



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113769164 B

(45) 授权公告日 2022.05.17

(21) 申请号 202111121807.7 *A61L 27/18* (2006.01)

(22) 申请日 2021.09.24 *A61L 27/20* (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号 *A61L 27/56* (2006.01)
申请公布号 CN 113769164 A *A61L 27/58* (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.12.10

(73) 专利权人 杭州科腾生物制品有限公司
地址 310051 浙江省杭州市滨江区江陵路
88号6幢2楼东侧

(72) 发明人 金家铸 刘善奎 郑猛 柳宇红
李成健 程小杰

(74) 专利代理机构 上海光华专利事务所(普通
合伙) 31219
专利代理师 高燕 许亦琳

(56) 对比文件
CN 1826170 A, 2006.08.30
KR 20180130344 A, 2018.12.07
审查员 楚延锋

(51) Int. Cl.
A61L 27/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种聚己内酯微球及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明提供一种聚己内酯微球及其制备方法和用途,所述聚己内酯微球的制备方法包括:将羟丙甲基纤维素水溶液和聚己内酯的二氯甲烷溶液接触并同时剪切乳化形成剪切乳化混合液;聚乙烯醇水溶液与上述剪切乳化混合液接触混合并加热至二氯甲烷挥发完全;过滤以获取 $28\ \mu\text{m}\sim 100\ \mu\text{m}$ 的微球。

1. 一种聚己内酯微球的制备方法,包括:

将羟丙甲基纤维素水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液接触并同时进行剪切乳化形成剪切乳化混合液;被剪切乳化体系还加入有泊洛沙姆,所述羟丙甲基纤维素与泊洛沙姆的质量比为2:(0.5~5);以水的质量为基准计,所述羟丙甲基纤维素水溶液中羟丙甲基纤维素的含量为0.1~0.5wt%;羟丙甲基纤维素水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比为(25~50):1;

聚乙烯醇水溶液与所述剪切乳化混合液接触、混合并加热至所述二氯甲烷挥发完全;以水的质量为基准计,所述聚乙烯醇水溶液中聚乙烯醇的含量为3~10wt%;聚乙烯醇水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比为(3~10):1;

过滤以获取28 μm ~100 μm 的微球。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述聚己内酯的二氯甲烷溶液中,聚己内酯与二氯甲烷的质量体积比为0.05~0.25g/mL。

3. 一种如权利要求1或2所述的制备方法获得的聚己内酯微球。

4. 根据权利要求3所述的聚己内酯微球,其特征在于,所述聚己内酯微球为半结晶型微球。

5. 根据权利要求3所述的聚己内酯微球,其特征在于,所述聚己内酯微球的表面形成有微孔。

6. 一种如权利要求3~5任一项所述的聚己内酯微球作为支撑材料和塑形材料的用途。

一种聚己内酯微球及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种可降解材料,特别是涉及一种聚己内酯微球及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 聚合物种类众多,如聚己内酯(PCL)、聚乙烯醇(PVA)、聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)、聚二氧环乙酮(PDO)、聚乳酸乙醇酸(PLGA)或聚乳酸(PLA)等等,属于在人体内可降解材料,也广泛应用于医疗美容领域。

[0003] 但是现有技术中制备方法形成的聚己内酯微球非常容易团聚,流动性较差,在用于作为人体填充材料时,延长填充材料的稳定性和持久性成为需要解决的问题。

发明内容

[0004] 鉴于以上所述现有技术的缺点,本发明的目的在于提供一种聚己内酯微球及其制备方法和用途,用于解决现有技术中的问题。

[0005] 为实现上述目的及其他相关目的,本发明是通过以下技术方案获得的。

[0006] 本发明提供一种聚己内酯微球的制备方法,包括:

[0007] 将羟丙甲基纤维素水溶液和聚己内酯的二氯甲烷溶液接触并同时剪切乳化形成剪切乳化混合液;

[0008] 聚乙烯醇水溶液与所述剪切乳化混合液接触混合并加热至二氯甲烷挥发完全;

[0009] 过滤以获取 $28\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 的微球。

[0010] 优选地,还包括将微球采用泊洛沙姆水溶液洗涤的步骤。用于洗去二氯甲烷的残留,同时有助于把微球分散开来过筛。

[0011] 优选地,所述被剪切乳化体系还加入有泊洛沙姆,羟丙甲基纤维素与泊洛沙姆的质量比为2:(0.5~5)。在微球剪切过程中,泊洛沙姆作为乳化剂和稳定剂,提高乳液体系的稳定性更有利于聚己内酯微球的形成。

[0012] 优选地,以水的质量为基准计,所述羟丙基纤维素水溶液中羟丙甲基纤维素的含量为0.1~0.5wt%。

[0013] 优选地,所述羟丙甲基纤维素水溶液的制备方法为:将羟丙甲基纤维素在 $70\sim 90^{\circ}\text{C}$ 水中搅拌至溶解;稀释。

[0014] 更优选地,还包括采用 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜对稀释后溶液进行过滤以去除杂质。

[0015] 更优选地,制备获得的羟丙甲基纤维素水溶液在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0016] 优选地,所述聚乙烯醇水溶液的制备方法为:将聚乙烯醇在 $90\sim 100^{\circ}\text{C}$ 水中搅拌至溶解;稀释。

[0017] 更优选地,制备获得的聚乙烯醇水溶液在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 下保存。

[0018] 优选地,以水的质量为基准计,所述聚乙烯醇水溶液中聚乙烯醇的含量为3~10wt%。更优选地,以水的质量为基准计,所述聚乙烯醇水溶液中聚乙烯醇的含量为3~

8wt%。

[0019] 优选地,所述聚己内酯的二氯甲烷溶液中,聚己内酯与二氯甲烷的质量体积比为(0.05~0.25)g/mL。

[0020] 优选地,羟丙甲基纤维素水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比为(25~50):1。

[0021] 优选地,聚乙烯醇水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比为(3~10):1。

[0022] 优选地,加热至所述二氯甲烷挥发完全的加热温度为30~45℃。

[0023] 本发明还公开了如上述制备方法获得的聚己内酯微球。

[0024] 优选地,所述聚己内酯微球的粒径为28~100 μm 。

[0025] 优选地,所述聚己内酯微球为半结晶型微球。

[0026] 优选地,所述聚己内酯微球表面形成有微孔。

[0027] 本发明还公开了如上述所述的聚己内酯微球作为支撑材料和塑形材料的用途。

[0028] 现有技术中聚己内酯为不规则状或片状,而并不是微球状,如本申请中这种聚己内酯微球能够用于皮下注射植入皮肤的表皮组织,并且其在表皮组织中分散的均匀度好、分散性好,可用于微整形。

[0029] 本发明的制备方法采用乳化和溶剂挥发的技术手段,制备过程中有乳滴固化而形成半结晶型微球,因而最终制备的聚己内酯微球粒子大小均匀,表面光滑,聚己内酯微球表面的微孔是二氯甲烷在水相中挥发而形成的。微球呈白色粉末,分散均匀。粒子之间摩擦力小,流动性好。

[0030] 总之,本发明中的制备方法形成的聚己内酯微球的粒径均匀,流动性好,从而其在凝胶中的分散性好,分散均匀度高;并且其为半结晶微球,其柔韧性相比于非结晶型聚己内酯有所下降,但其机械性能如可塑性和硬度有所增强,在人体内的稳定性好,延长其降解时间,更加有利于促进人体胶原蛋白的生成。

附图说明

[0031] 图1显示为本发明实施例1获得的聚己内酯微球放大3000倍测试获得的表面形貌照片。

[0032] 图2显示为本发明实施例1中获得的聚己内酯微球放大350倍测试获得的显微镜照片。

[0033] 图3显示为本发明实施例1中获得的聚己内酯微球在10 \times 16放大倍数下获得的显微镜照片。

具体实施方式

[0034] 以下由特定的具体实施例说明本发明的实施方式,熟悉此技术的人士可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点及功效。

[0035] 在进一步描述本发明具体实施方式之前,应理解,本发明的保护范围不局限于下述特定的具体实施方案;还应当理解,本发明实施例中使用的术语是为了描述特定的具体实施方案,而不是为了限制本发明的保护范围。下列实施例中未注明具体条件的试验方法,通常按照常规条件,或者按照各制造商所建议的条件。

[0036] 当实施例给出数值范围时,应理解,除非本发明另有说明,每个数值范围的两个端点以及两个端点之间任何一个数值均可选用。除非另外定义,本发明中使用的所有技术和科学术语与本技术领域技术人员通常理解的意义相同。除实施例中使用的具体方法、设备、材料外,根据本技术领域的技术人员对现有技术的掌握及本发明的记载,还可以使用与本发明实施例中所述的方法、设备、材料相似或等同的现有技术的任何方法、设备和材料来实现本发明。

[0037] 现有技术中制备的聚己内酯微球并没有结合美容填充材料领域的实际应用需要。本申请申请人提供了一种新的聚己内酯微球的制备方法,其采用乳化和溶剂发挥的手段,制备过程中有乳滴固化而形成半结晶型微球,这种半结晶型微球相比于非结晶型微球,柔韧性有所下降,但其机械性能如可塑性、硬度有所增强;而完全结晶的聚己内酯微球很脆易碎;由此,半结晶型聚己内酯微球在人体内相比于不结晶的聚己内酯微球和完全结晶的聚己内酯微球具有更好的稳定性,延长了聚己内酯在人体内的存留时间,更加有利于促进人体胶原蛋白的生成;因为最终制备的聚己内酯微球粒子能够大小均匀、表面光滑,并且聚己内酯微球表面形成有微孔,其是溶剂二氯甲烷在水相中挥发而形成的,微球表面的这种微孔非常有利于将其他物质如透明质酸等分散介质吸附在微球表面。

[0038] 在一个具体的实施方式中,上述所述聚己内酯微球的制备方法包括:

[0039] 将羟丙甲基纤维素水溶液和聚己内酯的二氯甲烷溶液接触并同时进行剪切乳化形成剪切乳化混合液;

[0040] 聚乙烯醇水溶液与所述剪切乳化混合液接触混合并加热至二氯甲烷挥发完全;

[0041] 过滤以获取 $28\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 的微球。

[0042] 在一个具体的实施方式中,所述被剪切乳化体系还加入有泊洛沙姆,羟丙甲基纤维素与泊洛沙姆的质量比为2:(0.5~5),如可以为2:0.5、2:1、2:1.5、2:2、2:2.5、2:3、2:3.5、2:4、2:4.5或2:5。在微球剪切过程中,泊洛沙姆作为乳化剂和稳定剂,提高乳液体系的稳定性更有利于聚己内酯微球的形成。

[0043] 在一个具体的实施方式中,以水的质量为基准计,所述羟丙甲基纤维素水溶液中羟丙甲基纤维素的含量为0.1~0.5wt%,如可以为0.1wt%、0.2wt%、0.3wt%、0.4wt%或0.5wt%。

[0044] 在一个具体的实施方式中,以水的质量为基准计,所述聚乙烯醇水溶液中聚乙烯醇的含量为3~10wt%,如可以为3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%、8wt%、9wt%或10wt%。

[0045] 在一个具体的实施方式中,以水的质量为基准计,所述聚乙烯醇水溶液中聚乙烯醇的含量为3~8wt%,如可以为3wt%、4wt%、5wt%、6wt%、7wt%或8wt%。

[0046] 在一个具体的实施方式中,所述聚己内酯的二氯甲烷溶液中,聚己内酯与二氯甲烷的质量体积比为0.05~0.25g/mL,如可以为0.05~0.10g/mL、0.10~0.15g/mL、0.15~0.20g/mL或0.20~0.25g/mL。

[0047] 在一个具体的实施方式中,羟丙甲基纤维素水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比为(25~50):1。如可以为(25~30):1、(30~35):1、(35~40):1、(40~45):1或(45~50):1。

[0048] 在一个具体的实施方式中,聚乙烯醇水溶液与聚己内酯的二氯甲烷溶液的体积比

为(3~10):1。如可以为3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1和10:1。

[0049] 在一个具体的实施方式中,加热至所述二氯甲烷挥发完全的加热温度为30~45℃,如可以为30~35℃、35~40℃或40~45℃。

[0050] 以下通过具体实施例及实施效果数据对上述技术方案及其带来的技术效果进行进一步验证和解释说明。

[0051] 实施例1

[0052] 本实施例中,0.2wt%羟丙甲基纤维素(HPMC)溶液的配制,包括如下步骤:

[0053] 取1000mL注射用水加入烧杯中,在水浴锅中加热至80℃,开搅拌250rpm;

[0054] 称取HPMC5g和泊洛沙姆2.5g,加入烧杯中,搅拌4h,使其完全溶解,关闭水浴锅加热,继续搅拌2h,冷却到室温;

[0055] 将配制好的溶液加入1500mL注射用水稀释搅匀,用0.22μm滤膜过滤其杂质。2-8℃保存。

[0056] 本实施例中,5wt%聚乙烯醇溶液配制,包括如下步骤:

[0057] 取400mL注射用水加入到玻璃瓶中,在水浴锅中加热到100℃,开启搅拌150~600rpm;

[0058] 称取PVA 25g加入瓶中,搅拌5h至完全溶解;

[0059] 加入100mL注射用水,撤去水浴锅,冷却到室温,2-8℃保存。

[0060] 本实施例中,0.1wt%泊洛沙姆水溶液配制,包括如下步骤:

[0061] 取1g泊洛沙姆加入到1000mL注射用水中,开启搅拌300rpm,2h使其完全溶解;

[0062] 溶液冷至室温装瓶。

[0063] 本实施例中,聚己内酯微球的制备方法,包括如下步骤:

[0064] 称取4g PCL于容器中加入40mL二氯甲烷,超声溶解;

[0065] 量取0.2%羟丙甲基纤维素水溶液2066mL,再取5wt%聚乙烯醇水溶液250mL;

[0066] 用蠕动泵I连接0.2%羟丙甲基纤维素水溶液,转速280rpm;用蠕动泵II连接聚己内酯的二氯甲烷溶液,转速40rpm;用蠕动泵III连接5wt%聚乙烯醇水溶液,转速160rpm;

[0067] 将蠕动泵I和II连接在剪切混合乳化器上,依次打开蠕动泵,进行剪切乳化,速度2100rpm;

[0068] 蠕动泵III和剪切乳化混合溶液同时流进容器中,开启搅拌,水浴加热38℃,转速270rpm;

[0069] 搅拌5h以上,待二氯甲烷挥发完后,将制备好的微球进行湿法过滤,筛网孔径为500目(28μm)和150目(100μm)。收集28μm-100μm之间的微球,为E;

[0070] 可用0.1wt%泊洛沙姆水溶液洗涤E,用500目过筛,收集>28μm的微球;

[0071] 再用注射用水,用500目过筛,收集>28μm的微球;

[0072] 在38℃干燥16-24h。收集28μm-100μm之间的聚己内酯(PCL)微球成品。

[0073] 本实施例中获得的聚己内酯微球的表面形貌照片如图1所示,图1为通过电镜放大3000倍观察,由图1可以看出,聚己内酯微球的表面有类似凹陷的小孔,这些微孔呈微米甚至纳米尺度,其能够将其他物质如药物或者凝胶有效附着在微球表面,保证体系稳定性,更加方便载物体系的构建。

[0074] 本实施例中获得的聚己内酯微球的XSP-8C生物显微镜照片如图2所示,图2为放大

350倍。

[0075] 图3为本实施例中获得的聚己内酯微球的XSP-8C生物显微镜照片,具体为放大160倍。由图3可以看出,所述聚己内酯微球呈现出冰角特征,有晶体析出,呈半结晶型。

[0076] 本实施例1获得的半结晶型聚己内酯微球和现有技术中的非结晶型聚己内酯微球效果对比如下表所示。耐热性实验:将微球加入凝胶中混合均匀,加热后观察微球变化。在处理后半结晶微球可以承受110℃灭菌温度。

[0077]	实施例1半结晶型聚己内酯微球	非结晶型聚己内酯
耐冲击性	较低	较高
耐热性	可以承受110℃	60℃产生形变
硬度	用力挤压不容易产生形变	用力挤压会形变

[0078] 流动性实验:随机取3个样品进行流动性实验,经测试,休止角分别为28°、26°和26°,休止角均小于30°,说明流动性非常好。

[0079] 实施例2

[0080] 本实施例中,0.5wt%羟丙甲基纤维素(HPMC)溶液的配制,包括如下步骤:

[0081] 取1000mL注射用水加入烧杯中,在水浴锅中加热至80℃,开搅拌250rpm;

[0082] 称取HPMC12.5g和泊洛沙姆5g,加入烧杯中,搅拌4h,使其完全溶解,关闭水浴锅加热,继续搅拌2h,冷却到室温;

[0083] 将配制好的溶液加入1500mL注射用水稀释搅匀,用0.22μm滤膜过滤其杂质。2-8℃保存。

[0084] 本实施例中,3wt%聚乙烯醇溶液配制,包括如下步骤:

[0085] 取400mL注射用水加入到玻璃瓶中,在水浴锅中加热到100℃,开启搅拌150~600rpm;

[0086] 称取PVA 15g加入瓶中,搅拌5h至完全溶解;

[0087] 加入100mL注射用水,撤去水浴锅,冷却到室温,2-8℃保存。

[0088] 本实施例中,0.1wt%泊洛沙姆水溶液配制,包括如下步骤:

[0089] 取1g泊洛沙姆加入到1000mL注射用水中,开启搅拌300rpm,2h使其完全溶解;

[0090] 溶液冷至室温装瓶。

[0091] 本实施例中,聚己内酯微球的制备方法,包括如下步骤:

[0092] 称取8g PCL于容器中加入40mL二氯甲烷,超声溶解;

[0093] 量取0.5%羟丙甲基纤维素水溶液2066mL,再取3wt%聚乙烯醇水溶液250mL;

[0094] 用蠕动泵I连接0.5%羟丙甲基纤维素水溶液,转速280rpm;用蠕动泵II连接聚己内酯的二氯甲烷溶液,转速40rpm;用蠕动泵III连接3wt%聚乙烯醇水溶液,转速160rpm;

[0095] 将蠕动泵I和II连接在剪切混合乳化器上,依次打开蠕动泵,进行剪切乳化,速度2100rpm;

[0096] 蠕动泵III和剪切乳化混合溶液同时流进容器中,开启搅拌,水浴加热38℃,转速270rpm;

[0097] 搅拌5h以上,待二氯甲烷挥发完后,将制备好的微球进行湿法过滤,筛网孔径为500目(28μm)和150目(100μm)。收集28μm-100μm之间的微球,为E;

[0098] 可用0.1wt%泊洛沙姆水溶液洗涤E,用500目过筛,收集>28μm的微球;

[0099] 再用注射用水,用500目过筛,收集 $>28\mu\text{m}$ 的微球;

[0100] 在 38°C 干燥16-24h。收集 $28\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的聚己内酯 (PCL) 微球成品。

[0101]		实施例 2 半结晶型聚己内酯微球	非结晶型聚己内酯
[0102]	耐冲击性	较低	较高
	耐热性	可以承受 110°C	60°C 产生形变
	硬度	用力挤压不容易产生形变	用力挤压会形变

[0103] 实施例3

[0104] 本实施例中,0.4wt%羟丙甲基纤维素 (HPMC) 溶液的配制,包括如下步骤:

[0105] 取1000mL注射用水加入烧杯中,在水浴锅中加热至 80°C ,开搅拌250rpm;

[0106] 称取HPMC10g和泊洛沙姆10g,加入烧杯中,搅拌4h,使其完全溶解,关闭水浴锅加热,继续搅拌2h,冷却到室温;

[0107] 将配制好的溶液加入1500mL注射用水稀释搅匀,用 $0.22\mu\text{m}$ 滤膜过滤其杂质。 $2-8^{\circ}\text{C}$ 保存。

[0108] 本实施例中,10wt%聚乙烯醇溶液配制,包括如下步骤:

[0109] 取400mL注射用水加入到玻璃瓶中,在水浴锅中加热到 100°C ,开启搅拌150~600rpm;

[0110] 称取PVA 50g加入瓶中,搅拌5h至完全溶解;

[0111] 加入100mL注射用水,撤去水浴锅,冷却到室温, $2-8^{\circ}\text{C}$ 保存。

[0112] 本实施例中,0.1wt%泊洛沙姆水溶液配制,包括如下步骤:

[0113] 取1g泊洛沙姆加入到1000mL注射用水中,开启搅拌300rpm,2h使其完全溶解;

[0114] 溶液冷至室温装瓶。

[0115] 本实施例中,聚己内酯微球的制备方法,包括如下步骤:

[0116] 称取6g PCL于容器中加入40mL二氯甲烷,超声溶解;

[0117] 量取0.2%羟丙甲基纤维素水溶液2066mL,再取5wt%聚乙烯醇水溶液250mL;

[0118] 用蠕动泵I连接0.4%羟丙甲基纤维素水溶液,转速280rpm;用蠕动泵II连接聚己内酯的二氯甲烷溶液,转速40rpm;用蠕动泵III连接10wt%聚乙烯醇水溶液,转速160rpm;

[0119] 将蠕动泵I和II连接在剪切混合乳化器上,依次打开蠕动泵,进行剪切乳化,速度2100rpm;

[0120] 蠕动泵III和剪切乳化混合溶液同时流进容器中,开启搅拌,水浴加热 38°C ,转速270rpm;

[0121] 搅拌5h以上,待二氯甲烷挥发完后,将制备好的微球进行湿法过滤,筛网孔径为500目 ($28\mu\text{m}$) 和150目 ($100\mu\text{m}$)。收集 $28\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的微球,为E;

[0122] 可用0.1wt%泊洛沙姆水溶液洗涤E,用500目过筛,收集 $>28\mu\text{m}$ 的微球;

[0123] 再用注射用水,用500目过筛,收集 $>28\mu\text{m}$ 的微球;

[0124] 在 38°C 干燥16-24h。收集 $28\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的聚己内酯 (PCL) 微球成品。

[0125]		实施例 3 半结晶型聚己内酯微球	非结晶型聚己内酯
--------	--	------------------	----------

[0126]	耐冲击性	较低	较高
	耐热性	处理后可以承受 110℃	60℃产生形变
	硬度	用力挤压不容易产生形变	用力挤压会形变

[0127] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效,而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下,对上述实施例进行修饰或改变。因此,举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变,仍应由本发明的权利要求所涵盖。

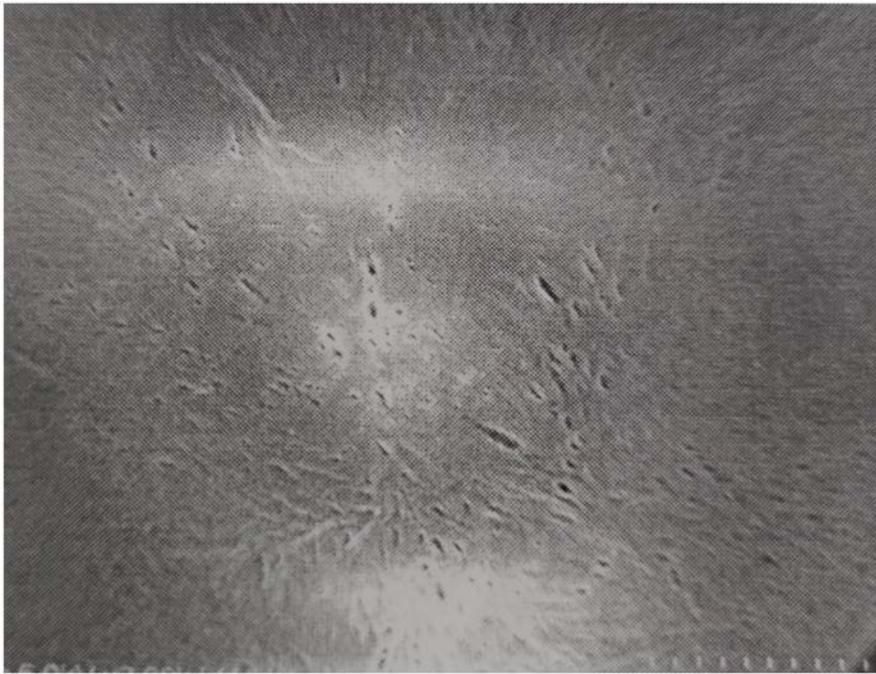


图1

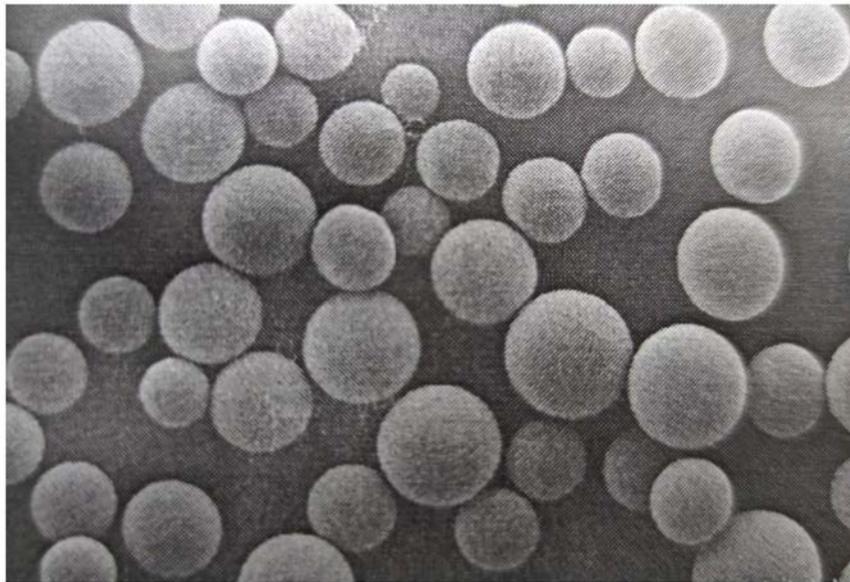


图2

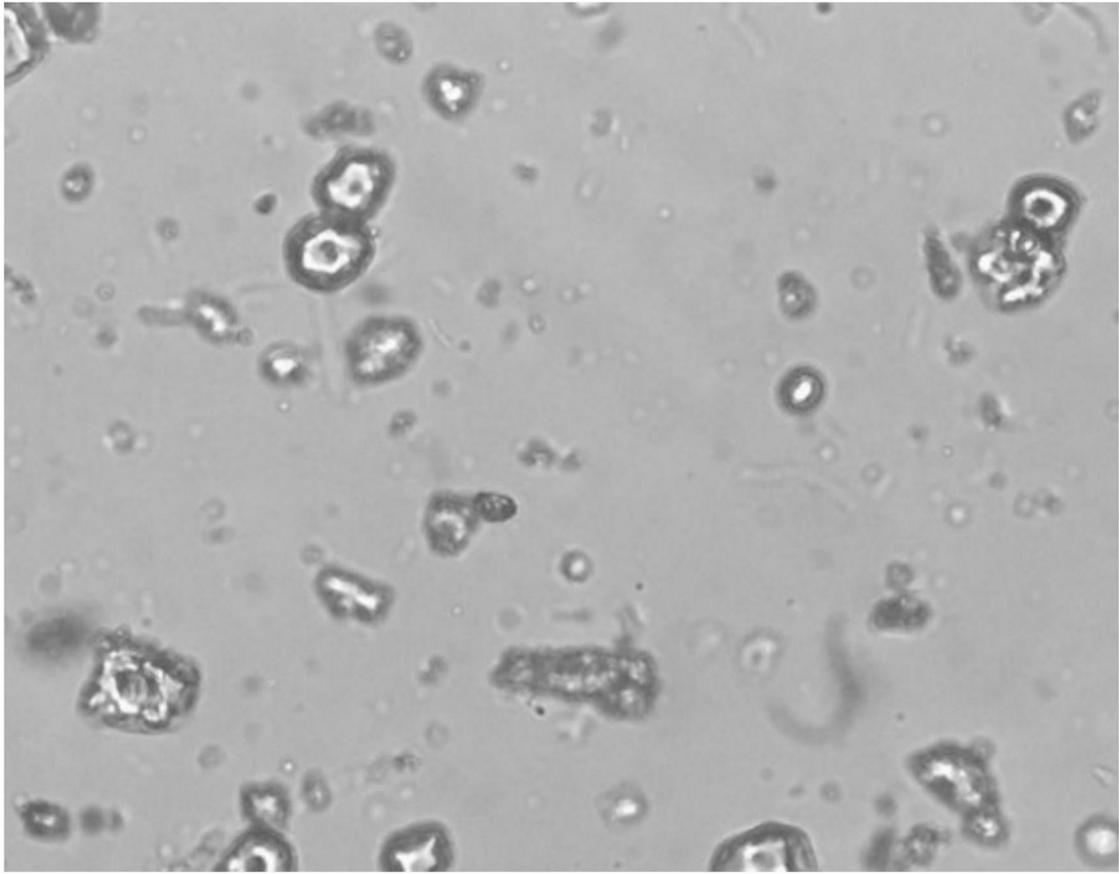


图3