

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

A61K 9/127

A61K 31/135

A61P 25/16 A61P 25/24

A61P 25/28

[21] ZL 专利号 95195853.4

[45]授权公告日 2002年5月8日

[11]授权公告号 CN 1084186C

[22]申请日 1995.10.20 [24]颁证日 2002.5.8

[21]申请号 95195853.4

[30]优先权

[32]1994.10.24 [33]HU [31]3073/94

[86]国际申请 PCT/HU95/00052 1995.10.20

[87]国际公布 WO96/12472 英 1996.5.2

[85]进入国家阶段日期 1997.4.24

[73]专利权人 奇诺英药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

[72]发明人 M·美茨 J·加阿勒 G·施卡茨

G·施贝尼 T·马玛洛斯 K·马格亚

J·兰格耶尔 I·萨特马里 A·突里

[56]参考文献

WO8909051 1989.10.5 A61K31/35

CA116;91304 1992. 1. 1 During Mathew J. 等. Biochemical and behavioral recovery in a rodent model of Parkinson's disease fol

审查员 张 伟

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李华英

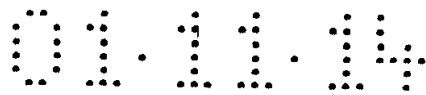
权利要求书2页 说明书9页 附图页数6页

[54]发明名称 含司来吉兰的脂质体组合物

[57]摘要

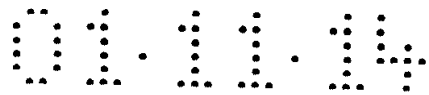
本发明提供含有(-)-N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐作为活性成分的脂质体组合物。该组合物含有0.1-40% wt. 司来吉兰(-)-N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐;2-40% wt. 脂质,优选磷脂;0-10% wt. 胆甾醇;0-20% wt. 醇;0-25% wt. 二醇;0-3% wt. 抗氧化剂;0-3% wt. 防腐剂;0-2% wt. 粘度调节剂;0-50% wt. 环糊精或环糊精衍生物和30-90% wt. 水。本发明涉及含所述脂质体组合物的药物组合物,如果需要它还含有常用的填充剂、稀释剂和其它辅助剂,优选呈口服、经非胃肠道和透皮施用形式。本发明提供含司来吉兰和/或其盐的脂质体组合物制剂的制备方法。因此本发明的脂质体组合物可用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、抑郁症、中风、运动病或骨髓炎。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 脂质体组合物，特征在于含有司来吉兰，即(-)-N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐作为活性成分。
2. 脂质体组合物，特征在于含有
0.1-40%wt. 司来吉兰，即(-)-(N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐；
2-40%wt. 脂质；
0-10%wt. 胆甾醇；
0-20%wt. 醇；
0-25%wt. 二醇；
0-3%wt. 抗氧化剂；
0-3%wt. 防腐剂；
0-2%wt. 粘度调节剂；
0-50%wt. 环糊精或环糊精衍生物和
30-90%wt. 水。
3. 权利要求1或2的组合物，特征在于含有0.1-20%wt. 司来吉兰和/或其盐。
4. 权利要求3的组合物，特征在于含有0.1-10%wt. 司来吉兰和/或其盐。
5. 权利要求1或2的组合物，特征在于在单层或多层载体中含有至少10%wt. 的司来吉兰和/或其盐，并且司来吉兰的余量需以游离形式或饱和溶液形式至100%wt.。
6. 权利要求2的组合物，特征在于所述脂质为磷脂。
7. 权利要求6的组合物，特征在于所述磷脂为磷脂酰胆碱和/或异磷脂酰胆碱和/或磷脂酰丝氨酸和/或磷脂酰乙醇胺和/或磷脂酰肌醇。
8. 权利要求2的组合物，特征在于含乙醇或异丙醇作为醇；丙二醇或聚乙二醇作为二醇；生育酚或丁基羟基苯甲醚作为抗氧化剂；吉马本作为防腐剂；卡波泊尔作为粘度调节剂。



9. 权利要求 2 的组合物, 特征在于含有 α -环糊精, β -或 γ -环糊精, 水溶性环糊精聚合物, 甲基化的、羟丙基化的或琥珀酰甲基化的环糊精衍生物或者它们的混合物作为环糊精和/或环糊精衍生物。

10. 药物组合物, 特征在于含有权利要求 1 或 2 的脂质体组合物, 并根据需要还含有常用的填充剂、稀释剂或其它辅助剂。

11. 权利要求 10 的药物组合物, 其为透皮施用形式。

12. 含司来吉兰和/或其盐的脂质体组合物制剂的制备方法, 特征在于从含脂溶性成分的有机溶剂混合物中蒸发有机溶剂, 所述混合物含有至少一种脂质和司来吉兰, 然后在搅拌下将其与权利要求 2 的水溶性成分的水溶液合并。

13. 权利要求 12 的方法, 特征在于使用氯仿和甲醇的混合物作为有机溶剂。

14. 权利要求 1 至 9 任一项的组合物用于制备治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、抑郁症、中风、运动病或骨髓炎的药物的用途。

说 明 书

含司来吉兰的脂质体组合物

本发明涉及含司来吉兰(-)-N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐作为活性成分的脂质体组合物。本发明还涉及它们的制备方法、含它们的药物组合物和它们的治疗用途。

如今，本领域已有许多脂质体组合物，并且它们的制备方法是已知的。

例如此类组合物有 G. Gregoriadis 等描述的“药物释放体系”(DDS)(受体介导靶向的药物, Plenum Press, New York, 243-266, 1980)。相似地，它们含有包囊在含脂质的单层或多层膜，即脂质体中的活性成分。其活性成分的良好吸收和生物倾向受到组合物、脂质体的制备方法及其它因素的影响，因此可使活性成分向特定区域释放。在脂质体中，活性成分被多层或多层脂质层包围，这些脂质层也作为活性成分的载体。

多层脂质体(MLV)最初由 Bangham 等制备和描述(分子生物学杂志, 13, 238-252, 1965)。当生物活性物质被包囊在小的单层脂质体中时，由于较少的水被包囊在 SUV(小的单层脂质体)，水溶性物质的包囊效率较差(美国专利 4089801)。

单层脂质体可通过其它方法制备，即通过注入乙醇[S. Batzri 和 E. D. Korn: Biochem. Biophys. Acta. 298: 1015-1019, (1973)]或乙醚[D. Deamer 和 A. D. Banghem: Biochem. Biophys. Acta. 443, 629-634, (1976)]，将有机溶剂中的脂质体溶液快速注入到缓冲溶液中，这样脂质体就自然形成了。该方法快速、常用，但得到的是稀释的脂质体制剂，包囊效率也较差。

单层脂质体还可通过所谓洗涤剂除去系统形成[H. G. Weder 和 O. Zumbuehl: 脂质体技术, G. Gregoriadis 编辑, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 第 1 卷, 第 7 章, 79-101, (1984)]，在该方法中，将脂质体和其它物质一起溶于洗涤剂，然后通过透析除去洗涤剂。

单层脂质体的包囊可参照美国专利说明书 4234871(Papahadjopoulos)通过所谓反相蒸发(REV)技术，参照美国专利 4016100(Suzuki)通过冻干脂质和生物活性物质的含水脂质分散液进行。

在公开的专利说明书 WO 93/20934 中，公开了一种稳定的含水脂质体悬浮液制剂，它在 40 ℃ 可贮存 6 个月。

在上述脂质体组合物的制备方法中，脂质和水相的分散需在惰性固体材料，大多数情况下是在玻璃珠上通过接触反应进行[美国专利 4485054]。

参照美国专利 4761288(引入本文以供参考)，制备单层脂质体可提高水溶性较差的生物活性物质的吸收，它含有过饱和溶液形式、固体形式和包囊在多层脂质体中的活性成分。将脂质体、溶液和固体形式的生物活性化合物分散在氯化胶态凝胶中。氯化胶态凝胶利用美国专利 4485054(引入本文以供参考)描述的制备多层脂质体的方法制备。因此，所制备的脂质体组合物中的活性成分可以高于其水和/或脂质溶剂度的浓度存在。

在美国专利说明书 4937078 中，公开了局部麻醉和镇痛活性成分的脂质体组合物。发现以脂质体包囊的活性成分比常用的软膏剂、霜剂或液体组合物更有效。美国专利说明书 4485054 和 4761288 中公开了自身形成脂质体的方法。

过去所有脂质体制备都涉及水溶性较差的活性成分，主要为了提高它们的吸收度和局部浓度和/或预定吸收。

我们的发明涉及由司来吉兰或其盐制备脂质体组合物，司来吉兰及其盐在水和溶剂中都具有良好的溶解度(1g/3ml 水, 1g/5ml 氯仿或 1g/3ml 甲醇)，还涉及它们口服、经非胃肠道或局部（任选经皮）治疗应用的控释组合物。

司来吉兰是一种已知的药物组合物，常见商标名称有 Jumex, Deprenyl, Eldepryl 或 L-Deprenyl，有效范围广，例如用于治疗结核或免疫调节[A. Dow: The Deprenyl Story, Toronto: Stoddart(1990); 单胺氧化酶 B 的抑制剂, I. Szelenyi, Birkhauser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 237-358(1993)]。其重要作用之一是抗抑郁和精神刺激和 MAO 抑制作用，更具体地说是其选择性 MAO-B 抑制作用。其有数种已知的制备方法，常见如匈牙利专利说明书 151090，154655 和 187775，L-Deprehyl 已在 1989 年被 FDA 批准为治疗帕金森氏症的药物。

本发明的脂质体组合物优选含有 0.1-40%wt. 司来吉兰(-)-(N- α -二甲基-N-(2-丙炔基苯乙胺)和/或其盐； 2-40%wt. 脂质，优选磷脂； 0-10%wt. 胆



甾醇; 0-20%wt. 醇; 0-25%wt. 二醇; 0-3%wt. 抗氧化剂; 0-3%wt. 防腐剂; 0-2%wt. 粘度调节剂; 0-50%wt. 环糊精和/或环糊精衍生物和 30-90%wt. 水。

本发明的脂质体组合物优选含有 0.1-20%，更优选含有 0.1-10%wt. 司来吉兰和/或其盐和该活性成分在单层或多层脂质体中占至少 10%wt.，其余量需以游离形式或饱和溶液形式至 100%wt.。作为本发明的脂质体组合物的脂质优选磷脂，更优选磷脂酰胆碱和/或异磷脂酰胆碱和/或磷脂酰丝氨酸和/或磷脂酰乙醇胺和/或磷脂酰肌醇；作为醇优选乙醇或异丙醇；作为二醇优选丙二醇或聚乙二醇；作为抗氧化剂优选生育酚或 BHA（丁基羟基苯甲醚）；作为防腐剂优选吉马本 (germaben) (International Specialty Product, Vienna, Austria)；作为粘度调节剂优选羟或纤维素衍生物，优选卡波泊 (carbopol) (Carbomer, Goodrich, Cleveland)；作为环糊精和/或环糊精衍生物优选 α -环糊精， β -或 γ -环糊精，水溶性环糊精聚合物，甲基化的、羟丙基化的或琥珀酰甲基化的环糊精衍生物或者它们的混合物。

本发明的组合物还包括脂质体组合物，如果需要，还可含有填充剂、稀释剂或常用的辅助剂。它可口服、经非胃肠道或透皮施用。当制备透皮制剂时，脂质体组合物载于载体表面，优选载于铝箔、膜或膏体表面上。

脂质体组合物的制备可参照美国专利 4485054 和 4761288 公开的方法进行，从含脂溶性成分的有机溶剂混合物中蒸除有机溶剂，所述混合物包含至少一种脂质和司来吉兰，然后在搅拌下与水溶性成分的水溶液混合。作为有机溶剂混合物优选氯仿和甲醇的混合物。

本发明的脂质体组合物可优选用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、抑郁症、中风、运动病或骨髓炎。

脂质体组合物本身在多相、单层和/或多层脂质体中含有游离形式或饱和溶液形式的活性成分，即它是多相脂质体药物释放体系。如此获得的脂质体体系是稳定的并可任意以水稀释。其流变学性质可由稀释液体改变为凝胶状态。

从药理学的观点出发，我们旨在制备含司来吉兰的脂质体组合物，该组合物是控释药物释放体系，因此可在透皮治疗期间，甚至“一周”的治疗期内施用精确的剂量。施用方式和剂量取决于所治疗的疾病（阿尔茨海

默氏病、帕金森氏症、抑郁症、中风、运动病或骨髓炎)、其严重程度和患者的身体状况及其它因素。

通过局部治疗对 300g-350g(Charless-River 系, SPF: 特定病原体有完全保证)白化病豚鼠进行体内药理学和药代动力学测定, 试验动物随机分成 3 只一组。

通过施用单次剂量制剂治疗三只动物, 对 20-22kg 的猪进行第 2 阶段的实验。

将动物分开放在平均温度为 23 °C 的有废木屑的笼中, 给予相同的饲料和水。

使用实施例 1, 2, 3 和 6 的产品为试验组合物。

分别将脂质体 Deprenyl 制剂应用于 1.5 x 1.5cm² 无毛的背部(豚鼠)和 3 x 3cm² 颈部(猪)皮肤表面, 干燥数分钟后用 Tegaderm(美国 3M 生产)固定。作为对照, 仅给猪每天一次口服施用司来吉兰片剂。

在评价期间, 在血、脑、肝脏和小肠中测定 MAO 抑制作用, 并测定血中活性成分及其代谢物的浓度。在使用用 ³H-同位素标记的司来吉兰脂质体治疗后, 采用放射测定技术, 测定活性成分及其代谢物在猪的不同器官(血、脑、心脏、肝脏、肾脏、肺部和脾脏)中的累积。

在治疗前和施用后 6、24、48、72、96、120、144 和 168 小时采血样测定血浆浓度。并测定司来吉兰及其代谢物的含量和血小板的 MAO-B 活性。

6 小时后, 取下 Tagederm 固定仪, 测定醇提物中剩余的未吸收的司来吉兰量。

完成实验后, 从处死动物的离体脑、肝脏和小肠测定 MAO 活性。通过测定 MAO-A 和 MAO-B 酶的活性测定选择性酶抑制作用。

测定血液、处死动物的离体脑、肺、脾脏、肝脏、心脏、胃、小肠和大肠及肾中, 还有进行脂质体处理的皮肤表面的 Deprenyl 和其代谢物的联合浓度。以一定时间间隔从豚鼠的眼角和猪的咽静脉采血样。

在第 7 天结束时处死豚鼠, 并立即从心脏直接采血样。如上所述在处死猪前采血样。

测量切除的器官和组织并用 4 倍体积的氯化钠生理盐水匀浆化。将 3

x5 μ l 液体吸移到含 2ml Sloune 350 和 0.5ml 异丙醇的比色杯中。按照上述处理血样那样处理样品。

通过液体闪烁计数测定放射性，所得数据给出了可测定的 Deprenyl 和其代谢物的总量。

通过放射性技术测定 parafilm 和 Tegaderm 中的残余药物量。

由原始的脂质体制剂液体样品测定特定放射性，该值用于计算与器官和组织有关的值。

通过 Wurtman 和 Axelrod 的方法[生化药理学, 12, 1414-1419(1963)]测定脑中的 MAO 活性，通过 Lowry 等的方法[生物化学杂志, 193, 265-275(1951)]测定匀浆中的蛋白含量。

通过 Willberg 和 Orelang 的方法[医学生物学, 54, 137-144(1976)]测定血小板的 MAO 活性。

通过气体色谱法测定司来吉兰和其代谢物苯异丙胺、甲苯异丙胺和脱甲基司来吉兰的浓度。

下列附图说明生物药理学结果。

附图 1 和 2 显示在透皮施用司来吉兰脂质体组合物后，司来吉兰主要代谢物，即苯异丙胺的血液水平数据。

当施用实施例 6 的较小载体分布的主要是单层脂质体的组合物时，吸收和代谢都很快，在 24 小时内测得剂量依赖性血液水平(附图 1)。

落入最大粒径分布范围的主要是多层脂质体的组合物(实施例 1 - 3)产生缓慢延迟的血液水平，具有较少层的组成可确保 72 小时内相对较高的血液水平，多层的组成可确保甚至在 168 小时仍保持可测的血液水平(附图 2)。

在相同组成的情况下，具有快速吸收的组合物产生稳定的 MAO 抑制作用，而吸收较慢的组合物在血液中产生相对较快的再生成抑制作用(附图 3 和 4)。在脑也测得相似数据(附图 5 和 6)。

在对豚鼠的放射性试验中测得相似的血液水平(司来吉兰及其代谢物的总量未改变)(附图 7)。尽管 168 小时的血液水平在降低，但仍可测得慢吸收的明显水平的脂质体，据认为这种作用在脑部是重要的，在肝脏的代谢中和其它亲脂性器官中也起重要作用(附图 8 和表 1)。这些器官可作为随后释

放活性成分的储库。小肠含有相对较少量的物质，这支持了抑制数据和不存在 MAO-A 抑制作用(附图 5)。附图 9(表 1)比较了在器官中测得水平与在皮肤中累积的物质质量。可清楚地看出在器官中仍可测得明显超过 10ng/g 的值，该值高于已知的人尸体解剖数据(附图中的断线)，仍有明显量的物质储存在皮肤中，这样可确保活性成分维持较长时间。不同剂量，10 和 140mg 在血液中产生明显差异(约 100 倍)要比在脑部(仅 2 - 3 倍)更大(比较附图 7 和 8)。

测得试验支持了下述含司来吉兰脂质体组合物的优点：

活性成分避免通过胃肠道，这样对富集在胃肠道的 MAO-A 酶的抑制作用明显降低并对三胺的代谢起重要作用，因为三胺不与活性成分接触。

通过除口服外的任何其它途径(静脉、肌内、滴眼、鼻喷雾和蒸发器)施用，活性成分可避免门静脉，因此避免首过代谢。所以可产生更高的司来吉兰浓度和降低的代谢物水平，MAO-A 抑制作用得到降低。也几乎不可能发生“干酪”效应。即使施用较高的剂量也不会产生副作用，并且例如用于治疗抗抑郁适应症也更广泛。代谢物可诱发产生睡眠，其水平较低则意味着该副作用的降低。

当透皮施用时，皮肤可贮存一定量的活性成分，以满足活性成分以其作用不受限定的方式连续释放。

脂质体组合物的吸收(取决于配方)需 1 - 20 分钟，之后无需固定物或覆盖物(贴剂，Tegaderm)，它不能洗，但并不妨碍洗，去除也不令人担忧甚至惊恐。通过改变配方(组成或大小)，可获得最佳延迟效果(1 天，1 周，数周)。通过改变包囊的和游离的活性成分比率可获得具有最佳神经保护和神经援助作用的稳定成分与代谢物的比率。

通过下述非限定性实施例进一步说明本发明。

实施例 1 - 6

脂质体 Deprenyl 组合物的制备

实施例 1

在 40 °C 洗下，将 20g Phospholipon 90-G(不饱和磷脂)和 10g 司来吉兰

盐酸盐溶于园底烧瓶中的 20ml 2:1 的氯仿和甲醇混合物中。把 100g 小玻璃珠加到该溶液中。在真空旋转蒸发器中蒸除溶剂，该过程中在玻璃烧瓶壁和玻璃珠表面形成一薄膜。往其中加入加热到 40 ℃ 的 70g 1:3 的乙醇和水混合物。在 35 ℃ 充分振摇烧瓶内容物，然后以 200 转/分的中等速度再振摇 30 分钟。用不加滤纸的布氏漏斗滤除玻璃珠。滤液在室温放置 1 小时，使其形成脂质体体系。用光学显微镜检测以确认脂质体的形成。该脂质体 (CH-L-1) 产物总重为 100g。

通过显微镜检测证明脂质体结构并测定粒径分布。

实施例 2

除使用 Phospholipon 90-H，如实施例 1 制备脂质体司来吉兰组合物。也获得 100g 产物 (CH-L-2)。其脂质体结构通过显微镜证明并测定粒径分布。

实施例 3

除将用量减至 1g 的磷脂和 1g 量的胆甾醇溶于有机溶剂外，参照实施例 1 所述的方法进行。即获得产物 (CH-L-3)。

实施例 4

除使用 20g 司来吉兰和 30g 磷脂外，如实施例 1 所述方法进行制备。通过显微镜检测证明所得产物 (CH - L - 10) 是脂质体组合物并测定粒径分布。

实施例 5

除使用 30g 司来吉兰、40g 磷脂和 40ml 氯仿和甲醇的混合溶剂外，如实施例 2 所述方法进行制备。通过显微镜检测证明 135g 产物是脂质体组合物并测定粒径分布。

实施例 6

使用 16g Phospholipon 90-H、4g 胆甾醇、10g 司来吉兰盐酸盐、50g

蒸馏水和 5g 丙二醇，振摇速度为 250 转/分。

通过显微镜检测证明所得产物 (CH - L - 10) 是脂质体组合物并测定粒径分布。其平均粒径小于实施例 1 - 5 获得的产物。

表 1. 施用 140mg 脂质体配方的 ³H-depernyl(含 14mg deprenyl, 约 42mg/kg) 后一周的豚鼠的不同器官中的放射性含量(μgeq/g 组织)[第一个(带阴影的)数据是在 24 小时后测定的, 不包括在均值中]

器官	测得的放射性(μgeq/g)							
	CHL-1			CHL-2		CHL-3		
	值	均值	标准偏差	值	均值	标准偏差	均值	标准偏差
脑	0.942			0.416			0.168	
	0.123	0.096	0.038	0.217	0.238	0.169	0.335	0.259
	0.069			0.080			0.273	0.084
肺	2.370			0.150			0.285	
	0.252	0.220	0.045	0.496	0.271	0.195	1.016	0.599
	0.188			0.167			0.497	0.376
心脏	3.572			0.555			0.447	
	0.160	0.175	0.021	0.855	0.550	0.308	2.074	0.987
	0.191			0.239			0.441	0.941
脾脏				0.630			0.367	
	0.199			0.376	0.395	0.226	0.707	0.615
	0.191	0.195	0.005	0.179			0.770	0.217
肝脏	1.069			0.143			0.102	
	0.052	0.052	0.0007	0.121	0.110	0.040	0.124	0.126
	0.053			0.065			0.153	0.026
肾脏	1.704			0.417			0.353	
	0.229	0.198	0.043	0.330	0.308	0.121	0.421	0.422
	0.167			0.178			0.431	0.069
胃	0.975			0.019			0.563	
	0.018	0.021	0.004	0.030	0.029	0.010	0.037	0.054
	0.024			0.039			0.063	0.015
小肠	0.183			0.021			0.025	
	0.016	0.012	0.004	0.021	0.017	0.007	0.015	0.018
	0.009			0.009			0.015	0.006
结肠	0.164			0.031			0.014	
	0.005	0.012	0.009	0.034	0.027	0.010	0.008	0.013
	0.019			0.016			0.016	0.004
皮肤	30.493			53.521			22.550	
	5.856	51.798	64.972	25.633	62.160	41.527	19.081	19.410
	97.741			107.327			16.599	2.989

附图 1：猪在口服和透皮施用(-)Deprenyl(CHL-10)治疗后的平均甲苯异丙胺的血浆水平(\pm SD, n=3)

附图 2：猪在透皮施用含(-)Deprenyl 的脂质体组合物后的平均甲苯异丙胺的血浆水平(\pm SD, n=3)

附图 3：透皮施用脂质体组合物(CHL-10)和口服施用常规片剂后血小板的 MAO-B 抑制作用

附图 4：透皮施用多层脂质体组合物后 168 小时的血小板中 MAO-B 抑制作用

附图 5：透皮施用 CHL-2 脂质体组合物后 168 小时脑、肝脏和小肠中的 MAO 抑制作用

附图 6：透皮施用脂质体组合物后 168 小时脑和肝脏中的 MAO 抑制作用

附图 7：由透皮施用不同剂量的组合物 CHL-2 后的放射性(未变化物和代谢物)计算的血浆浓度

附图 8：透皮施用组合物 CHL-2 后 168 小时的放射性物质(司来吉兰 + 代谢物)浓度

附图 9：豚鼠透皮施用 CHL-2 组合物后 168 小时不同器官和施用部位的放射性

图 1

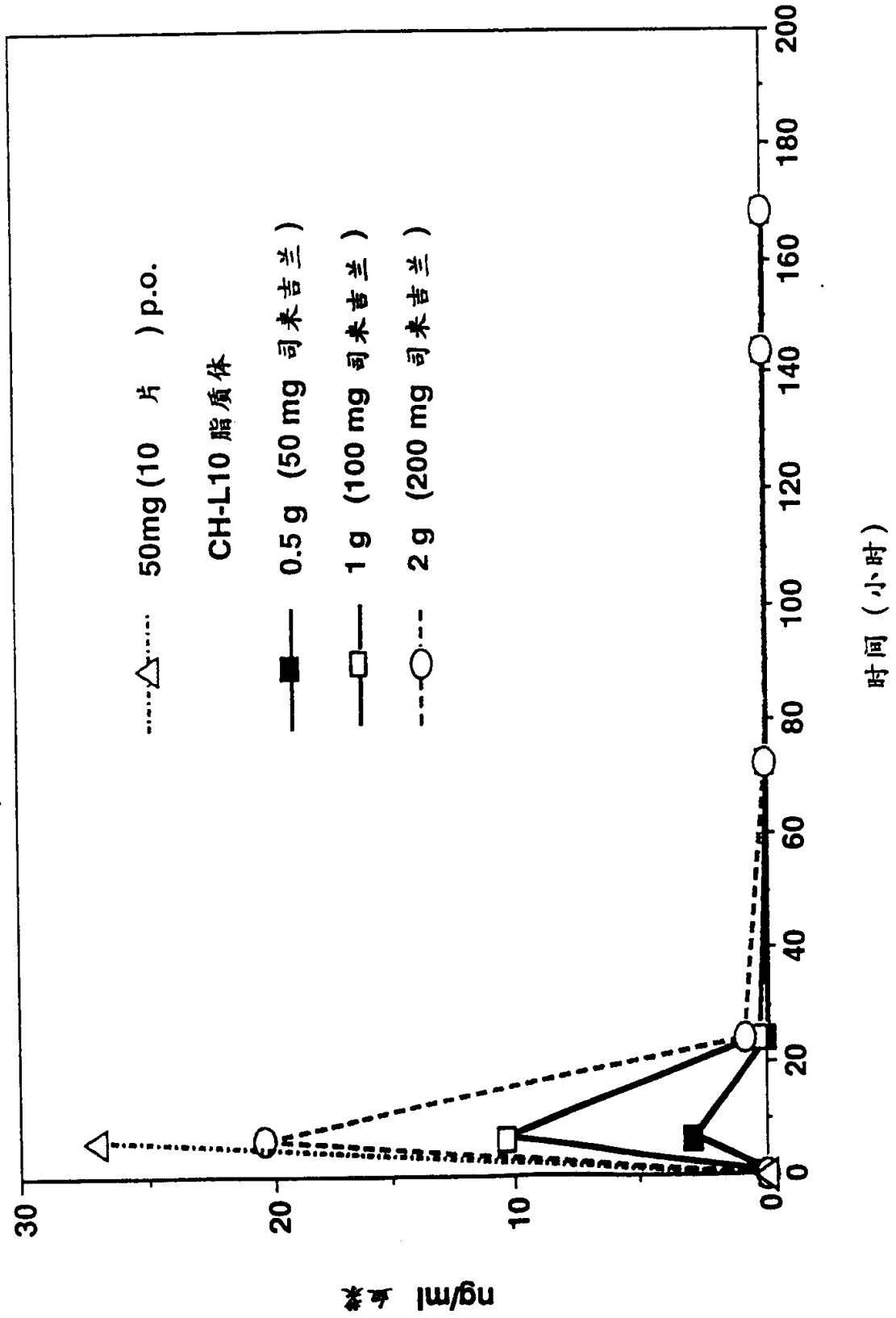


图 2

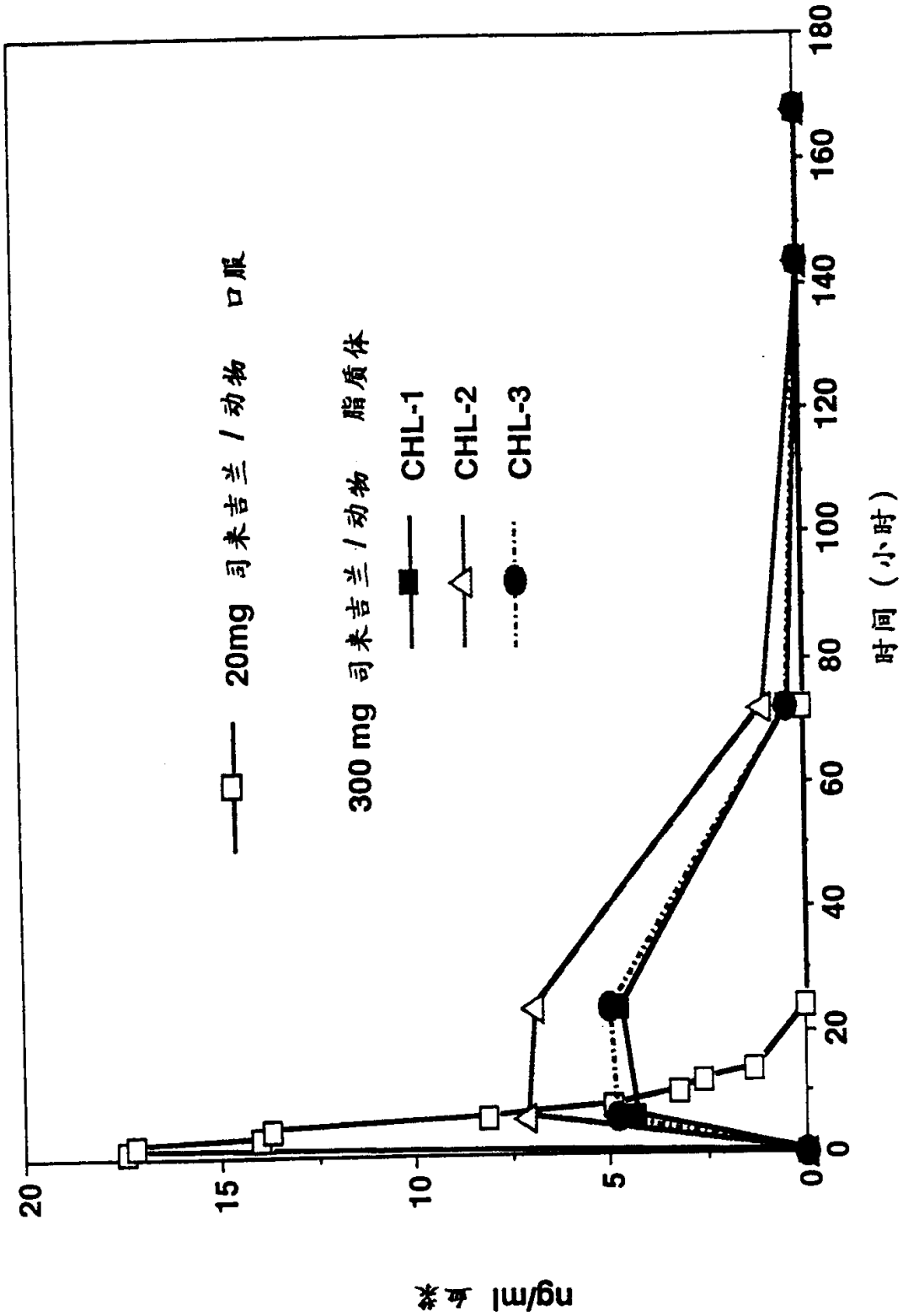


图 3

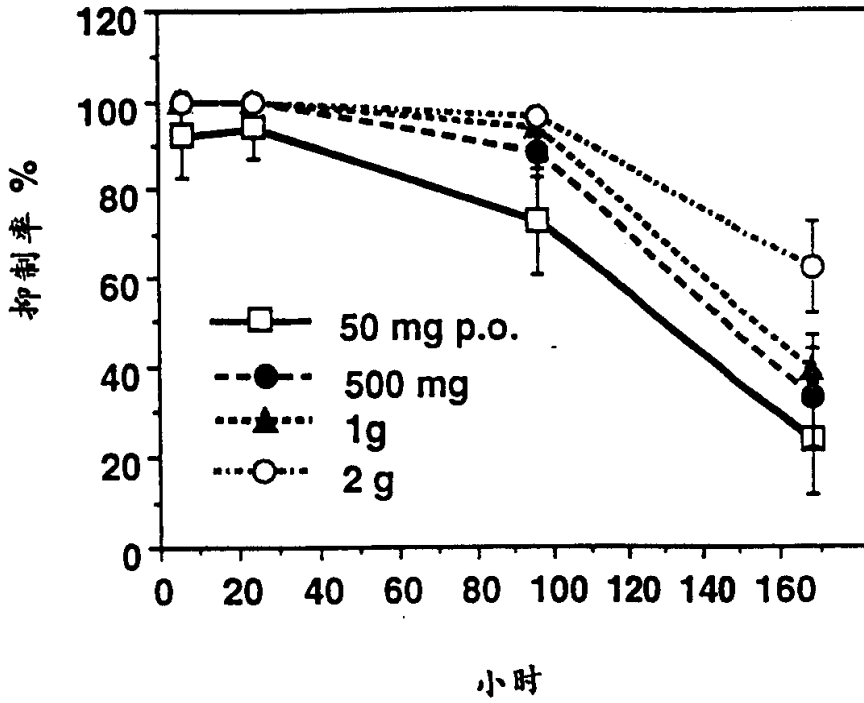


图 4

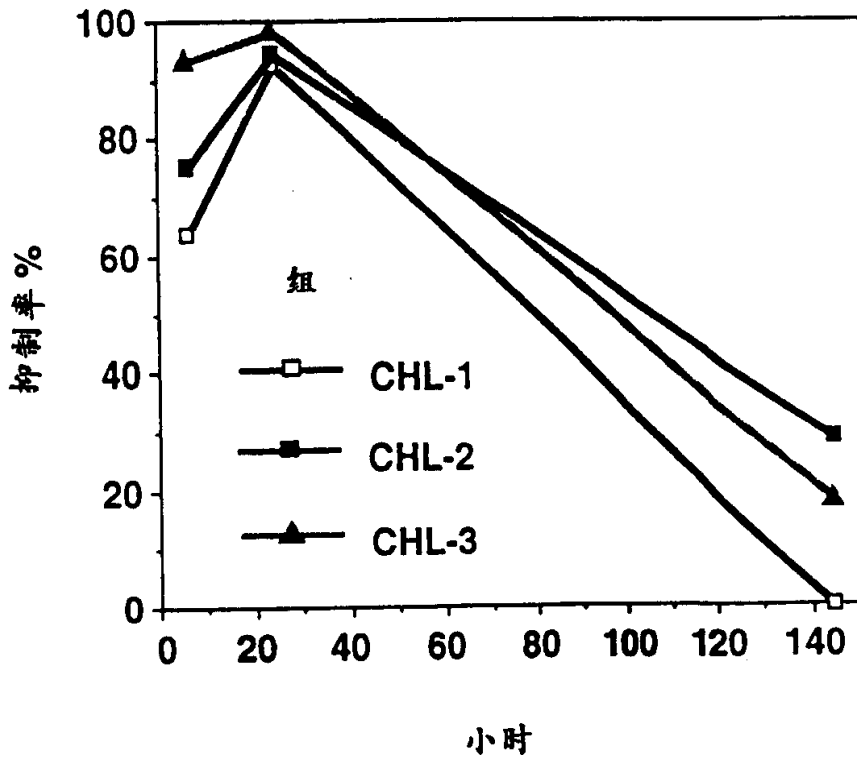


图 5

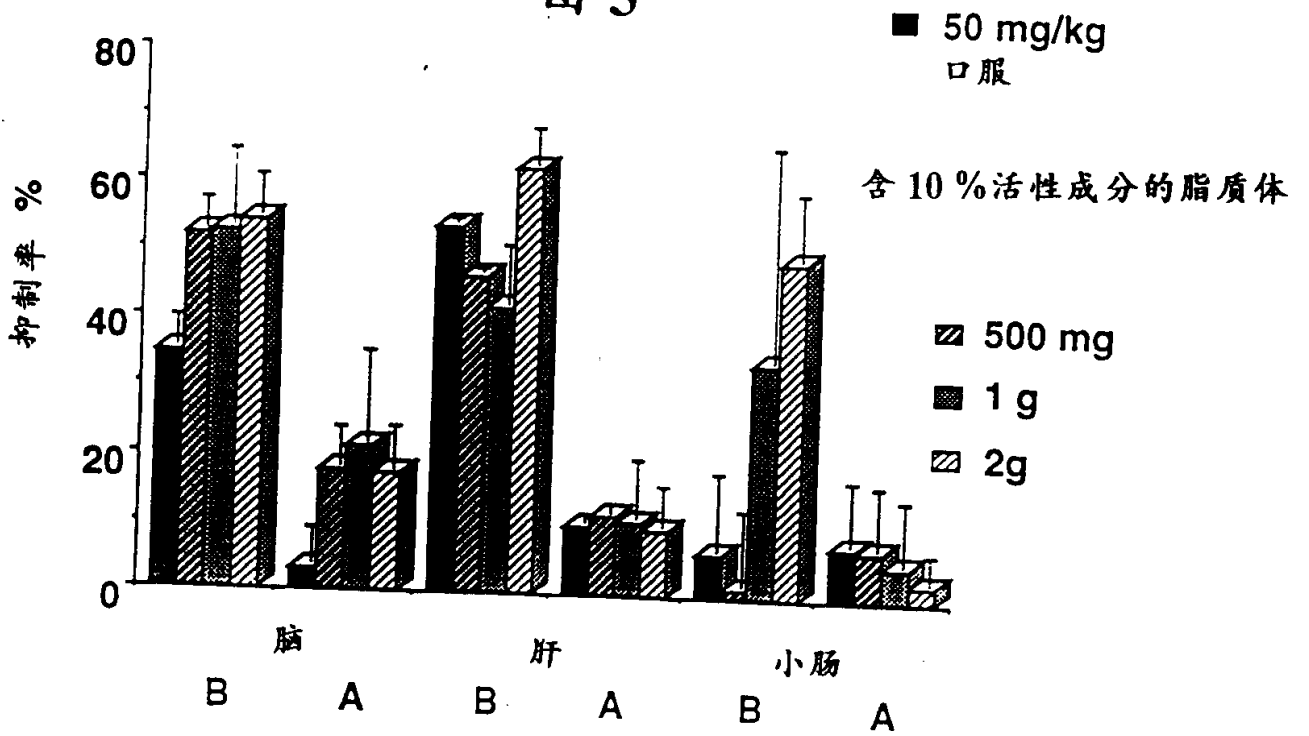


图 6

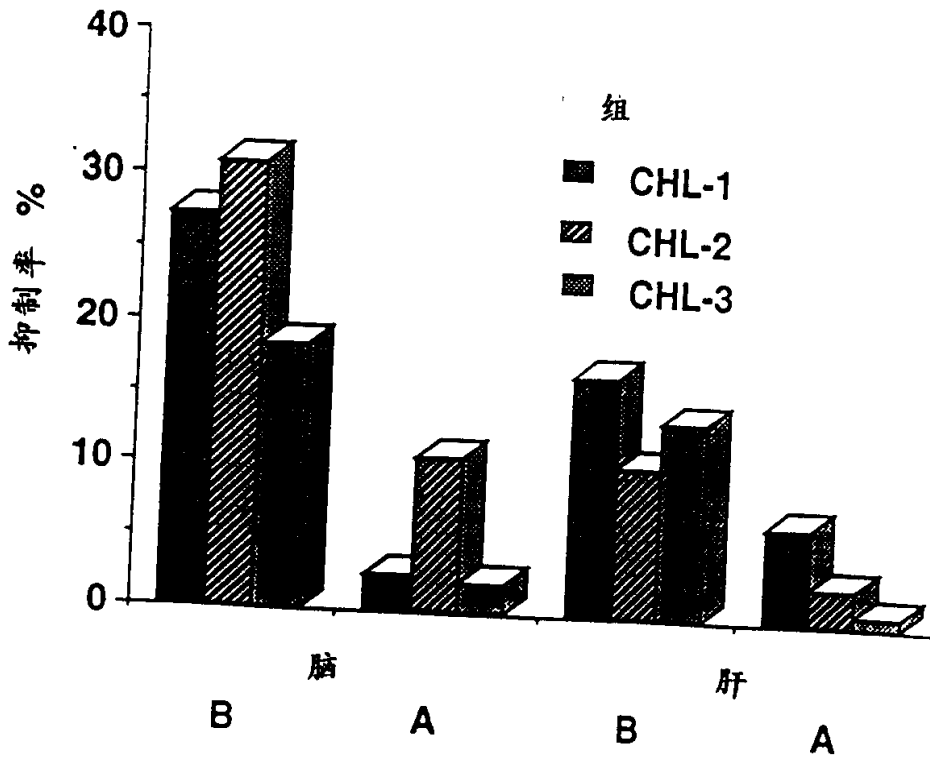


图 7

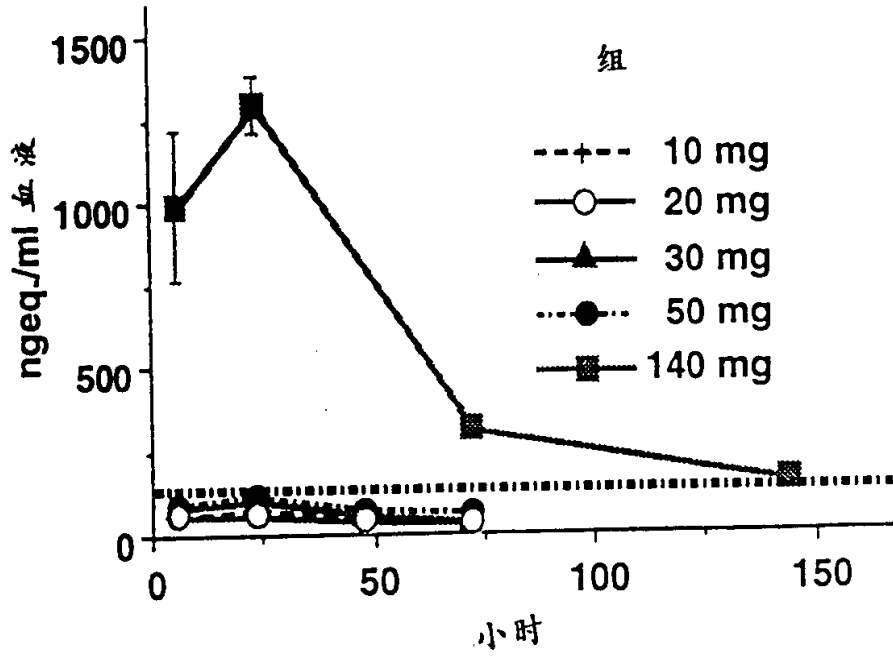


图 8

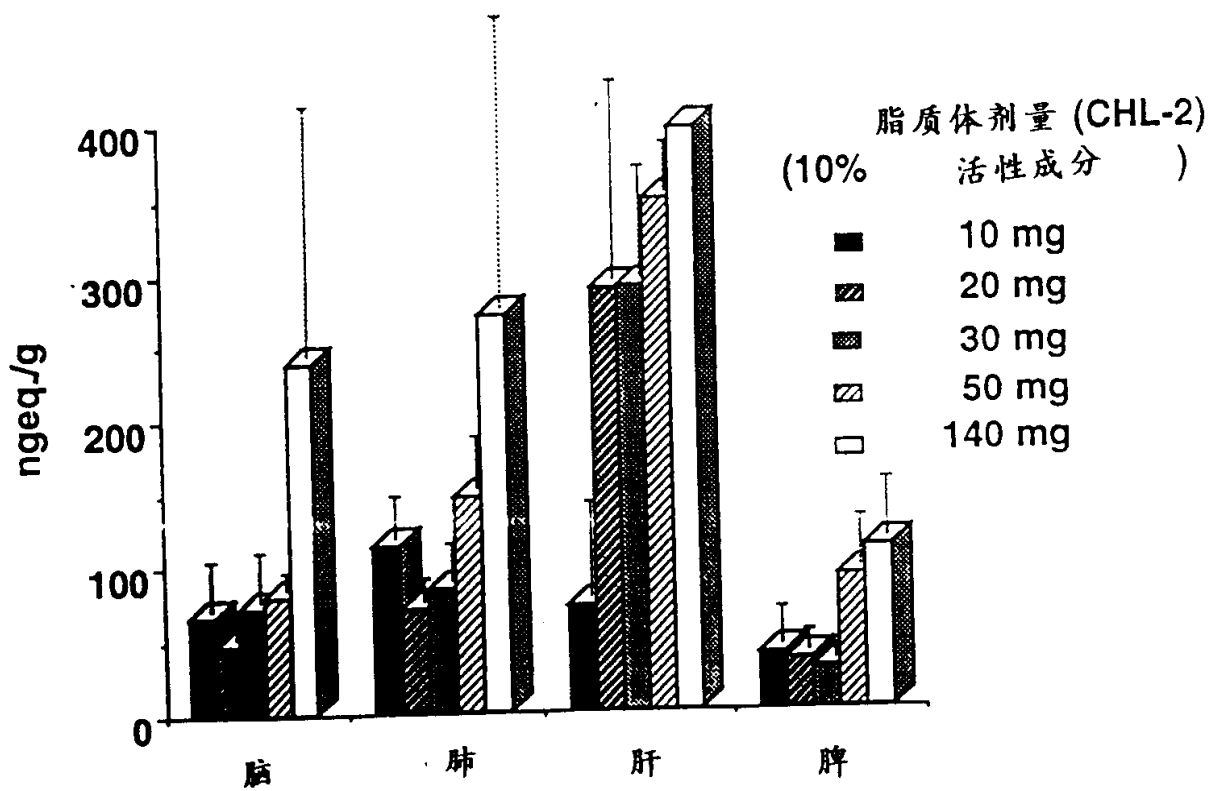


图 9

