



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116535544 A

(43) 申请公布日 2023.08.04

(21) 申请号 202310686879.9

(22) 申请日 2023.06.09

(71) 申请人 华熙生物科技股份有限公司

地址 250101 山东省济南市高新技术开发
区天辰大街678号

(72) 发明人 冯晓毅 宋永民 姜秀敏 张霞
王猛 袁永丽

(74) 专利代理机构 北京唐颂永信知识产权代理
有限公司 11755

专利代理师 刘伟 任玮静

(51) Int. Cl.

C08B 37/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法

(57) 摘要

本申请公开了一种可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法,所述方法包括:将透明质酸盐进行流化床制粒,在制粒过程中喷入乙醇水溶液,得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。所述方法制备的透明质酸盐可解决透明质酸盐加入水中易成团,不易溶解的难题,可快速分散、溶解;并且获得的透明质酸盐不含有原料自身以外的其他任何辅料,应用范围广泛。

1. 一种制备可快速分散和溶解的透明质酸盐的方法,包括:
将透明质酸盐进行流化床制粒,在制粒过程中喷入乙醇水溶液,得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为8-70wt%。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述透明质酸盐的分子量为80k-3000k Da。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中,所述透明质酸盐与乙醇水溶液的质量比为3:1至1:3,优选为2:1至1:2。
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中,制粒过程中的雾化压力为0.04-0.2MPa。
6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中,所述透明质酸盐为透明质酸的金属盐,优选为透明质酸钠或透明质酸锌。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中,在喷入乙醇水溶液处理后,采用20目和60目的筛网筛选得到20目-60目之间的可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。
8. 一种可快速分散和溶解的透明质酸盐,其通过权利要求1-7中任一项所述的方法制备得到。
9. 乙醇水溶液在制备可快速分散和溶解的透明质酸或其盐中的用途。
10. 根据权利要求9所述的用途,所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为8-70wt%。

可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法

技术领域

[0001] 本申请涉及速溶颗粒技术领域,尤其涉及一种可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法。

背景技术

[0002] 透明质酸(HA)分子是由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰-D-葡萄糖氨基的规则交替残基组成的阴离子线性大分子多糖,在透明质酸分子中,氨基糖通过 β -(1-4)-糖苷键与D-葡萄糖醛酸相连,葡萄糖醛酸通过 β -(1-3)-糖苷键相连。在pH值约为7.0的条件下,HA的羧基被解离,聚合物分子具有高密度的负电荷,它们吸引钠、钾、镁、钙和其他具有渗透活性阳离子。正因为如此,HA可以结合比大分子本身的重量多1000倍的水,由于这些物理化学性质,HA分子即使在非常低的浓度下也能形成凝胶。

[0003] 透明质酸盐属于高分子聚合物,具有很强的润滑感和成膜性,且具有高黏性,在水中溶解时存在抱团现象,一旦成团会造成溶解困难,在工业生产中,为了缩短其溶解时间,一般采用放缓投料速度,增加溶液的温度和搅拌速度等措施来解决,或者采用加入糖醇等助剂干法或者湿法制粒的方式,前者增加了生产能耗及成本,后者则引入了其他成分,实际产出了含有透明质酸盐的混合物,降低了透明质酸盐的浓度,限制了透明质酸的使用范围,尤其在医药和器械领域,很难符合法规投入使用。

[0004] HA被广泛应用于临床医学和化妆品生产等领域。随着2021年HA被批准为新资源食品原料,HA的应用领域不断扩大,对HA原料的需求不断扩大,工业化制备高品质、易分散、可快速溶解的HA更具价值。

[0005] 目前常用的制粒工艺包括湿法挤压/剪切制粒、湿法混合制粒、干法制粒、沸腾制粒。前3种制粒方法所得HA颗粒属于紧实性颗粒,堆积密度大,特别是大分子透明质酸盐,仍无法解决在水中溶解成团聚的问题,分散性及溶解速度的改善非常有限。

[0006] 中国专利申请CN 115363163A公开了一种速溶透明质酸钠颗粒及其制备方法,所述制备方法包括如下步骤:(1)取原料透明质酸钠粉末,加入预先粉碎过筛的辅料糖醇,混合均匀,得混合物;(2)将步骤(1)所述混合物置于沸腾制粒机内,采用顶喷的方式,将粘合剂溶液喷入,调节雾化器压力及物料温度,制成24~65目筛之间的均匀颗粒,即得速溶透明质酸钠颗粒。该方法获得的速溶透明质酸钠颗粒中引入了其他辅料成分,不能得到100%透明质酸钠成分。

[0007] 中国专利申请CN 109851822A公开了一种速溶透明质酸钠的制备方法,取透明质酸钠粉末加水溶解为透明质酸钠溶液;再加入氯化钠;通过乙醇沉淀透明质酸钠;然后通过剪切乳化至静置30min无分层;再进行固液分离,然后将固体脱水后、干燥;然后依次经过锤式粉碎机和超微粉碎机粉碎,获得速溶透明质酸钠粉末。该方法的制备工艺复杂,且引入了其他成分,不能得到100%透明质酸钠成分。

发明内容

[0008] 针对以上存在的技术问题,本申请提供了一种可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法,所述方法不额外引入原料自身不含的其他辅料,工艺简单、制备成本低、适用范围广,且所获得的透明质酸盐溶解性能优异、可作为原料应用,产品安全。

[0009] 本申请具体技术方案如下:

[0010] 1.一种制备可快速分散和溶解的透明质酸盐的方法,包括:

[0011] 将透明质酸盐进行流化床制粒,在制粒过程中喷入乙醇水溶液,得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。

[0012] 2.根据项1所述的方法,其中,所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为8-70wt%。

[0013] 3.根据项1或2所述的方法,其中,所述透明质酸盐的分子量为80k-3000k Da。

[0014] 4.根据项1-3中任一项所述的方法,其中,所述透明质酸盐与乙醇水溶液的质量比为3:1至1:3,优选为2:1至1:2。

[0015] 5.根据项1-4中任一项所述的方法,其中,制粒过程中的雾化压力为0.04-0.2MPa。

[0016] 6.根据项1-5中任一项所述的方法,其中,所述透明质酸盐为透明质酸的金属盐,优选为透明质酸钠或透明质酸锌。

[0017] 7.根据项1-6中任一项所述的方法,其中,在喷入乙醇水溶液处理后,采用20目和60目的筛网筛选得到20目-60目之间的可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。

[0018] 8.一种可快速分散和溶解的透明质酸盐,其通过项1-7中任一项所述的方法制备得到。

[0019] 9.乙醇水溶液在制备可快速分散和溶解的透明质酸或其盐中的用途。

[0020] 10.根据项9所述的用途,所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为8-70wt%。

[0021] 发明的效果

[0022] 本申请提供的制备方法可以提高透明质酸盐的制粒速度、工艺简单、成本低、耗能低、能够制备可快速分散和溶解的多种分子量的透明质酸盐,该制备方法不会额外引入原料自身不含有其他辅料成分,易于实现产业化。

[0023] 本申请获得的透明质酸盐可快速分散、溶解、并且不含有其自身不含的其他辅料,应用范围广泛。

具体实施方式

[0024] 下面所描述的实施方式对本申请做以详细说明。虽然显示了本申请的具体实施例,然而应当理解,可以以各种形式实现本申请而不应被这里阐述的实施例所限制。相反,提供这些实施例是为了能够更透彻地理解本申请,并且能够将本申请的范围完整的传达给本领域的技术人员。

[0025] 需要说明的是,在说明书及权利要求当中使用了某些词汇来指称特定组件。本领域技术人员应可以理解,技术人员可能会用不同名词来称呼同一个组件。本说明书及权利要求并不以名词的差异作为区分组件的方式,而是以组件在功能上的差异作为区分的准则。如在通篇说明书及权利要求当中所提及的“包含”或“包括”为开放式用语,故应解释成“包含但不限于”。说明书后续描述为实施本申请的较佳实施方式,然而所述描述乃以说明书的一般原则为目的,并非用以限定本申请的范围。本申请的保护范围当视所附权利要

求所界定者为准。

[0026] 本申请提供了一种制备可快速分散和溶解的透明质酸盐的方法,包括:

[0027] 将透明质酸盐进行流化床制粒,在制粒过程中喷入乙醇水溶液,得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐;

[0028] 本申请采用上述方法制备得到的透明质酸盐,溶解性能较好,能快速分散,并且不引入其他辅料。

[0029] 在一些实施方式中,所述乙醇水溶液浓度为8-70wt%,优选为10-60wt%,例如,所述乙醇水溶液的浓度可以为15wt%、20wt%、25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%等。

[0030] 在一些实施方式中,所述透明质酸盐的分子量为80k-3000k Da,优选为80k-2500k Da。

[0031] 例如,所述透明质酸盐的分子量可以为80k-3000k Da、100k-3000k Da、500k-3000k Da、1000k-3000k Da、1500k-3000k Da、2000k-3000k Da、2500k-3000k Da、80k-2500k Da、100k-2500k Da、500k-2500k Da、1000k-2500k Da、1500k-2500k Da、2000k-2500k Da、80k-2000k Da、100k-2000k Da、500k-2000k Da、1000k-2000k Da、1500k-2000k Da、80k-1500k Da、100k-1500k Da、500k-1500k Da、1000k-1500k Da、80k-1000k Da、100k-1000k Da、500k-1000k Da、80k-500k Da、100k-500k Da、80k-100k Da等。

[0032] 在一些实施方式中,所述透明质酸盐与乙醇水溶液的质量比3:1至1:3,优选为2:1至1:2,更优选为1.5:1至1:1.5。

[0033] 在一些实施方式中,制粒过程中的雾化压力为0.04-0.2MPa。

[0034] 在一些实施方式中,制粒过程中的进风温度为35-90℃,优选为40-85℃。例如,进风温度可以为35℃、36℃、37℃、38℃、39℃、40℃、41℃、42℃、43℃、44℃、45℃、46℃、47℃、48℃、49℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、81℃、82℃、83℃、84℃、85℃、86℃、87℃、88℃、89℃、90℃等。

[0035] 在一些实施方式中,制粒过程中加入所述透明质酸盐的温度(物料温度)只要低于进风温度10-15℃即可。

[0036] 在一些实施方式中,所述透明质酸盐为透明质酸的金属盐,例如可以为透明质酸钠或透明质酸锌。

[0037] 在一些实施方式中,在喷入粘合剂处理后,采用20和60目的筛网筛选得到20目-60目之间的可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。

[0038] 在一些实施方式中,所述方法包括:将透明质酸盐进行流化床制粒,在制粒过程中喷入乙醇水溶液,得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。所述乙醇水溶液的浓度为8-70wt%,优选为10-60wt%。所述透明质酸盐的分子量为80k-3000k Da,优选为200k-2500k Da。所述透明质酸盐与乙醇水溶液的质量比为1:3-3:1,优选为1:2-2:1。制粒过程中的雾化压力为0.04-0.2MPa,进风温度为35-90℃,优选为40-85℃,物料温度低于进风温度10-15℃。在一些实施方式中,所述透明质酸盐为透明质酸的金属盐,优选为透明质酸钠或透明质酸锌。在一些实施方式中,在喷入乙醇水溶液处理后,采用20和60目的筛网筛选得到可快速分散和溶解的透明质酸或其盐。

[0039] 本申请提供了一种可快速分散和溶解的透明质酸盐,其通过上述所述的方法制备

得到。

[0040] 本申请提供了乙醇水溶液在制备可快速分散和溶解的透明质酸或其盐中的用途。

[0041] 在一些实施方式中,所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为8-70wt%。

[0042] 实施例

[0043] 本申请对试验中所用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述,在下面的实施例中,若无其他特别的说明,%表示wt%,即重量百分数。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0044] 实施例1粘合剂以及原料和粘合剂比例的研究以及溶解性的研究

[0045] (1) 制粒研究

[0046] 将1kg分子量为1500k Da的透明质酸钠粉末加入FBM-3型沸腾制粒机(设备容量为3L)中,分别30wt%含乙醇的水溶液和1%羧甲基纤维素钠作为粘合剂,从沸腾制粒机的顶部喷入,沸腾制粒机的雾化压力为0.1MPa,进风温度60℃,物料温度为43℃,处理84min后使用20目和60目的筛网进行筛选得到介于20目到60目之间的透明质酸钠颗粒,其中,透明质酸粉末和粘合剂的质量比例如表1所示,其中,经测试,采用1%羧甲基纤维素钠作为粘合剂的6-10组制粒失败,收率不足10%,最重要的是,在制粒过程中,喷枪多次被黏阻,堵塞,在多次工艺中断、人工清理下完成。采用30wt%含乙醇的水溶液作为粘合剂的1-5组的制粒收率结果如表2所示,同时,为考察制粒前后物料中粘合剂残留情况,分别检测透明质酸钠制粒前及制粒后的水分含量、乙醇残留量以及透明质酸钠含量,其中水分含量按照《中华人民共和国药典》二部附录VIII L的方法测定,乙醇残留量及透明质酸钠含量按照行业标准《YY0308-2004医用透明质酸钠凝胶》检测方法检测,测定结果见表2。

[0047] 表1

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
粘合剂	30%含乙醇的水溶液					1%羧甲基纤维素钠				
透明质酸钠粉末/ 粘合剂的质量比	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3

[0049] 表2

组别	1	2	3	4	5	制粒前
收率	40%	63%	72%	66%	49%	\
水分	7.6%	7.5%	7.5%	7.4%	7.6%	7.5%
乙醇残留	556ppm	532ppm	530ppm	523ppm	551ppm	559ppm
透明质酸钠含量	99.5%	99.6%	99.7%	99.6%	99.6%	99.6%

[0051] 从表2可以看出通过对比制粒前后透明质酸钠中的水分和乙醇残留,可见制粒前后透明质酸钠原料中的水分、乙醇残留及透明质酸钠含量并无显著差异,这表明未引入原料自身不含有其他辅料。

[0052] (2) 溶解性研究

[0053] 将上述制粒研究中的7-9组中制备得到的透明质酸钠颗粒分别取1g室温下溶于100ml纯化水,500rpm进行搅拌,考察分散性和溶解时间,用1g同批次透明质酸钠粉末同等条件下进行对照,其结果如表3所示。

[0054] 表3

	分散性	溶解时间 (min)
对照	抱团	>300min
[0055] 2	不抱团, 快速分散	<30min
3		
4		

[0056] 从表3可以看出2-4组制备得到的透明质酸盐颗粒的分散性和溶解速度均显著提高, 溶解速度相对于处理前的透明质酸钠粉末提高了10倍以上, 三个组之间颗粒的分散性和溶解时间未有明显区别。

[0057] 实施例2雾化压力和干燥温度的选择

[0058] (1) 使用透明质酸钠的研究

[0059] 将1kg分子量为1500kD透明质酸钠粉末喷入FBM-3型沸腾制粒机(设备容量为3L), 采用30%含乙醇的水溶液作为粘合剂, 从沸腾制粒机的顶部喷入, 透明质酸钠粉末与乙醇的质量比为1:1, 处理84min后使用20目和60目的筛网进行筛选得到粒径介于20目和60目之间的透明质酸钠颗粒, 考察不同雾化压力和进风温度以及物料温度下(参见表4)透明质酸钠的制粒效果, 其结果如表5所示。

[0060] 表4

组别	1	2	3	5	6	7	9	10	11	13	14	15
[0061] 压力	0.02Mpa			0.04Mpa			0.2Mpa			0.3Mpa		
进风温度	40	50	80	40	50	80	40	50	80	40	50	80
物料温度	25	38	65	25	38	65	25	38	65	25	38	65

[0062] 表5

组别	5	6	7	9	10	11
[0063] 收率	50%	75%	78%	56%	71%	74%
颜色	白色	白色	白色	白色	白色	白色

[0064] 当雾化压力为0.02Mpa和0.3Mpa时, 收率较低, 制粒失败。

[0065] 当雾化压力为0.04Mpa或0.2Mpa时, 收率为50%以上。

[0066] (2) 使用透明质酸锌的研究

[0067] 将1kg分子量为1000kD透明质酸锌粉末喷入FBM-3型沸腾制粒机(设备容量为3L), 采用20%乙醇作为粘合剂, 从沸腾制粒机的顶部喷入, 透明质酸钠粉末与粘合剂的质量比为1:1, 处理66min后使用20目和60目的筛网进行筛选得到粒径介于20目和60目之间的透明质酸锌颗粒, 考察不同雾化压力和进风温度以及物料温度下(参见表6)透明质酸锌的制粒效果, 其结果如表7所示, 其中, 当雾化压力为0.02Mpa时, 收率最高仅有40%, 透明质酸盐粉末与粘合剂未能均匀接触, 制粒失败, 雾化压力为0.3Mpa时, 收率最高48%, 透明质酸盐挂壁较多, 制粒失败。

[0068] 表6

[0069]	组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	压力	0.02Mpa				0.04Mpa				0.2Mpa				0.3Mpa			
	进风温度	40	50	80	90	40	50	80	90	40	50	80	90	40	50	80	90
	物料温度	25	38	65	77	25	38	65	77	25	38	65	77	25	38	65	77

[0070] 表7

[0071]	组别	5	6	7	8	9	10	11	12
	收率	56%	77%	80%	79%	59%	70%	75%	77%
	颜色	白色	白色	白色	泛黄	白色	白色	白色	泛黄

[0072] 当雾化压力为0.02Mpa和0.3Mpa时,收率较低,制粒失败。

[0073] 当雾化压力为0.04Mpa或0.2Mpa时,收率为50%以上。

[0074] 实施例3透明质酸钠分子量和乙醇浓度的选择以及溶解性的研究

[0075] 采用A组80kD、B组200kD、C组600kD、D组2000kD、E组2500kD、透明质酸钠粉末,分别采用10wt%-60wt%的乙醇作为粘合剂,采用与实施例1相同的方法进行制粒,其中,雾化器压力为0.1Mpa,进风温度60℃,物料温度为43℃,处理84min后使用20目和60目的筛网进行筛选得到粒径介于20目和60目之间的透明质酸钠颗粒,其中,HA的分子量以及粘合剂的浓度如表8所示,并将所制备得到的颗粒按照实施例1中溶解性研究的方法进行操作,其制粒效果以及溶解性效果如表9所示,所述溶解性效果的溶解条件为室温下800rpm,1g固体颗粒加入100ml纯水中。

[0076] 表8

[0077]		HA 分子量	粘合剂
	A	80kDa	10%乙醇 20%乙醇 50%乙醇 60%乙醇
	B	200kDa	
	C	600kDa	
	D	2000kDa	
E	2500kDa		

[0078] 表9

	粘合剂	分散性	收率	溶解速度提升倍数 (平均数)	
[0079]	A	易分散	10%乙醇	79%	3.8 倍
			20%乙醇	75%	
			50%乙醇	69%	
			60%乙醇	59%	
	B	易分散	10%乙醇	70%	7.1 倍
			20%乙醇	73%	
			50%乙醇	71%	
			60%乙醇	62%	
	C	易分散	10%乙醇	68%	8 倍
			20%乙醇	73%	
			50%乙醇	71%	
			60%乙醇	66%	
D	易分散	10%乙醇	38%	10.2 倍	
		20%乙醇	67%		
[0080]			50%乙醇	79%	12 倍
			60%乙醇	61%	
	E	易分散	10%乙醇	22%	
			20%乙醇	64%	
			50%乙醇	77%	
			60%乙醇	59%	

[0081] 从表9可以看出,随着透明质酸钠分子质量增加,溶解时间延长,但溶解速度较未进行工艺处理的同批次透明质酸钠粉末均显著提升,其中,B~E组提升溶解速度均在5倍以上,A组由于透明质酸钠分子量较小,未制粒前的透明质酸钠的溶解速度相对大分子量的透明质酸钠更快,因此,制粒后溶解速度提高了3.8倍。

[0082] 以上所述,仅是本申请的较佳实施例而已,并非是对本申请作其它形式的限制,任何熟悉本专业的技术人员可能利用上述揭示的技术内容加以变更或改型为等同变化的等效实施例。但是凡是未脱离本申请技术方案内容,依据本申请的技术实质对以上实施例所作的任何简单修改、等同变化与改型,仍属于本申请技术方案的保护范围。