



(21) 申请号 201911422073.9

A61K 47/34 (2017.01)

(22) 申请日 2019.12.31

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 106580868 A, 2017.04.26

申请公布号 CN 113116830 A

US 6110503 A, 2000.08.29

CN 105560161 A, 2016.05.11

(43) 申请公布日 2021.07.16

(73) 专利权人 广州铂思雅生物医药科技有限公司

陈燕娜. 地塞米松植入剂的制备与释药行为调控.《中国优秀硕士学位论文全文数据库 医药卫生科技辑》.2018, (第01期),

地址 510130 广东省广州市中新广州知识城九佛建设路333号自编850室

审查员 魏秀丽

(72) 发明人 刘荣 王代丰 严米娜

(74) 专利代理机构 北京华夏泰和知识产权代理有限公司 11662

专利代理师 阴亮

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

权利要求书1页 说明书16页 附图7页

(54) 发明名称

缓释颗粒的制备

(57) 摘要

公开了制备缓释颗粒的方法,其包括:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;以及d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

1. 制备缓释颗粒的方法,其包括:

a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物,并将所述第一挤出物浸入温度为-100至0℃的水-乙醇的混合物中;

d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

e) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒,

其中所述活性药物成分为利培酮,所述生物可降解聚合物为聚乳酸-羟基乙酸共聚物,所述第一溶剂为乙酸乙酯,利培酮与聚乳酸-羟基乙酸共聚物的质量比为10:90,基于所述第一混合物的质量,所述第一溶剂的浓度为8%质量比,进行所述挤出时的挤出温度为40℃,并且所述高温处理的温度为75℃,在所述高温处理期间加入选自甘露醇、蔗糖或其混合物的赋形剂。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述高温处理的时间为4小时至14天。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述高温处理的时间为4天至8天。

4. 如权利要求1所述的方法,其中在所述水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度为1至99%。

5. 如权利要求4所述的方法,其中在所述水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度为25至60%。

6. 如权利要求1至5中任一权利要求所述的方法,其中将所述第一溶剂喷洒至所述第一混合物,从而得到第二混合物。

7. 权利要求1至6中任一权利要求所述的方法制备得到的缓释颗粒。

8. 如权利要求7所述的缓释颗粒,其中所述活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)不存在突释现象。

9. 权利要求7或8所述的缓释颗粒在制备用于改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的药物中的用途。

缓释颗粒的制备

[0001] 领域

[0002] 本公开大体上涉及医药领域。更具体地,本公开涉及缓释颗粒领域。

[0003] 背景

[0004] 热熔挤出法制备缓释颗粒的一般步骤如下:将药物与生物可降解聚合物混合后加至热熔挤出机中进行高温熔融挤出,将挤出物粉碎过筛,即得载药缓释颗粒。

[0005] 概述

[0006] 一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;以及d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

[0007] 另一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;c)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及d)对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0008] 再一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及e)对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0009] 又一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;以及d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

[0010] 另一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;c)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及d)对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0011] 再一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及e)对所述第

一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0012] 又一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;以及d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

[0013] 另一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;c)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及d)对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0014] 再一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:a)将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;b)将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;c)对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;d)对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及e)对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0015] 附图简要说明

[0016] 图1示出了本公开实施例3中实验1(序号1)的药物(曲安奈德)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0017] 图2示出了本公开实施例3中实验2(序号2)的药物(石杉碱甲)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0018] 图3示出了本公开实施例3中实验3(序号3)的药物(曲安奈德)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0019] 图4示出了本公开实施例3中实验4(序号4)的药物(曲安奈德)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0020] 图5示出了本公开实施例3中实验5(序号5)的药物(米内环素)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0021] 图6示出了本公开实施例3中实验6(序号6)的药物(纳曲酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0022] 图7示出了本公开实施例4中实验1(序号1)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0023] 图8示出了本公开实施例4中实验2(序号2)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0024] 图9示出了本公开实施例4中实验3(序号3)的药物(利培酮)经高温处理及未经高

温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0025] 图10示出了本公开实施例4中实验4(序号4)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0026] 图11示出了本公开实施例4中实验5(序号5)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0027] 图12示出了本公开实施例4中实验6(序号6)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0028] 图13示出了本公开实施例4中实验7(序号7)的药物(利培酮)经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒的累积释放曲线。

[0029] 详述

[0030] 在以下的说明中,包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而,相关领域的技术人员会认识到,不采用一个或多个这些具体的细节,而采用其它方法、部件、材料等的情况下仍实现实施方案。

[0031] 除非本申请中另有要求,在整个说明书和所附的权利要求书中,词语“包括”、“包含”、“含有”和“具有”应解释为开放式的、含括式的意义,即“包括但不限于”。

[0032] 在整个说明书中提到的“一实施方案”、“实施方案”、“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此,在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外,具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

[0033] 定义

[0034] 在本公开中,术语“缓释颗粒”系活性药物成分分散或被吸附在聚合物基质中而形成的微粒分散体系。

[0035] 在本公开中,术语“活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)”系指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0036] 在本公开中,术语“生物可降解聚合物”系指在生物体内能被降解或酶解,其生成的小分子物质可被机体吸收并排出体外的一类高分子材料。

[0037] 在本公开中,术语“聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)”系指由乳酸和羟基乙酸随机聚合而成的共聚物。

[0038] 在本公开中,术语“聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)”系指由乳酸和羟基乙酸随机聚合而成的共聚物。

[0039] 在本公开中,术语“聚乳酸”系指以乳酸为主要原料聚合得到的聚合物。

[0040] 在本公开中,术语“聚己内酯”系指聚 ϵ -己内酯,是通过 ϵ -己内酯单体在金属阴离子络合催化剂催化下开环聚合而成的高分子有机聚合物。

[0041] 在本公开中,术语“热敏感的药物”系指在固体或溶液状态下,避光密封60°C条件下贮存,3天以内药物活性成分含量减少量超过3%的药物活性成分。

具体实施方式

[0042] 一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:

[0043] a) 将活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient) 与生物可降解聚合物混合, 从而得到第一混合物;

[0044] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合, 从而得到第二混合物, 其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0045] c) 对所述第二混合物进行挤出, 从而得到第一挤出物; 以及

[0046] d) 对所述第一挤出进行分割, 从而得到所述缓释颗粒。

[0047] 在某些实施方案中, 分别研磨活性药物成分与生物可降解聚合物后, 再将其混合, 从而得到第一混合物。

[0048] 在某些实施方案中, 将活性药物成分与生物可降解聚合物混合后研磨, 从而得到第一混合物。

[0049] 在某些实施方案中, 活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为1:99至10:90。

[0050] 在某些实施方案中, 活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为5:95至10:90。

[0051] 在某些实施方案中, 能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于特利帕肽、生长激素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽、西区瑞克、加尼瑞克、催产素、血管升压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、促乳素、黄体生成素、促性腺素释放素、促性腺素释放素激动剂、促性腺素释放素拮抗剂、生长素、生长素释放因子、胰岛素、促红细胞生成素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白细胞介素、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促胃液素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放素、肿瘤坏死因子、甲状旁腺激素、神经生长因子、粒细胞集落形成刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落形成刺激因子、肝素酶、血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白、胰高血糖素样肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉鲁肽、生长素释放肽、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢素、促卵泡激素、胸腺生成素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子、血清胸腺因子、促胃动素、神经降压肽、尿激酶、血管紧张素II、促黑激素、甲状腺激素释放激素、甲状旁腺激素、促甲状旁腺激素、人绒毛膜促性腺激素、胃抑制肽、血管活性肠肽、下丘脑释放因子促乳素、布比卡因、丁丙诺啡、紫杉醇、石杉碱甲、类固醇抗炎药、米内环素、多西环素、美洛昔康、卡莫司汀、格拉司琼、纳曲酮、利培酮和帕利哌酮。

[0052] 在某些实施方案中, 能够用于本公开的类固醇抗炎药的示例性实例包括但不限于地塞米松、曲安奈德、可的松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松龙、泼尼松、左炔诺孕酮和曲安西龙。

[0053] 在某些实施方案中, 能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于热敏感的药物。

[0054] 在某些实施方案中, 能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的热敏感的药物示例性实例包括但不限于特利帕肽、生长激素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽、西区瑞克、加尼瑞克、催产素、血管升压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、促乳素、黄体生成素、促性腺素释放素、促性腺素释放素激动剂、促性腺素释放素拮抗剂、生长素、生长素释放因子、胰岛素、促红细胞生成素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白细胞介素、

干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促胃液素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放素、肿瘤坏死因子、甲状旁腺激素、神经生长因子、粒细胞集落形成刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落形成刺激因子、肝素酶、血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白、胰高血糖素样肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉鲁肽、生长素释放肽、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢素、促卵泡激素、胸腺生成素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子、血清胸腺因子、促胃动素、神经降压肽、尿激酶、血管紧张素II、促黑激素、甲状腺激素释放激素、甲状旁腺激素、促甲状腺激素、人绒毛膜促性腺激素、胃抑制肽、血管活性肠肽和下丘脑释放因子促乳素。

[0055] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的生物可降解聚合物的示例性实例包括但不限于聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯、聚原碳酸脂、聚乙缩醛、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸己内酯)、聚酞类和透明质酸。

[0056] 在某些实施方案中,将第一溶剂喷洒至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0057] 在某些实施方案中,将第一溶剂滴加至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0058] 在某些实施方案中,将第一溶剂以其他混合方式加入至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0059] 在某些实施方案中,将第一溶剂加入至第一混合物后,可以使用适宜的方式使其成均一的混合体系,从而得到第二混合物。

[0060] 在某些实施方案中,将第二混合物加入挤出装置中并进行挤出,从而得到第一挤出物。

[0061] 在某些实施方案中,能够用于本公开的挤出装置的示例性实例包括但不限于螺杆挤出装置。

[0062] 在某些实施方案中,将第一混合物加入挤出装置后再加入第一溶剂,并将所述第一混合物与所述第一溶剂混合,从而得到第二混合物,对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物。

[0063] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入水-乙醇的混合物中。

[0064] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入低温水-乙醇的混合物中。

[0065] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入温度约为-100至0℃的水-乙醇的混合物中。

[0066] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入温度约为-30至-10℃的水-乙醇的混合物中。

[0067] 在某些实施方案中,在水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度约为5至99%。

[0068] 在某些实施方案中,在水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度约为25至60%。

[0069] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为1至50%质量比。

- [0070] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为1至20%质量比。
- [0071] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为8至12%质量比。
- [0072] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为-10至60℃。
- [0073] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为0至50℃。
- [0074] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为20至40℃
- [0075] 在某些实施方案中,能够用于本申请的对本申请的第一挤出物进行分割的装置的示例性实例包括但不限于热熔挤出设备的造粒机(切碎机)、锤式粉碎机、万能粉碎机、气流粉碎机、球磨机、锥形粉碎机和切割机。
- [0076] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行切割。
- [0077] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行剪割。
- [0078] 在某些实施方案中,使用外力对第一挤出物进行分割。
- [0079] 另一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:
- [0080] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;
- [0081] b) 对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;
- [0082] c) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及
- [0083] d) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。
- [0084] 在某些实施方案中,分别研磨活性药物成分与生物可降解聚合物后,再将其混合,从而得到第一混合物。
- [0085] 在某些实施方案中,将活性药物成分与生物可降解聚合物混合后研磨,从而得到第一混合物。
- [0086] 在某些实施方案中,活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为1:99至10:90。
- [0087] 在某些实施方案中,活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为5:95至10:90。
- [0088] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于特利帕肽、生长激素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽、西区瑞克、加尼瑞克、催产素、血管升压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、促乳素、黄体生成素、促性腺素释放素、促性腺素释放素激动剂、促性腺素释放素拮抗剂、生长素、生长素释放因子、胰岛素、促红细胞生成素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白细胞介素、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促胃液素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放素、肿瘤坏死因子、甲状旁腺激素、神经生长因子、粒细胞集落形成刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落形成刺激因子、肝素酶、血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白、胰高血糖素样肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉鲁肽、生长素释放肽、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢素、促卵泡激素、胸腺生成素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子、血清胸腺因子、促胃动素、神经降压肽、尿激酶、血管紧张素II、促黑激素、甲状旁腺激素释放激素、甲状旁

腺激素、促甲状腺激素、人绒毛膜促性腺激素、胃抑制肽、血管活性肠肽、下丘脑释放因子促乳素、布比卡因、丁丙诺啡、紫杉醇、石杉碱甲、类固醇抗炎药、米内环素、多西环素、美洛昔康、卡莫司汀、格拉司琼、纳曲酮、利培酮和帕利哌酮。

[0089] 在某些实施方案中,能够用于本公开的类固醇抗炎药的示例性实例包括但不限于地塞米松、曲安奈德、可的松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松龙、泼尼松、左炔诺孕酮和曲安西龙。

[0090] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于非热敏感的药物。

[0091] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的非热敏感的药物示例性实例包括但不限于布比卡因、丁丙诺啡、紫杉醇、石杉碱甲、类固醇抗炎药、米内环素、多西环素、美洛昔康、卡莫司汀、格拉司琼、纳曲酮、利培酮和帕利哌酮。

[0092] 在某些实施方案中,能够用于本公开的类固醇抗炎药的示例性实例包括但不限于地塞米松、曲安奈德、可的松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松龙、泼尼松、左炔诺孕酮和曲安西龙。

[0093] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的生物可降解聚合物的示例性实例包括但不限于聚乙醇酸、聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚己内酯、聚原碳酸酯、聚乙缩醛、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸己内酯)、聚酞类和透明质酸。

[0094] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为40至280℃。

[0095] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为60至250℃。

[0096] 在某些实施方案中,能够用于本申请的对第一挤出物进行分割的装置的示例性实例包括但不限于热熔挤出设备的造粒机(切碎机)、锤式粉碎机、万能粉碎机、气流粉碎机、球磨机、锥形粉碎机和切割机。

[0097] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行切割。

[0098] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行剪割。

[0099] 在某些实施方案中,使用外力对第一挤出物进行分割。

[0100] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为50至80℃。

[0101] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为55至75℃。

[0102] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为60至70℃。

[0103] 在某些实施方案中,高温处理的时间约为4小时至14天。

[0104] 在某些实施方案中,高温处理的时间约为4天至8天。

[0105] 在某些实施方案中,在高温处理期间加入赋形剂。

[0106] 在某些实施方案中,能够用于本公开的在高温处理期间加入的赋形剂的示例性实例包括但不限于多元醇类、糖类、氨基酸类、无机盐类、蛋白质、肽类及其混合物。

[0107] 在某些实施方案中,能够用于本公开的多元醇类的示例性实例包括但不限于甘油、山梨醇、甘露醇、肌醇、侧金盏花醇、乙二醇和聚乙二醇。

[0108] 在某些实施方案中,能够用于本公开的糖类的示例性实例包括但不限于右旋糖苷(葡聚糖)、13-环糊精、麦芽糊精、海藻糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖和葡萄糖。

[0109] 在某些实施方案中,能够用于本公开的氨基酸类的示例性实例包括但不限于谷氨

酸钠、脯氨酸、赖氨酸和丙氨酸。

[0110] 在某些实施方案中,能够用于本公开的无机盐类的示例性实例包括但不限于磷酸盐、碳酸钙、硫酸锰和乙酸钠。

[0111] 在某些实施方案中,能够用于本公开的蛋白质及肽类的示例性实例包括但不限于粘多糖蛋白、酪蛋白和牛血清蛋白。

[0112] 在某些实施方案中,将制备所得缓释颗粒进一步进行高温处理,从而避免药物突释现象。

[0113] 在某些实施方案中,将制备所得缓释颗粒进一步进行高温处理,能够使得缓释颗粒表面熔融并重新凝固,从而使得缓释颗粒表面积得以减小。

[0114] 再一方面,本公开涉及制备缓释颗粒的方法,其包括:

[0115] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0116] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0117] c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;

[0118] d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

[0119] e) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0120] 在某些实施方案中,能够用于本公开的能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物的第一溶剂的示例性实例包括但不限于乙酸乙酯、丙酮和乙酸。

[0121] 在某些实施方案中,分别研磨活性药物成分与生物可降解聚合物后,再将其混合,从而得到第一混合物。

[0122] 在某些实施方案中,将活性药物成分与生物可降解聚合物混合后研磨,从而得到第一混合物。

[0123] 在某些实施方案中,活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为1:99至10:90。

[0124] 在某些实施方案中,活性药物成分与生物可降解聚合物的质量比约为5:95至10:90。

[0125] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于特利帕肽、生长激素、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽、西区瑞克、加尼瑞克、催产素、血管升压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、促乳素、黄体生成素、促性腺素释放素、促性腺素释放素激动剂、促性腺素释放素拮抗剂、生长素、生长素释放因子、胰岛素、促红细胞生成素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白细胞介素、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促胃液素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放素、肿瘤坏死因子、甲状旁腺激素、神经生长因子、粒细胞集落形成刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞集落形成刺激因子、肝素酶、血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白、胰高血糖素样肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、度拉鲁肽、生长素释放肽、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢素、促卵泡激素、胸腺生成素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子、血清胸腺因子、促胃动素、神经降压肽、尿激酶、血管紧张素II、促黑激素、甲状旁腺激素释放激素、甲状旁

腺激素、促甲状腺激素、人绒毛膜促性腺激素、胃抑制肽、血管活性肠肽、下丘脑释放因子促乳素、布比卡因、丁丙诺啡、紫杉醇、石杉碱甲、类固醇抗炎药、米内环素、多西环素、美洛昔康、卡莫司汀、格拉司琼、纳曲酮、利培酮和帕利哌酮。

[0126] 在某些实施方案中,能够用于本公开的类固醇抗炎药的示例性实例包括但不限于地塞米松、曲安奈德、可的松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松龙、泼尼松、左炔诺孕酮和曲安西龙。

[0127] 在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的药物活性成分的示例性实例包括但不限于非热敏感的药物。在某些实施方案中,能够用于本公开的制备缓释颗粒的方法的非热敏感的药物示例性实例包括但不限于布比卡因、丁丙诺啡、紫杉醇、石杉碱甲、类固醇抗炎药、米内环素、多西环素、美洛昔康、卡莫司汀、格拉司琼、纳曲酮、利培酮和帕利哌酮。

[0128] 在某些实施方案中,能够用于本公开的类固醇抗炎药的示例性实例包括但不限于地塞米松、曲安奈德、可的松、氟轻松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松龙、泼尼松、左炔诺孕酮和曲安西龙。

[0129] 在某些实施方案中,将第一溶剂喷洒至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0130] 在某些实施方案中,将第一溶剂滴加至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0131] 在某些实施方案中,将第一溶剂以其他混合方式加入至第一混合物后,从而得到第二混合物。

[0132] 在某些实施方案中,将第一溶剂加入至第一混合物后,可以使用适宜的方式使其成均一的混合体系,从而得到第二混合物。

[0133] 在某些实施方案中,将第二混合物加入挤出装置中并进行挤出,从而得到第一挤出物。

[0134] 在某些实施方案中,能够用于本公开的挤出装置的示例性实例包括但不限于螺杆挤出装置。

[0135] 在某些实施方案中,将第一混合物加入挤出装置后再加入第一溶剂,并将所述第一混合物与所述第一溶剂混合,从而得到第二混合物,对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物。

[0136] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入水-乙醇的混合物中。

[0137] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入低温水-乙醇的混合物中。

[0138] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入温度为-100至0℃的水-乙醇的混合物中。

[0139] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括将第一挤出物浸入温度为-30至-10℃的水-乙醇的混合物中。

[0140] 在某些实施方案中,在水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度为5至99%。

[0141] 在某些实施方案中,在水-乙醇的混合物中,基于所述水-乙醇的混合物的质量,乙醇的浓度为25至60%。

[0142] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为1至50%质量

比。

[0143] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为1至20%质量比。

[0144] 在某些实施方案中,基于第一混合物的质量,第一溶剂的浓度约为8至12%质量比。

[0145] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为40至280℃。

[0146] 在某些实施方案中,进行挤出时的挤出温度约为60至250℃。

[0147] 在某些实施方案中,能够用于本申请的对本申请的第一挤出物进行分割的装置的示例性实例包括但不限于热熔挤出设备的造粒机(切碎机)、锤式粉碎机、万能粉碎机、气流粉碎机、球磨机、锥形粉碎机和切割机。

[0148] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行切割。

[0149] 在某些实施方案中,对第一挤出物进行剪割。

[0150] 在某些实施方案中,使用外力对第一挤出物进行分割。

[0151] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为50至80℃。

[0152] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为55至75℃。

[0153] 在某些实施方案中,高温处理的温度约为60至70℃。

[0154] 在某些实施方案中,高温处理的时间约为4小时至14天。

[0155] 在某些实施方案中,高温处理的时间约为4天至8天。

[0156] 在某些实施方案中,在高温处理期间加入赋形剂。

[0157] 在某些实施方案中,能够用于本公开的在高温处理期间加入的赋形剂的示例性实例包括但不限于多元醇类、糖类、氨基酸类、无机盐类、蛋白质、肽类及其混合物。

[0158] 在某些实施方案中,能够用于本公开的多元醇类的示例性实例包括但不限于甘油、山梨醇、甘露醇、肌醇、侧金盏花醇、乙二醇和聚乙二醇。

[0159] 在某些实施方案中,能够用于本公开的糖类的示例性实例包括但不限于右旋糖苷(葡聚糖)、13-环糊精、麦芽糊精、海藻糖、蔗糖、乳糖、麦芽糖和葡萄糖。

[0160] 在某些实施方案中,能够用于本公开的氨基酸类的示例性实例包括但不限于谷氨酸钠、脯氨酸、赖氨酸和丙氨酸。

[0161] 在某些实施方案中,能够用于本公开的无机盐类的示例性实例包括但不限于磷酸盐、碳酸钙、硫酸锰和乙酸钠。

[0162] 在某些实施方案中,能够用于本公开的蛋白质及肽类的示例性实例包括但不限于粘多糖蛋白、酪蛋白和牛血清蛋白。

[0163] 在某些实施方案中,在包含活性药物成分和生物可降解聚合物的第一混合物中加入能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物的第一溶剂,能够降低挤出温度,从而使本公开的方法能够用于对温度敏感的活性药物成分的生物可降解聚合物缓释颗粒的制备。

[0164] 在某些实施方案中,选择能够溶解生物可降解聚合物的溶剂,是因为如此可降低挤出温度,从而避免药物在挤出过程中被高温破坏。

[0165] 在某些实施方案中,将制备所得缓释颗粒进一步进行高温处理,从而避免药物突释现象。

[0166] 在某些实施方案中,将制备所得缓释颗粒进一步进行高温处理,能够使得缓释颗粒表面熔融并重新凝固,从而使得缓释颗粒比表面积得以减小。

[0167] 在本公开中,甲醇和乙醇尤其不适用于本公开的制备方法。理由在于甲醇和乙醇不是生物可降解聚合物的良溶剂。

[0168] 又一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:

[0169] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0170] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0171] c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;以及

[0172] d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

[0173] 在某些实施方案中,由本公开的方法制备得到的缓释颗粒中的活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)不存在突释现象。

[0174] 另一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:

[0175] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0176] b) 对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;

[0177] c) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

[0178] d) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0179] 在某些实施方案中,由本公开的方法制备得到的缓释颗粒中的活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)不存在突释现象。

[0180] 再一方面,本公开涉及缓释颗粒,其由包括以下步骤的方法制备得到:

[0181] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0182] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0183] c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

[0184] e) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0185] 在某些实施方案中,由本公开的方法制备得到的缓释颗粒中的活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)不存在突释现象。

[0186] 又一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:

[0187] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0188] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0189] c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;

[0190] d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到所述缓释颗粒。

[0191] 另一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:

[0192] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0193] b) 对所述第一混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;

[0194] c) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

[0195] d) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0196] 再一方面,本公开涉及改善活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)在个体中释放的方法,其包括向需要所述方法的个体给予由包括以下步骤的方法制备得到的缓释颗粒:

[0197] a) 将活性药物成分(active pharmaceutical ingredient)与生物可降解聚合物混合,从而得到第一混合物;

[0198] b) 将所述第一混合物与第一溶剂混合,从而得到第二混合物,其中所述第一溶剂能够溶于水-乙醇的混合物并且能够溶解生物可降解聚合物;

[0199] c) 对所述第二混合物进行挤出,从而得到第一挤出物;

[0200] d) 对所述第一挤出物进行分割,从而得到第一分割物;以及

[0201] e) 对所述第一分割物进行高温处理,从而得到所述缓释颗粒。

[0202] 下文中,本公开将通过如下实施例进行详细解释以便更好地理解本申请的各个方面及其优点。然而,应当理解,以下的实施例是非限制性的而且仅用于说明本公开的某些实施方案。

[0203] 实施例

[0204] 本公开的实施例中使用的试剂和设备均为常规的并且可商购的。

[0205] 例如:

[0206] 乙酸(厂家/批号):天津市大茂化学试剂厂/20180802-2

[0207] 振荡水浴槽(厂家/型号):Julabo/SW23

[0208] 实施例1

[0209] 将药物与生物可降解聚合物以一定质量比充分混合,将乙酸乙酯、丙酮或乙酸喷洒于混合物中,然后一并加入热熔挤出机,将挤出物浸入低温水-乙醇混合液中,之后进行粉碎,过筛,即得缓释颗粒,测定并计算原料药和缓释颗粒中有关物质含量变化百分率。实验条件与测定结果如下表1所示。

[0210] 表1

[0211]

序号	药物	生物可降解聚合物	药物/生物可降解聚合物质量比	溶剂质量占比	溶剂选择	挤出温度	水-乙醇混合液温度	成型时间	总有关物质增长百分率
1	特利帕肽	PLGA	10:90	0%	/	90°C	-20°C	1h	5.8%
2	曲安奈德	PLGA	1:99	1%	乙酸乙酯	60°C	-20°C	1h	0.9%
3	曲安奈德	PLGA	10:90	8%	乙酸乙酯	40°C	-20°C	1h	0.6%
4	生长激素	聚己内酯	5:95	10%	乙酸乙酯	30°C	-20°C	1h	0.5%
5	特利帕肽	PLGA	5:95	12%	丙酮	20°C	-10°C	2h	0.7%
6	戈舍瑞林	聚乳酸	5:95	20%	乙酸乙酯	0°C	-30°C	10min	0.4%
7	特利帕肽	PLGA	10:90	50%	乙酸乙酯	-10°C	-20°C	1h	0.7%

[0212] 实施例2

[0213] 对实施例1实验4(序号4)中缓释颗粒进行乙酸乙酯含量测定。将缓释颗粒加至5mL二甲基亚砜中,涡旋10min后取样进行GC测定,检测结果为0.12%。

[0214] 实施例3

[0215] 将药物与生物可降解聚合物以一定比例混合后加入热熔挤出机,90°C挤出,在室温下冷却成形后进行粉碎,过筛后的缓释颗粒分成两份,其中一份以高温处理一定时间。

[0216] 采用摇瓶法对经高温处理及未经高温处理的缓释颗粒分别进行释放度测定,水浴温度为 37 ± 0.5 °C,将缓释颗粒样品投入预热的摇瓶中,分别于规定时间点取样,用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,同时补充同温度的释放介质,取续滤液进行HPLC测定。计算缓释颗粒在不同时间的累积释放度,并绘制累积释放曲线,结果如图1至图6所示。

[0217] 表2

序号	药物	生物可降解 聚合物	药物/生物可 降解聚合物 质量比	高温处 理温度	高温 处理 时间	赋形剂
[0218] 1	曲安奈德	PLGA	1:99	80°C	4h	甘露醇
2	石杉碱甲	聚乳酸	5:95	75°C	1d	甘露醇
3	曲安奈德	PLGA	10:90	70°C	4d	甘露醇
4	曲安奈德	PLGA	10:90	60°C	8d	蔗糖
5	米内环素	聚己内酯	10:90	55°C	10d	蔗糖
6	纳曲酮	PLGA	5:95	50°C	14d	蔗糖

[0219] 实施例4

[0220] 将利培酮与生物可降解聚合物以一定比例充分混合,任选地将乙酸乙酯、丙酮或乙酸喷洒于混合物中,然后一并加入热熔挤出机,将挤出物浸入低温水-乙醇混合液中,之后进行粉碎、过筛,测定有关物质含量,比较挤出前后的总有关物质增长百分率。具体实验条件与总有关物质增长百分率测定结果如下表3所示。

[0221] 将各组缓释颗粒均分成两份,一份进行高温处理,另一份没有高温处理,其中高温处理的时间与温度如表3所示。采用摇瓶法对两份缓释颗粒分别进行释放度测定,水浴温度为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,将缓释颗粒样品投入预热的摇瓶中,分别于第1、15、30天取样,用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,同时补充同温度的释放介质,取续滤液进行HPLC测定。计算缓释颗粒在不同时间的累积释放度,并绘制累积释放曲线,结果如图7至图13所示。

[0222] 表3

[0223]

序号	生物可降解聚合物	药物/生物可降解聚合物质量比	溶剂质量占比	溶剂选择	挤出温度	成型温度	成型时间	高温处理温度	高温处理时间	赋形剂	总有关物质增长百分率
1	PLGA	5:95	0%	/	90°C	-20°C	1h	80°C	4h	甘露醇	0.6%
2	PLGA	1:99	1%	乙酸乙酯	60°C	-20°C	1h	80°C	4h	甘露醇	0.9%
3	PLGA	10:90	8%	乙酸乙酯	40°C	-20°C	1h	75°C	2d	甘露醇	0.6%
4	PLGA	5:95	10%	乙酸乙酯	30°C	-20°C	1h	70°C	4d	蔗糖	0.5%
5	PLGA	5:95	12%	乙酸乙酯	20°C	-10°C	2h	60°C	6d	蔗糖	0.7%

[0224]	6	聚乳酸	5:95	20%	乙酸乙酯	0°C	-30°C	10min	55°C	6d	蔗糖	0.9%
	7	PLGA	5:95	50%	乙酸乙酯	-10°C	-20°C	1h	50°C	8d	蔗糖	0.6%

[0225] 在本公开中,诸如第一和第二等之类的关系术语仅仅用来将一个实体或者操作与另一个实体或操作区分开来,而不一定要求或者暗示这些实体或操作之间存在任何这种实际的关系或者顺序。

[0226] 从前述中可以理解,尽管为了示例性说明的目的描述了本公开的具体实施方案,但是在不偏离本公开的精神和范围的条件下,本领域所述技术人员可以作出各种变形或改进。这些变形或修改都应落入本公开所附权利要求的范围。

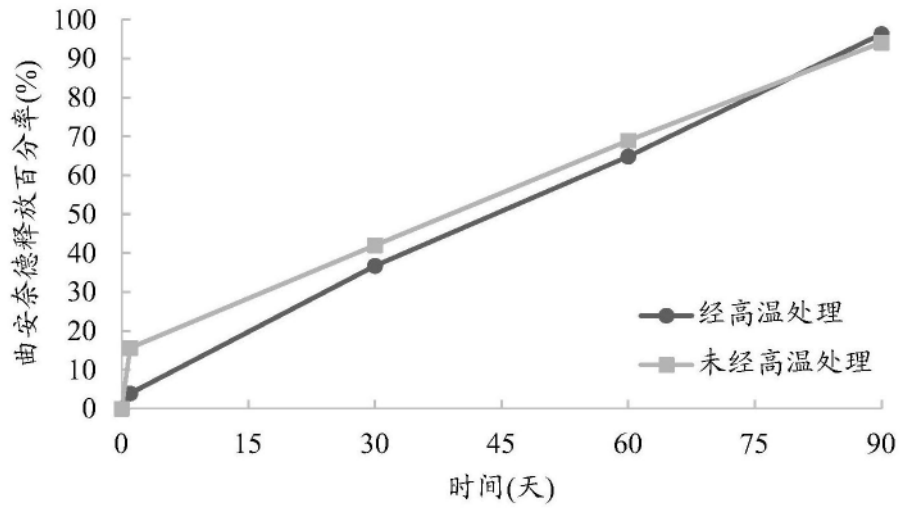


图1

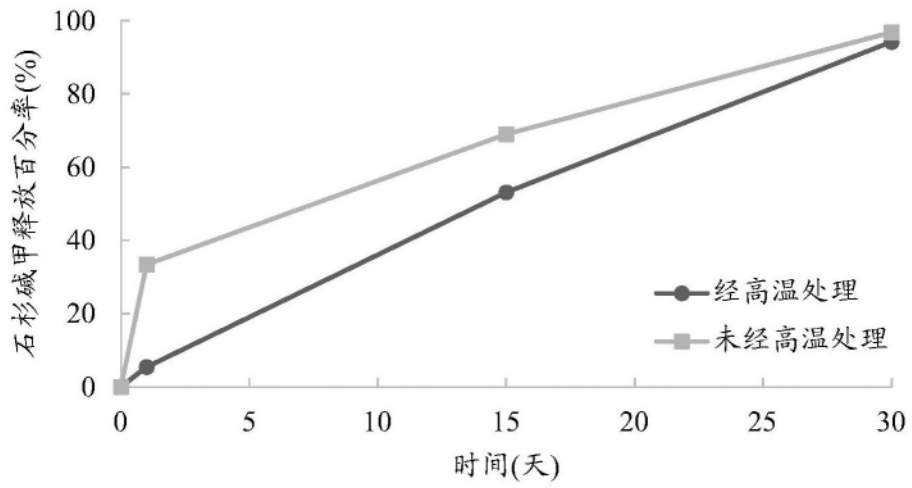


图2

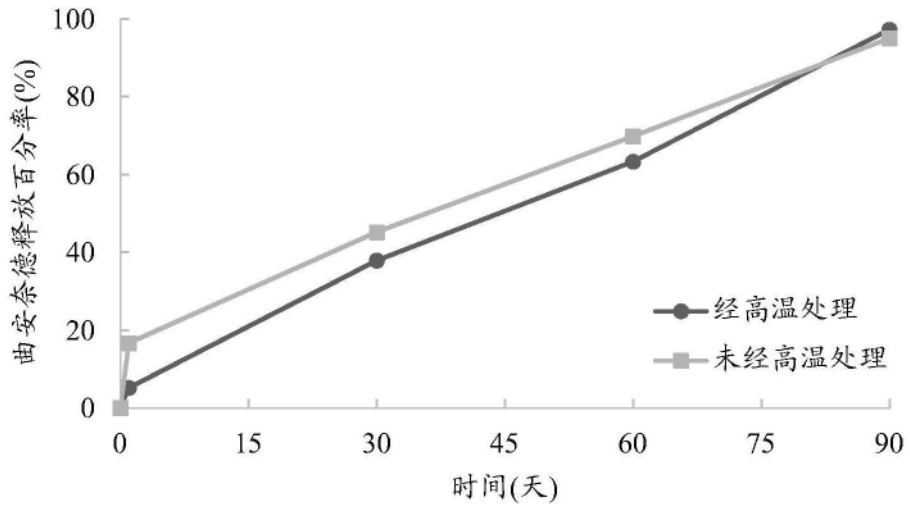


图3

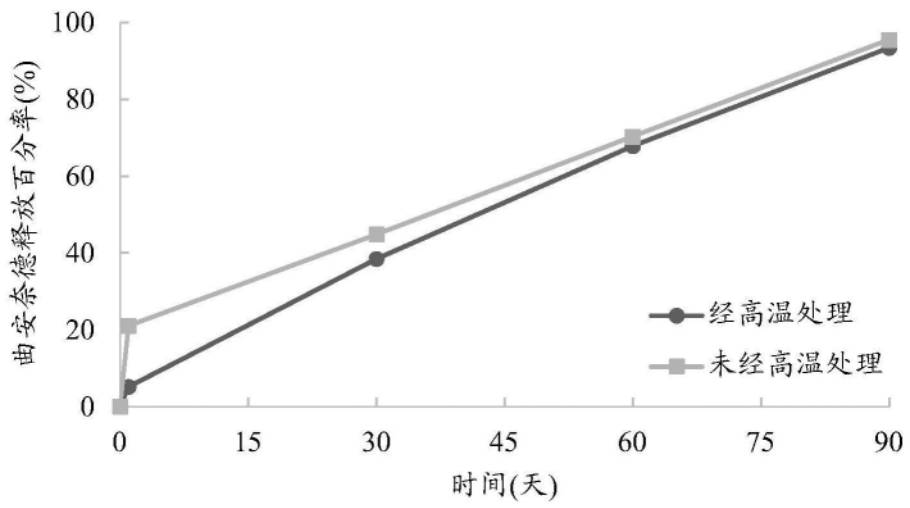


图4

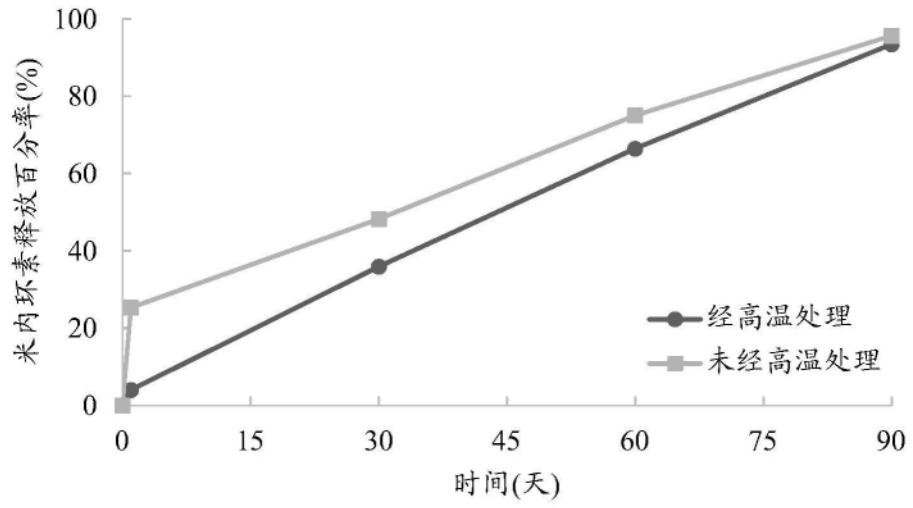


图5

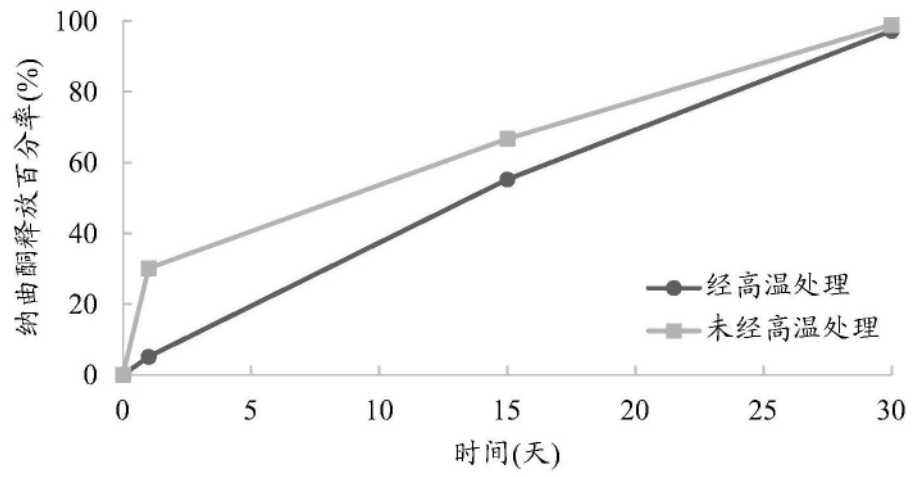


图6

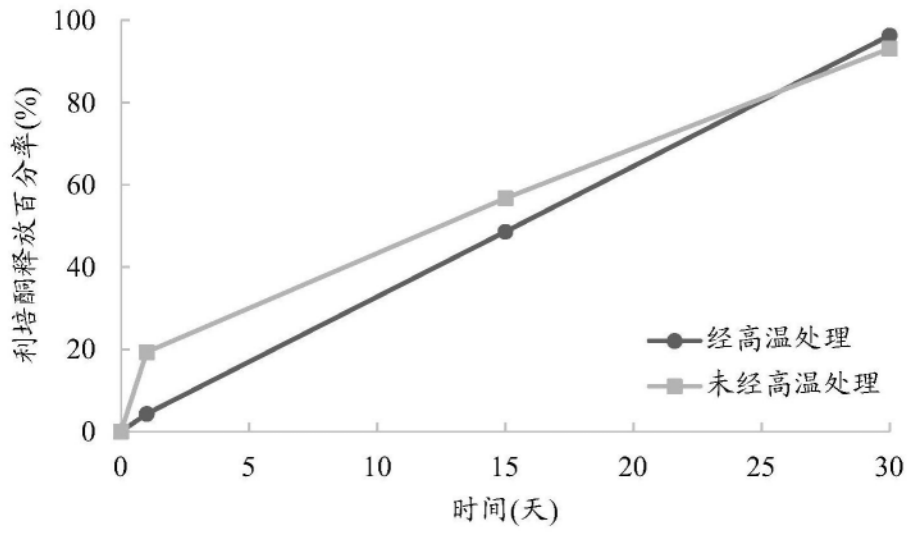


图7

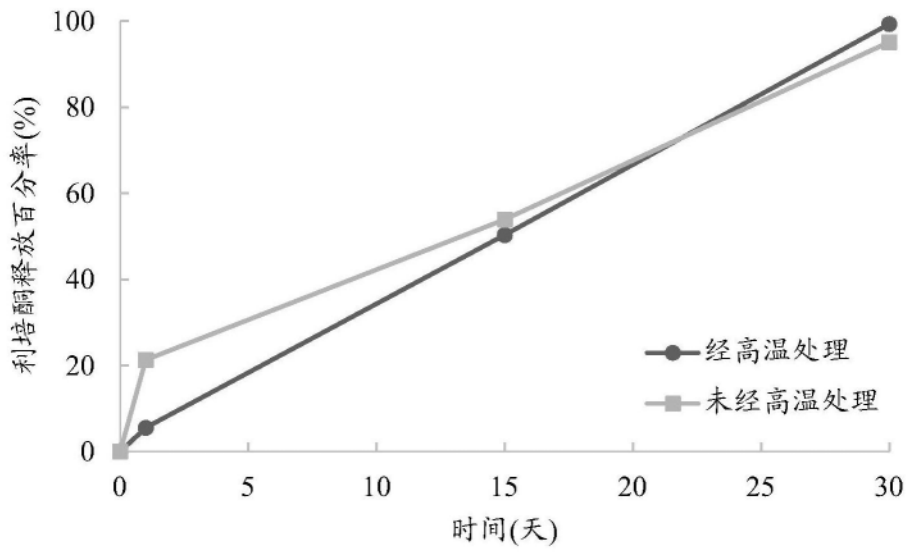


图8

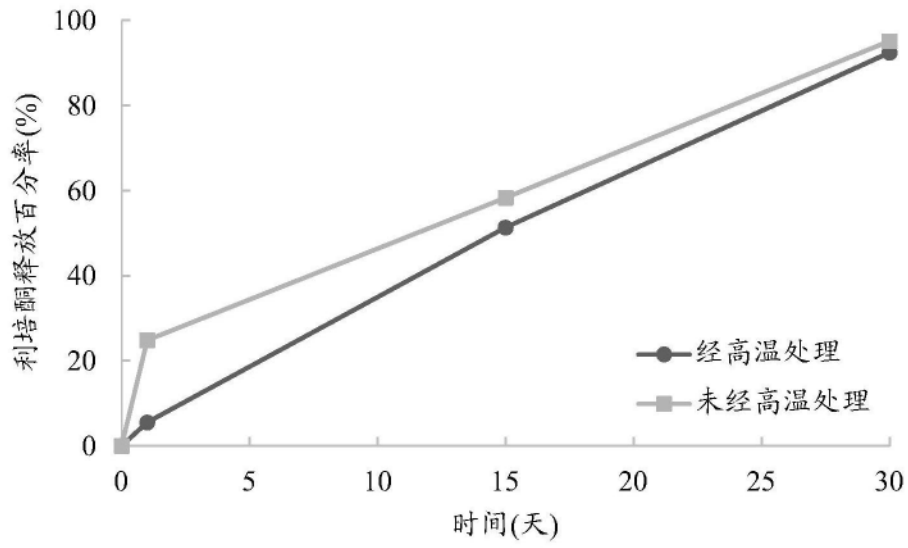


图9

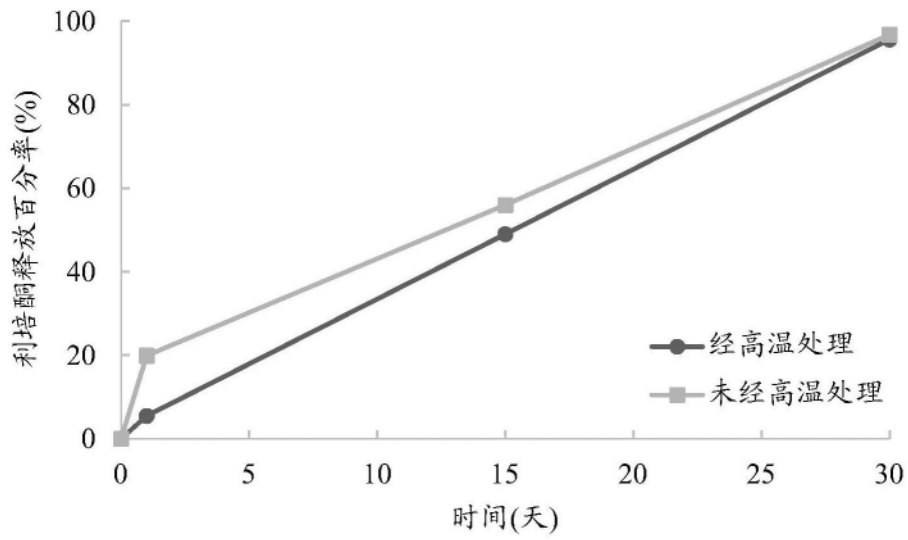


图10

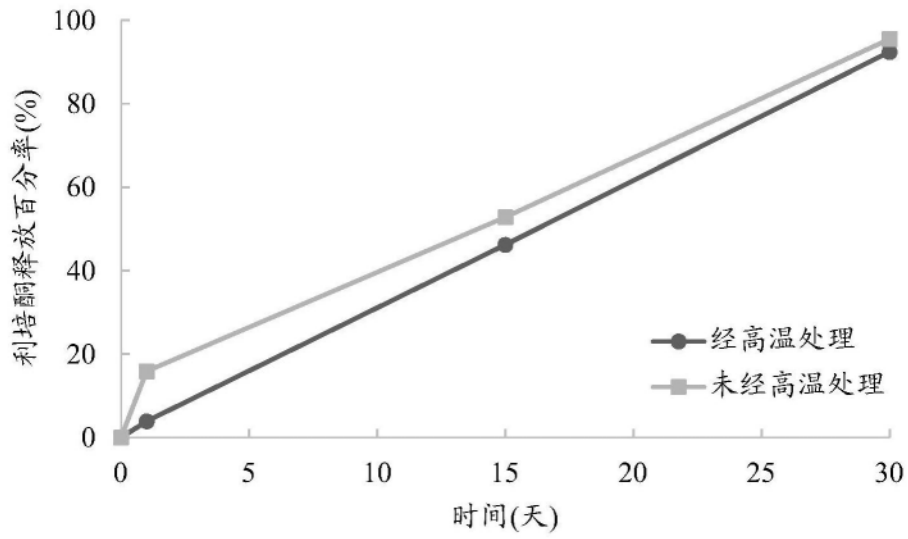


图11

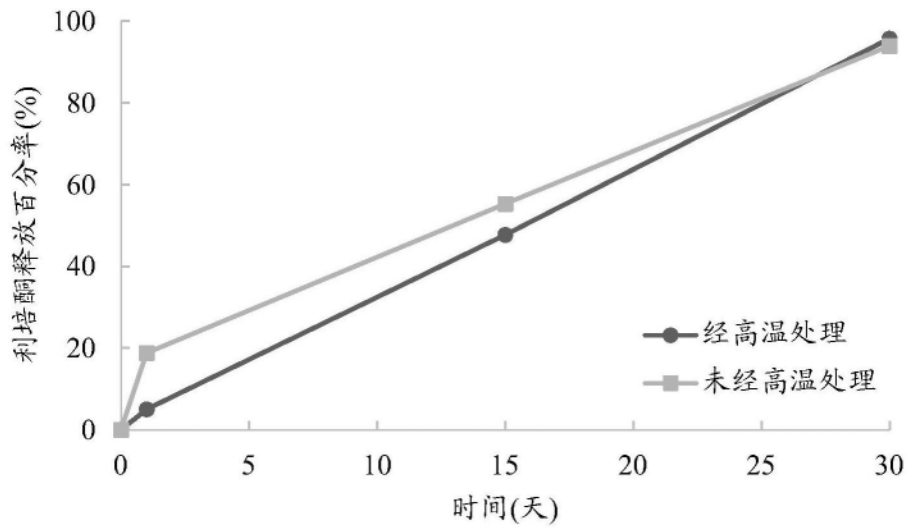


图12

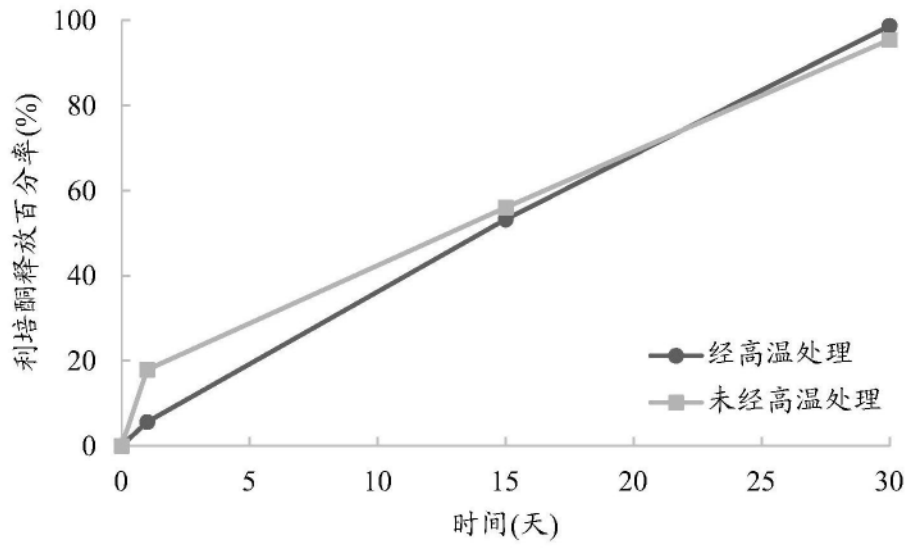


图13