



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105829351 B

(45)授权公告日 2019.05.10

(21)申请号 201480056149.X

C08B 16/00(2006.01)

(22)申请日 2014.11.14

C08J 3/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C08L 1/02(2006.01)

申请公布号 CN 105829351 A

D01F 2/00(2006.01)

(43)申请公布日 2016.08.03

A61K 47/38(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/16(2006.01)

2016.04.12

A61K 31/167(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 8/73(2006.01)

PCT/AT2014/000202 2014.11.14

A61Q 5/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61Q 19/00(2006.01)

W02015/054711 DE 2015.04.23

(56)对比文件

AT 401779 B, 1996.10.15,

(73)专利权人 连津格股份公司

CN 101906214 A, 2010.12.08,

地址 奥地利.连津格

M.Abu-Rous等.VISUALISATION OF THE

(72)发明人 M.霍伊布 J.恩纳洛欣格

NANO-STRUCTURE OF TENCEL ® (LYOCELL) AND

C.希尔克

OTHER CELLULOSICS AS AN APPROACH TO

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

EXPLAINING FUNCTIONAL AND WELLNESS

代理人 刘维升 徐厚才

PROPERTIES IN TEXTILES.《Lenzinger

Berichte》.2006, 第85卷

审查员 陈佳佳

(51)Int.Cl.

C08B 1/00(2006.01) 权利要求书2页 说明书12页 附图4页

(54)发明名称

三维纤维素成型体、其制备方法及其用途

(57)摘要

本发明涉及具有可光学检测的核-壳-结构的三维纤维素成型体，其中所述壳具有比所述核更高的密度和更低的结晶度并且所述核具有类似海绵的结构。此外本发明涉及制备该成型体的方法及其尤其在化妆品和制药中的用途。

1. 三维纤维素成型体，其特征在于，其具有可光学检测的核-壳-结构，其中所述壳具有比所述核更高的密度和更低的结晶度并且所述核具有类似海绵的结构，其特征在于，基于紧密纤维素计，所述壳具有65%至85%的相对密度，所述核具有20%至60%的相对密度，所述壳厚为50 μm至200 μm，所述成型体的壳厚与总直径的比例为1:5至1:50，并且该成型体的半轴比不超过3:1。

2. 根据权利要求1的成型体，其中基于所述纤维素量计，所述三维纤维素成型体的从未干燥的变型具有25至300重量%的水分含量。

3. 根据权利要求1的成型体，其中所述成型体包含在其制备过程中并入的添加物质并且这些添加物质选自ZnO、TiO₂、CaCO₃、高岭土、Fe₂O₃、基于塑料的着色颜料、活性炭、超吸收材料、相变材料、阻燃剂、抗微生物剂、壳聚糖。

4. 制备具有可光学检测的核-壳-结构、所述核具有类似海绵的结构且该成型体的半轴比不超过3:1的三维纤维素成型体的方法，其特征在于，所述方法包括以下制备步骤：

a. 根据莱赛尔法使所述纤维素溶解，以获得具有10至15重量%纤维素的溶液；

b. 将步骤a.中获得的纤维素溶液直接挤出到沉淀浴中而无空气隙；

c. 再生过程，其中在所述纤维素溶液进入沉淀浴中时，纤维素溶液和沉淀浴的NMMO浓度之差应为15-78重量%，并且纤维素溶液和沉淀浴的温度之差应为50-120 K；

d. 根据渗滤原理的洗涤过程，其具有至少一个碱性洗涤步骤；

e. 任选的干燥过程，通过该过程使所述成型体的外表层不受磨蚀性损坏。

5. 根据权利要求4所述的方法，其中在步骤c.中所述纤维素溶液和沉淀浴的NMMO浓度之差应为40-70重量%。

6. 根据权利要求4或5所述的方法，其中在步骤c.中所述纤维素溶液和沉淀浴的温度之差应为70-120 K。

7. 根据权利要求4或5所述的方法，其中在步骤c.中所述纤维素溶液和沉淀浴的温度之差应为80-120 K。

8. 根据权利要求4或5所述的方法，其中在步骤d.中所述碱性洗涤步骤的pH为9-13。

9. 根据权利要求4或5所述的方法，其中在d.项中提及的洗涤为多级并以逆流式进行，并且包含至少一个碱性步骤。

10. 根据权利要求4或5所述的方法，其中所述干燥过程通过常压干燥、气流干燥、带式干燥、流化床干燥、冷冻干燥或超临界CO₂干燥进行。

11. 根据权利要求4或5所述的方法，其中在步骤d.和步骤e.之间进行酶处理。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中使用一种或多种选自外切-和内切-1,4-b-葡聚糖酶、葡糖昔酶和木聚糖酶的酶。

13. 根据权利要求1所述的成型体用于制备装载有活性物质的载体材料的用途，其中用所述活性物质的溶液浸渍成型体并随后洗涤和干燥。

14. 根据权利要求1所述的成型体用于制备具有控释性质的装载有活性物质的载体材料的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途，其用于化妆品和制药应用中。

16. 根据权利要求1所述的成型体作为在化妆品中的研磨材料的用途，其中所述成型体的平均大小为150-800 μm。

17. 根据权利要求16所述的用途,其所述研磨材料为剥离剂或剥落剂混合物。
18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述成型体的平均大小为200-800 μm 。
19. 根据权利要求16所述的用途,其中所述成型体的平均大小为300-550 μm 。
20. 根据权利要求1所述的成型体作为在化妆品中的光学效应小球的用途。
21. 根据权利要求20所述的用途,其中所述化妆品为洗发剂和乳霜。
22. 根据权利要求1所述的成型体作为通过研磨制备球形纤维素粉末的起始材料的用途,所述粉末在油/水乳剂中具有用于化妆品的传感促进剂性质。
23. 根据权利要求1所述的成型体作为制备球形纤维素粉末的起始材料的用途,所述粉末可用于控释颗粒或用作控释颗粒的核。
24. 根据权利要求1所述的成型体作为色谱法中的柱材料的用途。
25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述色谱法是正相色谱法、反相色谱法、离子交换色谱法、亲合色谱法和尺寸排阻色谱法。

三维纤维素成型体、其制备方法及其用途

[0001] 本发明描述新型的纤维素II颗粒以及合适的制备方法。该颗粒的性质使其特别适合用于化妆品和制药应用中。所述颗粒的特征在于内部的海绵状的精细结构，其被紧密(kompakt)外壳包围。

现有技术

[0002] 纤维素粉末和包含颗粒状纤维素的其它体系早已是已知的，其中也在该领域中特别在近几年得到越多越多的新研发。最普遍的是干燥的纤维状粉末，其通过借助于合适设备粉碎木浆(Zellstoff)产生。根据所用木浆和准备类型(粉碎，包括可能的改性)，可产生各种不同的品质。在此还可被视作变型的是直接粉碎植物(部分)而非粉碎木浆。然而，所得颗粒除了纤维素外还包含较高含量的其它物质例如木质素或半纤维素并且具有较大波动的均匀性。由于纤维素的大分子结构，所有迄今描述的粉末都为纤维状的，即颗粒具有显著的L/D比。

[0003] 另一广泛普遍的纤维素粉末种类为所谓的微晶纤维素(MCC)。在由木浆制备MCC的过程中除了进行机械粉碎外，还用酸进行处理，由此使纤维素的非晶部分减少并形成具有高结晶含量的材料。根据工艺方式可使各微晶呈不同形状。因此，在此除了纤维状颗粒外，接近球形形状的聚集体/附聚物也是可能的。在MCC或常规纤维状纤维素粉末的情况下，将附加材料并入或施加到颗粒中的可能性受到限制。添加剂仅可作为涂层或作为嵌入物应用在聚集体或附聚物中。在此通常使用的方法为粒化，其中所需的最终颗粒由较小的颗粒构成。在某些情况中，该起始颗粒本身又预先通过研磨制备，这使得整个过程复杂化。

[0004] 所有迄今描述的材料具有相同的微结构，即纤维素分子的排列，其在专业文献中被称为结构类型——在这种情况下为纤维素I结构。这种类型是由植物形成的类型，并且未由于在制备已描述的颗粒的过程中所用的方法而改变。

[0005] 除了纤维素I外还存在另一种常见的结构类型，其被称为纤维素II且是热力学稳定的形式。这两种结构类型可通过X射线或NMR容易区分。纤维素I可通过溶解在合适的溶剂中和随后的再生转化为纤维素II。该方法还应用在用于纤维生产的工业用方法中，如尤其在粘胶法和莱赛尔方法中。近年来也有许多关于主题“*Ionische Flüssigkeiten als Lösemittel für Cellulose*”的出版物，其中工业大规模的转用仍未实现。所有这些方法的优点是，通过纤维素的溶解和随后的再生使颗粒的明显更可变的成型变得可能。所以在此天然球形颗粒实际上是可行的，并且它们不像MCC的情况下那样必须由亚单元构成。另一个优点在于，在所述方法的过程中还可将附加物质直接引入颗粒中且当然也可表面施加。

[0006] 除了这些由纤维状或球形颗粒构成的干粉末外，还有纤维素颗粒的悬浮体，其通常也被称为纤维素凝胶。其最简单的制备方法在于，使合适的纤维素粉末分散于水中。然而明显有倾向于更深思熟虑的方法和材料的趋势。近来，微米和纳米级的纤维素悬浮体尤其令人感兴趣。它们以不同的名称存在，例如微纤化纤维素(MFC)或纳米纤维素。这类材料现又可基于纤维素I或纤维素II制备。制备方法在这种情况下大多非常复杂并且消耗能源，并且仅可受限地转用至更大规模。

[0007] 如该粗略概述已显示,多种纤维素颗粒体系为本领域技术人员已知,本领域技术人员可从中选择。纤维素颗粒的应用范围目前也是多方面的,从建筑领域到塑料增强直至制药和化妆品。使用已知的颗粒可覆盖多种应用,但这部分地与额外的花费相关联,因为现有材料不能完全满足要求并需要额外的加工步骤(改性)。

[0008] 除了纯纤维素(特别也在化妆品中)外,还使用若干纤维素衍生物(例如甲基纤维素或羧甲基纤维素),其部分为水溶性。另外还有许多基于矿物或合成来源的颗粒,其中特别对于后者的改性可能性明显更多样化。正是昂贵的化妆品包含多种内容物以实现所需效果,这当然还使配制变为复杂的过程。

[0009] US 2010/0297445描述了由聚合物制备球,尤其是使用水下造粒机在所谓的有机溶剂如乙酸1-乙基-3-甲基-咪唑鎓中由纤维素溶液制备纤维素球。这些球随后经溶剂交换干燥。关于该球的内部结构并未公开。在成型后对球的后处理例如洗涤或除去残余溶剂也没有进一步说明。

[0010] WO 2009/036480 A1公开了由尽可能非晶的纤维素溶液制备球形的纤维素颗粒,其中进行多个粉碎步骤。该文献公开了在第一粉碎阶段中除了其它设备还可使用水下造粒机。未公开如此制备的中间产物具有何种结构。随后将如此制备的中间产物在从未干燥的状态下进一步粉碎。

[0011] 在WO 2009/037146中同样公开了纤维素珠。它们通过各种方法横向交联,以提高强度。该横向交联还导致纤维素珠的溶胀能力几乎完全丧失。

[0012] WO 02/57319公开了单分散的纤维素球,但不作任何关于其内部结构的定量陈述。该球由具有最多10重量%纤维素的溶液制备;在实施例中却用具有最多4重量%纤维素进行加工,由此可推断出,根据WO 02/57319的发明使用更高度浓缩的纤维素溶液是不可行的。

[0013] US 2004/011690描述了用于化妆品、制药或类似领域的纤维素珠的制备。所述纤维素珠通过微晶纤维素与额外的添加剂的附聚而形成。因此所述纤维素珠更可能是微粒料或附聚物而不是紧密纤维素颗粒。未详细公开该纤维素珠的结构。

[0014] 对纤维素珠的概况可在“M. Gericke等人, Functional Cellulose Beads: Preparation, Characterization and Applications. Chemical Reviews 113, 2013, 第4512-4836页”中找到。然而所述制备方法很大部分受限于实验室方法。虽然提到了不同的形态,但没有详细描述,仅略提了制备和结构之间的关系。该文献的大部分是在论述纤维素珠的进一步功能化。

[0015] 对纤维素珠的制备及其结构之间关系的更详细的描述可在“J. Trygg等人, Physicochemical design of the morphology and ultrastructure of cellulose beads. Carbohydrate Polymers 93, 2013, 第291-299页”中找到。描述了具有高达6%的纤维素浓度的溶剂体系NaOH-脲。在特定的条件下可根据该文献产生核-壳-结构,其中该壳大多仅有若干 μm 厚。仅在极端的再生条件(10摩尔浓度的硝酸)下,表层厚度可增加至50 μm ;其它情况下厚度仅稍受影响。未对壳进行更确切的表征(例如与核相比)。

[0016] 因此总而言之必须指出,在现有技术中对于化妆品和制药的应用仅已知这样的纤维素颗粒,其具有功能特性如药物或化妆品活性物质的缓慢并受控的释放(“缓释”)、通过外部作用例如压力对特性的改变(“刺激-响应”)和在油/水乳剂中的(“传感促进剂

(Sensoric-Booster)”)性质,这些纤维素颗粒通过还更小的颗粒的附聚来制备。这样的多级方法是相应复杂和因此昂贵的。尤其制备亚颗粒的研磨步骤非常耗能。另一方面,虽然现有技术也已知已具有对于上述应用所必需的颗粒大小的纤维素颗粒,但这些颗粒不具有上述功能性质。

[0017] 目的

[0018] 鉴于现有技术,特别是在化妆品和制药的较高价值的应用范围中,仍一直存在对具有相应改进性质的纤维素颗粒的需求。所述颗粒应本身就已具有这些性质,并且该性质不是如同至今部分必需的那样通过在制备过程中的额外步骤或通过添加其它助剂才获得。在此,以下特性令人特别感兴趣:(药物或化妆品)活性物质的缓慢并受控的释放—“缓释”、通过外部作用—“刺激-响应”—(例如压力)对性质的改变、改善的可溶胀性、特定的内部结构(例如清楚特定并可再现制备的核-壳-结构)和特定的表面特性。这些和任选其它功能性应在颗粒的制备过程中特定引入。此外制备方法应尽可能简单和因此可在工业上大规模良好实现。通过该颗粒的多功能性,在理想情况下还应使最终产品的配制和制备简单化,因为总体上需要较少的内容物。另一个优点可在于,还可通过这类新型纤维素颗粒代替合成材料。由此可实现对由可再生原料制成的产品的增强的需求。

[0019] 对于上述目的的本发明的解决方案在于,不由亚颗粒构造纤维素颗粒,而是在一个步骤中制备纤维素颗粒。由此特别要注意的是选择相应的工艺参数,因为通过这些参数就已限定颗粒性质。

[0020] 发明描述

[0021] 所述目的现可通过具有可光学检测的核-壳-结构的三维纤维素成型体实现,其中所述壳具有比所述核更高的密度和更低的结晶度并且所述核具有类似海绵的结构。“可光学检测的”在本发明的上下文中指的是,该核-壳-结构可借助于光学显微术、X射线光谱法和/或NMR波谱法来检测。在此显微术不仅适合于干燥的试样还适合于溶胀的试样。而X射线限于干燥且尤其是空气干燥的试样,NMR波谱法限于呈溶胀状态的成型体。这归因于试样制备的必要性。因为本发明的成型体由纤维素溶液制备,因此其始终具有纤维素II结构类型。

[0022] 本发明的成型体的壳优选具有65%至85%的相对密度,核具有20%至60%的相对密度。所述相对密度在此基于紧密的纤维素计。

[0023] 在一个优选的实施方案中,壳厚为50 μm 至200 μm 。

[0024] 所述成型体的壳厚与总直径的比例优选为1:5和1:50。

[0025] 本发明的成型体优选为基本上球形,但还可为圆柱形、椭圆形或卵形。然而,成型体的半轴(长:直径)比不应超过3:1。

[0026] 本发明的成型体可根据应用目的以干燥的状态或者以从未干燥的状态进一步使用,其中纤维素珠的从未干燥的变型优选具有基于纤维素量计25-300重量%的水分含量。

[0027] 本发明的成型体可根据应用目的包含添加物质,其在制备成型体的过程中并入。这些添加物质优选选自ZnO、TiO₂、CaCO₃、CaCl₂、高岭土、Fe₂O₃、氢氧化铝、高岭土、基于塑料的着色颜料、活性炭、超吸收材料、相变材料、阻燃剂、抗微生物剂、壳聚糖以及其它聚合物和生物聚合物。

[0028] 此外本发明的成型体具有高的保水能力(WRV)。对于在常压下干燥的纤维素珠例

如在VE水中溶胀2小时后,WRV通常为70-90重量%,并且对于超临界CO₂干燥的或冷冻干燥的纤维素珠而言,通常为120-150重量%。

[0029] 本发明还涉及制备上述本发明的具有可光学检测的核-壳-结构的三维纤维素成型体的方法,其特征在于所述方法包括以下制备步骤:

[0030] a. 根据莱赛尔法使纤维素溶解,以获得具有10至15重量%纤维素的溶液;

[0031] b. 将步骤a.中获得的纤维素溶液直接挤出到沉淀浴中而无空气隙(Luftspalt);

[0032] c. 再生过程,其中在纤维素溶液进入沉淀浴时,纤维素溶液和沉淀浴的NMMO浓度之差应为15-78重量%,优选40-70重量%,并且纤维素溶液和沉淀浴的温度之差应为50-120 K,优选70-120 K,特别优选80-120 K;

[0033] d. 根据渗滤原理的洗涤过程,其具有至少一个碱性洗涤步骤,优选pH为9-13;

[0034] e. 任选的干燥过程,通过该过程使成型体的外表层不受磨蚀性损坏;

[0035] 其中在d.)项中所述的洗涤优选多级和以逆流式进行,并包含至少一个碱性步骤。

[0036] 作为溶解过程,可以考虑例如粘胶法、莱赛尔法或铜铵法;还可使纤维素溶解在NaOH或合适的离子液体中。一般而言,本发明不受限于特定溶剂或方法,而是可通过使用不同方法额外地影响所得颗粒的结构。然而优选为本领域技术人员基本上已知的莱赛尔法,其尤其描述在EP 0356419中。可在其制备过程中,在任何情况下但在挤出之前,将附加的物质并入纺丝料中,如上文所述。由纤维素溶液进行成型,在该过程中——尤其是在沉淀过程中——要注意的是,不形成纤维状的结构。这不是一个不重要的要求,因为纤维素由于其大分子结构而趋向于形成纤维状域。该问题通过以下方式解决,即首先使纤维素溶液在基本上没有剪切的情况下转化为所需形状并随后相应地选择再生条件。在此绝对必要的是,使纤维素溶液直接,即无空气隙地挤出到沉淀浴中,并通过得出基本上相同大小颗粒的方式粉碎溶液线料(Lösungsstrange)。用于该步骤的合适设备为例如水下造粒机或线料切粒机,用其除了球形颗粒外还可产生圆柱体、椭圆体和卵形体。上述设备还满足对制备方法的附加要求。所产生的颗粒因此应具有尽可能统一的大小,其中性质可经工艺参数控制。同时,该方法应具有高的产量。

[0037] 不同大小的颗粒可由莱赛尔纺丝料例如使用来自Econ公司的型号EUP50的水下造粒机制备,其中根据孔板和喷孔的构造可得到2至30 kg/h的高产量,相对于100%纤维素、经洗涤不含NMMO和干燥的最终产物计算。所产生的小球可在此经机械离心干燥机与工艺用水分离。在其它实施方案中可将这类固液分离例如借助于旋液分离器、推进式离心机或筛完成。造粒机可以各种尺寸市购,并且由于纺丝料造粒方法的简单性,扩展到工业大规模是相对容易的。因此例如使用唯一的型号EUP3000造粒机每年可生产约5000吨的小球。此外其它制造商还提供明显更大的机器。

[0038] 在另一个实施方案中,还可用具有0.5至5 mm喷孔直径的特定莱赛尔喷嘴生产纤维素线料,其在洗涤阶段后输入线料造粒机中。在这方面的关键是将各线料冲洗、输入和引入(Einzug)线料造粒机中,因为线料是非常柔性的。通过这种方式可获得圆柱形粒料。

[0039] 纤维素溶液的粘度还对所得颗粒的性质具有巨大影响,因为该粘度通常还支配纤维素溶液和沉淀浴之间的粘度差。所述沉淀浴优选为含水的(具有范围为1Pa.s的粘度),然而通过添加增稠剂(聚合物)还可显著增加沉淀浴的粘度。较小的粘度差导致较薄的壳。纤维素溶液和沉淀浴之间的粘度差根据本发明为至少600 Pa.s,优选为750-1200Pa.s(基于

零粘度计)。

[0040] 壳的厚度受纤维素溶液进入沉淀浴时的NMMO浓度差的决定性影响。该差值越大，则根据本发明制备的成型体的壳就越厚。当使用纯水作为沉淀浴并在纤维素溶液的进入位置处充分搅拌沉淀浴以便立即运走所有出来的NMMO时，浓度差最大。

[0041] 壳的厚度还受纤维素溶液进入沉淀浴时的温度差影响。该差值越大，则根据本发明制备的粒料的壳就越厚。

[0042] 除了在液体沉淀浴中水下造粒的可能性外，还可在气态介质中凝结。

[0043] 对于工业大规模冲洗本发明的成型体的优选方法原理为逆流洗涤，以使所需洗涤水量和回收成本保持在一定限度内。为了达到所要求的成型体纯度，对此必需10至12个洗涤级数。此外，在较少的NMMO残余含量的情况下增加洗涤水温度是有利的。在此，60 °C至100 °C的洗涤水温度是优选的。为了还有效去除溶剂的少量降解产物，额外必需碱性步骤，其中优选使用9-13的pH值。

[0044] 作为本发明的工业大规模的洗涤方法，基本上尤其是所有类型的连续或间歇式运行的固液抽提都是合适的。然而优选根据渗滤原理的方法，即使用交叉逆流洗涤。为此合适的设备尤其是Karussell抽提器或建造类型De-Smet、Crown或Bollmann的抽提器。级联也是对此合适的。这类抽提器也例如用在浸渍过程中。推进式离心机基本上同样是合适的，但对于本发明的方法重要的是，尽可能避免对粒料的剪切或加压，因此不太考虑离心机。此外合适的是根据离子交换器原理的柱，其中用于纤维素的溶剂优选经柱由上至下排出。也可再次将该柱设置为级联。

[0045] 鉴于根据本发明制备的产品的多样的应用可能性，重要的是，将NMMO尽可能完全去除，因为NMMO可对随后引入产品中的某些活性物质具有氧化作用。

[0046] 在粒料洗涤后，应将剩余附着的水分从颗粒上去除，以最小化干燥成本并使得粒料能自由流动。为此合适的设备为可连续或非连续运行的离心机和滗析器以及带式过滤器。

[0047] 在粒料的洗涤之后，还可进行蒸汽灭菌作为附加工艺步骤。通过蒸汽灭菌使得从未干燥的纤维素珠的保水能力降低，并可更有效地进行干燥之前的预脱水。

[0048] 鉴于用在多数产品为含水制剂或乳剂的化妆品中，具有特定水分的从未干燥的颗粒构成本发明的一个优选的实施方案。由此获得在再生和冲洗溶剂后存在的非常开放的孔结构，并且纤维素颗粒非常有吸收能力且容易获得。

[0049] 此外借助于上述设备通过纺丝料的凝结形成核/壳-结构。借助于小球的紧密透明外表层(壳)以及海绵状白色内部(核)表现为该核/壳-结构。

[0050] 该结构提供本发明成型体在化妆品或药物活性物质的释放过程中的控释性质，因为容易可得地存在于海绵状内部中的这些活性物质在释放时必须越过非常紧密的外表层。由此延迟活性物质的释放。该小球外表层的厚度和结构可通过改变沉淀介质参数而改变。

[0051] 在步骤d. 和步骤e. 之间可进行酶处理，以赋予本发明的成型体相应功能性质，如下文详细描述。为此优选使用一种或多种选自外切-和内切-1,4-b-葡聚糖酶、葡糖昔酶和木聚糖酶的酶。出乎意料的是，在酶处理本发明颗粒时不仅侵蚀表面(使表面光滑)，还侵蚀内部的多孔结构。由此可得出，酶可进入颗粒的内部。由此可借助酶处理根据本发明连续地设定颗粒的强度。还表明，酶或蛋白质可渗入小球的内部并且可用这些物质装载以这种

方式更容易可得的小球。小球的酶处理还表明，小球不仅可以吸收酶还可以吸收蛋白质。在相应的干燥过程中，这些还可被包封或固定。

[0052] 所述核/壳-结构的形成还使得可制备具有所谓的刺激-响应性质的小球。因此，一方面可通过外表层的可变型显著改变小球的弹性，但另一方面不仅小球的内部而且其外表层可通过化学或酶促改性或者改变沉淀介质参数而变化，以便小球在手指之间的小压力下就破裂和由此有针对性地释放其内容物(例如形成水凝胶)。由小球破裂所形成的水凝胶具有非常令人感兴趣的化妆品性质。例如决不会发觉该水凝胶的粘性、油腻性或油性。还可通过化学改性、酶促处理的持续时间或改变沉淀浴参数单独调节其颗粒大小和粒度。由此，该小球还可用作化妆品中的调质剂(Texturbildner)。

[0053] 该刺激-响应-效果对于化妆品或制药领域特别重要，因为例如化妆品或药物活性物质以及装饰性化妆品的被引入小球中的着色颜料或染料可由此有针对性地释放。此外可使用该小球作为具有刺激-响应-效果的剥离剂或剥落剂。在此这些小球可在内部包含磨蚀性颜料或酶，其可通过在磨擦过程中小球破裂而释放并由此达到所需的剥离效果。所述小球的刺激-响应-效果可通过化学改性、酶促处理的持续时间或改变沉淀介质参数单独地加以调节。

[0054] 如果对于特定应用而言仅具有少水分含量的颗粒是有利的，本发明的颗粒还可借助各种干燥方法进行干燥。在本发明方法的一个优选的实施方案中，干燥过程通过常压干燥、气流干燥、流化床干燥、冷冻干燥或超临界CO₂干燥进行。所述干燥是一个挑战，因为产物的水分非常高。在纤维素珠的情况下，物料水分必须为70-75重量%，其中必须干燥至最多10-13重量%的平衡水分或对于一些应用而言<5重量%。根据本发明，干燥应尽可能以非接触的方式进行以便保护产品。

[0055] 出乎意料的是，在流化床方法中的干燥已被证明是特别保护性和有效的。通过永久循环和松动物料，极其有利于水分的排出。此外，就磨损而言，该干燥对于产品是非常保护性的。此外可实现高的产量和短的干燥时间。这又导致，如由于升高的温度的作用通常出现的发黄是极少的。该方法也可以连续操作。如部分地在其它干燥方法中出现的该物料的高装料度(Schüttung)，将导致水分非常长时间地停留在颗粒之间，由此极大地增加了干燥时间并且长时间的温度作用另外带来发黄的风险。在此可提及例如锥形干燥器或结晶器。通过搅拌在这些设备中还出现对产品的高剪切，由此磨损外表层并且产生非常多的粉尘。此外由于该磨损还改变壳层的厚度或将其破坏，由此减弱或消除产品的控释性质。因此这些设备不适合于本发明的方法。

[0056] 振动干燥器还可视为本发明对于流化床干燥的替代品，其在干燥过程中带来类似的优点。这对于特定并入的产品而言可能是有利的，因为在此干燥在真空和低温下进行。

[0057] 流化床方法的另一个优点为，在此可在一工艺步骤中既进行干燥还用附加的物质进行涂覆(“涂敷”)。涂敷过程的可能方式是多样化的。例如可使粒料着色或可施加功能物质例如生物聚合物(例如壳聚糖等)、合成聚合物、活性的化妆品或药物活性物质、酶、蛋白质和脱模剂以及研磨助剂。在流化床中对小球表面进行化学改性也是可行的。通过在流化床中的涂敷，涂料在表面上和在各颗粒上的分布是非常均匀的。出乎意料地显示，经涂覆并借助流化床干燥的本发明的成型体还具有非常好的溶胀行为。

[0058] 通过选择相应的干燥方法还可对本发明成型体的孔结构和密度产生巨大影响。在

60°C下在循环空气干燥烘箱中的常压干燥时,从未干燥的小球的海绵状结构完全崩塌并且产生几乎透明紧密并小得多的小球,但其保留了其椭圆形状。这些小球内部结构崩塌的效果却是部分可逆的,因为小球在水中又溶胀。在常压下的流化床干燥显示,从未干燥的小球的海绵状结构最佳地通过随后在水中的溶胀可再次制备——如上文已述。

[0059] 然而当通过使从未干燥的小球在液氮中急骤冷冻和随后的冷冻干燥来制备小球时,海绵结构可以保持得明显更好。在此证实,这些干燥的小球不再透明,而是白色的。这是获得孔结构的迹象。然而在干燥过程中,小球的表面和形状发生极大的变化。得到的产品虽然基本上保持其椭圆形状,但在表面上形成类似于月球地貌的凹陷和凹坑。这些小球由此显示类似葡萄干的外观。此外这些小球的密度小于水。

[0060] 作为另一种干燥方式,选择在之前的溶剂交换时的超临界CO₂干燥用于干燥从未干燥的小球。在此特别地用丙酮替换小球中的水并随后开始超临界CO₂干燥。在该干燥方法的情况下,从未干燥的小球的原始形状和孔隙度可得以最好保持。它们具有带光滑表面的椭圆形状。细致的孔结构经由小球的白色表现出来。这些小球还具有比水小的密度。

[0061] 本发明还涉及本发明的成型体的用途;由于其独特的结构可使其装载有各种不同的活性物质。

[0062] 根据本发明可将该成型体用于制备装载有活性物质的载体材料,其中用活性物质溶液浸渍该成型体并随后洗涤和干燥。

[0063] 此外可将其用于制备用于化妆品和制药应用的具有控释性质的装载有活性物质的载体材料。在某些情况下,对此必需对本发明的成型体预先研磨,其中控释性质得以部分维持;在此特别优选以下应用:天然物质乳剂、凝胶乳剂、男士护理产品、面部护理产品、防晒产品、化妆品精华液、除臭应用、底妆和彩妆。所述活性物质可例如是用于化妆品和工业应用的酶和肽,例如辅酶Q10。

[0064] 根据本发明还可将该成型体用作化妆品中的研磨材料例如剥离剂或剥落剂-混合物,其中该成型体的平均大小为150—800 μm,优选200—800 μm,特别优选300—550 μm。

[0065] 同样地可将本发明的成型体用作化妆品,优选洗发剂和乳霜中的光学效应小球。

[0066] 根据本发明,该成型体不仅可以从未干燥的状态也以干燥状态用作制备球形纤维素粉末的起始材料,所述粉末在油/水乳剂中具有传感促进剂特性。在此优选借助各种研磨方法将所述成型体研磨成优选d₅₀ = 5 μm的颗粒大小。随后将其用于化妆品和身体护理产品。其优点尤其在于,最终产品具有较小的粘性和油腻性以及乳液在皮肤中的改进的吸收。在此特别优选天然物质乳剂、凝胶乳剂、男士护理产品、面部护理产品、防晒产品、化妆品精华液、除臭应用、底妆和彩妆。

[0067] 在工业领域中可根据本发明使用上述成型体作为色谱法中,特别是正相、反相、离子交换、亲合和尺寸排阻色谱法中的柱材料。为此还可对该成型体进行化学改性,例如借助于乙酰化、甲氧基化或类似方法。

[0068] 此外可根据本发明将上述成型体用于固定酶或肽,以提高它们的酶活性或稳定性。为此特别优选用于化妆品和工业领域中。同样地可根据本发明将上述成型体用于固定人、动物或植物来源(细菌、真菌、组织、藻类等)的细胞。

[0069] 可以以各种方式使上述成型体变得可操作。根据本发明的一个优选的变型方案是引入无纺材料(也称为“无纺布”)。在此无纺材料本身可根据现有技术已知的方法例如梳

理、纺粘、熔喷、气流成网(Air-laid)法制备。所述引入可在制备无纺材料的各个阶段中和/或在成品无纺材料上进行：

[0070] a. 在形成无纺布之前：在气流成网法和湿式成网法中，可使本发明的成型体在无纺布形成阶段之前与常见的起始材料混合。在湿式成网法中可使其例如分散在液体或泡沫中。

[0071] b. 在形成无纺布的过程中：在挤出法例如熔喷法或纺粘法中，可在细丝形成过程中或直接在细丝形成之后添加本发明的成型体，当将细丝线料置于筛带或筛鼓上时。成型体的引入可在此例如通过喷入细丝帘(Filamentvorhang)或在将细丝帘置于筛带或筛鼓上之前或之后喷洒来进行。

[0072] c. 在形成无纺布之后，但在固结(Verfestigung)阶段之前。

[0073] d. 在固结阶段之后(在线)，其中固结可借助本技术领域已知的方法进行，例如借助于热粘合、化学交联、热风穿透(Air-Through)粘合、超声粘合、针刺、水刺以及这些方法中两种或更多种的组合。

[0074] e. 在预固结的无纺材料上，例如在施加第二个无纺材料层之前。在此，预固结的无纺材料还可例如在非连续方法中由辊输入。

[0075] f. 在表示上述变型a.至e.的组合的方法中。

[0076] 本发明的成型体在所有这些方法中优选借助于粘合剂例如胶粘剂固定。

[0077] 使用这些方法可由本发明的成型体(A)和无纺材料(B)制备各种不同的层结构：单面(A-B)或者双面(B-A-B)用成型体涂覆的无纺材料、由两种无纺材料和位于内部的成型体层组成的夹层结构(A-B-A)或具有交替的无纺材料层和成型体层的多重涂覆的体系(A-B-A-B、A-B-A-B-A…)

[0078] 同样可行的变型是将本发明的成型体施加于塑料膜上。在此，成型体的固定优选同样地借助于胶粘剂来进行。

实施例

[0079] 以下实施例用于阐述和更好理解本发明的颗粒及其制备方法。然而本发明本身并不限于这些示例性的实施方案。

[0080] 实施例1——纤维素珠的制备

[0081] 作为制备纤维素珠的起始材料，使用具有以下组成的标准莱赛尔纺丝料：13重量%的木浆(100% Saiccor)、75.3重量%的NMMO、11.7重量%的水以及痕量的稳定剂。将纺丝料保持在120-125 °C下并借助于水下造粒机ECON EUP 50进行加工。在此使用各具有12个孔和4个刀片的连续(durchgängig)孔板。调节起动阀和孔板的温度至恒定的120 °C，水槽的温度至20 °C。表1总结了在实验V1至实验V2期间变化的那些参数。

[0082] 表1

[0083]

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
孔直径 [mm]	1.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
刀片转数 [rpm]	4500	3000	3000	3000	3000	3000
沉淀浴的温度 [°C]	30	50	50	50	50	10

沉淀浴中NMMO的浓度 [重量%]	20	34.5	38.9	42	44.6	0
表层厚度 [μm]-平均值	114.7	89.0	85.0	75.2	53.6	182.2
表层厚度 [μm]-标准偏差	20.1	14.7	4.2	7.7	8.0	35.3

[0084] 借助水下造粒机制备的纤维素珠在纯去离子水(VE水)中沉淀并随后使用80 °C的热去离子水使其在柱中经受洗涤。用氢氧化钠水溶液(pH 11)进行精洗。在氢氧化钠水溶液洗涤后用80 °C温度的VE水洗涤小球至中性并且离心分离直至约70重量%的残余水分。

[0085] 在光学显微镜(Zeiss Discovery.V12, Olympus DP71)下检查来自实验V1至V6的从未干燥的颗粒的结构。在此示出,所有颗粒具有显著的核-壳-结构。图1示出来自V6的颗粒作为实例。

[0086] 借助Olympus的软件AnalySIS 5.0测量壳的厚度,其中进行5次测量并确定平均值。在表1中同样总结了结果。发现壳厚度对于再生条件的显著依赖性。随着沉淀浴中NMMO浓度的增加或随着温度的升高,外层的厚度减小。

[0087] 此外可注意到,外表层是透明的,而小球的内部是白色的。这清楚地显示出材料的不同结构化。该透明层是非常致密的,而纤维素珠的白色内部具有类似海绵的结构。核-壳-结构的详细表征可在实施例5中找到。

[0088] 实施例2——用活性物质装载

[0089] 向40 ml温度控制在30 °C下的5重量%对乙酰氨基酚(Merck)在乙醇(分析纯)(p.A.)中的溶液中添加20 g来自实施例1的从未干燥的纤维素珠V1(68.3重量%的残余水分)。以100 rpm搅拌该悬浮体120分钟。真空抽滤该经装载的纤维素珠并用10 ml去离子(VE)水再次洗涤以及随后在真空干燥烘箱内在40 °C、150 mbar下干燥约8小时。干燥的纤维素珠的最终称重为5.6915 g。纤维素珠用对乙酰氨基酚的装载度为8.48重量%(重量增量)。

[0090] 使用以下材料作为对比物质:Tencel® CP 4(球形纤维素粉末,制造商Lenzing AG)、Tencel® 凝胶(纤维素悬浮体,Lenzing AG)和Vivapur 105(MCC,制造商J. R. & Söhne)。由此类似于本发明的纤维素珠同样制备对乙酰氨基酚在乙醇中的悬浮体,其中维持纤维素与对乙酰氨基酚的比例始终不变。然而对比材料不在真空干燥烘箱中干燥,因为由于细颗粒这会导致凝团,而是借助于Büchi B290喷雾干燥器。表2总结了经装载的颗粒的性质。

[0091] 表2

[0092]

材料	珠V1	Tencel® CP4	Tencel® 凝胶	Vivapur 105
d_{50} [μm]	1260	7.5	6.3	10.5
装载度 [重量%]	8.48	5.17	10.05	5.23

[0093] 实施例3——释放-实验

[0094] 由实施例2中制备的经装载的颗粒再次释放对乙酰氨基酚的速率根据下文描述的方法来测定。对此,在500 ml的盐酸水溶液(0.1 M;pH 1.2)中引入100 mg颗粒并且在37 °C下以100 rpm搅拌(搅拌器:Erweka Dissolution Tester DT 820)。定期取出试样并且相对于参照物(纯盐酸水溶液)在243 nm下测量消光(Perkin Elmer Lambda 950 UV/VIS分光计)。图2显示各种颗粒的释放曲线。

[0095] 清楚显示,本发明的纤维素珠表现出对于活性物质对乙酰氨基酚的显著阻滞作用。该阻滞作用相比于粉末状颗粒(其通过喷雾干燥而装载)明显得多。在由纤维素凝胶制备的颗粒的情况下,由于再更开放的结构可实现最高的装载度。然而在此释放也突然进行,只有本发明的纤维素珠由于其内部结构而表现出缓释性质。

[0096] 实施例4——干燥(包括涂敷)

[0097] 使来自实施例1的从未干燥的纤维素珠V1(残余水分:63.83%)经受不同的干燥方法,以研究它们对于干燥颗粒的结构的影响:

[0098] · 在60 °C下的干燥烘箱

[0099] · 在100 °C下的流化床干燥(在DMR WFP-8流化床干燥器中)

[0100] · 用超临界CO₂(5 1实验装置Natex)干燥——在溶剂交换成丙酮后(“sc-CO₂干燥”)

[0101] · 冷冻干燥(Labconco Freezone 2.5升,真空0 mbar),在液体N₂中急骤冷冻之后。

[0102] 在流化床干燥过程中还另外进行涂敷实验。为此在流化床干燥器中喷入相应的染料水溶液(Waco蓝、Waco粉、SepiCoat 3213黄+ Sepifilm Gloss、Sepicoat 3404绿+ Sepifilm Gloss、Sepicoat 5901褐+ Sepifilm Gloss)。所有获得的颗粒在表面上显示均匀着色。

[0103] 在所有干燥方法中可发现颗粒的收缩。因此,在干燥烘箱中干燥后的纤维素珠例如具有0.74 g/ml的堆积密度,而从未干燥的纤维素珠仍具有0.72 g/ml的堆积密度。堆积密度的增加直接意味着颗粒大小的减小。图3显示由以下各种干燥方法获得的典型结构:

[0104] · 左:干燥烘箱——具有粗糙表面的透明至略微不透明的纤维素珠

[0105] · 中:sc-CO₂干燥——具有光滑表面的白色纤维素珠

[0106] · 右:冷冻干燥——具有光滑但变形的表面的白色纤维素珠。

[0107] 然而,干燥方法不仅对于颗粒的外观还对其内部结构产生影响。对此借助N₂吸附测定颗粒的BET表面(BELsorp mini II测量仪器)。对于在干燥烘箱中干燥的纤维素珠不能使用该测量测定BET表面,这意味着内部孔结构完全崩塌。对于sc-CO₂干燥的试样,获得a_{BET} = 174 m²/g的BET表面,这意味着基本上保留以从未干燥的状态存在的孔结构。如期望地,冷冻干燥的样品以a_{BET} = 45 m²/g在两个其它方法之间。在图3a.中还展示了借助B.J.H.图的sc-CO₂干燥的纤维素珠的孔径大小分布(由N₂吸附/解吸计算得出),其主要为约25 nm。

[0108] 此外可通过氮比重计(ThermoFisher/Porotec公司的Pycnomatic ATC)证实,sc-CO₂干燥的纤维素珠具有开孔结构,而冷冻干燥的纤维素珠显示闭孔结构。

[0109] 实施例5——核/壳结构的表征

[0110] 在来自实施例1的从未干燥的试样V4和V6上进行C¹³ CP-MAS-NMR测量(Bruker Avance DPX 300 NMR波谱仪,7.05T磁场强度超屏蔽(SB),2 rf信道,100/300 W ¹H/BB 放大器,4 mm ¹H/BB固体CP-MAS探针),所述试样具有明显不同的壳厚度(75 μm和182 μm)。由这些测量,根据“G. Zuckerstätter等人, Novel insight into cellulose supramolecular structure through ¹³C CP-MAS NMR spectroscopy and paramagnetic relaxation enhancement, Carbohydrate Polymers 93 (2013), 第122-128页”中描述的方法测定内部结晶(IC)、表面结晶(SC)和无序部分(DIS)。

[0111] 根据图4中所示的结果可清楚地认识到,通过将沉淀浴温度从50 °C (V4)降低至10 °C (V6)和将沉淀浴中的NMMO浓度从44.6重量% NMMO(在V4中)降低至0重量% NMMO(在V6中),可使无序范围从37.4%增加至29.3%。由此必须使内部结晶部分相应减少,因为表面结晶的部分保持不变。由此可以说,外表层的厚度与无序含量相关联并且可将外表层清楚地认为是小球的非晶部分。通过计算机断层扫描测量可清楚地观察到,该非晶外表层由比核更致密的材料构成。

[0112] 这些x射线计算机断层扫描测量使用仪器GE Phoenix / x-ray Nanotom和以4.5 μm的体素大小进行,测量持续时间为121分钟并且总共记录了1700个投影。测量整个纤维素珠(未粉碎):来自实施例4的冷冻干燥和借助sc-CO₂干燥的纤维素珠以及作为参照物的可商购的紧密纤维素小球(Sprayspheres-SE White, Umang)。对潮湿纤维素珠的有意义的测量不可行。使用软件VG Studio MAX 2.2对颗粒进行(虚拟)切割并且根据灰度等级(对应于散射密度)进行评估。在此对于空气(颗粒间隙)定义0%的相对密度,对于紧密纤维素(Sprayspheres)定义100%的相对密度。表3展示对于干燥的Tencel®珠得出的值。

[0113]

表 3

	壳的相对密度	核的相对密度
Tencel(R)-珠, 冷冻干燥	71.8%	54.4%
Tencel(R)-珠, sc 干燥	72.8%	26.0% - 42.2%
Sprayspheres SE	100% (均匀的, 参照)	

[0114] 实施例6 —— 干燥的纤维素珠的溶胀行为

[0115] 检测来自实施例4的借助于流化床干燥的(未涂敷的)纤维素珠在水中的溶胀行为。作为参照材料再次使用可商购的借助喷雾造粒制备的纤维素小球(Sprayspheres-SE White, Umang)。分别将10 g颗粒添加到100 ml的VE水中并且不经进一步运动(搅拌等)使其溶胀,直至建立平衡。在表4中总结了这些实验的结果。

[0116] 表4

[0117]

	起始水分 [重量%]	大小 d ₅₀ [μm]	溶胀持续时间 [min]	容积溶胀(Schüttquellung) [体积%]	水分吸收 [重量%]
Tencel珠	9.9	1207	180	170	99
Sprayspheres	8.7	734	40	90	63

[0118] 已显示,本发明的Tencel珠具有相比于可比拟的市购纤维素颗粒而言明显更好的溶胀行为。这又可归因于已在之前实施例中描述的内部结构。

[0119] 实施例7——通过酶促和化学处理的颗粒强度改变

[0120] 使来自实施例1的从未干燥的纤维素珠V1既经受酶促处理还经受氧化处理,其中使用以下参数:

[0121] 在缓冲溶液(pH 4)中制备酶Celluclast 1.5L和Econase HC 400(Novozyme)的2:1比例的溶液。酶处理的另一种可能方式通过在pH 6.5的缓冲溶液中使用Novozyme

FiberCare R或FiberCare D实现。将纤维素珠分别预先置于缓冲溶液(40 °C)中并随后以对应于每克干燥纤维素珠1 ml剂量加入各种酶溶液。反应时间为10分钟和60分钟,随后通过使酶失活使反应停止并用VE水多次冲洗纤维素珠。

[0122] 经由已知的TEMPO反应进行氧化,其中在此反应时间在80 °C下为4小时。在通过添加EtOH使反应停止并用VE水充分洗涤纤维素珠后,还在0.1 M乙酸钠缓冲液(pH=4.5)中进行再氧化48小时。在反应后将颗粒真空抽滤、充分洗涤和贮存在冷柜中。

[0123] 纤维素颗粒的强度借助于安放于特定量纤维素珠上的不同重量的各种杆来检测。此外,再次绘制颗粒的显微图像以分析形态的变化。

[0124] 经酶促处理的从未干燥的纤维素珠(反应时间10分钟和60分钟)由自重100 g的杆压碎。未经处理的纤维素珠由于该杆的自重仅可逆变形。未经处理的纤维素珠(空白值)自具有自重3 kg的杆起才可逆变形并且自5 kg起压碎。经酶促处理的压碎的纤维素珠表现出水凝胶类的稠度并且既不粘性也不油腻。

[0125] 类似于酶促处理,所述小球的结构完整性也由于TEMPO氧化而显著下降。例如,使用1 kg的杆就已使这些小球不可逆地变形并形成裂缝。自2 kg杆起展示出严重的裂缝形成,使用5 kg杆已完全压碎纤维素珠。

[0126] 除了这些测定硬度的简单实验外,还借助硬度测试仪Shimadzu EZ Test X测定所选试样的微硬度。使用10 mm的杆实施该试验并记录相对于所施加力的变形。图5展示经酶处理和TEMPO氧化的试样的变形曲线。

[0127] 在经酶促处理的试样中,显示出形态的剧烈变化。除了表面光滑外,核/壳结构也消失。这表明,对于酶来而言不仅纤维素珠的紧密外表层而且其内部都是可进入且可分解的。在纤维素珠的外表层和内部之间不能观察到差异;这两者均为水凝胶的组成部分。

[0128] 在TEMPO氧化或酶处理时的这些形态变化还通过NMR研究(参见图6)证实,如在实施例5中已描述。因此在酶处理时,无序纤维素含量减少且内部结晶含量由此不可避免地增加。在TEMPO氧化时,表面结晶含量大为减少,由此内部结晶含量增加。

[0129] 实施例8——无机颜料的并入

[0130] 将60重量% NMMO水溶液中的33重量% ZnO悬浮体(Pharma 4型,d₅₀ = 1.2 μm)用于制备莱赛尔纺丝料。成品纺丝料由12.2重量%的木浆(Bacell1型)、73.9重量%的NMMO、11.5重量%的水、2.4重量%的ZnO以及痕量的稳定剂组成。由该纺丝料制备如在实施例1 V1中描述的纤维素珠。该纤维素珠的外观对应于未添加ZnO的纤维素珠。测得该颗粒的ZnO含量为16.7重量%(在850 °C下使颗粒灰化并相对于不含ZnO的小球的空白值对残余物进行重量分析评估),并且借助安装有EDX(Oxford EDX检测器)的SEM(Hitachi S-4000 Field Emission SEM)测量分布。图7展示在这类一分为二的Tencel珠中非常均匀的Zn分布。

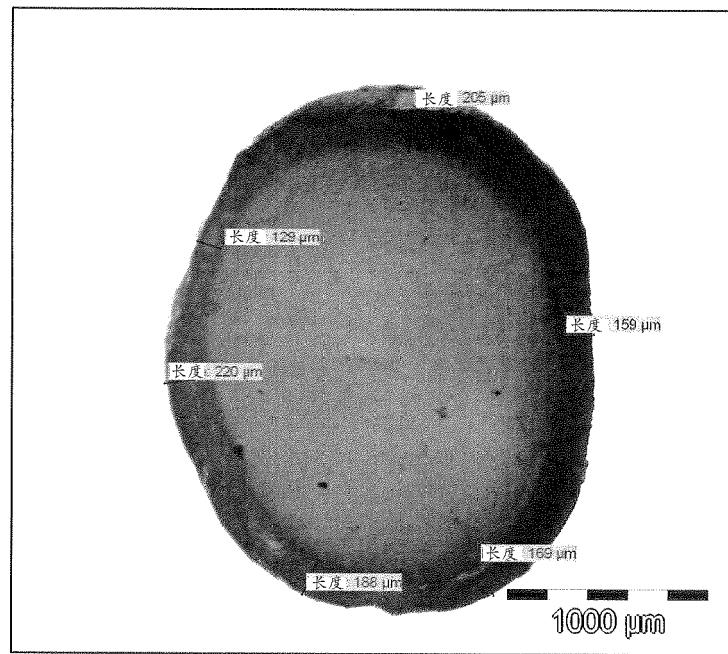


图 1

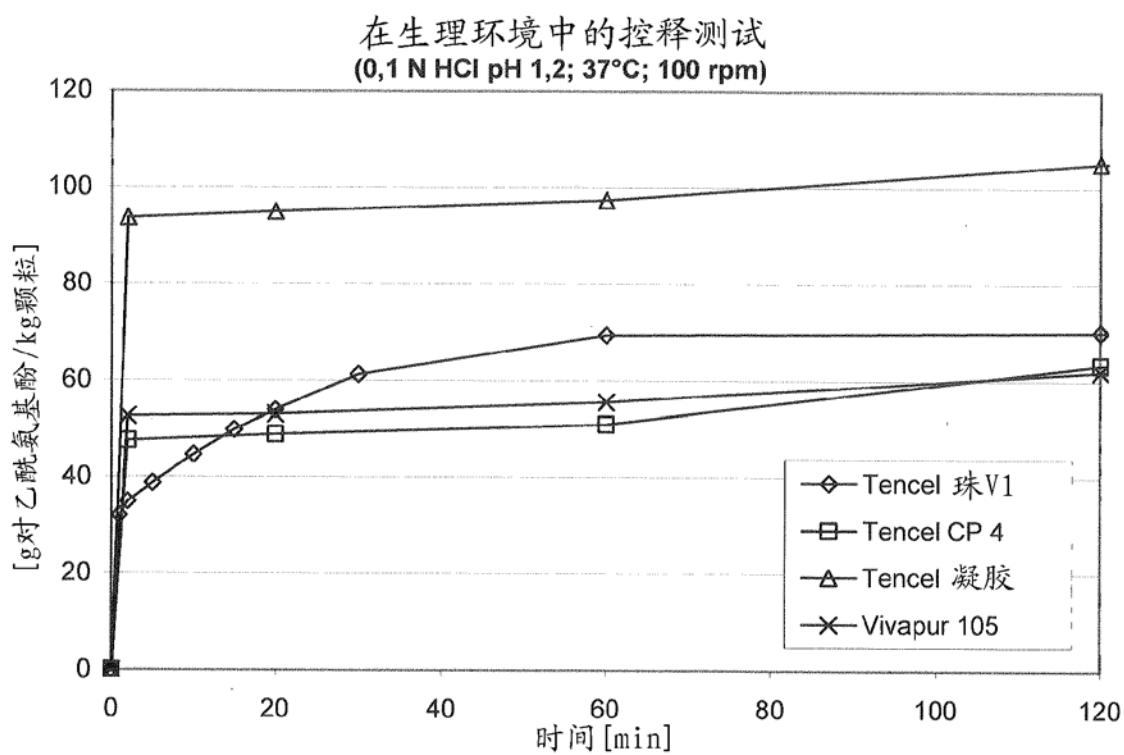


图 2

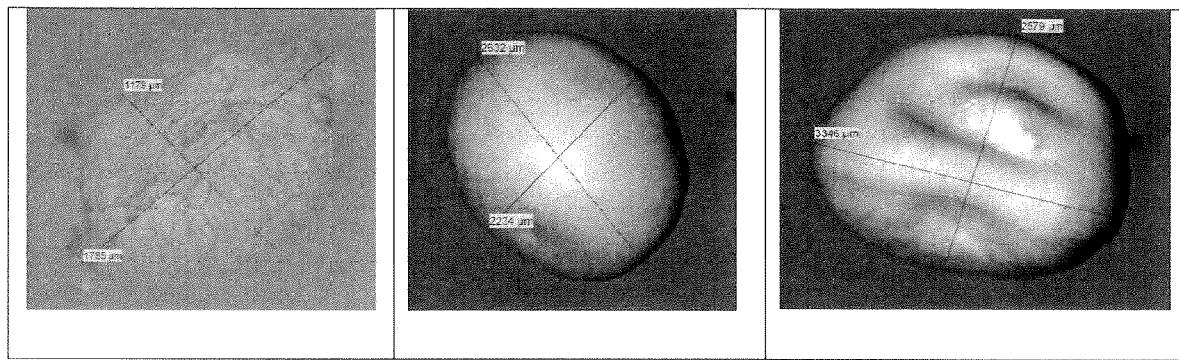


图 3

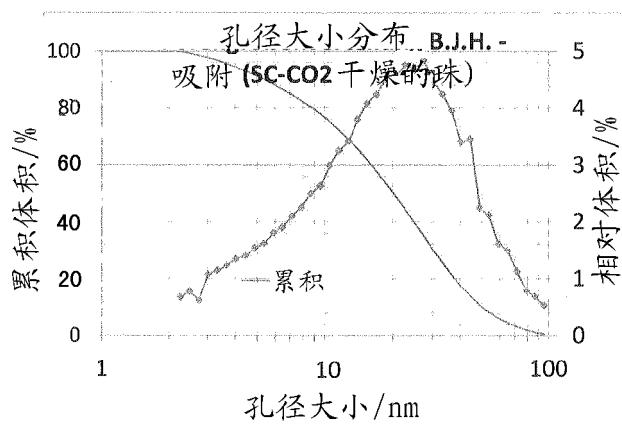


图 4a

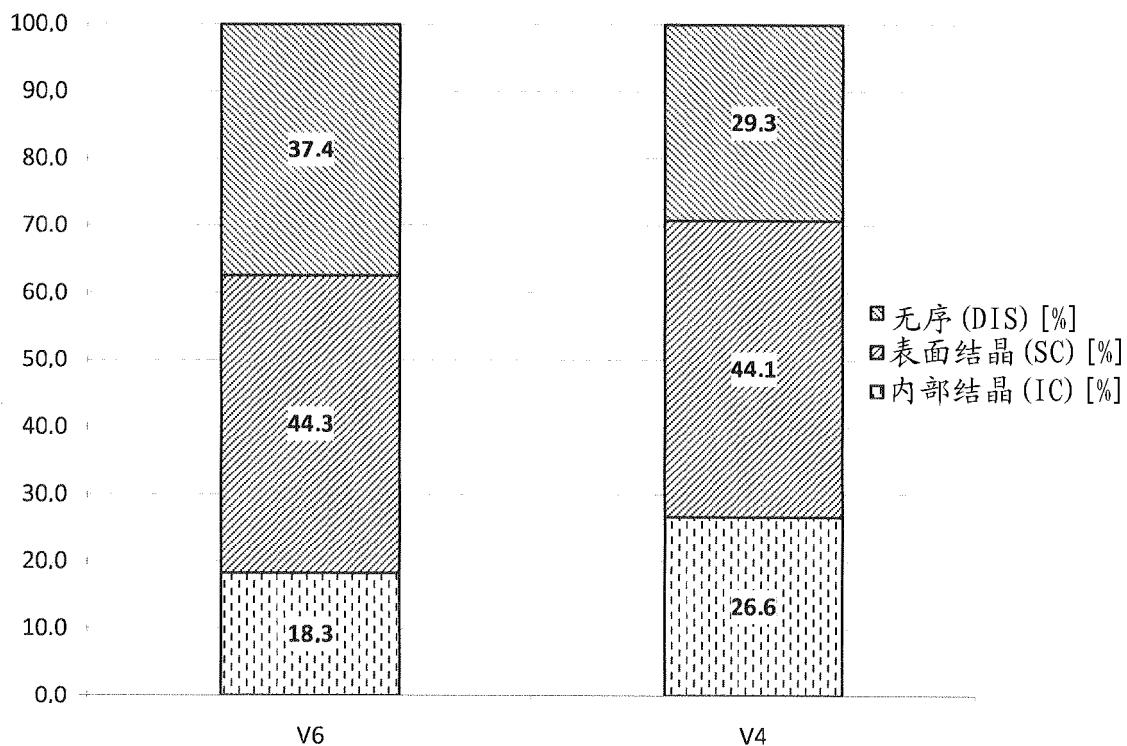


图 5

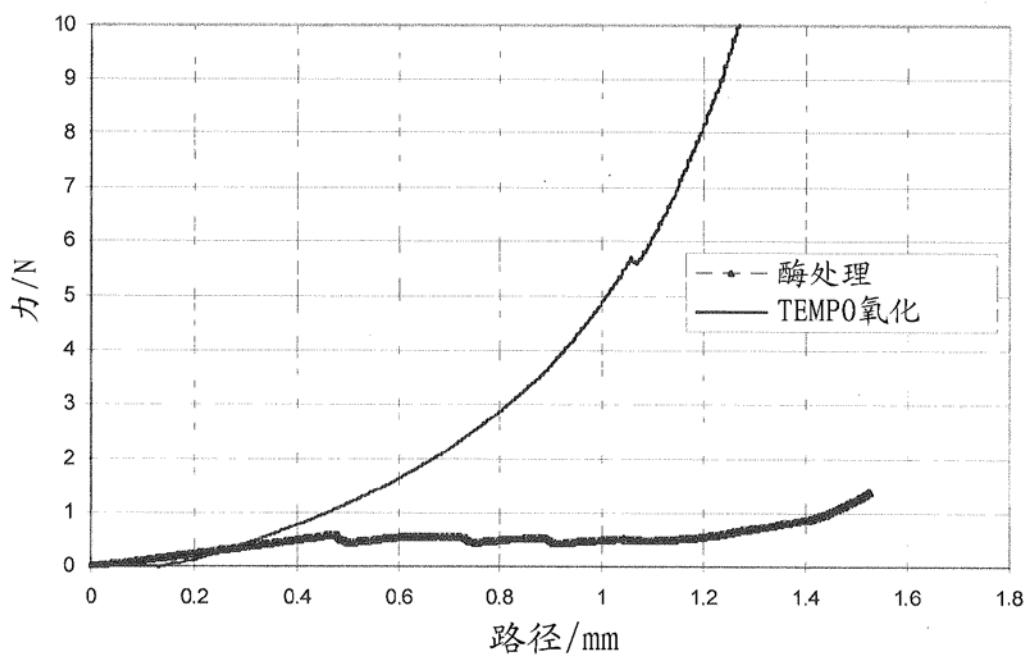


图 6

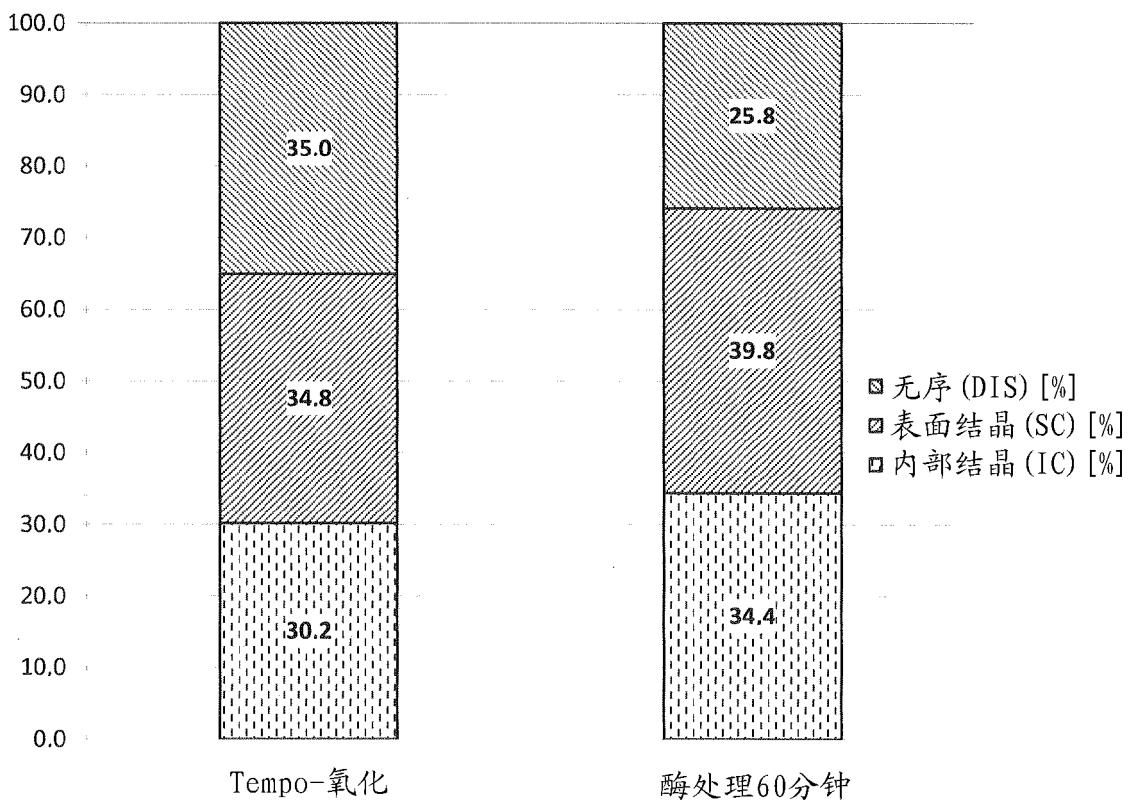


图 7

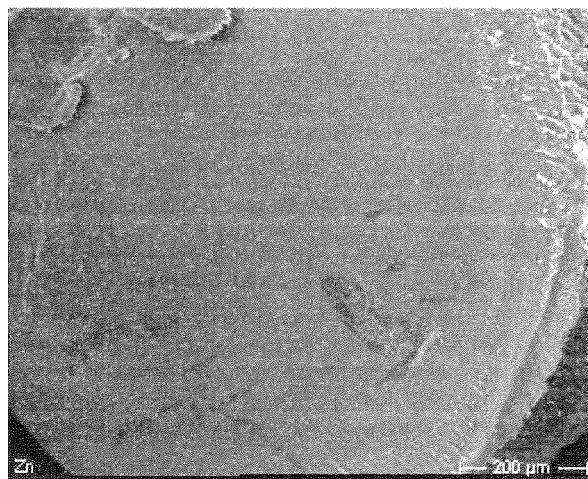


图 8