



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110893192 B

(45) 授权公告日 2022.04.29

(21) 申请号 201811049043.3

A61K 33/243 (2019.01)

(22) 申请日 2018.09.10

A61P 35/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 张影

申请公布号 CN 110893192 A

(43) 申请公布日 2020.03.20

(73) 专利权人 香港理工大学深圳研究院

地址 518057 广东省深圳市南山区高新园
南区粤兴一道18号香港理工大学产学研
研大楼205室

(72) 发明人 陈四保 戴自成 莫锦华 陈志安

(74) 专利代理机构 深圳中一专利商标事务所

44237

代理人 黄志云

(51) Int. Cl.

A61K 31/365 (2006.01)

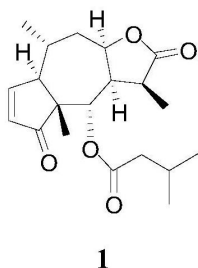
权利要求书3页 说明书8页 附图2页

(54) 发明名称

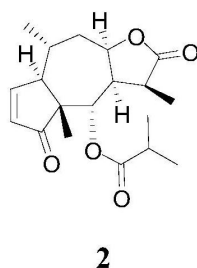
治疗鼻咽癌的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种治疗鼻咽癌的药物组合物,包括顺铂以及如下结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐中的至少一种:

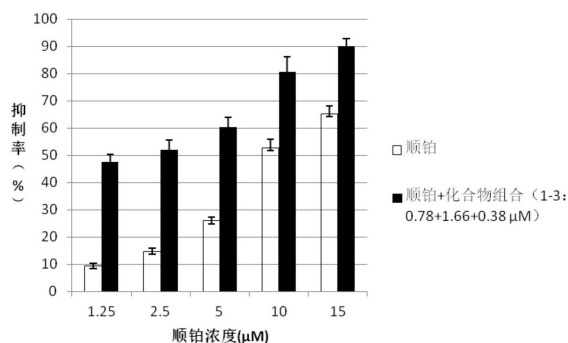


1



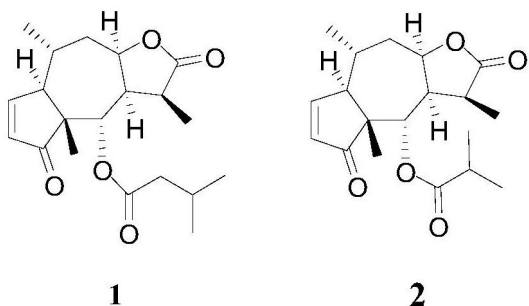
2

且以所述



药物组合物的总质量为100%计,所述顺铂的质量百分含量为9-90%。

1. 一种治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 包括顺铂, 以及如下结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐中的至少一种:

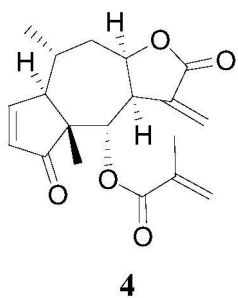


且以所述药物组合物的总质量为100%计, 所述顺铂的质量百分含量为9-90%。

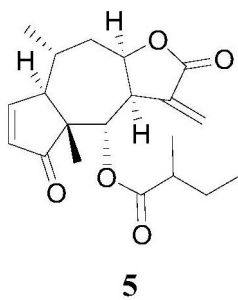
2. 如权利要求1所述的治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包括所述化合物1及其药学上可接受的盐中的至少一种, 所述化合物2及其药学上可接受的盐中的至少一种。

3. 如权利要求2所述的治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 以所述药物组合物的总重量为100%计, 所述化合物1及其药学上可接受的盐、化合物2及其药学上可接受的盐的重量之和为10-91%。

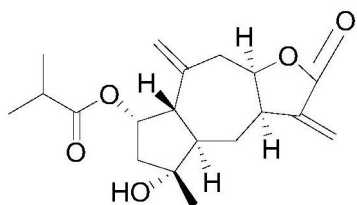
4. 如权利要求1所述的治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物还包括下述所示的化合物4和/或化合物4药学上可接受的盐:



5. 如权利要求1所述的治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物还包括下述所示的化合物5和/或化合物5药学上可接受的盐:

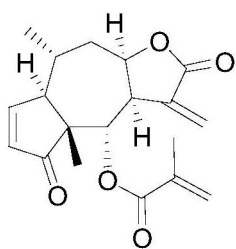


6. 如权利要求1所述的治疗鼻咽癌的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物还包括下述所示的化合物6和/或化合物6药学上可接受的盐:

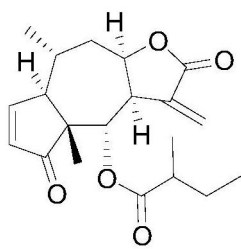


6

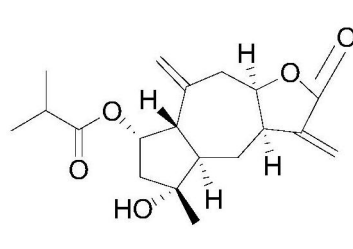
7. 如权利要求1所述的治疗鼻咽癌的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包括下述所示的化合物4及其药学上可接受的盐中的至少一种,化合物5及其药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物6及其药学上可接受的盐中的至少一种:



4

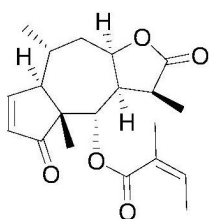


5

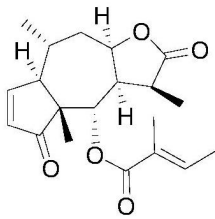


6

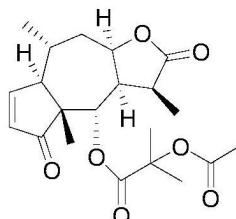
8. 如权利要求1-7任一项所述的治疗鼻咽癌的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包括下述所示的化合物7至化合物16、化合物7至化合物16药学上可接受的盐中的至少一种;



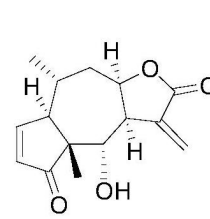
7



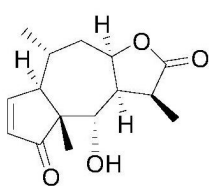
8



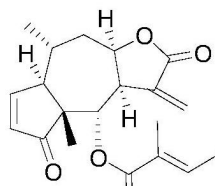
9



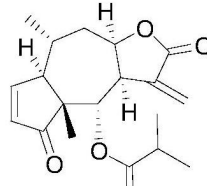
10



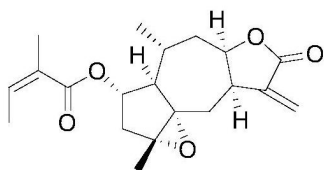
11



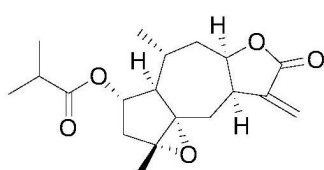
12



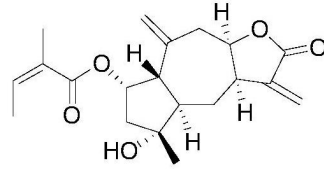
13



14



15



16

9. 如权利要求1-7任一项所述的治疗鼻咽癌的药物组合物,其特征在于,所述药学上可接受的盐选自磷酸盐、盐酸盐、枸橼酸盐、磷酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐中的至少一种。

治疗鼻咽癌的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于药物活性成分技术领域,尤其涉及一种治疗鼻咽癌的药物组合物。

背景技术

[0002] 肿瘤是威胁人类健康的恶性疾病,化疗是目前治疗恶性肿瘤的主要手段之一,然而,肿瘤细胞的多药耐药 (Multi-drug resistance,MDR) 是化疗失败和肿瘤复发的重要原因。据美国癌症协会提供的数据表明,90%以上癌症患者的死因与抗肿瘤药物的耐药性有关。许多临床抗肿瘤一线药物,如顺铂类,蒽环类抗生素doxorubicin、激酶抑制剂imatinib、鬼臼毒素类etoposide、长春花碱类vincristine、紫杉醇类paclitaxel等都面临不同程度的耐药问题。因此,多药耐药逆转剂是肿瘤药物研发的热点。肿瘤耐药机制十分复杂,目前可以通过两种途径获得克服MDR理想药物:(1)联合使用MDR逆转剂提高药物疗效;(2)直接作用于MDR肿瘤的药物。天然小分子具有独特功能和生物活性,具有骨架类型多样化、取代形式多样等特点,是发现药物的重要来源。天然小分子在增强疗效、减轻放、化疗不良反应等方面有较强优势,临床治疗肿瘤过程中往往加入中药或天然化合物与化疗药联合使用能够提高化疗效果。

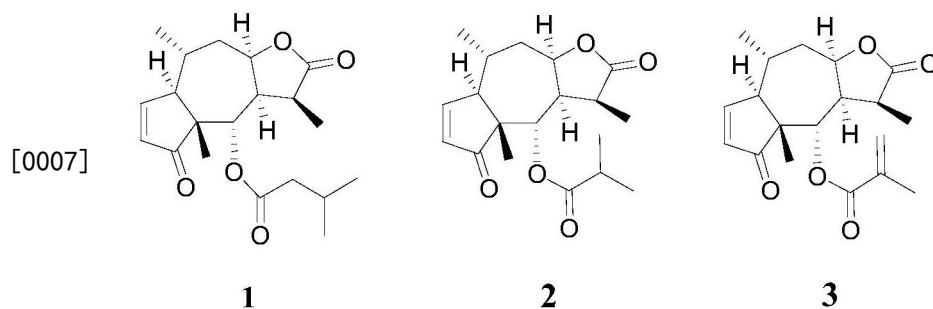
[0003] 倍半萜内酯Sesquiterpene lactones (SQLs) 是一类广泛分布于植物中且种类多样的天然产物,含有15个碳骨架和一个或多个内酯环。迄今为止已发现近5000个SQL化合物,且大多数分布于菊科植物。SQLs具有许多显著的生理活性,如抗疟疾、抗炎和抗肿瘤活性,著名的抗疟药物青蒿素类Artemisinin就属于这类化合物。现代研究已证实了SQLs具有显著的抗肿瘤作用,其中,青蒿素衍生物青蒿酯Artesunate、毒胡萝卜内酯Thapsigargin衍生物Debutanoylthapsigargin,小白菊内酯parthenolide衍生物Dimethylaminoparthenolide进入临床研究阶段,显示了很好的前景。目前,肿瘤药物的研究虽然正在持续发展,但是,疗效显著的抗肿瘤药物依然是癌症治疗的瓶颈。研究基于倍半萜内酯结构的抗癌研究,具有重要意义。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种治疗鼻咽癌的药物组合物,旨在解决活性好的抗肿瘤药物种类少的问题。

[0005] 为实现上述发明目的,本发明采用的技术方案如下:

[0006] 本发明提供一种治疗鼻咽癌的药物组合物,包括顺铂,以及如下结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种:



[0008] 且以所述药物组合物的总质量为100%计,所述顺铂的质量百分含量为9-90%。

[0009] 本发明提供的治疗鼻咽癌的药物组合物,包括顺铂,还包括上述结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种。上述结构具有1个五元 α,β -不饱和酮环和1个五元内酯环,且6位具有当归酰氧酯基取代,单体化合物本身具有一定程度抑制与肿瘤生长、增殖相关的信号传导通路、靶点的作用。当顺铂与化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种组合使用时,可以明显提高对鼻咽癌细胞的抑制活性。具体的,顺铂(浓度5 μ M)处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时,抑制率为25.94%;相比之下,化合物1(浓度1.56 μ M)与顺铂(浓度5 μ M)组合处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时的抑制率为46.48%;化合物2(浓度3.13 μ M)与顺铂(浓度5 μ M)组合的抑制率为56.04%;化合物3(浓度0.75 μ M)与顺铂(浓度5 μ M)组合的抑制率为49.53%;在化合物1浓度为1.56 μ M、化合物2浓度为3.13 μ M、化合物3浓度为0.75 μ M,顺铂浓度为5 μ M的条件下,处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时,组合的抑制率可高达77.78%。可见,本发明提供的治疗鼻咽癌的药物组合物,具有优异的抗鼻咽癌细胞活性,有望作为鼻咽癌治疗药物。

附图说明

[0010] 图1是本发明实施例提供的化合物组合(1+2+3)与顺铂联合使用对肿瘤细胞的抑制率数据图;

[0011] 图2是本发明实施例提供的化合物组合(1+2+3)与化合物组合(4+5+6)和顺铂联合使用对肿瘤细胞的抑制率数据图;

[0012] 图3是本发明实施例提供的化合物组合(1+2+3)与化合物7和顺铂联合使用对肿瘤细胞的抑制率数据图;

[0013] 图4是本发明实施例提供的化合物组合(1+2+3)+化合物7+化合物4和顺铂联合使用对肿瘤细胞的抑制率数据图。

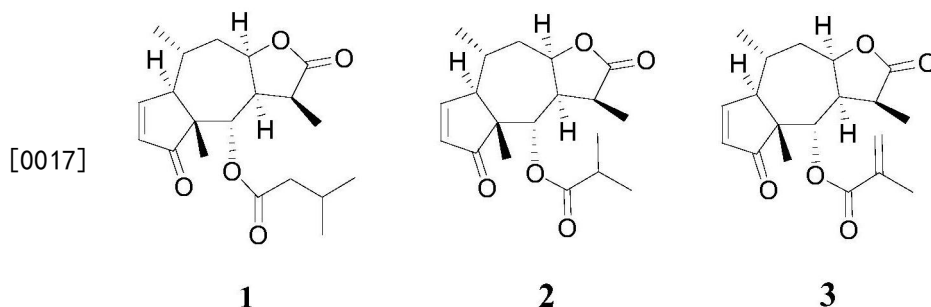
具体实施方式

[0014] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0015] 在本发明的描述中,需要理解的是,术语“第一”、“第二”仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明的描述中,

“多个”的含义是两个或两个以上,除非另有明确具体的限定。

[0016] 本发明实施例提供了一种治疗鼻咽癌的药物组合物,包括顺铂,以及如下结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种:



[0018] 且以所述药物组合物的总质量为100%计,所述顺铂的质量百分含量为9-90%。

[0019] 本发明实施例提供的治疗鼻咽癌的药物组合物,包括顺铂,还包括上述结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种。上述结构具有1个五元 α,β -不饱和酮环和1个五元内酯环,且6位具有当归酰氧酯基取代,单体化合物本身具有一定程度抑制与肿瘤生长、增殖相关的信号传导通路、靶点的作用。当顺铂与化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种组合使用时,可以明显提高对鼻咽癌细胞的抑制活性。具体的,顺铂(浓度 $5\mu\text{M}$)处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时,抑制率为25.94%;相比之下,化合物1(浓度 $1.56\mu\text{M}$)与顺铂(浓度 $5\mu\text{M}$)组合处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时的抑制率为46.48%;化合物2(浓度 $3.13\mu\text{M}$)与顺铂(浓度 $5\mu\text{M}$)组合的抑制率为56.04%;化合物3(浓度 $0.75\mu\text{M}$)与顺铂(浓度 $5\mu\text{M}$)组合的抑制率为49.53%;在化合物1浓度为 $1.56\mu\text{M}$ 、化合物2浓度为 $3.13\mu\text{M}$ 、化合物3浓度为 $0.75\mu\text{M}$,顺铂浓度为 $5\mu\text{M}$ 的条件下,处理鼻咽癌CNE-2细胞48小时,组合的抑制率可高达77.78%。可见,本发明提供的治疗鼻咽癌的药物组合物,具有优异的抗鼻咽癌细胞活性,有望作为鼻咽癌治疗药物。

[0020] 具体的,所述顺铂是肿瘤化疗的一线药物,但同时具有一定的副作用,而且长期使用,肿瘤细胞会产生一定的耐药性。发明人在针对鼻咽癌活性药物的研究中,以期找到活性好,用量少(副作用相对可能较小)的药物。

[0021] 且以所述药物组合物的总质量为100%计,所述顺铂的质量百分含量为10-91%。将顺铂与化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种同事作为抗肿瘤药物组合物成分,且当顺铂质量百分含量在此范围时,相比单纯使用顺铂作为抗肿瘤药物,其肿瘤抑制率提高了24.6~35.4%,具有明显增敏作用。而当顺铂含量过高或过低时,肿瘤抑制率提高不明显。

[0022] 本发明实施例将顺铂与化合物1、化合物1药学上可接受的盐、化合物2、化合物2药学上可接受的盐、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种组合使用,能够显著提高鼻咽癌细胞的抑制活性,从而使得以少量的顺铂用药便能达到较好的鼻咽癌细胞抑制效果,进而降低顺铂的用量,以及其产生的副作用和耐药性。

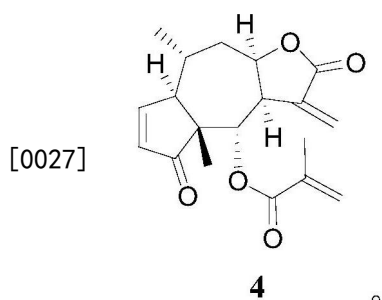
[0023] 本发明所有实施例中,优选的,所述药学上可接受的盐选自磷酸盐、盐酸盐、枸橼

酸盐、磷酸氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐中的至少一种。当然,不限于此,理论上能与本发明化合物1-16成盐的其他盐类,也在本发明药学上可接受的盐的范围内。

[0024] 作为一种优选实施方式,所述药物组合物包括顺铂,还包括所述化合物1及其药学上可接受的盐中的至少一种,所述化合物2及其药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物3及其药学上可接受的盐中的至少一种,从而获得对鼻咽癌细胞更佳的抑制作用。

[0025] 进一步优选的,以所述药物组合物的总重量为100%计,所述化合物1及其药学上可接受的盐、化合物2及其药学上可接受的盐、化合物3及其药学上可接受的盐的重量之和为10-91%,从而保证与顺铂组合使用后,具有较好的抑制活性,同时,不会因为含量过高而增大毒副作用。

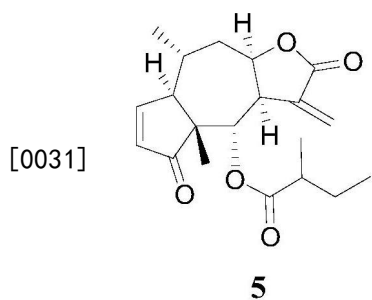
[0026] 在上述实施例的基础上,优选的,所述药物组合物中还包括下述所示的化合物4和/或化合物4药学上可接受的盐:



[0028] 具体的,化合物4和/或化合物4药学上可接受的盐,本身并无明显的抗肿瘤活性,至少目前没有关于化合物4和/或化合物4药学上可接受的盐的抗肿瘤活性的报道。但是,在顺铂中增加上述结构所示的化合物1及其药学上可接受的盐,化合物2及其药学上可接受的盐,化合物3及其药学上可接受的盐中的至少一种,化合物4和/或化合物4药学上可接受的盐后,抗鼻咽癌细胞抑制活性较原有的顺铂有明显的改善。具体的,以鼻咽癌CNE-2细胞为例,相同浓度、相同处理条件下,将化合物1、化合物2、化合物3、化合物4与顺铂组合使用,细胞抑制率较单纯使用顺铂处理鼻咽癌CNE-2细胞的抑制率,提高至少40%以上。

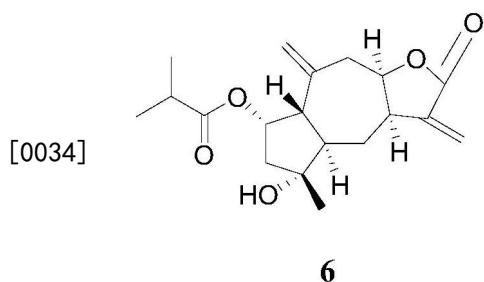
[0029] 本发明实施例中,所述化合物1结构是指包括上述结构式所述化合物1结构的物质,可以是化合物1本身,也可以是化合物1药学上可接受的盐,当然,可以同时含有化合物1本身和化合物1药学上可接受的盐。同样的道理,所述化合物2结构是指包括上述结构式所述化合物2结构的物质,可以是化合物2本身,也可以是化合物2药学上可接受的盐,还可以同时含有化合物2本身和化合物2药学上可接受的盐。所述化合物3结构是指包括上述结构式所述化合物3结构的物质,可以是化合物3本身,也可以是化合物3药学上可接受的盐,可以同时含有化合物3本身和化合物3药学上可接受的盐。

[0030] 作为另一种优选实施方式,本发明实施例所述治疗鼻咽癌的药物组合物,除了含有上述结构所示的化合物1及其药学上可接受的盐中的至少一种,化合物2及其药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物3及其药学上可接受的盐中的至少一种,所述药物组合物还包括下述所示的化合物5和/或化合物5药学上可接受的盐:



[0032] 具体的,具体的,化合物5和/或化合物5药学上可接受的盐,本身并无明显的抗肿瘤活性,至少目前没有关于化合物5和/或化合物5药学上可接受的盐的抗肿瘤活性的报道。但是,在顺铂中增加上述结构所示的化合物1及其药学上可接受的盐,化合物2及其药学上可接受的盐,化合物3及其药学上可接受的盐中的至少一种,化合物5和/或化合物5药学上可接受的盐后,抗鼻咽癌细胞抑制活性较原有的顺铂有明显的改善。具体的,以鼻咽癌CNE-2细胞为例,相同浓度、相同处理条件下,将化合物1、化合物2、化合物3、化合物5与顺铂组合使用,细胞抑制率较单纯使用顺铂处理鼻咽癌CNE-2细胞的抑制率,提高至少42%以上。

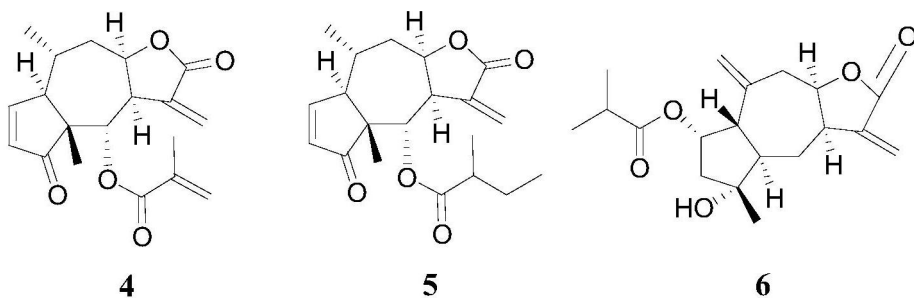
[0033] 作为再一种优选实施方式,本发明实施例所述治疗鼻咽癌的药物组合物,除了含有上述结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐中的至少一种,化合物2、化合物2药学上可接受的盐中的至少一种、以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种,所述药物组合物还包括下述所示的化合物6和/或化合物6药学上可接受的盐:



[0035] 具体的,化合物6和/或化合物6药学上可接受的盐,本身并无明显的抗肿瘤活性,至少目前没有关于化合物6和/或化合物6药学上可接受的盐的抗肿瘤活性的报道。但是,在顺铂中增加上述结构所示的化合物1及其药学上可接受的盐,化合物2及其药学上可接受的盐,化合物3及其药学上可接受的盐中的至少一种,化合物6和/或化合物6药学上可接受的盐后,抗鼻咽癌细胞抑制活性较原有的顺铂有明显的改善。具体的,以鼻咽癌CNE-2细胞为例,相同浓度、相同处理条件下,将化合物1、化合物2、化合物3、化合物6与顺铂组合使用,细胞抑制率较单纯使用顺铂处理鼻咽癌CNE-2细胞的抑制率,提高至少34.5%以上。

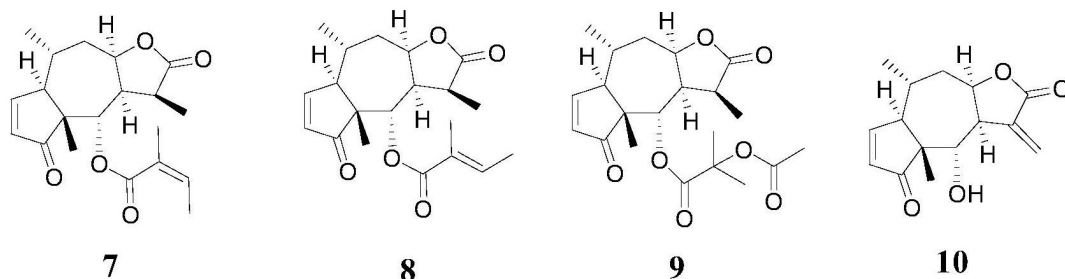
[0036] 作为具体优选实施方式,本发明实施例所述治疗鼻咽癌的药物组合物,除了含有上述结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐中的至少一种,化合物2、化合物2药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种,所述药物组合物还包括下述所示的化合物4、化合物4药学上可接受的盐中的至少一种,化合物5、化合物5药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物6、化合物6药学上可接受的盐中的至少一种:

[0037]

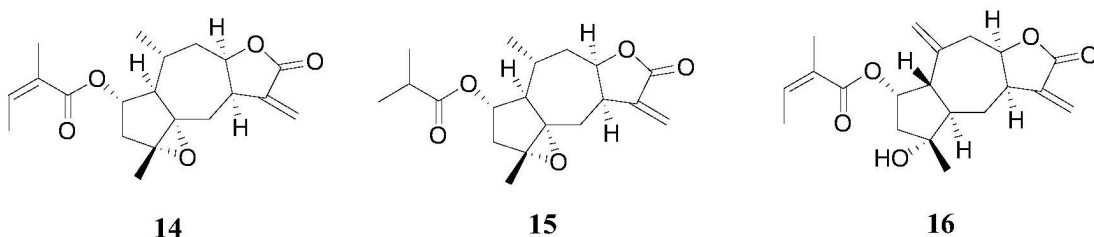
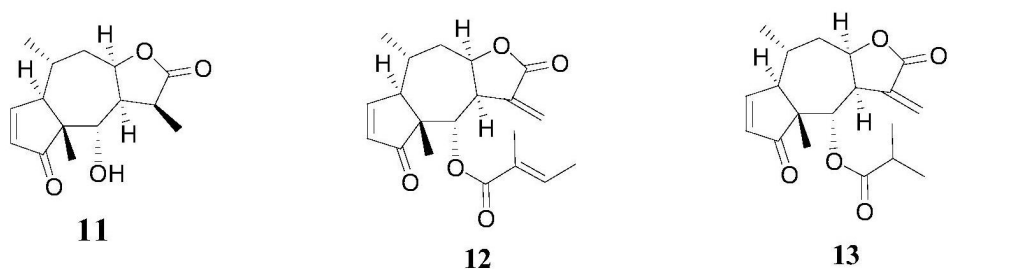


[0038] 具体的,将顺铂与含所述化合物4、所述化合物5、所述化合物6结构的物质与含有化合物1结构、化合物2结构、化合物3结构的物质同时作为药物组合物时,能够对鼻咽癌细胞生长及增殖的抑制活性更高。在顺铂中增加上述结构所示的化合物1、化合物1药学上可接受的盐中的至少一种,化合物2、化合物2药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物3、化合物3药学上可接受的盐中的至少一种,化合物4、化合物4药学上可接受的盐中的至少一种,化合物5、化合物5药学上可接受的盐中的至少一种,以及化合物6、化合物6药学上可接受的盐中的至少一种后,鼻咽癌细胞抑制活性较原有的顺铂有明显的改善。具体的,相同浓度、相同处理条件下,将顺铂、化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6组合使用,细胞抑制率较单纯使用顺铂处理鼻咽癌CNE-2细胞的抑制率,提高至少60%以上。

[0039] 在上述实施例的基础上,优选的,所述药物组合物还包括下述所示的化合物7至化合物16、化合物7至化合物16药学上可接受的盐中的至少一种;



[0040]



[0041] 本发明实施例提供的化合物7至化合物16、化合物7至化合物16药学上可接受的

盐,其本身具有一定的抗肿瘤活性,当与含有化合物1结构、化合物2结构、化合物3结构的组合物同时存在,且与顺铂同时使用时,能够明显增加鼻咽癌细胞生长及增殖的抑制活性。当然,应当理解,可以将化合物7至化合物16、化合物7至化合物16药学上可接受的盐中的一种与含有化合物1结构、化合物2结构、化合物3结构的组合物、以及顺铂同时组成抗肿瘤药物的组合物,也可以与化合物7至化合物16、化合物7至化合物16药学上可接受的盐中的两种或两种以上与含有化合物1结构、化合物2结构、化合物3结构的组合物同时组成抗鼻咽癌药物的组合物。

[0042] 下面结合具体实施例进行说明。

[0043] 分别取处于指数生长期的人鼻咽癌CNE-2细胞,用含10%胎牛血清的培养基稀释成约 2×10^4 个细胞/mL,96孔板中每孔加入200 μ L细胞悬液,置于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中培养24h,每孔加入设定浓度的受试药物,置于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中培养48h,弃上清,每孔加入200 μ L新鲜配制的含有0.2mg/mL MTT的无血清培养基,37 $^{\circ}$ C继续培养4h,弃上清,并加入200 μ L DMSO,轻微震荡后测定参考波长450nm、检测波长570nm的光吸收值(OD值)。

[0044] 按下列公式计算生长抑制率:

[0045] 生长抑制率(%) = (1 - 用药组OD值/对照组OD值) $\times$ 100%

[0046] (1) 化合物1-3+顺铂:

[0047] 分别测定不同浓度(1.25 μ M, 2.5 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 15 μ M)的顺铂对CNE-2的抑制率为:9.4%, 14.7%, 25.9%, 53.7%, 65.3%。

[0048] 在不同浓度的顺铂中加入化合物1-3组合(化合物1浓度0.78 μ M+化合物2浓度1.66 μ M+化合物3浓度0.38 μ M),对CNE-2的抑制率分别提高为:47.5%, 51.9%, 60.3%, 80.5%, 89.9%。

[0049] (2) 化合物1-6+顺铂:

[0050] 在不同浓度的顺铂中同时加入化合物1-3组合(化合物1浓度0.78 μ M+化合物2浓度1.66 μ M+化合物3浓度0.38 μ M)和化合物4-6组合(化合物4浓度0.5 μ M+化合物5浓度2.2 μ M+化合物6浓度3.0 μ M),对CNE-2的抑制率分别提高为:82.3%, 83.5%, 87.8%, 94.0%。

[0051] (3) 化合物1-3+化合物7+顺铂:

[0052] 在不同浓度的顺铂中同时加入化合物1-3组合(化合物1浓度0.78 μ M+化合物2浓度1.66 μ M+化合物3浓度0.38 μ M)和化合物7(3.0 μ M),对CNE-2的抑制率分别提高为:73.0%, 76.9%, 92.9%, 95.1%。

[0053] (4) 化合物1-3+化合物4+化合物7+顺铂:

[0054] 在不同浓度的顺铂中同时加入化合物1-3组合(化合物1浓度0.78 μ M+化合物2浓度1.66 μ M+化合物3浓度0.38 μ M)和化合物7(3.0 μ M)和化合物4(0.5 μ M),对CNE-2的抑制率分别提高为:80.0%, 85.6%, 96.5%, 94.3%。

[0055] 上述实验结果表明,顺铂与以上各种药物组合联合用药后与单用顺铂相比,抗肿瘤疗效明显增强。因此,以上各种药物组合可用于防治肿瘤的联合用药,具有增效的作用。

[0056] 顺铂作为化疗药物,具有消化障碍、骨髓抑制、炎症反应等副作用,以上各种药物组合与其联合用药可以在达到相同抑制肿瘤效果的同时降低顺铂使用量,即优化顺铂的量效关系,从而降低顺铂的副作用。与单片复方制剂相比,联合用药可以针对患者具体症状及病程发展情况,自由的改变或增减有效成分的种类和剂量,从而为个体化治疗提供了方便。

[0057] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

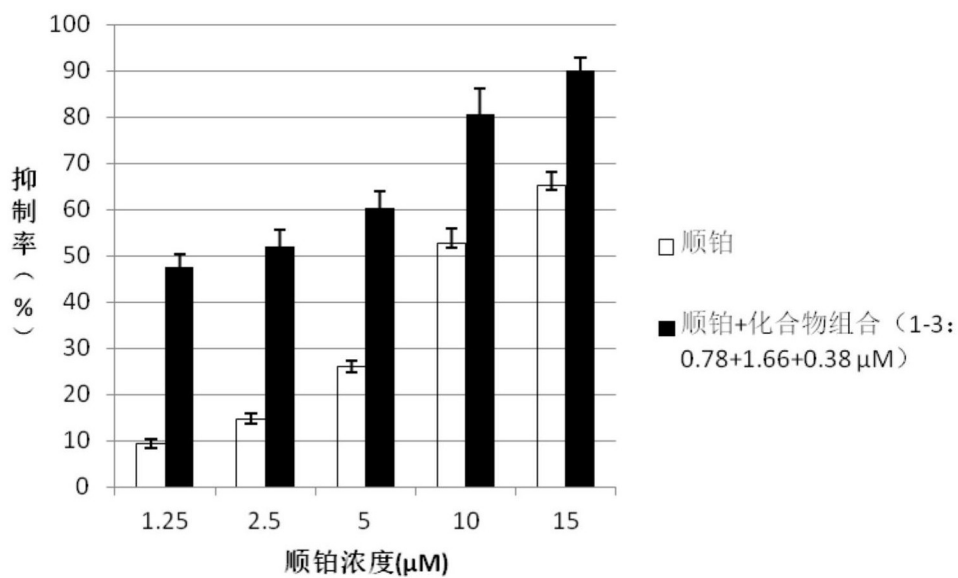


图1

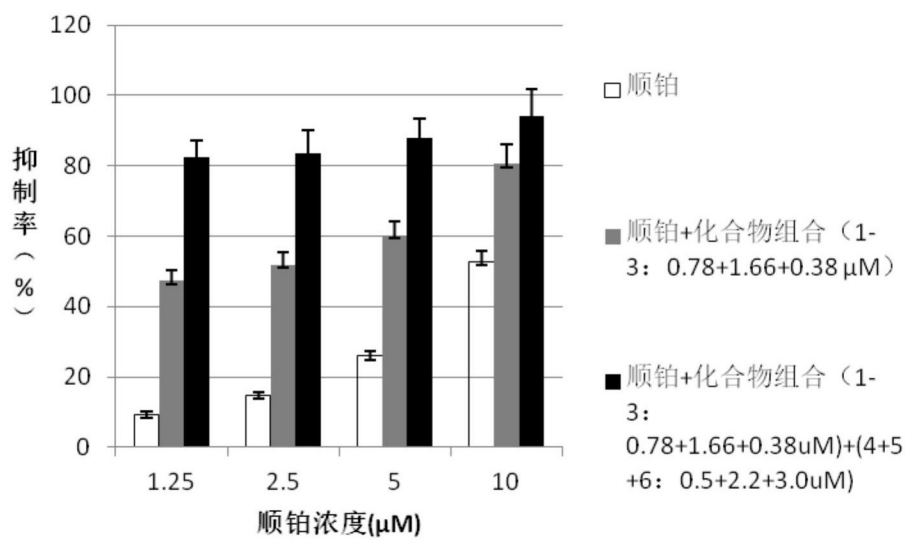


图2

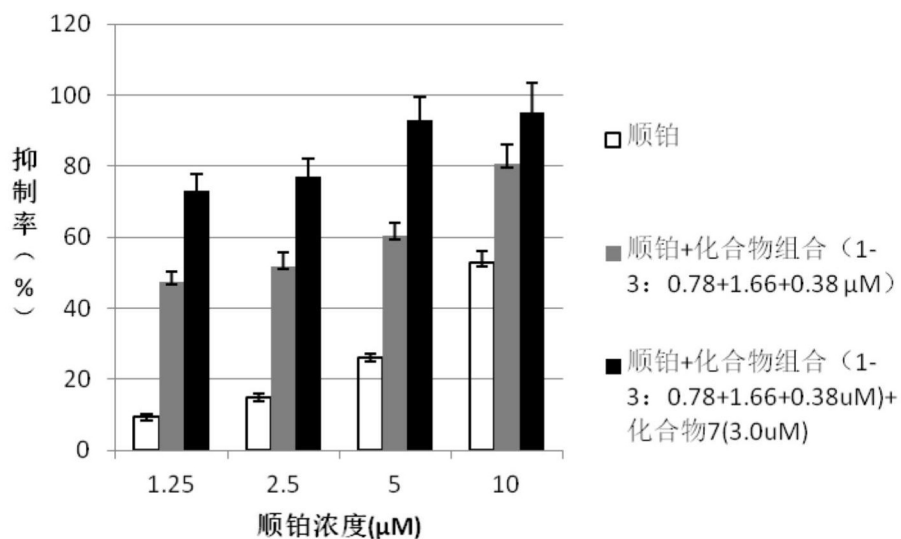


图3

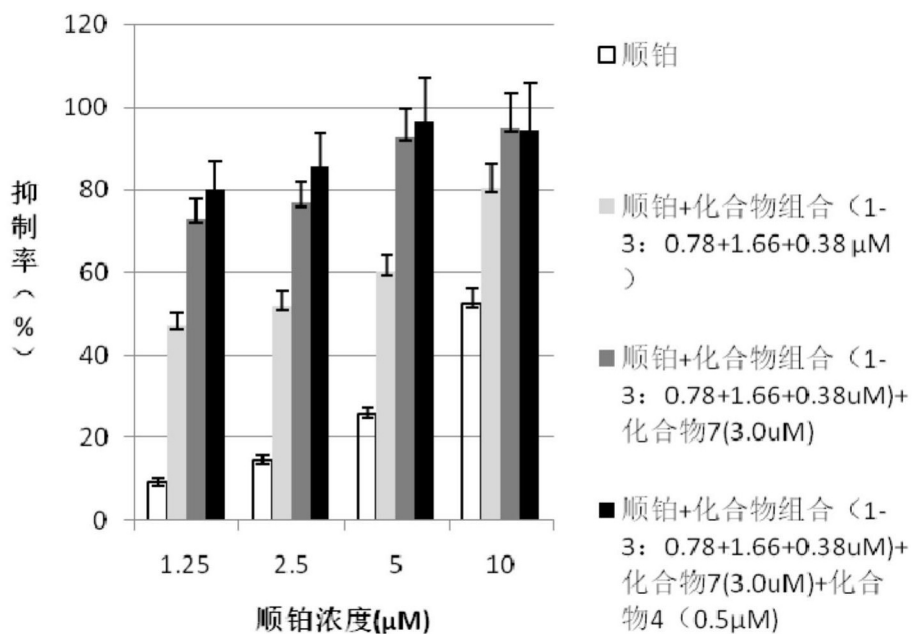


图4