



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106905545 A

(43)申请公布日 2017. 06. 30

(21)申请号 201710019620.3

A61M 37/00(2006.01)

(22)申请日 2017.01.10

(71)申请人 罗穗

地址 610041 四川省成都市武侯区二环路
西一段59号4栋4楼29号

(72)发明人 罗穗

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11371

代理人 吴开磊

(51)Int.Cl.

C08J 3/24(2006.01)

C08J 3/075(2006.01)

C08L 5/08(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

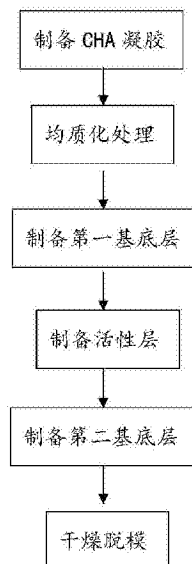
权利要求书2页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

交联透明质酸凝胶、微针贴膜及微针贴膜的制作方法

(57)摘要

本发明涉及一种交联透明质酸凝胶、微针贴膜及微针贴膜的制作方法,属于生物医学材料领域,交联透明质酸凝胶,其是以分子量为100—5000kDa的透明质酸、透明质酸的透明质酸盐或者透明质酸及其盐的混合物为原料,通过交联剂在温度为20—50℃的条件下反应10—36h制备而成,所得交联透明质酸凝胶的交联度为2—35%。微针贴膜包括前述交联透明质酸凝胶。微针贴膜的制作方法包括将前述的交联透明质酸凝胶注入模具200形成微针。本发明的交联透明质酸凝胶形成的微针结构机械强度高,能够有效穿过皮肤,并且没有疼痛感,同时半衰期时间长,有效成分含量高,美容效果好。



1. 一种交联透明质酸凝胶,其特征在于,所述交联透明质酸凝胶是以分子量为100—5000kDa的透明质酸、所述透明质酸的透明质酸盐或者所述透明质酸及其盐的混合物为原料,通过交联剂在温度为20—50℃的条件下反应10—36h制备而成,所得交联透明质酸凝胶的交联度为1—50%。

2. 根据权利要求1所述的交联透明质酸凝胶,其特征在于,所述透明质酸盐包括透明质酸钠、透明质酸钾、透明质酸镁和透明质酸钙中的一种或多种,所述透明质酸盐的浓度为0.2—0.3mol/L,并且所述透明质酸在用于制备所述透明质酸盐的碱液中的浓度为7.5—30% (w/v)。

3. 根据权利要求1所述的交联透明质酸凝胶,其特征在于,所述交联剂包括乙二醇二缩水甘油醚、1,4—丁二醇二缩水甘油醚、己二醇二缩水甘油醚、丙烯乙二醇二缩水甘油醚、聚丙二醇二缩水甘油醚、二缩水甘油醚和1—乙基—(3—二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐中的一种或多种,交联剂占所述原料的摩尔百分比为1—50%。

4. 一种微针贴膜,其特征在于,其包括第一基层,所述第一基层包括如权利要求1—3任一项所述的交联透明质酸凝胶,并且所述第一基层的一侧形成有微针。

5. 根据权利要求4所述的微针贴膜,其特征在于,所述微针贴膜还包括第二基层和活性层,所述第二基层设置于所述第一基层的与所述微针相对的另一侧,所述第二基层包括权利要求1—3任一项所述的交联透明质酸凝胶和辅助剂,所述辅助剂包括化妆品美容成分、粘着剂和着色剂中的一种或多种,所述活性层设置于所述第一基层和所述第二基层之间,所述活性层包括药物和/或美容成分。

6. 根据权利要求4所述的微针贴膜,其特征在于,所述第一基层还包括透明质酸,所述交联透明质酸凝胶与所述透明质酸按照重量比为100:(5—2000) 混合形成所述微针贴膜。

7. 一种微针贴膜的制作方法,其特征在于,其包括将如权利要求1—3任一项所述的交联透明质酸凝胶注入模具形成微针。

8. 根据权利要求7所述的微针贴膜的制作方法,其特征在于,将所述交联透明质酸凝胶注入模具形成所述微针包括形成第一基层,形成所述第一基层包括:

减压注入模具的过程:将所述交联透明质酸凝胶在压力为100—450mmHg的条件下注入至所述模具中,注入时间为5—180min;再在100—750mmHg条件下,进行15—90min的追加减压变形;

干燥的过程:将注入所述交联透明质酸凝胶后的所述模具在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h;

离心的过程:对干燥处理后的所述交联透明质酸凝胶在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min,以形成所述微针;以及

再干燥的过程:再将所述交联透明质酸凝胶在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h。

9. 根据权利要求8所述的微针贴膜的制作方法,其特征在于,将所述交联透明质酸凝胶注入模具形成所述微针还包括在所述第一基层上形成第二基层,形成所述第二基层包括:

将所述交联透明质酸凝胶与辅助剂混合后注入至所述模具中,在离心压力为600—

1000g的条件下离心处理20—60min;以及

在离心处理后,在温度为25—70℃的条件下干燥30—120min。

10.根据权利要求9所述的微针贴膜的制作方法,其特征在于,将所述交联透明质酸凝胶注入模具形成所述微针还包括在所述第一基底层和所述第二基底层之间形成活性层,形成所述活性层包括:

将由药物、美容成分或者两者混合物构成的活性成分注入至所述模具中,在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min;以及

在离心处理后,在温度为20—85℃的条件下干燥15—180min。

11.根据权利要求7所述的微针贴膜的制作方法,其特征在于,将所述交联透明质酸凝胶注入模具形成所述微针包括:

将所述交联透明质酸凝胶和所述透明质酸按照重量比为100:(5—2000)混合后,在压力为100—450mmHg的条件下注入至所述模具中;

将注入所述交联透明质酸凝胶和所述透明质酸后的所述模具在压力为100—750mmHg的条件下减压处理15—90min;

将经过减压处理后的所述模具在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h;

在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min;以及

再将所述模具在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h。

交联透明质酸凝胶、微针贴膜及微针贴膜的制作方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物医学材料领域,涉及护肤品或药物制备技术,适用于美容或医疗领域,具体而言,涉及一种交联透明质酸凝胶、微针贴膜及微针贴膜的制作方法。

背景技术

[0002] 透明质酸(hyaluronacid,以下简称HA)是一种酸性粘多糖,具有高保湿性、粘弹性和生物相容性等特性。HA是一种大分子分散性糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG),是由葡萄糖醛—N—乙酸氨基葡萄糖为双糖分子单位组成的直链高分子多醣。其以胶状形态存在于人体皮肤的真皮组织中,负责储存水分、增加皮肤容积,让皮肤看起来饱满、丰盈、有弹性。但HA会随着年龄增长而消失,使皮肤失去储水的能力,逐渐变得暗沉、老化,并形成细小的皱纹。HA原液是很好的补湿、锁水成分,效果极其显著,涂抹HA可帮助皮肤增强弹性、保持水润,恢复年轻。但是天然HA具有易溶解于水、在体内易降解、存留时间短等缺点,需要重复注射给药,使用起来十分不便,并且在注射时伴随着较强的疼痛感,同时由于需要反复注射还会耗费大量的时间和金钱成本。

[0003] 为了解决直接注射透明质酸所带来的不变以及消除注射带来的疼痛,微针贴剂应运而生。其工作原理是利用贴剂上许多微小的针头刺激皮肤,在很短时间内,微针可以做出超级百万个微细管道,令活性成分HA等快速的渗入皮肤,从而达到保湿、减淡皱纹等美容功效。

[0004] 但是现有方法制作出来的可分解聚合物微针,其机械性强度较小,在透过皮肤时容易产生弯曲或是碾碎的问题,进而导致微针无法穿透皮肤,使得微针贴剂美容效果差甚至没有效果。尤其是使用拥有高弹性的高分子衍生物的情况下制造微针结构时,还存在无法均质化的缺陷。并且现有的微针贴剂在使用时仍存在轻微的疼痛感,其并没有完全消除疼痛。

发明内容

[0005] 本发明实施例的第一目的在于提供一种交联透明质酸凝胶,美容效果好,并且拥有卓越的膨润性,在活体中容易吸收体液,而且因透明质酸酶中很稳定,所以可持续维持较长的作用时间,其形成的微针结构机械强度高,能够有效穿过皮肤,并且没有疼痛感。

[0006] 本发明实施例的第二目的在于提供一种微针贴膜,其半衰期时间长,有效成分含量高,美容效果好,并且使用起来方便无痛。

[0007] 本发明实施例的第三目的在于提供一种微针贴膜的制作方法,其形成的微针结构机械强度高,能够有效穿过皮肤,并且由此制备的微针贴膜半衰期时间长,有效成分含量高,美容效果好,使用起来方便无痛。

[0008] 本发明的实施例是这样实现的:

[0009] 一种交联透明质酸凝胶,其是以分子量为100—5000kDa的透明质酸、透明质酸的透明质酸盐或者透明质酸及其盐的混合物为原料,通过交联剂在温度为20—50℃的条件下

反应10—36h制备而成的,所得交联透明质酸凝胶的交联度为1—50%。

[0010] 一种微针贴膜,其包括第一基层,该第一基层包括上述的交联透明质酸凝胶,并且第一基层的一侧形成有微针。

[0011] 一种微针贴膜的制作方法,其包括将上述的交联透明质酸凝胶注入模具形成微针。

[0012] 本发明实施例的有益效果是:

[0013] 本发明实施例的交联透明质酸凝胶,其形成的微针贴膜与现有产品相比,微针结构机械强度高,能够有效穿透皮肤。同时由交联透明质酸凝胶为原料,采用本发明实施例的制作方法制而成的微针贴膜,其具有有效成分均衡,流变性能好,机械强度和稳定性高等优点,能够有效改善皱纹等皮肤老化问题,给予良好的保湿效果,拥有卓越的膨润性,并且在活体中容易溶解吸收,而且本发明实施例的微针贴膜其含有的透明质酸在透明质酸酶中稳定,能够维持较长时间,美容效果保持更长久,同时操作简单、安全可靠。

附图说明

[0014] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0015] 图1为本发明实施例制备具有三层结构的微针贴膜的工艺流程图;

[0016] 图2为本发明实施例的模具的结构示意图;

[0017] 图3为本发明实施例制备第一基层时不同阶段的状态示意图;

[0018] 图4为本发明实施例制备活性层时的状态示意图;

[0019] 图5为本发明实施例制备第二基层时的状态示意图;

[0020] 图6为本发明实施例的具有三层结构的微针贴膜的结构示意图;

[0021] 图7为本发明实施例制备单层结构的微针贴膜的工艺流程图;

[0022] 图8为本发明实施例的具有单层结构的微针贴膜的状态示意图;

[0023] 图9为本发明实施例的微针贴膜的成品展示图;

[0024] 图10为试验例1的测试结果图。

[0025] 图中:100a、100b—微针贴膜;101—第一基层;102—活性层;103—第二基层;200—模具;300—CHA凝胶;400—微孔。

具体实施方式

[0026] 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述,但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0027] 下面对本发明实施例涉及的术语进行说明。

[0028] “透明质酸”:hyaluronacid,以下简称HA。本发明实施例所指的透明质酸,不仅限于透明质酸本身,还包括透明质酸盐,例如透明质酸钠,透明质酸钾,透明质酸镁和透明质

酸钙,以及前述透明质酸盐的混合物,但是不包括交联透明质酸(CHA)。本发明实施例中均用“HA”为标准缩写代指透明质酸,并且仅在需要特别注明和强调处用“追加性非关联透明质酸”或者“非关联透明质酸”表明。

[0029] “交联透明质酸凝胶”:是保存了充分量的水分,有着亲水性高分子3次元性构造。本发明的交联透明质酸凝胶是用交联透明质酸(Cross-linked hyaluronic acid hydrogel以下简称CHA)形成的凝胶,本发明实施例均用“CHA凝胶”为标准缩写。

[0030] “微结构”:英文名称microstructure,其包括多种微结构样式,例如微型针、微刀片、微体温计、微纤维、微端丝、微探针、微阵列和微电极。本发明实施例的微结构包括但不限于本实施例提及的微针贴膜,还可以前述微结构的替换。

[0031] “半衰期”:是指用透明质酸酶(hyaluronidase)将HA分解,分解率为50%的情况下的时间点。

[0032] “有效成分含量”:是指CHA凝胶含量占微针贴膜的百分比,单位为%(W/V)。

[0033] “可分解抑制效果”:是指本发明实施例的CHA凝胶相对于HA在透明质酸酶的作用下的抗分解性。测量方法为:用透明质酸酶分解一定时间后,测量产物中N-乙酰葡萄糖胺含量,设定HA的分解率为100%,即HA中N-乙酰葡萄糖胺含量最高,CHA凝胶分解所得N-乙酰葡萄糖胺含量相对于HA分解所得的百分比是当前条件下的分解率,用X代替,可分解抑制效果 $Y=100\%-X$ 。

[0034] 单位“%(w/v)”:是指溶质质量与溶液体积的百分比。

[0035] 本发明实施例的交联透明质酸凝胶,其是以分子量为100—5000kDa的透明质酸、透明质酸的透明质酸盐或者透明质酸及其盐的混合物为原料,通过交联剂在温度为20—50℃的条件下反应10—36h制备而成的,所得交联透明质酸凝胶的交联度为1—50%。

[0036] 步骤1制备交联透明质酸凝胶

[0037] 本发明实施例的交联透明质酸凝胶的制作方法,其包括以下步骤:

[0038] 步骤1.1:取HA、由该HA形成的透明质酸盐或者两者的混合物为原料适量。

[0039] 优选地,本发明实施例选取透明质酸盐为原料制备CHA凝胶,例如,透明质酸钠,透明质酸钾,透明质酸镁和透明质酸钙,其中前述透明质酸盐的浓度为0.2—0.3mol/L。具体地,将HA溶解在浓度为0.12—0.3mol/L的碱液中,例如,氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钾和氢氧化钙,然后通过调节HA的浓度或添加量,使得HA在所述碱液中的有效成分含量为10—30%(w/v)。更优选地,本发明实施例选取透明质酸钠为制备CHA凝胶,其中透明质酸钠的浓度为0.25mol/L。

[0040] 优选地,本发明实施例的HA的分子量为100—5000kDa。

[0041] 更优选地,HA的分子量为240—490kDa,HA在碱液中的浓度为10—30%(w/v)。

[0042] 更优选地,HA的分子量为1000—1800kDa,HA在碱液中的浓度为10—25%(w/v)。

[0043] 更优选地,HA的分子量为2400—4000kDa,HA在碱液中的浓度为20—30%(w/v)。

[0044] 本领域技术人员可以根据微针贴膜的不同使用目的和使用时间以及所需CHA凝胶的交联度来选取前述相应的分子量范围。

[0045] 步骤1.2:向上述HA、透明质酸盐或者两者的混合物中添加占原料的摩尔百分比为1—50%的交联剂,并在温度为20—50℃的条件下反应10—36h,制得CHA凝胶。

[0046] 优选地,上述交联剂包括乙二醇二缩水甘油醚(ethylene glycol diglycidyl

ether,缩写为EGDGE)、丁二醇二缩水甘油醚(1,4-butandiol diglycidyl ether,缩写为BDDE)、己二醇二缩水甘油醚(1,6-hexanediol diglycidyl ether)、丙烯乙二醇二缩水甘油醚(propylene glycol diglycidyl ether)、聚丙二醇二缩水甘油醚(polypropylene glycol diglycidyl ether)、二缩水甘油醚(diglycerol polyglycidyl ether)和1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1-ethyl-3-(3dimethylaminopropyl)carbodiimi-de,缩写为EDC)中的一种或多种。

[0047] 更优选地,本实施例的交联剂为丁二醇二缩水甘油醚(BDDE)。

[0048] 优选地,当HA的分子量为240—490kDa,交联剂的加量为占原料的摩尔百分比为5—50%。

[0049] 优选地,当HA的分子量为1000—1800kDa,交联剂的加量为占原料的摩尔百分比为10—30%。

[0050] 优选地,HA的分子量为2400—4000kDa,交联剂的加量为占原料的摩尔百分比为1—7.5%。

[0051] 步骤1.3:将步骤1.2制作好的CHA凝胶用纯净水或生理盐水进行清洗,以去除CHA凝胶上的BDDE和未反应完全的碱液,如氢氧化钠。

[0052] 经过上述步骤1.1—1.3后制得CHA凝胶,用于后续制备微针贴膜。本发明实施例的透明质酸(CHA)凝胶的交联度为1—50%,半衰期为20—850h。

[0053] 如图6所示的优选实施例,微针贴膜100a包括第一基层101,该第一基层101包括上述的CHA凝胶,并且第一基层101的一侧形成有微针。

[0054] 较佳地,如图6所示,本发明实施例的第一基层101的另一侧设置有第二基层103。第二基层103包括上述的交联透明质酸凝胶和辅助剂,辅助剂包括化妆品美容成分、粘着剂和着色剂中的一种或多种。

[0055] 优选地,辅助剂包括透明质酸、褐藻酸(alginic acid)、果胶、黄原胶、卡拉胶、硫酸软骨素、聚谷氨酸、甲壳质、多聚赖氨酸(polylysine)、硅胶、聚氨酯、聚丙烯、纤维素、羟甲基纤维素、乙烯-醋酸乙烯酯、乙烯-醋酸乙烯酯及聚异丁烯、胶原、明胶、羧甲基甲壳素(carboxymethyl chitin)、纤维蛋白、琼脂糖(Agarose)、普鲁兰多糖聚乳酸、聚乙交酯丙交酯-聚乙二醇-聚乙交酯丙交酯(PLGA-PEF-PGA)、聚己酸内酯(polycaprolactone)、聚酰胺酯(polyesteramide)、角鲨烷、熊果苷、聚氨酯、丙烯酸酯橡胶、乙烯醋酸乙烯酯、L-抗坏血酸2-葡萄糖苷、非-可降解聚氨酯、聚苯乙烯、乙烯聚合物氯化镁、乙烯聚合物氟化物、涤纶(咪唑)、氯磺化聚乙烯(chlorosulphonate polyolefins)、聚乙烯氧化物、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯二羟基醇、聚甲基丙烯酸酯、氯甲烷和环氧丙烷(HPMC)、磺酰罗丹明B(sulforhodamine B)、乙基纤维素(EC)、羟丙纤维素(HPC)、羧甲基纤维素、环糊精,以及形成高分子的单体的共聚物及纤维素构成的群中的一种或多种。

[0056] 需要说明的是,本发明实施例的HA作为辅助剂时,在后续描述中用“追加性非关联透明质酸”或者“非关联透明质酸”替代,以区别作为原料的透明质酸。

[0057] 较佳地,如图6所示,本发明实施例的微针贴膜100a还包括活性层102。活性层102设置于第一基层101和第二基层103之间,活性层102包括药物和/或美容成分。

[0058] 步骤2制备微针贴膜

[0059] 本发明实施例的微针贴膜的制作方法,其包括将上述的交联透明质酸凝胶注入模

具200形成微针。

[0060] 较佳地,如图1所示,具有三层结构的微针贴膜100a的制作方法包括以下制备步骤:

[0061] 步骤2.1:制备CHA凝胶

[0062] 该步骤包括上述步骤1,此处不再赘述。

[0063] 步骤2.2:均质化处理

[0064] 将步骤2.1制得的CHA凝胶在转速为7000—9000转/min的均质机中均质化处理5—15min。优选地,CHA凝胶在转速为8000转/min的均质机中均质化处理10min。

[0065] 步骤2.3:制备第一基底层101

[0066] 在制备第一基底层101之前,还包括制备如图2所示的模具200。具体如下:

[0067] 在本发明实施例中使用微电子机械系统MEMS (Micro—Electro Mechanical System) 制作出聚二甲基硅氧烷 (Polydimethylsiloxane, PDMS) 模具200。本领域技术人员还可以采用其他适用于微结构的材料制备模具200,对此本发明实施例不做特别限制。

[0068] 将PDMS和固化剂按照重量比(8—12):1进行混合,充分搅拌均匀并通过降压除去其中的气泡,再将混合物浇筑在水平容器中,经50—70℃加热6—10h后得到固态的PDMS板。优选地,PDMS和固化剂的重量比为(8—12):1。优选地,将PDMS和固化剂的混合物在60℃加热8h。

[0069] 然后,根据实际需求,使用MEMS制作出合适的模具200。

[0070] 本领域技术人员可以根据不同给药的活性成分以及贴膜的使用目的,调整针头的密度和长度。在本发明实施例中,微针的密度为140—220根/平方厘米,长度为150—500μm。

[0071] 如图3所示,将步骤1制备好后的CHA凝胶300注入至上述模具200中制备第一基底层101,具体地:

[0072] 减压注入模具的过程:将CHA凝胶300在压力为100—450mmHg的条件下注入至模具200中,注入时间为5—180min。在100—750mmHg条件下,再进行15—90min的追加减压变形过程把所有气泡去除。本发明实施例在减压的条件下注入CHA凝胶300,有利于诱导CHA凝胶300顺利注入至模具200的微针孔中,同时有利于缩短干燥时间,从而使微针在承载药物时具有较高的安全性能。

[0073] 干燥的过程:将注入交联透明质酸凝胶后的模具200在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h。

[0074] 离心的过程:对干燥处理后的交联透明质酸凝胶在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min,以形成微针。

[0075] 再干燥的过程:再将交联透明质酸凝胶在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h,完成第一基底层101的制备。本发明实施例在微针形成后再次追加干燥步骤,能够使微针中的剩余水分去掉,进行提高整个微针面膜的机械强度和平整度。

[0076] 步骤2.4:制备活性层102

[0077] 如图4所示,将由药物、美容成分或者两者混合物构成的活性成分注入至模具200中,具体地,将活性成分注在第一基底层101的表面,并且在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min。在离心处理后,在温度为20—85℃的条件下干燥15—180min,形成设置在第一基底层101上的活性层102。

[0078] 优选地,药物包括白芷粉、白茯苓粉、薏仁粉、蜂蜜、牛奶、绿豆粉、白芨粉、莲子粉和杏仁粉中的一种或多种。

[0079] 优选地,美容成分包括多肽、氨基酸、聚乙二醇、神经酰胺、透明质酸、水溶性维生素C、L-抗坏血酸2-葡萄糖苷、维生素E、辅酶Q10、维生素A、角鲨烷、熊果苷、甘草酸二钾、棕榈酸酯和人重组表皮细胞生长因子(Epidermal Growth Factor,EGF)中的一种或多种。

[0080] 步骤2.5:制备第二基底层103

[0081] 如图5所示,将交联透明质酸凝胶与前述辅助剂混合后注入至模具200中,具体地,将交联透明质酸凝胶与辅助剂的混合物注在活性层102的表面。并在离心压力为600—1000g的条件下离心处理20—60min。经过离心处理后,在温度为25—70℃的条件下干燥30—120min,得到第二基底层103。

[0082] 较佳地,当辅助剂为CHA凝胶和HA的混合物时,制备第二基底层103还包括在离心处理之前进行的以下步骤:

[0083] 将CHA凝胶和HA按照100:(5—2000)的重量比混合后,在压力为100—450mmHg的条件下注入至模具200中,以此除去混合物中的气泡。将模具200中的混合物在压力为100—750mmHg继续进行减压处理,以除去全部气泡,该次减压处理可以通过真空泵完成。当气泡全部去除后,在温度为35—70℃的条件下干燥2—15h。

[0084] 步骤2.6:干燥脱模

[0085] 将经过上述步骤后的模具200在25—70℃的条件下干燥2—24h后,脱模,便得到本发明实施例的微针贴膜100a,如图6所示。

[0086] 在本发明具有三层结构的微针贴膜的实施例中,由CHA凝胶制成的第一基底层在整个微针贴膜中含量优选为15% (w/V) 以下。通过第一基底层与活性层和第二基底层的协同配合,能够发挥出微针贴膜的最大效果,同时还可以有效降低生产成本,提高利润率。

[0087] 如图7和图8所示的本发明实施例的微针贴膜100b的另一优选实施例,其与上述三层结构的微针贴膜100b不同之处在于,该实施例的微针贴膜100b是由交联透明质酸凝胶与透明质酸按照重量比为100:(5—2000)混合形成的。如图8所示,在该优选实施例中,微针贴膜100b为一个整体结构。如图7所示,其制作方法包括上述的CHA凝胶制备步骤、均质化处理步骤以及干燥脱模步骤,其与上述制作方法的区别在于:将CHA凝胶和HA混合后直接注入模具200中制备微针贴膜100b。具体地:

[0088] 向本实施例的CHA凝胶中添加HA,CHA凝胶与HA的重量比为100:(5—2000)。将交联透明质酸凝胶和透明质酸混合后,在压力为100—450mmHg的条件下注入至模具200中。将注入交联透明质酸凝胶和透明质酸后的模具200在压力为100—750mmHg的条件下减压处理15—90min。将经过减压处理后的模具200在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h。在离心力为600—1000g的条件下离心20—60min。再将模具200在温度为15—90℃的条件下干燥10min—60h,得到如图8所示的微针贴膜100b。

[0089] 作为本发明实施例的微针贴膜的又一优选实施例,其与上述三层结构的微针贴膜100a不同之处在于,该实施例的微针贴膜100b是由交联透明质酸凝胶直接制备形成的,其可以采用与上述步骤2.3相同的制备方法。在该优选实施例中,微针贴膜100b为一个整体结构,仅有一层,可参考图8所示出的微针贴膜的结构。

[0090] 作为本发明实施例的微针贴膜的又一未在图中示出的优选实施例,其与上述三层

结构的微针贴膜不同之处在于,该实施例的微针贴膜包括仅包括第一底基层101和活性层102,或者仅包括第一底基层101和第二底基层103。第一底基层101、活性层102和第二底基层103的制备方法可参照上述步骤2.3—2.5。

[0091] 经过上述制作方法,最终获得成品如图9所示,其可以做成微针面膜、微针眼膜或者其他适合于身体的微针贴膜。

[0092] 需要说明的是,对于微针贴膜的制作方法,本领域技术人员也可以以本发明实施例的CHA凝胶为原料结合现有的微针贴膜制备技术进行制备。

[0093] 下面结合实施例对本发明进一步说明。

[0094] 表1制备CHA凝胶的相关参数

[0095]

实施例	HA 分子量 kDa	碱液	碱液 mol/L	HA 溶于碱液中浓度 % (w/v)	交联剂的比例 mol%
1	250	NaOH	0.25	10	10
2	280	NaOH	0.25	15	12
3	300	NaOH	0.25	20	15
4	330	NaOH	0.25	30	30
5	380	Mg(OH) ₂	0.13	15	40
6	410	Mg(OH) ₂	0.13	7.5	20
7	430	KOH	0.25	10	5
8	460	KOH	0.25	10	7.5

[0096]

9	480	KOH	0.25	20	15
10	1200	NaOH	0.25	10	12
11	1700	NaOH	0.25	10	20
12	3000	Ca(OH) ₂	0.13	20	5
13	3600	Ca(OH) ₂	0.13	30	1
对照例	380	—	—	—	—

[0097] 为了简化描述,本发明实施例优选以透明质酸与碱液生成透明质酸盐为原料制备CHA凝胶,但是这并不用于限制本发明,在本发明的教导下,可以将本发明实施例提及的透明质酸盐替换为透明质酸或透明质酸及透明质酸盐的混合物。

[0098] 实施例1

[0099] 根据表1,将HA溶于碱液中,通过调节HA的浓度或添加量调整碱液中HA的浓度,获得透明质酸盐溶液,向透明质酸盐溶液中添加表1所示浓度的交联剂。在本实施例中交联剂为BDDE。然后在温度25—30℃的条件下反应20—35h后,生成CHA凝胶,最后用生理盐水清洗掉残留在CHA凝胶上的BDDE和NaOH,获得产物CHA凝胶。

[0100] 将CHA凝胶在转速为8000转/min的均质机中均质化10min。将均质化后的CHA凝胶在压力为150mmHg的条件下注入模具200中,经过160min后注入完毕,将CHA凝胶在85℃的条件下干燥20min。将干燥后的CHA凝胶在离心机中进行离心处理,离心力为650g,离心时间为

60min。经过离心后模具200的微针孔中注满CHA凝胶,形成具有微针结构的第一基底层101。然后再在温度为50℃的条件进行再次干燥30min,获得第一基底层101。

[0101] 在本实施例中,微针贴膜仅包括有CHA凝胶制备而成的第一基底层101。

[0102] 实施例2

[0103] 本实施例和实施例1的区别在于,除了表1中所列举的制备CHA凝胶的相关原料参数有变之外,其还在第一基底层101的基础上追加活性层102。具体地:

[0104] 向模具200中添加活性成分,在本实施例中活性成分为HA,其单独作为一层添加至模具200中,HA的浓度为30% (w/v)。再次对添加活性成分HA的模具200在离心力为800g的条件下离心40min。离心后在温度为45℃的条件下干燥60min,获得活性层102。活性层102的厚度由其添加量决定,本领域技术人员可以根据实际情况进行相应调整。

[0105] 在本实施例中,微针贴膜包括有CHA凝胶制备而成的第一基底层101以及由活性成分制备而成的活性层102。

[0106] 实施例3

[0107] 本实施例和实施例2的区别在于,除了表1中所列举的制备CHA凝胶的相关原料参数有变之外,其还在活性层102的基础上追加第二基底层103。具体地:经过构成第基底层和活性层102之后,将本发明实施例的CHA凝胶和辅助剂注入到微结构模具200中,从而将构成一定厚度的第二基底层103追加至微针贴膜中。

[0108] 在本实施例中,辅助剂为重量比为100:20的CHA凝胶和HA的混合物。将CHA凝胶和HA按照100:20的比例混合后,在压力为200mmHg的条件下注入模具200中,通过真空泵在压力为300mmHg的条件去除混合物中的气泡。在45℃的条件下干燥8h后进行再次离心,离心力为800g,离心时间为30min。最后,在温度为50℃的条件下干燥1h。脱模后即可获得。

[0109] 在本实施例中,如图6所示,微针贴膜100a为包括第一基底层101、活性层102和第二基底层103的三层结构。

[0110] 实施例4

[0111] 根据表1,将HA溶于碱液中,通过调节HA的浓度或添加量调整碱液中HA的浓度,获得透明质酸盐溶液,向透明质酸盐溶液中添加表1所示浓度的交联剂。在本实施例中交联剂为EGDGE。然后在温度40℃的条件下反应30h后,生成CHA凝胶,最后用生理盐水清洗掉残留在CHA凝胶上的EGDGE和Mg(OH)₂,获得产物CHA凝胶。

[0112] 将CHA凝胶在转速为8500转/min的均质机中均质化5min。将均质化后的CHA凝胶在压力为600mmHg的条件下注入模具200中,经过30min后,将CHA凝胶在40℃的条件下干燥2h。将干燥后的CHA凝胶在离心机中进行离心处理,离心力为750g,离心时间为30min。经过离心后模具200的微针孔中注满CHA凝胶,形成具有微针结构的第一基底层101。然后再在温度为45℃的条件进行再次干燥30min,获得第一基底层101。

[0113] 向模具200中添加活性成分,在本实施例中活性成分包括CHA凝胶和肌肤美白剂,其中,肌肤美白剂包括维生素C、沙棘油、果酸、抗坏血酸、没食子酸、曲酸和维生素B3中的任意一种或多种。在本实施例中,肌肤美白剂包括重量份数比为1:1:1的维生素C、沙棘油和维生素B3。将0.1—20的重量份HA,0.1—10重量份的肌肤美白剂,加入超纯水中,40—50℃搅拌均匀,备用。在模具200中添加28% (w/v)的前述活性成分。再次对添加了活性成分的模具200在离心力为800g的条件下离心40min。离心后在温度为35℃的条件下干燥60min,获得活

性层102。活性层102的厚度由其添加量决定,本领域技术人员可以根据实际情况进行相应调整。

[0114] 经过构成第一基层101和活性层102之后,将HA注入到微结构模具200中,从而将构成一定厚度的第二基层103追加至微针贴膜中。

[0115] 在模具200中添加30% (w/v) 的HA,在离心力为900g的条件下离心25min后,在温度为25℃的条件下干燥30min。脱模后即可获得具有三层结构的微针贴膜100a。

[0116] 实施例5

[0117] 根据表1,将HA溶于碱液中,通过调节HA的浓度或添加量调整碱液中HA的浓度,获得透明质酸盐溶液,向透明质酸盐溶液中添加表1所示浓度的交联剂。在本实施例中交联剂为己二醇二缩水甘油醚。然后在温度40℃的条件下反应30h后,生成CHA凝胶,最后用生理盐水清洗掉残留在CHA凝胶上的己二醇二缩水甘油醚和 $Mg(OH)_2$,获得产物CHA凝胶。

[0118] 将CHA凝胶在转速为8500转/min的均质机中均质化5min。将均质化后的CHA凝胶和HA按照重量比为100:1500混合后,在压力为300mmHg的条件下注满模具200,以除去混合物中的气泡。通过真空泵在压力为150mmHg的条件下追加减压处理30min,以将混合物中的气泡全部除去。然后在80℃的条件下干燥40min。将干燥后的混合物在离心机中进行离心处理,离心力为800g,离心时间为25min。最后,再次在温度为50℃的条件下干燥30min,获得具有单层结构的微针贴膜100b。

[0119] 实施例6—13其采用了与实施例3相同的制备过程,其区别在于,作为制备CHA凝胶原料的HA的分子量不同,以及对应的碱液和交联剂的添加量不同等,详见表1,此处不再对实施例6—13与实施例1的相同部分进行赘述。在实施例6—13中,在制备活性层和第二基层时,其选用的活性成分和辅助剂包括但不限于文中所列举的、也可以是文中未明确指出的其他物质。

[0120] 对照例

[0121] 本发明的对照例采用的是分子量为380kDa的HA与本发明的实施例1—13进行比对。

[0122] 试验例1

[0123] 本试验例的目的在于测试本发明实施例的微针贴膜的机械强度。

[0124] 试验方法:以实施例3为实验对象,将由实施例3制成的微针贴膜贴在处理干净的猪皮表面,用台盼蓝上色后,观察猪皮表面,如图10所示,在显微镜下猪皮表面形成了许多微孔400。

[0125] 因此,本发明实施例的微针面膜有充分的机械性强度能够透过皮肤,进而可以有效率的把活性成分输送至人的皮肤上。

[0126] 试验例2

[0127] 本试验例的目的在于测试本发明实施例的CHA凝胶的抗分解性。试验方法:将由实施例1—13制备而成的CHA凝胶按同等量放入实验管中。向每个实验管中加入500U/mL透明质酸酶(英文名称hyaluronidase,来源于Bovine Testes, Sigma—Aldrich, 美国),以及16毫升0.2M PBS(=pH7.4)。在37℃环境中分别反应6小时及48小时。测量出分解出来的N—乙酰葡萄糖胺的量,计算出可分解抑制效果,详见表2,同时,通过 ^1H-NMR 分析法(核磁共振光谱仪)测定的实施例1—13的CHA凝胶的交联度。

[0128] 表2

实施例	交联率 (%)	可分解抑制效果 (%)	
		6 小时	48 小时
1	19.75	8.97	12.92
2	25.5	23.21	30.18
3	20.5	32.48	33.42
[0129] 4	30.5	32.08	32.80
5	31.75	33.52	34.97
6	9.25	24.19	36.90
7	19.75	35.80	46.17
8	6.25	29.70	29.95
9	2.25	32.48	43.14
[0130]	10	21.25	10.52
	11	26.75	32.26
	12	7.75	71.34
	13	2.25	45.42
	HA	0	0

[0131] 从表2可以看出,本发明实施例的CHA凝胶对溶液中存活的透明质酸分解酶拥有抑制效果,并且比起HA可在皮肤中的持续效果更长,所以使用CHA凝胶的微针面膜在酶中的持续时间长,并且有改善皮肤的作用和有效成分可以在酶中安稳的输送等优点。

[0132] 试验例3

[0133] 本试验例的目的在于测试本发明实施例的微针贴膜的半衰期。

[0134] 试验方法:将由实施例1—13制备而成的CHA凝胶按同等量放入实验管中。向每个实验管中加入500U/mL透明质酸酶(英文名称hyaluronidase,来源于Bovine Testes, Sigma—Aldrich,美国),以及16毫升0.2M PBS(=pH7.4)。在37℃环境中反应24h,40h,48h,72h,120h,216h及360h。分别测量出分解出来的N—乙酰葡萄糖胺的量。将HA完全分解所得N—乙酰葡萄糖胺的量设定为分解率100%,检测各个时间点的分解率,然后再取分解率为50%的时间作为半衰期,测试结果详见表3。

[0135] 表3

实施例	半衰期 (h)
1	124±13.0
2	56±9.0
3	90±10.0
[0136] 4	291±65.6
5	358±14.3
6	78±16.9
7	119±14.6
8	97±18
9	40±10.0

[0137]	10	90 ± 7.5
	11	99 ± 4.7
	12	760 ± 33.2
	13	363 ± 15.5
	HA	46 ± 20

[0138] 从表3可知,本发明实施例的CHA凝胶比起HA在皮肤中的持续效果更长。

[0139] 综上所述,与现有产品相比,本发明实施例的微针贴膜因使用了本发明实施例的CHA凝胶,能够使有效成分变得均衡,并且达到更好的流变性能、机械强度以及较高的稳定性等最适当的效果。本发明实施例可以改善皱纹等皮肤老化组织,给予保湿效果,并且拥有卓越的膨润性,在活体中容易吸收体液;而且由于CHA凝胶在透明质酸酶中很稳定,因此可持续维持较长的作用时间。同时本发明实施例还具有操作简单、安全可靠、高效保湿去皱、迅速溶解,迅速吸收到体内等产品优点。

[0140] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化,可以是上述实施例的组合。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

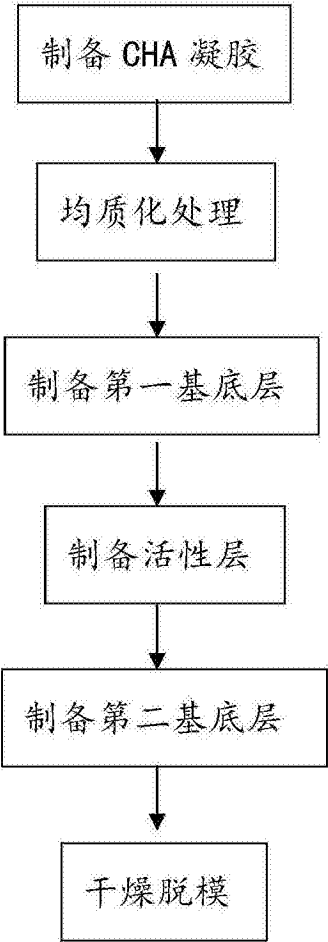


图1

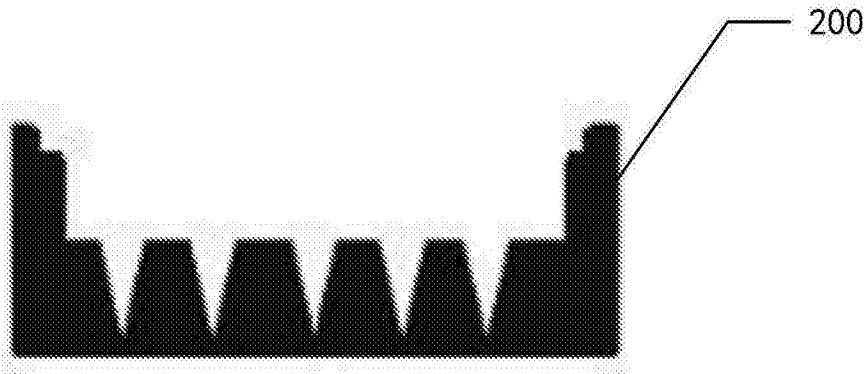


图2

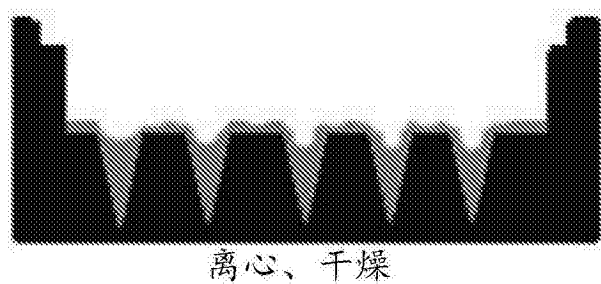
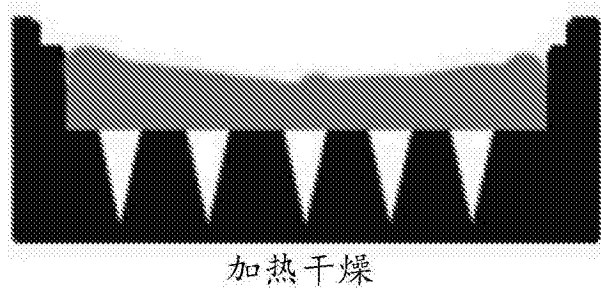
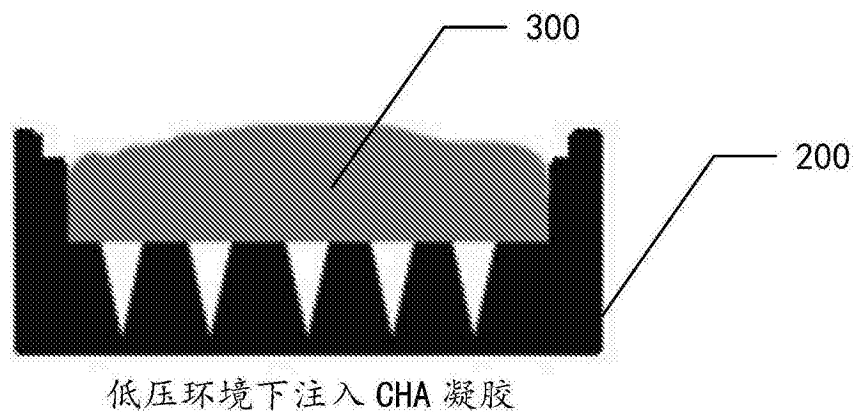


图3

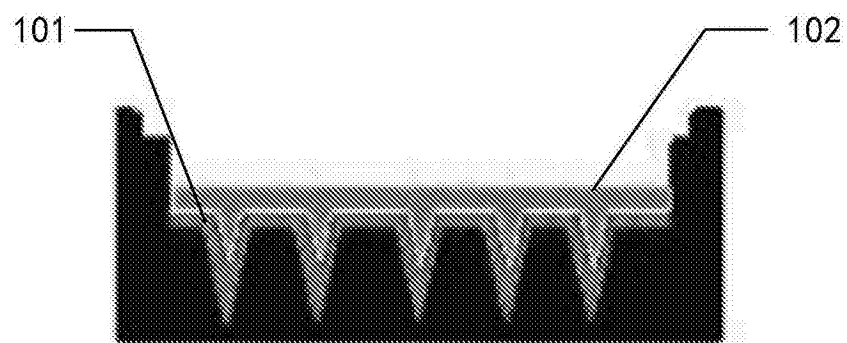


图4

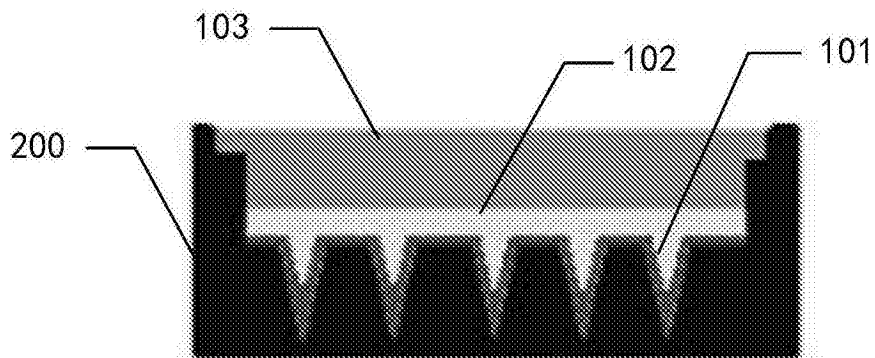


图5

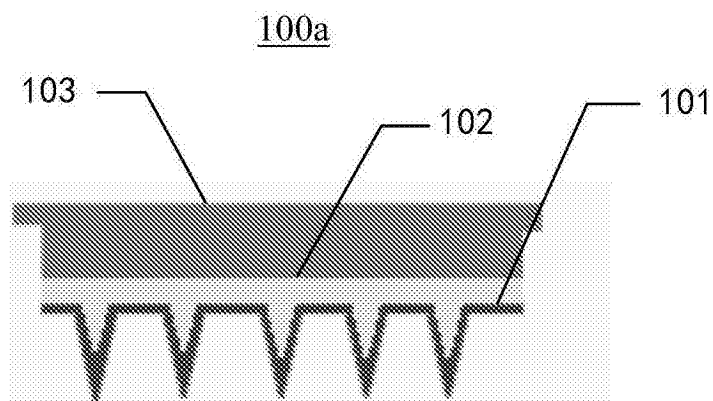


图6

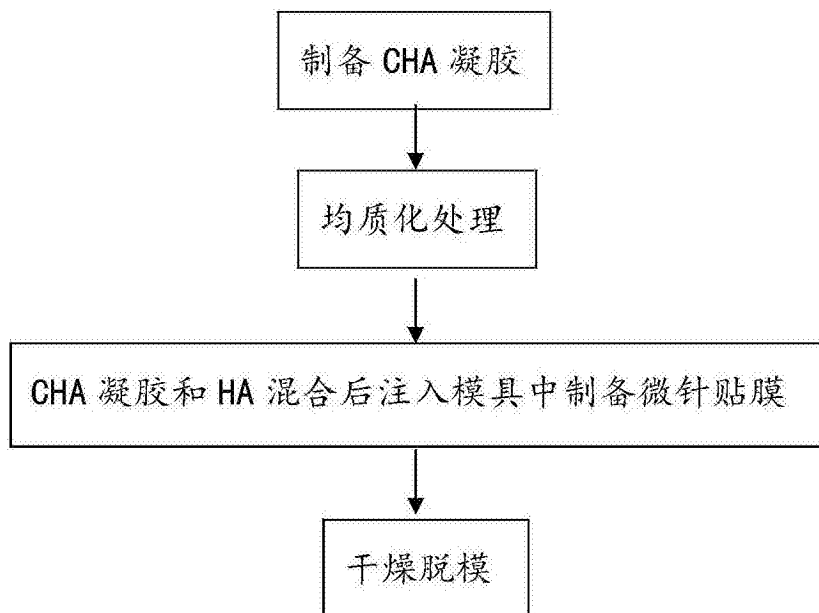


图7

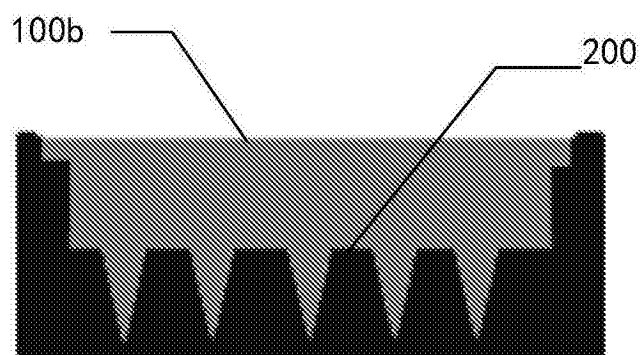


图8

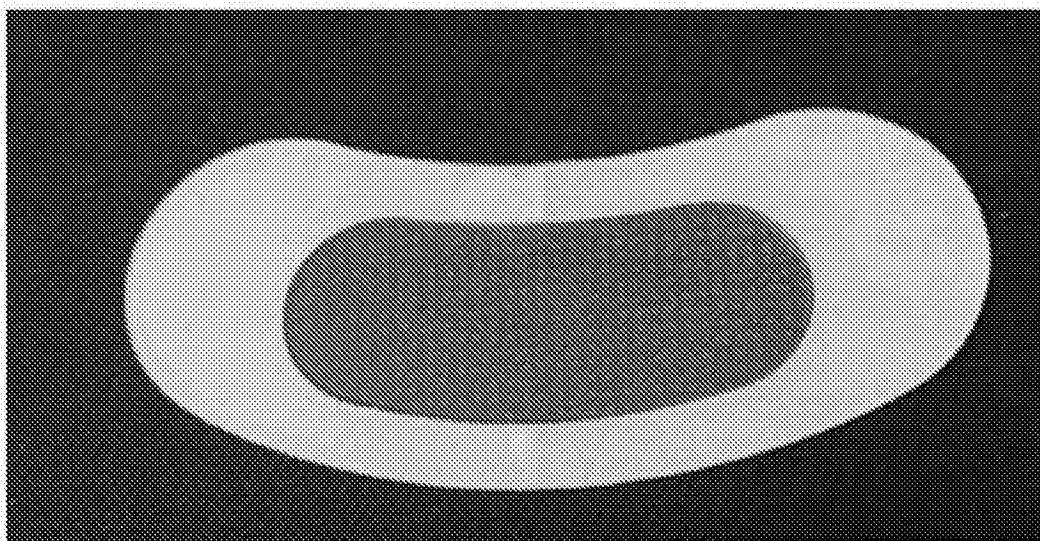


图9

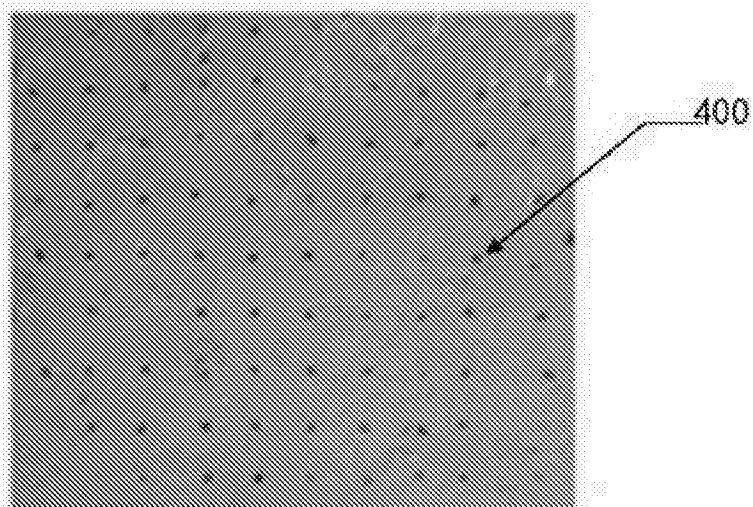


图10