(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116392389 A
(43)申请公布日 2023.07.07

(21)申请号 202211558296.X
(22)申请日 2018.09.24
(30)优先权数据
62/562,702 2017.09.25 US
(62)分案原申请数据
201880062337.1 2018.09.24
(71)申请人 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
菲利普·J·狄克逊
普尔瓦亚·谢卡尔
(74)专利代理机构 北京德崇智捷知识产权代理有限公司 11467
专利代理师 金星
(51)Int.Cl.
A61J 1/05(2006.01)
A61J 1/14(2023.01)
A61J 1/20(2006.01)
A61F 9/00(2006.01)
A61K 31/382(2006.01)
A61K 31/498(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61K 47/18(2017.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
B01J 19/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书66页 附图31页

(54)发明名称

从含亲水药物的滴眼剂中除去防腐剂

(57)摘要

提出了一种用于从包含药物的溶液、悬浮液或乳液中除去防腐剂的微粒塞。所述塞包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒。微粒是不规则形状的刚性聚集体，其大小和堆积使其产生的水力渗透率大于0.01 Da。均聚物与共聚物一样具有要除去的防腐剂和/或用于在溶液中递送的药物的吸收部分。

CN 116392389 A

1.从药物溶液、悬浮液或乳油中去除防腐剂的方法,包括:

提供容器,所述容器具有延伸的出口和用于容纳包含至少一种药物和防腐剂的药物溶液、悬浮液或乳液的腔室;所述容器在所述延伸的出口内包括微粒塞,所述微粒塞包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒,其中所述微粒是不规则形状的刚性聚集体,并形成水力渗透率大于0.01 Da并且适合溶液、乳液或悬浮液的容器的出口的微粒塞,其中所述均聚物进一步包含或所述共聚物可选地进一步包含要除去的防腐剂和/或用于在溶液中递送的药物的吸收部分,其中所述微粒塞快速并选择性地从所述溶液、乳液或悬浮液中除去防腐剂;和

迫使所述药物溶液、悬浮液或乳液穿过所述微粒塞。

2.根据权利要求1所述的方法,还包括:

给所述微粒塞预装载所述药物和/或所述防腐剂。

3.根据权利要求1所述的方法,其中所述药物包括马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺、酒石酸溴莫尼定、Combigan或其组合。

4.根据权利要求1所述的方法,其中所述防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。

5.根据权利要求1所述的方法,其中所述塞包括HEMA和/或DMA。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述塞包括甲基丙烯酸叔丁酯和/或TRIS。

7.用于递送药物制剂的装置,所述装置包括微粒塞和药物制剂,所述微粒塞包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒,其中所述微粒是不规则形状的刚性聚集体,并形成水力渗透率大于0.01 Da并且适合溶液、乳液或悬浮液的容器的出口的微粒塞,其中所述均聚物进一步包含或所述共聚物可选地进一步包含要除去的防腐剂和/或用于在溶液中递送的药物的吸收部分,其中所述微粒塞快速并选择性地从所述溶液、乳液或悬浮液中除去防腐剂;所述药物制剂包含一种或多种活性成分和防腐剂,其中当迫使所述药物制剂通过所述微粒塞时选择性除去至少90%的所述防腐剂,而至少90%的所述一种或多种活性成分保留在所递送的药物制剂中。

8.根据权利要求7所述的装置,其中所述装置是用于分配所述药物制剂的液滴的滴眼剂瓶,并且其中对于迫使通过所述塞的制剂的每一液滴,所分配的液滴中的所述一种或多种活性成分的浓度为所述滴眼剂瓶内制剂的浓度的至少90%。

9.根据权利要求7所述的装置,其中所述微粒塞包括颗粒的填充床。

10.根据权利要求7所述的装置,其中所述装置具有保持器组件,以保持所述微粒塞,同时迫使所述制剂通过所述塞。

11.根据权利要求10所述的装置,其中所述微粒塞包括制剂入口面和制剂出口面,并且所述保持器组件包括在所述微粒塞的制剂入口和出口面上的过滤器。

12.根据权利要求10所述的装置,其中所述保持器组件包括围绕所述微粒塞的溶液可渗透袋。

13.根据权利要求7所述的装置,其中所述微粒塞被烧结以将所述微粒塞熔合为多孔整料。

14.根据权利要求7所述的装置,其中所述微粒塞具有的防腐剂分配系数为至少100,并且每个活性成分的分配系数均小于1。

15.根据权利要求7所述的装置,其中所述微粒塞已经用所述药物预平衡。

16.根据权利要求7所述的装置,其中所述装置还包括包装,所述包装将所述装置保持在用于迫使所述制剂从制造穿过所述微粒塞的位置,直到所述装置被患者接受以使用。

17.防腐剂去除装置,其包括

包含亲水性重复单元的均聚物的微粒,其中所述微粒是不规则形状的刚性聚集体,

其中所述微粒形成水力渗透率大于0.01Da的微粒塞,

其中所述塞适合用于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口,

其中所述均聚物还包含要除去的防腐剂和用于递送的治疗剂的吸收部分,并且其中所述微粒塞从所述溶液、乳液或悬浮液中快速且选择性地除去防腐剂。

18.防腐剂去除装置,其包括

包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒,其中所述微粒是不规则形状的刚性聚集体,

其中所述微粒形成水力渗透率大于0.01Da的微粒塞,

其中所述塞适合用于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口,

其中所述共聚物任选地包含要除去的防腐剂和/或用于递送的治疗剂的吸收部分,并且其中所述微粒塞从所述溶液、乳液或悬浮液中快速且选择性地除去所述防腐剂。

19.根据权利要求17或18所述的防腐剂去除装置,还包括交联剂,其中所述交联剂是亲水性交联剂。

20.根据权利要求19所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性交联剂包括SR9035、二甘醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)或乙二醇二甲基丙烯酸酯(EDGMA)。

21.根据权利要求17至20中任一项所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸(MAA)、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)或二甲基丙烯酰胺(DMA)的一种或多种。

22.根据权利要求18所述的防腐剂去除装置,其中所述至少一个疏水性重复单元包含甲基丙烯酸叔丁酯(TBM)或甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)中的一种或多种。

23.根据权利要求21所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括HEMA。

24.根据权利要求21所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括NVP。

25.根据权利要求21所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括MAA。

26.根据权利要求21所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括DMA。

27.根据权利要求18所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括HEMA,并且所述至少一个疏水性重复单元包括TBM。

28.根据权利要求27所述的防腐剂去除装置,其包括5%至25%的HEMA和75%至95%的TBM。

29.根据权利要求18所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括MAA,并且所述至少一个疏水性重复单元包括TBM。

30.根据权利要求29所述的防腐剂去除装置,其包含5%至25%的MAA和75%至95%的TBM。

31.根据权利要求18所述的防腐剂去除装置,其中所述亲水性重复单元包括HEMA,并且所述至少一个疏水性重复单元包括TRIS。

32.根据权利要求31所述的防腐剂去除装置,其包括5%至50%的HEMA和50%至95%的

TRIS。

33.根据权利要求18所述的防腐剂去除装置，其中所述亲水性重复单元包括DMA，并且所述至少一个疏水性重复单元包括TRIS。

34.根据权利要求33所述的防腐剂去除装置，其包括5%至25%的DMA和75%至95%的TRIS。

35.根据权利要求22-34中任一项所述的防腐剂去除装置，还包括交联剂，其中所述交联剂是亲水性交联剂。

36.根据权利要求35所述的防腐剂去除装置，其中所述亲水性交联剂包括SR9035、二甘醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)或乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)。

37.根据权利要求17至35中任一项所述的防腐剂去除装置，其中所述不规则形状的刚性的聚集体是边缘粗糙颗粒并且边缘粗糙颗粒包含小于250微米的直径。

38.根据权利要求37所述的防腐剂去除装置，其中所述粗糙边缘颗粒包含小于150微米的直径。

39.根据权利要求17至38中任一项所述的防腐剂去除装置，其中所述防腐剂包括苯扎氯铵。

40.根据权利要求17至39中任一项所述的防腐剂去除装置，其中所述防腐剂是索非亚或普利特。

41.根据权利要求17至40中任一项所述的防腐剂去除装置，其中所述治疗剂包括马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺、酒石酸溴莫尼定、比马前列素、四氢唑啉或奥洛他定中的至少一种。

42.根据权利要求41所述的防腐剂去除装置，其中所述治疗剂包括马来酸噻吗洛尔和酒石酸溴莫尼定。

43.根据权利要求41所述的防腐剂去除装置，其中所述治疗剂包括马来酸噻吗洛尔。

44.根据权利要求17至43中任一项从药物溶液、悬浮液或乳液中除去防腐剂的方法，包括：

提供具有延伸的出口和用于容纳包含至少一种药物和防腐剂的所述药物溶液、悬浮液或乳液的腔室的容器，其中所述容器包括用于从所述溶液、悬浮液或乳液中除去所述防腐剂的微粒塞，所述微粒塞设置在所述延伸的出口内；和，

迫使所述药物溶液、悬浮液或乳液穿过所述微粒塞。

45.根据权利要求44所述的方法，其还包括：

给所述微粒塞预装载所述药物或所述防腐剂。

46.用于递送药物制剂的装置，其包含权利要求17-44中任一项所述的微粒塞和包含一种或多种活性成分和防腐剂的药物制剂，其中当迫使所述药物制剂通过所述微粒塞时选择性除去至少90%的所述防腐剂，而全部活性成分的至少90%保留在所递送的药物制剂中。

47.根据权利要求46所述的装置，其中所述装置是用于分配所述药物制剂的液滴的滴眼剂瓶，并且其中对于迫使通过所述塞的溶液的每一液滴，所分配的液滴中的所述性成分的浓度为所述滴眼剂瓶内制剂的浓度的至少90%。

48.根据权利要求46或47所述的装置，其中所述装置具有保持器组件，以保持所述微粒塞，同时迫使所述溶液通过所述微粒塞。

49.根据权利要求46-48中任一项所述的装置，其中所述微粒塞包括制剂入口面和制剂

出口面,并且所述保持器组件包括在所述微粒塞的入口和出口面上的过滤器。

50.根据权利要求46-49中任一项所述的装置,其中所述装置还包括包装,所述包装将所述装置保持在用于迫使所述溶液、悬浮液或乳液从制造穿过所述微粒塞的位置,直到所述装置被患者接受以使用。

从含亲水药物的滴眼剂中除去防腐剂

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月25日提交的美国临时申请号62/562,702的权益,该申请通过引用合并于此。

背景技术

[0003] 由于易用性、可用性、可负担性和患者依从性,眼科疾病通常使用装在滴眼剂瓶中的处方多剂量药物治疗。局部滴眼剂施加的频率从青光眼等疾病的一天一或两次多到严重感染的一天十次不等。尽管滴眼剂制剂是在无菌条件下包装的,但长时间使用或处理不当后可能造成污染的风险可能是导致眼部感染的关键因素。在某些情况下,为节省起见,多名患者倾向于使用相同的多剂量容器来给药,从而忽略了由于交叉污染而导致眼部感染的可能性,尤其是如果未遵循对喷嘴进行消毒的规定时。现在、多数眼科制剂都含有添加的防腐剂,以维持无菌药物的保质期并消除微生物的生长。美国食品和药物管理局(FDA)已对多剂量眼科制剂制定了法规,要求添加防腐剂以提供无微生物药物。多种防腐剂可用于此目的。维持无菌状态需要使用防腐剂,但即使在健康受试者中,其益处也常常被防腐剂的不利副作用所抵消。

[0004] 高效使用的季铵化合物苯扎氯铵(BAK)被广泛使用。BAK是一种活性洗涤剂消毒剂,可打断细胞的脂质膜,从而抑制微生物的生长。尽管BAK具有可接受的耐受性和安全性,但许多研究表明,添加BAK含量的商业局部药物会引起严重毒副作用。众所周知的BAK的不利作用包括泪膜不稳定、小梁和角膜细胞生长迟缓以及角膜和结膜发炎。细胞毒性研究表明,BAK破坏了眼表细胞和组织,它们对需要长期和频繁给药的青光眼和干眼患者的影响是有害的。长时间使用添加有苯扎氯铵的局部药物会导致角膜内皮损伤。与在健康受试者中使用不含防腐剂的噻吗洛尔(Timolol)相比,使用防腐的青光眼药物噻吗洛尔观察到的泪膜高度不稳定和角膜屏障破坏程度更高。BAK溶液的去污作用将泪膜的表层脂质层分解成油滴,而油滴可通过单滴0.01%BAK溶液溶解。

[0005] 2009年,欧洲药品管理局人类用药用产品委员会得出结论,未防腐的制剂“对于防腐剂耐受性较低的患者需要”,并且“对于长期治疗,不含防腐剂的制剂是有价值的替代品。”考虑到防腐剂的不利作用,十多年来一直致力于开发安全的滴眼剂分配装置以递送不含防腐剂的制剂。可在单剂量容器中使用不含防腐剂的制剂,以消除对防腐剂的需求;然而,这些不方便并且对于广泛的公众使用来说太昂贵。

[0006] 美国专利第5,080,800号教导了一种从溶液中除去组分的方法,包括从滴眼剂中出去防腐剂。该方法涉及使用离子交换树脂来选择性除去眼用防腐剂。离子交换树脂尚未经过生物相容性和细胞毒性的广泛测试,并且固有地对于具有相同电荷的分子是非选择性的,与任何离子防腐剂如BAK一样容易吸附离子药物。这些树脂的水力渗透性没有得到解决,尽管该特性对于允许液滴形成而不会产生过大压力的装置而言至关重要。美国专利第5,080,800号没有教导确保过滤器被设计为抵抗可能仍被捕获的微生物生长的重要性。美国专利第5,080,800号没有教导必要的要求,以确保从装置出来的液滴中活性药物的浓度

不低于所要求的最低要求。因此，仍然需要一种实用的方法来保持防腐剂的有益性能，同时避免其对眼睛的毒性作用。

发明内容

[0007] 本公开的实施方案涉及用于选择性地去除大部分防腐剂而不显著去除药物的微粒塞，并且具体地涉及每个洗脱液滴实现该目的。塞的材料可以设计成使药物结合最小化。塞的材料可以取决于其结合要被最小化的药物的性质。结合可以取决于药物的结构和/或尖端的颗粒的基质材料的详细结构。广义上讲，眼科药物根据其对水的亲和力可分为疏水和亲水两大类。亲水药物在水中的溶解度更高，而疏水药物的溶解度较低。通过将一种或多种不同的单体结合到用于制备颗粒的制剂中，该材料可以选择性地除去防腐剂，同时使药物的结合最小化。

[0008] 本公开的实施方案涉及用于从药物溶液中去除防腐剂的微粒塞，其中构成塞的微粒是包含亲水或疏水重复单元的均聚物或包含多种亲水或疏水单体的共聚物，或包含至少一个亲水单体和至少一个疏水性单体的共聚物。在一些实施方案中，通过使单体的混合物聚合以实现防腐剂BAK的高分配和药物的低分配来制备微粒。对于亲水性药物，根据本发明的一个实施方案，微粒塞可以包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物。微粒是不规则形状的刚性聚集体，其形成具有水渗透性大于0.01Da的微粒塞，并且其中该塞适合于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口。均聚物可以进一步包含要除去的防腐剂和/或用于在溶液中递送的药物的吸收部分，其中微粒塞从溶液、乳液或悬浮液中快速并选择性地除去防腐剂。该共聚物可以进一步包含要除去的防腐剂和/或在溶液中递送的药物的吸收部分。亲水重复单元(即单体)可以包含甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和/或二甲基丙烯酰胺(DMA)，疏水重复单元(即单体)可以包含甲基丙烯酸叔丁酯和/或甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)和/或甲基丙烯酸叔戊酯和/或甲基丙烯酸正辛酯和/或甲基丙烯酸异癸酯和/或甲基丙烯酸正癸酯和/或丙烯酸正十二烷基酯和/或丙烯酸正己酯和/或丙烯酸正十二烷基酯和/或N-(正十八烷基)丙烯酰胺和/或任何其他单体。

[0009] 药物可以是亲水性药物，例如马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺、酒石酸溴莫尼定，和/或疏水性药物，例如拉坦前列素或比马前列素，和/或药物的组合，例如Combigan。防腐剂可以是苯扎氯铵(BAK)。为了从含有疏水性药物的制剂中去除BAK，可以由亲水性单体形成塞以使诸如拉坦前列素、比马前列素、地塞米松、环孢霉素等疏水性药物的结合最小化。塞例如可以由甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和甲基丙烯酸的共聚物或仅由甲基丙烯酸制备。

[0010] 本公开的另一个实施方案涉及一种从药物溶液中去除防腐剂的方法，其中容器具有延伸的出口和用于容纳包含至少一种药物和防腐剂的药物溶液的腔室，其中延伸的出口装有微粒塞，药物溶液被迫使通过微粒塞。微粒塞可以预装有药物或防腐剂。

[0011] 在一个方面，本公开提供了一种用于从包含药物的溶液中去除防腐剂的微粒塞。塞可包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒，其中该微粒是不规则形状的刚性聚集体，并形成水力渗透率大于0.01Da并且适合溶液、乳液或悬浮液的容器的出口的微粒塞，其中均聚物进一步包含

或共聚物可选地进一步包含要除去的防腐剂和/或用于在溶液中递送的药物的吸收部分，其中微粒塞快速并选择性地从溶液、乳液或悬浮液中除去防腐剂。

[0012] 在一些实施方案中，所述亲水性重复单元包括甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)和/或甲基丙烯酰胺(DMA)。在一些实施方案中，疏水性重复单元包含甲基丙烯酸叔丁酯和/或甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)。在一些实施方案中，药物包括马来酸噻吗洛尔；左氧氟沙星；多佐胺；酒石酸溴莫尼定；Combigan；或其组合。在一些实施方案中，防腐剂包括苯扎氯铵(BAK)。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括HEMA。在一些实施方案中，所述亲水性重复单元包括HEMA和疏水性重复单元包括甲基丙烯酸叔丁酯。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括HEMA，并且疏水性重复单元包括甲基丙烯酸叔丁酯和TRIS。在一些实施方案中，亲水性重复单元包含DMA，而疏水性重复单元包含TRIS。在一些实施方案中，微粒塞包含pHEMA，其中吸收有噻吗洛尔。在一些实施方案中，微粒塞包含pHEMA和甲基丙烯酸叔丁酯，其中吸收有BAK。

[0013] 在另一个方面，本公开提供从药物溶液、悬浮液或乳液中除去防腐剂的方法。该方法可以包括：提供容器，所述容器具有延伸的出口和用于容纳包含至少一种药物和防腐剂的药物溶液、悬浮液或乳液的腔室；所述容器在延伸的出口内包括微粒塞；和迫使药物溶液、悬浮液或乳液穿过微粒塞。

[0014] 在一些实施方案中，该方法还包括给微粒塞预装载药物和/或防腐剂。在一些实施方案中，药物包括马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺、酒石酸溴莫尼定、Combigan或其组合。在一些实施方案中，防腐剂是苯扎氯铵(BAK)。在一些实施方案中，塞包括HEMA和/或DMA。在一些实施方案中，塞包括甲基丙烯酸叔丁酯和/或TRIS。

[0015] 在另一方面，本公开提供了用于递送药物制剂的装置，该装置包括任何实施方案的微粒塞，并且药物制剂包含一种或多种活性成分和防腐剂，其中当迫使药物制剂通过微粒塞时选择性除去至少90％的防腐剂，而至少90％的一种或多种活性成分保留在所递送的药物制剂中。

[0016] 在一些实施方案中，该装置是用于分配药物制剂的液滴的滴眼剂瓶，并且其中对于迫使通过塞的制剂的每一液滴，所分配的液滴中的一种或多种活性成分的浓度为滴眼剂瓶内制剂的浓度的至少90％。在一些实施方案中，微粒塞包括颗粒的填充床。在一些实施方案中，该装置具有保持器组件，以保持微粒塞，同时迫使制剂通过塞。在一些实施方案中，微粒塞包括制剂入口面和制剂出口面，并且保持器组件包括在微粒塞的溶液入口和出口面上的过滤器。在一些实施方案中，保持器组件包括围绕微粒塞的溶液可渗透袋。在一些实施方案中，将微粒塞烧结以将微粒塞熔合为多孔整料。在一些实施方案中，微粒塞具有的防腐剂分配系数为至少100，并且每个活性成分的分配系数均小于1。在一些实施方案中，微粒塞与药物预先平衡。在一些实施方案中，该装置进一步包括包装，该包装将装置保持在一定位置，以迫使制剂从制造穿过微粒塞，直到该装置被患者接受以使用。

[0017] 在另一方面，本公开提供了一种防腐剂去除装置。防腐剂去除装置可包括包含亲水性重复单元的均聚物的微粒，其中该微粒是不规则形状的刚性聚集体，其中所述微粒形成水力渗透率大于0.01Da的微粒塞，其中所述微粒塞适合溶液、乳液或悬浮液的容器的出口，其中均聚物进一步包含要除去的防腐剂和用于递送的治疗剂的吸收部分，并且其中微粒塞快速并选择性地从溶液、乳液或悬浮液中除去防腐剂。

[0018] 在另一方面，本公开提供了一种防腐剂去除装置。防腐剂去除装置可包括包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒，其中该微粒是不规则形状的刚性聚集体，其中所述微粒形成水力渗透率大于0.01Da的微粒塞，其中所述微粒塞适合溶液、乳液或悬浮液的容器的出口，其中共聚物可选地包含要除去的防腐剂和用于递送的治疗剂的吸收部分，并且其中微粒塞快速并选择性地从溶液、乳液或悬浮液中除去防腐剂。

[0019] 在一些实施方案中，该装置还包括交联剂，其中所述交联剂是亲水性交联剂。在一些实施方案中，亲水交联剂包括SR9035、二甘醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)、或乙二醇二甲基丙烯酸酯(EDGMA)。在一些实施方案中，所述亲水性重复单元包括甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸(MAA)、N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)或二甲基丙烯酰胺(DMA)的一种或多种。在一些实施方案中，至少一个疏水性重复单元包含甲基丙烯酸叔丁酯(TBM)或甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)中的一种或多种。在一些实施方案中，亲水性重复单元包含HEMA。在一些实施方案中，亲水性重复单元包含NVP。在一些实施方案中，亲水性重复单元包含MAA。在一些实施方案中，亲水性重复单元包含DMA。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括HEMA，并且至少一个疏水性重复单元包括TBM。在一些实施方案中，装置包括5％至25％的HEMA和75％至95％TBM。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括MAA，并且至少一个疏水性重复单元包括TBM。在一些实施方案中，装置包括5％至25％MAA和75％至95％TBM。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括HEMA和所述至少一个疏水性重复单元包括TRIS。在一些实施方案中，装置包括5％至50％的HEMA和50％至95％TRIS。在一些实施方案中，亲水性重复单元包括DMA和所述至少一个疏水性重复单元包括TRIS。在一些实施方案中，装置包括5％至25％的DMA和75％至95％TRIS。

[0020] 在一些实施方案中，该装置还包括交联剂，其中所述交联剂是亲水性交联剂。在一些实施方案中，亲水性交联剂包括SR9035、二甘醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)或乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)。在一些实施方案中，不规则形状的刚性的聚集体是边缘粗糙颗粒并且边缘粗糙颗粒包含小于250微米的直径。在一些实施方案中，粗糙边缘颗粒的直径小于150微米。在一些实施方案中，防腐剂包括苯扎氯铵。在一些实施方案中，所述防腐剂是索非亚(SofZia)或普利特(Purite)。在一些实施方案中，治疗剂包括马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺、酒石酸溴莫尼定、比马前列素、四氢唑啉或奥洛他定中的至少一种。在一些实施方案中，治疗剂包括马来酸噻吗洛尔和酒石酸溴莫尼定。在一些实施方案中，治疗剂包括马来酸噻吗洛尔。

[0021] 在另一个方面，根据任何实施方案，本公开提供从药物溶液、悬浮液或乳液中除去防腐剂的方法。该方法可包括提供具有延伸的出口和用于容纳包含至少一种药物和防腐剂的药物溶液、悬浮液或乳液的腔室的容器，其中所述容器包括用于从溶液、悬浮液或乳液中除去防腐剂的微粒塞，该微粒塞设置在延伸的出口内；以及迫使药物溶液、悬浮液或乳液穿过微粒塞。在一些实施方案中，该方法还包括给微粒塞预装载药物或防腐剂。

[0022] 在另一方面，本公开提供了用于递送药物制剂的装置，其包括任何实施方案的微粒塞，并且药物制剂包含一种或多种活性成分和防腐剂，其中当迫使药物制剂通过微粒塞时选择性除去至少90％的防腐剂，而全部活性成分的至少90％保留在所递送的药物制剂中。

[0023] 在一些实施方案中，该装置是用于分配药物制剂的液滴的滴眼剂瓶，其中对于迫使通过塞的溶液的每一液滴，所分配的液滴中的活性成分的浓度为滴眼剂瓶内制剂的浓度的至少90％。在一些实施方案中，该装置具有保持器组件，以保持微粒塞，同时迫使溶液通过微粒塞。在一些实施方案中，微粒塞包括制剂入口面和制剂出口面，并且保持器组件包括在微粒塞的入口和出口面上的过滤器。在一些实施方案中，该装置进一步包括包装，该包装将装置保持在一定位置，以迫使溶液、悬浮液或乳液从制造穿过微粒塞，直到该装置被患者接受以使用。

[0024] 通过下面的详细描述，本公开的其他方面和优点对于本领域技术人员将变得显而易见，其中仅示出和描述了本公开的说明性实施方案。将会认识到，本公开内容能够具有其他和不同的实施方案，并且其若干细节能够在各种明显的方面进行修改，所有这些都不脱离本公开内容。因此，附图和描述本质上应被认为是说明性的，而不是限制性的。

[0025] 通过引用并入

[0026] 本说明书中提及的所有公开、专利和专利申请都以引用的方式并入本文中，其引用的程度如每个单独的公开、专利或专利申请经特定并且单独地指示以引用的方式并入一般。在通过引用并入的出版物和专利或专利申请与说明书中包含的公开内容相抵触的情况下，说明书旨在取代和/或优先于任何此类矛盾的材料。

附图说明

[0027] 本发明的新颖特征在所附的权利要求书中具体阐述。通过参考下面的详细描述，可以更好地理解本发明的特征和优点，所述详细描述阐述了利用了本发明原理的示例性实施方案，以及附图或图式(也称为“图”)，其中：

[0028] 图1示出了根据本发明的一个实施方案的带有锥形塞的滴眼剂过滤瓶的照片，该锥形塞嵌入有约0.1g的聚(甲基丙烯酸羟乙酯)(p-HEMA)或0.07g的甲基丙烯酸羟乙酯-甲基丙烯酸叔丁酯共聚物(p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯)颗粒基质。

[0029] 图2A显示了不规则形状的1-mm p-HEMA聚集体的光学显微镜图像，图2B显示了使用三丙烯酸酯(SR9305)交联剂形成的10倍放大的p-HEMA基质。

[0030] 图3显示了根据本公开的实施方案的使用甲基丙烯酸2-羟乙酯和甲基丙烯酸叔丁酯以及乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9305)交联剂合成的平均粒径<1mm的较细p-HEMA(25v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v％)颗粒的10倍放大的光学显微镜图像。

[0031] 图4显示了根据本公开的实施方案的来自甲基丙烯酸2-羟乙酯、TRIS和甲基丙烯酸叔丁酯以及乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9305)交联剂的平均粒径<1mm的细p-HEMA(25v/v％)/TRIS(37.5v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(37.5v/v％)颗粒的10倍放大的光学显微镜图像。

[0032] 图5显示了0.5mL BAK-空气界面的动态界面张力作为PBS中BAK浓度的函数的图，该PBS作为具有0.002mg/ml至2mg/ml BAK的BAK/PBS制剂的水相，界面张力数据表示为“均值±σ’，每个校准溶液的n＝1。

[0033] 图6是BAK-空气界面的平衡界面表面张力作为水相(1X-PBS)中BAK浓度的函数的图，其中实心黑线表示稳态朗格缪尔表面活性剂吸附等温线模型，其拟合水性BAK制剂的实验界面张力数据。

[0034] 图7是在实验室制备的100pm厚的p-HEMA水凝胶中苯扎氯铵(BAK)/PBS水溶液的吸收曲线图,BAK/PBS的浓度吸收的范围为0.5mg/ml至2mg/ml,其中测试的三种浓度的BAK/PBS水溶液晶状体的体积为2.5mL,将吸收数据绘制为均值±SD,n=1。

[0035] 图8是根据本公开的实施方案的使0.5ml(0.5%)噻吗洛尔/(0.01%)BAK溶液通过填充的用SR9035作为交联剂合成的p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒后BAK去除百分比的条形图。

[0036] 图9是根据本公开的实施方案的基于使约30μL的实验室制造的(0.5%)噻吗洛尔/(0.01%)BAK溶液通过填充的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的塞吗洛尔吸收的15天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的噻吗洛尔制剂液滴稀释100倍以获得该制剂的UV光谱。

[0037] 图10是根据本公开的实施方案的基于使约30μL的实验室制造的(0.5%)左氧氟沙星/(0.01%)BAK溶液通过填充的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的左氧氟沙星吸收的15天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的左氧氟沙星制剂液滴稀释100倍以获得该制剂的UV光谱。

[0038] 图11是根据本公开的实施方案的基于使约30μL的实验室制造的(2%)多佐胺/(0.01%)BAK溶液通过填充的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的多佐胺吸收的15天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的左氧氟沙星制剂液滴稀释300倍以获得该制剂的UV光谱。

[0039] 图12是根据本公开的实施方案的基于使约30μL的实验室制造的(2%)溴莫尼定/(0.01%)BAK溶液通过填充的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的溴莫尼定吸收曲线的7天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的左氧氟沙星制剂液滴稀释100倍以获得该制剂的UV光谱。

[0040] 图13是使0.5ml(0.2%)溴莫尼定/(0.01%)BAK溶液通过p-HEMA(25v/v%)/TRIS(37.5v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(37.5v/v%)颗粒的BAK去除的10天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成。

[0041] 图14是根据本公开的实施方案的基于使约30μL的实验室制造的(2%)溴莫尼定/(0.01%)BAK溶液通过填充的p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的溴莫尼定吸收曲线的10天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的溴莫尼定制剂液滴稀释100倍以获得该制剂的UV光谱。

[0042] 图15是关于使约30μL的实验室制造的Combigan制剂(0.2%溴莫尼定/0.5%马来酸噻吗洛尔和0.01%BAK溶液)通过填充3、5和8倍BAK溶液处理的p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的过滤器的噻吗洛尔吸收的各自10天内条形图,所述颗粒使用SR9035作为交联剂合成,其中将30μL的制剂液滴稀释100倍以获得该制剂的UV光谱。

[0043] 图16显示了0.5mL的通过p-HEMA塞过滤和重新过滤的Visine®-BAK-空气界面的动态界面张力在作为水相的PBS中作为BAK浓度的函数的图,其中用于界面张力测量研究的BAK/PBS制剂的的浓度范围为0.1mg/ml至1mg/ml,界面张力数据表示为“均值±σ”,每种校准溶液的n=1。

[0044] 图17示出了0.5mL BAK-空气界面的动态界面张力在作为水相的PBS中作为BAK浓度的函数的图。用于界面张力测量研究的BAK/PBS制剂的浓度范围为0.002mg/ml至2mg/ml。

界面张力数据表示为“均值±σ”,每个校准溶液的n＝1。

[0045] 图18显示了基于给予300μL(～10滴)商业 Visine®/(0.01％)BAK溶液的商业化、过滤和再过滤的Visine制剂的UV光谱数据,该溶液通过填充的使用SR9035作为交联剂合成的p-HEMA颗粒过滤。

[0046] 图19显示了商业Visine®/(0.01％)BAK溶液的300μL等分试样(约10滴)的Visine®吸收的10天内条形图,该溶液通过使用SR9035作为交联剂合成的填充的p-HEMA颗粒过滤,其中使用辅助过滤器将300μL的Visine®制剂液滴重新过滤,以获得用于定量药物吸收的校准UV光谱。

[0047] 图20是根据本公开的实施方案的通过3D打印制备的用于放置在瓶尖部中的保留过滤器的照片。

[0048] 图21A和21B显示了光学显微镜图像:p-HEMA(25v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v％)和p-HEMA(15v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(85v/v％)颗粒,63-125μm的尺寸分数,放大倍数为4。图21C:1mm p-HEMA聚集体和基质的图像。图21D:用于图像校准的125μm标准筛的代表性图像。图21E:用于尺寸表征的p-HEMA(25v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v％)颗粒批的处理后的阈值图像。

[0049] 图22显示保留在标准筛网或筛子上的p-HEMA(15v/v％)/TBM(85v/v％)颗粒的有效质量的条形图,泰勒筛孔尺寸为35-230,等效筛孔范围为63-500μm。

[0050] 图23示出了具有锥形塞的滴眼剂过滤瓶的示意图,该锥形塞嵌入有约0.1g的p-HEMA或0.07g的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质。还说明了用于实验研究的不同过滤器塞及其尺寸。

[0051] 图24A和B显示了:p-HEMA/TBM基质中的BAK分配系数及其在优化的25％HEMA/75％TBM颗粒中的浓度依赖性。图24C:颗粒基质内BAK平衡20小时表明一天的等待时间对于BAK在过滤器床上的重新分布至关重要。图24D中显示了p-HEMA/TBM系统中BAK的相应有效扩散率。BAK的有效扩散率与组合物类型无关。

[0052] 图25示出了0.5mL BAK-空气界面的动态界面张力在作为水相的PBS中作为BAK浓度的函数。用于界面张力测量研究的BAK/PBS制剂的浓度范围为0.002mg/ml至2mg/ml。

[0053] 图26A显示:BAK去除分数,图26B:来自p-HEMA过滤器的塞吗洛尔/BAK制剂的药物吸收分数。图26C:BAK去除分数,图26D:来自25v/v％HEMA/75v/v％TBM过滤器的塞吗洛尔/BAK制剂的药物吸收分数。图26E:在预先装有3X和5X BAK的25v/v％HEMA/75v/v％TBM过滤器中提高了噻吗洛尔的药物吸收率。图26F:给予的第二剂制剂滴液的噻吗洛尔吸收％与聚合物基质中HEMA％含量之间的关系。

[0054] 图27A和27B显示了来自不同的p-HEMA/TBM过滤器组合物的溴莫尼定/BAK制剂的BAK去除分数和药物吸收。图27C和D显示了来自25v/v％HEMA/75v/v％TBM和10v/v％HEMA/90v/v％TBM过滤器的多佐胺/BAK制剂的BAK去除分数和药物吸收。图27E显示了来自25v/v％HEMA/75v/v％TBM过滤器的左氧氟沙星/BAK制剂的BAK去除分数。图27F显示在预先装有3X和5X BAK的25v/v％HEMA/75v/v％TBM过滤器中左氧氟沙星的药物吸收率提高。

[0055] 图28A显示:p-HEMA聚集体>1mm,图28B:来自p-HEMA过滤器的Visine/BAK制剂(0.1wt.％)的BAK去除分数,图28C:相应的Visine吸收C。

[0056] 图29显示了用SR-9035交联剂的HEMA/MAA水凝胶中的比马前列素分配系数(K-f)。

[0057] 图30显示了用SR9035交联剂的0.1g 75/25甲基丙烯酸/HEMA过滤器对比马前列素的吸收,其中将颗粒光引发。

[0058] 图31显示了来自0.1g 60/40甲基丙烯酸/DEGDMA过滤器的苯扎氯铵吸收,其中将颗粒热引发。

[0059] 图32A和32B示出药物[250μg mL^{-1}的比马前列素和50μg mL^{-1}的拉坦前列素]由0.1g 60/40甲基丙烯酸/DEGDMA颗粒的吸收,其中将颗粒热引发。

[0060] 图33示出了与对照相比通过0.2g玻璃珠过滤器的第二滴(从第一滴开始+24小时)的光谱。

[0061] 图34A和34B显示了颗粒/玻璃过滤器的药物吸收。图34A:250μg mL-1比马前列素,0.15g 50/50(60/40甲基丙烯酸/DEGDMA)/玻璃滤器。图34B:50μg mL-1拉坦前列素,0.15g 40/60(60/40甲基丙烯酸/DEGDMA)/玻璃滤器,其中将颗粒热引发。

[0062] 图35显示了0.1g 50/50(60/40MAA/DEDMGA颗粒)/玻璃的苯扎氯铵吸收,其中将颗粒热引发。

[0063] 图36A和B示出了以高堆积和铺开(其中平均直径为94±15μm)的60/40MAA/DEGDMA颗粒的图像。图36C示出了100μm玻璃珠。

[0064] 图37是比马前列素在用于HEMA和MAA的颗粒凝胶的各种共聚物组合物中的分配系数的图。

[0065] 图38是BAK在用于HEMA和MAA的颗粒凝胶的各种共聚物组合物中的分配系数的图。

[0066] 图39是通过滴管尖端中填充的颗粒的液滴的HEMA和MAA颗粒凝胶中比马前列素的吸收百分比图。

[0067] 图40是通过滴管尖端中填充的颗粒的液滴的HEMA和MAA颗粒凝胶中比马前列素的吸收百分比图。

[0068] 图41显示通过滴管尖端中填充的颗粒的液滴的25/75pMAA/tBM颗粒凝胶中比马前列素的吸收百分比图。

[0069] 图42是BAK溶液的平衡界面表面张力的图,其拟合用于估计BAK浓度的朗格缪尔表面活性剂吸附等温线模型。

[0070] 图43显示一周内来自Allegran的商业比马前列素/BAK溶液的平衡界面张力数据的图。

[0071] 图44显示一周内来自Allegran的商业比马前列素/BAK溶液的平衡界面张力数据的计算的BAK去除的条形图。

具体实施方式

[0072] 本公开提供了防腐剂去除剂。防腐剂去除剂可以从包含治疗剂的溶液、乳液或悬浮液中快速和选择性地去除本公开的防腐剂。防腐剂去除剂可以迅速和选择性地提取防腐剂,从而允许滴眼剂制剂通过塞以最小的压力降有足够的时间流过,但以除去防腐剂,并用足够的表面积吸附防腐剂。基质可包含对防腐剂例如苯扎氯铵(BAK)具有高亲和力而对治疗剂例如药物或其他眼科试剂的亲和力低的材料。

[0073] 本公开的方面提供了可以包括多孔聚合物基质的防腐剂去除剂。在某些情况下,

防腐剂去除剂可包含均聚物，该均聚物包含亲水性重复单元。在某些情况下，防腐剂去除剂可包含均聚物，其包含疏水性重复单元。防腐剂去除剂可包括包含至少一个疏水性重复单元和至少一个亲水性重复单元的共聚物。在某些情况下，聚合物是共聚物。在某些情况下，均聚物或共聚物包含疏水性交联剂。在某些情况下，共聚物的均聚物包含亲水性交联剂。聚合物基质可构成微粒塞。

[0074] 在一些实施方案中，本公开提供了由甲基丙烯酸羟乙酯和疏水性甲基丙烯酸酯形成的聚合物颗粒，以形成介质以从水性滴眼剂溶液中选择性地去除BAK，其中BAK被从溶液中的亲水性药物中选择性地吸收。与使用相同量的聚(甲基丙烯酸羟乙酯)(本文表示为“pHEMA”或“p-HEMA”)颗粒去除药物相比，共聚物的疏水部分的存在允许显著减少从溶液中去除亲水性药物。

[0075] 本公开提供了一种用于从包含药物的溶液中去除防腐剂的微粒塞。微粒塞可以包括包含亲水性重复单元的均聚物或包含至少一个亲水性重复单元和至少一个疏水性重复单元的共聚物的微粒。微粒可以是不规则形状的刚性聚集体，并且可以形成水力渗透率大于0.01达西(Da)的微粒塞。塞可以适合用于溶液、乳液或悬浮液的容器的出口。在一些情况下，均聚物或共聚物还包含要除去的防腐剂和/或用于以溶液、乳液或悬浮液形式递送的药物的吸收部分。微粒塞可以从溶液、乳液或悬浮液中快速选择性地除去防腐剂。

[0076] 根据本公开的一个实施方案，将颗粒配制为包括至少一种疏水性单体以阻止亲水性药物的大量吸收。需要适合用于不同治疗程序和不同受试者的亲水性眼科药物制剂系统的颗粒。为了实现该目标，将疏水性单体甲基丙烯酸叔丁酯与HEMA一起添加到单体混合物中，而无需进一步改变用于制备p-HEMA颗粒的批料的组成，其中调节单体混合物中的甲基丙烯酸叔丁酯与HEMA的比例以最大程度地减少药物吸收，也保留了用于获得高BAK去除率的系统的高分配系数。

[0077] 本公开的基质材料的选择性可以指防腐剂被基质吸收的程度与治疗剂被吸收的程度比较。选择性可以与防腐剂和治疗剂的相对分配系数有关。选择性可以与剂量中的防腐剂和治疗剂的相对浓度有关。选择性可以与剂量中相对于在暴露于防腐剂去除剂之前的药物制剂中的防腐剂和治疗剂的相对浓度的变化有关。选择性可以与剂量或制剂中防腐剂和治疗剂的相对浓度随时间的变化有关。在某些情况下，选择性可以通过光谱定量。

[0078] 防腐剂去除剂

[0079] 在一些实施方案中，本公开提供了包含防腐剂和治疗剂的药物制剂。该制剂可以包含治疗剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液。在一些实施方案中，制剂可以包含防腐剂去除剂，(例如在其中防腐剂去除剂可以包括包含治疗剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液的一部分的实施方案中)。在其他实施方案中，防腐剂去除剂可以与包含治疗剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮液分开(例如，在防腐剂去除剂可以位于瓶子的颈部内的实施方案中)。任选地，在任何实施方案中，溶液、乳液或悬浮液可另外包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0080] 在一些实施方案中，设置在喷嘴内的基质可以是多孔聚合物基质。在喷嘴后面施加压力可导致流体通过流动路径流经喷嘴，沿着该路径可以通过吸附到基质上去除防腐剂。聚合物材料、水力渗透性、分配系数、吸附速率和孔径的组合可有助于从溶液并因此从患者滴眼剂中吸收所有或大部分防腐剂。防腐剂减少的溶液随后可直接递送至眼睛。多孔聚合物基质可以迅速和选择性地提取防腐剂，从而允许滴眼剂制剂通过塞以最小的压力降

有足够的时间流过，但以除去防腐剂，并用足够的表面积吸附防腐剂。

[0081] 多孔聚合物基质可以包括多种材料。这样的材料可以是安全的并且是生物相容的。这样的材料可以包括但不限于，例如，聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯-共-甲基丙烯酸)(p-HEMA/MAA)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯-共-甲基丙烯酸叔丁酯)(p-HEMA/TBM)、二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甲酯、硅氧烷和/或前述材料的任意组合。基质可包含对防腐剂例如苯扎氯铵(BAK)具有高亲和力而对药物或其他眼科试剂具有低亲和力的材料。多孔聚合物基质可对防腐剂包括高选择性和亲和性，使得溶液可除去至少50％的防腐剂和保留至少50％的药物。在一些实施方案中，设置在喷嘴内的基质可以是多孔聚合物基质。多孔聚合物基质可以包括多种材料。这样的材料可以是安全的并且是生物相容的。

[0082] 在一些实施方案中，基质材料是共聚物。共聚物可以包含一种以上的单体。共聚物可以是支链的。共聚物可以是直连的。共聚物可包含交联剂。共聚物可以是嵌段共聚物，可以是交替共聚物，可以是周期共聚物，可以是梯度共聚物，可以是统计共聚物，可以是立体嵌段共聚物。共聚物可表现出不同的疏水性或亲水性的相。一种或多种单体或交联剂的疏水性和/或亲水性可控制治疗剂或防腐剂与塞材料的结合。

[0083] 防腐剂去除剂的非限制性实例可包括固体、凝胶和/或颗粒基质。防腐剂去除剂可以充当物理屏障或过滤器。附加地或可替代地，防腐剂去除剂可以例如通过将防腐剂吸附到基质上来化学去除防腐剂。可以将防腐剂去除剂置于容器的出口中，该容器可以容纳溶液、乳液或悬浮液。

[0084] 尽管本公开的示例性系统和方法可以涉及聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)(pHEMA)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯-共-甲基丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸羟乙酯-共-甲基丙烯酸叔丁酯)(p-HEMA/TBM)、二甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸甲酯与BAK结合，任何基质材料和任何防腐剂均可使用，以使药物在基质中的分配系数比基质对防腐剂的亲和力可以降低至少一个数量级，更优选降低两个数量级。例如，取决于BAK浓度和基质的结构，pHEMA可以约100-500的分配系数结合BAK。在一些实施方案中，基质可以包括例如至少10、至少100、至少1000、至少10,000或在由任何前两个值限定的范围内的防腐剂从溶液、乳液或悬浮液中的分配系数。相反，药物的期望分配系数小于1，更优选小于0.5，甚至更优选小于0.1。在实施方案中，基质材料相对于药物可以对防腐剂具有选择性，从而例如，防腐剂的分配系数可以比药物的分配系数大至少十倍、至少五十倍或至少一百倍。另外地或替代地，吸附速率常数可以足够高，使得药物分子吸附到聚合物上的时间可以小于形成液滴的时间。形成液滴的时间可以包括0.1秒至10秒范围内的时间。

[0085] 基质可显示出高的水力渗透性，使得分配流体可需要相对较小的压力。水力渗透性可以取决于过滤器的设计。对于给定的压降，较大的孔可以允许较高的流量。在一些实施方案中，水力渗透率可以大于约0.01达西(Da)。喷嘴可包括约0.1达西的渗透率。1到10达西的水力渗透率可在液滴形成后降低压力时的情况下使流体保留在过滤器中。较大的水力渗透性可使相同的塞适用于多种制剂，包括例如高粘度制剂，如再润湿滴眼剂。在一些实施方案中，多孔聚合物基质包括例如0.01Da、0.1Da、1Da、10Da、100Da、1000Da的水力渗透率或在由前述值中的任何两个限定的范围内的水力渗透率。

[0086] 在一些实施方案中，基质可以是高度多孔的，包含液体可以流过的大通道。基质中的孔或通道尺寸可以足够小，使得最初可远离基质中聚合物表面的分子可以向聚合物扩散

并吸附。基质可包括大的相互连通的孔或通道，其可允许溶液流动和防腐剂吸附到孔或通道中。基质可以形成为多孔凝胶、填充床和/或通过3D打印软光刻、静电纺丝或任何其他合适的方法形成的结构。在一些实施方案中，基质可以包含微孔凝胶。在一些实施方案中，基质可包含pHEMA或其他聚合物颗粒的填充床。颗粒可以是大孔的。颗粒可以是球形或非球形的。在一些实施方案中，聚合物基质可包含纳米或微米尺寸的聚合物颗粒(例如，纳米凝胶或微凝胶)。在一些实施方案中，聚合物基质可包含冷冻凝胶。在一些实施方案中，颗粒本身可以直接赋予防腐作用，例如胶体银纳米颗粒。

[0087] 在一些实施方案中，可能需要将颗粒稳定地保持在喷嘴中，制剂从该喷嘴中从容器中洗脱，从而防止从喷嘴中洗脱。在某些情况下，可将基体烧结以将微粒塞熔化成多孔整料。在某些情况下，装置可具有筒或其他组件，以将基质保留在喷嘴中。装置可具有溶液可渗透袋以保持基质。装置可以包括具有溶液可渗透底部的实心壁。装置可以包括入口和出口面，在它们之间具有基质材料。入口和出口面可以包括溶液可渗透的膜。入口和出口面可以包括过滤器。入口和出口面可以包括筛。颗粒可以通过长的聚合物链和/或通过将过滤器放置在装置的出口处而附着到容器壁上。装置可以包括用于递送给患者的包装。包装可以固定所述装置，使得直到将装置递送给患者才可以压缩装置。包装可以防止出口面允许制剂离开瓶。包装可以包括可移动盖、可折盖等。

[0088] 在一些实施方案中，放置在出口处以防止颗粒洗脱的过滤器还可以提供其他功能，例如抗菌表面。附加地或替代地，容器的壁或其他表面可包括附着在其上和/或结合在其中的防腐剂。在一些实施方案中，可以将包含与BAK平衡的1-10体积％的pHEMA膜的防腐剂源掺入到容器中。在一些实施方案中，基质包含预先装载有BAK的pHEMA膜，其浓度可抑制微生物随时间的生长。

[0089] 在某些实施方案中，本文所述的颗粒具有约1nm至约10μm、约1nm至约5μm、约1nm至约2μm、约1nm至约1μm、约1nm至约900nm、约1nm至约800nm、约1nm至约700nm、约1nm至约600nm、约1nm至约500nm、约1nm至约400nm、约1nm至约300nm、约1nm至约200nm、或甚至约1nm至约100nm的平均最大尺寸。在某些实施方案中，平均最大尺寸是平均最大直径或平均等效直径。

[0090] 在某些实施方案中，制剂中大于80％的颗粒，例如大于90％或大于95％的颗粒的平均最大粒径为约1nm至约10μm、约1nm至约5μm、约1nm至约2μm、约1nm至约1μm、约1nm至约900nm、约1nm至约800nm、约1nm至约700nm、约1nm至约600nm、约1nm至约500nm、约1nm至约400nm、约1nm至约300nm、约1nm至约200nm、或甚至约1nm至约100nm。在某些实施方案中，平均直径是平均最大直径或平均等效直径。

[0091] 在某些实施方案中，本文所述的颗粒具有约100nm至约10μm、约100nm至约5μm、约100nm至约2μm、约100nm至约1μm、约100nm至约900nm、约100nm至约800nm、约100nm至约700nm、约100nm至约600nm、约200nm至约500nm、约250nm至约600nm、约300nm至约600nm、约350nm至约700nm、约450nm至约550nm、约475nm至约525nm或约400nm至约700nm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是平均最大直径或平均等效直径。

[0092] 在某些实施方案中，制剂中大于80％的颗粒，例如大于90％或大于95％的颗粒具有约100nm至约10μm、约100nm至约5μm、约100nm至约2μm、约100nm至约1μm、约100nm至约900nm、约100nm至约800nm、约100nm至约700nm、约100nm至约600nm、约200nm至约500nm、约

250nm至约600nm、约300nm至约600nm、约350nm至约700nm、约450nm至约550nm、约475nm至约525nm或约400nm至约700nm的平均直径。在某些实施方案中，平均直径是平均最大直径或平均等效直径。

[0093] 基质可包括曲折度，使得溶液、乳液或悬浮液通过喷嘴的流动路径可显著增加。在基质是大孔颗粒的填充床的实施方案中、孔颗粒的填充床可具有三种水平的孔隙率：颗粒之间的空间、颗粒中的大孔和聚合物的固有孔隙率。在这样的实施方案中，所有三种水平的孔隙率都可导致基质的曲折度。

[0094] 治疗剂

[0095] 本公开的实施方案可以提供用于递送至眼睛的治疗剂。可以将治疗剂整合到流体中，该流体可以通过喷嘴从容器流到眼睛。在一些实施方案中，流体可以包括包含治疗剂的溶液、乳液或悬浮液。溶液、乳液或悬浮液可包含治疗剂。

[0096] 可以与喷嘴结合使用的示例性治疗剂包括但不限于：马来酸噻吗洛尔、多佐胺、磷酸地塞米松、地塞米松、Betimol®、奥洛他定、溴莫尼定、四氢唑啉、拉坦前列素比诺(latanoprostene bunod)、拉坦前列素以及其任意两种或更多种的组合。治疗剂可包括商标药物和制剂，包括但不限于噻吗心安(Timoptic)、适利达(Xalatan)、Combingan、卢美根(Lumigan)、Pataday、Pazeo、添素得(Trusopt)、可速普特(Cosopt)、阿法根(Alphagan)、优能(Visine)、Vyzulta、Veseneo和本文所述的其他药剂，例如以下表中。可以将治疗剂溶解在水溶液中。可以将溶液灭菌并缓冲至适当的pH。在一些实施方案中，溶液可包含非活性成分，例如氯化钠、柠檬酸钠、羟乙基纤维素、磷酸钠、柠檬酸、磷酸二氢钠、聚羟基40氢化蓖麻油、三甲胺、硼酸、甘露醇、依地酸二钠、氢氧化钠、和/或盐酸。在一些实施方案中，流体除治疗剂外还包含防腐剂。示例性的防腐剂包括但不限于：苯扎氯铵(BAK)、醇、对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、EDTA、氯己定、季铵化合物、Purite®、稳定的氧氯配合物、Sofzia®、山梨酸、过硼酸钠、聚季铵盐-1、氯丁醇、氯化十六胺、乙二胺四乙酸二钠等

[0097] 可以以溶液、乳液或悬浮液施用用于治疗例如干眼症、细菌感染、青光眼、高血压、炎症、过敏性结膜炎、睫毛毛细变低、真菌感染等的治疗剂以及用于局部麻醉、瞳孔扩大等的治疗剂至患者，其通过滴瓶或类似递送装置局部递送到眼睛。溶液、乳液或悬浮液可能会受到诸如微生物、真菌或颗粒物的污染，这可能对患者的健康不利。为了防止这种污染，可以在溶液、乳液或悬浮液中加入防腐剂；但是，患者接触防腐剂可能会对眼睛健康产生不利影响。

[0098] 本公开提供了可通过本公开的防腐剂去除装置去除的一种或多种治疗剂，其可包含一种或多种眼科剂。治疗剂可包含用于治疗眼科疾病的化合物和盐。所公开的化合物和盐可以例如用于治疗或预防视力障碍和/或在眼科程序中用于预防和/或治疗眼科疾病。实例的流动清单并非旨在进行限制。

[0099] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自环孢菌素和利菲替斯特(lifitegrast)的活性成分。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗干眼症的活性成分。

[0100] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自磺乙酰胺钠、氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、莫西沙星、妥布霉素、左氧氟沙星、醋酸泼尼松龙、硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶的活性成分。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分磺乙酰胺钠和醋酸泼尼松

龙。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗细菌感染的活性成分。

[0101] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自酒石酸溴莫尼定、比马前列素、盐酸左苯并洛尔、布兰佐胺、盐酸倍他洛尔、盐酸匹罗卡品、阿普拉卡洛尼定、曲伏前列素、马来酸噻吗洛尔、拉坦前列素、盐酸多佐胺、和他氟前列素的活性成分。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分酒石酸溴莫尼定和马来酸噻吗洛尔。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分布兰佐胺和酒石酸溴莫尼定。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗青光眼或高血压的活性成分。

[0102] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自酮咯酸氨丁三醇、氟甲羟甲基隆、醋酸泼尼松龙、地氟泼尼酯、醋酸氟甲羟甲基隆、奈帕芬酸、地塞米松、双氯芬酸钠、溴芬酸、庆大霉素、妥布霉素、新霉素、和硫酸多粘菌素B的活性成分。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分庆大霉素和醋酸泼尼松龙。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分妥布霉素和地塞米松。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分新霉素、硫酸多粘菌素B和地塞米松。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗炎症的活性成分。

[0103] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自奈多克罗米钠、盐酸表氯汀、阿卡法汀、洛度沙胺氨丁三醇、富马酸依美斯汀和盐酸奥洛他定的活性成分。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗过敏性结膜炎的活性成分。

[0104] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自盐酸普罗卡因和盐酸丁卡因的活性成分。在这样的实施方案中，治疗剂可以是局部麻醉剂。

[0105] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包含选自盐酸环喷托酯、硫酸阿托品和托吡卡胺的活性成分。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分盐酸环喷托酯和盐酸去氧肾上腺素。在这样的实施方案中，治疗剂可以扩张瞳孔。

[0106] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包括活性成分那他霉素。在这样的实施方案中，治疗剂可以是治疗真菌感染的活性成分。

[0107] 在一些实施方案中，待分配的治疗剂包括选自氯化硫辛酸胆碱酯、瑞巴派特、毛果芸香碱、醋克立定、托吡卡胺、透明质酸钠、双氯芬酸钠、盐酸毛果芸香碱和酮咯酸的活性成分。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包含活性成分醋克立定和托吡卡胺。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包括活性成分透明质酸钠和双氯芬酸钠以及盐酸毛果芸香碱。在一些实施方案中，待分配的治疗制剂包括活性成分毛果芸香碱和酮咯酸。在这样的实施方案中，治疗剂可以是老花眼治疗中的活性成分。

[0108] 防腐剂

[0109] 本公开提供了一种或多种用于本公开的治疗剂的溶液、乳液或混悬剂的防腐剂。防腐剂可以包括化合物和盐，用作治疗剂的溶液、乳液或混悬剂的防腐剂。一种或多种防腐剂可以例如防止微生物和/或真菌生长。一种或多种防腐剂可以例如防止治疗剂的物理或化学劣化。

[0110] 非限制性防腐剂的实例包括苯扎氯铵、乙二胺四乙酸(EDTA)、三氯叔丁醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、醋酸氯己定、硫柳汞、苄索氯铵、山梨酸、醇、对羟基苯甲酸酯(例如，对羟基苯甲酸甲酯、聚对羟基苯甲酸酯)、氯己定、季铵化合物、聚季铵-1(Polyquad®)、Purite®、

稳定的氧氯配合物、Sofzia®、过硼酸钠(GenAqua®)、西曲氯铵、依地酸二钠等。在一些实施方案中,本公开的制剂不包括防腐剂。

[0111] 在一些实施方案中,微粒塞可进一步包含防腐剂去除化合物或防腐剂失活化合物。防腐剂的去除或失活化合物可以降低通过典型的分离方法递送的制剂的毒性,所述分离方法包括但不限于吸附、离子交换、化学沉淀或溶剂萃取。防腐剂去除或失活化合物可包括但不限于活性炭、抗氧化剂、金属螯合化合物、阴离子水凝胶、阳离子化合物、中和剂或其组合。

[0112] Purite®防腐剂系统包括稳定的氧化氯配合物(SOC),其是二氧化氯、亚氯酸盐和氯酸盐的混合物。当暴露于光线下时,SOC分解成水、氧、钠和氯自由基,这引起细胞内脂质和谷胱甘肽的氧化,从而中断细胞功能和维持所必需的酶。对于产生氯自由基的防腐剂(如Purite®),本发明的微粒塞可包括对自由基具有高亲和力的材料,例如活性炭或抗氧化剂,如维生素E。

[0113] Travatan Z(德克萨斯州沃思堡爱尔康实验室)的SofZia®防腐剂系统包含硼酸盐、山梨糖醇、丙二醇和锌。不受理论的束缚,据信防腐作用来自硼酸盐和锌的组合。对于包含硼酸盐和锌的防腐剂,例如SofZia ®,本发明的微粒塞可以包括金属螯合剂例如EDTA、可以通过静电相互作用提取阳离子锌的阴离子水凝胶、可以通过静电相互作用或可以中和硼酸的中和剂提取阴离子硼酸根离子的阳离子水凝胶或树脂。

[0114] 可以螯合防腐剂的材料可以作为微粒(例如活性炭的微粒)掺入微粒塞中。可以将微粒包装到微粒塞中,以使液体在微粒之间具有足够的空间流出,同时还提供足够的接触面积以进行结合。或者,可以将螯合材料掺入其他合适材料的颗粒中,例如本公开的聚合物颗粒,以促进洗脱制剂与螯合材料之间的接触。在某些情况下,螯合材料可以共价结合到聚合物中。例如,可以与锌络合的负离子可以掺入聚合物中。螯合材料可以是纳米颗粒或可以掺入纳米颗粒中,然后可以将其分散到形成尖端中填充床的聚合物颗粒中。纳米颗粒也可以仅沉积在较大颗粒的表面上。螯合材料还可形成可平行布置的管,以提供液体流出并在表面上发生螯合的路径。

[0115] 可以将存在于微粒塞中以中和制剂中的自由基的材料(例如维生素)掺入形成微粒塞的聚合物颗粒中。可以加入碱以使pH值达到眼睛舒适的水平。聚合物颗粒可以例如通过将颗粒浸入溶解在有机液体中的维生素E的溶液中而负载维生素E,从而导致维生素E吸收入颗粒中。随后,可以将有机液体例如乙醇蒸发或提取到水中以形成负载有维生素E的颗粒。可以选择负载有维生素E的颗粒材料,以实现其他有益的目的,例如提取防腐剂的某些其他成分。碱可以直接整合到水凝胶制剂中。

[0116] 可以通过掺入另一种防腐剂例如苯扎氯铵来改善制剂的防腐效果,使得制剂也可以通过EP-A标准。可以通过微粒塞去除添加的BAK或其他防腐剂,从而在不增加毒性的情况下实现改进的防腐性能。

[0117] 包含防腐剂去除化合物或防腐剂失活化合物的微粒塞可以形成为各种形状,例如球形、圆柱体、管状、高度不规则、平板状等,其中表面可能是粗糙的或光滑的。整合到尖端中的颗粒或其他形状可以包含一些防腐剂,以确保尖端本身保持无菌。预加载到尖端中的防腐剂可以通过吸附加载,也可以通过键化学连接到材料上。例如,可以将聚季铵盐整合到

形成颗粒的聚合物中。共价连接将防止预加载的防腐剂扩散到泪膜中。或者，预加载的防腐剂的分子量可以足够大或在洗脱制剂中的分配非常低。

[0118] 在其中包含防腐剂去除化合物或防腐剂失活化合物的微粒塞旨在将组分添加到洗脱制剂中的情况下，微粒塞中该材料的量将足够大以确保有足够的剩余量用于整个瓶子或瓶子的至少90％。在其中包含防腐剂去除化合物或防腐剂失活化合物的微粒塞旨在从洗脱制剂中螯合组分的情况下，微粒塞中的体积和面积将足够大，以从瓶子中的制剂的至少90％中螯合期望的组分。

[0119] 本公开提供治疗剂和防腐剂的任何一种或两种的盐。药学上可接受的盐包括例如酸加成盐和碱加成盐。添加到化合物中以形成酸加成盐的酸可以是有机酸或无机酸。添加到化合物中以形成碱加成盐的碱可以是有机碱或无机碱。在一些实施方案中，药学上可接受的盐是金属盐。

[0120] 金属盐可以通过将无机碱添加到本公开的化合物中而产生。无机碱由与碱性抗衡离子配对的金属阳离子组成，所述碱性抗衡离子例如为氢氧根、碳酸根、碳酸氢根或磷酸根。金属可以是碱金属、碱土金属、过渡金属或主族金属。在一些实施方案中，金属是锂、钠、钾、铯、铈、镁、锰、铁、钙、锶、钴、钛、铝、铜、镉或锌。

[0121] 在一些实施方案中，金属盐是铵盐、锂盐、钠盐、钾盐、铯盐、铈盐、镁盐、锰盐、铁盐、钙盐、锶盐、钴盐、钛盐、铝盐、铜盐、镉盐或锌盐。

[0122] 酸加成盐可以通过将酸添加到本公开的化合物中而产生。在一些实施方案中，酸是有机的。在一些实施方案中，酸是无机的。在一些实施方案中，酸是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、亚硝酸、硫酸、亚硫酸、磷酸、异烟酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、龙胆酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸(glucaronic acid)、蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、泛酸、乙酸、丙酸、丁酸、富马酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、草酸或马来酸。

[0123] 在一些实施方案中，盐是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、草酸盐或马来酸盐。

[0124] 本文所述的方法和制剂包括无定形形式以及结晶形式(也称为多晶型物)的使用。具有相同类型活性的本公开的化合物的活性代谢物或任一种化合物的盐包括在本公开的范围。另外，本文所述的化合物可以以非溶剂形式以及与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等的溶剂化物形式存在。本文提出的化合物和盐的溶剂化形式也被认为是本文公开的。

[0125] 可以使用常规技术合成化合物。有利地，这些化合物方便地由容易获得的起始原料合成。合成化学转化和在合成本文描述的化合物中有用的方法是本领域已知的。

[0126] 溶液、乳液或悬浮液

[0127] 本文提供了治疗剂和防腐剂的溶液、乳液或悬浮剂。在一些实施方案中，本文提供包含治疗有效量的本公开的防腐剂和/或治疗剂中的任何一种的任何化合物或盐的组合物。在一些实施方案中，治疗性溶液、乳液或悬浮液可在本文所述的任何方法中使用。溶液、乳液或悬浮液还可以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0128] 在某些实施方案中，防腐剂和/或治疗剂的化合物可用于治疗以下治疗性疾病：例

如干眼症、细菌感染、青光眼、高血压、发炎、过敏性结膜炎、睫毛毛细血管增生、真菌感染等。另外地或可替代地，可以在预防、诊断或治疗眼科手术过程例如局部麻醉、瞳孔扩张等中使用防腐剂和/或治疗剂的化合物。可以将向眼睛施用的制剂进行局部施用，例如滴眼剂。

[0129] 本文描述的治疗剂的化合物可以例如以以下浓度存在于本公开的溶液、乳液或悬浮液中：约500nM、约600nM、约700nM、约800nM、约900nM、约1μM、约2μM、约3μM、约4μM、约5μM、约6μM、约7μM、约8μM、约9μM、约10μM、约20μM、约30μM、约40μM、约50μM、约60μM、约70μM、约80μM、约90μM、约100μM、约150μM、约200μM、约250μM、约300μM、约350μM、约400μM、约450μM、约500μM、约550μM、约600μM、约650μM、约700μM、约750μM、约800μM、约850μM、约900μM、约1mM、约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM、约30mM、约35mM、约40mM、约45mM、约50mM、约55mM、约60mM、约65mM、约70mM、约75mM、约80mM、约85mM、约90mM、约95mM或约100mM。本文描述的治疗剂的化合物可以在一浓度范围内在溶液、乳液或悬浮液中存在，该范围由选自任何前述浓度的上限值和下限值定义。例如，本公开的治疗剂的化合物或盐可以约1nM至约100mM、约10nM至约10mM、约100nM至约1mM、约500nM至约1mM、约1mM至约50mM、约10mM至约40mM、约20mM至约35mM或约20mM至约30mM的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中。

[0130] 在一些实施方案中，本公开的溶液、乳液或悬浮液例如水溶液包含约0.001重量％至约0.3重量％的本文公开的任何防腐剂的化合物。在一些实施方案中，本公开的溶液、乳液或悬浮液例如水溶液包括约0.001重量％、约0.002重量％、约0.003重量％、约0.004重量％、约0.005重量％、约0.006重量％、约0.007重量％、约0.008重量％、约0.009重量％、约0.01重量％、约0.02重量％、约0.03重量％、约0.04重量％、约0.05重量％、约0.06重量％、约0.07重量％约0.08重量％、约0.09重量％、约0.1重量％、约0.2重量％、约0.3重量％、约0.4重量％、约0.5重量％、约0.6重量％、约0.7重量％、约0.8重量％、约0.9重量％、约1重量％、约1.1重量％、约1.2重量％、约1.3重量％、约1.4重量％、约1.5重量％、约1.6重量％、约1.7重量％、约1.8重量％、约1.9重量％、约2重量％、约3重量％、约4重量％、约5重量％、约6重量％、约7重量％、约8重量％、约9重量％或约10重量％的本文所述的防腐剂的化合物。

[0131] 本文描述的防腐剂可以例如以以下浓度存在于本公开的溶液、乳液或悬浮液中：约500nM、约600nM、约700nM、约800nM、约900nM、约1μM、约2μM、约3μM、约4μM、约5μM、约6μM、约7μM、约8μM、约9μM、约10μM、约20μM、约30μM、约40μM、约50μM、约60μM、约70μM、约80μM、约90μM、约100μM、约150μM、约200μM、约250μM、约300μM、约350μM、约400μM、约450μM、约500μM、约550μM、约600μM、约650μM、约700μM、约750μM、约800μM、约850μM、约900μM、约1mM、约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM、约30mM、约35mM、约40mM、约45mM、约50mM、约55mM、约60mM、约65mM、约70mM、约75mM、约80mM、约85mM、约90mM、约95mM或约100mM。本文描述的防腐剂的化合物可以在一浓度范围内在组合物中存在，该范围由选自任何前述浓度的上限值和下限值定义。例如，本公开的防腐剂的化合物可以约1nM至约100mM、约10nM至约10mM、约100nM至约1mM、约500nM至约1mM、约1mM至约50mM、约10mM至约40mM、约20mM至约35mM或约20mM至约30mM的浓度存在于溶液、乳液或悬浮液中。

[0132] 本发明的溶液、乳液或悬浮液可以以任何合适的pH配制。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约4、约4.05、约4.1、约4.15、约4.2、约4.25、约4.3、约4.35、约4.4、

约4.45、约4.5、约4.55、约4.6、约4.65、约4.7、约4.75、约4.8、约4.85、约4.9、约4.95、约5、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、约7.8、约7.9、约8、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.8、约8.9或约9pH单位。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约4至约10、约5至约9、约6至约8、约6.5至约8、约7至约8、约7.2至约8、约7.2至约7.8、约7.3至约7.5或约7.35至约7.45。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液的pH为约7.4。

[0133] 在一些实施方案中，本公开的溶液、乳液或悬浮液进一步包含一种或多种生理上可接受的载体，包括赋形剂和助剂，其有助于将药剂加工成可药用的制剂。合适的制剂取决于所选的施用途径。

[0134] 在一些实施方案中，向本公开的药物制剂中添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些实施方案中，向本公开的药物制剂中添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低不大于5%、不大于10%、不大于15%、不大于20%、不大于25%、不大于30%、不大于35%、不大于40%、不大于45%、不大于50%、不大于55%、不大于60%、不大于65%、不大于70%、不大于75%、不大于80%、不大于85%、不大于90%、不大于95%或不大于99%。可以通过组合任意两个前述百分比形成粘度变化落入的范围的实例。例如，添加赋形剂可以使组合物的粘度增加或降低5%至99%、10%至95%、20%至70%或35%至55%。

[0135] 在一些实施方案中，本公开的溶液、乳液或悬浮液进一步包含用于调节溶液、乳液或悬浮液的渗透压的试剂，例如甘露醇、氯化钠、硫酸钠、右旋糖、氯化钾、甘油、丙二醇、氯化钙和氯化镁。在一些实施方案中，溶液、乳液或悬浮液包括约0.1重量%至约10重量%、约0.5重量%至约8重量%、约1重量%至约5重量%、约1重量%至约4重量%、或约1重量%至约3重量%的用于调节溶液、乳液或悬浮液的渗透压的试剂。在一些实施方案中，本发明的溶液、乳液或悬浮液的渗透压为约10mOsm至约1000mOsm、约100mOsm至约700mOsm、约200mOsm至约400mOsm、约250mOsm至约350mOsm或甚至约290mOsm至约310mOsm。

[0136] 本公开的溶液、乳液或悬浮液中赋形剂的量按质量计或按体积计可以为单位剂型的约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约99%或约100%。溶液、乳液或悬浮液中赋形剂的量按质量或体积计可以在单位剂型的0.01%至1000%之间、0.02%至500%之间、0.1%至100%之间、1%至50%之间、0.01%至1%之间、1%至10%、10%至100%之间、50%至150%之间、100%至500%之间或500%至1000%之间。

[0137] 在本公开的药物制剂中，本公开的治疗剂的化合物与赋形剂的比例可以是约100:约1、约95:约1、约90:约1、约85:约1、约80:约1、约75:约1、约70:约1、约65:约1、约60:约1、

约55:约1、约50:约1、约45:约1、约40:约1、约35:约1、约30:约1、约25:约1、约20:约1、约15:约1、约10:约1、约9:约1、约8:约1、约7:约1、约6:约1、约5:约1、约4:约1、约3:约1、约2:约1、约1:约1、约1:约2、约1:约3、约1:约4、约1:约5、约1:约6、约1:约7、约1:约8、约1:约9或约1:约10。本公开的溶液、乳液或悬浮液中治疗剂化合物与赋形剂的比例可在约100:约1至约1至约10、约10:约1至至约1:约1、约5:约1至约2:约1的范围内。

[0138] 药学上可接受的载体是本领域众所周知的，并且包括例如水溶液，例如水或生理缓冲盐水或其他溶剂或媒介物，例如二醇、甘油、油例如橄榄油或有机酯。可以选择赋形剂，例如以实现试剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。组合物也可以存在于适合局部给药的溶液中，例如滴眼剂。

[0139] 在一些实施方案中，本文提供的溶液、乳液或悬浮液包含醇作为赋形剂。醇的非限制性实例包括乙醇、丙二醇、甘油、聚乙二醇、氯丁醇、异丙醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、苏糖醇、阿拉伯糖醇、核糖醇、甘露糖醇、半乳糖醇、果糖醇、乳糖醇及其组合。

[0140] 制备包含本文所述化合物的组合物的方法可包括将化合物与一种或多种惰性的药学上可接受的赋形剂一起配制。液体组合物包括，例如，其中溶解有化合物的溶液，包含该化合物的乳液或包含包含本文所公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。这些组合物还可包含少量的无毒辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其他药学上可接受的添加剂。

[0141] 实施例

[0142] 亲水性药物

[0143] API和BAK在颗粒基质中的分配系数

[0144] 通过药物吸收研究获得了p-HEMA、p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯和p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒中亲水性药物和BAK的分配系数。通过监测浓缩的药物/PBS水溶液或BAK/PBS加载溶液中损失的药物或BAK的量，确定分配到p-HEMA水凝胶基质中的药物或BAK的质量。使用UV□Vis分光光度法在宽光谱范围内，通过随时间变化的吸光度测量对浓缩水相中的药物损失量进行定量。图7是在实验室制备的100pm厚的p-HEMA水凝胶中苯扎氯铵(BAK)/PBS水溶液的吸收曲线图，BAK/PBS的浓度吸收的范围为0.5mg/ml至2mg/ml，其中测试的三种浓度的BAK/PBS水溶液晶状体的体积为2.5mL，将吸收数据绘制为均值±SD，n＝1。p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒用于分配系数研究的BAK的初始负载浓度为0.1mg/ml，其在258nm处记录的UV光谱中的吸光度约为0.1。

[0145] 通过悬垂液滴张力测定法测量的时间依赖性平衡界面张力可用于量化浓缩水相中BAK损失的量。从小瓶中取出加载溶液，以记录悬浮制剂的平衡界面张力和动态界面张力。在动态界面张力测量持续时间之后，更换加载溶液。对于连续批次的加载溶液，定期重复进行类似的测量，直到系统达到平衡为止。根据稳态朗格缪尔吸附等温线计算加载溶液中BAK的动态浓度。

[0146] 所有界面张力测量均在约25℃的室温下进行。药物或BAK溶液在颗粒基质中的分配系数由下式给出

[0147] $$k = \frac{C_{p,f}}{C_{w,f}} = \frac{V_w(C_{w,f}-C_{w,i})}{V_p C_{w,f}} \quad \text{(等式 1)},$$

[0148] 其中V_w和V_p分别是药物-PBS/BAK-PBS水溶液的体积和颗粒基质的体积，$C_{p,f}$和$C_{w,f}$

表示处于平衡的颗粒基质和水相中的药物或BAK浓度，而$C_{w,i}$i代表药物或BAK加载溶液的初始浓度。通过UV光谱和界面张力测量估算的在p-HEMA凝胶和颗粒中的BAK的计算分配系数均>400表明p-HEMA有作为过滤器材料的前景。此外，计算的在p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒中BAK分配系数322.94显示出与多种亲水性药物相容的过滤器材料的前景。表1汇总了在100μm厚p-HEMA水凝胶中BAK的计算分配系数。

[0149] 表1:实验室制备的p-HEMA凝胶中BAK负载实验的汇总。显示了每种加载BAK/PBS浓缩溶液的1个实验运行的数据。

[0150]

	材料 A p-HEMA	材料 B p-HEMA	材料 C p-HEMA
BAK 加样溶液浓度(mg/ml)	0.5	1	1.94
加载的 BAK 含量(μg)[a]	1048.02	2110.72	4209.94
BAK 的分配系数(K-BAK)[b]	411.2	451.8	548.8

[0151] [a]加载持续时间被定义为在平衡时达到90%的累积药物吸收的时间。

[0152] [b]当将晶状体浸泡在2.5mL的0.5mg/mL、1mg/mL和1.94mg/mL BAK/PBS溶液中时晶状体中加载的药物量。

[0153] [b]基于在1g/cc(～30μL)的近似凝胶密度下测得的晶状体质量计算出的BAK的分配系数。加载溶液的体积与凝胶体积的比率为～83.33。

[0154] 通过吸收研究获得了p-HEMA和p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质中BAK的分配系数。将具有不同体积分数的HEMA和TBM的12.5mg的合成的、清洁的和干燥的p-HEMA和p-HEMA/TBM颗粒基质浸入BAK/PBS加载溶液中，其中BAK浓度范围为0.5-1mg/ml。通过监测浓缩BAK/PBS水溶液中BAK的损失量，确定在p-HEMA和p-HEMA/TBM颗粒基质中分配的BAK的质量。在190-500nm的波长范围内，使用紫外可见光分光光度法(GenesysTM10UV，Thermo Spectronic，美国纽约州罗彻斯特)，通过随时间变化的吸光度测量对浓缩水相中BAK的损失量进行了定量。对于连续批次的加载溶液，定期重复进行类似的测量，直到系统达到平衡为止。

[0155] 通过紫外光谱测量估计的p-HEMA颗粒中BAK的分配系数>400表明p-HEMA有作为过滤器材料的前景。此外，计算的在p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒中BAK分配系数158(图24B)显示出与多种亲水性药物相容的过滤器材料的前景。图24A总结了从p-HEMA和p-HEMA/TBM颗粒基质的实验吸收数据计算出的BAK的分配系数。

[0156] 所测试的亲水性药物(马来酸噻吗洛尔、左氧氟沙星、多佐胺，酒石酸溴莫尼定、Combigan和商业Visine滴眼剂)的分配系数太低，无法通过这种方法进行测量，因为测试中的颗粒量太小而无法产生平衡时可测量的浓度下降。作为替代方案，为了获得这些颗粒基质中分配系数的近似估计值，使用了在滴眼瓶上组装的TIP中活性药物成分(API)的吸收。给予第一液滴后，过滤器塞中的颗粒与塞中夹带的液滴之间的体积比约为1:1。因此，如果在TIP中充满药物溶液并保持足够长的时间不受干扰，则由于药物在颗粒中的吸收和吸附，制剂中药物的浓度可降低。如果在平衡后将液滴从TIP中挤出，则液滴中的药物浓度可用于确定分配系数。

[0157] 估计传质特性可有助于深入了解防腐剂的去除过程。BAK的扩散性决定了其在颗

粒基质中的平衡，并给出了等待时间的估算值，该等待时间对于随后给予的液滴中的BAK去除>95％至关重要。筛分的不同组成的HEMA/TBM颗粒基质的平均直径为94μm。溶质向颗粒基质的扩散(BAK迁移)被认为是沿径向的一维迁移。为了证实BAK在这些颗粒基质中的一维径向扩散的假设，将防腐剂吸收曲线绘制为BAK吸收％与时间平方根的关系。对于扩散控制的运输，在HEMA/TBM颗粒中BAK吸收的前40％期间，防腐剂吸收％对时间平方根的线性依赖性是这种运输的特征。

[0158] 通过将实验BAK吸收数据拟合到非完全吸收条件下的瞬态扩散模型，可以获得更准确的估计BAK扩散率。溶质通过这些聚合的水凝胶材料的运输是通过凝胶的膨胀、体相和表面扩散发生的。为了保持模型的简单性，我们假设通过过滤材料的防腐剂扩散纯粹是Fickian。假设BAK扩散率D_g和分配系数K独立于BAK的浓度，在径向方向上的传输可以被描述为：

[0159] $$\frac{\partial C_g}{\partial t} = D_g\left(\frac{\partial^2 C_g}{\partial r^2} + \frac{2}{r}\frac{\partial C_g}{\partial r}\right) \qquad (2),$$

[0160] 其中C_g是HEMA/TBM颗粒基质中的BAK浓度。在颗粒基质中扩散的边界和初始条件是

[0161] $$\frac{\partial C_g}{\partial y_2}(y_2 = 0) = 0 \qquad (3)$$

[0162] $C(y_2 = h_g) = KC_f(t)$ (4)

[0163] $C_g(t = 0) = 0$ (5).

[0164] 边界条件(3)由颗粒基质的对称性引起，而(4)中的边界条件假定凝胶基质中防腐剂的浓度与小瓶中BAK水溶液中存在的周围制剂之间的平衡。闪烁管形瓶中BAK水溶液的储液器的质量平衡产生以下等式：

[0165] $$V_w\frac{dC_w}{dt} = -D_g A_g n_d \frac{\partial C_g}{\partial r}(r = R) \qquad (6)$$

[0166] $$V_w\frac{dC_w}{dt} = -D_g \frac{3V_g}{R}\frac{\partial C_g}{\partial r}(r = R) \qquad (7),$$

[0167] 其中V_w是浓度为1mg/mL的储水器中BAK/PBS溶液的体积。使用MATLAB中的有限差分方案求解建模的扩散方程，其中通过曲线拟合不同p-HEMA/TBM组合物的实验BAK吸收数据至模型确定BAK扩散率和分配系数，并通过fminsearch模块进行优化。吸收数据与模型之间的合理拟合表明所提出模型的有效性。观察到，对于所有HEMA/TBM颗粒组合物，与显示随着HEMA分数的增加而降低的趋势的颗粒基质中的BAK扩散率(未显示)相比，在这些颗粒中没有观察到随单体组合物的BAK的有效扩散率的趋势(图24D)。图24C中显示的颗粒基质内BAK平衡20小时表明，在给予连续的药物液滴之前，一天的等待时间对于BAK在过滤器床上的重新分布是有益的。

[0168] 防腐剂去除和药物吸收研究-实验室制造和商业的马来酸噻吗洛尔/PBS制剂

[0169] 14天中每天监测含0.01％(100ppm)BAK的过滤的0.5％噻吗洛尔制剂的平衡界面表面张力，以及通过测量的表面张力确定去除的BAK的百分比，并进行没有使用噻吗洛尔以

0.01％BAK/PBS作为水相的等效实验，显示噻吗洛尔/BAK水溶液的界面表面张力增加，这证明了从制剂中去除了BAK。0.01％BAK校准溶液和过滤后制剂的界面张力值的明显差异，表明过滤后的所给予等分试样中BAK浓度至少降低了1个或更高的对数降低，这表明BAK在p-HEMA颗粒基质中的高分配系数。在每次运行中，将0.5ml的噻吗洛尔/BAK溶液从带有预装塞的滴眼剂滤瓶中定量注入，用于表面张力测量，每天重复该程序，持续30天。

[0170] 为了提高％BAK去除率估算值的准确性，记录了单批0.5ml PBS溶液的平衡表面张力，该溶液被推入带有～0.1g p-HEMA过滤器的对照过滤器中。在纯PBS溶液和填充有p-HEMA颗粒的过滤器中的PBS剂量之间测得的平衡表面张力估计值之间的差异表明，杂质从颗粒基质中浸出。为了解决该差异，将从带有填充颗粒的过滤器中添加的PBS的平衡表面张力作为评估从药物制剂中BAK去除％的参考。一整天的等待时间被认为是通过眼部途径进行液滴施用的模拟。从选择性防腐剂去除和药物吸收的角度来看，等待时间为24小时是有利的，以使吸收的BAK和药物在颗粒相中重新分布。

[0171] 由于扩散限制了BAK和药物吸收到颗粒基质中的速率，因此潜在的优势是估计从水性制剂扩散到颗粒相中的时间尺度，以允许传质边界层生长并确保在颗粒基质中的重新分布。此外，如果将等待期的时间尺度保持为显著低于扩散时间，则由于边界层的生长不完全，在颗粒相的界面附近可能存在BAK的累积。较短等待时间的可能结果可能是减少了连续批次制剂洗脱的防腐剂去除率。颗粒中的质量传递边界层在该等待期间的厚度t_d可以缩放为$\sqrt{4D_g t_d}$其中D_g是BAK在颗粒中的扩散率。BAK的扩散率在1-mm大小的平均尺寸的颗粒中的保守估计D_g被确定为大于$1\times10^{-13}m^2/s$。在此边界层吸收的BAK的质量可以近似为$KC_0S\sqrt{4D_g t_d}$，其中K是分配系数，C_0是在制剂中的BAK浓度，S是在填充床中颗粒的总表面积。表面积S可近似为$3\emptyset V_{塞}/R_{颗粒}$，其中$\emptyset=0.5$和$V_{塞}$＝0.1mL分别是颗粒的体积分数和填充床的体积。为了实现选择性BAK去除的高功效，边界层中防腐剂的质量可超过给予的每个滴剂的质量。因此，对洗脱时间的约束t_d，

[0172] $$K\left(3\emptyset V_{尖端}/R_{颗粒}\right)0\sqrt{4Dt_d > V_{液滴}}, \quad \text{(等式 8)}$$

[0173] 其中$V_{液滴}$＝30μL是液滴的体积。洗脱时间的阈值确定为约0.16秒，其数量级低于形成液滴所需的4秒持续时间。对于第一批过滤溶液(0.5mL)，BAK去除程度接近98.5％，而对于随后的测量批次，BAK去除程度保持在96％以上。界面表面张力测量表明，从30多个连续批次的0.5ml过滤的噻吗洛尔/BAK制剂中有选择性地去除了超过95％的BAK，因此没有显示p-HEMA颗粒被BAK饱和的迹象。该分析为设计过滤器尖端以实现期望的BAK去除提供了指导。

[0174] 小颗粒可有益于更有效地去除BAK。这归因于较大的表面积，也归因于BAK扩散至颗粒中心所需的时间较短。但是，不受理论的限制，小颗粒可导致较低的水力渗透性，这将增加挤压液滴所需的压降。尺寸范围为0.1mm至10mm的多孔颗粒可通过增加可用面积并同时保持较高的水力渗透性来满足两个目的。类似地，作为较小颗粒的聚集体的0.1mm至10mm

尺寸的颗粒可以允许高的水力渗透性,同时允许快速扩散到整个聚集体颗粒中。使用多孔颗粒或较小颗粒的聚集体的颗粒来设计装置可能是优选的。

[0175] 对于可商购的来自Sandoz Inc.的10mL马来酸噻吗洛尔滴眼剂,评估了BAK去除率%。市售制剂中马来酸噻吗洛尔和BAK的浓度分别为0.5%和0.01%。在给予第一批过滤的马来酸噻吗洛尔溶液之前,将塞中装有约0.1g p-HEMA颗粒的商业滤瓶倒置2周,以使颗粒与药物制剂预先平衡。遵循该方案以通过用相同的药物制剂饱和p-HEMA颗粒来减少对噻吗洛尔的吸收。对连续批次的0.5mL过滤的商业马来酸噻吗洛尔制剂进行界面张力测量,等待时间为24小时。BAK去除率%数据与实验室制造制剂的测量结果一致。对于第一批过滤噻吗洛尔溶液(0.5mL),BAK去除效率接近98.06%,而对于随后的测量批次,BAK去除效率保持在96%以上。界面表面张力测量的结果验证了从超过16个连续批次的0.5ml过滤的噻吗洛尔/BAK制剂中96%的选择性BAK去除,这接近于Sandoz马来酸噻吗洛尔商业制剂中提供的体积。

[0176] 尽管p-HEMA颗粒系统显示出去除BAK的高效率,但基于滴剂的药物吸收表明这些颗粒中噻吗洛尔的吸收率对于测试的第二滴高达58%。还应当注意,第2天的药物去除高于第1天。当第一天的液滴被挤出时,新鲜的制剂流经填充床,导致药物分配到过滤材料中。由于迁移时间短,洗脱液滴中的浓度与颗粒中的浓度不平衡。滴下第一滴并除去施加在瓶上以挤压滴的压力后,瓶中的真空将液体吸回到瓶中。但是,在释放瓶中的真空之前,液体还没有完全返回瓶中。因此,来自颗粒润湿制剂的残留药物随时间扩散到颗粒中。因此,第2滴的液体的大部分来自于与颗粒平衡的填充床,并且药物浓度比第1滴的药物低。如果第1滴和第2滴期间没有等待期间,例如,如果患者在每只眼睛中滴注,则第3滴可能是最低药物浓度的液滴。如果制剂与颗粒达到平衡,最后的浓度为

[0177] $1/(1+K*(1-\varepsilon)/\varepsilon)$,其中$\varepsilon$是平衡期间在塞中的液体分数,K是药物在塞的材料中的分配系数。对于大约50%的空隙率,平衡后洗脱液滴的药物浓度之比可以是1/(1+K)。因此,如果出口浓度的目标是在制剂浓度的2%以内,则K值可以是<0.02。如果出口浓度的目标是在制剂浓度的5%以内,则K值可以<0.05。类似地,如果出口浓度的目标是在制剂浓度的10%以内,则K值可以<0.11。还要注意的是,该分配系数表示药物被吸附在构成塞的聚合物上的部分。材料的任何溶胀也可导致药物与含水部分一起进入塞材料,但这种吸收可能不会导致塞的液体部分外部的浓度降低。在该具体实例中,第2滴后的后续样品显示药物浓度的缓慢增加,最终在约15天后达到可以忽略的药物去除。为了为初始剂量建立一致的药物浓度,可以将带有微粒塞尖端的瓶子翻转足够长的时间,例如但不限于2周,以使药物扩散到颗粒中并达到接近药物饱和的颗粒状态。用噻吗洛尔/BAK制剂进行预平衡以使目标药物饱和颗粒基质的过程可以忽略后续剂量的吸收,而不会影响BAK去除的高效性。

[0178] 由于噻吗洛尔和BAK在p-HEMA颗粒基质中的分配系数差异很大,一种有效的方法是使药物饱和进入亲水性聚合物塞中。基于噻吗洛尔在颗粒基质内扩散的时间尺度,选择了2周的预平衡时间。基于在颗粒相内的噻吗洛尔扩散阈值1x10-13m2/s,确定药物在平均尺寸为1mm的颗粒中扩散的时间尺度约为11天。预先平衡的颗粒对噻吗洛尔的吸收低,对于测试的第一滴,噻吗洛尔的吸收量为0.65%。在第四滴经过滤的噻吗洛尔/PBS制剂(0.5%)后,噻吗洛尔的吸收量可以忽略不计,表明药物溶液对p-HEMA颗粒饱和。紫外线光谱测量通过预先平衡的p-HEMA颗粒验证了实验室制备的制剂中的噻吗洛尔吸收量低至4%。对于可

商购的来自Sandoz Inc.的10mL马来酸噻吗洛尔滴眼剂，评估了p-HEMA颗粒的噻吗洛尔吸收率％。市售制剂中马来酸噻吗洛尔和BAK的浓度分别为0.5％和0.01％。在给予第一滴过滤的噻吗洛尔溶液之前，将塞中装有约0.1g p-HEMA颗粒的商业滤瓶倒置2周，以使颗粒与药物制剂预先平衡。对于测试的第一滴，预平衡的p-HEMA颗粒吸收的噻吗洛尔的量高达22％，但是，随后测试的制剂液滴显示颗粒对噻吗洛尔的吸收降低，对于测试的第三滴，噻吗洛尔的吸收为0.1％，并且在第四滴经过滤的商用噻吗洛尔/PBS制剂(0.5％)后吸收可忽略不计，表明药物溶液对p-HEMA颗粒饱和。不幸的是，在递送多种制剂剂量之前，用噻吗洛尔药物预先平衡了p-HEMA颗粒与药物制剂的BAK去除的高选择性可能需要预先将p-HEMA颗粒系统与目标药物进行预平衡。在药物溶液制造中，长时间的预平衡可能是不希望的。

[0179] 根据本公开的一个实施方案，将颗粒配制为包括至少一种疏水单体以阻止药物的大量吸收。需要适合用于不同治疗程序和不同受试者的亲水性眼科药物制剂系统的颗粒。为了实现该目标，将疏水性单体甲基丙烯酸叔丁酯与HEMA一起添加到单体混合物中，而没有进一步改变用于制备对HEMA颗粒的批料的组成，其中调节单体混合物中甲基丙烯酸叔丁酯和HEMA的比例以最大程度地减少药物吸收，还保留了用于获得高BAK去除率的系统的高分配系数。

[0180] 可以通过UV固化一批例如25(v/v％)HEMA单体和75(v/v％)甲基丙烯酸叔丁酯单体来合成根据本公开的实施方案的颗粒。图8示出了从多批次的0.5ml的过滤的噻吗洛尔/BAK制剂中的BAK去除分数。％BAK去除数据表明，根据本公开的实施方案，p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒与它们的p-HEMA对应物一样有效，以从眼科制剂中选择性地去除防腐剂。

[0181] 为了提高％BAK去除测定的准确度，将推入对照过滤器和约0.070g p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯过滤器的PBS溶液的平衡表面张力连同滤过药物制剂的表面张力一起监测。在纯PBS溶液和填充有p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的过滤器中的PBS剂量之间测得的平衡表面张力估计值之间的差异可归因于杂质从颗粒基质中浸出。因此，从带有填充颗粒的过滤器中的加入PBS的表面张力被用作评估药物制剂中的BAK去除％的参考。对于第四等份的过滤溶液(0.5mL)，BAK去除率接近98.04％，对于随后的测量批次，其去除率保持在96％以上。界面表面张力测量的结果表明，从0.5毫升过滤的噻吗洛尔/BAK制剂的超过14个连续等分试样中，96％的BAK选择性去除，表明根据本公开的实施方案，这些颗粒可以整合到市售的滴眼剂过滤瓶中。

[0182] 图9是根据本公开的实施方案的通过填充有约0.07g的p-HEMA(25v/v％)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v％)颗粒的过滤器塞从约30μL的过滤的噻吗洛尔制剂中噻吗洛尔吸收程度百分比的图。这些颗粒的噻吗洛尔吸收程度对于测试的累积过滤等分试样(15滴约0.45ml)可以忽略不计。紫外光谱测量表明，在过滤的药物制剂中噻吗洛尔的保留率>99％，表明在15天之内每天除去15滴以上的等分试样时，p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒没有吸收的迹象。

[0183] 图26A示出了通过使用经过滤的0.5重量％的含有0.01重量％(100ppm)BAK的噻吗洛尔制剂的测量的平衡界面界面张力确定BAK去除％。每天连续监测14批次的0.5ml经过滤的制剂。用0.01wt.％BAK/PBS为水相(无噻吗洛尔-数据未显示)进行了类似的实验。如所预期的，对过滤的制剂的测量结果表明，噻吗洛尔/BAK水溶液的界面表面张力增加，这证明了从制剂中去除了BAK。0.01wt.％BAK校准溶液和过滤后制剂的界面张力值的明显差异，表明

过滤后的所给予等分试样中BAK浓度至少降低了1个或更高的对数降低，并证实BAK在p-HEMA颗粒基质中的高分配系数。

[0184] 图26B显示从过滤的噻吗洛尔/BAK制剂的多0.5mL批次去除BAK的相应百分比。%BAK去除数据表明，p-HEMA颗粒是从眼科制剂中选择性去除防腐剂的候选材料。对于第一批过滤溶液(0.5mL)，BAK去除率接近98.5％，而对于随后的测量批次，BAK去除率保持在96％以上。界面表面张力测量表明，从30多个连续批次的0.5ml过滤的噻吗洛尔/BAK制剂中有选择性地去除了超过95％的BAK(显示14天的数据)，因此没有显示p-HEMA颗粒被BAK饱和的迹象。通过界面张力测量，可以验证对实验室制剂使用p-HEMA颗粒去除BAK的高效性，我们的下一个方法是证明市售的商用噻吗洛尔制剂具有相同的效果。BAK去除率％数据与实验室制造制剂的测量结果一致(图26A)。该结果进一步证实了从眼科制剂中选择性去除BAK的高性能，并证明了将p-HEMA颗粒整合到预先存在的多剂量商品滴眼剂瓶中的简便性。图26B显示当过滤噻吗洛尔+BAK制剂时从洗脱液滴去除药物的％。尽管p-HEMA颗粒系统显示出去除BAK的高效率，但图26B中呈现的基于滴剂的药物吸收研究表明这些颗粒中噻吗洛尔的吸收率对于测试的第二滴高达58％。还应当注意，第2天的药物去除高于第1天。当第一天的液滴被挤出时，新鲜的制剂流经填充床，导致药物分配到过滤材料中。由于迁移时间短，洗脱液滴中的浓度与颗粒中的浓度不平衡。滴下第一滴并除去施加在瓶上以挤压液滴的压力后，瓶中将存在真空，因此这可导致填充床中的液体被吸回。但是，很可能仅从大通道中吸回液体，然后可以使形成的空气通道消除真空。因此，在第一滴和第二滴之间的24小时内，来自填充床中制剂的药物继续扩散到颗粒中。当滴入第二滴剂时，第2滴的液体的大部分来自于与颗粒平衡的填充床，并因此药物浓度比第1滴的药物低。后续样品显示药物浓度的缓慢增加，最终在约15天后达到可以忽略的药物去除。尽管我们的设计显示了去除BAK的高功效，但必须解决在递送多种制剂剂量之前用药物制剂预先平衡p-HEMA颗粒的缺点。尽管用目标药物对p-HEMA颗粒系统进行预平衡解决了药物吸收量高的问题，但是在制造中可能不希望使用2周或更多周的长预平衡时间。此外，针对眼科制剂的严格FDA指南将逐滴药物损失限制在<0.1％。解决该问题的方法是用另外的疏水性单体配制颗粒体系，以避免药物的大量吸收。该技术可以消除颗粒预平衡的附加程序，而不会影响去除BAK的有效性。选择TBM作为疏水单体，并制备了不同的HEMA/TBM组合物。

[0185] 图26C和图26D显示了通过填充有p-HEMA(25％)/TBM(75％)的过滤器的BAK去除率％和相应的噻吗洛尔吸收率。BAK去除率不受影响，第四批过滤溶液(0.5mL)的接近98.04％，随后的批次仍保持在96％以上。界面表面张力测量的结果验证了从14个以上连续批次的0.5mL过滤的噻吗洛尔/BAK制剂中有96％的选择性BAK去除效果，表明可以将其整合到市售滴眼剂滤瓶中的有效设计具有前景。应该注意，颗粒体系没有用10mL PBS通过进行水合以进行额外的清洁。在给予的第二滴中发现有10％的药物。预装六批0.5g的p-HEMA颗粒基质，其BAK浓度范围为0.3mg/mL-2mg/mL，即比商业制剂中BAK的规定浓度极限高3至10倍。基于记录的用于在这些颗粒中分配系数估算的动态浓度数据，分配48小时的预平衡持续时间，将p-HEMA颗粒基质浸泡在0.02mg/ml BAK/PBS溶液介质中。该技术基于推测BAK、p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质中负载的阳离子表面活性剂与PBS中的噻吗洛尔和溴莫尼定等亲水性药物制剂之间的电荷排斥力而提出，所述电荷在7.4的生理pH下为正。存在于颗粒表面附近的预装BAK有助于潜在地筛选噻吗洛尔和溴莫尼定制剂，从而减少药物吸收。

对于分配系数>100的颗粒系统，等式1可以近似为

$$K = \frac{C_{p,f}}{C_{w,f}} \approx \frac{V_w C_{w,i}}{V_p C_{w,f}} \quad \text{(等式 9)}$$

[0186] $$C_{p,f} \approx \frac{V_w C_{w,i}}{V_p} \quad \text{(等式 10)}$$

[0187] 由于平衡时水相中BAK的质量对于具有高BAK分配系数的颗粒系统而言可以忽略不计，因此这种近似是有效的。浓缩的BAK加载溶液和p-HEMA/叔丁基颗粒基质之间的体积比可能有利于在将它们应用于选择性防腐剂去除或药物吸收研究之前，先将颗粒加载BAK的过程。由于计算出的p-HEMA颗粒的分配系数为约400，因此可以实施这种简单而有效的预加载程序，并且不会损害通过预加载的p-HEMA颗粒基质去除BAK的高效性。根据等式14给出的简单近似值，并假设颗粒密度约为1g/cc，将1g p-HEMA颗粒浸入15mL 0.02mg/mL BAK/PBS溶液中直至平衡，在这些颗粒中会产生0.3mg/mL BAK预加载(即比市售制剂中BAK的规定浓度极限高3倍)。采用类似的方案，通过将BAK加载溶液的浓度固定为0.02mg/mL并更改加载溶液和颗粒的体积比来预加载更高浓度的BAK。25/75P-HEMA/TBM BAK预加载的颗粒显示出<4％的噻吗洛尔吸收而不对在过滤材料的BAK去除性能有任何损害(图26E)。噻吗洛尔的吸收也作为在合成的颗粒基质中％HEMA分数的函数定量(图26F)。观察到，BAK优先与颗粒基质中的HEMA馏分结合更多。表2总结了噻吗洛尔的制剂的汇总。

[0188] 表2.马来酸噻吗洛尔的制剂的汇总。

[0189]

药物制剂	颗粒制剂	颗粒的大小分数	交联剂	聚合方法	预加载BAK浓度(mg/mL)	药物分配系数	BAK分配系数	给予液滴的药物%
5 mg/mL马来酸塞吗洛尔	25%/75% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	SR9035	UV	0.3 (3X)	0.086	159	92.149%
	25%/75% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	SR9035	UV	0.5 (5X)	<0.04	159	100.00%
	15%/85% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	SR9035	UV	0.3 (3X)	<0.04	143	100%
	10%/90% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	SR9035	UV	0 (0X)	<0.04	64.76	100%
	5%/95% - MAA/TBM	混合的	SR9035	UV	0(0X)	0.0563	237.05	94.67%
	1TC8020938 25%/75% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	SR9035	UV	0 (0X)	<0.04	165	100.00%
	1TC18041759 25%/75% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	KPS	热的	0 (0X)	0.204	225	82.75%
	1TC18050769 25%/75% - HEMA/TBM	(63-125 μm)	KPS	热的	0 (0X)	0.34	540	63.45%

[0190] 防腐剂去除和药物吸收研究-左氧氟沙星、多佐胺和溴莫尼定制剂

[0191] 左氧氟沙星是口服氟喹诺酮和一种抗菌剂，被指定为在眼科手术后控制感染的术前和术后药物。盐酸多佐胺是一种有效的水溶性人碳酸酐酶同工酶抑制剂，指定用于高眼压症或开角型青光眼患者。它通过减少房水流入，从而降低IOP并改善流向视网膜和视神经的血流而充当抗青光眼剂。尽管临床研究已经证明了商业左氧氟沙星和多佐胺类药物的安全性和耐受性，但是据报道，常见的副作用包括外围神经损伤、严重的眼刺激和由于光敏性增强引起的视觉不适。PRK手术是屈光手术，其中患者使用了绷带隐形眼镜(BCL)来加快角膜上皮的再形成。PRK患者开了左氧氟沙星作为药物。尽管使用BCL上皮愈合大约需要2-4天，但是在愈合后要施用局部抗生素如Levaquin(左氧氟沙星)，以预防眼上皮感染，减轻疼痛和减轻眼部不适。大多数商业抗生素，包括左氧氟沙星，都含有添加的防腐剂，例如BAK。可能需要频繁服用此类药物的患者可能会遇到上皮细胞和组织损伤。

[0192] 经常建议患有严重青光眼的患者经常使用局部的多佐胺治疗症状。在这种情况下，滴剂给药的频率每天可能从2次到多达4次不等，从而增加了由于高BAK暴露引起的上皮

细胞损伤的机会。由于长时间使用外用药物,BAK引起的过敏以及这些副作用会深刻影响青光眼治疗的益处。因此,需要不含防腐剂的抗生素和抗青光眼药物,以减少术后或由防腐剂引起的感染而没有或几乎没有不良副作用的机会。左氧氟沙星和多佐胺本质上是亲水性的,p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒可用作过滤材料,以在给药过程中选择性除去防腐剂。

[0193] 分别用5mg/ml(0.5%)和20mg/ml(2%)以及0.1mg/ml的BAK检测的PBS中左氧氟沙星和多佐胺的水溶液浓度显示一致的BAK去除率,表明p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒是适用于所有三种亲水性药物的系统,包括噻吗洛尔、多佐胺和左氧氟沙星。噻吗洛尔、左氧氟沙星和多佐胺是表面非活性成分,因此对于以BAK为防腐剂的两成分制剂,所测得的界面张力数据准确而可靠。去除BAK的程度>95%,是这些颗粒中BAK的高度分配,相对于p-HEMA颗粒而言,其尺寸较小(<1mm和>0.5mm)。界面表面张力测量的结果表明,在14个连续的0.5ml左氧氟沙星/BAK和多佐胺/BAK制剂中,每等份中96%的选择性BAK去除。

[0194] 图10和图11显示了根据本公开的实施方案,通过填充有约0.07g的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的过滤器,从约30μL/天的过滤的左氧氟沙星制剂中吸收左氧氟沙星和多佐胺的速率。这些颗粒对左氧氟沙星的吸收程度对于所测试的累积过滤溶液(15滴约0.45ml)可以忽略不计。左氧氟沙星和多佐胺的药物吸收%在平均标准偏差内分别为1.31%和1.86%,这说明左氧氟沙星和多佐胺在p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质中的分配系数低。紫外光谱测量结果证实,已过滤的药物等分试样中存在超过99%的左氧氟沙星和多佐胺,没有迹象表明p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒对15种以上等分试样有明显的吸收。

[0195] 酒石酸溴莫尼定,一种局部β受体阻滞剂,是一种针对青光眼患者的有效降眼压药物。酒石酸溴莫尼定作为一种选择性的α-肾上腺素能受体是噻吗洛尔等β受体阻滞剂的安全替代品,后者的长期临床剂量会损害心血管和肺功能。Combigan是抗青光眼的二线治疗药物,包含0.2%酒石酸溴莫尼定和0.5%马来酸噻吗洛尔制剂的固定组合。通常规定,噻吗洛尔或溴莫尼定的单药治疗不能充分降低患有慢性青光眼的患者的眼压。尽管由多种药物引起的副作用的可能性增加,但是涉及Combigan的联合疗法可提供较低且方便的给药方案,从而达到目标IOP。随机的人体试验证明,溴莫尼定和Combigan的治疗均对心脏没有明显的慢性影响,在青光眼患者中,常发生的过敏反应事件的特征是卵泡性结膜炎、眼睑浮肿、口干和暂时性刺痛感,仍很普遍。防腐剂(BAK)引起的过敏性表现,以及由于长时间使用溴莫尼定或Combigan疗法引起的这些不良反应,深刻影响了青光眼的治疗效果,因此需要无防腐剂的青光眼药物。使用实验室制造的0.2%酒石酸溴莫尼定/PBS眼科制剂评估苯扎氯铵的去除效果和吸收的药物量。根据本公开的实施方案,在安装防腐剂去除聚合物塞之前,将原型滴眼瓶充满药物/PBS溶液(即0.2%酒石酸溴莫尼定/PBS眼科制剂)。每天滴滤获得的过滤制剂的UV光谱测量值,以及PBS水溶液中高浓度药物(0.2%)的UV-Vis测量值、稀释100倍的过滤的酒石酸溴莫尼定的等分试样(0.2%),用于确定p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的药物吸收率。尽管根据本公开的实施方案,HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)中的亲水性药物噻吗洛尔、左氧氟沙星和多佐胺的系统的低分配系数抑制了最大药物吸收率至小于5%,但同一颗粒基质与0.2%酒石酸溴莫尼定眼用制剂不相容。如图12所示,基于颗粒与塞中夹带的制剂的体积比为1:1,溴莫尼定在颗粒系统中的分配系数为1,如由所测试的第一个等分试样的药物吸收率为51%所表示的。尽管溴莫尼定与p-

HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质之间的相互作用机理可能尚未得到很好的理解,但可以推测,较高的药物吸收估计值可归因于存在于颗粒基质中的溴莫尼定与亲水性p-HEMA馏分之间的相互作用。

[0196] 不受理论的限制,为了减少这种相互作用,制备了具有比HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒更大疏水性的颗粒。由于BAK在纯疏水性颗粒系统中的分配系数和扩散系数低于其亲水性对应物,因此通过引入甲基丙烯酰氧基丙基三(三甲基甲硅烷氧基)硅烷(TRIS)中的单元至HEMA和甲基丙烯酸叔丁酯单体混合物中,获得了对溴莫尼定亲和力低而又不损害高BAK去除所需限制的颗粒基质,TRIS是已包含在许多有机硅水凝胶中的一种疏水单体。保持单体混合物中HEMA的体积分数固定不变,对甲基丙烯酸叔丁酯和TRIS的比例进行优化,以实现可忽略的药物吸收,同时保留用于获得高度BAK去除程度的高分配系数,如图13所示。通过UV固化一批的25(v/v%)的HEMA单体、37.5(v/v%)的TRIS和37.5(v/v%)的甲基丙烯酸叔丁酯,形成所需的防腐剂去除三元共聚物。图14显示了HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒中溴莫尼定的吸收。尽管有所改善,但对于第二和第三等分试样,溴莫尼定仍部分保留在防腐剂去除聚合物塞中。

[0197] 在本公开的另一个实施方案中,使用75(v/v%)TRIS/25(v/v%)DMA的组合物,制备具有TRIS和二甲基丙烯酰胺(DMA)的实验室制备的防腐剂去除共聚物的药物吸收和BAK去除曲线。在具有100μm厚共聚物膜的3.5mL 0.12%(1.2mg/ml)BAK/PBS溶液存在下进行吸收实验。下表3给出了75%TRIS水凝胶中BAK的大于430的计算的分配系数,表明了形成用于选择性防腐剂去除的合成共聚物颗粒的能力。

[0198] 表3:实验室制备的TRIS/DMA凝胶中BAK加载实验的总结。显示了每种加载BAK/PBS浓缩溶液的1个实验运行的数据。

[0199]

	材料A 75(v/v%)TRIS/25(v/v%)DMA
BAK加样溶液浓度(mg/ml)	1.2
加载的BAK含量(μg)	2255
BAK的分配系数(K-BAK)	449
实验次数	3

[0200] p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒体系适用于从0.2%酒石酸溴莫尼定眼用制剂中选择性去除防腐剂。对于Combigan而言,噻吗洛尔和溴莫尼定的联合治疗显示,通过颗粒过滤的第二等份试样中噻吗洛尔的吸收率为15-20%。

[0201] 根据本公开的实施方案,进行预加载一批的BAK浓度范围为0.3mg/ml0.8mg/ml的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质,其比商业制剂中BAK的规定浓度极限高3倍和8倍,以形成BAK预加载的防腐剂去除颗粒。从上面的等式1可以看出,在分配系数非常大且大于300的情况下,可以如上面的等式9和10所示近似等式1。

[0202] 浓缩的BAK加载溶液和p-HEMA/叔丁基颗粒基质之间的体积比可能有利于在将它们应用于选择性防腐剂去除或药物吸收研究之前,先将颗粒加载BAK的过程。由于计算出的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的分配系数为约322.94,因此可以实施这种简单而有效的预加载程序,并且不会损害通过预加载的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质去除BAK的高

效性。基于等式9中给出的简单近似值，并假设颗粒密度约为1g/cc；将1g p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒浸泡在15mL 0.02mg/mL BAK/PBS溶液中，持续一定的时间，以建立分配平衡，产生3X BAK预加载，其颗粒中的BAK含量比商业制剂中BAK的规定浓度极限高3倍。

[0203] 在装有锥形塞的30mL滴眼剂瓶中评估从Combigan制剂中的BAK去除，该塞预先装有从0.8mg/ml的BAK/PBS制剂预装的约0.07g p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒，在加载的颗粒基质中建立的BAK含量比商业眼科制剂中BAK的规定浓度极限高8倍。8倍预加载的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒与p-HEMA对应物一样有效，可从眼科制剂中选择性去除防腐剂。图15显示了根据本公开的实施方案，从具有0.2％溴莫尼定、0.5％马来酸噻吗洛尔和0.01％BAK的Combigan制剂中的塞吗洛尔去除，该制剂通过具有p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的填充过滤器，其中去除防腐剂的颗粒用3X、5X或8X BAK溶液预处理。到第四等分试样，BAK的去除率接近98.04％，并且对于随后的等分试样，在两周内，BAK的去除率保持在96％以上，但是超过98％的噻吗洛尔通过了用BAK进行了8倍预加载的防腐剂去除塞。

[0204] 在安装塞之前，将滴眼剂瓶原型填充5mL的药物/PBS溶液，该溶液在PBS眼用制剂中具有0.2wt％的酒石酸溴莫尼定。以一天的时间间隔为每个过滤液滴获得过滤后制剂的UV光谱测量值，以监测0.1g p-HEMA(25

[0205] v/v%)/TRIS(37.5v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(37.5v/v%)颗粒的药物吸收。使用过滤的酒石酸溴莫尼定(0.2wt.%)稀释100倍的液滴进行UV-Vis测量以获得定量测量结果。这些颗粒的溴莫尼定吸收度对于测试的第6滴为0.2％，对测试的过滤的溶液的每个等分试样为小于6％。紫外光谱测量表明在过滤的药物制剂中存在超过99％的溴莫尼定，没有显示出被p-HEMA(25v/v%)/TRIS(37.5v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(37.5v/v%)颗粒吸收的迹象。从约30μL过滤的Combigan等分试样中通过预加载浓度为0.3mg/mL 0.8mg/mL的BAK的0.07g的p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒基质吸收噻吗洛尔和溴莫尼定，该BAK浓度是商业制剂中BAK的规定浓度极限的3至8倍。通过两药物的测量和参考校准光谱之间的两参数最小二乘方拟合法确定过滤后制剂中的噻吗洛尔和溴莫尼定的浓度。MATLAB的fminsearch模块用于推断过滤溶液中药物浓度的最佳值。对于每等份的过滤溶液，预装有0.8mg/mL BAK的颗粒吸收的溴莫尼定和噻吗洛尔的程度在1-2％的范围内。具有较高BAK浓度的预装颗粒基质显示出较低的溴莫尼定和噻吗洛尔吸收。

[0206] 图27A、图27C和图27E显示了从多个0.5mL批次的过滤的溴莫尼定

[0207] /BAK、多佐胺/BAK制剂和左氧氟沙星/BAK溶液中的BAK去除分数。用于这项研究的PBS中左氧氟沙星和多佐胺的水溶液浓度分别为5mg/mL(0.5wt.%)和20mg/ml(2wt.%)，以及在制剂中添加的0.1mg/mL BAK。一致的％BAK去除数据表明p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒是适用于所有三种亲水性药物(包括溴莫尼定、多佐胺和左氧氟沙星)的合适系统。此外，BAK去除率的大小>95％验证了这些颗粒系统中BAK的高BAK分配，使其与p-HEMA对应物相当。这些颗粒的另一个特征是与p-HEMA聚集体相比尺寸更小(<125μm)。由于水溶液与过滤器床的接触时间增加而没有损害填充床系统的最佳水力渗透性，该特征有利于从药物/BAK制剂获得更高的BAK去除速率。对于第四批过滤溶液(0.5mL)，BAK去除率接近98.04％，而对于随后测量批次，其BAK去除率保持在96％以上。界面表面张力测量的结果验证了从14个以上连续0.5mL批次的左氧氟沙星/BAK和多佐胺/BAK制剂中96％的选择性BAK去除，表明可以

将其整合到市售滴眼剂滤瓶中的有效设计具有前景。

[0208] 25％p-HEMA/75％TBM颗粒对左氧氟沙星和多佐胺的吸收率在第二次过滤后的液滴中为3-8％范围，在接下来测试的15个液滴中可忽略不计(图27D和图27F)。用0.5mg/ml的BAK浓度预加载这些颗粒，筛选潜在的药物结合，并将左氧氟沙星的吸收量降低至<2％，多佐胺的吸收量降低至<6％。左氧氟沙星和多佐胺的平均药物吸收％数据分别在1.31％和1.86％的平均标准偏差内，验证了左氧氟沙星和多佐胺在p-HEMA/叔丁基颗粒基质中的低分配系数估计值。这些颗粒对左氧氟沙星和多佐胺的吸收率分别低至对左氧氟沙星测试的第二滴的1.52％和对左氧氟沙星和多唑胺测试的第八滴的0.60％。左氧氟沙星和多佐胺吸收％的估计值不一致表明，所过滤药物制剂的100倍稀释涉及较小的误差。对于溴莫尼定(图27B)，测试了三种p-HEMA/TBM组合物(25/75、10/90和5/95)。尽管10/90和5/95HEMA/TBM批次将药物吸收降低到<8％，但是对于这些系统，分配系数<100可能会降低过滤器筛选>95％BAK的能力。表4总结了溴莫尼定的制剂的状态，其吸收＜15％。用EGDMA代替SR9035交联剂确实会导致溴莫尼定吸收减少25％。该组合物的预加载颗粒将被测试。

[0209] 表4.酒石酸溴莫尼定的汇总制剂。

[0210]

药物制剂	颗粒制剂	颗粒的大小分数	交联剂	预加载 BAK 浓度 (mg/mL)	天	平均浓缩 (mg/mL)	平均% 药物	标准偏差
2 mg/mL 酒石酸溴莫尼定	15%/85% - HEMA/TBM	混合的	SR9035	0.3 (3X)	第二天	1.755	87.77%	6.36%
	15%/85% - HEMA/TBM	混合的	SR9035	0.5 (5X)	第二天	1.686	84.30%	0.85%
	10%/90% - HEMA/TBM	125-250 μm	SR9035	0 (0X)	第二天	1.828	91.40%	2.05%
	25%/75% - HEMA/TBM	63-125 μm	EGDMA	0 (0X)	第二天	1.9	95%	1%

[0211] Visine干眼制剂的防腐剂去除和药物吸收研究

[0212] 干眼综合征或干燥性角结膜炎(KCS)是由于泪液缺乏或过多的泪液蒸发而引起的泪膜疾病。受累患者的常见症状包括眼睑间表面发炎和视觉不适。施用眼科润滑剂滴剂是通常推荐的程序，以减轻由于眼表面和泪腺发炎引起的刺激。用于治疗干眼症的体征和症状的市售眼科润滑剂是Visine®干眼缓解眼科润滑滴剂。Visine®干眼滴剂有助于维持稳定的泪膜和眼表面稳态，而给药后的视敏度和舒适度的损害最小或没有。由于施用润滑滴剂的频率取决于病情的严重程度，因此建议推荐因干眼综合征而患有严重疼痛的患者经常局部给药以控制症状。在这种情况下，由于BAK与角膜上皮的相互作用增强而导致的眼部损伤可能会增加，这种相互作用对于患有慢性干眼症的患者特别有利。在该测试研究中，对强

生公司的市售15mL Visine®干眼缓解眼用溶液中的BAK去除率进行了评估。Visine®干缓解滴眼剂通常是润滑盐水滴剂，其含有生物相容性粘度增强剂，包括羟丙甲纤维素和聚乙二醇400。这些粘性成分在干眼症治疗中提供了双重好处，包括在干眼受试者中润湿泪膜并最大程度地减少泪膜蒸发的速度。在我们的滴眼瓶设计中要解决的主要问题是，由于商业制剂的粘度增加，滴剂施用的施加压力的幅度增加。颗粒填充过滤器中粘性润滑滴剂的低水力渗透性对于患有慢性干眼病的老年患者可能是潜在有利的问题，从而导致患者顺应性降低。通过使用约2mm聚集体的大尺寸p-HEMA基质颗粒可解决渗透性约束。这些2mm的聚集体以与较小颗粒相同的方式合成，但在研钵中研磨时对杵的压缩力较小。

[0213] 商业化的Visine®干眼缓解制剂除防腐剂苯扎氯铵外，还包含0.2％甘油、0.2％羟丙甲纤维素、1％聚乙二醇400和PEG-400作为表面活性成分。这些额外的表面活性成分的存在对准确定量从制剂中去除的BAK分数构成了障碍。为解决此难题，在商业制剂中增加了BAK的浓度，并在Visine®干眼制剂中进行了界面测量，其中BAK浓度分别为0.1mg/ml、0.5mg/ml和1mg/ml，以定量通过p-HEMA过滤器去除BAK的高速率。图16显示了作为时间的函数测量的分别具有0.1mg/ml、0.5mg/ml和1mg/ml的BAK浓度的商业Visine®制剂与它们的过滤对应物的动态界面张力测量之间的比较。对照和过滤后的制剂之间的静态界面张力差约为15mN/m，这是由具有较高BAK浓度的Visine®制剂获得的，表明p-HEMA颗粒基质对BAK的去除率高。从p-HEMA基质中高的BAK分配系数和颗粒与塞中夹带的制剂的体积比为1:1的角度来看，对于BAK含量比商业制剂中BAK的规定浓度极限高10倍的制剂，过滤后的BAK制剂的浓度估计小于0.002mg/ml。

[0214] 可以通过测量和比较具有较高BAK含量的Visine®制剂与具有较低BAK浓度的制剂的动态表面张力来验证这一基本原理。这种比较的直接结果将表明，在过滤之前其初始浓度为0.1 1mg/ml的范围的Visine®制剂的动态表面张力曲线重叠。图16显示了在约1mN/m的标准偏差内，经过滤的Visine®制剂的动态界面张力曲线重合。证实高BAK去除功效的主张的第二种方法是向过滤的制剂中添加Visine®/0.5mg/ml BAK制剂的累积液滴，以确认浓缩制剂的平衡界面张力降低。如图17所示过滤后的Visine®/BAK制剂的多个0.3毫升等分试样的动态表面张力数据重叠证实了p-HEMA过滤器对BAK的高去除率。图18绘制了从Visine®/BAK制剂中通过防腐剂去除聚合物过滤的多个0.3ml等分试样中BAK的高去除率。除去防腐剂的聚合物形成为锥形塞，预装在出口管中，在出口管中使用约0.1g平均大小为2mm的p-HEMA聚集体。Visine®制剂的非常高的BAK去除率(大于99％)似乎是由于塞的尺寸较宽而引起，这是因为更长和更宽的商用液滴出口管。

[0215] 图18显示了在两天内190-320nm范围内的经过滤的(主要的)和再过滤的(次级的)/BAK制剂的UV光谱数据。使用初始0.3ml批次的再过滤的Visine®制剂作为校准光谱，评估分配到p-HEMA颗粒基质中的Visine®。根据实测和参考校准光谱之间的最小二乘曲线拟合法，经过过滤和再过滤的Visine®制剂的浓度估计为0.0967mg/ml和0.098mg/ml，从而表明药物吸收可忽略不计。在这些p-HEMA颗粒系统中计算出的0.04的Visine®分配系数表明，基于颗粒与塞中夹带的制剂的1:1体积比，测试的第一个等分试样的药物吸收率为3.4％。图19示出了通过填充有约0.1g的p-HEMA颗粒的过滤器从过滤后的Visine®制剂的

约300μL/天的 Visine®的吸收程度。这些防腐剂去除颗粒对Visine®的9个连续等分试样所吸收的Visine®程度可忽略不计,表明p-HEMA颗粒对于从商用 Visine®干缓解制剂中去除防腐剂是有效的。

[0216] 图28A-C示出了用于商业Visine制剂的研究中的1mm颗粒聚集体的光学显微镜图像。证实高BAK去除功效的主张的第二种方法是向过滤的批次中添加Visine/(0.5mg/mL BAK)和Visine/(1mg/mL BAK)制剂的累积液滴,并确认过滤后的制剂的平衡界面张力的下降趋势。根据稳态朗格缪尔吸附等温线,计算添加Visine/BAK浓溶液后,过滤后的Visine制剂中BAK的浓度。图28A-C所示的多个0.3mL批次的经过滤的Visine/BAK制剂进行7次以上连续测量的动态表面张力数据的一致重叠证明了p-HEMA过滤器具有高的BAK去除率。由于缺少校准溶液,因此无法获得不含防腐剂的Visine制剂的平衡表面张力的估算值,因此,以初始0.3毫升批次的过滤的Visine制剂为参考,评估了BAK去除率%数据。图28B表示从多个0.3mL批次的过滤的Visine/BAK制剂中BAK的去除分数。如前所述,使用带有锥形塞的商业15mL Visine干眼缓解滴眼剂瓶进行了实验,该塞预先装有约0.1g平均大小为2mm的p-HEMA聚集体。%BAK去除数据表明,即使合成的颗粒基质是其相应的1mm p-HEMA颗粒大小的两倍,p-HEMA颗粒也具有选择性去除制剂中超过99%的BAK的出色能力。据推测,从Visine制剂中去除BAK的高比率>99%归因于塞的尺寸较大(即更长和更宽的商业塞子)。对于所有10个连续批次的过滤后的Visine溶液(10滴约0.3mL),BAK去除率接近99%。这些结果还可以通过对过滤后的Visine制剂的实测界面张力进行一致的估算来验证,表明可以将其整合到市售滴眼剂滤瓶中的有效设计具有前景。不存在不含防腐剂的Visine制剂的对照校准溶液为定量分配到p-HEMA颗粒基质中的药物量带来了问题。用于解决该问题的一种技术是二次过滤器处理,其使过滤后的Visine制剂可以使用预先装有约0.1g p-HEMA颗粒的15ml商业Visine瓶复制品进行再过滤。为了测试,将滴眼剂瓶倒置,然后挤压以递送0.3ml的等分试样、约10滴的过滤的Visine制剂。使用腔室容积为300μL和路径长度为10mm的标准石英比色皿来获得190-400nm范围内的已过滤Visine光谱。将300μL过滤后的Visine溶液的等分试样转移到15mL商业Visine瓶的复制品中,该瓶带有预装有约0.1g干燥的p-HEMA颗粒基质的新簇的塞子,并再过滤以获得次级UV光谱。在将这些颗粒用于药物吸收研究之前,将一批2g的p-HEMA颗粒在1L去离子水批次的2个循环中冲洗并干燥。采用该步骤以确保从这些颗粒中滤出的杂质的吸光度<0.1,从而能够使用紫外光谱准确表征Visine。基于最初的0.3mL再过滤的Visine制剂作为参考校准光谱,评估分配到p-HEMA颗粒基质中的Visine量。根据实测和参考校准光谱之间的最小二乘曲线拟合法,经过过滤和再过滤的Visine制剂的浓度估计为0.0967mg/mL和0.098mg/mL,从而满足药物吸收可忽略不计。拟合方法的更多详细信息也可以在其他参考资料中找到。在这些p-HEMA颗粒系统中计算出的0.04的Visine分配系数表明,基于颗粒与塞中夹带的制剂的1:1体积比,测试的第一批次的药物吸收率低至3.4%。图28C示出了通过填充有约0.1g的p-HEMA颗粒的过滤器从过滤后的Visine制剂的约300μL/天的Visine的吸收率。这些颗粒对Visine的吸收率对于测试的第一批低至3.4%(图28C),而对于连续9批测试的累积过滤的溶液(10滴约0.3ml)而言可忽略不计,表明p-HEMA颗粒为用于从商业的Visine干缓解制剂中选择性去除防腐剂的候选。

[0217] 材料

[0218] 甲基丙烯酸2-羟乙酯(HEMA,97%)和马来酸噻吗洛尔(≥98%)购自Sigma-

Aldrich Chemicals(St.Louis,MO,USA)。交联剂乙氧基化的(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9035)获自Sartomer(Warrington,PA,USA)。光引发剂Darocur®1173由Ciba Specialty Chemicals(Tarrytown,NY,USA)提供。Dulbecco的磷酸盐缓冲盐水(PBS)从Mediatech,Inc.(Manassas,VA,USA)购买。乙醇(200proof)购自Decon Laboratories Inc.(美国宾夕法尼亚州普鲁士国王)。所有化学品按原样使用,无需进一步纯化。

[0219] 3-甲基丙烯酰氧基-丙基-三(三甲基甲硅烷氧基)-硅烷或TRIS单体获自Wheaton Inc.(美国新泽西州米尔维尔)。左氧氟沙星(≥98%)和酒石酸溴莫尼定(≥97%)购自Alfa Aesar(Haverhill,MA,USA)和Asta Tech Inc.(美国宾夕法尼亚州布里斯托尔)。

[0220] 颗粒的制备

[0221] 将HEMA单体(1.4ml)、交联剂(SR9035)(0.1ml)、去离子(DI)水(12ml)和光引发剂Darocur®1173(20μl)混合在20ml小瓶中并在室温下以900rpm磁力搅拌20分钟。通过用纯氮气鼓泡30分钟吹扫混合物。脱气后,将混合物倒入55x17mm(直径x高度)的Pyrex®培养皿中,并通过UVB-10透射照明器(ULTRA-LUM INC,美国加利福尼亚州卡森市)用UV光照射2小时,强度在310nm处急剧峰值为16.50mW/cm^2。在UV固化过程中,覆盖培养皿以避免水蒸发和氧合,并通过35×6mm磁力搅拌棒以约90rpm搅拌混合物。聚合后,通过真空过滤从溶液中分离出p-HEMA凝胶颗粒,并用大量去离子水洗涤。将p-HEMA凝胶浸泡在60mL的纯乙醇中过夜,然后再次通过真空过滤从颗粒中分离出来,并用大量的去离子水洗涤。将p-HEMA凝胶转移至350ml去离子水中,并浸泡24小时。每24小时连续4天用一批新鲜的去离子水代替去离子水。最后,将p-HEMA凝胶颗粒在80℃的烘箱中干燥,并使用研钵将其粉碎成更细的颗粒,并保存用于随后的实验。

[0222] 采用相同的方案合成25(v/v%)HEMA/75(v/v%)甲基丙烯酸叔丁酯颗粒体系,添加的单体的组成分别为0.35mL HEMA和1.05mL甲基丙烯酸叔丁酯。可以通过在自由基聚合过程之前调节单体混合物批次中的体积比来合成甲基丙烯酸酯基单体的特定体积分数的不同制剂。

[0223] 滴眼剂瓶原型

[0224] 用于防腐剂去除研究的商业滴眼剂分配塑料瓶购自Topwel Inc。将滴眼剂瓶的标准塞拆下并在靠近塞喷嘴的位置填充两层111AM孔径的滤纸(直径9/32英寸的打孔)。放置滤纸层以确保来自填充过滤器的较细颗粒不会分配到过滤的滴眼剂制剂中。滤纸可以用适当设计的薄塑料过滤器代替,以达到相同的目的。该过滤器可以设计成使整个装置的水力阻力增加最小化。另外,此过滤器的材料不应结合任何药物。

[0225] 将约0.1g合成的pHEMA或(p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯)颗粒或0.07g p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒填充在靠近喷嘴的滤纸层上方的塞中。在添加一层滤布(0.7cm x 0.6cm)之前,塞的底部还要再覆盖两层11μM孔径的滤纸(直径9/32英寸的打孔),以确保颗粒在塞内部保持完整。用镊子或刮刀轻敲添加的滤布层,以压缩颗粒床并确保其在塞底部附近的位置。将过滤器/填充的塞安装在滴眼剂瓶的颈部,以完成建议的设计。图1示出了所设计的滴眼剂过滤瓶的照片表示。

[0226] 顶部的滤纸和底部的滤布潜在地有利于确保颗粒保留在尖端中。目的是确保颗粒的保留的这些过滤器的设计潜在地有利于确保水力渗透性不会显著降低并且药物与这些物质的结合最小。图20示出了通过3D打印制备的用于放置在瓶尖端中的保留过滤器的示

例。保留过滤器可以具有长缝的圆形孔，以在确保颗粒保留的同时实现高水力渗透性。0.1mm的尺寸将是优选的，以确保即使最小的颗粒也不会从尖端流出或落入制剂中。对于大于0.1毫米的颗粒，保留过滤器中孔的大小可以增加。

[0227] 替代地，可以将颗粒在所有侧面上完全封闭并且放置在固定器内，然后将固定器放置在尖端内。为保留过滤器描述的所有限制条件也与固定器组件相关。在替代设计中，可以将颗粒烧结以产生整料。可以将其他类型的颗粒与设计用于去除BAK的颗粒混合，以促进烧结。其他方法，例如使用合适的生物相容性胶可以用来设计整料。在将颗粒与合适的保留过滤器和/或固定器组件一起包装时，如果装置的边缘尽可能靠近，并且可能与液滴落下的尖端出口齐平，则可能很有用。这对于确保装置的边缘与尖端的出口之间没有空间很重要，其中滴眼剂滴入时所吸收的细菌可能会附着并生长。装置中的颗粒可以预装BAK或其他防腐剂，以使微生物在颗粒床内部生长的可能性降至最低。如果预先加载了BAK，则洗脱的眼液中BAK的浓度可能与颗粒中预先加载的浓度保持平衡。例如，如果加载到颗粒中的BAK的浓度为300ppm，并且BAK在颗粒中的分配系数为300，则洗脱的滴眼剂中的BAK的浓度可以为至少1ppm。

[0228] 图23示出了所设计的滴眼剂过滤瓶的示意表示。该图还显示了用于实验研究的不同过滤器塞及其尺寸。具有过滤器塞的滴眼剂瓶是由热塑性材料(例如聚乙烯或聚丙烯)设计的，在通过手指掌控施加足够的载荷后，该材料在室温下会表现出弹性变形。通过施加手指力来暂时性地改变瓶子的结构，从而压缩存在于滴眼剂瓶子中的空气，从而对瓶子中的活性药物制剂施加增大的压力。这允许通过存在于过滤器塞中的颗粒的填充床分配药物滴剂，从而使微粒选择性吸附苯扎氯铵。

[0229] 合成颗粒的形态

[0230] 光学显微镜图像是在盖恩斯维尔佛罗里达大学化学工程系的10X-100X数字单眼复合显微镜(Amscope)上获得的。成像的合成颗粒包括p-HEMA、p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)和p-HEMA(25v/v%)/TRIS(37.5v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒。将一批约0.01g不同组成的颗粒放在预先清洁的载玻片上，并以10倍的放大倍率成像。图2A示出了1mm p-HEMA聚集体的光学显微镜图像，图2B示出了10倍放大率的p-HEMA基质的图像。这些颗粒是使用甲基丙烯酸2-羟乙酯作为主要单体和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9305)交联剂合成的不规则形状的刚性聚集体。尽管p-HEMA基质的粒径分布较宽，但使用ImageJ软件从批次分析中随机选择了颗粒聚集体，估计平均粒径为0.79 0.961mm。图3和图4显示了精细的p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)和p-HEMA(25v/v%)/TRIS(37.5v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的放大倍数为10的图像。尽管这些颗粒的形状是不规则的，但是与p-HEMA颗粒相比，这些颗粒的特征是尺寸更小(<1mm且>0.5mm)。由于水溶液与滤床的接触时间增加，该特征有利于从药物/BAK制剂获得更高的BAK去除速率。

[0231] 图21A-E示出了10mm放大率的1-mm p-HEMA聚集体(图21C)和p-HEMA基质(图21C)的光学显微镜图像。这些颗粒是使用甲基丙烯酸2-羟乙酯作为主要单体和乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9305)交联剂合成的不规则形状的刚性聚集体。图21A和图21B示出了更精细的p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)和p-HEMA(15v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(85v/v)的放大倍数为10倍的图像。通过压缩将这些不规则的固体颗粒粉碎，并使用标准筛进行筛分，得到63-250μm大小的颗粒。探索压缩和筛分分析以获得均匀的粒度分布，

并避免在填充滤床中形成通道的可能性。使用ImageJ软件分析的颗粒基质图像得出的平均Feret直径为60-110μm,其与标准筛的筛孔直径一致。筛选分析的结果示于表5和图22。

[0232] 批次号:#1

指定筛目	筛开孔(μm)	保留的颗粒质量(g)	质量分数，x_i	平均粒径，按增量$\bar{D}_p$ (μm)	累积分数小于$\bar{D}_p$ (μm)
35	500	0.0898	0.0167	--	0.9833
60	250	0.1382	0.0257	375	0.9743
120	125	0.9694	0.1799	187.5	0.8201
230	63	3.1487	0.5845	94	0.4155
Pan	--	0.9413	0.1747	31.5	0.8253
筛分后损失的颗粒粉尘(< 63 μm)		0.1	0.0186	--	0.9814
合成颗粒的总质量(g)		5.3874			

[0233]

批次号：#2

指定筛目	筛开孔(μm)	保留的颗粒质量(g)	质量分数，x_i	平均粒径，按增量$\bar{D}_p$ (μm)	累积分数小于$\bar{D}_p$ (μm)
35	500	0.0865	0.01675	--	0.98325
60	250	0.1182	0.02789	375	0.97711
120	125	1.0675	0.20676	187.5	0.79324
230	63	2.9878	0.57869	94	0.42131
Pan	--	0.7685	0.14885	31.5	0.85115
筛分后损失的颗粒粉尘(< 63 μm)		0.1345	0.02605	--	0.97395
合成颗粒的总质量(g)		5.163			

[0234]

[0235] 表5:对2个不同的5g批次的p-HEMA(15v/v%)/TBM(85v/v%)进行的筛分分析

[0236] p-HEMA颗粒基质的水力渗透性

[0237] 通过将0.4535千克(1磅)的重量施加到装有1.5毫升去离子水的注射器上,测量装入标准3毫升鲁尔锁注射器中的p-HEMA颗粒的水力渗透性。通过测量洗脱预填充水通过p-HEMA颗粒床所需的时间来计算水的流量(Q)。使用达西定律计算聚甲基丙烯酸羟乙酯(p-HEMA)颗粒的2厘米填充床的水力渗透率,如以下给出

[0238] $$Q = \frac{Ak\Delta P}{\mu L} \quad \text{(等式 11)}$$

[0239] $$K = \frac{V\mu L}{t(mg)}$$

[0240] ,其中k是p-HEMA颗粒床的水力渗透率,A是床的截面积(m^2),V是在颗粒床上施加1

磅重后洗脱的去离子水的体积，ΔP是滤床上的压降，L是颗粒床的长度(2厘米)，m是在柱塞尖端附近施加的恒定负荷的质量(1磅或0.4536千克)，μ是去离子水的粘度(1cP)，g是重力引起的加速度(9.81m/s^2)。通过使用SR9035交联剂合成的p-HEMA颗粒的水力渗透率确定为2.513±0.599达西(平均值±SD)。这些颗粒的>1Da的高水力渗透率估计值满足功能性过滤器的设计目标，从而对流经填充床的制剂流具有低的阻力。

[0241] 设计了第二种方法来估计过滤材料的水力渗透率。具有过滤器塞的滴眼剂瓶是由热塑性材料(例如聚乙烯或聚丙烯)设计的，在通过手指掌控施加足够的载荷后，该材料在室温下会表现出弹性变形。通过施加手指力来暂时性地改变瓶子的结构，从而压缩存在于滴眼剂瓶子中的空气，从而对瓶子中的活性药物制剂施加增大的压力。移液器吸头安装在过滤塞顶部，该塞装有滴眼剂瓶中存在的25％p-HEMA/75％TBM颗粒，并用透明胶带固定。将过滤瓶倒转并用指尖力挤压，将瓶中的5ml去离子水推入填充床过滤器中。当去除施加的挤压压力时，瓶子内部的压力变得小于大气压，这导致尖端中的溶液流回到瓶子中。由于过滤器尖端安装有透明的移液器尖端，因此可以可视化并记录通过该窗口排出的去离子水，以分析液体的流速。使用装有颗粒的过滤器，排出的去离子水会被填充床颗粒提供一定的流动阻力，并持续排出，直到瓶内的气压恢复到大气压为止。通过测量溶液返回瓶的流速，我们可以利用达西定律计算填充颗粒的水力渗透率。由于温度变化可以忽略不计，并且在挤压前后滴眼剂瓶中的气体质量保持恒定，因此从理想气体定律中我们知道

[0242] $P_0V_0=P_f(V_0+\Delta V)$ (等式12)

[0243] 其中P_0是在瓶子被挤压之前滴眼剂瓶中的压力，其也等于大气压，P_f是瓶被挤压后在瓶中的压力，V_0是具有施加器的滴眼剂瓶被挤压之前空气的体积，ΔV对应于从瓶中推出的去离子水的量。表2列出了p-HEMA颗粒的水力渗透率值以及25％/75％p-HEMA/TBM颗粒的不同尺寸分数。注意，添加用于压缩和填充塞中的颗粒的滤布引起了对制剂流动的额外阻力。对于所有尺寸分数都可以观察到这一点，并导致水力渗透率降低。为解决此问题，用可渗透的滤纸替换了滤布层。所有尺寸分数的>1Da的高水力渗透率满足了过滤材料的主要设计约束之一。

[0244]

收集液量(V)-[mL]	时间(t)-[s]	水力渗透率(m^2)	液压渗透率(达西)
1	2.5	1.79783E-12	1.822
1.5	2.4	2.8091E-12	2.846
1.5	2.38	2.83271E-12	2.870
平均水力渗透率(达西)			2.513
标准偏差			0.599

25%HEMA/75%TBM 粒径(μm)	有滤布的平均值(达西)	从 Ergun 方程计算的	无滤布(达西)
63-125	0.99	1.18	1.87
125-250	1.57	4.67	2.70
250-500	1.94	18.72	3.86
＞500	3.99	74.82	5.41

[0245] 表6.p-HEMA颗粒的水力渗透性汇总以及25％/75％p-HEMA/TBM颗粒的不同尺寸分

数。

[0246] 界面张力

[0247] 使用名为Kruss DSA 100的商业自动化仪器(Drop Shape Analyzer),通过悬滴张力测量法测定过滤的眼科制剂的动态界面张力。悬垂液滴是将过滤的制剂的液滴悬浮在14号针头的尖端,以空气为周围相。轴对称制剂滴的轮廓以规则的时间间隔成像,并迭代拟合到Young-Laplace方程,以测量其动态表面张力随时间的变化。由于基于液滴曲率和制剂浓度的界面张力的高速且精确的估计,因此通常采用这种稳健的方法。

[0248] BAK是阳离子表面活性剂,因此包含BAK的溶液的表面张力低于水的表面张力,这可用于确定溶液中BAK的浓度。通过测量浓度范围为0.002至2mg/mL的BAK溶液的动态表面张力来构建将溶液表面张力与BAK浓度相关的校准曲线,如图5和图25所示。对于含有阳离子表面活性剂BAK的水性体系,动态界面张力会迅速降低,直到获得平衡的表面张力。制剂的动态表面张力达到平衡状态可能需要的时间范围约为12分钟。超过12分钟的时间间隔未观察到明显变化。平衡界面张力,即悬浮制剂在产生界面表面12分钟后的动态界面张力,用于构建平衡界面张力的校准曲线,如图6所示,其是校准溶液中BAK浓度的函数。由于界面张力的动力学受到界面表面上游离表面活性剂单元的吸附和解吸动力学的限制,因此稳态朗格缪尔吸附等温线模型与

[0249] $$\Gamma_{eq} = \frac{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma\infty c\right]}{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)c+1\right]} \quad \text{(等式 13)}$$

[0250] 朗格缪尔表面状态方程用于关联平衡界面张力和过滤后的制剂浓度。稳态朗格缪尔吸附等温线,且状态方程为

[0251] $$\Upsilon_0 - \gamma = -RT\Gamma\infty \ln\left(1 - {\Gamma_{eq}}/{\Gamma_\infty}\right) \quad \text{(等式 14)}$$

$$\Upsilon_0 - \gamma = RT\Gamma\infty \ln\left(1 + \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)c\right)$$

[0252] ,其中Γ_{eq}是平衡摩尔表面浓度,Γ_∞是最大摩尔表面浓度,C是水性制剂的体相浓度,α和β是吸附和解吸常数,R是理想气体常数,γ_0是纯溶剂(PBS)的界面张力,γ是产生界面表面12分钟后记录的平衡界面张力,T是获取药物/BAK制剂界面张力的操作温度(室温298K下记录)。使用最小二乘最小化方案拟合实验平衡表面张力值,并在朗格缪尔吸附等温线模型中计算拟合参数。拟合参数Γ_∞、最大表面覆盖率和(β/α),吸附和解吸速率常数之比分别估计为611.606m^3/mol和2.352x10^{-6}mol/m^2。利用可能有利的拟合参数,包括Γ_∞、最大表面覆盖率和(β/α),根据稳态朗格缪尔吸附等温线,计算出评估的速率常数之比、过滤后制剂中BAK的浓度。

[0253] 选择性去除BAK

[0254] 通过改良的带有锥形塞的30mL滴眼剂瓶评估选择性去除BAK的功效,该塞预先装有约0.1g的p-HEMA或(p-HEMA/TRIS/甲基丙烯酸叔丁酯)颗粒或0.07g p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒。在安装塞之前,将设计的滴眼剂瓶装满10mL药物/PBS溶液。为了测试,将滴眼剂瓶倒置,然后挤压以递送0.5ml的等分试样、约15滴的过滤的药物制剂。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。使用带刻度的3mL鲁尔锁注射器和针头

从小瓶或微孔板中取出定剂量的制剂。通过将定剂量溶液的流速保持在100μl/min,从14号针头上悬垂下来的30μL过滤后制剂的悬垂液滴就产生。在DSA Kruss Pendant液滴张力计上进行过滤后药物制剂的界面张力测量。在连续批次的过滤后制剂(0.5mL)撤回之间分配24小时的剂量方案,并监测其表面张力。所有界面张力测量均在约25℃的室温下进行。

[0255] 紫外线吸收

[0256] 用于该研究的实验室制造的亲水性药物制剂包括马来酸噻吗洛尔(0.5%)、左氧氟沙星(0.5%),多佐胺(2%)、酒石酸溴莫尼定(0.2%)、毛果芸香碱(0.1wt.%)和Combigan(酒石酸溴莫尼定(0.2wt.%)和马来酸噻吗洛尔的治疗制剂的组合)。使用的商业制剂包括Visine®干眼缓解润滑滴眼剂和马来酸噻吗洛尔滴眼剂,无需进一步加工即可提供。通过使它们涡旋混合一分钟来制备药物在PBS中的水溶液,以确保在进行UV-Vis光谱测量之前将其完全混合。另外将多佐胺(2%)的PBS水溶液保持磁力搅拌过夜,以确保药物完全溶解。通过UV-Vis光谱分析(GENESYS TM 10UV,Thermo Spectronic,Rochester,NY,USA)定量了滴剂中p-HEMA和p-HEMA(25v/v%)/甲基丙烯酸叔丁酯(75v/v%)颗粒系统对所有亲水药物的吸收。分别在噻吗洛尔280-310nm、左氧氟沙星265-310nm、溴莫尼定210-300nm、毛果芸香碱210-250nm、Combigan 210-310、市售Visine®制剂190-240nm、多佐胺220-290nm的光谱范围内获得过滤的药物/PBS制剂的UV光谱。通过测量和参考校准光谱之间的最小二乘方拟合法确定过滤后制剂中药物的浓度。MATLAB的fminsearch模块用于推断过滤溶液中药物浓度的最佳值。

[0257] 颗粒基质对药物的吸收

[0258] p-HEMA、p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯和p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯/TRIS颗粒系统对亲水性药物的吸收通过具有预先装有约0.1克p-HEMA或(p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯/TRIS)颗粒或0.07克p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的锥形塞的改良型5mL滴眼瓶进行评估。在安装塞之前,将设计的滴眼剂瓶装满5mL药物/PBS溶液。为了进行测试,将滴眼剂瓶倒置,然后以最佳力挤压,以递送一滴过滤后的制剂。

[0259] 以一天的时间间隔为每个过滤液滴获得过滤制剂的UV光谱测量值,以监测p-HEMA和p-HEMA/甲基丙烯酸叔丁酯颗粒的药物吸收。由于PBS水溶液(0.5%)中的高药物浓度限制了UV-Vis测量,因此将噻吗洛尔(0.5%)和左氧氟沙星(0.5%)的过滤液滴稀释100倍以获得定量测量结果。类似地,使用300倍稀释液获得多佐胺/PBS溶液的紫外光谱。

[0260] 疏水性药物

[0261] 材料选择

[0262] 由pHEMA颗粒制成的塞可有效去除BAK,但在最初的几滴中,疏水性药物地塞米松的浓度明显下降。疏水性药物可能无法结合比pHEMA亲水的基质。一种可能的改进是测试BAK和药物与甲基丙烯酸的结合。

[0263] 材料:

[0264] 甲基丙烯酸、甲基丙烯酸2-羟乙酯和过硫酸钾购自Sigma-Aldrich。比马前列素和拉坦前列素购自Carbosynth。苯扎氯铵购自MP Biomedicals。二甘醇二甲基丙烯酸酯(DEGDMA)购自PolySciences,Inc.。SR-9035由Sartomer提供。Darocur TPO和Darocur 1173由Ciba Specialty Chemicals提供。磷酸盐缓冲盐水1x(PBS)从Mediatech,Inc.购买。玻璃珠(0.1毫米直径,CAT号11079101)从BioSpec购买。

[0265] 分配系数：

[0266] 通过使单体混合物与水聚合来制备平片比制造颗粒容易。因此，在制造甲基丙烯酸(MAA)颗粒之前，通过将2.7mL单体的混合物与2mL去离子水进行光聚合制备100微米厚的水凝胶片来测量分配系数。加入8mg Darocur TPO。然后将凝胶切成1cm×1cm的正方形。用去离子水浸泡24小时清洗后，测量凝胶以确定其湿重。将凝胶干燥并称重以确定其干重。此后，将凝胶用PBS再水化，然后放入100μg mL-1BAK/PBS溶液或250μg mL-1比马前列素/PBS溶液中。每24小时测量一次溶液以确定吸收。达到平衡后，将凝胶置于空白PBS中以测量释放。然后可以将结果用于计算分配系数(K)。从分配系数中减去水分数，得到K-f。

[0267] 图29示出了HEMA/MAA凝胶的分配系数数据。MAA的增加导致药物分配系数的线性下降。100％甲基丙烯酸凝胶(具有1％交联剂)的分配系数为0.39±0.15。未显示BAK的分配系数。纯HEMA的分配系数约为400，MAA的分配系数约为800，这表明甲基丙烯酸在从溶液中去除BAK方面优于HEMA。

[0268] 颗粒和TIP制剂

[0269] 通过将1.5mL单体/交联剂与12mL去离子水混合在一起来合成水凝胶颗粒。使用高浓度的交联剂是因为甲基丙烯酸(MAA)颗粒会明显膨胀，这在TIP中是不希望的。还使用了亲水性交联剂，因为药物可能以高浓度结合到疏水性交联剂上。用氮气吹扫溶液30分钟。为了进行光引发，添加了20μL Darocur1173。然后用UVB-10透照仪(ULTRA•LUM INC，Carson，CA，USA)以UV光照射溶液6小时，其强度为16.50mW/cm2，在310nm处有急剧峰值。将该溶液用搅拌棒以300rpm混合。为了热引发，加入8mg过硫酸钾。然后将溶液置于60℃的热水浴中，并用搅拌棒以300rpm混合。

[0270] 聚合后，用多次去离子水浸泡来清洗溶液。每次浸泡后，将颗粒用真空泵抽并干燥。所用热引发颗粒的细粒度需要较大的筛目尺寸，以防止过滤器堵塞。洗涤5次后，除去0.1克颗粒，并将其置于3毫升PBS中，放置24小时。然后分析溶液以确定水凝胶物质渗入溶液的水平。如果吸光度峰大于0.1，则使颗粒返回以进行另外5次洗涤。

[0271] 将颗粒清洗并干燥至最终时间后，首先将两层滤纸放到吸头中，再填充0.1-0.15g的材料，然后再在尖端中放两层滤纸，从而制得过滤器尖端。

[0272] 装在TIP中的颗粒的BAK吸收

[0273] 使用0.1mg mL-1BAK/PBS溶液测量通过过滤器吸收的苯扎氯铵。滴眼瓶中装有5mL BAK溶液，然后用吸头和过滤器盖好。然后将五滴洗脱到200μL比色皿中，然后使用紫外可见光分光光度法测量洗脱体积。24小时后重复该过程。这样就可以每天快速连续洗脱5滴。

[0274] 然后，可以使用苯扎氯铵和另一种水凝胶材料的两个拟合参数来分析测量结果。通过使PBS流过过滤器来收集水凝胶材料的UV-vis光谱。

[0275] 装在TIP中的颗粒的药物吸收

[0276] 药物吸收使用250μg mL-1比马前列素/PBS溶液和50μg mL-1拉坦前列素/PBS溶液。在单滴基础上分析吸收。将一滴洗脱到200μL比色皿中，同时将比色皿放在秤上。这允许测量洗脱的质量。用PBS稀释滴剂以达到测量体积。对于比马前列素，将洗脱的单滴稀释10倍。对于拉坦前列素，将一个洗脱的液滴稀释4倍，需要一个固定器来升高比色皿的平台。

[0277] 稀释后，用紫外可见分光光度法测量样品。然后可以将测量结果与两个参数进行拟合，类似于BAK的分析方法。

[0278] 图30检查了75/25MAA/HEMA过滤器对比马前列素的吸收。测量的最大吸收约为64.0%,这与测得的75/25分数的分配系数相符,后者预测第二滴时吸收率为67.9%。但是,这样的吸收量太高,超过了<5%的可接受目标。

[0279] 由于吸收量高,HEMA已从过滤器制剂中完全去除。MAA的高溶胀度导致更高数量的交联剂,因此选择了DEGDMA的亲水性交联剂,并以20%至80%的重量分数添加。高于50%交联剂的分数开始对BAK的吸收不足,这很可能是由于动态时间减少所致。追求分数为60%的MAA和40%的交联剂。图31表明该过滤器具有足够的BAK吸收率(>95%)。图32A和B显示,与以前的情况相比,两种药物的吸收均降低,但比马前列素的最大吸收量为18%±7%(n=12),拉坦前列素的最大吸收量为24%±10%(n=9)仍在可接受的范围内。纯玻璃珠的过滤器观察到比马前列素的吸收可忽略不计(图33),并与60/40MAA/DEGDMA颗粒混合以尝试减少药物吸收。

[0280] 图34A和B显示,对于两种药物,由于存在玻璃珠,药物吸收降低至<10%。不受理论的束缚,认为这种大的减少部分是因为玻璃珠不渗出材料,这意味着所报告的没有玻璃的结果由于颗粒材料而受到更多的干扰,因此过度报告了吸收。图35显示用50/50水凝胶/玻璃滤器仍保持BAK吸收(>95%)。然而,将玻璃引入颗粒中可能导致不均匀的混合,因此这种过滤器可能在两种过滤材料中的含量不一致。

[0281] 尺寸分析

[0282] 筛分颗粒以收集直径在63-125μm范围内的颗粒。然后将125μm垫片的筛目用作校准曲线,以确定颗粒的平均直径。

[0283] 图36A-C示出了60/40MAA/DEGDMA(热引发的)颗粒和0.1mm玻璃珠的图像。水凝胶颗粒外观呈玻璃状,看起来是球形或较大颗粒的碎片,这些颗粒被粉碎至指定大小。ImageJ分析显示平均直径为94±15μm。通过热引发形成的许多颗粒无需粉碎即可通过125μm筛子。

[0284] 也可以研究其他亲水性单体。其他亲水性隐形眼镜单体包括N-乙烯基吡咯烷酮(NVP)和N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)。单个初步分配系数分析表明,NVP比MAA吸收更高的BAK。发现单次运行的80%DMA、20%SR-9035凝胶的比马前列素K值为0.22。

[0285] 通过整合到滴眼剂瓶原型中的pHEMA-MMA颗粒从比马前列素溶液中去除BAK

[0286] 使用2mL单体溶液、2.7mL水、10μL乙二醇二甲基丙烯酸酯作为交联剂和6mg Darocur TPO作为光引发剂,合成pHEMA-MMA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微米厚的模具中在紫外线下固化,然后切成质量约为50毫克的碎片。一些凝胶上装有BAK,以提供3x(或300ppm)的初始浓度,并置于3mL溶液(0.025%比马前列素/PBS 1x或0.2%BAK/PBS)中。使用紫外可见分光光度法测量溶液中的浓度。在达到平衡后,将凝胶置于3mL空白PBS中,并通过UV-可见分光光度法监测释放。吸收和释放平衡浓度用于计算分配系数。图37和38是比马前列素和BAK对于各种凝胶共聚物组合物的分配系数的图。在较高的MAA浓度下,比马前列素倾向于保留在溶液中,而对于所有凝胶共聚物组合物,BAK都强烈地分配到凝胶中。

[0287] 从装有0.06g p-HEMA颗粒的瓶子中洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0288] 由1.4ml的HEMA单体、0.1ml的交联剂(SR9035)、12ml的去离子(DI)水和20μl的光引发剂Darocur®1173制成凝胶,将其混合在20ml的小瓶中,然后放在紫外线下并在持续搅拌下产生颗粒。通过将孔径为11微米的滤纸插入层中来制备滤嘴,并将0.06g的p-HEMA颗

粒放入滤嘴中。压缩颗粒，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％比马前列素/PBS 1x。

[0289] 滴出一定剂量，并使用紫外可见分光光度法进行测量，并与未通过过滤器的液滴进行比较，以确定药物和BAK的吸收百分比。如图39所示，在分配14滴之后，几乎没有或没有额外的比马前列素吸收在凝胶颗粒中。

[0290] 从装有0.1g 75:25HEMA-MAA颗粒的瓶子中洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0291] 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的光引发剂Darocur®1173制成凝胶75:25HEMA-MAA，将其混合在20ml的小瓶中，然后放在紫外线下并在持续搅拌下产生颗粒。首先将孔径为11微米的滤纸和0.06g的p-HEMA颗粒插入滤嘴中，以制备滤嘴。压缩颗粒，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL 0.01％比马前列素/PBS 1x。滴出液滴并通过紫外可见分光光度法测量，并且相对于未通过过滤器的液滴确定吸收百分比。如图40所示，在分配10滴之后，几乎没有或没有额外的比马前列素吸收在凝胶颗粒中。

[0292] 从装有0.1g 75:25HEMA-MAA颗粒的瓶子中洗脱液滴中的比马前列素浓度，该颗粒装有300ppm BAK

[0293] 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的光引发剂Darocur®1173制成凝胶75:25HEMA-MAA，将其混合在20ml的小瓶中，然后放在紫外线下并在持续搅拌下产生颗粒。将颗粒的1g部分放入3g 1x BAK/水溶液中。10天后BAK的完全吸收使颗粒上的浓度达到3倍。首先将孔径为11微米的滤纸和0.06g的p-HEMA颗粒插入滤嘴中，以制备滤嘴。压缩颗粒，然后用滤布覆盖。然后在瓶中装入5mL0.01％比马前列素/PBS 1x。滴出液滴并通过紫外可见分光光度法测量，并且相对于未通过过滤器的液滴确定吸收百分比。如图41所示，在分配8滴之后，大多数比马前列素通过了凝胶颗粒。

[0294] 比马前列素在25:75HEMA-MAA凝胶颗粒中的分配系数

[0295] 在25/75pHEMA/MAA凝胶中比马前列素的分配系数发现，凝胶的比马前列素的分配系数(K)非常低，为0.2±0.1，3x BAK的分配系数为0.5±0.2。

[0296] 从装有0.1g 75:25HEMA-MAA凝胶颗粒的瓶子中洗脱液滴中的比马前列素浓度

[0297] 在50微米厚的模具中在紫外线下固化后，由1.5mL tBM和0.5mL MAA、10μL二甘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微米孔径的滤纸层中并将0.06g的p-HEMA颗粒放入滤嘴中来制备滤嘴。将这些颗粒压缩，然后用滤布覆盖。然后在瓶子中装入5mL的0.01％比马前列素/PBS 1x，并通过紫外可见光分光光度法对液滴进行计量和测量，并与未通过过滤器的液滴进行比较。如图41所示，在凝胶颗粒中仅吸收了少量的比马前列素。

[0298] 从商业滴眼剂中去除BAK

[0299] 滴眼剂瓶的塞(尖端)装有0.1g p-HEMA颗粒用于马来酸噻吗洛尔商业制剂(Sandoz Inc.)和0.1g p-HEMA/MAA颗粒用于比马前列素商业制剂(Allegran Inc.)。对于每次测量，从滴眼剂瓶中计量出约0.5mL的商业制剂，并用标准的3mL注射器抽取0.5mL的过滤后的制剂进行悬滴测量。通过张力计进行液滴形状分析以提取过滤的制剂的表面张力数据。使用具有平衡界面表面张力数据作为BAK浓度的函数的校准曲线来估计从过滤的滴眼剂制剂中去除的浓度和BAK分数。进行制剂的定期表面张力测量以监测BAK去除分数。图42

显示了其界面表面张力拟合朗格缪尔表面活性剂吸附等温线模型,该模型允许通过表面张力估算BAK浓度。

[0300] 稳态朗格缪尔吸附等温线模型和朗格缪尔表面状态方程用于拟合平衡界面张力数据,如下给出:

[0301] $$\Gamma_{eq} = \frac{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty}c\right]}{\left[\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)\Gamma_{\infty}c + 1\right]}$$

[0302] $$\gamma_0 - \gamma = -RT\Gamma_{\infty}\ln\left(1 - {}^{\Gamma_{eq}}\!/_{\Gamma_{\infty}}\right) \quad \rightarrow \quad \gamma_0 - \gamma = RT\Gamma_{\infty}\ln\left(1 + \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)c\right)$$

[0303] 使用最小二乘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(动力学速率常数的比率)分别估计为0.003309mol/m^2和462.14m^3/mol。

[0304] 从商业比马前列素制剂(Allegran Inc.)中去除苯扎氯铵

[0305] 制备包含25v/v%HEMA和75v/v%MAA的颗粒凝胶,并使用商业化的比马前列素制剂测试其对BAK的去除,该制剂在pH 7±0.5的磷酸钠缓冲液中具有0.1mg/mL的比马前列素和0.2mg/mL的BAK。图43显示了对15滴33.33μL滴液测得的界面表面张力,图44显示了通过紫外可见光分光光度法测得的溶液中的BAK去除率,该溶液通过了装有粉状颗粒凝胶的尖端。将聚合的混合物粉碎成细粉。再次观察到高水平的BAK去除。

[0306] 液滴测量的SOP如下。

[0307] 通过紫外可见光分光光度法进行单眼液滴测量和分析。

[0308] 1.目的

[0309] 本标准操作程序(SOP)描述了用于分析从滴眼剂瓶中释放的单个滴剂中试剂(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剂瓶。滴眼剂中浓度的量化允许计算插入的过滤器对试剂的吸收百分比。

[0310] 2.材料

[0311] 2.1.滴眼剂瓶

[0312] 2.2.滴眼剂瓶尖端(带或不带过滤器)

[0313] 2.3.滴眼剂瓶盖

[0314] 2.4. 0.5-5mL移液器(Fisherbrand Elite)

[0315] 2.5. 100-1000μL移液器(Fisherbrand Elite)

[0316] 2.6. 20-200μL移液器(Fisherbrand Elite)

[0317] 2.7.移液器尖端(Fisherbrand Elite)

[0318] 2.8.微型石英比色皿,白壁,0.4mL,10mm,样品池,比色皿,光谱仪,1cm(Science Outlet)

[0319] 2.9.质量天平(Denver Instrument M-220D)

[0320] 2.10.紫外可见分光光度计(ThermoSpectronic Genesys 10UV)

[0321] 3.试剂

[0322] 3.1.磷酸盐缓冲盐水,1X[PBS](Corning)

[0323] 3.2.乙醇(200proof,Fisher Scientific)

[0324] 3.3.去离子水[DI水]

[0325] 3.4.滴眼剂瓶制剂(每个实验有所不同)

[0326] 4.程序

[0327] 4.1.清洁比色皿

[0328] 在整个程序中可以重复执行本节的步骤。使用时,引用本节

[0329] 4.1.1.清除比色皿内部的残留液体

[0330] 4.1.2.向比色皿中加入去离子水,然后倒空比色皿

[0331] 4.1.3.第二次用去离子水填充比色皿,然后倒空比色皿

[0332] 4.1.4.向比色皿中加入乙醇,然后倒空比色皿

[0333] 4.1.5.向比色皿中加入去离子水,然后倒空比色皿

[0334] 4.1.6.向比色皿中加入去离子水,然后倒空比色皿

[0335] 4.1.7.风干比色皿直到干

[0336] 4.2.滴眼剂瓶组件

[0337] 4.2.1.如果尚未组装,收集滴眼剂瓶、尖端和制剂

[0338] 4.2.2.将制剂插入滴眼剂瓶中

[0339] 4.2.3.将尖端插入瓶中

[0340] 4.2.4.瓶盖

[0341] 4.2.5.如果需要平衡,请转到第4.3节。如果不是,请跳至4.4

[0342] 4.3.平衡(仅过滤器)

[0343] 平衡允许制剂和过滤器之间的接触时间,以使过滤器充满所需的试剂,以防止在滴眼剂使用过程中吸收。

[0344] 4.3.1.小心地倒置瓶子,使瓶盖和瓶尖朝下

[0345] 4.3.2.标记开始时间并保持倒转所需的时间

[0346] 4.3.3.定期检查瓶子以确保制剂不泄漏

[0347] 4.3.4.经过所需的时间后,将滴眼剂瓶放回直立位置

[0348] 4.3.5.继续第4.4节测量滴眼剂

[0349] 4.4.滴眼剂测量

[0350] 4.4.1.用去离子水清洁比色皿外部

[0351] 4.4.2.按照第4.1节清洁比色皿内部

[0352] 4.4.3.用PBS填充比色皿

[0353] 4.4.4.将比色皿插入紫外可见分光光度计

[0354] 4.4.5.关闭紫外可见分光光度计并设置为空白

[0355] 注意:波长和紫外可见光设置可能取决于使用的制剂

[0356] 4.4.6.设置完空白后,取出比色皿

[0357] 4.4.7.遵循第4.1节的清洁程序

[0358] 4.4.8.将比色皿放在质量天平上

[0359] 4.4.9.皮重

[0360] 4.4.10.取下滴眼剂瓶,倒转并按住比色皿

[0361] 4.4.11.轻轻挤压滴眼剂瓶,直到单滴落入比色皿中

[0362] 4.4.12.记录比色皿中液滴的质量

[0363] 4.4.13.将滴眼剂瓶返回存放

[0364] 4.4.14.计算所需的PBS稀释质量

[0365] 注意:PBS的添加量可能会根据所需的稀释度而变化

[0366] 4.4.15.使用适当的移液器和移液器吸头将所需质量的PBS加入比色皿中,记录添加的质量

[0367] 4.4.16.轻轻摇动比色皿进行混合

[0368] 4.4.17.将比色皿放在紫外可见分光光度计内

[0369] 4.4.18.关闭紫外可见分光光度计并测量样品

[0370] 4.4.19.记录数据

[0371] 4.4.20.取下比色皿并按照4.1节进行清洁。

[0372] 4.4.21.如果测量具有相同制剂的第二个样品,从步骤4.4.8开始

[0373] 5.数据分析

[0374] 该程序在从滴眼剂瓶出来后收集制剂溶液稀释后的液滴的光谱。为了计算浓度,可以将光谱与校准曲线进行比较,该校准曲线是已知浓度溶液的测量光谱。比较这两者,以找到测量曲线的光谱高度与校准曲线的光谱高度之间的比率,该比率与它们的浓度相同。对于此程序,通过第4.4节中列出的程序收集校准曲线,但要使用已知浓度的溶液(通常是起始溶液)。该溶液未通过任何过滤器送出,并显示不吸收溶液的情况。

[0375] 一旦测量了液滴并将其与校准曲线进行比较,就可以将其转换为浓度,当考虑稀释时,可以显示所吸收的药物量。消失的质量的该分数被认为是过滤器的吸收百分比。

[0376] 去除BAK的标准操作程序。

[0377] 目的/背景

[0378] 该程序的目的是为评估从商业滴眼剂中去除苯扎氯铵提供信息。商业的多剂量眼科制剂具有增加的防腐剂含量,即苯扎氯铵,以保持制剂的无菌性。多剂量制剂的高频率给药导致此类防腐剂的全身吸收增加。这会对角膜造成不可挽回的伤害。由p-HEMA或p-HEMA/MAA颗粒制成的过滤器旨在提供安全的多剂量无防腐剂制剂。由于在过滤的制剂中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去除防腐剂的比例。该程序仅使用悬垂液滴张力计中的最少量背景来遵循操作规程,同时要进行完整的描述以执行用于评估BAK去除率的详细表面张力测量。

化学品：

- 单体：Sigma-Aldrich Chemicals(St. Louis, MO, USA)的甲基丙烯酸 2-羟乙酯(HEMA，97%)单体和甲基丙烯酸(99%)
- 交联剂：获自 Sartomer(美国宾夕法尼亚州沃灵顿)的乙氧基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9035)
- 光引发剂：光引发剂 Darocur®1173 由 Ciba Specialty Chemicals(Tarrytown, NY, USA)提供。
- 乙醇(200 proof)来自 Decon Laboratories Inc.(King of Prussia, PA, USA)
- 苯扎氯铵来自 MP Biomedicals LLC
- 去离子水

[0379]

材料和设备：

- Whatman©国际限制的滤纸尺寸 1(直径 11cm，孔径 11μm)
- 美国新泽西州富兰克林湖 BD 公司的 Luer Lok 针头注射器
- Creative Hobbies 的 14 号 1.5 英寸精密施用器分配器针
- 来自美国肯塔基州列克星敦 Topwell Inc.的标准 30 毫升滴眼剂瓶

程序

过滤器床的制备

□ 卸下设计的滴眼剂瓶的标准尖端或塞。

□ 检查塞(滴头)，确保其没有碎裂或破裂。

□ 用两层滤纸填充塞的喷嘴。确保滤纸(根据塞喷嘴的公称直径预先切割)覆盖喷嘴。这是为了确保不会将填充过滤器中的较细颗粒与过滤后的滴眼剂一起分配。

□ 测量约 0.1 g 预制的 p-HEMA 或 p-HEMA/MAA 颗粒。用颗粒填充塞喷嘴下方的区域。

□ 用一层滤布覆盖塞的底部，以确保它们在塞中完好无损。

□ 用镊子轻轻敲打滤布层，以确保其在塞底部附近完好无损。

□ 将过滤器/填充塞安装到滴眼剂瓶的颈部，以完成建议的设计。

□ 确保所有滴眼剂瓶上都标有内容物和包装颗粒的类型。

[0380]

清洁颗粒的一般指南

□ 从设计的滴眼剂瓶中取出装有颗粒的塞。

□ 转移 10-15 毫升 Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水(PBS)到滴眼剂瓶中并安装填充塞回到瓶上。

□ 轻轻挤压滴眼剂瓶，从滴眼剂瓶中取出 10 毫升转移的磷酸盐缓冲盐水。该步骤确保了过滤器床中的杂质在暴露于 PBS 后会被滤出。

□ 从设计的滴眼剂瓶中取出清洁的过滤器。

□ 转移滴眼剂之前，用去离子水冲洗滴眼剂瓶并风干。

□ 转移 10-15 毫升商业滴眼剂制剂(0.01%苯扎氯铵)到滴眼剂瓶中并安装清洁的过滤器回到瓶子上。

表面张力测量前的指南

□ 用嵌入式过滤器轻轻挤压滴眼剂瓶，以取出 0.5 毫升的商业滴眼剂。取出 0.5 ml 的初始剂量，以避免稀释过滤后的制剂。

□ 定量出 0.5 毫升(15 滴，每滴约 33 微升)，以测量过滤后制剂的表面张力。24 小时后，取出另一批过滤的制剂(0.5 mL)，并监测过滤的制剂的表面张力。

□ 使用标准的 5 ml 小瓶或微孔板收集过滤的制剂以进行表面张力测量。在收集定量的制剂之前，用丙酮和去离子水冲洗小瓶或微孔板的表面。

□ 使用新的鲁尔锁注射器和针头，从小瓶或微孔板中取出定量的制剂。

使用悬垂液滴张力计测量表面张力

本节适用于 DSA Kruss 悬垂液滴张力计和 DSA v 1.9 液滴形状分析仪的使用者，帮助他们执行界面表面张力测量。

□ 开启 DSA100 悬垂液滴张力计。在撰写本文时，DSA v.1.9 是用于操作张力计进行表面张力测量的软件包。使用快捷方式图标启动 DSA1 软件。

□ 确保倾斜角度设置为 0°

□ 选择以下菜单项 *FG >获取*将图像传输设置为实时模式。另外，快捷键 *F5* 也可以用来这样做。

[0381]

□ 在菜单中，*选项*下，*依次选择选项液滴类型和子类型。确保将液滴类型选择为"悬垂[PD]"并选择为子类型；液滴的配置设置为顶部->底部。*

□ 将装有定量的制剂的鲁尔锁注射器安装到手动沉积系统中。如果注射器柱塞的尖端与沉积系统未对齐，单击 DSA 设备控制面板下的"重新填充"选项卡。这将使沉积系统中存在的旋钮的位置向上移动，以为柱塞留出空间。

□ 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。另外，针的位置也可以通过快捷键 Page Up 和 Page Down 控制。

□ 调节镜头变焦，使针的图像占据框的中心。通过旋转 DSA 100 设备左上方的"缩放"旋钮来完成此操作。为了调整图像的清晰度，单击*选项>聚焦助手*，然后调整 DSA100 设备左上方的聚焦旋钮。"中位数"字段采用颜色编码，应显示为绿色，表示较大的数值。中间值的合适范围是 75-80。或者，可以分别使用快捷键 Home 和 End 来调整焦距。

- 在设备控制面板中选择“剂量”选项卡。可以使用剂量选项卡中的两个操作按钮来分配注射器中的制剂。箭头的方向对应于注射器柱塞的运动。单击带有向上箭头的按钮以从注射器中滴出一滴。
- 确保定量给料模式设置为连续。可以通过输入字段或滑动控制器输入给料速度。由于注射器中过滤后的制剂的体积仅为 0.5 ml，因此建议设置的流速为 20 – 200 µl/min。较高的给液速度不适用于产生液滴，而仅适用于清空注射器中的内容物。
- 调整变焦和针高，以使液滴占据整个框高度的 80%。该图像包含三色线。这些线定义了软件用来评估制剂的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。
- 确保顶部的两条线位于针的区域内。针的宽度在这两条线之间测量。下线放置在制剂滴和针之间的过渡点下方。该软件使用此线下方的液滴曲率来评估表面张力。
- 基于针头宽度的手动校准：液滴的标准图像相对于图像的 8 英寸水平宽度包含 768 个像素。用于悬垂液滴测量的 14 号 1.5 英寸精密针的标称外径为 0.5144 毫米。可以使用定制软件来导入液滴图像并估计针的宽度(以英寸为单位)。图像的比例或放大倍数根据针头直径计算。

[0382]

$$\begin{aligned} &\textit{放大倍数}\,[MAG] \\ &= \frac{\textit{相对于水平宽度，图像中包含的像素数}[768]}{\textit{液滴图像的水平宽度}[8"]} \\ &\times \frac{\textit{针头宽度基于其在液滴图像中所占的区域}[x"]}{14\ \textit{号针的标称外径}[0.5144\ mm]} \\ &= Y\ \textit{像素}/mm \end{aligned}$$

- *在选项下的菜单中，单击液滴信息，然后检查其各自输入字段下的参数值。确保将针直径和计算出的放大倍数设置为正确的值。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的密度。*

□ 设置完所有参数后，单击菜单下方符号栏中的符号。DSA1 确定并提取液滴形状，该形状由围绕液滴的绿色/红色轮廓指示。

□ 单击符号栏中的符号。使用杨-拉普拉斯拟合来计算制剂的表面张力。测量值出现在“结果”窗口中。

□ 要监视作为时间函数的制剂的表面张力，即测量制剂的动态表面张力，

[0383] 请单击选项下的 Tracker-man。输入动态测量的持续时间，并确保选中以下项目“提取配置文件和计算”。启动功能以按固定的时间间隔获取制剂的界面表面张力估计值。

□ 24 小时后，取出另一批过滤后的制剂，0.5 ml(约 15 滴，每滴约 33 μl)并监测过滤后的制剂的表面张力。重复测量，直到定量出 10 毫升制剂。

以下是用于制备水凝胶颗粒的 SOP。

[0384] 用于滴眼剂过滤器的水凝胶颗粒的制备

1.0目的

本 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，以制造在设计用于眼科药物溶液的过滤尖端中用于吸收苯扎氯铵(BAK)的颗粒。

2.0试剂和材料

2.1 化学品

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

2.1.2 交联剂：获自 Sartomer(美国宾夕法尼亚州沃灵顿)的乙基化(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(SR9035)

2.1.3 光引发剂：光引发剂 Darocur®1173 由 Ciba Specialty Chemicals(Tarrytown, NY, USA)提供。

2.1.4 乙醇(200 proof)来自 Decon Laboratories Inc.(美国宾夕法尼亚州普鲁士国王)。

2.1.5 去离子水。

2.2 材料和设备：

2.2.1 升烧杯(Fisher Industries)

2.2.2 电磁搅拌器(约 5cm*0.6cm)

2.2.3 抹刀

2.2.4 封口膜(Bemis 实验室膜 4'* 4')

2.2.5 研钵(13cm*5cm)和杵(13cm*3cm)

2.2.6 Whatman©国际限制的滤纸尺寸 1(直径 11cm，孔径 11μm)

2.2.7 55 x 17 毫米(直径 x 高度)Pyrex®培养皿。

2.2.8 UVB-10 透照仪(ULTRA·LUM INC，Carson，CA，USA)，其强度为 16.50mW/cm2，在 310nm 处有急剧峰值。

2.2.9 Welch 2546B-01 标准型真空过滤器。

2.2.10 Nalgene© 180 PVC 无毒可高压灭菌的 LAB/FDA/USP VI 级(3/8 英寸 ID)。

2.2.11 Corning Pyrex© 125ml 微型过滤器锥形烧瓶。

[0385] 2.2.12 Coors Coorstek© 320ml 90mm 陶瓷 Buchner 真空过滤漏斗。

3.0程序

3.1 **颗粒制备步骤(每批 50 g)**

(单体-100%HEMA)

3.1.1 在 1 升的烧杯中混合 42 ml(1 T)的 HEMA 单体、3 ml(0.07 T)的交联剂 SR9035、360 ml(8.5 T)的去离子(DI)水。

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

3.1.3 通过用纯氮气鼓泡 30 分钟使混合物脱氧。

3.1.4 脱气步骤后，添加 300 μl(0.007 T)的光引发剂 Darocur®1173。

3.1.5 然后用 UVB-10 透照仪(ULTRA·LUM INC，Carson，CA，USA)以 UV 光照射混合物 2 小时，其强度为 16.50mW/cm2，在 310nm 处有急剧峰值。

3.1.6 在 UV 固化期间，确保烧杯的顶部覆盖有封口膜，以避免水蒸发和氧合。另外，使用磁力搅拌棒以约 90rpm 连续搅拌混合物。

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

3.1.8 然后通过真空过滤法从溶液中分离出凝胶，并用大量去离子水洗涤。

3.1.9 然后在 130-140°F 下将凝胶干燥 24 小时。

3.1.10 使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎，以获得颗粒。

3.2 **颗粒制备步骤(每批 50 g)**

(单体 - 50%HEMA+50%甲基丙烯酸)

3.2.1 将 42 ml(1 T)的 2 种单体(21 ml HEMA + 21 ml 甲基丙烯酸)、3 ml(0.07 T)交联剂 SR9035、360 ml(8.5 T)的去离子(DI)水混合在 1 升的烧杯中。

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

3.2.3 通过用纯氮气鼓泡 30 分钟使混合物脱氧。

3.2.4 脱气步骤后，添加 300 μl(0.007 T)的光引发剂 Darocur®1173。

[0386]

3.2.5 然后用 UVB-10 透照仪(ULTRA·LUM INC，Carson，CA，USA)以 UV 光照射混合物 2 小时，其强度为 16.50mW/cm^2，在 310nm 处有急剧峰值。

3.2.6 在 UV 固化期间，确保烧杯的顶部覆盖有封口膜，以避免水蒸发和氧合。另外，使用磁力搅拌棒以约 90rpm 连续搅拌混合物。

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

3.2.8 然后通过真空过滤法从溶液中分离出凝胶，并用大量去离子水洗涤。

3.2.9 然后在 130-140°F 下将凝胶干燥 24 小时。

3.2.10 使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎，以获得颗粒。

3.3 **颗粒制备步骤(每批 50 g)**

(单体 - 75%甲基丙烯酸+ 25%HEMA)

3.3.1 在 1 升烧杯中混合 42 ml(1 T)的 2 种单体(31.5 ml 甲基丙烯酸+10.5 ml HEMA)、3 ml(0.07 T)交联剂 SR9035、360 ml(8.5 T)的去离子(DI)水。

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

3.3.3 通过用纯氮气鼓泡 30 分钟使混合物脱氧。

3.3.4 脱气步骤后，添加 300 μl(0.007 T)的光引发剂 Darocur®1173。

3.3.5 然后用 UVB-10 透照仪(ULTRA·LUM INC，Carson，CA，USA)以 UV 光照射混合物 2 小时，其强度为 16.50mW/cm2，在 310nm 处有急剧峰值。

3.3.6 在 UV 固化期间，确保烧杯的顶部覆盖有封口膜，以避免水蒸发和氧合。另外，使用磁力搅拌棒以约 90rpm 连续搅拌混合物。

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

[0387]

3.3.8 然后通过真空过滤法从溶液中分离出凝胶，并用大量去离子水洗涤。

3.3.9 然后在 130-140°F 下将凝胶干燥 24 小时。

3.3.10 使用研钵和研杵将如此获得的凝胶粉碎，以获得颗粒。

3.4 **颗粒清洁步骤**

(所有共用)

3.4.1 为了除去未反应的单体部分和其他杂质，将新粉碎的颗粒在 800 毫升(19 T)乙醇中浸泡 2 天，同时使用磁力搅拌器以 300 rpm 搅拌混合物。确保每天更换溶剂。使用真空过滤从乙醇中分离出颗粒，并在 130-140°F 下将其干燥 24 小时。

3.4.2 在乙醇洗涤后，将颗粒浸入 800 毫升(19 T)去离子水中 4 天(每天更换水)，同时使用磁力搅拌器以 300 rpm 搅拌混合物。使用真空过滤将颗粒与水分离，并在 130-140°F 下将其干燥 24 小时，获得最终清洁的颗粒。

[0388] 表1-4中列出了可用于本文公开的药物制剂的示例性溶液、乳液或悬浮液。下表中的示例溶液、乳液或悬浮液可以整合到本发明的防腐剂去除装置和去除防腐剂的方法中。本文描述的防腐剂去除装置、基质和方法的一个或多个实施方案、变型和实例可以被结合到滴眼剂分配系统中，该系统可以包括可挤压的瓶子。可挤压的瓶子可以包括可以在其中存储流体的容器。储存在储存器中的流体可包括本文所述的溶液、乳液或悬浮液的实施方案、变体或实例，包括表7至表10中提供的那些实例。

[0389] 表7-按适应症分类的药物

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
干眼症					
Restasis	环孢菌素	0.05%	乳液	干燥性角结膜炎	无
Xiidra	利非斯特(Lifitegrast)	5%	溶液	干燥性角结膜炎	无
Visine	四氢唑啉			干燥性角结膜炎	
细菌感染					
Bleph 10	磺乙酰胺钠	10%	溶液	结膜炎和其他眼部感染	苯扎氯铵0.005%
Blephamide	磺胺乙酰胺钠-泼尼松龙乙酸酯	10%/0.2%	悬浮液	细菌性眼感染	苯扎氯铵0.004%
Ocuflox	氧氟沙星	0.3%	溶液	细菌性眼感染；角膜溃疡	苯扎氯铵(0.005%)
Polytrim	硫酸多粘菌素B和甲氧苄啶	硫酸多粘菌素B 10,000单位/mL；硫酸甲氧苄啶等于1 mg/mL	溶液	眼细菌感染；结膜炎睑结膜炎	苯扎氯铵0.04 mg/mL
Zymaxid	加替沙星	0.3%和0.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵0.005%
Zymar	加替沙星	0.3%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵0.005%；
Ciloxan	环丙沙星	0.3%	溶液	细菌性结膜炎	无
Moxeza	莫西沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	无

[0390]

[0391]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Tobrex	妥布霉素	0.3%	溶液	易感细菌引起的眼及其附件的感染	苯扎氯铵 0.01%
Vigamox	莫西沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	无
Iquix	左氧氟沙星	1.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%
Quixin	左氧氟沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%
青光眼或高血压					
阿法根	酒石酸溴莫尼定	0.01%	溶液	开角型青光眼或高眼压	Purite®0.005%(0.05 mg/mL)
卢美根	比马前列素	0.01%	溶液	开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵 0.2 mg/mL
Betagan	盐酸左布洛尔	0.5%	溶液	慢性开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵 0.004%
Combigan	酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔	0.2%/0.5%	溶液	由于 IOP 控制不充分而需要辅助或替代治疗的青光眼或高眼压症	苯扎氯铵 0.005%
Azopt	布兰佐胺	1%	悬浮液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.1mg
Betoptic S	盐酸倍他洛尔	0.25%和 0.5%	悬浮液	高眼压或慢性开角型青光眼	苯扎氯铵 0.1 mg/1 mL
Isopto Carpine	盐酸匹罗卡品	1%、2%和 4%	溶液	IOP 减小；开角型青光眼或高眼压症；急性闭角型青光眼；诱导瞳孔缩小	苯扎氯铵 0.01%
碘啶	安普可乐定	0.5%和 1.0%	溶液	需要额外 IOP 降低的接受最大耐受药物治疗的患者的短期辅助治疗	苯扎氯铵 0.01%

[0392]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Simbrinza	布兰佐胺/酒石酸溴莫尼定	1%/0.2%	悬浮液	减小开角型青光眼或高眼压患者的 IOP 升高	苯扎氯铵 0.03mg
Travatan Z	曲前列素	0.004%	溶液	不耐受其他降低眼压的药物的开角型青光眼或高眼压症	离子缓冲系统，索菲亚
Isralol	马来酸噻吗洛尔	0.5%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
适利达	拉坦前列素	每滴约 1.5μg	溶液	开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵，0.02%
添素得	盐酸多佐胺	2%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.0075%
噻吗心安	马来酸噻吗洛尔	0.25%和 0.5%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵
Ziotan	他氟前列素	0.0015%	溶液	开角型青光眼或高眼压	无
Vesneo	拉坦前列素比诺			青光眼	
Vyzulta	拉坦前列素比诺			青光眼	
Cosopt	多佐胺+噻吗洛尔			青光眼	
发炎					
Acular LS	酮咯酸三甲胺	0.4%	溶液	角膜屈光手术后眼痛和烧灼/刺痛	苯扎氯铵 0.006%
Acular	酮咯酸三甲胺	0.5%	溶液	白内障手术后发炎；缓解季节性变应性结膜炎引起的眼痒	苯扎氯铵 0.01%
Acuvail	酮咯酸三甲胺	0.45%	溶液	白内障手术后疼痛和炎症的治疗	无

[0393]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
FML Forte	氟甲酮	0.25%	软膏	睑板和延髓结膜，角膜和球体前段的皮质类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.005%
FML	氟甲酮	0.1%	悬浮液	睑板和延髓结膜，角膜和球体前段的皮质类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.004%
Pred Forte	醋酸泼尼松龙	1%	悬浮液	眼睑和球结膜，角膜和球体前段的类固醇反应性炎症	苯扎氯铵
Pred Mild	醋酸泼尼松龙	0.12%	悬浮液	眼睑、结膜、角膜和巩膜的轻度至中度非感染性变态反应性和炎症性疾病，包括化学灼伤和热灼伤	苯扎氯铵
Pred-G	庆大霉素和醋酸泼尼松龙	0.3%/1%	悬浮液	类固醇反应性炎症；细菌感染；热灼伤或异物渗透	苯扎氯铵 0.005%
杜雷佐尔	双氟泼尼	0.05%	乳液	眼科手术引起的炎症和疼痛	山梨酸 0.1%
Flarex	醋酸氟甲龙	0.1%	悬浮液	眼睑和延髓结膜、角膜和眼前节的类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.01%
Ilevro	尼帕芬那	0.3%	悬浮液	白内障手术相关的疼痛和炎症	苯扎氯铵 0.005%

[0394]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Maxidex	地塞米松	0.1%	悬浮液	类固醇反应性炎症；化学、辐射或热伤或异物渗透造成的角膜损伤	苯扎氯铵 0.01%
Maxitrol	新霉素和硫酸多粘菌素 B 和地塞米松	硫酸新霉素等效于新霉素 3.5 mg，硫酸多粘菌素 B 10,000 单位，地塞米松 0.1%	溶液	类固醇反应性炎症性眼部疾病，需要使用皮质类固醇，并且存在细菌感染或细菌性眼感染的风险	对羟基苯甲酸甲酯 0.05%，对羟基苯甲酸丙酯 0.01%
Nevanac	尼帕芬那	0.1%	悬浮液	白内障手术相关的疼痛和炎症	苯扎氯铵 0.005%
Omnipred	醋酸泼尼松龙	1.0%	悬浮液	类固醇反应性炎症；化学、辐射或热伤或异物渗透造成的角膜损伤	苯扎氯铵 0.01%
Tobradex ST	妥布霉素/地塞米松	0.3%/0.05%	悬浮液	类固醇反应性炎症性眼部疾病，需要使用皮质类固醇和存在浅表细菌性眼部感染	苯扎氯铵 0.1mg
眼科 Voltaren	双氯芬酸钠	0.1%	溶液	白内障摘除引起的炎症；角膜屈光手术后暂时缓解疼痛和畏光	无
Bromday	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
Xibrom	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 (0.05 mg/mL)
Xibrom	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 0.05 mg/mL

[0395]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
过敏性结膜炎					
Alocril	奈多克罗米钠	2%	溶液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.01%
Elestat	盐酸萘哌汀	0.05%	悬浮液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.01%；
Lastacaft	Alcaftadine	0.25%	溶液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.005%
Alomide	罗多沙胺三甲胺	0.1%	溶液	春季角膜结膜炎；巨乳头结膜炎；过敏性/特应性结膜炎	苯扎氯铵 0.007%w/v
Emadine	富马酸依米斯丁	0.5%	溶液	过敏性结膜炎	苯扎氯铵，0.01%
Pataday	盐酸奥洛他定	0.2%	溶液	与过敏性结膜炎相关的眼痒	苯扎氯铵 0.01%
Pazeo	盐酸奥洛他定	0.7%	溶液	与过敏性结膜炎相关的眼痒	苯扎氯铵 0.015%
毛发生长					
Latisse	比马前列素	0.03%	溶液	睫毛发育不全	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
局部麻醉药					
阿尔卡因	盐酸普罗卡因	0.5%	溶液	局部麻醉-清除异物；眼压的测量；联合刮	苯扎氯铵 0.01%
四卡因	盐酸四卡因	0.5%	溶液	需要快速和短效的局部眼科麻醉剂的手术	无
瞳孔扩张					
Cyclogyl	盐酸环戊酸酯	0.5%、1.0%或 2.0%	溶液	虹膜睫状体炎治疗中需要散瞳以及需要较短的散瞳和睫状肌麻痹的手术前和术后状态	苯扎氯铵 0.1 mg/1.0 mL

[0396]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Cyclomydril	盐酸环戊酸酯和盐酸去氧肾上腺素	0.2%/1.0%	溶液	用于产生散瞳(瞳孔扩张)	苯扎氯铵0.01%
Isopto Atropine	硫酸阿托品	1%	溶液	瞳孔散大；睫状肌麻痹；弱视治疗中对健康眼睛的惩罚	苯扎氯铵0.01%
Mydriacyl	托品酰胺	0.5%或 1.0%	溶液	瞳孔散大和睫状肌麻痹	苯扎氯铵0.01%
真菌感染					
Natacyn	纳他霉素	5%	悬浮液	抗真菌；真菌性睑缘炎、结膜炎和角膜炎	苯扎氯铵0.02%

[0397] 表8-实验老花眼制剂。

[0398]

药品代码	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
老花眼					
EV06/UNR844	氯化硫辛酸胆碱酯	3.0%	溶液	老花眼	苯扎氯铵，0.01%
PRX-100	乙酰甲啶/托吡卡胺	0.25-2.0%/0.025-0.1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵，0.02%
CSF-1	透明质酸钠/双氯芬酸钠/毛果芸香碱	0.1-0.9%/0.006-0.012%/0.2-0.4%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
AAGN-199201	毛果芸香碱和/或羟甲唑啉	0.1%-1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
AAGN-190584	酮咯酸	0.1%-1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%

[0399] 表9-其他药物

[0400]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Restasis	环孢素	0.05%	乳液	干燥性角结膜炎	无
Latisse	比马前列素	0.03%	溶液	睫毛发育不全	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
阿法根	酒石酸溴莫尼定	0.01%	溶液	开角型青光眼或高眼压	Purite®0.005%(0.05 mg/mL)
卢美根	比马前列素	0.01%	溶液	开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵 0.2 mg/mL
Acular LS	酮咯酸三甲胺	0.4%	溶液	角膜屈光手术后眼痛和烧灼/刺痛	苯扎氯铵 0.006%
Acular	酮咯酸三甲胺	0.5%	溶液	白内障手术后发炎；缓解季节性变应性结膜炎引起的眼痒	苯扎氯铵 0.01%
Acuvail	酮咯酸三甲胺	0.45%	溶液	白内障手术后疼痛和炎症的治疗	无
Alocril	奈多克罗米钠	2%	溶液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.01%
Betagan	盐酸左布洛尔	0.5%	溶液	慢性开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵 0.004%
Bleph 10	磺乙酰胺钠	10%	溶液	结膜炎和其他眼部感染	苯扎氯铵 0.005%
Blephamide	磺胺乙酰胺钠-泼尼松龙乙酸酯	10%/0.2%	悬浮液	细菌性眼感染	苯扎氯铵 0.004%
Combigan	酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔	0.2%/0.5%	溶液	由于 iop 控制不充分而需要辅助或替代治疗的青光眼或高眼压症	苯扎氯铵 0.005%
Elestat	盐酸萘哌汀	0.05%	悬浮液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.01%；

[0401]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
FML Forte	氟甲龙	0.25%	软膏	睑板和延髓结膜，角膜和球体前段的皮质类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.005%
FML	氟甲龙	0.1%	悬浮液	睑板和延髓结膜，角膜和球体前段的皮质类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.004%
Lastacaft	alcaftadine	0.25%	溶液	与过敏性结膜炎相关的瘙痒	苯扎氯铵 0.005%
Ocuflox	氧氟沙星	0.3%	溶液	细菌性眼感染；角膜溃疡	苯扎氯铵 (0.005%)
Polytrim	硫酸多粘菌素 B 和甲氧苄啶	硫酸多粘菌素 B 10,000 单位/mL；硫酸甲氧苄啶等于 1 mg/mL	溶液	眼细菌感染；结膜炎睑结膜炎	苯扎氯铵 0.04 mg/mL
Pred Forte	醋酸泼尼松龙	1%	悬浮液	眼睑和球结膜，角膜和球体前段的类固醇反应性炎症	苯扎氯铵
Pred Mild	醋酸泼尼松龙	0.12%	悬浮液	眼睑、结膜、角膜和巩膜的轻度至中度非感染性变态反应性和炎症性疾病，包括化学灼伤和热灼伤	苯扎氯铵
Pred-G	庆大霉素和醋酸泼尼松龙	0.3%/1%	悬浮液	类固醇反应性炎症；细菌感染；热灼伤或异物渗透	苯扎氯铵 0.005%

[0402]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Zymaxid	加替沙星	0.3%和 0.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%
Zymar	加替沙星	0.3%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%;
阿尔卡因	盐酸普罗卡因	0.5%	溶液	局部麻醉-清除异物；眼压的测量；联合刮	苯扎氯铵 0.01%
Alomide	罗多沙胺三甲胺	0.1%	溶液	春季角膜结膜炎；巨乳头结膜炎；过敏性/特应性结膜炎	苯扎氯铵 0.007%w/v
Azopt	布兰佐胺	1%	悬浮液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.1mg
Betoptic S	盐酸倍他洛尔	0.25%和 0.5%	悬浮液	高眼压或慢性开角型青光眼	苯扎氯铵 0.1 mg/1 mL
Ciloxan	环丙沙星	0.3%	溶液	细菌性结膜炎	无
Cyclogyl	盐酸环戊酸酯	0.5%、1.0%或 2.0%	溶液	虹膜睫状体炎治疗中需要散瞳以及需要较短的散瞳和睫状肌麻痹的手术前和术后状态	苯扎氯铵 0.1 mg/1.0 mL
Cyclomydril	盐酸环戊酸酯和盐酸去氧肾上腺素	0.2%/1.0%	溶液	用于产生散瞳(瞳孔扩张)	苯扎氯铵 0.01%
杜雷佐尔	双氟泼尼	0.05%	乳液	眼科手术引起的炎症和疼痛	山梨酸 0.1%
Emadine	富马酸依米斯丁	0.5%	溶液	过敏性结膜炎	苯扎氯铵，0.01%
Flarex	醋酸氟甲龙	0.1%	悬浮液	眼睑和延髓结膜、角膜和眼前节的类固醇反应性炎症	苯扎氯铵 0.01%

[0403]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Ilevro	尼帕芬那	0.3%	悬浮液	白内障手术相关的疼痛和炎症	苯扎氯铵 0.005%
碘啶	安普可乐定	0.5%和 1.0%	溶液	需要额外 iop 降低的接受最大耐受药物治疗的患者的短期辅助治疗	苯扎氯铵 0.01%
Isopto Atropine	硫酸阿托品	1%	溶液	瞳孔散大；睫状肌麻痹；弱视治疗中对健康眼睛的惩罚	苯扎氯铵 0.01%
Isopto Carpine	盐酸匹罗卡品	1%、2%和 4%	溶液	iop 减小；开角型青光眼或高眼压症；急性闭角型青光眼；诱导瞳孔缩小	苯扎氯铵 0.01%
Maxidex	地塞米松	0.1%	悬浮液	类固醇反应性炎症；化学、辐射或热伤或异物渗透造成的角膜损伤	苯扎氯铵 0.01%
Maxitrol	新霉素和硫酸多粘菌素 B 和地塞米松	硫酸新霉素等效于新霉素 3.5 mg，硫酸多粘菌素 B 10,000 单位，地塞米松 0.1%	溶液	类固醇反应性炎症性眼部疾病，需要使用皮质类固醇，并且存在细菌感染或细菌性眼感染的风险	对羟基苯甲酸甲酯 0.05%，对羟基苯甲酸丙酯 0.01%
Moxeza	莫西沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	无
Mydriacyl	托品酰胺	0.5%或 1.0%	溶液	瞳孔散大和睫状肌麻痹	苯扎氯铵 0.01%
Natacyn	那他霉素	5%	悬浮液	抗真菌；真菌性睑缘炎、结膜炎和角膜炎	苯扎氯铵 0.02%

[0404]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
Nevanac	尼帕芬那	0.1%	悬浮液	白内障手术相关的疼痛和炎症	苯扎氯铵 0.005%
Omnipred	醋酸泼尼松龙	1.0%	悬浮液	类固醇反应性炎症；化学、辐射或热伤或异物渗透造成的角膜损伤	苯扎氯铵 0.01%
Pataday	盐酸奥洛他定	0.2%	溶液	与过敏性结膜炎相关的眼痒	苯扎氯铵 0.01%
Pazeo	盐酸奥洛他定	0.7%	溶液	与过敏性结膜炎相关的眼痒	苯扎氯铵 0.015%
Simbrinza	布兰佐胺/酒石酸溴莫尼定	1%/0.2%	悬浮液	减小开角型青光眼或高眼压患者的 iop 升高	苯扎氯铵 0.03mg
四卡因	盐酸盐	0.5%	溶液	需要快速和短效的局部眼科麻醉剂的手术	无
Tobradex ST	妥布霉素/地塞米松	0.3%/0.05%	悬浮液	类固醇反应性炎症性眼部疾病，需要使用皮质类固醇和存在浅表细菌性眼部感染	苯扎氯铵 0.1mg
Tobrex	妥布霉素	0.3%	溶液	易感细菌引起的眼及其附件的感染	苯扎氯铵 0.01%
Travatan Z	曲前列素	0.004%	溶液	不耐受其他降低眼压的药物的开角型青光眼或高眼压症	离子缓冲系统，索菲亚
Vigamox	莫西沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	无
眼科 Voltaren	双氯芬酸钠	0.1%	溶液	白内障摘除引起的炎症；角膜屈光手术后暂时缓解疼痛和畏光	无

[0405]

市场名称	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
添素得	盐酸多佐胺	2%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.0075%
噻吗心安	马来酸噻吗洛尔	0.25%和0.5%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵
Ziotan	他氟前列素	0.0015%	溶液	开角型青光眼或高眼压	无
适利达	拉坦前列素	每滴约1.5μg	溶液	开角型青光眼或高眼压	苯扎氯铵，0.02%
Bromday	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
Isralol	马来酸噻吗洛尔	0.5%	溶液	高眼压或开角型青光眼	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
Xibrom	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 (0.05 mg/mL)
Iquix	左氧氟沙星	1.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%
Quixin	左氧氟沙星	0.5%	溶液	细菌性结膜炎	苯扎氯铵 0.005%
Xibrom	溴芬酸	0.09%	溶液	白内障摘除术患者的术后炎症	苯扎氯铵 0.05 mg/mL
Xiidra	利非斯特	5%	溶液	干眼症	无

[0406] 表10-其他药品

[0407]

临床试验药品代码	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
EV06/UNR844	氯化硫辛酸胆碱酯	3.0%	溶液	老花眼	苯扎氯铵，0.01%
PRX-100	乙酰甲啶/托吡卡胺	0.25-2.0%/0.025-0.1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵，0.02%

[0408]

临床试验药品代码	药物	%活性成分	制剂类型	适应症	防腐剂
SF-1	透明质酸钠/双氯芬酸钠/毛果芸香碱	0.1-0.9%/0.006-0.012%/0.2-0.4%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
ECF843		0.1%-1%	溶液或悬浮液	干眼症	苯扎氯铵0.01%
无	瑞巴派特	1%、2%	溶液	干眼症(干燥性角结膜炎)	苯扎氯铵0.01%
AAGN-199201	毛果芸香碱和/或羟甲唑啉	0.1%-1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
AAGN-190584	酮咯酸	0.1%-1%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
	毛果芸香碱	0.3%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%
	毛果芸香碱	根据老花眼的严重程度而异，为0.3%-2.2%	溶液或悬浮液	老花眼	苯扎氯铵0.01%

[0409] 本文所引用或提及的所有专利、专利申请、临时申请和出版物，包括所有附图和表格，均通过引用全文并入本文，只要它们与本说明书的明确教导不矛盾。

[0410] 应当理解，本文描述的实例和实施方案仅用于说明目的，并且鉴于其的各种修改或改变将给本领域技术人员启示，并且将被包括在本申请的精神和范围内。

[0411] 虽然已经在本文示出并且描述了本发明的优选实施方案，但是对本领域技术人员而言显而易见的是此实施方案仅以实例的方式提供。并非意图通过说明书中提供的特定实例来限制本发明。尽管已经参考前述说明书描述了本发明，但是本文中的实施方案的描述和图示并不意味着以限制性的意义来解释。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。此外，应当理解，本发明的所有方面不限于本文所阐述的具体描述、构造或相对比例，其取决于各种条件和变量。应当理解，在实践本发明时可以采用本文所述的本公开的实施方案的各种替代方案。因此，可以考虑本发明还将涵盖任何这样的替代、修改、变化或等同形式。预期的是以下权利要求书限定了本发明的范围以及由此覆盖在这些权利要求和它们的等效物的范围内的方法和结构。

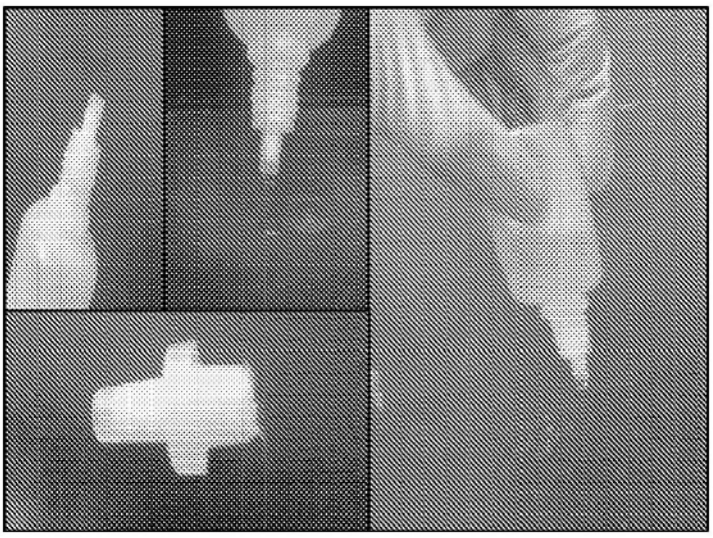


图1

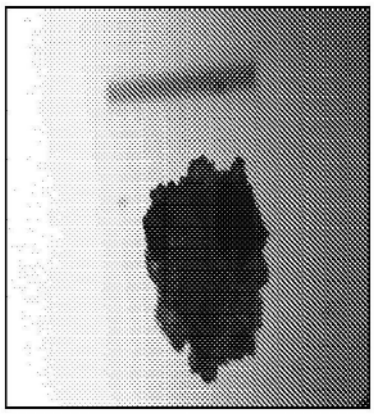


图2A

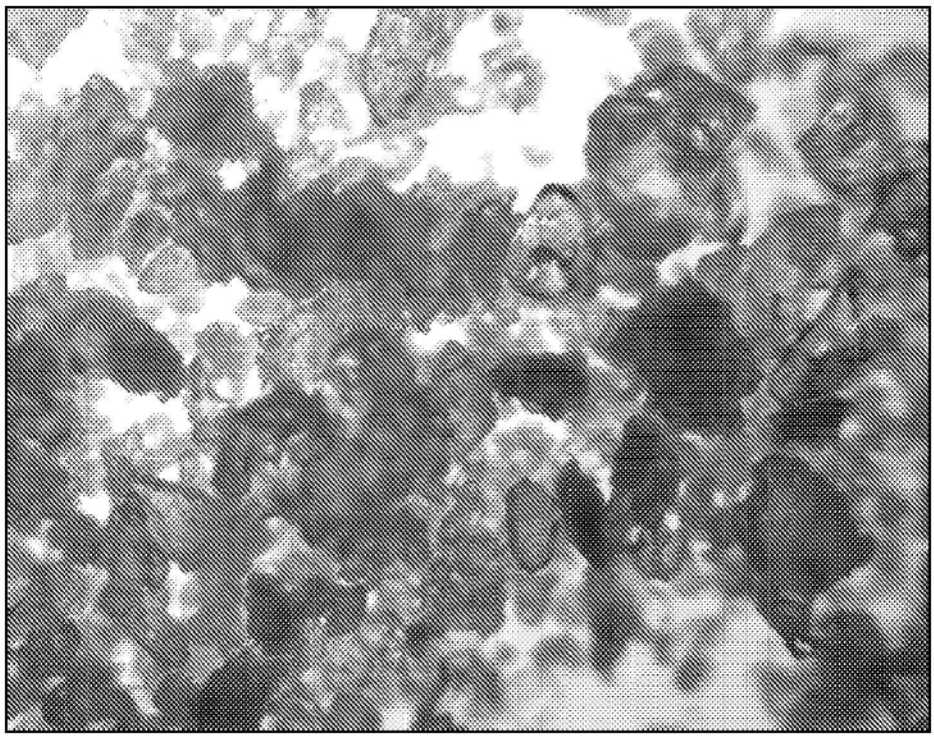


图2B

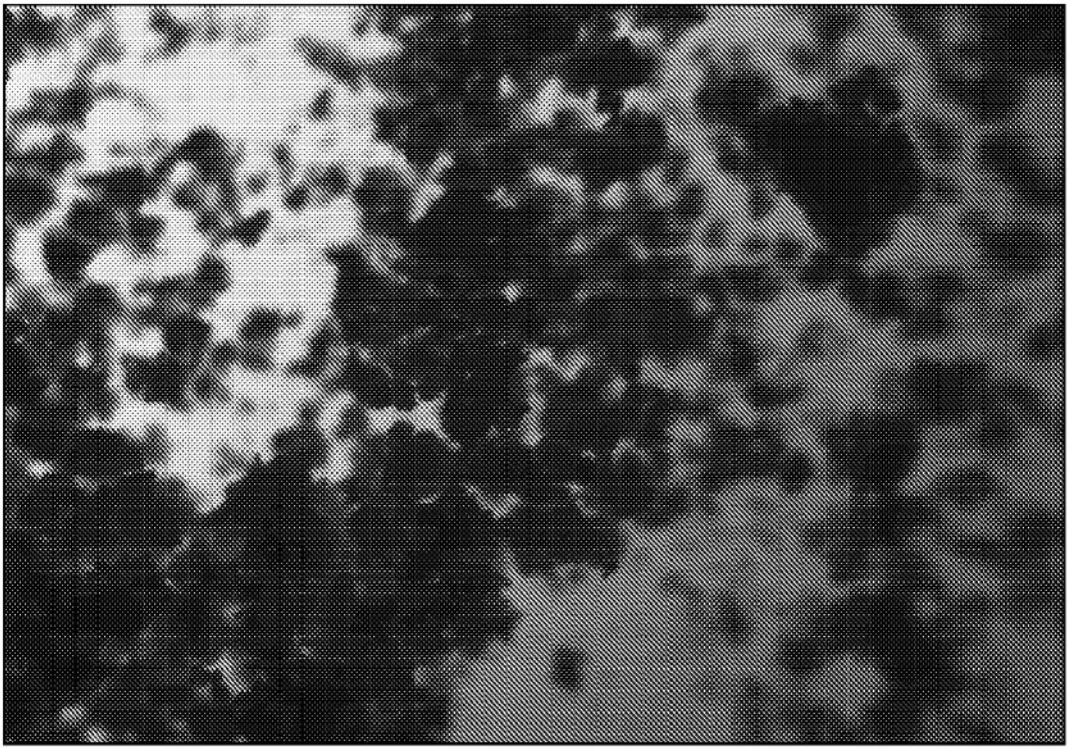


图3

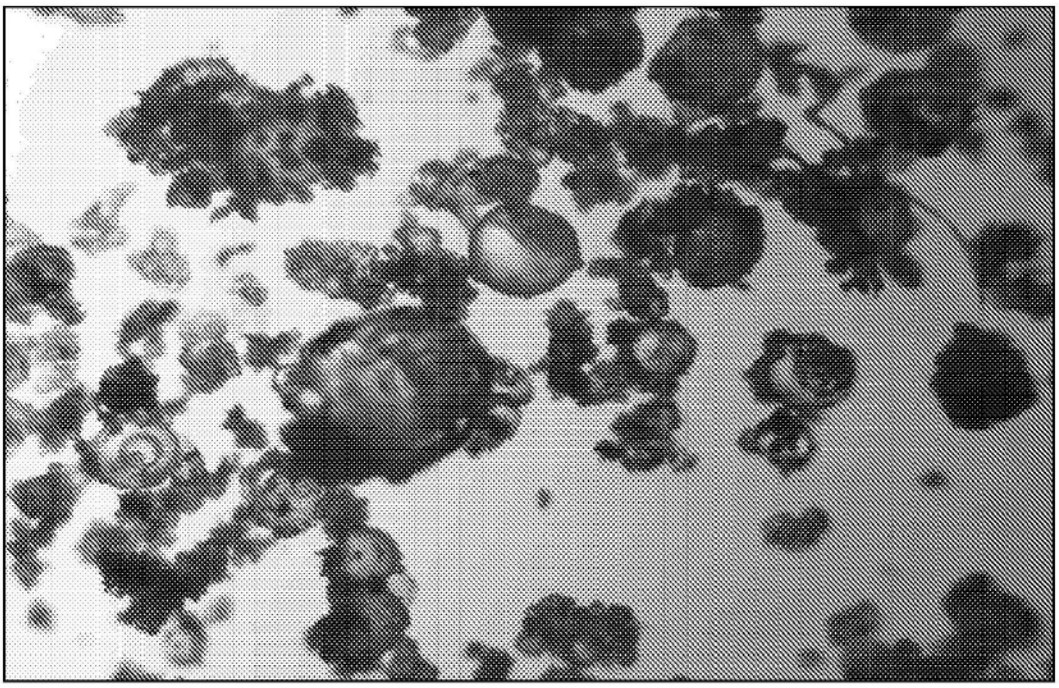


图4

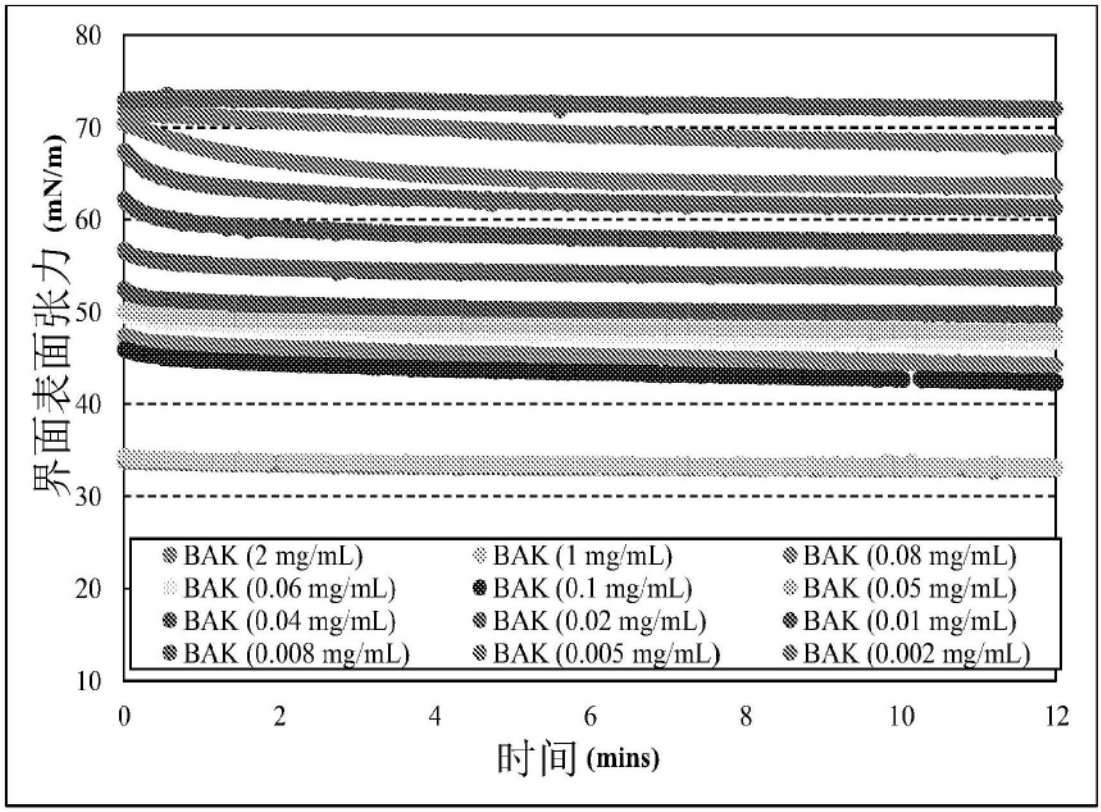

80
70
60
50
40
30
20
10
界面表面张力 (mN/m)
0
2
4
6
8
10
12
时间 (mins)
BAK (2 mg/mL)
BAK (1 mg/mL)
BAK (0.08 mg/mL)
BAK (0.06 mg/mL)
BAK (0.1 mg/mL)
BAK (0.05 mg/mL)
BAK (0.04 mg/mL)
BAK (0.02 mg/mL)
BAK (0.01 mg/mL)
BAK (0.008 mg/mL)
BAK (0.005 mg/mL)
BAK (0.002 mg/mL)

图5

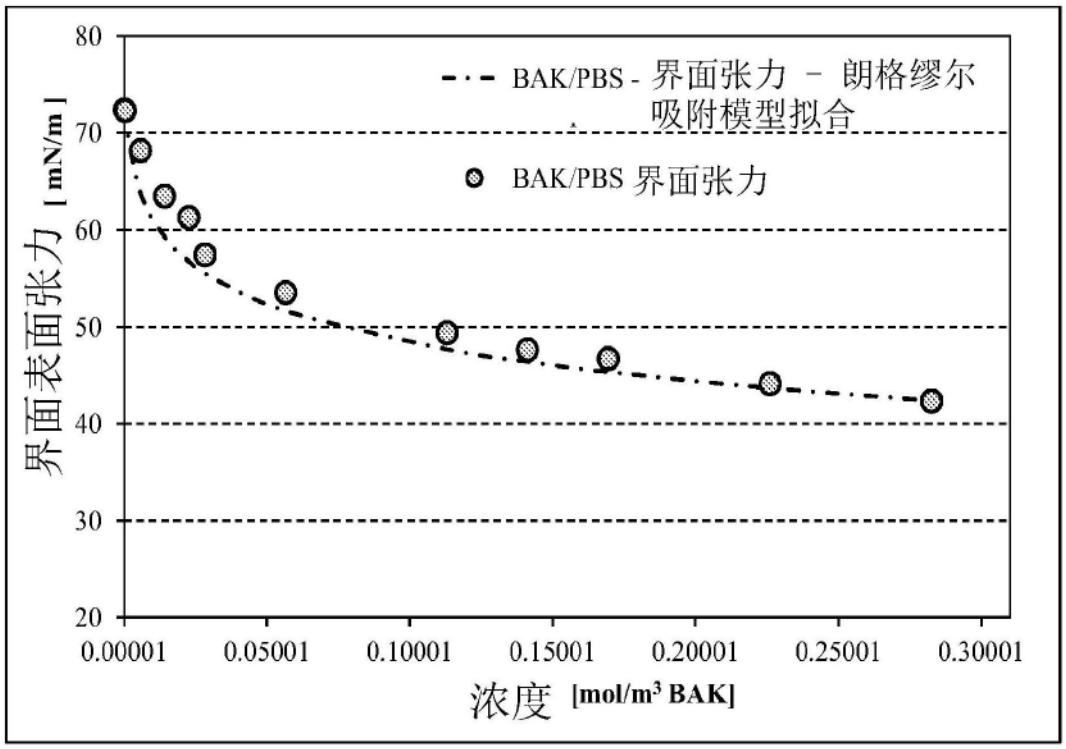

BAK/PBS - 界面张力 – 朗格缪尔吸附模型拟合
BAK/PBS 界面张力
界面表面张力 [mN/m]
浓度 [mol/m³ BAK]
80
70
60
50
40
30
20
0.00001
0.05001
0.10001
0.15001
0.20001
0.25001
0.30001

图6

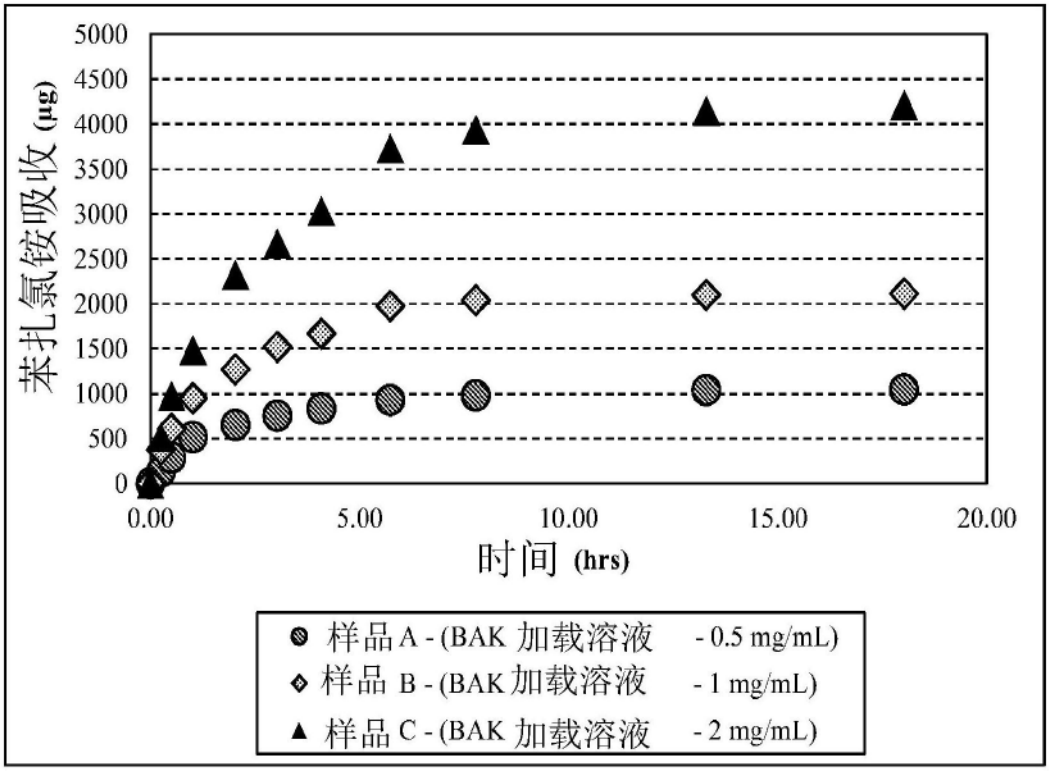

苯扎氯铵吸收 (ug)
时间 (hrs)
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
样品 A - (BAK 加载溶液 - 0.5 mg/mL)
样品 B - (BAK 加载溶液 - 1 mg/mL)
样品 C - (BAK 加载溶液 - 2 mg/mL)

图7

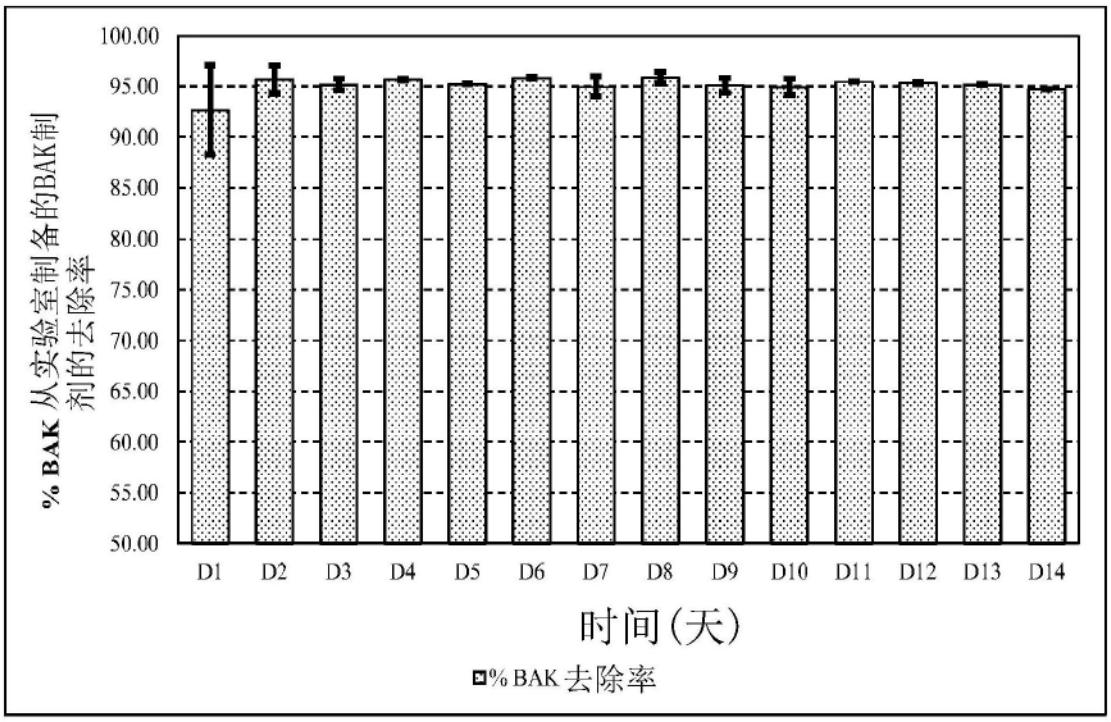

% BAK 从实验室制备的BAK制剂的去除率
100.00
95.00
90.00
85.00
80.00
75.00
70.00
65.00
60.00
55.00
50.00
D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14
时间(天)
% BAK 去除率

图8

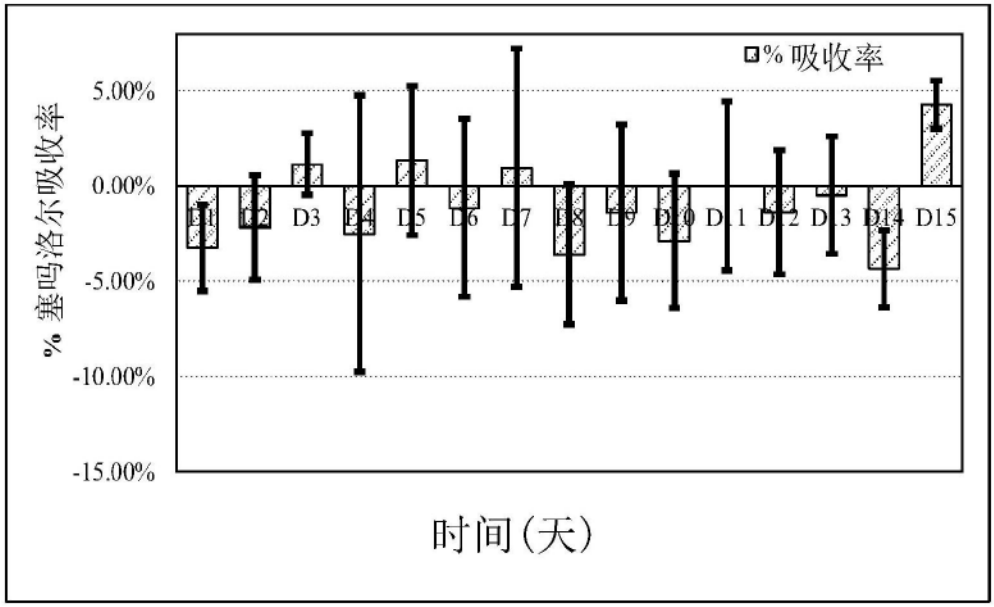

% 吸收率
% 塞吗洛尔吸收率
5.00%
0.00%
-5.00%
-10.00%
-15.00%
D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15
时间(天)

图9

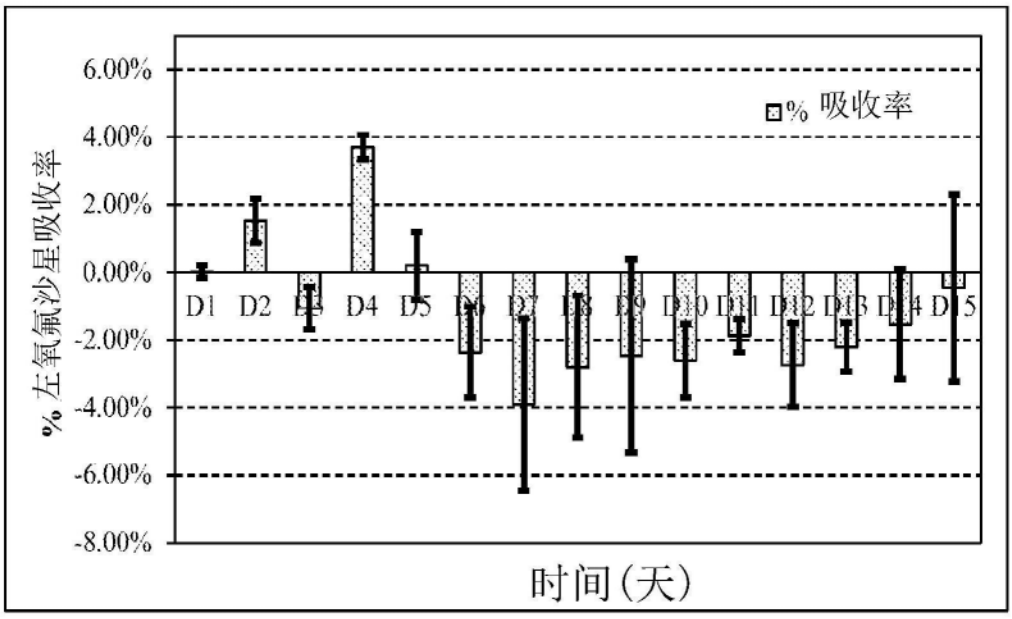

6.00%
4.00%
2.00%
0.00%
-2.00%
-4.00%
-6.00%
-8.00%
% 吸收率
% 左氧氟沙星吸收率
D1 D2 D3 D4 D5 D6 D7 D8 D9 D10 D11 D12 D13 D14 D15
时间(天)

图10

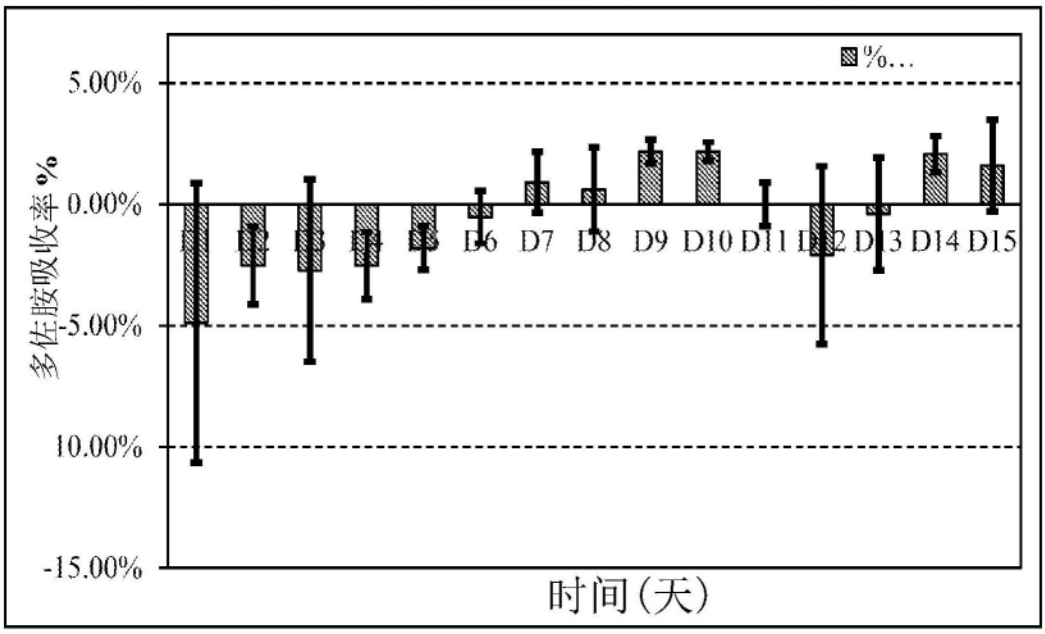

%...
5.00%
0.00%
-5.00%
10.00%
-15.00%
多佐胺吸收率 %
D6 D7 D8 D9 D10 D11 D13 D14 D15
时间(天)

图11

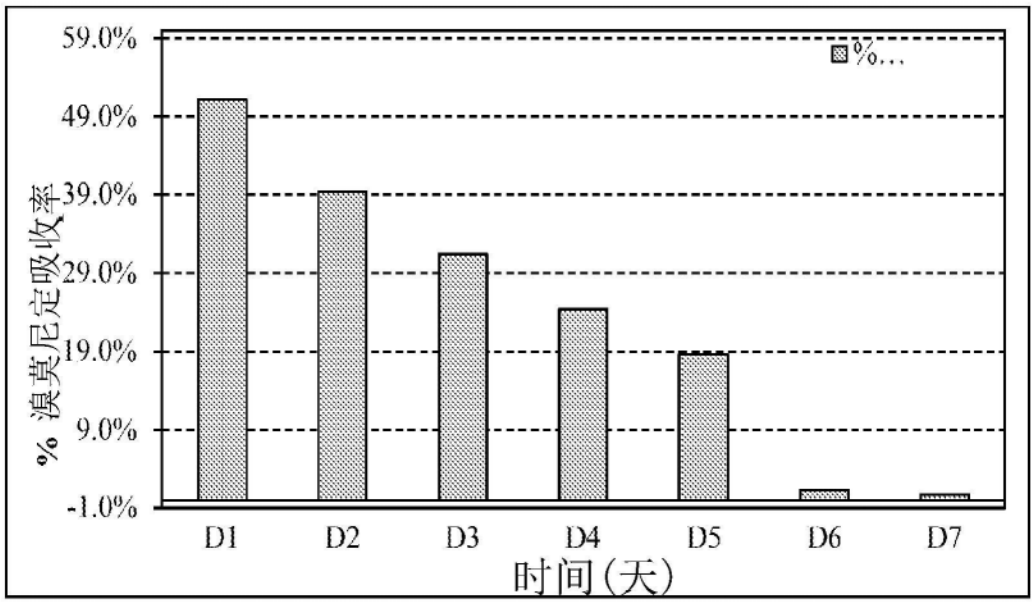

59.0%
49.0%
39.0%
29.0%
19.0%
9.0%
-1.0%
% 溴莫尼定吸收率
%...
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
时间(天)

图12

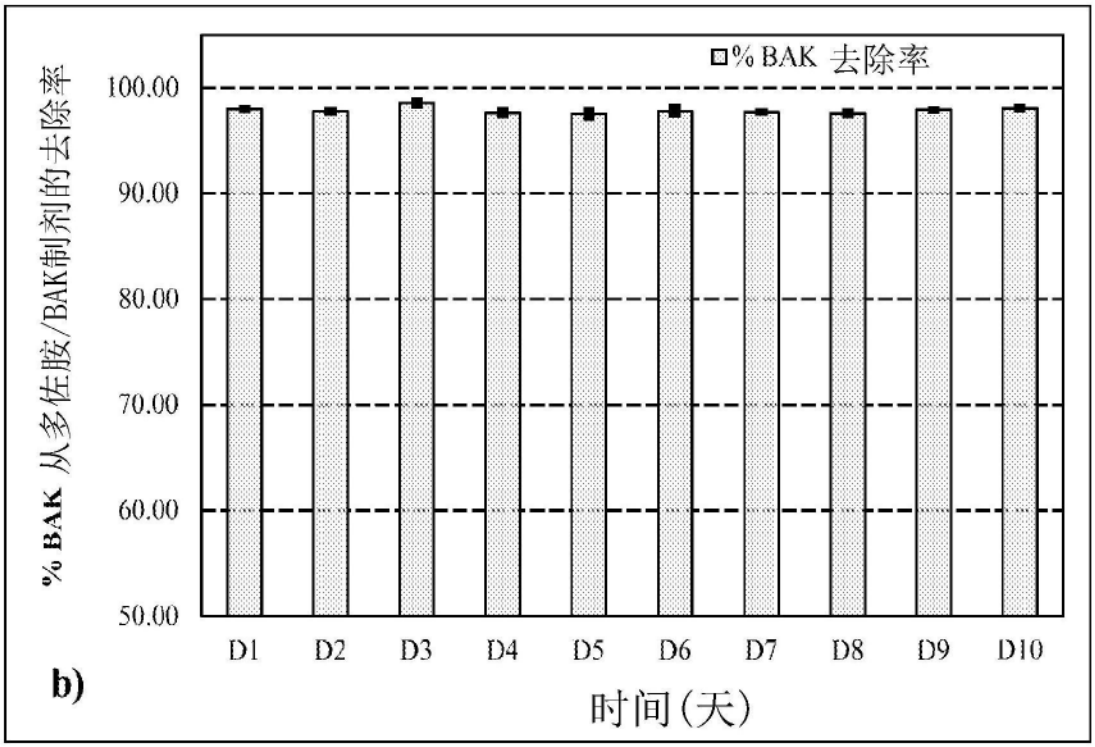

% BAK 从多佐胺/BAK制剂的去除率
% BAK 去除率
100.00
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
D9
D10
b)
时间(天)

图13

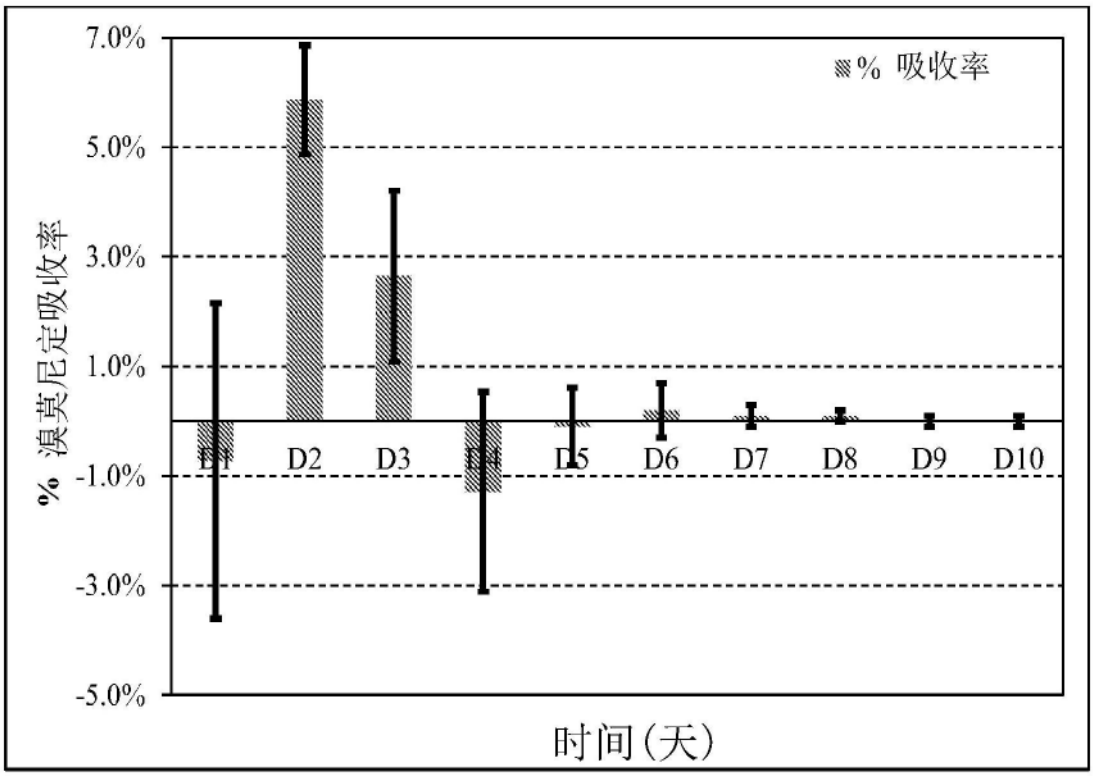

7.0%
5.0%
3.0%
1.0%
-1.0%
-3.0%
-5.0%
% 溴莫尼定吸收率
% 吸收率
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
D9
D10
时间(天)

图14

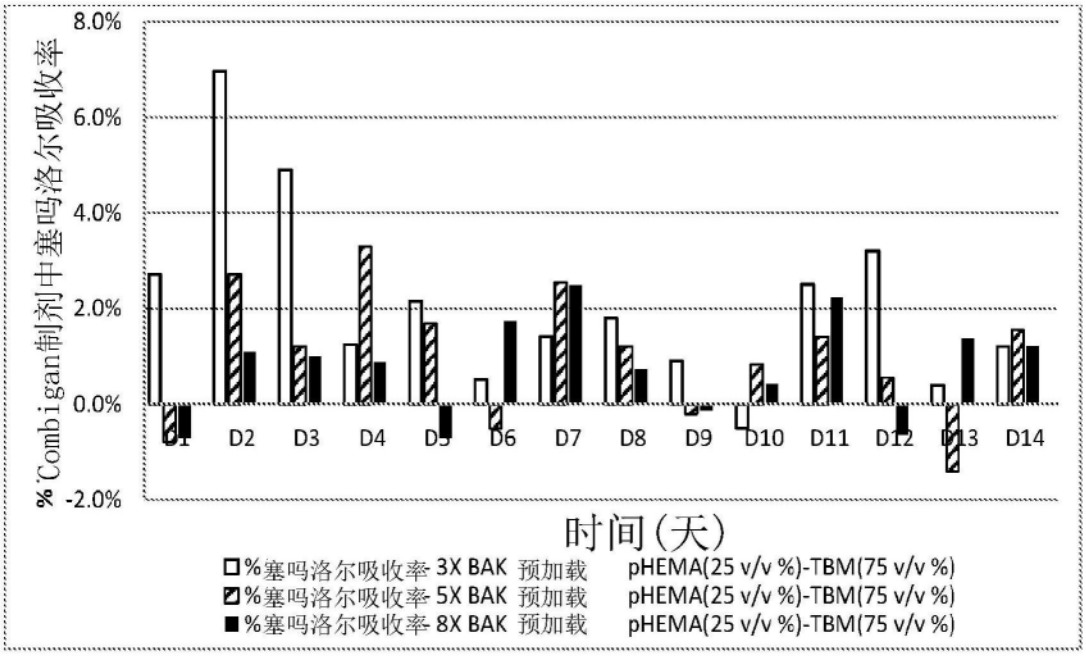

8.0%
6.0%
4.0%
2.0%
0.0%
-2.0%
%Combigan制剂中塞吗洛尔吸收率
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
D9
D10
D11
D12
D13
D14
时间(天)
%塞吗洛尔吸收率 3X BAK 预加载 pHEMA(25 v/v %)-TBM(75 v/v %)
%塞吗洛尔吸收率 5X BAK 预加载 pHEMA(25 v/v %)-TBM(75 v/v %)
%塞吗洛尔吸收率 8X BAK 预加载 pHEMA(25 v/v %)-TBM(75 v/v %)

图15

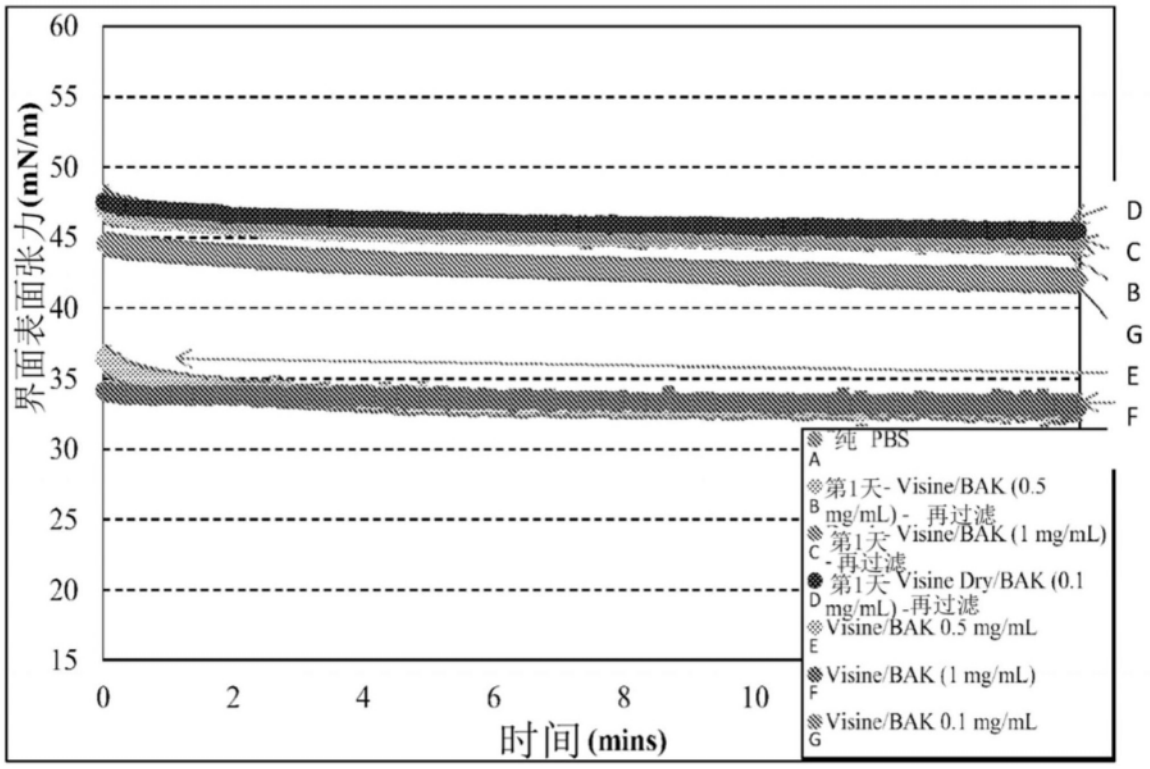

界面表面张力(mN/m)
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
0
2
4
6
8
10
时间 (mins)
D
C
B
G
E
F
纯 PBS
A
第1天- Visine/BAK (0.5 mg/mL) - 再过滤
B
第1天 Visine/BAK (1 mg/mL) - 再过滤
C
第1天 Visine Dry/BAK (0.1 mg/mL) -再过滤
D
Visine/BAK 0.5 mg/mL
E
Visine/BAK (1 mg/mL)
F
Visine/BAK 0.1 mg/mL
G

图16

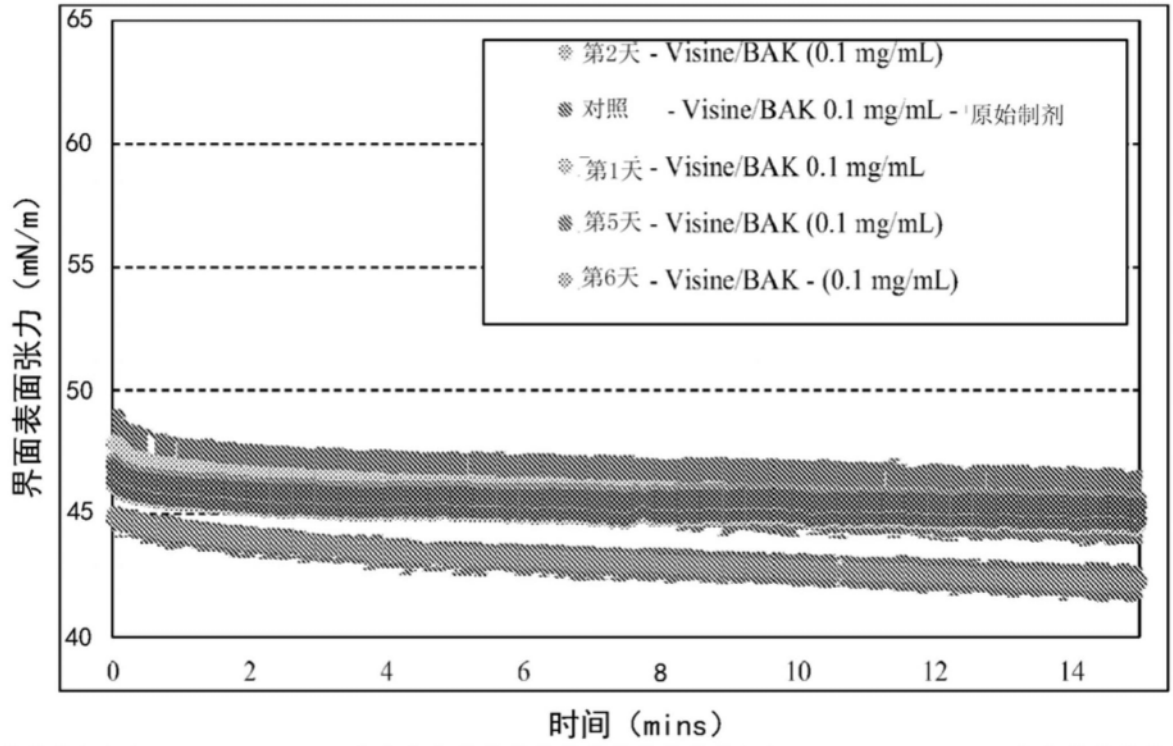

界面表面张力（mN/m）
65
60
55
50
45
40
0
2
4
6
8
10
12
14
时间（mins）
第2天 - Visine/BAK (0.1 mg/mL)
对照 - Visine/BAK 0.1 mg/mL - 原始制剂
第1天 - Visine/BAK 0.1 mg/mL
第5天 - Visine/BAK (0.1 mg/mL)
第6天 - Visine/BAK - (0.1 mg/mL)

图17

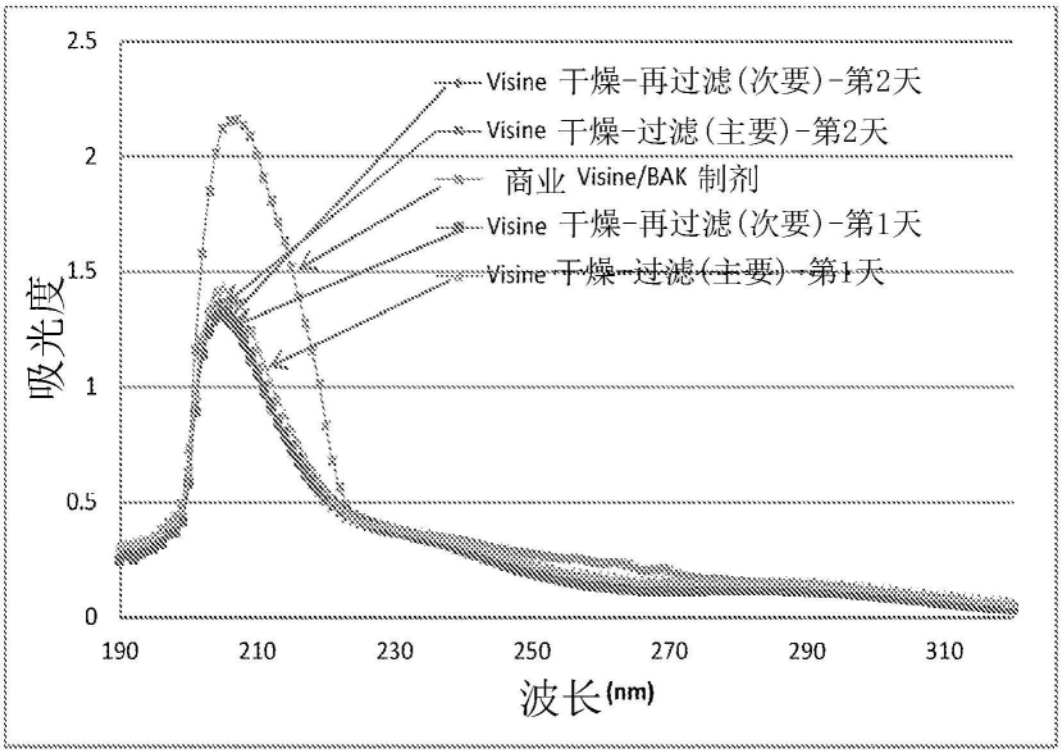

2.5
2
1.5
1
0.5
0
吸光度
190
210
230
250
270
290
310
波长(nm)
Visine 干燥-再过滤(次要)-第2天
Visine 干燥-过滤(主要)-第2天
商业 Visine/BAK 制剂
Visine 干燥-再过滤(次要)-第1天
Visine 干燥-过滤(主要)-第1天

图18

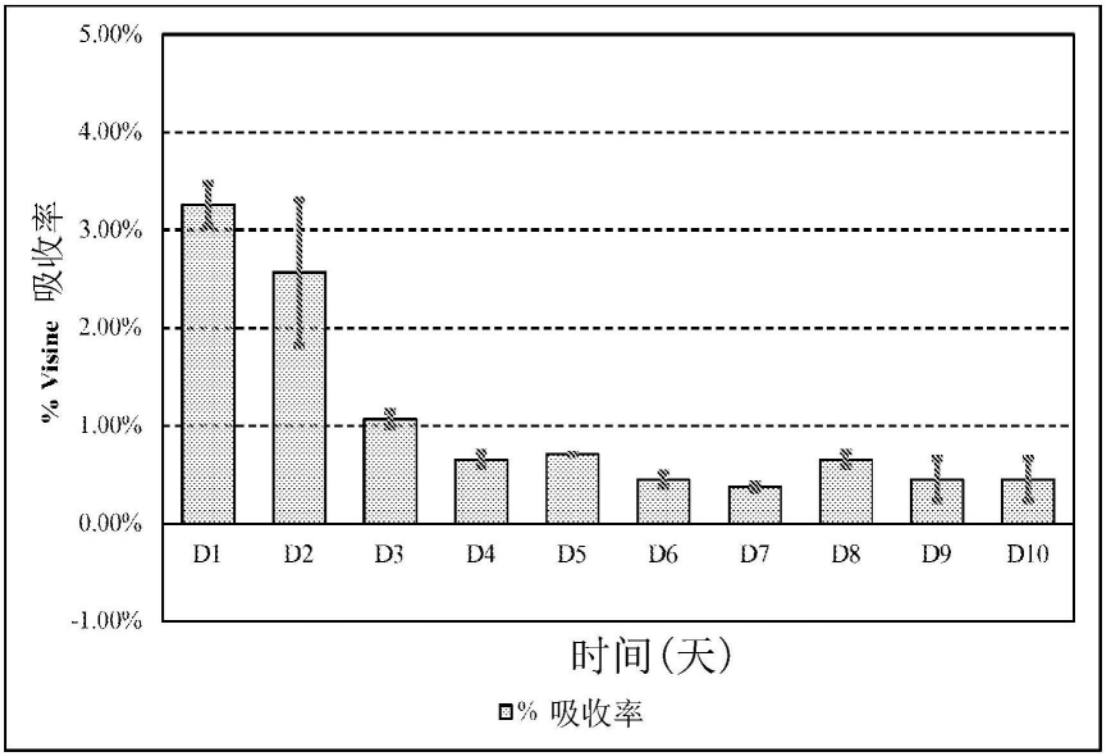

5.00%
4.00%
3.00%
2.00%
1.00%
0.00%
-1.00%
% Visine 吸收率
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
D9
D10
时间(天)
% 吸收率

图19

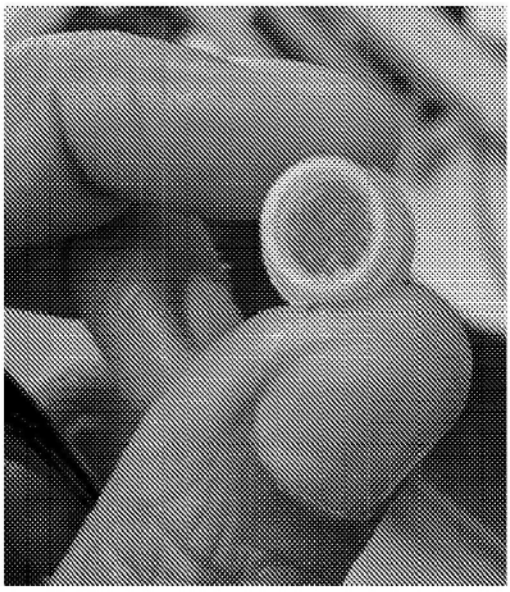


图20

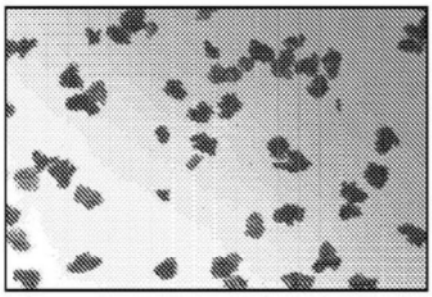


图21A

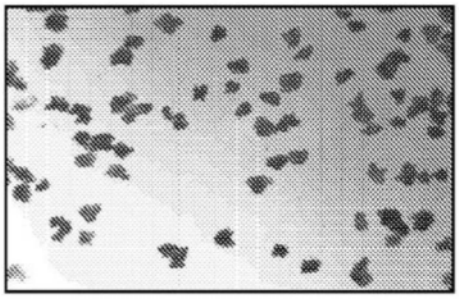


图21B

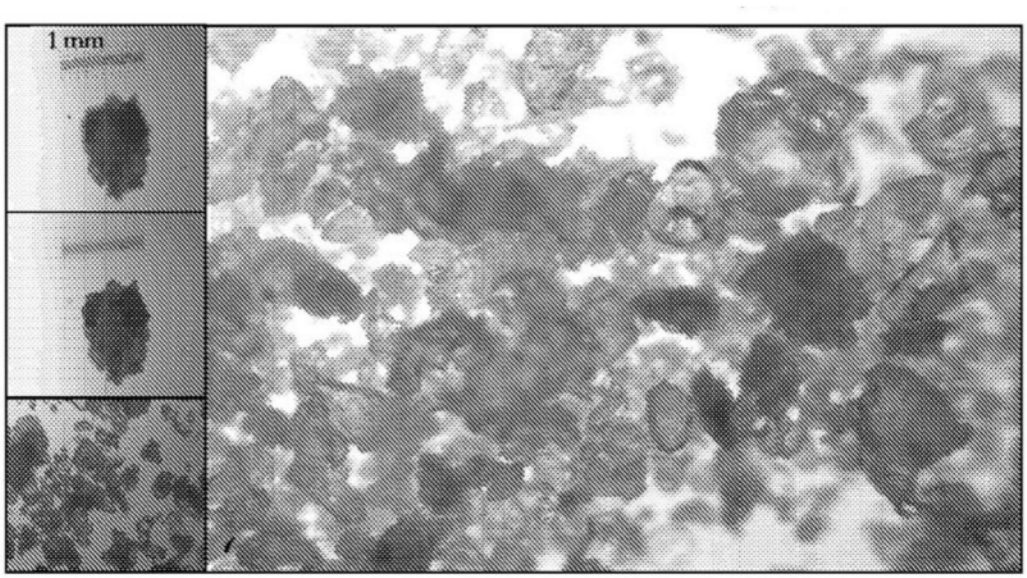


图21C

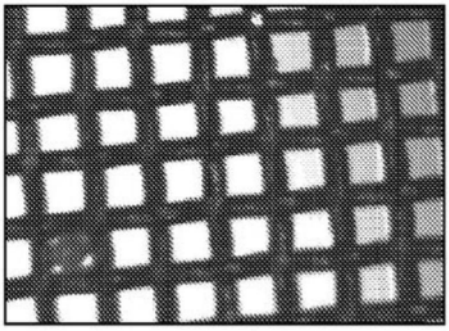


图21D

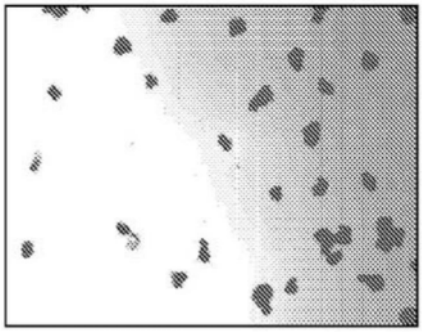


图21E

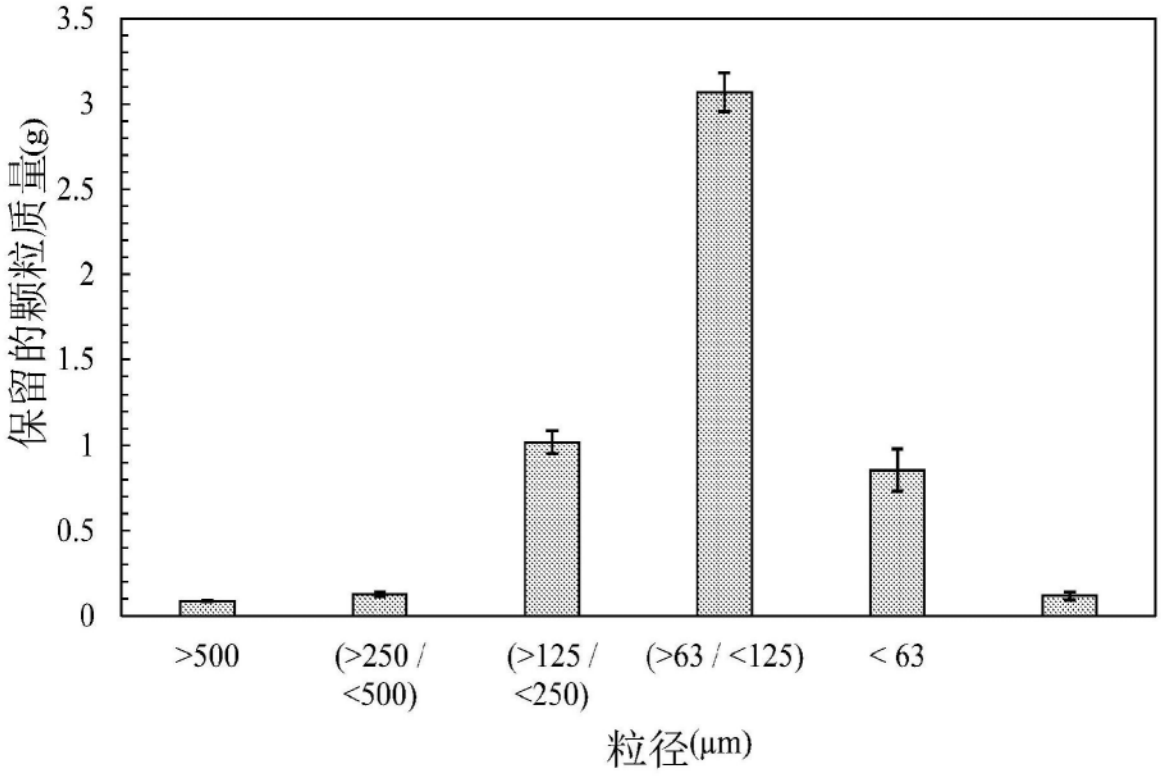


图22

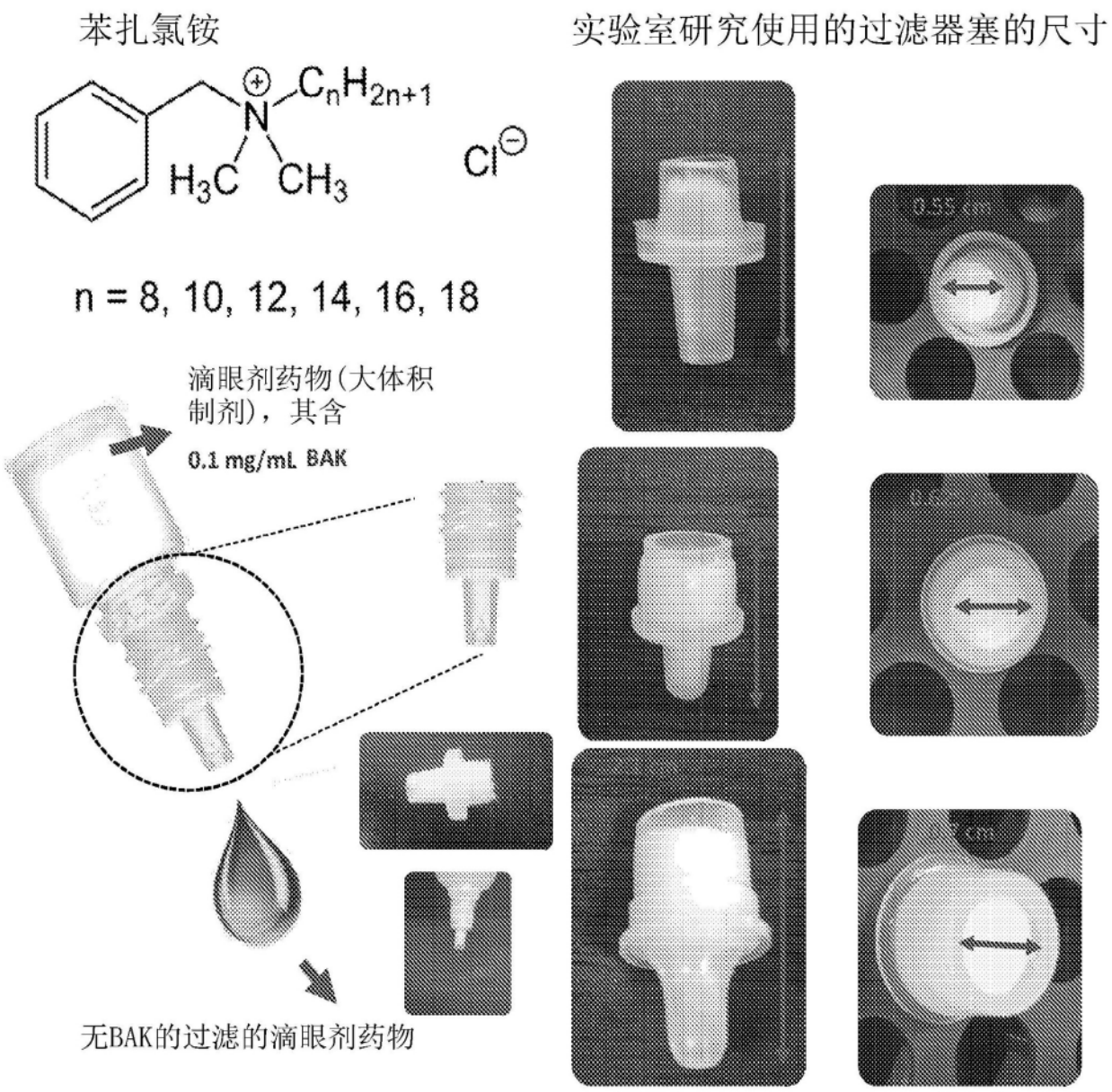

苯扎氯铵
实验室研究使用的过滤器塞的尺寸
C_nH_{2n+1}
H_3C CH_3
$Cl^{\ominus}$
n = 8, 10, 12, 14, 16, 18
滴眼剂药物(大体积制剂)，其含
0.1 mg/mL BAK
无BAK的过滤的滴眼剂药物

图23

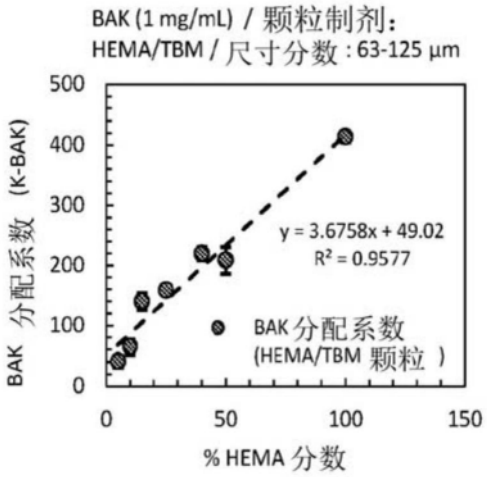


图24A

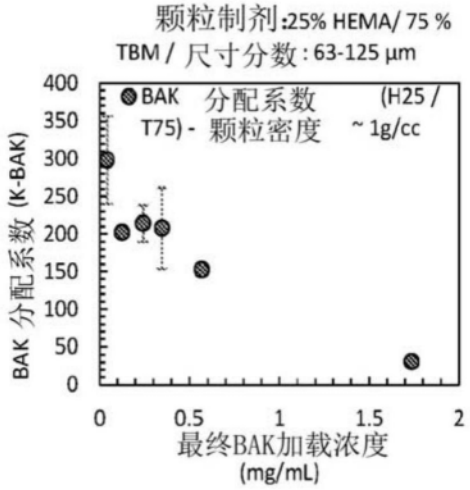


图24B

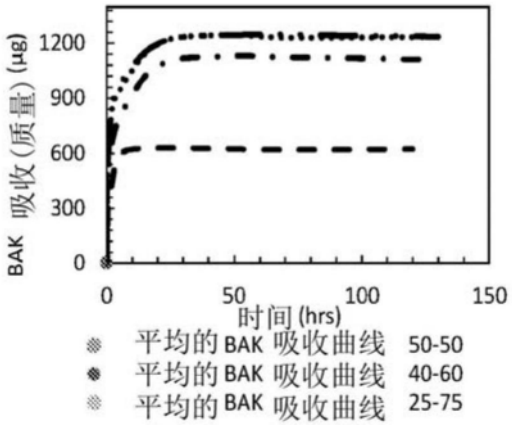


图24C

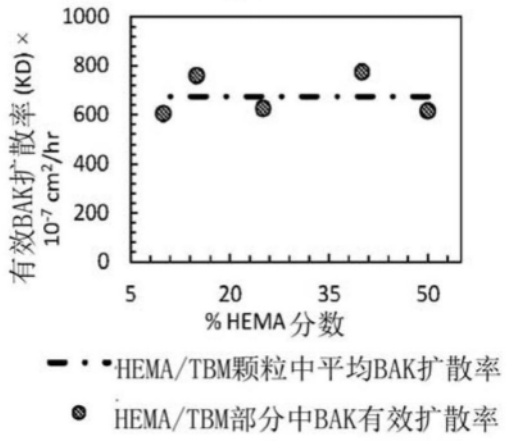

有效BAK扩散率 (KD) × 10⁻⁷ cm²/hr
1000
800
600
400
200
0
5
20
35
50
% HEMA 分数
HEMA/TBM颗粒中平均BAK扩散率
HEMA/TBM部分中BAK有效扩散率

图24D

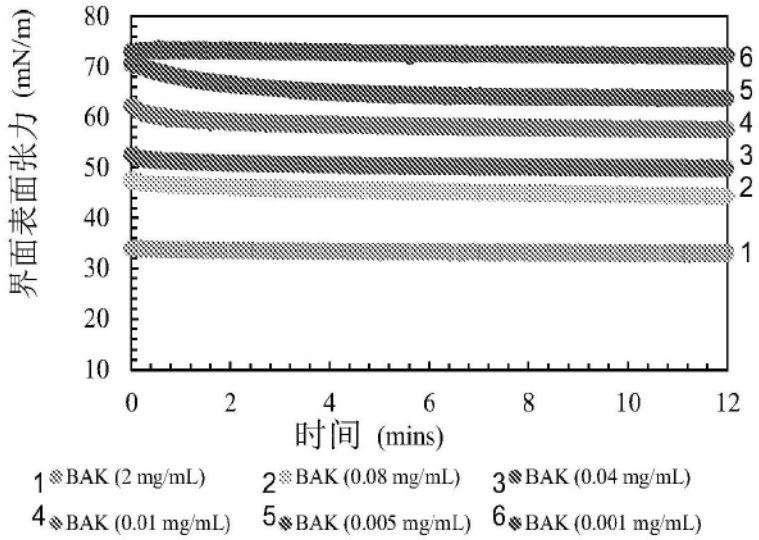

界面表面张力 (mN/m)
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2
4
6
8
10
12
时间 (mins)
1
2
3
4
5
6
1 BAK (2 mg/mL)
2 BAK (0.08 mg/mL)
3 BAK (0.04 mg/mL)
4 BAK (0.01 mg/mL)
5 BAK (0.005 mg/mL)
6 BAK (0.001 mg/mL)

图25

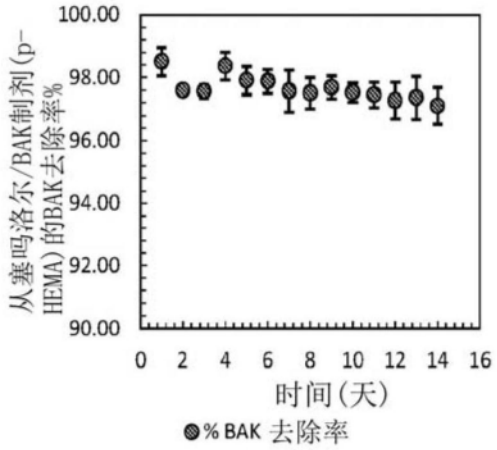


图26A

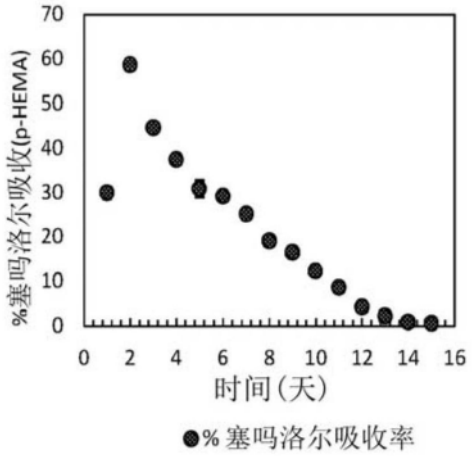


图26B

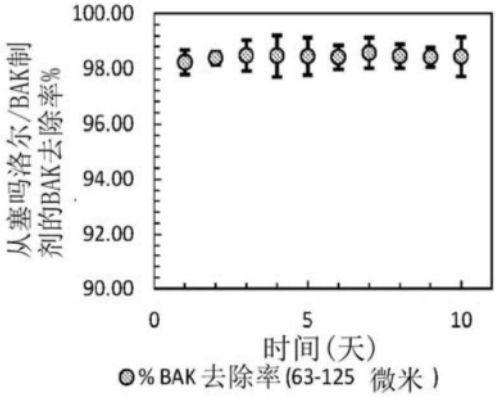


图26C

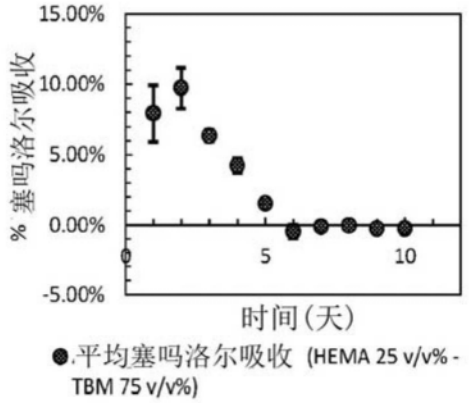


图26D

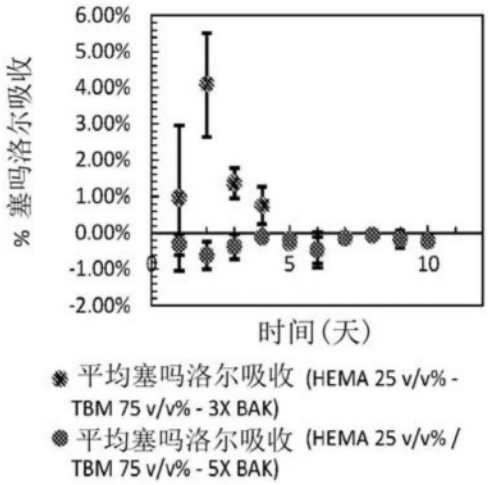


图26E

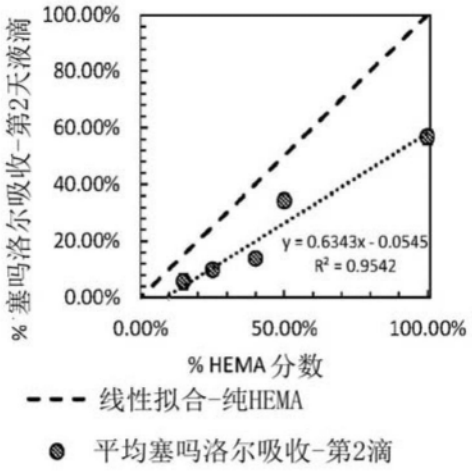


图26F

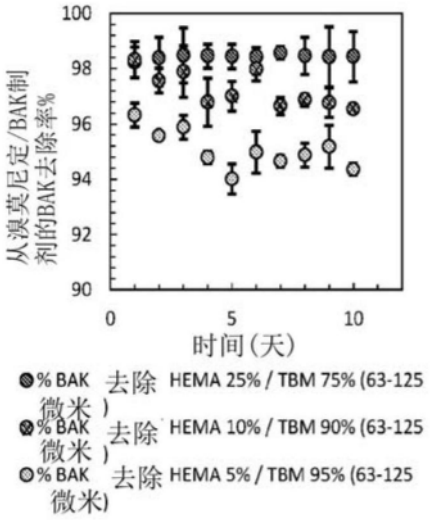


图27A

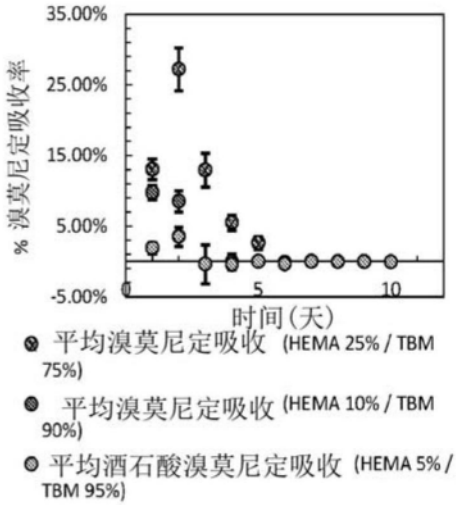


图27B

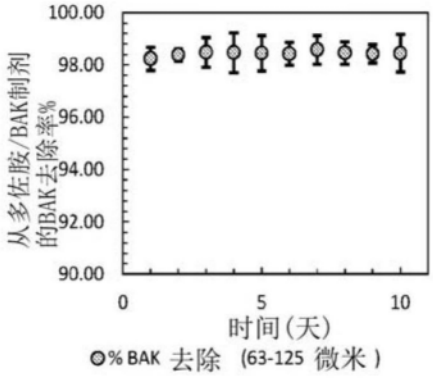


图27C

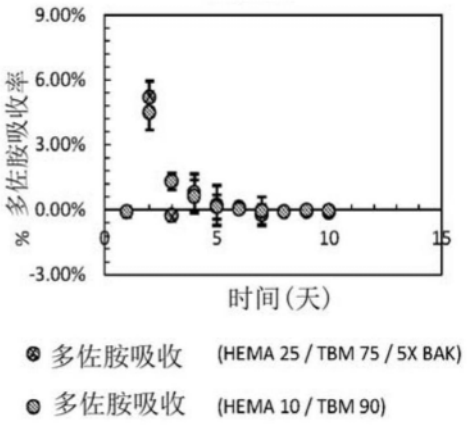


图27D

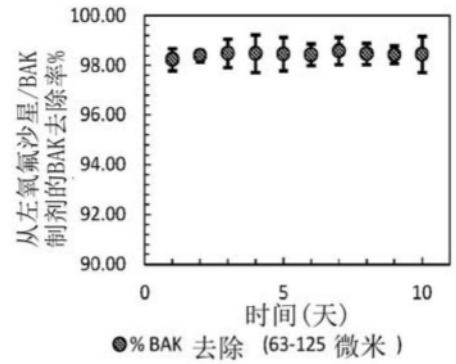
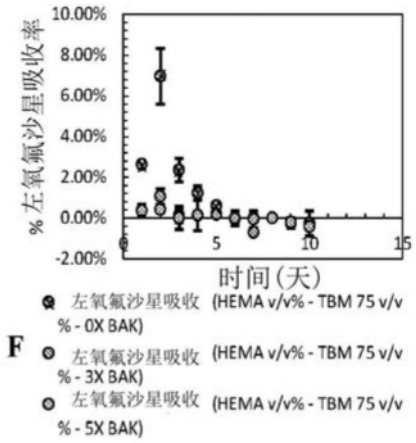


图27E



F

图27F

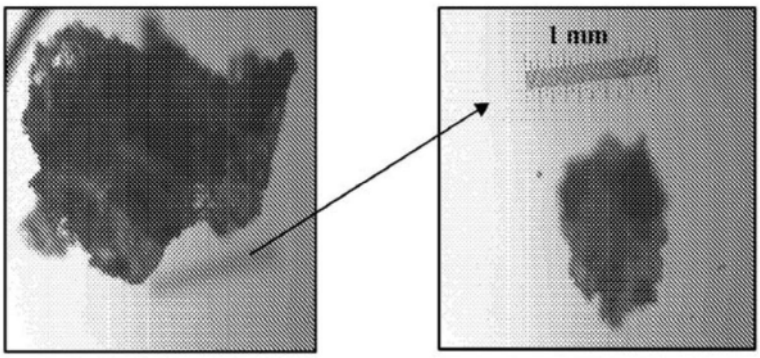


图28A

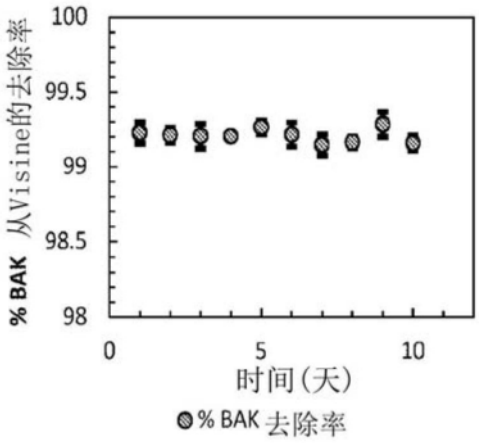


图28B

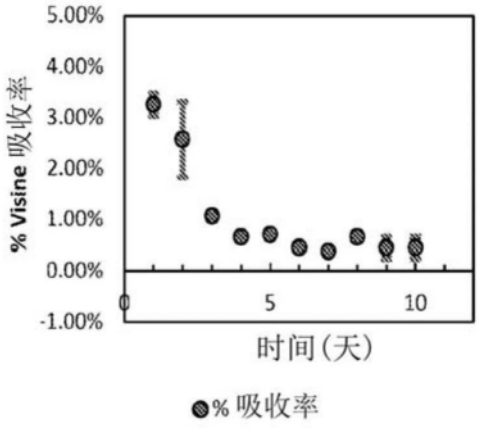


图28C

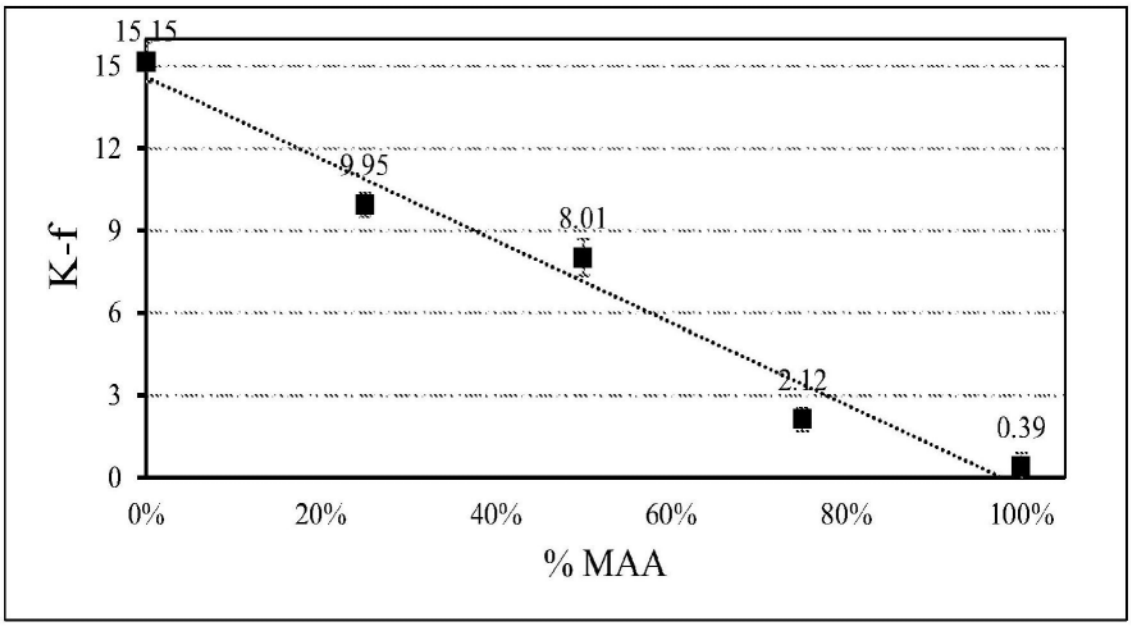

15.15
9.95
8.01
2.12
0.39
K-f
% MAA
0%
20%
40%
60%
80%
100%
0
3
6
9
12
15

图29

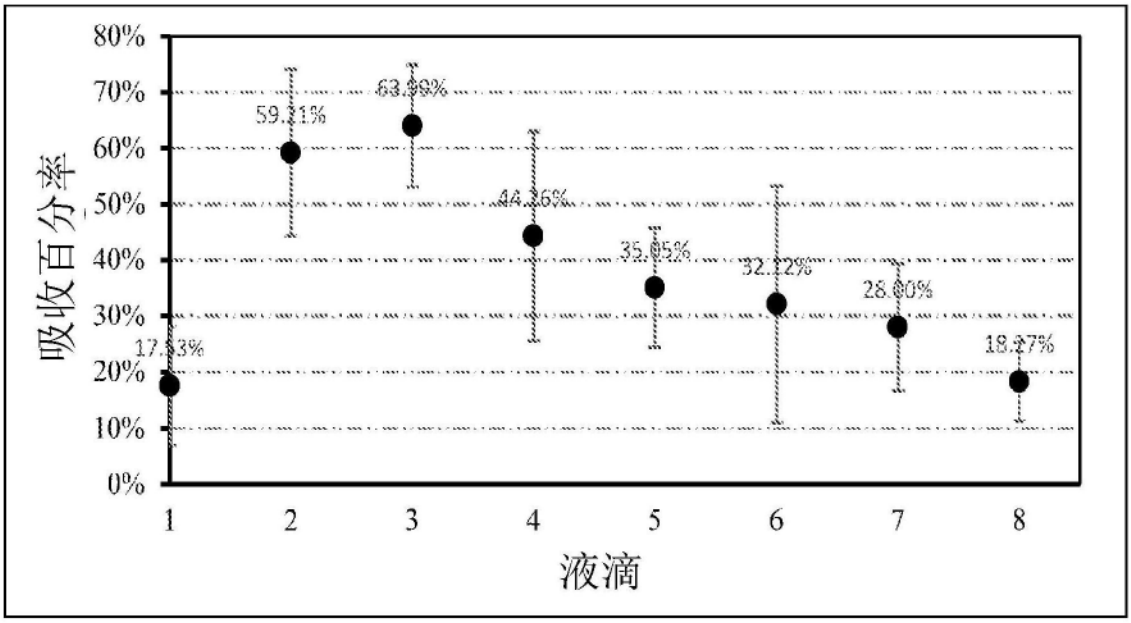

吸收百分率
液滴
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
1
2
3
4
5
6
7
8

图30

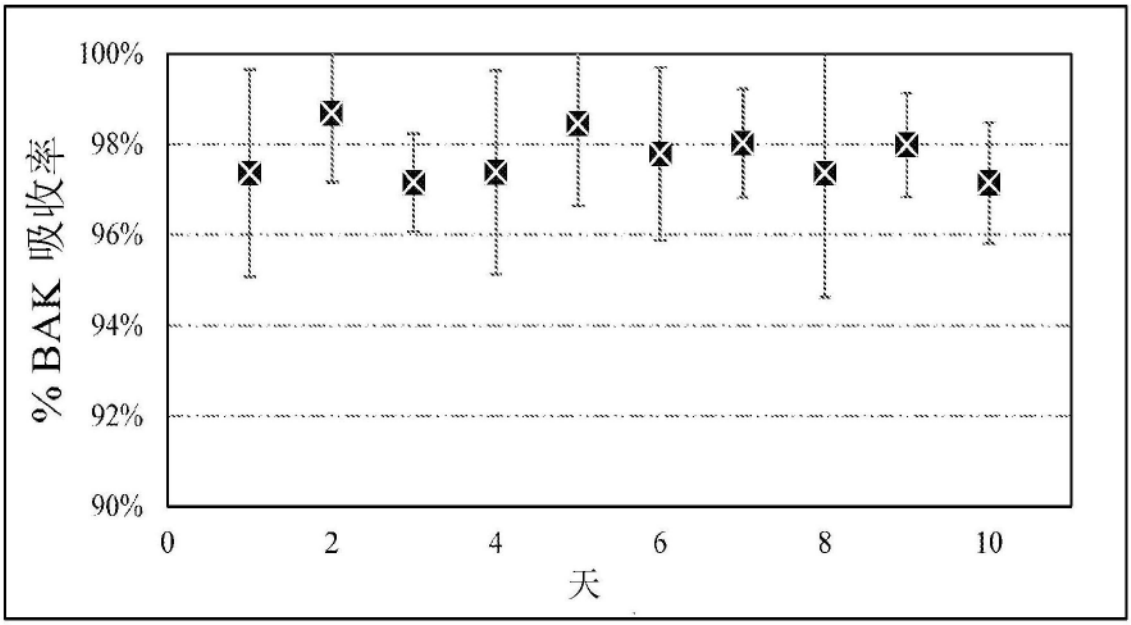

100%
98%
96%
94%
92%
90%
% BAK 吸收率
0
2
4
6
8
10
天

图31

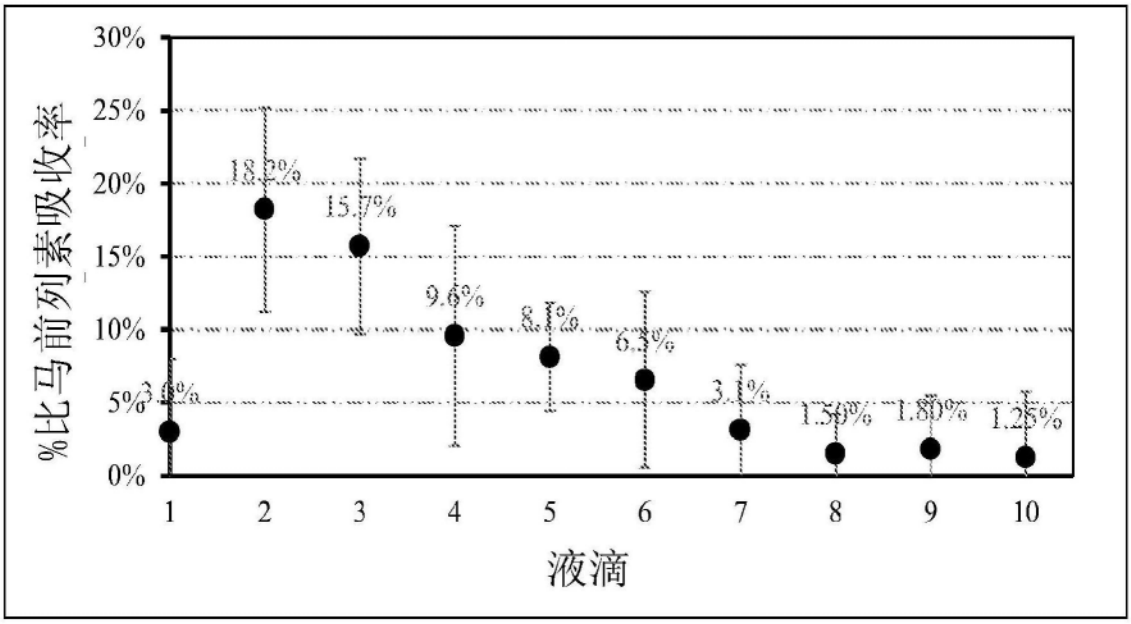

30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
%比马前列素吸收率
18.2%
15.7%
9.6%
8.1%
6.3%
3.1%
1.5%
1.8%
1.2%
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
液滴

图32A

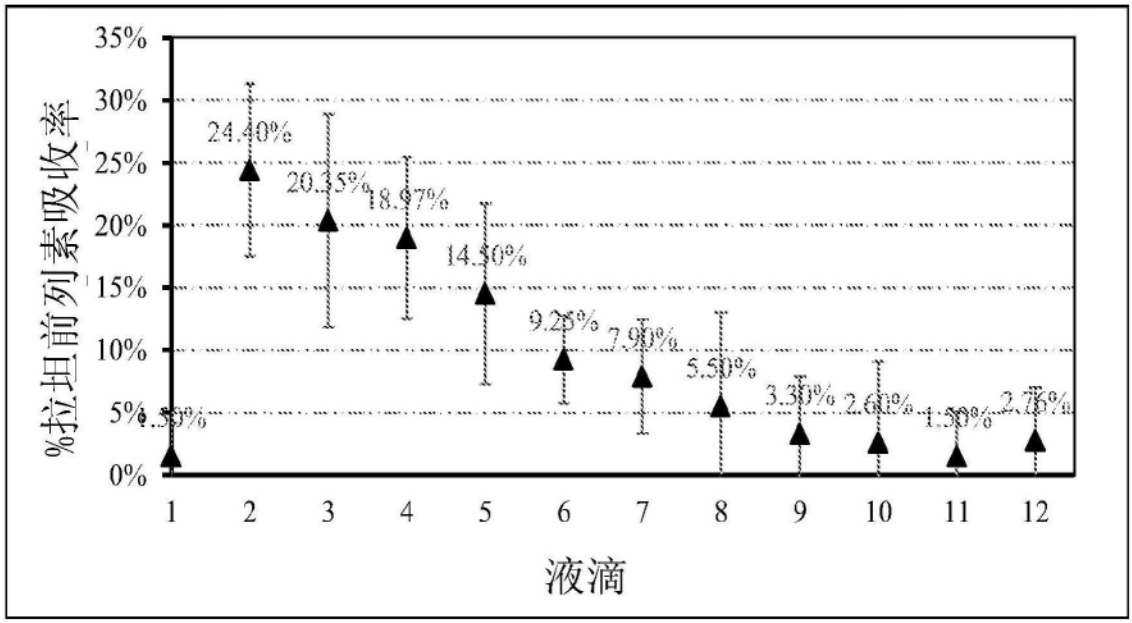

%拉坦前列素吸收率
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
24.40%
20.35%
18.97%
14.30%
9.25%
7.90%
5.50%
3.30%
2.60%
1.50%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
液滴

图32B

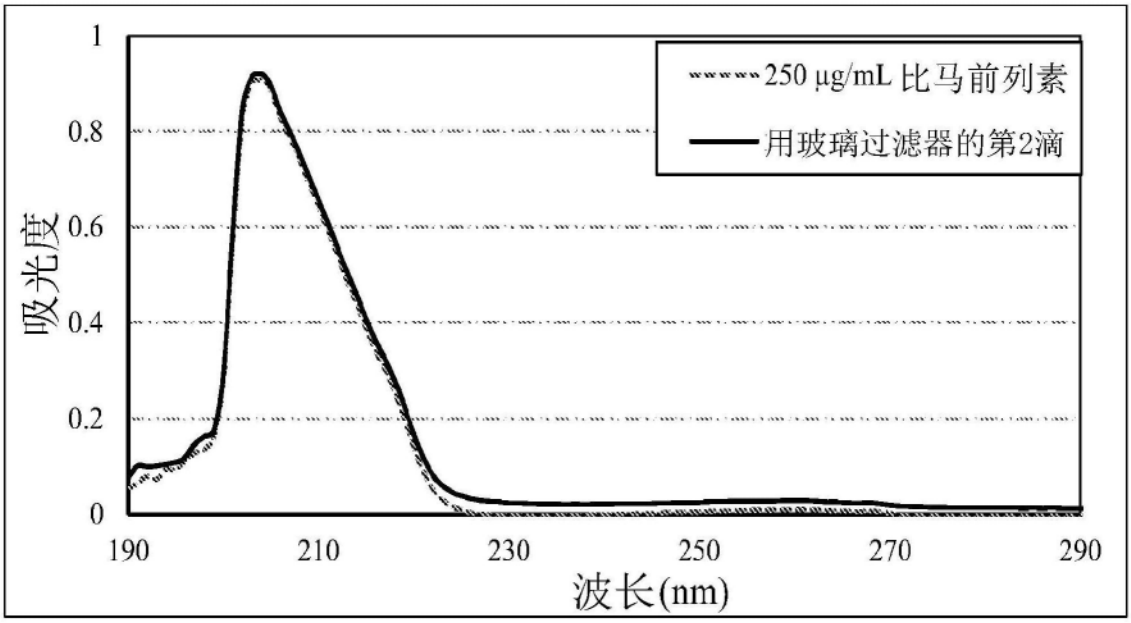

250 μg/mL 比马前列素
用玻璃过滤器的第2滴
吸光度
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
190 210 230 250 270 290
波长(nm)

图33

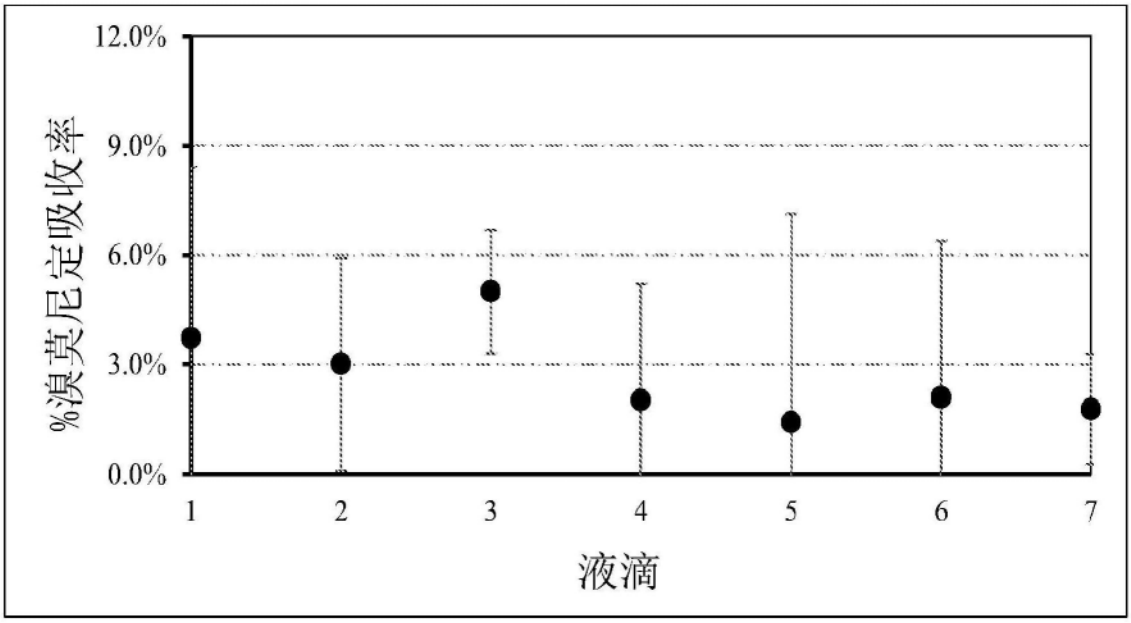

12.0%
9.0%
6.0%
3.0%
0.0%
%溴莫尼定吸收率
1
2
3
4
5
6
7
液滴

图34A

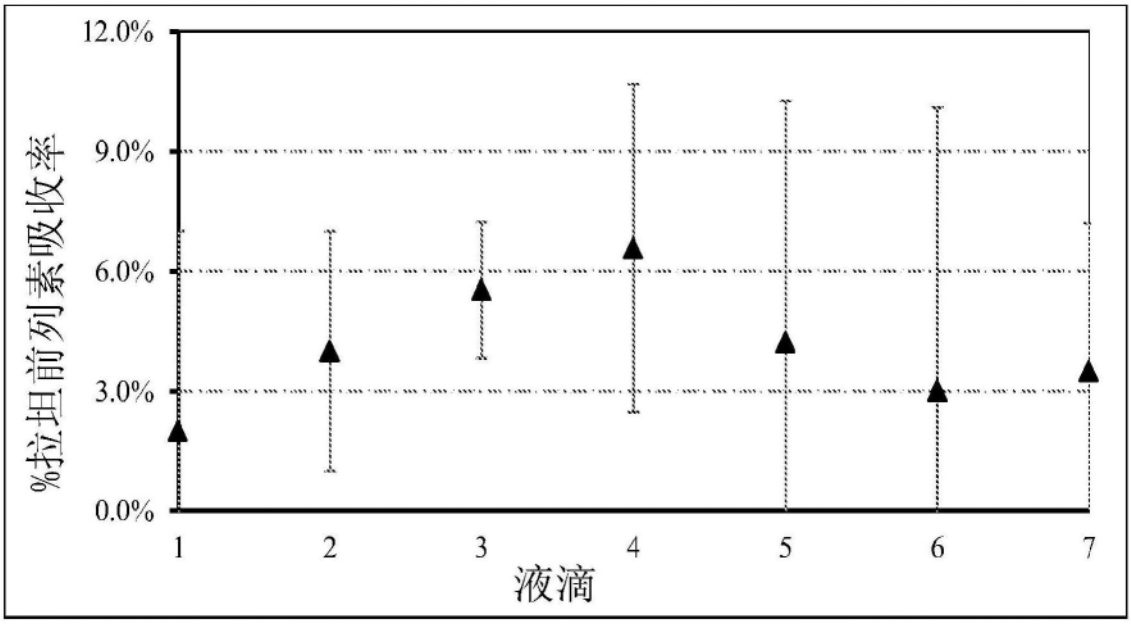

12.0%
9.0%
6.0%
3.0%
0.0%
%拉坦前列素吸收率
1
2
3
4
5
6
7
液滴

图34B

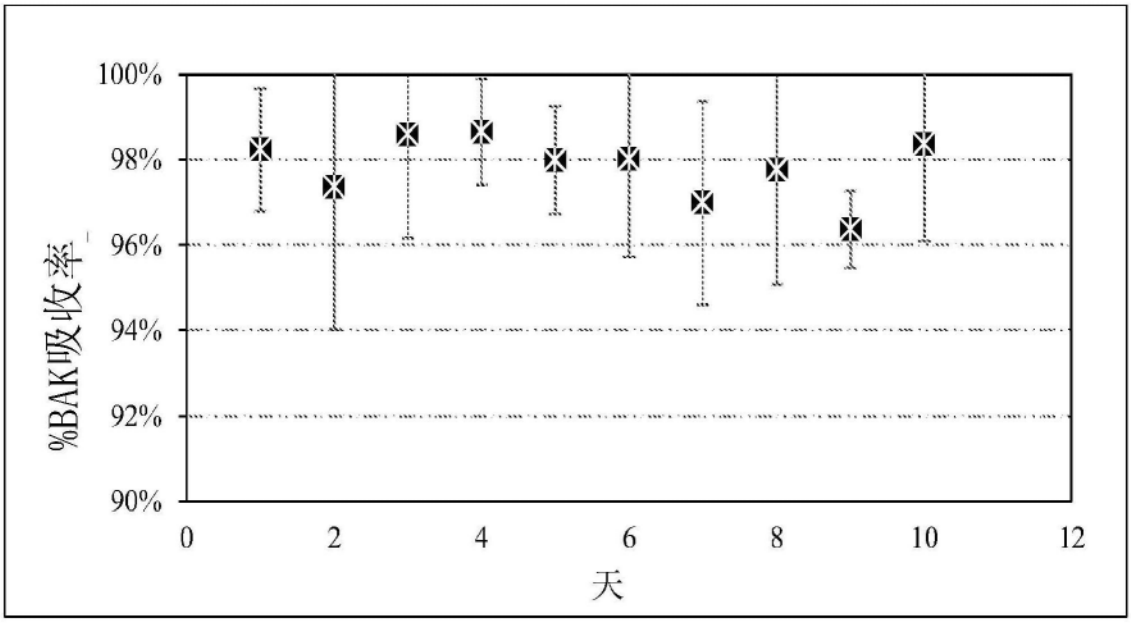


图35

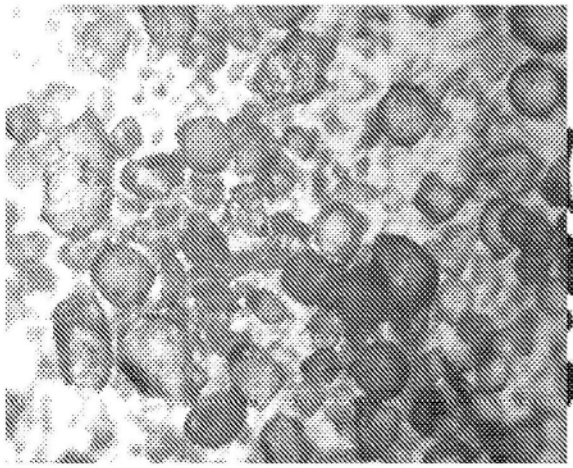


图36A

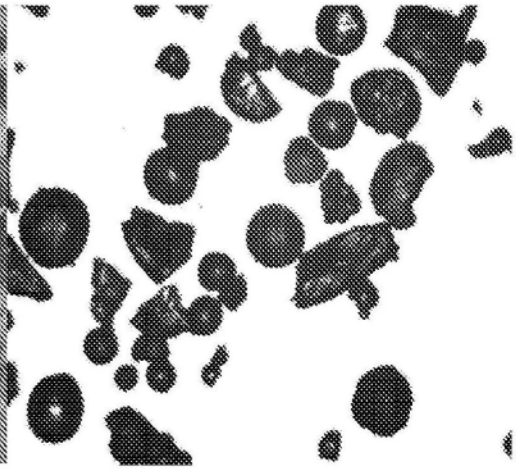


图36B

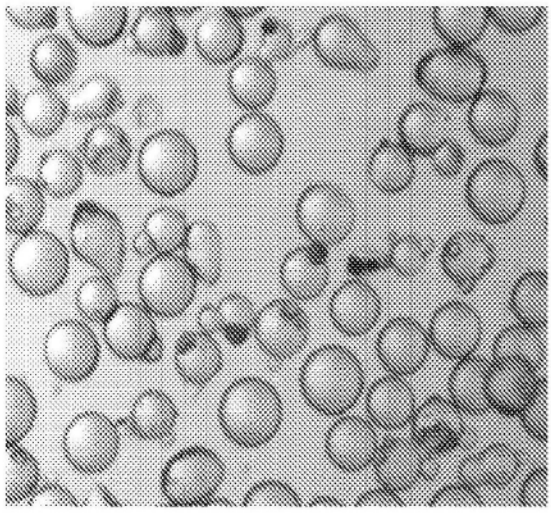


图36C

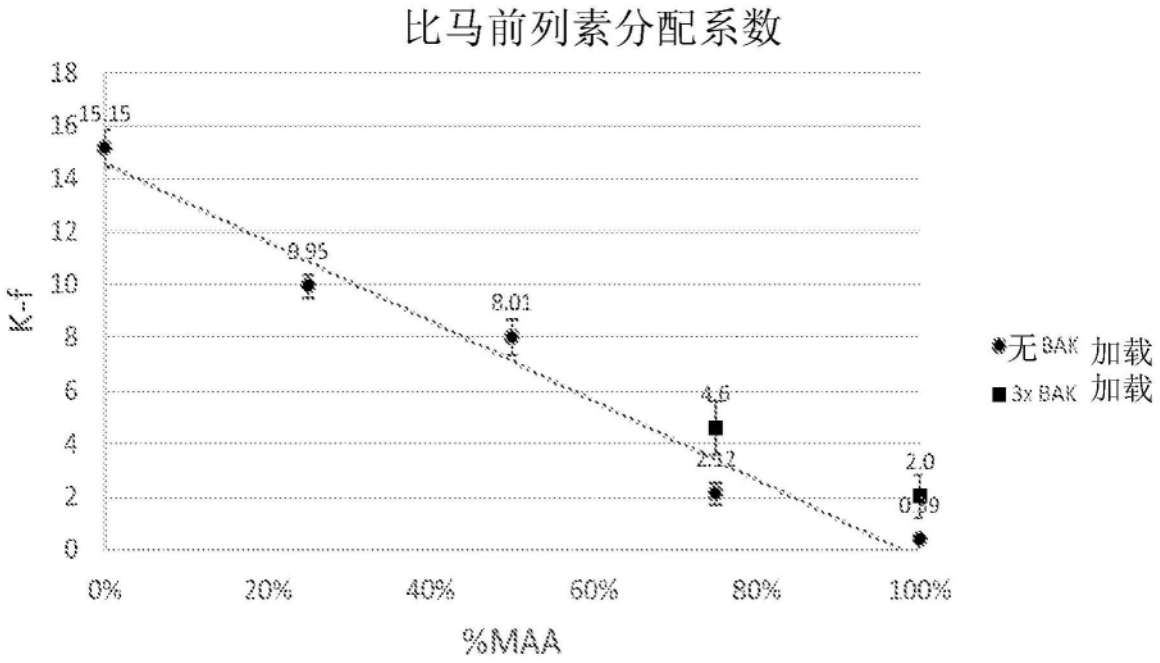

比马前列素分配系数
K-f
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
15.15
9.95
8.01
4.6
2.12
2.0
0.99
0%
20%
40%
60%
80%
100%
%MAA
无BAK 加载
3x BAK 加载

图37

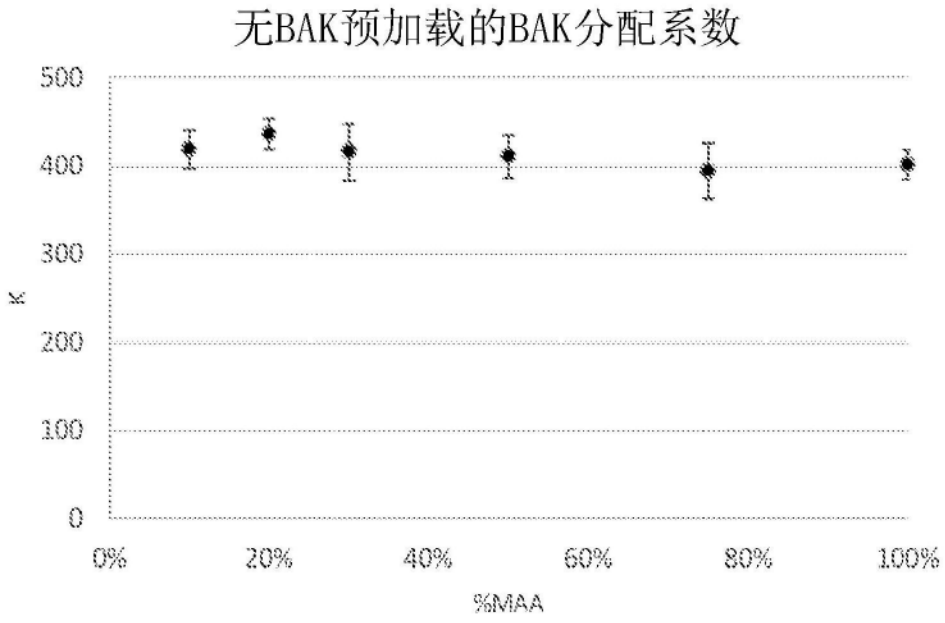

无BAK预加载的BAK分配系数
K
500
400
300
200
100
0
0%
20%
40%
60%
80%
100%
%MAA

图38

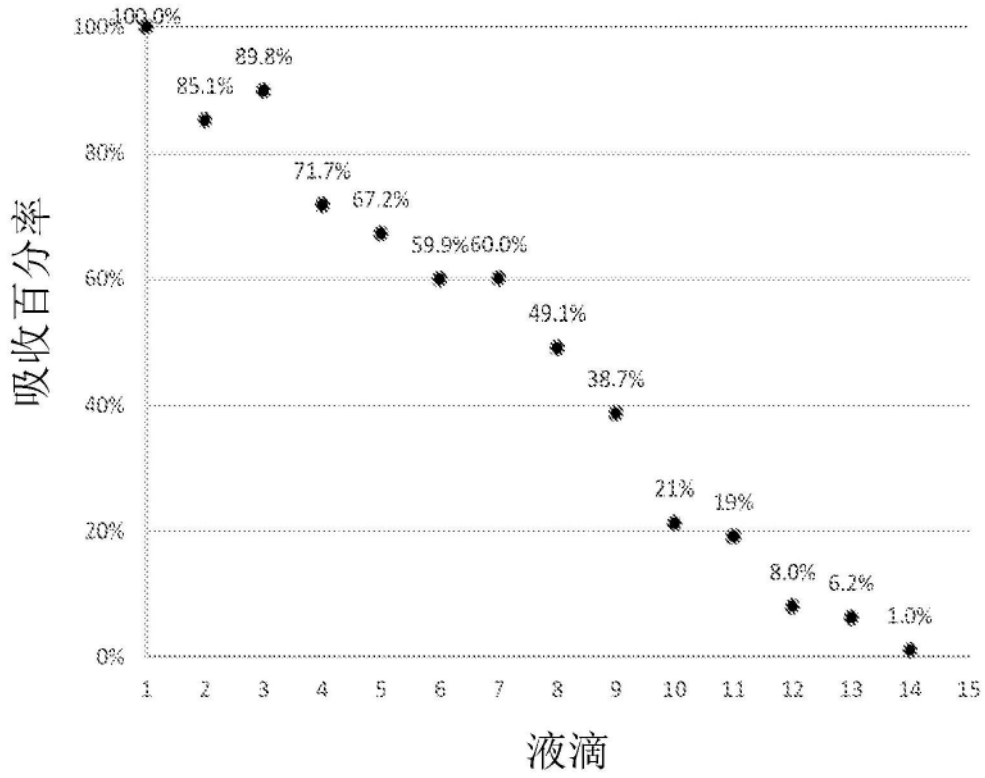

吸收百分率
液滴
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
89.8%
85.1%
71.7%
67.2%
59.9%
60.0%
49.1%
38.7%
21%
19%
8.0%
6.2%
1.0%

图39

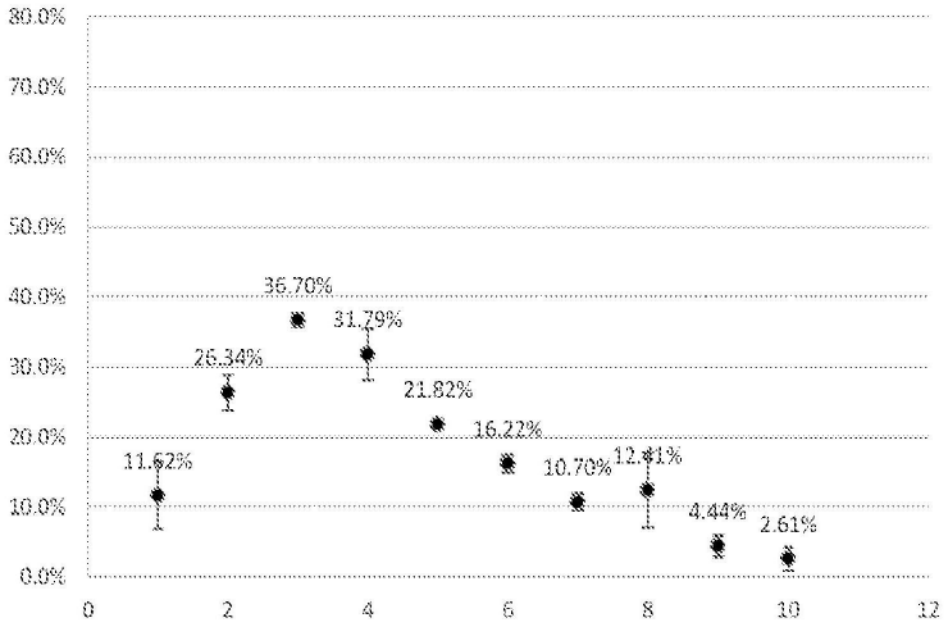

80.0%
70.0%
60.0%
50.0%
40.0%
30.0%
20.0%
10.0%
0.0%
0 2 4 6 8 10 12
36.70%
31.79%
26.34%
21.82%
16.22%
11.62%
10.70%
4.44%
2.61%

图40

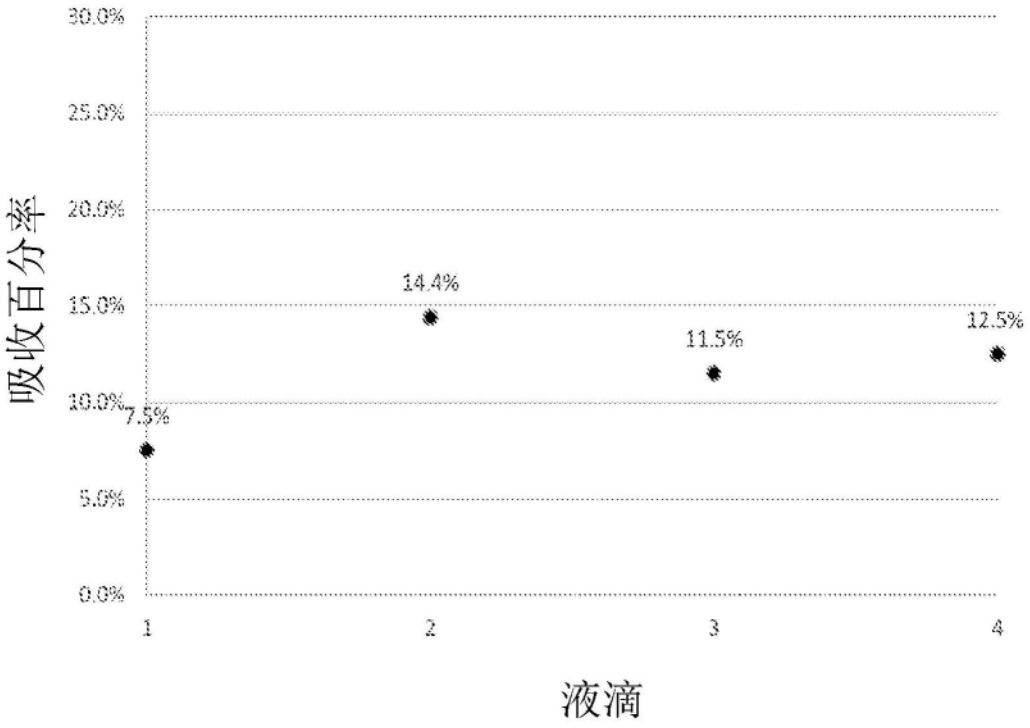

30.0%
25.0%
20.0%
15.0%
10.0%
5.0%
0.0%
吸收百分率
14.4%
11.5%
12.5%
7.5%
1
2
3
4
液滴

图41

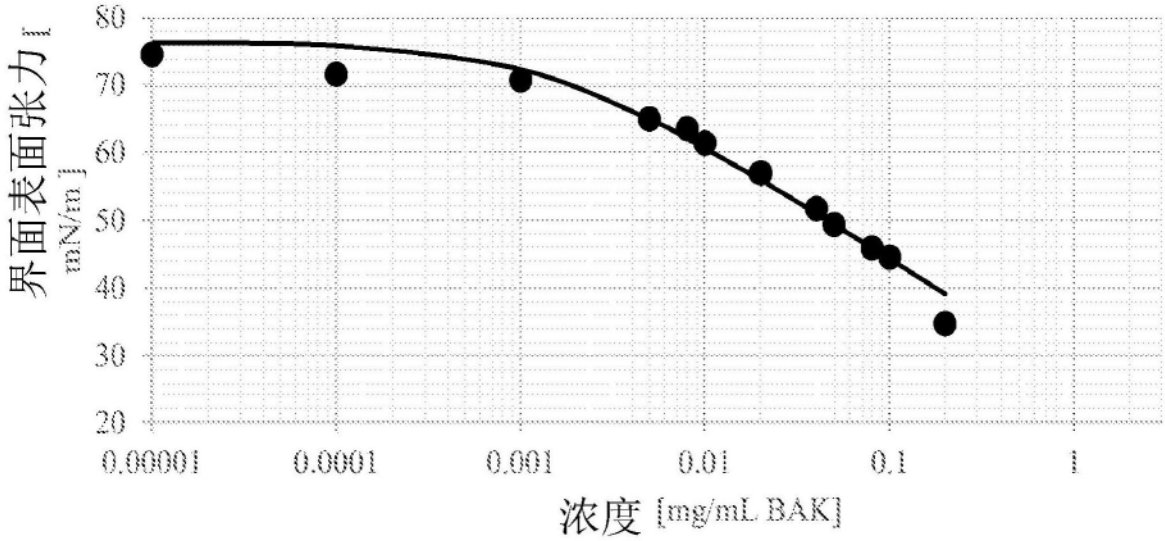

80
70
60
50
40
30
20
界面表面张力 [mN/m]
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
浓度 [mg/mL BAK]

图42

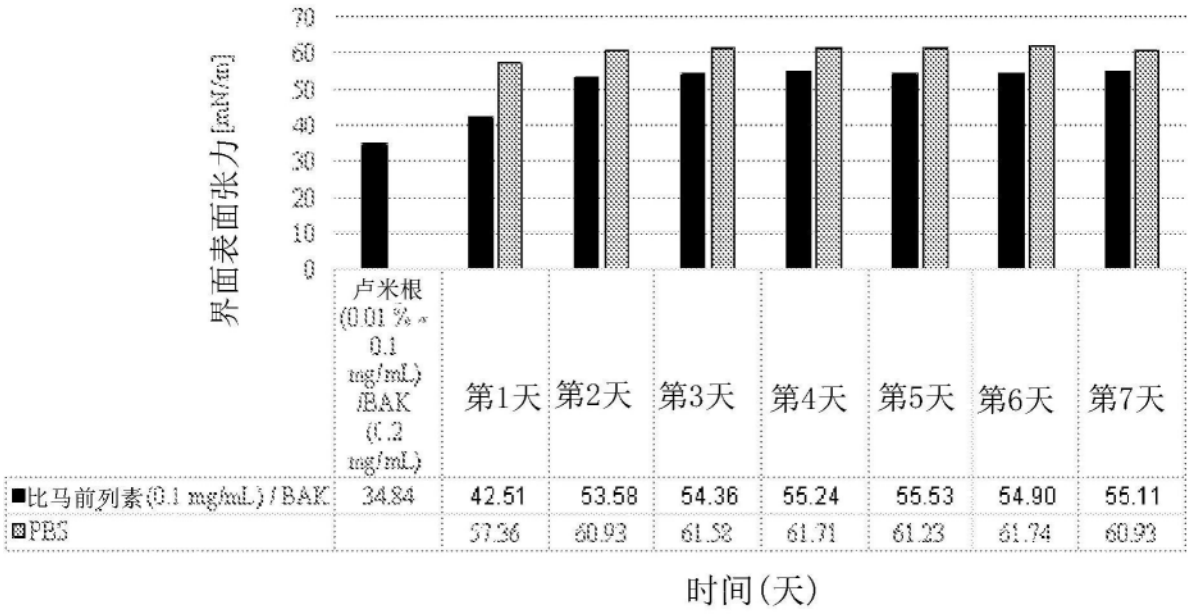

界面表面张力[mN/m]
70
60
50
40
30
20
10
0
卢米根(0.01%-0.1 mg/mL)/BAK(0.2 mg/mL)
第1天
第2天
第3天
第4天
第5天
第6天
第7天
■比马前列素(0.1 mg/mL)/BAK 34.84 42.51 53.58 54.36 55.24 55.53 54.90 55.11
▨PBS 57.36 60.93 61.58 61.71 61.23 61.74 60.93
时间(天)

图43

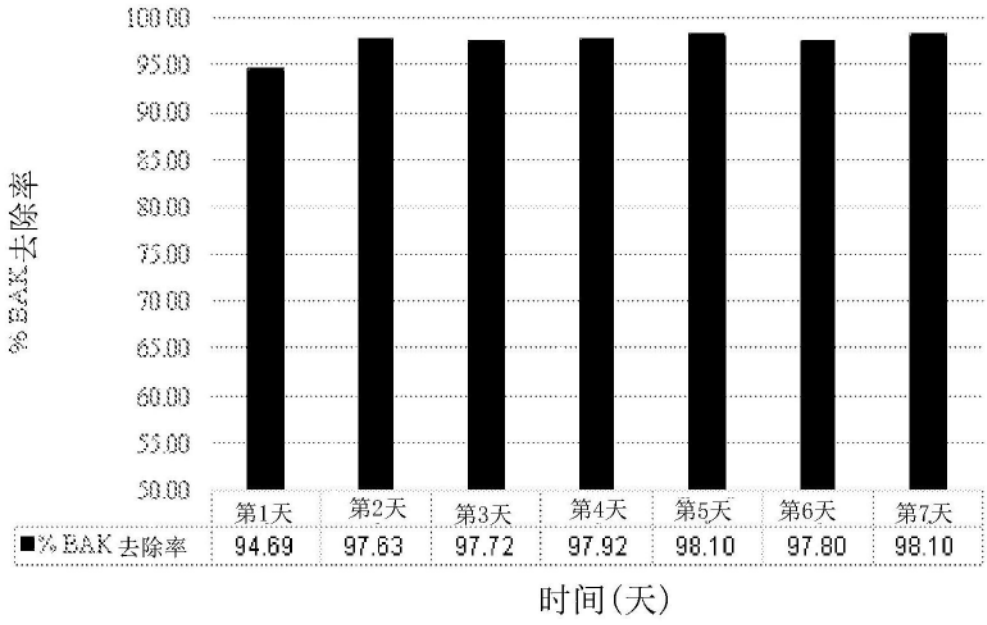

%BAK去除率
100.00
95.00
90.00
85.00
80.00
75.00
70.00
65.00
60.00
55.00
50.00
第1天 第2天 第3天 第4天 第5天 第6天 第7天
■%BAK去除率 94.69 97.63 97.72 97.92 98.10 97.80 98.10
时间(天)

图44