

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251291 A1

(51) 国际专利分类号:

C08B 37/08 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2024/098354

(22) 国际申请日:

2024 年 6 月 11 日 (11.06.2024)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202310686879.9 2023年6月9日 (09.06.2023) CN

(71) 申请人: 华熙生物科技股份有限公司

(**BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORPORATION LIMITED**) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 冯晓毅 (**FENG, Xiaoyi**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

宋永民 (**SONG, Yongmin**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

姜秀敏 (**JIANG, Xiumin**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

张霞 (**ZHANG, Xia**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

王猛 (**WANG, Meng**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

袁永丽 (**YUAN, Yongli**); 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街678号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 北京唐颂永信知识产权代理有限公司

(**BEIJING TANGSONG IP FIRM**); 中国北京市海淀区大柳树路17号富海国际港1602室, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家

保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** HYALURONIC ACID SALT CAPABLE OF RAPID DISPERSION AND DISSOLUTION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(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) **Abstract:** A hyaluronic acid salt capable of rapid dispersion and dissolution and a preparation method therefor. The method comprises: subjecting a hyaluronic acid salt to fluidized bed granulation, and during the granulation process, spraying an ethanol aqueous solution into same, so as to obtain the hyaluronic acid capable of rapid dispersion and dissolution or a salt thereof. The hyaluronic acid salt prepared by the method can solve the problem that hyaluronic acid salts are liable to agglomerate and not easy to dissolve when being added to water, and can be rapidly dispersed and dissolved. In addition, the obtained hyaluronic acid salt does not contain any other auxiliary materials other than the raw material itself, and has a wide range of application.

(57) 摘要: 一种可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法, 该方法包括: 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。该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。



WO 2024/251291 A1

可快速分散和溶解的透明质酸盐及其制备方法

技术领域

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

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。

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。

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。

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 种制粒方法所得到的 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集的问题，分散性及溶解速度的改善非常有限。

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。

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

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。

本申请具体技术方案如下：

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%。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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. 根据项 9 所述的用途，所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为 8-70wt%。

发明的效果

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的其他辅料成分，易于实现产业化。

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

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。

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。

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：
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。

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。

在一些实施方式中，所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为 8-70wt%，优选为 10-60wt%，例如，所述乙醇水溶液中乙醇的浓度可以为 8wt%、10wt%、15wt%、20wt%、25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、60wt%、65wt%、70wt% 等。

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。

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。

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为 3:1 至 1:3，优选为 2:1 至 1:2，更优选为 1.5:1 至 1:1.5。

例如，所述透明质酸盐与乙醇水溶液的质量比 ($m_{\text{透明质酸盐}}:m_{\text{乙醇水溶液}}$) 可以为 3:1、2.5:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3 等。

在一些实施方式中，制粒过程中的雾化压力为 0.04-0.2MPa。

例如，制粒过程中的雾化压力可以为 0.04MPa、0.05MPa、0.06MPa、0.07MPa、0.08MPa、0.09MPa、0.10MPa、0.11MPa、0.12MPa、0.13MPa、0.14MPa、0.15MPa、0.16MPa、0.17MPa、0.18MPa、0.19MPa、0.20MPa 等。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

在一些实施方式中，所述乙醇水溶液中乙醇的浓度为 8-70wt%。

例如所述乙醇水溶液中乙醇的浓度可以为 8wt%、10wt%、15wt%、20wt%、25wt%、30wt%、35wt%、40wt%、45wt%、50wt%、55wt%、60wt%、65wt%、70wt%等。

实施例

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。

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

(1) 制粒研究

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，分别以 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。

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

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%

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的其他辅料。

(2) 溶解性研究

将上述制粒研究中的 2-4 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。

表 3

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

4		
---	--	--

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。

实施例 2 雾化压力和干燥温度的选择

(1) 使用透明质酸钠的研究

将 1kg 分子量为 1500k Da 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，透明质酸钠粉末与含乙醇的水溶液的质量比为 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。

表 4

组别	1	2	3	5	6	7	9	10	11	13	14	15
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

表 5

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

当雾化压力为 0.02Mpa 和 0.3Mpa 时，收率较低，制粒失败。

当雾化压力为 0.04Mpa 或 0.2Mpa 时，收率为 50%以上。

(2) 使用透明质酸锌的研究

将 1kg 分子量为 1000k Da 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%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。

表 6

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

表 7

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

当雾化压力为 0.02Mpa 和 0.3Mpa 时，收率较低，制粒失败。

当雾化压力为 0.04Mpa 或 0.2Mpa 时，收率为 50%以上。

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

采用 A 组 80k Da、B 组 200k Da、C 组 600k Da、D 组 2000k Da、E 组 2500k Da 的透明质酸钠粉末，分别采用 10wt%-60wt%含有乙醇的水溶液作为粘合剂,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。

表 8

	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	

表 9

	粘合剂	分散性	收率	溶解速度提升倍数（平均数）
A	10%乙醇	易分散	79%	3.8 倍
	20%乙醇		75%	

	50%乙醇		69%	
	60%乙醇		59%	
B	10%乙醇	易分散	70%	7.1 倍
	20%乙醇		73%	
	50%乙醇		71%	
	60%乙醇		62%	
C	10%乙醇	易分散	68%	8 倍
	20%乙醇		73%	
	50%乙醇		71%	
	60%乙醇		66%	
D	10%乙醇	易分散	38%	10.2 倍
	20%乙醇		67%	
	50%乙醇		79%	
	60%乙醇		61%	
E	10%乙醇	易分散	22%	12 倍
	20%乙醇		64%	
	50%乙醇		77%	
	60%乙醇		59%	

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。

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。

权 利 要 求 书

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
5 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。
- 10 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
15 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
20 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%。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C08B37/08(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C08B37/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, VCN, ENTXTC, CNKI, ISI Web of Science: 透明质酸, 透明质酸盐, 透明质酸锌, 透明质酸钠, 乙醇, 流化床, 制粒, 造粒, 分子量, 压力, hyaluronic acid, hyaluronate, sodium, ethanol, fluid, bed, pelletiz+, granul+, molecular, weight, pressure		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 115363163 A (GUANGDONG QINGYUNSHAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 November 2022 (2022-11-22) comparative example 1 and table 1	1-2, 6, 8-10
Y	CN 115363163 A (GUANGDONG QINGYUNSHAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 November 2022 (2022-11-22) comparative example 1 and table 1	3-5, 7
Y	CN 115721615 A (BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORP., LTD. et al.) 03 March 2023 (2023-03-03) description, paragraphs 30, 52, 56-60, and 65-67, and table 1	3-5, 7
PX	CN 116535544 A (BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORP., LTD.) 04 August 2023 (2023-08-04) claims 1-10	1-10
A	CN 109531857 A (BLOOMAGE FREDA BIOPHARM CO., LTD. et al.) 29 March 2019 (2019-03-29) entire document	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 August 2024		Date of mailing of the international search report 16 August 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098354

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015160840 A (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 September 2015 (2015-09-07) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/098354

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115363163	A	22 November 2022	None			
CN	115721615	A	03 March 2023	None			
CN	116535544	A	04 August 2023	None			
CN	109531857	A	29 March 2019	None			
JP	2015160840	A	07 September 2015	JP	6296829	B2	20 March 2018

A. 主题的分类

C08B37/08(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C08B37/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT, VCN, ENTXTC, CNKI, ISI_Web of Science: 透明质酸, 透明质酸盐, 透明质酸锌, 透明质酸钠, 乙醇, 流化床, 制粒, 造粒, 分子量, 压力, hyaluronic, acid, hyaluronate, sodium, ethanol, fluid, bed, pelletiz+, granul+, molecular, weight, pressure

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 115363163 A (广东青云山药业有限公司) 2022年11月22日 (2022 - 11 - 22) 比较例1、表1	1-2,6,8-10
Y	CN 115363163 A (广东青云山药业有限公司) 2022年11月22日 (2022 - 11 - 22) 比较例1、表1	3-5,7
Y	CN 115721615 A (华熙生物科技股份有限公司等) 2023年3月3日 (2023 - 03 - 03) 说明书第30,52,56-60,65-67段、表1	3-5,7
PX	CN 116535544 A (华熙生物科技股份有限公司) 2023年8月4日 (2023 - 08 - 04) 权利要求1-10	1-10
A	CN 109531857 A (华熙福瑞达生物医药有限公司等) 2019年3月29日 (2019 - 03 - 29) 全文	1-10
A	JP 2015160840 A (KOBAYASHI PHARMA) 2015年9月7日 (2015 - 09 - 07) 全文	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年8月9日

国际检索报告邮寄日期

2024年8月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

赵晓娣

电话号码 (+86) 010-53962303

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/098354

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	115363163	A	2022年11月22日	无	
CN	115721615	A	2023年3月3日	无	
CN	116535544	A	2023年8月4日	无	
CN	109531857	A	2019年3月29日	无	
JP	2015160840	A	2015年9月7日	JP 6296829 B2	2018年3月20日