



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61133 (13) C2
(51) 7 A61K9/08,31/716, A61P27/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИЙ РОЗЧИН, КОРИСНИЙ ЯК ШТУЧНІ СЛЬОЗИ, ЩО МІСТИТЬ ГЛІКОГЕН

1

2

(21) 2000105872

(22) 11 03 1999

(24) 17 11 2003

(86) PCT/EP99/01624, 11 03 1999

(31) MI98A000555

(32) 19 03 1998

(33) IT

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Кавалло Джованні, ІТ, Кампана Альберто, ІТ,
Марчелло Леонардо, ІТ, Пінца Маріо, ІТ(73) АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ
ФРАНЧЕСКО А ЧІ Р А Ф С П А, ІТ

(56) EP A 0267015 11 05 1988

WO A 9414417 07 06 1994

US A 4039662 02 08 1977

(57) 1 Застосування полісахариду глікогену, що
майже не містить азоту, як було визначено за ме-
тодом Kjeldahl, як активного інгредієнта для одер-
жання офтальмологічного стерильного водного
розчину, корисного як штучні сльози2 Застосування за п 1, яке відрізняється тим, що
кількість полісахариду глікогену становить від 0,1
до 12% (маса/об'єм)3 Застосування за п 2, яке відрізняється тим, що
кількість полісахариду глікогену становить від 1 до
6% (маса/об'єм)

4 Застосування за п 3, яке відрізняється тим, що

кількість полісахариду глікогену становить від 2 до
4% (маса/об'єм)5 Застосування за будь-яким з пп 1-4, яке
відрізняється тим, що розчин містить антиокси-
дант6 Застосування за п 5, яке відрізняється тим, що
антиоксидантом є таурин7 Застосування за будь-яким з пп 1-6, яке
відрізняється тим, що розчин містить агент, здат-
ний регулювати ізотонію8 Застосування за п 7, яке відрізняється тим, що
агентом, здатним регулювати ізотонію, є маніт9 Застосування за будь-яким з пп 1-8, яке
відрізняється тим,

що рН розчину має значення між 5 та 8

10 Застосування за п 9, яке відрізняється тим,
що рН розчину має значення між 6,5 та 7,511 Застосування за будь-яким з пп 1-10, яке
відрізняється тим, що в'язкість розчину становить
1 - 9 сантипуаз12 Застосування за будь-яким з пп 1-11, яке від-
різняється тим, що розчин має онкотичний тиск,
менш ніж 5мм рт.ст.13 Застосування за п 12, яке відрізняється тим
що розчин має онкотичний тиск менш, ніж 3мм рт.
ст.

Цей винахід стосується зволожуючого та зма-
щуючого розчину для офтальмологічного викорис-
тання, що оснований на полісахариді - глікогені

Відомо, що закапування зволожуючих і зма-
щуючих розчинів в око показано за кількох обста-
вин. Ці розчини є більш корисними, якщо вони імі-
тують функції природної рідини сліз

Цей тип зволожуючого й змащуючого розчину,
таким чином, отримав назву "штучні сльози", на-
віть якщо його здатність імітувати рідину природ-
них сліз не є цілком задовільною

Штучні сльози використовуються, наприклад,
для полегшення симптомів сухого кератокон'юкти-
виту, кератопатій різноманітного походження та
інших ситуацій, наслідком котрих є синдром сухого
ока. Крім того, ці штучні сльози є корисними для
тих, хто щодня використовує контактні лінзи, зок-
рема у випадку твердих лінз

Одною з властивостей, що має бути прита-
маною штучним сльозам, є те, що вони мають
відтворювати відчуття здоров'я та свіжості, яке
має тривати протягом достатнього періоду часу

У минулому вважалося, що для того, щоб до-
сягти цієї мети, штучні сльози повинні мати велику
в'язкість, яку одержували за рахунок додавання
полімерів, таких як естери целюлози, поліетиленг-
ліколь, полістиролсульфонат або полівінілова кис-
лота

Проте такі штучні сльози недостатньо імітують
властивості природних сліз, які, як відомо, мають
досить низьку в'язкість (1-6 сантипуаз) [J M
Tiffany, "International Ophthalmology", 15, 371-376,
1991, H Botner, T Waaler and O Wik, "Drug Devel-
opment and Industrial Pharmacy", 16(5), 755-768,
1990] Крім того, було показано, що в'язкість, біль-
ша ніж 20 сантипуаз, загалом вважається непри-

(13) C2

(11) 61133

(19) UA

датною стосовно руху повік (J I Greaves, O Olejnik i C G Wilson, "Pharma - 2 - Sciences", 2(1), 13-33, 1992) Також рідина, в'язкість якої перевищує 40-50 сантипуаз, може викликати закупорення слізного каналця і надавати пацієнтові тривале відчуття стороннього тіла в оці (M Amorosa, "Principi di Tecnica Farmaceutica", (Principles of pharmaceutical technology), 399, 1983)

У патенті США №4039662 запропоновано подолання цього недоліку через створення малої в'язкості офтальмологічного розчину, що містить декстран або арабіногалактан разом з хлоридом бензилалконію. Більш детально, вищезгаданий патент описує той факт, що один полісахаридний компонент без хлориду бензилалконію нездатний залишатися адсорбованим на роговій оболонці протягом достатньо тривалого терміну часу (колонка 3, рядки 9-13). Для того, щоб пояснити цей факт, висунуто гіпотезу, що полісахаридні частки, описані у вищезгаданому патенті, зв'язуються в розчині з хлоридом бензилалконію за рахунок електростатичної взаємодії. Припускається, що вони утворюють комплекс, який має заряд, що викликає адсорбцію макромолекули до поверхні рогової оболонки (колонка 3, рядки 19-37).

Крім того, з літератури відомо, що водні розчини декстранів мають онкотичний тиск, який є набагато більшим, ніж той, що мають природні слюзи (F J Holly and E D Esquivel "Colloid Osmotic Pressure of Artificial Tears", Journal of Ocular Pharmacology, 1, 327-336, 1985). Незважаючи на те, що це суперечить принципам, згідно з яким фізичні властивості штучних сліз мають бути якомога більше схожими на властивості природних сліз, Holly et al підкреслюють, що пацієнти віддають перевагу штучним слюзам, основою яких є декстран, незважаючи на більший онкотичний тиск.

У наш час було несподівано знайдено, що полісахариди глікогену надають офтальмологічному розчині низької в'язкості та низького онкотичного тиску і створюють прийнятний освіжаючий, змачуючий та зволожуючий вплив на рогову оболонку навіть за відсутності хлориду бензилалконію (Таблиця 1).

Таким чином, метою цього винаходу є забезпечення використання полісахариду глікогену як активного інгредієнта, що майже не містить азоту, при визначенні за методом Kjeldahl, для одержання офтальмологічного стерильного водного розчину, що застосовується як штучні слюзи. Краще, якщо полісахарид глікоген одержують згідно з патентом EP-B-0 654 048.

Було знайдено, що окрім того, що він може знаходитися в оці протягом тривалого часу, водний розчин полісахариду глікогену може бути підданий фільтрації до 0,2 мікронів, і може, таким чином, бути основою стерильних розчинів до концентрації 12%(г/л). Окрім того, ці розчини мають низьку в'язкість і низький онкотичний тиск.

Типово, кількість полісахариду глікогену в офтальмологічному розчині згідно з цим винаходом становить від 0-1 до 12%(г/л). Краще, якщо кількість становить від 1 до 6%(г/л). Ще краще, якщо кількість становить від 2 до 4%(г/л).

Типово, офтальмологічний розчин згідно з цим винаходом має в'язкість 1-9 сантипуаз. Краще,

якщо він має в'язкість 2-7 сантипуаз. Ще краще, якщо він має в'язкість 2-6 сантипуаз. Типово, офтальмологічний розчин згідно з цим винаходом має онкотичний тиск менш ніж 5мм рт.ст. Краще, якщо він має онкотичний тиск менш ніж 3мм рт.ст.

Офтальмологічний розчин згідно з цим винаходом може також містити інші загальноприйняті інгредієнти, такі як антиоксиданти, буфери, сполуки для надання розчині ізотонічності зі слюзами, стабілізатори, барвники тощо.

Типовими прикладами антиоксидантів є цистеїн, аскорбінова кислота та таурин. Останній є також особливо бажаним завдяки його протидії вільним радикалам.

Кількість антиоксиданту в офтальмологічному розчині за цим винаходом може змінюватись згідно з попередньо вибраною композицією. У випадку таурину краще, якщо кількість становить від 0,1 до 0,6%(г/л), і ще краще, якщо від 0,2 до 0,4%(г/л).

Типовими прикладами буферів є борат, бікарбонат, ацетат і фосфат, а їх кількість буде вибрана таким чином, щоб підтримувати pH офтальмологічного розчину згідно з цим винаходом між 5 і 8. Краще, якщо буфером є фосфатний буфер, і pH офтальмологічного розчину згідно з винаходом має значення між 6,5 і 7,5.

Типовими прикладами сполук, придатних для забезпечення того, що офтальмологічний розчин згідно з цим винаходом є ізотонічним до природної рідини сліз, є гліцерин, хлорид натрію та маніт.

Кількість цих речовин в офтальмологічному розчині за цим винаходом змінюватиметься в широких межах згідно з попередньо вибраною композицією. Особливо у випадку маніту краще, якщо кількість становить від 0,5 до 3%(г/л). Ще краще, якщо вона становить від 1,5% до 2%(г/л).

Композиція згідно з цим винаходом може також містити один або більше консервантів, вибраних з групи, що складається з хлориду бензилалконію, тімерозалу, метилпарабенів, етилпарабенів, пропілпарабенів і бутилпарабенів.

Полісахарид глікоген, що використовується в прикладах, наведених нижче, виділяли з *Mytilus edulis* або *Mytilus gallus provincialis*, використовуючи спосіб, описаний в EP-B-0 654 048, і він мав наступні характеристики:

C 44,44%

N відсутній⁽¹⁾

відновлюючі цукри⁽²⁾ відсутні

$[\alpha]_D^{20}$ 198±1,0(c=1, вода)

середній поверхневий натяг⁽³⁾

3% водний розчин при 25°C 66,29мН/м

6% водний розчин при 25°C 61,04мН/м

3% водний розчин при 37°C 59,19мН/м

6% водний розчин при 37°C 58,20мН/м

кут взаємодії зі склом⁽⁴⁾ за температури навколишнього середовища (порівняльний тест з водою показав 42°),

3% водний розчин 32°

6% водний розчин 18°

Примітки

⁽¹⁾ визначали за методом Kjeldahl,

⁽²⁾ визначали згідно з F D Snell and Snell, "Colorimetric Method of Analysis" N Y, 1954, Vol III, pag 204,

⁽³⁾ визначали з використанням тензіметра

(пристрою для вимірювання натягу) Lauda,

⁽⁴⁾ визначали з використанням пристрою для вимірювання контактного кута Face Contact Angle Meter, Kyowa Kaimenkagaki Co Ltd, Nordtest

Наступні приклади наведено для ілюстрації цього винаходу, без будь-яких його обмежень

Приклад 1

Одержання офтальмологічного розчину, що містить полісахариди глікоген

(Розчин А)

Компоненти	Кількість (г)
полісахарид глікоген	3
D-маніт	1,8
таурин	0,3
моноосновний фосфат натрію H ₂ O	0,2
двоосновний фосфат натрію 12H ₂ O	1,5
дистильована вода q s p	100мл

Вищезгаданий офтальмологічний розчин одержували розчиненням вищезгаданих компонентів у приписаній кількості води при 18-25°C. Продукт потім піддавали фільтруванню, використовуючи 0,22мкм фільтр для стерилізації препарату

Розчин, одержаний таким чином (Розчин А), дозували по 0,4мл в одноразові посудини, що мали об'єм 1мл. Розчин, одержаний таким чином, мав наступні властивості

pH	7,18
осмотичний тиск ⁽⁵⁾	272
густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 25°C	1,024
густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 37°C	1,016
в'язкість ⁽⁷⁾ (сантипуаз)	5
онкотичний тиск ⁽⁸⁾ (мм рт ст)	1,7
стерильність	стерильний
середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
при 25°C	61,80
при 37°C	61,90

Примітки

⁽⁵⁾ визначали, використовуючи осмометр

Knauer Automatic,

⁽⁶⁾ визначали, використовуючи денсиметр Ken Da-310 M Mettler-Toledo,

⁽⁷⁾ визначали, використовуючи реометр Rheomat Rm-180 виробництва Mettler,

⁽⁸⁾ визначали, використовуючи осмометр Osmomat 050 Colloid від компанії Gonotec

За тих самих умов онкотичний тиск складав

Кут взаємодії при 25°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
12,3±1,9	60,9±4,1	45,3±5,7	94,3±8,5	58,2±6,0	40,1±13,0

Кут взаємодії при 37°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
16,1±3,3	60,2±1,9	57,5±7,0	95,6±4,0	65,3±7,5	38,8±12,9

Примітка

⁽³⁾ визначали за методом Ferguson and Kenney (1932) [Tiffany J M, Winter N, Bliss G, "Curr Eye Res", 8, 507-515, 1989]

⁽⁴⁾ визначали за процедурою Tiffany (1990) [Tiffany J M, "Acta Ophthalmol, M, 68, 182-187, 1990]

⁽⁶⁾ визначали, використовуючи денсиметр Ken Da-310 M виробництва Mettler-Toledo

16,4мм рт ст (3% по масі розчину декстрану)

Приклад 2

Одержання розчину Б

Розчин Б одержували таким самим чином, як описано в прикладі 1 вище. Одержували другий розчин, що містив

Компоненти	Кількість (г)
полісахарид глікоген	3
маніт	1,8
хлорид натрію	0,070
фосфатний буфер	pH 7,1-7,4,
дистильована вода q s p	100мл

Розчин, одержаний таким чином мав наступні властивості

стерильність	стерильний
онкотичний тиск ⁽⁸⁾ (мм рт ст)	1,7
середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
при 25°C	61,43
при 37°C	60,02

Примітка

⁽³⁾ визначали, як вказано у примітці⁽³⁾ вище

⁽⁸⁾ визначали, як вказано у примітці⁽⁸⁾ вище

Приклад 3

Одержання офтальмологічного розчину, що містить полісахарид глікоген

(Розчин В)

Розчин В одержували таким самим чином, як описано в прикладі 1 вище. Одержували третій розчин, що містив

Компоненти	Кількість (г)
полісахарид глікоген	3
D-маніт	1,8
таурин	0,3
моноосновний фосфат натрію H ₂ O	0,2
двоосновний фосфат натрію 12H ₂ O	1,5
дистильована вода q s p	50мл

Розчин, одержаний таким чином (Розчин В), мав наступні властивості

pH	7,30
густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 20°C	1,02252
стерильність	стерильний
середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
при 25°C	72,81±1,86
при 37°C	69,97±0,39

7

61133

8

Приклад 4
Одержання розчину Г
Розчин Г одержували таким самим чином, як описано в прикладі 1 вище Одержували четвертий розчин, що містив

Компоненти	Кількість (г)
полісахарид глікоген	1
D-маніт	1,8
таурин	0,3
моноосновний фосфат натрію H ₂ O	0,2
двоосновний фосфат натрію 12H ₂ O	1,5

дистильована вода q s p 50мл
Розчин, одержаний таким чином (Розчин Г), мав наступні властивості

pH	7,32
густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 20°C	1,01602
стерильність	стерильний
середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
при 25°C	72,94±0,61
при 37°C	70,08±0,22

Кут взаємодії при 25°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
11,3±2,3	44,3±10,7	55,6±4,3	78,4±2,6	67,9±4,0	43,4±14,2

Кут взаємодії при 37°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
13,9±4,0	51,3±7,9	39,3±5,8	88,7±7,5	60,2±12,9	19,8±7,7

Примітка

⁽³⁾ визначали за методом Ferguson and Kenney (1932) [Tiffany J M , Winter N , Bliss G , "Curr Eye Res", 8, 507-515, 1989]

⁽⁴⁾ визначали за процедурою Tiffany (1990) [Tiffany J M , "Acta Ophtalmol, M, 68, 182-187, 1990]

⁽⁶⁾ визначали, використовуючи денсиметр Ken Da-310 M Mettler-Toledo

Приклад 5
Одержання розчину Д
Розчин Д одержували таким самим чином, як описано в прикладі 1 вище Одержували п'ятий розчин, що містив

Компоненти	Кількість (г)
полісахарид глікоген	6
D-маніт	1,8
таурин	0,3
моноосновний фосфат натрію H ₂ O	0,2
двоосновний фосфат натрію 12H ₂ O	1,5

дистильована вода q s p 50мл
Розчин, одержаний таким чином (Розчин Д), мав наступні властивості

pH	7,38
густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 20°C	1,03173
стерильність	стерильний
середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
при 25°C	73,76±0,91
при 37°C	73,66±0,74

Кут взаємодії при 25°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
10,7±2,1	60,4±4,9	65,6±6,9	99,9±5,2	80,7±6,7	98,9±7,6

Кут взаємодії при 37°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
17,6±3,7	66,6±2,7	52,8±4,1	95,3±3,6	81,7±11,2	28,8±10,8

Примітка

⁽³⁾ визначали за методом Ferguson and Kenney (1932) [Tiffany J M , Winter N , Bliss G , "Curr Eye Res", 8, 507-515, 1989]

⁽⁴⁾ визначали за процедурою Tiffany (1990) [Tiffany J M , "Acta Ophtalmol, M, 68, 182-187, 1990]

⁽⁶⁾ визначали, використовуючи денсиметр Ken Da-310 M Mettler-Toledo

Приклад 6
Одержання розчину Е
Розчин Е одержували таким самим чином, як описано в прикладі 1 вище Одержували шостий розчин, що містив

Компоненти	Кількість (г)	pH	7,27
полісахарид глікоген	9	густина ⁽⁶⁾ (г/мл) при 20°C	1,04122
D-маніт	1,8	стерильність	стерильний
таурин	0,3	середній поверхневий натяг ⁽³⁾ (м/Нм)	
моноосновний фосфат натрію		при 25°C	74,37±0,26
H ₂ O	0,2	при 37°C	72,63±0,95
двоосновний фосфат натрію	1,5		
12H ₂ O			
дистильована вода q s p	50мл		
Розчин, одержаний таким чином (Розчин E), мав наступні властивості			

Кут взаємодії при 25°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
12,8±2,2	55,8±4,1	54,3±5,2	100,3±3,0	87,3±1,9	35,5±9,9

Кут взаємодії при 37°C⁽⁴⁾

Скло	Метилакрилат	Поліетилен	Твердий парафін	Тефлон	Рогова оболонка кроля
15,2±3,3	54,0±3,1	59,8±4,6	94,4±1,5	76,3±4,6	20,7±4,3

Примітка

⁽³⁾ визначали за методом Ferguson and Kenney (1932) [Tiffany J M, Winter N, Bliss G, "Curr Eye Res", 8, 507-515, 1989]

⁽⁴⁾ визначали за процедурою Tiffany (1990) [Tiffany J M, "Acta Ophthalmol", 68, 182-187, 1990]

⁽⁶⁾ визначали, використовуючи денсиметр Ken Da-310 M виробництва Mettler-Toledo

Тест 1

Рандомізований тест виконували з Розчином А, використовуючи в якості препарату для порівняння офтальмологічний розчин Dasqiosol™ від Alcon (Розчин Г), що містить декстран (0,1%) і гідроксипропілметилцелюлозу (0,3%) як активні інгредієнти

Дослід виконували на 11 здорових суб'єктах, двоє з яких мали легке почервоніння обох очей як результат постійної роботи на комп'ютері, тоді як 1 мав почервоніння обох очей як результат початкового риніту алергічної природи

Одну краплю (що дорівнює приблизно 0,05 мл) розчину А закапували в ліве око кожного суб'єкта і одну краплю розчину Г - у праве око

Через 10-15 хвилин після застосування суб'єктів просили описати їх відчуття на картці, накреслюючи хрест на безперервній 90мм лінії, яка починається з початку (0 - повна відсутність відчуття) до кінця (максимальне або значне відчуття) Відстань від хреста до старту, виражена в міліметрах, є умовним значенням відчуття

До уваги брали наступні параметри

- відчуття покращення в очах,
- відчуття свіжості в очах,
- відчуття вологості,
- в'язкість,
- опік,
- біль,
- сльозотеча,
- відчуття присутності стороннього тіла,

з) нечітке бачення, і

і) почервоніння кон'юнктиви

Як показано в Таблицях I і II, обидва розчини добре переносяться, і після початкової стадії у 5-10 хвилин, на якій жоден суб'єкт не виявив ніякої різниці у відчутті, Розчин А виявився таким, що викликав найбільші відчуття покращення, свіжості й вологості і менші відчуття в'язкості й сльозотечі з наступним меншим відчуттям присутності стороннього тіла і нечіткості Цей аналіз суб'єктів був підтверджений при вимірюваннях в'язкості двох розчинів (2,02 сантипуаз Розчину А і 7,6 сантипуаз Розчину Г) Три суб'єкти, що страждали почервонінням очей, виявили більш значне зменшення у цьому почервонінні у випадку Розчину А

Вищезгаданий дослід виконували на наступних 23 суб'єктах Знову брали до уваги наступні параметри

- відчуття покращення в очах,
- відчуття свіжості в очах,
- відчуття вологості,
- в'язкість,
- опік,
- біль,
- сльозотеча,
- відчуття присутності стороннього тіла,
- нечітке бачення, і
- почервоніння кон'юнктиви

Цей дослід виявив результати, тотожні результатам Таблиць I і II

Таблиця I

Вплив розчину А після одиничного застосування

№	Око	Покра- щення	Свіжість	Волога	В'язкість	Опik	Біль	Сльозо- теча	Стороннє тіло	Нечіт- кість	Почерво- ніння	
1	L	2,5	5,1	3,0	0,5	0	0	0	0	0	0	
2	L	1,5	3,9	3,8	6,2	0	0	0	0	0	0	*
3	L	1,0	3,7	1,0	0	0	0	0	0	0	0	
4	L	2,8	2,8	2,8	0,5	0	0	0,4	0	0	0	
5	L	0,3	0,3	0	0,8	0	0	0	0	0	0	
6	L	7,7	7,7	7,9	0	0	0	0	0	0	0	
7	L	7,3	7,3	7,2	0	0	0	0	0	0	0	*
8	L	4,0	4,0	4,0	0	0	0	0	0	0	0	
9	L	6,5	6,5	9,0	6,7	0	0	0	0	0	0	**
10	L	6,0	6,1	5,5	0	0	0	0	0	0	0	
11	L	6,2	6,7	4,6	0	0	0	1,9	0	0	0	
Середнє		4,2	4,9	4,4	1,3	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	
±		2,68	2,23	2,83	2,55	0,00	0,00	0,57	0,00	0,00	0,00	

* Легке зменшення попереднього почервоніння,

** Значне зменшення попереднього почервоніння

Таблиця II

Вплив розчину Г після одиничного застосування

№	Око	Покра- щення	Свіжість	Волога	В'язкість	Опik	Біль	Сльозо- теча	Стороннє тіло	Нечіт- кість	Почерво- ніння	
1	R	2,8	3,7	5,7	0,4	0	0	1,5	0	0	0	
2	R	4,5	4,6	4,6	1,8	0	0	0	0	0	0	*
3	R	1,0	1,9	0,9	6,8	0	0	0	0,5	2,8	0	
4	R	2,8	2,7	5,2	6,9	0	0	0,5	0	3	0	
5	R	1,7	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	R	4,8	8,0	8,0	0	1,0	0	1,1	0	0	0	*
7	R	3,0	2,9	2,9	7,7	0	0	0	0	0	0	
8	R	4,0	1,7	0,9	0	0	0	0	0	0	0	*
9	R	6,5	1,5	0,0	1,6	0	0	0	0	0	0	
10	R	6,1	8,1	7,0	0,7	0,7	0,7	1,4	0,9	0,7	0	
11	R	1,1	1,1	2,8	1,3	6,7	0	1,7	2,7	0	0	
Середнє		3,5	3,4	3,5	2,5	0,8	0,1	0,6	0,4	0,6	0,0	
±		1,88	2,51	2,83	3,07	2,00	0,21	0,71	0,83	1,16	0,00	

* Легке зменшення попереднього почервоніння