



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106966036 B

(45)授权公告日 2019.12.20

(21)申请号 201610887256.8

(22)申请日 2011.08.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106966036 A

(43)申请公布日 2017.07.21

(30)优先权数据
61/371,318 2010.08.06 US
61/434,928 2011.01.21 US

(62)分案原申请数据
201180038386.X 2011.08.05

(73)专利权人 护益仁澳大利亚私人有限公司
地址 澳大利亚维多利亚

(72)发明人 埃玛·J·温斯利
安德鲁·马尔科姆·尼尔
约翰·弗雷德里克·辛德曼

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 张英 宫传芝

(51)Int.Cl.
B65D 47/32(2006.01)
B65B 31/02(2006.01)

审查员 丁贺

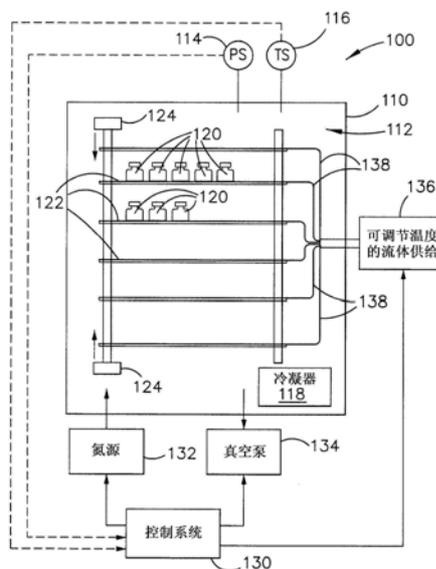
权利要求书1页 说明书15页 附图6页

(54)发明名称

一种小瓶

(57)摘要

本发明涉及一种小瓶。该小瓶包括：具有瓶颈和由所述瓶颈限定的单独开口的本体；部分容纳在所述开口中并密封所述开口的塞子；由所述本体和所述塞子包含的物质，所述物质包括对氧敏感的制剂；以及在所述本体、所述物质和所述塞子之间限定的顶部空间；其中，所述塞子具有至少一个容纳在所述开口中的突出部，其中，所述突出部限定了至少一个间隙或缝隙，当所述突出部部分地插入所述开口中时，所述至少一个间隙或缝隙使气体能在所述小瓶的所述顶部空间和外部体积之间转移，其中，所述物质处于液态或冻结态，以及其中，所述顶部空间中的氧气含量小于或等于约1%。



1. 一种小瓶,包括:

具有瓶颈和由所述瓶颈限定的单独开口的本体;

部分容纳在所述开口中并密封所述开口的塞子;

由所述本体和所述塞子包含的物质,所述物质包括对氧敏感的制剂;以及

在所述本体、所述物质和所述塞子之间限定的顶部空间;

其中,所述塞子具有至少一个容纳在所述开口中的突出部,其中,所述突出部限定了至少一个间隙或缝隙,当所述突出部部分地插入所述开口中时,所述至少一个间隙或缝隙使气体能在所述小瓶的所述顶部空间和外部体积之间转移,其中,所述物质处于液态或冻结态,以及其中,所述顶部空间中的氧气含量小于或等于1%。

2. 根据权利要求1所述的小瓶,其中,下列各项中的至少一个:

处于液态的所述物质是无挥发性组分的含水溶液;

处于液态的所述物质在温度为1°C至26°C之间和在压力为10毫巴至1000毫巴之间是稳定的;

所述顶部空间中的所述氧气含量在0.01%至0.6%之间;

所述物质中的溶解氧含量为0.4%或更低;

所述小瓶进一步包括盖以将所述塞子保持在所述瓶颈上;

设置所述塞子和小瓶本体,使得当所述塞子完全插入所述开口中时,圆盘形的顶部覆盖在所述开口周围的边缘上,所述至少一个间隙被所述边缘完全封闭,从而密封所述小瓶,阻止未填充的体积和所述外部体积之间的气体转移。

3. 根据权利要求1或2所述的小瓶,排除将所述塞子完全插入所述开口中的情况。

4. 根据权利要求3所述的小瓶,其中在以下各项之后,将所述塞子完全插入所述开口中:a) 向放置具有部分接收的塞子的所述小瓶的温度控制环境施加真空,以将所述环境和所述顶部空间中的压力降低至第一压力水平,b) 向所述环境排放惰性气体,以将所述环境和所述小瓶的所述顶部空间中的压力提高至第二压力水平,c) 在所述第二压力水平下,使所述小瓶在所述环境中静置预定的时间段,以及d) 重复至少一次所述施加、排放和静置。

5. 一种包含药物组合物的小瓶,通过包括以下的方法制备:

将多个小瓶置于温度控制的环境中,所述温度控制的环境是其中不使用冷凝器的冻干装置或者不是特别配置用于冻干的装置,其中,所述多个小瓶的每一个在其中具有一定体积的液体或冻结物质,并且每一个在其中限定了未填充的体积,每个小瓶具有部分插入所述小瓶的开口中的塞子,以便气体能够在所述未填充的体积和外部体积之间转移;

向所述环境施加真空,以将所述环境和每个小瓶的所述未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

向所述环境排放惰性气体,以将所述环境和每个小瓶的所述未填充的体积中的压力提高至第二压力水平;

在所述第二压力水平下,使所述小瓶在所述环境中静置预定的时间段;

重复至少一次所述施加、排放和静置;以及

在所述重复之后,将所述塞子完全插入每个开口以密封每个小瓶。

一种小瓶

[0001] 本申请是申请日为2011年8月5日的题为“小瓶的制备方法和系统”的中国专利申请号201180038386.X的分案申请。

技术领域

[0002] 所描述的实施方式通常涉及用于小瓶(vial)制备的方法和系统。一些实施方式涉及含有在溶液中的对氧敏感的物质的小瓶的制备。

背景技术

[0003] 在密封的小瓶内以冻干粉的形式提供一些药物制剂用于在将该制剂给予患者之前与液体混合。冻干制剂与其载体液体的混合包括利用带有针头的注射器(针头刺穿密封住小瓶开口的塞子)将液体注入小瓶中。然后将混合的制剂吸出,转移至另一个载体容器中,如用于将液体输送至患者中的待悬挂密封袋。

[0004] 制剂的冻干通常在特定的冻干装置中进行,该冻干装置在低温和低压下将液体形式的制剂冻结,例如在约0.05毫巴和约-10℃下,并通过升华将制剂转变为冻干形式。冻干装置通常包括冷凝器,以冷凝从制剂中升华的水蒸气。

[0005] 在一些情况下,优选溶液制剂。然而,一些溶液是对氧敏感的,由于不能在封闭小瓶之前从小瓶的顶部空间除去足够的氧气以及溶液中的溶解氧,制剂可以经受稳定性问题。

[0006] 期望的是提出或改进与目前的制备方法和系统相关的一个或多个缺点或缺陷,或至少提供其有用的替代。

发明内容

[0007] 一些实施方式涉及一种制备方法,包括:

[0008] 将多个小瓶置于温度控制的环境中,其中,多个小瓶的每一个在其中具有一定体积的物质,并且每一个在其中限定了未填充的体积,每个小瓶具有部分插入小瓶的开口中的塞子,以便气体能够在未填充的体积和外部体积之间转移;

[0009] 向环境施加真空,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

[0010] 向环境排放惰性气体,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力提高至第二压力水平;

[0011] 在第二压力水平下,使小瓶在环境中静置预定的时间段;

[0012] 重复至少一次施加、排放和静置;以及

[0013] 在重复之后,将塞子完全插入每个开口中以密封每个小瓶。

[0014] 在重复之后和完全插入之前,该方法可以进一步包括重复一次仅施加和排放。在完全插入之后,该方法可以进一步包括用盖将每个小瓶盖住,以将所述塞子保持在每个小瓶中。置于可以包括将小瓶置于冻干装置中。

[0015] 在施加之前,该方法可以进一步包括将环境的温度控制为或约为温度设定点。温度设定点可以是第一温度设定点,在排放之后,该方法可以进一步包括将环境温度控制为或约为不同于第一温度设定点的第二温度设定点。该温度的控制可以与施加、排放和静置一起重复。

[0016] 例如,当使用单独的温度设定点时,该方法可以包括,在重复施加、排放和静置的同时,重复地将环境的温度控制为或约为温度设定点。当使用不同的第一和第二温度设定点时,重复可以包括在施加真空之前重复地将温度控制为或约为第一温度设定点,以及在排放之后、在静置之前或期间重复地将温度控制为或约为第二温度设定点。

[0017] 该方法可以包括以下各项中的至少一个:

[0018] 第一温度设定点小于约 10°C ,可选地小于约 8°C ,可选地约 5°C ;以及

[0019] 第二温度设定点在约 17°C 至约 26°C 之间。

[0020] 第一温度设定点可以等于或低于物质的冻结温度,在这样的情况下,第一压力水平可以在约0.0001毫巴至约10毫巴之间。

[0021] 该方法可以进一步包括在或约在第二温度设定点下,使小瓶在环境中静置另一个预定的时间段。另一个时间段可以在约15分钟至约45或60分钟之间,可选地在约25至约35分钟之间,可选地约30分钟。

[0022] 当第一温度设定点大于冻结温度时,第一压力水平可以大于约10毫巴且小于约500毫巴,可选地在约10毫巴至约300毫巴之间。第二压力水平可以在约800毫巴至约1000毫巴之间。第二压力水平可以在约900毫巴至950毫巴之间。

[0023] 置于可以在环境压力下进行。施加、排放和静置的重复可以进行至少2次。施加、排放和静置的重复可以进行至少8次。重复可以进行许多次以有效地将物质的溶解氧含量降低至约0.4%或更低。重复可以进行许多次以有效地将未填充的体积中的氧气含量降低至小于或等于约1%。重复可以进行许多次以有效地将未填充的体积中的氧气含量降低至约0.01%至约0.6%之间。

[0024] 在施加之前,未填充的体积可以包含基本上大气水平的氧气的和/或物质可以包含基本上大气水平的溶解氧。

[0025] 预定的时间段可以在约15分钟至约45或60分钟之间,可选地在约25分钟至约35分钟之间。

[0026] 液体形式的物质可以包括对氧敏感的溶液。液体形式的物质可以是无挥发性组分的含水溶液。液体形式的物质在温度为约 1°C 至约 26°C 之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间可以是稳定的。

[0027] 一些实施方式涉及一种制备方法,包括:

[0028] 用预定体积的液体填充多个小瓶,使得在每个小瓶中保留未填充的体积;

[0029] 将塞子部分插入每个小瓶的开口,以便气体能够在小瓶的未填充的体积和外部体积之间转移;

[0030] 将小瓶置于在其中温度固定在选定的温度的环境中;

[0031] 向环境施加真空,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

[0032] 向环境排放惰性气体,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力提高至第二

压力水平；

[0033] 在第二压力水平下,使小瓶在环境中静置预定的时间段；

[0034] 重复至少一次施加、排放和静置；以及

[0035] 在重复之后,将塞子完全插入每个开口中以密封每个小瓶。

[0036] 在完全插入之前,该方法可以进一步包括重复一次仅施加和排放。在完全插入之后,该方法可以进一步包括用盖密封每个小瓶,以将塞子保持在每个小瓶中。置于可以包括将小瓶置于限定了环境的冻干装置中。

[0037] 选定的温度可以是室温左右。选定的温度可以在约17℃至约26℃之间,例如包括18、19、20、21、22、23、24和25℃。

[0038] 第一压力水平可以在约200毫巴至约500毫巴之间,可选地在约300毫巴至约350毫巴之间。第二压力水平可以在约800毫巴至约1000毫巴之间,可选地在约900毫巴至约950毫巴之间。使用热导真空规 (thermal conductivity gauge) 测定这些压力水平 (和整个说明书涉及的压力水平)。

[0039] 可以在环境压力/大气压下进行填充、部分插入和置于。在施加之前,未填充的体积可以包含基本上大气水平的氧气,液体可以包含基本上大气水平的溶解氧。

[0040] 施加、排放和静置的重复可以进行至少2次。在一些实施方式中,施加、排放和静置的重复可以进行至少8次。可以进行重复直到未填充的体积中氧气含量小于或等于约1%。在一些实施方式中,可以进行重复直到未填充的体积中氧气含量在约0.5%至约0.6%之间。在一些实施方式中,可以进行重复直到液体的溶解氧含量小于或等于0.4%。

[0041] 预定的时间段可以在约15分钟至约45或60分钟之间。在一些实施方式中,预定的时间段可以在约25分钟至约35分钟之间,可选地约30分钟。

[0042] 液体可以包括对氧敏感的溶液。液体可以进一步包括无挥发性组分的含水溶液。溶液在温度为约17℃至约26℃之间和在压力为约200毫巴至1000毫巴之间可以是稳定的 (至少在所描述的制备过程期间)。

[0043] 一些实施方式涉及制备方法,包括:

[0044] 用预定体积的液体填充多个小瓶,使得在每个小瓶中保留未填充的体积;

[0045] 将塞子部分插入每个小瓶的开口中,以便气体能够在小瓶的未填充的体积和外部体积之间转移;

[0046] 将小瓶置于温度控制的环境中;

[0047] 向环境施加真空,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

[0048] 向环境排放惰性气体,以将环境和每个小瓶的未填充的体积中的压力提高至第二压力水平;

[0049] 在第二压力水平下,使小瓶在环境中静置预定的时间段;

[0050] 重复至少一次施加、排放和静置;以及

[0051] 在重复之后,将塞子完全插入每个开口中以密封每个小瓶。

[0052] 在完全插入之前,该方法可以进一步包括重复一次仅施加和排放。在完全插入之后,该方法可以进一步包括用盖将每个小瓶盖住,以将塞子保持在每个小瓶中。置于可以包括将小瓶置于冻干装置中。

[0053] 在施加之前,该方法可以进一步包括将环境温度控制为或约为温度设定点。温度设定点可以是第一温度设定点,在排放之后,该方法可以进一步包括将环境温度控制为或约为不同于第一温度设定点的第二温度设定点。重复可以包括重复将温度控制为或约为第一和第二温度设定点不同的次数。

[0054] 第一温度设定点可以高于冻结温度且小于约10°C、12°C或15°C,可选地在约3°C至约8°C之间,可选地约5°C。第二温度设定点可以在约17°C至约26°C之间。

[0055] 第一压力水平可以在约10毫巴至约500毫巴之间,可选地在约40毫巴至约300毫巴之间。第二压力水平可以在约800毫巴至约1000毫巴之间,在一些实施方式中,在约900毫巴至约950毫巴之间。

[0056] 填充、部分插入和置于中的至少一个可以在环境压力下进行。

[0057] 施加、排放和静置的重复可以进行至少2次。施加、排放和静置的重复可以进行至少8次或至少12次。

[0058] 重复可以进行许多次以有效地将液体的溶解氧含量降低至约0.4%或更低。重复可以进行许多次以有效地将未填充体积中的氧气含量降低至小于或等于约1%。重复可以进行许多次以有效地将未填充体积中的氧气含量降低至约0.01%至约0.6%之间。

[0059] 在施加之前,未填充的体积可以包含基本上大气水平的氧气的和/或液体可以包含基本上大气水平的溶解氧。

[0060] 预定的时间段可以在约15分钟至约45或60分钟之间,在一些实施方式中,在约25分钟至约35分钟之间。

[0061] 液体可以包括对氧敏感的溶液。液体可以是无挥发性组分的含水溶液。在温度为约1°C至约26°C之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间,液体可以是稳定的。

[0062] 一些实施方式涉及冻干装置的应用,以通过包括以下步骤的方法制备多个含有液体的被塞住的小瓶:

[0063] 将多个包含液体的小瓶置于冻干装置的封闭的室中,每个小瓶上设置有部分插入该小瓶的开口中的塞子,以便气体能够在小瓶的未填充的内部体积和外部体积之间转移;

[0064] 控制冻干装置,以在室中基本保持高于冻结温度的选定的温度;

[0065] 向该室施加真空,以将该室和每个小瓶的未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

[0066] 向该室排放惰性气体,以将该室和每个小瓶的未填充的体积中的压力提高至第二压力水平;

[0067] 在第二压力水平下,使小瓶在该室中静置预定的时间段;

[0068] 重复至少一次施加、排放和静置;以及

[0069] 在重复之后,将部分插入的塞子完全插入每个小瓶的开口中以密封每个小瓶。

[0070] 一些实施方式涉及冻干装置的使用,以通过包括以下步骤的方法制备多个包含物质的被塞住的小瓶:

[0071] 将多个包含物质的小瓶置于冻干装置的封闭的室中,每个小瓶上设置有部分插入该小瓶的开口的塞子,以便气体能够在小瓶的未填充的内部体积和外部体积之间转移;

[0072] 向该室施加真空,以将该室和每个小瓶的未填充的体积中的压力降低至第一压力水平;

[0073] 向该室排放惰性气体,以将该室和每个小瓶的未填充的体积中的压力提高至第二压力水平;

[0074] 在第二压力水平下,使小瓶在该室中静置预定的时间段;

[0075] 重复至少一次施加、排放和静置;以及

[0076] 在重复之后,将部分插入的塞子完全插入每个小瓶的开口中以密封每个小瓶。

[0077] 控制可以包括控制冻干装置以在第一时间段基本保持在第一选定的温度,以及在第二时间段基本保持在第二选定的温度,其中第一选定的温度不同于第二选定的温度。第二时间段可以在静置期间发生。第一时间段可以在施加之前和/或期间发生。第一选定的温度可以高于或低于冻结温度,但是小于约10、12或15度,第二选定的温度可以在约17度至约26度之间。

[0078] 最初可以将小瓶放置在该室中垂直间隔的水平搁板(支架,shelf)上,通过将搁板彼此垂直压紧,可以将塞子完全插入小瓶中。可以不使用冻干装置的冷凝器并且可以将其隔离。

[0079] 冻干装置的应用,在完全插入之前,可以包括重复一次施加和排放而不静置。

[0080] 当使用冻干装置时选定的静置温度可以是室温左右。选定的温度可以包括在约17°C至约26°C之间的温度,可选约18°C至约25°C之间,优选约20°C至约25°C之间,可能地在约22°C至约24°C之间。

[0081] 在冻干装置的应用中,第一压力水平可以在约10毫巴至约500毫巴之间,可选地约40或50毫巴至约300毫巴之间。第二压力水平可以在约800毫巴至约1000毫巴之间,可选地在约900毫巴至约950毫巴之间。当在施加之前装置或小瓶中的温度是冻结温度以下(即,当物质冻结时)时,在施加期间的第一压力水平可以选择为低于当物质处于液态时的压力。从而,在这种情况下,第一压力水平可以低至0.0001毫巴至10毫巴。然而,如此低的压力水平将无益于保持小瓶中的液体,因此要避免用于非冻结的物质。

[0082] 一些实施方式涉及冻干装置的应用,其中,填充、部分插入和置于中的至少一个在环境压力下进行。

[0083] 施加、排放和静置的重复可以进行至少2次。在一些实施方式中,施加、排放和静置的重复可以进行至少8次。重复可以包括重复控制。

[0084] 冻干装置的应用可以包括进行重复直到未填充的体积中氧气含量小于约1%。重复可以进行直到未填充的体积中的氧气含量在约0.01%至约0.6%之间和/或液体或冻结形式的物质中的溶解氧含量小于或等于0.4%。

[0085] 冻干装置的应用的一些实施方式,在施加之前可以包括含有基本上大气水平的氧气的未填充的体积。在施加之前,液体或冻结形式的物质可以包含基本上大气水平的溶解氧。

[0086] 在一些实施方式中,预定的时间段、第一时间段和/或第二时间段可以在约15分钟至约45或60分钟之间。在一些实施方式中,预定的时间段、第一时间段和/或第二时间段可以在约25分钟至约35分钟之间。第二时间段可以是预定的时间段。

[0087] 在冻干装置的应用的一些实施方式中,液体形式的物质可以包括对氧敏感的溶液。在一些实施方式中,液体形式的物质可以是无挥发性组分的含水溶液。液体形式的物质在温度为约1°C至约26°C之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间可以是稳定的(至少在

所描述的制备过程期间)。

[0088] 一些实施方式涉及本文中所描述的改进的冻干装置以及包括这些装置的小瓶制备系统。一些实施方式涉及具体配置的系统 and/或装置(无论是否可用于冻干),以进行所描述的方法。一些实施方式涉及通过所描述的方法产生的和/或根据所描述的冻干装置的应用产生的小瓶。

[0089] 一些实施方式涉及一种小瓶,包括:

[0090] 具有瓶颈和由该瓶颈限定的单独开口的本体;

[0091] 部分容纳在开口中并密封该开口的塞子;

[0092] 由本体和塞子容纳的液体,该液体包括对氧敏感的制剂;以及

[0093] 在本体、液体和塞子之间限定的顶部空间;

[0094] 其中,塞子具有至少一个容纳在开口中的突出部,其中,该突出部限定了至少一个间隙或缝隙,当突出部部分插入开口中时,该至少一个间隙或缝隙使气体能够在小瓶的顶部空间和外部体积之间转移。

[0095] 液体可以是无挥发性组分的含水溶液。在温度为约1°C至约26°C之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间,液体可以是稳定的。顶部空间的氧气含量可以小于或等于约1%。顶部空间的氧气含量可以在约0.01%至约0.6%之间。液体中的溶解氧含量可以约为0.4%或更低。

[0096] 小瓶可以进一步包括密封以将塞子保持在瓶颈上的盖。可以设置塞子和小瓶本体,因此,当塞子完全插入开口中时,圆盘形的顶部覆盖在开口周围的边缘上,至少一个间隙通过边缘完全封闭,从而密封小瓶,阻止未填充的体积和外部体积之间的气体转移。

[0097] 一些实施方式涉及一种小瓶,包括:

[0098] 具有瓶颈和由该瓶颈限定的单独开口的本体;

[0099] 部分容纳在开口中并密封该开口的塞子;

[0100] 由本体和塞子容纳的物质,该物质包括对氧敏感的制剂;以及

[0101] 在本体、物质和塞子之间限定的顶部空间;

[0102] 其中,塞子具有至少一个容纳在开口中的突出部,其中,该突出部限定了至少一个间隙或缝隙,当突出部部分插入开口中时,该至少一个间隙或缝隙使得气体能够在小瓶的顶部空间和外部体积之间转移。

[0103] 物质可以处于液态或冻结态。处于液态的物质可以是无挥发性组分的含水溶液。处于液态的物质在温度为约1°C至约26°C之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间可以是稳定的。

附图说明

[0104] 图1是用于制备根据所描述的实施方式的小瓶的系统的示意图;

[0105] 图2A是在塞子部分插入由小瓶的瓶颈限定的开口之前的小瓶和塞子的剖视图;

[0106] 图2B是塞子部分插入小瓶开口中的小瓶和塞子的剖视图;

[0107] 图3是根据一些实施方式的小瓶的制备方法的流程图;

[0108] 图4是对于利用5mL小瓶的系列实验,测定的在小瓶顶部空间中的氧气含量百分比的曲线图;

[0109] 图5是对于利用20mL小瓶的系列实验,测定的在小瓶顶部空间中的氧气含量百分比的曲线图;

[0110] 图6是根据一些实施方式的小瓶制备的替换方法的流程图;

具体实施方式

[0111] 所描述的实施方式通常涉及用于小瓶制备的方法和系统。一些实施方式涉及含有在溶液中的对氧敏感的物质的小瓶的制备。

[0112] 本文中通过实施例而不限制地,参照附图,特别是图1、图2A、图2B、图3和图6描述了所示出的实施方式。

[0113] 现在参考图1,进一步详细地描述冻干装置100。冻干装置100通常可以进行冷冻干燥功能以冻干包含在置于该装置的室内的小瓶中的溶液。然而,对于本实施方式,冻干装置100不是用于这种冻干过程,并且不冷冻干燥在小瓶内的溶液。更确切地,冻干装置100中在由装置的壳体110限定的室112内的搁板122上包含有多个小瓶120,并且小瓶120保持在高于冻结的温度下,在一些情况下为室温左右或其附近的范围,如约17°C至约26°C之间,可选地约20°C至约25°C之间。在一些实施方式中,在部分过程期间,将室112控制在高于冻结温度,且低于约10、12或15°C,可选地约3°C至8°C,可选地约5°C的较低的温度范围内。

[0114] 冻干装置100可以包括用于小瓶制备的较大系统的部分,如包括小瓶装料设备、塞子(部分)插入设备和小瓶压盖设备的自动化小瓶制备系统,连同合适的小瓶传送设备,以在这种设备之间传送小瓶作为整个制备过程的部分。

[0115] 在一些实施方式中,可以不将装置配置为冻干装置,但是可以替代地包括特定用途的设备,具体配置以实现本文中描述的功能。从而,本文中描述的一些实施方式包括不是特别配置用于冻干的装置,应当理解本文中描述的与冻干装置100有关的功能和部件包括在不进行冻干的装置的一些实施方式中。

[0116] 冻干装置100也包括压力传感器114,以感测室112内的压力水平,以及温度传感器116,以感测室112内的温度。例如,压力传感器114可以包括导热性皮拉尼真空规。其他形式的压力传感器可以用于测定室112中的压力水平,但是可以需要改变这种传感器的单元和/或基础参考值以符合本文中描述的压力数值。

[0117] 冻干装置100进一步包括自动化的控制系统130,用于接收与压力和温度传感器114、116的输出相应的数据信号。控制系统130使用这些数据信号,以确保在小瓶制备过程期间达到合适的压力和温度设定点。

[0118] 控制系统130可以包括计算机,该计算机运行软件并且具有合适的接口部件(interface component),以接收用户输入,接收和处理检测信号并且对所描述的各种装置部件进行控制。控制系统130可以包括与计算机通信和/或对计算机响应的一种或多种另外的控制部件,以更直接地与各种与装置相关的系统部件相互作用。

[0119] 冻干装置100进一步包括无菌的、经过滤的惰性气体源132,如氮气,真空泵134和可调节温度的流体供给136。从惰性气体源132至室112的惰性气体供给在运行现有控制软件(如通常可以从冻干装置供应商处获得)的控制系统130的控制下进行。由控制系统130控制的压力调节器(未显示)可以连接在惰性气体源132和室112中间,以控制将惰性气体排入室112中的压力和流速。例如,可以通过控制系统130设置压力调节器,以在压力约为1至

1.5bar下,将惰性气体供给至室112中。同样,真空泵134在控制系统130的控制下运行,以从室112中排出气体,引起室112内的压力水平降低至通过用户结构输入至控制系统而设定的压力水平。

[0120] 可调节温度的流体供给136在控制系统130的控制下运行,以在设定温度下将流体(如油)提供至支持小瓶120的搁板122。由可调节温度的流体供给136经由连接至各自搁板122的多个供给管138将设定温度的流体提供至搁板122。从而,搁板122提供用于控制小瓶120的温度、以及在某种程度上室112内的室环境的温度的装置。可以提供另外的温度控制装置(如另外的加热/冷却装置),以更直接地控制室112内的环境温度。

[0121] 如果使用先前存在的冻干装置作为描述的実施方式的冻干装置100,那么它可以包括连接至壳体110的冷凝器118。为了该目的,在描述的工艺中是不希望使用这样的冷凝器118的,而且优选不用冷凝器118。设计冷凝器是为了通过温差(-75℃)将蒸汽引至室外,但是由于制剂是溶液形式,所以不希望将蒸汽从室中引出,因为这将增加制剂的蒸发。已发现利用所描述的方法和系统,溶液的蒸发可以在0.3-0.4%附近。蒸发速率的升高可以导致对制剂的不良影响。冻干装置100进一步包括用于竖直移动搁板122以将搁板分开或压紧的装置。在所描述的實施方式中,搁板122的移动可以受到直接或间接地作用于搁板122上的一个或多个液压移动装置124的影响。如以下进一步详细地描述的,垂直压紧搁板122用于向部分插入小瓶120中的塞子施加压力以使其完全插入小瓶120中。

[0122] 现在参考图2A和图2B,进一步详细地描述和示出塞子和小瓶120的设置。每个小瓶120都是普通的常规形式,具有普通的圆柱本体,包括底部、侧壁220和具有由稍变厚(相对于壁220)的环形边缘或顶部222限定的开口225的瓶颈。当侧壁220内包含液体制剂230时,限定了液体230的表面和开口225之间的顶部空间232。在大气条件下,该顶部空间通常包括大气水平的氧气,当液体230是对氧敏感的制剂时,期望将氧气从顶部空间232中除去。

[0123] 液体可以包含无挥发性组分的含水溶液且其在温度为约1℃至约26℃之间和在压力为约10毫巴至1000毫巴之间是稳定的(至少在所描述的制备过程期间)。通过实施例,在没有限制的情况下,液体制剂可以适合用作药物组合物并可以包含对氧敏感的癌症治疗制剂、对氧敏感的血管治疗制剂、对氧敏感的麻醉制剂、对氧敏感的疼痛控制制剂或对氧敏感的抗生素制剂。

[0124] 每个塞子210是由橡胶或其他合适材料组成的常用类型,塞子的顶部210通常是圆盘形的并且具有一对向下的突出部212,在其间限定了直的径向狭槽或间隙215。从而,径向间隙215沿着直径线延长,贯穿了否则将为从圆盘形顶部向下延伸的圆柱形凸台(凸起, boss)。向下的突出部212类似于相对设置在径向间隙215两边的圆弓形,如在图2A和图2B中示出的。

[0125] 塞子210的實施方式可以包括在一个或多个向下的突出部212中形成的始于圆盘形的顶部的一个或多个缝隙215。当部分插入塞子210并在所描述的温度和压力条件下时,与使得气体能够在顶部空间232和外部体积(即,室112)之间进行充分转移的至少一个缝隙215相比,多个缝隙215的设置是次要的。塞子210的一些實施方式可以利用单个加宽的缝隙215,而不是设置为限定间隙或狭槽的两端的两个相对的缝隙215。

[0126] 用于容纳液体230的小瓶120可以是玻璃或玻璃类的小瓶,或者可从不同供应商(例如,包括Nuova Ompi或Daikyo Seiko)处商购的其他合适的无菌透明小瓶。此外,塞子

210可以是合适的商购的人造橡胶(弹性体,elastomeric)塞子,如由Daikyo Seiko,Ltd或West Pharmaceutical Services,Inc.制造或经销的那些。如上所述,在一些实施方式中,塞子210可以限定单独的缝隙215,或在其他实施方式中限定多个缝隙215。

[0127] 图2A示出刚好在塞子210部分插入开口225之前的小瓶120,而图2B示出塞子210部分插入开口225时的小瓶120。进行塞子210的部分插入以便两个突出部212之间的径向间隙215仅被边缘部分封闭,从而使得气体能够在顶部空间232和小瓶120的外部体积之间流动。在部分插入的状态下,突出部212和边缘222内表面之间有摩擦。根据如下描述的图3相关的过程,该设置使得能够排除顶部空间232内的气体(如氧气),随后用惰性气体(如氮气)取代。

[0128] 完成气体转移的过程后,通过搁板122朝向小瓶120推动部分插入的塞子210,以将塞子210的突出部212完全插入开口225,并使径向间隙215被环形边缘222完全封闭,从而关闭顶部空间232和小瓶120外部体积之间的气体转移。从而,当塞子210完全插入小瓶120的开口中时,塞子210的外圆周部分覆盖在加厚的环形边缘222上方,完全将其密封。然后可以将盖(未显示)设置在塞子210和环形边缘222周围,以确保塞子210和小瓶120的瓶颈之间的密封保持完整。

[0129] 现在参考图3,进一步详细地描述制备小瓶120的方法300。方法300从步骤305开始,其中利用已知的装料设备将溶液230填充至小瓶120中,然后利用塞子210(如在图2B中显示的)或利用已知的塞子插入装置的其他适当瓶盖(closure)部分地塞住。

[0130] 在步骤310,将已填充的小瓶210转移至冻干装置100的室112中。然后在步骤315,可以通过控制系统130向可调节温度的流体供给136发送适当的控制信号来设置搁板122的搁板温度。在可替换的实施方式中,步骤315可以在步骤310之前或与其同时进行。步骤315也可以包括操作其他温度控制装置(如加热器和/或冷却器),以在室112内获得所期望的环境的设定温度。

[0131] 在步骤320,真空泵134在控制系统130的控制下运行,以排出室112的气体,将室内的压力降至在约200毫巴至约500毫巴之间的第一压力水平(设定点),优选约300毫巴至350毫巴之间。其作用是从室112内除去大部分或全部氧气,包括通过部分封闭的径向间隙215中抽取的在小瓶120的顶部空间232中的氧气。

[0132] 然后,在步骤325,控制系统130控制来自惰性气体源132的惰性气体的供给,以将惰性气体排放至室112中,从而将室112的压力提高至约800毫巴至1000毫巴之间的第二水平(设定点)。优选地,第二压力水平稍低于大气压力(即,约900毫巴至约950毫巴),以便相对于外部大气,室112保持稍微的负压。

[0133] 在步骤325,已将氮(例如,或其他惰性气体,如氩、氦或二氧化碳)排放至室112中后,在步骤330使小瓶120平衡预设定的时间段。该时间段可以在15至45或60分钟或20至40分钟的量级,优选约25至35分钟之间,可选地约30分钟。该平衡使得在溶液230中的溶解氧能够与顶部空间232中较低的氧水平平衡,从而降低在溶液230中的溶解氧并增加顶部空间232中的氧气含量。然后可以在之后室112的排气中抽取在顶部空间232中增加的氧气含量,从而当重复排气和进气时,以非线性的渐近方式逐渐降低氧含量。

[0134] 在步骤335,控制系统130根据预设定的工艺参数确定是否需要减压、惰性气体排放和平衡的进一步循环(即,步骤320至330)。如果需要进一步循环,那么重复步骤320至

335。否则,控制系统130继续进行至步骤340,在步骤340将室112中的压力再次降低至如在步骤320中的约200至500毫巴(可选地300至350毫巴)。然后,与在步骤325中相同,在步骤345,控制系统130将惰性气体排放至室中。

[0135] 因此,步骤340和345是步骤320和325的仅一次重复,作为在步骤350的通过搁板122压紧,小瓶120将它们的塞子完全插入之前的抽出氧的最后阶段(在没有进行平衡的情况下)。作为步骤350的部分,控制系统130引起液压移动装置124垂直压紧搁板122,从而推进部分塞住的小瓶120(即,如在图2B中)完全进入小瓶开口225中,从而密封顶部空间232,阻止进一步的气体转移。

[0136] 搁板122已经压紧以密封小瓶120后,控制系统130引起液压移动装置124扩大搁板122,使得小瓶能够从室112卸除,转移至步骤355的压盖机(未显示)。盖的应用确保保持塞子210和小瓶120的瓶颈之间的密封。

[0137] 通常,方法300将包括步骤320至330的至少8次循环的重复(例如对于至多约5mL或10mL的较小的小瓶),对于较大的小瓶(例如至多约20mL)至少12次的重复。对于甚至更大的小瓶尺寸,循环的数目可以进一步增加。测定这些循环重复的数量,以适合于使在顶部空间232中的氧气含量从大气的氧气水平降低至约0.5至0.6%的期望水平,然而认为1%以下的氧气含量水平是合适的。这些循环数量也有效地将溶液中的溶解氧含量从约7至8ppm的大气水平降低至约0.3%或0.4%,对于对氧敏感的溶液而言认为这是可接受的水平。

[0138] 现在参考图6,进一步详细地描述制备小瓶120的可替换方法600。方法600从步骤605开始,其中利用已知的装料设备将溶液230填充至小瓶120中,然后利用塞子210(如在图2B中显示的)或利用已知的塞子插入装置的其他适当瓶盖部分地塞住。

[0139] 在步骤610,将已填充的小瓶210转移至冻干装置100的室112中。步骤610至665不需要在与步骤605相同的位置进行。然后在步骤615,可以通过控制系统130向可调节温度的流体供给136发送适当的控制信号,将搁板122的搁板温度设定为第一温度设定点。第一设定点可以是低于室温的温度,例如,高于或低于冻结温度,但是,例如低于约15°C或低于约10°C或12°C。

[0140] 在可替换的实施方式中,步骤615可以在步骤610之前或与其同时进行。步骤615也可以包括操作其他温度控制装置(如加热器和/或冷却器),以在室112内获得所期望的环境的设定温度。

[0141] 作为步骤615的部分或作为单独的步骤,在第一温度设定点使小瓶210静置预定的时间,如约15分钟至约45或60分钟之间,可选地约25分钟至约35分钟,可选地约30分钟。

[0142] 在步骤620,真空泵134在控制系统130的控制下运行,以排出室112的气体,将该室的压力降低至约10毫巴至约500毫巴之间的第一水平(设定点),可选地约40或50毫巴至300毫巴之间,可选地50毫巴至100毫巴。其作用是从室112内除去大部分或全部氧气,包括通过部分封闭的径向间隙215抽取的在小瓶120的顶部空间232中的氧气。相比于下面的步骤640所需的静置时间,步骤620仅需要进行较短的时间(例如,至少小一个数量级)。

[0143] 当在步骤620之前室112或小瓶120的温度是冻结温度以下(即,其中物质是冻结的)时,在排气步骤620期间的第一压力设定点可以选择为低于物质处于液态的压力。从而,在这种情况下,第一压力水平可以低至0.0001毫巴至10毫巴。这种低压力可以有助于更有效地从顶部空间232中除去氧。然而,这种低压力水平不会有有益于在小瓶中保持液体,因此,

对于非冻结物质而言,应避免这种低压力水平。如果第一温度设定点是冻结温度以下,那么根据这些实施方式,溶液230将在液态和冻结态之间反复转变。取决于溶液230对这些反复变化的敏感性,其可以是也可以不是所期望的。另外,在液态和冻结态之间的转变所用的另外的时间可以是显著的,尤其是当在过程600中乘以循环的数目时。

[0144] 然后,在步骤625,控制系统130控制来自惰性气体源132的惰性气体的供给,以将惰性气体排放至室112中,从而将室112的压力增加至约800毫巴至1000毫巴之间的第二水平(设定点)。优选地,第二压力水平稍低于大气压力(即,约900毫巴至约950毫巴),以便相对于外部大气,室112保持稍微的负压。

[0145] 与步骤625的压力增加同时或在其后,可以在步骤630将搁板温度和/或室温度设定为室温左右的第二温度设定点,如17°C至26°C,可选地,22°C至24°C。

[0146] 在步骤625,已将氮(例如,或其他惰性气体,如氩、氦或二氧化碳)排放至室112中后,在步骤640使小瓶120平衡预设定的时间段。该时间段可以在15至45或60分钟或20至40分钟的量级,优选约25至35分钟之间,可选地,约30分钟。例如,搁板温度达到第二设定点后,可以开始平衡期,或压力达到其新提出的设定点后,可以开始平衡期。替代地,在步骤630设定第二温度设定点后,而在搁板122和/或室112达到该第二温度设定点之前,可以开始步骤640的平衡期。该平衡使得在溶液230中的溶解氧能够与顶部空间232中较低的氧水平平衡,从而降低在溶液230中的溶解氧并增加顶部空间232中的氧气含量。然后可以在之后室112的排气中抽取在顶部空间232中增加的氧气含量,从而当重复排气和进气时,以非线性的渐近方式逐渐降低氧含量。

[0147] 在步骤645,控制系统130根据预设定(在控制系统130中)的工艺参数确定是否需要降温和减压、惰性气体排放、升温和平衡的进一步循环(即,步骤615至640)。如果需要进一步循环,那么重复步骤615至640。否则,控制系统130继续进行至步骤650,在步骤650将室112中的压力再次降低至如在步骤620中的约10至500毫巴(可选地40或50至300毫巴)。然后,与在步骤625相同,在步骤655,控制系统130将惰性气体排放至室中。

[0148] 因此步骤650和655是步骤620和625的仅一次重复,作为在步骤660的通过搁板122压紧,小瓶120将它们塞子完全插入之前的抽出氧的最后阶段(在没有进行平衡的情况下)。作为步骤660的一部分,控制系统130引起液压移动装置124垂直压紧搁板122,从而推进部分塞住的小瓶120(即,如在图2B中)完全进入小瓶开口225中,从而封闭顶部空间232,阻止进一步的气体转移。

[0149] 在搁板122已经压紧以密封小瓶120后,控制系统130引起液压移动装置124扩大搁板122,使得小瓶能够从室112卸除,转移至步骤665的压盖机(未显示)。盖的应用确保保持塞子210和小瓶120的瓶颈之间的密封。

[0150] 通常,方法600可以包括步骤615至640的至少8次循环的重复(例如对于至多约5mL或10mL的较小的小瓶),对于较大的小瓶(例如至多约20mL)至少12次的重复。对于甚至更大的小瓶尺寸,循环的数目可以进一步增加。测定这些循环重复的数量,以适合于使在顶部空间232中氧气含量从大气的氧气水平降低至小于0.6%(例如约0.01%至0.3%)的期望水平,然而认为1%以下的氧气含量水平是可接受的。这些循环数量也有效地使溶液中的溶解氧含量从约7至13ppm的大气水平降低至约0.01%或0.6%,对于对氧敏感的溶液而言认为这是可接受的水平。

[0151] 认为利用所描述的技术可达到的顶部空间232中氧气的低水平显著低于利用其他技术可获得的水平,其中在小瓶中存在液体制剂。另外,所描述的方法使得在整个小瓶制备过程中制剂的液体体积能够基本保持相同,除一些少量蒸发之外,例如按重量计在0.3-0.4%或更低的量级。

[0152] 取决于小瓶尺寸和顶部空间232中的初始氧气含量,较少或较多数量的步骤320至330或步骤615至640的循环可以是期望的。在一些情况下,认为2、3、4、5、6、7、9、10或11次循环将在降低包含在顶部空间232中的氧气对于对氧敏感的溶液230的可能的有害作用方面产生有益的效果。

[0153] 尽管在利用冻干装置100以进行所描述的方法的背景下描述实施方式,但是可以使用其他不是为专用于冻干而配置的合适的装置,只要这些装置具有:可密封的室、可控真空泵以在室中获得在约0.0001毫巴(如果使用冻结温度)或约10毫巴(用于高于冻结温度)至大气压(约1000毫巴)之间的压力、惰性气体排放能力、环境温度控制在17至26°C之间(优选20°C至25°C)以及具有机械装置(如液压搁板)用于将部分插入的塞子完全插入小瓶中以密封。在小瓶120暴露于大气水平的氧气之前进行小瓶的密封。

[0154] 应当注意,给出的小瓶尺寸不必包含相当于小瓶尺寸的液体230的量,而可以容纳小瓶120的或多或少的公称容量。例如,5mL和10mL的小瓶分别可以包含约4mL和9mL的液体230,而20mL的小瓶尺寸可以包含约15mL的液体230。从而参考小瓶尺寸作为近似容量(至低于小瓶的瓶肩的水平)的指示而不是必要地表明在这些小瓶120内所实际包含的液体230的体积。

[0155] 实施例

[0156] 为了检验在步骤320至330的实际循环数内在顶部空间中所期望的氧气水平,已经进行一些实验,在图4(对于5mL的小瓶)和图5(对于20mL的小瓶)的曲线图中显示了这些实验的结果,其数据分别列于下面的表1和表2中。利用相同的冻干装置,一些实验是在小的实验室级(即,约10个小瓶)的装置上进行的,一些更大的实验室级的实验是在为那些小的实验室级大致十倍的等级(即,100-150个小瓶)上进行的。实验也在使用10mL小瓶的实验室规模上进行,其结果列于下面的表3中。这些10mL的小瓶具有(外部)直径为20mm的瓶颈尺寸。

[0157] 将不同的温度设定点(在降压期间和在900毫巴下施加)用于根据方法300进行的实验中,已发现在18至24°C的范围内,已经发现温度约为22°C和24°C通常有助于顶部空间232中较低百分比的氧含量,认为这是由于在较高的温度下溶液中氧溶解度降低。也已经发现,较多的循环次数通常导致在顶部空间232中较低的氧气含量。

[0158] 表1

[0159]

顶部空间氧结果 (%O ₂)				
5 mL 小瓶—实验室规模		5 mL 小瓶—放大 (10×)		5 mL 小瓶—生产规模
8 个循环— 18 °C	12 个循环— —18 °C	8 个循环— 20 °C	8 个循环— 22 °C	8 至 10 个循环— (5 °C - 22 °C) (如每一次图 6 的循环)
0.278	0.378	0.769	0.640	8 次循环
0.737	0.440	0.854	0.288	Av.=0.76%
0.444	0.453	0.647	0.353	
0.217	0.651	0.936	0.572	
0.507	0.356	0.367	0.185	
0.061	0.671	0.778	0.745	10 次循环
0.558	0.717	1.466	0.596	

[0160]

0.317	0.563	1.281	0.544	Av.=0.74%
0.399	0.434	0.758	0.190	
0.864	0.514	0.894	0.985	

[0161] 表2

[0162]

顶部空间氧结果 (%O ₂)			
20 mL 小瓶—实验室规模		20 mL 小瓶—放大 (10×)	20 mL 小瓶—生产规模
8 个循环— 18 °C	12 个循环— —18 °C	12 个循环—24 °C	8 至 12 个循环— (5 °C - 24 °C) (如每一个图 6 的循环)
1.223	1.135	0.607	8 次循环
1.447	0.970	0.661	Av.=0.45%
1.303	1.002	0.638	
1.228	1.123	0.690	
1.456	1.238	0.619	
1.413	1.054	0.720	12 次循环
0.974	1.188	0.552	Av.=0.21%
1.397	1.045	0.718	
1.429	1.114	0.600	
1.528	1.043	0.554	

[0163] 表3

[0164]

顶部空间氧结果 (%O ₂)
10mL小瓶—实验室规模
6次循环— (5°C-22°C)
0.25%
0.12%
0.06%

0.20%
0.09%
0.33%
0.20%
0.18%
0.13%
0.19%
Av. = 0.18%

[0165] 用于10mL小瓶的循环条件(根据图6的过程)是:

[0166] 1. 搁板温度:5°C

[0167] 2. 平衡:30min

[0168] 3. 压力:100毫巴

[0169] 4. 排放压力(氮):900毫巴

[0170] 5. 搁板温度:22°C

[0171] 6. 平衡:30min

[0172] 7. 重复步骤:1至6(6次)

[0173] 观察到对于蒸发速率,与13mm(OD)的小瓶瓶颈尺寸相比,使用20mm(OD)小瓶瓶颈尺寸的过程更有效。也发现使用圆顶(igloo)形的塞子(即,具有比其他塞子的两个相对的缝隙更宽的单独的缝隙)降低蒸发速率。

[0174] 虽然通过进行步骤320至330或615至640的大量循环(即,比如超过30)理论上可以实现顶部空间232中接近零的氧气含量,但是在如此进行时存在实际的局限性,因为每次循环需要用于使溶液230和顶部空间232之间的氧水平平衡的时间段。

[0175] 对于图6所描述的相关的方法,进行一些更大规模的试验(使用336个20mL小瓶和1666个5mL小瓶)。为了增加在商业生产规模实现足够低的顶部空间氧水平的可能性,采用改进的方法。

[0176] 在下面的表4中提供了按照方法300和方法600的试验(分别为图3和图6)测定的顶部空间氧水平的比较。对于表4中“图3的循环”的结果是从上面表1和表2中标有“10倍放大”的列中得出的。

[0177] 表4

实验	小瓶尺寸	循环次数	搁板温度	平均顶部空间氧	平均重量损失
[0178] 图3的循环	5 mL	8	22 °C	0.54%	0.41%
图6的循环	5 mL	8 至 12	5 °C - 22 °C	0.20%	0.43%
图3的循环	20 mL	12	24 °C	0.64%	0.38%
[0179] 图6的循环	20 mL	8 至 12	5 °C - 24 °C	0.30%	0.37%
图6的循环	10 mL	6	5 °C - 22 °C	0.18%	0.38%

[0180] 顶部空间氧水平平均为0.20%和0.30%,下面的数据范围高于和低于这些水平。

在方法600的试验中达到了接近于0.01%的最低顶部空间氧水平。

[0181] 所有的实验使用由Leybold-Heraeus GmbH制造的冻干装置进行,其具有以下特征:

[0182] ■内室尺寸:950x 800x 4mm(直径x长度x厚度)

[0183] ■产品搁板:7个搁板,1个发热盘600x 450mm

[0184] ■导热介质:硅油Baysilon M3

[0185] ■真空泵标称流速:38m²/h(在大气压下)

[0186] ■连接至氮气供给的进气口

[0187] 使用基于激光的无损探伤技术进行氧气含量的测量。由测定的氧气含量计算溶液中溶解氧的水平。

[0188] 整个说明书的词语“包括”或诸如“包含”或“含有”的变体将理解为意味着包含所述的部件、整体或步骤,或部件的组、多个整体或步骤,然而并不排除任何其他部件、整体或步骤,或部件的组、多个整体或步骤。

[0189] 已经包括在本说明书中的文献、记录、材料、设备、制品等的任何讨论仅是为了提供用于本发明的背景的目的。并不认为任何或所有这些内容允许形成为现有技术基础的部分或是存在于本申请每项权利要求的优先日之前的本发明相关领域的公知常识。

[0190] 在没有背离本发明广泛描述的范围的情况下,可以进行所描述的实施方式的一些变形和/或改变。因此,在所有方面中应当认为所描述的实施方式是示例性的,而不是限制性的。

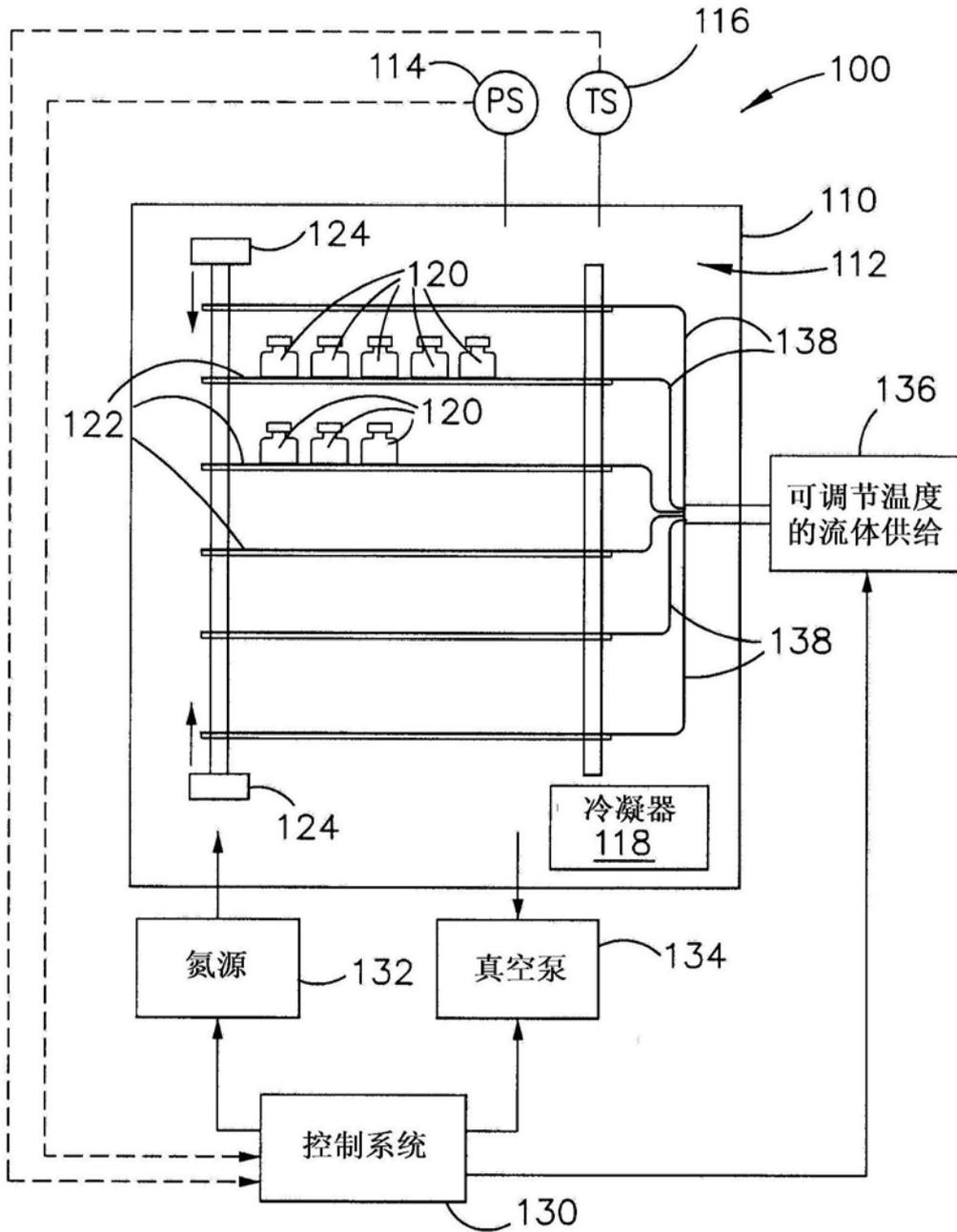


图1

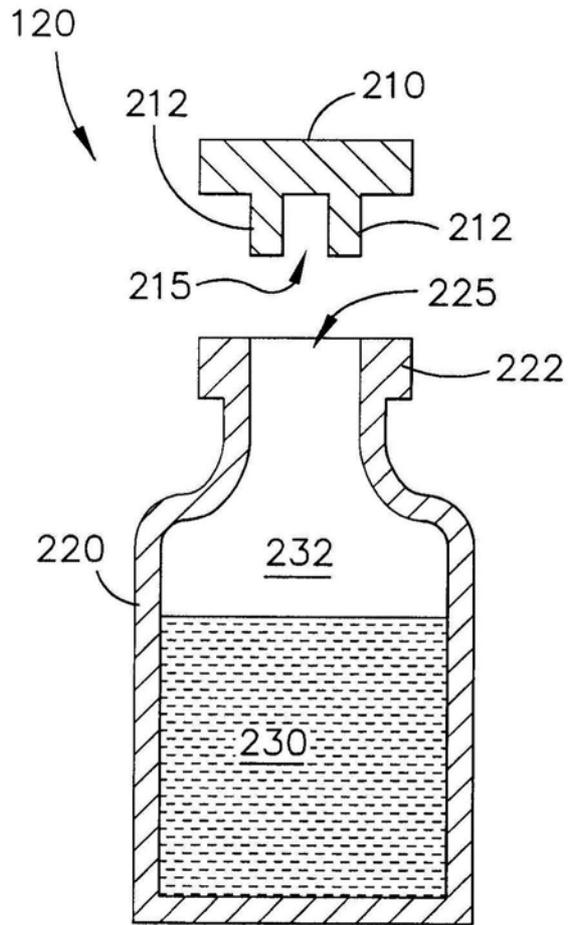


图2A

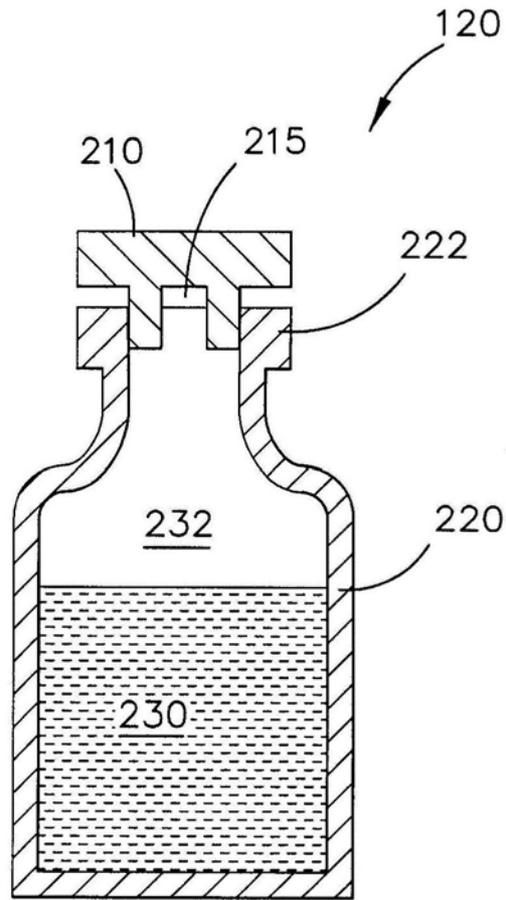


图2B

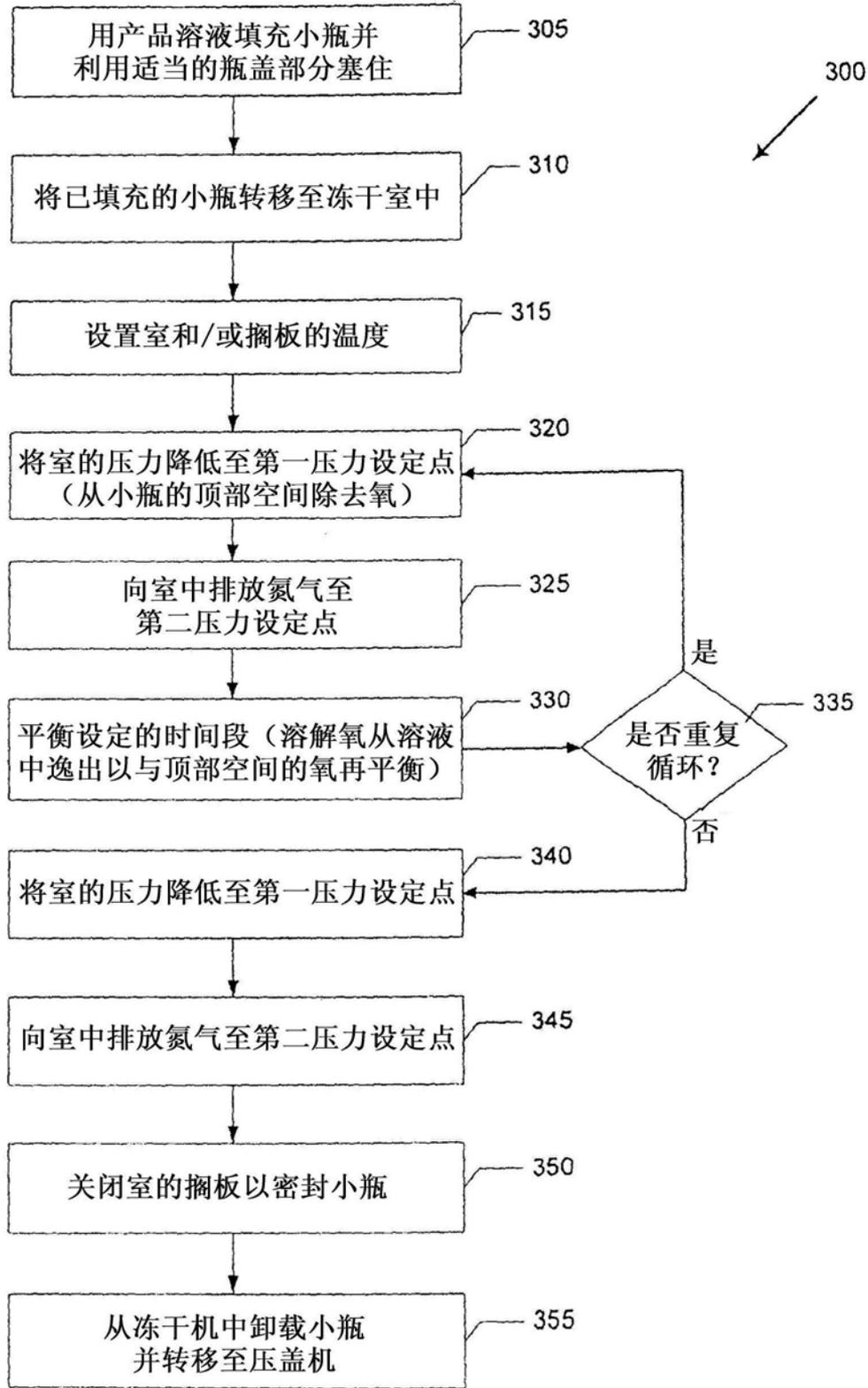


图3

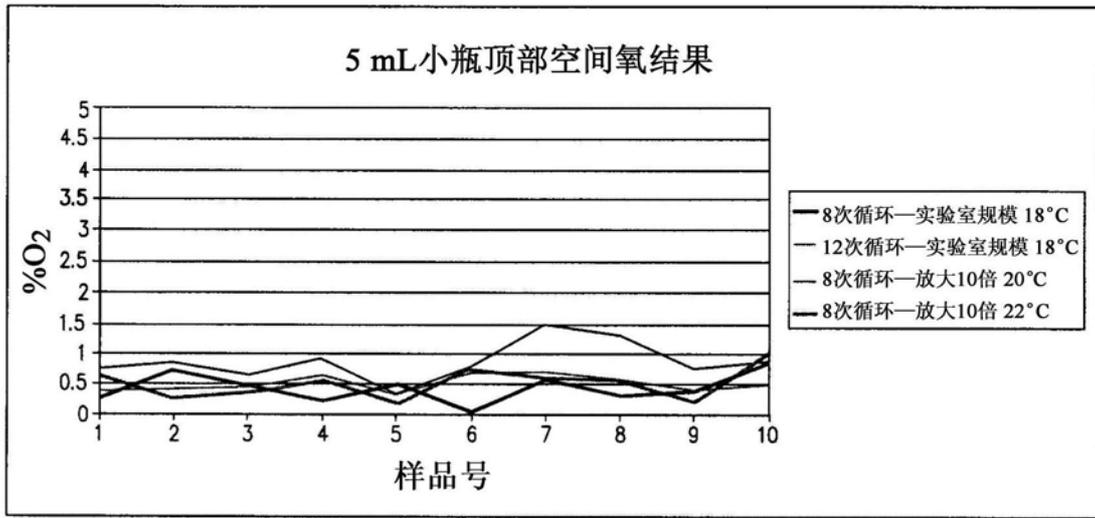


图4

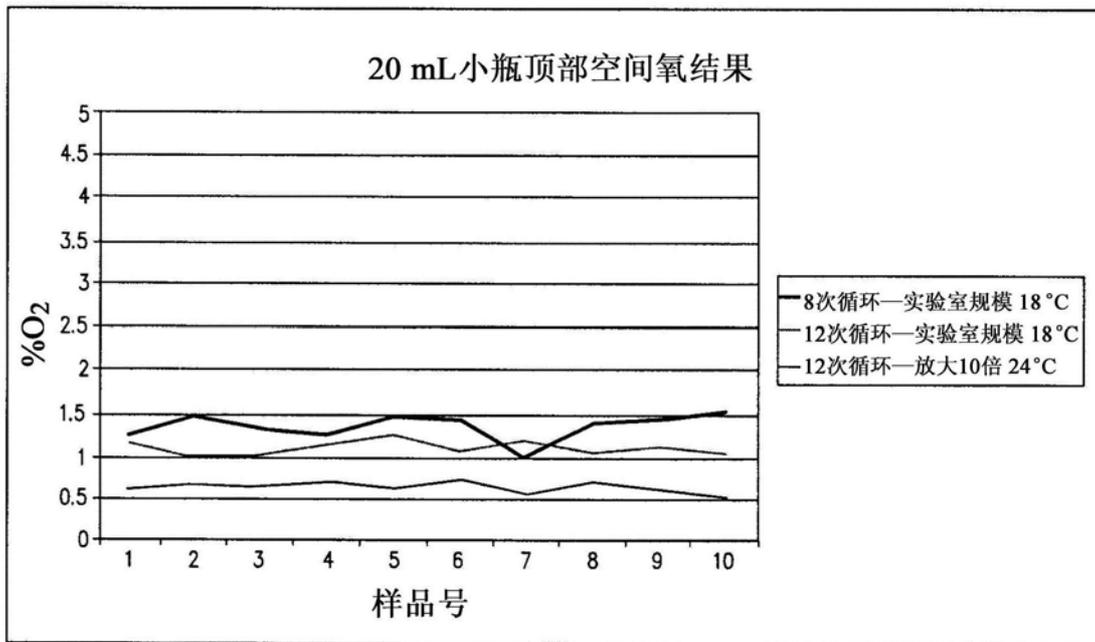


图5

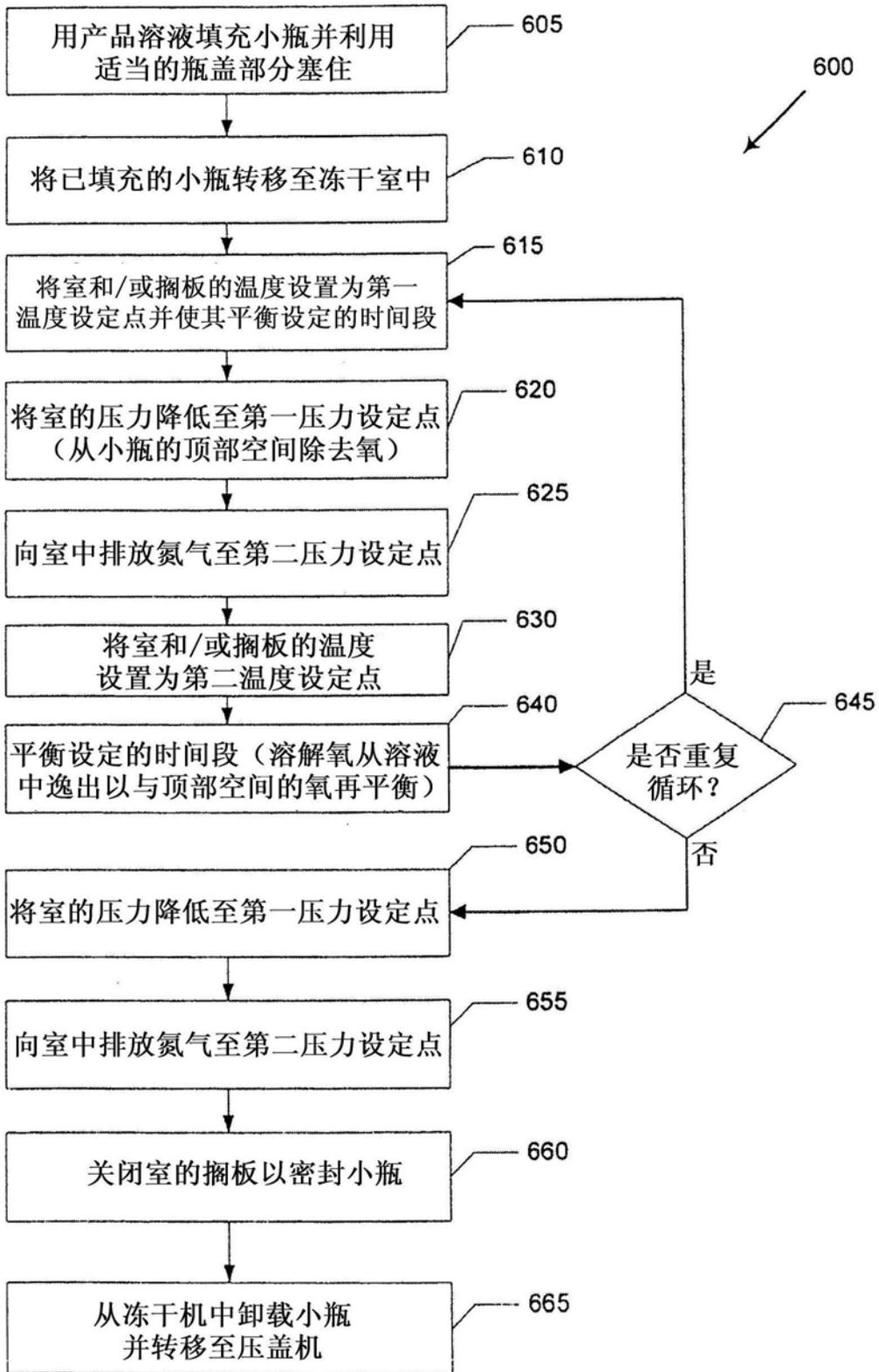


图6