



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.4.020>



Мэтью Дж.

Водоградиентные контактные линзы плановой замены TOTAL30® с технологией Celligent®

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.07.2024

Принята: 11.11.2024

Контакты: olga.zakharova@alcon.com

Jessica Mathew

TOTAL30® Contact Lenses with Water Gradient and Celligent® Technologies

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.07.2024

Accepted: 11.11.2024

Contacts: olga.zakharova@alcon.com

■ КЛЮЧЕВЫЕ СООБЩЕНИЯ

- За последние несколько десятилетий в контактной коррекции не было значительных инноваций, касающихся категории линз плановой замены.
- Контактные линзы TOTAL30® – это первые и единственные контактные линзы ежемесячной замены, в которых используется водоградиентный материал.
- TOTAL30® был создан с использованием технологии Celligent® – подхода, основанного на биомимикрии, который воспроизводит свойства поверхности роговицы.
- Инновационная формула поверхности линзы делает ее исключительно мягкой и влажной, а также предотвращает адгезию бактерий и накопление липидных отложений.

■ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ ПЛАНОВОЙ ЗАМЕНЫ

Около 60% пользователей контактных линз в США предпочитают линзы плановой замены [1]. Несмотря на то что в последние годы в контактной коррекции появилось много технологических усовершенствований и инноваций, улучшающих свойства контактных линз, в категории плановой замены было не так много достижений. Для удовлетворения потребностей пациентов, предпочитающих линзы плановой замены, необходимы новые технологии.

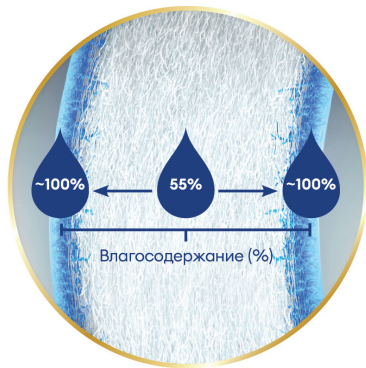


Рис. 1. Структура и влагосодержание контактных линз TOTAL30®
Fig. 1. TOTAL30® Contact Lens Core and Surface Water Content

■ ВОДОГРАДИЕНТНЫЕ КОНТАКТНЫЕ ЛИНЗЫ TOTAL30® С ТЕХНОЛОГИЕЙ CELLIGENT®

Контактные линзы TOTAL30® – единственные линзы ежемесячной замены, в которых используется водоградиентная технология, впервые представленная в линзах DAILIES TOTAL1®. Эти линзы имеют силикон-гидрогелевую основу с 55%-ным влагосодержанием, которое постепенно увеличивается почти до 100% на поверхности (рис. 1) [2].

Силикон-гидрогелевая основа обеспечивает высокую кислородную проницаемость (Dk/t 154 @ -3.00D) и легкость в обращении благодаря модулю упругости сердцевины 0,6 Мпа (см. таблицу) [3].

Поверхность линзы состоит из связанных гидрогелевых полимеров, которые обеспечивают высокую смачиваемость поверхности и делают ее ультрамягкой для поддержания высокого уровня комфорта пользователя [4]. Исключительной особенностью контактных линз TOTAL30® является применение биомиметической технологии Celligent®, которая позволяет линзам достаточно точно имитировать структуру поверхности глаза [5].

Параметры контактных линз TOTAL30®
TOTAL30® Contact Lens Parameters

Материал Лефилкон А	Толщина в центре (@ -3.00 мм) 0.08	Режим ношения, срок замены Дневной режим, 1 месяц
Диаметр (мм) 14.2	Dk/t 154 @ -3.00D	Упаковка 3 блистера, 1 блистер (диагностические линзы)
Базовая кривизна (мм) 8.4	Влагосодержание на поверхности ~100%	Модуль упругости на поверхности 0.046
Тонировка Visitint	Влагосодержание внутри 55%	Модуль упругости внутри 0.6
Оптическая сила +8.00D до +6.50D (шаг 0.50D); +6.00D до +0.50D (шаг 0.25D); -0.50D до -8.00D (шаг 0.25D); -8.50D до -12.00D (шаг 0.50D)		УФ-фильтр класса I Фильтр высокоэнергетического видимого излучения (синего света)



■ ЧТО ТАКОЕ ТЕХНОЛОГИЯ CELLIGENT®?

Технология Celligent® была вдохновлена биологией глазной поверхности для достижения нового уровня биосовместимости в контактных линзах плановой замены. Эта технология позволяет использовать контактные линзы TOTAL30® в графике ежемесячной замены и требует применения средств по уходу за линзами для очистки, дезинфекции и хранения.

Компания Alcon адаптировала технологию создания водоградиентных полимеров, которая была первоначально представлена в DAILIES TOTAL1, для многоразового использования с помощью технологии Celligent®. Инновационная технология Celligent® обеспечивает устойчивость к накоплению липидов и бактериальной адгезии, что особенно важно для контактных линз плановой замены [6–8].

Поверхность линзы TOTAL30® была создана для имитации структуры гликокаликса роговицы. Поверхностные полимеры (2-метакрилоил-оксиэтил-фосфорилхолин, МФХ) создают на поверхности линзы TOTAL30® нановолоконную структуру, которая напоминает гликокаликс глазной поверхности (рис. 2) [5]. Таким образом, технология Celligent® повторяет строение гликокаликса, придавая контактным линзам TOTAL30® биомиметические свойства.

Полимеры на основе МФХ уже были использованы в некоторых других областях медицины (например, при изготовлении трансплантатов и имплантов) и продемонстрировали биосовместимые свойства, обладая способностью уменьшать адгезию белков, бактерий и клеток [8, 9]. Именно эти характеристики легли в основу разработки технологии Celligent® для контактных линз TOTAL30®.

Гликокаликс роговицы помогает удерживать слезную пленку на глазной поверхности, уменьшает трение с веком при моргании и служит барьером для микроорганизмов. Аналогичным образом полимерные нановолокна на поверхности TOTAL30® притягивают воду к поверхности линзы, формируют и поддерживают водоградиентный слой, придавая ей мягкость и смазывающие свойства, а также защищают от накопления липидов и бактерий [2, 6–8].

Цепочки полимера на поверхности контактных линз TOTAL30® имеют участки с положительными и отрицательными зарядами, расположенные близко друг к другу, что обеспечивает поверхности чистый нейтральный заряд [8, 10]. Это важно, поскольку биоциды (дезинфектанты) в растворах для ухода за линзами представляют собой заряженные молекулы, которые могут поглощаться и высвобождаться с поверхности контактных линз в результате взаимодействия с чистым зарядом материала линзы. Эта особенность контактных линз TOTAL30® обеспечивает минимальное поглощение консерванта при хранении в растворах для ухода за линзами и поддерживает их устойчивость к поверхностным отложениям и бактериям.

Кроме того, чистый нейтральный заряд полимерной структуры МФХ способен притягивать мелкие молекулы, такие как вода, к слою водного градиента и одновременно противостоять адгезии более крупных бактерий и липидов [6–8, 10].

Нановолоконная структура технологии Celligent® в контактных линзах TOTAL30® остается неизменной в течение целого месяца ношения линз при ежедневной очистке, дезинфекции и хранении (рис. 3) [5].

Дополнительные характеристики контактных линз TOTAL30® включают защиту от ультрафиолетовых лучей и высокоэнергетического видимого излучения. Контактные

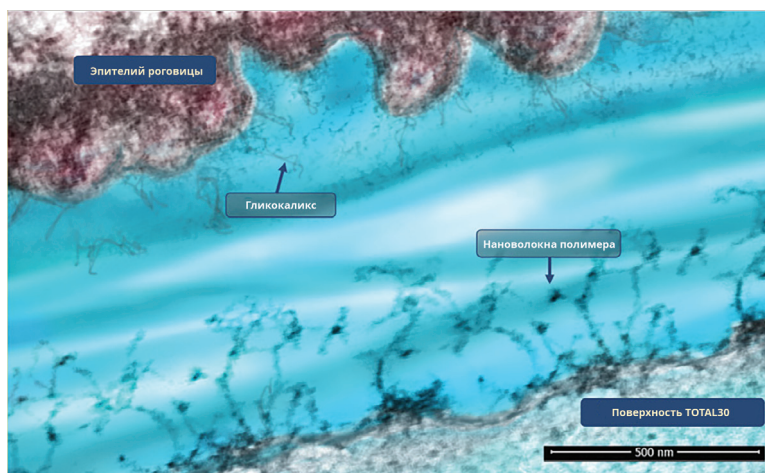
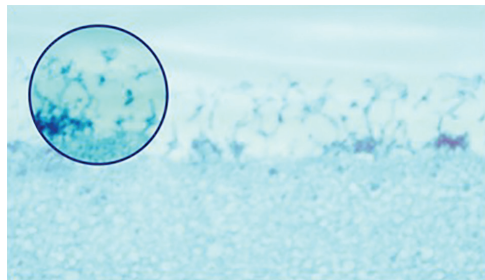


Рис. 2. Сходство нановолокновой структуры поверхности контактной линзы TOTAL30® с гликокаликсом роговицы (изображение получено при помощи сканирующего трансмиссионного электронного микроскопа STEM)

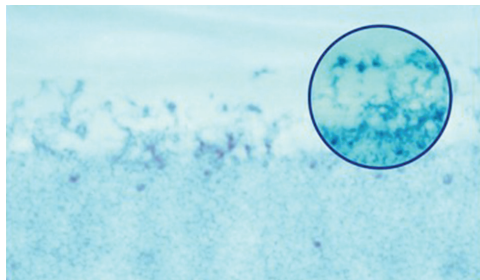
Fig. 2. Similarity of the TOTAL30® Polymer Nanofiber Contact Lens Surface to the Corneal Glyocalyx (scanning transmission electron microscope (STEM) imaging)

Поверхность неношеной линзы TOTAL30®



A

Поверхность TOTAL30® после 30 дней ношения



B

Рис. 3. Изображение поверхности линзы TOTAL30® (сканирующая электронная микроскопия) до ношения и после 30 дней ежедневного ношения с очисткой/дезинфекцией/хранением. А – поверхность неношеной линзы TOTAL30®, на которой видны выступы полимерных нановолокон (похожие на гликокаликс); В – поверхность линзы TOTAL30® ex vivo после 30 дней ношения и ухода, демонстрирующая сохранность поверхности из нановолокон. Поверхность остается полностью неповрежденной [5]

Fig. 3. Scanning transmission electron microscope (STEM) imaging of the TOTAL30® lens surface before wear and after 30 days of daily wear with cleaning/disinfecting/storage. A) A new unworn TOTAL30® lens surface showing polymer nano-fiber protrusions (similar to that of the glyocalyx); B) ex vivo TOTAL30® lens surface after 30 days of wear and care demonstrating that the nano-fiber surface is still fully intact [5]

линзы TOTAL30® имеют УФ-защиту класса I, блокируя более 90% UVA- и 99% UVB-лучей [11*]. Кроме того, TOTAL30® блокируют около 34% света сине-фиолетовой части спектра в диапазоне 380–450 нм (рис. 4) [11**].

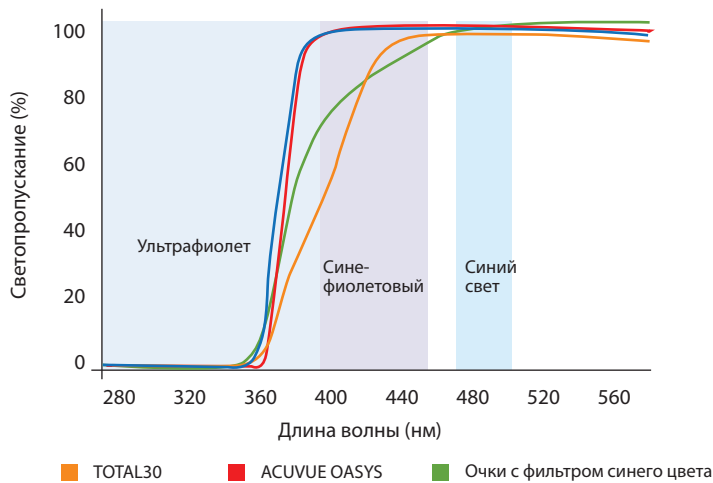


Рис. 4. Светопропускание контактных линз TOTAL30®, ACUVUE OASYS[^] и очков с фильтром синего света

Fig. 4. Light transmittance properties of TOTAL30®, ACUVUE OASYS[^], and leading spectacle lenses

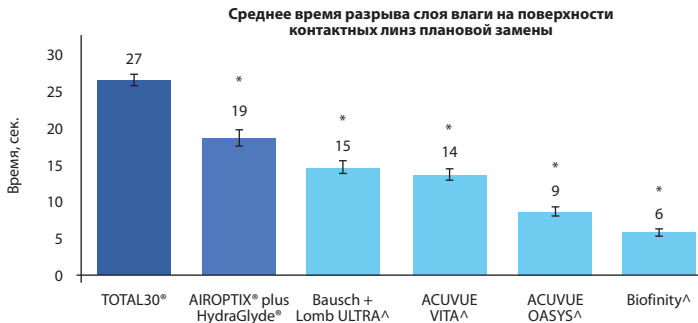


Рис. 5. In vitro среднее время разрыва слоя влаги на поверхности линзы, измеренное методом iDDrop. Поверхность TOTAL30® дольше сохраняет увлажненность поверхности по сравнению с другими линзами плановой замены ($p < 0,05$ для всех) [13]

Fig. 5. In vitro average lens surface moisture break-up time of reusable contact lenses measured by iDDrop method. Surface moisture remained intact on the lens surface longer for TOTAL30® contact lenses as shown by a significantly longer surface moisture break-up time compared to the other reusable lenses ($p < 0.05$ for all) [13]

[^] Товарные знаки являются собственностью их владельцев.

* Контактные линзы с УФ-фильтром НЕ заменяют защитных очков с УФ-фильтром, таких как очки для солярия или солнцезащитные очки, поскольку они не полностью закрывают глаз и область вокруг него.

** Не существует доказанной клинической пользы от снижения на 34% излучения в видимой области спектра при длине волн менее 450 nm.

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ IN VITRO

■ СМАЧИВАЕМОСТЬ ПОВЕРХНОСТИ ЛИНЗЫ

Смачиваемость контактных линз измерялась in vitro с помощью оптической платформы межфазного смачивания и дренажа (iDDrOP) путем оценки начального времени разрыва слоя влаги на поверхности линз TOTAL30®, AIR OPTIX® plus HydraGlyde®, ULTRA®, ACUVUE VITA®, ACUVUE OASYS®, Biofinity® [13]. Этот метод in vitro позволяет сравнить смачиваемость поверхности различных материалов линз и не является клинической оценкой эффективности.

Линзы извлекались из блистерных упаковок, промывались, а затем замачивались в фосфатно-буферном солевом растворе примерно на 16 часов, чтобы удалить остатки раствора блистерной упаковки. Затем линзы устанавливались на выпуклую поверхность, сохраняющую форму контактной линзы, и погружались в ванну с раствором. После этого линзы поднимали над поверхностью раствора, одновременно проводя видеосъемку, для визуализации разрыва слоя влаги на поверхности линзы в динамике. Время появления первого участка подсыхания на поверхности обозначается как время разрыва слоя влаги [13].

Контактные линзы TOTAL30® продемонстрировали значительно большее время разрыва слоя влаги на поверхности, чем AIR OPTIX® plus HydraGlyde®, ULTRA®, ACUVUE VITA®, ACUVUE OASYS®, Biofinity® ($p < 0,05$ для всех). Это означает, что поверхность TOTAL30® дольше сохраняет увлажненность (рис. 5) [13].

■ МОДУЛЬ УПРУГОСТИ ПОВЕРХНОСТИ ЛИНЗЫ

Модуль упругости («мягкость») поверхности контактных линз плановой замены измерялся с помощью метода наноиндентирования (вдавливания) на основе данных атомно-силовой микроскопии (АСМ). Все линзы тестировались в условиях погружения в солевой раствор, содержащий небольшое количество поверхностно-активного вещества, необходимого для снижения адгезии зонда во время процедуры вдавливания. Зонд АСМ прижимался к поверхности линз с силой, аналогичной давлению век. Модуль упругости поверхности рассчитывался по глубине вдавливания зонда (чем мягче материал, тем глубже вдавливание). Измерения проводились на ношенных линзах, которые были извлечены непосредственно из блистера, и после ношения в течение полного срока замены (14 дней для ACUVUE OASYS®; 30 дней для остальных линз ежемесячной замены).

Результаты показали, что модуль упругости поверхности контактных линз TOTAL30® как для новых, так и для ношенных линз был значительно меньше (как минимум в пять раз мягче; $p < 0,05$), чем ACUVUE OASYS®, Biofinity®, ACUVUE VITA® и ULTRA® (рис. 6А) [7].

■ ЛЕГКОСТЬ СКОЛЬЖЕНИЯ

Тестирование легкости скольжения поверхности проводилось путем измерения коэффициента трения с помощью нанотрибометра. Измерения проводились на линзах, извлеченных из блистерной упаковки или после полного срока ношения линзы (14 дней для ACUVUE OASYS®; 30 дней для всех остальных протестированных линз ежемесячной замены). Линзы помещались на держатель и полностью погружались в

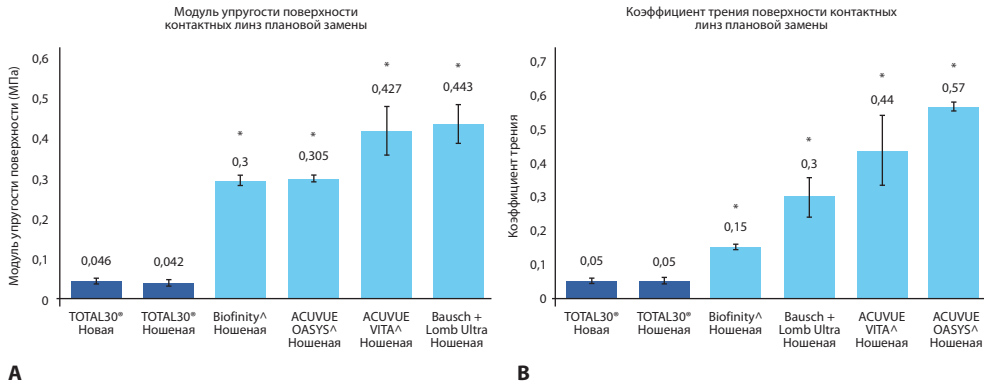


Рис. 6. Средний модуль упругости поверхности линзы, измеренный с помощью наноиндентирования AFM (А) и средний коэффициент трения (CoF), измеренный с помощью нанотрибометра (В). Ношенные и ненюшенные (из упаковки) контактные линзы TOTAL30® продемонстрировали более мягкую ($p < 0,05$ для всех) и более скользкую ($p < 0,05$ для всех) поверхность по сравнению с другими линзами плановой замены [7]
Fig. 6. Average lens surface modulus measured with AFM nanoindentation (A) and average coefficient of friction (CoF) measured with nano-tribometer (B). Worn and unworn (out of pack) TOTAL30® contact lenses had a softer ($p < 0.05$ for all) and more lubricious ($p < 0.05$ for all) surface compared to other reusable lenses that were worn for a full wearing schedule [7]

раствор. Мягкий зонд с датчиками силы скользил по поверхности каждой линзы для измерения трения. Контактные линзы TOTAL30® сохранили высокую легкость скольжения даже после 30 дней ежедневного ношения и показали значительно более низкий коэффициент трения (как минимум в три раза ниже; $p < 0,05$ для всех), чем линзы ACUVUE OASYS^, Biofinity^, ACUVUE VITA^ и ULTRA^, что означает, что поверхность TOTAL30® была более увлажненной (рис. 6B).

■ БАКТЕРИАЛЬНАЯ АДГЕЗИЯ

В этом стрессовом испытании *in vitro* ненюшенные контактные линзы (TOTAL30®, Biofinity^, ACUVUE VITA^, ACUVUE OASYS^ и ULTRA^) подвергались воздействию отдельных растворов, содержащих различные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*,

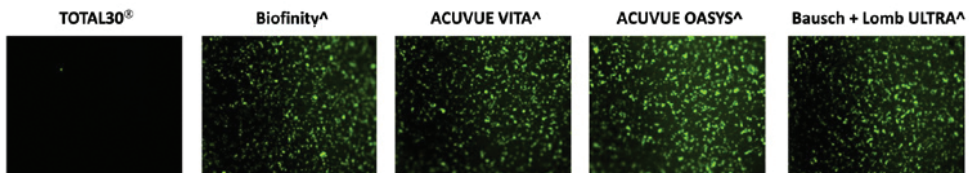


Рис. 7. Визуализация поверхностной бактериальной адгезии *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145) на контактных линзах плановой замены. Репрезентативные изображения результатов стрессового тестирования *in vitro* ненюшенных линз после воздействия флуоресцентно-меченных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145). Микроскопия с 10-кратным увеличением [6]
Fig. 7. Visualization of surface bacterial adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145) on reusable contact lenses. The representative images are based on *in vitro* stress testing of unworn lenses after exposure to GFP-expressing *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145) and visualized on a microscope (10× magnification) [6]

а также раствора со штаммом *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), меченным зеленым флуоресцентным белком. После извлечения линз проводилась визуализация поверхностной бактериальной адгезии на каждой марке контактных линз (рис. 7) [6].

Количественная оценка колониеобразующих единиц (КОЕ) пяти различных штаммов *P. aeruginosa* (MCC 3478, 3480, 3481, 7142 и ATCC 10145) показала, что адгезия бактериальных клеток на поверхности контактных линз TOTAL30® была значительно меньше ($p < 0,0001$ для всех) по сравнению с другими протестированными линзами [6, 7].

■ ОТЛОЖЕНИЕ ЛИПИДОВ

Для визуализации отложений с помощью конфокальной микроскопии были использованы флуоресцентно-меченные неполярные липиды. Тест проводился на неношенных контактных линзах TOTAL30®, Biofinity®, ACUVUE VITA®, ACUVUE OASYS® и ULTRA®. Для стрессового испытания использовался липидный раствор, содержащий неполярные липиды, холестерилловый эфир и триглицерид. Для имитации ношения линзы проходили через циклы воздействия липидного раствора и очистки линз соответственно периоду ношения каждой линзы [7].

Было создано два набора изображений: 1) целая контактная линза (рис. 8А), 2) поперечные сечения линзы, показывающие внешнюю поверхность, сердцевину и внутреннюю поверхность (рис. 8В). На всех изображениях видно отложение липидов на поверхности и внутри линзы; изображения поперечного сечения позволяют

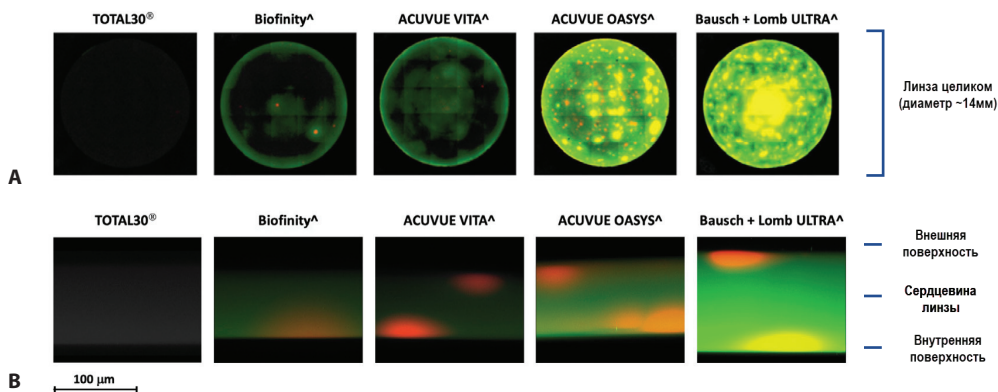


Рис. 8. Отложение липидов на поверхности и в сердцевине контактных линз плановой замены. Репрезентативные изображения стресс-тестирования *in vitro* неношенных линз: А – линза целиком, вид сверху; В – поперечное сечение линзы. Картина после воздействия флуоресцентно-меченных неполярных липидов, холестерилового эфира и триглицерида. Визуализация с помощью конфокальной микроскопии показывает отложение липидов как в сердцевине, так и на поверхности линзы

Fig. 8. Surface and core lipid deposition on reusable contact lenses. Representative images of *in vitro* stress testing of unworn lenses in A – whole lens top view imaging and B – cross section imaging of full thickness lenses after exposure to fluorescently labeled non-polar lipids, cholesterol ester (CE) and triglyceride (TAG), and visualized on a confocal microscope to show both core and surface lipid deposition



визуализировать липиды поверхности и ядра по отдельности (рис. 8). Серый цвет соответствует флуоресценции материала линзы и фона. Красный цвет соответствует флуоресцентно-меченному неполярному триглицериду, а зеленый цвет – неполярному холестерилловому эфиру [7]. Измерения интенсивности флуоресценции показали, что в контактных линзах TOTAL30® отложение липидов как на всей линзе, так и только на поверхности было значительно меньше по сравнению с другими протестированными контактными линзами ($p < 0,01$ для всех) [7].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Контактные линзы TOTAL30® (лефилкон А) – это первые водоградиентные контактные линзы ежемесячной замены. В TOTAL30® также используется биомиметическая технология Celligent, имитирующая поверхность роговицы [5]. Как показали исследования *in vitro*, эти две уникальные технологии делают поверхность линз чрезвычайно мягкой и увлажненной, а также помогают противостоять адгезии бактерий и накоплению липидных отложений [6–8]. Контактные линзы TOTAL30® являются значимой инновацией в категории линз плановой замены и разработаны с учетом потребностей пользователей линз многократного использования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Morgan PB, Woods CA, Tranoudis JG, et al. International Contact Lens Prescribing in 2020. *Contact Lens Spectrum*. 2021 (January).
2. Surface characteristics of leghfilcon A contact lenses; Alcon data on file, 2021.
3. Oxygen permeability measurement of leghfilcon A contact lenses; Alcon data on file, 2019.
4. Alcon data on file, 2021.
5. Scanning transmission electron microscopy of leghfilcon A contact lens and human corneal surface; Alcon data on file, 2020.
6. In vitro evaluation of bacterial adherence in commercial lenses; Alcon data on file, 2020.
7. In vitro evaluation of lipid deposition, surface modulus and surface lubricity in commercial lenses; Alcon data on file, 2021.
8. Ishihara K, Fukazawa K, Shi X, Wu J, et al. Antifouling silicone hydrogel contact lenses with bioinspired surface. *ACS Omega*. 2021;6:7058.
9. Ishihara K. Revolutionary advances in 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers as biomaterials. *J Biomed Mater Res Part A*. 2019;107A:933–943.
10. Shi X, Cantu-Crouch D, Sharma V et al. Surface characterization of a silicone hydrogel contact lens having bioinspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer in hydrated state. *Colloid and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;199:111539.
11. Laboratory assessment of ultraviolet and visible light transmission properties of leghfilcon A contact lenses; Alcon data on file, 2020.
12. Johnson & Johnson Vision Care Professional website. ACUVUE OASYS 2-week contact lenses package insert accessed June 14, 2021. https://www.jnjvisionpro.com/sites/us/files/public/Products/Acuvue_Hydraclear/ao-06-15-01_web_package_insert_and_fitting_guide.pdf
13. In vitro evaluation of lens surface moisture; Alcon data on file, 2021.
14. Multi Sponsor Surveys Inc. The Gallup target market report on the market for toric contact lenses.
15. Young G, Sulley A, Hunt C. Prevalence of astigmatism in relation to soft contact lens fitting. *Eye Contact Lens*. 2011;37:20–25.
16. Clinical assessment of Total30 landing and rotation; Alcon research data, 2021.

RU-T30-2300005

ООО Алкон Фармацевтика

125315, г. Москва, пр. Ленинградский, д. 72, корп. 3

Тел.: +7 (495) 775-68-69; +7 (495) 961-13-33. Факс: +7 (495) 961-13-39

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ