(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112675032 B
(45)授权公告日 2022.03.29

(21)申请号 202011126738.4
(22)申请日 2017.12.04
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112675032 A
(43)申请公布日 2021.04.20
(30)优先权数据
62/429,384 2016.12.02 US
(62)分案原申请数据
201780081732.X 2017.12.04
(73)专利权人 佛罗里达大学研究基金会股份有限公司
地址 美国佛罗里达州
(72)发明人 阿努杰·肖汉 普尔瓦亚·谢卡尔 菲利普·J·狄克逊
(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 11467
代理人 乔献丽
(51)Int.Cl.
A61J 1/14(2006.01)
A61F 9/00(2006.01)
B01D 15/08(2006.01)
B01J 20/26(2006.01)
B01J 20/28(2006.01)
(56)对比文件
WO 2016025560 A1,2016.02.18
审查员 李步骎

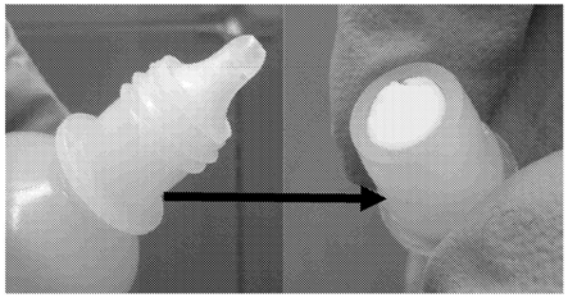
权利要求书2页 说明书31页 附图32页

(54)发明名称

从滴眼剂中去除防腐剂

(57)摘要

本发明公开了从滴眼剂中去除防腐剂。一种构造为亲水性聚合物凝胶微粒塞子的BAK去除装置，其显示出大于0.01Da的水力渗透率(hydraulic permeability)。该聚合物亲水性聚合物凝胶包含聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)。颗粒为2μm至100μm，并且塞子具有30mm^{2}至2mm^{2}的表面积和2mm至25mm的长度，并且其中亲水性聚合物凝胶的微粒具有3μm至60μm的孔半径。



CN 112675032 B

1.一种防腐剂去除装置,包括多孔亲水性聚合物基质,

其中所述多孔亲水性聚合物基质具有大于0.01Da的水力渗透率,大于25%的共聚单体,其中所述共聚单体增大所述多孔亲水性聚合物基质的亲水性,并且其中所述防腐剂去除装置适合用于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口,

其中,所述溶液、乳液或悬浮液配置为流过包括所述多孔亲水性聚合物基质的所述防腐剂去除装置,并且

其中包括所述多孔亲水性聚合物基质的所述防腐剂去除装置配置为去除所述溶液、乳液或悬浮液内的至少50%的防腐剂并保留至少50%的疏水性眼用药剂。

2.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质对于来自所述溶液、乳液或悬浮液的所述防腐剂具有至少100的分配系数。

3.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包括颗粒。

4.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质预载所述防腐剂,所述防腐剂在所述多孔亲水性聚合物基质中的防腐剂饱和度为1-90％。

5.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包含聚羟基乙基甲基丙烯酸酯(pHEMA)、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸,或其组合。

6.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质具有互连的孔,其中所述孔的平均半径为1μm至60μm。

7.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质被分裂为微粒。

8.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述水力渗透率大于1Da。

9.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。

10.根据权利要求9所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质预载所述BAK,所述预载BAK的浓度为所述容器中的所述溶液、乳液或悬浮液中BAK的浓度的1至100倍。

11.根据权利要求4所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质预载第二防腐剂。

12.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包括低于饱和度的水平的所述疏水性眼用药剂。

13.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质被所述疏水性眼用药剂饱和。

14.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述疏水性眼用药剂包括地塞米松、比马前列素或拉坦前列素。

15.根据权利要求5所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包括聚羟基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸,并且其中所述聚羟基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸包括60%-75%体积的甲基丙烯酸和25%-40%体积的羟基乙基甲基丙烯酸酯。

16.根据权利要求5所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包含交联剂,并且其中所述交联剂包括乙二醇二甲基丙烯酸酯或者SR9035。

17.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质包含体积比为25:75的甲基丙烯酸叔丁酯和甲基丙烯酸。

18.根据权利要求1所述的防腐剂去除装置,其中所述多孔亲水性聚合物基质对于所述疏水性眼用药剂的分配系数在10至50的范围内。

19.一种施用眼用药剂的方法,包括:

提供可压缩瓶,所述可压缩瓶在所述可压缩瓶的出口处包括防腐剂去除装置,其中所述的防腐剂去除装置包括多孔亲水性聚合物基质,所述多孔亲水性聚合物基质具有大于25%的共聚单体,所述共聚单体增大所述多孔亲水性聚合物基质的亲水性,其中所述多孔亲水性聚合物基质包括大于0.01Da的水力渗透率;

提供包含疏水性眼用药剂和防腐剂的溶液;以及

向所述可压缩瓶施加压力,其中所述溶液被迫通过所述防腐剂去除装置,其中至少50%的所述防腐剂从所述溶液中被去除,并且其中至少50%的所述疏水性眼用药剂被所述溶液保留。

从滴眼剂中去除防腐剂

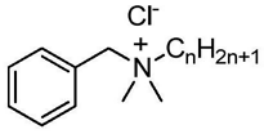
[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年12月2日提交的美国临时申请序列号62/429,384的权益,其公开内容通过引用以其整体(包括所有数字、表格和附图)并入本文。

背景技术

[0003] 眼科疾病最常见的是通过滴注滴眼剂治疗,其频率从每天一到两次(如针对青光眼等疾病)至每天多达十次(如针对严重感染)。滴眼剂瓶中的药物溶液在使用过程中会因为尖头与手或泪液接触而被污染,同时滴入液滴。在最近一项对204名青光眼患者进行的研究中,只有39%能够在瓶子不接触眼睛表面的情况下灌注滴眼液。当多个患者共用瓶子时,例如在家庭或医院中,存在交叉污染的额外风险。打开瓶子后污染的高可能性导致要求在多剂量滴眼剂制剂中添加抗微生物剂的法规。已经研究了数种防腐剂并用于市售制剂中,包括:醇类、对羟基苯甲酸酯类、EDTA、氯己定和季铵化合物。除了抗微生物功效之外,防腐剂还要求合适的物理性质以混入到制剂中,例如化学和热稳定性,与滴眼剂容器和制剂中的其他化合物的相容性,更重要的是,对眼组织可忽略不计的毒性。

[0004] 法规要求眼用防腐剂分别在第7天和第14天达到1.0和3.0对数减少,并且从第14天到第28天没有增加存活菌,并且在用10^6菌落形成单位(cfu)/mL接种后第0天到第28天真菌存活菌没有增加(Baudouin等,“Preservatives in Eyedrops:the Good,the Bad and the Ugly”.Progress in Retinal and Eye Research,2010,29,312-34)。由于高效和低角膜毒性,季铵化合物是优选的防腐剂。苯扎氯铵:

[0005] 

[0006] 其中n为8、10、12、14、16和18的混合物是最常见的选择,其中n=12且14是主要同系物。滴眼液制剂需要浓度范围为0.004-0.025%(w/w)的BAK,以达到调节效果。尽管BAK具有积极的安全性,但如果未达到对角膜产生某些毒副作用的水平,则不可能实现追求的抗微生物和抗真菌效果。BAK可导致泪膜不稳定,杯状细胞丢失,结膜鳞状化生和细胞凋亡,角膜上皮屏障破坏,以及对更深眼组织的损伤。

[0007] 在患有慢性疾病的患者中,防腐剂对眼部损伤的可能性特别高,所述慢性疾病(例如青光眼患者)需要每日滴注滴眼剂持续数年至数十年。一些临床和实验研究表明,不含防腐剂的滴眼液的毒副作用明显低于含防腐剂的品种。使用防腐剂或不含防腐剂的β阻断滴眼剂的多中心横断面流行病学研究表明,与使用含防腐剂的滴眼剂的患者相比,使用不含防腐剂的滴眼剂的患者的眼部症状和刺激迹象明显减少。(Jaenen等,“Ocular Symptoms and Signs with Preserved and Preservative-free Glaucoma Medications”,European Journal of Ophthalmology.2007,17,341-9)。在健康受试者中,含防腐剂的青光眼药物噻吗洛尔比无防腐剂的噻吗洛尔引起显著更高的泪膜不稳定性和角膜屏障功能的破坏(Ishibashi等,“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)。比较无防腐剂和含BAK的卡替洛尔时也发现了类似的结果(Baudouin等,"Short Term Comparative Study of Topical 2%Carteolol with and without Benzalkonium Chloride in Healthy Volunteers",British Journal of Ophthalmology.1998,82,39-42)。当使用含BAK的泪液替代物时,以显示会发生干眼病的两种特征,即杯状细胞丢失和细胞质/细胞核比率增加(Rolando等,"The Effect of Different Benzalkonium Chloride Concentrations on Human Normal Ocular Surface".The Lacrimal System,Kugler and Ghedini,New York 1991,87-91)。与未接受治疗的受试者相比,观察到接受BAK滴眼液的受试者的Schirmer测试值显著降低(Nuzzi等,"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)。使用含防腐剂的滴眼剂以及经历毒性症状的患者,例如过敏、睑缘炎或干眼症,在转换为不含防腐剂的制剂后经历快速改善。这些研究表明,防腐剂在通常每天使用多种药物进行多次滴注的青光眼患者的干眼症状中其主要作用。

[0008] BAK被认为是防止瓶中微生物生长同时对眼组织显示出毒性作用的"必要的弊端"。业界采取了一些方法来解决这个问题。一种方法是开发更有效的青光眼疗法,例如:使用每天仅滴入一滴眼药水的前列腺素;以及在同一制剂中含多种药物组合以消除多滴滴眼剂的滴注。然而,这两种方法长时间仍会对防腐剂产生累积效应。此外,只有少数组合产品可供选择,通常是单个制造商的组合。

[0009] 第二种方法是提供单剂量包装,并且现在可获得几种青光眼制剂作为不含防腐剂的单剂量。虽然这种方法可以消除暴露于防腐剂,但除了增加制造成本和包装对环境的影响外,单剂量制剂含有约0.3至0.4mL的制剂,这远远超过30μL的典型滴眼量,导致多天浪费或可能滥用同一包装。如果在包装之前发生细菌污染,这种方法会受到影响。

[0010] 另一种方法是用毒性较低的防腐剂代替BAK,例如:稳定的氧氯络合物Purite®;和由硼酸、丙二醇、山梨糖醇、氯化锌和聚季铵盐化合物组成的Sofzia®,其中一些用于隐形眼镜护理液。虽然这些替代品可能很有前景,但没有关于使用这些防腐剂的长期影响的数据,并且超过数年期间持续使用这些防腐剂可能会显示其毒性。

[0011] 在滴注滴眼剂期间,由于瓶尖与眼睛表面的接触、尖头与手的接触或两者,瓶中的溶液通常被污染。当滴眼液从瓶子上脱离时,留在尖头的少量液体被吸回,这会将细菌带入瓶中导致污染。ABAK®(Laboratoires Théa,法国)设计在瓶子顶部引入0.2μm过滤器以过滤掉重新进入的溶液中的细菌,从而防止污染。这种方法虽然有效,但不能在包装前防止污染。此外,0.2μm过滤器可能需要额外的压力来推动液滴,这使得滴注难以进行,特别是对于老年人而言。另外,过滤器中的任何泄漏或细菌通过孔隙传递都可能使瓶中的制剂被污染。还不清楚这种设计是否可以防止过滤器中滞留的细菌的生长。

[0012] COMOD®(Ursapharm,德国)系统结合了无空气泵和内衬,当液体被推出时,内衬会缩回,以避免污染瓶内物质。虽然这种设计具有创新性和实用性,但主要问题是其复杂性和成本增加。与ABAK®一样,COMOD®无法防止由于制造过程中的错误而导致的任何微生物,从而导致无菌性丧失。这使得这些装置的填充变得复杂,因为无菌性在每一步都是必不

可少的。

[0013] 美国专利No.5,080,800教导了一种从溶液中除去组分的方法,所述组分包括来自滴眼液的防腐剂。该方法涉及使用离子交换树脂选择性地除去眼用防腐剂。离子交换树脂尚未进行广泛的生物相容性和细胞毒性测试,并且其本身是非选择性的,其会像吸附任何离子防腐剂如BAK一样容易吸附离子型药物。这些树脂的水力渗透率没有得到解决,而该性质对于允许在无需过大压力的情况下形成液滴的装置是关键的。美国专利No.5,080,800也没有教导确保过滤器被设计成抵抗可能仍滞留的微生物生长的重要性。美国专利No.5,080,800没有教导由于在每次滴眼剂滴注后不含BAK的制剂从过滤器中排回到瓶中的制剂中BAK浓度稀释的可能性。因此,仍然需要一种保留防腐剂的益处同时避免其在眼睛中的毒性作用的实用方法。

发明内容

[0014] 本发明的实施方案涉及具有微粒塞的防腐剂去除装置,所述微粒塞是亲水性聚合物凝胶。塞子的形状与用于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口相匹配。亲水性聚合物凝胶在溶液、乳液或悬浮液存在下溶胀,并选择性地吸收其中所含的防腐剂。在一些实施方案中,微粒塞具有大于0.01Da、甚至大于10Da的水力渗透率。亲水性聚合物凝胶可以是聚羟乙基甲基丙烯酸酯(pHEMA)或pHEMA共聚物,例如聚羟基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸,或其他生物相容性的聚合物,包括但不限于二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甲酯和硅氧烷。亲水性聚合物凝胶具有互连的孔,其中孔的平均半径为1至60μm。微粒的横截面可以为2至100μm。防腐剂去除装置可以去除防腐剂苯扎氯铵(BAK)。

[0015] 在本发明的一个实施方案中,亲水性聚合物凝胶是含有防腐剂的装置,例如预载BAK的凝胶,所述BAK的浓度为容器中溶液、乳液或悬浮液中的BAK浓度的1至100倍。结合到装置中的防腐剂将赋予无菌性,这是所有眼用制剂和分配器的要求。如果初始加载量低于平衡容量,则也可以用合并防腐剂的装置作为防腐剂去除装置。另外,塞子可包括抗菌微粒,例如银粒子。

[0016] 在本发明的一个实施方案中,聚合物材料可以用容器中的溶液、乳液或悬浮液中的药物预处理,其中聚合物低于饱和或用药物饱和,以减少或消除溶液、乳液或悬浮液的分配期间的进一步药物摄取。

[0017] 在本发明的一个实施方案中,防腐剂去除装置包括在用于递送眼用溶液的多剂量装置中,所述多剂量装置是可压缩瓶,其具有包含防腐剂去除装置的出口延伸部。当亲水性聚合物凝胶干燥时,其尺寸小于出口延伸部的内部尺寸,但是当用眼用溶液溶胀时,其尺寸大于出口延伸部的内部尺寸。多剂量装置可包括选自噻吗洛尔、多佐胺、磷酸地塞米松、地塞米松、拉坦前列素或其他前列腺素的眼用药剂、再润湿滴眼剂、或递送至眼睛用于疾病治疗或舒适性改善的任何其他化合物。

[0018] 在本发明的另一个实施方案中,使用眼用药剂的方法包括提供一个可压缩瓶,在该可压缩瓶的出口处具有防腐剂去除装置,该可压缩瓶包含眼用药剂和防腐剂,当向可压缩瓶施加压力时,溶液被迫通过防腐剂去除装置。

[0019] 在本发明的另一个实施方案中,施用眼科药剂的方法包括提供一个可压缩瓶,在该可压缩瓶的出口处具有防腐剂去除装置,该可压缩瓶包含眼用药剂和防腐剂,并且在该

可压缩瓶的底部有载有防腐剂的薄膜，当向可压缩瓶施加压力时，溶液被迫通过防腐剂去除装置。

附图说明

[0020] 图1A示出了根据本发明实施例的具有过滤器的原型设计的照片，该过滤器结合到滴眼瓶的颈部中，并且图1B示出了设备的瓶子、过滤器、尖头和盖组件的CAD设计。

[0021] 图2A示出了原型设计的照片，其中过滤器结合到滴眼瓶的尖头中。图2B示出了该装置的瓶子、过滤器、尖头和盖组件的CAD设计。

[0022] 图3显示了如果塞子面积为78.5mm^{2}的BAK过滤器塞子的水力渗透率图和模型预测的长度、孔半径的设计参数，其中实线表示孔径和相应的水力渗透率的上限和最小要求。

[0023] 图4显示大孔pHEMA水凝胶的SEM图像。

[0024] 图5显示了用于通过将其包装在注射器中来测量任何材料的水力渗透率的实验装置的示意图。注射器充满水，然后施加已知力以推出水。

[0025] 图6显示了填充在注射器中的大孔pHEMA水凝胶的测量的水力渗透率的图。对于每个包装样品，测量渗透率10次以确定是否由于流动而发生压实。测量12个独立样品的数据，数据点代表每个样品n＝12个数据点的平均值±SD。

[0026] 图7显示了将2.5mL噻吗洛尔/BAK溶液通过填充在1cm直径注射器中的5mm厚的大孔pHEMA凝胶后去除的BAK和噻吗洛尔的百分比条形图，持续一系列的10次连续通过，其中数据为表示为平均值±SD，n＝3。

[0027] 图8显示了将2.5mL多佐胺/BAK溶液通过填充在1cm直径注射器中的5mm厚的大孔pHEMA凝胶后去除的BAK和多佐胺的百分比的条形图，持续一系列的10次连续通过，其中数据为表示为平均值±SD，n＝3。

[0028] 图9显示了将2.5mL拉坦前列素/BAK溶液通过填充在1cm直径注射器中的5mm厚的大孔pHEMA凝胶后去除的BAK和拉坦前列素的百分比的条形图，持续一系列的10次连续通过，其中数据表示为平均值±SD，n＝3。

[0029] 图10显示了将2.5mL地塞米松/BAK溶液通过填充在1cm直径注射器中的5mm厚的大孔pHEMA凝胶后除去的BAK和地塞米松的百分比的条形图，持续一系列的10次连续通过，其中数据表示为平均值±SD，n＝3。

[0030] 图11显示了将2.5mL噻吗洛尔/BAK溶液通过5mm厚的塞子后去除的BAK和噻吗洛尔的百分比的条形图，所述塞子通过在1cm直径的注射器中包装粉碎的大孔pHEMA凝胶形成，持续一系列的10次连续通过，其中每次通过间隔24小时，其中数据表示为平均值±SD，n＝3。

[0031] 图12显示了在将2.5mL多佐胺/BAK混合物溶液通过5mm厚的塞子后去除的BAK和多佐胺的百分比的条形图，所述塞子通过在1cm直径的注射器中包装粉碎的大孔pHEMA凝胶形成，持续一系列的10次连续通过，其中每次通过间隔24小时，其中数据表示为平均值±SD，n＝3。

[0032] 图13显示了在将2.5mL拉坦前列素/BAK混合物溶液通过5mm厚的塞子后去除的BAK和拉坦前列素的百分比的条形图，所述塞子通过在1cm直径的注射器中包装粉碎的大孔pHEMA凝胶形成，持续一系列的10次连续通过，其中每次通过间隔24小时，其中数据表示为

平均值±SD,n=3。

[0033] 图14显示了将2.5mL地塞米松/BAK混合物溶液通过5mm厚的塞子后去除的BAK和地塞米松的百分比的条形图,所述塞子通过在1cm直径的注射器中包装粉碎的大孔pHEMA凝胶形成,持续一系列的10次连续通过,其中每次通过间隔24小时,其中数据表示为平均值±SD,n=3。

[0034] 图15显示了填充在注射器中的粉碎的大孔pHEMA颗粒的水力渗透率的曲线图,其中测量了一系列的10次连续通过,其中每次通过间隔24小时,其中数据表示为平均值±SD,n=12。

[0035] 图16显示了在将2.5mL地塞米松/BAK混合物溶液推压通过填充在1cm直径注射器中的5mm厚的大孔HEMA-共-MAA共聚物水凝胶后除去的BAK和地塞米松的百分比的条形图,其中测量为以快速连续方式重复3次。

[0036] 图17显示了将2.5ml地塞米松/BAK混合物溶液推压通过填充在1cm直径注射器中的用1%MAA溶液处理的5mm厚的大孔pHEMA水凝胶后的BAK和地塞米松的百分比条形图,其中测量为以快速连续方式重复3次。

[0037] 图18显示通过用EGDMA作为交联剂的热引发聚合合成的pHEMA颗粒的SEM照片图像。

[0038] 图19显示了在尖头上装有BAK去除塞的滴眼瓶原型。塞子后的额外空间保持在该设计中,以便于测量水力渗透率。

[0039] 图20示出了来自包含塞子的瓶子的总流量随时间变化的曲线图。通过将数据拟合到理论方程来计算水力渗透率。

[0040] 图21显示将1.5mL拉坦前列素/BAK溶液通过包装在滴眼剂原型的尖头中的8-mm厚的粉碎的大孔pHEMA颗粒后的去除的BAK和拉坦前列素的百分比的条形图,其在10天内每天运行10次,其中数据点是平均值±SD,n=3。

[0041] 图22显示使用EGDMA作为交联剂通过UV聚合合成的pHEMA颗粒的SEM图像,其中pHEMA粒度范围为10-200μm且具有光滑表面的近球形颗粒。

[0042] 图23是在将1.5mL噻吗洛尔/BAK溶液以快速连续的方式5次通过填充在滴眼剂原型瓶的尖头的8mm厚的pHEMA颗粒的塞子后每次去除的BAK和噻吗洛尔的百分比的条形图,其中所述pHEMA颗粒通过光聚合制备。

[0043] 图24是通过将1.5mL噻吗洛尔/BAK溶液以快速连续的方式10次通过填充在滴眼剂原型瓶的尖头的8mm厚的pHEMA颗粒的塞子后每次去除的BAK和噻吗洛尔的百分比的条形图,其中所述pHEMA颗粒通过热引发聚合制备。

[0044] 图25显示使用SR454HP作为交联剂通过UV聚合制备的pHEMA颗粒的SEM图像。

[0045] 图26显示了将1.5mL噻吗洛尔/BAK混合物溶液通过填充在滴眼剂原型瓶尖头中的1.8cm厚的pHEMA颗粒的塞子后去除的BAK和噻吗洛尔的百分比的条形图,其中pHEMA颗粒通过使用SR454HP作为交联剂制备,10天内每天10次运行,其中数据点是平均值±SD,n=3。

[0046] 图27显示了将1.5mL噻吗洛尔/BAK混合物溶液通过填充在滴眼剂原型瓶尖头中的1.8cm厚的pHEMA颗粒的塞子后去除的BAK和噻吗洛尔的百分比的条形图,其中pHEMA颗粒通过使用SR9035作为交联剂制备,10天内每天10次运行,其中数据点是平均值±SD,n=3。

[0047] 图28是比马前列素在用于HEMA和MAA颗粒凝胶的各种共聚物组合物中的分配系数

的图。

[0048] 图29是BAK在用于HEMA和MAA颗粒凝胶的各种共聚物组合物中的分配系数的图。

[0049] 图30是来自通过填充在滴管尖头中的颗粒的液滴中HEMA和MAA颗粒凝胶中比马前列素的吸收百分比的图。

[0050] 图31是来自通过填充在滴管尖头中的颗粒的液滴中HEMA和MAA颗粒凝胶中比马前列素的吸收百分比的图。

[0051] 图32显示了来自通过填充在滴管尖头的颗粒的液滴中的比马前列素在25/75pMAA/tBM的颗粒凝胶中的吸收百分比图。

[0052] 图33是BAK溶液的平衡界面表面张力的曲线图,其符合用于估计BAK浓度的Langmuir表面活性剂吸附等温线模型。

[0053] 图34显示了在一周期间从Allegran的市售比马前列素/BAK溶液平衡界面表面张力数据的图。

[0054] 图35显示了在一周期间从Allegran的市售比马前列素/BAK溶液的平衡界面表面张力数据计算的BAK去除的条形图。

[0055] 图36显示了对于未平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取的噻吗洛尔的百分比的图。

[0056] 图37显示了对于两周平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取的噻吗洛尔的百分比的图。

[0057] 图38显示了对于五天平衡的HEM A颗粒从液滴中吸取噻吗洛尔的百分比的图。

[0058] 图39显示了对于未平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取Visine的百分比的图。

[0059] 图40显示了对于一周平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取Visine的百分比的图。

[0060] 图41显示了对于未平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取Visine A的百分比的图。

[0061] 图42显示了对于一个月平衡的HEMA颗粒从液滴中吸取Visine A的复合UV光谱。

[0062] 图43显示了来自未平衡的HEMA/MMA颗粒的各种组合物的比马前列素的吸取的百分比的图。

[0063] 图44显示了来自5天平衡的90/10HEMA/MAA颗粒的比马前列素的吸取的百分比的图。

[0064] 图45显示了来自5天平衡的HEMA颗粒的比马前列素的吸取的百分比的图。

具体实施方式

[0065] 本发明的实施方案涉及一种多剂量装置和方法,其消除患者暴露于在递送的滴眼剂中的防腐剂,特别是BAK,同时在所含制剂中保留BAK并确保滴眼剂瓶保持无菌。保留了BAK用于储存的益处,同时消除了来自BAK的眼部毒性的可能性。在本发明的一个实施方案中,多孔防腐剂去除装置,在本文中也称为塞子,其位于滴眼瓶的颈部并通向液滴出口,如图1所示。在本发明的另一个实施例中,塞子位于滴眼瓶尖头的一部分中,如图2所示。瓶中包括大的尖头以允许长的塞子定位在其中。防腐剂去除装置可以是单独的过滤器,其通过合适的连接器附接到制剂分配单元以供使用。塞子必须显示出高的水力渗透率(hydraulic permeability),使得分配流体所需的压力相对较小。所需的水力渗透率取决于过滤器的设计,其中较大的孔允许在给定的压降下具有较高的液体流量。在本发明的实施例中,水力渗透率大于约0.01Da,并且约0.1Da的渗透率对于本发明的典型实施例是足够的,其中塞子是与适合现有技术的滴眼剂包装的尺寸匹配的塞子。1至10Da的水力渗透率可确保滴注滴眼

液后留在过滤器中的流体被吸回瓶中。较大的水力渗透率允许相同的塞子适用于各种制剂，包括高粘度制剂，例如再润湿滴眼剂。

[0066] 塞子是对防腐剂BAK具有高亲和力并且对药物或其他眼科剂具有低亲和力的材料，使得至少50％的防腐剂通过塞子从溶液中除去，并且至少50％的药物由从装置分配的溶液保留。高亲和力是必要但不是充分的要求，因为洗脱液中的浓度可能与塞子中的浓度不平衡，原因是1-3秒的短接触时间。除了高分配系数外，吸附速率常数必须足够高，以使药物分子吸附到聚合物上的时间小于1-3秒的接触时间。此外，重要的是塞子中的孔径足够小，使得最初远离塞子中聚合物表面的分子可以向聚合物扩散并吸附。当塞子材料具有高分配系数和吸附率并且塞子中的孔径被优化时，所有或大部分防腐剂将吸附在塞子的孔隙表面上，并且洗脱液滴将是不含防腐剂的。通过塞子洗脱的无防腐剂液体直接滴入眼睛中。高度多孔的塞子材料选择性地提取防腐剂，使滴眼剂制剂仅以很小的压降流过塞子，但允许足够的时间和表面积来结合防腐剂。

[0067] 所选材料至关重要，可以构建安全、生物相容的过滤器，用于去除防腐剂。先前的专利提出了用于类似应用的离子交换树脂，但是这些材料也可以去除离子药物。例如，BAK是阳离子的，并且许多眼科药物如噻吗洛尔在生理学pH下是阳离子的，因此离子交换树脂可以去除两者。许多材料已广泛用于眼科应用，并且这些材料与眼睛相容。聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)是眼睛中使用的装置的最常用的材料之一，但从未被探索用作可渗透液体塞以除去任何离子材料。由于在离子交换材料的方式中以非离子、高粘度的BAK或其他离子化合物的pHEMA是不可能的。我们从pHEMA开始，因为它具有出色的生物相容性，并且我们假设我们需要在材料中加入其他成分以获得所需的BAK选择性。令人惊讶的是，观察到pHEMA在没有任何改变的情况下非常有效地吸附BAK。pHEMA材料对BAK具有高分配系数，并且确定吸附时间小于3s的传输时间，这意味着流过pHEMA塞的BAK溶液将有足够的时间吸附在聚合物上。此外，pHEMA已被用作眼科材料，使其成为塞子材料的理想选择。

[0068] 在本发明的一个实施方案中，塞子材料是水凝胶，例如聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)。pHEMA水凝胶对BAK具有极高的结合能力，分配系数约为100-500，具体取决于BAK浓度和测量中使用的pHEMA基质的结构，相比之下，大多数亲水性眼科药物进入pHEMA基质的分配系数的范围为约1至10，疏水性药物的分配系数为10至50。当药物进入塞子的分配系数比塞子对BAK的亲和力低至少一个数量级时，多孔pHEMA塞子允许从滴眼剂制剂中选择性地除去BAK。

[0069] 在本发明的一个实施方案中，pHEMA塞是高度多孔的，其具有允许溶液易于流动的大的互连孔，其中防腐剂BAK吸附在孔壁上。塞子可以形成为多孔凝胶、填充床或通过3D打印、软平版印刷、电纺丝或任何其他方法形成的结构。根据本发明的一个实施方案，使用大孔凝胶允许相对简单的可扩展的制备方法，该方法是成本有效的。大孔凝胶是双相材料，由分散在整个聚合物中的大的互连孔组成。大孔水凝胶可以通过稀释剂中单体的自由基聚合来制备，所述稀释剂溶解单体但不溶解聚合物。如果稀释剂的浓度高于聚合物的平衡溶胀能力，则额外的稀释剂相分离并形成孔。虽然可以使用水作为稀释剂来制备大孔pHEMA水凝胶，但是这种凝胶通常是机械弱的。对HEMA具有良好溶解性但对pHEMA具有差的溶解性的有机稀释剂包括十二烷-1-醇和1,2-二氯乙烷，并且此类溶剂产生稳健的凝胶。然而，大量的有机液体对于生物医学应用是不希望的。因此，通过使用NaCl水溶液的增强相分离来制备

大孔水凝胶。在本发明的另一个实施方案中，大孔凝胶可由其它合适的聚合物如聚丙烯酰胺制备，pHEMA颗粒可作为基质分散以隔离防腐剂。

[0070] 或者，在本发明的一个实施方案中，塞子可以制备成pHEMA或其他聚合物颗粒的填充床。颗粒可以是大孔的。大孔颗粒的填充床可具有三层孔隙：球形颗粒之间的空间为液体流动提供相互连接的通道；球形颗粒中的大孔使BAK扩散到颗粒中并吸附在这些孔的表面上；pHEMA聚合物的固有孔隙具有纳米尺寸的孔，这些孔提供了高的将BAK吸收到凝胶中的表面积。在填充床中，多级孔隙度避免了增加的渗透率和减小的面积之间的任何权衡，并且因此增加了粒度以增加水力渗透率，同时对用于吸附BAK的表面积的影响最小。非球形颗粒在获得高孔隙率方面也非常有用，这将增加水力渗透率。

[0071] 纳米或微米尺寸的聚合物颗粒(纳米凝胶或微凝胶)通过溶液聚合或本体聚合制备，其中通过使用稀释的单体溶液或通过使用链转移剂并限制单体转化为聚合物来避免整体凝胶化。例如，水分数非常高以防止微凝胶的宏观凝胶化。通过改变水分数和其他制剂参数，可以产生尺寸范围为5至50μm的颗粒。我们观察到交联剂的类型对所产生的颗粒的类型和尺寸具有非常显著的影响。另外或可替代地，链转移剂可用于有效地盖住微粒表面上的生长链。通过控制稀释度、盐浓度和链转移剂的浓度，可以产生宽的粒径范围。将颗粒干燥，然后装入床中以形成用于BAK分离的整料(monolith)。

[0072] 在本发明的另一个实施方案中，通过冷冻聚合混合物并使用氧化还原对作为引发剂在冷冻条件下聚合来制备冷冻凝胶。冷冻凝胶通常具有数十至数百微米范围内的大孔。引发剂可以是N,N,N’,N’-四甲基乙二胺(TEMED)和过硫酸铵(APS)的混合物。将混合物在-15℃下冷冻12小时，然后解冻。

[0073] 在本发明的实施方案中，可以放置各种过滤器以支撑多孔基质或颗粒。过滤器设计用于提供对流体流动的最小阻力。

[0074] 本发明的其他实施方案涉及将防腐剂掺入颗粒中的方法，所述颗粒加入到容器中的制剂中，使得掺入颗粒的防腐剂可以提供所需的防腐效果，但不会随制剂流出。颗粒可以直接赋予防腐效果，例如胶体银颗粒。通过长聚合物链附着到容器壁上，或者通过在尺寸小于颗粒的装置出口处放置过滤器，可以防止制剂中的颗粒流出。在本发明的另一个实施方案中，容器的壁或其他表面可以具有附着的或掺入的防腐剂，以为制剂提供防腐效果。例如，防腐剂源可以是pHEMA膜，其具有初始制剂体积的1-10体积％，在制剂中以起始浓度用BAK平衡。在本发明的另一个实施方案中，整个容器可以是多孔材料，其中制剂包含在孔中，防腐剂掺入聚合物中，提供防腐效果。

[0075] 在本发明的另一个实施方案中，滴剂最终流出的装置表面和塞子中孔隙的表面或塞子中的球形颗粒可以通过吸附或通过附着或者以其他方式掺入作为颗粒的额外防腐剂，以确保留在孔隙中的任何液体不会促进微生物的生长。例如，塞子可以预先加载适当浓度的BAK，以确保留在塞子中的任何微生物不会随时间生长。在另一个实施方案中，可以将其他抗微生物颗粒(例如银颗粒)掺入到塞子中以实现防腐作用。

[0076] 典型的滴眼剂分配系统采用类似的基本设计。塑料瓶是弹性的，使得手指按压在瓶子上的力的施加导致压缩瓶子中的空气的变形，从而对液体施加的压力增加，导致在尖头处产生液滴。液体从瓶中流出导致气相体积增加和压力降低。在产生液滴期间，液滴产生所需的压力必须超过Young Laplace压力，其大约为$2\sigma/R_d$，其中σ是表面张力，Rd是液滴的

半径。基于30μL的液滴体积估算为约0.5mm，并且使用水的表面张力作为σ，对于Young Laplace压力给出约100Pa的值。假设一个理想的气体定律，为了达到这个压力，瓶子中的气相体积(ΔP)必须减小ΔV＝ΔP/P*V的体积，其中P是瓶子中的起始压力(1个大气压)，V是空气相的体积。用所有参数的近似值代替ΔV/V＝0.1％，这意味着用手施加的压力必须足以使瓶体积减少0.1％。然而，需要额外的等于液滴的体积的ΔV，以补偿由于从瓶中推出的液体体积而引起的气相体积的增加。典型滴眼剂的体积为约30μL，其大于瓶体积的0.1％。因此，分配滴眼液所需的体积减少量大约等于液滴本身的体积。通过理想气体定律估算的来自该压缩的气相中产生的压力，其中ΔV＝30μL，V＝3mL，P＝1atm，表明最小ΔP为约0.01atm＝1000Pa。这代表产生液滴所需的最小压力。大多数受试者可轻松施加此压力的5-10倍。

[0077] 根据本发明的一个实施例，由于将流体推动通过塞子所需的额外压力，滴剂分配在包含装置的塞子中更复杂。当患者挤压瓶子时，气相中增加的压力将推动液体通过塞子。最初，整个压降在穿过塞子时发生，因为还没有形成液滴。随着液滴的形成和体积的增加，Young Laplace压力增加，减少了流过塞子的可用压降。通过塞子的液体流速取决于施加的压力以及包括长度、面积、孔隙率和水力渗透率的设计参数。塞子需要这些参数使得受试者可以从含有塞子的瓶子中滴注滴眼液而不必施加过大的压力，同时塞子从每个滴眼剂中除去理想量的防腐剂直至使用整个制剂。确定所需的孔径和水力渗透率并非易事。较高的孔径和渗透率有利于滴眼液的滴注，但减少了通过塞子的时间和可用的表面积，减少了除去的防腐剂的量。塞子性能的其他方面取决于水力渗透率。例如，在滴注滴眼液后，受试者停止挤压瓶子。这在瓶子内部产生真空，使瓶子尖头的剩余液体回流。当瓶子包含塞子时，在滴注滴眼液后，整个塞子充满了液体。滴眼瓶内的真空可以使来自塞子的整个流体返回，但这取决于水力渗透率以及表面张力和制剂与塞子材料的接触角。如果水力渗透率不够大，则塞子在两次连续滴注之间保留制剂。这对于滴注过程是有益的，因为需要转移的流体体积将仅仅是滴体积。但是，必须正确密封尖头，以尽量减少填充塞的流体的蒸发。确保塞子显示出无菌环境的塞子的孔是至关重要的，因为来自制剂的防腐剂将被塞子吸收。即使具有非常高的水力渗透率，一些流体也可能被保留，因此需要设计用于保持无菌的塞子，例如，通过用BAK或抗菌涂层预加载塞子，或者通过在塞子中添加抗微生物颗粒。随着每次滴注，塞子中BAK的浓度增加，从而确保塞子的无菌性。

[0078] 下面提供了流体流动通过塞子以及BAK吸收的数学模型，允许确定塞子显示的物理性质(孔径、水力渗透率、横截面积、长度)，使人们能够达到滴眼滴注的目的而不会显著增加所需的压力，并允许BAK以期望的程度从整个制剂中去除。应该理解的是，该模型用于装置的简化版本，但允许对设计参数的估计以实现期望的分离。最终需要实验来从模型建议的参数开始优化装置。

[0079] 通过塞子的压降可以通过达西(Darcy)定律来估算：

[0080] $$q = \frac{k}{\mu}\frac{\Delta P}{H}A \qquad [1]$$

[0081] 其中k是材料的水力渗透率，L是长度，μ是流体粘度，ΔP是塞子上的压降，A是横截面积。通过塞子的平均流速是液滴Vd(＝30μL)的体积与形成液滴τ所需的时间之比。我们想要大约3秒的τ，这与用大多数市售瓶形成液滴所花费的时间相当。考虑液滴形成机制会导

致以下限定：

[0082] $$\frac{V_d}{\tau}=\frac{k}{\mu}\frac{\Delta P}{H}A \qquad [2]$$

[0083] 根据本发明的一个实施方案，塞子被设计成选择性地除去几乎所有的防腐剂BAK而不降低活性药物成分(API)的浓度。塞子必须具有足够的容量来吸收装在瓶子中的防腐剂，其中塞子材料和防腐剂之间的相互作用必须足够强以消除任何解吸附。由塞子材料吸收的防腐剂的动力学非常迅速，使得结合的时间段短于制剂流过塞子的时间段。

[0084] 大孔凝胶可以被建模为一组长度为L和半径为R的平行孔，以解决大孔凝胶中的流体流动和质量传递，并确定可以实现分离目标的结构，其中流体流动去除＞90％BAK而不需要增加压力来产生液滴。孔隙c(r,z,t)中的浓度是孔隙r中的径向位置随塞子z的轴向位置和时间t的函数。BAK在孔隙中传输的对流-扩散方程的解决方案需要建立适当的初始和边界条件：

[0085] $$\frac{\partial c}{\partial t}+\mathrm{u(z)}\frac{\partial c}{\partial z}=\mathrm{D}[\frac{\partial^2 c}{\partial z^2}+\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(\mathrm{r}\frac{\partial C}{\partial r}\right)] \qquad [3]$$

[0086] 其中通过孔隙的速度由Poiseuille流动曲线给出，即，

[0087] $$\mathrm{u(z)}=2\langle u\rangle[1-(\frac{r}{R})^2] \qquad [4]$$

[0088] 其中，＜u＞是流体通过凝胶的平均速度。为了解决上述对流-扩散方程，边界和初始条件是：

[0089] $$\mathrm{c(r,z=0,t)}=c_0+\frac{D}{\langle u\rangle}\frac{\partial c}{\partial z}(r,z=0,t) \qquad [5]$$

[0090] $$\frac{\partial c}{\partial z}=(r,z=L,t)=0 \qquad [6]$$

[0091] c(r＝R,z,t)＝0[7]

[0092] $$\frac{\partial c}{\partial r}(r=0,z,t)=0 \qquad [8]$$

[0093] c(r,z,t＝0)＝0 [9]

[0094] 其中c_0是溶质的入口(z＝0)浓度。入口(z＝0)和出口(z＝L)的边界条件是通常用于模型化填充床中的质量传递的“近端”边界条件。r＝0时的零导数来自对称性或等效无下沉条件，并且孔边界处的边界条件(r＝R)假设BAK快速吸附到pHEMA基质。初始条件假定在推动BAK溶液之前表面活性剂的浓度为零。

[0095] 上述模型应用了以下假设和简化：塞子的膨胀(如果有的话)被忽略，因为在短的流动持续时间内(大约3s)，这是形成液滴的目标时间；BAK与pHEMA基质的快速结合发生在孔边界(r＝R)，这与pHEMA中非常高的BAK分配系数和流动实验中100％去除BAK一致，如下面的实施例所示。分配系数是吸附和解吸附速率常数之比，其中非常高的值可以解释为快速吸附，在孔边界处有效地为零浓度。通过忽略对轴向通量的扩散贡献可以获得近似解，因为对流项远大于扩散项。这种近似允许简化形式的稳态方程：

[0096] $$\tilde{u}(r)\frac{\partial c}{\partial \eta}=\frac{DL}{\langle u\rangle R^2}\left[\frac{1}{\zeta}\frac{\partial}{\partial \zeta}\left(\zeta\frac{\partial c}{\partial \zeta}\right)\right] \qquad [10]$$

[0097] 其中$\eta=\frac{z}{L}$，$\zeta=\frac{r}{R}$并且$\tilde{u}(r)=\frac{u}{\langle u\rangle}$。无量纲参数$\frac{DL}{\langle u\rangle R^2}$是流体通过塞子需要的时间与BAK分子从孔中心扩散到边界的时间的比率。当该无量纲参数远小于1时，孔中的浓度等于入口

浓度，因为流体流走得太快，因此分子没有足够的时间径向扩散和吸附。如果参数$\frac{DL}{\langle u\rangle R^2}$远大于1，则洗脱液中BAK的浓度应为零，因为分子有足够的时间在径向方向上扩散并吸附在孔壁上。通过用达西定律代替平均速度，从洗脱液滴中完全除去BAK的要求给出以下限定：

[0098] $$\frac{D\mu L^2}{k\Delta PR^2} > 1 \qquad [11]$$

[0099] 这可以通过使用Carman-Kozeny方程来简化，该方程给出了水力渗透率与孔径之间的以下关系：

[0100] $$k = \frac{\varepsilon R^2}{4f} \qquad [12]$$

[0101] 其中f是Kozeny因子，它在很小程度上取决于孔隙率(ε)，$f=3.4(1-\varepsilon)^{0.175}$。为了简化该分析，将恒定值3用于f。通过将该计算的k代入具有各种物理和传输特性(μ,D)的已知值的方程2和11以及需要由设计标准固定($\Delta P,\tau,V_d$)的其他参数，以下限定结果用于滴注单滴制剂：

[0102] $$\frac{AR^2}{L} = \frac{4\mu V_d}{\tau\Delta P\varepsilon} \qquad [13]$$

[0103] 并且

[0104] $$\frac{R^2}{L} < \sqrt{\frac{12\mu D}{\Delta P\varepsilon}} \qquad [14]$$

[0105] 如果滴入多滴液滴，由于塞子用BAK饱和，塞子中去除的BAK分数会随着体积的增加而减少。在这些计算中，即使从滴注的最后一滴开始，有针对性的去除至少为90％BAK，考虑到滴注的所有滴剂，将导致>95％。较高的去除分数可以很容易地集成到模型中以产生新的预测。为了达到该目标，塞子的分配系数必须足够高，使得从凝胶中的制剂中吸收整个BAK后溶液中的平衡浓度小于初始BAK浓度的10％。在制剂中吸收整个BAK后凝胶中的浓度为$\frac{V_f c_0}{AL(1-\varepsilon)}$，其在设计中添加以下限制：

[0106] $$\frac{V_f c_0}{AL(1-\varepsilon)} < 0.1Kc_0 \qquad [15]$$

[0107] 其中V_f是通过凝胶塞的制剂的总体积，K是分配系数，其定义为凝胶相中BAK的浓度除以溶液相中BAK的浓度。

[0108] 在计算中使用的所有参数的值列于下面的表1中，并且从模型获得的设计限定(方程13-15)在图3中以图形方式示出，如这些图所示，对于表1中的设计参数，对于具有长度、孔半径和BAK的相应水力渗透率的塞子，此时塞子面积为78.5mm^2。塞子的实际长度不必等于L，但可以是L/T，其中T是曲折度，并且通过将滤芯看作非均匀球体的填充床而估计为3。设计限定表明塞子面积必须至少为0.258mm^{2}并且优选地更大。作为合理的设计，如果面积等于78.5mm^2，则L应该至少为0.33cm长。因此，当过滤塞长度为0.5cm且面积为78.5mm^{2}时，需要0.13Da的最小水力渗透率或4μm的孔径。

[0109] 所有设计参数估计都基于将设备集成到常用的滴眼瓶中。通过重新设计瓶子，可以改变参数以改善设备性能。例如，可用于滴注的压力通过改变滴眼瓶的材料可以显著增加。可以通过改变瓶口设计来调节塞子的面积。

[0110] 表1 方程13-15的设计限定中使用的参数的典型值

[0111]

参数	值
典型滴眼剂的大小(V_d)	30 μL
瓶中溶液总体积 (V_f)	5 mL
粘度 (μ)	1.0 cP
扩散系数 (D)	10^{-9} m^2/s
压降 (ΔP)	5000 Pa[a]
生成液滴的典型时间 (τ)	3 s
孔隙率(ε)	0.4
分配系数(K)	100

[0112] [a]该值是在使用滴眼瓶施加滴眼剂过程中产生的估计典型压降。

[0113] 多孔塞可以包括在包装中，用于从市售制剂中除去BAK。例如，多孔塞可以与以下市售的青光眼药物一起使用：Betimol®，其为一种透明的、等渗的磷酸盐缓冲水溶液，含有0.25％或0.5％的半水合物形式的药物噻吗洛尔、0.01％BAK，并且具有包括磷酸单钠和二钠调节的非活性成分以调节pH值(6.5-7.5)；COSOPT®，其为一种等渗、缓冲、微粘稠的水溶液，含有两种青光眼药物0.5％的噻吗洛尔、2％的多佐胺、0.0075％的BAK和非活性成分柠檬酸钠、羟乙基纤维素、氢氧化钠和甘露醇；XALATAN®，其为一种0.005％拉坦前列素、0.02％BAK以及氯化钠，磷酸二氢钠和磷酸氢二钠的非活性成分的等渗缓冲水溶液；LUMIGAN®，其含有比马前列素0.3mg/m;0.05mg/ml的BAK，非活性成分氯化钠、磷酸钠和柠檬酸；和TRAVATAN®，其中含有曲伏前列素0.04mg/mL、0.15mg/mL的BAK和非活性成分聚氧乙烯40氢化蓖麻油、氨丁三醇、硼酸、甘露醇、乙二胺四乙酸二钠、氢氧化钠和/或盐酸。塞子也可以结合到任何再润湿液滴制剂中。以上列表是所有眼科药物制剂的一小部分，其可通过将塞子与瓶子整合而除去防腐剂。该装置可以是单独的实体，其通过合适的连接器附接到制剂分配单元。

[0114] 尽管根据本发明实施方案的塞子对于去除BAK和其他防腐剂是有效的，但是本发明不限于此。除防腐剂外，可以除去制剂中需要但在体内不需要的组分，例如但不限于制剂稳定剂和抗氧化剂。可以使用其他流体，其中从流体组合物中选择性地除去防腐剂。可通过防腐剂去除装置的从容器中分发的流体包括静脉内药物、口服药物溶液和悬浮液、食品、饮料、香料、洗剂、肥皂、洗发剂或任何其他要摄取或与皮肤、伤口、孔或身体的开口接触的流体。虽然如本文所公开的，示例性防腐剂是BAK，但是通常溶解在水基溶液、乳液或悬浮液中的其他防腐剂可以从适于去除所需的防腐剂的防腐剂去除装置中除去。

[0115] 方法和材料

[0116] 大孔聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)水凝胶的制备

[0117] 通过在900rpm下磁力搅拌20分钟混合4mL HEMA单体、400μL乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)、15mmol氯化钠、10mg二苯基-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)氧化膦(TPO)和15mL去离子(DI)水制备大孔聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)水凝胶。通过将纯氮气鼓泡通过混合物30分钟使混合物脱氧。将脱氧的混合物倒入55×17mm(直径×高度)的Pyrex培养皿中，盖上以防止显著蒸发，并通过UVB-10透射仪(ULTRA·LUM,INC,Carson,CA,USA)用以16.50mW/cm^2强度的UV光照射40分钟，在310nm处急剧达到峰值。聚合后，小心地从培养皿中取出大孔pHEMA凝胶，并在350mL去离子水中浸泡24小时，以提取未反应的组分。每隔24小时用新鲜去离子水替换去离子水，连续7天，彻底去除未反应的组分，如通过测量在提取7天期间凝胶附

近的水的UV-可见光光谱所确认的，此处紫外-可见吸光度可忽略不计。然后将合成的大孔凝胶储存在去离子水中。合成的pHEMA水凝胶的SEM图像具有几微米的孔径，如图4所示。

[0118] 通过注射器包装测量大孔凝胶的水力渗透率

[0119] 为了确定挤压瓶子时施加的压力，将瓶子垂直保持，出口朝下并挤压以确定将挤出的液体的质量或掉落的液滴的数量。然后可以将由挤压产生的气相内的压力确定为$\Delta V/V \times P_{atm}$，其中$\Delta V$是挤出的液体体积，V是瓶内气体的体积，$P_{atm}$是大气压。该方法提供了约5000Pa的估计值，作为在挤压期间在滴眼瓶内产生的压力。该压力与手指施加的压力不同。手指施加的力/压力挤压瓶子，这又减小了瓶子内的体积。体积减少导致压力增加。在确定可用压力之后，基于在约三秒内产生的液滴来估计通过过滤器的速度。由于所需的渗透率取决于过滤器设计，估计表明大于约0.1Da的水力渗透率将是足够的，大约1Da或更大的渗透率更适合于滴眼装置。更粘稠的溶液(例如润湿液滴)需要更高的值。虽然0.1Da足以用于滴剂分配，但是在滴剂分配之后不足以收回残留在过滤器中的流体。

[0120] 为了测试基质的水力渗透率，将BAK去除材料包装在直径为1cm的无菌注射器(SOFT-JECT®,3ml,Henke-Sass Wolf GmbH,Tuttling,Germany)中。将两片滤纸(Qualitative 1,Whatman®,Maidstone,England)放入注射器中以防止包装材料由于施加的压力而泄漏。为了使BAK去除材料均匀包装，每次用高压将2.5mL去离子水通过注射器并重复至少5次。使用填充有BAK去除材料的注射器用于水力渗透率测量，如图5所示。将烧杯直接放置在注射器下方以收集出口溶液。向注射器中填充2.5mL PBS(粘度＝1.00±0.05cP)并将1.28kg(1.6×10^5Pa)重物置于托盘上以产生穿过填料的压降。该过程使用秒表计时，该秒表首先将重物放在托盘上，直到最后一滴落入烧杯中。测量烧杯中收集的PBS溶液的重量以计算通过过滤材料的流速。然后通过上面的方程1的达西定律计算水力渗透系数。

[0121] 对于12个样品中的每一个，测量如上所述制备的大孔pHEMA凝胶的水力渗透率10次，得到的渗透率如图6所示。如图6所示，尽管趋势不显著，凝胶的水力渗透率在测量中略微降低。这是由于在每次运行中施加在凝胶上的高压使得凝胶包更紧密。水力渗透率的总平均值为0.025达西。

[0122] 大孔pHEMA凝胶作为BAK去除过滤器的性能测试

[0123] 用四种常用眼科药物测试BAK去除的选择性，这四种药物包括噻吗洛尔马来酸盐(亲水性，青光眼用药)、盐酸多佐胺(亲水性，青光眼用药)、拉坦前列素(疏水性，青光眼用药)和地塞米松(疏水性，感染药物或眼睛受伤)。将四种药物溶解在PBS中并各自与BAK混合。制备的药物/BAK混合物浓度总结于下表2中。如上所述制备的大孔pHEMA水凝胶用作BAK去除过滤器并装入注射器中，如上所述。实验装置是图3的实验装置。将2.5mL药物/BAK溶液置于注射器中，并通过托盘上的重物(1.28kg)产生的压降强制通过过滤器塞。收集通过过滤塞的溶液，通过测量UV-Vis光谱测定药物/BAK的浓度。每种药物/BAK混合物的检测波长范围总结在下表2中。测量的UV光谱是测试药物和BAK的线性组合，因此，药物和BAK的个体浓度可以通过应用Kim等,Int.J.Pharm.,2008,Apr 2;353(1-2):205-22所述的最小二乘拟合方法来确定，其通过与药物和BAK的标准混合物溶液比较来验证。对于每个大孔pHEMA凝胶塞，重复相同的实验程序10次。测试溶液含有0.012wt％BAK，其在正常BAK浓度内(0.004wt％至0.025wt％)用于市售滴眼液中。相应地调节药物浓度至BAK浓度，使得如果除

去100％的BAK，则测量的UV-Vis光谱将显著不同。更具体地说，如果除去100％的BAK，则261nm处的UV吸光度(BAK光谱的最大值)将减少约50％。拉坦前列素/BAK溶液中的BAK浓度降至0.003wt％，其在检测限内。调节拉坦前列素的浓度，使得如果除去所有BAK，则210-220nm范围内的UV吸光度将降低约50％。

[0124] 图7-10显示了在混合物溶液通过大孔pHEMA凝胶塞后吸收的BAK和药物的百分比。如图所示，无论混合物中的药物如何，在第一次运行中100％的BAK被水凝胶除去。由于凝胶在BAK中缓慢饱和并且在第10次通过时去除率降低至70-80％，因此在每次后续通过后BAK去除百分比降低。对于亲水性药物，例如噻吗洛尔(图7)和多佐胺(图8)，药物吸附百分比低，并且在第一次通过10小时后保持约5％。大孔pHEMA水凝胶表现出优异的BAK去除效率，几乎没有亲水性药物摄取。然而，对于拉坦前列素(图9)和地塞米松(图10)的疏水性药物，药物吸收百分比在第一次运行中分别高达90％和65％。对于拉坦前列素和地塞米松，第10次通过凝胶时吸收百分比迅速下降至30％和10％；这表明可以用药物溶液预平衡大孔pHEMA凝胶，使凝胶吸收BAK而不摄取任何其他药物。

[0125] 表2 所制备的药物/BAK混合物浓度和用于测试分离选择性的UV-Vis波长检测范围的总结

[0126]

	噻吗洛尔	多佐胺	拉坦前列素	地塞米松
药物浓度 (mg/ml)	0.01	0.005	0.03	0.005
BAK 浓度(mg/ml)	0.12	0.12	0.03	0.12
UV-Vis 波长 (nm)	261-309	231-279	210-220	237-279

[0127] [a]PBS用作溶剂

[0128] 大孔pHEM A水凝胶中马来酸噻吗洛尔、盐酸多佐胺、拉坦前列素、地塞米松和BAK的分配系数的测定

[0129] 如上所述，亲水性药物的吸收百分比很小，而大孔pHEMA凝胶吸收了大量的疏水性药物。疏水性药物对凝胶的高亲和力可以通过测量凝胶中药物的分配系数来确定。为了测量分配系数，将一片250mg的大孔pHEMA凝胶浸泡在12mL药物或BAK溶液中。PBS用作溶剂，制备的药物和BAK溶液的浓度总结在下表3中。浸泡15天后，通过使用UV-Vis分光光度法测量药物或BAK溶液的浓度。浸泡后的药物或BAK浓度表明，相对于初始浓度，药物或BAK的量是吸收到凝胶中的量。由浓度变化计算的分配系数总结在下表4中。大孔pHEMA凝胶中噻吗洛尔和多佐胺的分配系数比BAK小约15倍，分离效率极佳。相反，拉坦前列素和BAK的分配系数非常高，并且该混合物的凝胶分离效率差。

[0130] 表3PBS溶液中药物和BAK的浓度

[0131]

	噻吗洛尔	多佐胺	拉坦前列素	地塞米松	BAK
浓度 (mg/ml)	0.08	0.07	0.04	0.07	2.4

[0132] 表4 大孔pHEMA凝胶中药物和BAK的分配系数

[0133]

	噻吗洛尔	多佐胺	拉坦前列素	地塞米松	BAK
分配系数[a]	6.49±0.37	7.59±0.56	90.18±1.36	33.53±1.31	101.61±11.51

[0134] [a]为平均值±SD,n=3

[0135] 用于BAK去除的大孔pHEMA颗粒的性能测试

[0136] 将如上制备的大孔pHEMA水凝胶在80℃的烘箱中干燥并粉碎成颗粒,并将颗粒装入注射器中。将两片滤纸放在注射器的底部以防止填料颗粒泄漏。颗粒有利于将水凝胶包装到滴眼瓶的颈部,其中包装适合于高通量工业规模加载凝胶过滤器。为了评价pHEMA颗粒的性能,用图5所示的相同实验装置测量水力渗透率和BAK与噻吗洛尔、多佐胺、拉坦前列素和地塞米松的分离选择性。4种不同药物/BAK混合物的制备浓度总结于上表2中。向注射器中注入2.5mL药物/BAK溶液,并将烧杯置于注射器下方以收集出口溶液。将1.28kg(1.6×10^5Pa)重物置于托盘上以产生压降并迫使溶液通过pHEMA颗粒的填充物。从放置重物的时刻到进入烧杯的最后一滴,使用秒表计时该过程。测量烧杯中收集的溶液的重量以计算通过pHEMA颗粒的流速。通过达西定律(方程1)计算水力渗透率,其中注射器的横截面积为0.785cm^2,并且填充的pHEMA颗粒的高度为5mm。因为药物/BAK溶液的浓度被相当地稀释,溶液的粘度接近纯PBS的粘度(1.00±0.05cP)。测量收集的溶液的UV光谱,并通过Kim等,Int.J.Pharm.2008,Apr 2;353(1-2):205-22描述的最小二乘拟合法测定药物和BAK各自的浓度。

[0137] 如上表4所示,BAK在大孔pHEMA水凝胶中具有大约100的高分配系数。令人惊讶的是,随着更多药物/BAK溶液通过大孔pHEMA水凝胶,BAK去除百分比在早期降低,如图7-10所示。为了测试早期降低是否是由于凝胶颗粒中缓慢扩散进入凝胶表面的BAK饱和,实验运行被分开24小时并且允许BAK从表面扩散到凝胶颗粒内部的每天仅有2.5mL药物/BAK溶液通过颗粒塞。每当药物/BAK溶液通过pHEMA颗粒时,测量水力渗透率和分离选择性。每次测量后,用封口膜密封注射器的底部出口,以防止填充的pHEMA颗粒脱水,其方式相当于在使用后用盖子密封滴眼瓶。

[0138] 图11-14显示了每次通过pHEMA颗粒塞后从溶液中吸收的BAK和药物的百分比。如图11-14所示,无论溶液中的药物如何,对于所有的10次通过,经粉碎的大孔pHEMA颗粒除去几乎100%的所含有BAK。因此,两次通过之间的24小时时间段允许稀释表面BAK浓度。在实际的滴眼剂应用中,凝胶颗粒平衡所需的时间远小于24小时。如果单个患者以典型的处方方式使用,pHEMA颗粒应该能够从典型滴眼容器的全部内容物中除去100%的BAK。图11-14显示所有测试药物的BAK的优异分离效率。用于拉坦前列素/BAK和地塞米松/BAK选择性的pHEMA颗粒通过简单地将pHEMA颗粒浸泡在拉坦前列素/PBS或地塞米松/PBS溶液中而用相应的药物溶液平衡。因此,只有非常小部分的拉坦前列素和地塞米松被吸收作为药物在颗粒中的预饱和,即使BAK被有效地分配到pHEMA水凝胶中,也允许药物通过而不吸收。

[0139] 粉碎的大孔pHEMA颗粒的水力渗透率绘制在图15中,平均渗透率从第1天的0.025达西显著降低到第10天达到0.004达西。这是由于每次通过时施加在颗粒上的高压导致颗粒更广泛地包裹,从而减少了塞子内用于溶液流动的体积。对于商业应用,重要的是防止使用时水力渗透率的降低,这可以通过增加颗粒的刚性来实现,例如,通过增加凝胶的交联密度。

[0140] 大孔HEMA-甲基丙烯酸(MAA)共聚物水凝胶的制备

[0141] 如图9、10、13和14所示，由于疏水性药物在大孔pHEMA水凝胶中的高分配系数，如表4所示，在药物/BAK溶液通过水凝胶后除去了显著量的拉坦前列素和地塞米松。通过向聚合物中添加共聚单体可以增加水凝胶的亲水性含量，所述共聚体单体例如二甲基丙烯酰胺(DMA)、甲基丙烯酸(MAA)或任何其他生物相容的高水含量聚合物，其可以导致水凝胶对疏水性药物的亲和力较低。

[0142] 为制备大孔HEMA-co-MAA共聚物水凝胶，将3.2mL HEMA、0.4mL EGDMA、0.8mL MAA、4mmol氯化钠、15mL去离子水和10mg TPO在玻璃小瓶中混合，随后进行如上所述形成水凝胶的相同步骤。随后将所得水凝胶填充到如上所述的注射器中。使2.5mL部分的地塞米松/BAK溶液通过水凝胶以测试分离选择性，并且在相同的水凝胶塞上重复通过步骤三次。注射器中的填充水凝胶的高度为5mm。地塞米松和BAK混合物的浓度分别为0.005和0.12mg/ml，PBS用作溶剂。结果如图16所示。与大孔pHEMA水凝胶相反，如图10所示，在第一次通过时，吸收的地塞米松的百分比从65％降低至45％。

[0143] 或者，通过上述方法制备大孔pHEMA水凝胶，然后浸入5％、2％和1％MAA溶液中3小时。DI水用作溶剂以制备MAA溶液。向溶液中加入10mg量的过硫酸钾作为热引发剂。将水凝胶和溶液置于80℃的烘箱中过夜。将MAA处理的pHEMA水凝胶从小瓶中取出并用大量去离子水洗涤以除去未反应的组分。将水凝胶作为BAK去除过滤器装入注射器中，并以与共聚物相同的方式测试其与地塞米松的BAK分离效率。与5％MAA溶液共聚的水凝胶的水力渗透率太低而不能使溶液通过凝胶。来自1％和2％MAA溶液的水凝胶的分离效率是相似的。用1％MAA处理的水凝胶的结果显示在图17中。在连续3次运行中几乎100％的BAK被去除，而在第一次运行中吸收的地塞米松的百分比减少至17％。

[0144] 使用EGDMA作为交联剂通过热引发聚合制备pHEMA颗粒

[0145] 在玻璃小瓶中，向1.2mL HEMA、0.3mL EGDMA、12mL DI水和600mg氧化镁的混合物中加入10mg过氧化苯甲酰，并将内容物在900rpm下磁力搅拌20分钟。氧化镁的存在使混合物发生相分离。通过在高转速下连续搅拌系统形成含有HEMA单体和EGDMA的小球。将混合物用纯氮气脱氧30分钟。使用70℃的水浴将混合物加热18小时，同时以900rpm连续搅拌以保留聚集成单独的pHEMA颗粒的小球。聚合后，通过真空过滤法从混合物溶液中分离pHEMA颗粒，并用大量DI水洗涤以除去未反应的单体和其它杂质，并在80℃的烘箱中干燥。

[0146] 合成的pHEMA颗粒的SEM图像显示在图18中。pHEMA颗粒具有起皱的“脑样”表面，其具有10-300μm的大尺寸。将颗粒包装在图19所示的原型瓶中。

[0147] 包装在滴眼瓶原型中的BAK过滤器的水力渗透率测量

[0148] 图19显示了滴眼瓶原型的设计，其用于测量包装在尖头中的BAK去除过滤器的水力渗透率。瓶子可以是任何市售的滴眼瓶。将一段刚性塑料管连接到滴眼瓶的尖头，并将瓶子与塑料管的连接部分密封以防止泄漏。塑料管是透明的。在BAK过滤器塞的两端放置两层滤纸，以防止过滤器塞在任一方向上移位。

[0149] 为了测量包装的BAK去除过滤器的水力渗透率，将滴眼瓶倒置并用手指挤压以产生压降，迫使滴眼液进入塑料管部分。一旦施加的压力被移除，溶液就流回瓶中。通过测量溶液回到瓶子里的流速，利用达西定律(方程1)计算BAK过滤器的水力渗透率。通过以下方式确定过滤塞上的精确压降。由于温度变化可以忽略不计，并且在挤压之前和之后滴眼瓶

中的气体质量保持不变,我们从理想的气体定律中知道

[0150] $P_0V_0 = P_f(V_0 + \Delta V)$或 $P_f = \frac{P_0V_0}{V_0+\Delta V}$方程 16

[0151] 其中P_0是挤压瓶子之前滴眼瓶中的压力,也等于大气压力,P_f是瓶子挤压后瓶子中的压力,V_0是瓶子挤压前瓶子中的气体体积。ΔV是从瓶子中推出的溶液的体积。将溶液推回的压降(ΔP)将是

[0152] $\Delta P(t) = P_0 - P_f(t) = \frac{P_0[\Delta V - V'(t)]}{V_0+[\Delta V - V'(t)]}$方程 17

[0153] 其中V'是已经通过过滤器并返回瓶中的溶液的体积。注意,V'和ΔP是时间的函数。通过进行简单的数量级分析,重力对溶液的影响足够小于压降的影响,因此重力的影响可以忽略不计。因此,人们可以将达西定律(方程1)重写为:

[0154] $\frac{dV'}{dt} = \frac{kAP_0}{\mu h}\frac{\Delta V - V'}{V_0+(\Delta V - V')}$方程 18

[0155] 其中k是水力渗透率,μ是溶液的粘度,h是过滤器塞的长度。这是一个ODE方程,V'可以很容易地作为时间的函数来求解。该方程可以进一步简化,因为V'远小于V_0+ΔV,因此方程18变为:

[0156] $\frac{dV'}{dt} = \frac{kAP_0}{\mu h}\frac{\Delta V - V'}{V_0+\Delta V}$方程 19

[0157] 初始条件为

[0158] t=0,V′=0方程20

[0159] 方程式19和20的解是

[0160] $V' = \Delta V[1 - \exp\left(-k\frac{AP_0}{\mu h(V_0+\Delta V)}t\right)]$方程 21

[0161] 使用滴眼液瓶Systane®。测得空瓶的重量约为5.5克。然后将瓶子装满水,总质量为22.5克。随后,从瓶中挤出12克水,使得V_0约为12mL,瓶中剩余的水约为5mL。如上所述,使用通过热引发制备的过滤材料,并且填充长度为8mm。塑料管的横截面积为0.0314cm^2,水在20℃下的粘度为约1.002×10^{-3}Pa·s。

[0162] 将滴眼瓶倒置以挤出1.5mL水(ΔV)。这个相对较大体积的1.5mL水产生足够的压降,以合理的流速将水抽回,从而可以具有足够的准确性地简化方程18到方程19。将水流回到滴眼瓶中的过程被拍摄,其中分析了作为时间函数的V'。使用上述模型(方程21)拟合实验数据(V'对t),通过使用MATLAB®中的"fminsearch"函数确定水力渗透率(k)。对模型的拟合相当好,结果如图20所示。水力渗透率确定为0.0459达西。

[0163] 将粉碎的大孔pHEMA颗粒整合到眼药水瓶原型中选择性去除BAK

[0164] 如上所述制备粉碎的大孔pHEMA颗粒。将颗粒填充在滴眼剂瓶原型中(图19),以测试其从拉坦前列素中分离BAK的选择性。制备用于测试的拉坦前列素和BAK的浓度均为0.03mg/mL,其中PBS为溶剂。用注射器将药物/BAK溶液注入原型瓶中。夹子夹在瓶子上,在长度为8mm的填料pHEMA颗粒上产生恒定的压降。通过挤压瓶子使体积为1.5mL的药物/BAK溶液通过过滤器。测量出口溶液的UV光谱,并通过Kim等,Int.J.Pharm.,2008,Apr 2;353(1-2):205-22中描述的最小二乘拟合法测定药物和BAK的单独浓度。用parafilm密封原型瓶的尖头。24小时后,通过相同的过滤器除去另外的1.5mL药物/BAK溶液,并再次测量药物

和BAK的浓度。该步骤在总共10天内重复10次。

[0165] 图21显示在混合物溶液流过pHEMA颗粒后吸收的BAK和拉坦前列素的百分比。如上所述，用拉坦前列素预平衡pHEMA颗粒以抑制吸收的药物量。在所有10次运行中，颗粒除去了几乎100％的所含BAK。

[0166] 使用EGDMA作为交联剂整合到滴眼瓶原型中，通过UV引发聚合制备的pHEMA颗粒选择性地除去BAK

[0167] 如图15所示，粉碎的大孔pHEMA水凝胶塞具有非常低的水力渗透率。或者，pHEMA颗粒通过光化学方法制备，其中将1.2mL HEMA、0.3mL EGDMA、12mL去离子水、900mg氯化钠和10mg TPO引发剂在玻璃小瓶中混合并在900rpm下磁力搅拌20分钟。氯化钠促进了混合物的相分离。通过在高转速下连续搅拌系统形成含有HEMA单体和EGDMA的小球。然后使用纯氮气将混合物脱氧30分钟。将混合物倒入55×17mm(直径×高度)的Pyrex®培养皿中，用UVB-10透照仪(ULTRA•LUM,INC,Carson,CA,USA)用UV光照射2小时，强度为16.50mW/cm^2，在310nm处急剧形成峰值。在UV固化期间，通过35×6mm磁力搅拌棒以70rpm连续搅拌混合物，使得小球保持分离并聚合成单独的pHEMA颗粒。另外，覆盖培养皿以避免水分蒸发和氧化。聚合后，通过真空过滤法将pHEMA颗粒与溶液分离，并用大量去离子水洗涤，以除去未反应的单体和其它杂质。然后将颗粒在80℃的烘箱中干燥。

[0168] 合成的pHEMA颗粒的SEM图像显示在图20中。pHEMA粒度具有从10到大至200μm的宽范围，其具有光滑表面的球形形状。将合成的颗粒装入原型瓶中并测试它们从噻吗洛尔中分离BAK的选择性。填充颗粒的塞子长度为8毫米。用于测试的噻吗洛尔和BAK浓度分别为0.01和0.12mg/mL，其中PBS为溶剂。用注射器将药物/BAK溶液注入原型瓶中。将夹子施加到瓶子上以施加恒定的压降。通过挤压瓶子迫使1.5mL等份的药物/BAK溶液通过过滤器。测量出口溶液的UV光谱，并通过Kim等，Int.J.Pharm.,2008,Apr 2;353(1-2):205-22中描述的最小二乘拟合法测定药物和BAK的浓度。通过塞子连续去除五个样品。

[0169] 图23显示了在每个等分试样通过pHEMA颗粒后从混合物中吸收过滤器中的BAK和噻吗洛尔的百分比。在第一次通过中通过pHEMA颗粒除去大约50％的BAK，而在第5次通过时仅除去30％的BAK。在5次运行的每次运行中，仅有约1.5％的噻吗洛尔被pHEMA颗粒除去。

[0170] 通过热引发聚合制备的pHEMA颗粒作为BAK去除过滤器集成到滴眼瓶原型中的性能测试

[0171] 图24表示在溶液中的混合物通过热引发的pHEMA颗粒后吸收的BAK和噻吗洛尔的百分比，如图24所示，在连续进行的10次通过中的每次中，几乎100％的BAK被颗粒除去。在第1次运行中除去约17％的噻吗洛尔，而在第10次运行中除去的量减少至约3％。填料颗粒的水力渗透率为0.0459达西，其如上所述测量。由于颗粒尺寸增加，与通过粉碎大孔pHEMA水凝胶制备的颗粒相比，水力渗透率显著提高。通过UV或热引发聚合制备的颗粒的尺寸是类似的。然而，与通过UV引发聚合制备的具有光滑表面的颗粒相反，如图22所示，热引发的聚合方法产生起皱的“脑状”结构，如图18所示，其提供了用于吸收BAK的大表面积，允许更高的BAK去除效率。测试了从噻吗洛尔中分离BAK的选择性。用于测试的噻吗洛尔和BAK浓度分别为0.01和0.12mg/mL，其中PBS为溶剂。用注射器将药物/BAK溶液注入原型瓶中。夹子夹在瓶子上，在8毫米高的包装上产生恒定的压降。通过挤压瓶子将1.5mL的药物/BAK溶液推过过滤器。测量出口溶液的UV光谱，并通过最小二乘拟合法测定药物和BAK的各自浓度，如

Kim等,Int.J.Pharm.,2008,Apr 2;353(1-2):205-22。该步骤立即在相同的过滤器样品上重复10次而无需等待。

[0172] 通过使用三羟甲基丙烷乙氧基化物三丙烯酸酯作为交联剂制备的pHEMA颗粒的性能测试

[0173] 更坚硬和更大尺寸的颗粒为流体流动创造了更大的空隙空间并改善了水力渗透率。如果颗粒显著水合,则空隙体积和水力渗透率将根据水合程度而显著变化。这是不希望的,因为塞子在滴注第一滴时是药物,但随后可以部分或完全水合用于随后的滴注,这取决于塞子是否在连续滴注之间的中间时间内保留流体。将三羟甲基丙烷乙氧基化物三丙烯酸酯(SR454HP或SR9035)作为交联剂加入到pHEMA颗粒制剂中。以光化学方式制备pHEMA颗粒,其中将1.4mL的HERM、0.1mL的三羟甲基丙烷乙氧基化物三丙烯酸酯、12mL的去离子水和10μL的2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮混合在玻璃中小瓶并以900rpm磁力搅拌20分钟。使用纯氮气将混合物脱氧30分钟。将混合物倒入55×17mm(直径×高度)的培养皿中,用UVB-10透照仪用UV光照射2小时,强度为16.50mW/cm^2,在310nm处急剧形成峰值。在UV固化期间,通过35×6mm磁力搅拌棒以70rpm连续搅拌混合物。另外,覆盖培养皿以避免水分蒸发和氧合。聚合后,通过真空过滤法将pHEMA凝胶从溶液中分离出来,并用大量去离子水洗涤以除去未反应的单体和其它杂质。然后将pHEMA凝胶在80℃的烘箱中干燥并在研钵中粉碎成颗粒。

[0174] 合成的pHEMA颗粒的SEM图像显示在图25中。pHEMA粒径具有宽范围,从30到大至900μm,并且具有高度不规则的形状。如上所述,将合成的颗粒填充在原型瓶中并测试其水力渗透率。填充颗粒的塞子长度为1.8厘米。使用SR454HP作为交联剂制备的干燥颗粒的测量水力渗透率为4.95±0.91Da(n=3);而水合颗粒的水力渗透率降低到2.34±0.39Da(n=3)。使用SR9035作为交联剂制备的干燥颗粒的测量水力渗透率为4.10±0.26Da(n=3);而水合颗粒的水力渗透率降低到1.22±0.33Da(n=3)。与通过其他制剂制备的颗粒相比,如上所述,水力渗透率显著增加超过25倍,因此该颗粒适合于从具有高粘度的制剂中除去BAK,例如羧甲基纤维素(CMC)润滑剂滴眼剂。高渗透率可能源于大尺寸和不规则形状。具有尖锐边缘的不规则形状可以在施加的压力被移除之后防止流体从塞子排回到容器中,从而保持塞子水合。重要的是尽量减少瓶子的蒸发。当水蒸发是关键时,可以在BAK顶部放置一层疏水颗粒作为额外的屏障去除颗粒。

[0175] 测量了使用SR9035作为交联剂制备的pHEMA颗粒中噻吗洛尔、CMC和BAK的分配系数。将pHEMA颗粒(100mg)浸泡在3.5mL噻吗洛尔、CMC和BAK溶液中,其浓度分别为0.08mg/mL、0.5%和2.4mg/mL。浸泡9天后,通过使用UV-Vis分光光度法测量药物或BAK溶液的浓度。浸泡后的药物或BAK浓度表明相对于初始浓度吸收到凝胶中的药物或BAK的量。由浓度变化计算的分配系数总结在下表5中。pHEMA颗粒中噻吗洛尔和CMC的分配系数远小于BAK,并且应具有优异的分离效率。

[0176] 表5通过使用SR9035作为交联剂制备的pHEMA颗粒中药物和BAK的分配系数。

[0177]

	噻吗洛尔	CMC	BAK
分配系数	5.59±0.13[a]	<1	~300

[0178] [a]为平均值±SD且n=3

[0179] 测量了从噻吗洛尔中分离BAK的选择性。以PBS为溶剂,噻吗洛尔和BAK浓度分别为0.01和0.12mg/mL。在填充的颗粒上施加恒定的压降,以保持通过塞子的恒定流速。通过挤

压瓶子迫使1.5mL等份的药物/BAK溶液通过过滤器。测量出口溶液的UV光谱，并通过Kim等，Int.J.Pharm.,2008,Apr2;353(1-2):205-22中描述的最小二乘法测定药物和BAK的浓度。用parafilm密封原型瓶的尖头。24小时后，通过相同的过滤器去除另外的1.5mL药物/BAK溶液，并再次测量药物和BAK的浓度。该步骤在总共10天内重复10次。

[0180] 图26和27分别显示了在每个等分试样通过使用SR454HP和SR9035作为交联剂制备的pHEMA颗粒后，混合物中过滤器吸收的BAK和噻吗洛尔的百分比。在图26中，在第3～5次运行中，几乎100％的BAK被颗粒除去，但在第5次运行后降低至约90％。在第1次运行中除去约18％的噻吗洛尔，而在第10次运行中除去的量变得可忽略不计。在图27中，通过使用SR9035作为交联剂制备的pHEMA颗粒显示出稍微更好的BAK去除能力，其中在第1次至第6次运行中几乎100％的BAK被颗粒除去，但在第10次运行中降低至约95％。在第1次运行中除去约25％的噻吗洛尔，而在第5次运行后除去的量变得可忽略不计。

[0181] 通过集成在滴眼液原型中的粉碎的大孔pHEMA-MMA颗粒从比马前列素溶液中去除BAK

[0182] 使用2mL单体溶液、2.7mL水、10μl作为交联剂的乙二醇二甲基丙烯酸酯和6mg作为光引发剂的Darocur TPO合成pHEMA-MMA的凝胶。单体溶液具有不同比例的HEMA和MAA(即60％MAA为1.2mL MAA和0.8mL HEMA)。凝胶在100微米厚的模具中在UV光下固化，随后切成约50mg质量的碎片。将一些凝胶加载BAK以得到3x(或300ppm)初始浓度，并置于3mL溶液(0.025％比马前列素/PBS 1x或0.2％BAK/PBS)中。使用UV-vis分光光度法测量溶液中的浓度。达到平衡后，将凝胶置于3mL空白PBS中，并通过UV-vis分光光度法监测释放。摄取和释放平衡浓度用于计算分配系数。图28和29是各种凝胶共聚物组合物的比马前列素和BAK的分配系数的曲线图。显然，在较高的MAA浓度下，比马前列素倾向于保留在溶液中，而BAK强烈地分配到凝胶中用于所有凝胶共聚物组合物。

[0183] 来自装有0.06g p-HEMA颗粒的瓶中的洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0184] 从1.4ml HEMA单体、0.1ml交联剂(SR9035)、12ml去离子(DI)水和20μl光引发剂Darocur®1173制备凝胶，将其在20ml小瓶中混合并放入在紫外光下不断搅拌产生颗粒。通过插入11微米孔径的滤纸层制备过滤嘴，并将0.06g的p-HEMA颗粒放入过滤嘴中。将颗粒压缩，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％的比马前列素/PBS 1x。滴加滴剂并使用紫外-可见分光光度法测量，并与未通过过滤器的滴剂进行比较以确定药物和BAK的摄取百分比。如图30所示，在分配14滴之后，很少或没有额外的比马前列素被吸收在凝胶颗粒中。

[0185] 来自装有0.1g 75:25HEMA-MAA颗粒的瓶中的洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0186] 使用0.35mL HEMA单体、1.05mL MAA单体、1mL交联剂(SR9035)、12mL去离子(DI)水和20μl光引发剂Darocur®1173制备凝胶75:25HEMA-MAA。在20ml小瓶中混合并置于UV光下并持续搅拌以产生颗粒。通过首先插入11微米孔径的滤纸层和0.06克的p-HEMA颗粒来制备过滤嘴。颗粒被压缩，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％比马前列素/PBS 1x。滴加剂量并通过紫外-可见分光光度法测量，并确定相对于未通过过滤器的滴剂的吸收百分比。如图31所示，在分配10滴后，很少或没有额外的比马前列素被吸收在凝胶颗粒中。

[0187] 从装有0.1克的含300ppm BAK的75:25HEMA-MAA颗粒的瓶中洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0188] 使用0.35mL HEMA单体、1.05mL MAA单体、1mL交联剂(SR9035)、12mL去离子(DI)水

和20μl光引发剂Darocur® 1173制备凝胶75:25HEMA-MAA。在20ml小瓶中混合并置于UV光下并持续搅拌以产生颗粒。将1g颗粒置于3g 1x BAK/水溶液中。10天后完全吸收BAK，在颗粒上产生3倍的浓度。通过首先插入11微米孔径的滤纸层和0.06克的p-HEMA颗粒来制备过滤嘴。将颗粒压缩，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％比马前列素/PBS 1x。滴加剂量并通过紫外-可见分光光度法测量，并确定相对于未通过过滤器的滴剂的吸收百分比。如图32所示，在分配8滴后，大多数比马前列素通过凝胶颗粒。

[0189] 比马前列素在25:75HEMA-MAA凝胶颗粒中的分配系数

[0190] 比马前列素在25/75pHEMA/tBM凝胶中的分配系数发现，对于比马前列素，凝胶具有非常低的为0.2±0.1的分配系数(K)，并且3x BAK的分配系数为0.5±0.2。

[0191] 来自装有0.1g的75:25的tBM-MAA凝胶颗粒的瓶中洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0192] 在紫外光下在50微米厚的模具中固化后，用1.5mL tBM和0.5mL MAA以及10μL二乙二醇二甲基丙烯酸酯和6mg Darocur TPO制备凝胶。将聚合的混合物粉碎成细粉。通过插入11微米孔径的滤纸层来制备过滤嘴并将0.06克p-HEMA颗粒放入过滤嘴中。压缩这些颗粒，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％比马前列素/PBS 1x并滴加滴剂并使用UV-vis分光光度法测量，并与未通过过滤器的液滴进行比较。如图32所示，凝胶颗粒中仅吸收少量的比马前列素。

[0193] 从市售滴眼剂制剂中去除BAK

[0194] 滴眼瓶的塞子(尖头)装有0.1g用于马来酸噻吗洛尔市售制剂(Sandoz Inc.)的p-HEMA颗粒和0.1g用于比马前列素市售制剂(Allegran Inc.)的p-HEMA/MAA颗粒。对于每次测量，从滴眼瓶中给予约0.5mL市售制剂用于每次测量，且用0.5mL的过滤制剂经过标准3mL注射器取出进行悬滴测量。通过张力计进行液滴形状分析以提取过滤制剂的表面张力数据。使用具有作为BAK浓度的函数的平衡界面表面张力数据的校准曲线来估计从过滤的滴眼剂制剂中的浓度和BAK去除分数。对制剂进行周期性表面张力测量以监测分数BAK去除。图33显示了符合Langmuir表面活性剂吸附等温线模型的界面表面张力，该模型允许通过表面张力估算BAK浓度。

[0195] 使用稳态Langmuir吸附等温线模型和Langmuir曲面状态方程拟合平衡界面表面张力数据如下：

[0196] $$\Gamma_{eq} = \frac{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty}c\right]}{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty}c + 1\right]}$$

[0197] $$\gamma_0 - \gamma = -RT\Gamma_{\infty}\ln\left(1 - {}^{\Gamma_{eq}}\!/_{\Gamma_{\infty}}\right) \quad \rightarrow \quad \gamma_0 - \gamma = RT\Gamma_{\infty}\ln\left(1 + \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)c\right)$$

[0198] 其中使用最小平方误差最小化方案来拟合实验平衡表面张力值和使用上述模型计算的估计值。拟合参数Γ_{∞}(最大表面覆盖率)和β/α(动力学速率常数之比)估计分别为0.003309mol/m^2和462.14m^3/mol。

[0199] 从市售比马前列素制剂(Allegran Inc.)中去除苯扎氯铵

[0200] 制备包含25v/v％的HEMA和75v/v％的MAA的微粒凝胶，并使用具有0.1mg/mL比马前列素和0.2mg/mL的BAK的市售比马前列素制剂在pH7±0.5的磷酸钠缓冲液中测试BAK的

去除。图34显示了对于15滴33.33μL测量的界面表面张力，图35显示了使用紫外-可见分光光度法从通过装有粉碎的颗粒凝胶的尖头的溶液测量的去除的％BAK。将聚合的混合物粉碎成细粉。再次观察到高水平的BAK去除。

[0201] 使用BAK或替代防腐剂预装过滤器

[0202] 根据美国联邦法规，标题21，第4卷(21CFR200.50)，关于眼科制剂和分配器的第200.50节，“所有提供或计划用于眼科用途的制剂，包括用于清洁眼睛的制剂，应该是无菌的”。更明显的是，这种制剂声称其纯度和质量足以适合眼睛的安全使用。

[0203] 当在滴注滴眼液后除去滴眼瓶上施加的压力时，尖头处的剩余液体被抽回瓶中。这种液滴可以携带细菌。在正常的滴眼瓶中，细菌会进入溶液，BAK可以保持溶液的保存，防止细菌滋生。在带有塞子的瓶子中，细菌可能被困在塞子中，在那里它可能会生长。为避免这种可能性，塞子必须是无菌环境。为了实现无菌环境，在组装塞子之前通过将包含塞子的材料浸泡到BAK溶液中或通过在组装之后通过塞子洗脱一定体积的BAK溶液将BAK结合到塞子中。虽然BAK是一种防腐剂，但令人惊讶的是，装有BAK的pHEMA塞提供了无菌环境，即使BAK被吸附到聚合物基质中而不是吸附在塞子的空隙空间中。

[0204] 检查BAK预加载在pHEMA颗粒中的效果以确定无菌的维持。将BAK预加载到通过热引发聚合制备的pHEMA颗粒中，并且将集成在滴眼剂原型中这些颗粒的塞子填充有在PBS中的约10^7cfu/mL的大肠杆菌(该大肠杆菌为从Stratagene,Santa Clara,CA获得的XL1-Blue的菌株)。将塞子在37℃下孵育24小时，以观察在BAK预装环境下大肠杆菌是否存活、繁殖或减少。通过将约80mg的pHEMA颗粒浸泡在166μg/mL的BAK/PBS溶液中7天来进行用BAK预加载颗粒。基于通过热引发聚合制备的pHEMA颗粒中BAK的分配系数为约200-250，并且颗粒的密度为约1.2g/mL，颗粒加载至约1mg的BAK，即，浓度为约为1.25％，而大多数制剂为0.004-0.0025％。高分配系数允许显著的BAK吸收到材料中，而没有任何BAK流出到眼睛中的毒性风险。或者，通过将8mL(典型滴眼剂瓶体积的一半)0.12mg/mL BAK溶液通过pHEMA塞实现该浓度。然后将BAK预装颗粒装入原型瓶中，其填充长度为8mm，如图19所示装置。滴眼瓶装有含有10^7cfu/mL大肠杆菌的PBS溶液。在将三滴含有大肠杆菌的溶液挤压通过填充的颗粒后，将包含填充颗粒的尖头从瓶中取出，使得溶液保留在塞子中。将尖头在37℃下孵育24小时。孵育24小时后，将尖头连接到另一个含有新鲜PBS溶液的干净滴眼瓶中。将三滴新鲜PBS溶液推过填充颗粒以洗掉存在于塞子中的溶液。在孵育之前和之后产生的三滴都被收集并且如果需要适当稀释以确定滴剂中大肠杆菌的浓度。通过在琼脂上滴涂并计数琼脂平板上的菌落来测定浓度。作为对照，对于纯pHEMA颗粒重复相同的实验程序而不预加载BAK。

[0205] 下表6总结了无菌测试结果。溶液中大肠杆菌的初始浓度为约10^7cfu/mL。为了确保大肠杆菌不会被截留在过滤塞中，测量通过pHEMA塞子挤压的三滴大肠杆菌的浓度。通过塞子后大肠杆菌的浓度与初始浓度的顺序相同，这表明几微米的孔径不能捕获细菌。将保留在塞子中的溶液孵育24小时，并用三滴新鲜PBS洗涤塞子。收集从塞子洗涤的溶液并测定其浓度的大肠杆菌。如表6中所示，在没有预加载BAK的情况下，洗涤的溶液具有13.30×10^6cfu/mL的高大肠杆菌浓度，尽管该浓度不代表保留在塞子中的大肠杆菌的实际浓度。塞子中的空白空间约为20μL，但是一滴新鲜PBS约为30μL，使得3滴新鲜PBS导致显著稀释，并且塞子中剩余的溶液的实际浓度可以是要高出4到5倍。该结果表明未预先加载BAK的pHEMA颗粒允许塞子中的微生物生长。另一方面，如果颗粒预装有足够的BAK，则大多数大肠杆菌

不能在过滤塞中存活，并且浓度变得不可检测。美国联邦法规要求眼科防腐剂分别在第7天和第14天达到1.0和3.0对数减少，并且在接种后第0天到第28天具有10^6菌落形成单位(cfu)/mL的真菌的存活菌没有增加。装有BAK的塞子的性能明显优于法规要求，这表明可以在塞子中较低的BAK起始浓度下实现无菌。随着每次滴眼滴，塞中BAK的浓度增加，这将提高无菌程度。

[0206] 表6通过菌落计数确定的大肠杆菌浓度

塞子材料	通过塞子前的初始浓度 (10^6 cfu/mL)	通过塞子后的浓度 (10^6 cfu/mL)	在孵育 24 小时后塞子中的浓度 (10^6 cfu/mL)
纯 pHEMA 颗粒	9.83	9.93	13.30
预加载 BAK[a] 的 pHEMA 颗粒	9.83	15.40	0

[0207]

[0208] [a]颗粒中的BAK负载浓度为约12.35μg/mg＝1.23％(w/w)，相比之下制剂中为0.004-0.025％。

[0209] 在本发明的另一个实施例中，可以用另外的防腐剂装载过滤嘴塞。第二种防腐剂将被选择为:眼睛相容的;具有大于BAK的分子量;与BAK相比，对过滤材料的亲和力较低。当过滤器装有这种防腐剂时，较大的分子量会阻止它在滴眼滴注过程中扩散出来。然而，它会以非常小的量缓慢地扩散到剩余在过滤器中的液体中，直到滴注滴眼液使其无菌。扩散出的少量防腐剂最终会在下一次滴眼剂给药循环中滴入眼中，但这个量可以通过最小化尖头过滤器的体积来最小化。过滤器的体积为10-300微升。

[0210] 除去防腐剂之外，无菌塞还可用于其他目的。例如，当包括氧气清除材料时，它可以用于最小化氧气进入容器。这可以保护易氧化的制剂。氧清除材料可以通过掺入清除氧气的颗粒以及包含塞子的无菌颗粒而整合到塞子中，或者氧气清除剂可以是在无菌赋予和/或BAK螯合材料之上或之下的单独层。氧清除材料可以包括与氯化钠或其他金属卤化物、抗坏血酸盐、碳酸氢钠或其他清除剂结合的铁或碳酸亚铁，其可以在塞子材料内或包含在另一种聚合物基质中。无菌塞可用于保持制剂的无菌性，而不在制剂中包含任何防腐剂。通过塞子进入的任何污染物都会被保留在塞子的孔中，并被装在塞子中的防腐剂杀死。为了进一步确保进入塞子的微生物得以保留，塞子可以设计成通过包括数值或者通过选择孔径来防止流体回流到容器中，使得横跨弯月面支撑的Young Laplace压力容器中的真空，基本上产生表面张力密封。或者，粗糙的颗粒可以固定接触线，将液体保留在塞子中。使用具有各种孔径的材料可以允许从最大孔隙快速发生的液体排出，从而形成均衡压力的空气通道，从而防止任何进一步的排水。例如，即使在滴眼瓶上的压力释放后，装有颗粒的塞子仍然完全充满水。在连续滴注之间的过渡期间保持塞子中的流体可以隔离防腐剂或在聚合物上缓慢吸附的其他组分。当塞子始终充满液体时，从装置挤出的液滴已经接触塞子材料几个小时到一天的时间，相比之下塞子在过渡期间干燥的几秒钟，因为排水回到了容器。

[0211] 在瓶中加入单向阀

[0212] 如果瓶子的塞子与液体接触，则防腐剂的吸收会缓慢。通常，由于长的扩散长度，BAK需要几个月才能吸收到过滤器中。阀门也可以放置在过滤器塞子前面的瓶子中，以便仅

在超过临界压力时才允许流动。阀可以结合在瓶子的侧面,以在去除液滴分配的压力时允许包含空气。该阀允许通过空气流入压力平衡而不是排出流体。

[0213] BAK在瓶中稀释

[0214] 当在滴注滴眼液后除去滴眼瓶上施加的压力时,由于瓶中产生的真空,塞中的剩余液体可被吸回。这种液体没有BAK,因此它排回瓶中会稀释BAK浓度。当瓶子中只留下几滴时,这种效果在最后变得特别显著。通过使用具有非常小的空隙体积的塞子,可以最小化这种稀释效应。体积小于滴眼剂体积的三倍且最优选少于一滴眼药水的塞子是有利的。为了避免BA无溶液排放回瓶中,要么使用阀门,要么在塞子中形成疏水通道,使得水不能通过空气罐,从而减轻流体回流的驱动力。使用的BAK浓度越高,通过吸回瓶中的溶液补偿稀释的需要越少。最后,如果所有这些设计特征都不足以防止显著稀释,则该设计的另一个实施方案是在眼药水瓶中放置防腐剂加载的膜,使得膜可以用作储存器以保持防腐剂浓度相对不变。该膜可以由HEMA制成,并用与瓶中制剂相同浓度的BAK预平衡。膜的优选位置在容器的底部以允许与制剂完全接触,但是可以使用其他形状,例如,可以使用其他形状。添加到制剂中的大颗粒。薄膜的优选体积为滴眼剂制剂起始体积的约1-5%。基于300的分配系数,1-5%的体积分数意味着该膜含有制剂中BAK量的3-15倍,从而证明了强烈的缓冲效果,防止任何稀释防腐剂的可能性。

[0215] 用药物平衡各种组合物HEMA/MMA颗粒一段时间以使防腐剂去除颗粒饱和的能力通过每滴药物摄取百分比的下降来说明:对于用噻吗洛尔马来酸盐溶液非平衡的、两周平衡的、和5天平衡的颗粒为分别图36-38;对于用Visine溶液非平衡和一周平衡的颗粒,分别为图39-40;对于用Visine A溶液未平衡和一个月平衡的颗粒,分别为图41-42;并且对于用比马前列素溶液的各种HEMA/MMA组合物的非平衡和多日平衡颗粒,分别为图43-45。

[0216] 用于液滴测量的SOP如下。

[0217] 紫外-可见分光光度法测量单滴滴眼液

[0218] 1.目的

[0219] 本标准操作程序(SOP)描述了用于分析从滴眼瓶中释放的单滴中试剂(或多种试剂)浓度的设备和过程。该SOP适用于带或不带过滤器的滴眼瓶。滴眼液中浓度的定量允许通过插入的过滤器计算试剂的摄取百分比。

[0220] 2.材料

[0221] 2.1.滴眼液瓶

[0222] 2.2.滴眼瓶尖头(带或不带过滤器)

[0223] 2.3.滴眼液瓶盖

[0224] 2.4.0.5-5mL移液器(Fisherbrand Elite)

[0225] 2.5.100-1000μL移液器(Fisherbrand Elite)

[0226] 2.6.20-200μL移液器(Fisherbrand Elite)

[0227] 2.7.移液器吸头(Fisherbrand Elite)

[0228] 2.8.微石英比色杯,白板,0.4mL,10mm,小室,比色杯,光谱仪,1cm(Science Outlet)

[0229] 2.9.质量平衡(Denver Instrument M-220D)

[0230] 2.10.紫外-可见分光光度计(ThermoSpectronic Genesys 10UV)

[0231] 3.试剂

[0232] 3.1.磷酸盐缓冲盐水,1X[PBS](Corning)

[0233] 3.2.乙醇(200proof,Fisher Scientific)

[0234] 3.3.去离子水[DI水]

[0235] 3.4.滴眼液瓶制剂(因实验而异)

[0236] 4.程序

[0237] 4.1.清洁比色杯

[0238] 本节的步骤将在整个过程中重复进行。使用时,将引用此部分。

[0239] 4.1.1.去除比色杯内的任何残留液体

[0240] 4.1.2.用去离子水填充比色杯,然后倒空比色杯

[0241] 4.1.3.用去离子水第二次填充比色杯,然后倒空比色杯

[0242] 4.1.4.用乙醇填充比色杯,然后倒空比色杯

[0243] 4.1.5.用去离子水填充比色杯,然后倒空比色杯

[0244] 4.1.6.用去离子水填充比色杯,然后倒空比色杯

[0245] 4.1.7.空气干燥比色杯直至干燥

[0246] 4.2.滴眼瓶组件

[0247] 4.2.1.如果没有提前组装,请收集滴眼瓶、尖头和制剂

[0248] 4.2.2.将制剂插入滴眼液瓶中

[0249] 4.2.3.将尖头插入瓶中

[0250] 4.2.4.盖瓶

[0251] 4.2.5.如果需要平衡,请继续执行第4.3节。如果不需要,请跳至4.4

[0252] 4.3.平衡(仅限过滤器)

[0253] 平衡允许制剂和过滤器之间的接触时间使过滤器与所需试剂饱和,以防止在滴眼剂使用期间摄取。

[0254] 4.3.1.小心地倒置瓶子,使盖子和尖头朝下

[0255] 4.3.2.标记开始时间并保持倒置所需的时间段

[0256] 4.3.3.定期检查瓶子以确保制剂不会泄漏

[0257] 4.3.4.在所需的时间跨度后,将滴眼瓶返回直立位置

[0258] 4.3.5.继续第4.4节测量滴眼液

[0259] 4.4.滴眼液滴测量

[0260] 4.4.1.用去离子水清洗比色杯外面

[0261] 4.4.2.按照第4.1节清洁比色杯内部

[0262] 4.4.3.用PBS填充比色杯

[0263] 4.4.4.将比色杯插入紫外可见分光光度计

[0264] 4.4.5.关闭紫外-可见分光光度计并设置空白

[0265] 注意:波长和紫外-可见光设置取决于使用的制剂

[0266] 4.4.6.设置空白后,取出比色杯

[0267] 4.4.7.按照第4.1节进行清洁程序

[0268] 4.4.8.将干净的比色杯放在质量平衡上

[0269] 4.4.9.称皮重

[0270] 4.4.10.取下滴眼瓶,翻转,并保持比色杯

[0271] 4.4.11.轻轻挤压滴眼瓶,直到一滴落入比色杯中

[0272] 4.4.12.记录比色杯的下降质量

[0273] 4.4.13.将滴眼瓶放回存放处

[0274] 4.4.14.计算稀释所需的PBS质量

[0275] 注意:添加的PBS量将基于所需的稀释度而变化

[0276] 4.4.15.使用适当的移液管和移液管尖头将所需质量的PBS加入比色杯中,记录添加的质量

[0277] 4.4.16.轻轻摇动比色杯混合

[0278] 4.4.17.将比色杯置于紫外可见分光光度计内

[0279] 4.4.18.关闭紫外-可见光并测量样品

[0280] 4.4.19.记录数据

[0281] 4.4.20.取下比色杯并按照第4.1.节进行清洁

[0282] 4.4.21.如果使用相同制剂测量第二个样品,请从步骤4.4.8开始。

[0283] 5.数据分析

[0284] 该程序收集稀释的制剂溶液滴在离开滴眼瓶后的光谱。为了计算浓度,必须将光谱与校准曲线进行比较,校准曲线是已知浓度溶液的测量光谱。比较两者以找到测量曲线的光谱高度与校准曲线之间的比率,其与它们的浓度的比率相同。对于该程序,通过4.4节中规定的程序收集校准曲线,但是对于已知浓度的溶液,通常是起始溶液。该溶液未通过任何过滤器发送,并显示没有吸收溶液的情况。

[0285] 一旦测量了滴剂并与校准曲线比较,就可以将其转换成浓度,当考虑稀释时,可以显示吸收的药物量。这部分消失的质量被认为是过滤器的吸收百分比。

[0286] BAK去除的标准操作程序。

[0287] 目的/背景

[0288] 该程序的目的是提供评估从市售滴眼剂制剂中除去苯扎氯铵的信息。市售多剂量眼用制剂具有添加的防腐剂含量,即苯扎氯铵以维持制剂的无菌性。多剂量制剂的高频率给药导致这种防腐剂的全身摄取增加。这会对角膜造成不可逆转的损伤。由p-HEMA或p-HEMA/MAA颗粒制成的过滤器设计用于提供安全的多剂量无防腐剂制剂。由于过滤制剂中BAK的浓度非常低,因此使用界面表面张力数据来评估从制剂中分馏除去防腐剂。该程序仅需要悬垂液滴张力计中的最小量背景来遵循方案,同时足够完整的描述以执行评估BAK去除所必需的详细表面张力测量。

[0289] 化学品:

[0290] • 单体:甲基丙烯酸2-羟基甲酯(HEMA,97%)单体和甲基丙烯酸(99%),得自Sigma-Aldrich Chemicals(St.Louis,MO,USA)

[0291] • 交联剂:从Sartomer(Warrington,PA,USA)获得的乙氧基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9035)

[0292] • 光引发剂:由Ciba Specialty Chemicals(Tarrytown,NY,USA)提供的光引发剂Darocur®1173

[0293] • 来自Decon Laboratories Inc.的乙醇(200标准)(King of Prussia,PA,USA)

[0294] • 来自MP Biomedicals,LLC的苯扎氯铵

[0295] • 去离子水

[0296] 材料和设备：

[0297] • Whatman©国际限量滤纸(International limited filter paper)1号(直径11cm,孔径11μm)

[0298] • 来自BD,Franklin Lakes,NJ,USA的Luer Lok尖头注射器

[0299] • Creative Hobbies的14号1.5英寸精密涂抹器针头

[0300] • 来自Topwell Inc.,Lexington,KY,USA的标准30mL滴眼液瓶

[0301] 程序

[0302] 滤床的制备

[0303] • 拆下设计的滴眼瓶的标准尖头或塞子。

[0304] • 检查塞子(滴管尖头),确保其没有碎裂或破裂。

[0305] • 用两层滤纸填充塞子的喷嘴。确保滤纸(基于塞子喷嘴的标称直径预切割)覆盖喷嘴。这是为了确保来自填充过滤器的较细颗粒不与过滤的滴眼剂制剂一起分配。

[0306] • 测量约0.1g的预制p-HEMA或p-HEMA/MAA颗粒。

[0307] • 用颗粒填充塞子喷嘴下方的区域。

[0308] • 用一层滤布盖住塞子底部,确保它们在塞子内保持完好。

[0309] • 用镊子轻轻敲打滤布层,确保其在塞子底座附近保持完好无损。

[0310] • 将过滤器/包装好的塞子安装到滴眼瓶的颈部以完成提出的设计。

[0311] • 确保所有滴眼瓶都贴有内容物和包装颗粒的类型。

[0312] 清洁颗粒的一般准则

[0313] • 从设计的滴眼瓶中取出装有颗粒的塞子。

[0314] • 将10-15mL Dulbecco's磷酸盐缓冲盐水(PBS)转移到滴眼瓶中,然后将包装后的塞子重新安装到瓶子上。

[0315] • 轻轻挤压滴眼瓶,从滴眼瓶中取出10mL转移的磷酸盐缓冲盐水。该步骤确保在暴露于PBS时滤床中的杂质被浸出。

[0316] • 从设计的滴眼瓶中取出已清洁的过滤器。

[0317] • 在转移滴眼液制剂之前,用去离子水冲洗滴眼瓶并风干。

[0318] • 将10-15mL市售滴眼剂(0.01％苯扎氯铵)转移到滴眼瓶中,然后将清洁后的过滤器重新安装到瓶子上。

[0319] 先前的表面张力测量指南

[0320] • 用嵌入式过滤器轻轻挤压滴眼瓶,取出0.5mL商品滴眼液制剂。取出0.5ml的初始剂量以避免稀释过滤的制剂。

[0321] • 剂量为0.5mL(约15滴,每滴33μl)用于测量过滤制剂的表面张力。在24小时后,取出另一批过滤的制剂(0.5mL)并监测过滤制剂的表面张力。

[0322] • 使用标准的5ml小瓶或微孔板收集过滤后的制剂进行表面张力测量。在收集给药制剂之前,用丙酮和去离子水冲洗小瓶或微孔板表面。

[0323] • 使用新的Luer锁定注射器和针头,从小瓶或微孔板中取出配料制剂。

[0324] 使用悬滴式张力计进行表面张力测量

[0325] 本节适用于DSA Kruss Pendant drop tensiometer和DSA v1.9 Drop Shape Analyzer的用户,帮助他们进行界面表面张力测量。

[0326] • 打开DSA 100Pendant drop tensiometer。在撰写本文时,DSAv.1.9是用于操作张力计进行表面张力测量的软件包。使用快捷方式符号启动DSA1软件。下图显示了DSA软件的用户界面。

[0327] • 确保倾斜的倾斜角度设置为0°

[0328] • 选择以下菜单项目FG>Acquire以获取将图像传输设置为实时模式。或者,快捷键F5也可用于执行相同操作。

[0329] • 在“选项”下的菜单中,依次选择“液滴类型及子类型”选项。确保将液滴类型和子类型选为Pendant Drop[PD];液滴的配置设置为Top→Bottom。

[0330] • 将含有给药制剂的Luer锁注射器安装在手动沉积系统中。下图显示了位于沉积系统中的预填充注射器。如果注射器柱塞的尖头未与沉积系统对齐,请单击DSA设备控制面板下的“Refill”选项卡。这使得存在于沉积系统中的旋钮的位置向上移动以允许柱塞的空间。

[0331] • 向下移动针的位置,直到它出现在图像中。这可以通过调整设备控制面板中存在的滚动条的位置来完成。或者,也可以通过快捷键Page Up和Page Down来控制针的位置。

[0332] • 调节镜头变焦,使针的图像占据框架的中心。这可通过旋转DSA 100设备左上角的“Zoom”旋钮来完成的。要调整图像的清晰度,请单击选项>聚焦助手,然后调整DSA 100设备左上角的聚焦旋钮。字段“Median”是彩色编码的,应该以绿色显示,表示较大的数值。中值的良好范围是75-80。或者,可以分别使用快捷键Home和End来调整焦距。

[0333] • 在设备控制面板中选择Dosing选项卡。注射器中的制剂可以使用配液选项卡中的两个操作按钮进行配药。箭头的方向对应于注射器柱塞的运动。单击标有向上箭头的按钮,从注射器中滴出液滴。

[0334] • 确保计量模式设置为连续。可以使用输入字段或滑动控制器输入给料速度。由于注射器中过滤制剂的体积仅为0.5ml,因此推荐的流速为20-200μl/min。较高的投配速度不适合于滴剂产生,而仅适用于排空注射器中的内容物。

[0335] • 调整变焦和针高度,使下落占整个框架高度的80%。图像包含三条彩色线条。这些线定义了液滴用于评估制剂表面张力的液滴曲率区域。可以通过按住鼠标键来移动它们。

[0336] • 确保顶部的两条线位于针的区域内。在这两条线之间测量针的宽度。下线放置在制剂液滴和针之间的过渡点稍下方。该软件使用该线下方的下降曲率来评估表面张力。

[0337] • 基于针宽的手动校准:液滴的标准图像包含相对于图像8英寸水平宽度的768像素。用于下垂液滴测量的14号1.5”精密针的标称外径为0.5144mm。可以使用自定义软件导入拖放图像并估计针的宽度(以英寸为单位)。基于针直径计算图像的比例或放大系数。

[0338]
$$放大系数[MAG] = \frac{相对于水平宽度的图像中包含的像素数[768]}{液滴图像的水平宽度[8"]} \times \frac{基于在液滴图像中占据的区域的针的宽度[x"]}{14\ 号针的标称外径[0.5144\ mm]} = Y\ 像素/mm$$

[0339] • 在“选项”下的菜单中，单击“删除信息”并检查各自输入字段下的参数值。确保针直径和计算的放大系数设置为正确的值。如果基于流体-空气界面测量制剂的表面张力，则将嵌入相的密度设定为空气密度。

[0340] • 设置完所有参数后，单击菜单下方符号栏中的符号。DSA1确定并提取由液滴周围的绿色/红色轮廓指示的液滴形状。

[0341] • 单击符号栏中的符号。使用Young-Laplace拟合计算制剂的表面张力。测量值显示在“结果”窗口中。

[0342] • 要监测制剂的表面张力作为功能时间，即测量制剂的动态表面张力，请单击选项下的跟踪器。输入动态测量的持续时间，并确保选中以下“提取配置文件和计算”项。启动该特征以定期获得制剂的界面表面张力的估计值。

[0343] • 在24小时后，取出另一批过滤的制剂，0.5ml(约15滴，每滴33μl)并监测过滤制剂的表面张力。重复测量直至给出10ml制剂。

[0344] 以下是用于制备水凝胶颗粒的SOP。

[0345] 用于滴眼液过滤器的水凝胶颗粒的制备

[0346] 1.0目的

[0347] 该SOP描述了具有多种比例的甲基丙烯酸(MAA)和甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA)的生产，以制备用于在针对眼用药物溶液设计的过滤嘴中吸收苯扎氯铵(BAK)的颗粒。

[0348] 2.0 试剂和材料

[0349] 2.1 化学制品

[0350] 2.1.1单体：甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA，97％)单体和甲基丙烯酸(99％)，来自Sigma-Aldrich Chemicals(St.Louis,MO,USA)。

[0351] 2.1.2交联剂：得自Sartomer(Warrington,PA,USA)的乙基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9035)

[0352] 2.1.3光引发剂：Ciba Specialty Chemicals(Tarrytown,NY,USA)的光引发剂Darocur®1173。

[0353] 2.1.4来自Decon Laboratories Inc.的乙醇(200proof)(King of Prussia,PA,USA)。

[0354] 2.1.5去离子水。

[0355] 2.2材料和设备：

[0356] 2.2.1升烧杯(Fisher Industries)

[0357] 2.2.2磁力搅拌器(约5cm*0.6cm)

[0358] 2.2.3抹刀

[0359] 2.2.4Para膜(Bemis实验室膜4’*4’)

[0360] 2.2.5研钵(13cm*5cm)和研杵(13cm*3cm)

[0361] 2.2.6Whatman©国际限量滤纸(International limited filter paper)1号(直径11cm,孔径11μm)

[0362] 2.2.7 55x 17mm(直径x高度)Pyrex®培养皿。

[0363] 2.2.8UVB-10透照仪(ULTRA·LUM INC,Carson,CA,USA),具有16.50mW/cm^2的强度,在310nm处急剧达到峰值。

[0364] 2.2.9Welch 2546B-01标准型真空过滤器。

[0365] 2.2.10Nalgene©180PVC无毒可高温高压灭菌LAB/FDA/USP VI级(3/8"ID)。

[0366] 2.2.11CorningPyrex©微滤锥形烧瓶。

[0367] 2.2.12CoorsCoorstek©320ml 90mm陶瓷瓷器布氏真空过滤漏斗。

[0368] 3.0程序

[0369] 3.1颗粒制备步骤(50克批量)

[0370] (单体-100%HEMA)

[0371] 3.1.1在1升烧杯中,混合42mL(1T)HEMA单体,3mL(0.07T)交联剂SR9035,360mL(8.5T)的去离子(DI)水。

[0372] 3.1.2使用磁力搅拌器在室温下以900rpm搅拌混合物20分钟。

[0373] 3.1.3通过用纯氮气鼓泡30分钟使混合物脱氧。

[0374] 3.1.4在脱气步骤后,加入300μl(0.007T)光引发剂Darocur®1173。

[0375] 3.1.5然后通过UVB-10透照仪(ULTRA·LUM INC,Carson,CA,USA)用UV光照射混合物2小时,强度为16.50mW/cm^2,在310nm处急剧达到峰值。

[0376] 3.1.6在UV固化过程中,确保烧杯顶部覆盖有Para膜片,以避免水分蒸发和氧化。此外,使用磁力搅拌棒以约90rpm连续搅拌混合物。

[0377] 3.1.7在聚合步骤之后,将混合物以约1500rpm(使用大马达搅拌器)搅拌以使如此形成的凝胶崩解。

[0378] 3.1.8然后通过真空过滤的方法将凝胶与溶液分离并用大量去离子水洗涤。

[0379] 3.1.9然后将凝胶在130-140°F干燥24小时。

[0380] 3.1.10使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎以获得凝胶颗粒。

[0381] 3.2颗粒制备步骤(50克批量)

[0382] (单体-50%HEMA+50%甲基丙烯酸)

[0383] 3.2.1在1升烧杯中,混合42mL(1T)的2种单体(21mL的HEMA+21mL的甲基丙烯酸)、3mL(0.07T)交联剂SR9035、360ml(8.5T)去离子(DI)水。

[0384] 3.2.2使用磁力搅拌器在室温下以900rpm搅拌混合物20分钟。

[0385] 3.2.3通过用纯氮气鼓泡30分钟使混合物脱氧。

[0386] 3.2.4在脱气步骤后,加入300μl(0.007T)光引发剂Darocur®1173。

[0387] 3.2.5然后通过UVB-10透照仪(ULTRA·LUM INC,Carson,CA,USA)用UV光照射混合物2小时,强度为16.50mW/cm^2,在310nm处急剧达到峰值。

[0388] 3.2.6在UV固化过程中,确保烧杯顶部覆盖有Para膜片,以避免水分蒸发和氧化。此外,使用磁力搅拌棒以约90rpm连续搅拌混合物。

[0389] 3.2.7在聚合步骤之后,将混合物以约1500rpm(使用大马达搅拌器)搅拌以使如此形成的凝胶崩解。

[0390] 3.2.8然后通过真空过滤的方法将凝胶与溶液分离并用大量去离子水洗涤。

[0391] 3.2.9然后将凝胶在130-140°F干燥24小时。

[0392] 3.2.10使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎以获得凝胶颗粒。

[0393] 3.3颗粒制备步骤(50克批量)

[0394] (单体-75%甲基丙烯酸+25%HEMA)

[0395] 3.3.1在1升烧杯中,混合42mL(1T)的2种单体(31.5mL的甲基丙烯酸+10.5mL的HEMA),3mL(0.07T)交联剂SR9035,360mL(8.5T)去离子(DI)水。

[0396] 3.3.2使用磁力搅拌器在室温下以900rpm搅拌混合物20分钟。

[0397] 3.3.3通过用纯氮气鼓泡30分钟使混合物脱氧。

[0398] 3.3.4在脱气步骤后,加入300μl(0.007T)光引发剂Darocur®1173。

[0399] 3.3.5然后用UVB-10透照仪(ULTRA·LUM INC,Carson,CA,USA)用UV光照射混合物2小时,强度为16.50mW/cm^2,在310nm处急剧达到峰值。

[0400] 3.3.6在UV固化期间,确保烧杯顶部覆盖有Para膜片,以避免蒸发和氧化。此外,使用磁力搅拌棒以约90rpm连续搅拌混合物。

[0401] 3.3.7在聚合步骤之后,将混合物以约1500rpm(使用大马达搅拌器)搅拌以使如此形成的凝胶崩解。

[0402] 3.3.8然后通过真空过滤的方法将凝胶与溶液分离并用大量去离子水洗涤。

[0403] 3.3.9然后将凝胶在130-140°F干燥24小时。

[0404] 3.3.10使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎以获得凝胶颗粒。

[0405] 3.4颗粒清洁步骤

[0406] (通用于所有颗粒)

[0407] 3.4.1为了除去未反应的单体部分和其它杂质,将新粉碎的颗粒浸泡在800mL(19T)乙醇中2天,同时使用磁力搅拌器以300rpm搅拌混合物。确保每天更换溶剂。使用真空过滤将颗粒与乙醇分离并在130-140°F干燥24小时。

[0408] 3.4.2在乙醇洗涤后,将颗粒浸泡在800mL(19T)DI水中4天(每天更换水),同时使用磁力搅拌器以300rpm搅拌混合物。使用真空过滤将颗粒与水分离并干燥24小时。在130-140°F下获得最终清洁过的颗粒。

[0409] 本文提及或引用的所有专利、专利申请、临时申请和出版物均以引用的方式整体并入本文,包括所有附图和表格,只要它们与本说明书的明确教导不矛盾。

[0410] 应当理解,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且本领域技术人员可以建议对其进行各种修改或改变,并且包括在本申请的精神和范围内。

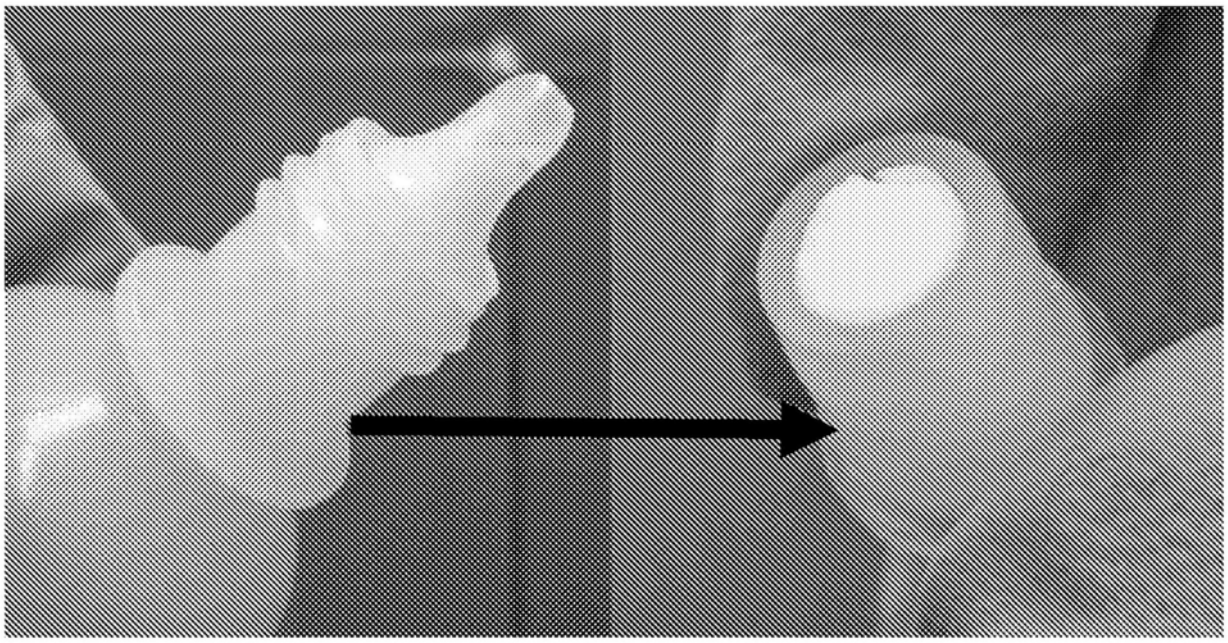


图1A

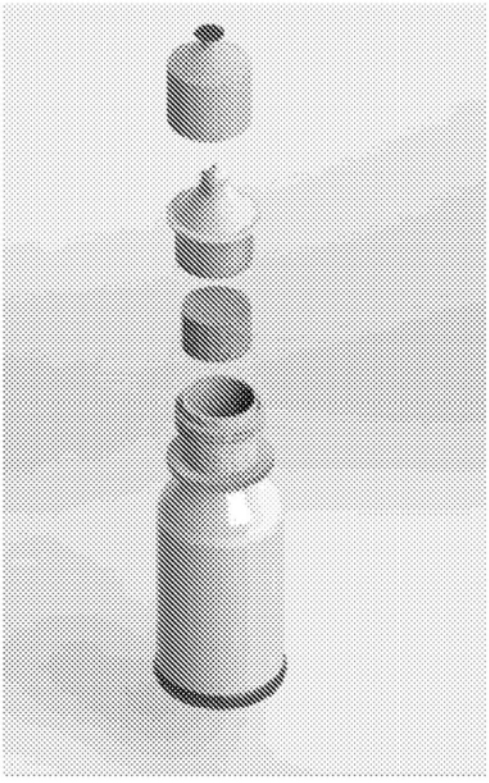


图1B

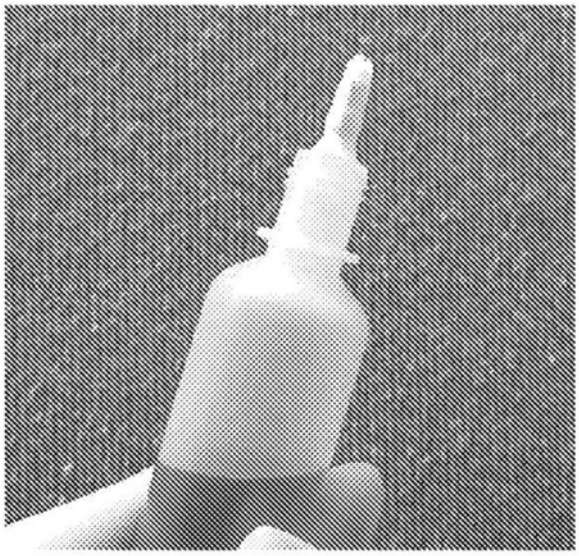


图2A



图2B

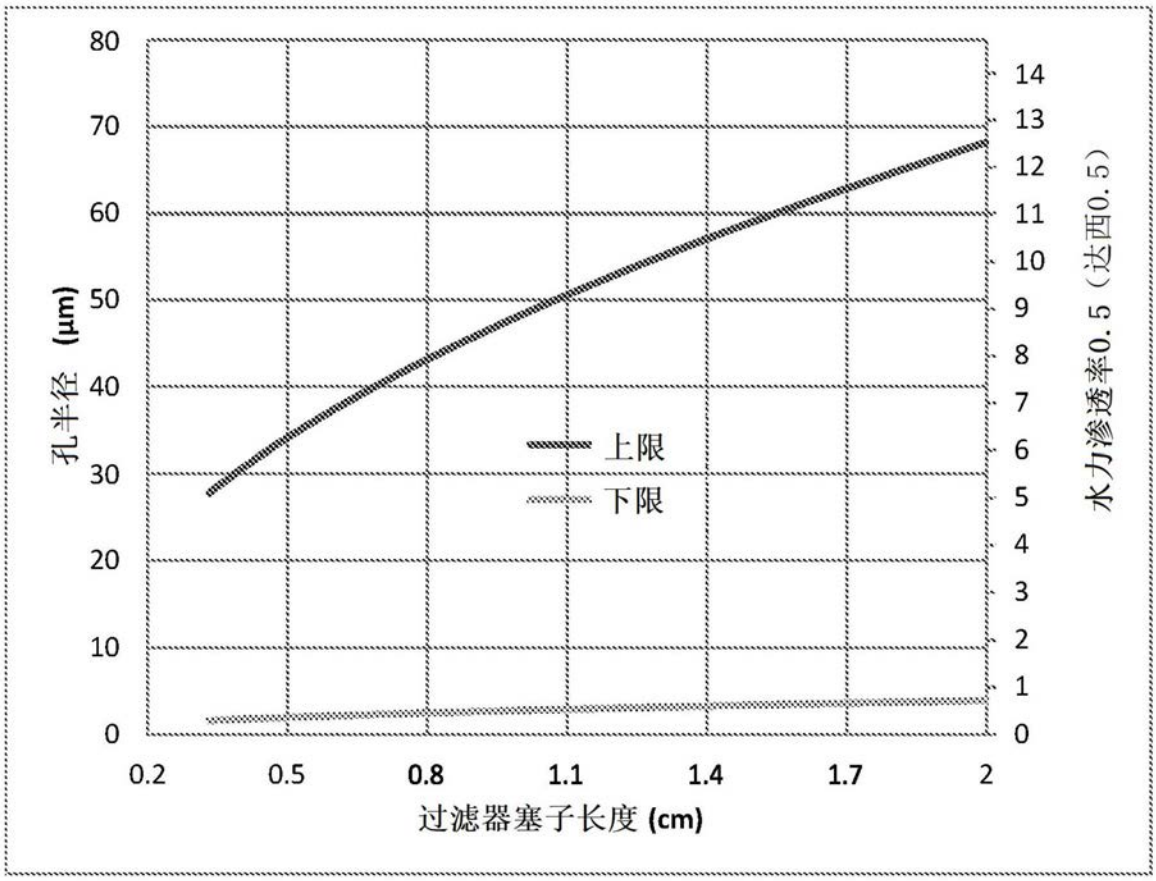

80
70
60
50
40
30
20
10
0
孔半径 (μm)
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
水力渗透率0.5（达西0.5）
上限
下限
0.2
0.5
0.8
1.1
1.4
1.7
2
过滤器塞子长度 (cm)

图3

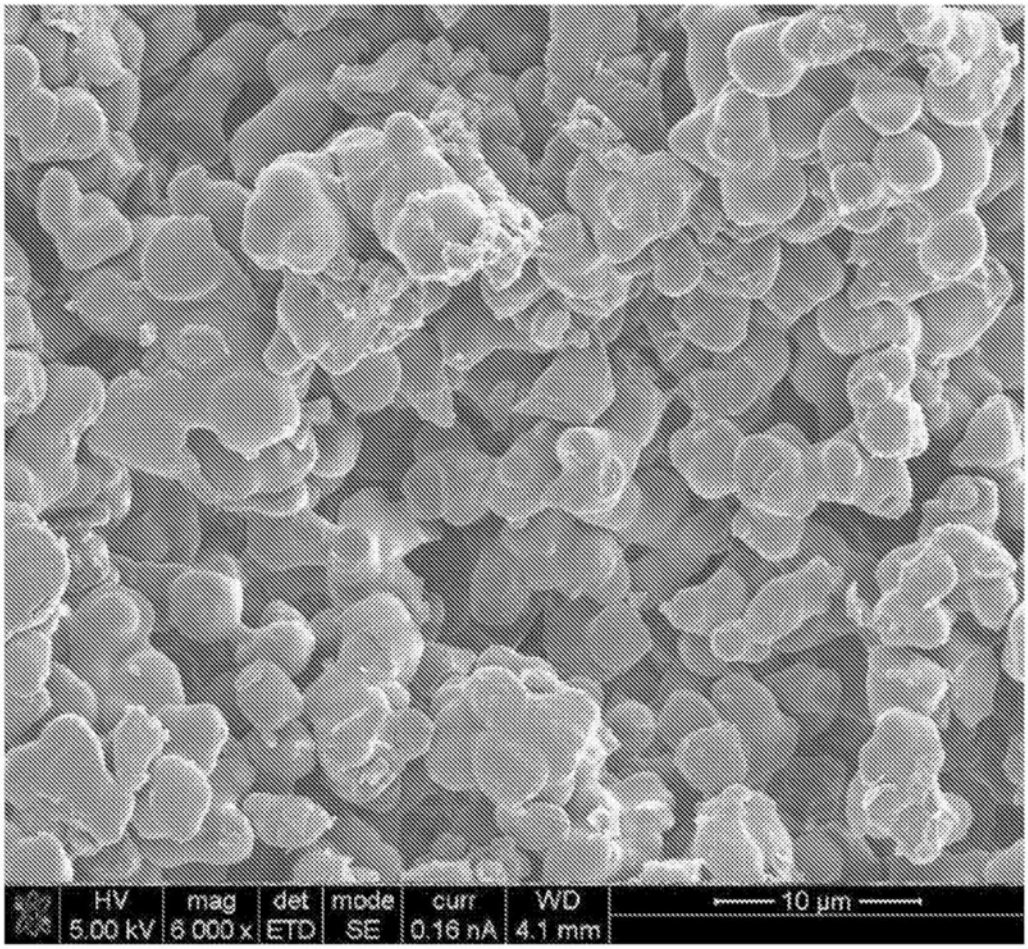


图4

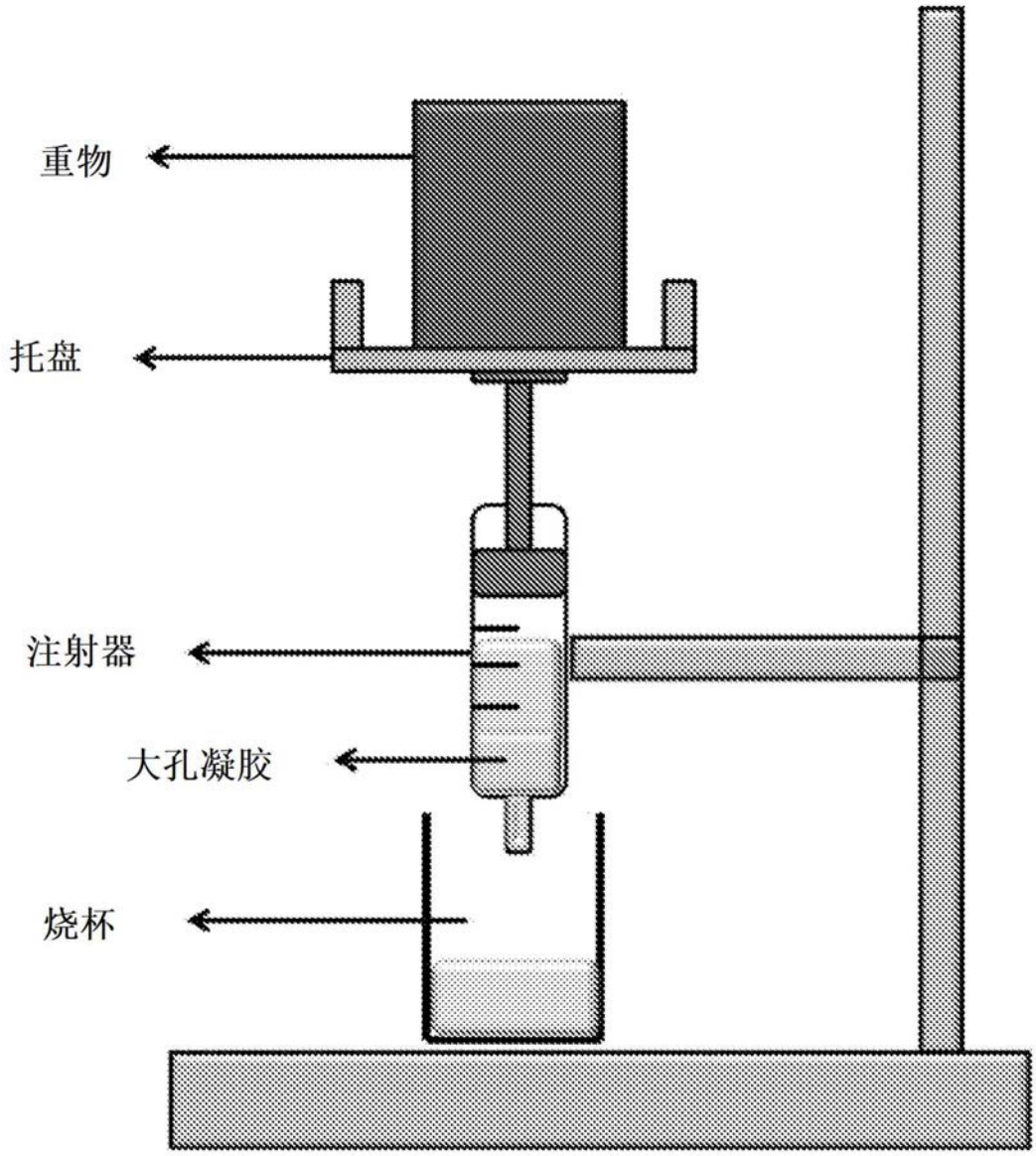


图5

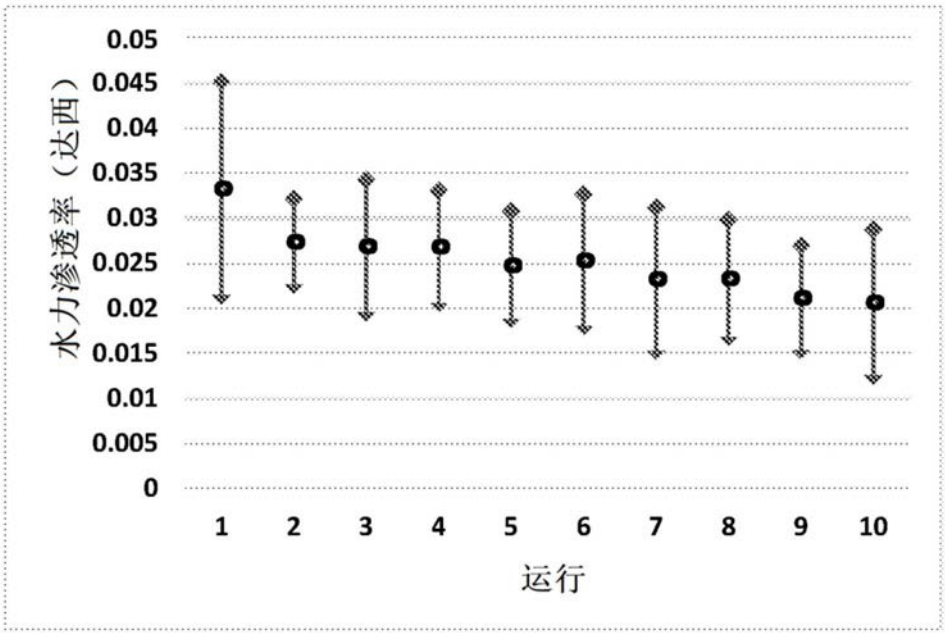

水力渗透率（达西）
0.05
0.045
0.04
0.035
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
运行

图6

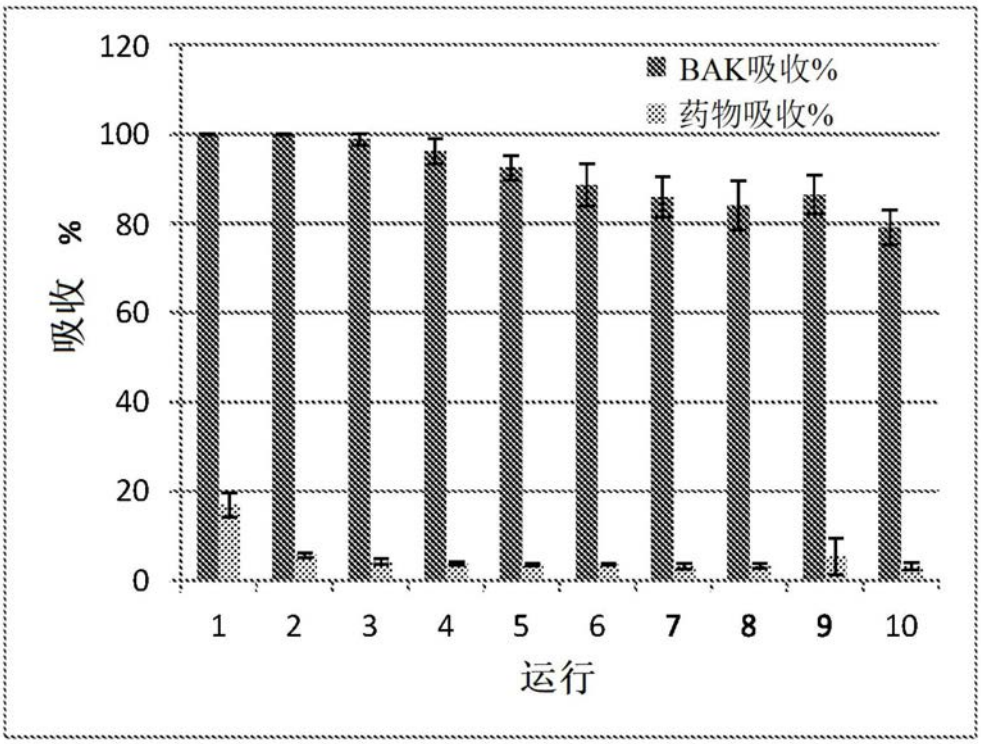

BAK吸收%
药物吸收%
吸收 %
120
100
80
60
40
20
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
运行

图7

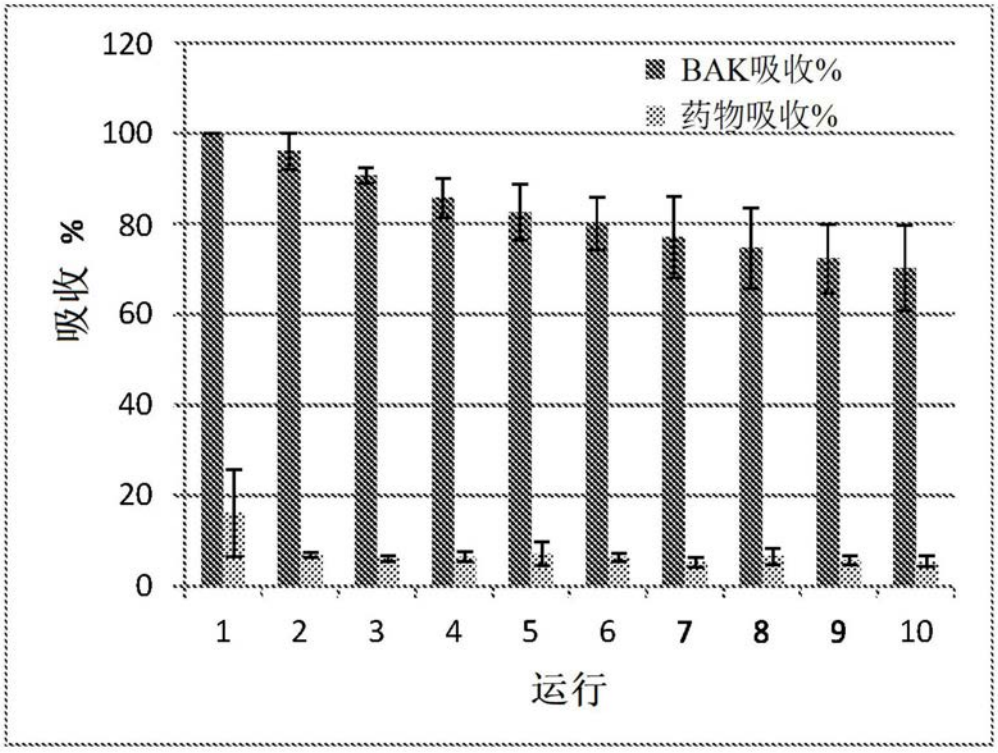

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
运行

图8

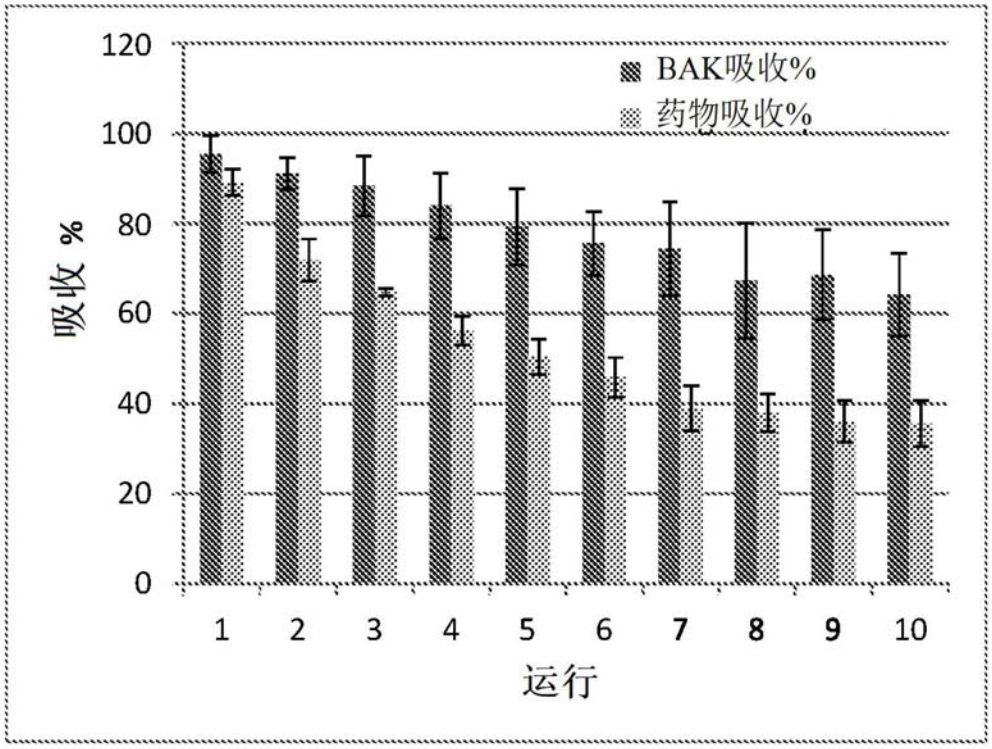

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
运行

图9

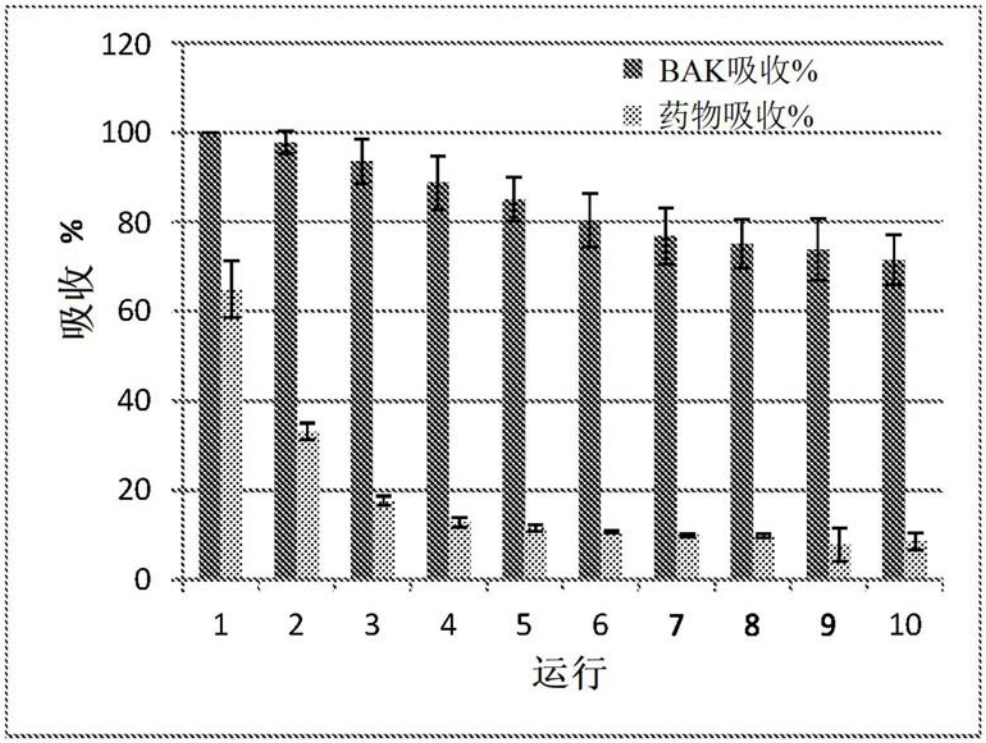

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
运行

图10

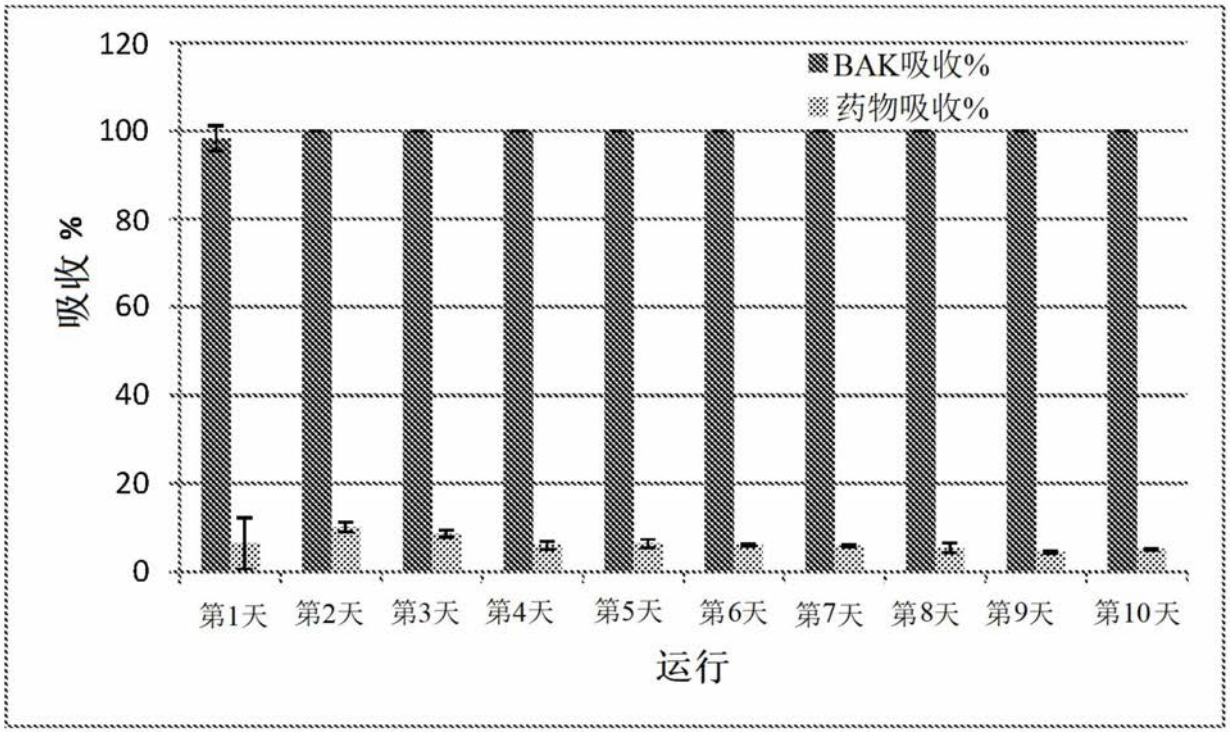

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
第8天
第9天
第10天
运行

图11

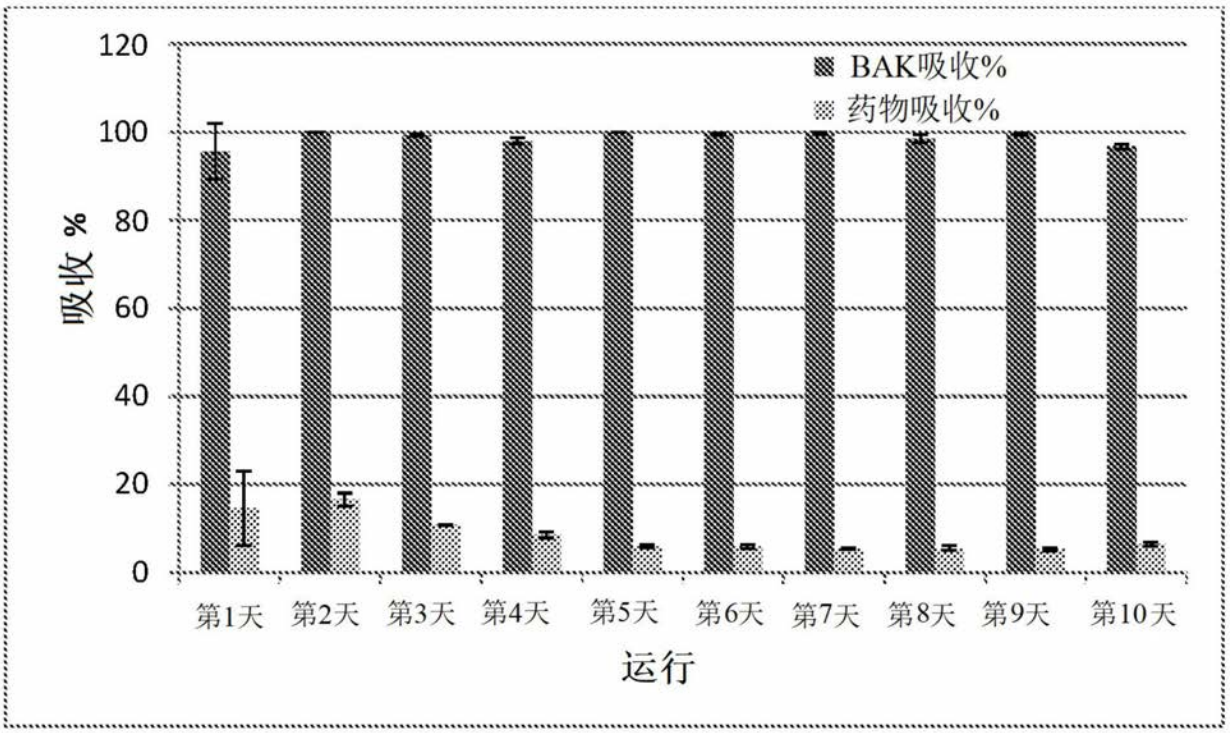

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
第8天
第9天
第10天
运行

图12

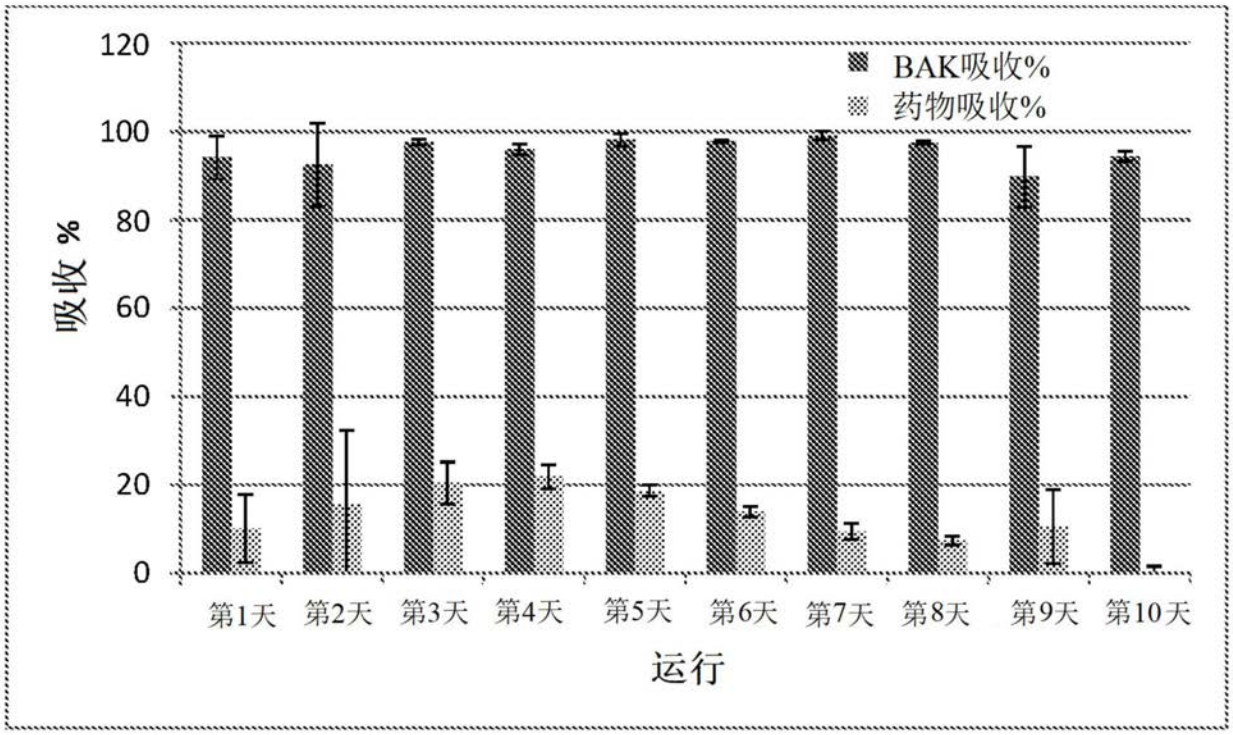

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
第8天
第9天
第10天
运行

图13

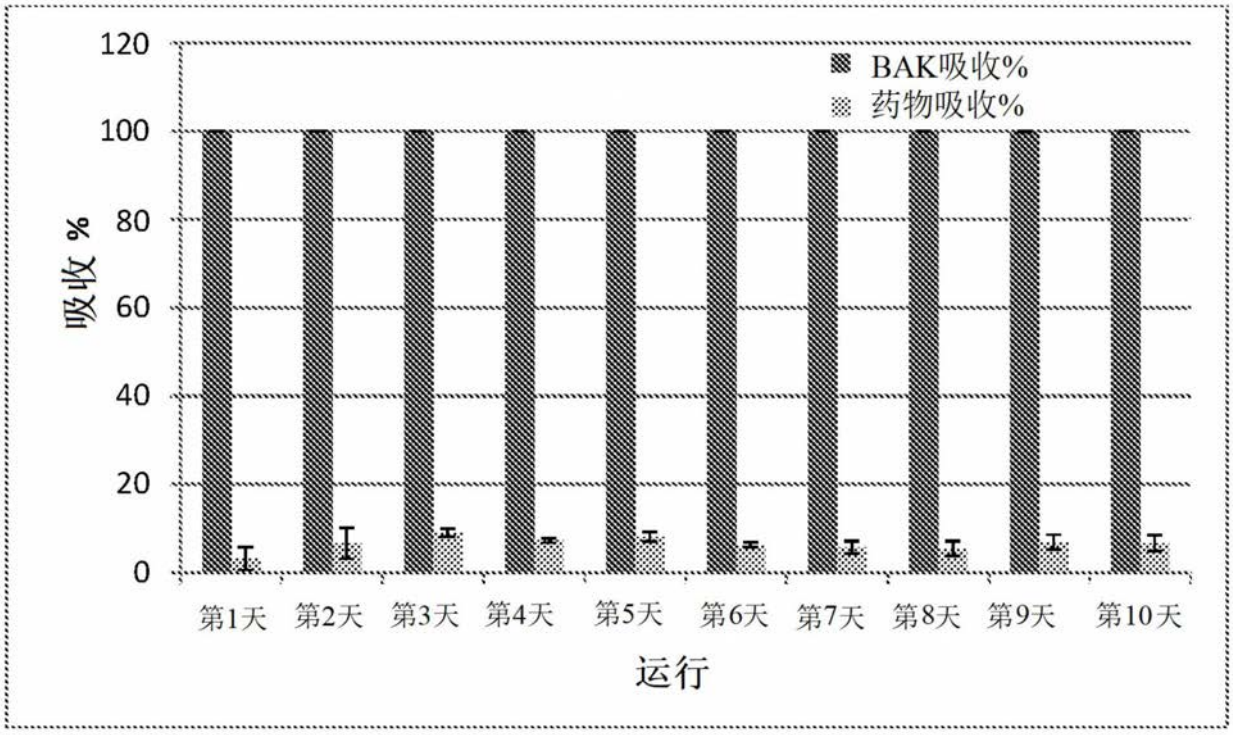

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
第8天
第9天
第10天
运行

图14

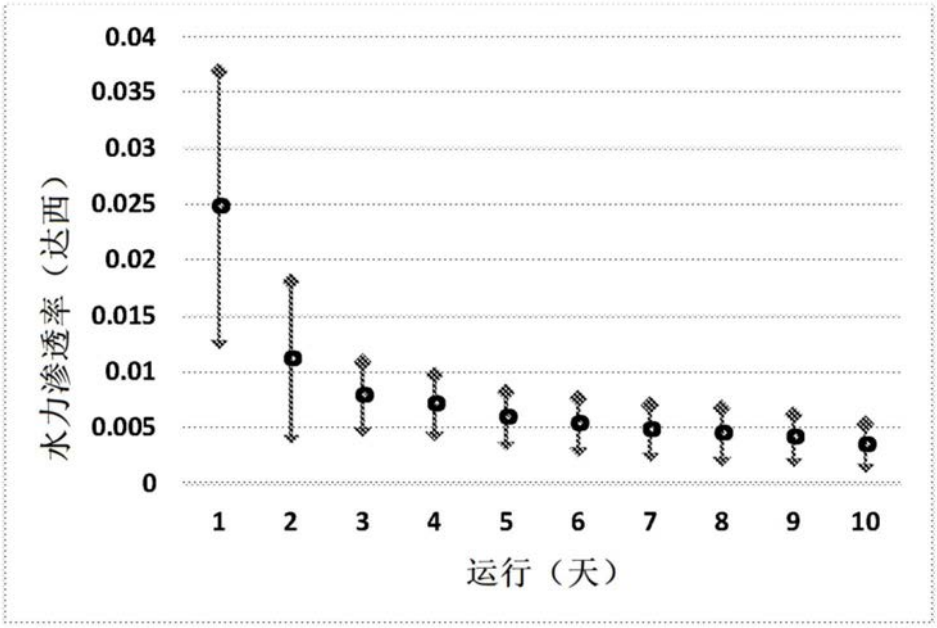

0.04
0.035
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
水力渗透率（达西）
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
运行（天）

图15

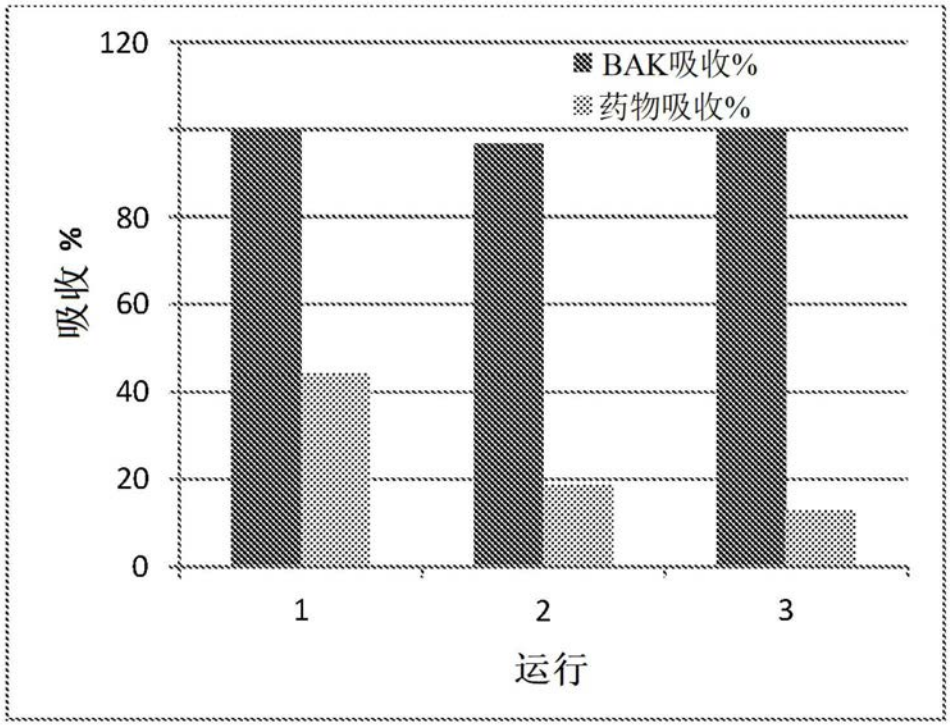

120
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
运行

图16

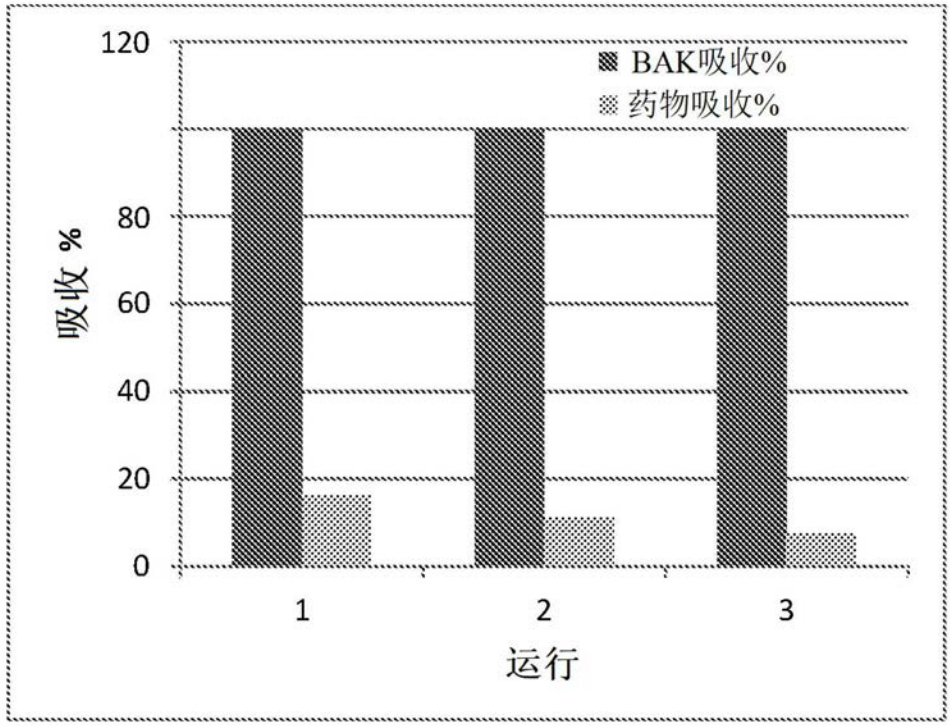

120
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
运行

图17

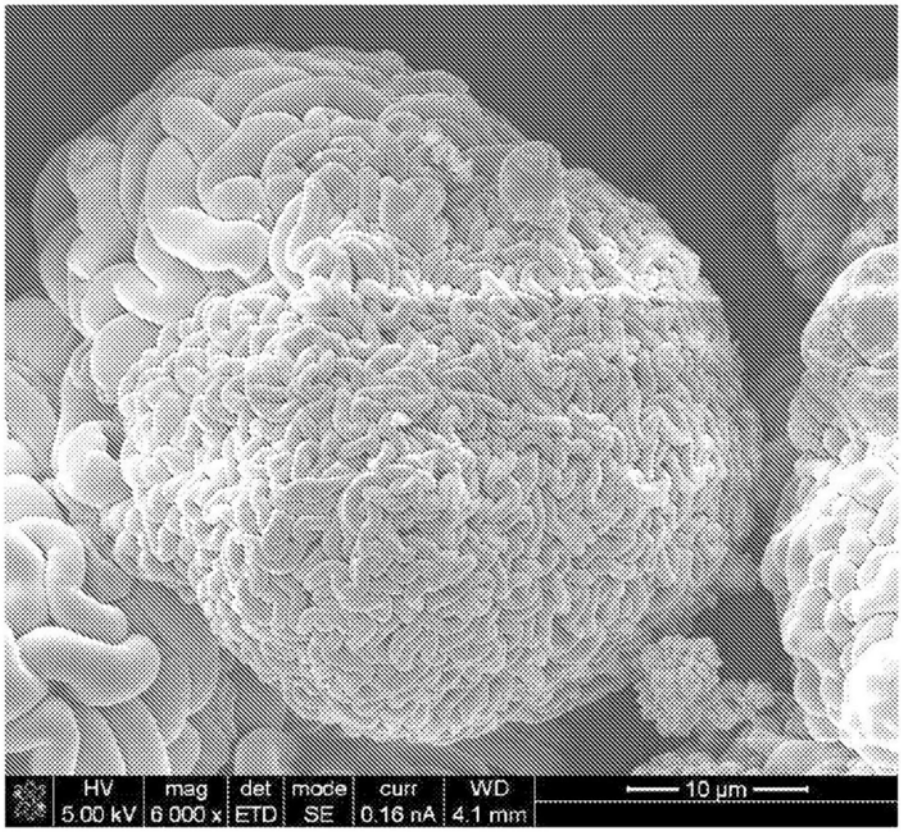

HV
5.00 kV
mag
6 000 x
det
ETD
mode
SE
curr
0.16 nA
WD
4.1 mm
10 µm

图18

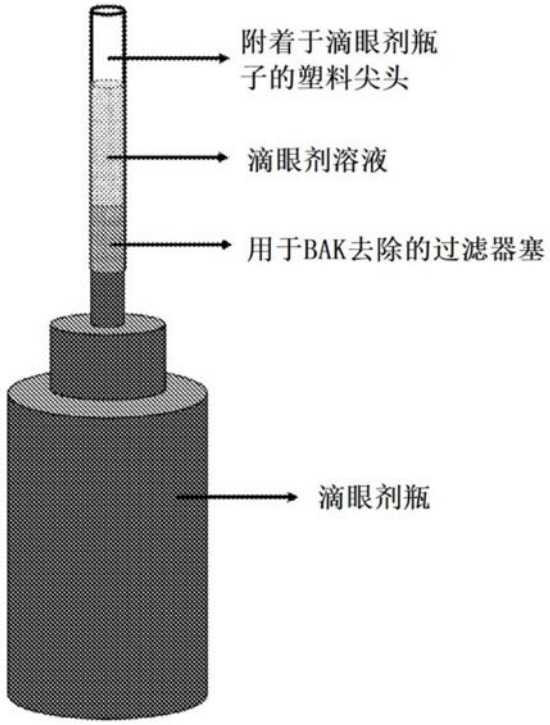

附着于滴眼剂瓶
子的塑料尖头
滴眼剂溶液
用于BAK去除的过滤器塞
滴眼剂瓶

图19

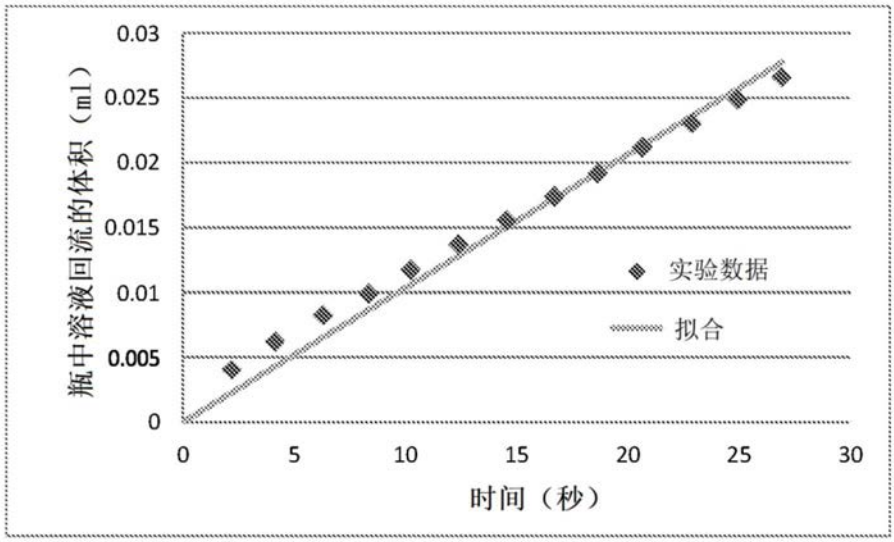

瓶中溶液回流的体积（ml）
0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
0
5
10
15
20
25
30
时间（秒）
实验数据
拟合

图20

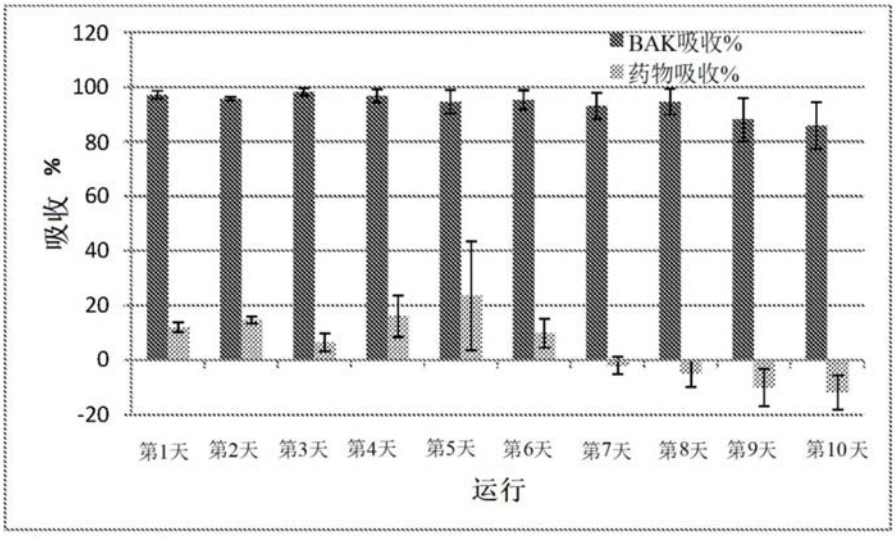

吸收 %
120
100
80
60
40
20
0
-20
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
第8天
第9天
第10天
运行
BAK吸收%
药物吸收%

图21

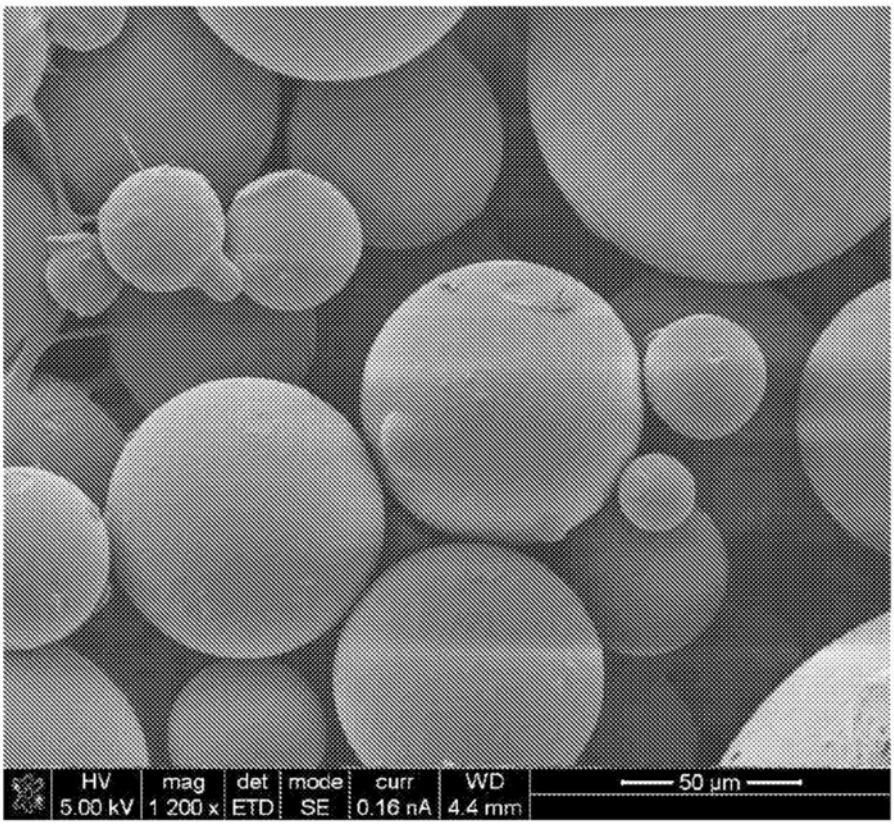

HV
5.00 kV
mag
1 200 x
det
ETD
mode
SE
curr
0.16 nA
WD
4.4 mm
50 µm

图22

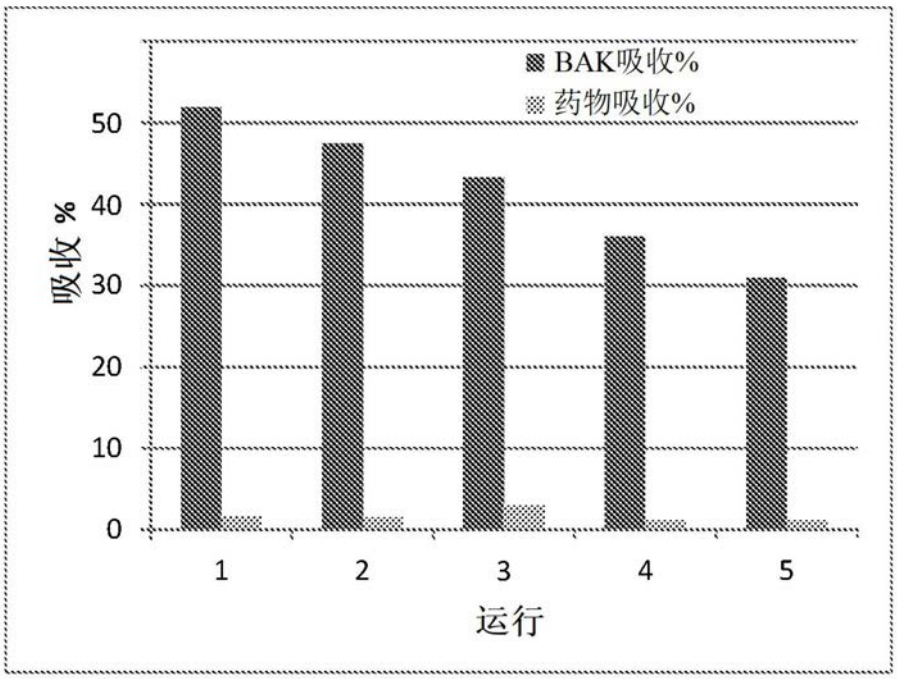

BAK吸收%
药物吸收%
吸收 %
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
运行

图23

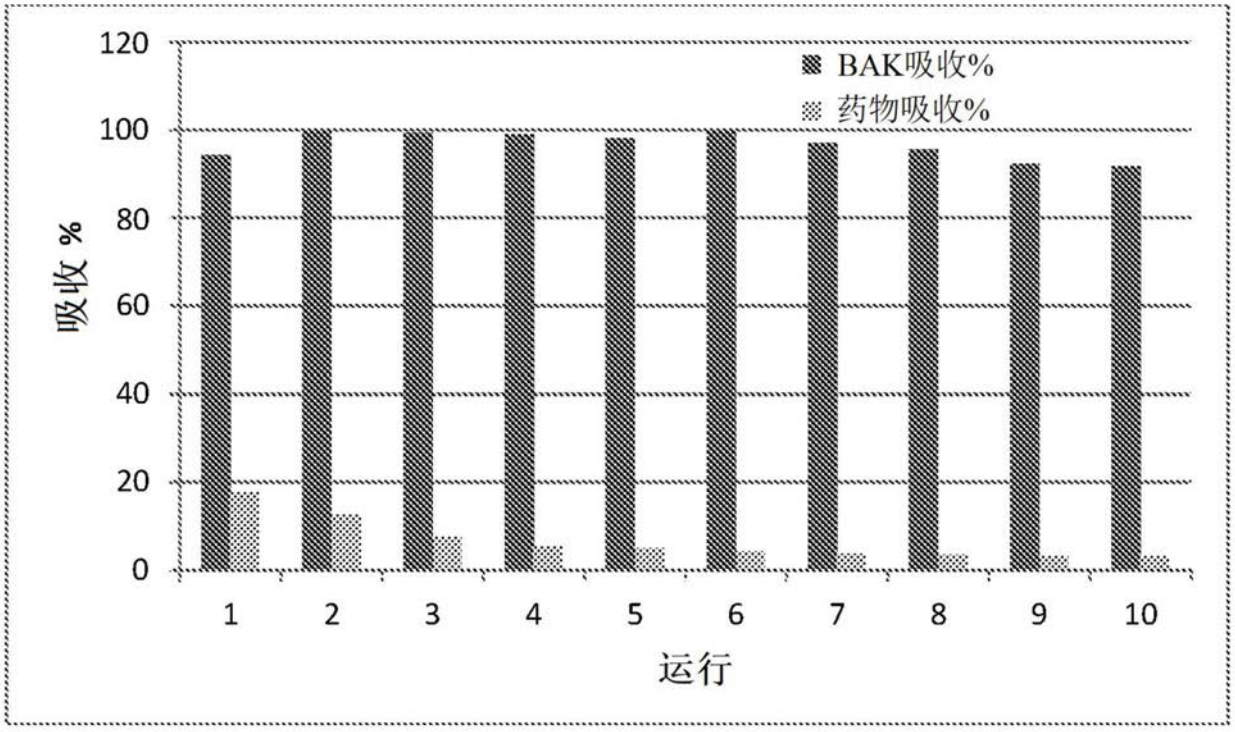


图24

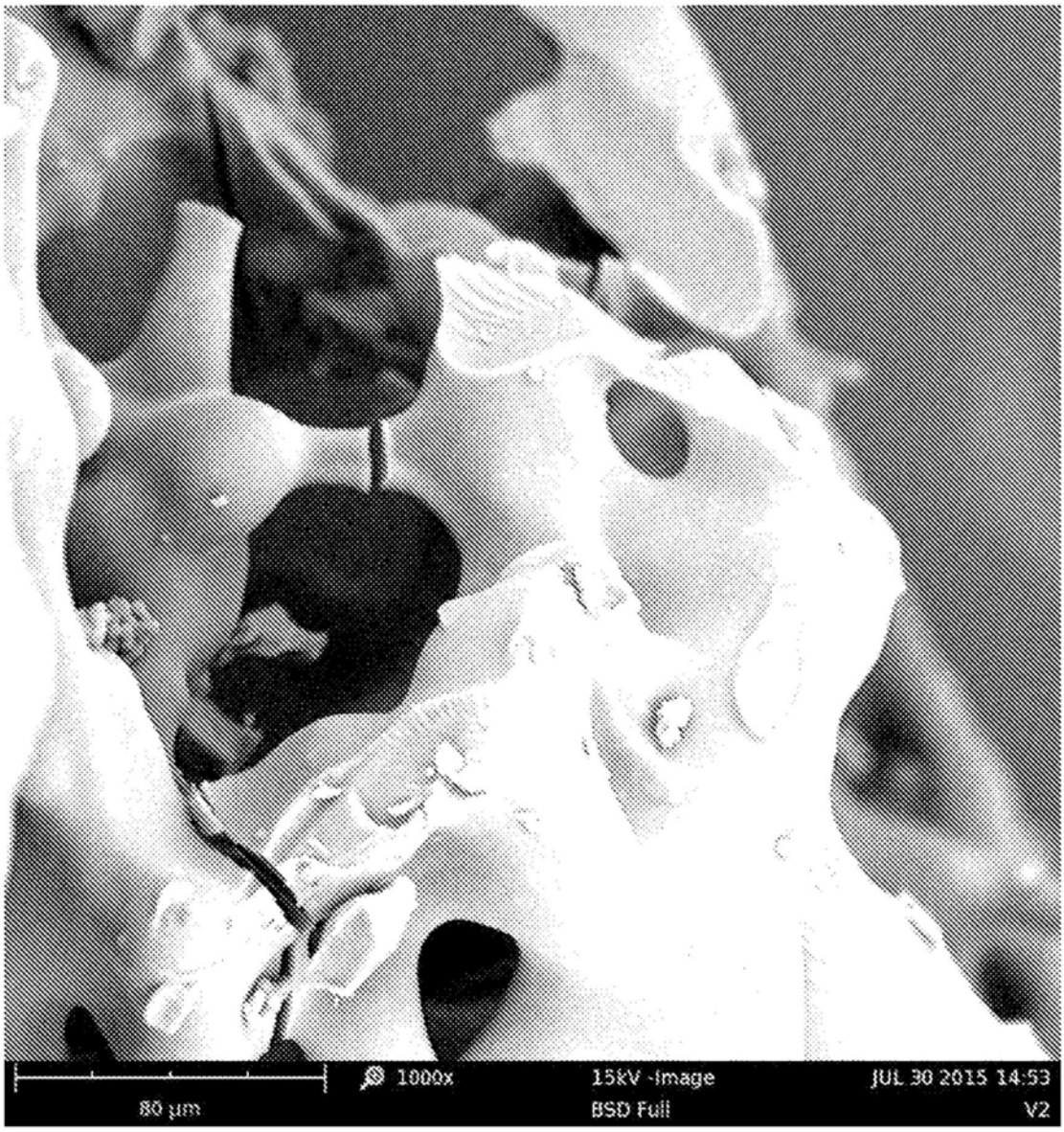


图25

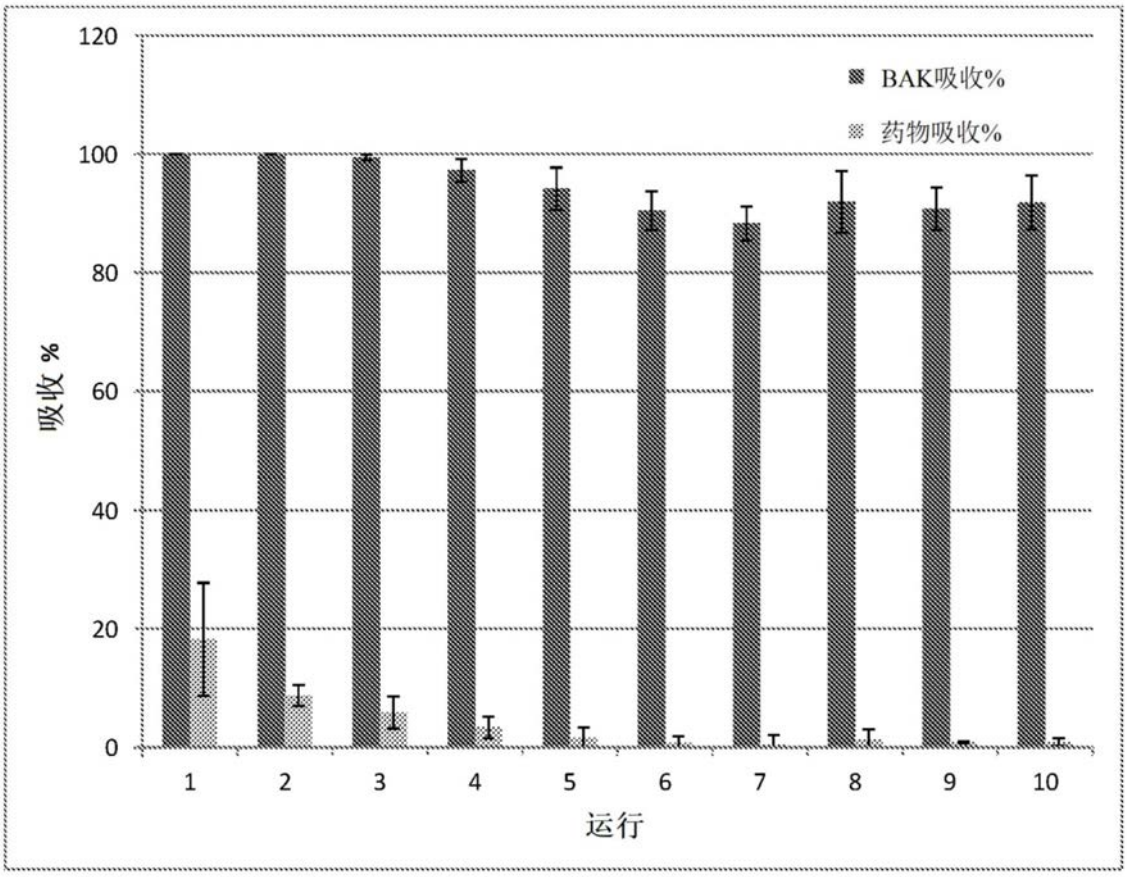


图26

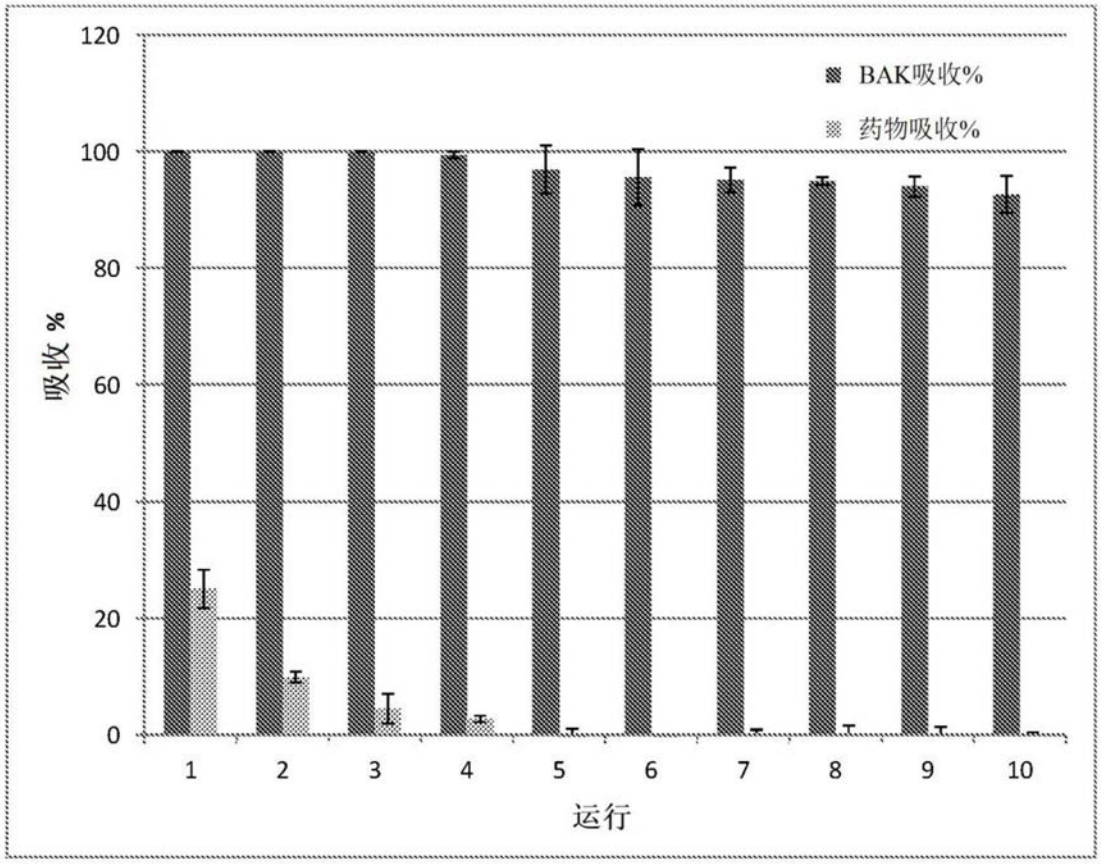

120
100
80
60
40
20
0
吸收 %
BAK吸收%
药物吸收%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
运行

图27

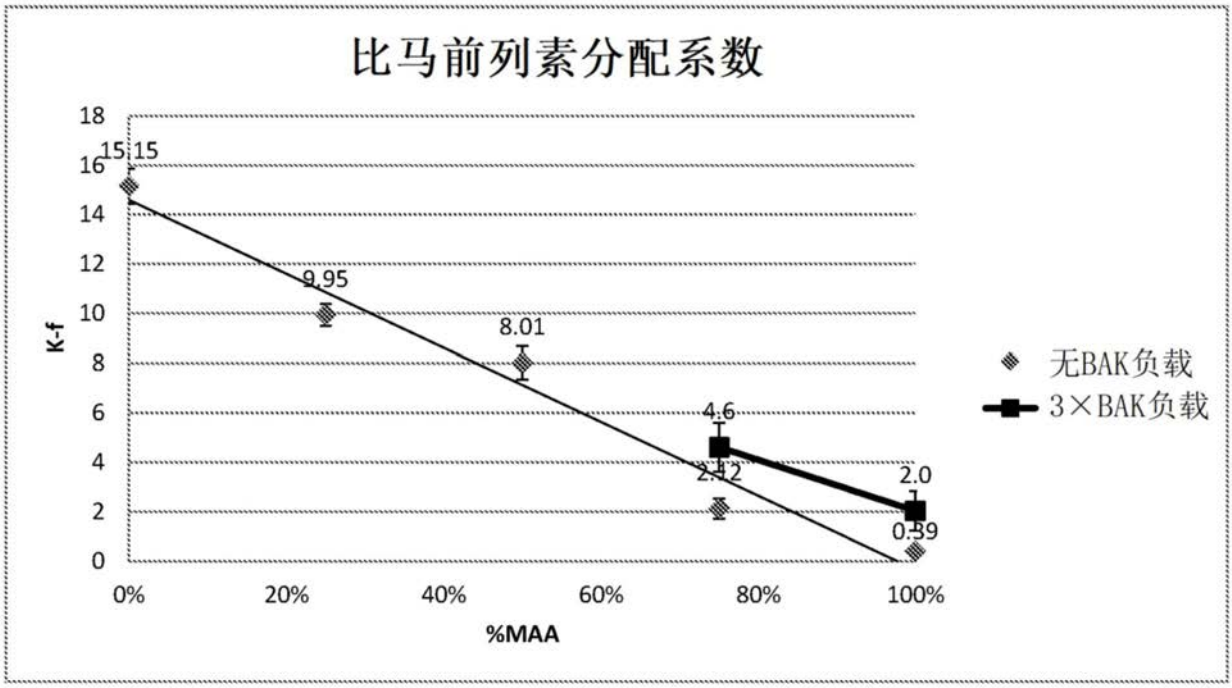

比马前列素分配系数
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
K-f
15.15
9.95
8.01
4.6
2.12
2.0
0.39
0%
20%
40%
60%
80%
100%
%MAA
无BAK负载
3×BAK负载

图28

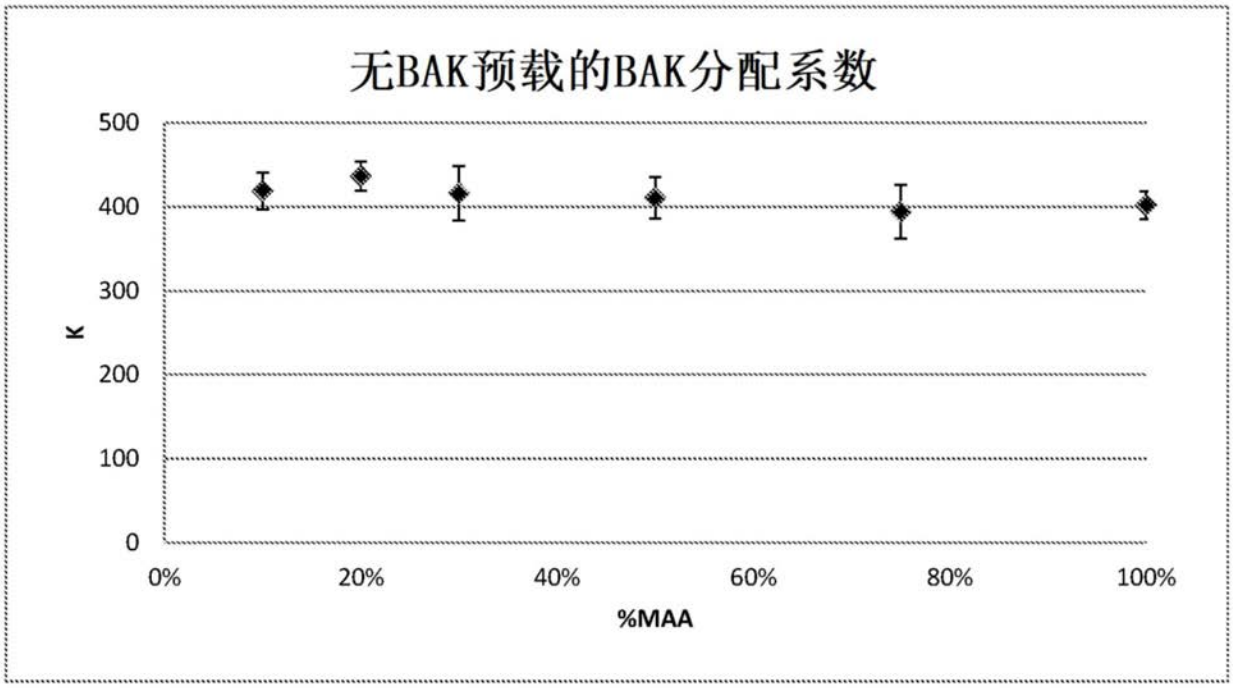

无BAK预载的BAK分配系数
500
400
300
200
100
0
K
0%
20%
40%
60%
80%
100%
%MAA

图29

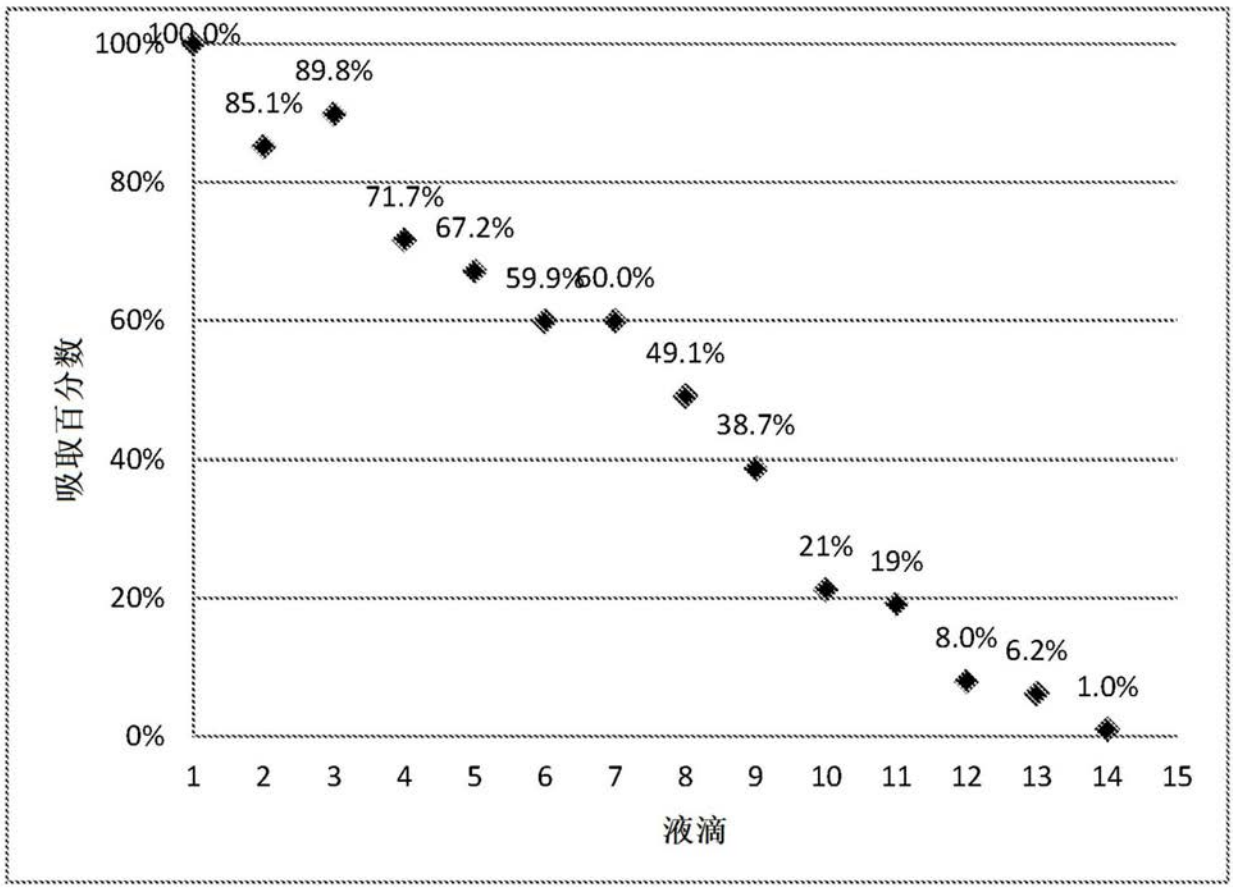

100.0%
89.8%
85.1%
71.7%
67.2%
59.9%
60.0%
49.1%
38.7%
21%
19%
8.0%
6.2%
1.0%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
吸取百分数
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
液滴

图30

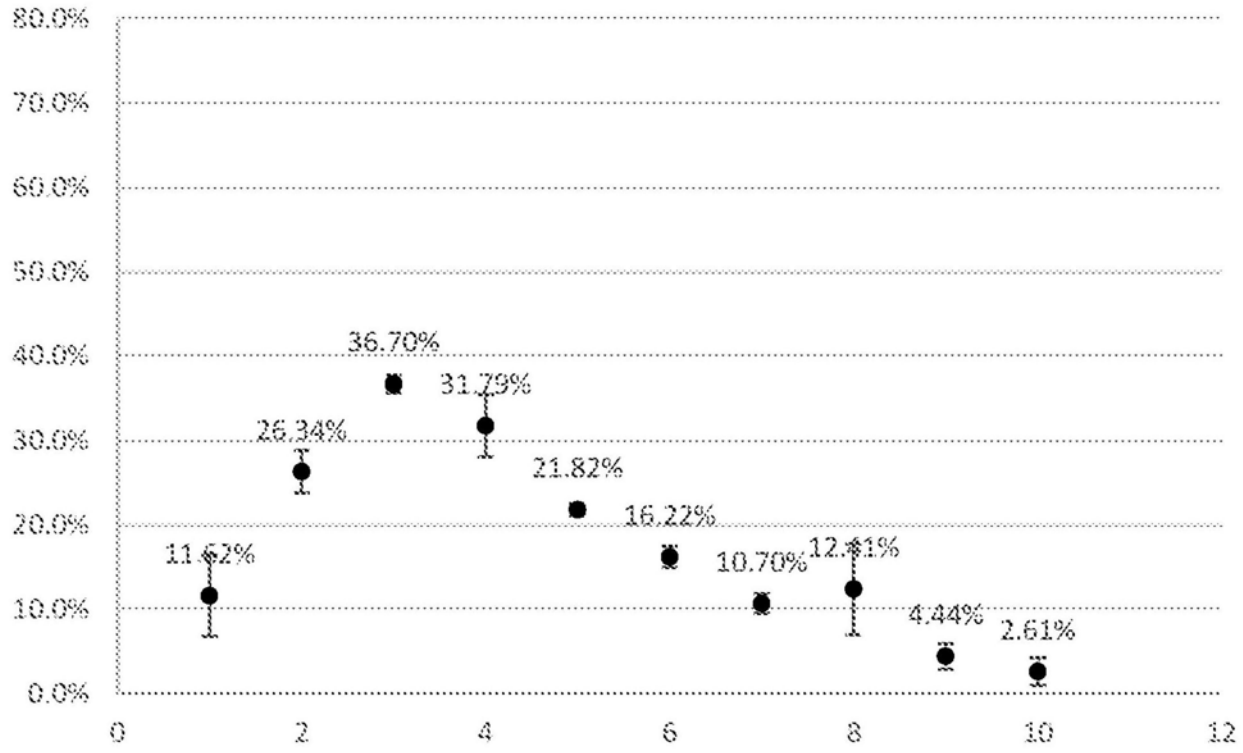

80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0
2
4
6
8
10
12
36.70%
31.79%
26.34%
21.82%
16.22%
11.62%
10.70%
12.41%
4.44%
2.61%

图31

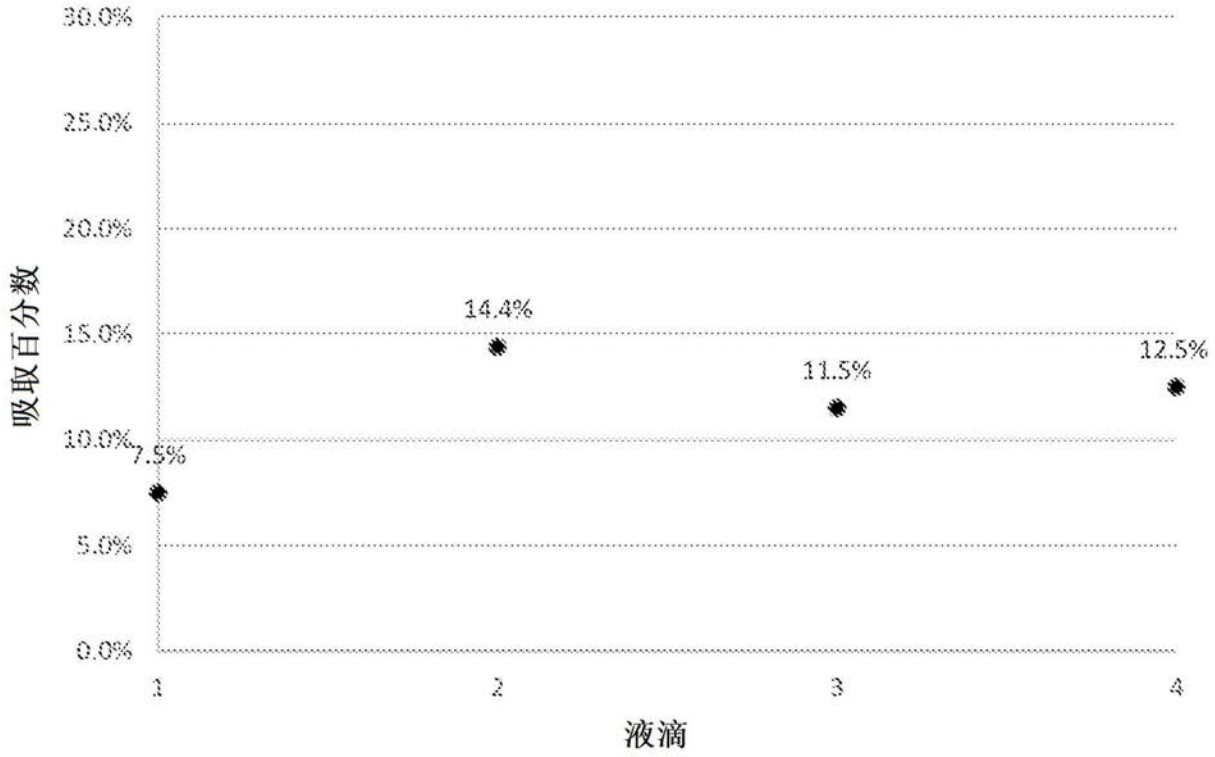

30.0%
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
吸取百分数
1
2
3
4
液滴
14.4%
11.5%
12.5%
7.5%

图32

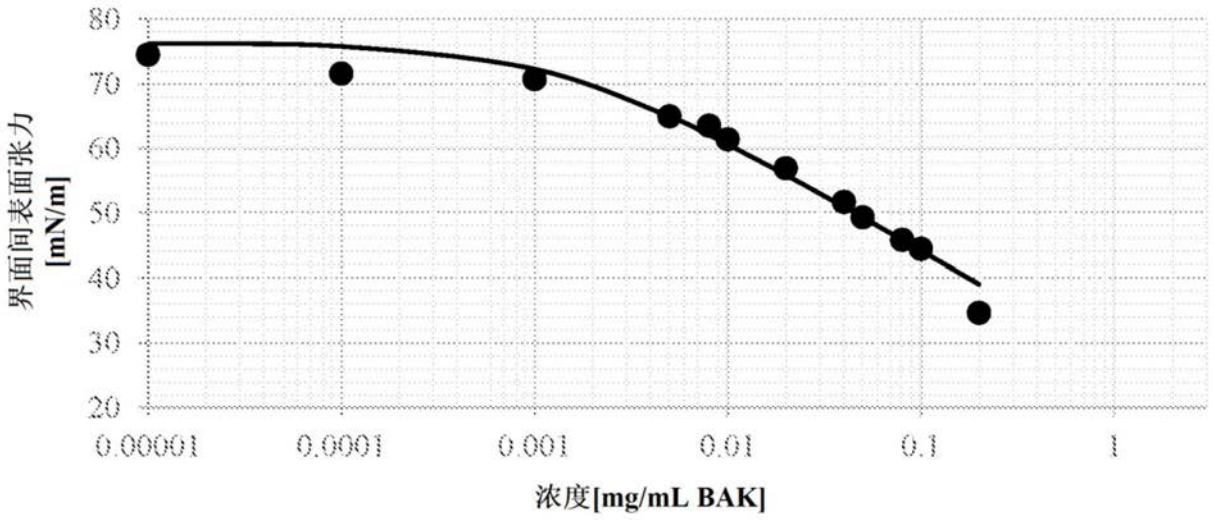

界面间表面张力 [mN/m]
80
70
60
50
40
30
20
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
浓度[mg/mL BAK]

图33

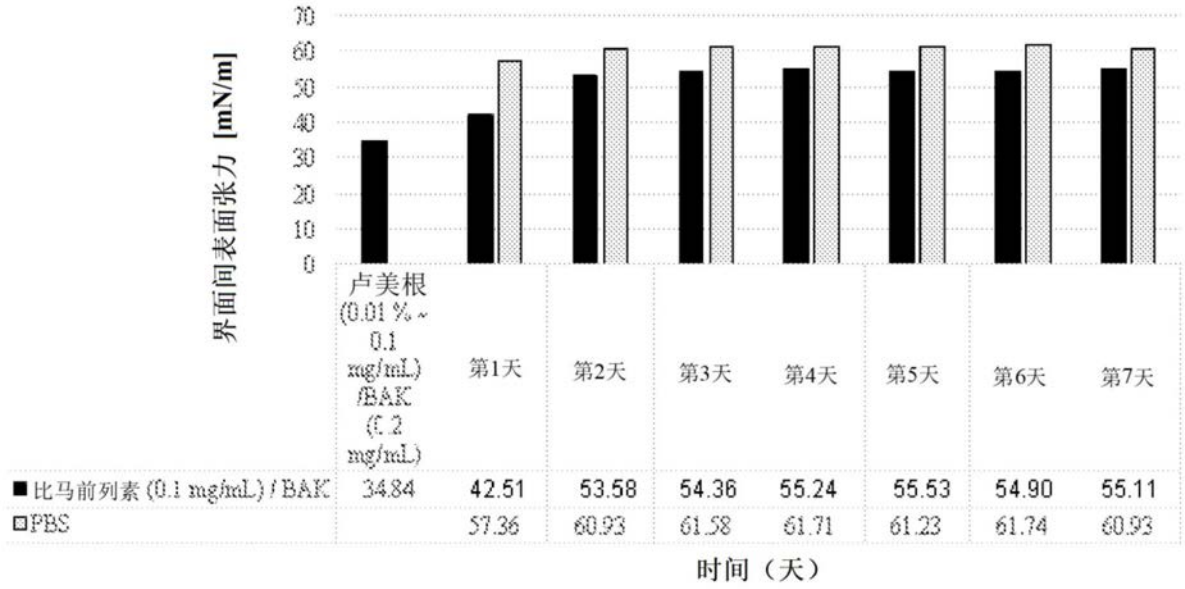

界面间表面张力 [mN/m]
70
60
50
40
30
20
10
0
卢美根 (0.01 %~ 0.1 mg/mL) /BAK (0.2 mg/mL)
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
■比马前列素 (0.1 mg/mL) / BAK 34.84 42.51 53.58 54.36 55.24 55.53 54.90 55.11
□PBS 57.36 60.93 61.58 61.71 61.23 61.74 60.93
时间（天）

图34

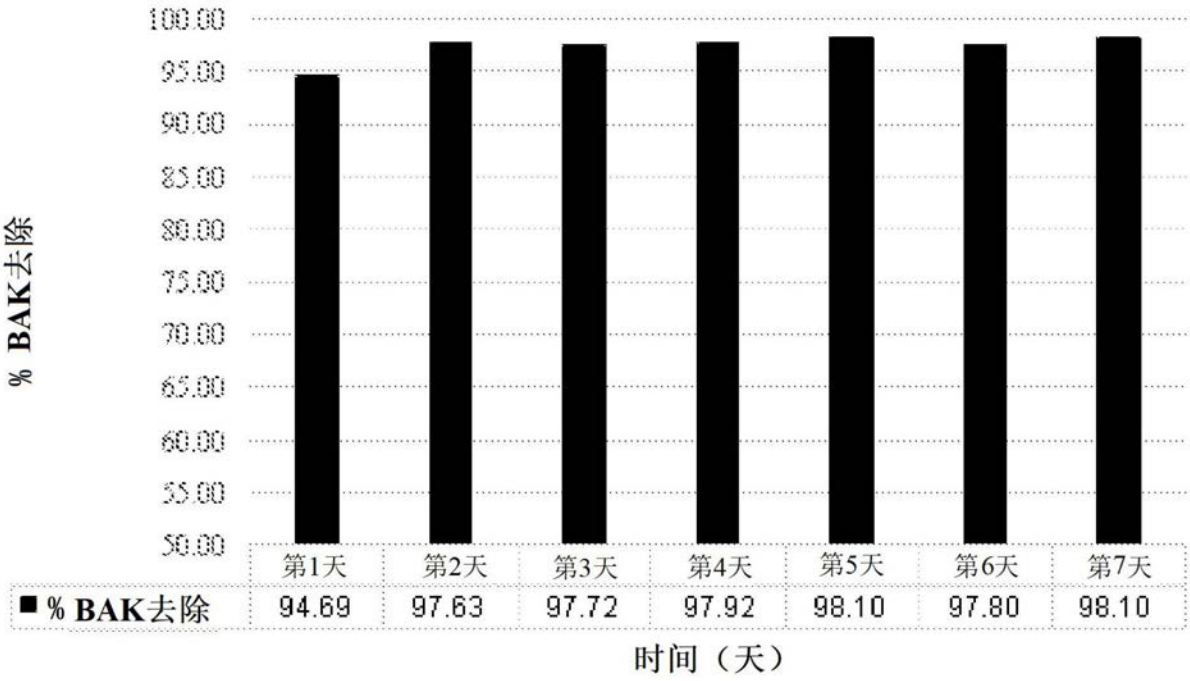
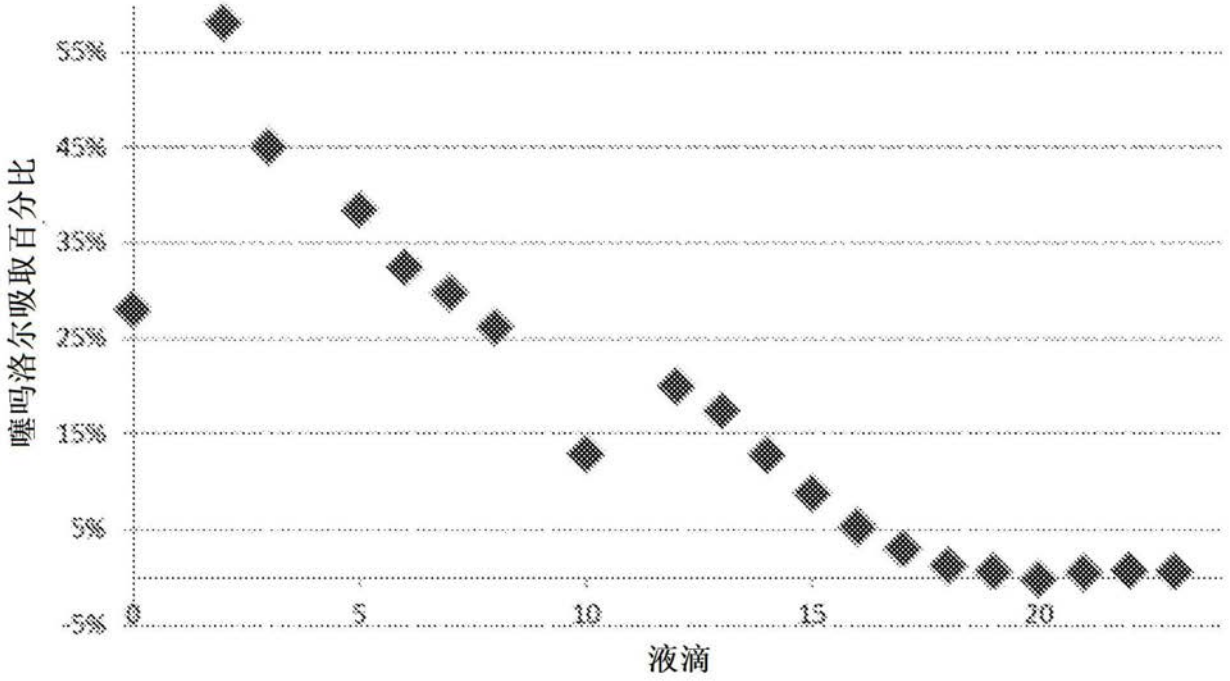
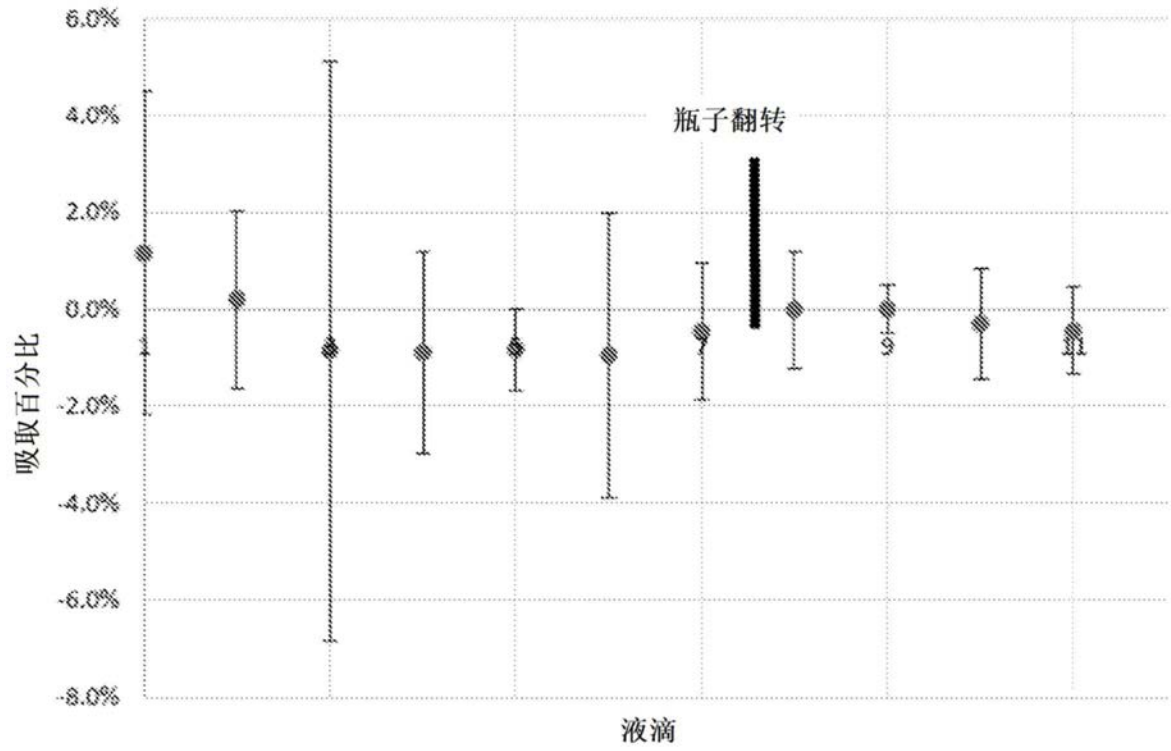

100.00
95.00
90.00
85.00
80.00
75.00
70.00
65.00
60.00
55.00
50.00
% BAK去除
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
■ % BAK去除
94.69
97.63
97.72
97.92
98.10
97.80
98.10
时间（天）

图35



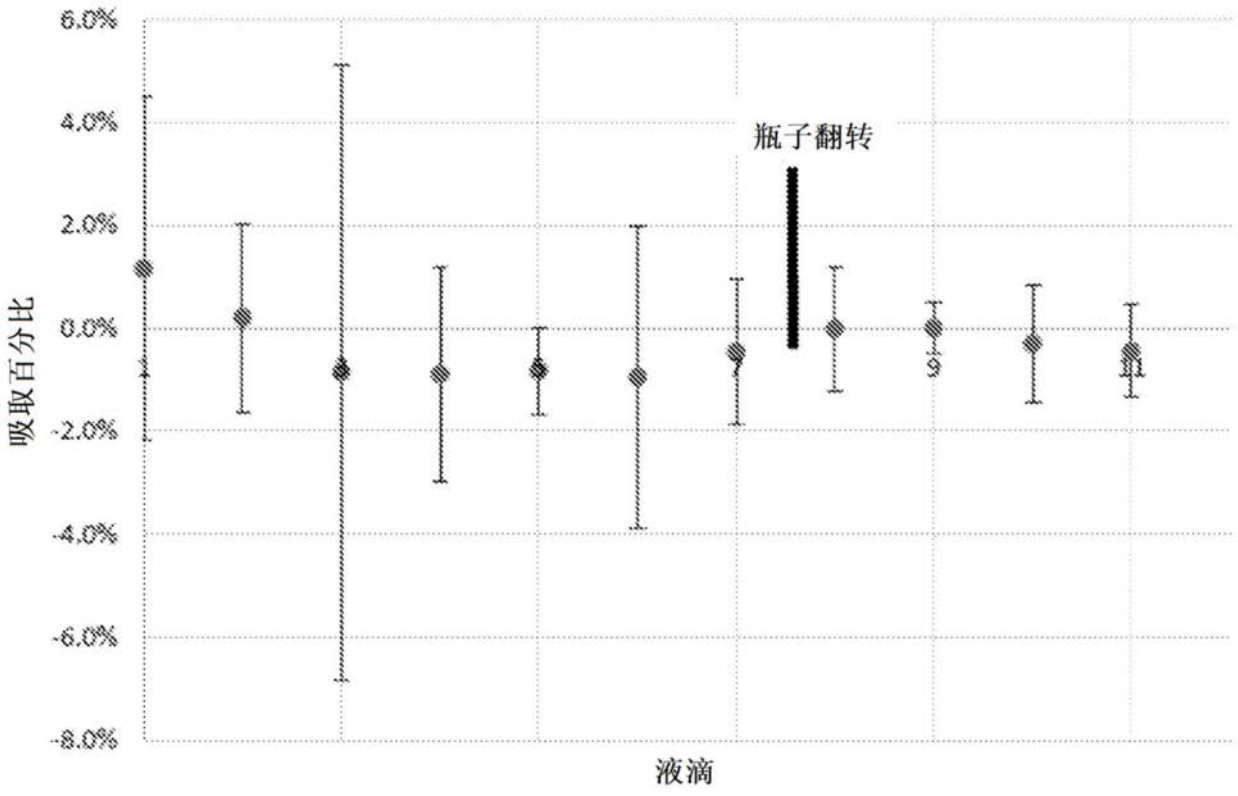
颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	73.5
瓶子类型	5mL
基底类型	滤布
瓶中溶液	0.5%马来酸噻吗洛尔
液体体积（mL）	5

图36



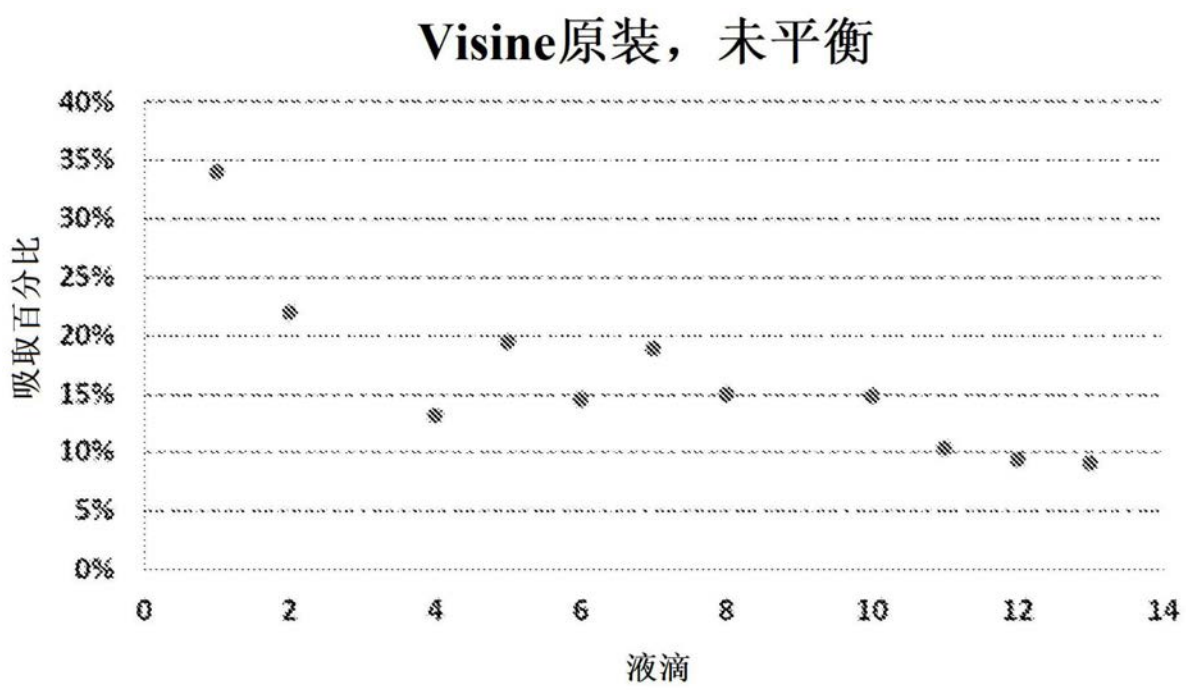
颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	75.3±1.6
瓶子类型	5mL
基底类型	滤布
瓶中溶液	0.5%马来酸噻吗洛尔
液体体积（mL）	5
平衡期间平均的药物减少	6%

图37



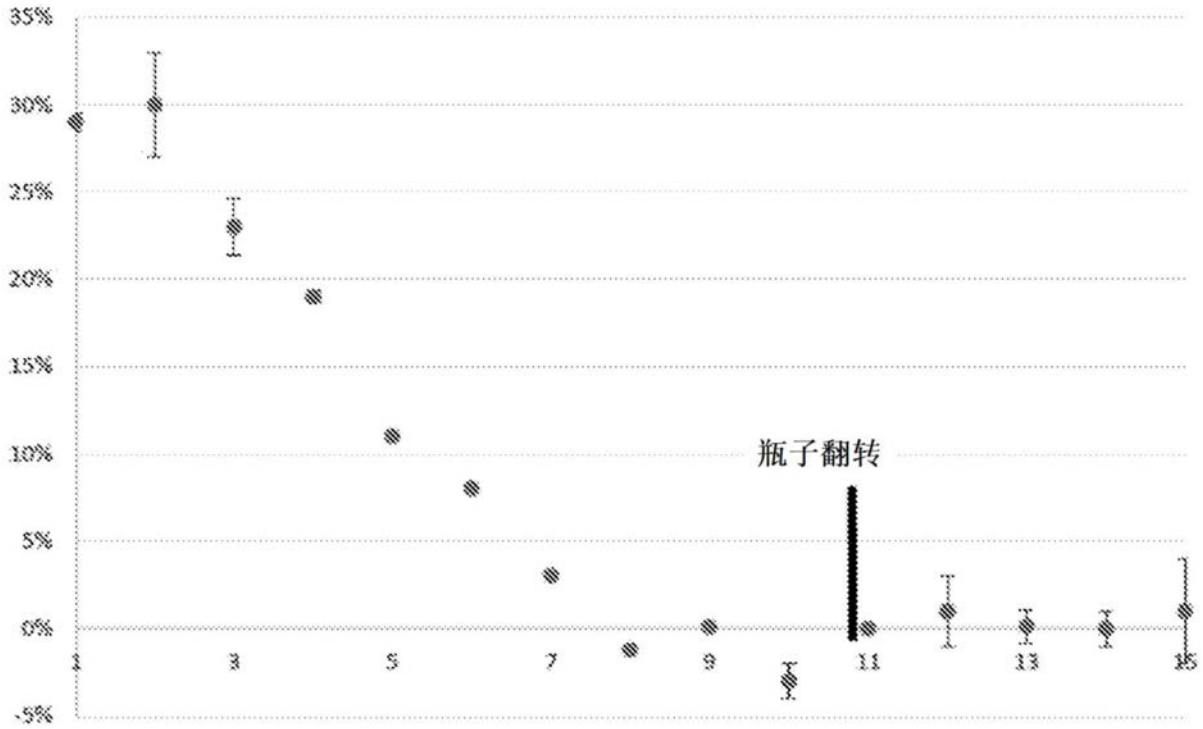
颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	28.7±0.8
瓶子类型	5mL
基底类型	滤布
瓶中溶液	0.5%马来酸噻吗洛尔
液体体积（mL）	5
平衡期间平均的药物减少	2%

图38



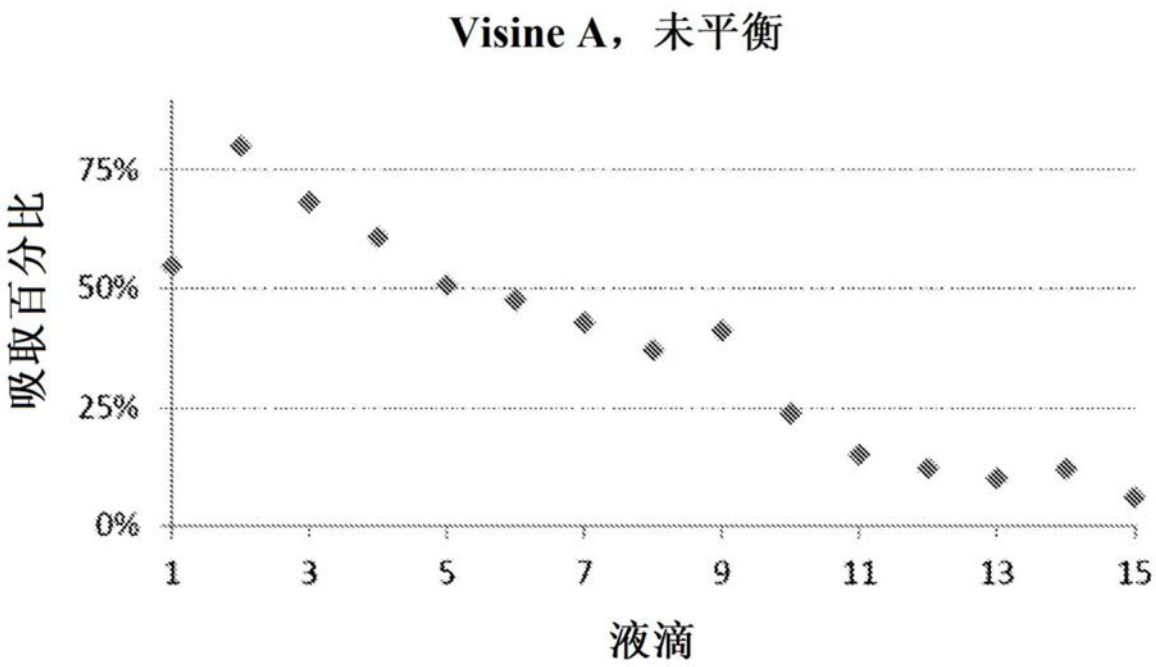
颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	75.3
瓶子类型	Visine 原装
基底类型	滤布
瓶中溶液	Visine 原装
液体体积（mL）	＜1

图39



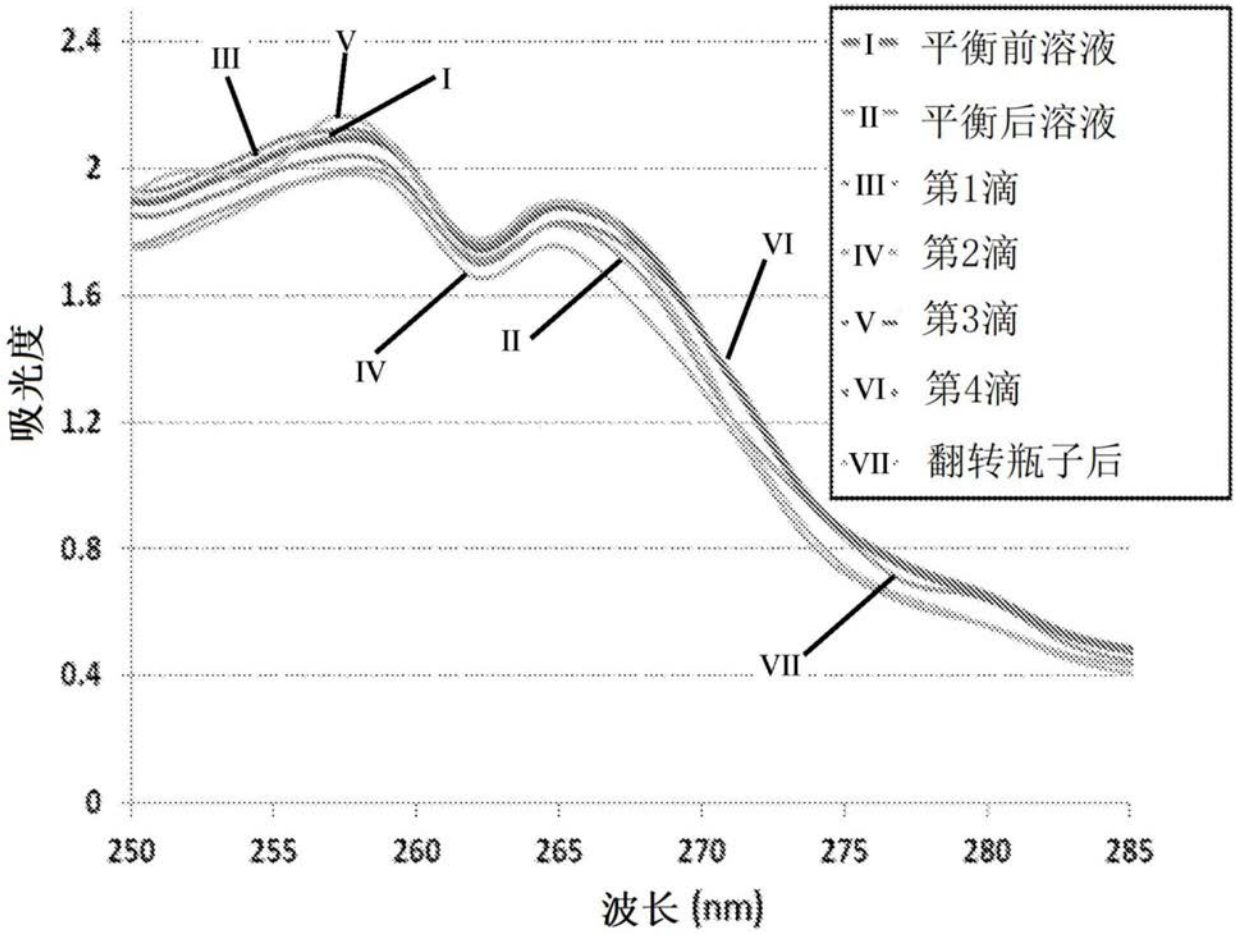
颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	75.8±0.1
瓶子类型	Visine 原装
基底类型	滤布
瓶中溶液	Visine 原装
液体体积（mL）	15
平衡期间平均的药物减少	2.1%

图40



颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	78.9
瓶子类型	Visine A
基底类型	滤布
瓶中溶液	Visine A
液体体积（mL）	15

图41



颗粒类型	HEMA
颗粒质量（mg）	78.4, 77.6
瓶子类型	Visine A
基底类型	滤布
瓶中溶液	Visine A
液体体积（mL）	15
平衡期间平均的药物减少	＜1%

图42

样品	10M/90H	10M/90H	20M/80H	30M/70H	50M/50H
BAK 分配系数	-	418.9	436.4	416.1	410
比马前列素分配系数	18.4	15.5	14.0	8.2	0.9

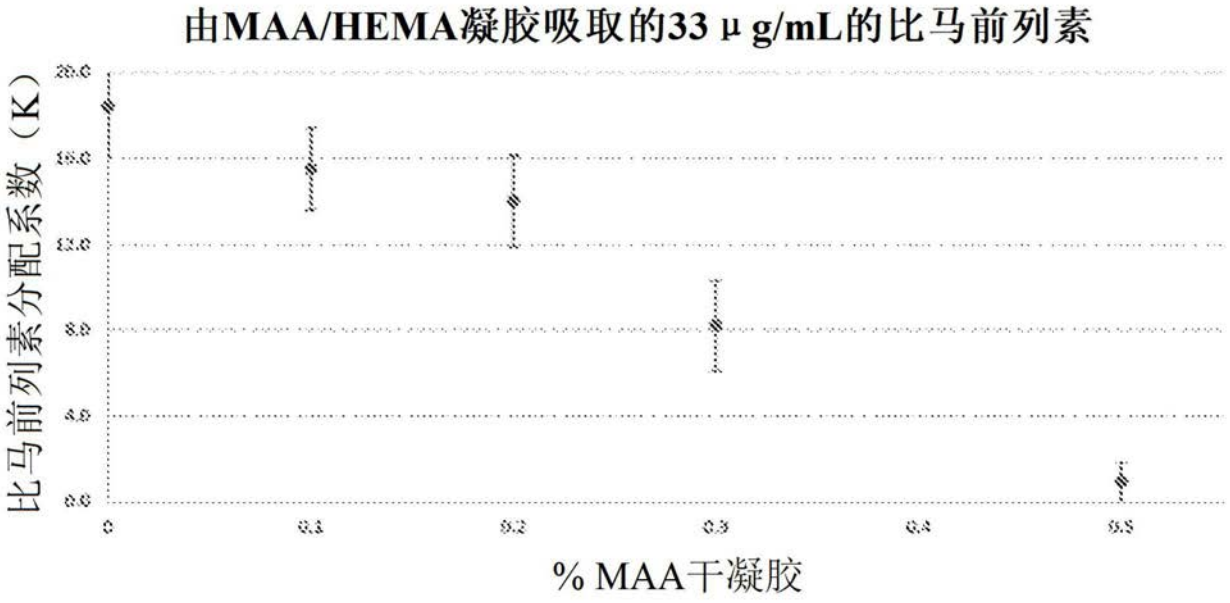
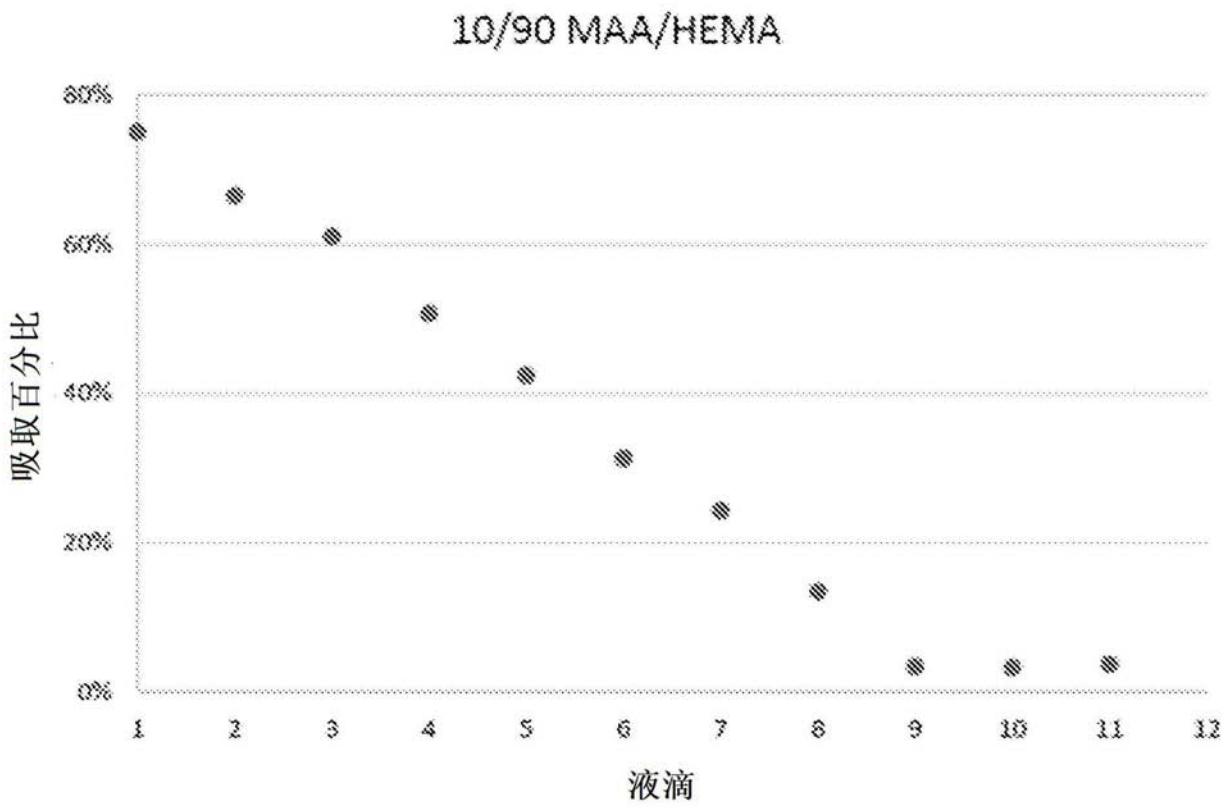
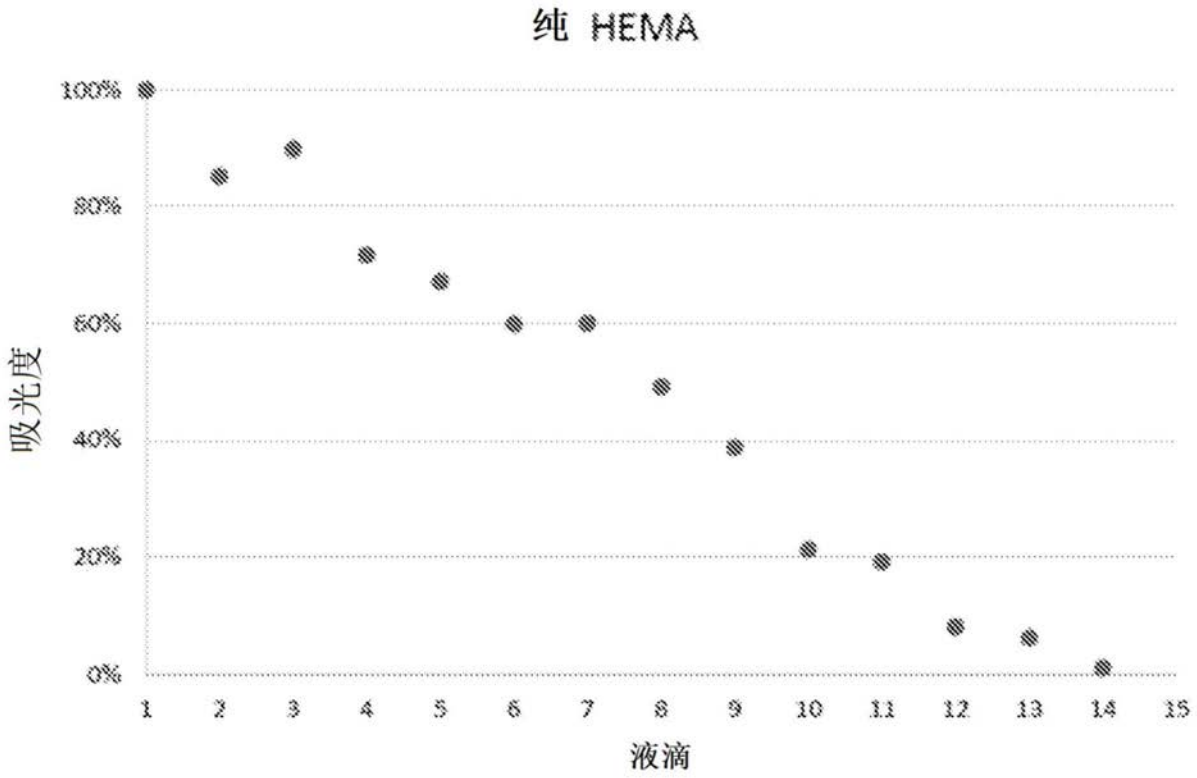


图43



颗粒类型	凝胶（100 微米厚）
颗粒质量（mg）	57.4, 59.8
瓶子类型	5 mL
基底类型	滤纸
瓶中溶液	0.1mg/mL 比马前列素
液体体积（mL）	2.5
参比	0.1mg/mL 比马前列素

图44



颗粒类型	凝胶（100 微米厚）
颗粒质量（mg）	57.4, 59.8
瓶子类型	5 mL
基底类型	滤纸
瓶中溶液	0.1mg/mL 比马前列素
液体体积（mL）	2.5
参比	0.1mg/mL 比马前列素

图45