(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0083366
(43) 공개일자 2019년07월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61J 1/14 (2006.01) *A61F 9/00* (2006.01)
B01D 39/16 (2006.01) *B01D 71/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61J 1/1443 (2013.01)
A61F 9/0008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7018595
(22) 출원일자(국제) 2017년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/064513
(87) 국제공개번호 WO 2018/102817
국제공개일자 2018년06월07일
(30) 우선권주장
62/429,384 2016년12월02일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 플로리다 리서치 파운데이션, 아이엔씨.
미국, 플로리다 32611-5500, 게인스빌, 피.오.박스 115500, 그린터홀 223
(72) 발명자
샤우한, 아누즈
미국 32606 플로리다주 게인스빌 엔더블유 식스티세컨드 스트리트 4071
세카르, 푸르바잔
미국 32608 플로리다주 게인스빌 에스더블유 써티나인쓰 불러바드 3415 814씨
딕슨, 필립 제이.
미국 32608 플로리다주 게인스빌 에스더블유 써티포쓰 스트리트 2220 아파트먼트 294
(74) 대리인
양영준, 김영

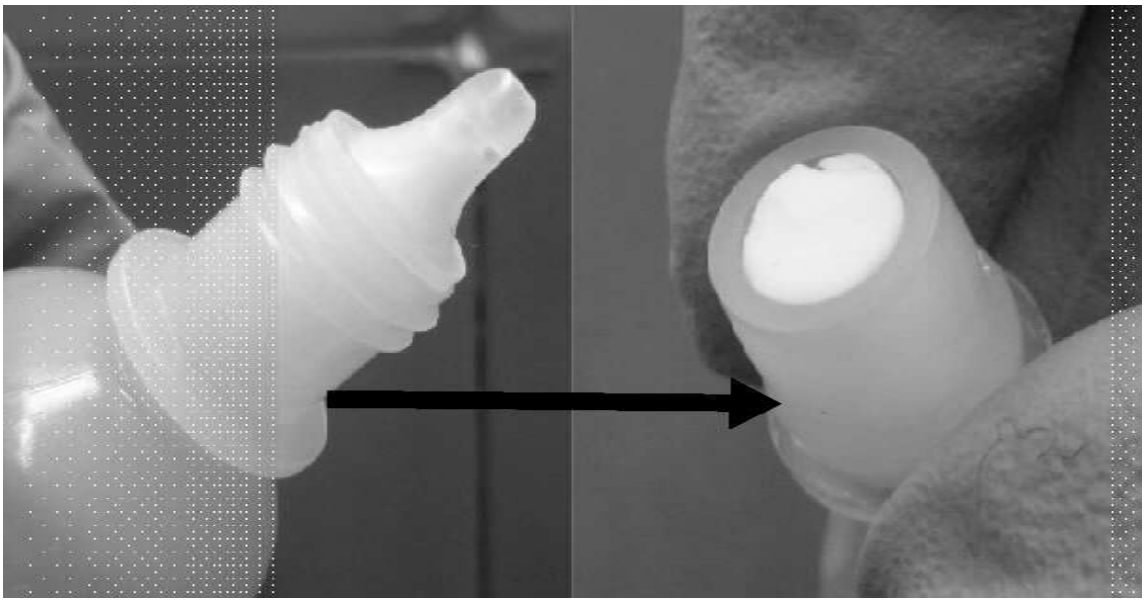
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **점안제로부터의 보존제 제거**

(57) 요 약

BAK 제거 장치는 0.01 Da초과의 수력학적 투과율을 나타내는 친수성 중합체 겔의 미세입자의 플러그로서 제조된다. 중합체 친수성 중합체 겔은 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트) (pHEMA)를 포함한다. 상기 입자는 2 내지 100 ㎛이고, 상기 플러그는 30㎟ 내지 2㎟의 표면적, 및 2㎜ 내지 25㎜의 길이를 갖고, 친수성 중합체 겔의 미세입자는 3 내지 60 ㎛의 기공 반경을 갖는다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
B01D 39/16 (2013.01)
B01D 71/06 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다공성 친수성 중합체 메트릭스를 포함하는 보존제 제거 장치로서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 0.01 Da를 초과하는 수력학적 투과율을 갖는 물질을 포함하고, 용액, 에멀젼 또는 현탁액을 위한 용기의 유출구에 핏팅되고, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 용액, 에멀젼, 또는 현탁액에서 보존제를 신속하고 선택적으로 제거하는, 보존제 제거 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 용액, 에멀젼, 또는 현탁액으로부터의 보존제에 대한 분배 계수가 적어도 100인, 보존제 제거 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 장치는 모서리가 거친(rough edged) 입자로 제조되는, 보존제 제거 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 보존제와 함께 예비 로딩되며, 다공성 친수성 중합체 메트릭스 내의 보존제의 포화도가 1 내지 90%인, 보존제 제거 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 폴리히드록실 에틸 메타크릴레이트 (pHEMA), 폴리히드록실 에틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산, 또는 이들의 조합을 포함하는, 보존제 제거 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 상호연결된 기공들을 갖고, 상기 기공은 1 내지 60 ㎛의 평균 반경을 갖는, 보존제 제거 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 2 내지 100 ㎛의 단면을 갖는 미세입자로서 분배되는, 보존제 제거 장치.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 수력학적 투과율은 1 Da 초과인, 보존제 제거 장치.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)인, 보존제 제거 장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 친수성 중합체 겔은 용기 내의 용액, 에멀젼, 또는 현탁액의 1 내지 100 배의 농도로 BAK와 함께 예비 로딩되는, 보존제 제거 장치.

청구항 11

제9항에 있어서, 다공성 친수성 중합체 메트릭스 1은 제2 보존제와 함께 예비 로딩되는, 보존제 제거 장치.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 친수성 약물을 포화 수준 미만으로 포함하는, 보존제

제거 장치.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 친수성 약물로 포화되는, 보존제 제거 장치.

청구항 14

제1항에 있어서, 항박테리아성 미세입자를 추가로 포함하는, 보존제 제거 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 항박테리아성 미세입자는 은을 포함하는, 보존제 제거 장치.

청구항 16

제9항에 있어서, 산소 스캐빈저를 추가로 포함하는, 보존제 제거 장치.

청구항 17

안 용액 전달용 다중-용량 장치로서,

압축성 병; 다공성 친수성 중합체 메트릭스, 안제를 포함하는 용액, 보존제, 및 선택적으로 상기 용액 내에 보존제 농도를 유지시키기 위한 보존제 공급원을 포함하는 제1항에 의한 보존제 제거 장치를 포함하되,

상기 병은 유출구 신장부를 포함하고, 상기 보존제 제거 장치는 건조된 경우 상기 유출구 신장부의 내부 직경보다 작은 직경을 갖고, 상기 보존제 제거 장치는 습윤된 경우 상기 유출구 신장부의 내부 직경보다 큰 직경을 갖는, 다중-용량 장치.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 보존제 공급원은 상기 용액 부피의 1-10 부피%로 포함된 pHEMA 막이고, 상기 pHEMA 막은 보존제를 상기 용액과 동일한 농도로 포함하는, 다중-용량 장치.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 다공성 친수성 중합체 메트릭스는 폴리히드록실 에틸 메타크릴레이트 (pHEMA)를 포함하는, 다중-용량 장치.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)인, 다중-용량 장치.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 안제는 티몰롤, 도르졸라미드, 덱사메타손 포스페이트, 덱사메타손, 비마토프로스트 또는 라타노프로스트를 포함하는, 다중-용량 장치.

청구항 22

안제의 투여 방법에 있어서,

압축성 병의 유출구에 제1항에 의한 상기 보존제 제거 장치를 포함하는 압축성 병을 제공하는 단계;

안제 및 보존제를 포함하는 용액을 제공하는 단계; 및

상기 압축성 병에 압력을 가하는 단계로서, 상기 용액은 제1항에 의한 보존제 제거 장치를 통해 밀려나가고, 상기 보존제의 적어도 50 퍼센트는 상기 용액으로부터 제거되고, 상기 안제의 적어도 50 퍼센트는 상기 용액에 보유되는, 단계;를 포함하는, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 제1항에 의한 상기 보존제 제거 장치는 상기 보존제와 함께 예비 로딩되는, 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 제1항에 의한 보존제 제거 장치는 상기 안제와 함께 예비 로딩되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

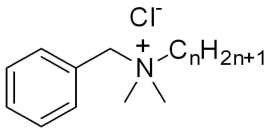
[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 12월 2일 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/429,384의 이익을 청구하며, 상기 가출원의 개시 내용은 모든 그림, 표 및 도면을 포함하여 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] **본 발명의 배경기술**

[0004] 안과 질환은 가장 통상적으로, 녹내장과 같은 질환에 대하여 1일 1회 또는 2회 내지 중증 감염에 대하여 1일 10회만큼 다수로 다양한 빈도수로 점안제의 점적주입에 의해 치료된다. 점안제 병(bottle) 내의 약물 용액은, 점적 주입하는(instilling drops) 동안 눈물 또는 손과 팁의 접촉으로 인해, 사용시 오염될 수 있다. 204명의 녹내장(Glaucoma) 환자에서의 최근 연구에서, 단지 39%만이 눈 표면에 대한 병 접촉없이 점안제를 점적주입할 수 있었다. 가족 내 또는 병원 내에서와 같이 다수의 환자가 병을 공유하는 경우에는, 상호-오염의 추가적 위험이 존재한다. 병의 개방 후 오염에 대한 높은 가능성은, 다중-용량 점안제 제제에서 항균제의 첨가를 요구하는 규제로 이어졌다. 알콜, 파라벤, EDTA, 클로르헥시딘, 및 4급 암모늄 화합물을 포함한 여러 보존제가 연구되었고, 상업적 제제에 사용되었다. 항균 효능 이외에, 보존제는 제제 중으로의 혼입을 위한 적합한 물리적 특성, 예컨대 화학적 및 열적 안정성, 점안제 용기 및 제제 중의 다른 화합물과의 상용성, 또한 보다 중요하게는, 안구 조직에 대한 무시할 만한 독성을 요구한다.

[0005] 규정은, 안과 보존제가, 10^6 콜로니 형성 단위 (cfu)/㎖로 접종 후 진균에 대하여 제0일 내지 제28일에 생존물 증가가 없고, 제14-28일에 생존물 증가가 없으면서, 각각 제7일 및 제14일까지 1.0 및 3.0 로그 감소를 달성할 것을 요구한다 (Baudouin 등 "Preservatives in Eyedrops: the Good, the Bad and the Ugly". Progress in Retinal and Eye Research, **2010**, 29, 312-34). 높은 효능 및 낮은 각막 독성으로 인해, 4급 암모늄 화합물이 바람직한 보존제이다. 벤즈알코늄 클로라이드: 

,

[0006] 여기서, n이 8, 10, 12, 14, 16, 및 18인 혼합물이 가장 통상적인 선택이고, n = 12 및 14가 주요 동족체이다. 점안제 제제는, 규정 효과 달성을 위해 0.004 내지 0.025% (w/w) 범위의 농도의 BAK를 요구한다. BAK의 긍정적인 안전성 프로파일에도 불구하고, 각막에 대한 일부 독성 부작용을 야기하는 수준 없이는 표적화된 항균 및 항진균 효과의 달성이 가능하지 않다. BAK는 눈물막 불안정성, 배상 세포(goblet cells)의 손실, 결막 편평상피화생(conjunctival squamous metaplasia) 및 아폽토시스(apoptosis), 각막 상피 장벽의 파괴, 및 보다 깊은 안구 조직의 손상을 야기할 수 있다.

[0007] 보존제로부터의 안구 손상 가능성은 녹내장 환자와 같은 수년 내지 수십년의 기간 동안 매일 점안제 점적주입을 요구하는 만성 질환을 앓고 있는 환자에서 특히 높다. 여러 임상 및 실험 연구에서는, 무보존제 점안제로부터의 독성 부작용이 그의 보존제처리 대응물에 비해 상당히 낮은 것으로 나타났다. 보존제 또는 무보존제 베타-블록킹 점안제를 사용한 다기관 교차 역학 연구에서는, 무보존제 점안제에 대한 환자가 보존제처리된 점안제를 사용한 경우에 비해 상당히 적은 안구 증상 및 자극 징후를 나타내는 것으로 나타났다. (Jaenen 등 "Ocular Symptoms and Signs with Preserved and Preservative-free Glaucoma Medications", European Journal of Ophthalmology. **2007**, 17, 341-9) 보존제처리된 녹내장 약물 티몰롤은 건강한 대상체에서 무보존제 티몰롤(timolol)에 비해 상당히 더 높은 눈물막 불안정성 및 각막 장벽 기능의 파괴를 야기한다 (Ishibashi 등, "Comparison of the Short-term Effects on the Human Corneal Surface of Topical Timolol Maleate with and without Benzalkonium Chloride", Journal of Glaucoma, **2003**, 12, 486-90). 무보존제 및 BAK-함유 카르테올롤(carteolol) 비교시 유사한 결과가 나타났다 (Baudouin 등, "Short Term Comparative Study of Topical 2%

Carteolol with and without Benzalkonium Chloride in Healthy Volunteers", British Journal of Ophthalmology. 1998, 82, 39-42). BAK 함유 눈물 치환체 사용시, 안구 건조 질환의 두가지 특징, 배상 세포 손실 및 세포질/핵 비율 증가가 나타나는 것으로 나타났다 (Rolando 등, "The Effect of Different Benzalkonium Chloride Concentrations on Human Normal Ocular Surface". The Lacrimal System, Kugler and Ghedini, New York 1991, 87-91). BAK 점안제를 수용한 대상체에서는, 치료제를 수용하지 않은 대상체에 비해 쉬르머(Schirmer) 시험 값의 유의한 감소가 나타났다 (Nuzzi 등, "Conjunctiva and Subconjunctival Tissue in Primary Open-angle Glaucoma after Long-term Topical Treatment: an Immunohistochemical and Ultrastructural Study", Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1995, 233, 154-62). 보존제 처리된 점안제를 사용하고 독성 증상, 예컨대 알레르기, 안검염(blepharitis) 또는 안구 건조를 경험한 환자는, 무보존제 제제로의 전환에 따라 빠른 개선을 경험하였다. 이러한 연구는, 전형적으로 매일 다수의 점적주입을 하는 다중 약물을 사용하는 녹내장 환자에서, 안구 건조 증상의 우세함에 있어 보존제의 역할을 시사한다.

[0008] BAK는, 안구 조직에 대하여 독성 효과를 나타내면서 병 내에서의 미생물 성장을 방지하기 위한 '필요악'으로 고려된다. 업계는 이 문제를 해결하기 위해 몇몇 접근을 취해왔다. 하나의 접근은 보다 효율적인 녹내장 치료제, 예컨대 매일 단지 1회의 점안제의 점적주입을 요구하는 프로스타글란딘의 사용; 및 다중 점안제의 점적주입을 없애기 위해 동일한 제제 중에 다중 약물들을 함유하는 조합물을 개발하는 것이다. 그럼에도 불구하고, 이들 접근 둘 다 여전히 장기간에 걸쳐 보존제에 대하여 누적 효과를 허용한다. 또한, 단지 몇몇 조합 생성물, 일반적으로 단일 제조업체로부터의 조합물만이 이용가능하다.

[0009] 제2 접근은 단일 용량 패키지를 제공하는 것이며, 여러 녹내장 제제가 현재 무보존제 단일 용량으로서 이용가능하다. 이 접근은 보존제에 대한 노출을 없앨 수 있지만, 패키징의 제조 비용 및 환경적 영향을 증가시키는 것 이외에, 단일 용량 제제는 약 0.3 내지 0.4㎖의 제제를 함유하는데, 이는 30㎕의 전형적인 점안제 부피를 상당히 초과하여, 여러 날 동안 동일한 패키지를 낭비 또는 가능하게는 오용하게 한다. 이 접근은, 박테리아 오염이 패키징 전에 발생하는 경우 악화될 수 있다.

[0010] 또 다른 접근은, BAK를, 보다 독성이 약한 보존제, 예컨대 퓨라이트(Purite)® (안정화된 옥소클로로 착물); 및 소프지아(Sofzia)® (붕산, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 염화아연 및 폴리쿼터늄 화합물로 구성됨)로 대체하는 것이며, 이들 일부는 콘택트 렌즈 관리 용액에서 사용된다. 이들 대안물이 유망할 수 있지만, 이들 보존제의 사용의 장기간 영향에 대한 데이터는 이용가능하지 않으며, 연장된 기간에 걸친 이들 보존제의 지속적인 사용은 이들이 독성을 가짐을 입증할 수 있다.

[0011] 병 내의 용액은 전형적으로, 눈 표면과 병 팁의 접촉, 손과 팁의 접촉, 또는 이들 둘 다로 인해 점안제의 점적주입 동안 오염된다. 점안제가 병으로부터 분리됨에 따라, 팁에 남아있는 소부피의 액체가 다시 흡인되고, 이는 병 내로 박테리아를 주입시켜, 오염을 일으킬 수 있다 ABAK® (래보래토리즈 테아(Laboratoires Thea, 프랑스). 디자인은 병의 상단에 0.2㎛ 필터를 도입하여, 재도입되는 용액으로부터 박테리아를 여과함으로서 오염을 방지한다. 이 접근은, 효과적이기는 하지만, 패키징 전의 오염에 대해서는 보호하지 못한다. 또한 0.2㎛ 필터는 드롭(drop)을 밀어내는 추가의 압력을 요구할 수 있는데, 이는 특히 노인들의 경우, 드롭 점적주입을 어렵게 한다. 추가로, 필터 내의 임의의 누설 또는 기공을 통한 박테리어 수송으로 병 내의 제제가 오염될 수 있다. 이 디자인이 필터 내에 포획된 박테리아의 성장으로부터 보호할 수 있는지의 여부는 명백하지 않다. 코모드(COMOD)® [우르사팜(Ursapharm, 독일)] 시스템은, 병 내용물의 오염을 피하기 위해, 액체가 밀려나옴에 따라 후퇴되는 내부 라이닝 및 무공기 펌프를 조합한다. 이 디자인은 혁신적이고 유용하지만, 그의 복잡성 및 비용 증가가 주요한 문제가 된다. ABAK®와 같이, 코모드®도 멸균의 손실을 야기하는 제조 방법에서의 오류로 인해 도입되는 임의의 미생물에 대해서는 보호할 수 없다. 이는, 각 단계에서 멸균이 필수적이기 때문에 이들 장치의 충전을 복잡하게 만든다.

[0012] 미국 특허 번호 5,080,800은, 용액으로부터 성분을, 예컨대 점안제로부터 보존제를 제거하는 방법을 교시한다. 방법은, 안구 보존제를 선택적으로 제거하기 위한 이온 교환 수지의 사용을 포함한다. 이온 교환 수지는 생체적합성 및 세포독성에 대해 광범위하게 시험되지 않았고, 본래 비-선택적이며, BAK와 같은 임의의 이온성 보존제만큼 용이하게 이온성 약물을 흡착한다. 이들 수지의 수력학적 투과율은, 이 특징이 과도한 압력 없이 드롭의 형성을 가능하게 하는 장치에 있어 중요한 것임에도 다루어지지 않았다. 미국 특허 번호 5,080,800은 또한, 필터가 포획되어 남아있을 수 있는 미생물의 성장에 저항하도록 디자인되는 것을 보장하는 것의 중요성에 대해 교시하지 않았다. 미국 특허 번호 5,080,800은, 각각의 점안제 점적주입 후 무-BAK 제제의 필터를 통한 병 내로의 배수로 인한, 제제 중의 BAK 농도의 희석 가능성은 교시하지 않는다. 따라서, 눈에서의 보존제의 독성 효과를

피하면서도, 그의 유익한 거동을 유지하는 실용적인 방식이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0013] **본 발명의 개요**

[0014] 본 발명의 구현예는 친수성 중합체 겔인 미세입자의 플러그를 갖는 보존제 제거 장치에 관한 것이다. 플러그는 용액, 에멀젼, 또는 현탁액을 위한 용기에 대한 유출구와 매치한다. 친수성 중합체 겔은 용액, 에멀젼, 또는 현탁액의 존재 하에 팽창하고, 선별적으로 그 속에 함유된 보존제를 흡수한다. 미세입자의 플러그는 0.01 Da 초과, 일부 구현예에서는 10 Da를 훨씬 초과하는 수력학적 투과율을 갖는다. 친수성 중합체 겔은 폴리히드록실에틸 메타크릴레이트 (pHEMA) 또는 pHEMA 공중합체, 예컨대 폴리히드록실 에틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산, 또는 다른 생체적합성 중합체일 수 있으며, 이는 디메틸 아크릴아마이드, 메틸 메타크릴레이트, 및 실리콘을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 친수성 중합체 겔은 상호연결된 기공을 갖는데, 상기 기공은 1 내지 60 ㎛의 평균 반경을 갖는다. 미세입자는 반경이 2 내지 100 ㎛일 수 있다. 보존제 제거 장치는 보존제 벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)를 제거할 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 구현예에서, 친수성 중합체 겔은 보존제 함유 장치, 예를 들어, 용기 내의 용액, 에멀젼, 또는 현탁액의 1 내지 100배의 농도로 BAK와 함께 예비 로딩된 겔이다. 보존제의 장치로의 혼입은 멸균성을 부여할 것이며, 이는 모든 안약 제제 및 디스펜서의 요구 사항이다. 보존제 혼입된 장치는 또한 초기 로딩이 평형 용량 미만인 경우 보존제 제거 장치로 작용할 수도 있다. 추가적으로, 플러그는 항박테리아성 미세입자, 예컨대, 은 입자를 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명의 일 구현예에서, 중합성 물질은 용액 중의 약, 용기 내의 에멀젼, 또는 현탁액과 함께 사전처리될 수 있는데, 상기 중합체는 덜 포화되거나 또는 약으로 포화되어, 용액, 에멀젼, 또는 현탁액의 분배 동안 추가적인 약 흡수를 감소시키거나 제거시킨다.

[0017] 본 발명의 일 구현예에서, 보존제 제거 장치는 안(ophthalmic) 용액의 전달을 위한 다중-용량 장치 내에 포함되며, 유출구 신장부를 포함하는 보존제 제거 장치를 갖는 압축성 병이다. 친수성 중합체 겔이 건조된 경우, 유출구 신장부의 내부 직경보다 작으나, 안 용액과 함께 팽창된 경우 유출구 신장부의 내부 직경보다 큰 직경을 갖는다. 다중-용량 장치는 티몰롤, 도르졸라미드, 덱사메타손 포스페이트, 덱사메타손, 라타노프로스트 또는 다른 프로스타글란딘, 적심용 점안제(rewetting eye drops), 또는 질병 치료 또는 편안함 개선을 위해 눈에 전달되는 다른 화합물로부터 선택된 안제를 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 안제를 투여하는 방법은 압축성 병에, 압축성 병에 압력이 가해질 때, 안제 및 보존제를 함유하는 압축성 병의 유출구에 대해 보존제 제거 장치를 제공하는 단계를 포함하며; 용액은 보존제 제거 장치를 통해 밀려나온다.

[0019] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 안제를 투여하는 방법은 압축성 병에, 안제 및 보존제를 함유하는 압축성 병의 유출구에 보존제 제거 장치를, 그리고 압축성 병에 압력이 가해질 때 병의 바닥에 보존제 로딩된 필름을 제공하는 단계에 관한 것으로; 상기 용액은 보존제 제거 장치를 통해 밀려나온다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1a는, 점안제 병의 목부 내에 포함된, 본 발명의 구현예에 따른 필터를 갖는 프로토타입 디자인의 사진이고, 도 1b는 장치의 병, 필터, 팁 및 캡 조립체의 CAD 디자인을 나타낸다.

도 2a는 점안제 병의 팁 내에 포함된 필터를 갖는 프로토타입 디자인의 사진을 나타내고, 도 2b는 장치의 병, 필터, 팁, 및 캡 조립체의 CAD 디자인을 나타낸다.

도 3은 플러그 면적이 78.5㎟인 경우, BAK 필터 플러그의 수력학적 투과율 및 길이, 기공 반경의 모델 예측된 디자인 파라미터의 플롯이고, 여기서 실선은 기공 크기 및 각각의 수력학적 투과율의 상한 및 최소 요구를 나타낸다.

도 4는 거대다공성(macroporous) pHEMA 히드로겔의 SEM 이미지를 나타낸다.

도 5는 임의의 물질을 시린지 내에 패킹함으로써 그의 수력학적 투과율을 측정하는 실험 셋업의 개략도를 나타낸다. 시린지는 물로 충전되고, 이어서 물을 밀어내기 위해 기지의 힘이 적용된다.

도 6은 시린지 내에 패킹된 거대다공성 pHEMA 히드로겔에 대하여 측정된 수력학적 투과율의 플롯을 나타낸다.

각각의 패킹 샘플에서, 유동으로 인해 압축이 일어나는지의 여부를 결정하기 위해 투과율을 10회 측정하였다. 데이터를 12개의 독립적 샘플에 대해 측정하였고, 여기서 데이터 포인트는 샘플당 n = 12 데이터 포인트에 대한 평균±SD를 나타낸다.

도 7은 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내로 패킹된 5㎜ 두께 거대다공성 pHEMA 겔을 통한 2.5㎖의 티몰롤/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 8은 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내로 패킹된 5㎜ 두께 거대다공성 pHEMA 겔을 통한 2.5㎖의 도르졸라미드/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 도르졸라미드의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 9는 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내로 패킹된 5㎜ 두께 거대다공성 pHEMA 겔을 통한 2.5㎖의 라타노프로스트/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 라타노프로스트의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 10은 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내로 패킹된 5㎜ 두께 거대다공성 pHEMA 겔을 통한 2.5㎖의 덱사메타손/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 덱사메타손의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 11은 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내에 파쇄된 거대다공성 pHEMA 겔을 패킹함으로써 형성된 5㎜ 두께 플러그를 통한 2.5㎖의 티몰롤/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 각각의 통과는 24시간씩 분리되고, 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 12는 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내에 파쇄된 거대다공성 pHEMA 겔을 패킹함으로써 형성된 5㎜ 두께 플러그를 통한 2.5㎖의 도르졸라미드/BAK 혼합물 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 도르졸라미드의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 각각의 통과는 24시간씩 분리되고, 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 13은 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내에 파쇄된 거대다공성 pHEMA 겔을 패킹함으로써 형성된 5㎜ 두께 플러그를 통한 2.5㎖의 라타노프로스트/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 라타노프로스트의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 각각의 통과는 24시간씩 분리되고, 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 14는 일련의 10회 연속 통과 동안 1㎝ 직경 시린지 내에 파쇄된 거대다공성 pHEMA 겔을 패킹함으로써 형성된 5㎜ 두께 플러그를 통한 2.5㎖의 덱사메타손/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 덱사메타손의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 각각의 통과는 24시간씩 분리되고, 데이터는 평균±SD로 제공되고, n = 3이다.

도 15는 일련의 10회 연속 통과 동안의 측정을 사용한, 시린지 내에 패킹된 파쇄된 거대다공성 pHEMA 입자의 수력학적 투과율의 플롯을 나타내고, 여기서 각각의 통과는 24시간씩 분리되고, 데이터는 n = 12를 갖는 평균±SD로 제공된다.

도 16은 1㎝ 직경 시린지 내에 패킹된 5㎜ 두께 거대다공성 HEMA-코-MAA 공중합체 히드로겔을 통해 2.5㎖의 덱사메타손/BAK 혼합물 용액을 밀어낸 후 제거되는 BAK 및 덱사메타손의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 측정은 즉각 연속하여 3회 반복하였다.

도 17은 1㎝ 직경 시린지 내에 패킹된 1%의 MAA 용액으로 처리된 5㎜ 두께 거대다공성 pHEMA 히드로겔을 통해 2.5㎖의 덱사메타손/BAK 혼합물 용액을 밀어낸 후 제거되는 BAK 및 덱사메타손의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 측정은 즉각 연속하여 3회 반복하였다.

도 18은 가교제로서 EGDMA를 사용하여 열 개시된 중합화에 의해 합성된 pHEMA 입자의 SEM 사진 이미지를 나타낸다.

도 19는 팁 상에 BAK 제거 플러그로 패킹된 점안제 병 프로토타입을 나타낸다. 수력학적 투과율의 측정을 용이하게 하기 위해 플러그 후의 여분의 공간이 이 디자인에서 유지되었다.

도 20은 시간의 함수로서의, 플러그를 함유하는 병으로부터의 총 유속의 플롯을 나타낸다. 데이터를 이론적 수식에 핏팅함으로써, 수력학적 투과율이 계산되었다.

도 21은 10일에 걸친 10회의 매일 실행 동안, 점안제 프로토타입의 팁 내에 패킹된 8-㎜ 두께의 파쇄된 거대다

공성 pHEMA 입자를 통한 1.5㎖의 라타노프로스트/BAK 용액의 통과 후 제거되는 BAK 및 라타노프로스트의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터 포인트는 평균±SD이고, n = 3이다.

도 22는 가교제로서 EGDMA를 사용한 UV 중합화에 의해 합성된 pHEMA 입자의 SEM 이미지를 나타내고, 여기서 pHEMA 입자 크기는 평활 표면을 갖는 거의 구형 입자로 10 내지 200 ㎛범위이다.

도 23은 점안제 프로토타입 병의 팁 내에 패킹된, 광-중합화에 의해 제조된 pHEMA 입자의 8-㎜ 두께 플러그를 통한 티몰롤/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트이며, 여기서는 1.5㎖의 약물/BAK 용액을 즉각 연속하여 5회 통과하는 동안 각각 플러그로 통과시킨다.

도 24는 점안제 프로토타입 병의 팁 내에 패킹된 열-개시된 중합에 의해 제조된 pHEMA 입자의 8-㎜ 두께 플러그를 통한 티몰롤/BAK 용액 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트 플롯이며, 여기서는 1.5㎖의 약물/BAK 용액을 즉각 연속하여 10회 통과하는 동안 각각의 전개시 패킹을 통과시켰다.

도 25는 가교제로서 SR454HP를 사용한 UV 중합화에 의해 제조된 pHEMA 입자의 SEM 이미지를 나타낸다.

도 26은 10일에 걸친 10회의 매일 실행 동안 점안제 프로토타입의 팁 내에 패킹된 SR454HP를 가교제로서 사용하여, 제조된 pHEMA 입자의 1.8㎝ 두께 플러그를 통한 1.5㎖의 티몰롤/BAK 혼합물 용액의 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터 포인트는 평균±SD이고, n = 3이다.

도 27은 10일에 걸친 10회의 매일 실행 동안 점안제 프로토타입의 팁 내에 패킹된 SR9035를 가교제로서 사용하여, 제조된 pHEMA 입자의 1.8㎝ 두께 플러그를 통한 1.5㎖의 티몰롤/BAK 혼합물 용액의 통과 후 제거되는 BAK 및 티몰롤의 백분율의 막대 차트를 나타내고, 여기서 데이터 포인트는 평균±SD이고, n = 3이다.

도 28은 HEMA 및 MAA의 미립자 겔에 대한 다양한 공중합체 조성물에서의 비마토프로스트(Bimatoprost)의 분배 계수의 플롯이다.

도 29는 HEMA 및 MAA의 미립자 겔에 대한 다양한 공중합체 조성물에서의 BAK의 분배 계수의 플롯이다.

도 30은 점적기 팁 내에 패킹된 입자를 통과된 드롭으로부터의, HEMA 및 MAA의 미립자 겔 중의 비마토프로스트의 흡수(uptake)의 백분율 플롯이다.

도 31은 점적기 팁 내에 패킹된 입자를 통과된 드롭으로부터의, HEMA 및 MAA의 미립자 겔 중의 비마토프로스트의 흡수 백분율의 플롯이다.

도 32는 점적기 팁 내에 패킹된 입자를 통과된 드롭으로부터의, 25/75 pMAA/tBM의 미립자 겔 중의 비마토프로스트의 흡수 백분율의 플롯이다.

도 33은 BAK 농도의 추정을 위한 랭뮤어(Langmuir) 계면활성제 흡착 등온선 모델에 핏팅하는 BAK 용액의 평형 계면 표면 장력의 플롯이다.

도 34는 1주 기간에 걸친 알레그란(Allegran) 사의 상업적 비마토프로스트/BAK 용액에 대한 평형 계면 표면 장력 데이터의 플롯을 나타낸다.

도 35는 1주 기간에 걸친 알레그란 사의 상업적 비마토프로스트/BAK 용액에 대한 평형 계면 표면 장력 데이터로부터 계산된 BAK 제거의 막대 차트를 나타낸다.

도 36은 비-평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 티몰롤의 퍼센트 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 37은 2주 평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 티몰롤의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 38은 5일 평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 티몰롤의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 39는 비-평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 비신(Visine)의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 40은 1주 평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 비신의 퍼센트 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 41은 비-평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 비신 A의 퍼센트 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 42는 1개월 평형화된 HEMA 입자에 대한, 드롭으로부터의 비신 A의 복합 UV 스펙트럼을 나타낸다.

도 43은 비-평형화된 HEMA/MMA 입자에 대한, 다양한 조성물로부터의 비마토프로스트의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 44는 5일 평형화된 90/10 HEMA/MAA 입자로부터의 비마토프로스트의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

도 45는 5일 평형화된 HEMA 입자로부터의 비마토프로스트의 흡수 백분율의 플롯을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] **상세한 개시내용**

[0022] 본 발명의 구현예는 다중-투여 장치, 및 보존제, 특히 BAK에 대한 환자의 노출을 없애는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 함유된 제제 중에 BAK를 유지하고 점안제 병이 멸균 상태로 유지되도록 보장한다. 저장을 위한 BAK의 이점은 유지되면서 BAK로부터의 안구 독성 가능성은 제거된다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 다공성 보존제 제거 장치 (또한 본원에서 플러그라고도 지칭됨)는 도 1에 나타낸 바와 같이, 드롭 출구로 이어지는 점안제 병의 목부에 위치한다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 플러그는 도 2에 나타낸 바와 같이, 점안제 병의 팁의 섹션에 위치한다. 대형 팁이 병 내에 포함되어, 그 안에 긴 플러그가 배치될 수 있게 한다. 보존제 제거 장치는 사용을 위한 적합한 커넥터를 통해 제제 분배 유닛에 부착된 별도의 필터일 수 있다. 플러그는, 유체 분배를 위해 비교적 낮은 압력이 요구되도록, 높은 수력학적 투과율을 나타내어야 한다. 필요한 수력학적 투과율은 필터의 디자인에 따라 달라지고, 여기서 보다 큰 기공은 소정의 압력 강하에 대하여 보다 높은 액체 유동을 가능하게 한다. 본 발명의 구현예에서, 수력학적 투과율은 약 0.01 Da 초과이고, 본 발명의 전형적인 구현예에 대해서는 약 0.1 Da의 투과율이 적절한데, 이는 플러그가 당업계의 점안제 패키지에 맞는 크기에 핏팅되는 것이다. 1 내지 10 Da의 수력학적 투과율은, 점안제의 점적 주입 후 필터에 남아있는 유체가 병 내로 다시 흡인되도록 보장할 수 있다. 보다 큰 수력학적 투과율은 동일한 플러그가 고점도 제제, 예컨대 적심용(rewetting) 점안제를 포함하는 폭넓은 범위의 제제에 적용될 수 있도록 한다.

[0023] 플러그는, 보존제의 적어도 50 퍼센트는 플러그에 의해 용액으로부터 제되고, 약물의 적어도 50 퍼센트는 장치로부터 분배되는 용액에 유지되도록, 보존제 BAK에 대해서는 높은 친화도를 갖고, 약물 또는 다른 안제에 대해서는 낮은 친화도를 갖는 물질의 것이다. 1-3 초의 짧은 접촉 시간으로 인해 용리액 중의 농도가 플러그 내의 농도와 평형을 이루지 않을 수 있기 때문에, 높은 친화도는 필수적이지만 충분하지는 않은 요건이다. 높은 분배 계수 이외에도, 중합체에 대한 약물 분자의 흡착 시간이 1-3 초 미만의 접촉 시간이 되도록 흡착 속도 상수가 충분히 높아야 한다. 또한, 플러그 내에서 초기에 중합체의 표면으로부터 멀어지는 분자가 중합체를 향해 확산되고 흡착될 수 있도록, 플러그 내의 기공 크기가 충분히 작은 것이 또한 중요하다. 플러그 물질이 높은 분배 계수 및 흡착 속도를 갖고 플러그 내의 기공 크기가 최적화되면, 모든 또는 대부분의 보존제가 플러그 내의 기공 표면 상에 흡착될 것이고, 용리되는 드롭은 무보존제일 것이다. 플러그를 통해 용리되는 무보존제 액체는 직접 눈에 점적주입된다. 고도로 다공성인 플러그 물질은 보존제를 선택적으로 추출하여, 점안제 제제가 단지 낮은 압력 강하로 플러그를 통해 유동할 수 있게 하며, 또한 보존제 결합을 위해 충분한 시간 및 충분한 면적을 가능하게 한다.

[0024] 보존제 제거를 위해 안전한 생체적합성 필터를 제조할 수 있게 하는, 선택 물질이 매우 중요하다. 이전의 특허는 유사한 응용을 위해 이온 교환 수지를 제안하였지만, 이러한 물질은 또한 이온성 약물도 제거할 수 있다. 예를 들어, BAK는 양이온성이고, 티몰롤과 같은 다수의 안과용 약물은 생리학적 pH에서 양이온성이고, 따라서 이온 교환 수지는 이들 둘 다를 제거할 수 있다. 다수의 물질이 안과 응용을 위해 폭넓게 사용되고 있으며, 이러한 물질은 눈에 적합성이다. 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트) (pHEMA)는 눈에 사용되는 장치에 대하여 가장 통상적으로 사용되는 물질 중 하나이지만, 임의의 이온성 물질의 제거를 위한 투과성 액체 플러그로서의 그의 사용에 대해서는 탐구된 바 없다. pHEMA는 비-이온성이기 때문에, BAK 또는 다른 이온성 화합물의 높은 결합은 이온 교환 물질의 방식으로 가능하지 않다. 본 발명자들은 탁월한 생체적합성으로 인해 pHEMA로부터 출발하였고, BAK에 대한 원하는 선택성을 얻기 위해 물질 내로 다른 성분을 혼입할 필요가 있다고 가정하였다. 놀랍게도, pHEMA는 어떠한 변형도 없이 BAK를 흡착하는 데 있어 극히 효과적임을 관찰하였다. pHEMA 물질은 BAK에 대해 높은 분배 계수를 갖고, 흡착 시간은 3s의 주행 시간(transit time) 미만인 것으로 결정되었고, 이는 pHEMA를 통해 유동하는 BAK 용액이 중합체 상에 흡착될 충분한 시간을 가질 것임을 시사하는 것이다. 또한, pHEMA는 안과용 물질로서 이미 사용되어, 이를 플러그 물질에 대한 이상적인 선택이 되게 한다.

[0025] 본 발명의 하나의 구현예에서, 플러그 물질은 히드로겔, 예컨대 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트) (pHEMA)이다. pHEMA 히드로겔은 BAK 농도 및 측정에 사용되는 pHEMA 매트릭스의 구조에 따라 약 100-500의 분배 계수를 가지며, 극히 높은 결합능을 나타낸다. 반면, 가장 친수성인 안과용 약물의 pHEMA 매트릭스 내로의 분배 계수는 약 1 내지 10의 범위이고, 소수성 약물의 분배 계수는 10 내지 50의 범위이다. 약물의 플러그 내로의 분배

계수가 BAK에 대한 플러그 친화도보다 적어도 한자리 수만큼 낮으면, 다공성 pHEMA 플러그는 점안제 제제로부터 BAK의 선택적 제거를 가능하게 한다.

[0026] 본 발명의 하나의 구현예에서, pHEMA 플러그는 고도로 다공성이며, 기공의 벽 상에 보존제 BAK를 흡착시키면서 용이한 용액 유동을 가능하게 하는 큰 상호연결된 기공들을 갖는다. 플러그는 다공성 겔, 패킹 층, 또는 3D 인쇄, 소프트 리소그래피, 일렉트로스피닝, 또는 임의의 다른 방법에 의해 형성된 구조물로서 형성될 수 있다. 본 발명의 구현예에 따른 거대다공성(macroporous) 겔의 사용은, 비용 효율적인 비교적 간단한 측정가능한 제조 방법을 가능하게 한다. 거대다공성 겔은, 중합체 전반에 걸쳐 분산된 큰 상호연결된 기공들로 이루어진 2상 물질이다. 거대다공성 히드로겔은, 단량체는 용해시키지만 중합체는 용해시키지 않는 희석제 중에서, 단량체의 자유 라디칼 중합에 의해 제조될 수 있다. 희석제의 농도가 중합체의 평형 팽윤 용량보다 크면, 여분의 희석제 상이 분리되어 기공을 형성한다. 거대다공성 pHEMA 히드로겔은 희석제로서 물을 사용하여 제조될 수 있지만, 이러한 겔은 통상 기계적으로 약하다. HEMA에 대하여 높은 용해도를 갖지만 pHEMA에 대하여 낮은 용해도를 갖는 유기 희석제는, 도데칸-1-올 및 1,2-디클로로에탄을 포함하며, 이러한 용매는 강건한 겔을 생성한다. 그러나, 상당량의 유기 액체는 생물의학적 응용에서 바람직하지 않다. 따라서, 거대다공성 히드로겔은 수성 NaCl 용액을 사용하여 향상된 상 분리에 의해 제조된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 거대다공성 겔은 다른 적합한 중합체, 예컨대 폴리아크릴아미드로부터 제조될 수 있고, pHEMA 입자는 보존제의 분리를 위한 매트릭스로서 분산될 수 있다.

[0027] 대안적으로, 본 발명의 하나의 구현예에서, 플러그는 pHEMA 또는 다른 중합체 입자의 패킹 층으로서 제조될 수 있다. 입자는 거대다공성일 수 있다. 거대다공성 입자의 패킹 층은 3가지 수준의 다공도를 가질 수 있다: 액체 유동을 위한 상호-연결된 채널을 제공하는 구형 입자 사이의 공간; 입자 내로의 BAK 확산을 가능하게 하고 이들 기공의 표면 상에 흡착하는 구형 입자 내의 거대기공; 및 BAK의 겔 내로의 높은 흡수를 위한 표면적을 제공하는 나노-크기의 기공을 갖는 pHEMA 중합체의 고유 다공도. 패킹 층에서, 다공도의 다중 수준은 증가된 투과율과 감소된 면적 사이의 임의의 트레이드오프(tradeoff)를 피하고, 따라서 BAK의 흡착에 대한 표면적 상의 최소 영향으로 수력학적 투과율을 증가시키도록 입자 크기를 증가시킨다. 수력학적 투과율을 증가시킬 높은 다공도를 달성하는 데 있어 비-구형 입자도 또한 매우 유용할 수 있다.

[0028] 나노 또는 마이크론 크기의 중합체 입자 (나노겔 또는 마이크로겔)는 용액 또는 벌크 중합에 의해 제조되며, 여기서 벌크 겔화는 희석 단량체 용액을 사용함으로써, 또는 사슬 전달제를 사용하고 단량체의 중합체로의 전환을 제한함으로써 방지된다. 예를 들어, 마이크로겔의 거시적 겔화를 방지하기 위해 물 비율이 상당히 높다. 물 비율 및 다른 제제 파라미터를 다양하게 함으로써, 크기가 5 내지 50 ㎛ 범위인 입자가 제조될 수 있다. 본 발명자들은, 가교제의 유형이 제조되는 입자의 유형 및 크기에 매우 상당한 영향을 준다는 것을 관찰하였다. 추가로 또는 대안적으로, 사슬 전달제를 사용하여 마이크로입자의 표면 상에서 성장하는 사슬을 효과적으로 캡핑할 수 있다. 희석도, 염 농도, 및 사슬 전달제의 농도를 조작함으로써, 폭넓은 입자 크기 범위가 생성될 수 있다. 상기 입자들은 건조된 후, 층 내에 패킹되어 BAK 분리를 위한 모노리스(monolith)를 생성할 것이다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 크리오겔(cryogel)은, 중합 혼합물을 동결시키고, 개시제로서 레독스 커플을 사용하여 동결 조건 하에 중합시킴으로써 제조된다. 크리오겔은 전형적으로 수십 마이크론 내지 수백 마이크론 범위의 큰 기공을 갖는다. 개시제는 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌 디아민 (TEMED) 및 암모늄 퍼술페이트 (APS)의 혼합물일 수 있다. 혼합물을 -15℃에서 12시간 동안 동결시키고, 이어서 해동시킨다.

[0030] 본 발명의 구현예에서는, 입자의 다공성 매트릭스를 지지하도록 다양한 필터가 배치될 수 있다. 필터는 유체 유동에 대한 최소 저항을 제공하도록 디자인된다.

[0031] 본 발명의 다른 구현예는, 입자-혼입된 보존제가 요구되는 보존제 효과를 제공할 수 있지만 제제와 함께 유동하지는 않도록, 용기 내의 제제에 첨가되는 입자 내로 보존제를 혼입하는 방법에 관한 것이다. 콜로이성 은 입자와 같은 입자는 보존제 효과를 직접 부여할 수 있다. 제제 중의 입자는, 긴 중합체 사슬을 통해 용기 벽에 부착되거나, 또는 입자보다 작은 크기의 장치로부터 출구에 필터를 배치함으로써, 용리가 방지된다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 용기의 벽 또는 다른 표면은 부착된 또는 혼입된 보존제를 가져, 제제에 보존제 효과를 제공할 수 있다. 예를 들어, 보존제 공급원은, 제제 중의 출발 농도에서 BAK와 평형화되는, 초기 제제 부피의 1-10 부피%를 갖는 pHEMA 막일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구현예에서, 전체 용기는 다공성 물질일 수 있고, 여기서 제제는 기공 내에 함유되고, 보존제는 중합체 중에 혼입되어 보존제 효과를 제공한다.

[0032] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 드롭이 최종적으로 용리되는 장치의 표면, 및 플러그 내의 기공 또는 플러그 내의 구형 입자의 표면은, 흡착을 통해 또는 부착에 의해 추가의 보존제를 혼입하거나 또는 그렇지 않으면 입자로

서 혼입되어, 기공 내에 남아있는 임의의 액체가 미생물의 성장을 촉진시키지 않도록 보장할 수 있다. 일례로서, 플러그는, 플러그 내에 포획된 임의의 미생물이 시간에 따라 성장하지 않도록 보장하기 위해 BAK로 예비-로딩될 수 있다. 또 다른 구현예에서는, 보존제 작용을 달성하기 위해 다른 항균 입자, 예컨대 은 입자가 혼입될 수 있다.

[0033] 전형적인 점안제 분배 시스템은 유사한 기본 디자인을 사용한다. 플라스틱 병은 탄성을 가져서, 병 상에서 누르는 손가락에 의한 힘의 적용이 병 내의 공기를 압축시켜 액체 상의 압력 증가를 부여하는 변형을 일으키고, 이것이 팁에서 드롭 생성을 유도한다. 병으로부터의 액체의 유동은 기체 상 부피 증가 및 압력 감소를 일으킨다. 드롭 생성을 위해 필요한 압력은, 드롭 생성 동안 [약 $2\sigma/R_d$ (여기서, σ는 표면 장력이고, R_d는 드롭의 반경임)인] 영 라플라스(Young Laplace) 압력을 초과해야 한다. 30㎕의 드롭 부피에 기초하여 R_d ~ 0.5㎜로 추정하고, σ에 대하여 물의 표면 장력을 사용하면, 영 라플라스 압력에 대해 약 100 Pa의 값이 주어진다. 이상 기체 법칙을 가정하면, 이 압력을 달성하기 위해, 병 내의 기체 상의 부피(ΔP)는 $\Delta V=\Delta P/P*V$ [여기서, P는 병 내의 출발 압력 (1 기압)이고, V는 공기 상의 부피임]만큼 감소되어야 한다. 모든 파라미터의 근사값으로 치환하면 $\Delta V/V=0.1\%$가 되고, 이는 병의 부피의 0.1% 감소를 달성하기 위해 손이 가하는 압력이 충분하여야 함을 의미한다. 그러나, 드롭의 부피와 동등한 추가의 ΔV는, 병으로부터 밀려나오는 액체의 부피로 인한 기체 상의 부피 증가를 보상할 것을 요구한다. 전형적인 점안제의 부피는 약 30㎕이고, 이는 병의 부피의 0.1% 초과이다. 따라서, 점안제 분배를 위해 필요한 부피 감소는, 드롭 자체의 부피와 대략 동등하다. 이상 기체 법칙에 의해 추정되는, 이 압축으로부터 기체 상에서 생성되는 압력 (여기서, ΔV = 30㎕, V = 3㎖, P = 1 atm)은, 약 0.01 atm = 1000 Pa의 최소 ΔP를 나타낸다. 이는 드롭 생성을 위해 필요한 최소 압력을 나타낸다. 대부분의 대상체는 이 압력을 용이하게 5 내지 10회 적용할 수 있다.

[0034] 드롭 분배는, 플러그를 통해 유체를 밀어내는데 요구되는 추가의 압력으로 인해, 본 발명의 구현에 따른 플러그 포함 장치에서 보다 복잡하다. 환자가 병을 쥐어짤 때, 기체 상에서 증가된 압력은 액체를 플러그를 통해 밀어낼 것이다. 초기에는, 드롭이 아직 형성되지 않았기 때문에 전체 압력 강하가 플러그를 가로질러 일어날 것이다. 드롭이 형성되고 그의 부피가 증가함에 따라, 영 라플라스 압력이 증가하여, 플러그를 통한 유동을 위해 이용가능한 압력 강하를 감소시킨다. 플러그를 통한 액체 유동 속도는, 적용된 압력 뿐만 아니라 디자인 파라미터, 예컨대 길이, 면적, 다공성, 및 수력학적 투과율에 따라 달라진다. 이들 파라미터는, 전체 제제가 사용될 때까지 플러그가 각각의 점안제로부터 원하는 양의 보존제를 제거하면서, 대상체가 여분의 압력을 적용할 필요 없이 플러그를 함유하는 병으로부터 점안제를 점적주입할 수 있도록 하는 플러그에 대한 요건이다. 원하는 기공 크기 및 수력학적 투과율을 구하는 것은 쉬운 일이 아니다. 보다 높은 기공 크기 및 투과율은 점안제의 점적주입을 용이하게 하지만, 이용가능한 표면적 및 플러그를 통한 주행 시간을 감소시키고, 이는 제거되는 보존제의 질량을 감소시킨다. 플러그 성능의 다른 측면은 수력학적 투과율에 따라 달라진다. 예를 들어, 점안제가 점적주입된 후, 대상체는 병을 쥐어짜는 것을 멈춘다. 이는 병 내부에 진공을 생성하고, 이는 병의 팁에서 남아있는 유체를 후퇴시킨다. 병이 플러그를 포함하는 경우, 점안제가 점적주입된 후 전체 플러그는 유체로 충전된다. 점안제 병 내부의 진공은 플러그로부터 전체 액체를 다시 흡인할 수 있지만, 이는 수력학적 투과율 뿐만 아니라 표면 장력 및 제제와 플러그 물질의 접촉 각에 따라 달라질 것이다. 수력학적 투과율이 충분히 크지 않으면, 플러그는 두 연속적 점적주입 사이에서 제제를 유지한다. 전달되기 위해 필요한 유체의 부피가 단순히 드롭 부피이기 때문에, 이는 점적주입 방법에 있어 유리하다. 그러나, 팁은 유체 충전된 플러그로부터 증발을 최소화하기 위해 적당하게 밀봉되어야 한다. 제제로부터 보존제가 플러그에 의해 흡수됨에 따라 플러그가 멸균 환경인 플러그의 기공을 나타내도록 보장하는 것이 매우 중요하다. 매우 높은 수력학적 투과율에서도, 일부 유체가 잠재적으로 포획되어, 플러그가, 예를 들어, 플러그에 BAK를 예비로딩하거나, 항균 코팅하거나, 또는 플러그 내에 항균 입자를 첨가함으로써 멸균성을 유지하도록 디자인될 것을 필요로 한다. 각각의 드롭 점적주입으로, 플러그 내의 BAK의 농도가 증가하고, 이로써 플러그의 멸균성이 보장된다.

[0035] 하기에, 요구되는 압력의 유의한 증가 없이 점안제 점적주입의 목적을 달성할 수 있게 하고 전체 제제로부터 원하는 정도로 BAK 제거를 가능하게 하는 플러그에 의해 나타나는 물리적 특성 (기공 크기, 수력학적 투과율, 단면적, 길이)의 결정을 가능하게 하는 BAK 흡수 및 플러그를 통한 유체 유동의 수학적 모델이 제공된다. 모델은 장치의 간략화된 버전에 대한 것이지만, 원하는 분리를 달성하기 위한 디자인 파라미터 상의 추정을 가능하게 함을 이해하여야 한다. 결국, 모델에 의해 제안된 파라미터로부터 출발하여 장치를 최적화하기 위해 실험이 필요할 것이다.

[0036] 플러그를 통한 압력 강하는 다르시의 법칙(Darcy's Law)에 의해 추정될 수 있다:

[0037] $$q = \frac{k}{\mu}\frac{\Delta P}{H}A$$ [1]

[0038] 여기서, k은 물질의 수력학적 투과율이고, L은 길이이고, μ는 유체 점도이고, ΔP는 플러그를 가로지르는 압력 강하이고, A는 단면적이다. 플러그를 통한 평균 유속은 드롭의 부피 V_d (= 30㎕) 및 드롭 형성을 위해 필요한 시간 τ의 비율이다. 본 발명자들은, 대부분의 상업적 병 사용시 드롭 형성에 걸리는 시간과 유사한 약 3 s의 τ를 원한다. 드롭 형성 역학의 고려는 하기 제약으로 이어진다:

[0039] $$\frac{V_d}{\tau} = \frac{k}{\mu}\frac{\Delta P}{H}A$$ [2]

[0040] 본 발명의 구현예에 따른 플러그는, 활성 제약 성분 (API)의 농도를 감소시키지 않으면서 거의 모든 보존제 BAK를 선택적으로 제거하도록 디자인된다. 플러그는 병 내에 로딩된 보존제를 흡수하는 충분한 능력을 가져야 하며, 여기서 플러그 물질과 보존제 사이의 상호작용은 임의의 탈착을 제거하기 위해 충분히 강해야 한다. 플러그의 물질에 의한 보존제 흡수의 동력학은 매우 빠르고, 따라서 결합에 대한 시간 스케일은 플러그를 통한 제제의 유동에 대한 시간 스케일보다 짧다.

[0041] 거대다공성 겔은, 거대다공성 겔 내에 유체 유동 및 질량 이동을 도입하고 드롭 생성을 위해 압력 증가를 요구하지 않는 유체 유동으로 >90% BAK를 제거하는 분리 목표를 달성할 수 있는 구조를 결정하도록 길이 L 및 반경 R의 평행 기공의 세트로서 모델링될 수 있다. 기공 내의 농도 c(r, z, t)는 기공 내의 반경방향 위치 r, 플러그를 따르는 축방향 위치 z, 및 시간 t의 함수이다. 기공 내의 BAK 수송에 대한 대류-확산 수식의 해법은 적절한 초기 및 경계 조건의 확립을 요구한다

[0042] $$\frac{\partial c}{\partial t} + \mathrm{u(z)}\frac{\partial c}{\partial z} = \mathrm{D}[\frac{\partial^2 c}{\partial z^2} + \frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(\mathrm{r}\frac{\partial c}{\partial r}\right)]$$ [3]

[0043] 여기서, 기공을 통한 속도는 포이쉴리(Poiseuille) 유동 프로파일, 즉

[0044] $$\mathrm{u(z)} = 2\langle u\rangle[1 - (\frac{r}{R})^2]$$ [4]

[0045] 에 의해 주어지고, 여기서 <u>는 겔을 통한 유체의 평균 속도이다. 상기 대류-확산 수식을 풀기 위해, 경계 및 초기 조건은 하기와 같다:

[0046] $$\mathrm{c(r,z=0,t)} = c_0 + \frac{D}{\langle u\rangle}\frac{\partial c}{\partial z}(r, z=0, t)$$ [5]

[0047] $$\frac{\partial c}{\partial z} = (r, z=L, t) = 0$$ [6]

[0048] $$c(r=R, z, t) = 0$$ [7]

[0049] $$\frac{\partial c}{\partial r}(r=0, z, t) = 0$$ [8]

[0050] $$c(r, z, t=0) = 0$$ [9]

[0051] 여기서, c_0은 용질의 유입구 (z = 0) 농도이다. 유입구 (z = 0) 및 유출구 (z = L)에서의 경계 조건은 패킹 층에서의 질량 이동을 모델링하기 위해 통상적으로 사용되는 '폐쇄식(close-end)' 경계 조건이다. r = 0에서의 0 미분은 대칭 또는 동등하게 비-싱크(no sink) 조건으로부터 유래되며, 기공 경계 (r = R)에서의 경계 조건은 pHEMA 매트릭스에 대한 BAK의 빠른 흡착을 가정한다. 초기 조건은, BAK 용액을 밀어내어 통과시키기 전 계면활성제의 농도가 0임을 가정한다.

[0052] 상기 모델은 하기 가정 및 간략화를 적용한다: 플러그의 팽윤 (존재하는 경우)은, 드롭 형성을 위한 표적 시간인 약 3s의 유동의 짧은 지속기간 내이기 때문에 무시되고; pHEMA 매트릭스에 대한 BAK의 빠른 결합이 기공 경계 (r = R)에서 나타나고, 이는 유동 실험에서 pHEMA 중의 BAK의 매우 높은 분배계수 및 BAK의 100% 제거와 일치된다. 분배 계수는 흡착 및 탈착 속도 상수의 비율이고, 여기서 매우 높은 값은 빠른 흡착으로서 해석된다 (기공 경계에서 효과적으로 0의 농도임). 대류 항이 확산 항보다 훨씬 크기 때문에, 축방향 플럭스(flux)에 대한 확산 기여를 무시함으로써 근사적 해법이 얻어질 수 있다. 이러한 근사식은 간략화된 형태로 정상 상태 수식을 허용한다:

[0053] $$\tilde{u}(r)\frac{\partial c}{\partial \eta} = \frac{DL}{\langle u\rangle R^2}\left[\frac{1}{\zeta}\frac{\partial}{\partial \zeta}\left(\zeta\frac{\partial c}{\partial \zeta}\right)\right]$$ [10]

[0054] 여기서, $\eta = \frac{z}{L}$, $\zeta = \frac{r}{R}$ 및 $\tilde{u}(r) = \frac{u}{\langle u\rangle}$이다. 무차원 파라미터 $\frac{DL}{\langle u\rangle R^2}$는 BAK 분자가 기공의 중심으로부터 경계로 확산되는 시간에 대한 유체가 플러그를 통해 이동하기 위해 필요한 시간의 비율이다. 이 무차원 파라미터가 1보다 훨씬 작으면, 유체가 너무 빨리 이동하고, 따라서 분자가 반경방향으로 확산되고 흡착되기에 적절한 시간을 갖지 않기 때문에, 기공 내의 농도가 유입구 농도와 같다. 파라미터 $\frac{DL}{\langle u\rangle R^2}$가 1보다 훨씬 크면, 분자가 반경방향으로 확산되고 기공 벽 상에 흡착되기에 충분한 시간을 갖기 때문에, 용리 유체 중의 BAK의 농도가 0이어야 한다. 다르시의 법칙으로부터의 평균 속도를 치환함으로써, 용리 드롭으로부터 BAK의 완전한 제거를 위한 요건은 하기 제약을 제공한다:

[0055] $$\frac{D\mu L^2}{k\Delta P R^2} > 1$$ [11]

[0056] 이는 수력학적 투과율과 기공 크기 사이의 하기 관계식을 제공하는 카르만-코제니(Carman-Kozeny) 수식을 사용함으로써 간략화될 수 있다:

[0057] $$k = \frac{\varepsilon R^2}{4f}$$ [12]

[0058] 여기서, f는 코제니 인자이고, 이는 다공성(ε)에 약하게 의존한다, $f = 3.4(1-\varepsilon)^{0.175}$. 이 분석을 간략화하기 위해, f에 대해 3의 상수 값이 사용된다. 이 계산된 k를, 다양한 물리적 및 수송 특성에 대한 기지의 값 (μ, D) 및 디자인 기준에 의해 고정되도록 요구되는 다른 파라미터 (ΔP, τ, V_d)를 사용하여 수식 2 및 11 내로 치환함으로써, 하기 제약이 얻어진다:

[0059] $$\frac{AR^2}{L} = \frac{4\mu V_d}{\tau\Delta P\varepsilon}$$ [13], 및

[0060] $$\frac{R^2}{L} < \sqrt{\frac{12\mu D}{\Delta P\varepsilon}}$$ [14]

[0061] (제제의 단일 드롭의 점적 주입에 대하여). 다수의 드롭이 점적주입되면, 플러그 내에서 제거되는 비율이, BAK로의 플러그 포화로 인해 점적주입 부피에 따라 감소할 것이다. 이들 계산에서, 표적화된 제거는 점적주입된 최종 드롭으로부터도 적어도 90% BAK이고, 이는 모든 드롭이 점적주입됨을 고려할 때 >95%가 된다. 보다 높은 제거 비율이 모델로 용이하게 통합되어 새로운 예측을 제공할 수 있다. 이 표적을 달성하기 위해, 플러그의 분배 계수는, 겔 내의 제제로부터 전체 BAK의 업테이* 후 용액 중의 평형 농도가 초기 BAK 농도의 10% 미만이 되도록 충분히 높아야 한다. 제제 중의 전체 BAK의 흡수 후 겔 내의 농도는 $\frac{V_f c_0}{AL(1-\varepsilon)}$이고, 이는 디자인에서 하기 제약을 추가한다:

[0062] $$\frac{V_f c_0}{AL(1-\varepsilon)} < 0.1Kc_0$$ [15]

[0063] 여기서, V_f는 겔 플러그를 통과하는 제제의 총 부피이고, K는 겔 상에서의 BAK의 농도를 용액 상에서의 BAK의 농도로 나눈 것으로 정의되는 분배 계수이다.

[0064] 계산에서 사용되는 모든 파라미터의 값을 하기 표 1에 나열하였고, 모델로부터 얻어진 디자인 제약 (수식 13-15)을 도 3에 그래프로 나타내었으며, 이들 플롯은, 플러그 면적이 78.5㎟인 경우, 길이, 기공 반경 및 상응하는 BAK의 수력학적 투과율을 갖는 플러그에 대하여 표 1에서의 디자인 파라미터에 대한 예측이다. 플러그의 실제 길이가 L과 같을 필요는 없지만, L/T일 수 있고, 여기서 T는 뒤틀림이며 비-균일 구의 패킹 층으로서 필터 플러그를 봄으로써 3으로 추정된다. 디자인 제약은, 플러그 면적이 적어도 0.258㎟이어야 하고, 바람직하게는 더 큼을 제안한다. 합당한 디자인으로서, 면적이 78.5㎟이면, L은 적어도 0.33㎝ 길이여야 한다. 따라서, 필터 플러그가 0.5㎝의 길이 및 78.5㎟의 면적을 갖는 경우, 0.13 Da의 최소 수력학적 투과율 또는 4㎛의 기공 직경이 필요하다.

[0065] 모든 디자인 파라미터는 장치를 통상적으로 사용되는 점안제 병로 통합하는 것에 기초한다. 병을 재-디자인함으

로써, 장치 성능 개선을 위해 파라미터가 변경될 수 있다. 예를 들어, 점안제 병의 물질을 변화시킴으로써 드롭 점적주입을 위해 이용가능한 압력이 상당히 증가할 수 있다. 플러그의 면적은 병 팁 디자인 변화에 의해 조정될 수 있다.

[0066] 표 1. 수식 13 내지 15의 디자인 제약에서 사용되는 파라미터의 전형적인 값

파라미터	값
전형적인 점안제의 크기 (V_d)	30 μL
보틀 내의 용액의 총 부피 (V_f)	5 mL
점도 (μ)	1.0 cP
확산율 (D)	10^{-9} m^2/s
압력 강하 (ΔP)	5000 Pa[a]
드롭 생성을 위한 통상의 다공도 (ε)	3 s
분배 계수 (K)	0.4
	100

[0067]

[0068] [a] 값은 점안제 병을 사용한 점안제 적용 과정 동안 생성되는 전형적인 압력 강하의 추정치이다.

[0069] 다공성 플러그는 상업적 제제로부터의 BAK의 제거를 위해 패키지 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, 다공성 플러그는 하기 상업적으로 입수가능한 녹내장 약물과 함께 사용될 수 있다: 베티몰(Betimol)® (이는 0.25% 또는 0.5%의 반수화물로서의 약물 티몰롤, 0.01% BAK를 함유하며, pH (6.5 - 7.5) 조정을 위해 일나트륨 및 이나트륨 인산염을 포함하는 불활성 성분을 갖는 투명 등장성 인산염 완충 수용액임; 코소프트(COSOPT)® (이는 2종의 녹내장 약물 0.5% 티몰롤, 2% 도르졸라미드, 0.0075% BAK, 및 불활성 성분 시트르산나트륨, 히드록시에틸 셀룰로스, 수산화나트륨, 및 만니톨의 조합을 함유하는 약간 점성의 등장성 완충 수용액임); 크살라탄(XALATAN)® (이는 0.005% 라타노프로스트, 0.02% BAK, 및 불활성 성분 염화나트륨, 인산이수소나트륨 및 인산수소이나트륨의 등장성 완충 수용액임); 루미간(LUMIGAN)® (이는 비마토프로스트 0.3 mg/m; 0.05 mg/mℓ BAK, 및 불활성 성분 염화나트륨, 인산나트륨, 및 시트르산을 함유함); 및 트라바탄(TRAVATAN)® (이는 트라보프로스트 0.04 mg/mℓ, 0.15 mg/mℓ BAK, 및 불활성 성분 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 트로메타민, 붕산, 만니톨, 에데테이트 이나트륨, 수산화나트륨 및/또는 염산을 함유함). 플러그는 또한 임의의 재습윤 드롭 제제 내에 혼입될 수 있다. 상기 목록은, 병과 플러그를 통합함으로써 제거되는 보존제를 가질 수 있는 모든 안과용 약물 제제의 작은 하위집합이다. 장치는 적합한 커넥터를 통해 제제 분배 유닛에 부착되는 별도의 실체일 수 있다.

[0070] 본 발명의 구현예에 따른 플러그는 BAK 및 다른 보존제의 제거에 효과적이지만, 본 발명은 이와 같이 제한되지 않는다. 제제 중에서는 필요하지만 체내에서는 필요하지 않은 보존제 이외의 성분, 예컨대 제형 안정화제 및 항산화제 (이에 제한되지는 않음)가 제거될 수 있다. 다른 유체가 사용될 수 있고, 여기서 보존제가 유체 성분으로부터 선택적으로 제거된다. 보존제 제거 장치로부터 용기로부터 분산될 수 있는 유체는 정맥내 약물, 경구 약물 용액 및 현탁액, 식품, 음료, 착향제, 로션, 비누, 샴푸, 또는 섭취되는, 피부, 상처, 또는 신체에 형성된 개구와 접촉되는 임의의 다른 유체를 포함한다. 본원에 개시된 바와 같이 예시적 보존제는 BAK이지만, 수계 용액, 에멀젼, 또는 현탁액 중에 통상적으로 용해되는 다른 보존제가 원하는 보존제의 제거를 위해 적합화된 보존제 제거 장치로부터 제거될 수 있다.

[0071] **방법 및 물질**

[0072] **거대다공성 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트) 히드로겔의 제조**

[0073] 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반 하에 4mℓ의 HEMA 단량체, 400μℓ의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 (EGDMA), 15mmol의 염화나트륨, 10mg의 디페닐-(2,4,6-트리메틸벤조일)포스핀 옥시드 (TPO) 및 15mℓ의 탈이온 (DI) 수를 혼합함으로써 거대다공성 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트) (pHEMA) 히드로겔을 제조하였다. 30분 동안 혼합물을 통해 순수 질소를 버블링함으로써 혼합물을 탈산소화시켰다. 탈산소화된 혼합물을 55×17 ㎜ (직경×높이) 파이렉스(Pyrex)® 페트리 디쉬 내에 붓고, 유의한 증발을 막기 위해 덮고, 310nm에서 예리한 피크를 갖는 16.50 mW/cm^2 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드(ULTRA·LUM, INC, 미국 캘리포니아주 카

슨 소재))를 사용하여 40분 동안 UV 광을 조사하였다. 중합 후, 거대다공성 pHEMA 겔을 페트리 디쉬로부터 조심스럽게 제거하고, 24시간 동안 350㎖의 DI 수 중에 침지시켜 미반응 성분을 추출하였다. DI 수를 연속 7일 동안 24시간마다 신선한 DI 수로 치환하여 미반응 성분을 철저히 제거하였고, 이를 추출 7일 동안 겔의 근처로부터의 물의 UV-Vis 스펙트럼을 측정함으로써 확인하였고, 여기서 UV-Vis 흡광도는 무시할 만하였다. 이어서, 합성된 거대다공성 겔을 DI 수 중에 저장하였다. 합성된 pHEMA 히드로겔의 SEM 이미지는, 도 4에 나타낸 바와 같이, 수 마이크론의 기공 크기를 갖는다.

[0074] **시린지 내 패킹에 의한 거대다공성 겔의 수력학적 투과율 측정**

[0075] 병을 쥐어짤 때 적용되는 압력을 측정하기 위해, 병을 하향 지향된 출구와 수직으로 유지하고, 쥐어짜서 용리될 액체의 질량 또는 적하될 드롭의 수를 구하였다. 이어서, 쥐어짜서 생성된 기체 상 내부 압력을 $\Delta V/V \times P_{atm}$ (ΔV는 용리되는 액체의 부피이고, V는 병 내부의 기체의 부피이고, P_{atm}은 대기압임)으로서 구하였다. 이 방법은 쥐어짜는 동안 점안제 병 내부에 생성된 압력으로서 약 5000 Pa의 추정치를 제공하였다. 이 압력은 손가락에 의해 적용된 압력과 동일하지 않다. 손가락에 의해 적용된 힘/압력이 병을 쥐어짜고, 이는 또한 병 내부 부피를 감소시킨다. 이 부피 감소는 압력 증가를 초래한다. 이용가능한 압력 결정 후, 약 3초 내에 드롭 생성에 기초한 필터를 통한 속도 추정을 수행하였다. 요구되는 투과율은 필터 디자인에 따라 다르기 때문에, 추정은 약 0.1 Da 초과의 수력학적 투과율이 적절할 것임을 시사하고, 약 1 Da 이상의 투과율이 점안제 장치에 보다 적합하다. 습윤 드롭과 같은 보다 점성인 용액에서는 보다 높은 값이 필요하다. 드롭 분배를 위해 0.1 Da가 적절하지만, 이는 드롭 분배 후 필터 내에 남아있는 유체의 후퇴를 위해서는 충분하지 않다.

[0076] 매트릭스의 수력학적 투과율을 시험하기 위해, BAK 제거 물질을 1cm 직경의 멸균 시린지 (SOFT-JECT®, 3㎖, 헨케-사스 볼프 게엠베하(Henke-Sass Wolf GmbH, 독일 투틀링 소재)) 내에 패킹한다. 필터지 (정성용(Qualitative) 1, 와트만(Whatman)®, 영국 메이드스톤 소재)의 2개의 단편을 시린지 내에 배치하여 패킹된 물질이 적용 압력으로 인해 누설되지 않도록 하였다. BAK 제거 물질을 균일하게 패킹하기 위해, 2.5㎖의 DI 수를 매회 고압으로 시린지를 통해 밀어내고, 이를 적어도 5회 반복하였다. BAK 제거 물질로 패킹된 시린지를, 도 5에 나타낸 셋업을 사용한 수력학적 투과율 측정에 사용하였다. 비커를 시린지 바로 하부에 배치하여 유출구 용액을 수집하였다. 시린지를 2.5㎖의 PBS (점도 = 1.00±0.05 cP)로 충전시키고, 1.28kg (1.6×10^5 Pa) 추를 트레이 상에 배치하여 패킹을 가로지르는 압력 강하를 생성하였다. 과정을 트레이 상에 추가 배치될 때 출발하여 비커 내로 적하된 최종 드롭 시점까지 스톱워치로 시간측정하였다. 비커 내의 수집된 PBS 용액의 중량을 측정하여 필터 물질을 통한 유속을 계산하였다. 이어서, 상기 수식 1의 다르시의 법칙에 의해 수력학적 투과율 계수를 계산하였다.

[0077] 상기에 나타낸 바와 같이 제조된 거대다공성 pHEMA 겔의 수력학적 투과율을 12개 샘플 각각에 대해 10회 측정하였고, 결과 투과율을 도 6에 나타내었다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 겔의 수력학적 투과율은 측정에 걸쳐 약간 감소하였지만, 그 경향은 유의하지 않았다. 이는 각 실행에서 겔 상에 발휘된 고압이 겔 팩을 보다 기밀하게 만든 것에 기인한다. 수력학적 투과율의 전체 평균은 0.025 다르시이다.

[0078] **BAK 제거 필터로서 거대다공성 pHEMA 겔의 성능 시험**

[0079] 티몰롤 말레에이트 (친수성, 녹내장용 의약), 도르졸라미드 히드로클로라이드 (친수성, 녹내장용 의약), 라타노프로스트 (소수성, 녹내장용 의약) 및 덱사메타손 (소수성, 감염 또는 눈 손상용 의약)을 포함한 4종의 통상적 안과용 약물을 사용하여 BAK 제거의 선택성을 시험하였다. 4종의 약물을 PBS 중에 용해시키고, 개별적으로 BAK와 혼합하였다. 제조된 약물/BAK 혼합물 농도를 하기 표 2에 요약하였다. 상기와 같이 제조된 거대다공성 pHEMA 히드로겔을 BAK 제거 필터로서 사용하고, 상기에 기재된 바와 같이 시린지 내로 패킹하였다. 실험 셋업은 도 3의 것이다. 2.5㎖의 약물/BAK 용액을 시린지 내에 배치하고, 트레이 상의 추 (1.28 kg)에 의해 생성된 압력 강하에 의해 필터 플러그를 통해 밀어내었다. 필터 플러그를 통과한 용액을 수집하고, UV-Vis 스펙트럼 측정에 의해 약물/BAK 농도를 구하였다. 각각의 약물/BAK 혼합물에 대한 검출 파장 범위를 하기 표 2에 요약하였다. 측정된 UV 스펙트럼은 시험 약물 및 BAK의 선형 조합이었고, 따라서, 문헌 [Kim 등 Int. J. Pharm., 2008, Apr 2;353(1-2): 205-22]에 기재된 최소 제곱 핏 방법을 적용하여 약물 및 BAK의 개별 농도를 구할 수 있었고, 이는 약물 및 BAK의 표준 혼합물 용액과의 비교에 의해 확인되었다. 동일한 실험 절차를 10회 반복하였다. 시험 용액은 0.012 wt% BAK를 함유하였고, 이는 상업적 점안제에서 사용된 통상적 BAK 농도 0.004 wt% 내지 0.025 wt%의 범위 내였다. 따라서, 약물 농도가 BAK 농도에 따라 조절되어, 측정된 UV-Vis 스펙트럼은 BAK의 100%가 제거되면 유의하게 달라질 것이다. 보다 구체적으로, BAK의 100%가 제거되면, BAK 스펙트럼의 최대인 261nm에서의 UV

흡광도가 약 50%만큼 감소될 것이다. 라타노프로스트/BAK 용액 중의 BAK는 0.003 wt%로 감소되었고, 이는 검출 한계 내이다. 모든 BAK가 제거되면 210-220 nm 범위에서의 UV 흡광도가 약 50%만큼 감소되도록 라타노프로스트의 농도를 조정하였다.

[0080] 도 7 - 10은, 혼합물 용액이 거대다공성 pHEMA 겔 플러그를 통과한 후 흡수된 BAK 및 약물의 백분율을 나타낸다. 도에 나타낸 바와 같이, 혼합물 중의 약물에 관계 없이 제1 실행에서 히드로겔에 의해 BAK의 100%가 제거되었다. BAK 제거 백분율은 각각의 후속 통과 후 겔이 서서히 BAK로 포화됨으로 인해 감소하였고, 제10 통과에서 제거율은 70 - 80%로 감소하였다. 친수성 약물, 예컨대 티몰롤 (도 7) 및 도르졸라미드 (도 8)의 경우, 약물 흡수 백분율이 낮았고, 제1 통과 후 제10 통과까지 약 5%로 남아있었다. 거대다공성 pHEMA 히드로겔은 친수성 약물 흡수가 거의 없이 탁월한 BAK 제거 효율을 나타내었다. 그러나, 약물 흡수 백분율은 라타노프로스트 (도 9) 및 덱사메타손 (도 10)의 소수성 약물에서는, 각각 제1 실행에서 90 및 65%만큼 높았다. 흡수 백분율은 라타노프로스트 및 덱사메타손 각각에서 겔을 통한 제10 통과에 의해 30% 및 10%로 빠르게 감소하였고; 이는, 거대다공성 pHEMA 겔이 임의의 추가의 약물 흡수 없이 BAK를 흡수할 수 있도록 겔을 약물 용액과 예비-평형화시킬 수 있음을 시사한다.

[0081] 표 2. 제조된 약물/BAK 혼합물 농도, 및 분리 선택성 시험에 사용된 UV-Vis 파장 검출 범위의 요약

[0082]

	티몰롤	도르졸라미드	라타노프로스트	덱사메타손
약물 농도 (mg/ml)	0.01	0.005	0.03	0.005
BAK 농도 (mg/ml)	0.12	0.12	0.03	0.12
UV-Vis 의 파장 (nm)	261-309	231-279	210-220	237-279

[0083] [a] PBS를 용매로서 사용하였다.

[0084] **거대다공성 pHEMA 히드로겔 내에서의 티몰롤 말레에이트, 도르졸라미드 히드로클로라이드, 라타노프로스트, 덱사메타손 및 BAK의 분배 계수 측정**

[0085] 상기에 나타낸 바와 같이, 친수성 약물의 흡수 백분율은 작지만, 상당량의 소수성 약물이 거대다공성 pHEMA 겔에 의해 흡수된다. 겔에 대한 소수성 약물의 높은 친화도는 겔 내에서의 약물의 분배 계수의 측정에 의해 구할 수 있다. 분배 계수를 측정하기 위해, 250mg의 거대다공성 pHEMA 겔의 단편을 12㎖의 약물 또는 BAK 용액 중에 침지시켰다. PBS를 용매로서 사용하였고, 약물 및 BAK 용액의 제조 농도를 하기 표 3에 요약하였다. 침지 15일 후, UV-Vis 분광광도법을 사용하여 약물 또는 BAK 용액의 농도를 측정하였다. 침지 후 약물 또는 BAK 농도는, 겔 내로 흡수된, 초기 농도에 대한 약물 또는 BAK의 양을 나타내었다. 농도 변화로부터 계산된 분배 계수를 하기 표 4에 요약하였다. 거대다공성 pHEMA 겔 내에서의 티몰롤 및 도르졸라미드의 분배 계수는 BAK의 것보다 대략 15배 작고, 이는 탁월한 분리 효율이다. 반면, 라타노프로스트 및 BAK의 분배 계수는 매우 높고, 이 혼합물에 대한 겔의 분배 효율은 낮다.

[0086] 예비 로딩. PBS 용액 중의 약물 및 BAK의 농도.

[0087]

	티몰롤	도르졸라미드	라타노프로스트	덱사메타손	BAK
농도 (mg/ml)	0.08	0.07	0.04	0.07	2.4

[0088] 표 4. 거대다공성 pHEMA 겔 내에서의 약물 및 BAK의 분배 계수.

[0089]

	티몰롤	도르졸라미드	라타노프로스트	덱사메타손	BAK
분배 계수 [a]	6.49 ± 0.37	7.59 ± 0.56	90.18 ± 1.36	33.53 ± 1.31	101.61 ± 11.51

[0090] [a] n = 3을 갖는 평균 ± SD

[0091] **BAK 제거에 대한 거대다공성 pHEMA 입자의 성능 시험**

[0092] 상기에서 제조된 바와 같은 거대다공성 pHEMA 히드로겔을 80℃의 오븐 내에서 건조시키고, 입자로 파쇄하고, 입자를 시린지 내로 패킹하였다. 필터지의 2개의 단편을 시린지의 저부에 배치하여 패킹 입자가 새나가지 않도록

하였다. 상기 입자는 히드로겔이 점안제 병의 목부 내로의 패킹되는 것을 용이하게 하고, 여기서 패킹은 겔 필터(gel filter)의 고처리량(high-throughput) 산업적 스케일에 적용가능하다. pHEMA 입자의 성능을 평가하기 위해, 티몰롤, 도르졸라미드, 라타노프로스트 및 덱사메타손으로부터의 BAK의 분리의 선택성 및 수력학적 투과율을 도 5에 나타낸 것과 동일한 실험 셋업으로 측정하였다. 4종의 상이한 약물/BAK 혼합물의 제조 농도를 상기 표 2에 요약하였다. 시린지를 2.5㎖의 약물/BAK 용액으로 충전시키고, 비커를 시린지 하부에 배치하여 유출구 용액을 수집하였다. 1.28kg (1.6×10^5 Pa) 추를 트레이 상에 배치하여 압력 강하를 생성하고 용액을 pHEMA 입자의 패킹을 통해 밀어내었다. 과정을 추 배치 순간으로부터 최종 드롭이 비커로 도입될 때까지 스톱워치로 시간을 측정하였다. 비커 내의 수집된 용액의 중량을 측정하여, pHEMA 입자를 통한 유속을 계산하였다. 다르시의 법칙 (수식 1)에 의해 수력학적 투과율을 계산하였고, 여기서 시린지의 단면적은 0.785㎠였고, 패킹된 pHEMA 입자의 높이는 5㎜였다. 약물/BAK 용액의 농도가 상당히 묽었기 때문에, 용액의 점도는 순수 PBS의 근사치였다 (1.00±0.05 cP). 수집된 용액의 UV 스펙트럼을 측정하고, 약물 및 BAK의 개개의 농도를 문헌 [Kim 등, Int. J. Pharm. 2008, Apr 2;353(1-2):205-22]에 기재된 바와 같은 최소 제곱 핏 방법에 의해 구하였다.

[0093] BAK는 상기 표 4에 나타낸 바와 같이 거대다공성 pHEMA 히드로겔 내에서 대략 100의 높은 분배 계수를 갖는다. 놀랍게도, BAK 제거 백분율은, 도 7-10에 나타낸 바와 같이, 보다 많은 약물/BAK 용액이 거대다공성 pHEMA 히드로겔을 통과함에 따라 조기 단계에서 감소하였다. 조기 감소가 겔 입자 내로의 느린 확산으로 인한 겔의 표면에서의 BAK 포화에 기인하는 것인지를 시험하기 위해, 실험 실행을 24시간씩 분리하였고, 단지 2.5㎖의 약물/BAK 용액만을 매일 미립자 플러그로 통과시켜 표면으로부터 겔 입자 내부로의 BAK의 확산을 가능하게 하였다. 수력학적 투과율 및 분리의 선택성을, 약물/BAK 용액이 pHEMA 입자를 통과하는 매회에 측정하였다. 각각의 측정 후, 점안제 병을 사용 후에 캡으로 밀봉하는 것과 동등한 방식으로 시린지의 저부 유출구를 파라필름으로 밀봉하여 패킹된 pHEMA 입자의 탈수를 방지하였다.

[0094] 도 11-14는, 각각 pHEMA 미립자 플러그를 통과한 후 용액으로부터 흡수된 BAK 및 약물의 백분율을 나타낸다. 도 11-14에 나타낸 바와 같이, 혼합물 중의 약물에 관계 없이 함유 BAK의 거의 100%가 모든 10회 통과에서 파쇄된 거대다공성 pHEMA 입자에 의해 제거되었다. 따라서, 통과 사이의 24시간 기간은 표면 BAK 농도의 희석을 가능하게 한다. 실제 점안제 적용에서 겔 입자의 평형을 위해 필요한 시간은 24시간 훨씬 미만이다. pHEMA 입자는, 전형적인 점안제의 전체 내용물로부터 BAK의 100%를 제거할 수 있어야 한다. 도 11-14는 모든 시험 약물로부터의 BAK의 탁월한 분리 효율을 나타낸다. 라타노프로스트/BAK 및 덱사메타손/BAK 선택성에 사용된 pHEMA 입자는, 라타노프로스트/PBS 또는 덱사메타손/PBS 용액 중에 pHEMA 입자를 단순히 침지시킴으로써 미리 상응하는 약물 용액과 평형화되었다. 따라서, 입자 내의 약물의 예비-포화는, 심지어 BAK가 pHEMA 히드로겔 내로 효과적으로 분배되더라도 흡수 없이 약물의 통과를 가능하게 함에 따라, 단지 매우 작은 부분의 라타노프로스트 및 덱사메타손이 흡수되었다.

[0095] 파쇄된 거대다공성 pHEMA 입자의 수력학적 투과율을 도 15에 플롯팅하였고, 여기서는 제1일에 0.025 다르시로부터 제10일에 0.004 다르시로의, 평균 투과율의 유의한 감소가 나타난다. 이는 각각의 통과에서 입자 상에 가해진 고압에 기인하며, 이는 입자를 보다 광범위하게 패킹시키고, 용액 유동에 대한 플러그 내의 부피를 감소시킨다. 상업적 응용에서는, 사용시 수력학적 투과율의 감소를 방지하는 것이 중요하며, 이는 예를 들어, 겔의 가교밀도를 증가시킴으로써, 입자의 강성도를 증가시킴으로써 달성될 수 있다.

[0096] **거대다공성 HEMA - 메타크릴산 (MAA) 공중합체 히드로겔의 제조**

[0097] 도 9, 10, 13 및 14에 나타낸 바와 같이, 표 4에 나타낸 거대다공성 pHEMA 히드로겔 내에서의 소수성 약물의 높은 분배 계수로 인해, 히드로겔로의 약물/BAK 용액의 통과 후 상당량의 라타노프로스트 및 덱사메타손이 제거되었다. 히드로겔의 친수성 함량은, 디메틸 아크릴아미드 (DMA), 메타크릴산 (MAA), 또는 임의의 다른 생체적합성, 고수분 중합체 등의 공단량체를 중합체에 첨가함으로써 증가될 수 있고, 이는 소수성 약물에 대한 히드로겔의 보다 낮은 친화도를 제공할 수 있다.

[0098] 거대다공성 HEMA-co-MAA 공중합체 히드로겔을 제조하기 위해, 3.2㎖의 HEMA, 0.4㎖의 EGDMA, 0.8㎖의 MAA, 4㎜ol의 염화나트륨, 15㎖의 탈이온수 및 10 mg의 TPO를 유리 바이알 내에서 혼합한 후, 상기에 기재된 바와 같이, 동일한 단계를 수행하여 히드로겔을 제조하였다. 이어서, 생성된 히드로겔을 상기에 기재된 바와 같이 시린지 내로 패킹하였다. 2.5㎖ 부분의 덱사메타손/BAK 용액을 히드로겔로 통과시켜 분리 선택성을 시험하고, 통과 단계를 동일한 히드로겔 플러그에 대하여 3회 반복하였다. 시린지 내의 히드로겔의 패킹 높이는 5㎜였다. 덱사메타손 및 BAK 혼합물의 농도는 각각 0.005 및 0.12 ㎎/㎖였고, PBS를 용매로서 사용하였다. 결과를 도 16에 나타내었다. 도 10에 나타낸 바와 같은 거대다공성 pHEMA 히드로겔과 달리, 흡수되는 덱사메타손의 백분율은 제1 통

과에서 65%로부터 45%로 감소하였다.

[0099] 대안적으로, 상기 절차에 의해 거대다공성 pHEMA 히드로겔을 제조한 후, 3시간 동안 5%, 2% 및 1% MAA 용액 중에 침지시켰다. DI 수를 용매로서 사용하여 MAA 용액을 제조하였다. 10mg 양의 칼륨 퍼술페이트를 열 개시제로서 용액에 첨가하였다. 히드로겔 및 용액을 80℃ 오븐 내에 밤새 배치하였다. MAA 처리된 pHEMA 히드로겔을 바이알로부터 꺼내고, 다량의 DI 수로 세척하여 미반응 성분을 제거하였다. 히드로겔을 BAK 제거 필터로서 시린지 내로 패킹하고, 덱사메타손으로부터의 BAK의 그의 분리 효율을 공중합체와 동일한 방식으로 시험하였다. 5%의 MAA 용액으로 공중합된 히드로겔의 수력학적 투과율은 용액이 겔을 통과하기에 지나치게 낮았다. 1 및 2%의 MAA 용액으로부터의 히드로겔의 분리 효율은 유사하다. 1% MAA로 처리된 히드로겔의 결과를 도 17에 나타내었다. BAK의 거의 100%가 3회 연속 실행에서 제거되었지만, 흡수되는 덱사메타손의 백분율은 제1 실행에서 17%로 감소하였다.

[0100] **가교제로서 EGDMA를 사용한 열-개시된 중합에 의한 pHEMA 입자의 제조**

[0101] 1.2㎖의 HEMA, 0.3㎖의 EGDMA, 12㎖의 DI 수, 및 600 mg의 산화마그네슘, 10 mg의 벤조일 퍼옥시드의 혼합물을 유리 바이알 내에 첨가하고, 내용물을 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반하였다. 산화마그네슘의 존재는 혼합물을 상 분리시켰다. 시스템을 높은 rpm으로 연속 교반함으로써 HEMA 단량체 및 EGDMA를 함유하는 소형 구체를 형성하였다. 혼합물을 순수 질소로 30분 동안 탈산소화시켰다. 혼합물을 900 rpm으로 연속 교반 하에 18시간 동안 70℃에서 수조를 사용하여 가온시켜 소형 구체를 유지하였고, 이는 개별적인 pHEMA 입자로 중합된다. 중합 후, pHEMA 입자를 진공 여과 방법에 의해 혼합물 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척하여 미반응 단량체 및 다른 불순물을 제거하고, 80℃의 오븐 내에서 건조시켰다.

[0102] 합성된 pHEMA 입자의 SEM 이미지를 도 18에 나타내었다. pHEMA 입자는 주름형성되었고, 10 내지 300 ㎛의 큰 크기 범위를 갖는 "뇌-유사" 표면을 가졌다. 입자를 도 19에 나타낸 프로토타입 병 내에 패킹하였다.

[0103] **점안제 병 프로토타입 내에 패킹된 BAK 필터의 수력학적 투과율 측정**

[0104] 도 19는 팁 내에 패킹된 BAK 제거 필터의 수력학적 투과율을 사용하는데 사용된 점안제 병 프로토타입에 대한 디자인을 나타낸다. 병은 상업적으로 입수가능한 임의의 점안제 병일 수 있다. 강성 플라스틱 튜브의 섹션을 점안제 병의 팁에 부착하고, 플라스틱 튜브에 대한 병의 연결 부분을 밀봉하여 누설을 방지하였다. 플라스틱 튜브는 투명하였다. 필터지의 2개의 층을 BAK 필터 플러그의 양쪽 단부에 배치하여 필터 플러그가 어느 방향으로도 변위되지 않도록 한다.

[0105] 패킹된 BAK 제거 필터의 수력학적 투과율을 측정하기 위해, 점안제 병을 거꾸로 뒤집어, 손가락으로 쥐어짜서 점안제 용액을 플라스틱 튜브 섹션 내로 밀어내는 압력 강하를 생성하였다. 적용된 압력이 제거되면, 용액은 병 내로 다시 유동하였다. 병 내로 되돌아가는 용액의 유속을 측정함으로써, 다르시의 법칙 (수식 1)을 사용하여 BAK 필터의 수력학적 투과율을 계산하였다. 필터 플러그를 가로지르는 정확한 압력 강하를 하기 방식으로 구하였다. 온도 변화가 무시할 만하고, 점안제 병 내의 기체의 질량이 쥐어짜는 전후에 일정하게 유지되기 때문에, 본 발명자들은 이상 기체 법칙으로부터 하기 식을 인지한다:

[0106] $$P_0V_0 = P_f(V_0 + \Delta V) \text{ 또는 } P_f = \frac{P_0V_0}{V_0+\Delta V}$$ 수식 16

[0107] 여기서, P_0은 병을 쥐어짜기 전의 점안제 병 내의 압력이고, 이는 또한 대기압과 동등하고, P_f는 병을 쥐어짠 후의 병 내의 압력이고, V_0은 쥐어짜기 전의 병 내의 기체 부피이고, V는 병으로부터 밀려나오는 용액의 부피이다. 용액을 다시 밀어내는 압력 강하 (P)는 하기와 같다:

[0108] $$\Delta P(t) = P_0 - P_f(t) = \frac{P_0[\Delta V - V'(t)]}{V_0+[\Delta V - V'(t)]}$$ 수식 17

[0109] 여기서, V'는 필터를 이미 통과하고 병 내로 다시 들어간 용액의 부피이다. V' 및 P는 시간의 함수임을 인지한다. 단순 크기 분석을 수행함으로써, 용액 상의 중력 효과는 압력 강하의 효과보다 충분히 작고, 따라서 중력으로부터의 영향은 무시할 만하다. 따라서, 다르시의 법칙 (수식 1)을 하기와 같이 고쳐쓸 수 있다:

[0110] $$\frac{dV'}{dt} = \frac{kAP_0}{\mu h}\frac{\Delta V - V'}{V_0+(\Delta V - V')}$$, 수식 18

[0111] 여기서, k는 수력학적 투과율이고, μ는 용액의 점도이고, h는 필터 플러그의 길이이다. 이는 ODE 수식이고, V'는 시간의 함수로서 용이하게 풀릴 수 있다. V'는 V_0+V보다 훨씬 작기 때문에 수식이 더욱 간략화될 수

있고, 따라서 수식 18은 하기와 같이 된다:

[0112] $$\frac{dV'}{dt} = \frac{kAP_0}{\mu h}\frac{\Delta V - V'}{V_0 + \Delta V}$$ 수식 19

[0113] 여기서, 초기 조건은 하기와 같다:

[0114] $$t = 0, V' = 0$$ 수식 20

[0115] 수식 19 및 20에 대한 해법은 하기와 같다:

[0116] $$V' = \Delta V\left[1 - \exp\left(-k\frac{AP_0}{\mu h(V_0 + \Delta V)}t\right)\right]$$. 수식 21

[0117] 점안제 병 시스탄(Systane)®을 사용하였다. 비어있는 병의 중량은 대략 5.5 그램으로 측정되었다. 이어서, 병을 물로 충전시켰고, 총 질량은 22.5 그램이었다. 이어서, 12 그램의 물을 병으로부터 쥐어짜서, V_0가 대략 12 ㎖가 되고, 병 내에 남아있는 물이 대략 5㎖가 되도록 하였다. 상기에 개시된 바와 같은 열 개시에 의해 제조된 필터 물질을 사용하였고, 패킹 길이는 8㎜이다. 플라스틱 튜브의 단면적은 0.0314㎠이었고, 20℃에서 물의 점도는 약 1.002×10^{-3} Pa·s이다.

[0118] 점안제 병을 거꾸로 뒤집어, 1.5㎖의 물 (ΔV)을 쥐어짰다. 이 비교적 큰 물의 부피, 1.5㎖는 물을 타당한 유속으로 다시 끌어당기기에 충분한 압력 강하를 생성하여, 충분한 정확도로 수식 18에서 수식 19으로 간략화할 수 있게 하였다. 점안제 병 내로 다시 유동하는 물의 과정을 필름화하고, 여기서는 V'로부터 시간의 함수로서 분석하였다. 상기 모델 (수식 21)을 사용하여 실험 데이터를 핏팅하고 (V' 대 t), MATLAB®에서 함수 "fminsearch"를 사용하여, 수력학적 투과율 (k)을 구하였다. 모델에 대한 핏은 타당하게 우수하고, 결과를 도 20에 나타내었다. 수력학적 투과율은 0.0459 다르시로 결정되었다.

[0119] **점안제 병 프로토타입 내에 통합된, 파쇄된 거대다공성 pHEMA 입자에 의한 선택적 BAK 제거**

[0120] 파쇄된 거대다공성 pHEMA 입자를 상기에 기재된 바와 같이 제조하였다. 입자를 점안제 병 프로토타입 (도 19) 내에 패킹하여 라타노프로스트로부터의 BAK의 분리에 대한 그의 선택성을 시험하였다. 시험을 위해 제조된 라타노프로스트 및 BAK의 농도는 둘 다 0.03 ㎎/㎖였고, PBS를 용매로서 사용하였다. 약물/BAK 용액을 시린지로 프로토타입 병 내로 주입하였다. 클립을 병 상에 클립핑하여 길이 8㎜의 패킹 pHEMA 입자를 가로지르는 일정한 압력 강하를 생성하였다. 1.5㎖ 부피의 약물/BAK 용액을, 병을 쥐어짜서 필터로 통과시켰다. 유출구 용액의 UV 스펙트럼을 측정하고, 약물 및 BAK의 개개의 농도를 문헌 [Kim 등, Int. J. Pharm., 2008, Apr 2;353(1-2):205-22]에 기재된 바와 같은 최소 제곱 핏 방법에 의해 구하였다. 프로토타입 병의 팁을 파라필름으로 밀봉하였다. 24시간 후, 추가의 1.5㎖ 약물/BAK 용액을 동일한 필터를 통하여 제거하고, 다시 약물 및 BAK의 농도를 측정하였다. 단계를 총 10일에 걸쳐 10회 반복하였다.

[0121] 도 21은, 혼합물 용액이 pHEMA 입자를 통해 유동한 후 흡수된 BAK 및 라타노프로스트의 백분율을 나타내었다. 흡수된 약물의 양을 억제하기 위해, 상기에 기재된 바와 같이 pHEMA 입자가 라타노프로스트와 예비-평형화되었다. 함유된 BAK의 거의 100%가 모든 10회 실행에서 입자에 의해 제거되었다.

[0122] **점안제 병 프로토타입에 통합된 가교제로서 EGDMA를 사용한, UV-개시된 중합에 의해 제조된 pHEMA 입자에 의한 선택적 BAK 제거**

[0123] 도 15에 나타낸 바와 같이, 파쇄된 거대다공성 pHEMA 히드로겔의 플러그는 매우 낮은 수력학적 투과율을 갖는다. 대안적으로, pHEMA 입자를 광화학적으로 제조하였고, 여기서는 1.2㎖의 HEMA, 0.3㎖의 EGDMA, 12㎖의 DI 수, 900 ㎎의 염화나트륨 및 10 ㎎의 TPO 개시제를 유리 바이알 내에서 혼합하고, 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반하였다. 염화나트륨은 혼합물의 상 분리를 촉진시켰다. 시스템을 높은 rpm으로 연속 교반함으로써 HEMA 단량체 및 EGDMA를 함유하는 소형 구체를 형성하였다. 이어서, 혼합물을 순수 질소를 사용하여 30분 동안 탈산소화시켰다. 혼합물을 55×17㎜ (직경×높이) 파이렉스® 페트리 디쉬 내에 붓고, 310㎚에서 예리한 피크를 갖는 16.50 ㎽/㎠ 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 카슨 소재)를 사용하여 2시간 동안 UV 광을 조사하였다. UV 경화 동안, 70 rpm으로 35×6㎜ 자기 교반 바에 의해 혼합물을 연속 교반하여, 소형 구체는 분리된 채 유지되어 개개의 pHEMA 입자로 중합되도록 하였다. 추가로, 물 증발 및 산소화를 막기 위해 페트리 디쉬를 덮었다. 중합 후, pHEMA 입자를 진공 여과 방법에 의해 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척하여, 미반응 단량체 및 다른 불순물을 제거하였다. 이어서, 입자를 80℃의 오븐 내에서 건

조시켰다.

[0124] 합성된 pHEMA 입자의 SEM 이미지를 도 20에 나타내었다. pHEMA 입자 크기는 10㎛ 내지 크게는 200㎛의 폭넓은 범위를 갖고, 이는 평활 표면을 갖는 구형 입자를 갖는다. 합성된 입자를 프로토타입 병 내에 패킹하고, 티몰롤로부터의 BAK의 분리에 대한 그의 선택성을 시험하였다. 패킹된 입자의 플러그의 길이는 8㎜였다. 시험을 위해 제조된 티몰롤 및 BAK 농도는 각각 0.01 및 0.12 ㎎/㎖였고, PBS를 용매로서 사용하였다. 약물/BAK 용액을 시린지로 프로토타입 병 내로 주입하였다. 클립을 병에 적용하여 일정한 압력 강하를 부여하였다. 병을 쥐어짜서, 1.5㎖ 분취량의 약물/BAK 용액을 필터를 통해 밀어내었다. 유출구 용액의 UV 스펙트럼을 측정하고, 약물 및 BAK의 농도를 문헌 [Kim 등, Int. J. Pharm., 2008, Apr 2;353(1-2):205-22]에 기재된 최소 제곱 핏 방법에 의해 구하였다. 5개 샘플을 플러그를 통해 연속 제거하였다.

[0125] 도 23은, 각각의 분취량이 pHEMA 입자를 통과한 후 혼합물로부터 필터 내에 흡수된 BAK 및 티몰롤의 백분율을 나타내었다. BAK의 대략 50%가 제1 통과에서 pHEMA 입자에 의해 제거되었으며, 제5 실행에서는 단지 30%가 제거되었다. 5회 실행 각각에서 티몰롤의 단지 약 1.5%가 pHEMA 입자에 의해 제거되었다.

[0126] **점안제 병 프로토타입에 통합된 BAK 제거 필터로서, 열-개시된 중합에 의해 제조된 pHEMA 입자의 성능 시험**

[0127] 도 24는, 용액 중의 혼합물이 열-개시된 pHEMA 입자 (도 18에 나타냄)를 통과한 후 흡수된 BAK 및 티몰롤의 백분율을 나타낸다. 도 24에 나타낸 바와 같이, 연속 수행된 10회 통과 각각에서 BAK의 거의 100%가 입자에 의해 제거되었다. 제1 실행에서 티몰롤의 약 17%가 제거되었으며, 제10 실행에서는 제거된 양이 약 3%로 감소하였다. 패킹 입자의 수력학적 투과율은 0.0459 다르시이고, 이는 상기와 같이 측정되었다. 증가된 입자 크기로 인해, 거대다공성 pHEMA 히드로겔 파쇄에 의해 제조된 입자의 경우에 비해 수력학적 투과율이 상당히 개선된다. UV 또는 열-개시된 중합에 의해 제조된 입자의 크기는 유사하다. 그러나, 도 22에 나타낸 바와 같은 UV-개시된 중합에 의해 제조된 평활 표면을 갖는 입자와 달리, 열 개시된 중합 방법은, 도 18에 나타낸 바와 같이 주름진, "뇌-유사" 구조를 생성하고, 이는 BAK 흡수를 위한 큰 표면적을 제공하여, 훨씬 높은 BAK 제거 효율을 가능하게 한다. 티몰롤로부터 BAK의 분리에 대한 선택성을 시험하였다. 시험을 위해 제조된 티몰롤 및 BAK 농도는 각각 0.01 및 0.12 ㎎/㎖였고, PBS를 용매로서 사용하였다. 약물/BAK 용액을 시린지로 프로토타입 병 내로 주입하였다. 클립을 병 상에 클립핑하여 패킹의 8㎜ 높이를 가로지르는 일정한 압력 강하를 생성하였다. 1.5㎖의 약물/BAK 용액을, 병을 쥐어짜서 필터를 통해 밀어내었다. 유출구 용액의 UV 스펙트럼을 측정하고, 약물 및 BAK의 개개의 농도를 문헌 [Kim 등, Int. J. Pharm., 2008, Apr 2;353(1-2):205-22]에 기재된 바와 같은 최소 제곱 핏 방법에 의해 구하였다. 이 단계를 대기 없이 동일한 필터 샘플 상에서 즉시 10회 반복하였다.

[0128] **가교제로서 트리메틸올프로판 에톡실레이트 트리아크릴레이트를 사용함으로써 제조된 pHEMA 입자의 성능 시험**

[0129] 보다 강성이고 보다 큰 크기의 입자는, 유체가 유동하기 위한 보다 큰 공극 공간 및 개선된 수력학적 투과율을 생성한다. 입자가 상당히 수화되면, 공극 부피 및 수력학적 투과율은 수화도에 따라 상당히 변할 것이다. 플러그는 제1 드롭의 점적주입시 약물이지만, 이어서 후속 점적주입에서는, 플러그가 연속 점적주입 사이의 중간 시간에 유체를 유지하는지의 여부에 따라, 부분적으로 또는 완전히 수화될 수 있기 때문에, 이는 바람직하지 않다. 트리메틸올프로판 에톡실레이트 트리아크릴레이트 (SR454HP 또는 SR9035)를 가교제로서 pHEMA 입자 제제에 첨가하였다. pHEMA 입자를 광화학적으로 제조하였고, 여기서는 1.4㎖의 HEMA, 0.1㎖의 트리메틸올프로판 에톡실레이트 트리아크릴레이트, 12㎖의 DI 수, 및 10㎕의 2-히드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온을 유리 바이알 내에서 혼합하고, 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반하였다. 혼합물을 순수 질소를 사용하여 30분 동안 탈산소화시켰다. 혼합물을 55×17㎜ (직경×높이) 파이렉스® 페트리 디쉬 내에 붓고, 310 ㎚에서 예리한 피크를 갖는 16.50 ㎽/㎠ 강도의 UVB-10 투과조명기에 의해 2시간 동안 UV 광을 조사하였다. UV 경화 동안, 혼합물을 70 rpm으로 35×6㎜ 자기 교반 바에 의해 연속 교반하였다. 추가로, 물 증발 및 산소화를 막기 위해 페트리 디쉬를 덮었다. 중합 후, pHEMA 겔을 진공 여과 방법에 의해 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척하여 미반응 단량체 및 다른 불순물을 제거하였다. 이어서, pHEMA 겔을 80℃의 오븐 내에서 건조시키고, 막자사발에서 입자로 파쇄하였다.

[0130] 합성된 pHEMA 입자의 SEM 이미지를 도 25에 나타내었다. pHEMA 입자 크기는 30㎛ 내지 크게는 900㎛의 폭넓은 범위를 갖고, 고도로 불규칙한 형상을 갖는다. 합성된 입자를 프로토타입 병 내에 패킹하고, 상기에 기재된 바와 같이 이들의 수력학적 투과율에 대해 시험하였다. 패킹된 입자의 플러그의 길이는 1.8㎝였다. 가교제로서 SR454HP를 사용하여 제조된 건조된 입자의 측정된 수력학적 투과율은 4.95±0.91 Da (n = 3)이지만; 수화된 입자의 수력학적 투과율은 2.34±0.39 Da (n = 3)로 감소하였다. 가교제로서 SR9035를 사용하여 제조된 건조된 입자의 측정된 수력학적 투과율은 4.10±0.26 Da (n = 3)이지만; 수화된 입자의 수력학적 투과율은 1.22±0.33 Da

(n = 3)로 감소하였다. 상기에 기재된 바와 같은, 다른 제제에 의해 제조된 입자에 비해, 수력학적 투과율이 25배 넘게 상당히 증가하였고, 따라서 이 입자는 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC) 윤활 점안제과 같은 고점도를 갖는 제제로부터 BAK를 제거하기에 적합하다. 높은 투과율은 큰 크기 및 불규칙한 형상으로부터 유래되는 것 같다. 예리한 모서리를 갖는 불규칙한 형상은, 가해진 압력이 제거된 후 플러그로부터 다시 용기 내로의 유체의 배수를 막을 수 있고, 따라서 플러그를 수화 상태로 유지한다. 병으로부터 증발을 최소화하는 것이 중요하다. 물 증발이 매우 중요한 경우, 소수성 입자의 층이 추가적인 장벽으로서 BAK 제거 입자의 상부에 배치될 수 있다.

[0131] 가교제로서 SR9035를 사용하여 제조된 pHEMA 입자 내에서의 티몰롤, CMC 및 BAK의 분배 계수를 측정하였다. pHEMA 입자 (100 mg)를 3.5㎖의 티몰롤, CMC 및 BAK 용액 중에 침지시켰고, 이 농도는 각각 0.08 mg/㎖, 0.5% 및 2.4 mg/㎖였다. 침지 9일 후, UV-Vis 분광광도법을 사용하여 약물 또는 BAK 용액의 농도를 측정하였다. 침지 후 약물 또는 BAK 농도는, 초기 농도에 대한 겔 내로 흡수된 약물 또는 BAK의 양을 나타내었다. 농도 변화로부터 계산된 분배 계수를 하기 표 5에 요약하였다. pHEMA 입자 내에서의 티몰롤 및 CMC의 분배 계수는 BAK의 것보다 훨씬 작고, 이는 탁월한 분리 효율을 가질 것이다.

[0132] 예비 로딩. 가교제로서 SR9035를 사용하여 제조된 pHEMA 입자 내에서의 약물 및 BAK의 분배 계수.

	티몰롤	CMC	BAK
분배 계수	5.59 ± 0.13^{a}	< 1	~300

[0133]

[0134] [a] n = 3을 갖는 평균±SD

[0135] 티몰롤로부터의 BAK의 분리에 대한 선택성을 측정하였다. 티몰롤 및 BAK 농도는 각각 0.01 및 0.12 mg/㎖였고, PBS를 용매로서 사용하였다. 플러그를 통해 일정한 유속을 유지하기 위해 패킹된 입자를 가로질러 일정한 압력 강하를 적용하였다. 1.5㎖ 분취량의 약물/BAK 용액을, 병을 쥐어짜서 필터를 통해 밀어내었다. 유출구 용액의 UV 스펙트럼을 측정하고, 약물 및 BAK의 농도를 문헌 [Kim 등, Int. J. Pharm., 2008, Apr 2;353(1-2):205-22]에 기재된 최소 제곱 핏 방법에 의해 구하였다. 프로토타입 병의 팁을 파라필름으로 밀봉하였다. 24시간 후, 추가의 1.5㎖ 약물/BAK 용액을 동일한 필터로부터 제거하고, 다시 약물 및 BAK의 농도를 측정하였다. 단계를 총 10일에 걸쳐 10회 반복하였다.

[0136] 도 26 및 27은, 각각의 분취량이 각각 가교제로서 SR454HP 및 SR9035를 사용하여 제조된 pHEMA 입자를 통과한 후 혼합물로부터 필터 내에 흡수된 BAK 및 티몰롤의 백분율을 나타내었다. 도 26에서, 최초 제3-5 실행에서는 BAK의 거의 100%가 입자에 의해 제거되었지만, 제5 실행 후에는 약 90%로 감소되었다. 티몰롤의 약 18%가 제1 실행에서 제거되었으며, 제10 실행에서는 제거된 양이 무시할 만하게 되었다. 도 27에서, 가교제로서 SR9035를 사용하여 제조된 pHEMA 입자는 약간 더 우수한 BAK 제거능을 나타내었으며, 여기서는 최초 제6 실행에서 BAK의 거의 100%가 입자에 의해 제거되었지만, 제10 실행에서는 약 95%로 감소하였다. 티몰롤의 약 25%가 제1 실행에서 제거되었으며, 제5 실행에서는 제거된 양이 무시할 만하게 되었다.

[0137] **점안제 병 프로토타입에 통합된 파쇄된 거대다공성 pHEMA-MMA 입자에 의한, 비마토프로스트 용액으로부터의 BAK 제거**

[0138] 2㎖ 단량체 용액, 2.7㎖의 물, 가교제로서 10㎕의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 및 광개시제로서 6 mg의 다로쿠르(Darocur) TPO를 사용하여 pHEMA-MMA의 겔을 합성하였다. 단량체 용액은 상이한 비율의 HEMA 및 MAA를 가졌다 (즉, 60% MAA는 1.2㎖ MAA 및 0.8㎖ HEMA임). 겔을 100 마이크론 두께의 금형 내에서 UV 광 하에 경화시키고, 이어서 대략 50 mg 질량의 단편으로 절단하였다. 일부 겔에 BAK를 로딩하여 3× (또는 300 ppm) 초기 농도를 얻고, 3㎖ 용액 (0.025% 비마토프로스트/PBS 1× 또는 0.2% BAK/PBS) 내에 배치하였다. UV-vis 분광광도법을 사용하여 용액 중의 농도를 측정하였다. 평형 달성시, 겔을 3㎖ 블랭크 PBS 내에 배치하고, UV-vis 분광광도법에 의해 방출을 모니터링하였다. 흡수 및 방출 평형 농도를 사용하여 분배 계수를 계산하였다. 도 28 및 29는 다양한 겔 공중합체 조성물에 대한 비마토프로스트 및 BAK의 분배 계수의 플롯이다. 명백히, 보다 높은 MAA 농도에서 비마토프로스트는 용액 중에 남아있는 경향이 있지만, BAK는 모든 겔 공중합체 조성물에서 겔 내로 강하게 분배된다.

[0139] **0.06g의 p-HEMA 입자가 패킹된 병으로부터의 용리 드롭 중의 비마토프로스트 농도**

[0140] 1.4㎖의 HEMA 단량체, 0.1㎖의 가교제 (SR9035), 12㎖의 탈이온 (DI) 수, 및 20㎕의 광개시제 다로쿠르® 1173으로부터 겔을 제조하였고, 이들을 20-㎖ 바이알 내에서 혼합하고, UV 광 및 일정한 교반 하에 두어 입자를 생

성하였다. 11 마이크론 기공 크기 필터지의 층을 삽입함으로써 필터 팁을 제조하였고, 0.06 g의 p-HEMA 입자를 필터 팁 내에 배치하였다. 입자를 압축시키고, 이어서 필터 직물로 덮었다. 이어서, 병을 5㎖의 0.01% 비마토프로스트/PBS 1×로 충전시켰다. 드롭을 투여하고, UV-vis 분광광도법을 사용하여 측정하고, 필터를 통과하지 않은 드롭과 비교하여 약물 및 BAK의 흡수 백분율을 구하였다. 도 30에 나타낸 바와 같이, 14 드롭 분배 후, 겔 입자 내에 흡수된 추가의 비마토프로스트는 없거나 거의 없었다.

[0141] **0.1g의 75:25 HEMA-MAA 입자가 패킹된 병으로부터의 용리 드롭 중의 비마토프로스트 농도**

[0142] 0.35㎖의 HEMA 단량체, 1.05㎖의 MAA 단량체, 1㎖의 가교제 (SR9035), 12㎖의 탈이온 (DI) 수, 및 20㎕의 광개시제 다로쿠르® 1173을 사용하여 겔 75:25 HEMA-MAA를 제조하였고, 이들을 20㎖ 바이알 내에서 혼합하고, UV 광 및 일정한 교반 하에 두어 입자를 생성하였다. 먼저 11 마이크론 기공 크기 필터지의 층 및 0.06 g의 p-HEMA 입자를 삽입함으로써 필터 팁을 제조하였다. 입자를 압축시키고, 이어서 필터 직물로 덮었다. 이어서, 병을 5㎖의 0.01% 비마토프로스트/PBS 1x로 충전시켰다. 드롭을 투여하고, UV-vis 분광광도법에 의해 측정하고, 필터를 통과하지 않은 드롭의 경우에 대하여 흡수 백분율을 구하였다. 도 31에 나타낸 바와 같이, 10 드롭 분배 후, 겔 입자 내에 흡수된 추가의 비마토프로스트는 없거나 거의 없었다.

[0143] **300 ppm BAK가 로딩된, 0.1 g의 75:25 HEMA-MAA 입자로 패킹된 병으로부터의 용리 드롭 중의 비마토프로스트 농도**

[0144] 0.35㎖의 HEMA 단량체, 1.05㎖의 MAA 단량체, 1㎖의 가교제 (SR9035), 12㎖의 탈이온 (DI) 수, 및 20㎕의 광개시제 다로쿠르® 1173을 사용하여 겔 75:25 HEMA-MAA를 제조하였고, 이들을 20-㎖ 바이알 내에서 혼합하고, UV 광 및 일정한 교반 하에 두어 입자를 생성하였다. 입자의 1g 부분을 3g의 1×BAK/물 용액 중에 배치하였다. 10일 후 BAK의 전체 흡수는 입자 상의 3×의 농도를 제공하였다. 먼저 11 마이크론 기공 크기 필터지의 층 및 0.06 g의 p-HEMA 입자를 삽입함으로써 필터 팁을 제조하였다. 입자를 압축시키고, 이어서 필터 직물로 덮었다. 이어서, 병을 5㎖의 0.01% 비마토프로스트/PBS 1×로 충전시켰다. 드롭을 투여하고, UV-vis 분광광도법에 의해 측정하고, 필터를 통과하지 않은 드롭의 경우에 대하여 퍼센트 업테이*를 구하였다. 도 32에 나타낸 바와 같이, 8 드롭 분배 후, 대부분의 비마토프로스트가 겔 입자를 통과하였다.

[0145] **25:75 HEMA-MAA 겔 입자 내에서의 비마토프로스트의 분배 계수**

[0146] 25/75 pHEMA/tBM 겔 내에서의 비마토프로스트의 분배 계수로부터, 겔이 비마토프로스트에서는 0.2±0.1의 매우 낮은 분배 계수 (K)를 갖고, 3× BAK에서는 0.5±0.2의 분배 계수를 갖는 것을 확인되었다.

[0147] **0.1g의 75:25 tBM-MAA 겔 입자로 패킹된 병으로부터의 용리 드롭 중의 비마토프로스트 농도**

[0148] 10㎕의 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 및 6mg의 다로쿠르 TPO를 사용하여 1.5㎖ tBM 및 0.5㎖ MAA로부터 겔을 제조하였고, 50 마이크론 두께의 금형 내에서 UV 광 하에 경화시켰다. 중합된 혼합물을 미세 분말로 분쇄하였다. 11 마이크론 기공 크기 필터지의 층을 삽입하고, 0.06g의 p-HEMA 입자를 필터 팁 내에 배치함으로써 필터 팁을 제조하였다. 이들 입자를 압축시키고, 이어서 필터 직물로 덮었다. 이어서, 병을 5㎖의 0.01% 비마토프로스트/PBS 1×로 충전시키고, 드롭을 투여하고, UV-vis 분광광도법을 사용하여 측정하여 필터를 통과하지 않은 드롭과 비교하였다. 도 32에 나타낸 바와 같이, 단지 소량의 비마토프로스트가 겔 입자 내에 흡수되었다.

[0149] **상업적 점안제 제제로부터의 BAK 제거**

[0150] 점안제 병의 플러그 (팁)를, 티몰롤 말레에이트 상업적 제제 [산도즈 인코포레이티드(Sandoz Inc.) 사]에 대해서는 0.1g의 p-HEMA 입자로, 또한 비마토프로스트 상업적 제제 (알레그란 인코포레이티드)에 대해서는 0.1g의 p-HEMA/MAA 입자로 패킹하였다. 각각의 측정에서 점안제 병으로부터 대략 0.5㎖의 상업적 제제를 투여하였고, 여기서는 0.5㎖의 여과된 제제를 펜던트(pendant) 드롭 측정을 위해 표준 3㎖ 시린지로 회수하였다. 장력계에 의해 드롭 형상 분석을 수행하여 여과된 제제의 표면 장력 데이터를 추출하였다. BAK 농도의 함수로서 평형 계면 표면 장력 데이터를 갖는 보정 곡선을 사용하여, 여과된 점안제 제제로부터의 부분적 BAK 제거 및 농도를 추정하였다. 제제의 주기적 표면 장력 측정을 수행하여, 부분적 BAK 제거를 모니터링하였다. 도 33은, 표면 장력에 의한 BAK 농도의 추정을 가능하게 하는 랭뮤어 계면활성제 흡수 등온선 모델에 핏팅되는 계면 표면 장력을 나타낸다.

[0151] 정상 상태 랭뮤어 흡수 등온선 모델 및 상태의 랭뮤어 표면 수식을 사용하여 평형 계면 표면 장력 데이터를 핏팅하였고, 이는 하기와 같이 주어진다:

[0152] $$\Gamma_{eq} = \frac{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty} c\right]}{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty} c + 1\right]}$$

[0153] $$\gamma_0 - \gamma = -RT\Gamma_{\infty} \ln\left(1 - {}^{\Gamma_{eq}}/_{\Gamma_{\infty}}\right) \quad \rightarrow \quad \gamma_0 - \gamma = RT\Gamma_{\infty} \ln\left(1 + \left(\frac{\beta}{\alpha}\right) c\right)$$

[0154] 여기서는, 최소 제곱 오차 최소화 프로토콜을 사용하여 실험 평형 표면 장력 값 및 상기 모델을 사용한 계산 추정치를 핏팅하였다. 핏 파라미터 Γ_{∞} (최대 표면 포괄) 및 β/α (운동 속도 상수의 비율)는 각각 0.003309 mol/m^2 및 462.14 m^3/mol로 추정되었다.

[0155] **상업적 비마토프로스트 제제 (알레그란 인코포레이티드 사)로부터의 벤즈알코늄 클로라이드 제거**

[0156] 25 v/v% HEMA 및 75 v/v% MAA를 포함하는 미립자 겔을 제조하고, pH 7±0.5 인산나트륨 완충제 중의 0.1mg/mℓ 비마토프로스트 및 0.2mg/mℓ BAK를 갖는 상업적 비마토프로스트 제제를 사용하여 BAK의 제거에 대해 시험하였다. 도 34는 33.33㎕의 15 드롭에 대해 측정된 계면 표면 장력을 나타내고, 도 35는, 분쇄된 미립자 겔이 로딩된 팁 통과시, UV-vis 분광광도법을 사용하여 측정된, 용액으로부터 제거된 % BAK를 나타낸다. 중합된 혼합물을 미세분말로 분쇄하였다. 또한 높은 수준의 BAK 제거가 나타났다.

[0157] **BAK 또는 대안적 보존제에 의한 필터의 예비-로딩**

[0158] 안과용 제제 및 분배기에 대한 미국 연방 규정집 (Title 21, Volume 4 (21CFR200.50), section 200.50)에 기초하면, "눈 세정용 제제를 포함한 안과용으로 제공되거나 의도된 모든 제제는 멸균 상태여야 한다." 이러한 제제가 눈에서의 안전한 사용에 적합한 정도의 순도 및 품질을 갖는 것으로 칭해짐이 추가로 명백하다.

[0159] 점안제 점적주입 후 점안제 병에 가해진 압력이 제거됨에 따라, 팁에 남아있는 액체는 병 내로 다시 끌어당겨진다. 이 액체 드롭은 이 때 박테리아를 담지할 수 있다. 통상적 점안제 병 내에서, 박테리아는 용액에 도입되고, 여기서 BAK는 용액이 방부 상태로 유지하여, 박테리아 성장을 막는다. 플러그를 갖는 병 내에서는, 박테리아가 플러그 내에 포획될 수 있고, 여기에서 성장할 가능성이 있다. 이러한 가능성을 피하기 위해, 플러그는 멸균 환경이어야 한다. 멸균 환경을 달성하기 위해, 플러그를 포함하는 물질을 BAK 용액 내로 침지시킨 후에 플러그를 조립함으로써, 또는 조합한 후에 특정 부피의 BAK 용액을 플러그를 통해 용리시킴으로써, BAK를 플러그 내로 혼입하였다. BAK는 보존제이지만, 놀랍게도 BAK가 로딩된 pHEMA 플러그는, BAK가 플러그 내의 공극 공간 내가 아니라 중합체 매트릭스 내로 흡수되더라도 멸균 환경을 제공한다.

[0160] pHEMA 입자에서 BAK 예비로딩의 효과를 검사하여 멸균성의 유지를 결정하였다. 열-개시된 중합에 의해 제조된 pHEMA 입자 내로 BAK를 예비로딩하고, 점안제 프로토타입 내에 통합된 이들 입자의 플러그를 PBS 중의 약 10^7 cfu/mℓ 대장균 (*E. coli*, 스트라타젠 사(Stratagene, 미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재)으로부터의 XL1-블루의 균주)으로 충전시켰다. 플러그를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션시켜 E. coli가 BAK 예비로딩된 환경 하에 생존하는지, 번창하는지, 감소되는지를 관찰하였다. 약 80mg의 pHEMA 입자를 7일 동안 166 ㎍/mℓ의 BAK/PBS 용액 중에 침지시킴으로써 BAK로의 입자 예비로딩을 수행하였다. 열-개시된 중합에 의해 제조된 pHEMA 입자 내에서의 BAK의 분배 계수가 약 200-250이고, 입자의 밀도가 약 1.2 g/mℓ인 것에 기초하여, 입자 로드는 대부분의 제제 중의 0.004-0.0025%와 비교되는, 약 1 mg의 BAK, 즉, 약 1.25%의 농도이다. 높은 분배 계수는, 눈으로 BAK가 용리될 때, 어떠한 독성의 위험도 없이 물질 내로 상당한 BAK 흡수를 가능하게 한다. 대안적으로, 이 농도는, 8mℓ (전형적인 점안제 병 부피의 절반)의 0.12 mg/mℓ의 BAK 용액를 pHEMA 플러그로 통과시킴으로써 달성된다. 이어서, BAK 예비로딩된 입자를, 도 19에 나타낸 장치와 같이 8㎜의 패킹 길이를 갖는 프로토타입 병 내에 패킹하였다. 점안제 병을 10^7 cfu/mℓ의 *E. coli*가 함유된 PBS 용액으로 충전시켰다. *E.coli* 함유 용액의 3 드롭을 패킹된 입자를 통해 스퀴징한 후, 패킹된 입자를 포함하는 팁을 병으로부터 탈착시켜, 용액이 플러그 내에서 유지되도록 하였다. 팁을 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 24시간의 인큐베이션 후, 팁을 신선한 PBS 용액을 함유하는 또 다른 깨끗한 점안제 병에 부착하였다. 신선한 PBS 용액의 3 드롭을 패킹된 입자를 통해 밀어내어, 플러그 내에 체류하는 용액을 세척하였다. 인큐베이션 전과 후에 생성된 3 드롭을 수집하고, 필요한 경우 적당히 희석하여 드롭 내의 *E. coli*의 농도를 구하였다. 아가 상의 드롭 플레이팅 및 아가 플레이트 상의 콜로니 계수에 의해 농도를 구하였다. 대조군으로서, 동일한 실험 절차를 예비로딩 BAK가 없는 순수 pHEMA 입자

에 대해 반복하였다.

[0161] 하기 표 6에 멸균 시험 결과를 요약하였다. 용액 중의 *E. coli*의 초기 농도는 약 10^7 cfu/㎖이었다. *E.coli*가 필터 플러그 내에 포획되지 않았다는 것을 보장하기 위해, pHEMA 플러그를 통해 쥐어짠 3 드롭 내의 *E. coli*의 농도를 측정하였다. 플러그 통과 후 *E.coli*의 농도는 초기 농도와 동일한 크기였고, 이는 수 마이크론의 기공 크기로는 박테리아를 포획할 수 없음을 나타내었다. 플러그 내에 남아있는 용액을 24시간 동안 인큐베이션시키고, 플러그를 신선한 PBS의 3 드롭으로 세척하였다. 플러그로부터 세척된 용액을 수집하여, 이의 *E. coli*의 농도를 구하였다. 표 6에 나타낸 바와 같이, BAK로 예비로딩되지 않은 경우, 세척된 용액은 13.30×10^6 cfu/㎖의 높은 *E.coli* 농도를 갖는다 (그러나 이 농도는 플러그 내에 남아있는 *E.coli*의 실제 농도를 나타내지는 않음). 플러그 내의 비어있는 공간은 약 20㎕였지만, 신선한 PBS의 하나의 단일 드롭은 약 30㎕이고, 따라서 신선한 PBS의 3 드롭은 상당한 희석을 제공하고, 플러그 내에 남아있는 용액의 실제 농도는 4 내지 5배 더 높을 수 있다. 이 결과는, BAK가 예비로딩되지 않은 pHEMA 입자는, 플러그 내의 미생물 성장을 허용함을 나타낸다. 반면, 입자가 충분한 BAK로 예비로딩된 경우, 대부분의 *E. coli*는 필터 플러그 내에서 생존하지 않아, 그 농도는 검출 불가능하게 되었다. 미국 연방 규정은, 안과용 보존제가 10^6 콜로니 형성 단위 (cfu)/㎖로 접종 후, 각각 제7일 및 제14일까지 1.0 및 3.0 로그 감소를 달성하고, 이와 함께 제0일 내지 제28일에 생존물 증가가 없고, 진균에 대해서는 제14-28일에 생존물 증가가 없을 것을 요구한다. BAK가 로딩된 플러그는 규정 요구보다 상당히 더 우수한 성능을 갖고, 이는 플러그 내의 BAK의 보다 낮은 출발 농도에서도 멸균성이 달성될 수 있음을 시사한다. 점안제의 각각의 점적주입에 따라, 플러그 내의 BAK의 농도가 증가하고, 이는 멸균도를 향상시킬 것이다.

[0162] 표 6. 콜로니 계수에 의해 결정된 *E. coli*의 농도

플러그 물질	플러그 통과 전 초기 농도 (10^6 cfu/mL)	플러그 통과 후 농도 (10^6 cfu/mL)	24 시간 동안 인큐베이션 후 플러그 내의 농도 (10^6 cfu/mL)
순수 pHEMA 입자	9.83	9.93	13.30
BAK 예비로딩된 pHEMA 입자[a]	9.83	15.40	0

[0163]

[0164] [a] 입자 내의 BAK 로딩 농도는 약 12.35 ㎍/mg = 1.23% (w/w)임 (제제 중의 농도 0.004-0.025 %와 비교됨).

[0165] 본 발명의 대안적 구현예에서는, 추가의 보존제로 필터 플러그를 로딩할 수 있다. 제2 보존제는, 안구 적합성이고; BAK보다 분자량이 크고; BAK에 비해 필터 물질에 대한 친화도가 낮은 것이 선택될 것이다. 필터가 이 보존제에 의해 로딩되면, 보다 큰 분자량은 이것이 점안제 점적주입 동안 확산되는 것을 막을 것이다. 그러나, 이는 점안제 점적주입 후 필터 내에 남아있는 액체 내로 가능하게는 매우 소량으로 서서히 확산되어 필터가 멸균 상태가 되게 할 것이다. 확산되는 소량의 보존제는 결국 점안제 투여의 다음 사이클에서 눈에 점적주입될 것이지만, 이 양은 팁 필터의 부피를 최소화함으로써 최소화될 수 있다. 필터에 대한 부피는 10-300 마이크로리터이다.

[0166] 멸균 플러그는 보존제 제거 이외에도 다른 목적으로 사용될 수 있다. 이는 예를 들어, 산소 스캐빈저 물질 포함 시 용기 내로의 산소 도입을 최소화하는데 유용할 수 있다. 이는 쉽게 산화가능한 제제를 보호할 수 있다. 산소 스캐빈저 물질은, 플러그를 구성하는 멸균 입자와 함께 산소를 스캐빈징하는 입자를 혼입함으로써 플러그 내로 통합될 수 있거나, 또는 산소 스캐빈저는 멸균성 부여 및/또는 BAK 격리 물질의 상부 또는 하부에 있는 별도 층일 수 있다. 산소 스캐빈저 물질은 염화나트륨과 조합된 철 또는 제1철 탄산염 또는 다른 금속 할라이드, 아스코르베이트, 탄산수소나트륨, 또는 플러그 물질 내에 있거나 또 다른 중합체 매트릭스 내에 포함될 수 있는 다른 스캐빈저를 포함할 수 있다. 멸균 플러그를 사용하여 제제 중에 임의의 보존제를 포함시키지 않으면서 제제의 멸균성을 유지할 수 있다. 플러그를 통해 도입되는 임의의 오염물은 플러그의 기공 내에 포획되고, 플러그 내에 로딩된 보존제에 의해 제거된다. 플러그에 도입되는 미생물이 유지되도록 추가로 보장하기 위해, 플러그는, 밸브를 포함하거나 또는 기공 크기를 선택함으로써 유체가 용기 내로 다시 배수되는 것을 막도록 디자인될 수 있는데, 이는 대안적으로 메니스커스에 걸친 영 라플라스 압력이 용기 내의 진공을 뒷받침하여, 본질적으로 표면-장력 시일(seal)을 생성한다. 대안적으로, 조질(rough) 입자는 접촉 라인을 고정시킬 수 있고, 이는 액체를 플러그 내에 포획한다. 다양한 기공 크기를 갖는 물질을 사용함으로서 최대 기공으로부터 빠르게 일

어나는 액체 배수를 허용하여 압력을 평형화하는 공기 채널을 생성할 수 있고, 이는 임의의 추가의 배수를 막는다. 일례로, 입자로 패킹된 플러그는 점안제 병의 압력이 해제된 후에도 물로 완전히 충전되어 남아있다. 후속 점적주입 사이의 중간에 플러그 내의 유체 유지는, 보존제 또는 중합체 상에 서서히 흡수되는 다른 성분을 격리시킬 수 있다. 플러그가 항상 유체로 충전되어 유지되면, 장치로부터 쥐어짜낸 드롭은 플러그 물질과 수시간 내지 1일의 기간 동안 접촉되는데, 이는 용기 내로 다시 배수되는 것으로 인한 중간 기간의 플러그 건조시의 몇 초의 기간과 비교된다.

[0167] **병 내의 1-방향 밸브의 포함**

[0168] 병이 액체 접촉 플러그를 갖는 경우, 보존제의 느린 흡수가 있을 것이다. 전형적으로, BAK가 필터 내로 흡수되기 위해서는 긴 확산 길이로 인해 수개월이 요구된다. 결정적인 압력이 초과되는 경우에만 유동을 허용하도록 필터 플러그 직전에 병 내에 밸브가 또한 배치될 수 있다. 드롭 분배를 위한 압력이 제거될 때 공기가 포함될 수 있게 하도록 병의 측면에 밸브가 혼입될 수 있다. 이 밸브는, 유체의 재-배수보다는 공기의 유입을 통한 압력 평형을 가능하게 한다.

[0169] **병 내에서의 BAK 희석**

[0170] 점안제 점적주입 후에 점안제 병 상의 적용 압력이 제거됨에 따라, 플러그 내에 남아있는 액체는 병 내에 생성된 진공으로 인해 다시 흡인될 수 있다. 이 액체는 BAK를 갖지 않고, 따라서 그의 병 내로의 재-배수는 BAK 농도를 희석시킬 것이다. 이 효과는, 단지 몇몇 드롭이 병 내에 남아있는 후반을 향하면서 특히 현저해진다. 이 희석 효과는, 매우 작은 공극 부피를 갖는 플러그를 사용함으로써 최소화될 수 있다. 점안제 부피의 3배 미만, 가장 바람직하게는 점안제의 1배 미만의 부피를 갖는 플러그가 유리하다. 무BAK 용액이 병 내로 다시 배수되는 것을 막기 위해, 밸브를 사용하거나 플러그 내에 소수성 채널을 생성시켜 물은 통과될 수 없으면서 공기는 통과될 수 있도록 하여, 유체를 재배수시키는 구동력을 완화시킨다. 보다 높은 BAK 농도가 사용될수록 병 내로 다시 끌어당겨지는 용액에 의한 희석을 보상하는 것이 덜 필요하다. 마지막으로, 모든 이들 디자인 특징이 상당한 희석을 막기 위해 충분하지 않다면, 디자인의 추가의 구현예는, 점안제 병 내에 보존제 로딩된 막을 배치하여, 막이 보존제 농도를 비교적 불변 상태로 유지하는 저장소로서 작용할 수 있게 하는 것이다. 막은 HEMA로부터 제조될 수 있고, 병 내의 제제와 동일한 농도로 BAK로 예비-평형화될 수 있다. 막의 바람직한 위치는, 제제와의 완전한 접촉을 허용하도록 용기의 저부에 있지만, 다른 형상, 예를 들어 제제에 첨가되는 큰 입자가 사용될 수 있다. 필름의 바람직한 부피는 점안제 제제의 출발 부피의 약 1-5%일 것이다. 300의 분배 계수에 기초하여, 1-5% 부피 비율은, 필름이 제제 중의 BAK의 양의 3-15배를 함유함을 시사하며, 이로써 보존제의 희석의 임의의 가능성에 대하여 보호하는 강한 완충 효과를 나타낸다.

[0171] 보존제 제거 입자를 포화시키도록 일정 기간 동안 다양한 조성 HEMA/MMA 입자와 약물을 평형화하는 능력을 드롭당 퍼센트 약물 흡수에서 드롭으로 나타내었다: 도 36-38은 각각 티몰롤 말레에이트 용액을 사용한 비-평형화된, 2주 평형화된, 및 5일 평형화된 입자에 대한 것이고; 도 39-40은 각각 비신 용액을 사용한 비-평형화된 및 1주 평형화된 입자에 대한 것이고; 도 41-42는 각각 비신 A 용액을 사용한 비-평형화된 및 1개월 평형화된 입자에 대한 것이고; 도 43-45는 비마토프로스트 용액을 사용한 다양한 HEMA/MMA 조성물의 비-평형화된 및 여러 날 평형화된 입자에 대한 것이다.

[0172] **드롭 측정에 대한 SOP는 하기와 같다.**

[0173] UV-Vis 분광광도법에 의한 단일 점안제 측정 및 분석

[0174] **1. 목적**

[0175] 이 표준 작업 절차 (SOP)는 점안제 병으로부터 방출된 단일 드롭 중의 시약 (또는 다중 시약)의 농도를 분석하기 위해 사용된 장비 및 과정을 기술한다. 이 SOP는 필터를 갖거나 갖지 않는 점안제 병에 적용가능하다. 점안제 중의 농도의 정량화는 삽입된 필터에 의한 시약의 흡수 백분율 계산을 가능하게 한다.

[0176] **2. 물질**

[0177] 2.1. 점안제 병

[0178] 2.2. 점안제 병 팁 (필터를 갖거나 갖지 않음)

[0179] 2.3. 점안제 병 캡

[0180] 2.4. 0.5-5 ㎖ 피펫 (피셔브랜드 엘라이트(Fisherbrand Elite))

[0181] 2.5. 100-1000 ㎕ 피펫 (피셔브랜드 엘라이트)

[0182] 2.6. 20-200 ㎕ 피펫 (피셔브랜드 엘라이트)

[0183] 2.7. 피펫 팁 (피셔브랜드 엘라이트)

[0184] 2.8. 마이크로 석영 큐벳, 백색 벽, 0.4㎖, 10㎜, 셀, 큐벳, 분광계, 1㎝ (사이언스 아웃렛(Science Outlet))

[0185] 2.9. 질량 저울 (덴버 인스트루먼트(Denver Instrument) M-220D)

[0186] 2.10. UV-Vis 분광광도계 (써모스펙트로닉 제네시스(ThermoSpectronic Genesys) 10UV)

[0187] **3. 시약**

[0188] 3.1. 인산염 완충 식염수, 1×[PBS] (코닝(Corning))

[0189] 3.2. 에탄올 (200 프루프, 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))

[0190] 3.3. 탈이온수 [DI 수]

[0191] 3.4. 점안제 병 제제 (실험에 따라 달라짐)

[0192] **4. 절차**

[0193] 4.1. 큐벳 세정

[0194] **이 섹션의 단계는 절차 전반에 걸쳐 반복된다. 사용시, 이 섹션이 참조된다.**

[0195] 4.1.1. 큐벳 내부의 임의의 잔류 액체 제거함

[0196] 4.1.2. 큐벳을 DI 수로 충전한 후, 큐벳을 비움

[0197] 4.1.3. 큐벳을 DI 수로 두번째 충전한 후, 큐벳을 비움

[0198] 4.1.4. 큐벳을 에탄올로 충전한 후, 큐벳을 비움

[0199] 4.1.5. 큐벳을 DI 수로 충전한 후, 큐벳을 비움

[0200] 4.1.6. 큐벳을 DI 수로 충전한 후, 큐벳을 비움

[0201] 4.1.7. 큐벳을 건조시까지 공기 건조시킴

[0202] 4.2. 점안제 병 조립

[0203] 4.2.1. 이전에 조립되지 않은 경우, 점안제 병, 팁 및 제제를 합침

[0204] 4.2.2. 제제를 점안제 병 내로 삽입함

[0205] 4.2.3. 팁을 병 내로 삽입함

[0206] 4.2.4. 병을 캡핑함

[0207] 4.2.5. 평형화가 요구되는 경우, 섹션 4.3으로 진행함. 그렇지 않은 경우, 4.4로 건너뜀

[0208] 4.3. 평형화 (필터만)

[0209] **평형화는, 제제와 필터 사이의 접촉 시간으로 인해 필터를 원하는 시약으로 포화시켜, 점안제 사용 동안 흡수를 방지할 수 있도록 한다.**

[0210] 4.3.1. 병을 조심스럽게 역전시켜, 캡 및 팁이 아래쪽으로 향하게 한다.

[0211] 4.3.2. 출발 시간을 마킹하고, 원하는 기간 동안 역전시켜 유지함

[0212] 4.3.3. 병을 주기적으로 검사하여, 제제의 누설이 없도록 보장함

[0213] 4.3.4. 원하는 기간 후, 점안제 병을 다시 직립 위치로 복귀시킴

[0214] 4.3.5. 점안제 측정을 위해 섹션 4.4로 진행함

[0215] 4.4. 점안제 측정

[0216] 4.4.1. 큐벳 외부를 DI 수로 세정함

[0217] 4.4.2. 큐벳 내부의 세정을 위해 섹션 4.1에 따름

[0218] 4.4.3. 큐벳을 PBS로 충전시킴

[0219] 4.4.4. 큐벳을 UV-vis 분광광도계 내로 삽입함

[0220] 4.4.5. UV-vis 분광광도계를 폐쇄하고 블랭크를 셋팅함

[0221] **주: 파장 및 UV-vis 셋팅은 사용되는 제제에 따라 달라질 것이다.**

[0222] 4.4.6. 블랭크 셋팅 후, 큐벳을 제거함

[0223] 4.4.7. 세정 절차를 위해 섹션 4.1을 따름

[0224] 4.4.8. 깨끗한 큐벳을 질량 저울 상에 놓는다.

[0225] 4.4.9. 테어링(taring)함

[0226] 4.4.10. 점안제 병을 취하여, 역전시키고, 큐벳 상에서 유지함

[0227] 4.4.11. 점안제 병을 단일 드롭이 큐벳 내로 떨어질 때까지 가볍게 쥐어짠다

[0228] 4.4.12. 큐벳 내의 드롭의 질량을 기록함

[0229] 4.4.13. 점안제 병을 저장으로 복귀시킴

[0230] 4.4.14. 희석을 위한 PBS의 필요 질량을 계산함

[0231] **주: 첨가된 PBS의 이 양은 원하는 희석에 기초하여 달라질 것이다.**

[0232] 4.4.15. 적절한 피펫 및 피펫 팁을 사용하여 PBS의 필요 질량을 큐벳 내에 첨가하고, 첨가된 질량을 기록함

[0233] 4.4.16. 큐벳을 가볍게 진탕시켜 혼합함

[0234] 4.4.17. 큐벳을 UV-vis 분광광도계 내부에 배치함

[0235] 4.4.18. UV-vis를 폐쇄하고 샘플을 측정함

[0236] 4.4.19. 데이터를 기록함

[0237] 4.4.20. 큐벳을 제거하고, 섹션 4.1에 따라 세정함.

[0238] 4.4.21. 동일한 제제로 제2 샘플을 측정하는 경우, 단계 4.4.8에서 출발함

[0239] **5. 데이터 분석**

[0240] 이 절차는, 점안제 병에서 배출 후의, 제제 용액의 희석된 드롭의 스펙트럼을 수집한다. 농도를 계산하기 위해, 스펙트럼을 기지의 농도 용액의 측정 스펙트럼인 보정 곡선(calculation curve)과 비교해야 한다. 둘을 비교하여, 측정 곡선과 보정 곡선의 스펙트럼 높이 사이의 비율을 찾고, 이는 이들의 농도와 동일한 비율이다. 이 절차를 위해, 보정 곡선을 섹션 4.4에 배치된 절차에 의해, 그러나 기지의 농도의 용액, 통상적으로는 출발 용액 상에서 합쳤다. 이 용액은 임의의 필터를 통해 전달되지 않았고, 용액의 흡수가 없는 경우를 나타내었다.

[0241] 드롭이 측정되고 보정 곡선과 비교되면, 이를 농도로 환산할 수 있고, 이는 희석을 고려할 때, 흡수된 약물의 양을 나타낼 수 있다. 소실된 질량의 이 비율이 필터에 의한 흡수 백분율로 고려된다.

[0242] BAK 제거를 위한 표준 작업 절차.

[0243] **목적/배경**

[0244] 이 절차의 목적은 상업적 점안제 제제로부터의 벤즈알코늄 클로라이드 제거를 평가하기 위한 정보를 제공하는 것이다. 상업적 다중-용량 안과용 제제는, 제제의 멸균성 유지를 위해 첨가된 보존제 함량, 즉 벤즈알코늄 클로라이드를 갖는다. 다중-용량 제제의 높은 투여 빈도로 인해, 이러한 보존제가 전신 흡수 증가를 초래한다. 이는 각막에 대한 비가역적 손상을 야기한다. 안전한 다중-용량 무보존제 제제의 전달을 위해, p-HEMA 또는 p-HEMA/MAA 입자로부터 제조된 필터가 디자인된다. BAK의 농도가 여과된 제제 중에서 상당히 낮기 때문에, 계면 표면 장력 데이터를 사용하여 제제로부터의 보존제의 제거 비율을 평가한다. 절차는 펜던트 드롭 장력계에서 단

지 최소량의 백그라운드를 요구하여 프로토콜을 따르면서도, 동시에 BAK 제거의 평가를 위해 필수적인 상세화된 표면 장력 측정을 수행하기 위해 충분히 완전한 기술을 요구한다.

[0245] **화학물질:**

[0246] · 단량체: 2-히드록시에틸 메타크릴레이트 (HEMA, 97%) 단량체 및 메타크릴산 (99%), 시그마-알드리치 케미칼즈 사(Sigma-Aldrich Chemicals, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)

[0247] · 가교제: 에톡실화된 (15) 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 사(SR9035), 사르토머 사(Sartomer, 미국 펜실바니아주 와링턴 소재)로부터 구입

[0248] · 광-개시제: 광-개시제 다로쿠르® 1173, 시바 스페셜티 케미칼즈 사(Ciba Specialty Chemicals, 미국 뉴욕주 태리타운 소재)

[0249] · 에탄올 (200 프루프), 데콘 래보래토리즈 인코포레이티드 사(Decon Laboratories Inc., 미국 펜실바니아주 킹 오브 프루시아 소재)

[0250] · 벤즈알코늄 클로라이드, 엠피 바이오메디칼즈, 엘엘씨 사(MP Biomedicals, LLC)

[0251] · 탈이온수

[0252] **재료 및 장비**

[0253] · 와트만© 인터내쇼날 리미티드(Whatman© International limited) 필터지 크기 1 (11㎝ 직경, 11㎛기공 크기)

[0254] · 루어 록(Luer Lok) 팁 시린지, BD 사(미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스)

[0255] · 14-게이지, 1.5" 정밀 어플리케이터 분배기 니들, 크리에이티브 하비즈 사(Creative Hobbies)

[0256] · 표준 30㎖ 점안제 병, 탑웰 인코포레이티드 사(Topwell Inc., 미국 켄터키주 렉싱턴 소재)

[0257] **절차**

[0258] **필터 층의 제조**

[0259] · 디자인된 점안제 병의 표준 팁 또는 플러그를 분리시킴.

[0260] · 플러그 (점적기 팁)를 검사하여, 이것이 잘려나가거나(clipping) 균열되지 않음을 확인함.

[0261] · 플러그의 노즐을 필터지의 2개 층으로 충전시킴. 필터지 (플러그의 노즐의 공칭 직경에 기초하여 예비-절단됨)가 노즐을 덮은 것을 확인함. 이는, 패킹된 필터로부터 미세한 입자가 여과된 점안제 제제와 함께 분배되지 않도록 보장하기 위한 것임.

[0262] · 대략 0.1 g의 예비-제조된 p-HEMA 또는 p-HEMA/MAA 입자를 측정함. 플러그의 노즐 하부 영역을 입자로 패킹함.

[0263] · 플러그의 기저부를 필터 직물의 층으로 덮어 이들이 플러그 내에서 온전히 남아있도록 보장함.

[0264] · 필터 직물의 층을 핀셋으로 가볍게 탭핑하여, 이것이 플러그의 기저부 근처에서 온전히 남아있도록 보장함.

[0265] · 필터/패킹된 플러그를 점안제 병의 목부 상에 마운팅하여, 제안된 디자인을 완성함.

[0266] · 모든 점안제 병에 패킹된 입자의 명칭 및 함량이 라벨링된 것을 확인함.

[0267] **입자 세정을 위한 일반적 가이드라인**

[0268] · 입자로 패킹된 플러그를 디자인된 점안제 병으로부터 분리시킴.

[0269] · 10-15 ㎖의 둘베코(Dulbecco) 인산염 완충 식염수 (PBS)를 점안제 병 내로 전달하고, 패킹된 플러그를 다시 병에 장착함.

[0270] · 점안제 병을 가볍게 쥐어짜서, 10㎖의 전달된 인산염 완충 식염수를 점안제 병으로부터 회수함. 이 단계는 필터 층 내의 불순물이 PBS로의 노출시 침출되도록 보장함.

[0271] · 디자인된 점안제 병으로부터 세정된 필터를 제거함.

[0272] · 점안제 병을 DI 수로 헹구고, 이를 공기-건조시킨 후 점안제 제제를 전달함.

[0273] · 10-15 ㎖의 상업적 점안제 제제 (0.01 % 벤즈알코늄 클로라이드)를 점안제 병 내로 전달하고, 세정된 필터를 다시 병에 장착함.

[0274] **표면 장력 측정 이전의 가이드라인**

[0275] · 매립된 필터를 갖는 점안제 병을 가볍게 쥐어짜서, 0.5㎖의 상업적 점안제 제제를 회수함. 0.5㎖의 초기 용량을 회수하여 여과된 제제의 희석을 피함.

[0276] · 여과된 제제의 표면 장력 측정을 위해 0.5㎖ (각각 33㎕의 대략 15 드롭)의 부피를 투여함. 24시간의 기간 후, 여과된 제제의 추가의 배치 (0.5㎖)를 회수하고, 여과된 제제의 표면 장력을 모니터링함.

[0277] · 표준 5㎖ 바이알 또는 마이크로플레이트를 사용하여, 표면 장력 측정을 위한 여과된 제제를 수집함. 바이알 또는 마이크로플레이트의 표면을 아세톤 및 DI 수로 헹군 후, 투여 제제를 수집함.

[0278] · 새로운 루어 록 시린지 및 니들을 사용하여, 바이알 또는 마이크로플레이트로부터 투여 제제를 회수함.

[0279] **펜던트 드롭 장력계를 사용한 표면 장력 측정**

[0280] 이 섹션은, DSA 크루스 펜던트 드롭 장력계 및 DSA v. 1.9 드롭 형상 분석기의 사용자가, 계면 표면 장력 측정을 수행하는 것을 돕도록 의도된 것이다.

[0281] · DSA100 펜던트 드롭 장력계의 스위치를 켬. 작성 시점에서, DSA v. 1.9는 표면 장력 측정을 위해 장력계를 작동시키기 위해 사용되는 소프트웨어 패키지임. 단축 기호를 사용하여 DSA1 소프트웨어를 시작함. 하기 설명은 DSA 소프트웨어의 사용자 인터페이스를 나타냄.

[0282] · 기울기의 경사각이 0° 로 셋팅되도록 보장함.

[0283] · 이후 메뉴 항목 *FG* > *Acquire*를 선택하여 이미지 전송을 라이브 모드로 셋팅함. 대안적으로, 단축 키 F5를 사용하여 이를 수행할 수도 있음.

[0284] · 옵션(*Options*) 하의 메뉴에서, 차례로 옵션 드롭 타입 및 서브타입 *(options Drop Type and Sub Type)*을 선택함. 드롭 유형이 펜던트 드롭[PD] 및 서브타입에 대하여 (*Pendant Drop [PD] and for subtype*)로 선택되고; 드롭의 구성이 탑*(Top)* -> 바텀*(Bottom)*으로 셋팅됨을 확인함.

[0285] · 수동 침착 시스템에서 투여 제제를 함유하는 루어 록 시린지를 핏팅함. 하기 설명은 침착 시스템에 배치된 예비-충전된 시린지를 나타냄. 시린지의 플런저(plunger)의 팁이 침착 시스템과 어긋나면, DSA 장치 패널 하의 리필(refill) 탭을 클릭함. 이는 침착 시스템에 존재하는 놉(knob)의 위치를 상향 이동시켜 플런저에 대한 공간을 허용함.

[0286] · 니들의 위치를 이것이 이미지에서 나타날 때까지 하향 이동시킴. 이는 장치 제어 패널에 존재하는 스크롤 바의 위치 조정에 의해 수행될 수 있음. 대안적으로, 니들의 위치는 또한 단축 키 페이지 업(Page Up) 및 페이지 다운(Page Down)에 의해 제어될 수 있음.

[0287] · 렌즈 줌을 조절하여 니즐의 이미지가 프레임의 중심을 차지하도록 함. 이는 "줌(Zoom)" 놉을 DSA 100 장비의 좌측 상단에서 회전시킴으로써 수행됨. 이미지 첨예도 조정을 위해, 옵션(*Options*)> 포커싱 어시스턴트 *(Focusing Assistant)*를 클릭하여 포커스 놉을 DSA100 장비의 좌측 상단에서 튜닝함. 필드 "중앙(Median)"이 컬러 코딩되고 녹색으로 나타나야 하며, 이는 큰 수치를 나타냄. 중앙값의 좋은 범위는 75-80임. 대안적으로, 각각 단축 키 홈(Home) 및 엔드(End)를 사용하여 초첨 길이를 조정할 수 있음.

[0288] · 장치 제어 패널에서 투여(Dosing) 탭을 선택함. 시린지 내의 제제를 투여 탭에 존재하는 2개의 활성 버튼을 사용하여 투여할 수 있음. 화살표 방향은 시린지 플런저의 이동에 상응함. 위쪽 화살표로 마킹된 버튼을 클릭하여 시린지로부터 드롭을 투여함.

[0289] · 투여 모드가 연속식으로 셋팅됨을 확인함. 투여 속도는 입력 필드 또는 슬라이딩 제어기를 사용하여 입력될 수 있음. 시린지 내의 여과된 제제의 부피는 단지 0.5㎖이기 때문에, 권장 유속은 20 - 200 ㎕/분으로 셋팅됨. 보다 높은 투여 속도는 드롭 생성에 적합하지 않으며, 이는 단지 시린지 내의 내용물을 비우기 위한 것임.

[0290] · 드롭이 전체 프레임 높이의 80%만큼을 차지하도록 줌 및 니들 높이를 조정함. 이미지는 3색 라인을 함유함. 이들 라인은 제제의 표면 장력을 평가하기 위해 소프트웨어가 사용하는 드롭 굴곡의 영역을 한정함. 이들은 마

우스 키를 눌러 유지함으로써 이동될 수 있음.

[0291] · 상단 2개 라인이 니들의 영역 내에 배치됨을 확인함. 니들의 폭은 이들 두 라인 사이에서 측정됨. 하부 라인은 제제 드롭과 니들 사이의 주행점 약간 아래에 배치됨. 소프트웨어는 표면 장력 평가를 위해 이 라인 아래의 드롭 굴곡을 사용함.

[0292] · 니들 폭에 기초한 수동 보정: 드롭의 표준 이미지는 이미지의 8 인치 수평 폭에 대하여 768 픽셀을 함유함. 펜던트 드롭 측정에 사용되는 14-게이지 1.5" 정밀 니들의 공칭 외경은 0.5144㎜임. 맞춤 소프트웨어를 사용하여 드롭 이미지를 불러오고 니즐의 폭을 인치 단위로 추정할 수 있음. 이미지의 스케일 또는 배율 계수는 니들 직경에 기초하여 계산됨.

$$\begin{aligned} &\textit{배율 계수}\ [MAG] \\ &= \frac{\textit{수평 폭에 대한 이미지 내에 포함된 픽셀의 수}\ [768]}{\textit{드롭 이미지의 수평 폭}\ [8"]} \\ &\times \frac{\textit{드롭 이미지 내에서 차지하는 영역에 기초한 니들 폭}\ [x"]}{14 - \textit{게이지 니들의 공칭 외경}\ [0.5144\,mm]} \\ &= Y\ \textit{픽셀}/mm \end{aligned}$$

[0293]

[0294] · 옵션(*Options*) 하의 메뉴에서, *드롭 정보(Drop Info)를 클릭하고 이들 각각의 입력 필드 하에 파라미터의 값을 검사함. 니들 직경 및 계산된 배율 계수가 올바른 값으로 셋팅됨을 확인함. 제제의 표면 장력이 유체-공기 계면에 기초하여 측정되는 경우, 매립 상의 밀도를 공기의 밀도로 셋팅함.*

[0295] · 모든 파라미터가 셋팅되면, 메뉴 아래의 기호 바에 존재하는 기호를 클릭함. DSA1은 드롭을 둘러싼 녹색/적색 윤곽선에 의해 나타나는 드롭 형상을 결정하고 추출함.

[0296] · 기호 바에 있는 기호를 클릭함. 영-라플라스 핏팅을 사용하여 제제의 표면 장력을 계산함. 측정된 값은 결과(Results) 창에 나타남.

[0297] · 시간의 함수로서 제제의 표면 장력을 모니터링하기 위해, 즉, 제제의 동적 표면 장력을 특정하기 위해, 옵션 하의 트랙커-맨(Tracker-man)을 클릭함. 동적 측정의 지속기간을 입력하고, 이후 항목 "추출 프로파일 및 보정(Extract Profile and Calculation)"이 체크되었음을 확인함. 규칙적인 시간 간격으로 제제의 계면 표면 장력의 추정치를 얻기 위한 피처(feature)를 시작함.

[0298] · 24시간의 기간 후, 여과된 제제의 추가의 배치, 0.5㎖ (각각 33㎕의 대략 15 드롭)를 회수하고, 여과된 제제의 표면 장력을 모니터링함. 10㎖의 제제가 투여될 때까지 측정을 반복함.

[0299] 히드로겔 입자의 제조에 대한 SOP는 하기와 같다.

[0300] **점안제 필터를 위한 히드로겔 입자의 제조**

[0301] 1.0 목적

[0302] 이 SOP는, 안과용 약물 용액을 위해 디자인된 필터 팁 내에서의 벤즈알코늄 클로라이드 (BAK)의 흡수를 위한 입자를 제조하기 위한, 다수의 비율의 메타크릴산 (MAA) 및 2-히드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA)를 사용한 제조를 기술한다.

[0303] 2.0 시약 및 물질

[0304] 2.1 화학물질

[0305] 2.1.1 단량체: 2-히드록시에틸 메타크릴레이트 (HEMA, 97%) 단량체 및 메타크릴산 (99%), 시그마-알드리치 케미칼즈 (미국 미주리주 세인트 루이스 소재).

[0306] 2.1.2 가교제: 에톡실화된 (15) 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (SR9035), 사르토머 (미국 펜실바니아주 와링턴 소재)로부터 구입

[0307] 2.1.3 광-개시제: 광-개시제 다로쿠르® 1173, 시바 스페셜티 케미칼즈 (미국 뉴욕주 태리타운 소재)

[0308] 2.1.4 에탄올 (200 프루프), 데콘 래보래토리즈 인코포레이티드 (미국 펜실바니아주 킹 오브 프루시아 소재)

[0309] 2.1.5 탈이온수

[0310] 2.2 물질 및 장비:

[0311] 2.2.1 리터 비커 [피셔 인더스트리즈(Fisher Industries)]

[0312] 2.2.2 자기 교반기 (대략 5㎝*0.6㎝)

[0313] 2.2.3 스패튤라

[0314] 2.2.4 파라-필름 [베미스 래보래토리(Bemis laboratory) 필름 4'*4']

[0315] 2.2.5 막자사발 (13㎝*5㎝) 및 막자 (13㎝*3㎝)

[0316] 2.2.6 와트만© 인터내쇼날 리미티드 필터지 크기 1 (11㎝ 직경, 11㎛기공 크기)

[0317] 2.2.7 55×17㎜ (직경×높이) 파이렉스® 페트리 디쉬.

[0318] 2.2.8 310 nm에서 예리한 피크를 갖는 16.50 mW/cm^2 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 카슨 소재)

[0319] 2.2.9 웰치(Welch) 2546B-01 표준 듀티 진공 필터.

[0320] 2.2.10 날젠(Nalgene)© 180 PVC 비-독성 오토클레이브형 LAB/FDA/USP VI 등급 (3/8" ID).

[0321] 2.2.11 코닝 파이렉스© 125㎖ 마이크로-필터 삼각 플라스크.

[0322] 2.2.12 쿠어스 쿠어스텍(Coors Coorstek)© 320㎖ 90㎜ 세라믹 자기 부흐너(Buchner) 진공 필터 깔때기.

[0323] 3.0 절차

[0324] 3.1 **입자 제조 단계 (50 g 배치 크기)**

[0325] **(단량체-100% HEMA)**

[0326] 3.1.1 42㎖ (1 T)의 HEMA 단량체, 3㎖ (0.07 T)의 가교제 SR9035, 360㎖ (8.5 T)의 탈이온 (DI) 수를 1 리터 비커 내에서 혼합함.

[0327] 3.1.2 실온에서 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반기를 사용하여 혼합물을 교반함.

[0328] 3.1.3 30분 동안 순수 질소로 버블링함으로써 혼합물을 탈산소화시킴.

[0329] 3.1.4 탈기 단계 후, 300㎕ (0.007 T)의 광개시제 다로쿠르® 1173을 첨가함.

[0330] 3.1.5 이어서, 310nm에서 예리한 피크를 갖는 16.50 mW/cm^2 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 카슨 소재)에 의해 2시간 동안 UV 광을 혼합물에 조사함.

[0331] 3.1.6 UV 경화 동안, 물 증발 및 산소화를 피하기 위해 비커의 상단이 파라필름 시트로 덮여 있음을 확인함. 또한, 약 90 rpm으로 자기 교반 바를 사용하여 혼합물을 연속 교반함.

[0332] 3.1.7 중합 단계 후, 혼합물을 약 1500 rpm으로 교반 (대형 모터 교반기 사용)하여 이렇게 형성된 겔을 분해함.

[0333] 3.1.8 이어서, 겔을 진공 여과 방법에 의해 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척함.

[0334] 3.1.9 이어서, 겔을 130-140 °F에서 24시간 동안 건조되도록 방치함.

[0335] 3.1.10 이렇게 얻어진 겔을 막자사발 및 막자를 사용하여 파쇄하여 입자를 얻음.

[0336] 3.2 **입자 제조 단계 (50 g 배치 크기)**

[0337] **(단량체- 50% HEMA + 50% 메타크릴산)**

[0338] 3.2.1 42㎖ (1 T)의 2종의 단량체 (21㎖ HEMA + 21㎖ 메타크릴산), 3㎖ (0.07 T)의 가교제 SR9035, 360㎖ (8.5 T)의 탈이온 (DI) 수를 1 리터 비커 내에서 혼합함.

[0339] 3.2.2 실온에서 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반기를 사용하여 혼합물을 교반함.

[0340] 3.2.3 30분 동안 순수 질소로 버블링함으로써 혼합물을 탈산소화시킴.

[0341] 3.2.4 탈기 단계 후, 300㎕ (0.007 T)의 광개시제 다로쿠르® 1173을 첨가함.

[0342] 3.2.5 이어서, 310nm에서 예리한 피크를 갖는 16.50 mW/cm^2 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 카슨 소재)에 의해 2시간 동안 UV 광을 혼합물에 조사함.

[0343] 3.2.6 UV 경화 동안, 물 증발 및 산소화를 피하기 위해 비커의 상단이 파라필름 시트로 덮여 있음을 확인함. 또한, 약 90 rpm으로 자기 교반 바를 사용하여 혼합물을 연속 교반함.

[0344] 3.2.7 중합 단계 후, 혼합물을 약 1500 rpm으로 교반 (대형 모터 교반기 사용)하여 이렇게 형성된 겔을 분해함.

[0345] 3.2.8 이어서, 겔을 진공 여과 방법에 의해 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척함.

[0346] 3.2.9 이어서, 겔을 130-140 °F에서 24시간 동안 건조되도록 방치함.

[0347] 3.2.10 이렇게 얻어진 겔을 막자사발 및 막자를 사용하여 파쇄하여 입자를 얻음.

[0348] 3.3 **입자 제조 단계 (50 g 배치 크기)**

[0349] **(단량체- 75 % 메타크릴산 + 25 % HEMA)**

[0350] 3.3.1 42㎖ (1 T)의 2종의 단량체 (31.5㎖ 메타크릴산 + 10.5㎖ HEMA), 3㎖ (0.07 T)의 가교제 SR9035, 360㎖ (8.5 T)의 탈이온 (DI) 수를 1 리터 비커 내에서 혼합함.

[0351] 3.3.2 실온에서 900 rpm으로 20분 동안 자기 교반기를 사용하여 혼합물을 교반함.

[0352] 3.3.3 30분 동안 순수 질소로 버블링함으로써 혼합물을 탈산소화시킴.

[0353] 3.3.4 탈기 단계 후, 300㎕ (0.007 T)의 광개시제 다로쿠르® 1173을 첨가함.

[0354] 3.3.5 이어서, 310nm에서 예리한 피크를 갖는 16.50 mW/cm^2 강도의 UVB-10 투과조명기 (울트라·룸, 인코포레이티드, 미국 캘리포니아주 카슨 소재)에 의해 2시간 동안 UV 광을 혼합물에 조사함.

[0355] 3.3.6 UV 경화 동안, 물 증발 및 산소화를 피하기 위해 비커의 상단이 파라필름 시트로 덮여 있음을 확인함. 또한, 약 90 rpm으로 자기 교반 바를 사용하여 혼합물을 연속 교반함.

[0356] 3.3.7 중합 단계 후, 혼합물을 약 1500 rpm으로 교반 (대형 모터 교반기 사용)하여 이렇게 형성된 겔을 분해함.

[0357] 3.3.8 이어서, 겔을 진공 여과 방법에 의해 용액으로부터 분리하고, 다량의 DI 수로 세척함.

[0358] 3.3.9 이어서, 겔을 130-140°F에서 24시간 동안 건조되도록 방치함.

[0359] 3.3.10 이렇게 얻어진 겔을 막자사발 및 막자를 사용하여 파쇄하여 입자를 얻음.

[0360] 3.4 **입자 세정 단계**

[0361] **(모두에 대해 공통적임)**

[0362] 3.4.1 미반응 단량체 부분 및 다른 불순물을 제거하기 위해, 자기 교반기를 사용하여 300 rpm으로 혼합물을 교반하면서 신선하게 파쇄된 입자를 800㎖ (19 T)의 에탄올 중에 2일 동안 침지시킴. 용매를 매일 교환함을 확인함. 진공 여과를 사용하여 에탄올로부터 입자를 분리하고 이들을 24시간 동안 130-140 °F에서 건조시킴.

[0363] 3.4.2 에탄올 세척 후, 자기 교반기를 사용하여 300 rpm으로 혼합물을 교반하면서 입자를 800㎖ (19 T)의 DI 수 중에 4일 동안 침지시킴 (매일 물 교환). 진공 여과를 사용하여 물로부터 입자를 분리하고 이들을 24시간 동안 130-140°F에서 건조시켜 최종 세정된 입자를 얻음.

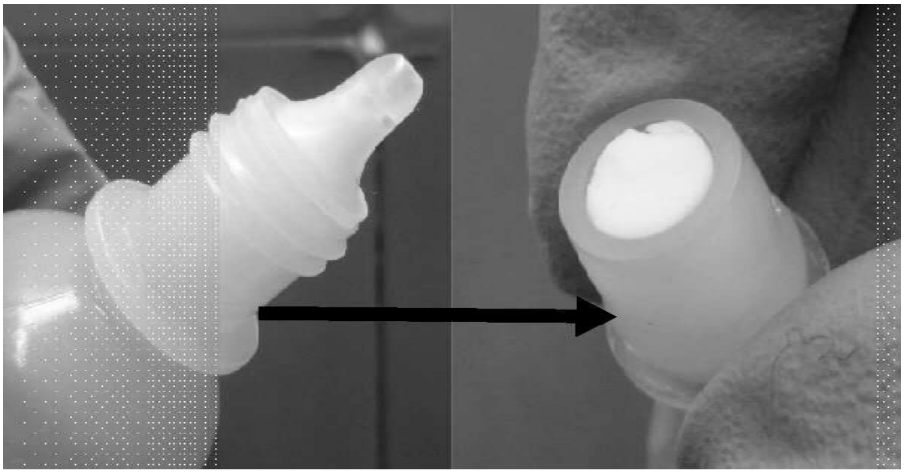
[0364] 본원에서 언급되거나 인용된 모든 특허, 특허 출원, 가출원, 및 공개 문헌은, 이들이 본 명세서의 명시적인 교시내용과 상충되지 않는 범위까지, 모든 도 및 표를 포함하여 그 전체가 참조로 포함된다.

[0365] 본원에 기재된 예시 및 구현예는 단지 예시 목적을 위한 것임을, 또한 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당

업자에게 제안될 것이며 이는 본 출원의 취지 및 범주 내에 포함되어야 함을 이해하여야 한다.

도면

도면1a



도면1b



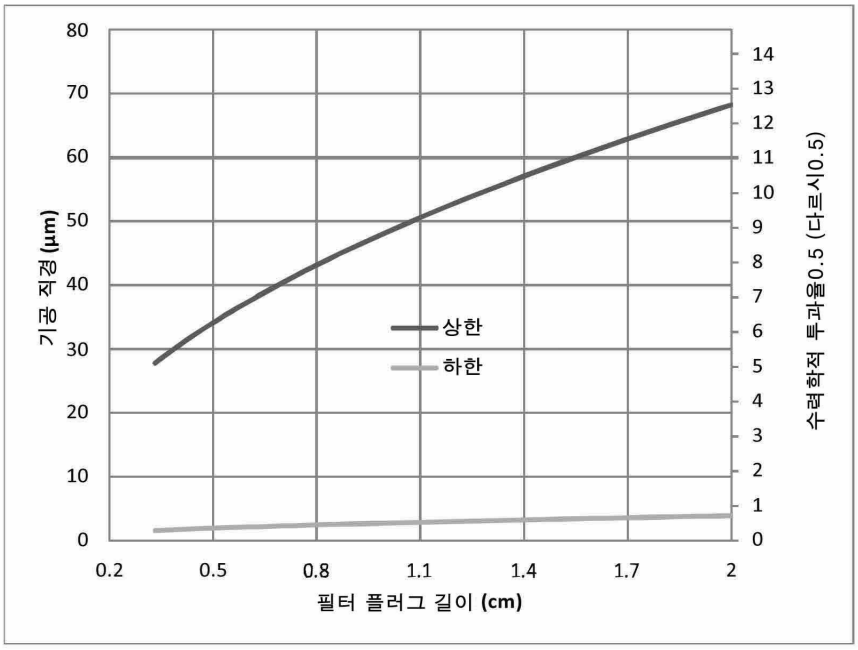
도면2a



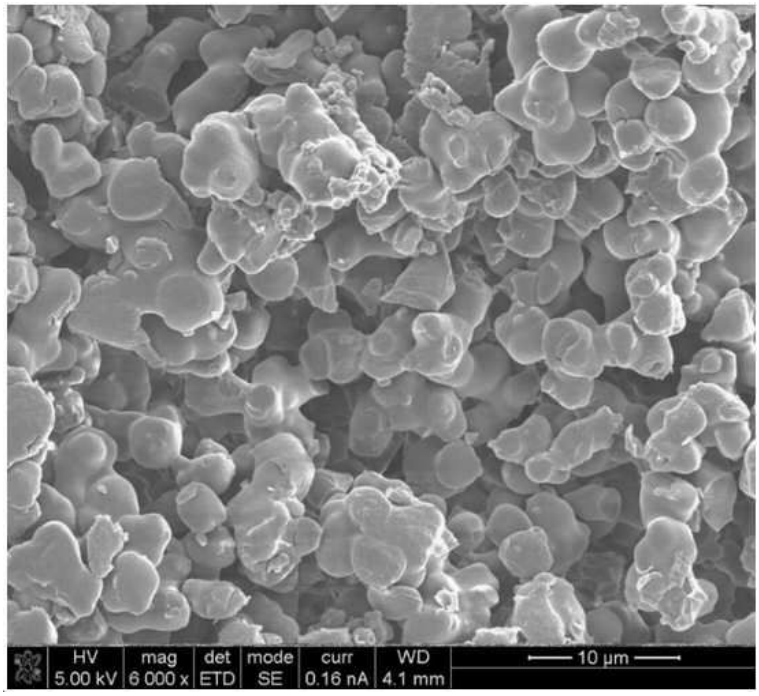
도면2b



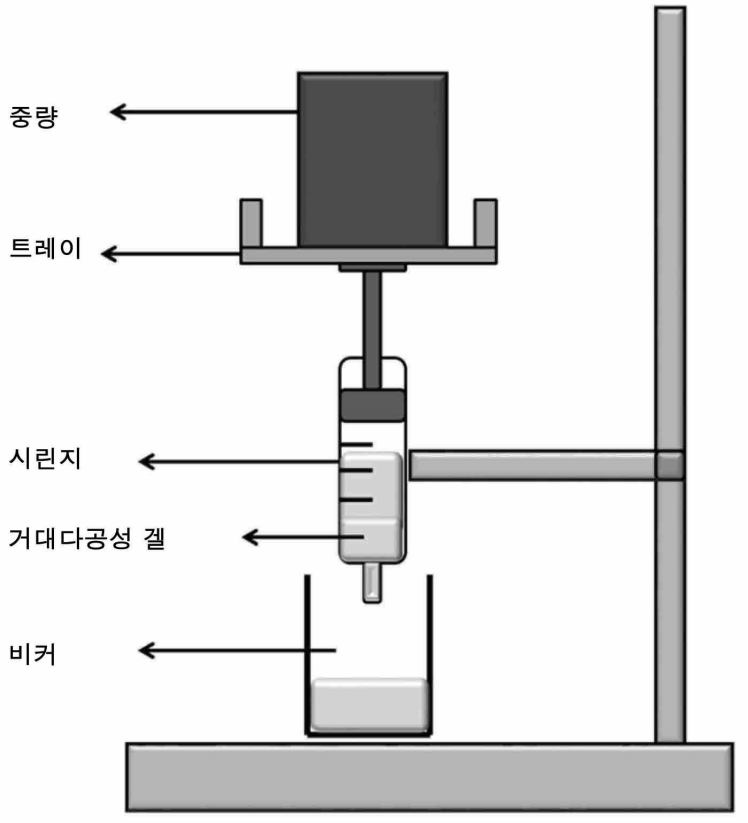
도면3


80
70
60
50
40
30
20
10
0
기공 직경 (μm)
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
수력학적 투과율0.5 (다르시0.5)
상한
하한
0.2
0.5
0.8
1.1
1.4
1.7
2
필터 플러그 길이 (cm)

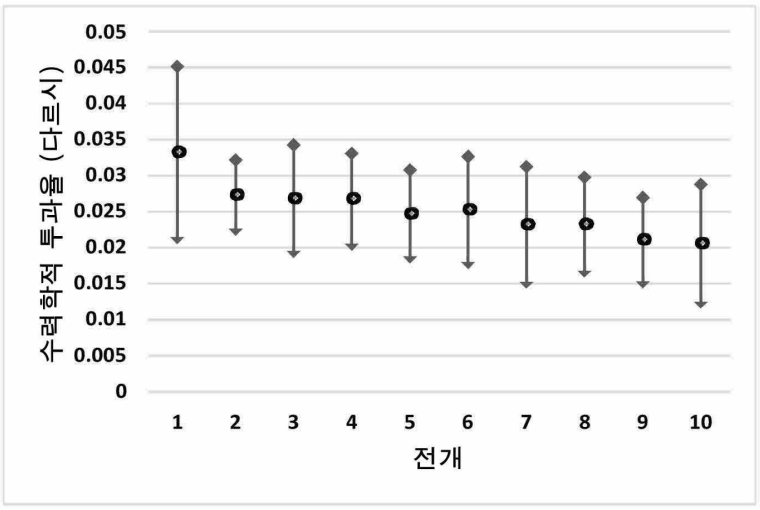
도면4


HV
5.00 kV
mag
6 000 x
det
ETD
mode
SE
curr
0.16 nA
WD
4.1 mm
10 µm

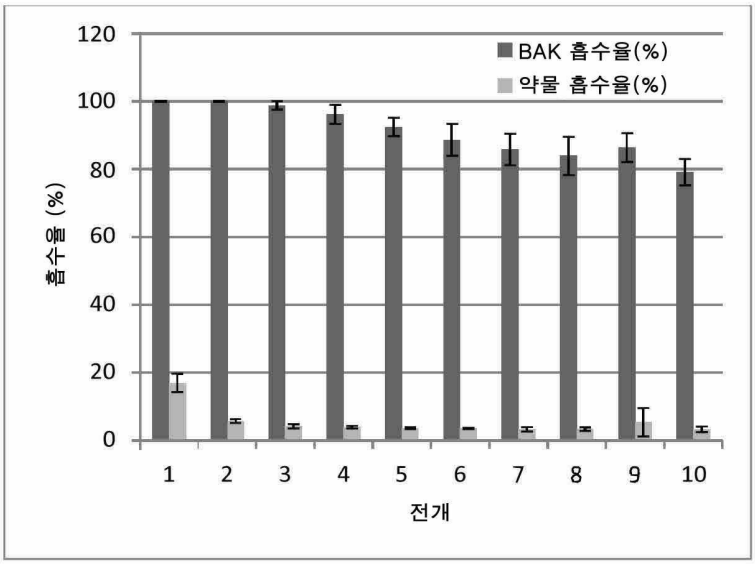
도면5


중량
트레이
시린지
거대다공성 겔
비커

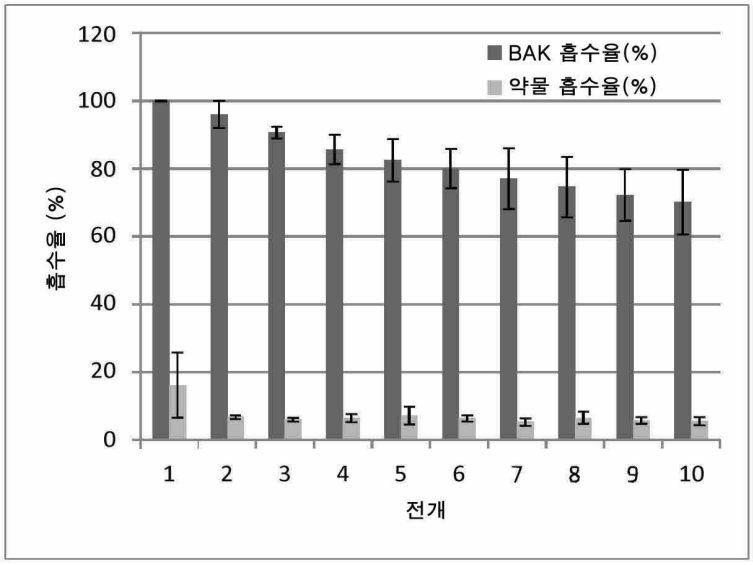
도면6


0.05
0.045
0.04
0.035
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
수력학적 투과율 (다르시)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

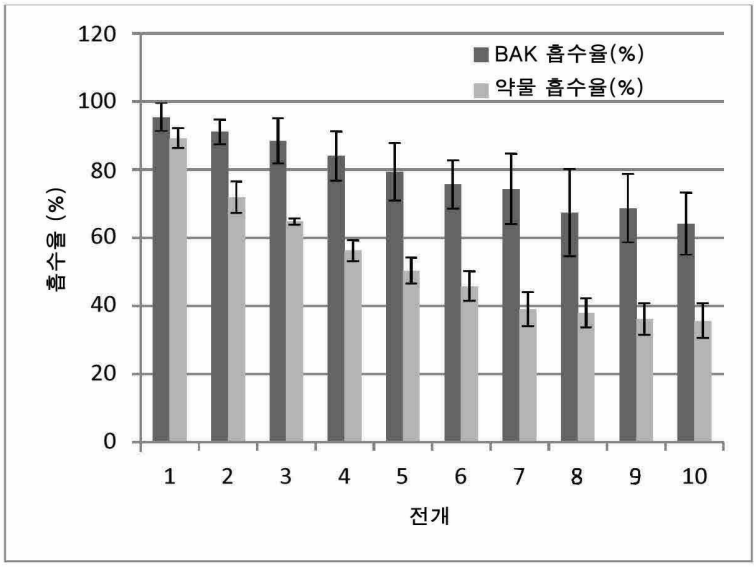
도면7


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

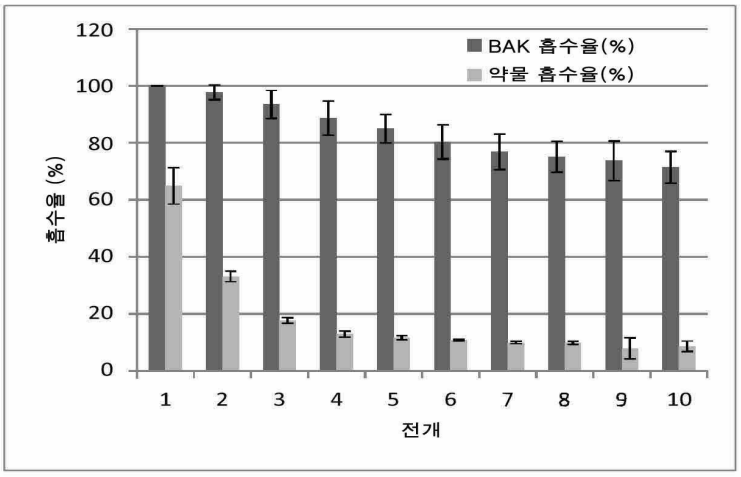
도면8


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

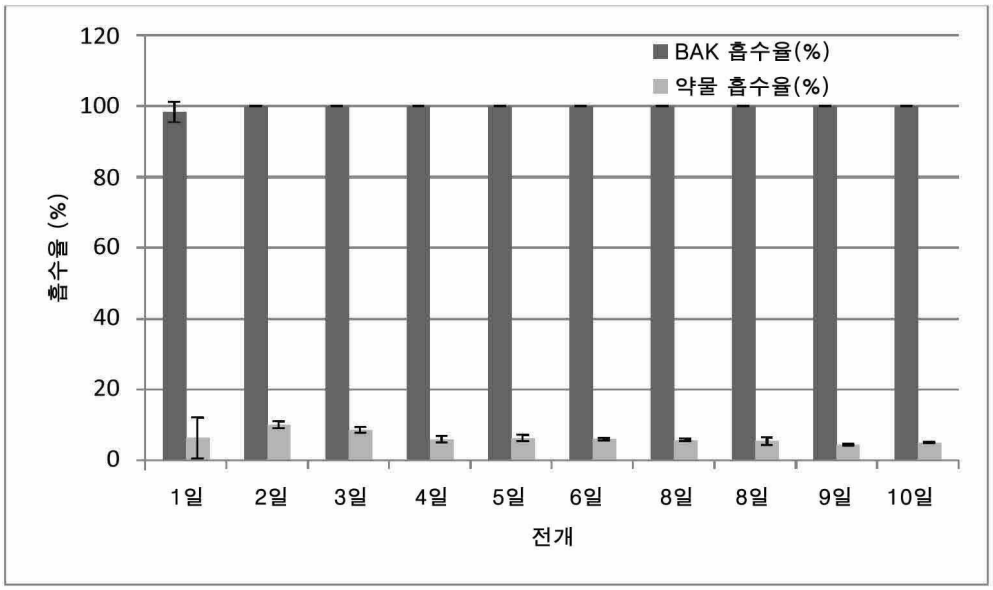
도면9


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

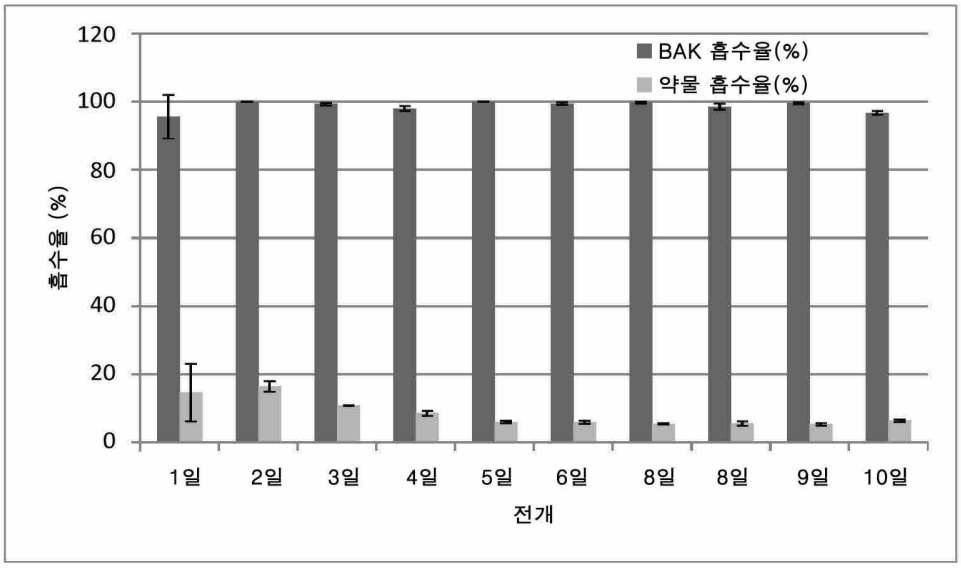
도면10


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

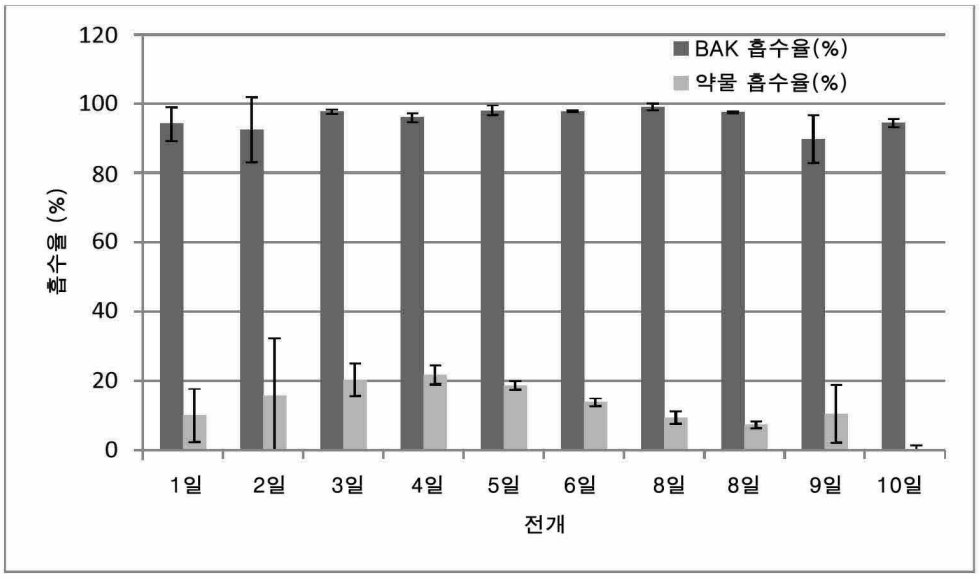
도면11


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1일
2일
3일
4일
5일
6일
8일
8일
9일
10일
전개

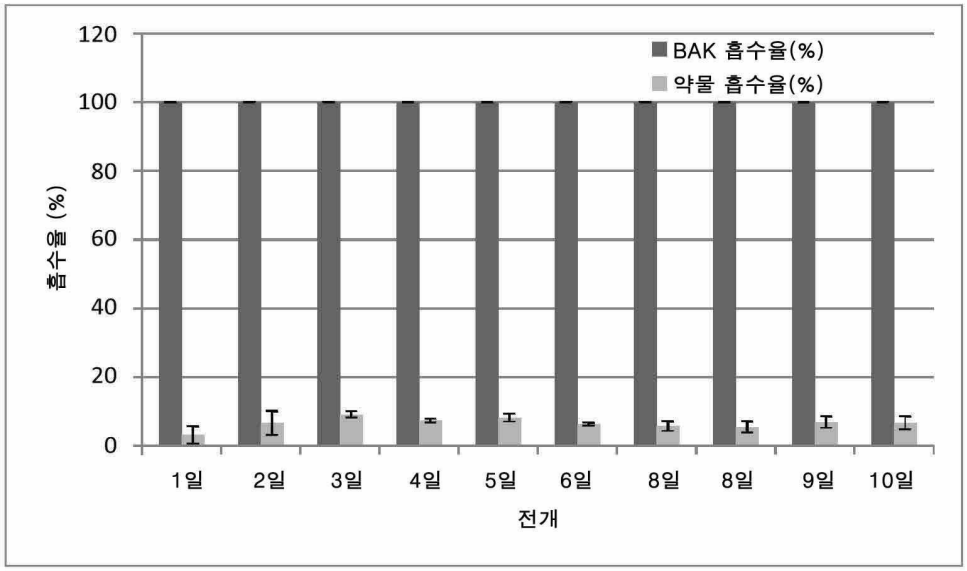
도면12


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1일
2일
3일
4일
5일
6일
8일
8일
9일
10일
전개

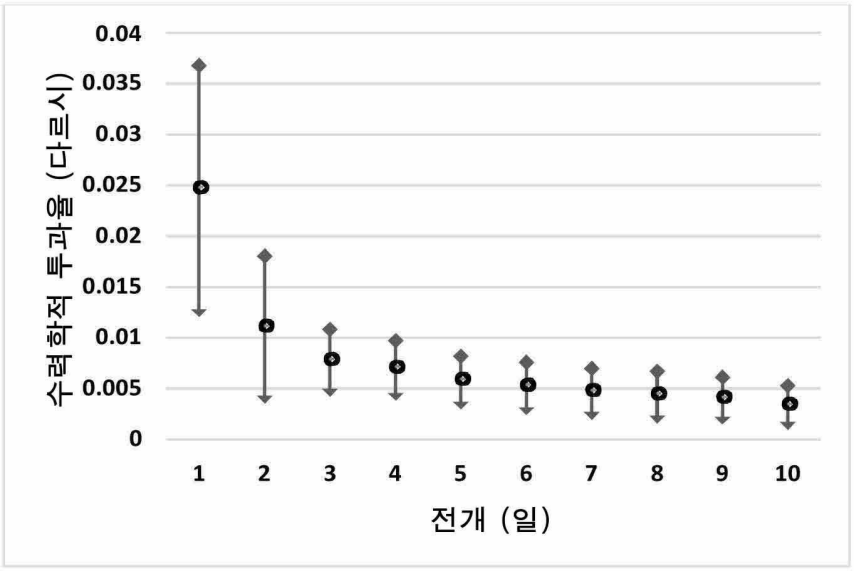
도면13


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1일
2일
3일
4일
5일
6일
8일
8일
9일
10일
전개

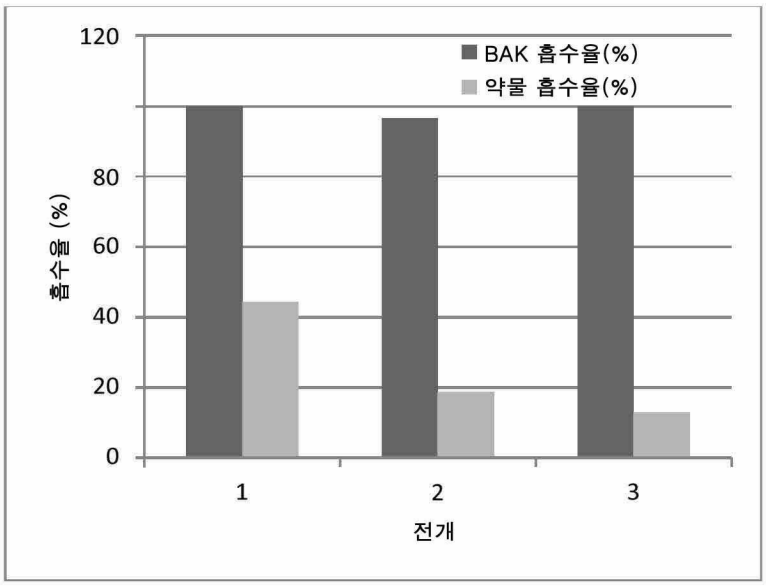
도면14


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1일
2일
3일
4일
5일
6일
8일
8일
9일
10일
전개

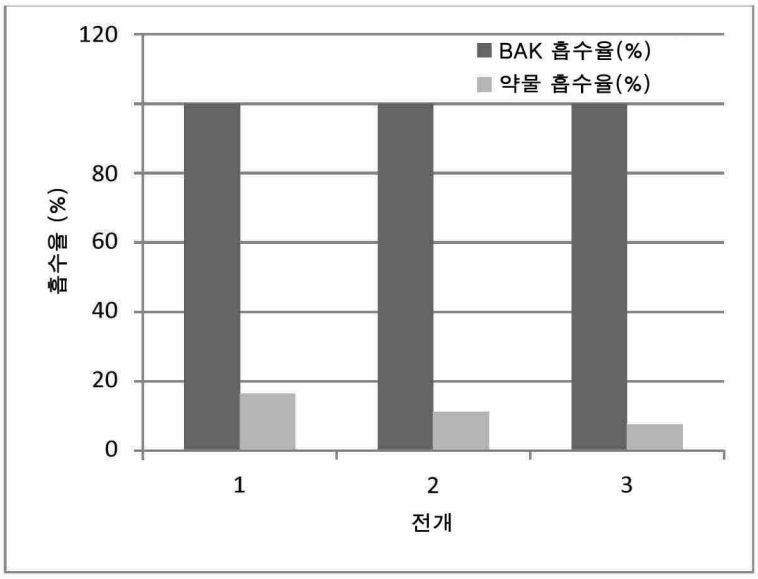
도면15


0.04
0.035
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
수력학적 투과율 (다르시)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개 (일)

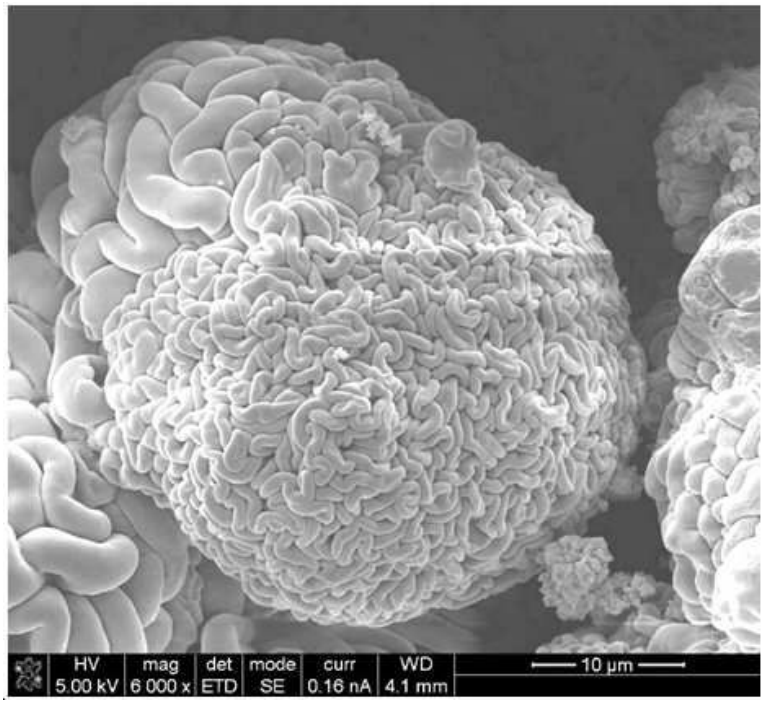
도면16


120
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
전개

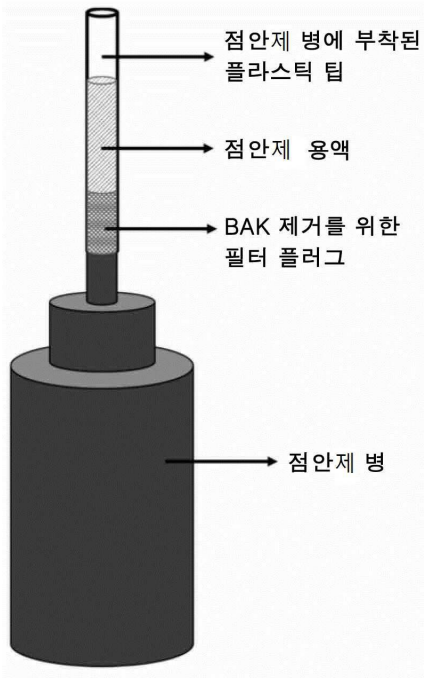
도면17


120
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
전개

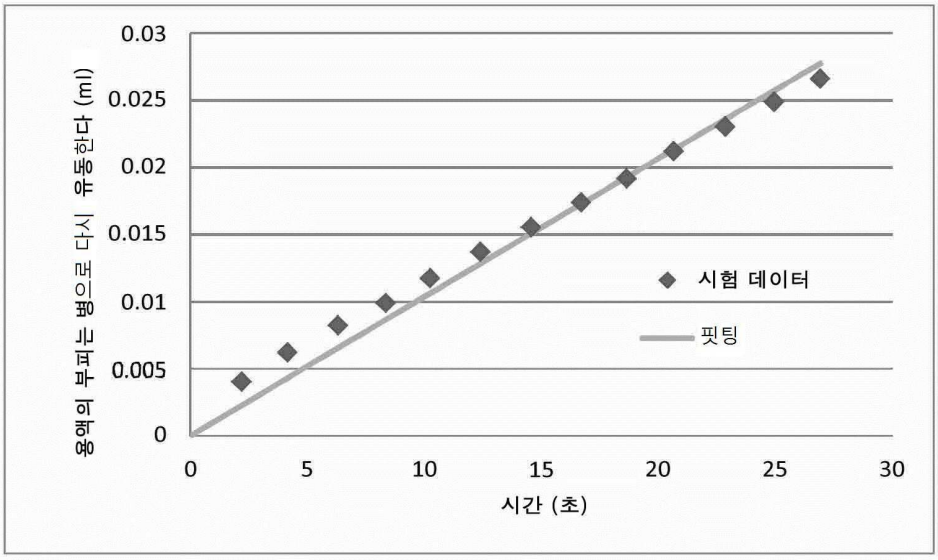
도면18


HV
5.00 kV
mag
6 000 x
det
ETD
mode
SE
curr
0.16 nA
WD
4.1 mm
10 µm

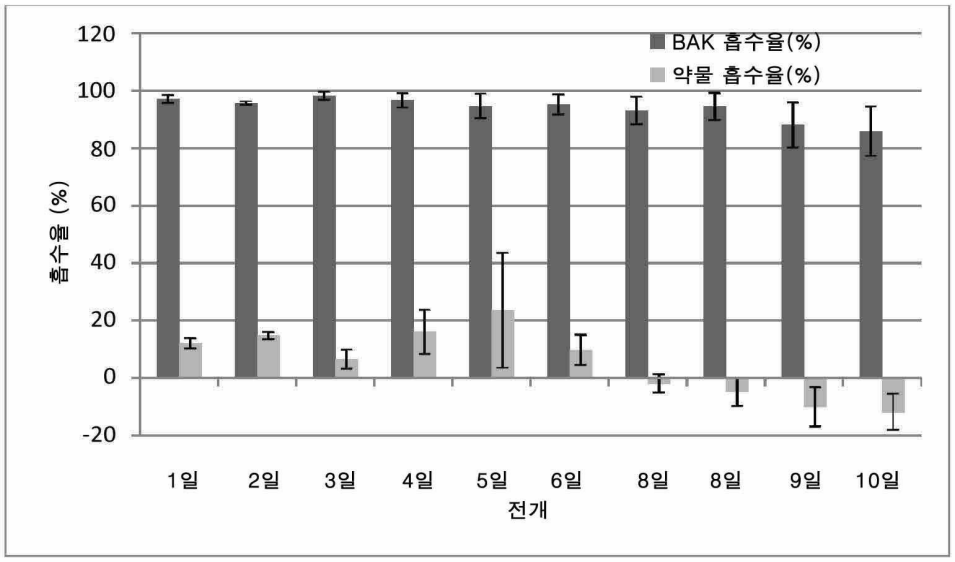
도면19


점안제 병에 부착된
플라스틱 팁
점안제 용액
BAK 제거를 위한
필터 플러그
점안제 병

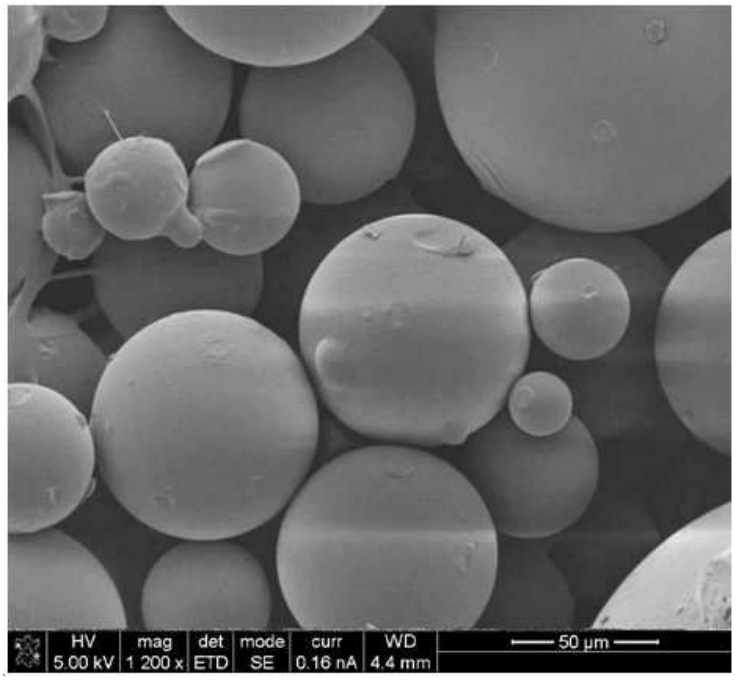
도면20


0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
용액의 부피는 뱀으로 다시 유동한다 (ml)
0
5
10
15
20
25
30
시간 (초)
시험 데이터
핏팅

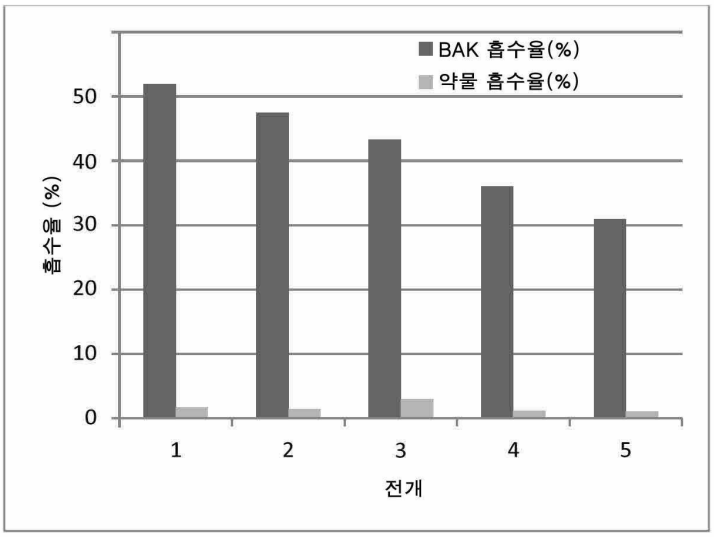
도면21


120
100
80
60
40
20
0
-20
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1일
2일
3일
4일
5일
6일
8일
8일
9일
10일
전개

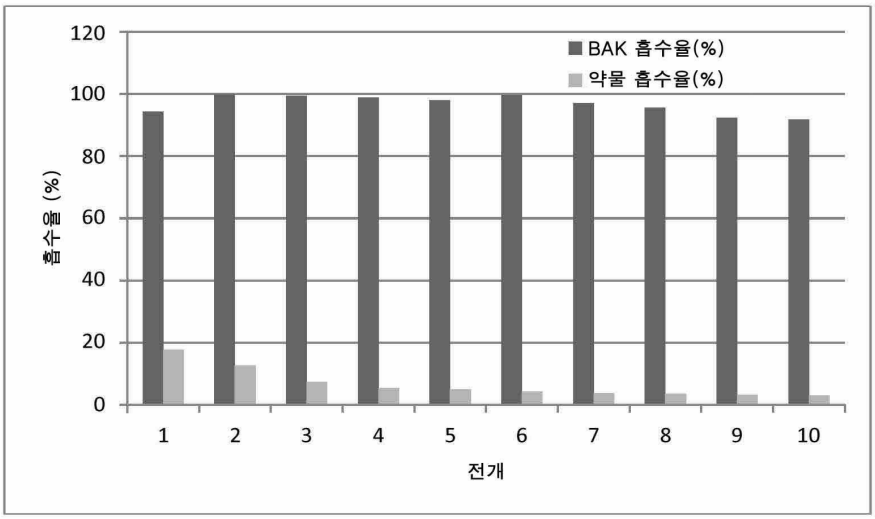
도면22


HV
5.00 kV
mag
1 200 x
det
ETD
mode
SE
curr
0.16 nA
WD
4.4 mm
50 μm

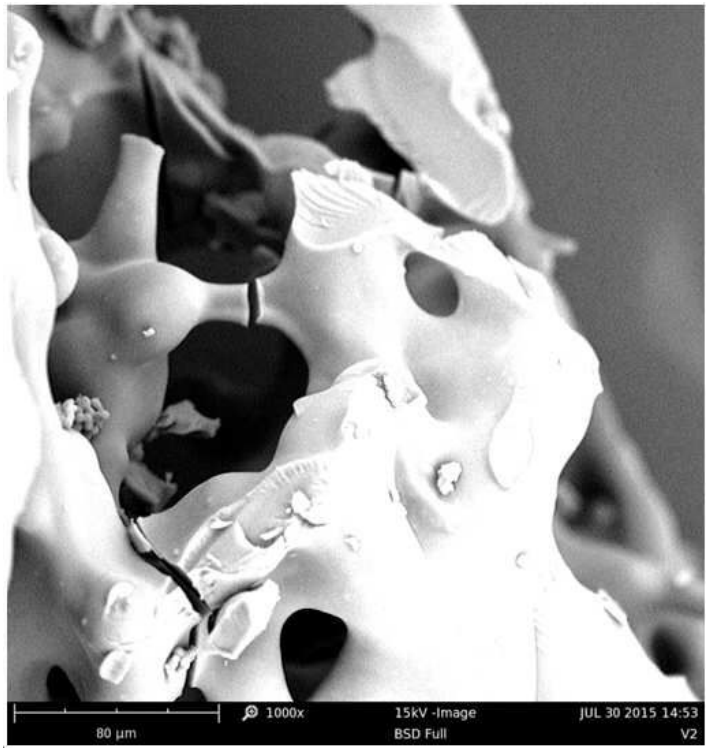
도면23


BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
흡수율 (%)
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
전개

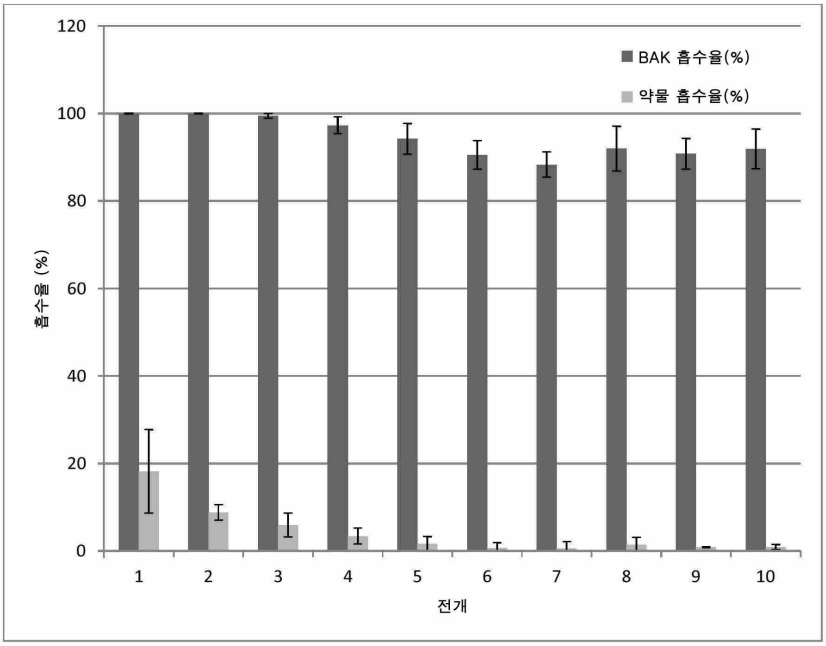
도면24


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

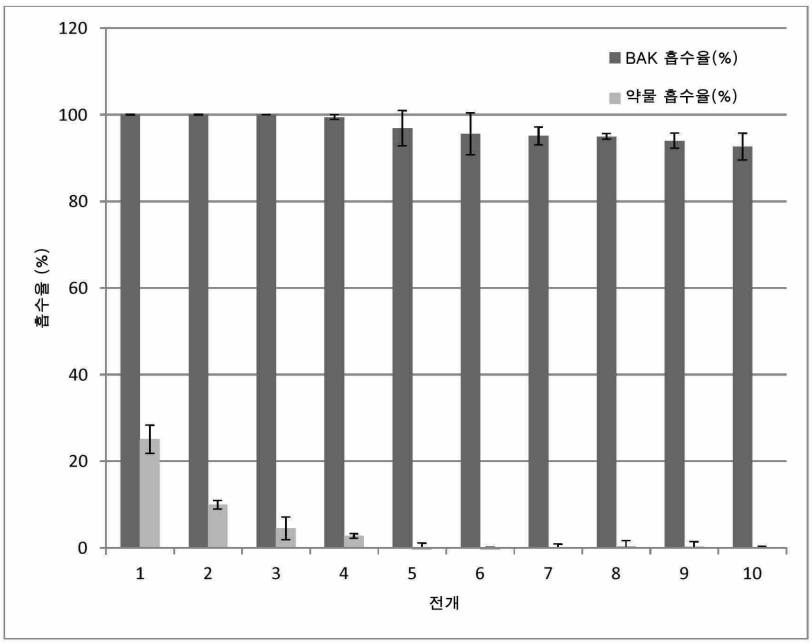
도면25


1000x
15kV -Image
JUL 30 2015 14:53
80 µm
BSD Full
V2

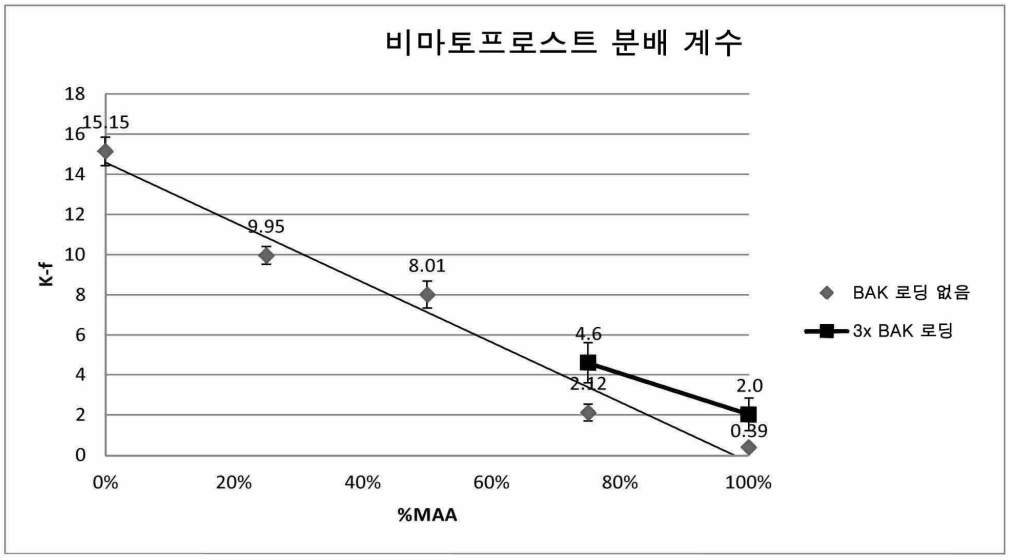
도면26


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

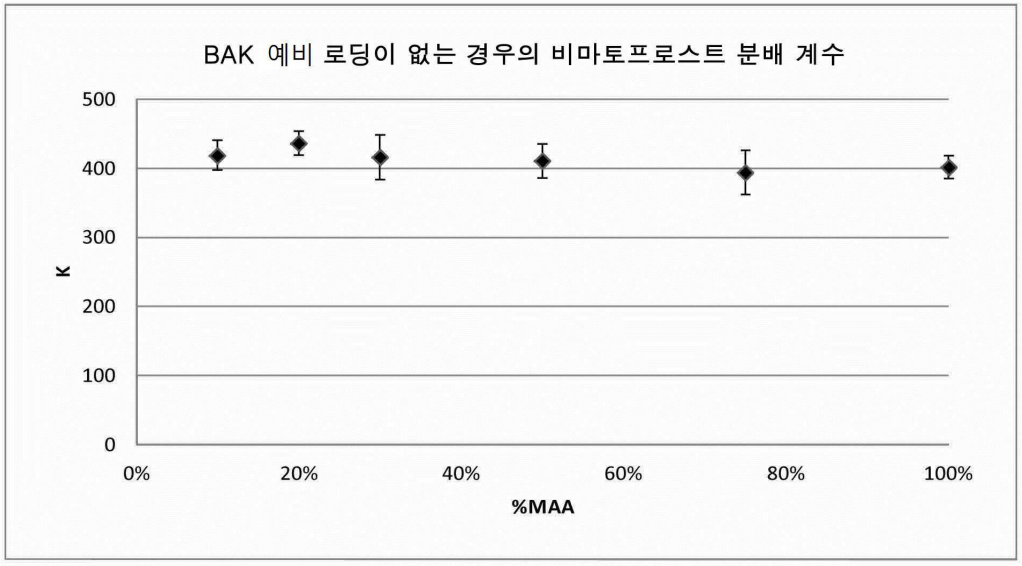
도면27


120
100
80
60
40
20
0
흡수율 (%)
BAK 흡수율(%)
약물 흡수율(%)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
전개

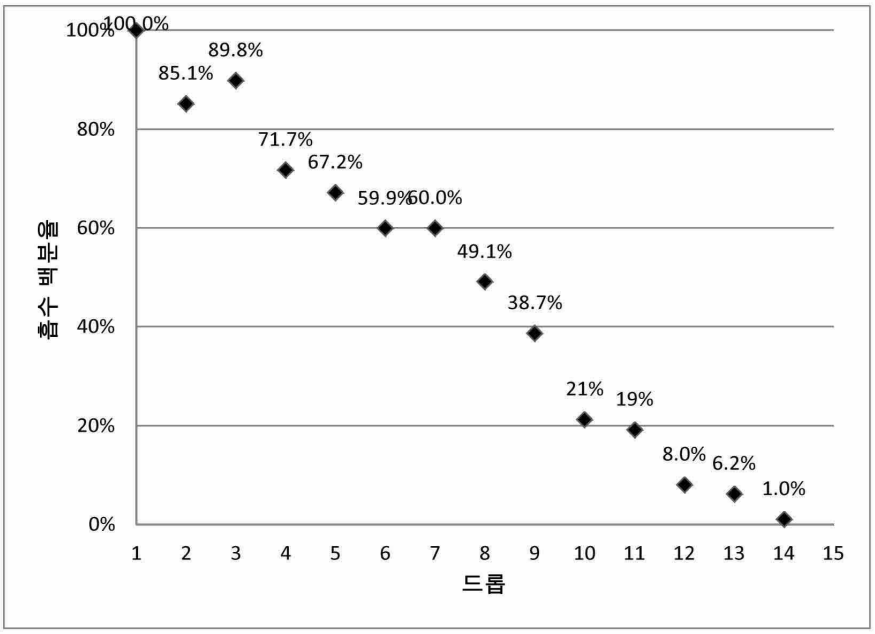
도면28


비마토프로스트 분배 계수
K-f
%MAA
15.15
9.95
8.01
4.6
2.12
2.0
0.39
BAK 로딩 없음
3x BAK 로딩

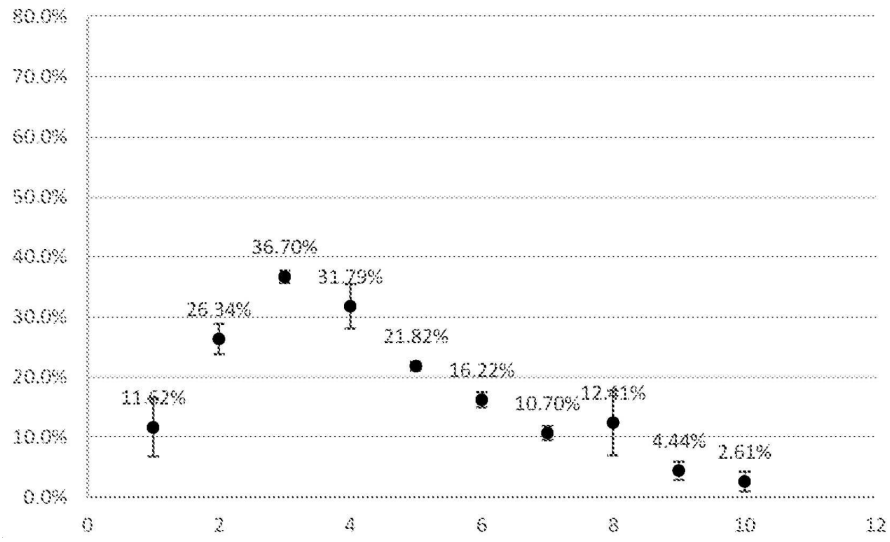
도면29


BAK 예비 로딩이 없는 경우의 비마토프로스트 분배 계수
K
%MAA

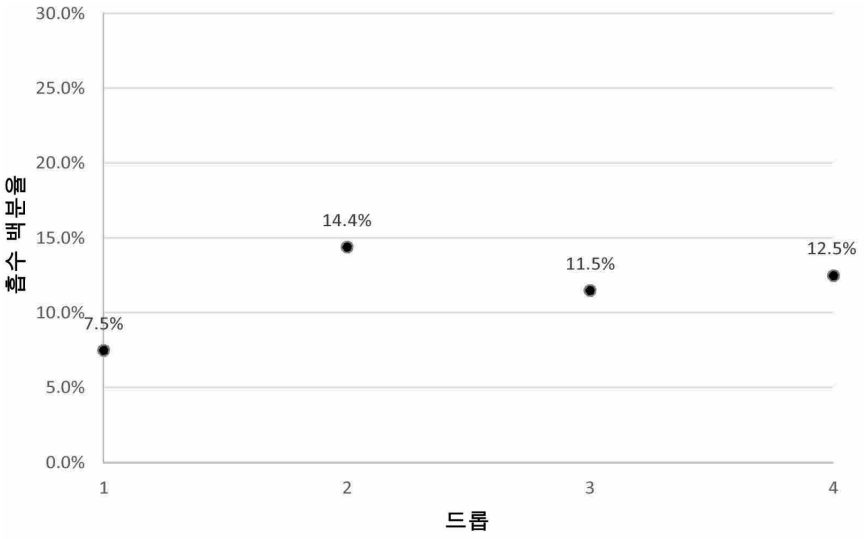
도면30


100%
80%
60%
40%
20%
0%
흡수 백분율
100.0%
89.8%
85.1%
71.7%
67.2%
59.9%
60.0%
49.1%
38.7%
21%
19%
8.0%
6.2%
1.0%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
드롭

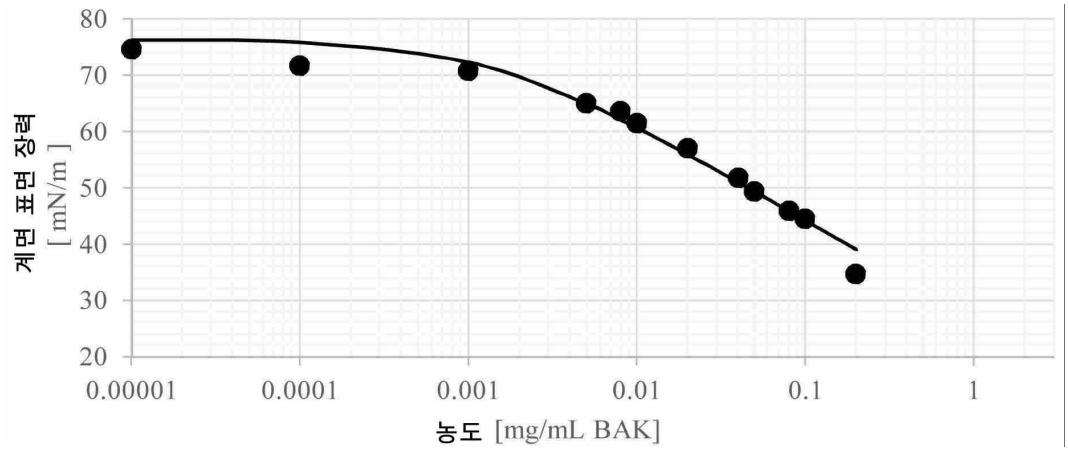
도면31


80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
36.70%
31.79%
26.34%
21.82%
16.22%
11.62%
10.70%
12.41%
4.44%
2.61%
0 2 4 6 8 10 12

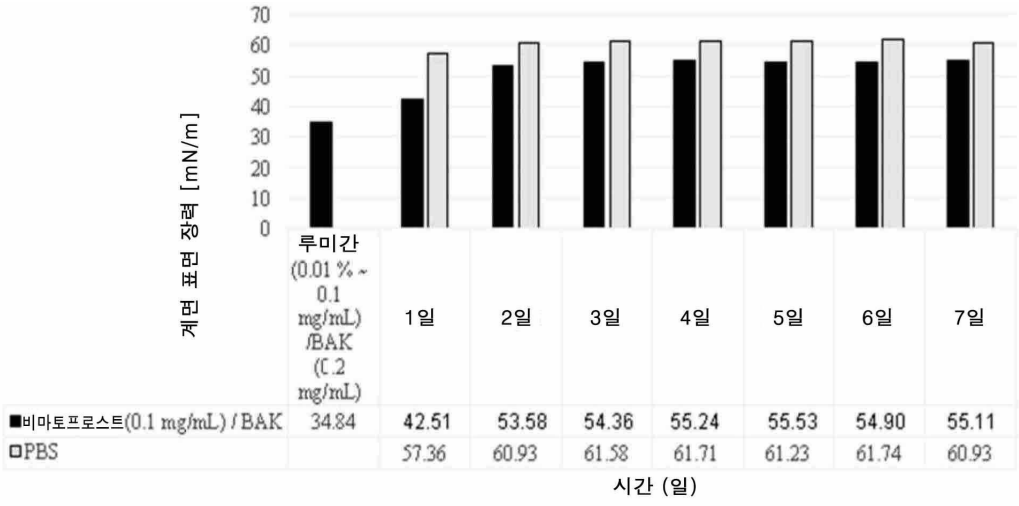
도면32



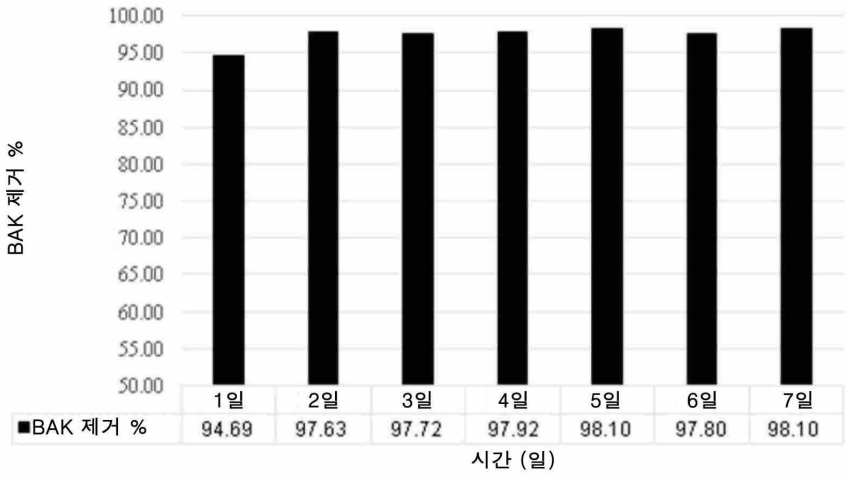
도면33



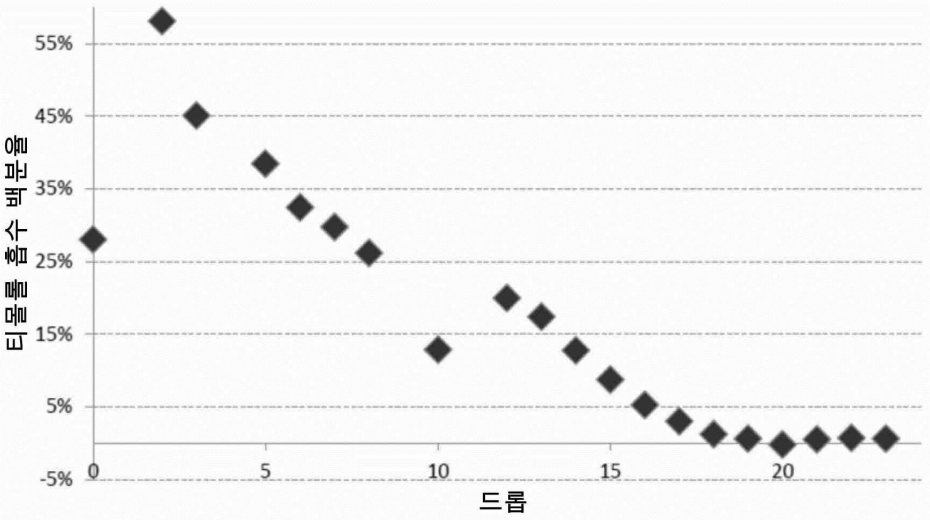
도면34



도면35

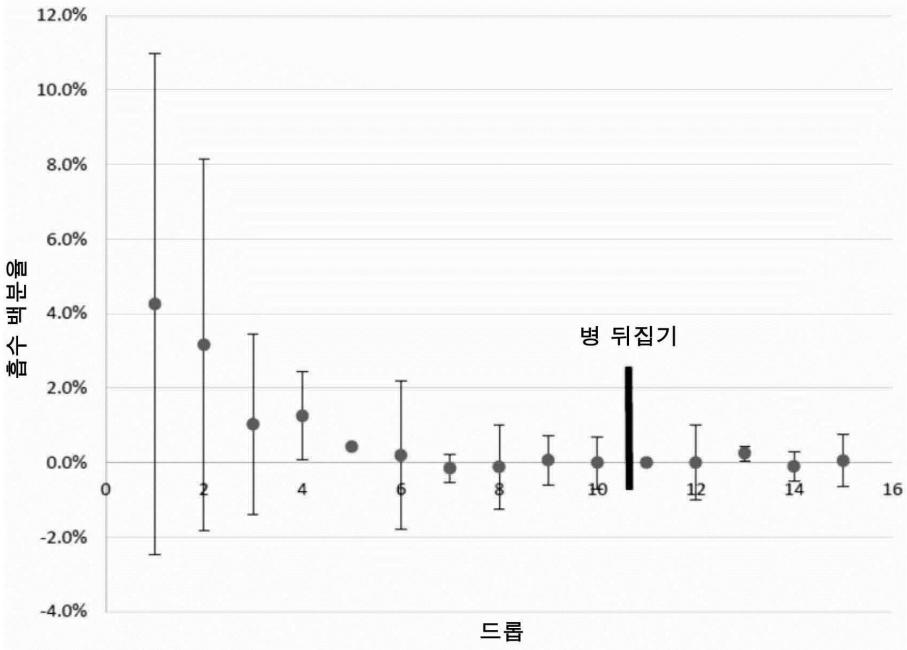


도면36



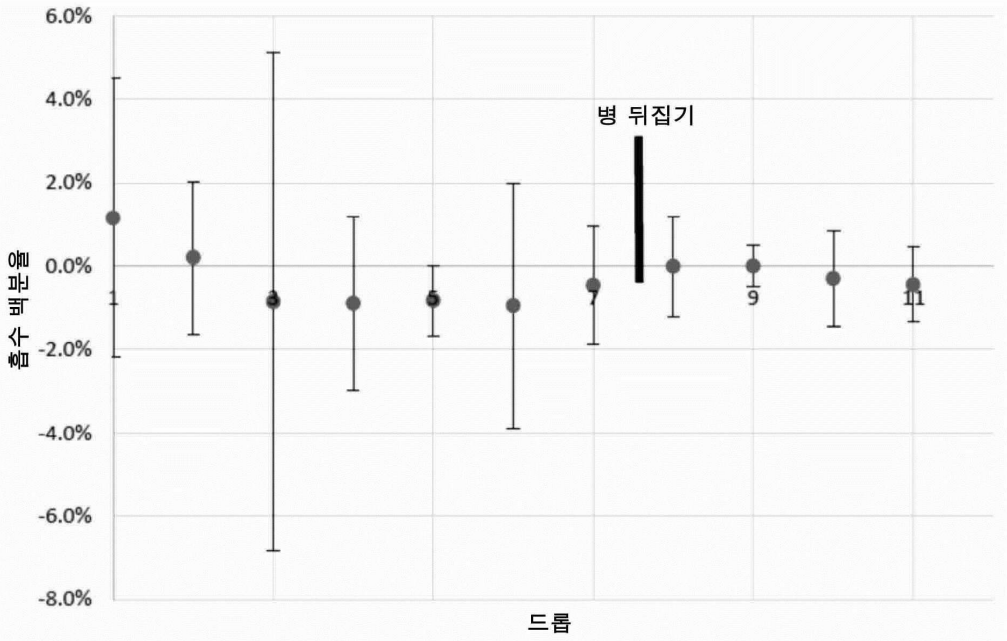
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	73.5
병의 유형	5mL
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	0.5% 티몰롤 말레에이트
액체의 부피 (mL)	5

도면37



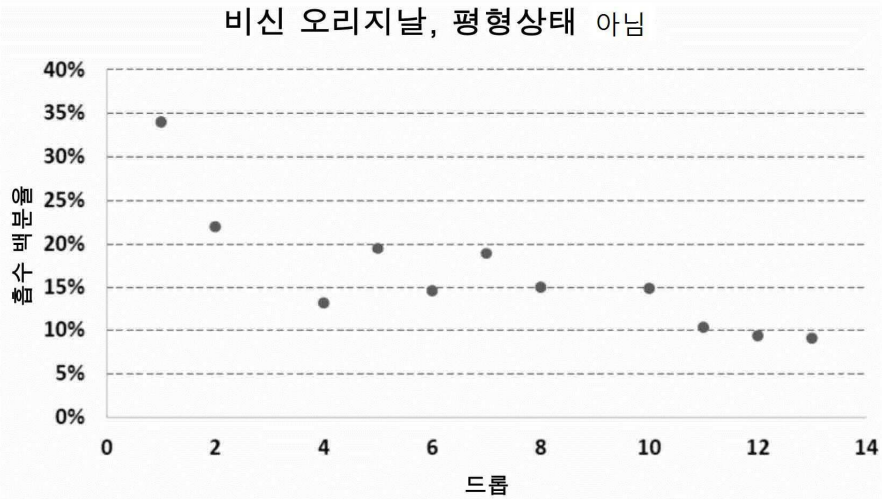
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	75.3±1.6
병의 유형	5mL
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	0.5% 티몰롤 말레에이트
액체의 부피 (mL)	5
평형화 동안의 평균 약물 감소율	6%

도면38



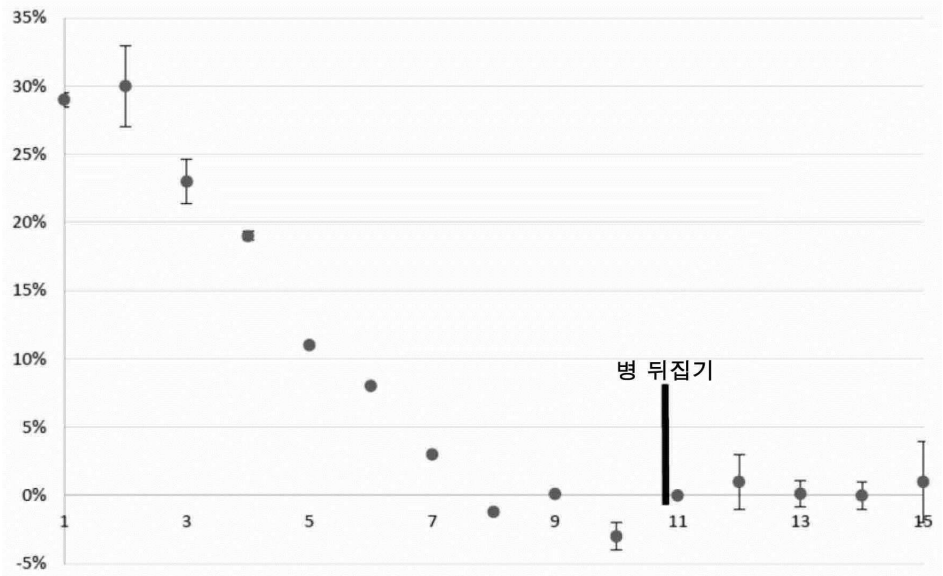
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	28.7±0.8
병의 유형	5mL
기재의 유형	필터지
병 내의 용액	0.5% 티몰롤 말레에이트
액체의 부피 (mL)	5
평형화 동안의 평균 약물 감소율	2%

도면39



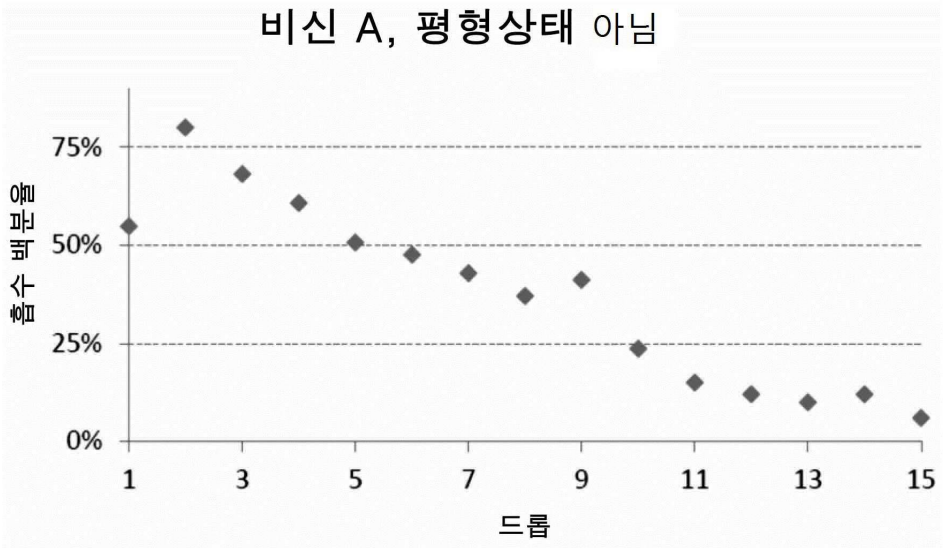
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	75.3
병의 유형	비신 오리지날
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	비신 오리지날
액체의 부피 (mL)	<1

도면40



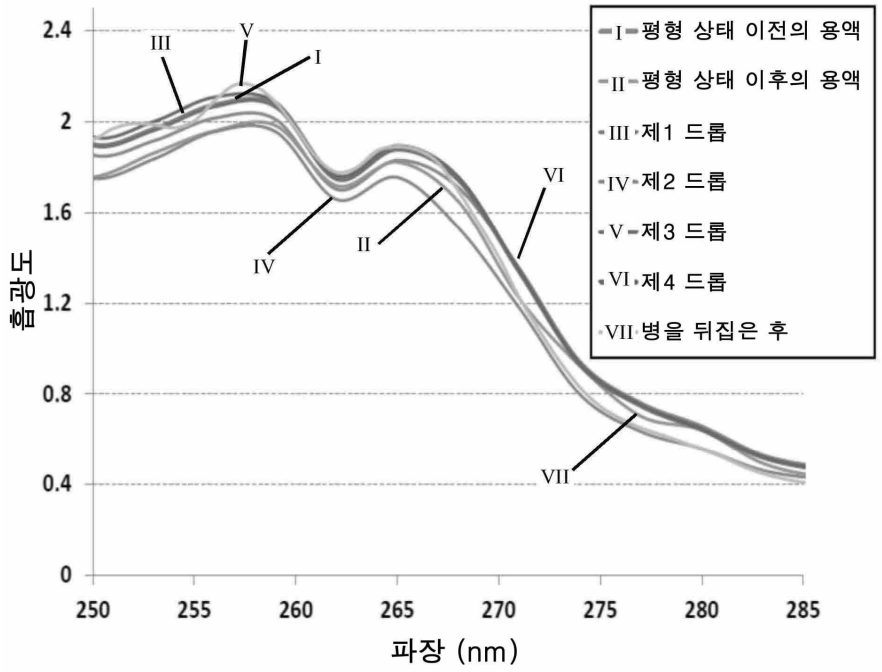
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	75.8±0.1
병의 유형	비신 오리지날
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	비신 오리지날
액체의 부피 (mL)	15
평형화 동안의 평균 약물 감소율	2.1%

도면41



입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	78.9
병의 유형	비신 A
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	비신 A
액체의 부피 (mL)	15

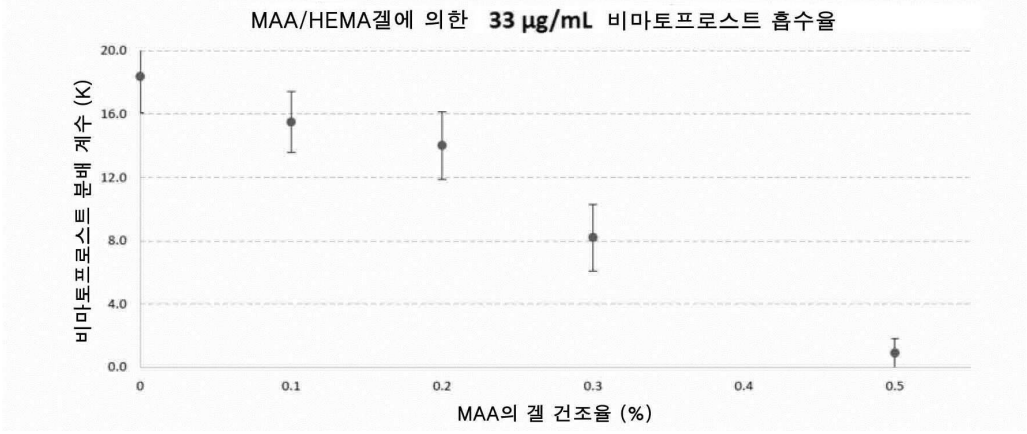
도면42



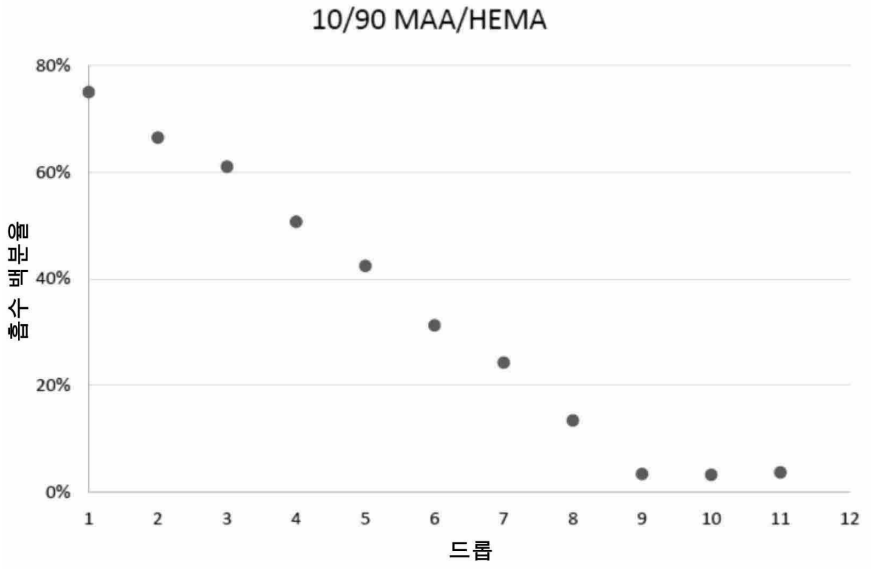
입자의 유형	HEMA
입자의 질량 (mg)	78.4, 77.6
병의 유형	비신 A
기재의 유형	필터 직물
병 내의 용액	비신 A
액체의 부피 (mL)	15
평형화 동안의 평균 약물 감소율	<1%

도면43

샘플	10M/90H	10M/90H	20M/80H	30M/70H	50M/50H
BAK 분배 계수	--	418.9	436.4	416.1	410
비마토프로스트 분배 계수	18.4	15.5	14.0	8.2	0.9

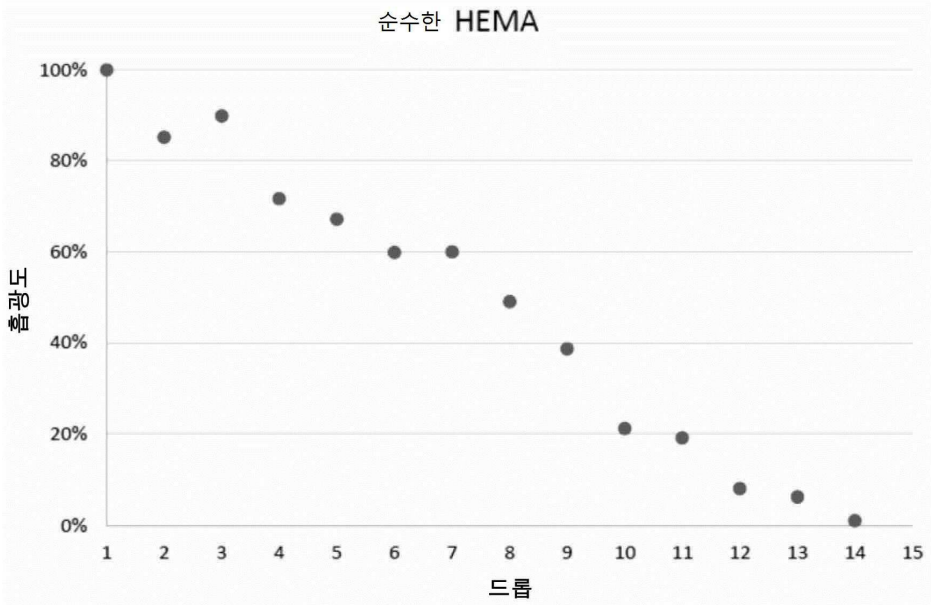


도면44



입자의 유형	겔 (100 마이크론 두께)
입자의 질량 (mg)	57.4, 59.8
병의 유형	5mL
기재의 유형	필터지
병 내의 용액	0.1mg/ml 비마토프로스트
액체의 부피 (mL)	2.5
참고	0.1mg/ml 비마토프로스트

도면45



입자의 유형	겔 (100 마이크론 두께)
입자의 질량 (mg)	57.4, 59.8
병의 유형	5mL
기재의 유형	필터지
병 내의 용액	0.1mg/ml 비마토프로스트
액체의 부피 (mL)	2.5
참고	0.1mg/ml 비마토프로스트