



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 095** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 L 2/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98107601/14, 23.04.1998
(24) Дата начала действия патента: 23.04.1998
(46) Дата публикации: 10.10.1999
(56) Ссылки: EP 0175801, 02.04.86. EP 0175490, 26.03.86. FR 2619013, 10.02.89. JP 61-34343, 07.08.86.
(98) Адрес для переписки:
123363, Москва, ул.Нелидовская, д.13,
корп.2, кв.20, Челышевой О.В.

(71) Заявитель:
Научно-производственное предприятие ООО
"ЛИНКО"
(72) Изобретатель: Москвичев Б.В.,
Иванова Г.П., Таратина Т.М., Сербулов
С.И., Рокина Г.С.
(73) Патентообладатель:
Научно-производственное предприятие ООО
"ЛИНКО"

(54) **ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ОЧИСТКИ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ**

(57) Реферат:
Изобретение относится к области медицинской техники, а именно средствам для очистки, дезинфекции и промывания контактных линз. Энзиматическая композиция для обработки контактных линз содержит в качестве фермента террилитин или его модифицированную декстраном форму - терридеказу, соли четвертичных аммониевых

оснований в качестве поверхностного очистителя, обладающего антимикробным свойством, динатриевую соль этилендиаминотетрауксусной кислоты и физиологический изотонический раствор на основе хлорида натрия и фосфатной буферной системы. Композиция не обладает раздражающим действием и хорошо очищает поверхность линз. 2 з.п.ф-лы, 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 095** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 L 2/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98107601/14, 23.04.1998

(24) Effective date for property rights: 23.04.1998

(46) Date of publication: 10.10.1999

(98) Mail address:
123363, Moskva, ul.Nelidovskaja, d.13,
korp.2, kv.20, Chelyshevoj O.V.

(71) Applicant:
Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie OOO
"LINKO"

(72) Inventor: Moskvichev B.V.,
Ivanova G.P., Taratina T.M., Serbulov
S.I., Rokina G.S.

(73) Proprietor:
Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie OOO
"LINKO"

(54) **ENZYMATIC COMPOSITION FOR CLEANING CONTACT LENSES**

(57) Abstract:

FIELD: ophthalmology. SUBSTANCE:
composition for cleaning, disinfecting, and
washing contact lenses contains enzyme
terridase, quaternary ammonium salts as

surface-active microbicidal cleanser,
ethylenediaminetetraacetic acid disodium
salt, sodium chloride-based physiologic
solution and phosphate buffer system.
EFFECT: eliminated irritation effect. 3 cl, 1 tbl

Изобретение относится к области медицинской техники, в частности к средствам для очистки, дезинфекции, промывания и хранения контактных линз.

Удаление различных видов загрязнений, появляющихся на контактных линзах в процессе использования, является необходимым условием, так как позволяет предупредить возможные повреждения глаза.

По механизму действия очистителя, являющегося основным активным началом композиций для очистки контактных линз, их можно подразделить на поверхностно-активного (часто одновременно антисептического действия) и энзиматического действия.

Поверхностные очистители выполняют важную функцию при уходе за контактными линзами, особенно проявляя эффективность при очистке от липидных отложений, а также в борьбе с неорганическими отложениями и отложениями, вызванными факторами окружающей среды и косметики. Поверхностные очистители удаляют также непрочносвязанные белковые отложения. Однако они имеют ограниченные возможности в отличие от прочносвязанных белковых отложений.

Удаление денатурированного белка, связанного с поверхностью линзы, можно осуществить с помощью энзиматических (ферментных) очистителей.

Применение ферментов для удаления белковых отложений с поверхности контактных линз - новое и достаточно интенсивно развивающееся направление, позволяющее повысить эффективность очистки и безопасность ношения контактных линз.

В настоящее время получили распространение энзиматические очистители с использованием таких ферментов как папаин, панкреатин [1, 2] и субтилизин [3].

Наиболее эффективным является субтилизин, поскольку он меньше связывается с материалом линз, чем папаин и панкреатин.

Основным недостатком всех известных энзимных очистителей для контактных линз является необходимость их раздельного хранения с очищающим раствором в силу их нестойкости в среде последнего.

Приготовление раствора для очистки перед употреблением связано с риском заражения микробами и нарушения стандартного состава.

Неправильное смешение энзимных таблеток и воды может привести к образованию неэффективного и неизотонического раствора.

Наиболее близким по технической сущности и эффективности к предложенному техническому решению является состав для очистки и дезинфекции контактных линз, описанный в [3].

Состав готовят перед употреблением объединением субтилизина А с дезинфекционным раствором, состоящим из:

- 0,0001% полигексаметиленбигуанида (антимикробный дезинфицирующий агент),

- 0,05% динатриевой соли этилендиаминотетрауксусной кислоты

(трилон Б) (консервант и для удаления кальция),

- 0,025% тилоксапола

(поверхностно-активный очиститель) и физиологического раствора на основе хлористого натрия,

- 0,57% и трометамин - 1,2%,

- вода остальное.

5 Количество субтилизина А = 0,0008 - 0,036 единиц Ансона на одну обработанную линзу.

Основным недостатком указанного состава, как и всех известных в настоящее время энзимных очистителей, является необходимость приготовления очищающего раствора перед употреблением, что может привести к загрязнению микроорганизмами и нарушению стандартного раствора.

Кроме того, фермент субтилизин А обладает узкой специфичностью по отношению к белковому субстрату (т.е. способностью расщепления только определенного типа и ограниченного количества связей в белке и, как следствие, недостаточной эффективностью при очистке).

Предлагаемое изобретение ставит задачу создания композиции для очистки контактных линз, представляющей монораствор с энзимным очистителем, не требующим специального приготовления, т.е. смешения фермента с дезинфицирующим раствором перед употреблением с одновременным увеличением эффективности очистки за счет расширения специфичности используемого фермента.

Поставленная задача решается предложенной композицией следующего состава: фермент - террилитин или его модифицированная декстраном форма - терридеказа;

30 в качестве консерванта и для удаления кальция - динатриевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты (трилон Б);

35 в качестве поверхностного очистителя и антисептика - катионный очиститель из класса солей четвертичных аммониевых оснований, например, алкилдиметилбензиламмоний хлорид (катамин АБ),

40 миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорид (мирамистин) и др.; и изотонический физиологический раствор на основе хлорида натрия и фосфатной буферной системы, содержащей дигидрофосфат натрия 12-водный и гидрофосфат калия при следующих соотношениях компонентов, мас. %:

45 - террилитин или терридеказа 50 - 100 ПЕ (протеолитических единиц),

- трилон Б 0,01 - 0,1,

50 - поверхностный очиститель (катамин АБ или мирамистин) 0,001 - 0,05,

- физиологический изотонический раствор: NaCl - 0,5-0,58

Na₂HPO₄ • 12 H₂O - 0,46-1,47

55 KH₂PO₄ - 0,03-0,42

Вода, мл - До 100

Предложенная композиция отличается от прототипа ферментом - используется террилитин или его модифицированная декстраном форма - терридеказа и в качестве поверхностного очистителя и антисептика - катионный очиститель из класса солей четвертичных аммониевых оснований (алкилдиметилбензиламмония хлорид (катамин АБ),

60 миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорид (мирамистин) и др. вместо полигексаметиленбигуанидина и тилоксапола.

Физиологический изотонический раствор отличается от прототипа, но он известен и должен обеспечивать pH 6,7 - 8,0 и осмотическое давление 290 - 310 мосм/л.

Террилитин - известный протеолитический фермент, полученный микробиологическим синтезом из культуры *Aspergillus terricola*, а терридеказа - модифицированный декстраном террилитин [3]. Обе формы фермента разрешены к применению в медицине и выпускаются отечественной промышленностью (ВФС 42-2140-92, ФС 42-3270-96).

Ферменты не имеют узкой специфичности и расщепляют различные типы связей в белковых субстратах, проявляя более высокую активность по отношению к денатурированным белкам.

Как известно, белковые отложения на контактных линзах представляют собой денатурированный белок, т.е. белок, утративший свою первоначальную пространственную структуру, имеющий разрывные аминокислотные цепи, доступные для энзиматического воздействия.

Однако уникальная способность указанных ферментов проявлять стабильность в условиях очищающего раствора неизвестна.

Неочевидно также поведение ферментов по отношению к материалу контактных линз и к тканям глаза. Это связано с тем, что ферменты, будучи белками, могут связываться с материалом линз, а связанный с линзой фермент может быть еще активным и вступать в реакцию с тканями глаза и повреждать их.

Таким образом, возможность использования известных ферментов в композициях для обработки контактных линз с указанным эффектом не следует из известного технического уровня, и впервые показана авторами изобретения.

Нижеследующие примеры иллюстрируют осуществление изобретения.

Пример основной.

Раствор 100 мл готовили смешением террилитина 200 протеолитических единиц (ПЕ), 0,05 г трилона Б и 0,004 г катамина АБ с изотоническим раствором, содержащим NaCl - 0,5 г, Na₂HPO₄ • 12 H₂O - 1,196 г, KH₂PO₄ - 0,137 г, остальное - вода.

Были проведены испытания полученного раствора в соответствии с требованиями, предъявляемыми к очистителям для контактных линз.

Проверка внешнего вида очистителя.

Очиститель рассматривался в прозрачных химических стаканчиках в обычном дневном проходящем свете и при освещении лампой из матового стекла мощностью 40 Вт. Всего исследовано 5 образцов. Нерастворимых частиц в препарате не наблюдалось. Отмечалась слабая опалесценция.

Проверка прозрачности (оптической плотности) очистителя.

Проводилось фотометрическое тестирование 5 образцов с помощью спектрофотометра КФК-2 в оптических кюветах 10,0070 при длине волны от 315 нм до 750 нм. Показатели оптической плотности (D), полученные при указанных условиях для различных значений λ , следующие:

λ нм: 315 400 440 490 540 590 670 750

D: 0,12 0,045 0,04 0,03 0,03 0,02 0,02 0,015

Т. о., оптическая плотность очистителя незначительно отличается от оптической плотности чистой воды, принятой за 0.

Проверка цветности очистителя.

Цветность определяли путем сравнения с эталоном чистой воды в химических стаканчиках одинакового диаметра при дневном освещении на матово-белом фоне. В указанных условиях цвет очистителя и эталона воды неразличимы.

Проверка модифицирующего действия очистителя на жидкие белковые среды.

После погружения линзы в очиститель следы белковых субстратов на поверхности линзы (серозная жидкость, экссудат, слущившиеся и мигрировавшие клетки) взаимодействуют с раствором. При этом белковые загрязнения должны подвергаться денатурации (или лизису), не должны сорбироваться на поверхности контактных линз.

Для проверки действия очистителя на белковый субстрат его смешивали с белковым препаратом "Желатиноль" в соотношении 1 : 1 в химических стаканчиках. Затем с помощью спектрофотометра КФК-2 измеряли оптическую плотность полученной смеси относительно контроля. В качестве контрольного образца использовали препарат "Желатиноль", разведенный дистиллированной водой в соотношении также 1 : 1. Оптическую плотность определяли в оптических кюветах калибра 10,0070 при значении $\lambda = 315$ нм.

Использовались кюветы из различного материала (кварцевое стекло, оргстекло, лавсан, полиэтилен низкого давления).

Свежеполученные смеси "Желатиноль" с очистителем и с водой заливали в оптические кюветы и экспонировали в этих кюветах в течение 2 часов.

Показатель "D" свежеприготовленной смеси "Желатиноль" с водой принимали за исходный. Последующие определения "D" в смесях "Желатиноль" с водой производили каждые 20 мин.

Получены следующие результаты.

Исходные средние значения контрольных образцов D = 0,70.

Исходные средние значения испытуемых образцов D = 0,80.

Средние значения контрольных образцов после 2-часовой экспозиции D = 0,72.

Средние значения испытуемых образцов после 2-часовой экспозиции D = 1,8 (при дальнейшей экспозиции D $\rightarrow \infty$).

Интенсивное и необратимое помутнение "Желатиноля" при смешивании с очистителем связано с образованием микрокоагулянтов белка. При фильтрации полученной коагулированной взвеси через бумажный беззольный фильтр по ТУ 6-09-1678-86 ("Красная полоса") селективность пропускания коагулированных частиц D = 0,73.

Вывод: очиститель вызывает необратимую денатурацию (образование взвеси скоагулировавших хлопьев) жидких белковых загрязнений.

Проверка качества удаления белковых загрязнений со стеклянных и полимерных поверхностей после действия очистителя.

Скоагулированная взвесь белковых частиц "Желатиноля" после смешивания его с очистителем экспонировалась в течение суток

в закрытых крышками оптических кюветах из различного материала (всего 10 кюветов) и в тонком слое в открытых стеклянных и полиэтиленовых чашках Петри (20 образцов).

После 24-часового экспонирования при комнатной температуре белковая взвесь в кюветах сохранялась в жидком виде. После этого оптические кюветы после удаления белковой взвеси на слив промывались однократным объемом дистиллированной воды, а затем заполнялись новым объемом дистиллированной воды и тестировались на оптическую прозрачность относительно эталона чистой воды.

Во всех наблюдениях фотометрический контроль не обнаружил следов загрязнений в кюветах, в которых скоагулированная смесь "Желатиноля" и очистителя экспонировалась в течение суток. Таким образом белковые загрязнения после обработки очистителем не сорбировались на материале оптических кювет.

В открытых чашках Петри при суточном экспонировании происходило высыхание белковой скоагулированной взвеси, которая полностью смывалась после 30-минутного замачивания в дистиллированной воде. После этого на отмытых поверхностях чашек Петри очаги загрязнений отсутствовали полностью.

Для проведения клинических испытаний было использовано 20 пластиковых флаконов с очистителем емкостью 50 мл.

Обработке подвергались мягкие контактные линзы из материалов с гидрофильностью 38%, 55%, 66%, 70% у 25 пациентов (50 линз).

Представленные образцы энзимного очистителя соответствуют медицинским требованиям:

- не оказывают общетоксического действия на организм человека;
- не вызывают местного раздражения тканей глаза и кожного покрова, аллергических реакций;
- эффективно очищают и удаляют белковые загрязнения с поверхности линзы;
- легко отмываются с поверхности линзы любыми растворами, предназначенными для этих целей и, в частности, многофункциональным раствором;
- форма выпуска энзиматического очистителя в виде готового к применению раствора исключает неправильное приготовление пациентом аналогичного энзиматического раствора из таблеток.

Растворы при хранении больше 1 года сохраняют 100% активности.

В токсикологическом эксперименте в остром опыте при введении растворов белым мышам внутрижелудочно в дозе 50,0 мл/кг массы тела не отмечено гибели животных, не наблюдалось клинической картины интоксикации. Общее состояние, поведение опытных и контрольных мышей не имели отличий.

На вскрытии: слизистая желудка и подлежащие ткани у мышей, подвергшиеся воздействию испытуемых растворов, без признаков патологии, внутренние органы в пределах физиологической нормы и контроля, весовые коэффициенты внутренних органов опытных животных не имели статистически значимых отличий от аналогичных показателей контроля.

При инстилляции растворов в конъюнктивальный мешок кроликам не отмечено раздражающего действия. Накожные аппликации растворов белым крысам также не позволили выявить отрицательного воздействия на кожу.

Примеры 1 - 9 (составы представлены в таблице) аналогичны основному примеру.

Испытания композиций (1 - 9) проводились так же, как в основном примере с получением таких же результатов.

Источники информации

1. Патент США N 3910296, 1975, A 61 L 2/16.
2. Патент США N 5096607, 1992, A 61 L 2/16, 252 - 106.
3. Патент США N 5356555, 1994, A 61 L 2/16, 252 - 106.

Формула изобретения:

1. Энзиматическая композиция для очистки контактных линз, содержащая фермент, очиститель с антисептическими свойствами, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (Трилон Б) в качестве консерванта и для удаления кальция и изотонический физиологический раствор, отличающаяся тем, что в качестве фермента берут террилитин или его модифицированную декстраном форму - терридеказу, а в качестве очистителя-антисептика катионный поверхностно-активный очиститель из класса солей четвертичных аммониевых оснований при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Террилитин или терридеказа - 50 - 1000
ПЕ

Катионный поверхностно-активный очиститель (ПАО) - 0,01 - 0,05

Трилон Б - 0,01 - 0,1

Изотонический физиологический раствор -
Остальное

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что изотонический физиологический раствор имеет следующий состав, мас. %:

Натрий хлорид - 0,5 - 0,58

Натрий гидрофосфат 12-водный - 0,46 - 1,47

Калия дигидрофосфат - 0,03 - 0,42

Вода - До 100 мл

3. Композиция по пп.1 и 2, отличающаяся тем, что в качестве катионного ПАО берут соединения, выбранные из группы: алкилдиметилбензиламмоний хлорид, миристомидопропилдиметилбензиламмоний хлорид.

Составы энзиматического очистителя.

№№ п/п	Ингредиенты	Содержание, г/100 мл (%)									
		осн. состав	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Террилитин, ПЕ Терридеказа, ПЕ Трилон Б Алкилдиметилбензиламмоний хлорид (катамин АБ) NaCl Na ₂ HPO ₄ 12 H ₂ O KH ₂ PO ₄ Вода до...мл pH Осмоляльность	200	-	100	-	50	-	500	-	1000	-
2.		-	200	-	100	-	50	-	500	-	100
3.		0,05	0,05	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,05	0,10
4.		0,004	0,004	0,001	0,01	0,005	0,005	0,05	0,05	0,05	0,05
5.		0,50	0,58	0,51	0,51	0,50	0,58	0,50	0,58	0,58	0,51
6.		1,196	0,46	1,47	1,196	0,46	1,196	0,46	0,46	0,46	1,47
7.		0,137	0,42	0,03	0,03	0,137	0,42	0,137	0,42	0,42	0,03
8.		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		7,0	6,7	8,0	8,0	7,0	6,7	7,0	6,7	8,0	
		300	300	300	300	300	300	300	300	300	