



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825939.4

[43] 公开日 2005 年 4 月 20 日

[11] 公开号 CN 1608051A

[22] 申请日 2002.10.23 [21] 申请号 02825939.4
[30] 优先权
[32] 2001.10.24 [33] US [31] 60/346,250
[86] 国际申请 PCT/US2002/033894 2002.10.23
[87] 国际公布 WO2003/035623 英 2003.5.1
[85] 进入国家阶段日期 2004.6.22
[71] 申请人 塞普拉科有限公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 C·H·塞纳纳亚克
G·J·塔诺里 H·S·威尔金逊
R·P·巴卡勒 A·A·兹罗塔
K·萨兰特斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 拆分氨氯地平外消旋体的方法

[57] 摘要

本发明涉及通过非水溶剂例如 N,N'-二甲基乙酰胺的存在下用酒石酸沉淀而将外消旋氨氯地平拆分为对映异构体富集的成分的方法。酒石酸：氨氯地平的摩尔比优选小于 0.25：1.0 大于 0.75：1.0。

ISSN 1008-4274

1. 一种光学富集外消旋氯氮地平的方法，包括从含有氯氮地平，二甲基乙酰胺，和 D-或 L-酒石酸的溶液中沉淀出氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物，从而将氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物沉淀物富集成一种氯氮地平对映异构体。
2. 权利要求 1 的方法，其中氯氮地平 and D-或 L-酒石酸在开始时在溶液中以小于每摩尔氯氮地平 0.3 摩尔酒石酸的比例存在。
3. 权利要求 1 的方法，其中氯氮地平 and D-或 L-酒石酸在开始时在溶液中以大于每摩尔氯氮地平 0.7 摩尔酒石酸的比例存在。
4. 权利要求 1 的方法，其中氯氮地平 and D-或 L-酒石酸在开始时在溶液中以大约等摩尔量存在。
5. 权利要求 1 的方法，其中氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物被富集为 S-(-)-氯氮地平 D-半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物。
6. 权利要求 1 的方法，其中溶解氯氮地平 and 酒石酸的溶剂基本上由二甲基乙酰胺组成。
7. 权利要求 1 的方法，进一步包括用 pH 至少 8 的水溶液处理氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物，将氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺转化为氯氮地平游离碱。
8. 权利要求 7 的方法，其中如下完成沉淀物向氯氮地平游离碱的转化：
- a. 在基本上由甲基叔丁基醚，乙酸乙酯，甲苯，乙酸异丙酯，或者其任何组合组成的有机溶剂中悬浮沉淀物；
- b. 使悬浮液接触碱性水溶液，将酒石酸根离子萃取到水溶液中；
- 和
- c. 通过减小有机溶剂体积和加入非极性有机溶剂而从有机溶剂中沉淀出氯氮地平游离碱。
9. 权利要求 8 的方法，其中所述非极性有机溶剂包括脂族烃溶剂。
10. 权利要求 9 的方法，其中所述脂族烃溶剂选自正己烷，正庚烷，和正辛烷。
11. 含有结晶的 S-(-)-氯氮地平 D-半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶

剂化物的组合物,其中组合物中至少 80%的氯氮地平是 S-(-)-氯氮地平。

12. 权利要求 11 的组合物,其中组合物中至少 90%的氯氮地平是 S-(-)-氯氮地平。

5 13. 权利要求 11 的组合物,其中组合物中至少 97%的氯氮地平是 S-(-)-氯氮地平。

14. 含有结晶的 R-(+)-氯氮地平 L-半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物的组合物,其中组合物中至少 80%的氯氮地平是 R-(+)-氯氮地平。

10 15. 权利要求 14 的组合物,其中组合物中至少 90%的氯氮地平是 R-(+)-氯氮地平。

16. 权利要求 14 的组合物,其中组合物中至少 97%的氯氮地平是 R-(+)-氯氮地平。

15 17. 基本上由富集至手性酸的一种对映异构体至少是 90%的氯氮地平与手性酸的加成盐的溶剂化物组成的组合物,其中组合物是自由流动的固体。

18. 权利要求 17 的组合物,其中所述加成盐是氯氮地平半酒石酸盐。

20 19. 权利要求 17 的组合物,其中所述溶剂化物是二甲基乙酰胺溶剂化物。

20. 权利要求 17 的组合物,其中所述氯氮地平的加成盐的溶剂化物是氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物。

21. 权利要求 17 的组合物,其中所述自由流动的固体是粉末或颗粒固体。

25 22. 权利要求 17 的组合物,其中组合物中至少 80%的氯氮地平是 S-(+)-氯氮地平。

23. 含有结晶的氯氮地平或者其颗粒状盐或者水合物,和一种或多种药学可接受载体的固体药物片剂,其中组合物中至少 80%的氯氮地平是 S-(+)-氯氮地平。

30 24. 从富集至手性酸的一种对映异构体至少是 90%的氯氮地平与手性酸的加成盐纯化氯氮地平游离碱的方法,包括:

a. 在基本上由一种或多种没有氯化的基本上与水不混溶的有机

溶剂组成的液体中悬浮所述加成盐;

b. 使所述液体接触碱性水溶液, 将酒石酸根离子萃取到水溶液中; 和

c. 通过至少部分去除液体并且加入非极性有机溶剂而从有机溶剂
5 沉淀出氯氮地平游离碱。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述一种或多种没有氯化的基本上与水不混溶的有机溶剂选自甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、或者它们的任何混合物。

拆分氨氯地平外消旋体的方法

发明领域

- 5 氨氯地平是一种低钙通道的长效二氢吡啶-型抑制剂，用于治疗高血压和冠状供血不足。氨氯地平包含一个不对称碳。钙通道阻断活性主要在于 S-(-) 氨氯地平对映异构体。本发明涉及通过用酒石酸沉淀而将外消旋体氨氯地平拆分成它的 R-(+) 和 S-(-) 对映异构体的方法。

发明背景

- 10 Campbell 等人的美国专利 No. 4, 572, 909 描述了外消旋体氨氯地平 (3-乙基-5-甲基-2-(2-氨基乙氧基甲基)-4-(2-氯代苯基)-1, 4-二氢-6-甲基-3, 5- 吡啶二羧酸酯) 的合成以及其作为钙通道抑制剂的活性。Arrowsmith 等, J. Med. Chem., (1986) 29, 1696-1702 中描述了测定氨氯地平对映异构体抗钙-诱导的鼠主动脉钾-去极化溢缩的
15 钙拮抗剂活性的体外测定结果。作者主张 (-) 立体异构体在拮抗钙-诱导的溢缩作用中活性是外消旋混合物的两倍。S 绝对构型是 (-) 旋光形式。Goldmann, J Med. Chem., (1992) 35, 3341-44。美国专利 No. 6, 057, 344 中描述了光学纯 S-(-)-氨氯地平用于治疗高血压和咽峡炎的可用性。
- 20 虽然 R-(+)-氨氯地平没有表现出什么作为钙通道阻断剂的活性，但它不是药惰性的，而是平滑肌细胞移行的有效抑制剂。Chahwala 等人的 WO 95/05822 (现在的美国专利 No. 6, 080, 761)。理想地，使用氨氯地平优选的方式应该是施用基本上没有 R-(+) 对映异构体的 S-(-) 对映异构体。Young 的美国专利 No. 6, 057, 344。不过，目前没有
25 含有基本上没有 R-(+) 对映异构体的 S-(-) 氨氯地平的氨氯地平产品。参见，例如，NORVASC®，其活性成分是外消旋体阿罗地平苯磺酸盐。

- 30 制备对映异构体纯氨氯地平的方法集中于拆分外消旋体的方法，即，通过立体选择性沉淀分离氨氯地平或者氨氯地平合成中间体的外消旋体混合物的对映异构体的方法。这样的方法是公知的。参见 Arrowsmith 的 EP 331 315 A2 (辛可尼丁对氨氯地平中间体的拆分)。

Spargo 描述了通过加入 D-或 L-酒石酸而在二甲亚砜(DMSO)溶剂中形成沉淀而拆分外消旋体氯氮地平的方法。WO 95/25722 (现在的美国专利 No. 6, 046, 338)。得到的沉淀物由 2: 1: 2 比例的氯氮地平: 酒石酸: DMSO 组成, 称作氯氮地平半酒石酸盐 DMSO 一溶剂化物。

- 5 Spargo 任选地允许以优选是 DMSO 体积的 0.2%至 6 % 的量存在辅助溶剂。据教导, 合适的辅助溶剂包括二甲基乙酰胺, 二甲基甲酰胺(DMF), 乙腈和四氢呋喃(THF)。Spargo 进一步描述了通过用 NaOH 水溶液萃取二氯甲烷(DCM)中的氯氮地平半酒石酸盐 DMSO 一溶剂化物去除酒石酸根之后用己烷沉淀的方法, 第二次处理氯氮地平半酒石酸盐
- 10 DMSO 一溶剂化物而获得结晶氯氮地平游离碱的方法。

- 但是, 使用 DMSO 使得 Spargo 的方法不适合对映异构体氯氮地平的大规模 (千克)常规生产。FDA 指南指出 DMSO 残留浓度高于 0.5% 只有在令人信服的说明的情况下才是可接受的。Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA, 1999 年 9 月, 9 页。因此,
- 15 本领域认识到拆分氯氮地平的商业上可接受大规模方法的需求。

发明概述

- 一方面, 本发明涉及光学富集外消旋体氯氮地平的方法, 包括从含有氯氮地平 and D-或 L-酒石酸的溶液沉淀出氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物, 从而将氯氮地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂
- 20 化物沉淀物富集成一种氯氮地平对映异构体。在一些实施方案中, 沉淀物中两种氯氮地平对映异构体的比例至少是 8: 1, 优选至少 9: 1, 或者甚至至少 20: 1。

- 另一方面, 本发明涉及含有 S-(-)-氯氮地平 D-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物或者, 可选地, R-(+)-氯氮地平 L-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化
- 25 物的结晶组合物, 其中所述结晶组合物中至少 80%的氯氮地平是主要对映异构体。优选地, 所述结晶组合物中至少 90%的氯氮地平是主要对映异构体。更优选地, 所述结晶组合物中至少 97%的氯氮地平是主要对映异构体。最优选地, 所述结晶组合物中至少 99%的氯氮地平是主要对映异构体。

- 30 在另一个实施方案中, 本发明涉及固体药物剂型, 含有光学活性氯氮地平或者其药学可接受盐或水合物, 和载体基质, 并且涉及这样的剂型的制备方法。在一些优选的实施方案中, 剂型中至少 80%的光学活性

氯氟地平是 S-(-)-氯氟地平, 优选至少 90%, 或者甚至 95% 或者更多。

本发明的详细描述

本发明的基础是通过用 D-或 L-酒石酸从 N, N'-二甲基乙酰胺(下文称作二甲基乙酰胺或 DMAC)沉淀对氯氟地平的拆分适合对映异构体富集的氯氟地平的大规模生产的发现。

本发明包括进一步的发现, 即挥发性疏水性没有氯化的溶剂例如甲基叔丁基醚(MTBE), 乙酸乙酯, 甲苯, 或乙酸异丙酯在氯氟地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物的第二次处理中是有用的。

本发明拆分方法提供了光学活性氯氟地平的固体形式(例如, 颗粒剂或粉末剂)。

I. 光学富集外消旋体氯氟地平的方法

一般情况下, 本发明方法包括从含有氯氟地平和 D-或 L-酒石酸的溶液中形成氯氟地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物沉淀物, 从而将氯氟地平半酒石酸盐二甲基乙酰胺一溶剂化物沉淀富集为氯氟地平的一种对映异构体。然后将氯氟地平的的对映异构体, 或者其药学可接受盐或游离酸与药学可接受载体一起制成固体片剂。

A. 氯氟地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物的沉淀

在一个实施方案中, 可以如下形成氯氟地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物沉淀。该实施方案中绝对浓度只是举例, 并且可以根据常规实验测定加以变化。将外消旋氯氟地平游离碱溶解于含有 DMAC 的溶剂。该溶剂含有足量的 DMAC 以减少氯氟地平的 DMAC 溶剂化物结晶, 例如, 至少 50% DMAC, 优选至少 80%, 至少 90%, 大约 100% DMAC, 或者另外基本上由 DMAC 组成, 并且可以含有例如大约 0.55 M 浓度的氯氟地平溶质。如果起始物是氯氟地平酸加成盐, 例如氯氟地平苯磺酸盐, 通过本领域公知的任何合适的技术能形成游离碱, 例如用 NaOH 水溶液萃取 MTBE (例如, 大约 0.25 M) 中的氯氟地平盐悬浮液, 接着通过真空蒸馏将得到的游离碱浓缩。向溶剂中的游离碱溶液加入 D-或 L-酒石酸。酒石酸可以作为固体或者, 优选地, 作为在 DMAC 中的溶液、用来溶解氯氟地平的溶剂、或者任何其他合适的溶剂的、任选地浓度大约 0.55 M 的溶液加入。使用 D-酒石酸将 S-(-)-氯氟地平沉淀为 S-(-)-氯氟地平 D-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物, 以及用 L-酒石酸将 R-(+)-氯氟地平沉淀为 R-(+)-氯氟地平 L-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物。酒石酸与外

消旋氨氯地平的比例优选小于大约 0.3 摩尔酒石酸 / 摩尔外消旋氨氯地平或者大于约 0.7 摩尔酒石酸 / 摩尔外消旋氨氯地平。

在室温下或者在最高达 80℃ 的温度下, 例如 60℃ 和 80℃ 之间, 优选 70℃, 可以将混合物例如搅拌 3 至 5 小时, 冷却时氨氯地平盐从溶液中结晶出来, 得到的结晶可以从溶液中过滤分离, 优选在室温下进行。结晶可以例如依次用 DMAC 和 MTBE 洗涤, 真空干燥, 称重, 并且测定光学纯度。上述方法可以用于氨氯地平大规模 (1 千克或更大) 拆分。

当实施本发明的方法时, 可以实现大约 80% 理论产率和 99.5% 对映异构体纯度。本领域技术人员明白对映异构体纯度象 80% 这样低的拆分是有用的; 但是, 90% 或 99% 对映异构体纯度是所期望的。

在 DMAC 中使用 1: 1 摩尔比能获得实施上述方法的极好结果。当酒石酸与氨氯地平的比例低时, 例如, 每摩尔氨氯地平 0.25 摩尔或更少酒石酸, 或者高, 例如, 每摩尔氨氯地平 0.75 摩尔或更多摩尔酒石酸, 则外消旋氨氯地平拆分到好的至极好的光学特异性, 例如, 提供至少 90% 对映异构体过量。但是, 当酒石酸与氨氯地平的比例在 0.25-0.75: 1.0 之间, 则外消旋混合物一般不好拆分。例如, 使用 0.5 : 1.0 的酒石酸: 氨氯地平之比导致小于 80% 对映异构体纯度。

不想受到任何理论的束缚, 可以得到上述结果, 因为两种对映异构体的半酒石酸盐是不溶的因而沉淀, 而一种对映异构体的一酒石酸盐高度溶解, 而另一种对映异构体的一酒石酸盐不形成至任何令人满意的程度。高于室温的温度下, 例如 60℃ 和 80℃, 优选 70℃, 所述盐混合物的平衡提供增大的溶解机会、平衡、甚至期望的含有至少 90% 对映异构体过量的氨氯地平盐形式的优选结晶。

B. 对映异构体氨氯地平游离碱的沉淀

通过在基本上与水不可混溶的溶剂中悬浮, 用 NaOH 水溶剂洗涤, 通过加入高非极性溶剂例如烃类溶剂, 优选脂族烃溶剂以沉淀的方法, 能从富集的氨氯地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物获得对映异构氨氯地平游离碱。

在一个举例的实施方案中, 以大约 0.15 M 的浓度将富集的氨氯地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物悬浮于 MTBE, 并且依次用 0.2 体积的 NaOH 水溶液和 0.2 体积的水萃取。然后通过真空蒸馏和通过加入等体积的正己烷完成产物的沉淀而将溶液浓缩大约 3 倍。除了 MTBE 之外

或者代替 MTBE 能使用的其他合适的溶剂包括乙酸乙酯、 甲苯、二甲苯、乙酸异丙酯等,或者两种或多种这样的溶剂的任何混合物。也可以使用其他合适的碱性水溶液,例如, pH 高于 8, 优选高于 9, 或者甚至高于 10, 代替 NaOH 溶液, 这一点是本领域技术人员明白的。能用
5 来促使氨氯地平游离碱沉淀的其他合适的溶剂包括正己烷和正辛烷, 以及溶剂混合物例如轻石油 (ligroin), 石油醚, 等。

在一些实施方案中, 上述方法提供的产率是大约 85% 理论产率, 氨氯地平的对映异构体纯度大于 99.9%。

该方法还能用于从氨氯地平的盐例如阿罗地平苯磺酸盐而不是氨
10 氯地平半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物产生游离碱, 这一点是本领域技术人员明白的。在一些这样的实施方案中, 氨氯地平盐是氨氯地平的酸加成盐, 并且手性酸富集至至少 90% 对映异构体过量。

C. 固体剂型

适合口服的光学活性氨氯地平制剂可以是胶囊剂, 扁囊剂, 丸剂,
15 片剂等形式, 每个含有预定量的作为活性成分的氨氯地平。

在口服给药的固体剂型 (胶囊, 片剂, 丸剂等) 中, 光学活性氨氯地平与一种或多种药学可接受载体混合, 例如柠檬酸钙或磷酸二钙, 和/或下面的任何一种: (1) 填料或填充剂, 例如淀粉, 乳糖, 蔗糖, 葡萄糖, 甘露糖醇, 和/或唾液酸; (2) 粘合剂, 例如, 羧甲基纤维素, 藻酸盐,
20 明胶, 聚乙烯吡咯烷酮, 蔗糖和/或阿拉伯胶; (3) 湿润剂, 例如甘油; (4) 崩解剂, 例如琼脂-琼脂, 碳酸钙, 马铃薯或木薯淀粉, 藻酸, 某些硅酸盐, 和碳酸钠; (5) 溶液缓速剂, 例如石蜡; (6) 促吸收剂, 例如季铵盐化合物; (7) 湿润剂, 象, 例如十六烷基醇和一硬脂酸甘油酯; (8) 吸收剂, 例如高岭土和膨润土粘土; (9) 润滑剂, 例如滑石, 硬脂酸钙,
25 硬脂酸镁, 固体聚乙二醇, 月桂基硫酸钠, 及其混合物; 和 (10) 着色剂。在胶囊, 片剂和丸剂的情况下, 药物组合物还可以含有缓冲剂。类似类型的固体组合物还可以用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充物, 使用象乳糖或奶糖, 以及高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂。

通过压制或模制可以制备片剂, 任选地使用一种或多种辅助成分。
30 使用粘合剂 (例如, 明胶或羟丙基甲基纤维素), 润滑剂, 惰性稀释剂, 防腐剂, 崩解剂 (例如, 淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠), 表面活性剂或分散剂可以制备压制的片剂。通过在合适的机器中将用

惰性液体稀释剂湿润的粉末化化合物的混合物模制可以制备模制片剂。

5 本发明的药物组合物的片剂，和其他固体剂型，例如胶囊，丸剂等，可以任选地划线或者用包衣和外壳，例如肠衣和制药领域公知的其他包衣制备。它们还可以这样被配制以提供其中氯氮地平缓慢释放或控制释放，利用，例如，提供期望的释放分布的各种比例的羟丙基甲基纤维素，其他聚合物基质，脂质体和/或微球体。它们还可以被灭菌，例如通过截留细菌的过滤器过滤，或者就在使用之前能溶解于无菌水，或者其他一些无菌可注射介质的灭菌固体组合物形式中掺入灭菌剂。10 这些组合物还可以任选地含有不透明剂，并且可以是只释放氯氮地平，或者优先地，在消化道的某些部位，任选地，以缓释方式释放，的组合物。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡类。氯氮地平还可以是微胶囊形式，如果适当，含有一种或多种上述赋形剂。

除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以含有佐剂，例如湿润剂，15 乳化剂和悬浮剂，甜味剂，调味剂，着色剂，香料和保鲜剂。

与氯氮地平固体剂型有关的另外的信息可以参见美国专利 Nos. 4,879,303、5,178,867、和 6,057,344。

具体实施方式

实施例

20 现在一般性描述本发明，参照下面的实施例更容易理解，实施例只是为了说明本发明的某些方面和实施方案的目的，而不是要限制本发明。

实施例 1: S-(-)-氯氮地平 D-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物

25 向搅拌的阿罗地平苯磺酸盐(200 克, 0.353 摩尔)的甲基叔丁基醚(1.3 升)的悬浮液加入氢氧化钠水溶液(1 N, 530 毫升)。将反应混合物搅拌 20-30 分钟，之后让含水层和有机层分离。去除含水层之后，向有机层加入水(220 毫升)并且将混合物搅拌 20 分钟。再次去除含水层并且通过真空蒸馏将有机层浓缩至其原来体积的大约三分之一。收集有机层并且通过蒸馏浓缩至其原来体积的大约三分之一。30 然后浓缩物与 N,N-二甲基乙酰胺(DMAC, 650 毫升)混合并且通过真空蒸馏进一步浓缩直到浓缩物的温度升高 10-15℃。让浓缩物平衡至室温和室压之后加给搅拌的 D-酒石酸(55.12 克, 0.367 摩尔)的 N,N-二甲基

乙酰胺(650 毫升)溶液。将得到的浆液搅拌 3-5 小时之后过滤。依次用二甲基乙酰胺(650 毫升)和甲基叔丁基醚(650 毫升)洗涤残留的结晶固体后,在 40-50℃下真空干燥 8-16 小时,得到 S-(-)-氯氯地平 D-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物(85.5 克, 41% 产率, 98.98%对映异构体纯度, > 99%化学纯度)。

实施例 2: S-(-)-氯氯地平游离碱

向搅拌的 S-(-)-氯氯地平 D-半酒石酸盐 DMAC 一溶剂化物(81.1 克, 0.142 摩尔)的甲基叔丁基醚(960 毫升)的悬浮液加入氢氧化钠水溶液(1 N, 220 毫升)。将反应混合物搅拌 20-30 分钟,之后让含水层和有机层分离。去除含水层之后,向有机层加入水(220 毫升)并且将混合物搅拌 20 分钟。再次去除含水层并且通过真空蒸馏将有机层浓缩至其原来体积的大约三分之一。让浓缩物平衡至室温和室压之后加入庚烷(320 毫升),将得到的浆液搅拌 1-2 小时。过滤浆液,用庚烷(500 毫升)洗涤残留的结晶固体。晶体在 40-50℃下真空干燥 8-16 小时,得到 S-(-)-氯氯地平游离碱(49.10 克, 85% 产率, 99.96%对映异构体纯度, > 99%化学纯度)。

本领域技术人员明白,或者能确定应用不超出常规实验,很多等同于本文描述的本发明具体实施方案。下面的权利要求书意在包括这样的等同物。

本说明书中引述的所有的参考文献、公开物和专利文献在这里引入本文作参考。