

Клиническое значение инноваций в химии полимеров

Родионова Е.А., специалист по профессиональной поддержке Bausch+Lomb Vision Care (Москва)

Контактные линзы – это не очковые стекла, для которых ничего не стоит сохранить стабильность своих оптических свойств. Материалы для контактных линз – одна из интереснейших групп биоматериалов, которые являются мягкими, прозрачными, биологически и химически инертными и проницаемыми для кислорода. Тем не менее, даже на сегодняшний день, одной из труднейших задач для производителей контактных линз остается разработка способов сохранения стабильности материала, влагосодержания, увлажненности и смачиваемости поверхности, которые влияют на оптическое качество линзы. Связанные с этим симптомы затуманенного и неустойчивого зрения при ношении контактных линз часто начинаются еще утром и присутствуют в течение всего дня.¹

Многочасовое использование различных гаджетов – смартфонов, планшетов, телевизоров и персональных компьютеров, создает еще более сложные условия для наших глаз и контактных линз. Было показано, что использование электронных экранов приводит к снижению частоты морганий, повышению испарения слезы, неполным морганиям, снижению стабильности слезной пленки, разрывам слезной пленки как у пользователей контактных линз, так и у пациентов, которые не носят линзы.² В случае ношения контактных линз это проявляется затуманенным и неустойчивым зрением, что может указывать на неспособность поверхности линзы удерживать влагу.³ Дегидратация линзы разрушает надлинзовую слезную пленку, вызывает изменение геометрических параметров линзы и рефракционного индекса ее поверхности.⁴ Это приводит к рассеиванию света и появлению зрительных аберраций,³ а также к индуцированному контактными линзами синдрому сухого глаза.⁵

Потребность в разработке новых материалов, которые могут лучше удерживать влагу, становится все более очевидной с возрастанием количества гаджетов в нашей жизни и увеличением времени их использования.

Одной из стратегий производителей для повышения способности контактных линз удерживать влагу и сохранять гладкую оптическую поверхность является интеграция в полимер линзы увлажняющих компонентов. Один из таких агентов – Плуороник F127 (полиэтиленоксид-полипропиленоксид блок сополимер) – сурфактант, включенный в состав материала несофилкон А (Biotrue ONEday от Bausch+Lomb).⁶ В процессе производства сурфактанты за счет своих амфифильных свойств концентрируются на границе раздела фаз – передней и задней поверхностях

линзы. На поверхности линзы сурфактанты формируют плотный поверхностный слой, работающий наподобие мембраны живой клетки и удерживающий влагу внутри. Biotrue® ONEday удерживает более 98% влаги в течение 16 часов ношения.⁷ Biotrue ONEday также сохраняет более высокое качество изображения по сравнению с линзами из материала этафилкон А на модели прогнозирования ретиальной остроты зрения *in vitro* в течение 180 секунд без моргания.⁸

Другим увлажняющим компонентом является поливинилпирролидон (ПВП), который используется в нескольких материалах контактных линз благодаря своим гидрофильным свойствам. Показано, что ПВП способствует повышению комфорта при включении его в состав материала контактных линз.⁹ Готовые молекулы ПВП были впервые использованы в силикон-гидрогелевом материале в качестве дополнительного компонента в начале 2000-х (галифилкон А, затем сенофилкон А).^{10,11}

В 2014 году на рынок были выпущены контактные линзы Bausch+Lomb ULTRA из нового материала самфилкона А, также содержащего ПВП в качестве увлажняющего компонента.¹² При производстве Bausch+Lomb ULTRA используется новая технология двухфазной полимеризации Moisture Seal, которая позволяет разделить во времени синтез силиконовой матрицы и поливинилпирролидона, чтобы добиться более высокого содержания ПВП и формирования принципиально другой микроархитектоники материала: сенофилкон А можно описать как ПВП, окруженный силиконом, в то время как материал Bausch+Lomb ULTRA – это силикон, покрытый гидрофильной оболочкой поливинилпирролидона.¹³ Поэтому интересно оценить, насколько похожи и чем отличаются данные материалы по химической структуре и клиническим свойствам.

Синтез самфилкона А (Bausch+Lomb ULTRA)

Состав мономеров для производства самфилкона А был разработан специально для разделения процесса полимеризации во времени, чтобы обеспечить уникальный набор свойств силиконовой матрицы, физических характеристик материала и поверхности линзы.¹⁴

Фотодифференциальная сканирующая термограмма, полученная в ходе одной репрезентативной реакции полимеризации самфилкона А, показывает две отдельные фазы полимеризации (рис.1).

Первая фаза полимеризации начинается на 1-й минуте

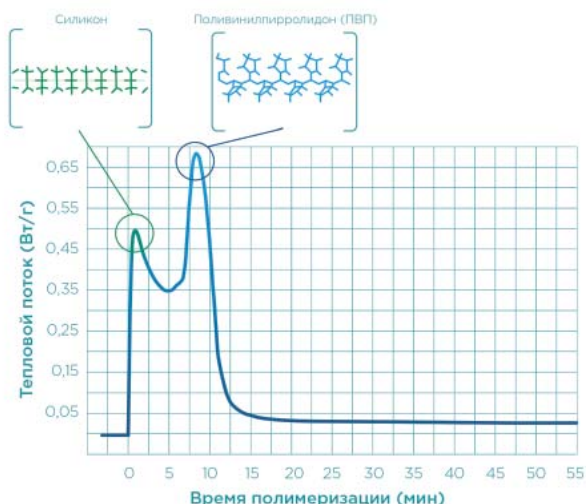


Рис. 1. Термограмма фотодифференциальной сканирующей калориметрии демонстрирует двухфазную кинетику полимеризации самфилкона А. Представлена термограмма одной репрезентативной реакции полимеризации (по данным Hoteling, 2018).

и представлена экзотермой с мощностью теплового потока 0,5 Вт/г, в то время как вторая фаза начинается примерно на 8,5 минуте и отражается экзотермой 0,68 Вт/г.

Мономеры силикон-метакрилата полимеризуются первыми и формируют силиконовую матрицу. После этого друг с другом реагируют молекулы N-винилпирролидона, формируя высокомолекулярный ПВП. Реакционная способность мономеров силикон-метакрилата в целом очень высокая, каждый такой мономер имеет высокую вероятность реагировать с другим мономером силикона. Полимеризация силикона заканчивается при истощении силиконовых мономеров.

Мономеры N-ВП имеют низкую реакционную способность и вероятность реагировать с активными силиконовыми мономерами, поэтому большинство мономеров N-ВП не реагирует с растущей силиконовой матрицей. После поглощения силиконовых мономеров из реакционной среды примерно к 8,5 минуте быстро ускоряется полимеризация N-ВП и начинается формирование длинных, непрерывных цепей ПВП. Конверсия N-ВП в ПВП продолжается, пока не будет поглощен практически весь N-ВП из реакционной среды.

Последовательность реакций приводит к формированию силиконовой матрицы с высокой кислородной проницаемостью (Dk/t 163), низким модулем упругости (0,69 МПа). Вторая фаза связана с формированием вокруг силиконовой матрицы ПВП, который повышает содержание влаги до 46% и обеспечивает высокую смачиваемость поверхности линзы.¹⁵

Гель-фильтрационная хроматография подтверждает наличие в Bausch+Lomb ULTRA поливинилпирролидона с высокой молекулярной массой. Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия определяет крайне низкие концентрации остаточных N-ВП мономеров в материале самфилкон А (<0,05 мг/линзу), что также подтверждается результатами исследования кинетики реакции двухфазной

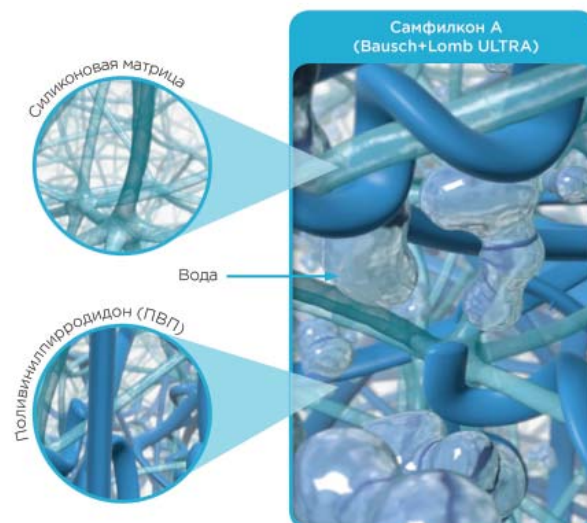


Рис. 2. Схематическое изображение структуры материала Bausch+Lomb Ultra. Полимерные молекулы ПВП формируются in situ на силиконовой матрице, закрывая гидрофобные участки силикона и притягивая влагу.

полимеризации методами газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором и масс-спектрометрия высокого разрешения.¹⁴

Определение содержания ПВП в материалах линз

Материалы сенофилкон А и самфилкон А включают ПВП в качестве увлажняющего компонента. Однако в производстве сенофилкона А используется готовый высокомолекулярный ПВП, а при производстве Bausch+Lomb ULTRA поливинилпирролидон формируется in situ в процессе полимеризации.¹⁴

Из-за сложности и нерастворимости гелевого матрикса материалов определение содержания ПВП является сложной задачей. Был разработан метод пиролиза с последующей газовой хроматографией с пламенно-ионизационным детектором для анализа продуктов распада ПВП и количественной оценки содержания ПВП в материале линзы.¹⁴ Путь термального распада включает реакции деполимеризации – расщепления оригинального полимера ПВП до начальных мономеров N-винилпирролидона. Методом пиролиза было определено, что самфилкон А (Bausch+Lomb ULTRA) содержит $31,1 \pm 1,5\%$ ПВП по массе, в то время как сенофилкон А содержит $6,5 \pm 1,0\%$ (приблизительно в 4 раза меньше, чем самфилкон А).¹⁴

Через 30 дней ношения не было отмечено изменения содержания ПВП в материале контактных линз самфилкон А. Полученные данные подтверждают, что линзы Bausch+Lomb ULTRA сохраняют увлажняющие компоненты в течение всего срока ношения.¹⁶

В обоих материалах ПВП существует преимущественно в форме ПВП-гомополимера (то есть однородного полимера, состоящего только из N-ВП) с низким количеством низкодифференцированного ПВП, низкодифференцированного сополимера, остаточных N-ВП мономеров. ПВП в обеих линзах обеспечивает гидрофильные свойства материала: их высокую смачиваемость и низкий коэффициент трения.¹³

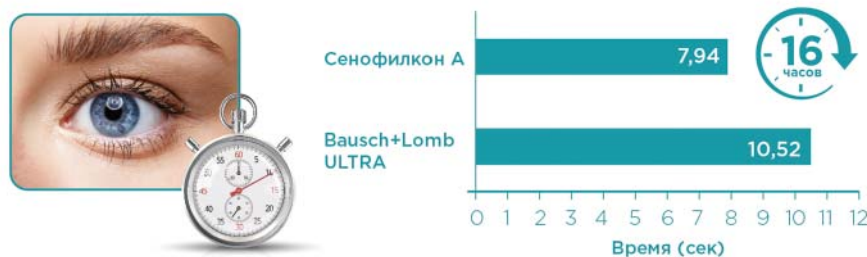


Рис. 3. Время до размытия изображения в тесте с задержкой моргания составляет в среднем 10,5 секунд для Bausch+Lomb ULTRA по сравнению с 7,9 секундами для сенофилкона А (Shafer с соавт. 2018).

Клиническая оценка преимуществ технологии двухфазной полимеризации

Для оценки клинических преимуществ нового процесса полимеризации по технологии MoistureSeal и повышенного содержания ПВП было проведено рандомизированное двустороннее слепое исследование, опубликованное J.Shafer и соавт. в 2018 году.¹⁷

В исследовании изучались следующие линзы:

- силикон-гидрогель сенофилкон А, влагосодержание 38%, относится к FDA группе V-Cr (низкое влагосодержание, неионный, без обработки поверхности, полу-взаимопроникающая сеть)
- силикон-гидрогель самфилкон А, влагосодержание 46%, FDA группа V-C (низкое влагосодержание, неионный, гидрофильные мономеры) .

Был разработан метод оценки стабильности слезы и ее влияния на качество зрения – тест с задержкой моргания. В данном тесте оценивали время (в секундах), прошедшее между морганием и размытием пороговых оптотипов на таблице для проверки зрения. Линзы Bausch+Lomb ULTRA из самфилкона А демонстрируют (рис.3) более высокую стабильность зрения по сравнению с сенофилконом А, имеют более длительный интервал до размытия изображения в тесте задержки моргания ($10,42 \pm 4,86$ секунд для самфилкон А и $8,4 \pm 2,69$ для сенофилкон А, $p=0,015$)¹⁷.

Тест с задержкой моргания может быть использован для сравнения эффективности ПВП как увлажняющего компонента, оценки его способности удерживать влагу и сохранять оптическое качество поверхности. Измеренное время было на 30% больше при ношении линз Bausch+Lomb ULTRA по сравнению с линзами из сенофилкона А.¹⁷ Также распространен тест оценки неинвазивного времени разрыва слезной пленки (ВРСП) – времени между последним морганием и первым видимым появлением разрывов на отраженном паттерне. Однако ВРСП не позволяет оценить изменение остроты зрения.¹⁸ Тест с задержкой моргания может быть полезен для оценки кинетики изменения остроты зрения при дегидратации поверхности линзы. Более длительное сохранение стабильности зрения в линзах Bausch+Lomb ULTRA может быть связано с более высоким содержанием ПВП и другой архитектурой его распределения в материале линзы.

Исследователи также оценивали посадку и смачи-

ваемость поверхности линз на щелевой лампе.¹⁷ Продолжительность увлажнения оценивалась по одной из пяти категорий: 1) отсутствие несмачиваемых участков, 2) <8% площади поверхности не смачивается, 3) <17% площади поверхности не смачивается, 4) <25% площади поверхности не смачивается, 5) >25% площади поверхности не смачивается. При обследовании на щелевой лампе в конце 16-часового периода ношения 70% линз Bausch+Lomb ULTRA имели полностью смачиваемую поверхность (отсутствие любых несмачиваемых участков) по сравнению с 30% линз из сенофилкона А ($p=0,021$).¹⁷ После 16 часов ношения значительно больше линз из самфилкона А имели 100% смачиваемую поверхность (70% против 30%, $p=0,021$).¹⁷ Потеря смачиваемости на поверхности линзы может изменить локальный рефракционный индекс в несмачиваемых зонах и тем самым индуцировать рефракционные аберрации, которые снижают качество зрения.

После завершения осмотра линзы снимали и незамедлительно взвешивали для определения общего влагосодержания. Сразу после снятия линз общее влагосодержание было $43,7 \pm 0,7\%$ для Bausch+Lomb ULTRA и $35,5 \pm 1,1\%$ для сенофилкона А.¹⁷ Таким образом, Bausch+Lomb ULTRA сохраняет более высокое влагосодержание и удерживает 95% влаги в течение 16 часов ношения.¹⁷

В данном исследовании линзы Bausch+Lomb ULTRA получили более высокие субъективные оценки качества зрения в конце периода ношения, чем линзы из сенофилкона А ($84,6 \pm 16,8$ для самфилкона А и $74,4 \pm 19,8$ для сенофилкона А, $p=0,049$). Оценки комфорта также были несколько выше для линз Bausch+Lomb ULTRA, однако различия не были статистически значимыми (оценки комфорта $85,9 \pm 24,4$ для самфилкона А и $80,2 \pm 21,6$ для сенофилкона А, $p=0,40$). К концу периода ношения качество зрения при использовании линз Bausch+Lomb ULTRA было оценено значительно выше, чем линз из сенофилкона А.¹⁷

Увлажняющие компоненты используются как в гидрогелевых, так и в силикон-гидрогелевых материалах для улучшения способности удерживать влагу и снижать дегидратацию линзы,¹⁹ но их эффект на стабильность зрения не был описан в литературе. Bausch+Lomb ULTRA содержит в 4 раза больше ПВП, чем линзы из материала сенофилкон А,¹⁴ при этом ПВП плотно упакован на поверхности линзы, что способствует созданию гидрофильного, смачиваемого и оптически стабильного материала.¹⁷

Пользователи линз, проводящие много времени при использовании электронных дисплеев, могут иметь более высокое качество зрения и комфорт при использовании линз Bausch+Lomb ULTRA.²⁰

Bausch+Lomb ULTRA* Пер.Уд. №РЗН 2016/3720 от 19.02.2016 г. Biotrue® ONeday* Пер. Уд. № ФСЗ 2012/12952 от 31.12.15 г.

* ULTRA(англ.) –Ультра (рус.), ONeday (англ.) – однодневные (рус.)

Информация предназначена для специалистов

RUS-VSC-ULT-BOD-10-2018-1325



Список литературы

1. Epstein AB, Wilson B, Reindel WT. How visual performance influences patients' perceptions of contact lens wear. CL Spectrum. 2016; 31(13):20–25

2. Kojima T, Ibrahim OM, Wakamatsu T, et al. The impact of contact lens wear and visual display terminal work on ocular surface and tear functions in office workers. Am J Ophthalmol. 2011;152(6):933–940.

3. Wolkoff P, Nøjgaard JK, Troiano P, Piccoli B. Eye complaints in the office environment: precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. OccupEnvironMed. 2005;62(1):4–12.

4. Tranoudis I, Efron N. In-eye performance of soft contact lenses made from different materials. ContLensAnteriorEye. 2004;27(3):133–148.

5. Lubis RR, Gultom MTH. The Correlation between Daily Lens Wear Duration and Dry Eye Syndrome. Med Sci. 2018 May 18;6(5):829–834

6. FDA 510(k) Summary K113703. Bausch + Lomb nesofilcon A Contact Lens. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113703.pdf. Accessed March 14, 2018.

7. Steffen R, Schafer J. Comparing on eye dehydration of two hydrogel contact lenses. Poster presented at: Global Specialty Lens Symposium; January 25, 2014; Las Vegas, NV.

8. Lee RH, Kingston AC, Richardson G. Evaluation of contact lens image stability and predicted logMAR image resolution as lenses dehydrate. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:6110.

9. Jones LW, Subbaraman LN, Rogers R, Dumbleton K. Surface treatment, wetting and modulus of silicone hydrogels. Optician. 2006;232:28–34.

10. FDA 510(k) Summary of Safety and Effectiveness K032340. VISTAKON® (galyfilcon A) Contact Lens. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/K032340.pdf. Accessed March 14, 2018.

11. FDA 510(k) Summary of Safety and Effectiveness

K042275. VISTAKON® (senofilcon A) Soft Contact Lens. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/k042275.pdf. Accessed March 14, 2018.

12. FDA 510(k) Summary K131208. Bausch + Lomb samfilcon A Contact Lens. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K131208.pdf. Accessed March 14, 2018.

13. Виглаша К., Хук Д., Стеффен Р., Рейндел У. Разорвать круг дискомфорта. Вестник оптометрии, 2016 №5, с 41-45

14. Hoteling AJ, Nichols WF, Harmon PS, et al. Characterization and quantitation of PVP content in a silicone hydrogel contact lens produced by dual-phase polymerization processing. J Biomed Mater Res B ApplBiomater. 2018;106(3):1064–1072.

15. Hoteling A, Hook D, Nunez I, McGee J, Hoff J. Optimizing physical properties of a silicone hydrogel material with dual phase polymerization processing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:4648.

16. Hoteling A, Nichols W, Harmon P, Conlon S, Hook D, Nunez, I, Hoff J, Cabarcos, O. Characterization of bulk PVP content of samfilcon a silicone hydrogel lenses. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:6095.

17. Schafer J et al. Use of a novel extended blink test to evaluate the performance of two polyvinylpyrrolidone-containing, silicone hydrogel contact lenses. Clinical Ophthalmology 2018;12 819–825

18. Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. Curr Eye Res. 1985;4(1):1–7.

19. Keir N, Jones L. Wettability and silicone hydrogel lenses: a review. EyeContactLens. 2013;39(1):100–108.

20. Рейндел В., Стеффен Р., Мосхауэр Г. Пользователи цифровых устройств с признаками сухости глаза оценивают новые силикон-гидрогелевые контактные линзы. Вестник оптометрии, 2017, №3, с. 36-40