



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106562893 B

(45)授权公告日 2019.11.22

(21)申请号 201510657549.2

A61K 31/352(2006.01)

(22)申请日 2015.10.12

A61P 17/16(2006.01)

A61Q 19/02(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106562893 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(73)专利权人 高雄医学大学

地址 中国台湾高雄市三民区十全一路100号

(72)发明人 柯宏慧 张芷绮 陈益昇 王升阳

(74)专利代理机构 北京汇智英财专利代理事务所(普通合伙) 11301

代理人 吴怀权

(56)对比文件

CN 102946894 A,2013.02.27,

CN 102970999 A,2013.03.13,

KR 20120083943 A,2012.07.27,

Mohamed Masaoud et al..Flavonoids of dragon's blood from Dracaena cinnabari.《Phytochemistry》.1995,第38卷(第3期),第745-749页.

审查员 吕飞

(51)Int.Cl.

A61K 8/49(2006.01)

A61K 31/353(2006.01)

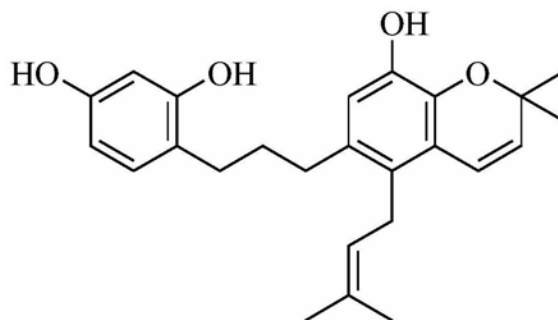
权利要求书1页 说明书8页 附图5页

(54)发明名称

黄烷类化合物用途及包含小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物

(57)摘要

一种小构树醇M的用途,用以制备美白制剂,其中,将小构树醇M授予一所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。本发明另关于小构树醇N的用途、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的用途,以及包含小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物。



1. 一种非治疗目的的美白方法,其特征在于,将小构树醇M授予一个所需个体,并于将小构树醇M授予该所需个体60~720分钟之后,继续将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

2. 如权利要求1所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.04毫克的剂量将小构树醇M授予该所需个体。

3. 如权利要求2所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体。

4. 一种非治疗目的的美白方法,其特征在于,将小构树醇M授予一个所需个体,并于将小构树醇M授予该所需个体3~720分钟之前,先将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

5. 如权利要求4所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.04毫克的剂量将小构树醇M授予该所需个体。

6. 如权利要求5所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体。

7. 一种非治疗目的的美白方法,其特征在于,将小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷以1:120的摩尔比混合为一个美白组合物后,将该美白组合物授予该所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

8. 如权利要求7所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.10~0.20毫克的剂量将该美白组合物授予该所需个体。

9. 一种非治疗目的的美白方法,其特征在于,将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予一个所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象;其中,以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.15毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体。

10. 如权利要求9所述的非治疗目的的美白方法,其特征在于,以每次每平方公分肌肤涂抹0.08~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体。

11. 一种包含黄烷类化合物的美白组合物,其包含:小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷,小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的摩尔比为1:120。

黄烷类化合物用途及包含小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物

技术领域

[0001] 本发明是关于一种小构树醇M的用途,特别关于一种小构树醇M用以制备美白制剂的用途;本发明另关于小构树醇N的用途、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的用途,以及包含小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物。

背景技术

[0002] 目前市售药品及化妆品中,多以添加曲酸(kojic acid)、熊果素(arbutin)、杜鹃花醇(rhododendrol)等能够抑制黑色素生成,或具有促进已形成黑色素的淡化的成分,以达到维持肌肤白晰的效果;但是,曲酸对光、热敏感,且长期使用会提高癌症发生率;熊果素可能会于人体中代谢成为具有基因毒性的苯二酚;杜鹃花醇则可能导致化学性白化症(chemical leukoderma)的发生,由于前述的活性成分均具有使用安全上的疑虑,故仍应提供能够维持肌肤白晰的新的活性成分,以提供使用者更多样的选择。

发明内容

[0003] 本发明提供一种小构树醇M的用途,将小构树醇M用以制备美白制剂者。

[0004] 本发明另提供一种小构树醇N的用途,将小构树醇N用以制备美白制剂。

[0005] 本发明更提供一种7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的用途,将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷用以制备美白制剂。

[0006] 本发明亦提供一种包含小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物。

[0007] 本发明所述的小构树醇M的用途,用以制备美白制剂,其中,将小构树醇M投予一所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

[0008] 本发明所述的小构树醇M的用途,其中,以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.05毫克的剂量将小构树醇M投予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.02~0.05毫克的剂量将小构树醇M投予该所需个体。

[0009] 本发明所述的小构树醇M的用途,其中,将小构树醇M投予该所需个体60~720分钟之后,续将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷投予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.04毫克的剂量将小构树醇M投予该所需个体,并以每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷投予该所需个体。

[0010] 本发明所述的小构树醇M的用途,将小构树醇M投予该所需个体3~720分钟之前,先将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷投予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.04毫克的剂量将小构树醇M投予该所需个体,并以每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷投予该所需个体。

[0011] 本发明所述的小构树醇M的用途,将小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷以1:120的摩尔比混合为一美白组合物后,将该美白组合物投予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.10~0.20毫克的剂量将该美白组合物投予该所需个体。

[0012] 本发明所述的小构树醇N的用途,用以制备美白制剂,其中,将小构树醇N系授予一所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

[0013] 本发明所述的小构树醇N的用途,以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.05毫克的剂量将小构树醇N授予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.02~0.05毫克的剂量将小构树醇N授予该所需个体。

[0014] 本发明所述的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的用途,用以制备美白制剂,其中,将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予一所需个体,以抑制该所需个体的黑色素生成现象。

[0015] 本发明所述的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的用途,以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.15毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体,较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.08~0.10毫克的剂量将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体。

[0016] 本发明所述的包含黄烷类化合物的美白组合物,其包含:小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷,小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的摩尔比为1:120。

[0017] 本发明的小构树醇M、小构树醇N及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷借助抑制酪胺酸酶的活性,进而抑制黑色素生成现象,因而可以作为制备美白制剂的活性成分,为本发明的功效。

[0018] 本发明的美白组合物以小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷作为活性成分,借助小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的协同作用,使该美白组合物具有加乘的美白效果,达成提升美白效能的功效。

附图说明

[0019] 图1a为小构树醇M的化学结构式。

[0020] 图1b为小构树醇N的化学结构式。

[0021] 图1c为7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的化学结构式。

[0022] 图2为证实小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷均可以抑制酪胺酸酶活性,且包含小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物具有更佳的抑制酪胺酸酶活性的能力。

[0023] 图3a为证实小构树醇M能够降低细胞中的黑色素含量。

[0024] 图3b为证实小构树醇N能够降低细胞中的黑色素含量。

[0025] 图3c为证实7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷能够降低细胞中的黑色素含量。

[0026] 图4为证实依序使用低浓度之小构树醇M及低浓度之7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷亦足以细胞中的降低黑色素含量。

具体实施方式

[0027] 为让本发明之上述及其他目的、特征及优点能更明显易懂,下文特举本发明的较佳实施例,并配合所附图式,作详细说明如下:

[0028] 本发明所述的「制剂」是指将一活性成分加工调制,制成特定剂型,且包含一定剂量的药品及化妆品;而本发明所述的「美白制剂」则具有改善使用者肤色,维持使用者的肌肤白晰等活性,此为本发明所属技术领域中具有通常知识者可以理解,于此不再赘述。

[0029] 本发明所述的「小构树醇M」是具有如图1a所示的化学结构式,其IUPAC名称为4-(3-(8-hydroxy-2,2-dimethyl-5-(3-methylbut-2-enyl)-2H-chromen-6-yl) propyl) benzene-1,3-diol,本发明所述之「小构树醇N」系具有如图1b所示的化学结构式,其IUPAC名称为6-(3-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl) propyl)-2,2-dimethyl-5-(3-methylbut-2-enyl)-2H-chromen-8-ol,其可以为化学合成的化合物,亦可以为萃取自小构树(*Broussonetia kazinoki* Sieb.)等植物之天然化合物,于此不加以限制;又,本发明所述之「7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷」系具有如图1c所示之化学结构式,其IUPAC名称为(S)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-7-ol,其可以为化学合成的化合物,或者为萃取自小构树(*Broussonetia papyrifera*)、龙血树(*Dracaena cinnabari*)、红光树属(*Knema austrosiamensis*)、Iryanthera grandis)、羊蹄甲属(*Bauhinia manca*)、玉帘属(*Zephyranthes flava*)等植物之天然化合物,于此不加以限制。

[0030] 本发明所述的小构树醇M、小构树醇N及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷均可以授予一所需个体,以抑制酪胺酸酶的活性,进而抑制黑色素生成现象。举例而言,本发明的小构树醇M、小构树醇N能够以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.05毫克的剂量授予该所需个体,较佳系能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.02~0.05毫克之剂量授予该所需个体,而7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷则能够以每天1~2次,每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.15毫克的剂量授予该所需个体,较佳是能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.08~0.10毫克的剂量授予该所需个体。

[0031] 本发明所述的小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷亦可以选择共同使用,以借助二种活性成分的协同作用,而提升美白的效能。举例而言,可以将小构树醇M授予该所需个体60~720分钟之后,续将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体,或者能够将小构树醇M授予该所需个体3~720分钟之前,先将7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷授予该所需个体,此时,小构树醇M能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.01~0.04毫克的剂量将授予该所需个体,而7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷则能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.07~0.10毫克的剂量将授予该所需个体。再者,为了提升使用便利度,更可以选择将小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷以1:120之摩尔比混合为一美白组合物后,将该美白组合物授予该所需个体,此时较佳能够以每次每平方公分肌肤涂抹0.10~0.20毫克的剂量将该美白组合物授予该所需个体,如此使用者能够以涂抹该美白组合物的单一步骤,即可以使肌肤维持白晰透亮。

[0032] 为证实本发明所述的小构树醇M、小构树醇N及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷确实可以抑制酪胺酸酶的活性,抑制黑色素生成现象,进而可以应用于制备美白制剂,遂进行以下试验:

[0033] (A) 对酪胺酸酶活性的影响

[0034] 请参照第1表所示,本试验以小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷,以及包含小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物作为待测物,将各组的待测物混合酪胺酸,续加入酪胺酸酶进行共培养,使酪胺酸酶代谢酪胺酸,续测量于490nm的吸光值,以换算各组的酪胺酸代谢产物的含量,并以各组的酪胺酸代谢产物的含量降低程度换算出各组的酪胺酸酶抑制率;其中,第A1、A5组的待测物为不同浓度的小构树醇M,第A9~A11组的待测物则为不同浓度的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷,其余的第A2~A4、A6~A8组的待测物

为以不同比例混合小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的美白组合物。

[0035] 第1表、本试验各组待测物及测试浓度。

[0036]

组别	小构树醇 M (浓度)	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (浓度)
----	----------------	---------------------------

[0037]

第 A1 组	+ (1 μ M)	—
第 A2 组	+ (1 μ M)	+ (90 μ M)
第 A3 组	+ (1 μ M)	+ (180 μ M)
第 A4 组	+ (1 μ M)	+ (240 μ M)
第 A5 组	+ (2 μ M)	—
第 A6 组	+ (2 μ M)	+ (90 μ M)
第 A7 组	+ (2 μ M)	+ (180 μ M)
第 A8 组	+ (2 μ M)	+ (240 μ M)
第 A9 组	—	+ (90 μ M)
第 A10 组	—	+ (180 μ M)
第 A11 组	—	+ (240 μ M)

[0038] 请参照图2所示,仅处理小构树醇M的第A1、A5组及仅处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第A9~A11组均具有酪氨酸酶抑制活性,证实本发明所述的小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷确实可以抑制酪氨酸酶的活性。又,本试验各组中,以混合小构树醇M(2 μ M)、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷(240 μ M)的第A8组的酪氨酸酶抑制效果最佳,且相较于相同浓度的小构树醇M(第A5组)、相同浓度的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷(第A11组)均具有显著差异,亦证实以1:120的摩尔比混合小构树醇M、7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷具有加乘的美白效果。

[0039] (B) 对黑色素含量的影响

[0040] 本试验以B16-F10黑色素瘤细胞株进行试验,先以 α -促黑激素(α -melanocyte-stimulating hormone,简称 α -MSH)诱导前述细胞合成黑色素,使细胞中的黑色素含量增加,并于 α -促黑激素诱导24小时后,分别加入以如第2表所示的不同浓度的小构树醇M(第B1~B5组),续于48小时后收下细胞,并以氢氧化钠将细胞中的黑色素溶出,最终测量于405nm

的吸光值,以换算各组的黑色素含量,本试验另以已知能够降低细胞的黑色素含量的熊果酸作为对照组(第B6组)。

[0041] 第2表、本试验各组处理条件。

[0042]

组别	处理条件
第B0组	无(仅以 α -MSH进行诱导)
第B1组	小构树醇M(20 μ M)
第B2组	小构树醇M(10 μ M)
第B3组	小构树醇M(5 μ M)
第B4组	小构树醇M(1 μ M)
第B5组	小构树醇M(0.5 μ M)
第B6组	熊果酸(500 μ M)

[0043] 请参照图3a所示,处理浓度为20 μ M的第B1组及处理浓度为10 μ M的第B2组均可以显著地降低细胞中的黑色素含量(第B1组: $p<0.01$;第B2组: $p<0.05$),证实本发明所述的小构树醇M确实可以抑制黑色素的生成现象。

[0044] 续测试如第3表所示的不同浓度的小构树醇N(第C1~C5组)对于细胞中的黑色素含量的影响,同样以熊果酸作为对照组(第C6组)。

[0045] 第3表、本试验各组处理条件。

[0046]

组别	处理条件
第 C0 组	无(仅以 α -MSH 进行诱导)
第 C1 组	小构树醇 N (20 μ M)
第 C2 组	小构树醇 N (10 μ M)
第 C3 组	小构树醇 N (5 μ M)

[0047]

第 C4 组	小构树醇 N (1 μ M)
第 C5 组	小构树醇 N (0.5 μ M)
第 C6 组	熊果酸 (500 μ M)

[0048] 请参照图3b所示,处理浓度为20 μ M之第C1组、处理浓度为10 μ M之第C2组及处理浓度为5 μ M之第C3组均可以显著地降低细胞中之黑色素含量(第C1、C2组: $p<0.01$;第C3组: $p<0.05$),证实本发明所述之小构树醇N确实可以抑制黑色素的生成现象。

[0049] 另测试如第4表所示的不同浓度的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷(第D1~D6组)对于细胞中之黑色素含量的影响。

[0050] 第4表、本试验各组处理条件。

[0051]

组别	处理条件
第D0组	无 (仅以 α -MSH进行诱导)
第D1组	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (100 μ M)
第D2组	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (50 μ M)
第D3组	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (20 μ M)
第D4组	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (10 μ M)
第D5组	7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷 (5 μ M)

[0052] 请参照图3c所示,处理浓度为100 μ M的第D1组可以显著地降低细胞中的黑色素含量(第D1组: $p<0.05$),证实本发明所述的7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷确实可以抑制黑色素的生成现象。

[0053] (C) 小构树醇M与7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的协同作用

[0054] 为证实本发明所述的小构树醇M与7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷具有协同作用,因而具有加乘的美白效果,本试验选用低浓度的小构树醇M(5 μ M)与7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷(50 μ M)进行试验;值得注意的是,于图3a、3b中,浓度为5 μ M的小构树醇M、浓度为50 μ M之7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷均无法显著地降低细胞中的黑色素含量。

[0055] 请参照第5表所示,以仅处理小构树醇M、仅处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷或共同处理小构树醇M与7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E1~E3组作为控制组,观察先处理小构树醇M之后,再处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E4~E7组,以及先处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷之后,再处理小构树醇M的第E8~E11组的黑色素含量。

[0056] 第5表、本试验各组处理条件。

[0057]

组别	处理条件
第 E0 组	无（仅以 α -MSH 进行诱导）
第 E1 组	仅处理小构树醇 M
第 E2 组	仅处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E3 组	同时处理小构树醇 M 与 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E4 组	先处理小构树醇 M， 5 分钟后再处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E5 组	先处理小构树醇 M， 60 分钟后再处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E6 组	先处理小构树醇 M， 180 分钟后再处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E7 组	先处理小构树醇 M， 360 分钟后再处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷
第 E8 组	先处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷， 5 分钟后再处理小构树醇 M
第 E9 组	先处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷， 60 分钟后再处理小构树醇 M
第 E10 组	先处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷， 180 分钟后再处理小构树醇 M
第 E11 组	先处理 7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷， 360 分钟后再处理小构树醇 M

[0058] 请参照图4所示，相较于未处理小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E0组，仅处理小构树醇M的第E1组、仅处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E2组，或同时处理小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E3组均无显著降低细胞中的黑色素含量的效果；又，相较于未处理小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E0组，无论是先处理小构树醇M，再处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E5～E7组，或是先处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷，再处理小构树醇M的第E8～E11组均可以显著地降低细胞中的黑色素含量（如图4的a标记所示），其中，又以先处理7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷，180分钟后再处理小构树醇M的第E10组效果最佳，且相较于同时处理小构树醇M与7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的第E4组亦能够显著地降低细胞中的黑色素含量（如图4的b标记所示）。

[0059] 综合上述，本发明的小构树醇M、小构树醇N及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷借助抑制酪氨酸酶的活性，进而抑制黑色素生成现象，因而可以作为制备美白制剂的活性成分，为本发明的功效。

[0060] 此外，本发明的美白组合物是以小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷作为活性成分，借助小构树醇M及7,4'-二羟基-3'-甲氧基黄烷的协同作用，使该美白组合物具有

加乘的美白效果,达成提升美白效能的功效。

[0061] 以上仅为本发明的较佳实施例,不得以此限定本发明实施的保护范围,因此凡参考本发明的说明书内容所作的简单等效变化与修饰,仍属本发明的保护范围。

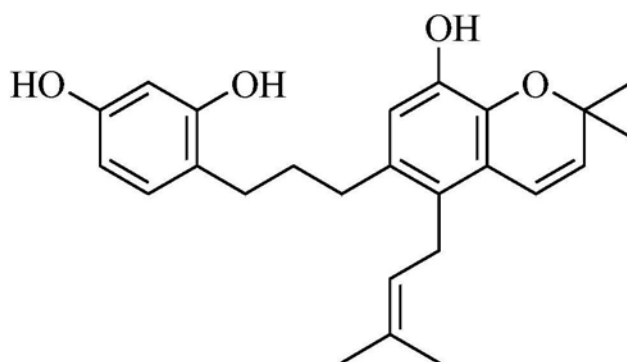


图1a

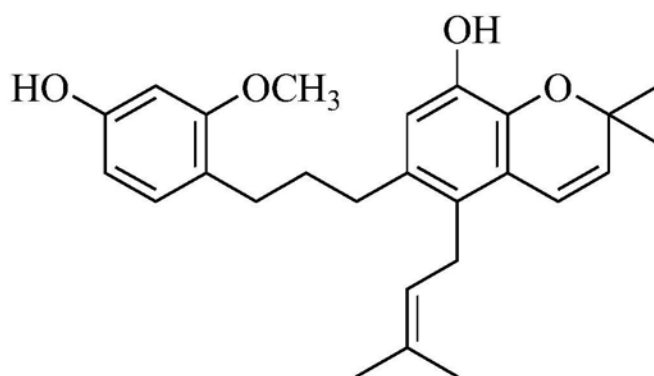


图1b

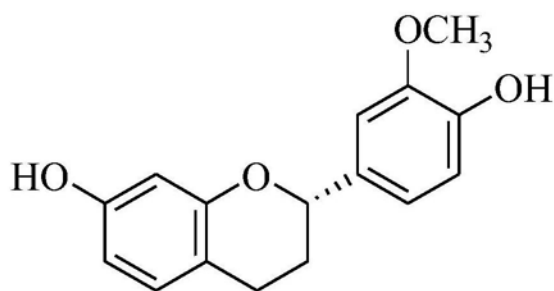


图1c

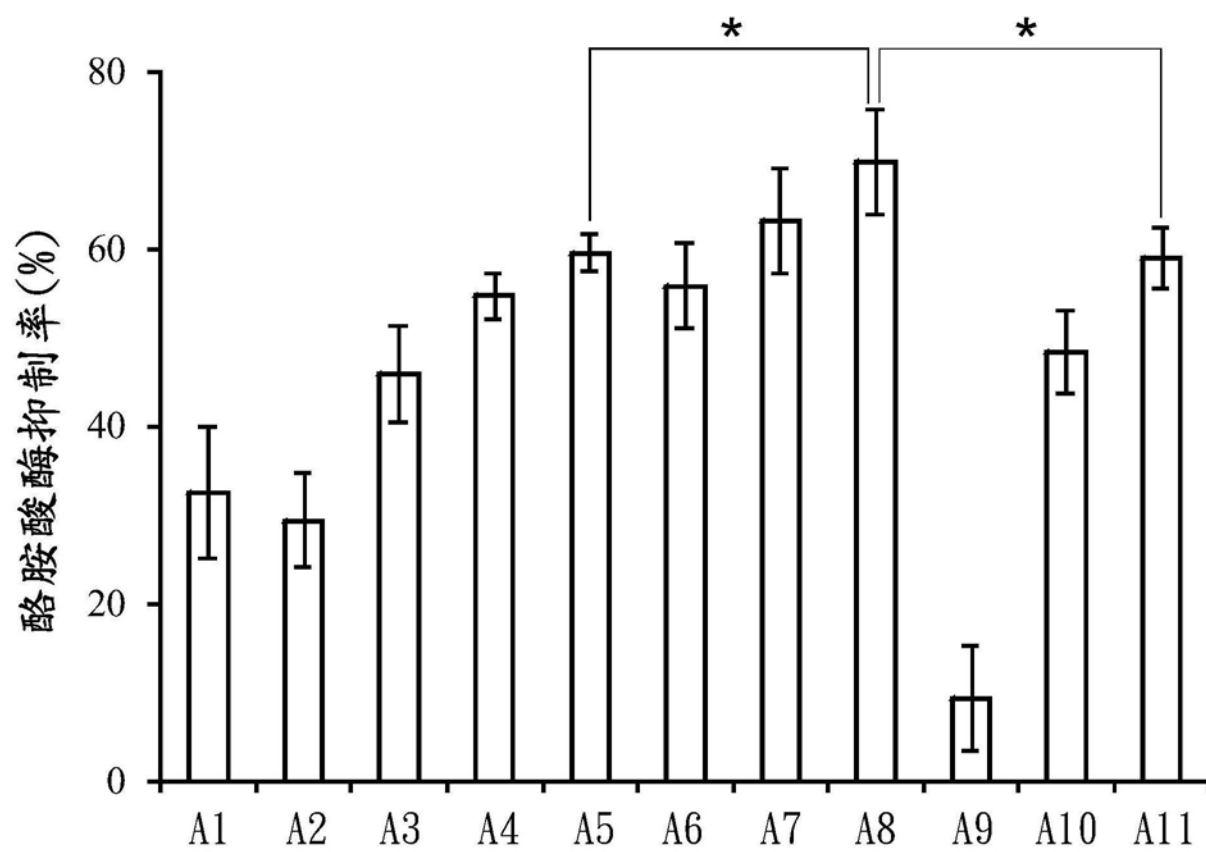


图2

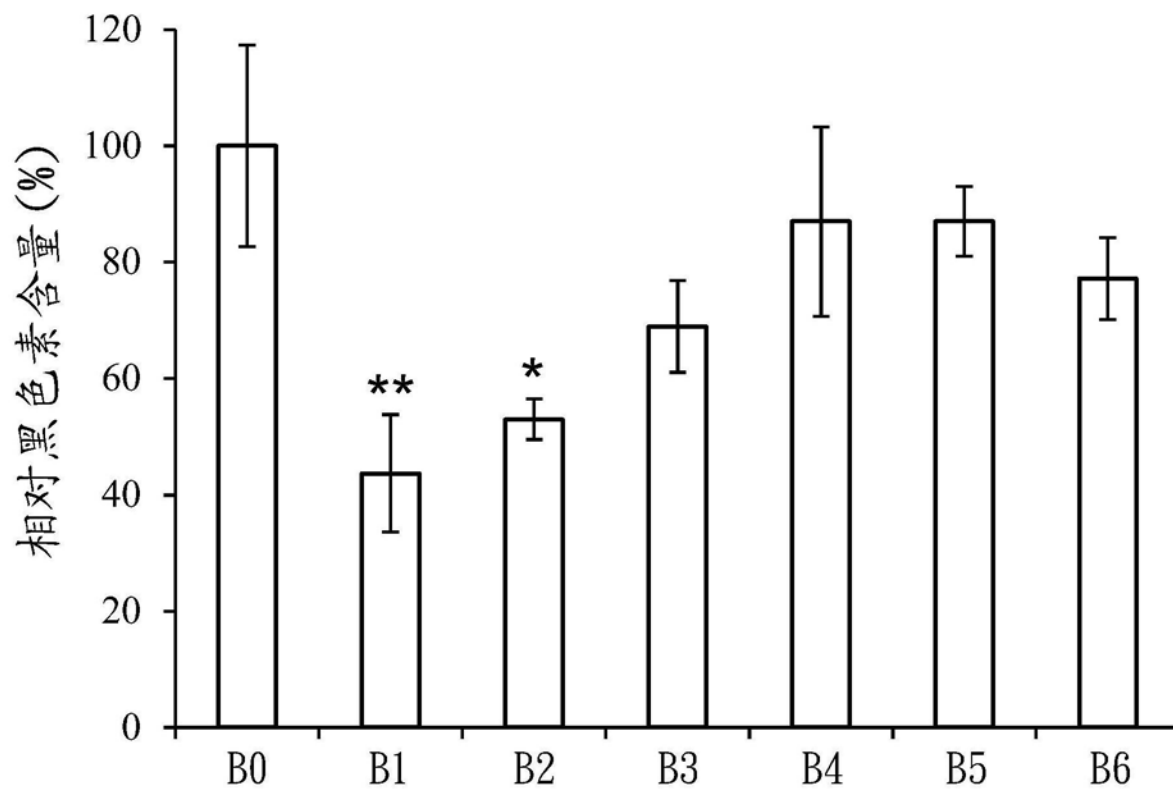


图3a

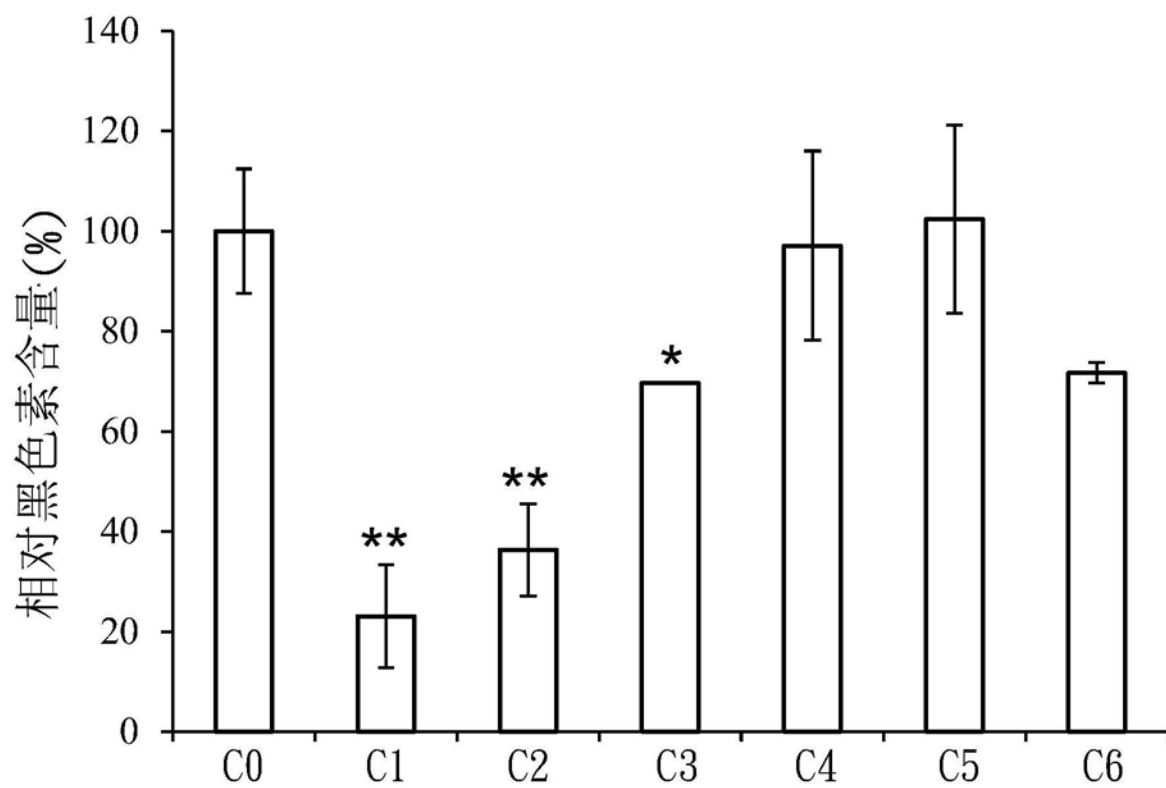


图3b

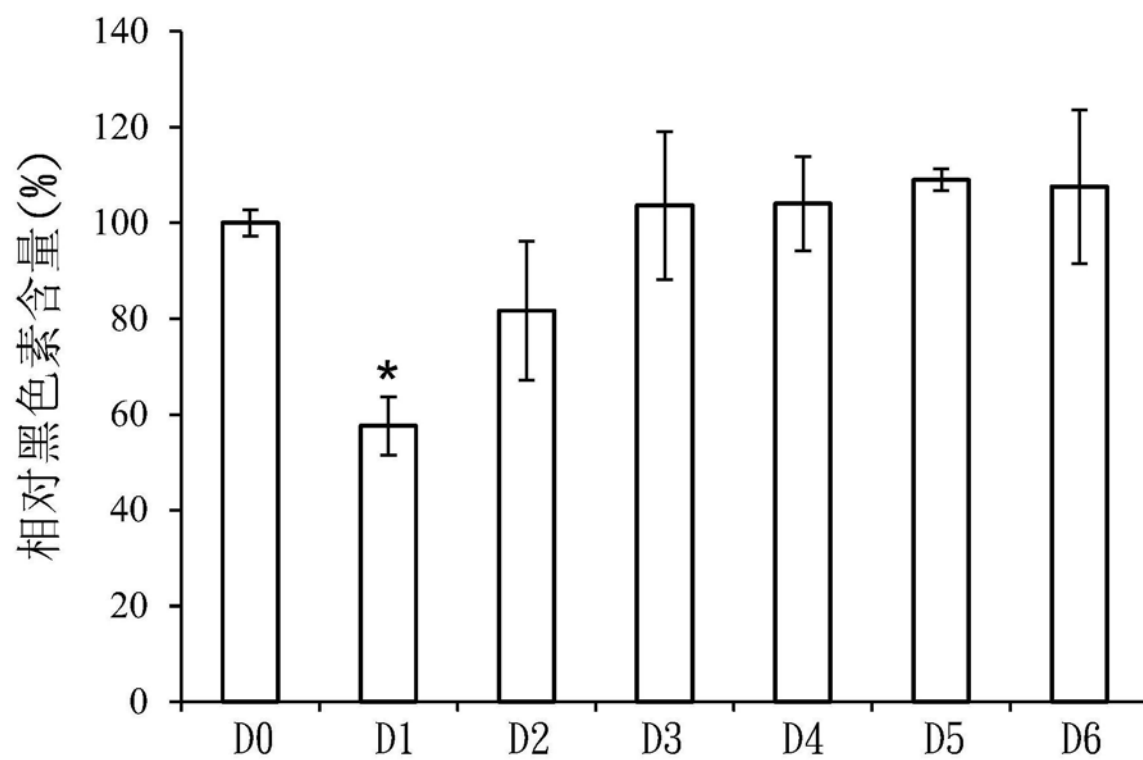


图3c

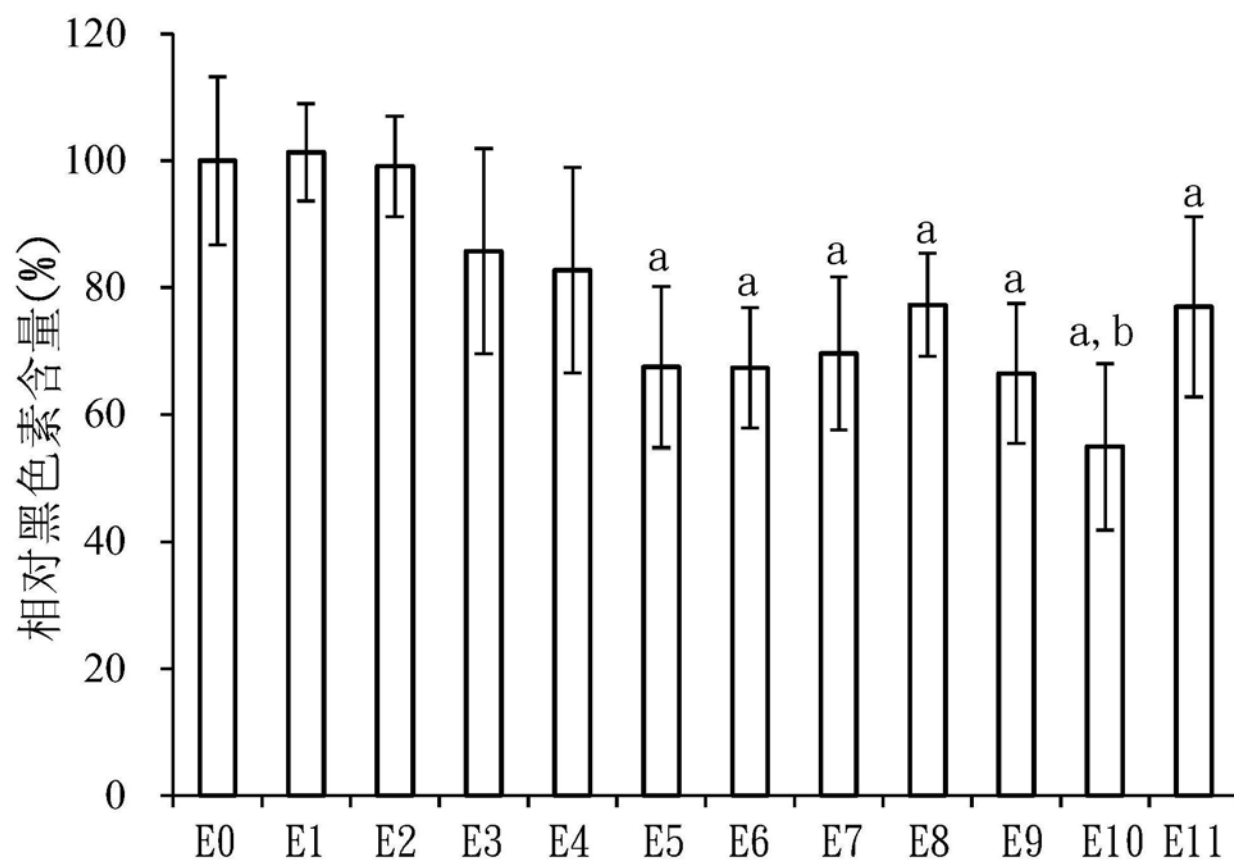


图4