



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110577494 B

(45) 授权公告日 2021.07.16

(21) 申请号 201810581350.X

A61K 31/4184 (2006.01)

(22) 申请日 2018.06.07

A61P 19/06 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110577494 A

(56) 对比文件

CN 105601571 A, 2016.05.25

CN 107400090 A, 2017.11.28

CN 109734671 A, 2019.05.10

(43) 申请公布日 2019.12.17

(73) 专利权人 华润赛科药业有限责任公司

审查员 王茜

地址 100124 北京市朝阳区百子湾西里402
号金海商富中心A座21层(72) 发明人 张俊贤 扈占坤 刘沫毅 杨琰
池芳泽(74) 专利代理机构 北京知元同创知识产权代理
事务所(普通合伙) 11535

代理人 刘元霞

(51) Int. Cl.

C07D 235/28 (2006.01)

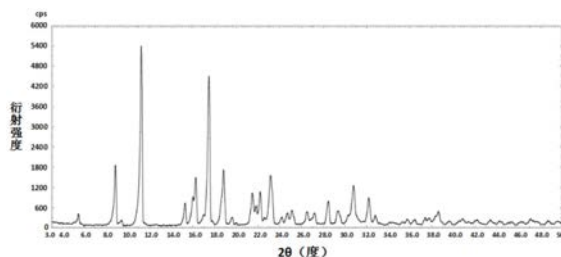
权利要求书1页 说明书14页 附图11页

(54) 发明名称

苯并咪唑衍生物的多晶型物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明属于药物晶型领域,具体涉及苯并咪唑衍生物的多晶型物及其制备方法和用途,特别是2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物及其制备方法和用途。本发明的晶型具有改善吸湿性、化学稳定性和制剂适应性等优点。本发明制备得到的多晶型物纯度高,稳定性好,在高温、高湿、光照的条件下,其晶型仍保持不变。例如常温下贮存12月后,其晶型仍保持稳定。而且本发明多晶型的制备方法工艺简洁、易于实施,反应条件温和,晶型易于控制。此外,所得产物不需要多次纯化,操作安全环保,有利于多晶型的工业化生产。



1.2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型A的制备方法,其特征在于,包括:

(a) 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠溶于乙醇水混合溶剂,在如图1中I区所示的条件下,搅拌结晶,得到晶型A;所述I区所示的条件为温度条件和/或乙醇水溶液的百分比条件;

或者, (b) 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型混合物在溶剂中进行搅拌,得到晶型A;

所述晶型A使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射在 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 及 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

所述多晶型混合物使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射在 $4.4\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $15.8\pm 0.2^\circ$ 、 $16.5\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.0\pm 0.2^\circ$ 及 $23.1\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰;

所述乙醇水溶液的体积百分比为60%-100%;

步骤(a)或(b)中所述搅拌的速度相同或不同,彼此独立地为300-800转/分钟;

步骤(b)中,所述溶剂选自乙醇。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述晶型A使用Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的X射线粉末衍射在 $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.2\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.4\pm 0.2^\circ$ 、 $30.8\pm 0.2^\circ$ 、 $32.2\pm 0.2^\circ$ 及 $32.8\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述晶型A具有基本上如图2所示的X射线粉末衍射图。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述晶型A的差示扫描量热分析在 $280\pm 2^\circ\text{C}$ 存在特征吸热峰。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述晶型A具有基本上如图3所示的DSC图谱。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述晶型A具有基本上如图4所示的热重分析图谱。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(a)的操作为:将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂混合,加热溶解,降温,搅拌,析出晶体,得到晶型A;

步骤(a)中搅拌结晶的条件根据图1中I区的温度以及乙醇水溶液体积百分比调整;

步骤(a)中,所述结晶在溶剂乙醇水溶液的沸点以下进行。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(a)或(b)中,2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂的质量体积比为1g:(1~10)mL。

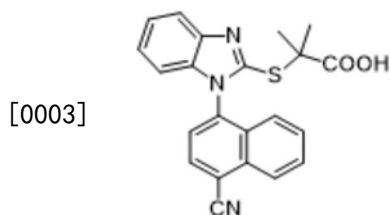
苯并咪唑衍生物的多晶型物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物晶型领域,具体涉及苯并咪唑衍生物的多晶型物及其制备方法和用途,特别是2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 现有技术已知,下式所示的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸及其衍生物可作为URAT1抑制剂,用于痛风或高尿酸血症的治疗。



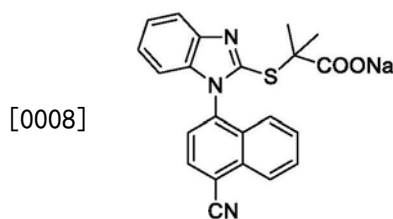
[0004] 发明人发现,上述化合物及其衍生物往往存在水溶性差等问题,其制剂溶出度较差,不利于药物的充分吸收和利用。并且,此类化合物的无定型和已知晶型均存在稳定性差和/或吸湿性强等问题。

[0005] 因此,开发在以上方面具有改善性质的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸药学上可接受的盐、其无定形物或晶型,从而实现显著改善成药的稳定性、吸湿性和生物利用度的目的,对于该药物的应用前景具有重要意义。

发明内容

[0006] 为改善现有技术中存在的问题,本发明首先提供2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型A,所述晶型A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X射线粉末衍射在 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 及 $23.2\pm 0.2^\circ$ 处具有特征峰。

[0007] 根据本发明,所述2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠具有如下结构:



[0009] 优选地,所述晶型A使用Cu-K α 辐射,以2 θ 角度表示的X射线粉末衍射在 $5.4\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $15.3\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $21.8\pm 0.2^\circ$ 、 $22.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.2\pm 0.2^\circ$ 、 $24.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.2\pm 0.2^\circ$ 、 $26.5\pm 0.2^\circ$ 、 $27.2\pm 0.2^\circ$ 、 $28.5\pm 0.2^\circ$ 、 $29.4\pm 0.2^\circ$ 、 $30.8\pm 0.2^\circ$ 、

32.2±0.2°及32.8±0.2°处具有特征峰；

[0010] 优选地,所述2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型A具有基本上如图2所示的X射线粉末衍射图；

[0011] 根据本发明,所述晶型A的差示扫描量热分析(DSC)在280±2℃存在特征吸热峰；

[0012] 优选地,所述晶型A具有基本上如图3所示的DSC图谱；

[0013] 优选地,所述晶型A具有基本上如图4所示的热重分析(TGA)图谱；

[0014] 优选地,所述晶型A的红外光谱分析(IR)在2222±1cm⁻¹、1615±1cm⁻¹、1593±1cm⁻¹、1568±1cm⁻¹、1511±1cm⁻¹、1469±1cm⁻¹、1440±1cm⁻¹、1431±1cm⁻¹、1395±1cm⁻¹、1368±1cm⁻¹、1358±1cm⁻¹、1306±1cm⁻¹、1270±1cm⁻¹、1125±1cm⁻¹、929±1cm⁻¹、850±1cm⁻¹、768±1cm⁻¹、758±1cm⁻¹、754±1cm⁻¹及747±1cm⁻¹处存在特征峰；

[0015] 优选地,所述晶型A具有基本上如图5所示的IR吸收图谱。

[0016] 本发明还提供2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型B,所述晶型B使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X射线粉末衍射在4.4±0.2°、7.8±0.2°、8.8±0.2°、13.2±0.2°、13.5±0.2°、14.8±0.2°、15.6±0.2°、16.9±0.2°、17.6±0.2°及23.4±0.2°处具有特征峰。

[0017] 优选地,所述晶型B使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X射线粉末衍射在4.4±0.2°、7.8±0.2°、8.8±0.2°、10.4±0.2°、13.2±0.2°、13.5±0.2°、14.8±0.2°、15.6±0.2°、16.9±0.2°、17.6±0.2°、18.7±0.2°、19.7±0.2°、20.6±0.2°、23.1±0.2°、23.4±0.2°、25.2±0.2°、25.8±0.2°、26.0±0.2°、29.2±0.2°及30.8±0.2°处具有特征峰；

[0018] 优选地,所述2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型B具有基本上如图7所示的X射线粉末衍射图。

[0019] 根据本发明,所述晶型B的差示扫描量热分析(DSC)在75±2℃及274±2℃存在特征吸热峰；

[0020] 优选地,所述晶型B具有基本上如图8所示的DSC图谱。

[0021] 优选地,所述晶型B具有基本上如图9所示的TGA图谱。

[0022] 优选地,所述晶型B的红外光谱分析(IR)在2221±1cm⁻¹、1657±1cm⁻¹、1618±1cm⁻¹、1600±1cm⁻¹、1585±1cm⁻¹、1511±1cm⁻¹、1461±1cm⁻¹、1396±1cm⁻¹、1264±1cm⁻¹、1215±1cm⁻¹、1121±1cm⁻¹、1114±1cm⁻¹、1041±1cm⁻¹、932±1cm⁻¹、846±1cm⁻¹、768±1cm⁻¹及756±1cm⁻¹处存在特征峰。

[0023] 优选地,所述晶型B具有基本上如图10所示的红外图谱。

[0024] 本发明还提供2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型混合物,所述多晶型混合物使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X射线粉末衍射在4.4±0.2°、11.2±0.2°、15.8±0.2°、16.5±0.2°、17.5±0.2°、18.7±0.2°、21.4±0.2°、22.0±0.2°及23.1±0.2°处具有特征峰。

[0025] 优选地,所述多晶型混合物使用Cu-Kα辐射,以2θ角度表示的X射线粉末衍射在4.4±0.2°、8.8±0.2°、10.5±0.2°、11.2±0.2°、15.8±0.2°、16.5±0.2°、17.5±0.2°、18.7±0.2°、21.4±0.2°、22.0±0.2°、23.1±0.2°、24.3±0.2°、24.8±0.2°、28.4±0.2°及30.9±0.2°处具有特征峰。

[0026] 优选地,所述2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸

钠的多晶型混合物具有基本上如图12所示的X射线粉末衍射图。

[0027] 根据本发明,所述多晶型混合物的差示扫描量热分析(DSC)在 $68\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $256\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及 $269\pm 2^{\circ}\text{C}$ 存在特征吸热峰。

[0028] 优选地,所述多晶型混合物具有基本上如图13所示的DSC图谱。

[0029] 优选地,所述多晶型混合物具有基本上如图14所示的TGA图谱。

[0030] 优选地,所述多晶型混合物的红外光谱分析在 $2223\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1593\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1511\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1466\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1429\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1396\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1359\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1264\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1123\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $926\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $848\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $766\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $744\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处存在特征峰。

[0031] 优选地,所述多晶型混合物具有基本上如图15所示的红外图谱。

[0032] 本发明还提供2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的无定型物,其具有基本上如图17所示的X射线粉末衍射图。

[0033] 优选地,所述无定型物具有基本上如图18所示的DSC图谱。

[0034] 优选地,所述无定型物具有基本上如图19所示的TGA图谱。

[0035] 优选地,所述无定型物的红外光谱分析在 $2224\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1591\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1511\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1466\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1428\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1394\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1357\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1300\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1262\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1205\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1162\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1122\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $1031\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $924\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $847\pm 1\text{cm}^{-1}$ 、 $763\pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $742\pm 1\text{cm}^{-1}$ 处存在特征峰。

[0036] 优选地,所述无定型物具有基本上如图20所示的红外图谱。

[0037] 本发明还提供所述晶型A的制备方法,包括:

[0038] (a) 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠溶液(如溶于乙醇水混合溶剂中)在如图1中I区所示的条件下,搅拌结晶,得到晶型A;所述I区所示的条件为温度条件和/或乙醇水溶液的百分比条件。

[0039] 或者,(b) 将晶型B、多晶型混合物或无定型物中的至少一种在溶剂中进行搅拌,得到晶型A;

[0040] 根据本发明,步骤(a)的操作可以为:将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂混合,加热溶解,降温,搅拌,析出晶体,得到晶型A;

[0041] 所述加热可以通过加热溶剂到回流或非回流的方式进行;

[0042] 根据本发明,步骤(a)中搅拌结晶的条件根据图1中I区的温度以及乙醇水溶液体积百分比调整;

[0043] 根据本发明的实施方案,步骤(a)中,所述结晶可以在溶剂乙醇水溶液的沸点以下进行,例如 0°C - 84.6°C ,如 20°C - 78°C ,如 20°C - 30°C ,例如 25°C 的温度下进行。

[0044] 根据本发明的实施方案,步骤(a)中,所述结晶可以在乙醇水溶液中进行,所述乙醇水溶液的体积百分比可以为60%-100%,如68.98%-100%,例如75%-85%,如80%。

[0045] 根据本发明,步骤(a)中与步骤(b)中搅拌的时间相同或不同,彼此独立地选自1-48小时,如2或12小时。

[0046] 根据本发明,步骤(a)或(b)中所述搅拌的速度相同或不同,彼此独立地为200-800转/分钟,优选250转/分钟、300转/分钟;

[0047] 根据本发明,步骤(a)或(b)中,2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂的质量体积比(g/mL)为1:(1~10),例如为1:(3~6),如1:4或

1:5。

[0048] 根据本发明,步骤(b)中,所述溶剂选自醇类溶剂、酮类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂、酯类溶剂、卤代烃类溶剂、醚类溶剂中的一种、两种或更多种,例如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、丁酮、甲苯、乙腈、乙酸乙酯、二氯甲烷、1,4-二氧六环或四氢呋喃中的一种、两种或更多种。

[0049] 本发明还提供如上所述晶型B的制备方法,包括:将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的溶液(如溶于乙醇水混合溶剂),在如图1中I区所示的条件下,静置结晶,得到晶型B。

[0050] 根据本发明,所述制备方法可以为:将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂混合,加热溶解,降温,静置结晶,得到晶型B;

[0051] 所述加热可以通过加热到回流或非回流的方式进行;

[0052] 根据本发明,所述静置结晶的条件根据图1中I区的温度以及乙醇水溶液体积百分比调整;

[0053] 根据本发明的实施方案,所述结晶可以在溶剂乙醇水溶液的沸点以下进行,如0℃-84.6℃,例如10℃-78℃,如20℃-30℃,例如25℃下进行。

[0054] 根据本发明的实施方案,所述结晶可以在乙醇水溶液中进行,所述乙醇水溶液的体积百分比可以为60%-100%,如68.98%-100%,例如75%-85%,如80%。

[0055] 根据本发明,所述静置的时间为1-48小时,例如2小时。

[0056] 根据本发明,2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂的质量体积比(g/mL)为1:(1-10),例如为1:(3~6),如1:4或1:5。

[0057] 本发明还提供如上所述多晶型混合物的制备方法,包括:(c)将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠在溶剂中的溶液(如溶于乙醇水混合溶剂中),在如图1中II区所示的条件下,降温结晶,得到多晶型混合物;

[0058] 或者,(d)将无定型物在高温、高湿、光照中至少一种条件下放置得到多晶型混合物;

[0059] 或者,(e)将晶型B在高湿的条件下放置得到多晶型混合物。

[0060] 根据本发明,所述高温可以是35℃以上,例如40℃以上,如40℃、60℃的温度。

[0061] 所述高湿可以是在65%RH以上,如70%RH以上,例如75%RH以上的湿度。

[0062] 所述光照是指4500lx±500lx以上的光照条件。

[0063] 根据本发明,步骤(c)中,2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂的质量体积比(g/mL)为1:(1-10),例如为1:1~1:2,如1:1.25。

[0064] 根据本发明,步骤(c)的操作可以为:将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠与溶剂混合,加热溶解,降温,在搅拌或不搅拌的条件下,结晶,得到多晶型混合物;

[0065] 步骤(c)中,所述加热可以通过加热到回流或非回流的方式进行;

[0066] 根据本发明,步骤(c)中,所述结晶的条件根据图1中II区的温度以及乙醇水溶液体积百分比调整;

[0067] 根据本发明的实施方案,步骤(c)中,所述结晶可以在溶剂乙醇水溶液的沸点以下进行,如0℃-95.6℃,如20℃-86.8℃,例如20℃-30℃,如25℃的温度下进行;

[0068] 根据本发明的实施方案,步骤(c)中,所述结晶可以在乙醇水溶液中进行,所述乙醇水溶液的体积百分比可以为20%-60%,例如35%-45%,如40%。

[0069] 根据本发明,步骤(c)中,所述搅拌的速度可以为200-800转/分钟,优选250转/分钟、300转/分钟;

[0070] 根据本发明,步骤(c)中,所述搅拌的时间例如为1-48小时,如2小时。

[0071] 本发明还提供所述无定型物的制备方法,包括:

[0072] 1) 配制2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的溶液;

[0073] 2) 旋转蒸发以除去步骤1)中所述溶液的溶剂,得到无定型物。

[0074] 根据本发明,步骤1)中使用的溶剂可以为有机溶剂,例如选自醇类溶剂、酮类溶剂、芳烃类溶剂、腈类溶剂、酯类溶剂、卤代烃类溶剂、醚类溶剂中的一种、两种或更多种,例如选自甲醇、乙醇、四氢呋喃中的一种或其中两种或三种的混合溶剂。

[0075] 本发明还提供一种药物组合物,其包含2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型A、晶型B、多晶型混合物、无定型物中的一种、两种或更多种,以及任选存在的药学上可接受的赋形剂。

[0076] 本发明还提供如上所述2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的晶型A、晶型B、多晶型混合物、无定型物中的一种、两种或更多种在制备用于治疗 and/or 预防痛风或高尿酸血症的药物中的用途。

[0077] 本发明还提供一种治疗和/or 预防痛风或高尿酸血症的方法,包括将如上所述晶型A、晶型B、多晶型混合物、无定型物或药物组合物施用于有此需要的个体。

[0078] 术语定义和说明

[0079] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0080] 本发明的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物以2 θ 角度表示的X射线粉末衍射特征峰,其中“ $\pm 0.2^\circ$ ”为允许的测量误差范围。

[0081] 根据本发明上下文中所述的结晶是指晶体从化合物的非晶状态转变为结晶状态的过程,例如从化合物的溶液中析出晶体的过程,包括但不限于重结晶中的结晶阶段,或直接将化合物的溶液结晶的阶段。本领域技术人员应当理解,化合物可以通过加热回流或不回流的方式溶解于溶剂中,以获得溶液。

[0082] 根据本发明,“搅拌”可施加于诸如均相溶液、过饱和溶液或固液两相混合的体系。作为实例,当施加于过饱和溶液或固液两相混合的体系时,搅拌将使体系中的固相与液相处于动态接触的状态,此时又称为“搅洗”。

[0083] 本发明的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物可以与其它活性成分组合使用,只要它不产生其他不利作用,例如过敏反应。

[0084] 本发明所用的术语“组合物”意指包括包含指定量的各指定成分的产品,以及直接或间接从指定量的各指定成分的组合产生的任何产品。

[0085] 本领域技术人员可以使用已知的药物载体,将本发明的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物制备成适合的药物组合物。所述药物组合物可特别专门配制成以固体或液体形式供口服给药、供胃肠外注射或供直肠给药。

[0086] 所述的药物组合物可配制成多种剂型,便于给药,例如,口服制剂(如片剂、胶囊剂、溶液或混悬液);可注射的制剂(如可注射的溶液或混悬液,或者是可注射的干燥粉末,在注射前加入药物溶媒后可立即使用)。

[0087] 本发明所用的术语“治疗和/或预防有效量”是引起研究人员、兽医、医生或其他人所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学应答的药物或药物制剂的量。

[0088] 当用于上述治疗和/或预防用途时,本发明2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的多晶型物和药物组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者,具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定,所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率;治疗持续时间;与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物;及医疗领域公知的类似因素。例如,本领域的做法是,化合物的剂量从低于为得到所需治疗效果而要求的水平开始,逐渐增加剂量,直到得到所需的效果。

[0089] 本发明的有益效果

[0090] 本发明的晶型A、晶型B及多晶型混合物具有改善吸湿性、化学稳定性和制剂适应性等优点。本发明制备得到的晶型A、晶型B及多晶型混合物纯度高,稳定性好,在高温、高湿、光照的条件下,其晶型仍保持不变。例如常温下贮存12月后,其晶型仍保持稳定。此外,本发明所得晶型A、晶型B及多晶型混合物的引湿性明显优于无定型物。

[0091] 并且,发明人意外地发现,结晶时的不同后处理条件(例如对溶液进行不同速度的搅拌或静置处理)可导致所得的晶型产生差异,如在低于200转/分钟的搅拌速度下结晶,产品中将包含大量混晶,导致其稳定性变差。

[0092] 此外,本发明晶型A、晶型B及多晶型混合物的制备方法工艺简洁、易于实施,反应条件温和,晶型易于控制。此外,所得产物不需要多次纯化,操作安全环保,有利于多晶型的工业化生产。

附图说明

[0093] 图1为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠在乙醇和水溶剂中的结晶条件图;

[0094] 图2为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型A的XRPD图;

[0095] 图3为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型A的DSC图;

[0096] 图4为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型A的TGA图;

[0097] 图5为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型

A的IR吸收曲线；

[0098] 图6为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型A的HPLC图；

[0099] 图7为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型B的XRPD图；

[0100] 图8为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型B的DSC图；

[0101] 图9为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型B的TGA图；

[0102] 图10为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型B的IR吸收曲线；

[0103] 图11为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠晶型B的HPLC图；

[0104] 图12为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物的XRPD图；

[0105] 图13为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物的DSC图；

[0106] 图14为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物的TGA图；

[0107] 图15为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物的IR吸收曲线；

[0108] 图16为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物的HPLC图；

[0109] 图17为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠无定型物的XRPD图；

[0110] 图18为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠无定型物的DSC图；

[0111] 图19为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠无定型物的TGA图；

[0112] 图20为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠无定型物的IR吸收曲线；

[0113] 图21为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠无定型物的HPLC图。

具体实施方式

[0114] 下文将结合具体实施例对本发明的多晶型及其制备方法和应用做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

[0115] 除非另有说明,以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品,或者可以通过已知方法制备。

[0116] 本发明中所用到的缩写的解释如下:

[0117] XRPD:X射线粉末衍射

[0118] DSC:差示扫描量热分析

[0119] TGA:热重分析

[0120] IR:红外光谱分析

[0121] 检测方法

[0122] 采用X射线粉末衍射、热重分析、差示扫描量热分析以及红外光谱对晶型A、晶型B、多晶型混合物和无定型物进行表征。

[0123] (1) X射线粉末衍射

[0124] 仪器与设备:X射线粉末衍射仪;

[0125] 具体方法参数如下:

[0126] 射线:Cu K α 1,1.54056

[0127] 电压:36千伏特(kV)

[0128] 电流:20毫安培(mA)

[0129] 狭缝:DS 1,RS 0.15,SS 1

[0130] 扫描模式:连续

[0131] 扫描范围:3至50度

[0132] 取样步宽:0.01度

[0133] 基于以上仪器和参数对样品进行测量,得到相应的X射线粉末衍射图。

[0134] (2) DSC差示扫描量热分析

[0135] 仪器与设备:SDT Q600同步热分析仪;

[0136] 具体方法参数如下:

[0137] 扫描速率:10°C/分钟

[0138] 保护气体:氮气

[0139] 基于以上仪器和参数对样品进行测量,得到相应的DSC图。

[0140] (3) TGA热重分析

[0141] 仪器与设备:SDT Q600同步热分析仪;

[0142] 具体方法参数如下:

[0143] 扫描速率:10°C/分钟

[0144] 保护气体:氮气

[0145] 基于以上仪器和参数对样品进行测量,得到相应的TGA图。

[0146] (4) 红外光谱测定

[0147] 仪器与设备:双光束红外分光光度仪;

[0148] 实验步骤:采用溴化钾压片法,在4000-400cm⁻¹范围内进行测定,称取样品约1.0mg,加无水溴化钾粉末约200mg研磨均匀压制成合适薄片,测量得到相应的红外光谱图。

[0149] (5) 高效液相色谱法测定

[0150] 色谱柱:Waters XBridge C8,4.6×150mm,5 μ m

[0151] 流动相A:pH3.0磷酸盐溶液(称取2.72g无水磷酸二氢钾,加入1L水溶解,磷酸调节pH值3.0)

[0152] 流动相B:甲醇

[0153] 洗脱梯度:0min,A 70%;20min,A 50%;40min,A 40%;50min,A 25%;50.1min,A 70%;60min,A 70%

[0154] 检测波长:225nm

[0155] 柱温:40℃

[0156] 进样量:10μL

[0157] 流速:1.5mL/min

[0158] 基于以上参数测量,得到相应的HPLC色谱图。

[0159] 制备例1:2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸

[0160] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸乙酯(70g)加入700mL乙醇中,室温搅拌下加入氢氧化钠(13.4g)的70mL水溶液,反应4~5h,TLC检测无原料剩余,停止反应,用盐酸调节pH至2~3,浓缩体系至干,将剩余物加入水中,用20%氢氧化钠溶液调节pH至10,固体全溶,加入盐酸调节pH至2~3,有大量固体析出,过滤,滤饼烘干,得白色固体58.8g,收率84%。产品即为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸,纯度为99.94%。

[0161] 制备例2:2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠

[0162] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸(40g)加入乙醇(400mL)中,室温搅拌下加入氢氧化钠(4.2g)的40mL水溶液,反应2h,体系中有大量固体析出,过滤,滤饼烘干,得白色固体34g,收率80%。产品即为2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠,纯度为99.95%。该产品作为下列实施例的原料进一步实验。

[0163] 实施例1

[0164] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠2g和8mL 80%(v/v)的乙醇水混合溶液混合,加热回流溶解,在300转/分钟的速度下搅拌条件下,降温至25℃,在该温度下再在300转/分钟的速度下搅拌2小时以充分结晶,离心得到的固体即为晶型A,其纯度为99.98%。其XRPD图如图2所示。

[0165] 实施例2

[0166] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠2g和8mL 80%(v/v)的乙醇水混合溶液混合,加热回流溶解,静置降温至25℃后,再静置2小时,离心得到的固体即为晶型B,其纯度为99.96%。其XRPD图如图7所示。

[0167] 实施例3

[0168] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠4g和5mL 40%(v/v)的乙醇水混合溶液混合,加热回流溶解,300转/分钟的搅拌条件下,降温至25℃后,再在300转/分钟的搅拌条件下搅拌2小时,离心得到的固体即为多晶型混合物,其纯度为99.97%。其XRPD图如图12所示。

[0169] 实施例4

[0170] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠2g和

35mL甲醇混合,在加热回流状态下搅拌溶解,待溶液澄清,趁热抽滤,所得滤液用旋转蒸发仪快速除去溶剂,得到的固体即为无定型物,其纯度为99.95%。其XRPD图如图17所示。

[0171] 实施例5

[0172] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠2g和35mL四氢呋喃混合,在加热回流状态下搅拌溶解,待溶液澄清,趁热抽滤,所得滤液用旋转蒸发仪快速除去溶剂,得到的固体即为无定型物。其XRPD图如图17所示。

[0173] 实施例6

[0174] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠2g和35mL 50% (体积百分比) 的甲醇四氢呋喃混合溶液混合,在加热回流状态下搅拌溶解,待溶液澄清,趁热抽滤,所得滤液用旋转蒸发仪快速除去溶剂,得到的固体即为无定型物。其XRPD图如图17所示。

[0175] 实施例7

[0176] 将2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠多晶型混合物2g和10mL乙醇混合,在300转/分钟的搅拌条件下,室温搅洗12小时,离心得到的固体即为晶型A。其XRPD图如图2所示。

[0177] 实施例8

[0178] 测定制备例1得到的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸和制备例2得到的2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠的溶解度,结果如下表1所示。

[0179] 表1

[0180]	溶媒	2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸	2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠
	水	几乎不溶	溶解
	甲醇	微溶解	略溶
	丙酮	略溶	几乎不溶
	N,N-二甲基甲酰胺	溶解	溶解
	二甲基亚砷	溶解	溶解

[0181] 关于溶解度表示的名词术语(中国药典2015年版四部通则凡例):

[0182] 极易溶解:系指溶质1g (mL) 能在溶剂不到1mL中溶解;

[0183] 易溶:系指溶质1g (mL) 能在溶剂**1~不到 10mL**中溶解;

[0184] 溶解:系指溶质1g (mL) 能在溶剂**10~不到 30mL**中溶解;

[0185] 略溶:系指溶质1g (mL) 能在溶剂**30~不到 100mL**中溶解;

[0186] 微溶：系指溶质1g (mL) 能在溶剂**100~不到 1000mL**中溶解；

[0187] 极微溶解：系指溶质1g (mL) 能在溶剂**1000~不到 10000mL**中溶解；

[0188] 称取研成细粉的供试品，在 $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下置于一定容量的溶剂中，每隔5分钟强力振摇30秒钟；观察30分钟内的溶解情况，如无目视可见的溶质颗粒或液滴时，即视为完全溶解。

[0189] 从上表1可知：2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸钠在水中的溶解度明显优于2-甲基-2-[[1-(4-氰基萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基]巯基]丙酸，其作为制剂时溶出度也会更优，因而更有益于药物的充分吸收和利用。

[0190] 实施例9

[0191] 对晶型A、晶型B、多晶型混合物和无定型物进行影响因素研究，考察了温度(40℃、60℃)、湿度(75%RH、92.5%RH)、光照(4500lx $\pm$ 5001x)和复合条件(60℃ $\pm$ 75%RH)对晶型纯度及稳定性的影响，结果如下表2：

[0192] 表2

[0193]

		性状	晶型	纯度(%)	
0 天		晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.98
		晶型 B	白色粉末	晶型 B	99.96
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.97
		无定型物	白色粉末	无定型物	99.95
10 天	40℃	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.95
		晶型 B	白色粉末	晶型 B	99.94
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.93
		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.95
	60℃	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.96
		晶型 B	白色粉末	晶型 B	99.94
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.95
		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.96
	常温 75%RH	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.93
		晶型 B	白色粉末	多晶型混合物	99.94
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.95
		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.92
	常温 92.5%RH	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.93
		晶型 B	白色粉末	多晶型混合物	99.92
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.95
		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.91
	光 照 45001x±5001x	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.95
		晶型 B	白色粉末	晶型 B	99.94
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.93

[0194]

		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.96
	60°C±75%RH	晶型 A	白色粉末	晶型 A	99.92
		晶型 B	白色粉末	多晶型混合物	99.95
		多晶型混合物	白色粉末	多晶型混合物	99.94
		无定型物	白色粉末	多晶型混合物	99.92

[0195] 从上表可知：晶型A、晶型B、多晶形混合物和无定型物稳定性良好。

[0196] 实施例10

[0197] 对晶型A、晶型B、多晶型混合物和无定型物进行引湿性研究,考察了80%RH条件下放置24h的增重,结果如下表3:

[0198] 表3

[0199]	晶型	80%RH放置24h的增重
	晶型A	0.14%
	晶型B	15.85%
	多晶型混合物	21.57%
	无定型物	22.32%

[0200] 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(中国药典2015年版四部通则9103药物引湿性指导原则,实验条件:25℃±1℃,80%相对湿度):

[0201] 潮解:吸收足量水分形成液体

[0202] 极具引湿性:引湿增重不小于15%

[0203] 有引湿性:引湿增重小于15%但不小于2%

[0204] 略有引湿性:引湿增重小于2%但不小于0.2%

[0205] 无或几乎无引湿性:引湿增重小于0.2%

[0206] 取干燥的具塞玻璃称量瓶,于实验前一天置于25℃±1℃恒温干燥器(下部放置饱和氯化铵溶液)精密称定重量W1,取供试品约500mg,平铺于该称量瓶中,精密称定重量W2,将该称量瓶敞口,并与瓶盖同置于恒温恒湿条件下24h,盖好称量瓶瓶盖,精密称定重量W3。

[0207] 增重百分率计算公式:增重百分率=(W3-W2)/(W2-W1)×100%

[0208] 从上表3可知:根据引湿性增重的界定标准,晶型A属于无或几乎无引湿性。晶型B、多晶型混合物引湿性表现较好。而无定型物则极具引湿性,因此晶型A、晶型B、多晶型混合物相对于无定型物更适合进一步开发为药物制剂。

[0209] 实施例11

[0210] 对晶型A进行稳定性研究,将晶型A封装(封装材料为低密度聚乙烯(PE)药用袋,外套为铝箔袋)后,考察了加速条件(40℃/75%RH)和长期条件(25℃/60%RH)对晶型的影响,结果如下表4:

[0211] 表4

[0212]	放置条件	放置时间	性状	晶型	水分
	未处理	0月	白色粉末	晶型A	0.28%
	加速条件	6月	白色粉末	晶型A	0.41%
	长期条件	12月	白色粉末	晶型A	0.48%

[0213] 从上表4可知:晶型A在加速条件(40℃/75%RH)和长期条件(25℃/60%RH)下,分别放置6个月和12个月晶型保持不变。上述实验结果表明,晶型A在封装的条件下具有良好的稳定性。

[0214] 综上所述,晶型A、晶型B和多晶型混合物在成药性上具有良好的前景,可用作治疗痛风或高尿酸血症药物的有效成分。

[0215] 以上,对本发明的实施方式进行了说明。但是,本发明不限于上述实施方式。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保

护范围之内。

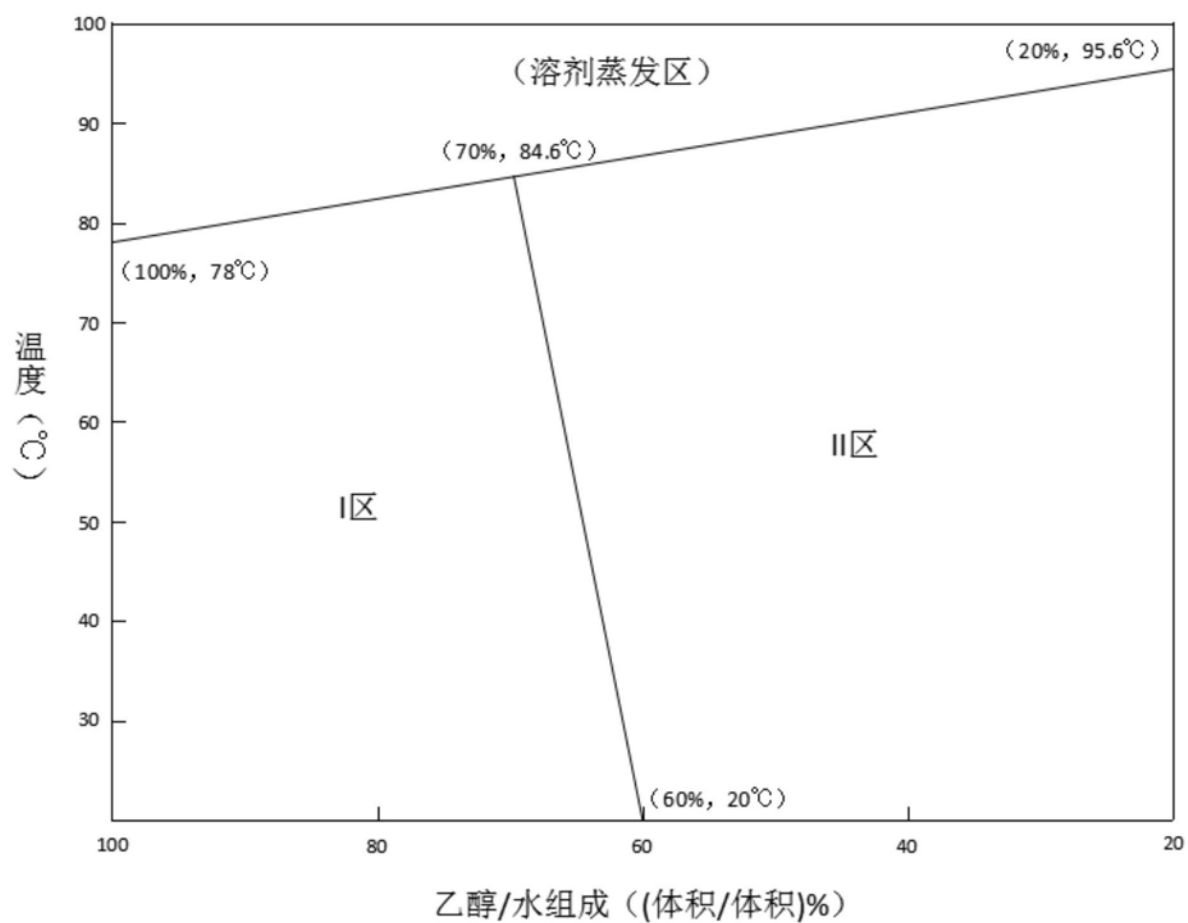


图1

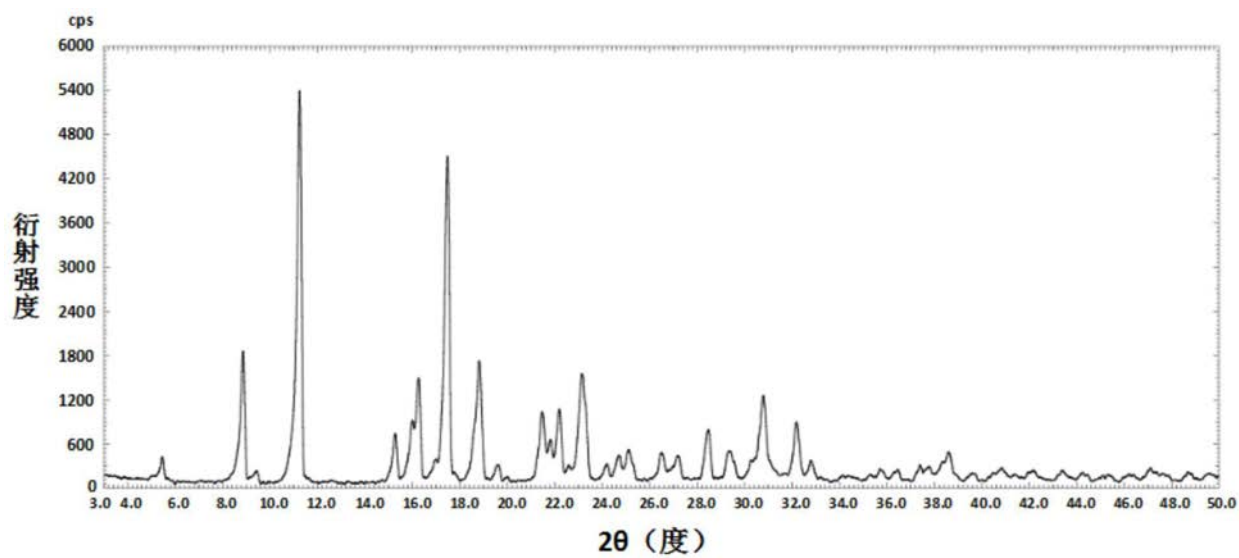


图2

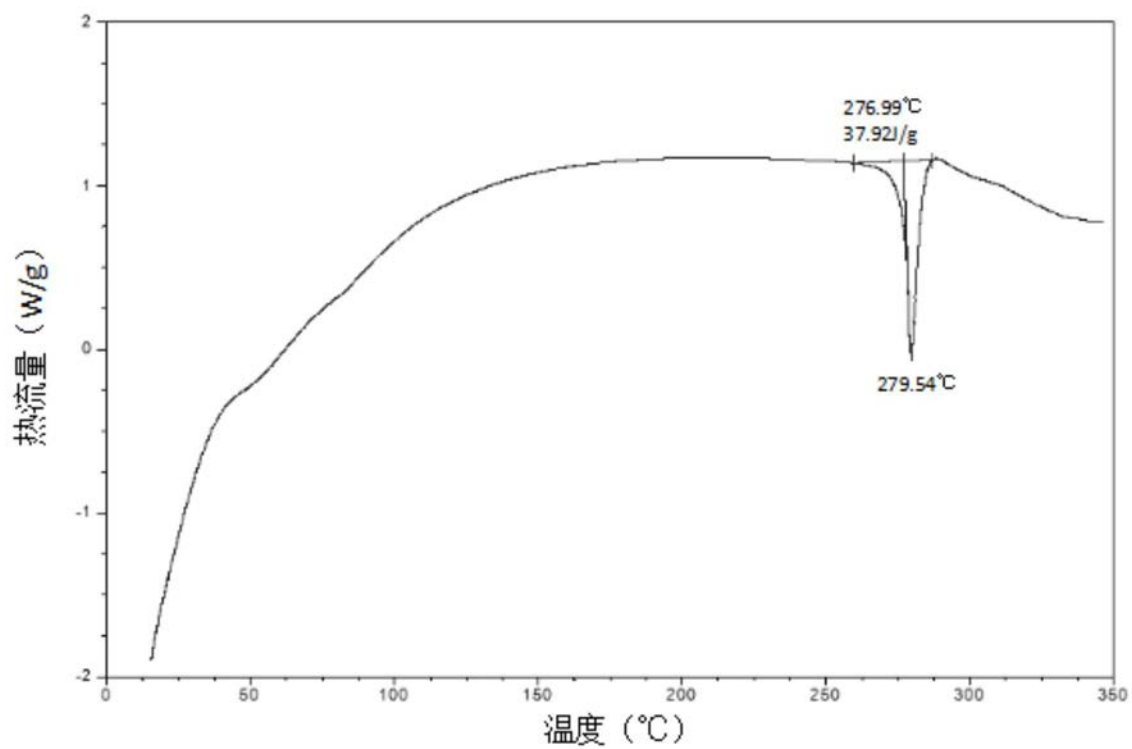


图3

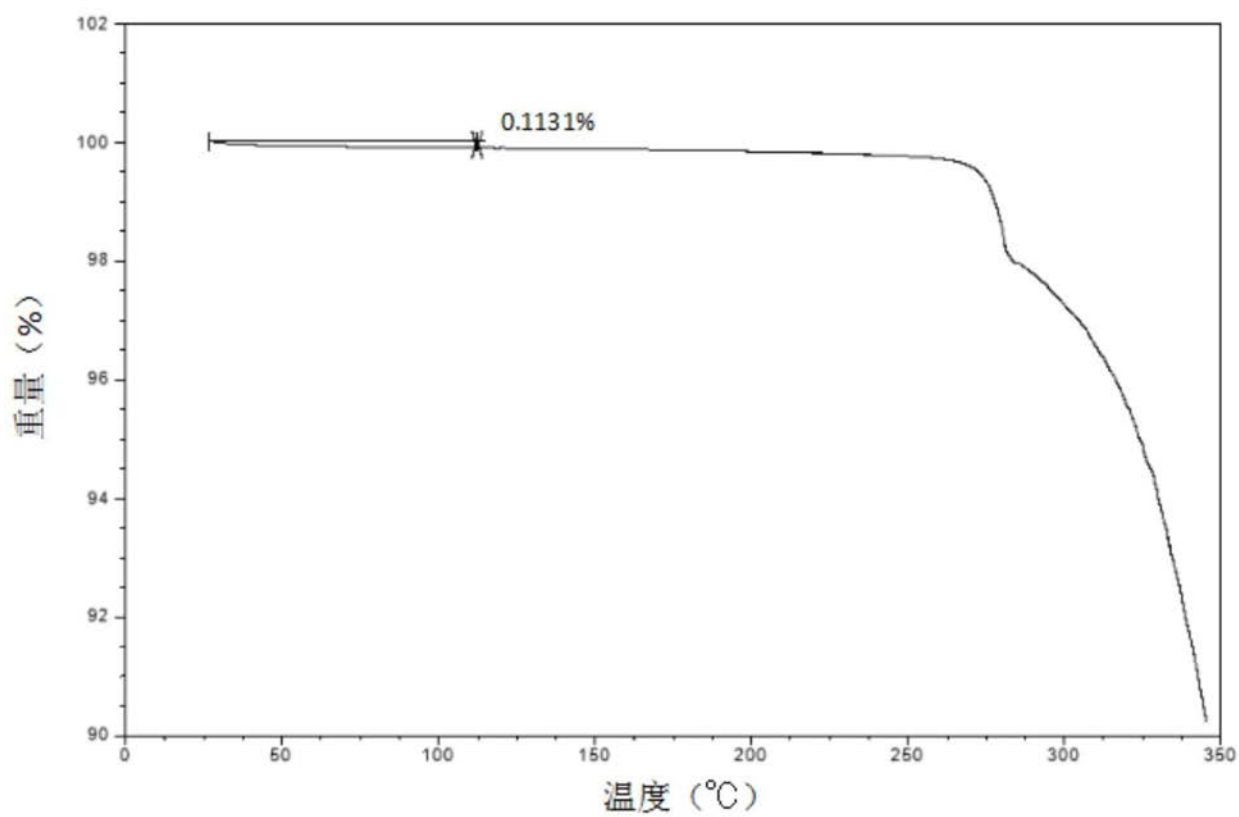


图4

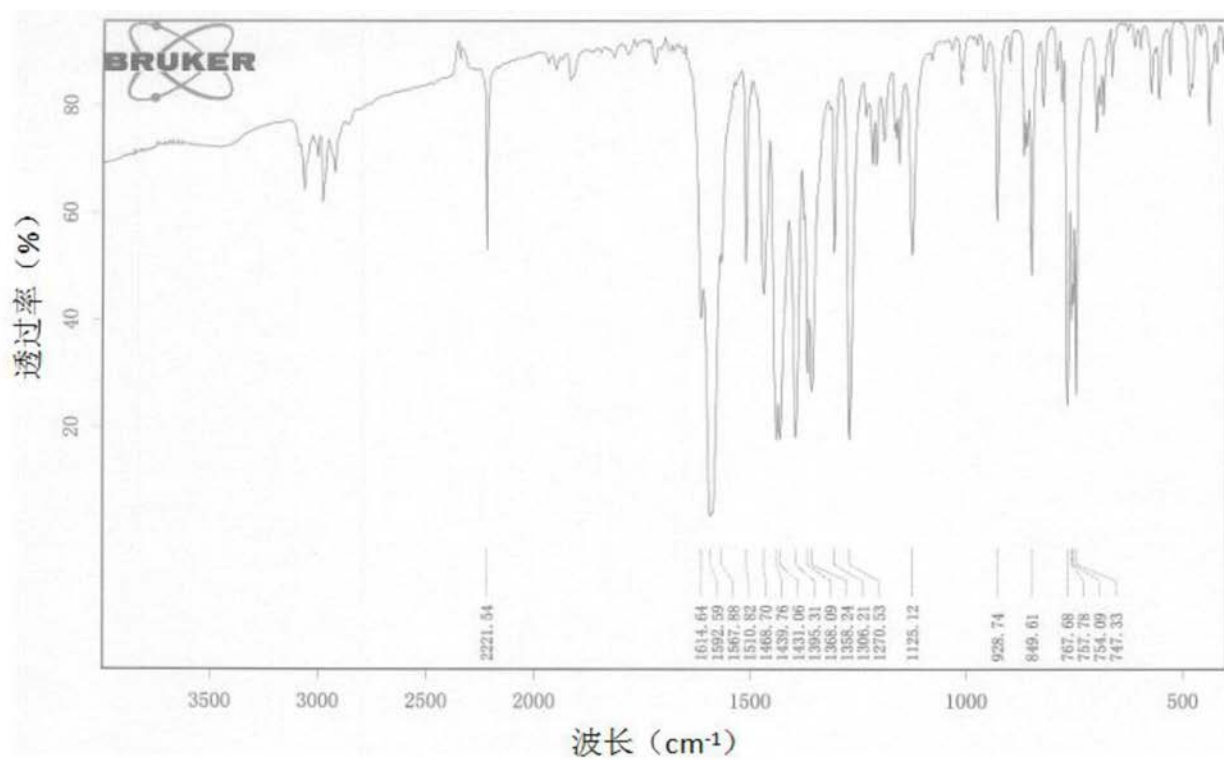


图5

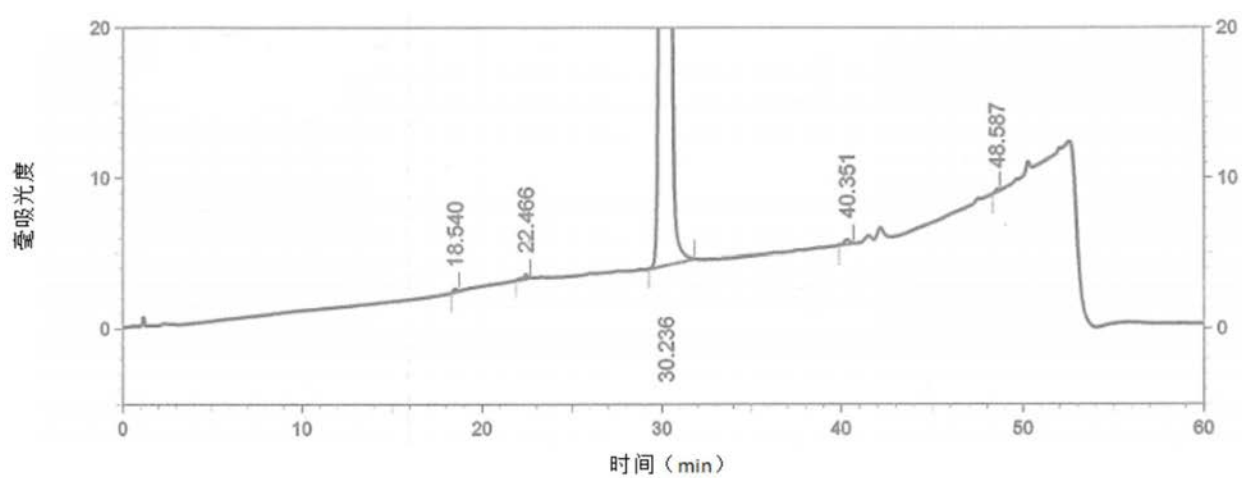


图6

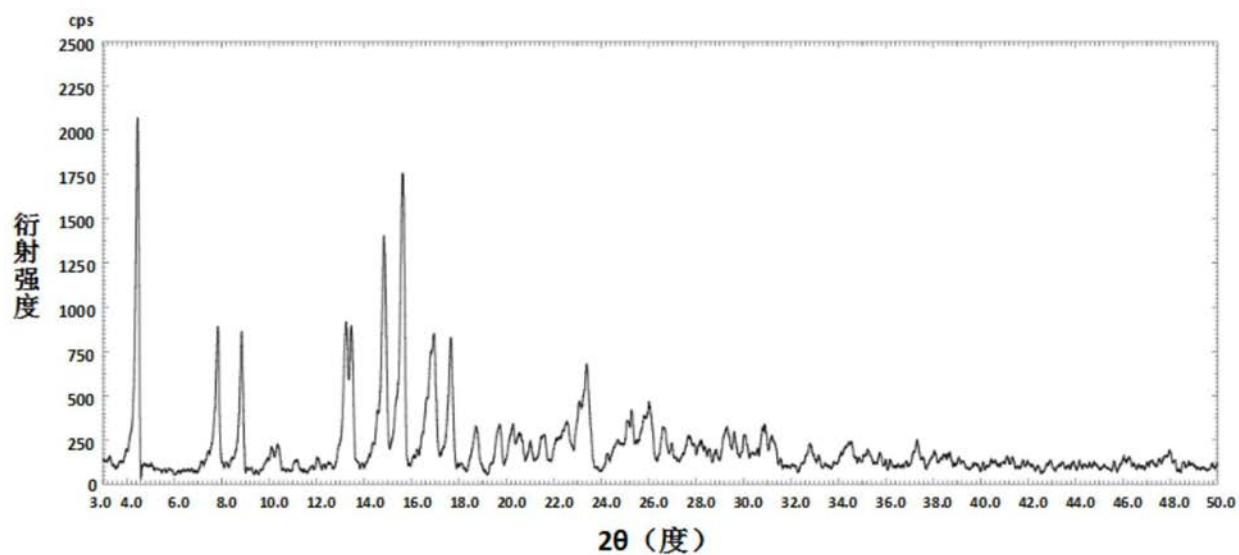


图7

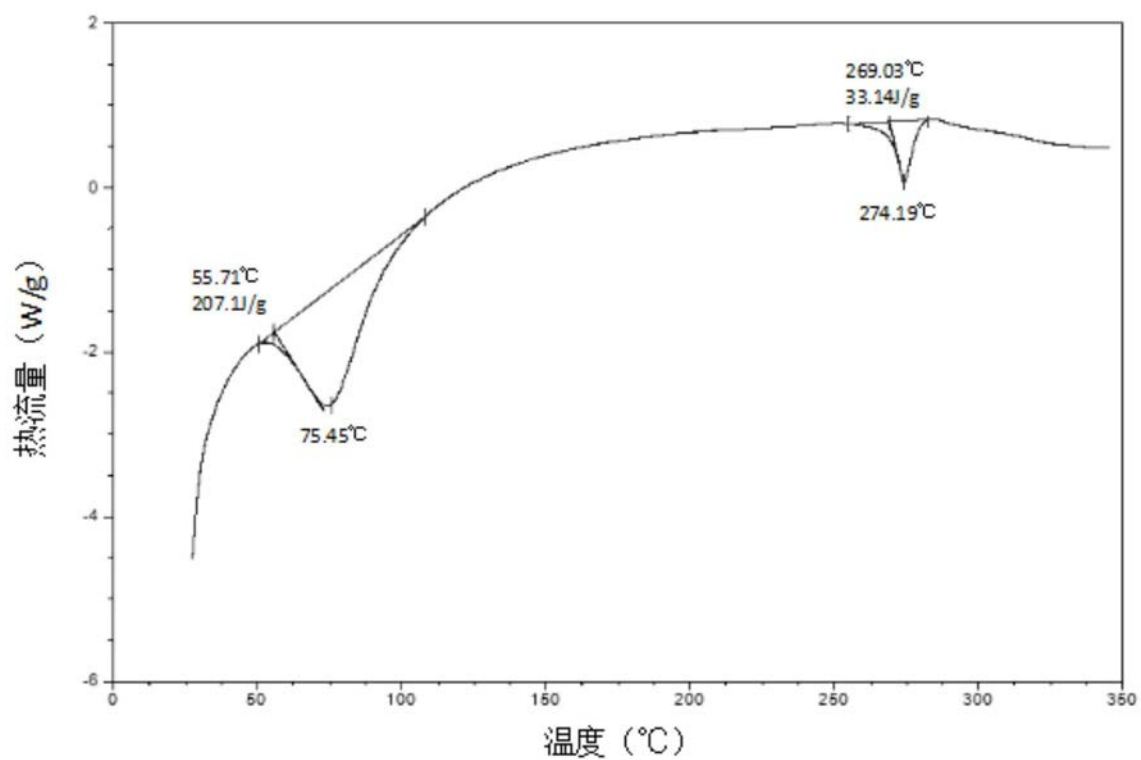


图8

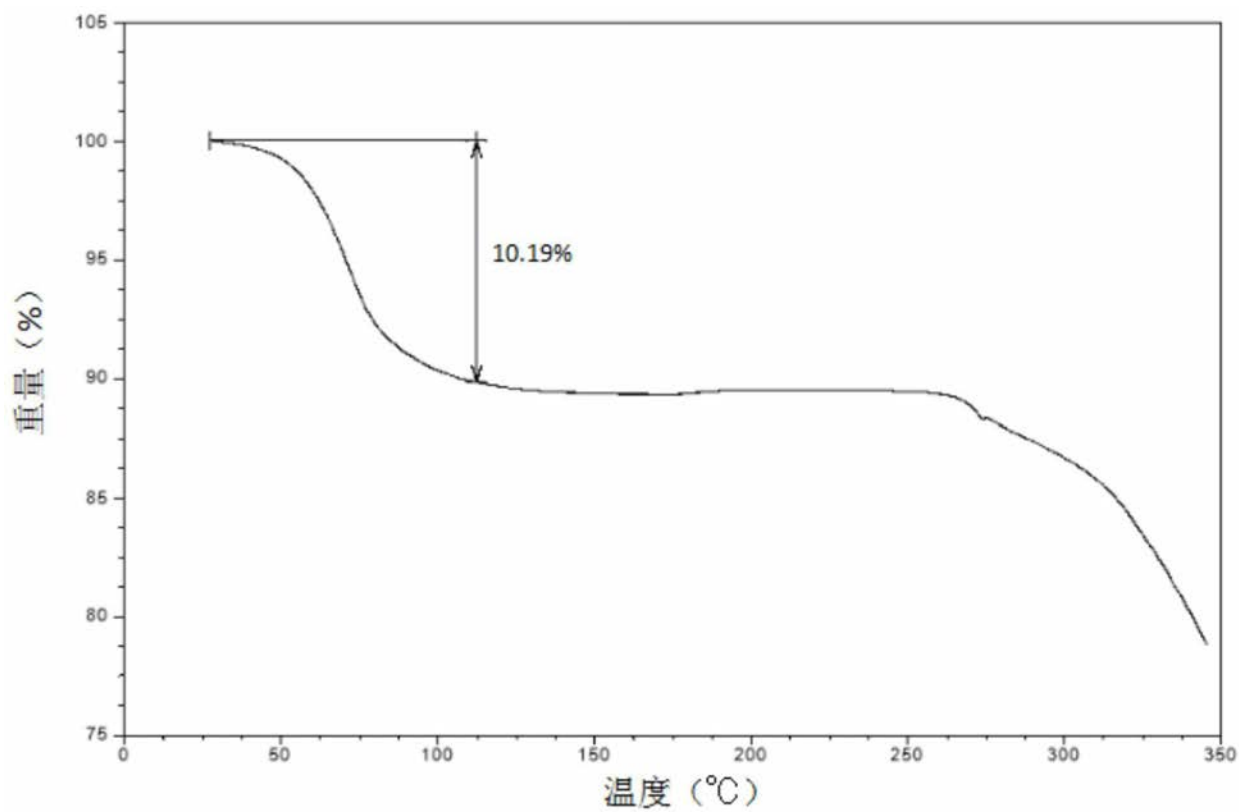


图9

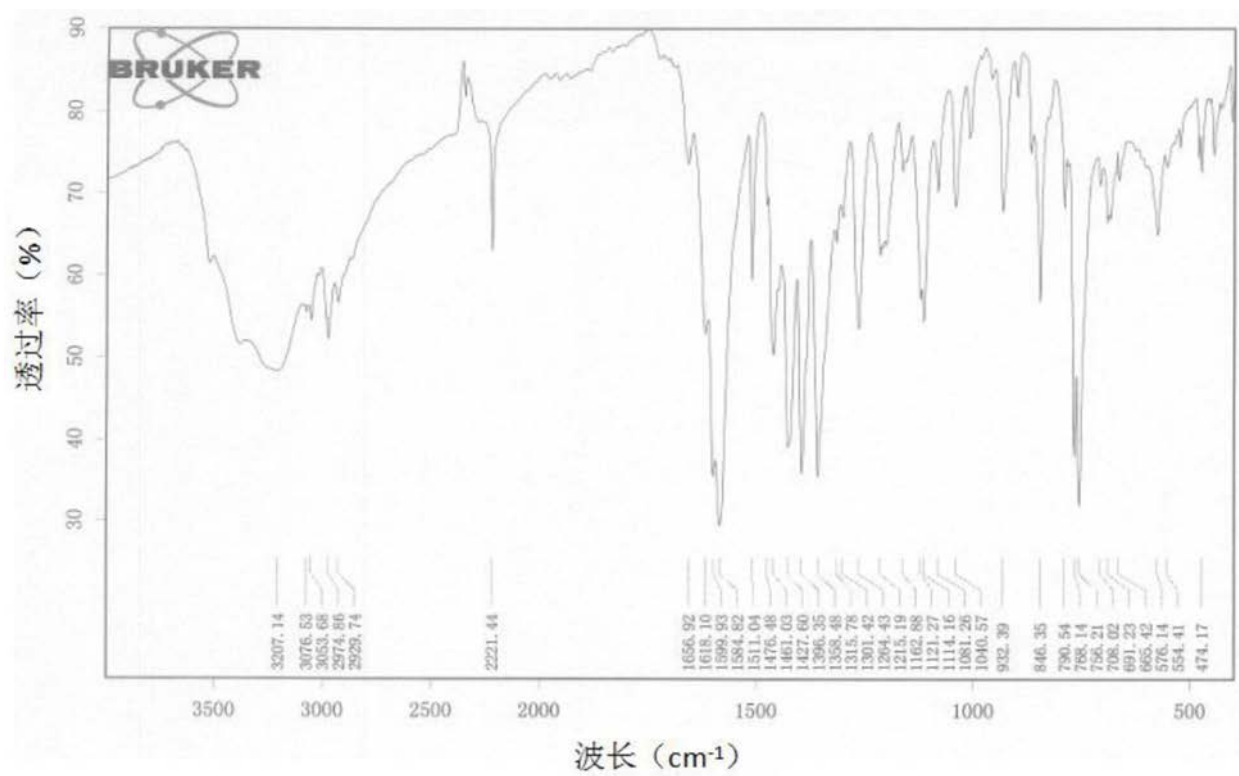


图10

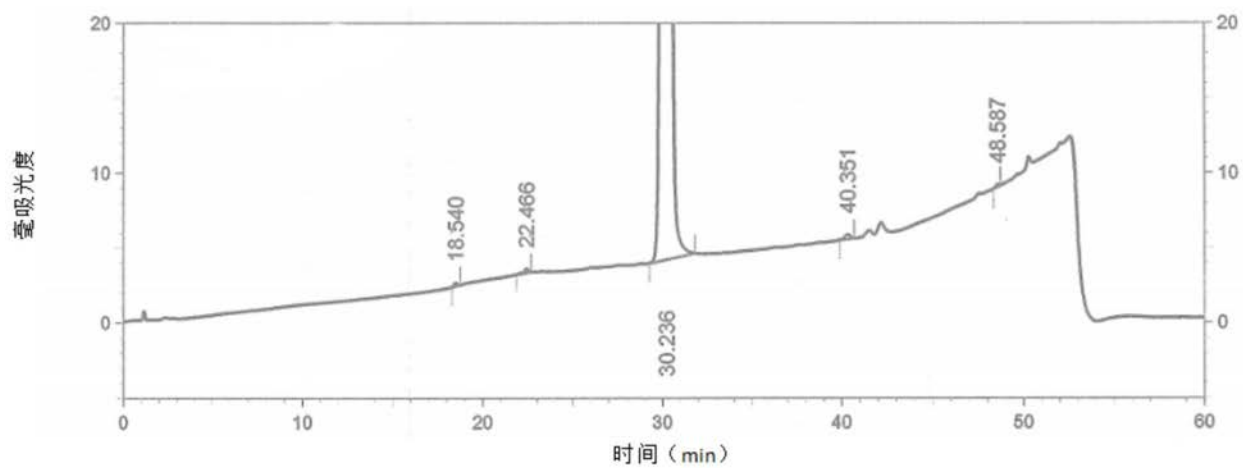


图11

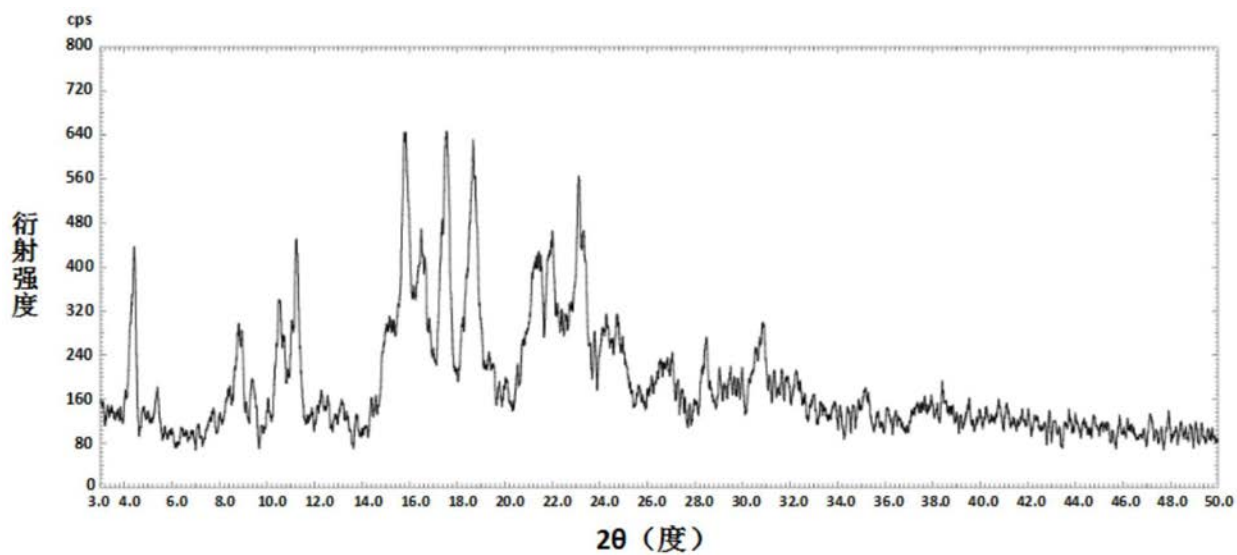


图12

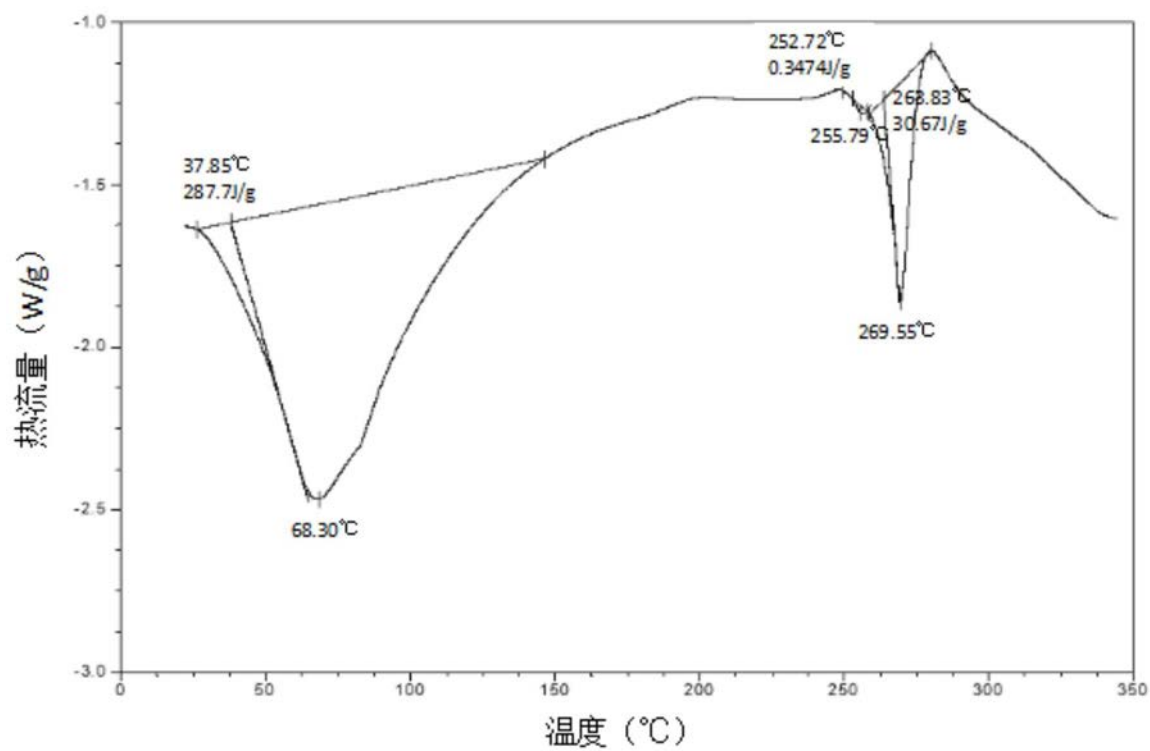


图13

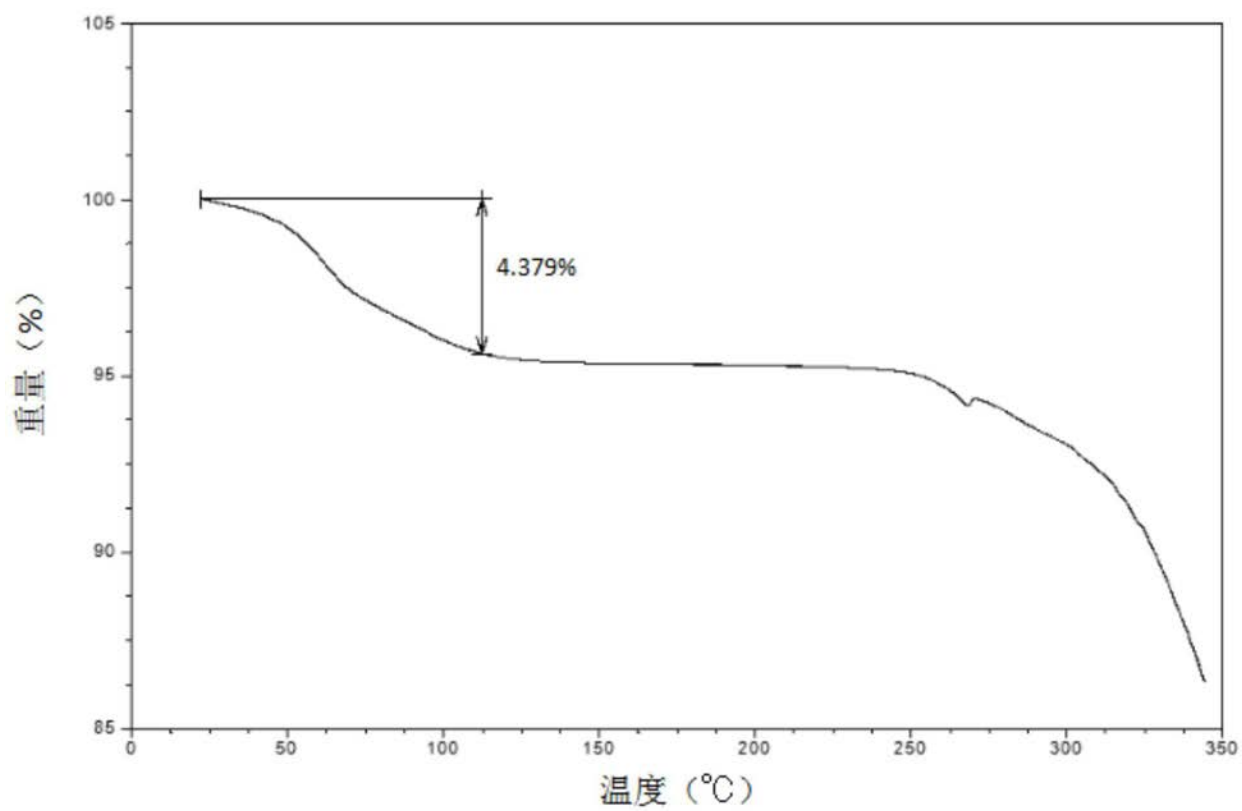


图14

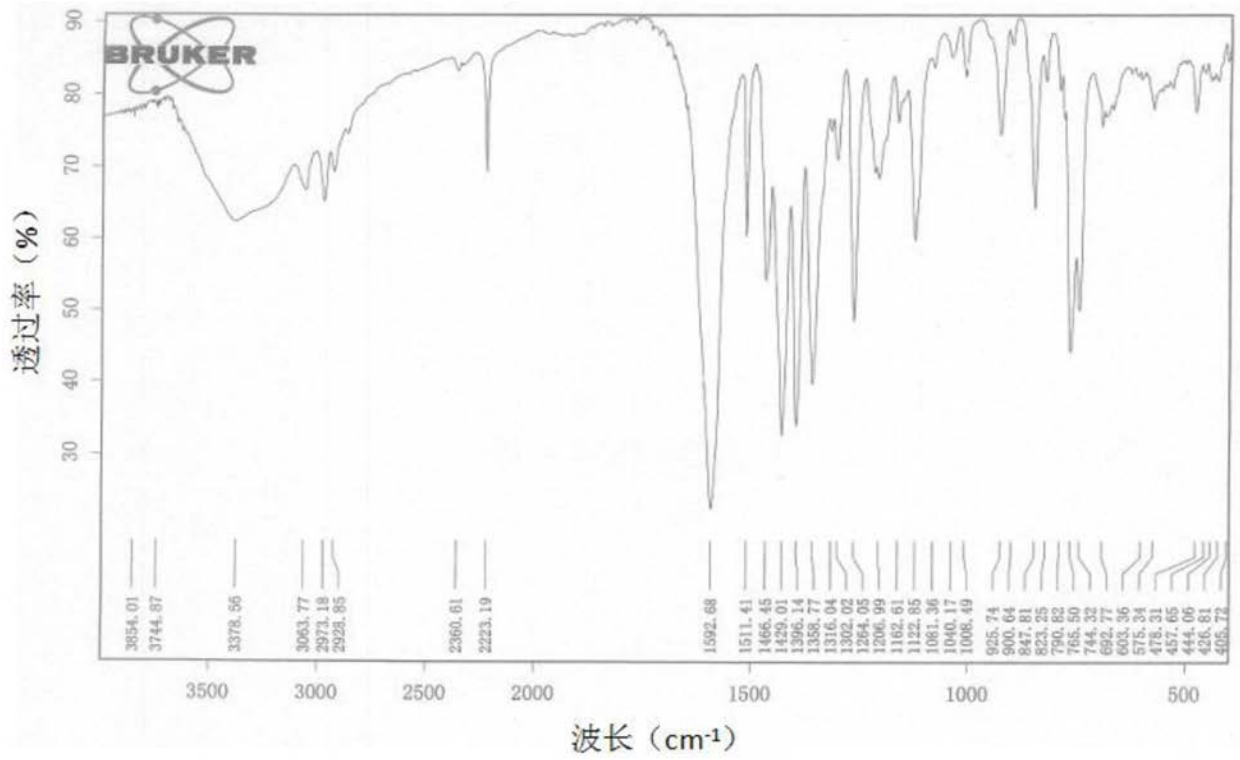


图15

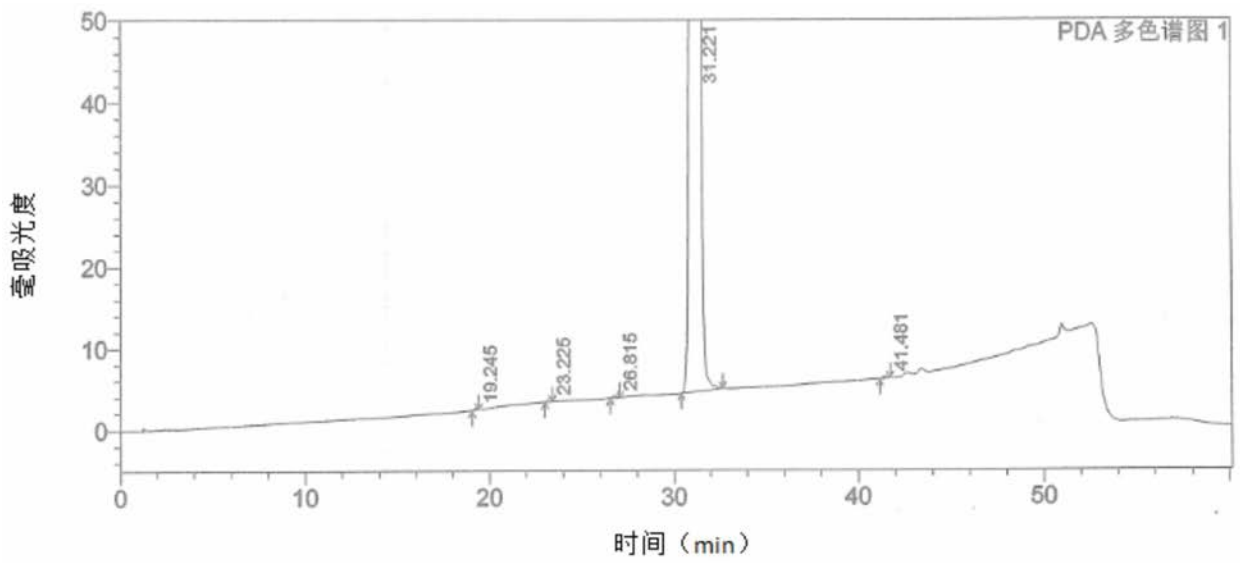


图16

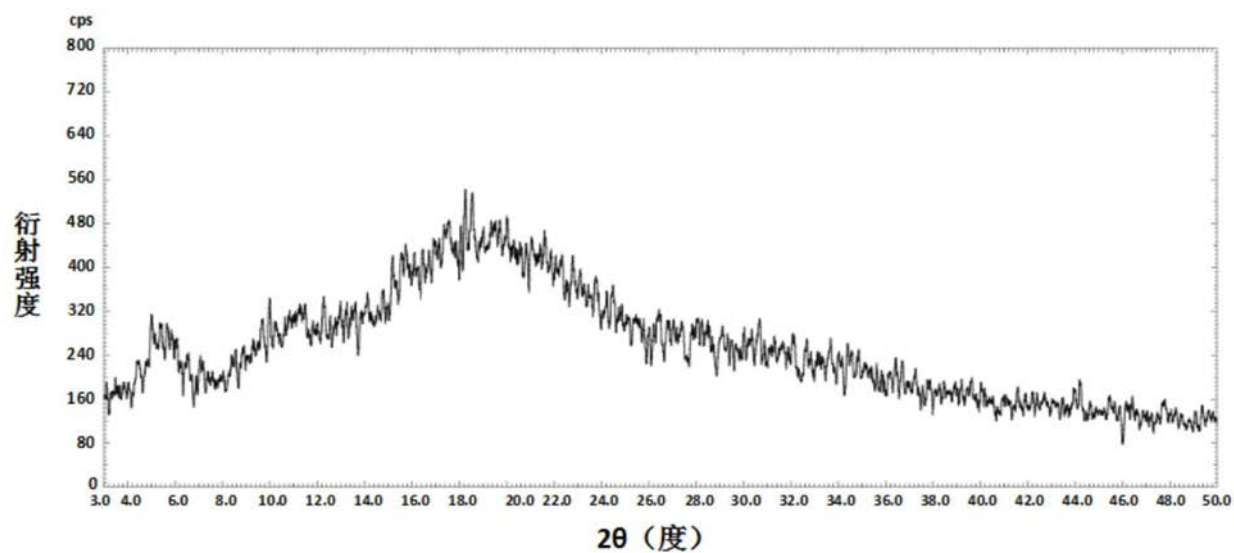


图17

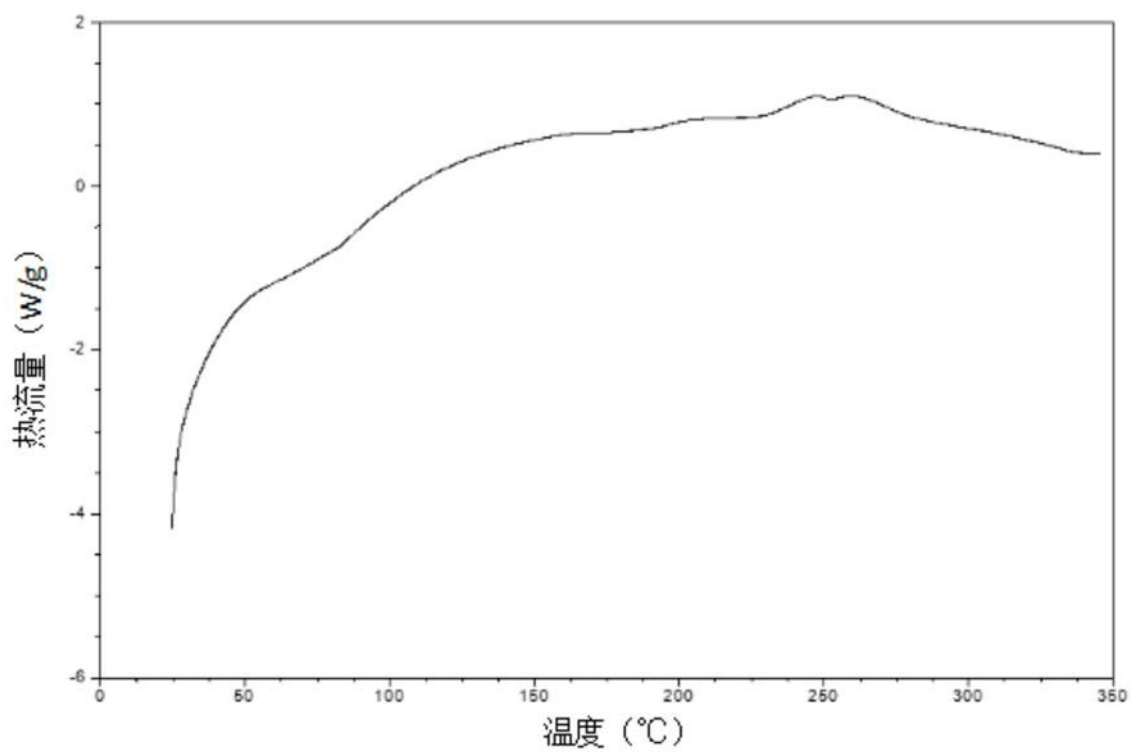


图18

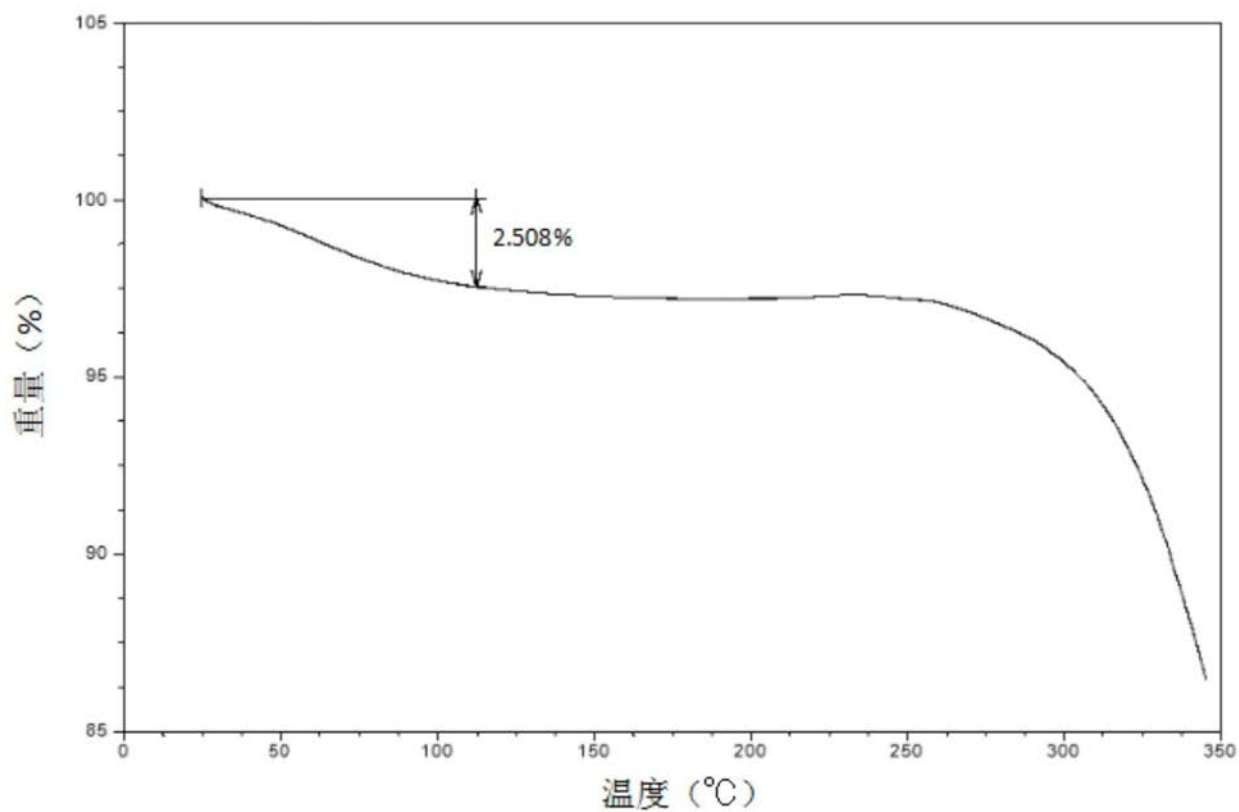


图19

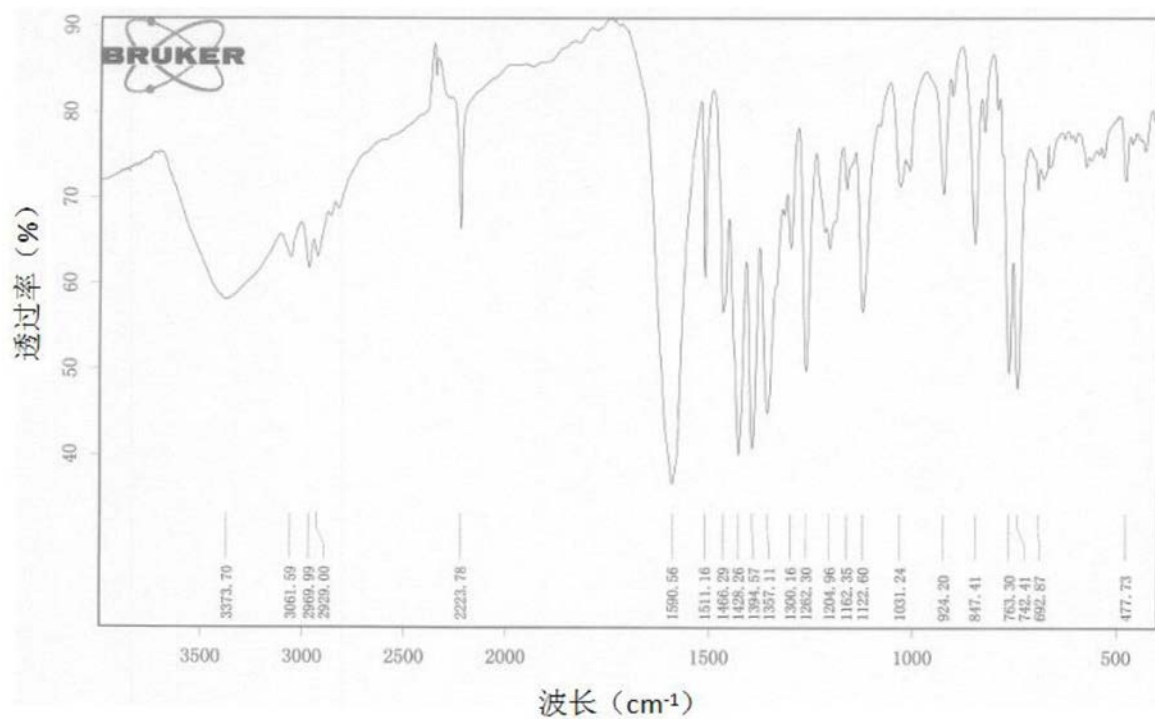


图20

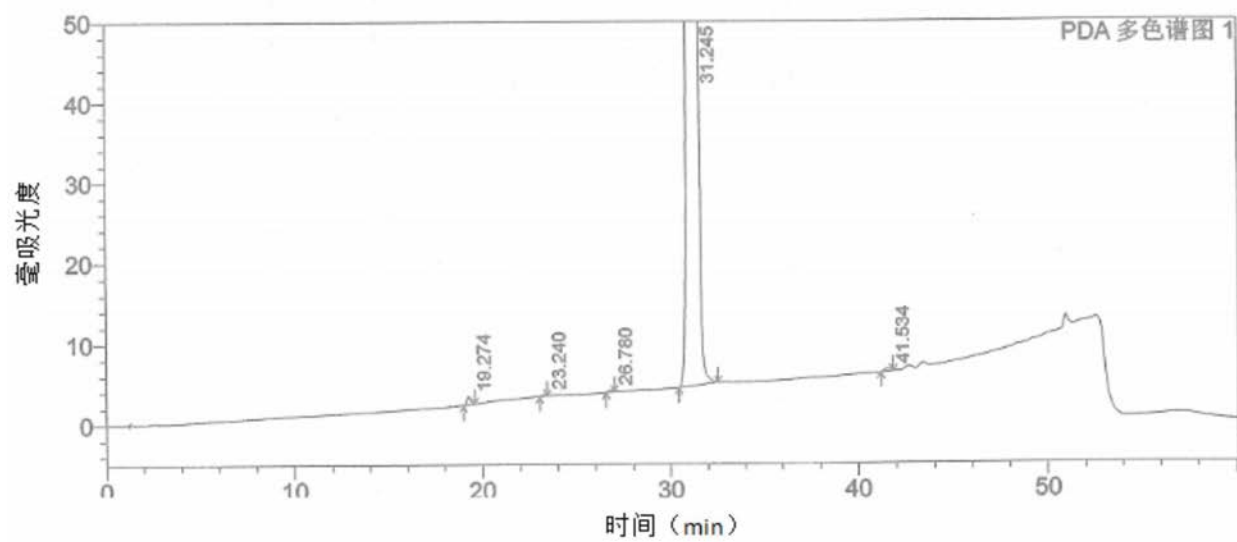


图21