

可降解泪管栓及其制备方法与应用

交叉引用

本申请要求2019年9月27日提交的专利名称为“一种可降解泪管栓及其制备方法与应用”的第201910927365.1号中国专利申请的优先权，其全部公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

本发明涉及医药技术领域。具体地说，涉及一种可降解泪管栓及其制备方法与应用。

背景技术

干眼是一种多因素的泪液和眼表疾病，可导致眼部不适症状(眼部严重干燥、异物感、干涩感、烧灼感、畏光流泪)、视力受损(视物疲劳、视力模糊或波动)、泪膜不稳定和眼表潜在损害，它常伴随着泪膜渗透压增高和眼表炎症，重者可引起视觉功能快速下降甚至失明。长期以来，随着人们生活和工作环境的变化，电脑的普及和空气污染等因素，干眼患病率呈逐渐上升趋势，已成为眼科门诊最为常见的疾病之一，且发病年龄趋向年轻化。

现有的流行病学研究显示美国约五分之一的人患有不同程度的干眼，且随着年龄增长，患病率显著增高。有报道美国 35~60 岁中年女性人群中近 50%的人患有干眼症，14.6%的老年人患有严重干眼症。在现代社会中，由于生活环境和方式的显著变化导致的干眼发病率不断增长，并已严重威胁患者的正常生活，包括阅读、工作、驾驶等方面。针对此病症，临床上治疗干眼症比较常见的方法是人工泪液、泪点封闭和泪道栓塞。其中，人工泪液的治疗方法需要的治疗时间较长，并且容易复发，而且只能治疗轻度干眼症。封闭泪点虽简单有效，但容易引起瘢痕，并且伴有疼痛，手术也具有不可逆性。目前，泪道栓塞术是治疗干眼症的最佳有效方法。泪道栓塞是一种较新的泪管封闭技术，通过机械性的堵塞泪道而使泪液排除

减少，延长其在眼表面的停留时间，以达到改善眼表环境，减轻干眼症状的目的，或者延长药物在眼表面的时间，从而提高药物治疗效果，明显减轻患者干眼的症状。

应用于临床的泪道栓主要可分为两类，可降解型和永久型。永久型泪道栓通常以硅胶或聚丙烯酸酯类材料为原料，材料本身不可降解。可降解型泪道栓主要以动物胶原为原料，植入泪道后可在短期内(约一周)自动降解，主要用于短期试验性治疗及季节性干眼。可降解型泪道栓遇泪液后，体积变大，且长度和直径都会增加，要求植入位置较深，存在植入后容易滑落，维持时间较短，且价格昂贵的缺陷。

对此，中国专利申请 CN109077993A 公开了一种泪小管缓释水凝胶植入剂及其制备方法以应对上述缺陷，该植入剂采用 PEG 衍生物材料作为载体，除了具有载药实现药物治疗效果外，也从形式上具有泪道栓塞的功能。该植入剂具有智能特性，遇水后会自动缩短变粗，可缩入到泪管深处，有效避免了滑落，但其制备方法涉及到了二次干燥，生产周期较长。另外，在制备过程中，其将聚乙二醇(PEG)衍生物相和三赖氨酸醋酸盐相先行混合，制备过程中会导致混合体系中产生气泡。且由于混合后即刻发生交联反应，粘度逐渐增加，一旦形成凝胶就丧失流动性，也就无法再进行后续灌注，因此，需快速混合均匀并快速进行灌注，这使得气泡来不及消除而存在于凝胶中，导致真空干燥后制得的一部分干凝胶表面存在坑洼不平的现象，影响了产品均一性。且后续水凝胶拉伸需二次干燥不利于工业化生产。

因此，需要提供一种新的可降解泪管栓及其制备方法与应用以解决现有技术的问题。

发明内容

为了解决现有技术中存在的问题，本发明的目的之一是提供一种生产周期短、制备产品质量均一的可降解泪管栓的制备方法。

为了实现本发明目的，本发明的技术方案如下：

一种制备可降解泪管栓的方法,包括先将含聚乙二醇衍生物的组分 A 置入第一物料通道,将含三赖氨酸醋酸盐的组分 B 置入第二物料通道,然后将所述组分 A 与所述组分 B 分别从所述第一物料通道与所述第二物料通道中挤出到同一混合通道中进行静态混合以形成水凝胶,待所述水凝胶干燥后进行加热拉伸。

本发明对第一物料通道、第二物料通道以及混合通道不做特别限定,只要其能够实现本发明目的即可。例如,所述第一物料通道和第二物料通道可以为常规注射器、双联混药器、管道等,但不限于此;所述混合通道可以为硅胶管、静态混合器等,但不限于此。

常规制备泪管栓时,聚乙二醇衍生物相和三赖氨酸醋酸盐相混合后凝胶中包含空气,导致真空干燥后制得的干凝胶表面存在坑洼不平的现象,无法获得均一的产品。本发明的制备方式可避免气泡的混入,使得产品质量均一性大大提高,且聚乙二醇衍生物相和三赖氨酸醋酸盐相不需全部总混在一起,而是随着两相不断分别从物料通道中挤出而逐渐进行微观混合,由于混合体积小,故混匀效率高、均匀性好,可即混即灌,整个过程不受凝胶化时间的影响。

此外,经研究发现,本发明方法制备得到的化学交联凝胶干燥后可以适于直接加热拉伸处理,拉伸性能好,凝胶整体受力均匀,使得制备的干凝胶可以快速简便拉伸成形,避免了现有常规干凝胶在硅胶管内拉伸时,拉伸性能差,且在干燥过程中两端容易断裂难以保持拉伸状态,以及硅胶管回缩后干凝胶弯曲不易取出与裁剪,批次间差异大、产业化生产困难等问题。且相比于现有先将水凝胶干燥后取出,置于高湿环境拉伸后,再干燥的方式,避免了二次干燥,缩短了生产周期,节约了生产成本。

本发明的方法中,水凝胶的干燥温度为 60-80℃,干燥时间为 4-8h。

本发明的聚乙二醇类衍生物溶液与三赖氨酸醋酸盐溶液的连续混合方式,可采用双联注射器(双联混药器)或微通道反应器进行。所述微通道反应器可为 T 型或 Y 型,通道直径或宽度为 0.1-2.0mm,优选为 0.4-1.0mm,

以更易于控制混合速率。

本发明的方法中，所述组分 A 与所述组分 B 进入到所述混合通道中的速度比为(2-5):1，优选为(3-4):1，以使得凝胶交联空间网状结构更加均一，进一步保证后续干凝胶加热拉伸时的直径均一性。所述静态混合的速率为 10-100 ml/min，优选为 30-60 ml/min，以利于混合均匀。

本发明的所述组分 A 与所述组分 B 的混合可在常温下直接进行。

本发明的方法中，所述加热拉伸的温度为 40-80℃，优选为 50-70℃。

本发明的干凝胶加热温度如低于 40℃，则不能充分变软，无法有效拉伸，而高于 80℃会导致干凝胶过软，耐压性变差，干凝胶两端在固定过程中易断，无法进行拉伸。

本发明的方法中，所述加热拉伸的拉伸速率为 0.2-2.0 m/s，优选为 0.6-1.2 m/s，以利于在拉伸时得到直径更加均一的干凝胶。

本发明的方法中，所述加热拉伸的拉伸倍数为 1-5 倍。

本发明的方法中，所述组分 A 为包含所述聚乙二醇衍生物的硼砂缓冲液，所述聚乙二醇衍生物的浓度为 5-40%(w/v)。

本发明的方法中，所述组分 B 为包含所述三赖氨酸醋酸盐的硼砂缓冲液，所述三赖氨酸醋酸盐的浓度为 1-5%(w/v)。

本发明的方法中，所述聚乙二醇衍生物和所述三赖氨酸醋酸盐的质量比为(20-50):1。

本发明的一个优选实施方式中，所述组分 A 中聚乙二醇衍生物的浓度为 30%(w/v)，所述组分 B 中三赖氨酸醋酸盐的浓度为 3%(w/v)，所述聚乙二醇衍生物和所述三赖氨酸醋酸盐的质量比为 30: 1。

本发明的方法中，所述硼砂缓冲液的浓度为 0.005-0.05mol/L，优选为 0.01-0.03mol/L。通过调节硼砂缓冲液的浓度可调节本发明的凝胶化时间，在优选范围内，本发明组分 A 与组分 B 混合后形成凝胶的时间可控制在 3~10min，浓度过低本体系凝胶化时间过长，浓度过高凝胶化时间过短，不利于生产的控制。

通过调整本发明的聚乙二醇衍生物的类型和用量,可调节空间交联密度和强度,使得泪管栓的降解周期可调地为 3-90 天。

本发明的方法中,所述聚乙二醇衍生物为聚乙二醇经基团修饰后制备得到的,用于修饰所述聚乙二醇的基团为琥珀酰亚胺碳酸酯-SC、琥珀酰亚氨基戊二酸酯-SG、琥珀酰亚胺乙酸酯-SCM、琥珀酰亚胺丙酸酯-SPA、琥珀酰亚胺琥珀酸酯-SS、琥珀酰亚胺戊酸酯-SVA、马来酸亚胺-MAL 中的一种或多种。

本发明的方法中,所述聚乙二醇衍生物的分子量为 5000~50000。

本发明的方法中,所述组分 A 中和所述组分 B 中均包括显色剂,所述显色剂在所述组分 A 中和所述组分 B 中的含量均为 0.02-0.2%(w/v)。

本发明的方法中,所述显色剂为适于在植入医疗器械中使用的无毒有色物质;优选为 N-羟基琥珀酰亚胺荧光素。

所述无毒有色物质可以使 FD&C BLUE#1、FD&C BLUE#2、曙红、荧光黄、亚甲蓝、吲哚菁绿中、N-羟基琥珀酰亚胺荧光素的一种或多种。

当采用 N-羟基琥珀酰亚胺荧光素时,由于其可参与水凝胶的交联反应,只有凝胶完全降解后,颜色才会消失。相比于以自由分子或离子状态存在于凝胶中的显色剂,其不会随着泪液流失而降低显色效果。

本发明的方法中,可将眼用药物溶解或分散于组分 A 或组分 B 中,起到抗炎或抗青光眼等作用。眼用药物可选自曲伏前列素、拉坦前列素、环孢霉素、莫西沙星、加替沙星、泼尼松龙、布洛芬、地塞米松、妥布霉素、噻吗洛尔、阿托品中的一种或多种。

在本发明的一个具体实施方案中,本发明的制备上述可降解泪管栓(泪小管缓释水凝胶植入剂)的方法,具体可包括以下步骤:

(1)将聚乙二醇衍生物溶于含显色剂的硼砂缓冲液中,转移至第一物料通道内;

(2)将三赖氨酸醋酸盐溶于含显色剂的硼砂缓冲液中,转移至第二物料通道内;

(3)将步骤(1)和(2)的硼砂缓冲液灌注到硅胶管内;

(4)硅胶管静置,形成水凝胶,然后真空干燥至恒重;

(5)将干凝胶从硅胶管中抽出,加热变软后(采用拉伸仪)进行拉伸;

(6)拉伸后的凝胶温度自然冷却降至室温后,切割,得泪管栓。

5 在本发明的又一个具体实施方案中,本发明的制备上述可降解泪管栓(泪小管缓释水凝胶植入剂)的方法,具体可包括以下步骤:

(1)将聚乙二醇衍生物溶于含显色剂的硼砂缓冲液中,转移至双联混药器的一支注射器内;

10 (2)将三赖氨酸醋酸盐溶于含显色剂的硼砂缓冲液中,转移至双联混药器的另外一支注射器内;

(3)推动双联混药器,将即混后的溶液即刻灌注到硅胶管内;

(4)硅胶管静置,形成水凝胶,然后真空干燥至恒重;

(5)将干凝胶从硅胶管中抽出,加热变软后(采用拉伸仪)进行拉伸;

(6)拉伸后的凝胶温度自然冷却降至室温后,切割,得泪管栓。

15 本发明的另一目的在于提供一种棒状智能可降解泪管栓,其插入泪小管后可自动缩短变粗。

本发明的可降解泪管栓由上述方法制备得到。

20 本发明的可降解泪管栓基质材料为聚乙二醇衍生物和三赖氨酸醋酸盐。泪管栓直径为 0.3-0.5mm,优选为 0.35-0.45mm;长度为 2-6mm,优选为 3-5mm;其遇水后直径膨胀至 0.8-2.0mm,优选为 1.0-1.5mm,长度缩短 10-60%,优选 20-40%,可缩入到泪管深处,有效避免了滑落。

25 优选地,本发明所述可降解泪管栓中可进一步包含眼用药物,优选所述眼用药物选自曲伏前列素、拉坦前列素、环孢霉素、莫西沙星、加替沙星、泼尼松龙、布洛芬、地塞米松、妥布霉素、噻吗洛尔、阿托品中的一种或多种。

本发明的再一目的在于提供一种上述的可降解泪管栓在治疗干眼症中的应用。

本发明同时提供了所述可降解泪管栓在治疗眼睛发炎中的应用。

本发明同时提供了所述可降解泪管栓在治疗青光眼中的应用。

本发明的有益效果至少在于：

5 (1)采用干凝胶受热拉伸法，拉伸后仅需自然冷却至室温，无需吸湿和二次干燥，缩短了生产周期。

(2)本发明的制备方式使得聚乙二醇衍生物相和三赖氨酸醋酸盐相不需全部提前总混，而是通过两相分别推注，在交叉口进行微观混合，混匀效率高、均一性好，可即混即灌，整个过程不受凝胶化时间的影响，同时产品不会产生气泡，质量变得均一，适于受热拉伸制备。

10 (3)本发明制备得到的可降解泪管栓中不含气泡，外观光滑，质量均一稳定。

(4)本发明制备得到的可降解泪管栓可应用于治疗干眼症，改善眼表环境，减轻干眼症状。

具体实施方式

15 下面将结合实施例对本发明的优选实施方式进行详细说明。需要理解的是以下实施例的给出仅是为了起到说明的目的，并不是用于对本发明的范围进行限制。本领域的技术人员在不背离本发明的宗旨和精神的情况下，可以对本发明进行各种修改和替换。

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。下述
20 实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

实施例 1

制备本发明的可降解泪管栓具体步骤如下：

(1)将 5000mg 4arm PEG-SS(化学名称：4 臂琥珀酰亚胺琥珀酸酯，分子量 10000 ± 1000)溶于含 20mg N-羧基琥珀酰亚胺荧光素的 20ml 的
25 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 A，将组分 A 转移至双联混药器的一支注射器内(配套通道直径 0.8mm)；

(2)将 200mg 三赖氨酸醋酸盐溶于含 10mg N-羧基琥珀酰亚胺荧光素

的 10ml 的 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 B，将组分 B 转移至双联混药器的另外一支注射器内(配套通道直径 0.8mm);

(3)分别推动双联混药器的两支注射器，组分 A 进入混合通道的速率为 20 ml/min，组分 B 进入混合通道的速率为 10 ml/min; 将即混后的溶液
5 即刻灌注到内径为 2.0mm 的硅胶管内;

(4)硅胶管静置，形成水凝胶，切段，每段长约 30cm，然后真空干燥，干燥温度 60℃，干燥时间 6h;

(5)将干凝胶从硅胶管中抽出，加热变软后(采用拉伸仪)进行拉伸，其中加热温度 60℃，拉伸 2 倍，拉伸速率为 0.2 m/s，泪管栓直径为 0.5mm;

10 (6)拉伸后的凝胶温度自然冷却降至室温后，切割，得长度为 3.0mm 的泪管栓。

所制备的泪管栓外观为黄色棒状物，表面光洁，直径均一($0.5 \pm 0.07\text{mm}$)，置于水中 10min 后，长度缩短至 2.0mm，直径膨胀至 1.5mm，在 37℃生理盐水中的降解周期为 14 天。

15 实施例 2

制备本发明的可降解泪管栓具体步骤如下:

(1)将 9000mg 4arm PEG-SG(化学名称: 4 臂琥珀酰亚氨基戊二酸酯，分子量 20000 ± 2000)溶于含 30mg N-羟基琥珀酰亚胺荧光素的 30ml 的 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 A，将组分 A 转移至双联混药器的一支注射
20 器内(配套通道直径 0.8mm);

(2)将 300mg 三赖氨酸醋酸盐溶于含 10mgN-羟基琥珀酰亚胺荧光素的 10ml 的 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 B，将组分 B 转移至双联混药器的另外一支注射器内(配套通道直径 0.8mm);

(3)分别推动双联混药器的两支注射器，组分 A 进入混合通道的速率为 22.5 ml/min，组分 B 进入混合通道的速率为 7.5 ml/min; 将即混后的溶液
25 即刻灌注到内径为 2.0mm 的硅胶管内;

(4)硅胶管静置，形成水凝胶，切段，每段长约 30cm，然后真空干燥，

干燥温度 60℃，干燥时间 6h;

(5)将干凝胶从硅胶管中抽出，加热变软后(采用拉伸仪)进行拉伸，其中加热温度 60℃，拉伸 2 倍，拉伸速率为 0.8 m/s，泪管栓直径为 0.5mm;

(6)拉伸后的凝胶温度自然冷却降至室温后，切割，得长度为 3.0mm 的泪管栓。

所制备的泪管栓外观为黄色棒状物，表面光洁，直径均一($0.5 \pm 0.04\text{mm}$)，置于水中 10min 后，长度缩短至 2.2mm，直径膨胀至 1.4mm，在 37℃生理盐水中的降解周期为 35 天。

实施例 3

(1)将 8000mg 4arm PEG-SS(化学名称：4 臂琥珀酰亚胺琥珀酸酯，分子量 20000 ± 2000)溶于含 40mg N-羟基琥珀酰亚胺荧光素的 40ml 的 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 A;

(2)将 160mg 三赖氨酸醋酸盐溶于含 10mgN-羟基琥珀酰亚胺荧光素的 10ml 的 0.015M 硼砂缓冲液中得组分 B;

(3)将组分 A 和组分 B 分别经平流泵输入到 Y 型微通道设备中的两微通中(两微通道宽均为 0.4mm，混合后通道宽为 0.8mm)，其中组分 A 进入混合通道的速率为 40 ml/min，组分 B 进入混合通道的速率为 10 ml/min; 将即混后的溶液即刻灌注到内径为 3.0mm 的硅胶管内;

(4)硅胶管静置，形成水凝胶，切段，每段长约 30cm，然后真空干燥，干燥温度 60℃，干燥时间 6h;

(5)将干凝胶从硅胶管中抽出，加热变软后(采用拉伸仪)进行拉伸，其中加热温度 60℃，拉伸 2.5 倍，拉伸速率为 2 m/s，泪管栓直径为 0.4mm;

(6)拉伸后的凝胶温度自然冷却降至室温后，切割，得长度为 4.0mm 的泪管栓。

所制备的泪管栓外观为黄色棒状物，表面光洁，直径均一($0.4 \pm 0.04\text{mm}$)，置于水中 10min 后，长度缩短至 2.8mm，直径膨胀至 1.2mm，在 37℃生理盐水中的降解周期为 7 天。

对比例 1

采用与本发明实施例 1 相同的方法制备泪管栓，区别仅在于聚乙二醇衍生物相与三赖氨酸醋酸盐相的混合方式为振摇混合，具体方式为：将三赖氨酸醋酸盐溶液(组分 B)倒入装有聚乙二醇衍生物溶液(组分 A)的注射器中，手动振摇并上下颠倒 10 次。所制备的泪管栓外观坑洼不平，热拉伸后直径不均一($0.4 \pm 0.15\text{mm}$)，偏差范围较大。

对比例 2

采用与本发明实施例 1 相同的方法制备泪管栓，区别仅在于组分 A 进入混合通道的速率为 15 ml/min，组分 B 进入混合通道的速率为 15 ml/min。干燥后所得干凝胶经加热后，在拉伸过程中易断裂，不符合制备要求。

对比例 3

采用与本发明实施例 1 相同的方法制备泪管栓，区别仅在于：步骤(1)中 4arm PEG-SS 的添加量为 2000mg。

在凝胶干燥后，将干凝胶从硅胶管中抽出，发现干凝胶明显较扁，长短径之比约为 2.0，不符合产品质量要求。

虽然，上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述，但在本发明基础上，可以对之作一些修改或改进，这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此，在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进，均属于本发明要求保护的范围。

工业实用性

本发明提供一种可降解泪管栓及其制备方法与应用。本发明的可降解泪管栓通过如下方法制得：包括先将含聚乙二醇衍生物的组分 A 置入第一物料通道，将含三赖氨酸醋酸盐的组分 B 置入第二物料通道，然后将所述组分 A 与所述组分 B 分别从所述第一物料通道与所述第二物料通道中挤出到同一混合通道中进行静态混合以形成水凝胶，待所述水凝胶干燥后进行加热拉伸。本发明方法采用连续微观混合方式，可即混即灌，灌注

过程不受凝胶化时间影响，使产品不产生气泡，质量均一；且采用干凝胶热拉伸方法，无需吸湿和二次再干燥，工艺简单。本发明值得的可降解泪管栓不含气泡，外观光滑，质量均一，适于应用于治疗干眼症，具有较好的经济价值和应用前景。