вырабатывают небольшое количество или совсем не вырабатывают нейтральной протеазы или амилазы.

Подкласс субтилизина В состоит из ферментов, происходящих от таких организмов, как B. subtilis, B. subtilis Var. amylosacchasiticus, B. amyloliguefaciens и B. subtilis NRRL B3411. Эти организмы вырабатывают нейтральные протеазы и амилазы в количестве, сравнимом с выработкой ими щелочной протеазы. Один или несколько ферментов из подкласса субтилизина А особенно пригодны.

Далее, другими предпочтительными ферментами являются, например, панкреатин, трипсин, коллагиназа, кератиназа, карбоксилаза, аминопептидаза, эластаза и аспердиллопептидаза А и В, проназа Е (от S. griseus) и диспаза (от Bacillus polymyxa).

При осуществлении данного изобретения следует использовать эффективное количество фермента. Это такое количество, которое обеспечивает удаление практически всех или по меньшей мере одного типа продуктов распада, образовавшихся при обычном ношении, с поверхности линзы за приемлемый промежуток времени (например, в течение ночи). Этот стандарт выбран на основе практики людей, которые носят контактные линзы и у которых наблюдается обычное обрастание линзы продуктами распада; это не очень маленькая группа людей, у которых время от времени происходит обрастание линзы со значительно повышенной скоростью, что требует производить очистку каждый день или каждые два или три дня.

Требующееся для эффективной очистки количество фермента будет зависеть от нескольких факторов, включая активность фермента и степень его взаимодействия с содержащейся перекисью водорода.

Как правило, рабочий раствор должен содержать достаточное количество фермента для обеспечения 0,01-3 единиц активности Ансона, предпочтительно 0,01-1 единиц Ансона, на одну обработку линзы. Можно использовать большие или меньшие количества.

Активность фермента зависит от величины pH, поэтому для каждого фермента существует свой интервал pH, в котором фермент лучше всего проявляет свое действие.

Твердые композиции, которые включают ферменты для очистки линзы, могут иметь такую структуру, которая обеспечивает выделение фермента в жидкой среде, которая контактирует с композицией, в любой промежуток времени относительно другого компонента или компонентов композиции, при условии, что выделившийся фермент эффективно действует при условиях, которые создаются в жидкой среде, обеспечивая очистку, как указано выше. Согласно одному, особенно полезному варианту, очищающий фермент выделяется в жидкой среде до того или практически в то же самое время, которое требуется для выделения NMDC.

Используя указанные композиции для дезинфекции и предпочтительно очистку линз, осуществляют контактирование линзы, подвергающейся дезинфекции, с композицией, если она включает жидкую среду или со смесью композиции и жидкой среды при условиях, обеспечивающих эффективную дезинфекцию линзы.

В том случае, если композиция содержит фермент для удаления продуктов распада, контактная линза также эффективно очищается в жидкой среде от таких продуктов распада. Это очищающее действие может происходить до дезинфекции линзы, в то время, когда идет процесс дезинфекции, или после того, как линза будет продезинфицирована.

Предпочтительно, чтобы NMDC не выделялась в жидкую среду до тех пор, пока линза не будет контактировать, например, будучи погруженной, с жидкой средой в течение достаточного промежутка времени, предпочтительно в течение ~1 мин - 4 ч, более предпочтительно, в течение ~5 мин - 1 ч, для эффективной дезинфекции линзы.

Предпочтительно также, чтобы практически все количество остаточной перекиси водорода в жидкой среде разложилось менее чем за ~3 ч или ~4 ч, предпочтительно менее чем за ~1 ч и еще более предпочтительно менее чем за ~30 мин, прошедшие с момента начала выделения NMDC в жидкой среде.

Дезинфекция при контактировании предпочтительно происходит, когда количество HPLM составляет, например, ~5-15 мл при температуре, обеспечивающей наличие жидкой среды. Предпочитают, чтобы контактирование происходило при температуре в интервале от 0°C до 100°C, более предпочтительно в интервале от 10°C до 60°C и еще более предпочтительно в интервале от 15°C до 30°C. Очень удобно и полезно осуществлять контактирование при комнатной температуре или при небольшом

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

отклонении от нее. Предпочтительно, чтобы контактирование происходило в течение времени, обеспечивающего эффективную дезинфекцию линзы, которую обрабатывают.

После стадии дезинфекции можно осуществить выделение в жидкую среду NMDC с целью разложения остаточной перекиси водорода. Эта стадия контактирования для "разложения перекиси водорода" может происходить при той же температуре, что и дезинфекция. Это контактирование происходит в течение времени, достаточного для разложения всей перекиси водорода в жидкой среде. NMDC может быть в форме, обеспечивающей замедленное выделение, как описано выше.

Иначе, можно удалить дезинфицированную линзу из HPLM и поместить ее для контактирования в отдельную порцию, например ~5-15 мл, жидкой среды, содержащей NMDC для разложения перекиси водорода, увлекаемой продезинфицированной линзой. Эта "отдельная" стадия контактирования может происходить при той же температуре, при которой прошла дезинфекция. Это контактирование происходит в течение времени, достаточного для разложения всей перекиси водорода, находящейся в жидкой среде, например, менее чем за ~3 ч или ~4 ч, предпочтительно менее чем за ~1 ч или за ~30 мин.

После этого контактирования жидкая среда предпочтительно практически не содержит перекиси водорода и продезинфицированную линзу можно удалить из этой жидкой среды и носить без осложнений и без чувства дискомфорта.

Иначе, продезинфицированную линзу можно прополоскать, например, солевым раствором для удаления фермента или ферментов до надевания линз на глаза.

Некоторые аспекты данного изобретения иллюстрируются нижеследующими примерами.

Примеры 1 и 2

Ряд образцов NMDC испытывают для определения влияния, которое оказывает процесс получения таблеток на активность каталазы.

В качестве первого вещества (пример 1) берут каталазу, полученную при действии Micrococcus luteus. Определенные количества этой каталазы из четырех (4) отдельных партий этого продукта, продаваемого Solvay Enzymes Jnc, подвергают обычному сжатию при тех же условиях, при которых получают таблетки из каталазы, полученной из бычьей печени, используемой для разложения перекиси водорода в составе для дезинфекции контактных линз. Каталаза имеет молекулярную массу 225000 - 250000 и удельную активность более 65000 Межд. единиц (IU)/мг. Этот продукт характеризуется содержанием протеина более 97%.

В качестве второго вещества (пример 2) выбирают каталазу, полученную при действии Aspergillus niger. Определенные количества этой каталазы из двух (2) отдельных партий этого продукта, продаваемого Genencor Corporation и из двух (2) партий продукта, продаваемого Purified Protein Jnc., подвергают сжатию для получения таблеток, как описано выше. Эти каталазы имеют молекулярную массу 323000, удельную активность 7000-1200 IU/мг и содержание протеина более 97%.

Каталаза из бычьей печени, обычно используемая для разложения перекиси водорода, характеризуется молекулярной массой 240000, удельной активностью более 65000 IU//MF и содержанием протеина более 97%.

Рассчитывают теоретическую активность каждого из указанных восьми (8) образцов каталаз. Затем определяют действительную активность каждого образца для восьми таблеток (см. табл.1).

При тех же условиях каталаза, полученная из бычьей печени, теряет в среднем 24,0% от теоретической активности.

Эти данные показывают, что каталаза из Micrococcus Luteus и каталаза из Aspergillus niger гораздо более стабильны, чем каталаза из бычьей печени, когда из них получают таблетки. Условия, при которых получают таблетки, показательны для дезинфицирующих композиций для контактных линз. Действительно, эти данные показывают, что указанные каталазы могут использоваться более эффективно, чем каталаза из бычьей печени, в таблетках для разрушения перекиси водорода в составе для дезинфекции контактных линз.

Примеры 3 и 4

Таблетки, содержащие каталазу, продуцированную Micrococcus lutcus и Aspergillus niger, и из бычьей печени, выдерживают при 45°С в течение 90 дней. Некоторые из этих таблеток каждого вида испытывают для определения активности в начале опыта, некоторые через 30, 60 и 90 дней.

Результаты определения приведены в табл.2.

Эти опыты показывают, что стабильность NMDC значительно выше, чем у бычьей каталазы. Таким образом, каталаза, продуцированная Micrococcus luteus и Aspergillus niger, обладает повышенной жизнеспособностью, что делает эти материалы более пригодными для потребителей в области производства контактных линз.

Пример 5

Образцы водных композиций, содержащих каталазы, полученные при действии Micrococcus Luteus и из бычьей печени, выдерживают при 45°С в течение 90 дней. Определяют активность каталазы у некоторых из образцов в начале опыта, через 30 дней, через 60 дней и через 90 дней.

Полученные результаты приведены в табл.3.

Эту слоистую таблетку используют для дезинфекции обычной мягкой контактной линзы следующим образом.

Готовят 10 мл 3% вес. водного раствора перекиси водорода при комнатной температуре. Контактную линзу и слоистую таблетку помещают в раствор одновременно. В течение 45 мин раствор остается неподвижным, то есть не выделяются пузырьки газа. В течение следующих 2 ч в растворе выделяются пузырьки газа. По окончании этого периода выделение газа прекращается. Через 3 ч после помещения контактной линзы в раствор ее удаляют из раствора, промывают солевым раствором от остатков каталазы и надевают для ношения.

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Установлено, что контактная линза хорошо продезинфицирована. Кроме того, человек, который носит такие линзы, не испытывает чувства дискомфорта, не происходит раздражение глаз. Появление пузырьков в растворе свидетельствует о том, что происходит разложение перекиси водорода, прекращение пробулькивания пузырьков газа показывает, что разложение перекиси водорода завершилось.

Пример 7

Изготавливают слоистую таблетку, как описано в примере 6, за исключением того, что во внешнем слое содержится достаточное количество субтилизина А, равное 10 ppm. Эта таблетка, содержащая очищающий фермент, используется для дезинфекции и очистки мягкой контактной линзы от продуктов распада на основе протеина. Готовят при комнатной температуре 10 мл 3% вес. водного раствора перекиси водорода. В этот раствор одновременно помещают конкретную линзу, которую нужно продезинфицировать и очистить, и слоистую таблетку, содержащую очищающий фермент. Примерно в течение 45 мин поверхность раствора остается спокойной. Затем в течение следующих 2 ч происходит пробулькивание пузырьков. Через 2 ч оно прекращается. Через 10 ч после помещения контактной линзы в раствор, ее удаляют из раствора, промывают от остатков фермента солевым раствором, после чего ее можно одевать. Контактная линза хорошо продезинфицирована и очищена от продуктов распада протеина. Человек, который носит такие линзы, не испытывает чувства дискомфорта и раздражения глаз.

Пример 8

Готовят слоистую таблетку, содержащую ядро и слой, замедляющий выделение. Таблетка имеет следующий состав:

Ядро таблетки

Хлористый натрий - 89.4 мг

Двухосновный фосфат натрия (безводный) - 12.5 мг

Моногидрат одноосновного фосфата натрия (безводный) - 0.87 мг

Полиэтиленгликоль (мол. масса 3350) - 1.05 мг

Лиофилизированная каталаза из Aspergillus niger - 500 единиц

Слой покрытия

Оксипропилметилцеллюлоза - 8 мг

Эту слоистую таблетку используют для дезинфекции мягкой контактной линзы следующим образом.

При комнатной температуре готовят 10 мл 3% вес. водного раствора перекиси водорода. В этот раствор одновременно помещают линзу, нуждающуюся в дезинфекции и очистке, и слоистую таблетку. В течение 45 мин раствор остается неподвижным. Затем в течение 2 ч начинается пробулькивание пузырьков. Через 2 ч прекращается выделение пузырьков газа. Через 3 ч после помещения контактной линзы в раствор ее удаляют из раствора, промывают солевым раствором от остатков каталазы и надевают. Контактная линза хорошо продезинфицирована. При ношении дезинфицированной контактной линзы нет чувства дискомфорта, раздражения глаз не происходит.

Пример 9

Слоистую таблетку приготавливают, как в примере 8, за исключением того, что в наружный слой вводят 10 ppm субтилизина А. Эту таблетку, содержащую очищающий фермент, используют для дезинфекции и очистки мягкой контактной линзы от продуктов распада на основе протеина. При комнатной температуре приготавливают 10 мл 3% вес. водного раствора перекиси водорода. В этот раствор одновременно помещают контактную линзу, нуждающуюся в дезинфекции и очистке, и слоистую таблетку, содержащую очищающий фермент. В течение 45 мин поверхность раствора остается спокойной. В течение следующих 2 ч происходит пробулькивание пузырьков. Через 2 ч в растворе прекращается выделение газа. Через 10 ч после помещения контактной линзы в раствор ее удаляют из раствора, промывают солевым раствором от фермента и надевают. Линза хорошо продезинфицирована и очищена от продуктов распада на основе протеина. Человек, который носит такие продезинфицированные и очищенные контактные линзы, не испытывает чувства дискомфорта, глаза не раздражаются.

Пример 10

Приготавливают две рецептуры для единичной дозы (10 мл) следующего состава I (см. табл.4).

Каждая из этих композиций используется для разложения остаточных количеств перекиси водорода в дезинфицирующем растворе следующим образом.

При комнатной температуре готовят 10 мл 3% вес. водного раствора перекиси водорода. Дезинфицируемую контактную линзу помещают в раствор на 20 мин. Затем линзу удаляют из раствора и помещают в 10 мл раствора 10А иди 10В.

Примерно через 10 мин контактную линзу удаляют из раствора, промывают солевым раствором и надевают. Человек, который носит такие линзы, не испытывает чувства дискомфорта, глаза не раздражаются.

Пример 11

Приготавливают следующие композиции в количестве, обеспечивающем наличие нескольких доз (100 мл). Композиции имеют следующий состав II (см. табл.5).

По 10 мл каждой композиции используют для разложения остаточной перекиси водорода в дезинфицирующем растворе, как описано в примере 10. После того как продезинфицированную линзу удаляют из этих композиций, промоют солевым раствором, ее можно носить.

Раздражения глаз при этом не происходит и человек не испытывает чувства дискомфорта.

В то время как данное изобретение описано с привлечением различных конкретных примеров и вариантов, следует иметь в виду, что этим изобретение не ограничивается и что оно может быть осуществлено на практике и иным образом в объеме, определяемом формулой изобретения, приведенной ниже.

Формула изобретения:

1. Способ разложения перекиси водорода, используемой для дезинфекции контактных линз, включающий контактирование контактной линзы с жидкой средой, содержащей перекись водорода, в присутствии каталазы микробиологического

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

происхождения, отличающийся тем, что используют каталазу, являющуюся продуктом деятельности Micrococcus luteus.

2. Способ дезинфекции контактных линз, включающий контактирование контактной линзы с первой жидкой средой, содержащей перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию контактной линзы, причем контактирование проводят в условиях, обеспечивающих дезинфекцию контактной линзы, контактирование дезинфицированной контактной линзы со второй жидкой средой, содержащей каталазу микробиологического происхождения в количестве, обеспечивающем в условиях контактирования практически полное разложение всей перекиси водорода, оставшейся после дезинфекции контактной линзы, причем каталазу вводят во вторую жидкую среду в виде прессованной таблетки, отличающийся тем, что используют каталазу, являющуюся продуктом деятельности Micrococcus luteus.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что используют одинаковые первую и вторую жидкости.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что обе стадии контактирования проводят по меньшей мере частично в одно и то же время.

5. Способ дезинфекции контактной линзы, включающий контактирование контактной линзы с жидкой средой, содержащей перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию контактной линзы, причем контактирование проводят в условиях, обеспечивающих дезинфекцию контактной линзы, отличающийся тем, что дезинфицированную контактную линзу вводят в контакт с каталазой, являющейся продуктом деятельности Micrococcus luteus и Aspergillus niger, используемой в количестве, обеспечивающем в условиях указанного контакта разложение в основном всей перекиси водорода, оставшейся после дезинфекции контактной линзы, причем каталазу используют в виде таблетки.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что контактирование линзы с каталазой осуществляют в жидкой среде.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что обе стадии контактирования осуществляют по меньшей мере частично в одно и то же время.

8. Состав таблетки для разложения перекиси водорода, используемой для дезинфекции контактных линз, отличающийся тем, что он содержит каталазу микробиологического происхождения, полученную из Micrococcus luteus и Aspergillus niger в количестве, достаточном для разложения в основном всей перекиси водорода, оставшейся в жидкой среде после дезинфекции контактной линзы, причем катализа в составе таблетки обладает пониженной активностью после сжатия при формовании таблетки.

9. Состав по п.8, отличающийся тем, что он дополнительно содержит барьерный компонент, замедляющий выделение каталазы из таблетки после начала контактирования таблетки с жидкой средой.

10. Способ разложения перекиси водорода, используемой для дезинфекции контактных линз, включающий погружение контактной линзы, дезинфицированной перекисью водорода, в жидкую среду, содержащую каталазу микробиологического происхождения, отличающийся тем, что используют каталазу, полученную из Aspergillus niger в количествах, достаточных в условиях контакта линзы с жидкой средой для разложения в основном всей перекиси водорода, оставшейся после дезинфекции контактной линзы, причем используемое количество каталазы, полученной из Aspergillus niger, меньше количества каталазы, полученной из Micrococcus luteus, необходимого для разложения всей перекиси водорода в аналогичных условиях контактирования.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что используют изотоническую жидкую среду.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что в исходном растворе количество каталазы составляет 10 - 200 международных единиц для измерения активности каталазы на миллилитр жидкой среды.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что используют каталазу в виде таблетки, имеющую пониженную стабильность активности по сравнению с каталазой, полученной из Micrococcus luteus.

14. Способ дезинфекции контактных линз, включающий контактирование линзы с жидкой средой, содержащей перекись водорода в количестве, обеспечивающем дезинфекцию контактной линзы, причем контактирование осуществляют при условиях, обеспечивающих дезинфекцию контактной линзы, отличающийся тем, что осуществляют контактирование дезинфицированной контактной линзы с каталазой, полученной из Aspergillus niger в количестве, обеспечивающем при условиях контактирования разложение в основном всей перекиси водорода, оставшейся после дезинфекции контактной линзы, причем количество использованной каталазы меньше количества каталазы, полученной из Micrococcus luteus, и необходимого для разложения в основном всей перекиси водорода в аналогичных условиях.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что контактирование линзы с каталазой осуществляют в жидкой среде, содержащей перекись водорода.

16. Композиция, содержащая водный раствор изотонической среды, включающий каталазу микробиологического происхождения, полученную из Aspergillus niger в количестве от 10 до 200 международных единиц для измерения активности каталазы на миллилитр, обеспечивающем разложение в основном всей перекиси водорода на контактной линзе, контактировавшей с указанным раствором, причем указанное количество каталазы меньше, чем количество каталазы, полученной из Micrococcus luteus, необходимое для разложения в основном всей перекиси на идентичной контактной линзе в аналогичных условиях.

17. Композиция по п.16, отличающаяся тем, что водный раствор изотонической среды содержит эффективное количество буферного раствора, предназначенного для поддержания pH в пределах 3 - 10.

18. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что водный раствор изотонической среды содержит эффективное количество буферного раствора, предназначенного для

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

поддержания pH в пределах 6 - 8.

19. Композиция, содержащая каталазу, полученную из Aspergillus niger в количестве, обеспечивающем ускоренное разложение в основном всей перекиси водорода, оставшейся после дезинфекции контактной линзы в жидкой среде, содержащей перекись водорода, причем количество указанной каталазы меньше, чем количество каталазы, полученной из Micrococcus luteus и требуемое для ускорения разложения в основном всей перекиси водорода в аналогичных условиях.

20. Композиция по п.19, отличающаяся тем, что используемая каталаза обладает пониженной способностью к сохранению активности по сравнению с каталазой, полученной из Micrococcus luteus.

21. Композиция по п.19, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит барьерный компонент, обеспечивающий замедление выделения каталазы в жидкую среду в течение определенного промежутка времени после контакта композиции с жидкой средой.

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Таблица 1

Пример 1

	Теоретическая активность	Действительная активность	Потеря,%
Таблетка A	7704	6880	10.7
" - " B	5910	5118	13.4
" - " C	5501	5533	0
" - " D	7020	6450	8.1
		ср.	8.0

Пример 2

Таблетка A	875	651	25.6
" - " B	1686	1653	2.0
" - " C	1228	1160	5.5
" - " D	2606	2234	14.3
		ср.	11.8

Таблица 2

Источник сырья	Время, дни			
	30	60	90	
Активность (% от первоначальной активности)				
Micrococcus Luteus	5018 (100%)	3508 (70%)	2997 (60%)	2177 (43%)
A.Niger	2120 (100%)	1464 (69%)	1221 (58%)	729 (34%)
Бычья печень	5319 (100%)	2242 (42%)	634 (12%)	404 (7,6%)

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Таблица 3

Источник сырья	Время, дни			
	0	30	60	90
	Активность (% от первоначальной активности)			
(мол. масса 3350)	1.05 мг			
Лиофилизированная каталаза из Micrococcus luteus	7020 единиц			
Слой покрытия				
Оксипропилметилцеллюлоза	8 мг			

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Состав I

Таблица 4

	Композиция 10A	Композиция 10B
Хлористый натрий	0,85%	0,85%
Гептагидрат двухосновного фосфата натрия	0,402%	0,402%
Моногидрат одноосновного фосфата натрия	0,091%	0,091%
Динатрий эдат	0,100%	0,100%
Жидкая каталаза (1)	260 ед/мл (Источник - Micrococcus luteus)	60 ед/мл (Источник - Aspergillus niger)
Очищенная вода	до 100 мл	до 100 мл

(1) Каждая жидкая каталаза содержит 35-45% вес глицерина и 10%(вес) этанола

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1

Таблица 5

Состав II

	Пример 11A	Пример 11B
Хлористый натрий	0.60%	0.60%
Декагидрат бората натрия	0.32%	0.32%
Борная кислота	0.21%	0.21%
Сорбиновая кислота	0.10%	0.10%
Динатрий эдат	0.20%	0.20%
Жидкая каталаза (1)	260 ед/мл (из Micrococcus luteus)	60 ед/мл (из Aspergillus niger)
Очищенная вода	до 100 мл	до 100 мл

(1) Каждый образец жидкой каталазы содержит 35-45% (вес) глицерина и 10% вес этанола.

RU 2126273 C1

RU 2126273 C1