



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107365316 B

(45)授权公告日 2019.07.26

(21)申请号 201710644959.2

A61P 25/08(2006.01)

(22)申请日 2017.08.01

A61P 25/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107365316 A

(56)对比文件

CN 103980198 A,2014.08.13,全文.

CN 106397437 A,2017.02.15,全文.

(43)申请公布日 2017.11.21

Xiaoqiang Ma et al..The Lycopodium alkaloids.《Nat.Prod.Rep.》.2004,第21卷第752-772页.

(73)专利权人 中国科学院昆明植物研究所
地址 650201 云南省昆明市蓝黑路132号

Juan He et al..Lycojapodine A, a Novel Alkaloid from Lycopodium japonicum.《Org.Lett.》.2009,第11卷(第6期),第1397-1400页.

(72)发明人 赵勤实 杨建 张治军 年寅

Atsushi Nakayama et al..First Asymmetric Total Syntheses of Fawcettimine-Type Lycopodium Alkaloids, Lycoposerramine-C and Phlegmariurine-A.《Org.Lett.》.2009,第11卷(第23期),第5554-5557页.

(74)专利代理机构 昆明协立知识产权代理事务所(普通合伙) 53108

代理人 旃习涵

审查员 朱亚莉

(51)Int.Cl.

C07D 491/20(2006.01)

A61K 31/407(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

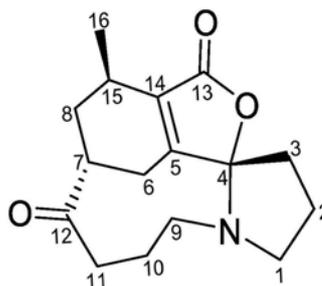
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

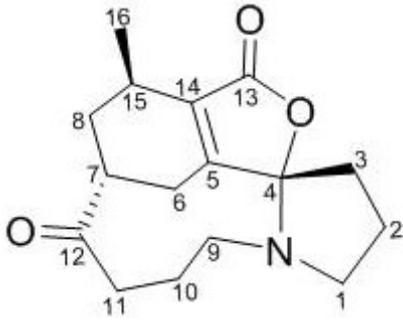
石松生物碱lycoplanineA及其药物组合物与其制备方法和应用

(57)摘要

本发明提供一个具有6/9/5/5环系新颖骨架石松类生物碱lycoplanine A及其药用盐,其制备方法,以其为有效成分的药物组合物,它们在制备治疗或预防帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病药物中的应用.Lycoplanine A是一个效果显著的T型钙离子通道抑制剂,可用于治疗或预防帕金森病,疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病,同时具有神经保护作用。



1. 下述结构式所示的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐,



Lycoplanine A。

2. 根据权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐,其特征在于所述的药用盐是指药学上可接受的盐,其为与有机酸或无机酸形成的盐,所述的有机酸为柠檬酸、马来酸、富马酸,所述的无机酸为盐酸、硫酸、磷酸。

3. 包含权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松生物碱和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物为微粒给药系统,剂型为片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂。

5. 权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐在制备治疗或预防帕金森病或具有神经保护作用的药物中的应用。

6. 权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐在制备治疗或预防中枢或外周神经性疾病的药物中的应用。

7. 权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐在制备治疗或预防疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫的药物中的应用。

8. 权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A或其药用盐在制备T型钙离子通道抑制剂中的应用。

9. 权利要求1所述的6/9/5/5骨架石松类生物碱lycoplanine A的制备方法,取扁枝石松干燥全草,粉碎后用60%工业乙醇/水混合溶剂,室温下冷浸提取三次,合并提取液,减压蒸馏浓缩除去有机溶剂后得浸膏,将该粗提物分配于pH=1的盐酸水溶液中,再用乙酸乙酯萃取三次,以除去大部分非生物碱成分;萃取后的水溶性部分用饱和碳酸钠溶液调节pH值到10,然后用氯仿充分萃取3次,得到总的生物碱浸膏,将该浸膏用聚酰胺拌样,晾干后装柱,层析柱则选用MCI反相柱,连接中压液相色谱仪,选用甲醇/水梯度洗脱,各流份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.01-05,Fr.02经高速逆流色谱仪制备,各流份减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到3个组分Fr.0201-0203,Fr.0201经硅胶柱层析,洗脱系统为氯仿/甲醇,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到4个组分Fr.020101-020104;Fr.020103经硅胶柱层析,分离得到化合物lycoplanine A。

石松生物碱lycoplanineA及其药物组合物与其制备方法和应用

技术领域：

[0001] 本发明属于药物技术领域，具体地涉及一类新颖骨架石松生物碱类化合物lycoplanine A及其类似物，其药学上可接受的盐，其制备方法，含有该类化合物的药物组合物及植物提取物，以及该类化合物及其药物组合物和提取物在制备T型钙离子通道抑制剂药物中、在制备治疗或预防帕金森病，疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病，或具有神经保护作用等药物中的应用。

背景技术：

[0002] 电压门控性钙通道(Voltage-gating calcium channel, VGCC)首次由Fatt等于1953发现。按照电生理特性将其分为低电压依赖型和高电压依赖型；按照药理学及生物物理学特性将其分为T、L、N、P/Q和R型。电压门控型钙通道激活，细胞外钙快速内流，钙离子普遍存在于细胞内对细胞功能发挥重要作用，如细胞的收缩、增殖、分泌、代谢、凋亡、神经元兴奋性、酶活性等，还起第二信使作用。

[0003] 脊椎动物中，T型钙通道家族包括3个不同的 $\alpha 1$ 亚基基因：CACNA1G、CACNA1H、CACNA1I，分别编码 $\alpha 1G$ 、 $\alpha 1H$ 、和 $\alpha 1I$ ，从而构成了 $Ca_v 3.1$ 、 $Ca_v 3.2$ 和 $Ca_v 3.3$ 3种T型钙通道亚型。3种 $Ca_v 3$ 亚基产生的电流称为T型也叫低电压激活钙电流。T型钙电流有特异性的生物物理特性，同时表达 $Ca_v 3.1$ 和 $Ca_v 3.2$ 亚型产生的T型钙电流，与在天然细胞如神经元细胞和心肌细胞中记录到的T型电流高度相似。

[0004] 钙通道抑制剂在高血压病等心血管疾病的治疗中占据重要地位。目前临床应用的主要为L型钙通道阻滞剂，作用较单一。对T型钙通道抑制剂的研究进展提示，T型钙通道抑制剂或兼具T通道抑制作用的多重钙通道抑制剂除具有优于传统钙通道抑制剂的降压作用外，尚具有其他多种药理作用，如降低心肌自律性、抗心肌重塑、保护肾功能、抗交感神经等药理作用，尤其以对心血管的药理作用和对肾的保护作用备受关注。这些药理作用表明T型钙通道抑制剂作为一种备选的新型药物，可能有着比较广阔的前景，提示我们应进一步加强对其作用机制及安全性方面的深入研究，以推动T型钙通道抑制剂的开发与应用。

[0005] 目前，以维拉帕米、地尔硫卓和硝苯地平为代表的L型钙通道抑制剂已广泛应用于临床，而以米贝地尔(mibefradil)为代表的选择性T型钙通道抑制剂曾经被美国FDA批准用于临床。但是目前已上市的钙通道阻滞剂中，尚缺乏较成熟的特异性T型钙通道抑制剂。因此，探索和发现更多具有型钙通道抑制剂活性的化合物，开发出较成熟的特异性T型钙通道抑制剂显然具有广泛的应用前景。

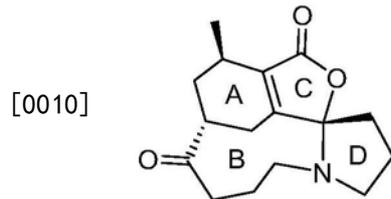
[0006] 现有技术中未见有一个新颖骨架石松生物碱类化合物lycoplanine A及其类似物，其药学上可接受的盐的报道，也没有其制备方法，含有该类化合物的药物组合物及植物提取物，以及该类化合物及其药物组合物和提取物在制备T型钙离子通道抑制剂药物中、在制备治疗或预防帕金森病，疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病，或具有神经保护作用等药物中的应用的报道。

发明内容：

[0007] 本发明的目的在于：提供一个新颖骨架石松生物碱类化合物lycoplanine A及其类似物，其药学上可接受的盐，其制备方法，含有该类化合物的药物组合物及植物提取物，以及该类化合物及其药物组合物和提取物在制备T型钙离子通道抑制剂药物中、在制备治疗或预防帕金森病，疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病，或具有神经保护作用等药物中的应用。

[0008] 本发明的上述目的是通过如下的技术方案得以实现的：

[0009] 下述结构式所示的6/9/5/5环系新颖骨架石松类生物碱lycoplanine A及其药用盐，



[0011] Lycoplanine A是一个结构新颖的C₁₆N石松生物碱，其结构特征为A环和B环形成一个不常见的10-甲基-3-氮杂二环[6.3.1]十一烷的结构单元，同时C环和D环形成一个天然产物中更为罕见的1-氧-6-氮杂螺[4.4]-壬烷的螺环结构。

[0012] 如上所述化合物的药用盐，是指药学上可接受的盐，包括与有机酸或无机酸形成的盐，所述的有机酸为柠檬酸、马来酸、富马酸等，所述的无机酸为盐酸、硫酸、磷酸等。以及锂，钠、钾等碱金属，钙、镁等碱土金属，赖氨酸等碱性氨基酸成的盐。

[0013] 石松生物碱是从石松类植物及其近缘亲属植物中分离得到的结构相似，具有相同生源的结构独特且变化多样的天然生物碱。本发明对石松科石松属植物扁枝石松中的石松生物碱类成分进行系统的研究，利用多种分离纯化手段，包括正相硅胶柱层析，反相中压或者高压液相色谱等方法，从中获得了一个具有6/9/5/5环系新颖骨架石松类生物碱lycoplanine A。之后，对分离得到的该化合物进行T型钙离子通道抑制活性筛选。发现化合物lycoplanine A显示出明显的抑制T型钙离子通道活性，为新的植物来源的T型钙离子通道抑制化合物，可用于制备T型钙离子通道抑制剂。

[0014] 本发明另外还提供了所述的石松生物碱类化合物及其类似物或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防帕金森病，疼痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病，或具有神经保护作用等药物中的应用。以及，所述的石松生物碱类化合物及其类似物或其药学上可接受的盐在制备T型钙离子通道抑制剂中的应用。

[0015] 本发明提供了所述的石松生物碱类化合物的方法，取石松科石松属植物全草，经干燥、粉碎后，用60%乙醇/水冷浸充分提取；将提取浸膏加入1%盐酸/水溶液混悬后，其水溶性部分用饱和碳酸钠水溶液调节pH值到10，然后用氯仿充分萃取；氯仿部分反复用硅胶、Sephadex LH-20、RP-18及高效液相色谱法HPLC分离纯化方法，再结合生物碱TLC检测方法得石松生物碱类化合物。

[0016] 本发明还提供了具体的制备所述的石松生物碱类生物碱lycoplanine A的方法，取扁枝石松干燥全草，粉碎后用60%工业乙醇/水混合溶剂，室温下冷浸提取三次，合并提取液，减压蒸馏浓缩除去有机溶剂后得浸膏，将该粗提物分配于pH=1的盐酸水溶液中，再

用乙酸乙酯萃取三次,以除去大部分非生物碱成分;萃取后的水溶性部分用饱和碳酸钠溶液调节pH值到10,然后用氯仿充分萃取3次,得到总的生物碱浸膏。将该浸膏用聚酰胺拌样,晾干后装柱,层析柱则选用MCI反相柱,连接中压液相色谱仪,选用甲醇/水梯度洗脱,各流份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.01-05。Fr.02经高速逆流色谱仪(HSCCC,型号为TEB-5000A)制备,各流份减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到3个组分Fr.0201-0203。Fr.0201经硅胶柱层析,洗脱系统为氯仿/甲醇,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到4个组分Fr.020101-020104。Fr.020103经硅胶柱层析,分离得到化合物lycoplanine A。

[0017] 本发明此外还提供了包含6/9/5/5新颖骨架石松生物碱和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0018] 本发明的6/9/5/5环系新颖骨架石松类生物碱lycoplanine A及其药物组合物可以是任何合适形式,例如固体,半固体,液体或气溶胶形式。一般情况下,药物含有本发明的化合物或提取物作为活性成分,与适合外部,肠道,或肠胃外给药的有机或无机载体或赋形剂混合。活性成分可以是复方的,例如,与常规无毒药学可接受载体和/或赋形剂制成片剂、丸剂、胶囊等和其他适合的使用形式。在组合物中使用的药学可接受载体包括,例如,水、葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶等和适合在制备固体、半固体、液体或气溶胶形式的制剂中使用的其他载体。组合物可以另外含有稳定剂,增稠剂,和/或着色剂和香料。

[0019] 本发明的6/9/5/5环系新颖骨架石松类生物碱lycoplanine A及其药学上可接受的盐及配糖体可经口或不经过口给药,给药量因药物不同而各有不同,对成人来说,每天1-100mg较合适。

[0020] 经口服给药时,首先使化合物与常规的药用辅剂如赋形剂、解剂、黏合剂、润滑剂、抗氧化剂、包衣剂、着色剂、芳香剂、表面活性剂等混合,将其制成颗粒剂、胶囊、片剂等形式给药;非经口给药时可以注射液、输液剂或栓剂等形式给药。制备上述制剂时,可使用常规的制剂技术。

附图说明:

[0021] 图1为本发明的石松生物碱类化合物lycoplanine A的结构示意图;

[0022] 图2为本发明的石松生物碱类化合物lycoplanine A的单晶X衍射结构示意图;

[0023] 图3为本发明的石松生物碱类化合物lycoplanine A的制备方法流程图。

具体实施方式:

[0024] 下面结合附图,用本发明的实施例来进一步说明本发明的实质性内容,但并不以此来限定本发明。根据本发明的实质对本发明进行的改进都属于本发明的范围。

[0025] 实施例1:

[0026] 石松生物碱类化合物lycoplanine A的制备方法及其结构鉴定:

[0027] 分离流程:取扁枝石松干燥全草(30kg),粉碎后用60%工业乙醇/水混合溶剂,室温下冷浸提取三次,合并提取液,减压蒸馏浓缩除去有机溶剂后得浸膏(6.5kg),将该粗提物分配于pH=1的盐酸水溶液中,再用乙酸乙酯萃取三次,以除去大部分非生物碱成分;萃取后的水溶性部分用饱和碳酸钠溶液调节pH值到10,然后用氯仿充分萃取3次,得到总的生

物碱浸膏 (60g)。将该浸膏用聚酰胺拌样,晾干后装柱,层析柱则选用MCI反相柱,连接中压液相色谱仪,选用甲醇/水梯度洗脱,各流份经减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到5个组分Fr.01-05。Fr.02 (10g)经高速逆流色谱仪 (HSCCC, 型号为TEB-5000A) 制备,各流份减压蒸馏浓缩后,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到3个组分Fr.0201-0203。Fr.0201 (1.6g)经硅胶柱层析,洗脱系统为氯仿/甲醇,经TLC检识,根据主斑点予以合并,得到4个组分Fr.020101-020104。Fr.020103 (200mg)经反复硅胶柱层析,分离得到化合物lycoplanine A (3mg)。

[0028] 通过UV, IR, MS和NMR等波谱数据的分析,化合物lycoplanine A的结构得到确定。最后,通过X-单晶衍射分析进一步确定了其立体构型 (图2)。

[0029] 表-1.lycoplanine A的NMR波谱数据 (^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at 600 and 150MHz, respectively. in methanol- d_4 .)

[0030]

No.	δ_{H}	δ_{C}	HMBC (^1H - ^{13}C)
1a	3.45 (dt, 15.7, 4.5)	54.2(t)	2, 3, 4
1b	2.89 (dd, 15.7, 8.4)		3, 4, 9
2a	2.06 (m)	22.9(t)	1, 3, 4
2b	2.00 (overlapped)		1, 3, 4
3a	2.34 (ddd, 10.2, 6.6, 3.0)	34.0(t)	1, 2, 4
3b	2.16 (m)		1, 2, 4
4		109.8(s)	
5		162.1(s)	
6a	3.10 (dt, 16.1, 3.0)	27.0(t)	5, 8, 12, 14
6b	2.51 (ddd, 16.1, 4.4, 3.0)		4, 5, 7, 8, 14
7	2.94 (m)	50.2(d)	
8a	2.58 (m)	33.2(t)	7, 14, 15
8b	1.36 (ddd, 13.6, 8.5, 4.0)		7, 12, 14, 15, 16
9a	2.28 (dt, 15.6, 3.2)	43.6(t)	1, 4, 10, 11
9b	2.00 (overlapped)		1, 4, 10, 11
10a	1.71 (overlapped)	25.6(t)	9, 11, 12
10b	1.67 (overlapped)		9, 11, 12
11a	3.21 (m)	33.9(t)	10, 12
11b	1.88 (dt, 14.4, 4.2)		9, 12
12		215.5(s)	
13		173.9(s)	
14		135.8(s)	
15	2.71 (m)	26.5(d)	5, 8, 14, 16
16	1.20 (d, 7.1)	20.1(q)	8, 14, 15

[0031] 实施例2:

[0032] 本发明石松生物碱类化合物lycoplanine A的Ca_v3.1T型钙离子通道的抑制活性实验方法和结果如下:

[0033] 1、细胞制备与表达

[0034] 在添加了10%小牛血清 (Gibco) 和青霉素 (100单位/毫升)、链霉素 (0.1毫克/毫升) (Biological Industries) 的DMEM (HyClone) 培养基中培养人胚胎肾 (HEK) 293细胞。培养好的人胚胎肾293细胞用LipoD293TM (SignaGen Laboratories) 转染试剂处理过的

pCDNA3.1-T type和pCDNA3.1-EGFP质粒进行暂时性的转染。成功转染的人胚胎肾 (HEK) 293 细胞需在48小时内使用。

[0035] 2、电生理学实验

[0036] 所有实验均在室温 (约等于22℃) 下进行。硼硅酸盐玻璃制备移液管 (World Precision Instruments) 应用于微电极拉制仪 (P-1000, Sutter Instrument), 经过火抛光阻抗在2~4MΩ的微电极放大器应用于全细胞电流记录。在3秒的时间间隔内, -100MV的保持电位 (HP) 150毫秒去极化到-40MV, 通过这个过程全细胞电流得到收集。电流通过Axopatch 200B进行放大, 然后Digidata 1440A (Molecular Devices) 进行数据转化。电流以2kHz通过低能滤波器, 然后在10kHz进行采样。pCLAMP 10 (Molecular Devices) 被用来进行数据采集和分析。细胞外溶液中包含 (in mM) 142CsCl, 1MgCl₂, 2CaCl₂, 10Glucose和10HEPES (pH=7.4, 用CsOH来调节)。细胞内溶液中包含 (in mM) 127Cs-methanesulphonate, 2MgCl₂, 2Na₂ATP, 10HEPES和11EGTA (pH=7.4, 用CsOH来调节)。

[0037] 3、数据分析与统计

[0038] 数据的收集和统计分析均采用Origin 8.0 (OriginLab Corp., Northampton, MA, USA)。IC₅₀值和希尔系数通过希尔方程 $Y = I_{Min} + (I_{Max} - I_{Min}) / [1 + 10 (\text{Log}IC_{50} - C) \times \text{Hillslope}]$ 用收集得到的数据计算得出。这里IC₅₀是在半最大电流抑制时的浓度, C是化合物的浓度, I_{Min}是最小抑制率, I_{Max}是最大抑制率, Hillslope是希尔系数。所有数据均为平均值±标准误差。

[0039] 4、化合物lycoplanine A与阳性对照药mibefradil针对Ca_v3.1T型钙离子通道的抑制活性实验对比, 如表-2所示。

[0040] 表-2. Dose-related effects of lycoplanine A and mibefradil on peak currents of Ca_v3.1.

[0041]

compounds	concentration (μM)	Inhibitory ratio (%)				mean ± SEM
		Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	
Lycoplanine A	1	5.95	5.15	5.17	5.05	5.33 ± 0.42%
	3	16.39	22.74	22.76	10.92	18.20 ± 5.71%
	5	33.10	39.45	37.29	34.49	36.08 ± 2.84%
	10	76.24	73.58	82.42	74.22	76.62 ± 4.03%
	30	96.77	94.15	83.03	88.56	90.63 ± 6.11%
	0.3	7.37	14.86	10.59		10.94 ± 3.76%
Mibefradil	1	44.15	46.40	49.32		46.62 ± 2.59%
	2	68.15	70.19	69.14		69.16 ± 1.02%
	5	95.69	93.91	96.09		95.23 ± 1.16%
	10	95.54	92.77	94.19		94.17 ± 1.39%

[0042] 实验结果表明, 在本实验条件下, mibefradil (一种经典的TTCC抑制剂, 曾经临床上用来治疗高血压) 对Ca_v3.1T型钙离子通道具有抑制活性, IC₅₀=1.32μM, 希尔系数为1.9。而化合物lycoplanine A同样表现出了显著的Ca_v3.1T型钙离子通抑制活性, IC₅₀=6.06μM, 希尔系数为2.9。生物活性研究表明, lycoplanine A是一个具有巨大潜力的Ca_v3.1T型钙离子通抑制剂。它可能是一种治疗与T型钙离子通道相关疾病的先导化合物, 如帕金森病, 疼

痛、肿瘤、睡眠障碍、癫痫等中枢或外周神经性疾病。

[0043] 制剂实施例1:

[0044] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按常规加注射用水,精滤,灌封灭菌制成注射液。

[0045] 制剂实施例2:

[0046] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,将其溶于无菌注射用水中,搅拌使溶,用无菌抽滤漏斗过滤,再无菌精滤,分装于2安瓿中,低温冷冻干燥后无菌熔封得粉针剂。

[0047] 制剂实施例3:

[0048] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,与赋形剂重量比为9:1的比例加入赋形剂,制成粉剂。

[0049] 制剂实施例4:

[0050] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按其与赋形剂重量比为1:5-1:10的比例加入赋形剂,制粒压片。

[0051] 制剂实施例5:

[0052] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按常规口服液制法制成口服液。

[0053] 制剂实施例6:

[0054] 按实施例1的方法先制得本发明的化合物lycoplanine A,以及利用有机酸(酒石酸,柠檬酸,甲酸,乙二酸等)或无机酸(盐酸,硫酸,磷酸等)制成的盐,按其与赋形剂重量比为5:1的比例加入赋形剂,制成胶囊或颗粒剂或冲剂。

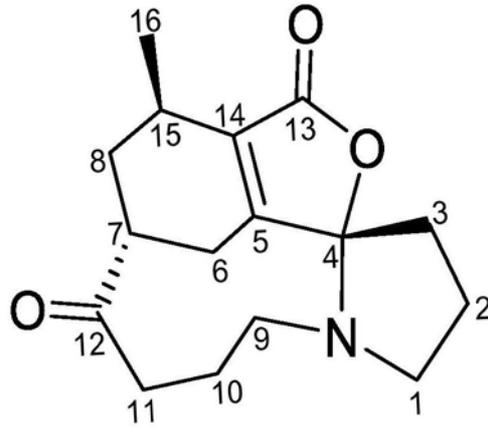


图1

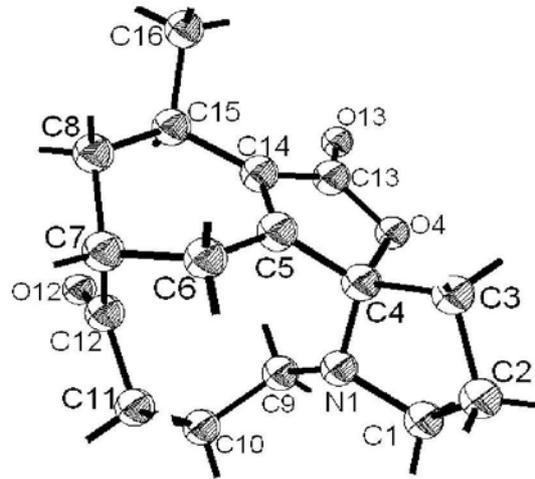


图2

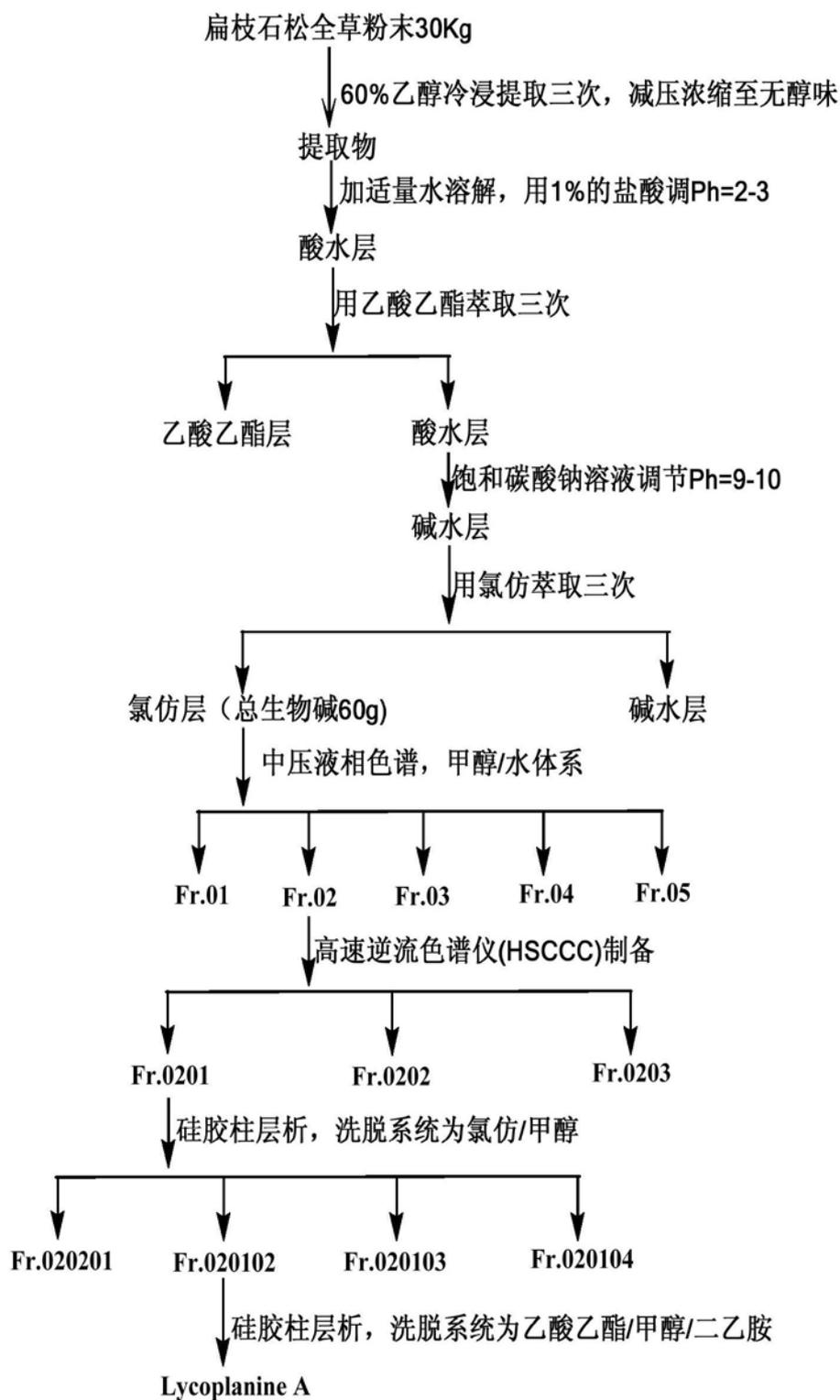


图3