



(21) 申请号 202311701427.X

(22) 申请日 2023.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 117683079 A

(43) 申请公布日 2024.03.12

(73) 专利权人 九洲药业(杭州)有限公司  
地址 310018 浙江省杭州市经济技术开发  
区下沙街道乔新路500号和科科技中  
心2幢2-4层

(72) 发明人 徐峰 魏席 鄢永亮 林克威  
张飞宇

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限  
公司 11227  
专利代理师 李慧慧

(51) Int. Cl.

C07K 5/083 (2006.01)

C07K 1/04 (2006.01)

C07K 1/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106456799 A, 2017.02.22

CN 107849090 A, 2018.03.27

审查员 蒋超

权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法,包括如下步骤:包括:(1)在氨基树脂上逐一偶联Asp、Ala和Ala的保护氨基酸,获得第一肽树脂;所述Asp的N端和主链C端分别偶联有保护基;(2)脱除所述第一肽树脂上Asp羧基端的保护基,偶联Pab,获得第二肽树脂;3)将所述第二肽树脂裂解,获得Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab或H-Ala-Ala-Asn-Pab。本发明的合成过程条件温和,产品的收率高,纯度好,产物Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab的总收率达到90%以上,HPLC纯度达到97%以上,满足医药产品的纯度要求,且适于工业化大生产。

1. 一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法,其特征在于,包括:
  - (1) 在氨基树脂上逐一偶联Asp、Ala和Ala的保护氨基酸,获得第一肽树脂;所述Asp的N端和主链C端分别偶联有保护基;
  - (2) 脱除所述第一肽树脂上Asp羧基端的保护基,偶联Pab,获得第二肽树脂;
  - (3) 将所述第二肽树脂裂解,获得Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab或 H-Ala-Ala-Asn-Pab;步骤(3)中所述裂解用的裂解液为三氟乙醇的二氯甲烷溶液。
2. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,所述Asp的主链羧基偶联有保护基,所述保护基为OAl1或OBz1。
3. 根据权利要求1或2所述的固相合成方法,其特征在于,所述Asp的保护氨基酸为Fmoc-Asp-OAl1;所述Ala的保护氨基酸为Fmoc-Ala-OH,所述裂解过程中Asp转化成Asn。
4. 根据权利要求1所述固相合成方法,其特征在于,所述氨基树脂包括苄胺Linker型树脂;所述苄胺Linker型树脂为Rink Amide-AM Resin、MBHA Resin或Sieber Resin;所述Rink Amide-AM Resin的取代度为0.5-1.0mmol/g。
5. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,所述偶联的反应介质为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲基亚砷中的一种或多种。
6. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,所述偶联和脱保护的温度为25-45°C。
7. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,所述保护基的脱保护剂为哌啶的N,N-二甲基甲酰胺溶液或含Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和Ph-SiH<sub>3</sub>的二氯甲烷溶液。
8. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,步骤(1)和步骤(2)中所述偶联采用的缩合试剂为A、B、C、D中任意一种或几种,其中,A选自DIC、DCC、EDCI中的任意一种,B选自HOBT、HOBT、BOAT中的任意一种,C选自DIPEA、NMM中的任意一种,D选自DMAP、HBTU、HATU、TBTU、PyBOP、EEDQ中的任意一种。
9. 根据权利要求1所述的固相合成方法,其特征在于,步骤(3)中所述三氟乙醇的二氯甲烷溶液的浓度为30%~80%。
10. 一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法,其特征在于,包括:
  - a) 以苄胺Linker型树脂为固相合成载体,偶联保护氨基酸Fmoc-Asp-PG,得到起始肽树脂:Fmoc-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1;
  - b) 采用Fmoc-固相合成法,依次偶联Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Ala-OH,获得第一肽树脂:Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1;
  - c) 脱除所述Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-PG上Asp羧基端的保护基PG,加入H-Pab-OH偶联,获得第二肽树脂:Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab;
  - d) 将所述第二肽树脂裂解,获得Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab或 H-Ala-Ala-Asn-Pab;所述裂解用的裂解液为三氟乙醇的二氯甲烷溶液。

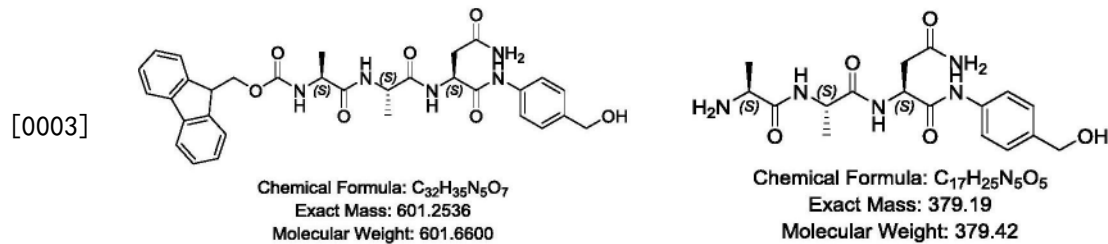
## 一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药技术领域,尤其涉及一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法。

### 背景技术

[0002] Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab是一种蛋白可降解(cleavable)的多肽前体药物连接子,是抗体偶联药物(ADC)的常用连接桥,在人体血浆中有一定的稳定性。Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab,结构式分别如下:



[0004] 中国专利CN 106456799 A公开了一种Fmoc-Ala-Ala-Asn(Trt)-Pab的液相合成方法,该专利先分别合成二肽Fmoc-Ala-Ala-OH和H-Asn(Trt)-Pab,偶联两个二肽得到Fmoc-Ala-Ala-Asn(Trt)-Pab,总收率67.7%。中国专利CN 113274507A公开了一种H-Ala-Ala-Asn-Pab的液相合成方法,同专利CN 106456799A一样,该专利先合成得到二肽H-Asn(Trt)-Pab,偶联二肽Boc-Ala-Ala-OH得到Boc-Ala-Ala-Asn(Trt)-Pab,过柱纯化后,酸切保护剂得到H-Ala-Ala-Asn-Pab,总收率11.37%。

[0005] 液相合成连接子Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab,合成路线及合成周期长,综合收率低,成本高,难以实现产业化生产。

### 发明内容

[0006] 有鉴于此,本发明提供了一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法。本发明采用固相合成的方法结合特殊的合成策略,从Asn开始,先合成Ala-Ala-Asp片段,最后偶联Pab,最终有效地提高了连接子的总收率和纯度,总收率均能达到90%以上,HPLC纯度达到97%以上,解决现有技术中存在的上述不足之处。

[0007] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0008] 一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法,包括如下步骤:

[0009] (1) 在氨基树脂上逐一偶联Asp、Ala和Ala的保护氨基酸,获得第一肽树脂;所述Asp的N端和主链C端分别偶联有保护基,所述两个Ala的N端偶联有保护基。

[0010] (2) 脱除所述第一肽树脂上Asp羧基端的保护基,偶联Pab,获得第二肽树脂;

[0011] (3) 将所述第二肽树脂裂解,获得Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab或H-Ala-Ala-Asn-Pab。

[0012] 本发明在第二肽树脂裂解的过程中,Asp转化成Asn。

[0013] 本发明中,所述Asp的主链羧基偶联有保护基,所述保护基为OA11或OBz1,优选OA11。

[0014] 一些实施方案中,所述Asp的保护氨基酸为Fmoc-Asp-OA11;所述Ala的保护氨基酸为Fmoc-Ala-OH。

[0015] 一些实施方案中,所述氨基树脂包括苄胺Linker型树脂;所述苄胺Linker型树脂为Rink Amide-AM Resin、MBHA Resin或Sieber Resin;所述Rink Amide-AM Resin的取代度为0.5-1.0mmol/g,优选0.6-0.8mmol/g,具体可为0.6mmol/g、0.7mmol/g、0.8mmol/g。

[0016] 本发明中,所述偶联的反应介质为二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲基亚砷中的一种或多种,优选N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷。

[0017] 本发明中,所述偶联和脱保护的温度为25-45°C,优选30-40°C,具体可为30°C、35°C、40°C。

[0018] 本发明中,步骤(1)和步骤(2)中所述偶联采用的缩合试剂为A、B、C、D中任意一种或几种,其中,A选自DIC、DCC、EDCI中的任意一种,B选自HOOBT、HOBT、BOAT中的任意一种,C选自DIPEA、NMM中的任意一种,D选自DMAP、HBTU、HATU、TBTU、PyBOP、EEDQ中的任意一种。

[0019] 本发明中,所述保护基的脱保护剂为哌啶的N,N-二甲基甲酰胺溶液,优选地,所述哌啶的N,N-二甲基甲酰胺溶液的浓度为20%~50%,具体可为20%、30%、40%、50%,其中优选20%。步骤(2)中OA11的脱保护剂为含Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和Ph-SiH<sub>3</sub>的二氯甲烷溶液;优选地,所述肽树脂、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>和Ph-SiH<sub>3</sub>的摩尔比为1:(0.1~1):(1~10),具体可为1:0.5:1:1:0.5:10、1:0.5:5:1:0.1:5、1:1:5,更优选为1:0.5:5。

[0020] 本发明中,步骤(3)中所述裂解用的裂解液为三氟乙醇的二氯甲烷溶液,三氟乙醇的二氯甲烷溶液的浓度优选为30%~80%,具体可为30%、40%、50%、60%、70%或80%,更优选为50%。

[0021] 一些具体实施例中,本发明所述包括如下步骤:

[0022] a) 以苄胺Linker型树脂为固相合成载体,偶联保护氨基酸Fmoc-Asp-PG,得到起始肽树脂:Fmoc-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OA11;

[0023] b) 采用Fmoc-固相合成法,依次偶联Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Ala-OH,获得第一肽树脂:Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OA11;

[0024] c) 脱除所述Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-PG上Asp羧基端的保护基PG,加入H-Pab-OH偶联,获得第二肽树脂:Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab;

[0025] d) 将所述第二肽树脂裂解,获得Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab或H-Ala-Ala-Asn-Pab。

[0026] 本发明的有益效果是:本发明公开了一种抗体偶联药物连接子(Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab)固相合成方法,本发明的合成过程条件温和,产品的收率高,纯度好,产物Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab的总收率均能达到90%以上,HPLC纯度达到97%以上,满足医药产品的纯度要求,且适于工业化大生产,本发明在裂解过程中,一种技术手段实现了两种技术效果,Asp也转化为Asn,取得了意料不到的技术效果。

## 附图说明

[0027] 图1示本发明合成的Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab/H-Ala-Ala-Asn-Pab的合成路线;

[0028] 图2示本发明合成的H-Ala-Ala-Asn-Pab的HPLC图谱;

- [0029] 图3示本发明合成的H-Ala-Ala-Asn-Pab的LC-MS图谱；  
 [0030] 图4示本发明合成的Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab的HPLC图谱；  
 [0031] 图5示本发明合成的Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab的LC-MS图谱。

### 具体实施方式

[0032] 本发明提供了一种抗体偶联药物连接子的固相合成方法。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文的方法和/或应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0033] 如无特殊说明,本发明采用的试材皆为普通市售品,皆可于市场购得。

[0034] 本发明中,所用试剂及仪器的名称及英文缩写如表1所示。

[0035] 表1所用试剂及仪器

[0036]

英文缩写	中文含义
Rink Amide-AM Resin	Rink Amide-AM 树脂
MBHA Resin	MBHA 树脂
Sieber Resin	Sieber 树脂
Fmoc	9-芴甲氧羰基
OAlI	烯丙酯
OBzl	苄酯
DIC	二异丙基碳二亚胺
DCC	N,N'-二环己基碳酰亚胺
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HOBT	1-羟基-苯并三唑
HOBT	3-羟基-1,2,3-苯并三唑-4(3H)-酮
HOSU	N-羟基琥珀酰亚胺
HOAT	N-羟基-7 氮杂苯并三氮唑
DIPEA	三异丙基乙胺
NMM	N-甲基吗啉
DMAP	4-二甲氨基吡啶
HBTU	O-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸酯
HATU	2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

TBTU	2-(1H-苯并三偶氮L-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
PyBOP	1H-苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基六氟磷酸
HOPO	2-羟基吡啶-N-氧化物
EEDQ	N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	四三苯基膦钯
Ph-SiH <sub>3</sub>	苯硅烷
Ala	甘氨酸
Asp	天门冬氨酸
Asn	天门冬酰胺
Pab	对氨基苯甲醇
DMF	N,N'-二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
MTBE	甲基叔丁基醚
TFA	三氟乙酸
TCM	氯仿
PIP	哌啶
HPLC	高效液相色谱

[0037] 下面结合实施例,进一步阐述本发明:

[0039] 实施例1合成起始肽树脂Fmoc-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1

[0040] Rink Amide-AM Resin溶胀:向固相反应器中,加入16.1g Rink Amide-AM Resin (取代度:0.62mmol/g;10mmol)和150mL DMF。打开固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至T内=30±3℃,溶胀1-2h。溶胀结束后,抽滤,树脂再用150mLDMF洗涤2次,每次抽干。

[0041] 去保护:向固相反应器中加入150mL去保护液(20%PIP/80%DMF),打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至T内=30±3℃,反应0.5h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤6次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阳性,去保护反应结束。

[0042] 预活化:向活化瓶中加入100mL DMF,11.9g Fmoc-Asp-OAl1(30mmol)和4.2g HOBt(30mmol),搅拌溶清。冷水浴控温至T内=5±5℃,加入4.7ml DIC(30mmol),缓慢搅拌活化10±5min。

[0043] 偶联:将上述活化液加入到固相反应器中,另取50mL DMF洗涤活化瓶,并加入到固相反应器中,打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至T内=30±3℃,反应2h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤4次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阴性,偶联反应结束,得到Fmoc-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1。

[0044] 实施例2:偶联Fmoc-Ala-OH

[0045] 去保护:向固相反应器中加入150mL去保护液(20% PIP/80% DMF),打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至T内=30±3℃,反应0.5h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤6次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阳性,去保护反应结束。

[0046] 预活化:向活化瓶中加入100mL DMF,9.4g Fmoc-Ala-OH(30mmol)和4.2g HOBt(30mmol),搅拌溶清。冷水浴控温至T内=5±5℃,加入4.7ml DIC(30mmol),缓慢搅拌活化10±5min。

[0047] 偶联:将上述活化液加入到固相反应器中,另取50mLDMF洗涤活化瓶,并加入到固相反应器中,打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至T内=30±3℃,反

应2h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤4次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阴性,偶联反应结束,得到Fmoc-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1

[0048] 实施例3:偶联Fmoc-Ala-OH

[0049] 去保护:向固相反应器中加入150mL去保护液(20% PIP/80% DMF),打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,反应0.5h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤6次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阳性,去保护反应结束。

[0050] 预活化:向活化瓶中加入100mL DMF,9.4g Fmoc-Ala-OH(30mmol)和4.2g HOBt(30mmol),搅拌溶清。冷水浴控温至 $T_{内}=5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ,加入4.7ml DIC(30mmol),缓慢搅拌活化 $10\pm 5\text{min}$ 。

[0051] 偶联:将上述活化液加入到固相反应器中,另取50mLDMF洗涤活化瓶,并加入到固相反应器中,打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,反应2h。反应结束后抽滤,并用150mLDMF洗涤4次,每次抽干;用150mL DCM洗涤2次,每次抽干。取样进行NT检测,NT检测阴性,偶联反应结束,得到Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-OAl1。

[0052] 实施例4:偶联H-Pab-OH

[0053] 去保护:向固相反应器中加入150mL去保护液(5.8g Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5mmol)+5.4g Ph-SiH<sub>3</sub>(50mmol)/150mL DCM),打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,反应1.0h。反应结束后抽滤,并用150mL DCM洗涤6次,每次抽干。

[0054] 偶联:向活化瓶中加入100mL DMF,3.7g H-Pab-OH(30mmol)和7.4gEEDQ(30mmol),搅拌溶清。将上述活化液加入到固相反应器中,另取50mL DMF洗涤活化瓶,并加入到固相反应器中,打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,反应5h。反应结束后抽滤,并用150mL DMF洗涤4次,每次抽干。偶联反应结束,得到Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab。

[0055] 实施例5:肽树脂Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab收样

[0056] 洗涤:固相反应器内肽树脂,依次用150ml MTBE洗涤肽树脂2次,每次抽干;用150ml DCM洗涤肽树脂2次,每次抽干;再用150ml MTBE洗涤肽树脂2次,每次抽干。

[0057] 干燥:上鼓氮气,将肽树脂初步干燥,转移出固相反应器,于温度 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、压力 $\leq -0.09\text{Mpa}$ 的真空烘箱中,开始真空干燥。干燥后得到Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab 22.1g,收率100.9%。

[0058] 实施例6:制备H-Ala-Ala-Asn-Pab

[0059] 肽树脂溶胀:向固相反应器中,加入实施例5得到的11.0gFmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab肽树脂和100mL DMF。打开固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,溶胀1-2h。溶胀结束后,抽滤,树脂再用100mL DMF洗涤2次,每次抽干。

[0060] 去保护:向固相反应器中加入100mL去保护液(20% PIP/80% DMF),打开氮气阀门和固相反应器夹套冷/热媒开关,调节温度至 $T_{内}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,反应0.5h。反应结束后抽滤,并用100mL DMF洗涤6次,每次抽干。

[0061] 洗涤:固相反应器内肽树脂,依次用100mL MTBE洗涤肽树脂2次,每次抽干;用100mL DCM洗涤肽树脂2次,每次抽干;再用100mLMTBE洗涤肽树脂2次,每次抽干。

[0062] 干燥:上鼓氮气,将肽树脂初步干燥,转移出固相反应器,于温度 $30\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、压力 $\leq -0.09\text{Mpa}$ 的真空烘箱中,开始真空干燥。干燥后得到H-Ala-Ala-Asp(-RinkAmide-AM Resin)-Pab 10.1g。

[0063] 裂解:量取裂解液(50% TFAin DCM)100mL,加入到裂解反应器中,预冷至约 $T_{\text{内}}=2-8^{\circ}\text{C}$ 。缓慢加入10.0g肽树脂至裂解液中,控温至 $T_{\text{内}}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,裂解2-3h。裂解反应结束后,过滤,滤饼用50mL DCM洗涤2次,每次抽干。合并滤液,减压浓缩,浓缩残渣用100mLMTBE打浆,过滤,得到H-Ala-Ala-Asn-Pab,为白色粉末,重1.75g,总收率92.5%,HPLC纯度97.93%

[0064] H-Ala-Ala-Asn-Pab的HPLC谱图见图2,LC-MS谱图见图3。

[0065] 实施例7:制备Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab

[0066] 裂解:量取裂解液(50% TFAin DCM)100mL,加入到裂解反应器中,预冷至约 $T_{\text{内}}=2-8^{\circ}\text{C}$ 。缓慢加入实施例5得到的10.0g Fmoc-Ala-Ala-Asp(-Rink Amide-AM Resin)-Pab肽树脂至裂解液中,控温至 $T_{\text{内}}=30\pm 3^{\circ}\text{C}$ ,裂解2-3h。裂解反应结束后,过滤,滤饼用50mL DCM洗涤2次,每次抽干。合并滤液,减压浓缩,浓缩残渣用100mL MTBE打浆,过滤,得到Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab,为白色粉末,重2.82g,总收率93.7%,HPLC纯度98.10%

[0067] Fmoc-Ala-Ala-Asn-Pab的HPLC谱图见图4,LC-MS谱图见图5。

[0068] 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

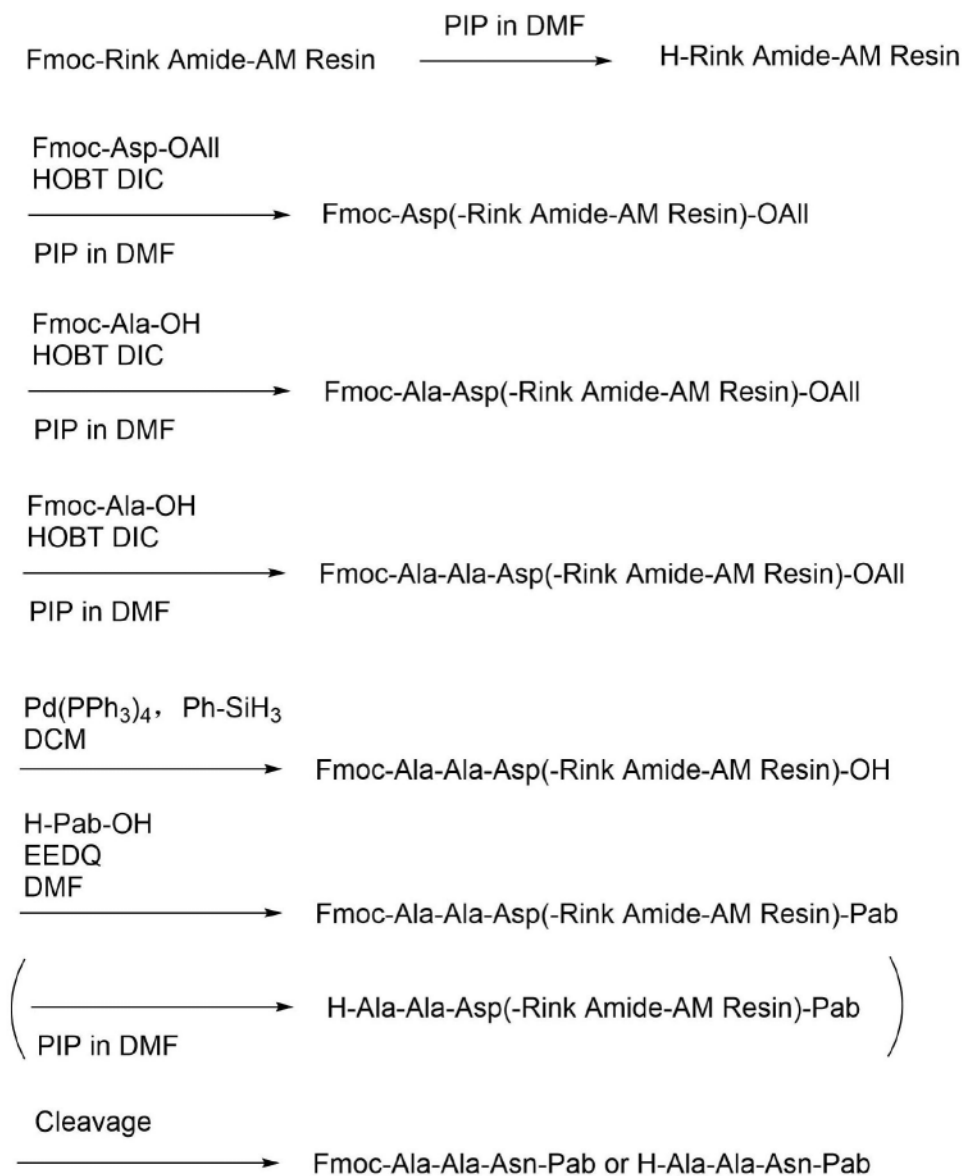


图1

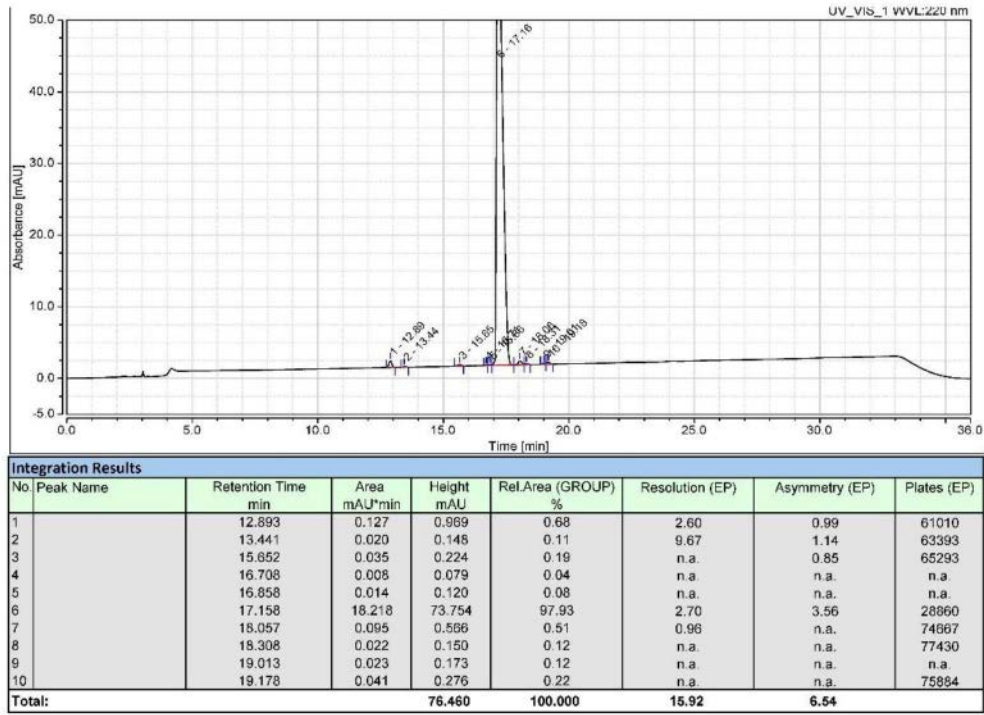


图2

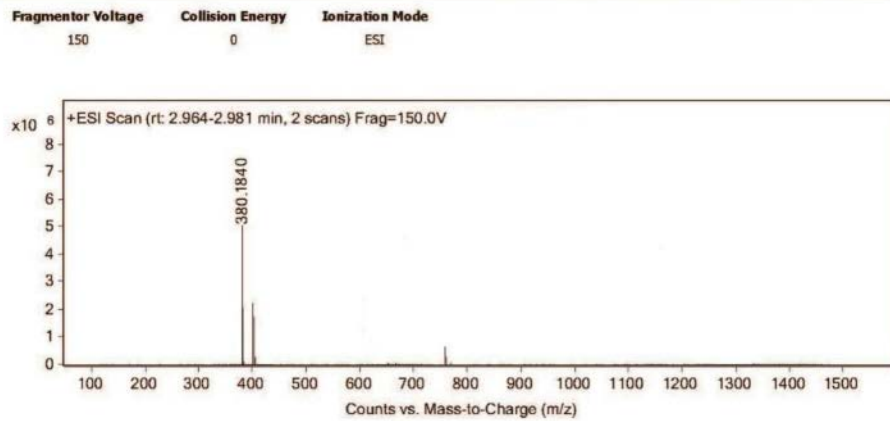


图3

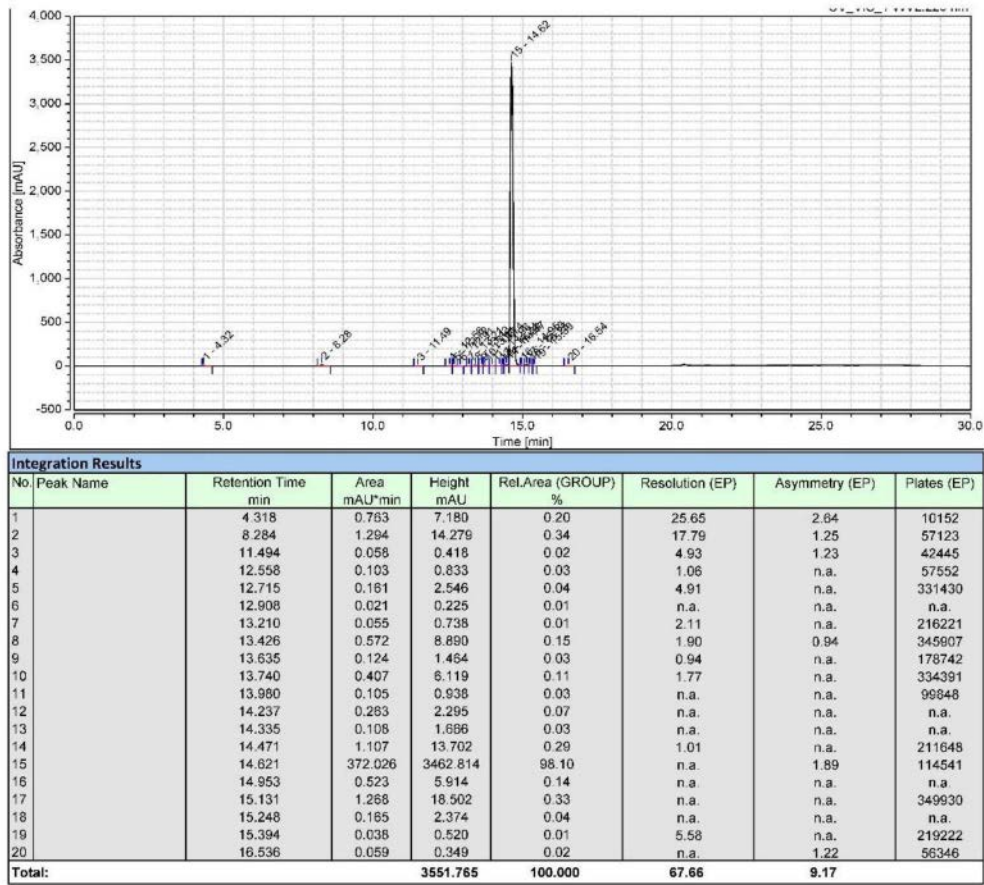


图4

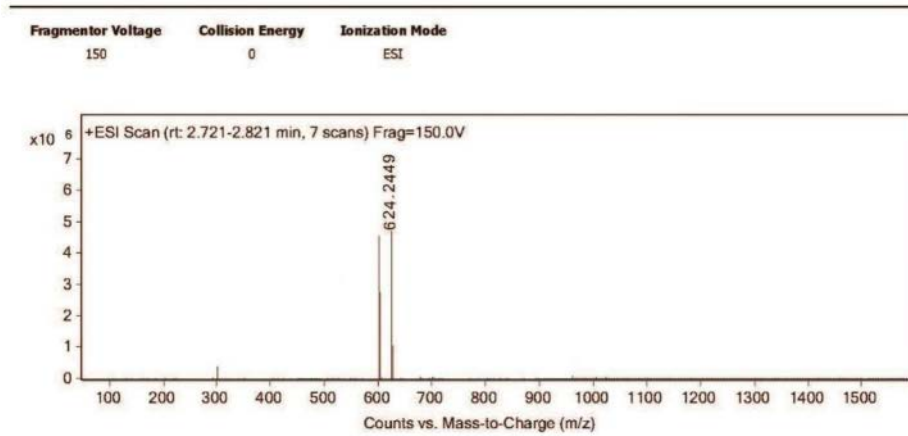


图5