



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302222 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100123515

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 04 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/02 (2006.01)

A61K47/30 (2006.01)

(71)申請人：國立交通大學(中華民國) NATIONAL CHIAO TUNG UNIVERSITY (TW)

新竹市大學路 1001 號

(72)發明人：陳三元 CHEN, SAN YUAN (TW)；陳柏溶 CHEN, PO JUNG (TW)；劉典謨 LIU, DEAN MO (TW)；胡尚秀 HU, SHANG HSIU (TW)

(74)代理人：林火泉

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：9 共 23 頁

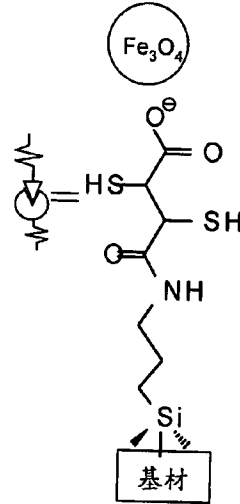
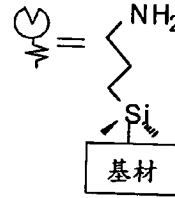
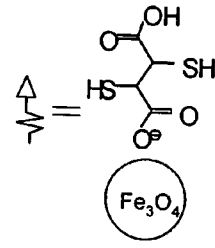
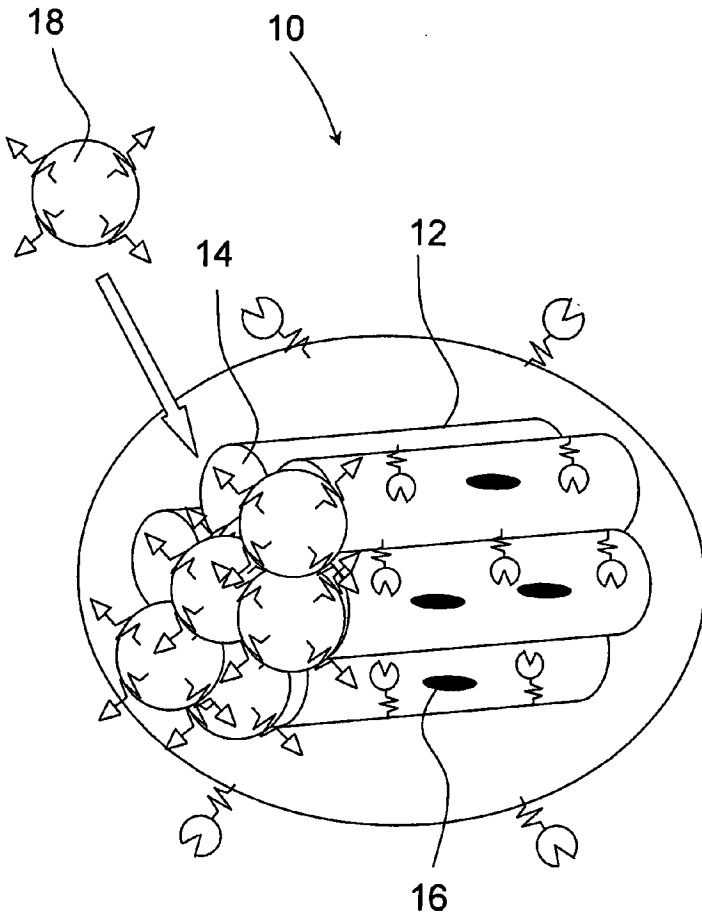
(54)名稱

具磁控制之奈米孔洞型藥物載體

DEMONSTRATES A MAGNETICALLY REMOTE-CONTROLLED NANOPOROUS DRUG-DELIVERY CARRIER

(57)摘要

本發明提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其利用一無機或有機之基材來裝載藥物，作為藥物載體，並使用具有磁敏感性的磁性奈米粒子包覆於基材表面，以將藥物封圍起來。本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體可利用一外部磁場訊號來控制磁性奈米粒子的移除率，以控制藥物釋放行為及釋放量。



10：奈米孔洞型藥物載體

12：基材

14：孔隙

16：藥物

18：蓋體

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 100123515

A61K 47/02 (2006.01)

※申請日： 100. 7. 04

※IPC 分類：

A61K 47/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

具磁控制之奈米孔洞型藥物載體 / demonstrates a magnetically remote-controlled nanoporous drug-delivery carrier

二、中文發明摘要：

本發明提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其利用一無機或有機之基材來裝載藥物，作為藥物載體，並使用具有磁敏感性的磁性奈米粒子包覆於基材表面，以將藥物封圍起來。本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體可利用一外部磁場訊號來控制磁性奈米粒子的移除率，以控制藥物釋放行為及釋放量。

三、英文發明摘要：

The present invention demonstrates a magnetically remote-controlled nanoporous drug-delivery carrier. The drug-delivery carrier uses an inorganic or organic matrix to encapsulate drugs and construct by capping magnetic sensitivity nanoparticles on the surface of the matrix to enclose the drugs. The present invention of the drug-delivery carrier shows that it subjects to an external magnetic field, the removal rate of magnetic nanoparticles can be controlled, giving controllable release profile and quantity for drugs.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1 (a)) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10 奈米孔洞型藥物載體

12 基材

14 孔隙

16 藥物

18 蓋體

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種奈米藥物載體，特別是指一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體。

【先前技術】

目前已有許多的研究著重於孔洞型二氧化矽奈米結構並且將藥物分子填充於二氧化矽的孔洞之中，以發展成孔洞型二氧化矽奈米藥物載體。但在應用上，仍存在一些重要的問題，舉例來說：1.因孔洞型奈米藥物載體之孔洞是開放的，因此在運輸過程中很容易發生漏藥的情況；2.目前所發展的孔洞型奈米藥物載體雖可以植入或承載氧化鐵奈米粒子（通常用於當作磁共振造影的顯影劑，可是顯影效果不夠明顯），但並無法利用氧化鐵奈米粒子來控制藥物釋放；3.置於孔洞中的藥物分子雖可以利用其它作用，例如自然擴散，來釋放藥物，但對於藥物的控制釋放及釋放劑量並無法達到良好的控制。

有鑑於此，本發明遂針對上述習知技術之缺失，提出一種嶄新的具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，以有效克服上述之該等問題。

【發明內容】

本發明之主要目的在提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其利用磁性氧化鐵粒子完美包覆作為藥物載體之基材，以降低藥物的漏藥性。

本發明之另一目的在提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其利用外部磁場訊號控制給藥，可達到標靶投藥，控制藥物釋放，降低不必要的藥物劑量，降低對人體傷害。

本發明之再一目的在提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其利用外部磁場的大小變化，來控制磁性奈米粒子的移除，達到控制藥物釋放行為及釋放量。

本發明之又一目的在提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其所使用的磁性奈米粒子，可用以監測藥物載體及腫瘤或其他病態組織的位置。

為達上述之目的，本發明提供一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其包含有一具有數個孔隙的基材；至少一裝載於孔隙內的藥物；以及至少一用以封蓋上述孔隙的活動式蓋體，以將藥物儲藏於孔隙內，蓋體是由數個磁性奈米粒子所組成且能藉由一外部磁場操控移除。

本發明尚提出另一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其包含有一基材，其係具兩相的有機材料所組成；至少一油相藥物，其係與基材經微乳化後被包覆於基材內；以及至少一活動式蓋體，其係封圍基材，以將藥物儲藏於基材內，蓋體是由數個磁性奈米粒子所組成，且能藉由一外部磁場操控移除。

底下藉由具體實施例詳加說明，當更容易瞭解本發明之目的、技術內容、特點及其所達成之功效。

【實施方式】

本發明之精神所在是利用材料與藥物結合，形成一種具多功能性的藥物奈米載體，其除了具有控制釋放藥物與標靶癌細胞之功能外，還可以同步監測藥物釋放的情形。

本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體是利用一無機或有機之基材當作藥物裝載的載體，並使用具有磁敏感性的磁性奈米粒子包覆於基材表

面，以將藥物封圍起來。更者，磁性奈米粒子組構成一奈米膠囊，來將藥物完整的包覆。

如此一來，在未加磁場的情況下，奈米膠囊藥物自然釋放量將趨近於零，因此可大幅降低藥物，例如高毒性抗癌藥物，在體內的副作用。而當奈米膠囊抵達投藥位置時，例如腫瘤位置，可利用前述之磁性氧化鐵奈米粒子來當作磁振顯影的顯影劑，以偵測腫瘤細胞位置，進而可以利用外部的磁場刺激本發明之奈米孔洞型藥物子載體，來控制藥物的局部釋放，將藥物釋放於腫瘤位置，達到最佳的治療效果。

上述之基材可以使用無機材料，例如二氧化矽所組構成之具孔洞性基材，或者是兩極性之有機高分子，例如聚乙烯醇 (PVA)、聚苯乙烯磺酸鹽 (PSS)、聚丙烯氯化銨 (PAH) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 等。磁性奈米粒子之材質可以是三氧化二鐵 (Fe_2O_3)、四氧化三鐵 (Fe_3O_4)、氧化鐵鈷 (CoFe_2O_4)、錳鐵氧化物 (MnFe_2O_4)、氧化釷 (Gd_2O_3)。

請一併參閱第 1 (a) 圖與第 1 (b) 圖，其係各為本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體的第一實施例示意圖與本發明之奈米孔洞型藥物載體在外加磁場環境下釋放藥物的示意圖。如圖所示，本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體 10 包含有一基材 12，其係具數個孔隙 14 之二氧化矽奈米粒子；一載入於孔洞裡的藥物 16，其係 (S)-(+)-喜樹鹼 (camptothecin, CPT)；以及至少一封蓋於孔洞上的活動式蓋體 18，其係由氧化鐵奈米粒子所組成。蓋體 18 可藉由一外部磁場 20 來操控移除，以控制藥物 16 釋放。

此外，如圖所示，氧化鐵奈米粒子與二氧化矽奈米粒子間更包含有一化學鍵結單元，以提供依附能力，將氧化鐵奈米粒子覆蓋於二氧化矽奈米

粒子之孔洞上。此化學鍵結單元在本實施例中是使用一個一端接合於二氧化矽奈米粒子之氨基 (NH₃)，與一個一端接合於氧化鐵奈米粒子之羧酸基 (COOH) 共價鍵結而成。

接續，是製備上述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體的詳細製程步驟。首先，將十六烷基三乙基溴化銨 (Cetyltrimethylammonium bromide, CTAB) 溶解於水溶液當中，加熱至 80°C 溶解分散，並加入四乙氧基矽 (Tetraethylorthosilicate, TEOS)，3-丙胺三乙氧基矽烷 (3-aminopropyltrimethoxy silane, APTMS) 和氫氧化鈉 (Sodium hydroxide, NaOH)，攪拌反應 2 小時後，利用離心的方法收集白色沉澱物並且以甲醇/水比例約 1:1 清洗數次，再將以收集好的沉澱物溶於甲醇，並加鹽酸 (Hydrochloric acid, HCl)，攪拌反應 24 小時後，收集沉澱物即得到具孔洞性的二氧化矽奈米粒子，且表面修飾有氨基 (NH₃)。

本例以(S)-(+)-camptothecin (CPT) 抗癌藥物消滅癌細胞，將藥物分子與該孔洞性二氧化矽混合溶於二甲基亞楓 (Dimethyl sulfoxide, DMSO) 後，利用真空抽乾的方式，將 DMSO 去除，使藥物分子載入二氧化矽的孔洞裡。

最後加入利用經內消旋-2,3-二巯基丁二酸 meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 改質的氧化鐵奈米粒子和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亞胺 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) 交連劑並溶於去離子水中，攪拌反應 24 小時後，即得可移除式奈米蓋包覆於孔洞性載體奈米結構，如第 1 (a) 圖所示。

上述經 meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) 改質的氧化鐵奈米粒子將可使氧化鐵奈米粒子表面帶有硫醇基 (HS)。此外，上述之此製程為室

溫下即可合成，不會造成對於藥物活性的破壞。

請一併參閱第 2 圖之 (a)、(b) 與 (c) 圖。第 2 圖之 (a) 圖是本發明所製得之具孔洞性之二氧化矽奈米粒子的穿透式電子顯微鏡影像，第 2 圖之 (b) 是本發明所使用之氧化鐵奈米粒子的穿透式電子顯微鏡影像，第 2 圖之 (c) 是本發明所製得之奈米孔洞型藥物載體之穿透式電子顯微鏡影像。由電子顯微鏡分析所顯示，氧化鐵奈米粒子成功的包覆於二氧化矽奈米載體表面上。

請一併參閱第 3 圖之 (a)、(b) 與 (c)，其係在結構鑑定方面，我們利用大角度和小角度 X 光繞射儀 (X-ray diffraction intensity, XRD) 來鑑定，如圖所示，具孔洞性二氧化矽奈米球於小角度 XRD 下，在兩倍角度等於 2.3° 、 3.9° 、 4.3° 有吸收峰，而表面覆蓋可移除式氧化鐵奈米的孔洞型二氧化矽藥物載體，在兩倍角度等於 2.3° 、 3.9° 、 4.3° 處無吸收峰，表示孔洞性二氧化矽表面完美包覆氧化鐵奈米球，而在大角度的 XRD 中顯現出氧化鐵奈米球的特徵吸收峰。探討本發明有良好的磁敏感特性，我們藉由超導量子干涉儀測量 (Superconducting quantum interference device, SQUID)，如第 3 圖 (c) 所示，本發明之奈米孔洞型藥物載體具有良好的超順磁性和磁敏感特性。

在藥物釋放檢測方面，我們選用 (S)-(+)-camptothecin (CPT) 抗癌藥物載入於本發明之二氧化矽藥物載體中，利用洗淨的方法將沒有包覆於內的藥物分子除去，達到優越的包覆效果，並不容易釋放的特性。利用 UV-vis 測量 (S)-(+)-camptothecin (CPT)，於 366nm 處會最大值的吸收峰，利用此吸收值來換算 CPT 藥物釋放的濃度。請參閱第 4 圖所示，在尚未施加外部

磁場時，藥物分子可以被完善的包覆，可視為用於長期（long-term）包覆藥物的系統。然而，在外加磁場 1 分鐘後，藥物分子的吸收峰（366nm）明顯的出現吸收值了，表示藥物在經由短時間的磁場刺激後，可達快速反應，迅速的釋放出來，然而將外加磁場關閉之後，此藥物載體依然會緩慢的釋放藥物直到平衡，這是由於給予外加磁場後，本發明之奈米孔洞型藥物載體表面部分的氧化鐵奈米粒子因受磁場的刺激而脫落，氧化鐵奈米粒子脫落後使得基材的表面外漏，藥物分子即由孔洞內釋放出來，而未脫落的氧化鐵奈米粒子則持續包覆著基材的表面，防止其他藥物釋放出來。

給予外部磁場由 1，3 到 5 分鐘，CPT 藥物分子釋放量也會隨之逐漸的增加，而這種增加為階段式，換句話說也就是可藉由磁場時間的操控而改變釋放量。

為了進一步了解釋放量與表面脫落的奈米氧化鐵之關係，我們測量了磁場刺激時間與表面氧化鐵的損失量、單顆載體表面氧化鐵數量和單顆載體表面外露的面積（氧化鐵未佔據的面積），如第 5 圖之（a）、（b）與（c）所示，由此即可得知磁場刺激的時間與載體表面氧化鐵所脫落的未覆蓋表面積和藥物釋放量的關係，藉由磁場的時間控制即可換算得知藥物釋放量。

請參閱第 6 圖，其係以有機物作為基材來製備本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體的製備流程圖。如圖所示，本發明之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體 22（後續在圖示中簡稱 SAIO）包含有一基材 24，其係同時具親水端與親油端之兩相高分子所構成，例如聚乙烯醇（PVA）；一油相的藥物 26，例如 ibuprofen（IBU），其係與聚乙烯醇的親油端接合，經微乳化後包覆於聚乙烯醇基材內；以及至少一氧化鐵奈米粒子 28，其係藉由電荷

吸引於聚乙烯醇基材 24 表面上，形成蓋體，將聚乙烯醇基材包覆，甚至形成一氧化鐵奈米粒子膠囊。奈米粒子 28 可藉由磁場來移除，以控制藥物釋放。

此實施例的製程方式是首先將 PVA 高分子) 溶於水溶液當中，配製 2wt% 的濃度，再將油相藥物分子溶於 2ml 氯仿 (CHCl_3) 中，將 5ml 的 2wt% PVA 和 2ml 藥物分子均勻混和，利用超音波打碎機使溶液乳化，並且溶液會慢慢轉變為淺褐色，使用超音波打碎機兩分鐘後，將溶液放於加熱板上，加熱至 60°C ，使多於的有機相溶劑 (CHCl_3) 蒸發，等到多於的有機溶劑去除後，以去離子水清洗數次，最後加入氧化鐵奈米粒子吸附架接於 PVA 有機材料表面，即可得利用以 PVA 有機材料當作基材的高分子有機材料/氧化鐵奈米粒子之核殼奈米藥物載體結構。

請一併參閱第 7 圖 (a)、(b)、(c) 與 (d)。由電子顯微鏡分析所顯示與藉由晶體結構的分析，可以明顯觀察到氧化鐵奈米粒子的確包覆 PVA 高分子。

在結構鑑定方面，利用粒徑統計分析儀測量氧化鐵奈米粒子和本發明之奈米孔洞型藥物載體，第 7 圖 (c) 與第 7 圖 (d) 所示，氧化鐵奈米粒子的粒徑大小大約是 4.8nm，而本發明之奈米孔洞型藥物載體粒徑大小大約是 76.7nm，由圖中可以發現其粒徑分佈非常集中，代表此方法所製備的奈米粒子大小是非常的一致。

第 8 圖中利用大角度 X 光繞射儀去鑑定本發明之奈米孔洞型藥物載體結構，氧化鐵奈米粒子於 X 光繞射的吸收峰和本發明之奈米孔洞型藥物載體結構皆一致，代表基材確實被氧化鐵奈米粒子包覆於其中。

在藥物釋放檢測方面，我們選用 ibuprofen (IBU) 藥物包入於本發明之奈米孔洞型藥物載體結構中，利用洗淨的方法將沒有包覆於內的藥物分子除去，以確認後續藥物釋放的評估。我們藉由 UV-vis 測量 ibuprofen (IBU)，於 264nm 處會最大值的吸收峰，來換算 IBU 藥物釋放的濃度。如第 9 圖所示，在尚未施加外部磁場給此以 PVA 有機材料作為基材之奈米孔洞型藥物載體結構之前，藥物分子被包覆於奈米氧化鐵所組構成的膠囊當中，雖有非常微量的藥物，這可能是因為外界濃度相差太大的原因，幾乎可以忽略此外露的量。

同時為了進一步比較氧化鐵奈米粒子所組構成的蓋體的重要，以 PVA 有機材料來包覆藥物分子，但沒有進一步在表面包覆氧化鐵殼層，以做對照，結果發現藥物分子不斷釋出。這表示在 PVA 有機材料的表面鍵結氧化鐵奈米粒子，以形成包覆層，的確可以達到抑制藥物輕易釋出。

然而，在外加磁場 1 分鐘後，藥物分子的吸收峰 (264nm) 明顯的出現。這表示當吸收磁場的刺激而造成 PVA 高分子的結構不穩固，會促使氧化鐵奈米粒子脫落後，藥物分子可經由高分子基材孔洞內迅速的釋放出來。而當給予外部磁場由 1, 2 到 4 分鐘等不同時間，IBU 藥物分子釋放量也會隨之逐漸的增加，而這種增加為階段式，換句話說也就是可藉由磁場時間的操控而改變釋放量。然而當將外加磁場關閉之後，此藥物載體依然會微量緩慢的釋放藥物直到平衡，這與 PVA 有機高分子載體結構，受磁效應所產生的影響有關。

唯以上所述者，僅為本發明之較佳實施例而已，並非用來限定本發明實施之範圍。故即凡依本發明申請範圍所述之特徵及精神所為之均等變化

或修飾，均應包括於本發明之申請專利範圍內。

【圖式簡單說明】

第 1 (a) 圖為本發明之奈米孔洞型藥物載體的第一實施例示意圖。

第 1 (b) 圖為本發明之第一實施例之奈米孔洞型藥物載體在外加磁場環境下釋放藥物的示意圖。

第 2 圖 (a) 是本發明所製得之第一實施例之基材的穿透式電子顯微鏡影像。

第 2 圖 (b) 是本發明所使用之氧化鐵奈米粒子的穿透式電子顯微鏡影像。

第 2 圖 (c) 是本發明所製得之第一實施例之奈米孔洞型藥物載體之穿透式電子顯微鏡影像。

第 3 圖 (a)、(b) 與 (c) 是各為本發明之第一實施例之奈米孔洞型藥物載體在小角度、大角度下的 X 光繞射強度與超導量子干涉儀測量所得的磁滯曲線。

第 4 圖是本發明之第一實施例之奈米孔洞型藥物載體在施予外加磁場刺激 0、1、3 和 5 分鐘後的藥物釋放情況。

第 5 圖之 (a)、(b) 與 (c) 是本發明之第一實施例之奈米孔洞型藥物載體在施予外加磁場刺激 1、3 和 5 分鐘後的穿透式電子顯微鏡影像。

第 6 圖是以有機物作為基材來製備本發明之第二實施例之奈米孔洞型藥物載體的製備流程圖。

第 7 圖 (a) 與 (b) 分別是氧化鐵奈米粒子與本發明之第二實施例之奈米孔洞型藥物載體的穿透式電子顯微鏡影像。

第 7 圖 (c) 與 (d) 分別是氧化鐵奈米粒子與本發明之第二實施例之奈米孔洞型藥物載體的粒徑統計。

第 8 圖是本發明之第二實施例之奈米孔洞型藥物載體結構之大角度 X 光繞射儀。

第 9 圖是本發明之第二實施例之奈米孔洞型藥物載體在施予外加磁場刺激 0、1、2 和 4 分鐘後的藥物釋放情況。

【主要元件符號說明】

- 10 奈米孔洞型藥物載體
- 12 基材
- 14 孔隙
- 16 藥物
- 18 蓋體
- 20 外部磁場
- 22 奈米孔洞型藥物載體
- 24 基材
- 26 藥物
- 28 氧化鐵奈米粒子

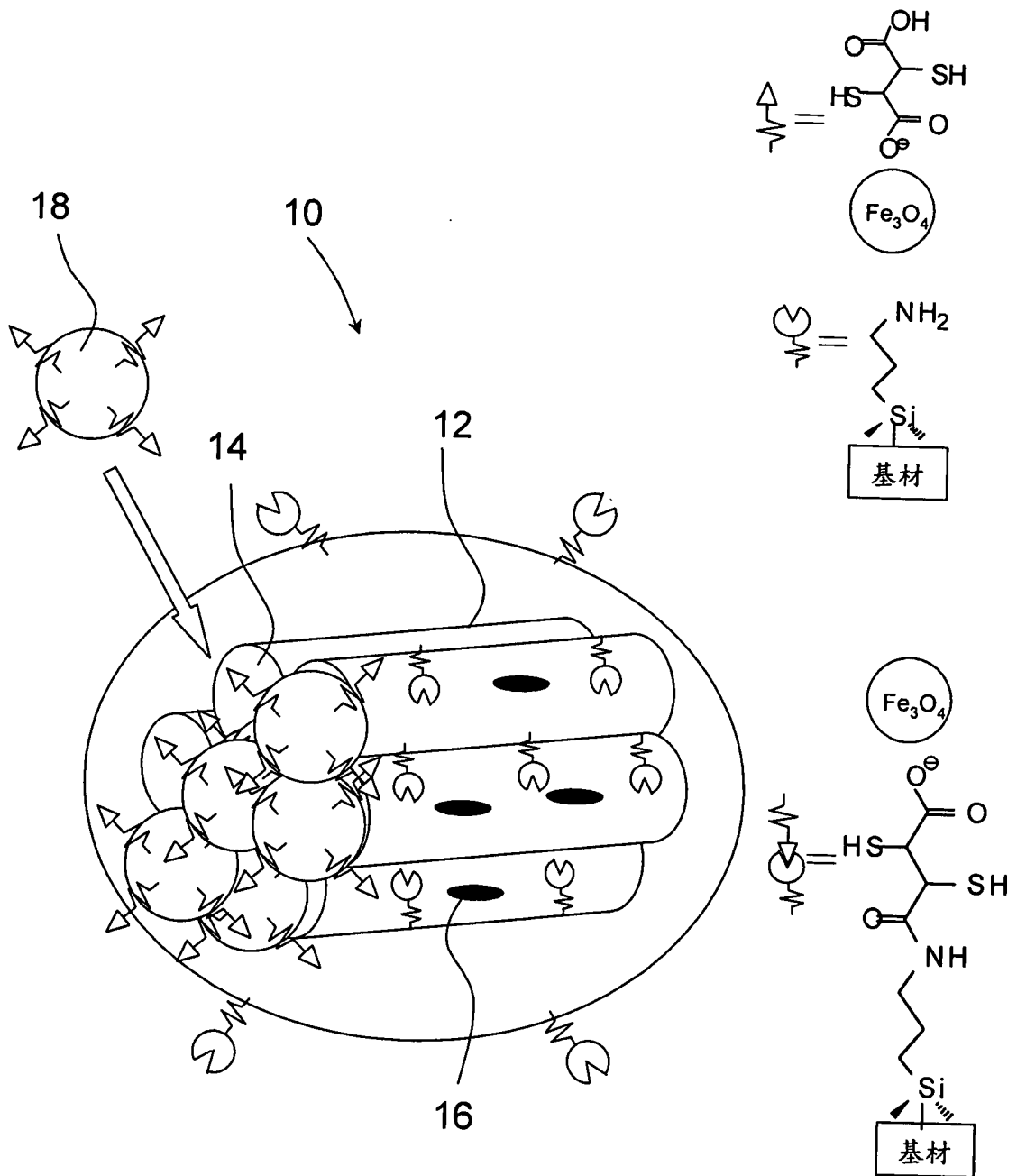
七、申請專利範圍：

1. 一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其包含有：
 - 一基材，其具有數個孔隙；
 - 至少一藥物，其係裝載於該孔隙內；以及
 - 至少一活動式蓋體，其係封蓋該孔隙，以將該藥物儲藏於該孔隙內，該蓋體是由數個磁性奈米粒子所組成且能藉由一外部磁場操控移除。
2. 如請求項 1 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其中該基材之材質為二氧化矽，該磁性奈米粒子為氧化鐵，該基材與該磁性奈米粒子間藉由化學鍵鍵結。
3. 如請求項 1 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其藉由該外部磁場操控該蓋體，以使該藥物形成持續釋放、階段型釋放或突發型釋放之不同的藥物釋放模式。
4. 如請求項 1 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其中該基材之材質為二氧化矽，該基材之大小為 20 奈米~5000 奈米，該孔隙的大小為 1 奈米~30 奈米，該磁性奈米粒子為四氧化三鐵且大小為 5 奈米~50 奈米。
5. 如請求項 1 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其中該磁性奈米粒子之材質是三氧化二鐵 (Fe_2O_3)、四氧化三鐵 (Fe_3O_4)、氧化鐵鈷 (CoFe_2O_4)、錳鐵氧化物 (MnFe_2O_4) 或氧化釷 (Gd_2O_3)。
6. 一種具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其包含有：
 - 一基材，其係具兩相的有機材料所組成；
 - 至少一油相藥物，其係與該基材經微乳化後被包覆於該基材內；以及
 - 至少一活動式蓋體，其係封圍該基材，以將該藥物儲藏於該基材內，該

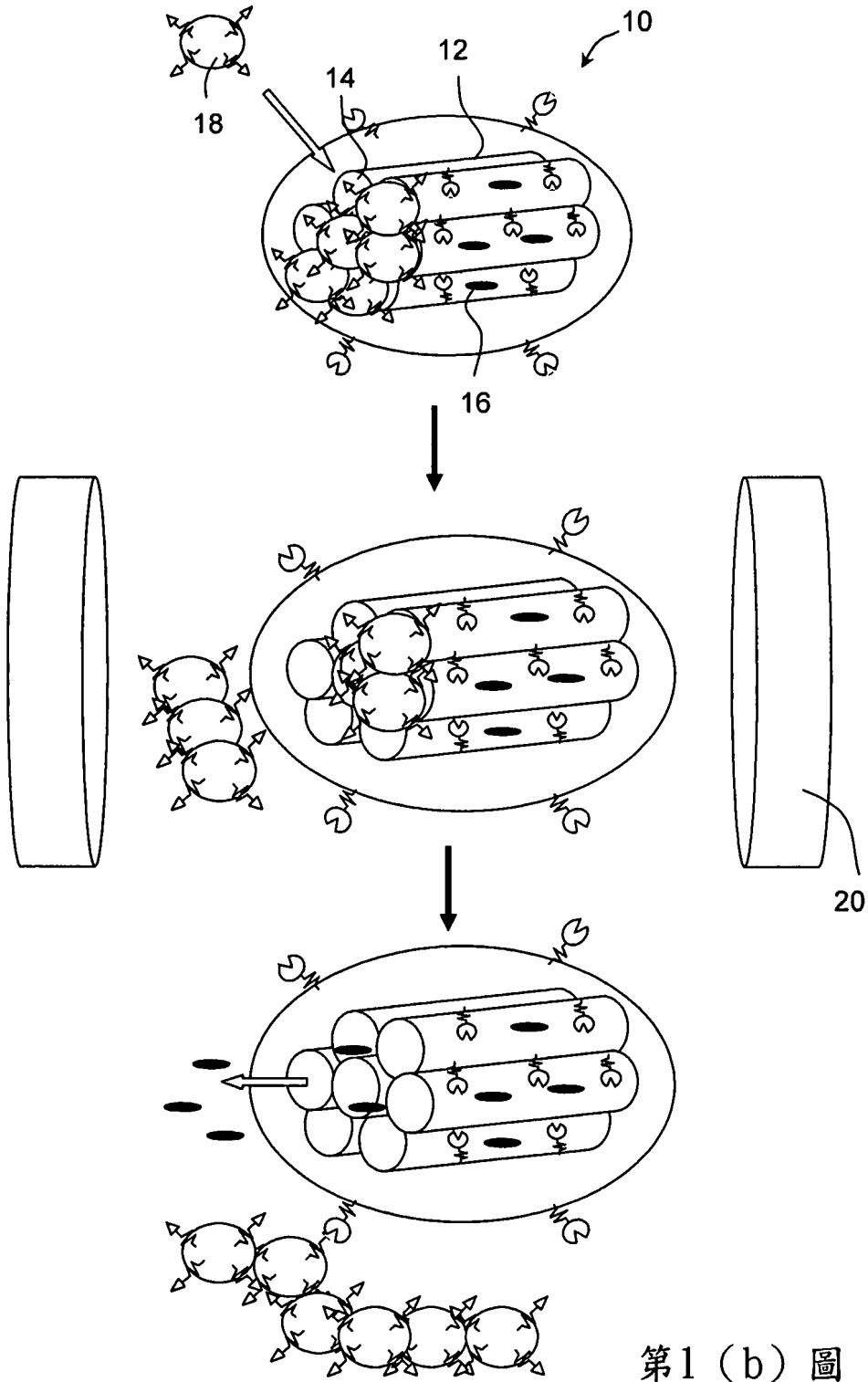
蓋體是由數個磁性奈米粒子所組成且能藉由一外部磁場操控移除。

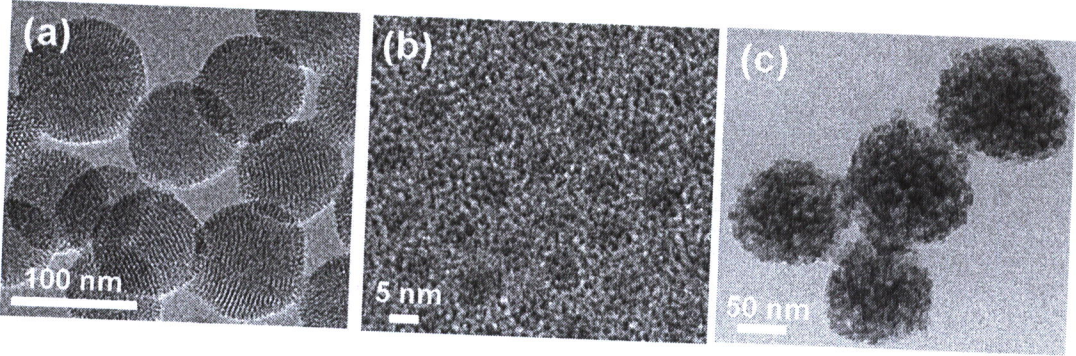
7. 如請求項 6 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其中該基材之材質為聚乙烯醇 (PVA)、聚苯乙烯磺酸鹽 (PSS)、聚丙烯氯化銨 (PAH) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)，該磁性奈米粒子為三氧化二鐵 (Fe_2O_3)、四氧化三鐵 (Fe_3O_4)、氧化鐵鈷 (CoFe_2O_4)、錳鐵氧化物 (MnFe_2O_4) 或氧化釷 (Gd_2O_3)，該基材與該磁性奈米粒子間藉由電荷吸引架接。
8. 如請求項 6 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其藉由該外部磁場操控該蓋體，以使該藥物形成持續釋放、階段型釋放或突發型釋放之不同的藥物釋放模式。
9. 如請求項 6 所述之具磁控制之奈米孔洞型藥物載體，其中該基材之材質為聚乙烯醇時，該基材的大小為 10 奈米~5000 奈米，該磁性奈米粒子為四氧化三鐵 (Fe_3O_4) 且大小為 5 奈米~50 奈米。

八、圖式：

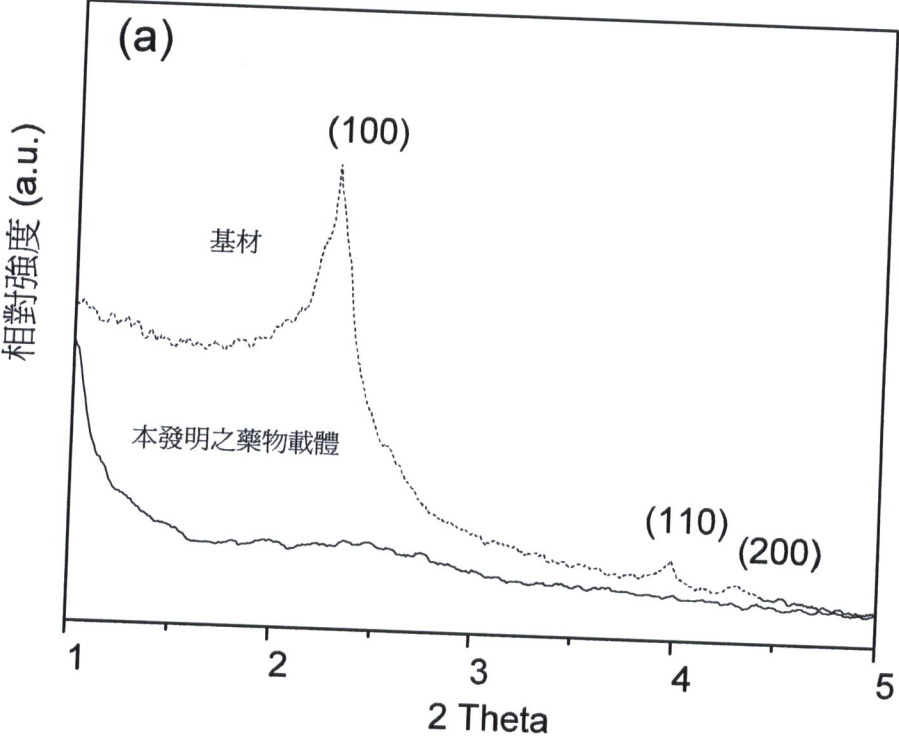


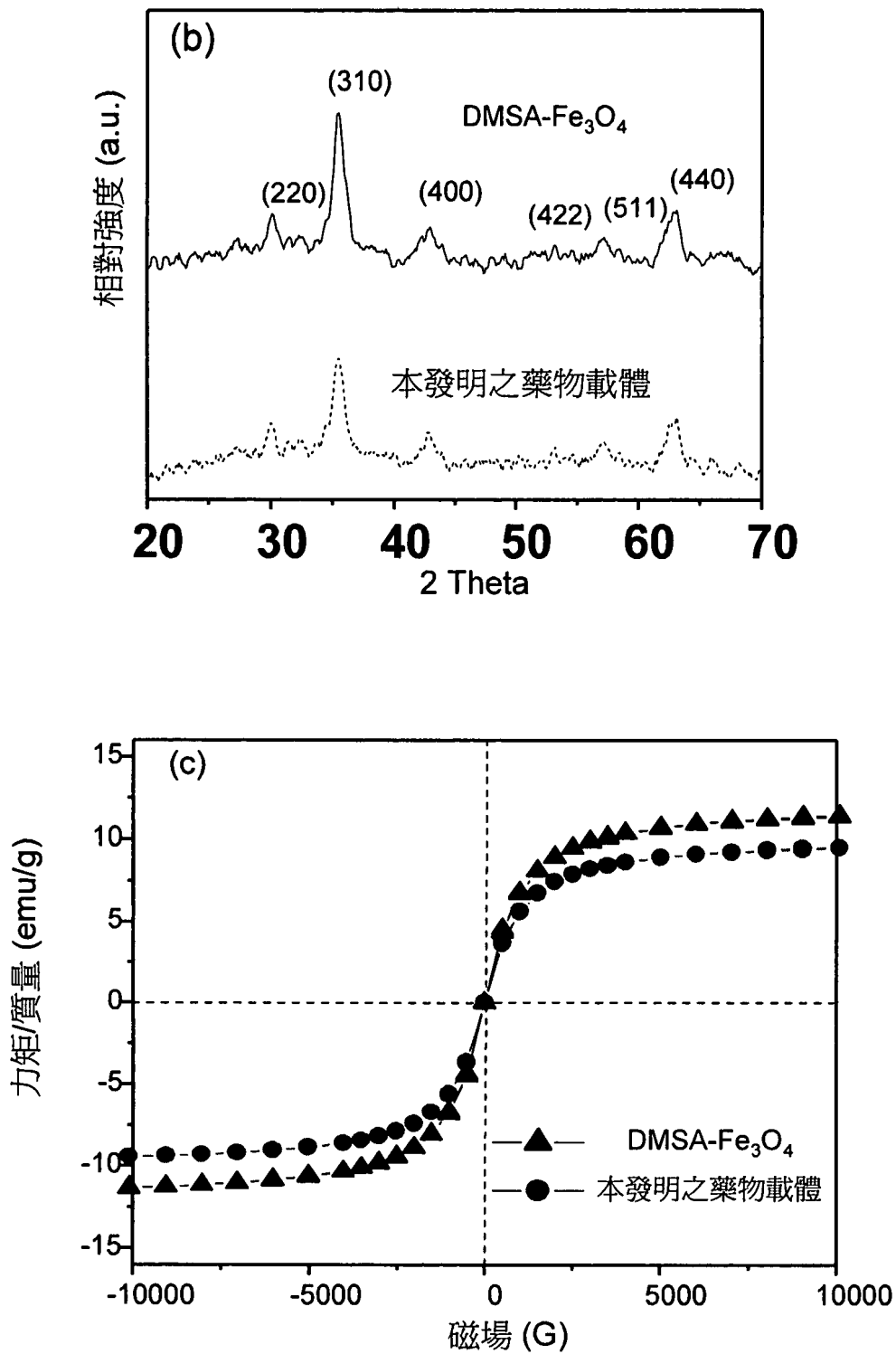
第1(a)圖

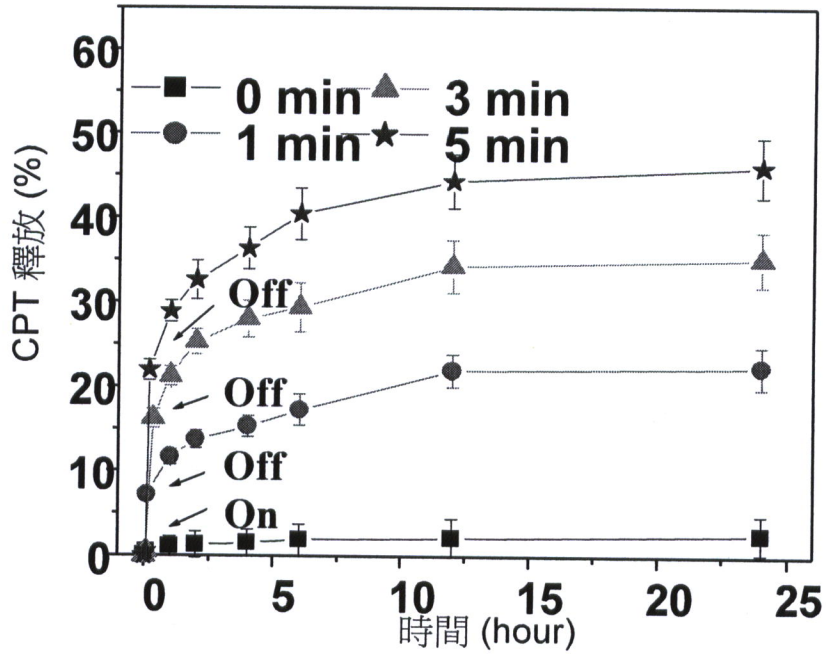




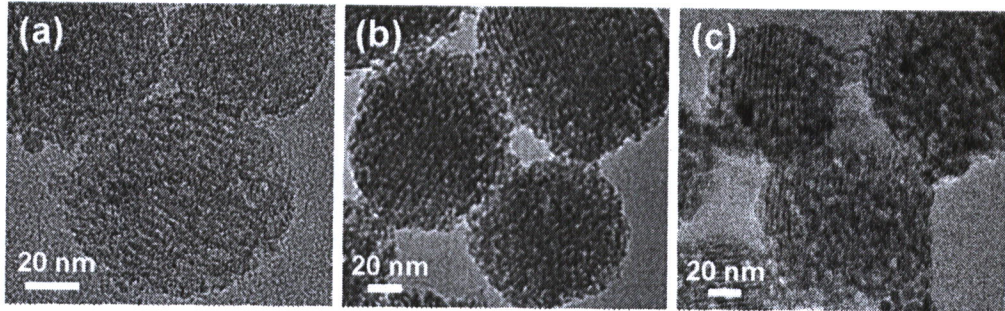
第2圖



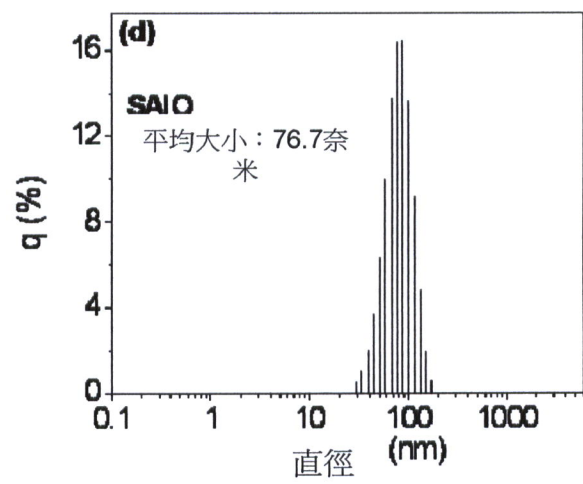
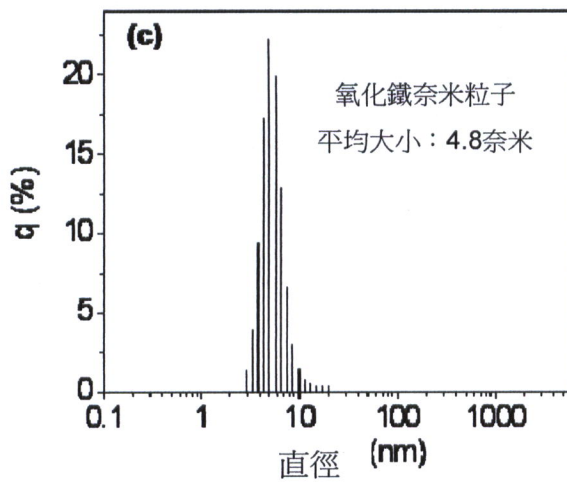
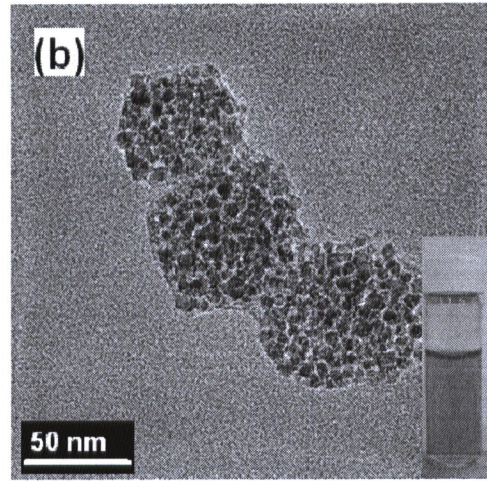
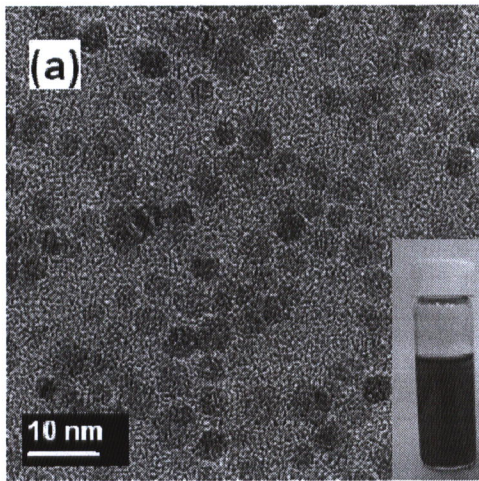
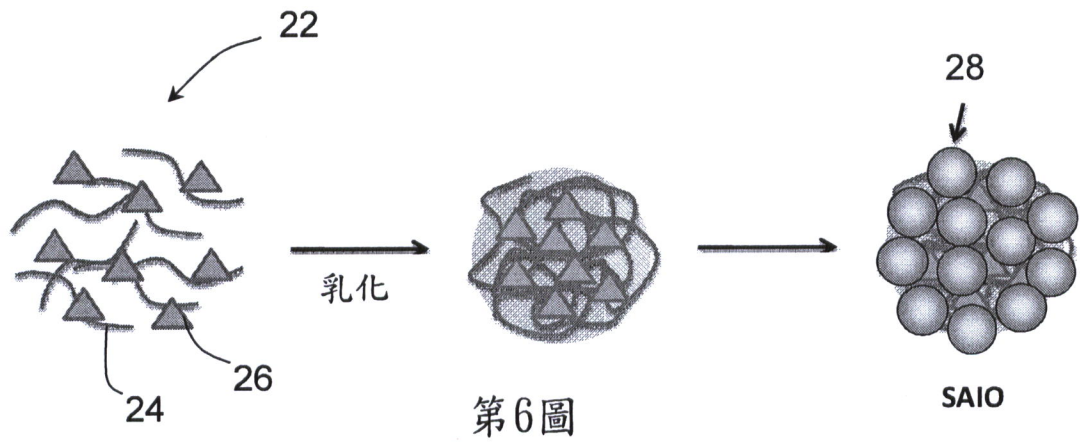




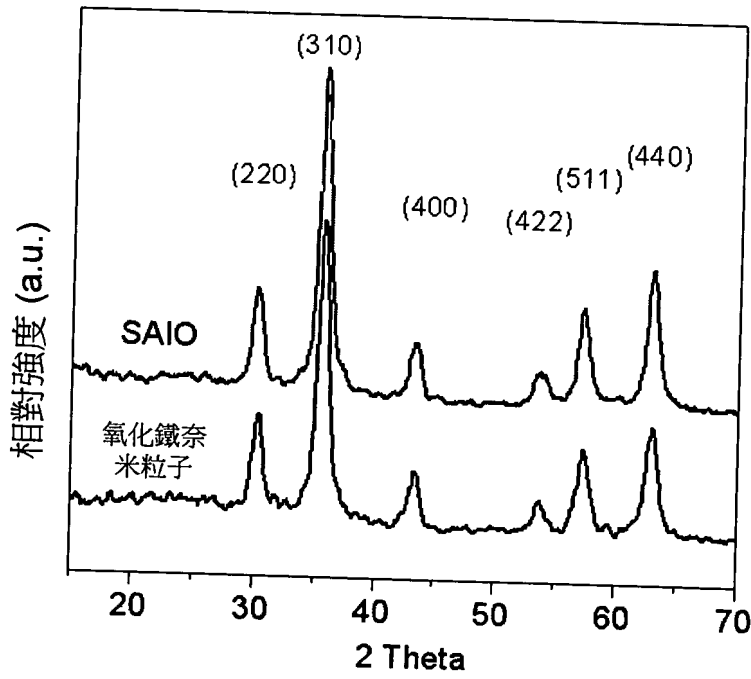
第4圖



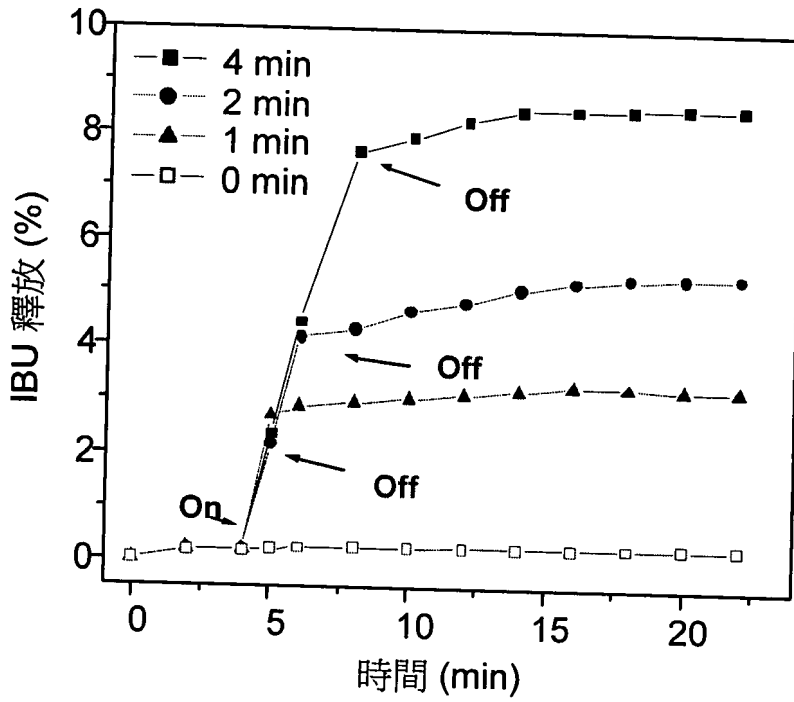
第5圖



第7圖



第8圖



第9圖