(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116322597 A
(43)申请公布日 2023.06.23

(21)申请号 202180068346.3
(22)申请日 2021.08.04
(30)优先权数据
63/061,561 2020.08.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/044533 2021.08.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/031841 EN 2022.02.10
(71)申请人 特清公司
地址 美国俄亥俄州
(72)发明人 迈克尔·T·马兰加
迈克尔·威廉姆斯
斯里尼·文卡特施
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61J 1/05(2006.01)

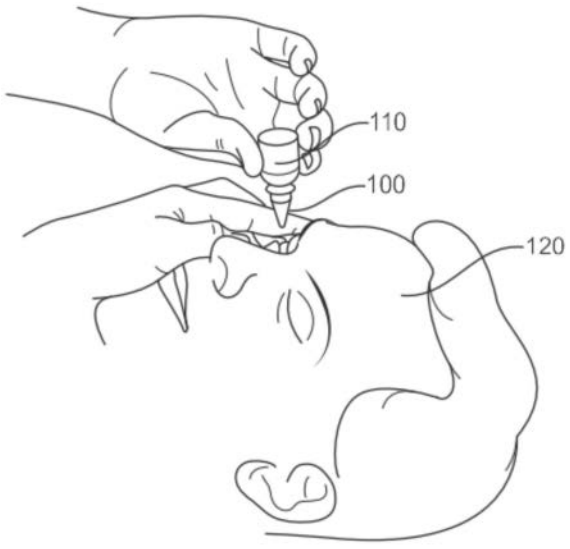
权利要求书3页 说明书25页 附图3页

(54)发明名称

用于眼用制剂中防腐剂去除的系统和方法

(57)摘要

本文描述了用于从包含眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液中去除防腐剂的系统和方法。所述系统包括去除防腐剂的聚合物基质，所述聚合物基质包括活性基质组分和非活性基质组分。一种用于施用眼用试剂的方法，包括提供包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液；以及提供包括活性基质组分和非活性基质组分的去除防腐剂的聚合物基质，其中所述聚合物基质被配置为当所述溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收所述防腐剂。



CN 116322597 A

1.一种防腐剂去除装置,其包括:

聚合物基质,其中所述聚合物基质被配置为当包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂,并且其中所述聚合物基质包括活性基质组分和非活性基质组分。

2.根据权利要求1所述的装置,其中所述非活性基质组分对所述眼用试剂或所述防腐剂基本上没有亲和力。

3.根据权利要求1-2中任一项所述的装置,其中所述活性聚合物基质组分是聚合物水凝胶。

4.根据权利要求1-2中任一项所述的装置,其中所述非活性聚合物基质组分是聚烯烃。

5.根据权利要求4所述的装置,其中所述聚烯烃是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物。

6.根据权利要求5所述的装置,其中所述聚烯烃是低密度聚乙烯(LDPE)。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的装置,其中所述包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液容纳在适于逐滴分配的容器中。

8.根据权利要求7所述的装置,其中所述适于逐滴分配的容器是可压缩瓶。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的装置,其中所述眼用试剂包括拉坦前列素。

10.根据权利要求1-8中任一项所述的装置,其中所述眼用试剂包括噻吗洛尔和溴莫尼定。

11.根据权利要求1-8中任一项所述的装置,其中所述眼用试剂包括溴莫尼定。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的装置,其中所述防腐剂是苯扎氯铵。

13.根据权利要求12所述的装置,其中所述防腐剂的浓度小于0.05重量%。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的装置,其中所述聚合物基质是水凝胶。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的装置,其中所述聚合物基质是聚合物水凝胶,并且所述防腐剂是苯扎氯铵。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的装置,其中所述聚合物基质包括甲基丙烯酸2-羟乙酯。

17.根据权利要求1-15中任一项所述的装置,其中所述聚合物基质包括甲基丙烯酸叔丁酯。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的装置,其中所述聚合物基质包括交联剂。

19.根据权利要求18所述的装置,其中所述交联剂是SR-9035。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的装置,其中所述溶液、乳液或悬浮液设置在可压缩瓶的腔室内,任选地其中所述聚合物基质设置在所述腔室与可压缩瓶的出口之间。

21.根据权利要求20所述的装置,其中所述可压缩瓶的压缩使所述溶液、乳液或悬浮液通过所述聚合物基质到达所述出口,任选地其中所述可压缩瓶的压缩在所述出口处形成液滴。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的装置,其中所述眼用试剂在通过所述聚合物基质之后的浓度为所述眼用试剂在通过所述聚合物基质之前的浓度的至少95%,或者其中所述眼用试剂在通过所述聚合物基质之后的浓度为所述眼用试剂在通过所述聚合物基质之前的浓度的至少97%。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的装置,其中所述防腐剂在通过所述聚合物基质

之后的浓度小于所述防腐剂在通过所述聚合物基质之前的浓度的10％，其中所述防腐剂在通过所述聚合物基质之后的浓度小于所述防腐剂在通过所述聚合物基质之前的浓度的5％，或者其中所述防腐剂在通过所述聚合物基质之后的浓度小于所述防腐剂在通过所述聚合物基质之前的浓度的1％。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的装置，其中液滴形成的时间尺度小于3秒。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质是用柠檬酸或其他合适的交联剂交联的聚乙烯醇，以使其成为水凝胶。

26.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚环氧乙烷、交联聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物，或选自聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酰胺)的共聚物。

27.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且所述交联聚丙烯酰胺用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。

28.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质是由与N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且所述交联聚丙烯酰胺用甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)进行改性。

29.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；将交联聚丙烯酰胺材料分离；并且所述交联聚丙烯酰胺材料用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。

30.根据权利要求1-24中任一项所述的装置，其中所述聚合物基质是由与N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；将交联聚丙烯酰胺材料分离；并且所述交联聚丙烯酰胺材料用选自2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)，或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)的至少一种改性单体进行改性。

31.一种用于施用眼用试剂的方法，包括：

在适于逐滴分配的容器中提供包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液；

提供聚合物基质，其中所述聚合物基质被配置为当所述溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收所述防腐剂，并且其中所述聚合物基质包括活性基质组分和非活性基质组分；以及

分配至少一滴包含眼用试剂的所述溶液、乳液或悬浮液，所述溶液、乳液或悬浮液已经通过所述聚合物基质。

32.根据权利要求31所述的方法，其中所述活性聚合物基质组分是聚合物水凝胶，任选地其中所述非活性聚合物基质组分是聚烯烃。

33.根据权利要求32所述的方法，其中所述聚烯烃是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物，任选地其中所述聚烯烃为低密度聚乙烯(LDPE)。

34.根据权利要求31所述的方法，其中所述眼用试剂包括拉坦前列素、溴莫尼定，或噻

吗洛尔和溴莫尼定。

35.根据权利要求31所述的方法,其中所述防腐剂是苯扎氯铵。

36.根据权利要求31-35中任一项所述的方法,其中所述聚合物基质选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚环氧乙烷、交联聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物,或选自聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酰胺)的共聚物。

37.根据权利要求31-35中任一项所述的方法,其中所述聚合物基质是由与选自N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;并且所述交联聚丙烯酰胺用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。

38.根据权利要求31-35中任一项所述的方法,其中所述聚合物基质是由与N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;并且所述交联聚丙烯酰胺用甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)进行改性。

39.根据权利要求31-35中任一项所述的方法,其中所述聚合物基质是由与选自N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;将交联聚丙烯酰胺材料分离;并且所述交联聚丙烯酰胺材料用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。

40.根据权利要求31-35中任一项所述的方法,其中所述聚合物基质是由与N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;将交联聚丙烯酰胺材料分离;并且所述交联聚丙烯酰胺材料用选自2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS),或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)的至少一种改性单体进行改性。

用于眼用制剂中防腐剂去除的系统和方法

交叉引用

[0001] 本申请要求2020年8月5日提交的美国临时申请号63/061,561的权益,该临时申请通过引用并入本申请的公开内容中。

技术领域

[0002] 本公开内容一般地涉及用于从包含治疗剂的流体中去除防腐剂的系统和方法和防腐剂去除。

背景技术

[0003] 在至少一些方面,在向眼睛施用之前从包含眼用试剂的流体中去除防腐剂的现有方法可能较不理想。患有慢性疾病的患者可以每天使用滴眼剂滴注,例如用于治疗青光眼。为了防止细菌生长,可商购的滴眼剂制剂通常使用防腐剂,以解决可能的细菌污染。

[0004] 慢性疾病在数年至数十年的持续时间内可能每天需要滴注滴眼剂,因此在患有慢性疾病的患者(如青光眼患者)当中,来自防腐剂的眼损伤的可能性可能会增加。无防腐剂滴眼剂的潜在毒副作用可能低于其含防腐剂对应物。使用含防腐剂滴眼剂并出现毒性症状(如过敏、睑缘炎或干眼症)的患者在转用无防腐剂制剂时可能会表现出改善。

[0005] 尽管已经提出了防腐剂去除装置,但在至少一些情况下,现有方法可能较不理想,并且过于复杂。例如,一些现有方法可能去除比理想情况更多的治疗剂,例如,为了产生“无防腐剂”滴眼剂。其他现有方法可能随时间吸收眼用试剂,导致剂量随作用时间而变化,这可能会减少滴眼剂制剂的保存期限。

发明内容

[0006] 本公开内容涉及用于从包含眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液中去除防腐剂的系统和方法。鉴于上述,对于用于从包含眼用试剂和防腐剂的流体中去除防腐剂的改进系统和方法的需求显然没有得到满足。在满足这种未得到满足的需求时要解决的一个技术问题是选择性地去除防腐剂而不改变流体中治疗有效的眼用试剂的浓度的能力。在一些情况下,可以通过添加对眼用试剂或防腐剂没有亲和力的载体基质来调节眼用试剂和防腐剂去除装置之间的相互作用。理想情况下,这些系统和方法将解决现有方法的至少一些上述缺点,并在保持一致剂量的同时减少患者对防腐剂的暴露。

[0007] 在一个方面,提供了一种用于施用眼用试剂的方法。该方法可包括:提供包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液;以及提供聚合物基质,其中聚合物基质被配置为当溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂,并且其中聚合基质包括活性基质组分和非活性基质组分。非活性基质组分对眼用试剂或防腐剂基本上没有亲和力。

[0008] 在一些实施方案中,活性聚合物基质组分是聚合物水凝胶。在一些实施方案中,聚合物基质包括甲基丙烯酸2-羟乙酯。在一些实施方案中,聚合物基质包括甲基丙烯酸叔丁酯。在一些实施方案中,聚合物基质包括交联剂。在一些实施方案中,交联剂是SR-9035。

[0009] 在一些实施方案中，非活性聚合物基质组分是聚烯烃。在一些实施方案中，聚烯烃是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物。在一些实施方案中，聚烯烃是低密度聚乙烯(LDPE)。在一些实施方案中，聚烯烃是高密度聚乙烯(HDPE)。在一些实施方案中，聚烯烃是超高分子量聚乙烯(UHMWPE)。在一些实施方案中，聚烯烃选自LDPE、HDPE或UHMWPE。

[0010] 在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液设置在可压缩瓶的腔室内。在一些实施方案中，聚合物基质设置在腔室和可压缩瓶的出口之间。在一些实施方案中，可压缩瓶的压缩使溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质到达出口。在一些实施方案中，可压缩瓶的压缩在出口处形成液滴。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少80％、85％、90％，或95％。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少80％。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少90％。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少93％。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少95％。在一些实施方案中，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少97％。在一些实施方案中，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的10％、9％、8％、7％、6％、5％、4％、3％、2％或1％。在一些实施方案中，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的10％。在一些实施方案中，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的5％。在一些实施方案中，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的1％。在一些实施方案中，液滴形成的时间尺度小于3秒。

[0011] 在一些实施方案中，活性聚合物基质是用柠檬酸或其他合适的交联剂交联的聚乙烯醇，以使其成为水凝胶。在一些实施方案中，活性聚合物基质选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚环氧乙烷、交联聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物，或选自聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酰胺)的共聚物。在一些实施方案中，活性聚合物基质是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。在一些实施方案中，活性聚合物基质包括一种或多种单体，所述单体包括丙烯酰胺、丙烯酸(例如，具有丙烯酸的化合物，诸如甲基丙烯酸)或丙烯酸酯，所述单体可以与一种或多种交联单体交联。

[0012] 在一些实施方案中，活性聚合物基质是由与N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)进行改性。在一些实施方案中，活性聚合物基质是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；将交联聚丙烯酰胺材料分离；并且交联聚丙烯酰胺材料用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。

[0013] 在一些实施方案中，活性聚合物基质是由与N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交

联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;将交联聚丙烯酰胺材料分离;并且交联聚丙烯酰胺材料用选自2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS),或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)的至少一种改性单体进行改性。在一些实施方案中,交联聚丙烯酰胺材料以球状珠的形式分离。

[0014] 在一些实施方案中,活性聚合物基质是氧化聚乙烯,例如Honeywell A-C 395A等。

[0015] 在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是研磨粉末或球形珠形式的聚烯烃。在一些实施方案中,聚烯烃颗粒的形状是规则的。在一些实施方案中,聚烯烃颗粒的形状是不规则的。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为至少1微米、10微米、50微米或100微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度高达600微米、700微米、800微米、900微米或1000微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约1微米至约1000微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约10微米至约700微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约50微米至约600微米。

[0016] 在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是选自金属或玻璃的惰性材料,其中惰性材料为珠或粉末形式。在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是涂覆有表面抗菌材料的惰性材料,该表面抗菌材料使基质在储存和使用期间抵抗细菌或真菌生长。

[0017] 在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是对所施用的眼用试剂或试剂组合基本上没有亲和力的聚烯烃。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于0.1%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于0.5%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于1.0%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于1.5%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于2.0%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于2.5%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于3.0%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于4.0%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于5.0%的眼用试剂。

[0018] 在一些实施方案中,聚合物基质包括约1%(w/w)至约99%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中,聚合物基质包括约10%(w/w)至约90%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中,聚合物基质包括约20%(w/w)至约80%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中,聚合物基质包括约30%(w/w)至约70%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中,聚合物基质包括约50%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中,聚合物基质包括约5%(w/w)至约95%(w/w)、约10%(w/w)至约90%(w/w)、约15%(w/w)至约85%(w/w)、约20%(w/w)至约80%(w/w)、约25%(w/w)至约75%(w/w)、约30%至约70%(w/w)、约35%(w/w)至约65%(w/w)、约40%至约60%(w/w)、约45%(w/w)至约55%(w/w)、约50%(w/w)至约50%(w/w)、约55%(w/w)至约45%(w/w)、约60%(w/w)至约40%(w/w)、约65%(w/w)至约35%(w/w)、约70%(w/w)至约30%(w/w)、约85%(w/w)至约15%(w/w)、约90%(w/w)至约10%(w/w),或约95%(w/w)至约5%(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。

[0019] 在另一方面,本文公开了一种用于施用眼用试剂的方法,包括:在适于逐滴分配的容器中提供包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液;提供聚合物基质,其中聚合物基质被配置为当溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂,并且其中聚合基质包括活性基质组分和非活性基质组分;以及分配至少一滴包含眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液,该

溶液、乳液或者悬浮液已经通过聚合物基质。在一些情况下，非活性基质组分对眼用试剂或防腐剂基本上没有亲和力。活性聚合物基质组分可以是聚合物水凝胶。在一些情况下，非活性聚合物基质组分是聚烯烃。聚烯烃可以是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物。在一些情况下，聚烯烃是低密度聚乙烯(LDPE)。容器可以是适合于逐滴分配的任何容器，诸如例如可压缩瓶。在一些情况下，可压缩瓶的压缩使溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质到达出口。分配步骤可以作为压缩可压缩瓶以在出口处形成液滴的结果而发生。可以使用各种眼用试剂。在一些情况下，眼用试剂包括拉坦前列素。在其他情况下，眼用试剂包括噻吗洛尔和溴莫尼定。有时，眼用试剂包括溴莫尼定。可以使用可通过本文公开的聚合物基质去除的各种防腐剂。防腐剂可以是离子防腐剂。离子防腐剂可以是带正电的化合物。在一些情况下，防腐剂是苯扎氯铵。在一些情况下，防腐剂的浓度低于0.05重量%。有时，聚合物基质是聚合物水凝胶，并且防腐剂是苯扎氯铵。在一些情况下，聚合物基质包括甲基丙烯酸2-羟乙酯。在一些情况下，聚合物基质包括甲基丙烯酸叔丁酯。聚合物基质可包括一种或多种交联剂。例如，交联剂可以是SR-9035。溶液、乳液或悬浮液可以设置在各种储存腔室或容器内，例如，可压缩瓶的腔室内。在一些情况下，聚合物基质设置在腔室和可压缩瓶的出口之间。在可压缩瓶的情况下，可压缩瓶的压缩可导致溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质到达出口。可压缩瓶的压缩可在出口处形成液滴。在一些情况下，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂通过聚合物基质之前的浓度的至少90%。眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度可为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少95%。有时，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少97%。防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度可小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的10%。有时，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的5%。在一些情况下，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的1%。防腐剂的去除可以在液滴形成的时间尺度上进行，使得防腐剂去除装置可实际用于从溶液、乳液或悬浮液中去除防腐剂。例如，液滴形成的时间尺度可以小于3秒。聚合物基质可包括一种或多种组分，所述组分选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚环氧乙烷、交联聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物，或选自聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共)的共聚物。聚合物基质可以是由与选自N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。聚合物基质可以是由与N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)进行改性。在一些情况下，聚合物基质是由与选自N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；将交联聚丙烯酰胺材料分离；并且交联聚丙烯酰胺材料用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。有时，聚合物基质是由与N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；将交联聚丙烯酰胺材料分离；并且交联聚丙烯酰胺材料用选自2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)，或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)的至少一种改性单体进行改性。

[0020] 在另一方面，本文公开了一种防腐剂去除装置，其包括：聚合物基质，其中聚合物基质被配置为当包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂，并且其中聚合物基质包括活性基质组分和非活性基质组分。在一些情况下，非活性基质组分对眼用试剂或防腐剂基本上没有亲和力。活性聚合物基质组分可以是聚合物水凝胶。非活性聚合物基质组分可以是聚烯烃。聚烯烃可以是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物。在一些情况下，聚烯烃是低密度聚乙烯(LDPE)。有时，包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液包含在适于逐滴分配的容器中。在一些情况下，非活性基质组分对眼用试剂或防腐剂基本上没有亲和力。活性聚合物基质组分可以是聚合物水凝胶。在一些情况下，非活性聚合物基质组分是聚烯烃。聚烯烃可以是聚乙烯、聚丙烯或其共聚物。在一些情况下，聚烯烃是低密度聚乙烯(LDPE)。容器可以是适合于逐滴分配的任何容器，诸如例如可压缩瓶。在一些情况下，可压缩瓶的压缩使溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质到达出口。分配步骤可以作为压缩可压缩瓶以在出口处形成液滴的结果而发生。可以使用各种眼用试剂。在一些情况下，眼用试剂包括拉坦前列素。在其他情况下，眼用试剂包括噻吗洛尔和溴莫尼定。有时，眼用试剂包括溴莫尼定。可以使用可通过本文公开的聚合物基质去除的各种防腐剂。防腐剂可以是离子防腐剂。离子防腐剂可以是带正电的化合物。在一些情况下，防腐剂是苯扎氯铵。在一些情况下，防腐剂的浓度低于0.05重量％。有时，聚合物基质是聚合物水凝胶，并且防腐剂是苯扎氯铵。在一些情况下，聚合物基质包括甲基丙烯酸2-羟乙酯。在一些情况下，聚合物基质包括甲基丙烯酸叔丁酯。聚合物基质可包括一种或多种交联剂。例如，交联剂可以是SR-9035。溶液、乳液或悬浮液可以设置在各种储存腔室或容器内，例如，可压缩瓶的腔室内。在一些情况下，聚合物基质设置在腔室和可压缩瓶的出口之间。在可压缩瓶的情况下，可压缩瓶的压缩可导致溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质到达出口。可压缩瓶的压缩可在出口处形成液滴。在一些情况下，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少90％。眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度可为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少95％。有时，眼用试剂在通过聚合物基质之后的浓度为眼用试剂在通过聚合物基质之前的浓度的至少97％。防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度可小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的10％。有时，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的5％。在一些情况下，防腐剂在通过聚合物基质之后的浓度小于防腐剂在通过聚合物基质之前的浓度的1％。防腐剂的去除可以在液滴形成的时间尺度上进行，使得防腐剂去除装置可实际用于从溶液、乳液或悬浮液中去除防腐剂。例如，液滴形成的时间尺度可以小于3秒。聚合物基质可包括一种或多种组分，所述组分选自交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚环氧乙烷、交联聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物，或选自聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共)的共聚物。聚合物基质可以是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。聚合物基质可以是由与N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶；并且交联聚丙烯酰胺用甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)进行改性。在一些情况下，聚合物基质是由与选自N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)、三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)、SR 351或SR9035的至少一种交

联单体交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;将交联聚丙烯酰胺材料分离;并且交联聚丙烯酰胺材料用选自甲基丙烯酸甲酯(MAA)、2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS)、甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)、丙烯酸(AA)或乙烯基膦酸(VP)的至少一种改性单体进行改性。有时,聚合物基质是由与N,N'-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)交联的聚丙烯酰胺制备的水凝胶;将交联聚丙烯酰胺材料分离;并且交联聚丙烯酰胺材料用选自2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸(AMPS),或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)的至少一种改性单体进行改性。

援引并入

[0021] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

附图说明

[0022] 本发明的新颖特征在所附权利要求中具体阐述。通过参考以下对其中利用到本发明的原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好理解,在附图中:

[0023] 图1图示了根据一些实施方案,用于提供眼用试剂的系统;

[0024] 图2A图示了根据一些实施方案,在可移除盖中包含基质的滴眼剂瓶;

[0025] 图2B图示了根据一些实施方案,包括基质的可压缩瓶;和

[0026] 图2C图示了根据一些实施方案,在喷嘴的颈部中包含基质的可压缩瓶。

具体实施方式

[0027] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的相同含义。本文引用的所有专利和出版物均通过引用并入本文。

[0028] 如在说明书和权利要求中所用,除非上下文另有明确规定,否则单数形式"一个"、"一种"和"所述"包括复数引用。

[0029] 如本文所用,并且除非另有指定,否则术语"约"或"大约"是指由本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定该值。在某些实施方案中,术语"约"或"大约"是指处于1、2、3或4标准差以内。在某些实施方案中,术语"约"或"大约"是指处于给定值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%以内。在某些实施方案中,术语"约"或"大约"是指处于给定值或范围的40.0mm、30.0mm、20.0mm、10.0mm、5.0mm、1.0mm、0.9mm、0.8mm、0.7mm、0.6mm、0.5mm、0.4mm、0.3mm、0.2mm或0.1mm以内。

[0030] 如本文所用,术语"包含"、"包括"或其任何其他变体旨在覆盖非排他性包含,使得包含一系列元素的过程、方法、物品或装置不仅仅包括那些元素,而是可以包括未明确列出或者此类过程、方法、物品或装置所固有的其他元素。

[0031] 如本文所用,术语"用户"、"受试者"或"患者"可互换使用。如本文所用,术语"受试者"是指动物(例如,鸟类、爬行动物和哺乳动物)、包括灵长类动物(例如,猴子、黑猩猩和人类)和非灵长类动物(例如,骆驼、驴、斑马、牛、猪、马、猫、狗、大鼠和小鼠)在内的哺乳动物。在某些实施方案中,哺乳动物的年龄为0至6个月、6至12个月、1至5岁、5至10岁、10至15岁、15至20岁、20至25岁、25至30岁、30至35岁、35至40岁、40至45岁、45至50岁、50至55岁、55至

60岁、60至65岁、65至70岁、70至75岁、75至80岁、80至85岁、85至90岁、90至95岁或95至100岁。在一些实施方案中，受试者或患者是猪。在某些实施方案中，猪的年龄为0至6个月、6至12个月、1至5岁、5至10岁或10至15岁。猪的自然寿命是10-15年。

[0032] 术语“治疗”是指成功治疗或改善损伤、疾病、病理或病况的任何标志，包括任何客观性或主观性参数，诸如消减；缓解；减轻症状或者使损伤、病理或病况对于患者而言更能忍受；减慢恶化或衰退的速度；使恶化的终点不那么虚弱；改善患者的身心健康。症状的治疗或改善可基于客观性或主观性参数；包括体格检查、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。术语“治疗”及其词形变化包括损伤、病理、病况或疾病的预防。

[0033] 在一些实施方案中，与疾病或病症有关的“预防”可以指这样的化合物，在统计学样本中，相对于未经治疗的对照样本，该化合物可减少经治疗的样本中病症或病况的发生，或者相对于未经治疗的对照样本，该化合物可延缓病症或病况的一种或多种症状的发作或降低病症或病况的一种或多种症状的严重程度。

[0034] 术语“有效量”是相对于不存在化合物而言，该化合物足以实现既定目的的量(例如，达到其所施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性、减少信号通路或减少疾病或病况的一种或多种症状)。“治疗有效量”的一个示例是足以有助于治疗、预防或减少疾病的一种或多种症状的量，其也可被称为“治疗有效量”。一种或多种症状的“减少”(以及该短语的语法等同物)是指症状的严重程度或频率降低，或者症状的消除。具体的量可取决于治疗的目的，并且可由本领域技术人员使用已知技术来确定。

[0035] 本文所用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适用于与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或者其他问题或并发症，且相称有合理收益/风险比的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0036] 术语“取代的”是指在结构的一个或多个碳或杂原子上有取代基取代氢的部分。应当理解，“取代”或“被……取代”包括隐含条件，即该取代根据被取代原子和取代基的允许价态，且该取代产生稳定化合物，例如其不会自发地进行诸如重排、环化、消去等转化。如本文所用，设想术语“取代的”包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面上，允许的取代基包括有机化合物的无环和环、有支链和无支链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。对于合适的有机化合物，允许的取代基可以是一个或多个相同或不同的取代基。为了本公开内容的目的，诸如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子价态的有机化合物的任何允许取代基。

[0037] 在一个方面，提供了一种用于施用眼用试剂的方法。该方法可包括：提供包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液；以及提供聚合物基质，其中聚合物基质被配置为当溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂，并且其中聚合基质包括活性基质组分和非活性基质组分。非活性基质组分对眼用试剂或防腐剂基本上没有亲和力。

[0038] 我们先前的研究已经开发出活性水凝胶聚合物材料，该材料可有效吸收眼用药物制剂中的防腐剂，如苯扎氯铵(BAK)。令人惊讶的是，已发现，将活性水凝胶聚合物与对眼用试剂或防腐剂没有亲和力的另一种非活性聚合物(如聚烯烃)进行物理共混，以多种方式提供具有改进药物递送性质的聚合物基质。首先，通过尖端的流动得到改善，用户需要更少的手指压力来按压瓶子，从而产生滴眼液。第二，活性水凝胶对眼用试剂的吸收减少，并导致以预期浓度持续递送眼用试剂。

[0039] 当眼用试剂和BAK的溶液通过类似于本文所述的系统的尖端中的活性水凝胶时，挤压出的前1-15滴眼用试剂的浓度可以高于或低于分配瓶中的药物的规定浓度。规定浓度是药物在眼睛中的有效性有用且最需要的期望药物浓度。因此，从瓶中挤压出的所有液滴都尽可能接近规定浓度是有益的，也是期望的。已经意外地发现，使用完全不吸收药物的额外基质组分提供了更接近瓶中规定浓度的液滴中的药物浓度。令人惊讶的是，还发现，将非活性基质组分聚合物添加到活性水凝胶聚合物中的效果可以是，当与不含非活性组分的防腐剂去除基质相比时，提高或降低液滴中的浓度，使其更接近标签浓度。还已经发现，活性水凝胶与非吸收性、非活性聚合物的这种共混物改善了通过尖端的流动，以这种方式提供了一种系统，该系统在挤出液滴时需要向瓶施加较低量的挤压压力。

[0040] 在一些实施方案中，包含活性基质组分和非活性基质组分的聚合物基质适合于从包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液中选择性地去除防腐剂，同时允许眼用试剂通过。在一些实施方案中，包含活性基质组分和非活性基质组分的聚合物基质允许包含眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液通过以形成多个液滴，与仅包含活性基质组分的聚合物基质相比，这些液滴的浓度具有较低的标准偏差。在一些实施方案中，多个液滴是当溶液、乳液或悬浮液通过聚合物基质时形成的前3、5、10、15、20或25个液滴。在一些实施方案中，包含活性基质组分和非活性基质组分的聚合物基质产生具有比由仅具有活性基质组分的聚合物基质产生的液滴的标准偏差低至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％的标准偏差的浓度的液滴。

[0041] 本公开内容的实施方案提供了一种防腐剂去除装置。该防腐剂去除装置可以包括(1)包含眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液；和(2)聚合物基质，其中聚合物基质被配置为当溶液、乳液或悬浮液通过时选择性地吸收防腐剂。

[0042] 图1图示了根据一些实施方案，用于提供眼用试剂的系统。该系统可以包括安设在可压缩瓶110的颈部内的防腐剂去除装置100。用户120(例如，患者、受试者)可对可压缩瓶110施加压力以使溶液、乳液或悬浮液通过防腐剂去除装置，从而将眼用试剂递送至眼部。

[0043] 图2A图示了根据一些实施方案，在可移除盖中包含基质的滴眼剂瓶。图2B图示了根据一些实施方案，包含基质的可压缩瓶。图2C图示了根据一些实施方案，在喷嘴的颈部中包含基质的可压缩瓶。多孔的防腐剂去除装置可位于通向滴剂出口的滴眼剂瓶的颈部中。在一些实施方案中，基质可位于滴眼剂瓶的尖端的一部分中。瓶中可以包括尖端以允许基质定位在其中。防腐剂去除装置可以是分离的过滤器，其通过合适的连接器附接至制剂分配单元以供使用。防腐剂去除装置可以包括用于递送眼用溶液的多剂量装置的一部分。多剂量装置可以包括具有容纳防腐剂去除装置的出口延展部的可压缩瓶。当亲水性聚合物凝胶干燥时，其尺寸可小于出口延伸部的内部尺寸，但是当被眼用溶液溶胀时，其尺寸可大于出口延伸部的内部尺寸。防腐剂去除装置可在可压缩瓶内自支撑。防腐剂去除装置可被压接到瓶中。防腐剂去除装置可被保持在可压缩瓶内的次级容器(例如，小袋)内。

溶液、乳液或悬浮液

[0044] 本文提供了包含眼用试剂和防腐剂的眼用制剂。在一些实施方案中，本文提供的眼用制剂是眼用试剂和防腐剂的溶液、乳液和/或悬浮液。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液可用于本文所述的任何方法中。溶液、乳液或悬浮液可另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0045] 在一些实施方案中，治疗剂和防腐剂的组合物可用于治疗治疗性病症，例如干眼症、细菌感染、青光眼、高血压、炎症、过敏性结膜炎、睫毛稀毛症、真菌感染等。另外地或可替代地，防腐剂和治疗剂的组合物可以在预防性、诊断性或治疗性眼科手术(例如局部麻醉、瞳孔扩张等)期间使用。施用到眼睛的溶液、乳液或悬浮液可以局部施用，例如用滴眼剂。在一些实施方案中，本公开内容的具有低水溶性的化合物或其盐可以配制成水性悬浮液。

眼用试剂

[0046] 本公开内容的实施方案提供了一种用于递送至眼睛的眼用试剂。在一些实施方案中，本公开内容提供了防腐剂和眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液。眼用试剂可包括用于治疗眼科疾病的化合物和盐。任选地，在任何实施方案中，溶液、乳液或悬浮液可另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。例如，公开的化合物和盐可用于治疗或预防视力障碍和/或在眼科手术期间用于预防和/或治疗眼科病症。下面列举的示例并非旨在是限制性的。

[0047] 眼用试剂可以被整合到流体中，该流体可以通过可压缩瓶的出口从容器流到眼睛。可与可压缩瓶结合使用的示例眼用试剂包括但不限于：噻吗洛尔、多佐胺、磷酸地塞米松、地塞米松、betimol、奥洛他定、溴莫尼定、四氢唑啉、拉坦前列素硝酸酯、拉坦前列素、比马前列素、曲伏前列素及其任意两种或多种的组合。眼用试剂可包括品牌药物和制剂，包括但不限于噻吗心安、利达、Combigan、卢美根、Pataday、Pazeo、多佐胺、可速普特、阿法根、优能、Vyzulta或Vesneo。眼用试剂可以溶解在水性溶液中。溶液可以消毒并缓冲至合适的pH。在一些实施方案中，溶液可包含非活性成分，例如氯化钠、柠檬酸钠、羟乙基纤维素、磷酸钠、柠檬酸、磷酸二氢钠、聚氧基40氢化蓖麻油、氨丁三醇、硼酸、甘露醇、甘油依地酸二钠、氢氧化钠和/或盐酸。在一些实施方案中，除了眼用试剂之外，流体还包括防腐剂。示例防腐剂包括但不限于：苯扎氯铵(BAK)、醇类、对羟基苯甲酸酯类、对羟基苯甲酸甲酯、聚对羟基苯甲酸酯、EDTA、氯己定、季铵化合物、Purite®、稳定的氯氧络合物、Sofzia®、山梨酸、过硼酸钠、聚季铵盐-1、氯丁醇、西曲氯铵、依地酸二钠等。

[0048] 在一些实施方案中，眼用试剂是拉坦前列素。在一些实施方案中，眼用试剂是比马前列素。在一些实施方案中，眼用试剂是曲伏前列素。在一些实施方案中，眼用试剂是拉坦前列素，并且防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。在一些实施方案中，眼用试剂是比马前列素，并且防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。在一些实施方案中，眼用试剂是曲伏前列素，并且防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。

[0049] 在一些实施方案中，眼用试剂是溴莫尼定。在一些实施方案中，眼用试剂是溴莫尼定和噻吗洛尔。在一些实施方案中，眼用试剂是溴莫尼定，并且防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。在一些实施方案中，眼用试剂是溴莫尼定和噻吗洛尔，并且防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。

[0050] 在一些实施方案中，眼用药剂包括拉坦前列素、比马前列素、地塞米松、环孢霉素或曲伏前列素，或任何前列腺素类似药物。在一些实施方案中，眼用试剂的浓度小于200毫摩尔。在一些实施方案中，眼用试剂的浓度小于0.05重量％。在一些实施方案中，防腐剂是苯扎氯铵。在一些实施方案中，防腐剂的浓度小于0.05重量％。

[0051] 可以将用于治疗例如干眼症、细菌感染、青光眼、高血压、炎症、过敏性结膜炎、睫毛稀毛症、真菌感染等的眼用试剂和用于局部麻醉、瞳孔扩张等的眼用试剂作为通过可压缩瓶、滴瓶或类似的递送机构而局部递送至眼部的溶液、乳液或悬浮液施用至患者。溶液、

乳液或悬浮液可能会受到诸如微生物、真菌或微粒的污染，这可能对患者的健康不利。为了防止这种污染，可以将防腐剂添加到溶液、乳液或悬浮液中；然而，患者暴露于防腐剂可能会对眼部健康产生不利影响。通过提供可以从溶液、乳液或悬浮液中去除防腐剂的防腐剂去除装置来限制患者暴露于防腐剂可以是有利的。

[0052] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自环孢素和立他司特的活性成分。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗干眼症的活性成分。

[0053] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自磺胺乙酰钠、氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、莫西沙星、妥布霉素、左氧氟沙星、醋酸泼尼松龙、硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶的活性成分。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分磺胺乙酰钠和醋酸泼尼松龙。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗细菌感染的活性成分。

[0054] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自酒石酸溴莫尼定、比马前列素、盐酸左布诺洛尔、布林佐胺、盐酸倍他洛尔、盐酸匹鲁卡品、阿可乐定、曲伏前列素、马来酸噻吗洛尔、拉坦前列素、盐酸多佐胺、马来酸噻吗洛尔和他氟前列素的活性成分。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分酒石酸溴莫尼定和马来酸噻吗洛尔。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分布林佐胺和酒石酸溴莫尼定。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗青光眼或高血压的活性成分。

[0055] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自酮咯酸氨丁三醇、氟米龙、醋酸泼尼松龙、二氟孕甾丁酯、醋酸氟米龙、奈帕芬胺、地塞米松、双氯芬酸钠、溴芬酸、庆大霉素、妥布霉素、新霉素和硫酸多粘菌素B的活性成分。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分庆大霉素和醋酸泼尼松龙。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分妥布霉素和地塞米松。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分新霉素、硫酸多粘菌素B和地塞米松。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗炎症的活性成分。

[0056] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自奈多罗米钠、盐酸依匹斯汀、阿卡他定、洛度沙胺氨丁三醇、富马酸依美斯汀(emedastine difumarate)和盐酸奥洛他定的活性成分。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗过敏性结膜炎的活性成分。

[0057] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自盐酸丙美卡因和盐酸丁卡因的活性成分。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是局部麻醉剂。

[0058] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自盐酸环喷托酯、硫酸阿托品和托吡卡胺的活性成分。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分盐酸环喷托酯和盐酸去氧肾上腺素。在这样的实施方案中，眼用试剂可以使瞳孔扩张。

[0059] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含活性成分纳他霉素。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗真菌感染的活性成分。

[0060] 在一些实施方案中，待分配的眼用试剂包含选自硫辛酸胆碱酯氯化物、瑞巴派特、匹鲁卡品、酮咯酸、乙酰克里定、托吡卡胺、透明质酸钠、双氯芬酸钠、盐酸匹鲁卡品和酮咯酸的活性成分。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分乙酰克里定和托吡卡胺。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分透明质酸钠和双氯芬酸钠和盐酸匹鲁卡品。在一些实施方案中，待分配的眼科制剂包含活性成分匹鲁卡品和酮咯酸。在这样的实施方案中，眼用试剂可以是治疗老花眼的活性成分。

[0061] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液包含本公开内容的任何眼用试剂的化合物或盐，其中该眼用试剂的化合物或盐基本上不含杂质，例如纯度为至少约80重量%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.1%、至少约99.2%、至少约99.3%、至少约99.4%、至少约99.5%、至少约99.6%、至少约99.7%、至少约99.8%或至少约99.9%。

[0062] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液包含本公开内容的任何眼用试剂的化合物或盐，其中该眼用试剂约70%至约99.99%、约80%至约99.9%、约85%至约99%、约90%至约99%、约95%至约99%、约97%至约99%、约98%至约99%、约98%至约99.9%、约99%至约99.99%、约99.5%至约99.99%、约99.6%至约99.99%、约99.8至约99.99%或约99.9%至约99.99%不含杂质。

[0063] 可以将本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中的眼用试剂的化合物或盐的量测定为每体积质量的百分比。在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液(诸如水溶液)包含约0.05重量%至约10重量%的本文公开的任何眼用试剂的化合物或盐。在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液(诸如水溶液)包含约0.01重量%、约0.02重量%、约0.03重量%、约0.04重量%、约0.05重量%、约0.06重量%、约0.07重量%、约0.08重量%、约0.09重量%、约0.1重量%、约0.2重量%、约0.3重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、约1重量%、约1.1重量%、约1.2重量%、约1.3重量%、约1.4重量%、约1.5重量%、约1.6重量%、约1.7重量%、约1.8重量%、约1.9重量%、约2重量%、约2.1重量%、约2.2重量%、约2.3重量%、约2.4重量%、约2.5重量%、约2.6重量%、约2.7重量%、约2.8重量%、约2.9重量%、约3重量%、约3.1重量%、约3.2重量%、约3.3重量%、约3.4重量%、约3.5重量%、约3.6重量%、约3.7重量%、约3.8重量%、约3.9重量%、约4重量%、约4.1重量%、约4.2重量%、约4.3重量%、约4.4重量%、约4.5重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%或约10重量%的本文所述的眼用试剂的化合物或盐。

[0064] 本文所述的眼用试剂的化合物或盐可以例如约500nM、约600nM、约700nM、约800nM、约900nM、约1μM、约2μM、约3μM、约4μM、约5μM、约6μM、约7μM、约8μM、约9μM、约10μM、约20μM、约30μM、约40μM、约50μM、约60μM、约70μM、约80μM、约90μM、约100μM、约150μM、约200μM、约250μM、约300μM、约350μM、约400μM、约450μM、约500μM、约550μM、约600μM、约650μM、约700μM、约750μM、约800μM、约850μM、约900μM、约1mM、约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM、约30mM、约35mM、约40mM、约45mM、约50mM、约55mM、约60mM、约65mM、约70mM、约75mM、约80mM、约85mM、约90mM、约95mM或约100mM的浓度存在于本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中。本文所述的眼用试剂的化合物可以以一定范围的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中，该范围由选自任何前述浓度的上限值和下限值定义。例如，本公开内容的眼用试剂的化合物或盐可以约1nM至约100mM、约10nM至约10mM、约100nM至约1mM、约500nM至约1mM、约1mM至约50mM、约10mM至约40mM、约20mM至约35mM或约20mM至约30mM的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中。

防腐剂

[0065] 本公开内容提供了包含一种或多种防腐剂的制剂，该防腐剂用于本公开内容的眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液。防腐剂可以包含化合物和盐，用作眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液的防腐剂。一种或多种防腐剂可以例如防止微生物和/或真菌生长。一种或多种防腐剂可以例如防止眼用试剂的物理或化学退化。

[0066] 防腐剂的非限制性示例包括苯扎氯铵、乙二胺四乙酸(EDTA)，氯丁醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、醋酸氯己定、硫柳汞、苄索氯铵、山梨酸、醇类、对羟基苯甲酸酯类(例如，对羟基苯甲酸甲酯、聚对羟基苯甲酸酯)、氯己定、季铵化合物、西曲溴铵、西曲酰胺、十六烷基三甲基溴化铵、十六烷基三甲基溴化铵、聚季铵盐-1(Polyquad®)、稳定化的氧氯络合物(Purite®)、硼酸盐、山梨醇、丙二醇和锌的溶液(Sofzia®)、过硼酸钠(GenAqua®)、西曲氯铵、依地酸二钠等。在一些实施方案中，本公开内容的制剂包含季铵化合物防腐剂。在一些实施方案中，防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。

[0067] 在一些实施方案中，微粒塞可以进一步包含去除防腐剂的化合物或使防腐剂失活的化合物。去除防腐剂的化合物或使防腐剂失活的化合物可以通过典型的分离方法降低待递送的制剂的毒性，这些分离方法包括但不限于吸附、离子交换、化学沉积或溶剂萃取。去除防腐剂的化合物或使防腐剂失活的化合物可以包括但不限于活性炭、抗氧化剂、乙二胺四乙酸(EDTA)、阴离子水凝胶、阳离子化合物、中和剂或其组合。

[0068] Purite®防腐剂体系包括稳定化的氧氯络合物(SOC)，二氧化氯、亚氯酸盐和氯酸盐的组合。当暴露于光时，SOC分解为水、氧、钠和氯自由基，这些自由基导致细胞内脂质和谷胱甘肽氧化，干扰重要酶的细胞功能和维持。对于产生氯自由基的防腐剂(诸如Purite®)，本公开内容的微粒塞可以包括对自由基具有高亲和力的材料，诸如活性炭或抗氧化剂，诸如维生素E。

[0069] Travatan Z(爱尔康实验室(Alcon Laboratories)，沃斯堡市，德克萨斯州)中的SofZia®体系含有硼酸盐、山梨醇、丙二醇和锌。不受理论的束缚，据信防腐作用来自硼酸盐和锌的组合。对于包括硼酸盐和锌的防腐剂(诸如SofZia®)，本公开内容的微粒塞可以包括金属螯合剂(诸如EDTA)、可通过静电相互作用提取锌阳离子的阴离子水凝胶、可通过静电相互作用提取硼酸根阴离子的阳离子水凝胶或树脂或者可中和硼酸的中和剂。

[0070] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液包含本公开内容的任何防腐剂的化合物或盐，其中该防腐剂的化合物或盐基本上不含杂质，例如纯度为至少约80％、至少约81％、至少约82％、至少约83％、至少约84％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％、至少约99.1％、至少约99.2％、至少约99.3％、至少约99.4％、至少约99.5％、至少约99.6％、至少约99.7％、至少约99.8％或至少约99.9％。

[0071] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液包含本公开内容的任何防腐剂的化合物或盐，其中该防腐剂约70％至约99.99％、约80％至约99.9％、约85％至约99％、约90％至约99％、约95％至约99％、约97％至约99％、约98％至约99％、约98％至约99.9％、约99％至约99.99％、约99.5％至约99.99％、约99.6％至约99.99％、约99.8至约99.99％或约99.9％至约99.99％不含杂质。

[0072] 可以将本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中的防腐剂的化合物或盐的量测定为每体积质量的百分比。在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液(诸如水溶液)包含约0.05重量％至约10重量％的本文公开的任何防腐剂的化合物或盐。在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液(诸如水溶液)包含约0.01重量％、约0.02重量％、约0.03重量％、约0.04重量％、约0.05重量％、约0.06重量％、约0.07重量％、约0.08重量％、约0.09重量％、约0.1重量％、约0.2重量％、约0.3重量％、约0.4重量％、约0.5重量％、约0.6重量％、约0.7重量％、约0.8重量％、约0.9重量％、约1重量％、约1.1重量％、约1.2重量％、约1.3重量％、约1.4重量％、约1.5重量％、约1.6重量％、约1.7重量％、约1.8重量％、约1.9重量％、约2重量％、约2.1重量％、约2.2重量％、约2.3重量％、约2.4重量％、约2.5重量％、约2.6重量％、约2.7重量％、约2.8重量％、约2.9重量％、约3重量％、约3.1重量％、约3.2重量％、约3.3重量％、约3.4重量％、约3.5重量％、约3.6重量％、约3.7重量％、约3.8重量％、约3.9重量％、约4重量％、约4.1重量％、约4.2重量％、约4.3重量％、约4.4重量％、约4.5重量％、约5重量％、约6重量％、约7重量％、约8重量％、约9重量％或约10重量％的本文所述的防腐剂的化合物或盐。

[0073] 本文所述的防腐剂的化合物或盐可以例如约500nM、约600nM、约700nM、约800nM、约900nM、约1μM、约2μM、约3μM、约4μM、约5μM、约6μM、约7μM、约8μM、约9μM、约10μM、约20μM、约30μM、约40μM、约50μM、约60μM、约70μM、约80μM、约90μM、约100μM、约150μM、约200μM、约250μM、约300μM、约350μM、约400μM、约450μM、约500μM、约550μM、约600μM、约650μM、约700μM、约750μM、约800μM、约850μM、约900μM、约1mM、约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM、约30mM、约35mM、约40mM、约45mM、约50mM、约55mM、约60mM、约65mM、约70mM、约75mM、约80mM、约85mM、约90mM、约95mM或约100mM的浓度存在于本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中。本文所述的防腐剂的化合物可以一定范围的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中，该范围由选自任何前述浓度的上限值和下限值定义。例如，本公开内容的防腐剂的化合物或盐可以约1nM至约100mM、约10nM至约10mM、约100nM至约1mM、约500nM至约1mM、约1mM至约50mM、约10mM至约40mM、约20mM至约35mM或约20mM至约30mM的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中。

赋形剂

[0074] 本公开内容的装置和方法可以包括用一种或多种惰性的、药学上可接受的赋形剂配制溶液、乳液或悬浮液。液体组合物包括例如其中溶解有化合物的溶液、包含化合物的乳液或含有包含如本文所公开的眼用试剂的脂质体或胶束的溶液。这些组合物还可以包含少量无毒的辅助物质，诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、张度剂和其他药学上可接受的添加剂。

[0075] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液还包含一种或多种生理上可接受的载体，包括赋形剂和助剂，其有助于将药物试剂加工成可药用的制剂。适当的制剂取决于所选的给药途径。

[0076] 药学上可接受的载体包括例如水性溶液(诸如水或生理缓冲盐水)或其他溶剂或媒介物(诸如乙二醇、丙三醇)、油(诸如橄榄油)或有机酯。可以选择赋形剂，例如以实现试剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。该组合物也可以存在于适合局部施用的溶液，诸如滴眼剂中。

[0077] 可用作药学上可接受的载体的材料的一些示例包括：(1)糖，诸如乳糖、葡萄糖和

蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Methocel、甲基纤维素、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状黄芪胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和和豆油;(10)二醇类,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。

[0078] 在一些实施方案中,本公开内容的溶液、乳液或悬浮液可以包括一种或多种额外的赋形剂。本公开内容的药物制剂中的赋形剂的量按质量计可以为溶液、乳液或悬浮液中化合物的约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约100%、约200%、约300%、约400%、约500%、约600%、约700%、约800%、约900%或约1000%。本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中的赋形剂的量按质量计可以为溶液、乳液或悬浮液中化合物的0.01%至1000%、0.02%至500%、0.1%至100%、1%至50%、0.01%至1%、1%至10%、10%至100%、50%至150%、100%至500%或500%至1000%。

[0079] 本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中的赋形剂的量按质量计或按体积计可以为单位剂型的约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或约100%。溶液、乳液或悬浮液中的赋形剂的量按质量计或按体积计可以为单位剂型的0.01%至1000%、0.02%至500%、0.1%至100%、1%至50%、0.01%至1%、1%至10%、10%至100%、50%至150%、100%至500%或500%至1000%。

[0080] 本公开内容的眼科制剂的化合物与本公开内容的药物制剂中的赋形剂的比例可以为约100:约1、约95:约1、约90:约1、约85:约1、约80:约1、约75:约1、约70:约1、约65:约1、约60:约1、约55:约1、约50:约1、约45:约1、约40:约1、约35:约1、约30:约1、约25:约1、约20:约1、约15:约1、约10:约1、约9:约1、约8:约1、约7:约1、约6:约1、约5:约1、约4:约1、约3:约1、约2:约1、约1:约1、约1:约2、约1:约3、约1:约4、约1:约5、约1:约6、约1:约7、约1:约8、约1:约9或约1:约10。在本公开内容的溶液、乳液或悬浮液中,眼科制剂的化合物与赋形剂的比例可以在约100:约1至约1:约10、约10:约1至约1:约1、约5:约1至约2:约1的范围内。

[0081] 在一些实施方案中,本公开内容的溶液、乳液或悬浮液包含用于调节制剂的pH的试剂。在一些实施方案中,用于调节pH的试剂可以是酸(例如,盐酸或硼酸)或碱(例如,氢氧化钠或氢氧化钾)。在一些实施方案中,用于调节pH的试剂是酸,诸如硼酸。制剂可以包含约0.05重量%至约5重量%、约0.1%至约4%、约0.1%至约3重量%、约0.1重量%至约2重

量%或约0.1重量%至约1重量%的用于调节pH的试剂。

[0082] 可以将本公开内容的溶液、乳液或悬浮液配制成处于任何合适的pH。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约4、约4.05、约4.1、约4.15、约4.2、约4.25、约4.3、约4.35、约4.4、约4.45、约4.5、约4.55、约4.6、约4.65、约4.7、约4.75、约4.8、约4.85、约4.9、约4.95、约5、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9、约8、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.8、约8.9或约9pH单位。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约4至约10、约4.75至约7.40、约5至约9、约6至约8、约6.5至约8、约7至约8、约7.2至约8、约7.2至约7.8、约7.3至约7.5或约7.35至约7.45。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约7.4。

[0083] 在一些实施方案中，向本公开内容的药物制剂中添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些实施方案中，向本公开内容的药物制剂中添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低不超过5%、不超过10%、不超过15%、不超过20%、不超过25%、不超过30%、不超过35%、不超过40%、不超过45%、不超过50%、不超过55%、不超过60%、不超过65%、不超过70%、不超过75%、不超过80%、不超过85%、不超过90%、不超过95%或不超过99%。可以通过组合前述百分比中的任意两项以产生粘度变化落入的范围的示例。例如，添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低5%至99%、10%至95%、20%至70%或35%至55%。

[0084] 在一些实施方案中，增加粘度的赋形剂可以包括聚乙烯醇、泊洛沙姆、透明质酸、卡波姆和多糖(即纤维素衍生物、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Methacel、结冷胶和黄原胶)。在一些实施方案中，可以添加增加粘膜粘附性质的赋形剂。增加粘膜粘附的赋形剂可以包括聚丙烯酸、透明质酸、羧甲基纤维素钠、凝集素和壳聚糖。

[0085] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液还包含用于调节溶液、乳液或悬浮液的摩尔渗透压浓度的试剂，例如甘露醇、氯化钠、硫酸钠、右旋糖、氯化钾、甘油、丙二醇、氯化钙和氯化镁。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液包含约0.1重量%至约10重量%、约0.5重量%至约8重量%、约1重量%至约5重量%、约1重量%至约4重量%或约1重量%至约3重量%的用于调节溶液、乳液或悬浮液的摩尔渗透压浓度的试剂。在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液具有约10mOsm至约1000mOsm、约100mOsm至约700mOsm、约200mOsm至约400mOsm、约250mOsm至约350mOsm或约290mOsm至约310mOsm的摩尔渗透压浓度。

[0086] 在一些实施方案中，本公开内容的溶液、乳液或悬浮液还包含缓冲剂，诸如氨丁三醇、磷酸钾、磷酸钠、盐水柠檬酸钠缓冲液(SSC)、醋酸盐、盐水、生理盐水、磷酸盐缓冲液盐水(PBS)、4-2-羟乙基-1-哌嗪乙磺酸缓冲液(HEPES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸缓冲液(MOPS)和哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)缓冲液(PIPES)、醋酸钠-硼酸储备溶液、硼酸-碳酸钠与氯化钠溶液、硼酸-硼酸钠缓冲液、磷酸钠和磷酸钾缓冲液、硼酸-碳酸钠和氯化钾溶液或其组合。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液包含约0.05重量%至约5重量%、约0.1重量%至约4重量%、约0.1重量%至约3重量%、约0.1重量%至约2重量%或约0.1重量%至约1重量%

的用于缓冲溶液、乳液或悬浮液的试剂。

[0087] 在一些实施方案中，本文提供的溶液、乳液或悬浮液包含醇类作为赋形剂。醇类的非限制性示例包括乙醇、丙二醇、丙三醇、聚乙二醇、氯丁醇、异丙醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、甘露醇、半乳糖醇、岩藻糖醇、乳糖醇及其组合。

盐

[0088] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以产生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以产生盐的有机酸包括例如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可以用无机和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可以产生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。可以产生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺、碱性离子交换树脂等，具体诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0089] 可以使用常规技术合成化合物。有利地，这些化合物方便地由容易获得的起始材料合成。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和方法学是本领域已知的。

[0090] 本公开内容提供了眼科制剂和防腐剂中的任何一种或两种的盐。药学上可接受的盐包括例如酸加成盐和碱加成盐。添加到化合物中形成酸加成盐的酸可以是有机酸或无机酸。添加到化合物中形成碱加成盐的碱可以是有机碱或无机碱。在一些实施方案中，药学上可接受的盐是金属盐。

[0091] 可以通过将无机碱添加到本公开内容的化合物中而产生金属盐。无机碱由与碱性反离子配对的金属阳离子组成，所述碱性反离子例如氢氧根、碳酸根、碳酸氢根或磷酸根。金属可以是碱金属、碱土金属、过渡金属或主族金属。在一些实施方案中，金属是锂、钠、钾、铯、铈、镁、锰、铁、钙、锶、钴、钛、铝、铜、镉或锌。

[0092] 在一些实施方案中，金属盐是铵盐、锂盐、钠盐、钾盐、铯盐、铈盐、镁盐、锰盐、铁盐、钙盐、锶盐、钴盐、钛盐、铝盐、铜盐、镉盐或锌盐。

[0093] 铵盐可由向本公开内容的化合物中添加氨或有机胺产生。在一些实施方案中，有机胺为三乙胺、二异丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、N-甲基吗啉、哌啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、二苄胺、哌嗪、吡啶、吡唑、咪唑，或吡嗪。

[0094] 在一些实施方案中，铵盐是三乙胺盐、二异丙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、吗啉盐、N-甲基吗啉盐、哌啶盐、N-甲基哌啶盐、N-乙基哌啶盐、二苄胺盐、哌嗪盐、吡啶盐、吡唑盐、咪唑盐或吡嗪盐。

[0095] 可以通过将酸添加到本公开内容的化合物中而产生酸加成盐。在一些实施方案中，酸是有机的。在一些实施方案中，酸是无机的。在一些实施方案中，酸是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、亚硝酸、硫酸、亚硫酸、磷酸、异烟酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、龙胆酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、泛酸、醋酸、丙酸、丁酸、富马酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、草酸或马来酸。

[0096] 在一些实施方案中，盐是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、龙胆酸盐

(genetisinate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐(甲基磺酸盐)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、草酸盐或马来酸盐。

[0097] 本文所述的方法和制剂包括非晶形式以及结晶形式(也称为多晶型物)的使用。具有相同活性类型的本公开内容的化合物或化合物中的任一种的盐的活性代谢物都包括在本公开内容的范围内。此外,本文所述的化合物可以以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)一起以溶剂化形式存在。本文提出的化合物和盐的溶剂化形式也被认为是本文公开的。

[0098] 在一些实施方案中,本公开内容的水溶液、乳液或悬浮液包含至少90重量%的水,诸如至少91重量%、至少92重量%、至少93重量%、至少94重量%、至少95重量%、至少96重量%、至少97重量%、至少98重量%或乃至至少99重量%的水。

防腐剂去除剂

[0099] 本公开内容提供了防腐剂去除剂(例如,基质)。防腐剂去除剂可以从包含眼用试剂的溶液、乳液或悬浮液中快速并选择性地去除本公开内容的防腐剂。防腐剂去除剂可以快速并选择性地提取防腐剂,允许滴眼剂制剂以最小的压降流过塞子,但具有足够的时间去除防腐剂,并且具有足够的表面积和化学物质来吸附防腐剂。基质可以包含对诸如苯扎氯铵(BAK)的防腐剂具有高亲和力并且同时对药物或其他眼科试剂(特别是在本发明中,当药物还处于与封端剂复合的复合物中时)具有低亲和力的材料。防腐剂去除剂可以具有足够的选择性,使得至少50%的防腐剂可以被去除并且至少50%的药物可以被溶液保留。BAK(苯扎氯铵)也可以使用多种同义词:举例来说,烷基苄基二甲基氯化铵、烷基二甲基苄基氯化铵、苄基氯化铵等。它也由结构定义,诸如式:$C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$($R=C_8H_{17}$至$C_{18}H_{37}$),CAS号为:63449-41-2。对于眼科应用和制剂的大多数目的,使用在用于制药或生物制药生产的适当GMP控制下制造的医药级,EP、USP、JP。

[0100] 防腐剂去除剂的非限制性示例可以包括固体、凝胶和/或微粒基质。防腐剂去除剂可以充当物理屏障或过滤器。另外地或可替选地,防腐剂去除剂可以诸如通过将防腐剂吸附到基质上来化学地去除防腐剂。可以将防腐剂去除剂置于容器的出口中,该容器可以容纳溶液、乳液或悬浮液。

[0101] 在一些实施方案中,防腐剂去除剂包括活性聚合物基质组分和非活性聚合物基质组分。在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是研磨粉末或球形珠形式的聚烯烃。在一些实施方案中,聚烯烃颗粒的形状是规则的。在一些实施方案中,聚烯烃颗粒的形状是不规则的。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约1微米至约1000微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约10微米至约700微米。在一些实施方案中,聚烯烃粒度为约50微米至约600微米。

[0102] 在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是选自金属或玻璃的惰性材料,其中惰性材料为珠或粉末形式。在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是涂覆有表面抗菌材料的惰性材料,该表面抗菌材料使基质在储存和使用期间抵抗细菌或真菌生长。

[0103] 在一些实施方案中,非活性聚合物基质组分是对所施用的眼用试剂或试剂组合基本上没有亲和力的聚烯烃。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于0.1%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于0.5%的眼用试剂。在一些实施方案中,基本上没有亲和力意味着保留了少于1.0%的眼用试剂。在一些实施方

案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于1.5％的眼用试剂。在一些实施方案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于2.0％的眼用试剂。在一些实施方案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于2.5％的眼用试剂。在一些实施方案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于3.0％的眼用试剂。在一些实施方案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于4.0％的眼用试剂。在一些实施方案中，基本上没有亲和力意味着保留了少于5.0％的眼用试剂。

[0104] 在一些实施方案中，聚合物基质包括约1％(w/w)至约99％(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中，聚合物基质包括比例为至少约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90，或1:95、和/或比例不大于约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90，或1:95(活性基质组分与非活性基质组分的w/w比)的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中，聚合物基质包括约10％(w/w)至约90％(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中，聚合物基质包括约20％(w/w)至约80％(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中，聚合物基质包括约30％(w/w)至约70％(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。在一些实施方案中，聚合物基质包括约50％(w/w)比例的活性基质组分和非活性基质组分。

[0105] 共混物的制备方式可以改变。一个实施方案提供了包含活性基质组分和非活性基质组分的防腐剂吸收聚合物基质，其中通过以适当比例将两种组分聚合物混合在一起，通过简单的干法共混制备防腐剂吸收聚合物基质。一个实施方案提供了包含活性基质组分和非活性基质组分的防腐剂吸收聚合物基质，其中防腐剂吸收聚合物基质是通过将两种基质组分悬浮在液体(诸如水、醇或不溶解两种基质组分的溶剂)中，然后混合颗粒悬浮液，过滤并干燥固体混合物以产生共混的产物来制备的。一个实施方案提供了包含活性基质组分和非活性基质组分的防腐剂吸收聚合物基质，其中防腐剂吸收聚合物基质是通过在聚合过程中将非活性基质组分加入到单体的混合物中以制备活性基质组分，然后过滤并干燥最终混合物以提供共混的防腐剂吸收聚合基质来制备的。

[0106] 在一些实施方案中，置于喷嘴内的基质可以是多孔聚合物基质。多孔聚合物基质可以包含各种材料。这种材料可以是安全且生物相容性的。这种材料可以包括但不限于例如聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯-共-甲基丙烯酸)、交联的聚丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甲酯、有机硅和/或前述材料的任何组合。

[0107] 在一些实施方案中，基质可以是高度多孔的。基质中的孔径可以足够小，使得最初可能远离基质中聚合物表面的分子可以朝着聚合物扩散并吸附。基质可以具有大的互连孔，其可以允许溶液流动并将防腐剂吸附到孔中。基质可以形成为多孔凝胶、填充床和/或通过3D打印、软光刻、静电纺丝或任何其他合适的方法形成的结构。在一些实施方案中，基质可以包含多孔凝胶。在一些实施方案中，基质可以包含pHEMA或交联聚丙烯酰胺或其他聚合物颗粒的填充床。颗粒可以是大孔的。颗粒可以是球形或非球形的。在一些实施方案中，聚合物基质可以包含纳米或微米尺寸的聚合物颗粒(例如，纳米凝胶或微凝胶)。在一些实施方案中，聚合物基质可以包含晶胶。在一些实施方案中，聚合物基质可以被称为水凝胶，其是亲水的并且容易吸收水。在一些实施方案中，颗粒本身可以直接赋予防腐作用，诸如胶体银纳米颗粒。

[0108] 在某些实施方案中，本文所述的制剂的颗粒具有约1nm至约10μm、约1nm至约10μm、

约1nm至约5μm、约1nm至约2μm、约1nm至约1μm、约1nm至约900nm、约1nm至约800nm、约1nm至约700、约1nm至约600nm、约1nm至约500nm、约1nm至约400nm、约1nm至约300nm、约1nm至约200nm或乃至约1nm至约100nm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是指平均最大直径或平均等效直径。

[0109] 在某些实施方案中，制剂中大于80％的颗粒，诸如大于90％或大于95％的颗粒具有约1nm至约1000μm、约1nm至约10μm、约1nm至约5μm、约1nm至约2μm、约1nm至约1μm、约1nm至约900nm、约1nm至约800nm、约1nm至约700、约1nm至约600nm、约1nm至约500nm、约1nm至约400nm、约1nm至约300nm、约1nm至约200nm或乃至约1nm至约100nm的平均最大颗粒直径。在某些实施方案中，平均直径是指平均最大直径或平均等效直径。

[0110] 在某些实施方案中，本文所述的多孔聚合物基质的颗粒具有约100nm至约10μm、约100nm至约10μm、约100nm至约5μm、约100nm至约2μm、约100nm至约1μm、约100nm至约900nm、约100nm至约800nm、约100nm至约700、约100nm至约600nm、约200nm至约500nm、约250nm至约600nm、约300nm至约600nm、约350nm至约700nm、约450nm至约550nm、约475nm至约525nm或约400nm至约700nm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是指平均最大直径或平均等效直径。

[0111] 在某些实施方案中，大于80％的多孔聚合物基质的颗粒、大于90％的多孔聚合物基质的颗粒或大于95％的多孔聚合物基质的颗粒具有约100nm至约10μm、约100nm至约10μm、约100nm至约5μm、约100nm至约2μm、约100nm至约1μm、约100nm至约900nm、约100nm至约800nm、约100nm至约700、约100nm至约600nm、约200nm至约500nm、约250nm至约600nm、约300nm至约600nm、约350nm至约700nm、约450nm至约550nm、约475nm至约525nm或约400nm至约700nm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是指平均最大直径或平均等效直径。

[0112] 在某些实施方案中，大于80％的多孔聚合物基质的颗粒、大于90％的多孔聚合物基质的颗粒或大于95％的制剂中的颗粒具有约10μm至约100μm、约50μm至约200μm、约90μm至约180μm、约150μm至约250μm、约200μm至约350μm、约250μm至约500μm、约350μm至约800μm、约500μm至约1000μm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是指平均最大直径或平均等效直径。颗粒可以是不规则的、规则的、球形的、卵形的或者一般是任何形状的，并且尺寸可以被定义为通过一定尺寸的筛子。

[0113] 基质可以包含曲折度，使得溶液、乳液或悬浮液通过喷嘴的流动路径可以显着增加。在基质是大孔颗粒的填充床的实施方案中，大孔颗粒的填充床可以具有三个水平的孔隙率：颗粒之间的空间、颗粒中的大孔以及聚合物的固有孔隙率。在这样的实施方案中，所有三个水平的孔隙率都可以有助于基质的曲折度。

[0114] 在一些实施方案中，置于喷嘴内的基质可以是多孔聚合物基质。在喷嘴后施加压力可以使流体通过流动路径流经喷嘴，可以通过沿着该路径将防腐剂吸附到基质上来去除防腐剂。聚合物材料、水力渗透率、分配系数、吸附速率和孔径的组合可以有助于从溶液中并从而从患者滴眼剂中吸收所有或大部分防腐剂。随后可以将防腐剂减少的溶液直接递送至眼部。多孔聚合物基质可以快速并选择性地提取防腐剂，允许滴眼剂制剂以最小的压降流过塞子，但具有足够的时间去除防腐剂，并且具有足够的表面积来吸附防腐剂。基质可以包含对诸如苯扎氯铵(BAK)的防腐剂具有高亲和力并且对药物或其他眼用试剂具有低亲和力的材料。多孔聚合物基质可以具有对防腐剂的高亲和力，使得至少50％的防腐剂可以被

去除并且至少50％的药物可以被溶液保留。

[0115] 多孔聚合物基质可以包括多种材料。这种材料是安全的且生物相容的。本公开内容的聚合物可包括各种单体，例如聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)和/或丙烯酰胺(AM)、二甲基丙烯酰胺(DMA)和/或甲基丙烯酸甲酯(MMA)和/或N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)和/或2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸(AMPS)和/或聚乙烯醇(PVA)和/或聚甲基丙磺酸(PAMPS)和/或甲基丙烯酸2-磺乙酯(SEM)和/或丙烯酸(AA)和/和乙烯基膦酸(VP)和/或甲基丙烯酸叔丁酯(TBM)和/或甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基硅氧基)硅烷(TRIS)和/或甲基丙烯酸叔戊酯和/或甲基丙烯酸正辛酯和/或甲基丙烯酸异癸基和/或甲基丙烯酸正癸酯和/或丙烯酸正十二烷基酯和/或丙烯酸正己酯和/或丙烯酸酯正十二烷基酯和/或N-(正十八烷基)丙烯酰胺和/或硅酮和/或前述材料的任何组合。聚合物基质可以进一步包括交联剂。交联剂可以包括N,N’-亚甲基双(丙烯酰胺)(MBAM)和/或三丙烯酰胺基三嗪(TATZ)和/或者SR 351和/或SR9035和/或前述材料的任何组合。

[0116] 在一些实施方案中，基质材料是共聚物。共聚物可以包含超过一种单体。共聚物可以是有支链的。共聚物可以是线性的。共聚物可以包含交联剂。共聚物可以是嵌段共聚物，可以是交替共聚物，可以是周期性共聚物，可以是梯度共聚物，可以是统计共聚物，可以是立构嵌段共聚物。共聚物可以表现出不同疏水性或亲水性的相。一种或多种单体或交联剂的疏水性和/或亲水性可以控制治疗剂或防腐剂与塞子材料的结合。

[0117] 在一些实施方案中，聚合物基质是用柠檬酸或其他合适的交联剂交联的聚乙烯醇，以使其成为亲水性水凝胶。在一些实施方案中，聚合物基质是交联的聚乙烯吡咯烷酮，交联的聚氧化乙烯，交联的聚丙烯酰胺，甲基丙烯酸、聚丙烯酸的交联共聚物以及诸如聚(丙烯酸-共-丙烯酰胺)或聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酰胺)的共聚物。

[0118] 本公开内容的聚合物通常可以遵循A/B/C式，其中A和B是单体，C是一种或多种交联剂，并且A和B不是相同的单体。在一些示例中，A可以是阴离子亲水性单体。在A/B/C式中，A型单体可以包括AM或NVP。在一些示例中，B可以是离子亲水性单体。在A/B/C式中，B型单体可以包括MAA、AMPS、SEM、AA或VP。在一些示例中，C可以是交联剂。在A/B/C式中，C型单体可以包括MBAM、TATZ或SR 351中的一种或多种。本公开内容的聚合物通常可以遵循A/C式，其中A是上述单体，并且C是上述一种或多种交联剂。本公开内容的聚合物通常可以遵循B/C式，其中B是上述单体，并且C是上述一种或多种交联剂。

[0119] 本公开内容的聚合物还可以包括接枝共聚物，使得首先对组分(诸如单体A和交联剂C)进行共聚以形成可被分离为小珠粒或其他成形颗粒的交联共聚物。然后可以将这些珠粒或颗粒在水中重新溶胀，可以添加B型单体并然后通过使用自由基“接枝”聚合反应将其聚合到珠粒或颗粒之中或之上。在该实施方案中，颗粒由A/C共聚物和作为共聚物结构一部分的“接枝”B聚合物组成。

[0120] 以下是本公开内容的聚合物的示例的非穷尽列表。以下包括聚合物组分和百分比组成，分别用斜线分隔。本公开内容的聚合物可以包括：AMPS/MBAM/TATZ 7.5/82.5/10、AMPS/MBAM/TATZ 7.5/77.5/15、AMPS/MBAM 7.5/92.5、BioRad珠/AMPS 1g/0.5、AMPS/MBAM 7.5/92.5、AMPS/MBAM/TATZ 7.5/87.5/5.0、SEM/MBAM 7.5/92.5、AM/2-磺乙基MA(SEM)/MBAM 30/10/60、AMPS/MBAM 7.5/92.5;AMPS/MBAM 7.5/92.5、AMPS/MBAM 7.5/92.5、AMPS/MBAM 7.5/92.5、PVA/PAMPS/CA 4.8/1.2/2.4IPN、AMPS/MBAM 7.5/92.5ISP、NVP/AMPS/

MBAM/TATZ 30/10/30/30、AMPS/MBAM 7.5/92.5、N-乙烯基吡咯烷酮/AMPS/MBAM 30/10/60、AA/SR351 40/60、AA/MBAM/SR351 60/30/10、AM/2-磺乙基MA(SEM)/MBAM 15/25/60、AA/MBAM 40/60、AA/MBAM 50/50,和VP/AA/MBAM 10/45/45。

[0121] 可以使用任何基质材料和与络合剂结合的任何药物,以使药物/络合物在基质中的分配系数比基质对防腐剂的亲和力低至少一个数量级或2个数量级。例如聚合物(或基质)上的pHEMA或SO3-或PO3H-或COO-基团可以以约100-500的分配系数结合BAK,或者在一些实施方案中,取决于BAK浓度和基质结构以及这些基团的%含量,分配系数可为1000。在一些实施方案中,基质对溶液、乳液或悬浮液中的防腐剂的分配系数为例如至少10、至少100、至少1000、至少10,000或处于由前述值中的任何两个定义的范围内。另外地或可替选地,吸附速率常数可以足够高,使得药物分子吸附到聚合物上的时间可以小于形成液滴的时间。形成液滴的时间可以包括0.1秒至10秒范围内的时间。

[0122] 基质可以表现出高的水力渗透率,使得分配流体可以需要相对较小的压力。水力渗透率可以取决于过滤器的设计。对于给定的压降,基质中较大的孔可以允许较高的流量。在一些实施方案中,水力渗透率可以大于约0.01达西。喷嘴可以包含约0.1达西的渗透率。1达西至10达西的水力渗透率可以在形成液滴后压力可能降低时使流体保留在过滤器中。较大的水力渗透率可以使相同的塞子适用于多种制剂,包括例如高粘度制剂,诸如再润湿滴眼剂。在一些实施方案中,多孔聚合物基质包含例如0.01Da、0.1Da、1Da、10Da、100Da、1000Da的水力渗透率或由前述值中的任何两个定义的范围内的水力渗透率。

[0123] 在一些实施方案中,基质可以是高度多孔的。基质中的孔径可以足够小,使得最初可能远离基质中聚合物表面的分子可以朝着聚合物扩散并吸附。基质可以包含大的互连孔,其可以允许溶液流动并将防腐剂吸附到孔中。基质可以形成为多孔凝胶、填充床和/或通过3D打印、软光刻、纤维的静电纺丝或任何其他合适的方法形成的结构。在一些实施方案中,基质可以包含微孔凝胶。在一些实施方案中,基质可以包含pHEMA或具有阴离子部分或官能团作为聚合物一部分的交联聚丙烯酰胺或其他聚合物颗粒的填充床。颗粒可以是大孔的。颗粒可以是球形或非球形的。在一些实施方案中,聚合物基质可以包含纳米或微米大小或10微米或100微米的聚合物颗粒(例如,纳米凝胶或微凝胶)。在一些实施方案中,聚合物基质可以包含晶胶。在一些实施方案中,颗粒本身可以直接赋予防腐作用,诸如胶体银纳米颗粒。

[0124] 在一些实施方案中,可能需要将颗粒稳定地保持在喷嘴中,并防止其从喷嘴中洗脱出来。可以通过长的聚合物链和/或通过将过滤器放置在装置的出口处而使颗粒附着到容器壁上。另外地或可替选地,容器的壁或其他表面可能包含附着在其上和/或结合在其中的防腐剂。在这样的实施方案中,防腐剂源包含pHEMA膜,该膜按体积计的1-10%用BAK平衡。在一些实施方案中,基质包含预装载的BAK,其浓度可抑制微生物随时间的生长。

[0125] 在一些实施方案中,多孔基质材料可以包含曲折度,使得溶液、乳液或悬浮液通过喷嘴的流动路径增加。在基质包含大孔颗粒的填充床的一些实施方案中,大孔颗粒的填充床可以包含三个水平的孔隙率:颗粒之间的空间、颗粒中的大孔以及聚合物的固有孔隙率。在这样的实施方案中,所有三个水平的孔隙率都可以有助于基质的曲折度。多孔材料的曲折度与几何结构喷嘴本身的结合可以根据与喷嘴几何结构所限定的流动相对应的第一流动路径长度和与多孔材料的曲折度相对应的第二流动路径长度的乘数增加流动路径。

[0126] 液滴产生所需的压力可能会超过液滴产生期间的杨-拉普拉斯压力，该杨-拉普拉斯压力可以约为$2\sigma/R_d$，其中σ是表面张力，R_d是液滴的半径。基于30μL的液滴体积估算R_d约为0.5mm，并且使用水的表面张力可以产生约100Pa的杨-拉普拉斯压力。形成液滴的压力可能额外超过置换30μL体积所需的压力。典型的液滴体积可以包括在1μL至1100μL之间的范围内的体积。基于使用3mL瓶在大气压下的理想气体估算值，形成液滴的最小压力可能为约0.01Atm(1000Pa)，但对于在不同压力下的较大瓶可能更低。形成液滴的最大压力可能会受到患者力量的限制。形成液滴的压力可以在0.01Atm至0.5Atm之间的范围内。

[0127] 通过塞子的液体流速可能取决于施加的压力以及基质的设计参数，所述设计参数包括但不限于长度、面积、孔隙率、水力渗透率、流动路径长度等。可以单独考虑也可以结合考虑这些设计参数以在不会产生过大的挤压压力的情况下去除防腐剂。液体流速可能影响形成液滴的时间。

剂量

[0128] 施用至哺乳动物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以根据各种因素变化，所述各种因素例如该哺乳动物是否患有另一疾病以及其给药途径;受体的大小、年龄、性别、健康状况、体重、体质指数和饮食;所治疗疾病的症状的性质和程度、并行治疗的种类、所治疗疾病的并发症或其他健康相关的问题。其他治疗方案或试剂可以与本公开内容的方法和化合物结合使用。对既定剂量(例如，频率和持续时间)的调整和操控完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0129] 剂量可以根据患者和所用化合物的需要而变化。在本公开内容的上下文中，施用至患者的剂量应足以随时间影响患者的有益治疗反应。剂量的大小还可以由任何不良副作用的存在、性质和程度确定。确定用于特定情况的适当剂量在从业者的技术范围内。通常，以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后，以小增量增加剂量直至达到特定情况下的最佳效果。剂量和间隔可以单独调节，以提供对所治疗的特定临床适应症有效的施用化合物的水平。这可以提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

实施例

[0130] 应当理解，本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的，并不旨在限制要求保护的本发明的范围。还应理解，根据本文所述的实施例和实施方案，本领域技术人员将想到各种修改或变化，这些修改或变化包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请在此出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0131] 应当理解，可以在所提供的本公开内容的任何方面使用各种眼用试剂。本文所述的实施例中制备和使用的多孔聚合物水凝胶A是出于演示目的而这样做的。应当理解，各种多孔聚合物水凝胶材料可用于所提供的本公开内容的任何方面。

实施例1：

活性水凝胶A和与LDPE共混的活性水凝胶A的制备

[0132] 下表中的材料用于制备活性水凝胶A的程序。

[0133] 向SEM(甲基丙烯酸2-磺乙酯)在水中的溶液中加入Bio-Gel P-4凝胶珠，培养基，并将混合物加热至55℃。然后将KPS(2mol％，40mg/mL的储备水溶液)加入到珠和SEM的浆料中。将温度升高至70℃持续6小时。通过在50mL管中用IPA和水离心洗涤来后处理产物。通过过滤收集固体并在真空烘箱中干燥。将干燥的固体过筛，用水纯化，然后在索氏提取器中用

IPA纯化，并干燥。最后，将干燥的产物重新过筛，得到500至60微米的颗粒。

每20mL小瓶的加料表

化合物	D-322-034-02
SEM	0.5g
水	10 mL （20 体积）
Bio-Rad P-4 珠（可从 Bio-Rad Corporation 获得）	1.0 g
KPS（来自 Sigma Aldrich 的过硫酸钾）	26.1 mg（0.35 mL）

[0134] 通过活性和非活性聚合物粉末的简单干共混制备50/50重量％共混的活性水凝胶A。

实施例2：

药物浓度变化的测定

[0135] 如表1所示，在比较例1中，使用活性水凝胶A而不添加任何非活性聚烯烃。在比较例2中，相同的活性水凝胶A以50/50的比率共混。将聚合物置于分配尖端中(其中每个尖端中172mg)，并置于含有50ppm药物的体积浓度(瓶内起始浓度)的拉坦前列素眼用溶液瓶上。通过将50ppm的拉坦前列素与的HPβCD(8.1mg/ml)(Mw约1396，Sigma产品#C0926)和BAK(100ppm，Sigma产品#12063)溶于水中制备制剂。然后从瓶子通过填充有聚合物的尖端一次一滴地挤压出液滴，然后通过HPLC测量每个液滴中的药物浓度。在每种情况下每滴拉坦前列素的ppm取5瓶的平均值，然后在每滴中显示标签要求的平均百分比。如表1所图示，对于与LDPE共混的活性水凝胶A，5滴后浓度的变化范围和绝对变化最小。结果表明，100％活性水凝胶液滴的浓度具有约13.9ppm(约27.8％)的标准偏差，而50/50重量％共混物具有约7.1ppm(约14.1％)的标准偏差。

表1

比较例 1			**比较例 2**	
100% 活性水凝胶 A			**50/50 重量%的 LDPE 和活性水凝胶 A 的共混物**	
瓶内拉坦前列素的体积浓度 = 50 ppm			瓶内拉坦前列素的体积浓度 = 50 ppm	
液滴数目	液滴浓度（ppm）	%变化	液滴浓度（ppm）	%变化
	平均（n=5）		平均（n=5）	
1	91	182%	63	126%
2	83	165%	69	138%
3	68	136%	56	112%
4	63	126%	53	106%
5	57	114%	46	93%
6	55	110%	50	100%
7	53	106%	51	101%
8	54	107%	50	100%
9	51	103%	51	101%
10	53	106%	49	98%
平均	**63**	**125%**	**54**	**108%**

[0136] 如表2所示，在比较例3中，使用活性水凝胶B而不添加任何非活性聚烯烃。活性水凝胶B是可从Honeywell获得的氧化聚乙烯(A-C395A;在63-125μm下的筛分级分)。在比较例4中，相同的活性水凝胶B以50/50的比率与LDPE粉末共混。将聚合物置于分配尖端中(其中每个尖端中有172mg)，并置于含有体积浓度(瓶内起始浓度)为2.0mg/mL的酒石酸溴莫尼定的酒石酸溴莫尼定眼用溶液瓶上。然后从瓶子通过填充有聚合物的尖端一次一滴地挤压出液滴，然后通过HPLC测量每个液滴中的酒石酸溴莫尼定浓度。在每种情况下每滴中药物的ppm取5瓶的平均值，然后在每滴中显示标签要求的平均百分比。如表2所图示，对于与LDPE共混的活性水凝胶B，从第一滴开始浓度的变化范围和绝对变化最小。结果表明，100％活性水凝胶液滴的浓度具有约0.052mg/mL(约5.2％)的标准偏差，而50/50重量％共混物具有约1.2mg/mL(约1.2％)的标准偏差。

表2

比较例 3			**比较例 4**	
100%活性水凝胶 B			**50/50 重量%的 LDPE 和活性水凝胶 B 的共混物**	
瓶内酒石酸溴莫尼定的体积浓度 = 2.0 mg/mL			瓶内酒石酸溴莫尼定的体积浓度 = 2.0 mg/mL	
液滴数目	液滴浓度（mg/mL）	%变化	液滴浓度（mg/mL）	%变化
	平均（n=5）		平均（n=5）	
1	1.96	96%	1.98	98%
2	1.89	89%	1.96	96%
3	1.79	79%	1.95	95%
4	1.83	83%	1.95	95%
5	1.84	84%	1.96	96%
6	1.88	88%	1.96	96%
7	1.85	85%	1.97	97%
8	1.90	90%	1.98	98%
平均	**1.87**	**87%**	1.96	**96%**

[0137] 先前在美国专利10,123,904中描述了用于展示从药物溶液中选择性吸收BAK防腐剂的程序，该专利的全部内容通过引用并入本文。

[0138] 尽管已经在本文中示出和描述了本发明的优选实施方案，但是对于本领域技术人员而言显而易见的是，这样的实施方案仅作为示例提供。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应该理解的是，本文描述的本发明的实施方案的各种替代方案可以用于实施本发明。意图是，以下权利要求限定本发明的范围，并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

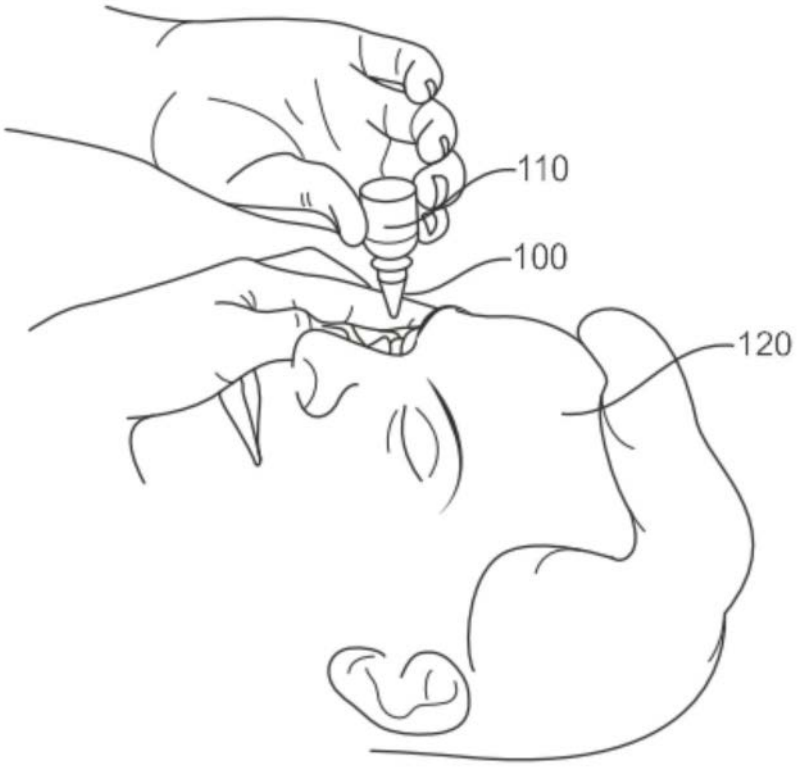


图1

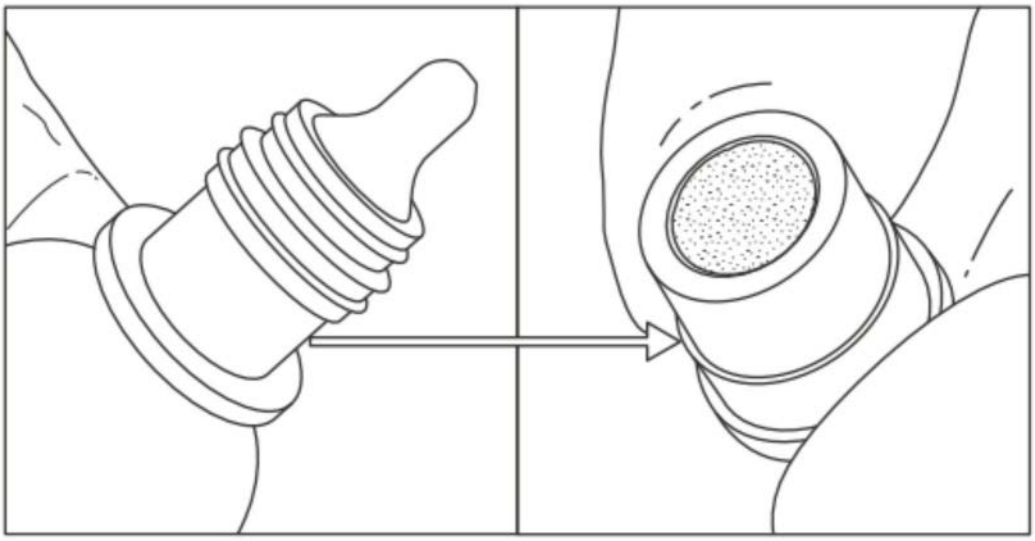


图2A

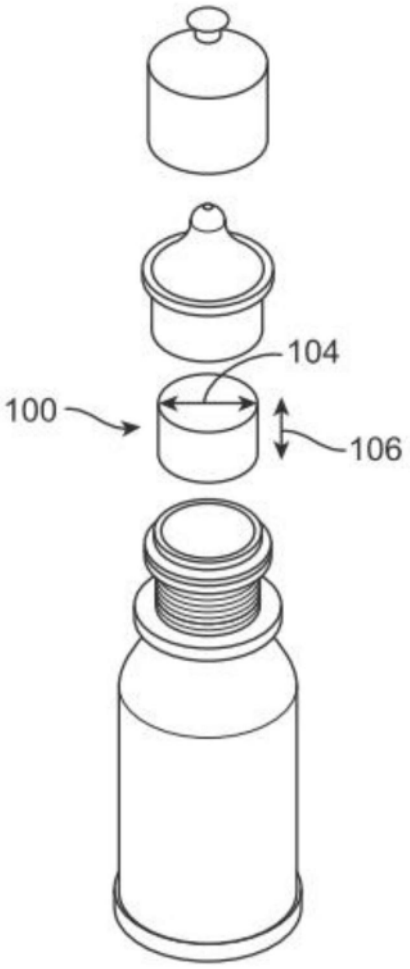


图2B

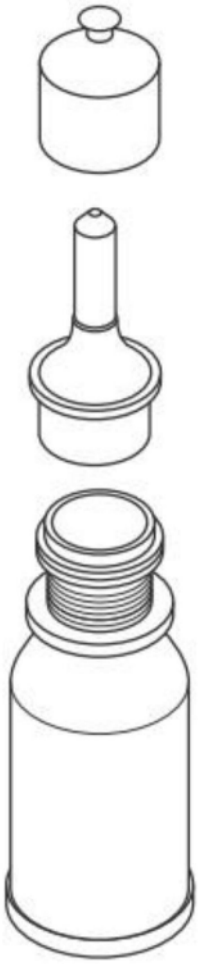


图2C