



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112055591 A

(43) 申请公布日 2020.12.08

(21) 申请号 201980014530.2

(22) 申请日 2019.02.20

(30) 优先权数据

2018-029093 2018.02.21 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/006317 2019.02.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/163822 JA 2019.08.29

(71) 申请人 日本新药株式会社

地址 日本京都市

(72) 发明人 田中利宪 山田理惠

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 杨思捷

(51) Int.Cl.

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

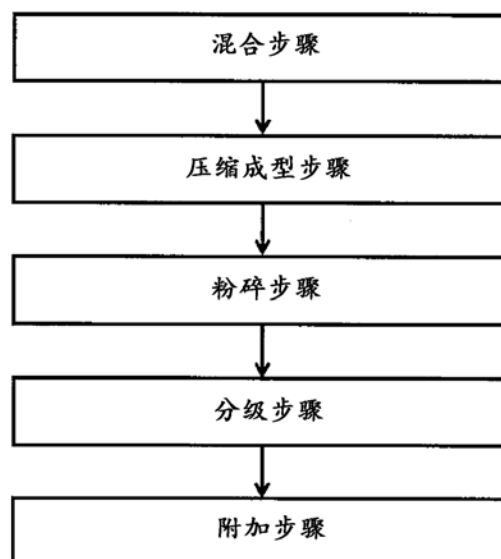
权利要求书2页 说明书13页 附图6页

(54) 发明名称

粒状组合物、粒状组合物的制造方法及粒状组合物的溶出性改善方法

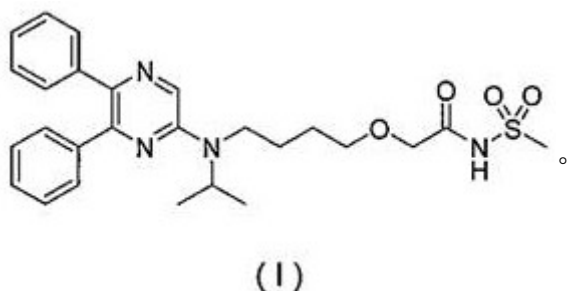
(57) 摘要

提供一种改善2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺的溶出性的粒状组合物的制造方法。粒状组合物的制造方法包括将通过混合2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂获得的混合物压缩成型,从而获得压缩成型物的压缩成型步骤。



1. 一种含有下列化合物 (I) 的粒状组合物的制造方法, 其包括将通过混合所述化合物 (I) 与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂获得的混合物压缩成型, 从而获得压缩成型物的压缩成型步骤:

[化学式1]



2. 根据权利要求1所述的粒状组合物的制造方法, 其中所述粒状组合物中所述化合物 (I) 的溶出性比所述压缩成型步骤之前所述混合物中所述化合物 (I) 的溶出性高。

3. 根据权利要求1或2所述的粒状组合物的制造方法, 其中所述粒状组合物的孔隙率为45%或更低。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的粒状组合物的制造方法, 其中所述粒状组合物的粒度小于5 mm。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的粒状组合物的制造方法, 其中所述压缩成型步骤通过辊压法、压片压缩法、压块法、击块法和挤出造粒法中的任一种进行。

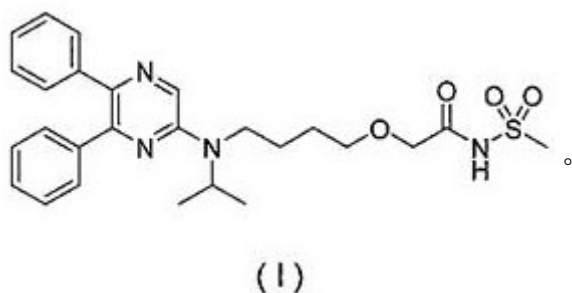
6. 根据权利要求5所述的粒状组合物的制造方法, 其中, 在所述压缩成型步骤中, 所述挤出造粒法使用挤出机进行, 所述挤出机经由孔部挤出所述混合物, 且所述孔部的直径为0.2 mm至0.5 mm。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的粒状组合物的制造方法, 其中还包括将所述压缩成型物粉碎的粉碎步骤。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的粒状组合物的制造方法, 其中所述粒状组合物是颗粒剂、粉末剂、胶囊剂的填料、粒状片剂、干糖浆剂或细粒剂。

9. 一种用于改善含有以下化合物 (I) 的粒状组合物中所述化合物 (I) 的溶出性的溶出性改善方法, 其包括将通过混合所述化合物 (I) 与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂获得的混合物压缩成型, 从而获得压缩成型物的压缩成型步骤:

[化学式2]



10. 根据权利要求9所述的溶出性改善方法, 其中所述粒状组合物中所述化合物 (I) 的溶出性高于所述压缩成型步骤之前所述混合物中所述化合物 (I) 的溶出性。

11. 根据权利要求9或10所述的溶出性改善方法, 其中所述粒状组合物的孔隙率为45%或更低。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的溶出性改善方法, 其中所述粒状组合物的粒度小于5 mm。

13. 根据权利要求9至12中任一项所述的溶出性改善方法, 其中所述压缩成型步骤通过辊压法、压片压缩法、压块法、击块法和挤出造粒法中的任一种进行。

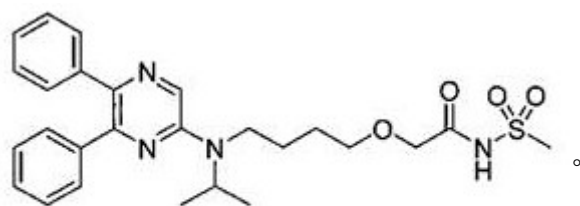
14. 根据权利要求13所述的溶出性改善方法, 其中在所述压缩成型步骤中, 所述挤出造粒法使用挤出机进行, 所述挤出机经由孔部挤出所述混合物, 且所述孔部的直径为0.2 mm至0.5 mm。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的溶出性改善方法, 其中还包括粉碎所述压缩成型物的粉碎步骤。

16. 根据权利要求9至15中任一项所述的溶出性改善方法, 其中所述粒状组合合物是颗粒剂、粉末剂、胶囊剂的填料、粒状片剂、干糖浆剂或细粒剂。

17. 一种粒状组合物, 其处于其中以下化合物(I) 和至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂混合的状态, 并且具有45%或更低的孔隙率:

[化学式3]



(I)

18. 根据权利要求17所述的粒状组合物, 其中所述粒状组合物具有小于5 mm的粒度。

粒状组合物、粒状组合物的制造方法及粒状组合物的溶出性改善方法

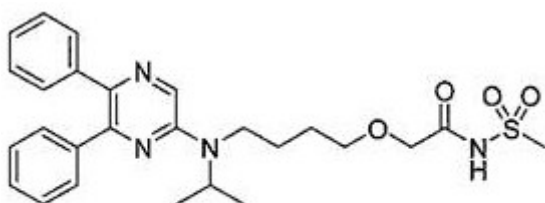
技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有2-{4-[N-(5,6-二苯基吡嗪-2-基)-N-异丙基氨基]丁基氧基}-N-(甲基磺酰基)乙酰胺(下文称为“化合物(I)”)的粒状组合物。另外,本发明涉及一种含有化合物(I)的粒状组合物的制造方法。此外,本发明涉及一种用于改善在含有化合物(I)的粒状组合物中化合物(I)的溶出性的溶出性改善方法。

背景技术

[0002] 已知由以下结构式表示的化合物(I)具有优异的前列腺素I₂(也称为PGI₂)受体激动作用,并显示各种药用效果,如血小板聚集抑制作用、血管舒张作用、支气管平滑肌扩张作用、脂质沉积抑制作用和白细胞活化抑制作用(例如,专利文献1)。此外,化合物(I)作为片剂而开药。

[0003] [化学式1]



(I)

现有技术文献

专利文献

[专利文献1] WO 2002/088084

非专利文献

[非专利文献1] Hepatology, 2007, 第45卷, 第1期, 第159-169页

[非专利文献2] Folia Pharmacologica Japonica, 第117卷, 第2期, 第123-130页, 2001, 摘要

[非专利文献3] International Angiology, 29, 增刊1至2, 第49-54页, 2010

[非专利文献4] Jpn. J. Clin. Immunol., 16(5), 409-414, 1993

[非专利文献5] Jpn. J. Thromb. Hemost., 1:2, 第94-105页, 1990, 摘要

[非专利文献6] J. Rheumatol., 2009, 36(10), 2244-2249

[非专利文献7] Japan J. Pharmacol., 43, 第81-90页, 1987

[非专利文献8] New Engl. J. Med., 2015, 24, 2522-2533

[非专利文献9] CHEST 2003, 123, 1583-1588

[非专利文献10] Br. Heart J., 53, 第173-179页, 1985

[非专利文献11] The Lancet, 1, 4880, pt 1, 第569-572页, 1981

[非专利文献12] Eur. J. Pharmacol., 449, 第167-176页, 2002

[非专利文献13] The Journal of Clinical Investigation, 117, 第464-472页, 2007

[非专利文献14] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 296: L648-L656, 2009.

发明内容

[0004] 本发明要解决的问题

对于吞咽能力差的儿童和老年人来说,服用片剂通常是困难的。作为容易吞咽的片剂,已经开发了口腔崩解片或咀嚼片,但不一定可称为是唾液分泌少的老年人容易服用的片剂。

[0005] 另一方面,粒状制剂(粒状组合),诸如粉末剂、细粒剂、颗粒剂、粒状片剂或干糖浆剂,老年人也容易服用,因此,药物依从性得到改善,并且还增加了改变剂量的自由度,因此,这种制剂是非常有用的。

[0006] 此外,在生产制剂的情况下,通常使用用于增加药用组分的溶出性的配制技术。通常,药用组分从片剂的溶出性取决于该片剂崩解成颗粒或粉末的时间。因此,与颗粒或粉末的情况相比,在片剂的情况下,无法预期药用组分的迅速溶出。

[0007] 鉴于此,希望有含有化合物(I)的粒状组合物的制剂。粒状组合如颗粒剂通常为粒化物,并且通常通过流化床造粒法等制备。然而,在研究含有化合物(I)的颗粒剂的配制的过程中,发现通过流化床造粒法获得的颗粒剂中化合物(I)的溶出性低。也就是说,揭示出在含有化合物(I)的粒状组合中,仅仅通过将赋形剂等粘附到化合物(I)上,化合物(I)的溶出缓慢并且溶出性低。

[0008] 本发明的一个目的是提供一种能够改善化合物(I)的溶出性的粒状组合物的制造方法。此外,本发明的一个目的是提供一种能够改善粒状组合中化合物(I)溶出性的溶出性改善方法。此外,本发明的一个目的是提供一种能够改善化合物(I)的溶出性的粒状组合。

[0009] 解决问题的手段

本发明人为了解决上述问题进行了深入研究,结果发现,通过在粒状组合物的制造中,混合化合物(I)与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂,然后进行压缩成型,改善了化合物(I)的溶出性,从而完成了本发明。

[0010] 本发明是一种含有化合物(I)的粒状组合物的制造方法,其包括将通过混合化合物(I)与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂获得的混合物压缩成型,从而获得压缩成型物的压缩成型步骤。

[0011] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,粒状组合中化合物(I)的溶出性比压缩成型步骤之前的混合物中化合物(I)的溶出性高。

[0012] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,粒状组合物的孔隙率为45%或更低。

[0013] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,粒状组合物的粒度小于5 mm。

[0014] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,压缩成型步骤通过辊压法、压片压缩法、压块(briquetting)法、击块(slugging)法和挤出造粒法中的任一种进行。

[0015] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,在压缩成型步骤中,使用经由孔部挤出混合物的挤出机进行挤出造粒法,并且孔部的直径为0.2 mm至0.5 mm。

[0016] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,还包括将压缩成型物粉碎的粉碎步骤。

[0017] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合物的制造方法中,粒状组合物は颗粒剂、粉末剂、胶囊剂的填料、粒状片剂、干糖浆剂或细粒剂。

[0018] 另外,本发明是一种用于改善含有化合物(I)的粒状组合中化合物(I)的溶出性的溶出性改善方法,其包括将通过混合化合物(I)与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂获得的混合物压缩成型,从而获得压缩成型物的压缩成型步骤。

[0019] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,粒状组合中化合物(I)的溶出性高于压缩成型步骤之前的混合物中化合物(I)的溶出性。

[0020] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,粒状组合物的孔隙率为45%或更低。

[0021] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,粒状组合物的粒度小于5 mm。

[0022] 另外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,压缩成型步骤通过辊压法、压片压缩法、压块法、击块法和挤出造粒法中的任一种进行。

[0023] 另外,在本发明中,优选具有上述构造的溶出性改善方法中,在压缩成型步骤中,使用经由孔部挤出混合物的挤出机进行挤出造粒法,并且孔部的直径为0.2 mm至0.5 mm。

[0024] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,还包括粉碎压缩成型物的粉碎步骤。

[0025] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的溶出性改善方法中,粒状组合物は颗粒剂、粉末剂、胶囊剂的填料、粒状片剂、干糖浆剂或细粒剂。

[0026] 本发明的粒状组合处于其中化合物(I)和至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂混合的状态,并且具有45%或更低的孔隙率。

[0027] 此外,在本发明中,优选在具有上述构造的粒状组合中,粒状组合具有小于5 mm的粒度。

[0028] [发明效果]

根据本发明的粒状组合物的制造方法,可以获得化合物(I)的溶出性得到改善的粒状组合。此外,根据本发明的溶出性改善方法,可以改善粒状组合中化合物(I)的溶出性。此外,根据本发明的粒状组合,可以改善化合物(I)的溶出性。

附图说明

[0029] [图1]图1是本发明的一个实施方案的粒状组合中所含的化合物(I)的I型晶体的粉末X-射线衍射谱图。纵轴表示峰强度(单位:cps),且横轴表示衍射角 2θ (单位:°)。

[0030] [图2]图2是本发明的一个实施方案的粒状组合物中所含的化合物(I)的II型晶体的粉末X-射线衍射谱图。纵轴表示峰强度(单位:cps),且横轴表示衍射角 2θ (单位:°)。

[0031] [图3]图3是本发明的一个实施方案的粒状组合物中所含的化合物(I)的III型晶体的粉末X-射线衍射谱图。纵轴表示峰强度(单位:cps),且横轴表示衍射角 2θ (单位:°)。

[0032] [图4]图4是表示本发明的一个实施方案的粒状组合物的制造步骤的过程图。

[0033] [图5]图5是显示实施例1和比较例1中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0034] [图6]图6是显示实施例2和比较例2中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0035] [图7]图7是显示实施例3和比较例3中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0036] [图8]图8是显示实施例4和比较例4中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0037] [图9]图9是显示实施例5和比较例5中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0038] [图10]图10是显示实施例6至8和比较例6中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

[0039] [图11]图11是显示比较例7和8中化合物(I)的溶出率的时间进程的图。纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。

具体实施方式

[0040] 下文中,将描述本发明的一个实施方案的粒状组合物。如本文所用的“粒状组合物”是指通过下述的混合步骤和压缩成型步骤将粉末原料加工成比粉末原料大的颗粒形式而获得的物质。

[0041] <1.粒状组合物的构造>

本实施方案的粒状组合物包括例如颗粒剂、粉末剂、细粒剂、粒状片剂、干糖浆剂等。此外,粒状组合物可以用作例如直接口服施用的口服固体制剂。此外,粒状组合物还可以用作例如通过将该组合物分散在水、糖浆等中而获得的混悬剂。此外,粒状组合物也可以通过填充在胶囊中使用。也就是说,粒状组合物可以用作胶囊剂的填料。

[0042] 粒状组合物含有化合物(I)和赋形剂。例如,化合物(I)可以根据专利文献1中描述的方法容易地制造。此外,就化合物(I)而言,存在以下三种形式的晶体(I型晶体、II型晶体和III型晶体)。

[0043] 图1至3分别是I型晶体、II型晶体和III型晶体的粉末X射线衍射谱图(粉末X射线衍射图)。在各图中,纵轴表示峰强度(单位:cps),且横轴表示衍射角 2θ (单位:°)。使用X-射线衍射仪(RINT-Ultima III,由Rigaku Corporation制造)测量粉末X-射线衍射谱。此时,靶设定为Cu,电压设定为40 kV,电流设定为40 mA,且扫描速度设定为 $4^\circ/\text{min}$ 。

[0044] (1) I型晶体的粉末X-射线衍射图使用Cu-K α 放射线($\lambda=1.54\text{\AA}$)获得,且I型晶体在化合物(I)的粉末X-射线衍射谱中显示在以下衍射角(2θ)处的衍射峰: 9.4° 、 9.8° 、 17.2° 和 19.4° 。

[0045] (2) II型晶体的粉末X-射线衍射图使用Cu-K α 放射线($\lambda=1.54\text{\AA}$)获得,且II型晶体在化合物(I)的粉末X-射线衍射谱中显示在以下衍射角(2θ)处的衍射峰:9.0°、12.9°、20.7°和22.6°。

[0046] (3) III型晶体的粉末X-射线衍射图使用Cu-K α 放射线($\lambda=1.54\text{\AA}$)获得,且III型晶体在化合物(I)的粉末X-射线衍射谱中显示在以下衍射角(2θ)处的衍射峰:9.3°、9.7°、16.8°、20.6°和23.5°。

[0047] 粒状组合物中所含的化合物(I)可以是上述I型、II型和III型晶体中的任一种,或者可以是这些晶体的混合物,或者可以是无定形的。作为化合物(I)的晶体,优选I型晶体。

[0048] 粒状组合物中所含的赋形剂可以是至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂。顺便地,相对于1重量份的化合物(I),糖醇、淀粉和糖类的含量优选为1重量份至30000重量份,更优选为100重量份至6000重量份,进一步更优选为300重量份至4000重量份。

[0049] 作为糖醇的实例,可以列举出D-甘露糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、D-山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇等。优选D-甘露糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、D-山梨糖醇和异麦芽酮糖醇,且更优选D-甘露糖醇、赤藓糖醇和异麦芽酮糖醇。

[0050] 作为淀粉的实例,可以列举出玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、小麦淀粉等。优选玉米淀粉和马铃薯淀粉,且更优选玉米淀粉。

[0051] 作为糖类的实例,可以列举出麦芽糖、海藻糖、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖等。优选麦芽糖、海藻糖、葡萄糖和乳糖,且更优选葡萄糖和乳糖。

[0052] 如下文详细描述,粒状组合物处于化合物(I)和赋形剂的混合物被压缩成型的状态。由此,可以改善粒状组合物中化合物(I)的溶出性。另外,当粒状组合物的孔隙率为45%或更低时,可以进一步改善化合物(I)的溶出性,因此,优选这种构造。顺便地,下文将详细描述孔隙率。

[0053] 此外,当粒状组合物的粒度小于5 mm时,组合物易于被服用该组合物的人服用,并且改变剂量的自由度增加,因此,优选这样的构造。当粒状组合物的粒度为3 mm或更小时,组合物更容易被服用该组合物的人服用,并且改变剂量的自由度进一步增加,因此,更优选这样的构造。这里,“粒度”是指“平均粒度”,并且通过显微镜法(目视观察法)或图像分析法测量。

[0054] 除了赋形剂之外,粒状组合物还可以含有各种类型的药物添加剂。药物添加剂不受特别限制,只要在药学上可接受、并且在药理学上可接受即可,并且例如可以列举出粘合剂、崩解剂、润滑剂、流化剂、着色剂、包衣剂、掩味剂、发泡剂、甜味剂、调味剂、抗氧化剂、表面活性剂、增塑剂、糖衣剂等。这些药物添加剂可以单独使用,或者可以组合使用两种或更多种类型。

[0055] 当通过已知方法用包衣剂或糖衣剂将粒状组合物包衣时,可以尝试改善粒状组合物的美学外观或确保其可辨性,因此,优选这样的构造。另外,在粒状组合物中并入着色剂时,可以尝试改善粒状组合物的光稳定性或确保其可辨性,因此,优选这样的构造。另外,在粒状组合物中并入掩味剂或调味剂时,可以容易地改善粒状组合物的风味,因此,优选这样的构造。

[0056] 作为粘合剂,例如,可以列举出明胶、普鲁兰多糖、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、阿拉伯胶、葡聚糖、聚乙烯醇、预胶化淀粉等。

[0057] 作为崩解剂,例如,可以列举出羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、低取代羟丙基纤维素、部分预胶化淀粉、结晶纤维素、玉米淀粉等。

[0058] 作为润滑剂,例如,可以列举出硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、滑石、蜡、DL-亮氨酸、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、聚乙二醇、轻质无水硅酸等。

[0059] 作为流化剂,例如,可以列举出轻质无水硅酸、含水二氧化硅、合成硅酸铝、硅酸铝镁、硅酸钙等。

[0060] 作为着色剂,例如,可以列举出氧化钛、滑石、三氧化二铁、黄色三氧化二铁、食品黄4号、食品黄4号铝色淀等。

[0061] 作为包衣剂,可以列举出羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、乙基纤维素、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物LD、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素等。

[0062] 作为掩味剂,例如,可以列举出果糖、木糖醇、葡萄糖、DL-苹果酸等。

[0063] 作为发泡剂,例如,可以列举出碳酸氢钠、干燥碳酸钠、碳酸钙等。

[0064] 作为甜味剂,例如,可以列举出阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、三氯蔗糖、索马甜、果糖、葡萄糖、甘草、木糖醇等。

[0065] 作为调味剂,例如,可以列举出L-薄荷醇、薄荷等。

[0066] 作为抗氧化剂,例如,可以列举出亚硝酸钠、抗坏血酸、天然维生素E、生育酚等。

[0067] 作为表面活性剂,例如,可以列举出月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、角鲨烷等。

[0068] 作为增塑剂,例如,可以列举出柠檬酸三乙酯、丙二醇、聚乙二醇等。

[0069] 作为糖衣剂,例如,可以列举出蔗糖、沉淀碳酸钙、阿拉伯胶、聚乙烯醇、高岭土、氧化钛、聚乙二醇、硬脂酸、乙基纤维素等。

[0070] 化合物(I)具有优异的PGI₂受体激动作用,并且可用作PGI₂相关疾病的预防剂或治疗剂,所述PGI₂相关疾病例如为短暂性脑缺血发作(TIA)、糖尿病性神经病(参见,例如非专利文献1)、糖尿病性坏疽(参见,例如非专利文献1)、末梢循环障碍(例如,慢性动脉硬化或慢性动脉闭塞(参见,例如非专利文献2))、间歇性跛行(参见,例如非专利文献3)、周围性栓塞(参见,例如非专利文献5)、雷诺病(参见,例如非专利文献4)、结缔组织病(例如,系统性红斑狼疮或硬皮病)(参见,例如非专利文献6)、混合性结缔组织病、血管炎综合征、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后的再闭塞/再狭窄、动脉硬化、血栓形成(例如,急性期脑血栓形成或肺栓塞)(参见,例如非专利文献5或非专利文献7)、高血压、肺高压例如肺动脉高压或慢性血栓栓塞性肺高压(参见,例如非专利文献8或非专利文献9)、缺血性疾病(例如,脑梗塞或心肌梗塞(参见,例如非专利文献10))、心绞痛(例如,稳定型心绞痛或不稳定型心绞痛)(参见,例如非专利文献11)、肾小球肾炎(参见,例如非专利文献12)、糖尿病性肾病(参见,例如非专利文献1)、慢性肾衰竭、过敏、支气管哮喘(参见,例如非专利文献13)、溃疡、压迫性溃疡(褥疮)、冠状动脉介入治疗如旋切术或支架植入术后的再狭窄、透析引起的血小板减少、与器官或组织内的纤维化有关的疾病[例如肾病(例如肾小管间质性肾炎)、呼吸系统疾病(例如,间质性肺炎(肺纤维化)、慢性阻塞性肺病(参见,例如非专利文献14)等)、消化系统疾病(例如,肝硬化、病毒性肝炎、慢性胰腺炎或硬化性胃癌)、心血管疾病(例如,心肌纤维化)、骨或关节疾病(例如,骨髓纤维化或类风湿性关节炎)、皮肤病(例如,术后瘢痕、

烧伤瘢痕、瘢痕瘤或肥厚性瘢痕)、产科疾病(例如,子宫肌瘤)、泌尿系统疾病(例如,前列腺肥大)、其他疾病(例如,阿尔茨海默氏病、硬化性腹膜炎、I型糖尿病或术后器官粘连)]、勃起功能障碍(例如,糖尿病性勃起功能障碍、心因性勃起功能障碍、精神病性勃起功能障碍、由于慢性肾衰竭导致的勃起功能障碍、切除前列腺的盆腔手术后的勃起功能障碍或与衰老或动脉硬化相关的血管性勃起功能障碍)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、肠结核、缺血性结肠炎或与白塞病相关的肠溃疡)、胃炎、胃溃疡、缺血性眼病(例如,视网膜动脉闭塞、视网膜静脉闭塞或缺血性视神经病)、突发性听力损失、骨缺血性坏死、与非甾体抗炎剂(NSAID)(例如,双氯芬酸、美洛昔康、奥沙普秦、萘丁美酮、吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、萘普生或塞来昔布)施用相关的肠损伤(没有特别限制,只要其是例如在十二指肠、小肠或大肠中发生的损伤即可,然而例如有在十二指肠、小肠或大肠中发生的粘膜损伤例如糜烂或溃疡),或与椎管狭窄(例如,颈椎管狭窄、胸椎管狭窄、腰椎管狭窄、共存的颈椎和腰椎管狭窄、或骶椎管狭窄)相关的症状(例如,麻痹、知觉迟钝、疼痛、麻木或行走能力降低)。另外,本发明的粒状组合物还可用作基因疗法或血管生成疗法如自体骨髓移植的促进剂,或外周血管重建或血管生成疗法中的血管生成促进剂。

[0071] <2. 本实施方案的粒状组合物的制造方法和化合物(I)的溶出性改善方法>

下面,将描述粒状组合物的制造方法。图4是显示粒状组合物的制造步骤的过程图。制造步骤包括混合步骤、压缩成型步骤、粉碎步骤、分级步骤和附加步骤。顺便地,用于改善粒状组合物中化合物(I)溶出性的溶出性改善方法也以与制造方法相同的方式进行。

[0072] <2-1. 混合步骤>

在混合步骤中,将粉末形式的化合物(I)与至少一种或多种选自糖醇、淀粉和糖类的粉末形式的赋形剂均匀混合,由此获得混合物。顺便地,“混合”还包括进行所谓的“造粒”使得化合物(I)和赋形剂均匀混合并通过多个小颗粒相互附着并凝聚而使小颗粒生长为大颗粒的情况。

[0073] 混合步骤使用混合器进行。混合器没有特定限制,并且例如可以使用容器旋转型混合器、机械搅拌型混合器、气流型混合器、捏合型混合器等。另外,混合步骤可以使用造粒机作为混合器进行。造粒机没有特定限制,并且例如可以使用流化床造粒机、搅拌造粒机、旋转造粒机等。

[0074] <2-2. 压缩成型步骤>

在混合步骤之后的压缩成型步骤中,将在混合步骤中制备的混合物压缩成型,从而获得压缩成型物。此时,优选地,压缩成型物的孔隙率为45%或更低。压缩成型步骤使用压缩成型机进行。压缩成型法没有特定限制,并且例如优选辊压法、压片压缩法、压块法、击块法或挤出造粒法等。

[0075] 在辊压法(roller compacting method)中,使用辊压机作为压缩成型机。辊压机具有两个辊,其中旋转轴水平设置。两个辊在与旋转轴正交的方向上彼此面对地设置。在这两个辊之间设置预定间隙,并且这两个辊沿彼此相反的方向旋转。

[0076] 将混合步骤中获得的混合物供应至旋转的两个辊之间的间隙,并且通过用两个辊对混合物施加压力而将混合物压缩成型。以此方式,通过辊压法进行压缩成型步骤,由此形成片状(薄板状)或薄片状的压缩成型物。顺便地,辊表面可以是光滑的或者可以具有多个细小凹凸。当在辊的表面上设置多个细小凹凸时,混合物容易地保留在辊上,从而可以改善

压缩效率,因此,优选这样的构造。

[0077] 此时,对混合物施加的压力大小没有特定限制,只要该压力的大小可以改善化合物(I)的溶出性即可,并且该压力优选为 0.5 N/mm^2 或更大,更优选为 0.5 N/mm^2 至 25 N/mm^2 ,进一步优选为 0.5 N/mm^2 至 10 N/mm^2 。

[0078] 在压片压缩法(压片法)中,使用压片机作为压缩成型机。作为压片机,例如,可以使用单发型压片机、旋转型压片机等。压片机具有圆柱形臼和一对上下金属杆(上冲头和下冲头)。在压缩成型步骤中,上冲头和下冲头沿垂直方向将填充在臼中的混合物夹持并进行压缩成型。以此方式,通过压片压缩法进行压缩成型步骤,由此形成盘状压缩成型物。

[0079] 此时,对混合物施加的压力大小没有特定限制,只要该压力的大小可以改善化合物(I)的溶出性即可,并且该压力优选为 10 N/mm^2 或更大。此外,对混合物施加的压力更优选为 10 N/mm^2 至 1500 N/mm^2 ,进一步更优选为 10 N/mm^2 至 700 N/mm^2 。

[0080] 在压块法中,使用压块机作为压缩成型机。压块机具有两个辊,其中旋转轴水平设置。两个辊在与旋转轴正交的方向上彼此面对地设置。在这两个辊之间设置预定的间隙,并且这两个辊沿彼此相反的方向旋转。在辊的表面上,多个凹穴以凹陷的方式设置并且沿辊的旋转方向布置。顺便地,凹穴是团块的阴模,并且优选凹穴的体积为约 0.3 cm^3 至约 200 cm^3 。

[0081] 在压缩成型步骤中,将混合步骤中制备的混合物供应至旋转的两个辊之间的间隙,并且通过用两个辊对混合物施加压力而将混合物压缩成型。以此方式,通过压块法进行压缩成型步骤,从而形成团块(压缩成型物)。

[0082] 此时,对混合物施加的压力大小没有特定限制,只要该压力的大小可以改善化合物(I)的溶出性即可,并且该压力优选为 10 N/mm^2 或更大。此外,对混合物施加的压力更优选为 10 N/mm^2 至 1500 N/mm^2 ,进一步更优选为 10 N/mm^2 至 700 N/mm^2 。

[0083] 在挤出造粒法中,使用挤出造粒机作为压缩成型机。挤出造粒机具有储存在混合步骤中制备的混合物且开有多个圆形孔部的储存室、和将储存室内的混合物向多个孔部挤压的挤压部。挤出造粒机的挤压系统包括螺杆挤出系统、柱塞挤出系统、辊挤出系统等。挤压部分别对应于螺杆、柱塞和辊。此外,孔部是例如模孔、或筛网(多孔板)的孔。在螺杆挤出系统的情况下,可以容易地改善粒状组合物的生产效率,因此,优选这样的系统。

[0084] 在使用挤出造粒法的情况下,在混合步骤中,将溶剂添加到化合物(I)和赋形剂中,然后捏合。由此,获得捏合物(混合物)。作为溶剂,例如可以列举出水或乙醇或各种粘合剂溶液(水溶液或含乙醇的水溶液)等。在压缩成型步骤中,将捏合物储存在挤出造粒机的储存室中,并且通过挤出造粒机的挤压部将捏合物从孔部挤出到挤出造粒机的外部。由此,获得柱状压缩成型物。

[0085] 顺便地,挤出造粒机的孔部的直径优选为 0.5 mm 或更小,更优选为 0.2 mm 至 0.5 mm 。由于挤出造粒机的储存室的与挤出方向正交的截面积通常充分大于孔部的面积,因此,将孔部的直径设为 0.5 mm 或更小时,可以更充分地对捏合物施加压力。顺便地,在使用通过挤出部的结构而能够对捏合物施加充分大的压力的挤出造粒机(例如,双螺杆型等)的情况下,挤出造粒机的孔部的直径可以大于 0.5 mm 。

[0086] 击块法是一种方法,其中对在混合步骤中制备的干燥状态混合物本身施加压力,由此形成柱状粉末压缩成型块(小块或压缩成型物)。粉末压缩成型块的尺寸没有特定限

制,并且粉末压缩成型块的直径可以设定为例如约20 mm。

[0087] 如上所述,通过使用辊压法、压片压缩法、压块法、击块法或挤出造粒法进行压缩成型步骤,可以容易地形成压缩成型物。

[0088] <2-3. 粉碎步骤>

在压缩成型步骤之后的粉碎步骤中,使用粉碎机等粉碎压缩成型物。通过粉碎步骤,由压缩成型物形成粒状的粉碎物。在以下说明中,有时将“粒状粉碎物”称为“成形粒状物”。

[0089] 顺便地,在压缩成型步骤之后且在粉碎步骤之前,可以进行使用碎解机将压缩成型物碎解的碎解步骤。由此,在粉碎步骤中,可以稳定地粉碎压缩成型物。

[0090] <2-4. 分级步骤>

在粉碎步骤之后的分级步骤中,使用气流型分级机、筛等对粉碎物进行分级。由此,可以容易地获得具有期望粒度的成形粒状物。顺便地,由于粉碎不充分而在分级步骤中除去的粉碎物可以在粉碎步骤中再次粉碎。

[0091] <2-5. 附加步骤>

在分级步骤后的附加步骤中,将在分级步骤中分级的成形粒状物与药物添加剂混合。附加步骤中的混合方法与上述混合步骤中的混合方法相同。通过附加步骤,将药物添加剂添加到成形粒状物中。

[0092] 通过上述制造步骤,形成粒状组合物。根据本实施方案的制造方法,包括压缩成型步骤。因此,化合物(I)的溶出加快,并且可以容易地形成能够改善化合物(I)的溶出性的粒状组合物。此外,根据本实施方案的溶出性改善方法,包括压缩成型步骤。因此,化合物(I)的溶出加快,并且可以改善粒状组合物中化合物(I)的溶出性。

[0093] 另外,粒状组合物中化合物(I)的溶出性高于在压缩成型步骤之前的混合物中化合物(I)的溶出性。

[0094] 顺便地,在本实施方案中,粒状组合物的制造方法可以仅包括压缩成型步骤,并且对其他步骤没有特定限制。例如,可以使用在出版物如Powder Technology and Pharmaceutical Processes (D. Chulia等人,Elsevier Science Pub. Co. (1993年12月1日))中描述的一般方法。

[0095] 另外,在混合步骤中,除了赋形剂以外,还可以添加赋形剂以外的药物添加剂进行混合。

[0096] 此外,在压缩成型步骤中,施加到混合物的压力可以随着时间的流逝而逐渐增加。此外,在压缩成型步骤的前一部分中施加的压力可以被设定为大于在压缩成型步骤的后一部分中施加的压力。根据这一点,可以防止诸如压缩成型物的破裂的损坏,并且可以稳定地形成压缩成型物。

[0097] 下文中,通过实施例更具体地描述本发明,但本发明并不受这些实施例的限制。

[0098] [表1]

		赋形剂
实施例1	比较例1	D-甘露糖醇
实施例2	比较例2	赤藓糖醇
实施例3	比较例3	异麦芽酮糖醇
实施例4	比较例4	玉米淀粉

实施例5	比较例5	乳糖水合物
------	------	-------

[表2]

	压缩成型法
实施例6	辊压法
实施例7	压片压缩法
实施例8	挤出造粒法
比较例6	不经压缩成型

表1显示实施例1至5和比较例1至5的粒状组合物中的每一种中所含的赋形剂。表2显示实施例6至8的粒状组合物中的每一种的制造方法的压缩成型步骤中的压缩成型法。

[0099] 实施例1

使用击块法制备实施例1的粒状组合物。在混合步骤中,将3 mg化合物(I)和297 mg D-甘露糖醇(Mannit P,由Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.制造)混合,由此获得300 mg混合物。接着,在压缩成型步骤中,使用精密万能试验机(AG-X,由Shimadzu Corporation制造),对混合物施加130.1 N/mm²的压力,由此获得压缩成型物。在粉碎步骤中,将压缩成型物粉碎,并将20 mg份的在分级步骤中通过了筛孔尺寸为1700 μm的筛的成形粒状物用作实施例1的粒状组合物(颗粒剂)。此时,将压缩成型物粉碎,使得所有粉碎物都通过筛。

[0100] 实施例2

在实施例2的粒状组合物中,使用赤藓糖醇(赤藓糖醇50M,由B Food Science Co., Ltd.制造)作为赋形剂。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0101] 实施例3

在实施例3的粒状组合物中,使用异麦芽酮糖醇(galenIQ720,由BENEÓ Palatinit GmbH制造)作为赋形剂。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0102] 实施例4

在实施例4的粒状组合物中,使用玉米淀粉(Nisshoku Cornstarch W,由Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.制造)作为赋形剂。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0103] 实施例5

在实施例5的粒状组合物中,使用乳糖水合物(Pharmatose (注册商标) 200M,由DFE Pharma制造)作为赋形剂。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0104] 实施例6

使用辊压法制备实施例6的粒状组合物。在混合步骤中,将0.2 mg化合物(I)、900 mg D-甘露糖醇(Mannit P,由Mitsubishi Shoji Foodtech Co., Ltd.制造)和99.8 mg玉米淀粉(Nisshoku Cornstarch W,由Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.制造)混合,由此获得1000 mg混合物。接着,在压缩成型步骤中,使用辊压机(TF-MINI,由Freund Corporation制造)对混合物施加10 N/mm²的压力,由此获得薄板状的压缩成型物。接着,在粉碎步骤中,将压缩成型物粉碎,由此获得粉碎物(成形粒状物)。然后,将在分级步骤中通过了筛孔尺寸为710 μm的筛的成形粒状物用作实施例6的粒状组合物(颗粒剂)。此时,将压缩成型物粉碎,使得所有粉碎物都通过筛。顺便地,在下列实施例7和8以及比较例6中,作为化合物(I)、D-甘露糖醇和玉米淀粉,使用与实施例6中相同的材料。

[0105] 实施例7

使用压片压缩法制备实施例7的粒状组合物。在混合步骤中,将0.2 mg化合物(I)、930 mg D-甘露糖醇和19.8 mg玉米淀粉置于流化床装置(MP-01,由Powrex Corporation制造)中,并将10%羟丙基纤维素(HPC-SSL,由Nippon Soda Co., Ltd.制造)水溶液喷雾在其上,同时混合各材料。由此,获得含有50 mg羟丙基纤维素的颗粒(混合物)。在所得颗粒中,混合15 mg硬脂酸镁(硬脂酸镁特殊产品,由Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.制造),由此获得1015 mg混合物。接着,在压缩成型步骤中,通过使用旋转型压片机(Correct,由Kikusui Seisakusho, Ltd.制造)对混合物施加780.9 N/mm²的压力,进行压缩成型,由此获得每一组合物直径为约2 mm且质量为5 mg的多个盘状粒状组合物作为实施例7。

[0106] 实施例8

使用挤出造粒法制备实施例8的粒状组合物。在混合步骤中,将0.2 mg化合物(I)、960 mg D-甘露糖醇和19.8 mg玉米淀粉置于搅拌混合造粒机(VG-05,由Powrex Corporation制造)中,并向其添加10%羟丙基纤维素水溶液,同时混合各材料。由此,获得1000 mg含有20 mg羟丙基纤维素的捏合物(混合物)。顺便地,作为羟丙基纤维素,使用与实施例7中相同的材料。

[0107] 使用湿式挤出造粒机(MultiGran MG-55,由DALTON Corporation制造),将获得的捏合物经由孔径为0.5 mm的筛网挤出,由此形成粒化物(压缩成型物)。将获得的粒化物在60℃下干燥,随后在粉碎步骤中,将粒化物粉碎,由此获得粉碎物(成形粒状物)。然后,将在分级步骤中通过了筛孔尺寸为1700 μm的筛的成形粒状物用作实施例8的粒状组合物(颗粒剂)。此时,将压缩成型物粉碎,使得所有粉碎物都通过筛。

[0108] 比较例1

将20 mg未经历实施例1中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例1。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0109] 比较例2

将20 mg未经历实施例2中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例2。除此之外,以与实施例2中相同的方式进行制备。

[0110] 比较例3

将20 mg未经历实施例3中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例3。除此之外,以与实施例3中相同的方式进行制备。

[0111] 比较例4

将20 mg未经历实施例4中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例4。除此之外,以与实施例4中相同的方式进行制备。

[0112] 比较例5

将20 mg未经历实施例5中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例5。除此之外,以与实施例5中相同的方式进行制备。

[0113] 比较例6

将未经历实施例7中的压缩成型步骤和随后步骤的混合物用作比较例6。除此之外,以与实施例7中相同的方式进行制备。

[0114] 比较例7

作为比较例7,在不使用赋形剂的情况下,以与实施例1相同的方式,仅将化合物(I)压缩成型。除此之外,以与实施例1中相同的方式进行制备。

[0115] 比较例8

作为比较例8,使用没有经历压缩成型的化合物(I)。除此之外,以与比较例7相同的方式进行制备。

[0116] 对于如上所述制备的实施例1至8和比较例1至8的粒状组合物,进行溶出试验。根据日本药典第十七版的溶出试验方法进行溶出试验。通过使用溶出试验装置(NTR-6000系列,由Toyama Sangyo Co., Ltd.制造),使用水作为溶出试验液,通过桨式法进行溶出试验。此时,溶出试验液的体积设定为900 mL,溶出试验液的温度设定为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,并且桨旋转速率设定为50 rpm。对于各实施例和各比较例,将总量添加到溶出试验液中,且溶出试验液在试验开始后5、10、15、30、45、60、90和120分钟时取样,并过滤通过0.45- μm 过滤器(由Whatman GE Healthcare Biosciences制造),然后,使用高效液相色谱测量化合物(I)的溶出率。

[0117] 图5至9分别显示实施例1至5的粒状组合物中化合物(I)的溶出率的时间进程,并且还分别显示比较例1至5中化合物(I)的溶出率的时间进程。图10显示实施例6至8的粒状组合物和比较例6中化合物(I)的溶出率的时间进程。图11显示比较例7和8中化合物(I)的溶出率的时间进程。在图5至11中,纵轴表示溶出率(单位:%),且横轴表示时间(单位:分钟)。实线E1至E8分别代表实施例1至8的情况,且虚线C1至C8分别代表比较例1至8的情况。

[0118] 如图5至9中所示,与比较例1至5相比,实施例1至5的粒状组合物改善化合物(I)的溶出率。因此,发现通过将化合物(I)和赋形剂的混合物压缩成型,化合物(I)的溶出性得到改善。

[0119] 如图10中所示,与比较例6相比,实施例6至8的粒状组合物改善化合物(I)的溶出率。另外,在实施例6至8的粒状组合物中的每一种中,在试验开始后120分钟时化合物(I)的溶出率为70%或更高。另一方面,在没有经历压缩成型步骤的比较例6中,在试验开始后120分钟时化合物(I)的溶出率为41.2%。因此,发现即使通过辊压法、压片压缩法或挤出造粒法进行压缩成型步骤,也可以改善化合物(I)的溶出性。

[0120] 如图11中所示,在试验开始后120分钟,比较例7和8的溶出率小于20%,并且在比较例7和8的溶出率之间没有显著差异。因此,发现选自糖醇、淀粉和糖类的赋形剂对于改善粒状组合物中化合物(I)的溶出性是必需的。

[0121] 顺便地,将乙酰氨基酚、吲哚美辛和盐酸塞利洛尔中的每一种与赋形剂混合,然后以与本实施方案相同的方式对所得混合物进行压缩成型的情况下的溶出率与未对混合物进行压缩成型的情况下的溶出率大致相同。

[0122] 通过将化合物(I)和赋形剂的混合物压缩成型来改善粒状组合物中化合物(I)的溶出性的详细机理尚不清楚,但据推测通过压缩成型步骤在化合物(I)和赋形剂之间发生了相互作用。顺便地,本发明不受限于上述机理。

[0123] 随后,进行用于检验粒状组合物的孔隙率和化合物(I)的溶出性之间的关系的实验。在混合步骤中,将0.2 mg化合物(I)、D-甘露糖醇、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、羟丙基纤维素和硬脂酸镁混合,由此获得混合物。顺便地,作为化合物(I)、D-甘露糖醇、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、羟丙基纤维素和硬脂酸镁,使用与上述实施例中所用相同的材

料。

[0124] 在压缩成型步骤中,使用压片压缩法对混合物施加压力,由此形成盘状颗粒。该颗粒被确定为用于本实验的粒状组合物。此时,使施加到混合物的压力在0 N/mm²至509.6 N/mm²的范围内可变化。

[0125] 接着,测量每一粒状组合物的质量M (单位:g),并且基于粒状组合物的直径和厚度,计算每一粒状组合物的体积V (单位:mm³)。这里,体积V是包括孔隙的表观体积。此外,通过使用干式自动密度计(AccuPyc II 1340,由Shimadzu Corporation制造),通过固定体积膨胀法测量粒状组合物中的混合物本身(不包括孔隙的粒状组合物)的真密度ρ(单位:g/mm³)。然后,粒状组合物的孔隙率ε (单位:%)根据下式(I)计算。

$$[0126] \quad \varepsilon = 100 \times (V - M/\rho) / V \quad (1)$$

在计算孔隙率ε之后,对于粒状组合物,以与上述溶出试验相同的方式进行溶出试验。

[0127] 作为本实验的结果,在压缩成型步骤中,当对混合物施加的压力大时,孔隙率ε小,且化合物(I)的溶出率大。而且,发现当粒状组合物的孔隙率ε为45%或更低时,化合物(I)的溶出率充分大于没有进行压缩成型步骤的情况下的溶出率。

[0128] 顺便地,在本实验中,粒状组合物的体积V (表观体积)基于直径和厚度计算,并且确定孔隙率ε,然而,例如,孔隙率ε可以使用振实密度测量方法确定。具体地,将称量的样品(复数的粒状组合物)例如置于量筒等中,然后轻轻敲击量筒直至体积减小程度变为0,使得样品中各粒状组合物之间的间隙减小。然后,通过读取量筒的刻度来测量样品的体积V (表观体积)。然后,使用干式自动密度计测量样品的真密度ρ,并且由上述式(1)确定孔隙率ε。根据该方法,也可以容易地确定具有不规则形状的粒状组合物的孔隙率ε。

[0129] 工业适用性

本发明可以用于含有化合物(I)和赋形剂的粒状组合物。

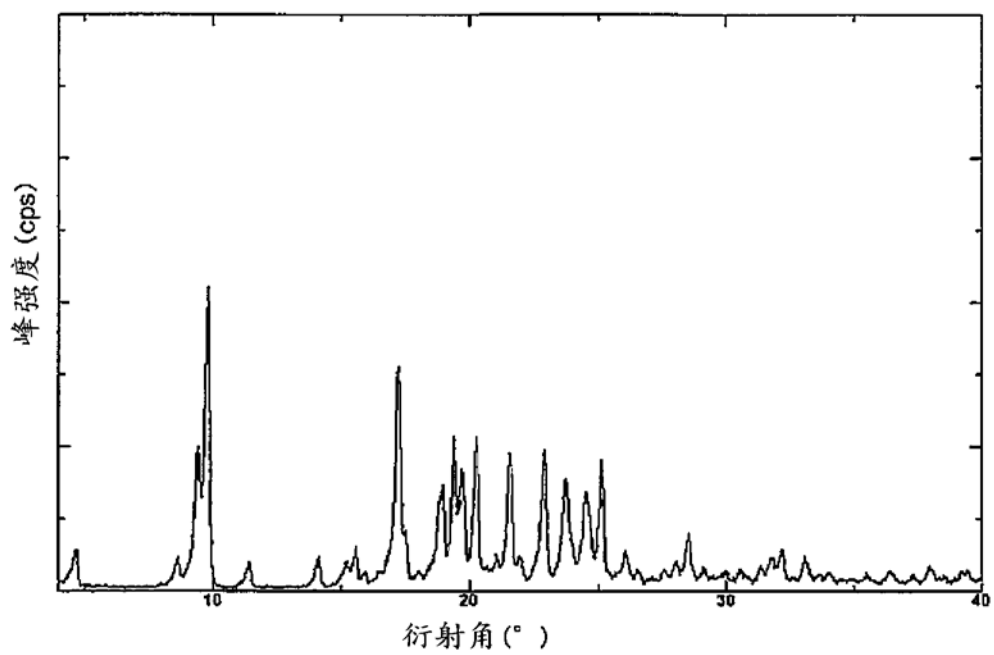


图 1

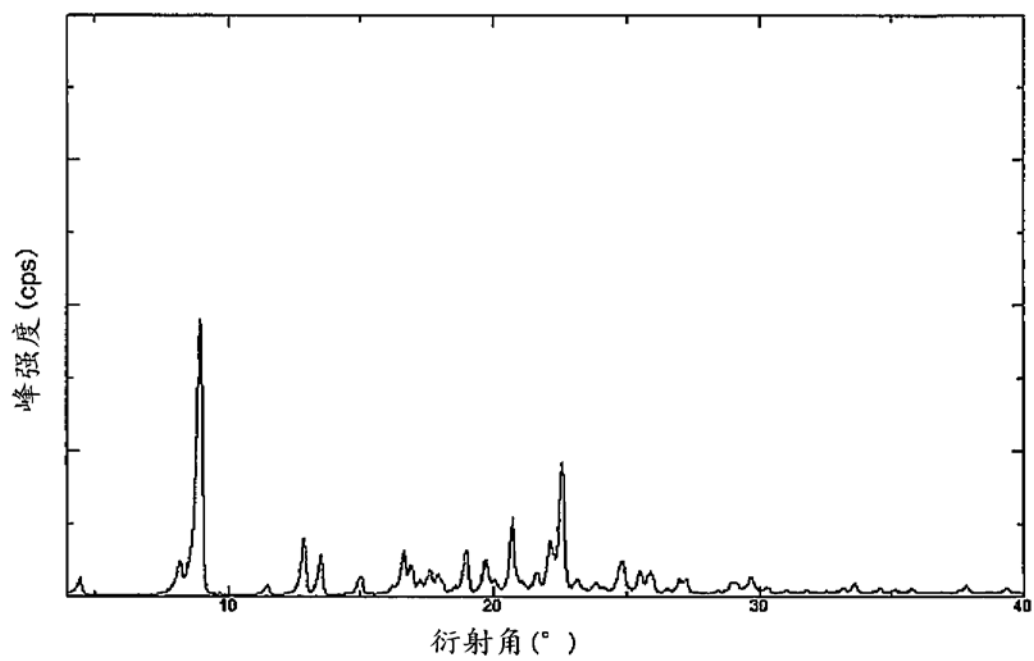


图 2

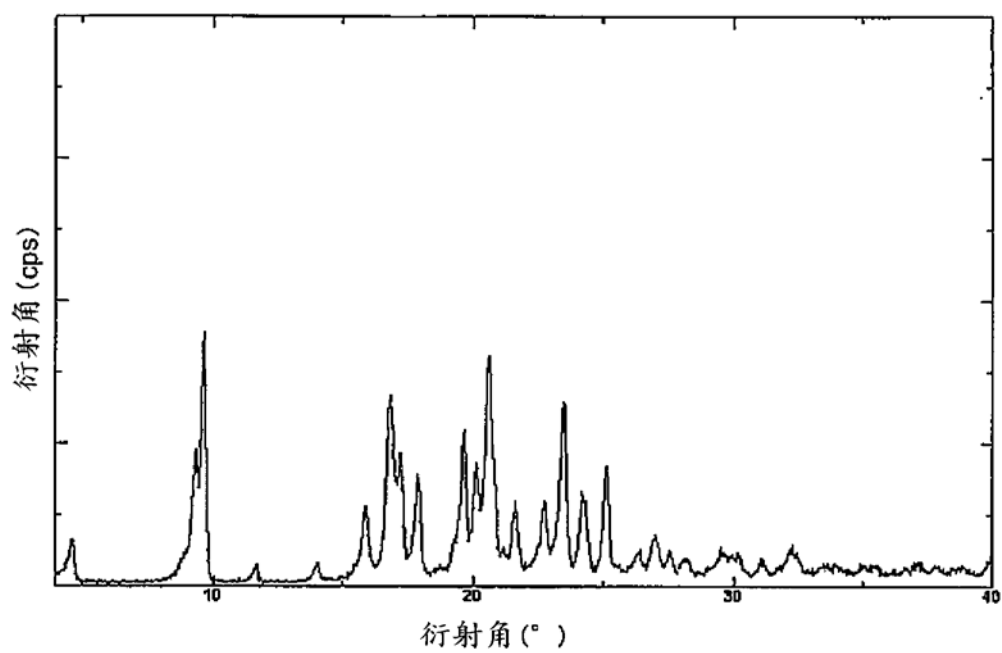


图 3

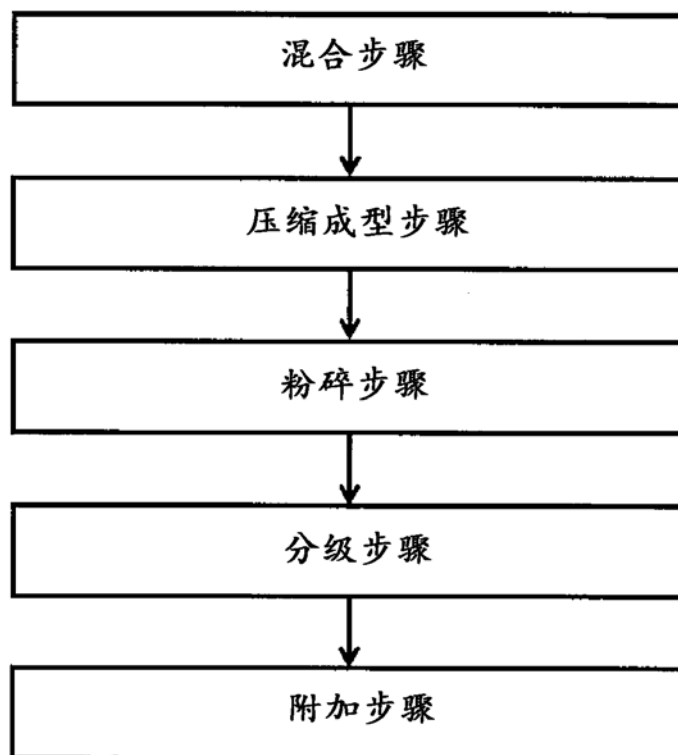


图 4

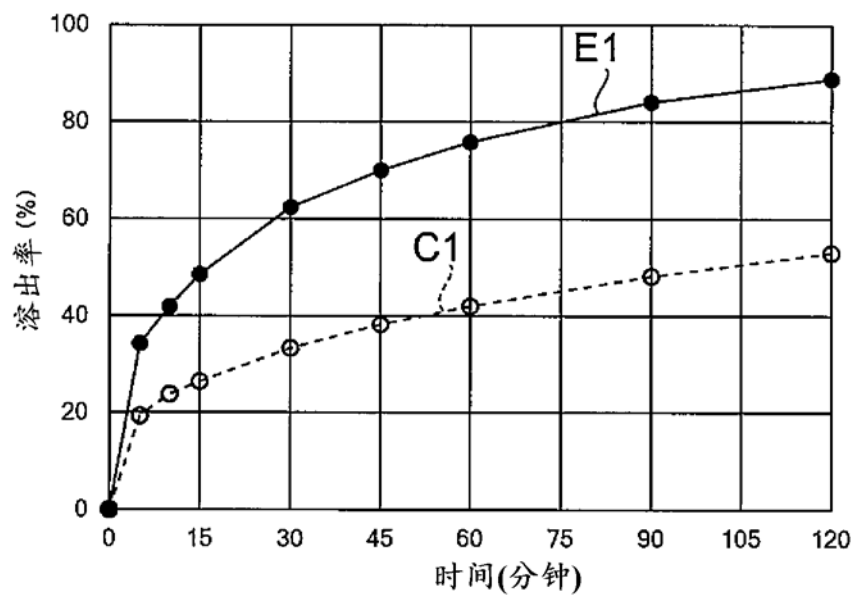


图 5

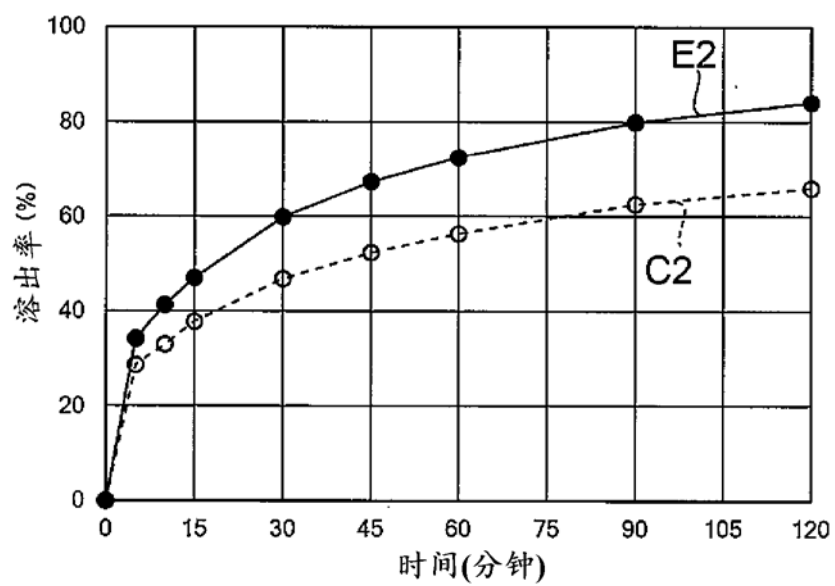


图 6

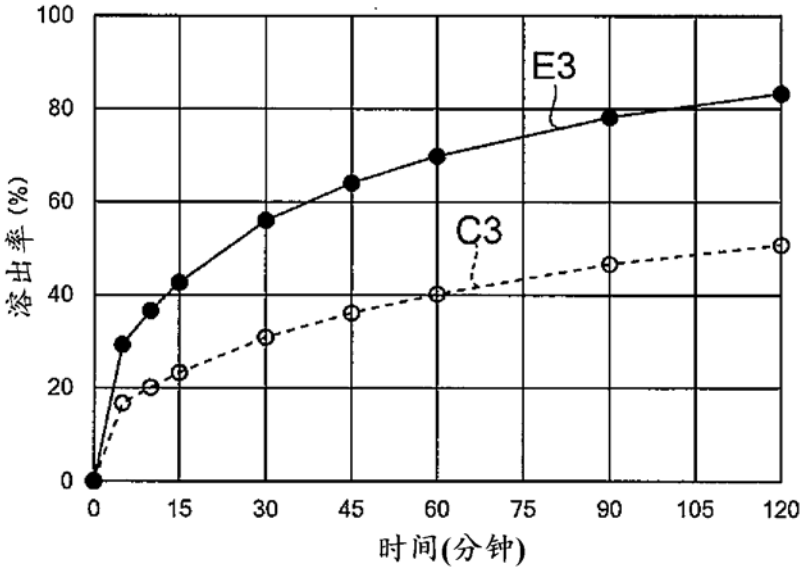


图 7

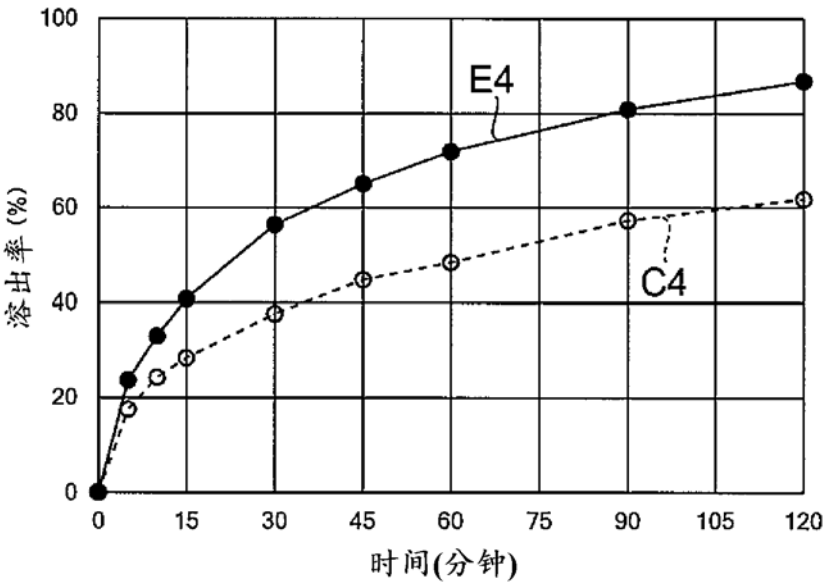


图 8

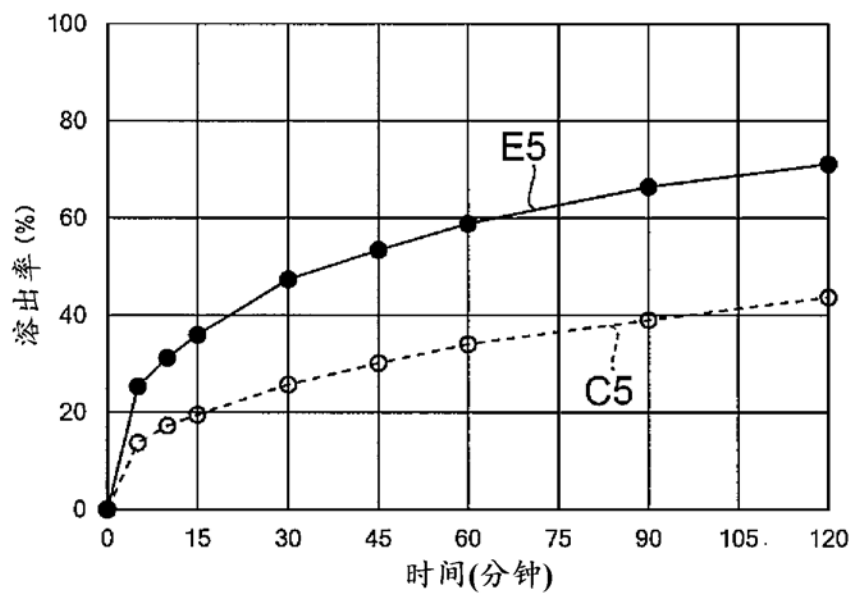


图 9

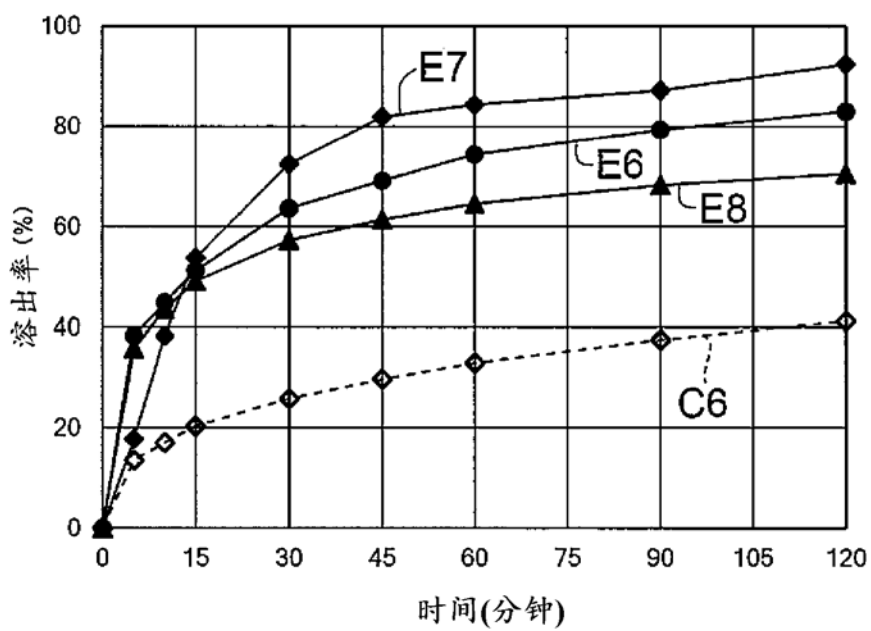


图 10

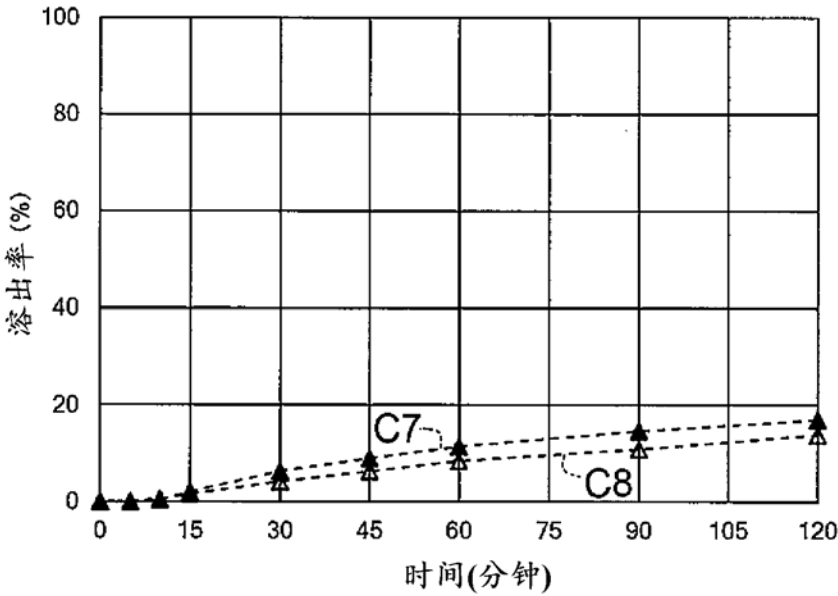


图 11