

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580001686.5

[51] Int. Cl.

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1905913A

[22] 申请日 2005.2.4

[21] 申请号 200580001686.5

[30] 优先权

[32] 2004.2.6 [33] DE [31] 102004006745.7

[32] 2004.6.9 [33] DE [31] 102004029611.1

[86] 国际申请 PCT/EP2005/001167 2005.2.4

[87] 国际公布 WO2005/075005 德 2005.8.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.21

[71] 申请人 比奥特罗尼克血管干预专利股份公司
地址 瑞士巴尔

[72] 发明人 E·弗拉赫 W·盖斯特特
G·科尔贝格 C·哈德 R·罗德
H·米勒

[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 吴亦华

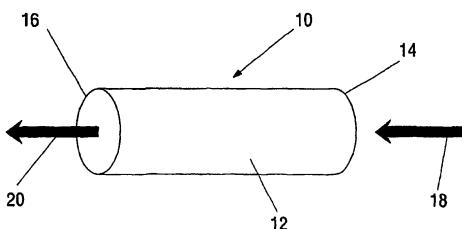
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 3 页

[54] 发明名称

用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质
的植入物

[57] 摘要

本发明的任务是提供用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物。该任务通过根据本发明的用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物而完成，其中该植入物包含有基体，该基体由作为待释放的活性物质的载体的可生物降解性材料组成，并且其在内部和外部被身体介质环绕流过。



1. 用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质(22)的植入物(10、30、40)，其中所述植入物(10、30、40)包含基体(12、32、42)，该基体由作为待释放的活性物质(22)的载体的可生物降解性材料组成，并且其在内部和/或外部被身体介质环绕流过。
2. 权利要求1的植入物，其特征在于，所述基体(12、32)至少在部分区域由可生物降解的镁-、铁-或钨合金组成。
3. 权利要求2的植入物，其特征在于，镁合金是WE型的合金。
4. 权利要求3的植入物，其特征在于，镁合金是WE43型的合金。
5. 权利要求2的植入物，其特征在于，镁合金含有含量为1-30重量%的锂。
6. 权利要求2的植入物，其特征在于，镁合金含有含量为0.1重量%-10重量%的铝。
7. 权利要求2的植入物，其特征在于，镁合金含有含量为0.01重量%-2重量%的锆。
8. 权利要求2的植入物，其特征在于，镁合金含有选自稀土金属、钇、锂、铝和锆的一种或多种合金成分。
9. 前述权利要求中任一项的植入物，其特征在于，如此构造植入物(10、30)的基体(12、32)，即其可以采取第一种、非膨胀的状态和第二种、膨胀的状态。

10. 前述权利要求中任一项的植入物，其特征在于，所述基体（12、32）

- 在其面向脉管的一侧至少区域性地具有涂层（24），和/或
- 具有一个或多个空穴（26），和/或
- 具有一个或多个空心体（28），

它们含有活性物质（22）。

11. 权利要求 1 的植入物，其特征在于，基体（12、32、42）是管状的、圆柱状的、球状的或网状的。

12. 权利要求 1-11 中任一项的植入物用于区域性活性物质给药（区域性药物递送-RDD）的用途。

13. 权利要求 1-11 中任一项的植入物用于肿瘤治疗的用途。

用于在身体介质
流过的脉管中释放活性物质的植入物

本发明涉及用于在身体介质 (Körpermedium) 流过的脉管中释放活性物质的植入物以及这类植入物的应用。

几千年来，人们一直尝试着通过靶向给予药学上有效的物质，来加速病理学过程和状态的治疗进程，或者来缓解与疾病相关的症状。除了选择和寻找合适的活性物质之外，还有一个问题在于，将活性物质在所希望的治疗位点处提供使用。为了保持小的通常与给药伴随出现的副作用，应当将活性物质的释放仅限制在治疗的位点上。此外，为了优化作用的效果，常常必需尽可能地遵守必要的剂量，即在治疗位点处于可预先规定的时间内将活性物质浓度保持在一定的范围界限之内。通常地，活性物质是经口服、皮下、静脉内或直肠施用的。正是在局部疾病如肿瘤的情况下，常规的全身性药物给予导致显著的并发症。

因此，几年来，作出了更多的努力将活性物质更为定向地引入待治疗的患者的体内。对于从植入物开始的仅仅在局部的治疗，即活性物质的洗脱基本上只在直接包围植入物的组织之中，已经形成了术语“局部药物递送 (Local Drug Delivery, LDD)”。据此，治疗位点，即活性物质应当在此处发挥其药理学作用的位点，就直接接近于植入位点。

对于 LDD-系统来说，一个重要的应用范围例如在于改善永久性植入物的生物相容性，例如移植片固定模、心起搏器或矫形外科假肢。在这里，特别是应当减少或避免由于植入物的存在和由于植入而引起的并发症。

一种与具有上述含义的 LDD-系统不同的活性物质给予方式 (本发明也归入这一类) 基于这样的一种想法，即植入位点和治疗位点在空

间上相互之间分得更开。换而言之，在植入物上释放的活性物质应当不是直接（局部）起作用，而是在身体中转运之后才在与植入点在空间上分离的组织区域之中发挥其作用。对于这种类型的区域性活性物质给予方式，我们在下文中使用术语“区域性药物递送（Regional Drug Delivery，或者简称为 RDD）”。

对于确定的疾病形成因素，例如限于局部的肿瘤，通过待治疗的组织的脉管系统而提供活性物质的给予。对此必需的是，将植入物引入位于治疗位点前的脉管中。在现有技术中的方案例如是，将含有活性物质的聚合物基质注射入脉管中。在此，该基质是这样形成的，即在注射之后直接转变成坚韧的薄膜，所述薄膜粘附在脉管壁上。这种含有活性物质的薄膜逐渐地分解，其中释放出活性物质。然而，在实践中非常困难的是，达到如此点精确地注射入所涉及的脉管中。此外，无论如何都会引起血管壁的损伤，这例如可通过血栓形成而引起进一步的并发症。最后，剂量还取决于薄膜的厚度，即只是难以能够预测事实上存在哪种释放特征。

因此，本发明的任务在于提供用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物。

该任务通过具有权利要求 1 中所述特征的植入物而完成。用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物的特征在于，该植入物包含有基体，该基体由作为待释放的活性物质的载体的可生物降解性材料组成，并且其被身体介质由内部和/或外部环绕流过。换而言之，身体介质，特别是血液，在植入了植入物之后最大程度上无阻碍地通过或围绕该植入物流动。该植入物的基体用作活性物质的载体，该活性物质至少最大程度地洗脱入从旁边流过的身体介质中并被带至排列在其后的治疗位点处。该植入物的基体会随着时间而分解。

因此，该植入物特别适合于区域性活性物质给予（RDD）的目的，尤其是治疗肿瘤。因而，分别要求保护该植入物的这些用途。

在本发明中，脉管是指动脉和静脉血管的总和，包括毛细血管床的管（就广义而言，也包括淋巴管），它们与心脏一起形成一个功能

单位。为此形成根据本发明的植入物以便在流过脉管的身体介质中释放活性物质。以这种方式，活性物质从释放位点到达对于其来说真正的、位于下游的作用位点。因此，如此形成植入物，即活性物质主要（优选所用活性物质的至少 80 重量 %）在脉管的内部释放并被身体介质带走。要避免向脉管壁的方向释放。因此，优选地，在根据本发明的植入物中，在植入后与脉管壁保持接触的区域不用作活性物质的载体。如果植入物例如具有管状的轮廓，该轮廓在植入后以其外壁支撑在脉管上，那么在外壁上就不施加活性物质。

在本发明中，基体是指植入物的结构，其在生物降解开始之前保证植入物的机械完整性，和用作待释放的活性物质或包含活性物质的基质的载体。

如果身体介质只是流过基体，那么基体优选地以管状的、在其末端形成开口的基体形式，其（在被植入的状态下）以它的外侧贴在脉管壁上。由于依据脉管横截面而相适应的成型，大大地抑制了或至少减少了身体介质中的湍流，从而这种植入物变化形式特别适合于具有高体积流量的身体介质的脉管。

根据本发明的植入物的第二种变化形式，身体介质在内部或者外部通过或围绕基体流动。为此可以将基体设计为空心体 (Hohlkörper)，其具有在流动方向上对准的入口和出口。这些在植入之后身体介质即刻或短时间内进入的空心体可以被构造成特别是管状、圆柱状或球状。为了确保植入物在身体中的相对位置，存在有至少在很大程度上可生物降解的锚定元件，其从基体开始伸展至脉管壁并在那里帮助进行锚定。

这些锚定元件例如可以具有锯齿形、钩形或鳞片状的轮廓。这些锚定元件是如此设计的，即其至少在 90 重量 %，特别是 95 重量 % 的活性物质的释放时间内确保植入物的锚定。使用锚定元件减少了植入物和脉管壁之间的接触面，从而同样也限制了可能的内皮化 (Endotheliasierung) 的范围。锚定元件的具体布置尤其取决于植入位点处主要的流动关系、活性物质的释放特性和基体的降解特征，从

而对于每一种应用必须进行植入物的单独调整。在此，技术人员将能够根据下面几方面的一般知识来实现这些目标：

- 身体脉管的流变学，
- 通过物质改性或合金选择（包括其加工和涂层）的可生物降解材料的降解特性的影响，以及
- 取决于其改性或结合入基质的活性物质的释放特性的影响。

出于生产技术的原因，锚定元件优选地由本身可生物降解的材料形成，并与基体连接成一体。

根据本发明的植入物的第三种变化形式规定，基体只被身体介质环绕流过。换而言之，该基体显示出封闭的结构，在该结构中只有基体的外壁与身体介质接触。该基体或者紧凑地构造，或者在空心基体的情况下存在的基体内壁首先需经生物降解才可到达。可以考虑的特别是，具有网状的、锥形的或薄片状的基本模式的基体。这些植入物变化形式的基体同样也可以借助于前述的锚定元件而固定在脉管中。

前述封闭的结构的一个优选变化形式规定，基体从外至内多层次地构造。在层上或者层之间存在有待释放的活性物质。在身体中，外层首先分解，并释放出存在于其下的活性物质。然后，下一层分解，并释放出存在于此层下的活性物质，依此类推。

根据本发明的一个优选实施方案，植入物的基体至少在部分区域由可生物降解的镁-、铁-或钨合金组成。在这些合金中，以合金的 50 重量%，尤其是 70 重量%，特别优选 80 重量% 的含量各自含有给出名称的元素。此外，WE 型的镁合金是特别优选的，特别是 WE43，在其中向合金中添加了稀土金属和钇。这些所述的合金使之能够在技术上很好地进行加工，具有特别适合于实现本发明的植入物的机械方面的材料性能，和显示出在活的生物体中的有利的分解特性。此外，正是在镁合金的情况下，当基体生物降解时对于包围基体的组织还似乎出现了积极的生理学作用。

具有含量为 1-30 重量% 的锂的镁合金是进一步优选的，因为其具有所期望的高的生物相容性。此外，具有含量为 0.1 重量%-10 重量

%的铝的镁合金以及具有含量为 0.01 重量 %-2 重量 % 的锆的镁合金由于其加工技术方面的、机械方面的和分解相关的性能而是特别优选的。这些所述的镁合金的成分，即稀土金属 (E)、钇 (W)、锂 (L)、铝 (A) 和锆 (K)，可以以任意的组合成为合金的成分，其中括号中的标准化的合金成分缩写符号是根据 ASTM 而给出的。因此，例如可以使用下列类型的合金组成：LWE、AL、LAE 和 LE，其中字母顺序还可以根据所使用的合金组成而改变。因而，镁合金优选含有选自稀土金属、钇、锂、铝和锆的一种或多种合金成分。

进一步优选地，如此构造植入物的基体，即其能够具有第一种非膨胀的状态和第二种膨胀的状态。为了实现这样的结构，可以采用许多已知的移植片固定模设计。但是，需要说明的是，与移植片固定模相反，这种变化形式的根据本发明的植入物对于脉管壁一点也不施加支撑功能或者应当一点也不施加支撑功能。只是必须保证植入物锚定在脉管中，即不被持续不断的身体介质流拖走。因此，采用这种设计存在有比具有支撑功能的植入物更大的自由度。例如，活性物质是覆盖基体的涂层的成分，从而应当尽可能大面积地在面向身体介质的基体部分区域上分布，并使之覆盖有活性物质。只要活性物质的洗脱不受妨碍，内皮化即植入物的入内生长 (Einwachsen) 是可以忍受的。可选地，必须例如通过植入物内腔面的特定表面结构或者具有抵抗入内生长过程的物质的涂层而反向控制入内生长。

优选地，根据本发明的用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物如下获得：

- 基体在面向脉管的一侧的至少区域性地具有含有活性物质的涂层，
- 基体具有一个或多个含有活性物质的空穴 (Kavitäten)，和/或
- 基体具有一个或多个含有活性物质的空心体。

因此，第一种变化形式表现出，基体至少部分地涂覆有活性物质。在此，涂层可以由活性物质本身组成，也可以由含有活性物质的、可

生物降解的基质组成。例如可以考虑，将活性物质包埋入由透明质酸或其衍生物构成的基质中。基质的选择，还有活性物质的施用形式强烈地影响着活性物质的体内释放行为。释放行为的优化可以根据非常不同的、影响释放行为的大小仅针对具体体系来完成。需要说明的是，优选地如此预先确定涂层的位点，即将活性物质几近完全地在流过脉管的身体介质中释放，而不是向紧贴着的脉管壁的方向上释放。

根据第二种变化形式，含有活性物质的空穴位于基体之中。在本发明中，空穴是指基体中的凹坑、裂缝或钻孔，其不是完全被基体包围，即至少在一侧是可通达的。活性物质或者以纯的形式存在，或者以基质内结合的形式而存在于空穴的内部。这类空穴的产生是例如从移植片固定模领域充分已知的，并可以例如借助于激光方法来实施。只是确保通过或围绕本发明植入物流动的身体介质逐渐地从空穴中溶解出活性物质。这一过程随着进行中的基体降解而加快。与涂层不同，通常预期具有延缓的释放。

最后，根据本发明的植入物的另一种变化形式规定，基体含有一个或多个空心体，在其中引入了活性物质。在此活性物质还可以作为纯物质而存在，或者包埋在基质中。在本发明中，空腔是被基体完全包围的空间，在其中事先引入了活性物质。首先通过基体的逐渐降解，活性物质才是可通达的和能够溶解在从旁边流过的身体介质中。与此相应地，本变化形式通常表现出相对于两种前述的变化形式来说延缓时间最长的活性物质释放。例如，一种可考虑的变化形式规定，形成由空心的金属丝构成的基体，该金属丝的内部用活性物质填充。

为了影响单个活性物质的释放特性曲线或者为了以可预先给定的时间顺序控制不同活性物质的释放，所有三种所述变化形式可以以任意方式组合。

可以用依靠已知技术的植入系统毫无问题地将植入物引入身体介质流过的脉管中。因此，可以预先规定，将植入物装配在气囊导管系统的气囊上。然后，将导管以已知的方式导向植入位点。随后，将载有植入物的气囊膨胀并放置下植入物。在气囊缩小后，将导管收回，

植入物以固定的位置保留在所希望的位点处直至其分解。为了引入根据本发明的植入物的目的，如果植入物在载体系统上可以采用第三种的、缩的状态，则可以是有利的。

为此，可选择的植入系统可以由多根，特别是三根或四根，伸长的、在局部热影响下膨胀的镍钛诺金属丝 (Nitinoldrähte) 组成。将所述镍钛诺金属丝如此布置在植入物上，即通过这些镍钛诺金属丝的膨胀能够迫使植入物锚定在植入位点处。因此，这种植入系统特别适合于具有前述锚定元件的植入物。

在下文中，将借助于实施例及附属的附图来进一步说明本发明。
附图为：

图 1a-1c：根据本发明的用于在身体介质流过的脉管中释放活性物质的植入物的示意性描绘，和

图 2a-2c：依照图 1a、1b 或 1c 的不同变化形式植入物的部分区域的示意性断面。

图 1a-1c 以非常示意性的方式显示了植入物 10、30、40，它们适合于在身体介质流过的脉管中释放活性物质。

图 1a 引用了第一种变化形式的本发明植入物 10。植入物 10 由管状的基体 12 组成，该基体在其端面 14 和 16 上是开放的并可以让身体介质流过。流过植入物 10 的基体 12 的身体介质（特别是血液）的流动方向由两个箭头 18、20 示出。

图 1b 显示了第二种变化形式的合适的植入物 30。将基体 32 设计为空心体，但其轮廓并不适应于植入物 30 所锚定在其中的脉管。在流动方向（同样也用箭头 18、20 标示）上，基体具有入口和出口 34、36。与图 1a 的变化形式不同，身体介质不仅在内部而且在外部通过或围绕基体 32 流动。为了确保植入物 32 在身体中的相对长度，在基体上形成锚定元件 38，其在植入后支撑在脉管壁上并依靠其造型而提供附着。在具体情况下，锚定元件 38 构造成锯齿的形状，但是也可以具有其他的轮廓。此外，锚定元件 38 至少在很大程度上由可生物降解的材料组成。将锚定元件 38 设计成能够在 90 重量%，特别是 95 重量%

的活性物质的释放时间内确保植入物 30 的锚定。锚定元件 38 的具体布置尤其取决于植入位点处存在的流动关系、活性物质的释放行为和基体 32 的降解特征，从而对于每一种应用必须进行植入物 30 的单独调整。出于生产技术的原因，锚定元件 38 优选地由与基体 32 一样的可生物降解的材料形成，并与基体 32 连接成一体。

图 1c 示意性地显示了第三种变化形式的本发明植入物 40。根据这一变化形式，基体 42 构造为封闭的结构，即刚刚植入之后只有基体的外壁与身体介质接触。所描绘的基体 42 具有网状的结构，并借助于锚定元件 48 固定在脉管中。各个网线之间出现的自由空间 50 用含有活性物质的箔状基质覆盖。该基质例如可以通过将网状的基体 42 浸渍在含有基质的溶液中并随后干燥经润湿的基体 42 而进行涂覆。基体 42 以及该基质由可生物降解的材料形成。

图 1a、1b 和 1c 的基体 12、32、42 用作为一种、可选地多种在身体介质中释放的活性物质的载体。在活性物质释放期间或者至少在这之后，基体 12、32、42 最大程度地完全分解，即其至少最大程度地由可生物降解的材料组成。

作为用于基体 12、32、42 的可生物降解的材料，特别可以考虑元素镁、铁和钨的合金。在此，所述的合金元素各具有至少 50 重量%，优选多于 70 重量%，特别优选多于 80 重量% 的含量。特别优选的是含有稀土金属和钇的镁合金，通常称为 WE 型的合金。关于 WE 型的合金，材料 WE43 经证明是特别适合的，即活性物质的生物降解受控地进行，在降解时释放的分解产物丝毫没有毒性作用或者最多只有低的毒性作用，和在加工材料时可以回溯到用于镁合金的传统加工技术。

含有含量为 1-30 重量% 的锂的镁合金是进一步优选的，因为其具有所期望的高的生物相容性。此外，具有含量为 0.1 重量%-10 重量% 的铝的镁合金以及具有含量为 0.01 重量%-2 重量% 的锆的镁合金由于其加工技术方面的、机械方面的和分解相关的性能而是特别优选的。这些所述的镁合金的成分，即稀土金属 (E)、钇 (W)、锂 (L)、铝 (A) 和锆 (K)，可以以任意的组合成为合金的成分，其中括号中

的标准化的合金成分缩写符号是根据 ASTM 而给出的。因此，例如可以使用下列类型的合金组成：LWE、AL、LAE 和 LE，其中字母顺序还可以根据所使用的合金组成而改变。

植入物 10 的基体 12 在图 1a 中没有描绘出详细的结构。但是，基体 12 通常不作为完全封闭的管存在，而是由许多桩状的 (strebeförmiger) 或金属丝状的结构元件构成。所以，这样的构造是特别优选的，因为这样就可以非常容易地将植入物引入至植入位点处。因此，在相应地布置这些结构元件时，基体 12 具有第一种的、直径较小的、非膨胀的状态，和在植入位点处扩张之后表现出第二种膨胀的状态。不言而喻，在植入物 10 的非膨胀的状态下，将植入物引入至植入位点处是明显容易的。为此可以预先规定，将植入物装配在导管系统的气囊上。然后，将气囊导管引导入身体内并在所期望的位置通过气囊的膨胀而将植入物 10 膨胀开(完全类似于用同样的系统进行移植片固定模的扩张)。对于引入植入物 10 的目的，如果植入物 10 在载体系统上可以具有第三种的、收缩的状态，则可以是有利的。此外，可以使用以机械性的牵拉装置或推动装置或者借助于热变形进行工作的植入系统。因此，例如可以计划有三根或四根伸长的、在局部热影响下膨胀的镍钛诺金属丝。将所述镍钛诺金属丝如此布置在植入物上，即通过这些镍钛诺金属丝的膨胀能够迫使植入物锚定在植入位点处。因此，这种植入系统特别适合于具有前述锚定元件 38、48 的植入物。

原则上，设计形成基体 12 的图 1a 中的植入物 10 的结构元件可以依据已知的移植片固定模设计。但是，需要保证，植入物 10 不施行支撑功能，即移植片固定模应当设计得非常柔软，以防止脉管损伤。该设计用于锚定在脉管中，并应当防止植入物 10 被身体介质带走。此外，活性物质的洗脱应当不会由于植入物 10 的向内生长入脉管壁中而受到阻碍。因此，为此目的可以调整该设计，例如通过在与脉管壁接触的植入物 10 的位置处用抗增殖性物质涂覆或进行表面改性。

图 2a-2c 以非常示意的方式显示了依照图 1a-1c 的植入物 10、30、

40 的断面，更确切地说是各在这样的区域中的断面，即在该区域中基体 12、32、42 作为活性物质 22 或含有活性物质 22 的基质的载体。为了简便起见，下面仅涉及图 1a 的植入物 10 的变化形式。但是，所描述的措施可以毫不困难地转用至具有与之不同的造型的其他植入物变化形式上。

在图 2a 中，活性物质 22 作为涂层 24 涂覆在基体 12 上。合适地，涂层 24 存在于管状基体 12 的内侧，从而流动着的身体介质能够与活性物质 22 接触，和能够将活性物质 22 以溶解的形式洗脱入安排在之后的组织区域内。活性物质 22 可以以纯的形式，例如微晶或无定形产物，粘附在基体 12 上。但是也可以考虑将活性物质 22 包埋在基质中，以便使得能够例如更好地粘附在基体 12 上和/或影响活性物质 22 的释放。作为基质例如可以考虑可生物降解的聚合物，例如透明质酸及其衍生物。

在图 2b 中所描绘的第二种变化形式规定，在植入物 10 的基体 12 中引入空穴 26，并用活性物质 22 或含有活性物质 22 的基质将其填充。这类的空穴 26 例如可以通过已知的激光方法产生。空穴 26 可以以裂缝、钻孔或其他几何形状的形式而实现。活性物质 22 可以例如通过下述过程而被确定地引入空穴 26 中，即浸渍在含有活性物质 22 的溶液中、干燥溶液和吹净存在于空穴 26 之外的活性物质沉积物。活性物质 22 被从旁边流过的身体介质慢慢地从空穴 26 中冲洗出来。同时，这一过程通过基体 12 的逐渐降解而得到加强。

最后，在图 2c 中所描绘的植入物 10 的第三种变化形式规定，基体 12 具有在其中引入了活性物质 22 的空腔 28。在基体 12 的面向身体介质一侧分解之后，活性物质 22 才洗脱入身体介质中。这样的系统例如可以通过使用空心金属丝来实现，在该空心金属丝中通过毛细力而引入活性物质 22 的溶液。

不言而喻，可以改变用于控制活性物质 22 的释放能力的措施。为此可考虑，能够不仅将一种活性物质，而是将多种活性物质，而且在时间上相互关联地装入、释放。在此，一种或多种活性物质的释放取

决于载体材料的选择、活性物质在基体上的几何状况（即涂层、空穴或空腔）、可能含有活性物质的基质的性质以及植入位点处的流变学和解剖学的现实情况。前述的本发明植入物的变化形式特别适合于区域性药物递送（RDD）的目的。

图 1a

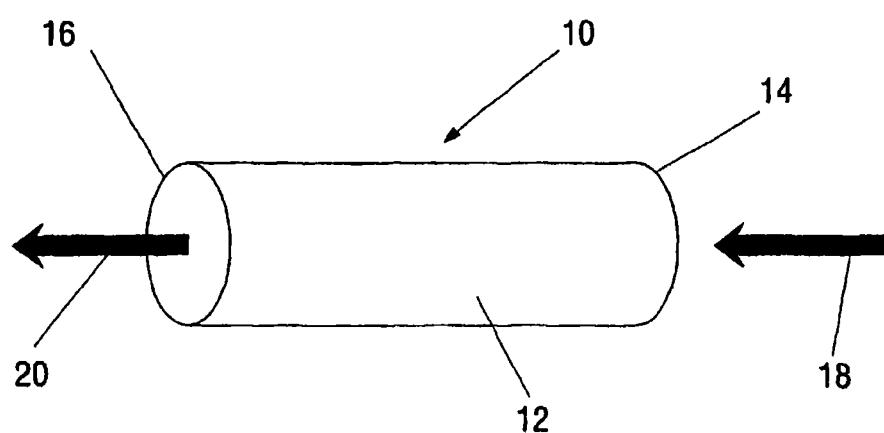


图 1b

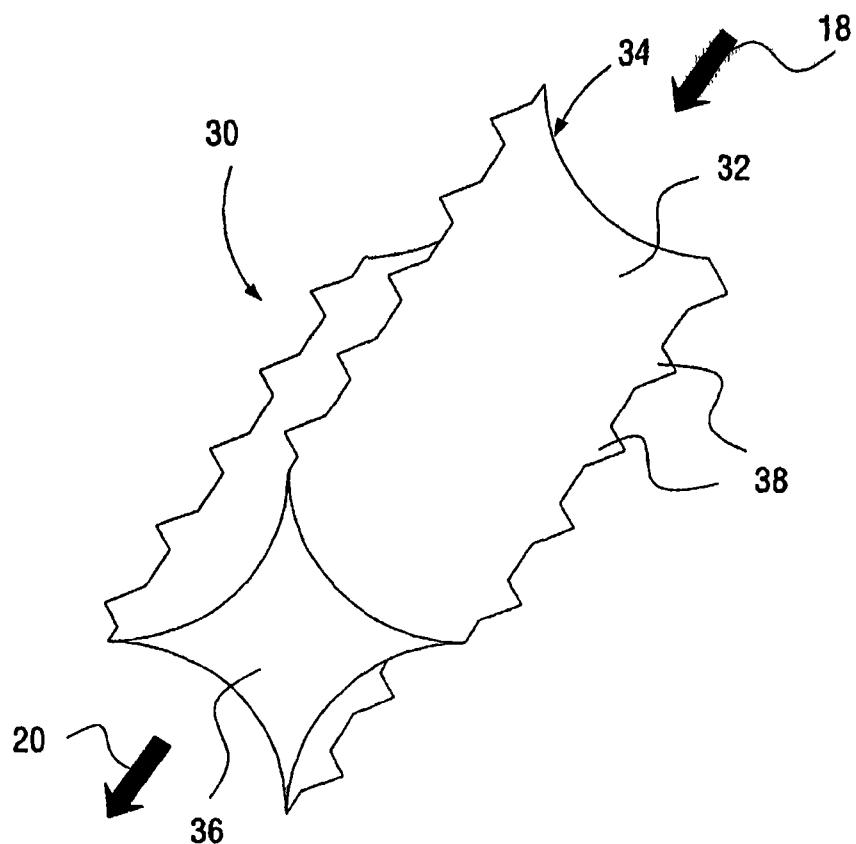
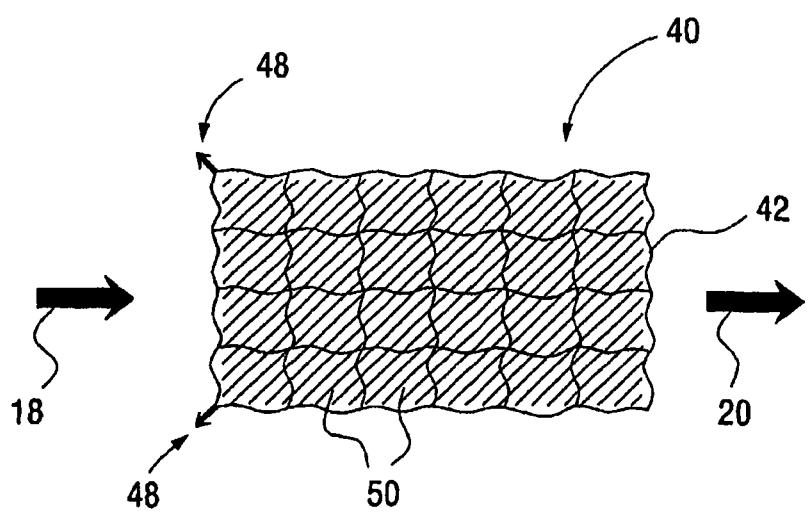


图 1c



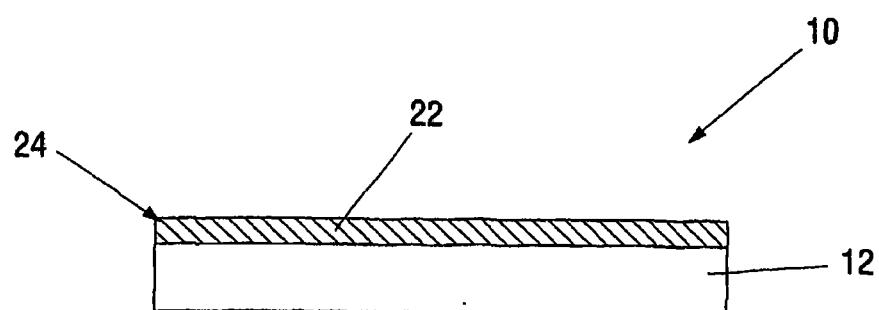


图 2a

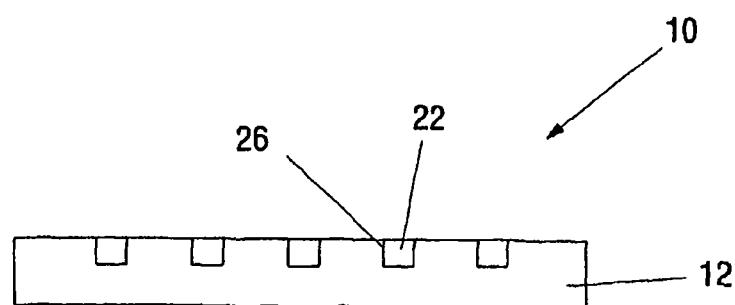


图 2b

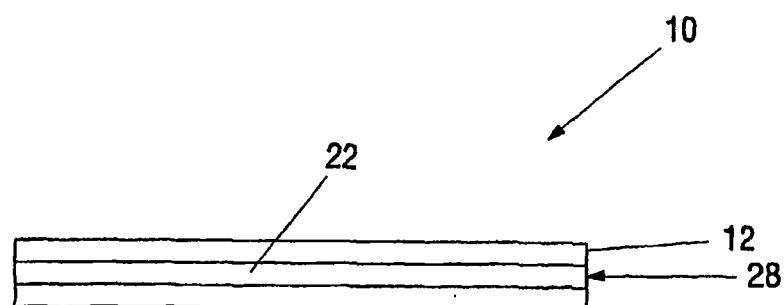


图 2c