



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114073684 A

(43) 申请公布日 2022.02.22

(21) 申请号 202010794375.5

(22) 申请日 2020.08.10

(71) 申请人 盈科瑞(天津)创新医药研究有限公司

地址 300385 天津市西青区学府工业区思智道1号E12

(72) 发明人 胡杰 王永福 洪玉

(51) Int.Cl.

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

三苯乙酸维兰特罗吸入溶液及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液及制备方法和应用,所述吸入溶液包含活性物质、溶剂和辅料。所述吸入溶液单剂量规格为1ml,单剂量规格中包含活性物质为15~50 μg/mL三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物;所述溶剂为无菌注射液用水,所述辅料包含渗透压调节剂和pH调节剂,所述渗透压调节剂浓度5~9mg/ml,所述pH调节剂的加入为使所述吸入溶液制剂的pH值为5.0~7.0。本发明的溶液采用单剂量包装,不加防腐剂,使用安全方便,结合液体雾化器使用,可提供一种安全有效,稳定性好的吸入用三苯乙酸维兰特罗的药物剂型及给药系统。

1. 一种吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,包含活性物质为15~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物、溶剂和辅料。

2. 根据权利要求1所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述活性物质为25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物。

3. 根据权利要求1所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述吸入溶液单剂量规格为1~5ml,优选地,单剂量规格为1ml。

4. 根据权利要求1所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述溶剂为无菌注射液用水,所述辅料包含渗透压调节剂和pH调节剂。

5. 根据权利要求4所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述渗透压调节剂浓度5~9mg/ml。

6. 根据权利要求4所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述pH调节剂的加入量为使所述吸入溶液的pH值为5.0~7.0。

7. 根据权利要求4所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述渗透压调节剂可选自氯化钠、氯化镁、氯化钾、氯化钙一种或几种,优选为氯化钠。

8. 根据权利要求4所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,其特征在于,所述pH调节剂为缓冲剂组合,可选自枸橼酸-枸橼酸钠、醋酸-醋酸钠、碳酸氢二钠-磷酸二氢钾、乳酸-乳酸钠、酒石酸-酒石酸钠中的一种或几种。

9. 根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:量取70~80 $^{\circ}\text{C}$ 的所需制备溶液总量60%~80%的溶剂;

步骤2:称取三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物、等渗剂、pH调节剂至步骤1的溶剂中,搅拌至其全部溶解;

步骤3:补加溶剂至全量,搅拌使其混合均匀;

步骤4:用0.45 μm 滤膜进行初滤,0.22 μm 滤膜进行精滤,均为无菌过滤,灌封于1ml安瓿中。

10. 一种三苯乙酸维兰特罗溶液雾化给予人呼吸道的吸入系统,包括吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液及液体雾化器;所述三苯乙酸维兰特罗溶液雾化后,活性成分的递送速率 $> 5.5\mu\text{g}/\text{min}$,其空气动力学质量中直径(MMAD)在3~5 μm 之间,微细粒离子有效沉积率(FPF) $> 60\%$ 。

三苯乙酸维兰特罗吸入溶液及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种三苯乙酸维兰特罗吸入溶液及其制备方法。

背景技术

[0002] 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种表现为不完全可逆的气流受限的慢性呼吸系统疾病,其患病人数众多、死亡率高。世界卫生组织(WHO)的数据显示:全球目前有6亿人患有这种疾病,到2020年它将成为全球第三大致死疾病。在中国约有超过4300万患者,每年死于此病的患者有128万,死亡率达17.6%,已超过冠心病的死亡率和死亡人数,平均每分钟就有2.5人死于它。

[0003] 根据《2013年中华医学会慢性阻塞性肺病诊疗指南》治疗药物包含:支气管舒张剂、糖皮质激素类、磷酸二酯酶-4(PDE-4)等药物。支气管舒张剂是控制慢阻肺症状的主要治疗措施,它可松弛支气管平滑肌、扩张支气管、缓解气流受限,短期按需应用可缓解症状,长期规则应用可预防和减轻症状,增加运动耐力。

[0004] 维兰特罗(Vilanterol)是一种具有24h活性的高选择性的长效 β_2 受体激动剂。研究发现维兰特罗能够激活细胞内腺苷酸环化酶系统,抑制平滑肌收缩,解除平滑肌痉挛。

[0005] 现已批准上市的维兰特罗吸入制剂均为复方制剂,包括Anoro Ellipta[®]乌美溴铵/维兰特罗吸入粉雾剂,用于慢性阻塞性肺病、支气管炎、肺气肿长期维持治疗;Breo Ellipta[®]糠酸氟替卡松/维兰特罗吸入粉雾剂,用于18岁以上成人的可逆性阻塞气道疾病治疗。葛兰素史克公司研发的维兰特罗单方粉雾剂处在临床三期,暂未上市;加之粉雾剂需要依赖于患者较大吸气流速以启动雾化,患者在正常呼吸条件下无法实现药物的递送,因而不适合儿童、老人和其他主动呼吸较为困难的患者使用。

[0006] 综上所述,现有技术中公开的维兰特罗制剂,存在一定的缺陷,因此开发一种适合无自主吸入能力的婴幼儿和主动呼吸困难患者,可直接作用于病变部位,无刺激性,制备工艺简单,且稳定性好的维兰特罗制剂是本领域技术人员亟待解决的问题。

发明内容

[0007] 为了解决上述的技术问题,本发明提供了一种三苯乙酸维兰特罗吸入溶液及制备方法和应用,本发明旨在一定程度上解决现有技术中的不足,提供如下技术方案:

[0008] 第一方面,本发明提供一种吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液,包含活性物质、溶剂和辅料,

[0009] 所述吸入溶液单剂量规格中包含活性物质为三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物的含量为15~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,优选为25~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$;

[0010] 所述吸入溶液单剂量规格为1~5ml,优选地,单剂量规格为1ml;

[0011] 所述溶剂为无菌注射液用水;

[0012] 所述辅料包含渗透压调节剂和pH调节剂;

- [0013] 所述渗透压调节剂的浓度为5~9mg/ml；
- [0014] 所述pH调节剂的加入量为使所述吸入溶液的pH值为5.0~7.0；
- [0015] 所述渗透压调节剂可选自氯化钠、氯化镁、氯化钾和氯化钙中的一种或几种，优选为氯化钠；
- [0016] 所述pH调节剂为缓冲剂组合，可选自枸橼酸-枸橼酸钠、醋酸-醋酸钠、碳酸氢二钠-磷酸二氢钾、乳酸-乳酸钠、酒石酸-酒石酸钠中的一种或几种，优选枸橼酸-枸橼酸钠。
- [0017] 第二方面，本发明还提供一种三苯乙酸维兰特罗吸入溶液的制备方法，包括如下步骤：
- [0018] 步骤1：量取70~80℃的所需制备溶液总量60%~80%的溶剂；
- [0019] 步骤2：称取三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物、渗透压调节剂、pH调节剂至步骤1的溶剂中，搅拌至其全部溶解；
- [0020] 步骤3：补加溶剂至全量，搅拌使其混合均匀；
- [0021] 步骤4：用0.45 μ m滤膜进行初滤，0.22 μ m滤膜进行精滤，均为无菌过滤，灌封于1ml安瓿中。
- [0022] 再一方面：本发明提供一种三苯乙酸维兰特罗溶液雾化给予人呼吸道的吸入系统，包括吸入用三苯乙酸维兰特罗溶液及液体雾化器；
- [0023] 所述三苯乙酸维兰特罗溶液雾化后，
- [0024] 活性成分的递送速率>5.5 μ g/min，
- [0025] 其空气动力学质量中直径(MMAD)在3~5 μ m之间，
- [0026] 微细粒离子有效沉积率(FPF)>60%。
- [0027] 有益效果
- [0028] 1、与其他剂型相比，药物直接到达靶器官，避免了肝脏的首过效应及胃肠道的破坏与降解，同时由于靶向给药，药物浓度降低，减轻了全身器官尤其是肝肾损伤，用药更安全，和已有干粉吸入剂相比更适用于老年人、儿童及无自主吸入能和主动呼吸困难的患者。
- [0029] 2、通过创造性筛选，筛选出pH缓冲体系组合，解决了三苯乙酸维兰特罗纯水溶液不稳定的技术问题，达到制剂长期放置各项检测指标没有明显变化，确保产品安全稳定。
- [0030] 3、采用单剂量小包装可以避免多剂量大包装溶液所导致的反复量取、反复稀释配制易滋生微生物的弊端，且生产工艺简单，可以工业化规模量产。

具体实施方式

- [0031] 为了更好的说明本发明，在下文的具体实施方式中给出了众多的具体细节。本领域技术人员应当理解，没有某些具体细节，本发明同样可以实施。下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。凡依照本发明内容进行的任何本领域的等同替换，均属于本发明的保护范围。
- [0032] 以下，针对构成本发明所述的三苯乙酸维兰特罗溶液型吸入剂的各成分进行说明。
- [0033] **【三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物】**
- [0034] 本实施方案的三苯乙酸维兰特罗溶液型吸入剂含有三苯乙酸维兰特罗和/或其水合物15~50 μ g/mL，优选25~40 μ g/mL，均以维兰特罗计。

[0035] 本发明所述的三苯乙酸维兰特罗溶液型吸入剂含量为上述范围内时,用于成人哮喘以及慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者维持治疗。

[0036] 【渗透压调节剂】

[0037] 本发明人筛选了诸如氯化钠、氯化镁、氯化钾、氯化钙、葡萄糖等诸多等渗调节剂。因葡萄糖热稳定性差、并且降解后溶液变酸,容易与三苯乙酸维兰特罗发生反应,影响产品质量,故不选用。

[0038] 渗透压调节剂的浓度为5~9mg/ml,能够使三苯乙酸维兰特罗吸入用溶液制剂渗透压达到等渗,减少使用时对粘膜的刺激性,有助于产品发挥药效。

[0039] 【pH调节剂】

[0040] 三苯乙酸维兰特罗水溶液不同pH值药液稳定性考察

[0041] 采用0.1M盐酸和/或氢氧化钠调节pH值,分别配制不同pH三苯乙酸维兰特罗水溶液,考察三苯乙酸维兰特罗溶液24h后的不同pH值药液稳定性情况,结果如表1所示:

[0042] 表1 三苯乙酸维兰特罗水溶液稳定性检测结果

水溶液 pH 值 (初始)	室温放置 24h 后性 状	室温放置 24h 后 pH 值
2.0	有油状物出现	2.04
3.0	有油状物出现	3.09
4.0	有油状物出现	4.12
5.3 (水)	无色澄清液体	4.86
6.0	无色澄清液体	5.87
7.0	无色澄清液体	6.78
8.0	有絮状物出现	7.71
9.0	有絮状物出现	8.26

[0044] 由上表可知,三苯乙酸维兰特罗溶液在盐酸或氢氧化钠调节不同pH下,室温24h后pH4.0以下时药液有油状物出现,pH8.0以上时药液有析出现象。pH5.0~7.0时,药液性状均呈无色澄清液体,但放置24h后,其药液pH值波动较大。

[0045] 综上,三苯乙酸维兰特罗溶液制备过程中溶解度和稳定性成了一对主要矛盾,故考虑在本发明的溶液制剂处方中加入缓冲体系,为此本发明人付出大量创造性劳动,在众多药用辅料以及药液体系缓冲调节剂的组合中进行筛选,以便溶液制剂处方能同时满足溶解度和稳定性的要求。

[0046] 以下,参照实施例对本发明进行详述,但本发明的保护范围不限于此。

[0047] 实施例1

[0048] 处方组成

[0049]	名称	组成
	三苯乙酸维兰特罗	25mg (以维兰特罗计)

氯化钠	9g
枸橼酸	0.05g
枸橼酸钠	1g
加注射用水至	1000ml

[0050] 制备方法:

[0051] 向配液器中加入500ml注射用水,控制水温75℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0052] 实施例2

[0053] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	25mg (以维兰特罗计)
氯化钠	8g

[0055]

枸橼酸	0.08g
枸橼酸钠	0.85g
加注射用水至	1000ml

[0056] 制备方法:

[0057] 向配液器中加入800ml注射用水,控制水温75℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0058] 实施例3

[0059] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	30mg (以维兰特罗计)
氯化钠	8g
枸橼酸	0.05g
枸橼酸钠	0.85g
加注射用水至	1000ml

[0061] 向配液器中加入500ml注射用水,控制水温80℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0062] 实施例4

[0063] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	40mg (以维兰特罗计)

氯化钠	9g
枸橼酸	0.05g
枸橼酸钠	0.70g
加注射用水至	1000ml

[0065] 制备方法:

[0066] 向配液器中加入500ml注射用水,控制水温80℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0067] 实施例5

[0068] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	40mg (以维兰特罗计)
氯化钠	8g
酒石酸	0.07g
酒石酸钠	0.12g
加注射用水至	1000ml

[0070] 制备方法:

[0071] 向配液器中加入500ml注射用水,控制水温80℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0072] 实施例6

[0073] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	25mg (以维兰特罗计)
氯化钠	5g
碳酸氢二钠	0.03g
磷酸二氢钠	0.08g
加注射用水至	1000ml

[0075] 制备方法:

[0076] 向配液器中加入500ml注射用水,控制水温70℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0077] 实施例7

[0078] 处方组成

名称	组成
三苯乙酸维兰特罗	25mg (以维兰特罗计)
氯化钠	8g
枸橼酸	0.03g

枸橼酸钠	1.25g
加注射用水至	1000ml

[0080] 制备方法:

[0081] 向配液器中加入800ml注射用水,控制水温75℃,将原辅料加入至上述注射用水中,搅拌至其全部溶解后,补加注射用水至全量,搅拌使其混合均匀;用0.45μm滤膜进行初滤,0.22μm滤膜进行精滤,均为无菌过滤,分装灌封于安瓿中。

[0082] 实施例8处方pH值筛选试验

[0083] 以实施例1中的基础处方制备样品,调节枸橼酸和枸橼酸钠的用量,考察不同pH值条件下制剂稳定性,结果见表2:

[0084] 表2 pH值筛选试验10天影响因素测定结果

测定结果 目标 pH 值	性状	pH 值	室温放置 10 天后性状	室温放置 10 天后 pH 值
3.0	无色澄清液体	3.05	有油状物出现	3.09
4.0	无色澄清液体	4.12	有少量油状物出现	3.98
5.0	无色澄清液体	5.02	无色澄清液体	5.05
6.0	无色澄清液体	6.10	无色澄清液体	6.07
7.0	无色澄清液体	7.05	无色澄清液体	7.09
8	无色澄清液体	7.85	有絮状物出现	7.80

[0086] 由上表可知,三苯乙酸维兰特罗吸入用溶液通过室温放置10天的前后对比,发现溶液pH值在5~7时,室温放置10天后溶液仍为无色澄清液体,且pH值在较小的波动范围内,说明溶液稳定性好。

[0087] 实施例9不同配液温度考察

[0088] 参照实施例1的处方及制备方法,分别考察30、60、70、80℃四个配液温度,分别搅拌并保温5h后,对样品进行有关物质检测。结果如表3所示:

[0089] 表3 不同配液温度考察结果

配液温度	性状	有关物质
		总杂 (%)
30℃	无色澄清液体	0.66
60℃	无色澄清液体	0.66
70℃	无色澄清液体	0.68
80℃	无色澄清液体	0.68

[0091] 通过实验现象我们了解到,30℃溶解速度慢,搅拌180min并不能将样品全部溶解。采用60℃搅拌180min能够将能够全部溶解。分别采用70℃、80℃搅拌120min能够将样品全部溶剂。结合上表可知,不同温度配液,保温5h后药液有关物质无明显差异,但配液温度在70~80℃可极大缩短制备时间。

[0092] 实验例10三苯乙酸维兰特罗吸入溶液稳定性试验

[0093] 三苯乙酸维兰特罗含量及有关物质的测定方法具体如下:

[0094] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent Poroshell 120EC-C18150mm*4.6mm,4μm或效能相当的色谱柱);以乙腈-水(15:85,含0.1%三氟醋酸)流动相A,以乙腈-

水(80:20,含0.1%三氟醋酸)为流动相B,柱温为40℃;流速0.8ml/min;检测波长为220nm,理论板数按维兰特罗峰计算应不低于6000,依据下表进行梯度洗脱。

	Time(min)	A (%)	B (%)
[0095]	0	100	0
	36	0	100
	46	0	100
	46.1	100	0
[0096]	50	100	0

[0097] 三苯乙酸维兰特罗吸入溶液稳定性考察

[0098] 依据本申请实施例1-7配制维兰特罗吸入溶液样品,同时放样,进行稳定性影响因素测定其测定结果见表4:

[0099] 表4 各实施例样品稳定性测定数据

样品	时间	性状	pH值	有关物质总量 (%)
实施例1	0天	无色澄清液体	6.03	0.64
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	5.99	0.67
	25℃ 3个月	无色澄清液体	5.97	0.67
实施例2	0天	无色澄清液体	4.94	0.59
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	4.88	0.60
	25℃ 3个月	无色澄清液体	4.86	0.68
实施例3	0天	无色澄清液体	5.74	0.66
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	5.70	0.67
	25℃ 3个月	无色澄清液体	5.66	0.69
实施例4	0天	无色澄清液体	5.54	0.84
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	5.50	0.82
	25℃ 3个月	无色澄清液体	5.52	0.85
实施例5	0天	无色澄清液体	6.21	0.63
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	6.12	0.67
	25℃ 3个月	无色澄清液体	6.05	0.70
实施例6	0天	无色澄清液体	6.48	0.60
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	6.42	0.67
	25℃ 3个月	无色澄清液体	6.35	0.74
实施例7	0天	无色澄清液体	7.13	0.60
	2-8℃ 3个月	无色澄清液体	7.08	0.67
	25℃ 3个月	无色澄清液体	7.02	0.70

[0100]

[0101] 由各个实施例稳定性测定结果可知,在本发明保护的处方组成和制备工艺条件下,制备得到的维兰特罗吸入溶液放置3个月后,pH值仍可维持在5~7,溶液的有关物质总量<1.5%,说明稳定性好。

[0102] 实施例11雾化性能测定-递送速率和递送总量

[0103] 采用百瑞雾化器(压缩空气雾化),分别取上述实施例1~5的维兰特罗吸入溶液置已称重的雾化器中,精密称定后开始雾化至无雾释出,并再次精密称定,计算递送速率、递送总量、气雾损失、雾化杯残留、平衡回收率和输出药量。结果如表5:

[0104] 表5 各实施例递送速率-递送总量测定数据

实施例	项目					
	递送时间 (min)	递送速率 ($\mu\text{g}/\text{min}$)	递送总量 (μg)	气雾损失 (μg)	雾化杯残留 (μg)	平衡回收率 (%)
[0105] 1	8	5.84 \pm 0.21	17.48 \pm 2.03	2.24 \pm 0.53	4.56 \pm 0.35	0.97 \pm 0.55
2	8	6.20 \pm 0.16	19.87 \pm 1.60	3.06 \pm 0.51	5.89 \pm 0.53	0.96 \pm 0.53
3	8	7.40 \pm 0.21	26.45 \pm 2.06	4.59 \pm 0.76	7.47 \pm 0.98	0.96 \pm 0.46
4	8	7.32 \pm 0.11	26.78 \pm 1.26	4.46 \pm 0.34	7.64 \pm 0.51	0.97 \pm 0.27
5	8	5.76 \pm 0.32	17.28 \pm 1.26	2.66 \pm 0.75	4.31 \pm 0.31	0.97 \pm 0.16

[0106] 注:每组实施例样品进行10次平行测定。

[0107] 由上表可知:所配制样品按照所设定参数雾化递送总量高,雾化杯残留量低,符合要求。

[0108] 实施例12雾化性能测定-微细粒子剂量

[0109] 采用百瑞雾化器(压缩空气雾化),分别取上述实施例1~5的维兰特罗吸入溶液,置雾化器中,采用设定的气流压力(5bar)和设定的流速(15 \pm 0.75L/min),用NGI测定实施例的FPF%和MMAD值,测定结果见表6:

[0110] 表6 各实施例微细离子剂量测定数据

实施例	项目	
	FPF (%)	MMAD(μm)
[0111] 1	65 \pm 1.21	3.6 \pm 0.53
2	63 \pm 0.84	3.5 \pm 0.55
3	68 \pm 1.13	4.4 \pm 0.28
[0112] 4	62 \pm 1.42	4.3 \pm 0.58
5	66 \pm 1.05	4.5 \pm 0.23

[0113] 注:每组实施例样品进行3次平行测定。

[0114] 由上表可知:所配制样品按照所设定参数雾化微细粒子剂量FPF% $>$ 60%,粒分布在3~5 μm 之间,符合雾化吸入溶液要求。

[0115] 以上对本发明进行了详细介绍。本文中应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述,以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出对本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以对本发明进行若干改进和修饰,这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。