



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105294563 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201410255595. 5

A61K 9/14(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 06. 10

A61P 29/00(2006. 01)

(71) 申请人 苏州鑫贝瑞药业有限公司

地址 215211 江苏省苏州市吴江汾湖经济开发
区汾湖大道 558 号

申请人 张兆勇

(72) 发明人 毛宇锋 张兆勇 施润钧 岳力群

(74) 专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理
有限公司 11246

代理人 龚燮英

(51) Int. Cl.

C07D 231/12(2006. 01)

C07D 307/58(2006. 01)

C07D 261/08(2006. 01)

C07D 213/61(2006. 01)

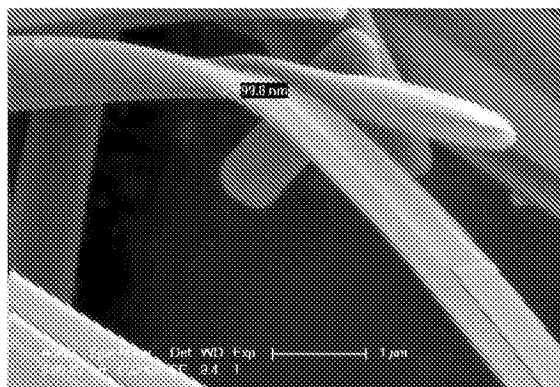
权利要求书1页 说明书12页 附图9页

(54) 发明名称

一种 COX-2 抑制剂的超微粉体及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种环氧合酶-2(COX-2) 抑制剂的超微粉体及其制备方法。COX-2 抑制剂常作为一种抗炎药物使用,由于生物利用度较低,导致用药量较大,因此毒副作用比较明显。本发明提供的制备 COX-2 抑制剂超微粉体的方法:在含有 COX-2 抑制剂的均相溶液中,通过施加频率为 10kHz ~ 500kHz,功率为 1mW ~ 5000W,声强为 0. 1mW/cm² ~ 500W/cm² 的超声波,快速获得 COX-2 抑制剂晶体,再经过固体收集、洗涤、干燥等常规操作,直接获得 COX-2 抑制剂超微粉体。本发明所制备的超微粉体不含基质材料,具有载药量高、溶解速度快、易实现更高的生物利用度、稳定性和安全性等特点,从而满足提高药物的生物利用度、减少药物用量、降低毒副作用的需求,具有广泛的应用前景。



1. 一种 COX-2 抑制剂的超微粉体,其特征在于:所述超微粉体的一维或二维尺寸为 $1\text{nm} \sim 30\ \mu\text{m}$,最大维度尺寸与最小维度尺寸之比不小于 $2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1$ 。

2. 根据权利要求 1 所述的 COX-2 抑制剂超微粉体,其特征在于:所述 COX-2 抑制剂包括但不限于塞来昔布、罗非昔布、戊地昔布、依托考昔和帕瑞昔布,及其具有生理活性的异构体、药学可接受的盐和共结晶。

3. 根据权利要求 2 所述的 COX-2 抑制剂超微粉体,其特征在于:所述 COX-2 抑制剂是塞来昔布,所述超微粉体的一维或二维尺寸不大于 $4\ \mu\text{m}/3\ \mu\text{m}/2\ \mu\text{m}/1\ \mu\text{m}/900\text{nm}/800\text{nm}/700\text{nm}/600\text{nm}/500\text{nm}$ 。

4. 一种制备 COX-2 抑制剂超微粉体的方法,其步骤如下:

(1) 制备一种含有 COX-2 抑制剂的均相溶液,其中 COX-2 抑制剂与溶剂的重量体积比(w/v, g/mL)为 $1:1 \sim 1:300$;所用的溶剂为:甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙二醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、四氢呋喃、乙腈、乙醚、石油醚、叔丁基甲醚、正己烷、正庚烷、二氯甲烷、三氯甲烷、二甲亚砜(DMSO)、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸、醋酐、苯在内的低级醇(C_{1-6})、低级酮(C_{3-12})、低级醚(C_{2-12})、低级酸(C_{1-6})、低级酯(低级醇和低级酸的酯化产物)、芳香烃、烷烃、卤代烷和水中的一种或多种;

(2) 在温度为 $-30\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的情况下,对步骤(1)所制备的均相溶液施加频率为 $10\text{kHz} \sim 500\text{kHz}$ 、功率为 $1\text{mW} \sim 5000\text{W}$ 、声强为 $0.1\text{mW}/\text{cm}^2 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$,获得 COX-2 抑制剂晶体;

(3) 经过固体收集、洗涤、干燥等操作,获得 COX-2 抑制剂超微粉体,其一维或二维尺寸小于 $30\ \mu\text{m}$,最大维度尺寸与最小维度尺寸之比不小于 $2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1$ 。

5. 根据权利要求 4 所述 COX-2 抑制剂超微粉体的制备方法,其特征在于:所述 COX-2 抑制剂包括但不限于塞来昔布、罗非昔布、戊地昔布、依托考昔和帕瑞昔布,及其具有生理活性的异构体、药学可接受的盐和共结晶。

6. 权利要求 1 ~ 3 任一项 COX-2 抑制剂超微粉体在制备药物组合物方面的用途。

一种 COX-2 抑制剂的超微粉体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别是一种 COX-2 抑制剂的超微粉体及其制备方法。

背景技术

[0002] 非甾体解热镇痛药 (NSAIDs) 具有疗效明确、耐受性好等优点而广泛用于骨关节炎 (OA) 和类风湿关节炎 (RA) 及各种轻到中度疼痛,但其导致的严重胃肠道不良反应限制了此类药物的进一步应用。环氧合酶 -2 (COX-2) 选择性抑制剂是 20 世纪 90 年代后期发展起来的一类新型非甾体类抗炎药 (NSAID),作用机制在于选择性抑制 COX-2,通过阻断炎症介质前列腺素 (PG) 生物合成而产生抗炎作用。典型 COX-2 抑制剂为一类含苯磺酰胺或苯甲基砜的邻二芳基取代杂环类化合物,现已临床应用的有塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (mfecoxib)、戊地昔布 (valdecoxib)、依托考昔 (etoricoxib) 及帕瑞昔布 (parecoxib),这类药物不抑制对胃肠粘膜具有保护作用的 COX-1,具有较低的胃肠道副作用。但是,随着应用的推广及对 COX-2 抑制剂研究的深入,越来越多的实验发现 COX-2 抑制剂的副作用不容忽视。

[0003] COX-2 抑制剂的口服生物利用度较低,如:塞来昔布的口服绝对生物利用度为:溶液 64-88%,胶囊 22-44%,主要表现为:在水中不溶,堆密度低,易粘结,可压性差,口服吸收时很慢。世界专利 W00032189(中国专利 CN99802185.7) 将塞来昔布原料药粉碎到 D90200 μm 以下,优选 1 ~ 10 μm ,最优选 5 ~ 7 μm 时,按常规方法制成制剂,能够在较短的时间内达到有效治疗血浓。世界专利 W00141760(CN00805974.8) 进一步揭示,当塞来昔布粉碎到 1 μm 以下,可进一步提高其最高血液浓度 (Cmax),缩短达到最高血液浓度的时间 (Tmax)。这说明了减小原料药的颗粒大小,可能使药物吸收变快。

[0004] 超细粉体 (superfine powder) 又称超微粉体,通常包括微米级 (1 ~ 30 μm)、亚微米级 (0.1 ~ 1 μm) 和纳米级 (1 ~ 100nm)。目前对于超微粉体尚无一个严格的定义,从几纳米至几十微米的粉体统称为超微粉体。对纳米材料的定义可以广义的理解为,在三维空间中至少有一维处于纳米尺度范围或由它们作为单元构成的材料。按照维数的概念可以分为① 0 维纳米材料:材料尺寸在三维空间均为纳米尺度;② 1 维纳米材料:材料在空间中有二维为纳米尺度;③ 2 维纳米材料:材料在空间中有一维为纳米尺度;④ 3 维纳米材料:在三维空间中含有上述纳米材料的块状。常用的制备超微粉体材料方法有低温气流粉碎、球磨、高压均质等机械破碎法,以及溶剂扩散、溶剂蒸发、超临界流体技术、溶剂沉积、冷冻干燥、喷雾干燥等物理化学方法。赵改青等在 2006 年 6 月在《喷雾干燥技术在制备超微及纳米粉体中的应用及展望》中报道,机械破碎法的理论基础是基于在给定的应力条件下,造成颗粒的断裂、破碎以及颗粒间的碰撞等,产生 0 维粒子的超微粉体(三维空间尺寸);而采用喷雾干燥技术等物理化学方法可制备出质量均一、重复性良好的球形粉料,其产生的超微粉体也属于 0 维粒子。综上所述,目前已公开的制备方法所获得的超微粉体多为 0 维粒子。

[0005] Adam Bohr 等人于 2012 年在《Particle formation and characteristics of

Celecoxib-loaded poly(lactic-co-glycolic acid)microparticles prepared in different solvents using electrospraying》中将药物和聚合物材料溶于有机溶剂,再通过单喷嘴电喷雾设备制备微粒,得到 $2 \sim 7 \mu\text{m}$ 的0维粒子,该粒子可控制药物的释放速率;该方法实际制备的是药物制剂粒子,且使用可降解聚合物材料,价格昂贵,仪器耗损高。

[0006] Michael Morgen 等人 2012 年在《Polymeric Nanoparticles for Increased Oral Bioavailability and Rapid Absorption Using Celecoxib as a Model of a Low-Solubility, High-Permeability Drug》中将药物和辅料混合溶于二氯甲烷中,经乳化、旋转蒸干后得到纳米混悬剂,此时纳米尺寸在 $100\text{--}150\text{nm}$,经喷雾干燥后,变大至 $5\text{--}20 \mu\text{m}$ 的如图 1 所示的 0 维粒子;该方法也是用来制备药物制剂粒子,其中应用的二氯甲烷有较大毒性,且乳化和旋干工艺均不适用于大生产。

[0007] Mohamed Nasr 于 2013 年在《Influence of Microcrystal Formulation on In Vivo Absorption of Celecoxib in Rats》中将塞来昔布溶于甲醇后通过注射器迅速打入水中,搅拌后干燥制备得到微晶,提高了塞来昔布的溶解速率和生物利用度;该方法属于反溶剂(药物不溶的溶剂)重结晶法,由于工艺条件苛刻,目前只适用于实验室应用,工业化生产条件还未完善。

[0008] 目前常用的超微粉体制备方法包括介质研磨、高压均质等机械破碎法,以及超临界流体技术、反溶剂(药物不溶的溶剂)重结晶、溶剂扩散、溶剂蒸发、喷雾干燥等物理化学方法。

[0009] 介质研磨法是目前在超微粉体制备中应用最为广泛的技术,虽然具有装置及制备过程简单的特点,但单批次生产的周期长,生产效率不高;而且由于在研磨过程中粒子碰撞以及机械运动而释放大量热量,不适用低熔点药物的制备;同时因为介质材料在研磨过程中的磨损也会产生机械杂质,可能会对药物造成无法去除的污染。

[0010] 高压均质法虽然具有工艺重现性稳定等特点,但因设备复杂,只有较少药物适用于该设备进行超微粉化的制备;该方法同样存在因设备零件的溶蚀、脱落造成对药物的污染问题;同时均质阀体和均质阀等部件高频率的磨损、生产效率低、能耗高等因素造成生产成本居高不下。

[0011] 超临界流体技术,即利用超临界流体的特点,实现气相或液相重结晶,使物质颗粒微细化,颗粒大小分布均匀。此技术开辟了制备超微粉体的新途径,特别适合制备某些具有热敏性、氧化性、生物活性物质的超微粉体。但是由于超临界技术对设备的要求较高且超临界流体状态受温度、压力影响极大,状态难以保持,相关应用设备的研究仍有待进一步加强。

[0012] 反溶剂重结晶、溶剂扩散、溶剂蒸发、喷雾干燥等方法,由于晶体生长的不可控,造成产品尺寸差异大,且一般都伴有高速搅拌或高速离心或高压均质,生产设备不易配置,操作危险系数大,成本高。

[0013] 上述超微粉体制备方法的各种缺陷,是导致至今未有 COX-2 抑制剂以超微粉形态上市的主要因素。

发明内容

[0014] 针对现有技术上的不足,本发明提供了一种 COX-2 抑制剂超微粉体及其制备方

法,具体制备方法为:在一种含有 COX-2 抑制剂的温度为 $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 的均相溶液中,通过施加超声波频率为 $10\text{kHz} \sim 500\text{kHz}$,功率为 $1\text{mW} \sim 5000\text{W}$,声强为 $0.1\text{mW}/\text{cm}^2 \sim 500\text{W}/\text{cm}^2$ 的超声波,快速获得 COX-2 抑制剂晶体,再经过固体收集、洗涤、干燥等常规操作,直接获得 COX-2 抑制剂超微粉体。

[0015] 本发明中均相溶液所用的溶剂通常包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙二醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、四氢呋喃、乙腈、乙醚、石油醚、叔丁基甲醚、正己烷、正庚烷、二氯甲烷、三氯甲烷、二甲亚砜 (DMSO)、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸、醋酐、苯在内的低级醇 (C_{1-6})、低级酮 (C_{3-12})、低级醚 (C_{2-12})、低级酸 (C_{1-6})、低级酯 (低级醇和低级酸的酯化产物)、芳香烃、烷烃、卤代烷和水等单一溶剂,或两种及两种以上溶剂的组合。均相溶液中,COX-2 抑制剂与溶剂的重量体积比 (w/v, g/mL) 为: $1:1 \sim 1:300$ 。

[0016] 本发明提供的 COX-2 抑制剂超微粉体制备方法,可以在均相溶液中加入晶种,可以加入适当的稳定剂,可以加入适当的能与溶剂相溶但对药物没有溶解性能或溶解性能很小的溶剂 (即反溶剂),可以施加搅拌方式。

[0017] 本发明提供的 COX-2 抑制剂超微粉体制备方法,可在均相溶液中加入稳定剂的量为 $0 \sim 5\%$ (相对体系溶液的重量体积百分比),所述稳定剂包括但不限于甲基纤维素、乙基纤维素、甘油、蓖麻油、大豆油、中链甘油三酯、聚甘油单油酸酯、环糊精类、聚维酮以及表面活性剂如吐温、司盘、卖泽、卜泽、季铵盐、泊洛沙姆、油酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇、卵磷脂、硬脂酸、聚乙二醇辛基苯基醚等。

[0018] 上述方法制备的 COX-2 抑制剂超微粉体,从统计学角度计,50% 及以上的粒子具有以下特征:在空间上有二维尺度小于 $30\mu\text{m}$,或者有一维尺度小于 $30\mu\text{m}$,其最大维度尺寸与最小维度尺寸之比不小于 $2:1/3:1/4:1/5:1/6:1/7:1/8:1/9:1/10:1$ 。

[0019] 本发明中,COX-2 抑制剂包括但不限于塞来昔布、罗非昔布、戊地昔布、依托考昔和帕瑞昔布,及其具有生理活性的异构体、药学可接受的盐和共结晶。

[0020] 特别的,本发明所述 COX-2 抑制剂是塞来昔布时,其超微粉体的一维或二维尺寸不大于 $4\mu\text{m}/3\mu\text{m}/2\mu\text{m}/1\mu\text{m}/900\text{nm}/800\text{nm}/700\text{nm}/600\text{nm}/500\text{nm}$ 。

[0021] 本发明涉及的 COX-2 抑制剂可用于制备各种药物组合物,以制造临床上常用的药物剂型如口服固体制剂、混悬剂等,还可用于制成其他剂型如含片、乳剂、贴剂等。

[0022] 本发明的 COX-2 抑制剂超微粉体,在适宜介质中 ($15 \sim 25^{\circ}\text{C}$) 5min 内的溶解量是非超微粉体原料溶解量的 110% 及以上。适宜介质可以是含有 $0 \sim 5\%$ 的表面活性剂如十二烷基硫酸钠、吐温、聚乙二醇、泊洛沙姆等的水溶液,可以是 PH 值 $1 \sim 10$ 的缓冲盐溶液。

[0023] 本发明制备的药物超微粉体不同于其它纳米制剂,如纳米乳、固体脂质纳米粒、纳米胶束和聚合物纳米粒;超微粉体不含基质材料,仅由药物组成,或只含有少量稳定剂,具有载药量高、易实现更高的生物利用度、稳定性和安全性,应用更为广泛。

[0024] 本发明涉及的 COX-2 抑制剂超微粉体制备方法,工艺路线简单,工艺条件温和,可利用单个或多个设备组合,进行连续化生产,能便捷的与药物工业化生产的工艺流程实现无缝衔接;粉体形貌稳定:设定不同工艺参数,即可获得不同尺寸的稳定的均一粉体,生产工艺平行性好,所得产物均一性好、质量稳定。本发明的技术可成为制造各种化学药物及生化药物超微粉体新型制剂的技术平台。

附图说明

- [0025] 图 1 为现有技术纳米混悬剂干燥后的微粒 100 μm 电镜图；
- [0026] 图 2 为实施例 1 的超微粉体 1 μm 电镜图；
- [0027] 图 3 为实施例 1 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0028] 图 4 为实施例 1 的超微粉体 50 μm 电镜图；
- [0029] 图 5 为实施例 4 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0030] 图 6 为实施例 4 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0031] 图 7 为实施例 4 的超微粉体 50 μm 电镜图；
- [0032] 图 8 为实施例 21 的超微粉体 1 μm 电镜图；
- [0033] 图 9 为实施例 21 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0034] 图 10 为实施例 21 的超微粉体 50 μm 电镜图；
- [0035] 图 11 为实施例 24 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0036] 图 12 为实施例 24 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0037] 图 13 为实施例 36 的超微粉体 2 μm 电镜图；
- [0038] 图 14 为实施例 36 的超微粉体 5 μm 电镜图；
- [0039] 图 15 为实施例 36 的超微粉体 50 μm 电镜图；
- [0040] 图 16 为实施例 21 中塞来昔布原料和超微粉体的溶解速率对比图；
- [0041] 图 17 为实施例 36 中依托考昔原料和超微粉体的溶解速率对比图。

具体实施方式

[0042] 下面通过具体实施例,对本发明的技术方案作进一步具体的说明。应当理解,下述实施例用于说明本发明而不对本发明构成限制,凡依本发明的技术关键所做的等同变化,均落入本发明的保护范围。

[0043] 实施例 1

[0044] 塞来昔布原料 2g,加入 13mL 的无水乙醇,加热溶解,常温下,20kHz200W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到二维尺寸约 100nm ~ 400nm 的超微粉体(美国 FEI Sirion200 场扫描电镜,见附图 2、3、4)。

[0045] 实施例 2

[0046] 罗非昔布原料 3g,加入 20mL 的异丙醇,加热溶解,常温下,40kHz300W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0047] 实施例 3

[0048] 戊地昔布原料 2.2g,加入 50mL 的甲醇,加热溶解,常温下,30kHz500W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0049] 实施例 4

[0050] 依托考昔原料 2g,加入 6mL 的丙酮,加热溶解,常温下,25kHz300W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到一维尺寸的超微粉体(美国 FEISirion200 场扫描电镜,见附图 5、6、7)。

[0051] 实施例 5

[0052] 塞来昔布原料 7g, 加入 13mL 的异丙醇, 加热溶解, 加水 8ml, 冰浴降温, 40kHz150W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0053] 实施例 6

[0054] 罗非昔布原料 4g, 加入 10mL 的甲醇, 加热溶解, 加水 30ml, 冰浴降温, 30kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0055] 实施例 7

[0056] 戊地昔布原料 10g, 加入 24mL 的丙酮, 加热溶解, 加水 8ml, 冰浴降温, 50kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0057] 实施例 8

[0058] 依托考昔原料 15g, 加入 8mL 的 N- 甲基甲酰胺, 加热溶解, 加水 8ml, 冰浴降温, 15kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0059] 实施例 9

[0060] 塞来昔布原料 7g, 加入 21mL 的 DMSO, 加热溶解, 加水 25ml, 冰浴降温, 25kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0061] 实施例 10

[0062] 罗非昔布原料 5g, 加入 8mL 的 DMSO, 加热溶解, 加水 21ml, 冰浴降温, 30kHz150W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0063] 实施例 11

[0064] 戊地昔布原料 6g, 加入 12mL 的无水乙醇, 加热溶解, 加水 18ml, 冰浴降温, 40kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0065] 实施例 12

[0066] 依托考昔原料 4g, 加入 12mL 的 DMSO, 加热溶解, 加水 12ml, 冰浴降温, 25kHz350W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0067] 实施例 13

[0068] 塞来昔布原料 9g, 加入 16mL 的无水乙醇, 加热溶解, 加水 10ml, 冰浴降温, 40kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0069] 实施例 14

[0070] 罗非昔布原料 7g, 加入 9mL 的丙酮, 加热溶解, 加水 21ml, 冰浴降温, 30kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0071] 实施例 15

[0072] 戊地昔布原料 6g, 加入 10mL 的 DMSO, 加热溶解, 加水 10ml, 冰浴降温, 35kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0073] 实施例 16

[0074] 依托考昔原料 10g, 加入 20mL 的丙酮, 加热溶解, 加水 30ml, 冰浴降温, 50kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0075] 实施例 17

[0076] 塞来昔布原料 5g, 加入 5mL 的异丙醇, 加热溶解, 加水 15ml, 冰浴降温, 20kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0077] 实施例 18

[0078] 罗非昔布原料 1g, 加入 5mL 的无水乙醇, 加热溶解, 加水 15ml, 冰浴降温, 30kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0079] 实施例 19

[0080] 戊地昔布原料 7g, 加入 14mL 的异丙醇, 加热溶解, 加水 28ml, 冰浴降温, 25kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0081] 实施例 20

[0082] 依托考昔原料 8g, 加入 15mL 的异丙醇, 加热溶解, 加水 15ml, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0083] 实施例 21

[0084] 塞来昔布原料 5g, 加入 50mL 的无水乙醇, 加热溶解, 加石油醚 150ml, 冰浴降温, 20kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到二维尺寸 100nm ~ 200nm 左右的超微粉体 (美国 FEI Sirion200 场扫描电镜, 见附图 8、9、10)。

[0085] 实施例 22

[0086] 罗非昔布原料 5g, 加入 12mL 的乙酸乙酯, 加热溶解, 加石油醚 20ml, 冰浴降温, 40kHz150W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0087] 实施例 23

[0088] 戊地昔布原料 6g, 加入 6mL 的异丙醇, 加热溶解, 加石油醚 24ml, 冰浴降温, 30kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0089] 实施例 24

[0090] 依托考昔原料 2g, 加入 12mL 的丙酮, 加热溶解, 加石油醚 8ml, 冰浴降温, 25kHz350W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到一维尺寸在 2 μ m 左右的超微粉体 (美国 FEI Sirion200 场扫描电镜, 见附图 11、12)。

[0091] 实施例 25

[0092] 塞来昔布原料 3g, 加入 6mL 的乙酸乙酯, 加热溶解, 加石油醚 12ml, 冰浴降温, 30kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0093] 实施例 26

[0094] 罗非昔布原料 4g, 加入 8mL 的异丙醇, 加热溶解, 加石油醚 14ml, 冰浴降温, 40kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0095] 实施例 27

[0096] 戊地昔布原料 16g, 加入 39mL 的丙酮, 加热溶解, 加石油醚 59ml, 冰浴降温, 15kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0097] 实施例 28

[0098] 依托考昔原料 5g, 加入 10mL 的 DMSO, 加热溶解, 加石油醚 21ml, 冰浴降温, 20kHz350W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0099] 实施例 29

[0100] 塞来昔布原料 21g, 加入 49mL 的异丙醇, 加热溶解, 加石油醚 120ml, 冰浴降温, 15kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0101] 实施例 30

[0102] 罗非昔布原料 23g, 加入 49mL 的丙酮, 加热溶解, 加石油醚 135ml, 冰浴降温,

20kHz400W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0103] 实施例 31

[0104] 戊地昔布原料 24g,加入 79mL 的 DMSO,加热溶解,加石油醚 206ml,冰浴降温,25kHz300W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0105] 实施例 32

[0106] 依托考昔原料 20g,加入 89mL 的乙酸乙酯,加热溶解,加石油醚 215ml,冰浴降温,40kHz250W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0107] 实施例 33

[0108] 塞来昔布原料 50g,加入 60mL 的二氯甲烷,加热溶解,加石油醚 88ml,冰浴降温,15kHz500W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0109] 实施例 34

[0110] 罗非昔布原料 50g,加入 64mL 的 DMSO,加热溶解,加石油醚 126ml,冰浴降温,25kHz400W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0111] 实施例 35

[0112] 戊地昔布原料 50g,加入 80mL 的乙酸乙酯,加热溶解,加石油醚 155ml,冰浴降温,50kHz500W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0113] 实施例 36

[0114] 依托考昔原料 1g,加入 23mL 的无水乙醇,加热溶解,加石油醚 122ml,冰浴降温,20kHz250W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到一维尺寸在 $2\mu\text{m} \sim 4\mu\text{m}$ 左右的超微粉体(美国 FEI Sirion200 场扫描电镜,见附图 13、14、15)。

[0115] 实施例 37

[0116] 塞来昔布原料 4g,加入 6mL 的无水乙醇,加热溶解,加 1% SDS 的水溶液 44ml,冰浴降温,20kHz400W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0117] 实施例 38

[0118] 罗非昔布原料 3g,加入 7mL 的甲醇,加热溶解,加 1% SDS 的水溶液 34ml,冰浴降温,50kHz250W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0119] 实施例 39

[0120] 戊地昔布原料 5g,加入 11mL 的丙酮,加热溶解,加 1% SLS 的水溶液 54ml,冰浴降温,25kHz300W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0121] 实施例 40

[0122] 依托考昔原料 4g,加入 8mL 的异丙醇,加热溶解,加 1% PEG 的水溶液 34ml,冰浴降温,30kHz100W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0123] 实施例 41

[0124] 塞来昔布原料 1g,加入 5mL 的甲醇,加热溶解,加 1% 吐温 80 的水溶液 15ml,冰浴降温,20kHz150W 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0125] 实施例 42

[0126] 罗非昔布原料 1g,加入 4mL 的丙酮,加热溶解,加 1% SLS 的水溶液 14ml,冰浴降温,150W40kHz 超声,得到样品晶体;收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0127] 实施例 43

[0128] 戊地昔布原料 1g, 加入 7mL 的异丙醇, 加热溶解, 加 1% PEG400 的水溶液 16ml, 冰浴降温, 30kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0129] 实施例 44

[0130] 依托考昔原料 1g, 加入 3mL 的 DMSO, 加热溶解, 加 1% 吐温 80 的水溶液 21ml, 冰浴降温, 10kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0131] 实施例 45

[0132] 塞来昔布原料 4g, 加入 11mL 的丙酮, 加热溶解, 加 1% SDS 的水溶液 35ml, 冰浴降温, 25kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0133] 实施例 46

[0134] 罗非昔布原料 6g, 加入 15mL 的异丙醇, 加热溶解, 加 1% PEG400 的水溶液 57ml, 冰浴降温, 20kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0135] 实施例 47

[0136] 戊地昔布原料 3g, 加入 7mL 的 N- 甲基甲酰胺, 加热溶解, 加 1% 泊洛沙姆的水溶液 55ml, 冰浴降温, 30kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0137] 实施例 48

[0138] 依托考昔原料 7g, 加入 13mL 的甲醇, 加热溶解, 加 1% SLS 的水溶液 75ml, 冰浴降温, 10kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0139] 实施例 49

[0140] 塞来昔布原料 5g, 加入 15mL 的 N- 甲基甲酰胺, 加热溶解, 加 1% 泊洛沙姆的水溶液 23ml, 冰浴降温, 40kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0141] 实施例 50

[0142] 罗非昔布原料 7g, 加入 18mL 的 DMSO, 加热溶解, 1% SLS 的水溶液 38ml, 冰浴降温, 50kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0143] 实施例 51

[0144] 戊地昔布原料 4g, 加入 13mL 的无水乙醇, 加热溶解, 1% PVC 的水溶液 25ml, 冰浴降温, 20kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0145] 实施例 52

[0146] 依托考昔原料 8g, 加入 21mL 的甲醇, 加热溶解, 1% 吐温 80 的水溶液 55ml, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0147] 实施例 53

[0148] 塞来昔布原料 40g, 加入 1% PEG400 的乙酸乙酯溶液 200mL, 加热溶解, 加石油醚 300ml, 冰浴降温, 40kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0149] 实施例 54

[0150] 罗非昔布原料 40g, 加入 1% PEG400 的异丙醇溶液 300mL, 加热溶解, 加石油醚 250ml, 冰浴降温, 30kHz450W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0151] 实施例 55

[0152] 戊地昔布原料 40g, 加入 1% PEG400 的 DMSO 溶液 100mL, 加热溶解, 加石油醚 400ml, 冰浴降温, 45kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0153] 实施例 56

[0154] 依托考昔原料 40g, 加入 1% PEG400 的无水乙醇溶液 300mL, 加热溶解, 加石油醚 200ml, 冰浴降温, 15kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0155] 实施例 57

[0156] 塞来昔布原料 60g, 加入 1% 司盘的异丙醇溶液 180mL, 加热溶解, 加石油醚 550ml, 冰浴降温, 30kHz5000W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0157] 实施例 58

[0158] 罗非昔布原料 7g, 加入 1% 蓖麻油的二氯甲烷溶液 22mL, 加热溶解, 加石油醚 78ml, 冰浴降温, 40kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0159] 实施例 59

[0160] 戊地昔布原料 3g, 加入 1% 硬脂酸的无水乙醇溶液 9mL, 加热溶解, 加石油醚 21ml, 冰浴降温, 25kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0161] 实施例 60

[0162] 依托考昔原料 2g, 加入 1% 大豆油的丙酮溶液 5mL, 加热溶解, 加石油醚 15ml, 冰浴降温, 15kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0163] 实施例 61

[0164] 塞来昔布原料 10g, 加入 25mL 的无水乙醇 / 水 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0165] 实施例 62

[0166] 罗非昔布原料 9g, 加入 30mL 的无水乙醇 / 水 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz150W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0167] 实施例 63

[0168] 戊地昔布原料 8g, 加入 26mL 的无水乙醇 / 水 (70/30) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz350W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0169] 实施例 64

[0170] 依托考昔原料 11g, 加入 44mL 的无水乙醇 / 水 (35/65) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 35kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0171] 实施例 65

[0172] 塞来昔布原料 5g, 加入 13mL 的丙酮 / 水 (80/20) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 10kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0173] 实施例 66

[0174] 罗非昔布原料 5g, 加入 29mL 的丙酮 / 水 (60/40) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0175] 实施例 67

[0176] 戊地昔布原料 5g, 加入 35mL 的丙酮 / 水 (30/70) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 35kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0177] 实施例 68

[0178] 依托考昔原料 25g, 加入 176mL 的丙酮 / 水 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 25kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0179] 实施例 69

[0180] 塞来昔布原料 7g, 加入 20mL 的乙酸乙酯 / 石油醚 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 10kHz150W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0181] 实施例 70

[0182] 罗非昔布原料 6g, 加入 16mL 的乙酸乙酯 / 石油醚 (60/40) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 15kHz350W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0183] 实施例 71

[0184] 戊地昔布原料 8g, 加入 14mL 的乙酸乙酯 / 石油醚 (75/25) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0185] 实施例 72

[0186] 依托考昔原料 7g, 加入 30mL 的乙酸乙酯 / 石油醚 (30/70) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz250W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0187] 实施例 73

[0188] 塞来昔布原料 32g, 加入 550mL 的 DMSO/ 石油醚 (25/75) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz1500W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0189] 实施例 74

[0190] 罗非昔布原料 12g, 加入 105mL 的 DMSO/ 石油醚 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz500W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0191] 实施例 75

[0192] 戊地昔布原料 6g, 加入 43mL 的 DMSO/ 石油醚 (70/30) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz400W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0193] 实施例 76

[0194] 依托考昔原料 7g, 加入 55mL 的 DMSO/ 石油醚 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 25kHz250W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0195] 实施例 77

[0196] 塞来昔布原料 6g, 加入 55mL 的 0.5% 泊洛沙姆的甲醇 / 水 (25/75) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 35kHz150W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0197] 实施例 78

[0198] 罗非昔布原料 4g, 加入 30mL 的 0.5% 泊洛沙姆的甲醇 / 水 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz200W 超声 22min, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0199] 实施例 79

[0200] 戊地昔布原料 5g, 加入 25mL 的 0.5% 泊洛沙姆的甲醇 / 水 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 15kHz150W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0201] 实施例 80

[0202] 依托考昔原料 7g, 加入 15mL 的 0.5% 泊洛沙姆的甲醇 / 水 (70/30) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0203] 实施例 81

[0204] 塞来昔布原料 17g, 加入 62mL 的 0.5% SDS 的异丙醇 / 水 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体 ; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0205] 实施例 82

[0206] 罗非昔布原料 15g, 加入 45mL 的 0.5% SDS 的异丙醇 / 水 (60/40) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz400W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0207] 实施例 83

[0208] 戊地昔布原料 14g, 加入 78mL 的 0.5% SDS 的异丙醇 / 水 (30/70) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz350W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0209] 实施例 84

[0210] 依托考昔原料 15g, 加入 37mL 的 0.5% SDS 的异丙醇 / 水 (70/30) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 50kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0211] 实施例 85

[0212] 塞来昔布原料 54g, 加入 450mL 的 0.4% PEG400 的 N- 甲基甲酰胺 / 石油醚 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz5000W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0213] 实施例 86

[0214] 罗非昔布原料 53g, 加入 400mL 的 0.3% PEG400 的 N- 甲基甲酰胺 / 石油醚 (65/35) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz1000W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0215] 实施例 87

[0216] 戊地昔布原料 24g, 加入 150mL 的 0.5% PEG400 的 N- 甲基甲酰胺 / 石油醚 (30/70) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 10kHz500W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0217] 实施例 88

[0218] 依托考昔原料 16g, 加入 60mL 的 0.4% PEG400 的 N- 甲基甲酰胺 / 石油醚 (25/75) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 25kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0219] 实施例 89

[0220] 塞来昔布原料 7g, 加入 30mL 的 0.5% 司盘的异丙醇 / 石油醚 (40/60) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 25kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0221] 实施例 90

[0222] 罗非昔布原料 5g, 加入 30mL 的 0.5% 司盘的异丙醇 / 石油醚 (35/65) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 30kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0223] 实施例 91

[0224] 戊地昔布原料 7g, 加入 28mL 的 0.5% 司盘的异丙醇 / 石油醚 (50/50) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 20kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0225] 实施例 92

[0226] 依托考昔原料 6g, 加入 21mL 的 0.5% 司盘的异丙醇 / 石油醚 (70/30) 溶液, 加热溶解, 冰浴降温, 40kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0227] 实施例 93

[0228] 塞来昔布原料 5g, 加入 10mL 甲醇, 加热溶解, 再加入 30ml 的丙酮, 冰浴降温, 25kHz150W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0229] 实施例 94

[0230] 罗非昔布原料 4g, 加入 8mL 无水乙醇, 加热溶解, 再加入 24ml 的丙酮, 冰浴降温, 10kHz100W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0231] 实施例 95

[0232] 戊地昔布原料 6g, 加入 15mL 乙酸乙酯, 加热溶解, 再加入 44ml 的丙酮, 冰浴降温, 30kHz250W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0233] 实施例 96

[0234] 依托考昔原料 5g, 加入 20mL 异丙醇, 加热溶解, 再加入 61ml 的乙酸异丙酯, 冰浴降温, 40kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0235] 实施例 97

[0236] 依托考昔原料 5g, 加入 20mL 乙醇, 加热溶解, 再加入 41ml 的乙酸异丙酯, 回流, 冰浴降温, 20kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0237] 实施例 98

[0238] 依托考昔原料 5g, 加入 20mL 丙酮, 加热溶解, 再加入 21ml 的乙酸异丙酯, 再加入正庚烷 10ml, 回流, 冰浴降温, 20kHz200W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0239] 实施例 99

[0240] 依托考昔原料 5g, 加入 20mL 乙醇, 加热溶解, 再加入 25ml 的乙酸异丙酯, 再加入正己烷 8ml, 回流, 冰浴降温, 20kHz300W 超声, 得到样品晶体; 收集、洗涤、干燥后得到超微粉体。

[0241] 实施例 100

[0242] 实施例 96 ~ 实施例 99 的产品 1g, 加入 10ml 乙酸异丙酯, 20kHz300W 超声, 超声时间不超过 24h, 控制温度不超过 60℃。然后在超声条件下降温至 20℃; 收集、洗涤、干燥后得到类白色超微粉体。

[0243] 体外溶解速率实验: 称取塞来昔布原料和实施例 21 制备的超微粉体各 10mg, 加入至纯水 900ml 中, 恒温 22℃、50rpm 条件下用 RC-6 型溶出仪试验, 分别于 5、10、15、30、60、90min 取样 5ml 并补充空白溶液 5ml, 样液用 0.22 μm 膜过滤, 滤液用红光激光指示器照射 (若未观察到散射, 则该溶液不含纳米颗粒)。将滤液用空白介质稀释至合适浓度后, 经高效液相色谱仪 (色谱柱: C18 4.6mm x 150mm 5 μm; 柱温: 40℃; 流动相: 甲醇 / 水 -70/30; 流速: 1ml/min; 波长: 254nm; 进样量: 20 μl) 检测, 计算各时间点的浓度并绘制溶解速率图表 (附图 16)。

[0244] 体外溶解速率实验: 称取依托考昔原料和实施例 36 制备的超微粉体 30mg, 加入至 0.3% SDS 的蒸馏水 900ml 中, 恒温 22℃、50rpm 条件下用 RC-6 型溶出仪试验, 分别于 5、10、15、30、45、60min 取样 5ml 并补充空白溶液 5ml, 样液用 0.22 μm 滤膜过滤, 滤液用红光激光指示器照射 (若未观察到散射, 则该溶液不含纳米颗粒)。将滤液用空白溶剂稀释至合适浓度后, 用紫外分光光度仪 (TU-1901) 于 235nm 处检测 (以溶解介质作空白), 计算各时间点的浓度并绘制溶解速率图表 (附图 17)。

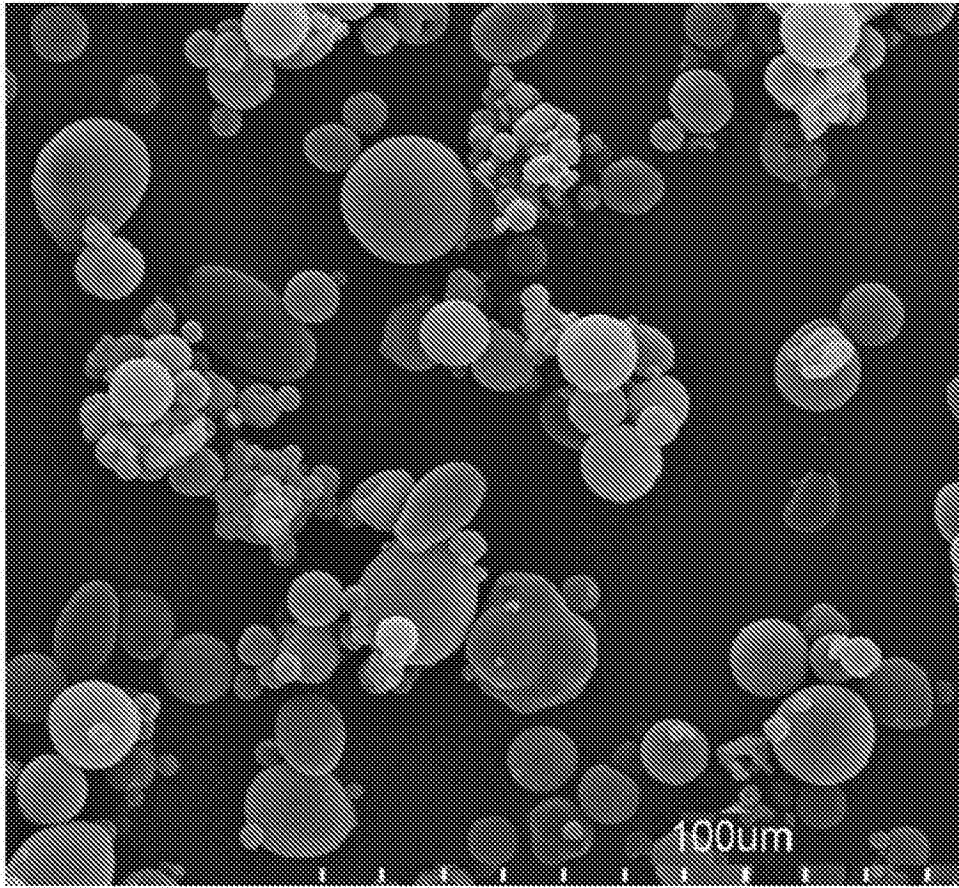


图 1

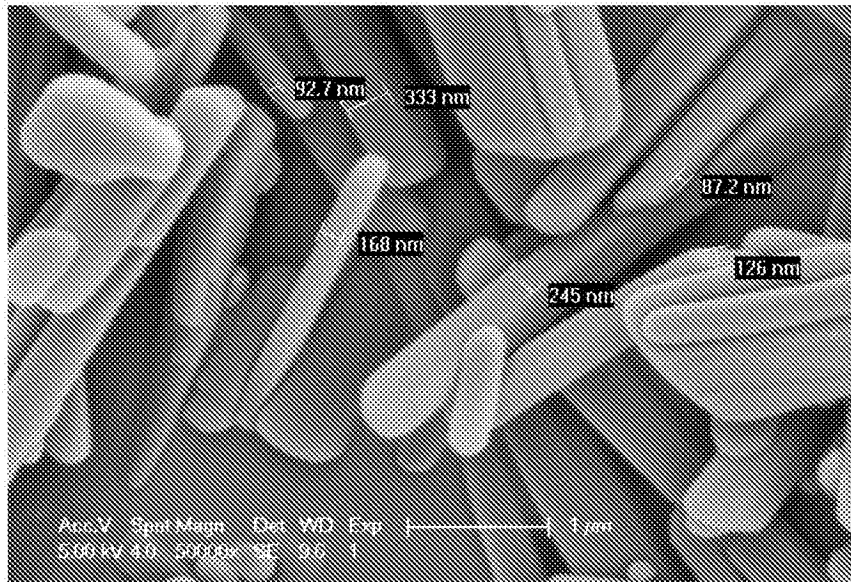


图 2

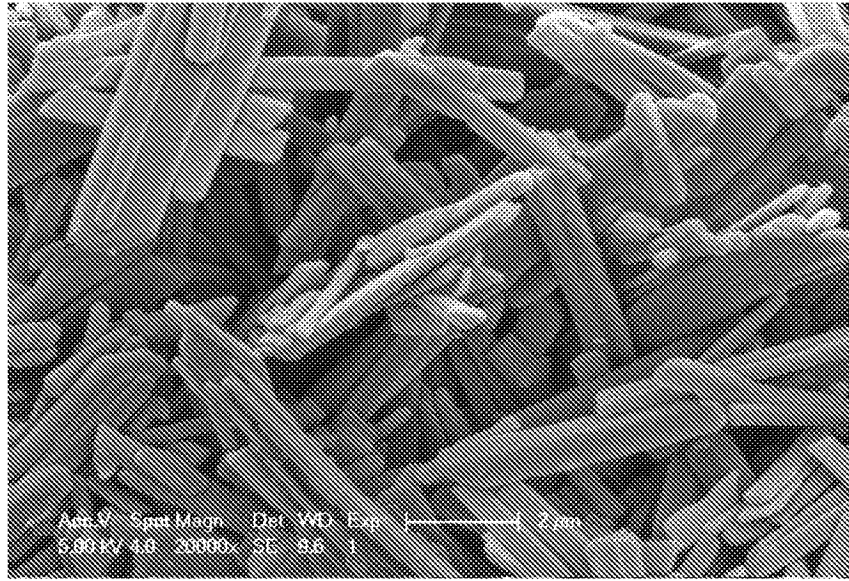


图 3

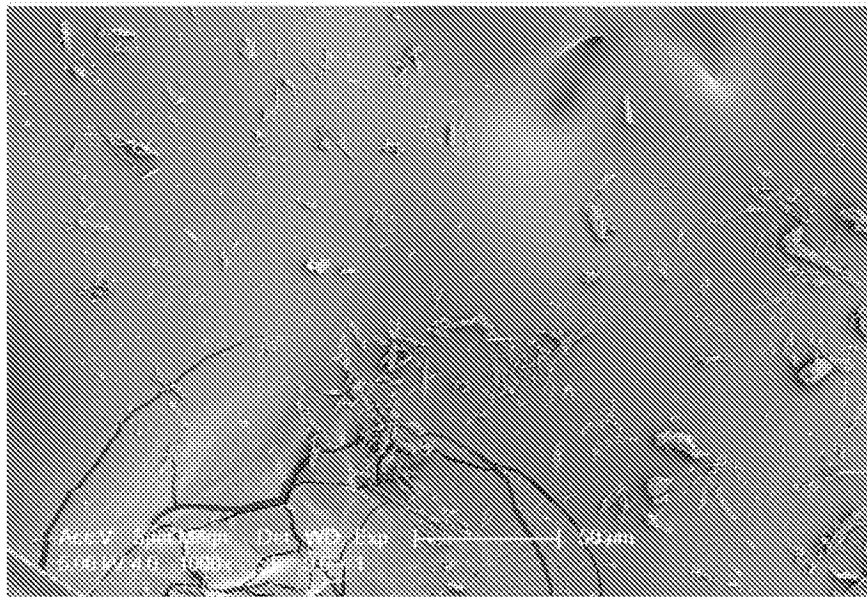


图 4

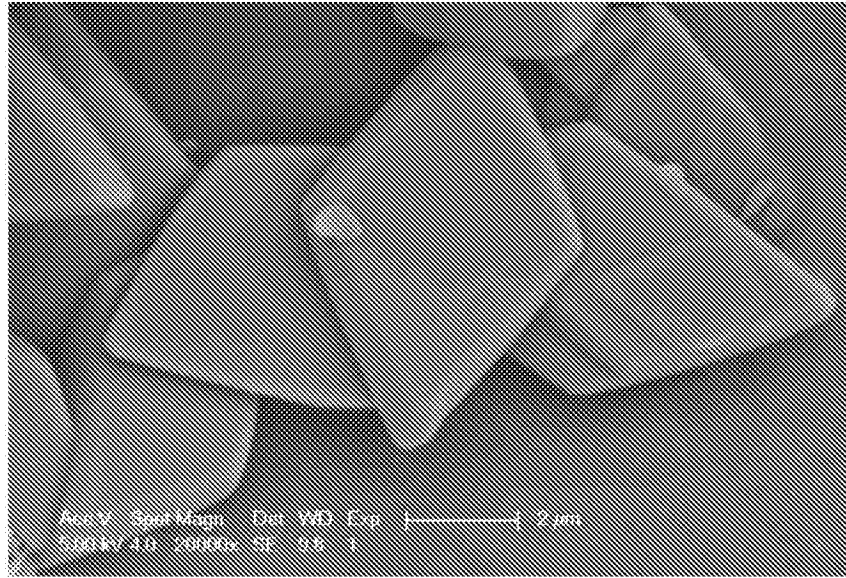


图 5

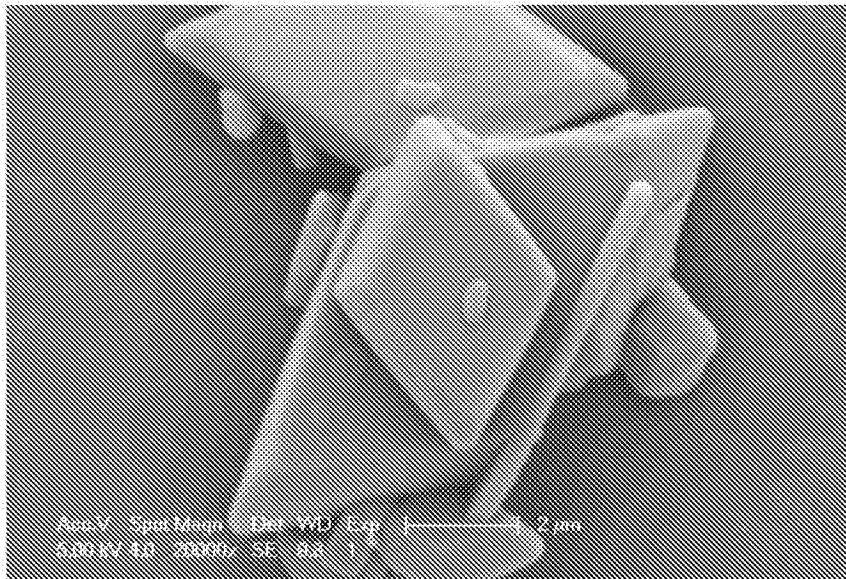


图 6

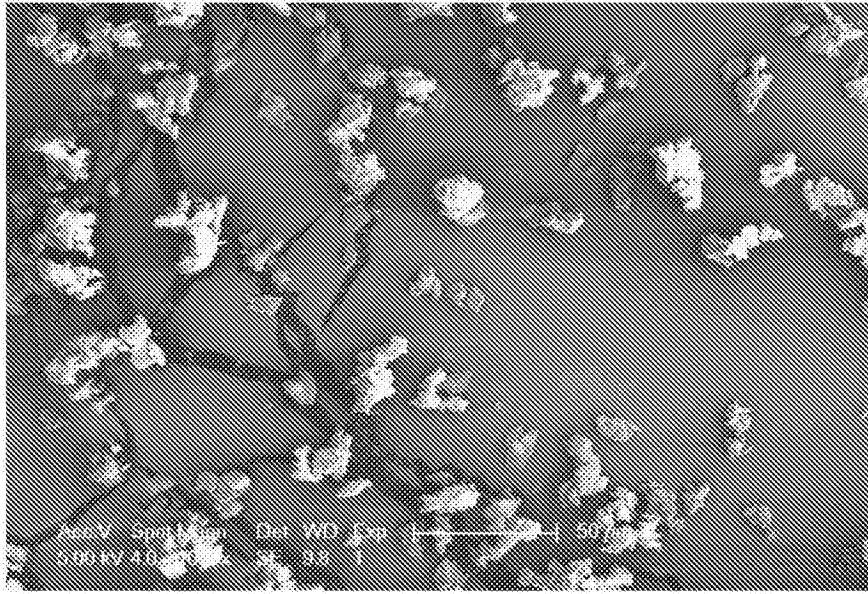


图 7

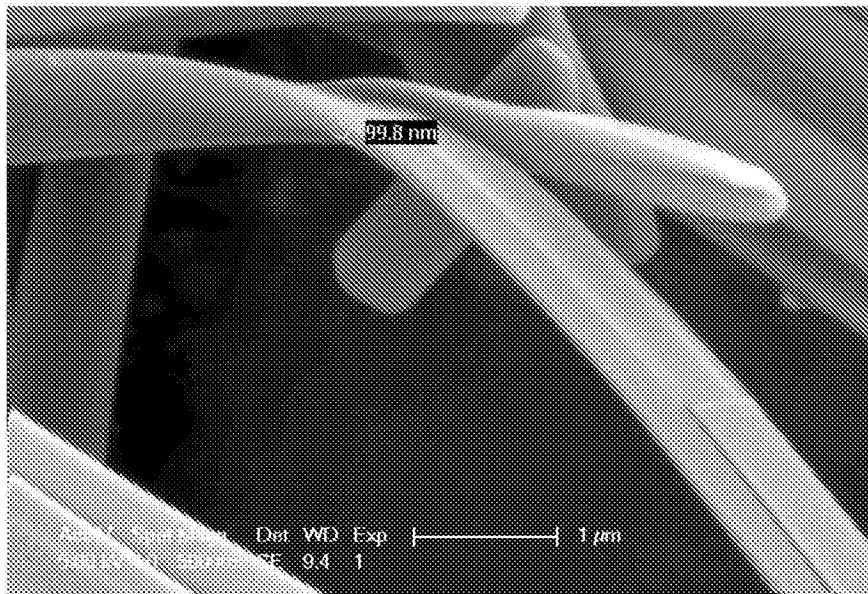


图 8

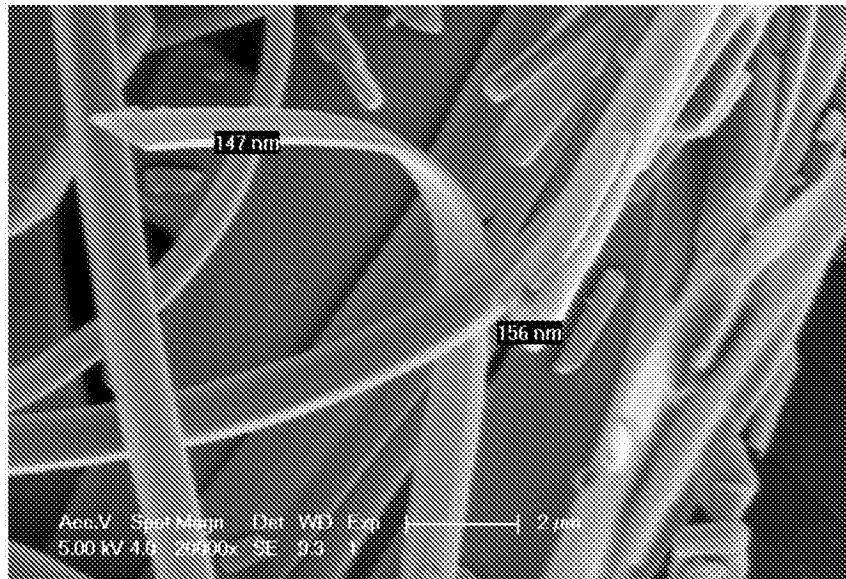


图 9

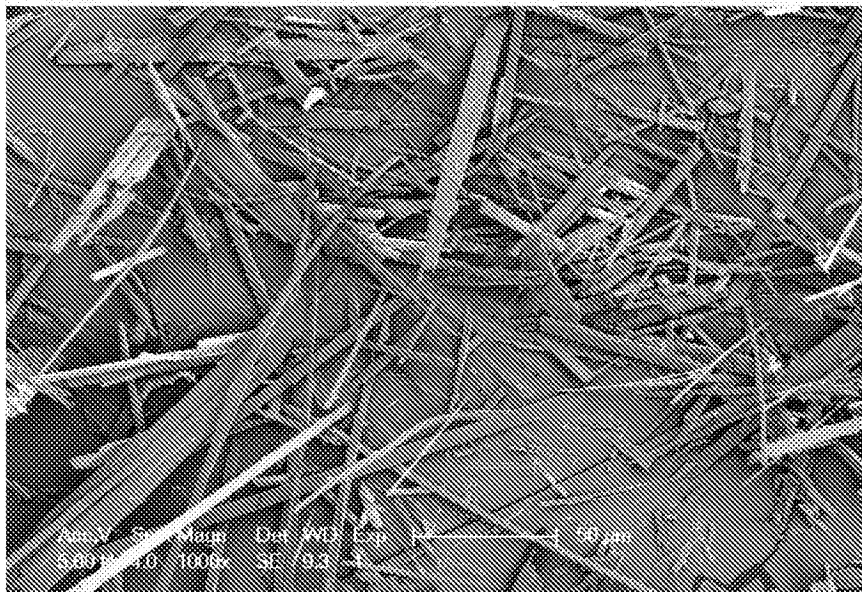


图 10

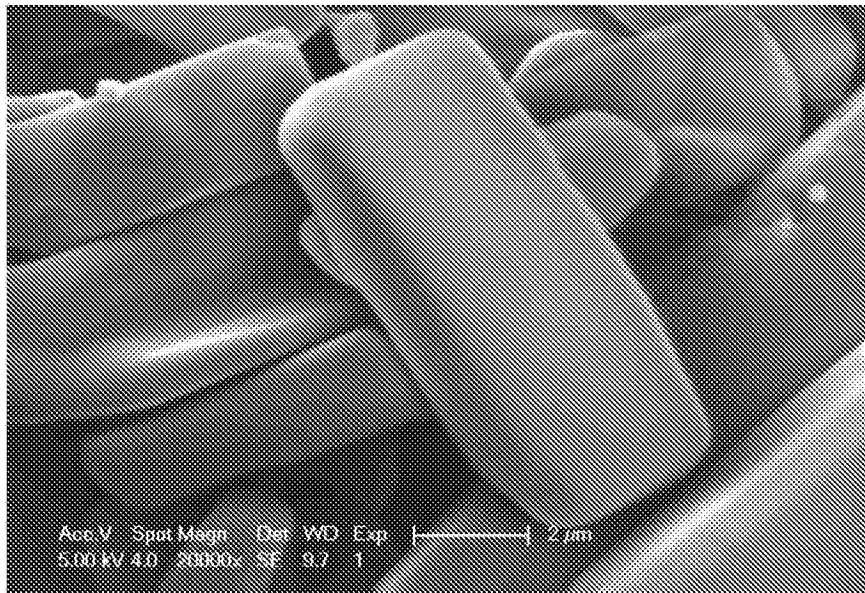


图 11

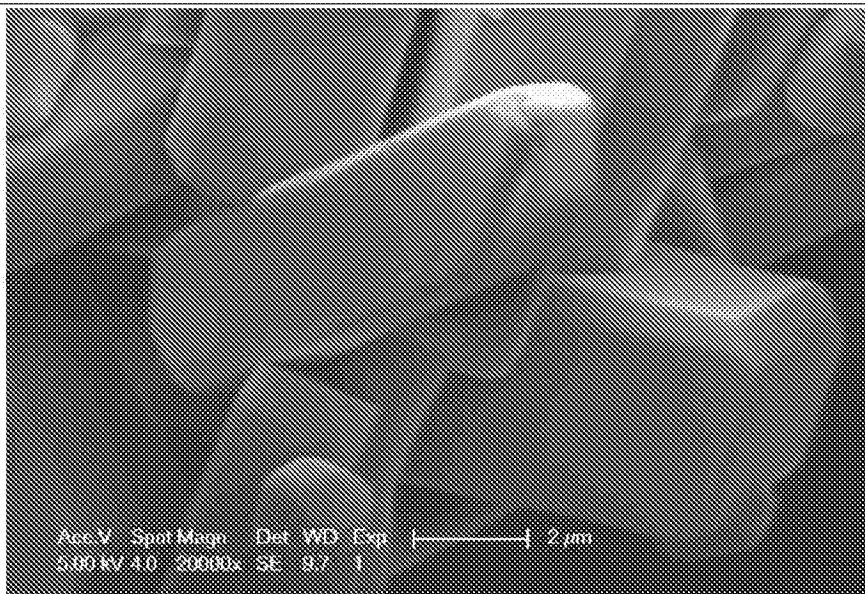


图 12

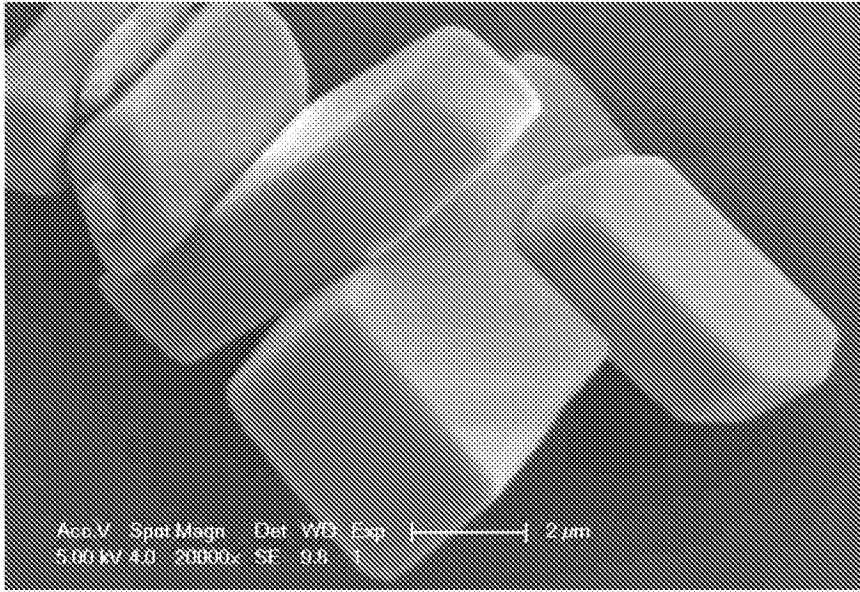


图 13

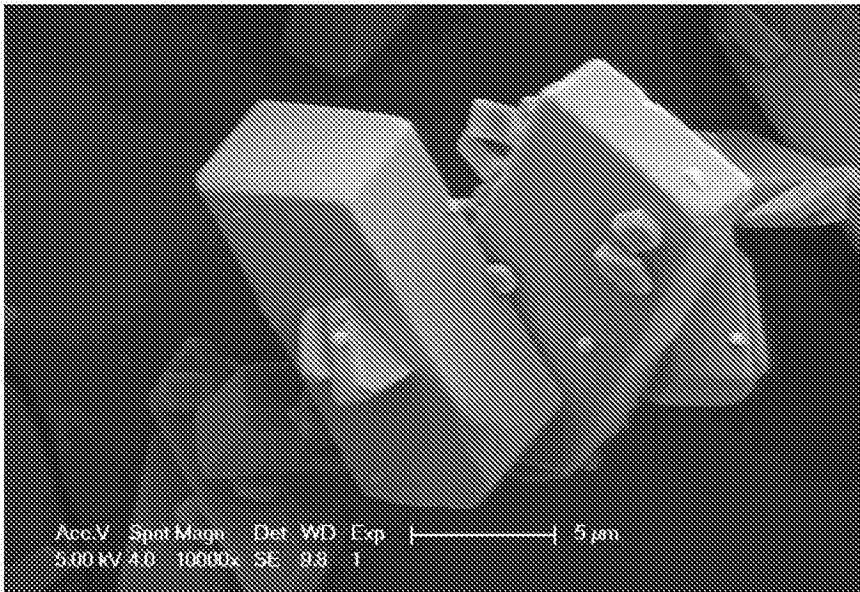


图 14

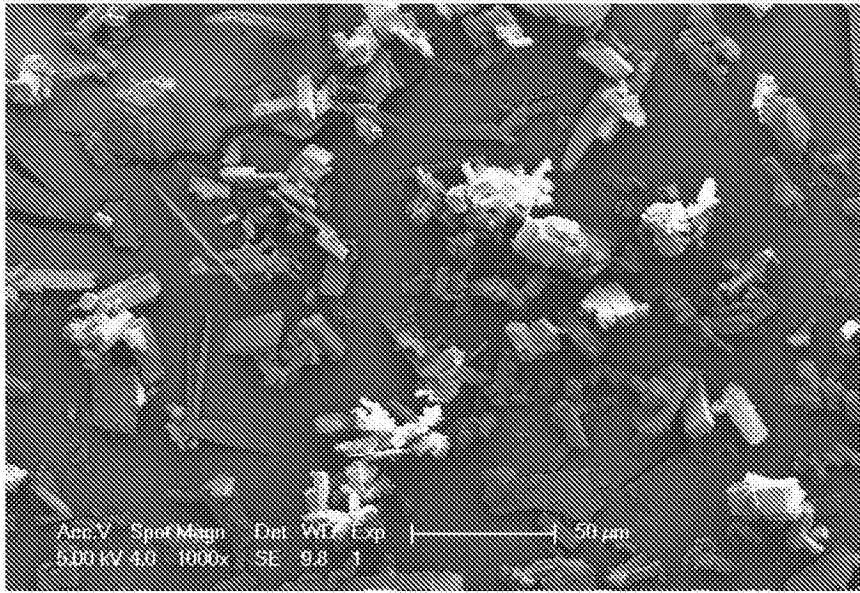


图 15

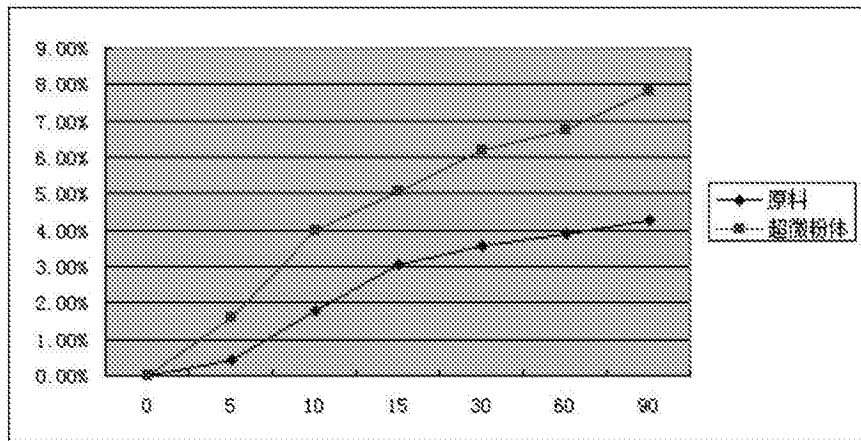


图 16

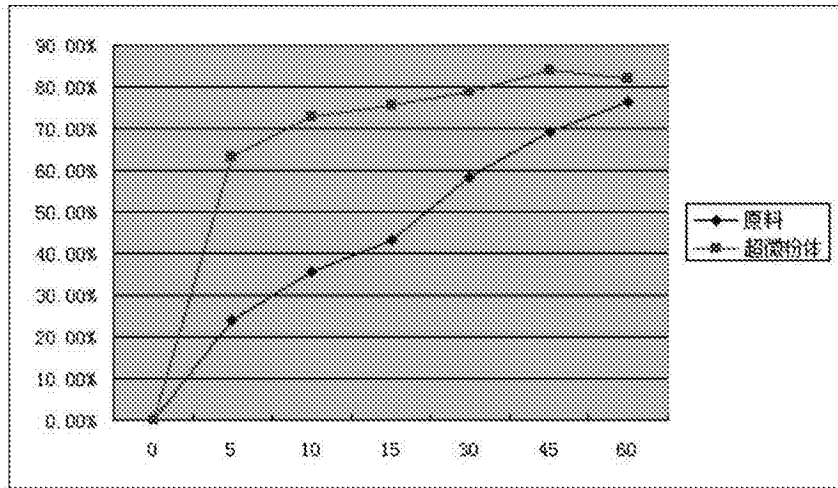


图 17